

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.05.012

❖ 临床研究 ❖

# 乙肝肝纤维化患者肝组织黏着斑激酶、蛋白激酶 B 的表达及意义

万 亿, 孙芳芳, 张蔓娜

(贵阳市公共卫生救治中心感染科, 贵州 贵阳 550004)

**【摘要】目的:** 探讨乙肝肝纤维化患者肝组织黏着斑激酶(FAK)、蛋白激酶 B(AKT)的表达及其意义。**方法:** 纳入 75 例行肝脏穿刺的慢性乙肝患者作为研究对象, 根据纤维化程度(HE 和 Masson 染色)将其分为 A 组(S0-S1 级,  $n=26$ )、B 组(S2 级,  $n=27$ )、C 组(S3-S4 级,  $n=22$ )。收集并比较各组患者性别、年龄、总胆红素(TBIL)、肝脏弹性硬度(LSM)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等一般资料。应用 S-P 免疫组织化学、Western blot、实时荧光定量 PCR 检测并比较各组 FAK、AKT 蛋白及基因水平。**结果:** 各组患者性别、TBIL 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); 各组年龄、LSM、ALT、AST 比较, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。免疫组化结果显示, 各组患者肝组织中 FAK、AKT 蛋白阳性表达积分比较: A 组 < B 组 < C 组( $P<0.05$ ), 各组 p-AKT 蛋白表达积分比较: A 组 > B 组 > C 组( $P<0.05$ )。Western blot 结果显示, 各组肝组织中 FAK、AKT 蛋白相对表达水平比较: A 组 < B 组 < C 组( $P<0.05$ ), 各组 p-FAK、p-AKT 蛋白相对表达水平比较: A 组 > B 组 > C 组( $P<0.05$ )。实时荧光定量 PCR 结果显示, 各组肝组织中 FAK、AKT 基因 mRNA 相对表达水平比较: A 组 < B 组 < C 组( $P<0.05$ )。**结论:** FAK、AKT 表达水平与乙肝患者肝纤维化的发生及肝纤维化程度密切相关。

**【关键词】** 乙型肝炎; 肝纤维化; 黏着斑激酶; 蛋白激酶 B

**【中图分类号】** R512.6+2 **【文献标志码】** A

## Expression and significance of focal adhesion kinase and protein kinase B in liver tissue of patients with hepatitis B liver fibrosis

WAN Yi, SUN Fang-fang, ZHANG Man-na

(Department of Infectious Diseases, Guiyang Public Health Treatment Center, Guiyang 550004, Guizhou, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the expression and significance of focal adhesion kinase (FAK) and protein kinase B (PKB) in liver tissue of patients with hepatitis B liver fibrosis. **Methods:** The liver tissues of 75 patients with chronic hepatitis B who underwent liver biopsy were collected and divided into group A (S0-S1 grade,  $n=26$ ), group B (S2 grade,  $n=27$ ) and group C (S3-S4 grade,  $n=22$ ) according to the degree of fibrosis (HE and Masson staining). Baseline data such as gender, age, total bilirubin (TBIL), liver stiffness measurement (LSM), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) were collected and compared among the three groups. The protein and gene levels of FAK and AKT in the three groups were detected by S-P immunohistochemistry, Western blot and real-time fluorescence quantitative PCR, and the differences between the groups were compared. **Results:** There was no statistically significant difference in gender and TBIL among the three groups ( $P>0.05$ ). There was a statistically significant difference in age, LSM, ALT, and AST among the three groups ( $P<0.05$ ). According to S-P immunohistochemistry test, the positive expression scores of FAK and AKT proteins in liver tissues of Group A, Group B, and Group C increased in sequence, while the expression scores of p-AKT protein decreased in sequence ( $P<0.05$ ). Western blot analysis showed that the relative expression values of FAK and AKT proteins in liver tissues of Group A, Group B, and Group C increased sequentially, while the relative expression values of p-FAK and p-AKT proteins decreased sequentially ( $P<0.05$ ). After RT-PCR detection, the relative expression values of FAK and AKT gene mRNA in liver tissues of Group A, Group B, and Group C increased sequentially ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The expression levels of FAK and AKT are closely related to the occurrence and degree of liver fibrosis in hepatitis B patients.

