

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学 号: 21620101152404

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

**Periostin 蛋白通过 TGF- β 介导的信号通路
促进肝纤维化的发生发展**

**Periostin promotes liver fibrosis progression via TGF- β
signaling**

黄杨梅

指导教师姓名: 欧阳高亮 教授

专 业 名 称: 细胞生物学

论文提交日期: 2013 年 05 月

论文答辩时间: 2013 年 06 月

学位授予日期: 2013 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2013 年 06 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

目 录

英文缩写对照表	V
摘要.....	VII
Abstract.....	VIII
1 前言.....	1
1.1 肝纤维化.....	1
1.1.1 肝纤维化概述	1
1.1.2 肝脏再生与肝癌	6
1.1.3 四氯化碳诱导肝纤维化的机制	8
1.1.4 TGF- β 信号通路 与肝纤维化	9
1.2 基质蛋白与纤维化.....	10
1.3 Periostin 蛋白与纤维化	11
1.3.1 Periostin 蛋白的结构与功能.....	11
1.3.2 Periostin 蛋白在纤维化中的功能.....	13
1.4 本课题研究的目标内容和意义.....	14
1.4.1 本课题研究的目标和内容	14
1.4.2 本课题研究的意义	15
2 材料与方法	16
2.1 材料.....	16
2.1.1 药品与试剂	16
2.1.2 实验动物	17
2.1.3 细胞株与质粒	17
2.1.4 主要仪器	18

2.2 实验方法	18
2.2.1 质粒转化.....	18
2.2.2 质粒提取.....	19
2.2.3 酶切.....	20
2.2.4 琼脂糖凝胶电泳回收 DNA 片段 (TIANGEN 试剂盒法).....	20
2.2.5 DNA 连接反应.....	21
2.2.6 动物相关实验.....	21
2.2.7 细胞学相关实验.....	25
3 结果与分析	28
3.1 Periostin 在 CCl ₄ 诱导小鼠肝纤维化模型中高表达.....	28
3.2 CCl ₄ 诱导的急性肝纤维化恢复模型中 Periostin 低表达.....	30
3.3 Periostin 基因敲除小鼠肝纤维化程度减轻.....	31
3.4 细菌脂多糖 LPS 和 IL-4 体外诱导人肝脏星形细胞 LX-2 表达 Periostin.....	34
3.5 Periostin 在肝纤维化中对 TGF- β 信号通路的影响.....	35
3.6 Periostin 蛋白在人肝炎血清和肝癌组织中高表达.....	37
4 讨论	40
5 结论	43
参考文献:	44
致谢	60

Table of Contents	
Abbreviation	V
Abstract(Chinese)	VII
Abstract(English)	VIII
1 Forewords	1
1.1 Liver fibrosis	1
1.1.1 Summary of liver fibrosis	1
1.1.2 Liver regeneration and hepatocellular carcinoma	6
1.1.3 The mechenism of carbon tetrachloride-induced liver injury	8
1.1.4 TGF- β signaling and liver fibrosis	9
1.2 Metricellular proteins and liver fibrosis	10
1.3 Periostin and fibrosis	11
1.3.1 Structure and biological characteristics of Periostin	11
1.3.2 The role of Periostin in fibrosis	13
1.4 Aims,contents and significance of this project	14
1.4.1 Aims and contents	14
1.4.2 Significance	15
2 Meterials and methods	16
2.1 Meterials	16
2.1.1 Drugs and reagents	16
2.1.2 Amimals	17
2.1.3 Cell lines and plasmids	17

2.1.4 Instruments	18
2.2 Methods	18
2.2.1 Plasmids transformation	18
2.2.2 Extraction of plasmids	19
2.2.3 Restriction digestion	20
2.2.4 Agarose gel electrophoresis and purify DNA fragment	20
2.2.5 DNA ligands	21
2.2.6 Animal protocols	21
2.2.7 Cell biology protocols	25
3 Results and analysis	28
3.1 Periostin expression in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice	28
3.2 Low level expression of Periostin in liver fibrosis recovery	30
3.3 Decrease of liver fibrosis in Periostin knockout mice	31
3.4 Periostin expression in LX-2 cells stimulated by LPS and IL-4	34
3.5 Periostin affected TGF- β signaling in liver fibrosis	35
3.6 Periostin expression in patients with hepatitis and hepatocellular carcinoma	37
4 Discussions	40
5 Conclusions	43
References	44
Acknowledgements	60

