

肝星状细胞活化在肝纤维化中的研究进展

焦若男, 魏新, 张梦佩, 巫雪茹, 季国忠, 黄光明

南京医科大学第二临床医学院 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 江苏 南京 210011

摘要: 肝纤维化是细胞外基质在肝脏中过度累积为主要损伤修复特点的病理过程,大量研究表明肝星状细胞活化是肝纤维化过程的关键环节,本文主要对肝星状细胞活化在肝纤维化中的作用,以及以肝星状细胞活化为治疗靶点逆转肝纤维化进程的研究进展作一综述。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 细胞外基质; 活化; 靶向逆转

中图分类号: R 575.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)02-0240-04

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是各种急慢性肝损伤因素引起的以炎症反应和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在肝脏中过度累积为主要损伤修复特点的病理过程,其中急慢性肝损伤因素包括病毒性因素、自身免疫性疾病、长期大量饮酒、药物诱导、胆汁淤积和代谢性疾病等^[1]。HF 若没有得到逆转和改善则很快发展为肝硬化 (liver cirrhosis, LC), 据统计 LC 影响着全球 1% ~ 2% 人口的生命健康,导致每年死于 LC 的人口达到 100 万^[2-3]。虽然仍然缺乏直接靶向和逆转晚期 HF 的治疗方法和手段,但临床研究表明 HF 甚至 LC 可以通过针对原发病病因的治疗干预而消退^[4]。肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 是参与 HF 过程的关键细胞,在损伤修复的过程中, HSC 发生活化,并分泌大量的 ECM、基质金属蛋白酶 (MMP) 和金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP) 等,同时与肝细胞、肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)、库普弗细胞 (Kupffer cell, KC) 等相互作用,引起纤维沉积、肝脏组织结构重塑与紊乱和加速 HF 进程^[5]。近年来,越来越多的研究发现 HSC 活化在肝纤维化中发挥着关键作用^[6], 本文对 HSC 的活化在 HF 中的作用作一综述。

1 HSC

1976 年,德国科学家 von Kupffer 首先在研究肝脏的神经系统时发现了呈星状形态的细胞并把其称为“Sternzellen”,后来 Toshio Ito 和 Bronfenmajer 在人肝脏中观察到含有脂滴的窦周细胞, Wake 发现“Sternzellen”与肝脏中维生素 A 储存细胞的细胞相同,直到 1995 年国际研究人员一致推荐把它命名为 HSC^[7]。HSC 位于肝细胞基底外侧面和 LSEC 之间 (Disse 间隙),是肝脏内常驻的间叶细胞之一,保持着常驻成纤维细胞和周细胞的特征,并且占肝脏非实质细胞的三分之一和肝细胞总数的 15%^[8]。正常情况下 HSC 处于静止状态,并在细胞脂质滴储存维生素 A 和甘油三酯,因此被称为贮脂细胞和维生素贮存细胞,但当肝脏遭到急性或慢性损伤因素时,静止状态的 HSC 发生活化,从贮存细胞分化成肌成纤维细胞,该细胞

具有较强的增殖、迁移和分泌的能力^[7]。

2 HSC 的活化机制

在肝脏受损伤后,损伤的肝上皮细胞及炎症细胞、纤维化组织微环境、免疫和全身代谢失调、肠道微生态紊乱和肝炎病毒产物产生的旁分泌信号可直接或间接诱导 HSC 活化^[8]。

