

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.021

综 述

肝纤维化分子机制的研究进展

吴智煌综述 沈瑶,冯敏,杨胜辉审校

基金项目:湖南省 2021 年度中医药科研计划项目(2021031);湖南中医药大学重点学科(基础医学)资助项目

作者单位:410208 湖南长沙,湖南中医药大学医学院(吴智煌、沈瑶、杨胜辉);湖南中医药大学护理学院(冯敏)

通信作者:杨胜辉, E-mail:2289836475@qq.com

【摘要】 肝纤维化是一种由病毒感染、酒精、化学物质等原因导致的慢性肝损伤的愈合反应,是慢性肝脏疾病进展为肝硬化或肝癌的关键环节。如何预防和逆转肝纤维化是目前研究的热点和难点,而充分认识和阐明肝纤维化的发病机制是防治基础。文章从炎症反应、氧化应激、TGF- β /SMAD 信号通路、肝星状细胞自噬方面对肝纤维化的发生发展进行综述,旨在深入认识肝纤维化发生的分子机制,为其预防和治疗提供指导。

【关键词】 肝纤维化;肝星状细胞;分子机制

【中图分类号】 R575.2

【文献标识码】 A

Research progress in the molecular mechanism of liver fibrosis Wu Zhihuang*, Shen Yao, Feng Min, Yang Shenghui. *Hunan University of Chinese Medicine, Hunan Province, Changsha 410208, China

Corresponding author: Yang Shenghui, E-mail: 2289836475@qq.com

Funding program: Hunan 2021 Traditional Chinese Medicine Research Plan Project (2021031); Key Discipline (Basic Medicine) Funded Project of Hunan University of Traditional Chinese Medicine

【Abstract】 Liver fibrosis is a healing reaction of chronic liver injury caused by viral infection, alcohol, chemicals, and other factors. It is a key link in the progression of chronic liver diseases to cirrhosis or liver cancer. How to prevent and reverse liver fibrosis is a hot and difficult topic in current research, and fully understanding and clarifying the pathogenesis of liver fibrosis is the basis for prevention and treatment. This article focuses on inflammatory response, oxidative stress, and TGF- β /SMAD signaling pathway and hepatic stellate cell autophagy, with the aim of deeply understanding the molecular mechanism of liver fibrosis and providing guidance for its prevention and treatment.

【Key words】 Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Molecular mechanism

肝纤维化是由细胞外基质(extracellular matrix, ECM)合成和降解失衡引起的一种疾病^[1]。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)占肝脏固有细胞总数的 5%~8%,主要存在于肝脏窦周 Disse 腔内,其活化是肝纤维化病理发生过程中至关重要的一环^[2]。HSC 的活化是一个复杂的过程,涉及多种细胞和炎症因子介质的相互作用。来自炎症细胞、损伤的肝细胞、内皮细胞等释放的细胞因子包括血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor-beta, TGF- β)和瘦素可促进 HSC 激活和 ECM 的沉积^[3]。各种病因如非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)、病毒性肝炎、胆道梗阻等,通过持续的肝损伤和伤口愈合反应使非增殖状态的 HSC 被激活转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB),并分泌大量的 ECM,加重肝纤维化,在此病变上进一步发展为肝硬化和肝癌,严重影响慢性肝病患者预后^[4-5]。因此,探究肝纤维化发病过程中的分子机制是有效预防和逆转肝纤维化的基础和必要前提,也将为肝纤维化的防治提供参考和借鉴。

1 炎症因子在 HSC 活化中的作用

肝损伤诱发的炎症反应是进行性纤维化的典型事件^[6]。当肝脏受到炎症刺激时, HSC 被激活, 转化为 MFB, 分泌大量包含胶原 I、III 在内的 ECM 及炎症介质。IL-22 是 IL-10 细胞因子家族中的一员, 作为肝细胞的存活因子与受体 IL-22R1 和 IL-10R2 结合, 在多种肝脏疾病中发挥保护作用, 如肝炎、肝纤维化或肝癌^[7]。研究表明, 过表达 IL-22 可通过减弱 HSC 的活化, 下调炎症细胞因子水平, 从而减轻肝纤维化^[8]。此外, IL-22 治疗可激活肝脏信号转导和转录激活因子 3, 改善酒精性脂肪肝, 有效缓解酒精和毒物引起的肝损伤^[9]。总之, IL-22 的保肝作用提示了 IL-22 在人类肝脏疾病治疗中的潜力。在 PDGF/PDGR 通路中, PDGF 作为肝脏中一种重要的有丝分裂原, 具有促进 HSC 增殖和迁移的能力^[10]。PDGR 可通过自身磷酸化激活 Akt 蛋白来调控 Caspase-3、Bcl-2 等细胞凋亡因子, 促进 HSC 分裂增殖, 并使其汇集于炎症反应区域, 加剧肝损伤, 导致肝纤维化^[11]。研究表明, 在四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)和胆管结扎(bile duct ligation, BDL)小鼠模型中, 敲除

