

综述与其他

# 中药诱导肝星状细胞衰老作用研究进展<sup>\*</sup>

范妤<sup>\*\*</sup> 郭东艳 白薛玲 潘晓霞 黄攀

(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

**摘 要:**肝纤维化是肝脏在各种慢性肝病发展过程中,对一系列慢性刺激的损伤修复反应,肝纤维化进一步发展可导致肝硬化及肝细胞癌的发生。大量研究认为,肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化是肝纤维化发生发展的重要环节。细胞衰老是随着时间的推移,细胞增殖能力出现的不可逆的停滞,是细胞生命活动的普遍规律。研究表明,多种中药成分与促进肝星状细胞衰老,防治肝纤维化进程密切相关,这也为肝纤维化及慢性肝病的防治提供了一个新的策略。

**关键词:**肝纤维化;肝星状细胞;细胞衰老;中药

**中图分类号:**R28 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-0571(2018)01-0093-03

**DOI:**10.13424/j.cnki.mtem.2018.01.032

肝纤维化是各种慢性肝损伤发生发展过程中肝脏对慢性刺激的损伤修复反应,以细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度增生与异常沉积为主要特征,任何病因导致的肝损伤在其修复过程中都伴有 ECM 在肝组织中沉积增多,及早发现有效控制其发展进程,可逆转肝纤维化过程,阻断病情进展<sup>[1]</sup>。大量研究认为静止的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)被激活,是肝纤维化发生的关键环节。有文献报道,多种中药及其有效成分均可通过促进活化肝星状细胞衰老,防治肝纤维化进程,这些研究为中医药防治肝纤维化及慢性肝病提供了新的策略。

## 1 肝纤维化与 HSCs

HSCs 又称为窦周细胞、贮脂细胞,位于肝血窦内皮细胞与肝细胞之间的窦周隙内,是肝内与 ECM 沉积增多关系最为密切的细胞。正常情况下 HSCs 处于静止状态,能够分泌多种 ECM,介导肝细胞、肝窦内皮细胞间相互接触,促进血管生成、调控氧化应激反应。当肝细胞受损,静止的 HSCs 可被激活<sup>[2]</sup>,合成分泌胶原蛋白、透明质酸、层粘连蛋白等增多导致 ECM 在肝组织内沉积是肝纤维化发生的关键因素。同时 HSCs 分泌的促炎、促纤

维化细胞因子,能够促使其转化为肌成纤维样细胞,破坏肝细胞代谢功能,加剧肝纤维化进程<sup>[3]</sup>。目前认为活化的 HSCs 有两个去向:由活化状态转变回静息状态;或启动细胞凋亡程序而死亡<sup>[4]</sup>。促使活化的 HSCs 向静止转变和(或)减少活化的 HSCs 数量是肝纤维化逆转的重要途径。

## 2 细胞衰老及相关机制

1961 年, Hayflick 等在人成纤维细胞观察到细胞衰老( cellular senescence )<sup>[5]</sup>。近年来研究表明细胞衰老是指细胞受到某些特定刺激后被激活的一种基本细胞应答程序<sup>[6]</sup>。主要表现为细胞周期被阻滞在 G0 或 G1 期,永久停止分裂,丧失增殖能力;衰老细胞表现出皱缩,细胞膜透性和脆性提高,线粒体数量减少,染色质固缩等形态改变<sup>[7]</sup>;表达衰老特异性标志物等。目前认为细胞衰老主要包括三种类型:过早衰老、复制性衰老和癌基因诱导的衰老。端粒酶缩短、DNA 损伤、丝裂原及增殖相关信号的活化以及肿瘤抑制剂激活等均可使细胞增殖抑制,诱导细胞衰老发生<sup>[8]</sup>。p53 - p21 - pRb 和 p16 - pRb 通路是介导细胞衰老发生的两条关键细胞内信号通路,在细胞衰老过程中起着重要作用<sup>[9]</sup>。p53 与维持端粒缺损引起的衰老

\* 基金项目:陕西省科技厅自然科学基础研究计划项目(2014JM4104),陕西省:中医药管理局项目(15-ZY002)

\*\* 作者简介:范妤(1977-),女,副教授,从事中医药防治消化系统疾病机制的研究。E-mail:2499767231@qq.com