

肝星状细胞的起源、分布与表型转变

解淑蕊 张晓岚*

(河北医科大学第二医院消化内科, 石家庄 050000)

摘要 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝内一种具有多功能、变化不定的非实质细胞。肝脏损伤时静息期 HSC 活化为肌成纤维样细胞表型, 其在肝纤维化(hepatic fibrosis)发生发展中发挥重要作用。对 HSC 起源、分布与表型转变的研究将为治疗与逆转肝纤维化提供新的方向。

关键词 肝星状细胞; 起源; 分布; 表型转变

肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)是肝内一种具有多功能、变化不定的非实质细胞。在肝损伤时, HSC 经历形态学和功能改变使 HSC 活化为分泌大量的细胞外间质(extracellular matrix, ECM)的肌成纤维样细胞表型, 活化的 HSC 在肝纤维化的发生发展中发挥重要作用。本文就 HSC 的起源、分布与表型转变等方面作一综述。

1 HSC 的历史研究

对 HSC 的研究已有 100 多年的历史。HSC 曾被称为星状细胞(sternzellen)、Ito 细胞、窦周细胞、脂细胞和贮脂细胞。1876 年德国学者 Kupffer 首先用氯化金染色确认出 HSC, 称之为 sternzellen, 他当时误认为是一种肝内吞噬细胞。直到 1951 年 Ito 用电镜观察才将窦周 HSC 与窦内 Kupffer 细胞(肝吞噬细胞)予以清楚鉴别。1971 年 Wake 再次应用氯化金染色证明 Ito 细胞即 Kupffer 所说的 sternzellen。为了纪念 Kupffer 的发现, 1996 年国际上将该细胞统一命名为 HSC^[1]。

2 HSC 的起源

2.1 HSC 的胚胎起源

HSC 出现在人胚胎发育的第 75~90 天, 位于 Disse 间隙, 含有 1~2 粒脂滴, 第 5 个月时含有较少脂滴, 至婴儿出生时, HSC 仍未到达最后的形态和大小。新生大鼠出生后第 1 天, HSC 仅被稀疏瘦小的突起包绕; 出生后 2 至 3 周, 随着多孔膜状附属物的形成, 细胞突起伸展; 至出生后 5 周, HSC 形成最终的树突状结构。HSC 的活化被认为是肝纤维化发生与发展的中心环节, 因此, HSC 的生物学特别是 HSC 的起源备受关注。目前对 HSC 的胚胎起源问题仍有

争议, 现存在以下几种假说^[2]。

第一种假说: HSC 起源于原始横膈内的间质细胞。Enzan 等^[3]发现在小鼠妊娠 10 天或人妊娠 5 周时, 肝索生长进入原始横膈内的间质组织, 同时在肝细胞束中可观测到初始的窦状隙样结构, 在生长的肝脏边缘, 原始横膈内的间质细胞进入内皮下区域, 这些内皮下细胞是器官发生的早期阶段, 并且是 HSC 的原粒子。一些研究发现, 人和啮鼠动物的星状细胞表达波形蛋白, 这支持但不能肯定 HSC 起源于间质细胞。

第二种假说: 上皮-间质细胞转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。EMT 是指上皮细胞转化为间质细胞的现象, 它是胚胎发育过程的重要机制之一。为探讨 HSC 的起源和分化, Lim 等^[4,5]先后研究上皮细胞的特殊标记物细胞角蛋白 18 (cytokeratin18, CK18)、细胞角蛋白 19 (CK19)和上皮细胞钙黏着蛋白(E-cadherin)的表达, 研究发现随着 HSC 的活化进程, CK18、CK19 及钙黏着蛋白的表达逐渐减少, 推论 HSC 可能起源于上皮细胞, 并在 HSC 活化过程中经历了 EMT。

第三种假说: HSC 起源于内胚层。肝细胞起源于内胚层, 理论上, HSC 像肝细胞一样起源于内胚层的可能性不能完全除外。有报道在大鼠胚胎发育的第 12~13 天, 肝内一些非造血细胞呈星状结构, 并表达 CK8、CK18 与结合蛋白, 这提示 HSC 和肝细胞可能起源于共同的内胚层前体。

