

· 专题研究:肝脏疾病 ·

肝窦内皮细胞:慢性肝病进展的“帮凶”?

韩文书,申敏*,钱莉*

扬州大学医学部基础医学院-公共卫生学院,核酸与细胞命运调控省高校重点实验室,国家中医药管理局胃癌毒邪论治重点研究室,江苏 扬州 225009

[摘要] 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)是肝脏特异性的内皮细胞。生理条件下,LSEC具有开放的窗孔结构,可以完成肝细胞与血液之间小分子物质的高效交换,维持肝脏的滤过和代谢平衡,抑制肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化,调节肝脏的免疫应答与耐受,构成了肝脏微循环的主要屏障。而在肝损伤过程中,LSEC发生毛细血管瘤化,细胞衰老和内皮间质转化等表型改变,导致肝内血流阻力增加,物质交换障碍,促血管生成因子和炎症因子分泌增加,如不及时干预将会进一步加重肝损伤。因此,靶向干预LSEC功能障碍已成为慢性肝病治疗的新方向。文章系统阐述了LSEC在生理稳态和慢性肝病中的动态变化及具体作用机制,总结了目前靶向LSEC治疗慢性肝病的最新策略,同时也指出了当前研究的局限性及未来研究方向。

[关键词] 肝窦内皮细胞;慢性肝病;肝星状细胞

[中图分类号] R575

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2026)06-809-11

doi: 10.7655/NYDXBNSN250962

Liver sinusoidal endothelial cells: “accomplice” in chronic liver disease progression?

HAN Wenshu, SHEN Min*, QIAN Li*

School of Basic Medical Sciences & School of Public Health, Faculty of Medicine, Key Laboratory of the Jiangsu Higher Education Institutions for Nucleic Acid & Cell Fate Regulation, NATCM Key Laboratory of Syndrome Differentiation and Treatment of Gastric Cancer, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China

[Abstract] Liver sinusoidal endothelial cells (LSEC) are liver-specific endothelial cells. Under physiological conditions, LSECs exhibit open fenestrae, facilitating the efficient bidirectional exchange of small molecules between hepatocytes and blood. They are crucial for maintaining hepatic filtration and metabolic homeostasis, suppressing the activation of hepatic stellate cells (HSC), and modulating hepatic immune responses and tolerance, thereby forming the principal barrier of the liver microcirculation. During liver injury, however, LSECs undergo phenotypic changes—including capillarization, cellular senescence, and endothelial-to-mesenchymal transition. These changes result in increased intrahepatic vascular resistance, impaired transvascular exchange, and enhanced secretion of pro-angiogenic and pro-inflammatory factors. In the absence of timely intervention, this pathological cascade can exacerbate liver damage. Therefore, therapeutic targeting of LSEC dysfunction has emerged as a novel strategy for chronic liver disease. This article systematically elaborates on the dynamic changes and specific mechanistic roles of LSECs in both physiological homeostasis and chronic liver disease, summarizes current therapeutic strategies aimed at LSECs, and also discusses existing research limitations and suggests future directions.

[Key words] liver sinusoidal endothelial cell; chronic liver disease; hepatic stellate cell

[J Nanjing Med Univ, 2026, 46(06): 809-819]

[基金项目] 国家自然科学基金(82400712);江苏省基础研究计划自然科学基金青年基金(BK20230588);江苏省高等学校基础科学(自然科学)研究面上项目(23KJB310031);扬州市自然科学基金(YZ2023165)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: qianl@yzu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-3865-3539); 008222@yzu.edu.cn (ORCID: 0009-0000-4916-1444)

生命体依赖持续的新陈代谢维持生存,而肝脏是人体代谢的核心枢纽,不仅承担着物质合成、转化与分解的关键职能,还调控多器官间的代谢平衡,被称为器官功能调节中心^[1]。而当肝脏受到外源或内源因素例如酒精、药物、病毒以及脂肪过度堆积等刺激时,会引发进行性肝损伤,出现肝脏功能失调,导致慢性肝病的发生与发展。如今,慢性肝病已成为全球公共卫生的重大挑战,其高发病率、高病死率与疾病自身动态演变、多因子驱动的复杂病理机制密切相关^[2]。因此,深入探究慢性肝病的病理机制,尤其关注其核心驱动因素,对开发有效的治疗策略至关重要。

慢性肝病的病理机制涉及多层次的细胞与分子事件,包括肝实质细胞坏死、持续炎症微环境形成、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常沉积,以及肝窦血管网络重构等。在这一动态进程中,肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)作为肝微循环的第一道防线,其结构与功能失调被认为是推动疾病恶性进展的关键环节。LSEC位于肝窦内,作为肝窦壁的主要构成成分,不仅是肝细胞(hepatocyte, HC)与循环系统间物质交换的物理屏障,更是通过旁分泌和免疫调节参与维持肝脏稳态的关键角色。生理条件下,LSEC具有丰富的窗孔结构,缺乏基底膜,使得其具有高度通透性,有助于细胞间营养物质快速交换^[3]。LSEC还具有大量的内吞囊泡,可与库普弗细胞(Kupffer cell, KC)结合,清除免疫复合物及循环免疫复合物等大分子物质,构成了体内最强大的清道夫系统^[4]。此外,LSEC还可分泌多种细胞因子,通过旁分泌的途径与HC、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)上的受体结合,诱导HC再生,维持HSC静息状态^[5]。而在慢性肝病进程中,LSEC经历显著的病理重塑,发生毛细血管化、衰老、内皮间质转化(endothelial to mesenchymal transition, EndMT)等表型改变,主要特征为窗孔消失被基底膜取代,维持HSC静息状态、促进血液和HC间物质交换、清除体内废物等功能发生障碍^[6]。由此可见,深入理解LSEC在生理与病理状态下的功能转换,是揭示慢性肝病病理机制和探寻治疗新靶点的核心环节。

近年来,随着单细胞测序等技术的突破性进展,越来越多的研究证据表明,LSEC的功能紊乱不仅是慢性肝病的重要病理特征,更是驱动疾病进展的关键调控节点。文章将聚焦于LSEC,全面并细致地阐述LSEC的生理功能及其在各种肝病模型(如

酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、病毒性肝炎)中的动态变化和分子机制,并探讨现有药物、天然化合物以及最新研究发现的分子靶点靶向LSEC功能修复(如窗孔结构重建、抗毛细血管化以及逆转EndMT策略)的治疗潜力和目前实现临床转化存在的挑战,为慢性肝病的精准干预提供新思路,并为开发以LSEC为靶点的精准治疗提供理论依据。

1 LSEC的核心生理功能及其调控机制

LSEC是肝脏中高度特化的内皮细胞,其独特的窗孔结构与高效内吞能力,是肝脏进行物质交换与废物清除的结构基础。同时,它通过分泌细胞因子,调控肝内炎症、HC再生及纤维化进程,是维持肝脏稳态的关键细胞。

