

# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 11 月 8 日      第 29 卷      第 21 期      (Volume 29 Number 21)**



**21 / 2021**

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

## 述评

- 1207 肿瘤浸润淋巴细胞在胰腺癌中研究进展

祝文君, 胡湛斐, 袁周

## 临床研究

- 1215 热休克蛋白90联合甲胎蛋白在肝细胞癌早期诊断中的价值

阎春英, 付佐君, 刘贵生, 李江, 孙晨曦

- 1222 吗啉美辛、生长抑素单用或联用使用的选择适应征及其对高风险ERCP患者术后胰腺炎的预防作用

吴灶璇, 王桂良, 邱萍, 龚敏, 李兴, 文剑波

- 1230 自身免疫性胰腺炎19例临床特征分析并文献回顾

王苗苗, 王亚丹, 李莉, 吴静, 魏南, 王沧海, 郭春梅, 宿慧, 刘红

## 文献综述

- 1237 circRNAs在消化系肿瘤化疗耐药中的研究进展

林洁纯, 朱南星, 吴灵飞

- 1248 伏诺拉生治疗胃食管反流病的研究进展

许文涛, 许向波, 任天舒, 祁兴顺

- 1254 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

## 临床实践

- 1261 含
- $\omega$
- 3PUFA早期肠内营养对严重多发伤患者能量摄入、血糖波动、免疫状态及临床结局的影响

董晶, 王志宇, 裴奇松

## 消 息

- 1214 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
- 1229 《世界华人消化杂志》正文要求
- 1236 《世界华人消化杂志》栏目设置
- 1260 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 1268 《世界华人消化杂志》参考文献要求

## 封面故事

梁颖, 副教授, 蚌埠医学院药学院. 1984年9月-1988年7月吉林化工学院化工系, 1992年4月-1999年3月长春市石油化工研究所从事胶粘剂研制工作, 1999年4月-2006年3月留学日本, 2002年3月获日本岐阜大学应用化学硕士学位, 同年考入名古屋工业大学, 开始立体规则性高分子设计合成研究. 2006年归国, 2007年4月进入蚌埠医学院药学院, 开始药物化学教学工作. 自2010年始, 开始疏水化多糖设计合成、载药与生物学活性的研究, 申请十余项现已授权4项国家发明专利. 所合成的疏水化多糖载体无毒且具有可生物降解性, 载药性释药性良好, 均可量产. 现担任《世界华人消化杂志》编委.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-11-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjgnet@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



**EDITORIAL**

- 1207 Progress in research of tumor infiltrating lymphocytes in pancreatic cancer

*Zhu WJ, Hu ZF, Yuan Z*

**CLINICAL RESEARCH**

- 1215 Value of heat shock protein 90 combined with alpha-fetoprotein in early diagnosis of hepatocellular carcinoma

*Yan CY, Fu JZ, Liu GS, Li J, Sun CX*

- 1222 Selective indications of indomethacin and somatostatin, alone or in combination, and their preventive effects in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis

*Wu ZX, Wang GL, Qiu P, Gong M, Li X, Wen JB*

- 1230 Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis: Analysis of 19 cases and a literature review

*Wang MM, Wang YD, Li L, Wu J, Wei N, Wang CH, Guo CM, Su H, Liu H*

**REVIEW**

- 1237 Research progress of circRNAs in chemotherapy resistance of digestive system neoplasms

*Lin JC, Zhu NX, Wu LF*

- 1248 Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux disease: Research advances

*Xu WT, Xu XB, Ren TS, Qi XS*

- 1254 Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

*Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY*

**CLINICAL PRACTICE**

- 1261 Effect of  $\omega$ -3 PUFA-containing early enteral nutrition on energy intake, blood glucose fluctuation, immune status, and clinical outcome in patients with severe multiple injuries

*Dong J, Wang ZY, Qiu QS*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 21 November 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Ying Liang, Associate Professor, School of Pharmacy, Bengbu Medical College, No. 2600 Donghai Road, Bengbu 233030, Anhui Province, China. liangyingasdf@aliyun.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** November 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.



## 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸

曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸, 浙江中医药大学附属第一医院 浙江  
省杭州市 310006

曹婕露, 硕士研究生在读, 主要从事消化系统疾病研究。

基金项目: 国家自然科学基金, No. 81573761和No. 81976310.

作者贡献分布: 本综述由曹婕露、严峻彬和吴锦婷完成; 陈芝芸审核。

通讯作者: 陈芝芸, 研究员, 310018, 浙江省杭州市经济技术开发区9号大街9号, 浙江中医药大学附属第一医院第二中心实验室; zhiych123@163.com

收稿日期: 2021-06-29

修回日期: 2021-07-29

接受日期: 2021-09-13

在线出版日期: 2021-11-08

### Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease

Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Jin-Ting Wu, Zhi-Yun Chen

Jie-Lu Cao, Jun-Bin Yan, Jin-Ting Wu, Zhi-Yun Chen,  
The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University,  
Hangzhou Command, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81573761 and No. 81976310.

Corresponding author: Zhi-Yun Chen, Researcher, The Second Central Laboratory of the First Affiliated Hospital of Zhejiang Traditional Chinese Medicine University, No. 9 Ninth Street, Economic and Technological Development Zone, Hangzhou 310018, Zhejiang Province, China. zhiych123@163.com

Received: 2021-06-29

Revised: 2021-07-29

Accepted: 2021-09-13

Published online: 2021-11-08

### Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing health problem associated with metabolic syndrome.

Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) are highly specialized endothelial cells located between the blood and other liver cell types. They are composed of window pores, have high endocytosis, and play an important role in maintaining the overall liver homeostasis. Under pathological conditions, LSECs may be the key event of a variety of chronic liver diseases. In this review, we introduce the unique physiological structure and function of LSECs, summarize the main changes of LSECs in NAFLD (including sinohepatic capillarization, angiogenesis, vasoconstriction, proinflammatory effect, and fibrosis) and their pathogenesis, and discuss the influence of LSECs on the progression of NAFLD, with an aim to demonstrate the potential efficacy of LSECs targeted therapy for NAFLD.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Liver sinusoidal endothelial cells; Nonalcoholic fatty liver disease

Citation: Cao JL, Yan JB, Wu JT, Chen ZY. Research progress of sinusoidal endothelial cells in nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(21): 1254-1260

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1254.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i21.1254>

### 摘要

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一个与代谢综合征相关的日益扩大的健康问题。肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)是位于血液与其他肝细胞类型之间高度专业化的内皮细胞,由窗孔组成,具有高内吞能力,并在维持肝脏整体稳态中发挥重要作用。病理条件下LSECs可能是多种慢性肝病的关键事件。本篇综述介绍了LSECs的独特生理结构和功能,重点总结了NAFLD中LSECs的主要变化(包括肝窦毛细血管化、血管生成、血管收缩、促炎和促纤维化)及其发生机制,还

涉及LSECs对NAFLD进展的影响,旨在说明LSECs靶向治疗对NAFLD具有潜在疗效。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝窦内皮细胞; 非酒精性脂肪性肝病

**核心提要:** 在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)最早最显著的形态学改变为毛细血管化。而与血管生成、炎症、纤维化相关的分子事件也出现于早期脂肪变性阶段。LSECs的结构功能改变又能导致NAFLD的进展与恶化。

**文献来源:** 曹婕露, 严峻彬, 吴锦婷, 陈芝芸. 肝窦内皮细胞与非酒精性脂肪性肝病的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(21): 1254-1260

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i21/1254.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i21.1254>

## 0 引言

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和遗传易感性密切相关的, 由代谢应激诱导的疾病, 主要包括非酒精性肝脂肪变性和非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)<sup>[1]</sup>. 约22%的NASH患者会进展至晚期纤维化<sup>[2]</sup>. 虽然生活方式的改变可以控制风险因素, 但目前还没有可用于治疗NAFLD的特效药物疗法。

近年来NAFLD的发病机制已得到广泛研究, “多重打击”假说认为多种损伤共同作用于遗传易感性受试者可诱发NAFLD, 其中首要的“打击”因素为肝细胞的胰岛素抵抗和脂肪毒性<sup>[3]</sup>. 有研究表明除了骨骼肌、脂肪组织和肝细胞外, 膳食脂肪可诱导肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)的胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>. 同时, 氧化应激、脂肪毒性和肠道细菌内毒素等“打击”因素也能加重LSECs损害、促进NAFLD病理变化<sup>[5]</sup>. 因此, LSECs可能为NAFLD的发病机制中的一个重要环节。

肝脏由实质细胞和非实质细胞构成, 在非实质细胞中, 内皮细胞(endothelial cells, ECs)所占比例最大. 小鼠肝脏中ECs约占所有标记细胞的22%, 仅次于肝细胞<sup>[6]</sup>. 大多数ECs沿肝窦非连续性排列, 这一部分被为LSECs. LSECs是肝星形细胞和肝细胞之间、肝脏脂肪组织与肠道血液之间高度专业化的内皮细胞<sup>[7]</sup>, 生理状态下是维持肝脏稳态的守门人, 而病理条件下在慢性肝病的发生

和发展中起关键作用<sup>[8]</sup>. 本篇综述简要介绍了稳态条件下LSECs独特的生理结构和生理功能, 讨论了NAFLD进展的主要阶段中LSECs的病理变化(包括毛细血管化、血管生成、血管收缩、促炎和促纤维化)及其影响因素, 还涉及以上结构功能改变如何推动疾病的恶化, 总结了相关的信号通路, 提出了LSECs靶向治疗的可行性。

## 1 LSECs的生理结构和功能

LSECs在结构上具有多方面的独特性, LSECs形成肝窦壁, 通过特殊的细胞间连接紧密连结, 内含大量跨膜的直径约为50-150 nm的窗孔<sup>[9]</sup>. 窗孔在其生命周期内能不断改变其位置和直径, 甚至通过开合来调控细胞内外物质和信息的交换<sup>[10]</sup>. 肌动蛋白、纤连蛋白、肌球蛋白和钙调蛋白组成LSECs的细胞骨架, 在窗孔的动态改变中起着重要作用. 细胞松弛素B、细胞松弛素D可促进肌动蛋白解聚<sup>[9,11]</sup>. LSECs表面覆盖着多种清除受体, 以识别内部和外部危险相关的分子, 细胞质中含有具有摄取功能的囊泡和细胞器, 运输和降解内吞的物质。

这种独特的结构使得LSECs具有高渗透性和强内吞能力, 在正常肝脏中, LSECs可以充当血浆蛋白、脂蛋白、代谢物、小乳糜微粒残余物、病毒颗粒和其他直径小于窗孔的纳米颗粒的选择性屏障<sup>[12]</sup>. LSECs通过选择性渗透、内吞这两种方式调节脂质转移<sup>[13]</sup>, 在血液与肝实质的脂质交换、乃至全身脂质体内平衡中起着至关重要的作用. LSECs还是控制白细胞进入肝实质的屏障, 发挥抗炎的作用<sup>[14]</sup>.

LSECs通过旁分泌作用协调肝再生和抑制炎症、纤维化. 在部分肝切除的小鼠中, LSECs通过释放血管分泌因子Wnt2和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)诱导肝血管新生, 从而促进肝细胞增殖与肝再生<sup>[15]</sup>. LSECs能维持肝脏稳态, 保持肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)和库普弗细胞(kupffer cells, KCs)的静止状态<sup>[16]</sup>. 此外, LSECs的旁分泌作用也体现在释放包含特定信号分子的“微囊泡”和外泌体, 目前对这两种结构的认识尚在初始阶段, 已有研究证明成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)信号对“信号囊泡”的释放具有重要意义<sup>[17]</sup>.

