

DOI:10.13350/j.cjpb.240310

• 论著 •

白细胞介素 11 对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡及 JAK/STAT 信号通路的影响*

唐小标, 唐芳, 唐满华, 盘箐, 罗四维, 唐萍**

(永州职业技术学院病原生物学与医学免疫学教研室, 湖南永州 425000)

【摘要】 目的 探究白细胞介素 11 对急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡及 JAK/STAT 信号通路的影响。方法 将 40 只大鼠随机分为 NC 组、ALF 组、IL-11 组和 IL-11 + colivelin 组。ELISA 检测肝功能和炎症水平; HE 染色检测肝组织病理学变化; TUNEL 检测肝细胞凋亡指数; 蛋白质印迹法检测肝组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达; qRT-PCR 检测肝组织中 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量。结果 和 NC 组相比, ALF 组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 含量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平、肝细胞凋亡指数、肝组织中 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 比值及 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量均明显升高($P < 0.05$); 和 ALF 组相比, IL-11 组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 含量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平、肝细胞凋亡指数、肝组织中 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 比值及 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量均明显降低($P < 0.05$); 和 IL-11 组相比, IL-11 + colivelin 组大鼠血清中 ALT、AST、TBIL 含量、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平、肝细胞凋亡指数、肝组织中 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 比值及 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量均明显升高($P < 0.05$)。结论 IL-11 可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路激活, 抑制炎症反应和肝细胞凋亡, 从而改善大鼠急性肝衰竭。

【关键词】 白细胞介素 11; 急性肝衰竭; 肝细胞凋亡; JAK/STAT 信号通路

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)03-0302-06

[*Journal of Pathogen Biology*. 2024 Mar.; 19(3): 302-307.]

Effect of interleukin 11 on hepatocyte apoptosis and JAK/STAT signaling pathway in rats with acute liver failure

TANG Xiaobiao, TANG Fang, TANG Manhua, PAN Qing, LUO Siwei, TANG Ping (Department of Pathogenic Biology and Medical Immunology, Yongzhou Vocational and Technical College, Yongzhou, Hunan, 425000, China)***

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of interleukin 11 on hepatocyte apoptosis and JAK/STAT signaling pathway in rats with acute liver failure. **Methods** Forty rats were randomly divided into NC group, ALF group, IL-11 group, and IL-11 + colin group. ELISA detection of liver function and inflammation levels; HE staining was used to detect pathological changes in liver tissue; TUNEL detection of liver cell apoptosis index; Protein blotting was used to detect the expression of JAK2, p-JAK2, STAT3, and p-STAT3 proteins in liver tissue; QRT PCR was used to detect the relative expression levels of JAK2 and STAT3 mRNA in liver tissue. **Results** Compared with the NC group, the serum levels of ALT(365.71 \pm 40.62), AST(514.87 \pm 53.41) and TBIL(30.95 \pm 4.06), the levels of TNF- α (314.65 \pm 35.19), IL-1 β (296.17 \pm 30.84) and IL-6(118.42 \pm 12.31), the apoptotic index of hepatocytes(13.28 \pm 1.46), the p-JAK2/JAK2(0.89 \pm 0.11) and p-STAT3/STAT3(0.95 \pm 0.12) ratios, and the relative expression of JAK2(1.94 \pm 0.21) and STAT3(1.89 \pm 0.20)mRNA in liver tissues of rats in the ALF group were all significantly elevated($P < 0.05$); Compared with the ALF group, the serum levels of ALT(94.18 \pm 10.35), AST(194.21 \pm 20.83) and TBIL(3.11 \pm 0.48), the levels of TNF- α (98.47 \pm 10.63), IL-1 β (91.62 \pm 10.17) and IL-6(36.17 \pm 4.08), the apoptotic index of hepatocytes(2.11 \pm 0.32), the p-JAK2/JAK2(0.34 \pm 0.05) and p-STAT3/STAT3(0.46 \pm 0.06) ratios, and the relative expression of JAK2(1.31 \pm 0.15) and STAT3(1.26 \pm 0.14) mRNAs in the liver tissues of the rats in the IL-11 group were significantly lower($P < 0.05$); Compared with the IL-11 group, the serum levels of ALT(321.48 \pm 34.51), AST(468.32 \pm 50.17) and TBIL(27.94 \pm 3.11), the levels of TNF- α (282.31 \pm 30.45), IL-1 β (247.62 \pm 25.17) and IL-6(102.43 \pm 11.41), the apoptotic index of hepatocytes(12.81 \pm 1.37), the p-JAK2/JAK2(0.80 \pm 0.10) and p-STAT3/STAT3(0.89 \pm 0.10)

* **【基金项目】** 湖南省教育厅科学研究项目(No. 22C1351)。

** **【通讯作者】** 唐萍, E-mail: 15074639729@163.com。

【作者简介】 唐小标(1983-), 男, 湖南东安人, 本科, 讲师, 主要研究方向: 病原生物学与医学免疫学研究。E-mail: 15344461179@163.com

ratios, and the relative expression of JAK2(1.89±0.19) and STAT3(1.80±0.19) mRNAs in the liver tissues of the rats in the IL-11+colivelin group were significantly elevated. ($P<0.05$). **Conclusion** IL-11 may ameliorate acute liver failure in rats by inhibiting inflammatory response and hepatocyte apoptosis through inhibiting JAK2/STAT3 pathway activation.

