

综述

力学因素对肝星状细胞转移分化的影响

黄岂平* 司晋娇

(重庆大学生物工程学院, 重庆 400030)

摘要 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)存在于小叶内组织间隙(Disse间隙)内, 肝纤维化过程中, 肝星状细胞转移分化为纤维化的、具有增殖能力及收缩性的肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)。力学微环境的改变在肝星状细胞转移分化中有着非常重要的作用, 其中基底的力学性质特别是基底硬度及力学加载对其的影响是研究的热点。该文就HSCs的转移分化、基质硬度和力学加载对其影响、可能的力学影响机制进行全面的综述。

关键词 肝星状细胞; 肝纤维化; 基底硬度; 力学

肝病在我国有很高的发病率, 如湖北省2010年病毒性肝炎的发病现状调查显示: 病毒性肝炎的发病率为145.71/10万^[1]。有文献表明, 几乎所有肝病发展都有肝纤维化这个阶段, 如病毒性肝炎、血吸虫病、乙醇性肝炎等^[2]。肝纤维化是胞外基质(extracellular matrix, ECM)大量沉积的一种病态过程, 且可以逆转^[3], 因此学者们十分重视肝纤维化发展进程的研究。肝纤维化早期都有肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的活化, 活化的HSCs是最主要的胞外基质分泌细胞^[4]。HSCs存在于肝脏的Disse间隙内, 静息态的HSCs主要特征是含有脂滴, 参与维生素A的代谢。当肝脏受到理化因素或病毒感染或生物因素刺激时, HSCs被激活, 丢失脂滴, 转化为具有收缩性、含有发达的粗面内质网的肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFB)^[4-5]。HSCs在纤维化中扮演着重要的角色, 而力学环境的改变是影响其活化的重要的因素之一。HSCs激活过程中涉及的主要的信号通路有: TGF- β -Smad信号通路、MAPK(mitogen-activated protein kinases)家族通路和JAK/STAT(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription)通路^[6]。

1 肝星状细胞转移分化概述

在生理状态下, HSC位于小叶内组织间隙(Disse间隙), 正常Disse间隙由基底膜样基质构成, 主要为IV、VI型胶原, 允许一些分子通过内皮细胞窦孔到达肝细胞, 并提供肝实质的结构完整性。在正常

状态下, 肝内细胞外基质作为细胞的支架, 处于一种新陈代谢动态平衡状态^[7]。肝脏损伤所释放的细胞因子及活性氧自由基直接或间接地作用于HSCs, 导致HSCs活化、增殖、表达多种生长因子及受体、合成大量以间质胶原为主的胞外基质、具有收缩性, 这一过程被称为激活或转移分化(transdifferentiation)^[4-5,8]。HSCs的持续活化可导致纤维化(hepatic fibrosis)的发生以及在这一过程中肝脏Disse间隙微环境的改变。活化的HSCs丢失脂滴, 大量积累ECM, 同时可以表达 α -肌动蛋白(α -smooth actin, α -SMA), 通常把 α -SMA看作HSCs早期活化的标记蛋白^[9]。活化的HSCs同时表现出迁移的特性, 而这种特性的表现又与Disse间隙微环境的改变密切相关。Disse间隙内HSCs会定向迁移至炎症区域, 导致炎症区域活化的HSC数目增多^[9]。

活化的HSCs在Disse间隙的迁移分为四个机械分离的步骤: 层状伪足的伸出、新黏附的形成、细胞收缩及尾部脱黏附^[10]。细胞迁移过程中, 伴随着胞内骨架蛋白的动态重组、细胞和ECM之间黏附的动态变化、ECM的重塑, 参与迁移过程的最重要的细胞骨架是肌动蛋白^[11]。HSCs的迁移特性对肝纤维化进程起着重要作用, 肝组织损伤时, 损伤部位