LSECs也是一种重要的机械传感器<sup>[18]</sup>, 能够响应增加的血流剪应力产生血管扩张剂, 以减轻血压的增加, 此过程由内皮特异性转录因子KLF2介导<sup>[19]</sup>. 最近还发现血管灌注和血管壁的机械拉伸会激活LSECs中的β1整合素和血管内皮生长因子受体3(vascular endothelial growth factor receptor 3, VEGFR3)信号轴, 诱导HGF表达, 触发肝细胞的增殖<sup>[20]</sup>.

## 2 LSECs参与NAFLD的发生发展

在稳态条件下, LSECs表现出强内吞能力、抗炎和抗纤维化的表型, 它们还调节血管生成和再生, 并且根据环境机械力的变化调节血管舒张<sup>[8]</sup>. 一些研究表明, 在NAFLD早期阶段, LSECs具有很强的适应性, 能发挥一定的抗炎作用. Kus等<sup>[21]</sup>发现, 在高脂饮食诱导的NAFLD小鼠模型中, LSECs的窗孔直径增加, 但数量得以保留; 抗炎性前列腺素的激活释放、炎症负调节因子MCPIPI1基因过度表达可能抵消炎症的发生, 连同LSECs对生物能增减的适应性, 可能会在减缓NAFLD进程, 但不排除在细胞分离过程中窗孔数目改变的可能性. 短时间(16 h)暴露于游离脂肪酸的人类和小鼠LSECs, 通过MAPK依赖途径下调参与单核细胞和巨噬细胞招募的促炎趋化因子<sup>[22]</sup>. 尽管如此, 更多的研究表明, 在遭受持续性肝损伤后, LSECs会迅速改变其结构和功能, 从而损害肝脏的再生反应.

**2.1 肝窦毛细血管化** 在损伤刺激下, LSECs最早最显著的形态学改变被认为是肝窦毛细血管化, 其特征是窗孔的缺失并伴随基底膜基质在LSECs的管腔表面异常沉积<sup>[21]</sup>. Miyao等<sup>[23]</sup>证明毛细血管化可能普遍发生于肝单纯脂肪变性到NASH早期阶段的过程中, 并逐渐恶化至NASH晚期. 毛细血管化的影响因素尚未完全确定, 可能与饮食中能量多少<sup>[24]</sup>和营养物质的分布<sup>[25]</sup>有关. 后者影响体内肠道菌群和游离脂肪酸的变化, 与LSECs开窗的孔隙率之间存在联系<sup>[25]</sup>. 由细胞外基质和间质胶原在Disse空间中沉积而形成的基底膜也有助于窗孔的丢失和关闭, 从而阻碍了新陈代谢的交换并加重了肝细胞缺氧, 这是HSCs激活和纤维化的有力触发<sup>[16]</sup>.

毛细血管化的确切机制尚未完全阐明, 但已确定了几种途径. HSCs和肝细胞分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)通过NO依赖和非依赖机制维持LSECs开窗<sup>[26]</sup>, 这是可能最为人知的机制. 参与调控毛细血管化的信号通路还包括Notch信号通路<sup>[27]</sup>、Hedgehog (Hh)信号通路<sup>[28-30]</sup>, 前者通过调节eNOS/sGC和DLL4过表达等促进毛细血管化, 后者通过调节肝X受体和BMP9等参与毛细血管化<sup>[16]</sup>.

另一方面, 毛细血管化的LSECs显示出其内吞能力的显著下降, 影响肝脏对各种脂蛋白的摄取<sup>[28]</sup>, 导致高脂蛋白血症并加重肝脏脂肪变性<sup>[31]</sup>. 质膜囊泡相关蛋白是内皮窗孔形成所需的内皮特异性整合膜糖蛋白, 其减少能导致LSECs通透性的降低, 缺乏质膜囊泡相关蛋白的小鼠中LSECs窗孔数目的显著减少, 从而引发广泛的肝脂肪变性<sup>[31]</sup>. 毛细血管化的LSECs不仅改变其结构, 而且改变其自分泌和旁分泌活性, 打破其产生血管扩张剂和血管收缩剂的平衡, 使之向血管收缩剂的方向转移,

降低NO的生成及其生物利用度<sup>[32]</sup>.

**2.2 内皮功能障碍** 内皮功能障碍是所有血管床都存在的一种病理状态, 最初被定义为血管对特定刺激的舒张功能受损<sup>[33]</sup>. 在肝损伤过程中, LSECs产生的血管扩张剂(如NO、环氧合酶等)减少、血管收缩剂(如内皮素1、血栓素A2等)增加<sup>[16]</sup>. 由于NO可能是调节肝脏血管张力的最重要的血管扩张剂, 因此LSECs内皮功能障碍主要表现为内皮一氧化氮合酶(endothelial NO synthase, eNOS)活性降低<sup>[34]</sup>, 继而发生与血管阻力增加相关的脂肪变性. Francque等<sup>[35]</sup>报告了大鼠模型中患有严重NAFLD的大鼠门静脉压力显著升高, 而门静脉压力的增加与严重脂肪变性的发展相一致. 而在肝硬化的情况下, 除了eNOS活性降低以外, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的增加能促使超氧化物与NO反应, 形成一种强有力的促纤维化剂-过氧亚硝酸盐, 进一步降低NO的利用率<sup>[36]</sup>.

