

Notch信号转导通路在肝纤维化形成中的作用与分子机制

陈方园¹, 涂传涛² (1.复旦大学附属中山医院 内科, 上海 200032; 2.复旦大学附属上海市公共卫生临床中心 消化内科, 上海 201508)

摘要: 慢性肝病及其并发症严重危害人类健康。各种原因导致的慢性肝病可经过肝纤维化阶段最终进展至肝硬化, 而肝纤维化甚至早期肝硬化是可逆转的。因此, 除强调针对肝病的基础病因防治外, 临床中还迫切需要抗肝纤维化治疗。然而, 目前尚缺乏公认的行之有效的治疗药物。因此, 需要更深入地理解肝纤维化形成、进展和逆转的细胞分子机制, 从而开发针对特异性靶点的药物, 最终实现临床转化。Notch信号转导通路在肝纤维化形成中的作用近年来倍受关注, 其可能是抗肝纤维化治疗的新的潜在靶点, 值得进一步探索。本文就Notch信号转导通路在肝纤维化形成中的作用与分子机制进行综述。

关键词: 肝纤维化; Notch信号转导通路; 肝星状细胞; 巨噬细胞; 肝细胞; 肝祖细胞

The role and molecular mechanism of Notch signaling transduction pathway on liver fibrogenesis

Chen Fangyuan¹, Tu Chuantao² (1.Department of Internal Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 2.Department of Gastroenterology, Shanghai Public Health Clinical Center, Fudan University, Shanghai 201508, China)

Abstract: Chronic liver disease and its complications endanger human health seriously. It is now clear that chronic liver diseases of various causes eventually progress to cirrhosis through the stage of liver fibrosis. However, liver fibrosis and even early liver cirrhosis can be reversed. Therefore, beside the prevention and treatment of the underlying causes of liver diseases, antifibrotic therapy is urgently needed. However, there are currently no effective agents for liver fibrosis available. A greater understanding of molecular mechanisms regulating the liver fibrogenesis is needed for identification of novel targets for successful antifibrotic therapies. Recently, the role of Notch signaling transduction pathway in pathologic development of liver fibrosis has received much attention, and current evidence suggests that the modulation of the Notch signaling transduction pathway may represent a new therapeutic target in liver fibrosis. This review highlights the recent advances in the field indicating that Notch signaling transduction pathway is involved in the development of liver fibrosis.

Key words: Liver fibrosis; Notch signaling transduction pathway; Hepatic stellate cell; Macrophage; Hepatocyte; Hepatic progenitor cells

目前, 慢性肝病仍是严重危害人类健康的重大疾病^[1,2]。肝纤维化是各种病因所致慢性肝病进展至肝硬化的必经病理阶段, 肝硬化及其并发症如曲张静脉破裂出血、肝肾综合征、肝性脑病及肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)等预后极差, 总体病死率居高不下, 造成严重的社会经济负担。我国慢性病毒性肝炎的发病率已显著下降, 但酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic

steatohepatitis, NASH)和自身免疫性肝病等导致的慢性肝病的发病率近年有增加趋势, 尤其NASH已成为全球范围内导致慢性肝病的主要病因^[1]。针对病因的防治是慢性肝病治疗的最基本措施与前提, 但抗肝纤维化治疗的作用不容忽视, 目前临床上迫切需要更有效的抗纤维化药物^[2-4]。因此, 从新的视角深入阐明肝纤维化形成的细胞与分子机制有望发掘抗纤维化治疗的新靶点^[1,2]。

纤维化形成过程涉及到肝内多种细胞与细胞间“串话”作用, 其可形成复杂的分子调控网络。肝细胞损伤和死亡是促进肝脏炎症与纤维化形成的始

动因素^[2-4]。在肝损伤过程中,肝窦内处于静止状态的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MF),MF是肝纤维化细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的最主要来源。近年研究提示,Notch信号转导通路在肝纤维化病理形成中发挥关键作用,其可能是肝纤维化治疗的一个新靶点,值得进一步关注。本文就该领域研究的新进展进行综述。

