



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.013
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1):116-122.

· 文献综述 ·

活化的肝星状细胞参与肝细胞性肝癌发生发展的研究进展

杨粒¹, 钱保林¹, 付文广¹, 谭鹏², 黎靖¹

(1. 西南医科大学附属医院肝胆外科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院四川省院士(专家工作站), 四川 泸州 646000)

摘要

虽然在过去的几十年中医学得到了前所未有的发展, 但肝细胞性肝癌(HCC)仍然是难以攻克的难题, 尽管在探索HCC的危险因素、分子特征以及流行病学方面取得了很大的进步, 但目前在治疗HCC方面仍缺少有效手段。随着对HCC研究的深入, 发现肝星状细胞(HSCs)在HCC的发生机制、发展以及预后等过程中起着关键性作用。笔者就HSCs通过直接、间接的方式来调控HCC, 以及针对HSCs这一靶点来预防和治疗HCC方面进行综述。

关键词

癌, 肝细胞; 肝星状细胞; 细胞外基质; 肿瘤微环境; 综述

中图分类号: R735.7

Research progress of activated hepatic stellate cells participating in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma

YANG Li¹, QIAN Baolin¹, FU Wenguang¹, TAN Peng², LI Jing¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China;
2. Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

Abstract

Although medicine has made unprecedented advancements over the last decades, hepatocellular carcinoma (HCC) is still a major unsolved problem. Despite the great progress that has been achieved in respects of exploring the risk factors, molecular characteristics and epidemiology of HCC, there is still a lack of effective means to HCC. With the deepening of research on HCC, hepatic stellate cells (HSCs) have been demonstrated to play a key role in the pathogenesis, development and prognosis of HCC. Here, the authors address HSCs in terms of it regulating HCC through direct and indirect ways, and the prevention and treatment of HCC by targeting the abilities of HSCs.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Hepatic Stellate Cells; Extracellular Matrix; Tumor Microenvironmen; Review

CLC number: R735.7

基金项目: 湖北陈孝平科技发展基金资助项目(CXPJJH11900001-2019339); 西南医科大学科技战略合作应用基础研究基金资助项目(2018LZXNYD-ZK14)。

收稿日期: 2021-04-22; **修订日期:** 2021-07-19。

作者简介: 杨粒, 西南医科大学附属医院硕士研究生, 主要从事肝胆外科方面的研究。

通信作者: 黎靖, Email: lijing3107623@aliyun.com

肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 不仅在肝脏原发性肿瘤类型中最为普遍^[1], 并且在世界上致死癌症中首屈一指^[2], 研究发现肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 是 HCC 中的关键性因素, 但相关作用及机制尚未完全阐明, 近些年在针对 HCC 的发生发展、侵袭转移以及治疗方面取得了重大进展, HSCs 与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在其中起着具有决定性的作用。本文主要介绍了活化后的 HSCs 可与肝癌细胞、免疫相关细胞、肝脏其他非实质细胞等发生相互作用, 影响整个肝脏微环境的稳态, 共同决定 HCC 的发生发展, 并针对 HSCs 这一治疗 HCC 的靶点进行简要阐述。分析表明探究 HCC 中的 HSCs 的作用有助于为 HCC 的进一步治疗提供新的思路, 本文将近期研究进展综述如下。

1 活化的 HSCs 与 HCC 的基本关系

1.1 HSCs 的活化

HSCs 是一种肝非实质细胞, 位于肝窦间隙内^[3], 约占肝脏细胞总数的 1/10, 肝星状细胞有两种不同的状态: 在健康肝脏中, HSCs 呈静息状态, 静息状态的 HSCs 又被称为储存细胞, 在细胞质脂滴中储存甘油三酯以及维生素 A^[4], 当健康肝脏遭到损伤时, 受损的肝上皮细胞、系统性代谢和免疫功能异常、组织微环境、肠道系统紊乱和肝炎病毒产物的旁分泌信号可以诱导 HSCs 活化^[5]。HSCs 发生活化后, 会降低维生素 A 的储存, 细胞类型由此分化为肌成纤维细胞, 该细胞较分化前具有较强活跃能力, 主要表现为分泌纤维状 I 型胶原蛋白, 并且会形成厚且高度交联的胶原蛋白束, 可转化为促进致癌过程的恶性表型^[6]。近期研究^[7]表明, 缺氧是肝星状细胞活化的重要原因, HSCs 活化的标志物转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 的蛋白质和 mRNA 表达水平随着缺氧暴露时间的增加而增加, 同时大量临床研究发现, 在缺氧的条件下可以致 HCC 预后不良。

