

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250422

白细胞介素-10家族抗肝纤维化的作用机制及临床应用价值

罗 琪¹, 曾碧雨¹, 张 荣¹, 黄良江², 付 蕾³, 姚 春¹

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 南宁 530200

3 广西中医药大学科技部, 南宁 530200

通信作者: 姚春, yaochun111@163.com (ORCID: 0000-0003-2903-8814)

摘要: 白细胞介素-10(IL-10)家族在多种细胞中表达,具有广泛的生物学功能,在肝纤维化的发生发展中发挥重要作用。肝纤维化是一种慢性肝病,其特征是肝组织损伤后的异常修复、肝星状细胞活化及细胞外基质过度积累。IL-10家族成员包括IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26、IL-28、IL-29、IL-35等,在结构和功能上具有相似性,其表达水平的变化与肝纤维化的发展密切相关。适度上调IL-10家族成员表达可维持肝星状细胞静止状态,促进巨噬细胞向抗炎表型转化,调节自然杀伤细胞活性,进而抑制炎症反应,调控细胞凋亡和自噬,最终逆转肝纤维化进程。本文总结探讨了IL-10家族在抗肝纤维化中的作用机制及其在相关中西医治疗中的应用价值,为肝纤维化治疗提供新的思考。

关键词: 肝纤维化; 白细胞介素10; 中西医结合

基金项目: 广西重点研发计划项目(桂科AB22035076); 第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(GZY2024002); 2023年广西中医药多学科交叉创新团队(GZKJ2301); 广西中医药大学“桂派中医药传承创新团队”A类资助项目(2022A001); 广西中医药通阳散结法重点实验室项目; 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-中医内科学(zyyzdxk-2023166)

The mechanism and clinical application value of interleukin-10 family in anti-hepatic fibrosis

LUO Qi¹, ZENG Biyu¹, ZHANG Rong¹, HUANG Liangjiang², FU Lei³, YAO Chun¹

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 3. Department of Science and Technology, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China

Corresponding author: YAO Chun, yaochun111@163.com (ORCID: 0000-0003-2903-8814)

Abstract: The interleukin-10 (IL-10) family is expressed in various types of cells and has a wide range of biological functions, and it plays an important role in the development and progression of hepatic fibrosis. Hepatic fibrosis is a chronic liver disease characterized by abnormal repair of hepatic tissues after injury, activation of hepatic stellate cells, and excessive accumulation of extracellular matrix. The IL-10 family members include IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, IL-29, and IL-35, with similarities in structure and function, and changes in their expression levels are closely associated with the progression of hepatic fibrosis. Moderate upregulation of the expression of IL-10 family members can help maintain the quiescent state of hepatic stellate cells, promote the transformation of macrophages to anti-inflammatory phenotype, and regulate the activity of natural killer cells, thereby inhibiting inflammatory response, regulating cell apoptosis and autophagy, and finally reversing the progression of hepatic fibrosis. This article discusses the mechanism of action of IL-10 family members and their application in traditional Chinese medicine and Western medicine therapies, in order to provide new thoughts for the treatment of hepatic fibrosis.

Key words: Hepatic Fibrosis; Interleukin-10; Integrated Traditional Chinese Medicine & Western Medicine

Research funding: Guangxi Key Research and Development Programme Project (GuiKe AB22035076); the Seventh Batch of National Old Chinese Medicine Experts Academic Experience Inheritance Work Project (GZY2024002); 2023 Guangxi Chinese Medicine Multidisciplinary Cross-Innovation Team (GZKJ2301); Guangxi University of Traditional Chinese Medicine 'Gui school of traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Team' Class a Funding Project (2022A001); Guangxi Key Research Laboratory Project of Traditional Chinese Medicine Tong Yang Dispersal Method; State Administration of Traditional Chinese Medicine High-level Key Discipline Construction Program of Traditional Chinese Medicine-Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine (zyydxk-2023166)

肝纤维化是一种慢性肝病,其特征是肝内纤维组织过度沉积,可进展为肝硬化、肝衰竭或肝癌。在全球范围内,肝纤维化的发病率逐年上升,已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题^[1]。尽管近年来对肝纤维化的研究取得了显著进展,但其确切的发病机制尚未完全明晰,有效的治疗手段也相对有限^[2]。白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)家族作为一类具有广泛生物学功能的细胞因子,在肝纤维化的发生发展中发挥至关重要的作用^[3]。IL-10细胞因子家族已被发现在肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、巨噬细胞、自然杀伤(natural killer, NK)细胞等均有表达。当IL-10家族成员的表达水平上调时,有助于维持HSC静止表型、促进巨噬细胞转化为抗炎表型、调节NK细胞活性、调节生长因子等,进而促进细胞凋亡或衰老、调控细胞自噬、抑制炎症反应等,从而逆转肝纤维化。本文旨在系统阐述IL-10家族在肝纤维化发生发展中的作用机制及其在相关中西医结合治疗中的应用,为肝纤维化治疗提供新的思考。