英文缩写对照表

CCl ₄	Carbon tetrachloride
CLD	Chronic liver disease
EMT	Epithelial to mesenchymal transition
ECM	Extracellular matrix
HBV	Hepatitis B virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus
HPC	Hepatic progenitor cells
ROS	Reactive oxygen species
α -SMA	α -Smooth muscle actin
TGF- β	Transforming growth factor- β
HSC	Hepatic stellate cells
MFs	Myofibroblasts
PDGF	Platelet-derived growth factor
OPN	Osteopontin
TNC	Tenascin C
VEGF	Vascular endothelial growth factor
LOX	Lysyl oxidase
OSF-2	Osteoblast-specific factor 2
JNK	Jun amino-terminal kinase
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
CCL2	CC-chemokine ligand 2
TLK	Tousled-like kinase
LPS	Lipopolysaccharide
IL-4	Interleukin-4
IL-13	Interleukin-13

英文缩写对照表

BMP-1	Bone morphogenetic protein-1
IL-10	Interleukin-10
hASC	Human adipose derived stem cells
TNF- α	Tumor necrosis factor- α
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
MMPs	Metalloproteinases
FAH	Fumarylacetoacetate hydrolase
DPPIV	Dipeptidyl peptidase IV
OCs	Oval cells
BDC	Biliary duct cancer
TNFR	Tumor necrosis factor receptor
CTGF	Connective tissue growth factor
uPA	Urokinase-type plasminogen activator
FAK	Focal adhesion kinase
ALK-5	Activin receptor-like kinase-5
HNE	Hydroxynonenal
EGFR	Epidermal growth factor receptor
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
TAA	Thioacetamide
PAI	Plasminogen activator inhibitor
TES	Tumor-associated endothelial cells
CAFs	Cancer-associated fibroblasts
TAM	Tumor-associated macrophages
HGF	Hepatocyte growth factor
AST	Aspartate aminotransferase

摘要

肝纤维化是指肝细胞发生坏死及炎症刺激时，细胞外基质蛋白的合成、沉积与降解和吸收失去平衡，进而导致肝脏内纤维结缔组织过度沉积并影响肝功能的病理过程。肝纤维化的病理机制并不完全清楚，但 HSC 和巨噬细胞激活产生大量的细胞因子是该过程的主要特征。Periostin 作为一种细胞外基质蛋白，能与多种细胞外基质成分相互作用并参与胚胎组织发育和肿瘤的侵袭转移，但其在肝纤维化中的功能尚不清楚。本研究主要探讨了 Periostin 在肝纤维化中的功能。我们发现 Periostin 在肝炎病人血清和 CCl₄ 诱导的小鼠肝脏中高表达，敲除 Periostin 会使 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化程度下降，炎症细胞的浸润减少。HSC 经炎症因子 LPS 和 IL-4 刺激后会表达 Periostin，TGF- β 1 也能诱导 HSC 分泌 Periostin。Periostin 重组蛋白诱导 Raw 264.7 细胞系表达 TGF- β 1。肝炎病人血清中的 TGF- β 1 表达和 Periostin 的表达呈正相关性。因此，我们的结果表明 Periostin 可能是通过与巨噬细胞产生的 TGF- β 1 信号通路形成正反馈而介导肝纤维化过程。

