Hedgehog信号通路在肝脏疾病中的研究进展

周新刚[1,2], 刘红刚[1]（1. 首都医科大学附属北京同仁医院 病理科，北京 100730；2. 首都医科大学附属北京地坛医院 病理科，北京 100015）

摘要：Hedgehog信号通路是高度保守的信号通路，在胚胎发育和生长调控方面发挥着诸如细胞增殖、细胞黏附、细胞迁移、细胞分化和胚胎形成的作用。Hedgehog信号通路还参与多个成熟器官组织的伤口愈合，尤其在肝脏损伤修复方面发挥重要作用，但其过度活化可导致肝脏纤维化及肝癌的发生。本文将对各种慢性肝脏疾病中Hedgehog信号通路的作用机制进行总结归纳，为肝脏肿瘤靶向治疗及抗肝纤维化寻找新靶点提供理论依据。

关键词：Hedgehog信号通路；肝病；肝纤维化；脂肪性肝炎，非酒精性

Hedgehog signaling pathway in liver diseases

ZHOU Xin-gang[1,2], LIU Hong-gang[1] *(1.Department of Pathology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China; 2.Department of Pathology, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)*

Abstract: Hedgehog signaling pathway is a highly conserved signaling pathway which plays important roles on cell proliferation, cell adhesion, cell migration, cell differentiation and embryo formation in the regulation of embryonic development and growth. Hedgehog signaling pathway is also involved in wound healing of many mature organs, especially in the repair of liver injury. However, excessive activation of Hedgehog signaling pathway can lead to liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. This review summarized the mechanism of Hedgehog signaling pathway in liver diseases so as to provide a theoretical basis for tumor targeting therapy and inflammatory injury repairs.

Key words: Hedgehog signaling pathway; Liver diseases; Liver fibrosis; Steatohepatitis, non-alcoholic

Hedgehog（Hh）基因是在1980年由Nusslein Volhard和Wieschaus通过对黑腹果蝇的遗传分析发现的。在20世纪90年代初，在脊椎动物中发现了3个Hh同源基因，分别为音速刺猬蛋白（Sonic hedgehog，Shh）、印度刺猬蛋白（Indian hedgehog，Ihh）和沙漠刺猬蛋白（Desert hedgehog，Dhh）。Dhh和Ihh在正常组织的发生发展中发挥着重要作用，如胰腺、睾丸的形成和骨发育；Shh是三者中最为重要的成员，在成年组织中广泛表达。Hh信号通路是高度保守的信号通路，在诸多方面发挥重要作用[1]，尤其在胚胎发育和生长调控方面起到至关重要的作用，扮演着成形素、有丝分裂原和器官发育诱导因子的角色，发挥着诸如细胞增殖、细胞黏附、细胞迁移、细胞分化和胚胎形成的作用[2-5]。Hh信号通路可同时参与多个成熟器官组织的伤口愈合，是参与肝脏损伤修复的重要因子之一[6]，但其过度活化可导致肝纤维化及肝癌的发生[7-10]。Shh已被证实是强致癌基因，过表达Shh可诱导小鼠基底细胞癌的发生。在人体多种实体肿瘤中均检测到Hh信号通路的过度活化，如髓母细胞瘤、白血病、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、基底细胞癌、非小细胞肺癌及小细胞肺癌等。统计数据表明，高达25%的人类癌症死亡可能与Hh信号通路异常有关。因此，研究人员需更深入地探究Hh信号通路的机制，为肿瘤靶向治疗及炎症损伤修复寻找新的靶点。

1 Shh 信号通路概述

经典Hh信号通路的关键配体为Shh、Ihh和Dhh。通过自分泌、旁分泌和内分泌的方式，Shh可与Hh信号通路的受体跨膜蛋白-补丁蛋白-1（patched1，Ptch1）结合，从而解除正常状态下Ptch1对平滑蛋

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2017.03.007
通讯作者：刘红刚 Email: liuhg1125@163.com

