

环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制

刘洁, 阳学风

■背景资料

目前人类发现环氧合酶(cyclooxygenase, COX)至少有3种亚型, 即COX-1、COX-2和COX-3. COX-1属结构型, 人类COX-1基因定位于第9号染色体q32~33.3, 长度为22 kb, 由11个外显子和10个内含子组成. COX-2属诱导型, 人类COX-2基因位于第1号染色体q252-253, 长度约83 kb, 包含10个外显子, mRNA长4.0 kb, 启动子区有核转录因子-κB、CRE、TATA盒等调控元件. COX-3是新发现COX-1的同工酶, 定位于9号染色体, 长度为5.2 kb, 主要分布于心脏和大脑皮质.

□同行评议者

高泽立, 副教授, 上海市周浦医院消化科, 上海交通大学医学院九院周浦分院; 金博, 主任医师, 解放军第309医院(总参谋部总医院)消化内科

刘洁, 阳学风, 南华大学附属南华医院消化内科 湖南省衡阳市 421002

刘洁, 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: 本文由刘洁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校.

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
电话: 0734-8358010

收稿日期: 2016-12-10
修回日期: 2017-01-05
接受日期: 2017-01-22
在线出版日期: 2017-03-18

Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved

Jie Liu, Xue-Feng Yang

Jie Liu, Xue-Feng Yang, Department of Gastroenterology, Affiliated Nanhua Hospital, University of South China, Hengyang 421002, Hunan 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, Hunan Province, China. yxf9988@126.com

Received: 2016-12-10
Revised: 2017-01-05
Accepted: 2017-01-22
Published online: 2017-03-18

Abstract

Cyclooxygenase-2 (COX-2), an inducible enzyme, is almost not expressed in normal human and rat liver tissues, but is highly expressed in liver tissues of patients with chronic hepatitis and cirrhosis. Inhibition or interference of COX-2 expression can significantly inhibit the formation of hepatic fibrosis in rats, suggesting that COX-2 is involved in the occurrence and development of hepatic fibrosis; however, the underlying mechanism is unclear. Recent studies have shown that the role of COX-2 in the development of hepatic fibrosis may be related to immune response. In this paper, we review the role of COX-2 and its metabolites in the immune response in liver fibrosis, with an aim to provide a theoretical basis for clinical prevention and treatment of hepatic fibrosis.

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

Key Words: Cyclooxygenase-2; Liver fibrosis; Immunity

Liu J, Yang XF. Role of cyclooxygenase-2 in immune response in liver fibrosis and mechanisms involved. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(8): 702-708 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i8.702>

摘要

环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一种诱导酶. 在正常情况下, 人类和大鼠肝组织几乎不表达, 但在慢性肝炎和肝硬化的肝组织中呈高表达. 抑制或干扰COX-2表达可

显著抑制大鼠肝纤维化的形成. 提示COX-2参与肝纤维发生、发展过程. 但是, COX-2参与肝纤维化的发生、发展的机制并不清楚. 近期研究表明COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文综述了COX-2及代谢产物对肝内免疫反应和肝纤维化进程的影响及作用机制, 旨在为临床防治肝纤维化提供新的途径和理论依据.

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

关键词: 环氧合酶-2; 肝纤维化; 免疫

核心提要: 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在人类和大鼠正常肝组织不表达, 慢性肝炎和肝硬化的肝组织高表达, 抑制或干扰COX-2表达可显著抑制大鼠肝纤维化的形成, 提示COX-2参与肝纤维化发生、发展过程. 但是, COX-2参与机制并不清楚, 近期一些研究表明COX-2及代谢产物参与肝纤维化的机制可能与免疫反应有关.

刘洁, 阳学风. 环氧合酶-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制. 世界华人消化杂志 2017; 25(8): 702-708 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i8/702.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i8.702>

0 引言

肝硬化是临床上严重危害人类健康的常见疾病. 肝硬化发生、发展的核心问题是肝纤维化. 肝纤维化发展到一定程度, 肝小叶结构改建, 假小叶形成, 成为肝硬化, 并与肝癌有一定的关联性. 世界著名肝病权威美国Hans Popper教授指出: 谁将阻止或延缓肝纤维化的发生, 谁就将治愈大多数慢性肝病. 然而, 肝纤维化的发生机制目前尚未完全明了. 因此, 从新的视角深入探讨肝纤维化的发生机制, 对阻止或延缓肝纤维化的发生和慢性肝病的治疗具有重要意义.

研究表明, 环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)在肝纤维化的发生、发展中具有重要地位. COX-2是一种诱导型酶, 在正常情况下, 人类和大鼠肝细胞几乎不表达, 但在慢性肝炎和肝硬化的肝组织中呈高表达, 其表达量随着肝纤维化程度的加重而增加, 提示COX-2参与肝纤维发生发展过程^[1-3], 而且, 研究结果显示抑制或干扰COX-2表达可显著抑制大鼠

肝纤维化的形成^[1,2]. 但是, COX-2参与肝纤维化的发生、发展的机制并不清楚. 研究报道, COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关. 本文主要围绕COX-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响及作用机制进行综述和总结.

