

JAK-STAT 信号通路在肝纤维化中的研究进展

王炳渊, 武士豪, 李嘉兴, 王青伟, 李明意

广东医科大学附属医院肝胆外科, 广东湛江 524001

摘要: 肝纤维化是慢性肝损伤后异常修复导致的病理过程, 其核心机制涉及肝星状细胞(HSC)活化及细胞外基质沉积。JAK-STAT 信号通路通过调控炎症反应、免疫细胞极化和HSC功能, 在肝纤维化中发挥双重作用。本文系统综述了STAT家族(STAT1~6)在肝纤维化中的调控机制: STAT1通过促进NK细胞杀伤活化的HSC和诱导M1型巨噬细胞极化抑制纤维化; STAT2受长链非编码RNA Fendrr调控, 可能促进纤维化进展; STAT3作用具有争议性, 既可通过IL-6/STAT3/HIF轴加速HSC活化, 又能维持NK细胞抗炎功能; STAT4和STAT6分别通过Th1/IFN- γ 和Th2/IL-13途径参与炎症相关纤维化; STAT5则通过生长激素通路下调TGF- β 发挥保护作用。目前靶向JAK-STAT通路的药物(如STAT3抑制剂HJC0123、中药复方QRF等)已显示出抗纤维化潜力, 表明该通路是肝纤维化治疗的重要靶点。深入解析STAT蛋白的协同与拮抗关系, 将为开发精准抗纤维化策略提供新方向。

关键词: 肝纤维化; JAK-STAT 信号通路; STAT 转录因子; 肝星状细胞; 靶向治疗

DOI: 10.20227/j.cnki.2096-3610.2025.03.014

Research progress of JAK-STAT signaling pathway in liver fibrosis

WANG Bingyuan, WU Shihao, LI Jiaying, WANG Qingwei, LI Mingyi

Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

Abstract: Liver fibrosis is a pathological process caused by aberrant repair following chronic liver injury, with its core mechanisms involving hepatic stellate cell (HSC) activation and excessive extracellular matrix (ECM) deposition. The JAK-STAT signaling pathway plays a dual role in liver fibrosis by regulating inflammatory responses, immune cell polarization, and HSC functions. This review systematically summarizes the regulatory roles of STAT family members (STAT1-6) in liver fibrosis: STAT1 exerts anti-fibrotic effects by promoting NK cell-mediated clearance of activated HSCs and inducing M1 macrophage polarization. STAT2, modulated by the long non-coding RNA Fendrr, may facilitate fibrotic progression. STAT3 exhibits context-dependent actions, driving HSC activation through the IL-6/STAT3/HIF-1 α axis while preserving the anti-inflammatory capacity of NK cells. STAT4 and STAT6 promote inflammation-associated fibrosis via the Th1/IFN- γ and Th2/IL-13 pathways, respectively. STAT5 demonstrates protective effects by suppressing TGF- β signaling through growth hormone-dependent mechanisms. Currently, drugs targeting the JAK-STAT pathway (such as the STAT3 inhibitor HJC0123 and traditional Chinese medicine compound QRF) have demonstrated anti-fibrotic potential, highlighting this pathway as a crucial therapeutic target for liver fibrosis. A deeper understanding of the synergistic and antagonistic interactions among STAT proteins will provide novel directions for developing precise anti-fibrotic strategies.

Key words: liver fibrosis; JAK-STAT signaling pathway; STAT transcription factors; hepatic stellate cells (HSCs); targeted therapy

肝纤维化是肝脏组织中的一种慢性发病过程, 涉及正常肝脏组织结构的异常变化, 主要是由于各种损伤因素导致肝脏组织受到破坏, 进而引发肝细胞水肿、变性、坏死以及纤维组织增生^[1]。在肝纤维

化的进展过程中, 免疫细胞分泌的多种生长因子及细胞因子在肝纤维化的病情进展中发挥着关键作用^[2]。细胞通路是众多细胞因子通过特定的信号传递进而调控细胞内各种生物学过程的一种途径^[3]。

收稿日期: 2024-08-25

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(82103126)

作者简介: 王炳渊, 在读硕士研究生, E-mail: 1284974883@qq.com

通信作者: 李明意, 博士, 主任医师, E-mail: limingyi63@163.com

在众多通路中,激酶/信号转导子和转录激活因子(JAK-STAT)信号转导通路在调控肝纤维化细胞因子方面起到了关键作用,其参与细胞的生长、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程^[4]。针对JAK-STAT信号通路的药物研发已成为当前的研究热点。本文总结了JAK-STAT信号通路在肝纤维化中的作用机制以及针对该通路所研发的一些临床药物。

