

基于Rho-ROCK信号转导通路 调控肝纤维化研究进展

郑洋¹, 王嘉孺², 王佳慧¹, 刘露露¹, 傅品悦¹, 赵铁建³ (1.广西中医药大学 研究生学院, 南宁 530000; 2.广东医科大学 护理学院, 广东 东莞 523000; 3.广西中医药大学 基础医学院, 南宁 530000)

摘要: 肝纤维化是各种慢性肝功能损伤保护性的代偿反应, 是以细胞外基质生成增多和降解减少为主要表现、大量细胞外基质在肝内沉积为主要特征的病理过程。肝纤维化是慢性肝病向肝硬化和肝癌转变的必经过程。Rho-ROCK信号转导通路参与多种细胞生理活动, 主要通过调节肝星状细胞的收缩和迁移参与肝纤维化的形成。肝星状细胞的活化在肝纤维化形成中具有重要作用, 其活化后分泌的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是肝纤维化形成的物质基础。本文通过对Rho-ROCK信号转导通路和肝星状细胞的生物学特性以及Rho-ROCK信号转导通路对肝星状细胞的调控进行综述, 以期对肝纤维化的防治提供新方向。

关键词: Rho-ROCK信号转导通路; 肝星状细胞; 肝纤维化

Progress on regulation of liver fibrosis based on Rho-ROCK signal transduction pathway

ZHENG Yang¹, WANG Jia-ru², WANG Jia-hui¹, LIU Lu-lu¹, FU Pin-yue¹, ZHAO Tie-jian³ (1. Graduate School, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China; 2. Nursing College, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, Guangdong Province, China; 3. Department of Physiology, School of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530000, China)

Abstract: Liver fibrosis is a compensatory response to chronic liver function damage. It is a pathological process characterized by the increase of extracellular matrix and the decrease of degradation, and the deposition of a large amount of extracellular matrix in liver. Liver fibrosis is a necessary process for the transformation of chronic liver disease to liver cirrhosis and liver cancer. The Rho-ROCK signaling transduction pathway is involved in many cell physiological activities, and it is mainly through regulating the contraction and migration of hepatic stellate cells to participate in the formation of liver fibrosis. The activation of hepatic stellate cells plays an important role in the formation of liver fibrosis and the extracellular matrix secreted by activated hepatic stellate cells is the material basis for its formation. The biological characteristics of Rho-ROCK signaling transduction pathway and hepatic stellate cells and the regulation of Rho-ROCK signaling transduction pathway on hepatic stellate cells were reviewed in this paper, in order to provide a new direction for the prevention and treatment of liver fibrosis.

Key words: Rho-ROCK transduction pathway; Hepatic stellate cell; Liver fibrosis

肝纤维化(liver fibrosis, LF)是指弥漫性的肝细胞变性和坏死, 是多种慢性损伤因素作用于肝脏后导致的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分泌平衡被破坏的慢性疾病。其发病机制十分复杂, 绝大多数造成肝功能慢性损伤的病因均可诱发

此病, 如慢性肝炎、药物性肝损伤和某些先天性疾病等^[1]。肝纤维化已经成为影响患者生活质量、加重患者经济负担的主要原因之一^[2]。目前我国有3000多万慢性乙型肝炎患者, 每年肝硬化发病率为2.1%, 而肝硬化5年后癌变几率可达17%, 10年后则超过40%^[3]。相对于其他组织的纤维化, 肝纤维化更易逆转。肝纤维化逆转对肝病患者具有十分重要的意义, 有研究者提出, 只要肝纤维化的病理过程可以被逆转, 大多数肝病是可被医治的^[4], 但至今仍无令

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2018.04.006

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460682、81660705、81403189); 广西中医药大学研究生校级重点课题(YCSZ2018013)

通讯作者: 赵铁建 Email: 570041687@qq.com

人满意的手段可解决这一全球性卫生问题。本研究以Rho-ROCK信号转导通路为研究对象,通过阐明该通路信号的传递及其调控肝纤维化的形成,以期对肝纤维化的逆转提供新靶点。

