

综述



王琳, 空军军医大学西京医院肝胆外科主任医师、教授, 博士生导师。美国南加州大学Keck医学院联合培养博士。入选国家优秀青年科学基金(2014), 教育部首批青年长江学者(2015), 国家万人计划青年拔尖人才(2017)。主持国家重点研发计划青年科学家项目(2016)及子课题(2021)。现任美国肝病学会(AASLD)、国际肝血窦研究协会(ISHSR)委员, 中华医学会外科分会青年委员、肝脏学组委员, 中华消化外科菁英荟委员。以责任通讯或第一作者在*Nature Aging*、*Cell Metabolism*、*J Clin Invest*、*STTT*、*Gastroenterology*、*Hepatology*(5篇)等国际权威期刊发表论文。获得美国肝病学会“国际青年研究者奖”(2017)、树兰医学青年奖(2022), 陕西省科学技术一等奖(2011、2013、2021)。王琳团队长期从事肝脏血管微环境与肝脏损伤、疾病的相关研究。以肝血窦内皮细胞为切入点, 系统阐述了该类组织特化内皮细胞在维持肝脏再生、纤维化生理稳态, 以及参与非酒精性脂肪肝病和衰老生理进程中的重要作用。重点研究了机体经典发育信号转导通路Notch在上述过程中的调控机制。

肝脏血管微环境与肝脏损伤

胡昌龙¹, 王琳^{2*}

(¹空军军医大学基础医学院学员六大队, 西安 710000; ²空军军医大学第一附属医院肝胆外科, 西安 710000)

摘要: 作为肝脏血管微环境中的重要组成部分, 肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)拥有独特表型及生理作用。近年来, 越来越多的研究表明, LSEC在肝脏损伤中具有关键性的调控作用。本文结合近年来的研究成果, 分析了LSEC在正常生理状态下维持肝脏血管微环境的稳态, 同时抑制多种肝脏损伤, 促进肝脏再生的作用。经多种因素影响, LSEC可改变自身表型形成毛细血管化的LSEC, 进而介导肝纤维化与脂肪肝变的病理过程, 同时也可抑制肝再生的进程。分析表明, LSEC通过多种信号通路调控肝脏损伤, 可作为重要靶点用于肝脏损伤的治疗, 平衡肝脏血管微环境。

关键词: 肝窦内皮细胞; 肝星状细胞; 肝纤维化; 非酒精性脂肪性肝病; 肝再生

Hepatic vascular microenvironment and liver injury

HU Changlong¹, WANG Lin^{2*}

(¹Six Student Brigade, School of Basic Medicine, Air Force Military Medical University, Xi'an 710000, China;

²Department of Hepatobiliary Surgery, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710000, China)

Abstract: As an important component of the hepatic vascular microenvironment, liver sinusoidal endothelial cell (LSEC) has unique phenotype and physiological effects. In recent years, more and more studies have shown that LSEC plays a key regulatory role in liver injury. Based on recent research results, this review analyzed that LSEC could maintain the homeostasis of hepatic vascular microenvironment under normal physiological state, inhibit various liver injuries, and promote liver regeneration. Under the influence of

收稿日期: 2023-05-12

基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFA1100500)

第一作者: E-mail: 19965556499@163.com

*通信作者: E-mail: fierywang@163.com

various factors, LSEC can change its own phenotype to form capillarized LSEC, which then mediates the pathological process of hepatic fibrosis and hepatic steatosis, and also inhibits the process of liver regeneration. The analysis shows that LSEC regulates liver injury through various signaling pathways, and can be used as an important target for the treatment of liver injury and balance the hepatic vascular microenvironment.

Key Words: LSEC; HSC; hepatic fibrosis; NAFLD; liver regeneration

血管系统遍布全身, 发挥着运输氧气、营养物质、代谢产物等功能。随着近年来研究的不断深入, 发现血管不仅具有运输功能, 更可以通过旁分泌等方式作用于各实质与非实质细胞, 从而维持体内稳态及代谢^[1]。

“肝窦”这一解剖名称由德国生理学家Charles Sedgwick Minot于1900年提出, 而Bennett^[2]则于1959年首次观察到并确定肝窦内皮细胞的结构。肝窦是位于肝板之间的特殊毛细血管, 窦壁由肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)构成, 接受门静脉(70%)和肝动脉(30%)的血液, 然后血液流入肝静脉与下腔静脉^[3]。

