

综述

肝纤维化中肝窦内皮细胞信号通路的研究进展

李芳,甘强,储李婧,周卫凤*

(安徽医学高等专科学校临床医学院(全科医学院),安徽合肥 230601)

关键词: 肝窦内皮细胞;肝星状细胞;肝纤维化;信号转导

中图分类号: R575

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)02-0144-06

慢性肝损伤进展至肝纤维化是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)累积所致,并与肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)密切相关^[1]。LSECs位于肝窦腔与肝细胞之间,正常的LSECs具有窗孔和细胞间的松散连接,内皮下缺少基底膜而使其具有高度通透性,达到快速交换各种大小分子的目的。此外,LSECs具有大量的内吞囊泡,可与枯否细胞结合,降解和再利用免疫复合物及溶酶体酶等大分子物质,构成了体内最强大的清道夫系统。经过门静脉系统以及肠道吸收的各种物质首先作用于第一道防线—LSECs,使其产生持续的损伤和炎症反应,导致LSECs出现窗孔的缺失和内皮下基底膜的形成,这种被称为肝窦毛细血管化的现象是肝纤维化重要的始发因素^[2]。ECM由肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)合成,并被LSECs降解。在肝纤维化的早期阶段,受损的LSECs失去其降解能力,并分泌多种细胞因子如转化生长因子(transforming growth factor-beta, TGF- β)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),进一步刺激造血干细胞的活化,导致ECM生成和降解失衡并在组织内沉积,促进肝纤维化进展^[3]。此外,当肝窦毛细血管化时其通透性降低,各种代谢产物不易进入血液循环,肝细胞缺氧,最终致肝细胞损伤和窦性塌陷,促进肝纤维化的发展^[4]。本文就LSECs相关的信号通路在肝纤维化形成过程中的机制研究进行综述,以期为肝纤维化的治疗提供新的策略及方向。

1 LSECs参与肝纤维化形成的细胞信号转导通路

细胞信号转导通路见图1。

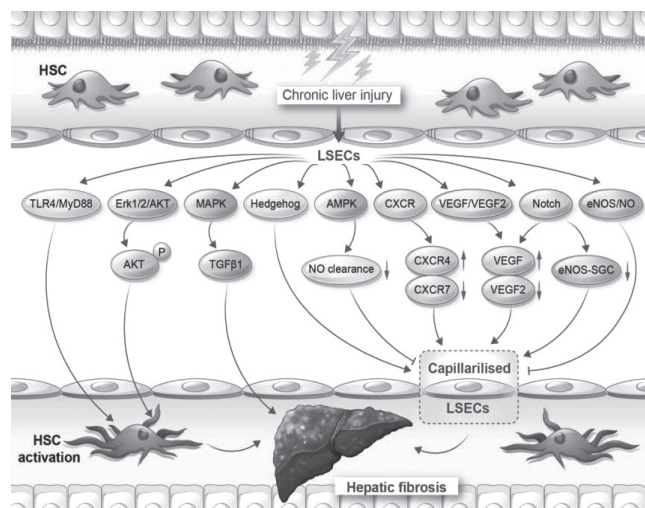


图1 LSECs参与肝纤维化形成的细胞信号转导通路

1.1 TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路

Toll样受体(toll-like receptor, TLR)是由肝细胞表达的先天免疫信号受体,可识别病原体相关分子模式^[5]。TLR4信号通路中的关键分子包括TLR4、髓系分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)和核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)。激活的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路可导致Th1/Th2免疫反应失衡,加速炎症反应^[6]。肝硬化合并内毒素血症时,LSECs可通过TLR4/MyD88/NF- κ B及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路识别脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),进而影响HSC和LSECs的活化、增殖、凋亡,促进胶原及促纤维化细胞因子的分泌合成,导致肝纤维化进展^[7,8]。NF- κ B可触发炎症细胞因子如白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor

资助项目:安徽省高等学校科学研究重点项目(自然科学类)(2022AH052334);安徽省教育厅省级自然科学研究重点项目(KJ2015A364)

