

垂盆草提取物介导 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路改善肝纤维化的作用机制

吴雨诺, 王晨煜, 崔振宇, 廉丽花, 南极星*, 吴艳玲*

延边大学药学院 长白山天然药物研究教育部重点实验室, 吉林 延吉 133002

摘要:目的 基于腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1)/肝 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 信号通路探究垂盆草提取物 *Sedum sarmentosum* 改善肝纤维化的作用机制。方法 采用 ip 二甲亚硝胺 (dimethylnitrosamine, DMN) 建立大鼠肝纤维化模型, 给予垂盆草提取物或扶正化瘀胶囊干预 5 周后, 收集血清和肝组织。检测血清中丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 和天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 活性; 苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 和 Masson 染色检测肝组织病理变化; 采用免疫组化、Western blotting 和 qRT-PCR 检测肝组织纤维化、凋亡、炎症、AMPK-SIRT1-LXRs 信号通路相关蛋白和基因表达。采用转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 刺激肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 2 h, 给予垂盆草提取物或 AMPK 激动剂 AICAR 或 LXR β 激动剂 GW3965 处理 6 h, 采用免疫荧光染色和 Western blotting 检测纤维化、AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路相关蛋白表达。使用 AMPK 或 LXR β siRNA 转染 LX-2 细胞后, 给予 TGF- β 刺激 2 h, 再加入垂盆草处理 6 h, 采用 Western blotting 检测 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路相关蛋白表达。结果 体内实验结果显示, 垂盆草提取物显著降低 DMN 诱导的大鼠血清中 ALT 和 AST 活性 ($P < 0.001$), 改善肝组织病理学改变和细胞外基质沉积, 抑制肝组织细胞凋亡和炎症因子表达 ($P < 0.001$), 上调 AMPK-SIRT1-LXRs 信号通路相关蛋白表达 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。体外实验结果显示, 垂盆草提取物显著抑制活化的 HSCs 中细胞外基质相关蛋白表达 ($P < 0.001$), 并上调 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路相关蛋白表达 ($P < 0.001$), 作用效果与 AMPK 激动剂或 LXR β 激动剂相似。此外, AMPK 或 LXR β 的缺失显著削弱了垂盆草提取物对活化的 LX-2 细胞中 α -平滑肌细胞肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的抑制以及对 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路的激活 ($P < 0.001$)。结论 垂盆草提取物通过介导 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路, 调控细胞外基质稳态和炎症反应, 有效改善肝纤维化进程。

关键词: 垂盆草提取物; 肝纤维化; 肝星状细胞; 肝 X 受体; AMPK; SIRT1; 垂盆草苷

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)18-7138-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.18.006

Mechanism of *Sedum sarmentosum* extracts in improvement of liver fibrosis mediated by AMPK/SIRT1/LXRs signaling pathway

WU Yunuo, WANG Chenyu, CUI Zhenyu, LIAN Lihua, NAN Jixing, WU Yanling

Key Laboratory of Natural Medicines of the Changbai Mountain (Ministry of Education), College of Pharmacy, Yanbian University, Yanji 133002, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Sedum sarmentosum* extract in improving liver fibrosis based on adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)/silent information regulator 1 (SIRT1)/liver X receptors (LXRs) signaling pathway. **Methods** A rat model of liver fibrosis was established using ip dimethylnitrosamine (DMN), and after intervention with *S. sarmentosum* extract or Fuzheng Huayu Capsules (扶正化瘀胶囊) for five weeks, serum and liver tissue were collected. The activities of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in serum were determined. Hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining were used to detect pathological changes in liver tissue. Immunohistochemistry, Western blotting and qRT-PCR were used to detect fibrosis, apoptosis, inflammation, AMPK/SIRT1/LXRs signaling pathway related proteins and gene expressions in liver

收稿日期: 2026-02-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82560813); 延边大学 2026 年度大学生创新创业训练计划项目 (202610184021)

作者简介: 吴雨诺 (2006—), 女, 本科生, 研究方向为中药抗纤维化。E-mail: w0601182022@163.com

*通信作者: 吴艳玲 (1977—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药抗纤维化机制研究。E-mail: ylwu@ybu.edu.cn

南极星 (1963—), 男, 教授, 博士生导师, 从事中药抗纤维化机制研究。E-mail: jxnan@ybu.edu.cn

tissue. Transforming growth factor- β (TGF- β) was used to stimulate hepatic stellate cells (HSCs) for 2 h, followed by treatment with *S. sarmentosum* extract or AMPK agonist AICAR or LXR β agonist GW3965 for 6 h. Immunofluorescence staining and Western blotting were used to detect the expressions of fibrosis and AMPK-SIRT1-LXRs signaling pathway related proteins. After transfecting LX-2 cells with AMPK or LXR β siRNA, TGF- β stimulation was given for 2 h, followed by treatment with *S. sarmentosum* extract for 6 h. Western blotting was used to detect the expressions of AMPK/SIRT1/LXRs signaling pathway related proteins. **Results** The results of *in vivo* experiments showed that *S. sarmentosum* extract significantly reduced the activities of ALT and AST in serum of rats induced by DMN ($P < 0.001$), improved pathological changes and extracellular matrix deposition in liver tissue, inhibited cell apoptosis and inflammatory factor expressions in liver tissue ($P < 0.001$), and upregulated the expressions of AMPK/SIRT1/LXRs signaling pathway related proteins ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). The *in vitro* experimental results showed that *S. sarmentosum* extract significantly inhibited the expressions of extracellular matrix related proteins in activated HSCs ($P < 0.001$), and upregulated the expressions of AMPK-SIRT1-LXRs signaling pathway related proteins ($P < 0.001$), with similar effects as AMPK agonists or LXR β agonists. In addition, the absence of AMPK or LXR β significantly weakened the inhibition of α -smooth muscle actin (α -SMA) in activated LX-2 cells and the activation of AMPK/SIRT1/LXRs signaling pathway by *S. sarmentosum* extract ($P < 0.001$). **Conclusion** *S. sarmentosum* extract effectively improves the progression of liver fibrosis by mediating AMPK/SIRT1/LXRs signaling pathway, to regulate extracellular matrix homeostasis and inflammatory responses.

Key words: *Sedum sarmentosum* Bunge; liver fibrosis; hepatic stellate cells; liver X receptors; AMPK; SIRT1; sarmentosin

肝纤维化是肝脏持续性损伤后发生的一种以细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 过度沉积和瘢痕组织形成为主要特征的病理性修复反应, 是多种慢性肝病向肝硬化甚至肝癌进展的重要病理阶段, 早期具有可逆性^[1-2]。临床治疗主要针对肝纤维化的病因进行干预, 但现有治疗仍存在疗效有限、耐药及不良反应等问题, 因此肝纤维化的有效防治仍面临较大挑战^[3]。肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 的活化是肝纤维化发病过程的中心环节^[4]。此外, 炎症反应虽然是机体应对损伤的重要保护机制, 但持续的肝脏炎症可进一步加重组织损伤并推动纤维化进展^[5]。因此, 抑制 HSCs 活化并阻止促炎因子释放被认为是逆转肝纤维化发生与发展的关键策略。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是一种高度保守的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 依赖的蛋白脱乙酰酶, 在维持肝脏脂质稳态和肝保护作用中发挥关键作用^[6]。研究发现, HSCs 中特异性缺失 SIRT1 可加重小鼠肝纤维化^[7]。同时, SIRT1 能够激活下游分子腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 磷酸化表达, 在多种器官 (包括肝脏、心脏、肾脏和肺部) 的纤维化方面发挥着重要调控作用^[8]。肝 X 受体 (liver X receptors, LXRs) 属于核受体超家族成员之一, 在脂质代谢的转录控制中起着核心作用^[9]。课题组前期研究发现, 激活 LXRs 有助于改善肝损伤及肝纤维化, 提示 LXRs 可

能成为肝脏疾病防治的潜在治疗靶点^[10-12]。目前, 靶向 LXRs 的抗肝纤维化药物研究已取得一定进展, 但部分合成 LXRs 激动剂可引起肝脂肪变性和高三酰甘油血症等不良反应, 从而限制了其进一步应用^[13]。

