

基于肝星状细胞的肝纤维化治疗机制研究概述

赵思妍¹, 赵玲莉^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 检验科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

肝纤维化是一个动态的肝脏疤痕修复过程, 其特征是细胞外基质的净积累, 是各种慢性肝病进展的共同转归。到目前为止, 对于抗纤维化的治疗尚无有效的方法, 除肝移植外。活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSCs)在肝纤维化的起始和进展中发挥着重要核心作用。造血干细胞和那些“反应”细胞之间的细胞间交流是造血干细胞激活和纤维形成的关键事件, miRNA、circRNA和全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)与HSCs的活化有着密不可分的关系。本文概述了肝纤维化发生发展过程中与肝星状细胞相关的几种常见机制, 描述了造血干细胞与其他“反应”细胞之间的细胞间通讯及在造血干细胞活化过程中的作用, 为潜在的抗纤维化治疗策略提供了新的思路。

关键词

肝星状细胞, 肝纤维化, 造血干细胞, miRNA, circRNA, 全反式维甲酸

Overview of the Therapeutic Mechanism of Liver Fibrosis Based on Hepatic Stellate Cells

Siyan Zhao¹, Lingli Zhao^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

Abstract

Hepatic fibrosis is a dynamic liver scar repair process characterized by net accumulation of extra-

*通讯作者。

cellular matrix and is a common outcome of the progression of various chronic liver diseases. So far, there is no effective treatment for anti-fibrosis, except liver transplantation. Activated hepatic stellate cells (HSCs) are the main cell source of stromal myofibroblasts, and play an important role in the initiation and progression of hepatic fibrosis. Intercellular communication between hematopoietic stem cells and those “reactive” cells is the key event of hematopoietic stem cell activation and fiber formation. MiRNA, circRNA and all-trans retinoic acid (ATRA) are closely related to activation of HSCs. In this paper, several common mechanisms related to hepatic stellate cells during the development and progression of hepatic fibrosis are summarized, and the intercellular communication between hematopoietic stem cells and other “reactive” cells and their roles in the activation of hematopoietic stem cells are described, providing new ideas for potential anti-fibrosis treatment strategies.

Keywords

Hepatic Stellate Cells, Hepatic Fibrosis, Hematopoietic Stem Cells, miRNA, circRNA, All-Trans Retinoic Acid

Copyright © 2022 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

肝纤维化是一种由多种慢性肝损伤引起的异常创面修复反应,以弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积和结缔组织异常增生为特征[1]。多种慢性刺激可导致肝纤维化,包括慢性病毒感染(乙型或丙型肝炎病毒)、毒性损伤、酗酒(长期过量饮酒)、非酒精性脂肪性肝病/非酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝病、代谢性和遗传性疾病[2]。全球约有 2.4 亿人是乙型肝炎病毒的携带者,高达 40%的感染者会进展为肝硬化、肝细胞癌或慢性肝病末期,肝纤维化成为慢性肝病发展至肝硬化、肝癌的必经病理阶段[3]。肝纤维化如不及时治疗,可发展为肝硬化,并出现一系列致命的并发症,如功能性肝衰竭、门脉高压、腹水、肝性脑病、肾脏和心脏功能不全,甚至肝细胞癌[4]。肝硬化是肝癌的一个重要危险因素,是对人类健康的挑战,每年导致全球 116 万人死亡。虽然有研究表明肝纤维化是可逆的,肝硬化在某些情况下可能会消退,但目前尚无有效的抗纤维化治疗方法[5]。唯一可用的治疗方法是消除慢性应激和肝移植[6]。因此,明确肝纤维化发生发展的重要机制,发现更有效的抗纤维化治疗方法,提高肝纤维化患者的生活质量是当务之急。

