

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251227

## 整合素在肝纤维化中的作用:从机制到治疗

宋玉芸, 殷珂, 刘峰

北京大学人民医院, 北京大学肝病研究所, 北京大学人民医院感染与肝病中心, 北京 100044

通信作者: 刘峰, liu1116m@sina.com (ORCID: 0000-0002-0316-4938)

**摘要:** 肝纤维化是慢性肝病发展至肝硬化的关键阶段,以细胞外基质(ECM)过度沉积为主要特征。整合素(包含 $\alpha$ 和 $\beta$ 亚基)作为细胞与ECM相互作用的关键分子,参与细胞黏附、信号传导和细胞迁移等过程,在肝纤维化中发挥重要作用。在肝纤维化进程中,整合素的表达上调,通过与ECM的相互作用促进肝星状细胞的活化和增殖,加速ECM的合成和沉积。其中,整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3和 $\alpha$ V $\beta$ 6在肝纤维化中的表达增加尤为显著,与TGF- $\beta$ 信号通路的激活密切相关。此外,整合素还与炎症反应和肝脏再生修复过程相关。整合素作为治疗靶点具有巨大潜力,针对整合素的抑制剂有望为肝纤维化提供新的治疗策略。

**关键词:** 肝纤维化; 整合素类; 肝星状细胞; 治疗学

**基金项目:** 国家自然科学基金(82170584); 北京市自然科学基金(7242151); 其敏计划(202308)

### Role of integrins in liver fibrosis: From mechanism to treatment

SONG Yuyun, YIN Ke, LIU Feng

Peking University People's Hospital, Peking University Hepatology Institute, Infectious Disease and Hepatology Center of Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: LIU Feng, liu1116m@sina.com (ORCID: 0000-0002-0316-4938)

**Abstract:** Liver fibrosis is a key pathological stage in the progression of chronic liver diseases to liver cirrhosis and is characterized by excessive extracellular matrix (ECM) deposition. As critical mediators of cell-ECM crosstalk, integrins play an important role in the development and progression of liver fibrosis. The integrin family includes  $\alpha$  and  $\beta$  subunits and is widely involved in the regulation of cell adhesion, migration, and signal transduction. In the process of liver fibrosis, the expression of integrins is upregulated, and its interaction with ECM promotes the activation and proliferation of hepatic stellate cells, further accelerating the synthesis and deposition of ECM. The increases in the expression of integrins  $\alpha$ V $\beta$ 3 and  $\alpha$ V $\beta$ 6 are closely associated with the activation of the TGF- $\beta$  signaling pathway. In addition, integrins also modulate inflammatory responses and tissue regeneration and repair in the liver. Based on the above mechanisms, integrins have become the potential targets for the treatment of liver fibrosis, and inhibitors targeting integrins may become a new strategy for the treatment of liver fibrosis.

**Key words:** Liver Fibrosis; Integrins; Hepatic Stellate Cells; Therapeutics

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82170584); Beijing Natural Science Foundation (7242151); Qimin Plan (202308)

肝纤维化是肝脏对慢性损伤的修复反应,不同病因的长期刺激会导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,并进一步进展为肝硬化甚至肝细胞癌,

严重影响患者预后<sup>[1]</sup>。目前,慢性乙型肝炎仍是全球肝纤维化的主要病因,但近年来代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的发病率正迅速上升,两者共同成为终末期肝病的

重要驱动因素<sup>[2-4]</sup>。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的异常活化是肝纤维化形成的关键机制之一<sup>[5]</sup>。在损伤微环境中,HSC从静止状态转化为肌成纤维细胞样表型,大量分泌胶原并抑制基质降解,导致纤维化瘢痕形成。这一过程涉及细胞与ECM之间复杂的相互作用,而整合素家族作为介导此类相互作用的关键跨膜受体,近年来被视为调控肝纤维化的核心研究靶点。本文综述了整合素在肝纤维化中的作用机制,并探讨其作为治疗靶点的应用潜力。

## 1 整合素的基本结构和功能

整合素是一类依赖于Ca<sup>2+</sup>或Mg<sup>2+</sup>的跨膜异源二聚体蛋白,广泛表达于细胞表面,可介导细胞之间以及细胞与ECM之间的黏附、信号传导、机械力信号传感、增殖和分化等多种生物学过程,在白细胞游出、血小板凝集、发育和创伤愈合等多种生命活动中发挥关键作用。整合素家族包含18种 $\alpha$ 亚基( $\alpha 1\sim\alpha 11$ 、 $\alpha D$ 、 $\alpha E$ 、 $\alpha L$ 、 $\alpha M$ 、 $\alpha V$ 、 $\alpha X$ 和 $\alpha II b$ )和8种 $\beta$ 亚基( $\beta 1\sim\beta 8$ ),可构成24种不同类型的整合素<sup>[6]</sup>。根据其功能,整合素可分为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(arginine-glycine-aspartic acid, RGD)序列受体( $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 8\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 、 $\alpha V\beta 6$ 、 $\alpha V\beta 8$ 和 $\alpha II b\beta 3$ )、胶原蛋白受体( $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 10\beta 1$ 和 $\alpha 11\beta 1$ )、层粘连蛋白受体( $\alpha 3\beta 1$ 、 $\alpha 6\beta 1$ 、 $\alpha 7\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 4$ )、白细胞特异性受体( $\alpha D\beta 2$ 、 $\alpha L\beta 2$ 、 $\alpha M\beta 2$ 、 $\alpha X\beta 2$ 和 $\alpha E\beta 7$ )和血管细胞黏附分子受体( $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 和 $\alpha 9\beta 1$ )<sup>[7]</sup>。其中,含 $\beta 1$ 亚基的整合素主要介导细胞与ECM成分之间的黏附;含 $\beta 2$ 亚基的整合素主要存在于各种白细胞表面,介导细胞间的相互作用; $\beta 3$ 亚基的整合素主要存在于血小板表面,介导血小板的聚集,参与血栓形成等过程。在肝脏疾病中,整合素家族同样具有重要功能。相关研究表明,整合素 $\beta 1$ 是肝脏生长发育的关键因素,可调节转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )的分泌,进而促进肝脏生长和存活<sup>[8-9]</sup>。整合素 $\alpha 5\beta 1$ 在肝癌细胞中与肌成纤维细胞的纤维连接蛋白相互作用,促进肿瘤的生长和血管生成<sup>[10]</sup>。此外,整合素参与肝癌细胞的侵袭过程,例如白细胞介素8通过激活PI3K/AKT通路,上调整合素 $\beta 3$ 表达,从而增强肿瘤细胞侵袭<sup>[11]</sup>。鉴于整合素在肝脏疾病中的广泛应用,本文重点综述其在肝纤维化研究中的最新进展。

