

# 肝星形细胞的生物学特性和肝纤维化

施贵静, 赵金满

施贵静, 赵金满, 中国医科大学附属第一医院消化内科 辽宁省沈阳市 110001  
项目负责人: 赵金满, 110001, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属第一医院  
消化内科. jinmanzhao@hotmail.com  
电话: 024-23212166  
收稿日期: 2003-11-22 接受日期: 2003-12-29

## 摘要

肝纤维化是多种慢性肝病晚期共有的组织学变化,其显著特征是细胞外基质的增加和成分的改变.肝纤维化的中心环节是肝星形细胞在组织炎症坏死区域向肌成纤维细胞转型的激活过程.本文综述了近年来关于肝星形细胞和肝纤维化的相关文献,综述主题包括肝星形细胞的活化过程、分子生物学机制、凋亡以及以肝星形细胞为靶向的肝纤维化治疗策略.肝星形细胞的激活过程包括至少两个阶段:(1)启动期和(2)持续期.以转化生长因子 $\beta$ 为例说明肝星形细胞活化的分子生物学机制,并深入探讨了活化的肝星形细胞的凋亡途径.由于肝星形细胞在肝纤维化中的中心作用,故最近的抗纤维化治疗集中以肝星形细胞为靶向,其治疗策略包括:(1)直接抑制肝星形细胞活化;(2)抑制肝星形细胞的增生、纤维生成、收缩和/或炎症前反应;(3)刺激肝星形细胞的凋亡;(4)通过刺激细胞产生基质蛋白酶类,下调他们的抑制剂,或直接服用基质蛋白酶以增强瘢痕基质降解.而所有有关肝星形细胞激活和凋亡的信号转导途径和调节均会导致肝纤维化治疗的新发展.

施贵静, 赵金满. 肝星形细胞的生物学特性和肝纤维化. 世界华人消化杂志 2004;12(5):1179-1183

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1179.asp>

## 0 引言

肝纤维化是多种慢性肝病晚期共有的组织学变化,是多种类型细胞、氧化压力、细胞因子和生长因子等一系列复杂作用的结果<sup>[1-2]</sup>,其显著特征是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的增加和成分的改变<sup>[3]</sup>.研究表明,肝纤维化的中心环节是肝星形细胞(hepatic stellate cells, HSCs)在组织炎症坏死区域向肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)转型的激活过程.活化的星形细胞除能表达各种细胞外基质成分如胶原、蛋白多糖、纤维连接蛋白、层黏素外,还能表达各种炎症因子、纤维化因子和生长因子等.本文仅就肝星形细胞生物学特性和肝纤维化的关系予以阐述.

## 1 肝星形细胞的一般特征与功能

肝星形细胞又称 Ito 细胞、维生素 A 储存细胞、窦周

细胞等,在生理状态下,HSCs 位于肝索与肝窦壁之间的 Disse 间隙内<sup>[4]</sup>,与内皮细胞相对,细胞呈长圆形,具有多数带分支的长突起,包绕于肝窦外,突起与内皮细胞、肝细胞表面相接触,胞内富含维生素 A 和甘油三酯的脂质小泡.在正常肝组织中,HSCs 与肝细胞(hepatic cell, HC)数量之比为 1:20,其约占肝内细胞总数的 5-8%<sup>[5]</sup>.

在正常情况下,HSCs 主要有下列功能<sup>[6-7]</sup>:(1)贮存脂肪和维生素 A 的功能;(2)合成蛋白质,尤其是胶原蛋白,主要有 I、III、IV、VI 型,细胞培养表明,HSCs 合成胶原的量是肝细胞的 10 多倍,是窦状隙内皮细胞的 20 多倍<sup>[8]</sup>;(3)生成少量金属蛋白酶及其抑制剂;(4)HSCs 的伪足伸展在肝实质细胞和肝窦内皮细胞之间,对内皮细胞起支撑作用,同时调节肝窦膜大小;(5)HSCs 也是蛋白多糖和糖蛋白的主要分泌细胞.HSCs 功能正常,则胶原代谢处于动态平衡,ECM 就不会大量沉积,也就不会形成纤维化.

## 2 肝星形细胞的活化

当肝脏受到物理、化学及生物因素刺激时,通常静止的储存维生素 A 的 HSCs 经过表型转化成为肌成纤维细胞,称之为“激活”或“转移分化”<sup>[4]</sup>,同时拥有静止和激活状态特征的细胞称为“过渡期细胞”<sup>[9]</sup>.HSCs 激活过程包括至少两个阶段:(1)启动期:此期涉及初期旁分泌媒介的基因表达和表现型改变,致使细胞对其他细胞因子和刺激素发生应答.HSCs 的初期改变可能由所有周边细胞类型,包括窦状隙内皮细胞、枯否细胞、肝细胞、血小板和白细胞等的旁分泌刺激导致.(2)持续期:由上述刺激导致持续的激活表型并产生纤维化.此期可以进一步分成几个不连续的细胞行为改变<sup>[10]</sup>,包括增生、收缩功能、纤维生成、基质降解、化学趋化性、类维生素 A 消失和白细胞化学吸引力.

