

# 靶向TGF- $\beta$ 信号通路的抑制剂在肝纤维化干预中的研究现状



吴雅琳<sup>1</sup>, 田莎<sup>2</sup>

1. 湖南中医药大学药学院 (长沙 410208)
2. 湖南中医药大学中西医结合学院 (长沙 410208)

**【摘要】**肝纤维化是慢性肝病进展至肝硬化、肝癌的关键病理阶段,其主要病因包括病毒性肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病等。目前尚缺乏特异性抗纤维化药物。转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 信号通路通过激活肝星状细胞、促进细胞外基质沉积、调控免疫微环境等机制,在肝纤维化中发挥核心作用,成为极具潜力的治疗靶点。本文系统综述了靶向TGF- $\beta$  信号通路的小分子激酶抑制剂、可溶性受体、单克隆抗体、天然产物及中药复方等抑制剂的研究现状,阐述了其在体外及多种动物模型中的显著抗纤维化效果,旨在总结现有研究成果,为未来基于精准医疗与联合策略的肝纤维化靶向治疗提供理论依据。

**【关键词】**肝纤维化;转化生长因子- $\beta$  信号通路;肝星状细胞;抑制剂;治疗靶点;分子机制;药物递送系统;中药复方

**【中图分类号】** R285; R575

**【文献标识码】** A

## Research progress on TGF- $\beta$ pathway inhibitors for treating hepatic fibrosis

WU Yalin<sup>1</sup>, TIAN Sha<sup>2</sup>

1. College of Pharmacy, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China
2. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China

Corresponding author: TIAN Sha, Email: 003942@hnuucm.edu.cn

**【Abstract】**Hepatic fibrosis is a key pathological stage where chronic liver disease often progresses to more serious conditions like cirrhosis and liver cancer. It is commonly caused by factors such as viral hepatitis, alcoholic liver disease, and non-alcoholic fatty liver disease. At present, there are no specific drugs available to effectively treat fibrosis. The transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathway plays a central role in this process—mainly by activating hepatic stellate cells, promoting the buildup of extracellular matrix, and regulating the immune microenvironment. Due to its important function, this pathway has become a promising target for new treatments. This review systematically summarizes the research status of TGF- $\beta$  signaling pathway inhibitors, including small-molecule kinase inhibitors, soluble receptors, monoclonal antibodies, natural products, and traditional Chinese medicine formulas. Studies have shown that these inhibitors produce notable anti-fibrotic effects in laboratory settings and in different animal models. The aim of this review is to provide an

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202511018

基金项目:湖南省自然科学基金区域联合基金项目(2025JJ70640);湖南省卫生健康委科研计划项目(B202319017574);湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX108);湖南中医药大学本科生科研创新基金项目(2025BKSO61)

通信作者:田莎,博士,副教授,Email:003942@hnuucm.edu.cn

overview of existing findings and to offer insights for future liver fibrosis targeted therapies, which may involve personalized medicine and combination strategies.

**【Keywords】** Hepatic fibrosis; TGF- $\beta$  signaling pathway; Hepatic stellate cells; Inhibitors; Therapeutic target; Molecular mechanisms; Drug delivery systems; Traditional Chinese medicine compounds

肝纤维化是指肝脏对于各种慢性刺激的应答修复反应,其主要病理特征为细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度增生与异常沉积,进而导致肝脏结构和(或)功能发生异常<sup>[1]</sup>。多种病因均可引发此过程,包括病毒性肝炎(如乙肝、丙肝)<sup>[2-3]</sup>、酗酒、非酒精性脂肪肝<sup>[4]</sup>、药物或毒素致肝损伤<sup>[5-6]</sup>、代谢性疾病(如糖尿病、肥胖)<sup>[7-8]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[9]</sup>和遗传性肝病<sup>[10]</sup>等。肝纤维化是全球性的健康问题,作为肝硬化、肝衰竭及肝细胞癌的关键前期病变<sup>[11]</sup>,目前尚缺乏特效的抗纤维化药物,临床干预主要集中于控制病因<sup>[12]</sup>,因此,针对其核心发病机制开发靶向药物成为研究热点。其中,转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )信号通路通过多环节驱动肝纤维化进程,是极具潜力的干预靶点。本文将系统综述靶向该通路各类抑制剂的研究进展、挑战与未来方向,为推动肝纤维化的精准治疗提供新的思路。

## 1 TGF- $\beta$ 通路驱动肝纤维化的核心环节

### 1.1 肝星状细胞的激活与维持

TGF- $\beta$ 1/Smad通路的激活是肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)活化的核心事件。在肝损伤背景下,潜伏态的TGF- $\beta$ 被激活,与细胞膜上的II型TGF- $\beta$ 受体(TGF- $\beta$ RII)和I型TGF- $\beta$ 受体[亦称为激活素受体样激酶5(activin receptor-like kinase 5, ALK5)]形成复合物,磷酸化并激活下游的Smad2/3蛋白<sup>[13]</sup>。磷酸化的Smad2/3与Smad4结合后转入核内,作为转录复合物直接启动促纤维化基因的表达,其中最关键的标志是 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的上调,这是HSC转化为具有收缩、增殖和大量分泌ECM能力的肌成纤维细胞的关键步骤<sup>[14]</sup>。

### 1.2 ECM的代谢失衡

TGF- $\beta$ 1信号通路的持续激活是导致ECM代谢失衡的核心。其一方面直接促进I型、III型层黏连蛋白及纤连蛋白等ECM核心成分的合成<sup>[15]</sup>;另一方面,通过调控基质金属蛋白酶(matrix

metalloproteinases, MMPs)及其组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)的平衡,严重抑制ECM的降解。具体表现为抑制MMP-1、MMP-2、MMP-9等的活性,同时促进TIMP-1、TIMP-2的表达,导致胶原等成分在窦周隙大量沉积,形成纤维间隔<sup>[16]</sup>。

### 1.3 免疫微环境的调控

TGF- $\beta$ 1在肝纤维化免疫微环境中扮演了“调节者”的角色。其能促使肝脏中的巨噬细胞(如Kupffer细胞)从促炎的M1型向抗炎、促修复、促纤维化的M2型极化<sup>[17]</sup>。这一极化过程并非孤立发生,而是与核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)信号通路存在密切的协同。TGF- $\beta$ 1能够激活或增强NF- $\kappa$ B信号,而活化的NF- $\kappa$ B反过来又可上调TGF- $\beta$ 及其受体的表达,两者形成正反馈环路,共同驱动促纤维化因子的持续释放<sup>[18-19]</sup>。活化的Kupffer细胞可迅速分泌白细胞介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C-C趋化因子(C-C motif ligand 2, CCL)2、CCL5等大量促炎与促纤维化因子,直接激活HSC并加剧纤维化进程<sup>[18, 20-21]</sup>。Kupffer细胞的激活还能增强HSC核内的NF- $\kappa$ B信号,进而促进更多促炎细胞因子的释放,形成炎症放大环路<sup>[22]</sup>。活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为重要的信号分子,在此过程中联动炎症与纤维化——高水平的ROS不仅能直接激活HSC,还能促进Kupffer细胞释放促纤维化介质,并招募循环中的炎症细胞进入肝脏,共同营造一个有利于纤维化发生与发展的慢性炎症环境<sup>[23]</sup>。

### 1.4 肝窦毛细血管化与血管新生

在纤维化进程中,肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)的表型转变是另一个关键病理特征。在肝纤维化/肝硬化过程中,TGF- $\beta$ 1通过上调低氧诱导因子-1 $\alpha$ (hypoxia inducible factor 1 subunit alpha, HIF-1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等因子,诱导LSEC发生表型改变:窗口

消失、基底膜形成,即“肝窦毛细血管瘤化”<sup>[18,24]</sup>。肝损伤时,LSEC的血管舒张因子(如一氧化氮)合成减少,而血管收缩因子(如内皮素-1)合成增加,这种失衡不仅改变了LSEC自身的表型,也直接促进了HSC的活化,从而加剧炎症与肝纤维化<sup>[25-26]</sup>。此外,LSEC还能通过释放Wnt/ $\beta$ -连锁蛋白( $\beta$ -catenin)等信号通路的相关分子,间接参与HSC的激活<sup>[16]</sup>。这一变化破坏了肝细胞与血液之间的物质交换,加剧肝损伤和缺氧,并促进病理性血管新生,为纤维化的持续发展提供微环境。

### 1.5 表观遗传与非编码RNA的调控

TGF- $\beta$ 信号通路的强度与持续时间受到表观遗传和非编码RNA网络的精密调控。在组蛋白修饰层面,去乙酰化酶Sirt6通过去乙酰化Smad2蛋白第54位赖氨酸直接抑制TGF- $\beta$ 信号转录活性外<sup>[27]</sup>,其他组蛋白修饰酶如:组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)、组蛋白甲基转移酶,也参与调控纤维化相关基因的染色质可及性<sup>[21]</sup>。在DNA甲基化层面,TGF- $\beta$ 1可诱导纤维化相关基因启动子区的低甲基化,或导致抑癌基因的高甲基化,从而稳定促纤维化表型<sup>[22]</sup>。

