



信号转导和转录激活因子3在肝病中的研究进展

李婷婷, 张俊平

Research progress of STAT3 on liver disease

LI Tingting, ZHANG Junping

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202109072>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

信号转导及转录激活因子3抑制剂研究进展

Research progress of STAT3 inhibitors

药学实践杂志. 2021, 39(1): 4-8 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202006024

紫草素对四氯化碳诱导的肝纤维化大鼠TGF- β 1的影响

Effect of shikonin on expression of TGF- β 1 in liver fibrosis induced by CCl₄ in rats

药学实践杂志. 2018, 36(5): 453-456 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.016

异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展

Research progress on the pathogenesis of isoniazid induced liver injury

药学实践杂志. 2019, 37(4): 289-293 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001

新型冠状病毒肺炎患者肝损伤的原因及保肝药物治疗

Causes of liver injury in patients with COVID-19 and treatment with hepatoprotective drugs

药学实践杂志. 2020, 38(6): 481-484 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202003055

1例甲巯咪唑致全血细胞减少及肝损伤患者的药学监护

Pharmaceutical care for a patient with pancytopenia and liver injury induced by methimazole

药学实践杂志. 2021, 39(1): 86-89 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202004025

基于LC-MS技术的二氢丹参酮 I 抗肝纤维化肝脏代谢组学研究

Metabolomics study of dihydrotanshinone I on hepatic fibrosis with LC-MS technology

药学实践杂志. 2021, 39(5): 403-408, 471 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202101035



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

信号转导和转录激活因子 3 在肝病中的研究进展

李婷婷, 张俊平 (福建中医药大学药学院, 福建 福州 350100)

[摘要] 信号转导和转录激活因子 3(STAT3)是一种重要的转录因子, 可被多种细胞因子和生长因子激活, 在细胞生长、增殖和分化中发挥关键作用。研究表明, 几乎所有的人类肝脏疾病和肝损伤动物模型中均存在 STAT3 过度激活的现象。通过抑制 STAT3 的激活可治疗急性肝损伤和肝纤维化, 故 STAT3 抑制剂具有预防和治疗肝脏疾病的潜力。针对 STAT3 在肝损伤、肝炎、肝再生、肝纤维化和肝癌发生方面的研究进展作一综述。

[关键词] STAT3; 肝损伤; 肝纤维化; 肝癌

[中图分类号] R575 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)03-0208-05

[DOI] 10.12206/j.issn.1006-0111.202109072

Research progress of STAT3 on liver disease

LI Tingting, ZHANG Junping (School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350100, China)

[Abstract] Signal transduction and transcriptional activator 3 (STAT3) is an important transcription factor that can be activated by many cytokines and growth factors. STAT3 plays a key role in cell growth, proliferation, and differentiation. It has been shown that hyperactivation of STAT3 exists in almost all animal models of liver injury and human liver diseases. Therefore, inhibition of STAT3 activation might become a promising strategy for prevention and treatment of acute liver injury and liver fibrosis. The research progress of STAT3 on liver injury, hepatitis, liver regeneration, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma were mainly discussed in this review.

[Key words] STAT3; liver injury; liver fibrosis; hepatocellular carcinoma

肝脏是人体内重要的实质器官, 在新陈代谢、排毒和天然免疫中发挥关键作用^[1-2]。酒精、药物、病毒等是肝损伤的暴露因素, 在这些损伤因素的作用下, 肝细胞易发生坏死进而导致肝损伤。肝损伤过程中会引发炎症, 持续的肝脏炎症将导致肝纤维化, 肝纤维化的持续发展将转变为肝硬化, 甚至发展为肝癌。信号转导和转录激活因子 3(signal transduction and transcriptional activator 3, STAT3)是体内重要的转录因子, 在细胞生长、增殖和分化等生物过程中发挥关键作用。研究发现, STAT3 的激活与肝损伤、炎症、肝再生、肝纤维化甚至肝癌密切相关。本文综述了 STAT3 在不同肝病中的研究进展, 并讨论了 STAT3 抑制剂在治疗肝病中的潜在应用前景。

1 细胞中的 STAT3 信号

肝脏由实质细胞和非实质细胞组成。实质细

胞即肝实质细胞, 又称肝细胞; 非实质细胞包括枯否细胞(Kupffer cell, KC)、肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、肝窦内皮细胞(hepatic sinusoidal endothelial cell, HSEC)和其他免疫细胞(B细胞、T细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞)等。

