

文章编号 1006-8147(2023)04-0453-03

综述

肝巨噬细胞在胆道闭锁肝纤维化中的作用

刘志杰^{1,2,3} 综述,詹江华² 审校

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市儿童医院普外科,天津 300134;3.乌鲁木齐市第一人民医院(乌鲁木齐儿童医院)小儿普外科 乌鲁木齐,830000)

摘要 胆道闭锁是一种严重的婴幼儿肝胆系统疾病,肝纤维化是胆道闭锁的主要病理特征,是影响预后的一个重要因素,肝纤维化重往往提示预后不佳。巨噬细胞是免疫系统的重要组成部分,肝巨噬细胞在肝脏疾病炎症损伤和修复中发挥重要作用,是肝纤维化过程中的主要调节细胞,参与胆道闭锁疾病的发展。巨噬细胞通过调控肝星状细胞(HSCs)活化与凋亡、细胞外基质(ECM)形成与降解、组织微环境、基质金属蛋白酶(MMP)产生和分泌等,在胆道闭锁纤维化中起重要作用。探讨肝巨噬细胞在胆道闭锁肝纤维化作用中的相关因素,可为胆道闭锁肝纤维化治疗提供参考。

关键词 胆道闭锁;肝巨噬细胞;肝纤维化;肝损伤;炎症

中图分类号 R726

文献标志码 A

胆道闭锁是以肝脏炎症、纤维化及肝外胆道阻塞为特征的婴幼儿胆道系统疾病。即使及时行肝门空肠吻合(Kasai)手术暂时缓解肝外胆道梗阻问题,仍有部分患儿因肝纤维化进行性加重最终导致肝硬化、肝功能衰竭,需行肝移植手术来挽救生命^[1]。肝巨噬细胞是抵御病原体的第一道防线并且参与肝纤维化的各个阶段,在肝损伤炎症、纤维化进展中发挥重要作用。本文就胆道闭锁中肝巨噬细胞与肝纤维化的关系作一简要介绍。

1 肝巨噬细胞概述

肝巨噬细胞是肝脏中的一组非实质细胞群,由称为库普弗细胞(Kupffer cell, KCs)的常驻巨噬细胞和浸润性巨噬细胞组成,后者包括单核细胞衍生的巨噬细胞(monocyte derived macrophages, MoMFs)、腹腔巨噬细胞(peritoneal macrophages, PMs)和脾巨噬细胞(splenic macrophages, SMs)^[2]。肝巨噬细胞通常分为经典活化的促炎 M1 型和选择性活化的抗炎 M2 型。M1 型可分泌促炎性细胞因子和趋化因子参与免疫应答,通过释放抗纤维化因子抑制成纤维细胞的纤维化活性。M2 型通过分泌抑制性细胞因子下调免疫应答,在免疫调节中发挥重要作用,与纤维化形成和组织重塑有关。

1.1 KCs KCs 在维持肝脏内稳态、启动免疫反应和肝损伤恢复中发挥至关重要的作用^[3]。KCs 可分为卵黄囊来源的 KCs 和骨髓来源的 KCs,具有促炎和免疫调节作用^[4]。KCs 与其他非实质肝细胞群相互作用,可激活肝星状细胞(HSCs)转化为肌成纤维

细胞,分泌细胞外基质(ECM),产生纤维化^[5]。

1.2 MoMFs MoMFs 通常源自外周血单核细胞,主要由 C-X3-C 基序趋化因子受体 1(CX3CR1⁺)CD117⁺ 谱系阴性(Lin⁻)骨髓祖细胞群产生。根据淋巴细胞抗原 6 复合物(Ly6C)的表达,MoMFs 分为两个主要亚群, Ly6C^{high}(Ly6C^{hi})和 Ly6C^{low}(Ly6C^{lo})。Ly6C^{hi} 参与急性炎症,而 Ly6C^{lo} 负责组织修复^[6]。单核细胞是循环系统中巨噬细胞的前体,当 Toll 样受体(TLR)信号在免疫细胞中被激活时,单核细胞被募集到肝脏中。

1.3 PMs 和 SMs PMs 是一组肝巨噬细胞,在肝损伤时,直接通过间皮细胞迁移,促进肝脏再生^[7]。PMs 可分为大 PMs (LPMs) 和小 PMs (SPMs)。脾源性单核细胞在肝损伤期间分化为肝巨噬细胞^[2], SMs 在外周组织损伤后迁移和积累。SMs 可刺激肝巨噬细胞分泌趋化因子配体 2(CCL2),导致 M1 型巨噬细胞的极化^[8]。

