

肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系

唐艳芬, 阳学风

唐艳芬, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

唐艳芬, 在读硕士, 主要从事肝纤维化基础与临床方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81373465.

作者贡献分布: 本综述由唐艳芬进行文献查阅与论文书写; 阳学风对主要内容进行修改与审核。

通讯作者: 阳学风, 教授, 421002, 湖南省衡阳市珠晖区东风南路336号, 南华大学附属南华医院消化内科。
yxf9988@126.com

收稿日期: 2017-03-29

修回日期: 2017-04-19

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-06-08

Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells

Yan-Fen Tang, Xue-Feng Yang

Yan-Fen Tang, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81373465.

Correspondence to: Xue-Feng Yang, Professor, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, 336 Dongfeng South Road, Zhuhui District, Hengyang 421002, Hu'nan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2017-03-29

Revised: 2017-04-19

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-06-08

Abstract

The activation of hepatic stellate cells (HSCs)

in resting state and the secretion of numerous extracellular matrix are important for the development of liver fibrogenesis. Numerous studies suggest that inhibiting the activation and proliferation of HSCs and promoting apoptosis of HSCs can interrupt the progression of liver fibrosis. Promoting the senescence of activated HSCs can also provide a new strategy for the prevention and treatment of liver fibrosis. This paper discusses the relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of HSCs as well as the role of HSCs in hepatic fibrosis.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic stellate cells; Liver fibrosis; Senescence; Apoptosis

Tang YF, Yang XF. Relationship between senescence, proliferation, and apoptosis of hepatic stellate cells. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(16): 1469-1474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i16.1469>

摘要

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化、细胞外基质大量形成是肝纤维化发生发展的关键环节。许多研究发现, 抑制HSCs增殖、促进HSCs凋亡可阻断肝纤维化进程; 同时研究发现, 促进活化HSCs衰老也可为肝纤维化的防治提供新的策略。本文就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用相关研究进展予以综述。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

背景资料

目前肝纤维化的防治仍缺乏有效的药物治疗。进一步研究和探讨肝纤维化的发生发展机制并予以总结, 可为肝纤维化的防治提供更新的理论依据。

同行评议者

顾生旺, 主任医师, 江苏省淮安市解放军第八二医院感染内科; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

■ 研究前沿

活化肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)衰老存在于肝纤维化的进程中, HSCs衰老可有效限制肝脏在受到严重组织损伤时产生肝纤维化反应, 而目前HSCs活化增殖、凋亡与细胞衰老的关系也受到越来越多学者关注。

关键词: 肝星状细胞; 肝纤维化; 细胞衰老; 细胞凋亡

核心提要: 目前抑制肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)增殖、促进HSCs凋亡一直被认为是抗肝纤维化的主要方法, 新的研究发现促进活化的HSCs衰老也可为肝纤维化的防治提供新的策略。本文主要就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用及研究进展予以综述。

唐艳芬, 阳学风. 肝星状细胞衰老与增殖、凋亡的关系. 世界华人消化杂志 2017; 25(16): 1469-1474 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i16/1469.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i16.1469>

0 引言

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化是肝纤维化进程中的关键环节^[1]。一直以来, 抑制HSCs增殖、促进HSCs凋亡被认为是抗肝纤维化的主要方法。近年来发现促进活化的HSCs衰老也可成为肝纤维化防治新的策略。HSCs衰老与肝纤维化方面的研究文献不多, 本文主要就HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用研究进展予以综述。

1 HSCs衰老与增殖的关系

细胞衰老是指细胞受到某些特定的刺激如DNA损伤、端粒侵蚀、氧化应激、染色质破坏等应激而引起细胞生长阻滞的一种基本过程^[2]。衰老细胞常被阻滞在G₀/G₁期, 伴随着β-半乳糖苷酶的表达和p16、p21基因的产生^[3,4], 使细胞不再具有增殖活性。一些学者发现, 活化HSCs衰老存在于肝纤维化的进程中, 可以有效限制肝脏在受到严重组织损伤时产生肝纤维化反应。目前HSCs的活化增殖与细胞衰老的关系也受到越来越多学者关注。Park等^[5]研究发现, 在衰老标志蛋白30基因敲除的小鼠体内维生素C量减少, 促使过氧化物酶增殖因子表达明显增加, 从而限制了肝纤维化的发生与发展。Krizhanovsky等^[6]等发现HSCs的活化和迅速增殖在初始阶段可保护肝脏免受急性炎症反应导致的肝脏过度损伤, 但在由病毒性肝炎和脂肪肝引起的慢性肝脏损伤过程中, HSCs的增殖通路[蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路]的过表达可诱发细胞衰老, 活化HSCs的衰老也是限制肝纤维化的有效屏

