

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.11.015

FGF-21 抑制 HSC-T6 细胞活化的抗肝纤维化作用及其机制的研究 *

闫小敏¹ 王大秀¹ 王楠² 李旭辉³ 杨小明¹ 孟宪红¹ 胡凤丽¹ 韩继武^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院消化内科 黑龙江 哈尔滨 150001; 2 东北农业大学生命科学学院 黑龙江 哈尔滨 150030;

3 黑龙江省红十字医院(黑龙江省森工总医院) 黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要 目的:探索成纤维细胞生长因子 21(FGF-21)对肝星形细胞 T6(HSC-T6)活化的作用及其作用机制。**方法:**1640+10 %胎牛血清的培养基培养 HSC-T6 细胞,实验分为 5 组:正常对照组(Control)、模型组(Model 20 mM 乙醇处理细胞 12 h)、低剂量 FGF-21 组(LFGF-21, 0.5 μmol/L)、中剂量 FGF-21 组(MFGF-21, 1.0 μmol/L)和高剂量 FGF-21 组(HFGF-21, 2.0 μmol/L)。Real-time PCR 检测 α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、胶原蛋白 I (Collagen I)、基质金属蛋白酶-2(MMP2)、基质金属蛋白酶-9(MMP9)和 Notch2 的 mRNA 水平,Western blot 检测 Collagen I、α-SMA、MMP2、MMP9 和 Notch2 的蛋白水平,ELISA 检测 IL-1β、TNF-α 的蛋白水平。**结果:**模型组 α-SMA、Collagen I、MMP2、MMP9、IL-1β、TNF-α、Notch2 的水平高于对照组(P<0.05),HFGF-21 组 α-SMA、Collagen I、MMP2、MMP9、IL-1β、TNF-α、Notch2 的水平均低于模型组(P<0.05)。**结论:**FGF-21 可抑制 Notch2 的表达,抑制炎症反应,从而抑制 HSC 的活化,发挥抗肝纤维化作用。

关键词:成纤维细胞生长因子 21;肝纤维化;Notch2;炎症反应

中图分类号:R-33;R575.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)11-2076-05

Effect of Fibroblast Growth Factor 21 on Hepatic Stellate Cell-T6 and Its Mechanism*

YAN Xiao-min¹, WANG Da-xiu¹, WANG Nan², LI Xu-hui³, YANG Xiao-ming¹, MENG Xian-hong¹, HU Feng-li¹, HAN Ji-wu^{1Δ}

(1 Department of Gastroenterology, The fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 College of Life Sciences, Northeast Agricultural University, Harbin, Heilongjiang, 150030, China;

3 Heilongjiang province the Red Cross Hospital(Heilongjiang province Forestry General Hospital, Harbin, Heilongjiang, 150040, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of fibroblast growth factor 21 (FGF-21) on hepatic stellate cell-T6 (HSC-T6) and the mechanism of its action. **Methods:** Culturing HSC-T6 with 1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum and 1%antibiotics (penicillin-streptomycin). HSC-T6 were randomly divided into five groups: control group, model group (20 mM, ethanol), low dose FGF-21(LFGF-21, 0.5 μmol/L), middle dose FGF-21(MFGF-21, 1.0 μmol/L) and high dose FGF-21(HFGF-21, 2.0 μmol/L). The mRNA contents of α-SMA, Collagen I, MMP2, MMP9 and Notch2 were determined by Real-time PCR. The protein levels of α-SMA, Collagen I, MMP2, MMP9 and Notch2 were determined by Western blot. The protein levels of IL-1β and TNF-α were measured by ELISA kit. **Results:** The levels of α-SMA, Collagen I, MMP2, MMP9, IL-1β, TNF-α and Notch2 in the model group were significantly higher than those in the control group (P<0.05), and those in the treatment group decreased significantly compared with the model group (P<0.05). **Conclusion:** FGF-21 can inhibit the expression of Notch2 and inflammation, and then inhibit HSC activation to attenuate hepatic fibrogenesis.

