

纪少秀,张恒耀,张媛,等. Notch 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(6): 113-118.
Ji SX, Zhang HY, Zhang Y, et al. Progress of research into Notch signaling pathway in liver fibrosis [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(6): 113-118.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.06.015

Notch 信号通路在肝纤维化中的研究进展

纪少秀¹, 张恒耀¹, 张媛¹, 文莉^{2*}

(1. 宁夏医科大学附属银川市中医医院, 银川 750001;
2. 成都中医药大学基础医学院, 成都 611137)

【摘要】 肝纤维化是慢性肝病向肝硬化甚至肝癌发展的必经病理过程。肝纤维化发生是一个高度整合的、动态的病理过程,是诸多细胞相互串扰以及细胞因子彼此作用的结果。Notch 信号通路是一种进化上保守的细胞间信号传导机制,在调节多细胞动物发育和组织更新方面发挥重要作用。越来越多的研究表明 Notch 信号通路通过多种途径参与肝纤维化形成。本研究旨在综述 Notch 信号通路在肝纤维化形成中的作用,以期为肝纤维化临床及基础研究提供参考。

【关键词】 Notch 信号通路;肝纤维化;综述

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2024) 06-0113-06

Progress of research into Notch signaling pathway in liver fibrosis

JI Shaoxiu¹, ZHANG Hengyao¹, ZHANG Yuan¹, WEN Li^{2*}

(1. Yinchuan Traditional Chinese Medicine Hospital affiliated with Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China.
2. School of Basic Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137)

【Abstract】 Liver fibrosis is a key pathological process in the progression of chronic liver disease to cirrhosis and even liver cancer. The occurrence of liver fibrosis is a highly integrated and dynamic pathological process result ing from the interactions of many cells and cytokines. The Notch signaling pathway is an evolutionarily conserved intercellular signal transduction mechanism that plays important roles in regulating the development and tissue renewal of multicellular animals. Multiple studies have shown that Notch signal transduction participates in the formation of liver fibrosis in a variety of ways. Therefore, this paper reviews the role of Notch signaling in cells involved in the formation of liver fibrosis to explain the function of this signaling pathway in liver fibrosis.

【Keywords】 Notch signaling pathway; liver fibrosis; review

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肝纤维化(liver fibrosis, LF)是各种致病因素包括嗜肝病毒感染、酒精、代谢紊乱、自身免疫紊乱以及肝毒性药物等引起的以细胞外基质大量合成并不断累积为特点的病理过程^[1]。进行性的肝纤维

化可向肝硬化甚至肝癌发展,因此,针对肝纤维化发病机制以及治疗方法的研究至关重要。Notch 信号通路在调节多细胞动物发育和组织更新方面发挥重要作用,Notch 信号失调或缺失是许多人类疾

【基金项目】国家自然科学基金(82104569);四川省科技厅应用基础研究项目(2021YJ0253);成都中医药大学“十四五”“基础增厚”行动计划团队(242022007)。

【作者简介】纪少秀(1987—),女,博士,研究方向:温病与感染病证治规律研究。E-mail:jishaoxiu0430B@163.com

【通信作者】文莉(1987—),女,博士,副教授,研究方向:温病与感染病证治规律研究。E-mail:wenliccn@163.com

病(从发育综合征到成人疾病发生和肿瘤)的基础^[2-3]。越来越多的研究表明 Notch 信号转导参与肝纤维化发生和发展^[4-6]。因此,本研究旨在综述 Notch 信号通路在肝纤维化中的作用。