障。Jun等^[7]指出在肝脏受到炎症、应激等刺激时, 在初始阶段肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)会迅速增殖并大量分泌细胞外基质, 最终MFB走向衰老抑制其进一步增殖, 说明细胞衰老抑制HSCs增殖并加速其清除。因此, 促进活化的HSCs衰老可阻断其增殖活化, 对预防和治疗肝纤维化有着重要意义。

2 HSCs衰老与凋亡的联系

细胞凋亡是多细胞生物在受到生理、病理刺激后为保持自身内环境平衡、维持组织分化、器官发育由基因控制的主动死亡过程^[8]。研究发现, HSCs的凋亡在肝纤维化的进程中起着关键作用。诱导HSCs凋亡, 可促使肝内I型胶原、组织金属蛋白酶抑制剂表达明显降低, 活化HSCs减少, 从而发挥抗纤维化作用^[9]。

研究^[10]发现细胞凋亡通过两种形式对细胞衰老发挥作用: (1)清除已经受损的和功能障碍的细胞, 这些异常细胞被纤维组织替代, 以维持内环境稳定, HSCs凋亡即通过该种方式对HSCs衰老发挥作用; (2)清除不能再生的细胞, 因他们不能被替代, 导致病理改变。

HSCs衰老可在一定程度上抑制其凋亡, 一旦启动细胞衰老过程, 细胞自身可抵制细胞凋亡^[11,12], 其机制为: 首先, 衰老细胞G₁期阻滞, 如*E2F*、*c-myc*、*c-fos*等部分增殖调控基因表达会明显下降甚至无法表达; 其次, 凋亡基因*bcl-2*在衰老细胞中呈高表达, *Bcl-2*可通过*Bax-Bcl-2*异源二聚体的形式抑制*Bax*同源二聚体的形成, 从而抑制*Bax*的促细胞凋亡作用。Bcl-2还可通过胞内离子分布来调节凋亡^[13], 凋亡信号传导通路中的凋亡特异蛋白酶在细胞凋亡过程中需磷酸化才能作用, 但凋亡特异蛋白酶不能使衰老的细胞磷酸化, 从而抑制细胞凋亡过程。

3 HSCs衰老与增殖、凋亡信号通路的交互影响

目前的研究表明调节细胞衰老的信号通路主要有Ras-p53通路、p16-Rb通路及p53/p16非依赖性的信号通路, 这些通路同时对细胞增殖、凋亡产生影响。

3.1 Ras-p53通路 众所周知, p53在细胞衰老应对一系列的细胞损伤过程中发挥着重要的作用, 抑癌因子p53是掌控细胞命运的重要调控者, 近年来, 越来越多的证据表明p53可以调节细胞衰老, 从而引起细胞周期的阻滞、DNA损

伤修复以及细胞凋亡^[14]。在p53敲除的实验中,发现HSCs衰老程度明显减少并引起广泛的肝纤维化^[15]。Jin等^[16]通过实验发现, p53在通过四甲基吡嗪(tetramethylpyrazine, TMP)途径促进活化HSCs衰老的过程中起着主要作用, 该结论基于以下3点: (1)TMP可以促进p53的表达并呈剂量依赖性; (2)p53沉默RNA或p53抑制剂PET-a可减弱TMP在体外LX-2细胞中的促衰老作用; (3)给肝纤维化模型鼠经Ad.shp53治疗后阻滞了TMP的抗肝纤维化作用。抑制p53可限制TMP途径诱导的体外活化LX-2细胞衰老; TMP需要细胞衰老的负性调节因子YAP来转录调节HSCs细胞中p53的表达。Kong等^[17]实验证明白介素-22(interleukin-22, IL-22)可以通过p53信号途径促进HSCs衰老, 从而减轻肝纤维化过程。Jin等^[18]实验研究发现姜黄素可以上调PPAR- γ 水平, 通过反式激活p53通路来诱导HSCs衰老。Nishizawa等^[19]实验推断出胰岛素样生长因子-1可能通过p53信号途径抑制HSCs活化、诱发HSCs细胞衰老, 而限制肝纤维化的进程。

