



ORM1促肝细胞增殖的作用及其机制探索

杨金润, 黎翔, 孙旻

Exploration of the role and mechanism of ORM1 in promoting hepatocyte proliferation

YANG Jinrun, LI Xiang, SUN Yang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202410014>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

Keap1-Nrf2通路在炎症疾病中的研究进展

Research progresses on Keap1-Nrf2 pathway in inflammatory diseases

药学实践与服务. 2025, 43(3): 97-108, 116 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202405013](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202405013)

全反式维甲酸对肝星状细胞活化及氧化应激的作用和机制探索

Exploration of the role and mechanism of all-trans retinoic acid on activation and oxidative stress of hepatic stellate cell

药学实践与服务. 2024, 42(7): 291-296 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202312054](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202312054)

基于NLRP1炎症小体探讨百合知母汤抗抑郁的作用机制

Exploration of the antidepressant mechanism of Baihe Zhimu decoction based on NLRP1 inflammasome

药学实践与服务. 2024, 42(8): 325-333 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401033](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401033)

山楂酸药理作用的研究进展

Research progress on the pharmacological effects of maslinic acid

药学实践与服务. 2024, 42(5): 185-189 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202307052](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202307052)

基于网络药理学和分子对接技术探究定清片活性成分治疗白血病的作用机制

Mechanism of effective ingredients of Dingqing tablets in the treatment of leukemia based on network pharmacology and molecular docking technology

药学实践与服务. 2024, 42(11): 479-486 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202401073](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202401073)

巴戟天丸组方对A β 损伤成骨细胞的作用及基于网络药理学的机制研究

The roles of Bajitianwan formula on A β -injured osteoblasts and the mechanism based on network pharmacology

药学实践与服务. 2024, 42(7): 285-290, 296 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202305011](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202305011)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

ORM1 促肝细胞增殖的作用及其机制探索

杨金润, 黎翔, 孙 旻 (海军军医大学药理学系临床药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的** 研究 Orosomucoid-1(ORM1)对肝细胞增殖的作用及机制。**方法** 通过 GEO 数据库挖掘 ORM1 在肝脏切除后的表达情况;通过 CCK8 实验检测细胞增殖,分析过表达、干扰 ORM1 或外源性补充 ORM 对肝细胞增殖的影响;通过 RNA-seq 检测 ORM1 敲除小鼠肝组织基因表达情况,利用 KEGG 富集分析等方法挖掘 ORM1 调控肝细胞增殖的分子机制。**结果** 在小鼠部分肝切除术后,ORM1 随着肝再生过程表达升高,并且 ORM 在体外可促进小鼠 Hepa1-6 肝癌细胞系和人 HepG2 肝癌细胞系增殖。对 ORM1 敲除小鼠肝组织进行 RNA-seq,结果提示 ORM1 影响 PI3K-Akt、MAPK、Hippo、Jak-Stat 等细胞增殖相关通路。在 ORM1 敲除后,促增殖基因 Ctgf、Tcf7、Tead1、Il6ra、Lepr 等表达下降,抑制增殖基因 Cish、Gadd45a 等表达上升。**结论** ORM1 可能通过调控 PI3K-Akt、MAPK、Hippo、Jak-Stat 等细胞增殖相关通路中的关键基因表达促进肝细胞增殖。

[关键词] ORM1;肝细胞增殖;作用机制;信号通路

[文章编号] 2097-2024(2025)05-0001-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202410014

Exploration of the role and mechanism of ORM1 in promoting hepatocyte proliferation

YANG Jinrun, LI Xiang, SUN Yang (Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the role and signaling pathway mechanism of Orosomucoid-1(ORM1) in hepatocyte proliferation. **Methods** The expression data of ORM1 after liver resection from the GEO database was analyzed. The effects of ORM1 on hepatocyte proliferation were assessed after overexpressing ORM1 or supplementing exogenous ORM1 in liver cells. Cell proliferation was evaluated by the CCK8 assay. RNA sequencing (RNA-seq) was performed on liver tissues from ORM1 knockout mice and wildtype littermates to analyze gene expression, and KEGG enrichment analysis was employed to explore the molecular mechanisms by which ORM1 regulates hepatocyte proliferation. **Results** After partial liver resection in mice, ORM1 expression increased during the liver regeneration process. *In vitro*, ORM1 promoted the proliferation of murine Hepa1-6 hepatocytes and human HepG2 hepatocellular carcinoma cells. RNA-seq analysis of liver tissues from ORM1 knockout mice indicated that ORM1 influenced several proliferation-related pathways, including the PI3K-Akt, MAPK, Hippo, and Jak-Stat pathways. Upon ORM1 knockout, the expression of pro-proliferative genes such as Ctgf, Tcf7, Tead1, Il6ra, and Lepr decreased, while the expression of anti-proliferative genes such as Cish and Gadd45a increased. **Conclusion** ORM1 may promote hepatocyte proliferation by regulating key genes in cell proliferation-related pathways, including the PI3K-Akt, MAPK, Hippo and Jak-Stat pathways.

