

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251231

## 肝衰竭背景下肝脏再生的分子机制及其治疗潜力

朱先茹, 任 锋

首都医科大学附属北京佑安医院, 北京肝病研究所, 北京 100069

通信作者: 任锋, renfeng7512@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7736-8637)

**摘要:** 肝衰竭是一类由多种致病因素导致肝细胞坏死速度超过其自我修复能力的临床综合征, 对人类健康构成严重威胁。由于肝衰竭发病机制复杂, 发病率和死亡率高, 且缺乏特效疗法, 目前仍是临床治疗热点及难点。肝脏再生作为肝脏应对损伤的重要机制, 是肝衰竭患者救治成功的关键因素之一, 在肝衰竭的发病和预后中发挥至关重要的作用。肝脏再生过程复杂, 涉及多种细胞因子和转录因子相互作用, 通过激活不同的信号通路, 共同推动肝细胞增殖与组织修复。本文系统综述了肝脏再生在肝衰竭中的分子机制, 强调了IL-6、TNF- $\alpha$ 和HGF等细胞因子以及相关信号通路在调节肝细胞增殖和组织修复中的关键作用, 以及肝衰竭背景下肝脏再生的治疗潜力, 为进一步开展肝衰竭中的肝脏再生基础研究提供参考。

**关键词:** 肝功能衰竭; 肝再生; 信号通路

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81770611, 82002243); 北京自然科学基金和北京市教委联合资助重点项目(KZ202010025035); 首都卫生发展科研专项重点攻关项目(首发2020-1-1151); 北京市科技计划“首都临床诊疗技术研究与示范应用”专项课题(Z191100006619096, Z191100006619097); 北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(QML20201702); 北京市医管局“登峰”人才计划(DFL20221503); 高层次公共卫生技术人才建设项目(学科带头人-02-13)

### Molecular mechanisms of liver regeneration and its therapeutic potential in the context of liver failure

ZHU Xianru, REN Feng

Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing Institute of Hepatology, Beijing 100069, China

Corresponding author: REN Feng, renfeng7512@ccmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-7736-8637)

**Abstract:** Liver failure is a clinical syndrome in which the speed of hepatocyte necrosis exceeds the self-repair capacity of the liver and is caused by various pathogenic factors, posing a serious threat to human health. Due to the complex pathogenesis, high incidence rate, and high mortality rate of liver failure and a lack of effective treatment methods, the treatment of liver failure remains a global challenge and a difficult issue. As an important mechanism by which the liver responds to liver injury, liver regeneration is one of the key factors for successful treatment of liver failure patients and plays a vital role in the development and prognosis of liver failure. Liver regeneration is an extremely complex biological process involving multiple cytokines and transcription factors, which jointly promote hepatocyte proliferation and tissue repair by activating various signaling pathways. This article systematically reviews the molecular mechanism of liver regeneration in liver failure, emphasizes the key role of cytokines (such as interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and hepatocyte growth factor) and related signaling pathways in regulating hepatocyte proliferation and tissue repair, and explores the therapeutic potential of liver regeneration in the context of liver failure, in order to provide a reference for the basic research on liver regeneration in liver failure.

**Key words:** Liver Failure; Liver Regeneration; Signaling Pathway

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (81770611, 82002243); Key Project of Beijing Natural Science Foundation and Beijing Municipal Education Commission (KZ202010025035); Capita's Health Development Research Special Fund Key Project (Shoufa 2020-1-1151); Beijing Science and Technology Program "Capital Clinical Diagnosis and Treatment

Technology Research and Demonstration Application” Special Project (Z191100006619096, Z191100006619097); Beijing Hospital Management Center “Seedling Plan” Special Fund (QML20201702); Beijing Municipal Administration of Hospitals “Peak Climbing” Talent Program (DFL20221503); High-level Public Health Technology Talent Construction Project (Disciplinary Leader-02-13)

