

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1450-07

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240532

## 肝纤维化发病的分子机制及其相关治疗靶点的研究进展

廖昭辉, 谢正元

(南昌大学第二附属医院消化内科, 江西 南昌 330006)

**[摘要]** 肝纤维化 (HF) 是一种临床上较为常见的肝脏受损后的病理性修复反应, 是慢性肝病转向肝硬化的核心环节。HF 发病的分子机制复杂, 肝脏受损引起多种细胞释放一系列细胞因子, 进而启动下游通路进行信号转导, 活化肝星状细胞 (HSCs) 并使其向肌成纤维细胞 (MFBs) 转化。MFBs 可释放大量的细胞外基质 (ECM), 进而破坏肝脏正常结构, 导致 HF 的发生发展。HF 相关治疗靶点仍处于动物实验阶段, 尚未应用于临床。现对 HF 发病机制中 HSCs 和 ECM 所涉及的信号通路及相应因子, 如转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad 相关信号通路、血小板衍生生长因子 (PDGF)、基质金属蛋白酶 (MMPs)、金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMPs) 和结缔组织生长因子 (CTGF) 等进行综述, 分析相关的治疗靶点, 为治疗 HF 的新药研发提供理论依据。

**[关键词]** 肝纤维化; 肝星状细胞; 细胞外基质; 分子机制; 治疗靶点

**[中图分类号]** R575.2 **[文献标志码]** A

## Research progress in molecular mechanism of hepatic fibrosis and related therapeutic targets

LIAO Zhaohui, XIE Zhengyuan

(Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Nanchang University,  
Nanchang 330006, China)

**ABSTRACT** Hepatic fibrosis (HF) is a common pathological repair response occurring after liver injury and is a critical stage in the progression of chronic liver diseases towards cirrhosis. The molecular mechanisms of HF occurrence are complex. Liver injury triggers the release of various cytokines by multiple cell types, and initiates the downstream signaling pathways to activate the hepatic stellate cells (HSCs) and transform them into myofibroblasts (MFBs). MFBs can release large quantities of extracellular matrix (ECM), thereby disrupt the normal liver architecture and lead to the occurrence and development of HF. The potential therapeutic targets for HF are still in the experimental animal phase, and there are no clinical applications yet. This review summarizes the signaling pathways and related factors involving HSCs and ECM in HF, such as the transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Smad signaling pathway, platelet-derived growth factor (PDGF), matrix metalloproteinases (MMPs), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs), and connective tissue growth factor (CTGF). It also discusses the related therapeutic targets, and provides the theoretical basis for the development of new drugs for HF.

**KEYWORDS** Hepatic fibrosis; Hepatic stellate cell; Extracellular matrix; Molecular mechanism;

[收稿日期] 2023-04-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82260131); 江西省科技厅自然科学基金重点项目 (20212ACB206017); 江西省科技厅科技重点研发项目 (20203BBG73044); 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ200193)

[作者简介] 廖昭辉 (1994-), 男, 江西省南昌市人, 在读硕士研究生, 主要从事消化系统肝脏疾病方面的研究。

[通信作者] 谢正元, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师 (E-mail: xzyzy1230@163.com)

## Therapeutic target

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是多种复杂因素如炎症刺激、病毒感染、酒精中毒、肝毒性药物、胆汁淤积和自身免疫损伤等引起的慢性肝损伤过程中肝细胞反复损伤破坏后再生所致, 肝内细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) (主要是交联的 I 型和 III 型胶原蛋白) 弥漫性过度积累和分布异常, 肝脏结缔组织异常增生致病理性修复。若不加以干预, HF 可进展为肝硬化甚至肝细胞癌, 成为慢性肝病患者死亡的主要原因。全世界每年死于肝硬化和肝细胞癌的患者已超过 100 万例<sup>[1]</sup>, 且呈上升趋势。HF 对于人类健康威胁日益增大, 但由于 HF 病因复杂、发病机制尚未明确, 其治疗效果不理想。目前国内外 HF 治疗手段以病因治疗、护肝和中药辅助治疗为主<sup>[2]</sup>。对于肝炎病毒感染如乙型肝炎和丙型肝炎引起的 HF, 通过高效的抗病毒治疗可以预防其进展或甚至诱导逆转, 但是对于大多数晚期酒精性或非酒精性脂肪性肝炎、遗传性或自身免疫性肝病所致的 HF, 疗效难以达到预期。随着现代分子生物学技术的不断成熟和发展, 对 HF 发病机制和病理生理的认识逐渐深入。现对近年来有关肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 与 ECM 引起 HF 的分子机制及其治疗靶点研究进行综述, 为 HF 靶向药物研发提供新的思路。

