

肝纤维化的细胞和分子机制研究进展

郭蓉¹, 阎明² (1. 山东大学医学院, 济南 250000; 2. 山东大学齐鲁医院 消化内科, 济南 250000)

肝纤维化是机体对各种病因引起的慢性肝脏损伤后的一种修复反应, 表现为炎性细胞募集并诱发级联反应, 肝脏肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)激活和再生, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 特别是胶原物质等过度形成和沉积。多种细胞和分子通过各种方式作用于肝纤维化的不同环节, 最终导致ECM合成和降解不平衡, 是各种原因引起的慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径。肝纤维化是一个可逆的病理过程^[1], 多项研究证实去除相关致病因素, 可有效地改善肝纤维化程度; 相反, 如不及时治疗则可能进展成为失代偿期肝硬化并出现各种终末期肝脏并发症, 严重威胁人类的生命健康。因此, 深入研究肝纤维化发病过程中的细胞和分子机制, 有助于肝纤维化的诊断和治疗, 阻止肝纤维化向肝硬化及肝衰竭发展。

1 肌成纤维细胞的来源

MFB是肝纤维化ECM的主要来源细胞。MFB由前体细胞活化而来, 其主要来源为三种细胞。

1.1 肝脏内细胞 位于Disse间隙的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是MFB的主要来源。HSC又称储脂细胞, 在肝脏内主要负责储存和代谢维生素A 脂滴。HSC在受到包括炎症在内的多种因素作用下可被激活, 分泌大量ECM, 通过收缩和迁移而促进肝纤维化^[2]。

1.2 骨髓中的间质细胞 近些年来, 动物模型和人体内的研究均证实, MFB可由骨髓干细胞分化

而来。Forbes等^[3]发现了一个接受男性骨髓的女性患者, 该患者随后发生了肝硬化, 他们通过对Y染色体的追踪发现, 在肝纤维化区域内的大量MFB来源于骨髓。用CCl₄诱导不同性别间骨髓移植的大鼠, 促使其发生肝纤维化, 同样发现来源于骨髓的MFB^[4]。另有报道指出, HSC并非来源于骨髓; 在肝损伤时, 来源于骨髓的是另一类CD45⁺细胞, 其以纤维细胞的形式迁移至肝脏, 在受到炎症刺激后才分化成MFB, 参与肝纤维化的发生^[5]。

1.3 上皮-间质转化 上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)可出现在创伤愈合、组织重构和纤维化过程中。在肝脏发育过程中, HSC来自次间质层细胞, 是发生部分上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)的上皮细胞。肝纤维化过程中, HSC受到各种炎症刺激, 通过上皮-间质转化为MFB, 分泌大量ECM, 促使肝脏发生纤维化, 进而参与组织修复^[6]。

2 肝星状细胞与肝纤维化

HSC是肝脏ECM 产生的主要细胞来源, 与肝纤维化的发生关系密切。各种致病因子(炎症、病毒、酒精等)持续作用于肝脏, 对肝脏造成损伤, 启动一系列的复杂机制; 最终, HSC被激活, 其表型由静息型转化为激活型, 成为MBF, 产生大量的ECM。HSC的激活可以分为3个阶段:

①起始阶段: 细胞表型及基因表达的改变; ②持续阶段: 分泌细胞因子及ECM阶段; ③消退阶段: 凋亡或恢复为静止型。

2.1 起始阶段 此阶段主要是细胞对外界的各种刺激产生反应, 最早表现为相关基因的表达与表型的变化。肝细胞、Kupffer细胞(KC)、肝窦内皮细胞及血小板等均在HSC激活的初始阶段起

重要作用。受损的肝细胞可通过脂质过氧化作用释放大量的活性氧(ROS),直接激活HSC^[7];亦可发生凋亡反应,通过Fas介导的死亡受体途径激活HSC。同时,凋亡的肝实质细胞还可释放多种凋亡片段,作用于Kupffer细胞,使其分泌多种细胞因子,包括活性氧族、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等,通过旁分泌作用激活HSC,促进纤维生成^[8]。肝窦内皮细胞失窗孔化导致肝脏微循环受损,影响肝脏功能,可加速肝纤维化的进程^[9]。血小板颗粒内存在着大量TGF- β_1 ,活化后的血小板可释放TGF- β_1 ;血小板还可通过分泌PDGF、EGF等进一步促进肝纤维化的形成^[10]。

