

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.22.034

STAT3 信号通路-程序性坏死在肝病中的研究进展*

李霞¹, 邓洁¹, 汪杰¹, 黄美颖²综述, 何毅怀^{1△}审校
(遵义医科大学附属医院: 1. 感染科; 2. 儿科, 贵州遵义 563003)

[摘要] 信号传导与转录激活因子-3(STAT3)是肝细胞间信号传导的重要转录因子,介导适应性反应、炎症反应、肝细胞增殖等,参与了多种肝病的发病过程。近年来,研究发现在多数肝病的发生、发展过程中细胞程序性坏死均充当着重要角色,STAT3 介导的信号通路与该细胞死亡方式密切相关。该文将 STAT3 信号通路、细胞程序性坏死与肝病之间的研究作一综述。

[关键词] 信号传导与转录激活因子-3; 白细胞介素-6; 糖蛋白-130; 程序性坏死; 肝病

[中图分类号] R575 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)22-3931-06

Research progress of STAT3 signaling pathway-programmed necrosis in liver disease*

LI Xia¹, DENG Jie¹, WANG Jie¹, HUANG Meiyong², HE Yihuai^{1△}

(1. Department of Infectious Diseases; 2. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Guizhou 563003, China)

[Abstract] Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is an important transcription factor for signal transduction between hepatocytes, which mediates multiple responses such as adaptive response, inflammatory response, and hepatocyte proliferation, participates in the pathogenesis of many liver diseases. Recent studies have found that the cellular programmed necrosis plays an important role in the occurrence and development of most liver diseases, the STAT3-mediated signaling pathway is closely related to this cell death mode. Therefore, this article reviews the researches in STAT3 signal pathway, cellular programmed necrosis and liver disease.

[Key words] signal transducer and activator of transcription 3; interleukin 6; glycoprotein 130; necroptosis; hepatopathy

肝脏有肝静脉及门静脉双重血液供应,承担着人体重要的代谢和解毒功能,致使其易暴露于各种生物及化学致病因子中,如乙型肝炎病毒、多种中草药、抗结核药及化学毒物等,这些因素常可导致肝损伤,严重者甚至可发展为肝衰竭,危及患者生命安全^[1]。肝细胞变性、死亡被认为是发生多种肝病的基本环节,而细胞程序性坏死(也称为坏死性凋亡)是新近发现的一种细胞死亡方式,因此,研究控制肝细胞程序性坏死对治疗肝病、减轻肝损伤具有重要意义^[2]。肝脏受损时激活急性期反应、内质网应激等反应保护受损肝细胞,以维持肝脏正常结构及功能^[3]。有研究发现,肝损伤患者白细胞介素-6(interleukin6, IL-6)高表

达,并通过其受体——糖蛋白 130(glycoprotein 130, gp130)激活信号传导与转录激活因子-3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),介导急性期反应。STAT3 信号是调节肝细胞存活、增殖及分化的重要信号,涉及多种肝病的发病过程。现将肝病中 STAT3 信号通路与细胞程序性坏死的研究综述如下,旨在为今后预防及诊治肝病提供新的思路。

1 STAT3 信号通路

STAT3 在 1994 年由 AKIRA 等在研究干扰素诱导基因转录时发现,其作为 IL-6 信号传递中的急性期反应因子被鉴定为一个胞浆蛋白家族,由 750~795 个氨基酸组成,存在 α 、 β 、 γ 、 δ 4 种异构体^[4]。STAT3

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81560110);贵州省社会发展领域基金资助项目(黔科合支撑[2019]2803号);贵州省卫生健康委员会科学技术基金资助项目(gzswkj2020-1-041);遵义医科大学研究生科研基金资助项目(ZYK035)。 作者简介:李霞(1992-),住院医师,硕士,主要从事肝衰竭发病机制及诊治方面研究。 △ 通信作者, E-mail:993565989@qq.com。

主要通过其功能蛋白间的相互作用参与各种疾病的发生、发展,而 IL-6/gp130/Janus 激酶(Janus kinases,JAK)/STAT3 信号通路的传导是 STAT3 发挥其功能的关键。