1.1 物质交换的分子基础与窗孔结构动态调控

LSEC参与物质交换的基础是其特殊的窗孔结构,由直径50~300 nm成组聚集的跨膜孔和不完整的基底膜构成,是其特有的形态特征和正常生理状态的标志。生理状况下,LSEC表现为分化型,富含开放的窗孔,这种窗孔使得血浆中的药物、血浆蛋白、脂蛋白和小乳糜微粒残余等小分子穿过窗孔,完成肝血窦内血液与HC之间的物质交换,同时防止较大的分子和细胞成分通过^[7]。而LSEC中窗孔的形态、数量和直径是动态的,以适应生理需要,并且可以在几分钟内发生改变。LSEC窗孔结构的动态调节是一个复杂且精密的过程,深刻影响着肝脏的物质交换与整体功能平衡。

LSEC窗孔的数量和直径由细胞骨架蛋白的动态平衡、持续存在的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)信号以及正常的血流动力学环境共同维持,受病理条件(如血流剪切应力)和外部刺激因素(如饮食、药物和病毒)的影响^[8]。蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)参与许多细胞内和细胞外过程,包括细胞黏附和细胞骨架重组,最近一项研究发现PDIA1对小鼠原代LSEC孔隙率的生理调节功能,使用细胞松弛素B(一种已知的开窗刺激剂)可以恢复使用PDI经典抑制剂Bepriostat导致的LSEC窗孔数量减少^[9]。许多研究表明VEGF是调节窗孔的重要因素,邻近HC、KC和HSC来源的VEGF通过一氧化氮(nitric oxide, NO)依赖性和非NO依赖性途径维持LSEC分化,敲低VEGF后,LSEC的窗孔丢失,表明VEGF是LSEC窗孔表型的重要调节因子^[10]。Karakas等^[11]发现KC增加了LSEC窗孔的数量和大小,进而

促进了HC对循环血小板的可及性。肝脏部分切除术(partial hepatectomy, PHX)诱导的肝脏再生导致肝脏内相对血流率增加,从而扩张肝窦并对LSEC施加机械拉伸^[12]。研究表明,常量营养素的分布与LSEC窗孔的变化有关,窗孔数量与膳食脂肪摄入量呈负相关。一项对慢性丙型肝炎患者进行的临床研究证实,LSEC在丙型肝炎病毒感染后发生形态学改变,其窗孔结构消失^[13]。

可见,LSEC窗孔是血液和HC之间物质交换的关键,且是一个动态的结构,受多种生理及病理因素调控。

1.2 内吞-溶酶体系统介导的废物清除

与传统内皮相比,LSEC表达高水平的网格蛋白及几种清道夫受体(scavenger receptor, SR),包括甘露糖受体(mannose receptor, MR)、白细胞分化抗原32、稳定素(stabilin, Stab)1、Stab2、SR-B1、SR-F1、C型凝集素受体、淋巴管内皮透明质酸受体1和低密度脂蛋白受体相关蛋白1等^[14]。LSEC上高水平的SR赋予它们高内吞能力,辅以强烈的溶酶体活性,使其通过内吞小泡的形式清除血液中的可溶性大分子和一些直径 $<0.5\ \mu\text{m}$ 的粒子^[15]。

MR作为LSEC中研究最广泛的SR之一,其表达受炎症刺激和细胞因子的影响。白细胞介素(interleukin, IL)-1上调LSEC中的MR受体表达并增加MR介导的内吞作用,而IL-10及IL-18会降低LSEC的MR活性^[16]。Nour等^[17]观察到MR^{-/-}小鼠血液废物清除率及肝脏摄取能力显著降低,且LSEC对变性胶原蛋白的内吞作用消失。除MR外,Stab1和Stab2也是LSEC表达的主要SR。Manta等^[18]发现转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 家族成员生长分化因子15、TGF- β 1和骨膜蛋白的清除在Stab1^{-/-}Stab2^{-/-}小鼠中明显受损,以年龄依赖性方式沉积在肝脏中,导致小鼠寿命缩短。Stab1和Stab2协同介导肝脏对血液中潜在有害物质的清除,并维持肝脏和远处器官的组织稳态^[19]。

综上所述,LSEC通过其特异的SR和内吞-溶酶体系统,实现了对血液废物的高效清除,这一功能的维持对全身稳态至关重要,其失调可能导致多种病理后果。

1.3 免疫调节功能与抗炎信号通路的激活

作为肝脏免疫防御的第一道防线,LSEC通过独特的免疫调节机制维持肝脏免疫耐受平衡。

先天性免疫中,LSEC通过其不同的内吞受体结合多种病毒,这使它们在对病毒感染的反应中起着

至关重要的作用。Ganesan等^[20]通过向小鼠静脉输注一种无害的普通感冒病毒,并追踪其目的地,发现约90%的输注病毒定位于LSEC,而仅约10%定位于KC。Wang等^[21]在探究疫苗如何引发病原体清除时,发现LSEC通过低亲和力免疫球蛋白G受体Fc γ R II B以“拉链状”方式捕获免疫球蛋白G包被的病原体,在细胞外环境中实现对细菌的杀伤。此外,LSEC表达的模式识别受体——Toll样受体,也能够识别入侵的微生物上的病原体相关模式分子以及来自内源性受损和凋亡细胞的损伤相关模式分子^[22]。

适应性免疫中,LSEC能够通过细胞直接接触的方式,由主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) II类分子提呈抗原,并协同共刺激分子CD40/CD80/CD86和免疫检查点分子PD-L1/PD-1的信号转导,有效诱导CD4⁺T细胞免疫耐受,抑制炎症细胞因子的分泌,从而防止肝脏发生过度炎症反应^[23]。LSEC与CD8⁺T细胞之间的相互作用也可以诱导肝脏免疫耐受。Von Oppen等^[24]通过使用骨髓嵌合体 and 具有内皮细胞特异性MHC I类分子表达的新型转基因小鼠模型,发现小鼠LSEC优先摄取全身循环抗原,促进MHC I类分子的交叉呈递,从而导致抗原特异性的天然CD8⁺T细胞滞留在肝脏中,而不保留在其他器官中,增强免疫耐受。

这种独特的免疫识别能力使得LSEC成为肝脏中高度敏感的免疫哨兵,在启动和调控肝脏免疫应答中发挥关键作用。

1.4 旁分泌网络对HSC静息表型的维持作用

静息态HSC富含脂滴,低表达纤维化基因,通过分泌肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)和基质金属蛋白酶调节ECM平衡,肝脏损伤后静息态HSC活化转变为肌成纤维样细胞,这一转分化过程已被确认为小鼠模型和人类肝病中纤维化发生的主要驱动机制。最新研究表明,功能完整的LSEC通过其复杂的旁分泌网络在维持HSC静息表型中发挥核心调控作用^[25]。

