

• 综 述 •

中药调控细胞死亡治疗肝纤维化的研究进展

赵 芯^{1,2}, 牛 群², 董海舰², 陶雨静², 曾子健², 李 晖^{1,2*}

1. 成都中医药大学附属医院 中心实验室, 四川 成都 610072

2. 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610072

摘 要: 肝纤维化是各种慢性肝病进展到肝硬化必经的阶段, 早期抑制肝纤维化的发生发展在肝病治疗中至关重要。细胞死亡在肝纤维化的发生机制中作用复杂, 但是却是肝纤维化治疗的潜在靶点, 近年来, 关于各种中药单体及中药复方通过调控细胞死亡治疗肝纤维化的研究层出不穷。基于此, 通过汇总最新国内外相关文献, 以中药活性成分及中药复方为重点, 以细胞死亡调控方式为出发点, 对肝纤维化的治疗进行综述, 为肝纤维化的临床治疗提供参考。

关键词: 肝纤维化; 细胞死亡; 细胞凋亡; 细胞焦亡; 铁死亡; 活性成分; 中药复方

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)03-1016-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.03.026

Research progress on regulation of cell death by traditional Chinese medicine in treatment of liver fibrosis

ZHAO Xin^{1,2}, NIU Qun², DONG Haijian², TAO Yujing², ZENG Zijian², LI Hui^{1,2}

1. Central Laboratory, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China

Abstract: Liver fibrosis is an inevitable stage in the progression of various chronic liver diseases to cirrhosis, and early inhibition of liver fibrosis is crucial in the treatment of liver diseases. Cell death plays a complex role in the mechanism of liver fibrosis, but it is a potential target for treatment of liver fibrosis. In recent years, there have been numerous studies on treatment of liver fibrosis by modulating cell death through various Chinese medicinal monomers and traditional Chinese medicinal combinations. Based on this, by summarizing the latest domestic and international literature and taking cell death modulation as the starting point, the treatment of liver fibrosis by focusing on the active ingredients of traditional Chinese medicines and traditional Chinese medicinal compounds was reviewed, with view to providing reference for the clinical treatment of liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; cell death; apoptosis; pyroptosis; ferroptosis; active ingredient; Chinese herbal compound

肝纤维化并非独立的疾病, 而是一种病理生理过程, 其本质是肝脏细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), 即胶原蛋白、糖蛋白和蛋白多糖等的合成与降解失衡, 几乎所有的慢性肝病都会引起肝纤维化^[1]。非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、大量饮酒、乙型或丙型肝炎病毒感染、自身免疫性肝病、胆汁淤积性疾病及铁或铜过载在内的慢性肝病均会引起肝细胞

的损伤, 导致肝纤维化及肝硬化的形成。肝纤维化在一定程度上是可逆的, 明确肝纤维化消退的细胞分子机制, 有利于找到肝纤维化治疗的新靶点^[2], 其病理生理过程与肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs)、肝细胞、肝窦内皮细胞 (liver sinusoidal endothelial cell, LSECs)、巨噬细胞等多种细胞相关, HSCs 活化是其中中心环节, 同时伴随有 LSECs 毛细血管化和巨噬细胞的极化等^[3]。HSCs 活化作为肝纤

收稿日期: 2024-09-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274323)

作者简介: 赵 芯, 博士研究生, 研究方向为中西医结合防治感染性疾病。E-mail: ZhaoXin9852@stu.cdutcm.edu.cn

*通信作者: 李 晖, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合防治感染性疾病的临床研究。E-mail: lihui@cdutcm.edu.cn

维化病理发展过程中最中心的环节,受到多种信号通路及细胞因子的调控,如细胞内核受体、G 蛋白偶联受体、先天性免疫信号通路、脂肪细胞因子与细胞因子等,此外,库普佛细胞(Kupffer cell, KCs)、LSECs、B 淋巴细胞、胆管上皮细胞等均可通过分泌各类细胞因子或激活相应的信号通路促进 HSCs 激活。

细胞死亡是一个清除受损或陈旧细胞的过程,细胞死亡既包括由基因程序诱导的如细胞凋亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡,也包括由代谢失调引起的铁死亡^[4];肝纤维化的发生发展涉及多种细胞死亡机制,细胞死亡通过作用于参与肝纤维化的各种细胞影响纤维化,而中草药在慢性肝病治疗上具有多靶点、不良反应低等特点,近年来发现中药活性成分及中药复方可以通过调节细胞死亡促进肝纤维化的消退。虽然目前关于中药活性成分及复方调控肝纤维化的研究日益增加,但仍缺乏系统归纳梳理。故而基于目前的研究现状,本文着眼于细胞死亡,针对中药活性成分及复方对肝纤维化的研究进展进行综述,为现代医学防治肝纤维化提供一定的理论依据和临床参考,也为肝纤维化治疗药物的临床转化提供更多的科学依据。

1 细胞死亡概述

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是指细胞在一定的生理或病理条件下,受内在遗传机制控制,按照自身程序主动性、生理性的死亡过程。细胞凋亡受凋亡相关基因调控,是第 1 个被确定的调节性细胞死亡形式,是细胞在基因控制下主动死亡的过程,这个过程涉及一系列基因的激活、表达及调控,主要通过激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)引起细胞死亡^[5]。细胞凋亡的过程主要涉及 3 个阶段,首先靶细胞接收到基因发出的死亡信号,之后细胞内出现一系列的形态和生化变化,如细胞核凝集、细胞缩小、形成膜泡、微绒毛丧失、染色体 DNA 降解等并形成凋亡小体,最后凋亡小体被周围的吞噬细胞消化吞噬,凋亡完成。细胞凋亡主要通过外源性(死亡受体途径)与内源性(线粒体途径)2 种途径发挥作用。

1.2 细胞焦亡

细胞焦亡是区别于细胞凋亡的一种新的程序性细胞死亡方式,是一种由膜打孔蛋白 Gasdermin (GSDM) 家族介导的膜裂解性细胞程序性坏死。在

这个过程中, GSDMD 被 Caspase 切割,释放出活性氨基末端片段,随后转移并插入至细胞膜,使得细胞膜形成孔隙,导致细胞膜失去完整性和调控物质进出细胞的能力,最终导致细胞膜溶解破裂,释放细胞内容物,诱发炎症反应^[6]。细胞焦亡机制分为 Caspase-1 激活的经典途径和 Caspase-11 或 Caspase-4/5 激活的非经典途径。在经典细胞焦亡途径中, NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 4、黑色素瘤缺乏因子 2 等炎症小体被激活,裂解 Caspase-1 前体并形成具有活性的 Caspase-1, Caspase-1 裂解 GSDMD 蛋白形成具有活性的 N 端与 C 端, N 端可促使细胞膜穿孔、细胞死亡;在非经典途径中,活化的 Caspase-4/5/11 既可以通过裂解 GSDMD 蛋白产生 N 端结构域,介导细胞膜溶解与细胞焦亡,还可以激活 NLRP3 炎症小体活化 Caspase-1,最终产生白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 并外释;同时,活化的 Caspase-4/5/11 蛋白激活血浆泛连接蛋白 1 通路,通过释放三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP) 开放细胞膜通道,诱导细胞焦亡^[7]。

