

血管新生在肝纤维化发生发展中的作用及其机制研究进展

崔新琳¹, 白丽萍^{2*}, 李兴统^{2*}, 朱可¹

¹大理大学临床医学院 云南大理

²云南大学附属医院 云南昆明

【摘要】肝纤维化是各种慢性肝病发展为终末期肝病的必经病理阶段，是慢性肝病演变为肝硬化、肝癌和死亡等长期临床结果的关键决定因素。其病理过程复杂，受多细胞、多介质和多条信号通路调控。越来越多证据表明，血管新生在肝纤维化进展中起着关键作用；肝星状细胞是肝纤维化形成的核心，亦是炎症、纤维化和血管新生之间的交汇点。二者在肝纤维化的发生发展中相互促进，但现有文献较为零散。本文梳理近 10 年研究，系统阐述血管新生在肝纤维化中的作用机制，为肝纤维化的精准治疗提供新思路。

【关键词】肝纤维化；血管新生；肝星状细胞；肝血窦内皮细胞

【基金项目】云南大学科研基金面上项目（YDYXJJ2025-0033）

【收稿日期】2026 年 5 月 6 日

【出刊日期】2026 年 6 月 4 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20260276

Research progress on the role and mechanism of angiogenesis in the occurrence and development of hepatic fibrosis

Xinlin Cui¹, Liping Bai^{2*}, XingTong Li^{2*}, Ke Zhu¹

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali, Yunnan

²Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming, Yunnan

【Abstract】Hepatic fibrosis is a critical pathological stage in the progression of various chronic liver diseases to end-stage liver disease. It is a key determinant of the long-term clinical outcomes, including cirrhosis, liver cancer, and death. Its pathological process is complex and regulated by multiple cells, multiple mediators, and multiple signaling pathways. A growing body of evidence suggests that angiogenesis plays a key role in the progression of hepatic fibrosis; hepatic stellate cells are the core of hepatic fibrosis formation and also the intersection between inflammation, fibrosis, and angiogenesis. The two promote each other in the occurrence and development of hepatic fibrosis, but the existing literature is relatively scattered. This article reviews the research of the past decade, systematically elaborates on the mechanism of action of angiogenesis in hepatic fibrosis, and provides new ideas for the precise treatment of hepatic fibrosis.

【Keywords】Hepatic fibrosis; Angiogenesis; Hepatic stellate cells; Liver sinusoidal endothelial cells

肝纤维化 (hepatic fibrosis, HF) 是指肝脏在多种致病因素的作用下，其非实质细胞-肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 激活，转化成肌成纤维细胞，进而分泌大量的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 并在肝脏间质中沉积，最终形成瘢痕的病理过程^[1]。一般情况下，机体会自动启动抗纤维化反应，促使肌成纤维细胞逆转为 HSCs 或发生凋亡，促进瘢痕消退；但在慢性肝病状态下，肌成纤维细胞持续激活，导致促纤维化与抗纤维化作用失衡（促纤维化作用占优），最终引发 ECM 过度沉积，推动肝纤维化进展，而这一过程中肝

血管新生发挥着关键调控作用^[2]。HF 是造成全球疾病负担增加的重要因素，其全球发病率高达 1%~2%，每年超过 100 万人死于肝纤维化导致的终末期肝病^[3]。截至 2022 年我国约有 3600 万人患有进展期肝纤维化^[4]。而血管新生、肝窦毛细血管化是促进 HF 发生的重要机制^[5]。抑制病理性血管新生是逆转 HF 的关键环节和治疗靶点^[6]。目前肝纤维化的治疗方案中，针对血管新生、抑制 HSCs 的活化治疗是新热点。本文就血管新生在肝纤维化发生发展中的作用机制作一综述，为 HF 的精准治疗提供理论依据与新思路。

