·综述·

DOI：10.12449/JCH260836

肝窦内皮细胞在对乙酰氨基酚所致肝损伤中的作用及其机制

彭　璐[1]，张　琦[2]，祝欣欣[3]，曲爱娟[2]，王　艳[1]

1 北京大学第一医院感染疾病科，北京 100034

2 首都医科大学基础医学院生理学与病理生理学系，北京 100069

3 首都医科大学附属北京朝阳医院检验科，北京 100024

通信作者：王艳，wangyanwang@bjmu.edu.cn（ORCID：0000-0002-8577-0527）

摘要：对乙酰氨基酚过量所致肝损伤是急性肝衰竭的主要病因之一，其机制复杂。在此过程中，肝窦内皮细胞损伤是关键的早期环节，由氧化应激、细胞凋亡、纤溶/凝血系统失衡等因素共同介导。由此引发的肝窦内皮细胞功能障碍，会进一步造成肝窦微循环紊乱、炎症反应放大，并损害肝脏的再生修复能力，最终导致肝细胞坏死。本文旨在系统阐述肝窦内皮细胞在对乙酰氨基酚诱导肝损伤中的关键作用及其分子机制，以期为开发新的治疗策略与研究方向提供理论依据。

关键词：肝窦内皮细胞；醋氨酚；化学性与药物性肝损伤

基金项目：国家自然科学基金（81870417，82070605）

Role and mechanism of liver sinusoidal endothelial cells in acetaminophen-induced liver injury

Peng Lu[1], Zhang Qi[2], Zhu Xinxin[3], Qu Aijuan[2], Wang Yan[1]

1. Department of Infectious Diseases, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 2. Department of Physiology and Pathophysiology, School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100024, China

Corresponding author: Wang Yan, wangyanwang@bjmu.edu.cn (ORCID: 0000-0002-8577-0527)

Abstract: Liver injury due to acetaminophen overdose is one of the main causes of acute liver failure, with a complex pathogenesis. In this process, liver sinusoidal endothelial cell (LSEC) injury is a key early event jointly mediated by factors such as oxidative stress, cell apoptosis, and imbalance between fibrinolysis and coagulation. Subsequent LSEC dysfunction further induces sinusoidal microcirculatory disturbances, amplifies the inflammatory response, impairs the regeneration and repair abilities of the liver, and finally causes hepatocyte necrosis. This article systematically elaborates on the critical role and molecular mechanism of LSEC in acetaminophen-induced liver injury, in order to provide a theoretical basis for novel therapeutic strategies and research directions.

Key words: Liver Sinusoidal Endothelial Cell; Acetaminophen; Chemical and Drug Induced Liver Injury

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81870417, 82070605)

药物性肝损伤（drug-induced liver injury，DILI）是由肝毒性药物引起的肝脏及胆道系统功能障碍性疾病，其全球发病率约为14/10万，而中国发病率则高达23.80/10万，显著高于西方国家，且呈逐年上升趋势[1-2]。其中，对乙酰氨基酚（acetaminophen，APAP）作为固有型DILI的典型代表，其过量使用已成为急性肝衰竭的首要诱因[3]。APAP诱导肝损伤患者临床表现为转氨酶升高及急性肝细胞坏死。目前，除肝移植外，针对APAP诱导肝损伤的主要治疗方法是通过N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）补充谷胱甘肽前体发挥解毒作用[4]，但其治疗窗口狭窄，且副作用明显[3]。因此，亟需开发新型治疗药物以提高治疗效果。

既往研究表明，线粒体氧化应激是APAP诱导肝损伤的主要细胞事件[5]。此外，APAP诱导肝损伤的发病机制还涉及包括Ⅰ相和Ⅱ相代谢、无菌性炎症[6]、内质网应激[7]、自噬[8]和微循环功能障碍等多种细胞过程，反映出疾病的复杂性，也为APAP诱导的肝损伤的治疗提供了多种潜在新靶点。

