

文章编号: 1004-0374(2013)12-1153-08

· 评述与综述 ·

补体系统及其在肝损伤再生中的作用

王 颖^{1,2}, 叶波平¹, 华子春^{2*}

(1 中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 210009; 2 南京大学医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘要: 补体系统是机体免疫防御机制的重要组成部分, 参与免疫识别和防御。近年来, 系统研究发现补体除免疫调节外, 还具有参与生殖发育、成骨、组织和器官再生等重要生理机能的作用。多项研究报道了补体活化和各种肝损伤/再生的关系, 对此进行综述, 以期促进对补体多样性功能的了解。

关键词: 补体系统; 肝损伤; 肝再生; 免疫反应

中图分类号: R392; R657.3 **文献标志码:** A

Complement and liver regeneration

WANG Ying^{1,2}, YE Bo-Ping¹, HUA Zi-Chun^{2*}

(1 School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2 The State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: Complement system is known as highly sophisticated immune defense mechanism and effector arm in host defense against serial infectious agents, such as cellular debris, apoptotic cells and foreign intruders. For recent decades, the traditional perception of complement in immunity has been drastically challenged by accumulating evidence for novel and unexpected functions. Generally, complement is now known to be involved in metabolism, reproduction, osteogenesis, tissue regeneration and stem cell biology, *etc.* In this review, recent discoveries are referred to discuss the previously under-appreciated role of complement in liver regeneration induced by various pathogens. The unintegrated effect of complement on regeneration priming and pro-inflammation modulates the balance between liver regeneration and injury, which determines the pathological process.

Key words: complement system; liver injury; liver regeneration; immune response

补体 (complement, C) 是机体固有免疫 (innate immunity) 的重要辅助效应系统, 因为是最初发现于血清中的不耐热蛋白, 可辅助或“补充”特异性抗体的杀菌作用而得名^[1]。现已发现补体是由 30 余种血浆可溶蛋白和细胞膜蛋白组成的、可被精密调控的反应系统, 其中包括可被级联激活的固有组分、受体及调节因子^[2]。作为体内最复杂的限制性蛋白水解系统, 补体位于机体防御的一线, 可迅速标记并清除入侵微生物或毒性成分, 介导体液免疫和细胞免疫, 是机体中重要的免疫调节和效应放大系统^[3-4]。

蛋白质组学、系统生物学等学科技术的发展, 使我们更清楚地认识到生物系统并非刚性、相互绝缘的, 而是动态且高度相互作用的网络。传统研究

认为补体的生理功能主要与免疫应答过程相关, 通过免疫识别和标记病原体后, 发挥其生物效应; 但近年来对补体功能的“系统”评价, 发现补体除免疫过程中的传统作用外, 还参与多种重要的生命活动^[5-6], 如生殖和发育、干细胞移植和分化、成骨作用、代谢调控、组织和器官再生等^[7-10]。

其中, 肝脏再生是指组织受损引发的, 多细胞、多因子、多通路共同参与、相互作用的复杂过程^[11]。近年来, 许多报道显示补体可参与机体代谢^[12]和

收稿日期: 2013-09-04; 修回日期: 2013-11-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(30572280, 308014-54); 科技部重大新药创制项目(2012ZX-09103301-018)

*通信作者: E-mail: zchua@nju.edu.cn; Tel: 025-83324605

动态平衡调节^[13-14],提示其在肝脏损伤再生过程中的作用,在此本文就补体的激活及其参与肝损伤再生的作用作一综述。

1 补体激活及其效应

补体系统可识别“自我”和“非我”成分,是机体免疫的重要调节因子和效应分子^[15],可协助抗原抗体相互作用,调节炎症反应,并直接清除异源物质和受损组织。自然条件下,补体通过低水平的“空转”表达(tick-over)及其调节因子的相互作用,保护机体免受外来致病原和自身免疫的损伤^[16]。在多种免疫因素的作用下,补体成分可通过经典途径、旁路途径和凝集素途径等三种方式激活并介导特征性的溶细胞效应或炎症反应。其中抗原抗体复合物可启动经典途径,而补体成分与外来致病原表面的糖基和脂多糖成分以抗原依赖的方式相互作用,启动旁路和凝集素途径^[17](图1)。

尽管激活物不同,但上述途径均可产生C3的水解酶,从而将三种途径汇聚于C3水解并导致C5转化酶的转化,由此诱导补体系统中主要效应分子:过敏毒素(C3a、C4a和C5a)、调理素(C3b和C4b)及由溶细胞补体成分(C5b、C6、C7、C8和C9)组装成的攻膜复合物(MAC)。因此,一方面,调理素C3b(或C4b)沉积于病原体表面,介导免疫黏附和调理吞噬,或诱导MAC的细胞溶解作用;另一方面,可溶性小分子活化产物C3a、C4a和C5a可作为过

敏毒素介导肥大细胞、内皮细胞的脱粒活化及免疫细胞趋化,造成局部炎症反应的放大^[18-21]。由此可见,C3和C5是补体系统级联激活的关键成分和标志物。

2 肝脏的损伤和再生

作为机体中最大的腺体器官,肝脏在机体中发挥着重要作用,包括脂肪、蛋白质、糖类和维生素的代谢和储存,胆汁分泌、解毒和排泄、机体防御、维持血容量等。肝脏位于胃肠道与机体其他部分之间,紧邻毛细胆管和血窦这样的导管系统,使其具有外分泌腺和内分泌腺的特征^[22],成为腹腔内脏大部分静脉血流的过滤器官^[23]。

