

文献综述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002726

SOCS-3 在肝脏疾病中的作用研究进展

晏远智¹, 杨哲², 胡曦丹¹, 马开利³, 唐恒¹, 游晶⁴

(1. 昆明医科大学第一附属医院药剂科, 昆明 650031; 2. 昆明医科大学第一附属医院病理科, 昆明 650031);

3. 中国医学科学院医学生物学研究所药物安全性评价研究中心, 昆明 650000;

4. 昆明医科大学第一附属医院感染性疾病和肝病科, 昆明 650031)

【摘要】细胞因子信号转导抑制蛋白-3(suppressor of cytokine signaling, SOCS-3)是一种细胞因子信号转导抑制蛋白,参与体内多种信号转导通路的调节。研究发现,SOCS-3 与肝纤维化、病毒性肝炎和肝肿瘤的发生发展均存在一定的关系,并且干扰素的抗病毒疗效与 SOCS-3 的遗传学表达改变密切相关。本综述将对 SOCS-3 的结构、分子功能及近年来在肝疾病中的相关研究进行简要总结。

【关键词】SOCS-3; JAK/STAT 信号通路; 病毒性肝炎; 肝纤维化; 肝细胞癌; 肝脏疾病

【中图分类号】R575; R361+.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-12

Research progress on the role of SOCS-3 in liver diseases

Yan Yuanzhi¹, Yang Zhe², Hu Xidan¹, Ma Kaili³, Tang Heng¹, You Jing⁴

(1. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University;

2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University;

3. Center for Drug Safety Evaluation and Research Institute of Medical Biology,

Chinese Academy of Medical Sciences; 4. Department of Infectious Diseases and Liver Diseases,

The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】Suppressor of cytokine signaling-3(SOCS-3) is a kind of cytokine signaling transduction inhibitory protein, involving in the regulation of multiple signal transduction pathways *in vivo*. It's found that SOCS-3 plays an important role in the occurrence and development of liver fibrosis, viral hepatitis and liver tumors, and the antiviral efficacy of interferon is closely related to the genetic expression of SOCS-3. This review briefly summarizes the structure and molecular function of SOCS-3 and related research in liver diseases in recent years.

【Key words】SOCS-3; JAK/STAT signaling pathway; viral hepatitis; liver fibrosis; hepatocellular carcinoma; liver disease

细胞因子信号转导抑制蛋白-3(suppressor of cytokine signaling, SOCS-3)是对诸多细胞因子的信号转导通路有调控作用的内源性物质,在人体多种生理病理进程中发挥重要作用^[1]。研究发现,SOCS-3 表达异常同多种肝病的发生演进密切相关,如病毒性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌等。本文将

对 SOCS-3 结构、分子功能及其在肝脏疾病中的相关研究进

作者介绍:晏远智, Email: 82940860@qq.com,

研究方向:临床药理学、肿瘤病理学和循证药理学。

通信作者:游晶, Email: jingyoukm@126.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81760111、81760617);

云南省教育厅科研基金资助项目(编号:2020J0157)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20210105.1400.010.html>

(2021-01-06)

行简要综述。

1 SOCS-3 的结构

SOCS-3 按照其功能可划分为 3 个部分,分别是 SOCS 盒、SH2 结构域和蛋白激酶抑制区。

SOCS-3 盒位于 SOCS 蛋白 C 端,由 40 个氨基酸残基构成,是一段同源性极高的保守序列^[2]。其结构中包含 2 个发挥泛素化功能的关键模序, Elongin B/C 盒和 Cullin 5 基序^[3]。SOCS-3 可通过 Elongin B/C 盒与 Elongin B/C 异源二聚体结合形成复合物后共同结合到 Cullin 5 的 N 端,再借由 Cullin 5 与 Rbx2-RING 结构域的相互作用促发泛素化级联反应发