2.1 增生 在众多生长因子及其他激活物刺激下,HSCs 发生有丝分裂,其中血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是确定的最强的促分裂素,在 HSCs 激活初期 PDGF 受体对这种促分裂素的反应被诱导增强.另外,许多刺激素对 HSCs 也有促增生作用,包括凝血酶、血管内皮细胞生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)<sup>[11]</sup>.

2.2 收缩功能 虽然 HSCs 的收缩功能对正常肝血流调节的作用仍不清楚,但是其收缩功能是肝纤维化时门脉阻力增加的主要决定因素<sup>[12]</sup>.HSCs 的主要收缩性刺激素

是 ET-1(endothelin-1, ET-1). ET-1 受体在静止的和激活的 HSCs 均有表达, 但是他们的亚基组成不同, 当 HSCs 激活时, 由“ A ”型为主转为“ B ”型为主, 导致细胞对这种生长因子反应的改变. 枯否细胞产生前列腺素 D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)、前列腺素 E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)和血栓素类, 其中, 血栓素类促进收缩, 而 PGE<sub>2</sub>调节松弛. 局部产生的血管舒张物质能抵消 ET-1 的收缩作用. HSCs 也能产生 NO, NO 是 ET-1 很好的内源性拮抗剂<sup>[9]</sup>.

2.3 ECM 生成 活化的 HSCs 可分泌 I、III、IV 型胶原、层粘蛋白、纤维连接蛋白、透明质酸等多种 ECM 成分. TGF-β<sub>1</sub> 及其受体表达增加, 是最强的促胶原生成因子. 脂质过氧化物是 ECM 产生的重要刺激物, 他们的作用因 HSCs 激活时抗氧化能力的丧失而增强<sup>[9]</sup>. 有研究发现, 连接组织生长因子(connective growth factor, CTGF)是一种 TGF-β<sub>1</sub> 刺激因子, 也能促进 HSCs 产生基质<sup>[13]</sup>.

2.4 ECM 降解 在肝内参与 ECM 降解的主要是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs), 包括明胶酶(MMP-2, -9)、间质型胶原酶(MMP-1, -8, -13)、基质溶解素(MMP-3, -7, -10, -11)、膜型基质金属蛋白酶(MMP-14, -15, -16, -17, -24, -25)和金属弹性蛋白酶(MMP-12)五类. HSCs 是产生 MMP-2 的主要细胞, HSCs 的活化也是 MMP-2 升高的原因之一, HSCs 活化产生 MMP-2, 后者降解正常内皮下基质, 又促进 HSCs 活化, 造成恶性循环, 促进肝纤维化的发展. 有 4 种 MMPs 的特异性抑制剂金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs), 激活的 HSCs 分泌 TIMP-1 和 TIMP-2, 抑制 MMPs 的功能, 从而抑制胶原的降解, 促进肝纤维化的进展<sup>[14-15]</sup>. 肝纤维化的进程中, MMPs 与 TIMPs 调控机制的异常是胶原过多形成的原因<sup>[16]</sup>.

2.5 化学趋化性 HSCs 能向细胞因子化学吸引剂移动, 是类似其他组织受损时, 间充质细胞浸润的一种特征性行为<sup>[17]</sup>. 活化的 HSCs 还释放单核细胞趋化蛋白(MCP-1)、IL-10 等炎症调节因子.

2.6 类维生素 A 消失 在 HSCs 激活期, 他们失去了特征性核周类维生素 A(VitA)小滴而获得更多的肌成纤维细胞的表型. 然而, 目前仍不清楚是否 VitA 的丧失是 HSCs 激活所必需的, 以及是否 VitA 能加速或抑制 HSCs 的激活.

2.7 白细胞化学吸引性和细胞因子的释放 细胞因子数量的升高和/或活性的增强对 HSCs 激活的持续很重要. HSCs 基质产量和收缩性受 TGF-β 和 ET-1 自分泌的直接影响. HSCs 能通过单核和多核白细胞的浸润进一步增强炎症反应.