第四种假说: HSC 起源于神经管嵴。近来越来越多的证据提示 HSC 可能起源于神经管嵴: ① HSC 表达神经系统特异性标志物, 例如: 神经胶质酸性蛋

收稿日期: 2008-06-11 接受日期: 2008-09-26

河北省自然科学基金资助项目(No.C2008001133)

* 通讯作者。Tel: 0311-66002951, E-mail: xiaolanzh@126.com

白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)及其剪接变异体(GFAP α 、 β 、 δ 、 ϵ 和 κ)^[6]、突触素(synaptophysin, SYN)、神经生长因子(nerve growth factors, NGF)、神经生长因子受体(nerve growth factor receptors, NGFR)和神经营养因子(neurotrophin)等;②HSC的多突起形状与星形胶质细胞相似,与梭形的纤维细胞形状不同;③正常肝组织中HSC与神经末梢密切接触;④HSC表达多种类型的肾上腺素受体和儿茶酚胺合成酶,并释放肾上腺素^[7];⑤肾上腺素和乙酰胆碱可直接促进HSC增殖、合成胶原成分,加入相应受体拮抗剂可明显抑制HSC增殖和分泌^[8];⑥肾上腺素基因缺失的小鼠HSC在体外培养时生长缓慢,加入肾上腺素后HSC生长活性恢复正常^[7]。这些研究结果说明HSC不但接受神经递质的调节,还可自分泌神经递质促进自身活化。因此, Roskams等^[9]认为HSC是外周神经细胞或神经内分泌细胞。但在神经管嵴细胞及其衍生物中表达黄色荧光蛋白(YFP)的转基因Wnt-1小鼠中, Cassiman等^[10]发现从胚胎11.5天到成熟期肝脏的发育过程中YFP始终表达阴性,然而,其他已知神经管嵴衍生的结构YFP表达阳性,推论HSC可能不起源于神经管嵴。但是,HSC起源于不表达Wnt-1的神经管嵴的可能性也不除外,尚待进一步研究以证实HSC的起源。

2.2 HSC的骨髓起源

近来,大量研究表明骨髓细胞可分化为一些肝细胞种群,例如,肝卵圆细胞^[11]、肝细胞及窦状上皮细胞。有报道HSC也衍生于骨髓,HSC表达一些骨髓衍生细胞仅有的特殊标记物,如趋化因子受体(chemokine receptors, CCR)和CD40^[12]。Baba等^[13]研究了小鼠骨髓细胞向HSC谱系的分化,他们将绿色荧光蛋白(GFP)转基因小鼠的骨髓细胞移植入年龄一致的C57BL/J小鼠中,从受者肝脏中分离非实质细胞,其中有33.4%表达GFP;同时,这些细胞亦表达HSC谱系标记物,如结合蛋白和GFAP。在7天培养过程中,GFP阳性细胞开始表达活化HSC的一种标记物—— α 平滑肌肌动蛋白(alpha-smooth muscle actin, α -SMA)。在肝脏损伤时,这些细胞共表达结合蛋白和 α -SMA,最后证实这些非实质细胞起源于移植的骨髓,并具有HSC静止和活化状态的特性。在小鼠肝纤维化的研究中也发现,68%的HSC来源于骨髓^[14]。

Miyata等^[15]将标记着Lin⁻、Sca-1⁺、c-kit⁺、CD34⁻的增强型绿色荧光蛋白(EGFP)的无性系种群细胞移植入嵌合小鼠中并用四氯化碳诱导其损伤。