2.1 HSC 活化与其他肝脏细胞、炎症细胞 引起实质性肝损伤的疾病如非酒精性脂肪性肝病、各型肝炎病毒感染可直接损伤肝细胞,引起炎症反应,大量的反应介质如活性氧 (ROS)、Hedgehog 配体、核酸等加速了这一炎症和纤维化进程,濒临死亡的肝细胞产生损伤相关分子模式 (DSMP) 直接或间接地促使 HSC 活化^[9-10]。在正常肝脏中, LSEC 能够阻止 HSC 活化并且通过血管内皮生长因子 (VEGF) 刺激产生一氧化氮 (NO) 途径促进活化的 HSC 转化为静息状态^[11]。但是在 HF 时, LSEC 发生毛细血管化,上述抑制 HSC 活化的能力减弱^[12]。有研究表明,在 HF 小鼠模型中,通过给小鼠服用逆转 LSEC 毛细血管化的药物,可以促使活化的 HSC 转变为静状态并且逆转 HF 进程^[13]。KC 在肝损伤后产生多种细胞因子和趋化因子,包括转化生长因子 β (TGF- β)、血小板源生长因子 (PDGF)、肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP1)、C-C 基序趋化因子配体 (C-C motif chemokine ligand, CCL) 3 和 CCL5。TGF- β 参与多种 HSC 活化信号通路,其中研究最多的是 TGF- β /SMAD 通路。TNF 和 IL-1 β 通过激活 NF- κ B 信号通路使活化的 HSC 存活更长时间^[14]。CCL3 是 C-C 基序趋化因子受体 (CCR) 1 和 CCR5 的配体, CCL5 是 CCR1、CCR3 和 CCR5 的配体,两者均可促进 HSC 活化加速 HF 进程^[15]。自然杀伤细胞 (NK) 通常情况下表现出抗纤维化特点,它不仅能通过其分泌的 γ -干扰素 (IFN- γ) 直接杀伤活化的 HSC,而且可以通过表达死亡受体配体如肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL)、FASL 诱导 HSC 凋亡^[16]。自然杀伤 T 细胞 (NKT) 在 HSC 活化和 HF 过程中的作用相对复杂,它既具有自然杀伤 T 细胞 (NK) 直接杀伤活化 HSC 的作

用,同时 NKT 细胞表达 C-X-C 基序趋化因子受体(CXCR)6,其配体 CXCL6 表达在内皮细胞和肝巨噬细胞表面,因此也有促纤维化作用^[17]。B 细胞约占正常肝脏淋巴细胞的 50%,在四氯化碳诱导的小鼠 HF 模型中,B 淋巴细胞缺失的小鼠 HF 的程度明显减轻^[18]。血小板也是参与炎症反应的重要细胞,其产生的 PDGF β 和 TGF- β 是诱导 HSC 活化的重要细胞因子^[19]。

2.2 HSC 活化与肝纤维化组织微环境 活化状态的 HSC 是产生 ECM 的主要细胞,大量的 ECM 不断沉积在 Disse 间隙,此外,ECM 的主要组成也从 IV 型胶原、硫酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPG)和层黏连蛋白(LN)转变成 I 型的 III 型胶原^[13],导致 ECM 的密度和硬度增加,同时蓄积的 ECM 也成为 TGF- β 、PDGF、肝细胞生长因子(HGF)、纤维母细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)、VEGF、结缔组织生长因子(CTGF)等细胞因子和趋化因子的储存库,共同形成 HF 组织微环境^[20-21],这些机械刺激通过整合蛋白(intrinsic protein)信号通路形成正反馈环路不断促使 HSC 活化^[8]。HSC 表达整合素(integrin)和含有盘状细胞结构域受体(DDR)两种类型的胶原受体,它们分别接受来自 HF 组织微环境中的信号来调节细胞粘附、分化、增殖和迁移能力^[22]。体外细胞试验证实了 CCN3/NOV 细胞基质蛋白的减少增强了原代 HSC 和大鼠肝星状细胞(CFSC)中的纤维化基因表达^[23]。在体外模型试验中,赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)是由 HSC 表达的基质酶,其催化胶原蛋白和弹性蛋白的交联,当其被单克隆抗体(AB0023)抑制后可显著减少实验模型中的肝纤维化^[24]。