近年研究发现，肝窦内皮细胞（liver sinusoidal endothelial cell，LSEC）在APAP肝毒性进程中发挥关键调控作用。作为肝脏中占比最高的非实质细胞，LSEC通过调节物质通透性、血流动力学、内吞清除及免疫应答等生理功能，在维持肝脏稳态中发挥“守门人”作用[9]。APAP可优先损伤LSEC，其功能障碍早于肝细胞损伤出现，而改善LSEC功能可显著减轻肝损伤程度，提示靶向LSEC可能为DILI治疗提供新策略。本文系统综述LSEC在APAP诱导肝损伤中的动态作用及其分子机制，以期为APAP诱导的DILI提供新的药物干预靶点。

1　LSEC在肝脏中的正常生理功能

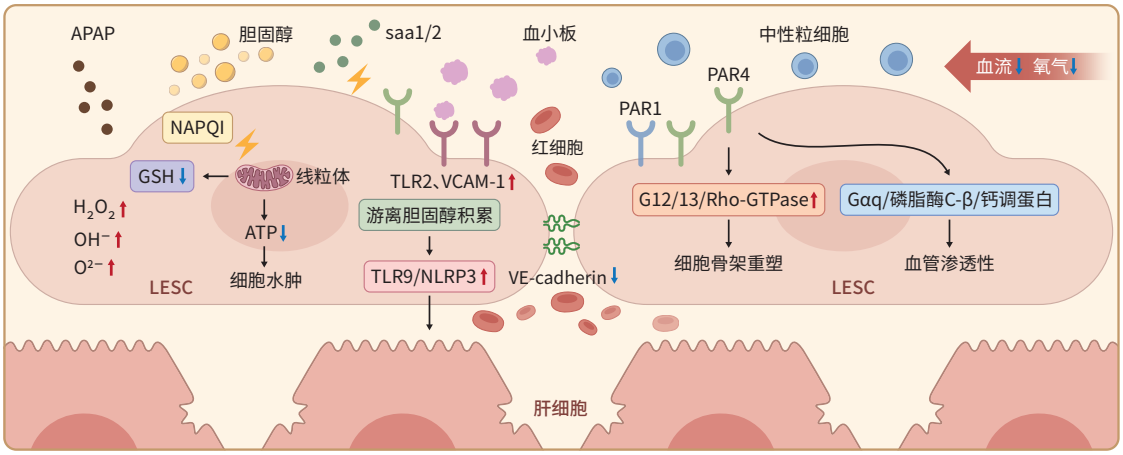
LSEC是肝脏非实质细胞中占比最高的细胞类型（占肝脏细胞总数的15%～20%），LSEC通过其特有的“窗孔结构”构成肝脏微循环的初级滤过屏障[9]。这些直径50～200 nm的窗孔呈簇状分布，缺乏基底膜支撑，允许血浆中分子量<250 kD的物质（如脂蛋白、白蛋白）自由通过，同时阻挡血细胞及大分子异物的渗透。LSEC表面高表达多种模式识别受体（如清道夫受体Stabilin-1/2、甘露糖受体），可通过受体介导的内吞作用高效清除血液循环中的凋亡细胞碎片、透明质酸、氧化脂蛋白及病原体相关分子（如细菌DNA），从而保护肝实质免受有毒物质侵害[10]。此外，LSEC通过分泌血管活性介质双向调节肝窦血流。生理状态下，LSEC持续释放一氧化氮，介导肝窦舒张以维持低阻力的血流环境；而在缺氧或炎症刺激下，内皮素1表达上调，诱导肝窦收缩以局部调控血流再分布[11]。这种“血管张力平衡”机制不仅保障了肝细胞的氧供与营养输送，还参与肝脏再生及损伤修复的微环境重塑[12]。