1.1 IL-6/gp130/JAK/STAT3 信号通路的传递

IL-6/gp130/JAK/STAT3 信号的经典作用之一是参与肝脏急性期反应。IL-6 由淋巴细胞、单核细胞等多种免疫细胞产生,由其受体介导,发挥多种生物学功能。IL-6 受体(IL-6R)由 2 条 gp 链组成,即 α 链(gp80)相对分子质量为 80×10^3 和 β 链(gp130)相对分子质量为 130×10^3 ^[5]。gp80 缺少胞内区,与 IL-6 低亲和性结合后与 gp130 高亲和性结合,向细胞内传递信息,介导急性期反应^[6]。同时 IL-6 可通过其受体——gp80/gp130 启动肝再生,参与修复肝损伤。gp130 是一种细胞膜蛋白,内质网在其合成过程中起着核心作用,至少是 8 种细胞信号分子的下游配体复合物的一部分,包括 IL-6、IL-11、IL-27、睫状神经营养因子、心肌营养素-1、抑瘤素-M、白血病抑制因子和心肌营养素样细胞因子^[7]。在经典信号途径中,IL-6R α /gp130 相互作用合成多聚体,激活介导下游信号分子活化发挥生物学效应,包括介导 JAK-STAT、细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK-MAPK)和磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K-AKT) 3 种途径的细胞内信号传导^[8]。有研究表明,体内存在可溶型 gp130 的表达,被认为是 IL-6 转移信号途径的天然抑制剂。

1.2 STAT3 信号的生物学效应

STAT3 主要由 7 个部分构成^[9]:(1)N 端结构域,主要与 STAT3 的多聚体化有关;(2)C 端结构域,磷酸化 STAT3 的特定氨基酸,从而对下游基因的表达起调节作用;(3)DNA 结合结构域,在其核转移过程中具有一定的作用,以二聚体的形式结合 DNA;(4)卷曲螺旋结构域,是转录因子和调节蛋白的结合位点;(5)连接区,具有稳定 DNA 结合域的作用;(6)Src 同源域 3(SH3)区,其功能尚不明确;(7)SH2 区,参与了 STAT3 的酪氨酸磷酸化。STAT3 均能被 IL-6 家族的细胞因子激活,是介导 IL-6 功能的重要信号分子^[10]。IL-6 家族的细胞因子与其受体结合可诱导 gp130 的同源或异源二聚化,使下游 JAK 自发磷酸化并活化。活化的 JAK 使受体胞质区 gp130 磷酸化,随后为 STAT3 的 SH2 区提供了停靠位点,并磷酸化 STAT3 的酪氨酸 705(Tyr705),使其活化。2 个激活的 STAT3 通过 SH2 区与磷酸化的 Tyr705 反式结合形成二聚体,调节靶基因的转录活性。STAT3 可以激活的主要靶基因包括细胞周期蛋白 1(Cyclin D1)、

Cyclin D2、Cyclin D3、Cyclin A、细胞分裂周期因子 25A(cdc25A)、c-myc、Bcl-XL、血管内皮生长因子(VEGF)、Survivin、Pim-1 原癌基因等,以及下调 p21、p27 等一系列蛋白,调节细胞周期、凋亡、炎症反应及血管生成等。最近有研究表明,STAT3 Tyr727 上的磷酸化被认为以转录无关的方式增加呼吸链复合体 I 和 II 的活性,故认为 STAT3 也参与了线粒体相关代谢^[11]。除 JAK 外,其他途径的相互干扰也会导致 STAT3 磷酸化和活化,如丝裂原活化蛋白激酶和哺乳动物雷帕霉素蛋白途径。得益于 STAT3 调节基因的转录活性的多样性,STAT3 信号传导通路在某些情况下可参与肿瘤的发展、损伤的修复及炎症反应的级联效应等。正常细胞及生理状况下 STAT3 的活化是快速且瞬时的,这是基于生理性负性调节途径的存在^[12]。负性调节 STAT3 信号的蛋白主要包括 Src、同源区蛋白酪氨酸磷酸酶 1/2^[13]、抑癌基因的细胞信号转导(SOCS)家族反馈抑制剂^[14]、蛋白酪氨酸磷酸酶、活性 STAT 蛋白抑制剂^[15]等。当损伤因素持续作用于细胞,这种生理状态下的平衡将会失调。