### 3 HSCs 活化的分子生物学机制

3.1 HSCs 活化的相关受体 细胞因子如 TGF-β、TGF-α、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,

IGF)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、PDGF、EGF、FGF、ET-1、IL-6、IL-1 等与相应的特异性受体结合后可以激活 HSCs. HSCs 表面受体在肝纤维化的发生与发展中具有重要作用. HSCs 受体至少可分为 3 类: (1)整合素是由 α、β 2 个亚单位组成的异二聚体. 已知 α 链有 16 种, β 链有 8 种, 由此组成多种 α-β 组合. 不同组合以不同的 ECM 成分为配基, 体现不同的功能. 有人发现, 静止状态的 HSCs 除表达较多的 α<sub>1</sub> 亚单位外, 其余亚单位少量表达或不表达. 而在激活的 HSCs 可表达 α<sub>1</sub>β<sub>1</sub>、α<sub>2</sub>β<sub>1</sub>、α<sub>v</sub>β<sub>1</sub>、α<sub>6</sub>β<sub>4</sub> 等整合素类. α<sub>1</sub>β<sub>1</sub> 为 IV 型胶原、I 型胶原和层粘蛋白的受体, α<sub>2</sub>β<sub>1</sub> 为胶原的受体, 但也可与其他 ECM, 如纤维连接蛋白和层粘蛋白结合<sup>[18]</sup>. 配体与整合素受体结合, 可促进 HSCs 的激活, 引起细胞内发生一系列变化, 进而作用于核内转录因子, 启动其基因转录. (2)血管活性物质受体: 包括血管收缩物质受体, 如 ET、血管紧张素 II(angiotensin II)、血管加压素(vasopressin); 血管舒张物质受体, 如心房利尿钠肽(atrial natriuretic peptide)等. 内皮素受体(ETR)为 G 蛋白偶联受体, 可分为 ETA 受体(ETAR)和 ETB 受体(ETBR). 正常时 HSCs 具有 ETAR, ETBR, 但以 ETAR 为主, 激活的 HSCs 主要表达 ETBR<sup>[19]</sup>. ET1 经旁分泌和自分泌途径作用于激活的 HSCs 的 ETBR 和 ETAR, 导致细胞内钙释放和细胞外钙经二氢吡啶非敏感性钙通道进入细胞内, 引起钙的增加, 因而发生细胞收缩和增生. 血管紧张素 II 受体亦属于 G 蛋白偶联受体, 可分为 Ang II<sub>1</sub> 型受体(AT<sub>1</sub>R)和 Ang II<sub>2</sub> 型受体(AT<sub>2</sub>R). Ang II 作用于 AT<sub>1</sub>R, 可迅速引起细胞内钙增加, 细胞收缩, 刺激细胞增生, 而 Ang II 对静止的 HSCs 无收缩或增生作用<sup>[20]</sup>. 受体结合试验表明, 人 HSCs 存在血管加压素型受体(VIR), 刺激此受体, 可引起细胞内钙增加, 细胞收缩和增生. Gorbig et al<sup>[21]</sup>证明人静止和激活的 HSCs 均有心房利尿钠肽受体(AVPR)的存在. AVP 与之作用后, 可导致剂量依赖性 HSCs 内环鸟苷酸浓度的增高, 减弱 ET 引起的细胞内钙增加和细胞收缩, 从而参加肝窦血流的调节. (3)酪氨酸激酶和丝-苏氨酸激酶类受体: 该类受体只在 HSCs 激活过程中表达, 其配体主要为生长因子, 包括 TGF-β, PDGF 等. 静止状态的 HSCs 不表达 TGF-β 受体, 经体外培养后活化的 HSCs 表达 TGF-β 受体, 并发挥功能. TGF-β 受体分 9 种, 其中受体 I 型、II 型和 III 型受体与 TGF-β 具有高亲和力. I、II 型受体属跨膜丝氨酸-苏氨酸激酶受体家族, 直接参与 TGF-β<sub>1</sub> 的信号转导, TGF-β<sub>1</sub> 与 HSCs 上 I 型受体结合后作用于转录因子, 增强前胶原 α<sub>1</sub>(I) 基因转录, 促进 ECM 合成并抑制其降解; II 型受体参与 TGF-β<sub>1</sub> 对 HSCs 增生的抑制作用<sup>[22]</sup>. III 型为蛋白多糖, 其作用可能与 TGF-β<sub>1</sub> 转运、贮存有关. PDGF 受体有 α 和 β 亚单位, 属于酪氨酸激酶受体. PDGF 与 HSCs 相应受体结合后, 可激活羟基末端酪氨酸激酶和 3-磷酸肌醇, 促

进 HSCs 增生与移行, 并诱导 HSCs 合成 TGF- $\beta$  等细胞因子.