1 IL-10家族在肝纤维化中的变化特点

IL-10家族由多个成员组成,包括IL-10、IL-19、IL-20、IL-22、IL-24、IL-26、IL-28、IL-29和IL-35等,其中IL-28A、IL-28B和IL-29也被称为干扰素- λ (IFN- λ)^[4]。这些因子在结构、功能和调控机制上具有相似性,且在巨噬细胞、HSC、NK细胞等多种细胞类型中表达。在肝纤维化的发展过程中,IL-10家族的表达和分泌水平发生显著变化^[5],各成员的表达水平和功能存在差异,影响肝纤维化进程。研究发现,不同纤维化分期的丙型肝炎患者,IL-22及其亚单位IL-22受体1和IL-22结合蛋白的表达水平与肝纤维化程度相关^[6]。在热中性状态下,CCl₄诱导的IL-10缺陷小鼠表现出比野生型小鼠更严重的肝纤维化,表明IL-10在缓解热中性加重的肝纤维化中发挥作用^[7]。此外,一项Meta分析提供了IL-10抗纤维化效应的证据,发现IL-10基因的2个多态性位点可能与肝硬化的易感性风险相关^[8]。进一步研究表明,肝 $\gamma\delta$ T淋巴细胞通过

Fas配体依赖的细胞毒性作用和分泌IFN- γ ,抑制HSC活化和辅助性T淋巴细胞17细胞分化,从而改善肝纤维化,表明IFN- γ 在肝纤维化进程中具有保护作用^[9]。由此可见,尽管IL-10家族在肝纤维化中表达各异,但其适度表达有助于控制疾病的发生与发展。

2 IL-10家族抗肝纤维化的作用机制

2.1 调控HSC活化增殖与凋亡 在理化因素刺激下,HSC被激活并转化为产生过多细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的肌成纤维细胞,进而导致肝纤维化^[10]。因此,有效逆转肝纤维化的关键在于抑制HSC的活化增殖、促进其凋亡,并恢复其静止状态^[11]。已有研究表明,IL-10家族成员在调控HSC行为和逆转肝纤维化中发挥重要作用。Jiang等^[12]研究发现,组蛋白甲基转移酶抑制剂通过减少组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化在IL-10靶基因上的募集,并增加IL-10的表达,从而抑制HSC的活化和增殖,促进细胞凋亡,减少肝胶原沉积,降低 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)水平,并提高肝酶活性。此外,未成熟树突状细胞通过分泌IL-10抑制LX-2细胞的活化增殖,并增加其凋亡率,表现为转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和Smad3蛋白表达水平降低,以及Smad7蛋白表达水平升高和 α -SMA mRNA转录水平下调^[13]。上述研究证实,IL-10能够负向调控HSC,发挥抗纤维化作用。Wang等^[14]研究进一步表明,IL-24通过抑制HSC活化,减轻硫代乙酰胺(thioacetamide, TAA)诱导的肝细胞凋亡和肝脏炎症,从而预防肝纤维化。然而,IL-26的作用与之相反,其通过激活TGF- β 1/Smad2信号通路,促进HSC活化增殖,抑制其凋亡,最终加剧肝纤维化程度^[15]。因此,靶向抑制IL-26成为肝纤维化的潜在治疗途径。综上所述,IL-10家族成员的调控有助于抑制HSC活化和促进其凋亡,为肝纤维化治疗提供了一个有价值的研究方向。

2.2 调控HSC自噬 自噬在HSC静止期对维持细胞稳态及平衡能量和细胞器功能至关重要^[16-17]。然而,在

HSC活化过程中,自噬的作用变得复杂:一方面,自噬通量的增加可能促进HSC的活化^[18];另一方面,自噬的激活也有助于降低 α -SMA、Ⅲ型胶原等蛋白的表达,并减少ECM沉积^[19]。因此,适度激活HSC自噬在肝纤维化逆转过程中发挥重要作用。在酒精相关性肝纤维化小鼠模型中,IL-22联合自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤能够下调关键自噬相关蛋白的磷酸化水平,如磷脂酰肌醇3-激酶、蛋白激酶B和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),从而改善肝损伤^[20]。体外实验显示,IL-10通过促进信号转导和转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)与mTOR的磷酸化,抑制HSC的自噬起始,减少自噬体数量,并增加自噬底物p62的表达,进而抑制HSC的活化^[21]。此外,Chen等^[22]研究发现,在饥饿诱导的自噬过程中,IL-10能够通过促进mTOR、STAT3和p70核糖体蛋白S6激酶蛋白的磷酸化,减少自噬体的形成,抑制HSC的活化。上述研究表明,IL-10家族成员通过调控HSC的自噬活动对肝纤维化产生重要影响。因此,调节IL-10家族的表达和活性,可能成为逆转肝纤维化的潜在治疗策略,为临床治疗提供了新的视角和干预靶点。

