

氧化应激在肝纤维化中的作用及治疗对策

李俊峰, 郑素军, 段钟平

李俊峰, 兰州大学第一医院 甘肃省兰州市 730000
李俊峰, 郑素军, 段钟平, 首都医科大学附属北京佑安医院
人工肝中心 北京市 100069
李俊峰, 主要从事肝脏疾病的基础与临床研究。
“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”科技重大专项
基金资助项目, No. 2013ZX10002002-006-001
北京市卫生系统高层次卫生技术人才基金资助项目, No. 20
11-3-083
佑安肝病艾滋病基金科研课题基金资助项目, No. BJYAH-
2011-045
首都卫生发展科研专项基金资助项目, No. 首发2011-2018-04
作者贡献分布: 本文由李俊峰、郑素军及段钟平合作完成。
通讯作者: 郑素军, 副教授, 硕士生导师, 100069, 北京丰台区右
安门外西头条8号, 首都医科大学附属北京佑安医院人工肝中
心. zhengsujun003@126.com
电话: 010-63291007
收稿日期: 2013-04-11 修回日期: 2013-05-14
接受日期: 2013-05-19 在线出版日期: 2013-06-18

Liver fibrosis: Role of oxidative stress and therapeutic countermeasures

Jun-Feng Li, Su-Jun Zheng, Zhong-Ping Duan

Jun-Feng Li, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China
Jun-Feng Li, Su-Jun Zheng, Zhong-Ping Duan, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Supported by: the National Science and Technology Key Project on “Major Infectious Diseases such as HIV/AIDS, Viral Hepatitis Prevention and Treatment”, No. 2013ZX10002002-006-001; the High Technical Personnel Training Foundation of Beijing Health System, No. 2011-3-083; the Liver Disease and AIDS Research Fund of YouAn, No. BJYAH-2011-045; the Capital Health Development Research Fund, No. 2011-2018-04
Correspondence to: Su-Jun Zheng, Associated Professor, Artificial Liver Center, Beijing Youan Hospital, Capital Medical University, 8 Xitoutiao Youanmenwai, Fengtai District, Beijing 100069, China. zhengsujun003@126.com
Received: 2013-04-11 Revised: 2013-05-14
Accepted: 2013-05-19 Published online: 2013-06-18

Abstract

A variety of factors can lead to chronic inflammation of the liver and thus the occurrence of liver fibrosis. The activation of hepatic stellate cell (HSC) plays a key role in the pathogenesis of liver fibrosis. Activated HSC exhibit characteristic changes in the morphology and function and promote the development of liver fibrosis. Intrahepatic oxidative stress injury is an im-

portant mechanism involved in HSC activation and hepatic collagen deposition. There is a close relationship between liver fibrosis and oxidative stress levels. Reducing the levels of oxidative stress has gradually become an aim of anti-fibrotic therapy. In this paper we review recent progress in research of oxidative stress, liver fibrosis and its therapeutic strategies.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Oxidative stress; Strategy

Li JF, Zheng SJ, Duan ZP. Liver fibrosis: Role of oxidative stress and therapeutic countermeasures. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(17): 1573-1578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1573.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1573>

摘要

多种因素可以导致肝脏发生慢性炎症病变, 进而可导致肝纤维化的发生, 其中的关键是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化。活化的HSC发生形态和功能上的变化, 促进肝纤维化的发展。肝内氧化应激损伤作为重要机制之一, 参与到了HSC活化和肝内胶原成分的沉积, 与肝纤维化之间有密切的关系。而针对降低氧化应激水平的治疗手段也逐渐应用于临床, 发挥抗肝纤维化的作用。鉴于此, 本文从近几年氧化应激与肝纤维化研究和治疗对策出发, 介绍该领域研究进展。

© 2013年版权归Baishideng所有。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 氧化应激; 策略

核心提示: 氧化应激参与肝纤维化病理过程, 在不同病因所致的肝纤维化中, 氧化应激作用不同, 目前的研究提示一些药物可能通过抗氧化的作用进而阻止肝纤维化的进展。

李俊峰, 郑素军, 段钟平. 氧化应激在肝纤维化中的作用及治疗对策. *世界华人消化杂志* 2013; 21(17): 1573-1578 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1573.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1573>