收稿日期: 2012-06-28 接受日期: 2012-08-28

中央高校基本科研业务费科研专项自然科学基金类项目(No.CD-JZR10230016)资助项目

*通讯作者。Tel: 023-65102507, E-mail: huangqp@cqu.edu.cn

会聚集有大量活化HSCs。体内及体外实验均证实,活化HSCs的迁移与组织修复及纤维化进程有关^[8]。细胞迁移是组织损伤及炎症反应所必需的,通常起始于细胞外因素如细胞因子、周围细胞和/或ECM信号。肝损伤时,肝星状细胞的迁移就始于Disse间隙微环境的改变、活化HSCs以自分泌或旁分泌的形式分泌的大量细胞因子。最近的研究表明,作为细胞内信号分子的Rho三磷酸鸟苷酶(Rho guanosine triphosphatases, Rho GTPase)在启动和调节细胞迁移过程中有重要的作用^[12]。

力学环境的改变对HSCs的转移分化有非常重要的影响,目前关于力学方面研究较多的是基底硬度及外力加载对HSCs的影响。

2 基底硬度对HSCs转移分化的影响

HSCs体外转移分化模型是:将刚分离的原代细胞培养在塑料培养瓶中或者薄层胶原上。体外培养的前几天,细胞处于静息态,富含脂滴,几乎不会表现出增殖和纤维化。培养7天以上的细胞转变为激活态,丢失脂滴,同时表现出肌成纤维细胞的特性,表达 α -SMA,高度纤维化,具有增殖和收缩能力。这一体外培养系统能有效地代表HSCs的体内转移分化,在HSCs的体外研究中广泛运用^[13],比如研究肝纤维化过程中基底硬度对其的影响。

肝纤维化过程中,肝脏ECM的沉积量接近正常状态下的10倍,分布和组成也发生了变化。活化的HSCs作为最重要的胞外基质分泌细胞,在肝纤维化进程中扮演着重要角色^[4]。在这一过程中,虽然胞外基质的净降解量增加了,但是由于它的合成与降解比例发生了变化,最终破坏了胞外基质生成和降解之间的动态平衡,导致了胞外基质的大量积累。基质金属蛋白酶家族(matrix-metalloproteinases, MMP)是调节ECM代谢最重要的酶类,它们是Ca²⁺依赖性蛋白酶^[14]。MMP活性存在不同水平的调节,目前研究比较多的是金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)对其的调节。TIMPs可逆地结合MMP的激活位点,抑制MMPs活性,TIMPs1、TIMPs2在纤维化中表达上调^[5,15-16]。随着胞外基质的沉积,HSCs所处的基底硬度逐渐增加。

胞外基质的力学性质(特别是其硬度)能够介导细胞的增殖、分化^[17],对肝星状细胞而言,它的分化有重要的生理意义,所以基底硬度对HSCs分化的影

响成为肝星状细胞研究领域的一个热点。Friedman等^[18]把刚提取的肝星状细胞培养在基质膜上,通过研究发现HSCs超微结构类似体内正常的HSCs,不会发生增殖,胶原的分泌量也明显少于培养在塑料基底上的HSCs。另外,Sohara等^[19]将活化的肝星状细胞即肌成纤维细胞培养在基质胶上,发现MFBs会重获脂滴,不表达 α -SMA,变为静息态细胞。Sohara的实验表明,培养在基质胶上的活化的HSCs可以转变为静息态,为什么会出现这样的逆转呢?经研究,基质胶是一种弹性系数(弹性模量)接近400 Pa的类基底材料,它的力学特征决定HSCs表型,当供试基质的硬度增加时,HSCs的转移分化速度也增加。Yeung等^[20]、Engler等^[21]的研究结果显示,细胞培养在弹性系数为400 Pa的支持物上,培养1天后,HSCs的形态、富含维生素A脂滴的量、蛋白表达量都与静态细胞相似,然而培养在弹性系数为8~22 kPa的较硬支持物上,细胞表现出转移分化的特性。Olsen等^[22]的研究表明,随着基底硬度的增加,HSCs逐渐转化为MFBs。这一依赖基底硬度的分化需要HSCs黏附基质蛋白并有机械张力产生。这些研究都表明了基底硬度在HSCs活化中占有非常重要的地位。

