

# 酒精性肝纤维化中肝星状细胞活化的机制研究进展

赵 菁综述 李 燕审校

(中国医学科学院/中国协和医科大学药物研究所,北京 100050)

摘要:肝星状细胞(HSC)活化是各种病因所致肝纤维化过程中的关键环节。在酒精性肝病的发展过程中,乙醇和代谢产物乙醛可改变机体氧化还原状态,活化枯否细胞,释放大量细胞因子,诱导HSC活化、增殖和胶原合成,形成肝纤维化。本文将对酒精性肝纤维化中HSC活化的机制和相关靶点加以综述,为开发抗肝纤维化药物和临床治疗提供新的思路。

关键词:酒精性肝纤维化;肝星状细胞;细胞外基质

中图分类号:Q253;R575.2+9 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)03-0198-06

长期过量饮酒可引起酒精性肝病,包括脂肪肝变及炎症损伤,严重者可发展为肝纤维化,甚至导致难以逆转的肝硬化。在西方国家,酒精性肝病是慢性肝病的主要类型,近年来,中国也有发病逐渐增加的趋势。目前认为,肝纤维化是酒精性肝病发展过程中的转折点,如能去除不利因素,可以逆转上述相关病理改变。因此,对酒精性肝纤维化的发病机制及治疗靶点的研究势在必行。

活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是肝纤维化过程中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要来源,也是各种因素所致肝纤维化发生的中心环节<sup>[1]</sup>。HSC活化是指静止状态的富含维生素A脂滴的细胞增殖,并转变为可生成纤维的、具有收缩性的肌纤维母细胞,包括起始和永久化两个阶段,表型发生一系列变化(图1)<sup>[2]</sup>。图1显示了肝损伤和恢复期HSC活化的表型特点,肝损伤后,HSC发生活化,活化后主要的表型变化包括增殖、收缩、生成纤维、基质降解、趋化作用、维生素A脂滴丢失。肝损伤恢复期活化HSC的转归尚不明了,推测逆转为静止的表型或通过凋亡而被选择性清除。本文拟对酒精性肝纤维化中HSC活化的机制加以综述。

## 1 酒精代谢及氧化损伤

### 1.1 缺氧

近期研究显示,某些特殊转录因子的活性在肝

细胞缺氧时增加。HSC中存在着和上述蛋白类似的因子,对氧含量降低十分敏感。因此,研究者推测酒精代谢导致的缺氧是对HSC的直接刺激。

### 1.2 乙醛

乙醛是乙醇代谢的直接产物,可促进大鼠和人HSC增殖,促进胶原基因的转录。上述改变与活化氧化还原敏感的c-jun/c-fos激活蛋白-1(AP-1)系统密切相关。Greenwel等的研究表明,在COL1A1基因启动子上有一个可结合C/增强子结合蛋白D(CCAAT/enhancer binding protein D)的乙醛应答元件,促进COL1A1的高表达,该元件与过氧化氢(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)在COL1A1上的应答元件一致。因此,乙醛可能是通过H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>介导的通路活化HSC,促进其胶原基因转录。

### 1.3 氧自由基

乙醇在体内代谢过程中,可通过多个环节产生氧自由基(reactive oxygen species, ROS)<sup>[3]</sup>。乙醇可诱导细胞色素P450(CYP)2E1,后者是肝实质细胞内ROS的主要来源。Nieto等已证明来自受损肝细胞中CYP2E1的ROS可诱导HSC活化、增殖和胶原合成。活化的枯否(Kupffer)细胞可高表达巨噬细胞型还原型辅酶II(NADPH)氧化酶,在肝损伤早期产生大量ROS并释放到细胞外,以旁分泌的方式促进HSC活化和胶原合成。此外,活化的HSC内部也可产生ROS,促进其合成胶原。ROS发挥作用的具体机制尚不清楚,但已知有大量调节抗氧化基因表达或活性受氧化还原状态调节的转录因子接受ROS的调节,如核因子(NF)-κB、刺激蛋白(SP)-1和AP-1。ROS对胶原基因表达的影响可能与调节上述转录因子有关。

