

# Wnt信号通路调控肝星状细胞活化及增殖在肝纤维化治疗中的研究进展

马志刚, 陈 兰, 詹灵凌, 吕小平

**背景资料**  
肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的激活、增殖被认为是肝纤维化发生、发展的关键环节。目前研究发现, Wnt信号通路的异常激活与肝纤维化密切相关。虽然较多证据证实 Wnt 信号通路参与了 HSC 的激活过程, 但对于其如何引起肝纤维化发生的具体机制仍未完全阐明。

马志刚, 陈兰, 吕小平, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

詹灵凌, 广西医科大学第一附属医院临床医学实验部 广西壮族自治区南宁市 530021

马志刚, 在读硕士, 主要从事肝纤维化的研究。

广西自然科学基金资助项目, No. 2012GXNSFAA053143

广西科学研究与技术开发计划基金资助项目, No. 桂科攻 1355005-3-2

作者贡献分布: 本文文献资料由马志刚、陈兰及詹灵凌搜集、整理; 综述由马志刚完成; 吕小平审校。

通讯作者: 吕小平, 教授, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。

lxpx58@hotmail.com

电话: 0771-3277211

收稿日期: 2014-05-23 修回日期: 2014-06-09

接受日期: 2014-06-22 在线出版日期: 2014-07-28

## Regulation of activation and proliferation of hepatic stellate cells through the Wnt signaling pathway: Implications for treatment of liver fibrosis

Zhi-Gang Ma, Lan Chen, Ling-Ling Zhan, Xiao-Ping Lv

Zhi-Gang Ma, Lan Chen, Xiao-Ping Lv, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Ling-Ling Zhan, Department of Clinical Experimental Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangxi, No. 2012GXNSFAA053143; the Scientific Research and Technology Development Program of Guangxi, No. 1355005-3-2

Correspondence to: Xiao-Ping Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lxpx58@hotmail.com

Received: 2014-05-23 Revised: 2014-06-09

Accepted: 2014-06-22 Published online: 2014-07-28

## Abstract

Liver fibrosis, a reversible pathological condition occurring after chronic liver injury, is closely associated with the activation and proliferation of hepatic stellate cells (HSCs). Several studies have demonstrated that the Wnt signaling pathway is involved in the activation of HSCs, and

then contributes to the occurrence and development of liver fibrosis. Thus, the Wnt signaling pathway and HSCs are considered to be the valid targets for the treatment of liver fibrosis. In recent years, domestic and international scholars have carried on many studies on the regulation of the Wnt signaling pathway and HSCs, trying to find out effective antifibrotic therapies. A large number of studies have shown that regulating HSCs can play a positive role in the treatment of liver fibrosis through the Wnt signaling pathway. On the basis of the relationship among the Wnt signaling pathway, HSCs and liver fibrosis, this review mainly summarizes the latest progress in the study of strategies for regulating HSCs through the Wnt signaling pathway and discusses the implications for the treatment of liver fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatic stellate cells; Wnt signaling pathway; Regulation; Liver fibrosis

Ma ZG, Chen L, Zhan LL, Lv XP. Regulation of activation and proliferation of hepatic stellate cells through the Wnt signaling pathway: Implications for treatment of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(21): 3048-3055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3048.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i21.3048>

## 摘要

肝纤维化是一种发生于肝脏慢性损伤后的可逆性病理改变, 他的发生与肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 的激活、增殖密切相关。研究发现, Wnt信号通路参与HSC的激活过程, 并进而影响肝纤维化的发生、发展。因此, Wnt信号通路和HSC被认为是治疗肝纤维化的有效靶点。近年来, 国内外学者对二者的调控进行了大量研究, 试图寻找出抗纤维化的有效途径。大量研究表明, 通过Wnt信号通路调控HSC, 能够对肝纤维化起到一定的治疗作用。本文从Wnt信号通路、HSC及肝纤维化

**同行评议者**  
鲁玉辉, 副教授, 福建中医药大学中医学

三者的内在联系出发, 对在肝纤维化治疗研究中, 以Wnt信号通路为主要调控途径作用于HSC的最新研究作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 肝星状细胞; Wnt信号通路; 调控; 肝纤维化

核心提示: 肝纤维化的发生、发展与Wnt信号通路及肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)二者关系密切, 因此Wnt信号通路和HSC被认为是治疗肝纤维化的重要靶点。目前发现, 通过应用不同的方法抑制或阻断Wnt信号通路, 如Wnt信号拮抗剂、转录因子抑制剂、siRNA、miRNA及植物提取物等, 可有效阻止HSC激活、增殖, 对将来抗肝纤维化的临床应用具有一定的指导意义。

马志刚, 陈兰, 詹灵凌, 吕小平. Wnt信号通路调控肝星状细胞活化及增殖在肝纤维化治疗中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(21): 3048-3055 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3048.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i21.3048>

## 0 引言

肝纤维化是一种常见于慢性肝损伤后的修复反应, 存在于大多数慢性肝病的发展过程中, 以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积为主要病理特征。大量研究表明, 活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝脏ECM的最主要来源, 他的激活、增殖与肝纤维化的发生密切相关。以往研究<sup>[1]</sup>证实, 多种细胞信号通路参与肝纤维化的发生, 如转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad信号通路。近年来, 随着对肝纤维化研究的逐渐深入, 发现Wnt信号通路通过参与HSC的激活过程, 在肝纤维化形成、发展中发挥着重要作用<sup>[2,3]</sup>。本文以HSC的调控研究为核心, 总结了近年来通过Wnt信号通路调控HSC这一途径治疗肝纤维化的最新研究成果, 为今后临床抗肝纤维化提供新的可行性方法。

