

萜类成分抗肝纤维化作用及其机制研究进展

杨建展, 吴 烦, 沈东宁, 扶 婷, 刘 博, 徐方方*

广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120

摘 要: 肝纤维化是肝脏在慢性损伤后自我修复过程中细胞外基质异常沉淀的结果, 持续性肝纤维化会发展为肝硬化、肝癌等恶性疾病。肝纤维化目前没有特效治疗药物, 因此, 早期预防和干预对于延缓疾病进展、降低重症肝病的发病率具有重要意义。近年来, 萜类成分因其显著的多靶点、多通路抗肝纤维化作用而成为研究热点, 其作用机制与抗炎、抗氧化应激、抗凋亡、调节细胞外基质沉淀降解等有关。通过系统综述近年国内外文献报道的具有抗肝纤维化活性的天然萜类成分, 对其化学结构及分子机制进行归纳分析, 为萜类抗肝纤维化创新药物的研发提供理论依据和研究思路。

关键词: 肝纤维化; 天然药物; 齐墩果酸; TGF/Smad 信号通路; Nrf2/HO-1 信号通路

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)18-7110-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.004

Advances on effects of terpenoids against hepatic fibrosis and their mechanisms

YANG Jianzhan, WU Fan, SHEN Dongning, FU Ting, LIU Bo, XU Fangfang

The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China

Abstract: Hepatic fibrosis is the pathological consequence of abnormal extracellular matrix deposition in the liver during the self-repair process following chronic injury. Persistent hepatic fibrosis can progress to malignant conditions such as cirrhosis and liver cancer. Currently, no specific therapeutic drugs exist for hepatic fibrosis, therefore, early prevention and intervention are of great significance for delaying disease progression and reducing the incidence of severe liver diseases. In recent years, terpenoids have emerged as a research hotspot due to their significant multi-target and multi-pathway anti-hepatic fibrosis effects. Their mechanisms are associated with anti-inflammation, antioxidative stress, anti-apoptosis, and the regulation of extracellular matrix deposition and degradation. This article systematically reviews natural terpenoids with anti-hepatic fibrosis activity reported in domestic and international literature in recent years, and summarizes their chemical structures and molecular mechanisms, providing a theoretical basis and research perspectives for the research and development of innovative anti-hepatic fibrosis drugs derived from terpenoids.

Key words: hepatic fibrosis; natural drugs; oleanolic acid; TGF/Smad pathway; Nrf2/HO-1 pathway

肝纤维化是一种由多种病因引起的慢性进行性肝脏病理改变, 其核心病理生理过程包括肝细胞坏死、凋亡及肝脏微环境中多种细胞的持续性激活, 最终导致肝脏结缔组织异常增生和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的过度沉积^[1]。从分子病理学角度来看, 肝纤维化的本质是 ECM 合成与降解失衡, 形成以胶原纤维为主的病理性瘢痕组织, 进而破坏肝脏正常结构和功能^[2]。根据发病机制的不同, 肝纤维化主要分为肝毒性损伤和胆汁淤积损伤 2 类, 前者主要由肝实质细胞损伤引发, 后

者是由胆管受损所致的胆汁排泄障碍^[3]。流行病学调查显示, 我国肝癌病发病率占全球的 50%以上^[4]。而肝纤维化作为肝癌发生的重要前驱病变, 其防治工作具有重大公共卫生意义。

近年来研究证实, 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)的异常活化是肝纤维化发生发展的关键环节, 因此抑制 HSCs 的活化和增殖、促进其凋亡成为早期防治甚至逆转肝纤维化的关键措施^[5]。尽管目前在一些临床和动物实验中, 众多传统药物在肝纤维化治疗方面取得了治疗进展, 但是仍然缺

收稿日期: 2025-12-15

基金项目: 广东省科技计划项目(2023B1212060062, 2023B1212060063); 广州市科技局项目(2024A04J9997, 2025A03J4085)

作者介绍: 杨建展, 男, 硕士研究生, 研究方向为中药抗肝纤维化。E-mail: Ysngzza@163.com

*通信作者: 徐方方, 女, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础研究。E-mail: xudubfang@163.com

少肝纤维化的治疗标准。当前治疗策略主要聚焦于病毒性肝炎、原发性胆汁性肝硬化等基础疾病控制,如恩替卡韦治疗乙型肝炎肝硬化患者 240 周后,再代偿患者腹水复发率仅为 1.9%^[6]。尽管针对病毒性肝炎的抗病毒治疗可延缓原发病进展,但对 F3~F4 期纤维化逆转率仅 18%~25%^[3];针对纤维化本身的靶向治疗仍存在关键瓶颈:(1)多通路交互调控[如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 与血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 通路协同激活 HSCs];(2)代谢重编程(活化 HSCs 糖酵解通量提升 51%)^[7];(3)ECM 合成-降解平衡调控(需维持基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP1)/MMP 抑制剂 1 (MMP tissue inhibitor 1, TIMP1) 的值>1.5)^[8]。尽管基础研究揭示了 HSCs 活化与凋亡的分子机制,但仅有 37% 的临床前成果能进入临床试验阶段^[9-10],多靶点药物设计是突破疗效瓶颈的关键方向。如瑞司美替罗通过激活成纤维细胞生长因子 21/ β -Klotho-蛋白磷酸酶 6 催化亚基信号轴,在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎患者中实现纤维化改善 ≥ 1 级的比例达 32%^[11]。目前临床尚无治疗肝纤维化的特异性药物获批上市,因此,开发更安全、有效、稳定的治疗肝纤维化药物具有重要意义。

天然产物在药物发现中扮演着重要角色。据统计,从 1981—2019 年,基于天然产物进行研发的新药数量显著增长^[12]。萜类化合物是天然产物中结构最丰富、分布最广泛的次生代谢产物,根据碳骨架差异可分为单萜、倍半萜、二萜、三萜等。萜类具有抗炎、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化和抗肝纤维化等生物活性^[13-18]。萜类化合物在肝纤维化治疗中的潜力受到广泛关注,其多靶点、多通路的调控特性为肝纤维化治疗提供了新的干预策略。本文主要对近 15 年国内外报道的具有抗肝纤维化作用的萜类成分进行整理,系统阐述所涉及的信号通路及作用机制,并进行归纳总结,为萜类抗肝纤维化药物的研发提供一定帮助。

1 文献筛选方法

使用 CNKI、PubMed、Excerpt Medica、Web of Science、Science Direct 和 Springer 数据库,检索 2009—2025 年萜类化合物治疗肝纤维化的相关信息。中文检索使用(“萜类”或“单萜类”或“倍半

萜类”或“二萜类”或“三萜类”或“四萜类”)和(“肝纤维化”或“纤维化”或“肝损伤”)为关键检索词;英文检索使用(“terpenoid”OR “monoterpenoids”OR “sesquiterpenoids”OR “diterpenoids”OR “triterpenoids”)AND (“liver fibrosis”OR “hepatic fibrosis”OR “fibrosis”)为关键检索词。

粗提物、不同化合物的混合物及结构不明的萜类化合物被剔除。基于此,对得到的萜类化合物进行二次检索,进一步弥补第一次检索的局限性。经过 2 次检索地优化和合并,最终得到 49 个萜类化合物,按其结构分单萜类、倍半萜类、二萜类、四环三萜类和五环三萜类。图 1 显示了不同类型萜类成分的数量、比例和结构示意图,其中五环三萜占比最大(31%)。

