

肝纤维化发生机制及治疗研究进展

曾志萍, 郭津生

曾志萍, 郭津生, 复旦大学附属中山医院消化内科 上海市 200032

曾志萍, 在读硕士, 主要从事肝纤维化发生机制的研究。

基金项目: 上海市浦江人才计划基金资助项目, No. 09PJ402600; 国家自然科学基金资助项目, Nos. 91129705, 81070340。

作者贡献分布: 本文由曾志萍初步完成; 郭津生审校。

通讯作者: 郭津生, 主任医师, 200032, 上海市徐汇区枫林路 180号, 复旦大学附属中山医院消化内科。
guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn
电话: 021-64041990-2424
传真: 021-64038472

收稿日期: 2016-12-19

修回日期: 2017-01-05

接受日期: 2017-01-11

在线出版日期: 2017-03-08

Mechanisms and treatment of liver fibrosis

Zhi-Ping Zeng, Jin-Sheng Guo

Zhi-Ping Zeng, Jin-Sheng Guo, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China

Supported by: Shanghai Pujiang Talent Program, No. 09PJ1402600; National Natural Science Foundation of China, Nos. 91129705 and 81070340.

Correspondence to: Jin-Sheng Guo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, 180 Fenglin Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. guo.jinsheng@zs-hospital.sh.cn

Received: 2016-12-19

Revised: 2017-01-05

Accepted: 2017-01-11

Published online: 2017-03-08

Abstract

Hepatic fibrosis is a characteristic consequence of multiple chronic liver injuries. However, there are currently no specific drugs that can effectively reverse or prevent liver fibrosis progression. Liver fibrosis is a complex pathological process attributable to a variety of cytokines and molecular pathways. Therefore, further exploring the cellular and molecular mechanisms of liver fibrosis, unearthing specific anti-fibrosis targeted therapies and translation of the potential findings into clinical treatment are of great significance.

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

Key Words: Liver fibrosis; Mechanisms; Therapeutic targets

Zeng ZP, Guo JS. Mechanisms and treatment of liver fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(7): 569-575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/569.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i7.569>

摘要

肝纤维化是各种病因引起的慢性肝病进展至肝硬化的必经阶段, 迄今为止临床上尚缺乏特异性针对肝纤维化的有效逆转或阻止其进展的药物。肝纤维化是一个由多种细胞因子和分子途径参与的复杂病理变化, 深入探究肝纤维化的细胞分子机制从而发掘出特异性的抗纤维化治疗靶点并将其转化为临床治疗具有重大意义。

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

背景资料

虽然过去30年已成功发现肝脏炎症和纤维化发生的主要机制, 并对人类纤维化疾病的动态本质有了清晰的了解, 但仍缺乏特异性的针对肝纤维化的有效逆转或阻止其进展的药物。为了进一步的深入研究, 有必要对现有的研究成果加以总结。

同行评议者

刘展, 主任医师, 湖南师范大学第一附属医院(湖南省人民医院)消化科; 沈薇, 教授, 重庆医科大学第二附属医院消化内科

■ 研究前沿

目前, 肝纤维化治疗所面临的重要问题以及亟待解决的问题主要有两个: (1) 进一步深入研究肝纤维化相关机制及识别关键靶点分子; (2) 将基础研究成功实现临床转化。

关键词: 肝纤维化; 机制; 治疗靶点

核心提要: 本文全面深入总结了肝纤维化的细胞分子机制及有关信号转导通路, 为发掘出特异性的抗纤维化治疗靶点并将其转化为临床治疗提供了一定的指导依据。

曾志萍, 郭津生. 肝纤维化发生机制及治疗研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(7): 569–575 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i7/569.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i7.569>

0 引言

全世界约有300百万或可能更多的慢性肝病患者, 存在巨大的未满足的治疗需求。慢性肝病进展导致失代偿期肝硬化是一个动态发展过程, 对患者进行有效诊断、监测和早期干预是当前慢性肝病治疗的关键^[1]。肝纤维化是肝硬化的早期可逆阶段, 是各种病因引起慢性肝损伤后的疤痕修复反应, 是组成瘢痕组织的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成过多和/或降解减少导致ECM在肝脏内过度沉积的动态过程^[2,3]。近30年来, 科学家们对肝纤维化发生的细胞和分子机制的了解逐渐深入, 提供了多个抗肝纤维化治疗的可能关键靶点, 加速了其临床治疗的研究和发展。本文将择要介绍如下。