垂盆草 *Sedum sarmentosum* Bunge 是景天科景天属的多年生草本植物。《中国药典》2025 年版记载, 垂盆草归肝、胆、小肠经, 具有利胆退黄、清热解毒的功效, 传统用于治疗湿热黄疸、小便不利、痈肿疮疡^[14]。现代药理学研究发现, 垂盆草在治疗肝病方面具有独特优势, 具有保肝降酶、抗肝损伤、抗肝内胆汁淤积、抑制肝癌细胞增殖等作用^[15]。课题组前期研究也发现垂盆草提取物能够预防 D-半乳糖胺/脂多糖诱导的小鼠暴发性肝功能衰竭, 然而其对肝纤维化的改善作用和机制尚不明确^[16]。因此, 本研究旨在探究垂盆草对 HSCs 的活化、ECM 沉积和炎症因子分泌的影响及潜在分子机制, 为开发新型、有效的肝纤维化的治疗药物提供科学依据。

1 材料

1.1 动物与细胞

SPF 级雄性 Wistar 大鼠, 体质量 180~220 g, 购自长春实验动物科技有限公司, 许可证号 SCXK (吉) 2023-0002, 动物质量合格证号 01021759997590724。大鼠于温度 22~25 °C、相对湿度 50%~60%、12 h 光照/12 h 黑暗循环的条件下饲养, 自由进食饮水。动物实验经延边大学实验动物中心动物福利伦理委员

会批准(批准号 2014010626)。

大鼠 HSCs 为韩国生命工学研究院 Jung Joon Lee 教授惠赠,人肝星形 LX-2 细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.2 药材

垂盆草来源于韩国济州岛,由韩国生物科学和生物技术研究室的 Jung Joon Lee 教授鉴定为垂盆草 *S. sarmentosum* Bunge, 凭证样本(KRIBB002003)保藏在韩国生物科学和生物技术研究室的植物标本馆中。

1.3 药品与试剂

扶正化瘀胶囊(国药准字 Z20020073, 批号 2012080402)购自上海黄海制药有限责任公司;二甲亚硝胺(dimethylnitrosamine, DMN, 分析纯, 批号 20200407)购自天津市化学试剂研究所;AMPK 激动剂 AICAR(批号 A129749)、LXR 激动剂 GW3965(批号 G129708)购自阿拉丁试剂(上海)有限公司;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒(批号 C009-2-1)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒(批号 C010-2-1)购自南京建成生物研究所;苏木素染液(批号 G1080)、伊红染液(批号 G1100)购自北京索莱宝科技有限公司;DMEM 培养基(批号 D5796)购自美国 Sigma-Aldrich 公司;胎牛血清(批号 900-108)购自美国 GeminiBio 公司;Estep 总 RNA 提取试剂盒(批号 LS1040)购自普洛麦格(北京)生物技术有限公司;转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β , 批号 100-21)购自美国 PeproTech 公司;免疫组化试剂盒(鼠/兔, 批号 KIT-5920)购自福州迈新生物技术开发有限公司; α -SMA 抗体(批号 bs-0189R)、collagen I 抗体(批号 bs-0578R)购自北京博奥森生物技术有限公司;基质金属蛋白酶抑制因子 1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1)抗体(批号 ab61224)、SIRT1 抗体(批号 ab110304)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号 ab8245)购自英国 Abcam 公司;半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cystein-aspartate protease-3, Caspase-3)抗体(批号 sc-7148)、Caspase-9 抗体(批号 sc-7885)、LXR α 抗体(批号 sc-34386)、LXR β 抗体(批号 sc-34341)、B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)抗体(批号 sc-7382)、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)抗体(批号 sc-7480)、FLIP_{SL} 抗体

(批号 sc-5276)、Bid 抗体(批号 sc-56025)购自圣克鲁斯生物技术公司;AMPK siRNA 和 LXR β siRNA 由圣克鲁斯生物技术公司合成;AMPK α 抗体(批号 CS2532)、p-AMPK α 抗体(批号 CS2535)购自美国 CST 公司。

1.4 仪器

1658033 型蛋白电泳及转印系统、Gel Doc XR+ 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司);BX53 型半自动半电动荧光、FV10i 型智能激光扫描共聚焦显微镜(日本 Olympus 公司);HistoCore Arcadia 全自动组织包埋机、LEICARM2245 型石蜡切片机(德国 Leica 公司);Mastercycler nexus 型 PCR 扩增仪(德国 Eppendorf 公司);BioTek Synergy HTX 型多功能微孔板检测仪(美国安捷伦公司);CT15RT 型台式高速冷冻离心机(上海天美生化仪器设备工程有限公司)。

2 方法

2.1 垂盆草提取物的制备

取干燥垂盆草 500 g, 加入 10 倍量蒸馏水, 加热回流提取 5 h, 滤过, 于旋转真空蒸发器中减压浓缩得到浸膏, 冷冻干燥成粉末(得率为 35%)。采用 HPLC 法测定垂盆草提取物中垂盆草苷的质量分数为 1.16%^[16]。

2.2 体内实验

2.2.1 动物分组、造模与给药 大鼠适应性饲养 1 周后, 随机分为对照组、模型组及垂盆草低、高剂量(100、300 mg/kg^[16-17])组和扶正化瘀(2 g/kg)组, 每组 6 只。除对照组外, 其余大鼠每周 3 次 ip 1%DMN(2 mL/kg)诱导肝纤维化。造模同时, 各给药组 ig 相应药物(2 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的生理盐水, 1 次/d, 连续 5 周。

2.2.2 血清中 AST 和 ALT 活性的测定 末次给药后, 大鼠安乐死, 腹主动脉取血, 4 °C、1 000 r/min 离心 30 min, 收集血清。按照试剂盒说明书检测血清中 AST 和 ALT 活性。

2.2.3 肝组织病理学观察 取肝组织, 于 10%福尔马林溶液中固定后, 流水冲洗过夜, 乙醇梯度脱水, 石蜡包埋后切成 5 μ m 厚的切片, 分别进行苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)和 Masson 染色, 于显微镜下观察肝脏组织病理学改变。

2.2.4 免疫组化检测肝组织 α -SMA、p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 表达 取肝组织石蜡切片, 经脱蜡、水化及抗原修复后, 采用过氧化氢封闭内源性过氧化物酶活性, 并进行血清封闭。分别加入

α -SMA、p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 一抗，4 ℃ 孵育过夜。次日，洗涤后加入相应二抗孵育，采用 DAB 显色，苏木素复染细胞核，经脱水、透明及封片后，于显微镜下观察并拍照。

2.2.5 Western blotting 检测肝组织 α -SMA、collagen I、cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、FLIP_{S/L}、Bid、Bcl-2、Bax、TIMP1、p-AMPK α 、AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达 取肝组织，加入 RIPA 裂解液提取总蛋白，BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳，转至 PVDF 膜，封闭后加入一抗，4 ℃ 孵育过夜；洗膜后，加入二抗，室温孵育 2 h，加入 ECL 化学发光试剂显影，采用 Image Quant TL V2003.03 软件分析条带灰度值。

2.2.6 qRT-PCR 检测肝组织相应基因的表达 取肝组织，按照试剂盒说明书提取总 RNA 并合成 cDNA，进行 qRT-PCR 分析。引物序列见表 1，以

