

## 固有免疫细胞在急性肝衰竭发生和发展中的作用及研究进展

王小燕 张雨夜 田李均 韩旭东

**【摘要】** 急性肝衰竭(ALF)是一种高病死率的临床危重病,其特征是无基础肝病患者的肝功能进行性恶化,常伴有黄疸、凝血功能障碍和肝性脑病。ALF的发病机制很复杂,尚未完全阐明。嗜肝病毒、药物毒物、自身免疫性疾病、缺血等不同病因均可引起急性肝损伤,可迅速进展为ALF甚至死亡,目前尚无特效治疗药物和方法。因此,深入探究ALF的发病机制并寻找有效的治疗方法显得尤为重要。本文综述了ALF相关的固有免疫机制,以及固有免疫细胞在ALF发生和发展过程中的作用。

**【关键词】** 急性肝衰竭;固有免疫细胞;中性粒细胞

急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)是多种原因引起的肝细胞大面积坏死和(或)严重的肝功能障碍,既往无基础肝病,肝功能进行性恶化,预后差,病死率高。在西方国家,ALF主要由药物引起,其中最常见药物为对乙酰氨基酚(acetyl-para-aminophenol, APAP);而在我国,ALF最常见的病因是病毒性肝炎,此外,还有药物毒物、自身免疫性肝炎、缺血性肝损伤等<sup>[1]</sup>。目前ALF的发病机制尚不清楚,包括免疫损伤、细胞代谢异常、缺血、缺氧、氧化应激等,其中免疫损伤是ALF的重要发病机制之一。

ALF的免疫机制分为固有免疫和适应性免疫。固有免疫是机体抵御组织损伤和微生物感染的第一道防线,发生ALF时固有免疫进展比适应性免疫更迅速,并进一步激活适应性免疫。发生ALF时,肝细胞坏死导致损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMP)的释放或微生物感染导致病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP)的释放, DAMP和PAMP由Kupffer细胞感知并释放促炎介质、细胞因子和趋化因子,将中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞募集到肝脏以清除坏死细胞;但是在一定条件下,被招募的免疫细胞可以释放大量促炎因子,如 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)等,形成细胞因子风暴,进一步加重炎症反应和肝损伤<sup>[2,3]</sup>。

### 一、固有免疫细胞在急性肝衰竭中的作用

肝脏组织中有多种固有免疫细胞,如中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)和自然杀伤T细胞(NKT细胞)等,发生ALF时PAMP及DAMP直接或间接影响固有免疫细胞,反过来免疫细胞释放炎症因子、细胞因子,又影响ALF的发生和发展,并进一步激活适应性免疫。

#### (一) 经典固有免疫细胞

1. 单核细胞/巨噬细胞:单核细胞/巨噬细胞是免疫反应的核心,在微生物成分与单核细胞/巨噬细胞表面的互补受体

结合后,可产生大量促炎和抗炎细胞因子。在以往的研究中,习惯把肝脏中的巨噬细胞统一称为Kupffer细胞,但近几年的研究发现,肝脏中的巨噬细胞具有异质性,存在两个主要来源,即肝脏固有的巨噬细胞(Kupffer细胞)和单核细胞来源的巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MoMF),它们在激活和功能上有所不同<sup>[4]</sup>。

(1) Kupffer细胞:Kupffer细胞具有长寿命、能自我更新的特点,是损伤早期肝脏吞噬作用的主要亚群。Kupffer细胞与MoMF的区别在于它们表达T细胞免疫球蛋白、黏蛋白结构域4和稳定蛋白2基因受体的黏蛋白结构域<sup>[4]</sup>。Kupffer细胞可以通过分泌细胞因子(如HIF-2 $\alpha$ )和趋化因子(如CCL2、CCL5和CXCR2),预防APAP诱导的急性肝损伤(acetaminophen-induced liver injury, AILI),并促进肝脏修复<sup>[5]</sup>。Dafna等发现,Kupffer细胞还可能通过去除APAP诱导的小鼠肝脏中的血小板黏附蛋白血管性血友病因子,促进AILI晚期恢复阶段的肝脏再生<sup>[6]</sup>。