1 与肝纤维化发生相关的各种细胞类型

肝纤维化进展中起到重要作用的细胞可分为三类: (1) 效应细胞(effector); (2) 指导细胞(director); (3) 调节细胞(regulatory)。

1.1 效应细胞 直接产生疤痕进展所需ECM和分泌型物质。肝纤维化的效应细胞是肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB), 主要来自肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)及门脉成纤维细胞, 以及较少程度的其他细胞群体, 如肝包膜附近的间皮来源的细胞。肝纤维化发生过程中, 多种促炎、促纤维化因子[如促血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)/CCN2、FXR、CXCR3、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、NO、ADRP、ADAMS2等]以自分泌和旁分泌的形式作用于HSC, 使其发生活化和表型转化, 具备增殖、纤维形成、收缩反应和趋

化性等特性。HSC是抗肝纤维化治疗的主要目标, 抑制HSC活化增殖、促进其凋亡和衰老以及静息恢复等过程中涉及的关键分子和信号通路均可提供肝纤维化治疗的潜在靶点^[4,5]。

1.2 指导细胞 提供促纤维化发生信号直接调节肝脏MFB的激活。包括肝细胞、胆管上皮细胞和肝窦内皮细胞。其中胆管上皮细胞还可能在TGF- β 1作用下发生上皮-间质转化(epithelial-to-mesenchymal transition, EMT)成为MFB^[6]。EMT受多种信号通路调节, 包括TGF- β 1、Wnt、Hedgehog、Notch、PDGF、EGF、FGF等^[7]。

1.3 调节细胞 直接和间接修饰效应细胞的活性, 在肝损伤或修复中根据环境进行调节, 包括一系列炎症细胞如库普弗细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞和循环来源的巨噬细胞等。库普弗细胞和单核细胞主要通过产生炎症细胞因子和趋化因子促进肝纤维化发生及进展^[8]。依赖CCR2的小鼠Ly-6C+单核细胞释放促炎症细胞因子如肿瘤坏死因子促进肝损伤, CCL2抑制剂(mNOX-E36)可抑制Ly-6C+炎症性单核细胞募集, 调节肝巨噬细胞使其向促进纤维化逆转的亚群极化^[9]。通过敲除自噬基因*Atg5*发现, 巨噬细胞自噬可减少白介素(interleukin, IL)-1 α 及IL-1 β 的分泌从而延缓肝纤维化进展^[10]。

NK及NKT细胞通过选择性杀伤早期活化的HSC以及分泌干扰素- γ 诱导HSC凋亡缓解肝纤维化进展^[11]。最近有研究^[12]表明动物模型中, 在缺乏甘氨酸-N-甲基转移酶的病理情况下, 表达TRAIL的NK细胞可促进肝损伤及纤维化发生。IL-30可通过诱导NKT细胞和活化的HSC之间的NKG2D-Rae1交互作用, 促进NKT细胞对活化HSC的细胞毒杀伤从而减缓肝纤维化发展^[13]。另外, 通过4-甲基吡唑抑制视黄醇代谢可增加NK细胞产生干扰素- γ , 促进活化HSC凋亡, 从而缓解肝纤维化^[14]。因此, NK及NKT细胞可能作为肝纤维化治疗的新靶点。

2 与肝纤维化发生发展相关的信号转导通路

2.1 与HSC/MFB活化相关的分子信号通路

2.1.1 反应性氧自由基: 反应性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)通过线粒体损伤, 细胞色素P450(尤其是细胞色素P450 2E1)、黄嘌呤氧化酶和NADPH氧化酶(non-phagocytic cell oxidase, NOX)激活产生^[4]。而肝内ROS的过度产生可活

化HSC, 促进肝纤维化进展^[15]. ROS可激活信号传导通路及转录因子如JNK和NK- κ B, 也能增加I型胶原、MCP-1及基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, TIMP-1)等的表达. NOX是一组具有已知7个同源体的酶, NOX1、NOX2及NOX4的激活在活化HSC中起到关键作用, 目前已被作为药物治疗靶点^[16,17]. 最近另有研究^[18]提出把通过超氧化物阴离子自由基参与活化HSC的氯通道作为一个新的抗纤维化治疗靶点.