【Key words】 Interleukin 11; acute liver failure; hepatocyte apoptosis; JAK/STAT signaling pathway

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是指肝功能因药物/毒性因素、感染性疾病等多种因素导致的突发恶化疾病,以短期肝细胞大量死亡导致的肝脏代谢合成等功能丧失为主要病理特征,患者可出现肝功能和肝脏生化指标异常、黄疸、凝血障碍等症状^[1]。数据统计显示^[2],ALF患者生存率极差,且28 d内病死率超50%。目前,临床常用肝移植术和人工肝血浆置换术治疗肝衰竭,但效果并不理想,由于肝源较少、费用昂贵、术后排斥等多种问题限制了上述方法在临床的使用^[3]。肝细胞凋亡是ALF发生发展的主要因素,抑制ALF肝细胞凋亡可能是一种有效的治疗方法。目前已有研究证实^[4],Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transduction and activators of transcription, JAK/STAT)信号通路可介导多种生物学过程,如细胞增殖、分化、凋亡等,且在肝再生过程中发挥重要作用。研究显示^[5],白介素细胞(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)等细胞因子可激活JAK/STAT信号通路介导肝衰竭的发生发展。白细胞介素11(interleukin-11, IL-11)是造血细胞因子之一,具有血小板生成活性,广泛表达于机体多种组织中,如大脑、脊髓、肠道等,可调节免疫系统、骨代谢、神经形成等多种功能^[6]。此外,IL-11还可作为一种潜在抗炎因子,在放射性肠炎、肾炎、肺炎等多种慢性炎症性疾病中有抗炎作用,且在肝炎肝损害模型中,其能通过降低炎症程度保护肝损伤^[7]。但目前IL-11在ALF中的作用及机制尚未见报道,因此,本研究旨在探究IL-11对ALF大鼠肝细胞凋亡及JAK/STAT信号通路的影响。

材料与方 法

1 实验动物

本实验40只体质量为180~220 g的SD大鼠均购湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物许可证号:SCXK(湘)2019-0004。大鼠均为雄性、SPF级,均饲养于统一的动物房内,保证室温22~25℃、相对湿度60%~70%,光照模拟白昼12 h、黑夜12 h交替,自由饮水摄食,适应性喂养1周。

2 试剂和仪器

注射用重组人白介素11(rhIL-11,齐鲁制药有限公司);JAK2抗体、STAT3抗体(武汉博世康生物工

程有限公司);STAT3激活剂 colivelin(上海陶术生物科技有限公司);D-(氨基半乳糖)(D-GalN)分析纯、脂多糖(LPS)(美国Sigma公司);BCA蛋白检测试剂盒(江苏凯基生物技术股份有限公司);摊片烤片机、自动组织脱水机(型号:KH-P2、KH-TS,湖北孝感阔海医疗科技有限公司);全自动酶标仪(型号:DR-200BS,济南创想生物技术有限公司);显微镜(型号:Olympus BX53,日本东京)。

3 分组和模型制备

将40只大鼠随机分为空白对照组(NC组)、急性肝衰竭大鼠模型组(ALF组)、急性肝衰竭大鼠给予IL-11干预组(IL-11组),IL-11组基础上给予STAT3激活剂 colivelin 干预组(IL-11+colivelin组),每组10只。NC组大鼠腹腔注射0.9%氯化钠溶液,ALF组和IL-11组大鼠腹腔依次注射D-GalN 950 mg/kg和LPS 10 μg/kg制备大鼠急性肝衰竭模型。IL-11组建模前2 h于皮下注射rhIL-11 500 μg/kg干预;IL-11+colivelin组在建模前2 h于皮下一次性注射rhIL-11 500 μg/kg和5 μL STAT3激活剂 colivelin (colivelin溶于PBS并稀释成 1×10^{-4} μmol/L);NC组和ALF组建模前2 h于皮下注射等量的生理盐水。造模后,ALF组死亡1只,IL-11组死亡1只,剔除后进行后续研究。

4 ELISA检测肝功能和炎症水平

ALF大鼠造模成功后48 h时,3%戊巴比妥钠溶液50 mg/kg麻醉,取各组大鼠内眦静脉血3 mL于抗凝管中,在常温环境中静置1 h,在4℃环境中,离心机3 000 r/min的速度离心10 min,用移液枪吸取上清液,根据ELISA试剂盒说明书,检测血清中ALT、AST、TBIL水平及TNF-α、IL-1β、IL-6水平。