HSCs转移分化成为纤维性的肌成纤维细胞,最主要是通过TGF- β (transforming growth factor-beta)-Smad信号通路实现的。基底硬度和Smad3在HSCs转移分化中的作用可以分为两个阶段,第一阶段是依赖于基底硬度的 α -SMA表达的获得,第二阶段是依赖于TGF- β -Smad信号通路的黏着斑的形成及应力纤维的组装^[13]。TGF- β 直接或间接作用于HSCs,促进其活化,特别是刺激胞外基质化合物的产生^[23]。Smad是TGF- β 信号通路的成员之一,HSCs过量表达Smad3形成更多的黏着斑及应力纤维^[24]。Wells^[13]认为,Smad3不决定体外HSCs的转移分化,而是决定 α -SMA应力纤维是否组装,然而体外的转移分化是由 α -SMA的表达决定的,由此可见,Smad3在HSCs转移分化中有着重要的作用。

3 力学加载对HSCs生物活性的影响

HSCs与门脉高压有密切的关系,门脉高压是慢性肝病尤其是肝硬化发病的重要原因^[25]。在肝损伤早期,肝细胞肿胀及胶原沉积使肝窦及Disse间隙受压,导致窦内及Disse间隙内压力上升^[26-27];在肝纤维化发展的过程中,随着纤维组织的生成,肝小叶的再

生, 压迫门静脉和中央静脉, 门脉高压症的程度加重, 肝窦及Disse间隙内的压力会进一步上升。肝窦在正常情况下压力为5 mmHg左右, 肝硬化中接近40 mmHg^[28-29]。肝窦压力的升高加快了进入间隙的液体流量, 导致间隙流体压力的增加^[30]。考虑到HSCs解剖学上所处的位置, 在肝纤维化进程中, 力学因素对HSCs有着重要的影响。

体外力学加载常见的方式有拉伸、压力加载、剪切力, 以改变细胞原先的预应力。余帮在《周期性张应变对肝星状细胞生物活性的影响》(博士论文, 第二军医大学, 2011)一文中的研究表明, 牵拉幅度10%, 牵拉频率0.5 Hz, 牵拉时间24 h, 能显著提高HSCs I型胶原基因的表达, 同时这种周期性张应变能显著促进HSCs增殖和活化, 这一过程涉及MAPK(mitogen-activated protein kinases)信号通路, 整合素 $\alpha\beta3$ 是周期性张应变作用于HSCs的关键信号分子。Sakata等^[31]的研究表明, 循环拉伸能增加TGF- β mRNA及蛋白表达, Rho与拉伸诱导下TGF- β 合成有密切关系。力学拉伸除影响胶原及细胞因子分泌量外, 还可以影响基质代谢相关酶的表达, 如Goto等^[16]的研究发现, 在门脉高压早期阶段, 力学拉伸可以增加肝星状细胞MMP1的分泌量并减少TIMP1及TIMP2的分泌量, 增加ECM的降解。

体外压力加载对HSCs的影响也吸引了很多学者的关注。Wu等^[30]、Okada^[32]等的研究表明, HSCs在10~20 mmHg、1 h的条件下, 其增殖及I型胶原的表达都有所上调, 然而40~80 mmHg处理没有明显的影响。这一增殖过程可能涉及Src信号、ERK(extracellular signal-regulated kinase)、JNK信号通路。张宗荣在《压力对肝星状细胞生物活性的影响》(博士论文, 第二军医大学, 2009)一文中的研究表明, 低于10 mmHg是HSCs体外生存正常环境压力; 超过10 mmHg, 静息态的HSCs则更容易转变为活化HSCs。与此同时, 压力能显著促进HSCs的增殖、Type I collagen和 α -SMA在mRNA与蛋白水平的表达, 促HSCs增殖活化作用与整合素(integrin)相关的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的自我磷酸化相关。HSCs表达多种形式的整合素, $\alpha\beta3$ 是最重要的之一, 通过ERK1/2, MAPKs调控HSCs的增殖和凋亡^[33-34]。另外有研究表明, 体内HSCs活化过程中, $\alpha\beta3$ 表达水平上调^[35]。FAK在整合素介导的信号转导中发挥作用, ECM-整合素、细胞骨架蛋白所构成的黏