*通讯作者：白丽萍、李兴统

1 血管新生及肝脏血管概述

肝血管新生是指从肝脏已有血管(如肝窦、门静脉及分支)通过内皮细胞增殖、迁移形成新血管网络的过程,该过程是 HF 进展的核心病理环节之一,直接参与肝窦重构与纤维化微环境恶化^[7]。值得注意的是,持续的炎症刺激和缺氧既是病理性血管新生和血管重塑的强烈刺激因素,也是导致肝纤维化的重要原因,二者共同推动肝血管新生异常及 HF 进展^[7]。前文所述,肝血管新生是 HF 进展的核心病理环节,而血管新生本身广泛发生于各组织器官的生理与病理过程:生理状态下,其参与组织发育、肝脏损伤后的再生修复;病理状态下,在肝纤维化、肝癌、肝衰竭等肝脏疾病中,病理性血管新生是驱动疾病进展的关键环节,同时也参与糖尿病视网膜病变、肿瘤转移等其他疾病的病理进程^[8]。在肝纤维化进程中,病理性血管新生贯穿肝纤维化向肝硬化、肝癌进展的始终^[9],还可发生于肝纤维化形成之前,其异常激活既是驱动 HF 进展的重要因素,也通过促进胶原蛋白积累而加剧肝纤维化,亦是导致 HF 难以逆转的关键病理原因^[10,13]。

因此,精准调控血管新生过程,有望成为防治肝纤维化等血管新生相关疾病的新策略。肝脏独特的血管结构是血管新生发生的基础,其血管模式具有显著特异性:门静脉和肝动脉为传入血管向肝脏供血;肝静脉(含肝小叶中央静脉及其属支)为传出血管,最终汇入下腔静脉参与全身循环;肝血窦是介于传入与传出血管之间的特殊脉管系统,由肝血窦内皮细胞单层排列构成,细胞表面富含直径 100-150nm 的窗孔并聚集成筛板,且内皮下缺乏结构化基底膜,为肝细胞与血液的物质交换提供有效沟通^[11]。最近研究发现,在肝纤维化进程中,除了已被广泛报道的肝血窦发生毛细血管化(表现为窗孔减少、基底膜形成,破坏其物质交换功能)外,一直被忽略的汇管区和中央静脉区血管也发生了不同变化^[12],即肝脏不同位置的血管(汇管区、肝血窦、中央静脉区)在肝纤维化过程中发挥着不同的作用。

2 肝脏血管在肝纤维化发生发展中的作用

2.1 肝血窦毛细血管化与肝纤维化

在肝脏不同部位血管中,肝血窦及其内皮细胞的异常变化与肝纤维化的关联最为密切,其中肝血窦毛细血管化是肝纤维化早期的核心病理变化之一。肝血窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)是覆盖于肝窦的薄层扁平状细胞,其细胞膜表面富含窗孔,这些窗孔聚集成群形成筛板结构,为肝窦和窦状间隙之间溶质的交换提供高效通道^[14]。生理情况下,

LSECs 呈分化型,表面富含窗孔结构且内皮下基底膜不连续。肝纤维化时, LSECs 窗孔数减少甚至消失,内皮下逐渐形成连续的基底膜,最终导致肝窦毛细血管瘤化^[15]。刘等^[16]证实,这一病理过程不仅是肝纤维化的早期特征性标志,更通过双重机制促进疾病进展:①基底膜形成与窗孔消失共同阻碍肝细胞与血液的物质交换,加剧肝脏局部缺氧微环境;②内皮下连续基底膜产生的机械张力,通过 DDR2-JAK2/PI3K/AKT 通路传递至 HSCs,直接触发 HSCs 活化。肝纤维化早期窦状血管新生因胶原凝聚而急剧增加,晚期则因基质交联形成瘢痕而受抑,这一动态变化提示,早期干预窦状血管新生可能为逆转肝纤维化提供潜在靶点,其变化规律与纤维化可逆性密切相关^[16]。