此外,Kupffer细胞还可通过分泌炎症因子促进肝损伤。在脂多糖(LPS)参与诱导的小鼠ALF中,LPS可直接通过TLR4激活Kupffer细胞,增加TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-18、IL-10和IFN- $\gamma$ 的合成和释放,且LPS和TLR4结合可导致含有髓系分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、TNF受体相关因子、IL-1受体相关激酶和TGF- $\beta$ 激活激酶1的多蛋白膜复合物的形成,该复合物可使c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38丝裂原活化蛋白激酶活化,从而激活NF- $\kappa$ B信号通路,并通过NF- $\kappa$ B信号通路来刺激炎症细胞,尤其是巨噬细胞释放各种炎症介质(如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ ),进一步加剧肝损伤<sup>[7-9]</sup>。而Kupffer细胞中程序性细胞死亡1(programmed cell death 1, PD-1)和程序性死亡配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)表达增加,降低了Kupffer细胞的细菌清除率,增加了急性肝损伤后脓毒症的

作者单位:226001 江苏 南通大学(王小燕,张雨夜);南通大学附属南通第三医院重症医学科(田李均,韩旭东)

通信作者:韩旭东, Email: hanxudong9610@163.com

易感性<sup>[10]</sup>。此外, Kupffer 细胞还可增加 APAP 的肝毒性。Zhao 等发现, 由 Kupffer 细胞产生的巨噬细胞诱导型 C 型凝集素缺失的小鼠 APAP 诱导的急性肝损伤减轻、组织学损伤减少、细胞因子下调和中性粒细胞浸润证明了这一结论<sup>[11]</sup>。

(2) 单核细胞来源的巨噬细胞: 急性肝损伤的一个突出特征是肝巨噬细胞数量增加, 循环单核细胞是肝脏巨噬细胞池扩大的主要来源。巨噬细胞具有显著的可塑性, 它们可以通过响应局部环境而激活为特定的亚型。活化的巨噬细胞通常分为促炎杀伤亚型和抗炎修复亚型<sup>[12]</sup>, 这种表型和功能多样性导致巨噬细胞在 ALF 中发挥复杂作用, 表现出多维特征。促炎亚型的 MoMF 分泌促炎细胞因子(如 IL-12 和 IL-23)和活性氧, 促进全身炎症反应<sup>[13]</sup>。浸润的 MoMF 是 ALF 进展期间肝脏炎症的主要来源, MoMF 上的纤维蛋白原样蛋白 2 (fibrinogen-like protein 2, FGL2) 表达通过 p38 依赖性正反馈维持促炎表型, 从而加重 ALF<sup>[14]</sup>。在 ALF 期间, 小鼠巨噬细胞中微小 RNA-138 (microRNA-138, miR-138) 和炎症因子的水平增加, p53 的水平降低, 而下调 miR-138 可影响肝巨噬细胞功能并通过负向靶向 p53 增强 ALF 小鼠免疫功能<sup>[15]</sup>。Chen 等发现, 细胞外组蛋白 H3 可通过调节核苷酸结合和寡聚化结构域 2 介导的组蛋白脱乙酰酶 6/NF- $\kappa$ B 信号通路诱导 ALF 肝巨噬细胞铁死亡, 加重肝损伤<sup>[16]</sup>。此外, 巨噬细胞衍生的细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EV) 通过转铁蛋白介导的内吞作用将高迁移率组蛋白 1 (high mobility group box protein 1, HMGB1) 穿梭到肝细胞上, 随后通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体促进肝细胞焦亡<sup>[17]</sup>。除此之外, Manakkat 等发现发生 ALF 时, 氨以 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 依赖性方式改变了巨噬细胞的功能, 使之产生的细胞因子显著增加, 证明巨噬细胞参与氨诱导的脑水肿<sup>[18]</sup>。

在急性肝损伤的发展过程中, 高表达 Ly6C 的促炎 MoMF 转换为低表达 Ly6C 的修复性 MoMF 对于损伤的修复至关重要。修复性 MoMF 负责清除死亡细胞和碎片, 重塑细胞外基质, 并产生参与促进肝细胞增殖的细胞因子和生长因子(如 IL-6)、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子<sup>[19]</sup>。发生 ALF 时, 外周单核细胞和肝巨噬细胞中的 MerTK 和 CD163 表达增加也有利于组织修复, 但同时也增加了脓毒症的风险<sup>[20]</sup>。MoMF 还可通过诱导性 T 细胞共刺激因子及其配体与 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞相互作用维持修复性 MoMF 的活性, 在急性损伤后的肝脏修复中起着重要作用<sup>[21]</sup>。