2.1.2 Toll样受体: HSC表面可表达Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4), 后者是肠道细菌脂多糖的受体, 通过下调成骨蛋白及TGF- β 1跨膜抑制物(BMP and activin membrane-bound inhibitor, BAMBI)的表达而增强TGF- β 1信号和促进炎症趋化因子(如CCL2、IL-6)产生的致纤维化作用. 研究^[19]表明, 人体是通过脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)和肿瘤坏死因子- α 介导的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)p50与组织蛋白去乙酰酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)之间的交互作用抑制HSC中BAMBI的转录活性. 因此, 阻断TLR4的活化可成为抑制纤维化发生的治疗策略.

2.1.3 Hedgehog信号通路: 是一个协调多系统、高度保守的信号途径, 与细胞增殖、黏附、迁移、分化和胚胎形成有关^[20]. Hedgehog信号能促进静息型HSC转化为MFB, 损伤相关的Hedgehog信号激活在活化HSC以及肝脏修复过程中起着重要作用^[21]. 近有研究^[22]表明, Hedgehog信号抑制剂forskolin可缓解CCl₄诱导的鼠肝纤维化的发生发展. 川芎嗪可通过阻断Hedgehog信号阻滞细胞周期以及促进HSCs凋亡, 从而起到抗纤维化作用^[23]. 姜黄素可通过抑制Hedgehog信号通路诱导HSCs凋亡及调控HSCs糖酵解和代谢途径^[24]. 因此, 抑制Hedgehog信号通路活性可为干预纤维化提供新靶点.

2.1.4 Wnt信号通路: 经典Wnt信号通路, 因其通过 β -catenin介导来启动靶基因, 所以也被称为Wnt/ β -catenin信号通路, 参与细胞增殖、分化和凋亡等, 并促进HSC活化, 抑制HSC凋亡^[25]. Wnt/ β -catenin信号转导通路可通过增加甲基CpG结合蛋白2(methyl CpG binding protein 2, MeCP2)表达从而抑制过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferators-

activated receptor- γ , PPAR- γ)激活HSC^[26]. 有研究^[27]表明miR-17-5p通过抑制Wnt抑制因子1表达激活Wnt/ β -catenin信号通路从而促进肝纤维化发生. 橙皮素衍生物-7可通过调节Wnt/ β -catenin信号通路来抑制HSC活化、增殖从而逆转肝纤维化^[28].

2.2 与HSC/MFB增殖相关的分子信号通路 PDGF是强效促HSC增殖因子, 阻断PDGF生物学效应可以抑制HSC增殖及减轻肝纤维化程度. PDGF拮抗剂、PDGF特异性中和抗体(如AbyD3263、MOR8457)、抑制性的可溶性PDGF受体等都可作为靶向阻断PDGF方法. 此外, 一些针对PDGF受体的多重激酶抑制剂(如伊马替尼、尼洛替尼、索拉非尼)目前正进行临床试验^[29].

2.3 与HSC/MFB收缩反应相关的分子信号通路 ET-1是一种强有力的肝血管收缩剂^[30]. 正常肝脏中主要由内皮细胞产生, 但肝损伤时, 其主要由HSC产生, 活化的HSCs高表达ET-1、血管紧张素-II(angiotensin receptor-II, Ang-II)及其受体. 肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)也参与调节肝纤维化的发生. Ang-II/血管紧张素受体1(angiotensin receptor 1, AT1)与ET-1系统间有交互作用, Ang-II通过PI3 K/Akt信号通路诱导HSCs表达ET-1, ET-1促进Ang-II在HSC转分化为MFB样细胞过程中的作用^[31]. 通过AT1阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂阻断RAS可能成为肝纤维化治疗的有效策略.

2.4 与促肝纤维化形成相关的分子信号通路 抗纤维化治疗靶点研究在多种器官中进行, 已提出以核心与调节通路来识别最理想的抗纤维化药物发现/设计靶点的概念. 核心通路在不同器官和种属中普遍存在; 而调节通路可能局限于特异的细胞类型或器官. 可能的核心路径包括TGF- β 及其下游信号效应分子CTGF、 α v整合素和赖氨酰氧化酶样-2(lysyl oxidase-like 2, LOXL2)(LOXL2介绍见下文ECM与肝纤维化), 针对这些靶点产生的药物正在进行临床试验评估.