1.3 自噬

自噬是维持细胞和机体稳态的核心分子途径之一,与人类多种疾病相关^[8],是将细胞自身细胞质蛋白和受损细胞器运送到溶酶体进行降解的过程,主要受到自噬相关基因 (autophagy-related genes, ATGs) 的调控^[9]。而根据自噬体包裹物质及运送方式的不同,可以将自噬分为巨自噬、微自噬及分子伴侣介导的自噬。巨自噬是指通过形成具有双层膜结构的自噬体包裹胞内物质,最终使自噬体与溶酶体融合^[10],是自噬最主要的类型;微自噬则是通过溶酶体或液泡表面的形态变化直接吞没特定的细胞器^[11],其过程主要是溶酶体本身通过溶酶体膜的内陷吞噬细胞质中的小分子;分子伴侣介导的自噬则是依赖于具有 KEFRQ 样基因序列的蛋白在热休克蛋白 70 伴侣的帮助下,通过热休克蛋白 70-底物复合体与溶酶体相关膜蛋白 2A 型转运体将被降解底物转运到溶酶体^[12]。而根据被降解底物是否具有特异性,自噬又被分为非选择性与选择型自噬,非选择性自噬是溶酶体非特异性摄取细胞质物质进行降解的过程;选择性自噬则是通过 ATG8/微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) / γ -氨基丁酸相关受体

蛋白家族对细胞质蛋白和受损细胞器发生特异性识别后再发生自噬的过程^[13]。

1.4 铁死亡

铁死亡是一种区别于其他细胞死亡方式的铁依赖性细胞死亡方式，其本质是谷胱甘肽的耗竭，谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4, GPX4）活性下降，脂质氧化物不能通过 GPX4 催化的谷胱甘肽还原酶反应代谢，继而导致 Fe^{2+} 氧化脂质产生活性氧，促使铁死亡的发生。铁死亡受到经典胱氨酸/谷胱甘肽/GPX4 调节途径、不依赖 GPX4 途径调节途径、脂代谢途径、铁代谢等途径的调控，同时细胞对铁死亡的敏感性同多种信号通路和调节因子相关，如铁死亡抑制蛋白 1、腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK）信号通路及缺氧相关信号通路等^[14]。

1.5 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种非凋亡形式的细胞死亡，当细胞在炎症、氧化或缺血应激后未能正常发生细胞凋亡时，细胞坏死性凋亡就会作为凋亡的“替补”发挥作用，且细胞坏死性凋亡清除受损细胞的过程无需 Caspase 的活化，而是依赖于坏死性小体的激活，肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、受体相互作用蛋白激酶 1（receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1）、RIPK3 和混合谱系激酶结构域样蛋白（mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL）是参与坏死性凋亡的主要分子。其中 TNF- α 是坏死性凋亡最主要的上游信号元件^[15]。正常情况下，TNF- α 、Fas 配体（Fas ligand, FasL）和 TNF 相关凋亡诱导配体的信号传导将 RIPK1 募集到质膜上的细胞凋亡抑制剂复合物中，从而导致级联反应，使核因子- κB （nuclear factor- κB , NF- κB ）活化并促进细胞存活，但当这一过程被阻断时，RIPK1 与活化的 Caspase-8 等因子形成二级复合物，诱导细胞凋亡。同时当细胞处于应激状态时，Caspase-8 活性被抑制，导致坏死小体形成，RIPK1 的调控功能从凋亡转换为坏死性凋亡，这导致 RIPK1 和 RIPK3 之间一系列的自动和交叉磷酸化，而 RIPK3 的磷酸化最终导致 MLKL 的募集和磷酸化，并转移到质膜形成孔复合物，致使细胞膜破裂，细胞内容物溢出，导致炎症表型的出现和损伤相关分子模式的释放，从而引发免疫应答，最终导致细胞死亡^[16]。

1.6 铜死亡和泛凋亡

铜死亡作为一种新型细胞死亡方式，主要过程依赖于细胞内铜离子的积累，铜离子直接结合三羧酸循环中的脂酰化成分，导致这些蛋白聚集、失调，阻断三羧酸循环，引发蛋白质毒性应激，并诱导细胞死亡^[17]。泛凋亡是最新发现的细胞死亡方式，同时具有细胞焦亡、凋亡和/或坏死性凋亡的关键特征，主要受到泛凋亡复合体的调控^[18]。

2 中药活性成分调控细胞死亡治疗肝纤维化

2.1 细胞凋亡与肝纤维化

在正常生理状态下，肝脏中的细胞不会发生大规模的凋亡，而当肝脏出现炎症时，炎症级联反应被激活，肝脏中肝细胞、HSCs、巨噬细胞等就会出现大范围的凋亡而引起肝纤维化。

2.1.1 抑制肝细胞凋亡治疗肝纤维化 肝细胞是肝脏中最主要的实质细胞，其死亡被认为是肝纤维化的触发因素^[19]。肝细胞凋亡的调节对维持肝脏稳态至关重要，肝细胞凋亡会激活 HSCs，引起 ECM 沉积^[20]。因此，抑制肝细胞凋亡是治疗肝纤维化的有效途径。肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor, HGF）是一种可以促进多种细胞增殖的多功能因子，多项研究已经证实 HGF 可以延缓肝纤维化的进展^[21-23]；白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物，具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤及保护心血管等作用，可以通过 miR-190a-5p/HGF 轴抑制肝细胞凋亡并缓解肝纤维化^[24]，也可以通过抑制内质网应激反应（endoplasmic reticulum stress, ERS）抑制肝细胞凋亡^[25]；特女贞苷是植物药女贞子叶的提取物，有动物实验表明特女贞苷通过激活核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2）信号抑制氧化应激，减少肝细胞凋亡，从而减轻四氯化碳诱导的小鼠肝损伤^[26]；橙皮苷则通过上调血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1, HO-1）的表达抑制肝细胞的凋亡、坏死、氧化应激和炎症反应，减轻对乙酰氨基酚诱导的肝损伤^[27]；川陈皮素提取自芸香科川橘的果皮，可通过调节肝脏氧化应激和线粒体功能障碍来限制肝细胞的凋亡并减轻非酒精性脂肪性肝炎导致的肝纤维化^[28]；马铃薯蛋白水解物通过磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号通路可有效调节 NAFLD 引起的肝损伤和肝细胞凋亡^[29]； β -谷甾醇存在于坚果、植物油及多种中药中，具有抗炎、抗氧化、调血脂、保肝等功能，

有研究发现, β -谷甾醇可以通过抑制 ERS 及促凋亡转录因子 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 通路来减轻肝细胞凋亡, 是重要的可以治疗和减轻肝病的天然产物^[30]; 千层纸素 A 是从黄芩中提取的主要活性成分之一, 可以通过 AMPK/成纤维细胞生长因子 21 通路改善炎症, 从而减轻肝细胞脂质积累和肝细胞凋亡^[31]; 五倍子酸存在于五倍子、漆树、茶等植物中, 体外研究表明可以通过激活肝细胞 AMPK 通路抑制肝细胞脂质累积, 并有效抑制肝细胞凋亡和肝细胞与巨噬细胞相互作用的炎症反应^[32]; 鼠尾草酚是来源于迷迭香的具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化的二萜类化合物, 可以通过靶向抗线粒体氧化蛋白过氧化物酶 3 (peroxiredoxin 3, PRDX3) 调节线粒体功能和肝细胞凋亡^[33]; 在环磷酸腺苷诱导的肝损伤大鼠模型中, 高良姜素 (高良姜的一种黄酮类活性成分) 可通过激活 Nrf2 信号转导通路减轻氧化应激、炎症和肝细胞凋亡^[34]; 而在一项有关丹参酸 A (丹参水溶性成分中的主要药效成分) 与肝纤维化的研究中发现丹参酸 A 能够增强 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白的表达抑制肝纤维化过程中肝细胞的凋亡^[35]; 虎杖苷是一种来自虎杖的天然有机化合物, 可以有效抑制依赖于鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1) 途径的 HSCs 活化和增殖, 并缓解四氯化碳诱导的小鼠肝细胞凋亡^[36]; 甲基莲心碱是从莲成熟种子的绿色胚芽中提取出的一种双苄基异喹啉类生物碱, 研究表明其具有扩血管、降压、抗心律失常、抗血小板聚集、抗血栓形成、抗氧化等药理作用, 且可以通过 AMPK 通路减少肝细胞早期和晚期的凋亡^[37]。