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因登录号	基因	引物序列 (5'-3')
NM_007392.2	<i>Acta2</i>	F: CATCAGGGAGTAATGGTTGG R: CACAATACCAGTTGTACGTC
NM_007742.3	<i>Colla1</i>	F: TGAGTCAGCAGATTGAGAAC R: TACTCGAACGGAATCCATC
NM_001044384.1	<i>Timpl</i>	F: GGAAAGCCTCTGTGGATATG R: AACAGGGAAACACTGTGC
NM_013693.2	<i>Tnfa</i>	F: TCACACTCAGATCATCTTCTC R: AGACTCCTCCAGGTATATG
NM_009807.2	<i>Caspase1</i>	F: ACATCCTTCATCCTCAGAAAC R: GATAATGAGGGCAAGACGTG
NM_031168.1	<i>Il6</i>	F: GGTGTTGGAATTAGACAACCTG R: TCAAAGACGACGGTCAGCTC
NM_010554.4	<i>Il1a</i>	F: CTTGAGTCGGCAAAGAAATC R: GAGATGGTCAATGGCAGAAC
NM_008361.3	<i>Il1b</i>	F: TCTTTGAAGAAGAGCCCATCC R: CTAATGGGAACGTCACACAC
NM_013839.4	<i>Nr1h3</i>	F: CCTCTGGCTTCCATTACAAC R: CTTCTGACAGCACACACTC
NM_009473.3	<i>Nr1h2</i>	F: CACCATTGAGATCATGTTGC R: TTGATCCTCGTGTAGGAGAG
NM_008084.2	<i>Gapdh</i>	F: ATGGTGAAGGTCGGTGTGAA R: CGCTCCTGGAAGATGGTGAT

Acta2-平滑肌 α -2 肌动蛋白；*Colla1*-I 型胶原；*Timpl*-基质金属蛋白酶抑制因子 1；*Tnfa*-肿瘤坏死因子- α ；*Caspase1*-半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 1；*Il6*-白细胞介素-6；*Il1a*-白细胞介素-1 α ；*Il1b*-白细胞介素-1 β ；*Nr1h3*-肝 X 受体 α ；*Nr1h2*-肝 X 受体 β 。

Acta2-smooth muscle alpha-2 actin；*Colla1*-collagen I；*Timpl*-matrix metalloproteinase inhibitor 1；*Tnfa*-tumor necrosis factor α ；*Caspase1*-cysteine aspartate protease 1；*Il6*-interleukin-6；*Il1a*-interleukin-1 α ；*Il1b*-interleukin-1 β ；*Nr1h3*-liver X receptor α ；*Nr1h2*-liver X receptor β 。

Gapdh 为内参，采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。

2.3 体外实验

2.3.1 细胞培养 HSCs 和 LX-2 细胞用含 10%胎牛血清和 100 U/L 庆大霉素/链霉素的 DMEM 培养基，在 37 ℃、5% CO₂ 的细胞培养箱中进行传代培养，取状态良好的细胞进行后续实验。

2.3.2 分组和给药 HSCs 细胞以 1×10^6 个/孔接种于 6 孔板中，给予 TGF- β (10 ng/mL) 刺激 2 h。随后再加入垂盆草 (6.25、12.50、25.00、50.00 μ g/mL) 或 AICAR (500 μ mol/L) 或 GW3965 (1 μ mol/L) 处理 6 h。

LX-2 细胞以 5×10^4 个/孔接种于 6 孔板中，按照试剂盒说明书操作，加入 AMPK siRNA (F: 5'-GGGAACACGAGUGGUUUAATT-3'，R: UUAACCACUCGUGUCCCTT-3') 或 LXR β siRNA (F: 5'-CAUCCACCAUCGAGAUCATT-3'，R: 5'-AUGAUCUCGAUGGUGGAUGTT-3') 转染细胞 48 h。给予 TGF- β (10 ng/mL) 刺激 2 h，随后再加入垂盆草 (50 μ g/mL) 处理 6 h。

2.3.3 免疫荧光检测 α -SMA、p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 表达 处理后的细胞经通透和封闭后，分别加入 α -SMA、p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 一抗，4 ℃ 孵育过夜。次日，洗涤后加入相应荧光二抗避光孵育，并采用 DAPI 复染细胞核，封片后于荧光显微镜下观察并拍照。

2.3.4 Western blotting 检测 α -SMA、collagen I、TIMP1、p-AMPK α 、AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达 收集细胞，加入 RIPA 裂解液提取总蛋白，BCA 法测定蛋白浓度。按“2.2.5”项下方法检测相关蛋白表达。

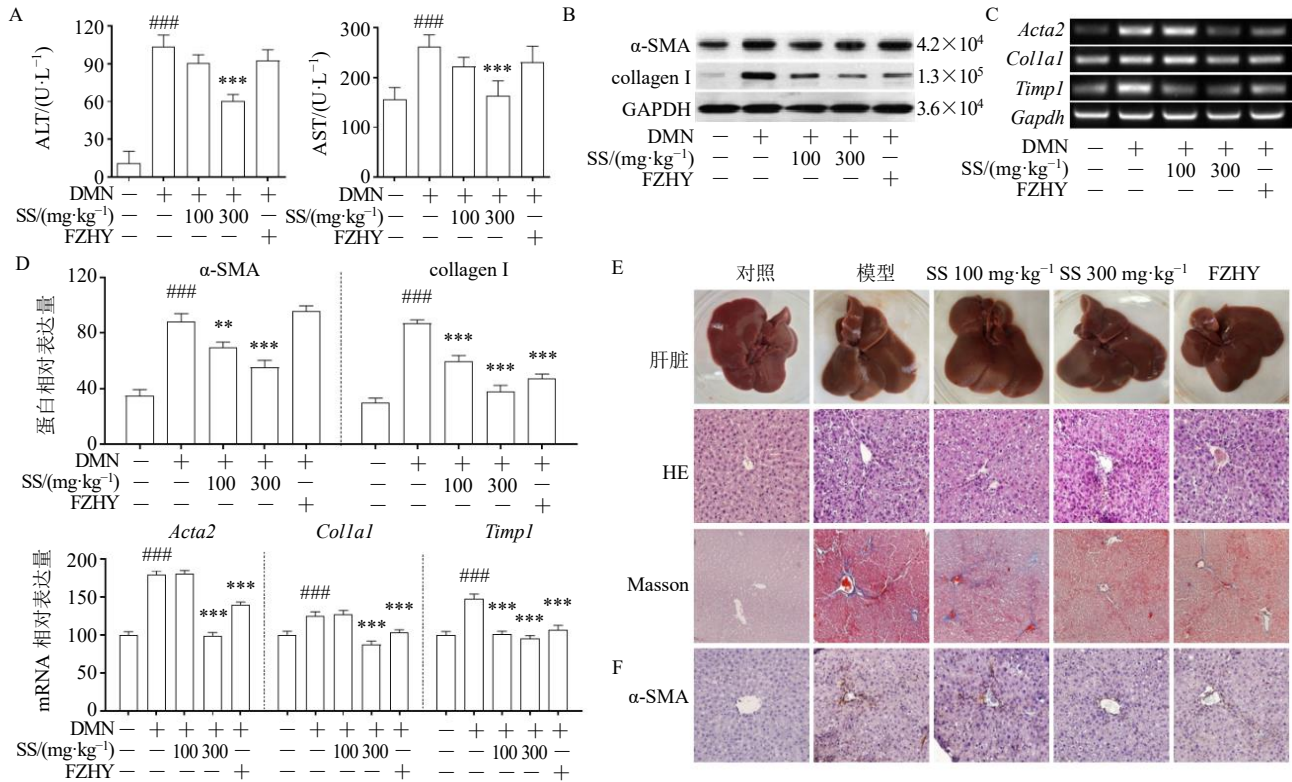
2.4 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 GraphPad Prism 软件进行统计分析，多组间比较采用单因素方差分析和 Tukey 多重检验。

3 结果

3.1 垂盆草改善 DMN 诱导的大鼠肝纤维化

ALT 和 AST 的活性可反映肝脏受损程度。如图 1-A 所示，与对照组比较，模型组大鼠血清中 ALT 和 AST 活性显著升高 ($P < 0.001$)；与模型组比较，垂盆草高剂量组大鼠血清中 ALT 和 AST 活性显著降低 ($P < 0.001$)。如图 1-B~D 所示，与对照组比较，模型组大鼠肝组织中 α -SMA、collagen I 蛋白及



A-血清中 ALT 和 AST 活性; B-Western blotting 检测肝组织 α-SMA 和 collagen I 蛋白表达; C-qRT-PCR 检测肝组织 *Acta2*、*Colla1* 和 *Timp1* mRNA 表达; D-Western blotting 和 qRT-PCR 结果的统计分析; E-肝组织外观、HE 染色 (×400) 和 Masson 染色 (×100); F-免疫组化检测肝组织 α-SMA 表达 (×400); SS-垂盆草提取物; FZHY-扶正化瘀胶囊; 与对照组比较: ###*P*<0.01 ####*P*<0.001; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001, 图 2、3 同。

A-activities of ALT and AST in serum; B-expressions of α-SMA and collagen I proteins in liver tissue detected by Western blotting; C-expressions of *Acta2*, *Colla1* and *Timp1* mRNA in liver tissue detected by qRT-PCR; D-statistical analysis of Western blotting and qRT-PCR results; E-appearance of liver tissue, HE staining (×400) and Masson staining (×100); F-α-SMA expression in liver tissue detected by immunohistochemistry (×400); SS-*S. sarmentosum* extract; FZHY-Fuzheng Huayu Capsules; ###*P*<0.01 ####*P*<0.001 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 ****P*<0.001 vs model group, same as Figs. 2, 3.