白（smoothened，Smo）的抑制作用，进而使Smo可与相关细胞因子相互作用，导致Hh信号通路终端效应因子胶质瘤相关致癌基因（glioma associated oncogene，Gli）家族转录因子细胞核转位，调节Gli靶基因的表达，Hh信号通路激活。Ptch2与Ptch1具有54%的同源性，但组织表达形式及在信号通路中的作用与Ptch1明显不同。Ptch2在精原细胞瘤中高表达，有助于介导干细胞发育中Dhh的活性。也有研究显示，在Shh未与受体结合的情况下，Ptch2对Smo的抑制活性降低。在脊椎动物中，Gli家族包含3个转录因子，分别为Gli1、Gli2和Gli3。Gli1是唯一的全长转录激活因子，Gli2和Gli3则是在转录后和翻译后修饰的环节发挥正性或负性调节作用。在Shh与受体结合的情况下，Gli2聚集在初级纤毛，激活转录活性，以对抗Gli3的负性调节作用。在缺少配体的情况下，Hh信号通路原件-融合抑制因子（suppressor of fused，SUFU）具有负性调节Hh信号通路的作用，其通过直接与Gli转录因子结合而锚定在细胞浆中，从而防止Gli激活靶基因。同时，SUFU可形成一个抑制复合体并与DNA绑定的Gli1发生相互作用，进而抑制Gli1诱导的基因表达。Gli1除了受SUFU调节外，还可被Dyrk1激酶调节。Dyrk1激酶可通过多个丝氨酸/苏氨酸位点的磷酸化作用来增强Gli1的活性，进而诱导Gli1在细胞核内聚集和Gli1介导的转录过程。Gli转录因子可激活多种靶基因[11]，包括Hh信号通路反馈因子（如Gli1、Ptch1）、增殖相关因子（如Cyclin-D1、MYC）、凋亡相关因子（如Bcl-2、caspase-2）、血管生成相关因子（如ANG1/2）、上皮-间质转化相关因子（如SNAIL）和干细胞自我更新相关因子（例如NANOG、SOX2）。

除了经典的信号通路轴，还存在与Hh信号通路相关的非经典通路。该信号通路存在两种可能：一是由Ptch1/Smo启动的但是无Gli转录因子参与的信号通路的激活；二是无Shh或Ptch1/Smo参与的Gli转录因子的活化。研究显示，多条信号通路均可直接诱导增强Gli的活性，如K-Ras、TGF-β、PI3K-AKT和PKC-α[12-16]，尤其是K-Ras，其似乎可在缺乏Shh信号通路的情况下独立诱导Gli1的活化，因为在SUFU敲除的情况下并不影响K-Ras诱导的Gli1活化[14]。此外，Gli蛋白可被p53、PKA和PKC-δ负调控[17,18]。P53过表达可减弱Gli的转录活性，而敲除P53基因则可增强其活性。此外，P53基因还可与TAF9发生相互作用进而抑制Gli的转录活性[18]。PKA对Gli1的调节具有特异性，其可直接磷酸化Gli1的374号苏氨酸位点，促进Gli1的细胞浆内定位而减弱Gli1活性。

2 正常成年肝脏中的 Hh 信号通路

在正常成年肝脏中，Hh信号通路通常是沉默的。有研究证实，在正常成年肝脏中几乎无Hh配体以及Hh靶基因（如Gli1或Gli2）的表达[19]。肝窦表面被覆的内皮细胞和静止的肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）均会产生Hh相互作用蛋白（Hedgehog-interacting protein，Hhip），能够与可溶性的Hh配体相互作用，抑制其与受体Ptch结合[20]。当肝脏受损时，可由肝祖细胞增生和分化进行修复，其能够诱导分泌Hh配体并通过各种途径与Hh反应细胞上的受体结合，激活Hh信号通路。Hh信号通路激活通常会增强Hh反应细胞的生长和活力，而阻断其通路通常会导致这些细胞的凋亡，除非其他一些局部的分化因子会加速这些细胞分化为更成熟的细胞以至于这些细胞不再需要Hh信号。因此，Hh信号通路的上调和下调可为那些对Hh配体有反应的细胞提供选择性生长优势，而周围缺乏Hh受体的其他细胞则不行，结果是引起Hh反应细胞的增大或收缩，从而调节许多组织中细胞的重塑。但过度的活化往往会造成Hh反应细胞的过度增生，使得肝脏修复过度而最终导致肝纤维化与肝癌的发生。

