

肝脏巨噬细胞在组织稳态和肝脏疾病中的功能探讨

刘梦琪^{1,2}, 臧奕^{2*}, 李佳^{2**}

(1. 中国科学院大学, 北京 100049; 2. 中国科学院上海药物所国家新药筛选中心 新药研究国家重点实验室, 上海 201203)

[摘要] 巨噬细胞在肝脏中扮演关键角色, 对于维持组织稳态和确保机体对肝损伤的迅速应答至关重要。对肝脏巨噬细胞的异质亚群划分, 有利于更加全面深入地理解其功能。库普弗细胞是一种驻留在肝脏中的、可自我维持的巨噬细胞群体, 区别于单核细胞衍生的巨噬细胞, 后者仅在损伤发生时迅速聚集至肝脏。特定的环境信号决定肝脏巨噬细胞的进一步极化表型和功能。不同亚群的肝脏巨噬细胞既可以促进肝脏在损伤或感染后组织完整性的恢复, 也会导致如肝炎、纤维化、癌症等疾病病程的加剧。重点介绍近年来有关肝脏巨噬细胞的起源、分类和功能的新发现, 并探讨它们在肝脏生理和病理状态下的不同功能, 以期对肝脏巨噬细胞的深入研究提供理论基础。

[关键词] 肝脏巨噬细胞; 组织稳态; 肝脏疾病; 库普弗细胞; 单核细胞衍生的巨噬细胞

[中图分类号] Q485; R966 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 10-0723-14

The Roles of Hepatic Macrophages in Tissue Homeostasis and Liver Diseases

LIU Mengqi^{1,2}, ZANG Yi², LI Jia²

(1. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China; 2. National Center for Drug Screening, State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China)

[Abstract] Macrophages play essential roles in maintaining tissue homeostasis and ensuring a rapid response to liver damage. Dividing hepatic macrophages into heterogeneous subpopulations is conducive to a more comprehensive understanding of their functions. Kupffer cells are self-sustainable microphage populations that reside in the liver and are usually distinguished from monocyte-derived macrophages which only rapidly accumulate in damaged liver. Specific environmental signals determine the further polarization and function of liver macrophages. Various subpopulations of hepatic macrophages can either protect liver integrity after injury or infection or lead to exacerbation of hepatitis, fibrosis and cancer. This article focused on the recent advances in the origin, classification and function of liver macrophages, and discussed their distinct roles in liver physiology and pathology, so as to provide a theoretical basis for further investigation of liver macrophages.

[Key words] hepatic macrophage; tissue homeostasis; liver disease; Kupffer cell; monocyte-derived macrophage

相较于其他实质器官, 肝脏中的巨噬细胞占肝内总免疫细胞比例最高。健康的啮齿动物肝脏中每 100 个肝细胞周围大约有 20~40 个巨噬细胞^[1]。因此, 肝脏巨噬细胞在维持肝脏组织本身乃至整个机体的稳态方面具有关键作用, 包括清扫源自肠道从门静脉入肝的细菌和微生物产物, 监测组织完整性是否紊乱, 并根据需要对免疫应答的启动或抑制进行把关等^[2]。

近年来, 越来越多的研究证实肝脏巨噬细胞群体在机体健康和患病的不同状态下具有显著异质性^[3],

这挑战了前人对巨噬细胞表型和功能的理解。在肝脏内, 按照来源不同可将巨噬细胞分为库普弗细胞 (Kupffer cells, KCs) 和单核细胞衍生的巨噬细胞 (monocyte-derived macrophages, MDMs, 或称单核来源的巨噬细胞) 两大类。KC 常驻于肝脏内, 属于组织驻留型巨噬细胞, 具有自我维持性、局部增殖性、致耐受性; 而 MDM 是由外周血中循环的单核细胞分化而来, 在自然界具有免疫原性, 易从局部微环境接收信号以促进其功能性分化和浸润^[4]。研究者们对巨噬细胞在生理和病理状态下异质性的理解所取得的巨大进展不仅对肝脏免疫学基础知识产生了重大影响, 而且为开发调控肝脏巨噬细胞以治疗肝脏疾病的新策略提供了可能。

本文将介绍肝脏巨噬细胞的主要类型, 强调其起源和功能, 阐释其在肝损伤或感染以及慢性肝病和癌症中的功能, 并探讨靶向该群体的潜在临床治疗策略。

接受日期: 2018-05-27

项目资助: 国际科技合作基金项目 (No. 16430724100), 国家自然科学基金面上项目 (No. 81673489)

***通讯作者:** 臧奕, 教授;

研究方向: 器官纤维化创新药物发现及AMPK信号调控网络机制研究, 细胞识别和命运调控化学生物学研究;

Tel: 021-50800731-166; **E-mail:** yzang@simm.ac.cn

****通讯作者:** 李佳, 教授;

研究方向: 代谢性疾病创新药物候选物发现、作用机制及评价研究;

Tel: 021-50806027, 021-50801552; **E-mail:** jli@simm.ac.cn

1 肝脏单核吞噬细胞亚群

1.1 库普弗细胞

肝脏中存在多种不同的巨噬细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 亚群。基本的组织驻留型巨噬细胞被称为 KC, 以其发现者 Karl Wilhelm von Kupffer 命名。KC 是肝脏中重要的清道夫, 它们沿窦状内皮细胞分布, 持续不断地清除血液中肠道来源的病原体。在维持机体内稳态方面, KC 参与了功能性铁代谢和胆红素代谢^[5]。KC 表达 Fc 受体和不同种类的清道夫受体, 因此可以从血液中清理受损的红细胞、血红蛋白-结合珠蛋白复合物和红细胞衍生的含血红蛋白的囊泡^[6]。它们还可以通过表达胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 来控制胆固醇代谢, 该蛋白对调节血浆中高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 的水平至关重要^[7]。KC 起源于表达巨噬细胞集落刺激因子 1 受体 (macrophage colony-stimulating factor 1 receptor, CSF1R; 也称为 CD115) 的胎儿肝源性 (fetal liver-derived) 红髓系祖细胞 (erythromyeloid progenitors, EMPs), 通过自我更新而非依赖于浸润的单核细胞以保持其群体数量稳定^[8]。先前研究者们一致认为小鼠中卵黄囊 (yolk sac, YS) 发育而来的红髓系祖细胞^[9]或造血干细胞 (hematopoietic stem cells, HSCs)^[10], 大约于胚胎期 10.5~12.5 d 时产生可后续分化成 KC 的胎儿肝脏单核细胞^[11]。近年来, 该观点遭到质疑, 因为卵黄囊衍生的红髓系祖细胞将产生一种共同的循环前体——前巨噬细胞 (pre-macrophage), 它从胚胎 9.5 d 时以 CX₃C-趋化因子受体 1 (CX₃C-chemokine receptor 1, CX₃CR1) 依赖的方式于胚胎中开始大量繁殖并最终导致了 KC 的生成^[12]。前巨噬细胞定居于肝脏后, 特定的转录程序被激活, 该程序涉及转录因子 DNA 结合 3 (DNA binding 3, ID3) 的抑制并导致整个生命过程中自我更新的 KC 的发育。KC 的自我更新能力受特定转录抑制因子 (如 MAFB) 和增强子的严格调控^[13]。

小鼠 KC 以其表面表达的 F4/80、CD11b、CD68 和 C 型凝集素结构域家族 4 成员 F (C-type lectin domain family 4 member F, CLEC4F) 为特征表型^[4,14]。它们还表达多种 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs), 如 TLR4 和 TLR9 (分别为清道夫受体和补体受体), 这些受体对于激活调节性 T 细胞 (regulatory T cell,

Treg)、维持肝脏耐受性非常重要 (见图 1)^[15-16]。KC 因非单核细胞系 (non-monocytic) 起源而不表达 CX₃CR1, 但除此之外的表面标志物的表达与其他吞噬细胞很大程度上重叠。然而, 通过使用复杂的细胞追踪工具或生物信息学工具评估其转录程序, 可将 KC 与 MDM 区分开 (见表 1)^[17]。人 KC 染色最常用的标记是 CD14 和 CD68, 不如小鼠 KC 特征明确, 原因在于针对人类的大多数研究通常不仔细区分 KC 和 MDM。

1.2 单核细胞衍生的巨噬细胞

在健康的肝脏中, 单核细胞衍生的巨噬细胞主要分布于门脉三联管区域, 参与铁和胆固醇代谢^[18]。循环中的单核细胞和髓系 DC 由骨髓驻留的造血干细胞发育而来。

造血干细胞为谱系阴性 (LIN⁻), 可表达干细胞抗原 1 (stem cell antigen 1, SCA1; 也称为 ataxin 1) 和肥大/干细胞生长因子受体 (mast/stem cell growth factor receptor, KIT), 进一步分化为表达 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FMS-like tyrosine kinase 3, FLT3) 和白细胞介素 7 受体 (interleukin-7 receptor, IL-7R) 的普通淋巴系祖细胞以及 CD16⁺ CD32⁺ 粒细胞-单核细胞祖细胞 (granulocyte-monocyte progenitors)^[19-20]。粒细胞-单核细胞祖细胞产生 FLT3⁺CSF1R⁺CX₃CR1⁺ 巨噬细胞和 DC 祖细胞 (macrophage and DC progenitors, MDP), 然后进一步分化成 KIT⁺CSF1R⁺LY6C⁺ 普通单核细胞祖细胞 (common monocyte progenitors, cMoPs)。cMoPs 不具备分化成浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid DCs, pDCs) 或经典的树突状细胞 (conventional DCs, cDCs) 的能力^[21]。粒细胞-单核细胞祖细胞向 cMoP 谱系的分化主要由 CSF1 驱动, HSC 的差异分化受到多种转录因子和表观遗传 DNA 甲基化机制的严格调控; 在最终分化完成后, 功能性骨髓来源的单核细胞在小鼠中的表型特征为 CSF1R⁺CD11b⁺LY6C⁺, 其可表达多种趋化因子受体, 如 CC-趋化因子受体 2 (CC-chemokine receptor 2, CCR2)、CCR5 和 CX₃CR1 (见图 1)^[22-23]。

