

Kupffer细胞在肝癌发生发展中的双向作用

丁世凯, 任轲, 丁雄, 龚建平

丁世凯, 重庆市沙坪坝区人民医院 重庆市 400030
任轲, 丁雄, 龚建平, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科
重庆市 400010
通讯作者: 龚建平, 400010, 重庆市, 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科. gongjianping11@126.com
电话: 023-63036701 传真: 023-63036701
收稿日期: 2008-04-01 修回日期: 2008-07-07
接受日期: 2008-07-14 在线出版日期: 2008-08-28

Two-way role of Kupffer cells in the development of hepatoma

Shi-Kai Ding, Ke Ren, Xiong Ding, Jian-Ping Gong

Shi-Kai Ding, People's Hospital of Shapingba District, Chongqing 400030, China
Ke Ren, Xiong Ding, Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China
Correspondence to: Jian-Ping Gong, Department of Hepatobiliary Surgery, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China. gongjianping11@126.com
Received: 2008-04-01 Revised: 2008-07-07
Accepted: 2008-07-14 Published online: 2008-08-28

Abstract

As the introduction of the concept on tumor-associated macrophages (TAMs), the two-way role of macrophages in tumor development has been more and more focused. Other than inhibiting the development of tumors as traditional thinking says, macrophages can also promote the proceeding of several kinds of tumors through angiogenesis and matrix remodeling, etc. As a special kind of macrophages, Kupffer cells also play a two-way role in the development of liver cancer. The lucubrating of the mechanism of macrophage in the proceeding of tumors must be beneficial to the therapy of tumors.

Key Words: Macrophage; Tumor; Kupffer cell; Liver cancer

Ding SK, Ren K, Ding X, Gong JP. Two-way role of Kupffer cells in the development of hepatoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(24): 2761-2764

摘要

随着肿瘤相关巨噬细胞概念的提出, 巨噬细胞

在肿瘤发生发展中的双向作用已为人们所重视. 巨噬细胞除了抗肿瘤作用外, 还可通过血管形成、基质重构等机制促进肿瘤的发生发展. 作为一类特殊的巨噬细胞, Kupffer细胞在肝癌发生发展中同样起着双向作用. 深入研究巨噬细胞特别是Kupffer细胞促进肿瘤发生发展的机制, 必将为肿瘤的治疗提供新的靶点.

关键词: 巨噬细胞; 肿瘤; Kupffer细胞; 肝癌

丁世凯, 任轲, 丁雄, 龚建平. Kupffer细胞在肝癌发生发展中的双向作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16(24): 2761-2764
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2761.asp>

0 引言

巨噬细胞是机体一类重要的免疫细胞, 在维持机体内环境稳定、清除致病因子和癌变细胞等过程中起重要作用, 尤其是在肿瘤免疫中长期以来都被视为保护性因子发挥抗肿瘤作用. 近年来提出肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages, TAMs)的概念, 指出巨噬细胞可促进肿瘤的发生发展, 并在多项实验中得到证实. 因此人们对巨噬细胞在肿瘤发生发展中的作用开始了重新全面地认识, 相关研究报道层出不穷. Kupffer细胞(KC)作为一类特殊的巨噬细胞, 在肝癌发生发展中的双向作用随之引起人们的重视, 但目前相关研究还不多. 本文将目前国内有关KC细胞在肝癌发生发展中的作用机制作一综述, 以期对KC细胞在肝癌发生中双向作用的研究提出一些有益的启示, 为肝癌的治疗靶点提供新的思路.

KC细胞是定居于肝脏的巨噬细胞, 位于肝脏窦状隙, 黏附于血管内皮细胞, 其数量占肝脏非实质细胞的35%, 占全身组织中巨噬细胞的80%-90%, 是机体免疫系统的一个重要组成部分, 与其他免疫成分一起构成了一道重要的天然免疫屏障. 来自胃肠道含细菌及各种毒性物质的血液, 包括消化系统肿瘤经血道转移, 都要经门静脉入肝, 首先接触的就是KC细胞, 因此, KC细胞在全身免疫反应尤其是肝脏局部免疫反应

■背景资料

目前对巨噬细胞在肿瘤发生发展中作用的研究较多, 尤其是在胃癌、乳腺癌、头颈部鳞癌中的研究报道众多, 也提出了诸多关于巨噬细胞促进肿瘤发生发展的可能机制. KC细胞在机体巨噬细胞中占重要地位, 而目前对其促进肝癌中发生发展的作用机制研究甚少.