1 Notch 信号转导通路

与其他信号转导通路相比,Notch信号转导通路的核心信号所含组件较少^[5],其核心信号分子结构十分简单,由受体、配体和效应分子即转录因子CSL组成。Notch受体是一大类单次跨膜信号蛋白,包括Notch1、Notch2、Notch3和Notch4四个亚型。Notch信号转导通路的配体分两大类共5个分子,即Jagged (JAG)类(JAG1和JAG2)和Delta like (DLL)类(DLL1、DLL3和DLL4)^[5-7]。成人肝脏中Notch受体的4个亚型均有表达,但其配体只有JAG1和DLL4表达^[8]。Notch核心信号转导的基本过程为:内质网合成为一个单一的跨膜受体,这个跨膜受体在高尔基体内被成对碱性氨基酸蛋白酶furin裂解,产生二聚体式Notch受体,该受体转移至细胞表面。然后,受体可通过与表达Notch配体的细胞相结合,从而在细胞膜上被激活,导致Notch二聚体与配体结合的部分脱离受体,随后进入配体细胞被溶酶体降解;受体的残余部分,即Notch胞外截断(Notch extracellular truncated, NEXT)域,被受体细胞内吞后由ADAM (a disintegrin and metalloprotease)分泌酶(一种整合素和金属蛋白酶)和 γ -分泌酶依次裂解为Notch胞内域(Notch intracellular domain, NICD)。NICD转位至细胞核与DNA结合蛋白CSL [又称重组信号结合蛋白-免疫球蛋白 κ J (recombination signal binding protein immunoglobulin kappa J, RBP-J κ)]结合,在转录激活蛋白Mastermind的作用下,启动Notch通路下游靶基因,如发状分裂相关增强子(hairy and enhancer of split, Hes)家族、Hey (Hes-related)家族、HRT (hairy-related transcription)、Deltex-1、Meltrin-b及Notch受体自身的转录^[3,5-7,9]。

不同于其他经典信号转导过程,典型Notch信号转导通路的显著特征是该转导过程中缺乏级联放大作用,一个Notch受体被消耗后仅生成一个NICD。因此,其信号强度对于产生相应的细胞反应非常重要,Notch信号转导通路中任何一个分子组件表达量的偏差均有可能造成较大影响^[5],

如Notch1单倍表达不足的小鼠内耳有多余的毛细细胞^[10],人类Notch2受体或Jagged1配体缺乏可导致Alagille综合征^[11]。

2 Notch 信号转导通路在肝纤维化中的作用

在不同细胞环境和各种复杂的辅助蛋白参与调控下,Notch信号转导通路可发挥广泛作用。Notch信号分布于人体多个器官,可调节组织器官的发育、细胞增殖、分化和凋亡。Notch信号也参与体内多个器官的纤维化病理过程,如心、肝、肺、肾纤维化和硬皮病^[6,7]。Notch1在慢性病毒性肝炎(乙型肝炎、丙型肝炎)及HCC患者肝组织中呈高表达^[12]。与正常肝组织相比,Notch配体Jagged-1在胆汁性肝纤维化及非酒精性脂肪性肝病患者肝组织中表达显著上调^[13,14]。进一步研究表明,Notch信号途径在肝纤维化病理形成中发挥关键作用,其机制复杂,涉及肝脏多种细胞,包括HSC、MF、肝细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞、肝祖细胞(hepatic progenitor cell, HPC)和胆管上皮细胞等^[2,6,12-15]。

2.1 Notch与HSC 肝损伤过程中HSC活化为MF表型,MF具有增殖、迁移与分泌胶原的功能^[3,4]。MF是肝纤维化ECM的主要来源,当以胶原蛋白(I和III型)为主的ECM生成超过肝脏的降解能力时,过多的ECM在肝窦内过度沉积形成纤维化。因此,HSC的活化被认为是肝纤维化形成的中心事件。研究表明,成人肝脏中HSC的活化与Notch信号转导通路的活化是同步的^[16,17]。肝损伤过程中,Notch1信号可与转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)信号协同作用调控Hes1基因的表达,进而促进HSC活化^[16]。近期研究表明,TGF- β 1信号可诱导HSC高表达Notch信号分子(Notch1、Jag1和HES1),并认为TGF- β 1信号促进HSC活化是通过调节Notch信号分子表达实现的^[18]。Bansal等^[17]在四氯化碳诱导的肝纤维化模型中发现HSC活化标志物 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、I型胶原蛋白、肌间线蛋白和波形蛋白的表达显著增加,并与Notch信号转导通路相关蛋白(HES1、Notch1、Notch3、DLL1、DLL4和Jag1)的表达呈现同步增加;使用选择性 γ -分泌酶阻滞剂治疗可改善四氯化碳诱导的肝纤维化,I型胶原蛋白显著减少, α -SMA、肌间线蛋白和波形蛋白的表达也减少,高表达于活化HSC中的HES1、Notch1/3、DLL1、DLL4和Jag1等蛋白也被抑制。近期研究还表明,透明质酸合成酶-2促进透明质酸生成及肝纤维化形成与HSC表达的Notch1信号分子有关^[12]。由此可见,Notch信号激活可通过促进