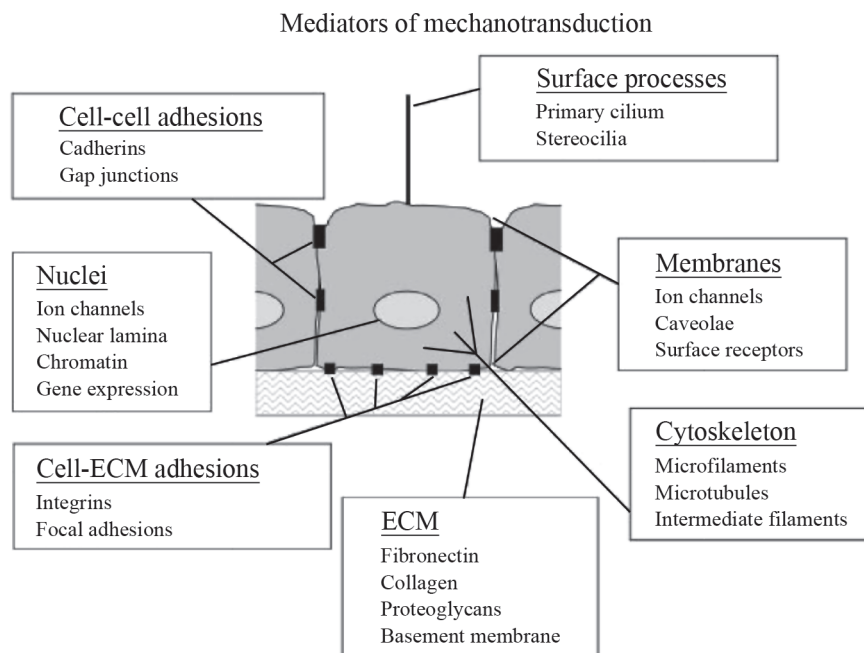
着斑是整合素信号转导的结构基础^[36]。拉伸所引起的FAK活性是整合素依赖性的, Zhang等^[37]研究发现, 周期性机械拉伸能增加骨骼细胞 $\beta1$ 整合素蛋白表达, 当FAK(Tyr397)激活后, 对Src SH2高度亲和, FAK/Src复合物触发信号通路下游靶位的激活^[34]。Src/FAK复合物调控下游因子如Akt、ERK, 这两种因子可以通过压力激活, 并在HSCs增殖中有重要作用^[38-39]。

4 肝星状细胞对力学因素响应的可能机制

基底硬度变化或施加外力过程中, 都改变了细胞原先的应力环境。由于细胞表面存在力学敏感受体, 这些受体将感应力学信号并通过细胞表面特殊分子通道传递至胞内, 最终将力学信号转变成生物学信号, 从而影响细胞的生物学行为。纳米水平研究表明, 有众多分子及亚细胞结构参与应力感知及力-化学转变(如图2)^[40], 如ECM、细胞-ECM连接、细胞-细胞连接、细胞膜复合物、特异表面修饰、细胞骨架纤维及核结构。细胞对外界应力的响应, 大致分为三种途径: 一是细胞膜上的离子通道, 如拉伸敏感型的离子通道, 当膜受力变形时, 通道分子受张力形态发生改变, 同时开启/关闭率也发生变化, 另一种拉伸敏感型离子通道可以将张力准确地传递到细胞骨架中, 通过用力拉通道蛋白的胞内部分, 使通道打开^[41-42]; 二是细胞骨架蛋白重构引起的细胞形变, 外力引起细胞骨架内张力再发布, 张力的再分布进一步引起骨架的重排和细胞形态的变化; 三是通过膜上的生物分子通道引起的胞内信号转导^[43]。