2　LSEC损伤是APAP诱导肝损伤中的早期事件

近年研究表明，LSEC对APAP的毒性作用较肝细胞更为敏感[13]。肝微血管损伤是APAP诱导肝损伤发病机制中的重要早期事件，肝窦损伤先于肝毒性出现。APAP给药30 min后，LSEC出现肿胀，并在2 h内因筛孔的破坏和融合而形成大孔隙，红细胞通过LSEC中扩大的孔隙浸润至窦间隙中[14-15]；APAP给药后6 h，红细胞占据的面积显著增加[16-17]。这种早期损伤使得LSEC的“守门人”功能失活，为后续损伤级联反应的放大打开了通道（图1）。

3　APAP诱导LSEC损伤的机制

3.1　氧化应激　尽管肝细胞被认为是代谢APAP的主要细胞，但LSEC在APAP代谢中的作用同样不可忽视。近期研究表明，LSEC可表达细胞色素P450酶，尤其是细胞色素P450 2E1与细胞色素P450 3A4，二者是将APAP代谢转化为毒性中间体N-乙酰基-P-苯醌亚胺（N-acetyl-P-benzoquinon imine，NAPQI）的关键酶，提示APAP可能以与诱导肝细胞损伤相同的方式诱导LSEC损伤[18]。另有研究表明，LSEC的能量代谢依赖于氧化磷酸化，由葡萄糖衍生的丙酮酸、短链和中链脂肪酸以及谷氨酰胺有效驱动[19]。APAP过载时，LSEC代谢产生NAPQI与线粒体蛋白靶向结合，大量NAPQI可导致谷胱甘肽耗竭，使线粒体中过氧化氢释放增加，启动细胞凋亡信号调节激酶1的自激活，进一步触发丝裂原活化蛋白激酶激酶4激活，最终导致丝裂原活化蛋白激酶的细胞质激



注：APAP，对乙酰氨基酚；NAPQI，N-乙酰基-P-苯醌亚胺；GSH，谷胱甘肽；TLR9，Toll样受体9；NLRP3，核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3；saa1/2，血清淀粉样物质A1/2；TLR2，Toll样受体2；VCAM-1，血管细胞黏附分子1；PAR1，蛋白酶激活受体1；PAR4，蛋白酶激活受体4；ATP，腺苷三磷酸；LSEC，肝窦内皮细胞；VE-cadherin，钙黏蛋白；H_2O_2，过氧化氢，GTPase，鸟苷三磷酸酶；G12/13，鸟嘌呤核苷酸结合蛋白α 12/13亚基；Gαq，鸟嘌呤核苷酸结合蛋白αq亚基。

图1　APAP诱导LSEC损伤的机制

Figure 1　Mechanisms of APAP-induced LSEC injury

活，具体表现为c-Jun氨基端激酶的活化[20]。激活的c-Jun氨基端激酶从细胞质易位至线粒体，增加线粒体通透性转换孔活性，加剧线粒体氧化应激。此外，线粒体功能障碍诱导超氧化物可与一氧化氮反应生成过氧亚硝酸盐[21]，这是一种高反应性且强效的氧化剂和硝化物质。在APAP肝毒性期间，过氧亚硝酸盐在肝细胞和LSEC中均可产生，线粒体中形成的过氧亚硝酸盐可导致线粒体蛋白硝化，进一步引发内皮细胞能量代谢障碍。

3.2 *细胞死亡* APAP过量可引起肝细胞死亡，且以坏死为主。在小鼠模型及体外实验中发现，APAP对LSEC及人脐静脉内皮细胞具有剂量依赖性的直接毒性，并诱导其凋亡。研究表明，APAP诱导肝损伤时，表达于肝脏内皮细胞中的15-羟基前列腺素脱氢酶活性下调，其对应的代谢产物前列腺素E_2(prostaglandin E_2，PGE_2)含量也相应降低。外源性给予PGE_2后，其可作用于LSEC，并通过前列腺受体4/磷脂酰肌醇3-激酶通路抑制APAP诱导的细胞凋亡，从而改善肝损伤[13]。在APAP诱导肝损伤的过程中，血浆中血清淀粉样蛋白A1/2含量升高，并通过诱导LSEC表达Toll样受体(Toll-like receptor，TLR)2和血管细胞黏附分子1，促进血小板对LSEC的黏附，进而诱导其发生凋亡[16]。肿瘤坏死因子凋亡相关诱导配体受体的激活可通过线粒体凋亡途径协同增强APAP诱导的LSEC死亡，而泛半胱天冬酶抑制剂可有效减轻小鼠和人类LSEC的死亡[22]。此外，LSEC代谢APAP过程中的产物与线粒体蛋白加和，诱导氧化应激，产生活性氧，导致细胞色素c从线粒体中释放，可间接激活凋亡效应蛋白，从而引起LSEC凋亡。