2.4.1 TGF- β : TGF- β 途径具有重要的维持生理稳态(包括免疫调节、肿瘤抑制)的功能, 其中TGF- β 1是促进肝纤维化的关键细胞因子, 阻断TGF- β 1途径可抑制肝纤维化的发展, 但全身抑制TGF- β 1可促进炎症并对肝脏实质及前体细

■ 创新盘点

本文系统阐述了肝纤维化发生发展过程中相关的细胞与分子机制以及目前针对特异性靶向分子及通路的相关研究.

应用要点

本文在分析总结现有成果的基础上, 进一步指出了目前研究中存在的问题, 指明了下一步努力的方向。

胞产生不利影响。

整合素是介导ECM、炎症细胞、成纤维细胞和实质细胞之间相互作用的重要分子, 密切参与了组织纤维化的起始、维持和吸收的过程^[32]。除了对细胞增生和存活的作用, 整合素还可加强可溶性生长和存活因子信号, 如TGF- β 1以无活性形式分泌和与ECM结合, 整合素 α v β 6及 α v β 8在激活无活性TGF- β 1中起到关键作用^[33,34]。因此, 整合素小分子抑制剂和功能性阻断抗体可能成为抗肝纤维化治疗药物。

TGF- β 1信号下游中有扩大其信号作用的分子CTGF, CTGF的单克隆抗体(FG-3019)已完成抗肝纤维化的临床试验, 正在进行抗肝纤维化的临床试验^[33,35]。

2.4.2 大麻素受体: 大麻素受体1(cannabinoid receptors 1, CB1)及CB2是G-蛋白偶联受体及内源性大麻素的组成成份, 在慢性肝病肝纤维化进展的关键步骤中起作用。活化的HSCs表达CB1受体促进纤维化发生, 第1代CB1拮抗剂莫那班由于引起抑郁症而被撤出临床使用, 不通过血脑屏障的无中枢效应的CB1拮抗剂目前正在开发研究中。CB2受体目前被认为是具有前景的抗炎和抗肝纤维化治疗靶点, 联合CB1拮抗剂及CB2类似物的治疗可能是理想的多靶点抗纤维化方法^[36,37]。

2.5 与肝纤维化逆转相关的分子信号通路

2.5.1 活化的HSC恢复至静息的分子信号通路: PPAR- γ 是一种可被过氧化物酶体增殖物激活的核转录因子, 在维持HSC处于静息状态中起着重要的作用^[38]。PPAR- γ 表达降低可促进HSC的激活, PPAR- γ 激动剂或PPAR- γ 配体能抑制HSC的激活及减少ECM的沉积, 均可作为抗纤维化治疗的潜在方法。有研究^[39]证实了在非酒精性脂肪肝病动物模型中联合PPAR- α / δ 兴奋剂(GFT505)有明显肝保护作用, 是一个非常具有前景的NAFLD/NASH靶向药物治疗方向。

2.5.2 诱导活化的HSC/MFB凋亡及衰老的分子信号通路: 诱导活化的HSC凋亡是肝纤维化恢复的重要机制, HSC内包含多个介导凋亡发生的分子家族, 如Fas/Fas-L、NF- κ B、神经生长因子受体、Bcl-2/Bax等, 这些靶点都可被深入研究从而应用于抗肝纤维化的治疗。NK细胞通常被认为具有抗纤维化治疗潜能, 因为其通过TRAIL/DR5及NKG2D-RAE1能够促进活化

的HSC凋亡^[8]。肝细胞的凋亡改变Foxa2、NF- κ B、C/EBP β 及p53等转录因子的相对水平, 调节上述转录因子可调控肝细胞凋亡的程度及干扰肝脏疾病的进程^[40]。

衰老的核心特征是不可逆转的生长停滞, 细胞形态和衰老相关的 β -半乳糖苷酶表达增多。虽然在1965年正常细胞衰老就被描述, 但最近才确定肝纤维化过程中也存在衰老细胞, 而这些衰老细胞主要是HSC, 其衰老机制主要依赖于p16-Rb以及Arf-p53-p21通路。腺苷的A2A受体可通过PKA/Rac1/p38 MAPK通路降低p53及Rb从而减少HSC的衰老和促进HSC增殖, 促进肝纤维化进程, 这为腺苷调控肝纤维化进展提供了证据^[41]。

3 ECM与肝纤维化

肝纤维化是ECM合成与降解失衡的动态过程, ECM的调节主要由基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs)和基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)之间的平衡决定, 可通过增强MMP活性和降低TIMP活性增加ECM降解和减少ECM合成从而达到抗肝纤维化的目的^[42]。

