

中医药干预肝星状细胞活化相关机制的研究进展

吴伟¹, 王娜¹, 文彬^{2*}

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁

收稿日期: 2025年1月22日; 录用日期: 2025年3月5日; 发布日期: 2025年3月24日

摘要

肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSCs)是一种肝脏内的间充质细胞, 其活化是肝纤维化发生的关键环节。随着中医药研究的深入, 对其作用于人体的机制进一步剖析, 发现中医药可从细胞学水平和分子水平层面上, 调控肝星状细胞的各类细胞信息因子的传递。近年来, 医药通过多成分、多靶点、多通路的特点, 在调控HSCs活化方面展现出独特优势。本文总结了中医药(单味药、复方及活性成分)通过干预部分通路调控HSCs活化的分子机制, 并探讨其临床应用潜力与未来研究方向。

关键词

中医药, 肝星状细胞, 活化, 自噬, 氧化应激, 研究进展

Research Progress on the Mechanism of Chinese Medicine Intervention in Hepatic Stellate Cell Activation

Wei Wu¹, Na Wang¹, Bin Wen^{2*}

¹School of Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Ruikang Hospital, Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Jan. 22nd, 2025; accepted: Mar. 5th, 2025; published: Mar. 24th, 2025

Abstract

Hepatic stellate cells (HSCs) are a type of mesenchymal cell within the liver, and their activation

*通讯作者。

plays a pivotal role in the pathogenesis of liver fibrosis. As research into traditional Chinese medicine (TCM) has advanced, it has become evident that TCM can modulate the transmission of various cellular signaling factors in HSCs at both the cytological and molecular levels. In recent years, TCM has demonstrated unique advantages in regulating HSC activation through its multi-component, multi-target, and multi-pathway characteristics. This review examines the molecular mechanisms by which TCM (including single herbs, compound formulas, and active ingredients) regulates HSC activation via specific pathways, and discusses its potential clinical applications and future research directions.

Keywords

Traditional Chinese Medicine, Hepatic Stellate Cell, Activation, Autophagy, Oxidative Stress, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSCs)是一种存在于肝窦内皮细胞和肝细胞之间的窦间隙细胞,其形态呈梭形或多边形,细胞内有多个富含维生素A的脂滴,其细长的突起向外延伸环绕在血窦内皮细胞外面,是体内储存视黄醛衍生物的首要部位。在正常肝脏中,HSC处于静止状态[1]。肝纤维化的进程中起核心作用的是肝星状细胞的激活[2]。当肝脏损伤时,受到刺激的肝星状细胞(HSCs)被激活,活化的肝星状细胞(HSCs)不间断生成细胞外基质(Extracellular matrix, ECM),此外,活化的肝星状细胞还产生各类细胞信息因子,并通过各类通路调控炎症与纤维化的进程。在目前大量的研究中,单味药、复方药及中药颗粒制剂等,主要活性成分可调控HSC的ECM生成及细胞信息因子的传递干预其活化过程。且单味药、复方药及中药颗粒作用功效主要涵盖疏肝、理气、解郁、通络、清热、利湿等,与中医“肝”的生理功能和特性高度契合。本文将系统阐述中医药干预HSC活化的相关机制研究进展,为进一步研究和临床应用提供理论依据。

