

STATs与肝纤维化关系的研究进展

蒋亚玲, 周 贤

蒋亚玲, 周贤, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000

蒋亚玲, 在读硕士, 主要从事肝纤维化的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由蒋亚玲撰写; 周贤审校.

通讯作者: 周贤, 教授, 主任医师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院消化内科. zhouxian68@163.com
电话: 0830-3165331

收稿日期: 2014-03-25 修回日期: 2014-04-21

接受日期: 2014-04-28 在线出版日期: 2014-07-08

STATs and hepatic fibrosis

Ya-Ling Jiang, Xian Zhou

Ya-Ling Jiang, Xian Zhou, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Correspondence to: Xian Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Road, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. zhouxian68@163.com

Received: 2014-03-25 Revised: 2014-04-21

Accepted: 2014-04-28 Published online: 2014-07-08

Abstract

Hepatic fibrosis is a response to repair of chronic hepatic injury caused by different diseases. Its pathological features are inflammatory cell aggregation and associated cascade reaction. There are myofibroblast formation (MFB) and excessive deposition of extracellular matrix (ECM) in the liver, and the structure of the liver is destroyed. The recent research finds that Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK-STAT) plays an important role in the development of hepatic fibrosis. In general, STAT1 and STAT5 act as anti-fibrotic signaling molecules preventing injury-driven liver fibrosis. Although the antiviral effect of STAT2 is well documented, it is not clear whether or not STAT2 also plays a role in contributing to the interferon- α/β -mediated anti-fibrotic effects in the liver. What's more, the biological functions of STAT3, STAT4 and STAT6 in hepatic fibrosis remains largely unknown. Therefore, this review focuses on the role of STAT family members and cytokines in hepatic fibrosis.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatic fibrosis; Signal transducer and activator of transcriptions; Cytokines

Jiang YL, Zhou X. STATs and hepatic fibrosis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(19): 2703-2709 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2703.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i19.2703>

摘要

肝纤维化是肝脏对不同病因所致的慢性肝损伤后组织修复的代偿反应. 其病理特征表现为炎性细胞募集并诱发级联反应, 肝脏肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)形成, 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积及分布异常、正常肝结构破坏. 关于肝纤维化发生的信号转导通路研究已成为目前的研究热点, 其中Janus kinase/signal transducer and activator of transcription(JAK-STAT)信号通路是其中较新且近年来研究较多的一条. 一般来说, STATs家族成员中STAT1和STAT5可能通过各种机制防止损伤性肝纤维化. 尽管STAT2的抗病毒效果良好, 但STAT2是否在促进干扰素(interferon, IFN)- α/β 介导的抗纤维化中也扮演了同样重要的角色目前尚不清楚. STAT3、STAT4和STAT6在肝纤维发生的生物学功能仍然不太为人所知. 本文就STATs家族成员及相关细胞因子与肝纤维化研究最新进展作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝纤维化; STATs家族; 细胞因子

核心提示: STATs家族成员包括STAT1-4、STAT5A、STAT5B和STAT6, 在肝纤维化过程中, 不同的STATs家族成员均参与其中, 但却发挥着截然不同的效应. 近年来的研究进一步表明, 肝纤维化相关细胞因子也可能是通过调节不同STATs家族成员的表达从而促进或抑制肝纤维化进程. 如何上调保护性STAT1、STAT5的表达从而抑制肝纤维化的发展进程将成为亟待研究的新课题.

蒋亚玲, 周贤. STATs与肝纤维化关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(19): 2703-2709 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2703.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i19.2703>

■背景资料

肝纤维化是各种慢性肝病向肝硬化发展所共有的病理改变和必经途径. 从分子水平上研究肝纤维化相关的各种信号转导通路已成为目前重要的研究课题, 本文简要总结了近年来研究最多的一条信号通路JAK-STAT通路与肝纤维化关系的研究进展.

■同行评议者

牛英才, 研究员, 齐齐哈尔医学院医药科学研究所

■ 研发前沿

JAK-STAT信号通路已被证实广泛参与包括细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤、炎症等多种生理病理过程。近年来的相关研究发现,STATs家族在肝纤维化发生、发展过程中亦具有重要的地位,但其不同的家族成员及相同家族成员在不同诱导因子作用下可能产生促肝纤维化或抗纤维化截然相反的效应。其具体机制还有待进一步研究明确。

0 引言

肝纤维化发生主要是由于各种慢性肝损伤激活肌成纤维细胞,使各种细胞外基质合成增多而降解相对不足,最终导致肝纤维化。尽管多种慢性肝脏疾病可导致肝纤维化,但经研究发现,肝纤维化是一个可逆的病理过程^[1]。因此,肝纤维化发生所包含的信号通路、分子机制以及如何逆转肝纤维化已成为目前重要的研究课题,其主要涉及的信号转导通路包括:转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)/Smad通路、PI3K通路、MAPK通路、核因子(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)通路、Janus kinase/signal transducer and activator of transcription(JAK/STAT)通路、过氧化物酶体增殖物激活受体通路等,在以上信号通路中,JAK/STAT是一条较新且最近研究最多的通路之一,广泛参与包括细胞增殖、分化、凋亡、肿瘤、炎症等多种生理病理过程^[2]。STATs家族成员目前发现的有7个,分别为STAT1-4、STAT5A、STAT5B和STAT6^[3]。本文就近年JAK/STAT信号转导通路中STATs及相关细胞因子在肝纤维化形成过程中的最新研究做一综述。

