

细胞钙与肝纤维化的关系

张英耿(综述), 张国(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81360077)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院消化内科

作者简介: 张英耿(1988-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 钙离子调控肝纤维化。E-mail: 381251972@qq.com

通讯作者: 张国(1969-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 慢性肝病的基础与临床研究。E-mail: zhangguogx@hotmail.com

[摘要] 肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是肝硬化的前期病变, 各种原因引起的慢性肝病都可以引起肝纤维化。肝星状细胞的持续活化是肝纤维化发生发展的关键环节, 参与肝星状细胞活化的通路及机制大部分已得到阐释, 但关于钙信号调控参与肝星状细胞的活化及对肝星状细胞胶原表达的影响尚少见报道。该文就当前有关钙信号与肝纤维化的关系进行综述, 旨在为肝纤维化的研究提供新的思路。

[关键词] 肝纤维化; 钙信号; 双孔通道蛋白2

[中图分类号] R 57 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0683-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.29

The relationship between cell calcium and hepatic fibrosis ZHANG Ying-geng, ZHANG Guo. Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Hepatic fibrosis(HF) is an early stage of liver cirrhosis and can be caused by various chronic liver diseases. The continuous activation of hepatic stellate cells is the key link in the development of HF. For the most part, the pathway and mechanism involving the activation of hepatic stellate cells have been explained. However, the effects of calcium signal regulation on the activation of hepatic stellate cells and the collagen expression of hepatic stellate cells are still unclear. In this paper, the relationship between calcium signal and HF is reviewed to provide new ideas for the study of HF.

[Key words] Hepatic fibrosis(HF); Calcium signal; Two-pore channel 2(TPC2)

肝纤维化是多种原因引起的慢性肝损害所致的病理改变, 表现为肝内细胞外间质成分过度异常地沉积, 并影响肝脏的功能, 是慢性肝病发展到肝硬化的必经阶段。目前, 我国的慢性肝病患者特别是慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝患者合计接近3亿(分别为2 000万、1 300万、6 000万、2亿)^[1]。我国肝硬化患者的病因组成中慢性乙型病毒性肝炎、慢性丙型病毒性肝炎、酒精性肝病的占比分别为79%、5%~43%、18%。肝纤维化在人群中的发病率相当高, 而肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化的关键环节, 因此肝纤维化的诊治显得非常重要。目前大部分观点认为肝纤维化尚有逆转至正常的可能, 而肝硬化则否。在诊治方面虽然有一些进展, 但仍缺乏疗效确切的药物。19世纪90年代研究^[2]表明血清钙水平与肝纤维化的程度呈正相关性, 提示钙信号调控一定程度

上参与了肝纤维化的发生、发展, 但钙离子与肝纤维化的关系及机制尚不明确。本文就肝纤维化的流行病学、传统观念的发病机制、细胞内钙通道及钙流等方面进行综述, 旨在为寻找钙离子对肝纤维化影响的新机制及其靶点提供新的思路。

1 细胞钙

1.1 细胞内钙离子的生理作用 自20世纪70年代钙调素(CaM)的发现及Ca²⁺信使的提出, 钙离子参与生物功能的研究迅速升温, 钙离子作为第二信使调控细胞内许多重要的生物和病理过程得到大量的阐述, 例如, 受精时钙离子激发生命, 并控制细胞的生长分化; 钙离子信号调控细胞的运动, 并能触发细胞损伤和死亡等病理过程。一般认为, 细胞对许多外界环境和激素等刺激作出的反应是通过胞质中游离Ca²⁺浓度变化来传递的。当受到刺激时, 胞外Ca²⁺通过Ca²⁺通道的开启进入胞内或胞内钙库(如

内质网、液泡等)向胞质释放出 Ca^{2+} 使细胞溶质 Ca^{2+} 浓度增加,继而与 Ca^{2+} 高度亲和的蛋白质或酶(靶分子)结合,使其激活,引起细胞反应,从而起到传递细胞外信号的作用^[3]。

