

• 综 述 •

信号通路在肝星状细胞激活和转化中的作用及机制研究进展*

赵蔚林 综述, 李 君 审校

(湘潭医卫职业技术学院, 湖南 湘潭 411102)

[摘要] 细胞信号通路是指细胞外因子通过与膜受体、核受体的结合导致细胞内的一系列蛋白之间相互作用及生物化学过程, 从而使细胞内所需表达的基因开始形成各种生物学效应的过程。肝星状细胞(HSC)是人体肝脏重要的防护屏障, 如外部环境中肝脏损伤因子侵入时 HSC 能立即被激活, 从原来的静止状态快速转化成活化状态。但在活化进程中机体参与的细胞、细胞因子数量庞大, 各种相互作用、相互转化, 从而导致肝细胞内的纤维化程度进一步加重。以往许多研究表明, 抗肝纤维化药物的作用机制是多个层次的交叉调控, 是一个十分复杂的网络系统, 能从多种信号通路起到对 HSC 的活化增殖抑制作用, 从而起到发挥抑制肝纤维化的作用, 肝硬化的总体进程得到抑制。该文总结了对 HSC 活化研究中所涉及的 7 种信号通路, 借助对 HSC 活化及增殖的研究, 探究了在信号通路作用下对 HSC 活化及增殖所致肝纤维化的作用效果和治疗过程。

[关键词] 肝星状细胞; 肝硬化; 信号传导; 机制; 激活; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.02.023

中图法分类号:R575.2

文章编号:1009-5519(2023)02-0285-05

文献标识码:A

Role and mechanism of signaling pathway in activation and transformation of hepatic stellate cells*

ZHAO Weilin, LI Jun

(Xiangtan Medicine and Health Vocational College, Xiangtan, Hunan 411102, China)

[Abstract] Cell signaling pathway refers to the process that extracellular factors combine with membrane receptors and nuclear receptors to lead to the interaction and biochemical process of a series of proteins in cells so that the genes to be expressed in cells begin to form various biological effects. Hepatic stellate cell (HSC) is an important protective barrier of human liver. For example, when liver injury factors invade in the external environment, HSC will be activated immediately and quickly change from the original static state to the activated state. However, in the process of activation, the body participates in a large number of cells and cytokines, which interact and transform each other, resulting in further aggravation of fibrosis in hepatocytes. Many previous experimental studies have shown that the action mechanism of anti-hepatic fibrosis drugs is multi-level cross regulation, which is a very complex network system. It can inhibit the activation and proliferation of HSC from a variety of signal pathways, so as to inhibit hepatic fibrosis, and inhibit the overall process of liver cirrhosis. This paper summarized seven signaling pathways involved in the study of HSC activation. With the help of the study of HSC activation and proliferation, this paper explored the effect and treatment process of hepatic fibrosis caused by HSC activation and proliferation under the action of signaling pathway.

[Key words] Hepatic stellate cell; Liver cirrhosis; Signal transduction; Mechanism; Activation; Review

肝纤维化是当肝脏出现慢性损伤时机体发生的一系列修复反应, 肝内出现细胞外基质(ECM)的合成与降解失衡, 并大量聚集, 是多类型细胞信号通路及相关细胞信号分子一起协同的结果^[1]。该进程为肝脏慢性疾病进展为肝硬化的相同病理学变化和必经之路。肝纤维化中发挥重要作用者为肝星状细胞

(HSC)^[2], 其作为肝纤维化的主要效应细胞, HSC 的活化代表肝纤维化开端的形成, 受一系列细胞信息分子和细胞内信号传导的调控, 研究阻断作用于这些信号传导过程的方法已成为肝纤维化预防、治疗的主要策略。现简要回顾 HSC 活化及增殖研究过程中目前研究主要涉及的 7 种细胞内信号通路, 以探索在其作

* 基金项目:湖南省湘潭市科技局科技研究项目(CG-ZDJH202135)。

用下肝纤维化的发生及治疗机制,以期为后期更深入的研究提供参考。

1 HSC 功能

HSC 系来自间质的一种肝脏非实质细胞类型,位于肝窦周 Disse 腔中^[2],肝脏固有细胞总数中 HSC 约占 15%,非实质细胞中约占 30%。正常情况下 HSC 处于静息状态,呈梭形、多边形,细胞质内有多个脂滴,脂滴内含有丰富维生素 A^[3]。HSC 拥有细长的突起,并向外蔓延,环绕在血窦内皮细胞表面,系人体富含视黄醛衍生物的最主要部位。当肝脏处于正常运行状态 HSC 表现为静止状态,不表达 α 平滑肌肌动蛋白^[4],并且增殖活性、合成胶原能力均较低。