Key words: Fibroblast growth factor 21; Hepatic fibrosis; Notch2; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R575.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)11-2076-05

前言

肝硬化是全球性疾病,严重威胁人们的身体健康,肝纤维化是多种慢性肝病发展至肝硬化的必经阶段,如病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病等均可导致肝纤维化,最终进展为肝硬化、甚至肝癌^[1]。目前观点认为肝硬化不可逆转,而肝纤维化尚可逆,亦是治疗的关键阶段^[2]。现阶段肝纤维化的临床治疗方法及药物均十分有限,故研发新型有效的治疗

药物迫在眉睫。

成纤维细胞生长因子-21 (fibroblast growth factor-21, FGF-21)是成纤维细胞生长因子家族的成员之一,主要由肝脏分泌,并具有多种生物学功能。FGF-21 作为一种分泌性蛋白,可通过内分泌途径作用于全身靶器官,其中肝脏是其作用的主要靶器官^[3]。研究表明,FGF-21 可以减轻长期酒精刺激引起的肝损伤^[4],能够抑制肝脏炎症反应^[5],可改善肝脏功能,减轻肝纤维化^[6],但其改善肝纤维化的具体作用机制尚未完全阐明。本实

* 基金项目:黑龙江省教育厅科技研究面上项目(12521357)

作者简介:闫小敏(1992-),硕士研究生,主要研究方向:肝纤维化,E-mail: 1214571162@qq.com

Δ 通讯作者:韩继武,男,博士,硕士生导师,副教授,主要研究方向:慢性肝病,E-mail: hanjiwu0105@126.com

(收稿日期:2019-03-06 接受日期:2019-03-30)

验以 HSC-T6 为研究对象,初步探索 FGF-21 对 HSC-T6 的作用及其改善肝纤维化的可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 材料

FGF-21 成熟蛋白和 HSC-T6 细胞:由东北农业大学生命科学学院实验室馈赠,FGF-21 成熟蛋白制备及提纯的方法同参考文献^[8];RPMI-1640 培养基、胎牛血清购自 GIBICO 公司;α-SMA 单克隆抗体购于 Abcam 公司;Collagen I 多克隆抗体购于 Santa Cruz 公司;Western 细胞蛋白裂解液购自碧云天公司;TNF-α、IL-1β ELISA 试剂盒购自 R&D 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞的培养与处理 HSC-T6 细胞于 1640+10%胎牛血清培养基、37℃、5% CO₂ 的培养箱中培养。分为正常对照组(Control)、模型组(Model 20 mM 乙醇处理细胞 12 h)、低剂量 FGF-21 组(LFGF-21, 0.5 μmol/L)、中剂量 FGF-21 组(MFGF-21, 1.0 μmol/L)和高剂量 FGF-21 组(HFGF-21, 2.0 μmol/L)。当细胞融合达到 50%-70%,正常组换用新鲜 1640+10% FBS 培养液,而模型组改为含有 20 mM 乙醇的培养基诱导培养 12 h,诱导 HSC-T6 活化。低、中、高剂量 FGF-21 治疗组给予 20 mM 乙醇的同时给予 FGF-21 (浓度分别为 0.5 μmol/L, 1.0 μmol/L, 2.0 μmol/L)。实验重复 3 次。

1.2.2 Real-time PCR 检测细胞内 Collagen I、α-SMA、MMP2、MMP9、Notch2 的 mRNA 水平 应用 Trizol 提取总 RNA, Real-time PCR 系统进行扩增,以 β-actin 为内参照,通过 2^{-ΔΔCt} 方法计算目的基因的相对表达量。相关引物序列:

Collagen I :F5'-GACTGGAAGAGCGGAGAGTACTG-3', R5'-CCTTGATGGCGTCCAGGTT-3';

α-SMA:F5'-CCGAGATCTCACCGAC-3',R5'-TCCAGAGCTACATGACACAG-3';

MMP2:F5'-CCACGTGACAAGCCCATGGGGCCCC-3',R5'-GCAGCCTAGCCAGTCGGATTTGATG-3';

MMP9:F5'-AGGTCCCCCACTGCTGGCCCTTC TACGGC-3',R5'-GTCCTCAGGGCACTGCAGGATGTCATAGGT-3';

Notch2:F5'-GATCACCCGAATGGCTATGAATG-3',R5'-CCGGGTCACAGTTGTCTGATG-3';

β-actin:F5'-ACATCTGCTGGAAGGTGGAC-3',R5'-GGTACCACCATGTACCCAGG-3'。

1.2.3 ELISA 检测 IL-1β、TNF-α 蛋白水平 细胞裂解后,用 ELISA 试剂盒分别检测 IL-1β、TNF-α 蛋白水平。

1.2.4 Western blot 检测 Collagen I、α-SMA、MMP2、MMP9、Notch2 的蛋白水平 细胞裂解后,蛋白定量;调节电压为 110 V,SDS-PAGE 电泳约 2 h;调节恒流为 350 mA 湿转膜约 1 h;BSA 封闭 1 h;一抗抗鼠抗体 4℃摇床过夜孵育,二抗山羊抗兔抗体,常温孵育 1 h;曝光、显影后,软件分析光密度值,以目的基因/β-actin 带的密度比值表示目的基因蛋白表达水平。