HSC是MMP-2、MMP-9、MMP13的主要来源, MMP-2抑制I型胶原产生, 还能通过钙黏素促进HSC凋亡; HSC也是TIMP的主要来源, 而TIMP1是活化的HSC的抗凋亡因子, 因此TIMP1可作为肝纤维化治疗的重要靶点之一。此外, 骨桥蛋白, 一种HSC表达的ECM细胞因子, 可通过整合素 α v β 3和激活PI3K/pAKT/NF- κ B信号通路促进I型胶原表达^[5], 从而促进ECM合成增加致肝纤维化作用。

纤维性胶原的交联可增加对ECM降解的抵抗, 促进对已形成纤维化的吸收, 进而造成肝纤维化的不可逆性, 此过程主要由LOXL2介导。LOXL2在基质硬度和胶原交联中起到作用, 在CCl₄诱导的肝纤维化动物模型中已证实LOXL2可抑制ECM降解, LOXL2人源化抗体抑制剂正在进行抗肝纤维化临床试验^[34,43]。

4 与肝纤维化相关的表观遗传学调控

4.1 DNA甲基化及相关组蛋白修饰 DNA甲基化基因在HSC的表达可能有助于维持HSC静止期的表型, 活化的HSC表达MeCP2, 促进抗

纤维化基因沉默(如I κ B、PPAR γ)和增加组蛋白甲基化酶表达, 从而导致Col-1、TIMP-1和TGF- β 转录增强^[4,44].

哺乳动物中, 已明确DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)5个家族成员: DNMT1、DNMT2、DNMT3A、DNMT3B和DNMT3L. 在CCl₄诱导的肝纤维化模型中, 激活HSC后DNMT1上调, RNAi敲除DNMT1后抑制HSC活化和增殖^[44]. Guadecitabine(SGI-110)是一种DNMT抑制剂, 一种新型地西他滨的低甲基化二核苷酸, 目前正处于肝细胞肝癌治疗的II期临床试验, 但还未进行肝纤维化临床试验^[45]. 另外, 不同类型的HDAC参与肝损伤和纤维化发生, 其抑制剂/激动剂可能未来成为肝纤维治疗靶点^[46].

4.2 微小RNA 微小RNA(microRNA, miRNA)通过调节促增殖蛋白的表达及促纤维化形成信号通路来调控HSC增殖和纤维化形成^[47]. 如miR-27a、miR-27b在HSC活化时表达上调并参与其激活过程, 抑制其表达可使培养大鼠肝HSCs切换到更静息的HSC表型, RXR α 蛋白表达上调, 胞浆内脂滴恢复、细胞增生受到抑制. 相反, miR-29b在HSC激活后表达明显下调, TGF- β 、LPS可介导HSC激活下miR-29b的表达下调^[48]. miR-29b可通过抑制I型胶原和纤维化重要转录调节因子SP1基因表达而在肝纤维化发生的调节中起到关键作用. miR-15b、miR-16作用的靶分子是Bcl-2, 通过下调Bcl-2使凋亡相关蛋白表达上调, 加速活化的HSC凋亡. 此外, 最近有研究^[49]证实, 在CCl₄诱导的动物模型中发现miR-30可通过抑制Kruppel样因子11的表达而衰减TGF- β 信号、抑制纤维化形成. 越来越多的研究表明miRNA在慢性肝损伤和肝纤维化发生过程中存在差异性表达, 明晰miRNA表达谱的差别有助于揭示肝纤维化发生的分子调节机制和发现肝纤维化诊断的分子标志, 并有助于发现新的治疗策略.

5 基础研究向临床转化的障碍

探究肝纤维化的细胞分子机制已取得巨大进步, 但很少转化至临床应用. 首先, 与药物开发和靶向验证产生的高成本有关, 研发新的药物需要较为漫长的时间及充足的资金. 其次, 随着监管力度提升, 市场需要药物具有更确切的临床疗效及安全性. 另外, 在动物模型上证实的疗

效并不能完全复制至临床疾病治疗, 如有药代动力学差异、ECM交联程度不同等. 识别可应用于抗肝纤维化药物临床试验, 准确测定纤维化活动的理想无创生物标志物以及统一还未达到共识的最佳临床终点仍是一个挑战^[34,50].