HSCs 中 PDGFR β 可减少炎症细胞浸润和胶原蛋白的表达^[12]。众所周知, NF- κ B 是参与炎症反应的主要信号通路, 其调控不仅强调了转录因子在肝病发展中的作用, 同时阐明了肝损伤、肝炎、肝纤维化之间的机制联系。NF- κ B 活化后可通过促进 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子的生成, 诱使肝脏发生炎症反应, 激活促纤维化因子 TGF- β_1 大量分泌, 进一步加剧肝纤维化进程^[13]。PPAR γ 是一个抗纤维化的核受体, 在活化的 HSC 中可通过抑制 NF- κ B 向细胞核的转位来阻断 NF- κ B 信号通路^[14]。研究表明^[15], 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型中, 左旋四氢巴马汀治疗显著上调 PPAR γ mRNA 和蛋白水平, 且呈剂量依赖性抑制 NF- κ B-P65 mRNA 和蛋白表达的增加, 从而下调 TGF- β_1 /Smad 通路的表达, 抑制 HSCs 的激活、ECM 的合成。这些参与纤维化的因子及信号通路相互影响, 相互联系, 最终形成靶向 HSC 来调控肝纤维化的网络。因此, 深入探讨细胞因子、信号通路及 HSC 的关系, 可为肝纤维化的防治提供新的思路 and 方向。

2 氧化应激在 HSC 活化中的作用

氧化应激是活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生和抗氧化系统清除能力之间不平衡的反映, 贯穿整个肝纤维化过程。在受损的肝脏中, 活化的 Kupffer 细胞、活化的 HSCs 和中性粒细胞等可激活氧化应激系统产生 ROS, 干扰肝脏特异性细胞的正常功能, 因此恢复体内氧化与抗氧化系统的平衡可以改善肝纤维化^[16-17]。NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 作为一种由多蛋白亚基构成的跨膜复合体, 是肝细胞中 ROS 的主要来源^[18]。NOX4 是机体内氧化系统的一个多蛋白复合体, 是目前已知唯一的专职产生 ROS 的酶类^[19]。研究表明, 在肝脏组织和被血清培养激活的原代 HSC 中, NOX4 mRNA 明显增多, 而在缺乏 NOX4 的 HSC 中, ROS 生成则被减弱^[18]。丙二醛 (MDA) 是脂质与氧自由基反应形成的产物之一, 作为氧化应激指标, 其水平代表机体脂质过氧化程度; 而超氧化物歧化酶 (SOD) 是生物体内清除超氧阴离子自由基的重要抗氧化酶, 具有内源性自由基清除剂功能, 在肝脏受损过程中, SOD 表达下调, 使肝脏对超氧化物诱导的损伤敏感, 提高 SOD 水平可以提高细胞抗氧化能力, 减轻肝细胞损伤^[20]。Yang 等^[21]研究表明, 槲皮素能通过增加 SOD、GSH 水平、明显降低机体内氧化应激指标 GST、MDA 水平, 降低 collagens I mRNA 表达, 而达到改善肝纤维化的目的。研究表明, Nrf2 是体内重要的抗氧化应激效应因子, 也是肝脏抗氧化应激系统的中心环节, Nrf2 激活能增强内源性抗氧化系统, 抵抗体内氧化应激系统的失衡^[16, 22]。在胆汁淤积性肝损伤状态下, Nrf2 被持续激活, 与 Keap1 解偶联并与下游抗氧化因子 II 期解毒酶结合, 包括 HO-1 和 NQO1, 保护机体免受活性氧攻击来降低氧化应激损伤^[23-24]。研究发现^[25], 骨髓间充质干细胞 (BMSCs) 上调 CCl₄ 中毒大鼠肝组织 Nrf2 和 HO-1 的表达, 证明 BMSCs 通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路抑制氧化应激、炎症反应和肝纤维化。综上, 提高机体抗氧化应激能力可望成为治疗肝纤维化的一种可行策略。