在小鼠中, 存在 2 种不同的血液单核细胞亚型: LY6C⁺ 单核细胞和 LY6C⁻ 单核细胞^[24]。前者表面标志物为 CCR2⁺CX₃CR1⁺CD43⁻, 而后者表面标志物为 CX₃CR1^{hi}CCR2⁻CD43⁺。LY6C⁺ 单核细胞可以返回到骨髓并产生 CX₃CR1⁺LY6C⁻ 单核细胞^[25], LY6C⁻ 单核细胞的存活受转录因子核受体亚家族 4 组 A 成员 1 (transcription factor nuclear receptor subfamily 4 group A

member 1, NR4A1; 也称 NUR77) 调控。CX₃CR1⁺ 肝巨噬细胞可由 CX₃CR1^{hi}LY6C⁻ 单核细胞衍生而来或在肝损伤过程中由 CX₃CR1⁺LY6C⁺ 单核细胞分化而来^[26]。

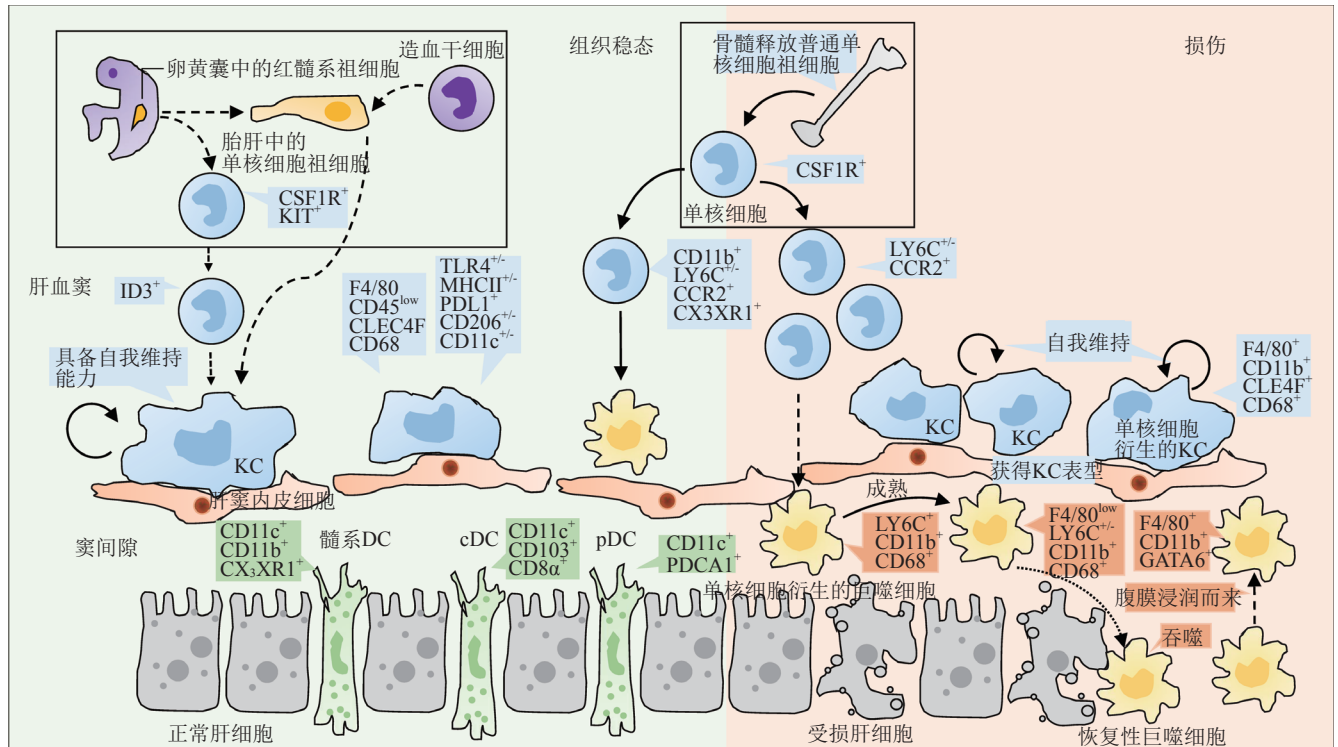


图 1 肝脏巨噬细胞在组织稳态和损伤中的异质性

Figure 1 Heterogeneity of hepatic macrophages in tissue homeostasis and liver injury

表 1 巨噬细胞在人和小鼠中的表型异质性

Table 1 Phenotypic heterogeneity of macrophages in human and mice

肝脏巨噬细胞亚群	不同来源的巨噬细胞表型	
	小鼠	人类
库普弗细胞	CD11b ⁺ ; F4/80 ⁺ ; CD68 ⁺ CD11c ^{+/+} ; CLEC4F ⁺ ; TIM4 ⁺ ; TLR4 ⁺ ; TLR9 ⁺ ; CR1g ⁺ ; CX ₃ CR1 ⁻	CD68 ⁺ ; CD14 ⁺ ; TLR4 ⁺ ; CX ₃ CR1 ⁻
单核细胞衍生的巨噬细胞	CD11b ⁺ ; F4/80 ⁺ ; LY6C ^{+/+} ; CSF1R ⁺ ; CCR2 ⁺ ; CX ₃ CR1 ⁺ ; CD64 ⁺	CD14 ⁺ ; CCR2 ⁺ ; CD16 ^{+/+}
髓系树突状细胞	CD11b ⁺ ; CD11c ⁺ ; MHCII ⁺ ; CD103 ^{+/+}	HLA-DR ⁺ ; CD11c ⁺
炎性巨噬细胞	LY6C ⁺ ; iNOS ⁺ ; TNF-α ⁺ ; IL-1β ⁺ ; CCL2 ⁺ ; CCR2 ^{+/+}	CD14 ⁺ ; CLEC5A ⁺ ; S100A9 ⁺ ; CD16 ⁺
恢复性巨噬细胞	LY6C ^{low} ; CX ₃ CR1 ⁺ ; CD206 ⁺ ; MMP9 ⁺ ; MMP12 ⁺ ; CSF1R ⁺ ; Arginase 1 ⁺ ; Arginase 2 ⁺	CD16 ⁺ ; CD163 ⁺ ; MERTK ⁺
肿瘤相关的巨噬细胞	CD11b ⁺ ; F4/80 ⁺	CD68 ⁺ ; CD14 ⁺ ; HLA-DR ⁺
骨髓衍生的抑制细胞	CD11b ⁺ ; LY6C ⁺	CD14 ⁺ ; HLA-DR ^{+/+} ; CD33 ⁺

注: CCL2: CC-chemokine ligand2 (CC趋化因子配体2); CCR2: CC-chemokine receptor2 (CC趋化因子受体2); CD: cluster of differentiation molecule (白细胞抗原分化簇); CLEC: C-type lectin domain family member (C型凝集素家族成员); CR1g: complement receptor of the immunoglobulin superfamily (补体受体免疫球蛋白超家族, 也称 VSIG4); CSF1R: macrophage colony-stimulating factor 1 receptor (巨噬细胞集落刺激因子1受体); CX₃CR1: CX₃C-chemokine receptor 1 (CX₃C-趋化因子受体1); HLA-DR: human leukocyte antigen-DR isotype (人类白细胞抗原 DR); IL-1β: interleukin-1β (白介素1β); iNOS: inducible nitric oxide synthase (诱导型一氧化氮合酶); LY6C: lymphocyte antigen 6C (淋巴细胞抗原6C, 也称 GR1); MERTK: MER receptor tyrosine kinase (MER受体酪氨酸激酶); MHCII: major histocompatibility complex class II (主要组织相容性复合体 II); MMP: matrix metalloproteinase (基质金属蛋白酶); TIM4: T-cell immunoglobulin and mucin domain containing 4 (T细胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白4); TLR: Toll-like receptor (Toll样受体); TNF: tumour necrosis factor (肿瘤坏死因子)

人单核细胞通过其表面 CD14 和 CD16 的表达分类为 CD14^{hi}CD16⁻ 经典单核细胞 (classical monocytes)、CD14⁺CD16⁺ 中间单核细胞 (intermediate monocytes) 和 CD14⁻CD16^{hi} 非经典单核细胞 (non-classical mono-

cytes)。人单核细胞的主要群体 CD14^{hi}CD16⁻ 经典单核细胞和 CD14⁻CD16^{hi} 非经典单核细胞的基因表达谱在一定程度上分别与 LY6C⁺ 和 LY6C⁻ 小鼠单核细胞相对应^[27]。在急性肝功能衰竭发生时, 循环中的人

单核细胞还表达 S100A9 (也称 MAC387)、CD36 和人白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen-DR isotype, HLA-DR)^[28]。相较于小鼠, 对人体循环中的单核细胞亚群与肝脏巨噬细胞群体之间的关系研究尚处于起步阶段。值得注意的是, 人肝脏中 CD14⁺CD16⁺ 中间巨噬细胞的数量远超过血液中非经典单核细胞的数量。慢性肝病发生后, CD14⁺CD16⁺ 巨噬细胞的数量剧增, 表现出高吞噬活性, 并与促炎、促纤维发生介质的分泌以及后续抗炎介质的分泌调控息息相关。