2.1.2 诱导活化的 HSCs (activated HSCs, aHSCs) 凋亡逆转肝纤维化 HSCs 的激活是肝纤维化的中心环节, 抑制 HSCs 活化和增殖、诱导 aHSCs 的死亡和静止状态的恢复均能有效逆转肝纤维化^[38]; 对于 aHSCs, 其失活是肝纤维化消退的关键, 调控方式主要包括 aHSCs 自身的凋亡和衰老及从活化状态恢复到静止状态^[39-40]。在众多中药活性成分当中, Chen 等^[41]发现灵芝多糖具有提高机体免疫力、加速血液循环等功能, 在肝纤维化模型中具有促进转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 诱导的 aHSCs 凋亡的作用, 并同时降低 Bcl-2 水平; 五味子乙素则是北五味子中含量最高的联苯环辛烯类木脂素, 通过将其作用于 TGF- β 1 诱

导活化的大鼠肝星形 HSC-T6 细胞与人肝星形 LX-2 细胞, 均发现其在抑制 HSCs 活化的同时亦会促进 aHSCs 凋亡^[42]; 连翘脂素 (一种来自连翘的活性成分) 则被证明其促进 aHSCs 凋亡的分子机制可能与 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)/Bcl-2 通路的调控密切相关^[43]; 从党参根中提取出的党参根多糖对肝纤维化的抗炎和促凋亡作用是通过 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 和 TGF- β 1/Smad3 信号通路进行的^[44]; 花青素是一种存在于广泛膳食植物中的黄酮类化合物, 无论是在体实验还是离体实验, 都已证明其具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎及保肝的功能, 锦葵素是蓝莓中含量最高的花青素, 通过体外实验表明, 锦葵素可以改变内质网结构并下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的水平, 上调促凋亡蛋白 Bax 和 Caspase-3 的水平, 通过 ERS 和线粒体途径促进 aHSCs 凋亡, 且这种促凋亡作用呈时间和剂量相关性^[45]; 而丹参的提取物隐丹参酮及千层纸素 A 也被证明可以通过调节 ERS 信号通路诱导 aHSCs 凋亡^[46-47]; 从丹参的根及根茎提取而来的天然化合物丹参酸 B 及从五味子当中提取出的木脂素化合物 gomisin D 能够通过靶向血小板源性生长因子- β (platelet-derived growth factor- β , PDGF- β), 抑制 HSCs 增殖、活化和迁移, 促进 aHSCs 凋亡, 缓解四氯化碳诱导的肝纤维化^[48-49]; 白藜芦醇已被证实对多种脏器纤维化具有预防和缓解作用, 如肺纤维化^[50-52]、心肌纤维化^[53]、肾脏纤维化^[54]、系统性硬化^[55]等, 在肝纤维化的预防和治疗上, 研究表明, 白藜芦醇可以通过沉寂信息调节因子 1 (Sirtuin 1, SIRT1) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路, 以剂量相关性方式诱导 aHSCs 凋亡并抑制 HSCs 活化^[56], 也可通过 Hippo 通路促进 HSCs 的凋亡^[57]; 汉黄芩素则可以上调 Caspase-3/9 表达水平来促进 aHSCs 的凋亡^[58]; 吉马酮, 一种来自于广西莪术干燥块茎的提取物, 实验证实可以通过作用于 TGF- β /Smad 信号通路, 上调 Caspase-3 蛋白表达和抑制 Bcl-2 表达促进 aHSCs 的凋亡^[59], 并靶向作用于 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路介导 aHSCs 凋亡^[60]; 银杏素存在于植物银杏的叶、外种皮当中, 在硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 和胆管结扎诱导的小鼠肝纤维化模型中, 银杏素可以通过激活信号传导及转录激活蛋白 1 (signal transducer and activator of

transcription 1, STAT1) 通路诱导 aHSCs 凋亡, 同时通过 IL-6/STAT3 途径增强继发于 aHSCs 凋亡之后的肝细胞增殖, 从而表现出抗纤维化作用^[61]; 氧化应激是 HSCs 激活和慢性肝病发生发展的关键性因素之一, 在二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化模型中, 可以观察到红树莓提取物通过丝裂原活化蛋白激酶/Caspase 凋亡途径诱导 aHSCs 凋亡并通过 Nrf2 信号级联反应抑制 HSCs 的转分化^[62]; 有研究证实, 双氢青蒿素可以通过 miR-29b-3p/血管内皮生长因子 A 轴抑制 HSCs 活化并促进 aHSCs 凋亡^[63]; 补骨脂异黄酮则可以通过生长停滞特异性基因 6/酪氨酸激酶受体信号通路促进 aHSCs 凋亡并抑制 HSCs 激活^[64]。

2.2 细胞焦亡与肝纤维化

细胞焦亡主要由炎症小体引发, 而炎症小体可以通过直接与间接 2 种方式诱导肝纤维化, 一方面, HSCs 中的炎症小体激活直接导致 HSCs 活化, 继而导致 ECM 的沉积和肝纤维化; 另一方面, 肝细胞和其他非实质细胞的焦亡和促炎因子的释放同样会导致 HSCs 活化并引起肝纤维化^[65]。

2.2.1 抑制肝细胞焦亡治疗肝纤维化 肝细胞炎症小体的激活及肝细胞焦亡在肝纤维化的发展中具有关键作用。在已发现的天然活性成分与肝纤维化的相关研究当中发现, 姜黄素作为一种从姜黄、余烬、莪术的根茎中提取的天然多酚成分, 在黄曲霉素 B1 诱导的小鼠肝损伤模型中, 可以通过肌醇 1,4,5-三磷酸受体 2 型/Caspase-12 通路保护肝细胞免受黄曲霉毒素 B1 所诱导的焦亡^[66]; 活性氧是导致焦亡的关键因素之一, 过多的活性氧的产生会导致氧化应激, 继而诱导细胞焦亡, Nrf2 则是细胞内关键的抗氧化因子。Shi 等^[67]证明黄芩苷可上调 Nrf2 的表达, 通过激活 Nrf2/HO-1 通路并抑制 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路减少肝细胞焦亡; 同样, 千层纸素 A 也被证明可以减少活性氧的生成, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 影响 Caspase-1 经典途径以抑制肝细胞焦亡^[68]。二氢杨梅素在四氯化碳诱导的慢性肝损伤小鼠模型中, 已经证明其可以降低 IL-1 β 表达及 Caspase-1、GSDMD 水平, 改善由细胞焦亡引起的炎症反应^[69]。

2.2.2 靶向调控肝巨噬细胞焦亡治疗肝纤维化 在慢性肝病进展到肝纤维化的过程中, 肝巨噬细胞的焦亡亦有至关重要的作用^[70-71]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 [nicotinamide adenine

dinucleotide phosphate (NADPH) oxidases, NOX] 是在体内组织和器官中广泛分布的一种膜蛋白, 是体内活性氧的主要来源, 也是体内唯一直接产生活性氧的酶, NOX2 是首个被发现的 NOX 家族蛋白, 在巨噬细胞中高表达, 因其具有促进活性氧产生的作用而可以促进肝纤维化^[72]。熊果酸, 是从中药夏枯草中提取出的具有抗炎、抗氧化、保肝和调节免疫的一种三萜羧酸化合物, 其可以通过抑制 NOX2/NLRP3 炎症小体信号通路在体内和体外缓解 KCs 焦亡^[73]; 樟芝酸 A 则是来自牛樟芝的一种三萜类化合物, 可以通过靶向作用 NLRP3 缓解 NAFLD 中 KCs 的细胞焦亡和炎症反应^[74]。