*通讯作者

necrosis factor- α , TNF- α)和IL-8的释放,导致肝纤维化的形成^[9]。同时,NF- κ B作为一种纤维化因子调节了LSECs的增殖及凋亡,促进胶原蛋白合成和分泌^[10]。当NF- κ B信号通路被激活时,可同时调节iNOS基因的转录,导致肝脏微循环障碍^[11],加重肝细胞损伤,导致门脉高压。此外,TLR4的激活进一步上调HSC细胞分泌促炎细胞因子和趋化因子的表型,活化的HSC产生大量ECM,促进肝纤维化的形成及进展。TLR4信号通路还可通过促进纤维黏连蛋白(fibronectin, FN)的产生,导致LSECs的迁移和血管生成,加速肝纤维化进展^[12]。上述研究表明,TLR4 / MyD88 / NF- κ B信号通路在肝纤维化进程中发挥了重要作用,通过下调NF- κ B的表达,逆转LPS刺激的LSECs的毛细血管化,可能是预防和治疗肝纤维化的分子机制之一。

1.2 VEGF/VEGFR2信号通路

内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)对肝窦细胞和内皮细胞具有强大的促有丝分裂作用,对于维持正常肝脏的窦状体内平衡和再生至关重要^[13]。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2)可在肿瘤血管内皮表面与VEGF特异性结合,VEGF/VEGFR2信号通路可调控肿瘤血管生成^[14]。在生理条件下,肝细胞分泌VEGF联合剪应力信号,通过VEGFR2/Akt/eNOS维持LSECs的表型。此外,VEGF可以通过激活该信号通路来抑制自噬^[15]。Lorenz 等^[16]的研究提出增加肝动脉血流可以改变LSECs灌注压,通过激活LSECs来源的促再生信号通路调控肝细胞的再生。肝脏中VEGF的表达随着损伤的积累而增加,并随着促再生的LSECs数量的减少而显著增加。另一方面,在促再生的LSECs中,VEGFR2的表达上调,而在促纤维化的LSECs中,其表达下调。这说明在肝损伤过程中,下游通路通过VEGFR2-VEGF轴转换发挥不同的作用。

1.3 ERK1/2/AKT信号通路

Lao等^[17]将小鼠予四氯化碳注射4周或胆管结扎后10d时,发现在慢性肝损伤过程中,LSECs中细胞外信号调节蛋白激酶1和2(extracellular-signal regulated protein kinases 1 and 2, ERK1/2)-Akt轴的转换导致LSECs表型发生改变,促再生的LSECs表型可以转化为促纤维化表型。ERK1/2在维持LSECs的再生表型、抑制星状细胞的活化、促进组织修复等方面发挥着重要作用。在上述实验小鼠肝纤维

化早期,LSECs中ERK1/2的磷酸化水平上调,导致一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)/氧自由基的比率和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、Wnt2的表达增加,从而抑制HSC增殖活化,维持LSECs促进肝细胞再生功能,促进组织修复再生。而随着肝纤维化的进展,Akt磷酸化可诱导LSECs的促纤维化表型,导致NO、HGF、Wnt2的表达降低,促进造血干细胞的增殖和活化。上调LSECs中ERK1/2磷酸化和抑制Akt磷酸化可以逆转小鼠肝纤维化,促进小鼠肝细胞的再生^[18]。因此,增加LSEC ERK1/2 -Akt轴的ERK1/2比值不仅可以维持LSECs环境的稳定性,还可以诱导促进肝细胞的再生和星状细胞的失活。该研究表明ERK1/2向Akt的转化对于LSECs表型转换至关重要。因此可针对LSECs表型进行靶向治疗从而改善肝纤维化进展。

1.4 eNOS/NO信号通路

门脉高压与受损LSECs的内皮病变有关。eNOS的激活和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生可以进一步调节血管的变化张力和肝血流,这对维持LSECs的NO稳态非常重要^[19]。研究证实,NO依赖的信号通路(即NO/eNOS/SGC/cGMP/PKG/VASP)会导致血管调节功能受损,LSECs功能发生障碍。因此,可以考虑通过增加肝内NO的生物利用度来改善肝细胞的内皮功能,治疗门静脉高压症^[20]。此外,Duan等^[21]研究发现,内皮细胞Notch信号通路通过激活eNOS-SGC信号通路,导致LSECs的毛细血管化加速肝纤维化,并改变LSECs的血管分泌特性,导致肝细胞的增殖和再生功能产生损害。综上所述,eNOS/NO/cGMP信号通路参与了LSECs窗孔结构的改变,并进一步参与了肝纤维化和门脉高压症的发病机制。