## 2 整合素在肝纤维化中的表达和功能

在肝纤维化进程中,整合素家族成员的表达动态

变化与纤维化进展密切相关,其核心机制在于通过ECM-整合素-细胞信号轴驱动HSC活化与ECM沉积。研究表明,在纤维化肝脏中,不同整合素亚型呈现差异性上调,例如整合素 $\alpha 1\beta 1$ 和 $\alpha 2\beta 1$ 受TGF- $\beta$ 诱导表达,介导胶原交联与肌成纤维细胞收缩,提示其可能参与早期纤维化中的机械张力传递;整合素 $\alpha V\beta 3$ 则通过增强TGF- $\beta$ 信号通路,促进胶原合成<sup>[12]</sup>。而整合素 $\alpha V\beta 6$ 在健康上皮细胞中几乎不表达,但在肝纤维化中显著升高,并与TGF- $\beta$ 和磷酸化Smad2/3的表达呈正相关,这种时空特异性上调提示 $\alpha V$ 亚型可能是中晚期纤维化的关键效应分子<sup>[13]</sup>。除直接激活TGF- $\beta$ 外,整合素的功能还受到其他蛋白的精密调控。研究表明,雌激素信号通过上调PRMT6(蛋白精氨酸甲基转移酶)表达和抑制整合素信号传导,从而保护小鼠免受酒精和高脂肪饮食联合诱导的肝纤维化<sup>[14]</sup>。ECM1与结缔组织生长因子结合,可抑制整合素 $\alpha V\beta 6$ 介导的TGF- $\beta$ 激活,其抗纤维化活性为慢性肝纤维化的治疗提供了新的方向<sup>[15]</sup>,以上研究结果提示机体内存在内源性抗纤维化途径。

与之相反,微纤维相关蛋白4是另外一种ECM蛋白,可通过其N端RGD序列与RGD依赖性整合素(以 $\alpha V\beta 3$ 和 $\alpha V\beta 5$ 为主)结合,介导信号传导以及调节TGF- $\beta$ 信号通路,从而促进肝纤维化等重塑相关疾病的进展<sup>[16]</sup>。半乳凝素3结合蛋白(LGALS3BP)能够直接结合并组装整合素 $\alpha V$ ,而整合素 $\alpha V$ 是通过重排的F-肌动蛋白细胞骨架从细胞外潜伏复合物释放活性TGF- $\beta 1$ 所需的完整介质,释放的TGF- $\beta 1$ 通过激活JunB转录因子,促进TGF- $\beta 1$ 正反馈循环,进一步促进肝纤维化<sup>[17]</sup>。以上研究结果提示,靶向整合素与TGF- $\beta$ 的交互作用界面,可能比单一抑制TGF- $\beta$ 更有效。

## 3 整合素在肝纤维化中的病理机制

3.1 整合素与HSC活化 HSC是肝纤维化发展过程中发挥主要功能的细胞之一,其活化状态受到整合素的调控。整合素通过与ECM的相互作用,激活HSC并促进其转化为肌成纤维细胞,进而产生大量ECM。整合素 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 以及含 $\beta 1$ 亚基的整合素(如 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 、 $\alpha 8\beta 1$ 、 $\alpha 9\beta 1$ 和 $\alpha 11\beta 1$ )在HSC活化和肝纤维化中起促进作用<sup>[18]</sup>。研究发现,损伤的上皮细胞通过激活TGF- $\beta$ 信号通路驱动肌成纤维细胞扩张和活化,而活化肌成纤维细胞的整合素 $\alpha V$ 亦可参与激活TGF- $\beta$ ,干预其中任何一个步骤都可能为纤维化疾病提供治疗策略<sup>[19]</sup>。此外,