细胞对基底硬度的响应过程可能涉及到细胞内部的两种复合物, 其中复合物1一般由整合素和受体型酪氨酸磷酸酶- α (receptor-like protein tyrosine phosphatase- α , RPTP- α)等聚集构成, 并与细胞骨架和胞外配基相连, 因此它可以随细胞骨架移动; 复合物2可由Fyn激酶等多个元件构成, 只与一些胞外位点结合, 它们始终保持静止状态。当细胞骨架产生收缩时, 会拉动复合物1移动, 由于它与胞外配基相连, 移动的距离取决于胞外基底的硬度, 基底越硬移动距离越短^[17]。同时, 基底硬度可以调节细胞骨架张力, 并借此通过整合素调节胞内信号分子的活性。细胞张力可以直接影响Rho和ROCK的偶联, 从而影响细胞的生物学行为^[44]。

研究者认为, 对于短暂的应力刺激主要是依赖离子通道的开放、激活与离子相关蛋白激酶来调节



很多分子、细胞复合物及胞外结构参与力-化学传导。这些传导元件包括: ECM、细胞-ECM连接、细胞-细胞连接、细胞膜复合物、特异表面修饰、细胞骨架纤维及核结构。

Many molecules, cellular components, and extracellular structures have been shown to contribute to mechanochemical transduction. These transduction elements include ECM, cell-ECM, and cell-cell adhesions, membrane components, specialized surface processes, cytoskeletal filaments, and nuclear structures.

图1 细胞力学传导的介质(根据参考文献[40]修改)

Fig.1 Mediators of cellular mechanotransduction(modified from reference [40])

细胞功能; 而长期的刺激主要是非离子通道依赖性的激酶与MAPK、PIP5、FAK, 并与骨架蛋白相联系, 共同调节细胞功能^[45]。机械刺激影响细胞生物效应的过程中, 主要是因为机械应激激活了细胞膜上的整合素受体蛋白及非选择性钙离子通道, 进而激活后续的MAPK、Rho、核因子NF- κ B等信号通路, 信号传递到核内或目的细胞器, 从而引起各种生物效应^[46]。如在力学刺激作用下, 内皮细胞发生形态学改变、表面受体重新分布, 引起一系列化学变化和信号传导。这些级联反应引起细胞形态学上的进一步变化, 如极化、突起、黏附, 最终导致细胞的迁移运动^[47]。

5 展望

肝星状细胞在纤维化进程中有重要的作用, 几乎所有的纤维化早期都出现了HSCs的活化, 而纤维化是肝硬化的必经阶段。纤维化进入肝硬化阶段尚属可逆, 一旦形成肝硬化就不可逆转了, 因此学者都非常重视肝纤维化过程中HSCs转移分化的研究。HSCs的转移分化受诸多理化因素的影响, 这些因素通过一系列复杂的信号转导途径影响HSCs的生

物学行为。力学因素作为重要的影响因素之一, 通过改变HSCs所处的力学环境而影响其活化、增殖及一些细胞因子及蛋白的表达分泌。对HSCs激活调控的研究可以为逆转肝纤维化提供理论依据, 同时也可作为肝纤维化的治疗提供靶位, 如以细胞因子TGF- β 为靶位阻断HSCs活化。而力学信号与化学信号之间的cross-talk机制的研究, 将会进一步补充及完善信号转导途径的研究。

细胞力化学信号的相互转化, 不单是在组织纤维化的过程中能够得到体现, 而可以说是任何细胞形态维持、功能体现、生长、分化乃至关乎生死的重要信号事件。肝星状细胞向肌成纤维细胞分化, 可说是这些信号事件较为集中的一个体现, 深入研究这些信号事件, 将为我们揭示更多关于肝纤维化发生发展的细节, 使我们能够利用更多的手段去控制和逆转纤维化的进程。

目前, 对于HSCs转移分化的研究, 虽已开始重视力学因素的重要性, 但思路仍局限于力学信号如何转变为化学信号这个单向的转化, 而没有重视化学信号亦可通过调节细胞骨架的张力、细胞黏附力, 收缩力等而转变为力学信号, 而这样的力学信号更

可在细胞间乃至组织间以力的方式转导传递, 形成一个更为广泛和多层次的信号网络。这些过程的细节有待于我们进一步研究和发掘。

参考文献 (References)