1 STAT1

研究表明,STAT1参与肝纤维化过程,是肝纤维化的负调节因子,其机制是通过激活自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)从而杀伤肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)和抑制HSC的增殖而发挥作用^[4],而在STAT1激活过程中有多个细胞因子参与,其中最重要的有血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、干扰素(interferons, IFNs)、白介素-27(interleukin-27, IL-27)等。

HSC是产生ECM的最主要细胞,而PDGF是目前已知的促HSC增殖和活化最强的细胞因子。Jeong等^[4]利用CCl₄诱导小鼠肝纤维化模型发现,STAT1基因敲除组小鼠肝纤维化进展较对照组明显加快,PDGF β 受体及PDGF的表达明显增多,且NK细胞通过多聚肌苷酸杀死肝星状细胞作用减弱,这表明在小鼠肝纤维化的进程中,STAT1是通过下调HSC PDGF的表达而抑制HSC增殖以及刺激NK细胞杀伤活化的肝星状细胞,最终抑制肝纤维化。因此,通过激活STAT1来抑制HSC活化增殖,促进NK细胞细胞毒作用的发挥,这可能成为治疗肝纤维化的新靶点。

STAT1在肝脏主要被IFN- α / β / γ 激活,在动物

实验中,IFN- α 能通过磷酸化STAT1和p300的相互作用直接抑制胶原蛋白基因转录^[5]。另一项研究发现,IFN- β 可通过抑制肝纤维化转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、成纤维细胞生长因子、胶原蛋白IA2、金属蛋白酶组织抑制剂1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)mRNA表达,从而降低ConA诱导的肝纤维化^[6]。同时,Chen等^[7]在以AAV为载体介导IFN- γ 表达的动物实验中,成功阻止了肝纤维化进展;进一步也有研究表明,IFN- γ 诱导STAT1磷酸化,上调Smad7的表达,破坏TGF- β 信号转导以及通过STAT1抑制腺苷酸环化酶表达从而改变A2A受体介导的信号转导,降低A2A受体介导的胶原蛋白的mRNA和蛋白表达水平,导致HSC周期停滞并发生凋亡^[4,8,9]。以上研究提示IFN- α / β / γ 可能通过STAT1通路起到抗肝纤维化作用。

除PDGF、IFNs外,IL-27也与STAT1抗肝纤维化作用密切相关。在对人HSC株研究发现,IL-27可激活STAT1和小部分STAT3,继而诱导STAT1靶基因如干扰素响应因子-1、黏病毒抵抗蛋白A和STAT1自身表达;同样,在大鼠原代HSC研究发现,IL-27也具有相同的效应。上述研究表明,IL-27可能通过STAT1的激活抑制肝纤维化^[10]。然而,IL-27/STAT1途径在体内是否同样具有抗纤维化作用还有待进一步的研究。

2 STAT2

STAT2能被IFN- α / β / λ 激活,目前关于STAT2在肝脏疾病的研究主要集中于抗病毒(如丙型肝炎病毒)^[11],参与IFN- α 抗肝癌活性^[12]的表达等方面。研究表明,活化的STAT1和STAT2不仅在宿主抗HCV感染也在IFN- α 治疗丙型肝炎过程中起着关键的作用。一方面,宿主感染HCV后,被感染的肝细胞产生IFN- β ,然后与IFN- α / β 受体结合,激活邻近的非感染肝细胞STAT1和STAT2,并随后上调各种抗病毒蛋白的表达以防止进一步感染^[12]。另一方面,IFN- α 抗HCV的作用被认为是通过IFN- α 与IFN- α R1、2组成的异源二聚体受体复合物结合后,激活NK细胞、STAT1/STAT2及多种抗病毒蛋白,促进NK细胞直接或间接通过产生IFN- γ 杀灭HCV感染的肝细胞,最终抑制丙型肝炎病毒的复制^[13,14]。然而,STAT2在肝纤维化或肝炎后肝硬化中的作用尚未见相关报道。