关键词：肝纤维化；肝炎；Periostin；TGF- β ；肝脏星形细胞

Abstract

Liver fibrosis is a disease characterized by massive deposition of extracellular matrix with severe destruction of the liver function. The pathogenesis of liver fibrosis is not fully understood, but activation of HSC and macrophages with excessive production of cytokines are important hallmarks of the condition. As an extracellular matrix protein, periostin participates in embryonic development, cell and cell matrix interaction and is involved in tumor invasion and migration. In this study we investigated the role of periostin in liver fibrosis. Periostin expression was evaluated in patients with hepatitis and in the liver of mice with fibrosis induced by CCl₄. Depletion of periostin results in reduction of liver fibrosis after administration of CCl₄, which was associated with decreased infiltration of the liver with inflammatory cells. HSC can produce periostin by inflammatory cytokines, LPS and IL-4. Consistently, Periostin expression is upregulated in HSC cell lines when stimulated by TGF- β 1, and expression of TGF- β 1 is upregulated in Raw 264.7 cell lines after stimulation by periostin. Clinical analysis of serum from patients with hepatitis shows that periostin expression is highly relevant to TGF- β 1. Thus, our study indicated that periostin mediates CCl₄-induced liver fibrosis and may interact with TGF- β 1, which is secreted by macrophages, to promote liver fibrosis progression.

Keywords: liver fibrosis; hepatitis; Periostin; TGF- β ; hepatic stellate cells

1 前言

1.1 肝纤维化

1.1.1 肝纤维化概述

大多数类型的慢性肝脏疾病的病理特征表现为肝纤维化。导致肝纤维化有许多因素，在发达国家，丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和酗酒是引起肝纤维化的主要病因；另外，引起肝纤维化的其它主要病因还有乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、丁型肝炎病毒(hepatitis D virus, HDV)和自身免疫疾病^[1]。在全球范围内，3.5-4 亿人感染 HBV，感染 HBV 的病人每年有 1.3%-2.4% 会发展为肝硬化^[2, 3]。肝纤维化是由肝脏受到慢性的持续的实质性损害、氧化压力以及过度的再生和增殖后所导致的细胞外基质蛋白（如胶原蛋白 Collagen，纤连蛋白 Fibronectin，层粘连蛋白 Laminin 等）的沉积^[4-6]。肝纤维化可导致肝硬化甚至会发展为肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）。肝硬化是指正常肝脏结构发生异常，包括组织纤维化、再生结节的形成、血流的改变和纤维隔膜的形成。肝硬化的发展主要与器官血管结构的改变、门静脉压力的演变有关^[7-10]。肝细胞癌是全球第五大癌症，致死率达到每年 60 万，是全球第三大致死性的恶性肿瘤^[11]。大约有 80% 的肝细胞癌是由于肝硬化所导致的。

肝硬化是一个影响面很大的疾病，目前全球 1.7 亿患者受到慢性肝脏疾病的影响，其中的 25-30% 患者将会发展为严重的肝纤维化甚至是肝硬化。由于肝硬化有可能最终发展为肝细胞癌，因此相关死亡率也将相应增加。流行病学分析预测，在接下来的十年里，到达终末期疾病的慢性肝脏疾病，包括肝细胞癌患者数量将会达到一个高峰^[12-14]。不幸的是，对于肝硬化的有效的治疗方式仍然受到很多限制。目前为止，肝脏移植是治疗晚期肝脏损害的唯一有效途径。在英国，供体肝脏器官的日渐短缺和受体长期受到免疫排斥限制了肝硬化的治疗。另外，对于 HCV 引起的肝硬化，正常的器官移植治疗是无效的，因为 HCV 的复发会导致移入的肝脏器官再次发生硬化，因此必须找到预防慢性肝脏疾病的方法和找到新的治疗途径^[15]。

慢性肝脏疾病根据潜在的病因通常分为四种不同类型的纤维化模式从而促进肝纤维化的发展：(1) 桥接式纤维化，主要表现为纤维隔膜在汇管区与中央静脉区域相连，从而导致假小叶的形成，血管结构的改变，门静脉血压过高；(2) 窦周纤维化，由于酗酒发生代谢紊乱引起的肝脏疾病中经常发现这种模式的纤维化，在狄氏腔中有大量的细胞外基质（extracellular matrix, ECM）沉积导致形成网状纤维结构，这种纤维化中的肌成纤维细胞（myofibroblasts, MFs）大部分是肝脏星形细胞（hepatic stellate cell, HSC）来源的；(3) 胆管纤维变性，这个模型的纤维化主要表现在胆小管和导管周的 MFs；(4) 小叶中心性纤维化，这种组织损伤的特定部位表明在这种纤维化中有不同类型的 MFs 以及不同的促纤维化的机制在发挥作用^[16]。