通常HSC、KC和HC分泌VEGF以维持LSEC的表型并支持血管完整性,而LSEC通过NO等旁分泌因子维持HSC的静止状态^[26]。体外实验也表明,分化的LSEC可以使活化的HSC逆转至静息状态。而在肝纤维化期间,去分化的LSEC促进HSC活化和ECM分泌,推动纤维化进展^[27]。现已报道分化的LSEC也可以通过VEGF-A刺激NO产生,阻止HSC激活,并促进活化的HSC返回静息状态^[28]。最近肝

素结合性表皮生长因子被确定为一种LSEC血管分泌因子,可维持HSC静息^[29]。

功能完整的LSEC是维持HSC静息表型的关键调节者,其通过释放NO、肝素结合性表皮生长因子等血管分泌因子构成复杂的旁分泌信号网络。这一稳态调节机制的破坏,尤其是LSEC发生毛细血管化和去分化,将直接导致HSC异常活化,成为驱动肝纤维化进程的核心环节。因此,靶向LSEC的功能修复,有望通过重建其旁分泌调控网络来逆转肝纤维化。

1.5 促再生因子分泌与HC增殖调控

长期以来,人们观察到LSEC有助于HC增殖。LSEC分泌的血管分泌因子——人类无翅相关整合位点家族2号基因(wingless-related integration site 2, Wnt2)、Wnt9B和R-spondin 3(RSPO3)等传递至HC,激活Wnt-β连环蛋白信号通路和RSPO-LGR4/5-ZNRF3/RNF43轴,进而维持肝脏分区^[30]。PHX后导致肝内相对血流速率增加,扩张肝窦并对LSEC施加机械拉伸作用。机械拉伸以时间或幅度依赖性的方式诱导YAS相关蛋白核转位及与转录增强相关结构域蛋白结合,上调LSEC中的肝素结合性表皮生长因子促进HC增殖^[12]。LSEC分泌的Wnt蛋白也被证实在肝脏再生早期可以促进HC增殖和肝脏再生,而PHX后期,血管生成阶段,一方面LSEC增殖并分泌HGF,促进HC增殖,另一方面损伤HC释放的VEGF通过与LSEC上表达的VEGF受体1结合,促进LSEC分泌HGF、IL-6,加速肝脏再生^[31]。

由此,LSEC对于生理情况下肝脏分区的维护,切除或损伤后肝脏质量的急性恢复以及慢性损伤期间肝脏质量的维持必不可少。

LSEC在肝脏稳态中发挥着核心角色。其特化的窗孔结构、强大的内吞清除功能、独特的免疫调节网络以及关键的旁分泌调控共同构成了肝脏功能平衡的基石。这些生理功能的完整性是肝脏应对损伤与维持健康的基础,而其失调则成为推动慢性肝病进展的关键环节。

2 LSEC在慢性肝病中的病理变化

慢性损伤刺激下,LSEC发生显著的病理重塑,包括毛细血管化、促血管生成表型转换以及EndMT。这些变化不仅破坏肝窦的生理通透性,还通过分泌促炎因子和促纤维化介质,促进病理性血管生成,激活HSC,进一步恶化肝内微循环障碍,最终加剧炎症反应和纤维化进程,如表1所示。

2.1 毛细血管化

毛细血管化是指肝脏在急性或慢性肝损伤的背景下,LSEC迅速失去其高度特化的表型并转化为普通毛细血管的过程,主要特征包括窗孔消失和连续基底膜形成。毛细血管形成会导致血流阻力和门静脉压力增加。毛细血管化的LSEC失去了其保护特性,导致过滤和内吞作用受损。

LSEC的毛细血管化发生在肝病早期,在活化的KC和HSC出现之前,表现为磷酸化内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和NO产生减少以及对乙酰胆碱的血管舒张反应受限。毛细血管化的LSEC窗孔消失,减少了肝脏中低密度脂蛋白的输出,并阻止肝脏从血液中清除乳糜微粒残余物,从而引发非酒精性脂肪性肝病的早期进展^[32]。此外,LSEC作为阻止纳米制剂运输的血液-HSC屏障,其窗孔减少会抑制肝脏对抗纤维化药物的摄取,并降低治疗药物向HSC的转运效率^[33]。毛细血管化LSEC与肝内其他细胞相互作用,介导免疫细胞的黏附并调节慢性肝病中的炎症反应^[34]。毛细血管化后,LSEC分泌促纤维化分子,如TGF-β、血管黏附蛋白-1、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、纤连蛋白和层黏连蛋白,通过旁分泌方式激活实质和非实质细胞,特别是HSC^[35]。在慢性肝损伤中,LSEC还分泌基质细胞衍生因子1与HSC表达的趋化因子受体4相结合,从而激活HSC^[36]。活化的HSC释放多种促纤维化因子,如TGF-β和血小板衍生生长因子,导致ECM积累,ECM进一步促进基底膜和肝窦毛细血管形成,促进纤维化过程^[37]。

逆转LSEC毛细血管化在维持HSC静息状态缓解肝纤维化中发挥重要作用。Ojha等^[38]研究发现Runt相关转录因子3在生理和病理条件下都显示出抑制LSEC毛细血管化的功能。Wu等^[39]发现慢性肝损伤中LSEC脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipocyte fatty-acid binding protein, A-FABP)上调。A-FABP通过激活Hedgehog信号转导来增强LSEC毛细血管化,靶向敲除A-FABP基因可缓解胆管结扎和四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导的肝纤维化。De Haan等^[40]发现LSEC特异性敲除锌指E盒结合同源异型盒蛋白2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)小鼠的LSEC表现出更明显的毛细血管化,HSC活化和肝纤维化,而过表达ZEB2小鼠表现出LSEC毛细血管化减少并减轻了CCl₄诱导的肝纤维化。最近的研究揭示LSEC特异性蛋白O-岩藻糖基转移酶1缺失诱导LSEC毛细血管化并

上调FIB合成,以旁分泌方式激活HSC,加剧损伤诱导的肝纤维化,靶向蛋白O-岩藻糖基转移酶1/FIB轴可减轻LSEC毛细血管化并缓解肝纤维化^[41]。

LSEC毛细血管化是肝纤维化的关键事件,导致肝窦微循环障碍、代谢交换受损。靶向干预毛细血管化(如恢复窗孔结构或抑制基底膜沉积)可改善肝窦血流、减轻纤维化,为肝病治疗提供新靶点。

2.2 促进血管生成

肝血管生成是肝脏中原有血管内皮细胞通过迁移、增殖和重塑,形成新生血管的生理或病理过程。这一过程主要由促血管生成因子调控,在肝脏组织修复、再生或疾病进展中发挥重要作用。