在以往的实验报道^[20]中, p53也参与了可溶性虫卵抗原诱导的HSCs凋亡的过程。Bennett等^[21]实验发现p53可通过Fas介导细胞凋亡, p53激活后, 人血管平滑肌表面的FasCD95的表达明显增加。p53也可通过上调Bax和下调Bcl-2的表达发挥促细胞凋亡的作用。另外, 还有文献报道^[22]p53可诱导miR-34a产生而miR-34a反过来也可抑制SIRT1的表达促使p53基因的激活而形成一个正反馈循环, 其在细胞增殖和细胞凋亡中也扮演着重要的角色。miR-34a/SIRT1/p53信号通路还参与了非酒精性脂肪肝和细胞凋亡的过程^[23]。

p53不仅参与了HSCs衰老与凋亡的调控, 同时也参与了HSCs增殖的调节。He等^[24]研究发现p53可通过反式激活p21/Cip1/Waf1和microRNA基因抑制细胞增殖发挥促细胞衰老作用。Abriss等^[25]通过转基因技术将p53基因导入活化的HSCs, 结果显示HSCs中p53蛋白表达明显增加, 细胞增殖过程明显受到抑制。杜岩等^[26]通过实验发现青蒿琥酯可增加人源HSCs内神经酰胺含量, 提高PPAR- γ 、p53、Caspase3的表达, 抑制HSCs增殖, 并促进其凋亡, 这些研究结果对肝纤维化的治疗同样有着重要意义。

3.2 p16-Rb通路 p16也是一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 主要功能是作为视网膜母细

胞瘤Rb-E2F通路的负性调节因子, 在细胞周期、衰老、凋亡中都发挥着重要作用。目前研究^[27]表明p16主要是通过Rb信号通路抑制细胞周期蛋白依赖性激酶的活性, 促使G₁期细胞生长停滞; 相反地, p16的表达也受到了Rb的调控。此外p16-Rb通路能协同促有丝分裂信号通路诱导ROS的生成最终引起不可逆的细胞周期停滞, 因此p16在诱发和维持细胞衰老过程中起着重要作用。

过氧化氢可诱导细胞凋亡, p16在其中起着至关重要的作用, Lu等^[28]通过实验研究发现, 过氧化氢可促进p16磷酸化, 反过来, 也可以影响细胞周期和细胞凋亡, p16的失活是由不同的机制介导的, 包括DNA突变和启动子的甲基化。p16磷酸化过程可被细胞蛋白激酶系统分解, 通过NAC治疗可抑制过氧化氢引起的p16磷酸化和促细胞凋亡作用, 表明了氧化应激在诱发p16磷酸化以及细胞凋亡中起着关键作用。

与此同时, p16基因也可以对细胞增殖的产生作用, Zhang等^[29]通过实验研究发现3-磷酸肌醇依赖性激酶-1抑制剂OSU-03012可通过诱导G₁期细胞衰老来抑制HSCs细胞活化和增殖, 而不是通过细胞凋亡, 该过程很可能是通过上调p16、p21和p27来实现的。Narita等^[30]研究表明p16INK4a通过抑制细胞周期蛋白抑制剂2和4防止Rb蛋白磷酸化, 并允许Rb蛋白诱导产生异染色质环境以沉默某些增殖相关基因的表达。Li等^[31]实验发现miR-877-3p可增加p16基因的表达促使细胞周期阻滞从而限制膀胱癌细胞肿瘤细胞的增殖和扩散。

3.3 p53/p16非依赖性的信号通路 Kim等^[32]实验证明通过Rac1/Nox1/ROS通路可促进活化HSCs衰老, 除此之外, 一些microRNAs^[33]也同样在促进HSCs衰老方面发挥着重要作用, 比如说其他的信号分子如IL-6、IL-8、IL-10、IL-22以及他们的下游调节信号分子如信号传感器和激活转录和抑制细胞因子的信号, 均可在多种不同细胞内发挥促衰老的作用, 但这些结论都有待进一步研究。Zhang等^[34]还发现肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导剂(TWEAK)可能通过TWEAK/SIRT1/p53信号通路来上调SIRT1的表达、下调p53基因的脱乙酰作用来影响HSCs衰老。腺苷的A_{2A}受体依赖于p16-Rb以及Arf-p53-p21通路。腺苷的A_{2A}受体可通过PKA/Rac1/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-