■同行评议者

殷正丰, 教授, 中国人民解放军第二军医大学东方肝胆外科医院; 陈积圣, 教授, 中山大学孙逸仙纪念医院肝胆外科

■研发前沿

如何将这些机制应用于KC细胞在肝癌浸润转移中的研究,成为目前研究的热点,并将为肿瘤的治疗提供新的靶点。

中占重要地位。

1 KC细胞的抗肝癌作用

与循环巨噬细胞一样, KC细胞可通过吞噬作用及分泌细胞因子等作用在肿瘤免疫中发挥积极作用。有研究表明, 相对于癌旁组织和正常肝组织, 肝癌组织中KC细胞数量明显减少, 且KC细胞的数量与肿瘤大小及分化程度相关, 即肿瘤越大, 分化越差, 则KC细胞越少^[1]。有学者采用活体显微镜检查法发现: 巨噬细胞可被肿瘤细胞吸引并吞噬肿瘤细胞。与正常肝脏相比, 荷瘤肝脏中KC细胞的数量和吞噬活性在非肿瘤区域增强, 而在肿瘤组织中却明显下降。上述资料说明KC细胞的减少与肝癌的发生发展有关, 也从侧面表明了kupffer的抗肿瘤作用。已证实的KC细胞抗肝癌的主要机制有。

1.1 吞噬作用 活化的KC细胞与肿瘤细胞结合后, 通过释放溶解细胞酶直接杀伤肿瘤细胞。研究发现在循环血液中标志荧光素的肿瘤细胞很快(24 h内)被KC细胞吞噬, 且标志的荧光素出现在KC细胞的溶酶体中, 表明KC细胞可通过吞噬作用清除肿瘤细胞, 并释放水解蛋白酶直接导致肿瘤细胞溶解^[2]。但并非所有KC细胞都有均一的吞噬活性, 小叶周边区KC细胞数量多, 吞噬功能比中央区强, 灌注实验表明门静脉周围的KC细胞较肝静脉周围吞噬功能明显增强^[3]。KC细胞的这种天然抗肿瘤作用与不断从门静脉接受来自肠道的细菌内毒素脂多糖(LPS)刺激有关。

1.2 抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC) KC细胞表面上有Fc受体, 可通过特异性抗体介导ADCC效应杀伤肿瘤细胞。Shahied *et al*^[4]构建针对肿瘤抗原HER2/neu的特异性抗体, 低剂量注入荷瘤动物体内即可明显增加通过FcγRIII的ADCC作用, 提高肿瘤细胞的溶解。经粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)激活的大鼠KC细胞ADCC作用也明显增强, 表明ADCC是机体抗肿瘤的重要途径。

1.3 抗原呈递 在机体炎性反应过程中, KC细胞能通过IL-10、TNF及前列腺素等炎性介质的释放, 抑制T细胞的激活, 以减轻对免疫原的反应^[5]; 而KC细胞也能作为CD4⁺/CD8⁺ T细胞和Th1克隆系列^[6]的抗原呈递细胞, 产生特异性抗肿瘤细胞免疫应答, 处理和呈递肿瘤抗原。