收稿日期:2005-11-21

作者简介:赵菁,女,在读硕士研究生,研究方向:酒精性肝纤维化, Tel: 010-63165185, E-mail: zhaojing@imm.ac.cn

\* 通讯作者:李燕,女,教授,博士生导师,研究方向:抗肝炎药研发, Tel: 010-63165172, E-mail: yanli@imm.ac.cn

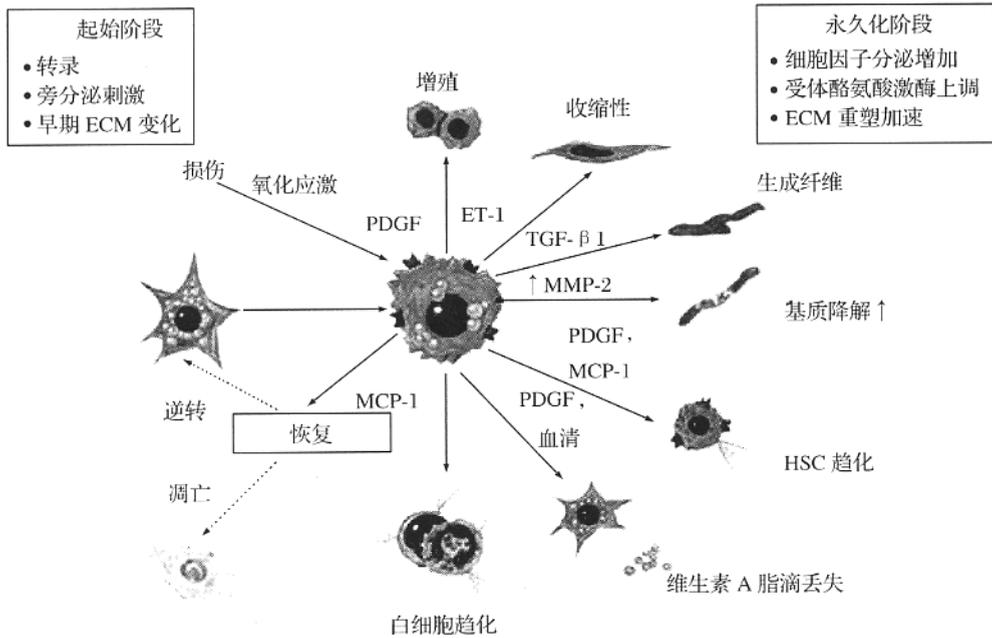


图 1 HSC 的活化过程

ET-1( endothelin-1 ):内皮素-1 ;MCP-1( macrophage chemoattractant protein-1 ):巨噬细胞趋化蛋白-1 ;MMP-2( matrix metalloproteinase-2 ):基质金属蛋白酶-2 ;PDGF( platelet-derived growth factor ):血小板衍生生长因子 ;TGF-β<sub>1</sub>( transforming growth factor-β<sub>1</sub> ) 转化生长因子-β<sub>1</sub>

### 1.4 脂质过氧化产物

长期饮酒使肝脏处于氧化应激状态,发生脂质过氧化。上述病理改变不仅使细胞膜脂质受到破坏,还导致活性醛类产物的生成,如丙二醛(MDA)和4-羟基壬烯(4-HNE)。脂质过氧化产物可与蛋白质的特定氨基酸残基结合,形成加合物<sup>[4]</sup>,产生免疫反应并参与HSC的活化。Parola等的研究表明,在培养的HSC中加入4-HNE和不同长度的羟基烷烯醇(1 μmol·L<sup>-1</sup>)可大幅度增加前胶原基因及其蛋白质产物的表达。MDA也可增加HSC胶原的生成,但作用弱于4-HNE。近年来,对于MDA和4-HNE参与HSC活化的分子机制已进行深入研究。Parola等的实验证明,转录因子NF-κB, c-myc, c-jun, AP-1的诱导和Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换都参与了氧化应激诱导的HSC增殖、胶原合成。MDA和乙醛还可以协同的方式与蛋白质作用,形成混合型加合物(MAA)<sup>[5]</sup>。Kharbanda等的体外实验证明,MAA可促进HSC分泌两种趋化因子,即MCP-1和MCP-2,上调细胞间粘附因子(ICAM)的表达,且呈剂量-时间依赖关系;MAA还通过依赖蛋白激酶α(PKC)的信号转导通路增加尿激酶型血浆酶原激活物的分泌。Thiele等认为,MAA对HSC的活化效应可能与其结合细胞表面相应受体并引发信号转导级联密切相关。