肝衰竭是由多种因素引起的严重肝损伤,导致其合成、解毒、代谢和生物转化功能障碍或失代偿,以特征性的多器官衰竭和高病死率,对人类健康构成了严重威胁。肝衰竭会导致全身炎症反应及免疫系统失调,进而发展成肝硬化,发病率和病死率极高,严重危害人类健康。此外,肝衰竭患者常经历漫长的康复期,并伴随持久的多器官功能障碍,预后较差。肝脏再生功能不足被视为影响肝衰竭患者康复及预后的重要原因。肝脏再生作为肝衰竭患者救治成功与否的关键因素之一,是一个涉及多种细胞增殖、受多条途径和多种因素共同调控的复杂过程。肝脏再生相关信号通路失活或功能异常,将严重阻碍肝细胞的增殖和再生能力,进而导致肝衰竭和死亡风险增加。因此,深入研究肝脏再生可为肝损伤后的治疗策略提供重要理论基础,指导早期临床干预,并为促进肝脏再生和肝功能恢复提供基础研究支持。

## 1 肝衰竭与肝脏再生

肝细胞在受到外界刺激后,可发生细胞结构损伤甚至死亡,从而导致肝功能不全。若未能及时清除有害因素并有效控制病情进展,肝细胞损伤程度将进一步加重,甚至出现肝功能显著减退并发展为肝衰竭。肝衰竭是肝功能不全的晚期阶段,表现为肝功能的严重失代偿,可出现黄疸、凝血功能障碍、腹水、肝性脑病和肝肾综合征等临床症候群,甚至进一步发展为多器官功能衰竭,严重威胁患者生命<sup>[1-2]</sup>。在肝衰竭病理进程中,全身炎症反应不仅加重组织损伤,还伴随免疫功能严重失调,使患者易于遭受感染性并发症的侵袭,成为预后不良的关键因素<sup>[3]</sup>。

肝脏具有强大的再生潜能,在受到3,5-二乙氧基羰基-1,4-二氢-2,4,6-三甲基吡啶(DDC)、四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)、对乙酰氨基酚(APAP)等药物刺激后,可通过实质细胞与非实质细胞的增殖与分化,实现组织的修复与损伤的拮抗<sup>[4]</sup>。发生肝脏再生的细胞主要为肝细胞,占比为70%~80%,是肝脏再生的核心效应细胞。肝功能损伤程度主要取决于肝细胞的受损范围,而肝组织在损伤后的功能恢复也依赖于肝细胞的增殖与修复能力。

非实质细胞(如肝巨噬细胞、肝星状细胞、肝窦内皮细胞和胆管细胞)的增殖复制本身就是肝脏再生过程的重要组成部分,此外,非实质细胞活化后,可以分泌多种细胞因子和生长因子,调控肝脏再生进程。

目前,肝移植是临床治疗肝衰竭的安全可行方案,但受限于肝衰竭病程的快速发展、并发症的复杂性以及肝源的稀缺性,肝移植的广泛应用受到限制<sup>[5]</sup>。因此,促进肝细胞再生成为改善肝衰竭预后的关键因素,不仅有助于改善患者预后与远期生存情况,同时还能避免肝移植术后患者长期服用免疫抑制剂所带来的相关风险与沉重经济负担。近年来,随着人工肝技术的不断发展,综合治疗手段在改善机体内环境方面已基本接近极限。基于此,深入探索并阐明肝衰竭进展中肝脏再生机制,并研发有效的干预药物,对于进一步提高肝衰竭患者的生存率具有重要意义。

## 2 肝衰竭后的肝脏再生涉及多种信号分子和再生通路

肝脏再生是一个有序、多阶段和多因子参与的调节过程,细胞因子和生长因子通过调节增殖和终止过程,在肝损伤后的进展与预后中发挥重要作用。根据肝脏再生的细胞周期进程对细胞因子进行分类,相关信号通路可以分为触发、增殖和终止3个阶段,分别由IL-6、TNF- $\alpha$ 、Hippo/YAP、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )等信号通路主导,共同调控肝脏再生过程。

**2.1 肝脏再生的触发阶段** 在肝脏再生的起始阶段,多种细胞因子触发静止状态的肝脏细胞进入有丝分裂。目前认为肝脏再生的启动主要受TNF- $\alpha$ 和IL-6家族细胞因子以及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的控制。

TNF- $\alpha$ 是一种具有信号传导功能的关键促炎细胞因子,通过作用于受体肿瘤坏死因子受体-1(TNFR1)/TNFR2,在急性炎症及肝损伤后的再生过程中发挥重要作用。既往研究表明,严重肝损伤患者的血清中TNF- $\alpha$ 水平显著升高<sup>[6]</sup>。在TNF- $\alpha$ 受体敲除小鼠中,肝细胞出现转录因子合成障碍及细胞复制时间延长,但在IL-6治疗后恢复<sup>[7]</sup>。值得注意的是,在IL-6基因敲除小鼠中,