独特的解剖学特性和脉管结构不仅有助于肝脏生理功能的发挥,也令其易受各种代谢产物、病毒、毒素、微生物、癌细胞等的损伤。病因包括原发性肝脏疾病(如病毒性肝炎和肝癌)以及其他常见疾病(如心脏代偿失调、肿瘤转移、酒精中毒和肝外感染等)的继发影响^[23]。鉴于其重要的生理功能和易感性,哺乳动物的肝脏进化出了速度、量度均超过其他器官的强大再生能力^[24-25]。对大鼠实施2/3肝部分切除后12~15h肝再生开始启动,5~7d肝体积即可恢复为原肝大小;人体正常肝可耐受70%肝切除,6个月左右肝功能可达正常水平^[26]。但是肝再生并非是脱分化细胞在损伤处的增殖,而是剩余部分的代偿性增生,因此,肝再生实质上是针对

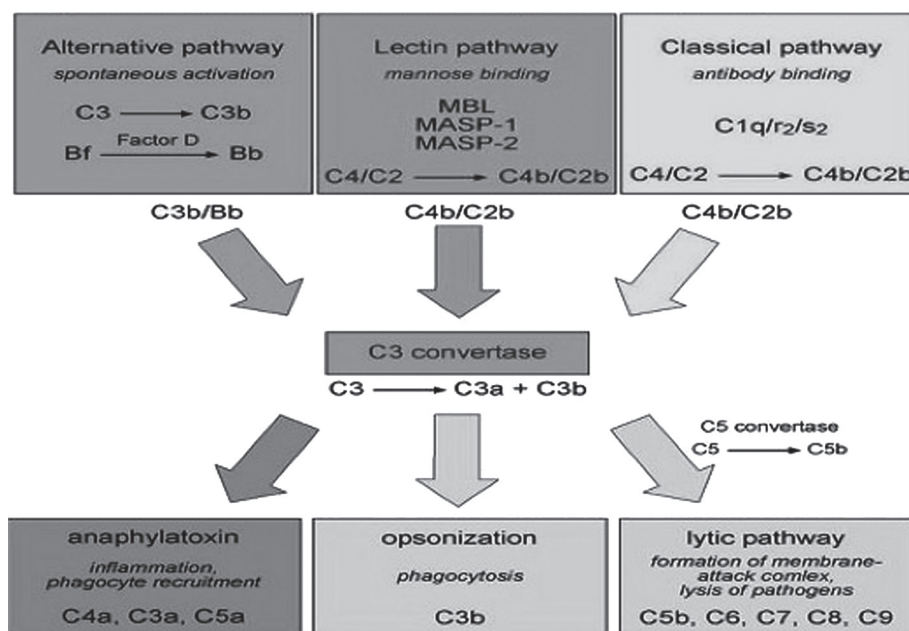


图1 补体活化途径

毒素或创伤等因素做出的代偿性增生和过度增长反应^[11, 27]。这一复杂过程的完成需要完善和精巧的调控系统, 多种细胞和信号途径参与其中^[28], 且按照一定时空顺序精确调节肝再生的各个阶段。

3 补体活化对不同原因所致肝脏损伤/再生过程的调节

3.1 创伤所致肝损伤再生

Higgins 和 Anderson^[29] 建立的大鼠 70% 肝切除模型 (partial hepatectomy, PH) 为肝再生机制研究提供了良好的基础, 也是目前应用最为广泛的再生研究模型。手术仅涉及创面细胞, 肝实质中没有明显的炎症损伤 (如炎症细胞浸润), 再生机制在于: 组织损伤后病原通过血流激活非实质细胞表达即早期细胞因子, 释放转录因子和生长因子, 促进 DNA 合成和细胞增殖, 使肝细胞重新进入细胞周期^[27]。分子机制研究表明, 肝切除后 TNF- α 和 IL-6 等再生起始因子的释放^[30] 可活化 NF- κ B 和 STAT-3 等转录激活因子, 从而上调 EGF、TGF- α 和 HGF 等再生效应因子的表达, 启动再生反应^[31] (图 2)。

利用部分肝切除 (PH) 模型, 许多研究结果显示补体系统参与了切除后肝再生过程, 且其中的关键组分 C3 和 C5 对于肝再生的启动至关重要。Strey 等^[32] 和 Markiewski 等^[33] 通过基因敲除鼠, 研究了 C3、C5 及其受体在肝切除再生过程中的作用。结果显示, 相对于野生型动物, C3 或 C5 基因

