



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.012
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.012
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7):858-865.

· 文献综述 ·

全反式维甲酸与肝脏疾病的关系及其分子机制研究进展

许召君^{1,2}, 陈小彬¹, 才保加², 王成², 乔文杰², 刘光照^{1,2}, 王鑫乐^{1,2}, 刘韬^{1,2}, 马晓明²

(1. 青海大学研究生院, 青海 西宁 810001; 2. 青海大学附属医院 胃肠外科, 青海 西宁 810001)

摘要

全反式维甲酸 (ATRA) 也叫做视黄酸、维生素甲酸, 是维生素 A 主要的生物活性形式, 迄今为止 ATRA 在急性早幼粒细胞白血病 (APL) 中的应用已超过 20 年, 并仍为 APL 治疗的标准方案。随着研究的不断深入, ATRA 被广泛应用于甲状腺癌、肺癌、胃癌、卡波西氏肉瘤、卵巢癌、膀胱癌、神经母细胞瘤, 等肿瘤的治疗中, 且正逐步延伸至更多肿瘤的分化治疗。ATRA 通过与核维甲酸受体 (RAR) 或维甲类 X 受体 (RXR) 结合并作用于维甲酸反应原件 (RARE) 从而调节基因的表达, 在维持细胞稳态、调节细胞周期、信号转导、转录和翻译、调控肿瘤细胞的生长并促使其凋亡等方面发挥着重要的作用。肝脏是维生素 A 代谢的主要场所, 相关研究显示, ATRA 可通过调控相关蛋白 (包括 chemerin、信号蛋白 Smad2/3、IGFBP-3 等) 以及遗传物质的表达, 广泛参与肝炎、肝纤维化以及肝细胞癌的增殖、侵袭、凋亡等生物学过程。此外, ATRA 可通过上调 chemerin 的表达来促进非酒精性脂肪性肝病的进展。肝星状细胞 (HSC) 也称为窦周细胞, 是参与肝纤维化的主要细胞类型, 当肝脏受损时, HSC 可以转变为激活状态, 活化的 HSC 通过分泌 I 型胶原蛋白 (COL1 α 1) 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA), 导致肝纤维化, 而 ATRA 的活性形式维生素 A 可逆转 HSC 的激活和肝纤维化。一方面, Wnt 信号通路通过激活 HSC 参与肝纤维化的形成, 而 ATRA 可通过诱导 ROR α 磷酸化, 抑制 Wnt/ β -catenin 的信号传递从而抑制肝纤维化的发生; 另一方面, ATRA 通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路的表达, 从而发挥其抗肝纤维化作用。本文从多个途径阐述了 ATRA 抑制肝癌细胞的增殖并诱导其发生凋亡的机理, 其中包括 ATRA 抑制 Bcl-2 和 Bcl-x 蛋白的表达从而诱导细胞发生凋亡的一系列过程, 或直接充当诱导分化剂, 诱导肝癌细胞发生凋亡的过程。此外, ATRA 可通过调控相关遗传物质的表达来调节肝癌细胞的增值, 其中包括通过抑制胰岛素样生长因子和促进维甲酸诱导基因 1 甲基化来抑制肝细胞癌的增值等。ATRA 在肝癌中的应用是近几年才被初步认识的, 目前, 关于 ATRA 与肝脏疾病的关系尚无系统的认识, 在肝癌中的具体调控机制有待进一步研究。充分认识 ATRA 与肝脏疾病的关系及其涉及的相关分子机制, 可为肝病 (非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞癌等疾病) 的临床诊疗提供新的策略和方向。

关键词

肝疾病; 维甲酸; 癌, 肝细胞; 非酒精性脂肪性肝病; 肝硬化

中图分类号: R657.3

基金项目: 国家重点研发计划基金资助项目 (2017YFC0909900)。

收稿日期: 2021-01-29; 修订日期: 2021-06-10。

作者简介: 许召君, 青海大学附属医院住院医师, 主要从事肿瘤外科、胃肠外科临床方面的研究(陈小彬为共同第一作者)。

通信作者: 马晓明, Email: hilton007@126.com

Research progress in the relationship between all-trans retinoic acid and liver diseases and the associated molecular mechanisms

XU Zhaojun^{1,2}, CHEN Xiaobin¹, CAI Baojia², WANG Cheng², QIAO Wenjie², LIU Guangzhao^{1,2}, WANG Xinle^{1,2}, LIU Tao^{1,2}, MA Xiaoming²

(1. Graduate School of Qinghai University, Xining 810001, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China)

