

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251126

Wnt信号通路调控代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的机制及临床应用前景

贺晶晶^{1,2a,2b}, 郑亚^{2a,2b}, 姬瑞^{2a,2b}

1 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000

2 兰州大学第一医院 a. 消化科, b. 甘肃省消化系疾病临床医学研究中心, 兰州 730000

通信作者: 姬瑞, jir@lzu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9011-2222)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)目前已成为世界范围内需重点关注的慢性肝病之一, MAFLD患者的肝纤维化程度与其预后紧密相关, 因此控制甚至逆转肝纤维化是MAFLD患者长期管理中不可忽视的部分。大量研究表明, Wnt信号通路参与MAFLD的发生发展过程。本文系统描述了Wnt信号通路, 并重点阐述Wnt信号通路在MAFLD相关肝纤维化中的作用机制, 为MAFLD患者肝纤维化的治疗提供参考。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; Wnt信号通路; 肝纤维化

基金项目: 甘肃省自然科学基金(23JRRA0939); 兰州市人才创新创业项目(2019-RC-33)

Mechanism of the Wnt signaling pathway regulating hepatic fibrosis associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its application prospects

HE Jingjing^{1,2a,2b}, ZHENG Ya^{2a,2b}, JI Rui^{2a,2b}

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. a. Department of Gastroenterology, b. Gansu Province Clinical Research Center for Digestive Diseases, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: JI Rui, jir@lzu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-9011-2222)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) has become one of the critical chronic liver diseases requiring global attention, and the degree of hepatic fibrosis in these patients is closely associated with their prognosis. Therefore, control or even reversal of hepatic fibrosis is an indispensable part of the long-term management of MAFLD patients. A large number of studies have shown that the Wnt signaling pathway is involved in the development and progression of MAFLD. This article systematically describes the Wnt signaling pathway and elaborates on its mechanism of action in MAFLD-associated hepatic fibrosis, in order to provide a reference for the treatment of hepatic fibrosis in patients with MAFLD.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Wnt Signaling Pathway; Hepatic Fibrosis

Research funding: Natural Science Foundation of Gansu Province (23JRRA0939); Lanzhou Talent Innovation and Entrepreneurship Project (2019-RC-33)

脂肪肝是指肝细胞脂肪变性比例超过正常肝组织的5%, 通常认为该病变与过量饮酒相关, 因此使用非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)描述少量或不饮酒造成的脂肪肝。随着研究深入, 国际专家共识建议使用代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver

disease, MAFLD)和代谢功能障碍相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)代替NAFLD^[1-3], 本文依据《代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)》^[4], 仍使用MAFLD这一名称。MAFLD病程涵盖单纯肝脂肪变性、

代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、肝纤维化、肝硬化及晚期肝癌^[5]。随着对 HBV 与 HCV 感染的积极预防与治疗, HBV 与 HCV 所致的肝纤维化、肝硬化和肝癌发病率呈下降趋势, 但 MAFLD 肝纤维化发病率逐渐增加, 成为严峻的公共卫生问题^[6-7], 其严重程度与患者的死亡及预后密切相关^[8]。

Wnt 信号通路是调控细胞增殖、分化的重要机制之一, 也参与 MAFLD 的疾病进展^[9]。本文重点综述 Wnt 信号通路在 MAFLD 肝纤维化中的作用, 以期对 MAFLD 患者肝纤维化的治疗提供新思路。

1 Wnt 信号通路概述

依赖 β -catenin 蛋白的经典信号通路、Wnt/平面细胞极性通路 (Wnt/PCP) 与 Wnt/ Ca^{2+} 信号通路是三大主要的 Wnt 信号通路 (图 1)。Wnt 信号通路在成熟健康的肝脏中基本处于失活状态, 而在再生或病理状态下会被重新激活^[10]。经典通路由 Wnt 蛋白配体 (如 Wnt2、Wnt3a 等)、卷曲蛋白 (frizzled, Fzd) 与低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low-density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP-5/6) 组成的受体复合物、细胞质散乱蛋白 (dishevelled, Dvl)、结直肠腺瘤性息肉基因病蛋白 (adenomatous polyposis coli, APC)、酪氨酸激酶 1 (casein kinase 1, CK1)、糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)、轴蛋白 (Axin) 及 β -catenin 蛋白等组成。激活时, Wnt 配体与受体 Fzd 和 LRP-5/6 结合, 激活 Dvl, 使 β -catenin 与降解复合物 (Axin/APC/CK1/GSK-3 β) 解离; 胞质内的 β -catenin 单体逐渐积累进入细胞核, 与核内 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, TCF/LEF) 结合, 形成 TCF/LEF/ β -catenin 复合物, 进而启动靶基因的转录^[11-12]。非经典 Wnt 通路分为两个分支: Wnt/PCP 通过配体 (如 Wnt5a) 与 Fzd 受体、酪氨酸激酶样孤儿受体 2 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2, ROR2) 或酪氨酸激酶样受体 (receptor tyrosine kinase-like, Ryk) 结合, 触发 RhoA/JNK 信号, 调控细胞极性与迁移^[12]。Wnt/ Ca^{2+} 信号通路则通过 G 蛋白和磷脂酶 C 增加胞内 Ca^{2+} 浓度, 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK-II)、活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T-cells, NFAT) 通路, 调控细胞黏附和运动^[12]。此外, CaMK-II 还可通过转化生长因子 β 活化激酶 1