HSC活化促使肝纤维化的形成。

Notch1、Notch2和Notch4在正常人群和肝病患者的肝组织中均有表达,且表达水平无差异^[19],Notch3在正常肝组织未见表达,但在慢性肝病患者肝组织,尤其是活化HSC中呈高表达^[13,19]。对大鼠HSC细胞株(HSC-T6)体外模型的研究表明,Notch受体4个亚型在HSC-T6活化过程中起主要作用的是Notch3受体,经TGF- β 1处理激活的HSC-T6细胞核中Notch3 mRNA高表达;采用RNA干扰特异性敲除Notch3基因后,TGF- β 1刺激HSC-T6产生的 α -SMA和胶原蛋白量较对照组显著减少^[20]。Notch3受体是通过复杂的分子网络,即与多种细胞因子和信号转导通路共同作用而促进HSC-T6活化的。例如,肝功能受损后,库普弗细胞释放的TGF- β 1不仅可直接激活HSC-T6,还可间接通过促进Notch3的表达,从而增加并激活其下游靶基因(如*Hes1*、*Hes5*)的转录,进而促进HSC-T6活化。相反,白细胞介素22(interleukin-22, IL-22)可通过下调Notch3的表达抑制HSC-T6活化,TGF- β 1促进Notch3表达的过程也可被IL-22抑制^[21]。此外,还有研究表明,过表达miRNA-25-3P可抑制HSC中Notch1信号和TGF- β 诱导的胶原生成^[22]。

2.2 Notch与肝巨噬细胞 肝内巨噬细胞主要来源于定居于肝窦的库普弗细胞和自骨髓募集的浸润性单核细胞^[17]。肝脏中未成熟的巨噬细胞可极化为经典活化型巨噬细胞(M1型)和替代活化型巨噬细胞(M2型)。M1巨噬细胞主要由Th1促炎因子如干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)和白细胞介素12(interleukin-12, IL-12)诱导分化;而M2型则主要由Th2促炎因子如IL-4、IL-13诱导分化^[23]。活化的M1型巨噬细胞主要分泌促炎性因子,具有杀菌抑菌和免疫刺激作用,如TGF- β 、TNF- α 、IL-1和血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)可促进HSC活化。而M2型巨噬细胞主要促进炎症消退、血管生成和溶解ECM并具有修复重建作用,能抑制HSC的活化^[24]。Notch信号转导通路可通过促进巨噬细胞向M1表型极化和抑制其向M2表型转化,从而促进肝纤维化的发生^[17]。

巨噬细胞极化的调控主要依赖干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)系统和细胞因子转导抑制物/信号转导及转录激活物(suppressor of cytokine signaling/ signal transducer and activator of transcription, SOCS/STAT)系统^[25]。Notch信号

主要通过IRF系统介导巨噬细胞极化的调节,Notch信号转导通路通过IRF8信号分子促进巨噬细胞向M1型分化。IRF8可被IFN- γ 诱导激活并启动一系列炎症因子靶基因的转录,如*Ifnb1*(编码INF- β)、*Il12b*(编码IL-12 p40)、*Il12a*(编码IL-12p35)和*Nos2*(编码iNOS)^[26-29],这些靶基因所编码的炎症因子可诱导巨噬细胞向M1极化并触发炎症反应,导致纤维化形成。Notch信号转导通路还可选择性与巨噬细胞上的Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)共同作用,通过增强IRF8的转录翻译效应,上调IRF8下游靶基因的表达并促进炎症因子的分泌,增强巨噬细胞向M1分化,最终促进肝脏炎症反应和纤维化形成^[30]。体外研究证实,LPS和IFN- γ 诱导的M1型巨噬细胞与HSC共培养,HSC与M1型细胞以Notch信号分子为纽带“串话”促进彼此活化,且Notch信号转导通路的靶基因*Hes1*表达增加;相反,将M2型细胞或未分化的巨噬细胞与HSC共培养则未发现上述共活化现象^[17]。进一步利用选择性 γ -分泌酶抑制剂处理被诱导纤维化的肝组织后,肝脏*Hes1*的表达被显著抑制。同时,M1型巨噬细胞活化指标一氧化氮释放水平下降,M1型相关基因标记物IL-1 β 、IL-6和一氧化氮合酶2表达显著下调,而M2及其分泌物的表达无显著变化^[17]。此外,既往研究表明,榭黄素可通过抑制Notch1信号表达阻止肝巨噬细胞向M1极化,最终减轻肝脏炎症与纤维化^[31]。由此可见,Notch信号转导通路可通过促进巨噬细胞向M1极化而促进肝纤维化的形成。