2. 中医药调控肝星状细胞

2.1. 调控HSC的自噬

自噬(Autophagy)是一种进化而来的多步骤细胞自我降解过程,通过清理受损的细胞质成分和入侵的微生物以维持细胞内的稳态。在过程中,自噬底物被包裹在双层膜结构的自噬体(Autophagosome)中,自噬体与溶酶体融合后形成自噬溶酶体,其中的自噬底物被溶酶体水解酶降解。在肝星状细胞中,自噬体和自噬溶酶体的形成与HSC自噬基因Atg5、Atg7等的表达息息相关[3]。在谭悦浩等人的研究中[4],发现黄连中的主要成分小檗碱能拮抗LX-2细胞中p62和LC3表达,下调Atg5mRNA表达水平,小檗碱通过影响自噬相关基因和蛋白的表达,调控HSC的自噬水平,干预HSC活化达到抗纤维化的效果。而HSC为防止自噬死亡,通过加速细胞内自噬体和自噬溶酶体的形成来对抗药物作用。因此,推测通过减缓自噬体和自噬溶酶体的形成速度,可以加速活化HSC的自噬性死亡。自噬过程中的关键步骤是自噬体与溶酶体的融合及后续降解,这一过程被称为自噬通量(Autophagic Flux)。自噬通量是否充足直接决定自噬过程的完成效率。P62蛋白的积累是自噬通量不足的标志之一。有研究表明[5],姜黄素能抑制人肝星状细

胞 LX-2 中 p62 蛋白的表达, 当与二甲双胍联合使用时, 抑制作用显著增强, 进一步减少 p62 蛋白的积累, 从而抑制 HSC 的自噬活性和其增殖。此外, 中草药人参也表现出干扰 p62 蛋白过度积累的作用, 在孟庆庆的研究中表明[6], 人参皂苷-Rg5 能够促进肝星状细胞 LC3-II 的表达, 提高 LC3-II/LC3I 的比率, 同时显著降低 p62 蛋白的表达, 表明人参皂苷-Rg5 在调节自噬过程中具有重要作用。在陶柏楠[7]研究中, 柔肝降酶方血清通过信号通路调节 mTOR, 而经磷酸化增强后的 mTOR, 可与 ULK1 特定位点结合, 结合后可抑制 ULK1 特定位点的促自噬活性, 缓和了自噬基因的过度表达。自噬可以通过溶酶体降解细胞中的脂滴, 促进新陈代谢, 影响 HSC 的活化[8]。需要注意的是自噬是一种具有双向调节功能的生理过程。温和适度的自噬能够维持 HSC 内环境稳态, 而自噬基因的表达过度或不足则会影响 HSC 的自噬水平, 进而激活静息状态的 HSC。因此, 调控 HSC 自噬过程对肝纤维化的治疗具有重要意义。

2.2. 抑制 HSC 的活化增殖

肝星状细胞(HSC)活化后, 可分泌转化生长因子(Transforming Growth Factor, TGF)、血小板源性生长因子(Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)、内皮素(Endothelin, ET)等多种细胞因子。这些因子通过其信号通路激活下游分子, 促进平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及高表达蛋白(Collagen)的表达, 从而加速 HSC 的增殖。目前, 大多数研究集中在通过调控与这些通路相关的靶点蛋白来抑制 HSC 的增殖。柴胡解毒汤是北京中医药大学老中医刘渡舟教授经验方, 刘渡舟教授常用以治疗急性慢性肝炎, 具有疏肝、清热、利湿、调畅气机等功效, 王珏云等人的实验表明[9], 柴胡解毒汤含药高浓度血清能够显著抑制 HSC 的增殖, 且这种作用随着用药时间的延长而增强, 而 HSC 的增殖与各类信息因子息息相关, 因此推测复方药可能是通过调节信号通路内蛋白的含量, 达到抑制 HSC 的增殖作用。由于复方药有效成分的复杂性, 当前研究推测的作用机制推论仍需通过系统的体内外实验和严格的临床研究加以验证。在陈珊的实验研究中[10], 实验结果证明荔枝核总黄酮通过上调 PPAR- γ 的表达并抑制 SMA3/4 的含量, 影响 PPAR- γ 信号通路, 从而抑制 HSC 的活化及增殖。肖毅力的研究表明[11], 白灵芝提取物在核酸水平下调平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和信号因子 TGF- β 1 的表达, 并通过拮抗 β -catenin 信号通路的激活, 调控 β -catenin 蛋白的表达, 显著抑制大鼠 HSC-T6 的增殖。石蕾等人的实验结果[12]充分证明舒肝颗粒具有良好的抑制 TGF- β 1 基因和蛋白表达的作用。在健康的肝脏中, Hedgehog 信号通路常处于静息状态。然而, 一旦 HSC 被激活, Hedgehog 信号通路变得活跃, 如白璐等人的研究显示[13], 经黄连素处理后的 HSC, 该通路内的关键因子(Smo、Gli-1、Shh、Ptch 等)含量有了明显的下降, 同时 HSC 增殖及活化均受到抑制。在王燕等人的研究中[14], 发现和血柔肝方能抑制 HSC 内的鞘氨醇激酶-1 (Sphk1)的表达, 同时降低 α -SMA、TGF- β 等的表达, 并提高 Smad 表达水平, 从而有效地抑制 HSC 的活化。更重要的是, 和血柔肝方能够使部分活化的 HSC 复原到静息状态, 显示其在抗肝纤维化治疗中的应用价值。