2 HSC 的激活

肝脏处于正常运行中 HSC 表现为静止状态。当外界机械刺激、炎症等不利因素发生时 HSC 被激活,表现为静止状态向激活状态转变。肝组织切片运用苏木精-伊红染色不能显示星状细胞,但可运用免疫组织化学将其定位分离后能对其进行体外细胞培养^[5]。众多研究证实,肝纤维化发生、发展进程的主要因素为 HSC 从静止状态向激活状态转变^[6]。HSC 处于激活状态时一方面表现为通过促进 ECM 的分泌和增生参与了肝纤维化进展和肝内组织结构的重构^[7];另一方面,HSC 促进细胞收缩,从而致使肝窦内压上升^[8]。以上两方面作用是 HSC 促进肝纤维化及门静脉高压症发生的重要病理学致病机制。HSC 的激活牵涉因素较多,步骤也纷繁复杂,但总体分为启动阶段和持续阶段^[9]。启动阶段主要依赖肝脏的旁分泌刺激^[10],而持续阶段的进程中最密切相关者为旁分泌及自分泌刺激。

2.1 启动阶段 当外界环境改变时,肝脏细胞表型受外界不利因素刺激而发生改变。当外界不利因素损伤肝实质细胞时邻近的肝细胞、窦内皮细胞、库普弗细胞及血小板等通过旁分泌作用可分泌多种细胞因子^[6],如肿瘤坏死因子 α 、胰岛素生长因子-1、肝细胞生长因子、血小板源性生长因子(PDGF)等,对 HSC 发挥作用^[11],促进其向肌成纤维细胞样表型转化、激活,并能促使 ECM 合成增加、肝细胞增殖等。处于激活状态的 HSC 能自分泌转化生长因子- β (TGF β)、内皮素(ET)、PDGF、白细胞介素-6(IL-6)等细胞因子^[12],从而致使激活状态持续,即使积极除去不利因素肝纤维化依然能持续进展。

2.2 持续阶段 HSC 被激活后功能和表型均发生改变,在上述多种因子协同下共同维持 HSC 的激活持续状态,并能产生纤维形成,从而导致 ECM 沉积的逐步增多。在此进程中,HSC 受旁分泌及自分泌刺激的

共同作用^[13]。HSC 能发挥促进纤维形成的作用,其最直接的方式为 HSC 被激活后显著增加基质形成。其不但能促进 ECM 合成总量的增多^[14],还能引发 ECM 合成类型异常。对正常肝脏组织 HSC 主要表现为合成型胶原。但有外界环境不利刺激时将被激活,从而转为以产生型胶原占主要成分。有研究表明,激活的 HSC 可能参与肝纤维化发生后其门静脉阻力增加,其发挥收缩功能最重要的刺激因子为 ET-1,其具有收缩功能^[7],可促使窦周、硬化的肝脏收缩^[15],从而发挥阻碍门静脉血流作用。活化的 HSC 还具有自分泌 TGF β 能力,也具有收缩能力,并可诱导 HSC 分泌 ECM^[8]。激活状态 HSC 还具有促进肝组织中大量单核巨噬细胞浸润^[16],并起到增强炎症效应,进一步推进肝纤维化进展,最终导致肝硬化的形成^[17]。