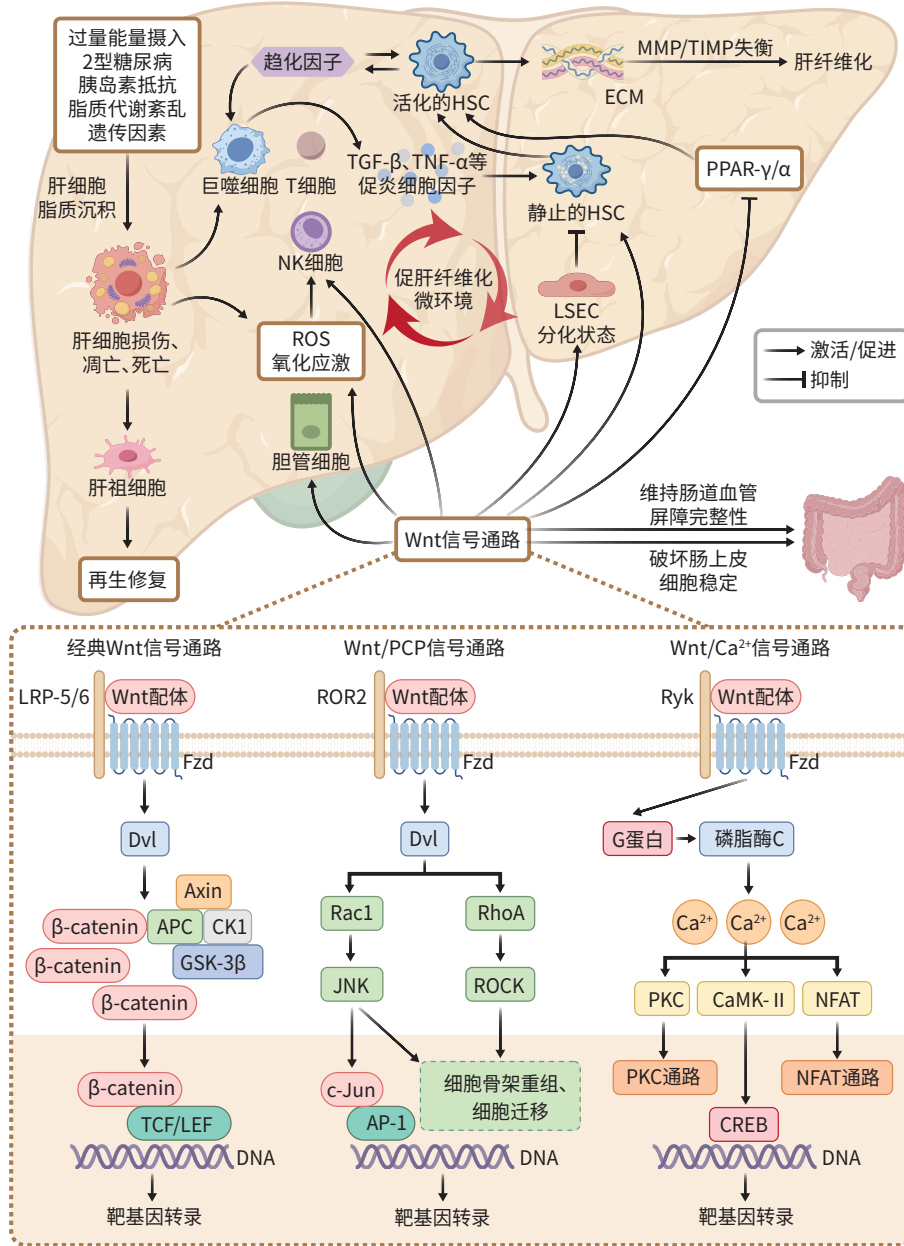
(transforming growth factor- β -activated kinase 1, TAK1) 和 Nemo 样激酶 (Nemo-like kinase, NLK), 使 TCF 发生磷酸化, 使其失去与 β -catenin 结合的能力, 从而负向调控经典通路^[13]。