1 COX-2对肝纤维化进程中免疫反应的影响

1.1 COX-2结构与功能 研究发现COX包括3种亚型: COX-1, COX-2, COX-3. COX-1被视为“管家酶”, 在大多数正常组织中少量、稳定的表达, 其催化的产物对维持组织细胞内环境稳定发挥重要作用^[4]. COX-3是新发现COX-1的同工酶, 主要分布于心脏和大脑皮质. COX-2是一种诱导型酶, 位于肝脏的血管内皮细胞、单核样细胞和枯否细胞(kupffer cell, KC)等炎性细胞中, 他在正常组织中较少表达, 在肝脏中几乎不表达^[5]. 当细胞受到炎性细胞因子[白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)]、生长因子、致癌物、机械损伤等刺激时, COX-2会被诱导表达. COX-2抑制剂可以通过抑制COX-2的表达, 参与炎症反应、细胞增殖、凋亡、肿瘤发生和肝纤维化等重要病理生理过程的调节^[6,7].

1.2 COX-2代谢通路 COX-2是人体内催化花生四烯酸转变成前列腺素H₂(prostaglandin H₂, PGH₂)的关键酶, PGH₂是各种前列腺素的共同前体, 在异构酶和还原酶的作用下分别代谢为前列腺素E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)、前列腺素F₂(prostaglandin F₂, PGF₂), 在前列环素合成酶及血栓素合成酶的作用下分别代谢为前列环素I₂(prostacyclin, PGI₂)、血栓素A₂(thromboxane A₂, TXA₂)^[8]. PGE₂存在于大多数哺乳动物体内, 在单个机体内的分布也是非常广泛的. 在炎症形成过程中, PGE₂的4种不同受体(EP1-EP4)对免疫细胞进行调控并分泌细胞因子, 参与炎症的不同阶段, 且在致炎和抗炎2个方向上参与整个调节过程^[9,10]. PGI₂是一种血管活性物质, 与细胞膜上组织特异性的G蛋白偶联受体前列环素受体相结合, 激活腺苷酸环化酶, 增加环磷酸腺苷的含量, 激活蛋白激酶A, 从而发挥血小板抗聚集、扩张血管、心肌保护等作用^[11,12]. TXA₂与其特异性TXA₂受体(TPα、TPβ)结合, 诱导血小板聚集、血管和

研究前沿 COX-2及代谢产物对肝纤维化的具体作用机制是目前该研究领域的研究热点、重点. COX-2及代谢产物对肝纤维化的作用, 目前的研究比较零碎. COX-2及不同代谢产物对不同病因肝纤维化的作用, 均需要系统地加以甄别; COX-2及代谢产物对肝纤维化过程中免疫反应有关的免疫细胞活性、细胞因子分泌及相应的信号通路, 免疫细胞及细胞因子对肝星状细胞的活化、增殖、凋亡、衰老、自噬、细胞外基质的合成等需要深入系统研究; 干扰COX-2, 不但会影响前列腺素的合成, 而且可能对花生四烯酸其他代谢途径造成影响, 因此需要其他代谢途径产物进行分析研究.

□ 相关报道
COX-2及代谢产物对肝纤维化过程中免疫反应的影响, 未见综述报道。

平滑肌收缩, 刺激血管平滑肌有丝分裂和肥大, 故在多种疾病的发病机制中起着重要作用^[13]。

1.3 COX-2及其代谢产物对肝纤维化进程中免疫反应的影响

1.3.1 COX-2参与肝纤维化进程中免疫反应: 当肝脏遭受损伤时, 肝脏会发生变性坏死, 激活机体内某些免疫细胞并分泌炎症细胞因子, 从而促进肝纤维化的发生和发展。研究^[14,15]发现, 炎症介质可诱导COX-2表达上调, 促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化和增殖, 使得细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积, 炎症反应更为严重, 进一步加剧肝纤维化程度。Paik等^[16]研究COX-2抑制剂对HSC的作用, 结果表明COX-2抑制剂均能抑制HSC增殖, 其中塞来昔布能导致HSC凋亡, 并显著抑制HSC中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA), 转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)和I型胶原蛋白的表达。Planagumà等^[17]在乙醇灌胃制备大鼠酒精性肝病模型的实验中发现, 有坏死表现的模型KC中, 其COX-2表达明显上升。实验结果显示KC是肝脏免疫反应的重要参与者, 当予以COX-2抑制剂继续作用时可抑制KC的增殖并促其凋亡, 肝损伤得到改善。Liu等^[18]研究发现在免疫性肝纤维中, 肝脏的炎症反应变少, 体内的前列腺素水平也显著减少, 若给予COX-2选择性抑制剂, 体内的前列腺素水平进一步减少, 从而使得机体免疫力增强, 失去其保护肝实质的作用, 导致免疫性肝纤维化程度加重。