3 STAT3

目前,STAT3是纤维化疾病的一个研究热点。然

而, STAT3在肝纤维化进程中所扮演的角色至今仍未完全阐明. 在CCl₄诱导的小鼠肝纤维化模型中, 肝细胞STAT3基因敲除组的小鼠胶原蛋白和平滑肌肌动蛋白的表达量明显高于野生型小鼠, 即肝细胞STAT3基因敲除组的小鼠表现出更高层次的肝脏纤维化^[15]. 最近的一项研究表明, 肝细胞STAT3激活后, 刺激肝细胞产生抑制肝纤维化未知的可溶性因子, 抑制肝星状细胞的活化^[16], 但该可溶性因子的成分仍不能确定. 也有临床实验研究表明, 与正常健康人肝脏相比, STAT3-DNA整合后可明显的抑制酒精性和丙型肝炎患者肝纤维化的发生, HCV感染者肝纤维化程度与STAT3-DNA整合持续下降程度呈正相关, 这提示STAT3抑制了肝纤维化患者纤维化进展^[17]. STAT3的保肝作用可能是由于激活肝细胞表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)信号通路, 促进肝细胞再生及抑制肝星状细胞早期活化, 从而防止肝损伤和肝纤维化^[18,19]. 但相反的研究发现, 敲除肝脏细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS3)基因的小鼠, 注射腺病毒来源的STAT3, 能导致STAT3过度活化, 并通过促进TGF- β 1的产生促进肝纤维化^[20]. 另一项研究亦证实, 活化的STAT3通过上调促HSC存活因子TIMP-1的表达, 加剧肝脏纤维化^[21]. 这些不同的研究结论, 可能与STAT3表达的肝脏细胞类型不同, 表达量多少不同, STAT3上游激活因子种类不同以及不同细胞所表达的STAT3上游激活因子受体、下游效应因子差异有关. 研究发现, STAT3主要由IL-6、IL-22、瘦素等激活而发挥作用.

IL-6是一种急性期炎症因子, 具有促炎效应. 同时, IL-6在肝损伤及肝纤维化方面仍有重要作用, 但其确切作用尚存在争议. 一方面, 一些研究表明, IL-6是抑制肝纤维化的细胞因子, IL-6基因敲除小鼠更容易被CCl₄诱导肝纤维化, 通过DDC喂养小鼠, 肝细胞缺乏gp130/STAT3转导信号, 增加慢性淤胆型肝炎损伤和加快纤维化进程^[22]; 肝硬化大鼠部分肝切除后, IL-6/STAT3低表达, 从而抑制残肝肝细胞再生, 维持大鼠肝硬化状态^[23]. 另一方面, 有报道IL-6是促肝纤维化的细胞因子, IL-6基因表达下调的小鼠能防止肝脏损伤和纤维化^[24]; 在体外细胞培养中发现, 枯否细胞产生的IL-6能使HSC存活及增殖^[25]; IL-6可通过明显上调激活JAK2和STAT3 mRNA

的表达, 增加HSC的早期分化, 促进纤维化基因包括胶原mRNA, 平滑肌动蛋白- α (smooth muscle actin- α , α -SMA)mRNA, PDGFR mRNA和TGF- β R mRNA的表达, 这可能是IL-6促肝纤维化机制之一^[18]. 也有临床研究表明, 在肝血吸虫性肝纤维化及非酒精性脂肪性肝病中, IL-6表达的上调与肝纤维化程度呈正相关^[26]. 这些研究所得出的不同结论的具体原因仍不清楚. 可能与肝纤维化所处的阶段、产生纤维化的病因、表达IL-6受体的不同肝脏细胞类型有关, IL-6可能是针对不同类型的肝脏细胞正向或负向调节肝纤维化, 这些正向或负向调节因素之间的平衡点, 决定了结局是抑制还是促进肝纤维化.

已证实, IL-22在抗菌免疫、炎症反应、肝损伤保护中起着关键作用^[27], 近年来研究发现, IL-22与肝纤维化发生亦紧密相关. 在培养的原代大鼠及人肝星状细胞, IL-22可诱导STAT3活化, 阻止体内外HSC凋亡. 但是, 过表达IL-22(例如: IL-22转基因小鼠)或使用腺病毒来源的IL-22干预均降低肝纤维化程度^[28]. 在体外培养的肝纤维化患者肝星状细胞, IL-22的过表达增加衰老相关的 β -半乳糖苷酶阳性的HSC数量和降低 α -SMA的表达, 从而抑制肝纤维化^[29]. 就目前而言, 虽然没有证据表明STAT3能直接促进细胞衰老, 但STAT3的下游靶基因包括p53、p21和SOCS家族已被证明能够诱导细胞衰老^[30]. 研究发现, IL-22活化STAT3通过p53和p21依赖的信号途径促进HSC衰老, 在敲除STAT3基因后IL-22诱导HSC衰老的作用大大降低^[28]. 这可能是过表达IL-22降低肝纤维化程度的主要机制.

瘦素是由肥胖基因(ob基因)编码合成的一种蛋白质类激素, 主要由白色脂肪组织产生. 利用先天性缺乏瘦素表达的小鼠和先天性缺乏功能性瘦素受体的Zucker大鼠建立的动物模型中^[31,32], 表现出不发生肝纤维化或肝纤维化程度很轻, 这表明瘦素是一种促纤维化因子. 近年来多项研究表明, 瘦素促纤维化效应可能与以下因素有关: (1)间接通过Kupffer细胞来激活HSC, 活化的HSC在瘦素作用下, 通过JAK/STAT3、PI3K/AKT、MAPK/ERK1/2、NF- κ B等信号通路上调I型胶原、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、TGF- β mRNA和 α -SMA的表达^[33]; (2)瘦素可能通过直接促进肝星状细胞存活、增殖.

