

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.002895

白细胞衍生趋化因子 2 在肝脏疾病中的作用及研究进展

明廷凤,袁 博,曾 仲

(昆明医科大学第一附属医院器官移植中心,昆明 650000)

【摘要】肝脏是人体重要的新陈代谢和解毒器官,当受到各种致病因素侵袭时,肝脏正常的生理生化功能受到影响,从而导致肝脏疾病。白细胞衍生趋化因子 2(leukocyte cell-derived chemotaxin-2,LECT2)是一种主要由肝细胞分泌的碱性蛋白,在人体的各个系统中有着诸多重要功能,如控制和调节免疫系统、改变葡萄糖代谢、促进骨骼生长、控制细胞周期和分裂等。不同疾病状态下 LECT2 水平变化的临床意义是不同的。在不同类型的肝病患者中,血清和肝组织中 LECT2 水平与肝功能下降、病理分期密切相关。大量的动物研究和体外实验表明,LECT2 的异常表达导致代谢紊乱、肝脏炎症、纤维化及肿瘤的发生。本文通过复习近几年国内外的相关文献,对 LECT2 的分子概念及其与肝脏疾病的发生发展、侵袭转移等之间的关系进行综述,以探讨 LECT2 是否可作为治疗不同肝病的潜在靶点。

【关键词】白细胞衍生趋化因子 2;肝纤维化;肝炎;肝癌

【中图分类号】R333.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-12-16

Role and research progress of leukocyte cell-derived chemotaxin-2
in liver diseases

Ming Tingfeng, Yuan Bo, Zeng Zhong

(Department of Organ Transplantation, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】The liver is an important metabolism and detoxification organ of the human body. When affected by various pathogenic factors, the normal physiological and biochemical functions of the liver are affected, leading to liver diseases. Leukocyte cell-derived chemotaxin-2 (LECT2) is a basic protein secreted mainly by liver cells, which has many important functions in various systems of the human body, such as controlling and regulating the immune system, changing glucose metabolism, promoting bone growth, controlling cell cycle and division, etc. The clinical significance of changes in LECT2 levels in different disease states is different. In patients with different types of liver diseases, the level of LECT2 in serum and liver tissue is closely related to the decline of liver function and pathological staging. A large number of animal studies and *in vitro* experiments have shown that the abnormal expression of LECT2 leads to metabolic disorders, liver inflammation, fibrosis and tumors. This article reviews the relevant domestic and foreign literature in recent years, and reviews the molecular concept of LECT2 and its relationship with the occurrence and development of liver diseases, invasion and metastasis, etc., to explore whether LECT2 can be used as a potential target for the treatment of different liver diseases.

【Key words】leukocyte cell-derived chemotaxin-2; liver fibrosis; hepatitis; liver cancer

肝脏是人体重要的新陈代谢和解毒器官,不仅具有分泌胆汁、调节酸碱平衡、物质代谢等功能,而且是蛋白质合成的重要部位。当各种致病因素侵袭肝脏时,如病毒感染、毒素、自身免疫缺陷和酗酒等,肝功能受到损害,导致各种肝脏疾

病。持续性肝损伤最终导致肝衰竭和肝癌,严重影响人们的生活质量。白细胞衍生趋化因子 2(leukocyte cell-derived chemotaxin-2,LECT2)是主要由肝细胞分泌的一种碱性蛋白。LECT2 作为趋化因子的一种,在清除病原体、维持免疫功能平衡、造血调控、炎症反应、肿瘤转移和侵袭等方面发挥极其重要的作用。越来越多的证据表明,LECT2 的表达异常在肝脏疾病中起着重要作用,因此进一步探索 LECT2 在肝脏疾病中参与炎症及免疫反应的各种潜在机制,有助于早期识别有风险的患者,并尽早干预以延缓肝脏疾病进展。本综述旨在描述 LECT2 在各类肝脏疾病中的作用和调节。