巨噬细胞可根据周围组织微环境的不同而产生不同的极化状态。M1 型巨噬细胞通过脂多糖(LPS)和干扰素- γ (IFN- γ)刺激激活 TLR 信号而产生极化, M2 型巨噬细胞通过调节性细胞因子白细胞介素(IL)-4、IL-10 刺激引起极化。血清可溶性 CD163(solubleCD163, sCD163)反映 M2 极化和激活^[9]。

2 胆道闭锁肝纤维化中巨噬细胞的作用

胆道闭锁肝脏中存在大量炎症细胞群,其中就包括巨噬细胞。肝纤维化是一种常见的病理过程,是涉及各种病因的持续性肝损伤^[10]。肝巨噬细胞通过表型转换、巨噬细胞募集等,在胆道闭锁肝纤维化中发挥重要作用^[11]。

基金项目 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01A27)

作者简介 刘志杰(1979-),男,硕士在读,研究方向:小儿外科肝胆疾病;通信作者:詹江华, E-mail: zhanjianghuatj@163.com。

2.1 巨噬细胞与促纤维化因子 胆道闭锁肝纤维化的进展非常快,许多胆道闭锁患儿在出生后几周内就出现肝纤维化。上皮-间充质转化(EMT)是肝纤维化发病的重要一环。转化生长因子(TGF)- β 在许多系统,包括肝脏中驱动 EMT^[12]。

TGF- β 1 具有吞噬和抗炎功能,主要由骨髓来源的巨噬细胞(BMDM)产生,KCs 也能产生 TGF- β 1^[13]。TGF- β 1 对纤维化的进展至关重要,是 EMT 的主要诱导因子。已有研究证实,胆道闭锁中胆管上皮细胞和成纤维细胞分泌的 TGF- β 1 增多^[14]。体外研究结果也提示,胆道闭锁中胆管细胞 EMT 由 TGF- β 1 诱导,TGF- β 1 降低了胆管上皮细胞中上皮标志物的表达,增加了间充质标志物的表达,并诱导其向间充质的转变^[15]。TGF- β 1 是成纤维细胞和 HSCs 的有效激活因子,能够促进成纤维细胞向特异性表达 α -平滑肌肌动蛋白的肌成纤维细胞分化,产生 ECM,导致肝纤维化^[16]。

2.2 巨噬细胞与白细胞衍生趋化因子 2(LECT2) LECT2 属于趋化因子家族成员之一,在细胞趋化、免疫调节和损伤修复等过程中均发挥一定作用^[17]。LECT2 主要由肝细胞合成和分泌,在肝脏血管生成、纤维化、淀粉样变性和肿瘤中均发挥重要作用。在肝脏肿瘤中,LECT2 是一种重要的抑癌因子,可与间质表皮转化因子结合抑制肿瘤转移,可通过抑制血管生成抑制肿瘤进展^[18],还可通过控制炎性单核细胞的增殖,改变肿瘤的微环境和表型,抑制肿瘤细胞的侵袭能力^[19]。另有研究表明,LECT2 在非酒精性脂肪肝中通过巨噬细胞发挥促炎作用^[20]。说明 LECT2 与巨噬细胞间存在密切关系。近期有研究表明,血清 LECT2 水平与肝纤维化程度关系密切,是促进肝纤维化的重要因素^[21]。受损肝细胞可产生大量 LECT2,直接与血管内皮细胞受体 Tie1 结构域结合,使门脉血管内皮的迁移和成管功能下降,从而抑制肝内门脉血管形成,促进肝窦内皮毛细血管化,导致肝窦内皮孔缺失、结构扭曲、通透性降低,最终导致肝纤维化^[22]。

Zhao 等^[23]研究发现,LECT2 可引起胆道闭锁肝脏中巨噬细胞激活和募集,在胆道闭锁肝组织和血清中均高度表达,血清 LECT2 是诊断胆道闭锁的潜在生物标志物。

2.3 巨噬细胞与 HSCs HSCs 是肌成纤维细胞和细胞外纤维胶原的主要来源^[24]。HSCs 可以与肝巨噬细胞相互作用,导致免疫微环境和 ECM 的重构。