**【Key words】** Hepatitis B; Liver fibrosis; Focal adhesion kinase; Protein kinase B

肝纤维化即肝组织内胶原纤维的过度沉积, 导致肝脏结构和功能的损害, 是乙肝的严重并发症之

基金项目: 2019 年贵州省卫生健康委科学技术基金项目(gzwwk2019-1-089)

作者简介: 万 亿(1983-), 女, 主治医师。E-mail: wy20230831@sina.com

通讯作者: 张蔓娜。E-mail: 179304407@qq.com

一<sup>[1]</sup>。肝纤维化的发生发展涉及多种细胞因子、信号通路和基因表达的调节<sup>[2]</sup>。黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)是一种非受体酪氨酸激酶,广泛分布于各种细胞中,参与细胞黏附、迁移、增殖、分化等过程。FAK 通过与多种信号分子相互作用,调节多条信号通路的活性<sup>[3-4]</sup>。蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/AKT)作为丝氨酸/苏氨酸激酶,在细胞生存、增殖、凋亡等过程中发挥重要作用。PKB 是磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/PKB 信号通路的核心,该通路在乙肝的发生发展中起关键作用<sup>[5-6]</sup>。FAK 和 PKB 之间也存在密切的相互作用和调节关系。FAK 可以直接或间接地激活 PKB 的活性,增强细胞抗凋亡水平,PKB 也可以通过磷酸化 FAK 的某些位点,影响 FAK 的功能<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8-9]</sup>发现,FAK 和 PKB 在乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的肝细胞中表达增高,在肝纤维化的肝组织中也表达异常。但上述研究多为动物纤维化肝组织的研究,在人体纤维化肝组织中相关研究鲜有报道。本研究拟通过对乙肝肝硬化患者肝组织标本 FAK、AKT、p-AKT 的表达水平进行研究,以期寻找一条高效、专一的乙肝肝硬化分子通路,为 FAK/AKT 信号通路在乙肝肝硬化

发病机制、临床治疗研究方面拓展新思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2018 年 12 月至 2019 年 4 月贵阳市公共卫生救治中心收治的行肝脏穿刺的 75 例慢性乙肝患者作为研究对象。纳入标准:慢性乙型肝炎患者诊断符合 2015 年慢性乙型肝炎防治指南,年龄 10 ~ 65 岁,同意进行穿刺活检并签署知情同意书的患者。排除标准:(1)排除合并丙型、丁型肝炎病毒感染;(2)合并艾滋病病毒感染;(3)合并自身免疫性、酒精性、药物性、脂肪性肝病患者。

### 1.2 分组

在彩色多普勒超声引导下,采用弹射式组织活检枪进行肝组织取材,肝组织长度约 1.0 ~ 1.5 cm,将取得的肝组织即刻置入 10% 缓冲中性甲醛液固定,24 h 后石蜡包埋,连续切片进行 HE 和 Masson 染色,镜下观察进行肝纤维化分期;严格根据肝纤维化分级分期标准进行肝纤维化病理分级分期,依据纤维化程度进行分组,分为各组:A 组(S0-S1 级,  $n = 26$ )、B 组(S2 级,  $n = 27$ )、C 组(S3-S4 级,  $n = 22$ )。见图 1 及图 2。

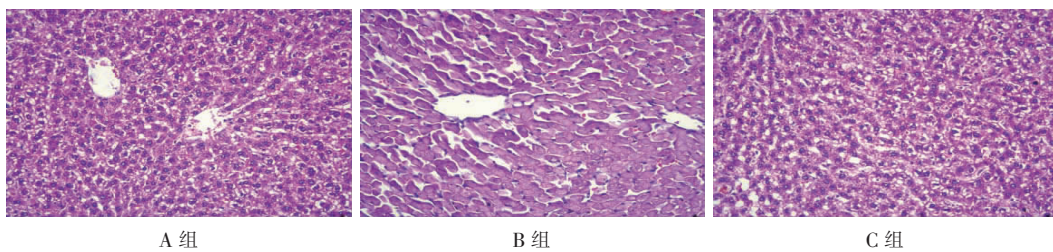


图 1 HE 染色观察乙肝肝硬化患者肝组织病理结果(400×)