2 程序性坏死

程序性坏死与坏死在形态学上有类似的改变,并且有严格的分子调控机制^[16]。坏死的特点主要表现为细胞体积明显增大、线粒体等细胞器膨胀和细胞内容物释放^[17]。细胞坏死过程中释放的大量细胞内容物会激活机体免疫应答,广泛参与各种疾病的病理生理过程中。

目前,存在多种受体诱导和调控程序性坏死的发生,以肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor,TNFR)家族或 Toll 样受体家族调控启动最为常见,但其典型的是 TNFR1 介导的信号传导通路^[18]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、TNFR1 及受体相互作用蛋白激酶 1(receptor interacting protein kinase 1,RIP1)形成的复合体 I,启动了程序性坏死。TNF- α 具有免疫应答、炎症反应、细胞损伤等功能,主要由单核巨噬细胞产生。TNF- α 刺激其细胞膜受体——TNFR1 在细胞膜的细胞质面形成复合物 I,激活下游的核因子- κ B(nuclear factor-kappa B,NF- κ B),调节细胞生存和炎症反应。复合物 I 通过调控泛素化的酶作用促使复合物 II 的形成,在不同条件下发生不同形式的细胞死亡。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(cysteiny aspartate specific proteinase 8,caspase-8)以酶原的形式存在,处于 TNF- α /TNFR1 下游,是复合物 II 启动细胞程序性坏死与凋亡的分界点^[19]。RIP1、TNFR3 受 RIP 激酶激活彼此相互作用形成异二聚体,caspase-8 受到抑制,

导致坏死复合体 II b 形成,诱发程序性坏死。相反,去泛素化的 RIP1 与下列信号分子,如 TNFR1 相关死亡区段结合蛋白(TRADD)、Fas 相关的活性域、Fas 相关死亡区段结合蛋白(FADD)样 IL-1 β 转换酶抑制蛋白、caspase-8 等形成复合物,以激活 caspase-8,断裂 RIP3 的天冬氨 328 位点,形成复合体 II a,则发生凋亡。

RIP1/RIP3 组成的复合体 II b 传达了细胞程序性坏死的信号。RIP 家族具有同一类的激酶结构,与含死亡结构域(如 TRADD、TNFR1、Fas 等)结合或自身相互调控参与程序性坏死和信号传导等,也可以激活 caspase-8 产生活性氧^[20]。RIP1 的 C 端具有死亡结构域,其功能受泛素化和磷酸化的控制。有研究表明,TNF- α 可以诱导 RIP1 和死亡诱导信号复合物形成一个稳定的泛素链,使 RIP1 具有促进细胞死亡的功能,进而参与细胞的存活、坏死、凋亡等^[21]。有研究发现,RIP3 的 C 端具有一段与 RIP1 相同而不存在于 RIP 家族其他成员中的片段,即 RIP 同型结构域(RIP homotypic interaction motif, RHIM),这种同型结构赋予了 RIP3 与 RIP1 相互作用的结构基础,RHIM 能与 RIP1 结合并发生磷酸化从而调控 NF- κ B 的活性变化,使之在介导细胞的存活方面发挥重要作用^[22]。RIP3 是在细胞凋亡及程序性坏死间相互转换的关键蛋白^[23]。在 TNF- α 诱导的程序性坏死途径中 RIP3 呈高度磷酸化状态,其丝氨酸 227 位点的磷酸化是关键,可传递募集与激活底物分子——混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL),使其苏氨酸 357 和丝氨酸 358 位点发生磷酸化,进而促使细胞发生程序性坏死。另外,有研究表明,RIP3 磷酸化能被坏死性凋亡抑制剂 1(Nec-1)抑制,而 Nec-1 作为 RIP1 的抑制剂已得到证实。RIP3、RIP1 存在紧密的相互作用,包括 RIP3 对 RIP1 的直接和间接磷酸化作用,以及 RIP1 在 ser161 位点的自磷酸化作用,通过破坏细胞的能量代谢平衡,触发程序性坏死。