本文主要概述了近年来几种与肝星状细胞相关的肝纤维化发病机制,描述了造血干细胞与其他“反应细胞”之间及细胞间相互作用在造血干细胞活化过程中的作用。介绍了参与星状细胞激活启动和维持激活的星状细胞的分子同样重要。还概述了 miRNA、circRNA 及 ATRA 与肝星状细胞的关系,这提供了对肝纤维化潜在的机制的更深入的理解和有效抗纤维化治疗的新思路。

2. 造血干细胞与 HSCs

活化的 HSCs 是产生基质的肌成纤维细胞的主要细胞来源,在肝纤维化的起始和进展中起着重要作用。位于窦周间隙的非实质细胞是公认的产生基质的肌成纤维细胞的主要细胞来源,其转分化为增生性和成纤维性肌成纤维细胞样细胞的过程被称为“激活”[7]。HSCs 的活化是一个动态的过程,主要依赖于与其他“反应”细胞的相互作用,这些“反应”细胞主要由肝细胞、肝窦内皮细胞(LSECs)、肝巨噬细

胞、自然杀伤/自然杀伤 T 细胞(NK/NKT)、胆道上皮细胞(BECs)、肝祖细胞(HPCs)和血小板组成。它们之间可以相互交流[8]。在这个相互作用的网络中, 这些细胞释放的趋化因子和分子信号直接或间接地影响造血干细胞的状态, 即“静止”或“激活”的造血干细胞调控肝纤维化的进展、加重和消退。

造血干细胞来源于胚胎间皮细胞, 驻留在肝细胞和内皮细胞之间的虚拟亚内皮空间中, 小分子或可溶性分子在这里进行双向转移。造血干细胞在正常肝脏中是静止的, 占肝细胞总数的 5%~8%; 在任何原因导致的肝纤维化发生后, 静止的造血干细胞会被激活, 逐渐减少维生素 A 的储存能力, 增殖, 发展收缩功能, 分泌过多的 ECM 蛋白, 并释放一系列促炎因子(如: 白介素 6 [IL-6])和促纤维化因子(如转化生长因子 β [TGF- β]) [9]。活化的造血干细胞分化为肌成纤维细胞样细胞, 是肝纤维化中过多的 ECM 的主要来源, 被定义为一系列蛋白质, 包括 α 平滑肌肌动蛋白(α SMA), 胶原蛋白(1 a1、3 a1)、波形蛋白、骨桥蛋白、lysyl 氧化酶类(LOX)的金属蛋白酶组织抑制剂 1 (TIMP1) [10]。因此, 造血干细胞成为了抗纤维化治疗的主要靶点。

在慢性肝病(Chronic Liver Disease [CLD])期间, 造血干细胞可分化为一种激活的肌成纤维细胞样状态(aHSC), 并发挥增殖、收缩、成纤维、趋化和免疫调节表型[11]。普遍接受的外周细胞样细胞(qHSC)分化为 aHSC 的模型提出了两个步骤: 第一步是启动, 包括启动造血干细胞, 使其对细胞因子和其他细胞外信号敏感。第二步是延续, 涉及到分化到完全激活的表型, 包括激活 ECM 基因表达[12]。这个模型暗示, 一旦 CLD 患者的肝纤维化形成, 潜在的 HSC 靶向治疗需要关注永久的表型, 因为起始阶段已经过去很长时间了。因此, 目前抗 aHSC 的治疗候选者主要针对 aHSC 的特性, 如 LOXL2 或 TIMP1 的活性[13], 这些特性是瘢痕组织成熟所必需的。然而, CLD 发病后星状细胞活化起始阶段是否仍然重要尚不清楚, 这在寻求新的治疗候选时被忽视。最新有研究表明[14], 使用转录的方法来研究 HSCs 激活的所有阶段的转录改变, 并提供证据证明在转录水平上起始阶段和永久阶段没有明确的区别。