敲除鼠 (C3^{-/-} 或 C5^{-/-}) 部分肝切除后肝再生受损, 表现为较高的死亡率和明显的肝实质损伤。而 C3 和 C5 基因共敲除鼠手术后再生受阻的情况更为严重: 术后 44 h 组织学未见再生迹象, 肝功能和 DNA 合成均较单基因敲除组差; 但术前或术后即时给予过敏毒素 C3a 和 C5a 后肝再生水平恢复接近野生型, 而给予其中一种则再生能力仅部分恢复。这提示 C3 和 C5 以相对独立但又互相联系的方式参与肝再生的启动。对其机制的进一步研究显示: (1) C3 或 C5 缺失均破坏肝再生, 但 C3^{-/-} 和 C5^{-/-} 动物术后损伤程度不尽相同, 表现为 C3^{-/-} 动物术后死亡率、坏死和病变程度更高, 而 DNA 合成在 C5^{-/-} 组中表现为较野生组延迟而非 C3^{-/-} 中的显著下降^[32]; (2) C3^{-/-} 动物肝切除后 STAT-3、NF- κ B 较野生组显著下降^[32], 这与术后动物血清中 IL-6 变化幅度和 TNF 水平均显著下降^[33] 的现象具有一定对应性; (3) 药物阻断 C5a 受体 (C5a R) 几乎完全抑制肝再生反应, 且术后 TNF- α 、IL-6、NF- κ B、STAT-3 水平显著下降, 提示 C5a 通过与其受体的作用参与肝再生过程^[32], 这可能与补体影响了再生启动因子 (TNF- α 、IL-6) 及其诱导的转录因子 (NF- κ B、STAT-3) 的表达变化有关。

从上述结果看来, C3 作为补体系统的中心组分, 不仅影响到 C3a 活化产物的生成, 还阻碍其下游级联反应, 如 C5 的活化和作用等, 因此, C3 缺失对于动物肝再生的影响较 C5^{-/-} 更为严重; 但 C3/C5^{-/-} 动物中肝受损的叠加效果又说明 C5 依然具有

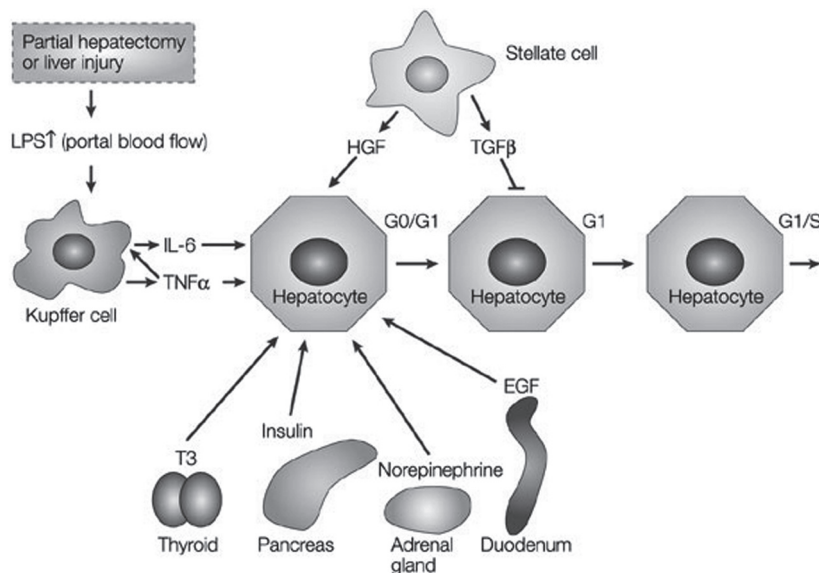


图2 肝脏部分切除或损伤后再生过程^[27]

相对独立的作用,这可能是通过与其在 Kupffer 细胞上的受体 (C5a R) 的相互作用,调节启动因子 (TNF- α 、IL-6) 表达水平,并诱导转录激活因子 (NF- κ B、STAT-3) 有关 (图 3^[32])。从 C3 和 C5 调节的细胞信号作用来看,补体系统的活化和肝保护机制应该是发生于肝再生的起始 (priming) 阶段,这也被实验所证实: C3^{-/-} 动物于术前 20 min 和术后 8 h 分别给予野生型动物血清以补充 C3,但肝保护效应却截然相反,术后给予血清组肝损伤严重,而术前给予血清组肝脏可获得较好的保护^[33],提示早期补体活化对于肝再生和保护至关重要,而损伤后期重建补体系统则不能逆转损伤,这可能与补体促进再生细胞的存活和增殖有关。有意思的是,研究显示,野生型动物中补体在肝切除后经历了 2 次活化,分别在术后 2 h 和 48 h 达到峰值^[33],早期的活化 (2 h) 参与肝保护和肝再生启动,而第二次活化则恰好与巨噬细胞清除受损组织的时间吻合^[23],鉴于补体在免疫调节和防御中的作用,二次活化可能在免疫清除的过程中发挥了重要作用,从而促进肝脏功能的恢复。另一方面,补体还具有调节物质和能量代谢的作用^[34-35],为促进肝再生的功能提供了其他角度的解释。He 等^[36]证实了 Strey 等^[32]的结果,发现 C3^{-/-} 动物肝切除后出现明显的脂肪变性和再生障碍,低剂量的 C3 代谢产物促酰化蛋白 (acylation stimulating protein, ASP) 可减轻 C3^{-/-} 动物肝损伤和脂肪变性程度。鉴于 ASP 是重要的脂肪代谢调节