瘦素促进肝纤维化, 而脂联素可抑制瘦素激活JAK2/STAT3, 从而发挥抑制肝纤维化效应.

■ 相关报道

王艳等阐述了JAK-STAT信号通路及STAT蛋白在包括慢性丙型肝炎、肝脏肿瘤等慢性肝病中的作用, 这是STATs与肝脏疾病中较新的报道.

■创新盘点

本文就STATs家族成员与肝纤维化发生的直接关系,以及近年来研究较多的肝纤维化相关的重要细胞因子间接通过JAK/STAT这一信号通路发挥作用的相关机制做了较新且全面阐述。

此外,脂联素还通过两种新机制抑制肝纤维化:(1)增强SOCS3与Ob-Rb的作用,阻断瘦素相关性基质金属蛋白酶组织抑制剂-1-基质金属蛋白酶-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, matrix metalloproteinase-1, TIMP-1-MMP-1)复合物的形成;(2)脂联素信号通过脂联素受体1(AdipoR1)增加蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)表达和活化,这将成为抑制JAK2-STAT3途径的多个靶点^[34,35]。

4 STAT4

文献证实IL-12、IFN- α/β 在多种免疫细胞中可以激活STAT4,引起保护性免疫应答及免疫性疾病^[36]。IL-10可通过诱导SOCS表达,减少肝纤维化的发生。研究表明,IL-10、IL-12/23(p40)、IL-13R α 2三重基因敲除小鼠更易患曼氏血吸虫诱导的肝纤维化,门脉高压,肝脾肿大,消化系统出血等^[37],表明IL-10、IL-12、IL-13R α 2可能通过JAK/STAT4信号通路共同抑制小鼠曼氏血吸虫引起的肝纤维化。一项全基因组关联研究(genome wide association studies, GWAS)荟萃分析结果进一步表明,除了HLA位点外,STAT4、DENND1B和CD80等新的候选基因也与原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)发生有关^[38];而在一个高度同质的肝移植人群HCV复发的调查中,采用组织活检术研究发现,STAT4 T等位基因与移植肝纤维化发展有着紧密联系,而GG基因型在该病理过程中具有保护作用,虽然其机制尚不清楚,与纤维化进展更快的T等位基因表明JAK/STAT4通路在丙型肝炎病毒引起的肝纤维化的重要性。因此,STAT4基因型被认为可能是未来识别高危患者肝纤维化进展的诊断工具^[39]。

5 STAT5

STAT5分为STAT5a、STAT5b,多项研究结果显示STAT5激活后,通过促进细胞增殖、抗凋亡、促进侵袭等,在HCC、脂肪性肝病、肝损伤修复等方面起到重要作用^[40,41]。近年来研究发现,STAT5同时也具有抗纤维化效应,使用STAT5基因敲除小鼠进行实验,经CCl₄处理肝细胞后可导致TGF- β 水平升高和GH诱导的STAT3表达增强,这表明STAT5抑制肝纤维化是通过下调TGF- β 和STAT3表达而起作用^[42,43]。同时全部敲除多药耐药性基因2以及肝细胞和胆管上皮细胞STAT5最终引起早期、严重肝纤维化,该效应

是通过减少肝细胞重要保护性基因(如EGFR、核因子 κ B、催乳激素受体等)的表达以及增加肝细胞凋亡数量实现的^[44]。此外,STAT5抑制肝纤维的效应在另一项研究也得到证实,在小鼠体内外研究发现,Th17淋巴细胞通过STAT5磷酸化途径选择性降低IL-17的产生,从而减少肝纤维化的发生^[45]。

6 STAT6

STAT6与肝纤维化关系密切,其主要是由Th2细胞因子IL-4和IL-13激活,且他们都被认为是促纤维化因子。对IL-4和IL-13在肝纤维化的作用已进行了广泛的研究,特别是在日本血吸虫感染模型中^[46]。

在体外实验中,IL-4与IL-4R结合激活STAT6信号通路,从而直接活化肝内(肌)成纤维细胞[intrahepatic (myo) fibroblasts, hIHF]和诱导胶原蛋白的分泌,具有强烈的致纤维化作用^[47,48]。利用siRNA阻断STAT6相应地减弱hIHF激活,降低纤维化程度^[47]。在另一项体外实验中进一步证实,IL-4可呈剂量依赖性诱导LX-2中I型胶原的表达,IL-4通过提高JAK1、STAT6二者的磷酸化水平而发挥作用^[49]。