生,通过发挥泛素连接酶 E3 的功能催化 SOCS-3 结合蛋白的泛素化降解^[4-5]。

SOCS-3 的 SH2 区是 SOCS 发挥抑制功能的核心区域,因其结构上具有同磷酸化受体酪氨酸残基结合的 pTyr 位点,可介导信号通路上细胞因子间的信息传递^[6]。研究表明,SOCS-3 的 SH2 区对 JAK/STAT 信号通路上的磷酸化膜受体和自磷酸化的 JAK2 均有亲和力,但是 SOCS-3 同 JAK2 的结合能力远低于同膜受体的结合能力^[7],Sasaki A^[8]、Babon JJ^[9]等发现,SH2 区同受体的结合能力还与位于其上游的 N-ESS 序列及下游的 C-ESS 序列密切相关。

SOCS-3 的蛋白激酶抑制区域(KIR)由位于 N-ESS 上游的约 12 个氨基酸残基构成。KIR 的结构与 JAK 活化环相似,其主要功能是充当蛋白激酶的假底物,通过阻断 JAK 自磷酸化抑制信号通路的级联反应^[8,10-11]。

2 SOCS-3 的分子功能

JAK/STAT 信号通路是体内多种细胞因子信号转导的重要途径,广泛参与细胞增殖、分化、凋亡及炎症等过程。细胞因子通过与靶细胞受体结合,诱导受体发生二聚化并激活 JAK,活化的 JAK 将 STAT 磷酸化并使其形成异源二聚体转入细胞核内,通过与核内相应的 DNA 靶序列结合,从而调节基因的转录表达。SOCS-3 作为 JAK/STAT 信号通路上的负性调节因子,其作用途径主要包括:①作为蛋白激酶的假底物,特异性阻断 JAK 的活性;②通过竞争性结合磷酸化膜受体上的 Tyr 位点,阻碍 STAT 与受体结合,减少细胞信号传递;③通过泛素化途径将 SOCS-3 结合的信号蛋白(如 JAK、STAT)降解。此外,SOCS-3 还能调节与炎症反应、免疫应答及肿瘤生成相关的其他信号通路,如细胞核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路、MAPK 信号通路、PI3K 信号通路和 FAK 信号通路等。

目前已知的 SOCS-3 分子功能主要有:通过抑制 JAK/STAT 信号通路抑制 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、催乳素(prolactin, PRL)、生长激素(growth hormone, GH)等细胞因子的信号转导;胚胎期参与调节 T 细胞的分化;调节树突状细胞和巨噬细胞的生物学功能;抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导细胞凋亡;负性调节机体对促炎因子的过度反应;通过抑制原癌基因 STAT3 的信号转导阻止细胞的恶性转化及凋亡抑制。

3 SOCS-3 在肝脏疾病中的研究

3.1 SOCS-3 与病毒性肝炎

生理情况下,大多数体细胞不表达 SOCS 基因或表达量

很低,而在疾病的发生演进中,SOCS-3 可被细胞中的信号分子诱导表达,从而对疾病的进展产生影响^[12]。

研究表明,SOCS-3 的表达与丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染相关,尤其与干扰素的抗 HCV 疗效关系密切。体外实验发现,SOCS-3 表达在感染 HCV 的 Huh 7.5.1 细胞中增多,且其表达强度与患者对 IFN 治疗反应性呈相关关系^[13]。进一步研究发现,患者对 IFN- α 治疗的反应与 SOCS-3 基因多态性有关,SOCS-3 基因型为 rs 4969170(-4874 AA)的患者治疗反应性很差^[13-14];Babon JJ 等^[11]发现,在未激活 SOCS-3 转录的 HEK 293T 细胞中,IFN- α 可以强烈诱导 STAT3 活化,而在 HCV 感染细胞中,经 IFN- α 处理的细胞中同时伴有 SOCS-3 下调,推测 IFN- α 的抗 HCV 作用是通过激活 STAT3 和抑制 SOCS-3 的双重途径来实现的。

