

DOI: 10.13376/j.cbls/2021040

文章编号: 1004-0374(2021)03-0363-11

肝巨噬细胞与肝星状细胞交互作用对 肝纤维化发生与逆转的影响

陶山¹, 李倩¹, 陈阳¹, 范妤^{1*}, 郭东艳², 翟秉涛², 史晓燕¹, 段丽芳¹

(1 陕西中医药大学基础医学院, 咸阳 712046; 2 陕西中医药大学药学院, 咸阳 712046)

摘要: 肝纤维化是由各种病因所导致的肝脏病理性反应, 是发展成肝硬化甚至肝癌的必经途径。以往研究发现, 肝纤维化甚至是肝硬化早期都可以通过一定的干预治疗抑制与逆转病情, 该过程有多种肝实质以及非实质细胞参与, 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)与肝巨噬细胞是肝纤维化进程中关键的细胞类型。HSCs是肝纤维化的核心细胞, 而肝巨噬细胞是肝纤维化进程中的主要调控细胞, HSCs与巨噬细胞间可通过分泌趋化因子、炎症因子以及凋亡因子诱导双方细胞的活化、分化、增殖和凋亡, 并且能够调节细胞外基质(ECM)的生成与降解, 进而影响肝纤维化的发生发展与抑制逆转。该文立足于HSCs与肝巨噬细胞的各自特征性功能, 通过对它们之间的相互影响的阐述, 探究两者在促进与逆转肝纤维化中的作用, 以期探究肝纤维化复杂病理过程中的机制, 为治疗逆转肝纤维化提供新的思路 and 有效靶点。

关键词: 肝纤维化; 肝星状细胞; 肝内巨噬细胞; 相互作用; 促进; 逆转

中图分类号: R363; R575.2 文献标志码: A

Effect of interaction between hepatic macrophages and hepatic stellate cells on the occurrence and reversion of hepatic fibrosis

TAO Shan¹, LI Qian¹, CHEN Yang¹, FAN Yu^{1*}, GUO Dong-Yan²,
ZHAI Bing-Tao², SHI Xiao-Yan¹, DUAN Li-Fang¹

(1 The Basic Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2 College of Pharmacy, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

Abstract: Liver fibrosis is a pathological reaction of the liver caused by various etiologies, and it is the only way to develop into cirrhosis and even liver cancer. Previous studies have found that liver fibrosis and even early cirrhosis can be inhibited and reversed by certain interventions. This process involves a variety of liver parenchyma and non-parenchymal cells, hepatic stellate cells (HSCs) and liver macrophages are a key cell type in the process of liver fibrosis. HSCs are the core cells of liver fibrosis, and liver macrophages are the main regulatory cell in the process of liver fibrosis. HSCs can induce the activation, differentiation, proliferation and apoptosis of liver macrophages through the secretion of chemokines, inflammatory factors and apoptosis factors and vice versa. They also can regulate the production and degradation of extracellular matrix (ECM), which in turn affects the development and inhibition of liver fibrosis. Based on the respective characteristic functions of HSCs and liver macrophages, this article explores the role of the two in promoting and reversing liver fibrosis by explaining their mutual influence, with a view to explore the complex pathological process of liver fibrosis and to provide new ideas and effective targets for the treatment and reversal of liver fibrosis.

Key words: hepatic fibrosis; hepatic stellate cells; intrahepatic macrophages; interaction; promotion; reversal

收稿日期: 2020-09-08; 修回日期: 2020-12-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(81703925); 陕西省中药基础与新药研究重点实验室开放基金(2017KF03); 陕西中医药大学创新团队项目(2019-YL14); 陕西省科技厅项目(2021JM-472)

*通信作者: E-mail: 2111006@sntcm.edu.cn; Tel: 029-38185180

肝纤维化是肝脏对各种慢性刺激损伤的修复反应^[1-3], 肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)与肝巨噬细胞在肝纤维化中的相互作用近年来被广泛关注。HSCs的激活是肝纤维化发展过程中的核心环节^[4]。在肝纤维化中, 活化的HSCs合成更多细胞外基质并过度沉积于肝组织导致肝纤维化的发生, 同时产生多种趋化因子导致巨噬细胞和炎症细胞在肝内聚集, 刺激肝巨噬细胞的活化, 加重肝脏炎症反应, 促进肝纤维化的发展。激活后的巨噬细胞则可通过分泌细胞因子使HSCs进一步活化与增殖, 形成正反馈调节, 放大纤维化级联反应。而在肝纤维化逆转期, 肝巨噬细胞通过分泌凋亡因子以及基质金属蛋白酶(MMPs), 促进活化型HSCs的凋亡、细胞外基质的降解。HSCs也可通过细胞间的受体作用使巨噬细胞向抗纤维化表型转化, 从而抑制肝纤维化的发展。因此, 肝巨噬细胞与HSCs的相互影响在调控肝纤维化的发生与逆转中发挥着双刃剑的作用。本文将从肝巨噬细胞与HSCs间的相互影响在促纤维化与逆转纤维化两个不同方向阐述二者间的作用。

1 HSCs

HSCs位于内皮细胞和肝细胞之间的Disse腔隙, 是产生ECM的主要细胞。在正常生理条件下, 其主要功能为贮存和代谢维生素A、储存脂滴与甘油三酯、分泌载脂蛋白A等。当肝脏受到急性或慢

性损伤时, HSCs邻近的肝细胞、内皮细胞、血小板以及免疫细胞等产生一系列细胞因子, 其中包括肝细胞源性高迁移率族蛋白B1 (HMGB1)、ROS、转化生长因子(TGF- β)、半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)、CCL2、CCL5等刺激HSCs活化。此阶段被称为HSCs的启动阶段^[5-7]。被激活的HSCs脂滴减少或消失, 并表达具有收缩功能的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA), 继而转化为具有较强增殖、迁移和分泌能力的肌成纤维细胞(myofibroblasts, MFBs)^[8]。目前, 大量研究表明, HSCs活化是肝纤维化发展过程的核心。活化后的HSCs在持续受到邻近细胞旁分泌细胞因子刺激的同时, 还通过自分泌细胞因子(TGF- β 1、PDGF、CTGF、CCL2、CCL3、CCL5、CX3CL1等)维持自身活化状态, 并且激活更多静止状态的HSCs, 进一步扩大活化反应。此阶段被称为HSCs活化的持续阶段。被激活的HSCs产生大量的金属蛋白酶抑制剂(TIMPs), 导致TIMPs与MMPs的比例失衡, 影响ECM的降解, 使肝纤维化进一步加重(图1)。除此之外, HSCs还具有非专职抗原呈递的免疫调节功能, 通过上调趋化因子与黏附分子的表达(如E-选择蛋白、VCAM-1、ICAM-1), 招募炎症细胞向损伤的肝脏部位聚集浸润, 使肝脏炎症反应加重, 促进肝纤维化发展^[9-11]。

