

ATX-LPA 轴在肝纤维化中的作用 机制及诊疗价值研究进展

毕戩¹, 艾观华², 彭维杰³ (1. 赣南医科大学, 江西 赣州 341000; 2. 南昌大学 江西省医学科学院, 江西 南昌 330000; 3. 赣南医科大学 组织工程江西省重点实验室, 江西 赣州 341000)

摘要: ATX 是一种分泌型糖蛋白, 具有溶血磷脂酶 D (lysophospholipase D, lysoPLD) 活性, 是催化产生溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 的关键酶, LPA 广泛分布在各种体液中, 其主要通过与细胞膜上的至少 6 种 G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptors, GPCR) 结合, 激活下游信号通路, 进而参与调控多种生命活动。发生肝纤维化时, 血液中 ATX 和 LPA 升高, ATX-LPA 轴在纤维化发生过程中发挥核心驱动的作用, 被认为是肝纤维化治疗的潜在靶点。目前已有多种 ATX 抑制剂在各种肝纤维化模型中得到了验证。本文重点围绕 ATX-LPA 轴在肝纤维化中的作用机制、血清 ATX 水平对预后的预测价值以及 ATX 抑制剂的开发等进行综述, 阐释 ATX-LPA 轴调控的病理及生理意义。

关键词: ATX; 溶血磷脂酸; ATX 抑制剂; 肝纤维化; 肝星状细胞

Research progress on the mechanism and diagnostic value of ATX-LPA axis on liver fibrosis

Bi Jian¹, Ai Guanhua², Peng Weijie³ (1. Gannan Medical University, Jiangxi Ganzhou 341000, China; 2. Nanchang University, Jiangxi Academy of Medical Sciences, Jiangxi Nanchang 330000, China; 3. Gannan Medical University, Jiangxi Provincial Key Laboratory of Tissue Engineering, Jiangxi Ganzhou 341000, China)

Abstract: ATX is a secreted glycoprotein with lysophospholipase D (lysoPLD) activity, which is the key enzyme in the production of lysophosphatidic acid (LPA). LPA is widely distributed in various body fluids and participates in various life activities by binding to at least six G-protein-coupled receptors (GPCR) on the cell membrane to activate various pathways. When liver fibrosis develops, the levels of ATX and LPA in blood increase. The ATX-LPA axis plays a central driving role in the process of liver fibrosis and is recognized as a potential target for liver fibrosis therapy. At present, multiple ATX inhibitors have been validated in various liver fibrosis models. This review focused on the mechanism of ATX-LPA axis in liver fibrosis, the diagnostic and prognostic value of serum ATX levels, and the development of ATX inhibitors to explain the pathophysiological significance of the regulation of this axis.

Keywords: ATX; Lysophosphatidic acid; ATX inhibitor; Liver fibrosis; Hepatic stellate cells

肝脏疾病每年造成全球约 200 万人死亡, 占总死亡人数的 4%, 其主要死因为肝硬化和肝细胞癌^[1]。我国肝病负担尤为沉重, 肝硬化和肝癌死亡人数分别占全球的 11% 和 47.1%^[2,3]。肝纤维化

不仅是肝细胞癌发展的主要危险因素, 更是慢性肝病进展为肝硬化的必经阶段^[4,5]。因此针对肝纤维化分子机制的解析与精准诊疗是未来突破的关键。肝纤维化的发生是一个动态的、高度整合的分子、细胞和组织过程^[6], 其核心特征为细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的病理性过度沉积, 这种沉积破坏了肝脏的正常生理结构与功

能。在该过程中,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)作为核心效应细胞,从静止状态被激活,转化为具有增殖、迁移和收缩特性的肌成纤维细胞(myofibroblast, MF);这种活化后的HSC是产生ECM的主要细胞来源^[7]。同时,持续的炎症反应诱导巨噬细胞等释放促纤维化介质,进一步加剧HSC的活化和ECM的沉积^[8],从而形成一种不断恶化的“炎症-纤维化”正反馈循环。因此,预防或逆转HSC的活化已成为治疗肝纤维化的关键策略。尽管研究者们通过深入解析HSC激活与失活的分子机制,并利用体内外模型筛选出多个潜在治疗靶点,但目前仍缺乏能够有效应用于临床的抗纤维化疗法^[7,9]。

ATX是外切核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族(ecto-nucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase, ENPP)成员之一,又称为ENPP2^[10]。ATX最早于A2058黑色素瘤细胞培养的上清中分离出来,并被表征为运动刺激蛋白^[11],是ENPP家族唯一的分泌型且具有溶血磷脂酶活性的成员^[12,13],ATX最主要的功能是水解溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)为溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),LPA结合受体从而激活下游级联通路参与各种生命活动,包括中枢神经系统、呼吸系统、循环系统等^[14]。临床数据表明肝纤维化患者常伴随血清ATX水平的上调,且ATX是已知唯一在血清中表现出溶血磷脂酶活性且与肝纤维化相关的因子^[15]。因此有学者将血清ATX水平作为一种新型肝纤维化的诊断和预后标志物^[16]。在肝纤维化的发生发展过程中,LPA可促进HSC的活化与增殖并抑制其凋亡^[17],并且还参与巨噬细胞的极化调控等,ATX通过LPA发挥作用这一途径被称为ATX-LPA轴。ATX-LPA轴作为近年来发现的在肝纤维化中发挥核心作用的信号通路,其在机制研究、无创诊断及靶向治疗领域展现出巨大潜力。

1 ATX-LPA轴的分子机制

1.1 肝细胞损伤驱动ATX上调 在肝纤维化发生过程中,Kaffe等^[16]证实ATX的增加主要定位于肝细胞,而非HSC或由HSC活化转化成的MF;LPA作为胞外信号分子,其生成依赖于ATX在细胞微环境的催化,如在肺纤维化中肺泡上皮细胞分泌ATX至肺泡腔^[18],LPA在此处合成并积累^[19],然而,在肝纤维化中LPA的生成定位仍有待研究。炎症是刺激肝细胞ATX表达的关键调控因素:在体外实验中,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和脂多糖可诱导肝细胞ATX表达;在体内

实验中,伴刀豆球蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的T细胞依赖性与TNF介导的炎症肝损伤亦导致肝脏ATX水平升高^[16]。缺氧条件下,肝细胞中缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)的激活可显著上调ATX mRNA表达^[20];在非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者中,ATX的上调同样源于肝细胞,并通过LPA抑制成纤维细胞生长因子21(fibroblast growth factor 21, FGF21)表达,加剧疾病进展^[21]。

1.2 LPA介导的信号通路激活 ATX-LPA轴是通过LPA与其特异性的G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptors, GPCR)结合激活下游信号通路来发挥作用的。目前已鉴定出至少6种LPA受体(LPA receptor, LPAR),其被分为2大家族,分别是内皮分化基因受体(endothelial differentiation gene receptors, EDG)家族(LPAR1、LPAR2、LPAR3)和非EDG家族(LPAR4、LPAR5、LPAR6)^[22]。在肝纤维化发展过程中LPA通过激活不同的信号通路,主要包括RhoA-ROCK、PI3K-AKT及转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)-Smad通路,发挥不同作用。

