

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260524

中药对肝纤维化肝窦毛细血管化的抑制作用及其机制

王 龙^{1,2}, 马 丽^{1,2}, 宋安东¹, 李国花¹, 贾婷婷³

1 宁夏医科大学中医学院, 银川 750004

2 宁夏医科大学中医燥证教育部重点实验室, 银川 750004

3 宁夏回族自治区中医医院暨中医研究院, 银川 750021

通信作者: 王龙, 1102151604@qq.com (ORCID: 0009-0004-7231-6570)

摘要: 肝窦毛细血管化是肝纤维化发生的先发事件, 抑制肝窦毛细血管化能有效改善肝纤维化的病理进程。多项研究证实, 中药在抑制肝窦毛细血管化方面作用显著。本文系统综述了相关中药的有效成分、单体及复方, 总结其抑制肝窦毛细血管化的作用机制, 并从中医角度分析中药干预肝窦毛细血管化的理论依据, 旨在为肝纤维化的治疗提供思路补充和文献依据。

关键词: 肝纤维化; 肝窦毛细血管化; 中草药; 治疗学

基金项目: 宁夏自然科学基金(2023AAC5040); 宁夏医科大学校级科研项目(NXT2022015); 宁夏医科大学中医学院一流学科建设项目(ZY0019110305)

Inhibitory effect and mechanism of traditional Chinese medicine on liver fibrosis and hepatic sinusoidal capillarization

WANG Long^{1,2}, MA Li^{1,2}, SONG Andong¹, LI Guohua¹, JIA Tingting³

1. School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Key Laboratory of Dryness Syndrome in Chinese Medicine, Ministry of Education, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 3. Ningxia Hui Autonomous Region Hospital of Traditional Chinese Medicine and Chinese Medicine Research Institute, Yinchuan 750021, China

Corresponding author: WANG Long, 1102151604@qq.com (ORCID: 0009-0004-7231-6570)

Abstract: Hepatic sinusoidal capillarization is the first event in the process of fibrogenesis, and inhibiting hepatic sinusoidal capillarization can effectively improve the pathological process of liver fibrosis. Various studies have shown that traditional Chinese medicine can significantly inhibit hepatic sinusoidal capillarization. This article systematically reviews the effective constituents, monomers, and compound prescriptions of traditional Chinese medicine, summarizes their mechanism of action in inhibiting hepatic sinusoidal capillarization, and analyzes the theoretical core of traditional Chinese medicine in inhibiting hepatic sinusoidal capillarization from the perspective of traditional Chinese medicine, in order to provide ideas and literature support for the treatment of liver fibrosis.

Key words: Hepatic Fibrosis; Hepatic Sinusoidal Capillary Metaplasia; Drugs, Chinese Herbal; Therapeutics

Research funding: Ningxia Natural Science Foundation (2023AAC5040); Ningxia Medical University Campus Level Scientific Research Project (NXT2022015); Funding From the First Class Discipline Construction Project of the School of Traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University (ZY0019110305)

肝窦毛细血管化是肝纤维化的重要病理特征, 通常发生于肝纤维化之前^[1]。肝窦毛细血管化通过减弱肝窦与肝细胞之间的氧和营养物质交换, 加重肝细胞的损伤, 促使窦周隙的细胞外基质(extracellular matrix,

ECM)沉积, 从而加剧肝纤维化^[2-3]。因此, 抑制肝窦毛细血管化是抗肝纤维化的有效途径。近年来, 国内外学者围绕中药抑制肝窦毛细血管化开展了广泛研究。本文旨在对其作用机制进行归纳, 并从中医角度分析其可

抑制肝窦毛细血管化的理论内核,以期为今后肝纤维化的诊断和治疗提供新的思路。

1 肝窦毛细血管化在肝纤维化形成中的作用

肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)是一种广泛存在于肝窦的高度特异性的内皮细胞,其独特的结构和功能在肝脏的生理、病理变化中发挥重要作用^[4]。LSEC上的窗孔结构直接参与肝脏生理机能的运转。在生理条件下,LSEC细胞膜表面存在窗孔结构,且缺乏完整的基底膜,是肝细胞与肝窦之间进行物质转移和交换的重要通道^[5-6]。LSEC通过改变窗孔的直径和数量,调节肝窦内部的血液微循环。LSEC窗孔常聚集形成筛板,具有高度渗透性,在血液和有氧物质的交换中发挥关键作用,使得代谢产物、血浆蛋白、溶质及其他小于窗孔直径的乳糜颗粒等均可以自由通过,到达窦周隙,进而被肝细胞或肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)吸收^[7]。