肝窦内分布着多种非实质细胞, LSEC数目最多, 约占50%。除LSEC外, 也包括肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、库普弗细胞(kupffer cell, KC)、胆管细胞、T细胞、NK细胞等^[4]。肝窦为这些非实质细胞提供了生存及交流必要的生物化学环境, 而非实质细胞之间的串联也在维持正常的肝脏功能及稳态中发挥着重要作用^[5]。Disse间隙可将窦状细胞与实质细胞分离, 且由于包含细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分, 肝脏血管微环境是细胞与基质间相互作用的复合体。LSEC是肝脏血管微环境调节的关键, 在肝脏损伤如肝纤维化、脂肪肝以及肝再生等过程中发挥着关键性的调控作用。

1 LSEC的基本结构与生理作用

1.1 LSEC基本结构

LSEC的胚胎学起源存在争议, 最初观察性研究表明, LSEC来源于横膈间充质, 但在小鼠中进行的细胞谱系实验否认了这一结果^[6]。之后的研究发现, LSEC一部分来源于内皮细胞和血细胞的共同祖细胞, 另一部分来源于静脉窦的心内膜^[7,8]。

LSEC属于肝非实质细胞, 形态扁平, 具有窗

孔且无基底膜(basement membrane, BM), 其窗孔孔径为50~150 nm, 贯穿管腔侧及Disse间隙^[3]。但LSEC的窗孔孔径及数目并非均匀分布, 而是呈束状、板状分布(故称为筛板), 且窗孔孔径和数目从外向内呈现阶梯状变化^[9]。在哺乳动物体内, 只有肾小球内皮细胞和LSEC具有窗孔, 但肾小球内皮细胞位于有组织的基底膜上, 因此LSEC具有独特表型^[10]。

1.2 LSEC的基本生理作用

在正常生理情况下, LSEC作为肝血窦和肝细胞之间的通道, 通过改变窗孔孔径及数目介导血液循环以及肝细胞和肝血窦之间的物质交换和信息交流。除此之外, LSEC通过产生一氧化氮(nitric oxide, NO)和内皮素-1调节血液流动, 分别导致血管扩张和收缩^[11,12]。同时, 生理状态下LSEC通过NO依赖性途径维持HSC和KC的静息, 抑制炎症及纤维化的发生^[13,14]。在肝纤维化的所有阶段均可检测到内皮素-1的血清含量升高, 且发现内皮素-1通过内皮素A受体上调胶原 I 和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)的表达^[15]。TGF- β 1通过TGF- β 受体/Smads途径参与HSC的增殖、分化、迁移和凋亡, 且TGF- β 1信号传导可刺激HSC转化为肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFBs)^[16,17]。

LSEC在人体内具有最强的潜在内吞能力, 表达多种内吞作用受体, 包括清道夫受体、甘露糖受体和Fc γ 受体 II b2, 通过内吞作用清洁可溶性大分子物质和较小颗粒。主要的清道夫受体包括SR-H/stabilin-1和SR-H/stabilin-2, 介导修饰蛋白和脂蛋白的摄取和降解^[18]。甘露糖受体介导多种内源性糖蛋白和微生物聚糖的摄取、溶酶体酶的募集以及其他组织周转废物的内吞。而Fc γ 受体 II b2作为LSEC表达的唯一Fc γ 受体, 通过介导IgG免疫复合物的清除, 使LSEC在血管免疫中发挥关键

作用^[19]。

1.3 LSEC毛细血管化的形成

LSEC窗孔是一种动态结构,其数目与内径受窦内血压、激素、药物、ECM、疾病、衰老等多种因素影响^[20]。有研究表明,黄曲霉毒素是肝硬化发生的重要因素,可显著损伤LSEC并减少其数目^[21]。血清素通过改变细胞质中的钙浓度调节窗孔孔径,而细胞松弛素-B也可通过干扰LSEC的细胞骨架进而改变窗孔数目^[22]。CD47可通过抑制内皮一氧化酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)-NO-环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)通路(LSEC窗孔形成的关键信号通路)间接诱导LSEC窗孔的减少甚至消失^[21]。有研究发现,LSEC的窗孔孔径与循环游离脂肪酸水平呈负相关,同时其在过量脂质暴露后发生脱落^[20]。随着肝窦内ECM的增加,LSEC开窗明显减少,且ECM中包含多种BM主要成分,随着BM的形成,LSEC也会失去窗孔并转化为血管型内皮^[15]。ECM刚性的增加同样会增加LSEC中足小体的数目,表明细胞对机械应力存在反应,且表现为细胞骨架的重塑。在处于高刚度的微环境时,LSEC失去开窗,并表现出应力纤维的增加^[23]。