1.3 树突状细胞

肝脏 DC 主要存在于门静脉中, 发挥调控抗原特异的适应性免疫应答和通过 MHC I 类和 MHC II 类依赖的抗原呈递方式对自身抗原的免疫耐受产生诱导作用。目前已知的 DC 亚群包括存在于淋巴组织、血液和非淋巴组织的经典 DC 及分泌 I 型干扰素 (INF, 包括 IFN- α 、 β 、 ω 、 τ 和 κ) 的浆细胞样 DC。其中经典 DC 的主要作用是诱导针对入侵抗原的特异性免疫应答并维持自身耐受, 而浆细胞样 DC 的主要作用是针对微生物, 特别是病毒感染产生大量的 I 型 IFN 并激发相应的 T 细胞。CD11c⁺ cDC 细胞由 FLT3⁺ 普通 DC 祖细胞在非淋巴组织中衍生而来, 表达 CD11c 和 pDC 抗原 1 (也称为 BST2) 的抗病毒 pDC 细胞则来自 CSF1R- pDC 祖细胞。小鼠肝脏 cDC 可进一步分为交叉呈递 CD103⁺ 的 cDC 群体和 CD11b⁺CX3CR1⁺ 的 cDC 群体 (见图 1)。人肝脏 DC 可以分为 CD303⁺CD304⁺ pDCs (与小鼠 PDCA1⁺ pDC 类似)、CD141⁺ 1 型 DC (类似于在小鼠中交叉呈递 CD103⁺ 的 cDC) 和 CD1c⁺CD14⁺ 2 型 DC (与小鼠 CD11b⁺CX3CR1⁺ cDC 相当)^[29]。肝脏的包膜下间隙存在大量的单个核细胞 (mononuclear cells), 但目前尚不清楚这些细胞是否是包膜下 DC 或巨噬细胞, 其单核细胞个体发育也尚未得到证实。

尽管在肝脏中不同群体的单核吞噬细胞表现出不同的个体发育背景, 单核细胞 (或循环的髓样祖细胞) 已被证实能够补充肝脏发生病变后消耗的所有巨噬细胞和髓系 DC 群体的数量。静脉注射氯膦酸脂质体将小鼠 KC 耗竭完全后, 单核细胞能够重新填补肝脏中 KC 和 DC 群体的空缺, 于数周内肝脏中引发全范围的髓系细胞异质性。相比之下, 在小鼠急性肝损伤期间 KC 耗竭后, KC 的重建依赖于自我更新而不是单核细胞浸润^[30]。肝窦内皮细胞表达 CX₃C-趋化因子配体 1 (CX₃C-chemokine ligand 1, CX3CL1) 对于促进

CX₃CR1⁺ 髓系 DC 祖细胞的外渗, 进而保证肝脏中髓系 DC 耗竭后的全部重建是必不可少的。

2 巨噬细胞亚群间的相互作用

KC 是专业的吞噬细胞, 能够清除肝血窦内微生物和代谢废物, 维持免疫耐受, 察觉组织损伤并随后激活促炎级联反应。它们具有在刺激下产生大量细胞因子、趋化因子和其他生物活性分子的能力^[31]。单核细胞即使在稳态条件下也存在于肝脏中, 并且它们在机体“有需求时”会被迅速地大规模招募到肝脏。例如, 在溶血性贫血的小鼠模型中, LY6C⁺ 单核细胞衍生的细胞在肝脏中迅速积累, 吞噬消化衰老和死亡的红细胞, 并分化为表达铁传递蛋白 1 (ferroportin 1, 也称为 SLC40A1) 的巨噬细胞, 从而保护肝脏免受铁毒性, 促进铁的再循环^[18]。

各种类型的肝损伤的一个共同突出特点是肝巨噬细胞数量会大幅增加^[32]。在小鼠肝脏炎症发生后, 肝巨噬细胞池迅速扩张, 骨髓来源的 CCR2⁺LY6C⁺ 单核细胞大量浸润, 并分化出 MDM。MDM 转化成具备不同功能和表型的肝巨噬细胞亚群, 该亚群独立于驻留的 KC 而存在^[33]。这 2 个群体都可以在肝脏中增殖, 以进一步扩大规模, 其间, LY6C⁺ 单核细胞正整装待发浸润肝组织, LY6C⁻ 单核细胞则倾向于沿内皮爬行。浸润后, MDM 下调 LY6C 表达并发育成熟。尽管巨噬细胞有许多不同的极化状态, 但其是否采用促炎或抗炎表型高度依赖于其局部环境中获得的信号。有研究表明, 无菌性肝损伤过程中促修复的 MDM 可在损伤部位下调 CCR2 的表达, 并上调 CX3CR1 的表达^[34]。KC 通常具有自我更新能力, 不依赖于浸润的单核细胞。然而, 如果 KC 在肝损伤期间耗竭, 单核细胞衍生的巨噬细胞将会填充其组织中的空缺位置并获得 KC 样表型^[35]。近期有证据显示, GATA6⁺ 腹膜巨噬细胞也可能在小鼠无菌肝损伤过程中对肝脏巨噬细胞库产生影响^[36]。因此, 不论肝巨噬细胞的来源如何, 肝内微环境才是决定其功能表型的决定性因素。

受分布位置 (窦状内皮腔侧) 影响, 肝巨噬细胞易与各种肝驻留和循环血液中的免疫细胞如自然杀伤 (natural killer cells, NKs) 细胞、先天淋巴细胞 (innate lymphoid cells, ILCs) 和 T 细胞等相互作用。例如, 人类 KC 通过 TLR 介导的 IL-10 或 IL-1 β 的分泌与巡逻的 NK 细胞相互作用, 分别导致 NK 细胞沉默或活化。

KC 还可通程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD1) 与 PD1 配体 (programmed cell death 1 ligand 1, PDL1) 之间的相互作用调节稳态条件下 T 细胞的数量, 并通过分泌 IL-10 和前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 诱导 Treg 细胞的激活。T 细胞、2 型 ILC (ILC2) 或嗜酸性粒细胞释放的 IL-4、IL-13 和转化生长因子-β (transforming growth factor-β, TGF-β) 在肺巨噬细胞中可诱导伤口愈合反应, 类似的相互作用在肝纤维化中被称为 T 细胞-巨噬细胞相互作用。因此, 肝巨噬细胞的命运和极化不仅受来自肝细胞的信号调节, 而且受到与周围巨噬细胞、T 细胞、NK 细胞和其他各种免疫细胞亚群间的相互作用的调节。

3 肝脏巨噬细胞的危险信号监测和抗菌防御功能的发挥

肝脏血液供应经由门静脉(来自肠道)和肝动脉(来自血液循环)实现, 特定的肝脏微环境构造导致通过血窦的血流速度较缓慢。因肝血窦中的 KC 位于方便清除血流中的细菌和相关毒素(如内毒素)的最佳位置, 故其在肝脏中的核心功能之一是持续监测感染或涉及组织完整性的非传染性致危因素^[37]。

KC 可通过识别与模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 结合的损伤相关的分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs) 或病原体相关的分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 来察觉肝损伤, 促进炎性小体的形成。肝脏中的 PAMP 如脂多糖 (LPS) 和鞭毛蛋白大部分来源于肠道, 其出现于肝中是由于肠道微生物群组成的改变和肠渗透性增加所引起。相比之下, DAMP 主要来源于受损的肝细胞, 包括 ATP、尿酸、胆固醇结晶、DNA 片段和脂肪酸等^[38]。巨噬细胞特征性炎性小体是含有 NOD-、LRR- 和 pyrin 结构域 3 (NOD-, LRR- and pyrin domain-containing 3, NLRP3) 的炎性小体。ATP 通过 P2X₇ (P2X receptor 7) 诱导 NLRP3 炎性小体依赖的应答, 引起体外和体内 IL-1β、PGE₂ 和高迁移率族蛋白 1 (high mobility group box 1, HMGB1) 的释放^[39]。肝缺血再灌注损伤发生后, 肝脏巨噬细胞炎性小体被活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、HMGB1 (通过 TLR4) 和组蛋白 (通过 TLR9) 所诱导活化。KC 炎性小体的形成在细菌感染和慢性肝损伤过程中均会出现。慢性肝损伤中肠道微生态失调和屏障功能受损所致的肠

道细菌易位也可能会诱导肝巨噬细胞 NLRP3 炎性小体的形成, 并与肝脏脂肪变性密切相关^[40]。最近的一项研究提供了证据: 人类 KC 可组装特异性的可识别细菌或病毒刺激的炎性小体, 即土拉热弗朗西丝菌 (*Francisella tularensis*) 和鼠伤寒沙门菌 (*Salmonella typhimurium*) 能激活黑素瘤 2 缺失 (absent in melanoma 2, AIM2) 依赖的炎性小体, 该通路也可被乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 所抑制^[41]。对于成熟的组织巨噬细胞来说, PAMP 如 LPS 和鞭毛蛋白是炎性小体形成的重要诱导因子。此外, 穿孔蛋白 (viroporins)、3 型分泌系统 (type 3 secretion systems, T3SSs)、细菌毒素和补体系统组分对炎性小体激活过程中孔隙形成的重要性也已有详细报道^[42]。

此外, 不导致炎性小体形成的其他分子也可以用作驱动肝巨噬细胞活化的警报物。IL-33 和富含组氨酸的糖蛋白 (histidine-rich glycoprotein, HRG) 已被确定为肝脏炎症的介导因子。IL-33 被应激的肝细胞和非实质细胞释放, 并介导表达 IL-33 受体 ST2 的 ILC2、粒细胞、DC、NK 细胞、NKT 细胞 (natural killer T cells, NKT cells) 和 T 辅助 2 (T helper 2, TH2) 细胞的招募。IL-33 还可在小鼠急性肝炎期间通过募集 ST2⁺Treg 细胞来介导肝脏保护功能。然而, 近期有关小鼠肝血吸虫病的研究表明, IL-33 仅在与胸腺基质淋巴细胞生成素 (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) 和 IL-25 共同存在时才显示出促纤维化和免疫激活性^[43]。受损的肝细胞局部释放血浆蛋白 HRG 并诱导小鼠促炎性巨噬细胞极化。与一系列促炎症信号相反, 乳酸是作为急性肝损伤后 TLR4 介导的 IL-1β 释放的负调节因子发挥作用的^[44]。因此, 肝内存在许多分子机制确保肝巨噬细胞敏感地识别肝损伤, 快速响应, 并协调随后的促炎和免疫反应。

