

中药及其复方抗肝纤维化作用机制的研究进展

吕超¹, 毛德文², 石清兰², 覃倩¹, 柏文婕^{1*}

(1. 广西中医药大学, 南宁 530222; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

[摘要] 肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生,导致肝脏中细胞外基质(ECM)的过度积累,纤维性瘢痕形成的病理过程。其持续恶化会逐步发展成肝硬化、肝衰竭、肝癌等严重肝脏疾病。由于肝纤维化及肝硬化早期可以逆转,因此控制肝纤维化这一可逆过程,对于肝硬化和肝癌的预防及治疗至关重要。近年来研究发现,中药治疗肝纤维化具有多靶点、毒副作用小、效果好等特点。该文对中药及其复方抗肝纤维化作用机制进行了归纳总结,包括中药可通过调节转化生长因子- β (TGF- β),血小板衍生生长因子(PDGF),血管内皮生长因子(VEGF),结缔组织生长因子(CTGF)等生长因子来抑制肝星状细胞(HSCs)活化和诱导活化的HSCs凋亡,促进脂联素的表达和抑制瘦素的分泌,抑制肝脏炎症反应,抗氧化应激,抑制肝窦内皮细胞毛细血管化等多个层面有效阻止肝纤维化的进展。因此中药能通过多机制和多层面抑制肝纤维化的发展,是治疗肝纤维化疾病的重要手段之一。

[关键词] 中药; 肝纤维化; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)04-0242-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200106

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190911.1042.004.html>

[网络出版时间] 2019-09-11 16:12

Mechanism of Traditional Chinese Medicine and Its Compound on Liver Fibrosis

LYU Chao¹, MAO De-wen², SHI Qing-lan², QIN Qian¹, BAI Wen-jie^{1*}

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530222, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China)

[Abstract] Hepatic fibrosis refers to the pathological process of abnormal proliferation of intrahepatic connective tissue caused by various pathogenic factors, resulting in the excessive accumulation of extracellular matrix (ECM) in the liver and the formation of fibrous scar. Its continuous deterioration will gradually develop into liver cirrhosis, liver failure, liver cancer and other serious liver diseases. Because liver fibrosis and early liver cirrhosis can be reversed, it is very important to control the reversible process of liver fibrosis for the prevention and treatment of liver cirrhosis and liver cancer. In recent years, it has been found that traditional Chinese medicine (TCM) has the characteristics of multi-target, less toxic and side effects and good effect in the treatment of liver fibrosis. In this paper, the mechanism of anti-hepatic fibrosis of TCM and its compound was summarized. TCM can regulate transforming growth factor- β (TGF- β), platelet derived growth factor (PDGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), connective tissue growth factor (CTGF) and other growth factors to inhibit the activation of (HSCs) and induce the apoptosis of activated HSCs, promote the expression of adiponectin and inhibit the secretion of leptin, inhibit the inflammatory reaction of liver, resist oxidant stress, inhibit the capillarization of hepatic sinusoidal endothelial cells, so as to effectively prevent the progress of liver fibrosis. Therefore, TCM can inhibit the development of liver fibrosis through multi-mechanism and multi-level, and is one of the important means

[收稿日期] 20190509(032)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774236,81760849);广西研究生教育创新计划项目(YCSY2018021,YCSZ2018009)

[第一作者] 吕超,在读硕士,从事中医药防治肝病的研究,E-mail:785192870@qq.com

[通信作者] * 柏文婕,硕士,讲师,从事中医英语教育、中医治疗慢性肝病的研究,E-mail:baiwenjie2019@163.com

to treat liver fibrosis.

[Key words] traditional Chinese medicine; liver fibrosis; mechanism of action; research progress

肝纤维化是由于酒精中毒、非酒精性脂肪性肝炎、病毒性肝炎、自身免疫性肝炎和胆汁淤积性肝病等多种因素诱导肝细胞和库普弗细胞(Kupffer 细胞)分泌细胞因子、活性氧、趋化因子和生长因子等化合物刺激肝星状细胞(HSCs)活化,促进肝脏中细胞外基质(ECM)的过度积累,导致纤维性瘢痕形成的病理过程^[1]。肝脏组织的正常结构遭到破坏,会诱导肝脏功能的失调,最终引发肝功能衰竭^[2]。研究发现,肝纤维化是一个可逆的过程,早期接受有效的抗肝纤维化治疗可以防止或减缓进展为肝硬化甚至肝癌。近年来,国内外研究者发现,中药在抑制肝纤维化进展和促进肝纤维化逆转方面有着它独特的优势,并且很多研究从机制上肯定了其作用,因此,本文将近年来中药抗肝纤维化的作用机制及用于综述如下,以期临床抗肝纤维化药物的研制选择参考。

1 抑制 HSCs 活化和诱导活化的 HSCs 凋亡

HSCs 是肌成纤维细胞的前体,在纤维化肝脏中,静止的 HSCs 转化为肌成纤维细胞,促进 ECM 分泌,破坏肝组织正常结构,影响肝功能。研究认为 HSCs 的活化是肝纤维化发生发展的中心环节^[3],因此抑制 HSCs 活化和诱导活化的 HSCs 凋亡是治疗肝纤维化的有效方法。

1.1 抑制 HSCs 活化 HSCs 活化可以诱导 ECM 的分泌,ECM 蛋白在 Disse 空间中的逐步沉积导致 ECM 的密度和硬度增加。另外,基质组成从 IV 型胶原蛋白、硫酸乙酰肝素蛋白多糖和层黏连蛋白转变为 I 型和 III 型纤维胶原,刺激整合素信号通路诱导 HSCs 活化,并形成正反馈环,促进 ECM 分泌^[4,5]。扩增的 ECM 也可通过结合生长因子如转化生长因子- β (TGF- β),血小板衍生生长因子(PDGF),血管内皮生长因子(VEGF),结缔组织生长因子(CTGF)等来促进 HSCs 增殖活化^[6]。因此通过下调细胞生长因子含量可以有效抑制 HSCs 活化,减少 ECM 过度分泌,阻断肝纤维化的进展。