作者介绍:明廷凤,Email:1732012946@qq.com,

研究方向:肝移植与肝再生。

通信作者:曾 仲,Email:zzong9933@163.com。

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(编号:81960124)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210918.1520.008.html>
(2021-09-22)

1 LECT2 的生物学特性及功能

LECT2 是由 133 个氨基酸和 3 个二硫键组成的分子量大小为 16 kD 的碱性分泌蛋白^[1],于 1996 年由 Yamagoe S 等^[1]从植物血细胞凝集素 P 激活的人 T 细胞系 SKW-3 细胞的培养液中纯化出的一种中性粒细胞趋化因子。Yamagoe S 等^[2]通过荧光定位的方法将人 LECT2 基因定位到人染色体 5q31.1-q32 上,该区域靠近白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子基因。LECT2 基因的跨度约为 8 kb,包含 4 个外显子和 3 个内含子,被翻译为 1~1.3 kb 的 mRNA。引物延伸分析显示,在翻译起始密码子上游 70~230 个核苷酸内有 4 个不同的主要转录起始位点和几个次要起始位点。人类的 LECT2 基因和牛科动物的 LECT2 基因有 86% 的同源性,与从胎牛骨髓软骨的解离性提取物中分离出的软骨调节蛋白 II 类似。且人类 LECT2 与鸡髓样蛋白 1(mim-1)高度同源,mim-1 基因是成髓细胞血症转录因子(myeloblastosis, MYB)靶基因,在鸡未成熟的粒细胞中特异性表达^[3]。通过质谱和 X 射线研究表明,LECT2 属于金属内肽酶 M23 家族^[4],该蛋白家族广泛存在于噬菌体和细菌中,LECT2 是唯一存在于人体内的金属内肽酶 M23 家族蛋白。M23 家族蛋白通常是锌依赖性金属内肽酶,锌在许多蛋白质中起结构或催化作用^[5]。每个 LECT2 分子包含 1 个锌原子,表明 LECT2 是锌结合蛋白。锌原子在 LECT2 的 N 端形成链内环状结构,LECT2 潜在的底物结合凹槽被此环状结构封闭,防止蛋白质被水解^[6],并且锌原子能够抑制 LECT2 形成低聚物^[7]。锌原子形成的结构域维持 LECT2 的活性位点和正确的空间结构,有助于保持蛋白质活性。

Nagal H 等^[8]通过间接免疫过氧化物酶标记技术研究发现 LECT2 在人体各个组织中均有表达,且 LECT2 的表达受炎症和纤维化的影响。LECT2 的广泛表达引起了研究人员对 LECT2 在各组织中作用的研究兴趣。随着对 LECT2 功能的认识迅速扩大,越来越多的研究证明 LECT2 参与机体中诸多病理改变,如败血症^[9-10]、糖尿病^[11-13]、关节炎^[14-15]、淀粉样变性^[16-18]、造血干细胞的扩增和动员^[19]及肿瘤的转移与侵袭^[20-21]等。

2 LECT2 在肝脏疾病中的作用

2.1 LECT2 与肝炎

有研究认为,LECT2 的表达与肝炎有关。例如,Segawa Y 等^[22]通过建立刀豆球蛋白 A(concanavalin A, Con A)诱发肝炎的小鼠模型,探讨了 ConA 诱导肝损伤后小鼠肝脏 LECT2 mRNA 表达的变化。结果显示,小鼠注射 ConA 后,LECT2 mRNA 的表达先下降随后恢复,而肝脏血清谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和 DNA 片段化程度先逐渐升高而后降低。当 ALT 降至正常水平,表明肝损伤已恢复时,在肝