[Key words] ORM1; hepatocyte proliferation; mechanism of action; signaling pathway

在正常条件下,大部分肝细胞处于静止状态(G₀期),通常很少进入有丝分裂期。一旦肝细胞

受到手术切除和药物等应激的刺激,它们会迅速对促分裂原产生反应,过渡到有丝分裂期,并开始增殖^[1-4]。肝细胞增殖不仅是肝脏自我修复和再生的基础,也是应对慢性肝炎、肝硬化以及药物性肝损伤(DILI)等多种损害的重要机制。研究表明,肝脏出现病理性损伤后产生多种肝细胞因子,例如纤维蛋白原样蛋白(FGL1)、Hepassocin、肝细胞生长因子(HGF)等,在促进肝细胞增殖方面发挥重要作用^[5-8]。例如,FGL1通过激活细胞增殖相关的信号通路促进肝细胞的再生,从而加速肝脏的修复^[9]。此外,

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82073907, 82073842);上海市科委生物医药领域科技支撑项目(20S11902700);上海市2021年度“科技创新行动计划”优秀学术/技术带头人计划项目(21XD1404700)

[作者简介] 杨金润,硕士研究生,Email: yangjinrun@smmu.edu.cn

[通信作者] 孙 旻,教授,硕士生导师,研究方向:药理学,Email: DawnySun@126.com

Hepassocin 通过自分泌机制促进肝细胞生长^[6]。这些研究提供了肝脏疾病治疗的新思路,尤其是调控这些肝细胞因子来加速肝功能的恢复。

Orosomucoid-1(ORM1),也称为 α -1-酸性糖蛋白 1(AGP1),作为一个已知的肝细胞因子^[10],是一种主要由肝脏合成分泌的急性期蛋白,在应激条件下(如组织损伤和炎症)显著升高,具有调控细胞外基质(ECM)、调节糖代谢、维持血管通透性等重要的生物学功能^[10-12]。此外,ORM1 在结肠腺癌细胞、肝细胞、免疫细胞等多种细胞上,表现出促进增殖的作用^[13-15]。但 ORM1 调控肝细胞增殖的具体作用机制尚不完全明确,有待进一步研究。

为进一步探究 ORM1 在肝细胞增殖中的具体作用及机制,本研究首先在两种肝细胞系上验证了 ORM1 促进肝细胞增殖,并通过对 ORM1 敲除小鼠的肝脏组织测序,挖掘 ORM1 调控肝细胞增殖的可能机制。本研究旨在揭示 ORM1 促进肝细胞增殖的潜在功能和机制,为肝脏损伤修复及相关疾病的治疗提供新的分子靶点和理论依据。

1 材料与方法

1.1 试剂

α -1-酸性糖蛋白(美国 Sigma-Aldrich 公司)、CCK8 试剂盒(Adamas life)、Lipofectamine 3000 试剂(Thermo Fisher Scientific)。

1.2 实验细胞

小鼠肝癌细胞系 Hepal-6,购自中国科学院细胞库。培养液配方:DMEM、10%FBS、1%双抗生素。培养条件:5%CO₂、37 °C 恒温孵育箱。人肝癌细胞系 HepG2,购自武汉普诺赛生命科技有限公司。培养液配方:MEM(含 NEAA)、10%FBS、1%双抗生素。培养条件:5%CO₂、37 °C 恒温孵育箱。

1.3 CCK8

细胞接种于 96 孔板,密度约 10⁴/孔,每组复孔为 9;ORM1 过表达、干扰或人源 ORM 给药(10、50、100 μ g/ml)处理相应时间后,弃去培养基,在细胞贴壁后,使用无血清培养基处理细胞,培养相应时间后,加入 CCK8 试剂,吸光度测定(Epoch BioTeK 酶标检测仪)450 nm 处的 *A* 值,根据不同组之间的 *A* 值计算组间差异。