2 肝巨噬细胞

肝巨噬细胞属于全身单核-吞噬细胞系统, 根

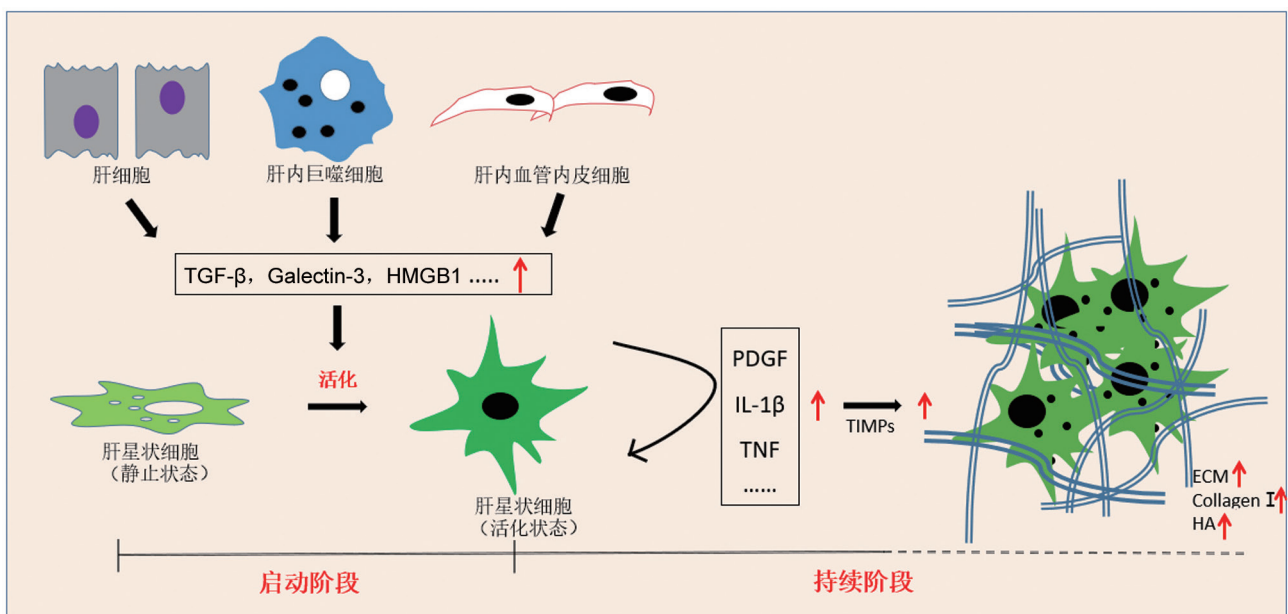


图1 肝内多种细胞参与肝星状细胞活化的启动及持续

据其来源可分为两类:一类是从胚胎时期定居入肝脏的固有巨噬细胞,被称为枯否细胞(Kupffer cells, KCs),它们来源于卵黄囊发育的红系祖细胞(erythromyeloid progenitor, EMP)^[12]。在生理稳态下, KCs可进行自我增殖、维持肝内巨噬细胞数量,是体内数量最多的定居型巨噬细胞^[13]。KCs位于肝血窦内,与肠道入肝的静脉血密切接触,可迅速识别病原体以及异物并启动免疫反应,是肝脏损伤后的第一反应者^[14-15]。另一类肝巨噬细胞是由单核细胞分化而成的,称为单核巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MDMs)^[15]。在肝脏受到各种病理因素影响时,单核细胞被招募进入肝组织,部分转化为肝巨噬细胞,补充已消耗的巨噬细胞,并发挥促炎、促纤维化的作用^[15-17]。

肝巨噬细胞可对各种刺激做出不同反应,其中,在干扰素- γ (IFN- γ)和肿瘤坏死因子刺激下分化的巨噬细胞为M1型巨噬细胞,又被称为经典途径激活巨噬细胞;在IL-4与IL-13刺激下分化的巨噬细胞为M2型巨噬细胞,即替代途径激活的巨噬细胞^[18]。这两种巨噬细胞在细胞转录谱以及功能作用方面体现了高度的差异。M1型巨噬细胞高表达促炎细胞因子(IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 等)、趋化因子(CCL-2、CCL-3等)、杀伤性分子(ROS、NO等),发挥其促炎及病菌清除等防御功能^[19]。M2型巨噬细胞分泌TGF- β 、PDGF、IL-10等细胞因子并表达清道夫受体、甘露糖受体、半乳糖受体,在抑制炎症和肝脏修复中发挥重要作用。

不同类型的巨噬细胞在内环境稳态的维持、特定病原体感染的应答以及组织重塑等多种生理和病理过程中发挥着不同的作用^[19]。其中, M1巨噬细胞可分泌多种促炎因子促进HSCs活化,是肝纤维化发展中的重要细胞,但在肝纤维化消退期, M1巨噬细胞又可通过吞噬凋亡的细胞碎片以及分泌金属蛋白酶促进ECM的降解,对肝纤维化起到抑制和逆转的作用。M2巨噬细胞可通过分泌IL-10抑制HSCs的活化,但M2巨噬细胞是TGF- β 的主要分泌细胞, TGF- β 可诱导HSCs活化并促进TIMPs的过表达,阻止ECM的降解。故巨噬细胞对肝纤维化的调节作用主要是因其分泌细胞因子的不同导致的结果。

3 肝巨噬细胞与HSCs的交互作用促进肝纤维化形成

肝巨噬细胞与HSCs之间的交互作用是影响肝

纤维化进程的重要环节。在肝纤维化形成过程中,促纤维化巨噬细胞通过趋化因子将单核细胞、炎症细胞以及HSCs募集至损伤部位,同时分泌多种细胞因子使HSCs活化并大量增殖(图2)。而被激活的HSCs则通过分泌趋化因子募集更多的巨噬细胞以及单核细胞,并通过影响单核细胞的分化以及巨噬细胞的表型,促进肝纤维化的进展。

3.1 巨噬细胞对HSCs的募集作用

在肝损伤发生后,活化的肝巨噬细胞通过趋化因子将单核细胞、炎症细胞以及HSCs趋化至受损区域。其中CCL2与CCL5是肝巨噬细胞表达的主要作用于HSCs的趋化因子。

在肝脏受到损伤后,巨噬细胞通过表达CCL2向肝脏损伤区域募集大量的单核细胞与HSCs,并通过CCL2作用于HSCs上的CCR2受体促进HSCs活化。此外,进入肝脏的单核细胞也通过产生炎症因子与细胞因子进一步活化更多的HSCs,使其向MFBs转化^[10,20-22]。CCL5则通过CCR1与CCR5受体,在肝纤维化中发挥作用。CCR1与CCR5受体皆存在于HSCs表面,但CCR5在HSCs迁移与激活中发挥主要作用^[23]。在研究中发现, CCL5/CCR5通过磷酸化ERK诱导HSCs激活,调节肝纤维化进程^[24]。

而被激活的HSCs也通过自分泌表达CCL2与CCL5,进一步募集并激活未活化的HSCs,促进肝纤维化的进一步发展^[25]。因此,靶向CCL2/CCR2与CCL5/CCR5对HSCs的募集与肝纤维化的发展有着重要的意义。有研究显示,用CCR2/CCR5双抑制剂可抑制单核细胞以及HSCs的募集并降低HSCs的活化率以及I型胶原和TIMPs的表达,在一定程度上可抑制纤维化进展^[26-27]。

3.2 巨噬细胞参与HSCs的活化

HSCs活化是肝纤维化的中心环节。在肝纤维化进程中,巨噬细胞产生多种细胞因子,如TGF- β 、Galectin-3和IL-6均可刺激HSCs活化,导致肝纤维化的生成、促进肝纤维化的发展(图2)。