1.3 统计学方法

以 SPSS17.0 统计软件录入数据及进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 Graphpad prism 5 制图软件进行作图。组间差异比较采用单因素方差分析(ANOVA),

两两比较采用 LSD-t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FGF-21 对各组 HSC-T6 细胞 α-SMA、Collagen I 表达的影响

模型组 α-SMA、Collagen I 的水平高于对照组 (P<0.05),低、中、高剂量 FGF-21 治疗组 α-SMA、Collagen I 的水平均低于模型组 (P<0.01),见图 1。

2.2 FGF-21 对各组 HSC-T6 细胞 MMP2、MMP9 表达的影响

模型组 MMP2、MMP9 的水平高于对照组 (P<0.05),低、中、高剂量 FGF-21 治疗组 MMP2、MMP9 水平均低于模型组 (P<0.01),见图 2。

2.3 IL-1β、TNF-α 的蛋白水平

模型组 IL-1β、TNF-α 的蛋白水平均高于对照组 (P<0.05),低、中、高剂量 FGF-21 治疗组 IL-1β 的蛋白水平均低于模型组 (P<0.05),高剂量 FGF-21 治疗组 TNF-α 的蛋白水平低于模型组 (P<0.05),低、中剂量 FGF-21 治疗组 TNF-α 蛋白的平均水平虽低于模型组,但无统计学意义,见图 3。

2.4 FGF-21 对各组 HSC-T6 细胞 Notch2 的 mRNA 和蛋白水平的影响

模型组 Notch2 的水平高于对照组 (P<0.05),低、中、高剂量 FGF-21 治疗组 Notch2 的水平均低于模型组 (P<0.01),分别见图 4。

3 讨论

肝纤维化是肝脏对不同病因导致的慢性损伤的修复反应,主要表现为肝脏纤维增生和降解不平衡、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度产生和异常沉积^[9]。肝纤维化 ECM 主要成分为 I 型和 III 型胶原,其主要被基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinase, MMPs)降解,MMPs 主要由肝星形细胞(hepatic stellate cell, HSC)和肝脏 Kupffer 细胞分泌^[10,11]。MMPs 是一个大家族,目前已有 26 个成员(MMP1~26),不同的 MMPs 可降解相同或不同的 ECM 成分。MMP-1 主要降解 I、III 型胶原,可减少 ECM 的异常沉积,对肝纤维化有保护作用。MMP2、MMP9 主要降解 IV 型胶原,可降解正常肝脏的内皮下基质,使肝脏结构发生紊乱,并能促进 HSC 激活,增加 I 型胶原的分泌,诱发或加剧肝纤维化^[12]。

肝纤维化的发病机制十分复杂,至今仍未完全阐明。目前认为 HSC 的增殖与活化是肝纤维化形成的中心环节^[13],IL-1β、TNF-α 等炎症因子的促炎症反应是肝纤维化发生和发展的关键环节,这些炎症因子不仅能直接损伤肝细胞,而且能够激活 HSC 合成胶原^[14,15]。同时,活化的 HSC 可分泌大量炎症因子和 MMP2、MMP9 等,进一步加重肝纤维化^[14]。研究表明,Notch 信号通路在肝纤维化发生发展中起重要作用^[16,17]。Notch 基因广泛存在于生物体内,在进化过程中高度保守,主要调控细胞的增殖、分化和凋亡,介导细胞间的相互作用^[18]。人类的 Notch 信号有 4 个受体(Notch1~4),在成人肝脏中,这 4 种受体均有表达。研究发现,Notch 信号通路的激活可以促进 NASH 进展为肝纤维化^[19],Notch 信号通路与 HSC 的活化关系密切,Notch 活化可刺激 HSC 的活化,而当 HSC 活化时,Notch2、

Notch3 的表达量亦显著上升,并可调节肝纤维化过程中的炎症反应,抑制 Notch 可抑制巨噬细胞分泌 IL-1 β 和 IL-6^[20,21]。因此,抑制 Notch、抑制炎症反应、降低 MMP2、MMP9 的水平将