2.3 Notch与肝细胞 病理条件下,肝细胞与HSC间的“串话”作用可促进肝纤维化形成^[32,33]。正常肝细胞不会激活HSC,但在NASH病理过程中,肝细胞可通过特异表达的Notch信号分子激活HSC,促使ECM分泌与肝纤维化形成。损伤的肝细胞特异性表达的Notch信号活性与NASH的严重程度相一致,在肝脂肪变性进展到肝细胞损伤再到NASH的过程中,Notch信号分子的活性逐渐增强,且肝纤维化严重程度与Notch表达活化程度呈正相关。用肝选择性 γ -分泌酶抑制剂能改善NASH的病理进程并抑制纤维化形成^[32]。此外,在较严重的NASH患者中,表达HES蛋白的肝细胞数量也明显增加^[33]。进一步的机制研究表明,NASH患者肝细胞受损时Notch信号转导通路被激活形成NICD,NICD随后进入细胞核与RBP-Jk结合,促进Notch信号直接转录靶点Sox9的转录增加,使肝细胞内依赖Sox9的分泌磷蛋白1(secreted phosphoprotein 1, Spp1)表达

增加,最终导致Spp1编码的骨桥蛋白分泌增加^[33]。骨桥蛋白是一种促炎性细胞因子,可通过旁分泌作用于邻近的HSC,促进HSC活化为MF并分泌胶原蛋白I和III,骨桥蛋白还可与肝窦中的自然杀伤T细胞(natural killer T cell, NKT cell)相互作用而增强这一活化过程^[34]。

2.4 Notch促使肝祖细胞分化为胆管细胞 肝脏具有较强的再生功能,这一功能主要由HPC实现。成人肝脏中的HPC同样具有双重分化潜能,当肝脏发生慢性损伤时,HPC可同时分化为肝细胞或胆管上皮细胞。当胆管中胆汁淤积致胆管上皮细胞受损,HPC可向胆管上皮细胞分化;而当肝细胞受损,HPC则向肝细胞分化,加速肝实质再生。研究表明,当肝细胞严重受损且剩余肝细胞增殖能力受限时,胆管上皮细胞可去分化成HPC后再向肝细胞分化^[35],肝脏可由此进行再生和重塑。HPC分化成肝细胞或胆管细胞的选择是由多种因素共同决定的,Notch信号转导通路在HPC分化成胆管上皮细胞中具有重要促进作用^[36-40]。

Huang等^[36]研究表明,Notch信号低表达可促进HPC向肝细胞的扩增和分化,而高表达的Notch信号则抑制这一过程并促进HPC向胆管细胞分化增殖。HPC细胞表面表达的Notch受体通过与MF表面的JAG1配体结合,激活HPC内的Notch信号转导通路^[37]。Zhang等对胆汁淤积性肝硬化小鼠的研究表明,HPC表达的Notch-1、Notch-2、Notch-3、Notch-4和配体Jagged1、Jagged2、DLL3及RBP-Jk基因和蛋白增加,即Notch信号转导通路活化,同时可见胆管上皮细胞标志物细胞角蛋白19(cytokeratin 19, CK19)、小鼠HPC的特异抗原OV6和上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)表达增加,且在胆管上皮细胞中共同表达,证实了HPC向胆管细胞分化^[15,38-40]。当Notch信号转导通路诱导HPC分化成胆管细胞后,增殖的胆管细胞可分泌血小板源性生长因子B、TGF- β 1、单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和结缔组织生长因子,这些因子刺激HSC和MF的活化、迁移和增殖,从而促进胆汁淤积性肝纤维化的进展^[41-43]。