3.2.1 TGF- β 1

TGF- β 1是公认的激活HSCs并致肝纤维化的关键细胞因子^[28]。巨噬细胞在活化后产生大量TGF- β ,刺激HSCs向MFBs的转化。TGF- β 通过TGF- β II型受体(TGF β RII)使TGF- β I型受体(TGF β RI)磷酸化,随后, TGF β RI磷酸化其底物——Smad家族, TGF- β /TGF β R/Smad形成复合物,发挥信号转导作用。

ALK5作为TGF β RI,与Smad2/3结合后与

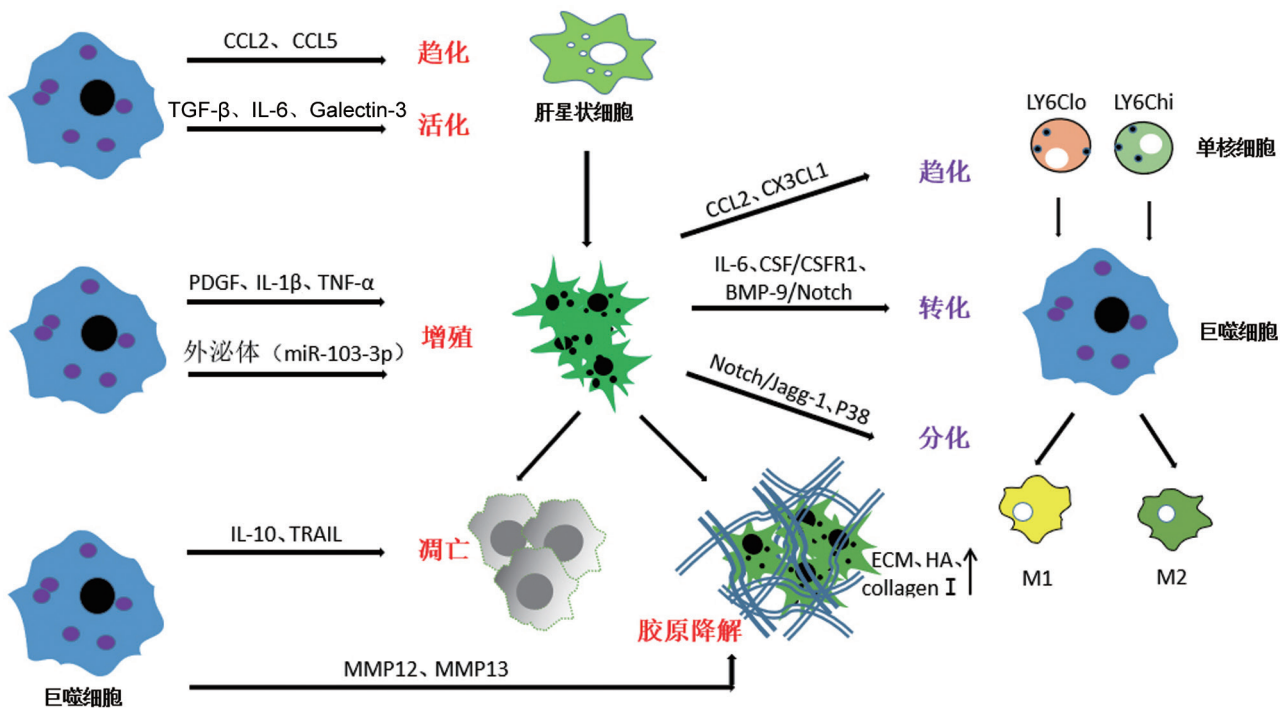


图2 肝巨噬细胞参与肝星状细胞相互作用

Smad4形成三聚体复合物并被转运至细胞核^[29]。但由于Smad信号通路不具有核定位信号(NLS)，无法自主转运至细胞核发挥作用，因此这一过程是通过一种含有NLS的转录因子P300介导转运的。研究发现，P300可促进TGF- β 介导的Smad2/3核转运，而敲除P300或应用P300抑制剂后可减少Smad2/3的核积聚以及TGF- β 诱导的HSCs活化^[30-31]。

Smad7是TGF-Smad信号通路的抑制性蛋白，与Smad2/3竞争性结合TGF β RI，阻止信号传播。BMP和激活素膜结合抑制剂(合称为BAMBI)在结构上与TGF- β 受体相似，但由于缺乏细胞内的蛋白激酶结构域，无法正常转导信号^[32-33]。Yan等^[34]实验发现，BAMBI可与Smad7和TGF β RI形成三元复合物，以协同的方式共同阻断TGF- β 的信号转导。

近年来，关于miRNA影响TGF- β 的研究越来越多，作为一种内源性小的非编码RNA通过与靶mRNA的3'非翻译区(3'UTR)配对，在抑制翻译或增强mRNA切割及控制基因表达、参与细胞增殖、分化和凋亡方面起着关键作用^[35]。有研究发现，miR-9-5p可靶向TGFBR1和TGFBR2，抑制TGF- β 1/Smads通路，从而影响肝纤维化的发展^[36]；而miR-146a则通过靶向Smad4调节TGF- β 1诱导HSC的激活^[37]；以及miR-34a-5p可通过TGF- β 1/Smad3途径影响HSCs的活化状态，调控肝纤维化的进程^[38]。

3.2.2 半乳糖凝集素-3

半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)是一种由激活的巨噬细胞产生的半乳糖凝集素家族独特嵌合型 β -半乳糖苷结合蛋白，可影响细胞周期^[39-40]，促进细胞增殖^[41-42]以及诱导细胞凋亡^[43-46]，在免疫代谢和纤维生成中具有调节作用^[47]。

许多研究发现，Galectin-3在肝脏疾病尤其是肝纤维化中发挥着重要的作用。近些年研究发现，Galectin-3可通过IL-33/ST2通路影响HSCs活化，促进肝纤维化发展。Jeftic等^[48]发现，在高脂喂养的野生小鼠肝脏中，IL-33 mRNA与ST2 mRNA的表达显著增加，而在Galectin-3基因敲除的小鼠肝脏中，IL-33与ST2的表达则没有显著变化。在另一项胆管结扎所致小鼠肝纤维化的实验中发现，IL-33与ST2结合后通过磷酸化MAPK信号通路可直接刺激HSCs活化^[49]。这表明Galectin-3在诱导HSCs活化的IL-33/ST2/MAPK通路中起着重要的调节作用。除此之外，Galectin-3还可作为非Smad通路介导TGF- β 信号，刺激HSCs的激活以及胶原的产生^[50]，以及通过作用于ERK信号通路，发挥有丝分裂活性，刺激HSCs增殖^[51]。在血吸虫致肝纤维化的实验中发现，Galectin-3还可通过Hh信号通路使HSCs活化，促进 α -SMA与胶原的产生，从而促进肝纤维化的发展^[52]。

除此之外, Galectin-3在影响细胞发挥吞噬功能中也起着重要的作用。以往的研究表明, HSCs可通过吞噬凋亡的肝细胞小体(AB)介导自身向MFBs发生转化^[53-54]。Jiang等^[55]发现, Galectin-3可通过交联整合素 $\alpha\beta3$, 调节HSCs对AB的黏附, 从而介导HSCs对AB的吞噬。而在阻断 $\alpha\beta3$ 整合素后, HSCs的吞噬活性降低。基于以上的发现, 在肝损伤和纤维化过程中, 靶向Galectin-3可能成为治疗肝纤维化的一项新的治疗策略。