TGF- β 通常被认为是最强的致纤维化因子,可来自于多种肝脏细胞,在 HF 过程中,TGF- β -SMADs 信号通路的激活及相应的病理变化发挥重要作用。HSC 活化后激活 SMAD3,促进 I 型和 III 型胶原的转录,除此之外,TGF- β 还可以激活 MAPK 信号通路(ERK/P38/JNK 信号通路)促使 HSC 活化^[13]。CTGF 是 TGF- β 信号通路中重要的促纤维化因子,能够促进 ECM 的产生和增强活化后 HSC 增殖、迁移、粘附和延长寿命的能力^[25]。PDGF 是 HSC 活化的重要诱导因子,在 HSC 活化的初始阶段 PDGF β 受体在 HSC 上被诱导表达,通过 ERK/ATK/NF- κ B 信号通路促进 HSC 活化^[26]。EGF 受体在活化的 HSC 上显著表达并且被磷酸化,小鼠试验证实药理学阻断 EGF 受体可以削弱 HF 进程,并且减小肝癌结节的大小^[27]。在肝脏中,VEGF 来源于 LSEC 和 HSC,在肝实质受损时 VEGF 可促进肝脏内皮细胞的分裂、增殖以及血管形成,同时刺激 HSC 活化及迁移,从而促进 HF 的发生发展^[28]。HGF 是一种多效生长因子,在细胞的分裂、存活、迁移、形态发生等方面发挥着重要的作用。但是在纤维化期间 HGF 水平异常低,并且过表达 HGF 的治疗性干预在肝、肺、肾和心脏中显示出显著有效的抗纤维化作用,大量研究发现 HGF 可抑制肝细胞凋亡、TGF- β 基因表达、平滑肌肌动蛋白 α (α -SMA)产生,刺激活化的 HSC 凋亡,抑制 I、III 上的型胶原蛋白合成和促进胶原纤维的降解^[29]。FGF 有几种异构体,其中在肝纤维化中起主要作用的是 FGF-21。FGF-21 通过下调 TGF- β 的表达、NF- κ B 核转位、SMAD2/3 和 I κ B α 的磷酸化水平来抑制

HSC 的活化,此外,FGF-21 还通过增加半胱氨酸蛋白酶 3(Caspase-3)表达、降低 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)与 BCL2 相关 X 蛋白质(Bax)比值,引起活化的 HSC 凋亡^[30]。

2.3 HSC 活化与应激失调 自噬(Autophagy)是真核生物中一种由溶酶体介导的、高度保守的降解过程^[31]。在慢性肝损伤中,自噬通过降解脂质为 HSC 活化提供能量,研究表明抑制自噬可以抑制 HSC 活化和增殖能力,在 HF 发生、发展过程中发挥重要作用。HSC 中的自噬可以被氧化应激和内质网应激(ERS)诱导产生,同时 ERS 可以诱导 HSC 中的自噬和 HF 基因的表达^[32]。ERS 是细胞为了抵抗外界各种不良刺激所产生的一系列保持自我稳态的病理反应过程。近年来研究表明 ERS 可以诱导活化的 HSC 凋亡,从而逆转 HF 进程。未折叠蛋白反应(UPR)是一种高度保守的 ERS 效应信号传导通路,是由内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白(GRP)78 和 3 个 ESR 感受器蛋白,分别为双链 RNA 依赖的蛋白激酶样内质网激酶(PERK)、活化转录因子(ATF)6、内质网跨膜激酶(IRE)1 介导的保护性反应^[33]。

2.4 HSC 活化与肠道微生态紊乱 患有慢性肝病的患者肠道渗透性增加^[34],这促使细菌及其产物穿过肠屏障通过体循环到达肠外器官,易位细菌或其产物是通过与肝脏中先天免疫系统的受体结合而成为参与 HF 的重要介质^[35]。

肠道菌群拥有很多生理功能,如合成维生素 B、消化食物残渣并从中获得能量、促进宿主免疫和抵御外来入侵等,对人体的健康至关重要,并且通过肠肝循环影响着肝脏的正常生理功能^[36]。Rotman 等^[37]研究认为肠道菌群失调可以释放病原体相关分子模式(PAMP)并增加其暴露,通过 TLRs(Toll-like receptor)激活 HSC。据报道,通过对细菌 DNA 和肽片段的检测发现当肠道菌群失调时,可引发肝脏炎症并加速 HF 进程^[36]。拟杆菌门和厚壁菌门是肠道菌群的两个主要门类,前者由革兰氏阴性菌组成,并可以产生内毒素(LPS),高脂饮食能够增加肠道中产 LPS 的革兰氏阴性菌的比例,加速 HSC 活化,并且肝脏受损的程度与细菌来源的 LPS 的血浆浓度有关^[38]。当肠道菌群失调时,Zheng 等^[36]通过小鼠体外实验发现叶绿酸可改变小鼠的肠道菌群,使厚壁菌门减少,拟杆菌门的比例增加,通过抑制 IKK 的磷酸化来抑制 NF- κ B 信号通路,减轻肝脏的炎症反应,进而减轻四氯化碳诱导的 HF 小鼠模型的肝纤维化程度。Mazagova 等^[35]通过实验发现与普通小鼠相比,无菌小鼠更容易患 HF,因此肠道共生菌群的稳态具有肝细胞保护和抑制 HSC 活化作用。