2 LSEC与肝纤维化

2.1 肝纤维化的形成

肝纤维化是由于各种慢性损伤刺激肝脏而引起ECM过度沉积和纤维瘢痕形成的病理过程,其特征是胶原在单个肝细胞周围和Disse间隙呈放射状沉积^[16]。MFBs主要来源于活化的HSC、门静脉成纤维细胞、包膜成纤维细胞等,被认为在肝纤维化中起核心作用。不同情况的肝损伤,MFBs的来源各不相同,如在肝毒性肝纤维化中,HSC是MFBs的主要来源^[24]。在各种慢性肝损伤的作用下,TGF- β 1、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等细胞因子水平升高,激活HSC为活化的HSC^[21]。活化的HSC大量生成并迁移至损伤部位,同时分泌大量ECM和各种促炎与促纤维化细胞因子^[24]。TGF- β 1通过活化HSC,募集炎症细胞与成纤维细胞,诱导某些BM蛋白的合成促进肝纤维化的进程。LSEC的毛细血管化进程可导致血氧扩散变质,缺氧环境可进一步导致HSC活化以

及缺氧诱导因子-1 α 表达^[25]。同时,活化的HSC通过自分泌TGF- β 1进一步作用于静止的HSC和LSEC,形成促进肝纤维化的正反馈通路^[16]。生理状态下的LSEC通过NO依赖型途径维持HSC的静止,但毛细血管化的LSEC作为肝纤维化的病理基础,可通过多种途径激活HSC加重肝纤维化,且LSEC的毛细血管化发生于肝损伤早期,先于HSC的激活及肝纤维化的发生,因此LSEC的毛细血管化可能是肝纤维化形成的先决步骤^[26]。

2.2 毛细血管化LSEC作用于肝纤维化

毛细血管化的LSEC可通过多种途径形成并加重肝纤维化,其中涉及多种通路,HSC与LSEC之间的串扰在其中也发挥着重要作用。HSC可通过旁分泌形式产生血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)进而通过NO依赖型途径和非NO依赖型途径维持LSEC表型^[27]。NO依赖型途径指VEGF作用于LSEC,进而激活LSEC中eNOS合成NO,NO通过可溶性鸟苷酸环化酶(soluble guanylyl cyclase, sGC)-cGMP-蛋白激酶G途径维持LSEC表型^[28]。当LSEC毛细血管化后,通过分泌TGF- β 1、血小板衍生生长因子、内皮素等促进HSC活化,从而丧失VEGF刺激NO产生,继续加重肝纤维化的形成。活化的HSC可通过Hedgehog(Hh)信号通路诱导LSEC毛细血管化,毛细血管化的LSEC也可分泌Hh配体、TGF- β ,并降低Kruppel样因子2(Kruppel-like factor 2, KLF2),激活HSC^[29]。除此之外,Notch信号通路的激活会抑制eNOS-cGMP通路,从而导致LSEC毛细血管化,进而活化HSC促进肝纤维化的发展^[30]。 δ 样蛋白4(delta-like protein 4, DLL4)是Notch信号通路的配体,有研究发现,过表达DLL4可促进BM的形成和HSC覆盖肝窦,而沉默DLL4可抑制LSEC毛细血管化,减轻CCl₄诱导的肝纤维化^[31]。外泌体在肝纤维化的进程中也发挥调节作用。毛细血管化的LSEC可分泌富含鞘氨醇激酶-1的外泌体,促进HSC的活化和转移,而活化的HSC也可分泌富含Hh的外泌体促进LSEC毛细血管化的形成^[18]。肝细胞可产生白细胞衍生趋化因子2(leukocyte cell-derived chemotaxin 2, LECT2)作为LSEC表达的酪氨酸蛋白激酶受体Tie1的功能性配体。有研究表明,LECT2的过度表达可导致LSEC毛细血管化并加重