## 1 HF 发病的分子机制

### 1.1 HSCs 的活化和增殖

HSCs 占肝脏非实质细胞总数的 1/3 和肝内常驻细胞总数的 5%~10%<sup>[3]</sup>。活化的 HSCs 是最关键的纤维化效应细胞<sup>[4]</sup>。肝细胞、库普弗细胞 (Kupffer cells, KCs)、肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cells, LSECs) 和血小板等在肝脏损伤后可分泌转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )、血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 等一系列细胞因子, 使下游信号转导通路被激活, 继而在 HSCs 核中通过上调促纤维化基因转录, 使 HSCs 向具有收缩、增殖及分泌功能的肌成纤维细胞 (myofibroblasts, MFBs) 转变。MFBs 活化后可释放大量 ECM 如  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA) 及 I 型和 III 型胶原纤维等, 促进金属蛋白酶组织抑制因子

(tissue inhibitors of metallo proteinases, TIMPs) 的表达, 抑制基质金属蛋白酶 (matrix metallo proteinase, MMPs) 活性, 使 ECM 过度累积并沉积于肝纤维间隙, 使间隙增宽, 导致肝小叶正常结构破坏, 假小叶形成, 肝脏失去正常功能<sup>[5]</sup>。因此, HSCs 活化和增殖过程中所涉及的相关分子均有可能成为 HF 分子治疗的潜在靶点。

1.1.1 TGF- $\beta$ 1 TGF- $\beta$ 1 是一种通过自分泌和旁分泌调控细胞增殖、分化、迁移或凋亡的细胞因子。肝脏中多种实质细胞及间质细胞如肝细胞、HSCs、KCs 和 LSECs 等均可分泌产生 TGF- $\beta$ 1。当肝脏受损后, 肝组织中 TGF- $\beta$ 1 表达水平升高, 通过与 HSCs 表面 TGF- $\beta$ 1 受体结合, 激活母亲 DPP 同源物 (mothers against DPP homolog, Smad) 2/3 并使之发生磷酸化, 继而使 Smad2/3 构型发生变化, 与 Smad4 结合形成复合物, 转位至细胞核中, 从而调控相关基因表达, 产生大量胶原, 使 ECM 合成过多引起 HF<sup>[6]</sup>。Smad7 在 TGF- $\beta$ 1 所介导的纤维化中起到负调节作用<sup>[7]</sup>。TGF- $\beta$ 1 还可以下调 MMPs 活性, 增加 TIMPs 表达水平从而减少 ECM 降解, 进一步促进纤维化进展。TGF- $\beta$ 1 是迄今为止作用最强的促 HF 因子<sup>[8]</sup>, 在 HF 的发病中起关键作用。

1.1.2 PDGF 及其受体 PDGF 是一种由 4 种类型的亚基 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D 通过二硫键连接而成的同源或异源二聚体, 包括 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB、PDGF-CC 和 PDGF-DD。血小板衍生生长因子受体 (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR) 是一种 III 型酪氨酸蛋白激酶受体家族的单链跨膜糖蛋白, 在 PDGF 信号转导途径中起重要作用。当 PDGFR 单体与对应的配体结合后, 其内部的 2 种亚基 PDGFR $\alpha$  和 PDGFR $\beta$  可形成同源或异源二聚体 PDGFR $\alpha\alpha$ 、PDGFR $\alpha\beta$  和 PDGFR $\beta\beta$ , 从而调控下游通路<sup>[9]</sup>。人体内多种细胞均可产生并分泌 PDGF, 包括肝脏非实质细胞。在正常肝脏组织中, PDGF 及 PDGFR 表达较低; 当肝脏受损后, PDGF 可由激活的 HSCs 和受损的内皮细胞、血小板与巨噬细胞等大量合成和分泌, 与 HSCs 膜表面的 PDGFR 结合, 激活 Ras-丝裂原活化蛋白激酶 (Ras-mitogen-activated protein kinase, Ras-MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase,