目前,脂质过氧化产物活化HSC在肝纤维化中的重要作用已被广为接受,但仍存在一定争议:脂质过氧化产物究竟是HSC活化的启动因素,还是只在维持HSC活化永久化中起作用<sup>[6]</sup>?如果是前者,将意味着脂质过氧化产物可直接活化静止状态的HSC,组织坏死或炎症不是酒精性肝纤维化发生的先决条件。上述观点在临床治疗中有着重要的意义,即可在肝损伤早期采取抗氧化治疗,通过抑制氧化应激诱导的HSC活化来防止或阻断纤维化的发生、发展。鉴于目前的实验结果对上述问题的解释仍有矛盾之处,需进一步优化实验方案才可明确脂质过氧化产物具体作用于HSC活化的哪个阶段。

### 2 细胞因子

HSC活化的早期刺激主要来自于临近细胞分泌的细胞因子。在酒精性肝纤维化中,肠道对源自G<sup>-</sup>菌的脂多糖(LPS)通透性增加。血液中大量的内毒素通过细胞表面受体CD14和辅助性Toll样受体(Toll like receptor, TLR)活化枯否细胞<sup>[7]</sup>。活化的枯否细胞释放多种细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)<sub>α</sub>和TGFβ等,直接或间接活化HSC,形成一个复杂的调控网络。此外,其他细胞如HSC自身释放的细胞因子也发挥了重要作用(表1)。

表 1 酒精性肝纤维化中与 HSC 活化相关的细胞因子

细胞因子	来源	主要效应	受体	信号转导通路
TNF $\alpha$	枯否细胞	抑制 I 型胶原的表达、合成及 HSC 增殖 ; 上调多种细胞因子和趋化因子的表达	TNFR1	MEK-ERK( JNK , p <sup>38</sup> MAPK ) , NF- $\kappa$ B
TGF $\beta$	枯否细胞、HSC	促进胶原基因表达 , 促进 ECM 合成与沉积	T $\beta$ R II	Smads , MEK-ERK , ROS
TGF $\alpha$	肝细胞	刺激 HSC 中 I 型胶原 mRNA 的表达		
PDGF	枯否细胞、HSC	促进 HSC 分裂、增殖	PDGFR $\beta$	MEK-ERK
ET-1	窦状内皮细胞、HSC	促进 HSC 增殖 , 调节 HSC 的收缩性	ET <sub>A</sub> , ET <sub>B</sub>	MEK-ERK-( RhoK ) [ Ca <sup>2+</sup> ]-MLCK , NF- $\kappa$ B-COX-2
CTGF/CCN2	肝细胞、成纤维细胞、HSC、单核细胞	促进 HSC 增殖、迁移、粘附 , 表达 $\alpha$ -平滑肌动蛋白和胶原	LRP、整合素、HSPG	FAK
Ang II	HSC	刺激活化的人 HSC 增殖、收缩、迁移、分泌趋化因子 ; 促进培养早期的大鼠 HSC 表达 TGF $\beta$ 、分泌 I 型胶原	AT1	NADPH-ROS-AKT-MAPK