1.4 细胞瞬时转染

通过 LipofectamineTM 3000 将 ORM1 过表达质粒(序列见 NM_008768.2)或 siRNA 转染进细胞内,以实现过表达或干扰目标基因的目的。当细胞密度达到 50%~70% 时,进行过表达质粒的瞬时转

染实验;当细胞密度达到 30%~50% 时,进行 siRNA 的瞬时转染实验。吸取舍弃原培养基后用 1×PBS 轻柔洗涤细胞 1~2 次,根据转染条件配制好转染试剂,随后将配置好含有过表达质粒(或 siRNA)的 DMEM 培养基加入至细胞培养基中用于细胞继续培养,最后置于细胞培养箱中孵育 24 h(若为转染 siRNA,则孵育 48 h)即可完成细胞瞬时转染试验。siRNA 序列及转染试剂配制方法见表 1、表 2。

表 1 ORM1 siRNA 序列

siRNA 名称	siRNA 序列(5'→3')
si-ORM1	CCACCAACUUGAUAAACGATT

表 2 96 孔培养板转染条件

培养皿	Opti-MEM (μ l)	Lipo3000 (μ l)	DNA 转染		RNA 转染
			DNA (ng)	P3000 (μ l)	RNA (pmol)
96 孔板	2×10	0.3	100	0.2	20

1.5 RNA-seq 及差异基因富集分析

使用 ORM1 基因敲除(KO)小鼠和对应的野生型(WT)小鼠(均为 C57BL/6 背景, $n=6$)。在小鼠 24 周龄时采集肝脏组织,液氮速冻并存储于 -80 °C。RNA-seq 委托上海欧易生物公司进行,差异基因分析通过 DESeq 完成,筛选标准为 FoldChange>1.5 或<0.66,且 $P<0.05$ 。

差异基因富集分析通过 DAVID 进行,进行 Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) 富集分析。KEGG 分析用于揭示差异基因在代谢通路中的富集情况。富集分析筛选标准为 $P<0.05$ 。

1.6 数据统计与分析

实验数据采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计与分析。单因素两组之间相互比较,采用双尾非配对 *t* 检验(Student's *t*) 检验分析;单因素多组之间相互比较,采用单向方差分析(One-way ANOVA) 检验,组间均值两两比较采用 Dunnett's multiple comparisons test。实验结果均采用“均数±标准误(Mean±SE)”表示。以 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ORM1 在小鼠肝切除术后表达增加

肝脏组织在肝切除术后会进入肝细胞快速增殖状态^[16]。通过检索 GEO 数据库,选取 C57BL/6 小鼠在 2/3 肝脏部分切除术(PH)后数据(GSE43687)进行分析。结果显示,肝脏组织中 ORM1 的表达

在 PH 后 1.5 h 时无显著变化, 在 PH 后 12 h 显著上升(图 1)。这一结果提示 ORM1 可能参与肝脏再生过程。

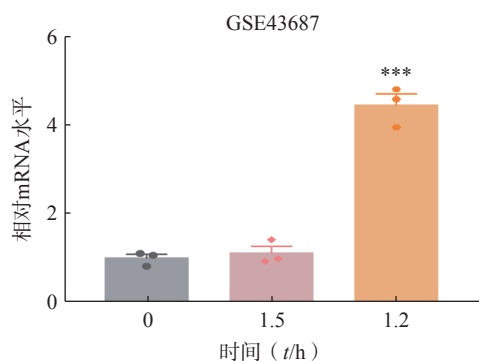


图 1 ORM1 mRNA 在 2/3 肝切除术 (2/3PH) 后不同时间点 (0、1.5、12 h) 的表达水平 ($n=3$)
*** $P<0.001$, 与 0h 组比较。

