

# 中医药调控细胞自噬抗肝纤维化的研究进展

何广英<sup>1</sup>, 王燕凤<sup>1</sup>, 张臻<sup>1</sup>, 谢婷婷<sup>1</sup>, 韦柳婷<sup>1</sup>, 胡振斌<sup>2</sup>

<sup>1</sup>广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁

收稿日期: 2023年12月9日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月29日

## 摘要

肝纤维化是机体对各种因素诱导的慢性肝病损伤进行的修复愈合反应, 与肝硬化、肝癌的发生存在一定关系, 阻止或逆转肝纤维化对于减少肝硬化和肝癌的发生至关重要。在中医学中, 这一过程常被归类为“臌胀”和“积聚”等病证, 往往涉及到“虚损生积”的病理机制。自噬是细胞生长、存活及自我平衡的重要过程。自噬的失调参与多种疾病的发生、发展。研究表明, 细胞自噬与肝纤维化的发生、发展、转归过程有相关性, 因此通过对细胞自噬进行调控可能为逆转肝纤维化提供了新的治疗策略。数十年的研究证明, 中医药治疗肝纤维化疗效确切, 其作用机制与细胞自噬及其相关因子或通路密切相关。该文通过总结和归纳近年来中医药通过干预细胞自噬过程, 进而对肝纤维化发挥治疗作用进行综述, 为中医药应用于肝纤维化进程方面提供思路和借鉴。

## 关键词

中药, 细胞自噬, 肝纤维化, 综述, 研究进展

# Research Progress of Chinese Medicine Regulating Autophagy against Liver Fibrosis

Guangying He<sup>1</sup>, Yanfeng Wang<sup>1</sup>, Zhen Zhang<sup>1</sup>, Tingting Xie<sup>1</sup>, Liuting Wei<sup>1</sup>, Zhenbin Hu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: Dec. 9<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 17<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Liver fibrosis is the body's recovery and healing response to chronic liver damage caused by a variety of factors, and it is also the early stage of cirrhosis. At the same time, it has a certain relationship with the occurrence of liver cancer. Preventing or reversing liver fibrosis is the key. In

Chinese medicine, there are several classifications: such as “expansion” and “accumulation”, and the pathogenesis is mostly “virtual loss and accumulation”. Autophagy is an important process of cell growth, survival and homeostasis. The disorder of autophagy is involved in the occurrence and development of many diseases. Studies have shown that autophagy is related to the occurrence, development and outcome of liver fibrosis, so the regulation of autophagy may provide a new therapeutic strategy for reversing liver fibrosis. Decades of research have proved that Chinese medicine is effective in treating liver fibrosis, and its mechanism of action is closely related to autophagy and its related factors or pathways. This article summarizes the therapeutic effects of traditional Chinese medicine on liver fibrosis through the intervention of autophagy in recent years, and provides ideas and references for the use of medicinal plants in hepatic fibrosis.

## Keywords

Herbalism, Cellular Autophagy, Liver Fibrosis, Review, Research Advances

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

## 1. 引言

肝纤维化指的是在长期慢性肝病发展过程中肝脏过度修复而出现纤维瘢痕的病理改变，其主要表现为细胞外基质异常增生和沉积，造成肝组织结构改变，导致不可逆转的肝纤维化，最终导致肝硬化，甚至门静脉高压症或肝癌，进一步发展为肝功能衰竭[1]。肝纤维化在全球范围内具有高发病率及高死亡率，据报道，每年因肝纤维化导致的终末期肝病死亡的人数约有 100 万，给家庭及社会增加了较高的经济负担，因此深入探索肝纤维化的发病机制对抗肝纤维化靶点药物研究具有重要意义[2] [3]。自噬是自身能量消化更新的方式，其通过相关信号通路以维持机体内环境动态平衡，在细胞缺氧、缺乏生长因子等应激条件下，细胞自噬活性可被显著诱导，从而导致细胞内容物降解[4]。细胞进行自噬时，首先形成吞噬体，吞噬体通过相互作用，形成自噬小体，其与溶酶体酶融合，形成自噬溶酶体，最终对其内部物质进行降解，在肝脏方面，它一方面接收门静脉运输的血液，可能携带炎性物质。由于肝脏对嗜肝病毒非常敏感，容易受到各种代谢产物和毒物的损害。另一方面，肝细胞的周转率相对较低，易于积累毒素。因此，肝脏通过自噬的过程来减少细胞副产物的生成，应对来自血液中的潜在损伤因素[5]。近年来，细胞自噬在肝纤维化中的发生机制逐渐被认识，并为治疗肝纤维化提供了新的策略。中医认为，肝纤维化是由于肝病长期累积，体质虚弱，不能抗邪，使不良毒素进入体内，导致体内气机紊乱，瘀血、痰浊等病理产物阻滞于内，进而演变为该病。本文概述了中医药通过调控细胞内自噬在抑制肝纤维化发展中的研究进展。