3.2.3 IL-6

IL-6是一种多效性细胞因子, 在急、慢性炎症中发挥促炎或抗炎作用。此外, IL-6还具有影响细胞存活与增殖的非炎症作用^[56], 在促进HSCs活化、增殖与肝纤维化发展的过程中发挥重要调节作用。

Kupffer细胞表达的IL-6可使STAT3磷酸化, 从而激活HSCs, 上调 α -SMA蛋白和胶原的表达。因此, 阻断此通路可降低HSCs的活化率, 抑制肝纤维化的发展^[57-59]。除了STAT3信号通路以外, IL-6还可通过MAPK通路诱导HSCs向MFBs转化。在实验中用IL-6刺激HSCs后, P-P38、P38与P-MAPK显著增加, 后用P38抑制剂作用于细胞, α -SMA与胶原水平明显下降^[58]。

3.3 肝巨噬细胞对HSCs维持活化状态以及促分裂、增殖的作用

除活化HSC外, 肝巨噬细胞还可支持活化HSCs的存活, 使其免于凋亡, 并且促进HSCs的增殖。其中, TNF- α 、IL-1 β 、血小板源生长因子PDGF以及外泌体microRNA等在此过程中发挥重要作用(图2)。

3.3.1 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(TNF)是巨噬细胞产生的炎性细胞因子, 通过与TNF受体家族的两个成员TNFR1、TNFR2的相互作用, 影响肝纤维化的进程。研究发现, TNF主要通过TNFR1促进肝纤维化的发展。而在TNFR1被抑制的小鼠肝纤维化实验中, 其肝纤维化病理表现在一定程度上有所减轻。同时, 与HSCs活化相关的蛋白 α -SMA以及MMPs、I型胶原的表达也同样降低^[60]。

除了对HSCs的直接作用, TNF还可通过作用于其他细胞因子间接影响HSCs。在研究中发现, TNF通过抑制TGF- β 信号的负调节因子(Bambi)的表达, 促进TGF- β 对HSCs的活化作用^[61]。TNF还可促进MMP9的生成, MMP9则与CD44形成复合物作用

于TGF- β , 影响HSCs的活化与增殖, 并通过表达TIMPs抑制胶原降解^[62]。MMP9促进TGF- β 活化是近年来研究的一项新发现, 其在促胶原产生、导致胞外基质沉积以及血管再生、肿瘤细胞的生长中都有着重要的意义。

3.3.2 IL-1 β

巨噬细胞活化后会分泌大量的炎性因子, 其中IL-1 β 是较强的促炎、促纤维化因子, 在促进HSCs活化的同时还可维持HSCs的活化状态、促进HSCs增殖。实验发现, IL-1 β 能够影响HSCs内的JNK与p38通路。在IL-1 β 的刺激下, JNK、p38活性显著增强, HSCs呈增殖状态。同时, 使细胞活性蛋白AP-1的表达上调, AP-1可以刺激HSCs增殖并影响胶原的生成。随后, 用JNK抑制剂和p38抑制剂作用于HSCs, 发现细胞活性蛋白AP-1的表达发生了明显的下降, I型胶原的表达也相应减少。这表明IL-1 β 可通过p38MAPK与JNK信号通路调控HSCs的分化与增殖, 延长HSCs的活化周期, 并影响AP-1的活性, 促进I型胶原的合成^[63-64]。

3.3.3 PDGF

巨噬细胞分泌的PDGF在HSCs增殖、趋化以及迁移中起着十分重要的作用, 是目前已知促HSCs增殖的最强细胞因子。PDGF信号通路由4个配体A、B、C、D与两种类型的受体PDGFR- α 和PDGFR- β 组成。PDGF-A、B、C、D通过二硫键连接产生5种同源或异质生物聚合物, 分别为PDGF-AA、-BB、-AB、-CC和-DD^[65]。PDGFR- α 与- β 形成PDGFR- $\alpha\alpha$ 、- $\alpha\beta$ 和- $\beta\beta$ 三种亚型的二元共聚物作为PDGF的受体。PDGF-AA主要与PDGFR- α 结合以控制细胞的增殖和趋化; PDGF-AB与PDGFR- $\alpha\alpha$ 和PDGFR- $\alpha\beta$ 结合; PDGF-BB与所有亚基(PDGFR- α 、- $\alpha\beta$ 和- β)结合促进胶原合成和细胞黏附^[66]。

PDGF/PDGFR通路激活后, 其下游的Ras以及磷脂酶C γ (PLC γ)等信号通路通过与活化的PDGFR相应磷酸化位点结合, 转导PDGF信号。

Ras是多种细胞信号转导过程的“交叉点”, 促进细胞外信号向细胞内的转导。被激活的Ras又激活Raf1、MEK1/2和ERK1/2, 将相应的信号传递到细胞核中, 从而促进各种转录因子的磷酸化, 提高转录活性, 触发细胞生长、分化、迁移^[67-69]。ERK1/2主要调控HSCs的有丝分裂和趋化性。实验证明, ERK1/2抑制剂能够完全抑制HSCs的有丝分裂, 减少细胞的有丝分裂和趋化性^[70-71]。

PLC γ 是一种145 kDa的酶, 在肝纤维化中,

PDGFR被激活后磷酸化PLC γ ,产生肌醇三磷酸酯(IP₃),作用于内质网,促进Ca²⁺的释放,诱导HSCs有丝分裂,介导细胞增殖^[72]。

PDGF还可通过PKC和RhoA细胞内信号通路刺激HSCs向MFBs的转化,促进I型和III型胶原的形成^[73];以及通过PI3K/Akt/PKB途径增加细胞迁移,刺激细胞生长,抑制细胞凋亡^[74]。

3.3.4 外泌体

外泌体是一组直径为30~150 nm的脂质体,其中包含着蛋白质、microRNA、lncRNA,可由一种细胞释放,而被其邻近的细胞所获取,能够干扰细胞信号转导,是细胞间重要的信息传递的载体^[75]。先前的研究表明,在肝纤维化的过程中,HSCs和肝细胞以及其他免疫细胞除了通过细胞因子影响外,还可通过外泌体发挥信号传递作用,影响肝纤维化的进程^[76-78]。

Chen等^[79]发现,在LPS作用下,巨噬细胞可通过外泌体靶向邻近的HSCs,并将miR-103-3p转移到HSCs,通过与Krüppel样因子4(KLF4)的3'UTR结合来影响HSCs的活化与增殖。KLF4是一种与肝纤维化有关的转录因子,一些miRNAs被发现通过靶向KLF4来调节肝纤维化^[79]。

外泌体作为一个新的研究领域,为探索巨噬细胞与HSC相互作用提供了新的思路,也促进了对肝纤维化的进一步认识,为研究肝纤维化提供了新的机制与方向。

3.4 活化的HSCs对巨噬细胞的激活和趋化作用

HSCs不仅是促纤维化细胞因子的靶点,也是其来源。被激活后的HSCs通过自分泌表达大量巨噬细胞集落形成刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、趋化因子(CCL2、CCL5、CCL11和CXCL2等)以及炎性因子(IL-6、IL-1等)影响巨噬细胞的募集、活化;且可在短时间内招募血液中的单核细胞进入肝脏,并表达黏附相关因子VCAM1、ICAM1,增加单核细胞的黏附与滞留^[80-84]。

