李明芳,李曹飞,左东泽,等. 肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 147-152.
Li MF, Li CF, Zuo DZ, et al. Research progress on the pathogenesis and related signal transduction mechanisms of liver fibrosis [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(8): 147-152.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.08.020

肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展

李明芳[1],李曹飞[2],左东泽[1],赵营莉[1],余士贝[1],谢耀辉[1],彭家志[1],刘建军[1*]

(1.合肥市第二人民医院(安徽医科大学附属合肥医院)药学部,合肥 230011;
2.凤阳县人民医院,普外科,安徽 滁州 233100)

【摘要】 肝硬化是由各种原因导致的肝细胞外基质过度增生与分解的失衡所致的疾病,是多种肝疾病向肝硬化发展的关键环节。肝纤维化的发生过程是可逆的,主要是肝损伤导致肝星状细胞活化后形成肌纤维细胞,过度沉积在肝内,进而发生肝纤维化,其后果常导致不可逆的肝硬化甚至肝癌的发生。目前对于肝纤维化的具体发病机理及相关分子信号转导机制尚不明确。因此,深入探索肝纤维化的发病机制对抗肝纤维化靶点药物研究具有重要意义,为此,本文主要基于国内外相关文献,结合近年来有关肝纤维化的发病机理及相关信号转导研究作一综述。

【关键词】 肝纤维化;病理机制;肝星状细胞;信号转导
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 08-0147-06

Research progress on the pathogenesis and related signal transduction mechanisms of liver fibrosis

LI Mingfang[1], LI Caofei[2], ZUO Dongze[1], ZHAO Yingli[1], YU Shibei[1], XIE Yaohui[1], PENG Jiazhi[1], LIU Jianjun[1*]
(1. Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Hefei (Hefei Hospital of Anhui Medical University), Hefei 230011, China. 2. Department of General Surgery, People's Hospital of Fengyang County, Chuzhou 233100)

【Abstract】 Cirrhosis is caused by an imbalance of hyperplasia and extracellular matrix decomposition in the liver for various reasons, and it is a major link between various liver diseases to the development of cirrhosis. The process of liver fibrosis is reversible. Liver injury leads to activation of hepatic stellate cells to form muscle fibrocytes, excessive extracellular matrix deposition in the liver, and then liver fibrosis. Its consequences often lead to irreversible cirrhosis and even liver cancer. The specific pathogenesis and molecular signal transduction mechanism of liver fibrosis are unclear. Therefore, it is important to explore the pathogenesis of hepatic fibrosis and investigate anti-fibrotic target drugs. To this end, this article reviews the pathogenesis of liver fibrosis and the related signal transduction studies.

【Keywords】 liver fibrosis; pathological mechanism; hepatic stellate cell; signal transduction
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝纤维化是各种病因导致的慢性肝病向肝硬化、肝衰竭过程中必经的病理过程,是慢性肝病发生发展的重要环节。全球每年因肝纤维化或肝硬化死亡的患者数量约 100 万,而肝性脑病、肝肾综合

[基金项目]安徽医科大学校科研基金(2019xkj087);蚌埠医学院校科研基金(BYKY2019304ZD)。
[作者简介]李明芳(1993—),女,药师,硕士研究生,研究方向:肝脏药理学。E-mail:Limingfang_1993@163.com
[通信作者]刘建军(1970—),男,主任药师,研究方向:临床药学和药事管理。E-mail:Jianjun_liu2020@163.com

征以及门静脉破裂出血等预后较差,近年来由于并发症导致的总体病死率居高不下,给家庭及社会增加了较高的经济负担[1-2]。作为一个病理性环节,肝纤维化可发生在酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease,NAFLD)、病毒性肝炎、自身免疫性肝病及药物性肝损伤等疾病中,轻度的肝纤维化的发生是可逆的,经过及时适宜的治疗可缓解甚至治愈,避免发生肝硬化以及肝癌等不可逆的后果[3]。我国流行病学研究资料表明,病毒性肝炎的发病率已呈现出逐年降低的趋势,然而 NAFLD、自身免疫性肝病及药物性肝损伤的发病率却呈现出增加趋势,其中 NAFLD 已成为全球慢性肝病的主要原因[4]。目前对于各类慢性肝病的治疗主要以对因治疗为主,但是抗纤维化的治疗药物仍是临床迫切关注的问题,因此,深入探索肝纤维化疾病的发病机制对抗肝纤维化靶点药物研究具有重要意义。有关文献资料指出,肝纤维化发生过程涉及多种细胞间相互作用,可形成复杂的信号转导网络,调控人体的病理生理机能[5]。因此,本文主要结合国内外有关文献对肝纤维化的发病机制以及相关信号转导进行综述,为肝纤维化的治疗提供思路。

