

巨噬细胞亚群与肝病研究进展

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴, 上海中医药大学附属曙光医院
上海中医药大学肝病研究所 上海市 201203

武超, 在读硕士, 主要从事慢性肝病的基础与临床研究。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目, No. 81273729; 国家自然科学基金资助项目, No. 81530101; 上海市科委专项基金资助项目, No. 15DZ1900104。

作者贡献分布: 本文综述由武超、边艳琴及孙明瑜撰写; 刘平与孙明瑜审校。

通讯作者: 孙明瑜, 教授, 201203, 上海市浦东新区张衡路528号, 上海中医药大学附属曙光医院, 上海中医药大学肝病研究所。
mysun248@hotmail.com
电话: 021-20256520

收稿日期: 2016-08-08
修回日期: 2016-09-21
接受日期: 2016-10-20
在线出版日期: 2016-11-28

Macrophage subsets and liver diseases

Chao Wu, Ping Liu, Ming-Yu Sun, Yan-Qin Bian

Chao Wu, Ping Liu, Ming-Yu Sun, Yan-Qin Bian, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81273729; National Natural Science Foundation of China, No. 81530101; Major Project of Shanghai Municipal S&T Commission, No. 15DZ1900104.

Correspondence to: Ming-Yu Sun, Professor, Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 528 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. mysun248@hotmail.com

Received: 2016-08-08
Revised: 2016-09-21

Accepted: 2016-10-20
Published online: 2016-11-28

Abstract

Macrophages play a key role in inflammation, immunity, injury repair, fibrosis and tumors in the liver. The specific microenvironment of the liver in different disease states directly affects the phenotype and function of macrophages, which directly participate in the process of liver diseases. In this paper, we will discuss the different phenotypes and special functions of liver macrophages that contribute greatly to the occurrence, development and outcome of many liver diseases such as alcoholic and nonalcoholic liver disease, viral hepatitis, fibrosis and cirrhosis, regeneration and cancer.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Macrophage; Liver disease; Phenotype; Inflammation; Immunity; Fibrosis; Cancer

Wu C, Liu P, Sun MY, Bian YQ. Macrophage subsets and liver diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(33): 4491-4497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4491>

摘要

巨噬细胞在肝脏的炎症免疫、损伤修复、纤维化和肿瘤的发生发展中都有非常重要的作用。肝脏在不同疾病状态下所形成的特有的微环境直接影响巨噬细胞的表型和功能, 而巨噬细胞的表型和功能也直接参与肝脏疾病

背景资料

各种原因导致的肝脏炎症损伤, 是肝脏纤维化、肝硬化甚至肝癌形成的重要原因。组织损伤后的炎症反应与再生修复的平衡是组织恢复正常功能的基础。巨噬细胞在肝脏的免疫调控中发挥重要作用, 对于调控肝脏组织损伤后炎症反应与再生修复平衡发挥重要作用, 其细胞表型会根据疾病状态下机体所特有微环境状态进行分化, 从而发挥作用参与肝脏疾病进程。巨噬细胞功能复杂多变且具有高度可塑性, 对其细胞亚型功能的深入理解将有助于阐释肝纤维化、肝硬化甚至肝癌的形成与逆转过程, 未来有望开发针对巨噬细胞靶点的新药。

同行评议者

李胜, 研究员, 山东省肿瘤防治研究院肝胆外科; 麻勇, 副研究员, 哈尔滨医科大学附属第一医院肝胆外科

■ 研究前沿

不同表型和功能的巨噬细胞在肝脏的炎症损伤以及纤维化和再生修复的调控中具有重要意义, 可能成为慢性肝病治疗的潜在靶点. 巨噬细胞丰富可塑的表型和功能会在肿瘤发生发展的不同环节被选择并发挥不同的作用, 从巨噬细胞入手治疗肿瘤已经成为肿瘤防治的研究方向之一.

的进程和预后. 本文就巨噬细胞的表型转换及其在多种肝病如脂肪肝、肝硬化和肝癌等发生发展中的作用和意义进行综述.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 巨噬细胞; 肝病; 表型; 炎症免疫; 纤维化; 肿瘤

核心提要: 巨噬细胞会根据特定微环境重组细胞表型和功能. M1型主要参与组织炎症损伤和免疫防御, 而M2型更倾向于正常组织修复. 肝脏巨噬细胞M1和M2之间的平衡直接影响肝病的进程.