Abstract

All-trans retinoic acid (ATRA), also called retinoic acid and vitamin formic acid, is the main biologically active form of vitamin A. So far, the application of ATRA in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL) has exceeded 20 years, which is still the standard treatment for APL. With the continuous deepening of research, ATRA has been widely used in the treatment of thyroid cancer, lung cancer, gastric cancer, Kaposi's sarcoma, ovarian cancer, bladder cancer, neuroblastoma, and other tumors, and is gradually extending to the differentiation therapy for more tumors. ATRA regulates gene expression by binding to nuclear retinoic acid receptor (RAR) or retinoid X receptor (RXR) and acting on the retinoic acid response element (RARE). It plays an important role in maintaining cell homeostasis, regulating cell cycle, signal transduction, transcription and translation, regulating the growth of tumor cells and promoting their apoptosis. The liver is the main place for vitamin A metabolism. Related studies have shown that ATRA is widely involved in the biological processes such as hepatitis, liver fibrosis and liver cancer cell proliferation, invasion and apoptosis by regulating the expressions of related proteins (including chemerin, signal protein Smad2/3, IGFBP-3, etc.). In addition, ATRA can promote the progression of non-alcoholic fatty liver disease by up-regulating the expression of chemerin. Hepatic stellate cells (HSC), also known as pericytes, are the main cell type involved in liver fibrosis. When the liver is damaged, HSC can be transformed into an activated state. The activated HSC secretes type I collagen (COL1 α 1) and α -smooth muscle actin (α -SMA) and thereby causes liver fibrosis, and vitamin A, the active form of ATRA, can reverse HSC activation and liver fibrosis. On the one hand, the Wnt signaling pathway participates in the formation of liver fibrosis by activating HSC, while ATRA can inhibit the occurrence of liver fibrosis by inducing ROR α phosphorylation and inhibiting the signal transmission of Wnt/ β -catenin; on the other hand, ATRA can inhibit the occurrence of liver fibrosis by inhibiting TGF- β 1/Smad signal pathway expression, thereby exerting its anti-liver fibrosis effect. This article describes the mechanism by which ATRA inhibits the proliferation of liver cancer cells and induces apoptosis from multiple aspects that include the process by which ATRA inhibits the expression of Bcl-2 and Bcl-x proteins to induce cell apoptosis, or directly acts as inducing differentiation agent, the process of inducing apoptosis of liver cancer cells. In addition, ATRA can regulate the proliferation of liver cancer cells by regulating the expressions of related genetic materials, including inhibiting the proliferation of hepatocellular carcinoma by inhibiting insulin-like growth factors and promoting retinoic acid-induced gene 1 methylation. The application of ATRA in liver cancer has only been initially recognized in recent years. At present, there is no systematic understanding of the relationship between ATRA and liver diseases, and the specific regulatory mechanism in liver cancer needs to be further studied. A full understanding of the relationship between ATRA and liver diseases and the related molecular mechanisms involved can provide new strategies and directions for clinical diagnosis and treatment of liver diseases (non-alcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma and other diseases).

Key words

Liver Diseases; Tretinoin; Carcinoma, Hepatocellular; Non-alcoholic Fatty Liver Disease; Liver Cirrhosis

CLC number: R657.3

1995年,美国食品和药物管理局(FDA)批准了全反式维甲酸(ATRA)药物在急性早幼粒细胞白血病(APL)中的应用。迄今为止,通过口服ATRA治疗APL仍作为标准疗法^[1]。自20世纪70年代分化治疗概念提出后^[2-3],被逐步运用于癌症治疗,其中包括ATRA在内的分化治疗药物,也被越来越多地运用于肿瘤疾病的治疗^[4]。此外,ATRA在多个系统中显示出抗血管生成的作用,抑制了血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖并显现出对类风湿关节炎的抗炎作用。不仅如此,肝脏疾病(主要包括非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞癌)作为全球流行性疾病,严重威胁着人类的生命健康。近年来,ATRA亦被广泛应用于肝病的防治,国内外研究员就ATRA的保肝机制和临床应用进行了大量的研究发现,ATRA参与调控肝脏疾病的发展进程,如调控细胞的增殖、侵袭以及凋亡等。本文归纳了ATRA与肝脏疾病相关的研究文献,从多个角度阐述了ATRA与肝脏疾病(非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝细胞癌)的关系及其涉及的相关分子机制,为临床试验ATRA治疗肝脏疾病提供指导依据。

1 ATRA的代谢

ATRA做为维生素A的主要生物活性形式,可调节细胞的增殖与分化。由胃肠道吸收的视黄醇通过两步反应氧化为ATRA,第一步,视黄醇主要通过乙醇脱氢酶(ADH)或视黄醇脱氢酶(RDH)与视黄醛发生可逆氧化,RDH能够将视黄醛转化回视黄醇,醛酮还原酶(AKR)也可以进行相同的反应;第二步,视黄醛被视黄醛脱氢酶(RALDHs或ALDHs)不可逆地氧化为ATRA。ATRA通过单纯弥散进入细胞,与细胞内维甲酸结合蛋白(cellular retinoic acid binding protein, CRABP)结合后有两种去路:一是由位于内质网上的细胞色素P450氧化还原酶(细胞色素CYP酶)降解^[5],另一种通过异构酶的作用,转化为其立体异构体,如13-顺式维甲酸(13-cisRA)和9-顺式维甲酸(9-cisRA)^[6]。ATRA或其异构体进入细胞核内,与核维甲酸受体(RAR)或维甲类X受体(RXR)结合形成异二聚体RAR/RXR或同二聚体RXR-RXR,后者进一步结合特定DNA序列-维甲酸反应元件(RAREs),从而影响目的基因的转录,