1.1.1 TGF- β_1 与 HSCs 活化 TGF- β_1 由肝细胞产生,是诱导肝纤维化最主要的细胞因子^[7]。TGF- β_1 信号传导抑制 HSCs 凋亡,并诱导 HSCs 合成过量的纤连蛋白和 I 型, III 型和 IV 型胶原等基质蛋白^[8]。另外,TGF- β_1 可以促进 ECM 产生并抑制其降解,诱导纤维形成^[9]。在 TGF- β /Smad 传导途径中,

TGF- β_1 通过与 TGF- β 受体 II (T β R II) 结合而启动细胞内信号传导,然后 TGF- β_1 激活 TGF- β 受体 I 型(T β RI)激酶,导致 SMAD2 和 SMAD3 的磷酸化。随后,活化的 SMAD2 和 SMAD3 与 SMAD4 形成寡聚复合物,易位到细胞核中,与纤溶酶原激活抑制因子 1(PAI-1)上 94 bp 的 TGF- β 反应区中两个相邻的 Smad 结合位点相结合而启动转录,从而增加 ECM 的沉积,导致纤维化形成^[10-11]。TGF- β_1 除了诱导 SMAD 途径外,还可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),核转录因子- κ B(NF- κ B)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)等途径促进 HSCs 活化,诱导肝纤维化的形成^[12-13]。

近期研究显示中药及复方可通过抑制 TGF- β_1 及其下游通路的表达有效抑制 HSCs 活化。安祯祥等^[14]研究显示扶脾柔肝方下调肝组织 TGF- β_1 , Smad3, Smad4 mRNA 及蛋白表达水平,上调 Smad7 mRNA 及蛋白表达水平降低平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,抑制 HSCs 活化,阻断肝纤维化的发展。张家富等^[15]发现肝乐颗粒可以通过抑制 TGF- β_1 的产生,阻断 T β RI, Smad2 蛋白的表达,抑制胶原纤维在肝脏的沉积,抑制肝纤维化的发生。李洁等^[16]表示加味茵陈四逆汤可以显著抑制肝纤维化小鼠 T β RI, Smad3 mRNA 的表达,阻滞 TGF- β_1 /Smads 通路,抑制 HSCs 活化。郭会君等^[17-18]研究发现柴竭抑肝纤可以通过干预 TGF- β_1 /Smad 信号通路,下调 TGF- β_1 , Smad2, Smad3, Smad4 mRNA 表达,促进 Smad7 mRNA 表达,并且抑制 HSC-T6 细胞的增殖,保护 TAA 诱导的大鼠肝纤维化损伤。熊莎等^[19]研究发现鳖甲提取物通过抑制 TGF- β 表达而抑制 HSC-T6 细胞增殖活化,并通过减少 ECM 的产生以及促进 ECM 的降解达到抗肝纤维化的效果。田新红等^[20]发现柴胡疏肝散可以经 TGF- β /p38 MAPK 信号传导通路抑制 HSCs 活化,通过促进 ECM 降解减轻肝纤维化。

1.1.2 PDGF 与 HSCs 活化 PDGF 是一种能促进的 HSCs 高效有丝分裂的多肽生长因子,共包含 PDGF-A, -B, -C 和 -D 4 种亚基,这些亚基连接产生 PDGF-AA, -BB, -AB, -CC 和 -DD 5 种同源或异质生物聚合物^[21-22]。其中 PDGF-A, PDGF-B 两种亚基通过二硫键连接可以形成 PDGF-AA, BB 和 AB 3 种同源或异源二聚体。PDGF 受体(PDGFR)属于受体

酪氨酸激酶 (RTK) 家族, 主要位于血管内皮细胞、成纤维细胞和库普弗细胞中^[23], PDGF 具有 PDGFR- α 和 PDGFR- β 两种类型的受体, 可以形成 PDGFR- $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 和 $\beta\beta$ 3 种亚型的二聚体。PDGF-AA 能够与受体 PDGFR- $\alpha\alpha$ 结合控制核扩散和趋化作用的细胞, 而 PDGF-AB 结合 PDGFR- $\alpha\alpha$ 、PDGFR- $\alpha\beta$ 和 PDGF-BB 结合所有 PDGFR- $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 和 $\beta\beta$ 受体促进胶原合成和细胞黏附^[21]。PDGF 的底物磷脂酶 C γ (PLC γ), Ras 途径, PI3K 以及信号转导和转录激活因子 (STAT) 途径与活化的 PDGFR 的相应磷酸化位点结合, 使受体二聚化和自身磷酸化, 并导致特定细胞内位点的酪氨酸残基磷酸化^[24], 促进 HSCs 的有丝分裂和增殖, 诱导肝纤维化的发展。

郑旭锐等^[25]研究发现, 姜黄素可以明显下调肝纤维化大鼠肝组织中 PDGF-BB 含量, 抑制 HSCs 的活化与增殖, 减少 ECM 的生成, 发挥抗肝纤维化的作用。研究发现乌索酸、丹防胶囊可以通过阻断 PDGF 信号在 HSCs 细胞上的传递, 降低 ERK1/2 的磷酸化水平, 从而阻断 PDGF/ERK 信号通路, 抑制 HSCs 细胞的增殖, 干预肝纤维化的发生发展^[26-27]。王金光等^[28]表示大黄蛰虫丸能下调肝组织中 PDGF-BB 及 PDGFR 的表达, 抑制 HSCs 细胞增殖活化, 减少 ECM 沉积, 抑制肝纤维化的发生。