1.2 活化的 HSCs 与 HCC 细胞之间的关系

1.2.1 活化的 HSCs 对 HCC 细胞的直接作用 HSCs 是 HCC-TME 的重要组成部分, 活化的 HSCs 会大量分泌相关蛋白, 例如: 波形蛋白 (vimentin)、细胞外基质蛋白 (extracellular matrix protein) 和 α -SMA^[8]

等, 它们可分泌多种炎症因子及细胞因子, 加剧炎症微环境的形成, 参与影响 HCC 发展的各个过程。同时有研究^[9]表明, TGF- $\beta 1$ 会促进活化的 HSCs 表达 α -SMA, 同时上调白介素 1 (IL-1) 及 HCC 中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 从而促进 HCC 的侵袭与转移。

1.2.2 活化的 HSCs 对 HCC 细胞的间接作用 除了 HSCs 可直接作用于 HCC 细胞外, 活化后的 HSCs 对邻近细胞及微环境同样发挥着重要作用, 间接调控着 HCC 的发展进程。有研究^[10]表明, 成纤维细胞生长因子 9 (fibroblast growth factor 9, FGF-9) 在 HCC 细胞不表达, 而仅由 HSCs 表达, 重组 FGF-9 的刺激可诱导细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 活化, 通过该途径可明显增强 HCC 细胞的增殖和迁移; 另外, Makino 等^[11]发现结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 主要是在 HCC 细胞中表达, 而 HSCs 活化的标志物 α -SMA 表达与 CTGF 表达呈正相关, 在小鼠模型中特异性敲除 CTGF 减少了 HCC 的细胞数量以及肿瘤的大小, 其机制涉及 CTGF 可激活 HCC 附近的 HSCs。近期有研究^[12]发现, 化学诱导缺氧环境, 缺氧会增加 HCC 细胞中细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 的释放, EVs 是 HSCs 和 HCC 细胞间重要介质, 经过处理后的 EVs 可增加 HSCs 中促纤维化标志物的表达, 促进 HSCs 的活化, 从而形成一个反馈, 因此活化的 HSCs 可与 HCC 细胞相互调控, 共同来决定 HCC 的发展进程。

2 活化的 HSCs 通过 TME 来促进 HCC

TME 在 HCC 进展和治疗反应中起着至关重要的作用^[1]。TME 分为细胞成分和非细胞成分。活化的 HSCs 是细胞成分的一部分^[13], HSCs 表现出重要的生物学功能来影响 HCC 的发生和进展^[14], 例如: 重构细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)、影响肿瘤微血管、免疫抑制等。

2.1 活化的 HSCs 参与 ECM 的重构

肝损伤时, 肝脏微环境的改变主要以 ECM 失调为特征, 在其过程中会促进 HCC 的发生和发展^[15]。ECM 是 HCC-TME 中的一个重要组成部分。HSCs 活化后会产生 ECM 并沉积在肝窦间隙内形成

瘢痕组织避免肝脏发生进一步损伤^[16]，因此HCC与许多其他肿瘤的不同之处在于，它发生的基础是肝脏微环境严重改变。当HSCs被激活时，其分泌的TGF- β 1能促进基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）的降解，并上调基质金属蛋白酶组织抑制剂（tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP）的表达，打破两者平衡，导致ECM降解减少，沉积的ECM又可以促进HSCs的激活^[17]，形成一个HSCs-ECM-HSCs正反馈环，促进HCC的发生发展。TGF- β 1还能进一步促使HSCs合成大量的ECM，进而促进HCC的发生发展及侵袭转移^[9]。所以活化的HSCs通过参与ECM的重构，为HCC发生发展的各个过程提供条件。