2.2 汇管区与中央静脉区血管在肝纤维化进程中的变化

长期以来,慢性肝病进程中中央静脉区血管及门静脉所属汇管区血管的变化与功能缺乏关注。最近研究^[11]发现,在使用四氯化碳(CCl_4)诱导的小鼠纤维化模型中,汇管区、肝血窦、中央静脉区的血管在病变早期即呈现差异性变化:汇管区血管因 Notch 信号激活受限,进而高表达血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB),通过 PDGF-BB 促进血管增生,这一增生过程可能通过改善肝脏局部灌注缓解纤维化;而中央静脉区血管对缺氧敏感,血管内皮生长因子(VEGF 及其受体 VEGFR₂)信号过度活化驱动病理性血管新生,加速肝血窦毛细血管瘤化^[17]。这表明,与肝血窦毛细血管瘤化(前文所述,促进肝纤维化进展)不同,汇管区血管增多可缓解肝纤维化,而中央静脉区病理性血管增多则进一步促进肝纤维化^[11,12,17]。因此,从干预肝血管的角度来治疗肝纤维化,需要充分考虑不同血管区域进行差异化调控。

3 血管新生促进肝纤维化进展的核心机制

肝纤维化的发生发展是肝脏微环境异常、细胞功能紊乱及分子信号失衡共同作用的结果,而血管新生作为关键病理环节,既与 HSCs 活化、缺氧微环境等核心因素紧密关联,又通过促血管生成因子实现与纤维化的分子耦联,形成“血管新生-纤维化”的恶性循环。

3.1 肝星状细胞的活化:血管新生与纤维化的核心交汇点

HSCs 是耦联血管新生与肝纤维化的核心细胞,其活化过程是肝纤维化的核心起始环节,同时也是驱动肝内病理性血管新生的重要源头。在正常肝组织中, HSCs 呈静止状态,储存维生素 A 并维持肝脏稳态;当

肝脏受损伤(如炎症、缺氧、毒素刺激)时, HSCs 被激活并表型转化为肌成纤维细胞^[17]。HSCs 的激活转化过程受内源性与外源性双重途径调控: 内源性激活包括核受体 PPAR γ 、G 蛋白偶联受体 S1PR、先天性免疫信号通路 TLR4/MyD88 等的依赖细胞内信号通路^[18]; 外源性激活则由 Kupffer 细胞、LSECs、B 淋巴细胞等分泌的细胞因子 PDGF、TGF- β 、TNF- α 等触发, 其中 PDGF 是驱动 HSCs 增殖的核心因子, TGF- β 1 是诱导 HSCs 向肌成纤维细胞转化的关键介质^[19]。活化后的 HSCs 不仅通过合成大量 I 型、III 型胶原等细胞外基质推动纤维化^[20], 还通过分泌促血管生成因子直接驱动 LSECs 的增殖与迁移, 促进病理性血管新生, 进一步加剧肝纤维化微环境^[21]。

3.2 缺氧微环境: 驱动血管新生与纤维化的核心诱因

除 HSCs 活化这一核心交汇点外(3.1 节所述), 缺氧微环境作为肝脏病理状态下的关键特征, 亦是驱动血管新生与肝纤维化进展的核心诱因, 与 HSCs 活化协同构成“血管新生-纤维化”恶性循环的重要调控网络。缺氧是急慢性肝病重要的微环境特征, 也是导致肝损伤及炎症发生的重要因素, 贯穿于肝纤维化发生发展的始终^[22]。肝损伤引起的血管紊乱和微环境缺氧, 在发病早期已经开始^[23]。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)是目前发现最重要的缺氧应激因子, 其中, HIF-1 α 是其核心亚型, 在肝纤维化发生的整个信号转导通路中, 均依赖 HIF-1 α 相关基因的异常

