

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.040

肝纤维化发病机制中细胞和分子机制的研究进展*

盛 婷 傅 念[△] 阳学风 吴 青 刘 瑛

(南华大学附属南华医院 湖南 衡阳 421002)

摘要:关于肝纤维化形成的复杂的细胞和分子联系已经有了相当多的研究进展。最近的数据表明,纤维化进程的终止和纤维分解途径的恢复可以逆转晚期肝纤维化甚至肝硬化。因此,需要更好地阐明参与肝纤维化的细胞和分子机制。HSC(肝星状细胞)的激活是肝纤维化发生的中心事件,此外还有产生基质的其他细胞来源,包括肝门区的成纤维细胞,纤维细胞和骨髓来源的肌纤维母细胞。这些细胞与其邻近细胞通过多种联系聚集产生纤维疤痕并造成持续性损伤。阐明不同类型的细胞的相互作用,揭示细胞因子对这些细胞的影响,理清活化 HSC 基因表达的调控,将有助于我们探索新的肝纤维化治疗靶点。此外,不同的病因有不同的致病途径,弄清这一点有助于针对特异性疾病治疗方法的发现。本文概述了肝纤维化的细胞和分子机制的最新研究进展,可能为未来治疗方法带来新的突破。

关键词:肝脏;肝纤维化;肝硬化;肝星状细胞(HSC);细胞外基质

中图分类号:R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2358-05

Mechanisms of Cellular and Molecular in the Pathogenesis of Liver Fibrosis*

SHENG Ting, FU Nian[△], YANG Xue-feng, WU Qing, LIU Ying

(Digestive system department of affiliated hospital of South China University, Hengyang, Hunan, 421002, China)

ABSTRACT: There have been quite a lot of research progress complex cellular and molecular link on liver fibrosis. Recent data indicate that the recovery process is terminated of fibrogenic processes and fiber decomposition pathways may allow the reversal of advanced fibrosis and even cirrhosis. Therefore, efforts have been made to better elucidate the cellular and molecular mechanisms are involved in liver fibrosis. Activation of hepatic stellate cells (HSC) remains a central event in fibrosis, complemented by other sources of matrix-producing cells, including portal fibroblasts, fibrocytes and bone marrow-derived myofibroblasts. These cells converge in a complex interaction with neighboring cells to provoke scarring in response to persistent injury. Defining the interaction of different cell types, revealing the effects of cytokines on these cells and characterizing the regulatory mechanisms that control gene expression in activated HSCs will enable the discovery of new therapeutic targets. Moreover, the characterization of different pathways associated with different etiologies aid in the development of disease-specific therapies. This article outlines recent advances regarding the cellular and molecular mechanisms involved in liver fibrosis that may be translated into future therapies. The pathogenesis of liver fibrosis associated with alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease and viral hepatitis are also discussed to emphasize the various mechanisms involved in liver fibrosis.

Key words: Liver; Liver fibrosis; Cirrhosis; Hepatic stellate cells; Extracellular matrix

Chinese Library Classification(CLC): R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)12-2358-05

前言

肝纤维化可以定义为细胞外基质的逐步积累和其重塑减少而最终破坏肝脏的正常结构^[1]。如果不及时治疗,肝纤维化可发展为肝硬化,最终导致器官衰竭和死亡。肝纤维化发生机制的特征表明纤维化是一个动态的过程,涉及基质组分的合成增加和基质的生理性分解的减少。肝纤维化是由包括 HSC 在内的许多类型的细胞组织共同协作发生发展的。肝纤维化是多种肝病发生发展的共同结果及病理过程。目前研究表明 HSC 是肝纤维化发生发展的中心环节,并发现肝纤维化是可逆转的。

逆转肝纤维化关键在于减少活化的 HSC 数量。在肝纤维化形成过程中,HSC 激活是一个重要的分子事件,是肝纤维化发生的决定因素,其过程十分复杂,是 Kuffer 细胞、干细胞、肝窦内皮细胞以及 HSC 旁分泌细胞核自分泌多种细胞因子协同作用的结果。HSC 的激活可分为两个主要时期:起始期和持续期。在起始期,细胞发生基因表达及表型的早期改变,一些可溶性刺激如氧化应激信号、凋亡小体、脂多糖等参与其中。而在随后的持续期中,HSC 发生一些特殊的表型改变,包括增殖、收缩性、趋化性、纤维生成、基质降解、类维生素 A 的丢失以及白细胞趋化蛋白和细胞因子的释放,它们直接或间接维持细胞活化并