2.3 调控HSC衰老 细胞衰老是一种不可逆的生长停滞状态。此时,细胞保持代谢活性,但不再增殖。在肝纤维化背景下,衰老的HSC表现出胶原蛋白产生减少和增殖能力下降的特征,提示HSC的衰老可能是一种保护性机制,有助于限制肝纤维化的进一步发展^[23]。IL-10在调节HSC衰老方面发挥关键作用。在CCl₄诱导的肝纤维化动物模型中,IL-10基因治疗可有效上调衰老相关蛋白p53的表达水平,诱导活化的HSC进入衰老状态,从而促进纤维化组织的降解^[24]。此外,IL-10还能促进STAT3磷酸化,并增加其下游衰老标志蛋白p53和p21的表达,导致细胞增殖受到抑制和细胞周期阻滞,进一步诱导活化的HSC衰老,从而减轻大鼠的肝纤维化程度^[25]。上述发现揭示了IL-10家族在HSC衰老调控中的重要作用,为肝纤维化治疗提供了新的分子机制和潜在治疗途径。

2.4 调控巨噬细胞极化 在肝纤维化进程中,巨噬细胞的极化状态对疾病进展具有关键作用。M1型巨噬细胞通常由IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子诱导,通过分泌IL-1 β 和TNF- α 等介质,促进HSC活化和ECM沉积,加剧肝纤维化;而M2型巨噬细胞通常由IL-4和IL-13等因子诱导,具有抗炎和组织修复功能,有助于逆转肝纤维化^[26]。因此,促

进巨噬细胞向M2型极化,是抑制肝纤维化发展的关键策略^[27]。研究表明,多房棘球蚴可溶性抗原通过激活Ras同源蛋白A/丝裂原活化蛋白激酶(ras homolog gene family member A/mitogen-activated protein kinase, RhoA/MAPK)信号通路,下调IL-10表达,促进M1型极化,同时增加 α -SMA的表达。值得注意的是,使用RhoA抑制剂可逆转这一过程,促进M2型极化,抑制肌成纤维细胞形成,表明IL-10可能通过促进巨噬细胞M2型极化,发挥抗肝纤维化作用^[28]。此外,外源性IL-22能够增加M2型Kupffer细胞数量,减少M1型巨噬细胞分泌的促纤维化因子,并通过激活STAT3通路、抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, Erk)-1/2-Akt通路来减少HSC活化和胶原生成,从而延缓肝纤维化进程^[29]。综上所述,调节巨噬细胞极化具有治疗肝纤维化的潜力,特别是RhoA/MAPK通路,在M1型向M2型巨噬细胞极化中起关键作用。RhoA抑制剂的应用促进了这种极化转变,为肝纤维化治疗提供了潜在的分子靶点。调节巨噬细胞极化可能成为抑制肝纤维化的新治疗方法。

2.5 调节NK细胞活性 NK细胞在肝脏免疫中发挥重要作用,能够消除肿瘤细胞和病毒感染的细胞。在肝纤维化发展过程中,NK细胞具有双重效应:一方面通过细胞毒性和分泌IFN- γ 等抗纤维化因子抑制纤维化进展,另一方面可能对肝组织造成损伤^[30]。慢性肝病患者的免疫微环境改变,特别是慢性肝炎病毒感染,可能影响NK细胞的活性和功能^[31]。因此,适度调控NK细胞的活性对于肝纤维化的防治具有重要意义。研究表明,在巨细胞病毒感染模型中,IL-10和IFN- γ 水平的适度升高可能对NK细胞和T淋巴细胞具有保护作用,从而减轻肝损伤^[32]。Fan等^[33]在非酒精性脂肪性肝炎(NASH)模型中发现,C-X-C基序趋化因子配体10的表达增加促进C-X-C基序趋化因子受体3⁺NK细胞向肝脏的募集,并伴随着IL-10、IFN- γ 等细胞因子水平的上升,这对抵抗NAFLD纤维化具有保护作用。此外,在日本血吸虫感染诱导的肝纤维化小鼠模型中发现,感染初期IFN- γ 、IL-10等水平升高,促使NK细胞激活以参与炎症反应,但在后期NK细胞功能受到抑制,可能导致肝纤维化进展^[34]。上述研究结果强调了IL-10家族在调节NK细胞活性和影响肝损伤中的作用,表明IL-10家族与NK细胞活性的调节在抗肝纤维化中具有密切联系。因此,深入探索IL-10家族对NK细胞的调控机制及其在治疗肝纤维化中的潜在作用靶点,可能为未来治疗肝纤维化提供一个新措施。

综上所述,IL-10家族成员在肝纤维化的治疗中发挥关键调节作用,通过影响HSC和免疫细胞的行为提供新治疗策略。未来的研究将阐明其作用机制,为新疗法的开发提供理论基础。