2.2 ORM1 促进小鼠和人肝细胞增殖

为验证 ORM1 对肝细胞增殖的影响, 我们在小鼠和人的肝细胞系上进行了 ORM1 过表达、干扰或 ORM 外源性给药实验。在小鼠 Hepa1-6 肝癌细胞系过表达 ORM1 (pCMV-ORM1), 与对照质粒组 (pCMV) 组相比, 转染后第 3、4 天 ORM1 过表达质粒组的细胞增殖显著增加(图 2A)。而干扰 ORM1 后细胞增殖能力呈现相反的结果(图 2B)。人 HepG2 肝细胞上给予不同浓度外源性 ORM, 48 h 后检测细胞增殖情况, 可见随着 ORM1 浓度的增加, 细胞增殖呈现显著上升(图 2C)。上述结果表明 ORM1 对肝细胞增殖具有显著的促进作用。

2.3 ORM1 基因敲除对肝脏细胞生物学功能及信号通路的影响

为了进一步探究 ORM1 基因敲除后对肝脏组织的影响, 我们对 ORM1 基因敲除 (KO) 小鼠和野生型 (WT) 小鼠的肝脏组织进行了测序。KEGG 富集分析表明, 在 ORM1 基因敲除小鼠与野生型小鼠的比较中, 差异表达基因被富集在“细胞生长与死亡”和“细胞运输与自噬”等通路中(图 3A), 提示 ORM1 缺失会引起细胞生长和死亡相关的通路相关改变。

进一步信号通路的富集分析显示, PI3K-Akt、MAPK、PPAR、Hippo、Jak-Stat 等通路在差异基因表达分析中有显著富集(图 3B), 其中, PI3K-Akt、MAPK、Hippo、Jak-Stat 通路据报道与细胞增殖高度相关^[17-19]。这些结果提示, ORM1 基因敲除可能影响细胞增殖关键通路, 通过调控细胞生长、死亡相关的基因影响肝细胞增殖。

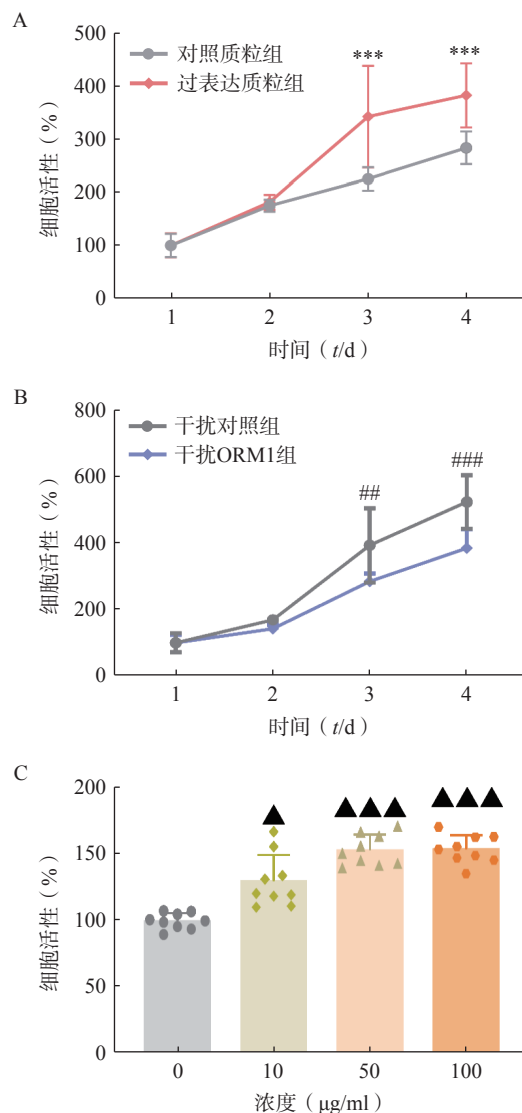


图 2 ORM1 过表达、干扰或外源性给药对细胞增殖的影响

A. ORM1 过表达对肝细胞增殖的影响, 过表达 ORM1 质粒组与对照质粒组在转染后第 1 天至第 4 天测定细胞活力百分比 ($n=9$); B. ORM1 干扰对肝细胞增殖的影响, 干扰 ORM1 组与干扰对照组在转染后第 1 天至第 4 天测定细胞活力百分比 ($n=9$); C. 外源性 ORM 给药对肝细胞增殖的影响, 不同浓度 ORM 处理 48 h 后检测细胞增殖情况, 细胞增殖以百分比形式表示 ($n=9$)
*** $P<0.001$, 与对照质粒组比较; ### $P<0.01$, #### $P<0.001$, 与干扰对照组比较; ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.001$, 与 0 $\mu\text{g/ml}$ 组比较。