产生类维甲酸反应。ATRA通过与维甲酸受体(RARs)结合,后者可与视黄醇类受体(RXR)形成二聚体,该二聚体与目的基因的调控序列结合并通过招募辅助激活因子启动目的基因的转录^[7-8];在缺乏配体的情况下,RAR/RXR异二聚体与维甲酸靶基因的维甲酸反应元件(RAREs)结合并招募辅助抑制子如NCoR和SMRT抑制目的基因的转录^[9-10]。由ATRA或其异构体激活的RAR和RXR途径是经典途径,在调控细胞的生长、分化、凋亡等方面发挥重要作用。

2 ATRA对非酒精性脂肪性肝病调控机制研究

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)包括非酒精性脂肪肝和非酒精性脂肪性肝炎,指由单纯脂肪变性向进展性脂肪变性的转变,进而演变为肝炎、肝硬化、肝细胞癌^[11]。NAFLD是导致慢性肝病的主要原因,已成为社会公共健康问题,其发病率逐年升高,据统计其全球发病率高达25.2%,与地区和社会条件有关^[12]。NAFLD具体的发病机制尚不明确,有学者^[13-14]认为一些因素如内质网应激、氧化应激、脂代谢紊乱、脂肪因子和细胞因子的生成、线粒体功能失调等共同参与NAFLD的发生发展,而线粒体功能失调是核心因素。

目前许多文献已报道多种脂肪因子如adiponectin、leptin、resistin与NAFLD发病密切相关,chemerin又名TIG2(tazarotene-induced gene 2)作为一种新的脂肪因子于2007首次报道,编码该蛋白的基因被发现受维甲酸类药物他扎罗汀调控。张强^[15]发现在NAFLD中,脂肪因子chemerin在mRNA水平表达下降,其受体CMKLR1在mRNA水平表达上调,RARb在NAFLD中的表达下降,推测chemerin、CMKLR1、RARb可能参与了NAFLD的发病。同一作者通过实验进一步证实了ATRA可以上调HepG2细胞chemerin在mRNA及蛋白水平的表达。Nagpal等^[16]认为chemerin只可被RARb、RARr的激动剂诱导表达,而非RXR或VDR的激动剂诱导表达。Kato等^[17]报道维甲酸可使大鼠肝脏RARb的表达上调,因此NAFLD中肝脏脂肪酸的增加导致视黄醇的酯化增加而活性形式降低且肝脏存在炎症反应及HSCs的激活导致维甲酸含量的降低,

导致RAR β 的表达下调进而导致chemerin表达的下降。

3 ATRA对肝纤维化调控机制研究

3.1 ATRA通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路抗肝纤维化

肝纤维化是肝脏中可逆的伤口愈合反应,是对慢性肝损伤(酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、乙型肝炎病毒、和丙型肝炎病毒)的反应,如果不受控制,进行性肝纤维化可导致肝硬化,肝细胞癌(HCC)和终末期肝病。肝纤维化是由细胞外基质(ECM)产生和降解的长期不平衡导致的^[18]。肝纤维化发展过程中ECM成分的主要来源是肝星状细胞(HSC),它位于肝细胞和肝血窦内皮细胞之间的区域,称为“Disse间隙”,约占正常肝细胞的8%~14%^[6,19]。肝损伤后,HSC由储存维生素A的静止细胞转变为高度增殖的成肌纤维细胞,从而上调 α -1 I型胶原蛋白(COL1 α 1)的合成和 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达,从而促进伤口闭合^[18]。

HSC激活是肝纤维化的关键,受多种细胞因子和生长因子的控制。其中一个重要机制是涉及Wnt信号通路的活化,Myung等^[20]在体外用Wnt3a处理人的HSC细胞,结果提示COL1 α 1和 α -SMA表达显著增加,而用Wnt3a相关抑制剂分泌型相关蛋白(sFRP)处理HSC细胞,结果提示COL1 α 1和 α -SMA显著降低,表明Wnt信号通路通过激活HSC参与了肝纤维化的形成。其中涉及的机制:通过激活Wnt/ β -catenin信号通路使胞质中的 β -catenin稳定性和表达水平显著提升并促使 β -catenin向细胞核内转移,从而激活相关靶基因的转录,其中与包括与肝纤维化密切相关的靶基因(COL1 α 1、 α -SMA、cyclin D1、uPAR以及基质金属蛋白酶家族如MMP-1, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-13等)。ATRA可通过诱导ROR α 磷酸化,抑制Wnt/ β -catenin的信号传递,进而发挥抗纤维化的作用^[21]。