当前就 SOCS-3 在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染患者中的研究较少。部分研究发现,在 IFN- α 的作用下,受 HBV 感染的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)细胞株比未感染细胞 SOCS-3 表达量明显增多,提示 HBV 病毒对 SOCS-3 的表达有促进作用^[15];李咏等^[16]在 MHV-3 诱导的慢性 HBV 小鼠模型中发现,SOCS-3 的表达上调同时伴有白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)水平升高,推测 SOCS-3 可能通过调节 Th17 细胞分化从而影响 IL-22 的功能,在 HBV 所致炎症反应中发挥作用。熊国莲等^[17]的研究进一步发现,在 HBV 感染患者的 PBMC 中,SOCS-3 的表达与 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群的变化存在一定的相关性;而在另一项对 HBV 诱发的慢性肝衰竭的研究中发现,患者 SOCS-3 的表达强度同炎症因子(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)水平相关,推测 SOCS-3 可能在 HBV 引起的肝损伤的发病机制中发挥作用^[18]。

3.2 SOCS-3 与肝纤维化

近年来,越来越多的研究证实 SOCS-3 在肝纤维化的进展过程中扮演重要角色,并且在疾病演进的不同阶段其表达量呈动态变化。生理条件下,SOCS-3 在肝脏的表达水平很低。纤维化早期,SOCS-3 表达升高;中晚期,SOCS-3 基因常发生甲基化而使表达下降。大量研究证实,在肝纤维化发展的各阶段,上调 SOCS-3 表达均可以改善肝纤维化程度^[19-20]。Fan Y 等^[21]在转染 SOCS-3 高表达质粒的 2 代肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中发现,伴随 SOCS-3 表达上升, α -SMA、 α 1(I)procollagen、fibronectin 等肝纤维化标志物都不同程度下降;da Silva CG^[22]等证实,高表达 SOCS-3 对肝纤维化的影响还表现在通过抑制 STAT3 靶基因表达,使 Cyclin D1 和 Bcl-x1 生成减少,从而抑制 HSC 的增殖。

SOCS-3 对肝纤维化的作用途径主要包括:①通过抑制 JAK/STAT 信号通路,使 STAT3 活化受抑制,转化生长因子-

$\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 生成减少, HSC 的形态分化受影响, 从而延缓肝纤维化进程。②阻断瘦素介导的信号通路转导影响肝纤维化。瘦素在正常肝细胞中不表达, 而在纤维化肝细胞中表达升高。研究报道, 瘦素可通过激活 STAT3 通路使 H_2O_2 表达增加, 进而再激活 H_2O_2 依赖的 ERK1/2 和 p38 途径使 HSC 中 SREBP-1c 表达减少, I 型胶原表达增多, 从而促进肝纤维化形成^[23]; Emilsson V 等^[24]在 CCL₄ 致小鼠肝纤维化模型中发现, 上调 SOCS-3 表达能够阻断瘦素介导的信号通路, 使瘦素水平下降; 另有研究发现, Akt 和 Erk 是瘦素介导的 HSC 活化过程中的必需因子, 而 SOCS-3 可以通过抑制 Akt 和 Erk 的磷酸化, 使瘦素介导的信号通路受阻^[25]。③通过诱导 HSC 衰老影响肝纤维化。HSC 位于肝窦状隙的 Disse 腔内, 可以通过分泌 I 型胶原蛋白驱动肝脏发生纤维化^[26]。Kong X 等^[27]研究发现, SOCS-3 诱导 HSC 的衰老机制可能是通过激活 STAT3-SOCS3-p53 信号轴来实现; Chen J 等^[28]发现, SOCS-3 也可以通过与 p53 的相互作用参与可溶性虫卵抗原(soluble egg antigen, SEA)诱导的 HSC 衰老。④SOCS-3 还可通过激活 AMPK、调控胰岛素信号通路的方式改善肝纤维化。

3.3 SOCS-3 与肝细胞癌

研究表明, SOCS-3 作为 JAK-STAT 信号转导通路的负性调控因子, 对多种类型肿瘤细胞的产生、增殖、凋亡等生理病理过程均有调节作用^[29-30]。而在肝细胞癌中, 其主要通过抑制 STAT3 的激活对 HCC 的发生、进展及预后产生作用^[31-33]。