5 HE染色检测肝组织病理学变化

于ALF造模成功后48 h时,3%戊巴比妥钠溶液50 mg/kg麻醉,取各组大鼠肝组织,一部分肝组织于4%多聚甲醛溶液中固定24 h(另一部分快速置于液氮中,后于-80℃冰箱保存),取出固定于甲醛溶液中的肝组织,用梯度乙醇脱水,后用二甲苯将组织透明处理,用石蜡包埋组织,石蜡切片机将组织切成厚度为5 μm的薄片,用二甲苯将组织脱蜡,加入苏木素-伊红染色液,染色组织后脱水,将组织置于显微镜下观察。采用HAI评分系统对各组肝脏组织炎症坏死凋亡等情

况进行评分。

6 TUNEL 检测肝细胞凋亡

取上述肝组织石蜡切片,脱蜡水化后每张切片滴加蛋白激酶 K 及 TdT 酶反应液,避光环境下反应 1 h,清洗后滴加 Streptavidin-HRP,在避光的环境下反应 30 min,洗涤后进行 DAB 显色及苏木精复染,再次清洗后晾干并封片,每张切片随机取 5 个 400 倍清晰视野,每个高倍视野计数 100 个细胞,计数各个视野的凋亡指数(各视野阳性细胞数/100×100%)。

7 蛋白质印迹法检测肝组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达

用 BCA 法测定肝组织中总蛋白浓度。热水煮沸蛋白样品(终浓度为 $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 10 min,后于 -20°C 冰箱中保存蛋白样品。取蛋白上样 $50 \mu\text{g}$,将上样缓冲液加入到蛋白样品中煮沸,将变性的蛋白样品用 SDS-PAGE 分离,后转移蛋白样品于 PVDF 膜上,加入脱脂牛奶(5%)封闭 PVDF 膜,1 h 后用 TBST 溶液清洗 PVDF 膜,将 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 的一抗(1:1 000)添加到反应液中,并在 4°C 的环境中,避光条件下过夜孵育。随后,将二抗(1:5 000)加入反应液中并继续孵育 2 h。使用 ECL 发光液进行显影和曝光,用 Image Lab 软件分析蛋白条带灰度。

8 qRT-PCR 检测肝组织中 JAK2、STAT3 mRNA 表达

用 Trizol 裂解液裂解肝组织呈悬液,提取组织中总 RNA,并测定总 RNA 浓度,将总 RNA 根据逆转录试剂盒说明书逆转录为 cDNA,后进行 qRT-PCR 扩增。引物序列列表见表 1。分别取 $0.6 \mu\text{L}$ 上游引物和 $0.6 \mu\text{L}$ 下游引物, $10 \mu\text{L}$ $2 \times \text{SuperReal PreMix Plus}$, cDNA 100 ng , $50 \times \text{ROX Reference Dye}$ Δ $0.4 \mu\text{L}$, RNase-Free dd H_2O ,保证总反应体系为 $20 \mu\text{L}$ 。PCR 反应条件:预变性 95°C 15 min,预变性 95°C 15 min,退火 58°C 30 s,延伸 72°C 30 s,共 40 个循环。用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法分析表达量。

表 1 引物序列列表
Table 1 Primer sequence list

基因 Genetics	引物序列 Primer sequence
JAK2	F:5'-GGGTGCCACAGACGAGATTTA-3' R:5'-GCCATGTGGCTACAGAGCTT-3'
STAT3	F:5'-TCGGAAAGTATTGTCGCCCC-3' R:5'-GACATCGGCAGGTCAATGGT-3'
β -actin	F:5'-GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA-3' R:5'-GACTCATCGTACTCTGCTTGCTG-3'

9 统计学分析

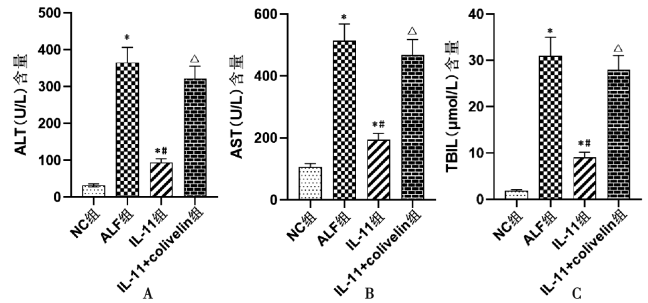
实验数据采用 Graphpad priam 8.0 软件进行统计学分析。计量资料均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

针对不同组间的数据,采用单因素方差(one-way ANOVA)分析来进行统计学比较。同时使用 LSD-t 检验来比较组间两两比较的差异。根据实验结果, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 各组大鼠肝功能比较