3.2 HSCs 的细胞内信号转导 各种细胞因子及 ECM 成分、过氧化产物等与相应 HSCs 膜受体结合后, 激活一系列细胞内信号传递结构和分子, 最终导致基因表达的变化. 下面将主要讨论 TGF- $\beta$  的信号传导通路.

TGF- $\beta$  是目前已知最强力的促肝纤维化的细胞因子<sup>[23]</sup>. 多年来, 对 TGF- $\beta$  在细胞内的 Smad 信号转导通路研究的比较透彻<sup>[22, 24-25]</sup>. TGF- $\beta$  在所有类型的细胞中均以无活性形式合成与分泌, 活化后才能与受体结合并表现出生物学活性. 活化前的 TGF- $\beta$  包括 TGF- $\beta$  同源二聚体、潜态相关性多肽(latency-associated protein, LAP)与潜态 TGF- $\beta$  结合蛋白(latent TGF- $\beta$  binding protein, LTBP)<sup>[22]</sup>. 研究证实, TGF- $\beta$  的作用最终是通过与细胞表面的受体结合, 诱导受体活化, 并通过胞内与活化受体级联的信号传导分子的激活而起作用. 目前研究表明, TGF- $\beta$  通过与其效应细胞表面的 T $\beta$ R I 和 II 型受体形成的异源二聚体结合, 相继激活 T $\beta$ R II 磷酸化激酶使 T $\beta$ R I 磷酸化, 而激活 T $\beta$ R I<sup>[26]</sup>. 当 T $\beta$ R I 激活后, 下游分子 Smad2 和 Smad3 与 T $\beta$ R I 发生短暂结合而直接发生磷酸化, 而 Smad4 则被活化的 T $\beta$ R I 间接激活. 激活的 Smad2、Smad3 和 Smad4 聚集成共同复合体或形成数个异源二聚体复合物. 其中 Smad4 是最关键和共同的信号传导分子, 所有的其他分子均通过与其结合后, 才能转入核内诱导靶基因转录<sup>[22, 27-29]</sup>.

Smad2/3-Smad4 调节转录的作用方式有以下 3 种: (1) 直接与 DNA 结合; (2) 与其他转录因子协同作用以调节转录, Smads 蛋白可与多种转录因子如 fos/jun、TFE3、ATF2、PEBP2/CBF 等相互作用, 这种相互作用的最终效应可能决定基因表达的特异性; (3) 与转录复合活化物(coactivator)或复合抑制物(corepressor)结合, 以激活或抑制转录<sup>[30]</sup>. Smads 直接与 DNA 结合的亲和力及特异性均较低, 因而主要通过后两种方式调节转录.

#### 4 肝星形细胞的凋亡

肝受到损伤后, 表现为 HSCs 的激活和增生, 当肝损伤得到恢复, 数目巨大的激活增生的 HSCs 则可能发生如下两种结果: (1) 激活的 HSCs 回复至静止状态; (2) 细胞通过凋亡机制死亡<sup>[31]</sup>. 近年研究发现, 活化的 HSCs 主要通过凋亡方式减少, 且有多种途径影响其凋亡.

Saile et al<sup>[32]</sup>报道, 培养的 HSCs 在 2 d 时不发生凋亡; 4 d 时凋亡率为  $8 \pm 5\%$ ; 7 d 后则为  $18 \pm 8\%$ . 而胆道结扎术后 21 d, HSCs 的自发凋亡率为 1-3%<sup>[33]</sup>. 体内研究表明, 肝组织急性损伤阶段, HSCs 出现激活、增生而无凋亡现象; 恢复阶段的 HSCs 的凋亡与组织中 HSCs 总量的减少相平行<sup>[32, 34]</sup>. 由此显示, 自发凋亡可能是机体清除过多活化 HSCs 的主要机制. 目前了解的介导激活 HSCs 凋亡的受体有 Fas, p75, PBR 和整合素受体. Fas/Apo-1/CD95 是一重要的凋亡递质, 诱导