因子,推测 C3 的缺乏导致 ASP 不足,减少脂肪水解和脂肪酸释放^[37],影响再生作用的能量供给;同时脂肪酸向肝脏的转运相对过量,引起脂肪堆积促进肝脏脂肪变性。另外,研究也显示 C5a 可刺激 Kupffer 细胞释放前列腺素间接促进葡萄糖产生^[38],可能为肝再生早期提供能量供给,促使肝细胞克服代谢障碍重新进入细胞周期^[39]。可见,补体维持代谢稳定的作用可能也参与了损伤/再生调节。

3.2 毒性肝损伤/再生

毒性肝损伤是由化学毒素 (或药物)、酒精、病毒及其代谢产物引起的肝实质损伤,其机制在于毒性物质对于细胞生化影响或持续的免疫损伤^[40]。不同原因所致的肝损伤中,必然涉及肝细胞的损伤和凋亡,使得免疫应激和再生过程并存^[24],但相对于切除造成的小范围损伤,毒素广泛影响细胞,从而引发 TNF 等炎症因子介导的免疫反应,往往造成比毒素或其代谢产物更严重的损伤^[41]。因此,毒性肝损伤中并行的免疫损伤和再生作用之间平衡的破坏是决定病程发展的重要因素。

3.2.1 CCl₄所致肝损伤/再生

CCl₄ 可造成细胞膜急性损伤,引起氧化应激和炎症反应^[42],造成肝实质细胞凋亡和损伤,是常用的化学性肝损伤模型。Markiewski 等^[43]和 Mastellos 等^[44]利用 CCl₄ 所致急性肝损伤模型,研究了 C3 和 C5 对毒性肝损伤再生的影响。结果显示 C3 和 C5 也参与了 CCl₄ 所致的肝损伤再生启动,

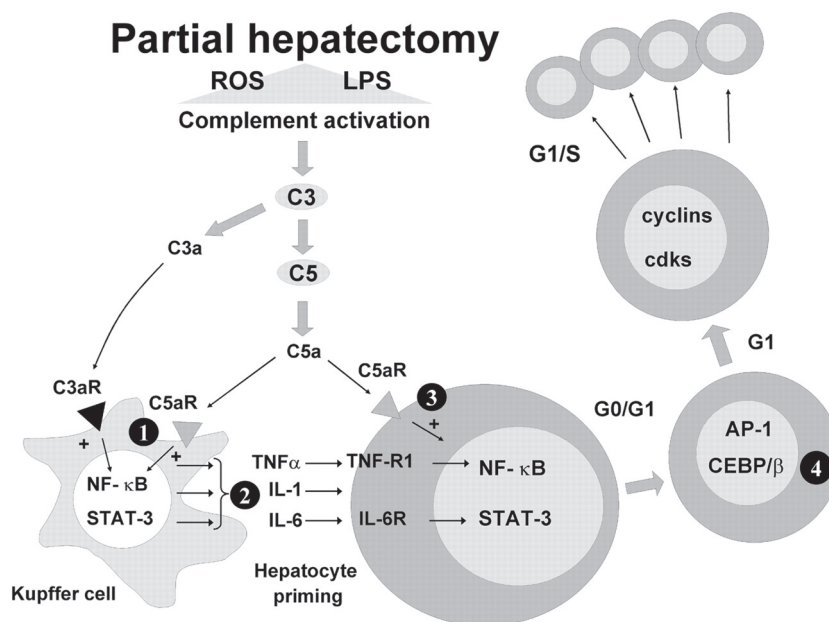


图3 补体参与肝切除后再生调节的可能机制^[32]

且与切除损伤再生中的作用方式类似。研究发现:(1) CCl_4 毒性损伤后, C3 经历 2 次激活, 分别于 2 h 和 48 h 达到峰值; 以补体抑制剂眼镜蛇毒因子 (CVF) 阻断 C3 后, 肝再生严重受阻, DNA 合成显著降低; $\text{C3}^{-/-}$ 动物在 CCl_4 处理后肝再生受损, 凋亡和坏死细胞清除延迟, 但注射 C3a 可恢复 $\text{C3}^{-/-}$ 动物的肝再生能力; $\text{C3aR}^{-/-}$ 动物在 CCl_4 处理后 DNA 合成显著降低^[43]; (2) C5 缺陷严重阻碍毒性肝损伤后的再生过程, 表现出持续性、弥散性的实质损伤和坏死, 肝细胞增殖周期明显延迟, 但造模前补充 C5 或 C5a 可显著改善肝再生; 同样, C5aR 的阻断也引起肝细胞增殖能力下降^[44]。

上述结果表明, C3 和 C5 活化是毒性损伤后肝再生的重要条件, 结合它们在肝切除后的相似作用, 说明它们在两种模型中具有相同的肝再生调节作用; 但 $\text{C3}^{-/-}$ 动物在损伤后除明显的再生障碍外, 还表现出延迟受损组织清除的效果。另一方面, $\text{C5}^{-/-}$ 动物在 CCl_4 作用后组织损伤更为弥散^[43], 提示两者在功能上也存在一些差异: C3 活化产物 C3b、iC3b 具有促进凋亡和吞噬坏死细胞的作用, 表现为肝损伤后期对受损实质的清除, 发挥免疫修复作用; 而 C5 除肝再生调节功能外还具有细胞保护的作用。