2.2 持续阶段 主要包括增殖、趋化、纤维生成、收缩、基质降解以及维生素A的损失几个过程。整个过程中HSC合成的ECM明显增加,一方面是量的改变,通过HSC的不断增殖来完成;另一方面是质的改变,每个HSC合成ECM的能力增加。

2.2.1 增殖 与HSC增殖密切相关的细胞因子是PDGF,其是目前为止发现的最有效的HSC促分裂剂,可通过ERK/MAP激酶和PI3K途径促进HSC表达ECM的下游信号转导通路。除此之外,在HSC中具有促有丝分裂能力及促纤维形成能力的细胞因子还包括EGF、凝血酶及其受体、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF)、TGF等。2型糖尿病患者易合并非酒精性肝炎,最终导致肝纤维化。相关研究表明,其发生与糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGE)诱导细胞增殖和HSC相关基因的表达有关,姜黄色素可通过诱导AGE受体-1(AGE receptor-1, AGE-R1)的表达抑制部分AGE的作用;具体机制可能与姜黄色素抑制ERK的活性,诱导过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, PPAR- γ)基因表达及增强其活性有关^[11]。

2.2.2 趋化 HSC在PDGF、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)、趋化因子受体(chemokine receptor 3, CXCR3)等细胞因子的作用下可以发生迁移现象。Llorente等^[12]研究发现,低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(Low density lipoprotein receptor-related protein, LRP1)亦可通过调控ERK1、ERK2的磷酸化和细胞外TGF- β 的水平调节HSC的增殖和趋化。Kuo等^[13]研究发现,芍药的提取物及其有效成分可抑制PDGF的趋化作用,且具有剂量依赖性;这种抑制作用通过下调PDGF受体- α 、ERK、p38和JNK的活性完成。

2.2.3 纤维生成 纤维化过程中,HSC细胞数量增加的同时,每个细胞生成细胞外基质的量也增加,最终实现纤维化。I型胶原蛋白是肝纤维化过程中ECM的主要成分,TGF- β_1 可通过旁分泌和自分泌两种途径,刺激HSC产生I型胶原蛋白及其他基质组分。积雪草酸可通过调控Smad7依赖的途径,抑制TGF- β /Smad介导的肝纤维化^[14]。同样,脂类物质的过氧化产物以及结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)均可作为一种信号,刺激HSC产生ECM,促进纤维生成。

2.2.4 收缩 HSC在活化的过程中可获得伸缩性,该现象已经通过体外培养及体内实验得到证实,并且该过程通过钙离子受体,调控与ECM间的相互作用^[15]。内皮因子-1(endothelin, ET-1)是一种强大的血管收缩肽,由活化的HSC产生,促进细胞增殖、纤维化和收缩,与肝硬化门脉高压的形成密切相关。其他HSC收缩性的调节因子包括血管收缩素II、生长激素抑制素、一氧化碳等;一氧化氮是收缩性调节的对立调节因子。

2.2.5 基质降解 ECM生成与降解失衡可最终导致肝纤维化。目前已知的降解ECM最重要的酶类是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),包括MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-13等,其中MMP-2、MMP-9主要由活化的HSC分泌,可降解天然IV型胶原(基底膜重要成分之一);MMP-1是I型胶

原蛋白的主要蛋白降解酶,但这种酶的来源目前却不清楚。同时,HSC还可分泌基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP),TIMPs可与MMPs按1:1的比例结合成复合物,阻止MMPs降解胶原纤维,从而加剧ECM的累积。在肝纤维化发展的各个阶段,MMP-1基因的表达水平保持不变,而TIMPs的表达水平却随肝纤维化的发展明显升高,这种变化规律最终导致肝纤维化晚期ECM的过度沉积。再者,TIMP-1具有对抗活化的HSC凋亡作用,且这种抗凋亡作用与TIMP-1的浓度呈正相关,也与MMPs受抑制有关^[16]。

2.2.6 维生素A损失 HSC的活化伴随着核周特异性维生素A的损失。但HSC的活化是否为维生素A丢失的必要条件以及维生素A是否会加速或阻止HSC的活化,还有待进一步研究。