12周后,在肝脏中发现EGFP⁺细胞,并且一些胞浆内含有脂滴,其中50%~60%的EGFP⁺细胞呈CD45⁻,并表达波形蛋白、GFAP及 α -SMA;此外,EGFP⁺细胞中可分离出肝脏合成的I型胶原。在雄性-雄性移植中,造血干细胞衍生的HSC显示只有一个Y染色体,此研究结果表明,在肝脏损伤时,造血干细胞促成HSC的产生,此过程并不涉及细胞融合。在人类胚胎时期肝脏和造血系统关系紧密,Suskind等^[16]假设胚胎时期表达造血干细胞标记物CD34、CK7/8的肝细胞是造血系统和肝脏的共同干细胞,但运用流式细胞术研究发现CD34⁺CK7/8⁺细胞不表达与造血细胞相关的绝大部分标记物,却表达CD13、CD59、NGFR、结合蛋白及 α -SMA,且外观上呈星状,这提示CD34⁺CK7/8⁺细胞不是肝脏和造血系统的共同干细胞而仅是HSC的干细胞。胚胎时期肝脏和造血系统之间的关系需进一步研究。

也有学者提出HSC不起源于骨髓。Kisseleva等^[17]将I型胶原-GFP⁺小鼠的骨髓移植入嵌合子小鼠,同时胆总管结扎诱导肝损伤,发现肝组织中骨髓来源的胶原-GFP⁺细胞不表达 α -SMA或结合蛋白,不能与HSC成分分离;同时,这些大量的骨髓来源细胞共表达胶原-GFP和CD45,提示这些细胞代表一种独特的纤维细胞群,不是活化的HSC。因此,Kisseleva等认为在胆总管结扎诱导的肝损伤时HSC不起源于骨髓。

3 HSC的分布

HSC是肝脏的一种非实质细胞,位于肝窦内皮细胞与肝细胞之间的窦周间隙(Disse间隙)内,约占正常肝内细胞总数的5%~15%。然而,Barbosa等^[18]在实验性血吸虫病小鼠的卵周肉芽肿内发现存在HSC,这些细胞来源于门管区,而不是Disse间隙。当时就“HSC是否正常存在于肝门区域”,若没有,则“在肝脏慢性炎症过程中是否可迁移至肝门区”这两个问题提出争论,但并未得到答案。Fonseca等^[19]用苏丹III染色法鉴定肝脏冰冻切片中HSC的分布。在维生素A处理的正常大鼠的肝脏组织中,胞质内含大量脂滴的HSC被染成红色细胞沿着窦状隙排列,而在肝门区内未发现;然而,在感染肝毛细线虫的大鼠的慢性炎症的肝门区内,在中性粒细胞和成纤维细胞中出现苏丹III染色阳性细胞。结果表明在肝门区内无固有的HSC,但在慢性炎症过程中HSC可出现在肝门区,这证实了HSC可从窦状隙区域迁移至肝门区。

HSC活化后转变为肌成纤维样细胞。然而,肌

成纤维样细胞可分布于 Disse 间隙、肝门结缔组织内、肝实质与间质交界处、肝小叶中心周围和肝被膜内,这些肌成纤维样细胞亚群是否由HSC活化转化而来需待进一步研究。

4 HSC的表型及转归

4.1 HSC的生物学特性

正常情况下,HSC处于静止状态,具有储存脂肪和维生素A,调节肝细胞再生,合成和分泌胶原糖蛋白、蛋白多糖、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)及其组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的功能;此外,它对内皮细胞起支撑作用,其突起的收缩功能可调节肝窦内微循环。在肝脏损伤及各种慢性肝病时HSC被激活,其表型由静息型转变为激活型即肌成纤维样细胞。Gressner等^[20]提出HSC激活的“三步级联反应”模式:①炎症前阶段(pre-inflammatory step):肝细胞受损后释放丝裂原,通过旁分泌作用于HSC,从而引起HSC增殖;②炎症阶段(inflammatory step):活化的肝吞噬细胞、巨噬细胞及血小板释放细胞因子进入坏死区域,促进HSC转化成为肌成纤维样细胞。这些细胞因子包括转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、TGF- β 和血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)等,其中PDGF是最强的促进HSC增殖的刺激因子;③炎症后阶段(post inflammatory step):肌成纤维样细胞分泌TGF- α 、TGF- β 作用于自身,并促使未转化的HSC向肌成纤维样细胞转化并合成ECM。