3.2.2 酒精性肝损伤/再生

酒精性肝病在世界范围内是一种发病率很高的肝脏疾病, 酒精的急性或慢性作用均可抑制肝再生^[45-46], 机制可能与乙醇代谢产生自由基引起脂质过氧化和抗氧化剂的耗竭有关, 造成肝损伤并引发持续的炎症反应, 导致疾病发生^[22, 47]。除酒精外, 感染、内毒素、氧化应激等可加剧酒精性肝损伤, 而这些也正是补体的活化因素, 考察补体与酒精所致肝损伤和修复的关系可能有助于其机制的阐明。

Jarvelainen 等^[48]发现酒精诱导动物肝脏中 C1、C3、C8 和 C9 沉积增加, 而补体的抑制调节因子 Crry 和 CD59 表达下调, 说明酒精可诱导补体活化, 并增强肝脏对补体活化作用的敏感性, 提示补体可能促进酒精诱导的损伤。补体成分 C3 和 C6 对酒精性肝损伤具有不同的作用, $\text{C3}^{-/-}$ 动物可耐受或显著减轻酒精诱导的急性或慢性肝脏脂肪变性^[49], 反观 $\text{C6}^{-/-}$ 动物则对酒精损伤更敏感^[50]。这与基因芯片的研究结果具有相关性: 无论 C3 基因敲除与否, 酒精处理整体上调了替代途径和经典途径中活化成分的表达, 但调节因子 H 因子、D 因子和 C4BP 及下游的末端补体成分 (TCCs) 降低, 提示补体的调理吞噬和炎症作用增强, 并可能参与酒精性肝病

程发展^[51]。

毒性肝损伤机制研究已证明, 包括酒精在内的肝毒素造成细胞损伤, 引发免疫应激反应, 调节 IL-6 及其下游因子 STAT-3, 如促进炎症因子 TNF- α 的表达等, 免疫细胞 (Kupffer 细胞、中性粒细胞、吞噬细胞等) 的过度防御加剧周边细胞损伤, 延滞再生过程^[52-54]。半乳糖胺和 TNF 等过度炎症应激导致的肝损伤过程中, 也具有类似的机制^[55]。从补体活化引发的细胞信号变化来看, 补体的参与可加剧毒性肝损伤。另一方面, C3 和 C6 之间看似矛盾的作用, 从一定程度上也反映了调控体系的复杂性。尽管 C3 可加剧炎症损伤, 但其下游 C6 等补体组分则可促进 MAC 形成, 清除和裂解受损细胞和病原体, 减轻炎症发生, 有助于病灶的清除和损伤修复, 这可能解释了补体下游组分对肝细胞的保护作用。另外, C3 还具有调节脂质代谢的作用, 而病理状态下的脂质代谢失调可能也与促炎症反应相关^[50]。

3.2.3 病毒性肝损伤/再生

病毒性肝炎是由多种病毒引起的肝脏炎症, 具有极高的发病率和传染性, 尤以 HBV 和 HCV 引发的乙型和丙型肝炎构成急性肝炎的主体, 且是发展为慢性肝病、肝硬化和肝癌的重要诱因^[56]。尽管其机制尚不明确, 但免疫应激及其所致的损伤发挥了重要作用^[57]。近年来, 关于补体与病毒性肝病的关系也有一些报道。

Qu 等^[57]通过基因芯片研究发现, HBV 转基因动物肝脏中补体调节因子 CD59 水平明显下降; 细胞水平上, HBV 病毒转染可诱导肝细胞系中 CD59 表达水平大幅下降, 并对补体介导的溶细胞效应更为敏感; 而 HBV 感染患者肝脏中 CD59 水平降低的现象也同样存在, 提示补体活化在 HBV 感染过程中具有致病效应。

HCV 感染机制的研究发现, 补体活化同样参与了 HCV 的致病过程。HCV 核心蛋白特异地结合于 C1q 受体的球形头部 (gC1qR)^[58] 并抑制外周血液中 T 细胞的增殖, 减少 IL-2 及其受体、CD69 和 IFN- γ 等表达, 抑制细胞的抗病毒作用^[59]。HCV 核心蛋白限制性表达动物的基因芯片分析显示, 其引发的炎症、脂肪变性、纤维化等病变与补体 (C3) 的上调有关, 且注射补体调节因子 CD55 可抑制炎症^[60]。同时, 补体的活化可能与病变恶化有关, HCV 感染恶变肝癌患者血液的蛋白芯片检测显示, 其中 C3a 水平较普通 HCV 患者和正常人群异常升高, 且癌变早期患者治疗后 C3a 水平下降, 暗示