肝硬化^[32]。

3 LSEC与非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)指除过量饮酒和其他有明确肝损伤因素引起的肝细胞内脂肪过度沉积(>5%), 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)及相关肝硬化^[33]。据估计, NAFLD全球患病率为25%, 已成为欧美等发达国家慢性肝损伤的重要病因。而NAFLD患者中有20%~30%发展为NASH, 随时间推移可能进展为肝硬化或肝细胞癌^[18]。目前, NASH已成为肝纤维化的主要病因, 与LSEC存在密切关联。

3.1 LSEC参与肝脏脂肪变性

在正常生理状况下, LSEC在血液与肝实质之间的双向脂质交换发挥主要调节作用。但在病理状态下, LSEC窗孔孔径变小, 数目减少, 导致乳糜微粒无法进入Disse间隙被肝细胞摄取, 最终引起餐后高乳糜颗粒血症^[34]。在单纯性脂肪肝向NASH发展中, LSEC窗孔孔径进一步缩小, 阻止极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)从肝细胞释放入窦腔内, 导致脂质滞留于肝脏, 而另一方面由于乳糜微粒无法进入肝细胞, 从而刺激脂质的从头合成, 进一步导致脂肪变性^[34]。NO已被证明可通过限制柠檬酸合成, 抑制乙酰辅酶A以及激活AMPK途径等调节脂肪酸合成, NO的利用度降低导致增加脂肪酸合成且导致β氧化受损^[35,36]。有研究发现, 过量的脂质暴露如ox-LDL, 可导致LSEC窗孔直径变小和数目减少, 且LSEC窗孔直径和数目与体内循环游离脂肪酸呈负相关^[20,37]。脂肪变性早期可促进LSEC的毛细血管化, 而毛细血管化的LSEC进一步促进单纯脂肪变性发展为NASH^[34]。

3.2 LSEC参与炎症反应

LSEC在NASH早期可发挥一定的抗炎作用, 如LSEC可通过Notch通路增加Th1细胞中抗炎细胞因子白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达^[38]。LSEC也可通过呈递抗原导致T细胞细胞毒性降低, 从而介导免疫耐受^[39]。且LSEC长期暴露于脂多糖可导致NF-κB信号传导减少, 使白细胞对LSEC的黏附减少^[40]。但随着NASH的进展, LSEC

在脂毒性等多种因素的作用下可转化为促炎表型。转化后的LSEC可释放炎症介质, 并通过募集炎症细胞促进NASH的进展。LSEC通过分泌趋化因子配体1(chemokine C-C motif ligand 1, CCL1)、CCL2、CCL25以及几种趋化配体募集白细胞至肝实质内^[41]。LSEC通过选择素E、选择素P、血管黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞内黏附分子-1以及血管黏附蛋白-1(vascular adhesion protein-1, VAP-1)介导白细胞与内皮细胞牢固黏附, 从而形成炎症病灶, 促进单纯性脂肪肝到NASH的进展^[42,43]。有研究发现, 药理学抑制VCAM-1或内皮细胞VCAM-1遗传缺失主要通过减少小鼠NASH中促炎单核细胞浸润肝脏来改善肝脏炎症, 损伤和纤维化^[44]。P300作为基因转录的主要调节因子可通过与NF-κB和溴结构域蛋白4的相互作用增加CCL2的表达, 促进肝纤维化的发展以及门静脉高压^[45]。且随着NASH的进展, LSEC表型的转化通过减少NO以及分泌促炎因子导致KC的激活。而活化的KC可促进LSEC的毛细血管化以及随后的白细胞募集^[46]。KC可分为M1、M2两种亚型, M1可产生TNF-α、IL-1、CCL2、CCL5等促炎细胞因子, 而M2则分泌IL-13、IL-10、IL-4和TGF-β, M1/M2的比例失衡是NASH进展的重要因素^[47]。自噬在不同细胞中发挥不同的生理作用, 在活化的LSEC中, 则会促进疾病的进展。有研究发现, NASH患者体内LSEC的自噬存在缺陷, 且会促进NASH早期的炎症反应以及导致纤维化的产生。在NASH中, LSEC自噬存在缺陷可增强趋化因子、细胞因子以及黏附因子的表达, 从而促进肝脏的炎症反应以及纤维化的产生^[48]。