内皮功能障碍发生在NAFLD脂肪变性的早期阶段, 并在晚期肝硬化中持续存在<sup>[34,37,38]</sup>. 研究人员观察到喂养高脂饮食6 kw的小鼠肝脏显示出与炎症或纤维化无关的肝血管阻力增加、NO活性降低和氧化应激增加, 这些变化是在没有炎症和纤维化的情况下出现的<sup>[38]</sup>. 肝硬化的大鼠肝脏表现出内皮功能障碍, 表现为对乙酰胆碱的舒张度明显低于对照组肝脏<sup>[39]</sup>.

LSECs功能的破坏可能在肝脏病理生理中起着重要作用. 在NAFLD中, 内皮功能障碍能导致肝脂肪变性恶化和肝纤维化. 实验证明NO缺失导致肝脏大量脂肪沉积<sup>[40]</sup>、促进HSCs向促纤维化表型的激活<sup>[41]</sup>. 其机理可能与NO通过亚硝基化调节蛋白质功能和信号传导, 抑制脂肪酸生成和脂肪酸有效 $\beta$ 氧化等有关<sup>[42]</sup>. NO的减少也可能在肝纤维化进程中发挥作用, NO已被证明可以维持HSCs的静止状态, 减少HSCs暴露于NO的时间可促进其激活<sup>[41]</sup>. 向共培养的LSECs和HSCs中加入eNOS抑制剂L-NAME也能抑制LSECs维持HSCs静止的能力<sup>[43]</sup>.

在药物的治疗上, 一种肝选择性NO供体, V-PYRRO/NO能改善NAFLD小鼠模型的肝脂肪变性和餐后葡萄糖耐量<sup>[44]</sup>. 他汀类药物降低门静脉压力的有益效果已经在肝硬化患者中得到证实<sup>[45]</sup>, 其潜在分子机制可能与上调肝内皮KLF2衍生的转录程序提供血管保护有关, 如诱导eNOS和血栓调节素生成.

**2.3 血管生成** 血管生成, 是指从先前存在的血管床形成新生血管的过程<sup>[46]</sup>, 毛细血管化与慢性炎症一起促进血管生成, 窗孔的丧失致使缺氧的出现, 诱导缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF)积累, 从而刺激周围细胞产生血管生成因子, 启动新血管形成<sup>[46-48]</sup>. 在对氧化应激的反应中, LSECs本身也可以通过直接分泌VEGF、



TNF- $\alpha$ 、血管生成素2(angiotensin-2, Ang-2)和各种类型的Wnt配体及Frizzled(Fz)家族受体来促进血管生成<sup>[16]</sup>。

与血管生成相关的分子事件始于简单脂肪变性,但实质性的血管生成开始于在NASH阶段<sup>[7]</sup>。肝脏单纯脂肪变性患者和经活检证实的NASH患者的血清Ang-2水平高于健康人<sup>[49]</sup>。在NASH动物模型中,不仅VEGF和CD105的表达增加,还能观察到肝脏正常血管系统被破坏<sup>[50]</sup>。

血管生成的触发因素包括脂质堆积、脂肪毒性、炎症、组织缺氧等<sup>[50]</sup>。血管生成是多种促血管生成介质和效应细胞相互作用的结果,涉及许多信号通路,例如VEGF和VEGF受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR), Ang2和Tie2受体等。VEGF可刺激内皮细胞增殖并诱导升高微血管通透性,从肝脂肪变性到NASH的过渡过程中VEGF水平上升,而抗血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)治疗可阻断VEGF,改善肝脏血管系统<sup>[50]</sup>。而贝伐单抗是一种适合用作血管生成直接抑制剂的治疗候选药物,其抗血管生成的功效归因于其结合VEGF-A的能力<sup>[51]</sup>。血管生成素(主要是ANG1和ANG2)通过Tie受体传导信号来调节正常的血管生成,在炎症介质的环境中,ANG2成为主要的血管生成信号,抑制Tie2发出维持血管稳态的ANG1信号,促进新生血管生成,形成异常的血管系统<sup>[52]</sup>。在药物治疗上,使用L1-10能抑制ANG2信号通路,从而降低血管密度,使微血管网络部分正常化<sup>[49]</sup>。

**2.4 促炎功能** 虽然在NAFLD的初始阶段LSECs发挥了抗炎作用,但随着NAFLD的发展,LSECs逐渐获得促炎表型和促炎功能。在有损伤刺激的情况下,LSECs分泌大量的细胞因子和趋化因子(如TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1和CCL2)激活KCs<sup>[16]</sup>。KCs在肝窦毛细血管化后被激活,进而推动慢性肝损伤的发展<sup>[21]</sup>。在简单脂肪变性阶段,就能发现参与KCs激活的炎症细胞因子、趋化因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6和MCP-1)上调<sup>[21]</sup>。损伤的肝细胞和炎症细胞释放炎症介质,能够进一步激活LSECs炎症介质,使炎症反应持续<sup>[53]</sup>。LSECs逐渐失去其生理屏障能力,上调细胞粘附分子ICAM-1、VCAM-1和VAP-1,招募白细胞,导致循环白细胞进入肝实质。经过以上过程,LSECs从耐受性介质转化为强大的免疫刺激剂,成为肝内炎症的重要组成部分<sup>[16]</sup>。

在减轻肝脏炎症的治疗上,研究发现使用抗VLA-4抗体抑制VCAM-1配体VLA-4对单核细胞的作用,可抑制单核细胞在肥胖小鼠的LSECs间的粘附和跨内皮迁移<sup>[54]</sup>。

