

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-033

· 综述 ·  
· REVIEW ·

## FOX 家族促进肝纤维化的研究进展<sup>①</sup>

刘叶琴<sup>②</sup>, 周志刚<sup>2②</sup>, 杨明辉<sup>1</sup>, 王彦翔<sup>1</sup>, 覃雨飞<sup>1</sup>, 涂剑<sup>1③</sup>

(1. 桂林医学院药学院, 广西 桂林 541199; 2. 桂林医学院第二附属医院, 广西 桂林 541199)

**摘要** 肝纤维化是一种动态病理过程,其特征是在慢性肝病包括病毒性肝炎与非酒精性脂肪肝病(N AFLD)进展过程中出现细胞外基质(ECM)的净积累,其中肝星状细胞(HSC)的激活发挥着核心作用。叉头框(FOX)家族包括19个亚族,即FOXA~FOXS。作为一类多功能转录因子,FOX家族中FOXO、FOX M和FOXA等对NAFLD与病毒性肝炎导致的肝纤维化,均能发挥一定的促进作用,说明上述FOX家族成员与肝纤维化的发生关系密切。因此,本文主要就FOX家族在肝纤维化中发挥的促进作用及其机制展开综述。

**关键词:** FOX家族;肝纤维化;FOXO;FOX M;FOXA

中图分类号:R742.4

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)06-0170-05

## Research progress of FOX family promotion for liver fibrosis<sup>①</sup>

LIU Yeqin<sup>1②</sup>, ZHOU Zhigang<sup>2②</sup>, YANG Minghui<sup>1</sup>, WANG Yanxiang<sup>1</sup>, QIN Yufei<sup>1</sup>, TU Jian<sup>1③</sup>

(1. College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin 541199; 2. The Second Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Liver fibrosis is a dynamic pathological process characterized by a net accumulation of extracellular matrix (ECM) during the progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic liver diseases, including viral hepatitis, in which activation of hepatic stellate cell (HSC) plays a central role. The forkhead box (FOX) family consists of 19 subfamilies, namely FOXA~FOXS. As a class of multifunctional transcription factors, FOXO, FOX M, and FOXA in the FOX family can play a certain promotional role in the hepatic fibrosis caused by NAFLD and viral hepatitis, suggesting that the above mentioned members of the FOX family have a close relationship with the occurrence of hepatic fibrosis. Therefore, this article primarily focuses on providing a comprehensive overview of the promoting role and mechanisms of the FOX family in liver fibrosis.

**Keywords:** FOX family; liver fibrosis; FOXO; FOX M; FOXA

① 基金项目:国家自然科学基金项目(82060662);湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4081);国家级大学生创新创业训练计划项目(S202210601141)。

② 第一作者简介:刘叶琴,硕士研究生在读,研究方向为临床药学;周志刚,硕士,副教授/副主任医师,研究方向为危重病救治。

③ 通信作者:涂剑, E-mail: tujian0734@aliyun.com。

肝纤维化是一种由包括病毒性肝炎、非酒精性脂肪肝(nonalcohol fatty liver disease, NAFLD)以及代谢性疾病等多种病因引起的慢性肝损伤。这些病因诱导激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)转化为肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB),分泌大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),过度沉积的ECM则会引发肝纤维化的形成<sup>[1]</sup>。如果肝纤维化不能被及时制止,可能恶化成为肝硬化,甚至肝癌<sup>[2]</sup>。但肝硬化和肝癌发现晚,易痛失手术指征,肝移植虽然是目前治疗终末期肝硬化最有效的手段,但往往因为供体器官短缺,术后并发症发生率高,故临床上仍缺乏有效的治疗肝纤维化药物<sup>[3]</sup>。因此,寻找关键靶点,并从分子水平探究肝纤维化发生与发展的机制,可能为其防治提供新的思路。

FOX家族是一类重要的转录因子家族,参与调控细胞周期、细胞分化、免疫应答和能量代谢等关键生物过程。该家族包括FOXA~FOXs,19个亚族,约50个成员<sup>[4]</sup>。在FOX家族中,FOXO、FOXm和FOXA等主要促进肝纤维化的进程,本文旨在详细介绍这些成员促进肝纤维化的作用及机制。