2. 树突状细胞: 树突状细胞 (dendritic cell, DC) 作为抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC), 是连接固有免疫和适应性免疫的关键纽带。肝脏 DC 可大致分为两类: CD11c 高表达的髓系 DC (medullary dendritic cell, mDC) 和 CD123<sup>+</sup> 的浆细胞样 DC (plasmacyte-like dendritic cell, pDC)<sup>[22]</sup>。肝 pDC 可通过对免疫应答进行负调节, 抑制免疫, 从而抑制免疫介导的肝脏炎症反应<sup>[23]</sup>。Yuzo 等发现, 趋化因子受体 9 (C-C motif

chemokine receptor 9, CCR9) 缺乏可增加 pDC 向肝脏迁移, 减轻肝脏炎症<sup>[24]</sup>, 这也证明了 pDC 在 ALF 中的保护作用。此外, 细胞因子信号传导 1 内毒素耐受性树突状细胞通过下调 Janus 激酶 2/信号转导及转录激活剂 3 (janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3, JAK2/STAT3) 信号通路, 以及调节辅助性 T 细胞 17 (Th17) 和调节性 T 细胞 (Treg) 细胞分化及其相关细胞因子, 对肝脏暴发性炎症具有保护作用<sup>[25]</sup>。然而, Wang 等首次报道了 DC 在 ALF 中的促损伤作用, 常规树突状细胞 (conventional dendritic cells, cDC) 通过产生 IL-12 在刀豆球蛋白 A (concanavalin A, ConA) 诱导的肝损伤中发挥促损伤作用, 同时 IL-12 又调节 NKT 细胞功能, 促使其产生 IFN- $\gamma$ <sup>[26]</sup>。这可能与 DC 的不同亚群有关, 但由于相关研究较少, 还需要进一步的研究证明。

3. 粒细胞: 中性粒细胞是组织损伤时最先被动员的细胞, 在炎症和宿主防御病原体及适应性免疫激活中发挥关键作用。一般来说, 中性粒细胞的半衰期短于 1 天, 但在某些特定的组织和条件下, 它们的半衰期可以延长到 5 天以上, 这在特定的微环境下中性粒细胞可塑性的形成提供了充足的时间<sup>[27]</sup>。

发生 ALF 时, TNF- $\alpha$ 、IL-1、血小板活化因子、IL-8、HMGB1 和坏死肝细胞释放的脂质过氧化产物, 以及 CXC 趋化因子等炎症介质促进中性粒细胞募集到肝实质并完全活化, 活化的中性粒细胞通过蛋白酶、氧化应激或者细胞凋亡诱导的机制表达 Fas 配体诱导肝细胞损伤<sup>[28]</sup>, 抑制中性粒细胞浸润和促进其凋亡可以减轻 APAP 所致的急性肝细胞损伤。在 D-氨基半乳糖盐酸盐和 LPS 诱导的小鼠 ALF 模型中发现, 中性粒细胞储存和释放的正五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 和肝素结合蛋白 (heparin-binding protein, HBP) 升高, 表明 PTX3 和 HBP 可以用于 ALF 早期的辅助诊断, 也可能是参与 ALF 时器官组织功能障碍的重要介质<sup>[29]</sup>。活化的中性粒细胞还可通过释放网状结构形成中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular trap, NET) 介导 ALF 的进展。中性粒细胞特异性纤维蛋白原样蛋白 2 (fibrinogen-like protein 2, FGL2) 促进 NET 的形成, 而 NET 可通过促进纤维蛋白沉积和炎症来加重暴发性病毒性肝炎 (fulminant virus hepatitis, FVH)<sup>[30]</sup>。Liu 等研究发现, 中性粒细胞和 NET 的形成通过半胱天冬酶-1 依赖性 HMGB1 释放在损伤早期参与传递肝细胞和中性粒细胞之间的炎症反应<sup>[31]</sup>。D-氨基半乳糖盐酸盐和 LPS 诱导的 ALF 小鼠肝脏中也显示出明显的 NET, 而抑制 NET 的形成可显著减少 ALF 小鼠肝脏中的中性粒细胞浸润和大量坏死<sup>[32]</sup>。

中性粒细胞还可积极控制炎症消退并有助于组织修复。Alvarenga 等发现, 中性粒细胞可通过释放颗粒酶 (主要是基质金属蛋白酶) 来发挥清除坏死细胞和碎片, 促进组织修复的功能<sup>[33]</sup>。此外, 作为中性粒细胞的关键效应分子, 内源性抗菌肽可能通过自分泌方式增强中性粒细胞的吞噬功能, 促进肝脏修复期炎症的消退<sup>[34]</sup>。