LSEC同时也是肝细胞免受损伤的第一道防线。在肝纤维化的形成过程中,LSEC的表型发生改变,包括LSEC窗孔减少或者消失,内皮下基底膜增厚,形成一种类似连续性毛细血管的结构,这种形态学上的改变被统称为肝窦毛细血管化^[8]。肝窦毛细血管化通过阻碍肝窦和肝细胞之间的氧及营养物质交换,持续加重肝细胞的损伤,促使窦周隙的ECM不断沉积,进一步加剧肝纤维化的发展^[9]。其中,LSEC窗孔的消失以及内皮下基底膜的增厚,是肝窦毛细血管化的两个重要病理特征。大量研究结果表明,在成人、鼠和兔的肝纤维化病理模型中,通常会观察到LSEC的失窗孔以及内皮下基底膜的出现^[10]。

2 中药抑制肝窦毛细血管化的作用机制

有效抑制肝窦毛细血管化是治疗肝纤维化的重要策略。多项研究表明,活血化瘀、通络消滞和温通血脉类中药具有抑制肝窦毛细血管化的效果,其主要通过抑制LSEC失窗孔、降解ECM和调节细胞因子等多个途径发挥作用。

2.1 抑制LSEC失窗孔 LSEC失窗孔是肝窦毛细血管化发生的明显特征,因此以LSEC窗孔为靶点,探索中药对LSEC窗孔的作用机制是一种重要的干预手段。研究发现,中药姜黄中的有效成分姜黄素可促使已分化的LSEC窗孔数量明显增多,基底膜减少,从而明显降低肝窦毛细血管化程度^[11]。中药单体虫草菌丝提取物可以有效减轻肝纤维化大鼠模型LSEC的损伤和其表型改

变,抑制肝窦毛细血管化的形成,并显著增加LSEC窗孔数量^[12]。此外,中药复方扶正化瘀方可恢复LSEC窗孔结构,降低LSEC中血管性血友病因子和血小板-内皮细胞黏附分子蛋白的表达水平,从而逆转肝窦毛细血管化,发挥抗肝纤维化的作用^[13]。

另有研究指出,通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的一氧化氮合酶-可溶性鸟苷酸环化酶信号通路,有助于维持LSEC窗孔表型^[14]。此外,由纤维肌动蛋白构成的细胞骨架环也对LSEC的窗孔具有维持作用^[15]。然而,中药能否调控VEGF介导的一氧化氮合酶-可溶性鸟苷酸环化酶信号通路或者通过干预纤维肌动蛋白的表达以调控LSEC窗孔,目前尚未见相关报道,需要进一步探索。

2.2 降解ECM 在肝窦毛细血管化进程中,LSEC窗孔周围会形成一层连续性基底膜,进一步阻挡血液与肝细胞之间进行物质交换,从而加剧肝纤维化进程^[16]。LSEC的基底膜由胶原蛋白和层粘连蛋白组成,其形成源于ECM的过度沉积,具体包括激活的HSC和内皮细胞大量分泌的胶原蛋白,以及由肌成纤维细胞合成的层粘连蛋白^[17-18]。层粘连蛋白与胶原蛋白相互交联并在肝窦内异常沉积,形成基底膜结构。其中,胶原蛋白被广泛认为是导致基底膜形成的重要早期病理分子标志^[19];而层粘连蛋白是肝窦基底膜的主要成分,其在基底膜沉积量越多,肝窦毛细血管化的病理程度越严重^[20]。因此,靶向降解基底膜中的主要成分已成为抑制肝窦毛细血管化的新方向。多项研究表明,中药可通过降解胶原蛋白或层粘连蛋白等基底膜的主要成分,阻止基底膜的形成,从而有效逆转肝窦毛细血管化,使肝窦恢复到正常的生理功能和形态。中药复方柔肝抑纤饮能够对由二甲基亚硝胺诱导的大鼠肝纤维化模型产生有效作用,可显著降低基底膜主要成分胶原蛋白和层粘连蛋白的表达,其作用机制可能是通过抑制基底膜的生成,从而逆转肝窦毛细血管化^[21]。张永等^[22]研究显示,将柔肝抑纤饮联合二至丸干预肝纤维化大鼠模型后,LSEC失窗孔和内皮下连续性基底膜的形成明显减轻,其作用机制与降解基底膜胶原有关。此外,中药复方抗纤I号胶囊被发现可以同时抑制层粘连蛋白、胶原蛋白的生成和沉积,从而消除肝窦毛细血管化,调节肝脏微循环,发挥抗肝损伤、恢复肝功能的作用^[23]。

ECM的形成和降解与基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)/基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, TIMP)之间的平衡密切相关^[24]。HSC可分泌多种MMP(如MMP-1、MMP-2),