即使给予TNF- $\alpha$ 刺激,也并未观察到肝脏再生现象,提示TNF- $\alpha$ 的作用早于IL-6<sup>[8]</sup>。由TNF- $\alpha$ 触发的细胞内信号级联已被广泛研究,其中核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)和信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)通路在维持肝细胞增殖的TNF- $\alpha$ 信号传导中扮演重要角色,上调NF- $\kappa$ B通路可促进APAP诱导的L02肝细胞损伤后的再生过程<sup>[9]</sup>。

IL-6是一种多效性促炎细胞因子,在肝脏再生中具有重要作用。在IL-6敲除小鼠实验中,肝损伤后表现出细胞周期调节因子的表达减少以及病死率升高;而小鼠回补IL-6后,其肝细胞增殖能力恢复<sup>[10]</sup>。近年来,关于IL-6/STAT3通路在介导再生反应中的重要性被相继报道。例如,在高剂量CCl<sub>4</sub>诱导的急性肝损伤小鼠模型中,会出现高水平的IL-6表达和STAT3活化,从而上调细胞周期关键调节因子Cyclin D1及抗凋亡基因BCL2的表达<sup>[11]</sup>。研究表明,IL-6水平较低的小鼠更易发生急性肝损伤,并表现出肝脏再生延迟<sup>[12]</sup>。上述研究结果提示,IL-6在促进细胞增殖和组织再生方面具有重要作用,在改善急性肝损伤和肝衰竭方面具有治疗潜力。

综上所述,炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6是肝脏再生过程中所必需的细胞因子,且两者在信号传导中发挥作用的顺序不可改变,该信号通路顺序可以概括为TNF- $\alpha$ →TNFR1/TNFR2→NF- $\kappa$ B→IL-6→STAT3。

另外,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路在肝脏再生中也发挥重要作用,不仅可以在肝损伤后刺激肝细胞增殖以弥补受损的肝细胞,还可调控肝细胞的分化以维持肝细胞的正常表型,并在肝脏再生的起始阶段影响肝细胞和胆管细胞的分化过程。当Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路被激活时,Wnt蛋白与其受体结合, $\beta$ -catenin从细胞质转移到细胞核内,从而促进肝细胞的增殖和存活。多项研究表明,Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路的活化促进了肝细胞再生<sup>[13-14]</sup>。 $\beta$ -catenin竞争性结合NF- $\kappa$ B的关键共激活因子(如p300),可抑制NF- $\kappa$ B的转录活性,从而将NF- $\kappa$ B滞留在细胞质中,抑制NF- $\kappa$ B介导的促炎因子的产生<sup>[15]</sup>。另外,内皮细胞和Kupffer细胞提供的Wnt分泌环境,在维持肝细胞功能代偿和增殖反应中也发挥着不可或缺的作用。

**2.2 肝脏再生的增殖阶段** 肝脏受损后,肝细胞从静止的G0期过渡到活跃的G1期,该过程受多种生长因子的调控。其中,EGF和HGF及其相应的配体,是推动G1期向S期过渡、促进肝脏再生的关键生长因子和有丝分裂

原。在维持肝脏代谢功能、增殖能力和转分化潜能方面,Hippo/YAP和Notch信号通路也至关重要。

HGF是已知对成熟肝细胞最具刺激作用的增殖因子和促有丝分裂原,主要由肝脏非实质细胞产生,并以旁分泌方式发挥作用。HGF通过结合并激活肝细胞表面原癌基因c-Met编码的Met受体,促使肝细胞进入细胞周期,增强细胞存活能力并抑制细胞凋亡,在肝损伤早期发挥启动肝脏再生的关键作用<sup>[16]</sup>。EGF同样是一种重要的生长因子,能够促进细胞增殖。在肝脏再生过程中,EGF通过与其受体EGFR结合,激活丝裂原活化蛋白激酶和磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B等多条信号通路,推动肝细胞进入细胞周期,对受损肝脏的修复至关重要。研究表明,EGFR敲除小鼠在部分肝切除后表现出显著的再生延迟和病死率升高<sup>[17]</sup>。