PI3K) 和磷脂酶 C $\gamma$  (phospholipase C gamma, PLC $\gamma$ ) 等信号通路<sup>[10]</sup>, 促进 HSCs 增殖、分化, 使 ECM 过度沉积, 导致 HF 形成。

## 1.2 ECM 的生成增多和降解减少

1.2.1 MMPs 和 TIMPs MMPs 是一组可降解 ECM 的蛋白水解酶, 在促进细胞增殖、迁移、分化、凋亡、血管生成、组织修复和免疫反应等方面发挥作用<sup>[11]</sup>。MMPs 可由促炎细胞和子宫胎盘细胞分泌, 根据底物和结构域可分为胶原酶 (MMP-1、MMP-8、MMP-13 和 MMP-18)、明胶酶 (MMP-2 和 MMP-9)、间质溶解酶 (MMP-3、MMP-10 和 MMP-11)、基质溶解素 (MMP-7 和 MMP-26)、膜型 MMPs (MMP-14、MMP-15 和 MMP-16 等) 和其他 MMPs (MMP-12、MMP-19 和 MMP-20 等)。研究<sup>[12]</sup>显示: MMP-1、MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 等几种酶的活性与 HF 的发生发展有密切关联。TIMPs 是 MMPs 家族的特异性抑制剂, 合成和分泌 TIMPs 的细胞与产生 MMPs 的细胞一致, 且对大多数 MMPs 均有负性调控作用。TIMPs 可与活化的 MMPs 以 1:1 的比例形成特异复合物, 从而降低 MMPs 活性<sup>[13]</sup>。当肝脏受损时, HSCs 可活化并大量表达 TIMP-1, 使 MMPs 活性降低, ECM 降解受到抑制, 导致 ECM 过量积累, 从而导致 HF。

1.2.2 CTGF CTGF 又称细胞通信网络因子 2, 是一种具有趋化和有丝分裂活性的富含半胱氨酸的分泌蛋白。CTGF 在多种组织器官中广泛存在, 由间充质细胞和上皮细胞如 HSCs、肝细胞、MFBs 和内皮细胞等合成, 多分泌至细胞微环境中, 发挥促进细胞增殖分化、迁移、血管生成和组织修复等作用<sup>[14]</sup>。当肝脏受损后, 作为 TGF- $\beta$ 1 信号通路下游的重要信号转导分子, CTGF 表达量增加, 通过趋化作用促进成纤维细胞有丝分裂, 使成纤维细胞大量增殖并聚集, 分泌过量 ECM, 导致 HF 发生发展。另外, CTGF 还可以通过下调 MMPs 活性, 促进纤溶酶激活物抑制因子和 TIMPs 等蛋白酶抑制因子的表达, 使 ECM 生成进一步增加<sup>[15-16]</sup>。

## 2 HF 相关治疗靶点

### 2.1 抑制 HSCs 的活化和增殖

2.1.1 TGF- $\beta$ 1 SUN 等<sup>[17]</sup>发现: 采用阿司匹林处理经硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导的 HF 模型大鼠肝组织中  $\alpha$ -SMA、I 型胶原蛋白、TGF- $\beta$ 1 和 Smad2/3 表达水平降低, 表明阿司匹林

可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路减少胶原产生, 从而减轻 HF, 为阿司匹林预防和治疗 HF 及新药开发提供了新的方向。研究<sup>[18]</sup>显示: 在四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>) 诱导的 HF 模型小鼠中, 曲美他嗪可以抑制 HSCs 增殖, 抑制 ECM 蛋白和 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路表达, 从而抑制 HF 发生发展, 该结果为 HF 的治疗提供了依据。XIANG 等<sup>[19]</sup>从茄科植物中分离出酸浆苦素 (physalin D, PD), 作用于 CCl<sub>4</sub> 和胆管结扎 (bile duct ligation, BDL) 诱导的 HF 小鼠模型, 结果显示: PD 通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad 和 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 信号通路改善了 HF, 表明 PD 具有治疗 HF 的潜力。然而, TGF- $\beta$  的生物学功能多样, 致病途径复杂, 其受到抑制会引起机体许多不良反应, 且尚未从动物研究成功转化为临床研究。

