DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20200706.001
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20200706.0929.002.html

细胞因子对肝纤维化发展影响的研究进展

吴 聪,张荣臻,王挺帅,周小博,牙程玉,覃秀容,毛德文 ✉
(广西中医药大学,广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530001)

[摘要] 肝纤维化是所有慢性肝病的常见病理基础,也是慢性肝病发展为肝硬化的必要阶段。由于不同细胞、细胞因子作为致病因素在肝纤维化中起重要作用,肝纤维化的发病机制十分复杂。本文就肝纤维化发展机制、不同细胞及细胞因子(巨噬细胞、自然杀伤细胞、自然杀伤T细胞、肿瘤坏死因子、IL-22、转化生长因子-β、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子)对肝纤维化发展作用的影响进行了综述。

[关键词] 肝纤维化;细胞因子;综述
[中图分类号] R575.2 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2021)13-1036-05

Role of cytokines in the progression of hepatic fibrosis: A review

WU Cong, ZHANG Rong-zhen, WANG Ting-shuai, ZHOU Xiao-bo, YA Cheng-yu, QING Xiu-rong, MAO De-wen ✉
(*Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning* 530001, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study is supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China* (81774236), *the Innovation Research Team Project of Science and Technology Department, Guangxi Zhuang Autonomous Region* (2018*GXNSFGA*281002), *and the Graduate Education Innovation Project of Guangxi Zhuang Autonomous Region* (*YCSY*201900117, *YCSY*2019008)

[*Author*]: *WU Cong, Postgraduate Student, E-mail*: 453532096@*qq.com*.
[*Correspondence to*]: *MAO De-wen, Ph.D, Professor, E-mail*: *mdwboshi*2005@163.*com*.

Received: 2020-06-10 *Revised*: 2020-07-05 *JHMU*, 2021;27(13):1036-1040

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Hepatic fibrosis is a common pathological basis for all chronic liver diseases, and a necessary stage for the progression of chronic liver disease into cirrhosis. Since various cells and cytokines, as pathogenic factors, play a major role in hepatic fibrosis, the pathogenesis of hepatic fibrosis is extremely complicated. This review focuses on the role of different cells and cytokines (macrophages, natural killer cells and natural killer T cells, tumor necrosis factor, IL-22, transforming growth factor beta, connective tissue growth factor, vascular endothelial growth factor) in the progression of hepatic fibrosis.

[KEYWORDS] Hepatic fibrosis; Cytokines; Review

肝纤维化是机体对慢性肝炎造成的持续性肝细胞损伤的一种反应,这种慢性炎症反应诱导了纤维化细胞的活化和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的沉积,持续的肝损伤导致ECM沉积过多,重塑受限,不可避免地导致瘢痕形成和纤维化[1]。在发生急性肝损伤的情况下,肝脏具有快速重建肝结构完整性的潜力。然而,在慢性肝损伤中,持续的有害刺激会导致肝实质变形,肝功能逐渐恶化[2]。

1 肝纤维化的发展机制

1.1 可诱发肝纤维化发展的因素

肝损伤引发纤维化级联反应,肝细胞会受到各种有害物质的影响。病毒性肝炎(HBV,HCV,HDV)、非酒精性脂肪性肝炎和酒精性肝病是导致肝纤维化的主要病因。其他导致肝纤维化的潜在

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774236);广西区科技厅创新研究团队项目(2018GXNSFGA281002);广西研究生教育创新计划资助项目(YCSY201900117、YCSY2019008)
[作者简介] 吴聪,在读研究生,E-mail:453532096@qq.com。
[通讯作者] 毛德文,博士,二级教授,E-mail:mdwboshi2005@163.com。
[收稿日期] 2020-06-10 [修回日期] 2020-07-05 网络出版时间:2020-07-06 10:49:38

因素还包括毒素、胆汁淤积性疾病、自身免疫性肝炎和遗传性代谢疾病及其他有毒代谢产物[3,4]。其中,细胞凋亡是病毒性、胆汁淤积性、脂肪性和酒精性肝病的常见病机,其形态学特征是细胞收缩、核浓缩和断裂。实质细胞的凋亡细胞死亡可以由Fas和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)α等刺激介导。坏死性凋亡是一种特定形式的坏死细胞死亡途径,受受体相互作用蛋白调节。其中,受体相互作用蛋白3是脂肪变性肝损伤的关键调节因子。热凋亡构成了由炎症小体激活引发的细胞死亡途径,在各种不同的肝损伤情况下已被证明可促进肝纤维化的发展[5,6]。氧化应激可诱导细胞死亡、免疫浸润、肝细胞脂肪变性并充当肝星状细胞(hepatic stellate cells,HSC)的旁分泌刺激物,这些刺激的持续存在会导致肝纤维化。所以各种细胞死亡途径也被认为是肝纤维化发展的重要因素之一[7]。