## 2. 细胞自噬的概述

“自噬”是细胞内一种自食现象，自噬一词最早源于古希腊语，意为自我吞噬。所谓自噬，是细胞通过溶酶体或液泡等介质自我降解的过程，在实现细胞稳态和代谢更新中发挥着重要作用[6]。依据自噬导致的降解内容物到达溶酶体的途径，自噬可以分为：巨自噬、微自噬、分子伴侣介导的自噬。1) 巨自噬：是一种通过膜包裹来将待降解物质包围形成自噬体的细胞过程。已经发现了 40 多种与自噬相关的基因，其中一系列基因与自噬体的形成密切相关(如 ATG110、ATG12-14、ATG16、ATG18 等) [7]。2) 微自噬：是一种细胞自我调节的过程，其中溶酶体膜直接包裹受损细胞器和蛋白质，随后对其进行降解，

提供给细胞用于维护细胞功能的正常，微自噬按膜动力学可分为：溶酶体凹陷型、溶酶体突出型和内体凹陷微自噬[8]。3) 分子伴侣介导的自噬：是一种由分子伴侣引导的过程，其中胞质内的蛋白通过分子伴侣直接结合，结合后的蛋白与分子伴侣通过协同作用，共同转运到溶酶体中，随后被溶酶体酶消化和降解。近年来，分子伴侣介导的自噬在代谢调节、抗原提呈以及衰老中被广泛研究[9]。

### 3. 细胞自噬的分子机制

在正常情况下，细胞维持较低水平的自噬状态，然而，当面临环境压力，比如营养缺乏或受到物理刺激时，自噬过程会迅速启动，以维护细胞内部的稳定环境。自噬主要是 ATG1 类似物(ULK1)、视网膜母细胞瘤 RB1-诱导卷曲蛋白(RB1CC1)以及 ATG13 形成的复合物与雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mTORC1) 相互作用的结果。自噬的过程可分为 4 个步骤：自噬的诱发、自噬体形成、自噬体的运输与运化、自噬体和内部物质的降解与再利用；自噬过程的启动，通常认为是自噬开始的重要标志。自噬囊泡的伸展需要泛素化复合系统：Atg5-Atg12-Atg16 多聚体和 LC3-II-P 复合物的修饰过程，该多聚体作用于自噬前体。自噬形成的过程中，膜型微管相关蛋白 1 的轻链 3 (microtubule-associated-proteinlight-chain-3, LC3-II)可被视为自噬形成的象征。自噬体在被诱导后到达溶酶体，内部自噬体与溶酶体融合，形成自噬溶酶体[10] [11]。在自噬溶酶体中，通过溶酶体内的水解酶对底物进行降解，随后将产物排出，以便细胞重新利用，这一过程通过细胞骨架微管网络系统的传输来实现。分子机制涉及许多重要蛋白，如紫外线抵抗相关肿瘤抑制基因(UVRAG)、溶酶体关联膜蛋白 1 (LAMP1)以及溶酶体关联膜蛋白等[12] [13] [14] [15] [16]。