2 Wnt 信号通路与 MAFLD 肝纤维化

2.1 MAFLD 肝纤维化的主要机制 肝纤维化本质是肝脏慢性损伤后的异常修复反应, 其核心机制涉及多因素驱动的肝细胞损伤、HSC 活化及 ECM 异常沉积。在肝脏中, HSC 转化为肌成纤维细胞, 是分泌 ECM 的主要细胞, 也是多种病因导致纤维化的关键环节。在 MAFLD 背景下, 脂肪组织功能异常、胰岛素抵抗、脂毒性与遗传因素共同作用, 引发肝细胞脂质沉积、线粒体功能障碍及内质网应激, 导致肝细胞损伤、氧化应激和慢性炎症。原本处于静止状态的 HSC, 在受损肝细胞、炎性细胞、ROS 和促炎因子构成的促纤维化微环境中被直接或间接激活^[14-15]。同时, MMP 和 TIMP 之间的平衡被打破, 导致 ECM 过度沉积和结构重塑。此外, 肠道菌群紊乱、有害代谢产物增多, 以及肠道屏障损伤均可能进一步加剧炎症反应和加快肝纤维化进程^[16]。

2.2 Wnt 信号通路参与肝纤维化 肝纤维化的多个环节中, Wnt 信号发挥着复杂的调控作用。Wnt1、Wnt3a、Wnt5a、Wnt10a、Wnt10b 等信号表达上调, 与 HSC 的活化和增殖相关, 并抑制其凋亡, 促进 ECM 沉积^[17-20]。Xi 等^[21]报道, Wnt1 可与 TNF- α 、TGF- β 等协同作用, 诱导下游的 Wnt1 信号通路蛋白 1 表达, 增强 HSC 的迁移能力。此外, Wnt1 在肾纤维化中能诱导线粒体功能障碍及氧化应激的产生, 提示肝脏中也可能存在类似机制^[22]。经典 Wnt 通路的关键激活剂 Wnt3a, 可使 HSC 发生糖酵解代谢重编程^[18], 还能抑制 PPAR- α 和 PPAR- γ 亚型, 促进 HSC 激活和转化, 加剧肝纤维化发展^[23-24]。Wnt5b 激活非经典 Wnt 通路, 诱导肝祖细胞向肌成纤维细胞转分化^[19], 并可能与 TGF- β 协同增强 HSC 活化^[25]。Wnt10b 也可能通过抑制 PPAR- γ , 影响 HSC 脂质代谢, 维持其活化表型^[20]。

部分 Wnt 分子发挥双向调控作用。Wnt3a 虽主要发挥促肝纤维化效应, 但也可促进肝祖细胞增殖和迁移、改善肠道血管内皮屏障, 具有潜在缓解肝纤维化的作用^[26-27]。活化的 HSC 中 Wnt2 呈高表达, 与肝纤维化相关^[9], 但也能协同肝细胞生长因子, 促进肝再生^[28]。Chen 等^[29]实验发现, LSEC 旁分泌的 Wnt2 能够促进肝细胞增殖。Wnt2 也维持 LSEC 的分化状态, 其下调会促进



注:HSC,肝星状细胞;ECM,细胞外基质,MMP,基质金属蛋白酶;TIMP,金属蛋白酶组织抑制剂;LSEC,肝窦内皮细胞;PPAR,过氧化物酶体增殖物激活受体;TNF-α,肿瘤坏死因子-α;TGF-β,转化生长因子-β;NK细胞,自然杀伤细胞;Rac1,Ras相关C3肉毒素底物1;ROCK,Rho相关卷曲激酶;AP-1,激活蛋白1;CREB,cAMP反应元件结合蛋白;ROS,活性氧。

图1 Wnt信号通路与MAFLD相关肝纤维化的机制

Figure 1 Mechanism of Wnt signaling pathway and MAFLD fibrosis

LSEC 毛细血管化,促使 HSC 活化^[30]。Wnt2b 能促进 HSC 的活化和 ECM 的沉积^[31],也能抑制 Toll 样受体 4(TLR4),减弱 HSC 对 TGF-β 的敏感性,表现出相反作用^[32]。此外,Wnt3 可促进肝细胞再生,抑制肝纤维化进展^[33]。但肠上皮细胞中 Wnt3 上调可能破坏上皮细胞稳定,通过肠肝轴促进肝纤维化^[34]。Wnt5a、Wnt5b 能促进肝纤维化进展,也能促进肝祖细胞增殖和胆管反应细胞

分化,有助于肝脏修复^[19,26],但胆管反应细胞对肝脏再生的贡献有限,甚至可能导致肝纤维化^[35]。部分 Wnt 亚型还可能发挥单一抗肝纤维化作用。Wnt9b 与 Wnt2 缓解肝纤维化机制类似,能维持 LSEC 分化状态,抑制 HSC 活化^[30]。肾纤维化中 Wnt6 表现出的抗纤维化特性,为肝纤维化研究提供新思路,其作用仍需进一步探讨^[36]。另外,Wnt7a、Wnt8b、Wnt16 等在其他器官的纤维化中被