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373465)

作者简介:盛婷(1989-),女,硕士,主要研究方向:肝纤维化,电话:15575460584,E-mail:48131070@qq.com

△ 通讯作者:傅念,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,E-mail:15874787447@163.com

(收稿日期:2014-09-19 接受日期:2014-10-08)

导致持续纤维化。肝纤维化是各种慢性刺激包括病毒,自身免疫性疾病,药物诱导,胆汁淤积性代谢性疾病的共同病理后果。此外,导致肝脏受损的病因而终止后肝纤维化消退的能力已经得到重视。这些发现有助于我们进一步认识慢性肝脏疾病的发病机理,为寻找肝纤维化新的治疗方法提供了机会。本文综述了肝纤维化的细胞和分子机制的最近研究进展,这些与肝纤维化相关的分子和细胞机制有可能是未来的治疗靶点。

1 肝纤维化中细胞外基质

慢性肝损伤过程中,纤维形成的胶原蛋白增加和低密度的基底膜样间质基质替代发生。也有其他的基质蛋白如弹性蛋白、蛋白多糖、透明质酸和纤维连接蛋白的沉积。这类基质可以激活 HSC, 导致肝细胞微绒毛的减少和内皮细胞窗孔的消失, 内皮细胞的这种结构的改变也使溶质从窦状隙运输至肝细胞减少, 甚至导致肝细胞功能障碍。然而, ECM(细胞外基质)发生沉积本身就可激发正反馈途径从而进一步促进纤维化的发生。细胞外基质蛋白的改变可通过细胞膜受体而影响细胞的行为。其中最明显的蛋白为整联蛋白, 其 ECM 和其细胞骨架可自由沟通^[2-4]。Patsenker 等^[4]人研究显示抑制整联蛋白 α -V- β 3 可以减慢胆管纤维化的发生, 这种抑制可能有一种潜在的治疗效果。ECM 重塑是其在慢性肝损伤发生过程中保持动态平衡的关键, 这种平衡有赖于基质金属蛋白酶(MMPs)和其抑制剂即基质金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMPs) 之间的平衡。然而 ECM 的过度增加是受 MMPs 调控的 (尤其是 MMP-1/2/8/13), 进展期纤维化和 TIMPs(TIMP-1 和 TIMP-2)的显著增加相关。此外, TIMP-1 对 HSC 也有抗凋亡作用, 它可通过增加促纤维发生的细胞存活而诱导纤维化的发生。部分研究报道 TIMPs 在 HSC 中的调节可能有利于发生纤维变性的肝脏组织的清除和纤维化的逆转。通过增加 MMPs 的活性或降低 TIMPs 的活性而促进过多 ECM 的清除可能是另一种抗纤维化药物的发展道路。

2.1 参与肝纤维化发生的细胞类型

尽管对于发生纤维变性的肝脏的 ECM 组分的细胞来源一直是争论多年的问题, 最近的研究已经表明, 在慢性肝损伤过程中 ECM 积聚是由细胞的异质群体驱动的。目前, 肝脏肌成纤维细胞在肝脏发生纤维化的过程中发挥核心作用这一观点已基本被认可。肌成纤维细胞的起源已被广泛研究并已确定几个来源。由于在受损肝脏中 HSC 是主要的细胞外基质产生细胞, HSC 目前也被认为是肌成纤维细胞的主要来源。肝脏肌成纤维细胞也可起源于门静脉的成纤维细胞和骨髓来源的间充质细胞。另外两种次要的纤维发生细胞来源为上皮-间叶细胞转化内皮细胞间质转化而来。

2.2 肝纤维化中的 HSC

在肝纤维化中, 肝脏实质损伤及由此产生的炎症反应产生大量信号刺激特异性转录因子和形态发生素在静态肝星状细胞的诱导, 从而启动其激活, 并获得纤维化和促炎属性。持续作用导致肝星状细胞状态的非连续改变, 包括增值、趋化性、纤维化、收缩性、维生素 A 减少和白细胞化学引诱物/细胞活素释放。在这些阶段会有一系列的促炎症反应、纤维化和促有丝分裂刺激作用在自分泌和旁分泌中。