脏中再次观察到 LECT2 mRNA 的表达,因此认为肝细胞 LECT2 mRNA 表达的改变可能与肝损伤有关。且进一步研究发现,在 ConA 诱导肝损伤后,给小鼠注射含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(caspase)抑制剂 Z-VAD-FMK 可抑制 ConA 诱导的肝损伤后 8 h 肝脏 ALT 升高和 DNA 片段化,但不能抑制 LECT2、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)mRNA 的表达^[22]。且 LECT2 mRNA 表达的变化与 TNF- α 和 IFN- γ mRNA 的表达呈负相关。这些结果提示,肝损伤后 LECT2 mRNA 的表达降低与细胞凋亡无直接关系,可能与肝组织中 TNF- α 或 IFN- γ mRNA 的表达呈负相关。

随后 Saito T 等^[23]通过 LECT2 基因缺失小鼠进一步证实了 LECT2 在 ConA 诱导的肝炎中的作用,在 LECT2 基因缺失的小鼠肝脏中 NKT 细胞增多,常规 T 细胞、NK 细胞和其他细胞类型的比例与野生型小鼠相当。且经 α -半乳糖神经酰胺刺激后(特异性激活 V α 14 NKT 细胞),在 LECT2 基因缺失的小鼠中 IL-4 和 IFN- γ 与肝脏中 NKT 细胞数量增加一致。NKT 细胞形成一个独特的 T 细胞亚群,具有 NK 细胞的一些特征,NKT 细胞产生大量的 IL-4 和 FasL,从而导致 LECT2 缺失的小鼠在 ConA 诱导下产生更加严重的肝损伤,LECT2 可能维持着肝脏中 NKT 细胞的动态平衡。然而 Okumura A 等^[24]通过建立脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)/d-半乳糖胺(d-galactosamine, d-GalN)诱导的急性肝损伤模型,发现 LECT2 缺陷能够减轻此种肝损伤。已知 IFN- γ 有助于 LPS/d-GalN 诱导的肝细胞凋亡和损伤^[25],通过流式细胞分析发现,与野生型小鼠相比,LECT2 缺陷型小鼠肝 NK 和 NKT 细胞中的 IFN- γ 产生明显减少。因此 LECT2 缺陷能够减轻 LPS/d-GalN 诱导的急性肝损伤可能与肝 NK 和 NKT 细胞中 IFN- γ 产量的下降。LECT2 在肝炎中有重要的病理功能,可能取决于免疫反应细胞(例如 T 细胞或巨噬细胞)的启动,其具体作用机制有待进一步研究。

2.2 LECT2 与肝纤维化

各种损伤因素导致肝脏损伤,肝内结缔组织过度沉积导致肝纤维化,如损伤因素长期存在,长期持续的肝纤维化就会发展为肝硬化,最后导致肝癌。肝纤维化的发病机制复杂,目前尚无有效的治疗方法。赵金凤等^[26]研究了 LECT2 在胆道闭锁肝纤维化中的表达及临床意义,通过选取患儿术中组织样本,其中胆道闭锁(biliary atresia, BA)患儿 18 例设为 BA 组,先天性胆管扩张症(congenital biliary dilatation, CBD)患儿 2 例设为 CBD 组,通过免疫组织化学染色检测 LECT2、CD31 的表达程度,结果显示 BA 组中肝组织的 LECT2 表达明显增高;BA 组组织汇管区微血管密度也明显高于 CBD 组织组。说明 LECT2 的表达水平与肝纤维化程度呈正相关,且与汇管区新生血管数量呈明显的正相关。而后选取黄疸患儿 31 例,其中经胆管造影确诊为 BA 的患儿 17 例,设为 BA 组,非 BA 的黄疸患儿 7 例,设为非 BA 组;体检肝功能正常且无感染

性疾病的婴儿 7 例作为对照组。留取 3 mL 新鲜外周血,使用 ELISA 法检测血清 LECT2 水平,结果显示 BA 组患儿血清中 LECT2 明显上调。因此赵金凤等认为 BA 肝组织 LECT2 表达量随着汇管区新生血管增加而增加,从而促进肝纤维化。