单核细胞依据其上LY6C标志被分为促炎的LY6Chi与抗炎的LY6Clo。LY6Chi表面高表达CCR2受体,低表达CX3CR1受体;LY6Clo则低表达CCR2受体,高表达CX3CR1受体^[80,85]。在肝纤维化发展过程中,HSCs可通过CCL2/CCR2招募LY6Chi进入肝脏。

除了募集作用以外,HSCs可通过细胞因子影响单核细胞向巨噬细胞的转化过程。实验表明,活

化型HSCs通过表达IL-6与巨噬细胞集落刺激因子(CSF1)促进单核细胞优先向巨噬细胞分化,维持巨噬细胞存活和增殖^[86-87]。同时,HSCs还是唯一表达IL-34的细胞,IL-34与CSF1协同作用于CSFR1受体,影响单核向巨噬细胞的分化^[88]。此外,HSCs表达的骨形态发生蛋白-9(BMP-9)与Notch结合,通过调控转录基因NR1h3使单核细胞拥有巨噬细胞自我更新的特征,从而维持肝脏巨噬细胞数量以及肝脏稳态^[89]。

HSCs还可通过Notch信号通路影响巨噬细胞的表型分化。实验表明,在激活的HSCs中,HA合成酶2(HAS2)的表达升高,并通过促进下游Notch信号与巨噬细胞上的Jagg-1配体结合,使巨噬细胞发生活化,影响巨噬细胞向M1表型的分化^[90-91]。而用Notch抑制剂则可完全抑制其下游M1巨噬细胞特异性基因Hes1、活化标志物ROS与特异性蛋白IL-1 β 、IL-6的表达^[91]。

另外,活化的HSCs所衍生出的特异性信号分子可以诱导一类独特表型的肝巨噬细胞产生。在HSCs与巨噬细胞共培养的实验中,发现HSCs通过P38通路使巨噬细胞表现出既类似于M1高表达IL-6的促炎特征,同时也具有类似M2的高表达TGF- β 促纤维化特征。这种高表达促炎/促纤维化的特征更加符合肝巨噬细胞在纤维化早期阶段的作用^[92]。这一发现为细胞分化以及HSCs与巨噬细胞在肝纤维化中的相互作用提供了新的线索,而影响这种分化的P38通路也为肝纤维化未来的研究提供了新的思路。

4 肝巨噬细胞与HSCs的交互作用对逆转肝纤维化的影响

在肝纤维化逆转时,巨噬细胞可通过细胞因子作用使活化型HSCs恢复静止、加速衰老,甚至发生凋亡;同时分泌MMPs作用于ECM,促进其降解,加快肝纤维化的逆转。

4.1 巨噬细胞可促进HSCs凋亡

在肝纤维化逆转期,巨噬细胞表达大量IL-10、TNF、FAS、TRAIL等细胞因子,抑制HSCs活化与增殖,促进HSCs衰老与凋亡(图2)。

IL-10是一种多效性细胞因子,可抑制各种促炎介质的表达,具有抗炎和抗纤维化的作用^[93-95]。以往的实验证明,IL-10可通过抑制HSCs的活性来减轻CCl₄诱导的肝纤维化^[96]。Huang等^[97]发现,IL-10通过作用于其下游STAT3蛋白影响衰老基因

P53/P21的表达, P53/P21又可作用于细胞周期, 促进HSCs衰老, 抑制肝纤维化的进展。

除此之外, 巨噬细胞可通过表达FAS、TNF- α 、TRAIL等凋亡因子, 与HSCs上的CD95、TNFR1、DR5受体结合, 诱导HSCs发生凋亡^[98]。但FAS与TNF- α 在诱导星状细胞凋亡的同时也会使肝细胞发生凋亡, 从而加重肝脏损伤, 影响肝脏再生。

研究发现, TNF家族中的TRAIL在肝纤维化进展期以及逆转期皆可作用于HSCs, 并对HSCs有着很强的敏感性, 这种敏感性与活化状态中HSCs表面的凋亡因子受体DR5的增加相关^[99]。Arabpour等^[100]研究显示, 在HSCs活化的过程中, 凋亡因子受体DR5 mRNA的表达也随之增加。随后给予外源性TRAIL, 发现HSCs的增殖明显受到抑制。这表明DR5在TRAIL介导的HSCs凋亡中可能起着重要的作用。在肝纤维化发展期, HSCs表达的热休克蛋白47 (Hsp47)可促进胶原蛋白的产生, 增加ECM的沉积^[101]。在之后的实验中发现, TRAIL可通过与DR5结合, 使Hsp47表达大幅度降低, 抑制胶原的形成与ECM的沉积, 这在一定程度上缓解了肝纤维化^[100]。而在肝纤维化逆转期中, TRAIL可使HSCs细胞周期停滞于G₁/S期, 抑制其增殖; 还可通过介导凋亡蛋白BAX的表达, 促进凋亡发生^[102]。另外在实验中还发现, TRAIL可作用TGF- β 的Smad2通路, 促进Caspase3裂解, 介导HSCs凋亡^[103]; 并且可促进MMP9、MMP12和MMP13的表达, 抑制TIMPs的生成, 促进ECM降解, 进一步缓解肝纤维化^[98]。

在细胞发生凋亡后, 巨噬细胞还能够吞噬凋亡的HSCs以及纤维蛋白, 避免肝纤维化的再次发生。

4.2 HSCs细胞影响肝巨噬细胞极化

在CCl₄诱导的肝纤维化小鼠模型中, 与HSCs相关的缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)的缺失抑制了巨噬细胞的激活并减少了促炎巨噬细胞的数量。这表明HSCs在肝纤维化初期可通过抑制巨噬细胞的活性来减轻炎症反应, 并影响肝纤维化的发展^[104]。HSCs还可通过HIF-1 α 影响巨噬细胞的吞噬功能。Bezerra等^[105]发现, HIF-1 α 的缺失会影响尿激酶uPA的表达。uPA的减少可抑制巨噬细胞发挥吞噬作用, 影响肝脏中死亡细胞的清除, 使坏死的细胞在肝脏内过度堆积, 再次刺激HSCs发生活化^[104]。

CX3CL1, 又称fractalkine, 是一种膜结合型趋化因子。通过与CX3C趋化因子受体1 (CX3CR1)结合调控细胞募集和细胞存活^[16], 在抑制肝纤维化的

发展中有着十分重要的作用。CX3CL1的主要来源是HSCs, 而CX3CR1主要表达于LY6C_{lo}单核细胞上^[25]。HSCs通过CX3CL1对LY6C_{lo}单核细胞发挥募集与黏附作用, 并通过CSF1诱导肝组织中促炎LY6C_{hi}单核细胞转化为抗炎的LY6C_{lo}单核细胞^[81,85]。这些单核细胞继而分化为“促分解巨噬细胞”(也叫做恢复性细胞), 在肝纤维化的消退与逆转中发挥十分重要的作用^[18], 比如: 通过增加MMP-12、MMP-13分泌加快ECM降解^[106]; 下调TGF- β 的表达、减少炎性因子的分泌来抑制炎症反应与纤维化的发生; 增加IGF1和PPARI的表达促进HSCs加速衰老^[107]; 以及通过表达TRAIL和招募NK细胞诱导HSCs发生凋亡^[108-109]。