1.1.3 VEGF 与 HSCs 活化 VEGF 是一种同源二聚体肝素结合糖蛋白, 是最有效的促血管生成因子之一, 可以在体内外促进血管生成。VEGF 结合同源 VEGF 受体 (VEGFR) 可以诱导受体同二聚化或异二聚化, 导致酪氨酸激酶的活化和受体细胞内结构域中酪氨酸残基的自磷酸化。磷酸酪氨酸和周围的氨基酸残基构成衔接分子的结合位点, 启动各种细胞内信号传导途径, 以诱导内皮细胞迁移和增殖, 促进肝纤维化的发展^[29-30]。VEGF 还可与 VEGFR-2 结合, 激活黏着斑激酶 (FAK) 相关的非激酶 (FRNK), 导致肌成纤维细胞分化增加, 成纤维细胞迁移增加, 对成纤维细胞发挥促有丝分裂和促纤维化作用^[31]。当肝脏处于相对缺氧状态时, 缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 活化并与下游靶基因上的 HIF-1 α 结合位点结合, 促进下游产物 VEGF mRNA 表达增加, 促使病理性血管新生, 肝脏的缺氧状态会导致病理性血管新生的恶性循环状态, 加速肝纤维化进程。实验研究显示, 膈下逐瘀汤和疏肝健脾活血方皆可以通过下调 HIF-1 α 及 VEGF mRNA 的表达改善肝纤维大鼠肝损伤情况^[32-33]。王宝家等^[34]研究显示加减三甲散通过抑制肝组织 VEGF mRNA 及蛋白表

达可以减少病理性微血管新生, 从而促进肝纤维化的逆转与恢复, 保护肝脏细胞的正常功能。

1.1.4 CTGF 与 HSCs 活化 CTGF 是富含于内皮细胞、成纤维细胞、软骨细胞中的一种蛋白质, 可以促进血管生成、骨骼生长和伤口愈合。早期研究显示, CTGF 具有促成纤维细胞有丝分裂和趋化作用, 可以诱导 ECM 沉积^[35]。另有研究报道 CTGF 可增强成纤维细胞中 α 1(I) 胶原, 纤连蛋白和 α 5 整合素的 mRNA 表达, 促进肝纤维化的发展^[36]。实际上, TGF- β 可介导 CTGF 的活化, 并在体外协调刺激结缔组织细胞增殖, 以促进 HSCs 黏附、增殖和胶原产生, 以及将 HSCs 诱导至肌成纤维细胞表型, 诱导 ECM 的合成^[37]。研究显示川芎嗪可能通过抑制 TGF- β ₁ 及 CTGF 表达从而阻断 I 型胶原的合成, 发挥抗肝纤维化作用, 这可能是其抗肝纤维化的一个重要分子机制^[38]。贺文广等^[39]表示雄芍汤可以通过降低 TGF- β ₁ 及 CTGF mRNA 的表达, 抑制 HSCs 的增生, 减轻肝纤维化大鼠的肝细胞损伤, 阻止或逆转肝纤维化进程。郑旭锐等^[25]研究发现姜黄素可以下调肝纤维化模型大鼠肝组织中 CTGF 的表达, 抑制 HSCs 的活化与增殖, 减少 ECM 的生成, 有望成为抗肝纤维化的有效药物。

1.2 诱导活化的 HSCs 凋亡 前期动物试验研究证明, 诱导 HSCs 细胞凋亡可以促进纤维化的逆转, 因此选择合适的药物诱导 HSCs 的凋亡以及确定调节 HSCs 凋亡途径具有相当的研究前景。通过死亡受体配体 (TRAIL, FAS) 和信号转导蛋白和转录因子 [Rho/Rho 激酶, Jun N 末端激酶 (JNK), NF- κ B] 等途径可以有效诱导 HSCs 凋亡, 阻断肝纤维化的进展^[40]。目前我国中医药领域内利用 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 蛋白家族诱导 HSCs 细胞凋亡是相关研究中最的一类, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 和 Bcl-2 分别是 Bcl-2 家族中最有代表性的促进凋亡基因和抑制凋亡基因, Bax 的二聚体可以打开线粒体膜上的通道, 增加细胞膜通透性, 加速细胞凋亡, Bcl-2 可以与 Bax 形成异聚体, 降低细胞膜通透性, 阻止凋亡激活细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质, 从而抑制了细胞凋亡。另外 Bcl-2 具有阻滞细胞周期作用, 可以通过下调细胞的增殖能力, 抑制细胞凋亡, 而 Bax 却可加速 S 期的进程, 促进增殖。

近几年的研究显示川芎嗪可以通过激活 p53 蛋白上调 p21 和 p27 蛋白表达, 导致肝星状细胞周期阻滞于 G₀/G₁ 期, 抑制 HSCs 的细胞增殖; 另外川芎嗪可显著抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达并增强促调

亡蛋白 Bax 的表达,促进胞色素 C 的释放,最终诱导凋亡蛋白酶 caspases 切割底物,促进 HSCs 凋亡^[41]。20(S)-原人参二醇、藏药波棱瓜子总木脂素及鳖甲煎丸等中药类提取物或方药都可以抑制 HSCs 的细胞增殖,并降低 Bcl-2/Bax 值,诱导 HSCs 的凋亡^[42-44]。

2 调控脂肪细胞因子

脂肪细胞因子由脂肪组织分泌,是肝纤维化过程中的另一个主要因素^[45]。其中瘦素是循环脂肪形成激素,具有促进纤维发生的能力^[46-47]。与之相反,脂联素作为一种反调节激素具有抗纤维化活性作用,研究证实脂联素的表达可以降低肝纤维化进展^[48]。