TNFR1 : 肿瘤坏死因子受体 1 ; MEK : 胞外信号调节激酶激酶 ; ERK( extracellular signal-regulated kinase ) : 胞外信号调节激酶 ; JNK : c-Jun 氨基端激酶 ; MAPK : 有丝分裂素激活蛋白激酶 ; T $\beta$ R II : II 型 TGF $\beta$  受体 ; TGF $\alpha$  ( transforming growth factor  $\alpha$  ) : 转化生长因子  $\alpha$  ; PDGFR $\beta$  : 血小板衍生生长因子受体  $\beta$  ; RhoK : Rho 激酶 [ Ca<sup>2+</sup> ] : 钙离子浓度 ; MLCK : 肌球蛋白轻链激酶 ; COX-2 : 环氧合酶-2 ; CTGF/CCN2 ( connective tissue growth factor ) : 结缔组织生长因子 ; LRP ( low density lipoprotein receptor-related protein ) : 低密度脂蛋白受体相关蛋白 ; HSPG ( heparan sulfate proteoglycan ) : 硫酸类肝素蛋白多糖 ; FAK : 粘着斑激酶 ; Ang II : 血管紧张素 II ; AT1 : I 型血管紧张素受体 ; AKT : 蛋白激酶 B

### 2.1 肿瘤坏死因子 $\alpha$

活化的枯否细胞最先转录的细胞因子即为 TNF $\alpha$ 。枯否细胞内 NADPH 氧化酶产生的 ROS 激活 NF- $\kappa$ B, 导致 TNF $\alpha$  转录。TNF $\alpha$  虽然参与 HSC 活化的过程, 但 Knittel 等的研究显示, TNF $\alpha$  对 I 型胶原的表达、合成及 HSC 增殖有抑制作用。TNF $\alpha$  可上调多种细胞因子及趋化因子的表达和分泌, 如白细胞介素( IL)-1、IL-6、TGF $\beta$  和 ICAM-1 等, 间接对 HSC 产生多种生物学效应。

TNF $\alpha$  通过和细胞表面受体作用, 可分别活化细胞内 MEK 和 NF- $\kappa$ B 两条信号转导通路<sup>[8]</sup>。其中 MEK 通路的活化和 HSC 表型的转变密切相关。MEK 可活化 ERK 和 JNK, 进一步磷酸化过氧化物酶增殖体激活受体( peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) $\gamma$  的 Ser<sup>82</sup>, 使 PPAR $\gamma$  的转录活性降低。TNF $\alpha$  还可抑制 PPAR $\gamma$  与 DNA 结合, 进一步降低其转录活性, 最终导致 HSC 的活化<sup>[8]</sup>。NF- $\kappa$ B 的活化则在介导 TNF $\alpha$  对 HSC 的促炎症效应中起到重要作用。

### 2.2 转化生长因子 $\beta$

TGF $\beta$  具有活化 HSC、促进胶原基因表达和 ECM 合成和沉积等多种作用, 是最重要的促肝纤维化细胞因子之一。酒精性肝纤维化中活化的枯否细胞可

分泌 TGF $\beta$ , 使之以旁分泌的形式作用于 HSC, 还可通过 TNF $\alpha$  诱导 HSC 自分泌 TGF $\beta$ <sup>[9]</sup>, 从而对其产生活化作用。

TGF $\beta$  对 HSC 的作用由其受体介导。TGF $\beta$  可结合于 T $\beta$ R II, T $\beta$ R II 募集 T $\beta$ R I, 导致异源三聚体复合物的形成。T $\beta$ R II 具有组成性丝氨酸-苏氨酸激酶活性, 可磷酸化 T $\beta$ R I, T $\beta$ R I 进而磷酸化 Smad2 和 Smad3, Smad2 或 Smad3 异源二聚体和 Smad4 结合或进入核内, 调节转录。转录调控可通过和靶 DNA 直接作用, 还可与其他转录因子( 如 AP-1 ) 或共激活物( C/EBP 结合蛋白 ) 共阻遏物共同作用。除了 Smads 外, TGF $\beta$  还可活化 HSC 中的其他信号转导通路, 有很强的 ECM 合成活性<sup>[10]</sup>。