1 肝纤维化的病理生理机制及研究现状

肝纤维化是指在慢性的病理因素作用下,机体肝细胞出现非实质性肝细胞的激活,致纤维因子及相关细胞因子出现异常表达,引起纤维组织降解或增生失衡,进而出现纤维结缔组织过度沉积发生肝纤维化,其后果常导致不可逆的肝硬化甚至肝癌的发生[6-7]。大量实验研究证实,肝窦内的肝星状细胞(hepatic stellate cells,HSC)是导致肝纤维化的主要细胞来源与中心环节,肝细胞损伤后,肝窦内的 HSC 逐渐转化为肌成纤维细胞,为肝纤维化提供了主要的细胞来源[8]。HSCs 作为肝纤维化的最终靶点细胞,多数研究机制倾向于认为,是在多种致病因子的共同作用下,肝内的枯否细胞被激活,在肝细胞以及血小板等多种细胞分泌的细胞因子的影响下,联合外在较多的化学介质作用于 HSCs,激活 HSCs 并促进大量的细胞外基质的合成[9-10]。有关资料显示,HSCs 的激活机制是复杂多样的,总体上分为两大类激活途径,细胞内源性激活与细胞外源性激活。细胞内多种信号转导通路均可激活 HSCs,如核受体、G 蛋白偶联受体、细胞增殖与纤维生成途径、先天性免疫信号通路、脂肪细胞因子与细胞因子、遗传学的相关信号转导等[11]。此外,细胞以外的刺激也可以激活 HSCs,如肝枯否细胞、肝窦内皮细胞、B 淋巴细胞、胆管上皮细胞等均可通过分泌各类细胞因子或激活相应的信号通路进而促进 HSCs 激活[12]。另有资料显示,HSCs 的激活产生肌成纤维细胞的过程不仅有上述各类细胞或细胞因子的参与,也可通过产生胶原等胞外基质等促进肌纤维化的形成[13]。肌成纤维细胞的形成也有炎症的参与,炎症的产生不仅刺激了肌成纤维细胞的产生,同时也促进了肌纤维化的发展[14]。

2 肝纤维化的相关信号转导机制

2.1 Notch 信号转导与肝纤维化

Notch 信号通路是主要发生在胎儿发育和肝再生过程中的一种高度保守的信号通路,可参与协调器官的发生。Notch 信号通路在胚胎发育过程中包括心脏发生、血管新生、造血和神经发生等多个过程中发挥着重要作用,这些过程涉及干细胞自我更新、增殖、分化以及凋亡等生命过程[15]。在哺乳动物中,目前主要发现四种跨膜 Notch 受体(Notch 1-4))和两种配体,Jagged(jag1-2)、Delta-like(Dll 1-4),在成年人体内 Notch 受体的 4 种亚型均表达,但配体只表达 jag1 与 Dll4[16]。Notch 受体和 Notch 配体表达细胞之间的相互作用导致 Notch 信号级联的激活,从而导致配体激活的 Notch 受体被 γ-分泌酶复合物切割[17]。Notch 通路现已被证明在几种恶性肿瘤和多个器官的纤维化病理中均可出现异常上调[16]。