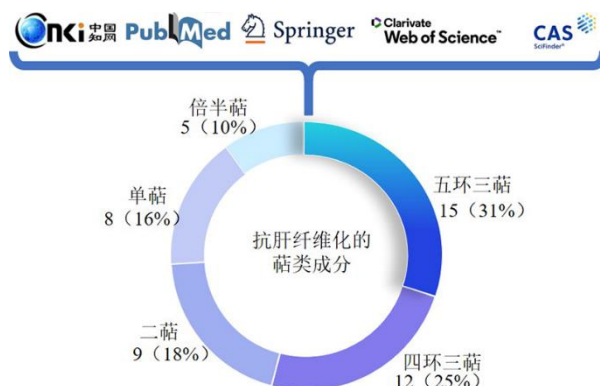


图 1 具有抗肝纤维化作用的萜类成分的分类

Fig. 1 Classification of terpenoid monomer with anti-hepatic fibrosis effects

2 具有抗肝纤维化作用的萜类成分分类

2.1 单萜

单萜是有 2 个异戊二烯聚合而成的一类化合物,此次调研有 8 种(1~8)治疗肝纤维化的单萜,见表 1,包括 2 个单萜和 6 个环状单萜衍生物(环烯醚萜)。

2.2 倍半萜

倍半萜是基于 C-15 骨架上结合有 3 个异戊二烯的一类化合物,本次调研共有 5 种(9~13)治疗肝纤维化的倍半萜,见表 1。

2.3 二萜

二萜是具有 4 个异戊二烯结构单元组成的萜类化合物,此次调研有 9 种(14~22)具有治疗肝纤维化的二萜类化合物,见表 1。

表 1 具有抗肝纤维化作用的萜类成分
Table 1 Monoterpenoids with anti-hepatic fibrosis effects

编号	化合物名称	分子式	编号	化合物名称	分子式
1	龙胆苦苷	C ₁₆ H ₂₀ O ₉	26	人参皂苷 Rg ₃	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃
2	芍药苷	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	27	人参皂苷 Rg ₁	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₄
3	栀子苷	C ₁₇ H ₂₄ O ₁₀	28	人参皂苷 Rg ₂	C ₄₂ H ₇₂ O ₁₃
4	梓醇	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	29	人参皂苷 AD2	C ₃₀ H ₅₄ O ₄
5	苦龙胆酯苷	C ₂₉ H ₃₀ O ₁₃	30	三七皂苷 R ₁	C ₄₇ H ₈₀ O ₁₈
6	香芹酚	C ₁₀ H ₁₄ O	31	罗汉果甜苷	C ₆₀ H ₁₀₂ O ₂₉
7	橄榄苦苷	C ₂₅ H ₃₂ O ₁₃	32	人参皂苷 Rh ₂	C ₃₆ H ₆₂ O ₈
8	胡黄连苦苷II	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₃	33	葫芦素 B	C ₃₂ H ₄₆ O ₈
9	莪术醇	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	34	黄柏酮	C ₂₆ H ₃₀ O ₇
10	β-榄香烯	C ₁₅ H ₂₄	35	桔梗皂苷 D	C ₅₇ H ₉₂ O ₂₈
11	青蒿琥酯	C ₁₉ H ₂₈ O ₈	36	熊果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
12	双氢青蒿素	C ₁₅ H ₂₄ O ₅	37	甘草酸	C ₄₂ H ₆₂ O ₁₆
13	吉马酮	C ₁₅ H ₂₂ O	38	甘草酸二铵	C ₄₂ H ₆₈ N ₂ O ₁₆
14	穿心莲内酯	C ₂₀ H ₃₀ O ₅	39	柴胡皂苷 D	C ₄₂ H ₆₈ O ₁₃
15	脱水穿心莲内酯	C ₂₀ H ₂₈ O ₄	40	雷公藤红素	C ₂₉ H ₃₈ O ₄
16	银杏内酯 B	C ₂₀ H ₂₄ O ₁₀	41	齐墩果酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
17	甜菊苷	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	42	积雪草苷	C ₄₈ H ₇₈ O ₁₉
18	雷公藤甲素	C ₂₀ H ₂₄ O ₆	43	积雪草酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₅
19	紫杉醇	C ₄₇ H ₅₁ NO ₁₄	44	β-香树脂醇	C ₃₀ H ₅₀ O
20	12-O-乙酰基佛波醇-13-异丁酸酯	C ₂₈ H ₄₀ O ₈	45	桦木酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₃
21	大戟素林 A	C ₃₃ H ₄₄ O ₉	46	桦木醇	C ₃₀ H ₅₀ O ₂
22	12-脱氧佛波醇 13-棕榈酸酯	C ₃₆ H ₅₈ O ₆	47	委陵菜酸	C ₃₀ H ₄₈ O ₅
23	黄芪甲苷	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	48	去甲泽拉木醛	C ₂₉ H ₃₆ O ₆
24	人参皂苷 Rb ₁	C ₅₄ H ₉₂ O ₂₃	49	蒲公英甾醇	C ₃₀ H ₅₀ O
25	人参皂苷 Rd	C ₄₈ H ₈₂ O ₁₈			

2.4 三萜

三萜类成分按照其结构分为四环三萜和五环三萜，是萜类单体中具有抗肝纤维化作用数量最多的一类成分。

2.4.1 四环三萜 四环三萜可根据苷元结构的不同，可分为达玛烷型、羊毛脂烷型、甘遂烷型、环阿屯烷型、葫芦烷型和楝苦素烷型三萜（23~34）。它们常以游离形式或与糖结合成皂苷的形式存在，糖基化修饰对其水溶性和生物利用度有显著影响。四环三萜类化合物结构多样，药理活性广泛，是抗肝纤维化药物研发的重要天然产物资源。

2.4.2 五环三萜 五环三萜可根据苷元分为齐墩果烷型、乌苏烷型、羽扇豆烷型和木栓烷型三萜类（35~49）。这些化合物通过多靶点机制发挥抗纤维化作用，如抑制 HSCs 活化、减轻炎症反应和氧化应激，及调控 TGF-β 等促纤维化信号通路。齐墩果烷型五环三萜（如齐墩果酸和甘草酸）是其中分布

最广的类型，具有良好的抗炎和肝保护作用，甘草酸更是临床治疗慢性肝炎的常用药物。乌苏烷型代表化合物如熊果酸和积雪草酸，后者已被证明能有效抑制氧化应激和改善肝损伤，展现出抗纤维化潜力。羽扇豆烷型中的白桦脂酸，因其显著的抗炎和抗氧化特性，在抗肝纤维化研究中备受关注。而木栓烷型的雷公藤红素，则通过强大的抗炎和抑制细胞异常增殖的作用参与抗纤维化过程。这些五环三萜的活性与其特定官能团（如羧基、羟基）密切相关，它们通过游离或与糖结合成皂苷的形式存在，糖基化也显著影响其水溶性和生物利用度。综上，五环三萜类化合物结构多样，药理活性广泛，是抗肝纤维化药物研发的重要天然产物资源。

综上，具有抗肝纤维化作用的萜类化合物种类繁多，但多以三萜类为主，其活性优势主要源于骨架类型多样、官能团丰富，同时，部分化合物口服生物利用度和类药性较好，更符合口服药物要求，

具有成为抗肝纤维化作用的潜力。

3 萜类成分抗肝纤维化的作用机制

萜类成分在肝纤维化防治过程中具有多靶点调控作用,其通过复杂的作用网络影响肝纤维化的发生发展。本文统计的 49 种萜类成抗肝纤维化作用的主要机制,发现大部分的萜类化合物主要通过调节 ECM 的降解从而发挥作用、诱导活化的 HSCs 凋亡和提高抗氧化能力,萜类化合物亦通过包括抗炎作用、调节自噬等途径发挥抗肝纤维化作用。

3.1 调节细胞外沉积与降解

ECM 的沉积与降解失衡是肝纤维化发生的特征表现。ECM 重塑对于决定肝纤维化的可逆性至关重要,由 MMP 和 TIMP 的动态变化去调控。活化的 HSCs 显示出高 TIMP 水平,因此 ECM 降解与 HSCs 清除及 MMP/TIMP 平衡转变与肝纤维化进程密切相关。MMP 是主要的基质降解酶,根据底物特异性,可分为胶原酶(MMP1、MMP8 和 MMP13)和明胶酶(MMP2、MMP9),MMP 的释放和活性在纤维化过程的不同阶段及纤维化消退期间受到精细调节。如熊果酸可以有效升高 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 MMP1 的表达,通过调节 ECM 沉积发挥抗肝纤维化作用^[19]。在乙醇诱导的肝纤维化模型中,分别给桦木酸和桦木醇处理后,可以有效降低 TIMP1 和 TIMP2 水平,调节 ECM 沉积降解,从而发挥减轻肝纤维化的作用^[20]。

3.2 抑制 HSCs 活化与增殖

肝脏受到损伤时,静止的 HSCs 被激活,包括枯否细胞、肝细胞和 HSCs 本身释放的细胞因子和生长因子都能促进 HSCs 的激活状态。HSCs 在活化过程中会经历代谢重编程,包括诱导有氧糖酵解并减少糖异生和脂肪生成。这种由 Hedgehog 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 介导的代谢重排导致乳酸积聚,进一步维持转录激活过程,诱导增殖和促纤维化基因的表达。罗汉果甜苷可有效降低肝纤维化模型中 HIF-1 α 的表达,从而抑制 HSCs 的活化^[21];此外,谷氨酰胺分解代谢对于驱动 HSCs 的代谢重编程以维持其活化表型至关重要,在纤维化患者的肝脏中,谷氨酰胺代谢酶的表达显著增强。如哺乳动物 STE20 样蛋白激酶 1、Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)等对谷氨酰胺代谢的增加至关重要,因此阻断 Hedgehog 级联可降低 HSCs 中的谷氨酰胺分解、细胞增殖和胶原合成。香芹酚可以有效降低 YAP1 和