1 肝纤维化与JAK-STAT信号通路概述

肝纤维化的发生是多因素引起的,包括但不限于乙肝或者丙肝病毒感染、酒精、代谢性疾病和自身免疫疾病等引起的慢性肝损伤,这些因素共同作用于肝脏,导致内部环境失衡,触发一系列复杂的生物化学反应,如炎症细胞的浸润、氧化应激的增加、细胞凋亡的加速等,最终激活造血干细胞(HSCs),促进胶原蛋白等基质蛋白的合成,从而引发肝纤维化的发展。长期反复的肝损伤会导致肝脏组织瘢痕修复反应不断重复,破坏肝脏的正常结构和功能,这一过程类似于人体其他组织在受损后的瘢痕修复反应,是多种慢性肝病向肝硬化进展的中间阶段,最终发展成肝硬化,可能导致严重的肝功能衰竭和并发症。因此,对于肝纤维化的患者来说,早发现、早诊断、早治疗至关重要^[5]。在消除了损伤因素后,肝纤维化是有可能被逆转^[6]。有研究通过公开的全球疾病负担数据分析了多个国家及地区从1990到2019年肝硬化的发病率,在这段时间里,全球范围内的肝硬化患者数量经历了显著增长,截至2019年,全球肝硬化病例总数为200多万例,并预测了在近20年内,肝硬化患者的数量和发病率将持续上升^[7]。

JAK-STAT信号通路是一条在细胞内广泛表达的由细胞因子刺激的信号转导通路,参与细胞许多重要的生物学过程,比如细胞增殖分化、细胞凋亡、免疫调节等^[8]。该通路主要由3部分组成,包括接收信号的酪氨酸激酶相关受体、传递信号的JAKs和产生效应的转录因子STATs,不同的STAT会对肝纤维化的发展产生促进或抑制两种相反的结果,也有些STAT两种结果皆有,这就需要我们进一步去阐述。酪氨酸激酶相关受体会接受细胞外各种各样的细胞因子和生长因子如白细胞介素(IL)-2~7,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),生长激素(GH),表皮细胞生长因子(EGF),血小板源性生长因子(PDGF),干扰素(IFNs)等。这些受体本身不具有激酶活性,但细胞内有酪氨酸激酶JAK的结合

位点,一旦与相关配体结合,会使与之结合的JAKs,包括JAK1、JAK2、JAK3和酪氨酸激酶2(Tyk2)磷酸化,同时受体的胞内末端也磷酸化。磷酸化后的受体会为STATs(STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B和STAT6)提供对接位点,随后STAT被JAK磷酸化并从受体中分离,并通过SH2结构域-磷酸酪氨酸相互作用形成同源二聚体或异源二聚体,最后进入细胞核与DNA结合,从而调节细胞因子或生长因子等相关基因的表达^[9]。多种细胞因子和生长因子可引起肝纤维化细胞中JAKs和STATs的过度表达。这种过度表达导致信号通路持续激活,影响细胞增殖、存活、分化和转移,从而抑制或促进肝纤维化的发生进展过程^[10-11](图1)。

2 STATs在肝纤维化中的作用

2.1 STAT1

STAT1在正常细胞中有着各种重要的生物学功能,如促进细胞凋亡、抑制细胞增殖、刺激免疫反应和调节细胞分化^[12],在肝纤维化的病理进程中,STAT1主要起着负向调控的作用。在STAT1基因敲除的小鼠皮肤模型中,肉芽组织中胶原蛋白和平滑肌动蛋白- α (α -SMA)表达增加,这证明了STAT1在体内对成纤维细胞介导的损伤反应以及肌成纤维细胞的表型具有抑制作用^[13]。目前,研究认为STAT1是肝纤维化的负性调节因子,磷酸化后的STAT1可通过转录多种促凋亡基因和细胞周期调节基因的表达来抑制肝星状细胞(HSC)的增殖,并刺激自然杀伤细胞(NK)来伤害活化的HSC来起到抑制肝纤维化的作用^[14]。NK细胞作为机体重要的免疫细胞,主要靶向杀伤缺乏或表达低水平主要组织相容性复合体(MHC)I类分子的异常细胞,因为MHC I识别NK细胞抑制受体,从而抑制其效应功能,即靶细胞上表达的MHC I水平与抑制NK细胞的相关程度成正比^[15]。而在肝损伤后,HSC被激活后会下调MHC I的表达,继而减少对NK细胞抑制并增加NK细胞对活化HSC的细胞毒性,激活的NK细胞会产生大量穿孔素和颗粒酶,并诱导激活的HSC细胞凋亡^[16]。近年来,有研究认为巨噬细胞的M1表型可减轻四氯化碳(CCl_4)诱导的小鼠肝纤维化模型,磷酸化的STAT1在M1型巨噬细胞中表达量较高,是M1型巨噬细胞极化的关键调节因子^[17],而巨噬细胞的M1型极化参与了 CCl_4 诱导的小鼠肝纤维化模型的肝脏淋巴管生成^[18],这可能与STAT1负性调控肝纤维化的进程相关。此外,还有研究认为STAT1负责IFNs信号传导通路的一部分,