静脉注射细菌于小鼠体内后, 超过 60% 的细菌在 10 min 内被捕获于肝脏中, 且此比例在 6 h 内升至 80% 以上^[45]。KC 与血小板和其他非实质细胞 (例如内皮细胞和中性粒细胞) 协同促进清除细菌。当小鼠全身性感染蜡芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*) 和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*) 后, KC 与巡逻中的血小板协同聚集、识别和清除细菌, 从而保护小鼠免患败血症^[46]。然而, KC 识别和清理细菌并不总是最终转化为彻底的细菌清除。研究表明, 金黄色葡萄球菌在 KC 的吞噬性溶酶体中具备复制能力,

使之可有效地避免被中性粒细胞巡查^[47]。这些数据表明 KC 可以作为金黄色葡萄球菌的潜在储库。此外, KC 不能完全消除小鼠单核细胞增生李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*, *L. monocytogenes*) 的胞内感染; 相反, 该菌可通过诱导细胞坏死的方式致使 KC 死亡, 从而引发肝细胞危险信号 (如 IL-33) 的释放和单核细胞募集, 单核细胞衍生的吞噬细胞可最终消除细菌并恢复免疫稳态^[48]。KC 还可通过发挥其清除能力, 释放细胞因子参与抗真菌应答, 但这些机制尚未研究透彻。

晚期肝病患者的抗微生物的防御机制受损严重, 发生细菌感染的风险很高, 将会导致严重的临床症状甚至死亡。肝病患者的肠道渗漏增加和微生物群落改变易导致内毒素血症, 从而耗尽 KC 的清除能力。对于肝硬化尤其伴有急性慢性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 的患者, 大量报道表明其 KC 和 MDM 的抗菌功能受损。伴有 ACLF 的肝硬化患者病情特征为急性肝功能失代偿, 这通常是由感染引起, 将导致器官衰竭并伴有较高的死亡率。ACLF 患者全身不仅可检测出过高水平的促炎性细胞因子, 而且还存在巨噬细胞活化标志物, 如可溶性 CD163 和甘露糖受体^[49]。此外, ACLF 患者肝脏和血液中的单核细胞和巨噬细胞还表达高水平的 MER 受体酪氨酸激酶 (MER receptor tyrosine kinase, MERTK), 该激酶可抑制单核细胞和巨噬细胞对 LPS 和微生物的应答^[50]。

综上, 肝巨噬细胞在体内抗微生物防御中起着核心作用, 它们可系统性清除到达肝脏的细菌和真菌, 协调随后的 (天然的和适应性的) 免疫应答。故由肝脏损伤引起的巨噬细胞活化不仅影响肝脏疾病发展进程, 还会改变机体抗微生物防御机制。

4 巨噬细胞在急性肝损伤中的功能

急性肝功能衰竭的患者以其广泛的肝细胞损伤而出现威胁生命的肝功能降低为特征。过量使用肝毒性药物 (如对乙酰氨基酚) 或急性感染甲型肝炎病毒、HBV、戊型肝炎病毒是致使急性肝衰竭的最常见诱因, 该疾病患者需要接受肝脏移植方可存活。最初的肝细胞坏死通常是由氧化应激所介导, 在此期间, 过量 ROS 导致线粒体功能障碍, 并随后释放可激活如 KC 等天然免疫细胞的 DAMP。研究者们已在小鼠急性肝损伤的多种实验模型中分析了细胞内的分子级联反应, 包括由四氯化碳诱导的坏死性损伤、伴刀豆球蛋白 A 诱导的

损伤、用药过量、局部缺血再灌注、急性病毒性肝炎和无菌热损伤^[17, 26, 51]。尽管不同损伤类型间激活巨噬细胞的分子通路有所不同, 但肝脏巨噬细胞对急性肝损伤的应答仍有普遍共性可循。一般而言, KC 是初始组织损伤的感受器, 随之而来的是促炎单核细胞的浸润, 它们将发育成熟为单核细胞衍生的巨噬细胞, 并最终获得恢复表型 (见图 1)。

激活的 KC 可分泌大量细胞因子、趋化因子、前列腺素、白三烯和补体因子等。趋化因子的分泌对于招募白细胞到炎症区域非常重要。KC 分泌 CXC 趋化因子配体 1 (CXC-chemokine ligand 1, CXCL1)、CXCL2、CXCL8 以吸引中性粒细胞的聚集, 也分泌 CC-趋化因子配体 1 (CC-chemokine ligand 1, CCL1)、CCL2、CCL25 和 CX₃CL1, 进而促进骨髓来源单核细胞的浸润。它们还产生 CXCL16 以吸引 NKT 细胞。CSF1 在急性肝损伤期间对于单核细胞的募集以及肝驻留巨噬细胞的增殖发挥重要作用, 它虽不被 KC 主动分泌, 但可被 KC 的内吞作用调控。除 KC 外, 肝星状细胞、肝窦内皮细胞和肝细胞也是肝损伤过程中趋化因子的来源。在人和小鼠中, 趋化因子的释放致使骨髓来源的单核细胞和中性粒细胞招募到损伤区域。目前, 中性粒细胞对急性肝损伤的作用尚存在争议, 尽管其在缺血再灌注损伤或热诱导的无菌损伤中常常是致组织损伤的, 但是在实验性对乙酰氨基酚诱导的肝损伤中发现, 其并不是致损伤的关键因素, 反而有利于组织重建^[52]。

浸润的 LY6C⁺ 单核细胞是高度可塑的, 其在小鼠急性肝损伤模型中同时具有促炎和抗炎的功能。对乙酰氨基酚诱导的肝脏损伤发生后, 新浸润的 LY6C⁺ 单核细胞与模式识别受体紧密结合并表达多种细胞因子和趋化因子, 从而产生持续促炎的功能。人循环单核细胞数量的增加与肝功能衰竭的严重程度相关, 也与对乙酰氨基酚中毒患者的生存率降低有着千丝万缕的联系。LY6C⁺ 单核细胞成熟为 LY6C⁻ 巨噬细胞过程直接发生于肝坏死区域, 依赖于 CSF1 的参与, 以 CCR2 的下调和 CX3CR1 的上调为特征。MDM 通过产生血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 来促进血管结构的恢复, 并参与细胞碎片的吞噬和细胞外基质的重构。Zigmond 等^[53] 发现缺乏浸润性单核细胞的小鼠在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤后表现出更长的修复期。此外, 缺血再灌注损伤期间募

集到肝脏的单核细胞衍生的巨噬细胞通过 VEGF 受体 1 信号通路可实现肝脏修复和肝窦重建。人单核细胞和巨噬细胞表达 MERTK 后可获得促修复表型, 即使在促炎因子的刺激下, 表达 MERTK 的肝巨噬细胞活化仍然很少, 可发挥抑制免疫应答的功能。

在肝细胞坏死后, DC 可以分泌 IL-10, 抑制浸润的 MDM 释放肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor α , TNF- α)、IL-6 和 ROS, 从而发挥保护肝脏的作用。浸润的单核细胞也可在 TLR4 介导的 HMGB1 信号转导时分化为促炎 DC, 导致肝损伤加重。此外, Nace 等^[54]发现具有 TLR4 缺陷的 CD11c⁺ 细胞的小鼠表现出加重的肝损伤, 表明 DC 可能在肝损伤中具有促组织恢复功能的表型, 这可能是由于 CD11c⁺ 细胞中缺乏内毒素耐受性所致。因此, 肝损伤发生后 DC 的作用相当复杂, 可显示出促炎和抗炎的双重作用。

5 巨噬细胞在慢性肝脏疾病和纤维化中的作用机制及相关药物研发

5.1 非酒精性和酒精性脂肪肝病

慢性肝损伤一般经历由非酒精性脂肪肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)、慢性 HBV 或丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染等为起始, 以向肝纤维化、肝硬化以及肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 发展为特征的长时程转变。由于该疾病进程会随着肝脏炎症的发展而加剧, 故巨噬细胞为控制慢性肝损伤炎症所必需^[55]。

目前, 慢性肝病中最受关注的是 NAFLD, 西方国家人口中约 1/3 患有该疾病, 中国近 5 年内发病率也呈增加趋势。慢性脂肪过载可诱导肝细胞死亡, 导致各种类型的 DAMP 的释放, 引发巨噬细胞活化。ALD 和 NAFLD 中的肝损伤和炎性小体激活均是由广泛的肝内脂质积聚所引起。KC 是 NAFLD 发病过程中炎症发生的重要介质, 动物模型研究显示, 它的耗竭减弱了非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的进展^[33]。除了巨噬细胞中 DAMP 引发的炎性小体激活之外, 研究者在 NAFLD 的动物模型中已发现了巨噬细胞激活的另外机制, 并在人类细胞或组织中得到部分证实。近期的一项研究显示, 含有 TNF 相关凋亡诱导配体 (TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL; 也称为 TNFSF10) 的脂质刺激的肝细

胞衍生的细胞外囊泡在巨噬细胞活化中起重要作用^[56]。人和小鼠研究均显示, 肝细胞衍生的 HRG 是另一种与 NAFLD 的促炎性巨噬细胞极化相关的信号; 此外, 作为肝脏脂肪变性的结果, KC 中糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链 (glucocorticoid-induced leucine zipper, GILZ; 也称为 TSC22D3) 的下调可驱使 KC 朝向促炎表型极化, 并最终在 NASH 和肝纤维化中丧失其可诱导具有耐受原性的 T 细胞 (指肝脏处于稳态时对于 KC 呈递的抗原具有耐受性的 T 细胞, 肝内炎症会破坏 T 细胞的耐受原性并将其转化为免疫原性) 应答的能力^[57]。然而, KC 在这些疾病中并不总是促炎性的, 它们可以通过分泌 IL-10 和触发促炎巨噬细胞的凋亡产生抗炎应答。有证据显示, 自噬对调节肝脏中的促炎性巨噬细胞的免疫应答十分重要, 巨噬细胞中自噬途径的失活加剧了小鼠模型中的肝脏炎症和纤维化程度^[58]。

