

枯否细胞在非酒精性脂肪肝炎中的发病机制

唐小静¹, 张压西²

(1. 湖北中医药大学中医临床学院, 湖北 武汉 430065; 2. 武汉市中医医院肝胆脾胃科, 湖北 武汉 430014)

摘要:非酒精性脂肪肝炎(NASH)是一种代谢综合性肝病,是在肝脏细胞脂肪变性基础上进一步诱发炎症反应及纤维化。枯否细胞(KCs)是一种肝巨噬细胞,NASH 进展过程中,KCs 能够在脂质、内毒素、氧化应激等刺激作用下分泌炎症因子,引发肝细胞炎症反应,损伤肝脏。该文就 KCs 激活分泌的炎症因子在 NASH 发病机制中的作用进行详细论述。

关键词:非酒精性脂肪肝炎;枯否细胞;炎症因子

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.09.007

Kupffer cells in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis

TANG Xiaojing¹, ZHANG Yaxi²

(1. Academy of Clinical Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430065, China;

2. Department of Hepatobiliary and Spleen-stomach Diseases, Chinese Medical Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430014, China)

Abstract: Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a metabolic syndrome hepatopathy and on the basis of hepatic cells steatosis, it further induces inflammatory response and hepatic fibrosis. Kupffer cells (KCs) are hepatic macrophages, which in the development of NASH secrete inflammatory cytokines in the stimulus action of lipid metabolism, endotoxin, oxidative stress and so forth. They can induce inflammatory response of hepatic cells and injure the liver. This paper reviews in detail how the inflammatory cytokines secreted by KCs function in NASH pathogenesis.

Key words: Nonalcoholic steatohepatitis; Kupffer cells; Inflammatory cytokines

非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 是一个从简单脂肪变性到非酒精性脂肪肝炎 (NASH) 最后到肝硬化的全过程。其中 NASH 是以脂肪变性的肝细胞损伤、炎症或后续瘢痕和替换的组织与 I 型胶原蛋白为特征^[1], 有可能向肝纤维化、肝硬化发展, 导致门静脉高压, 肝代谢失调甚至肝细胞癌。研究发现 110 例肝活检证实的 NAFLD 患者中, 单纯性脂肪肝、NASH 和肝硬化的患病率分别为 40.9%、57.3% 和 1.8%^[2]。是何原因导致 NAFLD 患者中 NASH 的病发率如此高有待研究, 且 NASH 的病死率是普通人的 1.8 倍^[3], NASH 作为严重肝病发生的必经阶段, 对它的认识和治疗极为重要。

尽管早先出现的 NASH 具有一定的可逆性, 但部分 NASH 患者即使治疗后仍然向肝纤维化进展, 其有望成为继丙型肝炎后的肝硬化的第二大成因。肝脏是代谢器官也是免疫器官, 含有各种免疫细胞, 参与各种免疫反应, 并维持内环境的稳定。枯

否细胞 (KCs) 是肝脏内的重要非实质免疫细胞, 具有分泌多种细胞因子、吞噬及免疫调节等功能, 与多种肝脏疾病的发病密切相关。高脂高糖饮食能增加 NAFLD 患者体内 KCs 数量和诱导促炎症状态, 导致向 NASH 进展。本文现针对 KCs 激活分泌的炎症因子在 NASH 中的作用进行综述。

1 KCs

KCs 是肝脏常驻非实质巨噬细胞, 存在于肝血窦内, 其具有吞噬和清除抗原抗体复合物、消灭病原菌微生物、调节免疫反应和炎症反应等功能。这些功能是通过 KCs 分泌多种生物活性因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素 (INF)、白细胞介素 (IL) 等] 而发挥其作用的。KCs 约占肝脏总细胞的 15%, 担任着机体单核-巨噬细胞系统功能, 在肝脏和全身疾病的发病中起着重要的作用^[4]。

1.1 KCs 形态 KCs 形态不规则, 其胞衣较厚, 以丝状或板状附着于肝血窦内皮细胞表面。胞质内含有大量溶酶体和吞噬小泡, 并且多种特异性受体和结合位点聚集在细胞表面。KCs 胞核较大, 且胞质内含有丰富的溶酶体。

1.2 KCs 功能 KCs 能够吞噬和清除外周血中的

基金项目: 武汉市卫计委科研项目 (WZ15C05)

通信作者: 张压西, 女, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肝胆胃肠基础与临床, E-mail: 583186824@qq.com

细菌、异物而具有调节免疫应答和炎症反应,还具有调控肝细胞、肝储脂细胞等作用^[5]。具体如下:(1)吞噬和清除异物:KC_s通过不断吞噬和清除机体内的多种异物,还可通过Fc、C3、C5受体等识别和吞噬抗原抗体复合物;(2)分泌功能:激活的KC_s通过分泌多种细胞因子来影响肝细胞的结构和功能,如TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6);(3)免疫功能:KC_s呈递处理抗原,诱导T细胞反应,继而通过细胞特异性受体杀伤靶细胞。