3 TGF- β /SMAD 分子信号通路在 HSC 活化中的作用

TGF- β 通常被认为是最有效的促纤维化细胞因子, 由肝脏

中的几种细胞群包括肝巨噬细胞、内皮细胞等以潜伏形式释放^[26]。它在促进 HSC 激活和 MFB 转分化中发挥重要作用, 促进纤维化进展^[27-28]。TGF- β 和特异性 I 型受体结合诱导下游 SMAD 蛋白的磷酸化, 主要是 SMAD2 和 SMAD3。HSC 激活过程中 SMAD2 与 SMAD3 的激活可促进肝纤维化相关因子 α -SMA、I 型和 III 型胶原蛋白的转录, 加重肝纤维化的进展^[29]。相比之下, SMAD7 在 TGF- β /SMAD 信号通路中充当负调控因子抑制肝纤维化。Yang 等^[30]的研究发现, 复方苦参注射液靶向 SMAD7 并上调其表达, 诱导 TGF β R1 降解, 随后抑制 SMAD2 和 SMAD3 的磷酸化, 抑制激活的 HSC 中 TGF- β /SMAD2/3 信号, 提示复方苦参注射液重新平衡 TGF- β /SMAD7 信号是治疗肝纤维化和肿瘤发生的一种新策略。Mu 等^[31]研究表明, 阿魏酸作为肉桂酸的衍生物, 可通过抑制 TGF- β_1 、p-SMAD2/3 蛋白表达水平减轻 I 型胶原、 α -SMA 积累和 HSC 活化。Liu 等^[32]研究发现, 异鼠李素在 CCl₄ 和 BDL 两种模型中均可抑制 HSC 激活, 通过抑制 TGF- β_1 介导的 SMAD3 和 p38 MAPK 信号通路, 减少 ECM 形成和自噬, 保护肝纤维化。这些研究表明可通过采用 TGF- β /SMAD 信号通路合适的靶点, 特异性抑制 TGF- β 信号, 从而阻断 HSC 的活化, 减少 ECM 的沉积, 改善甚至逆转肝纤维化进程。

4 自噬在 HSC 活化中的作用

自噬是一种内源性保护系统, 即真核细胞消化自身细胞器和长寿蛋白质的代谢过程, 对发育、分化和动态平衡至关重要^[33]。研究发现^[34], 抑制自噬作用可抑制 HSC 的激活, 由于自噬与脂质降解密切相关, HSC 自噬减少导致细胞难以降解, 由此可见自噬是 HSC 活化的必要前提。据报道^[35], 3-MA 诱导的自噬抑制导致 HSC-T6 细胞在细胞周期 G2 期停滞, 随后抑制 HSC-T6 细胞的增殖, 这表明 HSC 的增殖需要自噬作用促进。研究发现^[36], 肝损伤期间, 肝窦内皮细胞选择性地丧失自噬功能会放大内皮功能障碍并通过促进急性肝损伤时的氧化应激反应激活 HSCs, 加重肝纤维化。摩擦假蛋白 3 (TRIB3) 是伪激酶家族的成员, 作为在多种应激源作用下上调的应激蛋白, 它直接与 Cargo 受体 SQSTM1 相互作用阻碍其与 MAP1LC3/LC3 的结合, 从而导致 SQSTM1 聚集并抑制自噬通量^[37]。另有发现 HSC 特异性的 SQSTM1 缺失能够激活 HSC, 促进肝纤维化, 干扰 HSC 中 TRIB3-SQSTM1 相互作用可以通过恢复部分受损的自噬通量和抑制外泌体介导的 HSC 激活减缓肝纤维化进展^[38]。PI3K/Akt/mTOR 信号通路是自噬在肝纤维化中发挥多功能作用的主要分子信号通路。Wu 等^[39]研究 BDL 和 CCl₄ 小鼠肝纤维化模型中 PI3K/Akt 信号通路和槲皮素的作用, 发现槲皮素显著降低自噬小体形成标志物 LC3、Beclin-1 mRNA 和蛋白质的表达, 这表明槲皮素通过 PI3K/Akt 途径减少自噬, 从而延缓肝纤维化进展。另外, Ji 等^[40]研究吉马酮 (GM) 在 CCl₄ 诱导大鼠肝纤维化模型和 TGF- β_1 诱导的肝纤维化细胞模型的抗纤维化作用, 发现 GM 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调节肝纤维化过程中 HSC 增殖、激活和上皮-间充质转化改善肝纤维化。因此, GM 可能作为一种有效的肝纤维化调节剂。现如今, 越来越多的证据表明, PI3K/Akt/mTOR 信号通路能够有效调节纤维化