Runt 相关转录因子2通过转录调节整合素 $\alpha$ V的表达促进HSC活化,从而推动肝纤维化进程<sup>[20]</sup>。巨噬细胞分泌的酪蛋白酶S在C端裂解胶原18A1,释放内抑素肽,内抑素肽通过整合素 $\alpha$ 5 $\beta$ 1信号传导直接与HSC结合并激活HSC<sup>[21]</sup>。血小板衍生长因子-BB诱导的SPOCK1过表达,可通过整合素 $\alpha$ 5 $\beta$ 1/PI3K/AKT信号通路促进HSC活化和肝纤维化<sup>[22]</sup>。在非酒精性脂肪性肝病中,miR-125b-5p的表达水平下降,而整合素 $\alpha$ 8的表达水平升高,miR-125b-5p的表观遗传沉默会上调整合素 $\alpha$ 8的表达,从而激活RhoA信号通路,导致非酒精性脂肪性肝病患者出现肝纤维化<sup>[23]</sup>。研究发现,在培养肌成纤维细胞中用siRNA沉默整合素 $\alpha$ 8会导致赖氨酰氧化酶样蛋白1(lysyl oxidase like 1, LOXL1)表达下降并抑制肌成纤维细胞活化,LOXL1通过激活FAK/PI3K/AKT/HIF1a信号通路参与肝纤维化,提示靶向LOXL1和整合素 $\alpha$ 8可为治疗肝纤维化提供新机制<sup>[24]</sup>。此外,诱导HSC表达整合素 $\alpha$ 8 $\beta$ 1,可增强肝纤维化过程中的细胞收缩性和TGF- $\beta$ 活性<sup>[25]</sup>。整合素 $\alpha$ 11在活化的HSC中过度表达,而miR-12135可通过下调整合素 $\alpha$ 11靶向HSC中异常上调的TGF- $\beta$ 信号,从而改善肝纤维化<sup>[26]</sup>。因此,靶向整合素是抑制HSC活化的重要方向,对肝纤维化的治疗具有重要作用。

**3.2 整合素与炎症反应** 整合素在肝损伤的炎症反应中也发挥重要作用。免疫活性细胞通过整合素与肝组织的相互作用,参与肝纤维化的发病机制。研究表明,肝纤维化患者浸润细胞中的整合素 $\alpha$ 4 $\beta$ 7高表达,其可与MAdCAM-1(黏膜蛋白细胞黏附分子1)相互作用,两者表达升高与胃肠道和肝脏疾病有关。阻断整合素 $\alpha$ 4 $\beta$ 7可显著减少 $\alpha$ 4 $\beta$ 7 CD4<sup>+</sup> T细胞向肠道和肝脏的募集,减轻肝脏炎症和纤维化,并改善代谢指标。同样,阻断MAdCAM-1也可减少西方饮食饲养小鼠的肝脏炎症和纤维化<sup>[27]</sup>。在肝硬化外周血白细胞中,整合素CD11a(ITGAL)、CD11b(ITGAM)、CD11c(ITGAX)和CD49d(ITGA4)的表达水平升高,与肝衰竭的进展相关。其中,整合素 $\alpha$ 4主要在单核细胞衍生的浸润巨噬细胞中表达,PRMT6可通过整合素 $\alpha$ 4在R464残基处的甲基化,减少肝脏巨噬细胞中的凋亡信号,从而抑制肝纤维化的发展<sup>[28]</sup>。在四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的肝损伤中,基质细胞蛋白细胞通讯网络因子1作为桥接分子,结合凋亡细胞中的磷脂酰丝氨酸和吞噬细胞中的整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3,从而触发凋亡细胞的胞葬或吞噬清除,产生活化的TGF- $\beta$ 1,进而诱导HSC转分化为肌成纤维细胞

样细胞,促进肝纤维化的发展<sup>[29]</sup>。此外,肝纤维化中的肌成纤维细胞可上调受体相互作用蛋白激酶3(receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3)表达,RIPK3是坏死性凋亡信号的中心激酶,参与肿瘤坏死因子介导的炎症。整合素 $\beta$ 1通过CHD4(染色质结构域解旋酶DNA结合蛋白4)促进RIPK3的表达,将纤维化信号与RIPK3驱动的炎症联系起来<sup>[30]</sup>。整合素通过调控免疫细胞募集、黏附、凋亡和清除等免疫反应以及炎症因子介导的炎症信号,将肝损伤的炎症反应与肝纤维化进程紧密关联,因此靶向免疫反应中的整合素也是肝纤维化的治疗方向之一。

**3.3 整合素与再生修复** 在肝纤维化发生过程中,除外HSC活化和免疫反应外,肝细胞在慢性损伤后会转变为导管型胆道上皮细胞(bile epithelial cell, BEC),其潜在机制可能是肌成纤维细胞分泌富含层粘连蛋白的ECM,层粘连蛋白通过整合素 $\alpha$ V $\beta$ 6诱导肝细胞转化为导管型BEC,这与纤维化肝脏的再生密切相关<sup>[31]</sup>。牛磺酸胆酸盐可诱导肝祖细胞(liver progenitor cell, LPC)增殖和与胆管细胞分化相关的基因(细胞角蛋白19、连接蛋白43、整合素 $\beta$ 4和 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶)时间依赖性表达增加,同时抑制肝细胞特异性标志物肝细胞核因子4 $\alpha$ 表达。牛磺酸胆酸盐参与功能性LPC胆道分化和导管反应的发展,随后诱导趋化因子驱动HSC募集,从而引发儿童囊性纤维化肝病<sup>[32]</sup>。因此,肝细胞通过整合素 $\alpha$ V $\beta$ 6介导的层粘连蛋白信号转分化为BEC,以及牛磺酸胆酸盐驱动LPC向胆管方向分化并促进HSC募集,两者共同参与纤维化肝脏的异常修复与再生。