含 PDZ 结合基序的转录共激活因子蛋白表达,有效抑制 HSCs 的细胞增殖,增加对谷氨酰胺的代谢从而减缓肝纤维化进程^[22]。

3.3 抗炎

炎症反应是机体在应对有害刺激时启动的一种防御性机制。尽管适度且受控的炎症反应有助于清除病原体并维持机体稳态,然而,持续性或失控的炎症反应则会导致严重的组织损伤及病理改变^[23]。在肝脏损伤中,大量细胞因子参与细胞的炎症损伤及修复过程,持续性致炎因子会进一步诱导肝纤维化恶化^[24]。在诱导纤维化的因子中,辅助性 T 细胞 2 (T helper 2 cells, Th2) 最早被认为具有很强的促纤维化特性。Th2 释放的炎症因子有白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、IL-5、IL-10 和 IL-13。其中 IL-4、IL-5 和 IL-13 与纤维化的发展有关^[25]。IL-1 和 IL-7 是 IL 家族的致炎因子,会进一步恶化肝纤维化;IL-10 和 IL-22 是 IL 家族的抗炎因子,在肝纤维化过程中发挥抗炎作用^[3]。栀子苷可以上调 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达,降低 IL-1 β 、IL-6 和 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 的水平,其机制可能是通过减少炎症反应和减少肝细胞凋亡从而发挥抗肝纤维化作用^[26]。

3.4 抗氧化应激

氧化应激为体内氧化与抗氧化作用失衡的一种状态,氧化应激是导致肝损伤等一系列疾病的重要因素^[27]。细胞或人体内自由基产生过多或清除能力不足时,导致不受控制的活性氧水平升高从而引起氧化应激,持续性氧化应激会改变细胞膜的通透性,使得大量氧化中间产物外溢。这些氧化中间产物会诱导 HSCs 产生许多刺激因子,如 TGF- β 是一种主要的促纤维化细胞因子^[28]。这些刺激因子会促进 HSCs 的增殖、活化,进一步诱发和加重肝纤维化。脱水穿心莲内酯可以降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA)、TGF- β 1 和丙二醛,升高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 表达,通过提高肝组织抗氧化能力进而调控氧化应激发挥抗肝纤维化作用^[29]。人参皂苷 Rg₁ 可以降低 α -SMA、丙二醛表达,升高谷胱甘肽过氧化物酶、III 型前胶原、透明质酸、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、醌 NADH 脱氢酶 1 (quinone NADH dehydrogenase, NQO1) 表达,通过调控核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor

2, Nrf2)/HO-1 信号通路, 增强机体的抗氧化能力, 进而发挥抗肝纤维化作用^[30]。

3.5 诱导凋亡

细胞衰老是一种基因控制的生理机制, 可将细胞分裂限制在有限的增殖能力中, 以防止基因损伤细胞的积累^[31]。机体处于正常生理状态时, 其自身产生和衰老的肝细胞处于平衡状态, 当平衡被打破时会导致正常肝细胞加速凋亡, 持续的正常肝细胞凋亡会导致 HSCs 活化和增殖, 从而发生肝纤维化^[32]。研究表明, 诱导 HSCs 细胞凋亡或减少肝细胞凋亡可以减轻肝纤维化^[33]。因此抑制肝细胞凋亡或者诱导 HSCs 细胞凋亡是减缓肝纤维化的有效途径。体内外研究发现, 桔梗皂苷 D 可以有效降低 α -SMA、I 型胶原蛋白 (collagen type I, COLI) 和 Bcl-2 表达, 升高细胞色素、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)、Caspase-9 和 Bax 表达, 通过诱导 HSCs 细胞凋亡从而减缓肝纤维化进程^[34]。胡宗涛等^[35]发现芍药苷可以显著降低 α -SMA、COLI、纤连蛋白 (fibronectin, FN)、尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (recombinant NADPH oxidase 4, NOX4)、Bax 表达, 升高 Bcl-2、SOD 和谷胱甘肽表达, 减少 ECM 沉积, 提高抗氧化能力, 同时抑制 HSCs 激活和肝细胞凋亡, 从而减缓放射性照射诱导的肝纤维化。栀子苷可以显著降低细胞凋亡过程中最主要的 Caspases-3 蛋白表达, 抑制肝细胞凋亡级联反应, 进而对 CCl₄ 诱导的慢性肝纤维化起到保护作用^[26]。

3.6 影响自噬

自噬是真核生物进行维持细胞稳态的一种保守的细胞途径, 通过该过程, 被隔离在双膜囊泡内的细胞质物质被运送到溶酶体进行降解^[36]。大量证据表明, 自噬过程的改变会驱动多种肝脏疾病的进展, 如 HSCs 和反应性导管细胞的自噬会促进纤维化^[37]。自噬可以调节脂质滴, 进而驱动 HSCs 活化, 脂质滴的减少被认为是 HSCs 激活的重要特征之一^[38]。自噬水平降低, 可观察到 HSCs 的成纤维化特性下调, ECM 的生成及沉积减少, 纤维化进程延缓^[39]。柴胡皂苷 D 可以有效降低 α -SMA、COL、微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 蛋白表达, 上调 p62 蛋白表达, 其作用机制可能是通过影响自噬来抑制 HSCs 的激活, 从而起到抗肝纤维化的作用^[40]。研究表明, 自噬与炎症密切相关^[41]。双氢青蒿素可以减少细胞炎症因子核

因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的释放, 并抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 的磷酸化; 过表达的 mTOR 能抑制双氢青蒿素诱导的自噬相关因子上调, 从而减弱双氢青蒿素对自噬的诱导。双氢青蒿素的抗肝纤维化机制可能是通过激活自噬和发挥抗炎途径从而起到抗肝纤维化作用^[42]。人参皂苷 Rg₃ 能够显著降低硫代乙酰胺 (thioacetamide, TAA) 诱导的肝纤维化模型中血清和组织的 α -SMA 和 TGF- β 1 蛋白表达, 并能下调其下游分子的表达, 降低自噬标志物 LC3 的含量, 其机制可能是通过介导磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路, 减少自噬从而起到抗肝纤维化作用^[43]。

3.7 诱导铁死亡

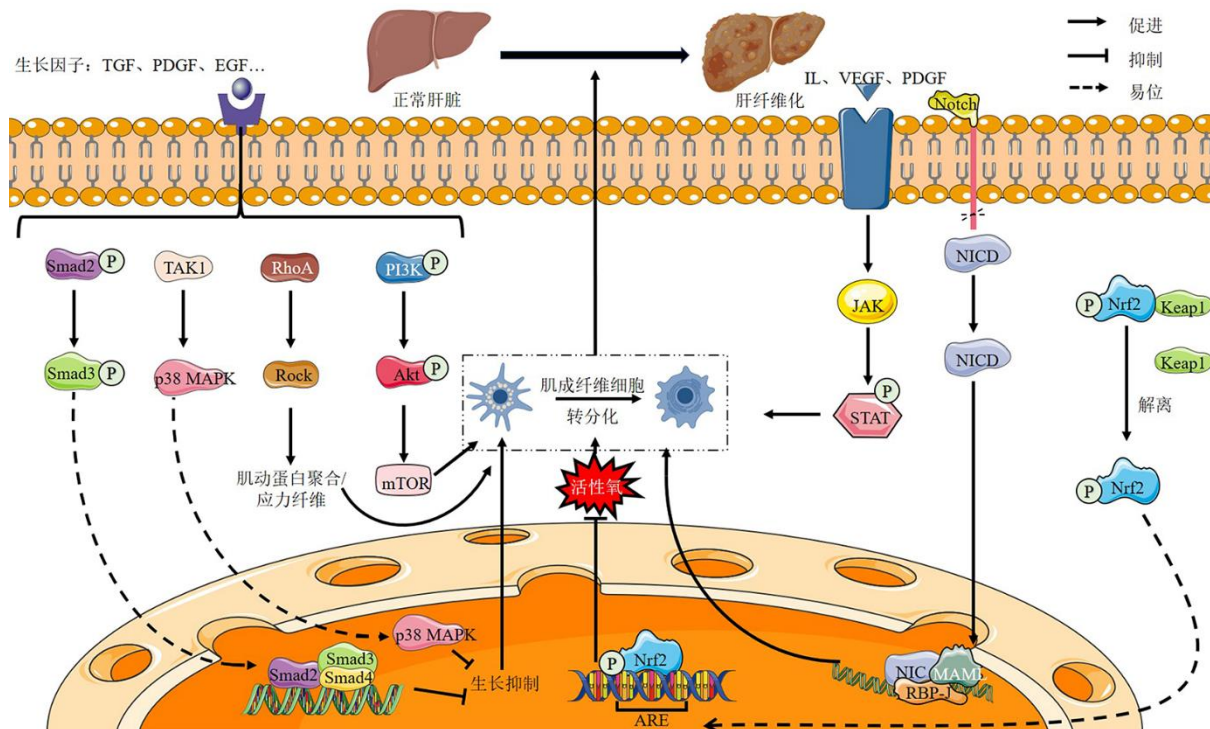
铁死亡是一种铁依赖的非凋亡性的新程序性死亡方式, 其是因铁代谢异常导致细胞内大量活性氧与脂质过氧化物堆积造成的^[44-45]。此外, 还表现为抗氧化体系中谷胱甘肽和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 的表达量的降低。研究表明, 活化 HSCs 的铁死亡通过限制产生纤维化瘢痕细胞的扩张, 减轻了肝纤维化反应的损伤^[46]。Zheng 等^[47]研究发现, 莪术醇不仅显著降低了脂多糖诱导的肝纤维化模型中纤维化标志物 (α -SMA、COLI) 的表达, 还显著改变了铁死亡相关蛋白的水平, 具体表现为抗铁死亡蛋白 GPX4、溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 的下调, 及促铁死亡蛋白长链酰基辅酶 A 合酶 4、环氧化酶-2 和核受体共激活因子 4 的上调。透射电镜结果进一步证实了经莪术醇干预后, 细胞呈现典型的铁死亡形态特征, 可见细胞内空泡形成、核膜边缘凹陷及自噬体数量显著增加。同时检测到活性氧和丙二醛的水平上升, 谷胱甘肽水平下降, 证明莪术醇抗肝纤维化机制是通过诱导 HSCs 铁死亡发挥其作用。人参皂苷 Rh₂ 在动物体内可减轻肝纤维化。体外研究发现人参皂苷 Rh₂ 通过铁死亡降低 HSCs 的增殖和活化, 增加丙二醛、活性氧含量, 减少谷胱甘肽含量, 通过调控干扰素调节因子 1/SLC7A11 介导的 HSCs 铁死亡发挥抗肝