有助于抑制 HSC 的活化,减少 I 型胶原纤维的合成、减轻 ECM 的异常沉积,从而改善肝纤维化。

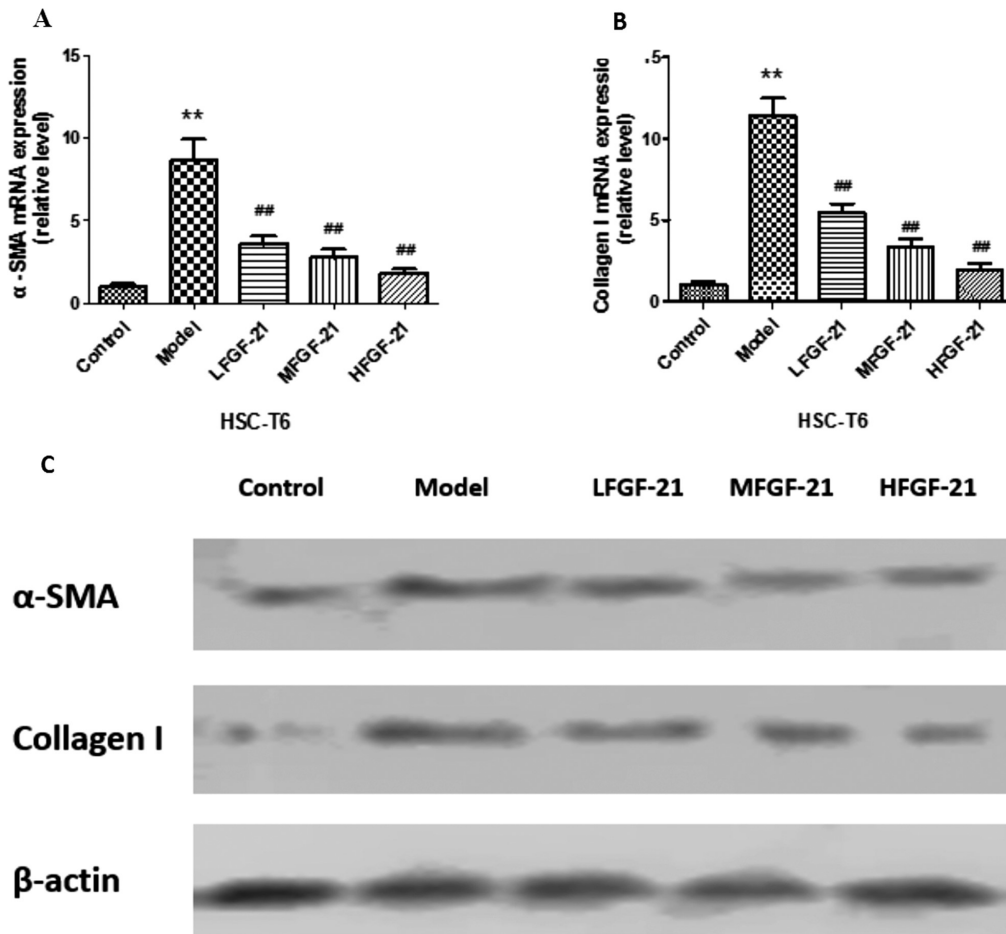


图 1 各组 HSC-T6 细胞 α-SMA、Collagen I 的水平

Fig.1 The levels of α-SMA and Collagen I in five groups

A.The transcription level of α-SMA in five groups. B.The transcription level of Collagen I in five groups.

C.The western blot of Collagen I and α-SMA in five groups.

Note: **P<0.05, compared with control group; ##P<0.01, compared with model group.

当肝脏受到损伤,发生脂肪变、肝纤维化、肝硬化、肝癌时,肝细胞表达 FGF-21 的水平明显升高^[22,23]。研究发现,FGF-21 可以通过抑制 TGF- β 、NF- κ B 等信号通路显著改善肝纤维化^[7],保护肝脏功能,并能有效的预防肝癌的发生^[24]。但 FGF-21 是否通过 Notch2 在肝纤维化中发挥作用仍不明确,关于 FGF-21 对 HSC Notch2 信号通路表达的影响尚无相关报道。本实验通过乙醇诱导 HSC-T6 活化,探索 FGF-21 对 HSC-T6 的作用及其抗肝纤维化的可能作用机制。

本实验通过检测 Collagen I 的水平反应 ECM 沉积的程度,α-SMA 的水平反应 HSC 的活化程度。本实验结果显示,与对照组相比,模型组 Collagen I、α-SMA 的水平明显升高,MMP2、MMP9、IL-1 β 、TNF- α 的水平亦明显升高,这说明乙醇诱导了 HSC 的活化,并促进促炎因子和 MMP2、MMP9 的表达。FGF-21 治疗组 Collagen I、α-SMA 的水平较模型组明显降低,MMP2、MMP9、IL-1 β 、TNF- α 的水平也明显降低。该结果说明 FGF-21 能够抑制 HSC 的活化,降低 MMP2、MMP9 的表达,