#### 4 整合素作为肝纤维化诊疗靶点的应用前景

在肝纤维化进程中,整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3在活化的HSC上的表达与其增殖有关。Hu等<sup>[33]</sup>研究开发了Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(氧化铁)、IONP(氧化铁纳米颗粒)和FA(阿魏酸)共封装的PLGA(聚乳酸-羟基乙酸)纳米颗粒(nanoparticle, NP),而后用cRGD肽(cRGD-PLGA/IOFA)进行表面修饰,用于整合素靶向的临床磁共振成像可追踪的肝纤维化治疗。连接在PLGA/IOFA NP表面的cRGD肽可以特异性结合纤维化肝脏中活化的HSC上过表达的整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3,从而实现高灵敏度的临床磁共振成像(3T)和肝纤维化的精确分期。静脉注射cRGD-PLGA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PFOB(全氟溴化物)NP后,肝实质的EI(回声强度)值、CT值和T2值与肝纤维化严重程度密切相关,配体定向和整合素 $\alpha$ V $\beta$ 3介导的积聚提

供了主动和被动靶向能力,使 cRGD-PLGA-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-PFOB NP 能够进行靶向多模态成像,从而提供准确的无创诊断和肝纤维化发展的实时监测工具<sup>[34]</sup>。放射性示踪剂 <sup>18</sup>F-Alfatide 以其高亲和力并特异性结合整合素  $\alpha$ V $\beta$ 3 的优势,可以作为一种无创成像生物标志物来跟踪肝纤维化的进展<sup>[35]</sup>。此外,也有报道使用整合素  $\alpha$ V $\beta$ 3 靶向放射性示踪剂 <sup>99m</sup>Tc-3PRGD2 SPECT/CT 成功用于监测肝纤维化的进展和恢复,在早期肝纤维化的无创诊断中具有潜在的应用前景<sup>[36-37]</sup>。由此可见,整合素不仅与 HSC 的活化密切相关,同时也为肝纤维化早期无创诊断及分期提供新思路。

整合素介导的信号传导对肝纤维化的进展和逆转具有关键影响。研究表明,直接使用 TGF- $\beta$  靶向抗体(如 fresolimumab 或 mettelimumab)进行全身性抑制,可能会导致剂量限制性毒性,不仅产生免疫抑制效应,还可能促进癌症进展,因此,此类研发已基本终止。但通过靶向细胞表面含有  $\alpha$ V 的整合素亚群(如整合素  $\alpha$ V $\beta$ 1、 $\alpha$ V $\beta$ 3、 $\alpha$ V $\beta$ 5、 $\alpha$ V $\beta$ 6 和  $\alpha$ V $\beta$ 8)来抑制 TGF- $\beta$  激活的研究方向具有应用潜力,通过抑制整合素的活性或阻断其与 ECM 的相互作用,可以减少 HSC 活化和 ECM 沉积,从而治疗肝纤维化。目前已开发多类针对整合素  $\alpha$ V 的小分子药物,包括阿比妥珠单抗 abituzumab(EMD 525797)、英妥木单抗 intetumumab(CNTO-95)、西仑吉肽 cilengitide(EMD121974)、BG00011(STX-100)、CWHM-12 和 MK-0429 等<sup>[38-42]</sup>。其中,小分子 RGD 拟肽拮抗剂(CWHM-12)可通过阻断整合素  $\alpha$ V,以减轻肝和肺纤维化<sup>[43]</sup>。此外,其他整合素抑制剂目前正在临床试验中,如一种双重整合素  $\alpha$ V $\beta$ 6/ $\alpha$ V $\beta$ 1 抑制剂 Bexotegrast(PLN-74809)可用于肝纤维化患者<sup>[44]</sup>;靶向整合素  $\alpha$ V $\beta$ 1 的 PLN-1474 治疗非酒精性脂肪性肝炎终末期肝纤维化处于临床试验阶段<sup>[45]</sup>。

近年来,聚焦于纳米载体递送抗体药物偶联物(ADC)或整合素 siRNA 的研究取得了显著进展,其可提高肝脏靶向性。例如,基于整合素  $\alpha$ V $\beta$ 3 的纳米粒子(cRGDyK)可引导脂质小体靶向活化的 HSC 并缓解肝纤维化<sup>[46]</sup>;MiR-190b-5p 和 miR-296-3p 靶向透明质合酶 2(HAS2)和整合素  $\alpha$ 6 治疗肝纤维化<sup>[47]</sup>。

此外,中药同样在肝纤维化的治疗领域扮演着不可忽视的关键角色。研究表明,CCl<sub>4</sub> 干预的大鼠肝纤维化形成中,肝脏整合素  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 表达逐渐增加,促进 HSC 活化与肝纤维化形成。由丹参、桃仁、虫草菌丝与松黄等组成的扶正化瘀方可抑制肝纤维化大鼠肝脏整合素  $\alpha$ 5 $\beta$ 1