病毒活动、化学毒性和新陈代谢异常都会引起肝脏细胞的损伤和死亡。这种肝脏损伤将会激发一系列分子与细胞反应从而使损伤受到限制、清除或修复受损伤的细胞来抵抗进一步的感染。对损伤最普遍的应答是大量信号分子所激发的炎症反应^[17]。在慢性肝脏疾病中，肝脏细胞受损、损伤修复和组织重建异常，将会导致纤维化最终形成硬化。在细胞和分子水平上，慢性肝脏疾病是一个多步骤的过程，这种复杂的调控反映在细胞内信号转导，改变细胞间联系甚至改变许多肝脏内常驻的一些细胞类型。在器官水平上，这种异常应答的潜在复杂性的细节仍不清楚^[18-20]。肝脏对于损伤的应答经历了不同阶段和涉及不同的细胞类型。首先是肝脏上皮细胞受到应激，导致坏死或凋亡死亡。在非酒精性和酒精性的脂肪肝中，细胞应激的第一个信号是肝脏细胞发生气球样变和脂滴累积，这个过程被称之为脂肪变性。在一些胆汁阻塞所引起的损伤中，胆管上皮细胞首先受到攻击，这类型损伤受的主要刺激是胆汁反流。死亡的肝脏细胞通过特异的信使和信号分子或者是释放一些分子来激活一系列级联反应。

无论是特定的病原学还是普遍模式的纤维化，肝脏纤维化都是通过肝脏 MFs 维持的。MFs 是一种异质的细胞类群，大多数呈 α -SMA 阳性，主要在纤维化或硬化的肝脏中表达^[9, 21, 22]。MFs 是一种高度增殖并具有收缩性能的细胞，通过多种表型的应答来响应慢性肝脏疾病的进程，包括：(1) 过量细胞外基质成分的沉积和本身的改变重构；(2) 通过旁分泌或自分泌方式合成和释放一些关键的生长因子来维持纤维化，慢性炎症应答和血管新生。肝纤维化过程主要是通过四种促

纤维化机制来维持的^[12]：(1) 损伤应答的慢性激活（主要是病毒或自身免疫引起的慢性损害）；(2) 氧化压力（主要是与代谢或酗酒有关）；(3) 上皮-间质重排的相互作用（慢性胆管疾病）；(4) 上皮细胞间质转分化（EMT）。目前的研究显示肝脏 MFs 主要来源于激活或转分化的肝脏星形细胞（HSC）或肝门部位的成纤维细胞^[22]。然而，已经有研究报道，肝脏 MFs 也可能来源于骨髓来源的干细胞，如间充质干细胞或循环的纤维细胞^[23]。也有研究报道 MFs 在一些组织和器官中来源于上皮细胞间质转分化，如肝脏细胞和胆管上皮细胞^[24]。