1.5 Hedgehog信号通路

Hedgehog 信号在胚胎的形成、组织稳态的维持等过程中发挥关键作用。LSECs是Hh配体的效应细胞之一。Hh信号在健康成人肝脏中通常不活跃,但在各种肝损伤反应中被激活,调节组织修复机制^[22]。活化的HSC通过Hedgehog信号诱导LSECs毛细血管化^[23],促进了LSECs的表达和脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid binding protein, A-FABP)的分泌,以应对慢性肝损伤。升高的A-FABP通过激活Hh信号通路进一步加强LSECs毛细血管化,诱导LSECs中VEGFR的表达,进一步促进肝血

管生成以及纤维化细胞因子表达和瘢痕基质沉积,加剧肝纤维化^[24]。而在修复机制中,Hh通路通过激活星状细胞中的yes相关蛋白1(yes-associated protein 1, Yap1)来促进Hippo通路^[24]。而Yap激活后通过控制代谢酶谷氨酰胺酶导致谷氨酰胺分解进一步增加,谷氨酰胺分解需要补充天冬氨酸进行代谢生物合成,这对ECM中造血干细胞的持续增殖和迁移非常重要^[25]。此外,通过抑制Hh信号还能抑制毛细血管化相关基因(如iNOS、CD31、内皮素1)的表达,从而减轻LSECs的毛细血管化,进一步改善肝纤维化,为肝纤维化的治疗提供新的思路。

1.6 AMPK信号通路

研究发现,腺苷单磷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路参与了肝脏中的蛋白质合成、细胞增殖和能量代谢等一系列生理过程^[26]。AMPK通路的激活通过增加肝细胞中NO的表达来促进星状细胞的凋亡,从而改善肝纤维化^[27]。褪黑素和熊果酸已被证明通过AMPK信号通路保护因胆管结扎诱导的小鼠肝损伤^[28,29]。如前所述,eNOS激活和ROS产生之间的平衡对于维持LSECs中的NO稳态至关重要。环氧合酶-2是ROS产生的主要血管内来源,在肝硬化的LSECs中过表达。Tai等^[19]研究表明,塞来昔布通过抑制环氧合酶-2(cyclooxygenase, COX-2)依赖的PGE₂-EP2-ERK1/2-NOX1/NOX4信号通路和CoX-2独立的LKB1-AMPK-NRF2-Ho-1信号通路减少ROS的联合作用减少NO的清除,从而减少LSECs的毛细血管化,肝硬化门脉高压症得到改善。Hu等^[30]利用大鼠肝硬化模型还发现一种AMPK通路激动剂—5-氨基咪唑-4-羧酰胺核糖核苷(AICAR),通过激活LSECs中的AMPK/eNOS通路,改善肝内血管阻力和内脏循环,从而降低门脉高压症。综上所述,这些研究表明AMPK信号通路参与了肝损伤的病理过程,AMPK信号通路激动剂可能成为新的靶向治疗肝纤维化药物。

1.7 CXCR信号通路

Van等^[31]认为,肝再生和肝纤维化的结果依赖于CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)和CXCR7的表达差异。在急性肝损伤中,LSECs中的受体蛋白CXCR7高表达,通过激活内皮细胞转录因子ID1-Wnt/HGF通路促进肝再生。而在慢性肝损伤小鼠模型中,

成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1)信号被激活,抑制CXCR7/ID1通路,削弱CXCR7在促进肝细胞再生中的作用,促进CXCR4的表达,从而导致促肝纤维化的血管增生。而在小鼠内皮细胞中特异性敲除CXCR4基因可以恢复促进肝再生的途径,并阻止FGFR1介导的肝纤维化的发生与发展。同样,在LSECs中选择性激活CXCR7可以消除肝纤维化。因此,LSECs可通过对CXCR7/CXCR4相关信号通路的调控来调节肝再生和肝纤维化之间的平衡。CXCR4目前可作为肺纤维化和慢性胰腺炎等各种器官抗纤维化治疗的靶点,而作为肝纤维化患者治疗的治疗靶点仍需进一步研究证实^[32-34]。