### 4. 细胞自噬与肝纤维化

#### 4.1. 肝星状细胞自噬对肝纤维化的影响

肝纤维化发生过程中，肝细胞损伤后引发的炎症反应以及肝星状细胞(Hepatic Stellate Cells, HSC)的持续激活是肝纤维化的关键环节。尽管肝细胞的自噬通过抗炎和护肝作用有助于抗肝纤维化，但在肝星状细胞(HSC)中，自噬可以激活 HSC、促使其分化、分泌，同时为细胞外基质(Extra cellular matrix, ECM)的生成提供能量。抑制自噬可以抑制 HSC 的活化，因此，自噬被认为是治疗肝纤维化的重要靶点[17]。HSC 的激活是一个广泛复杂的调控过程，许多细胞因子或信号通路可促进 HSC 自噬影响星状细胞的活化，包括 Hedgehog (Hh)信号通路、转录因子 YAP、细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、Gα12 的过表达、HMGB1-RAGE 信号轴等[18] [19] [20] [21] [22]。肝损伤体外细胞实验中，随着小鼠的 HSC 活化水平的增加，LC3-II 水平和自噬通量等标记物也同步增加同步[23]。脂质滴(Lipid Droplet, LD)耗竭是肝星状细胞(HSC)激活的重要特征，一项研究[24]发现肝星状细胞通过自噬机制促进了脂质滴的降解，为 HSC 的活化和增殖提供了能量。Mohammed Sabira [25]等人通过实验发现，对照组小鼠比 P62 缺乏的小鼠在 HSC 中发生肝纤维化的几率大大降低，自噬底物 p62 的下调可能是 HSC 活化的另一种机制。由此可见，预防和缓解肝纤维化的潜在治疗策略之一是抑制 HSC 的自噬。

#### 4.2. 肝细胞自噬对肝纤维化的调节作用

肝实质细胞(即肝细胞)为肝脏细胞的主要组成部分。持续性肝损伤可通过旁分泌作用刺激星状细胞(HSC)的活化，从而促进纤维化过程[26]。在肝细胞内，自噬被视为一种细胞保护机制，其主要通过减少细胞凋亡来保护肝细胞免受炎症损伤。当肝细胞受到损害时，它可以经历选择性自噬。这种自噬过程涉及肝细胞内的脂质，通过脂质自噬产生的游离脂肪酸为氧化反应提供能量。这一机制有助于维护肝细胞的稳定，从而保护其免受进一步的伤害[27]。有研究表明，通过激活 Wnt 信号通路，促使肝实质细胞释放 IL-6。随后，IL-6 通过旁分泌途径激活肝星状细胞(HSC)，引发其活化，并推动肝纤维化的发展[28] [29]。

脂肪酸氧化对于维持肝脏代谢平衡至关重要, 脂质是脂肪酸的主要来源。当肝细胞内积聚过多脂质时, 会引发释放促进肝星状细胞(HSC)活化和增殖的信号因子, 这加强了肝细胞对细胞凋亡的抵抗能力。进而, 这种抵抗性会激发肝细胞自噬的程度, 从而加剧肝纤维化的程度, 阻碍了肝细胞的再生。反之, 肝细胞自噬活性下降则会导致脂质在细胞内积聚, 进一步促进肝损伤, 并阻碍肝细胞再生的过程[30] [31]。所以, 肝细胞自噬的阻断可以通过稳定脂肪代谢和预防细胞凋亡来发挥保护作用, 从而抑制肝细胞炎症反应和肝纤维化。肌成纤维细胞的不断产生和激活是肝纤维化发生的关键因素, 肝细胞是肌成纤维细胞的重要来源, 陈丽娴等人通过研究表明[23], 通过增强自噬来减弱肝细胞转化为肌成纤维细胞的途径可以减轻肝纤维化。

### 4.3. 肝脏巨噬细胞对肝纤维化的影响

肝脏巨噬细胞在肝纤维化发生、发展过程中具有调控作用。肝巨噬细胞是肝组织中天然免疫细胞, 是肝细胞清除受损细胞器和无用蛋白的主要途径。研究发现[32], Atg5 缺乏的小鼠, 在肝组织中促炎因子 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  表达显著增强, 炎症细胞募集增强, 导致肝纤维化加重。该结果表明限制炎症因子 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的分泌, 减少肝细胞凋亡和细胞外基质的合成可通过抑制炎症小体的激活进而诱使巨噬细胞自噬来实现, 这一过程有望保护肝脏, 同时抑制纤维化。此外, 有研究发现[33], 在治疗 CCl<sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化的实验中, 细胞自噬抑制剂雷帕霉素可通过抑制 HSC 活化和胆管上皮细胞的增殖, 从而降低胶原沉积, 达到抗肝纤维化的作用。

肝纤维化过程中, 细胞自噬的作用是复杂的, 具有双向性。一方面, 肝细胞、肝脏巨噬细胞发生自噬可以减轻肝脏炎症反应发挥保护肝组织的作用; 另一方面, HSC 自噬可以为激活 HSC 提供能量从而促进肝纤维化的发生、发展。