除上述经典凋亡途径外，程序性坏死与细胞焦亡等炎性程序性死亡方式在LSEC损伤中的作用日益受到关注。与凋亡不同，这些死亡方式直接导致细胞膜破裂。研究表明，LSEC可能通过感知损伤信号，激活程序性坏死关键蛋白受体相互作用蛋白激酶1/混合谱系激酶结构域样蛋白，或通过核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体等通路触发焦亡[23-24]。细胞破裂后大量释放损伤相关分子模式，如高迁移率族蛋白B1、腺苷三磷酸及炎性细胞因子(如白细胞介素1β)，从而强烈激活肝巨噬细胞等固有免疫细胞，显著放大肝脏的无菌性炎症反应，形成“内皮损伤-炎症风暴-实质损伤”的恶性循环。

3.3 *纤溶凝血系统介导损伤* APAP诱导肝损伤与凝血激活和纤维蛋白溶解有关，LSEC在其中发挥重要作用。纤溶酶是有效的溶栓蛋白酶，可溶解纤维蛋白血凝块并靶向降解细胞外基质成分[25]。研究表明，APAP过量后6 h，肝脏血管周围的纤溶酶活性显著且特异性升高；此外，肝损伤和出血程度与纤溶酶浓度呈正相关。APAP过量6 h后，LSEC表现为肝窦扩张、窦内皮间隙增大及Disse间隙扩大，纤溶酶通过降解细胞外基质，使静脉周围和小叶中央窦周围纤连蛋白均减少，损害血管屏障，促使红细胞进入[13]。APAP过量使用后，蛋白凝血酶血浆水平在6 h升高并于24 h达到巅峰，通过LSEC上高表达且具有高亲和力的蛋白酶激活受体1，以及低表达但有效的蛋白酶激活受体4，导致血管通透性增加及肝脏淤血加重，但并不影响肝细胞损伤[14]。此外，蛋白酶激活受体1/蛋白酶激活受体4双重信号通过Ras同源基因家族蛋白A/Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶通路引发骨架收缩，直接增加血管通透性，进一步加剧微循环障碍[26-27]。

4 LSEC在APAP诱导肝损伤中的作用及机制

4.1 *LSEC损伤加剧肝细胞损伤*

4.1.1 *缺血缺氧性损伤* 研究表明，APAP过量2 h后，肝实质的氧饱和度显著降低至平均64%，肝脏的灌流速度和灌流量也显著降低[15]。过量的APAP处理内皮细胞后，血管通透性的关键调节因子血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)A和凋亡相关基因的表达显著上调，而内皮细胞特异性黏附蛋白血管内皮钙黏蛋白的表达则减少。上述变化通过损伤内皮连接、增加血管通透性以及诱导内皮细胞死亡，导致肝脏血管内皮屏障受损，进而引发红细胞、血小板淤积，促进窦内血栓形成[15,17]。此外，APAP过量还会诱导内皮细胞产生缩血管物质内皮素1，同时减少具有扩张血管效应的一氧化氮和PGE_2的生成，从而阻碍血管舒张[28-29]。这些变化共同导致严重的肝窦微循环障碍与血流灌注不足，最终引发肝细胞缺血缺氧性损伤。外源性给予PGE_2或NAC后，可通过改善血流灌注，有效减轻内皮和肝脏损伤。