减轻炎症反应,减少 Collagen I 的合成。这与 Xu^[7]和 Lee KJ^[25]等的实验结果相一致。为进一步探索 FGF-21 抑制 HSC 活化的机制,我们检测了各组细胞的 Notch2 水平。结果显示,与对照组相比,模型组 Notch2 的水平明显升高,而 FGF-21 治疗组较模型组明显降低。这说明 FGF-21 可抑制 Notch2 的表达,从而抑制 HSC 的活化,改善肝纤维化。Notch 可与 TGF- β 、NF- κ B 以及 Wnt/ β -catenin 等信号通路协同作用于 HSC,调节肝纤维化的发展^[26,27]。研究发现,抑制 Notch3 的表达亦可抑制 HSC 的活化、减轻肝纤维化^[28],但本实验仅检测了 Notch2,对于 FGF-21 能否作用于 HSC 的 Notch 信号通路的其他类型受体仍需要进一步研究。

本实验初步探索了 FGF-21 改善肝纤维化的可能作用机制,由于实验时间较短,仅进行了细胞实验,尚有许多不足之处。但本实验为治疗肝纤维化提供了新的方向,FGF-21 及 Notch2 可能成为治疗肝纤维化的新型药物及靶点。

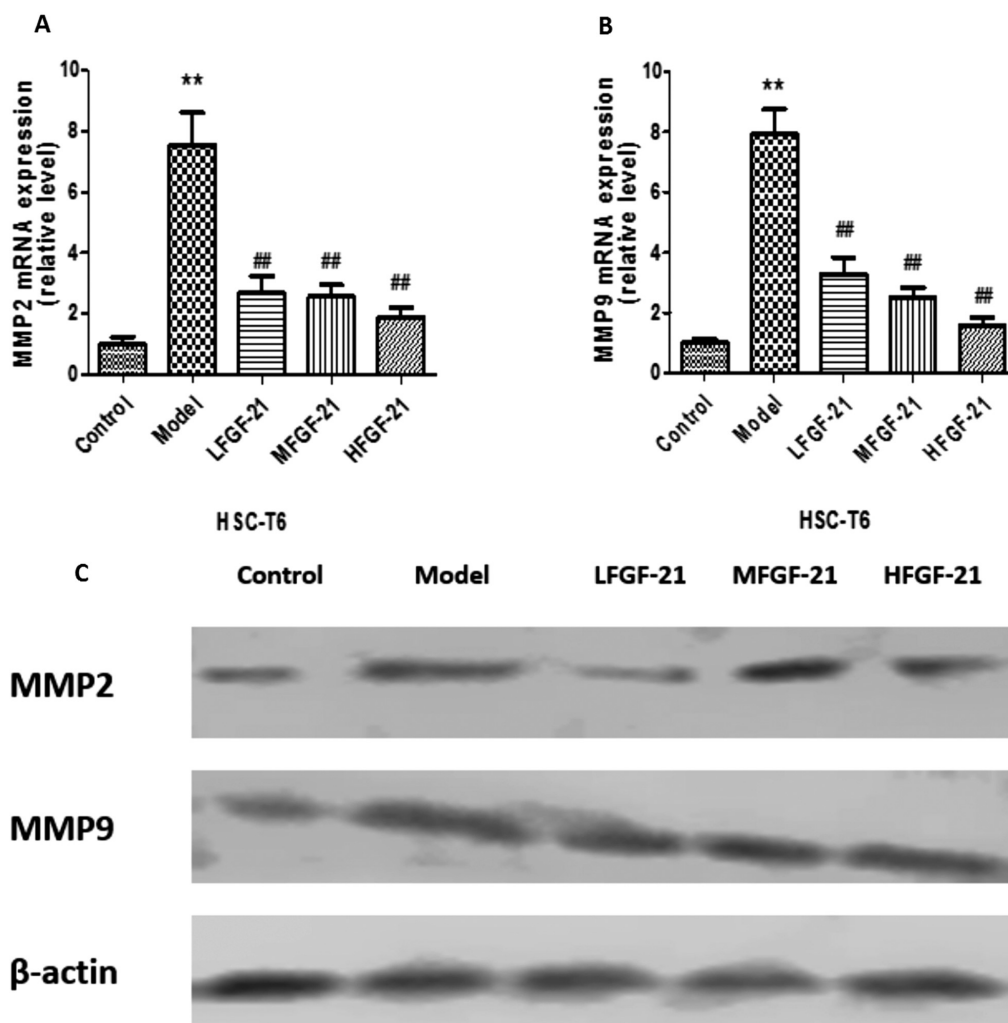


图2 各组 HSC-T6 细胞 MMP2、MMP9 的水平

Fig.2 The levels of MMP2 and MMP9 in five groups

A.The transcription level of MMP2 in five groups. B.The transcription level of MMP9 in five groups.