1.2.1 RhoA-ROCK通路 LPA主要通过RhoA-ROCK促进HSC的收缩和迁移。在动物实验和对人类患者的观察中都证实了出现慢性肝损伤时ATX基因表达上调即LPA表达上调^[23],LPA作为Rho/Rho激酶的强烈诱导剂可激活RhoA-ROCK通路^[24],HSC上存在特定的LPA受体,与其他平滑肌细胞不同的是,LPA作用于HSC时,其收缩并不主要由钙离子介导,而是由RhoA-ROCK通路介导通过增强肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化引起收缩,这种收缩可被ROCK抑制剂(Y-27632)所抑制^[25]。这也侧面表明LPA还可能参与到门静脉高压的发病过程。HSC的迁移对肝纤维化的发展至关重要,抑制HSC向炎症部位的迁移可能是逆转早期纤维化反应的另一有效方法^[26]。与收缩相同,HSC的迁移也依赖RhoA-ROCK的激活,LPA可通过激活RhoA-ROCK诱导HSC迁移,这可被法舒地尔(ROCK抑制剂)以浓度依赖性方式抑制,并且还可观察到磷酸化肌球蛋白轻链(phospho-myosin light chain, p-MLC)蛋白的下调^[27],同样在其他模型中也观察到了RhoA-ROCK对HSC迁移的影响,如在TGF- β 诱导的大鼠HSC中RhoA的激活水平决定了其迁移水平^[28];在血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,

PDGF)-BB 诱导的大鼠 HSC 迁移中 RhoA 通过调控细胞骨架重组来介导迁移^[29]；醛固酮通过激活 RhoA-ROCK 通路，经 ROCK 介导 MLC 及膜突蛋白(moesin)磷酸化诱导活化 HSC 的迁移，ROCK 抑制剂 Y-27632 可显著阻断上述磷酸化过程，使迁移细胞数降低超过 50%^[30]。除上述作用外，RhoA-ROCK 在调节 HSC 自噬和凋亡中也具有关键作用，在 PDGF 诱导的肝纤维化中，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)可通过激活 ROCK 增加纤维化细胞外囊泡的释放^[31]；在细胞凋亡方面，已知 LPA 可通过激活 RhoA-ROCK 抑制 HSC 的凋亡，这通过激活半胱天冬酶-3(cysteiny l aspartate specific proteinase 3, caspase-3)裂解 ROCK 来完成，这个过程也伴随着 MLC 的磷酸化^[24,32]。

综上，在肝纤维化发展过程中，ATX-LPA 轴通过激活 RhoA-ROCK 增强 HSC 的收缩迁移并抑制其自噬和凋亡，ATX-LPA 轴的多维度调控特性奠定了其在肝纤维化中的核心地位，但过度抑制或激活 RhoA 都会抑制 HSC 的迁移^[30]，因此针对 RhoA 的治疗需谨慎调控其活性水平。

1.2.2 PI3K-AKT 通路 在受损肝脏中，LPA 通过偶联 Gai/oβγ 蛋白释放 Gβγ 二聚体，结合 PI3Kγ 的 p101 调节亚基并激活 PI3K-AKT 通路^[33-35]，该通路在肝纤维化中扮演了核心枢纽角色：一方面，驱动炎症反应，募集免疫细胞、释放炎症因子；另一方面，以此炎症环境为背景，调控 HSC 的增殖、凋亡与自噬等基本生命活动，共同推动纤维化进程。

首先，从具体调控机制来看，炎症层面是通路驱动纤维化的关键起点：LPA 激活 PI3K-AKT 后可促使核因子-κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB)从细胞质中释放并推动其核转位；激活的 NF-κB 一方面诱导肝巨噬细胞向促炎 M1 型极化，激活促炎基因如 TNF-α、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等，另一方面下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)的抗炎通路，这形成了炎症的正反馈，持续放大炎症信号，为 HSC 活化提供持续的刺激信号^[36-38]。此外，活化的 HSC 还可通过其自身的 NLR 家族含 pyrin 结构域蛋白 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体通路，产生并分泌重要的促炎与促纤维化因子 IL-1β 及 TNF-α，形成炎症和纤维化间的恶性循环^[39]。在持续的炎症刺激下，HSC 的增殖是其活化的最直接表现和结果，且持续的炎症刺激是 HSC 增殖的主要驱动

力^[40]。PDGF 是 HSC 最具活性的促增殖因子，活化的 HSC 可通过分泌 PDGF 与血小板衍生生长因子受体 β(platelet-derived growth factor receptor type-β, PDGFRβ)结合，与 LPA 共同激活 PI3K-AKT 以传递增殖信号促进增殖^[41-43]，线粒体融合蛋白 2(mitofusin-2, MFN2)可通过抑制 PI3K-AKT 的促增殖作用抑制纤维化^[44]。与此同时，凋亡和自噬则是影响 HSC 存活、决定纤维化进程能否逆转的重要过程。在凋亡方面，通路呈现细胞特异性调控特征——在肝细胞中，通路过度激活会下调抗凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、上调 Bcl-2 相关 X 凋亡调节蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax)并激活 caspase-3，加速肝细胞凋亡并进一步触发 HSC 活化^[45]；而在 HSC 中，活化的 AKT 可抑制 Bcl-2 相关细胞死亡激动剂(Bcl-2-associated agonist of cell death, BAD)的磷酸化，削弱其促凋亡能力^[46]。在炎症背景下，NF-κB 的激活也可有效抑制 HSC 的凋亡，这共同维持了 HSC 的持续活化状态^[47]。在自噬方面，已知自噬可为 HSC 的活化供能^[48]，肝损伤所驱动的 LPA 上调可激活 PI3K-AKT-mTOR 通路抑制自噬，同样，炎症刺激也会抑制 HSC 的自噬^[49]，这在纤维化的早期可抑制其进展。随着纤维化的发展，HSC 的能量供应从自噬转为糖酵解依赖^[50]，且持续的自噬抑制还会导致 HSC 中脂滴的积累，这种持续的代谢重构和自噬失调会导致脂质积累和氧化应激，结合炎症刺激下 HSC 分泌的 IL-1β，会促进更多 HSC 活化，加剧炎症反应^[49,51]。

综上，在 ATX-LPA 轴激活的 PI3K-AKT 通路中，炎症是核心驱动力，可直接驱动 HSC 的增殖，并抑制其凋亡。同时，失调的自噬会进一步放大炎症反应，共同构成推动肝纤维化的恶性循环。因此，靶向 ATX-LPA 轴的实质是干预该循环的核心枢纽，旨在同时瓦解炎症驱动并逆转异常的细胞命运。

1.2.3 TGF-β-Smad 通路 TGF-β 与肝纤维化密切相关，被认为是最重要的促纤维化因子之一，当损伤发生时，纤维化肝脏微环境中 TGF-β 分泌增加，与 I 型和 II 型跨膜受体的异聚复合物结合，该复合物磷酸化激活 Smad 2、Smad 3，随后磷酸化的 Smad 2、Smad 3 易位到细胞核中，通过直接靶向下游基因启动细胞外基质成分如 I 型胶原蛋白 α1 链(collagen type I alpha-1 chain, COL1A1)和 α-SMA 的表达^[52,53]。