IL-13也是一种促纤维化细胞因子,其促肝纤维化效应可能是通过上调多种诱导肝星状细胞活化的相关蛋白实现^[50]。通过分离提取降低肝细胞IL-13水平,并下调脾细胞GATA3 mRNA的转录,能够减轻感染日本血吸虫后肝纤维化^[51]。在芍药苷(paeoniflorin, PAE)治疗血吸虫相关的肝纤维化的一项研究中发现,PAE不仅通过抑制JAK2的磷酸化和/或STAT6的表达,直接抑制选择性激活的巨噬细胞(alternatively activated macrophages, AAMs),导致AAMs相关标志物减少和精氨酸酶1(arginase-1, ARG-1)活性降低,也可通过降低IL-13的分泌间接抑制巨噬细胞选择性激活而起作用^[52]。然而,最新研究发现,IL-13可能不是通过经典的JAK/STAT6信号通路产生其促纤维化效应,而是通过ERK/MAPK途径激活TGF- β 独立激活素受体样激酶/Smad信号,诱导HSC中结缔组织生长因子表达,刺激肝脏细胞外基质的沉积,最终导致肝纤维化程度加剧^[53]。故IL-13促纤维化的确切信号通路还有待进一步研究。

7 结论

在控制肝纤维化过程中JAK/STAT信号通路中

起着复杂的作用. STAT1通过诱导HSC凋亡和抑制HSC增殖充当抗纤维化信号分子; STAT3可能不同的肝脏细胞中发挥不同的作用; STAT4根据不同的基因型决定在肝纤维化过程中发挥保护还是促进肝纤维的效应; STAT5可能通过保护肝细胞功能而充当抗纤维化信号分子, 从而防止损伤性肝纤维化, 而STAT2和STAT6在肝纤维化中扮演的角色目前尚不十分清楚. 尽管STATs与肝纤维化发生之间的关系已有较多研究, 但STATs在肝纤维化发生发展中所起作用仍需进一步研究明确.

8 参考文献

- 1 Ismail MH, Pinzani M. Reversal of liver fibrosis. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15: 72-79 [PMID: 19568569 DOI: 10.4103/1319-3767.45072]
- 2 Nobori K, Munehisa Y. [Intracellular signaling pathways for cardiac hypertrophy: ERK, JAK-STAT, S6 kinase]. *Nihon Rinsho* 2007; 65 Suppl 4: 196-200 [PMID: 17511075]
- 3 Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem* 2007; 282: 20059-20063 [PMID: 17502367 DOI: 10.1074/jbc.R700016200]
- 4 Jeong WI, Park O, Radaeva S, Gao B. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity. *Hepatology* 2006; 44: 1441-1451 [PMID: 17133483 DOI: 10.1002/hep.21419]
- 5 Inagaki Y, Nemoto T, Kushida M, Sheng Y, Higashi K, Ikeda K, Kawada N, Shirasaki F, Takehara K, Sugiyama K, Fujii M, Yamauchi H, Nakao A, de Crombrughe B, Watanabe T, Okazaki I. Interferon alfa down-regulates collagen gene transcription and suppresses experimental hepatic fibrosis in mice. *Hepatology* 2003; 38: 890-899 [PMID: 14512876 DOI: 10.1053/jhep.2003.50408]
- 6 Tanabe J, Izawa A, Takemi N, Miyauchi Y, Torii Y, Tsuchiyama H, Suzuki T, Sone S, Ando K. Interferon-beta reduces the mouse liver fibrosis induced by repeated administration of concanavalin A via the direct and indirect effects. *Immunology* 2007; 122: 562-570 [PMID: 17645499 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02672.x]
- 7 Chen M, Wang GJ, Diao Y, Xu RA, Xie HT, Li XY, Sun JG. Adeno-associated virus mediated interferon-gamma inhibits the progression of hepatic fibrosis in vitro and in vivo. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 4045-4051 [PMID: 15996030]
- 8 Weng H, Mertens PR, Gressner AM, Dooley S. IFN-gamma abrogates profibrogenic TGF-beta signaling in liver by targeting expression of inhibitory and receptor Smads. *J Hepatol* 2007; 46: 295-303 [PMID: 17125875 DOI: 10.1016/j.jhep.2006.09.014]
- 9 Block ET, Cronstein BN. Interferon-gamma inhibits adenosine A2A receptor function in hepatic stellate cells by STAT1-mediated repression of adenylyl cyclase. *Int J Interferon Cytokine Mediator Res* 2010; 2010: 113-126 [PMID: 21132069]
- 10 Schoenherr C, Weiskirchen R, Haan S. Interleukin-27 acts on hepatic stellate cells and induces signal transducer and activator of transcription 1-dependent responses. *Cell Commun Signal* 2010; 8: 19 [PMID: 20719000 DOI: 10.1186/1478-811x-8-19]