2.3 消退阶段 消退阶段主要通过减少活化HSC的数目来完成,目前已知的有两种途径,即将活化的HSC逆转至静息状态和通过凋亡途径清除活化的HSC。活化的HSC在一定条件下可向静止型转变,但是这种现象目前在人体内尚未发现^[17]。同时,在肝纤维化缓解的过程中,HSC还可发生凋亡。在细胞培养实验中,HSC对CD95-L以及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导受体(tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)控制的凋亡途径较敏感,且自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)可以通过TRAIL调控的机制诱导HSC发生凋亡^[18],NK细胞的抗纤维化功能还依赖于 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ),同时部分阐明了IFN- γ 的抗纤维化机制。Kupffer细胞同样可以诱导HSC发生凋亡,其可能通过与胱冬肽酶9以及受体相互作用来完成^[19]。

3 参与肝纤维化的免疫细胞及分泌的细胞因子

肝纤维化的过程与各种免疫细胞密切相关。肝脏内免疫细胞分泌的细胞因子有促进ECM合成的,如TGF- β 、PDGF、白细胞介素(interleukin);也有抑制ECM合成的如IFN- γ 。参与肝纤维化的免疫细胞包括单核-巨噬细胞、树

突状细胞、淋巴细胞及NK细胞。

3.1 单核-巨噬细胞与肝纤维化 Kupffer细胞(KC)是肝脏中的巨噬细胞,肝脏损伤、炎症等因素可激活KC,释放一系列细胞因子,通过旁分泌作用刺激HSC活化和促进胶原合成。TGF- β 是KC通过自分泌或旁分泌方式产生的,其与HSC膜上的T β R结合,诱导下游一系列的信号转导,其中包括Smad蛋白,细胞丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的ERK信号及ROS信号转导通路等^[20],从而调节ECM等目的基因的转录;同时抑制MMP的表达,促进TIMP、纤溶酶原激活物抑制因子表达使ECM的降解减少,最终引起大量ECM沉积。TGF- β 还可明显抑制活化HSC的凋亡。PDGF在肝脏主要由肝脏KC分泌,是已知的最强的促进细胞有丝分裂的生长因子。有研究发现PDGF可诱导PDGF-B受体磷酸化,进而激活细胞内MAPK信号转导通路,最终促进HSC胶原的增加^[21]。此外,PDGF还能上调TIMP-1的表达,抑制MMP的活性从而影响ECM的降解。TGF- β 和PDGF还可构成活化HSC的自分泌循环,使HSC持续激活。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)对肝纤维化的作用主要体现为促进HSC的增殖,加强HSC的趋化性;还可通过上调抗凋亡因子、下调促凋亡因子抑制活化HSC的凋亡。除此之外,TNF- α 可刺激KC释放更多的细胞因子如TGF- β 、PDGF等,并且增强TGF- β 对HSC增殖和胶原合成的刺激作用。另有研究^[22]表明,IGF-1具有体内抗肝纤维化的作用,可抑制HSC的活化。KC还可产生和释放多种白细胞介素,IL-1和IL-6均可促进HSC的增殖,其中,IL-6还可诱导产生多种急性期蛋白,促进基质变性或与其黏附受体相互作用,造成ECM的沉积。CD4记忆T细胞、单核细胞还可分泌IL-17,其与TGF- β 、IL-6、IL-1、TNF- α 等细胞因子之间存在着密切的生物学关系^[23]。IL-10在活化的HSC中大量表达,其可能通过增加间质胶原酶的活性,抑制炎症反应,是肝脏纤维化损伤过程中重要的抗感染因子。活化的KC及浸润的中