RIP1、RIP3 和 MLKL 形成的坏死体执行了细胞的死亡。MLKL 是 RIP3 行使功能的关键性底物,细胞发生坏死性凋亡的执行蛋白。RIP3 与 MLKL 的 C 末端激酶结构域结合,使 MLKL 中 T357/S358 两个位点发生磷酸化,并暴露其激酶结构域,与相应的效应分子彼此作用,激活坏死复合体使细胞发生病理生理改变^[24]。通过敲减 MLKL 的细胞探索到其介导坏死必须依赖 N 尾端^[25]。MLKL 蛋白的 N-末端螺旋束在磷酸化后发生折叠,形成四聚体,可进一步与细胞膜或细胞器膜中的磷脂酰肌醇脂质(phosphati-

dylinositol lipids, PIP)结合,从而开放细胞膜孔道破坏膜的完整性,引起细胞 Ca²⁺、Na⁺ 内流造成细胞或细胞器肿胀,最终引起细胞崩解导致其呈坏死样改变^[26]。抑制 PIP 的合成会减少由 MLKL 诱导的坏死^[27]。MLKL 的下游还参与了调节活性氧的产生,进一步加重程序性坏死进程,可能与募集一种线粒体蛋白磷酸酶——磷酸甘油酸变位酶家族成员 5;(PGAM5)并使之磷酸化有关。PGAM5 的活化可以造成以特定结构排列的线粒体发生节段性断裂,其剪切体 PGAM5S 招募线粒体分裂因子——动力蛋白相关蛋白 1(Drp1),并去磷酸化其 Ser673 位点调控其鸟苷三磷酸酶家族活性,导致线粒体整体结构破坏,这是程序性坏死的必要过程^[28]。此外,MLKL 还存在一种有别于 TNF 诱导的坏死调节系统参与细胞死亡:MLKL 蛋白的 C 端融合表达了糖皮质激素受体的激素结合域(HBD)标签(HBD 结构域来源于激素受体结合配体的关键部位,能够在小分子 40HT 的诱导下以同源二聚体的形成结合在一起,从而成为一个可以特异性诱导目标蛋白二聚化的经典体系),在 40HT 的诱导下表达了 MLKL-HBD 的细胞出现了明显的细胞坏死,而作为对照的过表达 HBD 的细胞则没有发生死亡^[29]。尽管目前 MLKL 参与程序性坏死的精确机制尚不明确,但研究已证实,通过多机制使 MLKL 沉默可抑制坏死性凋亡,故抑制 MLKL 表达有望缓解某些肝病的进展。

3 STAT3 信号通路与程序性坏死

有研究表明,STAT3 调控细胞程序性坏死过程。STAT3 可通过与 TNF- α 、Caspase、RIP1、RIP3 等相互调控影响细胞的程序性死亡。TNF- α 是诱导坏死性凋亡的起点,在 TNF- α 受体的下游线粒体中的活性氧产生被认为是坏死作用的必要条件,抗氧化剂或线粒体复合物 I 抑制剂可以减轻 TNF- α 诱导的细胞损伤。STAT3 可通过与线粒体复合物 I 的一个亚基 GRIM-19 相互作用,导致 STAT3 转位到线粒体,诱导活性氧产生,增加程序性坏死,故抑制 STAT3 表达可缓解 TNF- α 介导的活性氧生成及细胞坏死^[30]。STAT3 被证明是钙蛋白酶的下游,可以调节 RIPK3 表达和 MLKL 磷酸化。此钙蛋白酶-STAT3-RIPK 轴诱导内质网应激和线粒体钙异常^[31]。目前已明确 IL-6/gp130/JAK/STAT3 信号通路可参与调控细胞凋亡,并在细胞损伤时通过促使细胞周期蛋白 D1/细胞周期蛋白依赖性激酶 4(cyclin D1-Cdk4)复合物的产生,促进细胞修复损伤及细胞增殖,但该通路与程序性坏死的研究甚少见。在关于内质网应激对急性肝损伤肝内 gp130 表达影响的研究中发现:敲减

gp130 后磷酸化的 STAT3 表达下调,而 RIP3 表达上调,通过实验已验证 gp130 对急性肝损伤具有一定的缓解作用。作为 gp130 下游分子——STAT3 是否通过此通路抑制肝细胞程序性坏死或激发炎症反应涉及肝细胞受损的保护作用中,以及以何种机制参与均需要后续进一步完善实验明确。