3.2 ATRA通过TGF- β -Smad信号通路抗肝纤维化

转化生长因子 β (TGF- β)对从最初的肝损伤到炎症和纤维化以及慢性肝病进展的所有阶段都有贡献^[22]。肝损伤诱导受损的肝细胞和炎症细胞释放活性TGF- β ,从而上调了涉及纤维生成的几种生长因子和细胞因子的合成和释放,包括血小板

衍生生长因子(PDGF)、结缔组织生长因子(CCN2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和各种白介素(ILs)(IL-1 β 和IL-6)^[23]。此外,TGF- β 的上调促进了肝细胞破坏(死亡)并介导了HSC的活化,从而导致伤口愈合反应,这暗示着成肌纤维细胞的生成和ECM的沉积^[24]。CCN2与肝损伤的发展有关,其过表达可导致纤维化加重,TNF- α 参与胆汁淤积性肝纤维化,IL-1 β 刺激ECM的合成,而IL-6诱导胶原蛋白的合成并加剧肝炎^[25-28]。越来越多的研究表明,HSC的激活是由复杂的调控机制来协调的。相关研究也提示ATRA可通过转化生长因子TGF- β -Smad信号通路抑制系膜细胞环氧化酶-2的表达,显示其具有良好的抗纤维化作用^[29]。陈珂等^[30]通过ATRA对大鼠肝星状细胞(HSC-T6)体外干预实验探讨相关机制,结果提示ATRA能够通过抑制HSC-T6细胞中TGF- β 1/Smad信号通路,从而发挥其抗肝纤维化作用。

4 ATRA对肝癌调控机制研究

肝癌在2018年的死亡人数超过781 000,被列为全球第三大致命性实体癌。在肝癌中,肝细胞癌(HCC)是最常见的恶性肝肿瘤(90%)^[31],HCC的症状大多发生在晚期,这时HCC极易侵入门静脉而引起门静脉肿瘤血栓。其他较不常见的亚型包括胆管癌,肝母细胞瘤以及纤维板层型癌。尽管近年来在诊断和治疗方式上取得了长足的进步,但5年生存率仍为5%~10%^[32-33]。2007年,靶向小分子药物索拉非尼被批准用于治疗晚期肝癌并且在随后的10年中,索拉非尼一直是晚期HCC的唯一一线治疗靶向药物。但是,许多临床研究表明,相当一部分肝癌患者对索拉非尼不敏感。实际上从索拉非尼治疗中显著受益的患者人数非常有限,索拉非尼的总体疗效远不能令人满意,这引起了研究人员的注意。近年来,一些研究将ARTA用于肝癌的治疗也取得了一定的成果,徐益语等^[34]在国内首次应用维甲酸对66例原发性肝癌患者进行治疗,结果提示有效率达15.2%、病情稳定率达74.1%、41.8%的患者甲胎蛋白下降。而且相关研究也利用维甲酸提高癌细胞对化疗药物的敏感性的特点,与其他抗癌药物联合使用,极大地提高了治疗效果,大大降低了药物带来的不良

反应,为肝癌的治疗开辟了新的途径。

4.1 ATRA 相关代谢酶与肝癌细胞的关系

Kropotova 等^[35]发现 ATRA 生物合成的每个步骤都存在失调,编码视黄醇氧化/还原成视黄醛相关酶 mRNA 的水平显著降低 (ADH1B, ADH1C, RDHL, AKR1B10 存在于两种类型的癌症中, RDH5 仅存在于大肠癌中,而 ADH4, AKR1B 和 RDH12 仅存在于胃癌中)。相关研究报道表明, HCC 细胞中 AKR1B10 处于高表达,主要涉及的机制为 AKR 过表达的酶通过视黄醛转化为视黄醇引起 ATRA 细胞内剥夺,这种情况通过阻止细胞分化并促进细胞增殖来诱导癌变^[36]。为了支持这一假设,一些学者进行肝癌的相关实验也发现了 AKR 酶的上调,因此,一些专家建议将它们作为诊断、分期和预后的早期检测标记^[37]。部分研究提示,细胞色素 CYP26A1 与肿瘤密切相关,其过表达在一定程度上可协助肿瘤细胞的转移, CYP26A1 在结肠直肠癌、42% 的原发性乳腺癌中均处于高表达水平,且在 HCC 细胞中也发现了 CYP26A1 与 CYP26B1 一起处于上调水平^[38]。