### 2.3 转化生长因子 $\alpha$

体外用乙醇处理人肝癌细胞 HepG2 后, 结果 TGF $\alpha$  表达增加。其条件培养基可刺激大鼠 HSC 中 I 型胶原 mRNA 的表达<sup>[11]</sup>。上述体外实验结果与酒精性肝纤维化病人肝细胞中 TGF $\alpha$  过度表达一致。鉴于枯否细胞分泌的 TGF $\beta$  参与酒精性肝纤维化, 来自肝细胞的 TGF $\alpha$  可能是在肝纤维化的早期发挥作用。但使用高表达 TGF $\alpha$  的转基因小鼠未发现明显肝纤维化, 与上述结果存在矛盾之处。由此推则, TGF $\alpha$  很可能在乙醇存在条件下或由肝细胞释

放后才可诱导 HSC 合成胶原<sup>[11]</sup>。

## 2.4 血小板衍生生长因子

在正常肝脏中,PDGF 表达局限于门静脉少数间质细胞,酒精性肝病的患者和实验性酒精性肝纤维化动物血浆中 PDGF 含量均明显升高。PDGF 是 HSC 最强的分裂原,3 种二聚体类型中(AA,AB, BB),PDGF BB 调节 HSC 生长及信号转导的能力最强,与活化的 HSC 高表达 PDGF 受体  $\beta$ (A 型)相一致。TGF $\beta$  还可促使 HSC 自分泌 PDGF,PDGF 与其受体结合后,通过受体的二聚化及自我磷酸化引起细胞内信号转导,其中涉及 Ras,Raf-1,MEK 以及 ERK 的相继活化和  $[Ca^{2+}]_i$ 、pH 的变化<sup>[10]</sup>,最终产生生物学效应。

## 2.5 内皮素-1

越来越多的证据显示,HSC 的活化和表型调节与内皮素系统密切相关。临床和实验性肝纤维化模型中肝组织 ET-1 的表达均增加,ET-1 受体上调。Rieder 等的体外实验证实,内皮细胞和活化的 HSC 都能合成 ET-1。在活化的 HSC 中,Ang II,PDGF,TGF $\beta$ ,ROS 和 ET-1 自身均可促进 ET-1 的合成和释放。ET-1 通过旁分泌和自分泌作用于 HSC,促进其增殖、活化、产生收缩性<sup>[10]</sup>。

ET-1 的生物学作用主要由 ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 两种细胞表面受体介导。在 HSC 活化早期,ET<sub>A</sub> 含量较高,ET-1 和 ET<sub>A</sub> 受体结合后活化 Ras-ERK 通路,可刺激静止 HSC 的增殖;并分别通过增加  $[Ca^{2+}]_i$  和活化 Rho 激酶引起细胞收缩。在活化后期,ET<sub>B</sub> 的含量增加,ET-1 和 ET<sub>B</sub> 受体结合后通过活化 NF- $\kappa$ B 生成前列腺素,使细胞内 cAMP 含量增加,降低 ERK 和 JNK 的活性,表现出抗 HSC 增殖的效应<sup>[10]</sup>。

## 2.6 结缔组织生长因子

CTGF/CCN2 是一个多功能的大分子蛋白质,可以由不同类型的细胞产生,通过自分泌方式和旁分泌调节细胞生长、增殖、凋亡、粘附、分裂、ECM 生成和分化<sup>[12]</sup>。在酒精性肝病中,患者肝脏中 CTGF/CCN2 mRNA 的表达比正常人升高 6~8 倍。Williams 等研究表明,原代培养的 HSC 在活化过程中 CTGF/CCN2 的表达逐渐增加;Paradis 等的研究结果表明,TGF $\beta_1$ 、血管内皮生长因子(VEGF)、PDGFBB、脂质过氧化产物、乙醛都可诱导已活化的或过渡态的 HSC 表达 CTGF/CCN2 mRNA。上述研究提示,CTGF/CCN2 的生成可作为 HSC 活化的功能性标志,或反映内环境处于有利于 HSC 活化的状态。HSC 对外

源性 CTGF/CCN2 的反应(如 CTGF/CCN2 诱导大鼠 HSC 分裂、增殖,表达 I 型胶原 mRNA 和  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白)说明,CTGF/CCN2 可通过自分泌和旁分泌两种方式作用于 HSC。