Xu M 等^[27]发现 LECT2 在肝纤维化中高表达,且在进展期肝硬化中 ALT 水平和谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)/ALT 比值几乎没有指示价值,而血清 LECT2 水平却显著升高。进一步研究发现 LECT2 是一种内皮细胞(endothelial cell, EC)特异性孤儿受体 Tie1 的配体。Tie1 和 Tie2 是 EC 特异性受体酪氨酸激酶,可以异源二聚体的形式存在。它们是胚胎血管重塑和成熟所必需的,同时也参与出生后的血管病理,包括肿瘤血管生成和动脉粥样硬化。但 Tie1-Tie2 相互作用的调控和下游信号转导复杂,尤其是 Tie1 的作用还不是很清楚。Xu M 等^[27]证明 LECT2 直接与 Tie1 的 Ig3 结构域结合,使 Tie1/Tie2 由异二聚体转变为同源二聚体,导致 Tie1 去磷酸化/失活和 Tie2 的磷酸化/激活,在促进 LSEC 毛细血管化的同时抑制门静脉血管生成和 EC 迁移。但 LECT2 的敲除逆转了这些改变,这表明 LECT2 对 EC 功能的调节依赖它与 Tie1 的相互作用。在血管生成过程中,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)对细胞外基质蛋白的降解是新生血管生长所必需的过程。Xu M 等^[27]的研究结果表明,LECT2/Tie1 可上调过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)中的 PPAR γ 亚型,抑制 MMP2、MMP7、MMP12 和 MMP13 的表达,MAPK/PPAR γ /MMP7/VE-cadherin 是 LECT2/Tie1 的抗血管生成信号通路。

值得注意的是, Tie1/Tie2 复合体在 Tie2 激活和血管生成中的作用似乎很复杂。有报道称,由于 Tie2 磷酸化的空间定位(细胞-细胞或细胞-基质接触)不同,导致其下游的细胞内信号转导(Akt 或 Erk 信号)通路不同,从而分别导致血管静止和生成^[28]。因此 Tie2 的激活在血管静止和血管生成中起双重作用。Seegar TC 等^[29]发现,在细胞表面 Tie1 与 Tie2 形成的复合体会减弱 Tie2 的激活和聚集,抑制下游信号转导。然而, Ang1 能够破坏 Tie1/Tie2 复合体,促进 Tie2 的激活和聚集。由于 Ang1/Tie2 信号在 EC 功能的调节中也起重要作用,因此进一步探索 LECT2-Tie1 轴和 Ang1-Tie2 轴之间的关系对肝脏血管生长可能具有重大意义。

因此血清 LECT2 水平可能作为诊断肝纤维化的指标, LECT2 作为肝纤维化的潜在治疗靶标值得进一步研究。

2.3 LECT2 与肝癌

原发性肝癌目前是全球范围内最常见的恶性肿瘤之一,而我国肝癌发病率、死亡率均居世界首位。肝癌恶性程度高、进展快、易复发转移、死亡率高且常规化疗效不佳。由于不受控制的炎症和细胞分裂是恶性肿瘤的可能病因,因而 LECT2 成为研究癌症发病机制中的新型蛋白。