1.4 细胞因子 活化的巨噬细胞可分泌许多能间接杀伤肿瘤细胞的细胞因子如肿瘤坏死因子、氧类物质NO等。TNF-α对肿瘤细胞有直接溶解

和抗增殖作用, 在体内可引起肿瘤坏死; TNF-α对毛细血管内皮细胞有直接的细胞毒作用, 可造成肿瘤组织局部血流阻断而发生缺血坏死, 能增强局部单核巨噬细胞系统活性, 增强NK细胞的细胞毒作用, 协同发挥抗肿瘤作用。在体外, KC细胞与AH70细胞共同培养时KC细胞中诱生型一氧化氮合酶(iNOS)增高, 加入ICAM-1或CD18 mAb后, 上述反应被阻断, 说明由KC细胞介导的肝肿瘤细胞损伤很大程度上依赖由INOS产生的NO。近十年来, 过氧化体增生因子与肝癌发生的关系受到重视, KC细胞的氧化产物被认为是过氧化酶体增生因子诱发肝癌的关键^[7], 缺失过氧化酶体增生因子激活受体(PPAR)的大鼠对肝癌的形成有明显的抵抗作用, 提示该受体对肝癌的形成是非常重要的^[8]。研究发现, 过氧化物酶体Wγ-14643能激活PPAR, 通过蛋白激酶C、TNF-α^[9]等途径诱导肝细胞DNA合成, 使KC细胞产生大量超氧化物, 在肝细胞癌的形成中起重要作用^[10-11]。Alsarra *et al*^[12]研究却发现, 单独使用PPAR促效剂全氟辛算以及联合使用十六烷酸甲酯处理大鼠, 无论他们在肝细胞增值上表现出多么大的差异, 其TNF-α和IL-1β的水平是一致的, 说明KC细胞激活的水平没有明显的差异。在TNF-α及其受体沉默的大鼠, PPAR促效剂也能导致肝癌的形成, 由此对PPAR促效剂在肝癌形成中通过KC细胞的作用提出了异议。

KC细胞对肝转移性肿瘤也有明显抑制作用。实验证明, 结肠癌转移到肝脏后, 肿瘤周围组织中肝KC细胞积聚且明显激活^[13], 肿瘤细胞短期内即被KC细胞吞噬, 24 h内转移癌细胞和KC细胞的关系最密切, 24 h后几乎见不到未被吞噬的肿瘤细胞, 表明KC细胞对转移性肝癌有明显抑制作用, 可能与KC细胞释放TNF-α诱导Fas-Fas配体途径有关。用含有GM-CSF、IL-2基因的疱疹病毒转染的肝癌细胞免疫大鼠并合用γ-IFN, 可同时激活KC细胞和淋巴细胞, 明显减少甚至完全抑制肝转移性肿瘤的形成^[14], 而抑制KC细胞功能后, 黏附分子表达增强, 肿瘤细胞的溢出明显增加^[15]。以上研究表明, 存在于肝脏的KC细胞对癌细胞的监视并无来源特异性。

目前新近研究认为KC细胞主要通过吞噬作用及分泌TNF-α和IFN-γ等活性物质发挥抗肿瘤功能。KC细胞长期接受门静脉中LPS等毒性物质刺激, 其吞噬活性较脾、肺及腹腔等处巨噬细胞强。而在同一肝脏组织中, 相对于中央静脉区域和其他区域而言, 门静脉周围的大KC细胞

有较强的吞噬活性和溶酶体活性,并可分泌更多TNF- α 等活性物质^[16].研究表明TNF- α 可诱导肿瘤细胞表达Fas和FasL,启动肿瘤细胞凋亡途径,抑制肿瘤发生发展,该机制在结直肠癌肝转移中得到证实^[17-18].另外,IFN- γ 可激活KC细胞,同时也可直接影响肿瘤细胞的增殖,是KC细胞抗肿瘤的重要机制之一^[16].

2 KC细胞促进肝癌发生发展的作用

一直以来,KC细胞都被视为专门清除门脉血流中颗粒物的清道夫细胞,但越来越多的动物实验证实:KC细胞在多种肝脏疾病的发生发展中起重要作用,如肝炎、脂肪肝、酒精性肝病、肝纤维化,肝移植后排斥反应及肝癌等.现在认为:KC细胞既可在肝脏病毒感染中作为抗原提呈细胞,又可通过分泌可溶性介质在多种肝脏疾病中成为破坏肝细胞的效应细胞^[19].在肿瘤的发生发展过程中,KC细胞具有二重性,除上述抗肿瘤作用外,KC细胞对原发性肝癌和转移性肝癌的发生发展都有一定的促进作用.