性粒细胞可释放ROS,引起氧化应激,是肝纤维化发病过程中一个重要的致病因素。KC亦可通过产生NO来拮抗ROS,降低ROS导致的损伤,从而降低HSC的增殖和活性,对肝纤维化的形成起正性作用^[24]。在肝纤维化形成过程中,KC的核因子(nuclear factor- κ B, NF- κ B)被激活,使炎症介质表达上调,HSC活化、增殖,启动一系列下游反应。NF- κ B还通过促使HSC中的ICAM-1、COX2、IL-6及IL-8等基因转录表达,维持HSC活化,加剧肝脏炎症。活化的NF- κ B还可阻断TNF- α 介导的细胞凋亡^[25]。Wang等^[26]通过体外实验证明,瘦素间接通过Kupffer细胞来调节HSC的激活和肝纤维化的发生。激活的HSC在瘦素作用下,I型胶原、TIMP-1、TGF- β 、CTGF的mRNA和 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达都明显增加^[27],其可能通过激活JAK/STAT3、MAPK/ERK1/2、PI3K/AKT等信号通路和转录因子NF- κ B、AP-1来完成。另有研究^[28]证实,瘦素无论在体内还是体外,都具有阻止HSC凋亡的效应。脂联素(adiponectin, ADN)具有抗纤维化的作用。Kamada等^[29]发现,鼠HSC可表达ADN-R1和ADN-R2,ADN可以通过抑制核转录因子Smad2抑制HSC合成TGF- β_1 及CTGF,并可呈剂量依赖性地降低PDGF α 诱导的HSC增殖。Asano等^[30]成功构建ADN基因敲除的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)模型,ADN-KO鼠肝脏TNF- α mRNA及胶原 α 表达显著高于对照组,且ADNKO鼠纤维化程度重。

3.2 树突状细胞与肝纤维化 树突状细胞(dendritic cell, DC)是已知功能最强的专职抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC),在肝脏的局部免疫反应中起重要作用。肝细胞损伤后,DC可诱导HSC、NK细胞和T细胞增殖,并产生炎症反应,继而启动强大的免疫反应。Michael等^[31]通过一系列研究证实,DC在正常和肝纤维化小鼠中表现不同的免疫状态,他们从肝纤维化小鼠体内分离DC,进行体外孵育,24小时后测定其产生的TNF- α 、IL-6等细胞因子,发现是正常小鼠

中分离出DC的两倍;对从正常小鼠和纤维化小鼠的肝脏中分离出的非实质细胞(nonparenchymal cell, NPC)进行孵育,24小时后发现纤维化小鼠NPC产生大量TNF- α 、IL-1 α 、IL-6等促肝纤维化的细胞因子和趋化因子,其表达量接近正常鼠组的100倍;将DC从纤维化鼠肝脏NPC中除去后,经过相同操作,其相应的细胞因子和趋化因子的产量无明显增加。上述实验初步证实了DC对肝脏免疫反应的调节作用。因此,调节DC的功能对控制肝脏的炎症反应有重要意义,可能成为治疗肝脏纤维-免疫疾病的新靶点。

3.3 淋巴细胞与肝纤维化 Vinas等^[32]发现,培养的人活化HSC表达抗原递呈涉及的膜蛋白,包括HLA家族、脂类递呈分子以及涉及T细胞活化的因子。CD4⁺T辅助淋巴细胞(CD4⁺Th),在一些细胞因子的作用下可分化成为Th1和Th2两个亚型。Th1可产生IFN- γ 、TNF、IL-2等细胞因子,其中IFN- γ 能抑制HSC的增殖和活化,下调ECM的合成;并且能促进Th1细胞的增殖,抑制Th2的生成。有学者^[33]发现,IFN- γ 可显著抑制前内皮素-1(Preproendothelin-1, PreproET-1)mRNA的表达和ET-1肽的产生,这些作用与AP-1和Smad3通路有关。Th2产生的多种细胞因子如IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13,通过介导体液免疫反应增强MMP2、MMP9和TIMP的基因转录,在肝纤维化起始和加剧过程中均具有重要作用。有研究^[34]证实,乙型肝炎和肝硬化患者肝周和肝内的Th17均增加,通过激活HSC来加重肝脏疾病的进程。另有研究^[35]报道,肝脏在遭到炎症或感染等损伤因素的刺激后,有一类来自骨髓的CD45⁺且表达I型胶原的纤维细胞将迁移至脾脏,最终到达肝脏的受损部位;这一类细胞将引起下游胶原的表达,还可分化成为DC及巨噬细胞。