2.1 脂联素 脂联素是血浆中最丰富的脂肪因子,脂联素的两种主要受体(AdipoR1 和 AdipoR2)可以在肝脏中表达,并与其受体结合产生的信号传导对肝脏起到保护作用^[49]。AdipoR1 主要在骨骼肌和活化的 HSCs 中表达,而 AdipoR2 主要在其他肝细胞中表达。研究表明,AdipoR1 和 AdipoR2 信号传导之间存在功能差异,AdipoR1 的激活与磷酸腺苷蛋白激酶(AMPK)的激活有关,而 AdipoR2 信号传导与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 的激活更相关^[50]。

2.1.1 AMPK 与肝纤维化 AMPK 是一种调节细胞代谢的中枢信号分子,长期以来一直被认为是介导脂联素、瘦素、胰岛素等激素代谢作用的关键分子^[51]。除了在代谢中的作用外,AMPK 信号传导在许多天然产物诱导的抗纤维化作用中起关键作用^[52-53]。脂联素激活 AMPK 导致细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂的表达增加,包括 p27 和 p21 蛋白和 Akt 通路的抑制,在抑制 HSCs 增殖中起关键作用^[54]。此外,AMPK 信号的通过激活调节转录激活因子 p300 抑制 TGF- β 诱导的 HSCs 中胶原蛋白和肌成纤维细胞标记物以及 α -SMA 的表达^[55]。

2.1.2 PPAR γ 与肝纤维化 PPAR γ 是核受体家族成员,可以通过调节各种靶基因的表达在细胞分化,增殖和代谢中发挥重要作用。研究显示肝纤维化期间 PPAR γ 的表达水平降低^[56]。PPAR γ 可能在肝纤维化的发展中起抑制作用,是肝纤维化的潜在治疗靶点^[57]。PPAR γ 的激动剂诱导脂肪细胞中脂联素的表达,可抑制 HSCs 中胶原蛋白 α 1 和 α -SMA mRNA 的表达^[58],表明 PPAR γ 在脂联素的转录激活以及抑制 HSCs 活化过程中起关键作用。

陈文龙等^[59]研究表明益气化痰化痰养阴方可

以上调肝纤维化大鼠 PPAR γ 的表达,维持 HSCs 静止表型,减轻表皮生长因子的致纤维化作用。魏丹芸等^[60]发现五味子提取物联苯双酯可以上调 HSCs 细胞中的 PPAR γ 表达,抑制细胞的增殖,促进细胞的凋亡。张扬武等^[61]研究发现枇杷叶熊果酸可以上调大鼠肝星状细胞 PPAR γ 表达,下调 TGF- β 表达而抑制 HSCs 细胞的活化,实现逆转肝纤维化的可能。近期研究显示,荔枝核总黄酮可明显上调 PPAR γ 表达,抑制 TGF- β , CTGF 等生长因子的表达,减少 ECM 产生,以抑制 HSCs 细胞的增殖,有助于肝纤维化的逆转^[62-63]。

2.1.3 基质金属蛋白酶抑制剂与肝纤维化 基质金属蛋白酶(MMP)是降解 ECM 过程中最主要的主要的胶原酶类,其中 MMP-1 是主要的间质胶原酶。基质金属蛋白酶抑制剂(TIMP)可以降低 MMP 的活性并参与纤维化的进展,TIMP-1 在抑制胶原蛋白降解中起着重要作用^[64]。因此下调 TIMP-1 活化,促进 MMP 活化,是脂联素抗纤维化作用的潜在机制^[65]。李绍民等^[66]研究发现逍遥散含药血清可以提高 MMP-1 活力,降低 TIMP-1 活化,促进 ECM 降解,抑制 HSCs 细胞活化增殖,具有很好的抗肝纤维化作用。王乾宇等^[67]研究表明杜仲多糖可以上调肝纤维化大鼠 MMP-1/TIMP-1 值,促进 I, III 型胶原蛋白降解,进而减少 ECM 的沉积,逆转肝纤维化。陈冠新等^[68]研究表明鳖甲煎丸能够显著减轻四氯化碳致大鼠肝纤维化的程度,减缓其发展,主要与鳖甲煎丸能够阻断 NF- κ B 信号通路,减少其下游靶基因 TIMP-1, TGF- β 1 的合成,上调 MMP-2, MMP-9 的表达,从而加快细胞外基质的降解有关。张志毕等^[69]发现当归、川芎等药材的水溶性提取物阿魏酸钠可以通过调控 MMP-1/TIMP-1 信号通路,抑制乙醛诱导的体外 HSC-T6 细胞的增殖,活化和胶原分泌,控制肝纤维化的发展。

2.2 瘦素 瘦素在肝脏中由活化的 HSCs 分泌,分泌的瘦素又可以促进 HSCs 的增殖、迁移,形成正反馈环。另外瘦素可以通过 Kupffer 细胞分泌,Kupffer 细胞是肝窦中的非实质细胞,可触发 HSCs 信号传导^[70]。瘦素与 PDGF 一样,是 HSCs 的有效促分裂原,在体内和体外研究中,瘦蛋白促进 HSCs 进入细胞周期的 M 期,促进 HSCs 增殖。瘦素也是 α 1 和 α 2 原纤维转录激活的强大刺激物, α 1 和 α 2 原纤维是致密的纤维化 ECM 的主要成分,可以刺激 TIMP-1 的转录激活,抑制 MMP 的合成^[65]。体外实验表明,肿瘤坏死因子 α 凋亡诱导配体(TRAIL)可以选择性

地靶向诱导 HSCs 进行细胞凋亡,但瘦素可使活化的 HSCs 不受 TRIAL 介导的细胞凋亡影响,促进肝纤维化。孟霞等^[71]研究发现槲寄生碱可以下调肝纤维化大鼠中瘦素的表达,抑制 JAK2/STAT3 蛋白磷酸化,抑制 HSCs 增殖,拮抗肝纤维化。