相反,在HPC向肝细胞分化过程中,巨噬细胞表达的Wnt信号转导通路起决定性作用。当肝细胞受损破裂后,巨噬细胞吞噬肝细胞碎片,可刺激巨噬细胞分泌Wnt3a/ β -catenin^[37]。Wnt3a/ β -catenin与HPC细胞膜上配体结合后,可诱导HPC表达泛素连接酶Numb,Numb是Notch信号的一种有效的负调

节因子,其存在于细胞核中,可通过HPC有丝分裂时的不对称分配和拮抗HPC细胞膜的Notch受体活动来控制HPC向肝细胞分化,抑制HPC向胆管细胞分化,从而抑制肝纤维化^[44,45]。这也为肝纤维化的治疗提供了另一种思路。

3 展望

肝纤维化的形成涉及细胞与细胞间“串话”作用及其复杂的分子调控网络。近年研究提示,Notch通路介导的细胞间“串话”作用在肝纤维化形成中的调节作用至关重要^[17,21,24,32-34]。Notch信号转导通路不仅可直接活化HSC细胞,还能通过受体信号途径“串话”相邻的巨噬细胞、肝细胞及HPC,从而间接活化HSC。因此,阻断Notch途径为肝纤维化的治疗提供了可供临床转化研究的新靶点。进一步阐明Notch信号转导通路促进肝纤维化的细胞与分子机制可为肝纤维化的治疗开阔思路。如 γ -分泌酶抑制剂常在实验研究中用于阻断Notch受体裂解产生NICD,从而阻断Notch信号转导通路,可有效改善肝纤维化;另一方面,激活Notch通路的负向调节因子如Numb,也可有效抑制Notch信号促肝纤维化的作用^[37,44,45]。然而,目前研究多限于临床前的动物实验及体外研究,要实现临床转化还面临诸多挑战,如何在体内有效阻断Notch信号的作用?Notch信号转导途径对正常肝脏发育具有调控作用,阻断该信号对正常肝功能是否有影响?体内阻断效率如何?这些均值得探索。

参考文献

- [1] GROHMANN M, WIEDE F, DODD G T, et al. Obesity drives STAT-1-dependent NASH and STAT-3-dependent HCC[J]. Cell,2018,175(5):1289-1306.
- [2] RAMACHANDRAN P, DOBIE R, WILSON-KANAMORI J R, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level[J]. Nature,2019,575(7783):512-518.
- [3] SCHUPPAN D, KIM Y O. Evolving therapies for liver fibrosis[J]. J Clin Invest,2013,123(5):1887-1901.
- [4] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2017,14(7):397-411.
- [5] ANDERSSON E R, SANDBERG R, LENDAHL U. Notch signaling: simplicity in design, versatility in function[J]. Development, 2011,138(17):3593-3612.
- [6] MORELL C M, STRAZZABOSCO M. Notch signaling and new therapeutic options in liver disease[J]. J Hepatol,2014,60(4):885-890.
- [7] Ni MM, Wang YR, Wu WW, et al. Novel insights on Notch signaling pathways in liver fibrosis[J]. Eur J Pharmacol,2018,826:66-74.
- [8] CHEN Y X, ZHENG S P, QI D, et al. Inhibition of Notch signaling by a γ -secretase inhibitor attenuates hepatic fibrosis in rats[J]. Plos One,2012,7(10):e46512.
- [9] HUANG Y H, LI D, WINOTO A, ROBEY E A. Distinct