目前的治疗靶点主要是针对转录水平上抑制或恢复造血干细胞的永久状态(如 PPAR γ 激动剂)或减轻炎症(如 CCR2/CCR5 拮抗剂)和纤维化(如 LOXL2 或 TIMP1 拮抗剂)的造血干细胞表型[12] [13]。由于在这里展示了与肝星状细胞启动相关的转录程序仍在慢性肝病期间发生, 得出结论, 启动事件并不仅仅发生在肝脏疾病的发作, 值得进一步研究以寻求新的治疗靶点。HSCs 在转录水平激活的起始和延续不是顺序的过程, 在整个 CLD 甚至肝硬化期间发生。我们可以认为参与星状细胞激活启动和维持激活的星状细胞的分子同样重要。

3. miRNA 与 HSCs

MicroRNAs (miRNAs)是一种小型非编码 RNA 的亚类, 约有 22 个核苷酸, 通过抑制靶序列的翻译或稳定性来调节基因表达[15]。它们可以通过外质体作为货物装载和转移, 以调节附近和远处接收细胞的功能。许多微小 RNA 如 miR-21、miR-29、miR-708、miR-101、miR-455、miR-146、miR-193 在活化的 HSC 中的表达发生显著变化, 它们通过影响靶基因表达和信号通路分子来调节 HSC 的活化、纤维化功能、增殖、凋亡和自噬。越来越多的研究表明, 某些 miRNA 参与了肝纤维化的起始和进展。例如, miR-378a-3p 被证明可以通过靶向 Gli3 表达来限制造血干细胞和肝纤维化的激活[16]。相反, miR-214 通过抑制 Sufu 表达促进 HSC 活化和肝纤维化[17]。此外, 多种 miRNAs (即 miR-122、miR-101、miR-133a、miR-221/222、miR-181b 和 miR-19b)参与控制 HSCs 激活和肝纤维化[18]。Yang [19]通过荧光素酶检测和 RT-qPCR, 发现 miR-199a-3p 在造血干细胞中的表达受转录因子 Twist1 的驱动, TGF- β 进一步诱导该转录因子的表达, 揭示了 miR-199a-3p 在促进星状细胞活化中的作用。在机制上, miR-199a-3p 通过靶向 CAV2 负调控 I 型转化生长因子受体(TGF β ri)的表达, 在 TGF- β 信号通路激活中发挥重要作用。更重要的是, 在体内用 antagomiR 沉默 miR-199a-3p 可以减轻 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化, 这表明它是一个很有希望的减缓甚至

逆转肝纤维化的靶点。

有研究表明,转化生长因子 β II型受体(transforming growth factor-beta receptor type 2, TGF β R2)是转化生长因子 β 受体信号传导中一种细胞膜蛋白,与肝纤维化和肝硬化条件下肝星状细胞的活化密切相关[7]。相关研究表明,miR-373可结合TGF β R2启动子,抑制TGF β R2的启动子活性,miR-373可调控TGF β R2表达,抑制肝星状细胞活化[20]。miR-373是调控肝星状细胞活化的重要miRNA分子,miR-373调控的转化生长因子 β 通路可能成为肝硬化诊断及治疗的新靶点。

4. circRNA 与 HSCs

近年来研究[21]表明,胶原酶活性的增加、活化的肌成纤维细胞的消失、促炎和纤维化细胞因子的抑制导致ECM产生的减少和降解的增加,最终导致肝纤维化的逆转。然而外泌体生物学的新兴领域已经确定了几种新的外泌体细胞间的转移途径,这些途径不仅促进肝纤维化的发展,同样可以帮助缓解纤维化。研究表明[22],外泌体中非编码RNA在肝纤维化的发生发展过程中起着重要作用。其主要有外泌体长链非编码RNA(包括MALAT1、H19、GAS5、MEG3、PVT1和P21)、外泌体短链非编码RNA(包括微小RNA、小核仁RNA、PIWI-interacting RNA和小干扰RNA)、外泌体环状RNA(circRNA),在此,主要描述circRNA在肝纤维化发生发展过程中的作用机制。