3 IL-10家族抗肝纤维化的临床应用价值

3.1 中医相关临床应用价值

3.1.1 中药单体 在肝纤维化的治疗研究中,多种天然化合物和细胞因子通过不同的生物学途径展现治疗潜力。白藜芦醇通过提高IL-10水平,增加Kupffer细胞和M(IL-4)巨噬细胞标志物,并抑制M(脂多糖)巨噬细胞效应分子,从而缓解肝纤维化^[35]。当归多糖通过激活IL-22/STAT3通路抑制HSC活化,有效阻止肝纤维化的进展^[36]。异甘草酸镁通过上调IL-22表达水平,抑制Toll样受体4/核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路并激活自噬,发挥抗肝损伤作用^[37]。二氢杨梅素通过激活芳香烃受体/NF- κ B和STAT3-IFN- γ 信号通路,提高自噬指标和通量,同时增强NK细胞杀伤作用并抑制HSC活化,从而改善肝纤维化进程^[38]。甘草酸通过促进CUG结合蛋白1介导的IFN- γ /STAT1/Smad7信号通路,降低ALT、AST水平,减少 α -SMA、胶原 α 1等肝纤维化标志物数量,并抑制HSC活化,达到抗肝纤维化效应^[39]。姜黄素则通过促进IL-10表达,下调TNF- α 、TGF- β 1水平,改善肝纤维化^[40]。芦荟素通过调节TGF- β /Smad通路和增加IL-10表达,减少炎症标志物,从而缓解肝损伤^[41]。上述研究表明,天然产物和细胞因子可通过调节免疫反应、激活细胞自噬、抑制HSC活化和调节信号通路等机制,干预肝纤维化发展。

3.1.2 中药复方 研究发现,中药复方通过调节特定信号通路和细胞因子水平,对肝纤维化起到保护作用。例如,香砂六君子汤在TAA诱导的肝损伤大鼠模型中,通过抑制NF- κ B/TGF- β 1信号通路,下调IL-22、 α -SMA等水平,减轻炎症反应,减少胶原沉积,从而对肝脏起到保护作用^[42]。七家柔肝方通过调节Janus激酶1/STAT6-microRNA-23a负反馈回路,降低IL-10、TGF- β 等水平,促进巨噬细胞M2极化,减少ECM沉积,从而发挥抗肝纤维化效应^[43]。此外,肝爽颗粒通过上调IL-10、IFN- γ 、TGF- β 1等水平,抑制 α -SMA表达,逆转肝纤维化^[44]。上述结果表明,中药复方通过调控炎症和纤维化相关通路,在肝纤维化防治中发挥作用。

3.1.3 针刺 电针刺激足三里穴位在肝纤维化治疗中显示出潜在效果。在胆管结扎诱导的肝纤维化小鼠模

型中,电针通过激活血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)胆碱能抗炎通路,提高IL-10水平,降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 以及肝脏标志物ALT和AST的水平^[45]。同时,电针还能减少肠黏膜屏障功能障碍相关的紧密连接蛋白表达,抑制NF- κ B活性。上述结果表明,电针可能通过调节免疫反应和保护肠黏膜屏障抑制肝纤维化,为非药物治疗提供了新途径。

综上所述,中药和针刺通过调节IL-10家族激活自噬、抑制HSC活化、促进M2型巨噬细胞极化和增强NK细胞活性等机制,对肝纤维化起到干预作用。这些发现为开发新治疗策略提供了有价值的信息,并指出了未来研究新方向,尤其是多靶点、多途径治疗策略的探索。

3.2 西医相关临床应用价值

3.2.1 基因疗法 安全有效的肝脏基因疗法在肝纤维化干预中展现出潜力。例如,通过转录激活因子样效应核酸酶技术将IL-10基因插入羊膜间充质干细胞的研究表明,上调IL-10表达可抑制肝纤维化源性T淋巴细胞/巨噬细胞介导的HSC活化,并减少TNF- α 表达^[46]。尽管腺病毒(adenovirus, Ad)载体在基因传递中存在局限性,如转基因表达时间短和可能引发宿主免疫反应,但羧甲基壳聚糖的应用可延长Ad介导的转基因表达时间,并减轻宿主免疫反应^[47]。这些发现表明,Ad介导的基因治疗结合羧甲基壳聚糖调控IL-10家族在逆转肝纤维化中具有潜在协同效应,为未来肝纤维化的治疗提供了新的方向。

3.2.2 干细胞治疗 间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)在修复肝损伤方面的能力已得到广泛研究证实。Sungkar等^[48]研究发现,脐带间充质干细胞(UC-MSC)移植可通过旁分泌作用提高IL-10表达,减少透明质酸分泌,从而抑制肝纤维化发展。进一步研究显示,由诱导多能干细胞分化的肝细胞样细胞在治疗肝纤维化中具有潜力,其高表达IL-10和肝细胞生长因子,移植后可降低TGF- β 、IL-6等表达,并抑制肝细胞凋亡,有效阻断肝纤维化进程^[49]。此外,人胎盘源性间质干细胞(hPMSC)通过核苷酸酶1/腺苷/Fyn相关蛋白酪氨酸激酶/核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)信号轴,调节Th1细胞分化过程中的IL-10和TNF- α 分泌,有助于改善小鼠肝组织损伤^[50]。上述研究表明,干细胞治疗通过调控IL-10家族成员,在抗肝纤维化的不同环节中发挥作用,为肝纤维化的治疗提供了有效的治疗靶点和策略。这些发现强调了干细胞疗法在调节免疫反应和促进肝脏修复中的重要作用,为未来临床应用奠定了基础。