有关资料显示,机体内 HSCs 的活化与 Notch 信号通路的激活是同步发生的,在损伤的肝脏中,转化生长因子 β(transforming growth factor,TGF-β)可协同相关调控基因促进 HSCs 的活化[18]。另有资料显示,TGF-β 可促进 HSCs 高表达 Notch 信号分子,主要表现为胶原蛋白、肌动蛋白、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin,α-SMA)等 HSCs 标志物的异常升高,同步出现 Notch1、Notch3、Dll4 的显著增加[19]。Notch1、Notch2、Notch4 在正常的肝组织中均有表达,但 Notch3 仅在损伤的肝组织中出现表达,慢性肝病患者显著增加[20]。Notch3 的分子信号网络是复杂的,有关研究发现,慢性肝损伤发生后,可通过多条途径激活 HSCs,既可以通过枯否细胞释放的 TGF-β 直接激活 HSCs,也可通过间接提高

Notch3 信号分子的表达进而激活下游靶基因,促进 HSCs 活化[21]。

肝内巨噬细胞的极化也可能参与了 Notch 信号转导过程,进而促进了肝纤维化的发生发展。肝内巨噬细胞根据分化情况分为 M1 型与 M2 型巨噬细胞,M1 型巨噬细胞主要由 Th1 型细胞分泌的白细胞介素-12(interleukin-12,IL-12)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、干扰素-γ(interferon-γ,IFN-γ)等促炎因子诱导分化而成,具有免疫刺激作用,可促进 HSCs 的活化;M2 型巨噬细胞主要由 Th2 型细胞分泌的 IL-4、IL-13 等促炎因子诱导分化而成,具有免疫抑制、抗炎、溶解细胞外基质作用,因此在抑制 HSCs 的活化过程中具有一定作用[22]。Notch 信号通路在肝内巨噬细胞的极化过程中具有促进 M1 型巨噬细胞的活化以及抑制 M2 细胞的活化作用,进而打破肝内单核-巨噬系统平衡,促进肝纤维化的发生发展[23]。体外研究结果显示,IFN-γ 诱导的 MI 型巨噬细胞与 HSCs 共培养,可发现 M1 型巨噬细胞发生活化,同时出现 Notch 相关信号分子及下游调控基因 *Hes*1 的高表达,而在 M2 型巨噬细胞的上述研究中未见上述现象,提示 MI 型巨噬细胞的活化与 Notch 信号通路激活有关,同时促进肝纤维化的发生发展[22]。

肝具有较强的再生功能,肝祖细胞可分化为胆管细胞的过程可能也参与了肝纤维化的病理过程。肝祖细胞同时具有分化成肝细胞与胆管上皮细胞的双重功能。有关文献报道,当机体胆管受损时,肝祖细胞可向胆管上皮细胞分化发育,当肝细胞受损时,肝祖细胞可向肝细胞分化,促进肝的再生[23]。而当肝实质严重受损导致再生能力有限时,胆管细胞可实现去分化形成肝祖细胞,促进肝细胞再生,而上述肝细胞分化的两种途径都需要多种复杂因素共同参与,Notch 信号参与了该过程[24]。有关研究显示,高表达的 Notch 信号可抑制肝祖细胞向肝细胞的分化过程,并促进肝祖细胞向胆管上皮细胞的分化过程[25]。在一项胆管损伤的肝硬化小鼠模型上可发现高表达的 Notch 1-4 和配体 jag1-2、Dll3,提示出现了 Notch 信号通路的激活,同时出现了胆管上皮细胞标志物的高表达,增殖的胆管上皮细胞异常分泌炎症因子,刺激 HSCs 的活化、分化,进而促进肌纤维的生成,加速肝损伤[26]。

2.2　JAK/STAT 信号转导与肝纤维化

JAK/STAT 信号通路主要是与细胞因子、生长因子信号转导相关的通路之一,主要通过调节磷酸化或去磷酸化过程参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫应答等过程产生特异性生物学效应。由于细胞因子、生长因子等受体缺乏酪氨酸蛋白激酶活性,使得其特殊的功能结构域被活化的非受体型酪氨酸蛋白激酶磷酸化,而磷酸化与去磷酸化过程在 JAK/STAT 信号通路中具有核心地位[27]。