与 RhoA-ROCK 和 PI3K-AKT 通路不同，ATX-LPA 并不直接激活 TGF-β-Smad 通路，而更多的是放大信号的作用，因为 LPA 除直接诱导出有活性

的 TGF-β 外,更多的是通过刺激 HSC 分泌基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP),从而裂解潜伏性 TGF-β 来创造促纤维化微环境^[54,55];此外,ATX 抑制剂仅削弱但并未消除外源性 TGF-β 对 Smad 的激活,且尚无文献证实 LPA 可导致 Smad 直接磷酸化。Hu 等^[56]新开发的 ATX 抑制剂 (UDCA-氨基嘧啶杂化物)可有效降低由 TGF-β 诱导的 HSC 的磷酸化 Smad 2 及磷酸化 Smad3 水平并抑制其核转位 (主要是通过降低 TGF-β 的分泌),导致 ECM 沉积受阻,证实 ATX 抑制剂可通过抑制 TGF-β-Smad 通路发挥抗纤维化作用。

值得注意的是,上述 RhoA-ROCK、PI3K-AKT 及 TGF-β-Smad 通路并非独立运作,而是构成了一个存在广泛交叉对话的精密调控网络,共同放大 ATX-LPA 轴的纤维化信号 (图 1)。首先,PI3K-AKT 通路充当了核心枢纽:其激活不仅能驱动炎症反应,为 HSC 的活化创造微环境,还能与 RhoA-ROCK 通路协同增强 HSC 的迁移能力^[57],并与 TGF-β-Smad 通路形成双向互动——PI3K-AKT 可通过促进 TGF-β 的分泌增强 HSC 对 TGF-β 的敏感性,而 TGF-β 又能反馈性上调 LPAR 表达,从而放

大 LPA 的促纤维化效应^[23]。其次,炎症背景作为“桥梁”:PI3K-AKT 通路驱动的 M1 型巨噬细胞极化,持续释放 TNF-α、IL-1β 等细胞因子,这些因子不仅能直接激活 HSC,还能进一步强化上述通路的活动。这种多通路间的交叉调控形成了正反馈循环,持续放大肝纤维化的病理信号,使得 ATX-LPA 轴能够高效驱动肝纤维化的发生与发展。

1.3 肝脏微环境重塑 在阐明 ATX-LPA 轴驱动肝纤维化的分子基础上,需进一步认识到肝纤维化的发生发展依赖于肝脏细胞间的相互作用,如肝细胞、HSC、免疫细胞 (肝巨噬细胞) 等。ATX-LPA 轴可将这些细胞联系起来,将局部损伤信号放大为系统性纤维化进程。肝细胞通过上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 获得成纤维细胞表型,从而促进肝纤维化的发生和发展^[58]。其主要特征包括:细胞形态的变化、纤连蛋白表达的上调以及 E-钙黏蛋白表达的降低。这是在肝纤维化发展过程中除 HSC 活化外的另一个关键因素^[59]。Zahmatkesh 等^[60]通过构建体外肝纤维化模型发现,活化的 HSC 通过 TGF-β-Smad 通路诱导肝细胞发生 EMT。此外,结缔组织生长因子 (connective

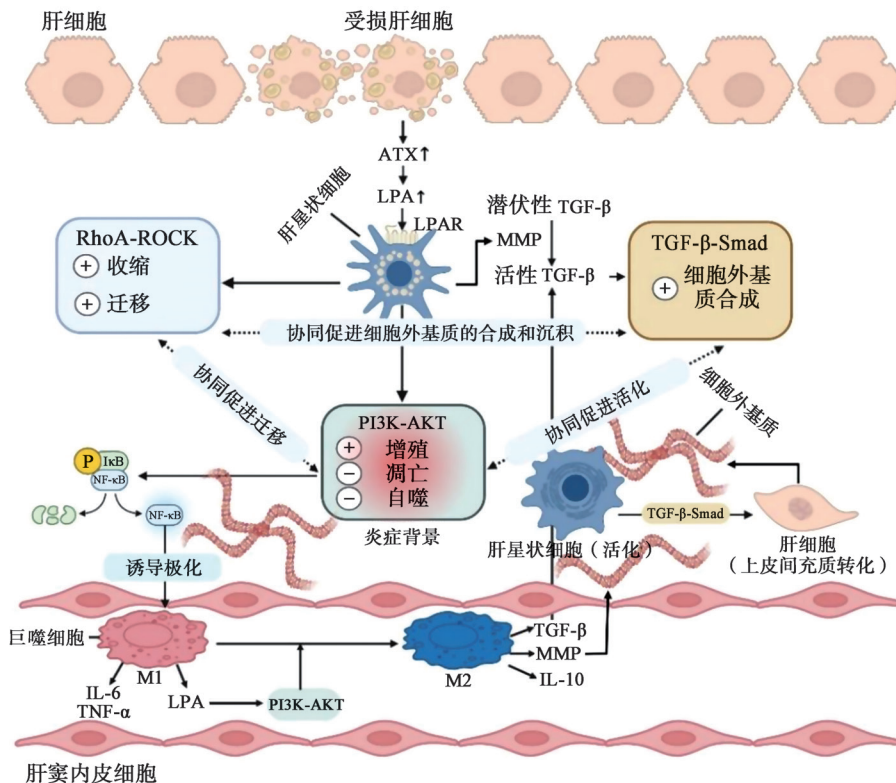


图 1 ATX-LPA 轴通过多重信号通路调控肝纤维化的机制图

注: ATX 为 Autotaxin; LPA 为溶血磷脂酸; LPAR 为 LPA 受体; MMP 为基质金属蛋白酶; TGF-β 为转化生长因子-β; TNF-α 为肿瘤坏死因子-α; IL-10 为白细胞介素 10; NF-κB 为核因子-κB; 图中箭头方向表示信号通路的激活或进程方向。

tissue growth factor, CTGF)本身也能诱导肝细胞EMT。值得注意的是,经TGF- β 处理的HSC会促进CTGF的表达,而LPA可直接促进肝脏CTGF的表达。TGF- β 与LPA可通过这种机制协同作用,共同促进肝细胞EMT,最终导致肝脏ECM过度沉积^[61-63]。肝细胞EMT和活化的HSC相互作用是肝脏胶原过度沉积的直接驱动因素。此外,在肝纤维化进展中还需肝脏免疫微环境的重塑,这种重塑的核心表现是巨噬细胞的时序性极化演变。