6 结论

至今, 去除病因的治疗是停止和逆转肝纤维化进展的唯一方法, 产生有效的抗纤维化策略仍是现代肝病治疗的一个挑战. 过去几十年对肝纤维化发生的细胞和分子机制的了解有了显著进展. 肝纤维化是一个的多细胞、多因子、多途径参与的复杂的病理变化, 其发生发展的细胞分子机制研究为临床药物开发提供了重要的理论依据和治疗靶点, 在此基础上实行多靶点联合阻断关键分子或许能提高抗肝纤维化治疗效果. 相信更理想的动物模型和药物临床试验会在不久的将来将抗肝纤维化研究成功转化应用于临床治疗.

7 参考文献

- 1 Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749-1761 [PMID: 24480518 DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5]
- 2 Chen RJ, Wu HH, Wang YJ. Strategies to prevent and reverse liver fibrosis in humans and laboratory animals. *Arch Toxicol* 2015; 89: 1727-1750 [PMID: 25963329 DOI: 10.1007/s00204-015-1525-6]
- 3 Novo E, Cannito S, Morello E, Paternostro C, Bocca C, Miglietta A, Parola M. Hepatic myofibroblasts and fibrogenic progression of chronic liver diseases. *Histol Histopathol* 2015; 30: 1011-1032 [PMID: 25896393 DOI: 10.14670/HH-11-623]
- 4 Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7260-7276 [PMID: 24966597 DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7260]
- 5 Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol* 2013; 3: 1473-1492 [PMID: 24265236 DOI: 10.1002/cphy.c120035]
- 6 Lemoine S, Cadoret A, El Mourabit H, Thabut D, Housset C. Origins and functions of liver myofibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 948-954 [PMID: 23470555 DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.02.019]
- 7 Xie G, Diehl AM. Evidence for and against epithelial-to-mesenchymal transition in the liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 305: G881-G890 [PMID: 24157970 DOI: 10.1152/ajpgi.00289.2013]
- 8 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.03.019]

同行评价

本文就肝纤维化发生相关的细胞分子机制及信号转导通路等进行较为全面的总结归纳, 对基础与临床研究均有一定指导意义. 文章条理清楚, 层次分明, 阐述明确, 结论符合逻辑, 引用文献较新.