1.8 Notch信号通路

在对肿瘤及多种纤维化疾病的发病机制研究中发现,Notch信号通路发挥了重要作用。在纤维化肝脏和体外培养的原代LSECs中,LSECs窗孔的数量随着CD31和血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)的表达增加而显著降低,Notch信号通路配体:δ样蛋白-4 靶点(delta-like protein 4, DLL4)的表达上调。DLL4的过表达导致LSECs基底膜形成和HSC的活化,反之,使用Notch信号通路阻断剂DAPT或沉默DLL4则会降低LSECs毛细血管化,并减少基底膜形成,从而延缓由四氯化碳导致的肝纤维化进程^[3]。Zhang等^[35]的研究表明,Notch的激活会导致eNOS-sGC信号通路的减弱,从而导致LSECs的毛细血管化。此外,Notch信号的激活还可下调LSECs中的VEGFR2,从而激活Akt,使eNOS磷酸化以维持LSECs的毛细血管化^[36]。因此,在LSECs中Notch信号通路的激活可通过上述两种机制导致LSECs毛细血管化及HSC的激活。此外,Hilscher等^[37]的最新研究发现,LSEC中的Notch通路对机械线索很敏感,Notch信号被拉伸激活的压电阳离子通道激活,该通道驱动中性粒细胞招募和中性粒细胞胞外陷阱的形成,导致门脉高压。因此,靶向阻断Notch信号通路或Notch抑制剂的使用可能是肝纤维化的合理治疗策略。

1.9 MAPK信号通路

MAPK是一类主要存在于哺乳动物中的丝氨酸蛋白激酶。MAPK通路有4种主要的分支路线:ERK、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38/MAPK和ERK5,在各种生理过程中发挥重要作用。Guo等^[38]的研究

证实,LSECs毛细血管化可导致病理性血管生成和门脉高压症的进展,在血管生成过程中内皮细胞迁移发挥了关键作用,而内皮细胞的迁移受到多种信号通路的调控。Src、p38/MAPK和P44/42/MAPK是参与内皮细胞迁移的重要信号通路蛋白^[39],它们可以通过特定的结构与促迁移因子VEGFR2结合,从而参与内皮细胞的功能调控^[40]。

整合素家族是一类拥有细胞黏附、信号通路传导枢纽和机械力信号传感功能的跨膜二聚体蛋白,整合素 α V β 3在正常肝组织中表达较少,当星状细胞激活和血管生成时其表达升高,成为HSC活化和血管新生的共同生物标志^[41]。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种重要的整合素相关酪氨酸激酶信号蛋白,与基质结合可导致整合素聚类酪氨酸397位点的FAK自磷酸化。在肝纤维化期间,LSECs中的整合素水平升高。FAK通过调节下游Ras/MAPK通路参与血管生成,促进纤维化^[42]。

有研究发现,脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty acid binding protein, A-FABP)是JNK信号传导的完全激活所必需的重要蛋白,LSECs诱导A-FABP释放并作用于HSC,从而通过激活JNK/c-Jun信号反式激活TGF β 1的表达。增加HSC衍生的TGF β 1以旁分泌和自分泌的方式进一步促进ECM表达,使HSC激活永久化,从而导致肝纤维化的发生发展^[31]。

2 结语

肝纤维化形成过程复杂,LSECs在肝脏疾病的发生发展中发挥了重要作用,与其相关的多种细胞信号转导通路通过调控肝纤维化和肝再生的平衡共同参与了肝纤维化的发生和发展。目前,对肝纤维化的治疗方式仍需要改进,而LSECs参与肝细胞再生和肝纤维化机制的深入认识有望为慢性肝病的防治提供新的治疗靶点。最近在对啮齿动物模型或体外实验中,针对LSEC的药物已被证明可以有效改善慢性肝病或纤维化,然而针对LSEC的药物(特别是用于治疗慢性肝病或肝纤维化)的临床试验有限。由于大多数药物作用于多种类型的肝细胞,导致大多数药物的治疗作用可能是多维的。因此,还需要更深入研究LSEC靶向药物及其与其他肝细胞的相互作用,以及相关信号通路在肝纤维化形成及逆转过程中的作用机制,为开发更有针对性的靶向治疗小分子药物提供新的理论依据。