## 1 HSC和Wnt信号通路的概述

1.1 肝星状细胞 HSC是肝脏中一种非实质性细胞, 主要分布在肝窦内皮细胞和肝实质细胞之间的Disse间隙内。正常肝脏中HSC的数目很少, 但他在肝脏生长、代谢等过程中发挥着重要的生理作用<sup>[4]</sup>。当受到各种原因所致的肝损伤时, HSC转分化为具有肌成纤维细胞表型的活化状

态, 此过程称之为“激活”。大量证据表明, 活化的HSC是导致肝纤维化发生、发展的关键细胞, 但对于HSC的胚胎起源一直存有争议。以往研究认为他起源于神经外胚层, 但之后的研究结果否定了这种观点<sup>[5]</sup>。最近研究发现, HSC能够表达中胚层多能间充质祖细胞(mesoderm-derived multipotent mesenchymal progenitor cells, MMPCs)分化而来的神经细胞和其他间充质细胞系, 如软骨细胞、脂肪细胞等标志物, 认为他起源于MMPCs, 至少部分通过横膈间充质和间皮衍生而来<sup>[6,7]</sup>。对HSC胚胎起源的重新认识, 为揭示其激活机制、寻找其调控靶点提供了一定的理论依据。

1.2 Wnt信号通路 Wnt信号通路广泛存在于生物体内, 是调控细胞生长、分化、增殖、凋亡等生理过程的主要信号途径之一<sup>[8]</sup>。同时, 他的异常表达也参与许多人类疾病, 如肿瘤、遗传性疾病和纤维化疾病的发生<sup>[9]</sup>。最近, 越来越多的证据表明, Wnt信号通路的异常激活与肝纤维化密切相关<sup>[3]</sup>。这一通路包括经典Wnt信号通路和非经典Wnt信号通路两大类。

$\beta$ -catenin是经典Wnt信号通路中关键的信号转导分子<sup>[10]</sup>。在无Wnt信号的情况下, 胞质中的 $\beta$ -catenin与酪蛋白激酶1(casein kinase 1, CK1)、糖原合成激酶3 $\beta$ (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )、腺瘤性结肠息肉病(ad-enomatous polyposis coli, APC)基因蛋白和支架蛋白Axin组成的蛋白降解复合物相结合, 并被CK1和GSK3 $\beta$ 磷酸化。磷酸化的 $\beta$ -catenin与 $\beta$ -转导重复相容蛋白( $\beta$ -transducin repeat-containing proteins,  $\beta$ -TrCP)作用, 启动泛素化过程, 继而被蛋白酶体迅速降解, 使其在胞质中维持较低水平<sup>[11]</sup>。当细胞外的Wnt蛋白与跨膜Frizzled(Fz)受体及共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(lipoprotein receptor-related protein, LRP)5/6结合时, 经典Wnt信号通路被激活。此时, 细胞内Dishevelled(Dsh)蛋白活化, 使Axin与LRP结合, 破坏蛋白降解复合物的稳定性, 继而使GSK3 $\beta$ 失活, 从而导致 $\beta$ -catenin在胞质中不断累积<sup>[2,12,13]</sup>。最近有研究指出,  $\beta$ -catenin在胞质中蓄积还可能与Wnt信号阻断 $\beta$ -catenin泛素化、蛋白降解复合物过饱和等有关<sup>[9]</sup>。当胞质内 $\beta$ -catenin累积超过一定水平时, 发生核转移并与T淋巴细胞因子/淋巴增强因子结合, 引起靶基因如纤维连接蛋白、纤溶酶原激活物抑

**研发前沿**  
肝纤维化是一个多因素共同参与的复杂病理过程, 至今仍缺乏有效的治疗方法。通过抑制或阻断Wnt信号通路来调控HSC, 如抑制其活化、增殖或诱导其凋亡, 成为近年来国内外学者研究的一大热点, 为寻找出干预或治疗肝纤维化的有效途径提供了新方向。

### 相关报道

Wang等用携带类视黄醇X受体 $\alpha$ (retinoic X receptor- $\alpha$ , *RXR- $\alpha$* )基因的重组慢病毒门静脉注射肝纤维化大鼠,发现肝脏中羟脯氨酸含量、I型胶原及 $\alpha$ -SMA表达均显著降低.体外研究也发现,用此重组慢病毒感染活化的HSC,细胞增殖也受到明显抑制.

制剂-1等纤维化相关基因的表达<sup>[3]</sup>.除此之外, $\beta$ -catenin还通过与细胞膜上E-钙黏蛋白结合,参与细胞间黏附<sup>[13]</sup>.

非经典Wnt信号通路主要包括Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路和平面细胞极性(planar cell polarity, PCP)通路.在Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 通路中,Wnt蛋白触发信号级联反应导致细胞内钙离子释放并激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、钙敏感性钙调蛋白激酶II及钙调磷酸酶,使活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)激活<sup>[14]</sup>,从而调控细胞命运及迁移.在PCP途径中,Wnt蛋白与Fz, ROR/PTK7组成的受体复合物结合,使Dsh活化并介导小GTP酶家族成员Rho和Rac激活,从而刺激Rho激酶和JNK活化,引起细胞极性改变和细胞迁移<sup>[13]</sup>.