Uchida T 等^[30]用间接免疫过氧化物酶技术研究 LECT2

在 9 例低度恶性肝细胞癌、5 例晚期肝癌和 19 例癌前病变中的表达情况。结果显示, LECT2 的表达随着肝癌的发展逐渐减少,在完全发展的肝癌中几乎不表达。随后 Ovejero C 等^[31]的临床研究发现 LECT2 在人肝癌中的表达并不是普遍降低, LECT2 是肝脏 Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号转导下游的直接靶蛋白,在 Wnt/ β -catenin 信号通路激活相关的肝肿瘤中 LECT2 上调,而 β -catenin 基因突变的肝癌患者血浆中的 LECT2 水平则明显降低。LECT2 的表达与肿瘤细胞中 LECT2 的负转录调控相关。随后, Okabe H 等^[32]进一步证实了在肝细胞癌中 LECT2 与 β -catenin 的相关性,在 β -catenin 基因敲除的肝癌小鼠模型中,其 LECT2 在血浆中表达水平与野生型小鼠相比明显减少, LECT2 在肝细胞癌中受 β -catenin 的调节。并且 Okabe H 等^[32]认为当患者血浆中的 LECT2 大于 50 ng/mL 时,即可诊断为肝癌,其特异性为 96.1%,阳性值为 97%。因此血浆 LECT2 可能是患者肝癌的潜在生物标志物。与此一致,李祥苏等^[33]的实验研究显示 LECT2 可成为肝细胞癌诊断的血清肿瘤标记物,联合 AFP 应用可明显提升准确性。Phesse TJ 等^[34]通过甲基结合域蛋白 Mbd2 缺乏症的小鼠模型研究发现 LECT2 是一种新型的 Wnt 信号通路抑制剂,且 LECT2 启动子是甲基化 CpG 结合域蛋白 2 和核小体构复合体的直接靶标。

另有研究报道, β -catenin 信号传导诱导了肝细胞中的炎症程序,产生炎症微环境,炎症微环境的强度决定了肿瘤的侵袭程度,而 LECT2 和 iNKT 细胞是此种炎症程序相互关联的关键介质,在缺乏 LECT2 或 iNKT 细胞的模型中,肝 β -catenin 信号触发了高度恶性的肝细胞癌的形成,并伴有肺转移。其可能机制是 LECT2 缺失将炎症单核细胞极化为免疫抑制分子,并在 β -catenin 激活的肝细胞中诱导上皮向间充质转化,从而抑制肝细胞癌的生长和发展^[35]。随后 Chen CK 等^[36]的研究进一步证实了 LECT2 的抑癌作用,提出 LECT2 可通过与 MET 的 α 链结合募集蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B),使 PTP1B 去磷酸化,导致不能激活 AKT 和 ERK 通路,抑制 HGF 诱导的 MET 磷酸化和接头蛋白的解离,降低肝癌的血管侵袭和转移能力。这可能解释了当肝细胞癌进展到晚期时发生的变化之一,丢失了 LECT2 的表达,并导致血管侵袭和转移增加。随后又证实 LECT2 结合血管内皮生长因子受体 2 抑制血管内皮生长因子 165 诱导的肝细胞癌的血管生成^[37]。

因此在 Wnt/ β -catenin 途径的背景下讨论 LECT2 在肝脏中的功能是很重要的。由于 LECT2 在 Wnt/ β -catenin 激活后上调并分泌到血液中,因此可以推测 LECT2 可以作为 Wnt/ β -catenin 激活、肝再生的反应,甚至可以作为 Wnt/ β -catenin 通路的潜在治疗靶点。LECT2 在人类肝细胞癌中的肿瘤抑制作用使其成为潜在的治疗靶标,在肝癌患者的风险分层和总体生存预测中具有巨大的临床应用潜力^[38-39],因此可将这一重要功能作为 LECT2 生物学功能的重点和深入研究的方向。

