

趋化因子参与自身免疫性肝病发病的研究进展

焦国慧 综述, 王邦茂, 周 璐 审校

(天津医科大学总医院消化科, 天津 300052)

关键词 趋化因子; 自身免疫性肝病; 治疗

中图分类号 R575

文献标志码 A

自身免疫性肝病包括自身免疫性肝炎(AIH), 原发性胆汁性肝硬化(PBC)和原发性硬化性胆管炎(PSC)。目前对于此类疾病的机制研究深入至肝脏微环境中的细胞间信号调节, 近年来除白介素(interleukin)等炎症分子的不断研究发现, 趋化因子家族作为一类重要的细胞信使, 开始受到研究者关注^[1]。趋化因子(chemokine)主要在细胞的粘附与迁移中有重要作用。人类趋化因子包括超过 50 种趋化因子和 20 种受体, 通过 G 蛋白耦联受体发挥下游效应。趋化因子结合 7 次跨膜 G 蛋白耦联受体, 但不具有专一性。趋化因子信号系统对于效应细胞和调节细胞的募集有关键作用, 参与肝脏免疫性疾病的发生^[2]。目前根据首位氨基酸残基位点, 新近的研究将趋化因子归为两个家族: CC 家族和 CXC 家族。CC 家族刺激单核细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性细胞、T 细胞和 NK 细胞。CXC 家族成员诱导中性粒细胞趋化反应^[3]。

1 肝脏内的趋化因子表达

通常趋化因子在正常肝脏内检测不到, 即使可以发现也多局限在肝窦内皮和门静脉中, 炎症性肝脏疾病中其表达模式具有疾病特异性。

1.1 CC 家族 CC 家族成员在慢性肝病患者体内被广泛检测, 其功能涉及免疫细胞的增殖、分化和迁移。CCR5 首先被发现在自身免疫性肝病中发挥作用, CCR5 和其配体 CCL3 参与募集效应细胞进入汇管区。缺失 CCR5 的动物对 ConA 诱导的肝炎易感, 肝脏内炎症被 CCR1⁺效应细胞加剧, 因此认为 CCR5 参与募集抗炎以及促炎细胞^[4]。CCR7 及其配体的表达与 T 细胞的记忆表型相关, 在 PBC 以及 PSC 患者门管区增生的淋巴组织中表达上调。还有一些 CC 家族成员在胆管周围表达或来自于肠道及其他免疫组织。首先在肠道内检测到 CCL25 表达, 诱导 CCR9⁺T 细胞进入肠黏膜。表达 CC 家族受体的细胞也参与肝肠外的器官浸润, 例如 CCL1-CCR8 的表达在 IgG4 阳性自身免疫性胰腺炎患者体内明显升高, 浸润细胞以 GATA3⁺Th2 细胞为主^[5]。

1.2 CXC 家族 目前 CXC 家族在自身免疫性肝病中的研究报道最为显著, 在 PBC 动物模型中, CpG/Poly(IC) 和 CD8⁺T 细胞诱导肝脏表达 CXCL9, CXCL10, CXCL16 升高^[6]。肝脏内 Treg

表达 CXCR3 后在肝窦内皮中迁移, 并且协同 CCR10 定位至胆管上皮周围^[7]。Fractalkine (CX3CL1) 受体 CX3CR1 高表达于 CD16⁺单核细胞, 特别是在缺失 CD28 分子的 CD4⁺T 细胞中表达: 所有的 CD28⁺CD4⁺T 细胞阳性表达 CX3CR1, 细胞反应以 Th1 型为主^[8]。CX3CL1-CX3CR1 在胆管损伤的过程中扮演重要角色。

2 趋化因子在自身免疫性肝病发病中的作用

研究发现, 肝脏内浸润的淋巴细胞并非全是抗原特异性的, 存在“旁观者”细胞可能参与了更广泛的免疫反应。肝脏的炎症损伤与持续的炎症反应相关, 趋化因子网络是这些信号的“共同通路”。由于其特殊的功能和结构, 利用抗体阻断受体或配体可能具有治疗效应, 并可能影响其他机体功能^[9]。

2.1 CC 家族与自身免疫性肝病 目前新的研究观点认为 T 细胞的肝肠循环是自身免疫性肝病的重要发病机制。肠道来源的 T 细胞特征性的表达 CCR9 进入肝脏后激活, 可以再循环重新回到淋巴结^[10]。PSC 肝脏中 20% 的效应 T 细胞表达 CCR9, 是在肠道树突细胞的作用下激活的, 但肝脏内树突细胞无此作用。CCR9⁺T 细胞可以产生干扰素, 导致炎症损伤, 但激活其作用的抗原物质目前不清。CCR9 可能成为淋巴细胞在“肝-肠循环”中深入研究的重要切入点。