动物实验表明, 敲除 SOCS-3 基因的 HCC 小鼠, 其 STAT3 靶基因的表达增多, 肿瘤负荷增加^[34]。吴文涌^[35]的研究发现, SOCS-3 在肝细胞癌中的表达明显下调, 并且其表达强度与 TNM 分期、Ki67 增殖指数和 VEGF 表达呈负相关, 与患者 OS 和 RFS 呈正相关, 在转染 SOCS-3 siRNA 的肝癌 Hep G2 细胞中进一步发现, 下调 SOCS-3 水平可以加快 Hep G2 细胞增殖, 使其迁移力和侵袭力增强。Hoan NX 等^[36]研究了不同肝疾病患者 SOCS-3 启动子的多态性, 结果发现, 与慢性乙肝患者相比, 肝硬化和肝细胞癌患者 SOCS-3 的启动子甲基化程度更高, 且随着病情发展, SOCS-3 的甲基化程度增加。Niwa Y 等^[37]采用甲基化试剂 5-氮杂-2'-脱氧胞苷激活 SOCS-3 表达, 结果显示, 伴随 SOCS-3 的表达上调, 肝癌细胞的生长和运动受到明显抑制。吴文涌^[35]在对 HCC 下游靶基因的研究中发现, SOCS-3 可能通过下调 MMP-2、MMP-9 和 c-myc 基因的表达对 HCC 产生作用; 卓飞等^[38]在转染 SOCS3 siRNA 的肝癌 MHCC97-H 细胞中发现, 通过下调 SOCS-3 的表达水平, 可使上皮 E-cadherin 表达减少和间质 α -SMA 表达增多, 促进 HCC 的上皮-间质转化过程; Ogata H 等^[39]发现, 肝细胞癌组织中 SOCS-3 的表达下调, 同时伴有 TGF- $\beta 1$ 表达增多, 并且两者的表达量呈明显负相关, 而 TGF- $\beta 1$ 是 STAT3 的一

个靶基因, 可促进肝硬化和 HCC 的发生。然而, 在 Yang SF 等^[40]对 87 例 HCC 患者的研究中发现, 67.8% 的患者 SOCS-3 高表达, 并且 SOCS-3 表达与肿瘤血管侵犯和患者预后生存期呈正相关, 结论与上述研究有冲突, 有待深入研究。

3.4 SOCS-3 与其他肝脏疾病

研究发现, SOCS-3 还可通过与信号通路上的多种细胞因子(如瘦素、胰岛素、IFN- γ)相互作用对代谢性肝病的发生产生作用。Kievit P 等^[41]发现, 在 POMC 神经元敲除 SOCS-3 的小鼠对瘦素的反应性增强, 脂肪代谢能力和血糖水平都有所改善; 叶娟等^[42]在转染 siSOCS-3 的 CG-IUGR 肝细胞中发现, 下调 SOCS-3 基因表达水平可以改善胰岛素抵抗, 推测其机制是通过抑制 G6Pase 和 PEPCK 的基因转录, 促进 Akt2 磷酸化, 从而加快肝细胞的糖代谢; Kohjiro K 等^[43]的研究进一步发现, SOCS-3 可以对抗 STAT3 对 SREBP-1c 活性促进因子的抑制, 通过上调 SREBP-1c 的表达而导致脂肪沉积; 此外, 在何蓓晖等^[44]的研究中还发现, 非酒精性脂肪肝患者普遍存在 Th1/Th2 失衡, Th1 型细胞因子 IFN- γ 的表达增多, 而过表达的 IFN- γ 可以通过诱导 SOCS-3 的表达从而加快 NAFLD 疾病的进展。

研究表明, SOCS-3 可以通过调控细胞因子信号通路参与促炎因子和抗炎因子的生成和凋亡, 对机体免疫功能和某些炎性疾病的发生产生作用。研究表明, 许多细胞因子既能诱导 SOCS-3 表达, 其表达又能被 SOCS-3 抑制^[45]。袁硕和许瑞龄^[46]在 Galn/LPS 所致急性肝损伤模型中发现, 经小剂量脂多糖预处理的小鼠, 其 TNF- α 水平明显降低, 炎症反应和肝损伤均有所减轻, 推测促炎因子脂多糖是通过诱导肝脏 SOCS-3 蛋白表达上调, 而上调的 SOCS-3 又反向调节 TNF- α 等促炎因子生成, 从而使肝损伤减轻; Seki Y 等^[47]发现, SOCS-3 还可以强化 IL-6 对肥大细胞的刺激, 并调控 IL-6 的基因表达谱改变其细胞学功能, 使其产生抗炎效应, 从而在炎症反应的调节中发挥作用。