2.1.2 PDGF 及其受体 WANG 等<sup>[20]</sup>的研究显示: 采用玫瑰毒素 B 作用于 BDL 诱导的胆汁淤积性 HF 小鼠模型后, 玫瑰毒素 B 通过破坏 PDGF-BB/PDGFR $\beta$  复合物组装, 在体外和体内阻断 PDGF-B/PDGFR $\beta$  途径, 抑制 PDGF-BB 诱导的 HSCs 活化、增殖和迁移, 缓解 BDL 引起的肝细胞损伤程度和胆汁淤积纤维化程度; 且 PDGFR $\beta$  可能是 HF 中玫瑰毒素 B 的直接靶蛋白。CHEN 等<sup>[21]</sup>采用胸腺素  $\beta$ 4 (thymosin beta 4, T $\beta$ 4) 作用于经 BDL 诱导的胆汁淤积性 HF 模型小鼠发现: T $\beta$ 4 下调了小鼠肝组织中 PDGFR $\beta$  表达水平, 缓解了 BDL 诱导的胆汁淤积性 HF。

### 2.1.3 大麻素受体 (cannabinoid receptor, CB)

CB 是一类存在于细胞膜或细胞中的 G 蛋白偶联受体。人体内存在 2 种大麻素受体 CB1 和 CB2。CB1 主要位于脑、脊髓与外周神经系统中, 又称中枢型 CB, 其激活主要与精神活动相关; CB2 主要在外周免疫器官中表达, 又称为外周型 CB, 通过调控免疫系统内外的细胞因子释放和免疫细胞迁移来发挥作用<sup>[22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>显示: 正常肝组织中几乎不表达 CB。当肝脏受损后, CB1 与 CB2 表达开始上调, 但是两者对纤维化的发生发展表现出相反作用, CB1 对纤维化有促进作用, CB2 对纤维化有抑制作用, 两者以 CB1 为主导。

ZHANG 等<sup>[24]</sup>研究显示: 将 CB1 拮抗剂 AM251 作用于从大鼠体内分离培养后的 HSCs, AM251 能够明显抑制细胞外调节蛋白激酶 (extracellular

regulated protein kinases, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinases, JNK) 的磷酸化, 减少 HSCs 增殖, 从而抑制 HF。姜黄素也可以通过抑制 CB1 激动剂和协同 CB1 拮抗剂从而抑制 HSCs 活化及增殖, 减少 ECM 合成, 降低纤维化程度。LONG 等<sup>[25]</sup> 通过体外实验发现: CB2 激动剂 AM1241 可以降低 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HSC-T6 细胞增殖和活化程度, 并促进其凋亡, 从而抑制 HF。

#### 2.1.4 法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)

FXR 是一种属于激素核受体超家族的配体激活转录因子, 在肝脏、肠道和肾脏等组织中均表达, 主要生理功能是保持胆汁酸和胆固醇之间的稳定, 调控胆汁酸合成和运输相关基因的转录, 同时在葡萄糖代谢、甘油三酯代谢、炎症和凝血等方面也发挥重要作用<sup>[26]</sup>。研究<sup>[27]</sup> 显示: FXR 被激活后可诱导小异二聚体伴侣受体和 HSCs 中过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) $\gamma$  的表达, 从而下调 HSCs 对促纤维化介质的反应和炎症介质的表达, 减少 ECM 产生, 增加 ECM 降解, 进而抑制 HF 发生发展。

FAN 等<sup>[28]</sup> 证实了奥贝胆酸可以通过 FXR 和 Smad3 之间的相互作用来预防经 CCl<sub>4</sub> 诱导的 HF, 且 FXR 激动剂奥贝胆酸已进入 III 期临床试验, 有望成为临床上新的抗 HF 治疗手段。SCHWABL 等<sup>[29]</sup> 发现: 非甾体 FXR 激动剂 Cilofexor 作用于经胆碱缺乏的高脂肪饮食加腹膜内亚硝酸钠注射诱导的非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 模型大鼠后, 大鼠 HF 程度降低。