瘦素是由肥胖基因编码的分泌型蛋白质,有学者认为,JAK/STAT 信号转导过程可能通过介导瘦素作用于 HSCs,进而发挥生物学效应[27]。瘦素对肝纤维化的影响研究发现,直接接触 HSCs 的瘦素并不能活化 HSCs,而在枯否细胞培养环境中孵化的 HSCs 却可出现相关细胞因子以及生长因子的异常增加,如 I 型胶原蛋白、TGF-β、α-SMA 等[28]。另有研究发现,在肝纤维化小鼠模型中注射入瘦素拮抗剂可显著增加小鼠的生存期,提高外周血 IFN-γ 水平,改善小鼠肝纤维化程度[29]。体外研究发现,瘦素拮抗剂可显著降低原代 HSCs 的 α-SMA 及 I 型胶原蛋白的表达,同时发现,瘦素可通过激活 JAK/STAT 信号通路进而抑制基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase,MMP)的表达[30]。最近的一项研究表明,抑制 JAK2/STAT3 通路可以改善大鼠的肝纤维化,JAK2 是一种新的 TGF-β 调控因子,TGF-β/JAK2/STAT3 信号通路被认为是纤维化过程中 TGF-β 的非典型信号通路[31]。

IL-6 与 IL-6R 可参与肝纤维化、肝硬化等的病理过程。作为一种炎症因子,IL-6 可促进 HSCs 的增殖与活化,进而促进活化的 HSCs 细胞产生大量的促炎因子,如 IL-4、IL-6、IL-8、TNF-α 等,协同作用导致在肝内炎症的持续存在,因此,IL-6 可作为 HSCs 活化的重要标志物[32]。在自身免疫性肝病中,IL-6/STAT3 通路的激活与肝再生、急性肝衰竭甚至 ConA 诱导的肝炎动物模型有着密切关系[33]。

血小板衍生因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一类由体内单核巨噬系统分离纯化而来的促细胞生长因子,主要以 α 颗粒储存于血小板中,当慢性肝病发生时,巨噬细胞、肝细胞、HSCs、炎症细胞均可分泌 PDGF,并通过旁分泌的方式作用于间质 HSCs,进而促使其分化为肌纤维细胞,聚集于炎症发生部位[34]。体外研究发现,PDGF 可促进猪肝肌纤维细胞增殖,并促进其产生 I 型与 III 型胶原,为肝纤维化的潜在病理机制提供有力支撑[35]。

2.3　TEM1/GAS6/AXL 通路激活与肝纤维化

肿瘤内皮标志物 1(tumor endothelial marker 1,

TEM1)是一种主要是表达于肿瘤血管周细胞和成纤维样细胞的表面糖蛋白,而在肿瘤内皮细胞中不表达,并且随着年龄的增加表达逐渐下调,因此作为小鼠早期发育的重要表面分子[36]。有关资料显示,TEM1 与 α-SMA、波形蛋白等 HSCs 表面标记蛋白共定位,在 HSCs 肝硬化早期或肝纤维化患者体内均可发现高表达的 TEM1[37]。另有研究显示,在四氯化碳诱导的肝纤维化动物模型中,敲除 TEM1 基因的小鼠肝纤维化程度明显减轻,同时发现,肝实质细胞增殖明显,肝基质细胞的增殖受抑制,提示 TEM1 在促进肝纤维化形成以及肝基质细胞增殖方面具有显著的促进作用[38]。上述结论在肾纤维化动物模型小鼠中同样成立[39],因此,TEM1 可作为肝纤维化的一个重要的实验室标记物,也可能是肝纤维化的重要的治疗靶点。有研究发现,PDGF 受体 α、纤连蛋白以及 Mac-2 是 TEM1 的配体,可通过诱导有丝分裂以及促进肌纤维细胞分泌胶原蛋白进而为胶原蛋白沉积于肌纤维细胞提供适宜的环境,这些也为复杂的基因调控网络以及肝纤维化疾病的研究提供了重要的理论依据[39]。