circRNA是一种新描述的非编码RNA(ncRNA)类型,具有生物稳定性、保密性和组织特异性[23]。circRNA是一种共价闭环环状结构的RNA,没有5'端和3'端之分,主要由前体mRNA通过外显子的反向剪接形成。1976年,桑格及其同事在分离植物病毒和动物肝炎病毒时首次发现circRNA,并使用circRNA一词来记录这些病毒的结构[24]。随着RNA测序和全基因组分析等高通量技术的发展,近年来对circRNA的研究呈爆炸式增长,越来越多的circRNA被鉴定出来,并对其功能进行了表征。circRNA根据其序列分为三组:外显子环状RNA(ecircRNA)、环状内含子RNA(ciRNA)和外显子-内含子环状RNA(EIciRNA)[25]。circRNA的主要功能是充当RNA结合蛋白(rbp)的海绵,调节转录并参与蛋白质翻译[26];这使得circRNA在人类疾病的发展中具有巨大的潜能。Yao[27]等人观察到,ciRS-7通过充当“海绵”的作用抑制miR-7的活性,从而释放并增加肺成纤维细胞中靶基因TGF- β 受体2(TGF- β r2)的表达。进一步研究[28]发现,circ-PW-WP2A可通过充当miR-203和miR-223的分子海绵促进HSC的活化和增殖。Ji等[29]研究发现,Hsa_circ_0070963作为miR-223-3p的分子海绵,通过调节miR-223-3p和LEMD3来抑制HSC的激活,从而抑制肝纤维化。

纤维生成是一种慢性组织损伤或慢性炎症动态反应的结果,其中包括三个主要的连续过程:主要炎症反应、效应细胞激活的调节和ECM蛋白的过度生产[30]。这些过程不是独立的,而是高度连接和协调的。通过分析现有的研究,发现circRNA对这些过程有不同的影响。TGF- β -和Ips诱导的circ-PW-WP2A上调与肝星状细胞(HSC)的激活和增殖呈正相关[28]。Li等[31]发现hsa_circ_0004018/hsa-miR-660-3p/TEP1轴有助于HSC的增殖和激活。最近的一项研究表明,过表达圆形F box和WD 40结构域蛋白7(circFBXW7)可以降低促炎细胞因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)的循环水平,同时促进抗炎细胞因子IL-10的表达,可以防止炎症的加剧和肝纤维化的损害[32]。然而,还需要进一步的研究来确定其他环状RNA是否可以抑制纤维形成。

5. 全反式维甲酸与 HSCs

ATRA是动物体内维生素A的代谢中间产物,近些年发现其与肝纤维化发展关系密切。维生素A在肝脏中代谢储存为HSC中的视黄醇酯或全反式视黄酸,这是一种具有抗纤维化特性的活性代谢物[33]。维生素A在肠上皮细胞中,以视黄醇酯或维生素A原 β -胡萝卜素的形式获得的一种重要的膳食营养物质,

视黄醇酯被包装成乳糜微粒, 然后运送到肝细胞, 在肝细胞中被水解成视黄醇。视黄醇在 HSC 中通过酶 *lecithin*-视黄醇酰基转移酶(LRAT)酯化, 然后以视黄醇酯的形式储存在 HSC 脂滴中。为了支持全身对视黄醇的需求, 视黄醇酯从储存在星状细胞中被动员并水解成视黄醇, 这是维生素 A 的主要循环形式[34]。慢性肝损伤后, 维生素 A 代谢通量紊乱, 星状细胞活化导致类维生素 A 储存减少。

ATRA 可通过抑制硫氧还蛋白互相作用蛋白(TXNIP)的表达抑制氧化应激, 从而减弱 HSCs 的激活来抑制肝纤维化的发生发展。为了检测氧化应激是否参与 HSCs 的活化, Kanki 等[35]用抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸(NAC)处理过度表达 TXNIP 的 LX-2 细胞, 通过测定总谷胱甘肽量、 α -SMA 和 COL1A1 的 mRNA 水平, 结果发现 NAC 通过激活 GSH 系统降低活性氧簇(ROS)从而抑制 TXNIP 过表达时 HSCs 的激活, 表明氧化应激诱发 HSCs 活化。硫氧还蛋白(TRX)通过将二硫化物还原成巯基来抑制细胞 ROS, TXNIP 与 TRX 结合抑制 TRX 的抗氧化活性上调 ROS。ATRA 治疗后 TXNIP 表达被抑制, 其对 TRX 抑制作用减弱, 使 ROS 下调。ATRA 通过对 TXNIP 作用使 ROS 下调, 抑制了氧化应激, 从而抑制了 HSCs 活化[36]。