图 1 垂盆草改善 DMN 诱导的大鼠肝纤维化 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

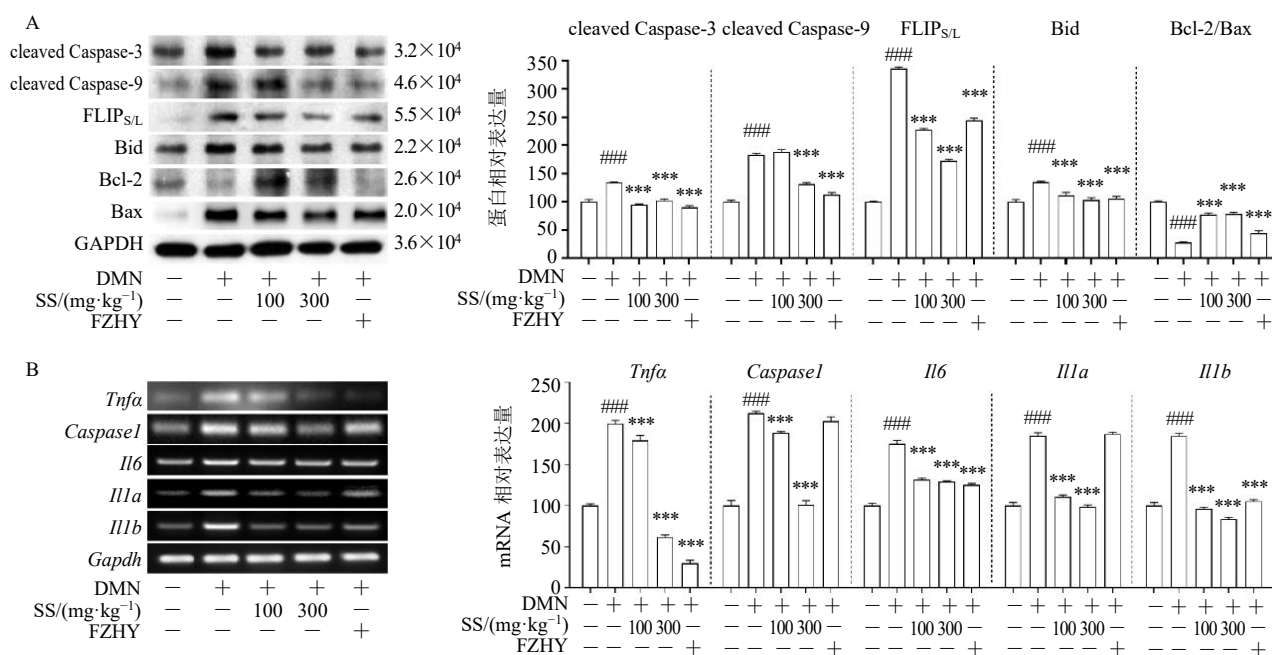
Fig. 1 *S. sarmentosum* improves DMN-induced liver fibrosis in rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Acta2、*Colla1*、*Timp1* mRNA 表达水平均显著升高 (*P*<0.001); 与模型组比较, 垂盆草低、高剂量组 α-SMA 蛋白表达水平显著降低 (*P*<0.01、0.001), 各给药组 collagen I 蛋白及 *Timp1* mRNA 表达水平显著降低 (*P*<0.001), 垂盆草高剂量组和扶正化瘀组 *Acta2*、*Colla1* mRNA 表达水平显著降低 (*P*<0.001)。如图 1-E 所示, 对照组大鼠肝组织呈红棕色, 表面光滑, 而模型组肝脏明显肿大, 部分肝表面出现结节样; 垂盆草组肝脏外观有所改善, 恢复表面光滑。HE 和 Masson 染色结果显示, 模型组大鼠肝脏出现明显炎性细胞浸润以及大量蓝色胶原沉积; 而垂盆草能够改善 DMN 诱导的肝组织病理损伤, 胶原沉积显著减少。免疫组化结果 (图 1-F) 显示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝组织中 α-SMA 阳性表达显著增加; 而各给药组 α-SMA 表达明显

减少。以上结果表明, 垂盆草可有效改善 DMN 诱导的大鼠肝组织病理学损伤, 减少 ECM 和胶原的沉积, 从而改善肝纤维化。

3.2 垂盆草抑制 DMN 诱导的大鼠肝细胞凋亡及炎症因子的释放

在肝纤维化的病理进程中, 肝细胞凋亡与炎症反应是推动疾病进展的关键驱动因素。如图 2 所示, 与对照组比较, 模型组大鼠肝组织中 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、FLIP_{S/L}、Bid 蛋白和 *Tnfa*、*Caspase1*、*Il6*、*Il1a*、*Il1b* mRNA 表达水平显著升高 (*P*<0.001), *Bcl-2/Bax* 值显著降低 (*P*<0.001); 与模型组比较, 各给药组 cleaved Caspase-3、FLIP_{S/L}、Bid 蛋白和 *Tnfa*、*Il6*、*Il1b* mRNA 表达水平显著降低 (*P*<0.001), *Bcl-2/Bax* 值显著升高 (*P*<0.001), 垂盆草高剂量组和扶正化瘀组 cleaved



A-Western blotting 检测肝组织 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9、FLIP_{S/L}、Bid、Bcl-2 和 Bax 蛋白表达；B-qRT-PCR 检测肝组织 *Tnfa*、*Caspase1*、*Il6*、*Il1a* 和 *Il1b* 的 mRNA 表达。
A-expressions of cleaved Caspase-3, cleaved Caspase-9, FLIP_{S/L}, Bid, Bcl-2 and Bax protein in liver tissue detected by Western blotting; B-expressions of *Tnfa*, *Caspase1*, *Il6*, *Il1a* and *Il1b* mRNA in liver tissue detected by qRT-PCR.

图 2 垂盆草抑制 DMN 诱导的大鼠肝细胞凋亡及炎症因子的释放 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 *S. sarmentosum* inhibits apoptosis and release of inflammatory cytokines in rats induced by DMN ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Caspase-9 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$)，垂盆草各剂量组 *Caspase1*、*Il1a* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.001$)。以上结果表明，垂盆草显著抑制大鼠肝细胞凋亡，减少肝纤维化过程中炎症因子的分泌。

3.3 垂盆草对 DMN 诱导的大鼠 AMPK-SIRT1-LXR 信号通路的影响

如图 3-A 所示，与对照组比较，模型组大鼠肝组织 p-AMPK α /AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.01$ 、 0.001)；与模型组比较，垂盆草各剂量组 p-AMPK α /AMPK α 表达显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001)，各给药组 SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$)。如图 3-B 所示，与对照组比较，模型组大鼠肝组织 *Nr1h3* 和 *Nr1h2* mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.001$)；与模型组比较，垂盆草各剂量组 *Nr1h3* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$)，各给药组 *Nr1h2* mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.001)。免疫组化结果 (图 3-C) 显示，与对照组比较，模型组大鼠肝组织中 p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 的棕色阳性表达显著减少；与模型组比较，各给药组肝组织中 p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 的棕色阳