纤维化作用^[48]。

4 抗肝纤维化信号通路

研究发现, 萜类成分抗肝纤维化具有多靶点、多途径的特点。萜类化合物抗肝纤维化的分子信号通路主要包括 TGF- β /Smad 信号通路、Nrf2/HO-1 信号通路、PI3K/Akt 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通

路、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) /NF- κ B 信号通路、Notch 信号通路和 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) /信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路 (图 2)。其中研究最多的信号通路是 TGF- β /Smad 通路, 其次是抗氧化应激的 Nrf2/HO-1、PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路。



TAK-转化生长因子- β -活化激酶; NICD-Notch 胞内结构域; ARE-抗氧化反应元件; NIC-Notch 胞内复合物; MAML-主导控制样蛋白; RBP-J-重组信号结合蛋白; VEGF-血管内皮生长因子。

TAK-transforming growth factor- β -activated kinase; NICD-Notch intracellular domain; ARE-antioxidant response element; NIC-Notch intracellular complex; MAML-mastermind like transcriptional coactivator; RBP-J-recombination signal binding protein; VEGF-vascular endothelial growth factor.

图 2 萜类化合物抗肝纤维化机制

Fig. 2 Mechanisms diagram of terpenoids against liver fibrosis

TGF- β 作为一种强效的致纤维化细胞因子, 在从原发性肝损伤进展至肝纤维化及肝硬化的全过程中起关键驱动作用。既往研究已探索了多种抑制 TGF- β 信号传导的策略, 包括直接靶向 TGF- β 异构体或阻断其受体活化, 近年来也涌现出众多通过调控该通路来改善纤维化的药物。然而, 鉴于 TGF- β 在免疫稳态、伤口愈合、细胞分化及增殖中亦承担着不可或缺的生理功能, 全面阻断其信号往往会引发严重的系统性副作用。因此, 未来的治疗策略需聚焦于更精细地干预 TGF- β 活化的特定环节以降低毒性, 同时, 亟需发掘全新的治疗靶点, 为有效逆转肝纤维化提供更丰富的临床选择。

4.1 TGF- β /Smad 信号通路

TGF- β 是转化生长因子家族中一种具有多功能的细胞因子, 参与调控细胞的增殖、分化、凋亡、免疫等过程^[49]。在肝脏中 TGF- β 1 是重要的促纤维化细胞因子, 通过与受体 T β RI 和 T β RII 结合将其胞外信号转导进胞内, 进而促进肝纤维化的进展, 参与了组织器官纤维化发生发展的整个过程。T β RII 在富含甘氨酸-丝氨酸的结构域处磷酸化 T β RI, 导致 T β RI 发生构象调节, 并使其敏感, 从而结合和磷酸化其底物, 即 Smad2 和 Smad3 蛋白^[50-51]。此外, TGF- β 与活性氧、PDGF 和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 等触发的其

他信号转导途径协同作用激活和增殖 HSCs 细胞,促进肝纤维化进程^[52]。多项研究表明,萜类成分通过调控 TGF- β /Smad 信号通路进行抗肝纤维化^[53]。魏晓宇^[54]发现人参皂苷 Rg₁ 可以调控 TGF- β /Smad 信号通路,显著降低细胞和组织中 α -SMA、TGF- β 1、COL1、COL3 蛋白,并抑制 Smad2、Smad3 的磷酸化,对 CCl₄ 建立的肝纤维化模型有抑制作用。齐墩果酸对 TGF- β 1 激活的人肝星形 LX2 细胞有抑制作用,可有效降低细胞中 α -SMA、COL1、TGF- β 1、p-Smad3、p-Smad2、Smad4 蛋白表达^[55]。积雪草酸能够降低由 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中组织的 α -SMA、TGF- β 1、p-Smad2/3 蛋白表达,通过调节 TGF- β /Smad 信号通路发挥抗肝纤维化作用^[56]。

4.2 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2 是碱性亮氨酸拉链家族成员之一,在调控细胞氧化损伤、抗炎上具有重要作用^[57-58]。Nrf2 活性被 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 抑制,但在氧化应激条件下,Nrf2 会从 Keap1 上分离,发生易位转移到细胞核内,与抗氧化元件结合后并诱导一系列下游靶基因^[59]。其下游靶细胞 HO-1、NQO1 表达上调时可发挥抗脂质过氧化作用,改善肝纤维化进程^[60]。研究表明,多种萜类化合物通过激活 Nrf2 通路发挥抗肝纤维化作用。穿心莲内酯可以调控 Nrf2/HO-1 信号通路,降低由对乙酰氨基酚诱导的肝纤维化模型中 α -SMA、COL1、Keap1 表达,升高 Nrf2、HO-1、NQO1 表达,提高抗氧化应激能力减缓肝纤维化进程^[56]。杨娟^[61]发现黄芪甲苷可以升高由二乙基亚硝胺、CCl₄ 和乙醇联合诱导的肝纤维化模型中肝组织 Nrf2、HO-1、NQO1 的蛋白表达,通过调控 Nrf2/HO-1 信号通路发挥抗肝纤维化作用。研究显示,甘草酸二铵在 CCl₄ 诱导的 C57BL/6 小鼠肝纤维化模型中,不仅显著降低了肝组织中 α -SMA 的蛋白水平,还能上调 Nrf2 及其下游抗氧化因子 HO-1、NQO1 的表达,提示其抗纤维化机制可能与激活 Nrf2 信号通路、减轻肝脏氧化应激损伤密切相关^[62]。

4.3 PI3K/Akt 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是细胞内一条重要的细胞传导,存在于所有类型的细胞中,并参与生长、增殖和运动等生物学过程^[63]。PI3K/Akt 信号通路受到严格调控,以防止异常激活并维持细胞稳态。多种机制控制该通路的活性,包括受体酪氨酸激酶的激活^[64]、PTEN 的负向调节作用^[65]、PI3K 的激活^[66]、