ALF 组大鼠血清中 ALT、AST 和 TBIL 含量均高于 NC($P < 0.05$);IL-11 组大鼠血清中 ALT、AST 和 TBIL 含量均低于 ALF 组($P < 0.05$);和 IL-11 组相比,IL-11 + colivelin 组大鼠血清中 ALT、AST 和 TBIL 含量均明显升高($P < 0.05$)(图 1)。



A 血清中 ALT 水平比较 B 血清中 AST 水平比较 C 血清中 TBIL 水平比较。vs NC 组 * $P < 0.05$, vs ALF 组 # $P < 0.05$, vs IL-11 组 $\Delta P < 0.05$ 。

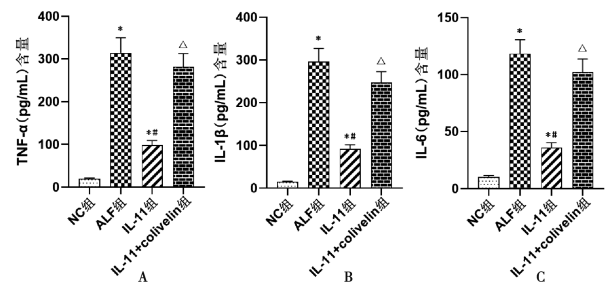
图 1 各组大鼠血清中肝功能指标比较

A Comparison of serum ALT levels B Comparison of serum AST levels C Comparison of serum TBIL levels. vs NC group * $P < 0.05$, vs ALF group # $P < 0.05$, vs IL-11 group $\Delta P < 0.05$.

Fig. 1 Comparison of liver function indexes in serum of rats in each group

2 各组大鼠血清中炎症水平比较

ALF 组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均高于 NC 组($P < 0.05$);IL-11 组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均低于 ALF 组($P < 0.05$);IL-11 + colivelin 组大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均高于 ALF 组($P < 0.05$)(图 2)。



A 血清中 TNF- α 水平比较 B 血清中 IL-1 β 水平比较 C 血清中 IL-6 水平比较。vs NC 组 * $P < 0.05$, vs ALF 组 # $P < 0.05$, vs IL-11 组 $\Delta P < 0.05$ 。

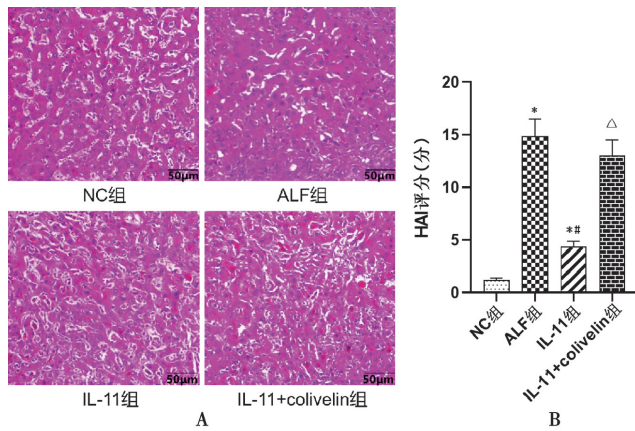
图 2 各组大鼠血清中炎症水平比较

A Comparison of serum TNF- α levels B Comparison of serum IL-1 β levels C Comparison of serum IL-6 levels. vs NC group * $P < 0.05$, vs ALF group # $P < 0.05$, vs IL-11 group $\Delta P < 0.05$.

Fig. 2 Comparison of inflammation levels in serum of rats in each group

3 各组大鼠肝组织病理学变化比较

NC组大鼠肝组织结构正常,肝细胞无明显坏死;ALF组肝细胞明显水肿,有大量的点状变性坏死,且有大量的炎性细胞浸润,HAI评分明显高于NC组($P < 0.05$);IL-11组肝细胞水肿明显减轻,仅有少量的肝细胞出现点状变性坏死,炎性细胞浸润也明显减轻,HAI评分明显低于ALF组($P < 0.05$);IL-11+colivelin组肝细胞水肿、变性坏死和炎性细胞浸润程度较ALF组明显加重,且HAI评分明显高于ALF组($P < 0.05$)(图3)。



A HE染色检测大鼠肝组织病理学变化 B 各组大鼠肝组织HAI评分比较。vs NC组* $P < 0.05$, vs ALF组[#] $P < 0.05$, vs IL-11组[△] $P < 0.05$ 。

图3 各组大鼠肝组织病理学变化比较

A HE staining to detect pathological changes in rat liver tissue
B Comparison of HAI scores of rat liver tissue in each group. vs NC group * $P < 0.05$, vs ALF group[#] $P < 0.05$, vs IL-11 group[△] $P < 0.05$.