1.2 钙离子与细胞增殖、凋亡 凋亡即程序性死亡,是细胞自发诱导性自杀行为,是机体自我清除病态细胞或受损细胞的一种重要手段。作为细胞内普遍存在的第二信使, Ca^{2+} 在信号转导过程中发挥重要作用,以往认为细胞内 Ca^{2+} 浓度的升高是凋亡进行到后期的结果,而最近的研究^[4]发现 Ca^{2+} 也可以在凋亡通路的各个层次,通过不同的方式精细调控凋亡的进程,同时高质量研究^[5,6]表明细胞内不同浓度钙离子通过比较复杂的机制参与了细胞的增殖,然而作为第二信使的 Ca^{2+} 既能调节细胞增殖又能调节细胞凋亡的作用并不矛盾,这其中可能与不同刺激下导致不同的钙信号通路开启有关。有研究^[7]表明细胞的凋亡与线粒体钙超载有关,而细胞增殖与恒定的细胞外钙浓度有关^[8]。

1.3 细胞内钙动员 钙动员是一个非常重要的细胞内信号转导过程,涉及广泛的生理活动调节^[9]。细胞内钙离子浓度的变化主要受细胞外钙离子的内流及细胞内钙库(如内质网、肌浆网、溶酶体等)的钙离子释放的影响^[8,10]。当细胞受到外界刺激时,细胞膜表面的钙通道(主要包括电压门控通道或化学门控通道)开放,细胞外钙离子流入细胞内从而使细胞内钙离子浓度瞬时升高,这种变化主要与机体适应外界变化有关;当细胞恢复静息状态时过多的钙离子通过钙泵(Ca^{2+} ATP酶)转运至细胞外,从而避免钙超载对细胞的损伤^[7,11]。细胞内钙信号主要直接受三磷酸肌醇(IP3)、环腺苷二磷酸核糖(CADPR)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAADP)三种钙信使调控,IP3及CADPR分别通过激动其对应的三磷酸肌醇受体(IP3Rs)及兰尼碱受体(RyRs)而引起内质网钙库的钙释放,而NAADP作用于细胞内溶酶体等酸性细胞器膜上的钙通道蛋白TPCs而引起酸性钙库的钙释放,并通过局部钙流引起后续的IP3Rs及RyRs介导的内质网钙库的钙释放而起到放大效应^[10]。然而TPCs作为NAADP的受体与涉及钙信号调控的观点仍存在争议^[12,13],但高质量研究^[10,14]表明,体外培养条件下细胞内钙离子浓度随NAADP的剂量呈“钟型”曲线反应。TPCs过表达可增强NAADP依赖的细胞内钙释放效应,且这种效应可通过TPCs基因敲除、基因沉默等方式下调TPCs的表达而抵消^[13]。目前多数学者认为TPCs是NAADP受体。

TPCs包含了NAADP受体家族,其主机要有TPC1、TPC2、TPC3三个亚型,TPC1及TPC3主要表达于核内体,TPC2主要表达于溶酶体^[10]。

2 肝纤维化病因及发病机制

肝纤维化的病因复杂,各种原因引起的慢性肝病大都存在肝纤维化,其参与因素主要有感染、免疫、代谢、遗传等。各种因素的持续刺激,使肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化、表型发生改变,过度表达胶原纤维及 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)^[15],胶原等ECM生成超出了肝内胶原的降解能力,ECM过度分泌与异常沉积导致肝脏结构或功能发生异常的病理变化,从而发生肝纤维化甚至发展为肝硬化。HSC的持续活化是肝纤维化发生发展的关键环节,自1999年Li和Friedman^[16]初步提出肝纤维化过程中HSC活化的观点后,关于HSC活化的通路研究逐渐得到丰富,目前发现主要有TGF β 1-Smad、Rho-Rock、PDGF、NF- κ B、WNT、AMPK/ERK1、JAK1-STATF等信号通路参与HSC的活化^[17~27]。研究^[28]显示转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β , TGF β 1)水平在肝纤维化及肝硬化患者的血清中明显高于正常组。体外细胞实验^[29]结果表明,四氯化碳(CCl_4)诱导的肝纤维化细胞模型中HSC的TGF β 1-mRNA水平与胶原蛋白I mRNA的水平呈正相关,TGF β 1基因沉默后胶原的表达显著地受到抑制,且TGF β 家族的其他成员如TGF β 2、TGF β 3等不能弥补TGF β 1基因的缺陷。由此可见TGF β 1信号通路在HSC的活化及后续胶原过表达中起到重要作用。HSC活化后以自分泌及旁分泌的方式释放血小板生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、VEGF、FGF、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)等细胞因子,这些因子进而作用于HSC使其表现出增殖、收缩、纤维过表达、ECM降解减慢等表型的变化。同时,活化的HSC释放出趋化因子、阿糖腺苷酸等炎症信号诱导T细胞、B细胞、NK细胞、NK-T细胞等炎症细胞迁移至损伤区域,进而共同参与肝纤维化的发生发展^[30]。目前发现自噬也可能参与了肝纤维化的发生和发展,但有关促进自噬对肝纤维化转归的影响,不同学者^[31,32]给出了截然相反的答案,其更深层次的机制值得进一步研究。