在非编码RNA层面,TGF- $\beta$ 可下调具有抗纤维化作用的miR-29家族表达,解除其对胶原等ECM基因的转录后抑制,放大ECM沉积效应<sup>[28]</sup>;同时,多种miRNA(如miR-21、miR-125b)和长链非编码RNA通过与TGF- $\beta$ 通路关键分子相互作用,构成复杂的反馈或前馈调节环,精确控制信号的时空动态<sup>[23-24]</sup>。这些表观遗传机制共同决定了HSC活化的可逆性窗口,并成为干预纤维化进程的潜在靶点。

### 1.6 TGF- $\beta$ 信号通路的多元调控网络

在肝纤维化的复杂病理网络中,TGF- $\beta$ 通路的作用远超出经典的Smad依赖性信号传导。大量研究证实,TGF- $\beta$ 通过激活多种非经典下游通路,并与肝脏微环境中其他核心信号网络形成密切的交叉对话,共同构成一个驱动纤维化的精密调控体系。TGF- $\beta$ 可独立激活p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)等非经典通路。例如,雄芍汤的抗纤维化作用与其抑制TGF- $\beta$ 1/p38 MAPK/NF- $\kappa$ B信号轴相关<sup>[29]</sup>;而小分子组合SBCH(SB431542

与CHIR99021)则通过协同抑制TGF- $\beta$ /Smad和PI3K/Akt通路,不仅阻断了HSC的活化,更诱导其向功能性肝细胞转分化<sup>[30]</sup>,展现了多靶点干预的独特优势。同时,人可溶性髓系细胞触发受体-1(soluble triggering receptor expressed on myeloid cell-1, sTREM-1)被证实通过结合Robo2受体,并行激活Smad2/3与PI3K/Akt通路,从而加剧纤维化进程<sup>[31]</sup>。

TGF- $\beta$ 信号与NF- $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -catenin等关键通路存在广泛的交叉调控<sup>[32-33]</sup>。这种交互作用放大了炎症与纤维化信号。芹黄素的治疗机制便涉及对NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ /Smad这一协同轴的整体抑制<sup>[32]</sup>。此外,LSEC来源的Wnt信号可激活HSC内的 $\beta$ -catenin通路,与TGF- $\beta$ 信号形成联动<sup>[34]</sup>;药物卡格列净通过抑制蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)介导的 $\beta$ -catenin去磷酸化,间接对抗HSC活化<sup>[35]</sup>。

## 2 靶向TGF- $\beta$ 信号通路的抑制剂分类与作用机制

### 2.1 小分子激酶抑制剂

小分子激酶抑制剂通过直接竞争性地结合ALK5的ATP结合位点,抑制其激酶活性,从而阻断下游Smad蛋白(主要是Smad2/3)的磷酸化和活化,最终抑制HSCs的活化和胶原基因的转录,成为抗纤维化药物开发的热点方向<sup>[36]</sup>。

Zhu等<sup>[30]</sup>开发了一种名为SBCH的小分子组合疗法,通过协同抑制TGF- $\beta$ /Smad和磷脂酰肌醇3-激酶phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路,有效减轻了多种病因诱导的肝纤维化。该疗法不仅能抑制HSC的活化与纤维化活性,还能在体内诱导活化的HSC转分化为化学诱导的肝细胞样细胞(chemically induced hepatocyte-like cells, ciHeps),从而在逆转纤维化的同时促进肝脏修复与功能恢复。在四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl<sub>4</sub>)、胆管结扎(bile duct ligation, BDL)、乙型肝炎病毒以及非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)等多种肝纤维化动物模型中,SBCH均显示出显著的抗纤维化效果,为肝纤维化的病因无差别治疗提供了新策略。张波<sup>[37]</sup>通过计算机辅助药物设计优化合成了一系列二芳基嘧啶酰胺类衍生物,

其中化合物 4v (结构特征: 嘧啶酰胺核心) 在 0.5  $\mu\text{mol/L}$  浓度下对 ALK5 抑制率达 97%, 在  $\text{CCl}_4$  诱导的小鼠肝纤维化模型中表现出强效抗纤维化作用。Kou 等<sup>[16]</sup>合成的葱醌衍生物康乐欣 (Kanglexin, KLX) 不仅抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路, 还能通过降解 HDAC1 激活过氧化物酶体增生激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferative activated receptor gamma, PPAR $\gamma$ ), 并重编程谷胱甘肽代谢, 实现多途径协同。Galunisertib (LY2157299) 则是一种口服小分子 ALK5 抑制剂, 在临床前模型中显著减轻纤维化, 但其单药疗效有限, 提示需联合用药<sup>[36]</sup>。

该类抑制剂优势在于口服生物利用度高、易于化学优化, 但其组织选择性差常导致脱靶效应和全身毒性, 是临床开发的主要障碍。

## 2.2 生物大分子抑制剂

### 2.2.1 可溶性受体

可溶性受体 (如 sTGF- $\beta$ RII、sTGF- $\beta$ RIII) 作为“分子诱饵”, 通过高亲和力与游离的 TGF- $\beta$  配体结合, 竞争性地阻断其与细胞膜上完整受体的结合。该类策略具有高度特异性, 能够精准靶向 TGF- $\beta$  超家族中的特定亚型。多项临床前研究证实, sTGF- $\beta$ RII-Fc 融合蛋白在  $\text{CCl}_4$  和 BDL 诱导的肝纤维化动物模型中, 能显著降低血清 TGF- $\beta$ 1 水平、改善肝组织病理评分、减少胶原沉积及  $\alpha$ -SMA 的表达, 展现出明确的抗纤维化疗效<sup>[38-39]</sup>。

该类制剂特异性强, 但作为蛋白质药物, 存在生产成本低、需注射给药、可能引发免疫原性等问题。

### 2.2.2 单克隆抗体

单克隆抗体通过特异性识别并中和 TGF- $\beta$  配体或阻断 TGF- $\beta$  受体, 从而精准抑制该通路的活化, 减轻 HSC 的活化和 ECM 的过度沉积。Segal-Salto 等<sup>[40]</sup>开发的抗 CCL24 单克隆抗体 CM-101, 通过阻断趋化因子信号间接影响 TGF- $\beta$  通路, 在动物模型中显著减轻肝纤维化和炎症反应。Nishimichi 等<sup>[38]</sup>研究发现, 针对整合素  $\alpha$ 8 $\beta$ 1 的单克隆抗体能抑制 HSC 的收缩性和活化, 并间接干扰 TGF- $\beta$  的活性, 展示了此类药物多重机制干预的潜力。

单抗药物具有高度的靶点亲和力与特异性, 但其分子量大、难以渗透纤维化组织, 且同样面临免疫原性和高成本的挑战。

## 2.3 天然产物与中药来源的抑制剂

天然产物及中药成分以其多靶点、低毒性

和来源广泛的特点, 成为抗纤维化药物研发的宝库。

黄酮类、萜类及苷类等单体成分被广泛研究并证实具有明确的抗纤维化潜力。芹黄素通过抑制 NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ /Smad 信号轴, 在减轻炎症反应的同时抑制 HSC 活化与 ECM 沉积, 发挥抗炎与抗纤维化的双重作用<sup>[32]</sup>。柚皮素在代谢相关肝纤维化模型中, 通过下调 TGF- $\beta$ 1 及 p-Smad2/3 表达, 有效缓解纤维化进程<sup>[41]</sup>。香紫苏醇能够上调抑制性 Smad7 蛋白, 同时抑制 Smad2/3 磷酸化, 从而阻断 TGF- $\beta$  信号传导与 HSC 活化<sup>[42]</sup>。栀子苷在体内外实验中均表现出对 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路的抑制作用, 显著降低纤维化标志物的表达<sup>[43]</sup>。

然而, 许多研究仍停留在“表型-通路”关联层面, 缺乏对药物直接作用靶点、细胞间通讯及时空动态调控机制的深入解析。例如, 研究发现, 姜黄素可以通过基于 TGF- $\beta$ 1/Smad3/miR-21 轴抑制促纤维化因子和 IL-17a 的表达, 从而缓解肝纤维化, 但研究并未阐明姜黄素通过何种上游信号分子或转录因子来调控 miR-21 的转录或成熟过程<sup>[44]</sup>。

为突破这一瓶颈, 近年来研究开始转向多组学整合与系统药理学方法。例如, 通过网络药理学预测黄连解毒汤的活性成分群与肝纤维化靶点网络, 再通过实验验证其协同调控 TGF- $\beta$ /Smad、NF- $\kappa$ B 等多通路的作用<sup>[45]</sup>。此外, 单细胞转录组学与转录组学联合分析的应用使得研究者能够更精细地解析肝纤维化中差异表达的基因及其功能通路。例如, 通过 RNA 测序分析发现, 在  $\text{CCl}_4$  诱导的肝纤维化模型中, 整合素  $\alpha$ 8 在 HSC 中显著上调, 且其表达被灵芝多糖抑制, 进一步研究提示其可能作为 HSC 活化的特异性标志物, 并参与调控 ECM 与 TGF- $\beta$  信号通路的交互作用, 为靶向治疗提供了新的潜在靶点<sup>[46]</sup>。