肝巨噬细胞分泌的各种细胞因子和趋化因子都与 HSCs 活化有关。肝巨噬细胞产生 IL-1 和肿瘤

坏死因子- α (TNF- α),从而通过激活核转录因子(NF- κ B)信号通路增强肌成纤维细胞^[25]。BMDM 在肝损伤部位积聚,直接刺激 HSCs 活化并促进其增殖,同时通过 TGF- β 抑制其凋亡^[26]。M1 极化的 BMDMs 通过旁分泌功能招募更多的内源性巨噬细胞和自然杀伤细胞(NK),促进 HSCs 凋亡。与 M2 极化的 BMDMs 相比,M1 极化的 BMDMs 在肝纤维化治疗中有更好的作用^[27]。此外,最近研究表明,肝巨噬细胞中的酪氨酸激酶(MerTK)可通过释放 TGF- β ,诱导细胞外信号调节激酶(ERK),介导 HSCs 活化^[28]。研究人员发现,一些重要的蛋白质可以调节肝巨噬细胞和 HSCs 的关系^[29],这可能会成为治疗肝纤维化新的靶点。肿瘤抑制素 M(OSM)是 IL-6 细胞因子中的一员,由巨噬细胞产生,可诱导 HSCs 产生胶原蛋白^[30]。阻断巨噬细胞对 OSM 的调节来抑制 HSCs 的胶原蛋白分泌,可减少纤维化。

2.4 巨噬细胞与基质金属蛋白酶-7(MMP-7) MMP-7 由多种细胞产生和分泌,包括巨噬细胞和胆管细胞,可降解 ECM,参与肝组织重塑^[31]。多项研究表明,血清 MMP-7 作为一种非创伤性生物标志物,可用于胆道闭锁的诊断,MMP-7 水平与胆道闭锁肝纤维化程度呈正相关^[32-33]。目前虽然 MMP-7 参与胆道闭锁肝纤维化的机制尚不清楚,但在其他纤维化疾病中,如肾纤维化和肺纤维化已有研究。

MMP-7 通过增强肝脏中 KCs 对 TNF- α 的激活来实现其在胆道闭锁病理生理中的作用^[34]。在胆道闭锁中,MMP-7 与细胞角蛋白-7(CK-7)共定位,CK-7 是胆管细胞增殖的标志,并与胆管细胞增殖程度相关。此外,MMP-7 定位于肝脏 KCs 附近,MMP-7 与肝损伤和纤维化的重要介质的共同定位,为 MMP-7 参与胆道闭锁早期胆管细胞损伤以及胆道闭锁肝纤维化提供了依据^[35]。

3 小结与展望

胆道闭锁是婴儿期最严重的肝胆系统疾病,是小儿肝移植的主要适应证之一,目前,预防肝损伤和肝纤维化是其临床治疗的关键。既往研究表明胆道闭锁中巨噬细胞浸润增加是促进疾病进展的关键驱动力。肝巨噬细胞通过调控 HSCs 活化与凋亡、ECM 形成与降解、组织微环境、MMP 产生和分泌等,在胆道闭锁纤维化中起重要作用。通过对肝巨噬细胞在胆道闭锁肝纤维化作用中机制的了解,可为今后胆道闭锁治疗带来新的思路和方法,减缓胆道闭锁患儿肝纤维化进程,提高胆道闭锁患儿的生存率。

参考文献:

- [1] BEZERRA J A, WELLS R G, MACK C L, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century[J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1163–1173.
- [2] GUILLOT A, TACKE F. Liver macrophages: old dogmas and new insights[J]. *Hepatol Commun*, 2019, 3(6): 730–743.
- [3] LIS -LOPEZ L, BAUSET C, SECO -CERVERA M, et al. Is the macrophage phenotype determinant for fibrosis development? [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(12): 1747.
- [4] LI W, CHANG N, LI L. Heterogeneity and function of Kupffer cells in liver injury[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 940867.
- [5] WEN Y, LAMBRECHT J, JU C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases—diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 45–56.
- [6] VAN DERHEIDE D, WEISKIRCHEN R, BANSAL R. Therapeutic targeting of hepatic macrophages for the treatment of liver diseases[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2852.
- [7] 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.
- [8] LI L, WEI W, LI Z, et al. The spleen promotes the secretion of CCL2 and supports an M1 dominant phenotype in hepatic macrophages during liver fibrosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2): 557–574.
- [9] KAZANKOV K, ROSSO C, YOUNES R, et al. Macrophage markers do not add to the prediction of liver fibrosis by transient elastography in patients with metabolic associated fatty liver disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 616212.
- [10] KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151–166.
- [11] WANG C, MA C, GONG L, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037.
- [12] CAJA L, DITURI F, MANCARELLA S, et al. TGF- β and the tissue microenvironment: relevance in fibrosis and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1294.
- [13] KRENKEL O, TACKE F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 306–321.
- [14] 丁美云, 詹江华, 赵丽, 等. TGF- β 1/Smad2 在胆道闭锁肝纤维化中的作用[J]. *天津医药*, 2016, 44(7): 810–813.
- [15] KEROLA A, LOHI J, HEIKKILÄ P, et al. Divergent expression of liver transforming growth factor superfamily cytokines after successful portoenterostomy in biliary atresia [J]. *Surgery*, 2019, 165(5): 905–911.
- [16] QIU J L, ZHANG G F, CHAI Y N, et al. Ligustrazine attenuates liver fibrosis by targeting mir-145 mediated transforming growth factor- β /smad signaling in an animal model of biliary atresia[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2022, 381(3): 257–265.
- [17] SLOWIK V, APTE U. Leukocyte cell-derived chemotaxin-2: its role in pathophysiology and future in clinical medicine [J]. *Clin Transl Sci*, 2017, 10(4): 249–259.
- [18] CHEN C K, YU W H, CHENG T Y, et al. Inhibition of VEGF165/VEGFR2-dependent signaling by LECT2 suppresses hepatocellular carcinoma angiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31398.
- [19] L'HERMITTE A, PHAM S, CADOUX M, et al. Lect2 controls inflammatory monocytes to constrain the growth and progression of hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 160–178.
- [20] TAKATA N, ISHII K A, TAKAYAMA H, et al. LECT2 as a hepatokine links liver steatosis to inflammation via activating tissue macrophages in NASH[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 555.
- [21] 赵金凤, 窦然, 郑启鹏, 等. 白细胞衍生趋化因子 2 在胆道闭锁肝纤维化中的表达及临床意义[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(7): 633–639.
- [22] XU M, XU H H, LIN Y, et al. LECT2, a ligand for Tie1, plays a crucial role in liver fibrogenesis[J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1478–1492.
- [23] ZHAO J, XU X, GOU Q, et al. TGF- β 1-mediated leukocyte cell-derived chemotaxin 2 is associated with liver fibrosis in biliary atresia[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 901888.
- [24] CAI X, WANG J, WANG J, et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: new insights into therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104720.
- [25] GAO C C, BAI J, HAN H, et al. The versatility of macrophage heterogeneity in liver fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 968879.
- [26] HAN J, ZHANG X, LAU J K, et al. Bone marrow-derived macrophage contributes to fibrosing steatohepatitis through activating hepatic stellate cells[J]. *J Pathol*, 2019, 248(4): 488–500.
- [27] MA P F, GAO C C, YI J, et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4): 770–779.
- [28] CAI B, DONGIOVANNI P, COREY K E, et al. Macrophage MerTK promotes liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 406–421.
- [29] GE X, ARRIAZU E, MAGDALENO F, et al. High mobility group box-1 drives fibrosis progression signaling via the receptor for advanced glycation end products in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2380–2404.
- [30] MATSUDA M, TSURUSAKI S, MIYATA N, et al. Oncostatin M causes liver fibrosis by regulating cooperation between hepatic stellate cells and macrophages in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 296–312.
- [31] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1–73.
- [32] CHI S, XU P, YU P, et al. Dynamic analysis of serum MMP-7 and its relationship with disease progression in biliary atresia: a multicenter prospective study[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(4): 954–963.
- [33] ROHANI P, MIRRAHIMI S B, BASHIRIRAD H, et al. Serum matrix metalloproteinase-7 levels in infants with cholestasis and biliary atresia[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1): 351.
- [34] 余晨, 熊希倩, 詹江华, 等. MMP-7 在胆道闭锁肝纤维化患者中的表达及临床意义[J]. *天津医药*, 2019, 47(1): 38–42.
- [35] NOMDEN M, BELJAARS L, VERKADE H J, et al. Current concepts of biliary atresia and matrix metalloproteinase-7: a review of literature[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 617261.

(2022-09-21 收稿)