■ 相关报道

目前为止发现的细胞衰老相关的信号通路主要有Ras-p53通路、p16-Rb通路以及p53/p16非依赖性的信号通路。

应用要点

肝纤维化是慢性肝病发展为肝纤维化的关键阶段, 诱导HSCs衰老、凋亡和抑制HSCs活化增殖能减少细胞外基质的分泌, 从而有效逆转肝纤维化。本文综述了HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用机制, 可为肝纤维化的诊疗提供新的理论依据及治疗策略。

activated protein kinase, MAPK)通路下调*p53*、*Rb*基因的表达发挥促HSCs增殖、抑制HSCs衰老而加速肝纤维化进程^[35]。

目前通过促进活化的HSCs凋亡而逆转抗肝纤维化的研究也越来越多, 探索HSCs细胞的凋亡的关键因素及可为抗肝纤维化的提供新的治疗策略。*Bcl-2*基因家族在调节哺乳动物细胞凋亡过程中起着举足轻重的作用。同时也被证实了在HSCs细胞中的凋亡过程中发挥着重要作用。Wu等^[36]通过实验证明*Bcl-x*基因可选择性地被反义核糖核酸剪切从而引发HSCs细胞凋亡, 为分子治疗肝纤维化的提供了新的思路。成扬等^[37,38]在姜黄素诱导的HSCs凋亡实验中, 凋亡的HSCs细胞内PPAR γ 表达上调, 用PPAR- γ 拮抗剂处理后, 姜黄素对HSCs促凋亡作用明显减弱。Abu-Elsaad等^[39]还发现柑橘果胶(modified citrus pectin, MCP)可以阻止肝纤维化进程, 这与MCP的抗氧化效果有关, 可抑制Gal-3调节HSCs活化和增殖, 最后诱导HSCs凋亡。Xu等^[40]通过实验研究得出在肝纤维化逆转变化的同时, TRAIL表达以及活化HSCs凋亡率可随着P-Smad2的持续高表达而增加。

在HSCs增殖调控的相关通路中, 除了以上文献报道的*p53*、*p16*途径, 与HSCs增殖调控相关通路也有不少研究。安萍等^[41]研究得出结论, Ca²⁺/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II不仅是Ca²⁺信号的下游调控蛋白, 也是细胞内重要的转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)信号转导分子, 参与了血小板衍生生长因子和TGF1诱导的HSCs增殖过程, 因此CaMK/ERK也是肝纤维化发展过程中TGF1信号的重要调控通路。刘莎^[42]在高糖诱导的HSCs增殖实验中, 发现RhoA/ROCK通路的过度激活参与了糖尿病肝纤维化的形成过程。有研究表明高迁移率族蛋白可通过Toll样受体-4依赖的(磷脂酰肌醇-3-激酶/AKT)和JNK通路促进HSCs增殖^[43], 除此之外乙醛和吡啶-3-甲醇可阻断氧化应激激活的p38MAPK通路进而抑制HSCs的增殖和转分化^[44,45]。Yu等^[46]发现MicroRNA-17-5p可激活Wnt/ β -catenin信号通路来促进HSCs的活化和增殖以及COL-I、 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的产生和表达。

4 展望

肝纤维化是慢性或持续性肝脏损伤的终末阶

段, 多由病毒感染、酒精、药物、免疫等原因引起^[47,48], 诱导HSCs衰老、凋亡和抑制HSCs活化增殖能减少促纤维化细胞及胶原的分泌, 使 α -SMA的表达减少, 从而有效逆转肝纤维化。目前肝纤维化的治疗^[49]主要包括以下几个方面: (1)治疗原发病; (2)阻止HSCs增殖及活化; (3)抑制纤维增生; (4)促进肝纤维降解; (5)干细胞治疗。因此探索调控HSCs衰老与增殖、凋亡的关系以及在肝纤维化中的作用, 可为肝纤维化的诊疗提供理论基础, 对改善甚至逆转肝纤维化具有重要意义。