5 讨论

HSCs与肝巨噬细胞作为肝纤维化进程中的核心细胞与主要调节细胞近年来被广泛研究。本文立足于肝巨噬细胞和HSCs的特征性功能, 系统阐述了两种细胞在肝纤维化进程中的相互作用机制。巨噬细胞与HSCs之间的相互影响主要依赖于细胞因子与其信号通路间的信息传导。在肝纤维化形成与发展期中, 巨噬细胞通过CCL2、CCL5、TGF- β 、Galectin-3、IL-6等细胞因子趋化、激活HSCs, 使其转化为MFBs并且促进ECM的产生与沉积; HSCs也通过IL-6、CSF等影响巨噬细胞的分化, 进一步加重局部损伤与炎症反应促进纤维化的发展。在逆转期中, 巨噬细胞又可通过表达IL-10、TRAIL等促衰老、促凋亡因子抑制HSCs活性, 影响肝纤维化的发展; 而HSCs则通过对“促分解巨噬细胞”的趋化, 促进ECM的消解。

目前, 有许多实验都证明了通过影响细胞间相互作用的细胞因子可以有效地缓解肝纤维化。例如, CCR2/CCR5的双重抑制剂Cenicriviroc在小鼠实验中显示了很好的抗纤维化作用, 目前正在临床3期试验(AURORA; NCT03028740)^[27]; galectin-3抑制剂GR-MD-02和GM-CT-01均能改善肝脏炎症与肝纤维化, 进而有效逆转肝硬化^[110]。因此, 深入研究两种细胞之间相互作用的细胞因子及其传导通路在指导临床治疗肝纤维化, 改善肝脏功能, 延缓失代偿性肝硬化的发生等方面都具有重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells

- as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 27-42
- [2] de Oliveira da Silva B, Ramos LF, Moraes KCM. Molecular interplays in hepatic stellate cells: apoptosis, senescence, and phenotype reversion as cellular connections that modulate liver fibrosis. *Cell Biol Int*, 2017, 41: 946-59
- [3] Puche JE, Saiman Y, Friedman SL. Hepatic stellate cells and liver fibrosis. *Compr Physiol*, 2013, 3: 1473-92
- [4] 李楠, 刘迎娣, 郭明洲, 等. 外源性脂联素对内皮1诱导的肝星状细胞收缩的影响及作用机制. *临床肝胆病杂志*, 2016, 32: 307-11
- [5] Cai X, Wang J, Wang J, et al. Intercellular crosstalk of hepatic stellate cells in liver fibrosis: new insights into therapy. *Pharmacol Res*, 2020, 155: 104720
- [6] Gupta G, Khadem F, Uzonna JE. Role of hepatic stellate cell (HSC)-derived cytokines in hepatic inflammation and immunity. *Cytokine*, 2019, 124: 154542
- [7] Fabregat I, Caballero-Díaz D. Transforming growth factor- β -induced cell plasticity in liver fibrosis and hepatocarcinogenesis. *Front Oncol*, 2018, 8: 357
- [8] Shang L, Hosseini M, Liu X, et al. Human hepatic stellate cell isolation and characterization. *J Gastroenterol*, 2018, 53: 6-17
- [9] Dewidar B, Meyer C, Dooley S, et al. TGF- β in hepatic stellate cell activation and liver fibrogenesis—updated 2019. *Cells*, 2019, 8: 1419
- [10] Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease. *Gastroenterology*, 2014, 147: 577-94
- [11] Arriazu E, Ge X, Leung TM, et al. Signalling via the osteopontin and high mobility group box-1 axis drives the fibrogenic response to liver injury. *Gut*, 2017, 6: 1123-37
- [12] Guillot A, Tacke F. Liver macrophages: old dogmas and new insights. *Hepatology*, 2019, 3: 730-43
- [13] Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*, 2016, 44: 439-49
- [14] Robinson MW, Harmon C, O'Farrelly C. Liver immunology and its role in inflammation and homeostasis. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13: 267-76
- [15] Wen Y, Lambrecht J, Ju C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 45-56
- [16] Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 306-21
- [17] Zhang X, Han J, Man K, et al. CXC chemokine receptor 3 promotes steatohepatitis in mice through mediating inflammatory cytokines, macrophages and autophagy. *J Hepatol*, 2016, 64: 160-70
- [18] Dong X, Liu J, Xu Y, et al. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice. *Exp Ther Med*, 2019, 17: 3835-47
- [19] Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis. *J Clin Invest*, 2017, 127: 55-64
- [20] Karlmark KR, Weiskirchen R, Zimmermann HW, et al. Hepatic recruitment of the inflammatory Gr1⁺ monocyte subset upon liver injury promotes hepatic fibrosis. *Hepatology*, 2009, 50: 261-74
- [21] Roehlen N, Crouch E, Baumert TF. Liver fibrosis: mechanistic concepts and therapeutic perspectives. *Cells*, 2020, 9: 875
- [22] Seki E, de Minicis S, Inokuchi S, et al. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology*, 2009, 50: 185-97
- [23] Seki E, de Minicis S, Gwak GY, et al. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119: 1858-70
- [24] Sasaki R, Devhare PB, Steele R, et al. Hepatitis C virus-induced CCL5 secretion from macrophages activates hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2017, 66: 746-57
- [25] Roh YS, Seki E. Chemokines and chemokine receptors in the development of NAFLD. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1061: 45-53
- [26] Ambade A, Lowe P, Kodys K, et al. Pharmacological inhibition of CCR2/5 signaling prevents and reverses alcohol-induced liver damage, steatosis, and inflammation in mice. *Hepatology*, 2019, 69: 1105-21
- [27] Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, et al. Antifibrotic effects of the dual CCR2/CCR5 antagonist cenicriviroc in animal models of liver and kidney fibrosis. *PLoS One*, 2016, 11: e0158156
- [28] Dooley S, ten Dijke P. TGF- β in progression of liver disease. *Cell Tissue Res*, 2012, 347: 245-56
- [29] Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, et al. Activin receptor-like kinase (ALK)1 is an antagonistic mediator of lateral TGF β /ALK5 signaling. *Mol Cell*, 2003, 12: 817-28
- [30] Dou C, Liu Z, Tu K, et al. p300 acetyltransferase mediates stiffness-induced activation of hepatic stellate cells into tumor-promoting myofibroblasts. *Gastroenterology*, 2018, 154: 2209-21
- [31] Wang Y, Tu K, Liu D, et al. p300 acetyltransferase is a cytoplasm-to-nucleus shuttle for SMAD2/3 and TAZ nuclear transport in transforming growth factor β -stimulated hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2019, 70: 1409-23
- [32] Nickel J, Ten Dijke P, Mueller TD. TGF- β family coreceptor function and signaling. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50: 12-36
- [33] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal*, 2019, 12: eaav5183
- [34] Yan XH, Lin ZH, Chen F, et al. Human BAMBI cooperates with Smad7 to inhibit transforming growth factor- β signaling. *J Biol Chem*, 2009, 284: 30097-104
- [35] Hamada-Tsutsumi S, Onishi M, Matsuura K, et al. Inhibitory effect of a human microRNA, miR-6133-5p, on the fibrotic activity of hepatic stellate cells in culture. *Int J Mol Sci*, 2020, 19: 7251
- [36] Yu F, Chen B, Fan X, et al. Epigenetically-regulated microRNA-9-5p suppresses the activation of hepatic stellate cells via TGFBR1 and TGFBR2. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 43: 2242-52
- [37] He Y, Huang C, Sun X, et al. MicroRNA-146a modulates TGF- β 1-induced hepatic stellate cell proliferation by targeting SMAD4. *Cell Signal*, 2012, 24: 1923-30