4 LSEC与肝再生

在人体内, 肝脏具有强大的再生能力, 而LSEC在肝再生和损伤修复中发挥重要调节作用。但急性损伤和慢性损伤下的肝脏再生呈现出不同结局。

当肝脏受到急性损伤, 如肝切除术后, 骨髓来源的LSEC祖细胞募集于肝脏, 一方面可以进一步分化为成熟的LSEC, 另一方面可以分泌肝生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)促进肝实质细

细胞的增殖,且LSEC可迅速分泌HGF与无翅型MMTV整合位点家族成员2(wingless-type MMTV integration site family, member 2, Wnt2)增强肝细胞的增殖修复肝脏^[49-51]。肝切除术后,血小板与LSEC的黏附增强,使LSEC分泌IL-6增多,进而活化HSC,分泌HGF,促进肝脏再生^[52]。LSEC中转录因子对肝脏再生同样发挥作用,通过使用肝切除术模型发现,肝内皮Gata4缺乏可损害肝脏再生^[53]。

当肝脏受到损伤时,基质细胞衍生因子受体-1(stromal derived factor-1, SDF-1)表达上调。而趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)与CXCR7作为SDF-1受体可分别导致不同结局。急性肝损伤时,LSEC内CXCR7表达增加,SDF-1可与CXCR7结合用于激活分化抑制因子1(inhibitor of differentiation 1, Id1),进而通过Id1的激活介导肝再生。有研究发现,阻断Id1会损害LSEC分泌HGF和Wnt2,进一步说明了Id1能激活肝再生。但持续的慢性损伤会导致LSEC过度表达CXCR4且抑制CXCR7的表达,且同时TGF- β 的产生增多,通过活化HSC导致肝纤维化的产生^[54,55]。

在肝再生进程中,剪切应力的增强也发挥了相应作用,可通过增加LSEC释放NO从而增加肝细胞对HGF的敏感性^[3]。Erk1/2-Akt途径也可用于平衡LSEC介导纤维化与肝再生的过程。Erk可通过提高NO与活性氧之间的比值维持HSC表型促进肝再生,也可通过增加HGF与Wnt2的表达促进肝再生。而Akt则通过改变LSEC表型,降低NO与活性氧比值和降低HGF、Wnt2的表达激活HSC^[56]。Notch信号通路在肝再生中同样发挥作用,Notch激活可下调Wnt2a、Wnt9b以及HGF,且Wnt2a、Wnt9b通过eNOS-sGC依赖介导肝细胞增殖^[57]。有研究发现,肝脏中存在一类具有干细胞特征的Axin2⁺肝细胞,位于中央静脉周围,靠近内皮细胞,与其他肝细胞相比具有更强的增殖能力,而Wnt信号通路在调控Axin2⁺肝细胞用于肝再生中发挥重要作用^[58]。

5 总结与展望

正常生理状态下的LSEC可促进肝再生,抑制炎症及纤维化的发生等,NO信号通路在维持LSEC

正常表型中起重要作用,使用西地那非可改善NO-cGMP信号通路,减少饮食诱导的NAFLD小鼠肝脏炎症^[59]。Praliciguat作为可溶性鸟苷酸环化酶刺激剂,通过加强NO信号转导,在NASH模型中表现出治疗效果^[60]。Notch可通过抑制eNOS-cGMP通路,促进肝脏损伤。通过靶向Notch信号通路,使用Notch抑制剂DAPT和LY3039478给药,发现均可减轻NASH小鼠的脂肪变性、肝脏炎症以及纤维化^[61]。黏附分子参与NASH中的炎症反应,也可作为靶向LSEC治疗的潜在靶点。目前,VAP-1已进入临床试验,但VAP-1抑制剂BI 1467335因与其他药物作用暂时停止用于NASH治疗,而另一种VAP-1抑制剂TERN-201仍在继续进行试验,通过抗体阻断VCAM-1也发现减少了纤维化的产生^[62]。而抗高血脂症药物他汀类药物可通过上调KLF2的表达,增加eNOS的表达进而消除LSEC毛细血管化,从而发挥抗纤维化等作用^[63]。使用纳米颗粒作为LSEC特异性药物投递也显示出优异性,由于LSEC的特殊网状结构,且缺乏基底膜,有益于高浓度的纳米颗粒积累。在C3H/HeN小鼠模型中,携带氯沙坦的透明质酸胶束颗粒可改善晚期肝纤维化^[64]。