4.2 ATRA 对肝癌细胞凋亡调控相关分子机制

细胞凋亡 (apoptosis) 是由基因控制的一种程序性细胞死亡,肿瘤细胞消除的主要途径,已知 ATRA 通过不同的机制可以抑制细胞的增殖、诱导分化从而导致死亡。尽管对 ATRA 的研究已开展许久,但 ATRA 促凋亡作用的机制仍不完全清楚。其中公认的途径包括内源性和外源性凋亡途径。ATRA 可通过上调 TNF- α 、caspase-8 和死亡受体 Fas 激活外源性凋亡途径^[39-41], ATRA 可以下调一些抗凋亡分子的表达,如 Bcl-2, cdk2, cyclin D1^[42]。主要机制是 ATRA 通过抑制 Bcl-2 和 Bcl-x 蛋白表达并激活 caspase-6、7、8、9,进一步导致细胞色素 C 从线粒体中释放到胞浆中,同时细胞色素 C 在 dATP 作用下激活 caspase,引起级联反应,从而诱导细胞凋亡^[43-44]。周青等^[45]通过用 1 $\mu\text{mol/L}$ 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的 ATRA 处理 HepG2 细胞,发现 ATRA 处理的 HepG2 可导致其细胞生长数目减少、细胞增殖降低、迁移能力减弱、凋亡小体增多等,提示 ATRA 作为诱导分化剂,可抑制 HepG2 细胞增殖并诱导其发生细胞凋亡。

4.3 通过介导胰岛素样生长因子 (IGF) 促生存作用来调控细胞的增殖

胰岛素样生长因子 (IGF) 是一组具有促生长

作用的多肽类物质, IGF 族有 IGF-I 和 IGF-II 两种, IGF I 和 II 以及胰岛素可刺激多种癌细胞系的增殖。其中涉及的机制涉及 IGF-I/II 与 I 型 IGF 受体 (IGF-IR) 结合,主要激活衔接胰岛素受体底物-1 (IRS-1), IRS-1 与 p85 的相互作用诱导 PI3-激酶和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 AKT 的激活,从而引发抗凋亡途径,而 0.1-100 μM 剂量的 ATRA 抑制了该途径^[46]。相关研究发现 MCF-7 细胞系中 IGF 结合蛋白 3 (IGFBP-3) 的表达不足,提示 IGFBP-3 是生长的负调节剂,而 ATRA 可通过诱导 RAR β 的表达直接参与 IGFBP-3 的表达,表明 ATRA 对 IGF 信号转导抑制作用^[47]。同样,研究^[47]发现 RAR α 参与肝癌细胞中 IGFBP-3 的上调。Dokmanovic 等^[48]在后来的研究中也证实了 ATRA 治疗后, IGFBP-3 处于高表达的状态。

4.4 通过介导维甲酸诱导基因 1 (RIG1) 甲基化来调节细胞的增殖

RIG1 被称为视黄酸受体 3 (RARRES3) 或他扎罗汀诱导基因 1 (TIG1)。正常组织与中度和低分化肿瘤相比,正常组织中 RIG1 的水平更高^[49]。在人类 HCC 组织中发现 RIG-1 被下调,同时发现 RIG-1 缺乏会促进 HCC 癌变,涉及机制为 RIG-1 通过下 MMP-9 抑制 HCC 的增殖、迁移和侵袭的能力, RIG1 表达的降低与 RIG1 启动子甲基化密切相关,在 53% 的原发性恶性肿瘤中甲基化密度 >30%,与邻近的非癌组织相比, HCC 组织中也发现了异常的甲基化,并且与肝脏和胆道的致癌事件有关^[50]。一篇 2017 年的论文将 RIG1 的表观遗传沉默与肝癌中上调的 G9a 组蛋白甲基转移酶的过表达相关^[51]。随后的研究确定了 RIG1 启动子中的视黄酸反应元件^[52]。也证实了 ATRA 可以诱导 RIG1 表达增加,调节细胞的增殖。

5 总结与展望

肝脏在维生素 A 的吸收、贮存以及代谢过程中扮演着重要的角色,其中肝细胞主要参与维生素 A 的代谢, HSCs 将维生素 A 以脂蛋白的形式进行贮存^[53]。综上所述, NAFLD 中维甲酸的含量明显降低, chemerin、CMKLR1、RARb 可能参与了 NAFLD 的发病,而 ATRA 可以上调 chemerin 的表达,笔者认为可以通过补充维甲酸来延缓 NAFLD 疾病的进展,还需大量研究进一步证实;目前也