#### 2.1.5 PPAR $\gamma$

PPAR 是一种可以被过氧化物酶体增殖物激活的核转录因子, 分为 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$  ( $\beta$ ) 和 PPAR $\gamma$  3 种类型。PPAR 在多种细胞生长分化过程中均起重要作用, 其中 PPAR $\gamma$  在 HSCs 和巨噬细胞中表达, 具有调控脂肪代谢、诱导肿瘤细胞分化和凋亡、抑制炎症反应及抗 HF 等多种生物学功能<sup>[30]</sup>。研究<sup>[31]</sup> 显示: PPAR $\gamma$  通过调控 HSCs 增殖、活化以及相关细胞因子分泌发挥抗纤维化作用。PPAR $\gamma$  表达水平与 HSCs 状态有关, 静息状态时 PPAR $\gamma$  表达水平升高, 活化状态时 PPAR $\gamma$  表达水平开始急速降低; 提高 PPAR $\gamma$  表达水平能够对 HSCs 激活、增生起抑制作用, 诱导细胞周期停滞和细胞凋亡, 从而降低 HF 程度。

ALATAS 等<sup>[32]</sup> 采用 PPAR $\gamma$  激动剂噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD) 作用于经 BDL 诱导

的 HF 模型小鼠, 结果显示: 与未治疗组比较, TZD 组小鼠 TGF- $\beta$ 1、PDGF 和 CTGF 等表达水平均降低, 表明调控 PPAR $\gamma$  活性可能是控制 HF 的新靶点。CHHIMWAL 等<sup>[33]</sup> 采用藏红花素作用于经 CCl<sub>4</sub> 或酒精诱导的 HF 模型大鼠发现: 大鼠肝组织中 PPAR $\gamma$  表达水平升高, 表明其可激活 PPAR $\gamma$  信号并在预防 HF 方面具有潜在作用。

#### 2.1.6 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinases, TKs)

TKs 是一种能催化含酪氨酸残基的底物蛋白发生磷酸化的特异性蛋白激酶。研究<sup>[34]</sup> 显示: 细胞的侵袭、转移、凋亡和新生血管形成离不开 TKs。发生器官纤维化时, 纤维化器官中 TKs 表达水平过高, TKs 通过与配体结合, 使下游促纤维化相关信号转导通路被激活, 引起成纤维细胞向 MFBs 转变, 导致胶原分泌增加与降解减少, ECM 过度沉积, 并出现 HF, 表明 TKs 有可能成为纤维化治疗的一个潜在靶点。TKs 抑制剂是一种可与 TKs 竞争性结合底物的抑制剂, 通过与三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 竞争性结合, 使结合 ATP 的 TKs 水平降低, 从而降低 TKs 活性, 减少细胞增殖。迄今为止, 美国食品药品监督管理局已批准 30 多种 TKs 抑制剂上市。研究<sup>[35]</sup> 显示: TKs 抑制剂通过阻碍成纤维细胞增殖和血管生成, 起到抗纤维化的作用, 且其在动物模型和纤维化疾病患者中均有正面的治疗作用。

研究<sup>[36]</sup> 显示: 在 CCl<sub>4</sub>、BDL 和二甲基亚硝酸等诱导的 HF 模型中, 索拉非尼均显示出抗 HF 作用。索拉非尼通过阻止 HSCs 增殖, 加快 HSCs 凋亡, 调控胶原形成和降解、血管重塑和成熟及炎症因子等机制, 从而降低 HF 程度。LIU 等<sup>[37]</sup> 证实: 治疗特发性肺纤维化的 TKs 抑制剂尼达尼布可以抑制 HF 进展。在 CCl<sub>4</sub> 诱导的急性肝损伤小鼠模型中, 尼达尼布可以下调 I 型胶原蛋白、黏连蛋白、TIMP-1、 $\alpha$ -SMA 和炎症因子的表达水平, 抑制肝内炎症反应和血管再生, 从而抑制 HF 发生发展。