■背景资料

氧化应激在肝纤维化中扮演着重要角色, 许多致肝损伤的因素不同程度伴随氧化水平的升高或者抗氧化能力的下降, 氧化应激与肝纤维化病理机制之间的关系受到越来越多的重视。

■同行评议者

高润平, 教授, 吉林大学第一医院肝胆胰内科; 吴俊华, 副教授, 南京大学医学院

■ 研发前沿

对肝纤维化治疗,尚缺乏理想的药物.虽然中药及其合剂在临床上发挥了重要作用,但是其治疗机制仍需大量研究来证实.从抗氧化治疗角度有可能发现高效抗肝纤维化作用的新药.

0 引言

多种因素可引起肝脏发生慢性炎性病变,进而发生肝纤维化,随着病情演变最终进展至肝硬化.肝纤维化发生发展的细胞学基础是肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化^[1,2].而细胞因子的刺激、氧化应激水平、肝内微环境的改变是激活HSC的主要因素.活化后的HSC发生形态和功能上的变化,转化为成纤维细胞或肌成纤维细胞样细胞(myofibroblasts, MFB),表达大量的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA).同时HSC增殖、分化能力增强,大量分泌胶原,导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的降解与沉积失衡,肝内汇管区和肝小叶内以I、III型胶原纤维为主的纤维组织增生、沉积,引起肝纤维化的发生和发展^[3,4].近年研究表明,氧化应激在肝纤维化发生发展过程中扮演着重要角色,许多致肝损伤的因素不同程度伴随氧化水平的升高或者抗氧化能力的下降,氧化应激与肝纤维化病理机制之间的关系受到越来越多的重视^[5,6].

1 氧化应激概述

氧化应激是指机体或细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)过度产生,内源性抗氧化防御功能减弱,致使两者之间不平衡,引起组织或细胞损伤的状态^[7].ROS主要是在线粒体及微粒体的氧化还原反应电子传递过程中,丢失电子而产生的含氧功能基团的化合物,包括氧自由基、脂质过氧化物及其歧化产物等.此外,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶、NO合酶、环氧合酶等所催化的反应过程中均伴有ROS的产生^[8].在病理情况下,ROS产生多于清除,从而导致氧化应激损伤,引起生物膜磷脂中的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化、蛋白变性、DNA氧化损伤等^[6].另外ROS能够活化转录因子,如核因子- κ B,同时还可以作为信号转导元件,促进信号蛋白磷酸化,导致如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等细胞因子的大量表达^[9].氧化应激参与了多种疾病的病理机制.在肝纤维化中,氧化应激参与了HSC的活化,胶原的产生等多方面,在疾病演变中发挥重要作用.

2 氧化应激在不同病因肝纤维化中的作用

ROS促进肝纤维化发生^[7,10].首先是肝组织内

ROS产生增多,引起肝细胞、Kupffer细胞、中性粒细胞等细胞的氧化损伤.另外,ROS可改变肝细胞膜和亚细胞器的结构从而使肝细胞产生炎症反应,产生大量的炎症介质及细胞因子,促使Kupffer细胞激活.随后Kupffer细胞分泌如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、TGF- β 及炎症介质^[6].在纤维化形成早期,这些促肝纤维化因子以HSC为靶细胞,在旁分泌作用下,作用于HSC,而HSC也可以合成上述细胞因子作用于自身,维持和增强其致纤维化作用.同时,这些细胞因子作用于肝细胞,则会进一步加重肝脏损伤^[11].肝细胞内产生的ROS、超氧阴离子等又可以刺激HSC活化和增殖^[12].所以肝内的氧化应激水平和HSC活化状态之间的关系,可以反映在HSC的表型以及功能状态方面^[13].另外在致纤维化因素刺激下,氧化应激水平升高引起HSC、肝细胞和肝窦内皮细胞分泌一种肝脏蛋白多糖纤维调节素.纤维调节素可以促进HSC的增殖,迁移以及侵袭能力,促进细胞致纤维化的活性.同时纤维调节素的大量产生,则能增加I型胶原的沉积,导致肝纤维化病情发展^[14].然而在不同原因引起的肝纤维化中,氧化应激发挥的作用亦有差别.