6. 总结

肝纤维化是一个复杂的变化过程, 涉及多个事件, 其中星状细胞的活化被认为是主要事件。在对细胞内和细胞外微环境刺激的反应中, 被激活的造血干细胞与其他“有反应”的细胞相互作用, 触发伤口愈合反应。这些“反应”细胞在造血干细胞活化过程中通过不同的分子机制和细胞信号转导发挥双重作用。旁分泌纤维原性趋化因子和分子信号激活或促进造血干细胞的激活, 通过恢复、转分化或诱导星状细胞死亡和衰老来抑制星状细胞的激活和消除激活的星状细胞。破译星状细胞活化过程中细胞间相互作用的特定细胞机制, 为肝纤维化的治疗干预提供新的见解至关重要。进一步的研究应集中在这些“反应性”细胞双重调控星状细胞活化的关键因素上, 以便发现精确的肝纤维化干预策略。同时也了解到 HSC 在转录水平激活的起始和延续不是顺序的过程, 在整个 CLD 甚至肝硬化期间发生, 这让我们更地了解星状细胞在肝纤维化发展中的具体作用。目前已经发现 ncRNA 可通过多种途径调节肝纤维化, 其调节肝纤维化的中心环节是 HSC, 另外, 不同 ncRNA 种类之间, 也会产生相互作用, 例如前面提到的 circRNA 充当 miRNA 的分子海绵, 但目前对于 ncRNA 之间相关性的研究较少, 因此, 进一步研究不同类型的 ncRNA 之间的串扰和表观遗传之间的复杂级联, 可能对于其在寻找治疗肝纤维化药物及新靶点的道路上具有巨大的潜力。ATRA 近些年发现其与肝纤维化发展关系密切, 相关研究也表明 ATRA 通过对 TXNIP 作用使 ROS 下调, 抑制了氧化应激, 从而抑制了 HSCs 活化。因此, 进一步发掘 ATRA 与肝纤维化的关系, 对肝纤维化的治疗可以提供新的思路。

参考文献

- [1] Tan, Z., Sun, H., Xue, T., Gan, C., Liu, H., Xie, Y., *et al.* (2021) Liver Fibrosis: Therapeutic Targets and Advances in Drug Therapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 730176. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.730176>
- [2] Higashi, T., Friedman, S.L. and Hoshida, Y. (2017) Hepatic Stellate Cells as Key Target in Liver Fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **121**, 27-42. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.007>
- [3] Zeng, D.W., Dong, J., Liu, Y.R., Jiang, J.J. and Zhu, Y.Y. (2016) Noninvasive Models for Assessment of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 6663-6672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i29.6663>
- [4] Bottcher, K. and Pinzani, M. (2017) Pathophysiology of Liver Fibrosis and the Methodological Barriers to the Development of Anti-Fibrogenic Agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **121**, 3-8. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.05.016>
- [5] Lee, Y.A., Wallace, M.C. and Friedman, S.L. (2015) Pathobiology of Liver Fibrosis: A Translational Success Story.