有不少动物实验表明其具有抗肝纤维化的作用,补充维生素A可有效减轻肝纤维化; ATRA在临床上多用于白血病的治疗,近年来也将其应用于肝癌的治疗,本文从多个途径阐述了ATRA抑制肝癌细胞的增殖并诱导其发生凋亡,尽管在临床前阶段发现了新疗法,但在临床试验中缺乏疗效,只有弄清ATRA对肝癌治疗的相关机制,才有可能设计出协同克服关键步骤的联合疗法。在过去的几年中,进行了一些组合试验,但结果并非预期的,表明仍需详细了解其分子机制,同时还需在临床前阶段中围绕肝癌细胞系研究ATRA的毒性,ATRA为肝病治疗提供了一个新的策略,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2019, 133(15): 1630–1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980.
- [2] Sachs L. The differentiation of myeloid leukaemia cells: new possibilities for therapy[J]. *Br J Haematol*, 1978, 40(4): 509–517. doi: 10.1111/j.1365-2141.1978.tb05826.x.
- [3] Sachs L. Control of normal cell differentiation and the phenotypic reversion of malignancy in myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 1978, 274(5671):535–539. doi: 10.1038/274535a0.
- [4] 刘桂中. 维甲类药物对人类肿瘤细胞的作用[D]. 北京协和医学院(清华大学医学部)&中国医学科学院, 1998.
Liu GZ. The effect of retinoic substances on human tumor cells[D]. Peking Union Medical College (Tsinghua University School of Medicine) & Chinese Academy of Medical Sciences, 1998.
- [5] 常世敏, 张智强. 浅谈维生素A代谢与生理功能[J]. *中国食物与营养*, 2005, (2):55–57. doi:10.3969/j.issn.1006-9577.2005.02.020.
Chang SM, Zhang ZQ. Discussion on Vitamin A's Metabolism and Physiological Function[J]. *Food and Nutrition In China*, 2005, (2): 55–57. doi:10.3969/j.issn.1006-9577.2005.02.020.
- [6] Urbach J, Rando RR. Thiol dependent isomerization of all-trans-retinoic acid to 9-cis-retinoic acid[J]. *FEBS Lett*, 1994, 351(3): 429–432. doi: 10.1016/0014-5793(94)00090-5.
- [7] Gudas LJ. Retinoids and vertebrate development[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(22):15399–15402.
- [8] Blomhoff R, Green MH, Berg T, et al. Transport and storage of vitamin A[J]. *Science*, 1990, 250(4979): 399–404. doi: 10.1126/science.2218545.
- [9] Glass CK, Rosenfeld MG. The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(2):121–141.
- [10] Aranda A, Pascual A. Nuclear hormone receptors and gene expression[J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(3):1269–1304. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1269.
- [11] Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review[J]. *World J Hepatol*, 2017, 9(16): 715–732. doi: 10.4254/wjh.v9.i16.715.
- [12] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016, 64(1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- [13] Noureddin M, Sanyal AJ. Pathogenesis of NASH: The Impact of Multiple Pathways[J]. *Curr Hepatol Rep*, 2018, 17(4): 350–360. doi: 10.1007/s11901-018-0425-7.
- [14] Simoes ICM, Janikiewicz J, Bauer J, et al. Fat and Sugar-A Dangerous Duet. A Comparative Review on Metabolic Remodeling in Rodent Models of Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Nutrients*, 2019, 11(12):2871. doi: 10.3390/nu11122871.
- [15] 张强, 朱榕峰, 刘爽, 等. chemerin 和其受体在非酒精性脂肪肝病中表达变化及维甲酸对 chemerin 表达影响[C]//中华医学会第八次全国内分泌学学术会议论文集. 南京: 中华医学会第八次全国内分泌学学术会议, 2009:53.
Zhang Q, Zhu RF, Liu S, et al. Changes in expressions of chemerin and its receptor in non-alcoholic fatty liver disease and the influence of retinoic acid on chemerin expression[C]//Conference proceedings of the 8th National Endocrinology Conference of Chinese Medical Association. Nanjing: the 8th National Endocrinology Conference of Chinese Medical Association, 2009:53.
- [16] Nagpal S, Patel S, Jacobe H, et al. Tazarotene-induced gene 2 (TIG2), a novel retinoid-responsive gene in skin[J]. *J Invest Dermatol*, 1997, 109(1): 91–95. doi: 10.1111/1523-1747.ep12276660.
- [17] Kato S, Mano H, Kumazawa T, et al. Effect of retinoid status on alpha, beta and gamma retinoic acid receptor mRNA levels in various rat tissues[J]. *Biochem J*, 1992, 286(Pt 3): 755–760. doi: 10.1042/bj2860755.
- [18] Fagone P, Mangano K, Pesce A, et al. Emerging therapeutic targets for the treatment of hepatic fibrosis[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(2):369–375. doi: 10.1016/j.drudis.2015.10.015.
- [19] di Masi A, Leboffe L, De Marinis E, et al. Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 41:1–115. doi: 10.1016/j.mam.2014.12.003.
- [20] Myung SJ, Yoon JH, Gwak GY, et al. Wnt signaling enhances the activation and survival of human hepatic stellate cells[J]. *FEBS*