1.2 ECM在肝纤维化中的作用

肝纤维化是一个动态过程,是由ECM合成增加和降解降低之间的不平衡引起的。HSC是该过程的主要细胞类型,也是纤维细胞和门静脉成纤维细胞的主要来源[8]。在正常肝脏中,HSC呈非增殖性、静止表型。在肝脏损伤或体外培养后,HSC被激活,从维生素A储存细胞反式分化为肌原纤维母细胞,产生增殖、收缩、炎症和趋化等变化,引起ECM改变。静止的HSC(quiescent hepatic stellate cells,qHSC)主要用作维生素A储备,肝脏损伤会造成qHSC被炎症介质激活,继而分化[9,10]。持续的肝损伤导致活化的HSC(activated hepatic stellate cells,aHSC)永久存在,并转分化为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞响应各种细胞因子、趋化因子和生长因子而增殖,并产生ECM蛋白,除此之外,其他细胞(例如门静脉成纤维细胞,间皮细胞和骨髓来源的纤维细胞)也发挥了作用[11]。aHSC是肝脏中胶原蛋白的主要来源,可以大量分泌引起肝结构重塑的ECM蛋白。aHSC还释放金属蛋白酶1和2的组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases,TIMP),这些抑制剂能够阻止基质降解基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP),从而促进ECM的沉积。因此,aHSC消耗对于减轻肝纤维化至关重要[12]。

1.3 免疫调节在肝纤维化中的作用

免疫炎症反应能够调节肝纤维化。肝脏的瘢痕形成是一个复杂的过程,涉及包括免疫细胞在内的肝实质细胞和非实质细胞,这些细胞起着双刃剑的作用,不仅可促进肝纤维化的发展,还促进了肝纤维化的消退[13]。库普弗细胞是体内最大的常驻巨噬细胞群,能够在未受损的肝脏中保护宿主,具有主要的稳态作用。在细胞损伤期间,它会募集中性粒细胞、T淋巴细胞、树突状细胞以及其他细胞群。例如,坏死细胞的死亡导致警报素高迁移率族蛋白B1的释放,它与化学趋化因子CXCL12一起将中性粒细胞导向损伤部位[14]。在持续受伤的情况下,它们会释放促炎介质,例如TNF、白细胞介素6、IL-1β或TGFβ,从而促进T细胞和中性粒细胞的募集并刺激aHSC的纤维化活性。

2 主要细胞因子在肝纤维化中的作用

2.1 炎性细胞及炎性因子

炎症途径在肝纤维化中起重要作用。在炎症细胞和纤维化细胞之间存在正反馈回路,炎症发生会加重纤维化。许多其他类型细胞可促进HSC的激活,例如巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cells,NK)、T细胞、库普弗细胞。

2.1.1 巨噬细胞 巨噬细胞目前被认为是决定纤维化程度的关键因素,并且是纤维蛋白溶解MMPs的来源。HSC活化的减少、肝免疫细胞浸润以及肝巨噬细胞的产生都能够直接影响HSC活化的细胞因子和趋化因子,如TGFβ、PDGF、TNF、IL-1β、MCP1、CCL3和CCL5等。促炎细胞因子如TNF和IL-1β影响活化的HSCs并通过激活NF-κB促进活化[15]。CCL3(也称为MIP1α)是CCR1和CCR5的配体,可促进肝纤维化[16]。巨噬细胞通过肝纤维化的进展和消退发挥双重作用。在肝纤维化进程中,损伤引起的炎症反应触发巨噬细胞募集进入肝脏并产生细胞因子和趋化因子,从而诱导HSC转变为产生ECM的成纤维细胞。CCl_4是一种选择性肝毒性物质,能活化HSCs。一CD11b-DTR转基因小鼠中巨噬细胞的缺失可减少CCl_4诱导的肝纤维化的瘢痕形成和成纤维细胞的产生,表明巨噬细胞在促进纤维化中起了重要作用[17]。但是,在肝纤维化的恢复过程中,巨噬细胞变为Ly6C(low)表型并停止产生纤维化和炎性因子,它们分泌MMP,例如MMP9和MMP12[18]。MMP是能够降解ECM的主要酶,它们被许多细胞类型(包括巨噬细胞)分泌为活性酶,并且需要翻译后修饰才能发挥其功能[19,20]。尽管成纤维细胞的消失可以减少ECM的产生,但增加的胶原蛋白活性是纤维化消退的另一主要机制。在肝纤维化消退过程中,巨噬细胞的转化和MMP的产生有助于降解和吞噬现有的ECM。因此,在肝纤维化恢复过程中,巨噬细胞的消耗导致ECM降解失败。此外,成纤维细胞是TIMP生成的主要来源。肌成纤维细胞的消失导致TIMPs水平降低,并有助于MMPs活性增加和现有ECM降解。