1.1 肝实质细胞中的 STAT3 信号

肝细胞的增殖和生长主要受 STAT3 调控, 白细胞介素-6(IL-6)及其家族成员(包括白血病抑制因子、睫状神经营养因子、抑癌蛋白 M、心肌营养因子 1 和 IL-11、IL-22 等细胞因子)均可激活 STAT3^[3]。STAT3 被激活时其 705 位酪氨酸残基(Tyr-705)发生磷酸化, 磷酸化的 STAT3 形成二聚体, 并易位到细胞核中激活多种靶基因的转录, 促进肝细胞存活和肝脏再生^[4]。此外, 肝细胞生长因子(HGF)和表皮生长因子(EGF)也可少量激活肝细胞中的 STAT3 信号^[5-6]。

1.2 肝非实质细胞中的 STAT3 信号

KC 是肝常驻巨噬细胞, 占肝脏中单核巨噬细胞的 80% 至 90%。KC 不仅是促炎细胞因子 IL-6 的主要来源, 也是抗炎细胞因子 IL-10 的主要来源, 而且 KC 还可以响应 IL-6 和 IL-10 的刺激^[7-8]。IL-6 和 IL-10 能够激活巨噬细胞内 STAT3, 发挥截

[基金项目] 福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目(X2019005)

[作者简介] 李婷婷, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理与毒理, Tel: 15750846627, Email: 1124450656@qq.com

[通信作者] 张俊平, 博士生导师, 教授, 研究方向: 中药药理与毒理, Tel: 13916104193, Email: jpzhang08@163.com

然相反的功能。IL-10 激活细胞内 STAT3 可抑制脂多糖(LPS)诱导的炎症应答,而 IL-6 激活 STAT3 则促进巨噬细胞炎症应答。因此, KC 广泛参与肝脏炎症反应,在不同病理条件下发挥不同作用^[9-10]。

HSC 位于窦周隙内(内皮细胞和肝细胞之间的小区域),储存并供应身体所需 75% 的维生素 A^[11]。在肝纤维化病理过程中, STAT3 在肝星状细胞的增殖和激活中起关键作用^[12]。IL-6 可激活 HSC 中的 STAT3,促进其存活和增殖,当 HSC 激活后,会产生大量胶原,促进肝纤维化形成^[13]。

HSEC 位于肝窦腔与肝细胞之间,它能够维持肝星状细胞的静息状态,从而抑制肝内血管收缩和肝纤维化的发展^[14]。通过内皮间质转化(EndMT), HSEC 能够转化为活化的肌成纤维细胞并促进肝纤维化发生,而抑制 STAT3 能够减轻肝窦内皮细胞中的 EndMT,并改善胆管结扎(BDL)诱导的小鼠肝纤维化,表明 HSEC 内 STAT3 信号在肝纤维化中同样发挥重要作用^[15]。

2 肝脏相关疾病与 STAT3

2.1 肝损伤、肝炎与 STAT3

大量研究表明,在许多啮齿类动物模型中, IL-6、IL-6 家族细胞因子以及 IL-22 对肝损伤均具有保护作用。IL-22 肝脏过表达转基因小鼠可完全抵御 T 细胞免疫性肝炎对肝细胞的损伤。破坏 IL-6/gp130、OSM、IL-22 基因或肝细胞内 STAT3,能够增加绝大多数动物模型肝损伤的易感性^[3]。这些研究表明 STAT3 在肝细胞损伤保护方面具有积极作用。与肝细胞保护作用相比, STAT3 在肝脏炎症中发挥着更为复杂的作用。在肝脏损伤模型中,与野生型(WT)小鼠相比,肝细胞特异性 STAT3 敲除的小鼠可减轻由四氯化碳、酒精诱导的肝脏炎症,促进伴刀豆蛋白(ConA)诱导的免疫性肝炎和 LPS 引起的肝炎。这些研究表明,肝细胞内 STAT3 根据不同模型可表现出抗炎和促炎的不同作用,其中 STAT3 激活引起的促炎作用可能是由急性期蛋白和趋化因子所介导^[16-17],抗炎作用可能是通过防止肝细胞损伤而减少肝坏死引起的炎症或抑制 γ 干扰素(IFN- γ)活化的 STAT1,进而抑制肝内促炎信号。