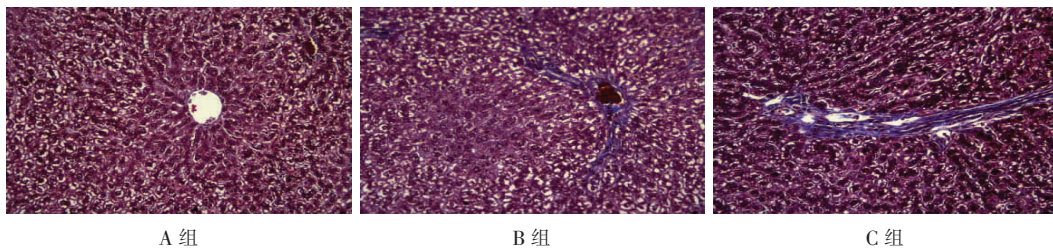


图 2 Masson 染色实验观察患者肝脏组织纤维化水平(400×)

### 1.3 S-P 免疫组化法观察肝组织中 FAK 和 AKT、p-AKT 的表达分布

将石蜡包埋的肝组织制成 5  $\mu\text{m}$  的厚度连续切片,二甲苯脱蜡,乙醇梯度水化,3%  $\text{H}_2\text{O}_2$  室温孵育 30 min 灭活内源性过氧化物酶。0.01 mol/L 枸橼酸盐缓冲液(pH6.0)抗原修复,10% 正常山羊血清封闭非特异性染色。滴加一抗(1:100),4  $^\circ\text{C}$  过夜;滴加生物素标记二抗(1:100),37  $^\circ\text{C}$  30 min;再加辣根酶标记的链霉卵白素(1:200),37  $^\circ\text{C}$  30 min。加

DAB- $\text{H}_2\text{O}_2$  显色,苏木素复染,常规脱水,透明,封片。以 PBS 代替一抗作为空白对照,结果为阴性。染色强度分数标准:0 分,无色;1 分,浅黄色;2 分,棕黄色;3 分,棕褐色。阳性细胞数判定标准:200  $\times$  光镜下随机观察 5 个视野。1 分,阳性细胞比例  $\leq 10\%$ ;2 分,阳性细胞比例 11% ~ 50%;3 分,阳性细胞比例 51% ~ 75%;4 分,阳性细胞比例  $> 75\%$ 。计算二者乘积。

### 1.4 Western blot 法测定 FAK、p-FAK (Tyr397)、AKT、p-AKT 蛋白含量

在 -80 °C 冰箱中取出肝组织,剪切成细小碎片,用 PBS 漂洗 2 次后置于匀浆器中,加入裂解缓冲液,震荡以充分裂解细胞,4 °C 12 000 × g 离心 5 min,收集上清液,用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。取各个处理组蛋白提取液,调整蛋白浓度,和等体积上样缓冲液混合,于 100 °C 沸水中煮沸 5 min,使蛋白变性,加电泳缓冲液进行电泳,电泳后将蛋白印迹转移到 PVDF 膜,放入 5% BSA 室温封闭 2 h,取部分分别用抗 p-FAK(Tyr397)、抗 AKT 及抗 p-AKT 多克隆抗体、二抗与硝酸纤维素膜杂交。将膜置于 ECL 中 1 min,曝光,显影,采用数码成像分析系统软件对 Western blot 结果进行定量分析,结果以目的蛋白与 AKT、p-AKT 积分吸光度值的比值表示;TBST 缓冲液洗膜后,加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗,室温孵育 2 h 后,化学发光检测系统显影及曝光成片。

### 1.5 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测 FAK、AKT 基因表达

采用 Trizol 法提取肝组织总 RNA,加入随机引物进行反转录。经扩增、鉴定、产物回收后,分别采

用实时荧光 PCR 仪进行扩增和分析,并循环。循环结束后根据标准品制作标准曲线,得出每个样本的初始拷贝数。各组样本不同指标的定量结果均用相应的定量结果标化。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用独立样本  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者一般资料比较