CTGF/CCN2 通过 HSPG 有关的机制结合于 HSC 表面的 LRP 和整合素。与 LRP 的结合有利于 CTGF/CCN2 经内涵体清除;与整合素结合则引起细胞内信号转导级联,产生多种生物学作用。关于 CTGF/CCN2 对 HSC 活化过程的具体作用机制还有待进一步研究,但目前已经明确 CTGF/CCN2 是 TGF $\beta$  纤维化作用的下游介质<sup>[12]</sup>,此外,也存在着 CTGF/CCN2 独立作用的通路。

## 2.7 血管紧张素 II

Ang II 是调节血压和钠水平衡的重要肽类激素。近年来研究发现,Ang II 可能是肝纤维化过程中的重要介质。肝硬化患者血清 Ang II 含量通常升高,实验性肝纤维化中局部肾素-血管紧张素系统上调;抑制 Ang II 合成或阻断 AT<sub>1</sub> 则可减轻实验性肝纤维化。受损肝脏中,活化的 HSC 不仅分泌 Ang II<sup>[13]</sup>,也可通过表达功能性 AT<sub>1</sub> 成为 Ang II 作用的靶点。Bataller 等的体外实验证明,Ang II 可刺激活化的人 HSC 增殖、收缩、迁移、分泌趋化因子,促进培养早期的大鼠 HSC 表达 TGF $\beta$ 、分泌 I 型胶原。Ang II 结合于 AT<sub>1</sub> 后,可磷酸化 NADPH 氧化酶的调节亚基,使之产生 ROS,进而活化 AKT,MAPK,AP-1 等下游信号,完成 HSC 的上述作用<sup>[14]</sup>。

## 3 过氧化物酶增殖体激活受体- $\gamma$

PPAR- $\gamma$  属于核受体家族。它与类维生素 A 受体形成异二聚体,对内源性和外源性配体做出响应时可结合于特异性应答元件,对多种基因进行转录调节。近期研究证明,活化的 HSC 中 PPAR- $\gamma$  含量和反式激活的活性都降低。用 PPAR- $\gamma$  配体可抑制原代培养的 HSC 增殖和 COL1A1 表达<sup>[15]</sup>。由腺病毒介导的 PPAR- $\gamma$  表达可抑制多种 HSC 活化的功能性指标,如  $\alpha$ -SMA、I 型胶原和 TGF- $\beta$  的表达,以及 DNA 的合成。此外,PPAR- $\gamma$  还可以通过与 JunD 的物理性相互作用抑制 JunD 和 DNA 结合,抑制 AP-1 启动子活性<sup>[16]</sup>。体内实验表明,用 PPAR- $\gamma$  配体治疗肝纤维化动物可改善动物的肝纤维化程度。这些发现说明,如果能在活化的 HSC 中诱导 PPAR- $\gamma$  表达,那么 PPAR- $\gamma$  配体有可能对治疗肝纤维化有一定价值。

### 4 细胞外基质

ECM的主要生理功能是作为相对静止的支架稳定组织结构<sup>[17]</sup>。然而在病理状态下,过度沉积的ECM对与其紧密接触的HSC产生调节作用,影响HSC形态、迁移、增殖和功能,即ECM重塑参与维持HSC的活化表型,使其永久化。实验证明,HSC在I型胶原包被的培养瓶中增殖较快,合成的胶原多。在基底膜样凝胶上,HSC形成网络状结构,增殖缓慢,仅合成少量胶原。此外,ECM还可调节HSC的表型如胶原代谢和维生素A脂滴的储存,调节HSC对细胞因子如TGFβ的应答<sup>[17]</sup>。ECM主要通过HSC表面的受体对其活化过程进行调节。整合素为经典的ECM受体,是由α链和β链组成的异二聚体蛋白,亚基的组成决定其特异性。此外,一种新发现的受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)也介导HSC与ECM的作用。在活化的HSC中已克隆出一个RTK家族成员——discoidin结构域受体2(discoidin domain receptor 2, DDR2),该受体介导HSC与纤维状胶原的作用<sup>[18]</sup>。据推测,可能还有更多ECM受体在活化HSC中发挥着重要的作用。