2.4 ORM1 可能通过调控多条信号通路促进肝细胞增殖

为进一步明确 ORM1 在这些经典通路中的调控机制, 我们重点分析了其中与细胞增殖相关的差异基因表达变化。在 PI3K-Akt 信号通路中, 具有促增殖作用的 Itgb8 和 Ntf3 显著下调(图 4A)。在 MAPK 信号通路中, 同样具有促增殖作用的 Map3k6 在 KO 组中显著下调, 而抑制细胞增殖作用的 Gadd45a 则显著上调, Hspa1b 和 Hspa2 下调(图 4B)。与之类似, Jak-Stat 信号通路中的 Il6ra 和 Lepr 具有促增殖作用, 其表达在 KO 组中也显著下调, 而

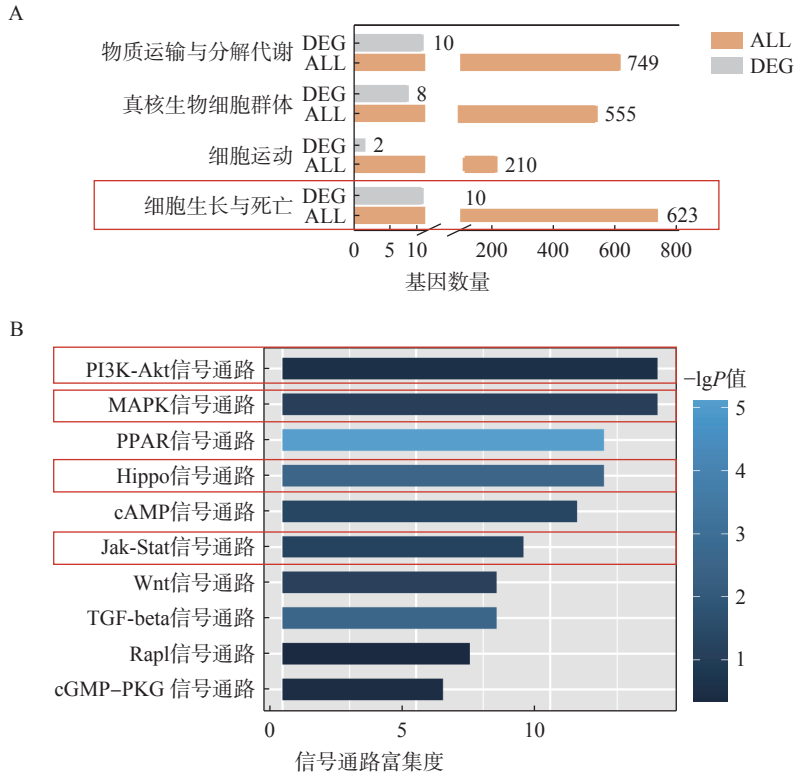


图3 KEGG 通路分类分析和通路富集分析

A. 差异表达基因(DEGs)在KEGG 通路分类(细胞过程)富集分析; B. 信号传导通路富集分析

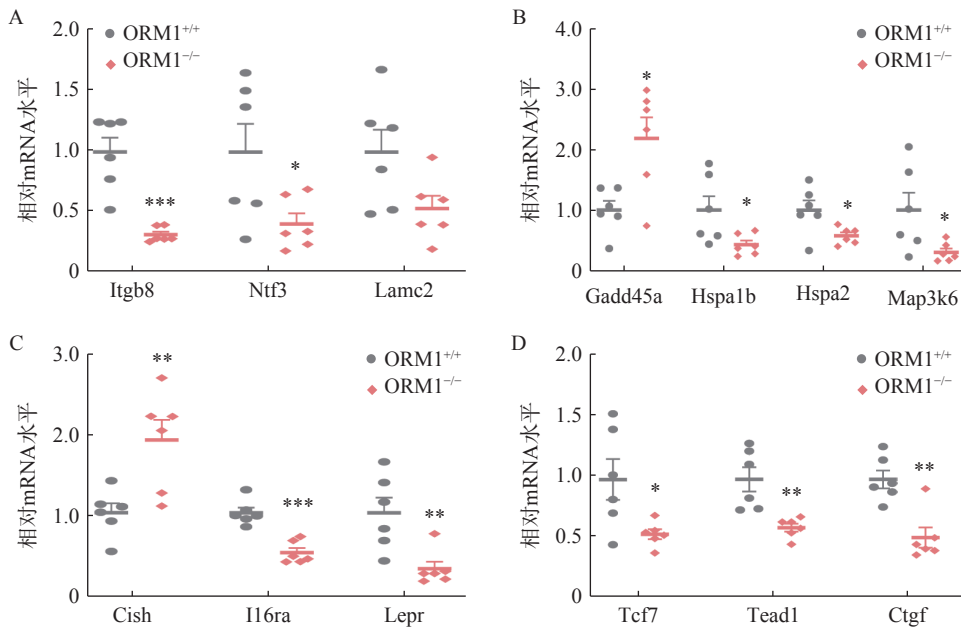


图4 ORM1 对细胞增殖相关信号通路的影响

A. ORM1 调控 PI3K-Akt 信号传导通路; B. ORM1 调控 MAPK 信号传导通路; C. ORM1 调控 Jak-Stat 信号传导通路; D. ORM1 调控 Hippo 信号传导通路(n=6)

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, 与 ORM1^{+/+}组比较。

有抑制细胞增殖作用的 Cish 在 KO 组中的表达显著上调(图 4C)。在 Hippo 信号通路中,具有促增殖作用的 Tef7、Tead1、Ctgf 在 KO 组中的表达显著下调(图 4D)。这些结果表明,ORM1 可能调控 PI3K-Akt、MAPK、Jak-Stat 和 Hippo 信号通路中的

影响细胞增殖的多种关键信号分子影响肝细胞的增殖。

3 讨论

本研究中,我们揭示了 ORM1 在肝细胞增殖