2 KC_s与NASH发病的关系

已有研究资料表明,KC_s在NASH发病中起重要作用^[6]。在对高脂饮食喂养模型的NAFLD小鼠研究发现,KC_s显著增加,体积增大,胞内中间存在散落的脂肪空泡,且呈激活状态^[6]。激活的KC_s可分泌炎症因子如TNF- α 、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-10(IL-10)等,这些因子在NASH的发病中起关键作用。异常激活KC_s分泌,导致炎症因子产生异常,从而影响肝细胞结构、活性和功能。此外,KC_s的增殖可促进细胞因子后续产生炎症级联反应,参与脂质代谢、转运和转录因子的活性,调节细胞程序性死亡,从而加重NAFLD向NASH的进展^[7]。同时,高糖高脂饮食能增加肠壁通透性,使肠源性内毒素持续增加,内毒素与KC_s表面受体结合后,激活下游通路信号传导,继而分泌炎症因子使T细胞增多,引发肝细胞脂肪变性和肝组织坏死性炎症,从而促进NASH的进展^[8-10]。研究发现,NASH模型中出现肝实质细胞死亡刺激KC_s分泌IL-6增加,加重肝脏的炎症和纤维化的进展^[11],IL-6又促进IL-1和TNF- α 的分泌可以加速NASH的进程^[12];KC_s可被Toll样受体4(TLR4)激活从而促进NAFLD、NASH后期向肝细胞癌的产生^[13-14]。据报道,在研究用蛋氨酸与胆碱缺乏饮食(MCD饲料)喂养的小鼠体内,注射脂质体包裹的氯膦酸盐剔除的KC_s后,小鼠肝脏脂肪变性的程度较未注射氯膦酸盐的小鼠有明显减轻趋势^[15]。由此可见,KC_s与NASH的发生有密切关系。KC_s在NASH中的作用见图1。

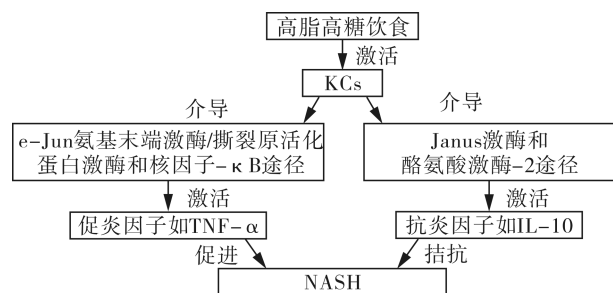


图1 KC_s在NASH中的作用

2.1 KC_s活化与NASH 在NASH时,KC_s活化的机制尚未完全明了,其中内毒素在NASH激活KC_s中可能起关键作用。内毒素与KC_s膜上受体CD14结合,引起细胞分子的介导信号转导,激活KC_s内的核因子- κ B(NF- κ B),使其活性增强,间接增加细胞因子基因的表达,使TNF- α 、IL-6、白细胞介素-2(IL-2)等分泌增多。其中TNF- α 最为关键,它通过与细胞膜特异性受体结合,调控细胞增殖、炎症、凋亡等一系列的生理病理过程^[16]。TNF- α 可诱导肝细胞凋亡,而凋亡的肝细胞会促进KC_s分泌更多的TNF- α ,形成恶性循环^[17],从而加重NASH。除了TNF- α ,KC_s也会分泌保护肝脏的细胞因子如IL-10。IL-10是目前公认的抗炎因子,通过与其受体结合引起Janus激酶(JAK)和酪氨酸激酶-2(Tyk-2)活化,进而激活信号转导与转录激活因子3(STAT3)而发挥抗炎作用^[18],但其基因表达程度低于炎症因子。

在NASH发病中,KC_s分泌的细胞因子紊乱,还可能与氧化应激有关。过多的脂质线粒体 β 氧化功能不足或线粒体功能受损下产生氧化应激作用,激活KC_s,通过c-Jun氨基末端激酶(JNK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和NF- κ B传导途径,介导产生各种细胞因子如TNF- α 、IL-6、INF等。脂质蓄积肝脏组织中,刺激氧化应激作用增强,促进KC_s异常分泌细胞因子,从而介导NASH的进程^[19]。同时,氧化应激引发免疫反应,激活各种细胞如KC_s,最终使NASH加重导致向肝纤维化进展^[20-21]。当氧化应激和脂质过氧化加重时,可诱导KC_s的FasL mRNA表达增加,进而导致KC_s对凋亡信号更加敏感,促进细胞凋亡的发生。

2.2 KC_s极化与NASH KC_s分泌的细胞因子紊乱还与其极化状态有关。作为肝脏中重要非实质细胞,KC_s可因内环境不同而诱导分化不同表型,不同表型功能亦不同,即极化。KC_s主要有两种分型:经典M1型极化和选择M2型极化。M1型为经典激活型,参与机体炎症、防御反应;M2型为替代激活型,参与机体抗炎、修复作用。两者在修复损伤组织和维持内环境的稳定方面起着重要作用,在适当条件下可以相互转化^[22-23]。当KC_s在M1型极化状态下,分泌促炎因子如TNF- α 显著增多;而在M2型极化状态下,分泌抗炎因子如IL-10显著增多,且IL-10能促进M1型极化状态下KC_s的凋亡,进而抑制NASH的进展^[24]。