3.2.3 药物治疗 近期研究揭示了IL-10家族成员在抗肝纤维化药物治疗中的潜力。Wang等^[51]研究发现,口服聚乙二醇化TLR7配体可上调肠道IL-22表达,预防肠道屏障破坏和细菌易位,从而抑制乙醇诱导的肝损伤。此外,高浓度氢饮用水通过上调IL-10和沉默信息调节因子(silent information regulator 1, SIRT1)水平,增强HO-1表达,改善NASH相关肝损伤^[52]。在胆管结扎诱导的肝纤维化大鼠模型中,乳铁蛋白通过提高IL-10水平,抑制TGF- β 1/Smad2/ α -SMA通路,减轻肝脏炎症和纤维化^[53]。类似地,Kabiri-arani等^[54]研究显示,热灭活植物乳杆菌通过提高IL-10等水平,改善肝脏异常形态和结构,显示出其治疗肝纤维化的潜力。进一步研究指出,卡伐罗、西洛他唑及其联用通过提高IL-10水平,激活SIRT1/Nrf2/HO-1信号通路,下调 α -SMA、TGF- β 1水平,发挥抗炎、抗氧化和抗纤维化作用^[55]。上述研究表明,以IL-10家族为作用靶点的治疗方法,在未来抗纤维化药物研究中具有广阔的应用前景。

综上所述,基因疗法、干细胞治疗及药物治疗通过有效调控IL-10家族,在逆转肝纤维化中展现出巨大潜力。因此,在IL-10细胞因子家族水平上开展相关西医治疗,可能成为阻止肝纤维化的新途径。

4 小结与展望

IL-10家族通过抑制HSC活化增殖、促进HSC凋亡、抑制HSC自噬和衰老、增强NK细胞活性,发挥免疫调节作用,最终产生抗肝纤维化效应。尽管IL-10家族成员在肝纤维化中的具体作用机制尚未完全阐明,但已有研究表明,通过调节IL-10家族成员的活性,可能为肝纤维化治疗提供新策略。这些策略包括利用天然中草药、针刺疗法、基因疗法、小分子药物和生物制剂等手段调节IL-10家族成员,以达到治疗肝纤维化的目的。然而,这些治疗策略的安全性、有效性和临床效果仍需通过临床试验进一步验证。

未来研究需深入探讨IL-10家族成员在不同细胞类型中的表达调控机制,以及其与肝脏微环境中其他细胞因子和信号分子的相互作用。此外,鉴于IL-10家族成员的多功能性,从表观遗传学角度探索活化HSC的转录后调控机制也值得深入研究,可能揭示IL-10家族在肝纤维化的新作用路径。总之,IL-10细胞因子家族在肝纤维化中的作用机制及潜在价值是一个具有重要研究意义的领域。随着对IL-10家族成员功能的深入理解,有望开发出更有效的治疗策略,从而改善肝纤维化患者的预后。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 付蕾、张荣负责设计研究思路;罗琪、曾碧雨负责查阅相关文献,资料归纳、分析,撰写论文;黄良江负责修改论文;姚春负责指导、审阅论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet*, 2024, 403(10440): 2133-2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8.
- [2] GILGENKRANTZ H, MALLAT A, MOREAU R, et al. Targeting cell-intrinsic metabolism for antifibrotic therapy[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(6): 1442-1454. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.02.012.
- [3] STEEN EH, WANG XY, BALAJI S, et al. The role of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in tissue fibrosis[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2020, 9(4): 184-198. DOI: 10.1089/wound.2019.1032.
- [4] WEI HX, LI BF, SUN AY, et al. Interleukin-10 family cytokines immunobiology and structure[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1172: 79-96. DOI: 10.1007/978-981-13-9367-9_4.
- [5] WANG XT, WONG K, OUYANG WJ, et al. Targeting IL-10 family cytokines for the treatment of human diseases[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(2): a028548. DOI: 10.1101/cshperspect.a028548.
- [6] de BRITO RJVC, DO CARMO RF, SILVA BMS, et al. Liver expression of IL-22, IL-22R1 and IL-22BP in patients with chronic hepatitis C with different fibrosis stages[J]. *Cytokine*, 2022, 150: 155784. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155784.
- [7] NGA HT, MOON JS, TIAN JW, et al. Interleukin-10 attenuates liver fibrosis exacerbated by thermoneutrality[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 672658. DOI: 10.3389/fmed.2021.672658.
- [8] ZHENG MH, FANG WZ, YU ML, et al. IL-6 and IL-10 gene polymorphisms and cirrhosis of liver risk from a comprehensive analysis[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 242. DOI: 10.1186/s12902-021-00906-3.
- [9] LIU QH, YANG QL, WU ZF, et al. IL-1 β -activated mTORC2 promotes accumulation of IFN- γ ⁺ $\gamma\delta$ T cells by upregulating CXCR3 to restrict hepatic fibrosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(4): 289. DOI: 10.1038/s41419-022-04739-3.
- [10] ROEHLN N, CROUCHET E, BAUMERT TF. Liver fibrosis: Mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 875. DOI: 10.3390/cells9040875.
- [11] ZHANG XT, ZENG Y, ZHAO LY, et al. Targeting hepatic stellate cell death to reverse hepatic fibrosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2023, 24(7): 568-583. DOI: 10.2174/1389450124666230330135834.
- [12] JIANG Y, XIANG C, ZHONG F, et al. Histone H3K27 methyltransferase EZH2 and demethylase JMJD3 regulate hepatic stellate cells activation and liver fibrosis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(1): 361-378. DOI: 10.7150/thno.46360.
- [13] XU Y, LIU F, HE D, et al. Monocyte-derived immature dendritic cells negatively regulate hepatic stellate cells in vitro by secreting IL-10[J]. *Immunobiology*, 2023, 228(2): 152315. DOI: 10.1016/j.imbio.2022.152315.
- [14] WANG HH, HUANG JH, SUE MH, et al. Interleukin-24 protects against liver injury in mouse models[J]. *EBioMedicine*, 2021, 64: 103213. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103213.
- [15] ZHANG XQ, XIE XY, WANG YZ, et al. Interleukin-26 promotes the