2.1.2 NK和自然杀伤T细胞(natural killer T cells,NKT) NK通常具有抗纤维化特性,可通过NK衍生的IFNγ杀死活化的HSC,并通过表达死亡受体配体,如TRAIL和FASL(也称为TNF配体超家族成员6),诱导HSC凋亡[21]。NK还有助于清除衰老激活的HSC,从而促进纤维化的消退。NKT在

HSC活化和肝纤维化中的作用是复杂的，并且依赖于环境[22]。与NK相似，NKT细胞通过直接杀死活化的HSCs和产生IFNγ从而起到抗肝纤维化的作用。但是，NKT细胞也具有促纤维化特性。由NKT细胞表达的CXCR6及其由内皮细胞和巨噬细胞表达的配体CXCL16控制NKT细胞迁移，使得CXCR6基因敲除小鼠免受损伤后的肝纤维化伤害。NKT细胞的过继转移恢复了CXCR6基因敲除小鼠肝纤维化的发展[23]。

2.1.3 TNF TNF-α是由多种免疫细胞（包括巨噬细胞/单核细胞）产生的多效性细胞因子，涉及肝炎症发生、发展。尽管TNF-α与导致肝纤维化的慢性肝脏炎症的发病机理有关，但是TNF-α在肝纤维化中的作用尚不清楚。TNF-α的产生促进炎症的发展，从而导致HSC活化为成纤维细胞。有研究表明，在胆总管结扎的肝纤维化中，TNF-α能够加重纤维化程度[24]。此外，其他研究发现，在TNF受体1基因敲除小鼠中，四氯化碳（CCl_4）诱导的肝纤维化明显减少。这些结果充分说明TNF可以促进纤维化。然而，TNF-α也可以抑制培养纤维母细胞中胶原α1(I)基因的表达，表明TNF-α也参与了HSC的激活。

2.1.4 白介素-22（interleukin 22，IL-22） IL-22是IL-10家族细胞因子的成员，在细胞炎症反应、免疫系统调节、纤维化和组织重塑中均充当有效的介体[25]。相关研究表明，增加小鼠HSCs的数量、减少肝纤维化肝脏中αSMA的表达、增加肝脏IL-22的水平可以减少小鼠肝纤维化并促进肝损伤恢复。IL-22的抗纤维化作用与HSC衰老的诱导有关。衰老的HSC表达了两种IL-22受体，即IL-10R2和IL-22R1[26]。来自慢性肝感染患者的最新临床数据支持以下假设：IL-22可以抵御这种疾病，而其竞争对手IL-22结合蛋白（IL-22BP）会加剧肝纤维化和肝硬化，这表明IL-22/IL-22BP轴的药理学调节可能是限制肝硬化的一种有效的策略[27]。IL-22与其诱饵受体的结合形成了一种被掩盖的细胞因子，该细胞因子能够与其认知受体结合，从而阻止了其发挥抗纤维化活性的作用。

2.2 生长因子

在慢性损伤期间，转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）介导HSC的增殖和转分化为活化的成纤维细胞，表现出收缩性和促炎性[28,29]。各种类型的细胞因子、趋化因子和生长因子[如TGFα、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）、血小板衍生生长因子]介导了这一过程。