2.1 病毒性肝炎 对于丙型肝炎患者来讲,在丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起肝脏慢性炎症的过程中,氧化应激水平的上调将会降低体内DNA糖基化酶的能力,这样一来,使得受损DNA修复被削弱,可能引起肝硬化及肝癌的发生,目前采用干扰素的治疗,则可能会干预HCV感染后导致体内氧化应激失衡的局面,降低肝内的氧化应激水平^[15].此外,HCV能够诱导ROS的产生,而上调的ROS能够激活包括细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)在内的多种信号蛋白的磷酸化,从而导致TGF- β 1的表达和肝纤维化的形成^[9].

2.2 非酒精性脂肪肝病 在该病的病理过程中,来自线粒体、过氧化物酶体、内质网等部位的氧化应激起到了非常重要的作用.大量脂酸的氧化及脂质过氧化物的形成,导致肝细胞的损伤和HSC的激活,肝内胶原的沉积^[16,17].目前研究发现随着肝纤维化的发展,甾醇调控元件结合蛋白1c表达降低和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)水平上调与肝内沉积脂肪消失有密切关系,这将最终引起非酒精性脂肪肝导致的纤维化晚期肝内脂肪代谢的变化^[18].

2.3 酒精性肝病 酒精能够刺激HSC转化为MFB. 酒精在体内代谢过程中, 参与代谢的细胞色素P450 2E1产生ROS, 然后通过氧化应激下调ECM蛋白水解酶的活性^[6], 其次酒精还可促进肠道铁的吸收和沉积, 从而导致患者体内铁过载, 过量的铁则能诱导的氧化应激成为酒精致纤维化的另一重要机制^[19].

2.4 中毒性肝病 研究发现, 一些毒物比如砷可引起肝纤维化, 长期砷暴露与肝纤维化的发生有关, 每天暴露于砷的小鼠模型体内基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)和前I型胶原表达增强, 肝细胞内Bax蛋白显著表达和Bcl-2下调, 细胞凋亡数量增加, 而这些现象的发生与氧化应激密切相关, 证实砷是通过上调肝内氧化应激水平而促使肝纤维化的发生^[20].

3 氧化应激在肝硬化并发症发生中的作用

随着肝纤维化发展至肝硬化阶段, 氧化应激在肝硬化的不同时期以及并发症的发生中起着重要作用. 不同进展阶段的肝硬化患者血中, 因氧化应激产生的蛋白氧化产物: 晚期氧化蛋白和糖化终产物的浓度可能不同, 失代偿肝硬化患者体内比代偿期具有更高的晚期氧化蛋白浓度, 血浆总抗氧化状态亦明显下降. 因此晚期氧化蛋白产物水平和肝硬化病情呈正相关, 该指标在失代偿期肝硬化患者体内的浓度水平, 可能影响肝硬化病情的进展^[21]. 除此之外, 患者凝血功能障碍是肝硬化重要病理变化之一, 其中血小板功能的异常引起的凝血障碍越来越受到重视. 由于肝硬化患者前列腺素产生增加^[22], 前列腺素引起体内的氧化应激水平上调, 最终可引起血小板的活化^[23], 该过程可能与肝硬化凝血障碍有关. 另外在肝硬化患者肝性脑病的发生过程中, 脑氨中毒的发病与氧化应激也具有密切的联系. 但是, 目前还不清楚大脑中氧化应激水平升高是否是肝性脑病特征表现. 最近研究报告, 发生肝硬化的患者与脑内的氧化应激反应有关, 并提示氧化应激状态可能在肝性脑病发病机制中起到重要作用, 抑制氧化应激可能会降低肝性脑病的发生^[24]. 肝硬化患者心肌收缩能力的减低也与氧化应激诱导的 β 肾上腺素能受体信号转导的改变有关^[25], 目前临床利用输注白蛋白的方法除了减少腹水的形成等常规治疗目的外, 研究报告输注的白蛋白还可以通过抑制氧化应激诱导的 β 肾上腺素能受体信号的转导,

改善心脏的收缩功能^[26]. 这使得该疗法对于失代偿肝硬化的治疗可能具有新的意义.