表达 Fas 的细胞对 Fas-1 发生反应性凋亡. Saile et al<sup>[32]</sup>发现 HSCs 在培养期间, FasL 表达水平上升, 并与自身 Fas 结合成为凋亡激动和起始因子, 这可能是诱导自发凋亡的基本途径. p75 是低亲和性的神经生长因子(NGF)的典型受体. Trim et al<sup>[35]</sup>发现在静止状态的培养大鼠 HSCs 不表达 p75, 培养 7 d(活化)和 14 d(高度活化)则能检测到 p75 的表达, 且数量呈进行性增加. 100 ng/mL NGF 作用 24 h 使激活的 HSCs 凋亡数量比仅用单纯血清培养的自然凋亡数高 1.5 倍. Fisher et al<sup>[36]</sup>研究了一种 PBR(peripheral benzodiazepine receptor)/PBR-L 介导的新的凋亡机制, 他涉及到培养的 HSCs 激活过程中, 外周苯二氮卓类受体(PBR)时间依赖性的表达. 整合素也可以通过细胞凋亡而影响细胞的生存. 整合素介导的 HSCs 和细胞外基质之间的相互作用被破坏诱导 HSCs 凋亡. Kato et al<sup>[37]</sup>发现纤维连接蛋白抑制整合素介导细胞黏附到 ECM, 能抑制原代 HSCs 的表型改变及使激活的 HSCs 恢复到静止的表型. 此外, 还有许多细胞因子参与 HSCs 凋亡. Saile et al<sup>[38]</sup>实验显示, TGF- $\beta$  与静止的大鼠 HSCs 共育, 可使凋亡率提高 2.5 倍, 但能使活化的 HSCs 的 FasL 表达显著下调, 自发凋亡率降低  $53 \pm 8\%$  ( $P < 0.01$ ). TGF- $\beta$  作用后, Fas 激动性抗体诱导的 HSCs 凋亡率也由  $96 \pm 2\%$  降至  $51.2 \pm 6.7\%$  ( $P < 0.01$ ). TNF- $\alpha$  可使活化大鼠 HSCs 自发凋亡率降低  $28 \pm 2\%$  ( $P < 0.05$ ), 并使 Fas 激动抗体诱导的 HSCs 凋亡率由  $96 \pm 2\%$  降至  $58 \pm 2\%$  ( $P < 0.01$ ). 在 HSCs 活化过程中, NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合活性及转录活性增高, 可阻止细胞凋亡. Wright et al<sup>[39]</sup>研究表明, 高选择性 NF- $\kappa$ B 抑制剂支霉黏素可显著减少活化的 HSCs 数量, 降低肝纤维化大鼠肝内纤维间隔的平均宽度.

#### 5 肝纤维化的治疗

由于 HSCs 在肝纤维化中的中心作用, 故最近的抗纤维化治疗集中以 HSCs 为靶向, 其治疗策略包括<sup>[17, 40-44]</sup>:

(1) 直接抑制 HSCs 活化; (2) 抑制 HSCs 的增生、纤维生成、收缩和 / 或炎症前反应; (3) 刺激 HSCs 的凋亡; (4) 通过刺激细胞产生基质蛋白酶类、下调他们的抑制剂, 或直接服用基质蛋白酶以增强瘢痕基质降解.

5.1 HSCs 的活化抑制剂 由于 HSCs 在纤维生成中的中心作用, 所以抑制 HSCs 活化成为一种独特的方法. 最实用的途径是降低氧化压力, 其被认为是 HSCs 活化的刺激剂, 特别在酒精性肝病、C 型肝炎和铁超载性肝病. 在体实验表明, 使用抗氧化剂能减少 C 型肝炎患者的 HSCs 激活, 并且抑制实验性铁超载的纤维生成.

IFN- $\gamma$  是培养的和肝纤维化动物模型中主要的 HSCs 活化的下调剂. 由于其下调纤维生成的活性, 所以在肺纤维化<sup>[45]</sup>和抗病毒失败的 HCV 感染的晚期肝纤维化患者中进行控制性实验.

PPARs (peroxisome proliferator activator receptors) 是重要的肝脏代谢功能调节分子, 其功能改变与一些肝疾病

有相关性<sup>[46]</sup>. PPARs有3种异构体PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta$ 和PPAR $\gamma$ . 在人的HSCs的细胞体外研究中证实静止状态人类HSCs表达PPAR $\gamma$ , 而活化状态的HSCs表达明显减少<sup>[47]</sup>. 因此, PPAR $\gamma$ 可能在维持HSCs作为静止状态的表型上具有重要作用, PPAR $\gamma$ 表达减少与HSCs激活密切相关. PPAR $\gamma$ 能有效阻止PDGF对HSCs的激活增生作用<sup>[48]</sup>. PPAR $\gamma$ 激动剂15-dPGJ2和BRL49653能使下调HSCs的激活<sup>[47, 49]</sup>.

激活的HSCs产生Leptin, 后者不仅能影响脂质代谢, 而且还直接影响损伤愈合<sup>[50]</sup>. 据报道, Leptin缺陷的动物肝损伤和肝纤维化程度较轻<sup>[51-52]</sup>.