5 参考文献

- Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S73-S78 [PMID: 17567473 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x]
- Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4850-4860 [PMID: 22709007 DOI: 10.2174/092986712803341520]
- Zalzali H, Nasr B, Harajly M, Basma H, Ghamloush F, Ghayad S, Ghanem N, Evan GI, Saab R. CDK2 transcriptional repression is an essential effector in p53-dependent cellular senescence-implications for therapeutic intervention. *Mol Cancer Res* 2015; 13: 29-40 [PMID: 25149358 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-14-0163]
- Rayess H, Wang MB, Srivatsan ES. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *Int J Cancer* 2012; 130: 1715-1725 [PMID: 22025288 DOI: 10.1002/ijc.27316]
- Park JK, Ki MR, Lee HR, Hong IH, Ji AR, Ishigami A, Park SI, Kim JM, Chung HY, Yoo SE, Jeong KS. Vitamin C deficiency attenuates liver fibrosis by way of up-regulated peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in senescence marker protein 30 knockout mice. *Hepatology* 2010; 51: 1766-1777 [PMID: 20162732 DOI: 10.1002/hep.23499]
- Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, Hearn S, Simon J, Miething C, Yee H, Zender L, Lowe SW. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis. *Cell* 2008; 134: 657-667 [PMID: 18724938 DOI: 10.1016/j.cell.2008.06.049]
- Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. *Aging (Albany NY)* 2010; 2: 627-631 [PMID: 20930261 DOI: 10.18632/aging.100201]
- Zhang L, Jia L, Cui S, Shi Y, Chang A, Wang P, Zhang Z. AP-2 α -dependent regulation of Bcl-2/Bax expression affects apoptosis in the trophoblast. *J Mol Histol* 2012; 43: 681-689 [PMID: 22886241 DOI: 10.1007/s10735-012-9439-6]
- 魏月, 郝礼森, 王玉兰. 肝纤维化逆转过程中肝星状细胞凋亡及其相关途径. 华北理工大学学报(医学版) 2016; 18: 331-336
- Warner HR, Hodes RJ, Pocinki K. What does cell