3 HSC 激活过程中所涉及的信号通路

3.1 TGF β -Smad 信号传导 有研究表明,肝细胞自身产生极少 ECM,肝纤维化发生时激活的 HSC 是产生 ECM 的重要因素^[18],因此,肝纤维化进程中最关键环节为 HSC 激活、增殖、转化等,在该进程中 TGF β 发挥着最重要的调节作用,并且 Smad 为 TGF β 特异性的发生底物,故 TGF β -Smad 信号通路对 HSC 具有极其重要的作用。TGF β 在正常情况下 HSC 极少被表达,当肝组织受到不利因素刺激下 HSC 被激活,肝组织内 TGF β 水平急剧升高。TGF β 受体(T β R)分为 I、II 型^[11]。T β R II 通过细胞外端和配体联结,细胞内丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)激酶随之被激活,T β R I 的 GS 结构域表达呈磷酸化,活化的 T β R I 促使信号从细胞外向细胞内传递。细胞质蛋白 Smads 为传递过程中关键的信号传导分子^[19]。TGF β 信号通过 Smads 传递至细胞核内,为通过受体激酶传递的细胞内信号传导途径。细胞内分子自身的构象改变通过磷酸化 R-Smad 实现,并与 Smad4 相联结构成多聚体,随后进入细胞核,并与核内特定的 DNA 序列,如 AGAC、CAGAC 相联结,通过相联结起到对基因的表达调控作用,但上述相结合的 DNA 的活性程度相当弱,发挥重要作用者为细胞核内的辅阻遏蛋白、辅激活蛋白与相对应的调控靶基因结合,从而转录,达到对 TG β 1 发挥生物效应。上述过程中其辅激活蛋白为 c-Jun、环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CBP)/300kD 蛋白(p300)、淋巴细胞增强因子 1(lef-1)等。辅阻遏蛋白为 SINP1、Smad 核转录共抑制因子(SnoN)、Ski 等。Smad6、Smad7 为 TGF β -Smad 信号通路中最重要的负性调节因子。Smad6、Smad7 调节中 Ser/Thr 激酶受体关联蛋白(STRAP)能促使 Smad6、

Smad7 与 T β R 竞争性结合,从而具有负性调节作用。二氨基联苯胺(Dab)是最重要的正性调节因子,能与 Smad2 中 MH-2 域结合,促使 Smad2、Smad4 二者紧密结合,为 TGF β 信号放大作用主要的接头蛋白。Dab 还能与应激活化蛋白激酶(JNK)通路共同协调纤维结合蛋白(FN)的分泌水平,是 TGF β 发挥抗增生效应的重要影响因素。TGF β -Smad 信号通路的主要效应:(1)抑制肝细胞增殖,肝脏受损后能促进 Smad2 激活、Smad2/4 聚合物生成,对分子 Sno-N、Ski 表达减少,与 Smad 结合生成复合物,以拮抗 TGF β 抗增生作用,从而有利于肝细胞修复^[20]。(2)细胞凋亡,加入 TGF β 的肝细胞对凋亡的敏感性明显优于 HSC 及 Kupffer 细胞等。胱氨半酸蛋白酶(Caspases)、IL-6、构成性转录因子(Sp1)等因子通过 TGF β -Smad 信号通路可能诱导细胞凋亡^[21]。(3)与其他通路的“交流”。在胞质与胞核交流中与 Ras 信号通路有联系。丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)依附 Smad 分子连接区,激活 Ser 磷酸化,阻止其在细胞核内沉积;与 Janus 激酶/信号传导子与转录激活子(JAK/STAT)也有“交流”。

3.2 JAK/STAT 信号通路 JAK 与 JAK 结合位点结合后能被自身或受体交叉酪氨酸发生磷酸化而活化,活化后的 JAK 能促进其受体酪氨酸残基呈现磷酸化,并能联结附近的氨基酸序列构成“停泊位点”,与此同时,拥有 SH2(Src 同源结构域的一种)结构域的 STAT 蛋白聚积至该“停泊位点”。随后 JAK 催化联结在 STAT 蛋白的受体,促使完成磷酸化,随后活化的 STAT 蛋白与受体分离^[21],核定位信号通过二聚体、异二聚体的结构暴露从而达到进入细胞核内部并于 DNA 内特定的调节序列联结,发挥调控肝细胞基因转录过程。有研究发现,一种 JAK 激酶可协同多种细胞因子的信号传递,一种信号通路细胞因子也能激活多个 JAK 激酶,但激活的 STAT 分子与细胞因子具有一定的特异性^[11]。一般认为,STAT-1、STAT-4、STAT-6 分别是细胞干扰素(IFN)- α / β / γ ^[22]、IL-2、IL-4 受体的细胞内信号传导蛋白,而 STAT-3、STAT-5 则分别是多种不同细胞因子受体的细胞内共同的信号传导蛋白^[12]。有研究表明,JAK/STAT 通路能协同多种信号传导,其效应的特异性决定于相对应的受体^[13]。STAT 中 SH2 结构域、STAT 分子中特定氨基酸序列、细胞因子受体共同决定 STAT 对细胞因子的特异性选择^[14]。JAK/STAT 信号通路通过 STAT 在细胞内异常表达,促进肝细胞之间黏附分子-1 的表达^[15],导致肝内多种炎症细胞浸润,诱发大量 PDGF 分泌^[23],促进 HSC 增