5.2 抑制HSCs的增生、纤维生成、收缩功能或炎症前反应 活化的HSCs的下游反应主要受PDGF和ET等细胞因子控制. 这些促增生的细胞因子如PDGF, 配体的拮抗剂以及他们的受体都是潜在的治疗策略靶向. 目前TGF- $\beta$ 1拮抗剂正受到普遍关注, 因为这种重要的细胞因子在抑制基质产生和加速基质降解两方面均有作用. 日本学者经门静脉注入截短型的TGF- $\beta$ 1受体以阻断其信号传导, 结果发现DMN大鼠肝脏羟脯氨酸含量降低, 肝组织学上纤维化减轻<sup>[53]</sup>. 据实验研究PDGF受体酪氨酸激酶抑制剂ST1571<sup>[54]</sup>、SU-5874<sup>[55]</sup>和AG1259<sup>[56]</sup>可抑制HSCs趋化和增生. 近年来有发现AT $_1$ R拮抗剂Candesartan<sup>[57]</sup>对HSCs的激活和转化有抑制作用. ET-1是HSCs媒介的伤口收缩和血流调节的重要因子. 实验证明在肝脏损伤过程中ET-1在局部增多<sup>[59]</sup>和受体表达上调<sup>[19]</sup>, 从而HSCs收缩增强并导致肝窦收缩增强和肝内血流阻力增高, 加重肝纤维化的进展. 混合的ETA和ETB受体拮抗剂在实验性肝纤维化中有抗纤维生成活性和减少HSCs活化的作用. 运输至受损肝区的NO与ET-1抑制剂的作用相同<sup>[58-61]</sup>. Fiorucci et al<sup>[62]</sup>实验证明能选择性地在活体肝脏释放NO的化合物NCX-1 000可以调节HSCs的收缩性, 降低肝脏的门静脉压力.

5.3 刺激HSCs凋亡 通过促进HSCs凋亡从受损肝区移走活化的HSCs是另一种治疗的潜在方向. 活化的HSCs的凋亡在不同的实验纤维化模型自行恢复过程中起重要作用(如应用CCl $_4$ 和胆管结扎所致的纤维化模型)<sup>[31]</sup>. 相反, 凋亡抵抗和随之而来的活化的HSCs生存期延长会导致肝纤维化不断进展. 在动物实验中观察到曲霉毒素能选择性促进HSCs凋亡, 使纤维化程度减轻<sup>[39]</sup>. 另外, TIMP-1表达和凋亡抵抗有明显关系, 肝内TIMP活性下降有促进基质降解和HSCs凋亡的双重作用.

5.4 增强瘢痕基质降解 这种治疗非常重要, 因为在人类肝病中抗纤维化治疗除防止形成新瘢痕沉积之外, 也需要促进已存在的基质的吸收. HSCs和周围ECM相互作用的药理学调节能限制肝纤维化. TGF- $\beta$ 拮抗剂通过下调TIMPs和增强间质胶原酶的纯活性刺激基质降解. 在鼠肝硬化模型中, 单独静脉投给尿激酶型纤维蛋白溶解原活化剂, 可导致纤维化逆转及随后的肝细胞再生和肝功能改善.

总之, HSCs的活化是肝纤维化形成的关键, HSCs活化后合成的大量ECM是肝纤维化形成的最直接原因, 所有有关HSCs研究的最终目的是寻找治疗肝纤维化的有效疗法. 尽管目前对HSCs的研究已取得实质性进展, 但仍有许多问题尚未解答或有待进一步阐明, 如(1)肝纤维化的分子调节机制; (2)肝纤维化的基因治疗; (3)不同类型肝病的肝纤维化的具体发病机制; (4)肝纤维化逆转的控制因素; (5)特异性释放药物到达活化的HSCs的载体; (6)加速进行一些制剂的有效性和安全性的临床实验评估. 各国科学家从肝纤维化发生、发展的不同环节入手研制抗纤维化药物, 已相继找到不少有治疗前景的药物. 最有前景的治疗药物包括抗氧化剂、细胞因子调节剂和血管收缩剂, 中草药在抗肝纤维化治疗中具有一定优势, 多种复方及单药、单体的研究证明可有效抑制HSCs活化、增生、ECM合成, 促进胶原分解. 未来还要加强这方面的努力, 以期最终攻克肝纤维化.