- 11 Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest* 2009; 119: 1745-1754 [PMID: 19587449 DOI: 10.1172/jci39133]
- 12 Testoni B, Schinzari V, Guerrieri F, Gerbal-Chaloin S, Blandino G, Levrero M. p53-paralog DNp73 oncogene is repressed by IFN α /STAT2 through the recruitment of the Ezh2 polycomb group transcriptional repressor. *Oncogene* 2011; 30: 2670-2678 [PMID: 21399658 DOI: 10.1038/onc.2010.635]
- 13 Ahlenstiel G, Edlich B, Hogdal LJ, Rotman Y, Nouredin M, Feld JJ, Holz LE, Titerence RH, Liang TJ, Rehmann B. Early changes in natural killer cell function indicate virologic response to interferon therapy for hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 141: 1231-129, 1231-129, [PMID: 21741920 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.069]
- 14 Wang SH, Huang CX, Ye L, Wang X, Song L, Wang YJ, Liang H, Huang XY, Ho WZ. Natural killer cells suppress full cycle HCV infection of human hepatocytes. *J Viral Hepat* 2008; 15: 855-864 [PMID: 18637071 DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.01014.x]
- 15 Wang H, Lafdil F, Wang L, Park O, Yin S, Niu J, Miller AM, Sun Z, Gao B. Hepatoprotective versus oncogenic functions of STAT3 in liver tumorigenesis. *Am J Pathol* 2011; 179: 714-724 [PMID: 21684247 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.05.005]
- 16 Shigekawa M, Takehara T, Kodama T, Hikita H, Shimizu S, Li W, Miyagi T, Hosui A, Tatsumi T, Ishida H, Kanto T, Hiramatsu N, Hayashi N. Involvement of STAT3-regulated hepatic soluble factors in attenuation of stellate cell activity and liver fibrogenesis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 406: 614-620 [PMID: 21356197 DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.02.105]
- 17 Stärkel P, Saeger CD, Leclercq I, Horsmans Y. Role of signal transducer and activator of transcription 3 in liver fibrosis progression in chronic hepatitis C-infected patients. *Lab Invest* 2007; 87: 173-181 [PMID: 17318196 DOI: 10.1038/labinvest.3700496]
- 18 Lakner AM, Moore CC, Gullledge AA, Schrum LW. Daily genetic profiling indicates JAK/STAT signaling promotes early hepatic stellate cell transdifferentiation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5047-5056 [PMID: 20976841]
- 19 Mair M, Zollner G, Schneller D, Musteanu M, Fickert P, Gumhold J, Schuster C, Fuchsichler A, Bilban M, Tauber S, Esterbauer H, Kenner L, Poli V, Blaas L, Kornfeld JW, Casanova E, Mikulits W, Trauner M, Eferl R. Signal transducer and activator of transcription 3 protects from liver injury and fibrosis in a mouse model of sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2499-2508 [PMID: 20193684 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.02.049]
- 20 Ogata H, Chinen T, Yoshida T, Kinjyo I, Takaesu G, Shiraishi H, Iida M, Kobayashi T, Yoshimura A. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF-beta1 production. *Oncogene* 2006; 25: 2520-2530 [PMID: 16474852 DOI: 10.1038/sj.onc.1209281]
- 21 Lin S, Saxena NK, Ding X, Stein LL, Anania FA. Leptin increases tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) gene expression by a specificity protein 1/signal transducer and activator of