反应,比如阻断 PI3K 信号通路可减少 I 型胶原蛋白和 mRNA 的表达^[41];抑制 Akt 可阻断肝细胞脂肪堆积、线粒体膜面积减少,并减少 Akt 蛋白质的表达^[42];机体缺乏营养下,mTOR 信号被抑制,从而允许自噬的启动加重肝纤维化^[43]。在肝纤维化的过程中,自噬参与 HSC 激活的机制引起了越来越多的关注。自噬在肝纤维化中扮演着一把双刃剑的角色,一方面自噬可通过降解 HSCs 中的脂滴为 HSCs 的活化提供能量而加剧肝纤维化;另一方面,过度自噬也可以诱导活化型 HSCs 衰老,改善肝纤维化的病理改变^[44-45]。因此,在治疗肝纤维化过程中,要充分衡量好自噬在肝纤维化的双向调节作用。

5 小结与展望

以 ECM 大量沉积为主要特征的肝纤维化是慢性肝损伤的重要病理生理结果。总而言之,肝纤维化过程十分复杂,从 HSC 活化、ECM 大量沉积到肝纤维化的发生发展均涉及了炎症反应、氧化应激、自噬等相关机制。针对这些过程中的一个环节可能不足以诱导其发生逆转。因此,掌握肝纤维化的发病机制,并将肝纤维化作为中心目标的联合治疗方法极其重要,如抗氧化剂、自噬抑制剂、免疫清除都可能成为抗纤维化的新策略。随着肝纤维化的分子机制日益阐明,针对肝纤维化发生进程的分子机制设计相应的靶向药物,有望逆转肝纤维化这一健康难题。