3 钙信号与肝纤维化关系

HSC活化作为肝纤维化发生过程中的关键环节,其活化后的表型变化无疑与下游过表达的胶原等终末指标密切相关,而其增殖性、趋化性增强等表

型变化与细胞内钙信号有关。

3.1 钙离子与 HSC 的增殖 HSC 的持续活化与其增殖性增加而凋亡减少有关,但关于钙离子与 HSC 的增殖的关系目前存在不同的研究结果。Wang 等^[33]的研究发现 PDGF 可通过诱导低阈值的电压门控通道(voltage-gated calcium channels, VGCC)开放并引起钙离子内流而促进已活化的 HSC 增殖,且抑制低阈值 VGCC 介导的钙内流后可抑制 PDGF 诱导的 HSC 增殖,但该研究未检测与低阈值 VGCC 相关的钙内流介导的 HSC 增殖性增加及阻断低阈值 VGCC 后胶原的表达情况,低阈值 VGCC 相关的钙内流是否参与 PDGF 诱导的肝纤维化尚有待进一步研究。从 Hashmi 等^[34]、Ahsan 和 Mehal^[35]的研究可以推断,阿糖腺苷可通过抑制 HSC 细胞内钙信号而促进胶原蛋白 I 及 TGF β mRNA 的表达,但是阿糖腺苷抑制细胞内钙信号后,HSC 的增殖却变得更活跃,凋亡减少,且阻滞阿糖腺苷受体后阿糖腺苷的上述作用可以被逆转,这与 Wang 等^[33]使用 PDGF 诱导下的增加细胞内钙浓度后促进 HSC 增殖的结果相反。细胞内钙信号主要受细胞外钙的内流及内钙的释放有关,Wang 等^[33]的研究中细胞内钙浓度的上升主要是以外钙内流为主。而 Hashmi 等^[34]、Ahsan 和 Mehal^[35]的研究中,阿糖腺苷可能是通过抑制内钙的释放而抑制钙信号。他们的研究结果相反可能与干预通路不同有关。目前尚少见有研究从基因水平上过表达及沉默细胞膜钙通道、细胞内钙库的钙通道蛋白后观察 HSC 的增殖性及其下游胶原表达的变化,这值得进一步研究。

3.2 钙离子与 HSC 的趋化性 HSC 活化后,具有伸展性和趋化性,可向损伤区迁移,致损伤区的纤维形成细胞增多,促进肝纤维化。已确定的活化型 HSC 化学引诱物有 PDGF、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)和 ET-1 等。其中 PDGF 和 MCP-1 被认为是最主要的趋化因子,且 MCP-1 和 PDGF 的趋化性均需要 Ca²⁺ 内流参与^[36]。

3.3 钙信号与肝纤维化的关系 19 世纪 90 年代末有学者^[37]提出细胞内钙信号参与了 HSC 的活化及胶原的过表达的观点,并成功检测到 CCl₄ 激活小鼠 HSC 后,细胞内钙信号增强,之后相继有许多研究显示钙信号参与了肝纤维化的调控。2004 年 Guo 等^[38]的体外细胞实验显示 ET-1 能促进 HSC 的增殖、胶原的表达及细胞内 Ca²⁺ 浓度的升高,维拉帕米处理后可抵消内皮素增强细胞内钙信号的生物学效应。之后 Hashmi 等^[34]及 Yang 等^[39]分别于 2007 年、2008 年