4 肝纤维化抗氧化治疗策略

由于氧化应激是肝纤维化发病的主要机制之一. 肝硬化患者体内氧化应激水平上调和抗氧化防御能力下降的研究证据越来越多, 所以旨在减轻氧化应激以及提高抗氧化防御能力的抗氧化治疗策略, 可能使肝硬化患者受益^[27]. 目前在临床上的一些常用药物, 比如用于保护肝细胞的水飞蓟宾, 已经发现在体外具有较强的抗氧化功能, 抑制炎症因子和ECM的形成, 具有抗纤维化的潜质^[28]. 双环醇也被证实能够通过恢复体内谷胱甘肽(glutathione, GSH)来减缓肝纤维化发展^[29]. 除此之外, 现在针对抗氧化治疗肝纤维化的其他药物研究也已经被报道.

4.1 植物提取物 对于一些植物药材提取成分的抗肝纤维化作用, 近几年也得到重视. 比如多酚类抗氧化剂丹酚酸. 在硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)导致的肝纤维化大鼠模型中, 注射4 wk的丹酚酸, 发现丹酚酸能够通过抑制NADPH氧化酶的抑制作用, 下调PDGF诱导HSC产生的ROS水平, 提示丹酚酸通过减轻氧化应激而达到阻止大鼠肝纤维化的发展^[30]. 川芎嗪具有较强清除氧自由基的能力, 有报道称川芎嗪降低 H_2O_2 参与的ERK和p38信号通路, 降低HSC活化, 维持ECM的动态平衡^[31]. 另外, GSH作为广泛存在于细胞当中的多肽, 在生理过程中发挥着重要的抗氧化作用, 某些药物可以通过对他的调节发挥治疗作用, 例如姜黄素通过诱导谷氨酸半胱氨酸连接酶基因表达, 中断胰岛素信号, 降低胰岛素诱导HSC内的氧化应激, 促进GSH的从头合成; 同时可抑制I型胶原基因表达以及其他有关HSC激活的关键基因的活化^[32]. 另外该药还可以通过抑制瘦素受体, 阻断瘦素信号转导, 进而减弱瘦素诱导的氧化应激, 消除瘦素刺激调节HSC活化密切相关的基因表达, 阻断瘦素对HSC活化的刺激作用, 从而产生抗肝纤维化作用^[33]. 在胆管结扎模型的肝纤维化中, 一种葡萄籽提取物通过降低丙二醛、髓过氧化物酶和胶原蛋白的含量, 升高GSH, 抑制脂质过氧化作用和恢复组织中的氧化和抗氧化平衡, 进而缓解肝纤维化的病情进展^[34]. 由于TGF- β 是HSC活化过程中的关键细胞因子, 因而某些植物的提取物通过影响其表达和活性而表现出一定的抗纤维化作用. 天然的黄酮类化合物槲皮素, 是一种

■ 相关报道

肝硬化患者肝性脑病的发生与脑内的氧化应激反应有关, 抑制氧化应激可能会降低肝性脑病的发生. 有证据证明氧化应激也参与肝硬化患者心肌功能的减退.

■创新盘点

本文阐述了氧化应激在不同病因导致的肝纤维化的作用机制,同时也对国内外关于抗氧化治疗药物进行介绍,提出了抗氧化治疗在肝纤维化或者肝硬化中的作用。

有效的抗氧化剂,能够调节超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶的功能,显著降低TGF- β 的表达,同时下调I型胶原蛋白、结缔组织生长因子,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)2和9的生成,最终通过减少肝内氧化,阻止肝纤维化的发展^[35]。除此之外,绿茶中的儿茶素可降低胆汁淤积模型大鼠肝内氧化应激的产物8-羟基脱氧鸟苷、4-羟基壬烯醛,同时降低TGF- β 1和 α -SMA水平,来阻止HSC的激活^[36]。