参考文献

- [1] Ganguly NN, Chakrabarti SS. Role of long non-coding RNAs and related epigenetic mechanisms in liver fibrosis (Review) [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2021, 47 (3): 4856. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4856.
- [2] Wu Z, Huang S, Zheng X, et al. Regulatory long non-coding RNAs of hepatic stellate cells in liver fibrosis (Review) [J]. Exp Ther Med, 2021, 21 (4): 351. DOI: 10.3892/etm.2021.9782.
- [3] Omar R, Yang J, Liu H, et al. Hepatic stellate cells in liver fibrosis and siRNA-based therapy [J]. Rev Physiol Biochem Pharmacol, 2016, 172: 1-37. DOI: 10.1007/112_2016_6.
- [4] He Z, Yang D, Fan X, et al. The roles and mechanisms of lncRNAs in liver fibrosis [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (4): 1482. DOI: 10.3390/ijms21041482.
- [5] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- [6] Ignat SR, Dinescu S, Hermenean A, et al. Cellular interplay as a consequence of inflammatory signals leading to liver fibrosis development [J]. Cells, 2020, 9 (2): 461. DOI: 10.3390/cells9020461.
- [7] Xiang X, Feng D, Hwang S, et al. Interleukin-22 ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice [J]. J Hepatol, 2020, 72 (4): 736-745. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.013.
- [8] Wu Y, Min J, Ge C, et al. Interleukin 22 in liver injury, inflammation and cancer [J]. Int J Biol Sci, 2020, 16 (13): 2405-2413. DOI: 10.7150/ijbs.38925.
- [9] Su SB, Qin SY, Xian XL, et al. Interleukin-22 regulating Kupffer cell polarization through STAT3/Erk/Akt crosstalk pathways to attenuate liver fibrosis [J]. Life Sci, 2021, 264: 118677. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118677.
- [10] Kadrmas JL, Beckerle MC, Yoshigi M. Genetic analyses in mouse fibroblast and melanoma cells demonstrate novel roles for PDGF-AB ligand and PDGF receptor alpha [J]. Sci Rep, 2020, 10 (1): 19303. DOI: 10.1038/s41598-020-75774-3.
- [11] Zhang Z, Wen H, Weng J, et al. Silencing of EPCAM suppresses hepatic fibrosis and hepatic stellate cell proliferation in mice with alcoholic hepatitis via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway [J]. Cell Cycle, 2019, 18 (18): 2239-2254. DOI: 10.1080/15384101.2019.1642067.
- [12] Kocabayoglu P, Lade A, Lee YA, et al. beta-PDGF receptor expressed by hepatic stellate cells regulates fibrosis in murine liver injury, but not carcinogenesis [J]. J Hepatol, 2015, 63 (1): 141-147. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.01.036.
- [13] Lv Y, Bing Q, Lv Z, et al. Imidacloprid-induced liver fibrosis in quails via activation of the TGF-beta1/Smad pathway [J]. Sci Total Environ, 2020, 705: 135915. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2019.135915.
- [14] Wang Y, Nakajima T, Gonzalez FJ, et al. PPARs as metabolic regulators in the liver: Lessons from liver-specific PPAR-Null mice [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (6): 2061. DOI: 10.3390/ijms21062061.
- [15] Yu Q, Cheng P, Wu J, et al. PPAR-gamma/NF-kappaB and TGF-beta1/Smad pathway are involved in the anti-fibrotic effects of levo-tetrahydropalmatine on liver fibrosis [J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2021, 25 (3): 1645-1660. DOI: 10.1111/jcmm.16267.
- [16] Gallego P, Luque-Sierra A, Falcon G, et al. White button mushroom extracts modulate hepatic fibrosis progression, inflammation, and oxidative stress in vitro and in LDLR-/-mice [J]. Foods, 2021, 10 (8): 1788. DOI: 10.3390/foods10081788.
- [17] Rodriguez MJ, Sabaj M, Tolosa G, et al. Maresin-1 prevents liver fibrosis by targeting Nrf2 and NF-kappaB, reducing oxidative stress and inflammation [J]. Cells, 2021, 10 (12): 3406. DOI: 10.3390/cells10123406.
- [18] Li Z, Chen B, Dong W, et al. The chromatin remodeler Brg1 integrates ROS production and endothelial-mesenchymal transition to promote liver fibrosis in mice [J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2019, 7: 245. DOI: 10.3389/fcell.2019.00245.
- [19] Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Oxidative stress induced by reactive oxygen species (ROS) and NADPH oxidase 4 (NOX4) in the pathogenesis of the fibrotic process in systemic sclerosis: A promising therapeutic target [J]. J Clin Med, 2021, 10 (20): 4791. DOI: 10.3390/jcm10204791.
- [20] Chen Y, Li R, Hu N, et al. Baihe Wuyao decoction ameliorates CCl4-induced chronic liver injury and liver fibrosis in mice through blocking TGF-beta1/Smad2/3 signaling, anti-inflammation and anti-oxidation effects [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 263: 113227. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113227.
- [21] Yang L, Bi L, Jin L, et al. Geniposide ameliorates liver fibrosis through reducing oxidative stress and inflammatory response, inhibiting apoptosis and modulating overall metabolism [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 772635. DOI: 10.3389/fphar.2021.772635.