表达^[24,25]。HIF-1 α 作为机体适应缺氧应激的关键细胞因子, 对 HSCs 的活化、增殖和促细胞外基质形成、促血管新生能力的改变有重要意义^[26]。肝纤维化动物体内 HIF-1 α 的表达显著升高, 且升高幅度与肝纤维化的发生发展呈正相关^[27,28]。HIF-1 α 可直接诱导基质金属蛋白酶-1 的表达, 从而加剧肝纤维化进程^[29]。在肝纤维化过程中伴随的肝脏缺氧通过 HIF-1 α 上调 HSCs 与肝窦内皮细胞中的 VEGF 和血管生成素等基因表达, 诱导肝窦内皮细胞向毛细血管内皮转化^[30], 导致肝窦表面的筛孔数量明显减少甚至消失, 这种肝内结构的异常改变将促进肝纤维化进展, 导致肝内血管阻力增加、门静脉高压形成^[31]。Zhan 等^[32]研究发现, 小鼠 HSCs 在低氧环境下, HIF-1 α 表达水平明显上调。HIF-1 α 基因沉默后, 缺氧诱导的 HIF-1 α 基因上调受到选择性抑制, I 型胶原蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)活性均显著下降, 肝纤维化进程会出现明显减缓^[33]。在缺氧条件下, HIF-1 α 可通过调控基质金属蛋白酶/组织抑制剂基质金属蛋白酶-1 的表达促进肝纤维化^[31]。缺氧和炎症刺激是诱导血管新生的关键因素, 且血管新生程度取决于缺氧的程度及细胞对 HIF 的反应^[34]。事实上, 如图 1 所示, 在肝脏受损的过程中, 缺氧、慢性炎症、血管新生和纤维化相相伴, 在肝脏中形成一个以缺氧为起始诱因、HIF-1 α 为核心调控因子的病理循环, 共同加剧 HF^[7]。这提示肝脏微环境重构不仅是纤维化进展的推手, 亦是纤维化消退的关键调控靶点。

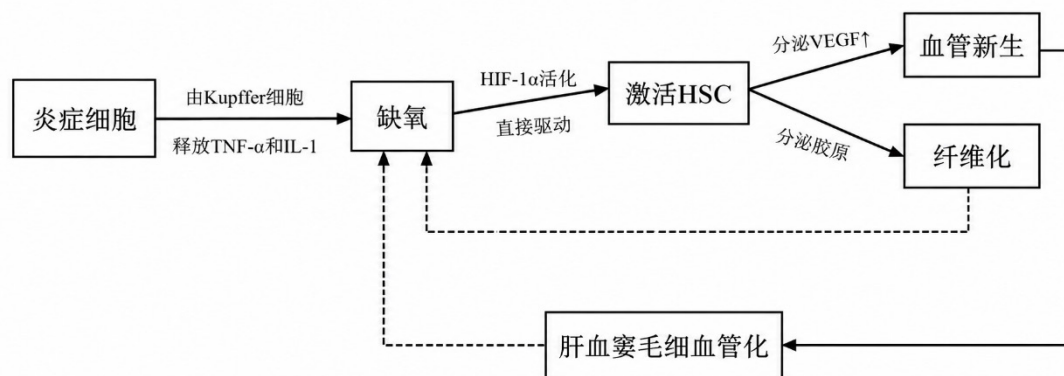


图1 炎症、缺氧、血管新生和纤维化之间的病理循环

注: HSCs 分泌 VEGF 及胶原; Kupffer 细胞释放 TNF- α 及 IL-1; →表示直接驱动, - -表示间接促进作用。

3.3 促血管生成因子介导的分子耦联: 血管新生与纤维化的双向驱动

HSCs 的活化需要外界多种促血管生成相关因子^[35]的刺激, 这些细胞因子包括转化生长因子- β 1 (TGF-

β 1)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)等。其中, VEGF 是促进

血管新生的核心因子之一, 其促进血管新生作用明确^[36]。研究表明, VEGF 的表达和肝纤维化的严重程度呈正相关^[37], 活化后的小鼠肝星状细胞 (mHSCs) 在体外具有促血管新生作用, 其可能通过提高增加 VEGFA 的分泌量来促血管形成^[38]。CTGF 能够促进成纤维细胞的黏附、迁移和 ECM 的形成, 作为促纤维化的标记物^[39], 常用来诊断并标记肝纤维化的进展^[40]。研究^[41]表明, 肝炎肝硬化患者 CTGF 表达水平明显高于 CHB 患者, 肝纤维化程度越高, CTGF 表达水平越高。血小板-内皮细胞黏附分子 (CD31) 和血管性血友病因子 (vWF) 是肝窦内皮细胞毛细血管化的标志物, 标志着连续性血管的形成^[42,43]。TGF- β 1 是迄今为止发现的最有效的促纤维化细胞因子, 在肝纤维化初期的发展中, TGF- β 1 和其他生长因子 (如表皮细胞生长因子) 首先将肝窦腔中的 HSCs 扩散开来, TGF- β 1 刺激 HSCs 进一步迁移到 ECM 累积的肝损伤区域, 使肝纤维化进程持续^[44]。在肝纤维化初期到进展的全过程中, 不同来源的 TGF- β 1 发挥协同促纤维化作用: 损伤肝细胞分泌的 TGF- β 1 可激活 HSCs 并促进其向肌成纤维细胞表型转化^[45], 而肝血窦内皮细胞、激活血小板分泌的 TGF- β 1 则可促进 HSCs 活化、增殖及胶原的合成分泌^[46]。研究发现, 活化的 HSCs 能够分泌大量的 ECM、基质金属蛋白酶 (MMPs)、基质金属蛋白酶抑制剂 (TIMPs)、PDGF 等^[46], 共同参与促进 ECM 的生成和降解失衡, 同时 HSCs 还可分泌 TGF- β 1 以自分泌形式作用于 HSCs、以旁分泌形式作用于其他细胞受体如肝细胞, 进一步增强 HSCs 的增殖、迁移和转化能力, 促进肝纤维化的发生发展^[46,47]。