肝脏巨噬细胞是一种高度异质的免疫细胞群体,在体内稳态、疾病进展和损伤消退方面发挥多种功能。肝脏巨噬细胞可分为M1型和M2型,在肝纤维化炎症的进展和消退中具有双重作用;通常M1型产生炎症细胞因子,而M2型调节炎症反应和组织修复,M1型和M2型的失衡参与肝纤维化的进展和消退^[64]。在肝损伤的早期阶段,骨髓来源的单核细胞在肝脏中广泛积累,然后分化成炎症巨噬细胞(主要是M1型巨噬细胞),产生促炎和促纤维化细胞因子如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)和TNF- α ,之后募集的巨噬细胞改变其表型(主要以M2型为主)合成抗炎细胞因子,如白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)和TGF- β ^[65]。随着肝纤维化进展,巨噬细胞表型呈现从M1向M2的总体转变趋势(M2比例升高)^[66]。M1型巨噬细胞可促进肝脏LPA的分泌,增加的LPA可激活PI3K-AKT,从而促进巨噬细胞向M2型极化^[23,67]。M2型巨噬细胞会增加TGF- β 的分泌,从而促进HSC的活化。随着肝纤维化进展,M2型巨噬细胞的能量来源从糖酵解依赖逐步转变为脂肪酸氧化,以适应慢性低氧和营养缺乏的环境,这一变化也有助于慢性感染的持续^[68]。此外,M2型巨噬细胞还会分泌MMP来促进ECM降解^[64]。因此,若过度抑制M2型巨噬细胞,反而可能会阻碍纤维化的逆转。

因此,未来是否可通过时空精准干预LPA信号来调控巨噬细胞的极化,进而实现对肝纤维化免疫信号的精准干预还需进一步验证。但可肯定的是,ATX-LPA轴与巨噬细胞极化存在的相关性为研究者提供了新的治疗视角。

2 ATX的临床诊断价值

ATX-LPA信号轴通过激活不同级联通路参与肝纤维化的启动、进展及微环境稳态调节,而复杂分子通路的临床价值最终应回归到无创诊断、精准分期和预后判断方面。现有的肝活检受限于样本偏差和动态监测缺失,成本效益欠佳^[69]。血清ATX水平正在成为一个极具潜力的无创性肝纤维

化标志物。临床队列(208例)研究证明,血清ATX水平与肝纤维化严重程度具有相关性(男性 $r=0.635$,女性 $r=0.638$, P 均 <0.001)^[15]。随着ATX高通量检测方法的完善,其诊断效能超越天冬氨酸氨基转移酶和血小板比率指数(aspartate aminotransferase to platelet ratio index, APRI),但在使用时还需要考虑到其存在的性别偏倚^[15,17]。在肝纤维化发展过程中,血清ATX水平随纤维化进展呈阶梯式上升,且与肝纤维化分期(METAVIR评分)呈显著正相关($r=0.72$);值得注意的是,女性患者各期血清ATX水平均高于男性,且在F1~F3期肝纤维化中二者差异有统计学意义($P<0.005$)^[70]。对于 \geq F2期的肝纤维化,血清ATX水平的诊断效能[受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积:0.810,95%CI:0.775~0.845]与紫藤凝集素阳性Mac-2结合蛋白(Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2-binding protein, WFA⁺-M2BP)(ROC曲线下面积:0.812)、肝纤维化4因子指数(fibrosis index based on the 4 factors, FIB-4)(ROC曲线下面积:0.783)相当,且优于Forns指数(Forn's index)(ROC曲线下面积:0.747, $P<0.01$),在男性患者中,血清ATX水平的诊断效能优势更为突出(ROC曲线下面积为0.861)^[70]。有研究表明,治疗前用于预测 \geq F2期肝纤维化的血清ATX临界值,男性患者为1.1 mg/L,女性患者为1.7 mg/L^[70]。提示其在临床应用面临标准化挑战:即显著的性别差异要求为不同性别患者设立不同的参考值范围。此外,血清ATX的临床潜力可能并非在于独立替代现有指标,而在于与它们联合应用以构建更为精准的复合诊断模型。Takemura等^[71]研究表明血清ATX水平还可用于丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染者肝纤维化的评估。抗病毒治疗后,血清ATX水平对F4期女性患者的预测能力(ROC曲线下面积为0.86)优于FIB-4(ROC曲线下面积为0.72)及APRI(ROC曲线下面积为0.78)。需注意的是,抗病毒治疗会降低血清ATX水平,且在达到持续病毒学应答(sustained virological response, SVR)后,血清ATX水平预测肝纤维化分期的能力下降,因此需考虑建立抗病毒治疗前后的单独血清ATX临界值。此现象揭示了血清ATX水平临床应用的第二重挑战:血清ATX水平临床应用的个体化挑战。在疾病动态演进与治疗干预下,其诊断阈值需动态校准,而非采用单一固定标准。这表明血清ATX水平不仅适用于基线风险评估,更有潜力

作为监测治疗响应的动态生物学指标。此外,在纤维化间质性肺病(fibrosing interstitial lung disease, F-ILD)和纤维钙化性主动脉瓣疾病(fibro-calcific aortic valve disease, FCAVD)患者中也观察到了血清ATX水平上调的现象^[72,73]。这提示了血清ATX水平应用的第三重挑战:器官特异性不足。研究证实,血清ATX水平在多种纤维化相关疾病中普遍性上调,因而缺乏对肝脏的靶向特异性。这一特性限制了其在合并多器官纤维化患者中的诊断特异性。因此,在临床实践中,对血清ATX水平的应用需紧密结合患者的整体临床背景。以上均体现了血清ATX水平在性别及病种的差异化应用价值。

血清ATX水平还可用于预测肝脏疾病的预后。一项对59例血清ATX水平 \geq 正常值2倍的慢性肝病患者的研究表明,其10年随访期间的总生存期显著短于低血清ATX水平的患者($P < 0.05$)^[16]。一项针对270例肝硬化患者的前瞻性队列研究中,低血清ATX水平被证实是患者较长总生存期的独立预测因子(多因素Cox回归分析调整后 $HR = 0.481$, $95\%CI: 0.285 \sim 0.813$, $P < 0.01$),其预测价值优于年龄、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分等传统指标^[74]。在另一项针对233例原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者的前瞻性队列研究中,血清ATX水平同样被证明具有预后预测价值,该研究发现,高水平血清ATX是PBC患者死亡/肝移植复合终点风险的独立预测因子(多因素Cox回归分析调整后 $HR = 3.87$, $95\%CI: 1.40 \sim 10.70$, $P < 0.01$);在PSC患者中,高水平血清ATX也与死亡或肝移植风险显著增加相关(单因素Cox回归分析 $HR = 2.63$, $95\%CI: 1.30 \sim 5.40$, $P < 0.01$),支持其作为该人群的生存预测标志物^[75]。

综上,血清ATX水平的临床价值并非体现为单一的诊断工具,而在于其作为多功能指标,贯穿于肝脏疾病发生、发展的全过程。具体而言,其可用于:①实施基于性别分层的基线风险筛查与诊断;②动态监测疾病的进展与治疗响应;③评估患者的长期预后。为充分发挥其价值,未来的关键工作是通过大规模、多中心的研究,建立综合考虑性别、病因和治疗状态的参考标准,并探索将其与其他肝脏特异性指标联合检测的方法,从而提高诊断的特异性。

3 靶向ATX的抗纤维化策略

血清ATX水平与肝纤维化严重程度及预后密

切相关,正逐步成为无创诊断和风险分级的核心生物标志物。但值得注意的是,针对ATX-LPA轴的病理机制研究尚未推动有效疗法的诞生。为突破这一局限,研发靶向ATX-LPA通路的高选择性抑制剂将会是实现从诊断标志物向治疗靶点跨越的关键节点。