有关KC细胞促进肝癌发生发展的作用机制,概括起来有以下几方面.第一,肝脏在损伤或炎症时激活的KC细胞可释放大量超氧化物及反应性氧,这些物质对肝细胞及其基因的毒性作用可能导致肝细胞的大量死亡和存活肝细胞的大量增殖,从而成为促进肝癌形成和演进的重要因素^[20-21].研究者在用基因毒性致癌物二乙基亚硝胺(DEN)诱导肝癌产生的实验中发现,KC细胞被激活并释放大量超氧化物,同时发现实验组肝细胞DNA复制较对照组明显活跃.证明了KC细胞释放的超氧化物在肝癌发生早期的作用^[21].第二,KC细胞可促进消化系肿瘤的肝转移.KC细胞表面表达CEA受体,消化系肿瘤大多表达CEA,二者结合可刺激KC细胞分泌TNF- α 、IL-1和IL-6等细胞因子,这些细胞因子可诱导血管内皮细胞表达E-selectin等黏附分子,使表达sLeX、sLeA等抗原的癌细胞易于与之结合,从而导致肿瘤细胞转移至肝脏^[22].第三,KC细胞通过自分泌及旁分泌方式释放巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)抑制了其自身的组织穿透能力,导致肿瘤组织中的KC细胞数目较癌旁组织中下降,另外MIF可通过促进VEGF的表达来促进肿瘤新生血管形成,有利于肿瘤细胞增殖,实验中已发现癌旁组织中巨噬细胞数目与肿瘤新生血管密度呈正相关^[23].另外,KC细胞属于巨噬细胞,故巨

噬细胞促进肿瘤发生发展的机制如基质重构、血管形成等因素也同样在肝脏中起作用.

3 结论

目前对巨噬细胞在肿瘤发生发展中作用的研究较多,尤其是在胃癌、乳腺癌、头颈部鳞癌中的研究报道众多,也提出了诸多关于巨噬细胞促进肿瘤发生发展的可能机制.KC细胞在机体巨噬细胞中占重要地位,而目前对其促进肝癌中发生发展的作用机制研究甚少,已有的报道多研究KC细胞是如何促进肝癌发生,如何促进消化系肿瘤的肝转移,而对其在肝癌浸润转移中的作用少有研究.因此,如何更深入地研究巨噬细胞促进肿瘤发生发展的机制,如何将这些机制应用于KC细胞在肝癌浸润转移中的研究,成为目前研究的热点,并将为肿瘤的治疗提供新的靶点.

4 参考文献

- 1 Liu K, He X, Lei XZ, Zhao LS, Tang H, Liu L, Lei BJ. Pathomorphological study on location and distribution of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1946-1949
- 2 Timmers M, Vekemans K, Vermijlen D, Zanger RD, Wisse E, Braet F. Confocal laser scanning microscopic study of the killing of metastatic colon carcinoma cells by Kupffer cells in the early onset of hepatic metastasis. *Comp Hepatol* 2004; 3 Suppl 1: S50
- 3 Bykov I, Ylipaasto P, Eerola L, Lindros KO. Functional Differences between Periportal and Perivenous Kupffer Cells Isolated by Digitonin-Collagenase Perfusion. *Comp Hepatol* 2004; 3 Suppl 1: S34
- 4 Shahied LS, Tang Y, Alpaugh RK, Somer R, Greenspon D, Weiner LM. Bispecific minibodies targeting HER2/neu and CD16 exhibit improved tumor lysis when placed in a divalent tumor antigen binding format. *J Biol Chem* 2004; 279: 53907-53914
- 5 Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2001; 161: III-XIII, 1-151
- 6 Bertolino P, McCaughan GW, Bowen DG. Role of primary intrahepatic T-cell activation in the 'liver tolerance effect'. *Immunol Cell Biol* 2002; 80: 84-92
- 7 Rose ML, Rivera CA, Bradford BU, Graves LM, Cattley RC, Schoonhoven R, Swenberg JA, Thurman RG. Kupffer cell oxidant production is central to the mechanism of peroxisome proliferators. *Carcinogenesis* 1999; 20: 27-33
- 8 Gonzalez FJ. The peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha): role in hepatocarcinogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 193: 71-79
- 9 Rose ML, Germolec DR, Schoonhoven R, Thurman RG. Kupffer cells are causally responsible for the mitogenic effect of peroxisome proliferators. *Carcinogenesis* 1997; 18: 1453-1456
- 10 Peters JM, Rusyn I, Rose ML, Gonzalez FJ, Thurman