1 Rho-ROCK信号转导通路

Rho包括RhoA、RhoB和RhoC 3种分子,均属于小G蛋白家族,GTP和GDP是Rho活化和失活的开关,可进一步引发下游激酶的酶联反应。RhoGTP酶可被多种刺激因素活化,从而导致Rho通路下游效应分子的活化^[5,6]。ROCK属于Ser/Thr蛋白激酶,最具有代表性的有ROCK1和ROCK2两种分子,ROCK可被活化的Rho激活,从而导致肌球蛋白磷酸酶发生磷酸化修饰而失去活性,使肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)去磷酸化这一生理过程无法进行,肌动蛋白与肌球蛋白分子间的相互作用增加^[7]。

1.1 Rho-ROCK 信号转导通路的生物学特性

1.1.1 RhoGTP酶与Rho RhoGTP酶分布在组织细胞的主要成员包括Rho(A、B、C)、Rac(1、2、3)、Cdc42、Chp、RhoH、RhoBTB、Rnd1和RhoG,目前研究最多的是Rho^[8,9]。RhoGTP酶参与细胞的迁移和收缩等多种细胞生理行为,应力纤维的形成和肌动蛋白的收缩均与Rho密切相关^[10,11]。

1.1.2 ROCK ROCK又称Rho激酶,参与多种疾病的发生发展^[12,13]。ROCK氨基酸序列由激酶催化结构域、盘螺旋域、PH结构域和半胱氨酸富集结构域组成,其中Rho结合域在盘螺旋域内^[14]。ROCK包括两种结构异构体亚型,两种亚型相似度为65%,激酶结构域相似度可达92%^[15]。全身组织都含有ROCK,肝、脾等组织中主要为ROCK1,而脑等神经组织中主要为ROCK2。研究表明,ROCK1在应力纤维形成中发挥重要作用,而ROCK2在细胞收缩中发挥重要作用^[16]。

1.2 Rho-ROCK 信号转导通路的作用

1.2.1 Rho-ROCK信号转导通路对血管的作用 当RhoA受到各种细胞因子作用时会被激活,与下游Rho激酶结合后,细胞内钙离子水平升高,肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)在钙离子作用下被激活,MLCK作用于肌球蛋白可使磷酸化肌球蛋白轻链(phospho-myosin light chain, p-MLC)含量增多,去磷酸化而被抑制,血管通透性增高^[17,18]。Rho信号转导通路还包括内皮细胞NO合酶,抑制NO的产生会增加血管内皮细胞的张力。ROCK2是肌动蛋白细胞骨架和细胞极化的关键调节因子,通过磷酸化Add1、BRCA 2、

EP300、MSN、MLC2、NPM 1及RDX参与调节平滑肌收缩、肌动细胞骨架组织、应力纤维和黏着斑的形成,是血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)诱导血管内皮细胞激活的负调节因子。研究表明,豚鼠受到组胺等外界刺激后,上述机制会使气道平滑肌收缩显著增加^[19]。Rho信号转导通路还可使MLCP和MLC磷酸化,从而增强血管平滑肌的收缩,ROCK在调节胰岛素和PI3K-依赖性的葡萄糖转运蛋白4转运到质膜的过程中发挥关键作用,在骨骼肌中的作用尤为显著。ROCK的激活还对胰岛素正常摄取葡萄糖至关重要,可能是ROCK介导的磷酸化和抑制胰岛素受体底物1所致^[20]。

1.2.2 Rho-ROCK信号转导通路对细胞的作用 Rho信号转导通路可通过调节下游分子的靶位点对细胞周期进行有效干预,从而影响细胞的增殖。细胞从G₁期向S期的转变是通过激活Ras/MAPK来调节cyclinD和p21的表达而实现。Rho信号转导通路可使纤连蛋白与整合素发生分子间作用,促进细胞增殖^[21]。在细胞分化过程中,Rho信号转导通路可促进肌动蛋白骨架的聚合,从而使细胞的极性和形态多样化^[22]。Rho信号转导通路将外界刺激信号传递给ROCK从而改变MLC磷酸化水平,在肌动蛋白微丝的聚合与解聚中发挥作用,并参与细胞迁移。

1.2.3 Rho-ROCK信号转导通路对成纤维细胞表型的作用 肌成纤维细胞(myofibroblast, MF)具有两种细胞功能(成纤维细胞和平滑肌细胞),在正常组织中含量很少, α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)是MF的标志性表达,也是区别于其他类型细胞的特征^[23]。肌成纤维细胞的来源主要是通过成纤维细胞的激活和上皮-间质转化。在外界因素持续刺激下,肌成纤维细胞增殖并分泌各种因子和细胞外基质,在损伤修复中发挥重要作用^[24]。