2.5 HSC 活化与肝炎病毒产物 肝炎病毒(如 HBV、HCV)慢性感染是 HF 的主要危险因素^[39]。病毒基因及其编码的蛋白可以直接或间接地促进 HSC 活化。体外细胞试验证实 HBV E 抗原通过 TGF- β 信号通路促进 HSC 活化和增殖,HBV 的核心蛋白和 X 蛋白通过 PDGF β 信号通路使 HSC 活化^[40]。虽然 HCV 不能直接影响 HSC,但是 HCV 的核心蛋白和非骨架蛋白可以诱发炎症间接激活 HSC 促纤维化信号通路^[41]。此外,HCV 核心蛋白还可以通过 TGF- β 信号通路使病毒感染后的肝细胞发生上皮间质转化(EMT)^[8]。由于 HIV 和 HCV 都是通过血液系统传播的疾病,所以 HCV 和 HIV 共感染相对常

见,据统计全球约有 230 万人存在共感染。Akil 等^[42]研究发现 HIV 感染的巨噬细胞通过扩增 HSC 中 HCV 依赖性促纤维化基因,加速 HCV/HIV 共感染期间的 HF。

3 靶向 HSC 活化治疗 HF

HF 继续发展可导致 LC 甚至肝癌,可产生致死性并发症如门静脉高压、肝功能衰竭、肝性脑病、腹水等严重疾病^[2]。目前普遍认为,HSC 活化是引起 HF 发生发展的中心环节,因此抑制 HSC 的活化和增殖、诱导活化后 HSC 的衰老、凋亡和促进其清除,有望逆转 HF 进程。

3.1 抑制 HSC 活化和增殖 大量体内外试验研究表明,抑制 TGF- β 、PDGF 等多种细胞因子及其受体,可抑 HSC 活化和增殖。目前许多 TGF- β 和 PDGF 的拮抗剂正在研制。SMAD7 是 TGF- β 信号通路的负向调节剂,通过与 R-SMADs 形成杂合物抑制其活性从而抑制 TGF- β /SMAD 信号通路传导。在胆管结扎小鼠肝纤维化模型中,伊马替尼可以抑制 PDGFR- α 和 β 以及 Bcr-abl 融合蛋白 c-kit 和 Flt3,进而可以抑制 HSC 增殖^[43]。另一方面 HSC 活化需要大量能量,有学者认为可以通过阻断能量来源来抑制其活化从而减少 ECM 的分泌和沉积。在四氯化碳或蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的小鼠 HF 模型中,Hedgehog 和 YAP 阻滞剂可以阻断谷氨酰胺分解引起的线粒体氧化呼吸功能作用从而抑制 HSC 的活化和增殖^[44]。

3.2 诱导活化后 HSC 衰老、凋亡、促进其表型转化和清除 细胞衰老是一种细胞的增殖和分化停滞的生理过程,在小鼠 HF 模型中,Krizhanovsky 等^[45]发现由 p53/p21 途径介导的细胞衰老限制了活化后 HSC 的增殖,并减少了小鼠的 HF。细胞凋亡又称程序性死亡,能清除衰老及异常细胞,并在维持很多细胞功能方面有重要作用。细胞凋亡在 HF 中可以减少活化 HSC 的数量以及降低 ECM 的来源,从而逆转 HF。活化后的 HSC 表达死亡受体包括 FAS (CD95)、TNF-R1、p75NTR 和 TRAL 受体,通过与相应的配体特异性结合来促使 HSC 凋亡^[46]。HSC 活化后通过 NF- κ B 信号通路和诱导产生抗凋亡蛋白如 Bcl-2 来抵抗凋亡刺激信号。抑制 NF- κ B 信号通路不仅可以抑制 HSC 活化,而且可以促其转变成静止状态^[8]。在四氯化碳诱导的 HF 小鼠模型和体外 LX-2 体外细胞试验中,UBC9 通过抑制 NF- κ B 信号通路促使活化的 HSC 发生表型转变。抑制神经化学受体 CB1 和 5-HT,可以促进 HSC 凋亡^[4,9]。NK 和 NKT 细胞可以分泌 IFN- γ ,能够直接清除衰老的 HSC 并且抑制炎症反应和 HF 进程。Bansal 等^[47]研究发现 IFN- γ 通过 PDGFR β 介导的摄取通路特异性靶向杀死活化后的 HSC。除此之外,NK 细胞通过 NKG2D 依赖的和肿瘤坏死因子相关的凋亡诱导配体机制杀死活化状态的 HSC,NKT 细胞可以通过释放 IL-30 选择性去除活化的 HSC。