2.3. 调控细胞外基质生成

肝脏中的肝星状细胞(HSC)是细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的主要分泌细胞。HSC 在静息状态下呈星型, 但在激活后失去星型, 并持续生成大量的 ECM, 导致其在肝脏中的异常沉积。过度沉积的 ECM 不仅无法被正常代谢, 还通过反馈机制进一步促进 HSC 的活化。这一过程中, 各种细胞因子通过特定信号通路, 如 TGF- β -Smad 通路, 调控 ECM 的生成与积累。其中, I、II、III 型胶原蛋白是 ECM 的主要成分。近年来, 大量研究表明, 通过遏制这三型胶原蛋白的过度产生, 可以有效抑制 HSC 的活化。白花丹醌是一种广西特有的中草药, 在彭岳等人的实验中显示[15], 白花丹醌能干预活化的 HSC 的 I、III 型胶原蛋白的基因表达, 并且随着该药含量的增多, 对 I、III 型胶原蛋白的基因表达抑制作用也逐渐增强。此外, 实验结果表明[16], 重组的白介素 37 不仅可以抑制活化的 HSC 增殖并诱导其死亡, 还能减少

I 型、III 型蛋白的表达。在王晓丽的研究中[17], 高浓度乙醛下的苦参碱能够调节 TGF- β -Smad 信号通路的信息传递, 降低细胞中的 I 型、III 型蛋白的表达水平, 下调细胞中平滑肌动蛋白(α -SMA)表达。肝苏颗粒是以苗药“赶黄草”制成的制剂, 其提取物中富含赶黄草总黄酮[18], 通过调节 TGF- β 1-Smad 通路中的相关蛋白表达, 减少 HSC 分泌 TGF- β 1 及 I 型胶原, 从而抑制 ECM 的持续积累。在李忠意的实验研究中[19], 藏药郎庆阿塔颗粒剂药物能下调 HSC 内源性 TGF- β 1 蛋白, 并通过 TGF- β 信号通路显著减少 ECM 的沉积。此外, 在等白庆云的研究中发现[19], 乌索酸能降低体外活化后 HSC 的 α -SMA 基因表达, 并削弱 ECM 相关 mRNA 的表达, 从而减少 ECM 的过度积累。以上几人的研究说明, 通过靶向调控 TGF- β /Smad 信号通路及抑制关键纤维化标志物(如 α -SMA、CollagenI/III)的表达, 多种中药活性成分及复方能够有效干预肝星状细胞(HSCs)的活化过程, 从而延缓或逆转肝纤维化进展。