生长阻滞特异性基因 6(growth retardation specific gene 6,GRS6)是一种表达于胚胎期小鼠成纤维细胞的维生素 K 蛋白,AXL、MER、TYRO3 是其重要的几个配体[40]。有关研究发现,在慢性肝病患者的外周血清可发现高水平的 AXL 与 GRS6,同时发现,HSCs 的激活与 TEM1/GAS6/AXL 信号通路的活化有着密切联系,HSCs 的活化后,GAS6/AXL 随之增加,这种规律在 AXL 基因敲除的小鼠体内并未发现[41]。在 GAS6 敲出的小鼠中发现四氯化碳诱导的肝纤维化动物模型较弱,提示 GAS6 的缺失或抑制可通过减弱 HSCs 的激活,减弱 I 型胶原蛋白及炎性因子的表达实现[42]。另有体外研究发现,将 HSCs 置于含有 GAS6 的环境培养,可发现 HSCs 的前胶原与迁移能力均显著上调,提示 GAS6 参与了肝纤维化的发生过程[43]。一项肺纤维化的体外研究中,不同进展程度的肺纤维化细胞中 AXL、MER、TYRO3 的表达均显著上调,但在正常非细胞或成纤维细胞中呈低表达现象[44]。上述结论提示,肝纤维化的发生发展可能是通过激活 TEM1/GAS6/AXL 信号通路活化 HSCs 实现的,这也是抗肝纤维化的一个重要靶点。

2.4 Fas/FasL 系统的调节与肝纤维化

Fas 是肿瘤坏死因子受体超家族的成员之一,Fas/FasL 调控系统是调控细胞凋亡的重要环节,肝损伤的发生常伴随着细胞凋亡发生率的增加[45]。研究显示,细胞凋亡的减弱可减少胆汁淤积性肝纤维化动物模型的成功率[46]。另有资料指出,HSCs 在肝静息状态下并不发生凋亡,而在活化状态时出现 Fas/FasL 基因的显著上调,同时伴随着凋亡相关蛋白 Bcl2 与 p53 表达的上调[47]。体外培养的 HSCs 原代初期并不发生细胞凋亡,在体外培养后完全活化 4 d 时,HSCs 凋亡发生率为 8%,1 周后达 18%,且活化 1 周后开始高表达 Fas 受体,并在相应诱导下不断发生凋亡[48]。Fas/FasL 调控系统在肝纤维化中的可能机制是,HSCs 凋亡发生后,HSCs 可使炎症细胞积聚,枯否细胞吞噬凋亡小体后释放各类大量的细胞因子,因而在炎症环境下进一步刺激 HSCs 不断活化,诱导肝纤维化的形成。

3 小结

虽然目前对于肝纤维化的发生机制研究已不断地深入进行,但肝纤维化仍是医学界的难题。肝纤维化的形成机制较为复杂,主要与 HSCs 的异常激活有关,进而导致纤维结缔组织过度沉积发生肝纤维化,其后果常导致不可逆的肝硬化甚至肝癌的发生。而 HSCs 的异常激活机制多种多样,近年来在 Notch、JAK/STAT、TEM1/GAS6/AXL、Fas/FasL 等信号转导机制动物模型已取得了显著成效,但由于人类个体的复杂性与差异性,相关信号通路在人体的验证仍需要医学工作者不断努力。

参考文献:

[1] Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. Cells, 2020, 9(4): 875.

[2] 何苗, 向霞, 徐如青, 等. HBV 相关肝纤维化小鼠模型的建立及关键表型深度分析研究 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 187-193.

[3] Cai J, Hu M, Chen Z, et al. The roles and mechanisms of hypoxia in liver fibrosis [J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 186.

[4] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss [J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 63.

[5] Huang M, Kim HG, Zhong X, et al. Sestrin 3 protects against diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice through suppression of transforming growth factor β signal transduction [J]. Hepatology, 2020, 71(1): 76-92.

[6] Dhar D, Baglieri J, Kisseleva T, et al. Mechanisms of liver

fibrosis and its role in liver cancer [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(2): 96-108.

[7] Cao Y, Ji C, Lu L. Mesenchymal stem cell therapy for liver fibrosis/cirrhosis [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(8): 562.

[8] Wan LY, Peng H, Ni YR, et al. The miR-23b/27b/24-1 cluster inhibits hepatic fibrosis by inactivating hepatic stellate cells [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(5): 1393-1412.

[9] Zhang Z, Guo M, Li Y, et al. RNA-binding protein ZFP36/TTP protects against ferroptosis by regulating autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells [J]. Autophagy, 2020, 16(8): 1482-1505.