C3a 可作为 HCV 感染后癌变的检测指标^[61]。

3.3 肝脏缺血/再灌注肝损伤

肝脏缺血/再灌注损伤 (ischemia-reperfusion injury, IRI) 是一种临床常见的由创伤、休克、脏器梗死、心力衰竭及器官移植等引起的实质损伤^[22]。血液、营养和供氧的暂时性阻断, 可造成肝细胞不同程度的损伤, 而恢复血氧供应(再灌注)一定时间内, 损伤又因循环体系中炎症因子和吞噬蛋白的作用加重^[62]。损伤后补体活化促进中性粒细胞聚集、收缩平滑肌细胞、增加血管通透性、引发炎症, 造成细胞受损、脂质过氧化等^[63], 而缺血阶段的这些损伤在再灌注阶段通过微循环血流进一步加剧, 造成器官功能受损甚至衰竭^[62, 64]。Nwose 等^[65]和 Arumugam^[66]分别阻断补体活化和 C5aR 的作用, 可促进 IRI 后肝细胞保护和肝功能恢复; 而 He 等^[67]在 C3^{-/-}动物中以及 Morris 等^[68]特异性抑制 MAC 后也获得了类似的结果。这些都说明补体活化参与缺血/再灌注损伤, 提示补体抑制可为这种损伤的治疗提供参考。

值得注意的是, 就肝切除及易并发的缺血/再灌注损伤来看, 补体在其中的作用是相对的, 表现为肝切除早期补体活化可启动再生和保护肝细胞, 而继发的缺血/再灌注过程中, 补体却具有加剧炎症损伤的效果。He 等^[36]研究了肝切除以及缺血/再灌注损伤过程中补体的作用, 认为其中存在一个依赖于补体水平的损伤/再生平衡, 补体活化程度可导致平衡向不同方向的倾斜。对 C3^{-/-}动物注射低剂量促酰化蛋白 ASP 可促进再生, 但注射高剂量 ASP 却取得了相反的效果, 野生型(C3^{+/+}动物)给予不同剂量 ASP 均造成肝损伤, 似乎说明补体活化超过一定上限, 可使肝再生向肝损伤转变。另外, 利用 C3 的抑制剂 CR2-Crry 也获得了类似结果: 肝切除后即时以大剂量 CR2-Crry 抑制 C3 可造成严重损伤, 而相对生理盐水对照组, 低剂量 CR2-Crry 处理后损伤明显减弱且促进细胞增殖, 暗示肝切除后的再生需要补体活化超过一定下限。进一步以部分切除合并 IRI 模型研究 C3^{-/-}、不同剂量 CR2-Crry 处理组肝损伤/再生的效果, 结果显示低剂量 CR2-Crry 组肝损伤程度较其他各组明显减弱, 证明补体活化水平恰好处于合适的阈值范围内时, 促使肝损伤/再生之间的平衡向有利于再生的方向转化。

4 小结

补体系统作为机体免疫的重要组成部分, 具有

完整的调节体系和级联效应, 参与固有免疫和获得性免疫调节。随着研究的深入, 补体在免疫范畴之外的作用被逐渐地揭示出来, 许多研究指向补体活化对于肝再生的作用, 这大大刷新了对于补体功能的认识。

常见的肝再生模型显示, 早期补体的活化对于肝再生的启动具有重要意义, 这可能与信号调节和维持体内能量代谢有关。另一方面, 某些损伤过程中, 严重的实质损伤和继发的炎症反应对机体自身的损伤更甚于病原物本身, 而补体作为免疫系统中的重要组分, 在此过程中则主要显示出致病效果。

这两种看似相反的效果或许可以从以下角度进行解释。(1) 肝损伤机制的差异, 如手术切除后炎症反应较轻, 而毒性损伤过程中炎症是主要的致病因素。(2) 机体调控系统的复杂性。补体活化可诱导 TNF- α 和 IL-6 的表达升高, 而两者作用相互对立: TNF- α 作为公认的促炎症和凋亡因子, 与多种肝脏损伤和坏死过程相关^[69-70]; IL-6 是增殖和再生因子, 具有肝保护作用^[71-73]。但两者却能互相影响和调控, 使得机体最终表现出损伤或再生的结果。(3) 补体功能的多样性。补体多样化的功能, 如对于蛋白质、脂类和糖类代谢的调节作用, 再生后期诱导的免疫清除等, 可能也参与了损伤/再生调控并影响调控的结果。(4) 补体活化作用及其调控的精确平衡对组织稳态的影响。上述这些因素的共同作用造就了补体系统在调节肝再生功能上的多样性, 进一步的研究对于阐明肝再生机制和补体效果具有重要意义。

[参 考 文 献]

- [1] Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1058-66
- [2] Basiglio C, Arriaga S, Pelusa F, et al. Complement activation and disease: protective effects of hyperbilirubinaemia. *Clin Sci*, 2010, 118: 99-113
- [3] Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, et al. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol*, 2010, 11(9): 785-97
- [4] Whaley K, Schwaeble W. Complement and complement deficiencies. *Semin Liver Dis*, 1997, 17(4): 297-310
- [5] Lambris JD. Complement: More than killing. *Semin Immunol*, 2013, 25: 1
- [6] Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The complement system: an unexpected role in synaptic pruning during development and disease. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 369-89
- [7] Mastellos D, Lambris JD. Complement: more than a 'guard' against invading pathogens? *Trends Immunol*,