除此之外,多种肝损伤模型的研究表明,髓系细胞(包括 KC 和巨噬细胞)内 STAT3 在肝损伤模型中表现为抗炎作用^[18-20]。但是,髓系细胞 STAT3 在肝细胞损伤中的作用却并不明确,如髓系细胞中 STAT3 的特异性缺失,能够增强小鼠对 ConA

诱导的 T 细胞免疫性肝炎和酒精诱导的肝损伤的敏感性,却减轻 CCl₄ 引起的肝细胞损伤。在髓系细胞中, STAT3 的激活不仅能够抑制促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 IFN- γ 的表达,而且还会抑制肝保护因子,如 IL-6、IL-22 的产生^[21]。因此, STAT3 对肝细胞损伤的影响主要由肝脏损伤期间产生的促炎因子和肝保护因子之间的平衡所决定。

2.2 肝再生与 STAT3

肝脏在组织损伤后具有很强的肝再生能力。肝脏再生由多种细胞因子、生长因子、激素及其下游信号通路调节^[22-23]。研究认为, IL-6 及其下游信号分子 STAT3 在促进肝再生过程中发挥关键作用;而抗炎细胞因子 IL-10 亦能够激活免疫细胞中的 STAT3,在抑制炎症反应的同时抑制肝脏再生^[15-16,24-25]。

肝切除术(PHx)是一种广泛用于研究肝脏再生的模型。在 PHx 后,肝细胞会快速增殖从而恢复肝脏的质量和功能。免疫细胞通过与肝细胞的直接相互作用或通过释放炎性细胞因子间接控制肝脏再生^[26]。PHx 后,肝脏中 LPS 水平升高, LPS 刺激 KC 产生炎症细胞因子,如 TNF- α 和 IL-6 等,激活 STAT3,随后肝脏开始再生^[27-28]。据文献报道, I 型 TNF 受体(TNFR-1)缺失的小鼠会导致 PHx 后死亡率增加,并伴有肝细胞增殖减少^[29]。同样在 IL-6 缺失的小鼠模型中, PHx 后无 STAT3 激活,小鼠死亡率增加,肝细胞 DNA 合成减少, AP-1、Myc 和 cyclin D 表达被抑制,在给予单次剂量的 IL-6 治疗后,恢复了 STAT3 结合及肝细胞的增殖,有效阻止了肝损伤^[30]。在 PHx 后, IL-22 也能发挥促进肝再生的作用, IL-22 能够刺激肝细胞 STAT3 激活,增加多种促有丝分裂蛋白的表达,如细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)^[31]。以上研究表明,在 PHx 或组织损伤后,肝细胞 STAT3 的激活会促进肝细胞增殖。与肝细胞中激活 STAT3 和促进肝再生的细胞因子相比,免疫细胞中的抗炎因子 IL-10 也可激活 STAT3,但负调节肝再生。在 PHx 后, IL-10 在肝脏中的表达下调,随着 STAT3 的激活, IL-10 的破坏会增加肝脏炎症和肝再生反应^[28]。

其他细胞,如髓系细胞 STAT3 激活可通过抑制炎症反应来抑制肝再生。相比之下,其他免疫细胞和肝窦内皮细胞 STAT3 的激活在肝再生中的作用仍然需要进一步探索。

2.3 肝纤维化与 STAT3

肝纤维化是各种病因所致慢性肝损伤的瘢痕

修复反应,其主要特征是细胞外基质的过度沉积,导致肝脏结构改变和肝功能丧失。肝星状细胞活化是肝纤维化发展中的核心事件,活化的肝星状细胞被认为是胶原纤维产生的最重要细胞^[32-34]。此外,很多研究表明,成纤维细胞、骨髓内皮祖细胞和肝细胞也可以通过产生胶原促进纤维发生,而免疫细胞则可以通过细胞因子的产生调节纤维发生,如巨噬细胞释放的 TGF- β 通过刺激肝星状细胞活化促进纤维化,而免疫细胞 1 型 T 辅助细胞释放的 IFN- γ 通过诱导肝星状细胞凋亡和细胞周期阻滞抑制纤维化。