2.2 活化的HSCs分泌细胞因子来促进肿瘤血管的生成

有研究^[18]表明，HCC发生发展过程中还有很多的键过程例如：肿瘤血管的形成等。新生的肿瘤血管能提供肿瘤细胞生长所需的必要物质，其过程如果发生异常可导致肿瘤细胞的侵袭、转移力发生改变，因此HCC-TME内的血管生成与肿瘤的发展密不可分。HSCs可以通过参与肿瘤微血管的生成，为肿瘤的发展提供有利条件^[19]，活化的HSCs会表达VEGF等多种生长因子，可通过与内皮细胞表面的同源受体结合来促进肿瘤血管生成^[1]，促进HCC的侵袭转移^[19]。同时还可诱导HCC细胞表达出更多的CD34和VEGF蛋白来促进HCC血管的形成^[20]，另外，血管新生过程中的另一位主角就是内皮细胞，HCC细胞可以诱导内皮细胞增殖和迁移，形成新的肿瘤血管，使得肿瘤更快地生长。同时，血管生成素1（angiopoietin-1, Ang-1）是由活化的HSCs分泌，它也是促肿瘤血管新生的关键因子^[20]，可通过向内皮细胞提供信号来促进肿瘤血管新生。综上所述，HSCs可通过影响肿瘤血管的形成来调控HCC发展的各个过程。

2.3 活化的HSCs可创造免疫抑制的环境

肿瘤免疫逃逸被视为癌症进展的标志，有研究^[21]表明，活化的HSCs可分泌一类特有的细胞因子来参与肝脏局部的免疫调控，并通过抑制免疫功能来影响HCC发生发展的各个过程。而肝脏TME由多种免疫细胞组成，活化的HSCs也可与该类各种细胞发生相互作用来共同创造出免疫抑制的环境，从而支持HCC的生长^[22]。

2.3.1 HSCs与T细胞的相互作用 活化HSCs和T细胞之间的平衡可能会成为干扰肿瘤发生发展的癌

症环境中的关键因素，说明HSCs是功能复杂的非实质细胞，其机制涉及HSCs可通过与T细胞的相互作用共同来影响HCC的发展方向^[23]。研究^[24]表明，HSCs可通过分泌TGF- β 1来诱导T细胞的凋亡、抑制增殖等作用，从而影响T细胞的免疫功能。相反，Th22细胞是新发现的CD4效应T细胞的一个亚群，可产生高水平的IL-22，而IL-22可依赖MAPK来促进HSCs中的TGF- β 信号传导并诱导HSCs产生更多的 α -SMA，进而形成两者的相互效应^[25]。另外HSCs也会与Th17、 $\gamma\delta$ T细胞、调节性T细胞（Tregs）相互作用、相互影响来发挥免疫抑制的功能^[26]，间接促进HCC的生长发育。

2.3.2 HSCs与髓系来源抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)的相互作用 MDSCs是一类尚未成熟的细胞，当它的成熟分化机制受到影响，就会参与到抑制免疫功能的过程中^[27]。研究^[28]表明，活化的HSCs可诱导MDSCs的扩增来参与到免疫抑制环境中，MDSCs的累积会抑制T细胞的增殖。同时，活化的HSCs会分泌高水平的肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor, TNF- α ）和IL-6，而IL-6这种炎症因子的分泌可诱导MDSCs的累积，进而产生抑制性酶来降低T细胞的免疫力，为HCC的创造有利的免疫条件^[29]，而MDSC在肿瘤环境中，发挥最重要的作用就是免疫抑制，抑制T细胞效应，这与HSCs有着协同作用，共同营造免疫抑制的环境，使HCC得以快速发展。

2.3.3 HSCs与肿瘤相关成纤维细胞(cancer associated fibroblasts, CAFs)的相互关系 CAFs可通过抑制抗肿瘤免疫反应和影响TME来促进HCC的侵袭转移、发育和生长等多个方面^[30]。CAF与HSCs都是HCC-ECM中最主要的细胞成分，它们都会参与到ECM成分的生成与沉积，通过调节上皮细胞的转化及免疫应答，来参与到内稳态的调节，因此CAF在对HCC的发生和发展的过程中产生着重要的影响^[31-32]。CAF被认为在包括HCC在内的众多恶性肿瘤的发生发展中起着重要作用，但CAF的来源复杂，但值得注意的是，HCC周围的CAF起源通常被认为是HSCs，说明CAF可以来源于HSCs^[33]，有研究^[34]表明在TGF- β 1等因子的激活作用下，HSCs会向CAF转化，然后直接参与到ECM的重塑，加剧肿瘤微环境同时抑制抗肿瘤免疫反应。

综上所述，HSCs在重构ECM、影响肿瘤微血管以及机体免疫抑制等方面是一种功能丰富且复杂的肝非实质细胞。值得注意的是，HCC的发展

过程是一个复杂的病理过程,其进程被各种细胞成分和非细胞成分所调控,HSCs与其他肝非实质细胞的相关作用在调控HCC进程的各个过程中同样起着举足轻重的作用,其机制涉及多种肝非实质细胞内、细胞间的交互作用以及复杂的分子信号通路,其研究在治疗HCC中具有重要的指导意义。

