·综述·

DOI：10.12449/JCH250836

胆管细胞衰老在胆汁淤积性肝病中的作用机制及其靶向治疗进展

徐华明[1a,1b]，杨 柳[1b]，闫五玲[2]，郑思嘉[1b]，杨 念[1b]，刘延鑫[1a]

1 河南中医药大学 a.医学院，b.中医药科学院，郑州 450046

2 河南中医药大学第三附属医院病理科，郑州 450008

通信作者：刘延鑫，liuyanxin@126.com（ORCID：0009-0009-2649-9659）

摘要：胆汁淤积性肝病（CLD）是由各种原因导致胆汁酸分泌和代谢障碍引起的肝脏病变，表现出许多慢性肝系疾病的共同病理特征。近年来，胆管细胞衰老（CS）在CLD发病过程中的作用越来越受到关注，不仅参与其发生和进展，而且与进程和预后显著相关。靶向清除胆管衰老细胞或阻断衰老相关通路可改善CLD。本文针对CS在CLD中的作用和影响因素、CLD现有研究进展进行归纳总结和探讨，以期为后续CLD的研究提供理论参考。

关键词：胆汁淤积；胆管细胞；细胞衰老

基金项目：国家自然科学基金面上项目（82074340）；河南省中医药科学研究专项重点项目（2024ZY1030）

Mechanism of action of cholangiocyte senescence in cholestatic liver disease and retated targeted therapies

XU Huaming[1a,1b], YANG Liu[1b], YAN Wuling[2], ZHENG Sijia[1b], YANG Nian[1b], LIU Yanxin[1a]

1. a. Medical College, b. College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: LIU Yanxin, liuyanxin@126.com (ORCID: 0009-0009-2649-9659)

Abstract: Cholestatic liver disease (CLD) is a liver condition caused by disorders in bile acid secretion and metabolism due to various reasons, and it has the common pathological features of various chronic liver diseases. In recent years, the role of cholangiocyte senescence (CS) in the pathogenesis of CLD has attracted more and more attention, and CS not only participates in the development and progression of CLD, but it is also significantly associated with the course and prognosis of the disease. Targeted clearance of senescent cholangiocytes or blocking senescence-related pathways can improve CLD. This article summarizes the role of CS in CLD, related influencing factors, and the research advances in CLD, in order to provide a theoretical reference for subsequent studies on CLD.

Key words: Cholestasis; Cholangiocytes; Cellular Senescence

Research funding: National Natural Science Foundation of China General Project (82074340); Key Program of Traditional Chinese Medicine Scientific Research in Henan Province (2024ZY1030)

胆汁淤积性肝病（cholestatic liver disease，CLD）是一组以慢性胆汁淤积和免疫介导的胆道损伤为特征的肝脏疾病，其发病机制复杂，涉及毒性胆汁酸蓄积、胆管反应、炎症、应激、纤维化和细胞衰老等核心因素。目前临床治疗以利胆抗炎为主，但疗效有限。因此，深入探索其发病机制并寻找新的治疗靶点至关重要。近年来，胆管细胞衰老（cholangiocyte senescence，CS）作为CLD发病的关键机制之一，受到广泛关注。本文针对CLD的研究现状进行简要概括，并对CS在CLD中的研究进展进行详细论述，以期为后续研究提供理论依据。

1 CLD的常规诊疗

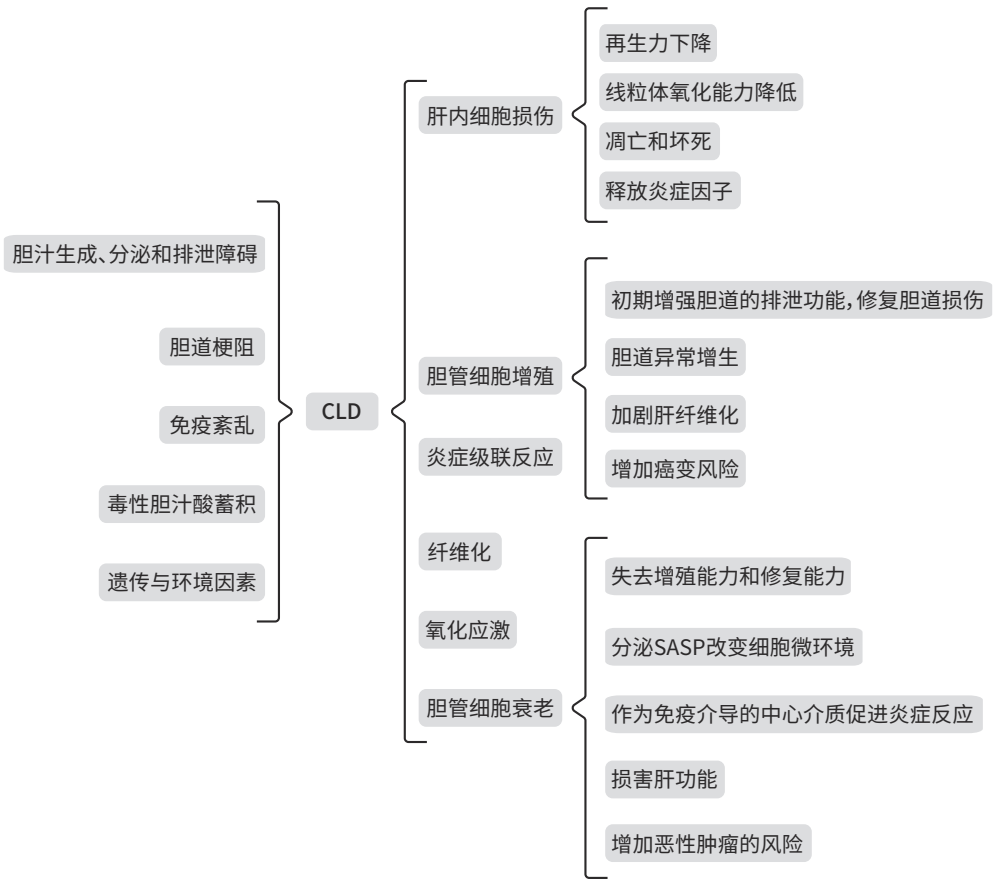
CLD是由各种原因引起的胆汁生成、分泌和排泄障碍，导致胆汁不能顺利经胆小管排至肠腔，而在肝内淤积并反流入血，进而引发肝内器质性损害、代谢紊乱和功能失调的肝胆系统疾病[1]。CLD是多种肝脏疾病发展过程中可能出现的共同病理表现，包括病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性疾病[如原发性胆汁性胆管炎（PBC）和原发性硬化性胆管炎（PSC）]以及胆道梗阻等[2]。临床表现包括疲劳、瘙痒、黄疸，以及食欲不振、恶心、呕吐等。临床上，借助相应的实验室检查，通常无需肝活检即可诊断。

治疗方面，首要措施是针对不同的病因（如病毒性、炎症、停药、手术等）采取相应的治疗。对症治疗则首选非特异性抗胆汁淤积剂熊去氧胆酸（UDCA），其具有利胆、调节免疫、细胞保护等作用，但疗效有限，且可能引发瘙痒等副作用[3]。奥贝胆酸虽已获批用于UDCA无应答或不耐受的PBC二线治疗，但存在法尼醇X受体激动剂驱动的肝毒性[4]。

2 CLD的发病机制

PBC和PSC作为两种典型的CLD，虽病理表现不同，但具有相似的信号传导通路以及免疫和纤维化反应。CLD的发病机制涉及胆汁生成、分泌和排泄障碍、胆道梗阻、免疫紊乱、毒性胆汁酸蓄积以及遗传与环境因素等多个方面[5]（图1），这些机制相互作用，共同导致CLD的发生发展。持续性胆汁淤积若不及时治疗，将会导致肝硬化、肝衰竭或肝癌[6]。

CLD是一组以胆管细胞损伤为主要病理特征的肝脏疾病。胆管细胞是排列在胆管壁上的上皮细胞，通过特异性表达多种转运蛋白精确调控胆汁成分，虽仅占肝细胞总数的3%～5%，但对维持肝功能至关重要[7]，是肝胆免疫应答、纤维化发生和肿瘤发生的关键靶标和潜在调控节点[8]。研究表明，CS与CLD进展密切相关，胆管



注：SASP，衰老相关分泌表型。

图1 CLD病因和损伤机制

Figure 1 Etiology and injury mechanism of CLD

细胞的异常增殖、衰老、应激和毒性胆汁酸蓄积已被证实在CLD的发病机制中起重要作用[9-10]。值得注意的是，衰老细胞还参与多种疾病的发生发展，包括糖尿病、动脉硬化、骨质疏松症、慢性炎症和神经退行性疾病[11]。由此可见，对细胞衰老的研究已成为细胞生物学中最具活力的研究方向之一。

2.1 细胞衰老特征及其表现 细胞衰老和机体衰老/老化既有区别又有联系：细胞衰老是指细胞在受到致癌应激或慢性损伤刺激后，不可逆地停滞在细胞周期的G1或G2期，虽丧失增殖能力但保持代谢活性，这种反应通常被认为能够限制细胞恶性转化[12]。研究发现，衰老细胞可通过多种标志物检测，如组蛋白H2AX磷酸化阳性、溶酶体β-半乳糖苷酶（SA-β-GAL）活性增加、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂CDKN2A（p16）或CDKN1A（p21）高表达；其生物学特征还包括细胞凋亡抵抗，以及SASP的过度分泌[13]。

2.2 CS是CLD进展的重要表型机制 Cazzagon等[14]通过对PSC患者进行组织学分级和染色显示，发现胆管细胞中p16和p21的表达水平不仅与肝炎活动度、组织学分级和纤维化程度直接相关，还与临床疾病严重程度以及患者结局相关；CS在PSC的所有病理阶段都可检测到，有望成为CLD治疗和预后评估的新靶点。此外，有研究发现，对UDCA无应答的CLD患者血清中与衰老相关的趋化因子（如CXCL11、CXCL20等）水平升高[15]。Sasaki等[16]通过组织化学染色发现，CLD患者的CS程度与疾病分期密切相关，且对UDCA反应不足的患者伴有p16表达增加。几种常见的CLD小鼠模型，如遗传模型（$Mdr2^{-/-}$和$Mdm2^{-/-}$）、化学模型（3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶喂养）和物理模型（胆管结扎），均表现出衰老胆管细胞数量增加[17-19]。

2.3 CS在CLD中的作用

2.3.1 作为免疫介导的中心介质促进炎症反应 胆管细胞在介导先天性和适应性免疫细胞的细胞间通信中具有重要作用[20]，可表达多种先天免疫相关模式识别受体，识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式。模式识别受体启动细胞内促炎信号级联反应，导致细胞因子、趋化因子、蛋白酶、生长因子的分泌和细胞外囊泡的释放。此外，胆管细胞表达多种Ⅰ类和Ⅱ类主要组织相容性复合体分子，发挥抗原呈递作用。因此，胆汁淤积时，胆管细胞通过分泌促炎分子募集免疫细胞至胆道区域，并通过表达主要组织相容性复合体分子和免疫受体与免疫细胞相互作用，恢复胆道稳态[21]。然而，当胆汁淤积持续存在时，胆管细胞发生衰老并通过分泌SASP激活周围非衰老细胞中的衰老表型，包括免疫细胞的衰老。由于衰老细胞固有的抗凋亡特征和衰老免疫细胞无法有效靶向清除受损细胞，最终发展为持续的炎症反应。

2.3.2 通过分泌SASP改变细胞微环境 SASP过度分泌是CS的表型特征之一，在CLD的胆管病变发生发展中发挥重要作用。SASP包括促炎细胞因子、趋化因子、蛋白酶、生物活性脂质、抑制分子、细胞外囊泡、代谢物、脂质等，这些生物活性分子既可以作为可溶性因子直接分泌，也可以包装在外泌体中，充当衰老细胞和免疫系统的信号传导介质[22]。此外，SASP通过自分泌和旁分泌维持慢性炎症状态，导致组织功能障碍[23]。研究发现，CS通过转化生长因子-β1（TGF-β1）诱导周围正常胆管细胞衰老，同时募集肌成纤维细胞和巨噬细胞，促进胶原蛋白沉积，从而加剧肝脏炎症和纤维化[24]。

2.3.3 损害肝功能 肝细胞具有很强的再生能力，但持续的应激损伤会导致其功能减退和病理发展。CS引发的细胞微环境变化会损害肝功能，并通过旁分泌诱导肝细胞衰老，导致细胞活力和组织再生能力降低、线粒体氧化功能受损、活性氧生成增加[25]。同时，衰老肝细胞释放的SASP成分，如TGF-β1、趋化因子配体2等，会加剧炎症反应，形成恶性循环[26]。

2.3.4 增加恶性肿瘤的风险 衰老的胆管细胞进入细胞周期停滞状态，可以降低细胞向恶性转化的风险。但是，衰老细胞基因组的不稳定和持续的SASP分泌会诱导细胞进入高度促炎和潜在致病状态，促进胆管癌的发生发展。研究发现，肝外胆管上皮和导管周围腺体中PTEN基因异常会导致DNA损伤和细胞衰老，并促进胆管炎向胆管癌的进展[27]。此外，SASP的相关因子（如IL-1β、IL-13、巨噬细胞趋化蛋白-2、巨噬细胞炎症蛋白-3α和干细胞衍生因子-1α）可以激活EGFR/Ras通路[28]，导致胆管细胞癌的发生。因此，CS及其相关SASP或将成为胆管癌预防、早期诊断和治疗的新靶点。

2.4 CS的触发因素

2.4.1 端粒功能障碍 端粒缩短是细胞衰老的主要诱导因素之一[29]。端粒缩短发生在每次连续的细胞分裂中，当缩短至临界长度时，染色体末端就会被识别为DNA损伤位点，从而激活细胞衰老程序[30]。研究发现，在CLD患者的胆管中观察到端粒磨损和长度缩短，同时端粒酶逆转录酶表达降低。同样，来自CLD小鼠的肝组织显示端粒磨损和损伤增加，在体外培养的衰老胆管细胞中也观察到端粒相关病灶，通过调节端粒酶逆转录酶水平可抑制细胞损伤[31]。

2.4.2 氧化应激 氧化应激是CLD的重要病理机制，也是诱导CS的重要因素。在胆汁淤积状态下，毒性胆汁酸的积累会损害线粒体呼吸链，降低ATP合成效率，并诱导线粒体产生过多的活性氧簇。同时，免疫细胞浸润也是CLD中活性氧簇的重要来源[32]。而活性氧介导的氧化应激是细胞衰老的重要驱动因素，二者互相影响[33]。因此，调控氧化应激和线粒体功能障碍已成为CLD的干预治疗策略之一。

2.4.3 胆管细胞碳酸氢盐保护伞分泌失调 胆管细胞是一种屏障上皮细胞，胆道“碳酸氢盐伞”假说指出，人类胆管上皮细胞膜顶端通过分泌HCO_3^-形成保护性碱性屏障，这种碱性屏障可以使胆汁盐维持极性、去质子化和膜不通透状态，并防止胆汁渗漏，从而，避免非极性有毒胆汁酸过度侵入从而引发细胞损伤[34]。阴离子交换剂2表达在胆道HCO_3^-伞的分泌中至关重要[35]。研究发现，阴离子交换剂2表达降低与CS增加相关[36]。可见，调节胆盐稳态是一种很有前景的治疗策略。

2.4.4 内质网应激和自噬失调促进衰老 自噬失调会导致炎症状态、肿瘤发生和细胞衰老[37]。通过在CLD患者中观察衰老细胞和自噬标志物共定位，发现自噬参与CS过程，自噬活动在受损的小胆管以及衰老细胞中显著增强，且自噬标志物微管相关蛋白轻链3β（LC3）、自噬相关组织蛋白酶D、溶酶体相关膜蛋白-1的表达与衰老程度密切相关。进一步研究表明，体外抑制自噬可有效延缓CS进程[38]。体外研究发现，疏水性胆汁酸（如糖去氧胆酸）可通过诱导内质网应激和自噬失调促进CS进程[39]。

3 调控CS治疗CLD的研究进展

3.1 靶向抑制衰老细胞 Alsuraih等[40]研究评估了小鼠模型在遗传、药理学去除和预防细胞衰老后的疾病进展，除在$Mdr2^{-/-}$小鼠中使用非瑟酮素（一种选择性杀死衰老细胞的类黄酮分子[41]）处理外，还使用了两种新的实验方法：（1）靶向清除$Mdr2^{-/-}$小鼠中的p16阳性衰老细胞；（2）预防CS，即构建p16和Mdr2双基因敲除小鼠。与$Mdr2^{-/-}$对照小鼠相比，上述3种方式均降低了衰老标志物、纤维化和促炎标志物（TNF-α、IL-1β和巨噬细胞趋化蛋白-1）的表达水平。Kyritsi等[42]在CLD患者样本中证明，靶向下调p16的抑制作用与TGF-β1/miR-34a/SIRT1轴调节CS有关。

3.2 调节免疫细胞 CLD进展过程中，肥大细胞浸润增加，导致胆管反应、炎症、纤维化和CS，并伴随着血清TGF-β1水平升高，抑制肥大细胞分泌的组胺可降低胆管细胞增殖和肝纤维化[43]。研究表明，肥大细胞衍生的TGF-β1是CS的有效驱动因子[17]。此外，肝常驻巨噬细胞作为肝脏稳态的“哨兵”具有很强的可塑性，通过调节其亚群可改善炎症、纤维化和CS[44]。

3.3 抑制氧化应激 研究发现，在胆管结扎小鼠模型和氧化应激诱导的胆管细胞模型中，抗氧化剂干预可减少SA-β-gal阳性细胞的数量，抑制p53、p21和p16蛋白的表达，并通过Sirt1依赖性途径减少DNA损伤和促进DNA修复，发挥抑制细胞衰老的作用[45]。另有研究建立过表达磷酸酶-1的转基因骨髓间充质干细胞干预CLD大鼠模型，结果表明，治疗后大鼠的线粒体呼吸作用改善，mtDNA拷贝数和总ATP产量显著增加，细胞抗氧化能力增强，衰老胆管细胞数量减少[46]。

3.4 抑制凋亡抵抗 细胞凋亡抵抗（如促凋亡信号传导抑制）是衰老细胞的一种获得性特征[47]。衰老细胞表现出抗凋亡介质的上调或促凋亡介质表达的减少。CLD患者胆管中，p16、p21和抗凋亡标志物Bcl-xL（特大型B细胞淋巴瘤）的表达显著增强[16]。研究发现，药理学抑制Bcl-xL可抑制CS并减少肝纤维化[48]。

3.5 调节细胞外囊泡（extracellular vesicle，EV）释放 长期以来，普遍认为SASP主要由可溶性介质组成，但越来越多的证据表明EV是衰老细胞分泌组的关键组分[49]。Al Suraih等[50]从正常人胆管细胞、CLD患者胆管细胞、实验诱导的衰老胆管细胞以及野生型和CLD小鼠的血浆中分离和表征了不同的EV群体，发现与正常胆管细胞相比，衰老胆管细胞释放的EV数量增加，这些过量分泌的EV因子作为SASP的重要组成部分，可改变胆管周围环境并促进恶性转化进程。因此，靶向调节EV释放或抑制EV相关信号分子可能成为治疗CLD的新方向。

3.6 干细胞衍生的外泌体的治疗潜力 近年来，诱导多能干细胞衍生的外泌体在多种疾病中显示出抗衰老作用[51]。有研究通过应用新型类器官培养技术建立和表征衰老的胆管细胞类器官（胆管样体），探究干细胞衍生的外泌体是否在衰老的胆管类物质中发挥保护作用。结果表明，干细胞衍生的外泌体可抑制p21、p16和SA-β-gal的表达上调，并减少SASP成分的分泌[52]，揭示了干细胞衍生的外泌体的治疗潜力。

3.7 改善CLD中CS的信号通路

3.7.1 APLN-APJ轴 Apelin（APLN）是G蛋白偶联受体Zpelin受体（APJ）的内源性配体。APLN-APJ轴在器官纤维化中起关键作用。研究发现，CLD患者和小鼠模型中APLN血清和组织水平表达升高，APJ抑制剂干预可减少

CLD模型小鼠的胆管细胞增殖、衰老、肝脏炎症和纤维化[53]。该研究表明，APLN-APJ轴的调节在治疗CLD中具有明确潜力。

3.7.2　SP/NK-1R轴　由速激肽1基因编码的P物质（SP）是一种重要的神经肽。在CLD进展过程中，胆管细胞可分泌SP，当其与神经激肽1受体（NK-1R）结合后，可促进炎症、CS和纤维化进程。研究表明，敲除NK-1R可减少胆道损伤和CS[54]。

3.7.3　α-CGRP/CGRP受体信号通路　α-降钙素基因相关肽（α-CGRP）参与人体多种病理生理过程，调节胆汁淤积状态下胆管细胞增殖和损伤[55]。研究发现，晚期CLD患者样本中α-CGRP血清水平及其受体成分的肝脏mRNA表达增加；动物实验发现，α-CGRP基因敲除可减少CLD小鼠的肝损伤和纤维化，这与增强肝星状细胞衰老、减少CS以及抑制p38和JNK MAPK信号通路激活有关[56]。

3.7.4　成纤维细胞生长因子1（FGF1）/miR-16信号传导　FGF1属于参与细胞生长和分裂的生长因子家族，在肝脏病理生理学中充当关键的旁分泌信号[57]。miR-16在肝损伤期间失调[58]。研究发现，在PSC患者的肝脏样本和CLD模型小鼠的肝脏中，FGF1表达增加，miR-16表达降低，抑制FGF1/miR-16信号传导显著减少CS、胆道增生、炎症、纤维化和血管生成[59]。因此，靶向FGF1/miR-16轴或将为治疗CLD提供新的选择。

3.7.5　抑制干扰素诱导的四肽重复序列3（IFIT3）表达上调　Sasaki等[60]利用cDNA微阵列分析探究了CS对CLD发病机制的影响，结果显示，除SASP表达上调外，IFIT3基因的表达上调最为显著。IFIT3是一种参与抗病毒先天免疫反应的蛋白质[61]。PBC患者胆管细胞中也证实IFIT3表达上调。体外实验表明，敲低IFIT3基因可显著抑制p16和p21的表达，揭示IFIT3可能参与各种胆管病的发病和进展，并为调控CLD炎症过程提供靶标。

4　结语与展望

CS参与CLD的发生发展，且与疾病进程和预后显著相关。靶向清除胆管衰老细胞或阻断衰老相关通路可改善CLD。免疫和应激是CS的重要因素，持续细胞衰老及其SASP分泌和其他致病因素相互作用，共同促进CLD的发生发展（图2）。此外，SASP在调节细胞微环境中发挥重要作用，但SASP因子不是衰老细胞所特有的，因此在检测衰老细胞时，联合衰老标志物判断其周期停滞至关重要。基于SASP在CS不同阶段的表达物质存在差异，目前对CLD不同阶段的SASP特征研究尚未成熟。因此，其改变微环境的作用机制不能一概而论，如在疾病早期和癌症治疗中增强免疫监视来改善微环境[62]。此外，衰老细胞基因组的不稳定性和组织细胞间微环境的复杂性，导致细胞衰老研究面临巨大挑战。

在未来，单细胞转录组学（特别是空间转录组学）的应用，将有助于全面深入地解析衰老表型的复杂机制。通过这种方法，可以精确地识别出有害的衰老细胞，并探索靶向策略以促进这些细胞的清除。同时，探索逆转SASP有害影响的新途径，也将为建立全新的治疗方法提供坚实的基础。

虽然CS与临床CLD进程和预后显著相关，但目前CS标志物检测并未在临床中普及，相关药物研究仅限于基础研究阶段。未来，应在现有研究基础上寻找CS特异性标志物和高效检测手段，推动临床新疗法多中心实验研究，以弥补目前CLD治疗方法的不足。

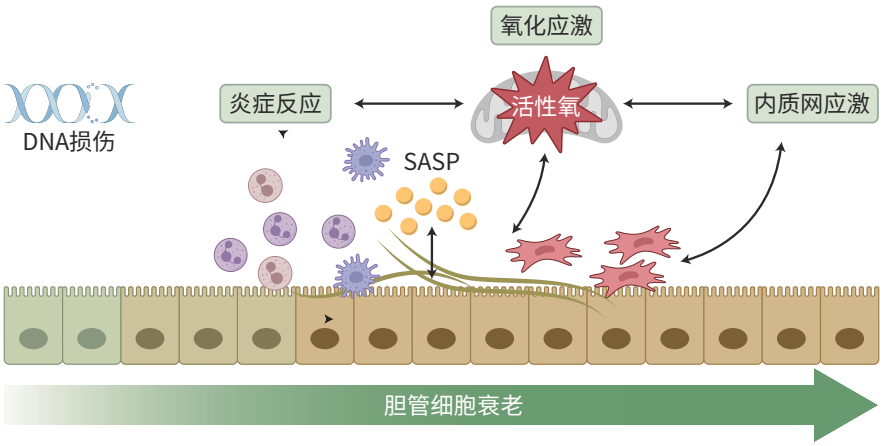


图2　CS在CLD中的作用机制图

Figure 2　Mechanism diagram of CS in CLD

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：徐华明、刘延鑫负责课题设计，资料分析，拟定写作思路；杨柳、徐华明负责撰写和修改论文；郑思嘉、杨念、闫五玲参与收集数据，核对最后定稿和参考文献；杨柳、徐华明负责图片绘制。

参考文献：

[1] TRIVEDI PJ, HIRSCHFIELD GM, ADAMS DH, et al. Immunopathogenesis of primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis: Themes and concepts[J]. Gastroenterology, 2024, 166(6): 995-1019. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.01.049.

[2] PARK JW, KIM JH, KIM SE, et al. Primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: Current knowledge of pathogenesis and therapeutics[J]. Biomedicines, 2022, 10(6): 1288. DOI: 10.3390/biomedicines10061288.

[3] TANAKA A. New therapies on the horizon for primary biliary cholangitis[J]. Drugs, 2024, 84(1): 1-15. DOI: 10.1007/s40265-023-01979-1.

[4] LEVY C, MANNS M, HIRSCHFIELD G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2076-2087. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.

[5] FIORUCCI S, URBANI G, DI GIORGIO C, et al. Bile acids-based therapies for primary sclerosing cholangitis: Current landscape and future developments[J]. Cells, 2024, 13(19): 1650. DOI: 10.3390/cells13191650.

[6] LUO X, LU LG. Progress in the management of patients with cholestatic liver disease: Where are we and where are we going?[J]. J Clin Transl Hepatol, 2024, 12(6): 581-588. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00519.

[7] CAI XR, TACKE F, GUILLOT A, et al. Cholangiokines: Undervalued modulators in the hepatic microenvironment[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1192840. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1192840.

[8] CHUNG BK, KARLSEN TH, FOLSERAAS T. Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864(4 Pt B): 1390-1400. DOI: 10.1016/j.bbadis.2017.08.020.

[9] TRUSSONI CE, O'HARA SP, LARUSSO NF. Cellular senescence in the cholangiopathies: A driver of immunopathology and a novel therapeutic target[J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(4): 527-544. DOI: 10.1007/s00281-022-00909-9.

[10] JALAN-SAKRIKAR N, GUICCIARDI ME, O'HARA SP, et al. Central role for cholangiocyte pathobiology in cholestatic liver diseases[J]. Hepatology, 2024: 10.1097/HEP.0000000000001093. DOI: 10.1097/HEP.0000000000001093.

[11] WEI WQ, JI SP. Cellular senescence: Molecular mechanisms and pathogenicity[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9121-9135. DOI: 10.1002/jcp.26956.

[12] OGRODNIK M, ACOSTA JC, ADAMS PD, et al. Guidelines for minimal information on cellular senescence experimentation in vivo[J]. Cell, 2024, 187(16): 4150-4175. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.059.

[13] ZHANG YM, HUANG SY, XIE B, et al. Aging, cellular senescence, and glaucoma[J]. Aging Dis, 2024, 15(2): 546-564. DOI: 10.14336/AD.2023.0630-1.

[14] CAZZAGON N, SARCOGNATO S, FLOREANI A, et al. Cholangiocyte senescence in primary sclerosing cholangitis is associated with disease severity and prognosis[J]. JHEP Rep, 2021, 3(3): 100286. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100286.

[15] BARRON-MILLAR B, OGLE L, MELLS G, et al. The serum proteome and ursodeoxycholic acid response in primary biliary cholangitis[J]. Hepatology, 2021, 74(6): 3269-3283. DOI: 10.1002/hep.32011.

[16] SASAKI M, SATO Y, NAKANUMA Y. Increased $p16^{INK4a}$-expressing senescent bile ductular cells are associated with inadequate response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis[J]. J Autoimmun, 2020, 107: 102377. DOI: 10.1016/j.jaut.2019.102377.

[17] KYRITSI K, KENNEDY L, MEADOWS V, et al. Mast cells induce ductular reaction mimicking liver injury in mice through mast cell-derived transforming growth factor beta 1 signaling[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2397-2410. DOI: 10.1002/hep.31497.

[18] WAN Y, ZHOU TH, SLEVIN E, et al. Liver-specific deletion of microRNA-34a alleviates ductular reaction and liver fibrosis during experimental cholestasis[J]. FASEB J, 2023, 37(2): e22731. DOI: 10.1096/fj.202201453R.

[19] KOSAR K, CORNUET P, SINGH S, et al. WNT7B regulates cholangiocyte proliferation and function during murine cholestasis[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(12): 2019-2034. DOI: 10.1002/hep4.1784.

[20] RONCA V, MANCUSO C, MILANI C, et al. Immune system and cholangiocytes: A puzzling affair in primary biliary cholangitis[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(2): 659-671. DOI: 10.1002/JLB.5MR0320-200R.

[21] LAN T, QIAN SJ, TANG CW, et al. Role of immune cells in biliary repair[J]. Front Immunol, 2022, 13: 866040. DOI: 10.3389/fimmu.2022.866040.

[22] SASAKI M, MIYAKOSHI M, SATO Y, et al. Modulation of the microenvironment by senescent biliary epithelial cells may be involved in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis[J]. J Hepatol, 2010, 53(2): 318-325. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.03.008.

[23] ZHANG L, PITCHER LE, PRAHALAD V, et al. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: Senolytics and senomorphics[J]. FEBS J, 2023, 290(5): 1362-1383. DOI: 10.1111/febs.16350.

[24] WU N, MENG FY, INVERNIZZI P, et al. The secretin/secretin receptor axis modulates liver fibrosis through changes in transforming growth factor-β1 biliary secretion in mice[J]. Hepatology, 2016, 64(3): 865-879. DOI: 10.1002/hep.28622.

[25] FERREIRA-GONZALEZ S, LU WY, RAVEN A, et al. Paracrine cellular senescence exacerbates biliary injury and impairs regeneration[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1020. DOI: 10.1038/s41467-018-03299-5.

[26] KIOURTIS C, TERRADAS-TERRADAS M, GEE LM, et al. Hepatocellular senescence induces multi-organ senescence and dysfunction via TGFβ[J]. Nat Cell Biol, 2024, 26(12): 2075-2083. DOI: 10.1038/s41556-024-01543-3.

[27] YANG Y, WANG JL, WAN JH, et al. PTEN deficiency induces an extrahepatic cholangitis-cholangiocarcinoma continuum via aurora kinase A in mice[J]. J Hepatol, 2024, 81(1): 120-134. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.02.018.

[28] SHANG DS, SUN DL, SHI CY, et al. Activation of epidermal growth factor receptor signaling mediates cellular senescence induced by certain pro-inflammatory cytokines[J]. Aging Cell, 2020, 19(5): e13145. DOI: 10.1111/acel.13145.

[29] LU XY, LIU L. Genome stability from the perspective of telomere length[J]. Trends Genet, 2024, 40(2): 175-186. DOI: 10.1016/j.tig.2023.10.013.

[30] SHIM HS, IACONELLI J, SHANG XY, et al. TERT activation targets DNA methylation and multiple aging hallmarks[J]. Cell, 2024, 187(15): 4030-4042. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.048.

[31] JALAN-SAKRIKAR N, ANWAR A, YAQOOB U, et al. Telomere dysfunction promotes cholangiocyte senescence and biliary fibrosis in primary sclerosing cholangitis[J]. JCI Insight, 2023, 8(20): e170320. DOI: 10.1172/jci.insight.170320.

[32] YANG L, ZHENG SJ, YANG N, et al. Research progress of inflammatory response and oxidative stress mechanism of cholestatic liver disease and intervention progress of Chinese medicine[J/OL]. China J Chin Med, 1-10[2024-12-29]. http: //kns. cnki. net/kcms/detail/41.1411.R.20240929.1140.006.html.
杨柳, 郑思嘉, 杨念, 等. 胆汁淤积肝病的炎症反应和氧化应激机制及中医药干预研究[J/OL]. 中医学报, 1-10[2024-12-29]. http: //kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240929.1140.006.html.

[33] von ZGLINICKI T. Oxidative stress and cell senescence as drivers of ageing: Chicken and egg[J]. Ageing Res Rev, 2024, 102: 102558. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102558.
[34] FLOREANI A, GABBIA D, de MARTIN S. Primary biliary cholangitis: Primary autoimmune disease or primary secretory defect[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 17(9): 863-870. DOI: 10.1080/17474124.2023.2242771.
[35] PRIETO J, BANALES JM, MEDINA JF. Primary biliary cholangitis: Pathogenic mechanisms[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(2): 91-98. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000703.
[36] SASAKI M, SATO Y, NAKANUMA Y. An impaired biliary bicarbonate umbrella may be involved in dysregulated autophagy in primary biliary cholangitis[J]. Lab Invest, 2018, 98(6): 745-754. DOI: 10.1038/s41374-018-0045-4.
[37] LI Q, LIN Y, LIANG GY, et al. Autophagy and senescence: The molecular mechanisms and implications in liver diseases[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 16880. DOI: 10.3390/ijms242316880.
[38] SASAKI M, MIYAKOSHI M, SATO Y, et al. Autophagy may precede cellular senescence of bile ductular cells in ductular reaction in primary biliary cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(3): 660-666. DOI: 10.1007/s10620-011-1929-y.
[39] SASAKI M, NAKANUMA Y. Bile acids and deregulated cholangiocyte autophagy in primary biliary cholangitis[J]. Dig Dis, 2017, 35(3): 210-216. DOI: 10.1159/000450913.
[40] ALSURAIH M, O'HARA SP, WOODRUM JE, et al. Genetic or pharmacological reduction of cholangiocyte senescence improves inflammation and fibrosis in the Mdr2$^{-/-}$ mouse[J]. JHEP Rep, 2021, 3(3): 100250. DOI: 10.1016/j.jhepr.2021.100250.
[41] MAHONEY SA, VENKATASUBRAMANIAN R, DARRAH MA, et al. Intermittent supplementation with fisetin improves arterial function in old mice by decreasing cellular senescence[J]. Aging Cell, 2024, 23(3): e14060. DOI: 10.1111/acel.14060.
[42] KYRITSI K, FRANCIS H, ZHOU TH, et al. Downregulation of p16 decreases biliary damage and liver fibrosis in the Mdr2$^{-/-}$ mouse model of primary sclerosing cholangitis[J]. Gene Expr, 2020, 20(2): 89-103. DOI: 10.3727/105221620X15889714507961.
[43] JONES H, HARGROVE L, KENNEDY L, et al. Inhibition of mast cell-secreted histamine decreases biliary proliferation and fibrosis in primary sclerosing cholangitis Mdr2 (-/-) mice[J]. Hepatology, 2016, 64(4): 1202-1216. DOI: 10.1002/hep.28704.
[44] WANG Y, QIU H, CHEN SP, et al. microRNA-7 deficiency ameliorates d-galactose-induced aging in mice by regulating senescence of Kupffer cells[J]. Aging Cell, 2024, 23(6): e14145. DOI: 10.1111/acel.14145.
[45] JIA RJ, YANG F, YAN PF, et al. Paricalcitol inhibits oxidative stress-induced cell senescence of the bile duct epithelium dependent on modulating Sirt1 pathway in cholestatic mice[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 169: 158-168. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.019.
[46] KIM JY, KIM SH, SEOK J, et al. Increased PRL-1 in BM-derived MSCs triggers anaerobic metabolism via mitochondria in a cholestatic rat model[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 31: 512-524. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.01.017.
[47] TORRES G, SALLADAY-PEREZ IA, DHINGRA A, et al. Genetic origins, regulators, and biomarkers of cellular senescence[J]. Trends Genet, 2024, 40(12): 1018-1031. DOI: 10.1016/j.tig.2024.08.007.
[48] MONCSEK A, AL-SURAIH MS, TRUSSONI CE, et al. Targeting senescent cholangiocytes and activated fibroblasts with B-cell lymphoma-extra large inhibitors ameliorates fibrosis in multidrug resistance 2 gene knockout (Mdr2$^{-/-}$) mice[J]. Hepatology, 2018, 67(1): 247-259. DOI: 10.1002/hep.29464.
[49] YIN YJ, CHEN HH, WANG YZ, et al. Roles of extracellular vesicles in the aging microenvironment and age-related diseases[J]. J Extracell Vesicles, 2021, 10(12): e12154. DOI: 10.1002/jev2.12154.
[50] AL SURAIH MS, TRUSSONI CE, SPLINTER PL, et al. Senescent cholangiocytes release extracellular vesicles that alter target cell phenotype via the epidermal growth factor receptor[J]. Liver Int, 2020, 40(10): 2455-2468. DOI: 10.1111/liv.14569.
[51] RUDNITSKY E, BRAIMAN A, WOLFSON M, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles as senotherapeutics[J]. Ageing Res Rev, 2024, 99: 102391. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102391.
[52] CHEN WY, ZHU JQ, LIN FY, et al. Human placenta mesenchymal stem cell-derived exosomes delay $H_2O_2^-$ induced aging in mouse cholangioids[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 201. DOI: 10.1186/s13287-021-02271-3.
[53] CHEN LX, ZHOU TH, WHITE T, et al. The apelin-apelin receptor axis triggers cholangiocyte proliferation and liver fibrosis during mouse models of cholestasis[J]. Hepatology, 2021, 73(6): 2411-2428. DOI: 10.1002/hep.31545.
[54] CECI L, FRANCIS H, ZHOU TH, et al. Knockout of the tachykinin receptor 1 in the Mdr2$^{-/-}$ (Abcb4$^{-/-}$) mouse model of primary sclerosing cholangitis reduces biliary damage and liver fibrosis[J]. Am J Pathol, 2020, 190(11): 2251-2266. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.07.007.
[55] GLASER S, GAUDIO E, RENZI A, et al. Knockout of the neurokinin-1 receptor reduces cholangiocyte proliferation in bile duct-ligated mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 301(2): G297-G305. DOI: 10.1152/ajpgi.00418.2010.
[56] WAN Y, CECI L, WU N, et al. Knockout of α-calcitonin gene-related peptide attenuates cholestatic liver injury by differentially regulating cellular senescence of hepatic stellate cells and cholangiocytes[J]. Lab Invest, 2019, 99(6): 764-776. DOI: 10.1038/s41374-018-0178-5.
[57] SCHUMACHER JD, GUO GL. Regulation of hepatic stellate cells and fibrogenesis by fibroblast growth factors[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 8323747. DOI: 10.1155/2016/8323747.
[58] WU G, YU F, XIAO Z, et al. Hepatitis B virus X protein downregulates expression of the miR-16 family in malignant hepatocytes in vitro[J]. Br J Cancer, 2011, 105(1): 146-153. DOI: 10.1038/bjc.2011.190.
[59] O'BRIEN A, ZHOU TH, WHITE T, et al. FGF1 signaling modulates biliary injury and liver fibrosis in the Mdr2$^{-/-}$ mouse model of primary sclerosing cholangitis[J]. Hepatol Commun, 2022, 6(7): 1574-1588. DOI: 10.1002/hep4.1909.
[60] SASAKI M, SATO Y, NAKANUMA Y. Interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3 may be a key factor in primary biliary cholangitis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11413. DOI: 10.1038/s41598-021-91016-6.
[61] ZHANG WT, LI YL, XIN SY, et al. The emerging roles of IFIT3 in antiviral innate immunity and cellular biology[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28259. DOI: 10.1002/jmv.28259.
[62] DONG ZN, LUO YH, YUAN ZC, et al. Cellular senescence and SASP in tumor progression and therapeutic opportunities[J]. Mol Cancer, 2024, 23(1): 181. DOI: 10.1186/s12943-024-02096-7.

收稿日期：2024-12-19；**录用日期：**2024-12-31
本文编辑：王莹

引证本文：XU HM, YANG L, YAN WL, et al. Mechanism of action of cholangiocyte senescence in cholestatic liver disease and retated targeted therapies[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(8): 1708-1714.
徐华明, 杨柳, 闫五玲, 等. 胆管细胞衰老在胆汁淤积性肝病中的作用机制及其靶向治疗进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(8): 1708-1714.