T 细胞可以表达 CCL28 的受体 CCR10 参与肝脏内的炎症反应, 分泌 IL-10 抑制 T 细胞激活, 因此认为 CCL28 参与募集调节 T 细胞到胆管周围, 此分子也可从肠黏膜内检测到。肝脏来源的 Treg 表型与外周血不同, 前者多高表达 CXCR3 和 CCR10, 而低水平表达 CCR7, 推测其通过 CXCR3 进入肝脏而通过 CCR10 定位至胆管周围的炎症环境。CXCR7⁺CCR10^{low} 抗原特异性 B 细胞在 CXCL12 和 CCL28 的作用下, 促进了循环的抗原物质迁移进入免疫器官诱导免疫反应^[11]。目前对于可以产生自身抗体的 B 细胞研究成为热点, CCR10 可能作为其他趋化因子的“辅助性”受体, 参与细胞定位和分化调控。

另外, 自身免疫性肝病患者肝脏内高表达 CCL26, 可以趋化嗜酸细胞, 其识别受体 CCR3; 另一种嗜酸细胞特异性的 CCL11 在 PSC 中观察到有所升高, 有人认为与肝脏内的特殊过敏反应有关, 可能是免疫调节机制的新发现^[12]。PSC 患者异常表达 CCL28, 当缺失 PD-1 分子表达时, 机体高表达 TNF- α 同时诱导 CCR6-CCL20 表达, 促进脾脏 T 细胞迁移进入肝脏导致严重的炎症反应^[13]。CCL20 主要由巨噬细胞、肝细胞

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81470834); 天津医科大学总医院青年孵育基金资助项目(ZYYFY2014008)

作者简介 焦国慧(1985-), 女, 主治医师, 博士在读, 研究方向: 自身免疫性肝病; 通信作者: 王邦茂, E-mail: tjmedgie@yeah.net。

分泌,TNF- α 增加肝脏内CCL20的表达,抗CCL20治疗可以减少肝脏炎症并抑制纤维化的发生^[14]。

2.2 CXC家族与自身免疫性肝病 在PBC患者中,研究者发现CXCL9和CXCL10在汇管区高表达,与胆管损伤有关,但具体机制不清。PBC汇管区中多为CD4⁺CXCR3⁺T细胞,其外周血内此类细胞也有增多,伴随着IP-10的表达增多^[15-16]。临床观察发现,给予自身免疫性肝病患者CD20抗体美罗华治疗后IP-10的表达下降^[17]。目前已经知道自身免疫性肝病动物肝脏内CD8⁺CXCR3⁺T细胞显著增多,并且与表达CXCL9的库否细胞共定位,试验性的给予抗CXCL9治疗可以抑制肝脏内炎症^[18]。CXCL10促进Th1细胞反应,慢性肝炎伴有自身免疫性甲状腺炎的患者体内CXCL10水平最高,且与其他临床指标变化相关^[19],目前CXCL10已经作为治疗靶点应用于临床^[20]。

目前有研究者认为PBC患者中损伤的胆管表达趋化因子CCL2和CX3CL1升高,诱导了免疫细胞的浸润,其中包括CD68⁺CCR2⁺细胞和CD3⁺CX3CR1⁺细胞^[21]。PBC患者体内CXCL9和CXCL10表达增加,伴随CXCR3表达水平升高,而在UDCA治疗后其水平下降^[22]。而调节T细胞也可以表达CXCR3迁移到肝脏起到保护作用^[23]。CXCL11与CXCR3有更高的亲和力和趋化性。目前报道认为PBC患者体内CXCL11表达水平未见升高,提示趋化因子的表达在不同免疫性疾病中都有其特征性。

PBC和PSC患者肝脏内可以见到T细胞为主的淋巴细胞在汇管区浸润。研究认为,胆管上皮细胞表达CX3CL1(fractalkine)上调现象是PBC特有现象,在PSC中没有观察到。PBC患者损伤的胆管周围CD4⁺T细胞表达CX3CR1明显升高^[24]。PBC胆管上皮间有很高比例的CD28-CD4⁺T细胞,表达高水平的IFN- γ 并可抵抗凋亡。这种细胞在自身免疫性疾病中多见,CX3CL1趋化这种细胞到达胆管周围,并作为共刺激分子增加促炎因子的表达。

CX3CL1参与趋化单核细胞粘附并具有抗凋亡作用^[25]。CX3CL1在PBC患者损伤的胆管周围聚集,早期PBC以及胆管炎症严重的PBC患者体内CX3CL1表达升高^[26],特别是趋化表达CX3CR1的NK细胞在胆管周围聚集^[27]。同时,这一通路也参与抑制肝细胞凋亡,减少胶原沉积和Kupffer细胞表达TGF- β ^[28]。由于与固有淋巴细胞关系密切,CX3CL1-CX3CR1可能成为PBC治疗的另一靶点。