Fig. 3 Comparison of histopathological changes in the liver of rats in each group

4 各组大鼠肝细胞凋亡率比较

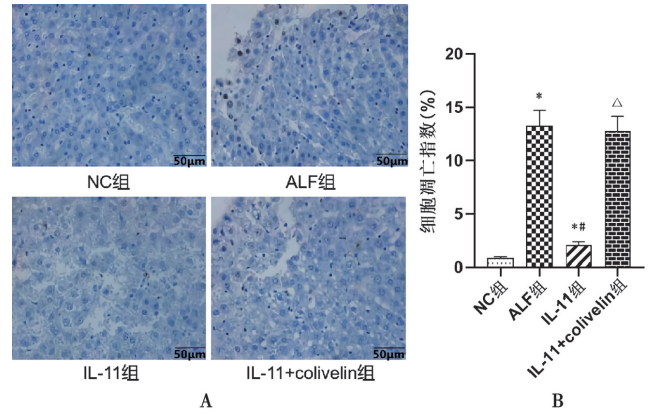
和NC组相比,ALF组大鼠肝细胞凋亡指数明显升高($P < 0.05$);和ALF组相比,IL-11组大鼠肝细胞凋亡指数明显降低($P < 0.05$);和IL-11组相比,IL-11+colivelin组大鼠肝细胞凋亡指数明显升高($P < 0.05$)(图4)。

5 各组大鼠肝组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达比较

ALF组肝组织中 p-JAK2/JAK2 比值、p-STAT3/STAT3 比值均明显高于NC组($P < 0.05$);IL-11组肝组织中 p-JAK2/JAK2 比值、p-STAT3/STAT3 比值均明显低于ALF组($P < 0.05$);IL-11+colivelin组大鼠肝组织中 p-JAK2/JAK2 比值、p-STAT3/STAT3 比值均明显高于IL-11组($P < 0.05$)(图5)。

6 各组大鼠肝组织中 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量比较

ALF组肝组织中 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量均明显高于NC组($P < 0.05$);IL-11组肝组织 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量均明显低于ALF组($P < 0.05$);IL-11+colivelin组大鼠肝组织中 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量均明显高于IL-11组($P < 0.05$)(图6)。

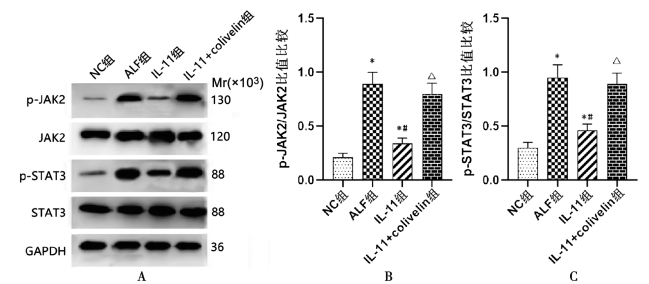


A TUNEL检测细胞凋亡指数 B 各组大鼠肝细胞凋亡指数比较。vs NC组* $P < 0.05$, vs ALF组[#] $P < 0.05$, vs IL-11组[△] $P < 0.05$ 。

图4 各组大鼠肝细胞凋亡指数比较

A Apoptotic index detected by TUNEL B Comparison of apoptotic index of rat hepatocytes in each group. vs NC group * $P < 0.05$, vs ALF group[#] $P < 0.05$, vs IL-11 group[△] $P < 0.05$.

Fig. 4 Comparison of apoptosis index of rat hepatocytes in each group



A 大鼠肝组织中 p-JAK2、JAK2、p-STAT3、STAT3 蛋白条带图 B 肝组织中 p-JAK2/JAK2 比值比较 C 肝组织中 p-STAT3/STAT3 比值比较。vs NC组* $P < 0.05$, vs ALF组[#] $P < 0.05$, vs IL-11组[△] $P < 0.05$ 。

图5 各组大鼠肝组织中 JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3 蛋白表达比较

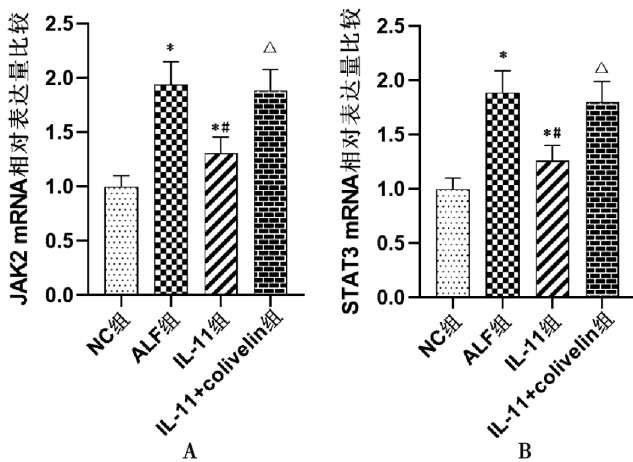
A Bar graphs of p-JAK2, JAK2, p-STAT3, and STAT3 proteins in rat liver tissues B Comparison of p-JAK2/JAK2 ratios in liver tissues C Comparison of p-STAT3/STAT3 ratios in liver tissues. vs NC group * $P < 0.05$, vs ALF group[#] $P < 0.05$, vs IL-11 group[△] $P < 0.05$.