[10] Sun Z, Zhan X. Myrrhone inhibits the progression of hepatic fibrosis by regulating the abnormal activation of hepatic stellate cells [J]. J Biochem Mol Toxicol, 2022, 36(11): e23177.

[11] Huang P, Ma H, Cao Y, et al. Activation of primary hepatic stellate cells and liver fibrosis induced by targeting TGF-β1/Smad signaling in schistosomiasis in mice [J]. Parasit Vectors, 2022, 15(1): 456.

[12] Wei W, Lin C, Hu R, et al. LOC102553417 silencing facilitates the apoptosis of hepatic stellate cells via the miR-30e/MTDH axis [J]. Mol Med Rep, 2022, 26(5): 349.

[13] Qi S, Zhu Y, Liu X, et al. WWC proteins mediate LATS1/2 activation by Hippo kinases and imply a tumor suppression strategy [J]. Mol Cell, 2022, 82(10): 1850-1864.

[14] Silzle T, Randolph GJ, Kreutz M, et al. The fibroblast: sentinel cell and local immune modulator in tumor tissue [J]. Int J Cancer, 2004, 108(2): 173-180.

[15] Perramón M, Jiménez W. Pituitary tumor-transforming gene 1/delta like non-canonical Notch ligand 1 signaling in chronic liver diseases [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 6897.

[16] Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Gastroenterology, 2020, 158(7): 1913-1928.

[17] Li J, Dong S, Ye M, et al. microRNA-489-3p represses hepatic stellate cells activation by negatively regulating the JAG1/Notch3 signaling pathway [J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(1): 143-150.

[18] Zhang K, Zhang YQ, Ai WB, et al. Hes1, an important gene for activation of hepatic stellate cells, is regulated by Notch1 and TGF-β/BMP signaling [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(3): 878-887.

[19] Bansal R, van Baarlen J, Storm G, et al. The interplay of the Notch signaling in hepatic stellate cells and macrophages determines the fate of liver fibrogenesis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 18272.

[20] Ni MM, Wang YR, Wu WW, et al. Novel Insights on Notch signaling pathways in liver fibrosis [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 826: 66-74.

[21] Nijjar SS, Crosby HA, Wallace L, et al. Notch receptor expression in adult human liver: a possible role in bile duct formation and hepatic neovascularization [J]. Hepatology, 2001, 34(6): 1184-1192.

[22] Saldarriaga OA, Freiberg B, Krishnan S, et al. Multispectral imaging enables characterization of intrahepatic macrophages in patients with chronic liver disease [J]. Hepatol Commun, 2020, 4(5): 708-723.

[23] Zhu X, Yan T, Cheng C, et al. Mesenchymal stem cells (MSCs) in targeted drug delivery: literature review and exploratory data on migrating and differentiation capacities of bone MSCs into hepatic progenitor cells [J]. Curr Top Med Chem, 2021, 21(14): 1251-1267.

[24] Shi J, Han G, Wang J, et al. Matrine promotes hepatic oval cells differentiation into hepatocytes and alleviates liver injury by suppression of Notch signalling pathway [J]. Life Sci, 2020, 261: 118354.

[25] Wilkinson PD, Alencastro F, Delgado ER, et al. Polyploid hepatocytes facilitate adaptation and regeneration to chronic liver injury [J]. Am J Pathol, 2019, 189(6): 1241-1255.

[26] 陈方园, 涂传涛. Notch 信号转导通路在肝纤维化形成中的作用与分子机制 [J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(4): 23-28.

[27] Ramadan HK, Badr G, Ramadan NK, et al. Enhanced immune responses, PI3K/AKT and JAK/STAT signaling pathways following hepatitis C virus eradication by direct-acting antiviral therapy among Egyptian patients: a case control study [J]. Pathog Dis, 2021, 79(3): ftab008.

[28] Petrescu AD, Grant S, Williams E, et al. Leptin enhances hepatic fibrosis and inflammation in a mouse model of cholestasis [J]. Am J Pathol, 2022, 192(3): 484-502.

[29] Elinav E, Ali M, Bruck R, et al. Competitive inhibition of leptin signaling results in amelioration of liver fibrosis through modulation of stellate cell function [J]. Hepatology, 2009, 49(1): 278-286.