■应用要点

本文对防治肝纤维化具有一定的指导作用. 未来我们可以针对如何上调STAT1及STAT5的表达开发相关药物, 从而达到抑制甚至逆转肝纤维化的目的, 为肝纤维化的治疗提供了一条新思路.

■同行评价

本文总结了STATs与肝纤维化发生、发展关系的相关研究进展,为肝纤维化的治疗提供了新靶点,具有重要的理论意义和临床价值。

- transcription 3 mechanism. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 3376-3388 [PMID: 16931573 DOI: 10.1210/me.2006-0177]
- 22 Plum W, Tschaharganeh DF, Kroy DC, Corsten E, Erschfeld S, Dierssen U, Wasmuth H, Trautwein C, Streetz KL. Lack of glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3-mediated signaling in hepatocytes enhances chronic liver injury and fibrosis progression in a model of sclerosing cholangitis. *Am J Pathol* 2010; 176: 2236-2246 [PMID: 20382701 DOI: 10.2353/ajpath.2010.090469]
- 23 袁晟光, 农卡特, 廖维甲, 覃理灵, 王莉. 肝硬化大鼠肝部分切除后IL-6/STAT3信号通路的变化. *重庆医学* 2012; 40: 2188-2190
- 24 Li PC, Chiu YW, Lin YM, Day CH, Hwang GY, Pai P, Tsai FJ, Tsai CH, Kuo YC, Chang HC, Liu JY, Huang CY. Herbal Supplement Ameliorates Cardiac Hypertrophy in Rats with CCl(4)-Induced Liver Cirrhosis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 139045 [PMID: 23243427 DOI: 10.1155/2012/139045]
- 25 Nieto N. Oxidative-stress and IL-6 mediate the fibrogenic effects of [corrected] Kupffer cells on stellate cells. *Hepatology* 2006; 44: 1487-1501 [PMID: 17133487 DOI: 10.1002/hep.21427]
- 26 Sripa B, Mairiang E, Thinkhamrop B, Laha T, Kaewkes S, Sithithaworn P, Tessana S, Loukas A, Brindley PJ, Bethony JM. Advanced periductal fibrosis from infection with the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrini* correlates with elevated levels of interleukin-6. *Hepatology* 2009; 50: 1273-1281 [PMID: 19676135 DOI: 10.1002/hep.23134]
- 27 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Karow M, Flavell RA. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity* 2007; 27: 647-659 [PMID: 17919941 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.07.023]
- 28 Kong X, Feng D, Mathews S, Gao B. Hepatoprotective and anti-fibrotic functions of interleukin-22: therapeutic potential for the treatment of alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28 Suppl 1: 56-60 [PMID: 23855297 DOI: 10.1111/jgh.12032]
- 29 Kong X, Feng D, Wang H, Hong F, Bertola A, Wang FS, Gao B. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice. *Hepatology* 2012; 56: 1150-1159 [PMID: 22473749 DOI: 10.1002/hep.25744]
- 30 Calabrese V, Mallette FA, Deschênes-Simard X, Ramanathan S, Gagnon J, Moores A, Ilangumaran S, Ferbeyre G. SOCS1 links cytokine signaling to p53 and senescence. *Mol Cell* 2009; 36: 754-767 [PMID: 20005840 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.044]
- 31 Potter JJ, Rennie-Tankesley L, Mezey E. Influence of leptin in the development of hepatic fibrosis produced in mice by *Schistosoma mansoni* infection and by chronic carbon tetrachloride administration. *J Hepatol* 2003; 38: 281-288 [PMID: 12586293]
- 32 Ikejima K, Honda H, Yoshikawa M, Hirose M, Kitamura T, Takei Y, Sato N. Leptin augments inflammatory and profibrogenic responses in the murine liver induced by hepatotoxic chemicals. *Hepatology* 2001; 34: 288-297 [PMID: 11481614 DOI: 10.1053/jhep.2001.26518]
- 33 Cortez DM, Feldman MD, Mummidi S, Valente AJ, Steffensen B, Vincenti M, Barnes JL, Chandrasekar B. IL-17 stimulates MMP-1 expression in primary human cardiac fibroblasts via p38 MAPK- and ERK1/2-dependent C/EBP-beta, NF-kappaB, and AP-1 activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H3356-H3365 [PMID: 17921324 DOI: 10.1152/ajpheart.00928.2007]
- 34 Handy JA, Saxena NK, Fu P, Lin S, Mells JE, Gupta NA, Anania FA. Adiponectin activation of AMPK disrupts leptin-mediated hepatic fibrosis via suppressors of cytokine signaling (SOCS-3). *J Cell Biochem* 2010; 110: 1195-1207 [PMID: 20564215 DOI: 10.1002/jcb.22634]
- 35 Handy JA, Fu PP, Kumar P, Mells JE, Sharma S, Saxena NK, Anania FA. Adiponectin inhibits leptin signalling via multiple mechanisms to exert protective effects against hepatic fibrosis. *Biochem J* 2011; 440: 385-395 [PMID: 21846328 DOI: 10.1042/bj20102148]
- 36 Kaplan MH. STAT4: a critical regulator of inflammation in vivo. *Immunol Res* 2005; 31: 231-242 [PMID: 15888914]
- 37 Mentink-Kane MM, Cheever AW, Wilson MS, Madala SK, Beers LM, Ramalingam TR, Wynn TA. Accelerated and progressive and lethal liver fibrosis in mice that lack interleukin (IL)-10, IL-12p40, and IL-13Ralpha2. *Gastroenterology* 2011; 141: 2200-2209 [PMID: 21864478 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.08.008]
- 38 Mells GF, Floyd JA, Morley KI, Cordell HJ, Franklin CS, Shin SY, Heneghan MA, Neuberger JM, Donaldson PT, Day DB, Ducker SJ, Muriithi AW, Wheeler EF, Hammond CJ, Dawwas MF, Jones DE, Peltonen L, Alexander GJ, Sandford RN, Anderson CA. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis. *Nat Genet* 2011; 43: 329-332 [PMID: 21399635 DOI: 10.1038/ng.789]
- 39 Eurich D, Boas-Knoop S, Struecker B, Neuhaus R, Neuhaus P, Bahra M. Genetic variants of STAT-4 affect the development of graft fibrosis after liver transplantation for HCV-induced liver disease. *Transplantation* 2013; 95: 203-208 [PMID: 23202532 DOI: 10.1097/TP.0b013e318277e2f6]
- 40 Friedbichler K, Themanns M, Mueller KM, Schleiderer M, Kornfeld JW, Terracciano LM, Kozlov AV, Haindl S, Kenner L, Kolbe T, Mueller M, Snibson KJ, Heim MH, Moriggl R. Growth-hormone-induced signal transducer and activator of transcription 5 signaling causes gigantism, inflammation, and premature death but protects mice from aggressive liver cancer. *Hepatology* 2012; 55: 941-952 [PMID: 22031092 DOI: 10.1002/hep.24765]
- 41 Mueller KM, Kornfeld JW, Friedbichler K, Blaas L, Egger G, Esterbauer H, Hasselblatt P, Schleiderer M, Haindl S, Wagner KU, Engblom D, Haemmerle G, Kratky D, Sexl V, Kenner L, Kozlov AV, Terracciano L, Zechner R, Schuetz G, Casanova E, Pospisilik JA, Heim MH, Moriggl R. Impairment of hepatic growth hormone and glucocorticoid receptor signaling causes steatosis and hepatocellular carcinoma in mice. *Hepatology* 2011; 54: 1398-1409 [PMID: 21725989 DOI: 10.1002/hep.24509]
- 42 Hosui A, Kimura A, Yamaji D, Zhu BM, Na R, Hennighausen L. Loss of STAT5 causes liver fibrosis and cancer development through increased TGF-beta and STAT3 activation. *J Exp Med* 2009; 206: 819-831 [PMID: 19332876 DOI: 10.1084/jem.20080003]
- 43 Baik M, Yu JH, Hennighausen L. Growth hormone-