活化的HSC有以下几个主要生物学特征:①形态类似肌纤维母细胞;②增殖活性明显增强;③胞质中脂滴、维生素A减少或消失;④表达 α -SMA、波形蛋白及结合蛋白等;⑤分泌ECM增加;⑥TIMP合成和分泌增加;⑦收缩性增强:细胞收缩可导致肝内微循环收缩和肝窦血管阻力升高,促进了肝硬化门静脉高压的发展。有多种因素参与了HSC的激活,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)、TGF- β 、胰岛素生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、PDGF、内皮素(endothelin, ET)等。活化的HSC使TIMP表达增加,促使某些ECM成分异常积聚,扰乱了正常的ECM环境,而这种异常的ECM环境则在HSC活化状态的维持中起了非常重要的作用。

Wirz等^[21]发现活化的HSC不仅表达早期平滑肌

细胞(smooth muscle cell, SMC)的标记物 α -SMA和平滑肌22 α (smooth muscle 22 alpha, SM22 α),而且还表达晚期血管SMC标记物包括平滑肌肌球蛋白重链、h₁-钙结合蛋白和h-钙调素结合蛋白;此外活化的HSC还高表达仅存在于SMC和心肌细胞的标记物心肌素。在三维立体培养模式中培养活化的HSC与内皮细胞,发现活化的HSC在功能上表现出SMC的表型,诱导管状芽的形成,参与新血管形成。

有报道HSC还可表达祖细胞标记物CD133,具有祖细胞的特性。CD133⁺HSC可显示HSC、内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPC)和单核细胞的特有标记物。Kordes等^[22]在细胞培养时发现,CD133⁺HSC不仅可转化为 α -SMA⁺的肌成纤维样细胞,在应用促进EPC分化为内皮细胞的因子后,CD133⁺HSC呈现管样结构并表达内皮细胞标记物一氧化氮合酶和血管内皮钙黏着蛋白;在应用促进干细胞发展为肝细胞的因子后,发现圆形细胞并表达肝细胞标记物 α -球蛋白和白蛋白。鉴于CD133⁺HSC可转化为内皮细胞和肝细胞谱系的特性,也许CD133⁺HSC可支持损伤肝脏的再生。Yang等^[23]提出肌成纤维样细胞是肝卵圆细胞的一种,可产生肝细胞促使损伤肝脏再生。他们将带有可调节Cre重组酶的GFAP启动子的小鼠与带有GFP标记的小鼠杂交,产生GFAP-Cre/GFP双重转基因小鼠。经富含乙硫氨酸、缺失甲硫氨酸的特殊饮食喂养,使HSC和肝卵圆细胞群活化和扩展。当肝脏损伤时,HSC活化,其表达GFAP下调,而GFP仍表达阳性;活化的HSC开始大量增殖并共表达间充质细胞和肝卵圆细胞的标记物。这些过渡细胞随着表达GFP的肝细胞的出现而消失,并开始表达白蛋白,最终重新注入肝脏实质区域,参与肝脏再生。

4.2 HSC激活表型的转归

已有多项研究表明,肝纤维化是可以恢复的。在针对病因的有效治疗之后,可以观察到肝纤维化的恢复,表现为ECM的减少和肝脏结构大致恢复正常。如在抗病毒治疗病毒性肝纤维化,胆管引流治疗胆汁淤积性肝纤维化的研究中,均证实肝纤维化的恢复与活化HSC的数量减少有关。目前认为肝组织损伤修复中,活化HSC的数量减少有两种可能:一是活化的HSC由激活表型逆转为静息表型,二是通过某种机制如细胞凋亡将活化的HSC清除。