4 总结与展望

肝纤维化并非独立的疾病, 而是各类慢性肝病进展至肝硬化、肝癌等终末期肝病的病理生理过程, 全球发病率达 1%-2%。其特征是肝脏细胞外基质 (即胶原蛋白和蛋白多糖等) 合成与降解失衡。研究证实, 病理性血管新生是肝纤维化进展的关键环节。肝脏受损后, 局部缺氧、炎症因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6) 及多种促血管生成因子 (如 VEGF、PDGF 等) 的异常高表达, 与 HSCs 活化、肝窦毛细血管化相互协同, 共同驱动了肝窦毛细血管化和肝内异常血管网络的生成。这些血管新生现象不仅破坏了肝脏的正常结构与功能, 还加剧了肝脏微环境的恶化。此外, 病理性血管新生为活化的 HSCs 提供了支持性的微环境, 使 HSCs 得以持续激活并维持其纤维化活性, 从而形成以 IL-1 β 、VEGF 为核心调控因子, “血管新生-缺氧/炎症-纤维化”的恶

性循环。

血管新生对肝纤维化的影响并非单一促进, 而是基于疾病阶段呈现“保护性-致病性”的双重特征, 该差异与 ECM 状态、缺氧程度及促血管生成因子表达密切相关。从干预肝血管的角度来治疗肝纤维化时, 应充分考虑肝窦毛细血管化等不同血管区域的病理特征, 进行差异化调控, 以血管新生为靶点进行药物干预, 有望成为抑制或逆转肝纤维化的有效手段。

当前该主题的局限性在于, 机制调控网络尚未完善、血管新生双重特征研究不足、细胞与微环境相互作用研究不全面且临床转化薄弱; 未来研究需聚焦机制深化、双重特征明确及临床转化, 完善调控网络、挖掘特异性标志物并研发新型靶向干预策略, 推动该领域基础研究与临床应用的结合。

参考文献

- [1] Shan L, Liu Z N, Ci L L, et al. Research progress on the anti-hepatic fibrosis action and mechanism of natural products[J]. International Immunopharmacol, 2019, 75: 105765.
- [2] Roehlen N, Crouchet E, Baumert T F. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. Cells, 2020, 9(4): 875.
- [3] Cigrovski BM, Virovic-Jukic L, Bilic-cucic I, et al. Post-transplant diabetes mellitus and preexisting liver disease-a bidirectional relationship affecting treatment and management [J]. World Journal of Gastroenterol, 2020, 26(21): 2740-2757.
- [4] Liu S, Wan H, Yang L, et al. High prevalence of steatotic liver disease and fibrosis in the general population: A large prospective study in China[J]. Journal of Hepatology, 2025, 82(1): e23-e25.
- [5] Shenoda B, Boselli J. Vascular syndromes in liver cirrhosis[J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2019, 12(5): 387-97.
- [6] 钟培玲, 陈英杰, 柳臻, 等. 软肝颗粒抑制血管新生的抗肝纤维化作用机制研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2021, 31(1): 30-33.
- [7] Zadorozhna M, Di Gioia S, Conese M, et al. Neovascularization is a key feature of liver fibrosis progression: anti-angiogenesis as an innovative way of liver fibrosis treatment. Molecular Biology Reports. 2020