报道,但在肝纤维化中的功能尚未明确(表1)。

2.3 Wnt信号通路调节MAFLD肝纤维化 在病毒性、酒精性或药物性肝损伤中,直接的肝细胞毒性损伤、强烈的炎症反应及特定病原体/毒素的直接作用,共同激活Wnt通路参与肝纤维化进展^[37-38]。而在MAFLD中,特有的代谢紊乱与Wnt信号的相互作用,共同驱动HSC活化和ECM过度沉积。Wnt/ β -catenin通路的激活可通过调节内质网应激,导致肝细胞胰岛素抵抗和脂肪生成,从而促进MASH^[39]。Wnt通路的下游核转录因子TCF7L2与脂质代谢、葡萄糖稳态相关,也能够通过 β -catenin/TCF通路调节肝脏中HSC的激活和纤维化^[40]。Wnt3a激活经典通路,上调糖酵解关键酶(如乳酸脱氢酶A),重塑HSC的糖酵解代谢,支持纤维化进展^[18]。PPAR家族参与在MAFLD的发病机制中,被证实在调节胰岛素抵抗、脂质代谢、肥胖和炎症方面发挥重要作用^[41]。Wnt家族与PPAR相互抑制,抑制脂肪细胞分化,促进HSC激活,导致肝纤维化进展^[23-24]。此外,一种特殊的Wnt配体——主动脉羧肽酶样蛋白,也

能激活HSC中的经典Wnt通路,减弱PPAR- γ 信号,促进HSC活化并加剧MASH中肝纤维化的进展^[42]。

3 调节Wnt信号通路对MAFLD肝纤维化的治疗作用

治疗MAFLD目前仍以减重和调节生活方式为核心,甲状腺激素受体 β 激动剂Resmetirom是首个被批准用于治疗MASH肝纤维化的药物^[43]。其他药物如PPAR激动剂、法尼酯X受体激动剂和胰高血糖素样肽-1受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1)激动剂等正处于临床试验阶段。多元化的Wnt信号通路抑制剂在抗肝纤维化领域被广泛研究^[9],尽管针对MAFLD纤维化的研究尚处于早期阶段,但Wnt信号通路的复杂性和多样性为药物开发提供了丰富的潜在靶点。

3.1 Wnt信号通路调节剂影响MAFLD肝纤维化 Wnt信号通路调节剂不仅调节信号通路成分及其调节因子,还可与其他代谢、炎症相关通路相互串扰以发挥作用。恩波吡维铵作为Wnt通路抑制剂,能显著下调Fzd7和Wnt3a表达,同时上调Wnt2和Fzd5,在MASH模型中减

表1 Wnt信号分子在肝纤维化中的作用
Table 1 The role of Wnt signaling molecules in liver fibrosis

Wnt信号分子	信号通路类型	作用	机制	参考文献
Wnt1	经典Wnt通路	促进	促进HSC活化、增殖和迁移,促进ECM沉积、抑制其凋亡;诱导细胞线粒体功能障碍、过量ROS产生	[17,21-22]
Wnt2	经典Wnt通路	促进 缓解	活化的HSC中高表达,可能与肝纤维化相关 与HGF协同,促进肝再生;维持LSEC的分化状态,抑制HSC激活	[9] [28-30]
Wnt2b/Wnt13	经典Wnt通路	促进 缓解	促进HSC激活和ECM积累 抑制HSC活化、抑制TLR4信号通路激活,减弱HSC对TGF- β 的敏感性	[31] [32]
Wnt3	经典Wnt通路	促进 缓解	可能破坏肠道上皮稳态,促进肝脏脂质沉积,间接促进肝纤维化 通过激活YAP1依赖的信号通路,促进肝细胞增殖、再生,可能缓解肝纤维化	[34] [33]
Wnt3a	经典Wnt通路	促进 缓解	促进HSC糖酵解和活化,增加ECM沉积;调节氧化应激、与PPAR相互拮抗,间接促进肝纤维化 调节hFLPC的增殖和迁移、改善大肠杆菌NF73-1引起的肠道血管内皮屏障损伤,可能缓解肝纤维化	[18,23-24] [26-27]
Wnt4	非经典Wnt通路	促进	活化的HSC中高表达,可能与肝纤维化相关	[9]
Wnt5a	非经典Wnt通路	促进 缓解	促进HSC活化和增殖、ECM沉积、抑制其凋亡;增加肝内炎症,与TGF- β 协同促进肝纤维化 调节hFLPC的增殖和迁移,可能缓解肝纤维化	[17] [26]
Wnt5b	非经典Wnt通路	促进 缓解	促进肝祖细胞向肌成纤维细胞的分化;可能与TGF- β 协同促进HSC活化 可能促进胆管反应细胞分化为肝细胞,但贡献有限	[19,25] [19,35]
Wnt6	非经典Wnt通路	未明确	高表达可缓解肾纤维化,与肝纤维化关系尚未完全清楚	[36]
Wnt9b/Wnt15	经典Wnt通路	缓解	下调可能导致LSEC毛细血管化,促进HSC活化和肝纤维化增加	[30]
Wnt10a	经典Wnt通路	促进 缓解	Wnt10a的高表达促进HSC的活化和增殖 可能促进胆管反应细胞分化为肝细胞,缓解肝纤维化,但贡献有限	[19] [19,35]
Wnt10b/Wnt12	经典Wnt通路	促进	在活化HSC中上调,可能通过抑制PPAR- γ 活性,维持HSC的活化表型	[20]