1.2.4 Rho-ROCK信号转导通路与疾病 高糖所致的糖尿病肾病是由于高糖作为刺激因素激活了肾脏系膜细胞Rho-ROCK信号转导通路,从而导致转录因子AP-1的活化,目标蛋白纤连蛋白表达增加,在肾脏沉积。Rho还可调节NF- κ B信号转导通路,当其激活NF- κ B信号转导通路时,各种炎症因子表达增多,也可导致糖尿病肾病的发生。如果能够抑制Rho-ROCK信号转导通路的活动,则可减少蛋白的沉积和炎症因子的表达,从而保护肾脏,减少肾病的发生^[25,26]。Rho信号转导通路可调节细胞膜的通透性,从而调节癌细胞的转移。研究表明,当该

通路的信号转导被阻断时,肝癌、肺癌等癌细胞的转移和浸润受到抑制^[27,28]。Rho-ROCK信号转导通路与神经损伤类疾病的关系也十分密切,当脊髓受损时,Rho信号转导通路活动增强,导致神经系统再生障碍,硫酸软骨素蛋白表达上调,对神经元细胞的抑制作用增强^[29]。发生某些呼吸系统疾病时,Rho信号转导通路可上调肺组织对钙离子的敏感性,使肺血管持续收缩,造成肺血管血压和基本功能的异常。临床上对多例原发性高血压患者的研究发现,其皮肤组织Rho通路的ROCK分子表达显著增加,表明该病的发生与Rho通路所致的血管收缩密切相关^[30]。

2 肝星状细胞

2.1 肝星状细胞的生物学特性 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)又称为Ito细胞、窦周细胞,是一种具有多向分化潜能的细胞,在肝纤维化的形成中具有重要作用^[31,32]。HSC处于Disse间隙内,可通过自身突触与其他肝内细胞相互接触。正常情况下HSC是静止的,体积较小,胞内含有脂质颗粒。HSC在细胞外基质的生成、血管生成、氧化应激反应中具有重要作用^[33,34],肝窦孔大小可被HSC调控,从而控制入肝血流^[35]。

2.2 肝星状细胞的作用 肝星状细胞的活化增殖是肝纤维化的重要病理过程。肝功能受损时,各种因素刺激作用于HSC,使其活化转变为肌成纤维细胞。HSC的活化分为初始活化阶段和持续活化阶段。初始阶段时HSC对各种外界刺激因子产生反应,然后出现目的基因表达和细胞表型的改变;持续阶段是活化维持阶段,通过机体自身的各种刺激来保持活化和ECM的产生,进一步表现出HSC细胞的改变,使肝纤维化快速形成^[36]。HSC开始活化的信号主要来源于坏死的肝细胞,在肝细胞内沉积的脂质代谢物也可刺激HSC增殖和胶原的分泌^[37]。各种细胞因子也可激活HSC,如库普弗细胞被激活后释放的多种细胞因子、血小板衍生生长因子及活性氧簇均可激活HSC,导致ECM的合成增多^[38]。HSC可调节免疫活动,活化的HSC可调控肝组织局部的微环境。当TGF- β 1和IL-6表达增多时,调节性Th17的表达也随之上调,调节性Th17可通过分泌IL-10来发挥免疫抑制作用^[39]。将活化的HSC植入小鼠体内可显著减轻小鼠的排斥反应以及细胞周围的淋巴细胞浸润,说明HSC具有抑制免疫功能的作用^[40]。活化的HSC可恢复至原来的状态或诱导细胞凋亡。Jameel等^[41]研究表明,半胱天冬蛋白酶(cysteine aspartate specific proteinase,

Caspase)家族的Caspase3可通过信号转导通路中效应分子的作用使HSC凋亡。肝脏再生是复杂的生理过程,当再生后的肝脏可满足机体生存需求时再生即停止。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)是肝组织再生反应中最重要的促进分子,而HSC是合成TGF- β 的主要细胞^[42]。在大鼠肝脏再生模型的研究中,早期收集的HSC中存在促进细胞增殖的细胞因子,在实验开始阶段,肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进增殖的作用可能抑制了TGF- β 1的效应,而在实验结束时,HSC分泌的TGF- β 1抑制了细胞增殖,还可能导致细胞的凋亡^[43]。