武超, 刘平, 孙明瑜, 边艳琴. 巨噬细胞亚群与肝病研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(33): 4491-4497 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i33/4491.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i33.4491>

0 引言

肝脏的巨噬细胞主要有两种来源, 一种是肝脏固有的巨噬细胞, 又叫库普弗细胞(Kupfer cells, KC), 一种是肝脏在各种应激损伤时有血液募集而来的单核巨噬细胞^[1]. 一般认为, KC是由胚胎时期卵黄囊和胚肝中的干细胞分化形成的, 但现又有证据表明组织中的固有巨噬细胞来源于卵黄囊中的红髓系祖细胞^[2,3], 而血液源性的单核细胞则来源于骨髓中的造血干细胞, 并与树突状细胞有着密切的关系^[4,5]. KC具有自我更新的能力, 在正常的生理状态下在肝脏中占有主导地位, 主要发挥着清除血液中的微生物和细胞碎片以及衰老的红细胞等相关异物等^[6,7]. 然而肝脏中的KC是有限的, 因此当肝脏承受一定的应激和损伤后就会从血液中募集大量的单核细胞来补充肝脏巨噬细胞池^[8-10]. 通常认为在应激情况下组织会通过差异性表达的趋化因子募集这些不具备自我更新能力的单核巨噬细胞发挥炎症效应, 而这类不具备自我更新能力细胞的衰老和凋亡可能是组织炎症消退的机制之一^[11]. 这些募集的单核细胞可以和应激后激活的KC一起产生多种炎症因子, 在肝脏的炎症损伤和修复的过程中具有重要的作用.

1 巨噬细胞的表型与功能

虽然肝脏疾病种类多, 而巨噬细胞功能又复杂

多变, 但总的来说肝脏在不同的疾病状态下所特有微环境状态与肝脏中巨噬细胞的表型和功能相适应, 即肝脏在不同疾病状态下所形成的特有的微环境直接影响巨噬细胞的表型和功能, 而巨噬细胞的表型和功能也直接参与肝脏疾病的进程.

巨噬细胞的表型和功能具有高度的可塑性. 在理想的条件下, 特定的刺激物如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、干扰素、白介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-13、IL-10以及免疫复合物等可以将巨噬细胞塑造成特定的表型如经典M1和M2型以及M2型中的多种亚型如M2a、M2b和M2c等^[12], 并认为在组织损伤修复过程中M2型巨噬细胞差异性的表达基质金属蛋白酶和转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)在组织的修复过程中具有重要作用^[13]. 虽然这是在比较理想的条件下通过比较特定的刺激对巨噬细胞做出的经典的分类, 但是这种分类对于探讨巨噬细胞在疾病中的作用具有重要的意义. 如在肝病中, 总的来说M1巨噬细胞与炎症介质的释放、病原微生物的杀伤和清除以及免疫刺激等相关, M2型与炎症的消退、肝胆再生以及基质降解、修复和组织重建等相关, 而肝脏损伤、肿瘤、缺氧、感染等因素会影响肝脏巨噬细胞M1和M2之间的平衡而影响肝病的进程^[14-16]. 在实际的情况中, 环境的复杂性可能导致巨噬细胞的功能多样性. 巨噬细胞功能的高度可塑性, 巨噬细胞表型和功能可以在M1型和M2型之间转换, 并认为肿瘤相关的巨噬细胞以及M2巨噬细胞的多种亚型就是巨噬细胞在M1型巨噬细胞和M2型巨噬细胞之间转换的结果^[17]. 在具体的疾病中巨噬细胞的表型具有微环境的选择性, 即巨噬细胞会和组织的病理微环境相适应重组适合的表型. 因此巨噬细胞表型的分类可能要根据其在具体疾病特定阶段所起到的作用.