- transcriptional programs in thymocytes responding to T cell receptor, Notch, and positive selection signals[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2004,101(14):4936-4941.
- [10] ZHANG N, MARTIN G V, KELLEY M W, et al. A mutation in the Lunatic fringe gene suppresses the effects of a Jagged2 mutation on inner hair cell development in the cochlea[J]. *Current Biology*,2000,10(11):659-662.
- [11] MCDANIELL R, WARTHEN D M, SANCHEZ-LARA P A, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway[J]. *Am J Hum Genet*,2006,79(1):169-173.
- [12] YANG Y M, NOUREDDIN M, LIU C, et al. Hyaluronan synthase 2-mediated hyaluronan production mediates Notch1 activation and liver fibrosis[J]. *Sci Transl Med*,2019,11(496):eaat9284.
- [13] NIJJAR S S, WALLACE L, CROSBY H A, et al. Altered Notch ligand expression in human liver disease: further evidence for a role of the Notch signaling pathway in hepatic neovascularization and biliary ductular defects[J]. *Am J Pathol*,2002,160(5):1695-1703.
- [14] RAMNATH D, IRVINE K M, LUKOWSKI S W, et al. Hepatic expression profiling identifies steatosis-independent and steatosis-driven advanced fibrosis genes[J]. *JCI Insight*,2018,3(14):e120274.
- [15] ZHANG X, DU G, XU Y, et al. Inhibition of notch signaling pathway prevents cholestatic liver fibrosis by decreasing the differentiation of hepatic progenitor cells into cholangiocytes[J]. *Lab Invest*,2016,96(3):350-360.
- [16] ZHANG K, ZHANG Y Q, AI W B, et al. Hes1, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF-beta/BMP signaling[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(3):878-887.
- [17] BANSAL R, VAN BAARLEN J, STORM G, et al. The interplay of the Notch signaling in hepatic stellate cells and macrophages determines the fate of liver fibrogenesis[J]. *Sci Rep*,2015,5:18272.
- [18] AIMAITI Y, YUSUFUKADIER M, LI W, et al. TGF-β1 signaling activates hepatic stellate cells through Notch pathway[J]. *Cytotechnology*,2019,71(5):881-891.
- [19] NIJJAR S S, CROSBY H A, WALLACE L, et al. Notch receptor expression in adult human liver: A possible role in bile duct formation and hepatic neovascularization[J]. *Hepatology*,2001,34(6):1184-1192.
- [20] CHEN Y X, WENG Z H, ZHANG S L. Notch3 regulates the activation of hepatic stellate cells[J]. *World J Gastroenterol*,2012,18(12):1397-1403.
- [21] CHEN E R, CEN Y, LU D H, et al. IL-22 inactivates hepatic stellate cells via downregulation of the TGF-1/Notch signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*,2018,17(4):5449-5453.
- [22] GENZ B, COLEMAN M A, IRVINE K M, et al. Overexpression of miRNA-25-3p inhibits Notch1 signaling and TGF-β-induced collagen expression in hepatic stellate cells[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):8541.
- [23] KAVIAN N, SERVETTAZ A, WILL B, et al. New insights into the mechanism of notch signalling in fibrosis[J]. *Open Rheumatol J*,2012,6:96-102.
- [24] DUFFIELD J S, FORBES S J, CONSTANDINOU C M, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair[J]. *J Clin Invest*,2005,115(1):56-65.
- [25] SICA A, INVERNIZZI P, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology[J]. *Hepatology*,2014,59(5):2034-2042.
- [26] TAILOR P, TAMURA T, KONG H J, et al. The feedback phase of type I interferon induction in dendritic cells requires interferon regulatory factor 8[J]. *Immunity*,2007,27(2):228-239.
- [27] HOLTSCHEKE T, LOHLER J, KANNO Y, et al. Immunodeficiency and chronic myelogenous leukemia-like syndrome in mice with a targeted mutation of the ICSBP gene[J]. *Cell*,1996,87(2):307-317.
- [28] LIU J, GUAN X, TAMURA T, et al. Synergistic activation of interleukin-12 p35 gene transcription by interferon regulatory factor-1 and interferon consensus sequence-binding protein[J]. *J Biol Chem*,2004,279(53):55609-55617.
- [29] XIONG H, ZHU C, LI H, et al. Complex formation of the interferon (IFN) consensus sequence-binding protein with IRF-1 is essential for murine macrophage IFN-gamma-induced iNOS gene expression[J]. *J Biol Chem*,2003,278(4):2271-2277.
- [30] Xu H, Zhu J, Smith S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization[J]. *Nat Immunol*,2012,13(7):642-650.
- [31] LI X, JIN Q, YAO Q, et al. The flavonoid quercetin ameliorates liver inflammation and fibrosis by regulating hepatic macrophages activation and polarization in mice[J]. *Front Pharmacol*,2018,9:72.
- [32] ZHU C, KIM K, WANG X, et al. Hepatocyte Notch activation induces liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Transl Med*,2018,10(468):eaat0344.
- [33] ZONG Y W, PANIKKAR A, XU J, et al. Notch signaling controls liver development by regulating biliary differentiation[J]. *Development*,2009,136(10):1727-1739.
- [34] SYN W K, CHOI S S, LIASKOU E, et al. Osteopontin is induced by hedgehog pathway activation and promotes fibrosis progression in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*,2011,53(1):106-115.
- [35] CHOI T Y, NINOV N, STAINIER D Y, et al. Extensive conversion of hepatic biliary epithelial cells to hepatocytes after near total loss of hepatocytes in zebrafish[J]. *Gastroenterology*,2014,146(3):776-788.
- [36] HUANG M, CHANG A, CHOI M, et al. Antagonistic interaction between Wnt and Notch activity modulates the regenerative capacity of a zebrafish fibrotic liver model[J]. *Hepatology*,2014,60(5):1753-1766.
- [37] BOULTER L, GOVAERE O, BIRD T G, et al. Macrophage-derived Wnt opposes Notch signaling to specify hepatic progenitor cell fate in chronic liver disease[J]. *Nat Med*,2012,18(4):572-579.
- [38] MISHRA L, BANKER T, MURRAY J, et al. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*,2009,49(1):318-329.
- [39] CROSBY H A, HUBSCHER S G, JOPLIN R E, et al. Immunolocalization of OV-6, a putative progenitor cell marker in human fetal and diseased pediatric liver[J]. *Hepatology*,1998,28(4):980-985.
- [40] HAO P P, LEE M J, YU G R, et al. Isolation of EpCAM⁺/CD133⁺ hepatic progenitor cells[J]. *Mol Cells*,2013,36(5):424-431.
- [41] HARADA K, CHIBA M, OKAMURA A, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 derived from biliary innate immunity contributes to hepatic fibrogenesis[J]. *J Clin Pathol*,2011,64(8):660-665.
- [42] MATSUMOTO K, FUJII H, MICHALOPOULOS G, et al. Human biliary epithelial cells secrete and respond to cytokines and hepatocyte growth factors in vitro: interleukin-6, hepatocyte growth factor and epidermal growth factor promote DNA synthesis in vitro[J]. *Hepatology*,1994,20(2):376-382.