3 Rho-ROCK信号转导通路对肝纤维化的调控

Rho信号转导通路通过对肝星状细胞的调控而参与肝纤维化形成。Rho信号转导通路调控细胞迁移而促进肝纤维化的形成过程,如可阻止这一作用则可延缓纤维化进程。Zhou等^[44]研究表明,2型糖尿病大鼠在肝纤维化造模时,胶原、TGF- β 1和 α -SMA水平显著升高,说明Rho信号转导通路参与了此过程。Van Beuge等^[45]研究表明,在肝纤维化病理过程中伴有HSC的迁移,而Y-27632可通过对Rho信号转导通路的作用而抑制HSC的迁移,从而延缓肝纤维化进程。张小兰等^[46]研究发现,Ang II可使磷酸化MLC蛋白水平发生变化,ROCK2 mRNA相对表达量显著升高,Ang II可通过Rho信号转导通路使HSC收缩。有研究表明,BDL大鼠肝组织ROCK-1和 α -SMA的表达量可因法舒地尔的阻断作用而下降,其可能是通过阻断Rho信号转导通路,进而抑制EMT而实现^[47,48]。杨玲等^[49]研究表明榄香烯可抑制HSC细胞Rho-ROCK信号转导通路上RhoA、ROCK-1及ROCK-2 mRNA的表达,从而延缓肝纤维化的形成。

4 展望

本研究通过总结Rho-ROCK信号转导通路及肝星状细胞的特性阐明了Rho-ROCK信号转导通路与肝纤维化间的关系,对临床治疗及逆转肝纤维化具有一定意义,为进一步研究Rho-ROCK信号转导通路参与肝纤维化的分子机制和肝纤维化的防治奠定基础。Rho-ROCK信号转导通路上各种关键分子均可成为抗肝纤维化药物研究的靶点。随着分子生物学的快速发展,基因编辑技术不断改进,CRISPR/Cas9技术可对细胞进行精确的基因编辑,大大缩短了传统基因编辑的操作时间,节约了成本,在基础研究及临床治疗等各医学领域中得到广泛应用。应用CRISPR/Cas9技术沉默Rho-ROCK信号转导通路

上的关键基因, 阻断该通路的信号转导, 从而阻止肝纤维化的形成将是抗肝纤维化研究的新方向。

非编码RNA可调控目的基因的表达, 参与疾病的形成, 已成为近几年的研究热点。非编码RNA主要包括短链非编码RNA(miRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)及环状非编码RNA(circRNA)。miRNA可下调基因的表达, 非编码RNA最经典的分子调控机制是lncRNA和circRNA作为miRNA的海绵吸附于miRNA, 从而调节目的基因的表达。长链非编码RNA分子不仅可与RNA发生作用, 也可与蛋白质发生作用, 即可从基因和蛋白质水平对疾病的发生发展进行全方位调节。通过测序寻找表达有差异的非编码RNA, 如果这些RNA分子中有可调控Rho-ROCK信号转导通路的, 则可将其作为药物研究的新靶点。本文阐述了Rho-ROCK信号转导通路调控肝纤维化的分子机制, Rho-ROCK信号转导通路作为抗肝纤维化的靶点, 关键分子与基因编辑技术和非编码RNA的结合调控将成为研究抗肝纤维化分子机制的新热点。

