DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.22.006
文章编号：1005-8982（2026）22-0040-06

综述

IL-6、IL-35在代谢功能障碍相关脂肪性肝病进展中的作用*

林成杰[1]，邱晨[1]，张缤予[2]，伍思沁[1]，孙冲[1]，杨岚岚[1]
（1.吉林大学第二医院 肝胆胰内科，吉林 长春 130022；2.北华大学，吉林 吉林 132013）

摘要：代谢功能障碍相关脂肪性肝病（MASLD）患病率和发病率逐年上升。白细胞介素-6（IL-6）、IL-35在MASLD中分别发挥促炎和抗炎作用，其动态变化可调控MASLD病程。该文就IL-6和IL-35在MASLD的发生、发展中的作用做一综述，为MASLD的临床治疗和早期干预提供启示。

关键词：代谢功能障碍相关脂肪性肝病；白细胞介素-35；白细胞介素-6；免疫调节；炎症反应
中图分类号：R575.5　　**文献标识码：**A

The roles of IL-6 and IL-35 in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*

Lin Cheng-jie[1], Qiu Chen[1], Zhang Bin-yu[2], Wu Si-qin[1], Sun Chong[1], Yang Lan-lan[1]
(1.Department of Hepatobiliary and Pancreatic Medicine, the Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130022, China;2.Beihua University, Jilin, Jilin 132013, China)

Abstract: Metabolic dysfunction‐associated steatotic liver disease (MASLD) has shown a rising prevalence and incidence. Interleukin-6 (IL-6) and interleukin-35 (IL-35) play pro-inflammatory and anti-inflammatory roles in MASLD, respectively, and their dynamic changes can regulate the course of MASLD. This review summarizes the roles of IL-6 and IL-35 in the occurrence and progression of MASLD, providing insights for the clinical treatment and early intervention of MASLD.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; interleukin-35; interleukin-6; immunoregulation; inflammatory response

代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD）是以肝细胞脂肪过度贮积和脂肪变性为主要特征的临床病理综合征，包括非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver, NAFL），以及由其演变而来的非酒精性脂肪性肝炎（metabolic-dysfunction associated steatohepatitis, MASH）、脂肪性肝纤维化、肝硬化和肝癌。MASLD是一种与炎症反应密切相关的多系统疾病，其特征是肝内脂肪积聚、脂毒性、胰岛素抵抗、肠道菌群失调和炎症[1]。

MASLD的全球患病率逐年上升，截至2025年已增加至38%[2]。除了可进展为肝硬化和肝癌，MASLD还与其他疾病的发病密切相关，是全球关注的重大问题[3]。MASLD的进展为代谢应激驱动的低度持续炎症状态逐步放大并向组织损伤演变的过程，其炎症发展并非遵循简单轨迹，而是受免疫代谢微环境驱动，在恶化与改善间不断演变的动态过程，而白细胞介素-6（Interleukin-6, IL-6）、IL-35可

收稿日期：2026-06-29
* 基金项目：吉林省自然科学基金（YDZJ202401255ZYTS）
[通信作者] 杨岚岚，E-mail：yll@jlu.edu.cn

以调控肝脏炎症反应[4]。因此，本文将探究IL-6、IL-35在MASLD进展过程中发挥的作用，揭示炎症和疾病进展的关系，进一步明确其临床相关性。

1　IL-6、IL-35的结构和功能

IL-6属于促炎细胞因子家族，由成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞和内皮细胞合成。作为一种多功能细胞因子，IL-6通过多种免疫学、血液学功能和启动急性期反应的强大能力，在宿主防御中发挥着至关重要的作用[5]。

IL-35与免疫抑制功能有关，可由树突状细胞、B细胞、内皮细胞、平滑肌细胞和单核细胞产生。IL-35是IL-12家族中的一种新型Ebi3-IL-12α异二聚体细胞因子，由EB病毒诱导基因3和IL-12的p35亚基组成，其主要通过与由IL-12Rβ2和gp130（或同源二聚体）组成的独特受体复合物结合，激活Janus激酶-信号传导及转录激活因子信号通路，特别是信号传导及转录激活因子1（Signal Transducer and Activator of Transcription 1，STAT1）和STAT4，从而发挥生物学效应[6]。研究表明，IL-35发挥免疫抑制和抗炎作用的机制包括：抑制$CD4^+$T、$CD8^+$T细胞向辅助性T细胞（helper T cell, Th），包括Th1、Th2和Th17等效应T细胞的分化；抑制巨噬细胞的产生，促进M1型向M2型巨噬细胞转化；促进调节性T细胞（regulatory T cells, Tregs）和调节性B细胞分化；促进抗炎因子、抑制促炎因子的产生[7]。