2.3 自噬与肝纤维化

自噬对维持肝脏稳态维持起重要作用, 肝纤维化是一个多种分子、细胞、组织高度整合参与且动态变化的过程, 自噬对肝纤维化中的影响作用非常复杂, 巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬共同参与调控肝脏能量代谢。自噬通过调节肝脏能量代谢、肝细胞的功能及其他非实质细胞, 特别是 HSCs 的活化来影响肝纤维化^[75]。一方面, 肝细胞、LSECs 和巨噬细胞中的自噬介导细胞保护、抗炎和抗氧化作用, 从而抑制纤维化的发生, 另一方面, 自噬通过促进 HSCs 的转分化来促进纤维化发生^[76]。

2.3.1 肝细胞自噬的调控与肝纤维化 肝细胞的自噬通常被认为是一种保护肝脏的方式, 可以缓解肝纤维化的进程^[77]。在正常生理状态下, 肝细胞自噬的活性较低, 然而当细胞处于氧化应激状态时, 自噬则被激活。姜黄素可以通过调节氧化应激和自噬上游 AMPK/PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活肝细胞自噬, 钝化肝细胞上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 减轻肝纤维化^[78]。

2.3.2 肝纤维化过程中的 HSCs 自噬 有研究表明自噬可以通过促进静息的 HSCs 细胞中脂滴的消化激活 HSCs 并促进肝纤维化^[79]; 也有研究表明, 自噬可以通过抑制 aHSCs 释放细胞外囊泡而缓解肝纤维化^[80], 这些研究都证明了自噬对 HSCs 影响的复杂性。白藜芦醇可通过激活 SIRT1 和 JNK 信号通路调节自噬和细胞凋亡抑制 HSCs 活化^[56]; mTOR 是自噬调控的核心枢纽, PI3K/Akt 信号通路则是 mTOR 的关键上游信号通路, 已成为通过自噬治疗疾病的新靶点^[81], 姜黄素能通过激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 HSCs 自噬^[82]; 人参的主要活性成分人参皂苷 Rg₃ 也被证明在 TAA 诱导的

小鼠损伤模型和 HSC-T6 细胞中通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制自噬而发挥抗肝纤维化作用^[83]；人参皂苷 Rg₂ 则通过抑制 Akt/mTOR 介导的自噬，改善高脂饮食诱导的小鼠肝纤维化和脂多糖诱导的 HSC-T6 细胞活化^[84]。

TGF- β 1 是促 HSCs 活化的重要炎症因子之一，也与 HSCs 自噬密切相关，可以通过细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 JNK 信号通路激活 HSCs，因此，靶向作用 TGF- β 1 和 HSCs 自噬是肝纤维化治疗的新途径^[85-86]。桔梗皂苷 D 是从桔梗中分离得到的皂苷类化合物，通过促进 JNK/c-Jun 信号通路的磷酸化，调控 HSCs 自噬和凋亡来缓解肝纤维化^[87]；丹参酸 B 则可以通过抑制 MARK 信号通路上调自噬通量，继而抑制 TGF- β 1 诱导的 HSCs 活化和自噬，缓解肝纤维化^[88]；红景天苷、和厚朴酚也被证明可以通过 TGF- β 1/Smad 信号通路调节自噬，影响 HSCs 的活化和肝纤维化^[89-90]；二氢杨梅素则可以通过芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR)/NF- κ B/STAT3/ γ 干扰素信号通路诱导自噬和增强自然杀伤细胞介导的杀伤功能，从而抑制 HSCs 活化^[91]。

miRNA 影响包括细胞凋亡、细胞焦亡和自噬在内的多种细胞调节机制，ATG5 是一种在自噬过程中起关键作用的蛋白质，有研究表明，小檗碱 (从中药黄连中分离的一种季铵生物碱) 能够通过上调 miR-30a-5p 表达抑制 ATG5 的表达，抑制自噬的同时触发 aHSCs 的细胞凋亡，继而减轻肝纤维化^[92]。

此外，千层纸素 A 可以通过环鸟苷酸腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激因子信号通路调节 aHSCs 铁蛋白自噬，促使 aHSCs 衰老，产生抗纤维化作用^[93]；香草酸是香草豆、香草荚和胡黄连等的活性成分之一，Qin 等^[94]证实香草酸可以通过巨噬细胞迁移抑制因子/CD74 信号通路抑制 HSCs 的自噬，缓解肝纤维化。

2.4 铁死亡与肝纤维化

肝脏是铁代谢的主要器官，因此铁稳态的维持对肝脏至关重要^[95]。目前铁死亡对于肝纤维化的影响仍然具有争议，可能与作用不同的靶细胞、肝纤维化形成原因及肝纤维化进展阶段相关。而目前肝纤维化与铁死亡相关性的研究主要集中在肝细胞与 HSCs。

2.4.1 抑制肝细胞铁死亡治疗肝纤维化 肝细胞铁死亡是肝纤维化过程中导致肝损伤的重要机制，

能够促进肝纤维化^[96]；丹参酸 B 通过上调 ECM1，抑制肝细胞铁死亡，缓解肝纤维化^[97]；山柰酚则通过激活 Nrf2 通路抑制肝细胞铁死亡，缓解对乙酰氨基酚引起的肝损伤^[98]。

2.4.2 促进 aHSCs 铁死亡缓解肝纤维化 对于 HSCs 而言，尤其是 aHSCs，其铁死亡可能具有抗肝纤维化作用，诱导 aHSCs 铁死亡的发生已经成为了新的肝纤维化治疗策略^[99]。雷公藤红素是具有多种生物活性的天然产物，通过与 PRDX 和 HO-1 直接结合并抑制其酶活性，诱导 aHSCs 铁死亡^[100]，改善肝纤维化；异甘草素是从甘草属植物的根中分离得到的生物活性成分之一，在四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化模型中，发现异甘草素通过靶向调节小窝蛋白介导的铁死亡缓解肝纤维化^[101]；人参皂苷 Rh₂ 是一种源自人参的抗炎、抗氧化、抗肿瘤的天然活性物质，可以通过上调干扰素调节因子 1，抑制溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)，促进 aHSCs 铁死亡，抑制肝纤维化进展^[102]；五味子乙素作为一种潜在的抗肝纤维化物质，在抑制 HSCs 活化的同时可以通过 Wnt 信号通路介导 aHSCs 铁死亡^[103]；莪术醇在抑制 HSCs 活化的同时，上调核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator 4, NCOA4) 表达，介导 NCOA4 和铁蛋白重链 1 复合物降解，释放铁离子，导致铁超载，诱导 aHSCs 铁死亡，发挥其抗肝纤维化作用^[104]；蓝莓花青素则通过三结构域蛋白 7 调节 NCOA4 泛素化调控 aHSCs 铁死亡，继而改善肝纤维化^[105]；双氢青蒿素可以通过诱导 aHSCs 的铁死亡抑制肝纤维化^[106]，其机制可能与 m6A 修饰和 NCOA4 表达水平上调有关，而其水溶性半琥珀酸酯衍生物青蒿虎酯则通过调节 HSCs 中的铁蛋白自噬缓解肝纤维化^[107]；小檗碱通过调节自噬/活性氧和泛素-蛋白酶体系统中的铁蛋白降解来诱导 aHSCs 中的铁发生破坏，从而诱导 aHSCs 铁死亡以减轻肝纤维化^[108]；银杏酸是一种银杏提取物，通过靶向 SUMO 激活酶亚基 1 这一潜在的抗纤维化靶蛋白发挥抗肝纤维化作用，并诱导 aHSCs 铁死亡^[109]；香芹酚 (普遍存在于多种植物中的一种单萜酚) 则能够通过缺氧诱导因子-1 α /SLC7A11 轴诱导 aHSCs 铁死亡，进而发挥抗肝纤维化的作用^[110]。