参考文献

- [1] Weber SN, Wasmuth HE. Liver fibrosis: from animal models to mapping of human risk variants[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2010,24(5):635-646.
- [2] Poyndar T, Munteanu M, Deckmyn O, et al. Validation of liver fibrosis biomarker (FibroTest) for assessing liver fibrosis progression: proof of concept and first application in a large population[J]. J Hepatol, 2012,57(3):541-548.
- [3] Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis an integrated cellular response to tissue injury[J]. J Biol Chem, 2000,275(4):2247-2250.
- [4] Schwabe R, Bataller R. Liver fibrosis. Foreword[J]. Semin Liver Dis, 2015,35(2):95-96.
- [5] 洪金妮, 王标辉, 安海燕. Rho/ROCK信号转导通路参与肝纤维化过程的研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2013,23(2):123-125.
- [6] Heasman SJ, Ridley AJ. Mammalian Rho GTPases: new insights into their functions from in vivo studies[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008,9(9):690-701.
- [7] Brown JH, Del Re DP, Sussman MA. The Rac and Rho hall of fame: a decade of hypertrophic signaling hits[J]. Cric Res, 2006,98(6):730-742.
- [8] Wojciak-Stothard B, Ridley AJ. Rho GTPases and the regulation of endothelial permeability[J]. Vasc Pharmacol, 2002,39(4-5):187-199.
- [9] Amin E, Dubey BN, Zhang SC, et al. Rho-kinase: regulation, (dys) function, and inhibition[J]. Biol Chem, 2013,394(11):1399-1410.
- [10] 国伟, 孟建中, 陈宇. Rho/Rho激酶信号转导通路与血管内皮通透性的研究[J]. 生物医学工程研究, 2009,28(2):154-158.
- [11] 王波, 王天才, 梁扩寰. 细胞因子RhoA在实验性大鼠肝纤维化形成过程中的作用机制[J]. 中华消化杂志, 2004,24(7):414-417.
- [12] Amano M, Nakayama M, Kaibuchi K. Rho-kinase/ROCK: a key regulator of the cytoskeleton and cell polarity[J]. Cytoskeleton (Hoboken), 2010,67(9):545-554.
- [13] Amano M, Chihara K, Nakamura N, et al. The COOH terminus of Rho-kinase negatively regulates rho-kinase activity[J]. J Biol Chem, 1999,274(45):32418-32424.
- [14] Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003,4(6):446-456.
- [15] 李琴, 李晓宇, 刘皋林. Rho激酶的生理及病理生理研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2011,46(24):1860-1864.
- [16] Knipe RS, Tager AM, Liao JK. The Rho kinases: critical mediators of multiple profibrotic processes and rational targets for new therapies in pulmonary fibrosis[J]. Pharmacol Rev, 2015,67(1):103-117.
- [17] Chen SC, Liu CC, Huang SY, et al. Vascular hyperpermeability in response to inflammatory mustard oil is mediated by Rho kinase in mice systemically exposed to arsenic[J]. Microvasc Res, 2011,82(2):182-189.
- [18] Yu Y, Qin J, Liu M, et al. Role of Rho kinase in lysophosphatidic acid-induced altering of blood-brain barrier permeability[J]. Int J Mol Med, 2014,33(3):661-669.
- [19] Schaafsma D, Gosens R, Bos IS, et al. Allergic sensitization enhances the contribution of Rho-kinase to airway smooth muscle contraction[J]. Br J Pharmacol, 2004,143(4):477-484.
- [20] Wang Y, Zheng XR, Riddick N, et al. ROCK isoform regulation of myosin phosphatase and contractility in vascular smooth muscle cells[J]. Circ Res, 2009,104(4):531-540.
- [21] Street CA, Bryan BA. Rho kinase proteins--pleiotropic modulators of cell survival and apoptosis[J]. Anticancer Res, 2011,31(11):3645-3657.
- [22] Arnsdorf EJ, Tummala P, Kwon RY, et al. Mechanically induced osteogenic differentiation--the role of RhoA, ROCK II and cytoskeletal dynamics[J]. J Cell Sci, 2009,122(Pt 4):546-553.
- [23] Phan SH. Genesis of the myofibroblast in lung injury and fibrosis[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012,9(3):148-152.
- [24] 符跃强, 刘成军, 李静, 等. α -平滑肌肌动蛋白在高氧肺损伤中的表达变化及意义[J]. 中国危重病急救医学, 2012,24(10):616-619.
- [25] Peng F, Wu D, Gao B, et al. RhoA/Rho-kinase contribute to the pathogenesis of diabetic renal disease[J]. Diabetes, 2008,57(6):1683-1692.
- [26] Xie X, Peng J, Huang K, et al. Activation of RhoA/ROCK regulates NF- κ B signaling pathway in experimental diabetic nephropathy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013,369(1-2):86-97.
- [27] Wilhelm I, Fazakas C, Molnár J, et al. Role of Rho/ROCK signaling in the interaction of melanoma cells with the blood-brain barrier[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2014,27(1):113-123.
- [28] Matsuoka T, Yashiro M. Rho/ROCK signaling in motility and metastasis of gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(38):13756-13766.
- [29] Raad M, El Tal T, Gul R, et al. Neuroproteomics approach and neurosystems biology analysis: ROCK inhibitors as promising therapeutic targets in neurodegeneration and neurotrauma[J]. Electrophoresis, 2012,33(24):3659-3668.
- [30] Smith CJ, Santhanam L, Alexander LM. Rho-kinase activity and cutaneous vasoconstriction is upregulated in essential hypertensive humans[J]. Microvasc Res, 2013,87:58-64.
- [31] Wu LM, Wu XX, Sun Y, et al. A novel synthetic oleanolic acid derivative (CPU-II2) attenuates liver fibrosis in mice through regulating the function of hepatic stellate cells[J]. J Biomed Sci, 2008,15(2):251-259.
- [32] Nadler EP, Patterson D, Violette S, et al. Integrin α v β 6 and