- STAT5 regulation of growth, hepatocellular carcinoma, and liver metabolism. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1229: 29-37 [PMID: 21793836 DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06100.x]
- 44 Blaas L, Kornfeld JW, Schramek D, Musteanu M, Zollner G, Gumhold J, van Zijl F, Schneller D, Esterbauer H, Egger G, Mair M, Kenner L, Mikulits W, Eferl R, Moriggl R, Penninger J, Trauner M, Casanova E. Disruption of the growth hormone--signal transducer and activator of transcription 5--insulin-like growth factor 1 axis severely aggravates liver fibrosis in a mouse model of cholestasis. *Hepatology* 2010; 51: 1319-1326 [PMID: 20162728 DOI: 10.1002/hep.23469]
- 45 Guillot A, Hamdaoui N, Bizy A, Zoltani K, Souktani R, Zafrani ES, Mallat A, Lotersztajn S, Lafdil F. Cannabinoid receptor 2 counteracts interleukin-17-induced immune and fibrogenic responses in mouse liver. *Hepatology* 2014; 59: 296-306 [PMID: 23813495 DOI: 10.1002/hep.26598]
- 46 Barron L, Wynn TA. Fibrosis is regulated by Th2 and Th17 responses and by dynamic interactions between fibroblasts and macrophages. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G723-G728 [PMID: 21292997 DOI: 10.1152/ajpgi.00414.2010]
- 47 Aoudjehane L, Pissais A, Scatton O, Podevin P, Massault PP, Chouzenoux S, Soubrane O, Calmus Y, Conti F. Interleukin-4 induces the activation and collagen production of cultured human intrahepatic fibroblasts via the STAT-6 pathway. *Lab Invest* 2008; 88: 973-985 [PMID: 18626468 DOI: 10.1038/labinvest.2008.61]
- 48 Jin Z, Sun R, Wei H, Gao X, Chen Y, Tian Z. Accelerated liver fibrosis in hepatitis B virus transgenic mice: involvement of natural killer T cells. *Hepatology* 2011; 53: 219-229 [PMID: 21140473 DOI: 10.1002/hep.23983]
- 49 王晓红, 曹琦, 胡成穆. JAK/STAT通路调节IL-4诱导的肝星状细胞系LX-2 I型胶原基因的表达. *基础医学与临床* 2012; 32: 423-427
- 50 Weng HL, Liu Y, Chen JL, Huang T, Xu LJ, Godoy P, Hu JH, Zhou C, Stickel F, Marx A, Bohle RM, Zimmer V, Lammert F, Mueller S, Gigou M, Samuel D, Mertens PR, Singer MV, Seitz HK, Dooley S. The etiology of liver damage imparts cytokines transforming growth factor beta1 or interleukin-13 as driving forces in fibrogenesis. *Hepatology* 2009; 50: 230-243 [PMID: 19441105 DOI: 10.1002/hep.22934]
- 51 Huang YF, Zhang SL, Jin F, Cheng D, Zhou YP, Li HR, Tang ZM, Xue J, Cai W, Dong JH, Zhao L. Activity of corilagin on post-parasiticide liver fibrosis in Schistosomiasis animal model. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26: 85-92 [PMID: 23527711]
- 52 Chu D, Du M, Hu X, Wu Q, Shen J. Paeoniflorin attenuates schistosomiasis japonica-associated liver fibrosis through inhibiting alternative activation of macrophages. *Parasitology* 2011; 138: 1259-1271 [PMID: 21810309 DOI: 10.1017/s0031182011001065]
- 53 Liu Y, Meyer C, Müller A, Herweck F, Li Q, Müllenbach R, Mertens PR, Dooley S, Weng HL. IL-13 induces connective tissue growth factor in rat hepatic stellate cells via TGF- β -independent Smad signaling. *J Immunol* 2011; 187: 2814-2823 [PMID: 21804025 DOI: 10.4049/jimmunol.1003260]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