3 活化的HSCs与其他肝非实质细胞的相互作用来调控HCC

3.1 HSCs与肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSECs)的相互作用

LSECs是最为常见的肝非实质细胞^[35],其独特的窗孔结构及功能特性决定它在维持肝脏正常生理功能以及防止肝脏疾病发生发展中的作用至关重要。在正常肝脏中,肝细胞和HSCs产生的VEGF刺激LSECs产生一氧化氮(NO),NO是血管紧张程度的重要调节剂,可维持了LSEC的正常功能^[36],LSEC的正常功能不仅能抑制HSCs的激活,还能使活化的HSCs发生逆转,变为静止状态^[37],间接抑制了HCC的发展。另外,当肝脏受到有害刺激后,受损的LSECs可以合成TGF- β 和血小板生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),从而激活HSCs并促进ECM的合成^[38],活化的HSCs产生大量的胶原蛋白积聚可能导致LSECs窗孔的丧失^[39],LSECs失去窗孔后即肝窦毛细血管化,毛细血管化的LSECs失去其肝保护性和抑制HSCs活化的能力^[40],此时又能促进HCC的发展。因此,活化HSCs和LSECs之间有着密切的相互作用,在共同调节HCC的进程中发挥着重要作用。

3.2 HSCs与枯否细胞(Kupffer cells, KCs)的相互作用

KCs在肝脏局部免疫环境中,同样扮演着关键角色,KCs在一定条件下可激活HSCs及维持活化HSCs的活性,间接地促进了HCC的发展^[41]。在分子水平上,KCs也可产生细胞因子和趋化因子,例如:TGF、PDGF、TNF、IL-1等来调控HSCs的激活^[42]。活化的KCs通过分泌CCL2和CCL5引起HSCs的迁移和募集^[43],其中CCL2和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)又能反向激活KCs进一步增强炎症反应^[44],形成一个KCs-CCL2-KCs的反应环^[44]。相反,衰老的HSCs可分泌大量的EVs,促进KCs分泌表皮生长因子

(epidermal growth factor, EGF)降低其抗肿瘤作用^[45],活化的HSCs又可以通过旁分泌作用调节KCs的积累和增殖^[46]。综上,HSCs与KCs也存在密切的相互作用,共同调控着HCC发展的方向。

3.3 HSCs与树突状细胞(dendritic cells, DCs)的相互作用

DCs约占所有非实质细胞的1%^[47],它可通过T细胞这个“桥梁”参与到局部免疫调控的环境中,其机制涉及DCs可促进T细胞充分发挥对抗肿瘤细胞的作用,增强其免疫力,从而达到抑制HCC的目的^[48]。值得注意的是,HSCs在体外通过C3途径可促进T细胞凋亡并降低其增殖,同时抑制DCs的成熟并诱导MDSC的扩增,达到免疫抑制的效应并促进HCC的发展^[49],通过体外研究发现,人参皂苷Rg1(ginsenoside Rg1, G-Rg1)可通过抑制吲哚胺2,3-双加氧酶1(indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)介导的抑制DC的成熟,同时也可抑制HSCs的增殖和 α -SMA表达水平^[50],从而改善微环境。综上,HSCs与DCs的相互作用在调节微环境上发挥着重要作用。

综上,在HCC的发生发展、侵袭及转移的过程中,HSCs作为肝非实质细胞中的重要角色,活化的HSCs可与其他肝非实质细胞发生相互作用、相互影响,共同来调控HCC的进程。

4 现有关于针对HSCs的治疗在HCC中的情况

针对活化HSCs的靶向治疗已成为有前景的改善HCC治疗结果的策略^[1]。下面总结目前在靶向HSCs的小分子化合物、传统中药以及基因治疗3个方面来治疗HCC的研究进展。

4.1 靶向活化的HSCs的小分子化合物

通过靶向活化的HSCs的小分子化合物来治疗HCC,其机制涉及抑制HSCs活化、诱导活化的HSCs凋亡等。例如:异丙酚可通过mTOR自噬途径抑制TGF- β 1诱导的HSCs的活化^[51],进而抑制HCC的发展。同时,用支链氨基酸(branched-chain amino acid, BCAAs)处理活化的HSCs细胞,会使I型胶原 α 1(col1 α 1)和TIMP2在mRNA水平上的表达增加, α -SMA在蛋白水平上的表达增加,其中亮氨酸和缬氨酸可明显消除TGF- β 诱导的HSCs活化,进而达到抑制HCC的目的^[52]。另有研究^[53]发现,异甘草酸镁(MgIG)已显示出通过促