在慢性酒精性肝损伤和 NASH 的实验模型中, CCR2⁺CX3CR1⁺LY6C⁺ 单核细胞浸润肝脏后分化成特殊表型的 MDM, 它们的信号传导、细胞因子和趋化因子表达相对独特; 除了通过已知的 CCR2-CCL2 轴进行单核细胞募集外, 在 NASH 中也存在通过 CXCL10 招募 CXCR3 依赖的单核细胞^[59-60]。小鼠 NASH 模型中, 来源于浸润的单核细胞的肝脏巨噬细胞的聚集和随后的细胞因子释放可刺激促炎级联反应, 并可激活其他免疫细胞 (如 T 细胞), 诱导涉及脂质代谢和细胞迁移的转录因子的表达, 从而促进肝细胞程序性死亡。多项研究表明, 在人类 NASH 进展期间, 肝脏巨噬细胞主要以促炎症表型参与其中并发挥作用^[61]。事实上, CCR2⁺ 促炎巨噬细胞在门静脉周围积聚是人类 NASH (尤其是发展到纤维化和肝硬化阶段) 的一个重要特征, 表明单核细胞浸润确实是人类 NAFLD 发展的关键机制。

虽然肝脏巨噬细胞会被受损的肝细胞释放的信号激活, 但它们也会转而向肝细胞发出信号并直接影响疾病进程。在 ALD 中, KC 分泌 IL-6 来介导肝细胞衰老以抵御肝细胞凋亡和肝脏脂肪变性, 还可分泌促炎介质 (如 TNF- α 和 ROS 等) 以加剧组织损伤。此外, 小鼠巨噬细胞和肝细胞中微小 RNA miR-155 信号通路的激活也与酒精引发的脂肪性肝炎和纤维化密切相关, 该通路相关基因经由 TLR4 转导并诱导参与了脂质代谢以及促炎细胞因子和趋化因子的基因的表达^[62]。巨噬细胞也可以直接导致肝脂肪变性。研究显示, 精氨酸酶 2

缺陷型 $Arg2^{-/-}$ 小鼠 (即缺乏替代性活化巨噬细胞或称 M2 型巨噬细胞) 由于肝脏脂肪合成增加而更易发生自发性脂肪变性^[63]。KC 和 MDM 也可通过释放 CCL2 来激活肝细胞中的脂肪合成。脂肪酸的代谢在介导肝巨噬细胞的极化中起到了非常关键的作用, 该过程依赖于 NLRP3 炎性小体的形成^[64]。在人类巨噬细胞极化中脂肪酸 (如油酸和棕榈酸等) 可诱导独特的极化簇, 而促炎性巨噬细胞活化依赖于糖酵解。目前, 脂肪酸氧化在多大程度上影响替代性活化巨噬细胞极化尚存争议。尽管如此, 有确凿的实验证据表明, 代谢通路和炎症通路是共调控的, 胆固醇代谢与巨噬细胞中的 I 型 IFN 的应答有关^[65]。然而, 免疫代谢受损究竟是肝脂肪变性的原因还是结果, 仍然悬而未决。

DC 在 NASH 中也具有多种功能。它的细胞因子谱较复杂, 可产生 TNF- α 、IL-6、IL-10 等促炎和抑炎因子, 使之具有混合的表型。另一方面, 脂质及其产物可以损害 DC 的抗原呈递功能, DC 耗竭会加剧肝脏炎症、肝脏损伤和纤维化。

5.2 HBV和HCV

慢性 HBV 或 HCV 感染是全球肝脏疾病致死的主要原因^[66]。病毒感染后促炎的单核细胞被迅速募集至肝脏感染部位并最终在数量上超过驻留的 KC。在感染的最初阶段, 巨噬细胞被认为主要具有保护性抗病毒特性。然而, 在肝炎病毒感染的发展阶段, 肝巨噬细胞既表现出抗病毒作用又具有病理效应。血液单核细胞和 KC 与 HCV 的体外孵育诱导了炎性小体活化以及肝脏促炎因子 IL-1 β 和 IL-18 的生成。KC 分泌 IL-6、IFN- γ 、ROS、FAS 配体 (Fas ligand, 又称 CD95L) 会引起肝脏炎症增加, 也分泌粒酶 B 和 TRAIL 以抑制 HCV 复制, 还可诱导受感染的肝细胞的凋亡。当机体被 HBV 感染后, KC 和 MDM 诱导促炎细胞因子表达并激活 NK。TLR 依赖的促炎单核细胞的激活已被证实可诱导有抗病毒特性的 CD8⁺T 细胞的扩增。除了介导炎症和组织损伤外, 巨噬细胞还参与由 HBV 或 HCV 感染所引发的肝纤维化。慢性病毒感染后, 肝细胞上调 IL-34 和 CSF1 的分泌, 刺激巨噬细胞产生促纤维化因子, 如血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、TGF- β 和半乳糖凝集素 3 (galectin-3) 等。

在慢性病毒性肝炎发病期间, 受损的适应性免疫应答默许了 HBV 或 HCV 持续存在。来自模拟 HBV 瞬时感染的小鼠模型的研究显示, KC 通过生成响应于

TLR2 信号的 IL-10 来支持机体对 HBV 免疫耐受的建立^[67-68]。这种机制可能与 HBV 的母婴传播特性密切相关。在垂直传播 HBV 的小鼠模型中, 母体 HBV 包膜抗原 (HBV envelope antigen, HBeAg) 诱导抑制性配体 PDL1 的表达和后代肝巨噬细胞中的免疫抑制表型的获得, 由此抑制 CD8⁺T 细胞有效活化并防止 HBV 清除^[69]。一种新型的基于生物纳米囊的纳米载体 GL-BNC 便是由 HBV 包膜 L 颗粒构成, 与蛋白 G 衍生的 IgG 的 Fc 段以及蛋白 L 衍生的 IgG 的 Fab 段串联结构域相类似; 该纳米载体可诱导吞噬作用并被巨噬细胞摄取以实现靶向巨噬细胞的药物递送^[70]。

5.3 肝脏纤维化

肝纤维化 (liver fibrosis) 是各种致病因子累及肝脏后肝内发生的一种慢性损伤修复反应。目前通常认为肝纤维化是肝脏中胶原蛋白等细胞外基质 (ECM) 的产生与降解失衡, 进而导致肝脏内纤维结缔组织异常沉积的可逆性病理过程, 反映出肝脏修复和瘢痕形成的一个动态平衡过程。肝纤维化是预测 NAFLD 患者肝内和肝外发病率和死亡率的重要组织学特征。

肝脏巨噬细胞在纤维化过程中具有双重功能: 在纤维化发展早期, 小鼠肝脏巨噬细胞的缺失缓解了瘢痕形成, 而在病程恢复阶段它们的缺失抑制了组织的正常修复^[71]。在慢性损伤持续发生和纤维化发展期间, 来源于单核细胞的促炎巨噬细胞在肝脏中占据较大比例。单核细胞衍生的巨噬细胞和 KC 均具有促纤维化特性, 它们通过分泌 TGF β 1 和 PDGF 来促进肝星状细胞的活化和肌成纤维细胞的存活。在人体中, CD14⁺CD16⁺ 单核细胞衍生的巨噬细胞具有促肝星状细胞活化能力。MDM 和 KC 的促纤维化表型由局部因子 (如 HRG 等) 所维持, 也可由其他促炎细胞如 NKT 细胞或表达 Nkp46 的 NK 细胞间的相互作用所获得。肝纤维化中巨噬细胞的激活机制的另一个有趣的方面是其还与“肠-肝轴”有关: 越来越多的肠道菌群移位 (bacterial translocation) 一方面激活了巨噬细胞中 TLR4 依赖的信号通路, 因而增强其促纤维化特性; 另一方面, 还可诱导强直性 I 型 IFN 表达, 导致肝巨噬细胞的抗感染机制受损, 引起髓系细胞产生 IL-10 并抑制抗细菌免疫。

单核细胞衍生的巨噬细胞在外渗后走向成熟, 可获得抗纤维化表型。该过程由消化的肝细胞碎片所驱动, 以小鼠巨噬细胞中表面标志物 LY6C 的下调为特征, 并高表达基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase,

MMP) 9、MMP12 和 MMP13^[72]。如果外界损伤停止, 这些“修复性巨噬细胞”在肝脏中就占据优势, 它们可通过抑制炎症和降解细胞外基质, 从而促进组织修复; 它们还参与肌成纤维细胞的失活, 致使肝星状细胞的凋亡、衰老(促使肝星状细胞成为细胞毒性 NK 细胞的靶标)或返回到静止状态。

肝脏 DC 对如 HMGB1 的危险信号高度敏感, 会识别并从产生 IL-10 的耐受性 DC 状态转变成免疫原性 DC 状态。该类亚群与促炎性巨噬细胞具有相似的功能, 可分泌 TNF- α 等促炎因子, 也可进一步激活 NK 细胞和 T 细胞, 促进肝星状细胞的激活。在纤维化恢复阶段, DC 也可通过激活 FLT3L 来促进肝脏的再生。