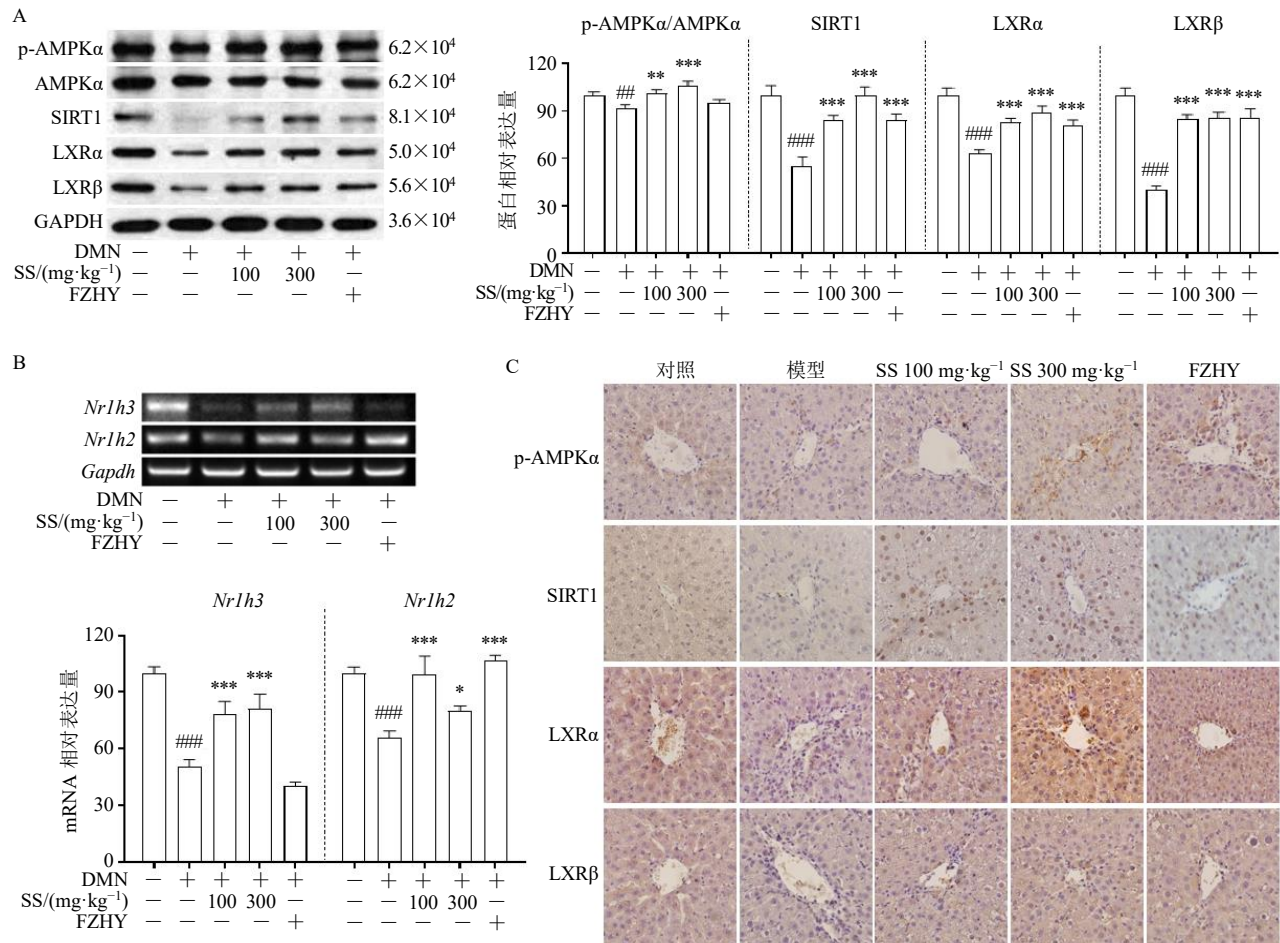
性表达面积显著增加。以上结果表明，垂盆草通过调节 AMPK-SIRT1-LXR 信号通路抑制 DMN 诱导的大鼠肝纤维化。

3.4 垂盆草对活化的 HSCs 中 ECM 沉积及 AMPK-SIRT1-LXRs 信号通路的影响

HSCs 的激活是肝纤维化的发生机制之一。如图 4-A 所示，垂盆草能够明显降低 TGF- β 激活的 HSCs 中 α -SMA、collagen I 和 TIMP-1 的蛋白表达 ($P < 0.001$)。免疫荧光染色结果 (图 4-B) 显示，在活化的 HSCs 中， α -SMA 的红色荧光表达明显；而给予垂盆草处理后， α -SMA 的红色荧光表达明显减弱，且呈剂量相关性。如图 4-C、D 所示，垂盆草能够上调活化的 HSCs 中 p-AMPK α /AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达 ($P < 0.001$)。以上结果表明，垂盆草能够调控活化的 HSCs 中 ECM 的合成与降解，减少胶原蛋白过度沉积，并激活 AMPK-SIRT1-LXR 信号通路，抑制 HSCs 活化。

3.5 垂盆草通过调控 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路治疗肝纤维化

为了进一步确认垂盆草是否可以激活 HSCs 中 AMPK/SIRT1/LXR 信号通路，活化的 HSCs 分别给予垂盆草、AMPK 激动剂 AICAR 和 LXR 激动剂



A-Western blotting 检测肝组织 p-AMPKα、AMPKα、SIRT1、LXRα 和 LXRβ 蛋白表达; B-qRT-PCR 检测肝组织 *Nr1h3* 和 *Nr1h2* 的 mRNA 表达; C-免疫组化检测肝组织 p-AMPKα、SIRT1、LXRα 和 LXRβ 表达 (×400)。

A-expressions of p-AMPKα, AMPKα, SIRT1, LXRα and LXRβ protein in liver tissue detected by Western blotting; B-expressions of *Nr1h3* and *Nr1h2* mRNA in liver tissue detected by qRT-PCR; C-expressions of p-AMPKα, SIRT1, LXRα and LXRβ in liver tissue detected by immunohistochemistry (×400).

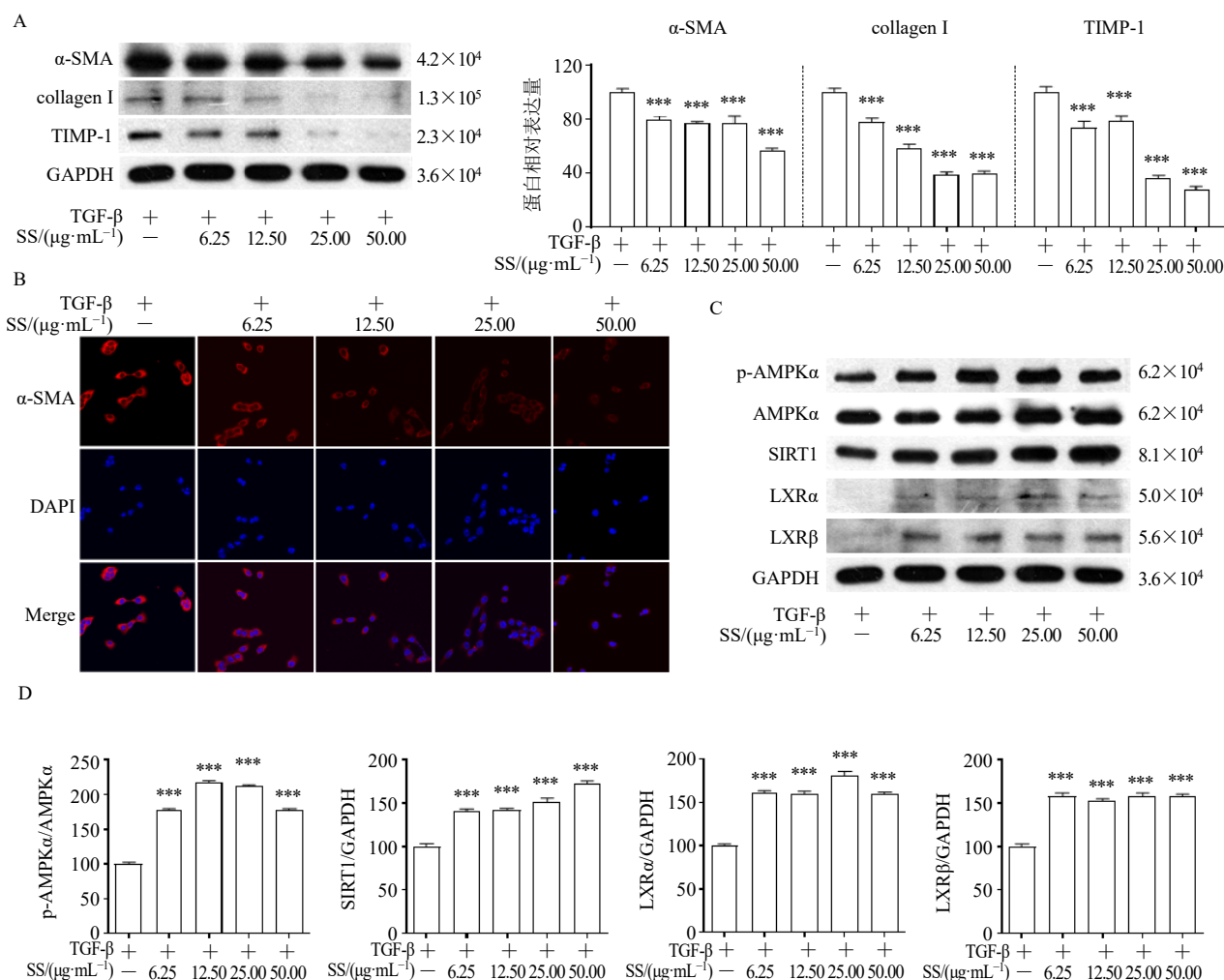
图3 垂盆草对 DMN 诱导的大鼠肝组织 AMPK/SIRT1/LXR 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Effect of *S. sarmentosum* on AMPK/SIRT1/LXR signaling pathway in liver tissue of rats induced by DMN ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