**2.5 促纤维化功能** 肝纤维化是肝实质中细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积的结果,由肝细胞损伤和炎症引起和HSCs激活介导。如前所述,LSECs毛细

血管化、内皮功能障碍会促进纤维化的发展。质膜囊泡相关蛋白缺失的小鼠显示出LSECs窗孔数量的明显减少,接着会自发发展为窦周肝纤维化<sup>[31]</sup>。将LSECs和HSCs共同培养的实验证明健康的LSECs具有保持HSCs静止的能力,而在培养环境中加入eNOS抑制剂可阻断该能力<sup>[41]</sup>。血管生成也与纤维化联系密切。敲除血管生成抑制剂脯氨酰羟化酶-2(prolyl hydroxylase-2, PHD2)基因可导致肝纤维化<sup>[55]</sup>。另一方面,阻断血管生成对纤维化消退的作用尚存在争议。替米沙坦等血管紧张素II 1型受体阻滞剂(angiotensin II type 1 receptor blockers, ARBs)已被证明可通过抑制血管生成减轻NASH中的肝纤维化<sup>[56]</sup>。在体内对整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的特异性抑制可减少血管生成,却会使肝纤维化恶化。因此血管生成和肝纤维化之间的关系还需要进一步探讨。

肝损伤后,LSECs获得亲纤维化表型,直接分泌ECM参与纤维化,分泌促纤维化分子间接调节肝微环境。它们的直接作用是在持续损伤后响应TGF- $\beta$ 1而合成层粘连蛋白和胶原蛋白<sup>[57]</sup>。内皮-间充质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT),即内皮细胞转化为肌成纤维细胞并促进细胞外基质沉积,可能是NASH纤维化的一个研究领域。已有研究描述了酒精或丙型肝炎病毒相关肝硬化患者以及四氯化碳治疗的小鼠的内皮细胞向间充质转化<sup>[58]</sup>,但对NAFLD中这方面的研究尚有空缺,值得进一步探索。

LSECs主要通过改变血管扩张剂/血管收缩分子的平衡来调节HSCs的活化。在肝脏简单脂肪变性阶段,参与HSCs激活和影响纤维化的因子(如 $\alpha$ SMA, TIMP1, IL-1 $\beta$ )以及VEGFR-2的mRNA表达增加<sup>[21]</sup>。在NASH中LSECs过表达的VAP1也直接参与HSCs的活化<sup>[59]</sup>。在喂食蛋氨酸和胆碱缺乏饮食或高脂肪饮食的小鼠中,抑制VAP1可减轻肝纤维化<sup>[59]</sup>。外泌体是将特定内容物递送至靶细胞来促进细胞间通讯的细胞外囊泡。研究表明,来自功能失调的LSECs的外泌体调节HSCs的激活和迁移,有利于纤维生成<sup>[60]</sup>。需要进一步的研究来真正理解外泌体和其在纤维化过程中的作用。

### 3 结论

生理状态下,LSECs是维持肝脏稳态的守门人,富有可开合的窗孔为其独特的结构特征,在功能上LSECs主要表现为强内吞作用和促血管舒张、抗炎和抗纤维化作用,并能通过旁分泌作用协调肝再生。在NAFLD中,LSECs会迅速对损伤做出反应,最早最显著的形态学改变为毛细血管化。内皮功能障碍发生于脂肪变性的早期阶段,并在晚期肝硬化持续存在。在NASH阶段,LSECs有助于肝血管生成、炎症、纤维化,事实上,与以上现象相关

的分子事件也出现于早期脂肪变性阶段. 这些现象又相互关联, 如血管生成与纤维化关系密切, 但具体机制还需要进一步探讨. 反过来LSECs的病理变化又能推动NAFLD的进展与恶化. 目前已有多种治疗策略针对治疗功能失调的LSECs, 比如通过抑制Notch或Hh恢复开窗, 通过抗ANG-2、中和VEGF-A或抗VEGFR2抑制血管生成, 通过阻断VLA-4恢复抗炎能力等, 需要进一步明确LSECs功能变化的机制, 为LSECs成为治疗NAFLD新靶点提供依据, 并为肝脏疾病的临床诊断和治疗提供新的方向.