3 肝纤维化与 Hh 信号通路

肝纤维化是各种慢性肝病最常见的病理过程，可在1～10年内发展为肝硬化并进展至肝癌。在过去的十年中，研究人员已逐步认识到Hh信号通路的重要作用，其介导的适应性与适应不良性反应可作为肝祖细胞生长和促进肝脏炎症及纤维化修复能力的动态平衡调节器，Hh信号通路的过度活化会导致肝纤维化的持续进展。

HSC的活化是慢性肝病损伤修复导致肝纤维化的最主要因素。Hh信号通路的激活在HSC活化中起到至关重要的作用。Swiderska-Syn等[21]研究证实，Hh信号通路可促进静止的HSC向肌纤维母细胞转化。此外，Choi等[20]发现，静止的HSC可以产生大量的Hhip，但在向活化的HSC转化过程中，Hhip会快速下调，从而造成Hh靶基因（如Gli2）的过度表达。Shh可以发挥肌纤维母细胞自分泌生长因子的作用，而利用Shh中和抗体或其他抑制剂可有效阻断PDGF的有丝分裂效应。Michelotti等[22]发现，Smo是肝上皮细胞再生的主要调节因子，具有促进HSC诱导肌纤维母细胞发生上皮间质转化（epithelial mesenchymal transition，EMT）的作用。Pritchett等[23]发现，位于Hh信号通路下游的性别决定域的Y-box 9因子是介导肝纤维化过程中细胞外基质（extracellular matrix，ECM）释放的关键因

子，而ECM本身又可以诱导HSC的转化。

除了以上这些机制，Hh信号通路对HSC的调节还与Notch、代谢、放射线、DNA甲基化和miRNA-29有关[24-28]。Xie等[24]通过对体外培养的HSC研究发现，当其向肌纤维母细胞转化时可激活Hh信号通路，发生EMT并增加Notch信号通路的活性。阻断Hh信号通路可抑制Notch信号通路的活性及EMT的发生；同样，阻断Notch信号通路也可以抑制Hh信号通路的活性及EMT的发生。因此，Notch和Hh信号通路相互作用，可以控制关键细胞的命运，进而对肝脏进行修复调节。Chen等[25]研究发现，在受损伤的动物或成人肝脏中，发生糖酵解的间质细胞数量与肝脏纤维化程度相关，阻断小鼠模型中Hh信号通路可减少糖酵解的间质细胞数量并减轻肝纤维化程度。Wang等[26]通过对经放射线照射小鼠的研究发现，其肝脏内Hh配体Ihh和Hh靶基因Gli2显著上调，而且在受损肝脏中TGF-β和α-SMA水平也大幅升高。表观遗传调控是基因调控领域的重要组成部分，目前已经明确，肝脏纤维化的发生与DNA甲基化有关。Yang等[27]研究发现，对体外培养的HSC进行DNA甲基化抑制剂处理后，其活性及增殖状态均受到抑制，而且还可抑制HSC活化中发生的Ptch1的丢失，利用SiRNA技术敲除MeCP2可显著增加肝脏肌纤维母细胞中Ptch1的mRNA和蛋白的表达。miRNA是参与mRNA转录后调控的短RNA分子，其在肝纤维化发病机制中的作用是目前的研究热点。有研究[28]表明，NF-κB介导的miRNA-29的下调和低表达可以促进肝脏内胶原的沉积。利用基因敲除技术制作缺陷小鼠模型，当NF-κB信号通路被阻断后，Hh信号通路对HSC的增殖作用以及肝纤维化的形成明显受到抑制，这表明miRNA-29的调控作用是由NF-κB信号通路介导的。