4 结 语

HF 是肝脏对各种急慢性损伤性因素的修复过程,以 ECM 过度沉积为主要病理学特点,属于可逆性病变^[8]。HSC 是产生 ECM 的主要细胞,HSC 活化是 HF 发生、发展的核心环节,各种致纤维化因素均把 HSC 活化作为最终靶细胞,因此以抑

制 HSC 活化为治疗靶点的研究层出不穷,但是许多药物还未进入大规模临床试验阶段。

参考文献

- [1] Zhu J,Zhang ZQ,Zhang YT, et al. MicroRNA-212 activates hepatic stellate cells and promotes liver fibrosis via targeting SMAD7 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2018,496(1):176-183.
- [2] Tsochatzis EA,Bosch J,Burroughs AK. Liver cirrhosis [J]. *Lancet*, 2014,383(9930):1749-1761.
- [3] GBD Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*,2018,392(10159):1923-1994.
- [4] Lee YA,Wallace MC,Friedman SL. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story [J]. *Gut*,2015,64(5):830-841.
- [5] Gurtner GC,Werner S,Barrandon Y, et al. Wound repair and regeneration [J]. *Nature*,2008,453(7193):314-321.
- [6] Jing F,Geng Y,Xu XY, et al. MicroRNA29a reverts the activated hepatic stellate cells in the regression of hepatic fibrosis through regulation of ATPase H⁺ transporting V1 subunit C1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(4):E796.
- [7] Shang LS,Hosseini M,Liu X, et al. Human hepatic stellate cell isolation and characterization [J]. *J Gastroenterol*,2018,53(1):6-17.
- [8] Higashi T,Friedman SL,Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2017,121:27-42.
- [9] Heymann F,Tacke F. Immunology in the liver--from homeostasis to disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2016,13(2):88-110.
- [10] Brenner C,Galluzzi L,Kepp O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation [J]. *J Hepatol*,2013,59(3):583-594.
- [11] DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis [J]. *Hepatology*,2015,61(5):1740-1746.
- [12] Gracia-Sancho J,Marrone G,Fernández-Iglesias A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(4):221-234.
- [13] Tsuchida T,Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2017,14(7):397-411.
- [14] Pradere JP,Kluwe J,De Mimicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice [J]. *Hepatology*,2013,58(4):1461-1473.
- [15] He X,Pu GB,Tang R, et al. Activation of nuclear factor kappa B in the hepatic stellate cells of mice with schistosomiasis Japonica [J]. *PLoS One*,2014,9(8):e104323.
- [16] Glässner A,Eisenhardt M,Krämer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-,FasL-and NKG2D-dependent manner [J]. *Lab Invest*,2012,92(7):967-977.
- [17] Mossanen JC,Kohlhepp M,Wehr A, et al. CXCR6 inhibits hepatocarcinogenesis by promoting natural killer T-and CD4⁺ T-cell-dependent control of senescence [J]. *Gastroenterology*,2019,156(6):1877-1889.