殖及胶原组织的合成及降解下降,肝内出现大量 ECM 聚积,从而促使肝纤维化的形成。

3.3 PDGF 信号传导 2 条多肽链共同构成 PDGF, A 链(PDGF A)相对分子质量 18×10^3 , B 链(PDGF B)相对分子质量 16×10^3 。拥有 3 个类型二聚体,分别为 PDGFAA、PDGFBB 及 PDGFAB,3 个类型之间分别由 3 对二硫键联结。多个类型信号传导因子将 PDGF 受体(PDGFR)作为其底物与位于激活状态的 PDGFR 磷酸化位点相互结合^[24]。该内底物均含有 1 个相似结构的 SH-2,PDGFR 与其结合,并诱发活化,可激发不同下游蛋白级联磷酸化信号传导通路。主要的下游信号通路为 Ras/细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷酸肌醇-3 激酶(PI3K)、JAK/STAT、磷脂酶 C γ (PLC γ)等。有研究证实,PDGF 还能改变肝细胞内 pH 值、钙离子水平变化程度,以达到传递信号的目的^[16]。有研究表明,PDGF 刺激 HSC 中 ERK 通路的激活,从而诱导细胞内 c-fos 水平增加^[18]。己酮可可碱为磷酸二酯酶抑制剂,使用含有己酮可可碱的培养基培养 HSC,能证实其具有降低 c-fos 水平,并对 HSC 增殖具有抑制作用^[20]。

3.4 Ras/ERK 信号通路 Ras 是相对分子质量 21×10^3 的小 G 蛋白复合体,Ras 与三磷酸鸟苷(GTP)结合呈活性状态,与二磷酸鸟苷(GDP)结合表现失活状态^[20]。肝细胞内 Ras 与细胞膜下生长因子受体结合蛋白(Grb2)、MAPKK 激酶等多种蛋白共同构成复合体。Grb2 由 1 个 SH2 结构域、3 个 SH3 结构域共同组成,SH3 结构域与鸟苷酸交换因子(SOS)相互结合,并且 PDGFR、Grb2、SOS、Ras 在肝细胞膜下与 Grb2 共同构成复合体^[24],在 SOS 作用下 Ras 与 GDP 分离,并与 GTP 结合,从而致其处于激活状态。Ras 激活后能诱导 ERK 磷酸化,使 Ser/Thr 蛋白激酶-1、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)、ERK 一系列被磷酸化后活化。原癌基因 Ser/Thr 蛋白激酶-1 属于一种 GTP 酶的活化蛋白,能在 Ras 活化下激活 Ser/Thr 激酶,从而激活 MEK,促使 MAPK1/2 磷酸化而转为活化状态,其能转移至细胞核,调控转录因子-Ets-like protein-1(Elk-1)、SAP 等,并转录 c-fos 基因;能诱导 HSC 从 G₁ 期进入 S 期,促进 HSC 增殖,从而导致肝纤维化的发生。

3.5 PI3K 信号通路 是由 PDGF 激活的另一条信号通路。该激酶家族分型较多,与 PDGF 信号传导关联的属于 PI3KA 型,其由 1 个调节亚基 P85 和 1 个催化亚基 P110 组成。P110 不仅能使 PI 磷酸化,还能诱导 P85 磷酸化。P85 拥有 3 个结构域,分别为 SH2、SH2 和 SH3。SH2 能结合 PDGFR 中酪氨酸残

基等,再与 P110 连结^[25],激活 PI3K 信号通道。其处于激活状态后除能诱发自身磷酸化外,最重要的效应为产生 PI 作为第二信使,并促进信号向下游传导,发挥促使 HSC 增殖、迁移等功效。有研究表明,在体外培养的 HSC 中运用特异性 PI3K 阻断剂——Wortmannin 使 HSC 停滞于 G₀/G₁ 期,能显著抑制 HSC 增殖。有研究揭示,在人 HSC 中 PDGF 的促有丝分裂及趋化作用必须有激活状态的 PI3K 参与^[21]。