2　IL-6在MASLD进展中的作用

2.1　IL-6促进肝脏炎症反应

肝脏炎症反应对MASLD的预后有重要影响。肝内（缺氧、脂毒性）、肝外因素均可加剧MASH的肝脏炎症，这个过程包括IL-6在内的大量促炎性介质参与[8]。

IL-6促进肝巨噬细胞（kupffer cells, KC）的激活和促炎性细胞因子，包括肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）和IL-1β分泌，增强肝细胞炎症反应，导致MASLD的恶化[9]。IL-6可通过作用于微小RNA-26a（MicroRNA-26a, miR-26a）推动MASLD进展。miRNA是内源性表达的非编码小分子RNA，通过引起靶mRNA的降解、抑制靶mRNA的翻译或两者共同作用来负调控基因的表达，参与细胞的应激反应、发育、分化、凋亡和增殖等重要的细胞过程。miR-26a不仅在细胞分化、细胞生长、细胞凋亡和转移中发挥重要功能，还可以调节胰岛素敏感性和糖脂代谢[10]。已有文献证明，肥胖与IL-17的生成增加有关[11]。IL-17可通过驱动活性氧（reactive oxygen species, ROS）产生Nox2、p22phox、p47phox、p67phox亚基，诱导肝实质细胞损伤[12]。miR-26a通过诱导肝组织中IL-17表达下降，进而保护肝细胞免受损伤。然而，这种保护作用可被IL-6的过度表达所阻断，即过度表达的IL-6完全消除了miR-26a引起的肝脏总重量、肝脏甘油三酯沉积和血清丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）浓度降低的作用[13]，进而加速了MASLD的进程。类似地，IL-35也可通过调节代谢影响MASLD的发展：IL-35通过促进全身能量代谢，减少肝内脂肪堆积，进而减缓MASLD进程[14]。综上所述，IL-6可以增强肝脏炎症反应，进而促进MASLD进展。

2.2　IL-6调节脂质代谢

IL-6能促进甘油三酯分解和脂肪酸释放到血液中，同时使肝外脂肪细胞失去分泌脂联素的能力，进而抑制肝脏脂肪的氧化并刺激异位脂肪积累[15]，对MASLD的发展有重要的调节作用。

对比NAFL和MASH患者的IL-6水平，结果显示，与对照组和NAFL受试者相比，MASH患者的IL-6水平更高，证明脂肪变性和炎症是由于MASH中过多的促炎因子（如IL-6）而发生的[16]。Garcí a-Galiano等[17]也证实，在病态肥胖患者中，IL-6水平与肝脂肪变性程度相关，直到病态肥胖患者符合MASH标准。

含patatin样磷脂酶结构域蛋白3（patatin-like phospholipase domain-containing protein 3，PNPLA3）是一种与脂质代谢密切相关的蛋白质，在脂质代谢中起两种作用，一是在肝细胞中作为甘油三酯脂肪酶；二是在肝星状细胞（hepatic stellate cell, HSCs）中作为视黄酯酶。表达PNPLA3的I148M突变体（PNPLA3I148M）的小鼠会降低肝细胞甘油三酯的水解，并增加从头脂肪生成[18]。研究表明，IL-6/STAT3活性升高可导致PNPLA3I148M小鼠肝培养物中MASLD表型的易感性增强[19]。然而，非肝细胞产生的IL-6对MASLD的预后有积极作用。Fang等[20]在小鼠实验中证明，咖啡因可以激活骨骼肌细胞释放IL-6。而不影响肝细胞、脂肪细胞、巨噬细胞的IL-6释放，激活肝细胞中的STAT3，通过肝自噬体-溶酶

体途径逃避肝脏脂肪变性。综上所述，肝细胞产生的IL-6可导致异位脂肪积累和肝脏脂肪变性，增加MASLD的易感性，对MASLD的进展有促进作用；而非肝细胞产生的IL-6可延缓MASLD进程。