2.5 坏死性凋亡与肝纤维化

坏死性凋亡是具有被动或主动促炎功能的调节性坏死^[111]，是多种炎症的诱因，在肝病的发病过

程中起着重要作用^[19],然而,靶向坏死性凋亡治疗肝纤维化仍具有细胞和组织异质性。

2.5.1 激活肝细胞坏死性凋亡防治肝纤维化 肝细胞坏死性凋亡具有促纤维化作用,因此,抑制肝细胞坏死性凋亡是肝纤维化治疗的新途径。在乙醇诱导的人正常肝 L02 细胞模型中,从植物紫檀当中提取的活性成分紫檀芪通过 SIRT2 介导的活化 T 细胞核因子 c4 去乙酰化减弱酒精性肝病中 RIPK3 依赖性肝细胞坏死性凋亡,继而缓解肝脏炎症^[112];五倍子酸则能通过上调 Nrf2 的表达抑制肝细胞坏死性凋亡^[113];而在甘胺去氧胆酸诱导的体外肝细胞损伤模型中,牡荆素来源于牡荆叶和牡荆子的天然黄酮类化合物,通过激活 SIRT6 和作用于 Janus 激酶 2 (Janus kinase, JAK2) /STAT3 通路抑制肝细胞坏死性凋亡^[114]。

2.5.2 诱导 aHSCs 坏死性凋亡逆转肝纤维化 诱导 aHSCs 坏死性凋亡可以显著减轻肝纤维化。ERS 与包括坏死性凋亡在内的多种细胞功能障碍和细胞死亡相关,而活性氧可以改变线粒体通透性,导致坏死性凋亡,在关于姜黄醇的两项研究中发现,姜黄醇通过 JNK1/2-活性氧信号通路促进 RIPK1/RIPK3 复合物的形成,继而促进 aHSCs 坏死性凋亡,同时,通过 SIRT1/Notch 受体胞内部分通路诱导 ERS 介导的 aHSCs 坏死性凋亡,从而缓解肝纤维化^[115-116]。

3 中药复方调控细胞死亡在肝纤维化中的研究

中医经典方剂茵陈蒿汤通过抑制 RNA 蛋白激

酶样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmicreticulumkinase, PERK)-CHOP-生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 34 通路的激活和下调 Bax/Bcl-2 改善肝功能并减少肝细胞凋亡^[117]。片仔癀 (中药传统配方,主要由三七、牛黄、麝香组成) 则通过抑制 NF- κ B 信号通路来抑制 HSCs 的激活并通过调节 Bcl-2 家族蛋白的表达和 Caspase-3 活性诱导 aHSCs 细胞凋亡^[118];同时,片仔癀被证明可以通过 TGF- β 1/Smad 信号通路调节自噬,影响 HSCs 活化和肝纤维化^[119];中药复方四逆软肝方则可以通过线粒体途径和 Caspase 途径诱导人肝星形 LX-2 细胞凋亡^[120];益气健脾方被证实可以通过抑制肝脏炎症和肝细胞焦亡来减轻肝损伤,并通过 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 这一经典的细胞焦亡途径来改善肝细胞焦亡,同时,该研究还证实了益气健脾方可以通过调节三羧酸循环恢复线粒体功能障碍,进而减少肝细胞焦亡^[121],益气健脾方还通过调控活性氧,靶向抑制 RIPK1/RIPK3 复合物的形成在体内和体外抑制肝细胞坏死性凋亡^[122];四物汤可以通过影响线粒体 DNA 的肝内合成、释放和细胞间转移来抑制 NAFLD 中肝细胞泛凋亡和巨噬细胞极化,减轻肝脏炎症和纤维化^[123]。

总之,由于肝细胞、LSECs、HSCs、肝巨噬细胞等多种细胞共同参与肝纤维化的形成过程,导致细胞死亡多种方式与肝纤维化的相互作用机制极其复杂 (图 1),故而需要更多的研究明确中药调控细胞死亡治疗肝纤维化的具体机制。

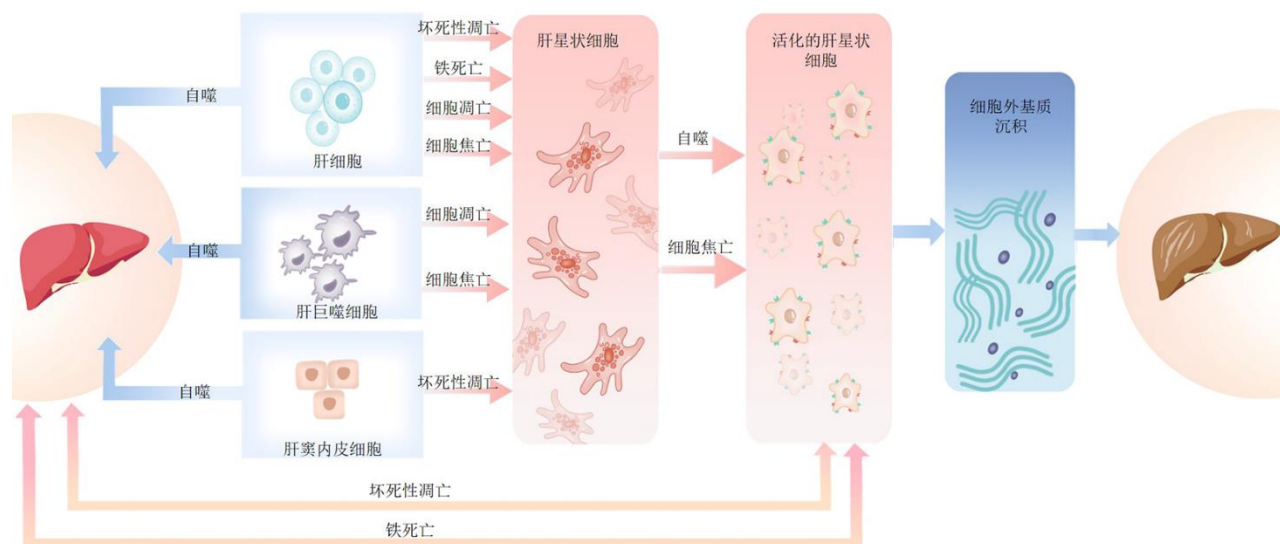


图 1 细胞死亡同肝纤维化的相互作用机制

Fig. 1 Interaction mechanism between cell death and liver fibrosis

4 结语与展望

总之,目前针对于细胞死亡同肝纤维化的相关研究甚多,而中药活性成分同中药复方治疗肝纤维化的实验研究已经取得了一定成果,本文将多种细胞死亡方式同参与肝纤维化的多种细胞相联系,对近年来中药单体及复方通过调控细胞死亡治疗肝纤维化进行了总结,为中药单体及复方治疗肝纤维化的新药开发提供了理论依据和参考价值。