#### 4 参考文献

- 1 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版). 实用肝脏病杂志 2018; 21: 177-186 [DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2018.03.008]
- 2 Sanyal AJ, Harrison SA, Ratziu V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S, Shiffman ML, Aguilar Schall R, Jia C, McColgan B, Djedjos CS, McHutchison JG, Subramanian GM, Myers RP, Younossi Z, Muir AJ, Afdhal NH, Bosch J, Goodman Z. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology* 2019; 70: 1913-1927 [PMID: 30993748 DOI: 10.1002/hep.30664]
- 3 Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]
- 4 Pasarín M, Abalde JG, Rodríguez-Vilarrupla A, La Mura V, García-Pagán JC, Bosch J. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD. *J Hepatol* 2011; 55: 1095-1102 [PMID: 21356259 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.01.053]
- 5 Maslak E, Gregorius A, Chlopicki S. Liver sinusoidal endothelial cells (LSECs) function and NAFLD; NO-based therapy targeted to the liver. *Pharmacol Rep* 2015; 67: 689-694 [PMID: 26321269 DOI: 10.1016/j.pharep.2015.04.010]
- 6 Baratta JL, Ngo A, Lopez B, Kasabwalla N, Longmuir KJ, Robertson RT. Cellular organization of normal mouse liver: a histological, quantitative immunocytochemical, and fine structural analysis. *Histochem Cell Biol* 2009; 131: 713-726 [PMID: 19255771 DOI: 10.1007/s00418-009-0577-1]
- 7 Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 1278-1291 [PMID: 30797053 DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.012]
- 8 Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, Rautou PE. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017; 66: 212-227 [PMID: 27423426 DOI: 10.1016/j.jhep.2016.07.009]
- 9 Zapotoczny B, Szafranska K, Kus E, Braet F, Wisse E, Chlopicki S, Szymonski M. Tracking Fenestrae Dynamics in Live Murine Liver Sinusoidal Endothelial Cells. *Hepatology* 2019; 69: 876-888 [PMID: 30137644 DOI: 10.1002/hep.30232]
- 10 Sun X, Harris EN. New aspects of hepatic endothelial cells in physiology and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Physiol Cell Physiol* 2020; 318: C1200-C1213 [PMID: 32374676 DOI: 10.1152/ajpcell.00062.2020]
- 11 Di Martino J, Mascalchi P, Legros P, Lacomme S, Gontier E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, Moreau V, Saltel F. Actin Depolymerization in Dedifferentiated Liver Sinusoidal Endothelial Cells Promotes Fenestrae Re-Formation. *Hepatol Commun* 2019; 3: 213-219 [PMID: 30766959 DOI: 10.1002/hep4.1301]
- 12 Géraud C, Evdokimov K, Straub BK, Peitsch WK, Demory A, Dörflinger Y, Schledzewski K, Schmieder A, Schemmer P, Augustin HG, Schirmacher P, Goerdts S. Unique cell type-specific junctional complexes in vascular endothelium of human and rat liver sinusoids. *PLoS One* 2012; 7: e34206 [PMID: 22509281 DOI: 10.1371/journal.pone.0034206]
- 13 Van Berkel TJ, De Rijke YB, Kruijt JK. Different fate in vivo of oxidatively modified low density lipoprotein and acetylated low density lipoprotein in rats. Recognition by various scavenger receptors on Kupffer and endothelial liver cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 2282-2289 [PMID: 1989982]
- 14 Carambia A, Freund B, Schwinge D, Heine M, Laschtowitz A, Huber S, Wraith DC, Korn T, Schramm C, Lohse AW, Heeren J, Herkel J. TGF- $\beta$ -dependent induction of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Tregs by liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 2014; 61: 594-599 [PMID: 24798620 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.027]
- 15 Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, James D, Babazadeh AO, Rosenwaks Z, Mittal V, Kobayashi H, Shido K, Lyden D, Sato TN, Rabbany SY, Rafii S. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature* 2010; 468: 310-315 [PMID: 21068842 DOI: 10.1038/nature09493]
- 16 Lafoz E, Ruat M, Anton A, Oncins A, Hernández-Gea V. The Endothelium as a Driver of Liver Fibrosis and Regeneration. *Cells* 2020; 9 [PMID: 32290100 DOI: 10.3390/cells9040929]
- 17 Zou L, Cao S, Kang N, Huebert RC, Shah VH. Fibronectin induces endothelial cell migration through  $\beta$ 1 integrin and Src-dependent phosphorylation of fibroblast growth factor receptor-1 at tyrosines 653/654 and 766. *J Biol Chem* 2012; 287: 7190-7202 [PMID: 22247553 DOI: 10.1074/jbc.M111.304972]
- 18 Rabbany SY, Rafii S. Blood flow forces liver growth. *Nature* 2018; 562: 42-43 [PMID: 30275551 DOI: 10.1038/d41586-018-06741-2]
- 19 Gracia-Sancho J, Russo L, García-Calderó H, García-Pagán JC, García-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. *Gut* 2011; 60: 517-524 [PMID: 21112949 DOI: 10.1136/gut.2010.220913]
- 20 Lorenz L, Axnick J, Buschmann T, Henning C, Urner S, Fang S, Nurmi H, Eichhorst N, Holtmeier R, Bódis K, Hwang JH, Müssig K, Eberhard D, Stypmann J, Kuss O, Roden M, Alitalo K, Häussinger D, Lammert E. Mechanosensing by  $\beta$ 1 integrin induces angiocrine signals for liver growth and survival. *Nature* 2018; 562: 128-132 [PMID: 30258227 DOI: 10.1038/s41586-018-0522-3]
- 21 Kus E, Kaczara P, Czyzyska-Cichon I, Szafranska K, Zapotoczny B, Kij A, Sowinska A, Kotlinowski J, Mateuszuk L, Czarnowska E, Szymonski M, Chlopicki S. LSEC Fenestrae Are Preserved Despite Pro-inflammatory Phenotype of Liver Sinusoidal Endothelial Cells in Mice on High Fat Diet. *Front Physiol* 2019; 10: 6 [PMID: 30809151 DOI: 10.3389/fphys.2019.00006]
- 22 McMahan RH, Porsche CE, Edwards MG, Rosen HR. Free Fatty Acids Differentially Downregulate Chemokines in Liver Sinusoidal Endothelial Cells: Insights into Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0159217 [PMID: 27454769 DOI: 10.1371/journal.pone.0159217]
- 23 Miyao M, Kotani H, Ishida T, Kawai C, Manabe S, Abiru H, Tamaki K. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression. *Lab Invest* 2015; 95: 1130-1144 [PMID: 26214582 DOI: 10.1038/labinvest.2015.95]
- 24 O'Reilly JN, Cogger VC, Fraser R, Le Couteur DG. The effect of feeding and fasting on fenestrations in the liver sinusoidal endothelial cell. *Pathology* 2010; 42: 255-258 [PMID: 20350219 DOI: 10.3109/00313021003636469]
- 25 Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, Senior AM, Warren A, O'Reilly JN, Tung BT, Svistounov D, McMahon AC, Fraser R, Raubenheimer D, Holmes AJ, Simpson SJ, Le Couteur DG. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H1064-H1070