### 5 高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia)

酒精性肝病患者或肝损伤动物由于缺乏维生素

B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、叶酸及代谢相关酶活性降低而导致血浆同型半胱氨酸含量增加。同型半胱氨酸可通过激活ERK2促进血管平滑肌细胞中DNA合成和胶原的产生。上述结果提示,同型半胱氨酸在动脉粥样硬化中可能是一个直接促纤维化介质。

由于血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化中的作用与HSC在肝纤维化中的作用类似,因此,推测同型半胱氨酸可能对HSC有相似的效应<sup>[19]</sup>。Torres等研究表明,同型半胱氨酸可诱导HSC中I型胶原和组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1 mRNA的表达。较为合理的假设是:酒精诱发肝细胞损伤后,导致甲硫氨酸代谢异常,使同型半胱氨酸释放增加,对HSC产生旁分泌效应,促进纤维化。具体作用环节有待进一步实验证明。

### 6 结语

综上所述,在酒精性肝纤维化的发生过程中,酒精代谢毒性产物、氧化损伤、细胞因子相互作用、核受体PPAR-γ、ECM自身调节及高同型半胱氨酸血症等多种因素可导致HSC的活化(图2),合理抑制其活化过程可逆转肝纤维化的发展。针对HSC活化机制寻找新的药物和药物作用靶点,已为酒精性肝纤维化的治疗提供新的思路。

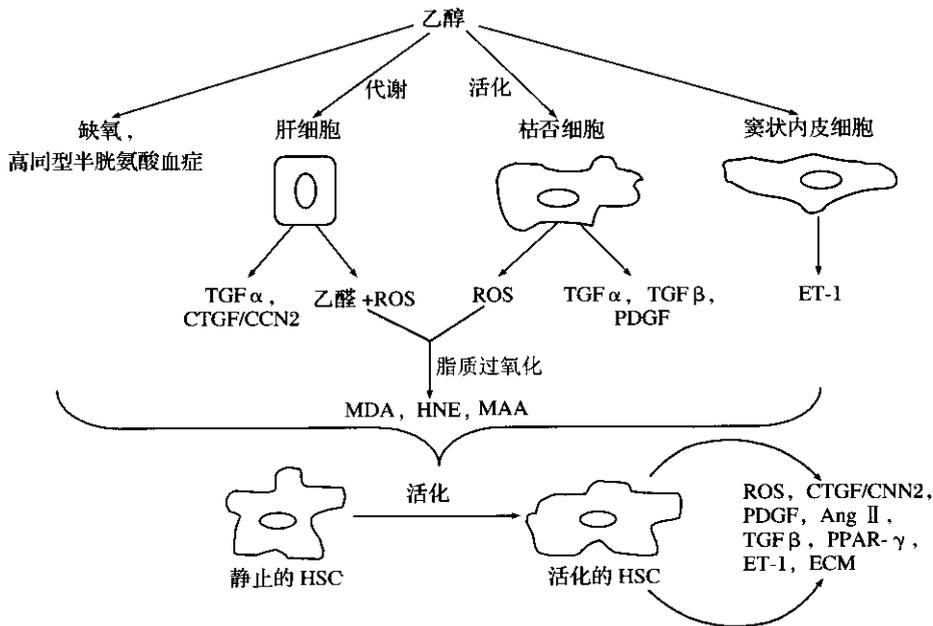


图2 酒精性肝纤维化中HSC活化的机制

目前,抗氧化剂、TGFβ拮抗剂、信号转导抑制剂、干扰素等可抑制HSC活化的药物已应用于临床

或处于试验阶段<sup>[20]</sup>。此外,可在多靶点抑制HSC活化的药物可能比单靶点药物更加有效。某些抗氧化

剂,如腺苷蛋氨酸、水飞蓟素、小柴胡汤、复方861等即为多靶点药物。然而,由于HSC所处的位置和数量,以及细胞因子、粘附分子受体等分布的广泛性,提高药物作用于HSC的选择性成为一个难点。因此,在未来的研究中应注意解决药物作用的选择性问题。

### 参 考 文 献

[1] Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis - role of hepatic stellate cell activation[ J ]. *Med Gen Med*, 2002, 4(3): 27.