在肝细胞开始增殖的起始阶段,Notch信号通路在肝细胞增殖与胆管细胞分化过程中发挥关键作用,从而确保有效的组织修复。该通路在肝脏再生早期即被激活,并在肝细胞增殖阶段持续发挥重要作用。上调Notch-1胞内片段的表达可激活肝细胞中的Notch信号,能够在生理稳态条件下诱导肝细胞发生重编程,转变为胆管细胞;相反,敲除Notch信号通路效应因子RBP-J $\kappa$ 会抑制肝细胞中的Notch信号,导致肝脏再生功能障碍,肝细胞及肝祖细胞的增殖能力显著减弱,肝脏出现失代偿性增大<sup>[18]</sup>。研究表明,在经受打击后,Notch信号通路被激活,其NICD(胞内结构域)向细胞核的转位增加,通过NICD/AKT/HIF-1 $\alpha$ (缺氧诱导因子-1 $\alpha$ )通路,促进细胞周期进程,从而推动肝脏再生<sup>[19]</sup>。

Hippo/YAP信号通路作为一条高度保守的信号通路,在调控肝脏大小和再生过程中发挥重要作用。YAP是一种转录辅助激活因子和主要通路效应因子,与转录增强相关结构域(TEAD)等转录因子结合发挥作用,其核定位受Hippo上游信号的负调控。当Hippo通路被激活时,YAP被磷酸化并滞留在细胞质中,无法进入细胞核;相反,当Hippo通路失活时,YAP去磷酸化并进入细胞核,促进增殖相关基因的表达<sup>[20]</sup>。近年来的研究进一步揭示了Hippo/YAP信号通路在肝门静脉区肝细胞和胆管细胞再生过程中的关键作用:在成熟肝细胞中条件性敲除Hippo通路下游效应分子YAP/TAZ,对急性肝损伤后的肝细胞增殖并无影响;而敲除胆管细胞中的YAP/TAZ,会对肝脏再生造成损害,同时致使胆管发生恶化<sup>[21]</sup>。这些发现为深入理解Hippo/YAP信号通路在肝脏再生中的复杂作用机制提供了新的视角。

值得注意的是,Notch 信号通路和Hippo 信号通路之间存在相互作用。Notch 信号通路的损伤修复与转分化抑制功能的激活可以影响Hippo 信号通路下游YAP 的表达和活性,进而调节肝祖细胞向肝细胞或胆管细胞的分化;同时,Notch 通路的激活也受YAP 水平影响,二者共同协调肝脏再生过程。

**2.3 肝脏再生终止阶段** 肝脏再生终止阶段存在持续性生长抑制因子的表达活化,TGF- $\beta$ 、激活素蛋白-A (Activin-A)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等共同参与肝脏再生终止阶段的信号调控,最终促使肝细胞结束增殖,退出细胞周期并恢复静止状态(G0期)。

TGF- $\alpha$ 是一种与EGF相似的生长因子,而TGF- $\beta$ 则是一种具有多种功能的生长因子。TGF- $\alpha$ 通过结合EGFR促进细胞增殖,而TGF- $\beta$ 在肝脏再生中的作用机制较为复杂。TGF- $\beta$ 主要由肝星状细胞和肝巨噬细胞产生,具有促进和抑制细胞增殖、调控细胞分化以及控制基质合成等多种功能,是肝脏再生过程中的一个重要终止信号<sup>[22]</sup>。研究表明,TGF- $\beta$ 能显著抑制肝细胞的再生。例如,通过尾静脉注射TGF- $\beta$ 可以明显推迟肝细胞DNA合成的高峰期<sup>[23]</sup>。Cyclin D1是肝细胞细胞周期蛋白进入G1期的主要标志物,其表达受到TGF- $\beta$ 的抑制,从而阻滞G1期的细胞周期进程。此外,TGF- $\beta$ 并非独立发挥作用:一方面,TGF- $\beta$ 通过Smad信号影响YAP核定位,即在TGF- $\beta$ 刺激后,其受体TEAD4与YAP竞争性结合Smad2/3,从而影响YAP进入细胞核激活下游基因<sup>[24]</sup>;另一方面,YAP激活后可以上调TEAD4的表达,进一步增强TGF- $\beta$ 信号通路的活性,形成反馈环路,抑制肝脏再生的发生发展<sup>[25]</sup>。总之,TGF- $\beta$ 和Hippo/YAP信号通路在肝脏的稳态调控中发挥重要作用,其信号异常变化与多种肝脏疾病的发生发展密切相关。