## 2 HSC、Wnt信号通路及肝纤维化之间的内在联系

**2.1 HSC激活是肝纤维化发生的中心环节** 正常情况下,静态HSC呈典型的星状或树枝状,具有调节肝窦血管张力及血流量、贮存和运输维生素A、调控ECM含量、参与肝细胞再生修复及免疫调节等多种生理功能<sup>[15,16]</sup>.由于HSC能表达祖细胞或干细胞的表面标志物,因此他也被认为是具有分化潜能的未分化细胞<sup>[6,17]</sup>.在受到各种原因所致的肝损伤后,静态HSC发生表型改变,失去特有的形态及储存维生素A的能力,同时增加 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和ECM(如I型胶原)的表达以及增殖和收缩能力,并分泌多种细胞因子和趋化因子介导炎症反应<sup>[6,18]</sup>.除此之外,其分泌的组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs)也进一步增加,干扰基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)对ECM的降解,导致ECM的异常蓄积和肝脏正常结构的破坏,最终引起肝纤维化的发生<sup>[19]</sup>.

研究证实,许多细胞因子、生长因子在HSC激活过程中发挥重要作用<sup>[18,20,21]</sup>.例如,TGF- $\beta$ 诱导HSC激活.在活化的HSC中,TGF- $\beta$ 1通过上调血小板衍生生长因子- $\beta$ (platelet-derived growth factor- $\beta$ , PDGF- $\beta$ )表达,介导AKT、PI3K和p70S6K依赖性增殖反应,促进HSC增殖及I型胶原生成.同时,TGF- $\beta$ 1可上调 $\beta$ -catenin表达并增加其稳定性,通过经典Wnt信号途径下调过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的表达,使活化的

HSC中I型胶原水平升高<sup>[22]</sup>.

**2.2 持续激活的Wnt信号通路参与HSC的激活、增殖** 2006年,Jiang等<sup>[23]</sup>运用DNA微阵列技术,对大鼠静态HSC与活化HSC中31100个基因的表达进行了比较,发现在活化的HSC中有900个基因表达上调超过4.6倍,其中包含Wnt信号相关基因,如Fz-2、Wnt4、Wnt5a等.之后Myung等<sup>[24]</sup>的研究结果也证实了Wnt信号能促进HSC的活化和生存.他们发现Wnt3a可显著激活人HSC,并且这种效应可被分泌型Frz相关蛋白1(secreted frizzled-related protein 1, SFRP1)所抑制.通过与SFRP1过表达HSC比较,发现Wnt3a也能显著抑制肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)介导的HSC凋亡.Cheng等<sup>[25]</sup>发现,活化HSC与静态HSC相比,经典Wnt(Wnt3a和Wnt10b),非经典Wnt(Wnt4和Wnt5a),Fz-1、2和LRP6的表达上调3-12倍.Wang等<sup>[26]</sup>通过对HSC给予不同浓度的Wnt3a刺激,发现HSC中 $\alpha$ -SMA,TGF- $\beta$ 1和Smad3表达显著上调并且随时间递增,而Smad7的表达随时间递减;与未给予刺激的对照组相比,Wnt3a对HSC增殖、胶原分泌均有明显的促进作用.最近Subramaniam等<sup>[27]</sup>还发现,二甲双胍介导的Bambi高表达可通过Wnt信号通路促进HSC的生存、增殖,而且用siRNA-Bambi转染HSC可诱导其凋亡.由这些研究结果不难看出,Wnt信号通路与静态HSC的激活和增殖密切相关.

最近,Xiong等<sup>[28]</sup>用大鼠基因芯片微阵列分析,验证了静态HSC与活化HSC的基因差异性表达.同时,他们通过京都基因与基因组百科全书中pathway数据库分析两者的基因表达差异,揭示了Wnt信号通路在HSC的激活及肝纤维化发生中的重要地位.与静态HSC相比,Wnt5a在活化HSC中显著升高,且在CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化大鼠肝脏中,Wnt5a的表达也显著上调.同时,通过慢病毒转染人活化的HSC系LX-2细胞沉默Wnt5a后,HSC的增殖显著减慢且I型胶原和TGF- $\beta$ 1的表达也明显下调.Arellanes-Robledo等<sup>[29]</sup>也发现,通过siRNA转染人HSC沉默 $\beta$ -catenin,可以阻断活化HSC中纤维化相关基因的表达,如PDGFR- $\beta$ 亚基、I型胶原、 $\beta$ -SMA等.Rashid等<sup>[30]</sup>对ECM成分进行了鉴定,发现与人包皮成纤维细胞分离出的ECM相比,LX-2细胞的ECM中Wnt5a和CYR61蛋白显著富集;而且应用免疫组织化学法对肝纤维化人和鼠的肝



组织进行检测,也验证了这一结果。综上可知,Wnt蛋白介导的Wnt信号通路通过参与HSC激活、增殖,从而引起肝纤维化发生。通过Wnt信号通路对HSC的合理调控,可能寻找出治疗肝纤维化的有效方法。

### 3 Wnt信号通路调控HSC与抗肝纤维化

活化的HSC是参与肝纤维化发生的关键效应细胞,国内外学者认为通过抑制HSC激活或转分化、诱导其凋亡等途径,可能是治疗肝纤维化的有效策略<sup>[4,19,31]</sup>。同时,由于Wnt信号通路介导HSC激活是引起肝纤维化发生的关键环节,因此应用不同方法减弱或抑制Wnt信号通路,如Wnt信号拮抗剂、转录因子抑制剂、siRNA及植物提取物等,可有效阻止HSC激活、增殖,从而达到抗纤维化的目的<sup>[32]</sup>。