体内活化HSC能否逆转为静息表型是仍未解决的难题。IL-10被认为是一种能够调控这一反应的

刺激因子,其可以下调炎症反应并增加组织间隙胶原酶的活性,在HSC激活期间IL-10作为一种自分泌的负反馈信号限制了瘢痕组织积聚。有报道正常ECM的重建可以逆转活化的HSC, Sohara等^[24]在基质胶中培养从硬化肝组织中提取的人肌成纤维样细胞,发现肌成纤维样细胞可逆转为 α -SMA阴性、胞浆内脂滴阳性的静息期形态。Maubach等^[25]发现核组织蛋白酶F可调节HSC的活化标记物 α -SMA和I型胶原。通过核组织蛋白酶F的siRNA转染,使核活性降低、 α -SMA和I型胶原转录下调。Bennett等^[26]发现松弛素可逆转HSC激活表型的标记物,使 α -SMA表达减少,TIMP-1、TIMP-2分泌增加,不仅抑制了HSC促进肝纤维化发展的特性,而且加快了纤维胶原的清除。另外,有研究发现棕榈酸或与视黄醇结合^[27],反式白藜芦醇也可使肌成纤维样细胞失活。并且在视黄醇诱导HSC失活的过程中发现,静息期HSC与肌成纤维样细胞AMP的水解作用有所差别,在表型逆转过程中,AMP伴随着腺苷增多而减少,静息期HSC的胞外-5'-核苷酸酶(CD73)的活性及mRNA水平高于肌成纤维样细胞,同时还伴有腺苷脱氨酶与组织非特异性碱性磷酸酶的参与^[28]。

干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)是抗肝纤维化的有效细胞因子,尽管IFN- γ 已经应用于治疗慢性肝病,然而,活化的HSC对IFN- γ 的反应仍未充分阐明。Fujita等^[29]研究发现IFN- γ 在体外可通过以下4种途径参与活化HSC向静息期表型的转变:①TGF- β 与PDGF信号途径的下调;②中间纤维的重组;③脂肪酸的上调;④TNF- α 转化酶(TNF- α -converting enzyme, TACE)/去整合蛋白和金属蛋白水解酶(a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)的低表达。其中,ADAM17表达的下调可能具有阻断抗HSC自身活化机制的作用。

已有研究表明静息期HSC向肌成纤维样细胞转分化可能与脂肪细胞/前脂肪细胞样成纤维细胞去分化的转录调节有关。Tsukamoto等^[30]发现生脂转录因子和下游区的脂肪细胞特有基因在静息期HSC中大量表达,而在肌成纤维样细胞中表达缺失,表明生脂转录因子,例如过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)和甾醇调节因子结合蛋白-1C可使肌成纤维样细胞逆转为静息期的HSC。同时,也证实了抗脂调节因子TNF- α 和Wnt,可抑制PPAR- γ 的活性,促进了HSC向肌成纤维样细胞的转分化。此结论强调了HSC静

息期生脂调节的重要性,并提出应用PPAR- γ 促效剂和通过拮抗Wnt信号的抗脂功能治疗肝纤维化^[31],为肝纤维化的治疗提供了新的分子基础。

Isono等^[32]发现肌成纤维样细胞感染了表达隐性相关肽(latency-associated peptide, LAP)的重组腺病毒后,停止细胞增殖,很大程度上减少了TGF β 1和ECM的表达,并增强了GFAP的表达和维甲酸的摄取,同时抑制了 α -SMA的表达。这些结果均提示肌成纤维样细胞内LAP的过表达诱导HSC表型的逆转,腺病毒有可能成为治疗肝纤维化的一种方法。TGF β 1被认为是肝纤维化过程中关键的调节者, Song等^[33]设计针对TGF β 1 mRNA的核酶,然后克隆入U1snRNA表达盒,将核酶编码质粒转染入HSC-T6后,发现TGF β 1的表达有效地地下调,U1snRNA嵌合核酶抑制I型胶原的合成,减少其沉积,但不影响结合蛋白和 α -SMA的表达。组织学分析表明,表达核酶的腺病毒载体可以减轻纤维化程度,提示反TGF β 1的核酶具有体外逆转活化HSC的特性、体内改善肝纤维化病理的作用。TGF β 1被视为一种新的抗肝纤维化发生发展的治疗因素。目前对活化的HSC表型能否完全逆转尚缺乏直接证据,尤其是体内实验证据。