- [18] Thapa M, Chinnadurai R, Velazquez VM, et al. Liver fibrosis occurs through dysregulation of MyD88-dependent innate B-cell activity [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):2067-2079.
- [19] Kurokawa T, Zheng YW, Ohkohchi N. Novel functions of platelets in the liver [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(4):745-751.
- [20] Bonnans C, Chou J, Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12):786-801.
- [21] Friedman SL, Sheppard D, Duffield JS, et al. Therapy for fibrotic diseases: nearing the starting line [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(167):167.
- [22] Henderson NC, Arnold TD, Katamura Y, et al. Targeting of α integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs [J]. *Nat Med*, 2013, 19(12):1617-1624.
- [23] Borkham-Kamphorst E, van Roeyen CR, Van de Leur E, et al. CCN3/NOV small interfering RNA enhances fibrogenic gene expression in primary hepatic stellate cells and cirrhotic fat storing cell line CFSC [J]. *J Cell Commun Signal*, 2012, 6(1):11-25.
- [24] Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment [J]. *Nat Med*, 2010, 16(9):1009-1017.
- [25] Huang GC, Brigstock DR. Regulation of hepatic stellate cells by connective tissue growth factor [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17:2495-2507.
- [26] Pinzani M. PDGF and signal transduction in hepatic stellate cells [J]. *Front Biosci*, 2002, 7:d1720-d1726.
- [27] Fuchs BC, Hoshida Y, Fujii T, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition attenuates liver fibrosis and development of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2014, 59(4):1577-1590.
- [28] Kantari-Mimoun C, Castells M, Klose R, et al. Resolution of liver fibrosis requires myeloid cell-driven sinusoidal angiogenesis [J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):2042-2055.
- [29] Narmada BC, Chia SM, Tucker-Kellogg L, et al. HGF regulates the activation of TGF- β 1 in rat hepatocytes and hepatic stellate cells [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(2):393-401.
- [30] Xu PF, Zhang YJ, Liu YY, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates hepatic fibrogenesis through TGF- β /smad2/3 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 290:43-53.
- [31] Allaire M, Rautou P, Codogno P, et al. Autophagy in liver diseases: time for translation? [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5):985-998.
- [32] Koo JH, Lee HJ, Kim W, et al. Endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells promotes liver fibrosis via PERK-mediated degradation of HNRNPA1 and up-regulation of SMAD2 [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(1):181-193. e8.
- [33] 张旭, 王煜, 马娟, 等. 内质网应激介导的细胞凋亡在肝纤维化发生发展中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(9):1537-1539.
- [34] Pascual S, Such J, Esteban A, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis [J]. *Hepatogastroenterology*, 2003, 50(53):1482-1486.
- [35] Mazagova M, Wang L, Anfora AT, et al. Commensal microbiota is hepatoprotective and prevents liver fibrosis in mice [J]. *FASEB J*, 2015, 29(3):1043-1055.
- [36] Zheng H, You Y, Hua MY, et al. Chlorophyllin modulates gut Microbiota and inhibits intestinal inflammation to ameliorate hepatic fibrosis in mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1671.
- [37] Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Gut*, 2017, 66(1):180-190.
- [38] De Minicis S, Rychlicki C, Agostinelli L, et al. Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59(5):1738-1749.
- [39] Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden of disease study 2013 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10049):1081-1088.
- [40] Li TN, Wu YJ, Tsai HW, et al. Intrahepatic hepatitis B virus large surface antigen induces hepatocyte hyperploidy via failure of cytokinesis [J]. *J Pathol*, 2018, 245(4):502-513.
- [41] Florimond A, Chouteau P, Bruscella P, et al. Human hepatic stellate cells are not permissive for hepatitis C virus entry and replication [J]. *Gut*, 2015, 64(6):957-965.
- [42] Akil A, Endsley M, Shanmugam S, et al. Fibrogenic gene expression in hepatic stellate cells induced by HCV and HIV replication in a three cell Co-culture model system [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):568.
- [43] Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28:53-61.
- [44] Du K, Hyun J, Premont RT, et al. Hedgehog-YAP signaling pathway regulates glutaminolysis to control activation of hepatic stellate cells [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(5):1465-1479.
- [45] Krizhanovsky V, Yon M, Dickins RA, et al. Senescence of activated stellate cells limits liver fibrosis [J]. *Cell*, 2008, 134(4):657-667.
- [46] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3):181-194.
- [47] Bansal R, Prakash J, Post E, et al. Novel engineered targeted interferon-gamma blocks hepatic fibrogenesis in mice [J]. *Hepatology*, 2011, 54(2):586-596.

收稿日期:2019-08-25 修回日期:2019-09-20 编辑:石嘉莹