## 5. 调控自噬的相关通路

### 5.1. AMPK/mTOR 信号通路

自噬受到多种途径的调控。经典的信号通路之一是 AMPK 通路, 它能够诱导细胞发生自噬并促进肝纤维化。一项以大鼠原代 HSCs 和肝纤维化大鼠为研究对象的实验中[34], 发现白花香莲解毒颗粒可以激活 AMPK/mTOR 通路, 提高原代大鼠 HSCs 中 p-AMPK/AMPK、p-mTOR/mTOR 以及 mTOR 下游因子 p-P70S6K/P70S6K 蛋白的表达, 从而抑制自噬现象, 对 HSCs 的活化产生拮抗作用。这个发现暗示着它可能阻碍了肝纤维化的发生。

### 5.2. PI3K/Akt/mTOR 信号通路

参与自噬调控通路包括依赖雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)途径和不依赖 mTOR 途径。丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 mTOR 是一种能够调节细胞多种功能的重要分子, 其中包括蛋白质的翻译、营养转运和自噬等。mTOR 是 Akt/通路的下游靶点, 对细胞的多个方面起到关键的调控作用, PI3K 是 PI3K/Akt 信号通路的关键因子, Akt 活化依赖 PI3K。有研究指出[35], 研究指出, 青蒿琥酯能够通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路, 抑制 DDC 诱导的胆汁淤积小鼠体内 HSC 的激活, 进而发挥抗纤维化的作用。黄秀昆等人[36]通过实验证明, 抑制 PI3K/Akt 信号通路能够明显减少 HSCs 的增殖、I 型胶原 mRNA 的表达以及 I 型胶原蛋白的分泌。在 HSCs 活化过程中, PI3K/Akt/mTOR 信号通路扮演着核心的作用。

### 5.3. Nrf2-Keap1-Are 信号通路

核因子相关因子-2 (Nuclear factor correlation factor-2, Nrf2)是一种重要的转录因子, 属于基础区域/亮

氨酸-重复结构/核转录因子(bZIP)家族。它在细胞内起着关键的调节作用,特别是在应对氧化应激和细胞损伤时。通常情况下, Nrf2 与 Keap1 蛋白质(Kelch-like ECH-associated Protein 1, Keap1)在细胞胞浆中结合成复合物。Keap1 的存在使 Nrf2 的活性受到抑制。这是因为 Keap1 通过其结构中的特定区域与 Nrf2 结合,阻止 Nrf2 进入细胞核,从而限制其对抗氧化基因的调控。当细胞受到外部信号,例如氧化应激等刺激时,富含巯基的蛋白 Keap-1 会发生构型转变并与氧化应激等刺激进行交联。这导致 Keap-1 与 Nrf2 解偶并发生核转移[37]。有研究表明[38], p62 能够与 Nrf2 竞争 Keap1 的结合位点,从而激活抗氧化原件,因此通过上调 P62 水平可以发挥对 Nrf2-Keap1-Are 信号通路的活化作用从而抑制自噬。目前有研究表明[39], LC3II 可介导细胞自噬参与肝星状细胞激活的病理过程。王莹[40]等人通过实验证明 LC3II 可介导自噬底物 p62 蛋白消耗,进而抑制 Nrf2-keap1-ARE 抗氧化应激轴,最终减弱肝纤维化抗氧化的保护作用,促进肝纤维化进展,这也为临床治疗肝纤维化提供了新的策略。刘曼[41]通过体外细胞实验表明,而 Nrf2-keap1-ARE 是主要的抗氧化应激轴,其激活对抑制肝纤维化进展起到重要作用。

## 6. 中医药通过调控细胞自噬治疗肝纤维化进展

### 6.1. 细胞自噬的中医理论基础

阴阳自和是指阴阳二气在生理状态下能够自我协调,并在病理状态下自我平衡的能力和趋势。阴阳的平衡对细胞自噬的激活至关重要,这一转化是一个动态的过程。《素问·调经论》中有云:“阴阳匀平,以充其形。九候若一,命曰平人。”这就好比自噬失调会导致疾病的发生,为了减少疾病的风险,需要促进阴阳的调和,确保微环境保持动态平衡,所谓“阴平阳秘,精神乃治”[42]。李建省等[43]人认为阴阳对立统一运动是自然界中一切事物发生、发展、变化以及消亡的根本原因。《素问·宝命全形论篇》中指出:“人生有形,不离阴阳”,强调了阴阳在人生中的重要性。同样,《素问·生气通天论篇》中也提到:“生之本,本于阴阳”,强调了阴阳是生命存在的根本。而《类经·阴阳类》中则明确指出:“阴阳者,一分为二也”,突显了阴阳是一体中的两个相对而统一的方面。这些文献文字通过强调阴阳对立统一的概念,揭示了它在自然界和人体生命中的普遍运行规律。许文婷[44]等人认为疾病发生发展的根本原因是人体机能的太过与不及,机体通过自噬来调控正气和邪气的平衡。中医认为,当邪气侵袭人体导致疾病时,通常是由于正气虚弱。因此,中医认为邪气侵袭之所以能够产生病变,是因为正气的虚弱。