检测到阿糖腺苷酸、维甲酸衍生物均可抑制细胞内钙信号同时减少 ECM 沉积。Kim 等^[40]的研究结果提示血管紧张素 II 可诱导 HSC 胶原的过表达,而作为合成及分泌 NAADP、CADPR 的位点 CD38 被基因敲除后可减弱血管紧张素 II 诱导的 HSC 胶原表达,且在胆管结扎诱导的肝纤维化小鼠模型中同样表现为 CD38 基因敲除组小鼠胶原表达较对照组下调。2012 年 Ohyama 等^[41]的研究结果证实了阿泽地平作为钙通道阻滞剂均可抑制体外细胞及小鼠体内的胶原表达。Grimm 等^[42]的研究结果提示 TPC2 缺陷会使肝脏处理胆固醇的能力下降,从而诱发非酒精性脂肪肝的发生。但是钙信号几乎参与所有的生命活动,精准医学时代背景下任何科学医药都应具备其相对特异的靶点。目前对 TPCs 是否是 NAADP 的受体仍存在争议,但多数观点持肯定意见^[12]。而 TPC2 作为一个比较新颖的溶酶体膜上的钙信号受体蛋白,其与肝纤维化之间关系的研究尚鲜见报道。

4 展望

目前,抗肝纤维化治疗主要包括病因治疗、抗炎保肝等,临床上慢性肝炎以病毒性肝炎多见,抗病毒治疗联合 UDCA 等抗炎保肝药物的使用可部分缓解肝纤维化甚至逆转早期肝硬化。但相关研究^[43,44]表明,源头上病毒复制等慢性肝病病因控制后,肝纤维化仍持续进展,这可能与 HSC 仍持续活化有关。因此,除了病因治疗外,抑制 HSC 的活化与增殖、减少 ECM 生成、促进 ECM 降解等中间环节显得尤为重要。而目前旨在通过阻断上述中间环节来实现抗纤维化作用的药物仍少见应用于临床。研究^[45]表明,中成药如大黄蛰虫胶囊可通过调节基质金属蛋白酶 2(MMP-2)的活性和表达,进而延缓肝纤维化进程,但其机制局限于动物模型的研究。肝硬化患者的血清钙离子水平明显高于非肝硬化组,且血清钙离子水平与肝硬化程度呈正相关。而后 Ohyama 等^[41]与 Zhang 等^[46]的研究也证实了钙通道阻滞剂对抗肝纤维化有较好的疗效甚至可以逆转肝纤维化。但目前钙通道阻滞剂对抗肝纤维化的作用机制及其作用靶点尚有待进一步研究,临床上对抗肝纤维化的使用受到限制,阐明钙信号调控肝纤维化的机制及发现新的选择性高的钙通道阻滞靶点及对应药物有望成为抗肝纤维化新的研究契机。

参考文献

- 1 Wang FS, Fan JG, Zhang Z, et al. The global burden of liver disease: the major impact of China[J]. *Hepatology*, 2014, 60(6): 2099-2108.

2 尹梁宇, 阴建, 崔剑峰, 等. 血清钙离子水平与肝硬化发病风险相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(5): 457 - 460.

3 郭 祎, 任兆玉, 侯 洵. 细胞内第二信使 - 钙离子荧光测定方法的研究进展[J]. 激光杂志, 2003, 24(1): 1 - 5.

4 张 帅, 崔 隽, 沈萍萍. 细胞凋亡中的钙离子调控[J]. 细胞生物学杂志, 2007, 29(6): 785 - 790.

5 陆中奎, 梁天文. 诱导 HEK293 细胞增殖中钙离子及 TRPC6 的变化及意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(16): 1734 - 1735.

6 蔡 俊, 戴心怡, 郭开今, 等. 细胞内钙离子在碱性成纤维细胞生长因子调节软骨细胞增殖分化过程中的作用[J]. 中华实验外科杂志, 2008, 25(10): 1348.

7 王 玮. 脑损害时细胞钙超载与线粒体的相关性[J]. 医学综述, 2001, 7(4): 226 - 227.

8 Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors[J]. N Engl J Med, 1995, 333(4): 234 - 240.

9 Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(7): 517 - 529.

10 Calcraft PJ, Ruas M, Pan Z, et al. NAADP mobilizes calcium from acidic organelles through two-pore channels[J]. Nature, 2009, 459(7246): 596 - 600.

11 崔瑞冰, 阎 明. 肝细胞钙离子通道及其在乙醇诱导肝细胞损伤中作用研究进展[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2012, 4(4): 47 - 52.

12 Morgan AJ, Davis LC, Ruas M, et al. TPC: the NAADP discovery channel[J]. Biochem Soc Trans, 2015, 43(3): 384 - 389.

13 Morgan AJ, Galione A. Two-pore channels (TPCs): current controversies[J]. Bioessays, 2014, 36(2): 173 - 183.

14 Zong X, Schieder M, Cuny H, et al. The two-pore channel TPCN2 mediates NAADP-dependent Ca(2+) -release from lysosomal stores[J]. Pflugers Arch, 2009, 458(5): 891 - 899.