进内质网应激来诱导活化的HSC的凋亡，从而减轻小鼠因 CCl_4 引起的肝纤维化的肝损伤和纤维化；同时MgIG可上调血红素加氧酶1（hemeoxygenase-1, HO-1）的表达，进而促进转铁蛋白、转铁蛋白受体、铁蛋白重链过表达、膜铁转运蛋白低表达，导致细胞内铁沉积，脂质过氧化物集聚，诱发HSCs铁死亡^[54]，间接抑制了HCC的进程。

4.2 靶向活化的HSCs的传统中药

近年来，关于靶向活化的HSCs的传统中药来治疗HCC的研究也取得较大进展。有研究^[55]表明，姜黄素是一种多酚，是一种天然化合物，已被广泛研究为保肝剂，姜黄素可降低 α -SMA和Smad3蛋白和mRNA水平，通过GSH和NF- κ B、JNK-Smad3和TGF- β -Smad3通路，使活化的HSCs减少来达到治疗HCC的效果。又有研究^[56]表明，何首乌无论在动物或细胞模型中，经过加工后的活性成分都可以抑制HSCs的活化、降低炎症细胞因子的表达、ECM的沉积以及促进HCC细胞凋亡来抑制HCC的进程。同时，黄芩不仅可通过抑制HSCs的活化、阻断肿瘤细胞周期来抑制HCC细胞的转移，而且可促进诱导HCC细胞发生自噬和HCC细胞凋亡，进而达到抑制HCC发展的效果^[57]。

4.3 靶向活化的HSCs的基因治疗

通过靶向活化的HSCs的基因治疗中的重要角色及代表即是microRNAs（miRNAs），又称为小非编码RNA，约22个核苷酸长度，通过与靶转录物的结合作为miRNAs的应答元件的特定位置，从而产生对转录物的降解或翻译抑制来发挥它们的转录后调节作用，其表达失调在疾病进展中起着重要作用^[58]。各种研究已经证明，miRNAs具有组织和细胞类型特异性表达，在肿瘤的发生过程中表现出肿瘤抑制或致癌效应。因此近年来，miRNAs最近已被确定为靶向HSCs的新型药物。有研究^[59]表明，miR-34a-5p可以直接靶向SMAD4以使TGF- β 1/SMAD3通路失活并抑制HSCs的活化，进而抑制HCC的发生发展。同时，miR-98通过直接靶向HLF并与HIF-1 α /TGF- β /Smad2/3信号通路相互作用而抑制HSCs活化^[60]，在一定程度上抑制了HCC的进程。

5 总结与展望

本综述通过对HSCs直接或间接来影响HCC的各个进程以及靶向HSCs来治疗HCC的总结，强调

了HSCs与HCC之间的相互作用是非常复杂、多变的一个过程，虽然目前HSCs在HCC中的作用、HSCs对HCC-TME的影响以及HCC的治疗已成为了研究的热点，但也是困扰着众多研究者的难点，探究HSCs在HCC的早期诊断及预后监测、甚至靶向治疗中有着很大的潜力。继续研究HSCs在HCC发生发展中的作用机制、针对HSCs这一靶点来研发更安全且高效的抗HCC的药物的意义非凡，此外，靶向细胞外囊泡、铁死亡、细胞焦亡、免疫抑制和逃逸、缺氧等来治疗HCC也逐渐成为众多研究者的焦点，其机制有待继续探究，争取早日为治疗HCC提供新的思路，为广大HCC患者提供新的治疗手段。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Ruan Q, Wang H, Burke LJ, et al. Therapeutic modulators of hepatic stellate cells for hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(6):1519-1527. doi: 10.1002/ijc.32899.
- [2] Morse MA, Sun W, Kim R, et al. The Role of Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3):912-920. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-1254.
- [3] Khomich O, Ivanov AV, Bartosch B. Metabolic Hallmarks of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis[J]. *Cells*, 2019, 9(1):24. doi: 10.3390/cells9010024.
- [4] Blaner WS, O'Byrne SM, Wongsiriroj N, et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: a specialized lipid droplet for retinoid storage[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(6): 467-473. doi: 10.1016/j.bbailip.2008.11.001.
- [5] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121:27-42. doi: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- [6] Garrido A, Djouder N. Cirrhosis: A Questioned Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma [J]. *Trends Cancer*, 2021, 7(1):29-36. doi:10.1016/j.trecan.2020.08.005.
- [7] Ba HZ, Liang ZH, Kim HS, et al. TGF- β 1 can be regulated by NDRG2 via the NF- κ B pathway in hypoxia-induced liver fibrosis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(6):505. doi:10.21037/atm-21-1298.
- [8] Shang L, Hosseini M, Liu X, et al. Human hepatic stellate cell isolation and characterization[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(1):6-17. doi:10.1007/s00535-017-1404-4.
- [9] Cheng B, Huang Z, Wu L, et al. Activation of human hepatic stellate cells enhances the metastatic ability of hepatocellular carcinoma cells via up-regulation of interleukin-1beta[J]. *J BUON*, 2021, 26(2):435-443.
- [10] Seitz T, Freese K, Dietrich P, et al. Fibroblast Growth Factor 9 is expressed by activated hepatic stellate cells and promotes

- progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4546. doi:10.1038/s41598-020-61510-4.
- [11] Makino Y, Hikita H, Kodama T, et al. CTGF Mediates Tumor-Stroma Interactions between Hepatoma Cells and Hepatic Stellate Cells to Accelerate HCC Progression[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4902-4914. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-3844.
- [12] Hernández A, Reyes D, Geng Y, et al. Extracellular vesicles derived from fat-laden hepatocytes undergoing chemical hypoxia promote a pro-fibrotic phenotype in hepatic stellate cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(10): 165857. doi: 10.1016/j.bbadis.2020.165857.
- [13] Bourebaba N, Marycz K. Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development-A molecular overview[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170:105739. doi:10.1016/j.phrs.2021.105739.
- [14] Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1):125-172. doi:10.1152/physrev.00013.2007.
- [15] Mazza G, Telese A, Al-Akkad W, et al. Cirrhotic Human Liver Extracellular Matrix 3D Scaffolds Promote Smad-Dependent TGF- β 1 Epithelial Mesenchymal Transition[J]. *Cells*, 2019, 9(1):83. doi: 10.3390/cells9010083.
- [16] Barry AE, Baldeosingh R, Lamm R, et al. Hepatic Stellate Cells and Hepatocarcinogenesis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:709. doi: 10.3389/fcell.2020.00709.
- [17] Geervliet E, Bansal R. Matrix Metalloproteinases as Potential Biomarkers and Therapeutic Targets in Liver Diseases[J]. *Cells*, 2020, 9(5):1212. doi: 10.3390/cells9051212.
- [18] Huo M, Yu K, Zheng Y, et al. Integrated bioinformatics analysis revealed the regulation of angiogenesis by tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(7): BSR20210126. doi: 10.1042/BSR20210126.
- [19] Wu M, Miao H, Fu R, et al. Hepatic Stellate Cell: A Potential Target for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13(4):261-272. doi:10.2174/1874467213666200224102820.
- [20] Lin N, Meng L, Lin J, et al. Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis in hepatocellular carcinoma by secreting angiopoietin-1[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1441-1451. doi: 10.1002/jcb.29380.
- [21] Zhao W, Zhang L, Xu Y, et al. Hepatic stellate cells promote tumor progression by enhancement of immunosuppressive cells in an orthotopic liver tumor mouse model[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(2): 182-191. doi:10.1038/labinvest.2013.139.
- [22] Lu C, Rong D, Zhang B, et al. Current perspectives on the immunosuppressive tumor microenvironment in hepatocellular carcinoma: challenges and opportunities[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 130. doi:10.1186/s12943-019-1047-6.
- [23] Zhou BY, Gong JH, Cai XY, et al. An imbalance between stellate cells and γ deltaT cells contributes to hepatocellular carcinoma aggressiveness and recurrence[J]. *Hepatol Int*, 2019, 13(5):631-640. doi:10.1007/s12072-019-09969-w.