Akt 的激活^[67]及负反馈回路^[68]。异常激活的 PI3K/Akt 信号通路可增加 HSCs 细胞的细胞存活率、增殖和迁移,及增加胶原蛋白和其他 ECM 蛋白质的产生^[69-70]。此外,该通路还能够控制氧化应激和炎症反应,而氧化应激和炎症反应是肝纤维化的 2 个主要因素^[71]。因此可以通过调控 PI3K/Akt 信号转导途径从而抑制肝纤维化。郑洋等^[72]研究发现莪术醇对 TGF- β 1 激活的大鼠肝星状 HSC-T6 细胞有抑制作用,可显著降低 PI3K、Akt、mTOR 的蛋白和 mRNA 水平。唐苑等^[73]发现青蒿琥酯在 3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢-2,4,6-三甲吡啶 (3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydro-2,4,6-collidine, DDC) 诱导的胆汁淤积性肝纤维化模型中,显著降低肝组织中 α -SMA、TGF- β 1、COL1、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 的蛋白表达,通过调控 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 HSCs 的活化从而抑制肝纤维化。

4.4 MAPK 信号通路

MAPK 是一条高度保守的信号通路^[74]。它可以被细胞外生长因子、炎症因子、氧化应激等激活,参与细胞生长、分化、凋亡、炎症及对环境压力的反应等^[75]。MAPK 家族主要存在 p38、ERK 和 JNK 途径,当 p-p38、p-ERK、p-JNK 过度表达会加速 ECM 沉积,从而恶化肝纤维化进程^[76]。因此通过调控 MAPK 信号通路也可以对肝纤维化起到防治作用^[77]。张雅^[78]发现苦龙胆酯苷可以有效降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 TGF- β 1、p-Smad2、p-Smad3、p-ERK、p-JNK、p-p38 表达,通过调节 MAPK 信号通路从而发挥抗肝纤维化作用。在 TAA 诱导的小鼠肝纤维化模型中,Su 等^[79]研究发现,人参皂苷 AD2 通过抑制 p-p38、p-ERK 和 p-JNK 的磷酸化水平,显著改善了肝纤维化程度。此外,该药物还能下调 TIMP1 和 MMP13 的表达,从而减轻肝脏脂质沉积并改善组织病理损伤。在乙醇诱导的肝纤维化模型中,p-p38 和 p-JNK 蛋白显著升高,通过桦木酸和桦木醇处理后,可以有效降低 p-p38 和 p-JNK 表达进而减少炎症,同时降低 TIMP1 和 TIMP2 水平,调节 ECM 沉积降解,从而发挥减轻肝纤维化的作用^[20]。

4.5 TLR4/NF- κ B 信号通路

TLR 是模式受体识别的一种,需与相应配体结合才能激活^[80]。TLR4 在肝脏主要分布在 HSCs、肝内皮细胞、库普弗细胞 (Kupffer cells, KCs) 等,参与肝脏先天性免疫建立和炎症反应^[81]。TLR4 和

TLR4 配体都会对 NF- κ B 及多种细胞因子产生影响,从而促进或干预肝纤维化^[80]。在非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)患者血清中 TLR4 浓度升高,降低 TLR4 表达,可以有效抑制肝纤维化^[82]。Lai 等^[83]研究发现青蒿琥酯在 CCl₄ 诱导的 SD 大鼠肝纤维化模型中,可以显著降低 α -SMA、TLR4、髓样分化因子 88 (molecule myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- κ B、p65、TGF- β 1、TNF- α 、IL-6 蛋白表达,通过调控脂多糖/TLR4/NF- κ B 信号通路来减少炎症因子的生成,如 IL-6 和 TNF- α ,从而发挥抗肝纤维化作用。穿心莲内酯可以降低由 CCl₄ 诱导的 C57BL/6 小鼠肝纤维化模型中 α -SMA、TGF- β 1、CD68、TLR4、IL-1 β 、IL-6、p-Smad2 的蛋白和 mRNA 表达,通过调控 TLR4/NF- κ B 信号通路和 TGF- β /Smad 信号通路改善肝纤维化^[84]。罗汉果甜苷可以降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 α -SMA、TGF- β 1、COLI、HIF-1 α 、TLR4、MyD88、p-p38、p-JNK、TIMP1、p-Smad2/3 表达,升高 MMP1,通过调节 TLR4/HIF-1 α 信号通路和调节 ECM 降解来减轻肝纤维化进程^[21]。

4.6 Notch 信号通路

Notch 是一条高度保守的信号通路,主要由 Notch 受体、配体和 DNA 蛋白结合组成^[85]。当静息的 HSCs 被活化成肌成纤维细胞时,受体 Notch2/3 的表达会显著上升,使用抑制剂后可减少 HSCs 活化^[86-87]。因此有效干预 Notch 信号通路,减少胶原纤维的沉积,抑制 HSCs 活化,可能成为潜在治疗肝纤维化的有效靶点。张望^[88]通过体内外研究发现,熊果酸可以降低由 TGF- β 1 和 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 α -SMA、TIMP1、COLI、NOX4、Notch3 等蛋白表达,其机制可能是通过抑制 Notch3/NOX4 信号通路抑制 HSCs 活化和肝纤维化发生。积雪草苷也可以降低 α -SMA、COLI、Notch1 等表达,通过调控 Jagged-1 蛋白/Notch1 信号通路发挥抗肝纤维化作用^[89]。

4.7 JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路主要是与细胞因子、生长因子信号转导相关的通路之一^[90]。 α 干扰素、血小板衍生因子(PDGF、VEGF)、瘦素、IL 等都可以激活该通路^[91-95]。激活 JAK/STAT 信号通路后,STAT3 磷酸化增加,从而导致 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子大量表达,促肝纤维化的发展^[96-98]。因此,抑制 JAK/STAT 通路激活有望成为逆转肝纤维

化的有效手段。积雪草酸可以下调由 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 NF- κ B、p-JAK1、p-STAT3 蛋白表达,升高 Nrf2、HO-1、NQO1 等蛋白表达,通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路和抑制 JAK/STAT 信号通路减缓肝纤维化进程^[99]。细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)作为 JAK/STAT 信号通路下游关键靶点,通过负调控上游信号转导进而发挥抗肝纤维化的作用^[87]。Zhao 等^[100]研究发现桦木酸可以上调由 TGF- β 1 活化 HSCs 中 SOCS1 蛋白表达,同时抑制 p-JAK、p-STAT 的表达,通过 JAK/STAT 信号通路有效抑制 HSCs 活化和减少 ECM 沉积改善肝纤维化。

4.8 Rho/Rock 信号通路

Rho/Rock 信号通路可调节多种功能,如细胞迁移、增殖和存活等^[101]。Rock 作为细胞骨架动力学主要调节器,Rock 被激活时会引起细胞骨架动力学变化导致关键促纤维化基因转录增加^[102-103]。近期研究发现,Rock2 激活会促进 MRTF 介导的转录,并增加 α -SMA 和 CTGF 的表达,二者都是肝纤维化的主要特征^[102,104]。抑制 Rock 可能是治疗肝纤维化的一种特别有效的策略。郑洋^[105]发现莪术醇可以有效降低体内、外肝纤维化模型中 RhoA、Rock2 表达,通过调控 Rho/Rock 信号通路发挥作用;罗方云^[106]研究发现熊果酸可以降低 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中 α -SMA、COLI、NOX4、RhoA、Rock1 表达,通过调控 NOX4/活性氧和 RhoA/Rock1 信号通路从而逆转肝纤维化。

分子机制研究表明,萜类成分主要作用于 TGF- β /Smad 通路(芍药苷、积雪草酸等)、Nrf2/HO-1(穿心莲内酯等)和 PI3K/Akt 通路(人参皂苷等)。此外,MAPK、TLR4/NF- κ B、Notch 等通路也参与调控。值得注意的是,四环三萜(如黄芪甲苷)和五环三萜(如甘草酸)类成分因结构多样性展现出更优的生物活性,其中黄柏酮可同时调控 Nrf2/Keap1 和 TGF- β /Smad 双通路;积雪草酸可以通过脂素 1/TLR4 信号抑制 NLRP3 炎症小体活化从而减缓肝纤维化进程。

5 未来研究策略

现有研究证实,肝纤维化是一个动态可逆的病理过程。得益于肝脏强大的再生潜能,若进行及时有效的干预,纤维化进程可被逆转,从而有望使肝脏结构与功能恢复至正常状态。因此,早期、及时诊断和治疗肝纤维化对于预防肝硬化和肝癌至关

重要。然而,由于体内各种细胞,包括免疫细胞和信号通路,在不同的肝脏微环境中发挥着双重作用,深入研究肝纤维化消退的分子机制,寻找更多的药物靶点和有效的抗纤维化药物,对于有效治疗肝纤维化至关重要。