2.2.1 TGF-β TGF-β家族信号通路在调节不同细胞过程（包括增殖、分化、迁移或细胞死亡）中起着关键作用，这对于组织和器官的体内平衡至关重要。迁移和增殖是活化的HSC的基本特征，而这些至少有一部分是由TGF-β通过各种机制诱导。由于TGF-β在人体中发挥着重要的作用，其通路的失控会导致人类产生疾病。就肝脏而言，TGF-β信号传导参与疾病进展的所有阶段，从最初的肝损伤到炎症反应和纤维化，再到肝硬化和癌症[30]。证据表明TGF-β在肝细胞中具有抑制细胞生长和凋亡的关键作用，这对于维持肝脏功能至关重要[31]。TGF-β因其在HSC活化和ECM产生中的作用而被认为是促纤维化的细胞因子[32]。TGF-β的关键纤维化作用主要是通过激活HSC介导的，HSC是肝纤维化过程中ECM的主要产生者。HSC中的SMAD2和SMAD3被赋予了不同的功能，研究发现SMAD2可拮抗TGF-β/ SMAD3诱导的胶原蛋白表达[33]。TGF-β激活血小板衍生的生长因子受体β的表达和氧化应激诱导介导TGF-β对HSC的增殖作用[34]。在TGF-β介导的HSC调节中，研究者发现miRNA也参与肝纤维化的调节过程。例如，miR-29介导肝纤维化的调节并形成信号连接的一部分，涉及HSC中miR-29家族成员的TGF-β和NF-kB依赖性下调，随后ECM基因上调，NF-κB信号通路能促进HSCs的激活，其抑制剂能降低肝纤维一些重要蛋白的表达，诱导HSCs产生凋亡，减缓纤维化进程[35,36]。TGF-β可下调HSC中的miRNA，从而改变其对ECM重塑的作用，而肝细胞纤维化是至关重要的过程[37]。TGF-β还通过其他肝细胞类型，例如肝细胞和肝祖细胞中的信号传导，参与了纤维化的发生发展。

2.2.2 结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF） CTGF是有效的纤维生成细胞因子，也是肝纤维化中另一种重要且部分独立于TGF-β的促纤维化刺激因子。CTGF在肝纤维化中的作用范围广泛，有助于ECM的产生以及细胞的增殖、迁移、黏附和存活[38]。研究表明，正常肝中CTGF的表达较低，在肝纤维化中CTGF的表达显著上调。CTGF表达的细胞分布取决于疾病的病因和进展，同样，HSC（与成纤维细胞一起）被认为是肝纤维化中最重要的CTGF来源，而肝细胞、门静脉成纤维细胞和胆管细胞也可以促进CTGF的产生[39]。尽管TGF-β信号通过肝细胞中的Smad信号通路导致CTGF表达增加，但HSC中的CTGF却通过TGF-β依赖性（通过Smad3和Stat3信号转导）和TGF-β非依赖性途径表达[40]。像肝细胞一样，肝祖细胞也已被证明有助于通过Smad信号通路响应TGF-β的CTGF产生，可上调CTGF在肝脏中的表达水平[41]。CTGF的分泌特征及其在肝脏疾病中的各种类型细胞的产生使其成为诊断肝纤

维化及其进展的潜在生物标志物。一些临床研究表明纤维化/肝硬化肝病患者的血清或血浆CTGF都有明显增加。

2.2.3 VEGF VEGF在受损的肝实质中诱导HSC的增殖和血管生成。它从肝脏的肝窦内皮细胞和HSC中释放出来。VEGF促进纤维化的发生，同时也促进肝组织修复和纤维化消退，其拮抗作用有利于组织再生、细胞因子信号传导和抑制血管有害物质生成[42,43]。有研究表明[44]，VEGF可通过提高肝窦内皮通透性和增加肝窦内皮细胞中血管粘附分子1表达，促进骨髓间充质干细胞在肝纤维化中的植入，增强肝再生，并改善肝功能。

3 总结与展望

肝纤维化是肝脏疾病的关键过程，肝脏疾病是一个具有复杂病理、生理机制的全球性健康问题，目前尚无能够成功逆转或阻止其发展为肝硬化和原发性肝癌的治疗方法。肝纤维化是肝损伤多细胞复杂反应的结果，除HSC和巨噬细胞外，NK、TNFα、TGF-β及许多其他细胞都有助于肝纤维化的进展和消退。目前研究者通过对肝纤维化的分子和细胞机制的了解发现了多种新型靶标和途径，这些靶标和途径可能适合于阻断肝炎症/纤维化并启动肝组织消退。但是，目前大多数的发现是在动物模型中产生的，这些发现仍需要转化为人类发病机制。未来的研究可从不同细胞类型之间的串扰以及肝纤维化可逆性的分子机制着手，这将会给肝纤维化的治疗提供新的策略。

参考文献

1 Schuppan, Detlef. Liver fibrosis: Common mechanisms and antifibrotic therapies[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39 Suppl 1: S51-S59.