各组患者性别、TBIL 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );各组年龄、LSM、ALT、AST 比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 S-P 免疫组化法检测各组患者肝组织中 FAK 和 AKT、p-AKT 蛋白表达情况

A 组、B 组、C 组肝组织中 FAK、AKT 蛋白阳性表达积分均依次升高,p-AKT 蛋白表达积分均依次降低,各组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2 及图 3。

表 1 各组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	LSM(Kpa)	ALT(U/L)	AST(U/L)	TBIL( $\mu\text{mol/L}$ )
	男	女					
A 组( $n=26$ )	12(46.15)	14(53.85)	45.35 $\pm$ 5.03	7.67 $\pm$ 4.32	38.12 $\pm$ 25.00	30.81 $\pm$ 16.83	22.65 $\pm$ 17.66
B 组( $n=27$ )	17(62.96)	10(37.04)	38.96 $\pm$ 12.88*	11.48 $\pm$ 5.67	199.81 $\pm$ 252.60*	113.41 $\pm$ 159.88	23.46 $\pm$ 16.75
C 组( $n=22$ )	13(59.09)	9(40.91)	45.09 $\pm$ 8.31#	20.34 $\pm$ 16.25*#	242.18 $\pm$ 287.34*	181.36 $\pm$ 214.66*	39.50 $\pm$ 40.26
$\chi^2/F$ 值	1.640		3.824	10.407	6.089	6.002	3.083
$P$ 值	0.401		0.026	<0.001	0.004	0.004	0.052

\* $P < 0.05$ ,与 A 组比较;# $P < 0.05$ ,与 B 组比较。

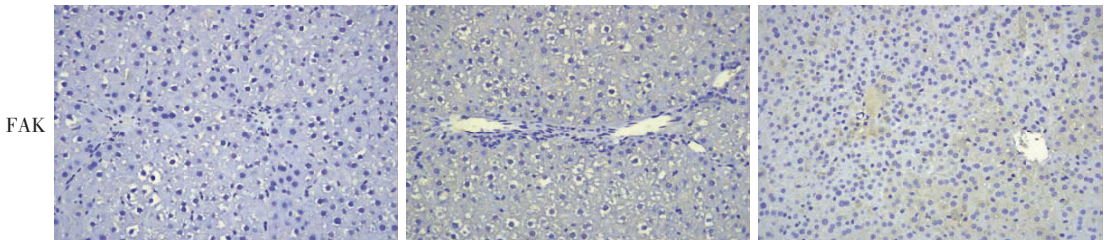
表 2 S-P 免疫组化法各组患者肝组织中 FAK 和 AKT、p-AKT 蛋白表达积分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FAK	AKT	p-AKT
A 组( $n=26$ )	0.92 $\pm$ 1.02	0.88 $\pm$ 0.86	2.96 $\pm$ 1.82
B 组( $n=27$ )	1.85 $\pm$ 0.91*	1.89 $\pm$ 1.69*	1.96 $\pm$ 1.06*
C 组( $n=22$ )	2.64 $\pm$ 2.01*#	3.09 $\pm$ 2.51*#	1.18 $\pm$ 0.85*#
$F$ 值	9.612	9.276	10.846
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

\* $P < 0.05$ ;与 A 组比较;# $P < 0.05$ ,与 B 组比较。

### 2.3 Western blot 法检测各组患者肝组织中 FAK、p-FAK、AKT、p-AKT 含量

A 组、B 组、C 组肝组织中 FAK、AKT 蛋白相对表达量均依次升高,p-FAK、p-AKT 蛋白相对表达量均依次降低,各组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 4。