4 肝癌与 Hh 信号通路

肝脏原发性肿瘤最常见的是肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）和胆管细胞癌（cholangiocarcinoma，CCA），其中大部分为HCC。HBV和HCV最易引起慢性肝炎，绝大部分患者易发展为肝纤维化、肝硬化，最终进展为原发性肝细胞癌。对HBV及HCV感染者的研究结果提示，HBV或HCV感染可促进肝细胞Hh配体的生成，诱导Hh反应细胞增殖，进而促进肝纤维化和肝细胞癌的发生[7,29]。另有研究[8,30]显示，HBV感染后，HBV编码的HBx蛋白通过与Hh信号通路中的Gli1直接结合，增加Gli1的稳定性及其核易位，促进Hh信号通路靶基因的表达。Huh7.5细胞是研究HCV感染的理想细胞模型。通过比较Huh7.5细胞及其母细胞Huh7发现，Hh信号通路过度激活后，Shh水平升高100倍，Gli1升高30倍，Ptch1升高2倍。Hh信号通路阻断剂cyclopamine可降低HCV RNA水平达50%。用重组Hh通路激活剂Shh和SAG可分别刺激HCV RNA水平升高2倍和4倍，在病毒感染力和亚基因复制子两个蛋白水平也发现类似变化。这些结果表明HCV感染后可激活Hh通路并促进HCV复制[31]。利用免疫组织化学和Western Blot方法对HCC和CCA患者肿瘤组织进行研究后发现，Hh信号通路过度活化且Shh的表达与肿瘤分期密切相关；多个HCC（HepG2、HuH-7）和CCA（OZ、HuCCT1、HuH28）肿瘤细胞系的研究结果是一致的[9]。通过对21例肝移植术后肝癌复发病例的研究显示，Hh信号通路相关标记物Shh、Ptch1和Gli1中，Ptch1在肝细胞癌中的表达显著高于癌旁组织[10]。

5 其他肝脏疾病与 Hh 信号通路

5.1 部分肝切除　通过切除70%肝脏左叶和中叶建立SD大鼠部分肝切除再生模型，在残肝组织中可检测到Shh、Ihh和Gli2的表达，且其表达强度与肝细胞增生标志物Ki-67的表达程度一致。当用Hh信号通路特异性抑制剂处理后发现，肝脏再生的几个关键因子受到显著干扰，从而抑制了祖细胞的反应、基质重塑、肝细胞和小胆管增生以及肝体积的恢复。这表明在肝损伤后，介导肝脏器官形成的Hh通路被激活，从而促进了肝脏的修复与重建[32,33]。

5.2 肝缺血　Shh是肝脏缺血再灌注损伤过程中的关键分子[34]。将大鼠的胆管结扎，然后再缺血30分钟，4小时后再灌注，Hh信号通路抑制剂cydopamine处理组与未处理组比较显示，处理组可显著减轻肝组织损伤，并降低血清肝损伤标志物ALT和AST水平，同时可减少中性粒细胞聚集、TNF-α和IL-1β的表达以及肝纤维化标志物α-SMA和Ⅰ型胶原的产生。因此，通过阻断Hh信号通路可为减轻胆汁淤积后剩余肝组织缺血再灌注损伤提供新的治疗方法[35]。

5.3 非酒精性脂肪性肝病　国外学者以大鼠模型、细胞培养及非酒精性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis，NASH）患者肝组织为研究对象，对Hh信号通路进行了较深入的研究。对于NASH患者，Hh信号通路的活性与肝损伤以及代谢综合征的严重程度呈高度相关性，Hh信号通路过度激活是导致该病发生、恶化及并发症出现的关键[36]。肝细胞气球样变和泛素角蛋白的聚集是NASH与非酒精性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver，NAFL）的主要鉴