3 抑制肝脏炎症反应

肝脏中慢性炎症持续的损伤肝细胞刺激肝纤维化的发展,包括白细胞的浸润和巨噬细胞的活化。虽然炎症反应的激活对于正常伤口愈合对损伤的反应是必不可少的,但是这种有益的激活的失调可以导致病理性纤维化反应的发生。肝脏中的慢性炎症诱导肝细胞的坏死和凋亡,当 HSCs 吞噬凋亡的肝细胞时,坏死的肝细胞刺激 Kupffer 细胞分泌炎症介质,并直接启动 HSCs 的激活程序^[72],相反 HSCs 的激活可以促进自然杀伤(NK)细胞,T 细胞,巨噬细胞,树突细胞和内皮细胞等细胞的表达^[70]。炎症和纤维化细胞之间存在正反馈环,这反过来加速纤维化的进展。因此,在确定的纤维化中,有效的抑制炎症活动,是改善纤维化状态甚至逆转纤维化过程的机制之一。

成嘉祁等^[73]研究表明,青蒿总黄酮可以抑制肝纤维化小鼠肝脏及外周血中促炎因子 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的表达,促进抗炎因子 IL-10 的表达,降低炎症反应,拮抗肝纤维化。周至品等^[74]发现三叶香茶菜可以抑制 NF- κ B 活化,使下游 IL-6 等其他炎症效应分子基因表达受到抑制,减轻肝组织炎症损伤和 HSCs 的活化,达到抗肝纤维化的作用。陈永欣等^[75]研究发现满天星异苾草苷通过抑制 NF- κ B p65 的表达,减轻炎症反应,可以抑制胶原合成、减少过多 ECM 沉积。研究表明,柴胡-黄芩药对、荔枝核总黄酮等药物可以通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制下游炎症因子的表达,减轻 ECM 的沉积,阻断肝纤维化进程^[76-77]。

4 抗氧化应激

临床和实验数据表明,氧化应激通过产生活性氧(ROS)介导纤维化的进展。脂质,蛋白质和 DNA 的氧化破坏诱导肝细胞的坏死和凋亡,并且放大炎症反应,导致纤维化的开始。ROS 刺激来自 Kupffer 细胞分泌以及炎性细胞的促纤维化介质的产生,诱导 HSCs 发生纤维化和增殖^[78]。ROS 信号可能受各种抗氧化酶活性的影响,其表达受到核因子 NF- κ B,核因子受体-1(NRF-1)等氧化还原反应敏感的转录因子调节。与活化的 HSCs 相比,静息的 HSCs 缺乏 NF- κ B,这表明 NF- κ B 的氧化还原敏感性可以

激活 NF- κ B 靶向基因的表达,为静息 HSCs 的激活提供合适的细胞氧化还原阈值,促进其进入增殖周期。NRF-1 的抑制可能改变抗氧化酶的表达,这些抗氧化酶可能扰乱细胞氧化还原环境,影响 HSCs 的增殖和肝细胞死亡,并促进胶原合成,导致肝纤维化^[79]。

杨婧等^[80-81]研究发现膈下逐瘀汤可以改善大鼠纤维化肝脏组织谷胱甘肽抗氧化系统,有效抑制 ROS 的产生,对肝脏组织氧化应激具有明显的抑制作用,可以逆转或阻止肝纤维化的发展。施京红等^[82]研究显示莲子心可以提升机体超氧化物歧化酶的活性,抑制过氧化产物丙二醛的产生,具有很好清除氧自由基的能力,拮抗机体氧化应激反应,改善大鼠肝纤维化程度。陈巧云等^[83]发现补骨脂酚可以提高细胞中抗氧化酶的活性,提高 MMPs 活性,降低胶原蛋白-I 含量,保护 TGF- α 诱导的人肝星状细胞损伤。以上研究表明抗氧化应激可能发展成治疗肝纤维化的靶点之一。

5 抑制肝窦内皮细胞毛细血管化

肝窦内皮细胞(LSECs)是一种高度特化的内皮细胞,具有这种特殊内皮细胞的形态和功能特征。LSECs 是肝细胞和肝窦之间的网关,它们通过超滤系统或由窗孔组成的所谓“肝筛板”介导肝窦和肝细胞之间血浆、脂质和脂蛋白等物质的交换。LSECs 可以维持 HSCs 静息状态,防止肝纤维化的进展。LSECs 缺乏开窗并形成有组织的基底膜,即毛细血管化,可以诱导 HSCs 的活化,是纤维化的前奏^[84]。维持有孔的 LSECs 表型需要由肝细胞或星状细胞分泌的 VEGF 刺激 LSECs 中内源性一氧化氮合酶(eNOS)的一氧化氮(NO)释放,NO 反过来通过可溶性鸟苷酸环化酶(sGC),三磷酸鸟苷(GTP)催化为环磷酸鸟苷(cGMP),活化蛋白激酶 G(PKG),然后由 PKG 磷酸化蛋白质靶标,抑制 LSECs 毛细血管化^[85]。另外有研究证明,Hedgehog 信号在体外毛细血管化的 LSECs 中增加,表明抑制 hedgehog 信号的传导可以阻断 LSECs 毛细血管化^[86]。

谢知兵等^[87]研究发现扶正化瘀方可以逆转肝窦毛细血管化,恢复 LSECs 窗孔结构,阻断肝纤维化形成。鲁军等^[88]研究表明疏肝健脾活血方可以逆转 LSECs 的失窗孔化,阻止肝窦毛细血管化的进一步加重,逆转纤维化进程。卢艳娴等^[89]发现丹参多糖可以抑制肝损伤小鼠小窝蛋白的表达,开放肝窦内皮细胞窗孔,抑制肝窦细胞毛细血管化,减轻