2.4. 调节细胞内的氧化应激反应

氧化应激是由线粒体生成并积累过量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)引发的细胞损伤过程。活性氧是氧产生的自由基, 也是氧化应激的主要产物之一。在某些条件下, 活性氧可直接作用于肝星状细胞(HSC), 从而激活 HSC。HSC 氧化应激反应的激活主要涉及 Nrf2, SOD, MDA, CAT, GSH 和 GPx 等信号通路的表达。通过调控这些路径中关键蛋白的表达, 可在一定程度上抑制 HSC 的激活和增殖。郭敏的研究中[21], 化浊解毒方中药复方溶液可以增强 HSC-T6 中的 SOD 和 GSH-PX 的活性, 从而减轻氧化应激对 HSC 的损伤。在马官英的实验中[22], 金银花总黄酮能够降低氧化应激诱导的 HSC 脂质过氧化产物丙二醛(MDA)水平, 抑制乳酸脱氢酶(LDH)的活性, 并提升 SOD 活性及总抗氧化能力(T-AOC), 通过调节 MDA、LDH 和 SOD 的表达抑制 HSC 的氧化应激反应。此外, 甘草酸是一种从甘草干燥根或根茎中提取的皂苷, 在周文丽[23]的研究中发现甘草酸能通过影响 Nrf2 信号通路, 促进转录因子 Nrf2 向细胞核内转移, 激活核内抗氧化酶基因表达, 从而降低氧化应激反应。徐天娇等人的实验研究中[24], 当归补血汤中的主要活性成分黄芪甲苷能增加 HSC-T6 细胞 GSK-3 β 磷酸化水平, 抑制 GSK-3 β 活性, 减少 Nrf2 出核, 增强加 Nrf2 核转位, 从而提高小鼠 HSC-T6 细胞的抗氧化性。柔肝化纤颗粒是由全国名老中医林沛湘(壮肝逐瘀煎)及关幼波教授在治疗肝炎肝硬化有效经验方基础上组合而成, 具有健补肾柔肝、兼顾解毒活血、化痰软坚散结功效。张文富等人[25], 在研究柔肝化纤颗粒抑制肝星状细胞活化机制中, 发现柔肝化纤颗粒通过降低活性氧(ROS)和 TGF- β 1 的表达量, 显著抑制 HSC 的氧化应激反应。其机制可能是通过减少 ROS 的生成, 干扰 HSC 的氧化应激途径。此外, Sirt1 是一种关键的蛋白质脱乙酰酶, 参与多种生理过程, 其可通过调控 Nrf2 的表达抑制细胞的氧化应激。田萌媛等人的实验结果显示[26], 黄芪甲苷能够调节 Sirt1/Nrf2 信号通路, 影响 Sirt1、Nrf2、SOD 等生成, 改善 HSC 的氧化应激, 修复 HSC 的氧化损伤。

2.5. 改善炎症微环境

炎症是机体对细菌、病毒、微生物等入侵做出的一种保护性反应, 是由促炎的细胞因子和炎症介质分子介导的一复杂且高度调控的生理过程。在正常肝脏中, 炎症因子处于未激活的状态, 肝星状细胞(HSC)周围的微环境处于静息状态。然而, 当肝脏中的促炎因子被反复刺激后, 开始释放各类细胞信息分子, 这些细胞信息分子使肝星状细胞(HSC)周围的微环境发生变化, 并同时刺激 HSC 活化[27]。受体蛋白 3 (NLRP3)是一种重要的细胞内模式识别受体, LRP3 炎症小体活化后, 促进细胞因子(如白介素等, Interleukin IL) [28]的成熟和分泌, 炎症因子的生成积累改变了 HSC 所处的微环境, 从而刺激 HSC 的活化[29]。朱燕楠的研究指出[30], HSC 内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成是血吸虫可溶性抗原(Soluble Worm Antigen, SWA)和可溶性虫卵抗原(Soluble Egg Antigen, SEA)诱导 HSC NLRP3 炎症小体形成活化的

关键因素。ROS 的生成介导了 NLRP3 炎症小体的形成和活化,进而促使下游 Caspase-1 酶的自我剪切形成具有活性的 Caspase-1 酶。活性 Caspase-1 酶的表达推动促炎因子的释放,从而形成炎症微环境,进一步激活 HSC 并促进细胞外基质(ECM)的合成。此外,针对 NLRP3 炎症小体调控的干预研究表明[31],黄芩提取物中的主要活性成分千层纸素 A 能够有效抑制 HSC 中多种炎症因子的生成和释放,改善炎症微环境的同时抑制 HSC 的活化。除 NLRP3 炎症小体外,白细胞介素(Interleukin, IL)等促炎性细胞因子在 HSC 的活化中也发挥了核心作用。赵丽的研究结果显示[32],白介素-17(IL-17)浓度升高显著增加了 HSC 中 I 型和 II 型胶原蛋白的表达水平,提示通过抑制 HSC 内 IL-17 的生成可有效维持 HSC 微环境的稳定,从而使 HSC 保持静息状态。炎症因子通过改变 HSC 微环境并激活关键信号通路,如 NLRP3 炎症小体和白细胞介素通路,直接参与 HSC 的活化与纤维化过程。针对这些促炎信号的干预为未来肝纤维化的治疗提供了潜在的靶点和研究方向。