表达,是其发挥抗肝纤维化机制之一<sup>[48]</sup>。细胞实验证明,扶正化瘀方抑制纤维连接蛋白刺激的 HSC 增殖活化,与下调整合素/FAK 信号通路有关<sup>[49]</sup>。以丹参、黄芪、赤芍、柴胡和白芍为主要成分的复方中药肝康治疗肝纤维化作用机制可能与抑制整合素  $\alpha$ 5 $\beta$ 1/FAK 通路的信号转导有关<sup>[50]</sup>。灵芝多糖(GLP)通过 TLR4/NF- $\kappa$ B/MyD88 信号通路能够显著抑制 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化和炎症反应。GLP 抑制小鼠 HSC 的活化,也可以减少 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HSC-T6 细胞的活化。进一步研究表明,GLP 引发的抗纤维化作用与 ECM 受体相互作用相关分子(整合素  $\alpha$ 6 和整合素  $\alpha$ 8)表达的减少有关<sup>[51]</sup>。既往研究表明,含有半乳糖的果胶或类似果胶的多糖可能靶向半乳糖凝集素-3(galactin-3, Gal-3)以抑制肝纤维化。例如,从番红花中纯化的一种新型的由鼠李糖、半乳糖醛酸、半乳糖和阿拉伯糖组成的均质半乳糖鼠李半乳糖醛酸 I 型多糖(XHH2),可与 Gal-3 和 ITGB1 结合,阻断 Gal-3/ITGB1 的相互作用,从而干扰 Gal-3/ITGB1/FAK 通路,抑制 HSC 活化,减轻肝损伤和肝纤维化。XHH2 是一种具有潜在抗肝纤维化活性的有效成分<sup>[52]</sup>。此外,蒙古山萝卜总黄酮提取物被证实具有显著的抗肝纤维化作用。研究显示,该提取物可能通过抑制 ITGB4/FAK/p38 通路,进而减少 HSC-T6 细胞活化与增殖,同时促进 HSC-T6 细胞凋亡,最终发挥抗纤维化效应<sup>[53]</sup>。

综上所述,以整合素为靶点的纳米递送系统、分子影像技术和新型拮抗剂为肝纤维化的无创诊断和精准治疗提供了新策略;同时,中药复方及天然活性成分通过调控整合素相关通路也展现出良好的抗纤维化潜力(表 1),为临床转化开辟多学科融合途径,在治疗肝纤维化方面具有广阔的应用前景。

## 5 小结

整合素在肝纤维化中的作用机制复杂多样,不仅参与 HSC 的活化和 ECM 的沉积,还与炎症反应和修复再生密切相关。整合素作为治疗靶点具有重要应用潜力,未来研究需要进一步探索整合素在肝纤维化中的具体作用机制,从而为开发针对性的治疗药物提供可能。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 宋玉芸、殷珂负责文献检索,撰写文章;刘峰负责修改和审校文章。

表1 肝纤维化治疗中整合素相关靶点药物

Table 1 Integrin-related target drugs in the treatment of liver fibrosis

药物	靶点	机制	临床试验阶段
Abituzumab <sup>[38-42]</sup>	整合素 $\alpha V$	拮抗整合素 $\alpha V$	未开展
intetumumab <sup>[38-42]</sup>	整合素 $\alpha V$	拮抗整合素 $\alpha V$	未开展
cilengitide <sup>[38-42]</sup>	整合素 $\alpha V$	拮抗整合素 $\alpha V$	未开展
BG00011 <sup>[38-42]</sup>	整合素 $\alpha V$	拮抗整合素 $\alpha V$	未开展
MK-0429 <sup>[38-42]</sup>	整合素 $\alpha V$	拮抗整合素 $\alpha V$	未开展
CWHM-12 <sup>[43]</sup>	整合素 $\alpha V$	拮抗整合素 $\alpha V$	肝硬化临床前
PLN-1474 <sup>[45]</sup>	整合素 $\alpha V\beta 1$	拮抗整合素 $\alpha V$ 和整合素 $\beta 1$	非酒精性脂肪性肝炎和肝硬化临床I期
PLN-74809 <sup>[44]</sup>	整合素 $\alpha V\beta 1$ ; 整合素 $\alpha V\beta 6$	拮抗整合素 $\alpha V$ 和整合素 $\beta 1$ ; 拮抗整合素 $\alpha V$ 和整合素 $\beta 6$	硬化性胆管炎临床II期
cRGDyK <sup>[46]</sup>	整合素 $\alpha V\beta 3$	基于整合素 $\alpha V\beta 3$ 的纳米粒子cRGDyK引导的脂质小体靶向活化的HSC并缓解肝纤维化	未开展
miR-190b-5p <sup>[47]</sup>	整合素 $\alpha 6$	靶向透明质酶2和整合素 $\alpha 6$ 治疗肝纤维化	未开展
miR-296-3p <sup>[47]</sup>	整合素 $\alpha 6$	靶向透明质酶2和整合素 $\alpha 6$ 治疗肝纤维化	未开展
扶正化瘀方 <sup>[48-49]</sup>	整合素 $\alpha 5\beta 1$	拮抗整合素 $\alpha 5$ 和整合素 $\beta 1$ ; 抑制纤维连接蛋白刺激的HSC增殖活化,下调整合素/FAK信号通路	未开展
肝复康 <sup>[50]</sup>	整合素 $\alpha 5\beta 1$	抑制整合素 $\alpha 5\beta 1$ /FAK通路	未开展
灵芝多糖 <sup>[51]</sup>	整合素 $\alpha 6$ ; 整合素 $\alpha 8$	减少整合素 $\alpha 6$ 和整合素 $\alpha 8$ 表达,通过TLR4/NF- $\kappa B$ /MyD88信号通路抑制肝纤维化和炎症	未开展
XHH2 <sup>[52]</sup>	整合素 $\beta 1$	干扰Gal-3/整合素 $\beta 1$ /FAK通路失活HSC,减轻肝损伤和肝纤维化	未开展
蒙古山萝卜花总黄酮提取物 <sup>[53]</sup>	整合素 $\beta 4$	抑制整合素 $\beta 4$ /FAK/p38通路,抑制HSC-T6细胞活化、增殖,促进凋亡	未开展