- proliferation and activation of hepatic stellate cells to exacerbate liver fibrosis by the TGF- β 1/Smad2 signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(12): 4271-4279.
- [16] JAIN I, BROUGHAM-COOK A, UNDERHILL GH. Effect of distinct ECM microenvironments on the genome-wide chromatin accessibility and gene expression responses of hepatic stellate cells[J]. *Acta Biomater*, 2023, 167: 278-292. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.06.018.
- [17] LUCANTONI F, MARTÍNEZ-CEREZUELA A, GRUEVSKA A, et al. Understanding the implication of autophagy in the activation of hepatic stellate cells in liver fibrosis: Are we there yet?[J]. *J Pathol*, 2021, 254(3): 216-228. DOI: 10.1002/path.5678.
- [18] ZHENG B, GAO ZY, LIANG LM, et al. Autophagy of hepatic stellate cell induced by *Clonorchis sinensis*[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 1895-1902. DOI: 10.1007/s11033-021-07001-9.
- [19] PENG XQ, YANG HX, TAO LJ, et al. Fluorfenidone alleviates liver fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell autophagy via the TGF- β 1/Smad pathway: Implications for liver cancer[J]. *PeerJ*, 2023, 11: e16060. DOI: 10.7717/peerj.16060.
- [20] MENG YX, ZHAO R, HUO LJ. Interleukin-22 alleviates alcohol-associated hepatic fibrosis, inhibits autophagy, and suppresses the PI3K/AKT/mTOR pathway in mice[J]. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*, 2023, 47(3): 448-458. DOI: 10.1111/acer.15021.
- [21] CHEN JB, GUO QL, CHEN QD, et al. Interleukin 10 inhibits oxidative stress-induced autophagosome formation in hepatic stellate cells by activating the mTOR-STAT3 pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2022, 411(2): 113001. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.113001.
- [22] CHEN DM, CHEN JB, CHEN YZ, et al. Interleukin-10 regulates starvation-induced autophagy through the STAT3-mTOR-p70s6k axis in hepatic stellate cells[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(10): 832-841. DOI: 10.1177/15353702221080435.
- [23] ZHANG MF, SERNA-SALAS S, DAMBA T, et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives[J]. *Mech Ageing Dev*, 2021, 199: 111572. DOI: 10.1016/j.mad.2021.111572.
- [24] GUO QL, CHEN MH, CHEN QD, et al. Silencing p53 inhibits interleukin 10-induced activated hepatic stellate cell senescence and fibrotic degradation in vivo[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(4): 447-458. DOI: 10.1177/1535370220960391.
- [25] HUANG YH, CHEN MH, GUO QL, et al. Interleukin-10 induces senescence of activated hepatic stellate cells via STAT3-p53 pathway to attenuate liver fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2020, 66: 109445. DOI: 10.1016/j.cellsig.2019.109445.
- [26] WANG C, MA C, GONG LH, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037. DOI: 10.3389/fimmu.2021.803037.
- [27] WANG Z, DU KL, JIN NK, et al. Macrophage in liver fibrosis: Identities and mechanisms[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120: 110357. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110357.
- [28] CHONG SG, CHEN G, DANG ZS, et al. *Echinococcus multilocularis* drives the polarization of macrophages by regulating the RhoA-MAPK signaling pathway and thus affects liver fibrosis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8747-8758. DOI: 10.1080/21655979.2022.2056690.
- [29] SU SB, QIN SY, XIAN XL, et al. Interleukin-22 regulating Kupffer cell polarization through STAT3/Erk/Akt crosstalk pathways to attenuate liver fibrosis[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118677. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118677.
- [30] YUAN W, WANG BY, YANG L, et al. The antifibrotic role of natural killer cells in liver fibrosis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(14): 1235-1243. DOI: 10.1177/15353702221092672.
- [31] MARTÍNEZ-CHANTAR ML, DELGADO TC, BERAZA N. Revisiting the role of natural killer cells in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 640869. DOI: 10.3389/fimmu.2021.640869.
- [32] ALI AK, KOMAL AK, ALMUTAIRI SM, et al. Natural killer cell-derived IL-10 prevents liver damage during sustained murine cytomegalovirus infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2688. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02688.
- [33] FAN YT, ZHANG WD, WEI HM, et al. Hepatic NK cells attenuate fibrosis progression of non-alcoholic steatohepatitis in dependent of CXCL10-mediated recruitment[J]. *Liver Int*, 2020, 40(3): 598-608. DOI: 10.1111/liv.14307.
- [34] HU Y, WANG XL, WEI YH, et al. Functional inhibition of natural killer cells in a BALB/c mouse model of liver fibrosis induced by *Schistosoma japonicum* infection[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 598987. DOI: 10.3389/fcimb.2020.598987.
- [35] YU B, QIN SY, HU BL, et al. Resveratrol improves CCl₄-induced liver fibrosis in mouse by upregulating endogenous IL-10 to reprogramme macrophages phenotype from M(LPS) to M(IL-4) [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109110. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109110.
- [36] WANG KP, WANG JF, SONG MZ, et al. *Angelica sinensis* polysaccharide attenuates CCl₄-induced liver fibrosis via the IL-22/STAT3 pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 162: 273-283. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.06.166.
- [37] ZHOU X, LI XT, YI KF, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates lipopolysaccharide-induced liver injury by upregulating autophagy and inhibiting inflammation via IL-22 expression[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 128: 106034. DOI: 10.1016/j.bioorg.2022.106034.
- [38] ZHOU X, YU L, ZHOU M, et al. Dihydromyricetin ameliorates liver fibrosis via inhibition of hepatic stellate cells by inducing autophagy and natural killer cell-mediated killing effect[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1): 64. DOI: 10.1186/s12986-021-00589-6.
- [39] GUO MM, WANG ZD, DAI JY, et al. Glycyrrhizic acid alleviates liver fibrosis in vitro and in vivo via activating CUGBP1-mediated IFN- γ /STAT1/Smad7 pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154587. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154587.
- [40] ABO-ZAID MA, SHAHEEN ES, ISMAIL AH. Immunomodulatory effect of curcumin on hepatic cirrhosis in experimental rats[J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(6): e13219. DOI: 10.1111/jfbc.13219.
- [41] BAI JJ, QIAN BL, CAI TY, et al. Aloin attenuates oxidative stress, inflammation, and CCl₄-induced liver fibrosis in mice: Possible role of TGF- β /smad signaling[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(49): 19475-19487. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c01721.
- [42] MAI ZH, HUANG Y, HUANG D, et al. Reversine and herbal Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi decoction ameliorate thioacetamide-induced hepatic injury by regulating the RelA/NF- κ B/caspase signaling pathway[J]. *Open Life Sci*, 2020, 15(1): 696-710. DOI: 10.1515/biol-2020-0059.
- [43] ZHENG YF, JI SX, 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. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115794.
- [44] WANG FC, GAN J, LI R, et al. Naringin from Ganshuang granule inhibits inflammatory to relieve liver fibrosis through TGF- β -Smad signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2024, 19(6): e0304185. DOI: 10.1371/journal.pone.0304185.
- [45] LEI W, ZHAO CC, SUN JS, et al. Electroacupuncture ameliorates intestinal barrier destruction in mice with bile duct ligation-induced liver injury by activating the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(8): 1122-1133. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.02.001.
- [46] CHOI JS, JEONG IS, HAN JH, et al. IL-10-secreting human MSCs generated by TALEN gene editing ameliorate liver fibrosis through enhanced anti-fibrotic activity[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(3): 1078-1087. DOI: 10.1039/c8bm01347k.
- [47] GOU YN, WENG YG, CHEN Q, et al. Carboxymethyl chitosan prolongs adenovirus-mediated expression of IL-10 and ameliorates hepatic fibrosis in a mouse model[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(3): e10306. DOI: 10.1002/btm2.10306.