2 肝脏巨噬细胞参与多种肝病发生发展

首先, “肝脏被作为一个免疫器官”, 一个重要的原因在于其在感染性疾病中的作用, 最主要的是肠道迁移感染的菌群及其产生的内毒素等可以直接激活肝脏的免疫系统^[18,19]. 免疫受损的肝实质细胞产生的危险模式分子(danger associated molecular patterns, DAMP)

以及细菌产物LPS等可以通过模式识别受体如Toll样受体(toll-like receptors, TLR)等直接激活巨噬细胞从而一方面发挥识别清除以及抗原提呈, 一方面产生大量的炎症介质参与肝脏疾病的进程^[20-24]。而在病毒性肝炎如乙型肝炎、丙型肝炎中也同样如此, 巨噬细胞不仅通过抗原识别提呈的方式参与了病毒的适应性清除而且还会通过直接杀伤被感染的肝细胞和清除受损的肝实质细胞, 并释放大量的炎症介质在肝脏固有的免疫反应和肝病的进展中起到重要作用^[25,26]。

其次, 肝脏作为一个重要的物质代谢器官, 各种代谢应激性疾病所具有的特定的肝脏微环境会直接影响肝脏巨噬细胞的表型和功能, 使之与肝病进程相适应。在酒精性脂肪性肝病(alcoholic fatty liver disease, AFLD)中, 乙醇代谢过程中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生、细胞因子的释放、线粒体功能障碍和内质网应激等将促进酒精性肝病的不断发展, 其中氧化应激是AFLD的驱动因素, 会导致血浆和细胞膜损伤和活性醛基的产生, 并进一步带来一系列的炎症反应。肝巨噬细胞在这个过程中具有特别重要的意义, 其原因可能是: (1)乙醇直接损害肝实质细胞激活肝巨噬细胞; (2)肝巨噬细胞等产生的细胞因子和其活性分子的炎症效应参与了酒精的直接损伤, 如产生的ROS和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)直接促进肝细胞功能障碍和损伤; 最后, 乙醇可以导致肠道菌群的迁移和肠源性内毒素LPS的增加, 并可能通过TLR4激活肝巨噬细胞^[27,28]。而在长期的慢性酒精肝进展中, 活化的巨噬细胞会通过其释放的细胞介质如TNF- α 、IL-1和TGF- β 以及其他炎症因子共同促进肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化以及基质的沉积, 并最终形成肝纤维化^[29]。

在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中, 巨噬细胞同样具有重要作用。免疫系统被看做是机体代谢状态的感受器, 其在机体不同的代谢状态时会做出相对适应性的改变, 如在肥胖患者的脂肪组织中M1型巨噬细胞的比例会不断地升高^[30,31]。在NAFLD进展的过程中, 巨噬细胞的表型会有明显地改变, 重要表现为随着NAFLD的进展, M1型巨噬细胞的比例会增高, 可能原因在于: 一方面肝脏中脂质代谢紊乱, 过多的脂质堆积

以及脂质代谢产物如氧化低密度脂蛋白等会导致肝脏应激和炎症损害激活肝KC, 并可募集血中的单核巨噬细胞, 通过M1型特定选择直接促进肝脏的炎症反应; 另一面肠道菌群的迁移感染及其产物LPS的刺激同样也会加强炎症反应。此外, 脂质代谢的异常中间产物如甘油二酯等以及特定M1型选择后释放的炎症因子如TNF- α 等会进一步导致胰岛素抵抗和加重营养物质的代谢紊乱^[31-41]。相反, M2型巨噬细胞则在酒精性和NAFLD中显示出保护作用^[42]。虽然从某种角度上来看, 脂质代谢的异常中间产物和巨噬细胞M1型选择后的炎症瀑布反应是代谢自我调节和保护的重要方式, 即在过多的营养负荷时通过负荷过程中的营养物质的中间代谢产物以及巨噬细胞活化的炎症反应来加强胰岛素抵抗从而降低营养物质利用和代谢负荷, 实现自我保护, 这也是为什么肥胖会导致胰岛素抵抗以及肥胖会导致组织炎症的深层次原因^[43]。然而在大多数情况下, 长期过多的营养负荷会导致M1型炎症巨噬细胞的长期募集活化以及相应的肝脏的炎症损伤, 并一导致肝纤维化发展^[44]。