- mediators of extracellular matrix deposition are up-regulated in experimental biliary atresia[J]. *J Surg Res*,2009,154(1):21-29.
- [33] Tacke F, Weiskirchen R. Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*,2012,6(1):67-80.
- [34] Duval F, Moreno-Cuevas JE, González-Garza MT, et al. Liver fibrosis and mechanism of the protective action of medicinal plants targeting inflammation and the immune response[J]. *Int J Inflamm*,2015,2015:943497.
- [35] Novo E, di Bonzo LV, Cannito S, et al. Hepatic myofibroblasts: a heterogeneous population of multifunctional cells in liver fibrogenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2009,41(11):2089-2093.
- [36] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. *Physiol Rev*,2008,88(1):125-172.
- [37] Oliva V, Bardag-Gorce F, Li J, et al. S-adenosylmethionine prevents the up regulation of Toll-like receptor (TLR) signaling caused by chronic ethanol feeding in rats[J]. *Exp Mol Pathol*,2011,90(3):239-243.
- [38] Shaker E, Mahmoud H, Mnaa S. Silymarin, the antioxidant component and Silybum marianum extracts prevent liver damage[J]. *Food Chem Toxicol*,2010,48(3):803-806.
- [39] Li Mo, Flavell RA. TGF-beta: a master of all T cell trades[J]. *Cell*,2008,134(3):392-404.
- [40] Chen CH, Kuo LM, Chang Y, et al. In vivo immune modulatory activity of hepatic stellate cells in mice[J]. *Hepatology*,2006,44(5):1171-1181.
- [41] Jameel NM, Thirunavukkarasu C, Wu T, et al. p38-MAPK-and caspase-3-mediated superoxide-induced apoptosis of rat hepatic stellate cells: reversal by retinoic acid[J]. *J Cell Physiol*,2009,218(1):157-166.
- [42] Karkampouna S, Ten Dijke P, Dooley S, et al. TGFβ signaling in liver regeneration[J]. *Curr Pharm Des*,2012,18(27):4103-4113.
- [43] Chen L, Zhang W, Zhou QD, et al. HSCs play a distinct role in different phases of oval cell-mediated liver regeneration[J]. *Cell Biochem Funct*,2012,30(7):588-596.
- [44] Zhou H, Fang C, Zhang L, et al. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase inhibitor, ameliorates hepatic fibrosis in rats with type 2 diabetes[J]. *Chin Med J (Engl)*,2014,127(2):225-231.
- [45] Van Beuge MM, Prakash J, Lacombe M, et al. Reduction of fibrogenesis by selective delivery of a Rho kinase inhibitor to hepatic stellate cells in mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2011,337(3):628-635.
- [46] 张小兰, 李旭, 肖冰, 等. 血管紧张素 II 对大鼠肝星状细胞收缩及 Rho-Rock 通路的影响[J]. *南方医科大学学报*,2008,28(6):968-971.
- [47] 扈彩霞, 陈新月, 王玉珍, 等. 法舒地尔抑制大鼠肝纤维化组织 ROCK-1、α-SMA、p-MBS Thr-697 表达[J]. *传染病信息*,2011,24(3):140-142,170.
- [48] Wu G, Tu Y, Jia R. The influence of fasudil on the epithelial-mesenchymal transdifferentiation of renal tubular epithelial cells from diabetic rats[J]. *Biomed Pharmacother*,2010,64(2):124-129.
- [49] 杨玲, 但丹, 朱锐, 等. β-榄香烯抑制肝星状细胞表达 ANG II 及 RhoA/ROCK 信号[J]. *中国中药杂志*,2009,34(4):458-463.

收稿日期: 2017-12-25

郑洋, 王嘉孺, 王佳慧, 等. 基于 Rho-ROCK 信号转导通路调控肝纤维化研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(4):38-42.