2.3 IL-6导致胰岛素抵抗

胰岛素是一种由胰腺β细胞合成和分泌的多肽激素，作为代谢激素起着重要作用，除了常见的对葡萄糖代谢的调节作用，还参与脂肪代谢，增加甘油三酯的储存并减少脂肪分解。胰岛素抵抗（insulin resistance, IR）也称为胰岛素敏感性受损，是指机体对胰岛素的生理作用的敏感性降低，使胰岛素无法有效促进葡萄糖进入细胞进行代谢。胰岛素作用受损可能会导致人体新陈代谢的多种紊乱，糖原合成减少，糖异生增加，脂质产生增多，导致肝脏脂肪沉积，进而诱发MASLD[21]。Klover等[22]研究发现，长期IL-6暴露可诱导小鼠肝脏IR。IL-6能刺激异位脂肪堆积，进而引发IR。Zhu等[23]亦证实，在人类MASLD患者中，主要促炎因子TNF-α和IL-6表达上调，从而导致IR。综上所述，IL-6可通过促进异位脂肪积累间接诱发IR或直接导致IR，进而诱发MASLD。

2.4 IL-6促进肝纤维化进展

肝纤维化是慢性肝病中常见的病理过程，其特征是ROS过多、HSCs活化、细胞外基质大量合成，是肝硬化、肝功能衰竭和肝癌发生的重要因素，也是MASLD患者肝脏和肝外不良结局的主要预后决定因素[24]。

IL-6/IL-10的失衡可促进MASLD肝纤维化进展。IL-10是一种多效性细胞因子，多种活化免疫细胞均可产生，包括B细胞、肥大细胞、颗粒细胞（如中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞）、巨噬细胞、树突状细胞及多种T细胞亚群，但主要由Tregs和M2型巨噬细胞分泌。IL-10可通过抑制树突状细胞的抗原呈递、抑制巨噬细胞激活及其浸润到损伤部位和减弱促炎细胞因子的表达发挥其免疫抑制作用，并且对于肝脏具有较为明确的抗纤维化作用[25]。既往研究表明，IL-10通过单核细胞和IL-2非依赖机制抑制T细胞产生IL-6[26]。目前人们认为，抗炎细胞因子（IL-10）和促炎细胞因子（IL-6、TNF-α）失衡在促进MASLD患者，尤其是MASH患者的炎症和纤维化进展方面发挥重要作用。血清TNF-α和IL-6水平升高，血清IL-10水平降低可导致肝脏严重纤维化，加速MASLD的进展[10]。

IL-6/IL-17信号通路可调控MASLD肝纤维化进程。IL-17来源于Th17细胞，表现为以促炎和促纤维化为主的作用，但有学者指出，在MASLD早期，IL-17可能通过调节脂质代谢相关基因表达（如SCD-1等）在一定程度上限制肝脏脂质合成与脂肪堆积，表现出一定的代谢适应性作用[27]。但随着疾病进展，游离脂肪酸、IL-6和TGF-β可以协同促进肝脏中Th17的分化，使IL-17显著升高，诱发肝炎症反应，促进细胞外基质沉积并加速纤维化进展[28]。综上所述，IL-6、TNF-α与IL-10的失衡是驱动MASLD肝纤维化的关键。IL-6/IL-17信号通路是重要促进机制，但IL-17的功能存在争议，提示其作用具有阶段依赖性双重效应，这对临床干预策略具有重要影响。

3 IL-35在MASLD进展中的作用

3.1 IL-35抑制肝脏炎症反应

IL-35通过刺激Tregs发挥免疫作用，进而抑制肝脏炎症，减轻肝脏损伤。IL-35是抑制Th1/Th17和削弱对病原体的免疫反应不可或缺的分子，它可以通过在体外抑制$CD4^+$T细胞的IL-17产生和Th17分化，并减少体内肝脏中Th17的数量来部分减轻肝脏慢性炎症[29]。IL-35不仅是Tregs的效应分子，还能诱导产生一种新型的Tregs——IL-35诱导型调节性T细胞，其可独立分泌IL-35，形成正反馈调节环，放大其免疫抑制作用[30]。