- [48] SUNGKAR T, PUTRA A, LINDARTO D, et al. Intravenous umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation regulates hyaluronic acid and interleukin-10 secretion producing low-grade liver fibrosis in experimental rat[J]. Med Arch, 2020, 74(3): 177-182. DOI: 10.5455/medarch.2020.74.177-182.
- [49] CHOI JS, JEONG IS, PARK YJ, et al. HGF and IL-10 expressing ALB::GFP reporter cells generated from iPSCs show robust anti-fibrotic property in acute fibrotic liver model[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 332. DOI: 10.1186/s13287-020-01745-0.
- [50] ZHANG HC, HAN KY, LI H, et al. hPMSCs regulate the level of TNF- α and IL-10 in Th1 cells and improve hepatic injury in a GVHD mouse model via CD73/ADO/Fyn/Nrf2 axis[J]. Inflammation, 2024, 47(1): 244-263. DOI: 10.1007/s10753-023-01907-1.
- [51] WANG QL, KIM SY, MATSUSHITA H, et al. Oral administration of PE-Glylated TLR7 ligand ameliorates alcohol-associated liver disease via the induction of IL-22[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2021, 118(1): e2020868118. DOI: 10.1073/pnas.2020868118.
- [52] LI SW, TAKAHARA T, QUE WT, et al. Hydrogen-rich water protects against liver injury in nonalcoholic steatohepatitis through HO-1 enhancement via IL-10 and Sirt 1 signaling[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(4): G450-G463. DOI: 10.1152/ajpgi.00158.2020.
- [53] AL-NAJJAR AH, AYOB AR, AWAD AS. Role of lactoferrin in treatment of bile duct ligation-induced hepatic fibrosis in rats: Impact on inflammation and TGF- β 1/Smad2/ α SMA signaling pathway[J]. J Clin Exp Hepatol, 2023, 13(3): 428-436. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.12.014.
- [54] KABIRI-ARANI S, MOTALLEBI M, TAHERI MA, et al. The effect of heat-killed *Lactobacillus plantarum* on oxidative stress and liver damage in rats with bile duct ligation-induced hepatic fibrosis[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2024, 16(1): 196-211. DOI: 10.1007/s12602-022-10033-7.
- [55] ABU-RISHA SE, SOKAR SS, ELBOHOTY HR, et al. Combined carvedilol and cilostazol ameliorate ethanol-induced liver fibrosis in rats: Possible role of SIRT1/Nrf2/HO-1 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109750. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109750.