1 Notch 信号转导

Notch 信号通路是一种进化上保守的细胞间信号传导机制,由四个 Notch 受体(Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4)和五个配体(Delta-like 1、Delta-like 3、Delta-like 4、Jagged1 和 Jagged2)相互作用完成信号转导^[7]。Notch 受体属于单程跨膜蛋白,胞外结构域含有大量表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)样重复序列,Notch 配体同样也是含 EGF 重复序列的跨膜蛋白^[8]。Notch 信号可介导局部细胞间通讯^[9]。该信号转导依赖于配体诱导 Notch 受体蛋白水解并释放其细胞内结构域的能力。在配体刺激之前,受体静止由负调节区维持,该负调节区掩盖了相邻细胞膜外部的关键配体依赖性加工位点;当受到配体刺激时,该位点暴露,并被 ADAM 金属蛋白酶切割,被截短后的受体又成为伽马分泌酶的底物被再次剪切成胞外部分和胞内部分。胞外结构域仍然与配体结合,并在内吞作用后被表达配体的细胞降解,胞内区域(Notch

intracellular domain, NICD)在核定位信号的指引下易位到细胞核,并与免疫球蛋白 κ J(immunoglobulin κ J region, RBPJ)蛋白的重组信号结合蛋白形成复合物。在没有 NICD 的情况下,RBPJ 蛋白与各靶基因调控元件中的特定 DNA 序列结合,并通过招募组蛋白去乙酰酶和其他成分形成共抑制复合物来抑制这些基因的转录。NICD 的核易位从 RBPJ 蛋白中置换出组蛋白去乙酰化酶-共阻遏物复合物。NICD-RBPJ 复合物招募其他蛋白质,如主导控制样蛋白 1(mastermind-like 1, MAML1)和组蛋白乙酰转移酶,导致 Notch 靶基因的转录激活^[10-11]。Notch 通路信号转导过程见图 1。

2 Notch 在肝纤维化中的作用

2.1 Notch 信号通路参与肝星状细胞活化

肝纤维化是各种损伤引起的伤口愈合反应,当致病因素去除后,肝纤维化可以实现逆转。在肝纤维化进展和消退的过程中,肝星状细胞表型(静止、活化、失活、衰老)转换起关键作用^[1]。肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)属于常驻型间充质细胞,位于由肝细胞和肝窦内皮细胞构成的 Disse 间隙内。在正常肝中,HSC 维持非增殖、静态表型。肝损伤时,一方面 HSC 失去了肝窦内皮细胞的限制