4.1.2 *免疫调节失衡* LSEC作为肝脏的“守门人”，在适应性免疫和固有免疫中发挥重要作用。过量使用APAP后，受损的LSEC高表达多种黏附分子，如细胞间黏附分子1、血管细胞黏附分子1，并且释放趋化因子，如趋化因子配体5、单核细胞趋化蛋白1及巨噬细胞炎症蛋白2[9]。趋化因子招募白细胞后，白细胞表面的整合素与内皮上的黏附分子结合，促进白细胞在肝窦内的滚动、黏附和迁移，募集于肝脏的白细胞会释放大量炎症介质，如活性氧、蛋白酶和细胞因子，形成“炎症风暴”，直接攻击肝细胞[30]。然而，当前观点认为，APAP诱导肝损伤的核心病理特征并非炎症反应的有无，而是“免

疫调节失衡”。早期炎症有助于清除坏死细胞碎片，并为组织再生扫清障碍。关键的生长因子和修复信号在炎症初期即被启动，引导残存肝细胞进入增殖周期并促进血管重建[31]。特定病理状态可预先扰乱这种平衡。Teratani等[23]研究发现，在高胆固醇饮食条件下，LSEC溶酶体内游离胆固醇积聚，损害属于RAS致癌基因家族的Ras相关蛋白Rab-7的功能，导致TLR9从晚期内体向溶酶体的运输过程受阻，从而减少TLR9蛋白的降解，使TLR9/核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体通路被异常增强[32]，从而加剧过度且具有破坏性的炎症反应，体现了免疫稳态的预先失调。

4.2 LSEC损伤延迟肝脏再生修复

4.2.1 促再生信号分泌功能障碍 LSEC是肝脏微环境的重要调节细胞，能够分泌多种促增殖因子，直接或间接地促进肝细胞再生过程。LSEC是产生肝细胞生长因子和VEGFA的关键细胞，肝细胞生长因子通过与肝细胞表面的c-Met受体结合，激活下游信号通路（如磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B，促分裂原活化的蛋白质激酶/胞外信号调节激酶），促进肝细胞增殖和存活[33]。VEGFA与肝细胞上的VEGF受体结合，间接促进肝细胞再生[34]。根据部分单细胞与空间转录组学研究，表达于肝脏中心静脉及中央周围窦状内皮中的Wnt2与Wnt9b，对APAP诱导肝损伤再生修复至关重要。在内皮特异性Wnt2基因敲除小鼠及内皮特异性Wnt9b基因敲除小鼠中，腹腔注射过量APAP后表现出明显肝再生修复障碍，而在外源性给予β-连环蛋白激动剂后，该修复障碍得以逆转[35-36]。APAP引发的LSEC损伤直接导致上述核心促增殖因子合成与分泌紊乱，从根本上切断了启动肝细胞再生的旁分泌信号源，是再生启动失败的首要原因。

4.2.2 再生微环境与血管支持破坏 LSEC分泌的VEGF和血管生成素等因子对损伤后的血管生成及肝窦微循环重建至关重要[37]。体外细胞实验表明，APAP处理可损伤内皮细胞的血管生成能力和血管完整性。VEGF是血管生成的核心调控因子，LSEC是VEGF的主要来源之一。APAP导致的LSEC功能障碍，使血管新生能力受损，肝窦血流紊乱，造成局部缺氧和营养供应不足，形成不利于再生的组织微环境[15]。这种紊乱的微环境不仅直接阻碍剩余肝细胞的增殖，还可能抑制肝祖细胞的代偿性激活与扩增[38]。研究进一步发现，损伤后期血浆中升高的血管性血友病因子可通过延长血小板滞留及激活C型凝集素样受体2受体等机制，抑制具有修复表型的中性粒细胞的募集，从而主动延缓组织恢复进程[39-40]。上述证据共同表明，LSEC损伤通过破坏血管支持、恶化微环境并干扰修复性免疫细胞招募，从多个方面阻碍了再生修复。