IL-6 是激活肝脏中 STAT3 的最重要细胞因子之一,关于 IL-6 在各种肝纤维化动物模型中的作用仍有争议。有研究显示,与 WT 小鼠相比,IL-6 敲除小鼠肝损伤和纤维化更为严重,但炎症较少^[35]。肝细胞特异性 IL-6Ra 敲除小鼠具有更多的脂肪变性和肝损伤,而骨髓特异性 IL-6Ra 敲除小鼠的肝脏浸润性巨噬细胞和中性粒细胞数量较少,肝纤维化也较严重^[36]。由于 IL-6 受体在所有类型的肝脏细胞中表达,因此,IL-6 可能通过靶向不同类型的肝脏细胞来加重和改善肝纤维化。一些动物模型研究表明,肝细胞 STAT3 在预防肝纤维化中起保护作用,主要是因为 STAT3 的肝保护和增殖功能^[37]。肝细胞 gp130/STAT3 缺失会加重肝损伤,并通过增加 TNF- α 表达来加重炎症反应,这种慢性肝损伤会促进肝星状细胞活化和纤维化的发生。

有关 IL-6 下游信号分子 STAT3 在肝纤维化中的作用已有很多研究报道。在 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中,愈肝龙可降低血清中炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 的含量,抑制 JAK/STAT3 信号通路,同时降低了肝星状细胞活化标志物 α -平滑肌激动蛋白(α -SMA)的表达^[38]。Su 等^[39]用 STAT3 的抑制剂索拉非尼和其衍生物 SC-1 治疗肝纤维化,索拉非尼和其衍生物 SC-1 能下调 HSC 和肝组织中的 STAT3 磷酸化水平,降低了 α -SMA 的表达。因此,通过抑制 HSCs 中 STAT3 的激活可改善肝纤维化,STAT3 可能成为治疗肝纤维化中一种有前景的药物作用靶点。

2.4 肝癌与 STAT3

癌细胞和肿瘤微环境中异常活化的 IL-6/STAT3 信号被认为是癌症发生、发展的重要因素^[40-41]。肝细胞癌(HCC)是成人中最常见的原发性恶性肿瘤,也是全球癌症死亡的第四大原因,目前尚无有效治疗方法^[42]。HCC 由病毒性肝炎、酒精性和非酒精性肝炎引起,多年慢性肝炎会发展为肝硬化最终进

展成肝细胞癌^[43]。肝细胞中的多种细胞因子(如 IL-6、IL-6 家族细胞因子等)在体内外均可促进 HCC 生长。据临床报道,HCC 患者血清 IL-6 浓度显著升高,男性患者 IL-6 水平是女性的 3~5 倍^[44]。由二乙基亚硝胺(DEN)诱导的 HCC 小鼠模型中也发现了类似的性别差异,与雌性小鼠相比,雄性小鼠血清中 IL-6 的浓度较高^[45]。除此之外,IL-22 激活肝细胞中的 STAT3,也能够促进 HCC 的发生。在 HepG2 细胞中,过表达 IL-22 会组成性地激活 STAT3,上调多种抗凋亡蛋白(如 Bcl-2、Bcl-xl 和 Mcl-1)和有丝分裂原蛋白(如 c-myc、Cyclin D1、Rb2 和 CDK4)的表达,促进肝癌细胞增殖。

一些证据表明 STAT3 作为肝细胞中 IL-6、IL-22 的主要下游信号分子,在肝癌的发展中发挥重要作用。第一,在人肝肿瘤组织和肝癌细胞中均能够检测到组成性激活的 STAT3。在体外使用 STAT3 的化学抑制剂或 siRNA 可诱导肝癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,在体内能抑制肝癌细胞的生长,减少肝癌细胞迁移或侵袭^[46-47]。第二,p-STAT3 表达水平与 HCC 的组织学分级和肿瘤内微血管密度呈正相关^[48]。第三,肝脏细胞因子信号传导抑制因子 3(SOCS3)的缺失或甲基化沉默,会导致肝脏内 STAT3 活化增强,加快 DEN 诱导肝肿瘤的发生,SOCS3 过表达则可抑制 HCC 细胞生长^[49]。有文献报道,索拉非尼、乐伐替尼、瑞戈非尼可有效抑制 STAT3 信号,明显提高肝癌患者生存率,是晚期肝细胞癌的标准治疗方法^[50-51]。Jung 等^[52]评估了 STAT3 小分子抑制剂(C188-9)在肝细胞癌中的预防和治疗潜力,发现 C188-9 可减少炎症反应,抑制肝细胞癌肿瘤生长。综上所述,STAT3 的激活在肝肿瘤发生中扮演着重要角色,阻断 STAT3 可能是预防和治疗肝癌的有效手段。