活化后的HSC可大量表达MMP,一旦MMP降解ECM失衡,将加速肝窦毛细血管化的进程。目前,MMP表达升高被认为是HSC活性增强的标志,也预示着肝窦毛细血管化形成的开始^[25]。MMP与TIMP是调节ECM合成和降解平衡的重要因素。MMP-1是一种锌离子依赖酶,是MMP家族的成员之一,主要由HSC、巨噬细胞和肝细胞分泌,其功能主要是降解ECM,以I、Ⅲ型胶原为主^[26]。通过上调MMP或下调TIMP的活性,有助于促进肝纤维化的逆转。研究发现,中药单体葱白提取物可通过促进MMP-2/TIMP-2的表达平衡,发挥抑制肝窦毛细血管化的作用^[27]。

2.3 调节细胞因子

2.3.1 血管生成素(angiotensin, Ang)/血管生成素受体2(tek receptor tyrosine kinase, Tie2) Ang在血管生成、成熟、重塑和维持中发挥重要作用,其中Ang-1和Ang-2已被证明与血管生成密切相关。Tie2是一种酪氨酸激酶受体,与其配体Ang结合后,可在血管内皮细胞表面上特异性表达。Ang/Tie2系统在肝窦毛细血管化中发挥重要作用,主要通过对LSEC的调控促进血管的形成和肝脏的发育^[28]。Ang-1主要由血管平滑肌细胞合成,通过旁分泌作用与附近内皮细胞膜上的Tie2特异性结合,引起Tie2磷酸化和信号传递,从而抑制内皮细胞凋亡,减少血管的萎缩和退化^[29]。研究发现,中药复方芪术颗粒能通过调控Ang-1、Ang-2/Tie2的mRNA表达,阻断肝窦毛细血管化的形成,从而减缓肝纤维化进程^[30]。

2.3.2 VEGF/血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2) 肝损伤时,HSC和LSEC均可大量分泌VEGF,而VEGF对肝窦毛细血管化的形成具有重要意义。大量分泌的VEGF与VEGFR-1/VEGFR-2结合,激活VEGF信号通路,通过丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶信号通路,促进内皮细胞的增殖和血管新生,从而加速肝窦毛细血管化的形成和肝纤维化的恶化^[31]。其中,VEGFR-2是VEGF信号通路的主要传导受体。研究发现,中药复方疏肝健脾活血方可以逆转肝纤维化进程中LSEC的失窗孔化,其机制可能与下调VEGF表达及促进VEGFR-2蛋白降解,进而抑制VEGF信号通路有关^[32]。

2.3.3 整合素 整合素是一类细胞黏附分子,主要介导细胞与ECM、细胞与细胞间的黏附和细胞内外的信息传递,具有调节细胞增殖、生长及分化等作用^[33]。整合素 $\alpha v\beta 3$ 是多种ECM的受体,在正常肝组织表达较低,但在HSC活化和血管新生时表达上调,是HSC活化和血管新生的共同生物标志^[34]。上调LSEC整合素 $\alpha v\beta 3$,可引起

肝窦毛细血管化,因此靶向抑制其表达是逆转肝窦毛细血管化的新途径。研究显示,中药复方芪术颗粒对肝纤维化大鼠肝窦微血管增生具有抑制作用,可减轻肝窦毛细血管化,从而抑制肝纤维化,其机制与抑制Ang/Tie2介导的整合素 $\alpha v\beta 3$ -FAK-Ras/MAPK、ILK/AKT信号通路有关^[35]。进一步研究证实,芪术颗粒能通过抑制LSEC整合素 $\alpha v\beta 3$ -FAK-Ras/MAPK信号通路,发挥抗肝纤维化作用^[36]。

有研究表明,白细胞衍生趋化因子2(leukocyte cell-derived chemotaxin 2, LECT2)通过结合Tie1驱动肝窦毛细血管化和门静脉血管新生,进而促进肝纤维化进展。在LECT2基因敲除小鼠中,肝纤维化程度显著减轻;利用腺相关病毒敲低小鼠体内LECT2表达,亦对肝纤维化有明显的治疗效果^[37]。也有研究发现,VEGF165能恢复LSEC窗孔结构,改善细胞骨架排列,减轻肝窦毛细血管化,并逆转肝硬化大鼠模型的超微结构损伤^[38]。目前,中药在这些方面的机制研究尚未见报道,有待进一步探索。