细胞发生程序性坏死时细胞质膜及细胞器破裂会释放大量炎症因子,对 IL-6/gp130/JAK/STAT3 信号通路具有广泛的调控作用。如 TNF- α 是一种内源性致热原,可诱导肝细胞急性期蛋白合成,包括刺激 IL-6 的生成。有研究发现,肝损伤在炎症恢复阶段,TNF- α 通过 JAK/STAT、NF- κ B 等信号通路激活增殖相关基因表达,促进肝细胞增殖;在 TNF- α 诱导的坏死过程中 RIP1 的表达或活性对 STAT3 在丝氨酸 727 上发生磷酸化具有关键性作用。MLKL 在 TNF- α 介导的程序性坏死中可调节线粒体活性氧的产生,而 STAT3 在其过程中具有重要的作用,不排除 MLKL 具有直接激活 STAT3 的可能。同样,STAT3 相关信号通路对程序性坏死也具有一定的调控作用。有研究发现,JAK2 可由某些细胞因子激活后诱导 STAT3 的磷酸化,活化的 STAT3 通过激活 NF- κ B 参与介导 TNF- α 、IL-6 等炎症介质的表达及释放,反作用激活 JAK2/STAT3 信号通路,导致炎症反应扩大;此外,骨髓来源的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSC)分泌 IL-6 激活 STAT3,进而激活组蛋白甲基转移酶和 DNA 甲基转移酶,以诱导表观遗传沉默 TNF-RIP1 坏死病途径,从而促进 MDSC 存活及积累^[32]。有研究发现,在肝损伤模型中 gp130 可使磷酸化 STAT3 表达上调,并下调 RIP3 的表达,可见 gp130 对肝细胞程序性坏死具有缓解作用,但目前机制尚不明确。总之,2 条信号通路存在相互调控,但具体调控的分子机制及作用靶点仍有很大的研究空间。且 STAT3 具有多重作用机制,一方面通过炎症反应加重损伤;另一方面可参与损伤增殖修复,推测可能在不同条件下、不同器官组织中因不同信号通路调控及自身表达的量产生不同效应。

4 程序性坏死与肝病

肝细胞变性、死亡被认为是由药物、病毒感染和脂肪摄取堆积等引起的急性和慢性肝损伤的共同机制。肝细胞死亡被认为是肝病中最重要的病理表现,而肝细胞死亡速度、数量决定了肝病的严重程度。细胞死亡可表现为多种方式,如凋亡、自噬、坏死和程序性坏死^[2]。程序性坏死参与了多种病毒性肝炎、酒精性肝病、代谢性肝病、胆汁淤积性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等疾病的转归。动物实验证实,

在长时间酒精作用相关中毒性肝损伤中 RIP3 蛋白表达上调,并且参与了肝细胞脂肪变性和程序性坏死的发生,当敲除 RIP3 后相应病理改变也会减轻^[33]。中链脂肪酸可通过下调 MLKL 的表达而减轻脂多糖诱导的肝损伤^[34]。在原发性胆汁淤积患者肝组织 RIP3、MLKL 的表达与肝损伤呈正相关;胆汁淤积小鼠模型敲除 RIP3 后肝细胞坏死减轻;并且还发现 RIP3 的缺乏可加重慢性阻塞性胆汁淤积动物的胆汁淤积,可能与 RIP3 敲除后引起血红素氧合酶-1 表达升高有关^[35]。有研究发现,在乙型病毒性肝炎相关慢加急性肝衰竭病情演变中,RIP3 介导的肝细胞程序性坏死具有不容小觑作用^[36];靶向抑制程序性坏死似乎可以减轻非酒精性脂肪肝的进展。近年来,有研究也发现,肝细胞损伤发生内质网应激时 gp130 蛋白表达上调,当敲减 gp130 时内质网应激对肝细胞的损伤加重,磷酸化 RIP3 及 MLKL 表达上调。现已经明确 gp130 可参与细胞程序性坏死的调控,故认为 STAT3 作为 gp130 的下游分子在肝细胞程序性坏死中同样扮演着重要角色。

5 展 望

目前,我国肝病的发病率高,部分患者发展为重症肝病,如各型肝衰竭,病死率高达 80%。持续、大量肝细胞死亡是肝病的基本病理特征。程序性坏死是近年研究最火的细胞死亡方式,而至今有关肝细胞程序性坏死与 STAT3 相关信号通路调控的研究甚少见。因此,通过对 STAT3 与细胞程序性坏死及其信号通路之间串扰在肝病中作用的深入研究,找到抑制或预防肝细胞发生程序性坏死的新方法,对提高肝病预防及诊治具有重要的指导意义。