Fig. 5 Comparison of JAK2, p-JAK2, STAT3, and p-STAT3 protein expression in rat liver tissues of each group

讨论

D-GalN 是一种抑制肝细胞葡萄糖合成酶和糖原生成的化学物质,能够导致肝细胞损伤和肝功能衰竭。研究发现,D-GalN 诱导的肝损伤模型能很好的模拟急性病毒性肝炎的临床症状,是近年来诱导肝损伤大鼠的典型模型之一^[8]。在 D-GalN 诱导肝损伤模型过

程中,其除引起肝脏损伤外不会损伤其它脏器,引起具有较好的重复性和可逆性,被学者们广泛用于诱导 ALF 模型^[9]。LPS 是一种存在于细菌壁中的毒素,能够激活炎症反应并引起肝细胞损伤^[10]。因此,本研究采用 D-GalN 联合 LPS 建立急性肝衰竭大鼠模型,结果显示,ALF 组大鼠血清中急性肝衰竭指标 ALT、AST、TBIL 均明显升高,且肝细胞发生大片点状坏死,肝组织有大量的炎症细胞浸润,提示急性肝衰竭大鼠模型制备成功。



A 肝组织中 JAK2 mRNA 相对表达量比较 B 肝组织中 STAT3 mRNA 相对表达量比较。vs NC 组 * $P < 0.05$, vs ALF 组 # $P < 0.05$, vs IL-11 组 $\Delta P < 0.05$ 。

图 6 各组大鼠肝组织中 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量比较

A Comparison of relative expression of JAK2 mRNA in liver tissue B Comparison of relative expression of STAT3 mRNA in liver tissue. vs NC group * $P < 0.05$, vs ALF group # $P < 0.05$, vs IL-11 group $\Delta P < 0.05$.

Fig. 6 Comparison of the relative expression of JAK2 and STAT3 mRNA in the liver tissues of rats in each group

IL-11 是 IL-6 家族成员,作为一种潜在的抗炎因子可抑制多种急性或慢性炎症疾病发生发展,且其能通过降低炎症程度对肝炎损害模型肝组织发挥保护作用,改善肝功能的同时提高生存率。有学者研究发现^[11],D-GalN 能通过增高肠粘膜通透性转移肠内细菌和内毒素于循环系统,通过诱导炎症反应损伤肝脏,IL-11 能通过抑制肠上皮细胞炎症反应修复肠损伤,并维持肠屏障功能。还有研究发现^[12],IL-11 能通过几乎信号转导途径促进肝细胞增殖和分化,对肝脏组织的修复发挥促进作用。Guo 等^[13]研究发现,IL-11 能抑制炎症细胞的活化和炎症因子的释放,减轻炎症反应和组织损伤。本研究结果显示,IL-11 组大鼠血清中急性肝衰竭指标 ALT、AST、TBIL 和炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平均明显降低,且仅有少量的肝细胞坏死及炎症细胞浸润,提示,IL-11 可改善急性肝衰竭大鼠肝功能,抑制肝组织炎症反应。

肝衰竭以较短时间内,肝细胞大量死亡降低肝脏

的自愈和功能,从而导致肝功能迅速的恶化为主要病理过程^[14]。相关研究也发现^[15],肝衰竭的关键因素为肝细胞的大量凋亡。本研究结果显示,ALF 组大鼠肝细胞指数明显增加,IL-11 可有效抑制急性肝衰竭大鼠肝细胞凋亡,但具体的作用机制需进一步探究。JAK-STAT 信号通路可通过调控肝细胞的多种生物学活性影响肝细胞再生,如细胞增殖、凋亡、分化等^[16]。JAK 是一种络氨酸蛋白激酶,目前发现的 JAK 成员有 4 个,即 JAK1、JAK2、JAK3 和 TyK2。STAT 是 JAK 家族的直接下游底物,属于胞质蛋白家族,其可结合靶基因调控区的 DNA。当 AJK 被激活能使 JAK 磷酸化,从而募集 STAT 分子并进入细胞核诱导相关基因的表达,从而调控靶细胞的增殖和分化等活性^[17]。研究证实^[18],炎症因子可激活 JAK-STAT 途径,通过诱导炎症反应对肝衰竭的发生发挥促进作用。刘鹏等^[19]研究指出,抑制 JAK2/STAT3 信号通路的激活可抑制炎症反应和肝细胞凋亡,从而对肝损伤发挥改善作用。郭丽颖等^[20]研究发现,抑制内毒素诱导的急性肝损伤模型中 JAK2/STAT3 通路的激活,可有效抑制肝细胞凋亡并改善肝损伤。本研究结果显示,IL-11 组肝组织中 p-JAK2/JAK2 和 p-STAT3/STAT3 比值明显降低,且 JAK2、STAT3 mRNA 相对表达量也明显减少,由此猜测,IL-11 可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路激活,抑制炎症反应和肝细胞凋亡,从而改善大鼠急性肝衰竭。为了进一步证实,本研究采用 IL-11 联合 STAT3 激活剂 colivelin 共同干预 ALF 大鼠,结果显示,colivelin 可减弱 IL-11 对 ALF 大鼠肝功能的改善作用,及对血清炎症因子和肝细胞凋亡的抑制作用。