中性粒细胞与其他免疫细胞相互作用的确切过程尚不清楚。在 AILI 中, 浸润性高表达 Ly6C 单核细胞及其巨噬细胞

后代和中性粒细胞在小叶中心坏死区存在空间和时间上重叠<sup>[35]</sup>。在 APAP 给药后,肝巨噬细胞中与肝细胞坏死相关的促炎细胞因子骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达明显增加,将中性粒细胞进一步募集到肝损伤部位,引起大量肝细胞坏死<sup>[36]</sup>,巨噬细胞还可通过 HMGB1-TLR4-IL-23 途径诱导产生 IL-17 的  $\gamma\delta$ T 细胞的产生,增强中性粒细胞浸润和肝损伤<sup>[37]</sup>。Yang 等研究表明,中性粒细胞可在 ROS 介导下促使巨噬细胞向修复表型转化,从而促进肝脏修复<sup>[38]</sup>。

中性粒细胞具有异质性,研究人员在 ALF 模型中发现两个中性粒细胞亚群,较大的亚群代表经典的、常驻组织的中性粒细胞,较小的亚群表达 Ccl3、Ccl4、Cxcl2 和 Csf1,可能是促炎亚型,这些中性粒细胞还表达编码核因子红细胞系 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)转录因子的红细胞衍生核因子 2 样蛋白 2(erythroid derived 2 like protein 2, Nfe2l2),该转录因子可调节抗氧化转录程序<sup>[39]</sup>,这或许也是中性粒细胞在 ALF 中具有复杂作用的原因之一。通过深入研究中性粒细胞与 ALF 的关系,靶向中性粒细胞可能成为 ALF 新的治疗策略。

嗜酸性粒细胞作为一种独特的免疫细胞,参与过敏性疾病和寄生虫感染的过程。既往研究发现嗜酸性粒细胞可能与肝功能障碍有关,Ichai 等证实了药物性肝损伤患者嗜酸性粒细胞在肝脏浸润和功能受损<sup>[40]</sup>。此外,嗜酸性粒细胞可通过分泌 IL-4/IL-13 在 AILI 期间发挥保肝作用,而 p38MAPK/环氧合酶(cyclooxygenase, COX)/NF- $\kappa$ B 信号传导在促进嗜酸性粒细胞分泌 IL-4/IL-13 以响应 IL-33 中起关键作用<sup>[41, 42]</sup>。

(二) NK 细胞 NK 细胞属于先天淋巴细胞(innate lymphoid cells, ILC)中的第 1 组,参与感染和组织损伤的过程,具有检测异常细胞的能力,除了固有免疫反应外,它们还有助于细胞介导的细胞毒性和细胞毒性颗粒的胞吐作用<sup>[2]</sup>。肝脏含有人体中数量最多的 NK 细胞。在 NK 细胞的成熟和功能发挥过程中,含钾通道四聚化结构域 9(potassium channel tetramerization domain containing 9, KCTD9)起着决定性作用,KCTD9 缺乏可改善暴发性病毒性肝炎时的肝损伤<sup>[43]</sup>。在药物引起的 ALF 中,活化的 NK 细胞配体蛋白水平显著升高,且通过分泌 IFN- $\alpha$  加剧肝细胞毒性,针对 NK 细胞受体的特异性抗体会减弱药物肝毒性<sup>[44]</sup>。Agrawal 等发现,ALF 患者循环 NK 细胞数量减少,这是由于 NK 细胞向肝脏中募集所致,将 ALF 患者存活组与死亡组相比,死亡组患者循环 NK 细胞数量更少,且表现为颗粒酶 B 阳性并具有更强的细胞毒性,这说明 NK 细胞在 ALF 患者的预后中发挥着重要作用<sup>[45]</sup>。

### (三) 非传统 T 细胞

1. NKT 细胞:NKT 细胞同时表达 T 淋巴细胞受体和 NK 细胞受体,是固有免疫和适应性免疫之间的桥梁<sup>[2]</sup>。在 ALF 时,NKT 细胞可与 NK 细胞综合作用,分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  等炎症因子来放大免疫反应并导致急性肝损伤的恶化<sup>[2]</sup>。NKT 细胞缺陷的小鼠细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP)2E1(CYP2E1)表达上调和激活,导致 APAP 蛋白质复合物形成,