收稿日期: 2024-08-21; 录用日期: 2024-09-26

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: LUO Q, ZENG BY, ZHANG R, et al. The mechanism and clinical application value of interleukin-10 family in anti-hepatic fibrosis[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(4): 748-754.

罗琪, 曾碧雨, 张荣, 等. 白细胞介素-10家族抗肝纤维化的作用机制及临床应用价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(4): 748-754.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Hepatology | 酸味神经元信号通过调控巨噬细胞活性减轻肝损伤

根据中医的五行学说,自古就有五味入五脏之说,即“肺味辛,辛入肺;心味苦,苦入心;肝味酸,酸入肝;脾味甘,甘入脾;肾味咸,咸入肾”。大量研究表明,山楂各种提取物能调节肝脏的生理和病理稳态,减轻肝损伤。然而,尚不清楚“酸入肝”理论到底是部分特殊类型的酸味物质能保护肝损伤,还是酸味本身能减轻肝损伤。

肝脏作为高度神经支配的器官,其功能受自主神经系统(交感与副交感神经)及中枢神经系统的精密调控。近年研究发现,肝内神经可通过释放神经递质(如乙酰胆碱)与免疫细胞(如巨噬细胞)相互作用,形成“脑-肝轴”调控网络。例如,迷走神经刺激可通过抑制Kupffer细胞活化减轻炎症,而交感神经过度激活可能加剧损伤。然而,神经信号如何动态调节缺血-再灌注损伤(IRI)中的免疫应答仍未完全阐明。

2025年3月,华中科技大学同济医院兰培祥研究员、陈知水教授、刘静博士作为共同通信作者在*Journal of Hepatology*发表的研究发现,酸味刺激能够显著缓解肝脏IRI。酸味通过激活舌上的味觉感受器,进而激活大脑中的神经元,最终通过神经信号通路减少肝脏中的炎症反应。通过单细胞测序技术,研究团队还发现,在肝脏IRI过程中,神经元中的TAFA2蛋白表达显著增加,而酸味刺激能够抑制TAFA2的产生。进一步研究发现,TAFA2通过与巨噬细胞表面的CCR2受体结合,促进巨噬细胞的激活和炎症因子的释放,从而加剧肝损伤。当TAFA2基因被敲除或特异性敲低时,肝脏IRI中的炎症反应和组织损伤显著减少。为了验证酸味刺激在人类肝脏IRI中的作用,研究团队还开展了一项随机对照临床试验。结果显示,接受酸味刺激的患者在肝切除术后,血清ALT和AST水平显著降低,术后肝损伤明显减轻。这一发现为临床肝切除术中减少IRI提供了新的干预手段。

总之,这项研究首次揭示了脑-肝轴在肝损伤中的调控作用,阐明了酸味刺激通过神经信号通路缓解肝损伤的机制。研究不仅为肝损伤的治疗提供了新的思路,也为神经免疫调控在其他器官炎症中的应用奠定了基础。

摘译自 ZHOU X, MA Z, CHENG Q, et al. Sour neuronal signalling attenuates macrophage mediated liver injury [J]. J Hepatol, 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.02.026. [Epub ahead of print]

(华中科技大学同济医学院附属同济医院器官移植科室 周曦 报道)