作为TGF- $\beta$ 家族的成员,Activin-A在体内外均对肝

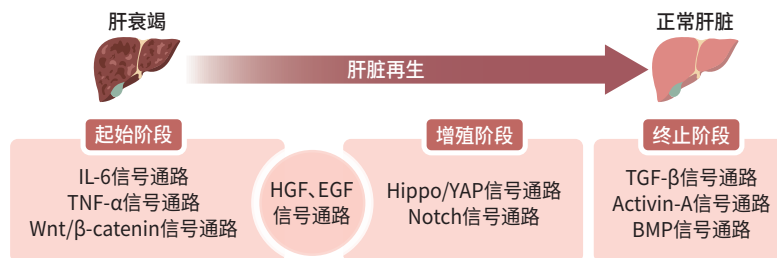
细胞生长具有显著的抑制作用。Activin-A首先与细胞表面的II型激活素受体(ActR II A或ActR II B)结合,然后募集和磷酸化I型激活素受体(ActR I),通过Smad2/3蛋白发出信号以调节多种功能,包括诱发细胞凋亡反应、降低肝组织增殖修复功能。研究表明,Activin-A通过激活Smad信号通路,上调p15和p21表达,下调Cyclin D1和Cyclin E,从而抑制肝脏再生过程<sup>[26]</sup>。在肝脏再生初期,Activin-A受体表达显著下调,使肝细胞可充分响应各种再生刺激信号。当肝组织损伤修复完成后,Activin-A活性明显恢复以及时终止肝组织再生进程。

BMP作为一类促进骨形成和修复的因子,近年研究发现其在肝脏再生终止期阶段也发挥重要调控作用<sup>[27]</sup>。典型的BMP通路中,BMP通过与受体结合,激活Smad蛋白磷酸化并易位到细胞核调节靶基因的表达。然而,BMP介导的信号通路较为复杂,不同亚基的BMP蛋白在肝衰竭中发挥着不同的作用。例如,BMP-2主要与磷酸化的Smad1/5/8受体结合,以抑制肝脏再生;而BMP-7则能促进肝细胞增殖<sup>[28]</sup>。

综上所述,当肝脏受到病毒侵袭或物理损伤等刺激后,肝脏再生过程启动,多种信号分子相互作用,共同调控肝脏再生过程(图1)。值得注意的是,肝脏再生和炎症反应之间存在着复杂的相互作用和平衡机制:在肝损伤早期,炎症反应迅速启动,炎症细胞迅速聚集到损伤部位,释放TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症介质,在清除受损细胞和病原体的同时激活肝干细胞和肝祖细胞,促进肝细胞的增殖和再生;当肝脏再生进入增殖期,过度的炎症会导致组织破坏和纤维化,此时如TGF- $\beta$ 等肝脏再生信号通路会抑制炎症反应,为肝细胞的增殖和再生提供相对稳定的环境。

### 3 肝脏再生相关新兴疗法

肝脏再生是肝脏维持功能和促进修复损伤的关键



注:TNF- $\alpha$ ,肿瘤坏死因子- $\alpha$ ;HGF,肝细胞生长因子;EGF,表皮生长因子;TGF- $\beta$ ,转化生长因子- $\beta$ ;Activin-A,激活素蛋白-A;BMP,骨形态发生蛋白。

图1 肝衰竭过程中肝脏再生各阶段相关信号通路

Figure 1 Main signaling pathways related to each phase of liver regeneration during liver failure