1.3.2 COX-2代谢产物参与肝纤维化进程中免疫反应: 前列腺素是COX的代谢产物, 在生理状态下具有免疫抑制功能, 也能保护肝实质细胞免受损害。PGE₂是COX的脂质代谢产物, 具有广泛的免疫抑制作用, 能够抑制巨噬细胞和中性粒细胞等免疫细胞的功能^[19,20]。Ivanova等^[21]建立肺纤维模型动物中, 发现早期抑制PGE₂可使肺纤维化程度加重, 但予以PGE₂后肺泡炎症和纤维化程度减轻, 原因是PGE₂能够减少TNF- α 的含量使得炎症反应程度减轻, 从而抑制肺纤维化的进展。Yin等^[22]在研究COX-2代谢产物前列腺素在刀豆素A诱导的小鼠免疫性肝组织损伤中的作用时, 发现给予的贝前列素(PGI₂的衍生物), 可直接作用于肝内自然杀伤性细胞、T淋巴细胞, 并下调这些细胞产生的IFN- γ , 而IFN- γ 又是调节刀豆素A诱导的肝

损伤过程中的重要物质。TXA₂是血管收缩剂之一, 可由KC产生, Steib等^[23,24]在研究激活的KC是如何增加肝脏门脉高压实验中, 指出激活的KC可通过释放TXA₂增加肝脏的门脉压, 且该反应在胆管结扎所致的肝纤维化大鼠模型中表现更突出。另外KC可产生氧化剂, 也可以被氧化剂激活, 当氧化剂再次激活KC时, KC会产生TXA₂, 连同随后由TXA₂诱导的Rho激酶介导的肝内微循环血管收缩, 使得肝门脉压增高, 促肝纤维化发展。

2 COX-2参与肝纤维化进程中免疫反应的作用机制

2.1 COX-2及代谢产物与单核/巨噬细胞 单核/巨噬细胞是人体内重要的非特异性免疫细胞, 不仅可以迅速识别并清除进入体内的抗原, 发挥免疫监视功能, 还能够激活T、B淋巴细胞, 介导特异性免疫反应。另外, 其分泌的细胞因子、趋化因子也能调节其他免疫细胞的功能。在肝纤维化进展过程中, 单核/巨噬细胞在启动炎症反应、激活HSC等方面发挥着重要作用。

2.1.1 COX-2与单核/巨噬细胞: 当肝脏受损时, 肝组织的巨噬细胞表达和单核吞噬细胞募集迅速增加, COX-2表达也增加。研究证明COX-2的组成性表达主要发生在KC, KC是存在于肝血窦内的巨噬细胞, 肝脏受损时, KC被激活后会释放大量炎症物质介导炎症反应。例如KC释放的细胞因子可直接刺激HSC增殖活化和胶原蛋白的合成, 分泌的趋化因子可募集其他免疫细胞到受损部位, 促进肝细胞损伤和肝纤维化的形成^[25,26]。Wei等^[27]建立慢性酒精性肝损伤的大鼠模型, 发现抑制COX-2过表达, 可降低血浆内毒素、TLR4、CD14等表达水平, 抑制KC活化, 缓解肝实质细胞的损伤。

2.1.2 COX-2代谢产物与单核/巨噬细胞: PGE₂由KC释放后, 能调控粒细胞中细胞因子的产生来影响免疫系统。O'Brien等^[28]发现肝硬化患者的血浆能抑制巨噬细胞分泌炎症细胞因子和吞噬外来细菌, 而该作用主要依赖于PGE₂与其受体EP1-3相结合来发挥免疫抑制效应, 从而确定PGE₂是肝硬化发生免疫抑制效应的主要贡献者。Miller等^[29]在实验研究中表明内皮素-1(endothelin-1, ET-1)与G蛋白偶联的ET受体B相互作用诱导激活cPLA₂, 而活化的KC产生的TXA₂受cPLA₂控制。当发生肝纤维化时,

诱导cPLA₂、COX-2、血栓素合酶的上调可以促进KC大量释放TXA₂。

2.2 COX-2及其代谢产物与淋巴细胞 肝内有丰富的淋巴细胞(包括NK细胞、NKT细胞、T细胞、B细胞), 约占肝非实质细胞的25%。NK细胞、NKT细胞与单核/巨噬细胞共同组成了肝脏的天然免疫系统, 通过产生促炎细胞因子和杀伤肝细胞加速肝脏的损伤。而T细胞、B细胞是获得性免疫细胞, 被激活后分别介导细胞免疫反应和体液免疫反应, 清除进入体内的异物。