5.1 靶向 ECM 重塑和肝窦细胞稳定

目前干预 ECM 的重塑是促进肝纤维化消退的一大研究方向。KCs 可以通过产生 MMPs 来促进肝纤维化的消退, MMP9 是 KCs 表达的主要 MMP。Feng 等^[107]发现在 TAA 诱导的小鼠肝纤维化模型中,去除 KCs 会延迟纤维化的消退。与转移来自 MMP9^{-/-}小鼠的 KCs 相比,转移来自野生型动物的 KCs 可促进肝纤维化的消退。表明 KCs 衍生的 MMP9 在纤维化逆转中至关重要。肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)被认为是肝脏稳态的关键调节者,因为其静止表型的失调会促进肝脏内的病理过程,包括炎症、微血管血栓形成、纤维化和门脉高压症,这对于纤维化的发展至关重要。Lee 等^[108]研究发现在 DDC 诱导的小鼠肝纤维化模型中, A 激酶锚定蛋白 12 (A-kinase anchoring protein 12, AKAP12) 敲除小鼠在纤维化消退表达降低,并伴有成纤维细胞和毛细血管化窦状隙正常化受损。肝脏转录组 RNA 测序表明,在 AKAP12^{-/-}样本中,与 ECM 积聚和血管重塑相关的基因表达大多升高。同时,敲低 LSECs 中的 AKAP12 可增强血管生成、增加内皮素-1 表达并改变层黏连蛋白的组成,从而促进纤维化的发生。此外, LSECs 去分化和活化的负向调节剂,如肝 X 受体 α 激动剂,能够有效逆转 LSECs 的毛细血管化,而这一病理改变的恢复被认为是实现肝纤维化消退的先决条件。

5.2 靶向核受体的治疗

HSCs 表达多种核受体,包括法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)^[109]。这些受体在 HSCs 调节中具有重要作用。FXR 受体负责调整胆汁酸和胆固醇稳态; PPAR γ 受体主要维持静息状态、抑制活化及抗纤维化作用。针对 FXR 的临床试验表明, FXR 激动剂奥贝胆酸治疗能显著改善 NASH 患者的肝纤维化程度及核心组织学特征(脂肪变性、炎症和气球样变)^[110]。PPAR γ 是维持 HSCs 静息表型的关键转折点。研究表明, HSCs 在静息期高表达 PPAR γ ,

而活化后其表达显著降低, FXR 则可通过诱导 PPAR γ 表达来发挥保护作用^[111]。目前,靶向 PPAR 通路的策略已进入临床转化阶段,如泛 PPAR 激动剂拉尼兰诺(Lanifibranor, 激活 PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ 亚型)正被用于 NASH 的临床试验^[112]。值得注意的是,多种萜类化合物也展现出了类似的核受体调节潜力。研究发现,龙胆苦苷、双氢青蒿素及雷公藤红素在不同肝纤维化模型中均能显著上调 PPAR γ 蛋白表达,通过恢复 HSCs 的静息状态从而抑制其活化。这表明这些萜类化合物具有巨大的核受体靶向治疗潜力,未来值得在抗纤维化药物研发中予以重点关注。

5.3 靶向炎症和氧化应激的治疗

肝脏炎症是推动慢性肝病进展的关键驱动力,因此,靶向炎症通路的干预已成为抗纤维化药物研发的重要策略。此类疗法主要通过抑制促炎因子的释放或利用受体拮抗剂阻断其生物活性来实现。机制研究表明,持续性的肝损伤会导致受损肝细胞释放活性氧及其他损伤信号,进而招募并激活巨噬细胞和淋巴细胞,形成级联炎症反应,最终促进纤维化的发生。此外,炎症细胞和 HSCs 的相互激活会导致肝纤维化恶化。TNF- α 的过度生成是肝损伤诱导促炎因子级联释放的关键始动环节。梓醇、青蒿琥酯、人参皂苷 Rb₁、葫芦素 B 和委陵菜酸在不同的动物肝纤维化模型中,与模型组相比,均可降低 TNF- α 的表达,进而通过减少炎症发挥抗肝纤维化作用。

5.4 优化药物运输系统

尽管基于体外研究筛选出众多具有显著抗纤维化潜力的候选药物,但其普遍未能成功转化为临床有效疗法。这种转化瓶颈主要源于药物本身固有的一些限制:靶向能力不足、在体内溶解性不佳导致递送困难、及在肝脏部位的选择性蓄积效果不理想。这些缺陷的直接后果是药物难以在病变组织达到具有治疗意义的浓度水平,同时非目标组织的吸收也会造成不必要的药物浪费及潜在的不良反应风险。以水飞蓟素、姜黄素和雷公藤甲素为例,这些在体外展现出强大抗纤维化作用的代表性成分,因其口服生物利用度低、水溶性差、难以特异性定位至肝脏病灶及可能伴随的肝脏额外毒性问题,其临床应用受到了严重制约。因此,旨在优化药物输送的策略应运而生。其中,基于纳米技术的智能递送平台被视为解决给药障碍、提高药物生物

利用度及安全性的有效手段,正日益成为该领域的研究热点。

针对肝纤维化的治疗,纳米载药系统展现出显著潜力,其核心策略在于将治疗性分子精准递送至关键病变细胞群。这种靶向递送不仅能有效抑制或逆转纤维化进程,同时有望将药物的全身性暴露及伴随毒性降至最低。如利用透明质酸修饰的纳米颗粒负载姜黄素,能够选择性地蓄积于活化的 HSCs 中,有效诱导其凋亡,且不影响静止期 HSCs 的活性^[113]。研究证明,这种靶向递送系统能有效抑制 HSCs 活化,从而实现明显的抗纤维化疗效,并且避免了非特异性分布导致的全身性不良反应。

6 结语与展望

本文系统分析了近 15 年文献报道的具有抗肝纤维化活性的萜类成分。肝纤维化是慢性肝病发展的核心病理过程,以 ECM 过度沉积为特征,可进展为肝硬化甚至肝癌。目前临床缺乏特效药物,天然萜类化合物因其多靶点作用机制成为抗肝纤维化药物的研究热点。

研究方法通过多数据库检索筛选出具有抗肝纤维化活性的萜类单体化合物,按结构分为单萜、倍半萜、二萜、四环三萜和五环三萜。研究证实,这些结构多样的萜类化合物均能通过多靶点协同作用有效抑制 HSCs 活化并减少 ECM 沉积。在多种肝纤维化动物模型(包括 CCl₄、胆管结扎、二乙基亚硝胺、TAA、血吸虫感染和乙醇诱导等)中,萜类成分均展现出显著的治疗效果。特别值得注意的是,针对特殊模型(如放射性损伤、刀豆蛋白 A 诱导、斯氏狸殖吸虫感染及 SAMP8 衰老小鼠)诱发的肝纤维化模型,芍药苷和人参皂苷 Rg₁ 等成分表现出独特的治疗优势。体外研究进一步证实,梔子苷、莪术醇等成分可通过调控 TGF- β 1 和 PDGF-BB 激活的 HSCs,有效改善炎症反应和氧化应激水平。

综上,本文系统揭示了萜类化合物作为抗肝纤维化先导物的巨大潜力。未来研究应侧重于深入解析构效关系、优化给药系统提高生物利用度以及推进临床前和临床转化研究,为开发高效低毒的抗肝纤维化药物奠定基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Younossi Z M, Loomba R, Anstee Q M, *et al.* Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis [J].

Hepatology, 2018, 68(1): 349-360.

- [2] 潘圆未, 平键, 徐列明. 诱导活化肝星状细胞凋亡主要信号通路的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2014, 30(2): 182-185.
- [3] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166.
- [4] Omata M, Cheng A L, Kokudo N, *et al.* Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update [J]. *Hepatol Int*, 2017, 11(4): 317-370.
- [5] Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis [J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(2): 420-426.
- [6] 辛晟梁, 徐小元. 2024 年肝纤维化、肝硬化及门静脉高压临床研究进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(1): 7-9.
- [7] 肖滢, 吴治念, 鲁洁, 等. 代谢重编程介导的肝星状细胞活化在肝纤维化发生机制中的作用 [J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(11): 1053-1056.
- [8] 牛丽娜, 窦婧, 李栋栋, 等. 细胞凋亡在肝纤维化发生、发展中的作用研究进展 [J]. 肝脏, 2023, 28(11): 1369-1372.
- [9] Perel P, Roberts I, Sena E, *et al.* Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: Systematic review [J]. *BMJ*, 2007, 334(7586): 197.
- [10] Roehlen N, Crouchet E, Baumert T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875.
- [11] Liu Z S, Wei S, Jiang Y, *et al.* Protein phosphatase 6 regulates metabolic dysfunction-associated steatohepatitis via the mTORC1 pathway [J]. *J Hepatol*, 2025, 83(3): 630-642.
- [12] Newman D J, Cragg G M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019 [J]. *J Nat Prod*, 2020, 83(3): 770-803.
- [13] 苏雯清, 杨晓男, 梁凌玲, 等. 萜类化学成分的药理作用研究进展 [J]. 右江民族医学院学报, 2025, 47(4): 678-683.
- [14] 李娇妹, 郑纺, 翟丽娟, 等. 三萜类化合物抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(15): 2265-2271.
- [15] 黄永梅. 基于网络药理学筛选茯苓萜类抗乙型肝炎活性成分的研究 [D]. 宜昌: 三峡大学, 2023.
- [16] 栾娜, 钟祥键, 王欣, 等. 山茱萸中具有抗氧化活性的环烯醚萜类成分 [J]. 中国食品学报, 2020, 20(11): 255-264.
- [17] 王诗婷, 孔伟华, 温乐乐, 等. 中药三萜类成分防治膝骨关节炎作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(18):