- 1 王雷, 胡樱. 湖北省2004-2010年病毒性肝炎报告发病分析. 公共卫生与预防医学(Wang Lei, Hu Ying. Analysis of the reported incidence of viral hepatitis in Hubei (2004-2010). Public Health and Preventive Medicine) 2012; 23(1): 23-6.
- 2 张怡, 平洁, 汪晖. 肝星状细胞凋亡信号途径及其药物治疗的研究进展. 中国药理学通报(Zhang Yi, Ping Jie, Wang Hui. The research progress of hepatic stellate cell's apoptosis signaling pathway and the relative drugs. Chinese Pharmacological Bulletin) 2009; 25(1): 16-8.
- 3 Friedman SL. Hepatic fibrosis—overview. Toxicology 2008; 254(3): 120-9.
- 4 Friedman SL. Hepatic stellate cells: Protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Phys Rev 2008; 88(1): 125-72.
- 5 Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells. Semin Liver Dis 2001; 21(3): 373-84.
- 6 尤俊勇, 王效民. 肝星状细胞的激活与凋亡相关信号通路研究进展. 中外医学研究(Yong Junyong, Wang Xiaomin. The associated signal pathways of activation and apoptosis of hepatic stellate cells. Chinese and Foreign Medical Research) 2011; 9(16): 155-8.
- 7 Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Bio Chem 2000; 275(4): 2247-50.
- 8 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology 2008; 134(6): 1655-69.
- 9 Bissell DM, Wang SS, Jarnagin WR, Roll FJ. Cell-specific expression of transforming growth-factor-beta in rat-liver-evidence for autocrine regulation of hepatocyte proliferation. Jf Clin Invest 1995; 96(1): 447-55.
- 10 李蕾, 蒋炜, 王吉耀, 杨长青. 胶原和生长因子对大鼠肝星状细胞迁移及细胞骨架的影响. 中华肝脏病杂志(Li Lei, Jiang Wei, Wang Jiyao, Yang Changqing. Effect of collagens and growth factors (TGF β 1, PDGF-BB) on cytoskeletal reorganization and cell migration in hepatic stellate cells. Chinese Journal of Hepatology) 2010; 18(8): 581-4.
- 11 曹文枫, 孙保存. Rho蛋白与细胞骨架调节的细胞运动. 中国肿瘤临床(Cao Wenfeng, Sun Baocun. Rho protein and cell movement regulated by cytoskeleton. Chinese Journal of Clinical Oncology) 2009; 36(14): 835-7.
- 12 Li L, Li J, Wang JY, Yang CQ, Jia ML, Jiang W. Role of RhoA in platelet-derived growth factor-BB-induced migration of rat hepatic stellate cells. Chin Med J (Engl) 2010; 123(18): 2502-9.
- 13 Wells RG. The role of matrix stiffness in hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. J Clin Gastroenterol 2005; 39(4 Suppl 2): S158-61.
- 14 Arthur MJ. Collagenases and liver fibrosis. J Hepatol 1995; 22: 43-8.
- 15 Herbst H, Wege T, Milani S, Pellegrini G, Orzechowski HD, Bechstein WO, *et al.* Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 RNA expression in rat and human liver fibrosis. Am J Pathol 1997; 150(5): 1647-59.
- 16 Goto T, Mikami KI, Miura K, Ohshima S, Yoneyama K, Nakane K, *et al.* Mechanical stretch induces matrix metalloproteinase 1 production in human hepatic stellate cells. Pathophysiology 2004; 11(3): 153-8.
- 17 Vogel V, Sheetz M. Local force and geometry sensing regulate cell functions. Nat Rev Mol Cell Biol 2006; 7(4): 265-75.