中药复方遵循“君臣佐使”配伍原则, 通过多成分、多靶点协同干预肝纤维化进程。桂枝茯苓丸通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad2 通路并调节 MMPs/TIMPs 平衡发挥抗纤维化作用<sup>[47-48]</sup>。复原活血汤能同时抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 和 TGF- $\beta$ 1/p38 通路, 实现对 HSC 活化的双重阻断<sup>[49]</sup>。舒肝化癥方通过抑制 HIF-1 $\alpha$ /VEGF/TGF- $\beta$ 1 轴改善肝微环境<sup>[33]</sup>。肝豆汤 II 号则针对肝豆状核变性病肝纤维化展示了辨证论治下的特异性干预<sup>[50]</sup>。苦参注射液通

过上调 Smad7, 促进 TGF $\beta$ 1 的降解, 重新平衡 TGF- $\beta$  信号, 体现了“老药新用”的价值<sup>[39]</sup>。然而, 复方研究的核心挑战在于核心活性成分群及其协同机制仍不明确, 多数研究停留在整体药效评价与单一通路验证, 难以清晰解析“何方-何成分-作用于何靶点”的精确关系。

## 2.4 基因沉默技术与表观遗传调控

以 siRNA、miRNA 为代表的寡核苷酸药物能精准靶向 TGF- $\beta$  通路中的关键 mRNA, 实现基因表达的转录后调控。研究发现, 中药复方如锁阳联合白刺果可通过下调 miR-21、上调 miR-29b 与 miR-326 的表达抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 发挥抗纤维化作用<sup>[51]</sup>。

表观遗传方面, 去乙酰化酶 Sirt6 通过去乙酰化 Smad2 蛋白第 54 位赖氨酸残基, 有效抑制 TGF- $\beta$  信号通路的转录活性。在 HSC 中激动 Sirt6 或利用其激动剂 MDL-800 干预, 可显著缓解肝纤维化, 这为开发基于“表观遗传重编程”的抗纤维化药物提供了新靶点<sup>[27]</sup>。

这类策略能从基因表达源头进行干预, 潜力巨大, 但递送效率、体内稳定性和脱靶风险仍是其技术瓶颈。

## 2.5 新型递送系统

为提高药物疗效、降低全身毒性, 各种新型递送系统被开发用于精准、可控地递送 TGF- $\beta$  通路抑制剂。

纳米载体如精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽 (Arg-Gly-Asp, RGD) 修饰的脂质体 RGD-Lip/MDL-800 成功实现了对 Sirt6 激动剂的 HSC 特异性递送, 通过上调 Sirt6 表达并抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路, 显著缓解了肝纤维化进程<sup>[27]</sup>。植物绿色合成的氧化铈纳米颗粒 (CeO<sub>2</sub>NPs) 在抑制 TGF- $\beta$ /Smad 通路减少胶原沉积与 HSC 活化的同时激活核因子 (红细胞衍生 2) 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) /血红素氧合酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路增强抗氧化能力, 从而协同发挥抗纤维化效应<sup>[52]</sup>。Liu 等<sup>[53]</sup> 开发了一种基于聚多巴胺纳米颗粒的溶酶体靶向嵌合体 (MAP)。该体系通过其表面修饰的 M6P 配体特异性靶向活化 HSC 高表达的 CI-M6PR 受体, 并利用共价连接的 ALK5 抑制剂将细胞膜上的 ALK5 劫持至溶酶体进行降解。同时, 该纳米系统凭借聚多巴胺的核心特性有效清除

ROS, 从而减少 TGF- $\beta$  的产生。这种“减少细胞因子产生”与“降解其受体”的双重协同机制, 在细胞和动物模型中均被证实能有效抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路, 显著缓解肝纤维化进展, 为该疾病的精准治疗提供了新策略。

细胞外泌体如同间充质干细胞来源的外泌体不仅本身具有抗纤维化潜力, 可作为天然治疗剂, 还可作为载体递送特定药物或核酸分子, 展现出良好的应用前景<sup>[54]</sup>。

## 2.6 抗 TGF- $\beta$ 活性的多靶点药物

肝纤维化涉及多通路协同致病, 因此一些虽不特异性靶向 TGF- $\beta$  通路、但能通过关键节点间接且显著抑制其活性的多靶点药物, 展现出独特的治疗价值。这类药物的优势在于能够同时干预纤维化进程中的多个环节, 可能产生协同效应, 并降低因单一路径抑制而引发的代偿性激活风险。

吡非尼酮是此类药物的典型代表。其并非直接作用于 TGF- $\beta$  受体, 而是通过上游干预, 下调 TGF- $\beta$ 1 的基因表达与蛋白合成, 同时还能抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 Smad2/3 磷酸化及其下游促纤维化基因 (如胶原 I、纤连蛋白) 的转录。此外, 吡非尼酮还兼具抗炎和抗氧化作用, 这种多靶点特性使其在特发性肺纤维化中已获批上市。在肝纤维化临床前模型中, 吡非尼酮同样表现出抑制 HSC 活化、减少 ECM 沉积的功效<sup>[55-56]</sup>。卡格列净作为一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂, 近年来被发现具有抗肝纤维化作用。研究显示, 其通过抑制 PP2A 介导的  $\beta$ -catenin 去磷酸化, 从而抑制 HSC 的活化和增殖, 在动物模型中显著减轻肝纤维化。这一机制不直接靶向 TGF- $\beta$  通路, 但通过调控  $\beta$ -catenin 信号间接影响纤维化进程, 为多靶点抗纤维化药物提供了新的候选<sup>[35]</sup>。

综上所述, 在肝纤维化治疗领域, 靶向核心致病通路 TGF- $\beta$  的抑制剂研发已形成多元化策略。目前主要抑制剂类型包括小分子激酶抑制剂、单克隆抗体、可溶性受体、天然产物、中药制剂以及具有抗 TGF- $\beta$  活性的多靶点药物。这些抑制剂在实验模型中均能有效抑制 HSC 活化、减少 ECM 沉积, 部分已进入临床验证阶段。各类 TGF- $\beta$  抑制剂在纤维化模型中的疗效见表 1。各类抑制剂调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路来延缓肝纤维化机制见图 1。

表1 各类TGF-β抑制剂在肝纤维化模型中的疗效一览

Table 1. Overview of efficacy of various TGF-β inhibitors in liver fibrosis models

分类	代表成分	核心机制	关键药效 (临床前)	参考文献
小分子抑制剂	SBCH (SB431542+CHIR99021)	SB431542抑制TGF-β/Smad通路; CHIR99021抑制GSK-3, 进而抑制PI3K/Akt/mTOR通路。诱导细胞转分化: 将活化的MFs在体转分化为ciHeps	在CCl <sub>4</sub> 、BDL等多种肝纤维化模型中显著减轻纤维化 (如减少α-SMA、胶原沉积); 抑制HSC活化与增殖, 促进其向功能肝细胞转化; 改善肝功能指标 (ALT、AST等)	[29]
	化合物4v	选择性抑制ALK5激酶活性, 阻断Smad2/3磷酸化	体外ALK5抑制率97%; 体内10 mg/kg在CCl <sub>4</sub> 诱导的小鼠模型中显著改善肝纤维化病理表现	[37]
	galumiseritib (LY2157299)	口服ALK5抑制剂, 阻断Smad2/3磷酸化	在临床前模型中显著减轻纤维化	[36]
可溶性受体	sTGF-βRII-Fc融合蛋白	作为“分子诱饵”高亲和力结合TGF-β配体, 阻断其与膜受体结合	在CCl <sub>4</sub> 和BDL模型中显著降低血清TGF-β1水平, 改善肝组织病理评分, 减少胶原沉积和α-SMA表达	[38-39]
单克隆抗体	CM-101 (抗CCL24)	中和趋化因子CCL24, 间接抑制TGF-β通路及其介导的炎症与纤维化正反馈	10 mg/kg在多种肝纤维化动物模型 (如CCl <sub>4</sub> 、BDL) 中显著减轻纤维化与炎症反应	[40]
天然黄酮	芹黄素	抑制NF-κB/TGF-β/Smad信号轴, 协同抗炎与抗纤维化	25~100 mg/kg剂量依赖性降低血清ALT、AST水平, 抑制肝组织α-SMA表达	[32]
	柚皮素	下调TGF-β1及p-Smad2/3表达, 直接抑制TGF-β/Smad信号通路传导	在代谢相关肝纤维化模型中, 能有效缓解纤维化进程, 显著降低肝组织胶原沉积与α-SMA表达水平	[41]
萜类及苷类	香紫苏醇	上调抑制性Smad7, 同时抑制Smad2/3磷酸化, 阻断TGF-β信号传导	在CCl <sub>4</sub> 模型中有效抑制α-SMA和Collagen I表达, 减轻纤维化程度	[42]
中药复方	桂枝茯苓丸	抑制TGF-β1/Smad2信号通路, 并调节MMPs/TIMPs平衡, 促进ECM降解	在CCl <sub>4</sub> 诱导的大鼠肝纤维化模型中, 能显著降低血清ALT、AST水平, 下调肝组织α-SMA、Collagen I表达, 改善肝组织病理学评分	[47-48]
	复原活血汤	双重抑制TGF-β1/Smad3和TGF-β1/p38通路, 协同阻断HSC活化	18.9 g/kg改善肝功能, 降低肝组织Hyp含量、α-SMA及Collagen-I表达	[49]
基因/表观遗传调控	MDL-800 (Sirt6激动剂)	激活去乙酰化酶Sirt6, 通过去乙酰化Smad2蛋白抑制TGF-β信号通路的转录活性	在HSC中激动Sirt6可显著缓解肝纤维化	[27]
纳米制剂	CeO <sub>2</sub> NPs	双通路抑制TGF-β/Smad信号, 同步激活Nrf2/HO-1抗氧化通路	0.1~0.5 mg/kg改善肝功能指标 (如ALT、AST), 降低氧化应激与胶原沉积	[52]
	RGD-Lip/MDL-800	RGD肽修饰实现HSC特异性递送, 上调Sirt6并抑制TGF-β/Smad通路	成功实现靶向递送, 在动物模型中显著缓解肝纤维化进程	[27]
	MAP (聚多巴胺纳米颗粒+M6P配体+R268712配体)	清除ROS, 减少TGF-β分泌; 通过M6P靶向CI-M6PR, 引导ALK5进入溶酶体降解	降低ECM沉积 (胶原I、纤维连接蛋白、α-SMA); 抑制TGF-β-Smad2/3通路; 改善肝功能指标 (ALT、AST)	[53]
细胞外泌体	间充质干细胞来源的外泌体	作为天然纳米载体, 递送抗纤维化miRNA等活性物质, 并具有内在免疫调节功能	在TGF-β诱导的肝纤维化模型中有效降低NOX基因表达, 缓解纤维化	[54]
抗TGF-β活性的多靶点药物	吡非尼酮	多靶点: 下调TGF-β1表达、抑制Smad2/3磷酸化、兼具抗炎与抗氧化作用	在CCl <sub>4</sub> 、TAA等肝纤维化模型中, 能显著降低血清转氨酶, 减少肝组织胶原沉积及α-SMA、Collagen I表达	[55-56]
	卡格列净	抑制PP2A, 阻断其介导的β-catenin去磷酸化, 从而抑制HSC活化与增殖	在TGF-β1诱导的LX-2细胞及CCl <sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化模型中, 能有效抑制HSC活化标志物 (α-SMA) 及胶原表达, 减轻纤维化	[35]