3 展望

随着研究进展,较多肝脏病理学显示KC_s在

NASH 发生发展中占有重要作用。内毒素可以破坏肝微循环和肝细胞对危险信号的清除,增强 KCs 反应;同时 NASH 中的脂质增多不利于 KCs 与 CD14 的结合,间接增大危险因素;此外对 KCs 替代性活化的负反馈调节机制亦有损害作用;上述一系列事件发生可通过细胞因子分泌的改变和氧化应激的产生进一步增强。因此,内毒素引起信号通路介导的 KCs 活化或极化在 NASH 进展中起着不可忽视的作用,而其相互作用的靶点可为治疗 NASH 提供更多的研究思路。此外,可对 NASH 的 KCs 的极化调控进行有效干预,筛选可调控 KCs 向 M2 型极化的天然或人工合成药物,评价对 NASH 的治疗效果,有可能发现防止 NASH 进展的药物。

参考文献

- [1] HASSAN K, BHALLA V, EL REGAL ME, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(34): 12082-12101.
- [2] SHI JP, XUN YH, SU YX, et al. Metabolic syndrome and severity of fibrosis in patients with chronic viral hepatitis B infection or non-alcoholic fatty liver disease[J]. *African Journal of Microbiology Research*, 2011, 5(5): 481-485.
- [3] MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity[J]. *Ann Med*, 2011, 43(8): 617-649.
- [4] DIXON LJ, BARNES M, TANG H, et al. Kupffer cells in the liver[J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(2): 785-797.
- [5] DUARTE N, COELHO IC, PATARRÃO RS, et al. How inflammation impinges on NAFLD: A role for Kupffer cells[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 984578.
- [6] TANG T, SUI Y, LIAN M, et al. Pro-inflammatory activated Kupffer cells by lipids induce hepatic NKT cells deficiency through activation-induced cell death[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81949.
- [7] WU R, NAKATSU G, ZHANG X, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic potentials of macrophages in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(5): 615-626.
- [8] FRASINARIU OE, CECCARELLI S, ALISI A, et al. Gut-liver axis and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: an input for novel therapies[J]. *Dig Liver Dis*, 2013, 45(7): 543-551.
- [9] TSUJIMOTO T, KAWARATANI H, KITAZAWA T, et al. Innate immune reactivity of the ileum-liver axis in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(5): 1144-1151.
- [10] FARRELL GC, VAN ROOYEN D, GAN L, et al. NASH is an inflammatory disorder: Pathogenic, prognostic and therapeutic implications[J]. *Gut Liver*, 2012, 6(2): 149-171.
- [11] KWON HJ, WON YS, PARK O, et al. Aldehyde dehydrogenase 2 deficiency ameliorates alcoholic fatty liver but worsens liver inflammation and fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 146-157.
- [12] TOMITA K. Tumour necrosis factor signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Gut*, 2006, 55(3): 415-424.
- [13] PARK EJ, LEE JH, YU GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression[J]. *Cell*, 2010, 140(2): 197-208.
- [14] MIURA K, YANG L, VAN ROOIJEN N, et al. Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 577-589.
- [15] NAKAMURA MC, NIEMI EC, FISHER MJ, et al. Mouse Ly-49A interrupts early signaling events in natural killer cell cytotoxicity and functionally associates with the SHP-1 tyrosine phosphatase[J]. *J Exp Med*, 1997, 185(4): 673-684.
- [16] AN L, WANG X, CEDERBAUM AI. Cytokines in alcoholic liver disease[J]. *Arch Toxicol*, 2012, 86(9): 1337-1348.
- [17] TOSELLO-TRAMPONT AC, LANDES SG, NGUYEN V, et al. Kupffer cells trigger nonalcoholic steatohepatitis development in diet-induced mouse model through tumor necrosis factor- α production[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(48): 40161-40172.
- [18] MILLER AM, HORIGUCHI N, JEONG WI, et al. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: Innate immunity and cytokines[J]. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2011, 35(5): 787-793.
- [19] PESSAYRE D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 22(1): S20-S27.
- [20] SUTTI S, JINDAL A, LOCATELLI I, et al. Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3): 886-897.
- [21] ZHONG S, XU J, LI P, et al. Caveosomal oxidative stress causes Src-p21ras activation and lysine 63 TRAF6 protein polyubiquitination in iron-induced M1 hepatic macrophage activation[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(38): 32078-32084.
- [22] XUE J, SCHMIDT SV, SANDER J, et al. Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation[J]. *Immunity*, 2014, 40(2): 274-288.
- [23] MURRAY PJ, ALLEN JE, BISWAS SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 14-20.
- [24] WAN J, BENKDANE M, TEIXEIRA-CLERC F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 130-142.

(收稿日期:2016-12-25,修回日期:2017-01-05)