不同表型的LSEC在调控肝脏血管微环境作用于肝脏损伤时发挥不同的作用,LSEC与其他非实质细胞、实质细胞在调节肝脏损伤时相互作用,共同构成肝脏损伤和修复的微环境。本文提及多种信号通路,如Erk1/2-Akt途径可平衡LSEC介导肝纤维化与肝再生的过程,CXCR4与CXCR7的表达不同,也会产生不同的结局。而在NASH的发展进程中,肝纤维化的产生也伴随其中,由此我们可以看出,肝脏损伤并不是单一的纤维化或者脂肪变性,而是互相转化与拮抗或者平行产生的关系,其中涉及多种信号通路,且有多种细胞互相串扰。LSEC作为其中的关键因素,通过不同表型的变化,既可以维持肝脏血管微环境稳态,也可能诱导肝脏损伤的产生,可作为重要靶点用于治疗肝脏疾病。

参考文献

- [1] Augustin HG, Koh GY. Organotypic vasculature: from descriptive heterogeneity to functional pathophysiology. *Science*, 2017, 357(6353): eaal2379

- [2] Bennett HS, Luft JH, Hampton JC. Morphological classifications of vertebrate blood capillaries. *Am J Physiol Legacy Content*, 1959, 196(2): 381-390
- [3] Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases. *J Hepatol*, 2017, 66(1): 212-227
- [4] Pandey E, Nour AS, Harris EN. Prominent receptors of liver sinusoidal endothelial cells in liver homeostasis and disease. *Front Physiol*, 2020, 11: 873
- [5] Marrone G, Shah VH, Gracia-Sancho J. Sinusoidal communication in liver fibrosis and regeneration. *J Hepatol*, 2016, 65(3): 608-617
- [6] Asahina K, Zhou B, Pu WT, et al. Septum transversum-derived mesothelium gives rise to hepatic stellate cells and perivascular mesenchymal cells in developing mouse liver. *Hepatology*, 2011, 53(3): 983-995
- [7] Oberlin E, El Hafny B, Petit-Cocault L, et al. Definitive human and mouse hematopoiesis originates from the embryonic endothelium: a new class of HSCs based on VE-cadherin expression. *Int J Dev Biol*, 2010, 54(6-7): 1165-1173
- [8] Zhang H, Pu W, Tian X, et al. Genetic lineage tracing identifies endocardial origin of liver vasculature. *Nat Genet*, 2016, 48(5): 537-543
- [9] Vidal-Vanaclocha F, Barbera-Guillem E. Fenestration patterns in endothelial cells of rat liver sinusoids. *J Ultrastructure Res*, 1985, 90(2): 115-123
- [10] DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1740-1746
- [11] Rieder H, Ramadori G, Meyer zum Büschenfelde KH. Sinusoidal endothelial liver cells *in vitro* release endothelin—augmentation by transforming growth factor β and Kupffer cell-conditioned media. *Klin Wochenschr*, 1991, 69(9): 387-391
- [12] Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *J Clin Invest*, 1997, 100(11): 2923-2930
- [13] DeLeve LD, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*, 2008, 48(3): 920-930
- [14] Wilkinson AL, Qurashi M, Shetty S. The role of sinusoidal endothelial cells in the axis of inflammation and cancer within the liver. *Front Physiol*, 2020, 11: 990
- [15] Cheng QN, Yang X, Wu JF, et al. Interaction of non-parenchymal hepatocytes in the process of hepatic fibrosis. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 364
- [16] Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF- β signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int*, 2006, 26(1): 8-22
- [17] Ghafoory S, Varshney R, Robison T, et al. Platelet TGF- β 1 deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury. *Blood Adv*, 2018, 2(5): 470-480
- [18] Du W, Wang L. The crosstalk between liver sinusoidal endothelial cells and hepatic microenvironment in NASH related liver fibrosis. *Front Immunol*, 2022, 13: 936196
- [19] Sørensen KK, McCourt P, Berg T, et al. The scavenger endothelial cell: a new player in homeostasis and immunity. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 2012, 303(12): R1217-R1230
- [20] Cogger VC, Mohamad M, Solon-Biet SM, et al. Dietary macronutrients and the aging liver sinusoidal endothelial cell. *Am J Physiol Heart Circulatory Physiol*, 2016, 310(9): H1064-H1070
- [21] Xu M, Wang X, Zou Y, et al. Key role of liver sinusoidal endothelial cells in liver fibrosis. *Biosci Trends*, 2017, 11(2): 163-168
- [22] Sørensen KK, Simon-Santamaria J, McCuskey RS, et al. Liver sinusoidal endothelial cells. *Compr Physiol*, 2015, 5(4): 1751-1774
- [23] Juin A, Planus E, Guillemot F, et al. Extracellular matrix rigidity controls podosome induction in microvascular endothelial cells. *Biol Cell*, 2013, 105(1): 46-57
- [24] Yang F, Li H, Li Y, et al. Crosstalk between hepatic stellate cells and surrounding cells in hepatic fibrosis. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 108051
- [25] Wan L, Xia T, Du Y, et al. Exosomes from activated hepatic stellate cells contain GLUT1 and PKM2: a role for exosomes in metabolic switch of liver nonparenchymal cells. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8530-8542
- [26] Lafoz E, Ruat M, Anton A, et al. The endothelium as a driver of liver fibrosis and regeneration. *Cells*, 2020, 9(4): 929
- [27] DeLeve LD, Wang X, Hu L, et al. Rat liver sinusoidal endothelial cell phenotype is maintained by paracrine and autocrine regulation. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*, 2004, 287(4): G757-G763
- [28] Xie G, Wang X, Wang L, et al. Role of differentiation of liver sinusoidal endothelial cells in progression and regression of hepatic fibrosis in rats. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 918-927.e6
- [29] Marrone G, Russo L, Rosado E, et al. The transcription factor KLF2 mediates hepatic endothelial protection and paracrine endothelial-stellate cell deactivation induced by statins. *J Hepatol*, 2013, 58(1): 98-103
- [30] Yan Y, Zeng J, Xing L, et al. Extra- and intra-cellular mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Biomedicine*, 2021, 9(8): 1014
- [31] Chen L, Gu T, Li B, et al. Delta-like ligand 4/DLL4 regulates the capillarization of liver sinusoidal endothelial