注: HGF,肝细胞生长因子;YAP1, Yes相关蛋白1;hFLPC,人胎儿肝祖细胞。

轻肝脂肪变性及胶原沉积,且可抑制 Hedgehog 通路^[44]。PPAR- α 激动剂油酰乙醇酰胺能够抑制 Wnt3a/ β -catenin 信号通路,减少炎症反应和氧化应激损伤^[24]。此外,R-spondin3 作为 Wnt 通路增强子,在 MASH 患者晚期纤维化中呈高表达,靶向 R-spondin3 的抗体 OMP-131R10 可抑制 β -catenin 核易位和胶原蛋白合成,发挥抗纤维化作用,但可能干扰肝脏再生能力^[45]。天然产物如血红素可通过下调 Wnt1/Wnt5a 表达、抑制 β -catenin/NFAT 并上调 GSK-3 β 表达,显著降低 ROS 并诱导 HSC 凋亡,从而减轻肝纤维化^[17]。中药成分人参皂苷 Rg₁ 在 NAFLD 小鼠中,能抑制肝脏 TGF- β 1、Wnt3a、 β -catenin 蛋白表达,降低肝纤维化评分^[46],而白藜芦醇则上调 Wnt3a 促进肝细胞增殖,修复脂肪肝损伤,抑制肝纤维化进展^[47]。GLP-1 激动剂利拉鲁肽常用于糖尿病治疗,有研究发现,利拉鲁肽上调糖尿病小鼠肝脏中的 Wnt/ β -catenin 信号通路,改善氧化应激和炎症状态,从而改善肝细胞变性和细胞凋亡^[48]。

3.2 未来药物开发的关键与创新方向 尽管现有 Wnt 通路调节剂在其他疾病和实验模型中展现出疗效,但应用于临床仍面临挑战。首先,器官生长发育中 Wnt 信号通路具有核心调节作用,且在 MAFLD 肝纤维化进展中表现出复杂性,直接抑制可能影响其他器官功能或肝脏再生^[49]。因此,药物有必要实现肝组织靶向递送、亚型选择或动态调节,使其在肝组织中抑制致病信号的同时保留生理功能。中药复合制剂和天然产物虽具有多靶点抗纤维化的优势,但其活性成分复杂且长期安全性评估不足,需鉴定出针对性强、安全性高的有效成分^[50]。其次,Wnt 信号通路与其他信号通路的相互作用也为未来研究提供方向。例如,利拉鲁肽在改善胰岛素抵抗的同时可能协同抑制肝纤维化,体现了代谢调控与抗肝纤维化联合治疗的潜力^[48]。此外,针对 MAFLD 肝纤维化的多数研究仍停留在动物和细胞模型阶段,且临床研究和数据不足。但有观点指出,包括 MAFLD 在内的多种慢性肝病的肝纤维化在发生过程中存在一定共性,现有研究成果有望未来应用于 MAFLD 肝纤维化的治疗^[51]。

4 小结

在过去 20 年中,MAFLD 的发病率和死亡率持续上升,且患病人群呈年轻化趋势;MAFLD 患者的肝纤维化程度与其预后紧密相关,因此,控制甚至逆转肝纤维化是疾病长期管理的重要环节。Wnt 信号通路在 MAFLD 相关的肝纤维化进程中扮演重要角色,因此,调节 Wnt

信号通路是治疗 MAFLD 肝纤维化的潜在新策略。目前,Wnt 信号通路调节剂的抗肝纤维化作用被广泛研究,而针对 MAFLD 肝纤维化的研究仍处于早期阶段。尽管 MAFLD 肝纤维化机制具有特异性,但与其他慢性肝病肝纤维化也存在共性,如 HSC 活化、ECM 沉积等方面,现有研究成果可能为 MAFLD 肝纤维化的治疗提供理论依据和技术支持。考虑到 Wnt 信号通路在多种组织中广泛存在且机制复杂,精准的肝靶向药物递送和特定亚型调控尤为重要。总之,Wnt 信号通路在治疗 MAFLD 肝纤维化中仍具有应用前景,进一步阐明其在疾病进展的作用机制,将推动更加安全、有效的个体化靶向治疗策略的开发。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 贺晶晶负责设计论文框架,起草论文;郑亚、姬瑞负责论文修改,指导撰写并最后定稿。

参考文献:

- [1] ESLAM M, SANYAL AJ, GEORGE J, et al. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1999-2014. e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- [2] ESLAM M, FAN JG, YU ML, et al. The Asian Pacific association for the study of the liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *Hepatol Int*, 2025, 19(2): 261-301. DOI: 10.1007/s12072-024-10774-3.
- [3] RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature[J]. *Ann Hepatol*, 2024, 29(1): 101133. DOI:10.1016/j.aohep.2023.101133.
- [4] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines for the prevention and treatment of metabolic dysfunction-associated (non- alcoholic) fatty liver disease (Version 2024) [J]. *J Prac Hepatol*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163. 中华医学会肝病学分会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27(4): 494-510. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20240327-00163.
- [5] ISRAELSEN M, FRANCOU S, TSOCHATZIS EA, et al. Steatotic liver disease[J]. *Lancet*, 2024, 404(10464): 1761-1778. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01811-7.
- [6] WU XN, XUE F, ZHANG N, et al. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019[J]. *BMC Public Health*, 2024, 24(1): 363. DOI: 10.1186/s12889-024-17948-6.
- [7] MIAO L, TARGHER G, BYRNE CD, et al. Current status and future trends of the global burden of MASLD[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2024, 35(8): 697-707. DOI: 10.1016/j.tem.2024.02.007.
- [8] SIMON TG, ROELSTRAETE B, KHALILI H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: Results from a nationwide cohort[J]. *Gut*, 2021, 70(7):1375-1382. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322786.
- [9] SHREE HARINI K, EZHILARASAN D. Wnt/beta-catenin signaling and its modulators in nonalcoholic fatty liver diseases[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2023, 22(4): 333-345. DOI: 10.1016/j.