GW3965 处理。如图 5-A 所示, 与 TGF-β 组比较, 垂盆草、AICAR 或 GW3965 处理均明显上调 p-AMPKα/AMPKα、SIRT1、LXRα 和 LXRβ 的蛋白表达 ($P < 0.05$ 、0.001), 表明垂盆草与 AMPK 激动剂、LXR 激动剂的作用一致。免疫荧光染色结果(图 5-B) 显示, 50 μg/mL 垂盆草显著增加了活化的 HSCs 中 p-AMPKα、SIRT1、LXRα、LXRβ 的荧光表达, 与 AICAR 和 GW3965 具有相似效果。

为了进一步考察 AMPK 和 LXR 在垂盆草对肝脏保护中的作用, 分别用特定的 siRNA 转染 LX-2 细胞以沉默 AMPK 和 LXRβ 基因。如图 5-C 所示, 与 siControl+TGF-β 组比较, AMPK siRNA 转染显著降低了活化的 LX-2 细胞中 p-AMPKα/AMPKα 表达 ($P < 0.001$), 同时 AMPK 的缺失导致 SIRT1 和

LXRβ 的蛋白表达显著降低 ($P < 0.001$), α-SMA 蛋白表达显著升高 ($P < 0.001$)。与 siControl+垂盆草组比较, 在 AMPK 缺乏的 LX-2 细胞中, 垂盆草对 SIRT1、LXRβ 表达的上调作用以及对 α-SMA 的抑制作用明显减弱 ($P < 0.001$)。如图 5-D 所示, 与 siControl+TGF-β 组比较, LXRβ siRNA 转染显著降低了活化的 LX-2 细胞中 LXRβ 的蛋白表达 ($P < 0.001$), 同时 LXRβ 的缺失导致 p-AMPKα 和 SIRT1 的蛋白表达显著降低 ($P < 0.001$), α-SMA 蛋白表达显著升高 ($P < 0.001$)。与 siControl+垂盆草组比较, 在 LXRβ 缺乏的 LX-2 细胞中, 垂盆草对 SIRT1、p-AMPKα 表达的上调作用以及对 α-SMA 的抑制作用明显减弱 ($P < 0.001$)。以上结果表明, 垂盆草能够靶向激活 HSCs 中 AMPK/SIRT1/LXR 信号通路,



A-Western blotting 检测活化的 HSCs 中 α -SMA、collagen I 和 TIMP-1 蛋白表达；B-免疫荧光染色检测活化的 HSCs 中 α -SMA 表达 ($\times 600$)；C、D-Western blotting 检测活化的 HSCs 中 p-AMPK α 、AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达；与 TGF- β 组比较：*** $P < 0.001$ 。
A-expressions of α -SMA, collagen I and TIMP-1 protein in activated-HSCs detected by Western blotting; B-expression of α -SMA in activated-HSCs detected by immunohistochemistry ($\times 600$); C, D-expressions of p-AMPK α , AMPK α , SIRT1, LXR α and LXR β protein in activated-HSCs detected by Western blotting; *** $P < 0.001$ vs TGF- β group.

图 4 垂盆草对活化的 HSCs 中 ECM 沉积及 AMPK/SIRT1/LXR 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

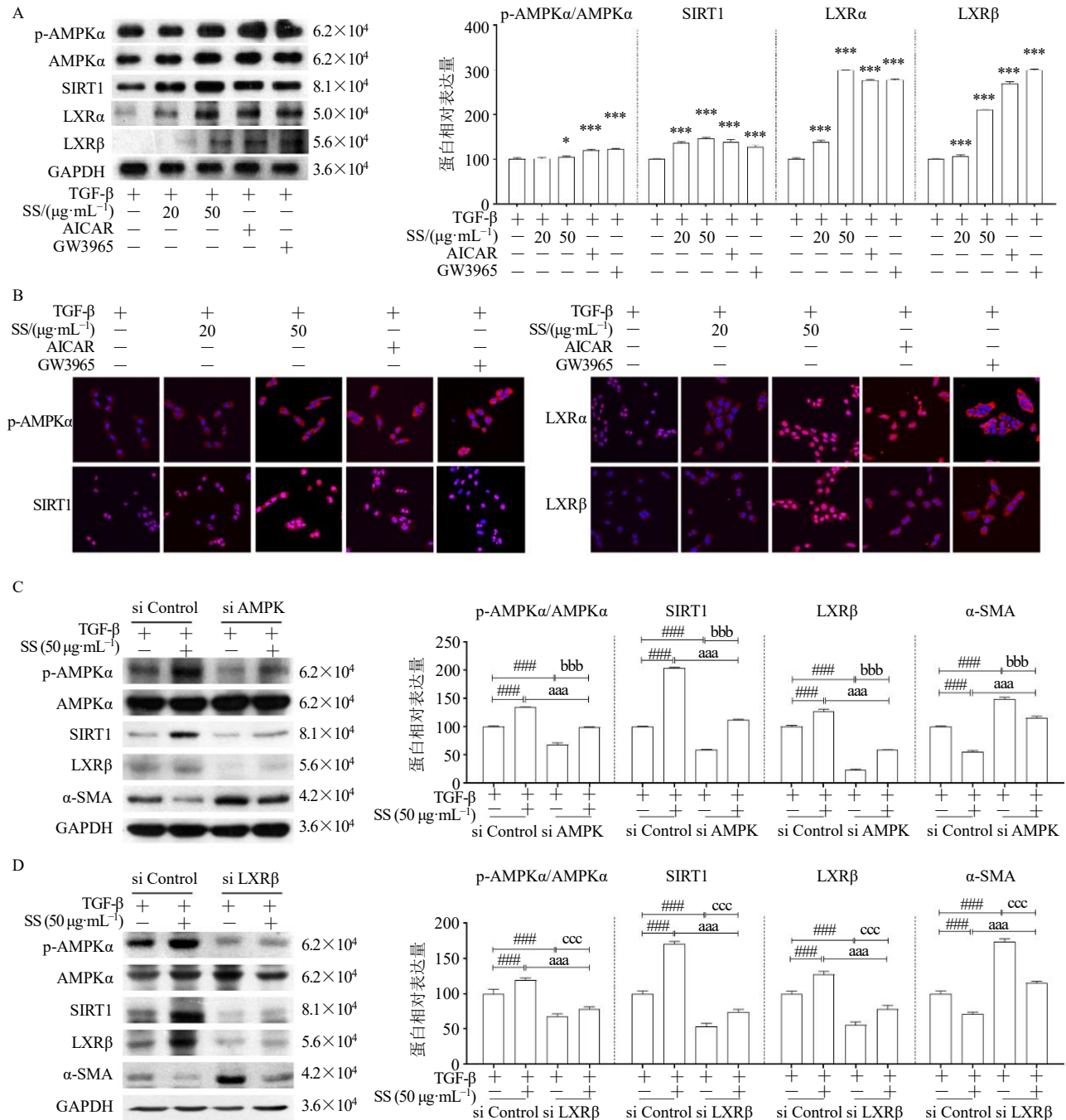
Fig. 4 Effect of *S. sarmentosum* on ECM deposition and AMPK/SIRT1/LXR signaling pathway in activated HSCs ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