- 10.1016/j.jhep.2013.12.025]
- 9 Baeck C, Wei X, Bartneck M, Fech V, Heymann F, Gassler N, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Trautwein C, Tacke F. Pharmacological inhibition of the chemokine C-C motif chemokine ligand 2 (monocyte chemoattractant protein 1) accelerates liver fibrosis regression by suppressing Ly-6C(+) macrophage infiltration in mice. *Hepatology* 2014; 59: 1060-1072 [PMID: 24481979 DOI: 10.1002/hep.26783]
- 10 Lodder J, Denaës T, Chobert MN, Wan J, El-Benna J, Pawlowsky JM, Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F. Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice. *Autophagy* 2015; 11: 1280-1292 [PMID: 26061908 DOI: 10.1080/15548627.2015.1058473]
- 11 Gao B, Radaeva S. Natural killer and natural killer T cells in liver fibrosis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 1061-1069 [PMID: 23022478 DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.09.008]
- 12 Fernández-Álvarez S, Gutiérrez-de Juan V, Zubiete-Franco I, Barbier-Torres L, Lahoz A, Parés A, Luka Z, Wagner C, Lu SC, Mato JM, Martínez-Chantar ML, Beraza N. TRAIL-producing NK cells contribute to liver injury and related fibrogenesis in the context of GNMT deficiency. *Lab Invest* 2015; 95: 223-236 [PMID: 25531568 DOI: 10.1038/labinvest.2014.151]
- 13 Mitra A, Satelli A, Yan J, Xueqing X, Gagea M, Hunter CA, Mishra L, Li S. IL-30 (IL27p28) attenuates liver fibrosis through inducing NKG2D-*rae1* interaction between NKT and activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology* 2014; 60: 2027-2039 [PMID: 25351459 DOI: 10.1002/hep.27392]
- 14 Yi HS, Eun HS, Lee YS, Jung JY, Park SH, Park KG, Choi HS, Suh JM, Jeong WI. Treatment with 4-methylpyrazole modulated stellate cells and natural killer cells and ameliorated liver fibrosis in mice. *PLoS One* 2015; 10: e0127946 [PMID: 26024318 DOI: 10.1371/journal.pone.0127946]
- 15 Richter K, Kietzmann T. Reactive oxygen species and fibrosis: further evidence of a significant liaison. *Cell Tissue Res* 2016; 365: 591-605 [PMID: 27345301 DOI: 10.1007/s00441-016-2445-3]
- 16 Crosas-Molist E, Bertran E, Fabregat I. Cross-Talk Between TGF- β and NADPH Oxidases During Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 5964-5976 [PMID: 26510436 DOI: 10.2174/1381612821666151029112126]
- 17 Liang S, Kisseleva T, Brenner DA. The Role of NADPH Oxidases (NOXs) in Liver Fibrosis and the Activation of Myofibroblasts. *Front Physiol* 2016; 7: 17 [PMID: 26869935 DOI: 10.3389/fphys.2016.00017]
- 18 den Hartog GJ, Qi S, van Tilburg JH, Koek GH, Bast A. Superoxide anion radicals activate hepatic stellate cells after entry through chloride channels: a new target in liver fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2014; 724: 140-144 [PMID: 24378345 DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.12.033]
- 19 Liu C, Chen X, Yang L, Kisseleva T, Brenner DA, Seki E. Transcriptional repression of the transforming growth factor β (TGF- β) Pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) by Nuclear Factor κ B (NF- κ B) p50 enhances TGF- β signaling in hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2014; 289: 7082-7091 [PMID: 24448807 DOI: 10.1074/jbc.M113.543769]
- 20 Verdelho Machado M, Diehl AM. Role of Hedgehog Signaling Pathway in NASH. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E857 [PMID: 27258259 DOI: 10.3390/ijms17060857]
- 21 Yang JJ, Tao H, Li J. Hedgehog signaling pathway as key player in liver fibrosis: new insights and perspectives. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18: 1011-1021 [PMID: 24935558 DOI: 10.1517/1472822.2.2014.927443]
- 22 El-Agroudy NN, El-Naga RN, El-Razeq RA, El-Demerdash E. Forskolin, a hedgehog signalling inhibitor, attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 3248-3260 [PMID: 27590029 DOI: 10.1111/bph.13611]
- 23 Hu J, Cao G, Wu X, Cai H, Cai B. Tetramethylpyrazine Inhibits Activation of Hepatic Stellate Cells through Hedgehog Signaling Pathways In Vitro. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 603067 [PMID: 26380286 DOI: 10.1155/2015/603067]
- 24 Lian N, Jiang Y, Zhang F, Jin H, Lu C, Wu X, Lu Y, Zheng S. Curcumin regulates cell fate and metabolism by inhibiting hedgehog signaling in hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2015; 95: 790-803 [PMID: 25938627 DOI: 10.1038/labinvest.2015.59]
- 25 Moon RT, Bowerman B, Boutros M, Perrimon N. The promise and perils of Wnt signaling through beta-catenin. *Science* 2002; 296: 1644-1646 [PMID: 12040179 DOI: 10.1126/science.1071549]
- 26 Kweon SM, Chi F, Higashiyama R, Lai K, Tsukamoto H. Wnt Pathway Stabilizes MeCP2 Protein to Repress PPAR- γ in Activation of Hepatic Stellate Cells. *PLoS One* 2016; 11: e0156111 [PMID: 27214381 DOI: 10.1371/journal.pone.0156111]
- 27 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]
- 28 Lin X, Kong LN, Huang C, Ma TT, Meng XM, He Y, Wang QQ, Li J. Hesperetin derivative-7 inhibits PDGF-BB-induced hepatic stellate cell activation and proliferation by targeting Wnt/ β -catenin pathway. *Int Immunopharmacol* 2015; 25: 311-320 [PMID: 25701506 DOI: 10.1016/j.intimp.2015.02.009]
- 29 Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 28: 53-61 [PMID: 26547628 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2015.10.002]
- 30 Khimji AK, Rockey DC. Endothelin and hepatic wound healing. *Pharmacol Res* 2011; 63: 512-518 [PMID: 21421048 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.03.005]
- 31 He C, Miao X, Li J, Qi H. Angiotensin II induces endothelin-1 expression in human hepatic stellate cells. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 2542-2549 [PMID: 23625292 DOI: 10.1007/s10620-013-2685-y]
- 32 Reed NI, Jo H, Chen C, Tsujino K, Arnold TD, DeGrado WF, Sheppard D. The α v β 1 integrin plays a critical in vivo role in tissue fibrosis. *Sci Transl Med* 2015; 7: 288ra79 [PMID: 25995225 DOI: 10.1126/scitranslmed.1257443]