- Gut*, **64**, 830-841. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306842>
- [6] Campana, L. and Iredale, J.P. (2017) Regression of Liver Fibrosis. *Seminars in Liver Disease*, **37**, 1-10. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597816>
- [7] Tsuchida, T. and Friedman, S.L. (2017) Mechanisms of Hepatic Stellate Cell Activation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 397-411. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.38>
- [8] Marrone, G., Shah, V.H. and Gracia-Sancho, J. (2016) Sinusoidal Communication in Liver Fibrosis and Regeneration. *Journal of Hepatology*, **65**, 608-617. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.018>
- [9] Friedman, S.L. (2008) Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiological Reviews*, **88**, 125-172. <https://doi.org/10.1152/physrev.00013.2007>
- [10] Van Grunsven, L.A. (2017) 3D *In Vitro* Models of Liver Fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **121**, 133-146. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.004>
- [11] Trivedi, P., Wang, S. and Friedman, S.L. (2021) The Power of Plasticity—Metabolic Regulation of Hepatic Stellate Cells. *Cell Metabolism*, **33**, 242-257. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.10.026>
- [12] Huisman, T.M., Dieterich, D.T. and Friedman, S.L. (2021) Experimental and Investigational Targeted therapies for the Management of Fibrosis in NASH: An Update. *Journal of Experimental Pharmacology*, **13**, 329-338. <https://doi.org/10.2147/JEP.S265286>
- [13] Kisseleva, T. and Brenner, D. (2021) Molecular and Cellular Mechanisms of Liver Fibrosis and Its Regression. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **18**, 151-166. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>
- [14] De Smet, V., Eysackers, N., Merens, V., Kazemzadeh Dastjerd, M., Halder, G., Verhulst, S., *et al.* (2021) Initiation of hepatic stellate cell activation extends into chronic liver disease. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1110. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04377-1>
- [15] Peng, Y. and Croce, C.M. (2016) The Role of MicroRNAs in Humancancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **1**, Article ID: 15004. <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2015.4>
- [16] Hyun, J., Wang, S., Kim, J., Rao, K.M., Park, S.Y., Chung, I., *et al.* (2016) MicroRNA-378 Limits Activation of Hepatic Stellate Cells and Liver Fibrosis by Suppressing Gli3 Expression. *Nature Communications*, **7**, Article No. 10993. <https://doi.org/10.1038/ncomms10993>
- [17] Ma, L., Yang, X., Wei, R., Ye, T., Zhou, J.K., Wen, M., *et al.* (2018) MicroRNA-214 Promotes Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis by Suppressing Sufu Expression. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 718. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0752-1>
- [18] Zheng, J., Wu, C., Xu, Z., Xia, P., Dong, P., Chen, B., *et al.* (2015) Hepatic Stellate Cell Is Activated by MicroRNA-181b via PTEN/Akt Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **398**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11010-014-2199-8>
- [19] Yang, X., Ma, L., Wei, R., Ye, T., Zhou, J., Wen, M., *et al.* (2020) Twist1-Induced miR-199a-3p Promotes Liver Fibrosis by Suppressing Caveolin-2 and Activating TGF- β Pathway. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 75. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0169-z>
- [20] 徐静, 严永敏, 蔡梦洁. miR-373 下调转化生长因子 β II 型受体表达抑制肝星状细胞活化[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(5): 756-761.
- [21] Gao, J., Wei, B., de Assuncao, T.M., Liu, Z., Hu, X., Ibrahim, S., *et al.* (2020) Hepatic Stellate Cell Autophagy Attenuates Liver Fibrosis by Inhibiting Extracellular Vesicle Release. *Journal of Hepatology*, **73**, 1144-1154. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.044>
- [22] 钱南南, 唐露露, 魏涛华, 杨悦, 郝文杰, 杨文明. 外泌体非编码 RNA 在肝纤维化中的作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(10): 2429-2434.
- [23] Patop, I.L., Wüst, S. and Kadener, S. (2019) Past, Present, and Future of CircRNAs. *The EMBO Journal*, **38**, Article ID: e100836. <https://doi.org/10.15252/embj.2018100836>
- [24] Sanger, H.L., Klotz, G., Riesner, D., Gross, H.J. and Kleinschmidt, A.K. (1976) Viroids Are Single-Stranded Covalently Closed Circular RNA Molecules Existing as Highly Base-Paired Rod-Like Structures. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **73**, 3852-3856. <https://doi.org/10.1073/pnas.73.11.3852>
- [25] Jin, J., Sun, H., Shi, C., Yang, H., Wu, Y., Li, W., *et al.* (2020) Circular RNA in Renal Diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 6523-6533. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15295>
- [26] Du, W.W., Zhang, C., Yang, W., Yong, T., Awan, F.M. and Yang, B.B. (2017) Identifying and Characterizing CircRNA-Protein Interaction. *Theranostics*, **7**, 4183-4191. <https://doi.org/10.7150/thno.21299>
- [27] Yao, W., Li, Y., Han, L., Ji, X., Pan, H., Liu, Y., *et al.* (2018) The CDR1as/miR-7/TGFBR2 Axis Modulates EMT in Silica-Induced Pulmonary Fibrosis. *Toxicological Sciences*, **166**, 465-478. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy221>