别点，也是NASH组织学诊断标准之一。Rangwala等[37]通过对NASH患者的研究表明，气球样变的肝细胞会产生Shh并作为促纤维化因子通过旁分泌途径作用于Hh反应细胞——肝间质细胞，导致肝纤维化的发生。该结果有助于解释肝细胞气球样变能够显著增加NASH患者发生纤维化的风险。同时肝细胞气球样变的发生说明细胞启动了内质网应激机制，这也提示Hh信号通路在一定程度上参与了内质网应激。Machado等[38]发现caspase-2缺失的NASH小鼠模型肝组织中，脂肪细胞凋亡、Hh信号通路活性及肝脏纤维化程度均降低，其主要机制可能是caspase-2参与的内质网应激过程被阻断所致。由匹格列酮或维生素E对NASH作用研究（PIVENS）项目中选取的59例样本进行治疗前后对比研究[39]，结果显示药物疗效与Shh阳性肝细胞的丢失及Hh信号通路的弱化具有显著相关性。Hirsova等[40]证实，通过抑制Hh信号通路可减少营养过剩型NASH模型中TRAIL介导的肝损伤，进而减轻炎症和纤维化。Grzelak等[41]发现，NAFLD患者的Hh信号通路活化水平与肝脏损伤程度密切相关，并且可以作为肝脏疾病进展的预测指标。对于NASH患者肝组织中纤维化的产生及进展，YAP（一种干细胞相关因子）阳性的反应性增生的胆管细胞发挥了重要作用[42]，并且与Hh信号通路的活化呈正相关。

骨桥蛋白（osteopontin，OPN）作为促纤维生成、胞外基质沉积蛋白，是Hh信号通路调控的一个靶蛋白[43]。对NASH患者和小鼠模型的研究显示，Hh信号通路激活会导致自然杀伤性T淋巴细胞（NKT细胞）在肝脏的堆积，而NKT细胞可促进Hh信号通路活化以及OPN的生成，从而激活HSC，导致肝纤维化的发生。肝脏中NKT细胞的数量、Hh信号通路的活化程度以及OPN的表达量均与NASH的炎症及纤维化严重程度成正比[44]。

5.4 *酒精性肝病*　酒精不仅可对肝细胞造成直接损伤，其还可增加肠道黏膜的通透性，加速内毒素进入内循环，诱导TNF-α等促炎症因子向靶器官聚集[45]，导致酒精性脂肪性肝病的发生，在这个过程中脂质堆积和氧化应激也发挥着重要作用。通过对酒精性肝病患者肝组织及体外细胞培养和小鼠模型的研究显示[46,47]，Hh信号通路活性、Hh反应细胞的数量及Hh相关配体的表达在实验组中均升高。同时在酒精性肝病患者的肝脏中还观察到Hh反应的非成熟胆管细胞在小叶内的聚集，由此推测，酒精性肝病患者肝中Hh信号通路被激活，并通过促进非成熟胆管细胞的聚集影响预后[46]。黄芩苷的抗氧化应激作用可显著改善酒精对肝脏的损伤，而Hh信号通路活化是黄芩苷发挥作用的基础[47]。

5.5 *原发性胆汁性肝硬化*　Hh信号通路参与了胆汁淤积性损伤时的细胆管反应，其特征是汇管区周围聚集了多量增生的细胆管及相关间质成分，主要包括Hh反应细胞（肌纤维母细胞）及纤维基质。Omenetti等[19]发现，将小鼠胆管结扎后胆汁堵塞会诱导Hh信号通路激活，汇管区基质中的胆管细胞和肌纤维母细胞会表达Hh配体和受体，由此推测Hh信号通路激活会诱导胆管上皮和基质重塑。这为原发性胆汁性肝硬化（primary biliary cirrhosis，PBC）肝纤维化的发生提供了合理的解释。其进一步研究发现，Hh信号通路还可通过抑制caspase活性来促进胆道上皮细胞的存活。动物实验和PBC患者的研究结果均表明，在慢性胆汁淤积后，活化的Hh信号通路可促进EMT，从而导致胆汁性纤维化的发生。不仅如此，肝脏损伤后，胆管上皮细胞可加速分泌趋化因子Cxcl 16，募集NKT细胞到汇管区[48]，激活Hh信号通路，促使HSC向肌纤维母细胞转化，进而发生肝纤维化。