**3.1 PPAR $\gamma$ 在Wnt调控HSC中的重要性** PPAR $\gamma$ 是脂肪细胞分化的重要调节剂,被认为是HSC转分化的一个关键调节因子。许多证据表明,HSC转分化为肌成纤维细胞表型细胞的过程类似于脂肪细胞去分化过程,均伴随PPAR $\gamma$ 的损失,如通过激活Necdin-Wnt信号通路抑制关键成脂基因PPAR $\gamma$ 转录<sup>[33]</sup>,该过程涉及甲基CpG结合蛋白2(methyl-CpG binding protein 2, MeCP2)募集到PPAR $\gamma$ 启动子区<sup>[34]</sup>。有研究指出,成脂的转录调节有利于静态HSC的维持,这一调节的缺失存在于HSC向肌成纤维细胞表型转分化过程中<sup>[35]</sup>。因此,通过上调成脂基因PPAR $\gamma$ 表达有望逆转活化的HSC,对肝纤维化的干预起到一定的积极作用。

She等<sup>[36]</sup>用腺病毒转染活化的HSC介导PPAR $\gamma$ 过表达,发现可诱导HSC中其他成脂转录因子(如CREB、C/EBP $\alpha$ )的表达,恢复其成脂转录调节能力及储存维生素A的能力。同时,他们还发现,用脂肪细胞分化诱导剂处理活化的HSC,可显著抑制I型胶原和TGF- $\beta$ 1的表达,改变HSC表型,逆转活化的HSC至静止状态。Necdin是一种黑色素瘤抗原家族蛋白,他在HSC中选择性表达,其表达上调可诱导HSC的激活,阻断Necdin-Wnt信号通路能有效抑制HSC表型的转化<sup>[37]</sup>。Zhu等<sup>[33]</sup>发现Wnt10b是Necdin的直接靶点,且Necdin可上调Wnt10b转录。用shRNA沉默Necdin可抑制Wnt信号通路,使PPAR $\gamma$ 表达去抑制并逆转活化的HSC。与Necdin类似,表皮生长因子样蛋白家族中DLK1也在HSC表型转化中发挥着重要作用。研究发现,在活化的HSC

中敲除DLK1基因可抑制Wnt蛋白及Necdin的表达,增强PPAR $\gamma$ 活性,从而使活化HSC从形态和功能上向静态HSC逆转<sup>[38]</sup>。有研究发现<sup>[39]</sup>,植物性姜黄素可通过显著诱导内源性PPAR $\gamma$ 表达,阻断经典Wnt信号通路,进而阻止细胞外的氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)进入细胞,抑制ox-LDL介导的HSC激活,对因ox-LDL升高引起的非酒精性肝炎相关性肝纤维化有一定的治疗作用。以往研究发现,中药羊肝丸(Yangganwan, YGW)具有预防肝纤维化的作用,为进一步阐明其作用机制, Yang等<sup>[40]</sup>用核磁共振和高效液相色谱/质谱法分析,鉴定出YGW的主要活性成分为迷迭香酸和黄芩苷,并发现二者可通过抑制经典Wnt信号通路来阻断MeCP2的活性,引起PPAR $\gamma$ 表达去抑制,从而使活化的HSC表型发生逆转,达到抗肝纤维化的目的。

**3.2 Wnt信号拮抗剂在Wnt调控HSC中的应用** 一些分泌型蛋白家族是Wnt信号通路的有效拮抗剂,如SFRP, Dickkopf(Dkk), WIF和Wise/SOST等<sup>[41]</sup>,他们通过阻断配体-受体结合或抑制受体的活性来发挥作用。SFRPs与Fz受体具有高度同源的半胱氨酸富集结构域,可以竞争性结合Wnt蛋白,干扰Wnt与Fz受体结合,从而抑制Wnt信号转导<sup>[42]</sup>。以往研究表明,用重组SFRP4治疗单侧输尿管梗阻动物模型,可降低肾小管上皮细胞中核 $\beta$ -catenin的含量,改善肾纤维化的进展<sup>[43]</sup>。虽然目前对SFRP在肝纤维化领域中的研究尚未成熟,但鉴于SFRP对抗纤维化的有力证据,他可能成为今后肝纤维化治疗的一个新方向。另一经典的Wnt信号抑制剂Dkk,他通过与Wnt受体复合物中的LRP5/6结合,特异性地抑制Wnt信号转导。SEPT4是septin家族的一个亚型,在HSC激活过程中其表达下调。有研究表明<sup>[44]</sup>,敲除SEPT4基因的小鼠易患肝纤维化,而且在SEPT4缺乏的肝纤维化小鼠体内DKK2表达水平会明显降低。通过细胞转染向SEPT4缺失的HSC补充DKK2后,其促纤维化基因( $\alpha$ -SMA和II型胶原)表达受到抑制,而抗纤维化基因Smad7表达则被诱导<sup>[45]</sup>。以上结果表明,通过拮抗Wnt信号通路可有效抑制HSC激活,从而发挥抗纤维化作用。

**3.3 miRNA及靶基因在Wnt调控HSC中的应用** 近年来,随着对miRNA及非编码小RNA的研究不断深入,肝纤维化的基因治疗也有了进一

**创新盘点**  
本文在系统论述Wnt信号通路、HSC及肝纤维化三者内在关联的基础上,总结了近年来通过抑制Wnt信号途径来调控HSC激活、增殖的最新研究成果,为今后临床肝纤维化治疗提供了新的可行性策略和方法。

### 应用要点

本文主要综述了近年来在肝纤维化治疗中经Wnt信号通路调控HSC的基础研究进展,对将来探索肝纤维化治疗的新方法有一定的指导意义。同时也为Wnt信号通路在肝纤维化领域中的进一步研究提供了一定的理论依据。