参考文献

- [1] LÓPEZ-SÁNCHEZ G N, DÓMINGUEZ-PÉREZ M, URIBE M, et al. The fibrogenic process and the unleashing of acute-on-chronic liver failure [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26(1): 7-15.
- [2] AIZAWA S, BRAR G, TSUKAMOTO H. Cell death and liver disease [J]. *Gut Liver*, 2020, 14(1): 20-29.
- [3] REYRS-FERMIN L M, APARICIO-TREJO O E, AVILA-ROJAS S H, et al. Natural antioxidants' effects on endoplasmic reticulum stress-related diseases [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 138: 111229.
- [4] IHLE J N. The Stat family in cytokine signaling

- [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(2): 211-217.
- [5] GARBERS C, HEINK S, KOM T, et al. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2018, 17(6): 395-412.
- [6] FATMA M E, MONA M M, HANAN M E, et al. Evaluation of serum level of IL-6 in chronic Hepatitis C Virus infected egyptian patients [J]. *Am J Med Sci Med*, 2018, 6(1): 5-12.
- [7] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(4): 234-248.
- [8] TATIANA T. A modern approach to interleukin-6 [J]. *Moldovan Med J*, 2018, 3: 47-52.
- [9] YUEN J W, POON L S, CHAN A S, et al. Activation of STAT3 by specific Galpha subunits and multiple Gbetagamma dimers [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(6): 1052-1059.
- [10] SERVAIS F A, KIRCHMEYER M, HAMDO RF M, et al. Modulation of the IL-6-signaling pathway in liver cells by miRNAs targeting gp130, JAK1, and/or STAT3 [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 419-433.
- [11] SHULGA N, PASTORINO J G. Retraction: GRIM-19-mediated translocation of STAT3 to mitochondria is necessary for TNF-induced necroptosis [J]. *J Cell Sci*, 2016, 129(13): 2686.
- [12] ZHENG X J, LIU Y, ZHANG W C, et al. Mineralocorticoid receptor negatively regulates angiogenesis through repression of STAT3 activity in endothelial cells [J]. *J Pathol*, 2019, 248(4): 428-451.
- [13] KIM M, MORALES L D, JANG I S, et al. Protein tyrosine phosphatases as potential regulators of STAT3 signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2708.
- [14] TAN J, XU J, WEI G, et al. HNF1 α controls liver lipid metabolism and insulin resistance via negatively regulating the SOCS-3-STAT3 signaling pathway [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 1-15.
- [15] NOMAIR A M, AHMED S S, NOMEIR H M, et al. The role of protein inhibitor of activated STAT3 and miRNA-18a expressions in breast cancer [J]. *Egypt J Med Human Genet*, 2019, 20(1): 840.
- [16] MOLNÁR T, MÁZLÓ A, TALAF V, et al. Current translational potential and underlying molecular mechanisms of necroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 860.
- [17] TONNUS W, MEYER C, PALIEGE A, et al. The pathological features of regulated necrosis [J]. *J Pathol*, 2019, 247(5): 697-707.
- [18] MORTON P E, PERRIN C, LEVITT J, et al. TNFR1 membrane reorganization promotes distinct modes of TNF α signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(592): 2418.
- [19] SCHWARZER R, LAURIEN L, PASPARAKIS M. New insights into the regulation of apoptosis, necroptosis, and pyroptosis by receptor interacting protein kinase 1 and caspase-8 [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2020, 63: 186-193.
- [20] DECLERQ W, VANDEN BERGHE T, VANDENABEELE P. RIP kinases at the crossroads of cell death and survival [J]. *Cell*, 2009, 138(2): 229-232.
- [21] DE ALMAGRO M C, GONCHAROV T, IZRAEL-TOMASEVIC A, et al. Coordinated ubiquitination and phosphorylation of RIP1 regulates necroptotic cell death [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(1): 26-37.
- [22] HU H, WU X, WU G, et al. RIP3-mediated necroptosis is regulated by inter-filament assembly of RIP homotypic interaction motif [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(1): 251-266.
- [23] YUPING L, TING L, TIAN TIAN L, et al. RIP1/RIP3-regulated necroptosis as a target for multifaceted disease therapy (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 771-786.
- [24] CHEN J, KOS R, GARSSSEN J, et al. Molecular insights into the mechanism of necroptosis: the necrosome as a potential therapeutic target [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1486.
- [25] WU J, HUANG Z, REN J, et al. Mlkl knockout mice demonstrate the indispensable role of Mlkl in necroptosis [J]. *Cell Res*, 2013, 23(8): 994-1006.
- [26] JOHNSTON A, WANG Z. Necroptosis: MLKL Polymerization [J]. *J Nat Sci*, 2018, 4(7): e513.