参考文献

- [1] Pedroza M, To S, Smith J, et al. Cadherin-11 contributes to liver fibrosis induced by carbon tetrachloride[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0218971.
- [2] Du W, Wang L. The Crosstalk Between Liver Sinusoidal Endothelial Cells and Hepatic Microenvironment in NASH Related Liver Fibrosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 936196.
- [3] Iwakiri Y, Trebicka J. Portal hypertension in cirrhosis: Pathophysiological mechanisms and therapy[J]. JHEP Rep, 2021, 3(4): 100316.
- [4] Su T, Yang Y, Lai S, et al. Single-Cell Transcriptomics Reveals Zone-Specific Alterations of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Cirrhosis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 11(4): 1139-1161.
- [5] Duan T, Du Y, Xing C, et al. Toll-Like Receptor Signaling and Its Role in Cell-Mediated Immunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 812774.
- [6] Liu ZN, Wu X, Fang Q, et al. CD73 Attenuates Alcohol-Induced Liver Injury and Inflammation via Blocking TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 53-70.
- [7] Dong G, Huang X, Wu L, et al. SREBF2 triggers endoplasmic reticulum stress and Bax dysregulation to promote lipopolysaccharide-induced endothelial cell injury[J]. Cell Biol Toxicol, 2022, 38(1): 185-201.
- [8] Zhang Y, Zhu X, Zheng D, et al. Effects of Qutan Huoxue Formula on the SOCS1/TLR4 Signaling Pathway in NASH Model Mice[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 1570918.
- [9] Hu N, Guo C, Dai X, et al. Forsythiae fructose water extract attenuates liver fibrosis via TLR4/MyD88/NF- κ B and TGF- β /smads signaling pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 262(15): 113275.
- [10] Wang F, Li Z, Chen L, et al. Inhibition of ASCT2 induces hepatic stellate cell senescence with modified proinflammatory secretome through an IL-1 α /NF- κ B feedback pathway to inhibit liver fibrosis[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(9): 3618-3638.
- [11] Lin YT, Chen LK, Jian DY, et al. Visfatin Promotes Monocyte Adhesion by Upregulating ICAM-1 and VCAM-1 Expression in Endothelial Cells via Activation of p38-PI3K-Akt Signaling and Subsequent ROS Production and IKK/NF- κ B Activation[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(6): 1398-1411.
- [12] Shen X, Zhao J, Wang Q, et al. The Invasive Potential of Hepatoma Cells Induced by Radiotherapy is Related to the