多项研究报道,当血液流动时,会产生剪切应力,被细胞表面的分子感知和响应并启动信号转导,流体剪切应力可以激活Kruppel样因子(Kruppel-like factor, KLF)的表达,并促进其核易位,介导LSEC血管生成,从而影响肝纤维化的过程^[42]。LSEC中ZEB2缺陷导致血管生成相关基因表达的显著变化,血管分布增加,面积扩大,加重肝纤维化^[40]。在急性肝损伤中,LSEC上调趋化因子受体7的表达,并分泌刺激HC增殖的两种关键因子——HGF和Wnt2,促进肝脏再生、毛细血管形成,导致血流阻力和门静脉压力增加^[43]。损伤的LSEC表达的趋化因子2与血管生成素受体酪氨酸激酶1(tyrosine kinase 1, Tie1)结合后,中断Tie1/Tie2异二聚化,促进Tie1/Tie2同源二聚化,激活过氧化物酶体增殖物激活受体,促进窦状毛细血管形成,加重纤维化^[44]。

LSEC通过分泌促血管因子驱动血管生成,但过度血管新生会加剧缺氧和炎症反应,激活HSC,促进肝纤维化进展。靶向调控LSEC介导的血管生成可能成为抗纤维化治疗的新策略。

2.3 细胞衰老

LSEC是肝脏中最早和主要的衰老细胞,衰老是LSEC功能障碍的促成因素之一,衰老导致细胞功能进行性退化以及肝脏对代谢应激的敏感性增加^[45]。在生理老化或病理刺激下(如氧化应激、慢性肝损伤、代谢异常等),LSEC进入一种不可逆的细胞周期停滞状态,伴随功能紊乱、表型改变及衰老相关分泌表型的激活。

与衰老相关的肝脏脂肪变性和炎症可下调LSEC中的酪氨酸蛋白激酶Kit,促进LSEC衰老^[36]。Duan等^[46]观察到小鼠PHX 14 d后,肝窦的不完全重塑会影响剪切应力诱导的eNOS信号转导,导致衰老LSEC积累。衰老LSEC在肝脏中的积累促进肿

瘤发生和纤维化微环境形成。此外,衰老导致LSEC功能进行性退化,对代谢应激的易感性增加,表现为中度促炎状态,血管分泌和代谢相关基因如HGF、Wnt2和铁调素表达失调,纤维化和炎症相关因子、细胞黏附标志物如I型胶原蛋白、肿瘤坏死因子 α 、IL-1和IL-1 β 等表达增加,加剧非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)进展和肝纤维化^[47]。与衰老相关的LSEC结构变化称为假毛细血管化,表现为Disse空间中内皮厚度和ECM沉积增加以及基底膜形成,窗孔明显减少,血管信号转导的严重破坏^[48]。衰老的LSEC会减少胰岛素和脂蛋白的摄取,乳糜微粒残留物清除能力衰退,NO水平和生物利用度降低,导致胰岛素抵抗,最终促进高脂血症和动脉粥样硬化的发生发展^[49]。在老年LSEC中,SR的表达也减少,这会导致LSEC的内吞能力降低和废物清除能力受损^[50]。通过抑制沉默信息调节因子可减轻Notch驱动的LSEC衰老来加速肝脏再生^[46]。

衰老的LSEC影响肝脏微环境,加速肝脏疾病进程。靶向LSEC衰老可能延缓肝纤维化、促进组织修复,为慢性肝病治疗提供新策略。

2.4 EndMT

EndMT是指在多种刺激因素作用下,内皮细胞失去其原有特征并向间充质细胞转化的过程。在肝纤维化中,LSEC经历了从毛细血管化到间充质样细胞的连续表型转变,表型的变化使LSEC产生胶原蛋白和其他纤维化相关蛋白等,这些成分进一步积累在肝窦中,加重肝损伤和纤维化^[51]。使用可溶性鸟苷酸环化酶激活剂利非西呱阻断LSEC毛细血管化,可有效减轻肝损伤和纤维化以及LSEC的间充质特征。Hammoutene等^[52]报道,NASH患者中LSEC自噬缺陷促进了LSEC的EndMT,并增加炎症因子的表达,最终促进肝纤维化的形成。Li等^[53]研究发现LSEC转录共激活因子1被募集到Twist家族碱性螺旋-环-螺旋转录因子1(Twist family bHLH transcription factor 1, TWIST1)的启动子区域,并以信号转导和转录激活因子3依赖性方式激活TWIST1转录,而TWIST1是EndMT的主调节因子,导致EndMT增加,使用小分子转录激活因子3抑制剂C188-9可减轻LSEC的EndMT。

LSEC的EndMT在慢性肝病中促进肝窦ECM沉积,破坏正常微循环,并通过分泌促纤维化因子(如TGF- β 、胶原蛋白)加剧肝纤维化。靶向干预EndMT可逆转LSEC结构异常,减轻纤维化。

表1 LSEC在肝病中的动态变化及其调控机制

Table 1 Dynamic changes of LSEC in liver diseases and their regulatory mechanisms

Pathological changes	Primary triggers	Major features	Outcome
Capillarization	Acute or chronic liver injury	Impaired substance exchange between blood and HC Immune cell adhesion Secretion of pro-fibrotic molecules	Accumulation of chylomicron remnants in the blood ^[32] , reduced hepatic uptake efficiency of anti-fibrotic drugs ^[33] Increased inflammation ^[34] Promotion of HSC activation ^[35]
Promote angiogenesis	Increased fluid shear stress after PHX	Secretion of HGF and Wnt2 to stimulate HC proliferation Fluid shear stress activates KLF expression Expression of cell-derived chemokine 2 binding to Tie1	Angiogenesis ^[43] LSEC-mediated angiogenesis ^[42] Promoted sinusoidal capillary formation ^[44]
Senescence	Physiological aging or pathological stimuli such as oxidative stress, chronic liver injury, and metabolic disturbances	Downregulation of tyrosine-protein kinase Kit Dysregulation of vasocrine and metabolic gene expression, and upregulation of inflammatory factors Impaired uptake and clearance	Promoted LSEC senescence ^[36] Exacerbated inflammation ^[47] Increased chylomicron residue ^[50]
Endothelial-to-mesenchymal transition	Liver injury and fibrosis	Deposition of collagen and pro-fibrotic proteins Promoted cellular inflammation and apoptosis	Exacerbated liver injury and fibrosis ^[51] Promoted formation of liver fibrosis ^[52]