步的认识和突破。研究表明,一部分miRNA,包括miR-19b、miR-150、miR-194、miR-146a和miR-29能抑制HSC的激活和增殖<sup>[46-49]</sup>,尤其是miR-200a的失调与纤维化疾病中ECM蛋白的异常分泌有关。Sun等<sup>[50]</sup>发现在CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化大鼠及体外活化的HSC中,miR-200a的表达显著减少;而且通过上调miR-200a可有效抑制 $\beta$ -catenin和TGF- $\beta$ 2的表达,并下调Wnt/ $\beta$ -catenin和TGF- $\beta$ 信号通路,继而抑制HSC的激活和增殖。研究证实<sup>[51]</sup>,中胚叶特异性转录子(mesoderm-specific transcript, Mest)能有效阻断经典Wnt信号通路,但对于其能否改善和治疗肝纤维化尚未阐明。最近, Li等<sup>[52]</sup>通过细胞转染将Mest基因导入肝纤维化大鼠和HSC中,发现可以显著抑制 $\beta$ -catenin、 $\alpha$ -SMA的表达及HSC的活性。Mest作为一种新的靶基因,通过上调其表达可有效抑制经典Wnt信号通路、阻断HSC的激活和增殖,减弱肝纤维化大鼠肝组织的胶原沉积。

### 3.4 天然性植物提取物在Wnt调控HSC中的应用

研究发现,某些植物性成分,例如氧化苦参碱<sup>[53]</sup>能有效促进抑制HSC活性并诱导活化的HSC凋亡,但其具体作用机制有待进一步阐明。中草药制剂肝复康对大鼠肝纤维化具有潜在的保护和治疗作用,他可通过下调经典Wnt信号通路,显著抑制HSC的激活、增殖,使 $\alpha$ -SMA, TIMP-1分泌及胶原合成减少<sup>[54]</sup>。美洲商陆抗病毒蛋白(pokeweed antiviral protein, PAP)是一种植物来源的Wnt信号通路负性调节物,可抑制组织纤维化形成<sup>[55]</sup>。Li等<sup>[56]</sup>用PAP处理CCl<sub>4</sub>诱导的肝纤维化大鼠及HSC-T6细胞,发现可显著减弱 $\beta$ -catenin和 $\alpha$ -SMA在体内外的表达及分布,改善肝纤维化大鼠的肝功能。桑色素是一种从桑科植物中提取出的天然生物类黄酮物质,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎等多种生物学活性。最近, MadanKumar等<sup>[57]</sup>通过用桑色素干预肝纤维化大鼠及活化的HSC LX-2细胞,发现可诱导细胞周期G<sub>1</sub>停滞,有效抑制LX-2细胞中Wnt信号的表达及细胞增殖,从而改善大鼠肝纤维化程度。对这些依赖Wnt信号通路作用于HSC的植物性提取物的发现,为肝纤维化治疗方向的探索提供了新的思路。

**3.5 其他** 孕烷X受体是一种孤核受体,可被孕烷和某些药物(如利福平)激活。Haughton等<sup>[58]</sup>发现,活化的孕烷X受体具有抗纤维化作用。他

们用利福平处理人HSC,发现短期作用可抑制Wnt信号通路相关基因、纤维化相关基因(TGF- $\beta$ 1,  $\alpha$ -SMA)的表达;长期则可抑制HSC的转分化和增殖,进而发挥抗纤维化作用。最近有报道称,类视黄醇家族的成员peretinoin,可能是一种有效的肝纤维化预防性药物<sup>[59]</sup>。Okada等<sup>[60]</sup>用peretinoin处理PDGF-C过表达的肝纤维化小鼠,可显著抑制肝纤维化的发展。他们发现, peretinoin能有效阻断PDGF-C的转基因小鼠体内的Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路及纤维化形成相关通路。同时,对HSC体外研究表明, peretinoin可阻断PDGF介导的HSC向肌成纤维细胞表型转分化。

最近研究发现<sup>[61]</sup>,应用重组人组氨酸三联体核苷酸结合蛋白1(recombinant human histidine triad nucleotide-binding protein 1)可降低肝组织中 $\beta$ -catenin及 $\alpha$ -SMA的表达,改善CCl<sub>4</sub>诱导的大鼠肝纤维化。由于 $\alpha$ -SMA过表达是HSC激活的标志,这表明rhHint1可通过抑制Wnt信号通路来阻断HSC的激活,对肝纤维化的治疗具有积极作用。

## 4 结论

肝纤维化的发生、发展与Wnt信号通路、HSC二者关系密切。近年来,随着对Wnt信号通路及HSC的研究不断深入,我们对肝纤维化的治疗方向有了新的认识。目前在分子领域中对二者的调控研究已逐渐成熟,但受体外试验和动物实验的局限,这些干预措施的安全性、有效性至今尚未明确。但值得一提的是,最近越来越多的Wnt信号通路拮抗剂及HSC转录调节因子被发现和认识,新的靶向药物不断研发并逐步应用于临床试验,将为今后肝纤维化治疗带来新的希望<sup>[8]</sup>。

## 5 参考文献

- 1 吴晓玲, 曾维政, 蒋明德, 王丕龙. 肝纤维化的信号转导通路. 世界华人消化杂志 2006; 14: 2223-2228
- 2 万赞燕, 胡国信. Wnt信号转导通路与肝纤维化关系的研究现状. 世界华人消化杂志 2011; 19: 1761-1766
- 3 Guo Y, Xiao L, Sun L, Liu F. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: a promising new target for fibrosis diseases. *Physiol Res* 2012; 61: 337-346 [PMID: 22670697]
- 4 饶慧瑛, 魏来. 肝星状细胞的生物学特性及活化调控机制. 世界华人消化杂志 2005; 13: 671-674
- 5 Cassiman D, Barlow A, Vander Borgh S, Libbrecht L, Pachnis V. Hepatic stellate cells do not derive from the neural crest. *J Hepatol* 2006; 44: 1098-1104 [PMID: 16458991 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.09.023]
- 6 Asahina K. Hepatic stellate cell progenitor cells. *J*

- Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 80-84 [PMID: 22320922 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07001.x]
- 7 Asahina K, Zhou B, Pu WT, Tsukamoto H. Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. *Hepatology* 2011; 53: 983-995 [PMID: 21294146 DOI: 10.1002/hep.24119]
- 8 Grigoryan T, Wend P, Klaus A, Birchmeier W. Deciphering the function of canonical Wnt signals in development and disease: conditional loss- and gain-of-function mutations of beta-catenin in mice. *Genes Dev* 2008; 22: 2308-2341 [PMID: 18765787 DOI: 10.1101/gad.1686208]
- 9 Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell* 2012; 149: 1192-1205 [PMID: 22682243 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.012]
- 10 Kim W, Kim M, Jho EH. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling: from plasma membrane to nucleus. *Biochem J* 2013; 450: 9-21 [PMID: 23343194 DOI: 10.1042/bj20121284]
- 11 Holland JD, Klaus A, Garratt AN, Birchmeier W. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25: 254-264 [PMID: 23347562 DOI: 10.1016/j.ceb.2013.01.004]
- 12 Cadigan KM. Wnt-beta-catenin signaling. *Curr Biol* 2008; 18: R943-R947 [PMID: 18957245 DOI: 10.1016/j.cub.2008.08.017]
- 13 Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 767-779 [PMID: 23151663 DOI: 10.1038/nrm3470]
- 14 De A. Wnt/Ca<sup>2+</sup> signaling pathway: a brief overview. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2011; 43: 745-756 [PMID: 21903638 DOI: 10.1093/abbs/gmr079]
- 15 Atzori L, Poli G, Perra A. Hepatic stellate cell: a star cell in the liver. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41: 1639-1642 [PMID: 19433304 DOI: 10.1016/j.biocel.2009.03.001]
- 16 Hellerbrand C. Hepatic stellate cells--the pericytes in the liver. *Pflugers Arch* 2013; 465: 775-778 [PMID: 23292551 DOI: 10.1007/s00424-012-1209-5]
- 17 Kordes C, Sawitza I, Häussinger D. Hepatic and pancreatic stellate cells in focus. *Biol Chem* 2009; 390: 1003-1012 [PMID: 19642878 DOI: 10.1515/bc.2009.121]
- 18 Tacke F, Weiskirchen R. Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 67-80 [PMID: 22149583 DOI: 10.1586/egh.11.92]
- 19 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact* 2011; 193: 225-231 [PMID: 21803030 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.07.001]
- 20 Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 209-218 [PMID: 15690074 DOI: 10.1172/jci24282]
- 21 韦燕飞, 彭岳, 谢海源, 赵铁建. 基于肝星状细胞分子机制的抗肝纤维化研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 1745-1748
- 22 Qian J, Niu M, Zhai X, Zhou Q, Zhou Y.  $\beta$ -Catenin pathway is required for TGF- $\beta$ 1 inhibition of PPAR $\gamma$  expression in cultured hepatic stellate cells. *Pharmacol Res* 2012; 66: 219-225 [PMID: 22706027 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.06.003]
- 23 Jiang F, Parsons CJ, Stefanovic B. Gene expression profile of quiescent and activated rat hepatic stellate cells implicates Wnt signaling pathway in activation. *J Hepatol* 2006; 45: 401-409 [PMID: 16780995 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.03.016]
- 24 Myung SJ, Yoon JH, Gwak GY, Kim W, Lee JH, Kim KM, Shin CS, Jang JJ, Lee SH, Lee SM, Lee HS. Wnt signaling enhances the activation and survival of human hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 2007; 581: 2954-2958 [PMID: 17544413 DOI: 10.1016/j.febslet.2007.05.050]
- 25 Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G39-G49 [PMID: 18006602 DOI: 10.1152/ajpgi.00263.2007]
- 26 Wang YP, He Q, Wu F, Zhu LL, Liu W, Zhang YN, He YW. [Effects of Wnt3a on proliferation, activation and the expression of TGF $\beta$ /Smad in rat hepatic stellate cells]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2013; 21: 111-115 [PMID: 23663882 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.02.009]
- 27 Subramaniam N, Sherman MH, Rao R, Wilson C, Coulter S, Atkins AR, Evans RM, Liddle C, Downes M. Metformin-mediated Bambi expression in hepatic stellate cells induces prosurvival Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 553-561 [PMID: 22406377 DOI: 10.1158/1940-6207.capr-12-0053]
- 28 Xiong WJ, Hu LJ, Jian YC, Wang LJ, Jiang M, Li W, He Y. Wnt5a participates in hepatic stellate cell activation observed by gene expression profile and functional assays. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 1745-1752 [PMID: 22553398 DOI: 10.3748/wjg.v18.i15.1745]
- 29 Arellanes-Robledo J, Reyes-Gordillo K, Shah R, Domínguez-Rosales JA, Hernández-Nazara ZH, Ramírez F, Rojkind M, Lakshman MR. Fibrogenic actions of acetaldehyde are  $\beta$ -catenin dependent but Wingless independent: a critical role of nucleoredoxin and reactive oxygen species in human hepatic stellate cells. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 1487-1496 [PMID: 23880292 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.017]
- 30 Rashid ST, Humphries JD, Byron A, Dhar A, Askari JA, Selley JN, Knight D, Goldin RD, Thursz M, Humphries MJ. Proteomic analysis of extracellular matrix from the hepatic stellate cell line LX-2 identifies CYR61 and Wnt-5a as novel constituents of fibrotic liver. *J Proteome Res* 2012; 11: 4052-4064 [PMID: 22694338 DOI: 10.1021/pr3000927]
- 31 Mann J, Mann DA. Transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *Adv Drug Deliv Rev* 2009; 61: 497-512 [PMID: 19393271 DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.011]
- 32 Ge WS, Wang YJ, Wu JX, Fan JG, Chen YW, Zhu L.  $\beta$ -catenin is overexpressed in hepatic fibrosis and blockage of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling inhibits hepatic stellate cell activation. *Mol Med Rep* 2014; 9: 2145-2151 [PMID: 24691643 DOI: 10.3892/mmr.2014.2099]
- 33 Zhu NL, Wang J, Tsukamoto H. The Necdin-Wnt pathway causes epigenetic peroxisome proliferator-activated receptor gamma repression in hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 30463-30471 [PMID: 20663865 DOI: 10.1074/jbc.M110.156703]
- 34 Zhao Q, Qin CY, Zhao ZH, Fan YC, Wang K. Epigenetic modifications in hepatic stellate cells con-