■相关报道

研究表明TNF- α 可诱导肿瘤细胞表达Fas和FasL,启动肿瘤细胞凋亡途径,抑制肿瘤发生发展,该机制在结直肠癌肝转移中得到证实

■同行评价

本文科学性、创新性 and 可读性能较好的反映我国或国际胃肠病学临床和基础研究的先进水平。

- RG. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is restricted to hepatic parenchymal cells, not Kupffer cells: implications for the mechanism of action of peroxisome proliferators in hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 823-826
- 11 Rose ML, Rusyn I, Bojes HK, Belyea J, Cattley RC, Thurman RG. Role of Kupffer cells and oxidants in signaling peroxisome proliferator-induced hepatocyte proliferation. *Mutat Res* 2000; 448: 179-192
- 12 Alsarra IA, Brockmann WG, Cunningham ML, Badr MZ. Hepatocellular proliferation in response to agonists of peroxisome proliferator-activated receptor alpha: a role for Kupffer cells? *J Carcinog* 2006; 5: 26
- 13 Miyagawa S, Miwa S, Soeda J, Kobayashi A, Kawasaki S. Morphometric analysis of liver macrophages in patients with colorectal liver metastasis. *Clin Exp Metastasis* 2002; 19: 119-125
- 14 Karpoff HM, D'Angelica M, Blair S, Brownlee MD, Federoff H, Fong Y. Prevention of hepatic tumor metastases in rats with herpes viral vaccines and gamma-interferon. *J Clin Invest* 1997; 99: 799-804
- 15 Sturm JW, Magdeburg R, Berger K, Petruch B, Samel S, Bönninghoff R, Keese M, Hafner M, Post S. Influence of TNFA on the formation of liver metastases in a syngenic mouse model. *Int J Cancer* 2003; 107: 11-21
- 16 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006; 26: 1175-1186
- 17 Lau WY, Chen GG, Lai PB, Chun YS, Leung BC, Chak EC, Lee JF, Chui AK. Induction of Fas and Fas ligand expression on malignant glioma cells by Kupffer cells, a potential pathway of antiliver metastases. *J Surg Res* 2001; 101: 44-51
- 18 Liu J, Zhang J. [Kupffer cells inhibit the experimental liver metastasis from colon cancer] *Zhonghua Ganzhangbing Zazhi* 2002; 10: 20
- 19 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7413-7420
- 20 Roberts RA, Ganey PE, Ju C, Kamendulis LM, Rusyn I, Klaunig JE. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Sci* 2007; 96: 2-15
- 21 Teufelhofer O, Parzefall W, Kainzbauer E, Ferk F, Freiler C, Knasmüller S, Elbling L, Thurman R, Schulte-Hermann R. Superoxide generation from Kupffer cells contributes to hepatocarcinogenesis: studies on NADPH oxidase knockout mice. *Carcinogenesis* 2005; 26: 319-329
- 22 Minami S, Furui J, Kanematsu T. Role of carcinoembryonic antigen in the progression of colon cancer cells that express carbohydrate antigen. *Cancer Res* 2001; 61: 2732-2735
- 23 Lue H, Kapurniotu A, Fingerle-Rowson G, Roger T, Leng L, Thiele M, Calandra T, Bucala R, Bernhagen J. Rapid and transient activation of the ERK MAPK signalling pathway by macrophage migration inhibitory factor (MIF) and dependence on JAB1/CSN5 and Src kinase activity. *Cell Signal* 2006; 18: 688-703

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志作者贡献及同行评议公开政策

本刊讯 本刊实行作者贡献及同行评议公开政策, 具体格式如: (1)作者贡献分布: 陈湘川与庞丽娟对此文所作贡献两均等; 此课题由陈湘川, 庞丽娟, 陈玲, 杨兰, 张金芳, 齐妍及李洪安设计; 研究过程由陈玲, 杨兰, 张金芳, 蒋金芳, 杨磊, 李锋及曹秀峰操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由曹秀峰提供; 数据分析由陈湘川, 杨兰及庞丽娟完成; 本论文写作由陈湘川, 庞丽娟及李洪安完成. (2)同行评议者: 房静远教授, 上海交通大学医学院附属医院仁济医院, 上海市消化疾病研究所; 韩新巍教授, 郑州大学第一附属医院放射科; 匡安仁教授, 四川大学华西医院核医学科. (常务副总编辑: 张海宁 2008-08-28)