注: GSK-3: 糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); MFs: 肌成纤维细胞 (myofibroblast); ALT: 丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase); AST: 天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase); Hyp: 羟脯氨酸 (hydroxyproline); NOX: NADPH氧化酶 (NADPH oxidase); TAA: 硫代乙酰胺 (thioacetamide); Collagen I: I型胶原蛋白。

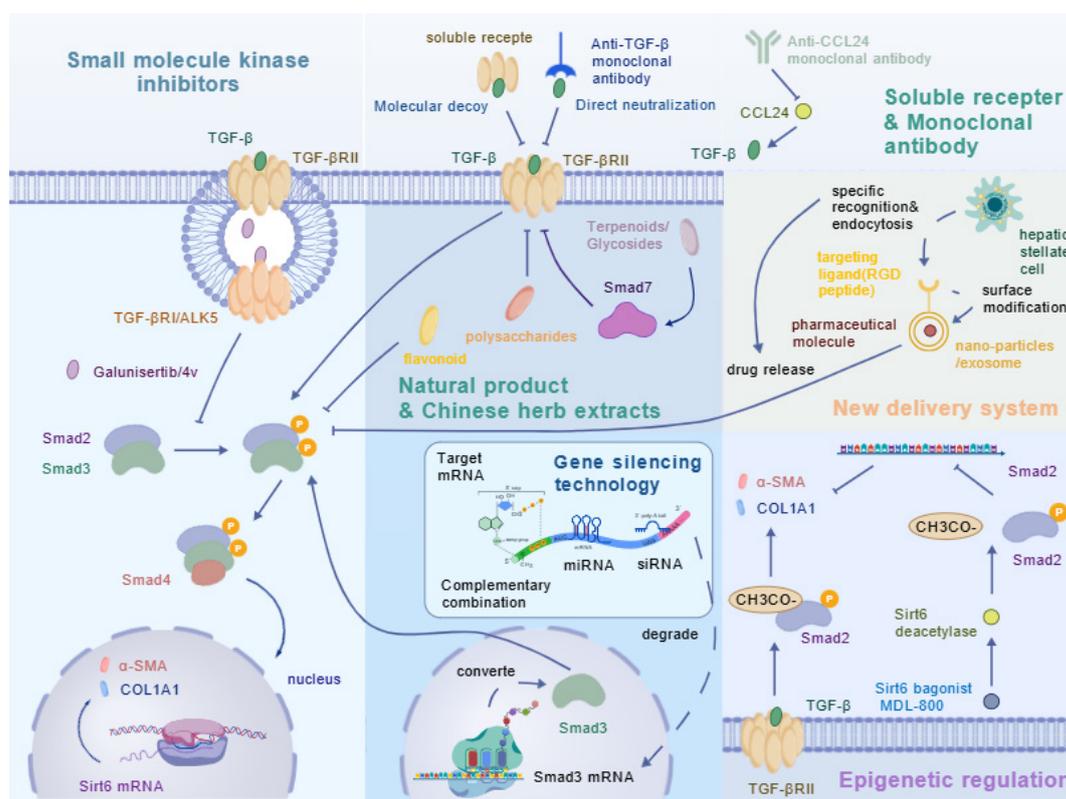


图1 各类抑制剂调控TGF-β1/Smad转导机制图

Figure 1. Schematic diagram of TGF-β1/Smad signaling regulation by various inhibitors

### 3 TGF-β抑制剂的研究进展

#### 3.1 体外细胞模型

在 TGF-β1 诱导的人 HSC (LX-2、HSC-T6) 模型中, 种类繁多的抑制剂均展现出显著的抗纤维化效果能有效抑制 HSC 活化、增殖与迁移, 并下调 α-SMA、Collagen I 等纤维化标志物的表达 [57-58]。从药物作用机制看, 小分子 (如 KLX [16])、天然产物 (如虾青素 [59]) 及生物制剂均被证实可通过调控 p-Smad2/3 或 Smad7 水平有效阻断 TGF-β/Smad 信号通路 [59-60]。

#### 3.2 动物在体模型

在多种成熟的肝纤维化动物模型, 包括 CCl<sub>4</sub> 诱导的化学损伤模型 [56]、BDL 诱导的胆汁淤积性模型 [61]、TAA 模型 [62] 以及蛋氨酸-胆碱缺乏饮食诱导的代谢性模型 [63] 中, 靶向 TGF-β/Smad 通路的干预措施表现出明确的治疗效果。

多项研究表明, 干预后血清中肝损伤标志物如 ALT、AST 水平显著降低, 提示肝细胞损伤得到有效缓解。例如, MCA17-1 在 CCl<sub>4</sub> 诱导的小鼠肝纤维化模型中显著降低 ALT 和 AST 水平 [14]; 天狼星红染色或 Masson 染色可见干预后肝组织

中胶原纤维沉积明显减少, 同时血清纤维化标志物如透明质酸 (hyaluronic acid, HA)、层黏连蛋白、III 型前胶原等也显著下降 [64]; 中剂量抗纤软肝颗粒显著降低 Hyp 含量和胶原面积 [65]; 香紫苏醇在 CCl<sub>4</sub> 模型中有效抑制 α-SMA 和 Collagen I 表达, 减轻纤维化程度 [42]。新型策略如纳米材料 (CeO<sub>2</sub>NPs [52]) 和单克隆抗体 (抗整合素 α8 单抗 [38]) 在动物模型中也展现出良好前景。

#### 3.3 临床试验与疗效安全性瓶颈

目前, 多种靶向或间接调控 TGF-β 信号通路的药物已进入临床试验阶段, 主要涉及晚期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 及肝纤维化相关疾病。表 2 汇总了部分代表性药物的临床试验概况、疗效与安全性数据, 并分析了其临床转化中的关键挑战。

靶向 TGF-β 信号通路治疗肝纤维化的临床转化, 受限于该通路复杂的“双刃剑”特性所带来的根本矛盾。一方面, TGF-β 在驱动纤维化的同时, 对维持免疫稳态、组织修复和心血管功能至关重要 [13, 36, 78]。全身性抑制不仅可能因其他通路 (如 PI3K/Akt) 的代偿性激活而影响疗效, 更会引发心脏毒性、皮肤损伤等剂量限制性不良反应 [36]。

表2 部分TGF-β通路相关抑制剂的临床试验概况  
Table 2. Overview of clinical trials for selected TGF-β pathway inhibitors