3 讨论

STAT3 广泛表达于机体不同类型的细胞和组织中,参与细胞生长、分化、凋亡等多种生理功能的调控,与炎症、纤维化、癌症等疾病的发生密切相关。STAT3 的过度激活会促进多种疾病的发生,而抑制 STAT3 活化能够改善疾病的发病程度。目前,STAT3 抑制剂已成为研究的热点,直接作用于 STAT3 的小分子抑制剂 C188-9,能够减少 TGF- β 诱导的成纤维细胞和肝星状细胞活化,改善肝、肾等纤维化程度,抑制肿瘤细胞生长等;靶向 STAT3 的寡核苷酸类抑制剂 AZD9150 可用于治疗高度难治性淋巴瘤和非小细胞肺癌;间接作用

于 STAT3 的 JAK2 抑制剂鲁索替尼,已被批准用于治疗骨髓纤维化和红细胞增多症;多激酶(包括 STAT3)抑制剂索拉非尼,是美国 FDA 批准用于治疗不可切除的肝细胞癌和晚期肾细胞癌的抗癌药物,这些抑制剂的成功应用标志着 STAT3 抑制剂在临床治疗方面的广阔前景。除此之外,一些可抑制 STAT3 磷酸化的中药单体也越来越多的应用在不同的疾病研究中,例如黄酮类(淫羊藿)、萜类(青蒿)、醌类(丹参)、酚酸类(姜黄素)、碱类(苦参)和多糖类(南瓜)等。因此,STAT3 是一个重要的药物作用靶点,通过研究 STAT3 在疾病中的作用,能够为 STAT3 抑制剂应用于疾病治疗提供理论依据。

在肝病方面,STAT3 在不同病因和疾病阶段以及不同细胞中扮演的角色不同。在肝再生阶段,IL-6、IL-22 激活 STAT3 有助于增加有丝分裂蛋白的表达,促进肝细胞增殖,使肝脏恢复正常形态;在肝脏炎症反应过程中,STAT3 对肝脏损伤的影响是由促炎因子和肝保护因子之间的平衡来决定的;在肝纤维化过程中,STAT3 在肝星状细胞增殖和活化中起关键作用,过表达 STAT3 会加重肝纤维化进程,而采用 STAT3 抑制剂可改善纤维化程度;癌症阶段,使用 STAT3 抑制剂可以诱导肝癌细胞凋亡和细胞周期阻滞,抑制体内肝癌细胞的生长,减少肝癌细胞迁移或侵袭。

因此,应用 STAT3 激活剂或抑制剂进行肝病治疗需要根据病因、病程等进行综合评估,在肝病不同进程阶段所采取的治疗方案不同,对于肝脏再生可利用 STAT3 激动剂进行调节,对于肝癌可利用 STAT3 抑制剂进行干预,而对于肝损伤、炎症和肝纤维化而言,需要根据不同病因靶向肝内不同细胞进行针对性治疗。