C.The western blot of MMP2 and MMP9 in five groups.

Note: ** $P < 0.05$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with model group.

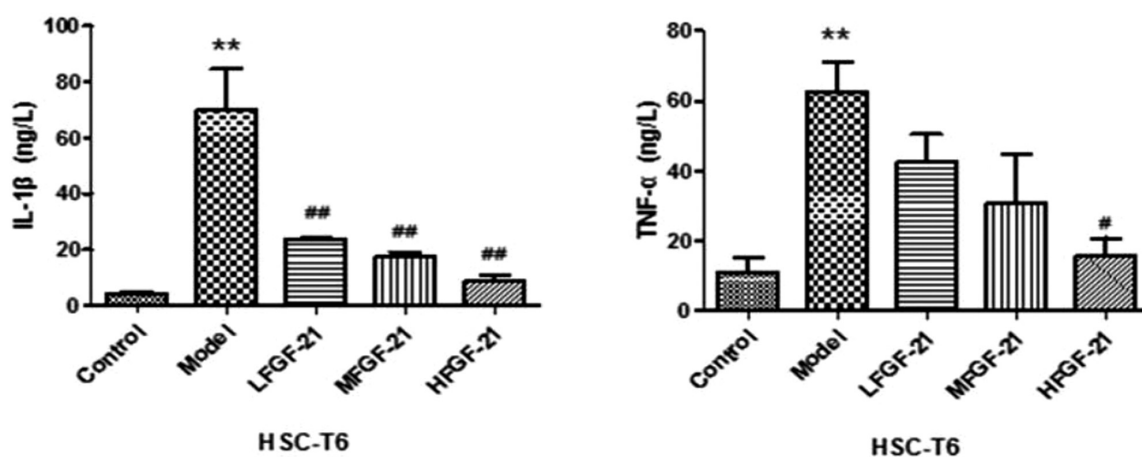


图3 各组细胞 IL-1β、TNF-α 的蛋白水平

Fig.3 The protein levels of IL-1β、TNF-α in five groups

Note: ** $P < 0.05$, compared with control group; ## $P < 0.01$, compared with model group; # $P < 0.05$, compared with model group.

参考文献(References)