### 6.2. 中医对肝纤维化的认识

在古籍中,尽管未提及肝纤维化,但据症状推断,此病或可归类为“胁痛”、“痞块”、“积聚”、“鼓胀”等中医范畴。古代医家常从“虚”与“瘀”角度治疗肝病。举例来说,《素问·刺法论》中强调:“积之成者,正气亏虚而后邪气踞之。”而《医宗必读》指出:“正气不足,则邪气易乘虚而入”,这一句言简意赅地概括了肝纤维化发生的病因和机理。胡义杨[45]认为肝纤维化是由于慢性肝病日久,机体正虚,邪毒内侵或情志失调,致使肝络受损,肝失疏泄,气血运行不畅等多种致病因素致使肝、脾、肾的功能失调而导致痰瘀互结,可归纳为“虚损生积”,“血瘀为积之体(标)、虚损为积之根(本)”。肝纤维化的实质是由于肝脏形态受损,导致阴精亏损,无法有效化气为用,进而导致气血循环不畅,凝血在体内积聚无法散去。《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版)》[46]指出:肝纤维化的基本病机为虚实夹杂、正虚与血瘀。正虚主要表现为气虚、阴虚;血瘀主要表现为络脉壅塞阻滞。气阴两虚、瘀血阻络是肝纤维化的基本模式。但肝纤维化可根据不同阶段、不同体质特点表现为不同的形态,可有肝胆湿热、肝脾两虚、肝肾阴虚等证型。近年来,随着中医药的不断发展,大量临床试验证实中一些中药单体、复方可通过调控自噬来抑制肝纤维化的发生及发展,对治疗肝纤维化取得显著效果。

### 6.3. 中医药通过调控细胞自噬治疗肝纤维化

祖国医学通过肝纤维化病因病机,常采用滋养肝阴、逐瘀祛痰、补益脾气、清热解毒等方法,通过调控细胞自噬来缓解肝纤维化。虽然肝纤维化的发生机制的研究已获得很大进展,但临床目前仍然缺乏有效的抗肝纤维化策略。中医尚无肝纤维化的病名,上世纪 80 年代初起,以王宝恩、王玉润和刘平教授为代表的全国中医、中西医结合专家认为肝纤维化与中医古籍“胁痛”、“积聚”等中医病症论述相关联。黄瑶瑶[47]等人通过实验表明中药单体和复合物可通过调节自噬作用抑制肝纤维化的发生和发展,并通过细胞自噬机制促进人体内部环境的平衡,从而在保护肝脏方面发挥作用。

近年来,许多研究表明中药复方具有调控细胞自噬改善肝纤维化的作用。扶正化瘀胶囊(片)是《肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版)》[46]推荐的有效的中药复方之一,其主要是由丹参、虫草菌粉、绞股蓝、桃仁、松花粉、五味子(制)等 6 味中药组成。扶正化瘀胶囊对气虚血瘀组型肝纤维化模型大鼠的疗效进行了观察,徐渴阳等[48]。在他们的研究中指出,该胶囊具有益气扶元、活血化瘀的作用。研究结果显示,它能够下调细胞自噬蛋白 LC3II,同时上调 P62,从而达到抑制细胞自噬水平的效果。赵志敏[49]等人通过研究表明扶正化瘀方可上调 TGF $\beta$ 1/Smads,抑制肝星状细胞的活化。通过上调 TGF $\beta$ 1/Smads 抑制肝星状细胞活化,增加过氧化损伤和细胞凋亡,抑制细胞外基质代谢,抑制肝新生血管,从而达到控制肝纤维化的目的。牛媛媛等[50]通过网络药理学分析并结合动物实验模型研究发现,化瘀软肝胶囊干预肝纤维化大鼠的作用主要与激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,抑制细胞自噬,阻碍 HSC 活化有关。南月敏教授团队自创益气活血方,以黄芪、丹参、云茯苓、白豆蔻、郁金等中药配伍组成,益气活血方对 CCl<sub>4</sub> 所致的大鼠肝损伤起到保护作用,其主要机制是通过对抗自由基,降低肝组织氧化应激反应,抑制 FasL/Fas 系统的激活,上调线粒体途径 Bcl-2/Bax 比例,继而抑制 caspase-3 的激活,从而抑制细胞凋亡,有效阻止或延缓肝纤维化的形成[51]。有研究表明[52]姜黄素抑制了 TGF- $\beta$ 1 诱导后肝细胞中波形蛋白和  $\alpha$ -SMA 的表达,抑制了肝细胞的 EMT 过程, TGF- $\beta$ 1 诱导后肝细胞中波形蛋白和  $\alpha$ -SMA 的表达会增加肝细胞自噬水平,抑制肝细胞的 EMT 过程,进而抑制肝纤维化发生和发展的内在机制。目前中医药治疗肝纤维化最广泛的研究是对基因或信号通路的探讨,还处于基础研究阶段,中医药抗纤维化机制还需要进行更进一步的探索。