- Mar;47(3):2279-2288.
- [8] 高俪原,梁宝瑜,金春,等.血管新生在肝脏疾病发生与发展中作用的研究进展[J].生理科学进展,2020,51(03):193-197.
- [9] Li H. Intercellular crosstalk of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis,cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. Digestive and Liver Disease,2022,54(5):598-613.
- [10] 孙鑫,刘洪亮,黄恺,等.虫草菌丝中3种活性成分对血管新生与内皮细胞功能的影响[J].中草药,2017,48(24):5217-5223.
- [11] 林媛,刘志敏,董梦琦,等.肝脏血管认知更新与研究新思路[J].南方医科大学学报,2022,42(12):1907-1911.
- [12] Lin Y, Dong MQ, Liu ZM, et al. A strategy of vascular-targeted therapy for liver fibrosis. Hepatology. 2022 Sep;76(3):660-675.
- [13] 王龙,冯贤荣,杨宇,等.开玄通络法调控肝窦内皮细胞窗孔抗肝纤维化的理论基础分析[J].中西医结合肝病杂志,2021,31(9):842-844.无内容对应
- [14] WANG L, LIU X, ZHUANG H. Cellular mechanisms in liver fibrosis regression[J]. Journal Clinical Hepatol, 2018, 34(4):862-866.
- [15] 于子越,蔺鑫,韩英,等.肝血窦内皮细胞在肝再生和肝纤维化发生中的作用[J].临床肝胆病杂志,2019,35(09):2072-2074.
- [16] Liu L, You Z, Yu H, et al. Mechanotransduction-modulated fibrotic microniches reveal the contribution of angiogenesis in liver fibrosis. Nat Mater. 2017 Dec;16(12):1252-1261.
- [17] KISSELEVA T,BRENNER D.Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nat Rev Gastroenterol eptol,2021,18(3):151-166.
- [18] Huang P, Ma H, Cao Y, et al. Activation of primary hepatic stellate cells and liver fibrosis induced by targeting TGF- β 1/Smad signaling in schistosomiasis in mice [J].Parasit Vectors,2022,15(1):456.
- [19] Wei W, Lin C, Hu R, et al. LOC102553417 silencing facilitates the apoptosis of hepatic stellate cells via the miR-30e/MTDH axis [J]. Mol Med Rep,2022,26(5):349.
- [20] Yang LX, Qi C, Lu S. et al. Alleviation of liver fibrosis by inhibiting a non-canonical ATF4-regulated enhancer program in hepatic stellate cells [J]. Nat Commun 16, 524 (2025).
- [21] 邢安丽,赵鲲鹏,张秋菊,等.舒肝化癥方对肝纤维化模型大鼠 VEGF、CTGF、CD31 及 vWF 表达的影响及其相关性研究[J].中医药信息,2024,41(06):19-27.
- [22] ROSMORDUC O,HOUSSET C. Hypoxia:A link between fibrogenesis,angiogenesis,and carcinogenesis in liver disease[J]. Semin Liver Dis,2010,30(3):258-270.
- [23] 李志国,杨先照,李小科,等.缺氧微环境与肝病发生发展的关系[J].临床肝胆病杂志,2020,36(08):1891-1895.
- [24] Wang P,Fang Y,Qiu J N,et al.miR-345-5p curbs hepatic stellate cell activation and liver fibrosis progression by suppressing hypoxia-inducible factor-1alpha expression[J]. Toxicol Lett,2022,370:42-52.
- [25] Kou K,Li S X,Qiu W,et al.Hypoxia-inducible factor 1 α /IL-6 axis in activated hepatic stellate cells aggravates liver fibrosis[J].Biochem Biophys Res Commun,2023,653: 21-30.
- [26] Lin Y, Dong MQ, Liu ZM, Xu M, Huang ZH, Liu HJ, Gao Y, Zhou WJ. A strategy of vascular-targeted therapy for liver fibrosis. Hepatology. 2022 Sep;76(3):660-675.
- [27] Li H.Angiogenesis in the progression from liver fibrosis to cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J].Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(3):217-233.
- [28] Mesarwi O A,Moya E A,Zhen X,et al.Hepatocyte HIF-1 and intermittent hypoxia independently impact liver fibrosis in murine nonalcoholic fatty liver disease[J].Am J Respir Cell Mol Biol,2021,65(4):390-402.
- [29] Liu Y,Lu T F,Zhang C,et al.Activation of YAP attenuates hepatic damage and fibrosis in liver ischemia-reperfusion injury[J].J Hepatol,2019,71(4):719-730.
- [30] Testoni B,Levrero M,Zoulim F. Chal enges to a cure for HBV infection[J]. Semin Liver Dis,2017,37(3):231-242.
- [31] Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: A link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease[J]. Semin Liver Dis,2010,30(3):258-270.
- [32] Zhan L,Huang C,Meng X M,et al.Hypoxia-inducible factor-1alpha in hepatic fibrosis:a promising therapeutic target[J].Biochimie,2015,108:1-7.
- [33] 金星,尹明实.糜酶抑制剂对肝纤维化大鼠肝组织 α -平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原蛋白表达的抑制作用[J].延边大学医学学报,2020,43(3):162-164.
- [34] 周丹,张立婷,李俊峰,等.缺氧诱导因子 1 α 在肝纤维化发生发展中的作用机制[J].临床肝胆病杂志,2019, 35(7):