[30] Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Leptin represses matrix metalloproteinase-1 gene expression in LX2 human hepatic stellate cells [J]. J Hepatol, 2007, 46(1): 124-133.

[31] Xu S, Mao Y, Wu J, et al. TGF-β/Smad and JAK/STAT pathways are involved in the anti-fibrotic effects of propylene glycol alginate sodium sulphate on hepatic fibrosis [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 5224-5237.

[32] Xiang DM, Sun W, Ning BF, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis [J]. Gut, 2018, 67(9): 1704-1715.

[33] Zhang W, Tsuda M, Yang GX, et al. Deletion of interleukin-6 in mice with the dominant negative form of transforming growth factor beta receptor II improves colitis but exacerbates autoimmune cholangitis [J]. Hepatology, 2010, 52(1): 215-222.

[34] Du Z, Lin Z, Wang Z, et al. SPOCK1 overexpression induced by platelet-derived growth factor-BB promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through the integrin α5β1/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Lab Invest, 2020, 100(8): 1042-1056.

[35] Liguori TTA, Liguori GR, van Dongen JA, et al. Bioactive

decellularized cardiac extracellular matrix-based hydrogel as a sustained-release platform for human adipose tissue-derived stromal cell-secreted factors [J]. Biomed Mater, 2021, 16(2): 25022.

[36] Goveia J, Rohlenova K, Taverna F, et al. An integrated gene expression landscape profiling approach to identify lung tumor endothelial cell heterogeneity and angiogenic candidates [J]. Cancer Cell, 2020, 37(1): 21-36.

[37] Hong YK, Lee YC, Cheng TL, et al. Tumor endothelial marker 1 (TEM1/endosialin/CD248) enhances wound healing byInteracting with platelet-derived growth factor receptors [J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(10): 2204-2214.

[38] Wang H, Lafdil F, Wang L, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) deficiency exacerbates carbon tetrachloride-induced liver injury and fibrosis in mice: involvement of hepatocyte STAT3 in TIMP-1 production [J]. Cell Biosci, 2011, 1(1): 14.

[39] 周祥. TEM1 通过 GAS6/AXL 通路调控肝纤维化的机制研究 [D]. 延安: 延安大学, 2021.

[40] Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, et al. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene $ZNF_5$97 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome [J]. J Med Genet, 2021, 58(6): 427-432.

[41] Bárcena C, Stefanovic M, Tutusaus A, et al. Gas6/Axl pathway is activated in chronic liver disease and its targeting reduces fibrosis via hepatic stellate cell inactivation [J]. J Hepatol, 2015, 63(3): 670-678.

[42] Fourcot A, Couchie D, Chobert MN, et al. Gas6 deficiency prevents liver inflammation, steatohepatitis, and fibrosis in mice [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 300(6): G1043-G1053.

[43] Petta S, Valenti L, Marra F, et al. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Hepatol, 2016, 64(3): 682-690.

[44] Zhang L, Li Y, Gao Y. Early changes in the urine proteome in a diethyldithiocarbamate-induced chronic pancreatitis rat model [J]. J Proteom, 2018, 186: 8-14.

[45] Zhang Y, Zhang L, Bao J, et al. Perfluorooctanoic acid exposure in early pregnancy induces oxidative stress in mice uterus and liver [J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2021, 28(46): 66355-66365.

[46] Mohamed AA, Khater SI, Hamed Arisha A, et al. Chitosan-stabilized selenium nanoparticles alleviate cardio-hepatic damage in type 2 diabetes mellitus model via regulation of caspase, Bax/Bcl-2, and Fas/FasL-pathway [J]. Gene, 2021, 768: 145288.

[47] 吕晓梅, 卢任玲, 马月宏, 等. 红花对四氯化碳致大鼠急性肝损伤的保护作用及其机制 [J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(11): 943-949.

[48] 任伟光, 孔令波, 米红梅, 等. Fas/Fas 配体系统及其下游信号转导通路的激活促进酒精性肝炎及酒精性肝纤维化的进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(2): 129-133.

〔收稿日期〕2022-11-18