IL-35可通过作用于间充质干细胞（mesenchymal stem cells, MSCs）发挥抗炎作用。MSCs是未分化的成体细胞，因其细胞表面低表达主要组织相容性复合体Ⅱ类分子和共刺激分子而具有免疫优势。MSCs可以抑制免疫反应，在体内和体外均可影响所有免疫成分，如T细胞、B细胞、自然杀伤细胞、单核细胞和树突状细胞。MSCs可在受损和炎症部位聚集，这种对病变的内在趋向性可以通过基因转化提高其治疗能力。基于其特性，MSCs在细胞免疫治疗方面展现出巨大的应用潜力[31]。利用基因工程技术，将IL-35基因导入MSCs，使其能够通过表达和分泌IL-35来增强其免疫调节功能，在治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病等方面展现出更好的治疗效果，这种经过改造的MSCs称为白细胞介素-35表达间充质干细胞（interleukin-35 expressing mesenchymal stem cells, IL-35-MSCs）。在体外研究

中发现，IL-35-MSCs 可抑制 $CD4^+$T 细胞的增殖和功能，使其产生 IL-10 增多、IL-17 下降，并且对其增殖的抑制作用具有时间依赖性。此外，与单独 $CD4^+$T 细胞的对照组相比，IL-35-MSCs 与 $CD4^+$T 细胞共培养组的 Tregs 细胞的比例明显升高，表明 IL-35-MSCs 可促进 Tregs 细胞增殖，进而抑制免疫反应。在体内实验中，除上述作用外，IL-35-MSCs 还可以抑制效应 T 细胞功能，如 Th1、Th2 和 Th17 细胞[32]，进而保护肝细胞免受损伤。

IL-35-MSCs 对肝细胞具有保护作用。既往研究证实，干扰素-γ（Interferon-gamma, IFN-γ）可以通过 STAT1β/Toll 样受体 2 信号通路促进 MASLD 中的肝脏炎症[33]，而 IL-35-MSCs 可以通过 JAK1-STAT1/STAT4 信号通路降低 IFN-γ 的表达水平，进而显著缩小受损肝脏的坏死区域[34]，表明 IL-35-MSCs 可以通过降低 IFN-γ 表达，减轻 MASLD 炎症反应，保护肝脏细胞。综上所述，IL-35 可以通过免疫调节减轻肝脏炎症反应，阻止肝细胞坏死及凋亡，对 MASLD 的治疗具有重要作用。

3.2　IL-35 抑制肝内脂肪堆积

MASLD 的临床病理特征为肝脏中脂肪过度堆积，定义为超过 5% 的肝脂肪变性，且可排除饮酒和其他导致肝损伤的明确因素。研究表明，脂质积累产物与正常体重 MASLD 的患病率之间存在统计学意义的正相关[1]，这表明脂质堆积可增加正常体重 MASLD 的患病风险。Li 等[35]首次证明了 IL-35 对脂肪生成的抑制作用，证明 IL-35 暴露与脂代谢改变和脂肪生成之间可能存在联系，Wnt/β-连环蛋白（β-catenin，β-Catenin）信号通路和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ（peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ）信号通路可以通过靶向 Axin2 相互连接并协同抑制脂肪细胞的分化，即 IL-35 靶向 Axin2 通过 PPARγ-Wnt/β-Catenin 信号通路抑制脂肪生成，进而阻断肝内脂肪堆积。

IL-35 也可以通过促进全身能量代谢，减少肝内脂肪堆积。研究表明，IL-35 是激活转录因子 2/解偶联蛋白 1/成纤维细胞生长因子 21 途径驱动脂肪细胞热生成程序的启动因子，可促进白色脂肪组织“褐变”和能量消耗，促进产热和代谢，减少循环游离脂肪酸向肝脏的输送，降低肝脏甘油三酯含量[11]。综上所述，IL-35 可以阻断肝内脂肪堆积，而肝内脂肪堆积可增加正常体重 MASLD 的患病风险，因此，IL-35 的表达可降低 MASLD 的发病风险。

4　IL-6、IL-35 在 MASLD 形成过程中的相互作用

慢性肝炎导致的 Th17/Tregs 失衡是 MASLD 进展的关键机制。IL-6 可通过 STAT3 信号通路推动 Th17 分化并降低 Tregs 的稳定性[36]，而 Tregs 是 IL-35 的重要来源，因此 IL-6 可间接导致 IL-35 产生减少。

大量研究表明，IL-35 能够增强 Tregs 的增殖和免疫抑制功能，同时抑制 Th17 细胞的分化及其炎症效应，从而维持 Tregs/Th17 免疫平衡[25]。虽然目前尚无研究证明在 MASLD 中 IL-35 对 IL-6 的直接抑制作用，但已有研究证实，在急性肺损伤、败血症、炎症性肠病、银屑病等动物疾病模型中，IL-35 可通过调节 NF-κB 信号通路、巨噬细胞炎症表型、Th17 细胞分化及 IL-17 表达等机制，下调多种促炎细胞因子（IL-6、TNF-α 等）的表达，从而抑制机体炎症反应[37]。因此，本研究推测，在 MASLD 中，IL-35 也可能通过抑制 IL-6 的作用延缓 MASLD 炎症进展。

在 MASLD 进展过程中，肝脂肪变性所致的脂毒性可激活 KC 及肝固有免疫系统，促进 IL-6 等促炎因子的释放，并进一步激活 STAT3/NF-κB 信号通路，导致炎症级联反应并诱发 MASH。持续的炎症微环境可促进 HSCs 活化，从而推动肝纤维化进展[38]。同时，在肝脏慢性炎症微环境中，Tregs 细胞功能逐渐受损，其分泌的 IL-35 表达水平下降，从而导致免疫抑制作用减弱、炎症稳态失衡加剧，进而促进 MASLD 的进展[39]。

综上所述，IL-6、IL-35 在 MASLD 中相互抑制。随着 MASLD 病程进展，IL-6 水平逐渐升高，IL-35 水平逐渐下降，IL-6/IL-35 比值随之升高，提示机体促炎与抗炎免疫轴之间存在动态失衡，并可在一定程度上反映 MASLD 的进展程度。

5　总结与展望

综上所述，在 MASLD 的发生、发展过程中，IL-6 在 MASLD 的病理进程中扮演核心角色。其通过激活 KC 加剧肝脏炎症，在脂质代谢中发挥双重调控作用：肝源性 IL-6 促进脂质沉积，而外周来源的 IL-6 则可能通过 STAT3/自噬通路起保护作用。此外，IL-6 既能直接或间接诱导胰岛素抵抗，也可通过与促炎/抗炎因子失衡及 IL-6/IL-17 轴共同驱动

肝纤维化进程，其中 IL–17 的作用呈现时间依赖性双重特征。IL–35 不仅能够通过免疫调节作用减轻肝脏炎症反应，从而发挥肝保护效应，还可抑制肝细胞内脂质积聚，因此在 MASLD 的发病机制及治疗策略中具有重要意义。

IL–6、IL–35 作为关键促炎因子和抗炎因子，二者相互抑制，其动态变化在 MASLD 进展中有重要意义（见图 1）。因此，可基于 MASLD 患者的 IL–6 与 IL–35 的动态变化特征构建预测模型，用于评估疾病进展风险，从而提高临床早期识别率，优化个体化诊疗决策，并改善患者预后。