2.4 LECT2 与非酒精性脂肪性肝病

LECT2 不仅仅参与上述的肝脏病理过程。有研究人员通过对 231 名日本成年受试者进行血清 LECT2 检测,评估 LECT2 与肥胖症和脂肪肝之间的关联。LECT2 与肥胖症的人体测量指标(体质指数、腰围、腰臀比和腰高比)呈正相关。并且多元回归分析显示,LECT2 在男性中 LECT2 与 γ -谷氨酰转肽酶和甘油三酯相关,而在女性中的表达量与血尿素氮,高密度脂蛋白和 γ -谷氨酰转肽酶有关。提出肥胖和脂肪肝会增加血清 LECT2 的水平,并表明 LECT2 是一种新型的肥胖相关蛋白^[40]。与此一致,曾惠娟等^[41]选取 137 例新诊断 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者检测血浆 LECT2 水平,同时进行人体测量及测定各项生化指标。血浆 LECT2 水平与体质指数、 γ -谷氨酰转肽酶、甘油三酯、血尿素氮和高密度脂蛋白等正相关,T2DM 合并 NAFLD 患者血浆 LECT2 表达量明显升高,并与胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱密切相关。随后 Takata N^[42]的研究也证实了 LECT2 与体质指数正相关,而与 ALT、AST、糖化血红蛋白的水平无关,并且敲除小鼠 LECT2 基因可改善高脂饮食所诱导的肝脂肪变性和炎症。Wang JH 等^[43]向 NAFLD 和高脂饮食小鼠尾静脉注射 shRNA 或 LECT2 过表达腺病毒载体,以抑制或增加肝脏 LECT2 的表达,研究 LECT2 在 NAFLD 中的作用。进一步证实 NAFLD 和高脂饮食的小鼠中血清 LECT2 水平升高,抑制 LECT2 的表达能够有效减轻高脂饮食诱导的肝脂肪变性和炎症,而过表达 LECT2 则相反。并且通过 RNA 转录组测序和生物信息学分析,STAT-1 信号通路在 LECT2 和 NAFLD 之间的相互作用中起着不可或缺的作用。肝 LECT2 表达的抑制伴随着 STAT-1 的磷酸化水平降低,而 LECT2 过表达后 STAT-1 的磷酸化水平则升高,STAT-1 抑制剂可以逆转 LECT2 过表达引起的肝脂质蓄积,这证实 LECT2 可能通过 STAT-1 途径调节 NAFLD。但 LECT2 调节 STAT-1 的具体机制仍不清楚,还需进一步的研究。

3 问题与展望

综合目前对 LECT2 的研究,从基因转录到蛋白质结构与功能,从信号通路到疾病的发生发展,无不说明将 LECT2 作为多种疾病的潜在标志物和治疗靶点具有重要意义。然而目前对 LECT2 的研究虽涉及众多领域,但大部分研究只是处于了解该蛋白基础的起步阶段,在病理生理学、基因型-表型相关性、筛查试验、预防和治疗等领域仍有许多工作要做。如 LECT2 可通过免疫调节来减轻肝脏的炎症反应,但其如何调节免疫反应细胞的启动,其具体信号通路仍需深入研究。再者,虽然通过一些表型描述确定了 LECT2 可能作为肝癌的潜在分子标记物,但其特异性和敏感性也需进一步明确,并且将 LECT2 作为肝癌治疗靶点的具体分子机制仍未厘清。

LECT2 作为体内趋化因子之一,需通过趋化因子受体的介导来发挥功能作用,因此在后续的研究中可完善 LECT2 及其受体介导的信号通路与肝脏疾病的关联。再者 LECT2 在肝纤维化和肝癌的发生发展过程中具有促进 LSEC 毛细血管化、抑制 EC 迁移和血管生成的作用,可将此功能作为深入研究 LECT2 生物学功能的重点方向。LECT2 参与肝脏病理生理过程的机制目前尚不完全明确,还需多学科共同研究,进一步阐述 LECT2 在肝脏疾病中扮演的角色。随着人们对其研究的不断深入,更多的研究成果将会为临床肝脏疾病的诊疗提供有价值的参考。