## 1 FOXO促进肝纤维化

FOXO包括FOXO1、FOXO3、FOXO4、FOXO6四种亚型<sup>[5]</sup>,其中FOXO1和FOXO3是主要参与肝纤维化促进作用的转录因子。

FOXO1导致肝纤维化发生最重要的原因之一,是促进病毒性肝炎中的丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)复制。研究报道<sup>[6]</sup>,在HCV感染的细胞中,过表达组蛋白去乙酰化酶9(histone deacetylase 9, HDAC9)可上调FOXO1,增强糖异生相关基因磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子1- $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )的表达。作为一种重要的代谢调节因子,PGC-1 $\alpha$ 在糖异生过程中扮演辅助激活因子的角色,与HCV的核心蛋白相互作用,从而增加HCV的复制。Xin等<sup>[7]</sup>研究进一步发现,FOXO1还能上调HCV感染细胞中脂质合成固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-

binding protein-1c, SREBP-1c)和脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)的表达,导致脂滴增加,从而促进HCV的复制及脂质合成。这些结果提示,HCV的活性可能依赖FOXO1表达,故可通过敲低FOXO1显著抑制HCV复制,靶向FOXO1将对HCV具有潜在的抑制作用。

糖脂代谢异常和脂质沉积是导致NAFLD的重要病因。作为一个关键的调节因子,FOXO1通过增加糖异生、减少糖酵解以及对胰岛素的拮抗作用提高血糖水平,干扰正常的脂肪酸代谢,增加肝脏中脂肪酸的合成和积累,进一步加速NAFLD的病程发展<sup>[8]</sup>。研究表明<sup>[9]</sup>,miR-27a/b下调FOXO1的表达,核内FOXO1水平减少,抑制糖异生关键酶PEPCK和葡萄糖-6-磷酸酶的表达,进而减弱肝脏中的糖异生作用,降低血糖。另外,研究还发现<sup>[10]</sup>,胰岛素与FOXO1在糖代谢调控中相互作用。一方面胰岛素可以通过受体底物2,激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路,磷酸化FOXO1,使之出核并丧失功能;另一方面胰岛素抵抗的出现,可使FOXO1活性增强,上调PEPCK和葡萄糖-6-磷酸酶的表达,促进糖异生进程,从而导致血糖升高,加剧脂肪酸代谢紊乱和脂质沉积,最终促进NAFLD的发展。

FOXO3则主要影响NAFLD进程。Wang等<sup>[11]</sup>研究发现,FOXO3可以上调脂质调节核心分子SREBPs启动子的转录活性,增加甘油三酯的合成,进而加速NAFLD的发生发展。Zhang等<sup>[12]</sup>还报道,FOXO3可以通过增加调控自噬关键蛋白Beclin1(Becn1, BECN1)的表达,激活自噬途径以促进脂肪生成。下调FOXO3的表达能够显著抑制脂肪细胞分化过程中的自噬,从而减少脂质积累和炎症因子的释放。分析原因为自噬在肝脏脂肪变性中被激活能加速脂质积累,所以能够发挥关键作用。

HSC是ECM的主要来源细胞,在慢性肝损伤期间被激活,可能介导纤维化反应,导致肝脏中的ECM合成与降解稳态失衡,诱导肝纤维化的发生,FOXO3则能促进这一过程。Zhu等<sup>[13]</sup>研究发现,高表达miR-155可下调活化HSC中FOXO3的表达,减少 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白I的表达,抑制HSC活化,从而减轻肝纤维化。另一项研究也报道<sup>[14]</sup>,上

调 FOXO3 的表达可以激活转化生长因子 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,促进 HSC 的活化和增殖,增加结蛋白和  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白等纤维化标志物的表达,加速肝纤维化的进展。

## 2 FOXM 促进肝纤维化

FOXM 中主要为 FOXM1 具有调节参与细胞周期进程蛋白转录的能力,调控生长因子和趋化因子等多种炎症介质的表达,参与肝纤维化的发生<sup>[15]</sup>。