3 靶向LSEC的慢性肝病治疗新策略

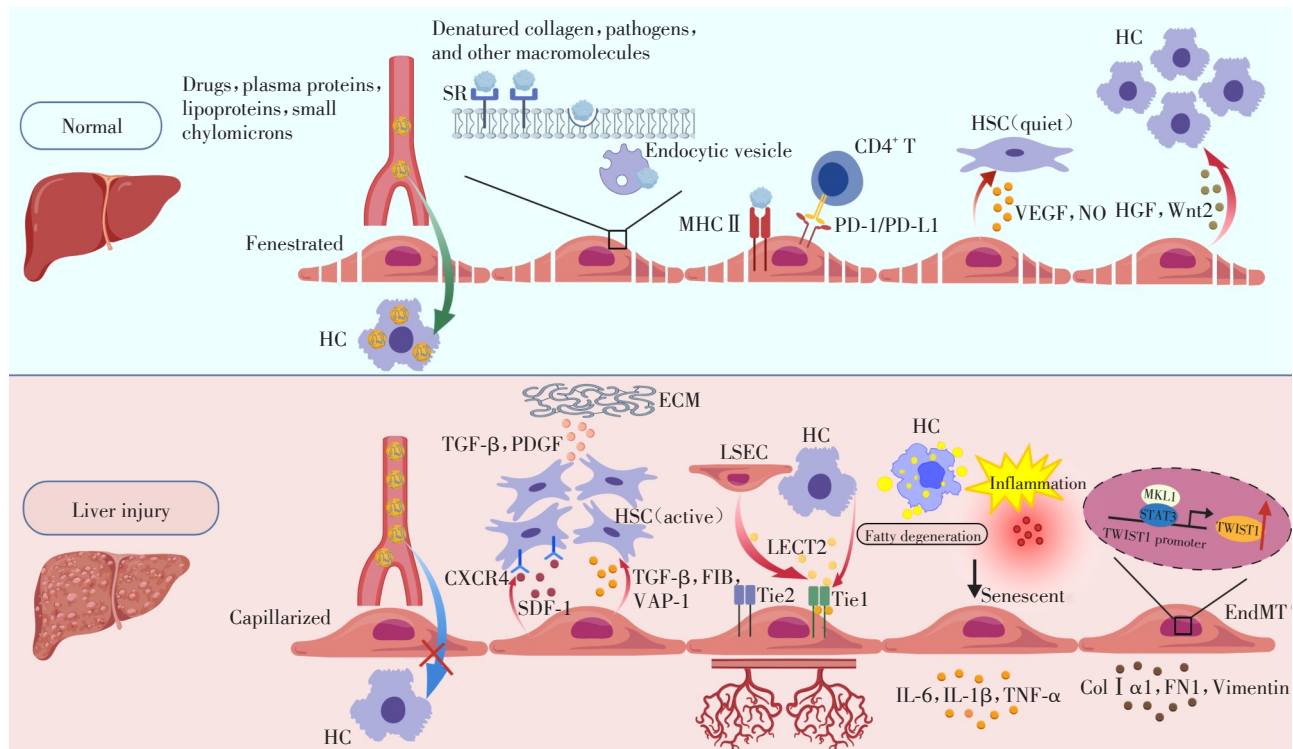
慢性肝病的“帮凶”作用使LSEC成为慢性肝病极具潜力的治疗靶点(图1)^[54]。目前研究聚焦于多种策略:通过调控VEGF/Notch等通路抑制病理性血管生成;利用抗氧化剂或NO供体改善内皮功能;以及通过纳米载体递送药物精准修复LSEC窗孔结构等。

3.1 基于LSEC病理特征的药物干预方案

目前,一些临床上已经使用的药物被发现在靶向LSEC调控肝脏疾病中发挥作用。血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)2抑制剂雷莫芦单抗通过特异性靶向VEGFR2,抑制VEGF-A、VEGF-C和VEGF-D等配体与VEGFR2的结合,从而有效抑制VEGFR2介导的LSEC增殖、迁移及新血管的形成^[55]。利奥西呱片是一种可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂,目前主要用于治疗肺动脉高压和慢性血栓性肺动脉高压,最近被发现可维持LSEC的分化并恢复肝纤维化组织中LSEC的窗孔,从而提高肝窦通透性^[5]。抗糖尿病药物钠

葡萄糖转运蛋白2抑制剂最近也被发现可通过抑制肝硬化大鼠的肝窦毛细血管化来延缓门静脉高压和肝纤维化^[56]。这些药物已具备完善的人体安全性数据库和成熟的给药方案,可跳过耗时昂贵的早期研发阶段,但对于这些药物靶向恢复LSEC结构和功能的研究仍停留在细胞或动物层面,能否真正治疗人体肝脏损伤仍需进一步验证。无论如何,“老药新用”的确大大降低了临床转化风险。

天然化合物因其多靶点、低毒性、抗氧化和抗炎等活性,在治疗肝纤维化、肝炎和肝癌等肝脏疾病中展现出重要潜力,已成为药物研发的热点。天然化合物姜黄素可以通过调节Hedgehog信号通路、降低LSEC自噬水平和抑制KLF5表达、抑制LSEC糖酵解依赖性血管生成等来抑制病理性血管生成,减轻肝纤维化^[57]。白藜芦醇是一种天然多酚,可通过Ras相关C3肉毒杆菌毒素底物1-小鸟苷三磷酸酶7-自噬依赖性上调内皮转录因子KLF2的表达,恢复LSEC表型,提高其活力^[58]。水飞蓟素通过增加早期生长反应蛋白1核积累、降低血清高迁移率



Under physiological conditions, LSECs maintain liver homeostasis through their open fenestrae, high expression of scavenger receptors, unique immune recognition, and the ability to secrete paracrine factors that promote HSC quiescence and hepatocyte regeneration. However, during liver injury, LSECs undergo phenotypic changes such as capillarization, cellular senescence, and endothelial-to-mesenchymal transition, leading to increased intra-hepatic vascular resistance, impaired substance exchange, and elevated secretion of pro-angiogenic and inflammatory factors, further aggravating liver disease(created with BioGDP.com). LSEC: liver sinusoidal endothelial cells; HC: hepatocytes; HSC: hepatic stellate cells; SR: scavenger receptor; MHC II : major histocompatibility complex class II ; PD-1/PD-L1: programmed cell death protein 1/programmed death-ligand 1; VEGF: vascular endothelial growth factor; NO: nitric oxide; HGF: hepatocyte growth factor; Wnt2: Wnt family member 2; TGF- β : transforming growth factor beta; PDGF: platelet-derived growth factor; CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4; SDF-1: stromal cell-derived factor 1; FIB: fibrinogen; VAP-1: vascular adhesion protein 1; LECT2: leukocyte cell-derived chemotaxin 2; Tie1/2: tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains 1/2; MKL1: megakaryoblastic leukemia 1; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; TWIST1: Twist family bHLH transcription factor 1; IL-6: interleukin-6; IL-1 β : interleukin-1 beta; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; Col I α 1: collagen type I alpha 1 chain; FN1: fibronectin 1; EndMT: endothelial-to-mesenchymal transition.