生物学过程,在肝衰竭治疗中具有重要意义。随着对肝脏再生分子机制的深入理解,一系列促进肝脏再生的新兴治疗策略不断涌现,为肝衰竭治疗提供了新方向。

**3.1 微RNA (microRNA, miRNA) 在肝脏再生中的作用** miRNA 是一类重要的非编码RNA,通过转录后调控影响基因表达,在肝脏再生中发挥关键作用。基因组中的miRNA 首先被RNA聚合酶转录为初级转录物(primary miRNA),随后通过核糖核酸内切酶(Dicer)进一步修饰成为成熟的miRNA<sup>[29]</sup>。在Dicer敲除的小鼠模型中,功能性miRNA的缺失导致年轻小鼠细胞凋亡和细胞增殖水平升高,老年小鼠则表现出炎症和进行性肝损伤,表明miRNA在肝脏再生中发挥关键作用,但对成年肝细胞维持肝功能的作用相对有限<sup>[30]</sup>。在临床研究中,与未康复患者相比,急性肝衰竭自发康复患者的血清中外泌体miR-122、miR-21和miR-221等miRNA的表达水平显著升高。其中,miR-122在体外通过促进肝脏分化、上调FoxA1和HNF4a的表达水平,调节上皮细胞到间充质细胞的过渡平衡,进而影响肝脏再生<sup>[31]</sup>。另外,在APAP诱导的小鼠肝损伤模型中,miR-122的表达水平以剂量和持续时间依赖的方式增加<sup>[32]</sup>。Zhang等<sup>[33]</sup>研究表明,miR-199a是TNF- $\alpha$ 信号通路的重要调节因子,可通过靶向TNF- $\alpha$ /TNFR1通路调控大鼠肝脏再生和肝细胞增殖。综上,miRNA不仅作为潜在的临床标志物用于预测急性肝衰竭预后,还有望成为促进肝脏再生的治疗干预靶点。未来的研究需要进一步探索miRNA在肝脏疾病中的具体作用机制,为肝衰竭患者提供新的治疗选择。

**3.2 干细胞疗法** 近年来,肝脏再生和干细胞研究的交叉领域迅速扩大,为肝衰竭的治疗提供了新的思路。相较于其他干细胞,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)因具有自我更新能力强、多向分化潜能且易获得等优势,被视为促进肝脏再生和修复损伤的潜在细胞来源<sup>[34]</sup>。在CCl<sub>4</sub>诱导的小鼠肝衰竭模型中,移植MSC来源的肝细胞后,肝功能显著恢复<sup>[35]</sup>。另有研究表明,MSC主要是通过免疫调节,发挥增强肝脏再生过程的组织修复功能<sup>[36-37]</sup>。一方面,MSC可促进M1巨噬细胞转化为M2巨噬细胞,产生抗炎环境;另一方面,MSC可增强抗炎因子IL-4的活性。因此,MSC的免疫调节和抗炎能力使其成为一种有潜在效能的治疗方法。另外,MSC还可抑制肝星状细胞的活化并诱导其凋亡,进而促进肝细胞增殖以替代死亡的肝细胞,从而减轻肝纤维化。2021年王福生院士团队一项关于MSC治疗肝硬化的研究表明,脐带MSC对肝硬化的疗效显著,可减轻患者症

状并延长生存时间<sup>[38]</sup>。近年来,关于MSC治疗的安全性也引起一定争议,有个案报道MSC移植可能增加患癌风险。目前,MSC治疗肝损伤的临床研究仍相对有限,未来需要进一步阐明MSC发挥肝脏再生功能的分子机制,并明确其治疗的安全性、有效性,以推动其临床转化应用。

#### 4 小结和展望

本文系统综述了肝衰竭过程中参与肝脏再生的生长因子以及IL-6/STAT3、Wnt/ $\beta$ -catenin等信号通路。其中,包括免疫调节和干细胞治疗在内的多种再生因子呈现出显著的治疗潜力,为未来的肝衰竭的治疗开辟了新方向。然而,由于肝脏具有高度异质性和复杂性,其损伤机制和恢复机制仍有待深入探索。近年来,肝衰竭的致病机制及其相关治疗方法受到越来越多关注,针对肝脏再生机制的深入研究仍需进一步推进,以推动更安全有效的临床转化应用。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 朱先茹负责论文的思路设计及论文的撰写;任锋负责文稿审阅、经费支持。