## 参考文献:

- [1] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and therapy of hepatic fibrosis (2019) [J]. J Clin Hepatol, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.007.  
中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 肝纤维化诊断及治疗共识(2019年)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(10): 2163-2172. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.10.007.
- [2] HSU YC, HUANG DQ, NGUYEN MH. Global burden of hepatitis B virus: Current status, missed opportunities and a call for action[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(8): 524-537. DOI: 10.1038/s41575-023-00760-9.
- [3] YOUNOSSI ZM, GOLABI P, PAIK JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): A systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- [4] HUANG DQ, TERRAULT NA, TACKE F, et al. Global epidemiology of cirrhosis: Aetiology, trends and predictions[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 20(6): 388-398. DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2.
- [5] TSUCHIDA T, FRIEDMAN SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397-411. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.38.
- [6] LI RS, FRANGOGIANNIS NG. Integrins in cardiac fibrosis[J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 172: 1-13. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2022.07.006.
- [7] LI ZH, ZHOU Y, DING YX, et al. Roles of integrin in tumor development and the target inhibitors[J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(4): 241-251. DOI: 10.1016/S1875-5364(19)30028-7.
- [8] MASUZAKI R, RAY KC, ROLAND J, et al. Integrin  $\beta 1$  establishes liver microstructure and modulates transforming growth factor  $\beta$  during liver development and regeneration[J]. Am J Pathol, 2021, 191(2): 309-319. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.10.011.
- [9] LORENZ L, AXNICK J, BUSCHMANN T, et al. Mechanosensing by  $\beta 1$  integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival [J]. Nature, 2018, 562(7725): 128-132. DOI: 10.1038/s41586-018-0522-3.
- [10] PENG Z, HAO M, TONG HB, et al. The interactions between integrin  $\alpha 6\beta 1$  of liver cancer cells and fibronectin of fibroblasts promote tumor growth and angiogenesis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(13): 5019-5037. DOI: 10.7150/ijbs.72367.
- [11] SUN FK, WANG JP, SUN Q, et al. Interleukin-8 promotes integrin  $\beta 3$  upregulation and cell invasion through PI3K/Akt pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 449. DOI: 10.1186/s13046-019-1455-x.
- [12] YAN YX, MA YH, LIANG J, et al. Research progress of integrin pathway involved in organ fibrosis[J]. J Dis Monit Control, 2019, 13(4): 320-322.  
颜羽昕, 马月宏, 梁洁, 等. 整合素通路参与器官纤维化过程的研究进展[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(4): 320-322.
- [13] HE ZB, NIU WB, PENG C, et al. The relationship between integrin  $\alpha v\beta 6$  and HBV infection in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: A preliminary report[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2020, 112(6): 462-466. DOI: 10.17235/reed.2020.6607/2019.
- [14] NATARAJ K, SCHONFELD M, RODRIGUEZ A, et al. Protective role