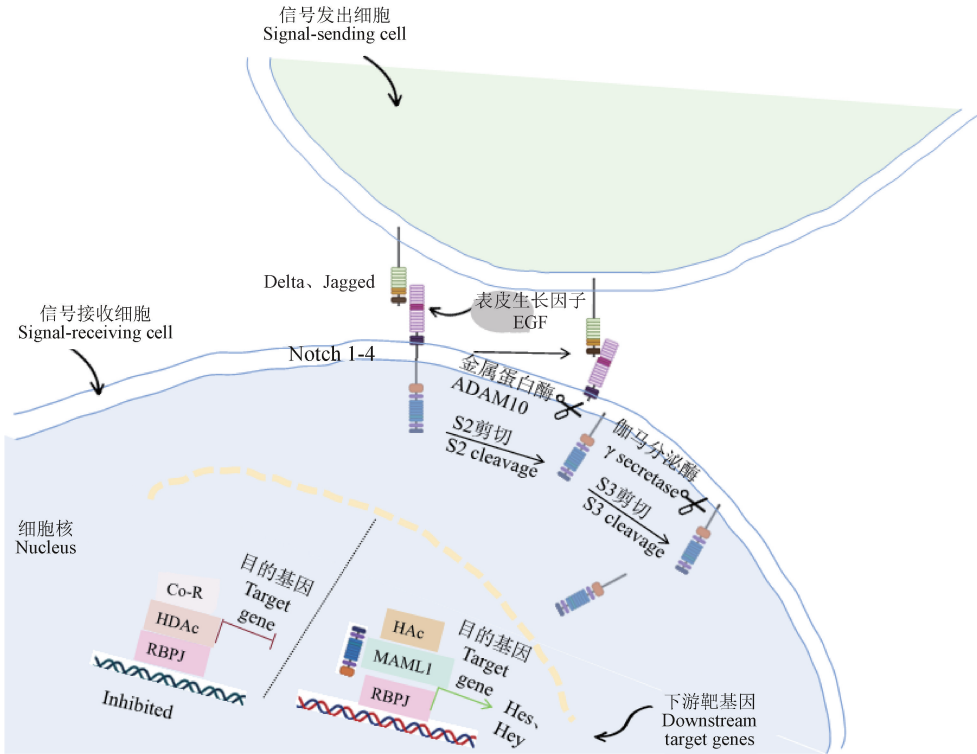


图 1 Notch 信号通路
Figure 1 Notch signaling pathway

作用,另一方面由于其他细胞释放刺激信号使 HSC 从静态表型转分化为肌成纤维细胞样表型(活化),并具备增殖、收缩和促炎特性^[12]。活化的 HSC 向组织修复部位迁移和积累,合成大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM)并在 Disse 间隙中累积^[13]。ECM 是由蛋白质和多糖组成的三维网络结构,为组织和器官中的细胞提供结构支架。MCM 中的纤维蛋白如胶原蛋白、弹性蛋白、层粘连蛋白等为组织提供拉伸强度,并支持细胞粘附、增殖、凋亡、存活和分化^[14]。当 ECM 合成与降解失衡时,肝组织结构重置进而形成纤维化。在病因去除后,活化的 HSC 可发生凋亡或者转化为失活表型使 ECM 合成减少,纤维生成相应减少,肝纤维化逐渐开始消退^[1]。由此可见,HSC 活化是肝纤维化发生的关键事件。

有研究发现,Notch 信号通路随肝纤维化进展和消退而变化,即在肝纤维化过程中,Notch 信号通路通过促进 HSC 活化来增加纤维生成;而在肝纤维化消退过程中,Notch 信号通路通过诱导凋亡因子表达促进活化的 HSC 凋亡来加速纤维消退^[15]。近年来,随着高通量测序技术的不断革新,一些非编码 RNA 不断被筛出,其发挥的生物功能也逐渐被认知。研究显示,肝纤维化相关的长链非编码 RNA(lnc-LFAR1)通过直接结合 Smad2/3 促进 TGF β 、Smad2、Smad3、Notch2、Notch3 转录,激活 TGF β 和 Notch 信号通路,诱导 HSC 活化,促进肝纤维化形成^[16]。当 lnc-LFAR1 沉默后,由 TGF β 诱导的肝细胞凋亡减少,HSC 激活受到抑制,肝纤维化得到改善。此外,微小 RNA(microRNA, miRNA)通过作用于 Notch 信号通路在调节与肝纤维化相关的各种生物学过程中也发挥重要作用^[17]。研究表明,人脐带间充质干细胞通过上调 miR-148-5p 的表达来抑制 Notch 信号通路活性,进而干预 HSCs 的活化,缓解肝纤维化^[18]。

2.2 Notch 信号通路调控肝窦内皮细胞去分化

肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)在维持肝内稳态中发挥重要作用,其中包括调节血管张力、炎症和血栓形成等^[19]。LSEC 具有特殊的窗孔结构,并缺乏连续的基底膜和隔膜^[20],这些窗孔聚集成簇,形成筛板,有助于氧气交换以及液体、离子、营养物质、大小溶质和代谢物自由转移到 Disse 空间,从而实现与实质肝细胞(肝细胞)和非实质细胞(肝星状细胞)直接接触^[21]。在生理

状态下,肝窦细胞受生理剪切应力的影响,会激活 Kruppel 样转录因子 2(Kruppel-like factor 2),相应地使具有扩血管作用的一氧化氮(NO)释放,而具有收缩血管作用的细胞因子(如 ANG1)含量降低,这不仅有助于平衡肝门静脉内外的血管压力,还能维持肝星状细胞处于静止、非增殖状态^[22-23]。在急性肝损伤时,这种损伤的危害由肝再生能力补偿;而当处于慢性肝病时,持续的炎症反应使肝内微环境改变,LSEC 去分化,丧失对肝星状细胞的牵制作用,肝星状细胞激活,转变为增殖和炎症表型,产生大量细胞外基质,从而引起肝纤维化。反过来,随着肝星状细胞的不断活化,一些促血管生成因子开始释放,如 VEGF、Ang1 等,这些细胞因子都在促进血管生成方面发挥重要作用^[19,24]。