2.2.1 COX-2与淋巴细胞: 研究^[30]表明, COX-2抑制剂对肝肿瘤的生长具有免疫抑制作用, 其作用机制是COX-2抑制剂通过促进淋巴细胞浸润使抗肿瘤免疫应答增强, 且该作用依赖于B淋巴细胞或T淋巴细胞。在肝肿瘤模型中, COX-2的表达与调节性T细胞呈正相关, 与CD4⁺ T细胞呈负相关, 而调节性T细胞以COX-2依赖的方式抑制局部免疫反应^[31]。因此, 在进一步探讨COX-2抑制剂塞来昔布对肝癌小鼠模型中调节性T细胞的影响时, 发现予以COX-2抑制剂后能明显降低肝癌小鼠模型中调节性T细胞在外周血或癌组织中的比例^[32]。另外, Li等^[33]研究COX-2在脓毒症大鼠的肝组织免疫功能中的作用, 发现COX-2选择性抑制剂NS-398可以阻止肝组织内TNF- α 的产生降低, 同时增加CD4:CD8的比值, 改善了炎症细胞因子、CD4⁺和CD8⁺ T细胞的平衡, 细胞免疫功能增加, 从而减少肝损伤。

2.2.2 COX-2代谢产物与淋巴细胞: PGE₂发挥的多种生物效应主要是由G蛋白偶联的受体所介导, 且不同亚型与不同的信号通路偶联可产生不同的生物学效应。在免疫系统中, EP1-EP4受体在NK细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞等多种免疫细胞中广泛表达。Zhang等^[34]在研究乙型肝炎相关性肝衰竭患者的NK细胞的表型和功能时, 发现患者的肌成纤维细胞会释放PGE₂来抑制NK细胞的功能, 促进肝脏再生和防止肝脏进一步的损伤。Deng等^[35,36]发现小肠黏液衍生的纳米样颗粒可稳定携带PGE₂迁移到肝脏, 一方面, 失活NKT细胞中的糖原合酶激酶3 β 激活Wnt/ β 信号转导通路; 另一方面, 糖脂的呈递和Toll样受体的介导, 能够修饰树突细胞诱导IL-12和IFN- β 的产生, 从而诱导NKT细胞发生无能反应。因此, PGE₂可用于自身免疫性肝脏疾病的治疗。

2.3 COX-2及其代谢产物与细胞因子 细胞因子是免疫细胞合成分泌的重要化学介质, 其对肝纤维化的影响较为复杂, 如TNF- α 、IL-8、IFN- γ 等是典型的促炎性细胞因子, IL-10、TGF- β 等是肝内有效的抗炎性细胞因子, 这些细胞因子作用于相应受体, 调节免疫细胞分化增殖及功能, 在协调机体的免疫炎症反应同时影响纤维化进程。

2.3.1 COX-2与细胞因子: Hu等^[37]建立野生型小鼠和COX-2基因敲除小鼠肝纤维化模型进行对比实验, 发现野生型实验组小鼠血清透明质酸(Hyaluronic acid, HA)、IV型胶原蛋白, III型前胶原蛋白及 α -SMA的表达含量均高于基因敲除实验组。而COX-2抑制剂代他考昔同时作用于野生型实验组后, 小鼠的各表达量均明显低于未用药前。Kim等^[38]将选择性COX-2抑制剂美洛昔康作用于胆管结扎所致的肝纤维化小鼠模型中, 发现小鼠体内的 α -SAM、TGF- β ₁和COX-2表达水平均降低, 且COX-2、TGF- β ₁和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9的产生水平也同时下调。这说明选择性COX-2抑制剂美洛昔康改善肝纤维化, 跟肝内TGF- β ₁表达降低和COX-2活性减弱有密切关系。Wen等^[39]对肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)大鼠模型予以塞来昔布治疗, 发现肝内TNF- α 、IL-6、COX-2、PGE₂、MMP-2、MMP-9、TGF- β ₁、 α -SMA等表达明显下调, 相比未加塞来昔布的TAA大鼠模型, 其I型胶原蛋白表达水平降低, 肝纤维化区域明显缩小。其机制是COX-2抑制剂塞来昔布通过抑制肝细胞上皮间质转化, 进而抑制TGF- β ₁/Smad信号通路和减少肝内炎症运输, 从而逆转肝纤维化发展。Gao等^[40]在TAA大鼠模型中予以COX-2抑制剂塞来昔布治疗, 发现阻断肝肠轴炎症运输通路(即COX-2/PGE₂/ep-2-p-ERK通路), 能够降低肠壁内LPS、TNF- α 和IL-6 α 水平, 改善肠道上皮屏障功能, 进而改善TAA大鼠模型的肝纤维化状况。由此可见, COX-2表达在肝纤维化进展中发挥重要作用, COX-2抑制剂通过抑制HSC的活化和增殖来调控炎症细胞因子的分泌, 进而影响肝纤维化的进程。