综上所述,IL-11 可能通过抑制 JAK2/STAT3 通路激活,抑制炎症反应和肝细胞凋亡,从而改善大鼠急性肝衰竭。

【参考文献】

[1] 张雪,毕晓娟,李亮,等. AE 患者肝细胞 CD155 分子表达变化及其作用研究[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(11):1279-1283,1290.
[2] Ledgerwood C, Villgran V, Mardirossian N, et al. Acute liver failure[J]. Crit Care Nurs Q,2022 ,45(3):248-257.
[3] Zheng Y, Sun W, Shan C, et al. β -hydroxybutyrate inhibits ferroptosis-mediated pancreatic damage in acute liver failure through the increase of H3K9bbh[J]. Cell Rep,2022,41(12):111847.
[4] Patel NM, Collotta D, Aimaretti E, et al. Inhibition of the JAK/STAT pathway with baricitinib reduces the multiple organ dysfunction caused by hemorrhagic shock in rats[J]. Ann Surg,2023,278(1):e137-e146.
[5] 彭玉娟,游晶,李静,等. JAK/STAT/SOCS 信号通路在 HBV 相关肝脏疾病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志,2021,37(6):1435-1439.
[6] Kortekaas RK, Burgess JK, van Orsoy R, et al. Therapeutic targeting of IL-11 for chronic lung disease[J]. Trends Pharmacol

- Sci, 2021, 42(5): 354-366.
- [7] Effenberger M, Widjaja AA, Grabherr F, et al. Interleukin-11 drives human and mouse alcohol-related liver disease[J]. Gut, 2023, 72(1): 168-179.
- [8] Huang S, Wang Y, Xie S, et al. Hepatic TGF β 1 deficiency attenuates lipopolysaccharide/D-Galactosamine-induced acute liver failure through inhibiting GSK3 β -Nrf2-mediated hepatocyte apoptosis and ferroptosis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(6): 1649-1672.
- [9] Liao H, Du S, Jiang T, et al. UMSCs attenuate LPS/D-GalN-induced acute liver failure in mice by down-regulating the MyD88/NF- κ B pathway[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(5): 690-701.
- [10] Yang S, Kuang G, Zhang L, et al. Mangiferin attenuates LPS/D-GalN-induced acute liver injury by promoting HO-1 in kupffer cells[J]. Front Immunol, 2020, 11: 285.
- [11] Nie XH, Han T, Ha FU, et al. Comparison of the effects of the pretreatment and treatment with RhIL-11 on acute liver failure induced by D-galactosamine[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(8): 1142-1150.
- [12] Ray GK. Re-thinking the role of IL-11 in liver injury[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(8): 523.
- [13] Guo YT, Lu YY, Lu X, et al. Kr ppeI-like factor 15/Interleukin 11 axis-mediated adventitial remodeling depends on extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 activation in angiotensin II-induced hypertension[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(16): e020554.
- [14] Kim MW, Kang JH, Jung HJ, et al. Deficiency of Ninjurin1 attenuates LPS/D-galactosamine-induced acute liver failure by reducing TNF- α -induced apoptosis in hepatocytes[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(20): 5122-5134.
- [15] He Y, Guo X, Lan T, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improve the function of liver in rats with acute-on-chronic liver failure via downregulating Notch and Stat1/Stat3 signaling[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 396.
- [16] Wang F, Zhang X, Liu W, et al. Activated natural killer cell promotes nonalcoholic steatohepatitis through mediating JAK/STAT pathway[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 13(1): 257-274.
- [17] Chan JM, Zaidi S, Love JR, et al. Lineage plasticity in prostate cancer depends on JAK/STAT inflammatory signaling [J]. Science, 2022, 377(6611): 1180-1191.
- [18] 张荣臻, 吕超, 王娜, 等. 大黄、赤芍注射液调控 JAK/STAT 信号通路促进急性肝衰竭大鼠肝再生的机制研究[J]. 广西大学学报: 自然科学版, 2022, 47(1): 245-253.
- [19] 刘鹏, 胡阳黔, 曹扶胜, 等. 白术内酯 I 对自身免疫性肝损伤小鼠 JAK/STAT 信号通路的调节作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(27): 2975-2980, 2986.
- [20] 郭丽颖, 李秋伟, 李力, 等. 鲜生地黄对慢加急性肝衰竭大鼠 JAK2/STAT3 通路的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(8): 1976-1978, 1983.