综上所述, SOCS-3 对肝脏疾病的发生演进具有重要意义, 虽然相关研究结论存在部分冲突, 但考虑到研究样本、实验方法及技术水平等差异, 未来还需要更多严谨的研究数据来对 SOCS-3 与肝系统疾病发生演进的关系及相关机制进行深入挖掘和探讨。

参 考 文 献

- [1] Mahony R, Ahmed S, Diskin C, et al. SOCS3 revisited: a broad regulator of disease, now ready for therapeutic use?[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17): 3323-3336.
- [2] Kamura T, Maenaka K, Kotoshiba S, et al. VHL-box and SOCS-box domains determine binding specificity for Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules of ubiquitin ligases[J]. Genes Dev, 2004, 18(24): 3055-

3065.

- [3] Mahroun N, Redwine WB, Florens L, et al. Characterization of Cullin-box sequences that direct recruitment of Cul2-Rbx1 and Cul5-Rbx2 modules to Elongin BC-based ubiquitin ligases[J]. J Biol Chem, 2008, 283(12):8005-8013.
- [4] Babon JJ, Sabo JK, Soetopo A, et al. The SOCS box domain of SOCS3: structure and interaction with the elonginBC-cullin5 ubiquitin ligase[J]. J Mol Biol, 2008, 381(4):928-940.
- [5] Babon JJ, Sabo JK, Zhang JG, et al. The SOCS box encodes a hierarchy of affinities for Cullin 5: implications for ubiquitin ligase formation and cytokine signalling suppression[J]. J Mol Biol, 2009, 387(1):162-174.
- [6] Grucza RA, Bradshaw JM, Fütterer K, et al. SH2 domains: from structure to energetics, a dual approach to the study of structure-function relationships[J]. Med Res Rev, 1999, 19(4):273-293.
- [7] Nicholson SE, de Souza D, Fabri LJ, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 preferentially binds to the SHP-2-binding site on the shared cytokine receptor subunit gp130[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(12):6493-6498.
- [8] Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3(CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain[J]. Genes Cells, 1999, 4(6):339-351.
- [9] Babon JJ, McManus EJ, Yao SG, et al. The structure of SOCS3 reveals the basis of the extended SH2 domain function and identifies an unstructured insertion that regulates stability[J]. Mol Cell, 2006, 22(2):205-216.
- [10] Yasukawa H, Misawa H, Sakamoto H, et al. The JAK-binding protein JAB inhibits Janus tyrosine kinase activity through binding in the activation loop[J]. EMBO J, 1999, 18(5):1309-1320.
- [11] Babon JJ, Kershaw NJ, Murphy JM, et al. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity[J]. Immunity, 2012, 36(2):239-250.
- [12] Kershaw NJ, Murphy JM, Lucet IS, et al. Regulation of Janus kinases by SOCS proteins[J]. Biochem Soc Trans, 2013, 41(4):1042-1047.
- [13] Aslam R, Raza SM, Naeemi H, et al. SOCS3 mRNA expression and polymorphisms as pretreatment predictor of response to HCV genotype 3a IFN-based treatment[J]. Springerplus, 2016, 5(1):1826.
- [14] Kim KA, Lin WY, Tai AW, et al. Hepatic SOCS3 expression is strongly associated with non-response to therapy and race in HCV and HCV/HIV infection[J]. J Hepatol, 2009, 50(4):705-711.