既然在肝纤维化中巨噬细胞具有以上复杂的双重功能, 那么将巨噬细胞的这些重要功能转化为新型抗纤维化临床疗法就显现出了很大可能性^[73]。科学家们曾设想将极化的抗炎巨噬细胞过继性转移至患者体内从而减轻纤维化。然而, 骨髓干细胞的反复移植不会对肝硬化患者产生临床益处。另一种方法是通过使用靶向纳米粒子来调节巨噬细胞的极化或功能, 在接受脂质体递送地塞米松的小鼠中显示该方法有一定的抗纤维化功效^[74], 但是该方法可用于临床之前需要进一步优化靶向特异性。半乳糖凝集素 3 抑制剂是人类和小鼠肝脏中促纤维化巨噬细胞活化的标志物, 已成功用于临床前纤维化模型, 正在早期临床试验中进行评估。

干扰趋化因子介导的单核细胞向肝脏受损部位募集是另一种有前景的抗纤维化方法。在实验性慢性肝损伤小鼠模型中, 通过 RNA 核酸适配体分子(RNA-aptamer molecule) mNOX-E36 对 CCL2 依赖的单核细胞浸润进行抑制后, 小鼠脂肪性肝炎得到缓解, 血管生成受到抑制, 肝纤维化得到了逆转^[75]。目前, CCR2 和 CCR5 双重抑制剂 cenicriviroc (CVC) 正处于 NASH 和纤维化 III 期临床试验阶段。令人惊喜的是, 在耐受良好的口服治疗仅 1 年后, 服用 CVC 的患者产生纤维化改善的概率增至 2 倍^[76]。在小鼠 NASH 纤维化模型中, 通过治疗性给予 CVC 来抑制单核细胞募集, 显著减少了肝内 MDM 的积聚, 改善了肝细胞气球样变和肝纤维化^[77]。另外, 在纤维化恢复期间肝细胞的修复机制不受 CCR2-CCR5 双重抑制的影响。此外, selonsertib (GS-4997) 是凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1; 也被称为 MAP3K5) 的抑制剂, 目前处在 III 期临床研究阶段, 该激酶是肝脏巨噬

细胞中串联促炎信号的上游介质^[78]。一项共 72 例伴有中度至重度肝纤维化的 NASH 患者参与的 selonsertib II 期临床试验显示, 患者接受 selonsertib 治疗 24 周后, 纤维化程度、肝硬化进程、肝脏硬度、肝脂肪含量明显改善, 肝胶原含量、生化指标和凋亡标志物水平等也相应地降低^[79]。这些临床前和 II 期临床的研究结果增加了临床对靶向巨噬细胞治疗肝脏纤维化的信心。

6 巨噬细胞在肝细胞癌中的作用机制及相关药物研发

由慢性肝脏炎症发展成的肝癌致死率约占所有癌症相关死亡的 3%~6%, 特征是预后不良、疾病进展迅速、化疗选择有限、手术切除后复发率高。肝巨噬细胞在 HCC 发病机制中至关重要: 它们既可以建立起促炎促肿瘤发生的微环境的同时抑制抗肿瘤免疫应答, 也会在特定条件下发挥抗肿瘤的免疫监视功能。

浸润的单核细胞和 KC 都被认为可以驱动肿瘤生长和转移。肿瘤相关的巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)和肝外髓样细胞通常会表现出免疫抑制特性, 后者常被称为骨髓衍生的抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)。来自 HCC 患者和肝癌小鼠模型的部分研究多将肿瘤相关巨噬细胞和 MDSC 与增大的肿瘤负荷、更高的转移率联系起来。有研究显示, HCC 患者体内若存在替代激活的瘤周巨噬细胞和高水平的 CCL2, 则常与预后不良有关^[80]。肿瘤相关巨噬细胞可分泌多种细胞因子和趋化因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CCL2、CXCL10 等)以增加肿瘤细胞增殖, 保护 NF- κ B 介导的癌细胞凋亡, TAM 还可分泌促血管生成生长因子如 VEGF、PDGF、TGF β 和成纤维细胞生长因子, 这些因子均可促进肿瘤生长^[81]。然而, 上述因子与 ALD、NAFLD、HBV、HCV 等诱发的慢性肝脏炎症期间单核细胞衍生的巨噬细胞分泌的多数促炎因子以及 KC 分泌的部分促炎因子存在重叠, 因此很难分清肝脏巨噬细胞在慢性炎症的哪个阶段提供肿瘤友好的微环境以促进 HCC 生成, 以及何时可对已生成的肿瘤的信号作出应答。在肝纤维化发展阶段, CCL2 依赖的 MDM 具有促进血管生成的能力, 这为 HCC 的形成提供了前提条件。此外, KC 也可通过响应来自新形成的肿瘤所发出的信号而促进 HCC 形成, 而单核细胞和 MDM 在 HCC 发展的后期阶段(包括转移形成)发挥重要作用^[82]。CCL2 依赖的单核细胞的募集

与肿瘤相关中性粒细胞、KC 和衰老的肝细胞密切相关。值得注意的是, 表达 CCL2 的肿瘤相关中性粒细胞的数量与 HCC 患者的存活率呈负相关^[82]。浸润的单核细胞可上调肿瘤细胞中 S100A8 和 S100A9 的表达, 进而促进肿瘤转移^[83]。此外, 肿瘤相关巨噬细胞也可以重塑细胞外基质, 有利于肿瘤在胶原基质微环境中的建立。

KC 和 MDM 的激活可促进 HCC 的发生和发展, 肝脏巨噬细胞也同样参与抗肿瘤应答的过程。部分研究通过对化学诱导肝癌和癌基因诱导衰老的小鼠模型的研究揭示了众多复杂的免疫细胞的关系以及其阻止肿瘤发生的机制。其中, 肝巨噬细胞与 CD4⁺T 细胞的相互作用阻碍了肝癌的进程。在癌基因诱导的肝细胞衰老的小鼠模型中, 衰老的肝细胞分泌 CCL2, 募集促炎性 CCR2⁺MDM, 清除了癌变前的衰老细胞, 因而阻止 HCC 形成^[84]。在 HCC 的晚期阶段, 瘤周单核细胞衍生的巨噬细胞具备许多免疫抑制特征, 包括可抑制免疫检查点分子 PDL1 (其抑制效应 T 细胞和 B 细胞的功能) 的表达和免疫抑制细胞因子 (如 IL-10) 的表达, 并且它们也可以通过直接抑制细胞毒性 NK 细胞和 CD8⁺T 细胞来发挥抗肿瘤作用^[84-85]。目前已发现多种能识别 MDSC 样巨噬细胞的标志物, 如大麻素受体 2 (cannabinoid receptor 2, Cnr2), 表达该标志物的肝巨噬细胞通过募集 CD4⁺T 细胞而具有肿瘤抑制作用^[86]。此外, PDL1⁺ 巨噬细胞浸润到肿瘤的程度与 HCC 患者的肿瘤负荷相关^[87]。

综上所述, 治疗性靶向肝巨噬细胞具有预防慢性肝病发展或改善当前 HCC 治疗手段的作用。在肝纤维化模型中, 抑制 CCL2 可减少肝内肌成纤维细胞的活化和血管增生。在异种移植模型中, CCR2 拮抗剂也能通过阻断瘤周肝巨噬细胞极化为 M2 样表型, 从而抑制 CD8⁺T 细胞依赖的肝肿瘤的生长。与之相类似, 在继发于晚期结直肠癌并肝转移患者的 I 期临床试验中, 通过抑制 CCR5 表达, 成功诱导了抗肿瘤巨噬细胞的极化, 最终使肿瘤负荷降低^[88]。另有研究发现,

利用小分子肽段选择性靶向肿瘤相关的巨噬细胞可促进抗肿瘤免疫的应答, 在 HCC、乳腺癌等实体瘤治疗中可以实现高效、高选择性^[89]。虽然这些结果令人振奋, 但是任何靶向巨噬细胞的 HCC 疗法都必须考虑慢性炎症、纤维化和癌症发展期间肝巨噬细胞的异质性功能变化。

7 总结与展望

巨噬细胞是机体处于内稳态和疾病状态下维持肝脏结构构造的“关键一环”。近年来, 对巨噬细胞起源、极化和功能探索的巨大进展揭示了它们在健康状态下和疾病进程中的多方面作用。在不断清除血液系统中 and 肠道衍生的 PAMP 并维持其耐受性环境中, 肝脏驻留的 KC 对机体内稳态的维持发挥了至关重要的作用。KC 可以识别 DAMP 和 PAMP 来感知组织损伤并被它们激活。活化的 KC 释放的各种细胞因子和趋化因子构成了肝脏受损部位的炎症环境, 而骨髓来源的单核细胞浸润至肝脏, 建立了与常驻 KC 功能迥异的肝巨噬细胞群。

肝脏巨噬细胞具有高度可塑性, 其表型受局部微环境影响而改变, 从而因地制宜地发挥生理功能。正是因为该特性, 使得肝脏巨噬细胞在肝脏疾病的发生、发展及恢复的各个病理阶段均处在机制调控的中心位置, 从而使肝脏巨噬细胞有望成为未来肝病治疗的重要靶标。其中一种治疗方法旨在通过靶向趋化因子 (例如 CCL2)、趋化因子受体 (例如 CCR1、CCR2 和 CCR5) 或生长因子及其受体 (例如 CSF1 和 CSF1R) 来减少单核细胞的内流。对这些通路的抑制有利于预防肝纤维化的发生或 HCC 的形成。另外, 纳米颗粒递送的巨噬细胞极化药物或促炎性细胞因子抑制剂也可通过抑制炎症并促进组织修复而发挥其潜在药效, 而在肝损伤的恢复阶段持续给予 CSF1 或 IL-4 还可进一步增强恢复性巨噬细胞的分化。然而, 潜在疗法的开发应立足于肝巨噬细胞的极化改变和功能调控的机制, 该领域的最新进展将构成未来开发治疗肝病新疗法的基础。

【参考文献】

- [1] Lopez B G, Tsai M S, Baratta J L, *et al.* Characterization of Kupffer cells in livers of developing mice[J]. *Comp Hepatol*, 2011, 10(1): 2. Doi: 10.1186/1476-5926-10-2.
- [2] Davies L C, Jenkins S J, Allen J E, *et al.* Tissue-resident macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 986-995.
- [3] Tacke F, Zimmermann H W. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 1090-1096.
- [4] Scott C L, Zheng F, De Baetselier P, *et al.* Bone marrow-derived