- hbpd.2022.10.003.
- [10] PERUGORRIA MJ, OLAIZOLA P, LABIANO I, et al. Wnt- β -catenin signalling in liver development, health and disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(2): 121-136. DOI: 10.1038/s41575-018-0075-9.
- [11] RIM EY, CLEVERS H, NUSSE R. The Wnt pathway: From signaling mechanisms to synthetic modulators[J]. *Annu Rev Biochem*, 2022, 91: 571-598. DOI: 10.1146/annurev-biochem-040320-103615.
- [12] QIN K, YU M, FAN JM, et al. Canonical and noncanonical Wnt signaling: Multilayered mediators, signaling mechanisms and major signaling crosstalk[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(1): 103-134. DOI: 10.1016/j.gendis.2023.01.030.
- [13] ISHITANI T, KISHIDA S, HYODO-MIURA J, et al. The TAK1-NLK mitogen-activated protein kinase cascade functions in the Wnt-5a/Ca(2+) pathway to antagonize Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1): 131-139. DOI: 10.1128/MCB.23.1.131-139.2003.
- [14] SCHWABE RF, TABAS I, PAJVANI UB. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1913-1928. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.311.
- [15] BOUREBABA N, MARYCZ K. Hepatic stellate cells role in the course of metabolic disorders development - A molecular overview [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105739. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105739.
- [16] LI YQ, TANG WJ, ZHOU YJ. Role of intestinal microbiota and metabolites in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
李永强, 唐文娟, 周永健. 肠道菌群及其代谢产物在非酒精性脂肪性肝病发生发展及治疗中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
- [17] DU JH, REN WG, ZHANG QS, et al. Heme oxygenase-1 suppresses Wnt signaling pathway in nonalcoholic steatohepatitis-related liver fibrosis[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4910601. DOI: 10.1155/2020/4910601.
- [18] WANG FX, CHEN L, KONG DS, et al. Canonical Wnt signaling promotes HSC glycolysis and liver fibrosis through an LDH-A/HIF-1 α transcriptional complex[J]. *Hepatology*, 2024, 79(3): 606-623. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000569.
- [19] ESMAIL MM, SAEED NM, MICHEL HE, et al. The ameliorative effect of niclosamide on bile duct ligation induced liver fibrosis via suppression of NOTCH and Wnt pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2021, 347: 23-35. DOI: 10.1016/j.toxlet.2021.04.018.
- [20] PERKINS RS, SINGH R, ABELL AN, et al. The role of WNT10B in physiology and disease: A 10-year update[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1120365. DOI: 10.3389/fcell.2023.1120365.
- [21] XI Y, LACANNA R, MA HY, et al. A WISP1 antibody inhibits MRTF signaling to prevent the progression of established liver fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9): 1377-1393. e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.009.
- [22] MIAO JH, HUANG JW, LUO CW, et al. Klotho retards renal fibrosis through targeting mitochondrial dysfunction and cellular senescence in renal tubular cells[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(2): e14696. DOI: 10.14814/phy2.14696.
- [23] XU DN, ZHUANG SQ, CHEN HZ, et al. IL-33 regulates adipogenesis via Wnt/ β -catenin/PPAR- γ signaling pathway in preadipocytes[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 363. DOI: 10.1186/s12967-024-05180-0.
- [24] EL TABAA MM, FAHEEM H, ELBALLAL MS, et al. The PPAR- α agonist oleoylethanolamide (OEA) ameliorates valproic acid-induced steatohepatitis in rats via suppressing Wnt3a/ β -catenin and activating PGC-1 α : Involvement of network pharmacology and molecular docking[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 991: 177306. DOI: 10.1016/j.ejphar.2025.177306.
- [25] MOTIZUKI M, YOKOYAMA T, SAITOH M, et al. The Snail signaling branch downstream of the TGF- β /Smad3 pathway mediates Rho activation and subsequent stress fiber formation[J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(1): 105580. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105580.
- [26] LIU ZW, KUNA VK, XU B, et al. Wnt ligands 3a and 5a regulate proliferation and migration in human fetal liver progenitor cells[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 56. DOI: 10.21037/tgh.2020.01.12.
- [27] KE ZL, HUANG YB, XU J, et al. *Escherichia coli* NF73-1 disrupts the gut-vascular barrier and aggravates high-fat diet-induced fatty liver disease via inhibiting Wnt/ β -catenin signalling pathway[J]. *Liver Int*, 2024, 44(3): 776-790. DOI: 10.1111/liv.15823.
- [28] DONG X, LUO Y, LU S, et al. Ursodesoxycholic acid alleviates liver fibrosis via proregeneration by activation of the ID1-WNT2/HGF signaling pathway[J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(2): e296. DOI: 10.1002/ctm2.296.
- [29] CHEN T, SHI ZM, ZHAO YM, et al. LncRNA Airn maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis via the KLF2-ENOS-sGC pathway[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 335. DOI: 10.1186/s12916-022-02523-w.
- [30] DUAN JL, RUAN B, YAN XC, et al. Endothelial Notch activation reshapes the angiocrine of sinusoidal endothelia to aggravate liver fibrosis and blunt regeneration in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 677-690. DOI: 10.1002/hep.29834.
- [31] XU T, PAN LX, LI LY, et al. microRNA-708 modulates Hepatic Stellate Cells activation and enhances extracellular matrix accumulation via direct targeting TMEM88[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13): 7127-7140. DOI: 10.1111/jcmm.15119.
- [32] YUAN Y, HAN QJ, LI SY, et al. Wnt2b attenuates HSCs activation and liver fibrosis through negative regulating TLR4 signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3952. DOI: 10.1038/s41598-017-04374-5.
- [33] RIGUAL MDM, ANGULO-AGUADO M, ZAGORAC S, et al. Macrophages harness hepatocyte glutamate to boost liver regeneration [J]. *Nature*, 2025, 641(8064): 1005-1016. DOI: 10.1038/s41586-025-08778-6.
- [34] ZHANG P, LIU JL, LEE A, et al. IL-22 resolves MASLD via enterocyte STAT3 restoration of diet-perturbed intestinal homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(10): 2341-2354.e6. DOI: 10.1016/j.cmet.2024.08.012.
- [35] CHEN Y, GAO WK, SHU YY, et al. Mechanisms of ductular reaction in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(19): 2088-2099. DOI: 10.3748/wjg.v28.i19.2088.
- [36] WEI M, ZHANG CM, TIAN YJ, et al. Expression and function of WNT6: From development to disease[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 558155. DOI: 10.3389/fcell.2020.558155.
- [37] CATALANO T, SELVAGGI F, ESPOSITO DL, et al. Infectious agents induce Wnt/ β -catenin pathway deregulation in primary liver cancers [J]. *Microorganisms*, 2023, 11(7): 1632. DOI: 10.3390/microorganisms11071632.
- [38] SHREE HARINI K, EZHILARASAN D, MANI U. Molecular insights on intracellular Wnt/ β -catenin signaling in alcoholic liver disease[J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(1): e3916. DOI: 10.1002/cbf.3916.
- [39] LEI ZL, YANG LX, YANG YH, et al. Activation of Wnt/ β -catenin pathway causes insulin resistance and increases lipogenesis in HepG2 cells via regulation of endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526(3): 764-771. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.147.
- [40] DWI ASTARINI F, RATNASARI N, WASITYASTUTI W. Update on non-alcoholic fatty liver disease-associated single nucleotide polymorphisms and their involvement in liver steatosis, inflammation, and fibrosis: A narrative review[J]. *Iran Biomed J*, 2022, 26(4): 252-268. DOI: 10.52547/ibj.3647.
- [41] QIU YY, ZHANG J, ZENG FY, et al. Roles of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 192: 106786. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106786.