- 6128-6138.
- [18] 卫家润, 陈月桥, 钟焕英, 等. 中药蒽类成分抗肝纤维化机制研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(9): 107-113.
- [19] Gan D K, Zhang W, Huang C K, *et al.* Ursolic acid ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis through the NOXs/ROS pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6799-6813.
- [20] Szuster-Ciesielska A, Plewka K, Daniluk J, *et al.* Betulin and betulinic acid attenuate ethanol-induced liver stellate cell activation by inhibiting reactive oxygen species (ROS), cytokine (TNF- α , TGF- β) production and by influencing intracellular signaling [J]. *Toxicology*, 2011, 280(3): 152-163.
- [21] Cao F Y, Zhang Y F, Li W G, *et al.* Mogroside IVE attenuates experimental liver fibrosis in mice and inhibits HSC activation through downregulating TLR4-mediated pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55: 183-192.
- [22] Mohseni R, Karimi J, Tavilani H, *et al.* Carvacrol ameliorates the progression of liver fibrosis through targeting of Hippo and TGF- β signaling pathways in carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis in rats [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(1): 163-171.
- [23] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation [J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 428-435.
- [24] 马婷, 邝晓岚, 蔡婉娜, 等. 黄酮类成分抗肝纤维化作用及其机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(13): 4146-4161.
- [25] Mack M. Inflammation and fibrosis [J]. *Matrix Biol*, 2018, 68: 106-121.
- [26] Yang L, Bi L P, Jin L L, *et al.* Geniposide ameliorates liver fibrosis through reducing oxidative stress and inflammatory response, inhibiting apoptosis and modulating overall metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 772635.
- [27] Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, *et al.* Oxidative stress in liver pathophysiology and disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1653.
- [28] 蔡欣池, 崔万丽. 肝纤维化发生机制的研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(2): 141-143.
- [29] 谢婧, 李丽华. 脱水穿心莲内酯对四氯化碳诱导的肝纤维化模型小鼠肝细胞凋亡的抑制作用及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2019, 45(5): 1009-1014.
- [30] Li J P, Gao Y, Chu S F, *et al.* Nrf2 pathway activation contributes to anti-fibrosis effects of ginsenoside Rg₁ in a rat model of alcohol- and CCl₄-induced hepatic fibrosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(8): 1031-1044.
- [31] Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42.
- [32] 何国鑫, 陈华国, 邓青芳, 等. 黄酮类化合物抗肝损伤的作用机制研究进展 [J]. 中国现代应用药理学, 2019, 36(12): 1583-1591.
- [33] 王莹, 徐渴阳, 包剑锋. 细胞自噬对氧化应激通路的调节及其对肝纤维化的影响 [J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(14): 1716-1718.
- [34] 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.
- [35] 胡宗涛, 高世乐, 秦峰, 等. 单次剂量照射制备大鼠放射性肝纤维化模型的建立与评价 [J]. 安徽医药, 2013, 17(1): 63-67.
- [36] Yang Z F, Klionsky D J. Eaten alive: A history of macroautophagy [J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(9): 814-822.
- [37] Hung T M, Hsiao C C, Lin C W, *et al.* Complex cell type-specific roles of autophagy in liver fibrosis and cirrhosis [J]. *Pathogens*, 2020, 9(3): 225.
- [38] Lucantoni F, Martínez-Cerezuela A, Gruevska A, *et al.* Understanding the implication of autophagy in the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis: Are we there yet? [J]. *J Pathol*, 2021, 254(3): 216-228.
- [39] 田萌媛, 张铭, 赵哲, 等. 基于自噬探讨中医药抗肝纤维化的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(21): 255-263.
- [40] Chen Y R, Que R Y, Zhang N, *et al.* Saikosaponin-D alleviates hepatic fibrosis through regulating GPER1/autophagy signaling [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(12): 7853-7863.
- [41] 陈华玲, 马晓鹏, 袁圣亮. 自噬与炎症的关系研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(23): 100-102.
- [42] Zhang Z L, Guo M, Zhao S F, *et al.* ROS-JNK1/2-dependent activation of autophagy is required for the induction of anti-inflammatory effect of dihydroartemisinin in liver fibrosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 101: 272-283.
- [43] 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.
- [44] 王伟艳, 刘珊, 李会芳, 等. 基于谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物酶 4 轴探讨雷公藤甲素引起肝细胞铁死亡的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(9): 2967-2975.
- [45] Zhang Y Y, Su F Z, Zhu E L, *et al.* A systematical review on traditional Chinese medicine treating chronic diseases

- via regulating ferroptosis from the perspective of experimental evidence and clinical application [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(2): 246-260.
- [46] Zhang Z L, Yao Z, Wang L, *et al.* Activation of ferritinophagy is required for the RNA-binding protein ELAVL1/HuR to regulate ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2083-2103.
- [47] Zheng Y, Zhao T J, Wang J R, *et al.* Curcumin alleviates liver fibrosis through inducing autophagy and ferroptosis in hepatic stellate cells [J]. *FASEB J*, 2022, 36(12): e22665.
- [48] Lang Z C, Yu S H, Hu Y H, *et al.* Ginsenoside Rh₂ promotes hepatic stellate cell ferroptosis and inactivation via regulation of IRF1-inhibited SLC7A11 [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154950.
- [49] Dewidar B, Meyer C, Dooley S, *et al.* TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis-updated 2019 [J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1419.
- [50] Derynck R, Budi E H. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183.
- [51] Carthy J M. TGF β signaling and the control of myofibroblast differentiation: Implications for chronic inflammatory disorders [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(1): 98-106.
- [52] Fabregat I, Caballero-Díaz D. Transforming growth factor- β -induced cell plasticity in liver fibrosis and hepatocarcinogenesis [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 357.
- [53] 曹杨港, 陈月桥, 胡锦, 等. 基于 TGF- β 1/Smads 通路的中医药治疗肝纤维化研究进展 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(7): 664-668.
- [54] 魏晓宇. 人参皂苷 Rg₁ 通过 TGF- β /Smad 信号通路抑制肝纤维化的机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [55] Guo X X, Yang W N, Dong B S, *et al.* Glycyrrhetic acid-induced miR-663a alleviates hepatic stellate cell activation by attenuating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 3156267.
- [56] Tang L X, He R H, Yang G, *et al.* Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF- β /Smad signaling *in vivo* and *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31350.
- [57] 薛瑾, 陈应强. Nrf2/HO-1 信号通路在肝脏相关疾病中的研究进展 [J]. *南昌大学学报 (医学版)*, 2022, 62(3): 88-92.
- [58] Zhu L Y, Zhang Q, Hua C, *et al.* Melatonin alleviates particulate matter-induced liver fibrosis by inhibiting ROS-mediated mitophagy and inflammation via Nrf2 activation [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 268: 115717.
- [59] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, *et al.* Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [60] 张晓倩, 杨慧, 张晓华. Nrf2/HO-1 信号通路在慢性肝病中的研究 [J]. *中国肝脏病杂志 (电子版)*, 2017, 9(3): 36-39.
- [61] 杨娟. Nrf2 对 AS-IV 经由 pSmad3C/3L 抗肝纤维化作用机制的影响 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [62] 段丽杰, 王立新. 甘草酸二铵对四氯化碳诱导肝纤维化模型小鼠氧化应激损伤的保护作用 [J]. *天津药学*, 2022, 34(1): 1-7.
- [63] 方惠娴, 王剑锋, 朱向东. 中医药干预 PI3K/Akt 信号通路抗肝纤维化的研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2018, 10(8): 146-148.
- [64] Guo M D, Zhu C H, Fu R Z, *et al.* Ginsenoside Rk₃ regulates nonalcoholic steatohepatitis by modulation of intestinal flora and the PI3K/Akt signaling pathway in C57BL/6 mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(24): 9370-9380.
- [65] Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, *et al.* The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4): 605-635.
- [66] Mendoza M C, Emrah Er E, Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: Cross-talk and compensation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(6): 320-328.
- [67] Ward S G, Finan P. Isoform-specific phosphoinositide 3-kinase inhibitors as therapeutic agents [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2003, 3(4): 426-434.
- [68] Yokota J, Chosa N, Sawada S, *et al.* PDGF-induced PI3K-mediated signaling enhances the TGF- β -induced osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in a TGF- β -activated MEK-dependent manner [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(3): 534-542.
- [69] 杨星, 王振, 李淑娣, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨中药活性成分抗肝纤维化的研究现状 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13): 230-240.
- [70] Chen D Q, Feng Y L, Cao G, *et al.* Natural products as a source for antifibrosis therapy [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018, 39(11): 937-952.
- [71] Abrahams J G, Tarantino I, Turnes J, *et al.* Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2003, 37(4): 902-908.
- [72] 郑洋, 邓青梅, 陈豪, 等. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨莪术醇抗肝纤维化的分子机制 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(4): 36-40.
- [73] 唐苑, 赵楠, 张晓珣, 等. 青蒿琥酯通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路改善 DDC 诱导的胆汁淤积性肝纤维化 [J]. *陆军军医大学学报*, 2023, 45(10): 1001-1009.