- 2002, 23(10): 485-91
- [8] Mastellos D, Andronis C, Persidis A, et al. Novel biological networks modulated by complement. *Clin Immunol*, 2005, 115(3): 225-35
- [9] Mastellos D. From atoms to systems: a cross-disciplinary approach to complement-mediated functions. *Mol Immunol*, 2004, 41(2-3): 153-64
- [10] Heeger PS, Kemper C. Novel roles of complement in T effector cell regulation. *Immunobiology*, 2012, 217(2): 216-24
- [11] Fausto N, Campbell JS, Riehle KJ. Liver regeneration. *Hepatology*, 2006, 43(2 Suppl 1): S45-53
- [12] Phieler J, Garcia-Martin R, Lambris JD, et al. The role of the complement system in metabolic organs and metabolic diseases. *Semin Immunol*, 2013, 25(1): 47-53
- [13] Schoengraf P, Lambris JD, Recknagel S, et al. Does complement play a role in bone development and regeneration? *Immunobiology*, 2013, 218(1): 1-9
- [14] Mastellos DC, DeAngelis RA, Lambris JD. Complement-triggered pathways orchestrate regenerative responses throughout phylogenesis. *Semin Immunol*, 2013, 25(1): 29-38
- [15] Atkinson JP, Farries T. Separation of self from non-self in the complement system. *Immunol Today*, 1987, 8(7-8): 212-5
- [16] Qin X, Gao B. The complement system in liver diseases. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(5): 333-40
- [17] Carroll MC. The complement system in regulation of adaptive immunity. *Nat Immunol*, 2004, 5(10): 981-6
- [18] Kemper C, Atkinson JP. T-cell regulation: with complements from innate immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006, 7(1): 9-18
- [19] Hugli TE. Biochemistry and biology of anaphylatoxins. *Complement*, 1986, 3(3): 111-27
- [20] Köhl J, Bitter-Suermann D. Anaphylatoxins[M]// Whaley K, Loss M, Weiler J (eds). *Complement in Health and Disease*. United Kingdom: Kluwer, 1993: 299-324
- [21] Leslie M. The new view of complement. *Science*, 2012, 337: 1034-7
- [22] 梁扩寰, 李绍白. 肝脏病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003: 32-7
- [23] Markiewski M, Deangelis R, Lambris J. Liver inflammation and regeneration: Two distinct biological phenomena or parallel pathophysiologic processes? *Mol Immunol*, 2006, 43(1-2): 45-56
- [24] Michalopoulos GK. Liver regeneration. *Mol Pathol Liver Dis*, 2011: 261-78
- [25] Markiewski MM, DeAngelis RA, Foukas PG, et al. Complement-A regulator of pro-survival pathways in liver regeneration. *Mol Immunol*, 2007, 44(1-3): 213-4
- [26] Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol*, 2000, 32(1 Suppl): 19-31
- [27] Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(10): 836-47
- [28] Sun BC, Karin M. Inflammation and liver tumorigenesis. *Front Med*, 2013: 1-13
- [29] Higgins G, Anderson R. Experimental pathology of the liver I: Restoration of the liver of the white rat following partial surgical removal. *Arch Pathol*, 1931, 12: 186-202
- [30] Colle I, Verhelst X, Vanlander A, et al. Pathophysiology and management of post resection liver failure. *Acta Chir Belg*, 2013, 113(3): 155-61
- [31] Fausto N, Laird AD, Webber EM. Liver regeneration. 2. Role of growth factors and cytokines in hepatic regeneration. *FASEB J*, 1995, 9(15): 1527-36
- [32] Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, et al. The Proinflammatory mediators C3a and C5a Are essential for liver regeneration. *J Exp Med*, 2003, 198(6): 913-23
- [33] Markiewski MM, DeAngelis RA, Strey CW, et al. The Regulation of liver cell survival by complement. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5412-8
- [34] van Greevenbroek MM. The expanding role of complement in adipose tissue metabolism and lipoprotein function. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(4): 353-4
- [35] Takahashi M, Iwaki D, Endo Y, et al. Contributions of MASP-1 and MASP-3 to fat metabolism by activation of complement factor D. *Mol Immunol*, 2009, 46(14): 2828-
- [36] He S, Atkinson C, Qiao F, et al. A complement-dependent balance between hepatic ischemia/reperfusion injury and liver regeneration in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119(8): 2304-16
- [37] Xia Z, Stanhope KL, Digitale E, et al. Acylation-stimulating protein (ASP)/complement C3adesArg deficiency results in increased energy expenditure in mice. *J Biol Chem*, 2004, 279(6): 4051
- [38] Schieferdecker HL, Pestel S, Püschel GP, et al. Increase by Anaphylatoxin C5a of glucose output in perfused rat liver via prostanoids derived from nonparenchymal cells: Direct action of prostaglandins and indirect action of thromboxane A2 on hepatocytes. *Hepatology*, 1999, 30(2): 454-61
- [39] Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ, et al. The complement cascade as a mediator of tissue growth and regeneration. *Inflamm Res*, 2010: 1-9
- [40] Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis*, 2002, 22(2): 137-44
- [41] Jones BE, Czaja MJ. III. Intracellular signaling in response to toxic liver injury. *Am J Physiol*, 1998, 275(5 Pt 1): G874-8
- [42] Zamara E, Galastri S, Aleffi S, et al. Prevention of severe toxic liver injury and oxidative stress in MCP-1-deficient mice. *J Hepatol*, 2007, 46(2): 230-8
- [43] Markiewski MM, Mastellos D, Tudoran R, et al. C3a and C3b activation products of the third component of complement (C3) are critical for normal liver recovery after toxic injury. *J Immunol*, 2004, 173(2): 747-54
- [44] Mastellos D, Papadimitriou JC, Franchini S, et al. A novel role of complement: mice deficient in the fifth component of complement (C5) exhibit impaired liver regeneration. *J Immunol*, 2001, 166(4): 2479-86
- [45] Duguay L, Coutu D, Hetu C, et al. Inhibition of liver regeneration by chronic alcohol administration. *Gut*, 1982, 23(1): 8-13
- [46] Carter EA, Wands JR. Ethanol-induced inhibition of liver