综上所述,中药在抗肝纤维化方面效果显著,可通过多靶点抑制肝窦毛细血管化以实现抗肝纤维化的作用,其中既涉及单味中药,也包含中药复方,具体作用机制详见表1、2。

3 中药抑制肝窦毛细血管化的理论分析

络脉学说是系统探讨血管病变的重要理论。吴以岭团队应用络脉学说探讨疾病的防治,提出了“络脉瘀阻,络脉绌急”的病机观点,指出各种因素引起络脉气血运行不畅,引发的络脉收引、挛缩状态与西医学的微血管病变相符^[43]。肝窦毛细血管化的实质是肝内血管重构,破坏了肝内血管中血液的正常流通,这与络脉气血运行不畅、络脉凝瘀的病理状态相似,提示这可能是活血通络类中药抑制肝窦毛细血管化的理论内核。

中医临床对肝纤维化以“肝积”“胁痛”“鼓胀”等为辨证范畴,核心病机为肝络瘀滞。络脉遍布全身,沟通内外表里,内入脏腑、筋和骨,外出肌肉、皮肤和毛孔,形成具有渗灌气血、互渗津血和贯通营卫的网络系统。肝藏血,主疏泄,依赖于肝络的疏通畅达,调节气机升降与气血出入。当病理因素伤肝时,致肝气不用、疏泄不及和络气不通,久则血流滞涩,形成络脉瘀阻。肝窦是调节肝内血流、进行物质交换以及为肝细胞提供营养的主要场所,LSEC通过改变窗孔的直径调节肝窦内微循环。在病理因素的刺激下,HSC发生活化,合成、释放大量ECM,过度沉积于肝窦,导致肝窦毛细血管化,从而影响肝脏的血液微循环,加重肝细胞的损伤,促进肝纤维化的形成。由

表1 中药复方抑制肝窦毛细血管化的作用机制

Table 1 Mechanism of action of traditional Chinese medicine compound in inhibiting sinusoidal capillarization

复方	药物组成	功效	作用机制	研究阶段
扶正化瘀方 ^[13]	丹参、桃仁和虫草菌丝	扶正化瘀	VEGF/VEGFR-2	动物实验:SD 雄性大鼠,腹腔注射二甲基亚硝胺建立肝纤维化模型
柔肝抑纤饮 ^[21]	鸡血藤、当归、杭芍、川牛膝、鳖甲和枸杞等	养血柔肝、活血通络	降低胶原蛋白和层粘连蛋白	动物实验:Wistar 雄性大鼠,腹腔注射二甲基亚硝胺建立肝纤维化模型
抗纤 I 号胶囊 ^[23]	丹参、三七、桃仁、当归、生地黄、山楂和沙参	滋补肝肾、健脾益气、活血化痰	降低胶原蛋白和层粘连蛋白	动物实验:Wistar 雄性大鼠,皮下注射四氯化碳-橄榄油建立模型
疏肝健脾活血方 ^[32]	鳖甲、桃仁、大黄、莪术、丹参、三七、白术、茯苓、大枣、桂枝、香附和甘草	活血化瘀、温通经脉、行气散瘀	下调 VEGF、VEGFR-2 蛋白表达	动物实验:分离大鼠 HSC 和 LSEC,含药血清干预
芪术颗粒 ^[35-36]	黄芪、莪术、柴胡和丹参等	益气活血、化瘀通络	抑制整合素 $\alpha v\beta 3$ -FAK-Ras/MAPK 信号通路;调控 Ang-1、Ang-2/Tie2 信号通路	动物实验:Wistar 雄性大鼠,腹腔注射四氯化碳-橄榄油建立模型
清毒调肝方 ^[39]	柴胡、黄芩、白花蛇舌草、桃仁、黄芪、党参、半夏、山楂、五味子、女贞子、猪苓、重楼、生姜、大枣和炙甘草	疏肝健脾、清热解毒、扶正化瘀	干预 LSEC 去窗孔化和内皮下基底膜沉积	动物实验:SD 雄性大鼠,尾静脉注射刀豆蛋白 A 建立肝纤维化模型
芪甲柔肝方 ^[40]	黄芪、当归、三棱、莪术、鳖甲、桃仁、红花、丹参、土鳖虫和甘草	益气养血、化瘀通络	调控 VEGF/SRF/c-FOS 信号通路	动物实验:SD 雄性大鼠,皮下注射四氯化碳-橄榄油建立肝纤维化模型

注:VEGF,血管内皮生长因子;VEGFR-2,血管内皮生长因子受体 2;HSC,肝星状细胞;LSEC,肝窦内皮细胞;MAPK,丝裂原活化蛋白激酶;Ang,血管生成素;Tie2,血管生成素受体 2;SRF,血清应答因子。

表2 中药单体抑制肝窦毛细血管化的作用机制

Table 2 Mechanism of traditional Chinese medicine monomers in inhibiting hepatic sinusoidal capillary metaplasia

中药	有效成分	功效	作用机制
姜黄 ^[11]	姜黄素	活血化瘀	使 LSEC 窗孔明显增多,基底膜减少
冬虫夏草 ^[12]	虫草菌丝提取物	补益虚损、秘精益气	抑制 LSEC 失窗孔,减轻基底膜形成
葱白 ^[27]	葱白提取物	温阳通脉	促进 MMP-2/TIMP-2 的表达平衡
白花丹 ^[41]	白花丹醌	活血化瘀	抑制 LSEC 失窗孔,基底膜变薄
莪术 ^[42]	莪术醇	活血化瘀、保肝利胆	使 LSEC 窗孔增多,基底膜变薄甚至消失

注:LSEC,肝窦内皮细胞;MMP-2,基质金属蛋白酶 2;TIMP-2,基质金属蛋白酶抑制剂 2。

此可见,肝络与肝窦的生理功能,以及肝络瘀阻与肝窦毛细血管化的病理机制均较为契合。肝络与肝窦在形态和功能上具有相似性,均是供精微物质流通的微小通道,具有微观性、通利性,以及维系物质交换和信息交流的生理功能。在肝纤维化发生过程中,肝络瘀滞的基本病机与 ECM 沉积致肝窦毛细血管化的病理机制相契合,均表现为微观通道被病理产物阻滞,导致“气血津液”或“营养物质”输布不畅,进而引起肝脏的病理改变^[44]。

4 小结与展望

肝纤维化的形成机制复杂,研究内容广泛。近年来,研究肝纤维化的效应细胞主要包括 HSC、肝巨噬细胞等,研究方向包括炎症、免疫激活、血管生成、细胞转化、自噬、铁死亡等。以 LSEC 为靶点,从肝窦毛细血管化角度探索肝纤维化的发病机制和治疗策略,已成为一个重要的研究方向,相关研究成果对于深化肝纤维化病理机

制的认识、推动精准诊断和靶向治疗具有重要意义。近年来,西药在抑制肝窦毛细血管化方面已取得一定进展,但仍面临诸多挑战。例如缺乏针对 LSEC 窗孔修复、基底膜降解的特异性靶点药物;同时,存在肝毒性风险及全身副作用等问题。中药在抑制肝窦毛细血管化方面具有独特优势,具有多途径、多靶点抑制肝窦毛细血管化的作用特点,包括抑制 LSEC 失窗孔、降解基底膜成分和调控细胞因子等,在肝纤维化治疗中展现出良好的应用前景,可有效弥补西药治疗所带来的部分缺陷。

然而,中药相关研究仍存在一定局限:(1)相关基础研究对肝窦毛细血管化的中医证候模型复制不全面,大样本的临床观察研究较缺乏,中药调控肝窦毛细血管化的机制有待深入挖掘;(2)中药能否实现持续的肝窦毛细血管化逆转,尚缺乏大规模循证支持。未来研究可从以下方面开展:在基础研究方面,构建肝纤维化与气虚血瘀证的病证结合模型;在生物技术手段上,深入探索中

药的生物机制,包括多组学整合分析策略的应用;在临床研究方面,开展芪术颗粒、疏肝健脾活血方等复方的多中心随机对照试验以及大规模循证研究。此外,联合西药靶向治疗,以协同逆转肝窦微循环障碍、减少副作用,也是未来研究的重要方向。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王龙负责设计论文框架,起草论文;宋安东负责检索相关文献;李国花负责论文修改;马丽和贾婷婷负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] XIU AY, DING Q, ZHU CP, et al. The α -1 adrenergic receptor antagonist doxazosin attenuates liver fibrosis by alleviating sinusoidal capillarization and liver angiogenesis[J]. *Adv Biol*, 2024, 8(6): 2300513. DOI: 10.1002/adbi.202300513.
- [2] CZYZYNSKA-CICHON I, KOTLINOWSKI J, BLACHARCZYK O, et al. Early and late phases of liver sinusoidal endothelial cell (LSEC) defenestration in mouse model of systemic inflammation[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 139. DOI: 10.1186/s11658-024-00655-w.
- [3] LIU WJ, LIU YT, ZHANG LQ, et al. Nucleic acid spheres for treating capillarisation of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4517. DOI: 10.1038/s41467-025-59885-x.
- [4] DAI WM, LU LG, CAI XB. Association between liver sinusoidal endothelial cells and liver fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.027.
戴伟明, 陆伦根, 蔡晓波. 肝窦内皮细胞与肝纤维化的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.027.
- [5] WEI Z, CHEN JJ, LEAPMAN RD. Study on liver sinusoidal endothelial cell fenestrations based on cellular omics-structure integration technology and its application in metabolic diseases[J]. *bioRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2025.05.16.653525. [Preprint]
- [6] CHEN T, ZHANG H, SHAN WQ, et al. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis: Opportunities for future strategies[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 766: 151881. DOI: 10.1016/j.bbrc.2025.151881.
- [7] HE QY, HE W, DONG H, et al. Role of liver sinusoidal endothelial cell in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 346. DOI: 10.1186/s12964-024-01720-9.
- [8] DELEVE LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1740-1746. DOI: 10.1002/hep.27376.
- [9] DENG H, YE HL, XIAO H, et al. Ultrasound-mediated biomimetic microbubbles effectively reverse LSECs capillarization and exert antiplatelet therapy in liver fibrosis[J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(15): e2500196. DOI: 10.1002/adhm.202500196.
- [10] QIAN JL, ZHOU MZ, HU QH. Advances in research on the role of liver sinusoidal endothelial cell in liver diseases and related therapeutic drugs[J]. *Prog Pharm Sci*, 2024, 48(11): 813-822. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.11.002.
钱家龙, 周梦泽, 胡庆华. 肝窦内皮细胞在肝脏疾病中的作用及相关治疗药物研究进展[J]. *药学进展*, 2024, 48(11): 813-822. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.11.002.
- [11] DUAN XL, PENG Y, ZHAO TJ, et al. Effect of curcumin against capillarization of hepatic sinusoids and its mechanism[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2018, 22(8): 1247-1254. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0144.
段雪琳, 彭岳, 赵铁建, 等. 姜黄素抗肝窦毛细血管化作用及机制[J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(8): 1247-1254. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.0144.
- [12] WANG XB, LIU P, TANG ZP. Effect of Cordyceps mycelia extract on injury and phenotype shift of liver sinusoidal endothelial cells in rats with dimethylnitrosamine-induced liver cirrhosis[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2008, 31(7): 448-451, 505. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-2157.2008.07.005.
王宪波, 刘平, 唐志鹏. 虫草菌丝提取物对二甲亚硝胺大鼠肝窦内皮细胞损伤和表型改变的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(7): 448-451, 505. DOI: 10.3321/j.issn: 1006-2157.2008.07.005.
- [13] LU X, LIU P, LIU CH, et al. Effect of Fu Zheng Hua Yu Recipe on hepatic sinusoid capillarization in the rat of dimethyl nitrosamine-induced hepatic fibrosis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2003, 44(2): 136-139. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2003.02.039.
陆雄, 刘平, 刘成海, 等. 扶正化瘀方促进二甲亚硝胺肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化逆转作用的实验研究[J]. *中医杂志*, 2003, 44(2): 136-139. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2003.02.039.
- [14] CHEN T, SHI ZM, ZHAO YM, et al. LncRNA Airn maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis via the KLF2-ENOS-SGC pathway[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 335. DOI: 10.1186/s12916-022-02523-w.
- [15] LUO XY, WANG D, ZHU XT, et al. Autophagic degradation of caveolin-1 promotes liver sinusoidal endothelial cells defenestration[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 576. DOI: 10.1038/s41419-018-0567-0.
- [16] ZHOU JT, WANG JQ, ZHANG LJ, et al. Defenestration of liver sinusoidal endothelial cells: The trigger of liver fibrosis[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(6): 893. DOI: 10.3390/ph18060893.
- [17] MO HJ, YUE PF, LI QQ, et al. The role of liver sinusoidal endothelial cells in metabolic dysfunction-associated steatotic liver diseases and liver cancer: Mechanisms and potential therapies[J]. *Angiogenesis*, 2025, 28(2): 14. DOI: 10.1007/s10456-025-09969-5.
- [18] JIANG TT, HU Y, CAO JP. The role of sinusoidal endothelial cells in liver injury: A review[J]. *Chin J Schisto Control*, 2023, 35(1): 92-97. DOI: 10.16250/j.32.1374.2022118.
姜婷婷, 胡媛, 曹建平. 肝窦内皮细胞在肝损伤中的功能研究进展[J]. *中国血吸虫病防治杂志*, 2023, 35(1): 92-97. DOI: 10.16250/j.32.1374.2022118.
- [19] CHEN TT. Mechanisms of aldosterone induced autophagic degradation of multivesicular body in liver sinusoidal endothelial cell to promote hepatic stellate cell activation and liver fibrosis[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2023. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2023.000060.
陈婷婷. 醛固酮诱导肝窦内皮细胞多囊泡体自噬性降解以促进肝星状细胞活化和肝纤维化的机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2023.000060.
- [20] LIU ZM. A new strategy of vascular-targeted therapy for liver fibrosis[D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2023. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2023.000032.
刘志敏. 靶向血管治疗肝纤维化的新策略研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023. DOI: 10.27003/d.cnki.gojyu.2023.000032.
- [21] ZHANG Y, HAN N, YIN CJ. Experimental study on antisinusoid capillarization of Rougan Yixianyin decoction[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2009, 27(1): 97-99.
张永, 韩宁, 尹常健. 柔肝抑纤饮抗DMN肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(1): 97-99.
- [22] ZHANG Y, HAN N, YIN CJ. The experimental study on anti sinusoid capillarization of Rougan Yixianyin decoction combined with Erzhi pill[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2009, 27(5): 1008-1010.
张永, 韩宁, 尹常健. 柔肝抑纤饮联合二至丸逆转DMN大鼠肝窦毛细血管化的对比研究[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(5): 1008-1010.
- [23] ZHANG YY, CHEN YR, WANG YH, et al. Serological and morphological experimental study on the anti liver fibrosis effect of Kangxian No. 1 capsule[J]. *J Shandong Univ Tradit Chin Med*, 2002, 26(3): 219-220. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2002.03.025.
张月英, 陈扬荣, 王玉海, 等. 抗纤 I 号胶囊抗肝纤维化的血清学和形态学实验研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2002, 26(3): 219-220. DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2002.03.025.
- [24] LIAO ZH, XIE ZY. Research progress in molecular mechanism of hepatic fibrosis and related therapeutic targets[J]. *J Jilin Univ (Med Edit)*, 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532.

- 廖昭辉, 谢正元. 肝纤维化发病的分子机制及其相关治疗靶点的研究进展[J]. 吉林大学学报(医学版), 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532.
- [25] RUAN J, XIE Y, ZHOU HF, et al. Mesoderm/mesenchyme homeobox 1 as a potential target that orchestrates hepatic stellate cell activation[J]. Adv Clin Exp Med, 2025, 34(11): 1851-1862. DOI: 10.17219/acem/197320.
- [26] SHARMA S, PRATHIGUDUPU V, CABLE C, et al. Resolving fibrosis by stimulating HSC-dependent extracellular matrix degradation[J]. Sci Transl Med, 2025, 17(813): eads9470. DOI: 10.1126/scitranslmed.ads9470.
- [27] HU FF, ZHANG JM, ZHU X, et al. Effect of fistular onion stalk extraction on protein MMP-2, TIMP-2 and MMP-2 mRNA, TIMP-2 mRNA in HSC rats[J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2010, 33(4): 55-58. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2010.04.020.
- 卢菲菲, 张介眉, 朱旭, 等. 通阳药葱白提取物对肝窦毛细血管化大鼠肝组织 MMP-2, TIMP-2 蛋白及 mRNA 表达影响的研究[J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(4): 55-58. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2010.04.020.
- [28] GAO LY, LIANG BY, JIN C, et al. Role of angiogenesis in the development and progression of liver diseases[J]. Prog Physiol Sci, 2020, 51(3): 193-197. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2020.03.008.
- 高丽原, 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(3): 193-197. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2020.03.008.
- [29] JOUSSEN AM, RICCI F, PARIS LP, et al. Angiopoietin/Tie2 signaling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: A review of preclinical data[J]. Eye, 2021, 35(5): 1305-1316. DOI: 10.1038/s41433-020-01377-x.
- [30] LIU SN, SHI L, LI M, et al. Effects of Qizhu granules on Ang-1, Ang-2/Tie-2 signal transduction pathways in CCl₄-induced liver fibrosis rats[J]. World Chin J Dig, 2009, 17(24): 2495-2498. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.24.011.
- 刘绍能, 时磊, 李敏, 等. 芪术颗粒对肝纤维化模型大鼠 Ang-1、Ang-2/Tie-2 的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(24): 2495-2498. DOI: 10.3969/j.issn.1009-3079.2009.24.011.
- [31] QING Z, ZENG Z. Advances of liver sinusoidal endothelial cells regulating hepatic sinusoidal micro-environment to promote liver regeneration[J]. Chin J Bases Clin Gen Surg, 2022, 29(7): 958-964.
- 卿哲, 曾仲. 肝窦内皮细胞调控肝窦微环境促进肝再生的作用及其研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2022, 29(7): 958-964.
- [32] LU J, ZHOU N, HUANG Y, et al. Effects of Shugan Jianpi Huoxue decoction on expression of VEGF/VEGFR in hepatic stellate cells/liver sinusoidal endothelial cell co-culture system[J]. J Tradit Chin Med, 2019, 60(3): 242-247. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.03.015.
- 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. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.03.015.
- [33] PASSEN CV, KRUG J, WEIß L, et al. Integrin $\beta 6$ expression in colorectal cancer cells promotes liver metastasis through enhanced adhesion to endothelial fibronectin[J]. Int J Cancer, 2025, 157(7): 1481-1495. DOI: 10.1002/ijc.35504.
- [34] LIU LX, LI BM, ZHANG Y, et al. MFAP4 deficiency attenuates liver fibrosis by regulating hepatic stellate cell fate through inhibition of the FAK/PI3K/NF κ B signaling pathway[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2025, 19(10): 101548. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2025.101548.
- [35] ZHANG R, LIU SN, ZHOU HY, et al. Effect of Qi Zhu granule on micro-vascular regeneration in sinusoidal endothelial cells of rats with hepatic fibrosis and its mechanism[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2019, 30(6): 659-663. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2019.06.004.
- 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. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2019.06.004.
- [36] ZHANG R, LIU SN, MA JZ, et al. Effect of Qizhu granule on integrin α V β 3-FAK-Ras/MAPK signaling pathway in rat with hepatic fibrosis[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2019, 29(5): 430-432. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.05.015.