- [24] Li Y, Kim BG, Qian S, et al. Hepatic Stellate Cells Inhibit T Cells through Active TGF- β 1 from a Cell Surface-Bound Latent TGF- β 1/GARP Complex[J]. *J Immunol*, 2015, 195(6):2648-2656. doi: 10.4049/jimmunol.1500139.
- [25] Wan M, Han J, Ding L, et al. Novel Immune Subsets and Related Cytokines: Emerging Players in the Progression of Liver Fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 604894. doi: 10.3389/fmed.2021.604894.
- [26] Li H, Ding P, Peng B, et al. Cross-talk between hepatic stellate cells and T lymphocytes in liver fibrosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(3):207-214. doi:10.1016/j.hbpd.2021.04.007.
- [27] Chang CJ, Yang YH, Chiu CJ, et al. Targeting tumor-infiltrating Ly6G(+) myeloid cells improves sorafenib efficacy in mouse orthotopic hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(9): 1878-1889. doi:10.1002/ijc.31216.
- [28] Xu Y, Zhao W, Xu J, et al. Activated hepatic stellate cells promote liver cancer by induction of myeloid-derived suppressor cells through cyclooxygenase-2[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8866-8878. doi:10.18632/oncotarget.6839.
- [29] Hsieh CC, Hung CH, Chiang M, et al. Hepatic Stellate Cells Enhance Liver Cancer Progression by Inducing Myeloid-Derived Suppressor Cells through Interleukin-6 Signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5079. doi: 10.3390/ijms20205079.
- [30] Kang N, Shah VH, Urrutia R. Membrane-to-Nucleus Signals and Epigenetic Mechanisms for Myofibroblastic Activation and Desmoplastic Stroma: Potential Therapeutic Targets for Liver Metastasis?[J]. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(4):604-612. doi:10.1158/1541-7786.MCR-14-0542.
- [31] Cui Q, Wang B, Li K, et al. Upregulating MMP-1 in carcinoma-associated fibroblasts reduces the efficacy of Taxotere on breast cancer synergized by Collagen IV[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3): 3537-3544. doi:10.3892/ol.2018.9092.
- [32] Chen Z, Yan X, Li K, et al. Stromal fibroblast-derived MFAP5 promotes the invasion and migration of breast cancer cells via Notch1/slug signaling[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(4):522-531. doi:10.1007/s12094-019-02156-1.
- [33] Yin C, Evason KJ, Asahina K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(5):1902-1910. doi:10.1172/JCI66369.
- [34] Matsuda M, Seki E. Hepatic Stellate Cell-Macrophage Crosstalk in Liver Fibrosis and Carcinogenesis[J]. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(3): 307-320. doi:10.1055/s-0040-1708876.
- [35] DeLeve LD, Wang X, Wang L. VEGF-sdf1 recruitment of CXCR7+ bone marrow progenitors of liver sinusoidal endothelial cells promotes rat liver regeneration[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(9): G739-746. doi: 10.1152/ajpgi.00056.2016.
- [36] Lu J, Zhao YL, Zhang XQ, et al. The vascular endothelial growth factor signaling pathway regulates liver sinusoidal endothelial cells during liver regeneration after partial hepatectomy[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(2): 139-147. doi: 10.1080/