#### 参考文献:

- [1] Liver Failure and Artificial Liver Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2024 version) [J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241206.  
中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2024年版)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(12): 2371-2387. DOI: 10.12449/JCH241206.
- [2] MA X, HUANG TD, CHEN XZ, et al. Molecular mechanisms in liver repair and regeneration: From physiology to therapeutics [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 63. DOI: 10.1038/s41392-024-02104-8.
- [3] van der MERWE S, CHOKSHI S, BERNISMEIER C, et al. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis [J]. *J Hepatol*, 2021, 75(Suppl 1): S82-S100. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.029.
- [4] LI WP, LI L, HUI LJ. Cell plasticity in liver regeneration [J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(4): 329-338. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.01.007.
- [5] FERNÁNDEZ J, ACEVEDO J, WIEST R, et al. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: Prevalence, characteristics and impact on prognosis [J]. *Gut*, 2018, 67(10): 1870-1880. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314240.
- [6] BLAKE MJ, STEER CJ. Liver regeneration in acute on chronic liver failure [J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 595-616. DOI: 10.1016/j.cld.2023.03.005.
- [7] DI-IACOVO N, PIERONI S, PIOBBICO D, et al. Liver regeneration and immunity: A tale to tell [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1176. DOI: 10.3390/ijms24021176.
- [8] CAMPANA L, ESSER H, HUCH M, et al. Liver regeneration and in-