3. 肝星状细胞与中医的“肝”联系

肝星状细胞(HSC)是正常肝组织中的一种细胞,其激活是从正常肝细胞向肝纤维化、肝癌发展的一种中间状环节。激活后的 HSC 不仅改变了正常肝细胞的功能状态,还成为肝纤维化和肝脏疾病发生发展的关键节点。在中医学中,肝的概念与现代医学的肝脏器官相似,解剖上,肝脏大部分位于右季肋部及腹上区,小部分位于左季肋区,左右肋弓间的部分与腹前壁相贴。而中医古籍中对肝的功能定位有明确描述,如《医宗必读》中提及“肝据膈下上着脊九椎下”;《素问》中则明确提出“肝主疏泄,肝主藏血”,并强调“土疏泄,苍气达”的调节作用。中医认为,肝的疏泄功能与血液运行密切相关。如《温病条辨》中提到“肝主血,肝以血自养,血足则柔,血虚则强”。这一理论与现代医学中 HSC 的活化导致无法代谢的细胞外基质堆积的病理状态具有一定相似性。当肝失疏泄这一内因与外因(如酒食湿热)结合时,常出现胁痛、积聚等病症。在治疗策略上,古代医家多采用疏肝、理气、解郁、活血、通络等方法。例如,明代吴又可可在《温疫论》中提出的三甲散,具有滋阴、活血、行气、逐瘀、通络的功效。而《金匱要略》中的鳖甲煎丸,则以活血化瘀、软坚消癥、行气为主。古医家总结道,“通则不痛,痛则不通”,强调调气活血对病症缓解的重要性。现代研究进一步证实,中药具有显著地调节 HSC 功能的作用。例如,姜黄素已被研究证明能够通过改善氧化应激和抑制炎症因子来影响 HSC 的活化。而刘渡舟教授的柴胡解毒汤则通过疏肝理气、清热解毒,有效缓解 HSC 相关的病理状态。这些研究不仅丰富了 HSC 相关的现代医学知识,也为中医药的临床应用提供了重要依据。肝星状细胞的激活及其病理变化与中医学对肝功能的理解在某些方面具有相通之处。通过整合现代医学与中医理论,有望为肝纤维化及相关疾病的诊治开辟新的途径。

4. 小结与展望

随着现代分子生物学技术的飞速发展和研究设备的不断更新,疾病防治逐渐从宏观走向微观,追本溯源,通过细胞和分子水平的干预,实现“未病先防”的医学目标。在肝星状细胞(HSC)活化导致的肝纤维化和肝硬化等疾病中,尽管临床研究的研究进展相对缓慢,但许多学者的不断探索为疾病的源头干预提供了可能性。如本文所述,通过控制 HSC 中细胞因子与相应靶点的结合、抑制 HSC 的活化与增殖、诱导 HSC 自噬、阻断细胞外基质的生成以及改善 HSC 所处的微环境等途径,为从源头修正肝纤维化及其相关疾病提供了潜在的治疗策略。这些方法不仅旨在阻止活化的 HSC 向疾病进一步发展,也为未来的临床治疗带来了新的思路。

近年来,对疾病研究的深度不断拓展,从疾病形成后的内环境变化到疾病发生前的微环境状态,从组织层面深入至细胞层面的微观研究,逐步揭示了疾病发生发展的机制。在这一过程中,中医药在细胞