- cell and liver fibrogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 2019, 1866(10): 1663-1675
- [32] Xu M, Xu HH, Lin Y, et al. LECT2, a ligand for tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis. *Cell*, 2019, 178(6): 1478-1492
- [33] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922
- [34] Hammoutene A, Rautou PE. Role of liver sinusoidal endothelial cells in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2019, 70(6): 1278-1291
- [35] Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*, 2014, 4(1): 177-197
- [36] Doulias PT, Tenopoulou M, Greene JL, et al. Nitric oxide regulates mitochondrial fatty acid metabolism through reversible protein S-nitrosylation. *Sci Signal*, 2013, 6(256): rs1
- [37] Oteiza A, Li R, McCuskey RS, et al. Effects of oxidized low-density lipoproteins on the hepatic microvasculature. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol*, 2011, 301(4): G684-G693
- [38] Neumann K, Rudolph C, Neumann C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells induce immunosuppressive IL-10-producing Th1 cells via the Notch pathway. *Eur J Immunol*, 2015, 45(7): 2008-2016
- [39] Limmer A, Ohl J, Kurts C, et al. Efficient presentation of exogenous antigen by liver endothelial cells to CD8⁺ T cells results in antigen-specific T-cell tolerance. *Nat Med*, 2000, 6(12): 1348-1354
- [40] Uhrig A, Banafsche R, Kremer M, et al. Development and functional consequences of LPS tolerance in sinusoidal endothelial cells of the liver. *J Leukocyte Biol*, 2005, 77(5): 626-633
- [41] Furuta K, Tang X, Islam S, et al. Endotheliopathy in the metabolic syndrome: mechanisms and clinical implications. *Pharmacol Ther*, 2023, 244: 108372
- [42] Miyachi Y, Tsuchiya K, Komiya C, et al. Roles for cell-cell adhesion and contact in obesity-induced hepatic myeloid cell accumulation and glucose intolerance. *Cell Rep*, 2017, 18(11): 2766-2779
- [43] Weston CJ, Shepherd EL, Claridge LC, et al. Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. *J Clin Invest*, 2015, 125(2): 501-520
- [44] Furuta K, Guo Q, Pavelko KD, et al. Lipid-induced endothelial vascular cell adhesion molecule 1 promotes nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *J Clin Invest*, 2021, 131(6): e143690
- [45] Gao J, Wei B, Liu M, et al. Endothelial p300 promotes portal hypertension and hepatic fibrosis through c-c motif chemokine ligand 2-mediated angiocrine signaling. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2468-2483
- [46] Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells-gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(9): 555-567
- [47] Arrese M, Cabrera D, Kalergis AM, et al. Innate immunity and inflammation in NAFLD/NASH. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1294-1303
- [48] Hammoutene A, Biquard L, Lasselin J, et al. A defect in endothelial autophagy occurs in patients with non-alcoholic steatohepatitis and promotes inflammation and fibrosis. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 528-538