从而加重 AILI,而 NKT 细胞介导产生的内源性 IL-4 可在应激条件下调节谷胱甘肽的合成,以减轻急性肝损伤的严重程度<sup>[46]</sup>。

2.  $\gamma\delta$ T 细胞: $\gamma\delta$ T 细胞具有连接固有免疫和适应性免疫的性质。它们表达  $\gamma\delta$ T 细胞受体,不需要在主要组织相容性复合物的帮助下呈递抗原。 $\gamma\delta$ T(特别是 V $\gamma$ 4  $\gamma\delta$ T)细胞可通过提供 IL-17A 在 ConA 诱导的肝炎模型中发挥保护作用,同时 IL-17A 可负调控 NKT 细胞的功能,特别是其 IFN- $\gamma$  的产生<sup>[47]</sup>。此外,Wu 等发现  $\gamma\delta$ T 细胞可能通过 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  促进暴发性病毒性肝炎<sup>[48]</sup>。这些研究均表明  $\gamma\delta$ T 细胞在 ALF 的肝脏炎症反应中发挥重要作用,但具体机制有待进一步的研究。

3. MAIT 细胞:黏膜相关恒定 T(mucosal associated invariant T, MAIT)细胞占循环和肝 T 细胞的很大一部分,与 ALF 的关系并未有深入探索。Rha 等发现,在没有 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)和主要组织相容性复合体 I 类相关分子 1(major histocompatibility complex class I-related molecule 1, MR1)参与的情况下,IL-15 激活的肝脏 MAIT 细胞发挥 NK 细胞活化型受体(natural killer cell group 2D, NKG2D)依赖的先天性细胞毒性并与急性甲型肝炎患者的肝损伤有关,这表明 MAIT 细胞可促进免疫介导的肝损伤<sup>[49]</sup>。在临床中,MAIT 细胞的比例降低是肝衰竭患者死亡的独立危险因素,且与终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分相结合作为肝衰竭患者长期预后的重要生物标志物<sup>[50]</sup>。

## 二、总结与展望

ALF 的发病机制错综复杂,从肝细胞坏死到全身炎症反应综合征再到肝脏再生修复,大量的研究表明全身炎症反应失调及免疫系统的激活在 ALF 的发生和发展中起着核心作用。在本综述中,我们重点总结了固有免疫细胞在 ALF 中的作用及机制。固有免疫细胞在 ALF 中的作用复杂多样,不同的细胞及其亚群具有不同甚至相反的作用(表 1)。因此,深入研究 ALF 的免疫机制对寻找 ALF 更有效的治疗靶点非常重要。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 秦勇,黄圣杰,王金龙,等. 急性肝衰竭诊治进展[J]. 新医学, 2020, 51(10): 736-740.
- [2] Li Q, Chen F, Wang F. The immunological mechanisms and therapeutic potential in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity[J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 187.
- [3] Chen C, Zhang S Y, Chen L. Review of clinical characteristics, immune responses and regulatory mechanisms of hepatitis E-associated liver failure[J]. World J Clin Cases, 2022, 10(19): 6341-6348.
- [4] Guillot A, Tacke F. Liver macrophages: old dogmas and new insights[J]. Hepatol Commun, 2019, 3(6): 730-743.
- [5] Yang T, Wang H, Wang X, et al. The dual role of innate immune response in acetaminophen-induced liver injury [J]. Biology (Basel), 2022, 11(7): 1057.