此外, 巨噬细胞在肝脏肿瘤的发生发展中同样具有重要意义。肿瘤被认为是一种炎症反应, 而在这个炎症反应中巨噬细胞有着双刃剑的作用。主要表现为早期M1型巨噬细胞在炎症损伤、再生修复和清除作用的过程中对肿瘤倾向细胞的免疫监视和清除的同时也刺激肿瘤的形成, 而肿瘤一旦形成便会调控M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞的转化并促进肿瘤的逃逸和耐受, 即在肿瘤形成阶段M1被认为促进肿瘤的形成, M2则是抑制肿瘤的形成; 而肿瘤形成后, M2则会促进肿瘤的进展, 而M1则表现出肿瘤抑制的作用^[45-47]。而在更深的探讨中, 认为巨噬细胞丰富可塑的表型和功能会在肿瘤发生发展的不同环节被选择并发挥不同的作用, 如IL-12⁺、主要组织相容性抗原复合物II^{high}、诱导性一氧化氮合酶⁺、TNF- α ⁺和CD80/86⁺巨噬细胞促进肿瘤细胞的进展和转移, 精氨酸酶、MARCO⁺、IL-10⁺和IL-12⁺巨噬细胞对肿瘤具有免疫抑制作用, 血管内皮生长因子受体1⁺(vascular endothelial growth factor receptor 1⁺, VEGFR1⁺)、血管内皮生长因子、CXCR4⁺、Tie2⁺、CTS B&S⁺和EST2⁺的巨噬细胞可以促进肿瘤的血管新生, VEGFR1⁺、

■ 相关报道

M1型巨噬细胞在肿瘤形成阶段监视并清除肿瘤前体细胞; 而在肿瘤形成后便会由M1型向M2型转化, 促进肿瘤的逃逸和耐受。

■ 创新盘点

巨噬细胞表型研究对于慢性炎症、纤维化、肿瘤的发生发展具有重要意义, 其表型变化与机体微环境之间关系近年来才被研究者所关注, 阐明其表型变化的机制有助于了解慢性炎症、纤维化、肿瘤的发生发展机制, 为新的治疗靶点提供指导。

CCR2⁺、CXCR4⁺和Tie2⁺巨噬细胞参与肿瘤的转移, Wnt信号通路、CTS B&S⁺和管周和浸润的巨噬细胞参与炎症和血管新生的调控以及肿瘤的远植^[48]。因此从巨噬细胞入手治疗肿瘤已经成为肿瘤防治的研究方向之一^[49]。而在肝脏中, 巨噬细胞同样可以作为肝脏肿瘤微环境中的重要组成部分也参与了肝脏肿瘤细胞的抑制和形成、肿瘤血管新生、细胞外基质重建以及肿瘤浸润转移等^[50,51]。

3 巨噬细胞参与肝病的损伤和修复过程

损伤和修复包括纤维化和再生是肝病中最基本的生理病理过程。适度的损伤以及纤维化和再生修复是肝脏自我更新和防治各种应激, 恢复正常功能的保障, 而过度失衡的损伤以及再生和纤维化修复将会导致肝脏走向一个疾病的状态如肝纤维化、肝硬化以及再生变异形成的肿瘤等^[52,53]。而不同表型和功能的巨噬细胞在肝脏的炎症损伤以及纤维化和再生修复的调控中具有重要意义。

在肝脏的炎症和纤维化的过程中, 巨噬细胞根据肝脏微环境不同的阶段(肝纤维化的形成阶段和逆转阶段)可分为促进纤维化的表型和抗纤维化的表型, 并在肝脏的炎症损伤和纤维化免疫机制中具有决定性的意义。总的来说, 早期肝脏的应激会通过DAMP和模式分子配体等直接激活肝脏巨噬细胞, 并可募集血中的单核巨噬细胞进入肝脏, 随后会通过产生大量的TNF- α 、IL-1、血小板生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和TGF- β 等直接刺激肝脏HSC的活化并促进其增殖和维持其生存, 从而促进纤维化的产生和发展。而在肝脏应激去除之后的恢复阶段时, 肝脏会从促纤维化的表型向抗纤维化的表型转化, 其特征性的功能改变表现在TNF- α 、IL-1和PDGF等炎症因子的分泌减少, 而基质金属蛋白酶等表达的增加, 从而促进HSC的失活和凋亡以及基质的降解, 并逆转肝脏的炎症和纤维化^[54]。从中可见, 促纤维化型的巨噬细胞具有M1型的炎性成分, 而M1型的炎性成分的减少是其向正常组织恢复的前提, 这也与临床上肝脏的慢性炎症导致肝纤维化的进展的事实相一致。