## 2.2 抑制 ECM 合成和促进 ECM 降解

#### 2.2.1 MMPs 和 TIMPs

HASSAN 等<sup>[38]</sup> 发现: 采用美洛昔康作用于经 CCl<sub>4</sub> 诱导的 HF 模型大鼠可下调 TIMP-1 和 TGF- $\beta$  表达水平, 减少胶原沉积, 继而降低 HF 程度。KARIMI 等<sup>[39]</sup> 研究显示: 尼洛替尼和氯沙坦联用后, 经 CCl<sub>4</sub> 诱导的 HF 模型大鼠肝组织中 MMP-2 和 MMP-9 表达水平升高, 表明其增强了抗 HF 作用。尽管抗 HF 的药物试验效

果良好,但是多局限于动物模型和体外实验,最终的疗效和安全性还需要通过严格而细致的临床试验来验证。MMPs/TIMPs是HF进展过程中ECM调节因素之一,如何精准维持MMPs/TIMPs平衡,调控MMPs活性和阐明MMPs/TIMPs平衡机制仍有待进一步研究。

2.2.2 CTGF NIE等<sup>[40]</sup>在经辐射诱导的放射性肝纤维化(radiation-induced liver fibrosis, RILF)模型大鼠中发现:RILF模型大鼠肝组织中HSCs被激活并产生促纤维化蛋白质,采用金线莲苷(kinsenoside, KD)治疗后,肝组织中HSCs、TGF- $\beta$ 1和 $\alpha$ -SMA表达水平降低,说明KD通过抑制辐射后激活的TGF- $\beta$ 1/Smad/CTGF通路抑制RILF,该结果为使用靶向TGF- $\beta$ 1通路和CTGF的试剂防治RILF提供了依据。CUI等<sup>[41]</sup>从经酒精诱导的HF模型大鼠中提取HSC-T6细胞,采用小干扰RNA(small interference RNA, siRNA)技术沉默细胞中CTGF基因,结果显示:细胞中CTGF、HSCs及I型和III型胶原蛋白表达水平均降低,HF进程被抑制,该结果为抑制HF的研究提供了新思路。

2.2.3 赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX) LOX是一种细胞外铜依赖性胺氧化酶,包括LOX和赖氨酰氧化酶样蛋白1~4(lysyl oxidase like 1~4, LOXL1~4)共5种类型酶。LOX的主要作用是催化纤维化器官中胶原和弹性蛋白在ECM中的共价交联,使产生的ECM更稳定,促进纤维化进展并延缓纤维分解。研究<sup>[42]</sup>显示:正常肝组织中LOX表达水平较低,而纤维化肝组织中LOX表达水平明显升高,提示LOX与HF发展可能密切相关,LOX有望成为一种新型抗纤维化药物靶点。

ZHAO等<sup>[43]</sup>发现:抑制LOXL1活性可以减少经CCl<sub>4</sub>诱导的HF小鼠弹性蛋白交联,减少HSCs活化,下调体外弹性蛋白表达水平,从而减弱CCl<sub>4</sub>诱发的HF程度。IKENAGA等<sup>[44]</sup>采用特异性LOXL2单克隆抗体治疗经TAA诱导的HF模型小鼠,结果显示:小鼠肝组织中纤维间隔变薄,细纤维增多,HF程度减轻,而对照组和安慰剂组小鼠则未出现上述变化,表明LOXL2单克隆抗体对HF有一定的抑制作用。LOXL2通过调控细胞信号通路参与纤维化发生发展,其抑制剂的不良反和疗效等问题尚未完全阐明。

### 3 展 望

HF是一个动态的发展过程,在HF不同病理

阶段是否应当针对不同靶点进行治疗是今后值得探索的课题之一。目前,尽管许多具有抗HF作用的候选药物经动物研究证实有效,但其在临床试验方面尚无突破性进展,未来需要考虑进行双靶点或多靶点联合治疗。临床上检测HF治疗效果仍以肝脏活检为主,缺乏高效、敏感且无创的检测手段。为此,继续寻找潜在的治疗靶点,研发更高效更全面的新型候选药物并用于临床是今后开展抗HF药物研制的重要方向。