- [15] 陈丹. SOCS3 在细胞模型及难治性慢性乙肝患者 PBMC 中的表达研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- Chen D. The expression of SOCS3 in cell models and difficult to treat chronic hepatitis B patients' PBMC[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2012.
- [16] 李咏, 陆玉蕾, 吴婷, 等. IL-22 和 SOCS3 在 3 型鼠肝炎病毒诱导的小鼠慢性病毒性肝炎发病中的作用探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2014, 17(4):400-403.
- Li Y, Lu YL, Wu T, et al. Effect of IL-22 and SOCS3 in MHV-3 induced chronic viral hepatitis in mice[J]. J Pract Hepatol, 2014, 17(4):400-403.
- [17] 熊国莲, 石菡, 范凌, 等. 慢性乙型肝炎患者 CISH、SOCS1 和 SOCS3 mRNA 及 CD4⁺T 淋巴细胞亚群相关细胞因子的表达[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(8):677-681.
- Xiong GL, Shi H, Fan L, et al. The expression of cytokine signaling suppressors mRNA and CD4⁺T lymphocyte subsets related cytokines in patients with chronic hepatitis B infection[J]. Immunol J, 2015, 31(8):677-681.
- [18] Li Y, Han MF, Li WN, et al. SOCS3 expression correlates with severity of inflammation in mouse hepatitis virus strain 3-induced acute liver failure and HBV-ACLF[J]. J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci), 2014, 34(3):348-353.
- [19] Al-Jamal HA, Jusoh SA, Yong AC, et al. Silencing of suppressor of cytokine signaling-3 due to methylation results in phosphorylation of STAT3 in imatinib resistant BCR-ABL positive chronic myeloid leukemia cells[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(11):4555-4561.
- [20] 梁惠, 吕锐, 傅泳, 等. 益生菌对大鼠酒精性肝损伤的保护作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(7):991-997.
- Liang H, Lü R, Fu Y, et al. Effects of probiotics on alcoholic liver injury in rats and its mechanisms[J]. Chin Pharmacol Bull, 2016, 32(7):991-997.
- [21] Fan Y, Fang X, Tajima A, et al. Evolution of hepatic steatosis to fibrosis and adenoma formation in liver-specific growth hormone receptor knockout mice[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2014, 5:218.
- [22] da Silva CG, Studer P, Skroch M, et al. A20 promotes liver regeneration by decreasing SOCS3 expression to enhance IL-6/STAT3 proliferative signals[J]. Hepatology, 2013, 57(5):2014-2025.
- [23] Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Leptin enhances $\alpha 1(I)$ collagen gene expression in LX-2 human hepatic stellate cells through JAK-mediated H₂O₂-dependent MAPK pathways[J]. J Cell Biochem, 2006, 97(1):188-197.
- [24] Emilsson V, Arch JR, de Groot RP, et al. Leptin treatment increases suppressors of cytokine signaling in central and peripheral tissues[J]. FEBS Lett, 1999, 455(1/2):170-174.
- [25] Saxena NK, Titus MA, Ding XK, et al. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation[J]. FASEB J, 2004, 18(13):1612-1614.
- [26] 樊文梅, 李国力, 魏红山. 抑制性消减杂交技术筛选 γ -氨基丁酸调节的肝星状细胞系靶基因[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(26):2831-2834.
- Fan WM, Li GL, Wei HS. Screening for genes regulated by gamma aminobutyric acid in hepatic stellate cells using suppression subtractive