## 7. 讨论

自噬是一种程序性细胞死亡方式,通过清除受损的细胞器、过期的蛋白质和其他细胞结构,有助于维持细胞、组织及器官的稳态。肝脏组织结构改变是导致肝纤维化的原因之一。自噬在肝脏不同类型的细胞中调控不同的信号通路,对肝纤维化的发展过程产生双重调节作用。从目前的研究来看,肝细胞自噬具有双重调节作用,故抑制或诱导肝脏中的细胞自噬为抗肝纤维化提供了新的策略。通过上述的研究揭示了自噬在肝纤维化中的机制研究已经取得较大进展,但对于利用细胞自噬来治疗疾病的机制研究仍需要继续深入研究。在今后的研究中,从中医的辨证论治与整体观念理论出发,并与现代医学相结合,进一步深入探究中药抗肝纤维化的调控机制是一个值得思考和探索的方向,相信随着研究的不断深入,未来中医药定能为临床抗肝纤维化提供新的策略。

## 基金项目

国家科技重大专项课题子课题(立项编号: NO.2018ZX210725505-002)。

## 参考文献

- [1] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2019(7): 1444-1449.
- [2] Roehlen, N., Emilie, C. and Baumert, T.F. (2020) Liver Fibrosis: Mechanical Concepts and Therapeutic Perspectives.