虽然损害的肝脏细胞、激活的肝脏巨噬细胞（Kupffer 细胞）和肝窦内皮细胞也会参与促纤维化的过程，但 MFs 是一个独特的关键的细胞，就像一个十字路口能够整合旁分泌和自分泌信号（如生长因子、炎症和血管信号、趋化因子、脂肪因子以及来自受损细胞的 ROS 等）来促进和维持肝纤维化进程。在正常的肝脏中，HSC 是一类窦周细胞位于狄氏内皮腔。HSC 负责合成基底膜样的细胞外基质成分，储存维生素 A 和类维生素 A。HSC 表达多种细胞骨架蛋白包括 desmin、vitamin 和 nestin^[25]。此外，HSC 被视作肝脏特异的周皮细胞负责肝脏的发育和再生^[22]。当肝脏受到损伤时，静止的 HSC 迅速改变表型变成激活状态，失去储存维生素 A 的能力，开始表达 α -SMA 并合成一些促炎症因子以及细胞外基质蛋白。HSC 能够被很多种因子激活而发生转分化形成 MFs，包括转化生长因子 TGF- β 1、PDGF、bFGF、Angiotensin II 和 VEGF^[9, 12, 26]。TGF- β 1 能够促进 HSC 转分化成为 MFs，使其表达 TIMPs 抑制 ECM 的降解，直接促进胶原纤维的产生^[27]。由激活的 Kupffer 细胞、窦周内皮细胞、血小板和 MFs 自分泌产生的 PDGF 的剪切体（尤其是 PDGF-BB）被认为是 HSC 最强烈的潜在有丝分裂原。而 Kupffer 细胞表达的与 TNF 相关的凋亡配体能够促进 HSC 的凋亡^[28]。事实上，HSC 的活化是通过与巨噬细胞相互作用的炎症信号来驱动的。迁移性和趋化性是 MFs 的主要特征，在 PDGF-BB、单核趋化蛋白（monocytes chemoattractant protein, MCP-1）、Angiotensin II、VEGF、Angioproten-1 和 CXCR3 配体刺激下，能够激活 Ras/ERK 和 JNK1/2 信号通路使 MFs 迁移到损伤部位^[22, 29, 30]。LPS 能通过 HSC 上的 TLR4 激活 HSC，导致相关趋化因子的表达，如 CCL2、CCL4 和 CXCL1 等。这些趋化因子的释放会吸引外周血中的单核细胞到达损伤区域。浸润的单核细胞迅速分化为炎症巨噬细胞从而产生 TGF- β ，进一步活化 HSC^[31-33]。

在纤维化过程中，尽管普遍认为 HSC 是 MFs 细胞的主要来源，但其他类型的细胞也可分化或转分化形成 MFs。如骨髓来源的纤维细胞或循环的间充质细胞^[34-37]。然而由于 HSC 没有特异的分子标记，至今还不清楚成纤维细胞和 HSC 之间的关系以及它们是怎么参与到肝纤维化中的。HSC 的来源至今仍存在争议，有研究表明它可能来自骨髓来源的间充质细胞^[38, 39]。在这些致纤维化细胞中，汇管成纤维细胞在胆管受到损伤时可以增殖和分化成 α -SMA 阳性的肌成纤维细胞。有趣的是，汇管成纤维细胞不像 HSC 那样可以被 PDGF 激活，它的生长反而受到 TGF- β 的抑制。总之，活化的 HSC 不仅在对肝细胞再生必须的窦壁重塑中有重要作用，而且能够在不完全再生的区域将中央静脉之间形成桥接纤维。

持续的炎症应答被认为是肝纤维化的主要“驱动力”。HSC/MFs 通过释放一些促炎症因子受体 PDGFR、VEGFR、TLKR 以及其他趋化因子和细胞因子来直接维持炎症应答。然而，HSC/MFs 也是炎症细胞因子和其他促炎症信号的靶细胞，这些炎症细胞因子和炎症信号包括（1）ROS 和其他氧化压力-如羟基壬烯酸（hydroxynonenal, HNE）会导致肝细胞损伤和坏死；（2）凋亡小体的形成；（3）细菌内毒素或其他 TLR4 的内源性激活因子。在慢性肝脏疾病的血管发生中，HSC/MF 具有双方面的作用。一方面，HSC 和 HSC/MFs 在缺氧条件和 leptin 作用下能上调相关转录因子，合成 VEGF, Angiopoietin 1 和与它们相关的受体 VEGFR-2 和 Tie2；另一方面，HSC/MFs 响应 VEGF 和 Angiopoietin 1 的作用而发生增殖，使 ECM 成分过度沉积并增强自身的迁移性和趋化性^[40]。HSC/MFs 在肝脏的免疫调控中也发挥着重要作用，这个过程也与纤维化有关：（1）它们可以调节白细胞行为，受特异的淋巴细胞影响。在动物肝损伤的早期阶段，HSC 释放 CCL2 和 ICAM-1 能够促进白细胞浸润^[41]；（2）这些细胞能通过 T 细胞抑制来诱导局部免疫耐受；（3）自然杀伤细胞能够在干扰素的作用下选择性杀死 HSC/MFs。