3.6 PI3K/蛋白激酶 B(Akt)信号通路 胰岛素生长因子、表皮细胞生长因子、PDGF 等刺激因子在与 HSC 细胞膜相关受体结合后最开始促使 PI3K 活化,随之 PI3K 被磷酸化,PIP₂ 转变为 PIP₃,并诱导 PIP₃ 继续磷酸化 Akt, Akt 激活后转移至细胞核内,调控 P53 及细胞周期蛋白 D1 等相关联基因的转录过程,诱导 HSC 细胞分裂,并能减弱肝细胞凋亡。有研究将 HSC、Huh7 细胞混合培养发现,Huh7 细胞促使 PI3K/Akt 信号通路激活,从而激活 HSC 活化^[16]。而有研究发现,PI3K 抑制剂——PI103 具有阻断其信号传递,并明显抑制活化的 HSC^[23]。

3.7 Rho/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)信号通路 Rho-GTP 酶、ROCK、肌球蛋白磷酸酶是 Rho/ROCK 信号通路中最重要的组成成分^[24]。Rho-GTP 酶属于 Ras 超家族,目前已知有 Rho A~G、Rac 等多种类型。ROCK 为 β 羟基丙氨酸/β 羟基-α 氨基丁酸蛋白激酶,为 Rho 下游中重要的关键效应分子^[25],能传递 Rho 信号,诱导 HSC 内多种氨基酸位点磷酸化,并能促进下游多反应的磷酸化/脱磷酸化,能发挥多种类型的细胞效应。有研究表明,加入 Rho/ROCK 信号通路阻断剂,使其下游磷酸化,发现对激活状态的 HSC 具有抑制作用^[26]。

4 小 结

肝纤维化是一个由多种细胞、介质和信号通路控制的复杂病理过程,HSC 在肝纤维化的发展中具有核心作用。在慢性肝病中 HSC 经历显著的表型激活并获得纤维化特性,在各种触发因素的影响下进入细胞周期。HSC 激活的“起始”阶段与“永久”阶段重叠并持续,其特征是明显的炎症和纤维化反应。在这方面细胞内信号传导障碍、表观遗传变化和细胞应激反应可能是治疗的目标,其目标是使 HSC 失活。潜在的抗纤维化治疗可能侧重于通过细胞老化、凋亡和(或)免疫细胞清除诱导 HSC 恢复至非活性状态,并作为潜在的抗纤维化治疗方法。因此,对这些病理生理机制的了解,可为预防肝纤维化发展和进展的药物铺平道路。

参考文献

- [1] 周林华,陈晓. 栀子苷通过 TGF-β1/Smad 信号通路抑制肝纤维化和肝星状细胞活化[J/OL]. 生理学:1-14(2022-03-07)[2022-04-28]. <http://qikan.cqvip.com/Qikan/Article/Detail?id=7107623540>.
- [2] GARBUZENKO D V. Pathophysiological mechanisms of hepatic stellate cells activation in liver fibrosis[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(12): 3662-3676.
- [3] XUAN Y, CHEN S, DING X, et al. Tetrahydropalmitate attenuates liver fibrosis by suppressing endoplasmic reticulum stress in hepatic stellate cells[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 628-630.
- [4] 范钦,李红俊,李晓霞,等. Wnt 信号通路与肝纤维化的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 443-447.
- [5] 郭新华,郑洋,王佳慧,等. 基于 miRNA 介导的 NLRP3 炎症小体活化探讨中医药在肝纤维化发生中作用的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2409-2418.
- [6] 何彬彬. 大鼠肝星状细胞活化过程中 Ras/ERK 信号通路及 miR-221/222 表达的变化[D]. 福建:福建医科大学, 2015.
- [7] 杨粒,钱保林,付文广,等. 活化的肝星状细胞参与肝细胞性肝癌发生发展的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(1): 116-122.
- [8] 李晓明,林鹏飞,董妙先,等. 白屈菜碱对活化后大鼠肝星状细胞 CFSC-8B 的增殖、胶原合成及 TGF-β1 受体的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(13): 1759-1763.
- [9] LIU Y, BI Y, PAN T, et al. Ethyl Acetate Fraction of *Dicliptera chinensis* (L.) Juss. Ameliorates liver fibrosis by inducing autophagy via PI3K/AKT/m TOR/p70S6K signaling pathways [J]. Chin J Integr Med, 2022, 28(1): 60-68.
- [10] CHAE Y, KOPPULA S, KIM M K, et al. Chrysanthemum indicum ethanol extract attenuates hepatic stellate cell activation in vitro and thioacetamide-induced hepatofibrosis in rats[J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2021, 11(11): 500-509.
- [11] 孙旭,熊芬,黄育生,等. Wnt 信号通路与肝纤维化潜在治疗药物的研究现状[J]. 中国临床药理