近来受到广泛关注的滤泡辅助T细胞(T_{fh})在免疫性疾病中的诱导耐受作用研究很多。T_{fh}细胞是一类在抗体产生过程中起重要作用的CD4⁺T细胞,分泌细胞因子IL-21,促进滤泡中B细胞增殖和分化。PBC患者体内循环T_{fh}细胞增多,表达IL-21并在UDCA治疗后迅速减少。这类细胞主要存在于肝脏和脾脏,具有CXCR5⁺CD4⁺T细胞表型^[29]。在脾切除后的AIH动物体内CXCR5⁺T_{fh}细胞减少,炎症反应受抑^[30]。CXCR5阳性细胞的调节通路的阐明对于研究自身抗体的产生机制具有重要意义。目前针对IL-21,PCD1和ICOS的抗体药物研究已经在临床进行,现在对于CXCL13的临床前研究也在开展^[31]。

另外,CXCL12(SDF-1)主要由胆管上皮细胞的前体细

胞产生,促进B细胞成熟,诱导T细胞和单核细胞进入炎症组织^[32]。CXCR4和CXCR7均识别CXCL12,两者之间存在互补作用^[33]。PBC患者肝脏内表达CXCR4明显上调,而PSC患者中表达其配体SDF-1的含量却高于PBC,研究提示此趋化因子可能并非作用于淋巴细胞进入肝脏,但一旦淋巴细胞进入汇管区,SDF-1诱导其向胆管周围募集,并加强其粘附^[34]。CXCL12-CXCR4在多种慢性肝病中表达,CXCL14可能对其有拮抗作用^[35]。目前已经设计出阻断CXCR4的肽类药物和CXCL12的抗体药物,抑制上述趋化功能^[36]。

趋化因子是一族结构类似的蛋白分子,诱导特殊免疫细胞群的迁移,是肝脏免疫性疾病的重要调节因子。趋化因子在自身免疫性肝病中的作用可能不仅在于募集免疫细胞,更参与了一系列下游的免疫细胞分化和功能调控。因此,明确肝脏免疫性疾病中趋化因子如何在靶器官发挥作用,基于目前以抗CXCL10,CCL20和CCL5为代表的治疗研究,未来可能有更多发现,趋化因子可能成为自身免疫性肝病治疗的重要靶点。

参考文献:

- [1] Ma H D, Wang Y H, Chang C, et al. The intestinal microbiota and microenvironment in liver [J]. *Autoimmun Rev*, 2015,14(3):183
- [2] Oo Y H, Shetty S, Adams D H. The role of chemokines in the recruitment of lymphocytes to the liver [J]. *Dig Dis*, 2010, 28(1):31
- [3] Palomino D C, Marti L C. Chemokines and immunity [J]. *Einstein (Sao Paulo)*, 2015, 13(3):469
- [4] Moreno C, Gustot T, Nicaise C, et al. CCR5 deficiency exacerbates T-cell-mediated hepatitis in mice [J]. *Hepatology*, 2005, 42(4): 854
- [5] Zen Y, Liberal R, Nakanuma Y, et al. Possible involvement of CCL1-CCR8 interaction in lymphocytic recruitment in IgG4-related sclerosing cholangitis [J]. *J Hepatol*, 2013, 59(5):1059
- [6] Béland K, Lapierre P, Djilali-Saiah I, et al. Liver restores immune homeostasis after local inflammation despite the presence of autoreactive T cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e48192
- [7] Saeki C, Nakano M, Takahashi H, et al. Accumulation of functional regulatory T cells in actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation [J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(1):156
- [8] Kobayashi T, Okamoto S, Iwakami Y, et al. Exclusive increase of CX3CR1⁺CD28⁻CD4⁺T cells in inflammatory bowel disease and their recruitment as intraepithelial lymphocytes [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(7):837
- [9] Czaja A J. Review article: prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(4): 385
- [10] Eickmeier I, Seidel D, Grün J R, et al. Influence of CD8 T cell priming in liver and gut on the enterohepatic circulation [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6):1143
- [11] Zhang J, Zhang W, Leung P S, et al. Ongoing activation of autoantigen-specific B cells in primary biliary cirrhosis [J]. *Hepatology*, 2014, 60(5):1708
- [12] Landi A, Weismüller T J, Lankisch T O, et al. Differential serum levels of eosinophilic eotaxins in primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis, and autoimmune hepatitis [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(3):204