再生修复包括组织实质细胞的增生和组织结构的重建等会伴随着微环境依赖性的巨噬细胞表型的选择, 而再生修复伴随在肝纤维

化的过冲程中, 同样受到巨噬细胞的调控。虽然巨噬细胞在肝脏再生修复中的表型及功能的研究并没像其在心脏、皮肤和肌肉再生中研究颇多和深入, 但其在肝脏再生的调控中具有重要意义, 如巨噬细胞可通过Wnt信号通路或Notch信号通路促进肝前体细胞向肝细胞或胆管细胞的再生^[12-17,52-59]。不同肝脏疾病所伴随的炎症反应除了直接促使肝脏纤维化的进程外, 尚与肝脏肿瘤的产生和发展相关, 表现为不良性再生修复。代谢应激和感染造成肝组织损害, 首先会导致肝组织炎性损伤、纤维化和再生修复, 但是长期的炎性损伤时会导致肝组织产生变异增生的恶性组织结节并最终可形成肝脏肿瘤, 其机制可能为病因性的首次损伤打击外后巨噬细胞等介导的炎症反应会参与二次损伤打击, 共同促进增生组织表观学的改变进而导致细胞免疫逃逸和恶性增殖, 并最终形成肿瘤, 而巨噬细胞也会在肿瘤形成的不同时期进行微环境依赖性的表型选择从而发挥抗肿瘤和肿瘤抑制作用^[60-63]。

可见炎性损伤、纤维化和再生修复3个基本的病理过程整合在肝病的病程之中, 并与特定的微环境相适应, 而巨噬细胞则会根据特定的微环境来重组表型和功能, 从而与整个组织的病理环境相统一。正是如此, 与组织修复相关的巨噬细胞可根据组织损伤修复中的4个基本病理阶段即组织急性炎症、炎症消退、组织增生和组织重建而分为与组织急性炎症、炎症消退、组织增生和组织重建相关的四类巨噬细胞, 并认为在这4种病理状态下巨噬细胞的表型是从M1向M2型逐渐的过渡, 而这种分类同样适用于肝脏的损伤和修复^[13,64]。总之, M1型参与了组织的炎症损伤和免疫防御等, 而M2型更倾向于正常组织的修复, 在复杂的环境中巨噬细胞所具有的M1型的特性会在M2型的基础上促使肝脏的不良性修复从而造成肝纤维化甚至肝癌, 抑制炎症对于防治肝纤维化和肝癌进展有重要意义。

4 参考文献

- 1 Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis. *J Hepatol* 2014; 60: 1090-1096 [PMID: 24412603 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.12.025]
- 2 Varol C, Mildner A, Jung S. Macrophages: development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 643-675 [PMID: 25861979 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112220]