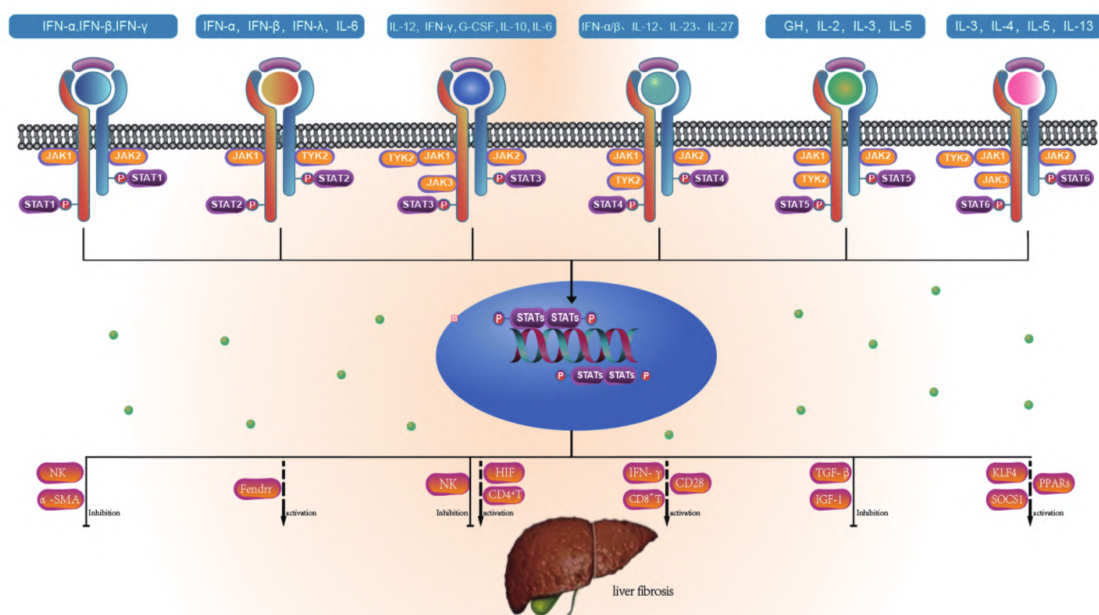


图1 肝纤维化细胞中异常 JAK-STAT 信号转导通路的致病机制

主要由 IFN- α/β 激活,两者均可诱导 STAT1 磷酸化。有研究显示 IFN- α 在丙型肝炎病毒(HCV)诱导的纤维化过程中和 IFN- β 在实验小鼠的肝纤维化模型中均发挥了保护性作用^[19],进而在肝脏中起到抑制纤维化的作用。

2.2 STAT2

STAT2 是主要由 I 型 IFN 激活的转录因子,激活的 STAT2 蛋白质会与其他 STAT 蛋白质(如 STAT1)结合形成二聚体,进一步调节目标基因的转录,在机体中主要发挥抗病毒因子作用^[20]。I 型 IFN 中的 IFN- α 可通过在原代肝细胞中激活 STAT2 并调控多种基因,产生抗病毒和抗肿瘤活性^[21]。有临床数据研究了 23 例常染色体隐性遗传完全性 STAT2 缺陷的功能丧失变异患者,结果显示有 10 例患有严重的病毒性疾病,6 例无亲属关系的患者患有甲型流感肺炎,2 例患有需要机械通气的急性呼吸窘迫综合征,1 例患有轻度甲型流感,2 例为肠道病毒性脑膜炎,1 例为肠道病毒性结肠炎伴渗出性肠病,1 例感染了肝炎和肺炎。通过单细胞 RNA 测序提示可能是因为 IFN- α 无法在 STAT2 缺陷的白细胞中诱导免疫血清球蛋白表达所致,这也进一步证明了 STAT2 在机体内起着抗病毒感染的作用^[20]。最近有研究发现,在 CCl₄ 诱导的小鼠肝纤维化模型中,长链非编码 RNA Fendrr 的显著增多^[22],且已有研究确定了 Fendrr 参与肝纤维化的病理过程^[23]。Fendrr 促进肝纤维化的作用与其对 STAT2 的直接相互作用和富集细胞核中 STAT2 的含量有关,尽管 STAT2 蛋白质大多在细胞质中表达,但当其被 Fendrr 富集至