表 1 免疫细胞在 ALF 中作用机制总结

免疫细胞	损伤机制	保护机制
单核细胞/巨噬细胞		
Kupffer 细胞	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 分泌 TNF-<math>\alpha</math>、IL-1b、IL-6、IL-12、IL-18、IL-10 和 IFN-<math>\gamma</math> 等炎症因子,促进肝损伤和炎症反应<sup>[7-9]</sup></li> <li>2. 增加 APAP 肝毒性<sup>[11]</sup></li> <li>3. Kupffer 细胞自身细菌清除率降低<sup>[10]</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 分泌细胞因子 (HIF-2<math>\alpha</math>) 和趋化因子 (CCL2、CCL5 和 CXCR2) 预防 AILI 并促进肝脏恢复<sup>[5]</sup></li> <li>2. 通过去除肝脏中的血小板黏附蛋白血管性血友病因子促进肝脏恢复和再生<sup>[6]</sup></li> </ol>
MoMF	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 激活为促炎亚型,分泌促炎细胞因子(如 IL-12 和 IL-23)和活性氧,促进全身炎症反应<sup>[13]</sup></li> <li>2. 通过铁死亡机制促进肝损伤<sup>[16]</sup></li> <li>3. 通过衍生的细胞外囊泡促进肝细胞焦亡<sup>[17]</sup></li> <li>4. 参与肝性脑病的发生<sup>[18]</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 重编程为修复表型,清除坏死细胞和碎片<sup>[19]</sup></li> <li>2. 重塑细胞外基质并产生细胞因子和生长因子(如 IL-6)、肝细胞生长因子和胰岛素样生长因子,促进肝细胞增殖<sup>[19]</sup></li> <li>3. 促进肝脏修复<sup>[21]</sup></li> </ol>
树突状细胞	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通过产生 IL-12 在 ALF 中发挥促损伤作用<sup>[26]</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 抑制 ALF 中免疫介导的炎症反应<sup>[23]</sup></li> </ol>
粒细胞		
中性粒细胞	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通过蛋白酶、氧化应激或者细胞凋亡诱导的机制表达 Fas 配体,诱导肝细胞损伤<sup>[28]</sup></li> <li>2. 通过形成 NET,介导 ALF 进展<sup>[30-32]</sup></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通过释放颗粒酶清除坏死细胞和碎片,促进炎症消退和组织修复<sup>[33]</sup></li> <li>2. 产生内源性抗菌肽,增强自身吞噬功能促进炎症消退<sup>[34]</sup></li> <li>3. 可促进巨噬细胞向修复表型转化<sup>[38]</sup></li> </ol>
嗜酸性粒细胞		通过分泌 IL-4/IL-13 在 AILI 期间发挥保肝作用 <sup>[41]</sup>
NK 细胞	发挥细胞毒性作用 <sup>[44, 45]</sup>	
NKT 细胞	分泌 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 等炎症因子,促进免疫反应和急性肝损伤 <sup>[2]</sup>	介导内源性 IL-4 的产生,减轻急性肝损伤的严重程度 <sup>[46]</sup>
$\gamma\delta$ T 细胞	通过 TNF- $\alpha$ 和 IFN- $\gamma$ 促进暴发性病毒性肝炎 <sup>[48]</sup>	通过提供 IL-17A 和负调控 NKT 细胞功能发挥保护作用 <sup>[47]</sup>
MAIT 细胞	发挥 NK 细胞活化型受体 NKG2D 依赖的先天性细胞毒性 <sup>[49]</sup>	

[6] Groeneveld D, Cline-Fedewa H, Baker K S, et al. Von Willebrand factor delays liver repair after acetaminophen-induced acute liver injury in mice[J]. J Hepatol, 2020, 72(1): 146-155.

[7] Elchaninov A V, Fatkhudinov T K, Vishnyakova P A, et al. Phenotypical and functional polymorphism of liver resident macrophages[J]. Cells, 2019, 8(9): 1032.

[8] Wang T, Lu Z, Qu X H, et al. Chrysophanol-8-O-glucoside protects mice against acute liver injury by inhibiting autophagy in hepatic stellate cells and inflammatory response in liver-resident macrophages[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:951521.

[9] Muniandy K, Gothai S, Badran K M H, et al. Suppression of proinflammatory cytokines and mediators in LPS-induced RAW 264.7 macrophages by stem extract of alternanthera sessilis via the inhibition of the NF-kappaB pathway[J]. J Immunol Res, 2018, 2018:3430684.

[10] Triantafyllou E, Gudd C L, Mawhin M A, et al. PD-1 blockade improves Kupffer cell bacterial clearance in acute liver injury[J]. J Clin Invest, 2021, 131(4): e140196.

[11] Zhao J, Kim J W, Zhou Z, et al. Macrophage-inducible C-type lectin signaling exacerbates acetaminophen-induced liver injury by promoting kupffer cell activation in mice[J]. Mol Pharmacol,

2021, 99(2): 92-103.

[12] Li Y, Du Y, Xu Z, et al. Intravital lipid droplet labeling and imaging reveals the phenotypes and functions of individual macrophages in vivo[J]. J Lipid Res, 2022, 63(5): 100207.