图1 LSEC的生理功能及病理变化

Figure 1 Physiological functions and pathological changes of LSEC

族蛋白B1含量和抑制EndMT,减轻CCL₄诱导的小鼠肝纤维化^[59]。黄芩素与TGF- β 受体2结合并作为其拮抗剂阻断EndMT,改善LSEC功能^[60]。地黄提取物RRPGLY可通过抑制“低密度脂蛋白受体相关蛋白-NOTCH1-CCAAT增强子结合蛋白 β ”轴直接靶向衰老的LSEC,抑制肝缺血再灌注损伤导致的衰老相关分泌表型因子的释放^[61]。槲皮素是一种已知可调节糖酵解的天然类黄酮,研究发现槲皮素减少了LSEC乳酸的产生并下调了糖酵解相关酶,缓解肝纤维化^[62]。然而,天然化合物常存在水溶性差、代谢快、易被肝内其他细胞(如HC、KC)非特异性摄取和被肝脏快速清除等问题,导致靶向效率不足,难以在LSEC局部达到并维持有效治疗浓度。且由于天

然化合物的多靶点特性,其可能同时调控LSEC及其与HSC、免疫细胞的交互网络。需明确其核心作用靶点与通路,避免不可预测的级联效应。

越来越多的现有药物及天然化合物被发现在靶向恢复LSEC分化状态,治疗肝损伤中发挥潜力,明确其具体分子机制,设计特异性递送系统才能更好地实现临床转化。

3.2 新型分子靶点的发现与验证

新型分子靶点的发现为靶向LSEC治疗慢性肝病提供了新的可能。LSEC中的一种结构蛋白小窝蛋白1与细胞自噬密切相关。Luo等^[63]研究发现使用自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤减少了小窝蛋白1的降解,维持了LSEC窗孔并改善NO依赖性通路,缓解

了CCL₄诱导的纤维化。Fang等^[64]研究发现LSEC特异性Notch激活可以通过抑制eNOS转录加剧NASH,给予eNOS激活剂可减轻Notch激活引起的脂肪变性和脂质积累。Zhao等^[65]构建了细胞介导的体外ECM降解筛选系统,筛选出一种ECM降解LSEC,发现给小鼠脾内注射ECM,降解LSEC可减轻小鼠的晚期肝纤维化。Mishra等^[66]发现使用合理设计的蛋白质ProAgi,诱导高表达整合素 $\alpha v \beta 3$ 的毛细血管化的LSEC凋亡,可治疗NASH和酒精性肝炎。纳米技术在减轻代谢应激和延缓肝纤维化进展方面起着至关重要的作用。Liu等^[67]发现间充质肝细胞分泌一种microRNA-miR-325-3p,通过调节其细胞骨架来帮助恢复LSEC窗孔,基于此开发了一种携带miR-325-3p的球形核酸纳米颗粒,可通过SR-A特异性进入毛细血管化LSEC,恢复LSEC窗孔,逆转毛细血管化,并显著减轻纤维化而无不良反应。LSEC特异性叉头框蛋白O1缺失降低肝脏骨形态发生蛋白2/6和铁调素的表达,导致全身性铁过载,使用表达内皮特异性的叉头框蛋白O1的脂质纳米颗粒可减轻遗传性血友病小鼠模型中的铁过载^[68]。

研发靶向LSEC的新型分子靶点是慢性肝病治疗的前沿方向,但其转化之路充满挑战。由于LSEC在疾病进程中呈现高度动态异质性,且与肝脏内其他细胞紧密联系,使得识别驱动疾病的核心特异性靶点极为困难。现有动物模型难以完全模拟人类LSEC的复杂表型,导致临床前预测的准确性受限。且部分靶点同时参与病理过程和生理修复,干预LSEC可能打破肝脏内部精密的免疫耐受平衡,引发自身免疫性肝损伤或全身免疫紊乱。若靶点在肝外组织表达,还存在脱靶风险。尽管如此,临床转化仍具可行性。单细胞测序等新技术正加速高价值靶点的发现。通过设计组织选择性递送系统(如LSEC特异性纳米载体),并聚焦早期肝病患者开展生物标志物指导的临床试验,有望实现精准干预。这类疗法未来或将成为肝病联合治疗的重要策略,但需在疗效与安全性之间审慎权衡。

4 小结和展望

LSEC在维持肝脏稳态方面起着重要作用,部分源于其可维持HSC和KC静息。然而,在持续刺激下,LSEC会发生结构和功能改变,并促进肝病进展。因此,促进LSEC稳态是不同病因慢性肝病共同的关键治疗靶点,有待更深入的机制研究。

LSEC与大多数肝脏疾病有关,参与慢性肝病和肝细胞癌的发生和进展,急性肝损伤或PHX后肝脏再生,生理衰老以及与炎症和感染有关的肝脏衰老等。由于LSEC的表型变化通常发生在这些疾病的早期阶段,并在大多数肝脏疾病中发挥作用,使它成为有吸引力的治疗靶点。因此研究LSEC参与这些疾病的分子机制对疾病的早期检测和早期干预很有价值。

尽管LSEC在肝脏病理生理学中的作用机制及其作为治疗靶点的潜力在过去10年中有所发展,但仍然存在许多问题需要进一步研究。尚无标志物将LSEC与其他血管内皮细胞完全区分开来,缺乏能够完美模拟人体内复杂力学和微环境的模型,且目前研究多聚焦于LSEC毛细血管化,对其他病理变化的探索不足。此外,由于LSEC的损伤往往是肝病的早期事件,何时干预、如何有效逆转其病理变化,尚缺乏清晰策略,且LSEC的窗孔结构是药物递送的关键,而其窗孔丢失的病理改变,会直接影响药物在肝内的分布和疗效。如何发现并确定LSEC的特定分子标志物,实现特异性靶向LSEC,恢复毛细血管化的LSEC的窗孔是未来实现临床转化亟需解决的首要问题。未来研究需进一步优化靶向性和安全性,推动LSEC靶向治疗从基础向临床迈进。

利益冲突声明:

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests:

The authors declare no conflict of interests.

作者贡献申明:

韩汶书负责论文书写、图片绘制;申敏、钱莉负责资金获取和论文审核与监督。

Author's Contributions:

HAN Wenshu was responsible for writing the paper and creating the illustrations; SHEN Min and QIAN Li were responsible for securing funding, overseeing and reviewing the paper.