中的潜在调控机制。首先,利用 GEO 数据库(GSE43687)分析,发现 ORM1 在小鼠 2/3 肝切除术后 12h 表达升高,提示 ORM1 可能参与肝脏再生。而在体外肝细胞系中,过表达 ORM1 或外源性给药 ORM,可以促进肝细胞增殖;相反,干扰 ORM1 抑制的肝细胞的增殖,进一步验证了 ORM1 对肝细胞增殖的促进作用。此外,我们对 ORM1 基因敲除小鼠组学分析,发现 PI3K-Akt、MAPK、Hippo、Jak-Stat 等细胞增殖相关通路的多个信号分子在 ORM1 缺失时表现出显著变化,提示这些关键通路可能参与了 ORM1 对肝细胞增殖的调控。

在 PI3K-AKT 信号通路中, Ntf3(neurotrophin-3)主要通过受体 TrkC 结合,促进细胞的存活、增殖和分化^[20]。ORM1 缺失后 Ntf3 的下调可能导致细胞存活和再生能力减弱。而 Itgb8(整合素 β 8)和 Lamc2(laminin subunit gamma-2)作用类似,均是通过与细胞外基质(ECM)蛋白(如纤连蛋白、胶原蛋白等)结合,介导细胞与其周围环境的相互作用,从而影响细胞的增殖和分化^[21-22]。ORM1 缺失后, Itgb8 和 Lamc2 下调提示 ECM 重塑减弱,从而无法为新生肝细胞的重新附着与生长提供必要的微环境支持。

在 MAPK 信号通路中, Gadd45a(growth arrest and DNA damage-inducible alpha)是一种生长停滞和 DNA 损伤诱导因子,通过抑制细胞周期相关激酶(如 CDK1 和 CDK2),阻止细胞从 G1 期或 G2/M 期进入下个阶段^[23]。ORM1 缺失后 Gadd45a 上调提示可能出现细胞周期停滞,从而抑制了肝细胞的增殖。Map3k6(mitogen-activated protein kinase 6)作为一种激酶,通过磷酸化 MAPK 激酶调控下游的信号分子和后续的细胞生物学反应,如细胞增殖、分化、存活、迁移和应激反应^[24]。ORM1 缺失后 Map3k6 下调可能导致 MAPK 通路激活减少。Hspa1b 和 Hspa2 是热休克蛋白,在抑制凋亡通路主要通过抑制线粒体凋亡途径, caspase 的活化以及调控 JNK 信号通路发挥作用;同时, Hspa1b 和 Hspa2 通过清除活性氧(ROS)和稳定线粒体功能,发挥抗氧化应激损伤的作用,进而增加细胞存活。Hspa1b 和 Hspa2 的下调提示 ORM1 缺失可能削弱细胞的抗氧化应激能力,从而影响肝细胞存活^[26]。