2.3.2 COX-2代谢产物与细胞因子: Dieter等^[41]报道PGE₂是肝纤维化的有效抑制剂, 对肝纤维化过程中不同细胞因子和生长因子的形成

创新盘点
本文从免疫反应这一视角阐述了COX-2及代谢产物对肝纤维化进程的影响及作用机制, 为寻找肝纤维化新的防治方法开辟了新的途径。

应用要点

近期研究表明COX-2参与肝纤维化的发生、发展可能与免疫反应有关。本文综述了COX-2及代谢产物对肝内免疫反应和肝纤维化进程的影响及作用机制,旨在为肝纤维化防治提供新的途径和理论依据。

起重要调节作用。体现在PGE₂能抑制IL-1、内皮素-1和TNF- α 的释放,并通过KC诱导IL-10和一氧化氮的释放。Hui等^[42]在研究PGE₂对TGF- β_1 介导的HSC I型胶原蛋白形成的影响时,发现HSC中予以外源性PGE₂后, I型胶原蛋白的表达明显降低。Zakaria等^[43]发现瑞巴匹特可抑制由CCl₄诱导的肝纤维化发展,其作用机制是瑞巴匹特使得肝内PGE₂和抗炎细胞因子IL-10水平提高,从而发挥抗纤维化效应。因此可以得出, COX-2代谢产物PGE₂可能是通过抑制HSC内由TGF- β_1 介导的 I型胶原蛋白合成,来改善体内肝纤维化进程。

2.4 COX-2与趋化因子 趋化因子是一组具有趋化作用的低分子量细胞因子,在肝纤维化过程中,趋化因子作用于HSC细胞膜上CCR、CXCR等趋化因子受体,刺激HSC合成ECM或分泌多种趋化因子[单核细胞趋化因子(monocyte chemotaxis factor, MCP)-1、IL-8]来参与炎症反应。另外,趋化因子与细胞因子之间相互调节,并激活免疫细胞,促进肝纤维化或肝脏组织重构。

趋化因子募集和激活免疫细胞来参与各种病理生理状态下的炎症反应。当肝脏发生损伤时, HSC通过表达MCP进行调节^[44]。而CXC家族趋化因子IL-8已被证明能影响免疫细胞趋化作用^[45]。Cheng等^[46]在研究COX-2抑制剂NS-398对HSC LI90细胞的作用时,发现予以不同浓度的NS-398后, HSC LI90细胞分泌的IL-8、IL-6受到不同程度的抑制, COX-2抑制剂可能是通过减少IL-8、IL-6的分泌来影响肝纤维化进程。Yu等^[47]在研究HBV与炎症之间的网络关系时,发现HBV患者体内IL-8、IL-29和COX-2表达均增强,激活IL-8可使淋巴细胞和肝细胞产生IL-29,从而增强COX-2表达。反之, COX-2通过减少IL-8的产生来抑制IL-29表达。另外, COX-2的表达可由IL-8介导CREB和C/EBP信号通路来激活。Chen等^[48]在HCV患者体内进一步证实了,肝内炎症和肝损伤可诱导COX-2及IL-8显著表达,且COX-2的表达上调由IL-8激活ERK和JNK信号通路来实现。因此, COX-2通过与趋化因子之间的相互调节来影响肝纤维化进程。

3 展望

研究表明,肝内的免疫细胞在致病因子的作用

下产生各种炎症细胞因子,激活HSC,使ECM过度沉积,导致肝纤维化的发生。而COX-2以多种方式参与肝纤维化进程, COX-2抑制剂通过抑制COX-2的表达,抑制HSC和免疫细胞的活性,并使其分泌的炎症细胞因子呈低表达状态,进而达到抗纤维化效果。根据目前研究现状,了解到COX-2、肝纤维化的发生与免疫反应密切相关,如何通过抑制COX-2的表达,抑制HSC的活化、增殖,来调节免疫细胞的功能,减少炎症细胞因子、趋化因子的产生,这对肝纤维化的逆转防治有着重要意义。因而,进一步研究COX-2在肝纤维化进程中免疫反应的作用机制,将为肝纤维化的防治提供新的途径。