- 3 Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, Busch K, Azzoni E, Crozet L, Garner H, Trouillet C, de Bruijn MF, Geissmann F, Rodewald HR. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. *Nature* 2015; 518: 547-551 [PMID: 25470051 DOI: 10.1038/nature13989]
- 4 Álvarez-Errico D, Vento-Tormo R, Sieweke M, Ballestar E. Epigenetic control of myeloid cell differentiation, identity and function. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 7-17 [PMID: 25534619 DOI: 10.1038/nri3777]
- 5 Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 669-692 [PMID: 19132917 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557]
- 6 Fejer G, Sharma S, Gyory I. Self-renewing macrophages--a new line of enquiries in mononuclear phagocytes. *Immunobiology* 2015; 220: 169-174 [PMID: 25468723 DOI: 10.1016/j.imbio.2014.11.005]
- 7 Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nat Immunol* 2013; 14: 986-995 [PMID: 24048120 DOI: 10.1038/ni.2705]
- 8 Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, Strauss-Ayali D, Viukov S, Guillemins M, Misharin A, Hume DA, Perlman H, Malissen B, Zelzer E, Jung S. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity* 2013; 38: 79-91 [PMID: 23273845 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.12.001]
- 9 Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, Boulter L, Aucott RL, Ali A, Hartland SN, Snowden VK, Cappon A, Gordon-Walker TT, Williams MJ, Dunbar DR, Manning JR, van Rooijen N, Fallowfield JA, Forbes SJ, Iredale JP. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109: E3186-E3195 [PMID: 23100531 DOI: 10.1073/pnas.1119964109]
- 10 Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, Pierce RH, Crispe IN. Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* 2007; 110: 4077-4085 [PMID: 17690256 DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841]
- 11 Griffith JW, Sokol CL, Luster AD. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol* 2014; 32: 659-702 [PMID: 24655300 DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145]
- 12 Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-686 [PMID: 15530839 DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015]
- 13 Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 723-737 [PMID: 21997792 DOI: 10.1038/nri3073]
- 14 Lech M, Anders HJ. Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1832: 989-997 [PMID: 23246690 DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.12.001]
- 15 Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology* 2014; 59: 2034-2042 [PMID: 24115204 DOI: 10.1002/hep.26754]
- 16 Braga TT, Agudelo JS, Camara NO. Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe. *Front Immunol* 2015; 6: 602 [PMID: 26635814 DOI: 10.3389/fimmu.2015.00602]
- 17 Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 958-969 [PMID: 19029990 DOI: 10.1038/nri2448]
- 18 Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 147-163 [PMID: 19302037 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629]
- 19 Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014; 60: 1310-1324 [PMID: 24530646 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024]
- 20 Zitvogel L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in inflammation and immunity. *Cell* 2010; 140: 798-804 [PMID: 20303871 DOI: 10.1016/j.cell.2010.02.015]
- 21 Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol* 2013; 59: 583-594 [PMID: 23567086 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033]
- 22 Russell DG, Vandervan BC, Glennie S, Mwandumba H, Heyderman RS. The macrophage marches on its phagosome: dynamic assays of phagosome function. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 594-600 [PMID: 19590530 DOI: 10.1038/nri2591]
- 23 Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology* 2014; 59: 328-339 [PMID: 23703735 DOI: 10.1002/hep.26494]
- 24 Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014; 60: 197-209 [PMID: 23993913 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.07.044]
- 25 Boltjes A, Movita D, Boonstra A, Woltman AM. The role of Kupffer cells in hepatitis B and hepatitis C virus infections. *J Hepatol* 2014; 61: 660-671 [PMID: 24798624 DOI: 10.1016/j.jhep.2014.04.026]
- 26 Yang Q, Shi Y, Yang Y, Lou G, Chen Z. The sterile inflammation in the exacerbation of HBV-associated liver injury. *Mediators Inflamm* 2015; 2015: 508681 [PMID: 25892853 DOI: 10.1155/2015/508681]
- 27 Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011; 141: 1572-1585 [PMID: 21920463 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.002]
- 28 Tilg H, Moschen AR, Kaneider NC. Pathways of liver injury in alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 1159-1161 [PMID: 21723837 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.002]

应用要点

本文进一步明确巨噬细胞在慢性炎症、纤维化及肝癌中表型转换及其作用机制,能够为这些疾病的治疗带来新的方向。

■名词解释

危险模式分子 (DAMP): 指机体自身细胞死亡所释放的内源性分子, 即内源性危险信号, 来源于受损或坏死组织激活的免疫细胞, 其可以与免疫细胞表面识别受体结合启动免疫反应。