水平上对疾病干预的独特作用也逐渐显现。结合我国科研现状与传统中医药的优势,研发出了一批具有创新性和显著疗效的中药复方。但中药复方药物成分复杂多样,有效成分尚不明确。目前对 HSC 研究大多处于体外,且体外 HSC 细胞系(如 LX-2)的微环境无法真正模拟出机体内环境,这就使得中药复方的研究结果循证级别低,难以得到国际认可。未来,随着深入的研究,希望能找到更多的靶点,探索中药与新靶点及肝内其他细胞(如 Kupffer 细胞、肝窦内皮细胞等)之间的作用机制,并结合现代科技手段如网络药理学和多组学技术,以期探究出中药复方与机体生物系统的相互作用关系,并通过未来积累的研究成果与技术创新,将中医药对机体的作用机制的逐渐完善,更进一步为临床提供坚实的理论支持。

基金项目

广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297160, 2017GXNSFAA198183)。

参考文献

- [1] Yu, K., Li, N., Cheng, Q., Zheng, J., Zhu, M., Bao, S., *et al.* (2017) Mir-96-5p Prevents Hepatic Stellate Cell Activation by Inhibiting Autophagy via Atg7. *Journal of Molecular Medicine*, **96**, 65-74. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1593-6>
- [2] Lee, U.E. and Friedman, S.L. (2011) Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **25**, 195-206. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.02.005>
- [3] Chen, M., Liu, J., Yang, W. and Ling, W. (2017) Lipopolysaccharide Mediates Hepatic Stellate Cell Activation by Regulating Autophagy and Retinoic Acid Signaling. *Autophagy*, **13**, 1813-1827. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1356550>
- [4] 谭悦浩, 李灿, 邓峰美, 等. 小檗碱通过抑制肝星状细胞自噬改善小鼠肝纤维化[J]. 成都医学院学报, 2023, 18(1): 33-38.
- [5] 张晓燕, 舒建昌, 黄妙灵, 等. 姜黄素协同二甲双胍抑制肝星状细胞 LX-2 自噬及促进凋亡的研究[J]. 中国现代医药杂志, 2019, 21(4): 1-4.
- [6] 孟庆庆. 人参皂苷-Rg5 抑制肝脏纤维化的作用和机制研究[D]: [博士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [7] 陶柏楠, 王咏兰, 江露, 等. 柔肝降酶方含药血清抑制人肝星状细胞的活化及自噬[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(33): 5334-5341.
- [8] Heaton, N.S., Perera, R., Berger, K.L., Khadka, S., LaCount, D.J., Kuhn, R.J., *et al.* (2010) Dengue Virus Nonstructural Protein 3 Redistributes Fatty Acid Synthase to Sites of Viral Replication and Increases Cellular Fatty Acid Synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 17345-17350. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010811107>
- [9] 王珏云, 田聪阳, 邹金桥, 等. 柴胡解毒汤对人肝星状细胞 LX-2 增殖及凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4610-4614+4625.
- [10] 陈姗, 罗伟生, 张扬武, 等. 荔枝核总黄酮对大鼠肝星状细胞增殖抑制作用及对 PPAR γ 、C-ski 表达的影响[J]. 中医学报, 2019, 34(8): 1670-1674.
- [11] 肖毅力, 张宝月, 张亚红, 等. 白灵芝提取物对大鼠肝星状细胞增殖、活化及 Wnt/ β -catenin 信号通路的影响[J]. 山东医药, 2021, 61(5): 40-43.
- [12] 石蕾, 尹一然, 李昌平. 丹参为主的中药舒肝颗粒对活化大鼠肝星状细胞表达转化生长因子 β 1 的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2012, 35(2): 37-42.
- [13] 白璐, 张意兰, 陈光耀. 黄连素调节 Hedgehog 信号通路对 TGF- β 1 诱导的肝星状细胞增殖和活化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(8): 2145-2152.
- [14] 王燕, 肖雄, 马丽, 等. 和血柔肝方含药血清通过鞘氨醇激酶-1 对肝星状细胞增殖与凋亡的作用[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(10): 903-908.
- [15] 彭岳, 苗维纳, 赵铁建, 等. 白花丹醌对人肝星状细胞的增殖抑制、凋亡及细胞外基质分泌功能的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(11): 2272-2279.
- [16] 盛云建, 何鸿雁, 胡小超等. 白介素 37 对转化生长因子 β 1 活化的人肝星状细胞增殖和凋亡的影响[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(4): 312-316.
- [17] 王晓丽. 苦参碱对乙醛活化的肝星状细胞 CFSC-8B 增殖和胶原合成的影响及机制研究[J]. 中国药房, 2020,