4 参考文献

- 周筱艳, 阳学风. 环氧合酶-2抑制剂尼美舒利对大鼠肝纤维化的影响. 中华消化杂志 2004; 24: 441-442
- Ekor M, Odewabi AO, Kale OE, Adesanya OA, Bamidele TO. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, lowers plasma cholesterol and attenuates hepatic lipid peroxidation during carbon-tetrachloride-associated hepatotoxicity in rats. *Drug Chem Toxicol* 2013; 36: 1-8 [PMID: 22168377 DOI: 10.3109/01480545.2011.642380]
- Kwon SH, Jeong SW, Jang JY, Lee JE, Lee SH, Kim SG, Kim YS, Cho YD, Kim HS, Kim BS, Jin SY. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2012; 18: 287-294 [PMID: 23091809 DOI: 10.3350/cmh.2012.18.3.287]
- Gomaa WM, Ibrahim MA, Shatat ME. Overexpression of cyclooxygenase-2 and transforming growth factor-beta 1 is an independent predictor of poor virological response to interferon therapy in chronic HCV genotype 4 patients. *Saudi J Gastroenterol* 2014; 20: 59-65 [PMID: 24496160 DOI: 10.4103/1319-3767.126324]
- Harris RC, Breyer MD. Update on cyclooxygenase-2 inhibitors. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 236-245 [PMID: 17699212 DOI: 10.2215/cjn.00890805]
- 陈晶, 杜雅菊. 环氧合酶-2与肝脏疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1321-1325
- Liu B, Qu L, Yan S. Cyclooxygenase-2 promotes tumor growth and suppresses tumor immunity. *Cancer Cell Int* 2015; 15: 106 [PMID: 26549987 DOI: 10.1186/s12935-015-0260-7]
- Koeberle A, Werz O. Perspective of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as drug target in inflammation-related disorders. *Biochem Pharmacol* 2015; 98: 1-15 [PMID: 26123522 DOI: 10.1016/j.bcp.2015.06.022]
- Biswas S, Bhattacharjee P, Paterson CA, Tilley SL, Koller BH. Ocular inflammatory responses in the EP2 and EP4 receptor knockout mice. *Ocul Immunol Inflamm* 2006; 14: 157-163 [PMID: 16766399 DOI: 10.1080/09273940-600665879]
- Arroyo V, Moreau R. Tying up PGE2 with