从而抑制 HSCs 的活化。

4 讨论

肝纤维化是多种慢性肝脏疾病进展至肝硬化及终末期肝病的重要病理过程。目前，全球范围内尚缺乏直接获批用于靶向肝纤维化的药物，临床治疗仍主要依赖病因控制，如抗病毒治疗、戒酒及减重等，针对纤维化本身的有效干预手段相对有限。因此，开发安全有效的抗纤维化药物仍是当前肝病治疗领域亟待解决的关键问题。垂盆草常用于治疗黄疸和肝炎，具有多成分、多靶点的天然药物特征，近年来在抗肝损伤和抗炎方面的潜力逐渐受到关

注^[18]。课题组前期研究表明，垂盆草提取物对 D-半乳糖胺/脂多糖诱导的暴发性肝衰竭具有显著的预防作用^[16]。本研究通过体内外实验证实，垂盆草能显著改善 DMN 诱导的大鼠肝纤维化，抑制 HSCs 活化，其作用机制可能与激活 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路密切相关，进而抑制肝细胞凋亡、减轻炎症反应及减少 ECM 沉积（图 6）。垂盆草展现了良好的抗肝纤维化潜力，其天然来源、多靶点作用机制及安全性，是具有临床转化潜力的新型抗纤维化天然药物，尤其为目前临床抗纤维化药物匮乏的现状提供了新的研究方向。



A-Western blotting 检测活化的 HSCs 中 p-AMPK α 、AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 蛋白表达; B-免疫荧光染色检测活化的 HSCs 中 p-AMPK α 、SIRT1、LXR α 和 LXR β 表达 ($\times 600$); C-Western blotting 检测沉默 AMPK 的 LX-2 细胞中 p-AMPK α 、AMPK α 、SIRT1 和 LXR β 蛋白表达; D-Western blotting 检测沉默 LXR β 的 LX-2 细胞中 p-AMPK α 、AMPK α 、SIRT1 和 LXR β 蛋白表达; 与 TGF- β 组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与 si Control+TGF- β 组比较: ### $P < 0.001$; 与 si Control+TGF- β +垂盆草组比较: aaa $P < 0.001$; 与 si AMPK+TGF- β 组比较: bbb $P < 0.001$; 与 si LXR β +TGF- β 组比较: ccc $P < 0.001$ 。

A-expressions of p-AMPK α , AMPK α , SIRT1, LXR α and LXR β protein in activated-HSCs detected by Western blotting; B-expressions of p-AMPK α , SIRT1, LXR α and LXR β in activated-HSCs detected by immunohistochemistry ($\times 600$); C-expressions of p-AMPK α , AMPK α , SIRT1 and LXR β protein in si-AMPK LX-2 cells detected by Western blotting; D-expressions of p-AMPK α , AMPK α , SIRT1 and LXR β protein in si-LXR β LX-2 cells detected by Western blotting; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs TGF- β group; ### $P < 0.001$ vs si Control + TGF- β group; aaa $P < 0.001$ vs si Control+ TGF- β + *S. sarmentosum* group; bbb $P < 0.001$ vs si AMPK+ TGF- β group; ccc $P < 0.001$ vs si LXR β + TGF- β group.

图 5 垂盆草调节 AMPK/SIRT1/LXR 信号通路的反向验证 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 5 Reverse validation of regulation of AMPK/SIRT1/LXR signaling pathway by *S. sarmentosum* ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

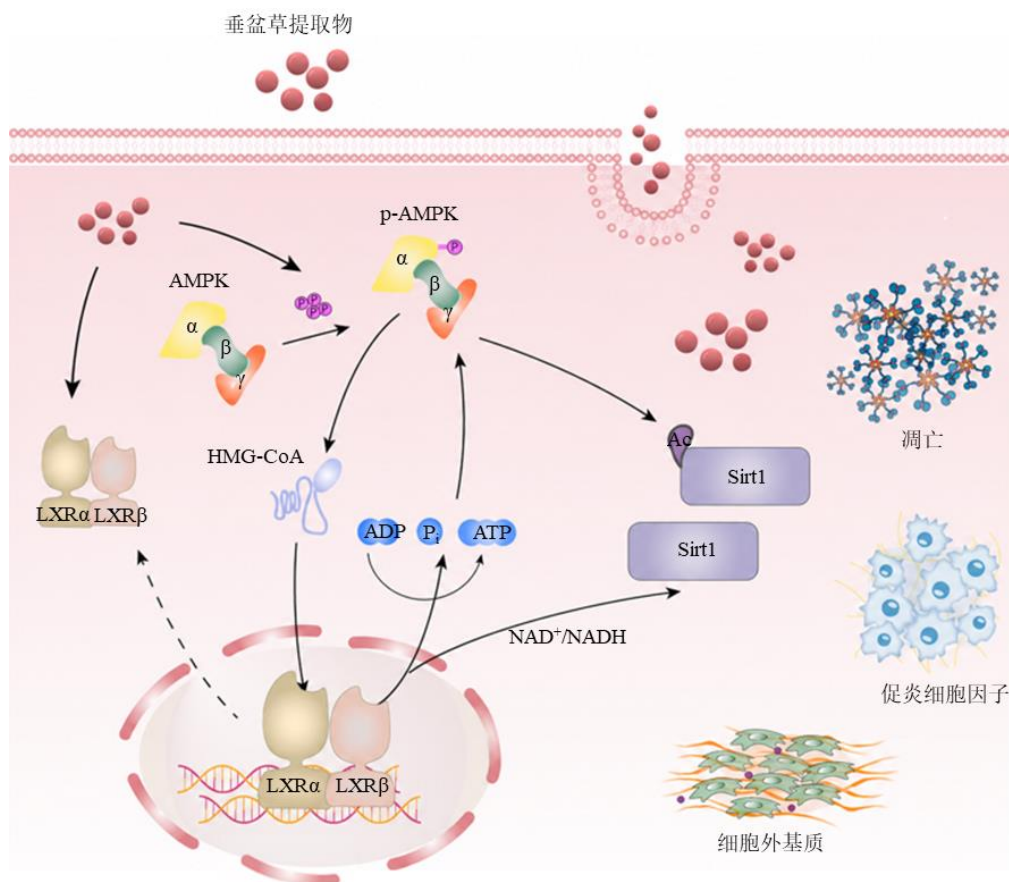


图 6 垂盆草抑制肝纤维化的作用机制

Fig. 6 Mechanism of *S. sarmentosum* on inhibition of liver fibrosis

HSCs 活化是推动肝纤维化发生发展的核心环节,可促进大量胶原蛋白合成与分泌,破坏 ECM 代谢平衡,并伴随炎症因子的释放。因此,抑制 HSCs 活化及持续性炎症反应对于延缓肝纤维化进展具有重要意义。本研究中肝功能指标及病理形态学结果显示,垂盆草能降低肝纤维化大鼠血清中 ALT、AST 活性,改善肝组织肿大及结节样改变,减少炎症细胞浸润与胶原沉积。扶正化瘀组对 ALT、AST 活性的作用并不显著,可能由于该复方主要作用在于抑制胶原生成、促进降解,而非强效抑制急性肝细胞损伤和膜渗漏。结合课题组前期研究发现垂盆草对小鼠暴发性肝功能衰竭具有较好的预防作用^[16],提示其可能同时具有一定的肝细胞保护作用。进一步研究发现,垂盆草能够下调肝纤维化大鼠肝组织和 TGF- β 激活的 HSCs 中 α -SMA、collagen I 等纤维化标志物表达。同时,肝脏炎症是肝纤维化早期和发展的关键事件,可增强纤维化因子,加重炎症介导的肝损伤^[5,19]。本研究发现,在肝纤维化大鼠肝组织和活化的 HSCs 中存