虽然目前已经明确了细胞死亡的多种方式和参与肝纤维化过程中的多种细胞之间的相互作用可以作为肝纤维化治疗的潜在新靶点。但在临床上依然缺乏有效的抗肝纤维化药物,究其原因一方面是由于中药活性单体成分因其提取工艺、有效剂量等原因较少进行临床试验,另一方面则是因为中医更注重辨证论治、理法方药,而使部分中药复方无法进行大规模、多中心的临床研究,因此,在未来的研究中,更应该着眼于临床,注重中药单体药物的技术开发及中药复方的临床转化,开展大量真实、可靠的临床研究,借助现代医学技术如生物信息学、网络药理学、代谢组学、纳米载体技术等,增加抗肝纤维化药物的成药性、靶向度和精准度,促进抗肝纤维化新药的研究与开发,增强中医药在抗肝纤维化领域的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 贾可欣,李依洁,曲姣蓉,等.从血论治肝纤维化经方的现代药理作用研究进展[J].中草药,2023,54(10): 3322-3328.
- [2] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [3] Hernandez-Gea V, Friedman S L. Pathogenesis of liver fibrosis [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 425-456.
- [4] 朱英,江振洲,张陆勇.药物性肝损伤的肝细胞死亡方式及治疗药物研究进展[J].药物评价研究,2021,44(5): 1097-1104.
- [5] Carneiro B A, El-Deiry W S. Targeting apoptosis in cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395-417.
- [6] Rao Z P, Zhu Y T, Yang P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Theranostics*, 2022, 12(9): 4310-4329.
- [7] Yu P, Zhang X, Liu N, et al. Pyroptosis: Mechanisms and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 128.
- [8] 钟悦,王志宇,杨博文,等.探讨自噬相关基因介导乳腺癌预后及免疫浸润的潜在机制及干预中药预测[J].中草药,2024,55(13): 4463-4477.
- [9] Mizushima N, Levine B. Autophagy in human diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(16): 1564-1576.
- [10] Feng Y C, He D, Yao Z Y, et al. The machinery of macroautophagy [J]. *Cell Res*, 2014, 24(1): 24-41.
- [11] Wang L M, Klionsky D J, Shen H M. The emerging mechanisms and functions of microautophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(3): 186-203.
- [12] Kaushik S, Cuervo A M. The coming of age of chaperone-mediated autophagy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(6): 365-381.
- [13] Li W, He P C, Huang Y G, et al. Selective autophagy of intracellular organelles: Recent research advances [J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 222-256.
- [14] Jiang X J, Stockwell B R, Conrad M. Ferroptosis: Mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266-282.
- [15] Kalliolias G D, Ivashkiv L B. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(1): 49-62.
- [16] Galluzzi L, Kepp O, Chan F K M, et al. Necroptosis: Mechanisms and relevance to disease [J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 103-130.
- [17] 杨会军,郭响,李伟青,等.靶向铜死亡相关基因治疗类风湿关节炎生物信息学分析及干预中药的预测[J].中草药,2023,54(13): 4253-4265.
- [18] Sun X, Yang Y P, Meng X N, et al. PANoptosis: Mechanisms, biology, and role in disease [J]. *Immunol Rev*, 2024, 321(1): 246-262.
- [19] Guo R, Jia X H, Ding Z B, et al. Loss of MLKL ameliorates liver fibrosis by inhibiting hepatocyte necroptosis and hepatic stellate cell activation [J]. *Theranostics*, 2022, 12(11): 5220-5236.
- [20] Song J H, Lv H N, Liu B B, et al. Let-7 suppresses liver fibrosis by inhibiting hepatocyte apoptosis and TGF- β production [J]. *Mol Metab*, 2023, 78: 101828.
- [21] Dong X, Luo Y, Lu S, et al. Ursodesoxycholic acid alleviates liver fibrosis via proregeneration by activation of the ID1-Wnt2/HGF signaling pathway [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(2): e296.
- [22] Niu X L, Nong S R, Gong J Y, et al. Research on promoting liver fibrosis injury by the targeted regulation of miR-202 for HGF to activate HSC [J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(4): 1295-1304.
- [23] Zbodakova O, Chalupsky K, Sarnova L, et al. ADAM10 and ADAM17 regulate EGFR, c-Met and TNF RI signalling in liver regeneration and fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11414.
- [24] Liang F Y, Xu X Z, Tu Y Y. Resveratrol inhibited hepatocyte apoptosis and alleviated liver fibrosis through miR-190a-5p/HGF axis [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 57:

- 116593.
- [25] Ma Z Y, Sheng L L, Li J, *et al.* Resveratrol alleviates hepatic fibrosis in associated with decreased endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and inflammation [J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 812-823.
- [26] Hu D M, Huang S J, Ding Y, *et al.* Specnuezhenide reduces carbon tetrachloride-induced liver injury in mice through inhibition of oxidative stress and hepatocyte apoptosis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2022, 74(2): 191-199.
- [27] Wan J Y, Kuang G, Zhang L, *et al.* Hesperetin attenuated acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting hepatocyte necrosis and apoptosis, oxidative stress and inflammatory response via upregulation of heme oxygenase-1 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83: 106435.
- [28] Li S Y, Li X, Chen F Y, *et al.* Nobiletin mitigates hepatocytes death, liver inflammation, and fibrosis in a murine model of NASH through modulating hepatic oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *J Nutr Biochem*, 2022, 100: 108888.
- [29] Chuang H L, Baskaran R, Hsuan Day C, *et al.* Role of potato protein hydrolysate and exercise in preventing high-fat diet-induced hepatocyte apoptosis in senescence-accelerated mouse [J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(12): e13525.
- [30] Abo-Zaid O A, Moawad F S, Ismail E S, *et al.* β -Sitosterol mitigates hepatocyte apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in thioacetamide-induced hepatic injury in γ -irradiated rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 172: 113602.
- [31] Cho W, Choi S W, Oh H, *et al.* Oroxylin-a alleviates hepatic lipid accumulation and apoptosis under hyperlipidemic conditions via AMPK/FGF21 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 648: 59-65.
- [32] Tanaka M, Sato A, Kishimoto Y, *et al.* Gallic acid inhibits lipid accumulation via AMPK pathway and suppresses apoptosis and macrophage-mediated inflammation in hepatocytes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1479.
- [33] Geng Y F, Wang Y, Sun R M, *et al.* Carnosol alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting mitochondrial dysfunction and apoptosis through targeting of PRDX3 [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 432: 115758.
- [34] Aladaileh S H, Abukhalil M H, Saghir S A M, *et al.* Galangin activates Nrf2 signaling and attenuates oxidative damage, inflammation, and apoptosis in a rat model of cyclophosphamide-induced hepatotoxicity [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 346.
- [35] Wang R, Song F X, Li S N, *et al.* Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/Akt/mTOR, Bcl-2/Bax and Caspase-3/cleaved Caspase-3 signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13: 1889-1900.
- [36] Lan T, Zhuang L H, Li S W, *et al.* Polydatin attenuates hepatic stellate cell proliferation and liver fibrosis by suppressing sphingosine kinase 1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130: 110586.
- [37] 李连雨, 游秋云, 陈林霖. 甲基莲心碱的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(23): 7862-7873.
- [38] Zhang X T, Zeng Y, Zhao L Y, *et al.* Targeting hepatic stellate cell death to reverse hepatic fibrosis [J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(7): 568-583.
- [39] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [40] Arroyo N, Villamayor L, Diaz I, *et al.* GATA4 induces liver fibrosis regression by deactivating hepatic stellate cells [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(23): e150059.
- [41] Chen C J, Chen J J, 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- β /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154626.
- [42] Li Z M, Zhao L J, Xia Y S, *et al.* Schisandrin B attenuates hepatic stellate cell activation and promotes apoptosis to protect against liver fibrosis [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6882.
- [43] Wang C, Zhang S L, Li Y Z, *et al.* Phillygenin inhibits TGF- β 1-induced hepatic stellate cell activation and inflammation: Regulation of the Bax/Bcl-2 and Wnt/ β -catenin pathways [J]. *Inflammation*, 2024, 47(4): 1403-1422.
- [44] Meng X Q, Kuang H X, Wang Q H, *et al.* A polysaccharide from *Codonopsis pilosula* roots attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis via modulation of TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110180.
- [45] Ma Y H, Li Y H, Zhang H Z, *et al.* Malvidin induces hepatic stellate cell apoptosis via the endoplasmic reticulum stress pathway and mitochondrial pathway [J]. *Food Sci Nutr*, 2020, 8(9): 5095-5106.
- [46] Hou X X, Li Y W, Song J L, *et al.* Cryptotanshinone induces apoptosis of activated hepatic stellate cells via modulating endoplasmic reticulum stress [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(17): 2616-2627.
- [47] Bian M L, He J L, Jin H H, *et al.* Oroxylin A induces apoptosis of activated hepatic stellate cells through endoplasmic reticulum stress [J]. *Apoptosis*, 2019, 24(11/12): 905-920.
- [48] Liu F B, Li S N, Chen P P, *et al.* Salvianolic acid B inhibits

- hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by targeting PDGFR β [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110550.
- [49] Wang R, Liu F B, Chen P P, *et al.* Gomisin D alleviates liver fibrosis through targeting PDGFR β in hepatic stellate cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 235: 123639.
- [50] 盛春瑞. 基于“方证相应”思想探讨大剂量白藜芦醇致肺纤维化小鼠模型特点 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [51] 杨昆, 杨晗, 董艳. 白藜芦醇调控肺纤维化相关信号通路研究进展 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(5): 241-244.
- [52] Liu L, Liu B, Li L, *et al.* Effects of resveratrol on pulmonary fibrosis via TGF- β /Smad/ERK signaling pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(3): 651-676.
- [53] 赵雅欣, 范奕好, 程阳, 等. 白藜芦醇通过调控 NLRP3/Caspase-1 信号通路抑制 H₂O₂ 诱导的心肌纤维化 [J]. *重庆医学*, 2021, 50(21): 3612-3616.
- [54] 黄兰兰. 白藜芦醇干预肾纤维化的动物实验 Meta 分析及生物信息学研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2024.
- [55] Yao Q C, Wu Q C, Xu X Y, *et al.* Resveratrol ameliorates systemic sclerosis via suppression of fibrosis and inflammation through activation of SIRT1/mTOR signaling [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5337-5348.
- [56] Zhang J, Ping J, Jiang N, *et al.* Resveratrol inhibits hepatic stellate cell activation by regulating autophagy and apoptosis through the SIRT1 and JNK signaling pathways [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14463.
- [57] Li C X, Zhang R R, Zhan Y T, *et al.* Resveratrol inhibits hepatic stellate cell activation via the hippo pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 3399357.
- [58] Du X S, Li H D, Yang X J, *et al.* Wogonin attenuates liver fibrosis via regulating hepatic stellate cell activation and apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105671.
- [59] Li Z Y, Wang Z L, Dong F, *et al.* Germacrone attenuates hepatic stellate cells activation and liver fibrosis via regulating multiple signaling pathways [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 745561.
- [60] Ji D, Zhao Q, Qin Y W, *et al.* Germacrone improves liver fibrosis by regulating the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(9): 1866-1875.
- [61] Wang C Y, Bai Y W, Li T Q, *et al.* Ginkgetin exhibits antifibrotic effects by inducing hepatic stellate cell apoptosis via STAT1 activation [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(3): 1367-1380.
- [62] Wu T H, Wang P W, Lin T Y, *et al.* Antioxidant properties of red raspberry extract alleviate hepatic fibrosis via inducing apoptosis and transdifferentiation of activated hepatic stellate cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112284.
- [63] Huan S, Sun S M, Song S L, *et al.* Dihydroartemisinin inhibits the activation and proliferation of hepatic stellate cells by regulating miR-29b-3p [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(5): 40.
- [64] Chen C C, Chen C Y, Yeh C T, *et al.* Corylin attenuates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by regulating the GAS6/AXL signaling pathway in hepatic stellate cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16936.
- [65] Gan C, Cai Q Y, Tang C W, *et al.* Inflammasomes and pyroptosis of liver cells in liver fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 896473.
- [66] Zhang Y X, Wang Y K, Yang Y Z, *et al.* Proteomic analysis of ITPR2 as a new therapeutic target for curcumin protection against AFB1-induced pyroptosis [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 260: 115073.
- [67] Shi H L, Qiao F, Lu W T, *et al.* Baicalin improved hepatic injury of NASH by regulating Nrf2/HO-1/NLRP3 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 934: 175270.
- [68] Kai J, Yang X, Wang Z M, *et al.* Oroxylin A promotes PGC-1 α /Mfn2 signaling to attenuate hepatocyte pyroptosis via blocking mitochondrial ROS in alcoholic liver disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 153: 89-102.
- [69] Cheng Q C, Fan J, Deng X W, *et al.* Dihydromyricetin ameliorates chronic liver injury by reducing pyroptosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(41): 6346-6360.
- [70] Shu B, Zhou Y X, Li H, *et al.* The METTL3/MALAT1/PTBP1/USP8/TAK1 axis promotes pyroptosis and M1 polarization of macrophages and contributes to liver fibrosis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 368.
- [71] Liu Y, Kong X H, You Y, *et al.* S100A8-mediated NLRP3 inflammasome-dependent pyroptosis in macrophages facilitates liver fibrosis progression [J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3579.
- [72] Mortezaee K. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase (NOX) and liver fibrosis: A review [J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(6): 292-302.
- [73] Wan Y P, Zhang W, Huang C K, *et al.* Ursolic acid alleviates Kupffer cells pyroptosis in liver fibrosis by the NOX2/NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109321.
- [74] Ruan S L, Han C Y, Sheng Y J, *et al.* Antcin A alleviates pyroptosis and inflammatory response in Kupffer cells of non-alcoholic fatty liver disease by targeting NLRP3 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108126.
- [75] 田晓玲, 唐陈琴, 张彧, 等. 基于细胞自噬探讨中医药防治肝纤维化的作用机制研究 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2023, 25 (11): 3692-3703.
- [76] Hazari Y, Bravo-San Pedro J M, Hetz C, *et al.* Autophagy in hepatic adaptation to stress [J]. *J Hepatol*, 2020, 72(1): 183-196.
- [77] 牛丽娜, 刘云霄, 窦婧, 等. 细胞自噬对肝纤维化的影