2.3 邻近细胞中 HSC 的激活

在肝损伤的早期阶段, 几乎所有相邻细胞都可以对 HSC 产生旁分泌而刺激其激活。包括肝细胞、肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞、淋巴细胞、NK 细胞。

2.3.1 肝细胞 肝细胞凋亡是所有肝损伤的普遍现象。这个过程是部分 Fas 介导下, 也可能涉及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)^[5,6]。研究表明, 肝细胞通过 HSC 线进行的凋亡小体的吞噬导致纤维化反应, 激活 Kupffer 细胞^[7,8]。类似的纤维化反应随后体现在 Bcl-XL(一种抗凋亡调节员)的中断, 导致肝细胞凋亡。HSC 通过肝细胞的凋亡小体活化, 一部分由表达在 HSC 的肝细胞 DNA 与 Toll 样受体 9 的相互作用介导 (TLR9)。肝细胞也能产生纤维化脂质过氧化物。实验研究已经表明, 抑制肝细胞凋亡或选择性刺激 HSC 凋亡, 可能成为纤维化的防治策略。然而, 这种方法在临床上尚未成功试验^[9]。

2.3.2 肝窦内皮细胞 肝窦内皮细胞促进 HSC 活化, 是由于其能使纤维素增生, 并产生 TGF- β 1 和 PDGF^[10]。最近的数据表明, 肝血窦内皮细胞的分化的复原可能通过促进 HSC 静止期^[11-13]来促进纤维化逆转。相关文献提出血管内皮开窗术损伤后损失导致肝窦内皮细胞分化, 从而 HSC 被激活。

2.3.3 Kupffer 细胞 Kupffer 细胞和单核细胞浸润表明一些趋化因子受体将影响肝纤维化进展和分解^[14,15]。事实上, 不同的巨噬细胞亚群已在实验模型中提到过, 但是它们的分子分布还有待研究^[15-19]。迄今为止, 成熟巨噬细胞已被证实具有 Gr1 (LY6C)的高表达从而激活 HSC^[15,19]。此外, 单核细胞 (Gr1lo) 的另一个亚型是肝纤维化逆转至关重要的一点。

2.3.4 淋巴细胞 淋巴细胞, 特别是 CD4⁺辅助性 T 淋巴细胞, 可通过细胞因子的产生激活 HSC。相关文献中实验模型暗示在肝损伤过程中, 辅助性 T 淋巴细胞的亚型 Th2 淋巴细胞, 相比于 Th1 细胞淋巴细胞更容易促进纤维化^[20,21]。

2.3.5 自然杀伤细胞 最近的研究结果表明, 自然杀伤细胞 (NK)通过直接杀死活化的 HSC 来抑制肝纤维化^[22,23]。在肝脏损伤的情况下, NK 细胞通过 IFN- γ 诱导 HSC 凋亡。此外, IFN- γ 不仅直接抑制 HSC 的活化, 但也可以通过 NK 的 NKG2D(自然细胞毒性受体的最好定义)和 TRAIL 的上调表达。文献表明, 早期激活的 HSC 比静态或完全激活的 HSC 更容易由 NK 细胞被杀死, 因为早期 HSC 仍然会产生视黄酸, 这在 NK 细胞活化配体诱导中是十分重要的^[24]。因此, 活化的 NK 细胞可以是一种新型的治疗靶点来治疗肝纤维化。但应注意的是, 另一个 T 细胞子集, NKT 细胞, 在肝脏疾病的不同阶段对肝纤维化有不同的影响。肝脏损伤过程中的白细胞募集产生的化合物有调节 HSC 的行为。中性粒细胞是活性氧的一个重要来源 (ROS), 也产生一氧化氮 (NO), 其可抵消超氧对胶原蛋白的产生的影响。血小板产生 TGF- β 1, PDGF 和表皮生长因子 (EGF), 也是 HSC 活化和纤维化旁分泌刺激的重要来源^[25,26]。

3 HSC 激活的分子机制

3.1 活性氧

通过脂质过氧化所产生的活性氧具有激活 HSC, 刺激肝纤维化的进展, 它们源自于肝细胞, 巨噬细胞, 胆管细胞和炎症细胞。此外, 活性氧也可以由 HSC 产生应答在几个纤维化介质