- [49] Wang L, Wang X, Xie G, et al. Liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells promote liver regeneration in rats. *J Clin Invest*, 2012, 122(4): 1567-1573
- [50] Wang L, Wang X, Wang L, et al. Hepatic vascular endothelial growth factor regulates recruitment of rat liver sinusoidal endothelial cell progenitor cells. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1555-1563.e2
- [51] Ding BS, Nolan DJ, Butler JM, et al. Inductive angiocrine signals from sinusoidal endothelium are required for liver regeneration. *Nature*, 2010, 468(7321): 310-315
- [52] Meyer J, Lejmi E, Fontana P, et al. A focus on the role of platelets in liver regeneration: do platelet-endothelial cell interactions initiate the regenerative process? *J Hepatol*, 2015, 63(5): 1263-1271
- [53] Winkler M, Staniczek T, Kürschner SW, et al. Endothelial GATA4 controls liver fibrosis and regeneration by preventing a pathogenic switch in angiocrine signaling. *J Hepatol*, 2021, 74(2): 380-393
- [54] Ding BS, Cao Z, Lis R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis. *Nature*, 2014, 505(7481): 97-102
- [55] Rafii S, Butler JM, Ding BS. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells. *Nature*, 2016, 529(7586): 316-325
- [56] Lao Y, Li Y, Zhang P, et al. Targeting endothelial Erk1/2-Akt axis as a regeneration strategy to bypass fibrosis during chronic liver injury in mice. *Mol Ther*, 2018, 26(12): 2779-2797
- [57] Duan JL, Ruan B, Yan XC, et al. Endothelial Notch activation reshapes the angiocrine of sinusoidal endothelia to aggravate liver fibrosis and blunt regeneration in mice. *Hepatology*, 2018, 68(2): 677-690
- [58] Wang B, Zhao L, Fish M, et al. Self-renewing diploid Axin2⁺ cells fuel homeostatic renewal of the liver. *Nature*, 2015, 524(7564): 180-185
- [59] Tateya S, Rizzo NO, Handa P, et al. Endothelial NO/cGMP/VASP signaling attenuates kupffer cell activation and hepatic insulin resistance induced by high-fat feeding. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2792-2801

- [60] Hall KC, Bernier SG, Jacobson S, et al. sGC stimulator praliguat suppresses stellate cell fibrotic transformation and inhibits fibrosis and inflammation in models of NASH. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2019, 116(22): 11057-11062
- [61] Fang ZQ, Ruan B, Liu JJ, et al. Notch-triggered maladaptation of liver sinusoidal endothelium aggravates nonalcoholic steatohepatitis through endothelial nitric oxide synthase. [Hepatology](#), 2022, 76(3): 742-758
- [62] Wang XK, Peng ZG. Targeting liver sinusoidal endothelial cells: an attractive therapeutic strategy to control inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. [Front Pharmacol](#), 2021, 12: 655557
- [63] Marrone G, Maeso-Díaz R, García-Cardena G, et al. KLF2 exerts antifibrotic and vasoprotective effects in cirrhotic rat livers: behind the molecular mechanisms of statins. [Gut](#), 2015, 64(9): 1434-1443
- [64] Thomas RG, Moon MJ, Kim JH, et al. Effectiveness of losartan-loaded hyaluronic acid (HA) micelles for the reduction of advanced hepatic fibrosis in C3H/HeN mice model. [PLoS One](#), 2015, 10(12): e0145512