核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B) 是一类参与先天免疫和炎症的关键转录因子。Li 等<sup>[16]</sup>发现,上调 FOXM1 抑制甲硫氨酸腺苷转移酶 1A 的同时,会增强 NF- $\kappa$ B 表达,形成促进肿瘤发生的环路,提示 FOXM1 参与 NF- $\kappa$ B 通路激活,促进炎症转化型疾病尤其是肝癌的进程。课题组进一步发现,特异性抑制 FOXM1 转录的小分子化合物 FDI-6,应用于肝纤维化治疗这一新用途,已授权国家发明专利“FOXM1 抑制剂 FDI-6 抗肝纤维化的应用”<sup>[17]</sup>,提示 FOXM1 可能成为肝纤维化一个新的分子靶点。

Kurahashi 等<sup>[18]</sup>进一步报道,血清趋化因子 CC 配体 2(chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)的启动子区域存在 FOXM1 的结合位点,能够在免疫应答过程中诱导免疫细胞进入感染部位。FOXM1 能直接上调 CCL2,从而招募巨噬细胞触发肝脏炎症,进而诱导肝纤维化。血小板衍生生长因子-BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)是激活 HSCs 的重要细胞因子之一,可以诱导 HSCs 增殖和保护它们免于凋亡,引导 HSC 向受损区域迁移并转变为成纤维细胞,从而促进纤维化的进展<sup>[19]</sup>。Du 等<sup>[20]</sup>也发现,PDGF-BB 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号,促进 FOXM1 的表达,上调细胞内 SPOCK1,进而诱导 HSC 活化。因此,靶向抑制 FOXM1 可能有助于减轻肝脏炎症,促进肝损伤恢复,阻断纤维化的发展。

## 3 FOXA 促进肝纤维化

FOXA 由 FOXA1、FOXA2 和 FOXA3 亚型组成,又被称为肝细胞核因子 3(hepatocyte nuclear factor

3, HNF3)。当小鼠肝脏组织中 FOXA 缺失,会导致维持表观遗传特征的肝脏基因表达谱错乱,由此可见,FOXA 在肝脏发育过程中起着关键作用<sup>[21]</sup>。

Khalifa 等<sup>[22]</sup>研究发现,肠促胰岛素类似物(exendin-4, Ex-4)可通过激活 Wnt/ $\beta$  连环蛋白通路,下调 FOXA1 的表达,减少脂肪酸结合蛋白 1(fatty acid binding proteins1, FABP1)的生成,从而减少脂肪酸摄取,改善因脂肪变性引起的 NAFLD 症状。Mcfadden 等<sup>[23]</sup>报道,在慢性感染的乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)转基因小鼠模型中,低表达 FOXA 可通过抑制 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的表达,调控病毒 DNA 甲基化,阻止病毒 DNA 转录,限制 HBV 复制,表明调控 FOXA 活性,能增加脂肪酸摄取,也能促进 HBV 的 DNA 转录失活,从而缓解 NAFLD 和 HBV 感染。因此,靶向抑制 FOXA 可能是治疗肝纤维化的另一个有效途径。

## 4 其他 FOX 家族成员促进肝纤维化

其他 FOX 家族成员如 FOXK、FOXC、FOXP 等也能促进肝纤维化。研究发现<sup>[24]</sup>,激活 mTORC1 信号通路,能上调 FOXK 中 FOXK1 的表达,导致脂质分解基因 SREBP1 的表达下调,抑制肝脂肪酸氧化,促进 NAFLD 的发展。Ramezani 等<sup>[25]</sup>研究报道,FOXC 中的 FOXC1 是调节 HBV 感染过程的关键因子,在乙型肝炎病毒 X(hepatitis B virus X protein, HBx)蛋白是一种多功能蛋白,可激活细胞增殖和分化相关的信号转导。临床研究发现,FOXC1 在伴有 HBV 感染组织中表达上调,调节机制可能是磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)上调 FOXC1 的表达,通过与 HBx 相互作用,促进 HBV 复制。此外, Holub 等<sup>[26]</sup>研究还发现,在慢性丙型肝炎病毒感染患者中,FOXP 中 FOXP3 的表达水平较高。综上所述,这些 FOX 家族成员在肝纤维化中发挥着重要的促进作用,可能为今后该病的防治提供新思路。FOX 家族促进肝纤维化的作用及其机制如图 1 所示。