6 结论与研究前景

肝纤维化在世界范围内呈高发病率与高死亡率，是大多数慢性肝病的共同病理过程，而其进展至肝硬化需要1～10年不等。这些慢性肝病中，非酒精性脂肪性肝病是重要的一部分，而且发病率呈逐年增加的趋势。但遗憾的是，目前并未找到有效的治疗方法。近十年来，研究人员对于肝纤维化的细胞与分子机制的认识有了很大的提高。大量实验证实，Hh信号通路在促进肝纤维化和HSC活化中起关键作用，对于肝脏损伤的反应性也存在正反两个方面，主要依赖调节祖细胞分化和促进炎症及纤维性修复间的平衡来实现。

未来的研究方向将集中在Hh信号通路具体参与了哪些肝纤维化形成的过程，以便更加精准地将Hh信号通路灭活以阻断肝纤维化的进程，同时还需要在信号通路的不同环节寻找特异的拮抗因子，包括在配体水平、配体与受体相互作用水平以及核内转录水平。同时，需要更大样本的人体试验和动物实验来验证这些因子的有效性与安全性，以便尽早找到治疗肝纤维化的分子靶向药物。

参考文献

[1] Merchant JL, Saqui-Salces M, El-Zaatari M. Hedgehog signaling in gastric physiology and cancer[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2010,96:133-156.

[2] Wang XL, Zhao YS, Hu MY, et al. Umbilical cord blood cells regulate endogenous neural stem cell proliferation via hedgehog signaling in hypoxic ischemic neonatal rats[J]. Brain Res,2013,1518:26-35.

[3] Chen JS, Huang XH, Wang Q, et al. Sonic hedgehog signaling pathway induces cell migration and invasion through focal adhesion kinase/AKT signaling-mediated activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in liver cancer[J]. Carcinogenesis,2013,34:10-19.

[4] Liu CF, Breidenbach A, Aschbacher-Smith L, et al. A role for hedgehog signaling in the differentiation of the insertion site of the patellar tendon in the mouse[J]. PLoS One,2013,8(6):e65411.

[5] Briscoe J, Therond PP. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2013,14(7):416-429.

[6] Bhave VS, Mars W, Donthamsetty S, et al. Regulation of liver growth by glypican3, CD81, hedgehog, and Hhex[J]. Am J Pathol,2013,183(1):153-159.

[7] Cai F, Li F, Li J, et al. Sonic hedgehog signaling pathway mediates development of hepatocellular carcinoma[J]. Tumour Bio, 2016,DOI:10.1007/s13277-016-5463-6.

[8] Arzumanyan A, Sambandam V, Clayton MM, et al. Hedgehog signaling blockade delays hepatocarcinogenesis induced by hepatitis B virus X protein[J]. Cancer Res,2012,72(22):5912-5920.

[9] Al-Bahrani R, Nagamori S, Leng R, et al. Differential expression of sonic Hedgehog protein in human hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Pathol Oncol Res,2015,21(4):901-908.

[10] Dugum M, Hanouneh I, McIntyre T, et al. Sonic hedgehog signaling in hepatocellular carcinoma: A pilot study[J]. Mol Clin Oncol,2016,4(3):369-374.

[11] Hui CC, Angers S. Gli proteins in development and disease[J]. Annu Rev Cell Dev Biol,2011,27:513-537.

[12] Deng WT, Vanderbilt DB, Lin CC, et al. SOX9 inhibits beta-TrCP-mediated protein degradation to promote nuclear GLI1 expression and cancer stem cell properties[J]. J Cell Sci,2015,128(6):1123-1138.

[13] Ke Z, Caiping S, Qing Z, et al. Sonic hedgehog-Gli1 signals promote epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer by mediating PI3K/AKT pathway[J]. Med Oncol,2015,32(1):368.

[14] Rajurkar M, De Jesus-Monge WE, Driscoll DR, et al. The activity of GLI transcription factors is essential for Kras-induced pancreatic tumorigenesis[J]. Proc Natl Acad Sci,2012,109(17):E1038-E1047.

[15] Ramaswamy B, Lu Y, Teng KY, et al. Hedgehog signaling is a novel therapeutic target in tamoxifen-resistant breast cancer aberrantly activated by PI3K/AKT pathway[J]. Cancer Res,2012,72(19):5048-5059.