尽管肝脏是由 80%左右的实质上皮细胞构成，但是也存在一小部分其他细胞类型发挥着重要的生理作用。白细胞来源的细胞类群停留在肝脏中作为常驻的单核细胞（Kupffer cells），有一小部分比例的肝脏 Kupffer 细胞是骨髓来源的^[42]。Kupffer 细胞位于 HSC 附近，在肝纤维化过程中可以分泌因子 TGF- β 、TNF- α 、PDGF 和 CCL2 等能够通过激活、增殖、趋化和生存来增强 MFs 促纤维化的能力

[22, 43]。酒精诱导的肝损伤伴随着内毒素的增加和 Kupffer 细胞的激活而产生 TNF- α ^[44]。一些研究也显示, 经 CCl₄ 诱导急性肝损伤后, Kupffer 能够分泌趋化因子 MCP-1^[45]。利用 CCL2(募集炎症单核细胞的主要趋化因子)抑制剂和 CCL2 基因敲除小鼠经慢性肝损伤后发现肝脏巨噬细胞浸润, 炎症和纤维化程度下降^[46]。进一步的研究显示肝脏巨噬细胞特异的 Gr-1^{hi} 亚群来源于炎症单核细胞通过 CCL2/CCR2 相互作用后而募集^[33]。CCR2 基因敲除小鼠在受到 CCl₄ 诱导的慢性肝损伤后, 巨噬细胞的募集和纤维化发生的程度会下降^[47]。Kupffer 细胞涉及到各种病理过程, 包括炎症、肝再生、纤维化和 ECM 重建。注射抑制 Kupffer 细胞的药物氯化钆, 能够减少硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导的大鼠肝纤维化^[48]。这种作用在 CCl₄ 肝损伤模型中诱导巨噬细胞特异缺失也得到证实。这些研究表明了肝纤维化的产生和缓解是依赖于巨噬细胞的^[49]。Duffeld 等利用选择性激活 CD11b 阳性细胞死亡的转基因小鼠模型研究发现, 肝脏常驻的单核细胞和巨噬细胞不仅会促进肝纤维化, 也有利于肝纤维化恢复过程中纤维的清除^[49]。经 CCl₄ 肝损伤后, 纤维化缓解的作用机制可能包括骨髓来源 F4/80+ 的巨噬细胞表达基质重建金属蛋白酶 (matrix-remodeling metalloproteinase, MMP-9)^[50]。另外, 肝脏巨噬细胞能够募集中性粒细胞, 中性粒细胞的胶原酶活性能降解 ECM 成分^[51]。单核细胞在炎症刺激下可以通过不同的方式分化成 M1 型巨噬细胞或 M2 型巨噬细胞。M1 型的巨噬细胞通过经典的免疫途径导致 MHC II 型抗原表达并释放促炎症因子。M2 型抗炎症巨噬细胞分泌与再生相关的营养因子促进细胞增殖和减少细胞凋亡^[52]。巨噬细胞 (包括 Kupffer 细胞) 是一种具有可塑性的细胞, 其可塑性依赖于周围的细胞因子环境: NF- κ B 和 AP1 介导的促炎症型 (M1) 或 stat6 与过氧化物酶体增殖激活受体介导的抗炎症型 (M2) 的产生, 相应地影响后续细胞过程^[53]。在纤维化过程中, 巨噬细胞能够响应 Th2 应答, Gordon 等第一次指出, IL-4 能使巨噬细胞处在持续激活状态。后续研究中也表明 IL-13 对于巨噬细胞的效应和 IL-4 类似, 这类被激活的巨噬细胞为 M2 型巨噬细胞^[54-56]。Kupffer 细胞在肝纤维化中引起不同的效应, 可以促进 HSC 的激活, 也可以诱导 HSC 的凋亡。肝脏细胞死亡介导的信号使 Kupffer 细胞和 HSC 激活, 产生炎症和损伤修复应答, Kupffer 细胞和 HSC 提供一种细胞因子环境来激活大量的单核细胞的侵袭, 包括巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性细胞和浆细胞。淋巴细胞与抗原

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