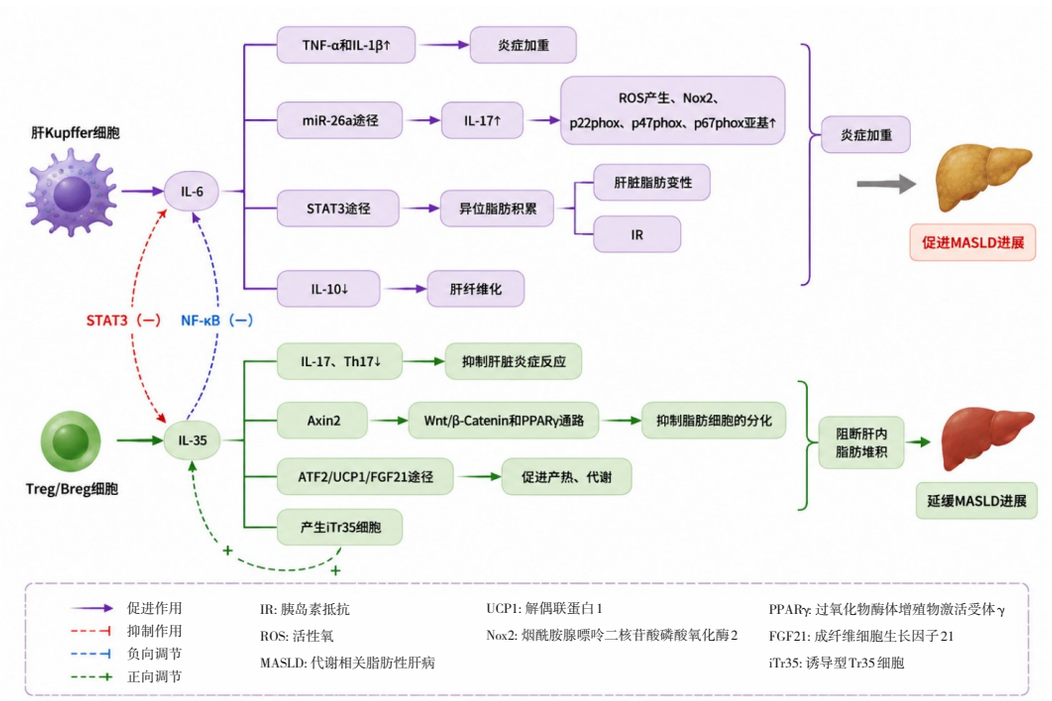

图 1　不同细胞促炎/抑炎因子在 MASLD 形成过程中的相互作用

综上所述，大量证据表明，IL–35 与 IL–6 在 MASLD 的疾病进展中扮演着关键角色，针对其信号通路的靶向干预展现出潜在的治疗前景。然而，当前关于二者在 MASLD 中具体作用机制的研究尚不充分，仍需通过更多深入的基础实验与临床研究予以阐明。

参 考 文 献：

[1] Shen L D, Lin Y F, Chen W F, et al. Association between lipid accumulation product and non-alcoholic fatty liver disease with normal weight: a population-based study[J]. Front Med (Lausanne), 2025, 12: 1565997.

[2] Ginès P, Serra-Burriel M, Kamath P S. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-the new epidemic of chronic liver disease[J]. JAMA Netw Open, 2025, 8(6): e2516381.

[3] 于明睿, 刘向春, 肖娟, 等. 代谢相关脂肪性肝病与慢性肾脏病的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(6): 39-44.

[4] Zhou M R, Xia Y H, Wang S M. IL35 modulates HBV-related HCC progression via IL6-STAT3 signaling[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 6293.

[5] Rafaqat S, Gluscevic S, Mercantepe F, et al. Interleukins: pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Metabolites, 2024, 14(3): 153.

[6] 李晟, 茅光耀, 葛若木, 等. IL-35 下调 CD36 表达减少巨噬细胞内脂质积累缓解动脉粥样硬化的机制研究[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(6): 38-45.

[7] Liu X L, Zhang R X, Hou J B, et al. Interleukin-35 promotes early endothelialization after stent implantation by regulating macrophage activation[J]. Clin Sci (Lond), 2019, 133(7): 869-884.

[8] Wang J Y, Zhang X Y, Han J J, et al. MicroRNA-124 expression in Kupffer cells modulates liver injury by targeting IL-6/STAT3 signaling[J]. Antiviral Res, 2023, 211: 105510.

[9] Zhang C Y, Liu S, Yang M. Macrophage and inflammation in diabetes and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. World J Diabetes, 2025, 16(9): 110515.

[10] Naeli P, Winter T, Hackett A P, et al. The intricate balance between microRNA - induced mRNA decay and translational repression[J]. FEBS J, 2023, 290(10): 2508-2524.

[11] Douglas A, Stevens B, Rendas M, et al. Rhythmic IL-17 production by γδ T cells maintains adipose de novo lipogenesis[J]. Nature, 2024, 636(8041): 206-214.

[12] Harley I T W, Stankiewicz T E, Giles D A, et al. IL-17 signaling accelerates the progression of nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. Hepatology, 2014, 59(5): 1830-1839.

[13] He Q, Li F, Li J, et al. MicroRNA-26a-interleukin (IL)-6-IL-17 axis regulates the development of non-alcoholic fatty liver disease in a murine model[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 187(1): 174-184.

[14] Nikolic I, Ruiz-Garrido I, Crespo M, et al. Lack of p38 activation in T cells increases IL-35 and protects against obesity by promoting thermogenesis[J]. EMBO Rep, 2024, 25(6): 2635-2661.

[15] Trinh B, Peletier M, Simonsen C, et al. Blocking endogenous IL-6 impairs mobilization of free fatty acids during rest and exercise in lean and obese men[J]. Cell Rep Med, 2021, 2(9): 100396.

[16] Hadinia A, Doustimotlagh A H, Goodarzi H R, et al. Circulating levels of pro-inflammatory cytokines in patients with nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis[J]. Iran J Immunol, 2019, 16(4): 327-333.

[17] García-Galiano D, Sánchez-Garrido M A, Espejo I, et al. IL-6 and IGF-1 are independent prognostic factors of liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients[J]. Obes Surg, 2007, 17(4): 493-503.