- cell function: I. Effect of ethanol on hormone stimulated hepatocyte DNA synthesis and the role of ethanol metabolism. *Alcoholism. Clin Exp Res*, 1988, 12(4): 555-62
- [47] Hoek JB, Pastorino JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol*, 2002, 27(1): 63-8
- [48] Jarvelainen HA, Vakeva A, Lindros KO, et al. Activation of complement components and reduced regulator expression in alcohol-induced liver injury in the rat. *Clin Immunol*, 2002, 105(1): 57-63
- [49] Bykov I, Junnikkala S, Pekna M, et al. Complement C3 contributes to ethanol-induced liver steatosis in mice. *Ann Med*, 2006, 38(4): 280-6
- [50] Bykov IL, Väkevä A, Järveläinen HA, et al. Protective function of complement against alcohol-induced rat liver damage. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(12): 1445-54
- [51] Bykov I, Junnikkala S, Pekna M, et al. Effect of chronic ethanol consumption on the expression of complement components and acute-phase proteins in liver. *Clin Immunol*, 2007, 124(2): 213-20
- [52] McClain CJ, Song Z, Barve SS, et al. Recent advances in alcoholic liver disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiology-Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(3): G497-502
- [53] You M, Crabb DW. Recent advances in alcoholic liver disease II. Minireview: molecular mechanisms of alcoholic fatty liver. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(1): G1-6
- [54] Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, et al. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci*, 2002, 65(2): 166
- [55] Libert C, Wielockx B, Grijalba B, et al. The role of complement activation in tumour necrosis factor-induced lethal hepatitis. *Cytokine*, 1999, 11(8): 617-25
- [56] Rehermann B, Nascimbeni M. Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(3): 215-29
- [57] Qu Z, Liang X, Liu Y, et al. Hepatitis B virus sensitizes hepatocytes to complement-dependent cytotoxicity through downregulating CD59. *Mol Immunol*, 2009, 47(2-3): 283-9
- [58] Rehermann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest*, 2009, 119(7): 1745-54
- [59] Stoermer KA, Morrison TE. Complement and viral pathogenesis. *Virology*, 2011: 362-73
- [60] Chang ML, Yeh CT, Lin DY, et al. Hepatic inflammation mediated by hepatitis C virus core protein is ameliorated by blocking complement activation. *BMC Med Genomics*, 2009, 2(1): 51-61
- [61] Kanmura S, Uto H, Sato Y, et al. The complement component C3a fragment is a potential biomarker for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol*, 2009, 45(4): 459-67
- [62] Linfert D, Chowdhry T, Rabb H. Lymphocytes and ischemia-reperfusion injury. *Transplant Rev*, 2009, 23(1): 1-10
- [63] Lehmann T. Impact of inhibition of complement by sCR1 on hepatic microcirculation after warm ischemia. *Microvasc Res*, 2001, 62(3): 284-92
- [64] Montalvojavé E, Escalantetattersfield T, Ortegalgado J, et al. Factors in the pathophysiology of the liver ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*, 2008, 147(1): 153-9
- [65] Nwose PE, Regueira FM, Sierra A, et al. Effect of treatment with tranexamic acid on complement activation and ischemia reperfusion in liver transplantation in pigs. *Transplant Proc*, 1999, 31(6): 2431-2
- [66] Arumugam T. Protective effect of a human C5a receptor antagonist against hepatic ischaemia-reperfusion injury in rats. *J Hepatol*, 2004, 40(6): 934-41
- [67] He S, Atkinson C, Evans Z, et al. A role for complement in the enhanced susceptibility of steatotic livers to ischemia and reperfusion injury. *J Immunol*, 2009, 183(7): 4764-72
- [68] Morris K, He S, Atkinson C, et al. The terminal pathway of complement in hepatic ischemia/reperfusion injury and regeneration. *Mol Immunol*, 2010, 47(13): 2209
- [69] Schwabe RF, Brenner DA. Mechanisms of liver injury. I. TNF- α -induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 290(4): G583-9
- [70] Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science*, 2002, 296(5573): 163-5
- [71] Galun E, Axelrod JH. The role of cytokines in liver failure and regeneration: potential new molecular therapies. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1592(3): 345-58
- [72] Kovalovich K, Li W, DeAngelis R, et al. Interleukin-6 protects against Fas-mediated death by establishing a critical level of anti-apoptotic hepatic proteins FLIP, Bcl-2, and Bcl-xL. *J Biol Chem*, 2001, 276(28): 26605-13
- [73] Peters M, Blinn G, Jostock T, et al. Combined interleukin 6 and soluble interleukin 6 receptor accelerates murine liver regeneration. *Gastroenterology*, 2000, 119(6): 1663-71