此外, Jak-Stat3 信号通路激活通过诱导与细胞增殖和抗凋亡相关的基因表达,如 Cyclin D1 和 Bcl-2,从而促进细胞增殖、存活和组织修复^[27]。而 Cish(cytokine-inducible SH2-containing protein)是该通路一个重要的负反馈调节因子,通过抑制 Jak-

Stat 信号的活化,调控细胞因子信号传导的强度和持续时间,发挥抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用^[28]。与之相反, Il6ra 是 IL-6 受体的亚基, IL-6 结合 IL-6 受体后激活 Jak-Stat3 信号通路,诱导与细胞存活、增殖和组织修复相关基因的表达^[29]。此外, Lepr(leptin receptor)是瘦素(leptin)的主要受体,该受体激活后亦可激活下游 Jak-Stat3 信号通路^[27]。特别是在肝脏中, Lepr 信号能够促进肝细胞的再生和修复能力^[30]。而 ORM1 敲除时, Cish 上调, Il6ra、Lepr 下调均表明 JAK-STAT 通路激活减少,从而导致细胞增殖减弱。

最后,在 Hippo 信号通路中, Tcf7 在 Hippo 信号通路中扮演着重要的角色,其与细胞增殖的关系主要通过 YAP/TAZ 的激活来实现,并参与促进细胞增殖^[31], Ctgf 是一种与细胞外基质(ECM)相关的结合肝素的蛋白,能够直接与整合素结合。它由成纤维细胞合成,并能促进细胞的增殖和趋化^[32], ORM1 敲除导致 Hippo 通路中 Tcf7 和 Ctgf 表达下调,可能通过解除其对肝细胞增殖的抑制作用而促进细胞增殖。ORM1 缺失还导致了该通路 Tead1 基因的下调,而 Tead1 作为 YAP(yes-associated protein)和 TAZ 的下游效应器,与 YAP/TAZ 结合后在细胞核中调控靶基因 Birc5、Cyr61、CTGF 和 Myc 等的表达,进而促进细胞增殖、抑制细胞凋亡,并推动组织生长和再生^[33]。

本研究阐释了 ORM1 可能通过调控 PI3K-Akt、MAPK、Hippo、Jak-Stat 等信号通路发挥促进肝细胞增殖的作用。提示 ORM1 可能通过影响肝细胞存活、ECM 重塑等一系列复杂机制调节肝细胞增殖过程。未来研究应进一步探讨 ORM1 在这些信号通路中的具体调控机制,特别是在不同病理条件下如何影响肝细胞的增殖、凋亡以及组织修复,为肝脏疾病的治疗提供新的潜在靶点。

【参考文献】

- [1] TERUI K, OZAKI M. The role of STAT3 in liver regeneration[J]. *Drugs Today*, 2005, 41(7): 461-469.
- [2] FUJIYOSHI M, OZAKI M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2011, 18(1): 13-22.
- [3] HAGA S, OGAWA W, INOUE H, et al. Compensatory recovery of liver mass by Akt-mediated hepatocellular hypertrophy in liver-specific STAT3-deficient mice[J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5): 799-807.
- [4] WEBBER E M, BRUIX J, PIERCE R H, et al. Tumor necrosis factor primes hepatocytes for DNA replication in the rat[J].