- Lett, 2007, 581(16):2954-2958. doi: 10.1016/j.febslet.2007.05.050.
- [21] 袁灿, 王正根. 维甲酸相关孤核受体 α 抗肝纤维化作用研究进展[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(3):391-393. doi:10.3969/j.issn.1009-5519.2014.03.031.
- Yuan C, Wang ZG. Research progress of inhibitory effect of retinoic acid receptor-related orphan receptor α against liver fibrosis[J]. Modern Medicine and Health, 2014, 30(3): 391-393. doi:10.3969/j.issn.1009-5519.2014.03.031.
- [22] 曹海丹, 罗晓蓉, 吴县斌. 肝纤维化指标、TIMP-1在慢性乙型肝炎纤维化中的诊断效能及与肝硬化的关联性分析[J]. 重庆医学, 2021, 50(6):991-995. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.020.
- Cao HD, Luo XR, Wu XB. Analysis of liver fibrosis indicators, TIMP-1 in the diagnosis of chronic hepatitis B fibrosis and their correlation with liver cirrhosis[J]. Chongqing Medicine, 2021, 50(6):991-995. doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.020.
- [23] 谢激扬. 四逆散加减对酒精性肝纤维化患者TGF- β 、肝纤维化指标及肝功能指标的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3):748-751. doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.03.067.
- Xie JY. Effect of Sini Powder for TGF- β , Liver Fibrosis and Liver Function Indicators of Alcoholic Liver Fibrosis Patients[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(3): 748-751. doi:10.13193/j.issn.1673-7717.2017.03.067.
- [24] Kitano M, Bloomston PM. Hepatic Stellate Cells and microRNAs in Pathogenesis of Liver Fibrosis[J]. J Clin Med, 2016, 5(3): 38. doi: 10.3390/jcm5030038.
- [25] Brigstock DR. Connective tissue growth factor (CCN2, CTGF) and organ fibrosis: lessons from transgenic animals[J]. J Cell Commun Signal, 2010, 4(1):1-4. doi: 10.1007/s12079-009-0071-5.
- [26] 苏金玲, 毕业东, 姜希娟, 等. ILK、TNF α 在酒精性肝纤维化大鼠肝组织中的表达及五田保肝液的干预作用[J]. 天津中医药大学学报, 2012, 31(1):20-22.
- Su JL, Bi YD, Jiang XJ, et al. Expression of ILK, TNF α in rats with alcoholic hepatic fibrosis and intervention effect of Wutianbaoganye[J]. Journal of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2012, 31(1):20-22.
- [27] Armendariz-Borunda J, Katayama K, Seyer JM. Transcriptional mechanisms of type I collagen gene expression are differentially regulated by interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha, and transforming growth factor beta in Ito cells[J]. J Biol Chem, 1992, 267(20):14316-14321.
- [28] Choi I, Kang HS, Yang Y, et al. IL-6 induces hepatic inflammation and collagen synthesis in vivo[J]. Clin Exp Immunol, 1994, 95(3): 530-535. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb07031.x.
- [29] 陈晓岚, 李辉, 曹英杰, 等. 全反式维甲酸对转化生长因子 β 1诱导肾小球系膜细胞环氧化酶2表达及Smad信号通路的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(6): 470-471. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2010.06.015.
- Chen XL, Li H, Cao YJ, et al. Impact of all-trans retinoic acid on COX-2 expression and Smad pathway in rat glomerular mesangial cells induced by TGF- β 1[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2010, 26(6):470-471. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2010.06.015.
- [30] 陈珂, 许君望, 周琦, 等. 全反式维甲酸对TGF- β 1刺激的肝星状细胞COL1 α 2、MMP-2、TIMP-1以及信号通路的影响[J]. 西安交通大学学报:医学版, 2017, 38(6): 857-861. doi: 10.7652/jdyxb201706014.
- Chen K, Xu JW, Zhou Q, et al. Effects of all-trans retinoic acid on expressions of COL1 α 2, MMP-2, TIMP-1, and signaling pathway in TGF- β 1-simulated rat hepatic stellate cells[J]. Journal of Xi'an Jiaotong University: Medical Sciences, 2017, 38(6):857-861. doi: 10.7652/jdyxb201706014.
- [31] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2018, 69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
- [32] Njei B, Rotman Y, Ditah I, et al. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality[J]. Hepatology, 2015, 61(1): 191-199. doi: 10.1002/hep.27388.
- [33] 李民, 熊俊. 《原发性肝癌诊疗规范(2017年版)》解读[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(7): 785-789. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.003.
- Li M, Xiong J. Interpretation of guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2017 edition)[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2019, 28(7):785-789. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2019.07.003.
- [34] 徐益语, 于尔辛. 以维甲酸治疗原发性肝癌66例临床分析[J]. 肿瘤, 1998, 18(5):353.
- Xu YY, Yu EX. Clinical analysis of using retinoic acid for the treatment of primary liver cancer in 66 cases[J]. Tumor, 1998, 18(5):353.
- [35] Kropotova ES, Zinovieva OL, Zyryanova AF, et al. Altered expression of multiple genes involved in retinoic acid biosynthesis in human colorectal cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2014, 20(3):707-717. doi: 10.1007/s12253-014-9751-4.
- [36] Zeindl-Eberhart E, Haraida S, Liebmann S, et al. Detection and identification of tumor-associated protein variants in human hepatocellular carcinomas[J]. Hepatology, 2004, 39(2): 540-549. doi: 10.1002/hep.20060.
- [37] Torres-Mena JE, Salazar-Villegas KN, Sánchez-Rodríguez R, et al. Aldo-Keto Reductases as Early Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma: A Comparison Between Animal Models and Human HCC[J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(4):934-944. doi: 10.1007/s10620-