- albumin to relieve immunosuppression in cirrhosis. *Nat Med* 2014; 20: 467-469 [PMID: 24804750 DOI: 10.1038/nm.3553]
- 11 Stitham J, Midgett C, Martin KA, Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Front Pharmacol* 2011; 2: 24 [PMID: 21687516 DOI: 10.3389/fphar.2011.00024]
- 12 Deacon K, Knox AJ. Endothelin-1 (ET-1) increases the expression of remodeling genes in vascular smooth muscle through linked calcium and cAMP pathways: role of a phospholipase A(2)(cPLA(2))/cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostacyclin receptor-dependent autocrine loop. *J Biol Chem* 2010; 285: 25913-25927 [PMID: 20452970 DOI: 10.1074/jbc.M110.139485]
- 13 Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Tripathi D, García-Calderó H, Bosch J, García-Pagán JC. Terutroban, a TP-receptor antagonist, reduces portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology* 2013; 58: 1424-1435 [PMID: 23703868 DOI: 10.1002/hep.26520]
- 14 Yu J, Ip E, Dela Peña A, Hou JY, Sesha J, Pera N, Hall P, Kirsch R, Leclercq I, Farrell GC. COX-2 induction in mice with experimental nutritional steatohepatitis: Role as pro-inflammatory mediator. *Hepatology* 2006; 43: 826-836 [PMID: 16557554 DOI: 10.1002/hep.21108]
- 15 Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan AW, Chim AM, Yiu KK, Chan HY, Chan FK, Sung JJ, Chan HL. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B. *Gut* 2009; 58: 111-117 [PMID: 18832522 DOI: 10.1136/gut.2008.157735]
- 16 Paik YH, Kim JK, Lee JI, Kang SH, Kim DY, An SH, Lee SJ, Lee DK, Han KH, Chon CY, Lee SI, Lee KS, Brenner DA. Celecoxib induces hepatic stellate cell apoptosis through inhibition of Akt activation and suppresses hepatic fibrosis in rats. *Gut* 2009; 58: 1517-1527 [PMID: 19201774 DOI: 10.1136/gut.2008.157420]
- 17 Planagumà A, Clària J, Miquel R, López-Parra M, Titos E, Masferrer JL, Arroyo V, Rodés J. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor SC-236 reduces liver fibrosis by mechanisms involving non-parenchymal cell apoptosis and PPARgamma activation. *FASEB J* 2005; 19: 1120-1122 [PMID: 15876570 DOI: 10.1096/fj.04-2753fje]
- 18 Liu H, Wei W, Li X. Celecoxib exacerbates hepatic fibrosis and induces hepatocellular necrosis in rats treated with porcine serum. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2009; 88: 63-67 [PMID: 19007904 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2008.10.002]
- 19 Kalinski P. Regulation of immune responses by prostaglandin E2. *J Immunol* 2012; 188: 21-28 [PMID: 22187483 DOI: 10.4049/jimmunol.1101029]
- 20 Koeberle A, Werz O. Inhibitors of the microsomal prostaglandin E(2) synthase-1 as alternative to non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—a critical review. *Curr Med Chem* 2009; 16: 4274-4296 [PMID: 19754418 DOI: 10.2174/092986709789578178]
- 21 Ivanova V, Garbuzenko OB, Reuhl KR, Reimer DC, Pozharov VP, Minko T. Inhalation treatment of pulmonary fibrosis by liposomal prostaglandin E2. *Eur J Pharm Biopharm* 2013; 84: 335-344 [PMID: 23228437 DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.11.023]
- 22 Yin H, Cheng L, Langenbach R, Ju C. Prostaglandin I(2) and E(2) mediate the protective effects of cyclooxygenase-2 in a mouse model of immune-mediated liver injury. *Hepatology* 2007; 45: 159-169 [PMID: 17187424 DOI: 10.1002/hep.21493]
- 23 Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, Prüfer T, Göke B, Bilzer M. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol* 2007; 47: 228-238 [PMID: 17573142 DOI: 10.1016/j.jhep.2007.03.019]
- 24 Steib CJ, Bilzer M, Härtl JM, Beitingger F, Güllberg V, Göke B, Gerbes AL. Kupffer cell activation by hydrogen peroxide: a new mechanism of portal pressure increase. *Shock* 2010; 33: 412-418 [PMID: 20118678 DOI: 10.1097/SHK.0b013-e3181b85934]
- 25 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420 [PMID: 17167827 DOI: 10.3748/wjg.v12.i46.7413]
- 26 López-Navarrete G, Ramos-Martínez E, Suárez-Álvarez K, Aguirre-García J, Ledezma-Soto Y, León-Cabrera S, Gudiño-Zayas M, Guzmán C, Gutiérrez-Reyes G, Hernández-Ruiz J, Camacho-Arroyo I, Robles-Díaz G, Kershenovich D, Terrazas LI, Escobedo G. Th2-associated alternative Kupffer cell activation promotes liver fibrosis without inducing local inflammation. *Int J Biol Sci* 2011; 7: 1273-1286 [PMID: 22110380 DOI: 10.7150/ijbs.7.1273]
- 27 Wei J, Huang Q, Huang R, Chen Y, Lv S, Wei L, Liang C, Liang S, Zhuo L, Lin X. Asiatic acid from *Potentilla chinensis* attenuate ethanol-induced hepatic injury via suppression of oxidative stress and Kupffer cell activation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1980-1989 [PMID: 24432383 DOI: 10.1248/bpb.b13-00634]
- 28 O'Brien AJ, Fullerton JN, Massey KA, Auld G, Sewell G, James S, Newson J, Karra E, Winstanley A, Alazawi W, Garcia-Martinez R, Cordoba J, Nicolaou A, Gilroy DW. Immunosuppression in acutely decompensated cirrhosis is mediated by prostaglandin E2. *Nat Med* 2014; 20: 518-523 [PMID: 24728410 DOI: 10.1038/nm.3516]
- 29 Miller AM, Zhang JX. Altered endothelin-1 signaling in production of thromboxane A2 in kupffer cells from bile duct ligated rats. *Cell Mol Immunol* 2009; 6: 441-452 [PMID: 20003820 DOI: 10.1038/cmi.2009.56]
- 30 de Heer P, Sandel MH, Guertens G, de Boeck G, Koudijs MM, Nagelkerke JF, Junggeburst JM, de Bruijn EA, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Celecoxib inhibits growth of tumors in a syngeneic rat liver metastases model for colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62: 811-819 [PMID: 18247029 DOI: 10.1007/s00280-007-0668-4]
- 31 Gao YW, Chen YX, Wang ZM, Jin J, Li XY, Zhou le D, Huo Z, Zhou JH, Chen W. Increased expression of cyclooxygenase-2 and increased infiltration of regulatory T cells in tumors of patients with hepatocellular carcinoma. *Digestion* 2009; 79: 169-176 [PMID: 19329856 DOI: 10.1159/000210266]
- 32 Xu DH, Chen L, Tang CW, Wang CH, Meng WT. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor on CD4+ CD25+ regulatory T cells in mouse hepatocellular