- of 17 $\beta$ -estradiol in alcohol-associated liver fibrosis is mediated by suppression of integrin signaling[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(5): e0428. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000428.
- [15] SUN CB, FAN WG, BASHA S, et al. Extracellular matrix protein 1 binds to connective tissue growth factor against liver fibrosis and ductular reaction[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(11): e0564. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000564.
- [16] KANAAN R, MEDLEJ-HASHIM M, JOUNBLAT R, et al. Microfibrillar-associated protein 4 in health and disease[J]. *Matrix Biol*, 2022, 111: 1-25. DOI: 10.1016/j.matbio.2022.05.008.
- [17] KIM DH, SUNG M, PARK MS, et al. Galectin 3-binding protein (LGALS3BP) depletion attenuates hepatic fibrosis by reducing transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) availability and inhibits hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Commun*, 2024, 44(10): 1106-1129. DOI: 10.1002/cac2.12600.
- [18] LIANG JJ, MA L, WU JF. Reseach progress on the role of integrins and related miRNAs in liver fibrosis[J]. *Chin J Anat*, 2021, 44(2): 152-155. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2021.02.012.  
梁家杰, 马岚, 吴江锋. 整合素及其相关miRNA在肝纤维化中作用的研究进展[J]. *解剖学杂志*, 2021, 44(2): 152-155. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1633.2021.02.012.
- [19] SHEPPARD D. Epithelial-mesenchymal interactions in fibrosis and repair. Transforming growth factor- $\beta$  activation by epithelial cells and fibroblasts[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2015, 12(Suppl 1): S21-S23. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201406-245MG.
- [20] ZHONG L, ZHAO JQ, HUANG L, et al. Runx2 activates hepatic stellate cells to promote liver fibrosis via transcriptionally regulating Itgav expression[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(7): e1316. DOI: 10.1002/ctm2.1316.
- [21] ZUO T, XIE Q, LIU JF, et al. Macrophage-derived cathepsin S remodels the extracellular matrix to promote liver fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(3): 746-761.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.039.
- [22] DU ZP, LIN ZY, WANG ZH, et al. SPOCK1 overexpression induced by platelet-derived growth factor-BB promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through the integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2020, 100(8): 1042-1056. DOI: 10.1038/s41374-020-0425-4.
- [23] CAI QX, CHEN FJ, XU F, et al. Epigenetic silencing of microRNA-125b-5p promotes liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease via integrin  $\alpha$ 8-mediated activation of RhoA signaling pathway[J]. *Metabolism*, 2020, 104: 154140. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154140.
- [24] YANG AT, YAN XZ, XU HF, et al. Selective depletion of hepatic stellate cells-specific LOXL1 alleviates liver fibrosis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(10): e21918. DOI: 10.1096/fj.202100374R.
- [25] NISHIMICHI N, TSUJINO K, KANNO K, et al. Induced hepatic stellate cell integrin,  $\alpha$ 8 $\beta$ 1, enhances cellular contractility and TGF $\beta$  activity in liver fibrosis[J]. *J Pathol*, 2021, 253(4): 366-373. DOI: 10.1002/path.5618.
- [26] KUMAZOE M, MIYAMOTO E, OKA C, et al. miR-12135 ameliorates liver fibrosis accompanied with the downregulation of integrin subunit alpha 11[J]. *iScience*, 2024, 27(1): 108730. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108730.
- [27] RAI RP, LIU YS, IYER SS, et al. Blocking integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-mediated CD4 T cell recruitment to the intestine and liver protects mice from western diet-induced non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1013-1022. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.047.
- [28] SCHONFELD M, VILLAR MT, ARTIGUES A, et al. Arginine methylation of integrin alpha-4 prevents fibrosis development in alcohol-associated liver disease[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(1): 39-59. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.09.013.
- [29] KIM KH, CHENG NY, LAU LF. Cellular communication network factor 1-stimulated liver macrophage efferocytosis drives hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[J]. *Hepatol Commun*, 2022, 6(10): 2798-2811. DOI: 10.1002/hep4.2057.
- [30] SUN ZQ, CERNILOGAR FM, HORVATIC H, et al.  $\beta$ 1 integrin signaling governs necroptosis via the chromatin-remodeling factor CHD4[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(11): 113322. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113322.
- [31] XU T, LU ZW, XIAO ZL, et al. Myofibroblast induces hepatocyte-to-ductal Metaplasia via laminin- $\alpha$ v $\beta$ 6 integrin in liver fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 199. DOI: 10.1038/s41419-020-2372-9.
- [32] POZNIAK KN, PEAREN MA, PEREIRA TN, et al. Taurocholate induces biliary differentiation of liver progenitor cells causing hepatic stellate cell chemotaxis in the ductular reaction: Role in pediatric cystic fibrosis liver disease[J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(12): 2744-2757. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.08.024.
- [33] HU QH, SU YZ, MA SY, et al. Integrin-targeted theranostic nanoparticles for clinical MRI-traceable treatment of liver fibrosis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(2): 2012-2026. DOI: 10.1021/ac-sami.3c12776.
- [34] TANG XY, LI X, LI MX, et al. Enhanced US/CT/MR imaging of integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3 for liver fibrosis staging in rat[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 996116. DOI: 10.3389/fchem.2022.996116.
- [35] SHAO T, CHEN Z, BELOV V, et al. [ $^{18}$ F]-Alfatide PET imaging of integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3 for the non-invasive quantification of liver fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 161-169. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.018.
- [36] YU X, WU Y, LIU H, et al. Small-animal SPECT/CT of the progression and recovery of rat liver fibrosis by using an integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3-targeting radiotracer[J]. *Radiology*, 2016, 279(2): 502-512. DOI: 10.1148/radiol.2015150090.
- [37] ZHANG X, GUO QY, SHI Y, et al.  $^{99m}$ Tc-3PRGD2 scintigraphy to stage liver fibrosis and evaluate reversal after fibrotic stimulus withdrawn[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 49: 44-49. DOI: 10.1016/j.nucmed-bio.2017.02.004.
- [38] O'DAY S, PAVLICK A, LOQUAI C, et al. A randomised, phase II study of intetumumab, an anti- $\alpha$ v-integrin MAb, alone and with dacarbazine in stage IV melanoma[J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(3): 346-352. DOI: 10.1038/bjc.2011.183.
- [39] DESGROSELLIER JS, CHERESH DA. Integrins in cancer: Biological implications and therapeutic opportunities[J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 9-22. DOI: 10.1038/nrc2748.
- [40] RAGHU G, MOUDED M, CHAMBERS DC, et al. A phase IIb randomized clinical study of an anti- $\alpha$ v $\beta$ 6 monoclonal antibody in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(9): 1128-1139. DOI: 10.1164/rccm.202112-2824OC.
- [41] ZHANG H, WANG ZL, NGUYEN HTT, et al. Integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 contributes to cell fusion and inflammation mediated by SARS-CoV-2 spike via RGD-independent interaction[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(50): e2311913120. DOI: 10.1073/pnas.2311913120.
- [42] ÉLEZ E, KOCÁKOVÁ I, HÖHLER T, et al. Abituzumab combined with cetuximab plus irinotecan versus cetuximab plus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomised phase I/II POSEIDON trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(1): 132-140. DOI: 10.1093/annonc/mdu474.
- [43] HENDERSON NC, ARNOLD TD, KATAMURA Y, et al. Targeting of  $\alpha$ v integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1617-1624. DOI: 10.1038/nm.3282.
- [44] RAHMAN SR, ROPER JA, GROVE JI, et al. Integrins as a drug target in liver fibrosis[J]. *Liver Int*, 2022, 42(3): 507-521. DOI: 10.1111/liv.15157.
- [45] NOVARTIS AG PLIANT THERAPEUTICS, INC. Combination treatment of liver diseases using integrin inhibitors: 20230060422[P]. 2023-03-02.
- [46] LI YP, PU SY, LIU QH, et al. An integrin-based nanoparticle that targets activated hepatic stellate cells and alleviates liver fibrosis[J]. *J Control Release*, 2019, 303: 77-90. DOI: 10.1016/j.jcon-

rel.2019.04.022.