- 31(11): 1353-1358.
- [18] 余蕾. 肝苏颗粒抑制肝星状细胞的活化作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 成都: 成都中医药大学, 2020.
- [19] 李忠意. 藏药郎庆阿塔调控 TGF- β 1/Smads 信号通路抑制肝星状细胞增殖活化的作用机制[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [20] 白庆云. 乌索酸体外通过激活 Nrf2 信号通路抑制人肝星状细胞的增殖和细胞外基质相关基因的表达[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(1): 140-146.
- [21] 郭敏, 李佃贵. 化浊解毒方含药血清对 H₂O₂ 诱导的大鼠肝星状细胞氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(17): 258-262.
- [22] 马官英, 张庆刚, 钟瑞华, 等. 金银花总黄酮对氧化应激中肝星状细胞的保护作用[J]. 中国药房, 2014, 25(31): 2895-2897.
- [23] 周文丽. 甘草酸对大鼠肝星状细胞氧化应激抑制作用的机制研究[J]. 广东药科大学学报, 2017, 33(3): 408-411.
- [24] 徐天娇, 张英博, 杨莹, 等. 当归补血汤有效组分配伍对肝星状细胞氧化应激和II相酶的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2134-2137.
- [25] 张文富, 吴姗姗, 戴铭, 等. 基于 miR-135a/FOXO1/PINK1 通路探讨柔肝化纤颗粒调控线粒体自噬抑制肝星状细胞活化的机制[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(4): 30-34+269-272.
- [26] 田萌媛, 张铭, 张秋菊, 等. 基于 SIRT1/NRF2/HO-1 信号通路探讨黄芪甲苷对大鼠肝星状细胞氧化损伤的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(9): 2492-2499.
- [27] 栾少华, 王洋, 张长柱, 等. NLRP3 炎症小体在肝星状细胞激活引起的肝纤维化中作用的研究进展[J]. 医学研究与战创伤救治, 2024, 37(10): 1114-1120.
- [28] Kida, Y., Kobayashi, M., Suzuki, T., Takeshita, A., Okamatsu, Y., Hanazawa, S., *et al.* (2005) Interleukin-1 Stimulates Cytokines, Prostaglandin E2 and Matrix Metalloproteinase-1 Production via Activation of MAPK/AP-1 and NF-KB in Human Gingival Fibroblasts. *Cytokine*, **29**, 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2004.10.009>
- [29] Inzaugarat, M.E., Johnson, C.D., Holtmann, T.M., McGeough, M.D., Trautwein, C., Papouchado, B.G., *et al.* (2019) NLR Family Pyrin Domain-Containing 3 Inflammasome Activation in Hepatic Stellate Cells Induces Liver Fibrosis in Mice. *Hepatology*, **69**, 845-859. <https://doi.org/10.1002/hep.30252>
- [30] 朱燕楠. 血吸虫虫源性因素及其诱导的巨噬细胞 ROS 对肝星状细胞 NLRP3 炎症小体活化和胶原表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- [31] 陈卫卫. 千层纸素 A 通过调控肝星状细胞自噬发挥抗肝纤维化的作用与机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [32] 赵丽, 卞兆连, 连敏, 王绮夏, 陈胜良, 马雄. 白细胞介素-17 促进人肝星状细胞活化和胶原蛋白表达[J]. 胃肠病学, 2016, 21(12): 714-718.