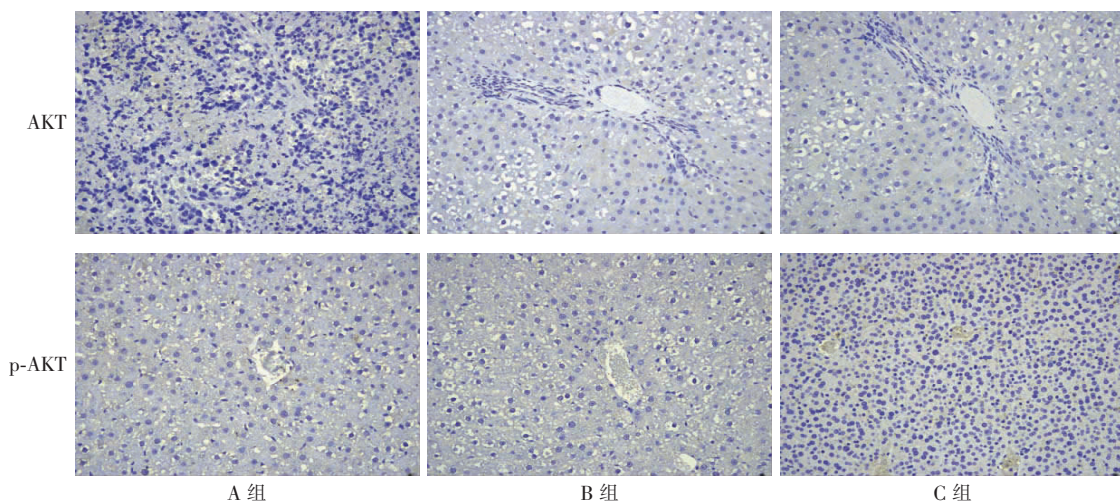


图3 S-P免疫组化法观察各组患者肝组织中FAK和AKT、p-AKT蛋白表达分布(200×)

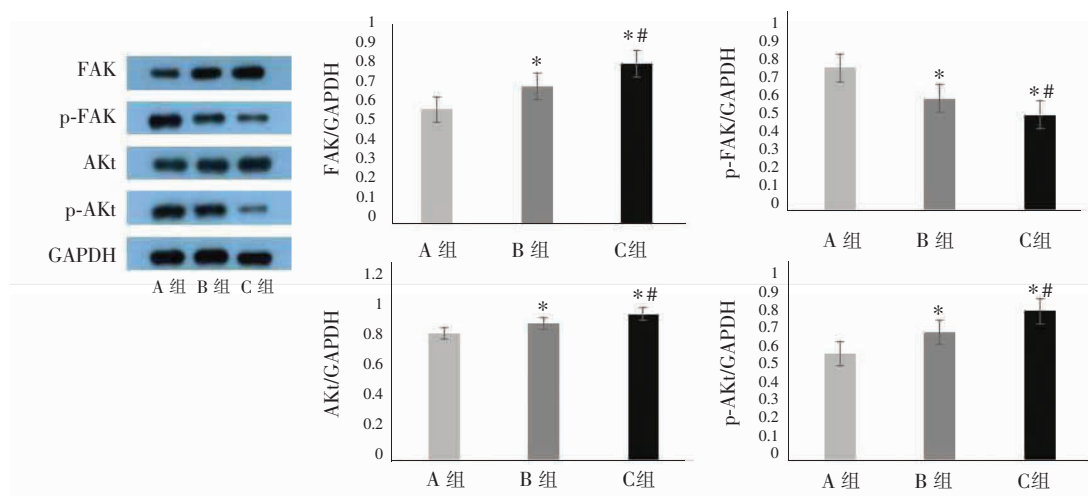


图4 Western blot法检测各组患者肝组织中FAK、p-FAK、AKT、p-AKT含量

\* $P < 0.05$ ,与A组比较;# $P < 0.05$ ,与B组比较。

### 2.4 RT-PCR法检测各组患者肝组织中FAK、AKT基因mRNA相对表达量

A组、B组、C组肝组织中FAK、AKT基因mRNA相对表达量均依次升高,各组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。

表3 RT-PCR法检测各组患者肝组织中FAK和AKT基因mRNA相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FAK	AKT
A组( $n = 26$ )	1.18 ± 0.24	1.08 ± 0.29
B组( $n = 27$ )	1.43 ± 0.30 *	1.43 ± 0.33 *
C组( $n = 22$ )	2.15 ± 0.51 *#	2.04 ± 0.49 *#
F值	9.612	9.276
P值	< 0.001	< 0.001