- [38] Feili X, Wu S, Ye W, et al. MicroRNA-34a-5p inhibits liver fibrosis by regulating TGF- β 1/Smad3 pathway in hepatic stellate cells. *Cell Biol Int*, 2018, 42: 1370-6
- [39] Kim HR, Lin HM, Biliran H, et al. Cell cycle arrest and inhibition of anoikis by galectin-3 in human breast epithelial cells. *Cancer Res*, 1999, 59: 4148-54
- [40] Lin HM, Pestell RG, Raz A, et al. Galectin-3 enhances cyclin D(1) promoter activity through SP1 and a cAMP-responsive element in human breast epithelial cells. *Oncogene*, 2002, 21: 8001-10
- [41] Inohara H, Akahani S, Raz A. Galectin-3 stimulates cell proliferation. *Exp Cell Res*, 1998, 245: 294-302
- [42] Shimura T, Takenaka Y, Tsutsumi S, et al. Galectin-3, a novel binding partner of β -catenin. *Cancer Res*, 2004, 64: 6363-7
- [43] Hsu DK, Yang RY, Saegusa J, et al. Analysis of the intracellular role of galectins in cell growth and apoptosis. *Methods Mol Biol*, 2015, 1207: 451-63
- [44] Zhou W, Chen X, Hu Q, et al. Galectin-3 activates TLR4/NF- κ B signaling to promote lung adenocarcinoma cell proliferation through activating lncRNA-NEAT1 expression. *BMC Cancer*, 2018, 18: 580
- [45] Barman SA, Li X, Haigh S, et al. Galectin-3 is expressed in vascular smooth muscle cells and promotes pulmonary hypertension through changes in proliferation, apoptosis, and fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2019, 316: L784-L797
- [46] Yu F, Finley RL Jr, Raz A, et al. Galectin-3 translocates to the perinuclear membranes and inhibits cytochrome c release from the mitochondria. *J Biol Chem*, 2002, 277: 15819-27
- [47] Pejnovic N, Jeftic I, Jovicic N, et al. Galectin-3 and IL-33/ST2 axis roles and interplay in diet-induced steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 9706-17
- [48] Jeftic I, Jovicic N, Pantic J, et al. Galectin-3 ablation enhances liver steatosis, but attenuates inflammation and IL-33-dependent fibrosis in obesogenic mouse model of nonalcoholic steatohepatitis. *Mol Med*, 2015, 21: 453-65
- [49] Tan Z, Liu Q, Jiang R, et al. Interleukin-33 drives hepatic fibrosis through activation of hepatic stellate cells. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15: 388-98
- [50] Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 5060-5
- [51] Maeda N, Kawada N, Seki S, et al. Stimulation of proliferation of rat hepatic stellate cells by galectin-1 and galectin-3 through different intracellular signaling pathways. *J Biol Chem*, 2003, 278: 18938-44
- [52] de Oliveira FL, Carneiro K, Brito JM, et al. Galectin-3, histone deacetylases, and Hedgehog signaling: possible convergent targets in schistosomiasis-induced liver fibrosis. *PLoS Negl Trop Dis*, 2017, 11: e0005137
- [53] Jiang JX, Mikami K, Shah VH, et al. Leptin induces phagocytosis of apoptotic bodies by hepatic stellate cells via a Rho guanosine triphosphatase-dependent mechanism. *Hepatology*, 2008, 48: 1497-505
- [54] Jiang JX, Mikami K, Venugopal S, et al. Apoptotic body engulfment by hepatic stellate cells promotes their survival by the JAK/STAT and Akt/NF- κ B-dependent pathways. *J Hepatol*, 2009, 51: 139-48
- [55] Jiang JX, Chen X, Hsu DK, et al. Galectin-3 modulates phagocytosis-induced stellate cell activation and liver fibrosis *in vivo*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302: G439-46
- [56] Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: from physiopathology to therapy. *J Hepatol*, 2016, 64:1403-15
- [57] Xiang DM, Sun W, Ning BF, et al. The HLF/IL-6/STAT3 feedforward circuit drives hepatic stellate cell activation to promote liver fibrosis. *Gut*, 2018, 67: 1704-15
- [58] Kagan P, Sultan M, Tachlytski I, et al. Both MAPK and STAT3 signal transduction pathways are necessary for IL-6-dependent hepatic stellate cells activation. *PLoS One*, 2017, 12: e0176173
- [59] Liu Y, Brymora J, Zhang H, et al. Leptin and acetaldehyde synergistically promotes α -SMA expression in hepatic stellate cells by an interleukin 6-dependent mechanism. *Alcohol Clin Exp Res*, 2011, 35: 921-8
- [60] Tarrats N, Moles A, Morales A, et al. Critical role of tumor necrosis factor receptor 1, but not 2, in hepatic stellate cell proliferation, extracellular matrix remodeling, and liver fibrogenesis. *Hepatology*, 2011, 54: 319-27
- [61] Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev*, 2000, 14: 163-76
- [62] Liu C, Chen X, Yang L, et al. Transcriptional repression of the transforming growth factor β (TGF- β) pseudoreceptor BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) by nuclear factor κ B (NF- κ B) p50 enhances TGF- β signaling in hepatic stellate cells. *J Biol Chem*, 2014, 289: 7082-91
- [63] 余斌斌, 戴立里, 李欣, 等. 丹参素对大鼠肝星状细胞氨基末端蛋白激酶信号转导的影响. *中华肝脏病杂志*, 2009, 6: 451-4
- [64] 杨雪梅, 吴刚. 苦参碱抑制LPS诱导巨噬细胞IL-1 β 、TNF- α 分泌及机制研究. *中国免疫学杂志*, 2016, 32: 820-4+837
- [65] Borkham-Kamphorst E, Weiskirchen R. The PDGF system and its antagonists in liver fibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 28: 53-61
- [66] Ying HZ, Chen Q, Zhang WY, et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review). *Mol Med Rep*, 2017, 16: 7879-89
- [67] Hennig A, Markwart R, Esparza-Franco MA, et al. Ras activation revisited: role of GEF and GAP systems. *Biol Chem*, 2015, 396: 831-48
- [68] Bera A, Das F, Ghosh-Choudhury N, et al. A positive feedback loop involving Erk5 and Akt turns on mesangial cell proliferation in response to PDGF. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306: C1089-100
- [69] Xiong C, Liu X, Meng A. The kinase activity-deficient isoform of the protein ARAF antagonizes Ras/mitogen-activated protein kinase (Ras/MAPK) signaling in the zebrafish embryo. *J Biol Chem*, 2015, 290: 25512-21