【参考文献】

- [1] GAO B, JEONG W I, TIAN Z. Liver: An organ with predominant innate immunity[J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 729-736.
- [2] DOHERTY D G. Immunity, tolerance and autoimmunity in the liver: A comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016, 66: 60-75.
- [3] GAO B. Cytokines, STATs and liver disease[J]. *Cell Mol Immunol*, 2005, 2(2): 92-100.
- [4] ZHAO J, QI Y F, YU Y R. STAT3: A key regulator in liver fibrosis[J]. *Ann Hepatol*, 2021, 21: 100224.
- [5] CHUN J, PARK M K, KO H, et al. Bioassay-guided isolation of cantharidin from blister beetles and its anticancer activity through inhibition of epidermal growth factor receptor-mediated STAT3 and Akt pathways[J]. *J Nat Med*, 2018, 72(4): 937-945.
- [6] ITSUJI T, TONOMURA H, ISHIBASHI H, et al. Hepatocyte growth factor regulates HIF-1 α -induced nucleus pulposus cell proliferation through MAPK-, PI3K/Akt-, and STAT3-mediated signaling[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(6): 1184-1191.
- [7] KAWARATANI H, MORIYA K, NAMISAKI T, et al. Therapeutic strategies for alcoholic liver disease: Focusing on inflammation and fibrosis (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(2): 263-270.
- [8] LIU J, YU Q, WU W, et al. TLR2 Stimulation Strengthens Intrahepatic Myeloid-Derived Cell-Mediated T Cell Tolerance through Inducing Kupffer Cell Expansion and IL-10 Production[J]. *J Immunol*, 2018, 200(7): 2341-2351.
- [9] ZHANG M, XU S, HAN Y, et al. Apoptotic cells attenuate fulminant hepatitis by priming Kupffer cells to produce interleukin-10 through membrane-bound TGF- β [J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 306-316.
- [10] KNOLLE P A, LÖSER E, PROTZER U, et al. Regulation of endotoxin-induced IL-6 production in liver sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells by IL-10[J]. *Clin Exp Immunol*, 1997, 107(3): 555-561.
- [11] FRIEDMAN S L. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 125-172.
- [12] ZHANG W Q, GU G X, XIA Q. [Interactions between transforming growth factor beta and signal transducer and activator of transcription 3 in the development of liver fibrosis][J]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*, 2018, 26(10): 792-796.
- [13] IWAHASI S, RUI F, MORINE Y, et al. Hepatic Stellate Cells Contribute to the Tumor Malignancy of Hepatocellular Carcinoma Through the IL-6 Pathway[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(2): 743-749.
- [14] 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.
- [15] LI Z, CHEN B, DONG W, et al. MKL1 promotes endothelial-to-mesenchymal transition and liver fibrosis by activating TWIST1 transcription[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 899.
- [16] PARK O, WANG H, WENG H, et al. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: Implications for human liver disease progression[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 252-261.
- [17] XIANG X, FENG D, HWANG S, et al. Interleukin-22 ameliorates acute-on-chronic liver failure by reprogramming impaired regeneration pathways in mice[J]. *J Hepatol*, 2020, 72(4): 736-745.
- [18] LAM S P, LUK J M, MAN K, et al. Activation of interleukin-6-induced glycoprotein 130/signal transducer and activator of transcription 3 pathway in mesenchymal stem cells enhances hepatic differentiation, proliferation, and liver regeneration[J]. *Liver Transpl*, 2010, 16(10): 1195-1206.
- [19] STREETZ K L, TACKE F, LEIFELD L, et al. Interleukin 6/gp130-dependent pathways are protective during chronic liver diseases[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 218-229.