#### 利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

#### 作者贡献声明:

廖昭辉参与文献检索、论文撰写和论文修改,谢正元参与选题设计和论文修改。

#### [参考文献]

- [1] MOON A M, SINGAL A G, TAPPER E B. Contemporary epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(12): 2650-2666.
- [2] 张雪萍, 尚小飞, 李秀惠. 肝纤维化的中西医结合诊治进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 284-289.
- [3] KAMM D R, MCCOMMIS K S. Hepatic stellate cells in physiology and pathology[J]. J Physiol, 2022, 600(8): 1825-1837.
- [4] TRAUTWEIN C, FRIEDMAN S L, SCHUPPAN D, et al. Hepatic fibrosis: concept to treatment[J]. J Hepatol, 2015, 62(1 Suppl): S15-S24.
- [5] 阿比丹·拜合提亚尔, 郭津生. 肝纤维化发生时活化肝星状细胞的代谢改变[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(10): 2054-2060.
- [6] XU F Y, LIU C W, ZHOU D D, et al. TGF- $\beta$ /SMAD pathway and its regulation in hepatic fibrosis [J]. J Histochem Cytochem, 2016, 64(3): 157-167.
- [7] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(7): 397-411.
- [8] 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.
- [9] KAZLAUSKAS A. PDGFs and their receptors [J]. Gene, 2017, 614: 1-7.
- [10] KLINKHAMMER B M, FLOEGE J, BOOR P. PDGF in organ fibrosis [J]. Mol Aspects Med, 2018, 62: 44-62.
- [11] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and

- biological attributes of matrix metalloproteinases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1-73.
- [12] ROBERT S, GICQUEL T, VICTONI T, et al. Involvement of matrix metalloproteinases (MMPs) and inflammasome pathway in molecular mechanisms of fibrosis[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(4): e00360.
- [13] 郭争荣, 孙殿兴, 李兵顺. 基质金属蛋白酶与肝纤维化的基因治疗[J]. *国际消化病杂志*, 2015, 35(1): 5-7.
- [14] RAMAZANI Y, KNOPS N, ELMONEM M A, et al. Connective tissue growth factor (CTGF) from basics to clinics[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68/69: 44-66.
- [15] DROPELMANN C A, GUTIÉRREZ J, VIAL C, et al. Matrix metalloproteinase-2-deficient fibroblasts exhibit an alteration in the fibrotic response to connective tissue growth factor/CCN2 because of an increase in the levels of endogenous fibronectin[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(20): 13551-13561.
- [16] PARDALI E, SANCHEZ-DUFFHUES G, GOMEZ-PUERTO M C, et al. TGF- $\beta$ -induced endothelial-mesenchymal transition in fibrotic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2157.
- [17] SUN Y M, LIU B Y, XIE J P, et al. Aspirin attenuates liver fibrosis by suppressing TGF- $\beta$ 1/Smad signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 181.
- [18] DING W W, ZHOU D H, ZHANG S M, et al. Trimetazidine inhibits liver fibrosis and hepatic stellate cell proliferation and blocks transforming growth factor- $\beta$  (TGF $\beta$ )/Smad signaling *in vitro* and *in vivo* [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 7147-7156.
- [19] XIANG D J, ZOU J, ZHU X Y, et al. Physalin D attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by blocking TGF- $\beta$ /Smad and YAP signaling [J]. *Phytomedicine*, 2020, 78: 153294.
- [20] WANG X Q, GAO Y Z, LI Y, et al. Roseotoxin B alleviates cholestatic liver fibrosis through inhibiting PDGF-B/PDGFR- $\beta$  pathway in hepatic stellate cells[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 458.
- [21] CHEN C, LI X K, WANG L. Thymosin $\beta$ 4 alleviates cholestatic liver fibrosis in mice through downregulating PDGF/PDGFR and TGF $\beta$ /Smad pathways [J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(3): 324-330.
- [22] CRISTINO L, BISOGNO T, MARZO V D. Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(1): 9-29.
- [23] MBOUMBA BOUASSA R S, SEBASTIANI G, MARZO V D, et al. Cannabinoids and chronic liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9423.
- [24] 张自力, 张 涉, 郭 瑶, 等. 大麻素受体在肝星状细胞活化中的作用及姜黄素干预效应[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(5): 626-631.
- [25] 龙翠珍, 舒远辉, 何 萍, 等. 大麻素受体2激动剂AM1241对TGF- $\beta$ 1诱导的HSC-T6增殖、活化及凋亡的影响[J]. *天津医药*, 2020, 48(7): 606-610.
- [26] JIANG L Y, ZHANG H J, XIAO D S, et al. Farnesoid X receptor (FXR): structures and ligands[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 2148-2159.
- [27] 蒲诗云, 任常瑜. 核受体FXR在肝星状细胞及肝纤维化中的作用[J]. *生理科学进展*, 2022, 53(1): 19-23.
- [28] FAN Y Y, DING W, ZHANG C, et al. Obeticholic acid prevents carbon tetrachloride-induced liver fibrosis through interaction between farnesoid X receptor and Smad3[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77: 105911.
- [29] SCHWABL P, HAMBRUCH E, BUDAS G R, et al. The non-steroidal FXR agonist cilofexor improves portal hypertension and reduces hepatic fibrosis in a rat NASH model[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(1): 60.
- [30] MIRZA A Z, ALTHAGAFI I I, SHAMSHAD H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands: physiological importance and clinical implications[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 166: 502-513.
- [31] HAN X, WU Y L, YANG Q, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors in the pathogenesis and therapies of liver fibrosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 222: 107791.
- [32] ALATAS F S, MATSUURA T, PUDJIADI A H, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist attenuates liver fibrosis by several fibrogenic pathways in an animal model of cholestatic fibrosis [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2020, 23(4): 346-355.
- [33] CHHIMWAL J, SHARMA S, KULURKAR P, et al. Crocin attenuates CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis via PPAR- $\gamma$  mediated modulation of inflammation and fibrogenesis in rats[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2020, 39(12): 1639-1649.
- [34] BEYER C, DISTLER J H W. Tyrosine kinase signaling in fibrotic disorders: translation of basic research to human disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1832(7): 897-904.
- [35] 张杉杉, 李海龙, 李晓平, 等. 酪氨酸激酶抑制剂与器官纤维化研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2022, 57(2): 96-101.
- [36] QU K, HUANG Z C, LIN T, et al. New insight into the anti-liver fibrosis effect of multitargeted tyrosine kinase inhibitors: from molecular target to clinical trials[J]. *Front Pharmacol*, 2015, 6: 300.