- [70] Park JH, Yoon J, Lee KY, et al. Effects of geniposide on hepatocytes undergoing epithelial-mesenchymal transition in hepatic fibrosis by targeting TGF β /Smad and ERK-MAPK signaling pathways. *Biochimie*, 2015, 113: 26-34
- [71] Osman I, Segar L. Pioglitazone, a PPAR γ agonist, attenuates PDGF-induced vascular smooth muscle cell proliferation through AMPK-dependent and AMPK-independent inhibition of mTOR/p70S6K and ERK signaling. *Biochem Pharmacol*, 2016, 101: 54-70
- [72] Margolis B, Zilberstein A, Franks C, et al. Effect of phospholipase C- γ overexpression on PDGF-induced second messengers and mitogenesis. *Science*, 1990, 248: 607-10
- [73] Di Sario A, Bendia E, Svegliati-Baroni G, et al. Rearrangement of the cytoskeletal network induced by platelet-derived growth factor in rat hepatic stellate cells: role of different intracellular signalling pathways. *J Hepatol*, 2002, 36: 179-90
- [74] Fan H, Ma L, Fan B, et al. Role of PDGFR- β /PI3K/AKT signaling pathway in PDGF-BB induced myocardial fibrosis in rats. *Am J Transl Res*, 2014, 6: 714-23
- [75] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13: 17-24
- [76] Devhare PB, Sasaki R, Shrivastava S, et al. Exosome-mediated intercellular communication between hepatitis C virus-infected hepatocytes and hepatic stellate cells. *J Virol*, 2017, 91: e02225-16
- [77] Lee YS, Kim SY, Ko E, et al. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells. *Sci Rep*, 2017, 7: 3710-7
- [78] Seo W, Eun HS, Kim SY, et al. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by $\gamma\delta$ T cells in liver fibrosis. *Hepatology*, 2016, 64: 616-31
- [79] Chen L, Yao X, Yao H, et al. Exosomal miR-103-3p from LPS-activated THP-1 macrophage contributes to the activation of hepatic stellate cells. *FASEB J*, 2020, 34: 5178-92
- [80] Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases. *J Hepatol*, 2017, 66: 1300-12
- [81] Matsuda M, Seki E. Hepatic stellate cell-macrophage crosstalk in liver fibrosis and carcinogenesis. *Semin Liver Dis*, 2020, 40: 307-20
- [82] Xiong X, Kuang H, Ansari S, et al. Landscape of intercellular crosstalk in healthy and NASH liver revealed by single-cell secretome gene analysis. *Mol Cell*, 2019, 75: 644-60
- [83] Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 Suppl 1: S73-8
- [84] Li H, Zhou Y, Wang H, et al. Crosstalk between liver macrophages and surrounding cells in nonalcoholic steatohepatitis. *Front Immunol*, 2020, 11: 1169
- [85] Dal-Secco D, Wang J, Zeng Z, et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the *in situ* reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. *J Exp Med*, 2015, 212: 447-56
- [86] Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, et al. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. *Nat Immunol*, 2000, 1: 510-4
- [87] Stutchfield BM, Antoine DJ, Mackinnon AC, et al. CSF1 restores innate immunity after liver injury in mice and serum levels indicate outcomes of patients with acute liver failure. *Gastroenterology*, 2015, 149: 1896-909
- [88] Wang Y, Colonna M. Interleukin-34, a cytokine crucial for the differentiation and maintenance of tissue resident macrophages and Langerhans cells. *Eur J Immunol*, 2014, 44: 1575-81
- [89] Bonnardel J, T'Jonck W, Gaublomme D, et al. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. *Immunity*, 2019, 51: 638-54.e9
- [90] Yang YM, Nouredin M, Liu C, et al. Hyaluronan synthase 2-mediated hyaluronan production mediates Notch1 activation and liver fibrosis. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaat9284
- [91] Bansal R, van Baarlen J, Storm G, et al. The interplay of the Notch signaling in hepatic stellate cells and macrophages determines the fate of liver fibrogenesis. *Sci Rep*, 2015, 5: 18272
- [92] Chang J, Hisamatsu T, Shimamura K, et al. Activated hepatic stellate cells mediate the differentiation of macrophages. *Hepatol Res*, 2013, 43: 658-69
- [93] Verma SK, Garikipati VNS, Krishnamurthy P, et al. Interleukin-10 inhibits bone marrow fibroblast progenitor cell-mediated cardiac fibrosis in pressure-overloaded myocardium. *Circulation*, 2017, 136: 940-53
- [94] Kurosaki F, Uchibori R, Sehara Y, et al. AAV6-mediated IL-10 expression in the lung ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Hum Gene Ther*, 2018, 29: 1242-51
- [95] Shamskhou EA, Kratochvil MJ, Orcholski ME, et al. Hydrogel-based delivery of IL-10 improves treatment of bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Biomaterials*, 2019, 203: 52-62
- [96] Huang YH, Chen MH, Guo QL, et al. Interleukin-10 promotes primary rat hepatic stellate cell senescence by upregulating the expression levels of p53 and p21. *Mol Med Rep*, 2018, 17: 5700-7
- [97] Huang YH, Chen MH, Guo QL, et al. Interleukin-10 induces senescence of activated hepatic stellate cells via STAT3-p53 pathway to attenuate liver fibrosis. *Cell Signal*, 2020, 66: 109445
- [98] Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, et al. Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14: 181-94
- [99] Taimr P, Higuchi H, Kocova E, et al. Activated stellate cells express the TRAIL receptor-2/death receptor-5 and undergo TRAIL-mediated apoptosis. *Hepatology*, 2003, 37: 87-95
- [100] Arabpour M, Cool RH, Faber KN, et al. Receptor-specific TRAIL as a means to achieve targeted elimination of activated hepatic stellate cells. *J Drug Target*, 2017, 25:

- 360-9
- [101] Arabpour M, Poelstra K, Helfrich W, et al. Targeted elimination of activated hepatic stellate cells by an anti-EGF-receptor scFv-sTRAIL fusion protein. *J Gene Med*, 2014, 16: 281-90
- [102] 李晓慧, 李俊, 黄艳, 等. TRAIL通过内质网应激对肝星状细胞凋亡的调控及部分机制的研究. *安徽医科大学学报*, 2014, 49: 863-7
- [103] Xu F, Zhou D, Meng X, et al. Smad2 increases the apoptosis of activated human hepatic stellate cells induced by TRAIL. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32: 76-86
- [104] Mochizuki A, Pace A, Rockwell CE, et al. Hepatic stellate cells orchestrate clearance of necrotic cells in a hypoxia-inducible factor-1 α -dependent manner by modulating macrophage phenotype in mice. *J Immunol*, 2014, 192: 3847-57
- [105] Bezerra JA, Currier AR, Melin-Aldana H, et al. Plasminogen activators direct reorganization of the liver lobule after acute injury. *Am J Pathol*, 2001, 158: 921-9
- [106] Campana L, Iredale JP. Hepatic regression of liver fibrosis. *Semin Liver Dis*, 2017, 37: 1-10
- [107] Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon MA, et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: E3186-95
- [108] Melhem A, Muhanna N, Bishara A, et al. Anti-fibrotic activity of NK cells in experimental liver injury through killing of activated HSC. *J Hepatol*, 2006, 45: 60-71
- [109] Glässner A, Eisenhardt M, Krämer B, et al. NK cells from HCV-infected patients effectively induce apoptosis of activated primary human hepatic stellate cells in a TRAIL-, FasL- and NKG2D-dependent manner. *Lab Invest*, 2012, 92: 967-77
- [110] Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies. *Dig Dis*, 2016, 34: 410-22