肝损伤。研究表明,姜黄素可以增加和扩大由毒素引起的 LSECs 窗孔狭窄或消失,减弱细胞外基底膜的厚度和范围,降低肝窦毛细血管化,减轻肝纤维化程度^[90]。

6 讨论与展望

综上所述,肝纤维化病因及机制复杂,多种细胞因子及细胞的炎症反应、氧化应激反应参与其中,构成复杂的调控网络。中药有效成分可通过抑制 HSCs 活化和诱导活化的 HSCs 凋亡、调控脂肪细胞因子、抑制肝脏炎症反应、抗氧化应激、抑制肝窦内皮细胞毛细血管化等方式达到抑制肝纤维化发展,在不同层面通过不同机制达到抗肝纤维化的目的,取得了较大的成就。相比于化学药物,中药的优点是多方面、多靶点和多层面,从整体上系统地调控各靶点抑制肝纤维化的进展。虽然目前对中药拮抗肝纤维化的机制研究已较为深入,但各个中药的研究机制仅局限于某一方面或某一信号通路,对于完整信号通路网络的研究较为浅显,无法系统、全面地体现其作用机制。肝纤维化的形成机制十分复杂,仅着眼于单一的信号通路或靶点抗肝纤维化恐难有成效,这亦是至今仍未有基于某一基因或蛋白质功能开发治疗肝纤维化的化学药物的原因之一。利用系统生物学研究方法对中药抗肝纤维化多方面、多信号传导体系的调控网络作进一步研究,将作用于 HSCs 活化的不同靶点的中药成分合理组成复方,这可能在肝纤维化治疗学上会有巨大的突破。

[参考文献]

[1] SUN M, Kisseleva T. Reversibility of liver fibrosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2015, 39: S60-S63.
[2] Kisseleva T, Brenner D A. Mechanisms of fibrogenesis [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2008, 233 (2): 109-122.
[3] Saxena N K, Anania F A. Adipocytokines and hepatic fibrosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26 (3): 153-161.
[4] Wells R G. The role of matrix stiffness in regulating cell behavior[J]. Hepatology, 2010, 47(4): 1394-1400.
[5] Henderson N C, Arnold T D, Yoshio K, et al. Targeting of αv integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs[J]. Nat Med, 2013, 19(12): 1617-1624.
[6] Friedman S L, Sheppard D, Duffield J S, et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(167): 167sr1.
[7] Drabsch Y, Ten Dijke P. TGF- β signalling and its role

in cancer progression and metastasis [J]. Cancer Metastasis Rev, 2012, 31(3/4): 553-568.
[8] Kanzler S, Lohse A W, Keil A, et al. TGF- β_1 in liver fibrosis: an inducible transgenic mouse model to study liver fibrogenesis[J]. Am J Physiol, 1999, 276(4): G1059-G1068.
[9] Eddington K M, Florin D, Roberto C, et al. Neural correlates of promotion and prevention goal activation: an fMRI study using an idiographic approach [J]. J Cogn Neurosci, 2007, 19(7): 1152-1162.
[10] Conidi A, Cazzola S, Beets K, et al. Few Smad proteins and many Smad-interacting proteins yield multiple functions and action modes in TGF β /BMP signaling *in vivo* [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2011, 22(5): 287-300.
[11] XIE F, ZHANG Z, Van Dam H, et al. Regulation of TGF- β superfamily signaling by Smad mono-ubiquitination [J]. Cells, 2014, 3(4): 981-993.
[12] West J. Cross talk between Smad, MAPK, and actin in the etiology of pulmonary arterial hypertension [J]. Adv Exp Med Biol, 2010, 661: 265-278.
[13] Derynck R, ZHANG Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF- β family signalling [J]. Nature, 2003, 425(6958): 577-584.
[14] 安祯祥,何远利,王敏,等.扶脾柔肝方对肝纤维化大鼠转化生长因子- β_1 /Smad 信号通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(5): 557-563.
[15] 张家富,姜辉,高家荣,等.肝乐颗粒对肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /Smad 信号通路的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6): 169-174.
[16] 李洁,邱建利,许华.加味茵陈四逆汤对肝纤维化小鼠 TGF- β_1 /Smads 通路的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(10): 2339-2342.
[17] 郭会君,蔡悦青,魏炜,等.柴竭抑肝纤对硫代乙酰胺诱导的大鼠肝纤维化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(4): 109-115.
[18] 郭会君,张志毕,余晓玲,等.柴竭抑肝纤对大鼠肝星状细胞增殖和 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 100-104.
[19] 熊莎,高建蓉,胡祖良,等.鳖甲提取物对抑制 TGF- β 诱导的大鼠肝星状细胞活化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(19): 163-167.
[20] 田新红,王琦,尚立芝,等.柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /p38MAPK 信号通路的作用及相关性研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(1): 62-65.
[21] Breitkopf K, Van Roeyen C, Sawitza I, et al. Expression patterns of PDGF-A, -B, -C and -D and the PDGF-receptors α and β in activated rat hepatic stellate