Notch 信号通过调控 LSEC 生物功能发挥抗肝纤维化的作用主要体现在其对血管生成的调节。研究表明,Notch 信号激活会抑制一氧化氮合酶/可溶性鸟苷酸环化酶的活性导致 LSEC 去分化,进而引起肝纤维化加重^[25]。此外,Notch 信号激活还能减少 Wnt 配体和肝细胞生长因子的产生,阻碍肝纤维化期间肝细胞的增殖,损害肝损伤修复反应。在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的 NASH 小鼠模型中,Notch 信号在 NASH 小鼠的 LSEC 中被激活,这促使 LSEC 稳态破坏,NASH 加重。而运用不同 γ -分泌酶抑制剂阻断 Notch 信号传导后,LSEC 表观形态逐渐恢复,肝脂肪变性,炎症和肝纤维化得到改善^[26]。另有研究也表明,无论是肝硬化患者或者 CCL4 诱导的小鼠肝纤维化还是体外原代 LSEC 模型中,Notch 信号配体 DLL4 表达上调,并且与 LSEC 去分化以及肝纤维化平行,而特异性 DLL4 沉默能减轻 LSEC 毛细血管化进而改善肝纤维化^[27]。体内外研究发现,将负载 miR-30c 的纳米颗粒递送至 LSEC 能抑制 DLL4/Notch 信号通路激活和血管生成,进而减轻肝纤维化^[28]。以上说明,LSEC 是肝的守门员,其生理功能的正常发挥在维持肝稳态方面至关重要^[19]。而 Notch 信号通路通过调节 LSEC 去分化使肝稳态破坏,病理性连锁反应发生,尤其表现在对 HSC 表型的维持上,这将导致肝纤维化的发生。

2.3 Notch 信号通路调节肝巨噬细胞极化

肝纤维化是慢性炎症引起的伤口愈合反应^[29]。肝慢性炎症反应主要由肝巨噬细胞介导^[30]。巨噬细胞具有很强的可塑性,在病理条件下,除了常驻巨噬细胞外,其他来源的巨噬细胞也不断被招募到

组织中,根据组织微环境的变化分化为不同的表型^[31],参与机体免疫防御、炎症反应、组织重塑、体内平衡^[32]。越来越多的研究证明肝巨噬细胞在肝纤维化的形成和逆转过程中至关重要^[33-34]。

Notch 信号作为肝巨噬细胞生物学功能的关键调节因子,其配体 DLL4 可使巨噬细胞极化类型发生特异性变化,既能促进 M1 巨噬细胞分化进而驱动 Notch 依赖性生物过程,又能抑制 M2 巨噬细胞分化^[35]。有研究以细胞膜表面分子 ly6C 表达的高低将巨噬细胞分为不同亚群(ly6C^{high} 和 ly6C^{low}),通过向肝纤维化小鼠体内回输 M1 型巨噬细胞,不仅促进肝星状细胞凋亡,减少胶原产生,还促进肝巨噬细胞由 ly6C^{high} 向 ly6C^{low} 亚群转变,增加胶原纤维降解,但特异性阻断 Notch 信号通路有助于肝巨噬细胞 ly6C^{high} 向 ly6C^{low} 亚群转变^[36]。研究表明,辣椒素通过调节 Notch 信号传导抑制 M1 巨噬细胞极化,从而减少炎症细胞因子 TNF- α 的分泌,促使肌成纤维细胞再生减少并抑制 CCL4 诱导的小鼠肝纤维化形成^[37]。另有研究发现,在血吸虫感染引起的小鼠肝纤维化模型中,肝巨噬细胞极化以 M2 型为主,同样在体外用可溶性虫卵抗原诱导的细胞模型中显示 M2 表型,而这些巨噬细胞中可见明显的 Notch/Jagged1 表达上调,但给予 γ 分泌酶抑制剂干预后,以上现象被阻断,相应的小鼠血吸虫感染引起的肝肉芽肿和纤维化得到缓解^[38]。最新的研究显示,通过将 RBPJ 转录因子诱饵寡脱氧核苷酸加载至外泌体中能有效抑制巨噬细胞中 Notch 信号传导并改善肝纤维化^[39]。说明在肝纤维化过程中,肝巨噬细胞的极化亚型随组织微环境变化而不同,而 Notch 信号转导在这种亚型转换中起重要作用。