5 总结与展望

目前，针对APAP诱导的LSEC损伤及其在肝损伤中的作用机制研究已取得显著进展，但仍缺乏高效的诊断手段和特效治疗药物，这仍是提高APAP诱导肝损伤整体疗效的关键难题。在治疗方面，NAC是目前唯一被广泛认可的APAP诱导肝损伤解毒药物，但其疗效受限于给药时间窗，且对晚期肝损伤患者的治疗效果有限。针对LSEC损伤的治疗策略，如抗氧化剂（如NAC）、血管生成促进剂（如VEGF）和抗炎药物（如白细胞介素11抑制剂）等，已在动物模型中显示出一定疗效，但仍缺乏大规模的临床试验数据支持[41]。此外，中药提取物（如绿原酸、槲皮素和黄芩素等）在APAP诱导肝损伤动物模型中也表现出保护LSEC和减轻肝损伤的作用，但其临床疗效和安全性仍需进一步验证[42]。

综上所述，LSEC损伤是APAP诱导肝损伤的关键启动事件，其损伤后会导致肝窦微循环障碍、炎症反应、氧化应激和凝血功能紊乱等一系列病理过程，最终引发肝细胞坏死和肝衰竭。本文重点综述了LSEC损伤在APAP诱导肝损伤中的作用及其机制。未来研究应进一步聚焦于LSEC损伤机制中的关键分子，筛选和鉴定出可用于早期诊断的生物标志物与药物作用靶点，为开发高效、特异的APAP诱导肝损伤诊断工具和治疗药物提供新的研究方向，从而显著提高APAP诱导肝损伤的整体疗效和患者预后。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：彭璐负责文章撰写；张琦和祝欣欣负责资料收集整理；曲爱娟和王艳负责文章修改及定稿。

参考文献：

[1] Hoofnagle J H, Björnsson E S. Drug-induced liver injury-types and phenotypes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(3): 264-273. DOI: 10.1056/NEJMra1816149.
[2] Shen T, Liu Y X, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in China's mainland[J]. Gastroenterology, 2019, 156(8): 2230-2241. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
[3] Stravitz R T, Lee W M. Acute liver failure[J]. Lancet, 2019, 394(10201): 869-881. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31894-X.
[4] Pedre B, Barayeu U, Ezerina D, et al. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H_2S and sulfane sulfur species[J]. Pharmacol Ther, 2021, 228: 107916. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2021.107916.
[5] Jaeschke H, McGill M R, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: Lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity[J]. Drug Metab Rev, 2012, 44(1): 88-106. DOI: 10.3109/03602532.2011.602688.
[6] Krenkel O, Mossanen J C, Tacke F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure[J]. Hepatobiliary Surg