- monocytes give rise to self-renewing and fully differentiated Kupffer cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10321. Doi: 10.1038/ncomms10321.
- [5] Gammella E, Buratti P, Cairo G, *et al.* Macrophages: central regulators of iron balance[J]. *Metalomics*, 2014, 6(8): 1336-1345.
- [6] Naito M, Hasegawa G, Ebe Y, *et al.* Differentiation and function of Kupffer cells[J]. *Med Electron Microsc*, 2004, 37(1): 16-28.
- [7] Willekens F L, Werre J M, Kruijt J K, *et al.* Liver Kupffer cells rapidly remove red blood cell-derived vesicles from the circulation by scavenger receptors[J]. *Blood*, 2005, 105(5): 2141-2145.
- [8] Wang Y, van der Tuin S, Tjeerdema N, *et al.* Plasma cholesteryl ester transfer protein is predominantly derived from Kupffer cells[J]. *Hepatology*, 2015, 62(6): 1710-1722.
- [9] Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, *et al.* Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors[J]. *Nature*, 2015, 518(7540): 547-551.
- [10] Hoeffel G, Chen J, Lavin Y, *et al.* C-Myb⁺ erythro-myeloid progenitor-derived fetal monocytes give rise to adult tissue-resident macrophages[J]. *Immunity*, 2015, 42(4): 665-678.
- [11] Kim K W, Zhang N, Choi K, *et al.* Homegrown macrophages[J]. *Immunity*, 2016, 45(3): 468-470.
- [12] Mass E, Ballesteros I, Farlik M, *et al.* Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis[J]. *Science*, 2016, 353(6304): aaf4238. Doi: 10.1126/science.aaf4238.
- [13] Soucie E L, Weng Z M, Geirsdottir L, *et al.* Lineage-specific enhancers activate self-renewal genes in macrophages and embryonic stem cells[J]. *Science*, 2016, 351(6274): aad5510. Doi: 10.1126/science.aad5510.
- [14] Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, *et al.* Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment[J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1312-1326.
- [15] Heymann F, Peusquens J, Ludwig-Portugall I, *et al.* Liver inflammation abrogates immunological tolerance induced by Kupffer cells[J]. *Hepatology*, 2015, 62(1): 279-291.
- [16] You Q, Cheng L L, Kedl R M, *et al.* Mechanism of T cell tolerance induction by murine hepatic Kupffer cells[J]. *Hepatology*, 2008, 48(3): 978-990.
- [17] Mossanen J C, Krenkel O, Ergen C, *et al.* Chemokine (C-C motif) receptor 2-positive monocytes aggravate the early phase of acetaminophen-induced acute liver injury[J]. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1667-1682.
- [18] Theurl I, Hilgendorf I, Nairz M, *et al.* On-demand erythrocyte disposal and iron recycling requires transient macrophages in the liver[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 945-951.
- [19] Eaves C J. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality[J]. *Blood*, 2015, 125(17): 2605-2613.
- [20] Auffray C, Fogg D K, Narni-Mancinelli E, *et al.* CX₃CR1⁺CD115⁺CD135⁺ common macrophage/DC precursors and the role of CX3CR1 in their response to inflammation[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(3): 595-606.
- [21] Hettinger J, Richards D M, Hansson J, *et al.* Origin of monocytes and macrophages in a committed progenitor[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 821-830.
- [22] Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(3): 577-594.
- [23] Stutchfield B M, Antoine D J, Mackinnon A C, *et al.* CSF1 restores innate immunity after liver injury in mice and serum levels indicate outcomes of patients with acute liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(7): 1896-1909.
- [24] Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization[J]. *Annu Rev Immunol*, 2015, 33: 643-675.
- [25] Yona S, Kim K W, Wolf Y, *et al.* Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis[J]. *Immunity*, 2013, 38(5): 1073-1079.
- [26] Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z T, *et al.* A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2⁺ monocytes at a site of sterile injury[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 447-456.
- [27] Ingersoll M A, Spanbroek R, Lottaz C, *et al.* Comparison of gene expression profiles between human and mouse monocyte subsets[J]. *Blood*, 2010, 116(5): 857-857.
- [28] Antoniadou C G, Quaglia A, Taams L S, *et al.* Source and characterization of hepatic macrophages in acetaminophen-induced acute liver failure in humans[J]. *Hepatology*, 2012, 56(2): 735-746.
- [29] Eckert C, Klein N, Kornek M, *et al.* The complex myeloid network of the liver with diverse functional capacity at steady state and in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 179. Doi: 10.3389/fimmu.2015.00179.
- [30] David B A, Rezende R M, Antunes M M, *et al.* Combination of mass cytometry and imaging analysis reveals origin, location, and functional repopulation of liver myeloid cells in mice[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(6): 1176-1191.
- [31] Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2): 88-110.
- [32] Karlmark K R, Weiskirchen R, Zimmermann H W, *et al.* Hepatic

- recruitment of the inflammatory Gr1⁺ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis[J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 261-274.
- [33] Reid D T, Reyes J L, McDonald B A, *et al.* Kupffer cells undergo fundamental changes during the development of experimental NASH and are critical in initiating liver damage and inflammation[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159524. Doi: 10.1371/journal.pone.0159524.
- [34] Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z, *et al.* A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2⁺ monocytes at a site of sterile injury[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(4): 447-456.
- [35] Wang J, Kubes P. A Reservoir of mature cavity macrophages that can rapidly invade visceral organs to affect tissue repair[J]. *Cell*, 2016, 165(3): 668-678.
- [36] Bartneck M, Fech V, Ehling J, *et al.* Histidine-rich glycoprotein promotes macrophage activation and inflammation in chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2016, 63(4): 1310-1324.
- [37] Okabe Y, Medzhitov R. Tissue biology perspective on macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 9-17.
- [38] Wree A, Marra F. The inflammasome in liver disease[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(5): 1055-1056.
- [39] Toki Y, Takenouchi T, Harada H, *et al.* Extracellular ATP induces P2X7 receptor activation in mouse Kupffer cells, leading to release of IL-1 beta, HMGB1, and PGE2, decreased MHC class I expression and necrotic cell death[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4): 771-776.
- [40] Schneider K M, Bieghs V, Heymann F, *et al.* CX3CR1 is a gatekeeper for intestinal barrier integrity in mice: Limiting steatohepatitis by maintaining intestinal homeostasis[J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1405-1416.
- [41] Zannetti C, Roblot G, Charrier E, *et al.* Characterization of the inflammasome in human kupffer cells in response to synthetic agonists and pathogens[J]. *J Immunol*, 2016, 197(1): 356-367.
- [42] Triantafilou M, Hughes T R, Morgan B P, *et al.* Complementing the inflammasome[J]. *Immunology*, 2016, 147(2): 152-164.
- [43] Vannella K M, Ramalingam T R, Borthwick L A, *et al.* Combinatorial targeting of TSLP, IL-25, and IL-33 in type 2 cytokine-driven inflammation and fibrosis[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(337): 337ra65. Doi: 10.1126/scitranslmed.aaf1938.
- [44] Hoque R, Farooq A, Ghani A, *et al.* Lactate reduces liver and pancreatic injury in Toll-like receptor- and inflammasome- mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1763-1774.
- [45] Yan J, Li S, Li S. The role of the liver in sepsis[J]. *Int Rev Immunol*, 2014, 33(6): 498-510.
- [46] Wong C H, Jenne C N, Petri B, *et al.* Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(8): 785-792.
- [47] Surewaard B G J, Deniset J F, Zemp F J, *et al.* Identification and treatment of the *Staphylococcus aureus* reservoir in vivo[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(13): 3087-3087.
- [48] Blieriot C, Dupuis T, Jouvion G, *et al.* Liver-resident macrophage necroptosis orchestrates type 1 microbicidal inflammation and type-2-mediated tissue repair during bacterial infection[J]. *Immunity*, 2015, 42(1): 145-158.
- [49] Claria J, Stauber R E, Coenraad M J, *et al.* Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1249-1264.
- [50] Bernsmeier C, Pop O T, Singanayagam A, *et al.* Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(3): 603-615.
- [51] Movita D, van de Garde M D B, Biesta P, *et al.* Inflammatory monocytes recruited to the liver within 24 hours after virus-induced inflammation resemble kupffer cells but are functionally distinct[J]. *J Virol*, 2015, 89(9): 4809-4817.
- [52] Williams C D, Bajt M L, Sharpe M R, *et al.* Neutrophil activation during acetaminophen hepatotoxicity and repair in mice and humans[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 275(2): 122-133.
- [53] Zigmond E, Samia-Grinberg S, Pasmanik-Chor M, *et al.* Infiltrating monocyte-derived macrophages and resident kupffer cells display different ontogeny and functions in acute liver injury[J]. *J Immunol*, 2014, 193(1): 344-353.
- [54] Nace G W, Huang H, Klune J R, *et al.* Cellular-specific role of toll-like receptor 4 in hepatic ischemia-reperfusion injury in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 374-387.
- [55] Ding Z M, Xiao Y, Wu X K, *et al.* Progression and regression of hepatic lesions in a mouse model of NASH induced by dietary intervention and its implications in pharmacotherapy[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 140. Doi: 10.3389/fphar.2018.00410.
- [56] Hirsova P, Ibrahim S H, Krishnan A, *et al.* Lipid-induced signaling causes release of inflammatory extracellular vesicles from hepatocytes[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(4): 956-967.