- [74] Kim E K, Choi E J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405.
- [75] 赖学倩, 刘俊宏, 王亮, 等. 中药调控相关信号通路抗肝纤维化的研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(11): 215-221.
- [76] 邓志华, 黄桂柳, 覃小珊, 等. p38 MAPK 信号通路肝脏疾病关系的研究进展 [J]. 医学综述, 2020, 26(22): 4395-4403.
- [77] 詹康. 肝纤维化发生相关信号传导通路的研究进展 [J]. 湖北民族大学学报: 医学版, 2020, 37(3): 87-90.
- [78] 张雅. 川西獐牙菜中苦龙胆酯苷的提纯及其抗肝纤维化作用机制研究 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2018.
- [79] Su G Y, Li Z Y, Wang R, *et al.* Signaling pathways involved in p38-ERK and inflammatory factors mediated the anti-fibrosis effect of AD-2 on thioacetamide-induced liver injury in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(7): 3992-4000.
- [80] 文皓巍. Toll 样受体信号通路在肝纤维化机制中的作用 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
- [81] 杨超, 谭勤锐, 李晖. Toll 样受体对肝纤维化的调控作用进展 [J]. 重庆医学, 2017, 46(20): 2853-2856.
- [82] 金英顺, 洪英礼, 崔镇花, 等. 血管紧张素II及其受体在慢性环孢素 A 肾毒性大鼠肾组织中的表达 [J]. 第二军医大学学报, 2010, 31(12): 1286-1290.
- [83] Lai L N, Chen Y X, Tian X X, *et al.* Artesunate alleviates hepatic fibrosis induced by multiple pathogenic factors and inflammation through the inhibition of LPS/TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 765: 234-241.
- [84] Lin L T, Li R, Cai M Y, *et al.* Andrographolide ameliorates liver fibrosis in mice: Involvement of TLR4/NF- κ B and TGF- β 1/Smad2 signaling pathways [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7808656.
- [85] 王莉, 赵秀萍, 谢娇娇, 等. Hippo-YAP/TAZ 与 Notch 信号通路在肝纤维化中的作用 [J]. 生命的化学, 2023, 43(3): 402-407.
- [86] Zhang Q D, Xu M Y, Cai X B, *et al.* Myofibroblastic transformation of rat hepatic stellate cells: The role of Notch signaling and epithelial-mesenchymal transition regulation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(21): 4130-4138.
- [87] Li J J, Dong S Q, Ye M L, *et al.* microRNA-489-3p represses hepatic stellate cells activation by negatively regulating the JAG1/Notch3 signaling pathway [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(1): 143-150.
- [88] 张望. 基于 Notch3/NOX4 信号通路探究熊果酸抗肝纤维化的分子机制 [D]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [89] Xiao X H, Zhang Q. Asiaticoside conveys an antifibrotic effect by inhibiting activation of hepatic stellate cells via the Jagged-1/Notch-1 pathway [J]. *J Nat Med*, 2023, 77(1): 128-136.
- [90] Darnell J E Jr, Kerr I M, Stark G R. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to IFNs and other extracellular signaling proteins [J]. *Science*, 1994, 264(5164): 1415-1421.
- [91] Aaronson D S, Horvath C M. A road map for those who don't know JAK-STAT [J]. *Science*, 2002, 296(5573): 1653-1655.
- [92] Kisseleva T, Bhattacharya S, Braunstein J, *et al.* Signaling through the JAK/STAT pathway, recent advances and future challenges [J]. *Gene*, 2002, 285(1/2): 1-24.
- [93] O'Sullivan L A, Liongue C, Lewis R S, *et al.* Cytokine receptor signaling through the JAK-STAT-SOCS pathway in disease [J]. *Mol Immunol*, 2007, 44(10): 2497-2506.
- [94] Murray P J. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 2623-2629.
- [95] Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(6): 454-465.
- [96] 邓灿, 叶波平. 肝纤维化发生机制及治疗研究进展 [J]. 药物生物技术, 2017, 24(5): 454-458.
- [97] 李明芳, 李曹飞, 左东泽, 等. 肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 147-152.
- [98] Liu J, Wang F P, Luo F M. The role of JAK/STAT pathway in fibrotic diseases: Molecular and cellular mechanisms [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(1): 119.
- [99] Fan J, Chen Q S, Wei L W, *et al.* Asiatic acid ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in rats: Involvement of Nrf2/ARE, NF- κ B/I κ B α , and JAK1/STAT3 signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 3595-3605.
- [100] Zhao H Z, Wu L, Zhang Y, *et al.* Betulinic acid prevents liver fibrosis by binding Lck and suppressing Lck in HSC activation and proliferation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115459.
- [101] Zanin-Zhorov A, Blazar B R. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease [J]. *Clin Immunol*, 2021, 230: 108823.
- [102] Shimizu T, Liao J K. Rho kinases and cardiac remodeling [J]. *Circ J*, 2016, 80(7): 1491-1498.
- [103] Yu B, Sladojevic N, Blair J E, *et al.* Targeting Rho-associated coiled-coil forming protein kinase (ROCK) in cardiovascular fibrosis and stiffening [J]. *Expert Opin Ther*

- Targets*, 2020, 24(1): 47-62.
- [104] Nagai Y, Matoba K, Kawanami D, *et al.* ROCK2 regulates TGF- β -induced expression of *CTGF* and profibrotic genes via NF- κ B and cytoskeleton dynamics in mesangial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(4): F839-F851.
- [105] 郑洋. 莪术醇对肝纤维化小鼠肝星状细胞 Rho-ROCK 信号通路的影响 [D]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.
- [106] 罗方云. NOX4/ROS 和 RhoA/ROCK1 信号通路在肝纤维化中的作用及熊果酸的干预靶点 [D]. 南昌: 南昌大学, 2019.
- [107] Feng M, Ding J, Wang M, *et al.* Kupffer-derived matrix metalloproteinase-9 contributes to liver fibrosis resolution [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(9): 1033-1040.
- [108] Lee H S, Choi J, Son T, *et al.* Altered AKAP12 expression in portal fibroblasts and liver sinusoids mediates transition from hepatic fibrogenesis to fibrosis resolution [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(4): 1-13.
- [109] Cariello M, Piccinin E, Moschetta A. Transcriptional regulation of metabolic pathways via lipid-sensing nuclear receptors PPARs, FXR, and LXR in NASH [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(5): 1519-1539.
- [110] Zhang Q H, Xiang S H, Liu Q Q, *et al.* PPAR γ antagonizes hypoxia-induced activation of hepatic stellate cell through cross mediating PI3K/Akt and cGMP/PKG signaling [J]. *PPAR Res*, 2018, 2018: 6970407.
- [111] Khanam A, Saleeb P G, Kottlil S. Pathophysiology and treatment options for hepatic fibrosis: Can it be completely cured? [J]. *Cells*, 2021, 10(5): 1097.
- [112] Francque S M, Pierre B, Abdelmalek M F, *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study [J]. *Contemp Clin Trials*, 2020, 98: 106170.
- [113] Chen Y N, Hsu S L, Liao M Y, *et al.* Ameliorative effect of curcumin-encapsulated hyaluronic acid-PLA nanoparticles on thioacetamide-induced murine hepatic fibrosis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 14(1): 11.

[责任编辑 赵慧亮]