Nutr, 2014, 3(6): 331-343. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.01.
[7] Uzi D, Barda L, Scaiewicz V, et al. CHOP is a critical regulator of acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. J Hepatol, 2013, 59(3): 495-503. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.04.024.
[8] Ni H M, McGill M R, Chao X J, et al. Removal of acetaminophen protein adducts by autophagy protects against acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. J Hepatol, 2016, 65(2): 354-362. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.025.
[9] DeLeve L D, Maretti-Mira A C. Liver sinusoidal endothelial cell: An update[J]. Semin Liver Dis, 2017, 37(4): 377-387. DOI: 10.1055/s-0037-1617455.
[10] Shetty S, Lalor P F, Adams D H. Liver sinusoidal endothelial cells - gatekeepers of hepatic immunity[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(9): 555-567. DOI: 10.1038/s41575-018-0020-y.
[11] McConnell M J, Kostallari E, Ibrahim S H, et al. The evolving role of liver sinusoidal endothelial cells in liver health and disease[J]. Hepatology, 2023, 78(2): 649-669. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000207.
[12] Gracia-Sancho J, Caparrós E, Fernández-Iglesias A, et al. Role of liver sinusoidal endothelial cells in liver diseases[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(6): 411-431. DOI: 10.1038/s41575-020-00411-3.
[13] Shimada H, Yokotobi A, Yamamoto N, et al. Inhibition of 15-prostaglandin dehydrogenase attenuates acetaminophen-induced liver injury via suppression of apoptosis in liver endothelial cells[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fat Acids, 2024, 202: 102640. DOI: 10.1016/j.plefa.2024.102640.
[14] Rajala R, Cleuren A C A, Griffin C T. Acetaminophen overdose reveals PAR4 as a low-expressing but potent receptor on the hepatic endothelium in mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2025, 45(1): 53-71. DOI: 10.1161/ATVBAHA.124.321353.
[15] Wang H L, Burke L J, Patel J, et al. Imaging-based vascular-related biomarkers for early detection of acetaminophen-induced liver injury[J]. Theranostics, 2020, 10(15): 6715-6727. DOI: 10.7150/thno.44900.
[16] You K, Wang Y, Chen X X, et al. Neutralizing serum amyloid a protects against sinusoidal endothelial cell damage and platelet aggregation during acetaminophen-induced liver injury[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 639: 20-28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.11.079.
[17] Gao S Q, Silasi-Mansat R, Behar A R, et al. Excessive plasmin compromises hepatic sinusoidal vascular integrity after acetaminophen overdose[J]. Hepatology, 2018, 68(5): 1991-2003. DOI: 10.1002/hep.30070.
[18] Yang Y L, Sangwung P, Kondo R, et al. Alcohol-induced Hsp90 acetylation is a novel driver of liver sinusoidal endothelial dysfunction and alcohol-related liver disease[J]. J Hepatol, 2021, 75(2): 377-386. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.028.
[19] Kaczara P, Czyzynska-Cichon I, Kus E, et al. Liver sinusoidal endothelial cells rely on oxidative phosphorylation but avoid processing long-chain fatty acids in their mitochondria[J]. Cell Mol Biol Lett, 2024, 29(1): 67. DOI: 10.1186/s11658-024-00584-8.
[20] Jaeschke H, Adelusi O B, Akakpo J Y, et al. Recommendations for the use of the acetaminophen hepatotoxicity model for mechanistic studies and how to avoid common pitfalls[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(12): 3740-3755. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.09.023.
[21] Li R S, Wu H J, Xu Y, et al. Underlying mechanisms and treatment of acetaminophen-induced liver injury (Review)[J]. Mol Med Rep, 2025, 31(4): 106. DOI: 10.3892/mmr.2025.13471.
[22] Badmann A, Langsch S, Keogh A, et al. TRAIL enhances paracetamol-induced liver sinusoidal endothelial cell death in a Bim- and Bid-dependent manner[J]. Cell Death Dis, 2012, 3(12): e447. DOI: 10.1038/cddis.2012.185.
[23] Teratani T, Tomita K, Suzuki T, et al. Free cholesterol accumulation in liver sinusoidal endothelial cells exacerbates acetaminophen hepatotoxicity via TLR9 signaling[J]. J Hepatol, 2017, 67(4): 780-790. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.020.
[24] Jaeschke H, Umbaugh D S, Ramachandran A. Role of pyroptosis in acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. Livers, 2022, 2(4): 425-435. DOI: 10.3390/livers2040032.