3.1 ATX抑制剂的开发 ATX通过LPA参与各个生命活动,其失调与包括各类纤维化和癌症在内的多种病理状况密切相关,针对ATX抑制剂的研究已成为热点^[76]。在ATX的晶体结构未明确前,大多数研究小组都专注于衍生天然底物以开发ATX抑制剂。如Saunders等^[77]通过双底物高通量测序筛选获得的NSC48300($\geq 95\%$ 纯度)以竞争性抑制阻断ATX活性(抑制常数为 47.5 nmol/L),显著降低黑色素瘤细胞的迁移。2011年,ATX晶体结构的明确推动了ATX抑制剂的发展^[78]。ATX的晶体结构可分为3个主要结构域:N端包含2个生长调节素B样(somatomedin B-like, SMB)结构域;C端包含不具有催化活性的核酸酶样(nuclease-like domain, NUC)结构域;中间包含催化磷酸二酯酶(phosphodiesterase domain, PDE)结构域,该结构域为所有ENPP家族所共有^[79]。PDE是一个“T”字型三联结构,其中包括1个亲核性丝氨酸残基(人类同源蛋白中的Thr210)和2个相邻的锌离子,1个可容纳溶血磷脂的酰基链的疏水结合口袋,以及1个溶剂可及的隧道^[80]。ATX抑制剂根据它们与ATX三联位点结合模式可分为5种类型^[16,23,81-83](表1)。

表1 5类ATX抑制剂的结合特性与抗纤维化效应

类型	结合位点	代表化合物	肝纤维化模型疗效
I型	活性位点+疏水口袋	PF8380	CCl_4 小鼠模型胶原沉积减少 $> 50\%$ ^[16]
II型	疏水口袋	IOA-289 ^[81]	未报道
III型	隧道	PAT-505	CDAHFD-NASH小鼠模型胶原沉积减少 53% ^[82]
IV型	疏水口袋+隧道	Cpd17	CCl_4 小鼠模型胶原沉积减少 $> 50\%$ ^[23]
V型	活性位点+隧道	化合物22 ^[83]	未报道

鉴于血清ATX水平在肝纤维化无创诊断中的核心地位,靶向ATX-LPA轴的抑制剂成为阻断肝纤维化恶性进展的关键治疗策略。其中,PF8380是一种强效的I型ATX抑制剂^[84]。Kaffe等^[16]研究表明,PF8380处理纤维化模型小鼠(CCl_4 处理2~4周)后,其肝纤维化程度显著降低,且在对肝细胞癌耐药的研究中还发现PF8380可抑制肝细胞EMT从而抑制肝纤维化的进展^[85]。尽管PF8380在

肝纤维化模型中展现出一定的治疗潜力,但因其是非选择性抑制剂,可能存在脱靶效应,限制了其临床转化。为突破此瓶颈,Booijink等^[23]合成的新一代抑制剂Cpd17(Ⅳ型ATX抑制剂)通过靶向ATX疏水口袋及隧道显著降低了脱靶风险,在肝损伤模型中表现出一定潜力。Cpd17可通过抑制ATX减弱TGF β 诱导的HSC中纤维化标志物的表达,以及脂多糖/干扰素 γ (interferon- γ , IFN γ)刺激的小鼠和人巨噬细胞中炎症标志物的表达,同时还能减少活化的HSC和巨噬细胞的迁移。近期的一项研究表明,一种合成的Ⅳ型ATX抑制剂(化合物4)可显著降低CCl₄处理小鼠的胶原沉积(>60%),且高剂量组中也未观察到肝肾毒性^[86]。这些都表明ATX抑制剂作为抗纤维化药物的治疗潜力。Ma等^[87]合成的一种新型三环衍生物类ATX抑制剂(化合物45)在肺纤维化小鼠模型中通过抑制TGF- β -Smad通路下调ECM的表达,取得了良好的治疗效果,但尚未在肝纤维化模型中得到验证。

ATX抑制剂的发展标志着肝纤维化中的ATX已从被动监测逐渐迈向主动阻断。然而目前仅有1种ATX抑制剂GLPG1690进入Ⅲ期临床试验,但后续的无效性分析表明其成功可能性极低,主要原因一是疗效不足,未能展现出优于安慰剂的显著获益以及潜在的安全性隐患;二是试验期间观察到高剂量组(600 mg)的死亡率增加^[88]。在GLPG1690Ⅲ期试验终止后,一项基于生理药代动力学(PBPK)模型的研究还显示其存在显著药物相互作用的风险:既是CYP3A4底物(与强效抑制剂联用时,其自身ROC曲线下面积最大增加15倍),又会抑制有机阴离子转运体1B1,干扰肝脏清除,进一步加剧安全隐患^[89]。这些疗效与安全性的缺陷使得GLPG1690临床试验被终止。但当前新一代ATX抑制剂BBT-877与HNC1058等分子已展现出安全性更高、疗效更好等特征,希望将来能够有所突破。

3.2 ATX联合治疗的潜力 单药ATX抑制剂可有效抑制LPA生成,从而抑制肝纤维化,但其疗效还可能受限于代偿性信号通路的激活。Booijink等^[23]研究已表明TGF- β 处理后的HSC其LPAR表达也会上调,这使得残余的LPA仍会激活LPAR,持续驱动HSC的迁移与收缩,形成“ATX抑制-LPAR上调”的代偿性循环。因此,同时靶向ATX与LPAR的联合策略有望成为解决单药治疗瓶颈的关键突破点。

目前已有研究为该策略提供了跨疾病的机制

参考,但还需结合肝纤维化的特性进行解读:在癌症领域, Lee等^[90]发现LPAR1拮抗药(Ki16425)与ATX抑制剂(BMP22)联合可通过抑制LPA-LPAR1显著阻断黑色素瘤的转移,提示该联合模式可能在抑制病理性细胞迁移层面具有普适性,为HSC靶向联合治疗提供了信号通路层面的参考; Banerjee等^[91]则在乳腺癌干细胞研究中证实,ATX与LPAR1的联合抑制可通过下调耐药相关通路从而增强化学治疗的敏感性,这一思路提示未来肝纤维化的联合治疗策略或可探索联合抑制ATX-LPAR+抗纤维化药物(如吡非尼酮),以克服HSC的治疗抵抗。在纤维化领域, Ninou等^[92]在博来霉素诱导的肺纤维化中验证了ATX与LPAR1联合抑制的可行性,虽然其抗纤维化效果未显著优于单药ATX抑制剂,但该研究提示联合策略的疗效依赖靶细胞适配性:肺纤维化中联合疗效有限,可能与肺成纤维细胞中LPAR亚型分布不同或在肺纤维化中发挥主要作用的优势亚型并非LPAR1有关,这也为肝纤维化联合治疗提供了新思路,即需先明确不同肝纤维化阶段中HSC的优势LPAR亚型,再优化联合治疗策略。虽然上述联合策略尚未在肝纤维化中进行直接验证,但其在癌症与纤维化疾病中已展现出一定潜力,为后续研究提供了关键的机制启示和转化思路:未来可通过分析肝纤维化不同时期LPAR的优势亚型变化筛选最有效的联合靶点,以及是否可将ATX-LPAR阻断与ECM降解促进等策略结合,形成多通路协同的抗纤维化网络,最终拓宽ATX靶向治疗的疗效窗口。