HSC凋亡是活化HSC的另一转归。HSC凋亡对肝纤维化恢复具有多方面的影响:凋亡可有效清除大量活化增殖的HSC,这对减少ECM合成有重要意义;随着活化HSC数量的减少,ECM合成数量下降,减少了ECM在肝脏中的积累,TIMP的分泌快速下降,减少了对MMP活性的抑制,而MMP的表达维持在肝纤维化时的水平,从而导致降解ECM的作用相对增强,肝纤维化发生逆转。因此,HSC凋亡在肝纤维化的逆转过程中发挥着重要作用。

有研究表明活化的HSC存在自然凋亡现象。在肝纤维化动物模型中,损伤因子去除后,纤维化可在较短时间内逆转,主要是由于大量的HSC发生了自发凋亡。Saile等^[34]研究发现,HSC激活的同时亦存在自发凋亡:即随着激活过程的进展,凋亡的HSC亦随之增加。培养的HSC在第2天时未发生凋亡,第4天时,其发生的凋亡率为8% \pm 5%,至第7天时HSC的凋亡率达18% \pm 8%。Lang等^[35]研究表明,肝组织急性损伤阶段,HSC出现激活、增殖而无凋亡,激活后HSC的凋亡与组织中HSC总量的减少相一致。以上表明活化的HSC自然凋亡可能是机体代偿平衡机制之一,是清除过多活化HSC的主要途径。

目前越来越多的研究致力于对HSC凋亡的调

控。主要包括以下调控因素: ①核因子 κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B)、CCAAT 增强子结合蛋白 (CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)、PPAR- γ 、Bcl-2 家族蛋白等蛋白质对 HSC 凋亡的调控; ②细胞色素 *c* (cytochrome *c*, cyt *c*)、凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 等促凋亡物质释放对 HSC 凋亡的调控; ③TIMP-1、IL-10、HGF、IFN- α 、IFN- γ 等细胞因子对 HSC 凋亡的调控。有研究证实姜黄提取物姜黄素可通过 PPAR- γ 途径抑制 HSC 的增殖和活化, 并诱导活化 HSC 的凋亡; 并通过 PPAR- γ 途径和抑制结缔组织因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 提高 MMP-2、MMP-9 的活性以抑制 ECM 的形成^[36,37]。Shi 等^[38] 研究发现骨髓源基质细胞 (bone marrow derived stroma cell, BMSCs) 抑制 HSC 的增殖, 并分泌 NGF、HGF 和其他因子活化 JNK 通路诱导 HSC 的凋亡, 通过阻止 TGF- β 调节的通路提高 BMSCs 诱导 HSC 凋亡的作用。

5 小结

综上所述, 人们对 HSC 基本生物学的认识仍未完全了解, 针对 HSC 的胚胎起源已提出 4 种假说; 并且关于骨髓起源, 各学者也是众说纷纭。在活化的 HSC 表型逆转问题上, 已有众多研究表明体外培养的活化的 HSC 可逆转为静息表型, 然而能否完全逆转尚缺乏直接证据, 尤其是体内实验证据。遗传系追踪需证实活化的 HSC 是否可逆转为静息表型^[33], 不过, 这样的研究尚未报道。HSC 凋亡是活化 HSC 的另一转归, 在肝纤维化的逆转过程中发挥着重要作用。因此, 寻找诱导 HSC 激活表型逆转的因素, 应用高选择性的 HSC 凋亡因素诱导活化 HSC 凋亡将是治疗和逆转肝纤维化的必要途径。

参考文献 (References)