- Cells*, **9**, 875.
- [3] 何苗, 向霞, 徐如青, 等. HBV 相关肝纤维化小鼠模型的建立及关键表型深度分析研究[J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(2): 187-193.
- [4] Li, X.H., He, S.K. and Ma, B.Y. (2020) Autophagy and Autophagy-Related Proteins in Cancer. *Molecular Cancer*, **19**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s12943-020-1138-4>
- [5] 陈柳, 李敏, 王晓萍, 等. 肝脏细胞自噬在肝纤维化中的作用研究进展[J]. 药学研究, 2020, 39(9): 540-544.
- [6] De Duve, C. and Wattiaux, R. (1966) Functions of Lysosomes. *Annual Review of Physiology*, **28**, 435-492. <https://doi.org/10.1146/annurev.ph.28.030166.002251>
- [7] 杜灿灿, 刘丽珊, 李文静, 等. 自噬调控细胞代谢平衡的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(11): 2003-2013.
- [8] Oku, M. and Sakai, Y. (2018) Three Distinct Types of Microautophagy Based on Membrane Dynamics and Molecular Machineries. *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, **406**, e1800008. <https://doi.org/10.1002/bies.201800008>
- [9] Filali, M.Y., Hunter, C., Roccio, F., et al. (2022) The ménage à trois of Autophagy, Lipid Droplets and Liver Disease. *Autophagy*, **18**, 50-72. <https://doi.org/10.1080/15548627.2021.1895658>
- [10] Liu, S.Z., Yao, S.J., Yang, H., et al. (2023) Autophagy: Regulator of Cell Death. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 648. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06154-8>
- [11] Camuzard, O., Santucci-Darmanin, S., Carle, G.F., et al. (2020) Autophagy in the Crosstalk between Tumor and Microenvironment. *Cancer Letters*, **490**, 143-153. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.06.015>
- [12] Alessandrini, F., Pezzè, L. and Ciribilli, Y. (2017) LAMPs: Shedding Light on Cancer Biology. *Seminars in Oncology*, **44**, 239-253. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2017.10.013>
- [13] Jung, C.H., Jun, C.B., Ro, S.-H., et al. (2009) ULK-Atg13-FIP200 Complexes Mediate mTOR Signaling to the Autophagy Machinery. *Molecular Biology of the Cell*, **20**, 1992-2003. <https://doi.org/10.1091/mbc.e08-12-1249>
- [14] Morgan, N.E., Cutrona, M.B. and Simpson, J.C. (2019) Multitasking Rab Proteins in Autophagy and Membrane Trafficking: A Focus on Rab33b. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 3916. <https://doi.org/10.3390/ijms20163916>
- [15] Esclatine, A., Chaumorcet, M. and Codogno, P. (2009) Macroautophagy Signaling and Regulation. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, **335**, 33-70. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-00302-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-00302-8_2)
- [16] Saftig, P., Beertsen, W. and Eskelinen, E. (2008) LAMP-2: A Control Step for Phagosome and Autophagosome Maturation. *Autophagy*, **4**, 510-512. <https://doi.org/10.4161/auto.5724>
- [17] 陈颖, 傅念, 阳学风, 等. 自噬在肝纤维化中作用的研究进展[J]. 广东医学, 2015(20): 3244-3246.
- [18] Omenetti, A., Choi, S., Michelotti, G., et al. (2011) Hedgehog Signaling in the Liver. *Journal of Hepatology*, **54**, 366-373. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.10.003>
- [19] Cai, Y.D., Zheng, H.X., Gong, W., et al. (2011) The Role of Hedgehog Signaling Pathway in Liver Regeneration. *Hepato-Gastroenterology*, **58**, 2071-2076.
- [20] Chen, M., Liu, J.X., Yang, W.Q., et al. (2017) Lipopolysaccharide Mediates Hepatic Stellate Cell Activation by Regulating Autophagy and Retinoic Acid Signaling. *Autophagy*, **13**, 1813-1827. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1356550>
- [21] Waltz, P., Carchman, E.H., Young, A.C., et al. (2011) Lipopolysaccharide Induces Autophagic Signaling in Macrophages via a TLR4, Heme Oxygenase-1 Dependent Pathway. *Autophagy*, **7**, 315-320. <https://doi.org/10.4161/auto.7.3.14044>
- [22] Kang, R., Tang, D., Schapiro, N.E., et al. (2010) The Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) Sustains Autophagy and Limits Apoptosis, Promoting Pancreatic Tumor Cell Survival. *Cell Death and Differentiation*, **17**, 666-676. <https://doi.org/10.1038/cdd.2009.149>
- [23] 陈丽娟. COX-2 通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路抑制 HSC-T6 自噬[D]: [硕士学位论文]. 衡阳: 南华大学, 2022.
- [24] Tao, Y., Wang, N.N., Qiu, T.M., et al. (2020) The Role of Autophagy and NLRP3 Inflammasome in Liver Fibrosis. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 7269150. <https://doi.org/10.1155/2020/7269150>
- [25] Mohammed, S., Nicklas, E.H., Thadathil, N., et al. (2021) Role of Necroptosis in Chronic Hepatic Inflammation and Fibrosis in a Mouse Model of Increased Oxidative Stress. *Free Radical Biology & Medicine*, **164**, 315-328. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.449>
- [26] Parola, M. and Pinzani, M. (2019) Liver Fibrosis: Pathophysiology, Pathogenetic Targets and Clinical Issues. *Molecular Aspects of Medicine*, **65**, 37-55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>