- [27] NEGRONI A, COLANTONI E, PIERDOMENICO M, et al. RIP3 and pMLKL promote necroptosis-induced inflammation and alter membrane permeability in intestinal epithelial cells [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(11):1201-1210.
- [28] LEE K H, KANG T B. The molecular links between cell death and inflammasome [J]. *Cells*, 2019, 8(9):1057.
- [29] 陈鑫. 超高分辨率显微成像研究 MLKL 依赖的细胞坏死机制 [D]. 厦门: 厦门大学, 2013.
- [30] SHULGA N, PASTORINO J G. GRIM-19-mediated translocation of STAT3 to mitochondria is necessary for TNF-induced necroptosis [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(12):2995-3003.
- [31] KIM H, ZAMEL R, BAI X H, et al. Ischemia-reperfusion induces death receptor-independent necroptosis via calpain-STAT3 activation in a lung transplant setting [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(4):595-608.
- [32] SMITH A D, LU C, PAYNE D, et al. Autocrine IL6-mediated activation of the STAT3-DNMT axis silences the TNF α -RIP1 necroptosis pathway to sustain survival and accumulation of myeloid-derived suppressor cells [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(15):3145-3156.
- [33] WANG S, NI H M, DORKO K, et al. Increased hepatic receptor interacting protein kinase 3 expression due to impaired proteasomal functions contributes to alcohol-induced steatosis and liver injury [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(14):17681-17698.
- [34] ZHANG L, WANG X, CHEN S, et al. Medium-chain triglycerides attenuate liver injury in lipopolysaccharide-challenged pigs by inhibiting necroptotic and inflammatory signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11):3697.
- [35] ZHUANG Y, XU H C, SHINDE P V, et al. Fragile X mental retardation protein protects against tumour necrosis factor-mediated cell death and liver injury [J]. *Gut*, 2020, 69(1):133-145.
- [36] CHEN L, CAO Z, YAN L, et al. Circulating receptor-interacting protein kinase 3 are increased in HBV patients with acute-on-chronic liver failure and are associated with clinical outcome [J]. *Front Physiol*, 2020, 11:526.

(收稿日期:2021-02-18 修回日期:2021-07-08)

(上接第 3930 页)

- [34] METCALF J, MITCHISON H, PALMER J, et al. Natural history of early primary biliary cirrhosis [J]. *Lancet*, 1996, 348(9039):1399-1402.
- [35] TERZIROLI BERETTA-PICCOLI B, STIRNIMANN G, MERTENS J, et al. Primary biliary cholangitis with normal alkaline phosphatase: a neglected clinical entity challenging current guidelines [J]. *J Autoimmun*, 2020, 116:102578.
- [36] GERUSSI A, BERNASCONI D, O'DONNELL S, et al. Measurement of gamma glutamyl transferase to determine risk of liver transplantation or death in patients with primary biliary cholangitis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021, 19(8):1688-1697.
- [37] HEATHCOTE E. Management of primary biliary cirrhosis. The American association for the study of liver diseases practice guidelines [J]. *Hepatology*, 2000, 31(4):1005-1013.
- [38] SUN C, XIAO X, YAN L, et al. Histologically proven AMA positive primary biliary cholangitis but normal serum alkaline phosphatase: is alkaline phosphatase truly a surrogate marker [J]. *J Autoimmun*, 2019, 99:33-38.
- [39] TANAKA A, HIROHARA J, NAKANO T, et al. Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis [J]. *Hepatol Res*, 2018, 48(9):727-734.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2021-07-28)