



# 不同铁负载条件下双氢青蒿素影响肝星状细胞自噬与活化的抗肝纤维化机制基础研究

舒羽琦 邱玲 杨孟霞 龙凌配 朱格 吴海军\* (长沙医学院 湖南长沙 410200)

**摘要:** 本文总结多篇肝纤维化及青蒿素对其治疗有关论文, 为本课题研究提供理论支持及方向指导。

**关键词:** 肝纤维化 双氢青蒿素 自噬 活化

**中图分类号:** R575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187 (2018) 17-323-01

**基金项目:** 长沙医学院大学生研究性学习和创新性实验计划项目—长医教[2017]18号-316

## 1 肝纤维化概述

肝纤维化(LF)是各类慢性肝病发展为肝硬化的必经病理阶段,是一种可逆性创伤修复反应。近年来,铁促进LF的研究日益受到重视<sup>[1]</sup>。含铁血黄素可沉积在各种类型的肝硬化、慢性病毒性肝炎肝组织中。肝组织铁负荷过重会促进肝硬化的进展和肝癌的发生<sup>[2]</sup>,而临床上去铁疗法也显示了显著的改善LF指标作用。对于铁在LF的发生过程中的机制,有以下学说:①铁是LF的诱导者。体外研究表明<sup>[3]</sup>,在无肝脏坏死性炎症情况下,铁通过刺激肝星状细胞(HSC)可引起胶原沉积。②铁是LF的介导者其通过激活过氧化反应产生氧自由基,导致胞内蛋白和DNA脂质过氧化损伤,介导肝细胞炎症和坏死。③铁还可协同其他肝细胞毒性因素导致LF的发生,被称为LF协同发起者。研究显示对于人类和动物的多种疾病如非酒精性脂肪肝炎、慢性丙型肝炎、酒精性肝病,肝铁浓度增加可促进LF的发展<sup>[4]</sup>。

## 2 铁稳态概述

在体内,铁稳态的维持有一套精密的控制系统。转铁蛋白受体1(TfR1)是一种2型跨膜蛋白,能高亲和性的联结含三价铁的转铁蛋白(Tf),经胞内吞转运到胞内<sup>[5]</sup>。而铁调素(负性调节激素)受机体铁水平调控,通过与运铁素的直接作用,调控其表达量,进而控制肠铁吸收及铁的循环利用,从而实现体内的铁稳态<sup>[6]</sup>。因此,有效调控铁代谢通路的关键环节,进而控制肝铁过载,对肝病预防和治疗有着重要的临床意义。

## 3 细胞活化与自噬概述

活化与自噬是细胞存活的两种方式。HSC活化与LF的紧密联系已被确认。活化的HSC形态与静息态不同,其功能发生显著改变,主要体现在:①维生素A脂滴减少,向肌成纤维样细胞转化,表达 $\alpha$ -SMA,合成大量细胞外基质(ECM)。②细胞增殖数量增加,间接引起ECM合成增加。③分泌各种细胞因子,而HSC产生的细胞因子可通过自分泌、旁分泌途径使静止的HSC活化,产生大量ECM。体外研究发现,铁沉积于HSC可诱导其活化,而经去铁铵治疗,HSC活化受到不同程度抑制,甚至转为静止或发生细胞凋亡<sup>[6]</sup>。这提示作为营养元素之一的铁在调控HSC的活化中发挥重要作用。自噬是目前的研究热点。它是一些需降解的蛋白质和细胞器等胞浆成分被包裹,最终运至溶酶体降解的过程,自噬性降解产生的氨基酸和其它小分子物质可被再利用或产生能量。自噬在细胞饥饿、生长因子缺乏缺氧等条件下对维持细胞存活有积极作用<sup>[7]</sup>。自噬分为大自噬(即自噬)、小自噬及伴侣蛋白介导的自噬。自噬在肝脏再灌注损伤、急性肝损伤中发挥保护功能,但在病毒性肝炎中,也会促进肝病发生<sup>[8]</sup>。国内毛一雷等<sup>[9]</sup>发现自噬现象在LF和肝切除时的表现各不相同:肝切除后可能通过代偿性抑制自噬现象保护肝功能,而自噬现象在代偿性LF肝脏中则能起保护作用。Thoen等<sup>[10]</sup>探讨自噬和HSC活化之间的关系,初步阐明自噬促进HSC活化的观点。随着研究深入,自噬在LF特别是在影响HSC活化中的作用将逐渐被揭示。