细胞核时,却能够促进肝纤维化的进展,这其中的具体机制尚未明了。

2.3 STAT3

关于 STAT3 在肝纤维化过程中的作用,科学界存在争议。这种复杂性主要体现在不同肝损伤模型中,STAT3 所展现出的截然相反的效果。在慢性肝损伤模型中(如 CCl₄ 诱导的慢性模型),研究者发现,当肝细胞中的 STAT3 被沉默后,反而加剧了肝脏的损伤程度和炎症反应^[24]。然而,在急性 CCl₄ 暴露模型中,情况却截然相反,STAT3 的沉默反而能够减轻肝脏的炎症反应^[25]。这种差异表明,STAT3 在肝纤维化进程中的具体作用可能受到疾病发展阶段或刺激类型的深刻影响。围绕着 STAT3 的促炎作用和抗炎作用,研究者们深入地探索了 STAT3 促进和抑制肝纤维化的作用机制,以便为肝纤维化的治疗提供更加精准和有效的策略。

HSC 的激活是引发肝纤维化的核心机制,STAT3 在调节 HSC 的细胞周期进展与细胞凋亡过程中扮演着重要角色,它通过促进 HSC 的生长、增殖及其活化状态,间接加剧了纤维化的进程^[26]。为了干预这一过程,研究人员开发了一种名为 HJC0123 的新型 STAT3 抑制剂,该抑制剂针对 STAT3 信号通路进行了精准调控。具体而言,HJC0123 主要是通过影响细胞因子信号转导抑制因子(SOCS3)的表达来发挥作用,而 SOCS3、活化的 STAT 蛋白抑制剂(PIAS)和蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)都是 JAK-STAT 信号通路激活过程中的关键内源性负调节因子。当 HJC0123 作用于 HSC 时,它能够有效地抑制 STAT3

的磷酸化过程,这是STAT3被激活的关键步骤。HJC0123还阻止了STAT3从细胞质向细胞核的转移(即核易位),从而中断了STAT3在细胞核内对下游基因的调控作用^[27]。这一系列作用最终导致了STAT3调控的与纤维化相关基因的表达受到抑制。

细胞因子IL-6是一种急性促炎因子,在肝损伤时主要由Kupffer细胞(即肝脏巨噬细胞)释放,被认为是导致肝纤维化的关键因子,STAT3正是其下游调控的转录因子。Xiang等^[28]采用患者和小鼠纤维化标本评估纤维化肝组织内缺氧诱导因子(HIF)和IL-6在肝纤维化中的表达和作用,通过免疫组化、免疫荧光染色及染色质免疫沉淀检测等一系列方法,发现HLF的缺失减弱了HSC活化和肝纤维化,这表明HLF的上调是HSC活化的内在反应,是激活HSC的重要因子,而HLF转录后增强了IL-6的表达,IL-6随之调控并增强了STAT3磷酸化,从而促进HSC激活。巧合的是,IL-6/STAT3信号转导反过来也激活了HSC中的HLF表达,完成HSC激活的前馈调节回路,而且在患者纤维化肝中观察到HLF表达与 α -SMA、IL-6和p-STAT3水平之间的关系,同样支持HLF/IL-6/STAT3级联反应在肝纤维化中的作用。在后来的研究中,发现了HIF、IL-6在人和小鼠纤维化肝组织中上调,而且HIF能通过靶向IL-6的启动子促进活化的HSC中IL-6的分泌^[29],进一步证明了IL-6的促纤维化作用。在原发性硬化性胆管炎中,有临床研究表明,IL-6特异性增强了在CD4⁺T细胞中磷酸化STAT3的表达,进而增加了IFN- γ 和IL-17A的产生^[30],IL-17A阳性和IFN- γ 阳性的T细胞已被证实与各大纤维化疾病相关^[31]。

在另一方面,研究发现,在慢性乙型肝炎患者的外周NK细胞中,STAT3的表达水平显著下降,这一现象与NK细胞减少的脱颗粒活性及IFN- γ 分泌能力密切相关。进一步分析显示,STAT3的表达水平与一系列关键的细胞溶解分子(如CD107a、颗粒酶B、穿孔素)及抗病毒细胞因子IFN- γ 的水平呈正相关,暗示了STAT3在NK细胞功能维持中的核心作用^[32],也证明了STAT3有一定的抗炎作用。综上所述,尽管STAT3在肝纤维化中起到的作用是矛盾的,但许多针对肝纤维化的药物研发都集中在抑制STAT3的表达上,这表明STAT3在治疗肝纤维化疾病上的前景是光明的。

2.4 STAT4

STAT4能被多种细胞因子激活,如IL-12、IFN- α/β 、IL-23、IL-2、IL-27和IL-35等^[33],磷酸化后的STAT4易位到细胞核后,作为转录因子调节各种基