[1] Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. Man-

agement strategies for liver fibrosis [J]. Ann Hepatol, 2017, 16(1): 48-56

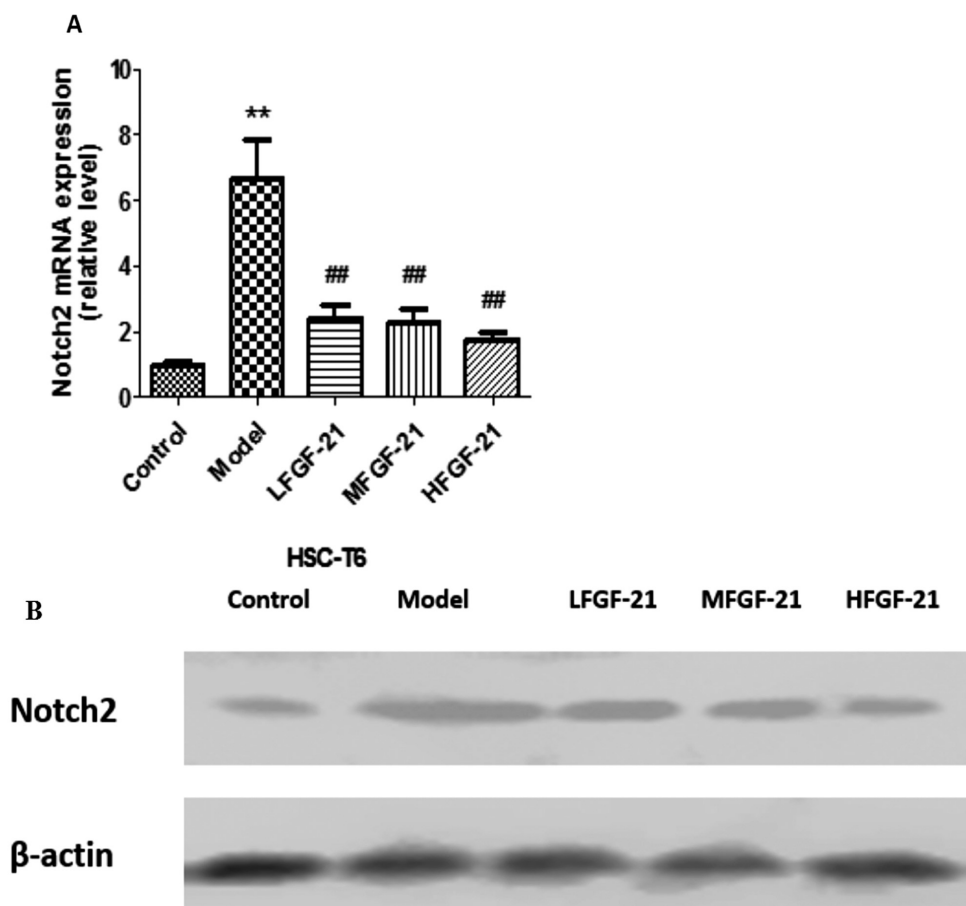


图4 各组 HSC-T6 细胞 Notch2 的水平

Fig.4 The levels of Notch2 in five groups

A.The transcription level of Notch2 in five groups. B.The western blot of Notch2 in five groups.

Note: **P<0.05, compared with control group; ##P<0.01, compared with model group.

- [2] Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(4): 733-746
- [3] Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis [J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(1): 1-10
- [4] Markan KR, Naber MC, Ameka MK, et al. Circulating FGF21 is liver derived and enhances glucose uptake during refeeding and overfeeding[J]. Diabetes, 2014, 63(12): 4057-4063
- [5] Bhavna N, Desai, Garima Singhal, et al. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) is robustly induced by ethanol and has a protective role in ethanol associated liver injury[J]. Mol Metab, 2017, 6(11): 1395-1406
- [6] Yin J, Bao L, Chen R, et al. Enhanced expression and distinctive characterization of a long-acting FGF21 and its potential to alleviate non-alcoholic steatohepatitis[J]. Biochimie, 2018, 151: 166-175
- [7] Xu P, Zhang Y, Liu Y, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates hepatic fibrogenesis through TGF-β/smad2/3 and NF-κB signaling pathways[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 290: 43-53
- [8] 任桂萍,姜媛媛,刘铭瑶,等.SUMO 融合系统高效表达可溶性鼠源 FGF-21 及其活性的研究[J]. 东北农业大学学报, 2009, 40(5): 62-67
- [9] Tsukada S, Parsons C J, Riper R A. Mechanisms of liver fibrosis[J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 364(1-2): 33-60
- [10] Benyon RC, Arthur MJ. Extracellular matrix degradation and the role of hepatic stellate cells[J]. Semin Liver Dis, 2001, 21: 373-384
- [11] Arthur MJ. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000, 279(2): G245-249
- [12] Li XM, Peng JH, Sun ZL, et al. Chinese medicine CGA formula ameliorates DMN-induced liver fibrosis in rats via inhibiting MMP2/9, TIMP1/2 and the TGF-β/Smad signaling pathways [J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 783-793
- [13] Friedman S L. Stellate cells: a moving target in hepatic fibrogenesis [J]. Hepatology, 2004, 40(5): 1041-1043
- [14] Wallace MC, Friedman SL, Mann DA. Emerging and disease-specific mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(2): 107-118
- [15] Nagaki M, Moriwaki H. Implication of cytokines: Roles of tumor necrosis factor-α in liver injury[J]. Hepatol Res, 2008, 38 Suppl 1: S19-28
- [16] Hu B, Phan SH. Notch in fibrosis and as a target of anti-fibrotic therapy [J]. Pharmacol Res, 2016, 108: 57-64
- [17] Mu YP, Zhang X, Xu Y, et al. Notch signaling pathway participates in the differentiation of hepatic progenitor cells into bile duct epithelial cells and progression of hepatic fibrosis in cholestatic liver fibrosis rat[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2017, 46(6): 400-405
- [18] Takamine K, Ueda Y, Nakano K, et al. Notch as a Possible Cell Differentiation Factor in Pleomorphic Adenomas[J]. Int J Med Sci, 2015, 12(10): 759-763

(下转第 2060 页)