- 1604-1607.
- [35] 姜娜, 平键, 徐列明. 肝星状细胞的活化机制—探寻肝纤维化新的诊断指标和治疗靶点[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2019,35(3):640.
- [36] 吕超, 毛德文, 石清兰, 等. 中药及其复方抗肝纤维化作用机制的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020,26(4): 242-250.
- [37] Kwon SH, Jeong SW, JANG J Y, et al. Cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012,18(3):287.
- [38] 金鑫, 毛照贤, 艾麦提·牙森, 等. TGF- β 1 激活肝星状细胞并促进血管内皮细胞新生血管形成[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018,40(04):515-521.
- [39] 邢安丽, 赵鲲鹏, 张秋菊, 等. 舒肝化癥方对肝纤维化模型大鼠 VEGF、CTGF、CD31 及 vWF 表达的影响及其相关性研究[J]. *中医药信息*, 2024,41(06):19-27.
- [40] 吴聪, 张荣臻, 王挺帅, 等. 细胞因子对肝纤维化发展影响的研究进展[J]. *海南医学院学报*, 2021,27(13):1036-1040.
- [41] Zhou J, Liang Y, Pan J X, et al. Protein extracts of *Crassostrea gigas* alleviate CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats by reducing the expression of CTGF, TGF- β 1 and NF- κ B in liver tissues[J]. *Mol Med Rep*, 2015,11(4):2913-2920.
- [42] 鲁军, 周凝, 黄桢, 等. 疏肝健脾活血方对肝星状细胞/肝窦内皮细胞共培养体系中 VEGF/VEGFR 表达的影响[J]. *中医杂志*, 2019,60(3):242-247.
- [43] 张荣, 刘绍能, 周海艳, 等. 芪术颗粒对肝纤维化模型大鼠肝窦微血管新生的影响及其机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2019,30(6):659-663.
- [44] Navarro-corcueraa, Ansorena E, Montiel-du-arte C, et al. AGAP2: modulating TGF β 1-signaling in the regulation of liver fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(4):1400.
- [45] Lee J S, Semela D, Iredale J, et al. Sinusoidal remodeling and angiogenesis: a new function for the liver-specific pericyte[J]. *Hepatology*, 2007,45(3):817-825.
- [46] Moreno-Alvarez P, Sosa-Garrocho M, Briones-or-TA M A, et al. Angiotensin II increases mRNA levels of all TGF-beta isoforms in quiescent and activated rat hepatic stellate cells[J]. *Cell Biol Int*, 2010,34(10):969-978.
- [47] Chen Y, Fan Y, Guo D, et al. Study on the relationship between hepatic fibrosis and epithelial-mesenchymal transition in intrahepatic cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,129:110413.

版权声明: ©2026 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS