

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260329

细胞器相互作用在肝纤维化进展中的作用机制及中药防治策略

郑媛媛, 赵晨露, 张丽慧, 刘素彤, 赵文霞

河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科, 郑州 450000

通信作者: 赵文霞, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-0592-3504)

摘要: 肝纤维化是多种慢性肝病进展至肝硬化的核心病理阶段,其发生发展主要依赖于肝星状细胞的活化及胶原纤维的异常沉积。近年研究发现,肝星状细胞的活化受到多种细胞器(包括线粒体、内质网、高尔基体、溶酶体和过氧化物酶体等)彼此间复杂相互作用的调控,这些互相作用共同影响能量代谢、蛋白质合成与折叠、活性氧平衡及自噬等关键细胞过程,进而参与肝纤维化进展。同时,具有多靶点协同作用的中药及其活性成分受到研究者的广泛关注。本文从细胞器间相互作用的角度出发,系统阐述其在肝纤维化进展中的具体作用机制,并重点综述中药如何通过调控上述细胞器功能及其互作网络,抑制肝星状细胞活化及胶原生成,从而发挥抗肝纤维化效应,以期为进一步解析肝纤维化病理机制及开发中药新型干预策略提供理论依据。

关键词: 肝纤维化; 细胞器; 治疗学**基金项目:** 国家自然科学基金青年基金项目(82505480); 河南中医药大学博士科研启动基金(2023BSJJ035)

Mechanism of action of organelle interactions in the progression of liver fibrosis and traditional Chinese medicine prevention and treatment strategies

ZHENG Yuanyuan, ZHAO Chenlu, ZHANG Lihui, LIU Sutong, ZHAO Wenxia

Department of Spleen, Stomach and Hepatobiliary Diseases, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

Corresponding author: ZHAO Wenxia, zhao-wenxia@163.com (ORCID: 0000-0002-0592-3504)

Abstract: Liver fibrosis is the core pathological stage of the progression of various chronic liver diseases to liver cirrhosis, and hepatic stellate cell (HSC) activation and the abnormal accumulation of collagen fibers are important processes for the development and progression of liver fibrosis. In recent years, studies have shown that HSC activation is regulated by the complex interactions between various organelles (including mitochondria, endoplasmic reticulum, Golgi apparatus, lysosome, and peroxisomes), and such interactions affect the key cellular processes such as energy metabolism, protein synthesis and folding, reactive oxygen species balance, and autophagy, thereby participating in the progression of liver fibrosis. Meanwhile, traditional Chinese medicine and its active ingredients with multi-target synergistic effects have attracted wide attention. From the perspective of the interaction between organelles, this article systematically elaborates on the specific mechanism of such interactions in the progression of liver fibrosis and reviews how traditional Chinese medicine inhibits HSC activation and collagen production by regulating the function of these organelle and their interaction networks, thereby exerting an anti-liver fibrosis effect, in order to provide a theoretical basis for in-depth understanding of the pathological mechanism of liver fibrosis and the development of new traditional Chinese medicine intervention strategies.

Key words: Hepatic Fibrosis; Organelles; Therapeutics**Research funding:** Natural Science Foundation of China Young Scientists Fund (82505480); Doctoral Research Startup Fund of Henan University of Chinese Medicine (2023BSJJ035)

多种慢性肝损伤均可进展至肝纤维化阶段,而肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化为产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的成纤维细胞,是肝纤维化进程中的核心事件。近年来,该过程被发现具有可逆转性,并日益引起重视。多光谱荧光图像技术可对细胞器间的动态接触进行可视化与定量分析,揭示其在三维空间中具有特征性的分布与分散模式,且相互接触频率各不相同^[1]。在病理状态下,细胞器间的动态平衡被打破,其原有的精密协作模式发生紊乱,这种异常相互作用通过信号传递失调与功能协同障碍等机制,共同推动肝纤维化进展。具体而言,线粒体为HSC活化提供能量,内质网(endoplasmic reticulum, ER)与高尔基体(Golgi apparatus, Golgi)参与ECM的合成,溶酶体自噬失调则进一步加剧细胞器功能紊乱,由此形成的动态功能网络共同促进HSC活化,加速肝纤维化进程。近年来,中医药在肝纤维化治疗中的作用受到广泛关注,其在抑制HSC活化、减少ECM合成以及调节细胞器功能等方面展现出良好的应用前景,为肝纤维化的临床防治提供新的思路与理论依据^[2]。本文就肝纤维化过程中不同细胞器相互作用机制及中药防治策略作一总结。

1 线粒体与细胞器相互作用

1.1 线粒体与ER相互作用 线粒体通过氧化磷酸化和三羧酸循环等过程合成腺苷三磷酸,为细胞提供约90%的能量。在肝纤维化进展中,线粒体融合增多是HSC活化期间ER增加ECM合成能量需求所作出的直接反应^[3-4]。除能量供应外,线粒体与ER接触形成线粒体内质网相关膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane, MAM),该结构通过调节线粒体和ER间的生物学距离、磷脂合成与运输以及离子交换等方式,间接影响HSC的活化^[5]。(1)在生物学距离方面,研究发现抑制肝再生增强因子可通过组蛋白脱乙酰酶/线粒体融合蛋白2(mitofusin 2, Mfn2)通路扩大MAM间距,并在投射电子显微镜下观察到线粒体与ER之间的距离显著增加了约17.1%,导致线粒体脂质代谢受损,促进HSC活化并加速肝纤维化进展^[6-7]。(2)在磷脂合成方面,Mfn2与MAM、线粒体外膜接触,将ER合成的磷脂酰丝氨酸转运到线粒体,从而参与磷脂合成^[8]。特异性敲除Mfn2的小鼠会减少磷脂酰丝氨酸的转移,并伴随转化生长因子 β 、I型胶原 $\alpha 1$ (collagen type I $\alpha 1$, Col1 $\alpha 1$)及其他纤维化标志物表达升高,从而导致肝纤维化^[9]。小窝蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)作为一种存在于细胞器中

的膜蛋白,在细胞器间通讯中起关键作用。共聚焦显微镜与流式细胞术分析显示,Cav-1表达增多的细胞可通过MAM平台促进ER胆固醇外排至线粒体,改变胆固醇水平并影响脂质运输,从而推动线粒体高度融合向外延伸,为ECM合成供能,最终促进HSC活化^[10]。(3)在离子运输方面,MAM为高浓度 Ca^{2+} 从ER到线粒体的运输提供通道^[8]。一项动物实验观察到,肌醇1,4,5-三磷酸受体2型敲除的小鼠肝脏中MAM数量减少,ER与线粒体间的 Ca^{2+} 交换受抑制,线粒体内 Ca^{2+} 积累降低,天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平下降,肝纤维化程度减轻^[11]。另一项基础研究发现,过表达肝再生磷酸酶-1的间充质干细胞可通过表皮生长因子受体/磷脂酰肌醇-3-激酶/胞质钙调蛋白通路,抑制肝细胞中ER至线粒体的 Ca^{2+} 运输,从而改善肝功能并减轻肝纤维化^[12]。综上所述,线粒体与ER相互作用扩大MAM距离、减少ER-线粒体磷脂酰丝氨酸转移以及增强 Ca^{2+} 运输等机制,从而加速肝纤维化进展。

1.2 线粒体与溶酶体相互作用 肝纤维化进展中线粒体与溶酶体间的相互作用主要体现在线粒体溶酶体自噬与胆固醇运输方面。线粒体溶酶体自噬可选择性降解受损线粒体,以实现线粒体的质量控制,维持代谢稳态,改善小鼠肝脏线粒体损伤,从而减轻纤维化程度^[13-14]。一项细胞实验观察到,线粒体解偶联剂可诱导HSC线粒体功能障碍,并损害溶酶体功能,抑制溶酶体线粒体自噬,进而影响受损线粒体的清除,升高纤溶酶原激活物抑制剂1表达,促进HSC活化;动物实验进一步证实该过程可加剧小鼠肝纤维化^[15]。在胆固醇运输方面,一项体外实验发现,对酸性鞘磷脂酶缺乏小鼠使用对乙酰氨基酚处理后,鞘磷脂积累导致溶酶体内胆固醇含量继发性增加,降低溶酶体膜动力学活性,进而损害溶酶体与含线粒体的自噬体融合,促进肝纤维化^[16]。多项研究亦表明,溶酶体运输至线粒体的胆固醇增加可影响线粒体呼吸,导致线粒体功能障碍及自噬过程受损,阻碍溶酶体与含线粒体自噬体融合,诱导HSC活化并上调Col1 $\alpha 1$ 等胶原纤维表达,从而推动肝纤维化^[17-18]。另一项细胞研究揭示了线粒体与溶酶体之间的另一种通讯机制:在肝损伤因素刺激下,释放氧化应激产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)可引起溶酶体膜透化,组织蛋白酶B释放,进而诱导线粒体渗透性转换及去极化,形成更多ROS并加剧氧化应激,最终促进HSC活化^[19]。可见,多种因素导致的溶酶体功能障碍均可影响线粒体的清除,从而推动肝纤维化进程。

1.3 线粒体与过氧化物酶体相互作用 线粒体/过氧化物酶体 β 氧化途径是肝脏处理过量脂肪酸的核心机制。酰基辅酶A氧化酶作为过氧化物酶体 β 氧化途径中的限速酶,负责分解代谢长链的脂肪酸^[20]。研究发现,酰基辅酶A氧化酶敲除的小鼠肝细胞线粒体耗氧率降低,表明线粒体功能受损,伴随肝脏炎症反应及肝内脂质积累,显著加剧肝损伤和纤维化程度^[21-22]。上述结果表明,线粒体功能下降与肝脏脂质过氧化及肝细胞损伤水平呈负相关,线粒体与其他细胞器间的相互作用在肝纤维化进展中发挥重要作用。

2 ER与细胞器相互作用

2.1 ER与溶酶体相互作用 在各种肝损伤因素作用下,ER可发生应激并诱发未折叠蛋白质应答(unfolded protein response,UPR)。溶酶体通过清除UPR过程中产生的错误折叠蛋白质以响应氧化应激,这一过程称为“ER-溶酶体相关降解途径(ER-lysosome-associated degradation,ERLAD)”^[23]。在HSC中,ERLAD介导的蛋白质降解可减轻ER应激,提高HSC存活率,从而促进肝纤维化进展^[23]。活化HSC中与UPR相关的调节因子包括肌醇需求蛋白1 α (inositol-requiring enzyme 1,IRE1 α)、激活转录因子6 α (activating transcription factor 6 α ,ATF6 α)和蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase,PERK),上述因子均与溶酶体自噬密切相关^[24]。一项体内实验表明,在各种肝损伤因素诱导的氧化应激条件下,IRE1 α -X盒结合蛋白1通路可扰乱HSC中ER稳态并激活UPR,此时,溶酶体通过ERLAD途径消除错误折叠的蛋白质,进而促进HSC活化^[23]。ER应激可诱导ATF6 α 形成同源二聚化并转运至Golgi,经切割释放其胞质片段ATF6 α -p50进入细胞核,进而促进热休克蛋白等分子伴侣的转录。研究证明,HSC中ATF6 α 过表达可促进其活化,并上调转化生长因子 β 、Col1 α 1等纤维化相关基因表达^[25]。钙调节ER蛋白可与ATF6相互作用,促进其多泛素化降解,从而抑制ER应激及自噬,维持细胞内钙稳态,减轻炎症反应及纤维化程度^[26]。PERK信号通路激活后可诱导真核翻译起始因子2 α 、激活转录因子4(activating transcription factor 4,ATF4)表达,调节相关蛋白翻译以应对ER应激^[27]。一项动物研究发现,一氧化碳可通过PERK/ATF4/应激诱导蛋白2途径激活5'-AMP活化的蛋白质激酶并抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR),进而促进自噬,减轻肝内脂质积累、

炎症及纤维化^[28]。另有体外研究显示,油酸和氧化铁双重处理下可扰乱肝细胞中溶酶体-脂滴相互作用,诱发溶酶体功能障碍,导致组织蛋白酶B释放,进而引起ER应激与CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein,CHOP)水平升高,最终诱导细胞凋亡^[29]。以上证据均表明,在肝纤维化进程中,活化HSC中的溶酶体可通过ERLAD途径吞噬ER错误折叠的蛋白质,从而推动肝纤维化进展。

2.2 ER与Golgi相互作用 ER需要与Golgi密切通信,以确保细胞内蛋白质的正常加工及运输。ER-Golgi依赖包被蛋白(coat protein,COP)II顺行运输将新合成的蛋白质和脂质转移到Golgi进行处理、分类与重新分配,而COP I介导的逆行运输则负责回收脂质及ER逃逸蛋白质,两者协同在ECM合成中发挥关键作用^[30]。研究发现,COP I、COP II运输受阻可诱发Golgi应激及随之而来的ER-Golgi运输紊乱,加重肝损伤^[31]。一项细胞研究进一步观察到,ER-Golgi运输障碍是药物及酒精性肝损伤的基础,药物通过抑制Ras转化CAAX内肽酶1及其潜在底物Rab蛋白,干扰ER-Golgi运输,抑制肝细胞中与Golgi相关的UPR分支ATF6表达,导致Golgi明显碎裂,影响ER钙稳态,进而加剧细胞器应激反应与肝损伤^[32-33]。另一项动物实验发现,过表达的黄素单加氧酶2的小鼠中,该酶可直接与固醇调节元件结合蛋白相互作用,抑制固醇调节元件结合蛋白从ER到Golgi的转运及激活,从而减轻高脂饮食诱导的肝脏炎症与纤维化^[34]。因此,介导ER-Golgi间蛋白质的加工及运输可影响ECM生成,从而改善或加重肝纤维化。

2.3 ER与过氧化物酶体相互作用 过氧化物酶体在新陈代谢中起着重要作用,如胆固醇转运、脂质合成和ROS的产生,均与ER密切接触^[35]。过氧化物酶体生长与分裂所必需的磷脂起源于ER,ER与过氧化物酶体膜接触位点可促进代谢物的活跃交换。电子显微镜及细胞器重建分析发现,在肝细胞中,ER可同时连接线粒体与过氧化物酶体,形成对肝脂质通量变化作出反应的三细胞器复合物,并适应脂肪毒性。当过氧化物酶体-ER接触位点被破坏时,过氧化物酶体 β 氧化受损,导致长链脂肪酸积累及脂质转运障碍,从而加重正常肝细胞损伤并促进瘢痕组织形成,推动肝纤维化发展^[36]。

3 其他细胞器间相互作用

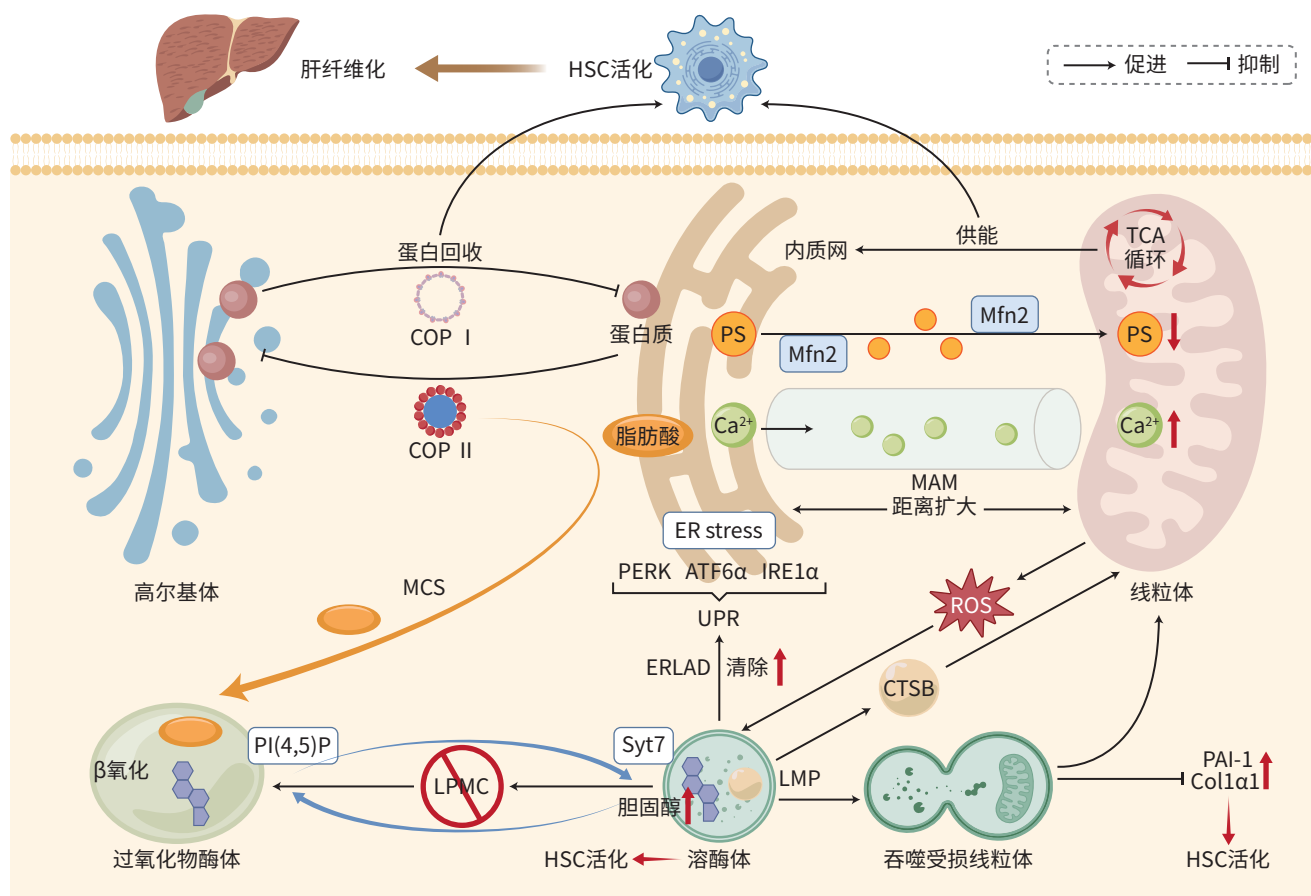
溶酶体通过自噬参与维持细胞稳态,是负责自噬降解的关键细胞器,溶酶体参与自噬以溶解受损的细胞

器、入侵微生物参与疾病过程。有证据表明,自噬上调可驱动HSC活化^[23]。溶酶体与过氧化物酶体在脂质代谢方面关系密切:溶酶体突触结合蛋白VII通过与过氧化物酶体脂质PI(4,5)P结合形成瞬时溶酶体-过氧化物酶体膜接触,从而将胆固醇运送至过氧化物酶体。破坏溶酶体-过氧化物酶体膜接触或敲除溶酶体突触结合蛋白VII会降低质膜胆固醇水平,造成溶酶体内胆固醇沉积。研究发现,HSC中胆固醇蓄积可通过Toll样受体4/核因子 κ B p65磷酸化途径增强转化生长因子 β 信号传导,加速肝纤维化进展^[37-38]。另有实验揭示了过氧化物酶体-溶酶体接触间的联系:脂肪酸经过氧化物酶体氧化分解代谢是维持肝脏胞质稳态乙酰辅酶A的主要来源,该过程通过mTOR复合物1激活Unc-51样自噬激活激酶1磷酸化,抑制脂质的溶酶体自噬降解,从而缓解脂肪肝及其随后引起的肝纤维化(图1)^[39]。

4 中药影响细胞器间相互作用改善肝纤维化

祖国医学虽无“肝纤维化”之病名,但据其症状可归属为“胁痛”“肝着”“积聚”等范畴。其病位在肝,病性属本虚标实、虚损生积。正虚多以脾气虚损、肝气虚耗、肝肾阴虚为主,而血瘀、疫毒、痰凝则为实邪。多项研究发现,中药单体及复方通过影响细胞器间联系以改善肝纤维化。

4.1 中药干预线粒体与ER相互作用影响肝纤维化进程 丹参具有活血化瘀、消肿止痛的功效,其有效成分隐丹参酮已被证实具有抗氧化、抗炎和抗菌特性。体内外研究均发现,隐丹参酮可剂量依赖性地促进HSC中ER应激,导致葡萄糖调节蛋白78(glucose regulatory protein 78, GRP78)易位到线粒体,从而破坏HSC线粒体膜完整性并加速HSC凋亡,同时降低丙氨酸氨基转移



注: HSC, 肝星状细胞; COP I, 包被蛋白 I; COP II, 包被蛋白 II; TCA 循环, 三羧酸循环; PS, 磷脂酰丝氨酸; Mfn2, 线粒体融合蛋白 2; ER stress, 内质网应激; PERK, 蛋白激酶 R 样内质网激酶; ATF6α, 激活转录因子 6α; IRE1α, 肌醇需求蛋白 1α; UPR, 未折叠蛋白质反应; ERLAD, ER-溶酶体相关降解途径; Syt7, 溶酶体突触结合蛋白 VII; MCS, 膜接触点; PI(4,5)P, 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸; CTSB, 组织蛋白酶 B; LMP, 溶酶体膜透化; PAI-1, 纤溶酶原激活物抑制剂-1; Col1α1, I 型胶原 α1。

图1 细胞器间相互作用影响肝纤维化进展

Figure 1 Intercellular organelle interactions in liver fibrosis progression

酶、AST及平滑肌肌动蛋白 α 、Col1 α 1等肝纤维化标志物的蛋白质表达,从而证实其可逆转四氯化碳诱导的肝纤维化^[40]。槲皮素是一类广泛存在于柴胡、桑叶、银杏叶及山楂等中药材中的黄酮醇类化合物。研究发现,槲皮素可有效抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白3炎症小体相关蛋白及炎症因子表达,并通过Mfn2/MAM结构稳定ER至线粒体的Ca²⁺转运,显著改善肝纤维化程度^[41]。红景天具有益气活血通脉之效,其活性成分红景天苷可通过激活Sestrin2/AMP活化的蛋白质激酶通路,促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α /Mfn2表达,并抑制ER应激标志物GRP78和p-PERK的表达,从而改善肝细胞线粒体形态异常与ER扩张,减轻肝纤维化^[42]。

4.2 中药干预线粒体与溶酶体相互作用影响肝纤维化进程 白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物,可从虎杖、决明等中药提取。体外实验观察到,经白藜芦醇处理的HSC表现出更高的线粒体-溶酶体自噬水平,且该效应呈浓度依赖性^[43]。麻黄碱为中药麻黄的主要提取物。一项细胞研究发现,麻黄碱可诱导HSC中ROS过量生成,启动线粒体泛素化并介导线粒体自噬清除。在此过程中,溶酶体发生空泡化,线粒体膜形成自噬体并与溶酶体融合,但注意该过度自噬最终导致肝毒性^[44]。芹菜素是一种广泛存在于多种食物及药物(如车前子)中的黄酮类化合物,其通过激活线粒体自噬-ROS-溶酶体膜透化通路,减轻高脂饮食诱导的脂质沉积、肝损伤及纤维化^[45]。陈皮中的主要活性成分川陈皮素是一种天然类黄酮物质。实验表明其通过沉默信息调节因子1/叉头框蛋白O3a通路激活线粒体溶酶体自噬,缓解小鼠肝脏缺血再灌注引起的肝损伤^[46]。莪术醇是莪术的主要活性成分,具有保肝、抗炎等生物活性。体外实验观察到,莪术醇可增强线粒体与溶酶体的共定位,通过PTEN诱导假定激酶1/E3泛素连接酶途径促进线粒体自噬的发生,导致HSC线粒体功能障碍,从而抑制HSC活化并介导HSC凋亡,减少ECM的表达,发挥抗肝纤维化的作用^[47]。

4.3 中药干预ER与溶酶体相互作用影响肝纤维化进程 刺五加具有益气健脾、补肾安神之功效。一项体内外研究发现,其提取物丁香苷具有抗炎、抗氧化与抗凋亡特性,可通过调节mTOR复合物1逆转高糖诱导的自噬缺陷,触发转录因子EB核易位以增强自噬体-溶酶体融合,并通过阻断ATF4-CHOP通路减轻ER应激,降低丙氨酸氨基转移酶、AST、碱性磷酸酶水平,从而逆转肝

纤维化^[48]。泽泻疏肝汤的相关研究发现,该方可通过抑制UPR相关通路ATF6、IRE1和PERK的自磷酸化,逆转四氯化碳诱导的肝ER应激,减轻肝纤维化^[49]。苦参碱是一种主要来源于苦参的四环喹啉生物碱。动物研究发现,苦参碱可抑制非酒精性脂肪性肝病小鼠肝脏中IRE1 α 、ATF6 α 、GRP78、p-PERK和CHOP等UPR相关蛋白水平,改善肝损伤与脂质积累,减轻肝纤维化程度^[50]。

5 总结

在肝纤维化进程中,细胞器间相互作用完成信号传导、脂质运输、能量代谢等以响应能量及合成需求,从而在肝纤维化进展中发挥着重要作用。但目前仍有以下问题亟待解决:(1)各细胞器间的独立作用研究较为完备,然而对细胞器间相互作用的研究稍显缺乏,其串扰机制尚需进一步阐明;(2)在肝纤维化进展中,如何精确调控细胞器网络间的相互作用,具体靶点及调控机制仍需明确;(3)中医药在治疗肝纤维化方面有着明显优势,但中药在肝纤维化治疗方面的现代研究机制仍有较大挖掘空间,多数中药的具体作用分子靶点、信号通路等尚不明确。尤其是在中药复方方面,由于其成分复杂,各成分之间的相互作用关系难以厘清,相关研究存在较大空白。未来应深入研究细胞器间的相互作用,阐明其在肝纤维化中的串扰机制,同时加强中医药特别是复方在肝纤维化治疗中的现代机制探索,这对于推动肝纤维化治疗领域的发展具有重要意义。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 郑媛媛负责资料分析,撰写论文;赵晨露负责拟定写作思路;张丽慧、刘素彤负责修改论文;赵文霞负责指导撰写文章并最后定稿。

参考文献:

- [1] VALM AM, COHEN S, LEGANT WR, et al. Applying systems-level spectral imaging and analysis to reveal the organelle interactome[J]. *Nature*, 2017, 546(7656): 162-167. DOI: 10.1038/nature22369.
- [2] LIAO ZH, XIE ZY. Research progress in molecular mechanism of hepatic fibrosis and related therapeutic targets[J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 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.
- [3] ILHA M, SEHGAL R, MATILAINEN J, et al. Indole-3-propionic acid promotes hepatic stellate cells inactivation[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 253. DOI: 10.1186/s12967-025-06266-z.
- [4] KIM H, CHEN Q, JU DH, et al. ER-tethered stress sensor CREBH regulates mitochondrial unfolded protein response to maintain energy homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(49): e2410486121. DOI: 10.1073/pnas.2410486121.

- [5] JIANG Y, LI LL, CHEN X, et al. Three-dimensional ATUM-SEM reconstruction and analysis of hepatic endoplasmic reticulum-organelle interactions[J]. *J Mol Cell Biol*, 2021, 13(9): 636-645. DOI: 10.1093/jmcb/mjab032.
- [6] GUPTA P, SATA TN, YADAV AK, et al. TGF- β induces liver fibrosis via miRNA-181a-mediated down regulation of augment of liver regeneration in hepatic stellate cells[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e0214534. DOI: 10.1371/journal.pone.0214534.
- [7] WANG XL, HE JH, XIE P, et al. Augment of liver regeneration crosstonylation assists in mitochondria-ER contact to alleviate hepatic steatosis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2025, 19(3): 101436. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2024.101436.
- [8] WU HX, CARVALHO P, VOELTZ GK. Here, there, and everywhere: The importance of ER membrane contact sites[J]. *Science*, 2018, 361(6401): eaan5835. DOI: 10.1126/science.aan5835.
- [9] HERNÁNDEZ-ALVAREZ MI, SEBASTIÁN D, VIVES S, et al. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease[J]. *Cell*, 2019, 177(4): 881-895. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2019.04.010.
- [10] ILHA M, MEIRA MARTINS LA, DA SILVEIRA MORAES K, et al. Caveolin-1 influences mitochondrial plasticity and function in hepatic stellate cell activation[J]. *Cell Biol Int*, 2022, 46(11): 1787-1800. DOI: 10.1002/cbin.11876.
- [11] ZIEGLER DV, VINDRIEUX D, GOEHRIG D, et al. Calcium channel ITPR2 and mitochondria-ER contacts promote cellular senescence and aging[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 720. DOI: 10.1038/s41467-021-20993-z.
- [12] KIM SH, KIM JY, PARK SY, et al. Activation of the EGFR-PI3K-CaM pathway by PRL-1-overexpressing placenta-derived mesenchymal stem cells ameliorates liver cirrhosis via ER stress-dependent calcium[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 551. DOI: 10.1186/s13287-021-02616-y.
- [13] SUN T, LV HM, SHAO HR, et al. Chondroitin sulfate as a lysosomal enhancer attenuates lipid-driven inflammation via lipophagy and mitophagy[J]. *Mar Drugs*, 2025, 23(6): 228. DOI: 10.3390/md23060228.
- [14] PAN M, SHI XY. Role of mitophagy in the development and progression of liver-related diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(2): 413-418. DOI: 10.12449/JCH240232.
- [15] 潘萌, 史晓燕. 线粒体自噬在肝脏相关疾病发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(2): 413-418. DOI: 10.12449/JCH240232.
- [16] LEE JH, SEO KH, YANG JH, et al. CCCP induces hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis via mitochondrial and lysosomal dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 225: 181-192. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.10.259.
- [17] BAULIES A, RIBAS V, NÚÑEZ S, et al. Lysosomal cholesterol accumulation sensitizes to acetaminophen hepatotoxicity by impairing mitophagy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18017. DOI: 10.1038/srep18017.
- [18] GOU YS, WANG LF, ZHAO JH, et al. PNPLA3-I148M variant promotes the progression of liver fibrosis by inducing mitochondrial dysfunction[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9681. DOI: 10.3390/ijms24119681.
- [19] TORRES S, SOLSONA-VILARRASA E, NÚÑEZ S, et al. Acid ceramidase improves mitochondrial function and oxidative stress in Niemann-Pick type C disease by repressing STARD1 expression and mitochondrial cholesterol accumulation[J]. *Redox Biol*, 2021, 45: 102052. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102052.
- [20] SANTRA A, BISHNU D, SANTRA S, et al. Arsenic-induced injury of mouse hepatocytes through lysosome and mitochondria: An in vitro study[J]. *Int J Hepatol*, 2022, 2022: 1546297. DOI: 10.1155/2022/1546297.
- [21] WEI HR, XIAO F, WEI HS. Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J/OL]. *Chin J Liver Dis Electron Version*, 2024, 16(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003.
- [22] 韦何锐, 肖凡, 魏红山. 内质网应激在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制研究进展[J/OL]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2024, 16(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003.
- [23] OKISHIO S, YAMAGUCHI K, ISHIBA H, et al. PPAR α agonist and metformin co-treatment ameliorates NASH in mice induced by a choline-deficient, amino acid-defined diet with 45% fat[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19578. DOI: 10.1038/s41598-020-75805-z.
- [24] ANTELO-CEA DA, MARTÍNEZ-ROJAS L, CABRERIZO-IBÁÑEZ I, et al. Regulation of mitochondrial and peroxisomal metabolism in female obesity and type 2 diabetes[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(20): 11237. DOI: 10.3390/ijms252011237.
- [25] HERNÁNDEZ-GEA V, HILSCHER M, ROZENFELD R, et al. Endoplasmic reticulum stress induces fibrogenic activity in hepatic stellate cells through autophagy[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 98-104. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.02.016.
- [26] HETZ C, ZHANG KZ, KAUFMAN RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(8): 421-438. DOI: 10.1038/s41580-020-0250-z.
- [27] XUE F, LU JW, BUCHL SC, et al. Coordinated signaling of activating transcription factor 6 α and inositol-requiring enzyme 1 α regulates hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis in mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(5): G864-G879. DOI: 10.1152/ajpgi.00453.2020.
- [28] YU HJ, WANG CQ, QIAN BL, et al. GRINA alleviates hepatic ischemia-perfusion injury-induced apoptosis and ER-phagy by enhancing HRD1-mediated ATF6 ubiquitination[J]. *J Hepatol*, 2025, 83(1): 131-145. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.01.012.
- [29] MOHAMMADPOUR-ASL S, ROSHAN-MILANI B, ROSHAN-MILANI S, et al. Endoplasmic reticulum stress PERK-ATF4-CHOP pathway is involved in non-alcoholic fatty liver disease in type 1 diabetic rats: The rescue effect of treatment exercise and insulin-like growth factor 1[J]. *Heliyon*, 2024, 10(5): e27225. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27225.
- [30] KIM HJ, JOE Y, KIM SK, et al. Carbon monoxide protects against hepatic steatosis in mice by inducing sestrin-2 via the PERK-eIF2 α -ATF4 pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110: 81-91. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.026.
- [31] UZHYTCHAK M, LUNOVA M, SMOLKOVÁ B, et al. Iron oxide nanoparticles trigger endoplasmic reticulum damage in steatotic hepatic cells[J]. *Nanoscale Adv*, 2023, 5(16): 4250-4268. DOI: 10.1039/d3na00071k.
- [32] MAEDA M, ARAKAWA M, SAITO K. Disease-associated factors at the endoplasmic reticulum-Golgi interface[J]. *Traffic*, 2025, 26(1-3): e70001. DOI: 10.1111/tra.70001.
- [33] JI C. Dissecting the role of disturbed ER-Golgi trafficking in antivirals and alcohol abuse-induced pathogenesis of liver disorders[J]. *J Drug Abuse*, 2017, 3(3): 14. DOI: 10.21767/2471-853X.100054.
- [34] KHALATBARI A, MISHRA P, HAN H, et al. Ritonavir and lopinavir suppress RCE1 and CAAX rab proteins sensitizing the liver to organelle stress and injury[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(6): 932-944. DOI: 10.1002/hep4.1515.
- [35] HAN H, HE YX, HU J, et al. Disrupted ER-to-Golgi trafficking underlies anti-HIV drugs and alcohol-induced cellular stress and hepatic injury[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(2): 122-139. DOI: 10.1002/hep4.1030.
- [36] KE CL, XIAO CC, LI JM, et al. FMO2 ameliorates nonalcoholic fatty liver disease by suppressing ER-to-Golgi transport of SREBP1[J]. *Hepatol*, 2025, 81(1): 181-197. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000643.
- [37] MAST FD, RACHUBINSKI RA, AITCHISON JD. Peroxisome prognostications: Exploring the birth, life, and death of an organelle[J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(3): e201912100. DOI: 10.1083/jcb.201912100.
- [38] ILACQUA N, ANASTASIA I, RAIMONDI A, et al. A three-organelle complex made by wrapper contacts with peroxisomes and mito-