3.4 NK细胞与肝纤维化 NK细胞是固有免疫系统中的细胞毒性细胞,能通过TRAIL调控机制诱导HSC发生凋亡,因此,其在肝纤维化过程中起到防护作用。Toll样受体(Toll-like receptor receptors, TLRs)是一种重要的模式识别受体,

NK细胞表面可表达多种TLRs, 如TLR3、TLR4、TLR9, 均可参与肝纤维化的过程。其中, TLR3和TLR9可抑制肝纤维化的发展, TLR3的配体-聚肌胞可以激活NK细胞, 诱导激活的HSC凋亡^[36]; TLR9的受体拮抗剂可以阻断PDGF介导的激活HSC的趋化性^[37]。然而, TLR4则可介导细菌脂多糖激活人HSC, 导致炎症反应, 加剧肝纤维化进程。NK细胞的抗纤维化功能还体现在其可降低IFN- γ 的分泌量, 从而达到抗纤维化的作用。

目前, 对肝纤维化发生、发展过程中的细胞学基础、相关的免疫细胞及细胞因子和信号转导通路的研究已取得了较大进展, 为肝纤维化的治疗提供了理论基础。了解肝纤维化过程中各个环节的作用机制, 为治疗肝纤维化提供了新的靶点。然而, 肝纤维化的发生是一个复杂的过程, 在其发生机制的研究中还有很多问题需要解决, 抗肝纤维化的治疗任重而道远。这些问题都激励着研究人员去深入探索如何从多环节、多途径、多靶点、多阶段预防和逆转肝纤维化。但笔者相信, 随着研究工作的不断深入, 将给慢性肝病患者的有效抗纤维化治疗带来新的曙光。

参考文献

- [1] Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2009, 15: 72-79.
- [2] Friedman SL. Hepatic fibrosis overview[J]. *Toxicology*, 2008, 254: 120-129.
- [3] Forbes, SJ, Russo FP, Rey V, et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126: 955-963.
- [4] Russo FP, Alison MR, Bigger BW, et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130: 1807-1821.
- [5] Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, et al. Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2006, 45: 429-438.
- [6] 齐明华, 彭雁忠. 肝纤维化的细胞和分子机制研究进展[J]. *医学信息*, 2011, 9: 4993-4994.
- [7] Novo E, Marra F, Zamara E, et al. Dose dependent and divergent effects of superoxide anion on cell death, proliferation, and migration of activated human hepatic stellate cells[J]. *Gut*, 2006, 55: 90-97.
- [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: 1188-1198.
- [9] Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension?[J]. *Hepatology*, 2010, 53: 976-980.
- [10] 庞青, 田峰, 刘昌. 血小板与肝纤维化的关系[J]. *实用肝脏病杂志*, 2011, 14: 315-317.
- [11] Lin J, Tang Y, Kang Q, et al. Curcumin eliminates the inhibitory effect of advanced glycation end-products (AGEs) on gene expression of AGE receptor-1 in hepatic stellate cells in vitro[J]. *March*, 2012, 92: 827-841.
- [12] Llorente-Cortes V, Barbarigo V, Badimon L. Low density lipoprotein receptor-related protein 1 modulates the proliferation and migration of human hepatic stellate cells[J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227: 3528-3533.
- [13] Kuo JJ, Wang CY, Lee TF, et al. Paeoniae radix reduces PDGF-stimulated hepatic stellate cell migration[J]. *Planta Med*, 2012, 78: 341-348.
- [14] Tang LX, He RH, Yang G, et al. Asiatic Acid Inhibits Liver Fibrosis by Blocking TGF-beta/Smad Signaling In Vivo and In Vitro[J]. *PLoS ONE*, 2012, 7: e31350.
- [15] Melton AC, Datta A, Yee HF Jr. $[Ca^{2+}]_i$ -independent contractile force generation by rat hepatic stellate cells in response to endothelin-1[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290: G7-G13.
- [16] Murphy FR, Issa R, Zhou X, et al. Inhibition of apoptosis 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]. *J Biol Chem*, 2002, 277: 11069-11076.
- [17] Fallowfield JA, Kendall TJ, Iredale JP. Reversal of Fibrosis: No Longer a Pipe Dream[J]. *Clin Liver Dis*, 2006, 10: 481-497.
- [18] Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-dependent manners[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130: 435-452.
- [19] Fischer R, Cariers A, Reinehr R, et al. Caspase 9-dependent killing of hepatic stellate cells by activated Kupffer cells[J]. *Gastroenterology*, 2002, 123: 845-861.
- [20] Pinzani M, Marra F. Cytokine receptors and signaling in hepatic stellate cells[J]. *Semin Liver Dis*, 2001, 21: 397-416.
- [21] Si HF, Li J, Lü X, et al. Suppressive effect of leflunomide on rat hepatic stellate cell proliferation involves on PDGF-BB-elicited activation of three mitogen-activated protein kinases[J]. *Cytokine*, 2008, 42: 24-31.
- [22] Vera M, Sobrevalls L, Zaratiegui M, et al. Liver transduction with asimian virus 40 vector encoding insulin-like growth factor I reduces hepatic damage and the development of liver cirrhosis[J]. *Gene Ther*, 2007, 14: 203-210.
- [23] Xu Y, Du WJ, Qin LY, et al. Expression of interleukin-17 in hepatitis B related liver fibrosis[J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2009, 25: 133-135.
- [24] Li JT, Liao ZX, Ping J, et al. Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and antifibrotic therapeutic strategies[J]. *J Gastroenterol*, 2008, 43: 419-428.
- [25] Lang A, Schoonhoven R, Tuvia S, et al. Nuclear factor kappa B in proliferation, activation, and apoptosis in rat hepatic stellate cells[J]. *J Hepatol*, 2000, 33: 49-58.
- [26] Wang J, Leclercq I, Brymora JM, et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137: 713-723.
- [27] Cortez DM, Feldman MD, Mummidi S, et al. Interleukin-17