4 总结与展望

本文系统阐述了ATX-LPA轴在肝纤维化中的核心作用、诊断价值及治疗潜力。在机制上,肝细胞损伤介导的ATX上调是起始环节,其催化生成的LPA通过激活RhoA-ROCK、PI3K-AKT及TGF- β -Smad等信号通路形成复杂的调控网络,驱动HSC活化、肝细胞EMT及免疫微环境重塑,共同促成ECM的病理性沉积。在诊断上,血清ATX水平与肝纤维化严重程度及预后密切相关,其作为无创诊断标志物展现出巨大潜力,是对现有评估体系的重要补充。在治疗上,靶向ATX的抑制剂在临床前模型中效果显著,尽管GLPG1690的临床失败揭示了转化挑战,但也指明了开发高选择性抑制剂及探索联合策略的新方向。此外,肝脏的损伤、慢性炎症及缺氧等上游病理状态是驱动ATX高表达的关键诱因。因此,从源头有效控制这些激活因素将会为抗纤维化治疗奠定基础。临床实践证实,有

效的病因治疗可显著降低血清 ATX 水平,这充分揭示了病因干预在调控该指标中的核心作用。

为进一步推动 ATX-LPA 轴从基础研究向临床转化,未来研究需重点聚焦以下方向:第一,深化机制研究,利用细胞特异性基因敲除和空间多组学技术,精细解析 LPA 信号在肝纤维化进展不同阶段中的作用;第二,建立分病种、分阶段的血清 ATX 标准值体系,优化联合诊断方案的应用;第三,创新治疗策略,积极推进新一代 ATX 抑制剂的临床评价,探索其与靶向 LPAR、炎症或代谢通路药物的联合治疗潜力;第四,开发肝脏靶向 ATX 抑制剂,并明确 HSC 优势 LPAR 亚型,设计精准联合治疗策略,最终实现肝纤维化的精准防控与有效逆转。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字、表格及图片进行处理

参考文献

- DEVARBHAVI H, ASRANI S K, ARAB J P, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. *J Hepatol*,2023,79(2):516-537.
- DUO H, YOU J, DU S, et al. Liver cirrhosis in 2021: global burden of disease study[J]. *PLoS One*,2025,20(7):e0328493.
- CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China:a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*,2021,134(7):783-791.
- ROEHLEN N, CROUCHET E, BAUMERT T F. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives[J]. *Cells*,2020,9(4):875.
- 李丽,徐春军. 中医药治疗乙型肝炎肝纤维化研究进展[J]. *临床肝胆病杂志*,2025,41(10):1961-1967.
- PAROLA M, PINZANI M. Liver fibrosis:pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues[J]. *Mol Aspects Med*,2019,65:37-55.
- HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis[J]. *Adv Drug Deliv Rev*,2017,121:27-42.
- KAZANKOV K, JØRGENSEN S M D, THOMSEN K L, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2019,16(3):145-159.
- YANGUAS S C, COGLIATI B, WILLEBRORDS J, et al. Experimental models of liver fibrosis[J]. *Arch Toxicol*,2016,90(5):1025-1048.
- BARBAYIANNI E, KAFFE E, AIDINIS V, et al. Autotaxin, a secreted lysophospholipase D, as a promising therapeutic target in chronic inflammation and cancer[J]. *Prog Lipid Res*,2015,58:76-96.
- STRACKE M L, KRUTZSCH H C, UNSWORTH E J, et al. Identification, purification, and partial sequence analysis of autotaxin, a novel motility-stimulating protein[J]. *J Biol Chem*,1992,267(4):2524-2529.
- MAGKRIOTI C, GALARIS A, KANELLOPOULOU P, et al. Autotaxin and chronic inflammatory diseases[J]. *J Autoimmun*, 2019,104:102327.
- NINOU I, MAGKRIOTI C, AIDINIS V. Autotaxin in pathophysiology and pulmonary fibrosis[J]. *Front Med (Lausanne)*,2018,5:180.
- YANAGIDA K, SHIMIZU T. Lysophosphatidic acid, a simple phospholipid with myriad functions[J]. *Pharmacol Ther*,2023,246:108421.
- NAKAGAWA H, IKEDA H, NAKAMURA K, et al. Autotaxin as a novel serum marker of liver fibrosis[J]. *Clin Chim Acta*,2011,412(13-14):1201-1206.
- KAFFE E, KATSIFA A, XYLOURGIDIS N, et al. Hepatocyte autotaxin expression promotes liver fibrosis and cancer[J]. *Hepatology*, 2017,65(4):1369-1383.
- IKEDA H, YATOMI Y. Autotaxin in liver fibrosis[J]. *Clin Chim Acta*,2012,413(23-24):1817-1821.
- OIKONOMOU N, MOURATIS M A, TZOUVELEKIS A, et al. Pulmonary autotaxin expression contributes to the pathogenesis of pulmonary fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2012,47(5):566-574.
- FUNKE M, ZHAO Z, XU Y, et al. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 promotes epithelial cell apoptosis after lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*,2012,46(3):355-364.
- FARQUHAR M J, HUMPHREYS I S, RUDGE S A, et al. Autotaxin-lysophosphatidic acid receptor signalling regulates hepatitis C virus replication[J]. *J Hepatol*,2017,66(5):919-929.
- QIU H, SONG E, HU Y, et al. Hepatocyte-secreted autotaxin exacerbates nonalcoholic fatty liver disease through autocrine inhibition of the PPAR α /FGF21 axis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*,2022,14(5):1003-1023.
- MUTOH T, RIVERA R, CHUN J. Insights into the pharmacological relevance of lysophospholipid receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2012,165(4):829-844.
- BOOIJINK R, SALGADO-POLO F, JAMIESON C, et al. A type IV autotaxin inhibitor ameliorates acute liver injury and nonalcoholic steatohepatitis[J]. *EMBO Mol Med*,2022,14(9):e16333.
- IKEDA H, NAGASHIMA K, YANASE M, et al. Involvement of Rho/Rho kinase pathway in regulation of apoptosis in rat hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2003, 285(5):G880-G886.
- YANASE M, IKEDA H, MATSUI A, et al. Lysophosphatidic acid enhances collagen gel contraction by hepatic stellate cells:association with rho-kinase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2000,277(1):72-78.
- YANG C, ZEISBERG M, MOSTERMAN B, et al. Liver fibrosis: insights into migration of hepatic stellate cells in response to extracellular matrix and growth factors[J]. *Gastroenterology*,2003,124(1):147-159.
- 王玉珍,姜慧卿,扈彩霞,等. 法舒地尔通过 Rho/ROCK 信号通路抑制肝星状细胞黏附、迁移和增殖[J]. *中华肝脏病杂志*,2006, 14(11):821-823.
- LI L, WANG J Y, YANG C Q, et al. Effect of RhoA on transforming growth factor β 1-induced rat hepatic stellate cell migration[J]. *Liver Int*,2012,32(7):1093-1102.
- LI L, LI J, WANG J Y, et al. Role of RhoA in platelet-derived growth factor-BB-induced migration of rat hepatic stellate cells[J]. *Chin Med J (Engl)*,2010,123(18):2502-2509.
- 姬宏利,姬宏娟,王保健. 醛固酮通过激活 RhoA/ROCK 信号通路诱导大鼠肝星状细胞迁移[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2019,35(9):812-816.
- GAO J, WEI B, DE ASSUNCAO T M, et al. Hepatic stellate cell autophagy inhibits extracellular vesicle release to attenuate liver fibrosis[J]. *J Hepatol*,2020,73(5):1144-1154.
- NDOZANGUE-TOURIGUINE O, HAMELIN J, BRÉARD J. Cytoskeleton and apoptosis[J]. *Biochem Pharmacol*,2008,76(1):11-18.