- 响及中医药治疗进展 [J]. 海南医学院学报, 2024, 30(7): 555-560.
- [78] Kong D S, Zhang Z L, Chen L P, *et al.* Curcumin blunts epithelial-mesenchymal transition of hepatocytes to alleviate hepatic fibrosis through regulating oxidative stress and autophagy [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101600.
- [79] Allaire M, Rautou P E, Codogno P, *et al.* Autophagy in liver diseases: Time for translation? [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(5): 985-998.
- [80] Gao J H, Wei B, de Assuncao T M, *et al.* Hepatic stellate cell autophagy inhibits extracellular vesicle release to attenuate liver fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(5): 1144-1154.
- [81] Wang H J, Liu Y M, Wang D M, *et al.* The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1597.
- [82] Shu Y X, He Y J, Ye G R, *et al.* Curcumin inhibits the activity and induces apoptosis of activated hepatic stellate cell by suppressing autophagy [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(11): 1764-1778.
- [83] Liu X X, Mi X J, Wang Z, *et al.* Ginsenoside Rg₃ promotes regression from hepatic fibrosis through reducing inflammation-mediated autophagy signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6): 454.
- [84] He Z W, Chen S Y, Pan T T, *et al.* Ginsenoside Rg₂ ameliorating CDAHFD-induced hepatic fibrosis by regulating Akt/mTOR-mediated autophagy [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(6): 1911-1922.
- [85] Siapoush S, Rezaei R, Alavifard H, *et al.* Therapeutic implications of targeting autophagy and TGF- β crosstalk for the treatment of liver fibrosis [J]. *Life Sci*, 2023, 329: 121894.
- [86] Zhang J, Jiang N, Ping J, *et al.* TGF- β 1-induced autophagy activates hepatic stellate cells via the ERK and JNK signaling pathways [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 256-266.
- [87] Liu Y M, Cong S, Cheng Z, *et al.* Platycodin D alleviates liver fibrosis and activation of hepatic stellate cells by regulating JNK/c-Jun signal pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 876: 172946.
- [88] Jiang N, Zhang J, Ping J, *et al.* Salvianolic acid B inhibits autophagy and activation of hepatic stellate cells induced by TGF- β 1 by downregulating the MAPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 938856.
- [89] Feng J, Chen K, Xia Y J, *et al.* Salidroside ameliorates autophagy and activation of hepatic stellate cells in mice via NF- κ B and TGF- β 1/Smad3 pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 1837-1853.
- [90] Kataoka S, Umemura A, Okuda K, *et al.* Honokiol acts as a potent anti-fibrotic agent in the liver through inhibition of TGF- β 1/SMAD signaling and autophagy in hepatic stellate cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(24): 13354.
- [91] Zhou X, Yu L, Zhou M, *et al.* Dihydromyricetin ameliorates liver fibrosis via inhibition of hepatic stellate cells by inducing autophagy and natural killer cell-mediated killing effect [J]. *Nutr Metab*, 2021, 18(1): 64.
- [92] Tan Y H, Li C, Zhou J L, *et al.* Berberine attenuates liver fibrosis by autophagy inhibition triggering apoptosis via the miR-30a-5p/ATG5 axis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(2): 113600.
- [93] Sun Y, Weng J D, Chen X L, *et al.* Oroxylin A activates ferritinophagy to induce hepatic stellate cell senescence against hepatic fibrosis by regulating cGAS-STING pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114653.
- [94] Qin L F, Tan J W, Lv X P, *et al.* Vanillic acid alleviates liver fibrosis through inhibiting autophagy in hepatic stellate cells via the MIF/CD74 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115673.
- [95] 郑媛媛, 赵晨露, 赵文霞. 细胞铁死亡在肝纤维化进展中的作用机制 [J]. 国际消化病杂志, 2024, 44(3): 146-149.
- [96] Yu Y Y, Jiang L, Wang H, *et al.* Hepatic transferrin plays a role in systemic iron homeostasis and liver ferroptosis [J]. *Blood*, 2020, 136(6): 726-739.
- [97] Fu Y D, Zhou X X, Wang L, *et al.* Salvianolic acid B attenuates liver fibrosis by targeting Ecml and inhibiting hepatocyte ferroptosis [J]. *Redox Biol*, 2024, 69: 103029.
- [98] Li H Y, Weng Q Q, Gong S, *et al.* Kaempferol prevents acetaminophen-induced liver injury by suppressing hepatocyte ferroptosis via Nrf2 pathway activation [J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 1884-1896.
- [99] Yuan S Y, Wei C, Liu G F, *et al.* Sorafenib attenuates liver fibrosis by triggering hepatic stellate cell ferroptosis via HIF-1 α /SLC7A11 pathway [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(1): e13158.
- [100] 李浩, 吴勉华, 马艳霞, 等. 中药调控铁死亡抑制肝纤维化的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(6): 587-593.
- [101] Huang S, Wang Y H, Xie S W, *et al.* Isoliquiritigenin alleviates liver fibrosis through caveolin-1-mediated hepatic stellate cells ferroptosis in zebrafish and mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154117.
- [102] 郑兰兰, 郭才, 何燕芳, 等. 铁死亡在中药治疗肝纤维化中的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(23): 235-244.
- [103] Li X M, Jiang F, Hu Y H, *et al.* Schisandrin B promotes hepatic stellate cell ferroptosis via Wnt pathway-mediated Ly6C^{lo} macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, doi: 10.1021/acs.jafc.3c03409.
- [104] Zheng Y, Zhao T J, Wang J R, *et al.* Curcumol alleviates

- liver fibrosis through inducing autophagy and ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *FASEB J*, 2022, 36(12): e22665.
- [105] Liu L K, Du J H, Fan H Q, *et al*. Blueberry anthocyanins improve liver fibrosis by regulating NCOA4 ubiquitination through TRIM7 to affect ferroptosis of hepatic stellate cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2024, 326(4): G426-G437.
- [106] Shen M, Guo M, Li Y J, *et al*. m6A methylation is required for dihydroartemisinin to alleviate liver fibrosis by inducing ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 182: 246-259.
- [107] Kong Z Y, Liu R, Cheng Y R. Artesunate alleviates liver fibrosis by regulating ferroptosis signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2043-2053.
- [108] Yi J Z, Wu S Y, Tan S W, *et al*. Berberine alleviates liver fibrosis through inducing ferrous redox to activate ROS-mediated hepatic stellate cells ferroptosis [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 374.
- [109] Zhang S, Liu Z Y, Xia T, *et al*. Ginkgolic acid inhibits the expression of SAE1 and induces ferroptosis to exert an anti-hepatic fibrosis effect [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155148.
- [110] 方玲, 袁思雨, 彭灿, 等. 基于 HIF-1 α /SLC7A11 轴介导肝星状细胞铁死亡探讨香芹酚抗肝纤维化的作用机制 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5494-5502.
- [111] Bertheloot D, Latz E, Franklin B S. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: An intricate game of cell death [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [112] Shao Y Y, Wang X Q, Zhou Y, *et al*. Pterostilbene attenuates RIPK3-dependent hepatocyte necroptosis in alcoholic liver disease via SIRT2-mediated NFATc4 deacetylation [J]. *Toxicology*, 2021, 461: 152923.
- [113] Zhou Y, Jin H H, Wu Y, *et al*. Gallic acid protects against ethanol-induced hepatocyte necroptosis via an Nrf2-dependent mechanism [J]. *Toxicol In Vitro*, 2019, 57: 226-232.
- [114] Zhang C, Li S L, Sun C, *et al*. Vitexin ameliorates glycochenodeoxycholate-induced hepatocyte injury through SIRT6 and JAK2/STAT3 pathways [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2021, 24(12): 1717-1725.
- [115] Sun S M, Huan S, Li Z H, *et al*. Curcumol alleviates liver fibrosis by inducing endoplasmic reticulum stress-mediated necroptosis of hepatic stellate cells through Sirt1/NICD pathway [J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13376.
- [116] Jia Y, Wang F X, Guo Q, *et al*. Curcumol induces RIPK1/RIPK3 complex-dependent necroptosis via JNK1/2-ROS signaling in hepatic stellate cells [J]. *Redox Biol*, 2018, 19: 375-387.
- [117] Wu Y L, Li Z L, Zhang X B, *et al*. Yinchenhao decoction attenuates obstructive jaundice-induced liver injury and hepatocyte apoptosis by suppressing protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase-induced pathway [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(41): 6205-6221.
- [118] Zheng H Y, Wang X Y, Zhang Y Q, *et al*. Pien-Tze-Huang ameliorates hepatic fibrosis via suppressing NF- κ B pathway and promoting HSC apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 244: 111856.
- [119] Zhang Y Q, Hua L P, Lin C F, *et al*. Pien-Tze-Huang alleviates CCl₄-induced liver fibrosis through the inhibition of HSC autophagy and the TGF- β 1/Smad2 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 937484.
- [120] Liu J M, Zhao G R, Ai B C, *et al*. Effects of siniruangan recipe on proliferation, apoptosis and activation of human hepatic stellate cell line LX-2 [J]. *Pharmacology*, 2019, 104(5/6): 342-351.
- [121] Zhao R, Zhao Q, Wang X, *et al*. Yi-Qi-Jian-Pi Formula inhibits hepatocyte pyroptosis through the IDH2-driven tricarboxylic acid cycle to reduce liver injury in acute-on-chronic liver failure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116683.
- [122] Wang F X, Tang L, Liang B Y, *et al*. Yi-Qi-Jian-Pi Formula suppresses RIPK1/RIPK3-complex-dependent necroptosis of hepatocytes through ROS signaling and attenuates liver injury *in vivo* and *in vitro* [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 658811.
- [123] Ma Z, Xie K H, Xue X Y, *et al*. Si-Wu-Tang attenuates hepatocyte PANoptosis and M₁ polarization of macrophages in non-alcoholic fatty liver disease by influencing the intercellular transfer of mtDNA [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 328: 118057.

[责任编辑 赵慧亮]