上,如 PDGF, TGF- β 瘦素和血管紧张素 II。虽然已经证实,在活化的 HSC 中抗氧化能力的丢失,放大了脂质过氧化产物的影响。最近的研究已表明,与沉默的 HSC 相比,活化的 HSC 更具有 ROS-解毒能力^[27,29]。还证实到分别增加谷胱甘肽水平和过氧化氢解毒酶可以抑制 HSC 从 ROS 诱导坏死和细胞凋亡^[29]。因为 ROS 可激活信号转导途径和转录因子,包括 JNK 和 NF- κ B,他们也上调纤维化相关基因的表达,包括 HSC 中的 COL1A1, COL1A2, MCP1 和 TIMP1^[33,34]。在细胞水平,ROS 一般是通过线粒体损伤,线粒体转运链或通过细胞色素 P450 (尤其是细胞色素 P450 2E1 的激活),黄嘌呤氧化酶和 NADPH 氧化酶产生。已经证实的是,通过氧化应激诱导, NADPH 氧化酶 (NOX) 的同源物可能不仅能激活 HSC,而且也能对 Kuffer 细胞和巨噬细胞的活化起作用^[30]。更有文献报道,吞噬 NOX2 表达于 HSC 其激活导致纤维化级联^[31,32]的诱导。血管紧张素 II 介导的诱导 NOX1 的也被认为有助于纤维化的发生^[32,33]。在最近的研究中, Jiang 等人^[34] 研究表明, NOX4 在 ROS 的产生和 HSC 活化中起重要作用。他们提出,抑制 NOX4 的可能是肝纤维化转归的一种很有前途的新战略。细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1),也可以通过 ROS 的产生促进 HSC 的激活。在细胞色素 P450 2E1 (E47 细胞)存在的情况下, HSC 产生的胶原蛋白增加。相反,在抗氧化剂和 CYP2E1 抑制剂增加的情况下,胶原蛋白的产生被阻断,这表明来自 ROS 的 CYP2E1 与胶原蛋白的产生的增加有正相关性。

由于活性氧物种构成的一组异质性物有多变的化学反应和生物特性, 阻断氧化应激是否可以作为治疗目标仍在研究中。早期的结果表明,使用抗氧化剂米托唑酮可能通过诱导抗氧化转录因子 Nrf2^[35]而降低肝脏炎症。在最近的研究中,氯离子通道通过超氧阴离子自由基参与 HSC 的活化,被看作可能成为新的抗纤维化药物研究^[36]的潜在目标。

3.2 Toll 样受体

Toll 样受体 (TLRs),微生物产物的受体,存在于 HSC 和枯否细胞,起到对 HSC 活化和肝纤维化免疫的首要作用。在慢性肝病,肠道通透性增加导致的肠源性微生物产物,如脂多糖 (LPS),细菌 DNA,肽聚糖和病毒和真菌组分从增大的入口流入增加。肠道去污对肝纤维化的影响已有报道。平行于这个数据,小鼠 TLR4 (脂多糖受体)、TLR2 和 TLR9 的基因敲除,表现出更好的抵抗肝纤维化^[37]的能力。通过 LPS 或细菌衍生物 TLR4、TLR9、TLR2 对 HSC 的激活可能激发炎症反应。LPS 和其受体 TLR4 诱发的 HSC 的激活可能通过下调 TGF- β 1、BAMBI 的跨膜抑制器^[38,39]引发纤维化反应。相比之下,研究表明,除了 LPS (外源性配体) TLR4 信号传导还可以通过组织损伤过程中细胞区室的内源性配体如高迁移率族蛋白 1 (HMGB1) 的释放和 / 或增加而激活^[40,41]。

3.3 活化 HSC 的基因调控

HSC 活化后伴随着大量的基因转录变化。其中 HSC 转录因子有许多靶基因,包括 1 型胶原, α -SMA, TGF- β 1, TGF- β 受体, MMP-2, TIMPs1 和 TIMPs2。激活这些下游靶基因的转录因子是 ETS-1, Mef2, CREB, Egr-1, 维生素 D 受体, Foxf1, JunD, JunC / EBP β 。

HSC 还表达许多核受体,如维生素 A 易应对 RxR 和

RAR, 法尼酯 X 受体 (FXR), pregnane X 受体 (PXR) 和过氧化物酶体增殖物激活核受体 γ (PPAR γ)^[42,44]。而 RxR 的 FXP 抑制胶原蛋白的生成, PXR 是由类固醇和抗生素激活的, RxR 二聚化引起细胞色素 P450 产生,进而诱发肝纤维化^[42]。相比之下, PPAR γ 则可抑制 HSC 活化和减少胶原产生。