- [27] 刘洁. Hif-1 靶基因 Bnip3 在肝星状细胞活化中调控自噬机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [28] Das, N., Mandala, A., Naaz, S., *et al.* (2017) Melatonin Protects against Lipid-Induced Mitochondrial Dysfunction in Hepatocytes and Inhibits Stellate Cell Activation during Hepatic Fibrosis in Mice. *Journal of Pineal Research*, **62**, e12404. <https://doi.org/10.1111/jpi.12404>
- [29] Choi, S.S., Sicklick, J.K., Ma, Q., *et al.* (2006) Sustained Activation of Rac1 in Hepatic Stellate Cells Promotes Liver Injury and Fibrosis in Mice. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **44**, 1267-1277. <https://doi.org/10.1002/hep.21375>
- [30] Nazim, U.M. and Park, S.-Y. (2015) Genistein Enhances TRAIL-Induced Cancer Cell Death via Inactivation of Autophagic Flux. *Oncology Reports*, **34**, 2692-2698. <https://doi.org/10.3892/or.2015.4247>
- [31] Chung, K.W., Kim, K.M., Choi, Y.J., *et al.* (2017) The Critical Role Played by Endotoxin-Induced Liver Autophagy in the Maintenance of Lipid Metabolism during Sepsis. *Autophagy*, **13**, 1113-1129. <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1319040>
- [32] Lodder, J., Denaës, T., Chobert, M.-N., *et al.* (2015) Macrophage Autophagy Protects against Liver Fibrosis in Mice. *Autophagy*, **11**, 1280-1292. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1058473>
- [33] Zhu, J., Wu, J., Frizzell, E., *et al.* (1999) Rapamycin Inhibits Hepatic Stellate Cell Proliferation *in Vitro* and Limits Fibrogenesis in an *in Vivo* Model of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*, **117**, 1198-1204. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70406-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70406-3)
- [34] 李媛, 郑亚东, 龙富立, 等. 白花香莲解毒颗粒调控 AMPK/mTOR 通路抑制肝星状细胞自噬和活化的作用机制研究[J]. 中药材, 2023(2): 469-473.
- [35] 唐菀, 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.
- [36] 黄秀昆, 孙雪梅, 韦秀桂, 等. 老鼠筋生物碱 A 对肝纤维化大鼠 PI3K/Akt/mTOR/p70S6K 信号通路的影响[J]. 中草药, 2019, 50(2): 457-461.
- [37] Gong, P.F. and Cederbaum, A.I. (2006) Transcription Factor Nrf2 Protects HepG2 Cells against CYP2E1 plus Arachidonic Acid-Dependent Toxicity. *The Journal of Biological Chemistry*, **281**, 14573-14579. <https://doi.org/10.1074/jbc.M600613200>
- [38] Komatsu, M., Kurokawa, H., Waguri, S., *et al.* (2010) The Selective Autophagy Substrate p62 Activates the Stress Responsive Transcription Factor Nrf2 through Inactivation of Keap1. *Nature Cell Biology*, **12**, 213-223. <https://doi.org/10.1038/ncb2021>
- [39] 宋鹏书, 潘火珍, 廖明. Taurine、EGCG 和 genistein 联合对体外活化肝星状细胞自噬的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(10): 1895-1899.
- [40] 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.
- [41] 刘曼. Nrf2-Keap1-ARE 信号通路在自噬调控酒精诱导肝星状细胞增殖活化中的作用及相关机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [42] 弋国红. 刍议张仲景对阴阳理论的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(6): 719-720+736.
- [43] 李建省, 司富春. 肿瘤细胞凋亡的中医阴阳理论阐释[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1034-1035.
- [44] 许文婷, 杨佩颖, 贾英杰, 等. 从中医角度论细胞自噬[J]. 四川中医, 2015, 33(5): 34-35.
- [45] 辛鑫, 胡义扬. 中医对肝纤维化的认识[J]. 肝博士, 2022(2): 32.
- [46] 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019 年版) [J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(11): 1286-1295.
- [47] 黄瑶瑶, 孙建光. 基于细胞自噬机制应用中医药治疗肝纤维化研究进展[J]. 山西中医, 2022, 38(8): 62-64.
- [48] 徐渴阳, 苏晓倩, 包剑锋. 扶正化瘀胶囊对气虚血瘀型肝纤维化模型大鼠细胞自噬基因 LC3II 和 p62 的干预作用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(4): 281-284+351.
- [49] 赵志敏, 刘成海. 扶正化瘀方抗肝纤维化的主要作用机制与效应物质[J]. 上海医药, 2016, 37(13): 13-16.
- [50] 牛媛媛, 汪龙德, 毛兰芳, 胥文娟, 张萍, 符博雅. 基于网络药理学探讨化瘀软肝胶囊对肝纤维化大鼠的肝脏保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(9): 3104-3109.
- [51] 孟萍, 南月敏, 赵素贤. 益气活血方对肝纤维化大鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 河北中医药学报, 2020, 35(6): 1-5.
- [52] 孔德松, 张自力, 张峰, 等. 姜黄素通过影响自噬调控肝细胞上皮间质转化及肝纤维化进程的作用与机制研究[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1388-1393.