[18] Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy[J]. J Hepatol, 2016, 64(6): 1403-1415.

[19] Park J, Zhao Y Y, Zhang F, et al. IL-6/STAT3 axis dictates the PNPLA3-mediated susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2023, 78(1): 45-56.

[20] Fang C Y, Cai X B, Hayashi S, et al. Caffeine-stimulated muscle IL-6 mediates alleviation of non-alcoholic fatty liver disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids, 2019, 1864(3): 271-280.

[21] Bo T, Gao L, Yao Z Y, et al. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. Cell Metab, 2024, 36(5): 947-968.

[22] Klover P J, Zimmers T A, Koniaris L G, et al. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice[J]. Diabetes, 2003, 52(11): 2784-2789.

[23] Zhu X Q, Zeng C F, Yu B P. White adipose tissue in metabolic associated fatty liver disease[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2024, 48(5): 102336.

[24] Zhu Y W, Cai B S. Mechanisms and therapeutic insights into MASH-associated fibrosis[J]. Trends Endocrinol Metab, 2026, 37(5): 402-417.

[25] Zhang Z X, Wang J H, Li H, et al. The role of the interleukin family in liver fibrosis[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1497095.

[26] Hempel L, Körholz D, Bönig H, et al. Interleukin-10 directly inhibits the interleukin-6 production in T-cells[J]. Scand J Immunol, 1995, 41(5): 462-466.

[27] Gomes A L, Teijeiro A, Burén S, et al. Metabolic inflammation-associated IL-17A causes non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Cell, 2016, 30(1): 161-175.

[28] Vachliotis I D, Polyzos S A. The intriguing roles of cytokines in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review[J]. Curr Obes Rep, 2025, 14(1): 65.

[29] Yang L L, Jia S N, Shao X, et al. Interleukin-35 modulates the balance between viral specific $CD4^+$ $CD25^+$ $CD127^{dim/-}$ regulatory T cells and T helper 17 cells in chronic hepatitis B virus infection[J]. Virol J, 2019, 16(1): 48.

[30] Yang C X, Dong L L, Zhong J X. Immunomodulatory effects of iTr35 cell subpopulation and its research progress[J]. Clin Exp Med, 2024, 24(1): 41.

[31] Li Y H, Jin M T, Guo D Y, et al. Unveiling the immunogenicity of allogeneic mesenchymal stromal cells: challenges and strategies for enhanced therapeutic efficacy[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 180: 117537.

[32] Guo H, Li B Z, Wang W, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing IL-35: a novel immunosuppressive strategy and therapeutic target for inducing transplant tolerance[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 254.

[33] Li J, Chen Q, Yi J, et al. IFN-γ contributes to the hepatic inflammation in HFD-induced nonalcoholic steatohepatitis by STAT1β/TLR2 signaling pathway[J]. Mol Immunol, 2021, 134: 118-128.

[34] Shouse G, Nikolaenko L. Targeting the JAK/STAT pathway in T cell lymphoproliferative disorders[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2019, 14(6): 570-576.

[35] Li Y X, Yao L T, Lu J. IL-35 inhibits adipogenesis via PPARγ-Wnt/β-catenin signaling pathway by targeting Axin2[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 122: 110615.

[36] Wang M J, Zhang H L, Chen F, et al. The double-edged effects of IL-6 in liver regeneration, aging, inflammation, and diseases[J]. Exp Hematol Oncol, 2024, 13(1): 62.

[37] Wu D S, Wang L M, Hong D H, et al. Interleukin 35 contributes to immunosuppression by regulating inflammatory cytokines and T cell populations in the acute phase of sepsis[J]. Clin Immunol, 2022, 235: 108915.

[38] Raza S, Mahamood R, Medhe P, et al. Sterile inflammation in MASH: emerging role of extracellular RNA and therapeutic strategies[J]. NPJ Metab Health Dis, 2025, 3(1): 39.

[39] Collison L W, Delgoffe G M, Guy C S, et al. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional[J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 290-299.

（李科　编辑）

本文引用格式：林成杰, 邱晨, 张缤予, 等. IL-6、IL-35在代谢功能障碍相关脂肪性肝病进展中的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(22): 40-45.

Cite this article as: Lin C J, Qiu C, Zhang B Y, et al. The roles of IL-6 and IL-35 in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2027, 37(22): 40-45.