因的表达,广泛参与肝损伤疾病^[34-35]。IL-12是激活STAT4的主要细胞因子,主要参与调控组织炎症反应、调节纤维化进程以及增强抗病毒免疫应答^[36]。被IL-12激活后的STAT4会发生位置的改变,由细胞质转移到细胞核中,与特定的DNA序列结合,促进了一系列炎性细胞因子的产生,其中包括IFN- γ ^[37]。IFN- γ 作为一种重要的免疫调节因子,可以诱导Th1细胞免疫相关的肝损伤和自噬相关的肝细胞坏死^[38]。另一方面,在一项关于IL-12水平与非酒精性脂肪性肝病相关程度的研究中发现,IL-12能通过激活CD8⁺T细胞和CD28作为共刺激物来抑制乙型肝炎病毒(HBV)的DNA复制能力,发挥其抗HBV的作用^[39],从而达到减轻肝损伤的程度及减缓肝纤维化的进程。虽然关于STAT4与纤维化疾病直接联系的文献报道较少,但有研究表明,携带STAT4基因中rs7574865处的GG基因型白种人慢性乙型肝炎患者群体面临更高的风险,更容易受到肝脏损害,且影响了STAT4的转录水平,进而转变成肝纤维化^[40]。另外,动物实验表明,往野生型雄性C57BL/6小鼠肾内注射对称二甲基精氨酸,可通过抑制STAT4的表达来减轻肾小管间质纤维化^[41],肾小管间质纤维化与肝纤维化虽然发生在不同的器官,但是受到损伤后,两者都会发生炎症反应。这种炎症反应不仅会导致细胞损伤和坏死,还会促进纤维组织的增生和细胞外基质的沉积,进而引发纤维化。这一发现提示STAT4可能在促进肝纤维化的发展中发挥作用。

2.5 STAT5

STAT5在STAT蛋白家族中包括两个成员,分别为STAT5a和STAT5b,主要由GH和免疫系统中多种细胞因子激活^[42-43]。目前研究表明,GH通过磷酸化STAT5在肝脏损伤与修复中起主要作用^[44]。在HCV相关慢性肝炎患者的研究中,通过免疫组化技术在肝小叶水平检测生长激素受体(GHR)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、STAT5-p和SOCS-3在不同纤维化阶段的表达,发现GHR、IGF-1和核STAT5-p的表达与纤维化分期呈负相关,这表明GH可能通过磷酸化STAT5并诱导IGF-1的表达来抑制肝纤维化进展^[45]。在动物实验中,与阴性对照组小鼠的肝脏切片相比,肝脏特异性STAT5敲除小鼠的肝脏切片的苏木精和伊红染色结果显示纤维化和脂肪变性的倾向^[46]。已有研究证实,使用STAT5敲除小鼠进行实验,发现CCl₄处理后肝细胞内的转化生长因子- β (TGF- β)水平升高,同时GH诱导的STAT3表达增强,这表明STAT5可能通过下调TGF- β 和STAT3

的表达来抑制肝纤维化的进展^[47-48]。此外,研究发现邻苯二甲酸单-2-乙基己酯(MEHP)通过诱导肝细胞氧化损伤,抑制 STAT5 的表达,促进纤维化相关蛋白的表达,且在肝细胞中过表达 STAT5 后能明显逆转 MEHP 所导致的肝纤维化的发生^[49]。这些研究充分表明,STAT5 在机体内发挥抗肝纤维化作用。

2.6 STAT6

STAT6 处于 JAK/STAT 通路的下游,受较少细胞因子和生长因子的调控,主要由 Th2 相关细胞因子(IL-4/13)激活。已有研究表明,IL-4 和 IL-13 在促进肝纤维化中的作用尤为显著,特别是在血吸虫感染的小鼠模型中^[50-51]。肝纤维化这一病理进展与巨噬细胞的免疫特性有关,IL-4 和 IL-13 激活的 STAT6 在巨噬细胞分化成 M2 型的过程中起到重要作用^[51]。在血吸虫病诱导肝纤维化小鼠模型中,M2 型巨噬细胞信号通路被激活,血清中 IL-13 的表达和 IL-13 受体 α 及 IL-4 受体 α 和 STAT6 的表达水平明显提高,同样增强了随之而来的下游信号分子 SOCS1、KLF 转录因子 4(KLF4)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)的表达水平^[52],这些信号分子传递到细胞,能促进细胞外基质(ECM)沉积,而 ECM 的沉淀是肝纤维化的产生的重要因素^[53]。同样的,壳寡糖(COS),一种具有免疫调节和保肝作用的低聚糖,便是通过抑制了 M2 型巨噬细胞的 JAK1/STAT6 通路来抑制肝纤维化的发生^[54],更是进一步说明了 STAT6 抗肝纤维化的作用与抑制 M2 型巨噬细胞息息相关。此外,我们还发现了齐家柔干方剂(QRF),这是一种对肝纤维化具有显著临床疗效的中药,可以通过精细调控 JAK1/STAT6 信号通路 with microRNA-23a 之间的负反馈循环,有效抑制了巨噬