[参考文献]

- [1] ANDREWS T S, ATIF J, LIU J C, et al. Single-cell, single-nucleus, and spatial RNA sequencing of the human liver identifies cholangiocyte and mesenchymal heterogeneity[J]. *Hepatology*, 2022, 6(4): 821-840
- [2] 何燕改,王颖,何悦,等. 416例药物性肝损伤的临床特征及预后分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2022, 42(7): 1012-1017
HE Y G, WANG Y, HE Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of 416 patients with drug-induced liver injury [J]. *Journal of Nanjing Medical University (Natural*

- Sciences), 2022, 42(7): 1012-1017
- [3] PAPAIOANNOU S, SEE J X, JEONG M, et al. Liver sinusoidal endothelial cells orchestrate NK cell recruitment and activation in acute inflammatory liver injury [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(8): 112836
- [4] SÁNCHEZ R J, SIMÓN-SANTAMARÍA J, MCCOURT P, et al. Liver sinusoidal cells eliminate blood-borne phage K1F [J]. *mSphere*, 2024, 9(3): e0070223
- [5] LI F F, ZHAO Y, CHENG Z X, et al. Restoration of sinusoid fenestrae followed by targeted nanoassembly delivery of an anti-fibrotic agent improves treatment efficacy in liver fibrosis [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(17): e2212206
- [6] GAO J H, LAN T, KOSTALLARI E, et al. Angiocrine signaling in sinusoidal homeostasis and liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2024, 81(3): 543-561
- [7] GIBERT-RAMOS A, ANDRÉS-ROZAS M, PASTÓ R, et al. Sinusoidal communication in chronic liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2025, 31(1): 32-55
- [8] ZHANG X Y, LI P W, ZHOU J, et al. FAK-p38 signaling serves as a potential target for reverting matrix stiffness-modulated liver sinusoidal endothelial cell defenestration [J]. *Biomaterials*, 2024, 305: 122462
- [9] CZYZYNSKA-CICHON I, GIERGIEL M, KWIATKOWSKI G, et al. Protein disulfide isomerase A1 regulates fenestration dynamics in primary mouse liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) [J]. *Redox Biol*, 2024, 72: 103162
- [10] JIN Y, GUO Y H, LI J C, et al. Vascular endothelial growth factor protein and gene delivery by novel nanomaterials for promoting liver regeneration after partial hepatectomy [J]. *World J Gastroenterol*, 2023, 29(24): 3748-3757
- [11] KARAKAS D, LI J E, MA W J, et al. Kupffer cells are essential for platelet-mediated thrombopoietin generation in the liver [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(38): e2517319122
- [12] WU Y, LI L D, LI W, et al. Stretch-induced hepatic endothelial mechanocrine promotes hepatocyte proliferation [J]. *Hepatology*, 2025, 82(2): 370-387
- [13] NISHIKAWA M, OKADA H, KAWAGUCHI K, et al. Identification of a transmembrane protein involved in shear stress signaling and hepatocarcinogenesis after a sustained virological response to hepatitis C virus [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 16(2): 263-286
- [14] BORRONI E, BORSOTTI C, CIRSMARU R A, et al. Immune tolerance promotion by LSEC-specific lentiviral vector-mediated expression of the transgene regulated by the stabilin-2 promoter [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2024, 35(1): 102116
- [15] KOCH P S, LEE K H, GOERDT S, et al. Angiodiversity and organotypic functions of sinusoidal endothelial cells [J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(2): 289-310
- [16] ARTETA B, LASUEN N, LOPATEGI A, et al. Colon carcinoma cell interaction with liver sinusoidal endothelium inhibits organ-specific antitumor immunity through interleukin-1-induced mannose receptor in mice [J]. *Hepatology*, 2010, 51(6): 2172-2182
- [17] NOUR J, MOREGOLA A, SVECLA M, et al. Mannose receptor deficiency impacts bone marrow and circulating immune cells during high fat diet induced obesity [J]. *Metabolites*, 2022, 12(12): 1205
- [18] MANTA C P, LEIBING T, FRIEDRICH M, et al. Targeting of scavenger receptors stabilin-1 and stabilin-2 ameliorates atherosclerosis by a plasma proteome switch mediating monocyte/macrophage suppression [J]. *Circulation*, 2022, 146(23): 1783-1799
- [19] LEIBING T, RIEDEL A, XI Y, et al. Deficiency for scavenger receptors stabilin-1 and stabilin-2 leads to age-dependent renal and hepatic depositions of fasciclin domain proteins TGFBI and Periostin in mice [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(9): e13914
- [20] GANESAN L P, MOHANTY S, KIM J, et al. Rapid and efficient clearance of blood-borne virus by liver sinusoidal endothelium [J]. *PLoS Pathog*, 2011, 7(9): e1002281
- [21] WANG J J, AN H R, DING M, et al. Liver macrophages and sinusoidal endothelial cells execute vaccine-elicited capture of invasive bacteria [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(727): eade0054
- [22] WU X M, XU M Y, LIU Z H, et al. Pharmacological inhibition of IRAK1 and IRAK4 prevents endothelial inflammation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106043
- [23] KAWASHIMA K, ANDREATA F, BECCARIA C G, et al. Priming and maintenance of adaptive immunity in the liver [J]. *Annu Rev Immunol*, 2024, 42(1): 375-399
- [24] VON OPPEN N, SCHURICH A, HEGENBARTH S, et al. Systemic antigen cross-presented by liver sinusoidal endothelial cells induces liver-specific CD8 T-cell retention and tolerization [J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1664-1672
- [25] KISSELEVA T, GANGULY S, MURAD R, et al. Regulation of hepatic stellate cell phenotypes in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2025, 169(5): 797-812
- [26] HWANG J H, HEO W, PARK J I, et al. Endothelial TAZ inhibits capillarization of liver sinusoidal endothelium and damage-induced liver fibrosis *via* nitric oxide production [J]. *Theranostics*, 2023, 13(12): 4182-4196
- [27] CHEN T, SHI Z M, ZHAO Y M, et al. LncRNA Airn maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis *via*