- flammation: From fundamental science to clinical applications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(9): 608-624. DOI: 10.1038/s41580-021-00373-7.
- [9] YU W, ZHANG LJ, LU Y, et al. Role of STAT3 in hepatocyte regeneration after acetaminophen-induced hepatocellular injury in mice[J]. *J Clin Hepatol*, 2021, 37(4): 857-862. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.026.  
余旺, 章礼久, 路燕, 等. STAT3在对乙酰氨基酚所致小鼠肝损伤后肝细胞再生中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(4): 857-862. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2021.04.026.
- [10] ENGELMANN C, MEHTA G, TACKE F. Regeneration in acute-on-chronic liver failure-the phantom lost its camouflage[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 610-612. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.003.
- [11] HAFEZ MM, AL-HARBI NO, AL-HOSHANI AR, et al. Hepatoprotective effect of rutin via IL-6/STAT3 pathway in CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats[J]. *Biol Res*, 2015, 48(1): 30. DOI: 10.1186/s40659-015-0022-y.
- [12] XIANG XG, FENG DC, 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.
- [13] LIN YP, LIU XP, LUO YB, et al. The relationship between the Wnt signaling pathway and liver regeneration and its role in liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 1050-1056. DOI: 10.12449/JCH240529.  
林玉培, 刘晓萍, 罗银冰, 等. Wnt信号通路与肝再生的关系及其在肝脏疾病中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 1050-1056. DOI: 10.12449/JCH240529.
- [14] YIN YZ, KONG DF, HE K, et al. Aurora kinase A regulates liver regeneration through macrophages polarization and Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Liver Int*, 2022, 42(2): 468-478. DOI: 10.1111/liv.15094.
- [15] LIU H, GAO X, ZHANG W, et al. DDX17-Mediated upregulation of CXCL8 promotes hepatocellular carcinoma progression via co-activating  $\beta$ -catenin/NF- $\kappa$ B complex[J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(3): 1342-1360. DOI: 10.7150/ijbs.104165.
- [16] SUN TL, ANNUNZIATO S, BERGLING S, et al. ZNRF3 and RNF43 cooperate to safeguard metabolic liver zonation and hepatocyte proliferation[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(10): 1822-1837. e10. DOI: 10.1016/j.stem.2021.05.013.
- [17] LIU Q, WANG SY, FU J, et al. Liver regeneration after injury: Mechanisms, cellular interactions and therapeutic innovations[J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8): e1812. DOI: 10.1002/ctm2.1812.
- [18] ROBERTS DR, MCGREAL SR, UMBROUGH DS, et al. Regulation of liver regeneration by hepatocyte O-GlcNAcylation in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 13(5): 1510-1529. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.01.014.
- [19] ZHU JN, KOLTSOVA EK. Two faces of NOTCH1 in liver cancer and immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(3): 452-454. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-24-1883.
- [20] VERBOVEN E, MOYA IM, SANSORES-GARCIA L, et al. Regeneration defects in Yap and taz mutant mouse livers are caused by bile duct disruption and cholestasis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(3): 847-862. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.10.035.
- [21] HENG BC, ZHANG XH, AUBEL D, et al. An overview of signaling pathways regulating YAP/TAZ activity[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2): 497-512. DOI: 10.1007/s00018-020-03579-8.
- [22] YI M, LI TY, NIU MK, et al. TGF- $\beta$ : A novel predictor and target for anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1061394. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1061394.
- [23] WANG SY, WANG X, SHAN YR, et al. Region-specific cellular and molecular basis of liver regeneration after acute pericentral injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(3): 341-358. e7. DOI: 10.1016/j.stem.2024.01.013.
- [24] ZHANG C, WEI WJ, TU S, et al. Upregulation of CYR61 by TGF- $\beta$  and YAP signaling exerts a counter-suppression of hepatocellular carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(4): 107208. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107208.
- [25] YU M, WANG JN, ZHANG X, et al. The mechanism of YAP/TAZ transactivation and dual targeting for cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 3855. DOI: 10.1038/s41467-025-59309-w.
- [26] ZHANG W, ZHU LJ, FANG F, et al. Activin A plays an essential role in migration and proliferation of hepatic stellate cells via Smad3 and calcium signaling[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 20419. DOI: 10.1038/s41598-024-71304-7.
- [27] PARROW NL, FLEMING RE. BMPs and iron: The ins and outs[J]. *Blood*, 2025, 145(6): 557-558. DOI: 10.1182/blood.2024027052.
- [28] CUI BY, YANG L, ZHAO YY, et al. HOXA13 promotes liver regeneration through regulation of BMP-7[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 623: 23-31. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.07.018.
- [29] MA C, WANG C, ZHANG YF, et al. Phillygenin inhibited M1 macrophage polarization and reduced hepatic stellate cell activation by inhibiting macrophage exosomal miR-125b-5p[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 159: 114264. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114264.
- [30] ABDEL HALIM AS, RUDAYNI HA, AHMAD CHAUDHARY A, et al. miRNAs: Small molecules with big impacts in liver injury[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(1): 32-69. DOI: 10.1002/jcp.30908.
- [31] MUNAKATA C, FUCHIGAMI Y, HIROISHI S, et al. Evaluation of miR-122 to predict high dose acetaminophen-induced liver injury in mice: The combination uses of 5-fluorouracil[J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(11): 1732-1735. DOI: 10.1248/bpb.b18-00504.
- [32] WESLEY BT, ROSS ADB, MURARO D, et al. Single-cell atlas of human liver development reveals pathways directing hepatic cell fates[J]. *Nat Cell Biol*, 2022, 24(10): 1487-1498. DOI: 10.1038/s41556-022-00989-7.
- [33] ZHANG CY, YE BY, WEI JJ, et al. miR-199a-5p regulates rat liver regeneration and hepatocyte proliferation by targeting TNF- $\alpha$  TNFR1/TRADD/CASPASE8/CASPASE3 signalling pathway[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 4110-4118. DOI: 10.1080/21691401.2019.1683566.
- [34] HUANG CY, LI WX, JIANG S, et al. Application of mesenchymal stem cell-derived exosomes in liver regeneration[J/OL]. *Chin J Transplantation Electron Ed*, 2025, 19(4): 268-273. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2025.04.010.  
黄淳雨, 李文馨, 蒋上, 等. 间充质干细胞来源外泌体在肝再生领域的应用[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2025, 19(4): 268-273. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-3903.2025.04.010.
- [35] KIM J, LEE SK, JEONG SY, et al. Multifaceted action of stem cell-derived extracellular vesicles for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *J Control Release*, 2023, 364: 297-311. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.10.045.
- [36] LI Y, LU LG, CAI XB. Liver regeneration and cell transplantation for end-stage liver disease[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1907. DOI: 10.3390/biom11121907.
- [37] YADAV P, SINGH SK, RAJPUT S, et al. Therapeutic potential of stem cells in regeneration of liver in chronic liver diseases: Current perspectives and future challenges[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 253: 108563. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2023.108563.
- [38] WANG LF, ZHANG Z, XU RN, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell transfusion in immune non-responders with AIDS: A multicenter randomized controlled trial[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 217. DOI: 10.1038/s41392-021-00607-2.

收稿日期: 2025-05-07; 录用日期: 2025-07-07

本文编辑: 王亚南

引证本文: ZHU XR, REN F. Molecular mechanisms of liver regeneration and its therapeutic potential in the context of liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2661-2666.  
朱先茹, 任锋. 肝衰竭背景下肝脏再生的分子机制及其治疗潜力[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2661-2666.