- Hepatology*, 1998, 28(5): 1226-1234.
- [5] 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.
- [6] HARA H, UCHIDA S, YOSHIMURA H, et al. Isolation and characterization of a novel liver-specific gene, hepassocin, up-regulated during liver regeneration[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492(1): 31-44.
- [7] OHTOMI M, NAGAI H, OHTAKE H, et al. Dynamic change in expression of LECT2 during liver regeneration after partial hepatectomy in mice[J]. *Biomed Res*, 2007, 28(5): 247-253.
- [8] RIZVI F, EVERTON E, SMITH A R, et al. Murine liver repair via transient activation of regenerative pathways in hepatocytes using lipid nanoparticle-complexed nucleoside-modified mRNA[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 613.
- [9] LIU X H, QI L W, ALOLGA R N, et al. Implication of the hepatokine, fibrinogen-like protein 1 in liver diseases, metabolic disorders and cancer: the need to harness its full potential[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1): 292-300.
- [10] LUO Z M, LEI H, SUN Y, et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(2): 329-340.
- [11] WANG P Y, FENG J Y, ZHANG Z, et al. The adipokine orosomucoid alleviates adipose tissue fibrosis via the AMPK pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(2): 367-375.
- [12] YUAN W, LI G L, ZENG M, et al. Modulation of the blood-brain barrier permeability by plasma glycoprotein orosomucoid[J]. *Microvasc Res*, 2010, 80(1): 148-157.
- [13] YUE L, XU X Z, DAI S P, et al. Orosomucoid 1 promotes colorectal cancer progression and liver metastasis by affecting PI3K/AKT pathway and inducing macrophage M2 polarization[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14092.
- [14] QIN X Y, HARA M, ARNER E, et al. Transcriptome analysis uncovers a growth-promoting activity of orosomucoid-1 on hepatocytes[J]. *EBioMedicine*, 2017, 24: 257-266.
- [15] NAKAMURA K, ITO I, KOBAYASHI M, et al. Orosomucoid 1 drives opportunistic infections through the polarization of monocytes to the M2b phenotype[J]. *Cytokine*, 2015, 73(1): 8-15.
- [16] MICHALOPOULOS G K, BHUSHAN B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(1): 40-55.
- [17] YU J S L, CUI W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination[J]. *Development*, 2016, 143(17): 3050-3060.
- [18] SUN Y, LIU W Z, LIU T, et al. Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [19] FU M Y, HU Y, LAN T X, et al. The Hippo signalling pathway and its implications in human health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 376.
- ell proliferation during regeneration in rats[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13679-13689.
- [20] GREENHALGH S N, MATCHETT K P, TAYLOR R S, et al. Loss of integrin $\alpha\beta 8$ in murine hepatocytes accelerates liver regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2019, 189(2): 258-271.
- [21] CHENG L L, LI X F, DONG W H, et al. LAMC2 regulates the proliferation, invasion, and metastasis of gastric cancer via PI3K/Akt signaling pathway[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2024, 150(5): 230.
- [22] HUMAYUN A, JR FORNACE A J. GADD45 in stress signaling, cell cycle control, and apoptosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1360: 1-22.
- [23] WANG X P, ZHANG Z D, CAO X L. Salidroside inhibited the proliferation of gastric cancer cells through up-regulating tumor suppressor miR-1343-3p and down-regulating MAP3K6/MMP24 signal molecules[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2322206.
- [24] SOJKA D R, ABRAMOWICZ A, ADAMIEC-ORGANIŚCIOK M, et al. Heat shock protein A2 is a novel extracellular vesicle-associated protein[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4734.
- [25] WU Y, ZHAO J, TIAN Y, et al. Cellular functions of heat shock protein 20(HSPB6) in cancer: A review[J]. *Cell Signal*, 2023, 112: 110928.
- [26] LAM Q L, WANG S J, KO O K, et al. Leptin signaling maintains B-cell homeostasis via induction of Bcl-2 and Cyclin D1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(31): 13812-13817.
- [27] CUI Y Z, HOSUI A, SUN R, et al. Loss of signal transducer and activator of transcription 5 leads to hepatosteatosis and impaired liver regeneration[J]. *Hepatology*, 2007, 46(2): 504-513.
- [28] SCHMIDT-ARRAS D, ROSE-JOHN S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1403-1415.
- [29] INABA Y, FURUTANI T, KIMURA K, et al. Growth arrest and DNA damage-inducible 34 regulates liver regeneration in hepatic steatosis in mice[J]. *Hepatology*, 2015, 61(4): 1343-1356.
- [30] MUELLER K A, GLAJCH K E, HUIZENGA M N, et al. Hippo Signaling Pathway Dysregulation in Human Huntington's Disease Brain and Neuronal Stem Cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11355.
- [31] FU M, PENG D, LAN T, et al. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor(CTGF): A potential therapeutic target for diverse diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1740-60.
- [32] CAI W Y, LIN L Y, HAO H, et al. Yes-associated protein/TEA domain family member and hepatocyte nuclear factor 4-alpha(HNF4a) repress reciprocally to regulate hepatocarcinogenesis in rats and mice[J]. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1206-1221.

[收稿日期] 2024-10-14 [修回日期] 2025-02-25
[本文编辑] 崔俐俊