- [13] Iwamoto S, Kido M, Aoki N, et al. TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression[J]. Clin Immunol, 2013, 146(1):15
- [14] Affo S, Morales-Ibanez O, RodrigoTorres D, et al. CCL20 mediates lipopolysaccharide induced liver injury and is a potential driver of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis[J]. Gut, 2014, 63(11):1782
- [15] Chuang Y H, Lian Z X, Cheng C M, et al. Increased levels of chemokine receptor CXCR3 and chemokines IP-10 and MIG in patients with primary biliary cirrhosis and their first degree relatives [J]. J Autoimmun, 2005, 25(2):126
- [16] Antonelli A, Ferrari S M, Giuggioli D, et al. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)10 in autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(3):272
- [17] Burak K W, Swain M G, Santodomingo-Garzon T, et al. Rituximab for the treatment of patients with autoimmune hepatitis who are refractory or intolerant to standard therapy[J]. Can J Gastroenterol, 2013, 27(5):273
- [18] Ikeda A, Aoki N, Kido M, et al. Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice [J]. Hepatology, 2014, 60(1):224
- [19] Antonelli A, Fallahi P, Ferrari S M, et al. Circulating CXCL11 and CXCL10 are increased in hepatitis associated cryoglobulinemia in the presence of autoimmune thyroiditis[J]. Mod Rheumatol, 2012, 22(5): 659
- [20] Lee E Y, Lee Z H, Song Y W. CXCL10 and autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2009, 8(5): 379
- [21] Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, et al. Chemokine-chemokine receptor CCL2-CCR2 and CX3CL1-CX3CR1 axis may play a role in the aggravated inflammation in primary biliary cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(2):358
- [22] Manousou P, Kolios G, Drygiannakis I, et al. CXCR3 axis in patients with primary biliary cirrhosis: a possible novel mechanism of the effect of ursodeoxycholic acid [J]. Clin Exp Immunol, 2013, 172(1):9
- [23] Saeki C, Nakano M, Takahashi H, et al. Accumulation of functional regulatory T cells in actively inflamed liver in mouse dendritic cell-based autoimmune hepatic inflammation[J]. Clin Immunol, 2010, 135(1): 156
- [24] Zhang W, Ono Y, Miyamura Y, et al. T cell clonal expansions detected in patients with primary biliary cirrhosis express CX3CR1 [J]. J Autoimmun, 2011, 37(2):71
- [25] White G E, Greaves D R. Fractalkine: a survivor's guide: chemokines as antiapoptotic mediators [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(3): 589
- [26] Harada K, Kakuda Y, Nakamura M, et al. Clinicopathological significance of serum fractalkine in primary biliary cirrhosis[J]. Dig Dis Sci, 2013, 58(10): 3037
- [27] Okamura A, Harada K, Nio M, et al. Participation of natural killer cells in the pathogenesis of bile duct lesions in biliary atresia[J]. J Clin Pathol, 2013, 66(2):99
- [28] Karlmark K R, Zimmermann H W, Roderburg C, et al. The fractalkine receptor CX (3)CR1 protects against liver fibrosis by controlling differentiation and survival of infiltrating hepatic monocytes[J]. Hepatology, 2010, 52(5): 1769
- [29] Wang L, Sun Y, Zhang Z, et al. CXCR5+CD4+T follicular helper cells participate in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis[J]. Hepatology, 2015, 61(2):627
- [30] Maruoka R, Aoki N, Kido M, et al. Splenectomy prolongs the effects of corticosteroids in mouse models of autoimmune hepatitis [J]. Gastroenterology, 2013, 145(1):209
- [31] Ahearne M J, Allchin R L, Fox C P, et al. Follicular helper T-cells: expanding roles in T-cell lymphoma and targets for treatment [J]. Br J Haematol, 2014, 166(3): 326
- [32] Tsuchiya A, Imai M, Kamimura H, et al. Increased susceptibility to severe chronic liver damage in CXCR4 conditional knock-out mice [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(1): 2892
- [33] Puchert M, Engele J. The peculiarities of the SDF-1/CXCL12 system: in some cells, CXCR4 and CXCR7 sing solos, in others, they sing duets [J]. Cell Tissue Res, 2014, 355(2): 239
- [34] Saiman Y, Agarwal R, Hickman D A, et al. CXCL12 induces hepatic stellate cell contraction through a calcium independent pathway [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(5): G375
- [35] Tanegashima K, Suzuki K, Nakayama Y, et al. CXCL14 is a natural inhibitor of the CXCL12-CXCR4 signaling axis[J]. FEBS Lett, 2013, 587(12): 1731
- [36] Costantini S, Raucci R, Colonna G, et al. Peptides targeting chemokine receptor CXCR4: structural behavior and biological binding studies [J]. J Pept Sci, 2014, 20(4): 270

(2015-12-14 收稿)