2 Nicolas CT, Wang Y, Nyberg SL. Cell therapy in chronic liver disease[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(3): 189-194.

3 Beste LA, Leipertz SL, Green PK, et al. Trends in burden of cirrhosis and hepatocellular carcinoma by underlying liver disease in US veterans, 2001-2013[J]. Gastroenterology, 2015, 149(6): 1471-1482.e5.

4 Koyama Y, Xu J, Liu X, et al. New developments on the treatment of liver fibrosis[J]. Dig Dis, 2016, 34(5): 589-596.

5 Wree A , Marra F. The inflammasome in liver disease [J]. J Hepatol, 2016, 65(5): 1055-1056.

6 Tilg H, Cani PD , Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases[J]. Gut, 2016, 65(12): 2035-2044.

7 Luedde T , Kaplowitz N , Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: Mechanisms and clinical relevance[J]. Gastroenterology, 2014, 147(4): 765-783.e4.

8 Josan S, Billingsley K, Orduna J, et al. Assessing inflammatory liver injury in an acute CCl_4 model using dynamic 3D metabolic imaging of hyperpolarized [1-(13) C] pyruvate[J]. NMR Biomed, 2015, 28(12): 1671-1677.

9 Lepreux S, Desmoulière A. Human liver myofibroblasts during development and diseases with a focus on portal (myo)fibroblasts[J]. Front Physiol, 2015, 6: 173.

10 Li D, He L, Guo HZ, et al. Targeting activated hepatic stellate cells (aHSCs) for liver fibrosis imaging [J]. EJNMMI Res, 2015, 5(1): 71.

11 Kisseleva T. The origin of fibrogenic myofibroblasts in fibrotic liver[J]. Hepatology, 2017, 65(3): 1039-1043.

12 Iredale JP, Thompson A, Henderson NC. Extracellular matrix degradation in liver fibrosis: Biochemistry and regulation[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(7): 876-883.

13 Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases[J]. J Hepatol, 2017, 66(6): 1300-1312.

14 Kubes P, Mehal WZ. Sterile inflammation in the liver [J]. Gastroenterology, 2012, 143(5): 1158-1172.

15 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(4): 1461-1473.

16 Seki E, De Minicis S, Gwak GY, et al. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice[J]. J Clin Invest, 2009, 119(7): 1858-1870.

17 张晨曦，卞勉励，陈星燃，等. 肝窦内皮细胞在肝脏疾病中的作用[J]. 中国药理学通报，2017, 33(2): 149-153.

18 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 U S A, 2012, 109(46): E3186-E3195.

19 Kisseleva T, Brenner DA. Hepatic stellate cells and the reversal of fibrosis[J]. J Gastroenterol Hepatol 2006, 21 Suppl 3: S84-S87.

20 Duffield JS, Forbes SJ, Constandinou CM, et al. Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair[J]. J Clin Invest, 2005, 115(1): 56-65.

21 Glässner A, Eisenhardt M, Krämer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL- , FasL- and NKG2D-dependent manner [J]. Lab Invest, 2012, 92(7): 967-977.

22 Wang H, Yin S. Natural killer T cells in liver injury, inflammation and cancer [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 9(8): 1077-1085.