- [20] KROY D C, BERAZA N, TSCHAHARGANEH D F, et al. Lack of interleukin-6/glycoprotein 130/signal transducers and activators of transcription-3 signaling in hepatocytes predisposes to liver steatosis and injury in mice[J]. *Hepatology*, 2010, 51(2): 463-473.
- [21] LIU E H, ZHENG Z N, XIAO C X, et al. IL-22 relieves sepsis-induced liver injury via activating JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2020, 34(5): 1719-1727.
- [22] HORIGUCHI N, WANG L, MUKHOPADHYAY P, et al. Cell type-dependent pro- and anti-inflammatory role of signal transducer and activator of transcription 3 in alcoholic liver injury[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): 1148-1158.
- [23] SAKAMORI R, TAKEHARA T, OHNISHI C, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 signaling within hepatocytes attenuates systemic inflammatory response and lethality in septic mice[J]. *Hepatology*, 2007, 46(5): 1564-1573.
- [24] MATSUKAWA A, TAKEDA K, KUDO S, et al. Aberrant inflammation and lethality to septic peritonitis in mice lacking STAT3 in macrophages and neutrophils[J]. *J Immunol*, 2003, 171(11): 6198-6205.
- [25] LAFDIL F, WANG H, PARK O, et al. Myeloid STAT3 inhibits T cell-mediated hepatitis by regulating T helper 1 cytokine and interleukin-17 production[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(6): 2125-2135.e1-2.
- [26] LI N, HUA J. Immune cells in liver regeneration[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3628-3639.
- [27] KHAN H A, AHMAD M Z, KHAN J A, et al. Crosstalk of liver immune cells and cell death mechanisms in different murine models of liver injury and its clinical relevance[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2017, 16(3): 245-256.
- [28] YIN S, WANG H, PARK O, et al. Enhanced liver regeneration in IL-10-deficient mice after partial hepatectomy via stimulating inflammatory response and activating hepatocyte STAT3[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(4): 1614-1621.
- [29] YAMADA Y, KIRILLOVA I, PESCHON J J, et al. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(4): 1441-1446.
- [30] CRESSMAN D E, GREENBAUM L E, DEANGELIS R A, et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice[J]. *Science*, 1996, 274(5291): 1379-1383.
- [31] ZHANG Y M, LIU Z R, CUI Z L, et al. Interleukin-22 contributes to liver regeneration in mice with concanavalin A-induced hepatitis after hepatectomy[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(6): 2081-2091.
- [32] BATALLER R, BRENNER D A. Liver fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(2): 209-218.
- [33] AYDIN M M, AKÇALIK K C. Liver fibrosis[J]. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(1): 14-21.
- [34] FRIEDMAN S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2008, 134(6): 1655-1669.
- [35] KOVALOVICH K, DEANGELIS R A, LI W, et al. Increased toxin-induced liver injury and fibrosis in interleukin-6-deficient mice[J]. *Hepatology*, 2000, 31(1): 149-159.
- [36] HOU X, YIN S, REN R, et al. Myeloid-Cell-Specific IL-6 Signaling Promotes MicroRNA-223-Enriched Exosome Production to Attenuate NAFLD-Associated Fibrosis[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 116-132.
- [37] MAIR M, ZOLLNER G, SCHNELLER D, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 protects from liver injury and fibrosis in a mouse model of sclerosing cholangitis[J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(7): 2499-2508.
- [38] LI H G, YOU P T, XIA Y, et al. Yu Gan Long Ameliorates Hepatic Fibrosis by Inhibiting PI3K/AKT, Ras/ERK and JAK1/STAT3 Signaling Pathways in CCl4-induced Liver Fibrosis Rats[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3): 539-547.
- [39] SU T H, SHIAU C W, JAO P, et al. Sorafenib and its derivative SC-1 exhibit antifibrotic effects through signal transducer and activator of transcription 3 inhibition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(23): 7243-7248.
- [40] ZIMMERS T A, FISHEL M L, BONETTO A. STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2016, 54: 28-41.
- [41] WANG Y, SHEN Y, WANG S, et al. The role of STAT3 in leading the crosstalk between human cancers and the immune system[J]. *Cancer Lett*, 2018, 415: 117-128.
- [42] VILLANUEVA A. Hepatocellular Carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1450-1462.
- [43] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, et al. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589-604.
- [44] ABIRU S, MIGITA K, MAEDA Y, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Liver Int*, 2006, 26(1): 39-45.
- [45] NAUGLER W E, SAKURAI T, KIM S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production[J]. *Science*, 2007, 317(5834): 121-124.
- [46] ZUO M, LI C, LIN J, et al. LLL12, a novel small inhibitor targeting STAT3 for hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13): 10940-10949.
- [47] WANG B, LIU T, WU J C, et al. STAT3 aggravates TGF- β 1-induced hepatic epithelial-to-mesenchymal transition and migration[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 214-221.
- [48] YANG S F, WANG S N, WU C F, et al. Altered p-STAT3 (tyr705) expression is associated with histological grading and intratumour microvessel density in hepatocellular carcinoma[J]. *J Clin Pathol*, 2007, 60(6): 642-648.
- [49] JIANG L H, HAO Y L, ZHU J W. Expression and prognostic value of HER-2/neu, STAT3 and SOCS3 in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(3): 282-291.