- 10.1016/j.jhep.2011.05.015]
- 29 Fujii H, Kawada N. Fibrogenesis in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8048-8054 [PMID: 25009376 DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8048]
- 30 Odegaard JL, Chawla A. The immune system as a sensor of the metabolic state. *Immunity* 2013; 38: 644-654 [PMID: 23601683 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.001]
- 31 Masoodi M, Kuda O, Rossmeisl M, Flachs P, Kopecky J. Lipid signaling in adipose tissue: Connecting inflammation & metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1851: 503-518 [PMID: 25311170 DOI: 10.1016/j.bbali.2014.09.023]
- 32 Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology* 2012; 142: 711-725.e6 [PMID: 22326434 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003]
- 33 Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, Shiri-Sverdlov R. Non-alcoholic steatohepatitis: the role of oxidized low-density lipoproteins. *J Hepatol* 2013; 58: 801-810 [PMID: 23183522 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.014]
- 34 Wymann MP, Schneider R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008; 9: 162-176 [PMID: 18216772 DOI: 10.1038/nrm2335]
- 35 Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab* 2012; 15: 635-645 [PMID: 22560216 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.001]
- 36 Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology* 2014; 147: 577-594.e1 [PMID: 25066692 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.06.043]
- 37 Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol* 2009; 51: 212-223 [PMID: 19447517 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.008]
- 38 Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 2013; 152: 673-684 [PMID: 23415219 DOI: 10.1016/j.cell.2013.01.041]
- 39 Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 219-246 [PMID: 20148674 DOI: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846]
- 40 Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012; 148: 852-871 [PMID: 22385956 DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.017]
- 41 Prieur X, Roszer T, Ricote M. Lipotoxicity in macrophages: evidence from diseases associated with the metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1801: 327-337 [PMID: 19796705 DOI: 10.1016/j.bbali.2009.09.017]
- 42 Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, Pecker F, Tran A, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S, Pavoine C. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 130-142 [PMID: 23832548 DOI: 10.1002/hep.26607]
- 43 Saltiel AR. Insulin resistance in the defense against obesity. *Cell Metab* 2012; 15: 798-804 [PMID: 22682220 DOI: 10.1016/j.cmet.2012.03.001]
- 44 Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 2013; 18: 470-477 [PMID: 23954640 DOI: 10.1016/j.cmet.2013.06.016]
- 45 Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
- 46 Hagemann T, Balkwill F, Lawrence T. Inflammation and cancer: a double-edged sword. *Cancer Cell* 2007; 12: 300-301 [PMID: 17936555 DOI: 10.1016/j.ccr.2007.10.005]
- 47 Hagerling C, Casbon AJ, Werb Z. Balancing the innate immune system in tumor development. *Trends Cell Biol* 2015; 25: 214-220 [PMID: 25444276 DOI: 10.1016/j.tcb.2014.11.001]
- 48 Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010; 141: 39-51 [PMID: 20371344 DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014]
- 49 De Palma M, Lewis CE. Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer Cell* 2013; 23: 277-286 [PMID: 23518347 DOI: 10.1016/j.ccr.2013.02.013]
- 50 Shirabe K, Mano Y, Muto J, Matono R, Motomura T, Toshima T, Takeishi K, Uchiyama H, Yoshizumi T, Taketomi A, Morita M, Tsujitani S, Sakaguchi Y, Maehara Y. Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma. *Surg Today* 2012; 42: 1-7 [PMID: 22116397 DOI: 10.1007/s00595-011-0058-8]
- 51 Wu SD, Ma YS, Fang Y, Liu LL, Fu D, Shen XZ. Role of the microenvironment in hepatocellular carcinoma development and progression. *Cancer Treat Rev* 2012; 38: 218-225 [PMID: 21763074 DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.06.010]
- 52 Ramachandran P, Iredale JP. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM* 2012; 105: 813-817 [PMID: 22647759 DOI: 10.1093/qjmed/hcs069]
- 53 Ramakrishna G, Rastogi A, Trehanpati N, Sen B, Khosla R, Sarin SK. From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence. *Liver Cancer* 2013; 2: 367-383 [PMID: 24400224 DOI: 10.1159/000343852]
- 54 Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 181-194 [PMID: 24566915 DOI: 10.1038/nri3623]
- 55 Novak ML, Koh TJ. Phenotypic transitions of macrophages orchestrate tissue repair. *Am J Pathol* 2013; 183: 1352-1363 [PMID: 24091222 DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.06.034]
- 56 Aurora AB, Olson EN. Immune modulation of stem cells and regeneration. *Cell Stem Cell* 2014; 15: 14-25 [PMID: 24996166 DOI: 10.1016/j.stem.2014.06.009]
- 57 Eming SA, Hammerschmidt M, Krieg T, Roers A. Interrelation of immunity and tissue repair or regeneration. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20: 517-527 [PMID: 19393325 DOI: 10.1016/j.semcdb.2009.04.009]
- 58 Chazaud B. Macrophages: supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology* 2014; 219: 172-178 [PMID: 24080029 DOI: 10.1016/j.imbio.2013.09.001]