2.4 Notch 信号通路在肝细胞凋亡中的作用

肝纤维化的形成除了以 ECM 沉积为特征外,肝细胞凋亡、再生减少也是其另一特征。一方面受损的肝细胞会衍生并释放危险信号直接激活肝星状细胞^[40-41],另一方面由 TGF- β 1/Smads 信号通路介导的肝细胞间充质转换会促进肝细胞凋亡,进而导致 ECM 沉积^[42-43]。因此,作为占比最多的肝实质细胞,肝细胞与肝纤维化的形成也密切相关。尽管相关机制研究尚不充分,但有研究表明 Notch 信号通路通过作用于肝细胞在肝纤维化形成过程中发挥作用。

研究表明,在非酒精性脂肪性肝炎患者中,Notch 信号通路下游靶基因 Hes1 的表达随 NASH 严

重程度而变化^[44]。在正常患者肝中,Hes1 几乎不表达,在单纯脂肪肝患者中,Hes1 轻度升高,而在肝纤维化患者中,Hes1 表达明显升高,并且表达位置主要集中在肝细胞。同样,在饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis,NASH)和肝纤维化小鼠模型中,肝细胞 Notch 信号被激活,当肝细胞特异性 Notch 功能丧失时,NASH 相关肝纤维化减轻。这一研究结果在最新的研究中得到应证并深化,该研究发现 Notch 信号通路配体 Jagged1 在非酒精性脂肪性肝炎/肝纤维化患者和小鼠体内激活,进一步的机制研究表明,肝细胞通过依赖 TLR4-NF- κ B 信号传导激活 Jagged1,当特异性敲除 Jagged1 后,小鼠将免受 NASH 诱导的肝纤维化^[45]。另有研究发现,抑制 Notch 信号通路活性后,肝细胞凋亡减少,再生增强^[18]。说明除了肝非实质细胞外,实质细胞如肝细胞也在 Notch 信号介导的肝纤维化中起作用。

3 小结

肝纤维化是多因子、多通路参与的动态病理过程,是多种细胞相互串扰的结果。近年来,针对肝纤维化发病机制和治疗方法的研究不断取得进展,但目前仍无有效的抗肝纤维化治疗方法进入临床。研究表明,在去除各种慢性肝病的根本原因后,部分患者可以实现纤维化逆转^[46]。但是,自发性逆转通常发生较为迟缓或者发生率较低,无法及时避免危及生命的并发症,特别是晚期纤维化。因此,亟需深入研究肝纤维化发病机制和治疗方法,以期为肝纤维化的治疗提供更多机会和选择。Notch 信号通路的调控作用已经在许多研究中得到证实,包括肝纤维化。该信号通路通过调控 HSC 活化、巨噬细胞极化、LSEC 去分化和肝细胞凋亡等生物过程在肝纤维化发生发展中起作用。因此,聚焦 Notch 信号通路是一种值得期待的抗肝纤维化方法。

参考文献:

- [1] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(3): 151-166.
 - [2] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 95.
 - [3] 张兵林. Notch 信号与细胞分化、死亡及神经发育关系的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2003, 13(1): 54-57.
- ZHANG B L. Study advances in Notch signaling of cell