药物名称	试验分期	样本量 (例)	适应症	核心疗效指标	安全性数据	临床优势	局限/挑战	参考文献
Galunisertib (LY2157299)	II期	100-200	晚期HCC (部分研究涉及肝纤维化标志物)	OS, DCR, PIIINP (纤维化标志物)	剂量限制性毒性; 心包积液、皮肤毒性常见; 疲劳、恶心、肝功能异常	首个进入临床的口服ALK5抑制剂在HCC中显示出生存获益趋势可降低纤维化标志物	单药疗效有限心脏毒性限制剂量尚无肝纤维化专项III期数据	[36, 66-70]
吡非尼酮	II期 (肝纤维化)	50-100	慢性丙型肝炎、NASH相关肝纤维化、胆汁淤积性肝病	LSM血清标志物 (HA、TIMP-1等) 氧化应激与炎症 (MDA, GSH等) 信号通路 (FXR, PI3K/Akt/mTOR等蛋白表达)	胃肠道反应 (恶心、腹泻) 光敏感肝酶升高 疲劳、皮疹	多靶点作用 (抗纤维化、抗炎、抗氧化、免疫调节、胆汁酸稳态调节), 跨器官潜力 (已获批用于特发性肺纤维化, 安全性数据较充分), 衍生物开发 [如Compound 5, 靶向T细胞代谢 (PI3K-Akt-mTOR), 活性更强]	疗效在不同模型中不一致不良反应发生率较高, 耐受性差肝纤维化适应症未获批, 需长期用药半衰期短、生物利用度低、光毒性明显作用机制尚未完全阐明	[71-74]
CM-101 (抗CCCL24单抗) (NASH/肝纤维化)	I/II期	60-100	NASH伴肝纤维化、MASLD	肝纤维化程度炎症与纤维化标志物 (TIMP1、Pro-C3等) 肝酶水平	注射部位反应轻度感染风险增加整体耐受良好	靶向趋化因子通路, 间接抑制TGF-β在动物模型中显示强效抗纤维化免疫调节作用	样本量小缺乏肝组织学终点长期免疫安全性未知仍需III期验证	[40, 75-76]
AVID200 (TGF-β1/β3 trap) (实体瘤, 含HCC)	I期	30-50	晚期实体瘤 (含HCC)	药代动力学/药效学耐受性 初步抗肿瘤活性	注射相关反应乏力、恶心免疫相关不良事件低	高亲和力和诱饵受体, 精准中和TGF-β1/β3潜在抗纤维化+抗肿瘤双重作用	尚未专门用于肝纤维化样本量小, 疗效证据不足	[77]

注: OS: 总生存期 (overall survival); DCR: 疾病控制率 (disease control rate); PIIINP: III型前胶原羧基端肽 (procollagen III amino terminal propeptide); LSM: 肝硬度 (liver stiffness measurement); MDA: 丙二醛 (malondialdehyde); GSH: 谷胱甘肽 (glutathione); FXR: 法尼醇X受体 (Farnesoid X receptor); MASLD: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)。

为应对上述挑战,当前的研究方向正朝着精准化与智能化策略演进。首要策略是提高靶向特异性,包括开发基于纳米颗粒、脂质体或外泌体的递送系统,通过修饰血小板衍生生长因子受体  $\beta$  (platelet derived growth factor receptor beta, PDGFR $\beta$ ) 或整合素等配体,实现药物向活化 HSC 的特异性递送,以降低全身暴露和毒性<sup>[79-80]</sup>。其次,致力于开发 TGF- $\beta$  亚型(如  $\beta$ 1)选择性抑制剂或作用于下游关键节点(如整合素  $\alpha$ v $\beta$ 6、 $\alpha$ 8 $\beta$ 1)的新型药物,旨在分离其抗纤维化功效与不良生理影响<sup>[81-82]</sup>。此外,鉴于纤维化网络的复杂性,联合治疗已成为必然趋势,策略涵盖 TGF- $\beta$  抑制剂与病因治疗(如抗病毒药)、不同机制的抗纤维化药物(如 PPAR $\gamma$  激动剂、成纤维细胞生长因子 21 类似物),或与免疫检查点抑制剂的联用,以期实现协同增效并克服通路代偿<sup>[36]</sup>。

不同病因所致的肝纤维化(如病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病/MASLD)在免疫微环境、代谢失调及纤维化驱动机制上存在差异,可能影响 TGF- $\beta$  抑制剂的适用性与疗效<sup>[36]</sup>。在病毒性肝炎相关肝纤维化中,抗纤维化治疗常需与抗病毒治疗协同,以控制炎症与纤维化进程,例如苦参注射液通过调节 TGF- $\beta$ /Smad7 信号通路抑制 HSC 活化<sup>[39]</sup>,且紧密连接蛋白 Claudin-1 作为病毒进入共受体与纤维化驱动因子,也提示了抗病毒与抗纤维化联合的潜在靶点<sup>[83]</sup>。而在代谢相关肝纤维化中,兼具调节代谢、氧化应激与炎症作用的药物(如抗 CCL24 单抗 CM-101<sup>[40]</sup>、载脂蛋白 J<sup>[84]</sup>、IL-22/Nrf2 通路激活剂<sup>[85]</sup>及腺苷酸活化蛋白激酶激活剂<sup>[86]</sup>)可能更具综合干预优势。未来临床试验应进一步开展病因分层研究,以实现精准治疗。

## 4 结语

TGF- $\beta$  信号通路作为驱动 HSC 活化、ECM 过度沉积、免疫微环境失衡及肝窦毛细血管化等多个纤维化关键环节的核心通路,已成为抗肝纤维化药物研发的重要靶点。

小分子激酶抑制剂、可溶性受体、单克隆抗体、天然产物以及中药复方这些靶向 TGF- $\beta$  信号通路的抑制剂在体外细胞模型和多种肝纤维化动物模型中均表现出显著的抗纤维化效果,能够抑

制 HSC 活化、减少胶原沉积、改善肝功能,部分已进入临床试验阶段。

尽管临床前研究结果令人鼓舞,但 TGF- $\beta$  抑制剂的临床转化仍面临诸多挑战。未来研究应聚焦于组织与细胞特异性靶向技术(如 PDGFR $\beta$  或整合素导向的纳米载体<sup>[87]</sup>),以提升药物在 HSC 中的富集并降低全身毒性;结合无创影像学与液体活检实现肝纤维化的动态监测与精准医疗;采用系统生物学与人工智能技术,推动多靶点药物与智能联合策略的开发(如 TGF- $\beta$  抑制剂与抗病毒药物、PPAR $\gamma$  激动剂或免疫调节剂的协同应用)<sup>[88]</sup>。传统中医药“多成分-多靶点”整体调节理念与现代固定剂量复方制剂的结合,也为肝纤维化的系统干预提供了新思路。通过跨学科技术创新与多层次策略整合,有望实现 TGF- $\beta$  抑制剂的高效、安全与个体化应用,推动肝纤维化的有效逆转与临床治疗进步。

## 参考文献

- 1 Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166. DOI: [10.1038/s41575-020-00372-7](https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7).
- 2 Sallam M, Khalil R. Contemporary insights into hepatitis C virus: a comprehensive review[J]. *Microorganisms*, 2024, 12(6): 1035. DOI: [10.3390/microorganisms12061035](https://doi.org/10.3390/microorganisms12061035).
- 3 Ma H, Yan QZ, Ma JR, et al. Overview of the immunological mechanisms in hepatitis B virus reactivation: implications for disease progression and management strategies[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(10): 1295-1312. DOI: [10.3748/wjg.v30.i10.1295](https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i10.1295).
- 4 Molenaar MR, Penning LC, Helms JB. Playing jekyll and hyde—the dual role of lipids in fatty liver disease[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2244. DOI: [10.3390/cells9102244](https://doi.org/10.3390/cells9102244).
- 5 陈秋贵,覃妮,陆世银,等. 基于 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路探讨牛大力总黄酮对四氯化碳致肝纤维化大鼠的保护作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(3): 299-305. [Chen QG, Qin N, Lu SY, et al. Protective effect and mechanism of total flavonoids of *Millettia speciosa* Champ. on carbon tetrachloride induced liver fibrosis in rats[J]. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2025, 34(3): 299-305.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-8849.2025.03.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-8849.2025.03.002).
- 6 李开杨,吴小梅,黄敬,等. 天然产物调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路治疗肝纤维化研究进展[J]. *中国实验动物学报*,