- [43] SEDLACZEK N, JIA J D, BAUER M, et al. Proliferating bile duct epithelial cells are a major source of connective tissue growth factor in rat biliary fibrosis[J]. Am J Pathol, 2001, 158(4): 1239-1244.
- [44] COUTURIER L, MAZOUNI K, SCHWEISGUTH F. Numb localizes at endosomes and controls the endosomal sorting of notch after asymmetric division in Drosophila[J]. Curr Biol, 2013, 23(7): 588-593.
- [45] COUTURIER L, MAZOUNI K, SCHWEISGUTH F. Endocytosis by Numb breaks Notch symmetry at cytokinesis[J]. Nat Cell Biol, 2012, 14(2): 131-139.

收稿日期: 2020-02-09

陈方园, 涂传涛. Notch信号转导通路在肝纤维化形成中的作用与分子机制[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(4): 23-28.

• 编者 • 作者 • 读者 •

《中国肝脏病杂志(电子版)》视频及幻灯文献引用格式说明

为了更好地发挥医学学术性电子期刊的文献作用, 方便和规范引用电子期刊的视频文献和幻灯文献, 现将文献著录和引用规范说明如下。

1. 在制作视频及幻灯文献时体例格式应规范, 片头应有片名、著作者姓名及单位, 片尾应有责任编辑、制作者、出版者及其单位。

2. 视频和幻灯文献引用格式标注在视频或幻灯文献播放窗口下方, 方便读者引用。视频或幻灯文献著录格式: 周祥福. 截石位经皮肾镜取石术及经尿道前列腺电切术[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2010, 4(1).

3. 视频和幻灯文献科学引用相关文献。①视频文献: 在正片结束后(即制作者及出版者署名前)列出本片的所有引用文献, 引用文献按在视频中出现的先后顺序编码著录。②幻灯文献: 作者引用的文献须随幻灯同页面标注, 标注在当前页面最下方, 格式: [1] 刘志华, 周祥福. 输尿管下段结石的治疗进展[J/CD]. 中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版, 2010, 4(1): 76-78. 引用文献按在幻灯片中出现的先后顺序编码著录, 并在幻灯课件最后再次按顺序列出所有引用文献。③文献引用具体格式依据“GB/T 7714-2015文后参考文献著录规则”(即同文本文章的文献著录格式)。

本刊编辑部