- [57] Robert O, Boujedidi H, Bigorne A, *et al.* Decreased expression of the glucocorticoid receptor-GILZ pathway in Kupffer cells promotes liver inflammation in obese mice[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(4): 916-924.
- [58] Lodder J, Denaes T, Chobert M N, *et al.* Macrophage autophagy protects against liver fibrosis in mice[J]. *Autophagy*, 2015, 11(8): 1280-1292.
- [59] Zhang X, Han J Q, Man K, *et al.* CXC chemokine receptor 3 promotes steatohepatitis in mice through mediating inflammatory cytokines, macrophages and autophagy[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(1): 160-170.
- [60] Tomita K, Freeman B L, Bronk S F, *et al.* CXCL10-mediates macrophage, but not other innate immune cells-associated inflammation in murine nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28786. Doi: 10.1038/srep28786.
- [61] Kazankov K, Barrera F, Moller H J, *et al.* The macrophage activation marker sCD163 is associated with morphological disease stages in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2016, 36(10): 1549-1557.
- [62] Bala S, Csak T, Saha B, *et al.* The pro-inflammatory effects of miR-155 promote liver fibrosis and alcohol-induced steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2016, 64(6): 1378-1387.
- [63] Navarro L A, Wree A, Povero D, *et al.* Arginase 2 deficiency results in spontaneous steatohepatitis: a novel link between innate immune activation and hepatic de novo lipogenesis[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(2) : 412-420 .
- [64] Martinez-Micaelo N, Gonzalez-Abuin N, Pinent M, *et al.* Dietary fatty acid composition is sensed by the NLRP3 inflammasome: omega-3 fatty acid (DHA) prevents NLRP3 activation in human macrophages[J]. *Food Funct*, 2016, 7(8): 3480-3487.
- [65] York A G, Williams K J, Argus J P, *et al.* Limiting cholesterol biosynthetic flux spontaneously engages type I IFN signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1716-1729.
- [66] Wiktor S Z, Hutin Y J F. The global burden of viral hepatitis: better estimates to guide hepatitis elimination efforts[J]. *Lancet*, 2016, 388(10049): 1030-1031.
- [67] Xu L, Yin W, Sun R, *et al.* Kupffer cell- derived IL-10 plays a key role in maintaining humoral immune tolerance in hepatitis B virus-persistent mice[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 443-452.
- [68] Li M, Sun R, Xu L, *et al.* Kupffer cells support hepatitis B virus-mediated CD8⁺ T cell exhaustion via hepatitis B core antigen-TLR2 interactions in mice[J]. *J Immunol*, 2015, 195(7): 3100-3109.
- [69] Tian Y J, Kuo C F, Akbari O, *et al.* Maternal-derived hepatitis B virus e antigen alters macrophage function in offspring to drive viral persistence after vertical transmission[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1204-1214.
- [70] Li H, Tatematsu K, Somiya M, *et al.* Development of a macrophage-targeting and phagocytosis-inducing bio-nanocapsule-based nanocarrier for drug delivery[J]. *Acta Biomaterialia*, 2018, 73: 412-423.
- [71] Duffield J S, Forbes S J, Constandinou C M, *et al.* Selective depletion of macrophages reveals distinct, opposing roles during liver injury and repair[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(1): 56-65.
- [72] Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon M A, *et al.* Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(46): E3186-E3195.
- [73] Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(3): 316-327.
- [74] Bartneck M, Scheyda K M, Warzecha K T, *et al.* Fluorescent cell-traceable dexamethasone-loaded liposomes for the treatment of inflammatory liver diseases[J]. *Biomaterials*, 2015, 37: 367-382.
- [75] Oberthür D, Achenbach J, Gabdulkhakov A, *et al.* Crystal structure of a mirror-image L-RNA aptamer (Spiegelmer) in complex with the natural L-protein target CCL2[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6923. Doi: 10.1038/ncomms7923.
- [76] Friedman S L, Ratziu V, Harrison S A, *et al.* A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1754-1767.
- [77] Kruger A J, Fuchs B C, Masia R, *et al.* Prolonged cenicriviroc therapy reduces hepatic fibrosis despite steatohepatitis in a diet-induced mouse model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2018, 2(5): 529-545.
- [78] Zhang P, Wang P X, Zhao L P, *et al.* The deubiquitinating enzyme TNFAIP3 mediates inactivation of hepatic ASK1 and ameliorates nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(1): 84-94.
- [79] Loomba R, Lawitz E, Mantry P S, *et al.* The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 2063-2063.
- [80] Li X, Yao W, Yuan Y, *et al.* Targeting of tumour-infiltrating macrophages via CCL2/CCR2 signalling as a therapeutic strategy against hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 157-167.
- [81] Jiang J, Wang G Z, Wang Y, *et al.* Hypoxia-induced HMGB1 expression of HCC promotes tumor invasiveness and metastasis via regulating

- macrophage-derived IL-6[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 367(1): 81-88.
- [82] Zhou S L, Zhou Z J, Hu Z Q, *et al.* Tumor-associated neutrophils recruit macrophages and T-regulatory cells to promote progression of hepatocellular carcinoma and resistance to sorafenib[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(7): 1646-1658.
- [83] Lim S Y, Yuzhalin A E, Gordon-Weeks A N, *et al.* Tumor-infiltrating monocytes/macrophages promote tumor invasion and migration by upregulating S100A8 and S100A9 expression in cancer cells[J]. *Oncogene*, 2016, 35(44): 5735-5745.
- [84] Eggert T, Wolter K, Ji J L, *et al.* Distinct functions of senescence-associated immune responses in liver tumor surveillance and tumor progression[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(4): 533-547.
- [85] Makarova-Rusher O V, Medina-Echeverez J, Duffy A G, *et al.* The yin and yang of evasion and immune activation in HCC[J]. *J Hepatol*, 2015, 62(6): 1420-1429.
- [86] Suk K T, Mederacke I, Gwak G Y, *et al.* Opposite roles of cannabinoid receptors 1 and 2 in hepatocarcinogenesis[J]. *Gut*, 2016, 65(10): 1721-1732.
- [87] Kuang D M, Zhao Q, Peng C, *et al.* Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(6): 1327-1337.
- [88] Halama N, Zoernig I, Berthel A, *et al.* Tumoral immune cell exploitation in colorectal cancer metastases can be targeted effectively by anti-CCR5 therapy in cancer patients[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 587-601.
- [89] Porta C, Sica A, Riboldi E. Tumor-associated myeloid cells: new understandings on their metabolic regulation and their influence in cancer immunotherapy[J]. *Febs J*, 2018, 285(4): 717-733.



【专家介绍】 臧奕: 中国科学院上海药物研究所, 研究员, 博士生导师。2001年毕业于复旦大学医学院(原上海医科大学), 获医学学士学位; 同年7月进入中国科学院上海药物研究所国家新药筛选中心工作; 2003—2008年, 中国科学院上海药物研究所研究生, 获博士学位; 2008—2010年, 美国 M.D.Anderson 肿瘤研究中心博士后。2010年10月被中国科学院上海药物研究所聘为副研究员, 硕士研究生导师, 2014年10月被聘为研究员。目前已在 *J Biol Chem*、*Adv Mater*、*Chem Sci*、*Chem Soc Rev*、*Chem Commun (Camb)*、*Mol Cancer Res*、*J Clin Invest* 等国际期刊上发表论文 59 篇, 其中第一作者文章 5 篇, 共同通讯作者文章 15 篇, 申请专利 6 项。作为课题负责人完成上海市自然科学基金、国家自然科学基金资助青年项目和国家自然科学基金面上项目各 1 项。正在主持国家科技重大新药创制项目子任务, 2 项国家自然科学基金面上项目, 1 项上海市科委国际合作项目及中科院“个性化药物”先导专项子课题。研究方向: 1) 靶向器官纤维化创新药物发现研究; 2) 以小分子探针为工具开展生物标志物检测及细胞命运调控机制研究; 3) 基于 AMPK 信号调控网络的基础研究。



【专家介绍】 李佳: 中国科学院上海药物研究所副所长、研究员、课题组长、博士研究生导师、新药研究国家重点实验室副主任、华东师范大学和同济大学兼职教授。1992年毕业于浙江医科大学药理学系。1994年进入中国科学院上海药物研究所攻读博士学位, 2000年获理学博士学位。同年于上海药物研究所工作, 负责国家新药筛选中心高通量药物筛选模型建立。2003年2月至8月应邀访问英国剑桥大学病理系参与细胞凋亡和新生血管生成相关研究。2004年8月至2005年2月作为访问学者应邀赴澳大利亚 Garvan 医学研究所从事糖尿病相关合作研究。

李佳研究员在国内系统建立了符合国际规范的治疗糖尿病的多靶标集成、多功能筛选、多层次药效评价的标准化技术体系和靶向酶分子家族的多靶标集成筛选平台, 完成了 400 余万药次筛选, 发现了数百个具有进一步研究价值的活性化合物, 作为主要发明者之一研发的具有自主知识产权的 4 个靶向代谢性疾病和 2 个靶向肿瘤的候选新药正在进行全面、系统的临床前研究。其中 1 个候选新药已成功转让, 合同金额为 6 088 万人民币。

至今相关研究成果已在 *Adv Mater*、*Diabetes*、*Diabetologia*、*J Biol Chem*、*J Med Chem* 等国际期刊发表通讯作者或者共同通讯作者文章 112 篇, 其他作者文章 83 篇, 影响因子总和超过 600, 总引用超过 1 500 次, H 因子为 21。已获授权国内外发明专利 41 项, 申请 54 项。2011 年获得国家杰出青年科学基金资助, 2011 年获得第十二届中国青年科技奖, 2012 年获得中国科学院十大杰出青年称号。曾获得国家科技进步二等奖、上海市科技进步一等奖、中国药学会科技进步二等奖和上海药学科技奖一等奖各 1 项。承担国家新药创制重大专项、973 课题、863 项目、科技部国际合作重点项目、基金委优秀群体、基金委面上项目等多项国家项目和中科院先导专项、重点方向性项目以及上海市的重大、重点科学研究项目。