[16] Zhou J, Zhu G, Huang J, et al. Non-canonical GLI1/2 activation by PI3K/AKT signaling in renal cell carcinoma: A novel potential therapeutic target[J]. Cancer Lett,2016,370(2):313-323.

[17] Makinodan E, Marneros AG. Protein kinase A activation inhibits oncogenic sonic hedgehog signalling and suppresses basal cell carcinoma of the skin[J]. Exp. Dermatol,2012,21(11):847-852.

[18] Yoon JW, Lamm M, Iannaccone S, et al. p53 modulates the activity of the GLI1 oncogene through interactions with the shared coactivator TAF9[J]. DNA Repair (Amst),2015,34:9-17.

[19] Omenetti A, Popov Y, Jung Y, et al. The hedgehog pathway regulates remodelling responses to biliary obstruction in rats[J]. Gut,2008,57(9):1275-1282.

[20] Choi SS, Witek RP, Yang L, et al. Activation of Rac1 promotes hedgehog-mediated acquisition of the myofibroblastic phenotype in rat and human hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2010,52(1):278-290.

[21] Swiderska-Syn M, Syn WK, Xie G, et al. Myofibroblastic cells function as progenitors to regenerate murine livers after partial hepatectomy[J]. Gut,2014,63(8):1333-1344.

[22] Michelotti GA, Xie G, Swiderska M, et al. Smoothened is a master regulatorof adult liver repair[J]. J Clin Invest,2013,123(6):2380-2394.

[23] Pritchett J, Harvey E, Athwal V, et al. Osteopontin is a novel downstream target of SOX9 with diagnostic implications for progression of liver fibrosis in humans[J]. Hepatology,2012,56(3):1108-1116.

[24] Xie G, Karaca G, Swiderska-Syn M, et al. Cross-talk between notch and hedgehog regulates hepatic stellate cell fate in mice[J].Hepatology, 2013,58(5):1801-1813.

[25] Chen Y, Choi SS, Michelotti GA, et al. Hedgehog controls hepatic stellate cell fate by regulating metabolism[J]. Gastroenterology, 2012,143(5):1319-1329,e1-11.

[26] Wang S, Hyun J, Youn B, et al. Hedgehog signaling regulates the repair response in mouse liver damaged by irradiation[J]. Radiat Res,2013,179(1):69-75.

[27] Yang JJ, Tao H, Huang C, et al. DNA methylation and MeCP2 regulation of PTCH1 expression during rats hepatic fibrosis[J]. Cell Signal,2013,25(5):1202-1211.

[28] Hyun J, Choi SS, Diehl AM, et al. Potential role of Hedgehog signaling and microRNA-29 in liver fibrosis of IKKβ-deficient mouse[J]. J Mol Histol,2014,45(1):103-112.

[29] 虞玲华, 殷新光, 余亚威, 等. 乙型肝炎相关性肝细胞癌组织中Glil基因测定的临床意义[J]. 中华临床感染病杂志,2012,5(3):170-171.

[30] 贾姗姗, 李笑岩, 滕菲, 等. 大鼠诱发型肝癌发生发展过程中Sonic Hedgehog、Ptc和Gli1表达的改变[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2013,22(3):207-211.

[31] Choi SS, Bradriek S, Qiang G, et al. Up-regulation of Hedgehog pathway is associated with cellular permissiveness for hepatitis C virus replication[J]. Hepatology,2011,54(5):1580-1590.

[32] Ochoa B, Syn WK, Delgado I, et al. Hedgehog signaling is critical for normal liver regeneration after partial hepatectomy in mice[J]. Hepatology,2010,51(5):1712-1723.

[33] 金海, 刘慧玲, 李学俊, 等. 大鼠部分肝切除术后Hedgehog信号分子的表达[J]. 中国病理生理杂志,2012,28(1):90-93.

[34] 杨建旭, 金海, 冯智英, 等. 缺血再灌注对大鼠部分肝脏切除术后hedgehog信号的影响[J]. 中华实验外科杂志,2012,29(4):671-673.