同符评价

本文综述了大量文献, 层次清楚, 论点明确, 值得广大临床医师及基础研究者阅读。

- carcinoma. *Sichuan Daxue Xuebao Yixueban* 2013; 44: 545-549 [PMID: 24059105]
- 33 Li B, Li YM, Li X, Shi B, He MY, Zhu XL, Zhou WC, Wachtel MS, Frezza E. COX-2 inhibition improves immune system homeostasis and decreases liver damage in septic rats. *J Surg Res* 2009; 157: 43-47 [PMID: 19765729 DOI: 10.1016/j.jss.2008.12.020]
- 34 Zhang M, Wang F, Chong Y, Tai Q, Zhao Q, Zheng Y, Peng L, Lin S, Gao Z. Liver myofibroblasts from hepatitis B related liver failure patients may regulate natural killer cell function via PGE2. *J Transl Med* 2014; 12: 308 [PMID: 25367326 DOI: 10.1186/s12967-014-0308-9]
- 35 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Wang Q, Jiang H, Zhang L, Kronenberg M, Yan J, Miller D, Zhang HG. Intestinal mucus-derived nanoparticle-mediated activation of Wnt/ β -catenin signaling plays a role in induction of liver natural killer T cell anergy in mice. *Hepatology* 2013; 57: 1250-1261 [PMID: 22991247 DOI: 10.1002/hep.26086]
- 36 Deng ZB, Zhuang X, Ju S, Xiang X, Mu J, Liu Y, Jiang H, Zhang L, Mobley J, McClain C, Feng W, Grizzle W, Yan J, Miller D, Kronenberg M, Zhang HG. Exosome-like nanoparticles from intestinal mucosal cells carry prostaglandin E2 and suppress activation of liver NKT cells. *J Immunol* 2013; 190: 3579-3589 [PMID: 23467936 DOI: 10.4049/jimmunol.1203170]
- 37 Hu H, Jing X, Zou X, Wu J. Role of cyclooxygenase 2 and its inhibitor valdecoxib in liver fibrosis. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2014; 94: 784-787 [PMID: 24844967]
- 38 Kim SM, Park KC, Kim HG, Han SJ. Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam on liver fibrosis in rats with ligated common bile ducts. *Hepatol Res* 2008; 38: 800-809 [PMID: 18462380 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2008.00339.x]
- 39 Wen SL, Gao JH, Yang WJ, Lu YY, Tong H, Huang ZY, Liu ZX, Tang CW. Celecoxib attenuates hepatic cirrhosis through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition of hepatocytes. *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29: 1932-1942 [PMID: 24909904 DOI: 10.1111/jgh.12641]
- 40 Gao JH, Wen SL, Tong H, Wang CH, Yang WJ, Tang SH, Yan ZP, Tai Y, Ye C, Liu R, Huang ZY, Tang YM, Yang JH, Tang CW. Inhibition of cyclooxygenase-2 alleviates liver cirrhosis via improvement of the dysfunctional gut-liver axis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016; 310: G962-G972 [PMID: 27056726 DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2015]
- 41 Dieter P, Scheibe R, Bezugla Y, Matthé E, Schuch S, Treffkorn L, Bernard B, Kamionka S, Kolada A. The regulatory role of prostaglandin E2 in liver (patho) physiology is controlled at its site of synthesis and its action on the receptors. *Comp Hepatol* 2004; 3 Suppl 1: S35 [PMID: 14960187 DOI: 10.1186/1476-5926-2-S1-S35]
- 42 Hui AY, Dannenberg AJ, Sung JJ, Subbaramaiah K, Du B, Olinga P, Friedman SL. Prostaglandin E2 inhibits transforming growth factor beta 1-mediated induction of collagen alpha 1(I) in hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2004; 41: 251-258 [PMID: 15288474 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.04.033]
- 43 Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE2. *J Immunotoxicol* 2016; 13: 453-462 [PMID: 26849241 DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022]
- 44 Efsen E, Bonacchi A, Pastacaldi S, Valente AJ, Wenzel UO, Tosti-Guerra C, Pinzani M, Laffi G, Abboud HE, Gentilini P, Marra F. Agonist-specific regulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by cyclooxygenase metabolites in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2001; 33: 713-721 [PMID: 11230753 DOI: 10.1053/jhep.2001.22761]
- 45 Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 217-242 [PMID: 10837058 DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217]
- 46 Cheng J, Imanishi H, Iijima H, Shimomura S, Yamamoto T, Amuro Y, Kubota A, Hada T. Expression of cyclooxygenase 2 and cytosolic phospholipase A(2) in the liver tissue of patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2002; 23: 185-195 [PMID: 12076714 DOI: 10.1016/S1386-6346(01)00177-2]
- 47 Yu Y, Gong R, Mu Y, Chen Y, Zhu C, Sun Z, Chen M, Liu Y, Zhu Y, Wu J. Hepatitis B virus induces a novel inflammation network involving three inflammatory factors, IL-29, IL-8, and cyclooxygenase-2. *J Immunol* 2011; 187: 4844-4860 [PMID: 21957142 DOI: 10.4049/jimmunol.1100998]
- 48 Chen WC, Tseng CK, Chen YH, Lin CK, Hsu SH, Wang SN, Lee JC. HCV NS5A Up-Regulates COX-2 Expression via IL-8-Mediated Activation of the ERK/JNK MAPK Pathway. *PLoS One* 2015; 10: e0133264 [PMID: 26231035 DOI: 10.1371/journal.pone.0133264]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, 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