15 张凌云, 王全楚. 肝纤维化的诊治进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(10): 905 - 908.

16 Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy[J]. J Gastroenterol Hepatol, 1999, 14(7): 618 - 633.

17 Bai G, Yan G, Wang G, et al. Anti-hepatic fibrosis effects of a novel turtle shell decoction by inhibiting hepatic stellate cell proliferation and blocking TGF-β1/Smad signaling pathway in rats[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5): 2902 - 2910.

18 Choi JH, Jin SW, Choi CY, et al. Capsaicin Inhibits Dimethylnitrosamine-Induced Hepatic Fibrosis by Inhibiting the TGF-β1/Smad Pathway via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Activation[J]. J Agric Food Chem, 2017, 65(2): 317 - 326.

19 Zhang XL, Xiao B, Li X, et al. Role of Rho-Rock pathways induced by angiotensin II in hepatic stellate cell contraction[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2008, 88(34): 2422 - 2426.

20 Zhang XL, Li X, Xiao B, et al. Effect of angiotensin II on Rho-Rock pathway in rat hepatic stellate cell contraction[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2008, 28(6): 968 - 971.

21 Kong DS, Ma J, Lu Y, et al. Effects of acupuncture intervention on hepatic platelet-derived growth factor signaling pathway in CCl4-induced hepatic fibrosis rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2012, 37(2): 87 - 92.

22 Liu Y, El-Serag HB, Jiao L, et al. WNT signaling pathway gene polymorphisms and risk of hepatic fibrosis and inflammation in HCV-infected patients[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e84407.

23 Kang HH, Kim IK, Lee HI, et al. Chronic intermittent hypoxia induces liver fibrosis in mice with diet-induced obesity via TLR4/MyD88/MAPK/NF-κB signaling pathways[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 349 - 355.

24 Koo YC, Pyo MC, Nam MH, et al. Chebulic acid prevents hepatic fibrosis induced by advanced glycation end-products in LX-2 cell by modulating Nrf2 translocation via ERK pathway[J]. Toxicol In Vitro, 2016, 34: 8 - 15.

25 Wu YL, Zhang YJ, Yao YL, et al. Cucurbitacin E ameliorates hepatic fibrosis in vivo and in vitro through activation of AMPK and blocking mTOR-dependent signaling pathway[J]. Toxicol Lett, 2016, 258: 147 - 158.

26 Hasan IH, El-Desouky MA, Hozayen WG, et al. Protective Effect of Zingiber Officinale against CCl4-Induced Liver Fibrosis Is Mediated through Downregulating the TGF-β1/Smad3 and NF-κB/IκB Pathways[J]. Pharmacology, 2016, 97(1 - 2): 1 - 9.

27 Tang LY, Heller M, Meng Z, et al. Transforming Growth Factor-β (TGF-β) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway[J]. J Biol Chem, 2017, 292(10): 4302 - 4312.

28 Zhang LF, Tian XX, Wang CF. The relationship between TGFβ1 and TIMP-1 and its effects on the diagnosis of hepatic fibrosis[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2007, 15(4): 258 - 260.

29 Hellerbrand C, Stefanovic B, Giordano F, et al. The role of TGFβ1 in initiating hepatic stellate cell activation in vivo[J]. J Hepatol, 1999, 30(1): 77 - 87.

30 Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2008, 134(6): 1655 - 1669.

31 Neef M, Ledermann M, Saegesser H, et al. Low-dose oral rapamycin treatment reduces fibrogenesis, improves liver function, and prolongs survival in rats with established liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2006, 45(6): 786 - 796.

32 Hidvegi T, Ewing M, Hale P, et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis[J]. Science, 2010, 329(5988): 229 - 232.

33 Wang Z, Estacion M, Mordan LJ. Ca²⁺ influx via T-type channels modulates PDGF-induced replication of mouse fibroblasts[J]. Am J Physiol, 1993, 265(5 Pt 1): C1239 - C1246.

34 Hashmi AZ, Hakim W, Kruglov EA, et al. Adenosine inhibits cytosolic calcium signals and chemotaxis in hepatic stellate cells[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(1): G395 - G401.