-
- [28] Liu, W., Feng, R., Li, X., Li, D. and Zhai, W. (2019) TGF- β - and Lipopolysaccharide-Induced Upregulation of Circular RNA PWWP2A Promotes Hepatic Fibrosis via Sponging miR-203 and miR-223. *Aging*, **11**, 9569-9580. <https://doi.org/10.18632/aging.102405>
- [29] Ji, D., Chen, G.F., Wang, J.C., Ji, S.H., Wu, X.W., Lu, X.J., *et al.* (2020) Hsa_circ_0070963 Inhibits Liver Fibrosis via Regulation of miR-223-3p and LEMD3. *Aging*, **12**, 1643-1655. <https://doi.org/10.18632/aging.102705>
- [30] Ralf, W., Sabine, W. and Frank, T. (2019) Organ and Tissue Fibrosis: Molecular Signals, Cellular Mechanisms and Translational Implications. *Molecular Aspects of Medicine*, **65**, 2-15. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.003>
- [31] Li, S., Song, F., Lei, X., Li, J., Li, F. and Tan, H. (2020) hsa_circ_0004018 Suppresses the Progression of Liver Fibrosis through Regulating the hsa-miR-660-3p/TEP1 Axis. *Aging*, **12**, 11517-11529. <https://doi.org/10.18632/aging.103257>
- [32] Chen, X., Li, H.D., Bu, F.T., Li, X.F., Chen, Y., Zhu, S., *et al.* (2020) Circular RNA CircFBXW4 Suppresses Hepatic Fibrosis via Targeting the miR-18b-3p/FBXW7 Axis. *Theranostics*, **10**, 4851-4870. <https://doi.org/10.7150/thno.42423>
- [33] Czuba, L.C., Wu, X., Huang, W., Hollingshead, N., Roberto, J.B., Kenerson, H.L., *et al.* (2021) Altered Vitamin A Metabolism in Human Liver Slices Corresponds to Fibrogenesis. *Clinical and Translational Science*, **14**, 976-989. <https://doi.org/10.1111/cts.12962>
- [34] Blaner, W.S., Li, Y., Brun, P.J., Yuen, J.J., Lee, S.A. and Clugston, R.D. (2016) Vitamin A Absorption, Storage and Mobilization. In: Asson-Batres, M. and Rochette-Egly, C., Eds., *The Biochemistry of Retinoid Signaling II*, Springer, Dordrecht, 95-125. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0945-1_4
- [35] Kanki, K., Akechi, Y., Ueda, C., Tsuchiya, H., Shimizu, H., Ishijima, N., *et al.* (2013) Biological and Clinical Implications of Retinoic Acid-Responsive Genes in Human Hepatocellular Carcinoma Cells. *Journal of Hepatology*, **59**, 1037-1044. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.06.024>
- [36] Shimizu, H., Tsubota, T., Kanki, K. and Shiota, G. (2018) All-Trans Retinoic Acid Ameliorates Hepatic Stellate Cell Activation via Suppression of Thioredoxin Interacting Protein Expression. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 607-616. <https://doi.org/10.1002/jcp.25921>