- 2024, 32(10): 1320–1331. [Li KY, Wu XM, HJ, et al. Progress of research into natural products that regulate TGF- $\beta$ 1/Smad pathway for the treatment of hepatic fibrosis[J]. *Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica*, 2024, 32(10): 1320–1331.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4847.2024.10.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4847.2024.10.010).
- 7 Crouchet E, Dachraoui M, Jühling F, et al. Targeting the liver clock improves fibrosis by restoring TGF- $\beta$  signaling[J]. *J Hepatol*, 2025, 82(1): 120–133. DOI: [10.1016/j.jhep.2024.07.034](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.07.034).
- 8 周会霞, 卢雨蓓. 中医药调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路防治肝纤维化的研究概况 [J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(1): 187–191. [Zhou HX, Lu YB. Research progress of traditional chinese medicine regulating TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway in the prevention and treatment of hepatic fibrosis[J]. *Clinical Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 36(1): 187–191.] DOI: [10.16448/j.cjctm.2024.0140](https://doi.org/10.16448/j.cjctm.2024.0140).
- 9 杨孟利, 李三强, 张凯杰, 等. 抑制解整合素金属蛋白酶 8 表达对酒精性肝纤维化小鼠炎症损伤的机制 [J]. *解剖学报*, 2024, 55(6): 746–752. [Yang ML, Li SQ, Zhang KJ, et al. Mechanism of inhibiting a disintegrin and metalloprotease 8 expression on inflammatory damage in alcoholic liver fibrosis mice[J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2024, 55(6): 746–752.] DOI: [10.16098/j.issn.0529-1356.2024.06.013](https://doi.org/10.16098/j.issn.0529-1356.2024.06.013).
- 10 Yu S, Ericson M, Fanjul A, et al. Genome-wide CRISPR screening to identify drivers of TGF- $\beta$ -induced liver fibrosis in human hepatic stellate cells[J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17(4): 918–929. DOI: [10.1021/acscchembio.2c00006](https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00006).
- 11 Pei Q, Yi Q, Tang L. Liver fibrosis resolution: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Int Journal Mol Sci*, 2023, 24(11): 9671. DOI: [10.3390/ijms24119671](https://doi.org/10.3390/ijms24119671).
- 12 徐列明, 刘平, 沈锡中, 等. 肝纤维化中西医结合诊疗指南 (2019 年版) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(11): 1286–1295. [Xu LM, Liu P, Shen XZ, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatic fibrosis with integrated traditional Chinese and western medicine (2019 Edition) [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2019, 39(11): 1286–1295.] DOI: [10.7661/j.cjim.20190916.314](https://doi.org/10.7661/j.cjim.20190916.314).
- 13 韩道宁, 苏秀兰. TGF- $\beta$ /Smad 信号通路在肝纤维化中的研究进展 [J]. *生物医学转化*, 2021, 2(3): 49–56. [Han DN, Su XL. Research progress of TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway in hepatic fibrosis[J]. *Biomedical Translation*, 2021, 2(3): 49–56.] DOI: [10.12287/j.issn.2096-8965.20210308](https://doi.org/10.12287/j.issn.2096-8965.20210308).
- 14 陈清枚, 陈维浩, 包宇杰, 等. MCA17-1 通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路改善肝纤维化 [J]. *中国现代应用药学*, 2025, 42(16): 2776–2786. [Chen QM, Chen WH, Bao YJ, et al. MCA17-1 improves hepatic fibrosis by regulating the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2025, 42(16): 2776–2786.] DOI: [10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20250389](https://doi.org/10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20250389).
- 15 Hong Y, Geng S, Ao H, et al. Paradis rhizoma saponins ameliorate CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis via modulation of the Nrf2–HO-1/NQO-1 and TGF- $\beta$ 1/Smads signaling pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 42: 102040. DOI: [10.1016/j.bbrep.2025.102040](https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.102040).
- 16 Kou W, Liu Q, Guo Y, et al. Kanglexin, a new anthraquinone compound, attenuates hepatic fibrosis by regulating the TGF- $\beta$ /SMADS signaling pathway and glutathione metabolism[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 166: 115545. DOI: [10.1016/j.intimp.2025.115545](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115545).
- 17 Liu F, Qiu H, Xue M, et al. MSC-secreted TGF- $\beta$  regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 345. DOI: [10.1186/s13287-019-1447-y](https://doi.org/10.1186/s13287-019-1447-y).
- 18 Zhang J, Liu Q, He J, et al. Novel therapeutic targets in liver fibrosis[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 766855. DOI: [10.3389/fmolb.2021.766855](https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.766855).
- 19 孔洋洋. 基于 lncRNA NEAT1/miR-29b/Atg9a 通路研究 IGFBP1 介导的小鼠肝纤维化形成机制 [D]. 太原: 山西医科大学, 2020. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10114-1020750817.htm>.
- 20 Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875. DOI: [10.3390/cells9040875](https://doi.org/10.3390/cells9040875).
- 21 Abdelghffar EA, Obaid WA, Alamoudi MO, et al. Thymus fontanesii attenuates CCl<sub>4</sub>-induced oxidative stress and inflammation in mild liver fibrosis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112738. DOI: [10.1016/j.biopha.2022.112738](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112738).
- 22 Liu C, Tao Q, Sun M, et al. Kupffer cells are associated with apoptosis, inflammation and fibrotic effects in hepatic fibrosis in rats[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(12): 1805–1816. DOI: [10.1038/labinvest.2010.123](https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.123).
- 23 Milito A, Brancaccio M, D'Argenio G, et al. Natural sulfur-containing compounds: an alternative therapeutic strategy against liver fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1356. DOI: [10.3390/cells8111356](https://doi.org/10.3390/cells8111356).
- 24 Chen T, Zhang H, Shan W, et al. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis: opportunities for future strategies[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2025, 766: 151881. DOI: [10.1016/j.bbrc.2025.151881](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151881).
- 25 Wang FD, Zhou J, Chen EQ. Molecular mechanisms and potential new therapeutic drugs for liver fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 787748. DOI: [10.3389/fphar.2022.787748](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.787748).
- 26 Mehta DN, Bhatia R. Dental considerations in the management of glanzmann's thrombasthenia[J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2010, 3(1): 51–56. DOI: [10.5005/jp-journals-10005-1054](https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1054).
- 27 张金行. Sirt6 调节 TGF- $\beta$  信号通路及其在肝纤维化中

- 的作用研究[D]. 成都: 四川大学, 2022. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10610-1022742769.htm>.
- 28 Weiskirchen R. Special issue on "cellular and molecular mechanisms underlying the pathogenesis of hepatic fibrosis II"[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2403. DOI: [10.3390/cells11152403](https://doi.org/10.3390/cells11152403).
- 29 李涵. 雄芍汤对刀豆蛋白 A 所致肝纤维化大鼠 TGF- $\beta$ 1/p38MAPK 信号通路的影响[D]. 太原: 山西中医药大学, 2023. <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-HNZB202312001.htm>.
- 30 Zhu X, Zhong Z, Du J, et al. Amelioration of liver fibrosis via in situ hepatic stellate cell conversion through co-inhibition of TGF- $\beta$  and GSK-3 signalling[J]. *Liver Int*, 2025, 45(7): e70187. DOI: [10.1111/liv.70187](https://doi.org/10.1111/liv.70187).
- 31 陈淑佳. 可溶性髓系细胞触发受体 1 促进肝纤维化的机制研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2023. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10089-1022720645.htm>.
- 32 李晓英, 李宁宁, 李赛菲, 等. 芹黄素通过调节 NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ /Smad 通路改善小鼠肝纤维化的作用及机制[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2025, 37(2): 128-135. [Li XY, Li NN, Li SF, et al. Experimental study on apigenin improving liver fibrosis by regulating the NF- $\kappa$ B/TGF- $\beta$ /Smad pathway[J]. *Journal of Henan Medical College*, 2025, 37(2): 128-135.] DOI: [10.20261/j.cnki.2097-6089.2025.02.033](https://doi.org/10.20261/j.cnki.2097-6089.2025.02.033).
- 33 邢安丽, 赵鲲鹏, 张秋菊, 等. 基于 HIF-1 $\alpha$ /VEGF/TGF- $\beta$ 1 通路探讨舒肝化癥方抗肝纤维化的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(8): 57-65. [Xing AL, Zhao KP, Zhang QJ, et al. Mechanism of Shugan Huazheng prescription against liver fibrosis based on HIF-1 $\alpha$ /VEGF/TGF- $\beta$ 1 pathway[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30(8): 57-65.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20232140](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20232140).
- 34 廖玉, 王宁, 曹正民, 等. 中药调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路防治肝纤维化的研究进展[J]. 中医药学报, 2025, 53(2): 102-107. [Liao Y, Wang N, Cao ZM, et al. Research progress on chinese herbal medicine regulating TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway for the prevention and treatment of hepatic fibrosis[J]. *Acta Chinese Medicine and Pharmacology*, 2025, 53(2): 102-107.] DOI: [10.19664/j.cnki.1002-2392.250041](https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.250041).
- 35 Peng L, Zou Z, Zhou L, et al. Canagliflozin inhibits hepatic stellate cells activation and proliferation by inhibiting PP2A-mediated  $\beta$ -catenin dephosphorylation to attenuate hepatic fibrosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 164: 115347. DOI: [10.1016/j.intimp.2025.115347](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115347).
- 36 Wang W, Gao Y, Chen Y, et al. TGF- $\beta$  inhibitors: the future for prevention and treatment of liver fibrosis?[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1583616. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1583616](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1583616).
- 37 张波. 二芳基嘧啶酰胺类化合物作为 TGF- $\beta$ 1 (ALK5) 抑制剂的设计与合成及抗肝纤维化作用的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10366-1023604608.htm>.
- 38 Nishimichi N, Tsujino K, Kanno K, et al. Induced hepatic stellate cell integrin,  $\alpha$ 8 $\beta$ 1, enhances cellular contractility and TGF $\beta$  activity in liver fibrosis[J]. *J Pathol*, 2021, 253(4): 366-373. DOI: [10.1002/path.5618](https://doi.org/10.1002/path.5618).
- 39 Yang Y, Sun M, Li W, et al. Rebalancing TGF- $\beta$ /Smad7 signaling via compound kushen injection in hepatic stellate cells protects against liver fibrosis and hepatocarcinogenesis[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(7): e410. DOI: [10.1002/ctm2.410](https://doi.org/10.1002/ctm2.410).
- 40 Segal-Salto M, Barashi N, Katav A, et al. A blocking monoclonal antibody to CCL24 alleviates liver fibrosis and inflammation in experimental models of liver damage[J]. *JHEP Rep*, 2020, 2(1): 100064. DOI: [10.1016/j.jhepr.2019.100064](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.100064).
- 41 岳杉杉, 彭安康, 马泽江, 等. 柚皮素通过调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路抑制肝纤维化[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(2): 248-254. [Yue SS, Peng AK, Ma ZJ, et al. Naringenin inhibits hepatic fibrosis by regulating the TGF- $\beta$ 1/Smad pathway[J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2022, 38(2): 248-254.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1978.2022.02.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2022.02.017).
- 42 宋安宁, 张甜甜, 郑珊珊, 等. 香紫苏醇通过调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路抑制肝星状细胞活化及肝纤维化[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2024, 26(12): 3136-3144. [Song AN, Zhang TT, Zheng SS, et al. Sclareol inhibits hepatic stellate cell activation and hepatic fibrosis by regulating the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway[J]. *World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 26(12): 3136-3144.] DOI: [10.11842/wst.20231107007](https://doi.org/10.11842/wst.20231107007).
- 43 周林华, 陈晓. 梔子苷通过 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路抑制肝纤维化和肝星状细胞活化[J]. 生理学报, 2022, 74(2): 217-224. [Zhou LH, Chen X. Geniposide inhibits hepatic fibrosis and hepatic stellate cell activation through the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2022, 74(2): 217-224.] DOI: [10.13294/j.aps.2022.0019](https://doi.org/10.13294/j.aps.2022.0019).
- 44 Xue X, Li Y, Yao Y, et al. A comprehensive review of miR-21 in liver disease: big impact of little things[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 134: 112116. DOI: [10.1016/j.intimp.2024.112116](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112116).
- 45 苟芳, 张红军, 王洁, 等. 黄连解毒汤通过抑制 TGF- $\beta$  信号通路减轻 2 型糖尿病大鼠肝脂肪变性和纤维化研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(2): 170-176. [Gou F, Zhang HJ, Wang J, et al. Huanglian Jiedu decoction alleviates hepatic steatosis and fibrosis in type 2 diabetic rats through activation of TGF- $\beta$  signaling pathway[J]. *Shaanxi Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2022, 43(2): 170-176.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-7369.2022.02.007](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-7369.2022.02.007).
- 46 Chen C, Chen J, Wang Y, et al. *Ganoderma lucidum*

- polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- $\beta$ /Smad signaling[J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154626. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154626](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154626).
- 47 杨卓娣. 桂枝茯苓丸抗 CCl<sub>4</sub> 致大鼠肝纤维化作用及对肝星状细胞活化的 TGF- $\beta$ 1/Smad2 通路调控机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10633-1023841096.htm>.
- 48 陈甜甜. 基于 TGF- $\beta$ 1/Smad2 信号通路探讨桂枝茯苓丸防治肝纤维化的作用机制 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10633-1022471149.htm>.
- 49 安志强, 柏好全, 王清兰. 复原活血汤影响 TGF- $\beta$ 1/Smad3 及 TGF- $\beta$ 1/p38 通路抗小鼠肝纤维化的作用及机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2): 750-755. [An ZQ, Bai YQ, Wang QL. Effect and mechanism of Fuyuan Huoxue decoction against hepatic fibrosis in mice by regulating the TGF- $\beta$ 1/Smad3 and TGF- $\beta$ 1/p38 pathways[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2024, 39(2): 750-755.] [https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper\\_zgyyxb202402044&dbid=WF\\_QK](https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_zgyyxb202402044&dbid=WF_QK).
- 50 周丹, 董健健, 程楠, 等. 肝豆汤 II 号调控 TGF- $\beta$ 1/Smad 通路抑制肝豆状核变性小鼠肝纤维化的机制研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2024, 31(5): 61-67. [Zhou D, Dong JJ, Cheng N, et al. Study on the mechanism of Gandou decoction II in regulating TGF- $\beta$ 1/Smad pathway to inhibit hepatic fibrosis in wilson disease mice[J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2024, 31(5): 61-67.] DOI: [10.19879/j.cnki.1005-5304.202310283](https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202310283).
- 51 王贞香, 赵秀丽, 安琼, 等. 锁阳联合白刺果对非酒精性肝纤维化小鼠 TGF- $\beta$ /Smad/miRNA 信号通路的影响 [J]. *中药材*, 2021, 44(7): 1738-1743. [Wang ZX, Zhao XL, An Q, et al. Effect of *Cynomorium songaricum* combined with *Nitraria tangutorum* fruit on the TGF- $\beta$ /Smad/miRNA signaling pathway in mice with non-alcoholic hepatic fibrosis[J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2021, 44(7): 1738-1743.] DOI: [10.13863/j.issn1001-4454.2021.07.035](https://doi.org/10.13863/j.issn1001-4454.2021.07.035).
- 52 Mowaad NA, Baraka SM, Ibrahim S, et al. Cerium oxide nanoparticles attenuate hepatic failure via blocking TGF- $\beta$ /Smads and upregulating Nrf2/HO-1 signaling pathways in liver fibrosis rat model[J/OL]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025-11-04. DOI: [10.1007/s00210-025-04435-x](https://doi.org/10.1007/s00210-025-04435-x).
- 53 Liu H, Qi Y, Wang L, et al. Lysosome-targeting nanochimeras attenuating liver fibrosis by interconnected transforming growth factor- $\beta$  reduction and activin receptor-like kinase 5 degradation[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(28): 25645-25661. DOI: [10.1021/acsnano.5c00985](https://doi.org/10.1021/acsnano.5c00985).
- 54 Afarin R, Behdarvand T, Shakerian E, et al. Exosomes of Whartons' jelly mesenchymal stem cell reduce the NOX genes in TGF- $\beta$ -induced hepatic fibrosis[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(12): 1498-1503. DOI: [10.22038/ijbms.2022.66802.14649](https://doi.org/10.22038/ijbms.2022.66802.14649).
- 55 王志会. 吡非尼酮通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路对 LX2 肝星状细胞炎症反应的影响 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023. <https://cdmd.cnki.com.cn/Article/CDMD-10660-1024382497.htm>.
- 56 李苒, 程芝梅, 何慧洲, 等. 吡非尼酮通过抑制肝星状细胞自噬促进凋亡治疗肝纤维化 [J]. *介入放射学杂志*, 2023, 32(7): 651-659. [Li R, Cheng ZM, He HZ, et al. Pirfenidone treats liver fibrosis by inhibiting autophagy of hepatic stellate cells and promoting apoptosis[J]. *Journal of Interventional Radiology*, 2023, 32(7): 651-659.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-794X.2023.07.006](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-794X.2023.07.006).
- 57 Khongpiroon C, Buakaew W, Brindley PJ, et al. Effect of 3-HBI on liver fibrosis via the TGF- $\beta$ /SMAD2/3 pathway on the human hepatic stellate cell model[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13): 6022. DOI: [10.3390/ijms26136022](https://doi.org/10.3390/ijms26136022).
- 58 Feng K, Fei Q, Huang N, et al. Icaritin attenuates HSC activation by down-regulating the HIF-1 $\alpha$  and TGF- $\beta$ /Smad signaling pathways to ameliorate liver fibrosis[J/OL]. *Curr Med Chem*, 2025-11-19. DOI: [10.2174/0109298673362768250417052953](https://doi.org/10.2174/0109298673362768250417052953).
- 59 Shen M, Zheng Y, Tu J, et al. Mechanism of astaxanthin-mediated TGF- $\beta$ /SMAD signaling pathway in the activation of LX-2 cells and anti-hepatic fibrosis[J]. *J Radiat Res Appl Sci*, 2025, 18(3): 101713. DOI: [10.1016/j.jrras.2025.101713](https://doi.org/10.1016/j.jrras.2025.101713).
- 60 Yang LX, Qi C, Lu S, et al. Alleviation of liver fibrosis by inhibiting a non-canonical ATF4-regulated enhancer program in hepatic stellate cells[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 524. DOI: [10.1038/s41467-024-55738-1](https://doi.org/10.1038/s41467-024-55738-1).
- 61 Lai TL, Park SY, Nguyen G, et al. Irisin attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis in bile duct ligation mice model and improves mitochondrial dysfunction[J]. *Endocrinol Metab*, 2024, 39(6): 908-920. DOI: [10.3803/EnM.2024.1984](https://doi.org/10.3803/EnM.2024.1984).
- 62 Ezhilarasan D. Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2023, 99: 104093. DOI: [10.1016/j.etap.2023.104093](https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104093).
- 63 Dai W, Qin Q, Li Z, et al. Curdione and schisandrin synergistically reverse hepatic fibrosis via modulating the TGF- $\beta$  pathway and inhibiting oxidative stress[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 763864. DOI: [10.3389/fcell.2021.763864](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.763864).
- 64 李茜, 吴惠春, 谭家鑫, 等. 柔肝方通过抑制纤维化蛋白抗肝纤维化的机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(3):