3.4 小分子 RNA

小分子 RNA (mi-RNA) 通过降低靶 mRNA 水平调节转录后基因表达。许多 mi-RNA 在 HSC 表达并控制纤维化的进展,包括 MI-R29, MI-R19b 和 miR 222/221 等等。基于基因阵列分析, MI-R29, 是多种 ECM 蛋白包括胶原蛋白的生理抑制剂,在培养的 HSC 中可通过 TGF- β 和 LPS 向下调节。MI-R19b 是 TGF- β 信号的抑制剂,其中晚期纤维化患者中表达减少,而其在阻断 HSC 活化中是过表达的。与此相反, miR-221/222 在人类肝脏中的上调表达程度与肝纤维化进展状况平行。它的表达也随着 HSC 的活化增加,其参与 HSC 增殖也有学者已经证实^[45]。

3.5 甲基化和组蛋白修饰

静止 HSC 基因的 DNA 甲基化有助于静态表型的维持。在激活过程中, HSC 表达 DNA 甲基结合蛋白 (MeCP2)。这些蛋白可促进抗纤维化基因的沉默并增加组蛋白甲基转移酶的表达,从而导致胶原、TIMP-1 和 TGF- β 的转录增强^[46,47]。值得注意的是,表观遗传变化也可以调节纤维化的易感性。在最近的研究中,发现肝纤维化的雄性大鼠祖先的后代比他们那些无纤维化既往史的同伴对于肝纤维化有更强的抵抗力^[47]。在实验模型中,纤维化大鼠的精子在抵抗损伤愈合过程也可能发生 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化,导致 PPAR γ 基因的低甲基化,进一步导致抗纤维化转录因子在成年子女肝脏中高表达^[47]。

4 结论

总之,在肝纤维化形成关键的过程中, ECM 是一个动态的结构,甚至可能晚期肝纤维化都可以是可逆的。肝纤维化细胞外基质, HSC, 内皮细胞和免疫细胞之间有多重相互作用。肝纤维化形成的中心事件就是 HSC 的激活,这是一个复杂的过程,从而有多个潜在靶点的干预治疗。目前比较公认有效的预防方法有: 稳定情绪、动静结合、慎重用药、戒烟忌酒、饮食调护。针对其机制,肝纤维化目前治疗主要为去除病因、抑制 HSC 的激活和增殖、减少炎症和宿主免疫反应、增加 ECM 的降解、促肝细胞再生等,虽然目前具体的,有效的,安全的新型抗纤维化治疗药物尚未出现,但一经鉴定而面世,将会改变肝纤维化的进展。

参考文献 (References)

- [1] Iredale JP. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ [J]. J Clin Invest, 2007, 117 (3): 539-548
- [2] Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, et al. Targeting of α v integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs [J]. Nat Med, 2013, 19(4): 1617-1624
- [3] Ray K. Liver: Key role for α v integrins in myofibroblasts in liver fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(1): 4
- [4] Patsenker E, Popov Y, Stickel F, et al. Inhibition of integrin