\*  $P < 0.05$ ;与A组比较;# $P < 0.05$ ,与B组比较。

## 3 讨论

乙肝是一种由HBV引起的肝脏感染性疾病,我国是HBV感染的高发区<sup>[10]</sup>。乙肝传染性高,危害性大,可导致肝功能减退,诱发肝硬化、肝癌等并发症,严重影响患者的生活质量<sup>[11-12]</sup>。肝纤维化是乙

肝发展的动态过程,肝纤维化的程度也是治疗乙肝的主要指征之一<sup>[13]</sup>。乙肝纤维化的原因为肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)被激活并纤维化,同时合成大量I型胶原蛋白,导致内胶原纤维和细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的过度沉积和异常分布<sup>[14]</sup>。FAK影响细胞HSC和ECM间的黏着反应,AKT调控HSC增殖,二者相关的多个信号通路,均是乙肝肝纤维化的重要节点。

本研究对各组肝组织进行了S-P免疫组织化学、Western blot及RT-PCR检测,发现B、C两组FAK、AKT蛋白及基因表达水平均高于A组,且C组高于B组,提示FAK、AKT过表达与乙肝患者肝纤维化的发生及严重程度密切相关。分析原因可能为:PI3K/AKT是肝纤维化的重要信号通路,PI3K与受体结合,使其作用底物磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate,PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate,PIP3),PIP3使AKT活化,激活PI3K/AKT信号通路,该信号通路可干预mTOR等关键因子表达,

从而促进 HSC 的活化和增殖。Wang 等<sup>[15]</sup>研究发现,PI3K/AKT 信号通路增强了  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -SMA) 的表达,并与转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ) 共同作用,促进了肺纤维化的形成;而 PI3K/AKT 通路靶向药物可以有效缓解肺纤维化的进程。Wang 等<sup>[16]</sup>采用从丹参中提取的中药丹酚酸 A (SA-A) 能够抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号级联,阻止 HSC 的刺激和 ECM 的合成,以此减轻肝纤维化。陈鑫栋等<sup>[17]</sup>在对肝纤维化的小鼠研究发现,中、高剂量芹菜素能够抑制小鼠肝组织磷酸化 AKT 蛋白的表达,抑制 PDK1/AKT 信号通路,发挥抗肝纤维化的作用。FAK 的 Tyr397 位点可以被自身或其他激酶磷酸化,从而激活 FAK 信号通路,并干预下游的信号分子,促进 HSC 的黏附和迁移。胡睿涵等<sup>[18]</sup>对 FAK 相关非激酶 (FRNK) 的研究发现,FRNK 能够抑制 FAK 中 PY397-FAK 蛋白表达,延缓小鼠肝纤维化的进展。Zhang 等<sup>[19]</sup>对心肌梗死后纤维化小鼠实验表明,OTUD7B 基因能够下调 FAK 的磷酸化水平,抑制相关蛋白激酶的磷酸化,从而降低  $\alpha$ -SMA 和 I 型胶原的表达,缓解心肌纤维化症状。Yang 等<sup>[20]</sup>通过小鼠实验研究尼达尼布治疗肺纤维化的机制,发现尼达尼布通过抑制体内和体外 FAK/ERK/S100A4 信号通路来减轻肺纤维化进展。此外,AKT 还可通过磷酸化 FAK 的 Tyr925 等位点,影响 FAK 的功能,而 FAK 和 AKT 信号通路形成了正反馈循环,进一步加剧了肝纤维化的发展。Huang 等<sup>[21]</sup>研究发现,通过抑制灶性黏附蛋白可以调节 FAK/PI3K/AKT 和 TGF- $\beta$  信号通路,能够有效减轻皮肤纤维化。

综上,FAK、AKT 表达水平与乙肝患者肝纤维化的发生及肝纤维化程度密切相关,FAK、AKT 可以作为治疗或缓解乙肝肝纤维化的重要靶点。

#### 参考文献

[1] Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future[J]. *Hepatology (Baltimore, Md)*, 2022, 75(2):473-488.