- 18 Friedman SL, Roll FJ, Boyles J, Arenson DM, Bissell DM. Maintenance of differentiated phenotype of cultured rat hepatic lipocytes by basement membrane matrix. J Biol Chem 1989; 264(18): 10756-62.
- 19 Sohara N, Znoyko I, Levy MT, Trojanowska M, Reuben A. Reversal of activation of human myofibroblast-like cells by culture on a basement membrane-like substrate. J Hepatol 2002; 37(2): 214-21.
- 20 Yeung T, Georges PC, Flanagan LA, Marg B, Ortiz M, Funaki M, *et al.* Effects of substrate stiffness on cell morphology, cytoskeletal structure, and adhesion. Cell Motil Cytoskeleton 2005; 60(1): 24-34.
- 21 Engler AJ, Griffin MA, Sen S, Bonnetnann CG, Sweeney HL, Discher DE. Myotubes differentiate optimally on substrates with tissue-like stiffness: Pathological implications for soft or stiff microenvironments. J Cell Biol 2004; 166(6): 877-87.
- 22 Olsen AL, Bloomer SA, Chan EP, Gaca MD, Georges PC, Sackey B, *et al.* Hepatic stellate cells require a stiff environment for myofibroblastic differentiation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2011; 301(1): G110-8.
- 23 Wells RG. Fibrogenesis. V. TGF-beta signaling pathways. Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol 2000; 279(5): G845-50.
- 24 Schnabl B, Kweon YO, Frederick JP, Wang XF, Rippe RA, Brenner DA. The role of Smad3 in mediating mouse hepatic stellate cell activation. Hepatology 2001; 34(1): 89-100.
- 25 Reynaert H, Thompson MG, Thomas T, Geerts A. Hepatic stellate cells: Role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. Gut 2002; 50(4): 571-81.
- 26 Maass-Moreno R, Rothe CF. Distribution of pressure gradients along hepatic vasculature. Am J Physiol Heart Circ Physiol 1997; 272(6): H2826-32.
- 27 Vanleeuwen DJ, Howe SC, Scheuer PJ, Sherlock S. Portal hypertension in chronic hepatitis: Relationship to morphological changes. Gut 1990; 31(3): 339-43.
- 28 Perello A, Escorsell A, Bru C, Gilibert R, Moitinho E, Garcia-Pagan JC, *et al.* Wedged hepatic venous pressure adequately reflects portal pressure in hepatitis C virus-related cirrhosis. Hepatology 1999; 30(6): 1393-7.
- 29 Abraldes JG, Iwakiri Y, Loureiro-Silva M, Haq O, Sessa WC, Groszmann RJ. Mild increases in portal pressure upregulate vascular endothelial growth factor and endothelial nitric oxide synthase in the intestinal microcirculatory bed, leading to a hyperdynamic state. Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol 2006; 290(5): G980-7.
- 30 Wu HJ, Zhang ZQ, Yu B, Liu S, Qin KR, Zhu L. Pressure activates Src-dependent FAK-Akt and ERK1/2 signaling pathways in rat hepatic stellate cells. Cell Physiol Biochem 2010; 26(3): 273-80.
- 31 Sakata R, Ueno T, Nakamura T, Ueno H, Sata M. Mechanical stretch induces TGF-beta synthesis in hepatic stellate cells. Eur J