- differentiation, apoptosis and neural development [J]. *Chin J Lab Anim Sci*, 2003, 13(1): 54–57.
- [4] 张望, 万义鹏, 朱萱. Notch 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. *天津医药*, 2021, 49(7): 773–777.
- ZHANG W, WAN Y P, ZHU X. Research progress of Notch signaling pathway in liver fibrosis [J]. *Tianjin Med J*, 2021, 49(7): 773–777.
- [5] XIAO X, 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.
- [6] 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.
- LI M F, LI C F, ZUO D Z, et al. Research progress on the pathogenesis and related signal transduction mechanisms of liver fibrosis [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(8): 147–152.
- [7] TRICARICO P M, CROVELLA S. Notch signaling in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16113.
- [8] LI X, YAN X, WANG Y, et al. The Notch signaling pathway: a potential target for cancer immunotherapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 45.
- [9] KANG T Y, BOCCI F, NIE Q, et al. Spatial-temporal order-disorder transition in angiogenic NOTCH signaling controls cell fate specification [J]. *eLife*, 2024, 12: RP89262.
- [10] SPRINZAK D, BLACKLOW S C. Biophysics of Notch signaling [J]. *Annu Rev Biophys*, 2021, 50: 157–189.
- [11] SUAREZ RODRIGUEZ F, SANLIDAG S, SAHLGREN C. Mechanical regulation of the Notch signaling pathway [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 85: 102244.
- [12] TSUCHIDA T, FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397–411.
- [13] BAGHAEI K, MAZHARI S, TOKHANBIGLI S, et al. Therapeutic potential of targeting regulatory mechanisms of hepatic stellate cell activation in liver fibrosis [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(4): 1044–1061.
- [14] MATSUDA M, SEKI E. The liver fibrosis niche: Novel insights into the interplay between fibrosis-composing mesenchymal cells, immune cells, endothelial cells, and extracellular matrix [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 143: 111556.
- [15] YUE Z, JIANG Z, RUAN B, et al. Disruption of myofibroblastic Notch signaling attenuates liver fibrosis by modulating fibrosis progression and regression [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(9): 2135–2146.
- [16] ZHANG K, HAN X, ZHANG Z, et al. The liver-enriched lnc-LFAR1 promotes liver fibrosis by activating TGF β and Notch pathways [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 144.
- [17] ZHOU G, LI C, ZHANG R, et al. Kaempferol inhibits hepatic stellate cell activation by regulating miR-26b-5p/Jag1 axis and Notch pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 881855.
- [18] ZHOU Q, RONG C, GU T, et al. Mesenchymal stem cells improve liver fibrosis and protect hepatocytes by promoting microRNA-148a-5p-mediated inhibition of Notch signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 354.
- [19] MCCONNELL M J, KOSTALLARI E, IBRAHIM S H, et al. The evolving role of liver sinusoidal endothelial cells in liver health and disease [J]. *Hepatology*, 2023, 78(2): 649–669.
- [20] WISSE E. An electron microscopic study of the fenestrated endothelial lining of rat liver sinusoids [J]. *J Ultrastruct Res*, 1970, 31(1): 125–150.
- [21] WISSE E, DE ZANGER R B, CHARELS K, et al. The liver sieve: considerations concerning the structure and function of endothelial fenestrae, the sinusoidal wall and the space of Disse [J]. *Hepatology*, 1985, 5(4): 683–692.
- [22] GRACIA-SANCHO J, MARRONE G, FERNÁNDEZ-IGLESIAS A. Hepatic microcirculation and mechanisms of portal hypertension [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 221–234.
- [23] MARRONE G, RUSSO L, ROSADO E, et al. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins [J]. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 98–103.
- [24] GRACIA-SANCHO J, CAPARRÓS E, FERNÁNDEZ-IGLESIAS A, et al. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(6): 411–431.
- [25] DUAN J L, RUAN B, YAN X C, et al. Endothelial Notch activation reshapes the angiocrine of sinusoidal endothelia to aggravate liver fibrosis and blunt regeneration in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 677–690.
- [26] FANG Z Q, RUAN B, LIU J J, et al. Notch-triggered maladaptation of liver sinusoidal endothelium aggravates nonalcoholic steatohepatitis through endothelial nitric oxide synthase [J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): 742–758.
- [27] CHEN L, GU T, LI B, et al. Delta-like ligand 4/DLL4 regulates the capillarization of liver sinusoidal endothelial cell and liver fibrogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(10): 1663–1675.
- [28] GU T, SHEN B, LI B, et al. MiR-30c inhibits angiogenesis by targeting delta-like ligand 4 in liver sinusoidal endothelial cell to attenuate liver fibrosis [J]. *FASEB J*, 2021, 35(5): e21571.
- [29] YANG A T, KIM Y O, YAN X Z, et al. Fibroblast activation protein activates macrophages and promotes parenchymal liver inflammation and fibrosis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(4): 841–867.
- [30] NGUYEN-LEFEBVRE A T, AJITH A, PORTIK-DOBOS V, et al. The innate immune receptor TREM-1 promotes liver injury and fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(11): 4870–4883.
- [31] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity [J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123–147.
- [32] WANG C, MA C, GONG L, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037.
- [33] CHENG D, CHAI J, WANG H, et al. Hepatic macrophages:

- Key players in the development and progression of liver fibrosis [J]. *Liver Int*, 2021, 41(10): 2279–2294.
- [34] MA P F, GAO C C, YI J, et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 770–779.
- [35] PAGIE S, GÉRARD N, CHARREAU B. Notch signaling triggered via the ligand DLL4 impedes M2 macrophage differentiation and promotes their apoptosis [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 4.
- [36] 马鹏飞. 巨噬细胞 ly6Chigh 向 ly6Clow 亚群转变在肝损伤修复中的调控作用与机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
MA P F. Study on the regulatory effect and mechanism of the transformation of macrophages from ly6Chigh to ly6Clow subgroup in the repair of liver injury [D]. Xi'an: The Fourth Military Medical University, 2017.
- [37] SHENG J, ZHANG B, CHEN Y, et al. Capsaicin attenuates liver fibrosis by targeting Notch signaling to inhibit TNF- α secretion from M1 macrophages [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2020, 42(6): 556–563.
- [38] ZHENG S, ZHANG P, CHEN Y, et al. Inhibition of Notch signaling attenuates schistosomiasis hepatic fibrosis via blocking macrophage M2 polarization [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166808.
- [39] HE F, LI W N, LI X X, et al. Exosome-mediated delivery of RBP-J decoy oligodeoxynucleotides ameliorates hepatic fibrosis in mice [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1816–1828.
- [40] AN P, WEI L L, ZHAO S, et al. Hepatocyte mitochondria-derived danger signals directly activate hepatic stellate cells and drive progression of liver fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2362.
- [41] GAUL S, LESZCZYNSKA A, ALEGRE F, et al. Hepatocyte pyroptosis and release of inflammasome particles induce stellate cell activation and liver fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2021, 74(1): 156–167.
- [42] SONG L, CHEN T Y, ZHAO X J, et al. Pterostilbene prevents hepatocyte epithelial-mesenchymal transition in fructose-induced liver fibrosis through suppressing miR-34a/Sirt1/p53 and TGF- β 1/Smads signalling [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(11): 1619–1634.
- [43] SHRESTHA N, CHAND L, HAN M K, et al. Glutamine inhibits CCl₄ induced liver fibrosis in mice and TGF- β 1 mediated epithelial-mesenchymal transition in mouse hepatocytes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 93: 129–137.
- [44] ZHU C, KIM K, WANG X, et al. Hepatocyte Notch activation induces liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(468): eaat0344.
- [45] YU J, ZHU C, WANG X, et al. Hepatocyte TLR4 triggers inter-hepatocyte Jagged1/Notch signaling to determine NASH-induced fibrosis [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(599): eabe1692.
- [46] PEI Q, YI Q, TANG L. Liver fibrosis resolution: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9671.

[收稿日期] 2023-10-24