4.2 化学合成药物 目前报道一些化学合成药物,在动物模型中能够降低体内氧化应激的水平,达到抗肝纤维化的效果。如新型的人工合成药物吡非尼酮,利用其在体内抗氧化性能,下调肝纤维化动物体内的SOD,过氧化氢酶和诱生型一氧化氮合酶的活性,降低转氨酶和胆红素水平的同时,减少了TGF- β 和I型胶原的表达和增加肝细胞生长因子和c-met的产生,在体内能够发挥较强的阻止肝纤维化进展的效果^[37]。另外钙拮抗剂阿折地平,已被证明在内皮细胞和心肌细胞中具有抗氧化特性,保护细胞氧化损伤。而最近有报道称阿折地平在四氯化碳和TAA诱导的肝硬化小鼠体内,可能是由于该药提高抗氧化防御水平,从而减缓肝纤维化的进展^[38]。对于临床上常用的 β 受体阻滞剂如卡维地洛,目前除了能够舒张血管,还发现其具有强大的抗氧化性能,通过改善氧化应激能够降低脂质过氧化,恢复耗竭的GSH和降低的抗氧化酶活性,抑制HSC激活,还能显著降低肝纤维化指标,包括羟脯氨酸、胶原蛋白的积累和 α -SMA的表达,最终达到一定的抗肝纤维化作用^[39]。某些咪唑盐衍生物能够在TAA所致肝纤维化小鼠体内减少氧化损伤及炎症反应,改善肝功能,降低胶原蛋白的沉积和 α -SMA的表达,达到治疗肝纤维化的目的^[40]。腺苷A受体在HSC的激活中具有重要作用,三嗪类化合物的衍生物非选择性抑制乙醇诱导的HSC激活,同时降低 α -SMA和胶原蛋白的合成,下调HSC内增高的氧化应激水平从而发挥阻止肝纤维化进展的作用^[41]。除此之外,化合物GKT137831能够抑制HSC中产生的ROS的关键酶NADPH氧化酶,进一步能够减少ROS的产生和纤维化相关基因的表达^[42]。

4.3 其他 氧化应激在继发性胆汁性肝硬化中也发挥着重要作用,而抗氧化剂维生素E和C在胆汁淤积的大鼠模型中能够延缓肝纤维化^[43],推测这可能与降低大鼠体内氧化应激水平有关。

维生素C具有较强的还原性,参与体内的氧化还原反应,保护巯基酶不被氧化,同时对肝细胞的具有保护作用。在酒精性肝纤维化中,维生素C可能是由于降低氧化应激,下调HSC活化,以及TGF- β 和 α (I)型胶原的表达,达到减轻肝纤维化的作用^[44]。另外,维生素E可以通过抑制NADPH氧化酶的组装,降低ROS的产生,干扰ROS依赖的信号转导,从而阻止肝纤维化的慢性炎症进程^[45],同时在HSC中又能直接降低花生四烯酸导致的ROS产生,发挥其抗纤维化作用^[46]。 α -硫辛酸和其还原形式的二氢酸可以抑制毒物引起的炎症和ROS的产生。在肝纤维化动物模型中, α -硫辛酸抑制TAA诱导的肝硬化发展,降低转氨酶活性。其还原形式的二氢酸抑制TGF- β 和PDGF激活HSC和降低ROS的生成^[47]。在瘦素诱导的肝内氧化应激水平增高的情况下,抗氧化剂二亚油酸甘油酯磷脂酰胆碱和S-腺苷甲硫氨酸联合应用,可以抑制过氧化物的产生,干扰H₂O₂介导的信号通路,从而阻断了瘦素诱导的TIMP-1和胶原的产生,发挥抗纤维化作用^[48,49]。