- [37] LIU F, BAYLISS G, ZHUANG S G. Application of nintedanib and other potential anti-fibrotic agents in fibrotic diseases [J]. *Clin Sci*, 2019, 133(12): 1309-1320.
- [38] KARIMI J, MOHAMMADALIPOUR A, SHEIKH N, et al. Protective effects of combined Losartan and Nilotinib on carbon tetrachloride (CCl<sub>4</sub>)-induced liver fibrosis in rats [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2020, 43(5): 468-478.
- [39] HASSAN M H, GHOBARA M M. Antifibrotic effect of meloxicam in rat liver: role of nuclear factor kappa B, proinflammatory cytokines, and oxidative stress [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2016, 389(9): 971-983.
- [40] NIE X Q, YU Q Q, LI L, et al. Kinsenoside protects against radiation-induced liver fibrosis *via* downregulating connective tissue growth factor through TGF- $\beta$ 1 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 808576.
- [41] 崔小伟, 刘晓智. 沉默结缔组织生长因子对酒精性肝纤维化干预效果的研究 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(13): 2132-2136.
- [42] CHEN W, YANG A T, JIA J D, et al. Lysyl oxidase (LOX) family members: rationale and their potential as therapeutic targets for liver fibrosis [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 729-741.
- [43] ZHAO W S, YANG A T, CHEN W, et al. Inhibition of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) expression arrests liver fibrosis progression in cirrhosis by reducing elastin crosslinking [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt A): 1129-1137.
- [44] IKENAGA N, PENG Z W, VAID K A, et al. Selective targeting of lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) suppresses hepatic fibrosis progression and accelerates its reversal [J]. *Gut*, 2017, 66(9): 1697-1708.