- [22] Mousavi K, Niknahad H, Li H, et al. The activation of nuclear factor-E2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling blunts cholestasis-induced liver and kidney injury[J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(4):911-927. DOI:10.1093/toxres/tfab073.
- [23] He L, Guo C, Peng C, et al. Advances of natural activators for Nrf2 signaling pathway on cholestatic liver injury protection: A review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910:174447. DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174447.
- [24] Zhao J, Ran M, Yang T, et al. Bicyclol alleviates signs of BDL-induced cholestasis by regulating bile acids and autophagy-mediated HMGB1/p62/Nrf2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:686502. DOI:10.3389/fphar.2021.686502.
- [25] Khadrawy SM, Mohamed HM, Mahmoud AM. Mesenchymal stem cells ameliorate oxidative stress, inflammation, and hepatic fibrosis via Nrf2/HO-1 signaling pathway in rats[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(2):2019-2030. DOI:10.1007/s11356-020-10637-y.
- [26] Dewidar B, Meyer C, Dooley S, et al. TGF-beta in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis-Updated 2019[J]. *Cells*, 2019, 8(11):1419. DOI:10.3390/cells8111419.
- [27] Su J, Morgani SM, David CJ, et al. TGF-beta orchestrates fibrogenic and developmental EMTs via the RAS effector RREB1[J]. *Nature*, 2020, 577(7791):566-571. DOI:10.1038/s41586-019-1897-5.
- [28] Gupta P, Sata TN, Yadav AK, et al. TGF-beta induces liver fibrosis via miRNA-181a-mediated down regulation of augments of liver regeneration in hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e214534. DOI:10.1371/journal.pone.0214534.
- [29] Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14(7):397-411. DOI:10.1038/nrgastro.2017.38.
- [30] Yang Y, Sun M, Li W, et al. Rebalancing TGF-beta/Smad7 signaling via compound kushen injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7):e410. DOI:10.1002/ctm2.410.
- [31] Mu M, Zuo S, Wu RM, et al. Ferulic acid attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation via inhibition of TGF-beta/Smad signaling pathway [Corrigendum][J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1819. DOI:10.2147/DDDT.S215949.
- [32] Liu N, Feng J, Lu X, et al. Isorhamnetin inhibits liver fibrosis by reducing autophagy and inhibiting extracellular matrix formation via the TGF-beta1/Smad3 and TGF-beta1/p38 MAPK Pathways[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:6175091. DOI:10.1155/2019/6175091.
- [33] Tao Y, Wang N, Qiu T, et al. The role of autophagy and NLRP3 inflammasome in liver fibrosis[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020:7269150. DOI:10.1155/2020/7269150.
- [34] Hernandez-Gea V, Ghiassi-Nejad Z, Rozenfeld R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4):938-946. DOI:10.1053/j.gastro.2011.12.044.
- [35] 刘曼, 何月, 张吉翔. 自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤对肝星状细胞增殖活化的影响[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2013, 29(8):809-812, 817. DOI:10.13423/j.cnki.cjemi.008214.
- Liu M, He Y, Zhang J. Effect of autophagy inhibitor 3-methyladenine on proliferation and activation of hepatic stellate cells[J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2013, 29(8):809-812. DOI:10.13423/j.cnki.cjemi.008214.
- [36] Ruat M, Chavarria L, Camprecios G, et al. Impaired endothelial autophagy promotes liver fibrosis by aggravating the oxidative stress response during acute liver injury[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(3):458-469. DOI:10.1016/j.jhep.2018.10.015.
- [37] Tran SC, Pham TM, Nguyen LN, et al. Nonstructural 3 protein of hepatitis C virus modulates the tribbles homolog 3/Akt signaling pathway for persistent viral infection[J]. *J Virol*, 2016, 90(16):7231-7247. DOI:10.1128/JVI.00326-16.
- [38] Zhang X, Zhou J, Peng D, et al. Disrupting the TRIB3-SQSTM1 interaction reduces liver fibrosis by restoring autophagy and suppressing exosome-mediated HSC activation[J]. *Autophagy*, 2020, 16(5):782-796. DOI:10.1080/15548627.2019.1635383.
- [39] Wu L, Zhang Q, Mo W, et al. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy via the TGF-beta1/Smads and PI3K/Akt pathways[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):9289. DOI:10.1038/s41598-017-09673-5.
- [40] Ji D, Zhao Q, Qin Y, et al. Germacrone improves liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway[J]. *Cell Biology International*, 2021, 45(9):1866-1875. DOI:10.1002/cbin.11607.
- [41] Huang Y, Liu C, Zeng W, et al. Isoliquiritigenin inhibits the proliferation, migration and metastasis of Hep3B cells via suppressing cyclin D1 and PI3K/AKT pathway[J]. *Bioscience Reports*, 2020, 40(1):BSR20192727. DOI:10.1042/BSR20192727.
- [42] Jung KH, Ryu Y, Lee H, et al. A novel PI3K inhibitor alleviates fibrotic responses in fibroblasts derived from Peyronie's plaques[J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 42(6):2001-2008. DOI:10.3892/ijo.2013.1905.
- [43] Wang H, Liu Y, Wang D, et al. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12):1597. DOI:10.3390/cells8121597.
- [44] Bai F, Huang Q, Nie J, et al. Trolline ameliorates liver fibrosis by inhibiting the NF-kB pathway, promoting HSC apoptosis and suppressing autophagy[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 44(2):436-446. DOI:10.1159/000485009.
- [45] Zhang Z, Yao Z, Zhao S, et al. Interaction between autophagy and senescence is required for dihydroartemisinin to alleviate liver fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6):e2886. DOI:10.1038/cddis.2017.255.

(收稿日期:2022-12-16)