## 名词解释

septin家族: septin是一个广泛存在于除植物以外所有真核生物中的基因家族。最初认为septin家族是与酵母细胞胞质分裂相关的基因家族,随着研究的深入,人们发现这类基因编码的蛋白质在许多生物体内出现了较大的功能分化,尤其在哺乳动物细胞中,他们不仅成员众多,且参与了细胞分裂、细胞极化、囊泡运输及胞膜重构等多个过程。



## 同行评价

本文内容丰富, 条理清晰, 具有一定的科学性、创新性, 可读性强, 较好地反映了Wnt信号通路参与HSC激活及近年来新的Wnt信号阻断靶点的研究概况。

- tribute to liver fibrosis. *Tohoku J Exp Med* 2013; 229: 35-43 [PMID: 23238615]
- 35 Tsukamoto H, Zhu NL, Asahina K, Mann DA, Mann J. Epigenetic cell fate regulation of hepatic stellate cells. *Hepatol Res* 2011; 41: 675-682 [PMID: 21504520 DOI: 10.1111/j.1872-034X.2011.00804.x]
- 36 She H, Xiong S, Hazra S, Tsukamoto H. Adipogenic transcriptional regulation of hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 4959-4967 [PMID: 15537655 DOI: 10.1074/jbc.M410078200]
- 37 Tsukamoto H, Zhu NL, Wang J, Asahina K, Machida K. Morphogens and hepatic stellate cell fate regulation in chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 94-98 [PMID: 22320925 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07022.x]
- 38 Zhu NL, Asahina K, Wang J, Ueno A, Lazaro R, Miyaoka Y, Miyajima A, Tsukamoto H. Hepatic stellate cell-derived delta-like homolog 1 (DLK1) protein in liver regeneration. *J Biol Chem* 2012; 287: 10355-10367 [PMID: 22298767 DOI: 10.1074/jbc.M111.312751]
- 39 Kang Q, Chen A. Curcumin eliminates oxidized LDL roles in activating hepatic stellate cells by suppressing gene expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1. *Lab Invest* 2009; 89: 1275-1290 [PMID: 19736547 DOI: 10.1038/labinvest.2009.93]
- 40 Yang MD, Chiang YM, Higashiyama R, Asahina K, Mann DA, Mann J, Wang CC, Tsukamoto H. Rosmarinic acid and baicalin epigenetically derepress peroxisomal proliferator-activated receptor  $\gamma$  in hepatic stellate cells for their antifibrotic effect. *Hepatology* 2012; 55: 1271-1281 [PMID: 22095555 DOI: 10.1002/hep.24792]
- 41 Cruciati CM, Niehrs C. Secreted and transmembrane wnt inhibitors and activators. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a015081 [PMID: 23085770 DOI: 10.1101/cshperspect.a015081]
- 42 Bovolenta P, Esteve P, Ruiz JM, Cisneros E, Lopez-Rios J. Beyond Wnt inhibition: new functions of secreted Frizzled-related proteins in development and disease. *J Cell Sci* 2008; 121: 737-746 [PMID: 18322270 DOI: 10.1242/jcs.026096]
- 43 Surendran K, Schiavi S, Hruska KA. Wnt-dependent beta-catenin signaling is activated after unilateral ureteral obstruction, and recombinant secreted frizzled-related protein 4 alters the progression of renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2373-2384 [PMID: 15944336 DOI: 10.1681/asn.2004110949]
- 44 Iwaisako K, Hatano E, Taura K, Nakajima A, Tada M, Seo S, Tamaki N, Sato F, Ikai I, Uemoto S, Kinoshita M. Loss of Sept4 exacerbates liver fibrosis through the dysregulation of hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2008; 49: 768-778 [PMID: 18804890 DOI: 10.1016/j.jhep.2008.05.026]
- 45 Yanagida A, Iwaisako K, Hatano E, Taura K, Sato F, Narita M, Nagata H, Asechi H, Uemoto S, Kinoshita M. Downregulation of the Wnt antagonist Dkk2 links the loss of Sept4 and myofibroblastic transformation of hepatic stellate cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812: 1403-1411 [PMID: 21763422 DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.015]
- 46 Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, Ghosh S, Li T, McKillop IH, Russo MW, Bonkovsky HL, Schrum LW. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology* 2012; 56: 300-310 [PMID: 22278637 DOI: 10.1002/hep.25613]
- 47 Venugopal SK, Jiang J, Kim TH, Li Y, Wang SS, Torok NJ, Wu J, Zern MA. Liver fibrosis causes down-regulation of miRNA-150 and miRNA-194 in hepatic stellate cells, and their overexpression causes decreased stellate cell activation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 298: G101-G106 [PMID: 19892940 DOI: 10.1152/ajpgi.00220.2009]
- 48 He Y, Huang C, Sun X, Long XR, Lv XW, Li J. MicroRNA-146a modulates TGF-beta1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal* 2012; 24: 1923-1930 [PMID: 22735812 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.06.003]