- [1] Ahern M, Hall P, Halliday J. Hepatic stellate cells nomenclature, *Hepatology*, 1996, 23(1): 193
- [2] Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuro-ectodermal?, *J Hepatol*, 2004, 40(2): 331-334
- [3] Enzan H, Himeno H, Hiroi M, *et al.* Development of hepatic sinusoidal structure with special reference to the Ito cells, *Microsc Res Tech*, 1997, 39(4): 336-349
- [4] Lim YS, Kim KA, Jung JO, *et al.* Modulation of cytokeratin expression during *in vitro* cultivation of human hepatic stellate cells: evidence of transdifferentiation from epithelial to mesenchymal phenotype, *Histochem Cell Biol*, 2002, 118(2): 127-136
- [5] Lim YS, Lee HS. The expression of E-cadherin in human and rat hepatic stellate cells: evidence of epithelial-mesenchymal transition, *Taehan Kan Hakhoe Chi*, 2002, 8(1): 90-99
- [6] Lim MC, Maubach G, Zhuo L. Glial fibrillary acidic protein splice variants in hepatic stellate cells — expression and regulation, *Mol Cells*, 2008, 25(3): 376-384
- [7] Oben JA, Roskams T, Yang S, *et al.* Hepatic fibrogenesis requires sympathetic neurotransmitters, *Gut*, 2004, 53(3): 438-445
- [8] Oben JA, Yang S, Lin H, *et al.* Norepinephrine and neuropeptide Y promote proliferation and collagen gene expression of hepatic myofibroblastic stellate cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 685-690
- [9] Roskams T, Cassiman D, De Vos R, *et al.* Neuroregulation of the neuroendocrine compartment of the liver, *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*, 2004, 280(1): 910-923
- [10] Cassiman D, Barlow A, Vander Borgh S, *et al.* Hepatic stellate cells do not derive from the neural crest, *J Hepatol*, 2006, 44(6): 1098-1104
- [11] Jang YY, Collector MI, Baylin SB, *et al.* Hematopoietic stem cells convert into liver cells within days without fusion, *Nat Cell Biol*, 2004, 6(6): 532-539
- [12] Yang X, Lu P, Ishida Y, *et al.* Attenuated liver tumor formation in the absence of CCR2 with a concomitant reduction in the accumulation of hepatic stellate cells, macrophages and neovascularization, *Int J Cancer*, 2006, 118(2): 335-345
- [13] Baba S, Fujii H, Hirose T, *et al.* Commitment of bone marrow cells to hepatic stellate cells in mouse, *J Hepatol*, 2004, 40(2): 331-334
- [14] Russo FP, Alison MR, Bigger BW, *et al.* The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis, *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1807-1821
- [15] Miyata E, Masuya M, Yoshida S, *et al.* Hematopoietic origin of hepatic stellate cells in the adult liver, *Blood*, 2008, 111(4): 2427-2435
- [16] Suskind DL, Muench MO. Searching for common stem cells of the hepatic and hematopoietic systems in the human fetal liver: CD34⁺ cytokeratin 7/8⁺ cells express markers for stellate cells, *J Hepatol*, 2004, 40(2): 261-268
- [17] Kisseleva T, Uchinami H, Feirt N, *et al.* Bone marrow-derived fibrocytes participate in pathogenesis of liver fibrosis, *J Hepatol*, 2006, 45(3): 429-438
- [18] Barbosa Junior Ade A, Pfeifer U, Andrade ZA. Role of fatstoring cells (FSC) in schistosomal hepatic fibrosis of mice, *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1993, 64(2): 91-96
- [19] Fonseca Yde O, Lima CB, Santos ET, *et al.* On the presence of hepatic stellate cells in portal spaces, *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2005, 100(3): 289-291
- [20] Gressner AM. Transdifferentiation of hepatic stellate cells (Ito cells) to myofibroblasts: a key event in hepatic fibrogenesis, *Kidney Int Suppl*, 1996, 54: S39-S45
- [21] Wirz W, Antoine M, Tag CG, *et al.* Hepatic stellate cells display a functional vascular smooth muscle cell phenotype in a three-dimensional co-culture model with endothelial cells, *Differentiation*, 2008, 76(7): 784-794
- [22] Kordes C, Sawitzka I, Müller-Marbach A, *et al.* CD133⁺ hepatic stellate cells are progenitor cells, *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 352(2): 410-417