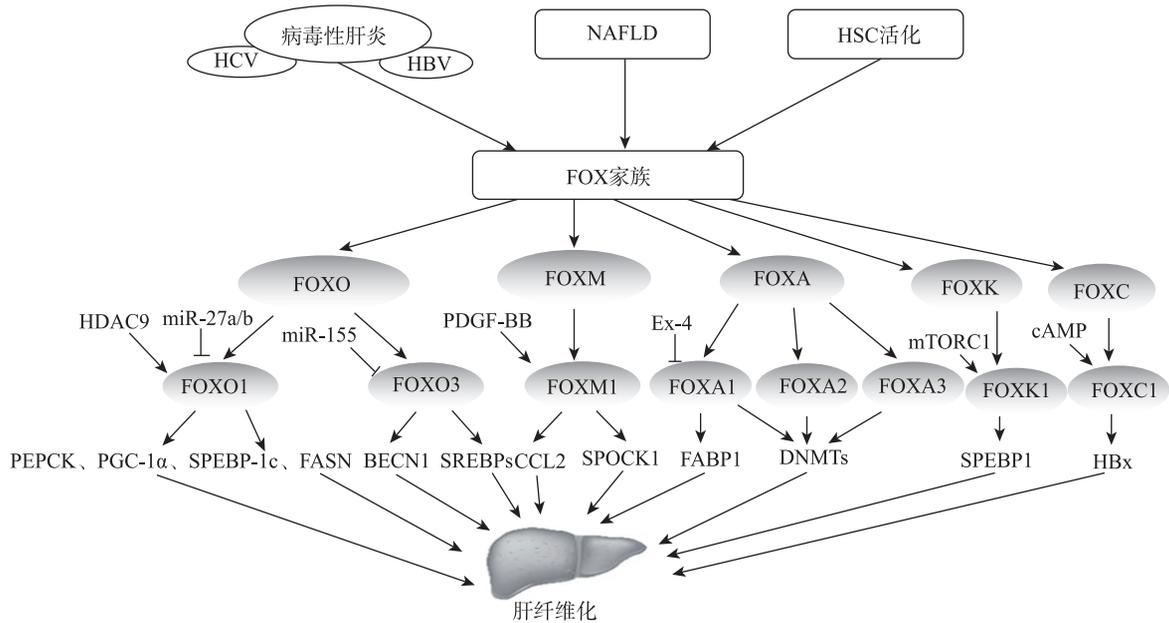


图 1 FOX 家族促进肝纤维化的作用及其机制

## 5 结语

总之,FOX 家族如 FOXO、FOXM 和 FOXA 等主要促进肝纤维化进程,有望成为肝纤维化的潜在治疗靶点。然而,FOXO1 能通过抑制 MFB 增殖<sup>[27]</sup>,防止 ECM 过度沉积,抑制肝纤维化,可能发挥抑制肝纤维化的作用,说明 FOX 家族在肝纤维化进展中的调控机制较为复杂。因此,如需阐明 FOX 家族在肝纤维化中的具体作用与机制,实现靶向治疗,尚待更进一步的研究证实。

## 参考文献:

- [1] HAMMERICH L, TACKE F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023,20(10):633-646.
- [2] COGLIATI B, YASHASWINI CN, WANG S et al. Friend or foe? the elusive role of hepatic stellate cells in liver cancer[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023,20(10):647-661.
- [3] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021,18(3):151-166.
- [4] BI X M, ZHENG D H, CAI J L, et al. Pan-cancer analyses reveal multi-omic signatures and clinical implementations of the forkhead-box gene family [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(16):17428-17444.
- [5] CALISSI G, LAM E W, LINK W. Therapeutic strategies targeting FOXO transcription factors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021,20(1):21-38.
- [6] CHEN J Z, ZHANG Z L, WANG N, et al. Author correction: role of HDAC9-FoxO1 axis in the transcriptional program associated with hepatic gluconeogenesis[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):8989.
- [7] XIN Z L, MA Z Q, HU W, et al. FOXO1/3:potential suppressors of fibrosis[J]. *Ageing Res Rev*, 2018,41:42-52.
- [8] SMITH G I, SHANKARAN M, YOSHINO M, et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Invest*, 2020,130(3):1453-1460.
- [9] WANG S Y, AI H H, LIU L, et al. Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1 [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 317(5):E911-E924.
- [10] CHEN D, CHEN X, HE C, et al. Sanhuang xiexin decoction synergizes insulin/PI3K-Akt/FoxO signaling pathway to inhibit hepatic glucose production and alleviate T2DM[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023,306:116162.
- [11] WANG L, ZHU X P, SUN X Y, et al. FoxO3 regulates hepatic triglyceride metabolism via modulation of the expression of sterol regulatory-element binding protein 1c[J]. *Lipids Health Dis*, 2019,18(1):197.
- [12] ZHANG X Y, LIU Q, ZHANG X E, et al. FOXO3a regu-