5 结论

目前,肝纤维化发病机制的研究取得了较大的进展,但还仍有许多未知的领域值得进一步探讨和研究。同时对肝纤维化治疗,尚缺乏较为理想的药物。虽然中药及其合剂在临床上发挥了重要作用,但是其治疗机制还仍需大量基础和临床研究来证实。由于氧化应激是肝纤维化发生发展的重要病理机制,因此从抗氧化治疗角度有可能发现高效有抗肝纤维化作用的新药。关于抗氧化剂疗效的大样本临床研究如今已经在维生素E治疗非酒精性脂肪肝中获得较大的进展^[50],这也为临床抗氧化治疗肝纤维化带来更大的信心和希望。相信未来几年,氧化应激在肝纤维化中的作用研究会取得更大进步,通过抗氧化对肝纤维化治疗可能会成为现实。

6 参考文献

- 1 Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multi-functional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 2008; 88: 125-172 [PMID: 18195085 DOI: 10.1152/physrev.00013.2007]
- 2 Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22 Suppl 1: S73-S78 [PMID: 17567473 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x]
- 3 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008; 134: 1655-1669 [PMID: 18471545 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.003]
- 4 Ghiassi-Nejad Z, Friedman SL. Advances in anti-fi-

- brotic therapy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008; 2: 803-816 [PMID: 19090740 DOI: 10.1586/17474124.2.6.803]
- 5 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. *Chem Biol Interact* 2011; 193: 225-231 [PMID: 21803030 DOI: 10.1016/j.cbi.2011.07.001]
- 6 Urtasun R, Conde de la Rosa L, Nieto N. Oxidative and nitrosative stress and fibrogenic response. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 769-790, viii [PMID: 18984466 DOI: 10.1016/j.cld.2008.07.005]
- 7 Sánchez-Valle V, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. *Curr Med Chem* 2012; 19: 4850-4860 [PMID: 22709007 DOI: 10.2174/092986712803341520]
- 8 Leung TM, Fung ML, Liong EC, Lau TY, Nanji AA, Tipoe GL. Role of nitric oxide in the regulation of fibrogenic factors in experimental liver fibrosis in mice. *Histol Histopathol* 2011; 26: 201-211 [PMID: 21154234]
- 9 Lin W, Tsai WL, Shao RX, Wu G, Peng LF, Barlow LL, Chung WJ, Zhang L, Zhao H, Jang JY, Chung RT. Hepatitis C virus regulates transforming growth factor beta1 production through the generation of reactive oxygen species in a nuclear factor kappaB-dependent manner. *Gastroenterology* 2010; 138: 2509-2518, 2518. e1 [PMID: 20230822 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.008]
- 10 Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 425-436 [PMID: 20585339 DOI: 10.1038/nrgastro.2010.97]
- 11 De Minicis S, Bataller R, Brenner DA. NADPH oxidase in the liver: defensive, offensive, or fibrogenic? *Gastroenterology* 2006; 131: 272-275 [PMID: 16831609 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.05.048]
- 12 Nieto N, Friedman SL, Cederbaum AI. Stimulation and proliferation of primary rat hepatic stellate cells by cytochrome P450 2E1-derived reactive oxygen species. *Hepatology* 2002; 35: 62-73 [PMID: 11786960 DOI: 10.1053/jhep.2002.30362]
- 13 Guimarães EL, Franceschi MF, Grivicich I, Dal-Pizzol F, Moreira JC, Guaragna RM, Borojevic R, Margis R, Guma FC. Relationship between oxidative stress levels and activation state on a hepatic stellate cell line. *Liver Int* 2006; 26: 477-485 [PMID: 16629652 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01245.x]
- 14 Mormone E, Lu Y, Ge X, Fiel ML, Nieto N. Fibromodulin, an oxidative stress-sensitive proteoglycan, regulates the fibrogenic response to liver injury in mice. *Gastroenterology* 2012; 142: 612-621. e5 [PMID: 22138190 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.029]
- 15 Pal S, Polyak SJ, Bano N, Qiu WC, Carithers RL, Shuhart M, Gretch DR, Das A. Hepatitis C virus induces oxidative stress, DNA damage and modulates the DNA repair enzyme NEIL1. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 627-634 [PMID: 20074151 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06128.x]