- stimulates MMP1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK and ERK1/2-dependent C/EBP β , NF- κ B, and AP-1 activation[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 293: 3356-3365.
- [28] Qamar A, Sheikh SZ, Masud A, et al. In vitro and in vivo protection of stellate cells from apoptosis by leptin[J]. Dig Dis Sci, 2006, 51: 1697-1705.
- [29] Kamada Y, Tamura S, Matsumoto H, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin[J]. Gastroenterology, 2003, 125: 1796-1807.
- [30] Asano T, Omata M, Kadowaki T, et al. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24: 1669-1676.
- [31] Connolly MK, Bedrosian AS, Mallen-St Clair J, et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF- α [J]. J Clin Invest, 2010, 120: 1070-1072.
- [32] Vinas O, Bataller R, et al. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation[J]. Hepatology, 2003, 38: 919-929.
- [33] Li T, Shi Z, Rockey DC. Preproendothelin-1 Expression Is Negatively Regulated by IFN- γ During Hepatic Stellate Cell Activation[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, 302: G948-G957.
- [34] Sun HQ, Zhang JY, Zhang H, et al. Increased Th17 cells contribute to disease progression in patients with HBV-associated liver cirrhosis[J]. J Viral Hepat, 2012, 19: 396-403.
- [35] Kisseleva T, von Köckritz-Blickwede M, Reichart D, et al. Fibrocyte-like cells recruited to the spleen support innate and adaptive immune responses to acute injury or infection[J]. J Mol Med (Berl), 2011, 89: 997-1013.
- [36] Radaeva S, Sun R, Jaruga B, et al. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners[J]. Gastroenterology, 2006, 130: 435-452.
- [37] Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, et al. Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9[J]. Hepatology, 2007, 46: 1509-1518.

收稿日期: 2012-10-16

• 消息 •

本刊网上采编系统开通使用通知

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《中国肝脏病杂志(电子版)》编辑部引进了期刊采编系统,并建设了门户网站。该采编系统在功能上可以实现作者在线投稿、在线查询稿件处理进展;编辑在线收稿、送审,在线编辑加工;审稿专家在线审稿;各种表格、数据的批量生成和保存等。请作者登陆编辑部网址<http://zggbzz.j-ditan.com>,注册后进行在线投稿并查询稿件处理进度。敬请广大读者、投稿作者、审稿专家使用本系统,并向编辑部反馈意见,以不断对系统进行改进。如您在操作上碰到任何问题,请与编辑部联系(010-84322058)。感谢您对本刊的关注与支持!

本刊编辑部