- cells (HSC) [J]. *Cytokine*, 2005, 31(5): 349-357.
- [22] Fredriksson L, LI H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 197-204.
- [23] Liegl B, Leithner A, Bauernhofer T, et al. Immunohistochemical and mutational analysis of PDGF and PDGFR in desmoid tumours: is there a role for tyrosine kinase inhibitors in c-kit-negative desmoid tumours? [J]. *Histopathology*, 2006, 49(6): 576-581.
- [24] Twamley-Stein G M, Pepperkok R, Ansorge W, et al. The Src family tyrosine kinases are required for platelet-derived growth factor-mediated signal transduction in NIH 3T3 cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(16): 7696-7700.
- [25] 郑旭锐, 李长秦, 宋健, 等. 姜黄素对肝纤维化模型大鼠肝组织 PDGF-BB, CTGF 的影响 [J]. *中国药房*, 2012, 23(43): 4045-4047.
- [26] 陈春林, 张奕, 白庆云. 乌索酸抑制人肝星状细胞增殖的 PDGF-ERK 信号通路研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2015, 17(11): 2349-2353.
- [27] 赵雪珂, 陆爽, 谭家武. 丹防胶囊对肝星状细胞 PDGF-B 和 ERK1/2 表达的影响 [J]. *贵阳医学院学报*, 2013, 38(4): 362-365, 378.
- [28] 王金光, 车念聪, 李文新, 等. 大黄蛰虫丸加味对免疫性肝纤维化大鼠肝组织 PDGF 及 PDGFR 的影响 [J]. *环球中医药*, 2016, 9(10): 1190-1193.
- [29] Shibuya M. VEGFR and type-V RTK activation and signaling [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(10): a009092.
- [30] Shibuya M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases [J]. *J Biochem*, 2013, 153(1): 13-19.
- [31] Beyer C, Distler J H. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: translation of basic research to human disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 897-904.
- [32] 陈兰羽, 马继征, 刘咏梅, 等. 基于 HIF-1 α 介导的 VEGF mRNA 表达探讨膈下逐瘀汤抗肝纤维化血管新生的机制 [J]. *中草药*, 2019, 50(2): 449-456.
- [33] 夏雪皎, 林庚庭, 滕飞, 等. 疏肝健脾活血方对肝纤维化大鼠肝组织 HIF-1 α 蛋白及 VEGF mRNA 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4): 1357-1360.
- [34] 王宝家, 康玉华, 徐由立, 等. 加减三甲散对免疫性肝纤维化大鼠肝脏微血管密度和 VEGF- α 表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 1705-1709.
- [35] Bradham D M, Igarashi A, Potter R L, et al. Connective tissue growth factor: a cysteine-rich mitogen secreted by human vascular endothelial cells is related to the SRC-induced immediate early gene product CEF-10 [J]. *J Cell Biol*, 1991, 114(6): 1285-1294.
- [36] Frazier K, Williams S, Kothapalli D, et al. Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production, and granulation tissue formation by connective tissue growth factor [J]. *J Invest Dermatol*, 1996, 107(3): 404-411.
- [37] Sakai K, Jawaid S, Sasaki T, et al. Transforming growth factor- β -independent role of connective tissue growth factor in the development of liver fibrosis [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(10): 2611-2617.
- [38] 阳宏, 李军, 邢旒旒, 等. 川芎嗪及大鼠 CTGF miRNA 质粒对高糖刺激肝星状细胞结缔组织生长因子, 转化生长因子- β 的影响 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2014, 31(2): 394-399.
- [39] 贺文广, 门九章, 李霞, 等. 雄芍汤对 DMN 诱导肝纤维化大鼠 TGF- β_1 和 CTGF 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(3): 585-587.
- [40] Elsharkawy A, Oakley F, Mann D. The role and regulation of hepatic stellate cell apoptosis in reversal of liver fibrosis [J]. *Apoptosis*, 2005, 10(5): 927-939.
- [41] 陈巧霞, 付金柏, 姚真, 等. 川芎嗪对肝星状细胞的增殖及凋亡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(1): 48-53.
- [42] 贾辛, 吴昊, 吴敏丹, 等. 20(S)-原人参二醇对肝星状细胞凋亡及激活的作用 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(12): 2836-2839.
- [43] 刘伟, 石林琳, 石晏丞, 等. 藏药波棱瓜子总木脂素对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(14): 2912-2917.
- [44] 樊尔艳, 贺松其, 文彬, 等. 鳖甲煎丸对大鼠肝星状细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(8): 960-966.
- [45] Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases [J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 957-969.
- [46] Ikejima K, Okumura K, Kon K, et al. Role of adipocytokines in hepatic fibrogenesis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22: S87-S92.
- [47] Leclercq I A, Farrell G C, Schriemer R, et al. Leptin is essential for the hepatic fibrogenic response to chronic liver injury [J]. *J Hepatol*, 2002, 37(2): 206-213.
- [48] Yamaguchi K, YANG L, McCall S, et al. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2007, 45(6): 1366-1374.
- [49] Moschen A R, Wieser V, Tilg H. Adiponectin: key