- [PMID: 26921440 DOI: 10.1152/ajpheart.00949.2015]
- 26 Xie G, Wang X, Wang L, Wang L, Atkinson RD, Kanel GC, Gaarde WA, Deleve LD. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology* 2012; 142: 918-927.e6 [PMID: 22178212 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.12.017]
  - 27 Chen L, Gu T, Li B, Li F, Ma Z, Zhang Q, Cai X, Lu L. Delta-like ligand 4/DLL4 regulates the capillarization of liver sinusoidal endothelial cell and liver fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2019; 1866: 1663-1675 [PMID: 31233801 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2019.06.011]
  - 28 Desroches-Castan A, Tillet E, Ricard N, Ouarné M, Mallet C, Belmudes L, Couté Y, Boillot O, Scoazec JY, Bailly S, Feige JJ. Bone Morphogenetic Protein 9 Is a Paracrine Factor Controlling Liver Sinusoidal Endothelial Cell Fenestration and Protecting Against Hepatic Fibrosis. *Hepatology* 2019; 70: 1392-1408 [PMID: 30964206 DOI: 10.1002/hep.30655]
  - 29 Matz-Soja M, Gebhardt R. The many faces of Hedgehog signalling in the liver: recent progress reveals striking cellular diversity and the importance of microenvironments. *J Hepatol* 2014; 61: 1449-1450 [PMID: 25152210 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.06.041]
  - 30 Xing Y, Zhao T, Gao X, Wu Y. Liver X receptor  $\alpha$  is essential for the capillarization of liver sinusoidal endothelial cells in liver injury. *Sci Rep* 2016; 6: 21309 [PMID: 26887957 DOI: 10.1038/srep21309]
  - 31 Herrnberger L, Hennig R, Kremer W, Hellerbrand C, Goepferich A, Kalbitzer HR, Tamm ER. Formation of fenestrae in murine liver sinusoids depends on plasmalemma vesicle-associated protein and is required for lipoprotein passage. *PLoS One* 2014; 9: e115005 [PMID: 25541982 DOI: 10.1371/journal.pone.0115005]
  - 32 Rosado E, Rodríguez-Vilarrupla A, Gracia-Sancho J, Monclús M, Bosch J, García-Pagán JC. Interaction between NO and COX pathways modulating hepatic endothelial cells from control and cirrhotic rats. *J Cell Mol Med* 2012; 16: 2461-2470 [PMID: 22436078 DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01563.x]
  - 33 Sacerdoti D, Pesce P, Di Pascoli M, Brocco S, Cecchetto L, Bolognesi M. Arachidonic acid metabolites and endothelial dysfunction of portal hypertension. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2015; 120: 80-90 [PMID: 26072731 DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.05.008]
  - 34 García-Pagán JC, Gracia-Sancho J, Bosch J. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis. *J Hepatol* 2012; 57: 458-461 [PMID: 22504334 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.007]
  - 35 Franque S, Wamutu S, Chatterjee S, Van Marck E, Herman A, Ramon A, Jung A, Vermeulen W, De Winter B, Pelckmans P, Michiels P. Non-alcoholic steatohepatitis induces non-fibrosis-related portal hypertension associated with splanchnic vasodilation and signs of a hyperdynamic circulation in vitro and in vivo in a rat model. *Liver Int* 2010; 30: 365-375 [PMID: 19840249 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02136.x]
  - 36 Gracia-Sancho J, Laviña B, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Calderó H, Fernández M, Bosch J, García-Pagán JC. Increased oxidative stress in cirrhotic rat livers: A potential mechanism contributing to reduced nitric oxide bioavailability. *Hepatology* 2008; 47: 1248-1256 [PMID: 18273863 DOI: 10.1002/hep.22166]
  - 37 Pasarín M, La Mura V, Gracia-Sancho J, García-Calderó H, Rodríguez-Vilarrupla A, García-Pagán JC, Bosch J, Abalde JG. Sinusoidal endothelial dysfunction precedes inflammation and fibrosis in a model of NAFLD. *PLoS One* 2012; 7: e32785 [PMID: 22509248 DOI: 10.1371/journal.pone.0032785]
  - 38 Gonzalez-Paredes FJ, Hernández Mesa G, Morales Arraez D, Marcelino Reyes R, Abrante B, Diaz-Flores F, Salido E, Quintero E, Hernández-Guerra M. Contribution of Cyclooxygenase End Products and Oxidative Stress to Intrahepatic Endothelial Dysfunction in Early Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0156650 [PMID: 27227672 DOI: 10.1371/journal.pone.0156650]
  - 39 Graupera M, García-Pagán JC, Parés M, Abalde JG, Roselló J, Bosch J, Rodés J. Cyclooxygenase-1 inhibition corrects endothelial dysfunction in cirrhotic rat livers. *J Hepatol* 2003; 39: 515-521 [PMID: 12971960 DOI: 10.1016/s0168-8278(03)00347-7]
  - 40 Schild L, Dombrowski F, Lendeckel U, Schulz C, Gardemann A, Keilhoff G. Impairment of endothelial nitric oxide synthase causes abnormal fat and glycogen deposition in liver. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782: 180-187 [PMID: 18206129 DOI: 10.1016/j.bbadis.2007.12.007]
  - 41 Deleve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology* 2008; 48: 920-930 [PMID: 18613151 DOI: 10.1002/hep.22351]
  - 42 Doulias PT, Tenopoulou M, Greene JL, Raju K, Ischiropoulos H. Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation. *Sci Signal* 2013; 6: rs1 [PMID: 23281369 DOI: 10.1126/scisignal.2003252]
  - 43 Marrone G, Russo L, Rosado E, Hide D, García-Cardena G, García-Pagán JC, Bosch J, Gracia-Sancho J. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol* 2013; 58: 98-103 [PMID: 22989565 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.026]
  - 44 Maslak E, Zabielski P, Kochan K, Kus K, Jasztal A, Sitek B, Proniewski B, Wojcik T, Gula K, Kij A, Walczak M, Baranska M, Chabowski A, Holland RJ, Saavedra JE, Keefer LK, Chlopicki S. The liver-selective NO donor, V-PYRRO/NO, protects against liver steatosis and improves postprandial glucose tolerance in mice fed high fat diet. *Biochem Pharmacol* 2015; 93: 389-400 [PMID: 25534988 DOI: 10.1016/j.bcp.2014.12.004]
  - 45 Abalde JG, Albillos A, Bañares R, Turnes J, González R, García-Pagán JC, Bosch J. Simvastatin lowers portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009; 136: 1651-1658 [PMID: 19208350 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.01.043]
  - 46 Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature* 2011; 473: 298-307 [PMID: 21593862 DOI: 10.1038/nature10144]
  - 47 Coulon S, Heindryckx F, Geerts A, Van Steenkiste C, Colle I, Van Vlierberghe H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int* 2011; 31: 146-162 [PMID: 21073649 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02369.x]
  - 48 Ehling J, Bartneck M, Wei X, Gremse F, Fecht V, Möckel D, Baeck C, Hittatiya K, Eulberg D, Luedde T, Kiessling F, Trautwein C, Lammers T, Tacke F. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis. *Gut* 2014; 63: 1960-1971 [PMID: 24561613 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306294]
  - 49 Lefere S, Van de Velde F, Hoorens A, Raevens S, Van Campenhout S, Vandierendonck A, Neyt S, Vandeghinste B, Vanhove C, Debbaut C, Verhelst X, Van Dorpe J, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Lapauw B, Van Vlierberghe H, Geerts A, Devisscher L. Angiopoietin-2 Promotes Pathological Angiogenesis and Is a Therapeutic Target in Murine Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 69: 1087-1104 [PMID: 30259536 DOI: 10.1002/hep.30294]
  - 50 Coulon S, Legry V, Heindryckx F, Van Steenkiste C, Casteleyn C, Olievier K, Libbrecht L, Carmeliet P, Jonckx B, Stassen JM, Van Vlierberghe H, Leclercq I, Colle I, Geerts A. Role of vascular endothelial growth factor in the pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis in two rodent models. *Hepatology* 2013; 57: 1793-1805 [PMID: 23299577 DOI: 10.1002/hep.26219]
  - 51 Huang Y, Feng H, Kan T, Huang B, Zhang M, Li Y, Shi C, Wu M, Luo Y, Yang J, Xu F. Bevacizumab attenuates hepatic fibrosis in rats by inhibiting activation of hepatic stellate cells. *PLoS One* 2013; 8: e73492 [PMID: 24023685 DOI: 10.1371/journal.pone.0073492]