- 018-4943-5.
- [38] Osanai M, Sawada N, Lee GH. Oncogenic and cell survival properties of the retinoic acid metabolizing enzyme, CYP26A1[J]. *Oncogene*, 2010, 29(8):1135-1144. doi: 10.1038/onc.2009.414.
- [39] Jiang M, Zhu K, Grenet J, et al. Retinoic acid induces caspase-8 transcription via phospho-CREB and increases apoptotic responses to death stimuli in neuroblastoma cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(6):1055-1067. doi: 10.1016/j.bbamcr.2008.02.007.
- [40] Engedal N, Auberger P, Blomhoff HK. Retinoic acid regulates Fas-induced apoptosis in Jurkat T cells: reversal of mitogen-mediated repression of Fas DISC assembly[J]. *J Leukoc Biol*, 2009, 85(3): 469-480. doi: 10.1189/jlb.1107790.
- [41] Dhandapani L, Yue P, Ramalingam SS, et al. Retinoic acid enhances TRAIL-induced apoptosis in cancer cells by upregulating TRAIL receptor 1 expression[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(15):5245-5254. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-4180.
- [42] 刘佳玲, 黄林生, 张朔, 等. Bcl-2转录抑制因子1在肝癌组织中的表达及意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):849-856. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.009.
- Liu JL, Huang LS, Zhang S, et al. Expression of Bcl-2 inhibitor of transcription 1 in hepatocellular carcinoma and its significance[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7): 849-856. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.009.
- [43] Yu Z, Han J, Lin J, et al. Apoptosis induced by atRA in MEPM cells is mediated through activation of caspase and RAR[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89(2):504-509. doi: 10.1093/toxsci/kfj046.
- [44] 黄文广, 李杰, 王峰, 等. 维甲酸诱导肝癌细胞株凋亡及其与midkine基因表达关系的研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2004, 13(10):783-785. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2004.10.019.
- Huang WG, Li J, Wang F, et al. Apoptosis of HepG2 cells induced by retinoic acid and the relation with the expression of midkine gene[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2004, 13(10): 783-785. doi:10.3969/j.issn.1005-6947.2004.10.019.
- [45] 周青, 魏翔, 张素梅, 等. ATRA对肝癌细胞HepG2生物学行为的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(12): 1928-1933. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.018.
- Zhou Q, Wei X, Zhang SM, et al. Effect of all-trans retinoic acid on the biological characteristics of human hepatoma HepG2 cells[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2019, 54(12): 1928-1933. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.018.
- [46] 牛坚, 刘斌, 于彬, 等. 靶向沉默IGF1R基因 miR30-shRNA慢病毒的构建及其抗肝癌细胞生长[J]. *中国普通外科杂志*, 2009, 18(7):703-707.
- Niu J, Liu B, Yu B, et al. Construction of lentiviral vector of microRNA targeting IGF1 R gene and its inhibition effect on liver cancer cell growth[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2009, 18(7):703-707.
- [47] Shang Y, Baumrucker CR, Green MH. Signal relay by retinoic acid receptors alpha and beta in the retinoic acid-induced expression of insulin-like growth factor-binding protein-3 in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(25): 18005-18010. doi: 10.1074/jbc.274.25.18005.
- [48] Dokmanovic M, Chang BD, Fang J, et al. Retinoid-induced growth arrest of breast carcinoma cells involves co-activation of multiple growth-inhibitory genes[J]. *Cancer Biol Ther*, 2002, 1(1): 24-27. doi: 10.4161/cbt.1.1.35.
- [49] Shyu RY, Jiang SY, Chou JM, et al. RARRES3 expression positively correlated to tumour differentiation in tissues of colorectal adenocarcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(1): 146-151. doi: 10.1038/sj.bjc.6601049.
- [50] Chen XH, Wu WG, Ding J. Aberrant TIG1 methylation associated with its decreased expression and clinicopathological significance in hepatocellular carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2):967-971. doi: 10.1007/s13277-013-1129-9. Epub 2013 Sep 5.
- [51] Wei L, Chiu DK, Tsang FH, et al. Histone methyltransferase G9a promotes liver cancer development by epigenetic silencing of tumor suppressor gene RARRES3[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4):758-769. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.015.
- [52] Jiang SY, Wu MS, Chen LM, et al. Identification and characterization of the retinoic acid response elements in the human RIG1 gene promoter[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(2):630-639. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.03.214.
- [53] Winau F, Hegasy G, Weiskirchen R, et al. Ito cells are liver-resident antigen-presenting cells for activating T cell responses[J]. *Immunity*, 2007, 26(1):117-129. doi: 10.1016/j.immuni.2006.11.011.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 许召君, 陈小彬, 才保加, 等. 全反式维甲酸与肝脏疾病的关系及其分子机制研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(7):858-865. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.012

Cite this article as: Xu ZJ, Chen XB, Cai BJ, et al. Research progress in the relationship between all-trans retinoic acid and liver diseases and the associated molecular mechanisms[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(7):858-865. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.012