- player in the adipose tissue-liver crosstalk [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(32): 5467-5473.
- [50] Yamauchi T, Nio Y, Maki T, et al. Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions [J]. *Nat Med*, 2007, 13(3): 332-339.
- [51] Lim C T, Kola B, Korbonits M. AMPK as a mediator of hormonal signalling [J]. *J Mol Endocrinol*, 2010, 44(2): 87-97.
- [52] LI J, PAN Y, KAN M, et al. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Life Sci*, 2014, 98(1): 24-30.
- [53] ZHAI X, QIAO H, GUAN W, et al. Curcumin regulates peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α expression by AMPK pathway in hepatic stellate cells *in vitro* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 746: 56-62.
- [54] Caligiuri A, Bertolani C, Guerra C T, et al. Adenosine monophosphate-activated protein kinase modulates the activated phenotype of hepatic stellate cells [J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 668-676.
- [55] Lim J Y, Oh M A, Kim W H, et al. AMP-activated protein kinase inhibits TGF- β -induced fibrogenic responses of hepatic stellate cells by targeting transcriptional coactivator p300 [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3): 1081-1089.
- [56] YANG L, CHAN C C, Kwon O S, et al. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in liver fibrosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(5): G902-G911.
- [57] Anty R, Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2011, 35: S10-S20.
- [58] Shafiee M S, Shetty S, Scherer P E, et al. Adiponectin regulation of stellate cell activation via PPAR γ -dependent and-independent mechanisms [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(6): 2690-2699.
- [59] 陈文龙, 曹文富, 李强, 等. 益气化痰化痰养阴方对肝纤维化大鼠 PPAR γ 与 DLK1 的影响 [J]. *中成药*, 2015, 37(1): 28-34.
- [60] 魏丹芸, 张洪, 张英, 等. 联苯双酯对大鼠肝星状细胞增殖和凋亡及 PPAR γ 表达的影响 [J]. *中国药师*, 2016, 19(3): 413-416.
- [61] 张扬武, 罗伟生, 陈姗, 等. 枇杷叶熊果酸对大鼠肝星状细胞增殖抑制作用及对 PPAR- γ , TGF- β_1 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2017, 33(4): 517-521.
- [62] 张扬武, 罗伟生, 康毅, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝星状细胞 HSC-T6 增殖及 PPAR- γ , TGF- β_1 表达的影响 [J]. *山东医药*, 2017, 57(40): 29-31.
- [63] 刘瑞, 陈桂泓, 徐伶俐, 等. 荔枝核总黄酮及罗格列酮对大鼠肝星状细胞 HSC-T6 PPAR- γ 和 CTGF 表达的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(3): 344-347.
- [64] Arthur M J. Fibrogenesis II. Metalloproteinases and their inhibitors in liver fibrosis [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2000, 279(2): G245-G249.
- [65] Handy J A, FU P P, Kumar P, et al. Adiponectin inhibits leptin signalling via multiple mechanisms to exert protective effects against hepatic fibrosis [J]. *Biochem J*, 2011, 440(3): 385-395.
- [66] 李绍民, 代立娟, 冯澜, 等. 逍遥散含药血清对大鼠肝星形细胞分泌 MMP-1 和 TIMP-1 的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(9): 2134-2136.
- [67] 王乾宇, 王文佳, 奚锦, 等. 杜仲多糖对肝纤维化模型大鼠 I, III 型胶原蛋白, MMP-1, TIMP-1 及 TGF- β_1 mRNA 表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(23): 153-158.
- [68] 陈冠新, 文彬, 孙海涛, 等. 鳖甲煎丸对 CCl $_4$ 致大鼠肝纤维化模型中 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(10): 161-167.
- [69] 张志毕, 蔡婷, 缪紫娥, 等. 阿魏酸钠对乙醛诱导的肝星状细胞增殖、活化和胶原合成的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(12): 23-128.
- [70] Lee U E, Friedman S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25(2): 195-206.
- [71] 孟霞, 王学丛, 丰平, 等. 瘦素对大鼠肝纤维化的信号转导调控及槲寄生碱的干预作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(10): 1-6.
- [72] Czaja A J. Hepatic inflammation and progressive liver fibrosis in chronic liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(10): 2515.
- [73] 成嘉祁, 龚芸芸, 谢海静, 等. 青蒿总黄酮联合有氧间歇运动训练抑制肝纤维化小鼠模型炎症反应 [J]. *动物医学进展*, 2018, 39(11): 56-61.
- [74] 周至品, 肖喜泉, 王勤, 等. 三叶香茶菜对 CCl $_4$ 肝纤维化大鼠 NF- κ B/IL-6 信号通路的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(6): 150-153.
- [75] 陈永欣, 卢春远, 吕淑娟, 等. 满天星异荛草苷对 CCl $_4$ 致肝纤维化大鼠 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中药材*, 2016, 39(10): 2318-2323.
- [76] 王斌, 李敏, 侯建平. 基于 TLR4-NF κ B 信号通路的柴胡-黄芩药对抗肝纤维研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(3): 103-106.
- [77] 韦铮武, 李彩, 林丽馨, 等. 荔枝核总黄酮对体外活化

- 肝星状细胞-T6 增殖,凋亡及 TLR4/NF- κ B 途径的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(12): 5214-5218.
- [78] Galli A, Svegliati-Baroni G, Ceni E, et al. Oxidative stress stimulates proliferation and invasiveness of hepatic stellate cells via a MMP2 - mediated mechanism[J]. Hepatology, 2005, 41(5): 1074-1084.
- [79] Sarsour E H, Kumar M G, Chaudhuri L, et al. Redox control of the cell cycle in health and disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11(12): 2985-3011.
- [80] 杨婧,贾彦,王蔚,等. 膈下逐瘀汤对大鼠纤维化肝脏组织谷胱甘肽抗氧化系统的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(17): 121-126.
- [81] 杨婧,贾彦,王蔚,等. 膈下逐瘀汤对大鼠纤维化肝脏组织硫氧还蛋白系统的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(4): 701-705.
- [82] 施京红,赵秋菊,丁辉,等. 莲子心对肝纤维化大鼠的抗脂质过氧化作用研究[J]. 中药材, 2016, 39(8): 1869-1872.
- [83] 陈巧云,杨柳,王业秋,等. 补骨脂酚对 TGF- β 诱导人肝星状细胞损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(16): 131-135.
- [84] Schaffner F, Popper H. Capillarization of hepatic sinusoids in man[J]. Gastroenterology, 1963, 44(3): 239-242.
- [85] XIE G, WANG X, WANG L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats[J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 918-927.
- [86] Guanhua X, Choi S S, Wing-Kin S, et al. Hedgehog signalling regulates liver sinusoidal endothelial cell capillarisation[J]. Gut, 2013, 62(2): 299-309.
- [87] 谢知兵,余燕青,冯德云,等. 扶正化瘀方增加毛细血管化肝窦内皮细胞窗孔结构[J]. 中南大学学报:医学版, 2015, 40(7): 723-728.
- [88] 鲁军,周凝,黄棣,等. 疏肝健脾活血方对肝星状细胞/肝窦内皮细胞共培养体系中 VEGF/VEGFR 表达的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(3): 242-247.
- [89] 卢艳嫔,宋雨鸿,徐霞,等. 丹参多糖对急性肝损伤小鼠肝窦内皮细胞窗孔的影响[J]. 广州医学院学报, 2015, 43(6): 9-12.
- [90] 段雪琳,彭岳,赵铁建,等. 姜黄素抗肝窦毛细血管化作用及机制(英文)[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(8): 1247-1252.

[责任编辑 周冰冰]