- alphavbeta6 on cholangiocytes blocks transforming growth factor-beta activation and retards biliary fibrosis progression [J]. *Gastroenterology*, 2008, 135(6): 660-670
- [5] Mehal W, Imaeda A. Cell death and fibrogenesis [J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(5): 226-231
- [6] Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, et al. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(7): 4850-4860
- [7] Canbay A, Taimr P, Torok N, et al. Apoptotic body engulfment by a human stellate cell line is profibrogenic [J]. *Lab Invest*, 2003, 83(3): 655-663
- [8] Canbay A, Feldstein AE, Higuchi H, et al. Kupffer cell engulfment of apoptotic bodies stimulates death ligand and cytokine expression[J]. *Hepatology*, 2003, 38(4): 1188-1198
- [9] Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(9): 1887-1901
- [10] March S, Hui EE, Underhill GH, et al. Microenvironmental regulation of the sinusoidal endothelial cell phenotype in vitro [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 920-928
- [11] Witek RP, Yang L, Liu R, et al. Liver cell-derived microparticles activate hedgehog signaling and alter gene expression in hepatic endothelial cells[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(3): 320-330
- [12] Xie G, Wang X, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(7): 918-927
- [13] Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis [J]. *Nature*, 2014, 505(5): 97-102
- [14] Pradere JP, Kluwe J, De Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice [J]. *Hepatology*, 2013, 58(12): 1461-1473
- [15] Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(9): E3186-E3195
- [16] Chu PS, Nakamoto N, Ebinuma H, et al. C-C motif chemokine receptor 9 positive macrophages activate hepatic stellate cells and promote liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 337-350
- [17] Heymann F, Hammerich L, Storch D, et al. Hepatic macrophage migration and differentiation critical for liver fibrosis is mediated by the chemokine receptor C-C motif chemokine receptor 8 in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 55(3): 898-909
- [18] Mitchell C, Couton D, Couty JP, et al. Dual role of CCR2 in the constitution and the resolution of liver fibrosis in mice [J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(8): 1766-1775
- [19] Seki E, De Minicis S, Gwak GY, et al. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice[J]. *Clin Invest*, 2009, 119(7): 1858-1870
- [20] Marra F, Aleffi S, Galastri S, et al. Mononuclear cells in liver fibrosis [J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31(6): 345-358
- [21] Li JT, Liao ZX, Ping J, et al. Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and antifibrotic therapeutic strategies [J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43(2): 419-428
- [22] Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis[J]. *Cell*, 2008, 134(1): 657-667
- [23] Muhanna N, Doron S, Wald O, et al. Activation of hepatic stellate cells after phagocytosis of lymphocytes: A novel pathway of fibrogenesis[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 963-977
- [24] Gao B, Radaeva S, Park O. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(16): 513-528
- [25] Ikeda N, Murata S, Maruyama T, et al. Platelet-derived adenosine 5'-triphosphate suppresses activation of human hepatic stellate cell: In vitro study[J]. *Hepatol Res*, 2012, 42(5): 91-102
- [26] Takahashi K, Murata S, Fukunaga K, et al. Human platelets inhibit liver fibrosis in severe combined immunodeficiency mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6): 5250-5260
- [27] Thirunavukkarasu C, Watkins S, Harvey SA, et al. Superoxide-induced apoptosis of activated rat hepatic stellate cells [J]. *J Hepatol*, 2004, 41(1): 567-575
- [28] Dunning S, Hannivoort RA, de Boer JF, et al. Superoxide anions and hydrogen peroxide inhibit proliferation of activated rat stellate cells and induce different modes of cell death [J]. *Liver Int*, 2009, 29(10): 922-932
- [29] Dunning S, Ur Rehman A, Tiebosch MH, et al. Glutathione and antioxidant enzymes serve complementary roles in protecting activated hepatic stellate cells against hydrogen peroxide-induced cell death[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(16): 2027-2034
- [30] De Minicis S, Brenner DA. NOX in liver fibrosis[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2007, 462(3): 266-272
- [31] Jiang JX, Venugopal S, Serizawa N, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2 plays a key role in stellate cell activation and liver fibrogenesis in vivo [J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(7): 1375-1384
- [32] Paik YH, Iwaisako K, Seki E, et al. The nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) homologues NOX1 and NOX2/gp91 (phox) mediate hepatic fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2011, 53(3): 1730-1741
- [33] Cui W, Matsuno K, Iwata K, et al. NOX1/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form (NADPH) oxidase promotes proliferation of stellate cells and aggravates liver fibrosis induced by bile duct ligation[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 949-958
- [34] Jiang JX, Chen X, Serizawa N, et al. Liver fibrosis and hepatocyte apoptosis are attenuated by GKT137831, a novel NOX4/NOX1 inhibitor in vivo[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(3): 289-296
- [35] Gane EJ, Weilert F, Orr DW, et al. The mitochondria-targeted anti-oxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients[J]. *Liver Int*, 2010, 30(3): 1019-1026
- [36] den Hartog GJ, Qi S, van Tilburg JH, et al. Superoxide anion radicals activate hepatic stellate cells after entry through chloride channels: a new target in liver fibrosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 724 (5): 140-144
- [37] Huebener P, Schwabe RF. Regulation of wound healing and organ fibrosis by toll-like receptors [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832 (6): 1005-1017
- [38] Li YS, Ni SY, Meng Y, et al. Angiotensin II facilitates fibrogenic