在之前的几项研究中,VRZ对CsA血药浓度的影响已进行了评估。在一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究中,Romero等^[11]对14例同时接受口服VRZ肾移植术后患者进行了研究,CsA合用VRZ后未调整CsA剂量时,CsA药时曲线下面积(AUC)是合用前的1.7倍;CsA血药峰浓度(c_{max})是合用前的1.13倍。他们建议在开始VRZ治疗时,所有患者CsA的剂量减少50%,但是此研究未评估患者个体间差异。

本研究结果证实静脉滴注VRZ与CsA合用后,两者血药浓度之间存在相互影响;VRZ与CsA之间的DDI程度大小存在很大的差异[C/D比值增幅中位数82.61(8.00%,190.00%)]。

Dresser等^[12]对伊朗Allo-HSCT患者研究表明:CsA的C/D比值增幅与VRZ血药浓度呈显著相关性($\rho=0.482, P=0.046$),但是亚组分析中口服VRZ($\rho=0.165, P=0.059$),静脉($\rho=0.482, P=0.058$),没有显著性差异。Kikuchi等^[11]研究表明,口服CsA的C/D比值增幅与口服VRZ血药浓度不呈显著相关性。本研究同样表明静脉滴注CsA的C/D比值增幅与静脉滴注VRZ血药浓度不呈显著相关性($\rho=-0.273, P=0.32$)。

综上所述,在Allo-HSCT中,移植患者用药复杂,CsA与VRZ之间存在DDI,VRZ使CsA血药浓度显著升高,但VRZ血药浓度与CsA血药浓度升高幅度无显著相关,表明VRZ与CsA之间的DDI程度大小存在个体差异。同时,VRZ本身在体内代谢、清除受CYP2C19基因多态性、药物相互作用等因素影响,呈非线性药动学特点,个体间差异大,导致通过剂量估计给药后的血药浓度不准确。这就体现了监测CsA与VRZ两者血药浓度并做精细化药物剂量调整尤为重要。

【参考文献】

[1] 王海涛,张抗杯,刘娜,等.临床药师对ICU潜在药物相互作用的鉴别和药学干预[J].中国医院药学杂志,2018,38(16):1747-1749.

- [2] 方欢,曾宏辉,方忠宏,等.临床常见和重要的药物与药物间相互作用[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(3):283-286.
- [3] MORIYAMA B, OBENG A O, BARBARINO J, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium (CPIC) guidelines for CYP2C19 and voriconazole therapy[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 102(1): 45-51.
- [4] 王亚妮.异基因造血干细胞移植患者环孢素A和伏立康唑的治疗药物监测[J].宁夏:宁夏医科大学,2020.
- [5] ULLMANN A J, AGUADO J M, ARIKAN-AKDAGLI S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2018, 24(Suppl 1): e1-e38.
- [6] CHEN K, ZHANG X L, KE X Y, et al. Individualized medication of voriconazole: a practice guideline of the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society[J]. *Ther Drug Monit*, 2018, 40(6): 663-674.
- [7] DOLTON M J, MCLACHLAN A J. Voriconazole pharmacokinetics and exposure-response relationships: assessing the links between exposure, efficacy and toxicity[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44(3): 183-193.
- [8] MELLINGHOFF S C, PANSE J, ALAKEL N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(2): 197-207.
- [9] 孙鲁宁,吴春勇,赵舜波,等.药物对人肝CYP450酶诱导和抑制作用体外评价体系的建立与验证[J].药学报,2017,52(12):1924-1932.
- [10] 吴劲东,仇锦春,张永.环孢素联合伏立康唑致再生障碍性贫血患儿血压持续升高的药学监护[J].医药导报,2017,36(12):1419-1421.
- [11] ROMERO A J, POGAMP P L, NILSSON L G, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of cyclosporine in renal transplant patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4): 226-234.
- [12] MASOUMI H T, HADJIBABAIE M, VAEZI M, et al. Evaluation of the interaction of intravenous and oral voriconazole with oral cyclosporine in Iranian HSCT patients[J]. *J Res Pharm Pract*, 2017, 6(2): 77-82.

【收稿日期】 2021-11-12 【修回日期】 2022-03-16
【本文编辑】 李睿旻

(上接第212页)

- [50] FORNER A, REIG M, BRUIX J. Hepatocellular carcinoma[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314.
- [51] KUDO M, FINN R S, QIN S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10126): 1163-1173.

- [52] JUNG K H, YOO W, STEVENSON H L, et al. Multifunctional Effects of a Small-Molecule STAT3 Inhibitor on NASH and Hepatocellular Carcinoma in Mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(18): 5537-5546.

【收稿日期】 2021-09-14 【修回日期】 2022-04-14
【本文编辑】 李睿旻