- the KLF2-ENOS-sGC pathway[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):335
- [28] DELEVE L D. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1740–1746
- [29] MARETTI-MIRA A C, WANG X D, WANG L, et al. Incomplete differentiation of engrafted bone marrow endothelial progenitor cells initiates hepatic fibrosis in the rat[J]. *Hepatology*, 2019, 69(3): 1259–1272
- [30] DU W, CHEN C, LIU Y Y, et al. A combined “eat me/don’t eat me” strategy based on exosome for acute liver injury treatment[J]. *Cell Rep Med*, 2025, 6(4): 102033
- [31] QING Z, DUAN J, LUO Q, et al. Mechanism of SENP1-mediated regulation of liver sinusoidal endothelial cells to promote regeneration *via* the HIF-1 α signaling pathway[J]. *Arch Med Res*, 2025, 56(8): 103295
- [32] EBERHARD D, BALKENHOL S, KÖSTER A, et al. Semaphorin-3A regulates liver sinusoidal endothelial cell porosity and promotes hepatic steatosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(6): 734–753
- [33] SUN D, DU X, CAO X Y, et al. Neutrophil-based bionic delivery system breaks through the capillary barrier of liver sinusoidal endothelial cells and inhibits the activation of hepatic stellate cells[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(4): 2043–2057
- [34] FAN X, TANG Q H, XIA N L, et al. Immune-endothelial cell crosstalk in hepatic endothelial injury of liver fibrotic mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1000: 177730
- [35] COLUCCI S, ALTAMURA S, MARQUES O, et al. Liver sinusoidal endothelial cells suppress bone morphogenetic protein 2 production in response to TGF β pathway activation[J]. *Hepatology*, 2021, 74(4): 2186–2200
- [36] DUAN J L, LIU J J, RUAN B, et al. Age-related liver endothelial zonation triggers steatohepatitis by inactivating pericentral endothelium-derived C-kit[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(3): 258–274
- [37] TUNG H C, KIM J W, ZHU J J, et al. Inhibition of heme-thiolate monooxygenase CYP1B1 prevents hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by accumulating trehalose[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(766): eadk8446
- [38] OJHA U, KIM S, RHEE C Y, et al. Endothelial RUNX3 controls LSEC dysfunction and angiocrine LRG1 signaling to prevent liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2025, 81(4): 1228–1243
- [39] WU X P, SHU L L, ZHANG Z X, et al. Adipocyte fatty acid binding protein promotes the onset and progression of liver fibrosis *via* mediating the crosstalk between liver sinusoidal endothelial cells and hepatic stellate cells[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(11): e2003721
- [40] DE HAAN W, DHEEDENE W, APELT K, et al. Endothelial Zeb2 preserves the hepatic angioarchitecture and protects against liver fibrosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(5): 1262–1275
- [41] HE S, LUO Y R, MA W G, et al. Endothelial POFUT1 controls injury-induced liver fibrosis by repressing fibrinogen synthesis[J]. *J Hepatol*, 2024, 81(1): 135–148
- [42] LI N, ZHANG X Y, ZHOU J, et al. Multiscale biomechanics and mechanotransduction from liver fibrosis to cancer[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188: 114448
- [43] SHIDO K, CHAVEZ D, CAO Z W, et al. Platelets prime hematopoietic and vascular niche to drive angiocrine-mediated liver regeneration[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2017, 2: 16044
- [44] XU M, XU H H, LIN Y, et al. LECT2, a ligand for Tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis[J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1478–1492. e20
- [45] JIA K X, ZHANG Y H, LUO R Y, et al. Acteoside ameliorates hepatic ischemia-reperfusion injury *via* reversing the senescent fate of liver sinusoidal endothelial cells and restoring compromised sinusoidal networks[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(15): 4967–4988
- [46] DUAN J L, RUAN B, SONG P, et al. Shear stress-induced cellular senescence blunts liver regeneration through Notch-sirtuin 1-P21/P16 axis[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 584–599
- [47] DAI Q Q, AIN Q, SETH N, et al. Aging-associated liver sinusoidal endothelial cells dysfunction aggravates the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Aging Cell*, 2025, 24(5): e14502
- [48] LIN Y, LI Y, LIANG G Y, et al. Single-cell transcriptome analysis of aging mouse liver[J]. *FASEB J*, 2024, 38(4): e23473
- [49] HUNT N J, KANG S W S, LOCKWOOD G P, et al. Hallmarks of aging in the liver[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019, 17: 1151–1161
- [50] SIMON-SANTAMARIA J, MALOVIC I, WARREN A, et al. Age-related changes in scavenger receptor-mediated endocytosis in rat liver sinusoidal endothelial cells[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2010, 65(9): 951–960
- [51] RUAN B, DUAN J L, XU H, et al. Capillarized liver sinusoidal endothelial cells undergo partial endothelial-mesenchymal transition to actively deposit sinusoidal ECM in liver fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 671081
- [52] HAMMOUTENE A, BIQUARD L, LASSELIN J, et al. A defect in endothelial autophagy occurs in patients with non-alcoholic steatohepatitis and promotes inflammation and fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 528–538
- [53] LI Z L, CHEN B Y, DONG W H, et al. MKL1 promotes endothelial-to-mesenchymal transition and liver fibrosis

- by activating TWIST1 transcription [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 899
- [54] JIANG S, LI H Q, ZHANG L, et al. Generic diagramming platform(GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676
- [55] LLOVET J M, CASTET F, HEIKENWALDER M, et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19(3): 151-172
- [56] ASADA S, KAJI K, NISHIMURA N, et al. Tofogliflozin delays portal hypertension and hepatic fibrosis by inhibiting sinusoidal capillarization in cirrhotic rats [J]. *Cells*, 2024, 13(6): 538
- [57] LI Y, ZHOU Y Y, XIA S W, et al. Blockade of KLF5/LDH-a feedback loop contributes to Curcumol inhibition of sinusoidal endothelial cell glycolysis and mitigation of liver fibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114: 154759
- [58] GUIXÉ-MUNTET S, DE MESQUITA F C, VILA S, et al. Cross-talk between autophagy and KLF2 determines endothelial cell phenotype and microvascular function in acute liver injury [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 86-94
- [59] WEI M J, ZHANG Y, ZHANG H, et al. HMGB1 induced endothelial to mesenchymal transition in liver fibrosis: the key regulation of early growth response factor 1 [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2022, 1866(10): 130202
- [60] ZHAO X N, XIA F J, DONG Z X, et al. A novel EndMT inhibitor, xanthotoxin, attenuates non-alcoholic fatty liver disease by acting as TGF β R2 antagonist [J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156823
- [61] ZHANG Y H, QU J R, LUO R Y, et al. Radix rehmanniae praeparata extracts ameliorate hepatic ischemia-reperfusion injury by reversing LRP1 - NOTCH1 - C/EBP β axis-mediated senescence fate of LSECs [J]. *Phytomedicine*, 2024, 133: 155923
- [62] 罗瑞熙, 王文佳, 王平, 等. 槲皮素通过调控内质网应激信号通路改善非酒精性脂肪肝大鼠肝脏损伤 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(4): 445-454
- LUO R X, WANG W J, WANG P, et al. Quercetin attenuates liver injury in rats with nonalcoholic fatty liver disease by modulating endoplasmic reticulum stress [J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2024, 44(4): 445-454
- [63] LUO X Y, WANG D, ZHU X T, et al. Autophagic degradation of caveolin - 1 promotes liver sinusoidal endothelial cells defenestration [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 576
- [64] FANG Z Q, RUAN B, LIU J J, et al. Notch-triggered maladaptation of liver sinusoidal endothelium aggravates non-alcoholic steatohepatitis through endothelial nitric oxide synthase [J]. *Hepatology*, 2022, 76(3): 742-758
- [65] ZHAO P, SUN T, LYU C, et al. Scar-degrading endothelial cells as a treatment for advanced liver fibrosis [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(4): e2203315
- [66] MISHRA F, YUAN Y, YANG J J, et al. Depletion of activated hepatic stellate cells and capillarized liver sinusoidal endothelial cells using a rationally designed protein for nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic hepatitis treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7447
- [67] LIU W J, LIU Y T, ZHANG L Q, et al. Nucleic acid spheres for treating capillarisation of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4517
- [68] ZHAO W T, WANG P N, LIU Z X, et al. The endothelial mTORC2-Foxo1 axis serves as an iron-responsive sensor governing systemic iron homeostasis [J]. *Blood*, 2025, 146(14): 1722-1736
- (收稿: 2025-08-31; 修回: 2025-12-24; 录用: 2025-12-31)
(本文编辑: 陈汐敏)