参 考 文 献

- [1] Yamagoe S, Yamakawa Y, Matsuo Y, et al. Purification and primary amino acid sequence of a novel neutrophil chemotactic factor LECT2[J]. *Immunol Lett*, 1996, 52(1): 9-13.
- [2] Yamagoe S, Kameoka Y, Hashimoto K, et al. Molecular cloning, structural characterization, and chromosomal mapping of the human LECT2 gene[J]. *Genomics*, 1998, 48(3): 324-329.
- [3] Yamagoe S, Mizuno S, Suzuki K. Molecular cloning of human and bovine LECT2 having a neutrophil chemotactic activity and its specific expression in the liver[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Gene Struct Expr*, 1998, 1396(1): 105-113.
- [4] Zheng H, Miyakawa T, Sawano Y, et al. Crystallization and preliminary X-ray analysis of human leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2)[J]. *Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun*, 2013, 69(Pt 3): 316-319.
- [5] Lee YM, Lim C. Physical basis of structural and catalytic Zn-binding sites in proteins[J]. *J Mol Biol*, 2008, 379(3): 545-553.
- [6] Zheng H, Miyakawa T, Sawano Y, et al. Crystal structure of human leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) reveals a mechanistic basis of functional evolution in a mammalian protein with an M23 metalloendopeptidase fold[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(33): 17133-17142.
- [7] Okumura A, Suzuki T, Miyatake H, et al. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is a zinc-binding protein[J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(5): 404-409.
- [8] Nagai H, Hamada T, Uchida T, et al. Systemic expression of a newly recognized protein, LECT2, in the human body[J]. *Pathol Int*, 1998, 48(11): 882-886.
- [9] Ando K, Kato H, Kotani T, et al. Plasma leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with the severity of systemic inflammation in patients with sepsis[J]. *Microbiol Immunol*, 2012, 56(10): 708-718.
- [10] Lu XJ, Chen J, Yu CH, et al. LECT2 protects mice against bacterial sepsis by activating macrophages via the CD209a receptor[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(1): 5-13.
- [11] Zhang Z, Zeng HX, Lin JH, et al. Circulating LECT2 levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and their association with metabolic parameters: an observational study[J]. *Medicine*, 2018, 97(15): e0354.