- [47] MARKOVIC J, LI RM, KHANAL R, et al. Identification and functional validation of miR-190b-5p and miR-296-3p as novel therapeutic attenuators of liver fibrosis[J]. J Hepatol, 2025, 82(2): 301-314. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.08.014.
- [48] XUAN HP, SUN BM, TAO YY, et al. Dynamic changes of integrin  $\alpha 5\beta 1$  in the development of liver fibrosis and the effects of Fuzheng Huayu decoction[J]. Chin Hepatol, 2004, 9(3): 163-166. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2004.03.006.  
宣红萍, 孙保木, 陶艳艳, 等. 肝纤维化过程中整合素  $\alpha 5\beta 1$  动态变化与扶正化痰方干预作用[J]. 肝脏, 2004, 9(3): 163-166. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2004.03.006.
- [49] LIU CH, XUAN HP, TAO YY, et al. Mechanism of "fuzheng Huayu recipe" against hepatic stellate cell activation through FN/integrin signaling[J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2008, 42(1): 3-7. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2008.01.028.  
刘成海, 宣红萍, 陶艳艳, 等. 基于FN/整合素信号途径探讨扶正化痰方抑制肝星状细胞活化的作用机制[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(1): 3-7. DOI: 10.16305/j.1007-1334.2008.01.028.
- [50] ZHANG K, JIANG MN, ZHANG CH, et al. Effect of Gan-fu-Kang compound on hepatic expression of integrin  $\alpha 5\beta 1$ /FAK signal pathway in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. J Clin Hepatol, 2012, 15(2): 104-107. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2012.02.008.  
张坤, 姜妙娜, 张彩华, 等. 肝复康对肝纤维化大鼠肝组织整合素  $\alpha 5\beta 1$ /FAK 信号通路的调节作用[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(2): 104-

107. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2012.02.008.

- [51] CHEN CJ, CHEN JJ, WANG Y, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- $\beta$ /Smad signaling[J]. Phytomedicine, 2023, 110: 154626. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154626.
- [52] TANG BX, JIN C, LI MT, et al. A novel pectin-like polysaccharide from *Crocus sativus* targets Galectin-3 to inhibit hepatic stellate cells activation and liver fibrosis[J]. Carbohydr Polym, 2025, 348 (Pt A): 122826. DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.122826.
- [53] MENG GSLM. Anti-liver fibrosis effect of total flavonoid extract from *Scabiosa comosa* Fisch. ex Roem. et Schult and its effect on ITGB4/FAK/p38 pathway[D]. Hohhot: Inner Mongolia Medical University, 2020.  
孟根斯立木. 蒙古山萝卜总黄酮提取物抗肝纤维化作用及对ITGB4/FAK/p38通路的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2020.

收稿日期: 2025-05-06; 录用日期: 2025-09-09

本文编辑: 朱晶

引证本文: SONG YY, YIN K, LIU F. Role of integrins in liver fibrosis: From mechanism to treatment[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(12): 2636-2642.  
宋玉芸, 殷珂, 刘峰. 整合素在肝纤维化中的作用: 从机制到治疗[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(12): 2636-2642.

· 国外期刊精品文章简介 ·

## Journal of Advanced Research | 中性粒细胞胞外诱捕网触发的肝细胞衰老加重非酒精性脂肪性肝炎的脂毒性

中性粒细胞是炎症的初始反应者, 并导致非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)进展为非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。中性粒细胞胞外诱捕网(NET)与肝损伤有关, 但其在NASH进展中的确切机制仍不清楚。

来自第四军医大学西京医院的Xu等探究了NET如何通过加剧肝细胞脂毒性来驱动NASH进展, 并探讨NET形成的调节机制及其对肝脏病理的下游影响。通过分析NASH患者和饮食诱导的NASH小鼠模型的NET水平。药理性抑制NET形成, 或选择性消除小鼠衰老细胞。构建髓系特异性RBP-J敲除小鼠以抑制Notch信号传导, 随后评估NET形成、衰老标志物、脂肪变性、纤维化和炎症。NASH患者和小鼠的NET升高, 与肝细胞衰老和脂毒性相关。药理性抑制NET减少了肝细胞衰老, 并减弱脂肪变性和纤维化。衰老细胞清除同样有这些改善, 肝脏衰老的出现是NET促进NASH进展的关键步骤。髓系特异性Notch信号消融抑制NET生成, 同时减少脂质沉积和肝脏炎症。

研究结果阐明了一种新的机制, 即中性粒细胞中Notch驱动NET生成, 从而通过促进细胞衰老来加剧NASH, 导致肝脂肪变性和纤维化。这一见解可能为NASH治疗提供潜在的干预策略和治疗靶点。

摘译自 XU M, XU H, LING YW, et al. Neutrophil extracellular traps - triggered hepatocellular senescence exacerbates lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Adv Res, 2026, 79: 521-534. DOI: 10.1016/j.jare.2025.03.015.

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 柳涛 高沿航 报道)