## 4 青蒿素概述

青蒿素是我国科学家首次从中药黄花蒿中提取的具有独特过氧化物结构的倍半萜内酯。双氢青蒿素是青蒿素的重要衍生物之一,其分子式为 $C_{15}H_{24}O_5$ ,分子量为284.35,临床主要用于治疗疟疾。近年来DHA在人类肝癌、卵巢癌、前列腺癌细胞中显示出潜在的抗癌活性。尽管青蒿素类化合物的工作机制极其复杂,目前比较一致的仍认为青蒿素及其衍生物是通过氧化损伤发挥其抗癌活性,铁存在是发挥细胞毒性作用的必要条件。然而氧化损伤不足以解释青蒿素所有抗癌活性。研究显示DHA能够不依赖于活性氧激活p38 MAPK途径诱导白血病细胞凋亡<sup>[11]</sup>。另有研究显示在包括MCF7的一些细胞系中,铁元素的增加反而减少了细胞毒。巴乾等发现<sup>[12]</sup>,DHA能造成肿瘤细胞铁元素缺乏、降低铁元素吸收、干扰胞内铁元素且这种改变与氧化损伤无关。进一步研究发现,DHA可降低细胞膜上的转铁蛋白受体1(TfR1)水平,通过脂筏介导的内吞作用对其进行调控,减弱细胞对铁的吸收,从而杀伤肿瘤细胞。无论是经典的氧化损伤途径,还是不依赖氧化损伤的非经典机制,双氢青蒿素的抗肿瘤作用都与细胞铁的代谢异常密切相关。

## 参考文献

- [1] Arezzini B, Lunghi B, Lungarella G, et al. Iron overload enhances the development of experimental liver cirrhosis in mice. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003,35(4): 486-495
- [2] Mueller S, Afdhal NH, Schuppan D. Iron, HCV, and liver cancer: hard metal setting the pace? *Gastroenterology.* 2006,130(7): 2229-2234
- [3] Pietrangeli A. Metals, oxidative stress, and hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis.* 1996,16(1): 13-30
- [4] Sherrington CA, Olynyk JK. Iron as a cofactor in chronic hepatitis C infection. *Liver.* 2002,22(3): 187-189
- [5] 赵晋英, 李艳伟, 李琳. 铁和铁调素在肝纤维化中的作用. *生理科学进展.* 2010,41(3): 183-188
- [6] 李春霞, 戴立里. 肝星状细胞与肝纤维化研究进展. *国际消化病杂志.* 2007,27(2): 108-111
- [7] 江远, 张玲, 邓远绮, 等. 不同铁负载水平影响肝星状细胞活化和凋亡的抗肝纤维化机制研究. *中国中西医结合急救杂志.* 2013,20(6): 369-373.
- [8] Rautou PE, Mansouri A, Lebrec D, et al. Autophagy in liver diseases. *J Hepatol.* 2010,53(6): 1123-1134
- [9] 毛一雷, 陈蓉蓉, 杨华瑜, 等. 自噬现象在肝纤维化和肝切除时的表现形式. *中国医学科学院学报.* 2008,30(4): 421-425
- [10] Thoen LF, Guimaraes EL, Dollé L, et al. A role for autophagy during hepatic stellate cell activation. *J Hepatol.* 2011,55(6): 1353-1360
- [11] 江远, 张玲, 何金洋, 等. 在二甲亚硝胺诱导大鼠肝纤维化时铁超载和脂肪堆积的作用. *中西医结合肝病杂志.* 2009,19(2): 100-102
- [12] Ba Q, Zhou NY, Duan J, et al. Dihydroartemisinin Exerts Its Anticancer Activity through Depleting Cellular Iron via Transferrin Receptor-1. *PLoS One.* 2012: e42703

\* 通讯作者: 吴海军