- chondria responds to liver lipid flux changes[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(5): jcs259091. DOI: 10.1242/jcs.259091.
- [37] CHU BB, LIAO YC, QI W, et al. Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts[J]. *Cell*, 2015, 161(2): 291-306. DOI: 10.1016/j.cell.2015.02.019.
- [38] WANG YH, TWU YC, WANG CK, et al. Niemann-pick type C2 protein regulates free cholesterol accumulation and influences hepatic stellate cell proliferation and mitochondrial respiration function[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1678. DOI: 10.3390/ijms19061678.
- [39] HE AY, CHEN XW, TAN M, et al. Acetyl-CoA derived from hepatic peroxisomal β -oxidation inhibits autophagy and promotes steatosis via mTORC1 activation[J]. *Mol Cell*, 2020, 79(1): 30-42.e4. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.05.007.
- [40] HOU XX, LI YW, SONG JL, et al. Cryptotanshinone induces apoptosis of activated hepatic stellate cells via modulating endoplasmic reticulum stress[J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(17): 2616-2627. DOI: 10.3748/wjg.v29.i17.2616.
- [41] MEI GB. Quercetin ameliorates metabolic-associated fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus and the mediated mechanisms of MAMs-NLRP3[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2021. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2021.004842. 梅桂斌. 槲皮素缓解T2DM代谢相关脂肪性肝损伤及MAMs-NLRP3的介导机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021. DOI: 10.27157/d.cnki.ghzku.2021.004842.
- [42] GAO ZS. Study on the protective effects and mechanisms of salidroside in drug-induced liver injury[D]. Chongqing: Southwest University, 2024. DOI: 10.27684/d.cnki.gxndx.2024.000062. 高正山. 红景天苷对药物性肝损伤的保护作用及机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2024. DOI: 10.27684/d.cnki.gxndx.2024.000062.
- [43] MEIRA MARTINS LA, VIEIRA MQ, ILHA M, et al. The interplay between apoptosis, mitophagy and mitochondrial biogenesis induced by resveratrol can determine activated hepatic stellate cells death or survival[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 657-672. DOI: 10.1007/s12013-014-0245-5.
- [44] LEE AY, JANG Y, HONG SH, et al. Ephedrine-induced mitophagy via oxidative stress in human hepatic stellate cells[J]. *J Toxicol Sci*, 2017, 42(4): 461-473. DOI: 10.2131/jts.42.461.
- [45] MENG ZQ. Study on the mechanism of apigenin alleviates liver injury induced by high fat diet through activating[D]. Changchun: Jilin University, 2023. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2023.007517. 孟卓群. 芹菜素激活自噬缓解高脂饮食所致肝损伤的作用机制研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023. DOI: 10.27162/d.cnki.gjlin.2023.007517.
- [46] DUSABIMANA T, KIM SR, KIM HJ, et al. Nobiletin ameliorates hepatic ischemia and reperfusion injury through the activation of SIRT-1/FOXO3a-mediated autophagy and mitochondrial biogenesis[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(4): 51. DOI: 10.1038/s12276-019-0245-z.
- [47] XIAO HY, WANG L, WANG JH, et al. Exploring the role of curcumin on mitochondrial autophagy in hepatic stellate cells based on the PINK1/Parkin signalling pathway[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60(5): 919-928. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.05.020. 肖华业, 汪磊, 王佳慧, 等. 基于PINK1/Parkin信号通路探讨姜黄素对肝星状细胞线粒体自噬的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2025, 60(5): 919-928. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.05.020.
- [48] DENG ZW, REN CX, TANG CL, et al. Syringin alleviates hepatic fibrosis by enhancing autophagic flux and attenuating ER stress-TRIB3/SMAD3 in diabetic mice[J]. *Tissue Cell*, 2023, 83: 102159. DOI: 10.1016/j.tice.2023.102159.
- [49] SUN YF, PAN HH, XIA ZN, et al. *Alisma* Shugan Decoction attenuates hepatic fibrosis and endoplasmic reticulum stress in mice with carbon tetrachloride-induced fibrosis[J]. *Afr Health Sci*, 2023, 23(2): 422-434. DOI: 10.4314/ahs.v23i2.49.
- [50] GAO XB, GUO S, ZHANG S, et al. Matrine attenuates endoplasmic reticulum stress and mitochondrion dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease by regulating SERCA pathway[J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 319. DOI: 10.1186/s12967-018-1685-2.

收稿日期: 2025-07-22; 录用日期: 2025-09-01

本文编辑: 林姣

引证本文: ZHENG YY, ZHAO CL, ZHANG LH, et al. Mechanism of action of organelle interactions in the progression of liver fibrosis and traditional Chinese medicine prevention and treatment strategies[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 711-717. 郑媛媛, 赵晨露, 张丽慧, 等. 细胞器相互作用在肝纤维化进展中的作用机制及中药防治策略[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(3): 711-717.