23 Wehr A, Baeck C, Heymann F, et al. Chemokine receptor CXCR6-dependent hepatic NKT Cell accumulation

promotes inflammation and liver fibrosis[J]. J Immunol, 2013,190(10): 5226-5236.
24 Roh YS, Cho A, Cha YS, et al. Lactobacillus aggravate bile duct ligation-induced liver inflammation and fibrosis in mice[J]. Toxicol Res,2018,34(3): 241-247.
25 Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis related inflammatory mediators: Role of the IL-10 cytokine family [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 764641.
26 Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice[J]. Hepatology,2012,56(3): 1150-1159.
27 Sertorio M, Hou X, Carmo RF, et al. IL-22 and IL-22 binding protein (IL-22BP) regulate fibrosis and cirrhosis in hepatitis C virus and schistosome infections[J]. Hepatology,2015,61(4): 1321-1331.
28 Wallace M , Friedman S , Mann D . Emerging and disease-specific mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(2): 107-118.
29 Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis [J]. J Clin Invest,2017,127(1): 55-64.
30 Dooley S, ten Dijke P. TGF-β in progression of liver disease[J]. Cell Tissue Res,2012,347(1): 245-256.
31 Karkampouna S, Dijke PT, Dooley S, et al. TGFβ signaling in liver regeneration[J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(27): 4103-4113.
32 Dewidar B , Soukupova J , Fabregat I , et al. TGF-β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis: Updated[J]. Curr Pathobiol Rep, 2015, 3(4): 291-305.
33 Zeng C , Wang Y , Xie C , et al. Identification of a novel TGF-β-miR-122-fibronectin 1/serum response factor signaling cascade and its implication in hepatic fibrogenesis[J]. Oncotarget, 2015, 6(14): 12224-12233.
34 Shah R, Reyes-Gordillo K, Arellanes-Robledo J, et al. TGF-β1 up-regulates the expression of PDGF-β receptor mRNA and induces a delayed PI3K-, AKT-, and p70 (S6K)-dependent proliferative response in activated hepatic stellate cells[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2013, 37 (11): 1838-1848.
35 Roderburg C, Urban GW, Bettermann K, et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis [J]. Hepatology, 2011, 53(1): 209-218.
36 Zheng H, Wang X, Zhang Y, et al. Pien-Tze-Huang ameliorates hepatic fibrosis *via* suppressing NF-κB pathway and promoting HSC apoptosis [J]. J Ethnopharmacol, 2019,5:111856.
37 Roy S, Benz F, Vargas Cardenas D, et al. miR-30c and miR-193 are a part of the TGF-β-dependent regulatory network controlling extracellular matrix genes in liver fibrosis[J]. J Dig Dis, 2015, 16(9): 513-524.
38 Huang G, Brigstock DR. Regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2012, 17: 2495-2507.
39 Gressner OA, Gressner AM. Connective tissue growth factor: A fibrogenic master switch in fibrotic liver diseases[J]. Liver Int, 2008, 28(8): 1065-1079.
40 Liu Y, Liu H, Meyer C, et al. Transforming growth factor-β (TGF-β)-mediated connective tissue growth factor (CTGF) expression in hepatic stellate cells requires Stat3 signaling activation[J]. J Biol Chem, 2013, 288 (42): 30708-30719.
41 Ding Z , Jin G , Liang H , et al. Transforming growth factor β induces expression of connective tissue growth factor in hepatic progenitor cells through Smad independent signaling[J]. Cell Signal, 2013, 25(10): 1981-1992.
42 Yang L, Kwon J, Popov Y, et al. Vascular endothelial growth factor promotes fibrosis resolution and repair in mice [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (5): 1339-1350.e1.
43 Kantari-Mimoun C, Castells M, Klose R, et al. Resolution of liver fibrosis requires myeloid cell-driven sinusoidal angiogenesis[J]. Hepatology, 2015, 61(6): 2042-2055.
44 Yuan K, Lai C, Wei L, et al. The effect of vascular endothelial growth factor on bone marrow mesenchymal stem cell engraftment in rat fibrotic liver upon transplantation[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 5310202.

[本文编辑] 梁 倩 谭贝加

(上接第1035页)

23 Wei X, Yang Y, Jiang YJ, et al. Relaxin ameliorates high glucose-induced cardiomyocyte hypertrophy and apoptosis via the Notch1 pathway[J]. ExpTherap Med, 2018, 15(1): 691-698.
24 Zheng H, Brennan K, Hernaez M, et al. Benchmark of long non-coding RNA quantification for RNA sequencing of cancer samples[J]. Gigascience, 2019, 8(12): giz145.
25 Wang K, Sun T, Li N, et al. MDRLlnc RNA regulates the processing of mi R-484 primary transcript by suppression of p27 expression[J]. Cell PhysiolBiochem, 2015, 35(5): 1986-1998.
26 Liu Y, Zhou D, Li G, et al. Long non coding RNA-UCA1 contributes to cardiomyocyte apoptosis by suppression of p27 expression[J]. Cell Physiol Biochem, 2015,35(5): 1986-1998.
27 Gao W, Wang ZM, Zhu M, et al. Altered long noncoding RNA expression profiles in the myocardium of rats with ischemic heart failure[J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown),2015,16(7): 473-479.

[本文编辑] 宋睿璞