- lates lipid accumulation and adipocyte inflammation in adipocytes through autophagy: role of FOXO3a in obesity[J]. *Inflamm Res*, 2021,70(5):591-603.
- [13] ZHU D, YANG C, SHEN P, et al. rSjP40 suppresses hepatic stellate cell activation by promoting microRNA-155 expression and inhibiting STAT5 and FOXO3a expression [J]. *J Cell Mol Med*, 2018,22(11):5486-5493.
- [14] KIM S J, KIM K M, YANG J H, et al. Transforming growth factor beta-induced Foxo3a acts as a profibrotic mediator in hepatic stellate cells [J]. *Toxicol Sci*, 2021, 179(2):241-250.
- [15] 黄茹薇,周志刚,袁敏,等.新的促炎癌转化标志物:叉头框 M1[J].*华夏医学*,2023,36(2):162-167.
- [16] LI Y, LU L, TU J, et al. Reciprocal regulation between forkhead box M1/NF- $\kappa$ B and methionine adenosyltransferase 1A drives liver cancer[J].*Hepatology*, 2020,72(5):1682-1700.
- [17] 涂剑,谢伟全,熊婷,等. FOXM1 抑制剂 FDI-6 抗肝纤维化的应用;ZL201810245359.3[P]. 2018-03-23.
- [18] KURAHASHI T, YOSHIDA Y, OGURA S, et al. Forkhead box M1 transcription factor drives liver inflammation linking to hepatocarcinogenesis in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020,9(3):425-446.
- [19] RASHIDI M, MATOUR E, BEHESHTI NASAB H, et al. Isorhamnetin exerts antifibrotic effects by attenuating Platelet-Derived Growth Factor-BB-induced HSC-T6 cells activation via suppressing PI3K-AKT signaling pathway [J]. *Iran Biomed J*, 2023,27(4):199-204.
- [20] DU Z P, LIN Z Y, WANG Z H, et al. SPOCK1 overexpression induced by platelet-derived growth factor-BB promotes hepatic stellate cell activation and liver fibrosis through the integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2020,100(8):1042-1056.
- [21] REIZEL Y, MORGAN A, GAO L, et al. Collapse of the hepatic gene regulatory network in the absence of FoxA factors[J]. *Genes Dev*, 2020,34(15/16):1039-1050.
- [22] KHALIFA O, AI-AKI N S, ERRAFII K, et al. Exendin-4 alleviates steatosis in an in vitro cell model by lowering FABP1 and FOXA1 expression via the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Sci Rep*, 2022,12(1):2226.
- [23] MCFADDEN V C, SHALABY R E, IRAM S, et al. Hepatic deficiency of the pioneer transcription factor FoxA restricts hepatitis B virus biosynthesis by the developmental regulation of viral DNA methylation [J]. *PLoS Pathog*, 2017,13(2):e1006239.
- [24] FUJINUMA S, NAKATSUMI H, SHIMIZU H, et al. FOXK1 promotes nonalcoholic fatty liver disease by mediating mTORC1-dependent inhibition of hepatic fatty acid oxidation[J]. *Cell Rep*, 2023,42(5):112530.
- [25] RAMEZANI A, NIKRAVESH H, FAGHIHLOO E. The roles of FOX proteins in virus-associated cancers [J]. *J Cell Physiol*, 2019,234(4):3347-3361.
- [26] HOLUB M, STRÁNÍKOVÁ A, BERAN O, et al. Chronic hepatitis C virus infection modulates the transcriptional profiles of CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cells[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2021,2021:6689834.
- [27] FLOOD H M, BOLTE C, DASGUPTA N, et al. The Forkhead box F1 transcription factor inhibits collagen deposition and accumulation of myofibroblasts during liver fibrosis[J]. *Biol Open*, 2019,8(2):bio039800.

[收稿日期:2023-09-18]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]