[25] Crosswhite P L, Podsiadlowska J J, Curtis C D, et al. CHD4-regulated plasmin activation impacts lymphovenous hemostasis and hepatic vascular integrity[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2254-2266. DOI: 10.1172/JCI84652.
[26] Lin Y, Wozniak J M, Grimsey N J, et al. Phosphoproteomic analysis of protease-activated receptor-1 biased signaling reveals unique modulators of endothelial barrier function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(9): 5039-5048. DOI: 10.1073/pnas.1917295117.
[27] Buglak D B, Bougaran P, Kulikauskas M R, et al. Nuclear SUN1 stabilizes endothelial cell junctions via microtubules to regulate blood vessel formation[J]. eLife, 2023, 12: e83652. DOI: 10.7554/eLife.83652.
[28] Porto H K P, Grando M D, Ramalho L N Z, et al. Exposure to acetaminophen impairs vasodilation, increases oxidative stress and changes arterial morphology of rats[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(7): 1955-1964. DOI: 10.1007/s00204-019-02463-0.
[29] Li M, Sun X H, Zhao J, et al. CCL5 deficiency promotes liver repair by improving inflammation resolution and liver regeneration through M2 macrophage polarization[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(7): 753-764. DOI: 10.1038/s41423-019-0279-0.
[30] Poisson J, Lemoinne 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.
[31] Woolbright B L, Jaeschke H. Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(4): 836-848. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.11.017.
[32] Xie D N, Guo H L, Li M B, et al. Splenic monocytes mediate inflammatory response and exacerbate myocardial ischemia/reperfusion injury in a mitochondrial cell-free DNA-TLR9-NLRP3-dependent fashion[J]. Basic Res Cardiol, 2023, 118(1): 44. DOI: 10.1007/s00395-023-01014-0.
[33] Michalopoulos G K, Bhushan B. Liver regeneration: Biological and pathological mechanisms and implications[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(1): 40-55. DOI: 10.1038/s41575-020-0342-4.
[34] Bhushan B, Chavan H, Borude P, et al. Dual role of epidermal growth factor receptor in liver injury and regeneration after acetaminophen overdose in mice[J]. Toxicol Sci, 2017, 155(2): 363-378. DOI: 10.1093/toxsci/kfw213.
[35] Hu S K, Liu S, Bian Y, et al. Single-cell spatial transcriptomics reveals a dynamic control of metabolic zonation and liver regeneration by endothelial cell Wnt2 and Wnt9b[J]. Cell Rep Med, 2022, 3(10): 100754. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100754.
[36] Ben-Moshe S, Veg T, Manco R, et al. The spatiotemporal program of zonal liver regeneration following acute injury[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(6): 973-989.e10. DOI: 10.1016/j.stem.2022.04.008.
[37] Xu C Y, Jiang J, An Y, et al. Angiotensin II type-2 receptor signaling facilitates liver injury repair and regeneration via inactivation of Hippo pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(6): 1201-1213. DOI: 10.1038/s41401-024-01249-0.
[38] Forbes S J, Newsome P N. Liver regeneration-mechanisms and models to clinical application[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(8): 473-485. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.97.
[39] Groeneveld D, Cline-Fedewa H, Baker K S, et al. Von Willebrand factor delays liver repair after acetaminophen-induced acute liver injury in mice[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 146-155. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.09.030.
[40] Chauhan A, Sheriff L, Hussain M T, et al. The platelet receptor CLEC-2 blocks neutrophil mediated hepatic recovery in acetaminophen induced acute liver failure[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 1939. DOI: 10.1038/s41467-020-15584-3.
[41] Gao J H, Lan T, Kostallari E, et al. Angiocrine signaling in sinusoidal homeostasis and liver diseases[J]. J Hepatol, 2024, 81(3): 543-561. DOI: 10.1016/j.jhep.2024.05.014.
[42] Rani J, Dhull S B, Rose P K, et al. Drug-induced liver injury and anti-hepatotoxic effect of herbal compounds: A metabolic mechanism perspective[J]. Phytomedicine, 2024, 122: 155142. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155142.

收稿日期：2025-11-21；**录用日期：**2026-01-21
本文编辑：林姣

引证本文：彭璐, 张琦, 祝欣欣, 等. 肝窦内皮细胞在对乙酰氨基酚所致肝损伤中的作用及其机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(8): 1985-1989.
Peng Lu, Zhang Qi, Zhu Xinxin, et al. Role and mechanism of liver sinusoidal endothelial cells in acetaminophen-induced liver injury[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(8): 1985-1989.