- 17474124.2020.1815532.
- [37] Yang M, Zhang C. The role of liver sinusoidal endothelial cells in cancer liver metastasis[J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(5): 1845–1860.
- [38] Ni Y, Li JM, Liu MK, et al. Pathological process of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(43):7666–7677. doi:10.3748/wjg.v23.i43.7666.
- [39] Cheng QN, Yang X, Wu JF, et al. Interaction of nonparenchymal hepatocytes in the process of hepatic fibrosis (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5):364. doi: 10.3892/mmr.2021.12003.
- [40] Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 212–227. doi:10.1016/j.jhep.2016.07.009.
- [41] De Minicis S, Seki E, Uchinami H, et al. Gene expression profiles during hepatic stellate cell activation in culture and in vivo[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(5): 1937–1946. doi: 10.1053/j.gastro.2007.02.033.
- [42] Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7):397–411. doi:10.1038/nrgastro.2017.38.
- [43] Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(3): 577–594. doi: 10.1053/j.gastro.2014.06.043.
- [44] Li H, Zhou Y, Wang H, et al. Crosstalk Between Liver Macrophages and Surrounding Cells in Nonalcoholic Steatohepatitis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1169. doi: 10.3389/fimmu.2020.01169.
- [45] Miyazoe Y, Miuma S, Miyaaki H, et al. Extracellular vesicles from senescent hepatic stellate cells promote cell viability of hepatoma cells through increasing EGF secretion from differentiated THP-1 cells[J]. *Biomed Rep*, 2020, 12(4): 163–170. doi: 10.3892/br.2020.1279.
- [46] Cai X, Wang J, Wang J, et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: New insights into therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155:104720. doi:10.1016/j.phrs.2020.104720.
- [47] Wirtz TH, Brandt EF, Berres ML. Liver DCs in health and disease[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348:263–299. doi: 10.1016/bs.ircmb.2019.08.001.
- [48] Lurje I, Hammerich L, Tacke F. Dendritic Cell and T Cell Crosstalk in Liver Fibrogenesis and Hepatocarcinogenesis: Implications for Prevention and Therapy of Liver Cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7378. doi: 10.3390/ijms21197378.
- [49] Xu Y, Huang Y, Xu W, et al. Activated Hepatic Stellate Cells (HSCs) Exert Immunosuppressive Effects in Hepatocellular Carcinoma by Producing Complement C3[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:1497–1505. doi: 10.2147/OTT.S234920.
- [50] Mo C, Xie S, Zeng T, et al. Ginsenoside-Rg1 acts as an IDO1 inhibitor, protects against liver fibrosis via alleviating IDO1-mediated the inhibition of DCs maturation[J]. *Phytomedicine*, 2021, 84:153524. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153524.
- [51] 张倩璐, 旷昕. 丙泊酚对转化生长因子-β1 诱导肝星状细胞激活的影响及其机制[J]. *中国应用生理学杂志*, 2020, 36(3):273–278. doi:10.12047/j.cjap.5929.2020.060.
- Zhang QL, Kuang X. Effects of propofol on TGF-β1 induced activation of hepatic stellate cells and its mechanism[J]. *Chinese Journal of Applied Physiology*, 2020, 36(3):273–278. doi:10.12047/j.cjap.5929.2020.060.
- [52] Lee HL, Lee J, Cha JH, et al. Anti-fibrotic effects of branched-chain amino acids on hepatic stellate cells[J]. *Korean J Intern Med*, 2020, doi: 10.3904/kjim.2020.197. [Online ahead of print]
- [53] Bian M, Chen X, Zhang C, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate promotes the activated hepatic stellate cells apoptosis via endoplasmic reticulum stress and ameliorates fibrogenesis in vitro and in vivo[J]. *BioFactors*, 2017, 43(6):836–846. doi:10.1002/biof.1390.
- [54] Sui M, Jiang X, Chen J, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation by regulating ferroptosis signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:125–133. doi: 10.1016/j.biopha.2018.06.060.
- [55] Hernández-Aquino E, Quezada-Ramírez MA, Silva-Olivares A, et al. Curcumin downregulates Smad pathways and reduces hepatic stellate cells activation in experimental fibrosis[J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(5):497–506. doi:10.1016/j.aohep.2020.05.006.
- [56] Xue X, Quan Y, Gong L, et al. A review of the processed *Polygonum multiflorum* (Thunb.) for hepatoprotection: Clinical use, pharmacology and toxicology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113121. doi: 10.1016/j.jep.2020.113121.
- [57] 白庆云, 陶思敏, 田锦鸿, 等. 黄芩对肝病的防治作用及机制研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12):2808–2816. doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20200224.403.
- Bai QY, Tao SM, Tian JH, et al. Progress of research on effect and mechanism of *Scutellariae Radix* on preventing liver diseases[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2020, 45(12): 2808–2816. doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20200224.403.
- [58] Bartel DP. MicroRNA MicroRNAs[J]. *Cell*, 2018, 173(1):20–51. doi: 10.1016/j.cell.2018.03.006.
- [59] Kuang P, Zhao W, Su W, et al. 18β-glycyrrhetic acid inhibits hepatocellular carcinoma development by reversing hepatic stellate cell-mediated immunosuppression in mice[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(8):1831–1841. doi:10.1002/ijc.27852.
- [60] Wang Q, Wei S, Zhou H, et al. MicroRNA-98 Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation and Attenuates Liver Fibrosis by Regulating HLF Expression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:513. doi:10.3389/fcell.2020.00513.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式: 杨粒, 钱保林, 付文广, 等. 活化的肝星状细胞参与肝细胞性肝癌发生发展的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2022, 31(1):116–122. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.013

Cite this article as: Yang L, Qian BL, Fu WG, et al. Research progress of activated hepatic stellate cells participating in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin J Gen Surg*, 2022, 31(1):116–122. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.013