- [23] Yang L, Jung Y, Omenetti A, *et al.* Fate-mapping evidence that hepatic stellate cells are epithelial progenitors in adult mouse livers, *Stem Cells*, 2008, 26(8): 2104-2113
- [24] Sohara N, Znoyko I, Levy MT, *et al.* Reversal of activation of human myofibroblast-like cells by culture on a basement membrane-like substrate, *J Hepatol*, 2002, 37(2): 214-221
- [25] Maubach G, Lim MC, Zhuo L. Nuclear cathepsin F regulates activation markers in rat hepatic stellate cells, *Mol Biol Cell*, 2008, 19(10): 4238-4248
- [26] Bennett RG, Kharbanda KK, Tuma DJ. Inhibition of markers of hepatic stellate cell activation by the hormone relaxin, *Biochem Pharmacol*, 2003, 66(5): 867-874
- [27] Abergel A, Sapin V, Dif N, *et al.* Growth arrest and decrease of α -SMA and type I collagen expression by palmitic acid in the rat hepatic stellate cell line PAV-1, *Dig Dis Sci*, 2006, 51(5): 986-995
- [28] Andrade CM, Roesch GC, Wink MR, *et al.* Activity and expression of ecto-5'-nucleotidase/CD73 are increased during phenotype conversion of a hepatic stellate cell line, *Life Sci*, 2008, 82(1-2): 21-29
- [29] Fujita T, Maesawa C, Oikawa K, *et al.* Interferon- γ down-regulates expression of tumor necrosis factor- α converting enzyme/a disintegrin and metalloproteinase 17 in activated hepatic stellate cells of rats, *Int J Mol Med*, 2006, 17(4): 605-616
- [30] Tsukamoto H, She H, Hazra S, *et al.* Anti-adipogenic regulation underlies hepatic stellate cell transdifferentiation, *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21, Suppl 3: S102-S105
- [31] Cheng JH, She H, Han YP, *et al.* Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(1): G39-G49
- [32] Isono M, Soda M, Inoue A, *et al.* Reverse transformation of hepatic myofibroblast-like cells by TGF β 1/LAP, *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 311(4): 959-965
- [33] Song YH, Chen XL, Kong XJ, *et al.* Ribozymes against TGF β reverse character of activated hepatic stellate cells *in vitro* and inhibit liver fibrosis in rats, *J Gene Med*, 2005, 7(7): 965-976
- [34] Saile B, Knittel T, Matthes N, *et al.* CD95/CD95L-mediated apoptosis of the hepatic stellate cell. A mechanism terminating uncontrolled hepatic stellate cell proliferation during hepatic tissue repair, *Am J Pathol*, 1997, 151(5): 1265-1272
- [35] Lang A, Schoonhoven R, Tuvia S, *et al.* Nuclear factor κ B in proliferation, activation and apoptosis in rat hepatic stellate cells, *J Hepatol*, 2000, 33(1): 49-58
- [36] Cheng Y, Ping J, Xu LM. Effects of curcumin on peroxisome proliferator-activated receptor γ expression and nuclear translocation/redistribution in culture-activated rat hepatic stellate cells, *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(9): 794-801
- [37] O'Connell MA, Rushworth SA. Curcumin: potential for hepatic fibrosis therapy?, *Br J Pharmacol*, 2008, 153(3): 403-405
- [38] Shi L, Li G, Wang J, *et al.* Bone marrow stromal cells control the growth of hepatic stellate cells *in vitro*, *Dig Dis Sci*, 2008, 53(11): 2969-2974
- [39] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver, *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 125-172

The Origin, Distribution and Phenotypic Changes of Hepatic Stellate Cells

Shu-Rui Xie, Xiao-Lan Zhang*

(Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract Hepatic stellate cells (HSC) are protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Liver injury activates quiescent HSC to myofibroblast-like phenotype, which play an important role in the development of hepatic fibrosis. The study of HSC on the origin, distribution and phenotypic changes will provide a new direction for the treatment and reversal of hepatic fibrosis.

Key words hepatic stellate cells; origin; distribution; phenotypic changes

Received: June 11, 2008 Accepted: September 26, 2008

This work was supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (No.C2008001133)

*Corresponding author. Tel: 86-311-66002951, E-mail: xiaolanzh@126.com