35 Ahsan MK, Mehal WZ. Activation of adenosine receptor A2A increases HSC proliferation and inhibits death and senescence by down-regulation of p53 and Rb[J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 69.

36 吴文娟, 杨妙芳, 朱人敏. 肝星状细胞活化的分子生物学机制研究进展[J]. 实用肝脏病杂志, 2009, 12(4): 308 - 311.

- 37 Nakamura T, Arii S, Monden K, et al. Expression of the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger emerges in hepatic stellate cells after activation in association with liver fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(9):5389-5394.
- 38 Guo CY, Wu JY, Wu YB, et al. Effects of endothelin-1 on hepatic stellate cell proliferation, collagen synthesis and secretion, intracellular free calcium concentration[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(18):2697-2700.
- 39 Yang KL, Chang WT, Chuang CC, et al. Antagonizing TGF-beta induced liver fibrosis by a retinoic acid derivative through regulation of ROS and calcium influx[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 365(3):484-489.
- 40 Kim SY, Cho BH, Kim UH. CD38-mediated Ca^{2+} signaling contributes to angiotensin II-induced activation of hepatic stellate cells; attenuation of hepatic fibrosis by CD38 ablation[J]. J Biol Chem, 2010, 285(1):576-582.
- 41 Ohyama T, Sato K, Kishimoto K, et al. Azelnidipine is a calcium blocker that attenuates liver fibrosis and may increase antioxidant defence[J]. Br J Pharmacol, 2012, 165(4b):1173-1187.
- 42 Grimm C, Holdt LM, Chen CC, et al. High susceptibility to fatty liver disease in two-pore channel 2-deficient mice[J]. Nat Commun, 2014, 5:4699.
- 43 Li X, Jin Q, Xu H, et al. Chronic hepatitis B patients with high liver fibrosis levels should receive antiviral treatment[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6):3624-3630.
- 44 Labarga P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, et al. Liver fibrosis progression despite HCV cure with antiviral therapy in HIV-HCV-coinfected patients[J]. Antivir Ther(Lond), 2015, 20(3):329-334.
- 45 郭珊珊, 范秀芳, 王和香, 等. 大黄蛰虫胶囊对肝纤维化大鼠 MMP-2 活性的影响[J]. 中国临床新医学, 2015, 8(11):1036-1038.
- 46 Zhang Y, Zhao X, Chang Y, et al. Calcium channel blockers ameliorate iron overload-associated hepatic fibrosis by altering iron transport and stellate cell apoptosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 301:50-60.

[收稿日期 2018-04-18][本文编辑 潘洪平 韦颖]

新进展综述

结核性脑膜炎的诊疗进展

汪晓凤(综述), 陈南晖(审校)

作者单位: 550002 贵阳, 贵州省人民医院感染科

作者简介: 汪晓凤(1983-), 女, 医学博士, 主治医师, 研究方向: 感染性疾病诊疗及发病机制的研究。E-mail: wangx828@163.com

通讯作者: 陈南晖(1968-), 女, 大学本科, 主任医师, 研究方向: 感染性疾病的临床研究。E-mail: nhcheng913@sina.com

[摘要] 结核性脑膜炎(TBM)属于常见的肺外结核病,病情重、变化快、危害大,其发病率和病死率均较高。TBM的临床表现缺乏特异性,实验室检查灵敏度低,因此其诊断仍较困难。目前对TBM的诊断主要通过临床表现、实验室检测及影像学检查。TBM的早期诊断和及时合理治疗是改善其预后的重要手段。该文对TBM的诊断及治疗方面的研究进展进行综述。

[关键词] 结核性脑膜炎; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 529.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)06-0687-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.06.30

Advances in diagnosis and treatment of tuberculous meningitis WANG Xiao-feng, CHEN Nan-hui. Department of Infectious Diseases, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China

[Abstract] Tuberculous meningitis(TBM) is a common extrapulmonary tuberculosis. It is serious, fast changing and harmful. Its morbidity and mortality are high. The clinical manifestations of TBM are not specific, and the sensitivity of laboratory tests is poor. Therefore, its diagnosis is still difficult. At present, the diagnosis of TBM is mainly based on clinical manifestations, laboratory tests and imaging examinations. Early diagnosis and timely and reasonable treatment of TBM are important factors to improve prognosis. The advances in diagnosis and treatment of TBM are reviewed in this paper.

[Key words] Tuberculous meningitis(TBM); Diagnosis; Treatment