- effect of TGF- β -1 through enhancing the down-regulation of BAMBI caused by LPS: a new pro-fibrotic mechanism of angiotensin II[J]. PLoS One, 2013, 8(3): 276-289
- [39] Liu C, Chen X, Yang L, et al. 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]. J Biol Chem, 2014, 289(3): 7082-7091
- [40] Li J, Wang FP, She WM, et al. Enhanced high-mobility group box 1 (HMGB1) modulates regulatory T cells (Treg)/T helper 17 (Th17) balance via toll-like receptor (TLR)-4-interleukin (IL)-6 pathway in patients with chronic hepatitis B [J]. J Viral Hepat, 2014, 21(4): 129-140
- [41] Wang FP, Li L, Li J, et al. High mobility group box-1 promotes the proliferation and migration of hepatic stellate cells via TLR4-dependent signal pathways of PI3K/Akt and JNK [J]. PLoS One, 2013, 8(1): 364-373
- [42] Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(6): 195-206
- [43] Zhang F, Kong D, Lu Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a therapeutic target for hepatic fibrosis: from bench to bedside[J]. Cell Mol Life Sci, 2013, 70(5): 259-276
- [44] Sharvit E, Abramovitch S, Reif S, et al. Amplified inhibition of stellate cell activation pathways by PPAR- γ , RAR and RXR agonists [J]. PLoS One, 2013, 8(4): 476-501
- [46] Ogawa T, Enomoto M, Fujii H, et al. MicroRNA-221/222 upregulation indicates the activation of stellate cells and the progression of liver fibrosis[J]. Gut, 2012, 61(1): 1600-1609
- [47] Bian EB, Huang C, Wang H, et al. DNA methylation: new therapeutic implications for hepatic fibrosis [J]. Cell Signal, 2013, 25(4): 355-358
- [49] Zeybel M, Hardy T, Wong YK, et al. Multigenerational epigenetic adaptation of the hepatic wound-healing response[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 1369-1377

(上接第 2348 页)

- [42] Van Wijk SJ, Hageman GJ. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 mediated caspase-independent cell death after ischemia/reperfusion [J]. Free Radic Biol Med, 2005, 39(1): 81-90
- [43] Cabon L, Galán-Malo P, Bouharrou A, et al. BID regulates AIF-mediated caspase-independent necroptosis by promoting BAX activation [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(2): 245-256
- [44] Yuste VJ, Moubarak RS, Delettre C, et al. Cysteine protease inhibition prevents mitochondrial apoptosis-inducing factor (AIF) release [J]. Cell Death Differ, 2005, 12(11): 1445-1448
- [45] Zhu C, Wang X, Deinum J, et al. Cyclophilin A participates in the nuclear translocation of apoptosis-inducing factor in neurons after cerebral hypoxia-ischemia[J]. J Exp Med, 2007, 204(8): 1741-1748
- [46] McComb S, Cheung HH, Korneluk RG, et al. cIAP1 and cIAP2 limit macrophage necroptosis by inhibiting Rip1 and Rip3 activation [J]. Cell Death Differ, 2012, 19(11): 1791-801
- [47] Trichonas G, Murakami Y, Thanos A, et al. Receptor interacting protein kinases mediate retinal detachment-induced photoreceptor necrosis and compensate for inhibition of apoptosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(50): 21695-21700
- [48] Degterev A, Hitomi J, Germscheid M, et al. Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins [J]. Nat Chem Biol, 2008, 4(5): 313-321
- [49] Xu X, Chua CC, Kong J, et al. Necrostatin-1 protects against glutamate-induced glutathione depletion and caspase-independent cell death in HT-22 cells[J]. J Neurochem, 2007, 103(5): 2004-2014
- [50] Lim SY, Davidson SM, Mocanu MM, et al. The cardioprotective effect of necrostatin requires the cyclophilin-D component of the mitochondrial permeability transition pore[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2007, 21(6): 467-469
- [51] Hsu TS, Yang PM, Tsai JS, et al. Attenuation of cadmium-induced necrotic cell death by necrostatin-1: potential necrostatin-1 acting sites[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 235(2): 153-162
- [52] Boujrad H, Gubkina O, Robert N, et al. AIF-mediated programmed necrosis: a highly regulated way to die [J]. Cell Cycle, 2007, 6(21): 2612-2619