- 263–269. [Li Q, Wu HC, Tan JX, et al. Study on mechanism of Rougan formula in anti-hepatic fibrosis by inhibiting fibrosin[J]. Chinese Journal of Immunology, 2022, 38(3): 263–269.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.002](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-484X.2022.03.002).
- 65 苏志威, 丁毓雪, 孙俊, 等. 抗纤软肝颗粒对肝纤维化小鼠 TGF- $\beta$ 1/Smad 信号通路的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2025, 32(11): 84–91. [Su ZW, Ding YX, Sun J, et al. Effect of Kangxian Ruangan granule on the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway in mice with hepatic fibrosis[J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2025, 32(11): 84–91.] DOI: [10.19879/j.cnki.1005-5304.202503591](https://doi.org/10.19879/j.cnki.1005-5304.202503591).
- 66 Kelley RK, Gane E, Assenat E, et al. A phase 2 study of galunisertib (TGF- $\beta$ 1 receptor type I inhibitor) and sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(7): e00056. DOI: [10.14309/ctg.000000000000056](https://doi.org/10.14309/ctg.000000000000056).
- 67 Faivre S, Santoro A, Kelley RK, et al. Novel transforming growth factor beta receptor I kinase inhibitor galunisertib (LY2157299) in advanced hepatocellular carcinoma[J]. Liver Int, 2019, 39(8): 1468–1477. DOI: [10.1111/liv.14113](https://doi.org/10.1111/liv.14113).
- 68 Serova M, Tijeras-Raballand A, Santos CD, et al. Effects of TGF- $\beta$  signalling inhibition with galunisertib (LY2157299) in hepatocellular carcinoma models and in *ex vivo* whole tumor tissue samples from patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(25): 21614–21627. DOI: [10.18632/oncotarget.4308](https://doi.org/10.18632/oncotarget.4308).
- 69 Panzarini E, Leporatti S, Tenuzzo B, et al. Therapeutic effect of polymeric nanomicelles formulation of LY2157299-Galunisertib on CCl<sub>4</sub>-Induced liver fibrosis in rats[J]. J Pers Med, 2022, 12(11): 1812. DOI: [10.3390/jpm12111812](https://doi.org/10.3390/jpm12111812).
- 70 Lahn M, Herbertz S, Sawyer JS, et al. Clinical development of galunisertib (LY2157299 monohydrate), a small molecule inhibitor of transforming growth factor- $\beta$  signaling pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 10(9): 4479–4499. DOI: [10.2147/DDDT.S86621](https://doi.org/10.2147/DDDT.S86621).
- 71 Tsyplakova N, Ismailov G, Karalis VD. Optimising pirfenidone dosage regimens in idiopathic pulmonary fibrosis: towards a guide for personalised treatment[J]. Xenobiotica, 2025, 55(1): 25–36. DOI: [10.1080/00498254.2025.2450440](https://doi.org/10.1080/00498254.2025.2450440).
- 72 Poo JL, Torre A, Aguilar-Ramírez J R, et al. Benefits of prolonged-release pirfenidone plus standard of care treatment in patients with advanced liver fibrosis: PROMETEO study[J]. Hepatol Int, 2020, 14(5): 817–827. DOI: [10.1007/s12072-020-10069-3](https://doi.org/10.1007/s12072-020-10069-3).
- 73 Cerda-Reyes E, de la Rosa-Bibiano R, Sandoval-Rodríguez A, et al. HCV patients with residual fibrosis after DAA treatment re-establish their epigenetic signature after prolonged-release pirfenidone: MINERVA study[J]. Clin Epigenetics, 2025, 17(1): 157. DOI: [10.1186/s13148-025-01969-y](https://doi.org/10.1186/s13148-025-01969-y).
- 74 Muñoz-Espinosa LE, Torre A, Cisneros L, et al. Noninvasive evaluation of prolonged-release pirfenidone in compensated liver cirrhosis. ODISEA study, a randomised trial[J]. Liver Int, 2025, 45(6): e70131. DOI: [10.1111/liv.70131](https://doi.org/10.1111/liv.70131).
- 75 Mor A, Friedman S, Hashmueli S, et al. Targeting CCL24 in inflammatory and fibrotic diseases: rationale and results from three CM-101 phase 1 studies[J]. Drug Saf, 2024, 47(9): 869–881. DOI: [10.1007/s40264-024-01436-2](https://doi.org/10.1007/s40264-024-01436-2).
- 76 Tan-Garcia A, Lai F, Sheng Yeong JP, et al. Liver fibrosis and CD206<sup>+</sup> macrophage accumulation are suppressed by anti-GM-CSF therapy[J]. JHEP Rep, 2020, 2(1): 100062. DOI: [10.1016/j.jhepr.2019.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.11.006).
- 77 Varricchio L, Iancu-Rubin C, Upadhyaya B, et al. TGF- $\beta$ 1 protein trap AVID200 beneficially affects hematopoiesis and bone marrow fibrosis in myelofibrosis[J]. JCI Insight, 2021, 6(18): e145651. DOI: [10.1172/jci.insight.145651](https://doi.org/10.1172/jci.insight.145651).
- 78 陈阳, 任思思, 范好, 等. TGF- $\beta$ 1 在肝纤维化发生发展中作用及机制的研究进展 [J]. 山东医药, 2021, 61(28): 110–114. [Chen Y, Ren SS, Fan Y, et al. Research progress on the role and mechanism of TGF- $\beta$ 1 in the development and progression of liver fibrosis[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(28): 110–114.] DOI: [10.3969/j.issn.1002-266X.2021.28.028](https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-266X.2021.28.028).
- 79 Du X, Niu R, Liu X, et al. Nanomedicines in the treatment of liver fibrosis: a review[J]. Int J Nanomedicine, 2025, 20: 9641–9665. DOI: [10.2147/IJN.S524078](https://doi.org/10.2147/IJN.S524078).
- 80 Vyas K, Patel MM. Insights on drug and gene delivery systems in liver fibrosis[J]. Asian J Pharm Sci, 2023, 18(2): 100779. DOI: [10.1016/j.ajps.2023.100779](https://doi.org/10.1016/j.ajps.2023.100779).
- 81 Li M, Hu Y, Yu J, et al. Baicalein facilitates hepatic stellate cell ferroptosis via the DNMT1/SCARA5/GPX4 axis[J]. Phytomedicine, 2025, 149: 157554. DOI: [10.1016/j.phymed.2025.157554](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157554).
- 82 Yokosaki Y, Nishimichi N. New therapeutic targets for hepatic fibrosis in the integrin family,  $\alpha$ 8 $\beta$ 1 and  $\alpha$ 11 $\beta$ 1, induced specifically on activated stellate cells[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 12794. DOI: [10.3390/ijms222312794](https://doi.org/10.3390/ijms222312794).
- 83 Saviano A, Roehlen N, Baumert TF. Tight junction proteins as therapeutic targets to treat liver fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. Semin Liver Dis, 2024, 44(02): 180–190. DOI: [10.1055/s-0044-1785646](https://doi.org/10.1055/s-0044-1785646).
- 84 Liu L, Mo Z, Qin N, et al. Hepatocyte apolipoprotein J accelerates injury-induced liver fibrosis by activation signal transducer and activator of transcription 3 through RanBP2 mediated-SUMOylation[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2025, 19(10): 101556. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2025.101556](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2025.101556).
- 85 Xu X, Zhao H, Zhang J, et al. Interleukin-22 ameliorates alcohol-associated liver fibrosis via Nrf2-ARE signaling: mechanistic insights and clinical correlations[J]. Clin Res

- Hepatol Gastroenterol, 2025, 49(7): 102617. DOI: [10.1016/j.clinre.2025.102617](https://doi.org/10.1016/j.clinre.2025.102617).
- 86 Palomer X, Wang JR, Escalona C, et al. Targeting AMPK as a potential treatment for hepatic fibrosis in MASLD[J]. Trends Pharmacol Sci, 2025, 46(6): 551–566. DOI: [10.1016/j.tips.2025.03.008](https://doi.org/10.1016/j.tips.2025.03.008).
- 87 Mostafa S, Shetab Boushehri MA, Ezzat AA, et al. Targeted delivery of anti-TGF- $\beta$ 1-siRNA using PDGFR- $\beta$  peptide-modified chitosan nanoparticles for the treatment of liver fibrosis[J]. Mol Pharm, 2025, 22(11): 6741–6758. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.5c00715](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5c00715).
- 88 Widowati W, Sabrina AHN, Sutendi AF, et al. Immune system and hepatic stellate cells' crosstalk in liver fibrosis: pathways and therapeutic potential[J]. J Immunol Res, 2026, 2026: 2656395. DOI: [10.1155/jimr/2656395](https://doi.org/10.1155/jimr/2656395).

收稿日期: 2025 年 11 月 07 日 修回日期: 2026 年 01 月 26 日  
本文编辑: 马琳璐 钟巧妮