## 6 ■ 参考文献

- Hellerbrand C, Stefanovic B, Giordano F, Burchardt ER, Brenner DA. The role of TGF $\beta$ 1 in initiating hepatic stellate cell activation in vivo. *J Hepatol* 1999;30:77-87
- Neubauer K, Saile B, Ramadori G. Liver fibrosis and altered matrix synthesis. *Can J Gastroenterol* 2001;15:187-193
- Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells—a key issue in liver fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d808-826
- Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-2250
- Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:311-335
- Burt AD. Pathobiology of hepatic stellate cells. *J Gastroenterol* 1999;34:299-304
- Eng FJ, Friedman SL. Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G7-G11
- 展玉涛, 展承英, 陈颖伟, 李定国. 肝星状细胞与肝纤维化. *临床肝胆病杂志* 2000;16:71-73
- Safadi R, Friedman SL. Hepatic fibrosis—role of hepatic stellate cell activation. *Med Gen Med* 2002;4:27
- Brenner DA, Waterboer T, Choi SK, Lindquist JN, Stefanovic B, Burchardt E, Yamauchi M, Gillan A, Rippe RA. New aspects of hepatic fibrosis. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):32-38
- Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:397-416
- Rockey DC. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001;21:337-349
- Paradis V, Dargere D, Bonvoust F, Vidaud M, Segarini P, Bedossa P. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2002;82:767-774
- 谢彦华, 刘春荣. 基质金属蛋白酶抑制剂与肝纤维化. *临床荟萃* 2002;17:493-495
- Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. *Semin Liver Dis* 2001;21:373-384
- Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000;279:G245-249
- Albanis E, Safadi R, Friedman SL. Treatment of hepatic fibrosis: almost there. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:48-56
- Pinzani M, Gentilini P. Biology of hepatic stellate cells and their possible relevance in the pathogenesis of portal hypertension in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1999;19:397-410
- Yokomori H, Oda M, Ogi M, Kamegaya Y, Tsukada N, Nakamura M, Ishii H. Enhanced expression of endothelin receptor subtypes in cirrhotic rat liver. *Liver* 2001;21:114-122