- 张荣, 刘绍能, 马继征, 等. 芪术颗粒对肝纤维化大鼠肝窦内皮细胞整合素 α V β 3-FAK-Ras/MAPK 信号通路的影响[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(5): 430-432. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2019.05.015.
- [37] XU M, XU HH, LIN Y, et al. LECT2, a ligand for Tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis[J]. Cell, 2019, 178(6): 1478-1492. DOI: 10.1016/j.cell.2019.07.021.
- [38] DENG XX, LI H, ZHANG ZF, et al. Research progress of liver sinusoidal endothelial cells in the regulation of liver microenvironment to affect liver fibrosis[J]. Chin J Hepatol, 2020, 28(4): 357-360. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190715-00247.
- 邓秀秀, 李晖, 张泽凤, 等. 肝窦内皮细胞调控肝窦微环境影响肝纤维化的研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(4): 357-360. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20190715-00247.
- [39] SUN WQ, HUANG Y, HAN T, et al. To explore mechanism of Qingdu Tiaogan decoction in treating hepatic fibrosis based on sinusoid capillarization[J]. J Xinjiang Med Univ, 2024, 47(9): 1293-1300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2024.09.018.
- 孙婉卿, 黄勇, 韩涛, 等. 基于肝窦毛细血管化探讨清毒调肝方治疗肝纤维化的作用机制[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(9): 1293-1300. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2024.09.018.
- [40] LIU J, XU XY, LIU JB, et al. Mechanism of Qijia Rougan Decoction and its disassembled formulas on regulation of VEGF/SRF/c-FOS pathway and improvement of hepatic sinusoidal capillarization in rats with hepatic fibrosis[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(20): 5528-5538. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240710.401.
- 刘进, 许欣怡, 刘悛斌, 等. 芪甲柔肝方及其拆方调控 VEGF/SRF/c-FOS 通路改善肝纤维化大鼠肝窦毛细血管化的机制研究[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(20): 5528-5538. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20240710.401.
- [41] PENG Y, ZHAO TJ, WEI YF, et al. Study on the intervention effect of paeoniflorin on hepatic sinusoidal capillarization in HSEC cells[J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(4): 980-984. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.04.038.
- 彭岳, 赵铁建, 韦燕飞, 等. 白花丹醌对 HSEC 细胞的肝窦毛细血管化现象干预作用研究[J]. 中药材, 2021, 44(4): 980-984. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.04.038.
- [42] PENG Y, YANG M, LIN J, et al. Effects of curcumol on proliferation of sinusoidal endothelial cells and sinusoidal capillarization in liver fibrosis[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024, 51(12): 9-14, 237. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.12.003.
- 彭岳, 杨妙, 林江, 等. 莪术醇干预肝纤维化病程中的肝窦毛细血管化病变的研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(12): 9-14, 237. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2024.12.003.
- [43] LI HR, WU YL. Inheritance and innovation of Luobing research[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(12): 1075-1085. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.1075.
- 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(12): 1075-1085. DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2022.1075.
- [44] WANG L, FENG XR, YANG Y, et al. Theoretical basis analysis of the regulation of hepatic sinusoidal endothelial cell fenestration and anti liver fibrosis by the method of opening the Xuan meridian[J]. Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis, 2021, 31(9): 842-844. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.018.
- 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. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264.2021.09.018.

收稿日期: 2025-07-24; 录用日期: 2025-10-10

本文编辑: 葛俊

引证本文: WANG L, MA L, SONG AD, et al. Inhibitory effect and mechanism of traditional Chinese medicine on liver fibrosis and hepatic sinusoidal capillarization[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(5): 1166-1171.

王龙, 马丽, 宋安东, 等. 中药对肝纤维化肝窦毛细血管化的抑制作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(5): 1166-1171.