细胞向 M2 型的极化过程。这一作用机制进而减少了 ECM 的过度沉积,对于纤维化疾病等具有潜在的治疗意义^[55]。以上研究表明,抑制 STAT6 的表达可以延缓肝纤维化的进展,为后续的抗纤维化药物研究提供了一些新的思路(见表 1)。

3 小结

综上所述,STAT 家族蛋白在细胞生物学及疾病进程中扮演关键角色,尤其在肝纤维化调控中展现出复杂的调控网络。STAT1 作为负性调节因子,通过促进细胞凋亡、抑制成纤维细胞活化及调节免疫细胞功能来抑制肝纤维化,其缺失会导致纤维化标志物增加,强调其在纤维化中的保护作用。STAT2 则主要通过 IFN 信号通路抗病毒并间接促进肝纤维化,与长链非编码 RNA 的相互作用揭示了新的调控机制。STAT3 作用较为矛盾,既有促炎因子加重纤维化的作用,又通过 NK 细胞的抗病毒等作用发挥抗炎效应,其抑制剂成为治疗靶点。STAT4 和 STAT6 在肝纤维化中多通过细胞因子介导的炎症反应参与,STAT4 被多种细胞因子激活,主要参与炎症反应和抗病毒免疫,但直接与纤维化关联的研究较少,而 STAT6 的激活则与 M2 型巨噬细胞极化及 ECM 沉积相关。最后,STAT5 通过下调 TGF- β 和 STAT3 等促纤维化因子,展现出抗纤维化特性。总的来说,STAT 家族蛋白通过精细调控细胞信号通路和免疫应答,在肝纤维化过程中发挥着双重作用,但各个转录因子之间亦存在着合作关系,譬如 STAT3 协同 STAT5 通过保护肝细胞来发挥抗肝纤维化作用,以及 STAT1 和 STAT6 都是可以通过改变巨噬细胞的极化状态来调节肝纤维化的发生等。

表 1 影响 STATs 的细胞因子和生长因子

STATs	主要的细胞因子和生长因子	在肝纤维化中的作用
STAT1	IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ	抑制成纤维细胞介导的损伤反应以及肌成纤维细胞的表达;诱导巨噬细胞向 M1 型极化,抑制肝纤维化;促进细胞凋亡及阻断细胞周期,激活 NK 细胞以抑制 HSC 的增殖。
STAT2	IFN- α 、IFN- β 、IFN- λ 、IL-6	使原代肝细胞产生抗病毒和抗肿瘤活性;Fendrr 富集到细胞核中的 STAT2 促进 HSC 的激活。
STAT3	IL-12、IFN- γ 、G-CSF、IL-10、IL-6	促进 HSC 的生长、增殖及其活化状态,间接加剧纤维化的进程;在 CD4 ⁺ T 细胞中表达,增加了 IFN- γ 和 IL-17A 的产生,进而促进肝纤维化;维持 NK 细胞的抗炎作用。
STAT4	IL-12、IL-23、IFN- γ	参与调控组织炎症反应、调节纤维化进程;通过激活 CD8 ⁺ T 细胞和 CD28 来增强对 HBV 的免疫应答;携带 STAT4 基因中 GG 型的白种人慢性乙型肝炎患者更易患肝纤维化。
STAT5a、 STAT5b	GH、IL-2、IL-3、IL-5	诱导 IGF-1 的表达来抑制肝纤维化进展;通过下调 TGF- β 和 STAT3 的表达来延缓肝纤维化进展。
STAT6	IL-3、IL-4、IL-5、IL-13	诱导巨噬细胞向 M2 型极化,促进肝纤维化;促进 ECM 沉积和肝纤维化的产生。

JAK/STAT 通路与纤维化疾病密切相关,已有部分与该通路相关的药物被发现并应用于临床,比如 HJC0123、QRF、氢溴酸阿托帕萨、维甲酸酰胺等,均可以成为未来治疗纤维化疾病的靶点。

参考文献:

- [1] BOCHKIS I M, RUBINS N E, WHITE P, et al. Hepatocyte-specific ablation of Foxa2 alters bile acid homeostasis and results in endoplasmic reticulum stress[J]. *Nat Med*, 2008, 14(8): 828-836.
- [2] BATALLER R, BRENNER D A. Liver fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 209-218.
- [3] FONDEVILA M F, NOVOA E, GONZALEZ-RELLAN M J, et al. p63 controls metabolic activation of hepatic stellate cells and fibrosis via an HER2-ACC1 pathway[J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2): 101401.
- [4] HJAZI A, OBAID R F, ALI S S, et al. The cross-talk between LncRNAs and JAK-STAT signaling pathway in cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 248: 154657.
- [5] FRIEDMAN S L, PINZANI M. Hepatic fibrosis 2022: unmet needs and a blueprint for the future[J]. *Hepatology*, 2022, 75(2): 473-488.
- [6] ZHANG X, ZENG Y, ZHAO L, et al. Targeting hepatic stellate cell death to reverse hepatic fibrosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(7): 568-583.
- [7] WANG Y, WANG M, LIU C, et al. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: results from the global burden of disease study 2019[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2328521.
- [8] HU Q, BIAN Q, RONG D, et al. JAK/STAT pathway: extracellular signals, diseases, immunity, and therapeutic regimens[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1110765.
- [9] LIONGUE C, WARD A C. Evolution of the JAK-STAT pathway[J]. *JAKSTAT*, 2013, 2(1): e22756.
- [10] WINTHROP K L. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(5): 320.
- [11] KIU H, NICHOLSON S E. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways[J]. *Growth Factors (Chur, Switzerland)*, 2012, 30(2): 88-106.
- [12] ZHANG Y, LIU Z. STAT1 in cancer: friend or foe? [J]. *Discov Med*, 2017, 24(130): 19-29.
- [13] MEDLEY S C, RATHNAKAR B H, GEORGESCU C, et al. Fibroblast-specific Stat1 deletion enhances the myofibroblast phenotype during tissue repair[J]. *Wound Repair Regen*, 2020, 28(4): 448-459.
- [14] JEONG W I, PARK O, RADAIEVA S, et al. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity[J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1441-1451.
- [15] CHEN Y, LU D, CHUROV A, et al. Research progress on NK cell receptors and their signaling pathways[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 6437057.
- [16] 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.
- [17] WU B M, LIU J D, LI Y H, et al. Margatoxin mitigates CCl4-induced hepatic fibrosis in mice via macrophage polarization, cytokine secretion and STAT signaling[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(1): 103-114.
- [18] BI J, LIU J, CHEN X, et al. MiR-155-5p-SOCS1/JAK1/STAT1 participates in hepatic lymphangiogenesis in liver fibrosis and cirrhosis by regulating M1 macrophage polarization[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271221141695.
- [19] SALZMANN R J S, KRÖTZ C, MOCAN T, et al. Increased type-I interferon level is associated with liver damage and fibrosis in primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(3): e0380.
- [20] BUCCIOL G, MOENS L, OGISHI M, et al. Human inherited complete STAT2 deficiency underlies inflammatory viral diseases[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(12): e168321.
- [21] RADAIEVA S, JARUGA B, HONG F, et al. Interferon-alpha activates multiple STAT signals and down-regulates c-Met in primary human hepatocytes[J]. *Gastroenterol*, 2002, 122(4): 1020-1034.
- [22] KANG Z, WANG C, SHAO F, et al. The increase of long noncoding RNA Fendrr in hepatocytes contributes to liver fibrosis by promoting IL-6 production[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(6): 107376.
- [23] YU F, ZHENG J, MAO Y, et al. Long non-coding RNA growth arrest-specific transcript 5 (GAS5) inhibits liver fibrogenesis through a mechanism of competing endogenous RNA[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(47): 28286-28298.
- [24] WANG H, LAFDIL F, WANG L, et al. Hepatoprotective versus oncogenic functions of STAT3 in liver tumorigenesis[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(2): 714-724.
- [25] HORIGUCHI N, LAFDIL F, MILLER A M, et al. Dissociation between liver inflammation and hepatocellular damage induced by carbon tetrachloride in myeloid cell-specific signal transducer and activator of transcription 3 gene knockout mice[J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1724-1734.
- [26] DEWIDAR B, MEYER C, DOOLEY S, et al. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis-updated 2019[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1419.
- [27] NUNEZ LOPEZ O, BOHANON F J, WANG X, et al. STAT3 inhibition suppresses hepatic stellate cell fibrogenesis: HJC0123, a potential therapeutic agent for liver fibrosis [J]. *RSC Advances*, 2016, 6(102): 100652-100663.
- [28] XIANG D M, SUN W, NING B F, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1704-1715.