【收稿日期】 2023-10-22 【修回日期】 2024-01-11

(上接 301 页)

- [10] Dvorak J, Mashiyama ST, Sajid M, et al. SmCL3, a gastrodermal cysteine protease of the human blood fluke *Schistosoma mansoni* [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2009, 3(6): e449.
- [11] Guiliano DB, Hong X, Mckerrow JH, et al. A gene family of cathepsin L-like proteases of filarial nematodes are associated with larval molting and cuticle and eggshell remodeling[J]. Mol Biochem Parasitol, 2004, 136(2): 227-242.
- [12] Tsubokawa D, Hatta T, Maeda H, et al. A cysteine protease from *Spirometra erinaceieuropaei* plerocercoid is a critical factor for host tissue invasion and migration[J]. Acta Trop, 2017, 167: 99-107.
- [13] Hernandez HM, Marcet R, Sarracent J. Biological roles of cysteine proteinases in the pathogenesis of *Trichomonas vaginalis* [J]. Parasite, 2014, 21: 54.
- [14] Wu Z, Tang Z, Shang M, et al. Comparative analysis of immune effects in mice model: *Clonorchis sinensis* cysteine protease generated from recombinant *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* spores[J]. Parasitol Res, 2017, 116(7): 1811-1822.
- [15] Chen WJ, Wang X, Lv X, et al. Characterization of the secreted cathepsin B cysteine proteases family of the carcinogenic liver fluke *Clonorchis sinensis* [J]. Parasitol Res, 2014, 113(9): 3409-3418.
- [16] 胡纓, 李艳文, 卢作超. 诊断华支睾吸虫病 4 种粪检方法的比较 [J]. 中国热带医学, 2012, 12(8): 976-978.
- [17] 孙青松, 于妮娜, 尚信池, 等. 华支睾吸虫病在我国的流行及诊断方法研究进展[J]. 动物医学进展, 2019, 40(8): 84-88.
- [18] Kang JM, Yoo WG, Le HG, et al. Partial characterization of two cathepsin D family aspartic peptidases of *Clonorchis sinensis* [J]. Korean J Parasitol, 2019, 57(6): 671-680.
- [19] Kang JM, Bahk YY, Cho PY, et al. A family of cathepsin F cysteine proteases of *Clonorchis sinensis* is the major secreted proteins that are expressed in the intestine of the parasite [J]. Mol Biochem Parasitol, 2010, 170(1): 7-16.
- [20] Li Y, Hu X, Liu X, et al. Serological diagnosis of clonorchiasis: using a recombinant propeptide of cathepsin L proteinase from *Clonorchis sinensis* as a candidate antigen [J]. Parasitol Res, 2012, 110(6): 2197-2203.
- [21] Cheng N, Xu XN, Zhou Y, et al. Cs1, a *Clonorchis sinensis*-derived serodiagnostic antigen containing tandem repeats and a signal peptide [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2018, 12(8): e6683.
- [22] Ma XX, Qiu YY, Chang ZG, et al. Identification of myoferlin, a potential serodiagnostic antigen of clonorchiasis, via immunoproteomic analysis of sera from different infection periods and excretory-secretory products of *Clonorchis sinensis* [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 779259.
- [23] 王婷, 杨庆利, 冷静, 等. 华支睾吸虫 HMGB1 同源分子的识别及其进化研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(9): 1035-1039.
- [24] 赵磊, 莫刚, 李佳, 等. 华支睾吸虫感染 BALB/c 小鼠肝胆管纤维化模型的建立[J]. 中国病原生物学杂志, 2022, 17(10): 1160-1163.
- [25] Kang JM, Ju HL, Lee J, et al. Mapping of the putative epitope domain of *Clonorchis sinensis* paramyosin (CsPmy) recognized by CsPmy-specific immunoglobulin G in sera of human clonorchiasis [J]. Mol Biochem Parasitol, 2015, 201(1): 66-71.
- [26] 刘宜升, 毛克强. ABC-ELISA 检测华支睾吸虫抗体的动态研究 [J]. 中国血吸虫病防治杂志, 1991(3): 142-145.
- [27] Li SY, Shin JG, Cho PY, et al. Multiple recombinant antigens of *Clonorchis sinensis* for serodiagnosis of human clonorchiasis [J]. Parasitol Res, 2011, 108(5): 1295-1302.

【收稿日期】 2023-09-14 【修回日期】 2023-12-01