- 49 Kwiecinski M, Elfimova N, Noetel A, Töx U, Steffen HM, Hacker U, Nischt R, Dienes HP, Odenthal M. Expression of platelet-derived growth factor-C and insulin-like growth factor I in hepatic stellate cells is inhibited by miR-29. *Lab Invest* 2012; 92: 978-987 [PMID: 22565577 DOI: 10.1038/labinvest.2012.70]
- 50 Sun X, He Y, Ma TT, Huang C, Zhang L, Li J. Participation of miR-200a in TGF- $\beta$ 1-mediated hepatic stellate cell activation. *Mol Cell Biochem* 2014; 388: 11-23 [PMID: 24242045 DOI: 10.1007/s11010-013-1895-0]
- 51 Jung H, Lee SK, Jho EH. Mest/Peg1 inhibits Wnt signalling through regulation of LRP6 glycosylation. *Biochem J* 2011; 436: 263-269 [PMID: 21375506 DOI: 10.1042/bj20101512]
- 52 Li W, Zhu C, Li Y, Wu Q, Gao R. Mest attenuates CCl4-induced liver fibrosis in rats by inhibiting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Gut Liver* 2014; 8: 282-291 [PMID: 24827625 DOI: 10.5009/gnl.2014.8.3.282]
- 53 Chai NL, Fu Q, Shi H, Cai CH, Wan J, Xu SP, Wu BY. Oxymatrine liposome attenuates hepatic fibrosis via targeting hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4199-4206 [PMID: 22919254 DOI: 10.3748/wjg.v18.i31.4199]
- 54 Zhang C, Wang Y, Chen H, Yang G, Wang S, Jiang M, Cong L, Yuan L, Li H, Jia Y. Protective effect of the herbal medicine Gan fu kang against carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats. *Mol Med Rep* 2013; 8: 954-962 [PMID: 23857550 DOI: 10.3892/mmr.2013.1587]
- 55 Domashevskiy AV, Miyoshi H, Goss DJ. Inhibition of pokeweed antiviral protein (PAP) by turnip mosaic virus genome-linked protein (VPg). *J Biol Chem* 2012; 287: 29729-29738 [PMID: 22773840 DOI: 10.1074/jbc.M112.367581]
- 56 Li W, Zhu C, Chen X, Li Y, Gao R, Wu Q. Pokeweed antiviral protein down-regulates Wnt/ $\beta$ -catenin signalling to attenuate liver fibrogenesis in vitro and in vivo. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 559-566 [PMID: 21444256 DOI: 10.1016/j.dld.2011.02.016]
- 57 MadanKumar P, NaveenKumar P, Manikandan S, Devaraj H, NiranjaliDevaraj S. Morin ameliorates chemically induced liver fibrosis in vivo and inhibits stellate cell proliferation in vitro by suppressing Wnt/ $\beta$ -catenin signaling. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 277: 210-220 [PMID: 24657339 DOI: 10.1016/j.taap.2014.03.008]
- 58 Haughton EL, Tucker SJ, Marek CJ, Durward E, Leel V, Bascal Z, Monaghan T, Koruth M, Collie-Duguid E, Mann DA, Trim JE, Wright MC. Pregnane X receptor activators inhibit human hepatic stellate cell transdifferentiation in vitro. *Gastroen-*

- terology 2006; 131: 194-209 [PMID: 16831602 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.012]
- 59 Honda M, Yamashita T, Yamashita T, Arai K, Sakai Y, Sakai A, Nakamura M, Mizukoshi E, Kaneko S. Peretinoin, an acyclic retinoid, improves the hepatic gene signature of chronic hepatitis C following curative therapy of hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013; 13: 191 [PMID: 23587162 DOI: 10.1186/1471-2407-13-191]
- 60 Okada H, Honda M, Campbell JS, Sakai Y, Yamashita T, Takebuchi Y, Hada K, Shirasaki T, Takabatake R, Nakamura M, Sunagozaka H, Tanaka T, Fausto N, Kaneko S. Acyclic retinoid targets platelet-derived growth factor signaling in the prevention of hepatic fibrosis and hepatocellular carcinoma development. *Cancer Res* 2012; 72: 4459-4471 [PMID: 22651928 DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-0028]
- 61 Wu F, Huang S, Zhu N, Liu W, Zhang Y, He Y. Recombinant human histidine triad nucleotide-binding protein 1 attenuates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats. *Mol Med Rep* 2013; 8: 1023-1028 [PMID: 23934318 DOI: 10.3892/mmr.2013.1618]

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》被评为中国精品科技期刊

本刊讯 2011-12-02, 中国科学技术信息研究所在北京发布2010年中国科技论文统计结果, 经过中国精品科技期刊遴选指标体系综合评价, 《世界华人消化杂志》被评为2011年度中国精品科技期刊. 中国精品科技期刊以其整体的高质量示范作用, 带动我国科技期刊学术水平的提高. 精品科技期刊的遴选周期为三年. (《世界华人消化杂志》编辑部)