- [20] 张宁, 王士雷, 李淑虹, 等. 线粒体分裂蛋白抑制剂在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用及其机制(英文)[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(18): 3410-3414
- [21] 刘铮, 刘振华, 贾敏, 等. 动力相关蛋白 1 抑制剂减轻糖尿病小鼠心肌缺血 / 再灌注损伤[J]. 心脏杂志, 2018, 30(04): 378-382
- [22] 陈慧娟, 刘金东. 线粒体动力相关蛋白 Drp1 与心肌缺血再灌注损伤机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(05): 369-374
- [23] Tebay L E, Robertson H, Durant S T, et al. Mechanisms of activation of the transcription factor Nrf2 by redox stressors, nutrient cues, and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative disease[J]. Free Radic Biol Med, 2015, 88(00): 108-146
- [24] Suzuki T, Yamamoto M. Stress-sensing mechanisms and the physiological roles of the Keap1-Nrf2 system during cellular stress[J]. J Biol Chem, 2017, 292(41): 16817-16824
- [25] 王朝阳, 荆黎. 核转录因子 E2 相关因子 2 和 Keap1 的分子结构和功能及其信号通路调控分子机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(05): 598-604
- [26] Itoh K, Ye P, Matsumiya T, et al. Emerging functional cross-talk between the Keap1-Nrf2 system and mitochondria [J]. J Clin Biochem Nutr, 2015, 56(2): 91-97
- [27] Sabouny R, Erik F, Michèle G, et al. The Keap1-Nrf2 Stress Response Pathway Promotes Mitochondrial Hyperfusion Through Degradation of the Mitochondrial Fission Protein Drp1 [J]. Antioxidants and Redox Signaling, 2017, 27(18): 254-299
- [28] Shi A, Xiang J, He F, et al. The Phenolic Components of *Gastrodia elata* improve Prognosis in Rats after Cerebral Ischemia/Reperfusion by Enhancing the Endogenous Antioxidant Mechanisms[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 7642158
- [29] Xiao B, Chai Y, Lv S, et al. Endothelial cell-derived exosomes protect SH-SY5Y nerve cells against ischemia/reperfusion injury[J]. Int J Mol Med, 2017, 40(4): 1201-1209
- [30] Chen B, Wu Z, Xu J, et al. Calreticulin Binds to Fas Ligand and Inhibits Neuronal Cell Apoptosis Induced by Ischemia-Reperfusion Injury [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 895284
- [31] Jiang M, Li J, Peng Q, et al. Neuroprotective effects of bilobalide on cerebral ischemia and reperfusion injury are associated with inhibition of pro-inflammatory mediator production and down-regulation of JNK1/2 and p38 MAPK activation [J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 167

(上接第 2080 页)

- [19] Zhu C, Kim K, Wang X, et al. Hepatocyte Notch activation induces liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(468): 10(468)
- [20] Zhang QD, Xu MY, Cai XB, et al. Myofibroblastic transformation of rat hepatic stellate cells: the role of Notch signaling and epithelial-mesenchymal transition regulation [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(21): 4130-4138
- [21] Zhang K, Han X, Zhang Z, et al. The liver-enriched Inc-LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGF β and Notch pathways [J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 144
- [22] Yang C, Lu W, Lin T, et al. Activation of liver FGF21 in hepatocarcinogenesis and during hepatic stress[J]. BMC Gastroenterol, 2013, 13: 67
- [23] Dushay, Chui PC, Gopalakrishnan GS, et al. Increased fibroblast growth factor 21 in obesity and nonalcoholic fatty liver disease [J]. Gastroenterology, 2010, 139(2): 456-463
- [24] Xu P, Zhang Y, Wang W, et al. Long-term administration of fibroblast growth factor 21 prevents chemically-induced hepatocarcinogenesis in mice[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(10): 3032-3043
- [25] Lee KJ, Jang YO, Cha SK, et al. Expression of Fibroblast Growth Factor 21 and β -Klotho Regulates Hepatic Fibrosis through the Nuclear Factor- κ B and c-Jun N-Terminal Kinase Pathways [J]. Gut Liver, 2018, 12(4): 449-456
- [26] So J, Khaliq M, Evason K, et al. Wnt/ β -catenin signaling controls intrahepatic biliary network formation in zebrafish by regulating notch activity[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2352-2366
- [27] Wang Y, Shen RW, Han B, et al. Notch signaling mediated by TGF- β /Smad pathway in concanavalin A-induced liver fibrosis in rats [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(13): 2330-2336
- [28] Yi-Xiong Chen, Zhi-Hong Weng, Shu-Ling Zhang. Notch3 regulates the activation of hepatic stellate cells[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(12): 1397-403