- Activation of Hepatic Stellate Cells and Could be Inhibited by EGCG Through the TLR4 Signaling Pathway[J]. *Radiat Res*, 2022, 197(4): 365-375.
- [13] Dirscherl K, Schlöpfer M, Z'graggen BR, et al. Hypoxia sensing by hepatic stellate cells leads to VEGF-dependent angiogenesis and may contribute to accelerated liver regeneration[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4392.
- [14] Ruan W, Zhao F, Zhao S, et al. Knockdown of long noncoding RNA MEG3 impairs VEGF-stimulated endothelial sprouting angiogenesis via modulating VEGFR2 expression in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Gene*, 2018, 649: 32-39.
- [15] Lee AR, Baek SM, Lee SW, et al. Nuclear VEGFR-2 Expression of Hepatocytes Is Involved in Hepatocyte Proliferation and Liver Regeneration During Chronic Liver Injury[J]. *In Vivo*, 2021, 35(3): 1473-1483.
- [16] Lorenz L, Axnick J, Buschmann T, et al. Mechanosensing by $\beta 1$ integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival[J]. *Nature*, 2018, 562(7725): 128-132.
- [17] Lao Y, Li Y, Zhang P, et al. Targeting Endothelial Erk1/2-Akt Axis as a Regeneration Strategy to Bypass Fibrosis during Chronic Liver Injury in Mice[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(12): 2779-2797.
- [18] Jin J, Yang H, Hu L, et al. Inonotsuoxide B suppresses hepatic stellate cell activation and proliferation via the PI3K/AKT and ERK1/2 pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 417.
- [19] Tai Y, Zhao C, Zhang L, et al. Celecoxib reduces hepatic vascular resistance in portal hypertension by amelioration of endothelial oxidative stress[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(22): 10389-10402.
- [20] Chen T, Shi Z, Zhao Y, et al. LncRNA Aim maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis via the KLF2-eNOS-sGC pathway[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 335.
- [21] Duan JL, Ruan B, Yan XC, 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.
- [22] Wild SL, Elghajji A, Rodriguez CG, et al. The Canonical Wnt Pathway as a Key Regulator in Liver Development, Differentiation and Homeostatic Renewal[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(10): 1163.
- [23] Kumar S, Duan Q, Wu R, et al. Pathophysiological communication between hepatocytes and non-parenchymal cells in liver injury from NAFLD to liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113869.
- [24] Kumar V, Dong Y, Kumar V, et al. The use of micelles to deliver potential hedgehog pathway inhibitor for the treatment of liver fibrosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(25): 7537-7555.
- [25] Tong G, Chen X, Lee J, et al. Fibroblast growth factor 18 attenuates liver fibrosis and HSCs activation via the SMO-LATS1-YAP pathway[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 178: 106139.
- [26] Fang C, Pan J, Qu N, et al. The AMPK pathway in fatty liver disease[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 970292.
- [27] Tang N, Hong F, Hao W, et al. Riboflavin ameliorates mitochondrial dysfunction via the AMPK/PGC1 α /HO1 signaling pathway and attenuates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(4): 608.
- [28] Xu L, Li H, Zhang O, et al. Melatonin alleviates diet-induced steatohepatitis by targeting multiple cell types in the liver to suppress inflammation and fibrosis[J]. *J Mol Endocrinol*, 2022, 70(1): e220075.
- [29] Ma Y, Ding Q, Qian Q, et al. AMPK-Regulated Autophagy Contributes to Ursolic Acid Supplementation-Alleviated Hepatic Steatosis and Liver Injury in Chronic Alcohol-Fed Mice[J]. *ACS Omega*, 2022, 8(1): 907-914.
- [30] Hu L, Su L, Dong Z, et al. AMPK agonist AICAR ameliorates portal hypertension and liver cirrhosis via NO pathway in the BDL rat model[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(3): 423-434.
- [31] Van Loy T, De Jonghe S, Castermans K, et al. Stimulation of the atypical chemokine receptor 3 (ACKR3) by a small-molecule agonist attenuates fibrosis in a preclinical liver but not lung injury model[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 293.
- [32] Kandikattu HK, Venkateshaiah SU, Mishra A. Chronic Pancreatitis and the Development of Pancreatic Cancer[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20(8): 1182-1210.
- [33] Griffiths K, Habel DM, Jaffar J, et al. Anti-fibrotic Effects of CXCR4-Targeting i-body AD-114 in Preclinical Models of Pulmonary Fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3212.
- [34] Qin L, Qin J, Zhen X, et al. Curcumin protects against hepatic stellate cells activation and migration by inhibiting the CXCL12/CXCR4 biological axis in liver fibrosis: A study in vitro and in vivo[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 101: 599-607.
- [35] Zhang P, Yue K, Liu X, et al. Endothelial Notch activation promotes neutrophil transmigration via downregulating endomucin to aggravate hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 375-387.
- [36] Shen H, Yu H, Li QY, et al. Hepatocyte-derived VEGFA accelerates the progression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma via activating hepatic stellate cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(11): 2917-2928.