- 59 Novak ML, Koh TJ. Macrophage phenotypes during tissue repair. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 875-881 [PMID: 23505314 DOI: 10.1189/jlb.1012512]
- 60 Martin M, Herceg Z. From hepatitis to hepatocellular carcinoma: a proposed model for cross-talk between inflammation and epigenetic mechanisms. *Genome Med* 2012; 4: 8 [PMID: 22293089 DOI: 10.1186/gm307]
- 61 Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol* 2012; 56: 704-713 [PMID: 22120206 DOI: 10.1016/j.jhep.2011.09.020]
- 62 Luedde T, Kaplowitz N, Schwabe RF. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance. *Gastroenterology* 2014; 147: 765-783.e4 [PMID: 25046161 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018]
- 63 Stauffer JK, Scarzello AJ, Jiang Q, Wiltout RH. Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: a unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology* 2012; 56: 1567-1574 [PMID: 22378061 DOI: 10.1002/hep.25674]
- 64 Sica A, Erreni M, Allavena P, Porta C. Macrophage polarization in pathology. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72: 4111-4126 [PMID: 26210152 DOI: 10.1007/s00018-015-1995-y]

同行评价

本文综述了巨噬细胞亚群与肝病研究进展, 具有较好的学术价值。该文章创新性较强, 表达清晰。

编辑: 马亚娟 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

《世界华人消化杂志》正文要求

本刊讯 本刊正文标题层次为 0 引言; 1 材料和方法, 1.1 材料, 1.2 方法; 2 结果; 3 讨论; 4 参考文献。序号一律左顶格写, 后空 1 格写标题; 2 级标题后空 1 格接正文。以下逐条陈述: (1) 引言 应包括该研究的目的和该研究与其他相关研究的关系。(2) 材料和方法 应尽量简短, 但应让其他有经验的研究者能够重复该实验。对新的方法应该详细描述, 以前发表过的方法引用参考文献即可, 有关文献中或试剂手册中的方法的改进仅描述改进之处即可。(3) 结果 实验结果应合理采用图表和文字表示, 在结果中应避免讨论。(4) 讨论 要简明, 应集中对所得的结果做出解释而不是重复叙述, 也不应是大量文献的回顾。图表的数量要精选。表应有表序和表题, 并有足够具有自明性的信息, 使读者不查阅正文即可理解该表的内容。表内每一栏均应有表头, 表内非公知通用缩写应在表注中说明, 表格一律使用三线表(不用竖线), 在正文中该出现的地方应注出。图应有图序、图题和图注, 以使其容易被读者理解, 所有的图应在正文中该出现的地方注出。同一个主题内容的彩色图、黑白图、线条图, 统一用一个注解分别叙述。如: 图 1 萎缩性胃炎治疗前后病理变化。A: …; B: …; C: …; D: …; E: …; F: …; G: …。曲线图可按●、○、■、□、▲、△顺序使用标准的符号。统计学显著性用: ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ ($P > 0.05$ 不注)。如同一表中另有一套 P 值, 则^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$; 第 3 套为^e $P < 0.05$, ^f $P < 0.01$ 。 P 值后注明何种检验及其具体数字, 如 $P < 0.01$, $t = 4.56$ vs 对照组等, 注在表的左下方。表内采用阿拉伯数字, 共同的计量单位符号应注在表的右上方, 表内个位数、小数点、±、- 应上下对齐。“空白”表示无此项或未测, “-”代表阴性未发现, 不能用同左、同上等。表图勿与正文内容重复。表图的标目尽量用 t/min , $c/(\text{mol/L})$, p/kPa , V/mL , $t/^\circ\text{C}$ 表达。黑白图请附黑白照片, 并拷入光盘内; 彩色图请提供冲洗的彩色照片, 请不要提供计算机打印的照片。彩色图片大小 $7.5\text{ cm} \times 4.5\text{ cm}$, 必须使用双面胶条黏贴在正文内, 不能使用浆糊黏贴。(5) 志谢 后加冒号, 排在讨论后及参考文献前, 左齐。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