- Clin Invest 2004; 34(2): 129-36.
- 32 Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R, Miyazaki J, Matsuzaki K, Mataka N, *et al.* Pressure loading and ethanol exposure differentially modulate rat hepatic stellate cell activation. *J Cell Physiol* 2008; 215(2): 472-80.
- 33 Bissell DM. Hepatic fibrosis as wound repair: A progress report. *J Gastroenterol* 1998; 33(2): 295-302.
- 34 Mitra SK, Schlaepfer DD. Integrin-regulated FAK-Src signaling in normal and cancer cells. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(5): 516-23.
- 35 宋正己, 王吉耀, 涂传涛, 王逸清, 方国汀. 整合素 $\alpha\beta3$ 在肝星状细胞和肝纤维化组织中的表达. *中华消化杂志*(Song Zhengji, Wang Jiyao, Tu Chuantao, Wang Yiqing, Fang Guoting. Expression of integrin $\alpha\beta3$ in hepatic stellate cells and fibrotic liver tissue. *Chinese Journal of Digestion*) 2008; 28(6): 385-7.
- 36 卢翠侠. 整合素在血管平滑肌细胞增殖和迁移中的作用. *国际儿科学杂志*(Lu Cuixia. Effect of integrin signaling pathway on proliferation and migration of vascular smooth muscle cell. *International Journal of Pediatrics*) 2011; 38(1): 47-9.
- 37 Zhang SJ, Truskey GA, Kraus WE. Effect of cyclic stretch on beta(1D)-integrin expression and activation of FAK and RhoA. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292(6): C2057-69.
- 38 Franchini KG, Torsoni AS, Soares PH, Saad MJ. Early activation of the multicomponent signaling complex associated with focal adhesion kinase induced by pressure overload in the rat heart. *Circ Res* 2000; 87(7): 558-65.
- 39 Fan JG, Shen H, Sun Y, Li P, Burczynski F, Namaka M, *et al.* Bone morphogenetic protein 4 mediates bile duct ligation induced liver fibrosis through activation of Smad1 and ERK1/2 in rat hepatic stellate cells. *J Cell Physiol* 2006; 207(2): 499-505.
- 40 Ingber DE. Cellular mechanotransduction: Putting all the pieces together again. *FASEB J* 2006; 20(7): 811-27.
- 41 Sukharev S, Corey DP. Mechanosensitive channels: Multiplicity of families and gating paradigms. *Sci STKE* 2004; 2004(219): re4.
- 42 Kobayashi T, Sokabe M. Sensing substrate rigidity by mechanosensitive ion channels with stress fibers and focal adhesions. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(5): 669-76.
- 43 Riser BL, Cortes P, Yee J. Modelling the effects of vascular stress in mesangial cells. *Curr Opin in Nephrol Hypertens* 2000; 9(1): 43-7.
- 44 王红兵, 林雨, 杨力, 邹小兵, 吴泽志. 基底硬度和表面形貌对细胞生物学行为的影响. *细胞生物学杂志*(Wang Hongbing, Lin Yu, Yang Li, Zou Xiaobing, Wu Zezhi. Substrate rigidity and surface topography affect cell behaviour. *Chinese Journal of Cell Biology*) 2009; 31(5): 608-14.
- 45 Berk BC, Corson MA, Peterson TE, Tseng H. Protein kinases as mediators of fluid shear stress stimulated signal transduction in endothelial cells: A hypothesis for calcium-dependent and calcium-independent events activated by flow. *J Biomech* 1995; 28(12): 1439-50.
- 46 Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996; 98(9): 1991-2000.
- 47 余昶, 张怡, 刘肖珩. 流体剪切应力诱导内皮细胞迁移的力学-化学信号途径. *航天医学与医学工程*(Yu Chang, Zhang Yi, Liu Xiaoheng. Mechano-chemical signal pathway of endothelial cells migration induced by fluid shear stress. *Space Medicine & Medical Engineering*) 2007; 20(4): 308-12.

Effect of Mechanical Factors in Hepatic Stellate Cell Transdifferentiation

Huang Qiping*, Si Jinjiao

(Bioengineering College, Chongqing University, Chongqing 400030, China)

Abstract Hepatic stellate cells, which located in the perisinusoidal space of Dissee in liver, would be transdifferentiated into fibrogenic, proliferative, and contractile myofibroblasts during the process of liver fibrosis. It have been proved that the alterations of cell mechanical micro-environment including the changing in mechanical properties of substrate and the mechanical loading, are playing very important roles in the transdifferentiation of hepatic stellate cell. Recently, the effects of matrix stiffenss changing and mechanical loading on the transdifferentiation of HSCs have become hotspots in this area. In this article, the progress of HSCs transdifferentiation, and how stiffness changing and mechanical loading impact on it would be discussed in detail, as well as possible mechanism behind those phenomenon.

Key words hepatic stellate cell; liver fibrosis; matrix stiffness; mechanical

Received: June 28, 2012 Accepted: August 28, 2012

This work was supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No.CDJZR10230016)

*Corresponding author. Tel: 86-23-65102507, E-mail: huangqp@cqu.edu.cn