- 学杂志, 2021, 37(22): 3180-3184.
- [12] MA Y N, WANG S S, LIEBE R, et al. Crosstalk between hepatic stellate cells and tumor cells in the development of hepatocellular carcinoma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(21): 2544-2546.
- [13] 饶纯. Class C1 Decoy ODN 联合 Smad3 Decoy ODN 抑制活化的大鼠肝星状细胞中 TGF- β 信号的实验研究[D]. 湖北: 三峡大学, 2017.
- [14] ZHOU M Y, CHENG M L, HUANG T, et al. Transforming growth factor beta-1 upregulates glucose transporter 1 and glycolysis through canonical and noncanonical pathways in hepatic stellate cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(40): 6908-6926.
- [15] YUE S, QI R. Naringenin prevented nonalcoholic steatohepatitis fibrosis via regulating MAPK/FoxO3a pathway and promoting apoptosis of activated hepatic stellate cells[J]. *Chin J Phamacol Toxicol*, 2021, 35(10): 722.
- [16] 陈阳, 任思思, 范妤, 等. TGF- β 1 在肝纤维化发生发展中作用及机制的研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(28): 110-114.
- [17] 郝晓娜, 张英杰, 李玉云, 等. 过表达脯氨酰寡肽酶的骨髓间充质干细胞修复肝纤维化模型大鼠[J]. *中国组织工程研究*, 2021, 25(25): 3988-3993.
- [18] 韩道宁, 苏秀兰. TGF- β /Smad 信号通路在肝纤维化中的研究进展[J]. *生物医学转化*, 2021, 2(3): 49-56.
- [19] 曹源, 胡晓松. PDGF 介导的信号通路在肝纤维化肝星状细胞活化增殖过程中的作用[J]. *重庆医学*, 2013, 42(33): 4086-4088.
- [20] 胡睿涵, 赵雪珂, 黄韬, 等. 黏着斑激酶相关非激酶对肝星状细胞活化及迁移功能的影响[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(4): 362-367.
- [21] 潘林鑫, 李玉, 徐涛, 等. 跨膜蛋白 173 对 TGF- β 1 活化的肝星状细胞增殖与凋亡的影响及机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(10): 1435-1443.
- [22] EZHILARASAN D. Mitochondria: A critical hub for hepatic stellate cells activation during chronic liver diseases [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(4): 315-322.
- [23] 牛媛媛, 汪龙德, 毛兰芳, 等. 基于肝星状细胞调控的肝纤维化治疗机制相关研究概述[J]. *医学综述*, 2022, 28(1): 40-44.
- [24] 李焱, 陈睿, 蒙增萍, 等. 微 RNA 参与调控肝纤维化的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(21): 4177-4182.
- [25] 张凤. 加减三甲散对肝纤维化肝星状细胞凋亡相关信号通路影响的研究[D]. 四川: 成都中医药大学, 2016.
- [26] 张蓓, 朱丹丹, 段义农. 肝星状细胞负向调控免疫应答的研究进展[J]. *中国病原生物学杂志*, 2021, 16(12): 1485-1488.
- (收稿日期: 2022-06-17 修回日期: 2022-09-28)

(上接第 284 页)

- [37] 直彦亮. 补肾强督法治疗腰椎间盘突出症的免疫机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [38] 张立庄. 独活寄生汤对腰椎间盘突出症小鼠纤维化坏死 MMP-1 表达的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(2): 172-174.
- [39] DAI F, YU P, YU Z, et al. Yiqi huoxue recipe delayed intervertebral disc degeneration by activating autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 705747.
- [40] 楚福明, 董思佳, 吴忌, 等. 活血化瘀药物治疗腰椎间盘突出症免疫机制研究[J]. *云南中医中药杂志*, 2018, 39(7): 34-35.
- [41] 唐朝辉, 李娜, 曹亮, 等. 腰痹通胶囊改善大鼠腰椎间盘突出及其机制研究[J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(10): 1086-1091.
- [42] 李本健. 基于“益气活血”理论研究黄芪丹参“药对”对 miR-223-5p 在退变椎间盘表达及髓核细胞功能影响的实验及临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2020.
- [43] ZHONG Y, HUANG Y L, HU Y M, et al. Puerarin alleviate radicular pain from lumbar disc herniation by inhibiting ERK-dependent spinal microglia activation [J]. *Neuropeptides*, 2018, 72: 30-37.
- (收稿日期: 2022-05-02 修回日期: 2022-09-10)