[2] Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to bedside[ J ]. *J Hepatol*, 2003, 38( Suppl 1 ): S38 - S53.

[3] Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage[ J ]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 277 - 284.

[4] Tuma DJ, Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown-focus on adduct[ J ]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 285 - 290.

[5] Tuma DJ. Role of malondialdehyde-acetaldehyde adducts in liver injury[ J ]. *Free Radic Biol Med*, 2002, 32(4): 303 - 308.

[6] Apte M. Oxidative stress: does it "initiate" hepatic stellate cell activation or only "perpetuate" the process?[ J ]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 17(10): 1045 - 1048.

[7] Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease[ J ]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 300 - 306.

[8] Sung CK, She H, Xiong S, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity at a posttranslational level in hepatic stellate cells[ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286(5): G722 - G729.

[9] Neuman MG. Cytokines - central factors in alcoholic liver disease [ J ]. *Alcohol Res Health*, 2003, 27(4): 307 - 316.

[10] Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells[ J ]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21(3): 397 - 416.

[11] Kato J, Sato Y, Inui N, et al. Ethanol induces transforming growth factor-alpha expression in hepatocytes, leading to stimulation of collagen synthesis by hepatic stellate cells[ J ]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2003, 27(8 Suppl): S85 - 63S.

[12] Rachfal AW, Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) in hepatic fibrosis[ J ]. *Hepatol Res*, 2003, 26(1): 1 - 9.

[13] Rockey DC. Vascular mediators in the injured liver[ J ]. *Hepatology*, 2003, 37(1): 4 - 12.

[14] Bataller R, Schwabe RF, Choi YH, et al. NADPH oxidase signal transduces angiotensin II in hepatic stellate cells and is critical in hepatic fibrosis[ J ]. *J Clin Invest*, 2003, 112(9): 1383 - 1394.

[15] Xu J, Fu Y, Chen A. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma contributes to the inhibitory effects of curcumin on rat hepatic stellate cell growth[ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(1): G20 - G30.

[16] Hazra S, Xiong S, Wang J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces a phenotypic switch from activated to quiescent hepatic stellate cells[ J ]. *J Biol Chem*, 2004, 279(12): 11392 - 11401.

[17] Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells[ J ]. *Med Electron Microsc*, 2004, 37(1): 3 - 15.

[18] Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex[ J ]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279(1): G7 - G11.

[19] Tsukamoto H, Lu SC. Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury[ J ]. *FASEB J*, 2001, 15(8): 1335 - 1349.

[20] Wu J, Zern MA. Hepatic stellate cells: a target for the treatment of liver fibrosis[ J ]. *J Gastroenterol*, 2000, 35(9): 665 - 672.

(上接第189页)

[14] Strobel A, Gutknecht L, Rothe C, et al. Allelic variation in 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression is associated with anxiety- and depression-related-personality traits[ J ]. *J Neural Transm*, 2003, 110(12): 1445 - 1453.

[15] Albert PR, Lembo P, Storrington JM, et al. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor: signaling, desensitization, and gene transcription[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 1996, 14(1): 19 - 25.

[16] Serretti A, Artioli P, Lorenzi C, et al. The  $\alpha$ -1019G polymorphism of the 5-HT<sub>1A</sub> gene promoter and antidepressant response in mood disorders: preliminary findings [ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 453 - 460.

[17] Lemonde S, Du L, Bakish D, et al. Association of the  $\alpha$ -1019G 5-HT<sub>1A</sub> functional promoter polymorphism with antidepressant response [ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 501 - 506.

[18] Rothe C, Gutknecht L, Freitag C, et al. Association of a functional 1019C > G 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia [ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(2): 189 - 192.

[19] Huang YY, Battistuzzi C, Oquendo MA, et al. Human 5-HT<sub>1A</sub> receptor  $\alpha$ -1019G polymorphism and psychopathology[ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2004, 7(4): 441 - 451.

欢迎订阅

欢迎投稿

欢迎刊登广告