- 10.1126/scitranslmed.aaa5094]
- 33 Lee YA, Wallace MC, Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut* 2015; 64: 830-841 [PMID: 25681399 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306842]
 - 34 Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, Violette S. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line. *Sci Transl Med* 2013; 5: 167sr1 [PMID: 23303606 DOI: 10.1126/scitranslmed.3004700]
 - 35 Wang Q, Usinger W, Nichols B, Gray J, Xu L, Seeley TW, Brenner M, Guo G, Zhang W, Oliver N, Lin A, Yeowell D. Cooperative interaction of CTGF and TGF- β in animal models of fibrotic disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 4 [PMID: 21284856 DOI: 10.1186/1755-1536-4-4]
 - 36 Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S. Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol* 2013; 59: 891-896 [PMID: 23567085 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.032]
 - 37 Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, Serriere-Lanneau V, Ledent C, Mallat A, Lotersztajn S. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-676 [PMID: 16715087 DOI: 10.1038/nm1421]
 - 38 Hazra S, Xiong S, Wang J, Rippe RA, Krishna V, Chatterjee K, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma induces a phenotypic switch from activated to quiescent hepatic stellate cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 11392-11401 [PMID: 14702344 DOI: 10.1074/jbc.M310284200]
 - 39 Staelens B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, Baron M, Lucas A, Tailleux A, Hum DW, Ratzu V, Cariou B, Hanf R. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013; 58: 1941-1952 [PMID: 23703580 DOI: 10.1002/hep.26461]
 - 40 Wang K. Molecular mechanisms of hepatic apoptosis regulated by nuclear factors. *Cell Signal* 2015; 27: 729-738 [PMID: 25499978 DOI: 10.1016/j.cellsig.2014.11.038]
 - 41 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine 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]
 - 42 Robert S, Gicquel T, Vicioni T, Valença S, Barreto E, Bailly-Maitre B, Boichot E, Lagente V. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis. *Biosci Rep* 2016; 36: pii e00360 [PMID: 27247426 DOI: 10.1042/BSR20160107]
 - 43 Trautwein C, Friedman SL, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol* 2015; 62: S15-S24 [PMID: 25920084 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.02.039]
 - 44 Bian EB, Zhao B, Huang C, Wang H, Meng XM, Wu BM, Ma TT, Zhang L, Lv XW, Li J. New advances of DNA methylation in liver fibrosis, with special emphasis on the crosstalk between microRNAs and DNA methylation machinery. *Cell Signal* 2013; 25: 1837-1844 [PMID: 23707524 DOI: 10.1016/j.cellsig.2013.05.017]
 - 45 Kuang Y, El-Khoueiry A, Taverna P, Ljungman M, Neamati N. Guadecitabine (SGI-110) priming sensitizes hepatocellular carcinoma cells to oxaliplatin. *Mol Oncol* 2015; 9: 1799-1814 [PMID: 26160429 DOI: 10.1016/j.molonc.2015.06.002]
 - 46 Hardy T, Mann DA. Epigenetics in liver disease: from biology to therapeutics. *Gut* 2016 Sep 13. [Epub ahead of print] [PMID: 27624887 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311292]
 - 47 Hyun J, Park J, Wang S, Kim J, Lee HH, Seo YS, Jung Y. MicroRNA Expression Profiling in CCL₄-Induced Liver Fibrosis of Mus musculus. *Int J Mol Sci* 2016; 17: pii E961 [PMID: 27322257 DOI: 10.3390/ijms17060961]
 - 48 Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, Vucur M, Zimmermann H, Schmidt S, Janssen J, Koppe C, Knolle P, Castoldi M, Tacke F, Trautwein C, Luedde T. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology* 2011; 53: 209-218 [PMID: 20890893 DOI: 10.1002/hep.23922]
 - 49 Tu X, Zheng X, Li H, Cao Z, Chang H, Luan S, Zhu J, Chen J, Zang Y, Zhang J. MicroRNA-30 Protects Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Fibrosis by Attenuating Transforming Growth Factor Beta Signaling in Hepatic Stellate Cells. *Toxicol Sci* 2015; 146: 157-169 [PMID: 25912033 DOI: 10.1093/toxsci/kfv081]
 - 50 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]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳





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