- [37] Hilscher MB, Sehwat T, Arab JP, et al. Mechanical Stretch Increases Expression of CXCL1 in Liver Sinusoidal Endothelial Cells to Recruit Neutrophils, Generate Sinusoidal Microthrombi, and Promote Portal Hypertension[J]. Gastroenterology, 2019, 157(1): 193-209.
- [38] Guo Q, Furuta K, Islam S, et al. Liver sinusoidal endothelial cell expressed vascular cell adhesion molecule 1 promotes liver fibrosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 983255.
- [39] Peng Z, Pang H, Wu H, et al. CCL2 promotes proliferation, migration and angiogenesis through the MAPK/ERK1/2/MMP9, PI3K/AKT, Wnt/ β catenin signaling pathways in HUVECs[J]. Exp Ther Med, 2022, 25(2): 77.
- [40] Wang Z, Shi X, Zhao Y, et al. DC101, an anti-VEGFR2 agent, promotes high-endothelial venule formation and immune infiltration versus SAR131675 and fruquintinib[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 661: 10-20.
- [41] Nishimichi N, Tsujino K, Kanno K, et al. Induced hepatic stellate cell integrin, $\alpha 8\beta 1$, enhances cellular contractility and TGF β activity in liver fibrosis[J]. J Pathol, 2021, 253(4): 366-373.
- [42] Huang T, Li YQ, Zhou MY, et al. Focal adhesion kinase-related non-kinase ameliorates liver fibrosis by inhibiting aerobic glycolysis via the FAK/Ras/c-myc/ENO1 pathway[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(1): 123-139.

(收稿日期:2023-07-17)

股骨粗隆下骨折治疗研究进展

邢子洋, 闫贞蓉, 秦洪杰, 张 虎, 闫 石*

(承德医学院附属医院骨伤科, 河北承德 067000)

关键词: 股骨粗隆下骨折; 分型; 手术治疗; 髓内固定; 髓外固定

中图分类号: R 683

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2024)02-0149-05

股骨粗隆下骨折(subtrochanteric femur fracture, SFF)是创伤骨科中较为常见的疾病之一,好发人群有两类:高能量损伤的青年人和低能量损伤的老年人。由于股骨粗隆下区特殊的解剖学位置、围术期的并发症及老年患者常合并复杂基础疾病等,使得其在临床治疗中变得极具挑战性。随着众多学者对该疾病逐渐关注及临床手术技术的不断提升,SFF的治疗也有了越来越多的方法,并且其效果也越来越好。本文对SFF的解剖学特点、分型及治疗方法的进展进行综述,以便为今后的SFF的临床治疗提供更多新的解决方案。

1 股骨粗隆下骨折概述

SFF是指骨折线在股骨小粗隆以下5cm范围内或股骨干近1/3交界处的骨折。根据流行病学研究,SFF占有髋部骨折的7%~34%,其发生率估计约为(15~20)/10万人,另外,10%~30%的患者合并胸腹部和头部损伤,死亡率高达21%^[1]。其年龄分布呈双峰趋势:40岁以下的人约20%,而50岁以上的人占据2/3以上。一是受到高能量

损伤的青年人,例如严重道路交通事故、高处坠落伤等;二是受到低能量损伤的老年人,主要原因是老年人通常合并不同程度的骨质疏松,例如摔倒、扭伤^[2]。股骨粗隆下区域本属于股骨干,之所以将股骨粗隆下骨折单独提出,是因为该区域具有独特的解剖位置及生物力学特点。首先,大粗隆是股骨近端一个骨性突起,它为髋外展肌的臀中肌、臀小肌和髋外旋肌的上孖肌、下孖肌和闭孔内肌肌腱提供附着位点;小粗隆为髂腰肌肌腱提供附着点,在该区域发生骨折时,肌肉的牵拉导致骨折断端发生移位。经典观点认为,髂腰肌的牵拉引起近端骨块的屈曲和外旋,臀中肌会牵拉骨块外展,股四头肌的强大牵拉力导致骨折短缩移位畸形。其次,股骨粗隆下区处于皮质骨与松质骨的交界区域,应力高度集中,血供相对不丰富。股骨的主要压应力在小粗隆下3cm~5cm的内侧皮质,在90公斤的个体中应力超过1200psi,这是机体应力最大的区域^[3,4]。

2 股骨粗隆下骨折分型

* 通讯作者