- [33] XU M, LIU Z, WANG C, et al. EDG2 enhanced the progression of hepatocellular carcinoma by LPA/PI3K/AKT/ mTOR signaling[J]. *Oncotarget*,2017,8(39):66154-66168.
- [34] RIAZ A, HUANG Y, JOHANSSON S. G-protein-coupled lysophosphatidic acid receptors and their regulation of AKT signaling[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(2):215.
- [35] YANG F, CHEN G X. Production of extracellular lysophosphatidic acid in the regulation of adipocyte functions and liver fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*,2018,24(36):4132-4151.
- [36] CHEN Y, SONG Z, HOU X, et al. Liuweiwuling Tablet relieves the inflammatory transformation of hepatocellular carcinoma by inhibiting the PI3K/AKT/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*,2024,321:117406.
- [37] LI J, DONG S, QUAN S, et al. Nuciferine reduces inflammation induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through the PI3K/Akt/NF- κ B pathway[J]. *Phytomedicine*,2024,125:155312.
- [38] LI L, JIANG W, YU B, et al. Quercetin improves cerebral ischemia/reperfusion injury by promoting microglia/macrophages M2 polarization via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*,2023,168:115653.
- [39] CHARAN H V, DWIVEDI D K, KHAN S, et al. Mechanisms of NLRP3 inflammasome-mediated hepatic stellate cell activation: Therapeutic potential for liver fibrosis[J]. *Genes Dis*,2023,10(2):480-494.
- [40] BRENNER C, GALLUZZI L, KEPP O, et al. Decoding cell death signals in liver inflammation[J]. *J Hepatol*,2013,59(3):583-594.
- [41] BORKHAM-KAMPHORST E, KOVALENKO E, VAN ROEYEN C R, et al. Platelet-derived growth factor isoform expression in carbon tetrachloride-induced chronic liver injury[J]. *Lab Invest*,2008,88(10):1090-1100.
- [42] ZUO L, ZHU Y, HU L, et al. PI3-kinase/Akt pathway-regulated membrane transportation of acid-sensing ion channel 1a/Calcium ion influx/endoplasmic reticulum stress activation on PDGF-induced HSC Activation[J]. *J Cell Mol Med*,2019,23(6):3940-3950.
- [43] REIF S, LANG A, LINDQUIST J N, et al. The role of focal adhesion kinase-phosphatidylinositol 3-kinase-akt signaling in hepatic stellate cell proliferation and type I collagen expression[J]. *J Biol Chem*,2003,278(10):8083-8090.
- [44] CHEN Z, LIN Z, YU J, et al. Mitofusin-2 restrains hepatic stellate cells' proliferation via PI3K/Akt signaling pathway and inhibits liver fibrosis in rats[J]. *J Healthc Eng*,2022,2022:6731335.
- [45] WANG R, SONG F, LI S, et al. Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bcl-2/Bax and caspase-3/cleaved caspase-3 signaling pathways[J]. *Drug Des Devel Ther*,2019,13:1889-1900.
- [46] LEE S W, KIM S M, HUR W, et al. Tenofovir disoproxil fumarate directly ameliorates liver fibrosis by inducing hepatic stellate cell apoptosis via downregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *PLoS One*,2021,16(12):e0261067.
- [47] CHENG C F, PAN T M. Ankaflavin and monascin induce apoptosis in activated hepatic stellate cells through suppression of the Akt/NF- κ B/p38 signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*,2016,64(49):9326-9334.
- [48] WANG H, LIU Y, WANG D, et al. The upstream pathway of mTOR-mediated autophagy in liver diseases[J]. *Cells*,2019,8(12):1597.
- [49] JIN L, LI J, YANG S, et al. MAPK p38/Ulk1 pathway inhibits autophagy and induces IL-1 β expression in hepatic stellate cells[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2022,322(3):G360-G367.
- [50] MORGANTI C, CABEZAS-WALLSCHEID N, ITO K. Metabolic regulation of hematopoietic stem cells[J]. *Hemasphere*,2022,6(7):e740.
- [51] AHMED B, SULTANA R, GREENE M W. Adipose tissue and insulin resistance in obese[J]. *Biomed Pharmacother*,2021,137:111315.
- [52] XIANG D, ZOU J, ZHU X, et al. Physalin D attenuates hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by blocking TGF- β /Smad and YAP signaling[J]. *Phytomedicine*,2020,78:153294.
- [53] SONG Y, WEI J, LI R, et al. Tyrosine kinase receptor B attenuates liver fibrosis by inhibiting TGF- β /SMAD signaling[J]. *Hepatology*,2023,78(5):1433-1447.
- [54] PIAZZA G A, RITTER J L, BARACKA C A. Lysophosphatidic acid induction of transforming growth factors alpha and beta:modulation of proliferation and differentiation in cultured human keratinocytes and mouse skin[J]. *Exp Cell Res*,1995,216(1):51-64.
- [55] HAN Y P. Matrix metalloproteinases, the pros and cons, in liver fibrosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2006,21 Suppl 3(Suppl 3):S88-S91.
- [56] HU Y, LI L, TIAN Y, et al. Design, synthesis and evaluation of novel UDCA-aminopyrimidine hybrids as ATX inhibitors for the treatment of hepatic and pulmonary fibrosis[J]. *Eur J Med Chem*,2024,264:116029.
- [57] ZHANG F, XU M, YIN X, et al. TWEAK promotes hepatic stellate cell migration through activating EGFR/Src and PI3K/AKT pathways[J]. *Cell Biol Int*,2020,44(1):278-285.
- [58] PAN X, WANG X, LEI W, et al. Nitric oxide suppresses transforming growth factor-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and apoptosis in mouse hepatocytes[J]. *Hepatology*,2009,50(5):1577-1587.
- [59] SHU G, DAI C, YUSUF A, et al. Limonin relieves TGF- β -induced hepatocyte EMT and hepatic stellate cell activation in vitro and CCl₄-induced liver fibrosis in mice via upregulating Smad7 and subsequent suppression of TGF- β /Smad cascade[J]. *J Nutr Biochem*,2022,107:109039.
- [60] ZAHMATKESH E, OTHMAN A, BRAUN B, et al. *In vitro* modeling of liver fibrosis in 3D microtissues using scalable micropatterning system[J]. *Arch Toxicol*,2022,96(6):1799-1813.
- [61] CHEN J Q, OU Y L, HUANG Z P, et al. MicroRNA-212-3p inhibits the proliferation and invasion of human hepatocellular carcinoma cells by suppressing CTGF expression[J]. *Sci Rep*,2019,9(1):9820.
- [62] IHN H. Pathogenesis of fibrosis:role of TGF-beta and CTGF[J]. *Curr Opin Rheumatol*,2002,14(6):681-685.
- [63] ZUEHLKE J, EBENAU A, KRUEGER B, et al. Vectorial secretion of CTGF as a cell-type specific response to LPA and TGF- β in human tubular epithelial cells[J]. *Cell Commun Signal*,2012,10(1):25.
- [64] ZHANG C Y, YUAN W G, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells:Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. *World J Gastroenterol*,2016,22(48):10512-10522.
- [65] SUN Y Y, LI X F, MENG X M, et al. Macrophage phenotype in liver injury and repair[J]. *Scand J Immunol*,2017,85(3):166-174.
- [66] TACKE F, ZIMMERMANN H W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis[J]. *J Hepatol*,2014,60(5):1090-1096.
- [67] VERGADI E, IERONYMAKI E, LYRONI K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization[J]. *J Immunol*,2017,198(3):1006-1014.
- [68] ZHANG J, LI N, HU X. Metabolic reprogramming of macrophages:a new direction in traditional chinese medicine for treating liver