- [29] KOU K, LI S, QIU W, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α /IL-6 axis in activated hepatic stellate cells aggravates liver fibrosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 653: 21-30.
- [30] DOLD L, FRANK L, LUTZ P, et al. IL-6-Dependent STAT3 activation and induction of proinflammatory cytokines in primary sclerosing cholangitis[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2023, 14(8): e00603.
- [31] KAMALI A N, NOORBAKHS S M, HAMEDIFAR H, et al. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders[J]. *Mol Immunol*, 2019, 105: 107-115.
- [32] ZHENG B, YANG Y, HAN Q, et al. STAT3 directly regulates NKp46 transcription in NK cells of HBeAg-negative CHB patients[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(4): 987-996.
- [33] YANG C, MAI H, PENG J, et al. STAT4: an immunoregulator contributing to diverse human diseases[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(9): 1575-1585.
- [34] LEONARD W J, O'SHEA J J. Jaks and STATs: biological implications[J]. *Annu Rev Immunol*, 1998, 16: 293-322.
- [35] GAO B. Cytokines, STATs and liver disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2005, 2(2): 92-100.
- [36] WURSTER A L, TANAKA T, GRUSBY M J. The biology of Stat4 and Stat6[J]. *Oncogene*, 2000, 19(21): 2577-2584.
- [37] VISCONTI R, GADINA M, CHIARIELLO M, et al. Importance of the MKK6/p38 pathway for interleukin-12-induced STAT4 serine phosphorylation and transcriptional activity[J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1844-1852.
- [38] CHANG C P, YANG M C, LEI H Y. Concanavalin A/IFN- γ triggers autophagy-related necrotic hepatocyte death through IRGM1-mediated lysosomal membrane disruption [J]. *PloS one*, 2011, 6(12): e28323.
- [39] DARMADI D, RUSLIE R H. Association between serum interleukin (IL) -12 level and severity of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J]. *Rom J Intern Med*, 2021, 59(1): 66-72.
- [40] EL SHARKAWY R, THABET K, LAMPERTICO P, et al. A STAT4 variant increases liver fibrosis risk in Caucasian patients with chronic hepatitis B[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48(5): 564-573.
- [41] WANG Y, WU M, CHEN D, et al. SDMA attenuates renal tubulointerstitial fibrosis through inhibition of STAT4[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 326.
- [42] CARTER-SU C, SMIT L S. Signaling via JAK tyrosine kinases: growth hormone receptor as a model system[J]. *Recent Prog Horm Res*, 1998, 53: 61-82.
- [43] PANKOV Y A. Growth hormone and a partial mediator of its biological action, insulin-like growth factor I[J]. *Biochemistry*, 1999, 64(1): 1-7.
- [44] CUI Y, RIEDLINGER G, MIYOSHI K, et al. Inactivation of Stat5 in mouse mammary epithelium during pregnancy reveals distinct functions in cell proliferation, survival, and differentiation[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(18): 8037-8047.
- [45] CAROTTI S, GUARINO M P L, VALENTINI F, et al. Impairment of GH/IGF-1 axis in the liver of patients with HCV-related chronic hepatitis[J]. *Hor Metab Res*, 2018, 50(2): 145-151.
- [46] BAIK M, KIM J, PIAO M Y, et al. Deletion of liver-specific STAT5 gene alters the expression of bile acid metabolism genes and reduces liver damage in lithogenic diet-fed mice[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 39: 59-67.
- [47] HOSUI A, KIMURA A, YAMAJI D, et al. Loss of STAT5 causes liver fibrosis and cancer development through increased TGF- β and STAT3 activation[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(4): 819-831.
- [48] BAIK M, YU J H, HENNIGHAUSEN L. Growth hormone-STAT5 regulation of growth, hepatocellular carcinoma, and liver metabolism[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1229: 29-37.
- [49] ZHANG Y, HUI J, XU Y, et al. MEHP promotes liver fibrosis by down-regulating STAT5A in BRL-3A hepatocytes[J]. *Chemosphere*, 2022, 295: 133925.
- [50] WANG B, LIANG S, WANG Y, et al. Th17 down-regulation is involved in reduced progression of schistosomiasis fibrosis in ICOSL KO mice[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(1): e0003434.
- [51] MALMIR A, FARIVAR S, REZAEI R, et al. The effect of mesenchymal stem cells and imatinib on macrophage polarization in rat model of liver fibrosis[J]. *Cell Biol Int*, 2023, 47(1): 135-143.
- [52] DU P, MA Q, ZHU Z D, et al. Mechanism of Corilagin interference with IL-13/STAT6 signaling pathways in hepatic alternative activation macrophages in schistosomiasis-induced liver fibrosis in mouse model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 793: 119-126.
- [53] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795.
- [54] LIU P, LI H, GONG J, et al. Chitooligosaccharides alleviate hepatic fibrosis by regulating the polarization of M1 and M2 macrophages[J]. *Food Funct*, 2022, 13(2): 753-768.
- [55] ZHENG Y, JI S, LI X, et al. Qijia rougan formula ameliorates ECM deposition in hepatic fibrosis by regulating the JAK1/STAT6-microRNA-23a feedback loop in macrophage M2 polarization[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 168: 115794.

(责任编辑:李阳飞)