- death have to do with aging? *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1140-1146 [PMID: 9288026 DOI: 10.1111/j.1532-5415.1997.tb05981.x]
- 11 Hampel B, Wagner M, Teis D, Zwerschke W, Huber LA, Jansen-Dürr P. Apoptosis resistance of senescent human fibroblasts is correlated with the absence of nuclear IGFBP-3. *Aging Cell* 2005; 4: 325-330 [PMID: 16300485 DOI: 10.1111/j.1474-9726.2005.00180.x]
 - 12 Herbig U, Ferreira M, Condel L, Carey D, Sedivy JM. Cellular senescence in aging primates. *Science* 2006; 311: 1257 [PMID: 16456035 DOI: 10.1126/science.1122446]
 - 13 杨龙, 黄英, 张宗玉, 童坦君. 衰老与细胞凋亡. *老年医学与保健* 1999; 5: 93-94
 - 14 Tyner SD, Venkatachalam S, Choi J, Jones S, Ghebranious N, Igelmann H, Lu X, Soron G, Cooper B, Brayton C, Park SH, Thompson T, Karsenty G, Bradley A, Donehower LA. p53 mutant mice that display early ageing-associated phenotypes. *Nature* 2002; 415: 45-53 [PMID: 11780111 DOI: 10.1038/415045a]
 - 15 Adamovich Y, Adler J, Meltser V, Reuven N, Shaul Y. AMPK couples p73 with p53 in cell fate decision. *Cell Death Differ* 2014; 21: 1451-1459 [PMID: 24874608 DOI: 10.1038/cdd.2014.60]
 - 16 Jin H, Lian N, Zhang F, Bian M, Chen X, Zhang C, Jia Y, Lu C, Hao M, Yao S, Shao J, Wu L, Chen A, Zheng S. Inhibition of YAP signaling contributes to senescence of hepatic stellate cells induced by tetramethylpyrazine. *Eur J Pharm Sci* 2017; 96: 323-333 [PMID: 27717875 DOI: 10.1016/j.ejps.2016.10.002]
 - 17 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
 - 18 Jin H, Lian N, Zhang F, Chen L, Chen Q, Lu C, Bian M, Shao J, Wu L, Zheng S. Activation of PPAR γ /P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2189 [PMID: 27077805 DOI: 10.1038/cddis.2016.92]
 - 19 Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y. IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep* 2016; 6: 34605 [PMID: 27721459 DOI: 10.1038/srep34605]
 - 20 Duan Y, Gu X, Zhu D, Sun W, Chen J, Feng J, Song K, Xu F, He X, He X. Schistosoma japonicum soluble egg antigens induce apoptosis and inhibit activation of hepatic stellate cells: a possible molecular mechanism. *Int J Parasitol* 2014; 44: 217-224 [PMID: 24487000 DOI: 10.1016/j.ijpara.2013.11.003]
 - 21 Bennett M, Macdonald K, Chan SW, Luzio JP, Simari R, Weissberg P. Cell surface trafficking of Fas: a rapid mechanism of p53-mediated apoptosis. *Science* 1998; 282: 290-293 [PMID: 9765154 DOI: 10.1126/science.282.5387.290]
 - 22 Yamakuchi M, Lowenstein CJ. MiR-34, SIRT1 and p53: the feedback loop. *Cell Cycle* 2009; 8: 712-715 [PMID: 19221490 DOI: 10.4161/cc.8.5.7753]
 - 23 Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, Borralho PM, Machado MV, Cortez-Pinto H, Rodrigues CM. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 58: 119-125 [PMID: 22902550 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.008]
 - 24 He L, He X, Lowe SW, Hannon GJ. microRNAs join the p53 network--another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 819-822 [PMID: 17914404 DOI: 10.1038/nrc2232]
 - 25 Abriss B, Hollweg G, Gressner AM, Weiskirchen R. Adenoviral-mediated transfer of p53 or retinoblastoma protein blocks cell proliferation and induces apoptosis in culture-activated hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003; 38: 169-178 [PMID: 12547405 DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00361-6]
 - 26 杜岩, 李立楠, 方步武. 青蒿琥酯抑制肝纤维化的作用及其机制. *中国应用生理学杂志* 2015; 31: 14-17
 - 27 Brookes S, Gargra S, Sanij E, Rowe J, Gregory FJ, Hara E, Peters G. Evidence for a CDK4-dependent checkpoint in a conditional model of cellular senescence. *Cell Cycle* 2015; 14: 1164-1173 [PMID: 25695870 DOI: 10.1080/15384101.2015.1010866]
 - 28 Lu Y, Ma W, Li Z, Lu J, Wang X. The interplay between p16 serine phosphorylation and arginine methylation determines its function in modulating cellular apoptosis and senescence. *Sci Rep* 2017; 7: 41390 [PMID: 28120917 DOI: 10.1038/srep41390]
 - 29 Zhang J, Wang M, Zhang Z, Luo Z, Liu F, Liu J. Celecoxib derivative OSU-03012 inhibits the proliferation and activation of hepatic stellate cells by inducing cell senescence. *Mol Med Rep* 2015; 11: 3021-3026 [PMID: 25482718 DOI: 10.3892/mmr.2014.3048]
 - 30 Narita M, Nunez S, Heard E, Narita M, Lin AW, Hearn SA, Spector DL, Hannon GJ, Lowe SW. Rb-mediated heterochromatin formation and silencing of E2F target genes during cellular senescence. *Cell* 2003; 113: 703-716 [PMID: 12809602 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00401-X]
 - 31 Li S, Zhu Y, Liang Z, Wang X, Meng S, Xu X, Wu J, Ji A, Hu Z, Lin Y, Chen H, Mao Y, Wang W, Zheng X, Liu B, Xie L. Up-regulation of p16 by miR-877-3p inhibits proliferation of bladder cancer. *Oncotarget* 2016; 7: 51773-51783 [PMID: 27429046 DOI: 10.18632/oncotarget.10575]
 - 32 Kim KH, Chen CC, Monzon RI, Lau LF. Matricellular protein CCN1 promotes regression of liver fibrosis through induction of cellular senescence in hepatic myofibroblasts. *Mol Cell Biol* 2013; 33: 2078-2090 [PMID: 23508104 DOI: 10.1128/MCB.00049-13]
 - 33 Chen SL, Zheng MH, Shi KQ, Yang T, Chen YP. A new strategy for treatment of liver fibrosis: letting MicroRNAs do the job. *BioDrugs* 2013; 27: 25-34 [PMID: 23329398 DOI: 10.1007/s40259-012-0005-2]
 - 34 Zhang F, Zhang M, Wang A, Xu M, Wang C, Xu G, Zhang B, Zou X, Zhuge Y. TWEAK increases SIRT1 expression and promotes p53 deacetylation affecting human hepatic stellate cell senescence. *Cell Biol Int* 2017; 41: 147-154 [PMID: 27888541 DOI: 10.1002/cbin.10706]
 - 35 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine

同行评价

本文条理清楚, 层次分明, 有一定参考价值。

- receptor A2A increases HSC proliferation and inhibits death and senescence by down-regulation of p53 and Rb. *Front Pharmacol* 2014; 5: 69 [PMID: 24782773 DOI: 10.3389/fphar.2014.00069]
- 36 Wu L, Mao C, Ming X. Modulation of Bcl-x Alternative Splicing Induces Apoptosis of Human Hepatic Stellate Cells. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7478650 [PMID: 27579319 DOI: 10.1155/2016/7478650]
 - 37 成扬, 平键, 刘成, 徐列明. 姜黄素激活过氧化物酶体增殖因子活化受体 γ 信号对大鼠肝星状细胞基质金属蛋白酶2、9活性和胞核核因子-K β p65表达的影响. *中国中西医结合杂志* 2007; 27: 439-443
 - 38 Cheng Y, Ping J, Xu LM. Effects of curcumin on peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression and nuclear translocation/redistribution in culture-activated rat hepatic stellate cells. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 794-801 [PMID: 17531121]
 - 39 Abu-Elsaad NM, Elkashef WF. Modified citrus pectin stops progression of liver fibrosis by inhibiting galectin-3 and inducing apoptosis of stellate cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2016; 94: 554-562 [PMID: 27010252 DOI: 10.1139/cjpp-2015-0284]
 - 40 Xu F, Zhou D, Meng X, Wang X, Liu C, Huang C, Li J, Zhang L. Smad2 increases the apoptosis of activated human hepatic stellate cells induced by TRAIL. *Int Immunopharmacol* 2016; 32: 76-86 [PMID: 26802603 DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.013]
 - 41 安萍, 袁静雯, 全晓静, 周中银, 罗和生. CaMK II/ERK信号通路在TGF β 1诱导肝星状细胞增殖中的作用. *胃肠病学和肝病杂志* 2013; 22: 967-969
 - 42 刘莎. RhoA/ROCK信号通路在高糖诱导大鼠肝星状细胞增殖和转分化中的作用. 石家庄: 河北医科大学, 2015
 - 43 Ghatak S, Biswas A, Dhali GK, Chowdhury A, Boyer JL, Santra A. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 251: 59-69 [PMID: 21134390 DOI: 10.1016/j.taap.2010.11.016]
 - 44 Zhang F, Ni C, Kong D, Zhang X, Zhu X, Chen L, Lu Y, Zheng S. Ligustrazine attenuates oxidative stress-induced activation of hepatic stellate cells by interrupting platelet-derived growth factor- β receptor-mediated ERK and p38 pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012; 265: 51-60 [PMID: 23022513 DOI: 10.1016/j.taap.2012.09.016]
 - 45 Moreno-Alvarez P, Sosa-Garrocho M, Briones-Orta MA, González-Espinosa C, Medina-Tamayo J, Molina-Jijón E, Pedraza-Chaverri J, Macías-Silva M. Angiotensin II increases mRNA levels of all TGF-beta isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells. *Cell Biol Int* 2010; 34: 969-978 [PMID: 20557291 DOI: 10.1042/CBI20090074]
 - 46 Yu F, Lu Z, Huang K, Wang X, Xu Z, Chen B, Dong P, Zheng J. MicroRNA-17-5p-activated Wnt/ β -catenin pathway contributes to the progression of liver fibrosis. *Oncotarget* 2016; 7: 81-93 [PMID: 26637809 DOI: 10.18632/oncotarget.6447]
 - 47 Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 195-206 [PMID: 21497738 DOI: 10.1016/j.bpg.2011.02.005]
 - 48 Fallowfield JA. Therapeutic targets in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G709-G715 [PMID: 21233278 DOI: 10.1152/ajpgi.00451.2010]
 - 49 张伟, 贾继东. 肝纤维化的发病机制及治疗新靶点. *临床肝胆病杂志* 2017; 33: 409-412

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