- [12] Lan F, Misu H, Chikamoto K, et al. LECT2 functions as a hepatokine that links obesity to skeletal muscle insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2014, 63(5): 1649–1664.
- [13] Jung TW, Chung YH, Kim HC, et al. LECT2 promotes inflammation and insulin resistance in adipocytes via P38 pathways[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1): 37–45.
- [14] Okumura A, Saito T, Otani I, et al. Suppressive role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in mouse anti-type II collagen antibody-induced arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(2): 413–421.
- [15] Ikeda D, Ageta H, Tsuchida K, et al. iTRAQ-based proteomics reveals novel biomarkers of osteoarthritis[J]. *Biomarkers*, 2013, 18(7): 565–572.
- [16] Benson MD, James S, Scott K, et al. Leukocyte chemotactic factor 2: a novel renal amyloid protein[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(2): 218–222.
- [17] Comenzo RL. LECT2 makes the amyloid list[J]. *Blood*, 2014, 123(10): 1436–1437.
- [18] Dogan A. Amyloidosis: insights from proteomics[J]. *Annu Rev Pathol*, 2017, 12: 277–304.
- [19] Lu XJ, Chen Q, Rong YJ, et al. LECT2 drives haematopoietic stem cell expansion and mobilization via regulating the macrophages and osteolineage cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12719.
- [20] Greenow KR, Zverev M, May S, et al. Lect2 deficiency is characterised by altered cytokine levels and promotion of intestinal tumourigenesis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(92): 36430–36443.
- [21] Hung WY, Chang JH, Cheng Y, et al. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 retards non-small cell lung cancer progression through antagonizing MET and EGFR activities[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(1): 337–355.
- [22] Segawa Y, Itokazu Y, Inoue N, et al. Possible changes in expression of chemotaxin LECT2 mRNA in mouse liver after concanavalin A-induced hepatic injury[J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(4): 425–428.
- [23] Saito T, Okumura A, Watanabe H, et al. Increase in hepatic NKT cells in leukocyte cell-derived chemotaxin 2-deficient mice contributes to severe concanavalin A-induced hepatitis[J]. *J Immunol*, 2004, 173(1): 579–585.
- [24] Okumura A, Saito T, Tobiume M, et al. Alleviation of lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced liver injury in leukocyte cell-derived chemotaxin 2 deficient mice[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2017, 12: 166–171.
- [25] Kim WH, Hong F, Radaeva S, et al. STAT1 plays an essential role in LPS/D-galactosamine-induced liver apoptosis and injury[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003, 285(4): G761–G768.
- [26] 赵金凤, 窦然, 郑启鹏, 等. 白细胞衍生趋化因子 2 在胆道闭锁肝纤维化中的表达及临床意义[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(7): 633–639.
- [27] Zhao JF, Dou R, Zheng QP, et al. Expression and clinical significance of LECT2 in biliary atresia hepatic fibrosis[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2020, 41(7): 633–639.
- [28] Xu M, Xu HH, Lin Y, et al. LECT2, a ligand for Tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis[J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1478–1492. e20.
- [29] Fukuhara S, Sako K, Minami T, et al. Differential function of Tie2 at cell-cell contacts and cell-substratum contacts regulated by angiopoietin-1[J]. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(5): 513–526.
- [30] Seegar TCM, Eller B, Tzvetkova-Robev D, et al. Tie1-Tie2 interactions mediate functional differences between angiopoietin ligands[J]. *Mol Cell*, 2010, 37(5): 643–655.
- [31] Uchida T, Nagai H, Gotoh K, et al. Expression pattern of a newly recognized protein, LECT2, in hepatocellular carcinoma and its premalignant lesion[J]. *Pathol Int*, 1999, 49(2): 147–151.
- [32] Ovejero C, Cavard C, Périain A, et al. Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin 2 as a direct target gene of β -catenin in the liver[J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 167–176.
- [33] Okabe H, Delgado E, Lee JM, et al. Role of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 as a biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e98817.
- [34] 李祥苏, 金星星, 王冬冬, 等. 血清 LECT2 检测对肝细胞癌诊断的意义[J]. *肝脏*, 2020, 25(1): 71–73.
- [35] Li XS, Jin XX, Wang DD, et al. Significance of serum LECT2 detection in diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Chin Hepatol*, 2020, 25(1): 71–73.
- [36] Phesse TJ, Parry L, Reed KR, et al. Deficiency of Mbd2 attenuates Wnt signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(19): 6094–6103.
- [37] L'Hermitte A, Pham S, Cadoux M, et al. Lect2 controls inflammatory monocytes to constrain the growth and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 160–178.
- [38] Chen CK, Yang CY, Hua KT, et al. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 antagonizes MET receptor activation to suppress hepatocellular carcinoma vascular invasion by protein tyrosine phosphatase 1B recruitment[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 974–985.
- [39] Chen CK, Yu WH, Cheng TY, et al. Inhibition of VEGF165/VEGFR2-dependent signaling by LECT2 suppresses hepatocellular carcinoma angiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31398.
- [40] Ong HT, Tan PK, Wang SM, et al. The tumor suppressor function of LECT2 in human hepatocellular carcinoma makes it a potential therapeutic target[J]. *Cancer Gene Ther*, 2011, 18(6): 399–406.
- [41] Ouyang GQ, Yi B, Pan GD, et al. A robust twelve-gene signature for prognosis prediction of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 207.
- [42] Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, et al. Increased serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2) levels in obesity and fatty liver[J]. *Biosci Trends*, 2013, 7(6): 276–283.
- [43] 曾惠娟, 张振, 林江虹, 等. 新诊断 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者血浆白细胞衍生趋化因子 2 水平变化及意义[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(7): 1090–1094.
- [44] Zeng HX, Zhang Z, Lin JH, et al. Plasma levels of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance[J]. *J Pract Med*, 2017, 33(7): 1090–1094.
- [45] Takata N, Ishii KA, Takayama H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH[J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 555.
- [46] Wang JH, Chen YS, Pan R, et al. Leukocyte cell-derived chemotaxin 2 promotes the development of nonalcoholic fatty liver disease through STAT-1 pathway in mice[J]. *Liver Int*, 2021, 41(4): 777–787.