- 20 Bataller R, Gines P, Nicolas JM, Gorbis MN, Garcia-Ramallo E, Gasull X, Bosch J, Arroyo V, Rodes J. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;118:1149-1156
- 21 Gorbis MN, Gines P, Bataller R, Nicolas JM, Garcia-Ramallo E, Tobias E, Titos E, Rey MJ, Claria J, Arroyo V, Rodes J. Atrial natriuretic peptide antagonizes endothelin-induced calcium increase and cell contraction in cultured human hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;30:501-509
- 22 赵俊芳, 刘成, 刘成海. 转化生长因子 $\beta$ 胞内信号转导与Smads蛋白. *中国病理生理杂志* 2002;18:321-325
- 23 Bauer M, Schuppan D. TGF $\beta$ 1 in liver fibrosis: time to change paradigms? *FEBS Lett* 2001;502:1-3
- 24 Zimmerman CM, Padgett RW. Transforming growth factor beta signaling mediators and modulators. *Gene* 2000;249:17-30
- 25 Miyazono K. Positive and negative regulation of TGF- $\beta$  signaling. *J Cell Sci* 2000;113 ( Pt 7):1101-1109
- 26 Whitman M. Smads and early developmental signaling by the TGF $\beta$  superfamily. *Genes Dev* 1998;12:2445-2462
- 27 Correia JJ, Chacko BM, Lam SS, Lin K. Sedimentation studies reveal a direct role of phosphorylation in Smad3:Smad4 homo- and hetero-trimerization. *Biochemistry* 2001;40:1473-1482
- 28 Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF- $\beta$  in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d793-807
- 29 Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. *Hepatology* 2001;34:89-100
- 30 Massague J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF- $\beta$ /Smad signaling system. *EMBO J* 2000;19:1745-1754
- 31 Iredale JP. Hepatic stellate cell behavior during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis* 2001;21:427-436
- 32 Saile B, Knittel T, Matthes N, Schott P, Ramadori G. CD95/CD95L-mediated apoptosis of the hepatic stellate cell. A mechanism terminating uncontrolled hepatic stellate cell proliferation during hepatic tissue repair. *Am J Pathol* 1997;151:1265-1272
- 33 Issa R, Williams E, Trim N, Kendall T, Arthur MJ, Reichen J, Benyon RC, Iredale JP. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48:548-557
- 34 Lang A, Schoonhoven R, Tuvia S, Brenner DA, Rippe RA. Nuclear factor kappaB in proliferation, activation, and apoptosis in rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2000;33:49-58
- 35 Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, Afford S, Wilkins B, Iredale J. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 2000;156:1235-1243
- 36 Fischer R, Schmitt M, Bode JG, Haussinger D. Expression of the peripheral-type benzodiazepine receptor and apoptosis induction in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2001;120:1212-1226
- 37 Kato R, Kamiya S, Ueki M, Yajima H, Ishii T, Nakamura H, Katayama T, Fukai F. The fibronectin-derived antiadhesive peptides suppress the myofibroblastic conversion of rat hepatic stellate cells. *Exp Cell Res* 2001;265:54-63
- 38 Saile B, Matthes N, Knittel T, Ramadori G. Transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha inhibit both apoptosis and proliferation of activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* 1999;30:196-202
- 39 Wright MC, Issa R, Smart DE, Trim N, Murray GI, Primrose JN, Arthur MJ, Iredale JP, Mann DA. Gliotoxin stimulates the apoptosis of human and rat hepatic stellate cells and enhances the resolution of liver fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2001;121:685-698
- 40 Bedossa P, Paradis V. Regression of hepatic fibrosis: pathophysiological aspects and clinical reality. *Presse Med* 2003;32:704-710
- 41 Murphy F, Arthur M, Iredale J. Developing strategies for liver fibrosis treatment. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:1575-1585
- 42 Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis* 2001;5:315-334
- 43 Murphy FR, Issa R, Zhou X, Ratnarajah S, Nagase H, Arthur MJ, Benyon C, Iredale JP. Inhibition of apoptosis of activated hepatic stellate cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is mediated via effects on matrix metalloproteinase inhibition: implications for reversibility of liver fibrosis. *J Biol Chem* 2002;277:11069-11076
- 44 Rockey DC. The cell and molecular biology of hepatic fibrogenesis. Clinical and therapeutic implications. *Clin Liver Dis* 2000;4:319-355
- 45 King TE Jr. Interferon gamma-1b for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2000;342:974-975
- 46 Everett L, Galli A, Crabb D. The role of hepatic peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in health and disease. *Liver* 2000;20:191-199
- 47 Miyahara T, Schrum L, Rippe R, Xiong S, Yee HF Jr, Motomura K, Anania FA, Willson TM, Tsukamoto H. Peroxisome proliferator-activated receptors and hepatic stellate cell activation. *J Biol Chem* 2000;275:35715-35722
- 48 Galli A, Crabb D, Price D, Ceni E, Salzano R, Surrenti C, Casini A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma transcriptional regulation is involved in platelet-derived growth factor-induced proliferation of human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2000;31:101-108
- 49 Marra F, Efsen E, Romanelli RG, Caligiuri A, Pastacaldi S, Batignani G, Bonacchi A, Caporale R, Laffi G, Pinzani M, Gentilini P. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000;119:466-478
- 50 Frank S, Stallmeyer B, Kampfer H, Kolb N, Pfeilschifter J. Leptin enhances wound re-epithelialization and constitutes a direct function of leptin in skin repair. *J Clin Invest* 2000;106:501-509
- 51 Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002;35:762-771
- 52 Leclercq IA, Farrell GC, Schriemer R, Robertson GR. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury. *J Hepatol* 2002;37:206-213
- 53 Nakamura T, Sakata R, Ueno T, Sata M, Ueno H. Inhibition of transforming growth factor beta prevents progression of liver fibrosis and enhances hepatocyte regeneration in dimethylnitrosamine-treated rats. *Hepatology* 2000;32:247-255
- 54 Kinnman N, Hultcrantz R, Barbu V, Rey C, Wendum D, Poupon R, Housset C. PDGF-mediated chemoattraction of hepatic stellate cells by bile duct segments in cholestatic liver injury. *Lab Invest* 2000;80:697-707
- 55 Abou-Shady M, Friess H, Zimmermann A, di Mola FF, Guo XZ, Baer HU, Buchler MW. Connective tissue growth factor in human liver cirrhosis. *Liver* 2000;20:296-304
- 56 Iwamoto H, Nakamura M, Tada S, Sugimoto R, Enjoji M, Nawata H. Platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor AG1295 attenuates rat hepatic stellate cell growth. *J Lab Clin Med* 2000;135:406-412
- 57 Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Yanase K, Namisaki T, Yamazaki M, Tsujinoue H, Imazu H, Fukui H. Angiotensin-II induces the tissue inhibitor of metalloproteinases-1 through the protein kinase-C signaling pathway in rat liver fibrosis development. *Hepatol Res* 2003;27:51-56
- 58 Shao R, Rockey DC. Effects of endothelins on hepatic stellate cell synthesis of endothelin-1 during hepatic wound healing. *J Cell Physiol* 2002;191:342-350
- 59 Yu Q, Shao R, Qian HS, George SE, Rockey DC. Gene transfer of the neuronal NO synthase isoform to cirrhotic rat liver ameliorates portal hypertension. *J Clin Invest* 2000;105:741-748
- 60 Van de Casteele M, Omasta A, Janssens S, Roskams T, Desmet V, Nevens F, Fevery J. In vivo gene transfer of endothelial nitric oxide synthase decreases portal pressure in anaesthetized carbon tetrachloride cirrhotic rats. *Gut* 2002;51:440-445
- 61 Criado M, Flores O, Vazquez MJ, Esteller A. Role of prostanoids and nitric oxide inhibition in rats with experimental hepatic fibrosis. *J Physiol Biochem* 2000;56:181-188
- 62 Fiorucci S, Antonelli E, Morelli O, Mencarelli A, Casini A, Mello T, Palazzetti B, Tallet D, del Soldato P, Morelli A. NCX-1000, a NO-releasing derivative of ursodeoxycholic acid, selectively delivers NO to the liver and protects against development of portal hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:8897-8902