- 16 Koek GH, Liedorp PR, Bast A. The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta* 2011; 412: 1297-1305 [PMID: 21514287 DOI: 10.1016/j.cca.2011.04.013]
- 17 Fujii H, Kawada N. Inflammation and fibrogenesis in steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2012; 47: 215-225 [PMID: 22310735 DOI: 10.1007/s00535-012-0527-x]
- 18 Nagaya T, Tanaka N, Suzuki T, Sano K, Horiuchi A, Komatsu M, Nakajima T, Nishizawa T, Joshita S, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Nakayama J, Tanaka E, Aoyama T. Down-regulation of SREBP-1c is associated with the development of burned-out NASH. *J Hepatol* 2010; 53: 724-731 [PMID: 20655124 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.04.033]
- 19 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 20 Ghatak S, Biswas A, Dhali GK, Chowdhury A, Boyer JL, Santra A. Oxidative stress and hepatic stellate cell activation are key events in arsenic induced liver fibrosis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 251: 59-69 [PMID: 21134390 DOI: 10.1016/j.taap.2010.11.016]
- 21 Zuwała-Jagiello J, Pazgan-Simon M, Simon K, Warwas M. Elevated advanced oxidation protein products levels in patients with liver cirrhosis. *Acta Biochim Pol* 2009; 56: 679-685 [PMID: 19997655]
- 22 Comporti M, Arezzini B, Signorini C, Vecchio D, Gardi C. Oxidative stress, isoprostanes and hepatic fibrosis. *Histol Histopathol* 2009; 24: 893-900 [PMID: 19475535]
- 23 Basili S, Raparelli V, Riggio O, Merli M, Carnevale R, Angelico F, Tellan G, Pignatelli P, Violi F. NADPH oxidase-mediated platelet isoprostane over-production in cirrhotic patients: implication for platelet activation. *Liver Int* 2011; 31: 1533-1540 [PMID: 22093328 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02617.x]
- 24 Görg B, Qvartskhava N, Bidmon HJ, Palomero-Gallagher N, Kircheis G, Zilles K, Häussinger D. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2010; 52: 256-265 [PMID: 20583283 DOI: 10.1002/hep.23656]
- 25 Møller S, Dümcke CW, Krag A. The heart and the liver. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 51-64 [PMID: 19210113 DOI: 10.1586/17474124.3.1.51]
- 26 Bortoluzzi A, Ceolotto G, Gola E, Sticca A, Bova S, Morando F, Piano S, Fasolato S, Rosi S, Gatta A, Angeli P. Positive cardiac inotropic effect of albumin infusion in rodents with cirrhosis and ascites: molecular mechanisms. *Hepatology* 2013; 57: 266-276 [PMID: 22911662 DOI: 10.1002/hep.26021]
- 27 Ergün Y, Kurutaş EB, Ozdil B, Güneşçar R, Ergün Y. Evaluation of nitrite/nitrate levels in relation to oxidative stress parameters in liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 303-308 [PMID: 21316327 DOI: 10.1016/j.clinre.2010.12.009]
- 28 Trappolieri M, Caligiuri A, Schmid M, Bertolani C, Failli P, Vizzutti F, Novo E, di Manzano C, Marra F, Loguercio C, Pinzani M. Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2009; 50: 1102-1111 [PMID: 19398228 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.02.023]
- 29 Li Y, Li Y, Liu GT. [Protective effects of bicyclol on liver fibrosis induced by carbon tetrachloride]. *Zhonghua Yixue Zazhi* 2004; 84: 2096-2101 [PMID: 15730626]
- 30 Tsai MK, Lin YL, Huang YT. Effects of salvianolic acids on oxidative stress and hepatic fibrosis in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2010; 242: 155-164 [PMID: 19822164 DOI: 10.1016/j.taap.2009.10.002]
- 31 Zhang F, Ni C, Kong D, Zhang X, Zhu X, Chen L, Lu Y, Zheng S. Ligustrazine attenuates oxidative

■应用要点
针对调节氧化应激水平,可能会阻止肝纤维化的进展,因此一些抗氧化药物将会为肝纤维化或肝硬化患者提供更优化的治疗方案。