- failure[J]. *J Immunol Res*,2024,2024:5891381.
- [69] ABDELHAMEED F, KITE C, LAGOJDA L, et al. Non-invasive scores and serum biomarkers for fatty liver in the era of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): a comprehensive review from NAFLD to MAFLD and MASLD[J]. *Curr Obes Rep*,2024,13(3):510-531.
- [70] YAMAZAKI T, JOSHITA S, UMEMURA T, et al. Association of serum autotaxin levels with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Sci Rep*,2017,7:46705.
- [71] TAKEMURA K, TAKIZAWA E, TAMORI A, et al. Association of serum autotaxin levels with liver fibrosis in patients pretreatment and posttreatment with chronic hepatitis C[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2021,36(1):217-224.
- [72] ISSHIKI T, SHIMIZU H, SAKAMOTO S, et al. Serum autotaxin levels in chronic disease and acute exacerbation of fibrosing interstitial lung disease[J]. *ERJ Open Res*,2022,8(2):00683-2021.
- [73] YOON D, CHOI B, KIM J E, et al. Autotaxin inhibition attenuates the aortic valve calcification by suppressing inflammation-driven fibro-calcific remodeling of valvular interstitial cells[J]. *BMC Med*,2024,22(1):122.
- [74] PLELI T, MARTIN D, KRONENBERGER B, et al. Serum autotaxin is a parameter for the severity of liver cirrhosis and overall survival in patients with liver cirrhosis—a prospective cohort study[J]. *PLoS One*,2014,9(7):e103532.
- [75] WUNSCH E, KRAWCZYK M, MILKIEWICZ M, et al. Serum autotaxin is a marker of the severity of liver injury and overall survival in patients with cholestatic liver diseases[J]. *Sci Rep*,2016,6:30847.
- [76] GERALDO L H M, SPOHR T, AMARAL R F D, et al. Role of lysophosphatidic acid and its receptors in health and disease: novel therapeutic strategies[J]. *Signal Transduct Target Ther*,2021,6(1):45.
- [77] SAUNDERS L P, OUELLETTE A, BANDLE R, et al. Identification of small-molecule inhibitors of autotaxin that inhibit melanoma cell migration and invasion[J]. *Mol Cancer Ther*,2008,7(10):3352-3362.
- [78] HAUSMANN J, KAMTEKAR S, CHRISTODOULOU E, et al. Structural basis of substrate discrimination and integrin binding by autotaxin[J]. *Nat Struct Mol Biol*,2011,18(2):198-204.
- [79] DESROY N, BORZA R, HEIERMANN J, et al. Design, synthesis, and biological implications of autotaxin inhibitors with a three-point lock binding mode[J]. *Bioorg Med Chem*,2025,124:118181.
- [80] JIA Y, LI Y, XU X D, et al. Design and development of autotaxin inhibitors[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*,2021,14(11):1203.
- [81] DEKEN M A, NIEWOLA-STASZKOWSKA K, PEYRUCHAUD O, et al. Characterization and translational development of IOA-289, a novel autotaxin inhibitor for the treatment of solid tumors[J]. *Immunooncol Technol*,2023,18:100384.
- [82] BAIN G, SHANNON K E, HUANG F, et al. Selective inhibition of autotaxin is efficacious in mouse models of liver fibrosis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2017,360(1):1-13.
- [83] CLARK J M, SALGADO-POLO F, MACDONALD S J F, et al. Structure-based design of a novel class of autotaxin inhibitors based on endogenous allosteric modulators[J]. *J Med Chem*,2022,65(8):6338-6851.
- [84] GIERSE J, THORARENSEN A, BELTEY K, et al. A novel autotaxin inhibitor reduces lysophosphatidic acid levels in plasma and the site of inflammation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*,2010,334(1):310-317.
- [85] KWAK B J, PARK J H, KIM O H, et al. A novel strategy for sorafenib-resistant hepatocellular carcinoma: autotaxin inhibition by PF-8380[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2025,151(3):110.
- [86] LIU Y, LUO D, LENG H, et al. Design and bioactivity evaluation of a novel autotaxin inhibitor with anti-hepatic fibrosis effects[J]. *Sci Rep*,2025,15(1):11092.
- [87] MA D, ZHAO B, YUE L, et al. Development of tricyclic 4, 5-dihydro-³H-pyrrolo[2, 3-c]quinolin-4-ones as potent autotaxin inhibitors for pulmonary fibrosis treatment *in vivo*[J]. *J Med Chem*,2025,68(7):7476-7498.
- [88] MAHER T M, FORD P, BROWN K K, et al. Ziritaxestat, a novel autotaxin inhibitor, and lung function in idiopathic pulmonary fibrosis: the ISABELA 1 and 2 randomized clinical trials[J]. *JAMA*,2023,329(18):1567-1578.
- [89] PERRIER J, GUALANO V, HELMER E, et al. Drug-drug interaction prediction of ziritaxestat using a physiologically based enzyme and transporter pharmacokinetic network interaction model[J]. *Clin Transl Sci*,2023,16(11):2222-2235.
- [90] LEE S C, FUJIWARA Y, LIU J, et al. Autotaxin and LPA1 and LPA5 receptors exert disparate functions in tumor cells versus the host tissue microenvironment in melanoma invasion and metastasis[J]. *Mol Cancer Res*,2015,13(1):174-185.
- [91] BANERJEE S, NORMAN D D, LEE S C, et al. Highly potent non-carboxylic acid autotaxin inhibitors reduce melanoma metastasis and chemotherapeutic resistance of breast cancer stem cells[J]. *J Med Chem*,2017,60(4):1309-1324.
- [92] NINOU I, KAFFE E, MÜLLER S, et al. Pharmacologic targeting of the ATX/LPA axis attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. *Pulm Pharmacol Ther*,2018,52:32-40.

收稿日期: 2025-09-03

毕戩, 艾观华, 彭维杰. ATX-LPA 轴在肝纤维化中的作用机制及诊疗价值研究进展 [J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2026, 18(1):30-39.