- hybridization[J]. World Chin J Dig, 2007, 15(26): 2831–2834.
- [27] Kong XN, Feng DC, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice[J]. Hepatology, 2012, 56(3): 1150–1159.
- [28] Chen JL, Pan J, Wang JX, et al. Soluble egg antigens of *Schistosoma japonicum* induce senescence in activated hepatic stellate cells by activation of the STAT3/p53/p21 pathway[J]. Sci Rep, 2016, 6: 30957.
- [29] Chu QJ, Shen D, He L, et al. Prognostic significance of SOCS3 and its biological function in colorectal cancer[J]. Gene, 2017, 627: 114–122.
- [30] Shang AQ, Wu J, Bi F, et al. Relationship between HER2 and JAK/STAT–SOCS3 signaling pathway and clinicopathological features and prognosis of ovarian cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(5): 314–322.
- [31] Wei L, Huang Y, Zhao RC, et al. Detection of promoter methylation status of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) in tissue and plasma from Chinese patients with different hepatic diseases[J]. Clin Exp Med, 2018, 18(1): 79–87.
- [32] Yuan K, Lei Y, Chen HN, et al. HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3[J]. Cell Death Differ, 2016, 23(4): 616–627.
- [33] Zhao RC, Chen KF, Zhou J, et al. The prognostic role of BORIS and SOCS3 in human hepatocellular carcinoma[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(12): e6420.
- [34] 王嘉兴, 邱双健. STAT3 在肝癌中发挥致癌和抑癌双重作用[J]. 肝脏, 2012, 17(1): 43–44.
- Wang JX, Qiu SJ. STAT3 plays a dual role in carcinogenesis and cancer inhibition in hepatocellular carcinoma[J]. Chin Hepatol, 2012, 17(1): 43–44.
- [35] 吴文涌. STAT3 和 SOCS3 表达对人肝细胞癌恶性演进作用及其机制的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2011.
- Wu WY. Roles of STAT3 and SOCS3 in the progression of human hepatocellular carcinoma[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2011.
- [36] Hoan NX, Tong HV, Giang DP, et al. SOCS3 genetic variants and promoter hypermethylation in patients with chronic hepatitis B[J]. OncoTarget, 2017, 8(10): 17127–17139.
- [37] Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, et al. Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma[J]. Oncogene, 2005, 24(42): 6406–6417.
- [38] 卓飞, 孙晋, 王志东, 等. SOCS3 对人肝癌 MHCC97-H 细胞上皮间质转化的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(10): 1680–1683.
- Zhuo F, Sun J, Wang ZD, et al. The effect of SOCS3 on epithelial–mesenchymal transition of human hepatoma MHCC97-H cells[J]. J Mod Oncol, 2019, 27(10): 1680–1683.
- [39] Ogata H, Chinen T, Yoshida T, et al. Loss of SOCS3 in the liver promotes fibrosis by enhancing STAT3-mediated TGF- β 1 production[J]. Oncogene, 2006, 25(17): 2520–2530.
- [40] Yang SF, Yeh YT, Wang SN, et al. SOCS-3 is associated with vascular invasion and overall survival in hepatocellular carcinoma[J]. Pathology, 2008, 40(6): 558–563.
- [41] Kievit P, Howard JK, Badman MK, et al. Enhanced leptin sensitivity and improved glucose homeostasis in mice lacking suppressor of cytokine signaling-3 in POMC-expressing cells[J]. Cell Metab, 2006, 4(2): 123–132.
- [42] 叶娟. SOCS3 基因下调对追赶生长 IUGR 大鼠肝细胞糖代谢调控及胰岛素抵抗机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2012.
- Ye J. Study on mechanisms of insulin resistance and impacts of knock-down SOCS3 expression on glucose metabolism in hepatocytes of IUGR rats with catch-up growth[D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2012.
- [43] Ueki K, Kondo T, Tseng YH, et al. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(28): 10422–10427.
- [44] 何蓓晖, 陈芝芸, 严茂祥, 等. SOCS3 和 Th1/Th2 相关细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的表达及意义[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(5): 96–99.
- He BH, Chen ZY, Yan MX, et al. Expression of SOCS3 and cytokines of Th1/Th2 in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Med Res, 2013, 42(5): 96–99.
- [45] Tan JC, Rabkin R. Suppressors of cytokine signaling in health and disease[J]. Pediatr Nephrol, 2005, 20(5): 567–575.
- [46] 袁硕, 许瑞龄. 细胞信号转导抑制因子-3 通过抑制信号传导及转录激活因子-3 磷酸化对半乳糖胺/脂多糖所致小鼠肝损伤发生的影响[J]. 中国药物与临床, 2011, 11(6): 663–664.
- Yuan S, Xu RL. Effect of signal transduction inhibitor-3 on liver injury induced by galactosamine/lipopolysaccharide in mice by inhibiting signal transduction and phosphorylation of transcription activator-3[J]. Chin Remedies Clin, 2011, 11(6): 663–664.
- [47] Seki YI, Inoue H, Nagata N, et al. SOCS-3 regulates onset and maintenance of Th2-mediated allergic responses[J]. Nat Med, 2003, 9(8): 1047–1054.

(责任编辑: 唐秋姗)