[2] Dawood RM, El-Meguid MA, Salum GM, et al. Key players of hepatic fibrosis [J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2020, 40(10):472-489.

[3] 李华, 罗欣月, 陈文熙, 等. 黏着斑激酶在肾脏疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(17):3357-3362.

[4] 王丽, 李云龙. 抑制整合素和黏着斑激酶促进神经干细胞对脑缺血后的神经修复[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(8):875-878.

[5] 彭伟, 陈思, 邓宜春, 等. 基于蛋白激酶 B 和核转录因子通路对利多卡因保护脑出血大鼠的作用机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25(2):192-196.

[6] 庞亚蓉, 席建宏, 王志旺, 等. 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路参与哮喘气道炎症反应的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(14):1897-1901.

[7] Wang C, Chen J, Kuang Y, et al. A novel methylated cation channel TRPM4 inhibited colorectal cancer metastasis through Ca<sup>2+</sup> / Calpain-mediated proteolysis of FAK and suppression of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(14):5575-5590.

[8] 卢世云, 林云, 林志辉, 等. 薯蓣皂苷对小鼠肝纤维化模型肝组织损伤和 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(20):2834-2837.

[9] 韦淇元, 诸葛芳, 粟莲玉, 等. 相思藤总黄酮基于 FAK/PI3K/Akt 信号通路抗 CCl<sub>4</sub> 大鼠肝纤维化作用机制的研究[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(10):1816-1823.

[10] 缪宁, 王富珍, 郑徽, 等. 中国 2013—2020 年乙型肝炎发病情况估算和病例特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(9):1527-1531.

[11] 金宇, 刘漫. 红细胞分布宽度、平均体积和血清淀粉样蛋白 A 对乙型肝炎肝硬化肝脏受损程度的诊断价值[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(6):700-704.

[12] Nguyen MH, Wong G, Gane E, et al. Hepatitis B virus: advances in prevention, diagnosis, and therapy [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2020, 33(2):e00046-e00019.

[13] 凌淳, 李媛媛. 40 岁以上 HBeAg 阴性慢性乙肝患者血清 HBV DNA 水平与肝纤维化的关系探讨[J]. *贵州医药*, 2022, 46(1):27-28.

[14] Yang X, Li Q, Liu W, et al. Mesenchymal stromal cells in hepatic fibrosis/cirrhosis: from pathogenesis to treatment [J]. *Cellular & Molecular Immunology*, 2023, 20(6):583-599.

[15] Wang J, Hu K, Cai X, et al. Targeting PI3K/AKT signaling for treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12(1):18-32.

[16] Wang R, Song F, Li S, et al. Salvianolic acid A attenuates CCl<sub>4</sub>-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bel-2/Bax and caspase-3/cleaved caspase-3 signaling pathways [J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13:1889-1900.

[17] 陈鑫栋, 仲威龙, 闫佩瑶, 等. 芹菜素通过 PDK1/AKT 信号通路抑制小鼠肝纤维化[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(7):1010-1016.

[18] 胡睿涵, 赵雪珂, 黄韬, 等. 黏着斑激酶相关非激酶对肝星状细胞活化及迁移功能的影响[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(4):362-367.

[19] Zhang J, Zha Y, Jiao Y, et al. OTUD7B (Cezanne) ameliorates fibrosis after myocardial infarction via FAK-ERK/P38 MAPK signaling pathway [J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2022, 724:109266.

[20] Yang W, Pan L, Cheng Y, et al. Nintedanib alleviates pulmonary fibrosis in vitro and in vivo by inhibiting the FAK/ERK/S100A4 signalling pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2022, 113(Pt A):109409.

[21] Huang Y, Zhao H, Zhang Y, et al. Enhancement of zyxin promotes skin fibrosis by regulating FAK/PI3K/AKT and TGF- $\beta$  signaling pathways via integrins [J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(8):2394-2408.

(收稿日期:2023-12-11

修回日期:2024-01-27)