在大量促炎细胞因子(如 *Tnfa*、*Caspase1*、*Il6*、*Il1a*、*Il1b*)表达,垂盆草能够显著抑制上述促炎因子的基因表达。此外,肝细胞凋亡也是肝纤维化进展的重要驱动力,抑制肝细胞的凋亡可能是逆转肝纤维化的有效策略^[20]。本研究发现垂盆草可下调 cleaved Caspase-3、cleaved Caspase-9 表达,调节 Bcl-2/Bax 平衡,并调节 FLIP_{SL} 表达,提示其可能通过抑制凋亡相关信号发挥肝保护作用。综合上述结果,垂盆草可能通过抑制 HSCs 活化及 ECM 沉积,同时减轻炎症反应和细胞凋亡,从而延缓肝纤维化进程。

AMPK 是细胞能量代谢的重要传感器,其活化不仅参与能量稳态调节,还可促进 SIRT1 活性,而 SIRT1 可进一步通过去乙酰化作用调控多种转录因子和信号分子,从而发挥抗炎、抗凋亡及抗纤维化作用^[21]。LXR 作为核受体超家族成员,在肝脏中高表达,调控脂质代谢、炎症反应及 ECM 代谢相关基因的转录,尤其在抑制 HSCs 活化及胶原合成中具有关键作用^[22]。尽管 AMPK、SIRT1 和 LXR 均

据报道与肝纤维化调控密切相关,但垂盆草是否通过协同调控这一信号通路发挥抗纤维化作用,目前仍缺乏系统研究。本研究发现,垂盆草能够显著激活肝纤维化大鼠肝组织及活化 HSCs 中 AMPK,进而上调 SIRT1 和 LXR 的表达与活性。进一步通过特异性激动剂证实,垂盆草与 AICAR 和 GW3965 具有相似的作用效果,能够显著上调 p-AMPK α 、SIRT1、LXR α/β 的蛋白表达,并伴随 α -SMA 表达的明显降低。此外,本研究通过基因沉默实验揭示了多通路间的协同作用。特异性敲低活化的 LX-2 中 AMPK 能够抑制 AMPK 磷酸化,且 SIRT1 与 LXR β 的表达明显降低,同时垂盆草对 p-AMPK α /AMPK α 、SIRT1 和 LXR β 的上调作用及对 α -SMA 的抑制效应均被显著削弱。特异性敲低活化的 LX-2 中 LXR β 能够抑制 LXR β 表达,且 p-AMPK α /AMPK α 和 SIRT1 的表达明显降低,同时垂盆草对 p-AMPK α /AMPK α 、SIRT1 和 LXR β 的上调作用及对 α -SMA 的抑制效应均被显著削弱。上述结果提示,垂盆草的抗纤维化作用可能并非依赖单一靶点,而是与 AMPK/SIRT1/LXRs 信号通路的协同调控密切相关,从而抑制 HSCs 活化。未来围绕该通路进一步明确垂盆草的直接作用靶点及关键活性成分,将有助于深化其抗纤维化机制研究,并为后续开发和应用提供实验依据。

综上,本研究系统揭示了垂盆草通过激活 AMPK/SIRT1/LXR 信号通路,多靶点干预肝纤维化进程,抑制 HSCs 活化、ECM 生成、凋亡与炎症反应。这种多分子协同作用的信号轴模式,不仅阐明了垂盆草抗肝纤维化的具体分子机制,也为肝纤维化的靶向治疗提供了更精准的通路靶点参考。目前的研究仍存在一定局限性:①研究仍处于临床前的动物与细胞水平,后续开展临床研究有助于其应用转化;②尽管已证实垂盆草具有抗纤维化活性,但其发挥主导作用的具体活性成分尚未明确,仍需通过系统的分离、纯化与结构鉴定实验,锁定关键活性成分,为后续作用机制的深入解析及靶向制剂开发奠定基础;③垂盆草的药动学特征、长期用药安全性及潜在不良反应等有待进一步研究,为其向临床转化提供关键支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Cerrito L, Galasso L, Iaccarino J, *et al.* Present and future perspectives in the treatment of liver fibrosis [J].

Pharmaceuticals, 2025, 18(9): 1321.

- [2] Pei Q Y, Yi Q, Tang L L. Liver fibrosis resolution: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9671.
- [3] Zhang D Y, Zhang Y G, Sun B. The molecular mechanisms of liver fibrosis and its potential therapy in application [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12572.
- [4] 周瑞娜, 王洋, 胡锦航, 等. 沙苑子总黄酮通过调节肝星状细胞铁代谢改善小鼠肝纤维化 [J]. *中草药*, 2025, 56(9): 3131-3139.
- [5] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633-646.
- [6] Zuo F C, Yang J F, Wu Q X, *et al.* SIRT1 in liver diseases: Mechanistic insights and therapeutic prospects [J]. *Int J Biol Sci*, 2025, 21(15): 7086-7103.
- [7] Li M, Hong W X, Hao C Z, *et al.* Hepatic stellate cell-specific deletion of SIRT1 exacerbates liver fibrosis in mice [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2017, 1863(12): 3202-3211.
- [8] Tian W L, Li W, Chen Y Q, *et al.* Phosphorylation of ULK1 by AMPK regulates translocation of ULK1 to mitochondria and mitophagy [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(15): 1847-1854.
- [9] Russo-Savage L, Schulman I G. Liver X receptors and liver physiology [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2021, 1867(6): 166121.
- [10] Dou J Y, Liu S H, Guo J, *et al.* Dietary supplementation of pterostilbene, a major component in small berries, prevents alcohol-induced liver injury associated with lipid accumulation and inflammation [J]. *Food Funct*, 2024, 15(22): 11206-11219.
- [11] Han X, Cui Z Y, Song J, *et al.* Acanthoic acid modulates lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXRs-dependent manner [J]. *Chem Biol Interact*, 2019, 311: 108794.
- [12] Jiang Y C, Hou L S, Dou J Y, *et al.* Sesamol as a potential candidate for the treatment of hepatic fibrosis, based on its regulation of FXR/LXR axis-mediated inhibition of autophagy through crosstalk between hepatic cells and macrophage [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155145.
- [13] Fessler M B. The challenges and promise of targeting the liver X receptors for treatment of inflammatory disease [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 181: 1-12.
- [14] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 230.
- [15] 尹怡铭, 万新焕, 赵方舒, 等. 垂盆草在肝病治疗中的药理作用及临床应用研究进展 [J]. *中国药房*, 2021,

- 32(19): 2429-2432.
- [16] Lian L H, Jin X J, Wu Y L, *et al.* Hepatoprotective effects of *Sedum sarmentosum* on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced murine fulminant hepatic failure [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 114(2): 147-157.
- [17] 霍铭, 袁继承. 垂盆草水提取物与醇提取物对腹腔肿瘤模型小鼠的抑癌作用 [J]. 西部中医药, 2020, 33(2): 15-17.
- [18] Jung H J, Kang H J, Song Y S, *et al.* Anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-nociceptive activities of *Sedum sarmentosum* extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 116(1): 138-143.
- [19] Fang H, Yang F, Shu M, *et al.* 6-Gingerol alleviates hepatic fibrosis via inhibiting glycolytic reprogramming by targeting IGF2BP2 [J]. *Chin Herb Med*, 2026, 18(3): 585-603.
- [20] Schwabe R F, Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: A matter of life and death [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(12): 738-752.
- [21] Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network [J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11(2): 230-241.
- [22] Königshofer P, Brusilovskaya K, Petrenko O, *et al.* Nuclear receptors in liver fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166235.

[责任编辑 李亚楠]