- 52 Korhonen EA, Lampinen A, Giri H, Anisimov A, Kim M, Allen B, Fang S, D'Amico G, Sipilä TJ, Lohela M, Strandin T, Vaheri A, Ylä-Herttuala S, Koh GY, McDonald DM, Alitalo K, Saharinen P. Tie1 controls angiopoietin function in vascular remodeling and inflammation. *J Clin Invest* 2016; 126: 3495-3510 [PMID: 27548530 DOI: 10.1172/jci84923]
- 53 Ford AJ, Jain G, Rajagopalan P. Designing a fibrotic microenvironment to investigate changes in human liver sinusoidal endothelial cell function. *Acta Biomater* 2015; 24: 220-227 [PMID: 26117313 DOI: 10.1016/j.actbio.2015.06.028]
- 54 Miyachi Y, Tsuchiya K, Komiya C, Shiba K, Shimazu N, Yamaguchi S, Deushi M, Osaka M, Inoue K, Sato Y, Matsumoto S, Kikuta J, Wake K, Yoshida M, Ishii M, Ogawa Y. Roles for Cell-Cell Adhesion and Contact in Obesity-Induced Hepatic Myeloid Cell Accumulation and Glucose Intolerance. *Cell Rep* 2017; 18: 2766-2779 [PMID: 28297678 DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.039]
- 55 Zhou LY, Zeng H, Wang S, Chen JX. Regulatory Role of Endothelial PHD2 in the Hepatic Steatosis. *Cell Physiol Biochem* 2018; 48: 1003-1011 [PMID: 30036883 DOI: 10.1159/000491968]
- 56 Tamaki Y, Nakade Y, Yamauchi T, Makino Y, Yokohama S, Okada M, Aso K, Kanamori H, Ohashi T, Sato K, Nakao H, Haneda M, Yoneda M. Angiotensin II type 1 receptor antagonist prevents hepatic carcinoma in rats with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 491-503 [PMID: 22886508 DOI: 10.1007/s00535-012-0651-7]
- 57 Neubauer K, Krüger M, Quondamatteo F, Knittel T, Saile B, Ramadori G. Transforming growth factor-beta1 stimulates the synthesis of basement membrane proteins laminin, collagen type IV and entactin in rat liver sinusoidal endothelial cells. *J Hepatol* 1999; 31: 692-702 [PMID: 10551394 DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80350-x]
- 58 Ribera J, Pauta M, Melgar-Lesmes P, Córdoba B, Bosch A, Calvo M, Rodrigo-Torres D, Sancho-Bru P, Mira A, Jiménez W, Morales-Ruiz M. A small population of liver endothelial cells undergoes endothelial-to-mesenchymal transition in response to chronic liver injury. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017; 313: G492-G504 [PMID: 28798084 DOI: 10.1152/ajpgi.00428.2016]
- 59 Weston CJ, Shepherd EL, Claridge LC, Rantakari P, Curbishley SM, Tomlinson JW, Hubscher SG, Reynolds GM, Aalto K, Anstee QM, Jalkanen S, Salmi M, Smith DJ, Day CP, Adams DH. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. *J Clin Invest* 2015; 125: 501-520 [PMID: 25562318 DOI: 10.1172/jci73722]
- 60 Wang R, Ding Q, Yaqoob U, de Assuncao TM, Verma VK, Hirsova P, Cao S, Mukhopadhyay D, Huebert RC, Shah VH. Exosome Adherence and Internalization by Hepatic Stellate Cells Triggers Sphingosine 1-Phosphate-dependent Migration. *J Biol Chem* 2015; 290: 30684-30696 [PMID: 26534962 DOI: 10.1074/jbc.M115.671735]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