[35] Pratap A, Panakanti R, Yang N, et al. Cyclopamine attenuates acute warm ischemia reperfusion injury in cholestatic rat liver:hope for marginal livers[J]. Mol Pharm,2011,8(3):958-968.

[36] Guy CD, Suzuki A, Zdanowicz M, et al. Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease[J]. Hepatology,2012,55(6):1711-1721.

[37] Rangwala F, Guy CD, Lu J, et al. Increased production of sonic hedgehog by ballooned hepatocytes[J]. J Pathol,2011,224(3):401-410.

[38] Machado MV, Michelotti GA, Pereira TA, et al. Reduced lipoapoptosis, hedgehog pathway activation and fibrosis in caspase-2 deficient mice

with non-alcoholic steatohepatitis[J]. Gut,2015,64(7):1148-1157.

[39] Guy CD, Suzuki A, Abdelmalek MF, et al, Treatment Response in the PIVENS Trial Is Associated With Decreased Hedgehog Pathway Activity[J]. Hepatology,2015,61(1):98-107.

[40] Hirsova P, Ibrahim SH, Bronk SF, et al. Vismodegib suppresses TRAIL-mediated liver injury in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. PLoS One,2013,8(7):e70599.

[41] Grzelak CA, Martelotto LG, Sigglekow ND, et al. The Intrahepatic signalling niche of hedgehog is defined by primary cilia positive cells during chronic liver injury[J]. J Hepatol,2014,60(1):143-151.

[42] Machado MV, Michelotti GA, Pereira TA, et al. Accumulation of duct cells with activated YAP parallels fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol,2015,63(4):962-970.

[43] Syn WK, Choi SS, Liaskou E, et al. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Hepatology,2011,53:106-115.

[44] Syn WK, Agboola KM, Swiderska M, et al. NKT-associated hedgehog and osteopontin drive fibrogenesis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Gut,2012,61(9):1323-1329.

[45] Mir H, Meena AS, Chaudhry KK, et al. Occludin deficiency promotes ethanol-induced disruption of colonic epithelial junctions,gut barrier dysfunction and liver damage in mice[J]. Biochim Biophys Acta,2016,1860(4):765-774.

[46] Jung Y, Brown KD, Witek RP, et al. Accumulation of hedgehog responsive progenitors parallels alcoholic liver disease severity in mice and humans[J]. Gastroenterology,2008,134(5):1532-1543.

[47] Wang H, Zhang Y, Bai R, et al. Baicalin attenuates alcoholic liver injury through modulation of hepatic oxidative stress, inflammation and sonic hedgehog pathway in rats[J]. Cell Physiol Biochem,2016,39(3):1129-1140.

[48] Omenetti A, Syn WK, Jung Y, et al. Repair-related activation of hedgehog signaling promotes eholangiocyte chemokine production[J]. Hepatology,2009,50(2):518-527.

收稿日期：2017-02-13

周新刚, 刘红刚. Hedgehog信号通路在肝脏疾病中的研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版),2017,9(3):30-35.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿参考文献格式的要求

本刊执行 GB/T-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录，依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出，并将序号置于方括号中，排列于文后。内部刊物、未发表资料（不包括已被接受的待发表资料）、个人通信等请勿作为文献引用，确需引用时，可将其在正文相应处注明。日文汉字请按日文规定书写，勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录；超过 3 人可以只著录前 3 人，后依文种加表示“，等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后，外国人的名字采用首字母缩写形式，缩写名后不加缩写点；不同作者姓名之间用“，”隔开，不用“和”、“and”等连词。请于文献题名项后增加标注文献类型标志项目，示例如下：

[1] 陈登原 . 国史旧闻 [M]. 北京 : 中华书局 ,2000:29.

[2] 袁训来 , 陈哲 , 肖书海 , 等 . 蓝田生物群 : 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. 科学通报 ,2012,55(34):3219.

[3] 余建斌 . 我们的科技一直在追赶 : 访中国工程院院长周济 [N/OL]. 人民日报 ,2013-01-12(2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.

本刊编辑部