- [42] TERATANI T, TOMITA K, SUZUKI T, et al. Aortic carboxypeptidase-like protein, a WNT ligand, exacerbates nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Invest, 2018, 128(4): 1581-1596. DOI: 10.1172/JCI92863.
- [43] LI F, LI MW, WANG YS. Therapeutic paradigms and potential therapies for nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(10): 2082-2086. DOI: 10.12449/JCH241025.
李凤, 李茂微, 王雨杉. 非酒精性脂肪肝病的治疗模式和潜在疗法[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(10): 2082-2086. DOI: 10.12449/JCH241025.
- [44] EL-DERANY MO, EL-DEMERDASH E. Pyrvinium pamoate attenuates non-alcoholic steatohepatitis: Insight on hedgehog/Gli and Wnt/ β -catenin signaling crosstalk[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 177: 113942. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.113942.
- [45] ZHANG MJ, HAUGHEY M, WANG NY, et al. Targeting the Wnt signaling pathway through R-spondin 3 identifies an anti-fibrosis treatment strategy for multiple organs[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229445. DOI: 10.1371/journal.pone.0229445.
- [46] HE WW, YANG RG, LUO TT. Effect of ginsenoside Rg₁ on liver fibrosis in mice with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Chin Med Mater, 2021, 44(5): 1208-1212. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.05.032.
贺微微, 杨仁国, 罗婷婷. 人参皂苷Rg₁对非酒精性脂肪性肝病小鼠肝纤维化的作用[J]. 中药材, 2021, 44(5): 1208-1212. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2021.05.032.
- [47] LI QJ, GONG YQ, WANG Y, et al. Sirt1 promotes the restoration of hepatic progenitor cell (HPC)-mediated liver fatty injury in NAFLD through activating the Wnt/ β -catenin signal pathway[J]. Front Nutr, 2021, 8: 791861. DOI: 10.3389/fnut.2021.791861.
- [48] YU J, ZHAO Y, XU LL, et al. Liraglutide attenuates hepatic oxidative stress, inflammation, and apoptosis in streptozotocin-induced diabetic mice by modulating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Mediators Inflamm, 2023, 2023: 8974960. DOI: 10.1155/2023/8974960.
- [49] XUE C, CHU QF, SHI QM, et al. Wnt signaling pathways in biology and disease: Mechanisms and therapeutic advances[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 106. DOI: 10.1038/s41392-025-02142-w.
- [50] ZHENG GG, LIN SQ, WANG SJ, et al. Regulation of natural products on Wnt/ β -catenin signaling pathway in diseases[J]. Am J Chin Med, 2025, 53(3): 709-735. DOI: 10.1142/S0192415X25500272.
- [51] DUSPARA K, BOJANIC K, PEJIC JI, et al. Targeting the Wnt signaling pathway in liver fibrosis for drug options: An update[J]. J Clin Transl Hepatol, 2021, 9(6): 960-971. DOI: 10.14218/JCTH.2021.00065.

收稿日期: 2025-03-31; 录用日期: 2025-06-16

本文编辑: 刘晓红

引证本文: HE JJ, ZHENG Y, JI R. Mechanism of the Wnt signaling pathway regulating hepatic fibrosis associated with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and its application prospects[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(11): 2372-2378.
贺晶晶, 郑亚, 姬瑞. Wnt信号通路调控代谢相关脂肪性肝病肝纤维化的机制及临床应用前景[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(11): 2372-2378.

· 国外期刊精品文章简介 ·

The American Journal of Gastroenterology | 经验性抗真菌治疗可改善慢加急性肝衰竭患者中疑似侵袭性真菌感染患者的生存率

来自印度昌迪加尔医学教育与研究学院的 Verma 等进行一项研究,旨在比较经验性抗真菌治疗与诊断/生物标志物驱动的抢先性抗真菌治疗策略对慢加急性肝衰竭(ACLF)患者生存率的影响。研究纳入 ≥ 18 岁、诊断为 ACLF 且符合侵袭性真菌感染(IFI)高风险标准的 216 例住院患者,随机(1:1)分为经验性抗真菌治疗组和诊断/生物标志物驱动的抢先性治疗组。

结果显示,经验性抗真菌治疗组的 28 天生存率显著高于抢先性治疗组(35% vs 13%, $P=0.005$)。经验性治疗组的治疗成功率(37.4% vs 16.9%, $P=0.002$)和 IFI 缓解率(45.8% vs 22.5%, $P=0.001$)更高,住院病死率(55.6% vs 71.3%, $P=0.024$)和 IFI 相关病死率(55.5% vs 75.9%, $P=0.003$)更低。此外,经验性治疗组的患者需要机械通气的比例更低($P<0.001$),不良事件更少($P=0.013$),且平均每例患者的不良事件数量更少($P=0.041$)。成本效益分析显示,经验性抗真菌治疗的每位患者成本略高,但质量调整生命年收益更高,增量成本效益比远低于印度人均 GDP。此外,无呼吸衰竭但有心血管衰竭的患者生存获益最大,特别是年龄 ≥ 40 岁的患者,估计治疗获益为 91%。

该研究结果表明,经验性抗真菌治疗在结构化的抗真菌管理框架内,能够显著改善 ACLF 患者中疑似 IFI 患者的生存率,且未增加不良事件的发生率,同时在经济上具有可行性。及时识别、快速诊断和个体化的抗真菌策略对于帮助那些高风险患者恢复或进行最终明确治疗至关重要。

摘译自 VERMA N, VALSAN A, GARG P, et al. Empirical antifungal therapy improves survival in patients with acute-on-chronic liver failure with suspected invasive fungal infections: a pragmatic randomised trial[J]. Am J Gastroenterol, 2025. DOI: 10.14309/ajg.0000000000003832. [Epub ahead of print]

(吉林大学第一医院感染病中心肝病科 宋雨泽 温晓玉 报道)