[13] Possamai L A, Thursz M R, Wendon J A, et al. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure [J]. Journal of Hepatology, 2014, 61(2): 439-445.

[14] Xiao F, Wang H W, Hu J J, et al. Fibrinogen-like protein 2 deficiency inhibits virus-induced fulminant hepatitis through abrogating inflammatory macrophage activation [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(4): 479-496.

[15] Wang Y Q, Lan Y Y, Guo Y C, et al. Down-regulation of microRNA-138 improves immunologic function via negatively targeting p53 by regulating liver macrophage in mice with acute liver failure[J]. Biosci Rep, 2019, 39(7): BSR20190763.

[16] Chen Q, Zhang Q, Cao P, et al. NOD2-mediated HDAC6/NF-kappab signalling pathway regulates ferroptosis induced by extracellular histone H3 in acute liver failure[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(21): 5528-5538.

[17] Wang G, Jin S, Huang W, et al. LPS-induced macrophage

- HMGB1-loaded extracellular vesicles trigger hepatocyte pyroptosis by activating the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 337.
- [18] Manakkat Vijay G K, Hu C, Peng J, et al. Ammonia-induced brain edema requires macrophage and T cell expression of toll-like receptor 9[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 8(4): 609-623.
- [19] Wen Y, Lambrecht J, Ju C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 45-56.
- [20] Trovato F M, Zia R, Artru F, et al. Lysophosphatidylcholines modulate immunoregulatory checkpoints in peripheral monocytes and are associated with mortality in people with acute liver failure [J]. *J Hepatol*, 2023, 78(3): 558-573.
- [21] Ramavath N N, Gadipudi L L, Provera A, et al. Inducible T-cell costimulator mediates lymphocyte/macrophage interactions during liver repair[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:786680.
- [22] Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36:247-277.
- [23] Koda Y, Nakamoto N, Chu P S, et al. Plasmacytoid dendritic cells protect against immune-mediated acute liver injury via IL-35 [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3201-3213.
- [24] Koda Y, Nakamoto N, Chu P S, et al. CCR9 axis inhibition enhances hepatic migration of plasmacytoid DCs and protects against liver injury[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(17):e159910.
- [25] Chen Y, Hou C, Yang N, et al. Regulatory effect of JAK2/STAT3 on the immune function of endotoxin-tolerant dendritic cells and its involvement in acute liver failure[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2022, 10(5): 879-890.
- [26] Wang J, Cao X, Zhao J, et al. Critical roles of conventional dendritic cells in promoting T cell-dependent hepatitis through regulating natural killer T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(1): 127-137.
- [27] Liu K, Wang F S, Xu R. Neutrophils in liver diseases: pathogenesis and therapeutic targets [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(1): 38-44.
- [28] Xu R, Huang H, Zhang Z, et al. The role of neutrophils in the development of liver diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(3): 224-231.
- [29] 石春霞, 陈倩, 王瑶, 等. 急性肝衰竭小鼠血清与组织中 PTX3、HBP、PCT 及 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  的变化及诊断价值[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(1): 28-33.
- [30] Li X, Gao Q, Wu W, et al. FGL2-MCOLN3-autophagy axis-triggered neutrophil extracellular traps exacerbate liver injury in fulminant viral hepatitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(5): 1077-1101.
- [31] Liu J, Jiang M, Jin Q, et al. Modulation of HMGB1 release in APAP-induced liver injury: a possible strategy of chikusetsusaponin V targeting NETs formation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:723881.
- [32] Ye D, Yao J, Du W, et al. Neutrophil extracellular traps mediate acute liver failure in regulation of miR-223/neutrophil elastase signaling in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2022, 14(3): 587-607.
- [33] Alvarenga D M, Mattos M S, Lopes M E, et al. Paradoxical role of matrix metalloproteinases in liver injury and regeneration after sterile acute hepatic failure[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 247.
- [34] Zhai T T, Zhang J J, Zhang J, et al. Cathelicidin promotes liver repair after acetaminophen-induced liver injury in mice[J]. *JHEP Reports*, 2023, 5(4): 100687.
- [35] Graubardt N, Vugman M, MouhadeB O, et al. Ly6C (hi) monocytes and their macrophage descendants regulate neutrophil function and clearance in acetaminophen-induced liver injury[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:626.
- [36] Srungaram P, Rule J A, Yuan H J, et al. Plasma osteopontin in acute liver failure[J]. *Cytokine*, 2015, 73(2): 270-276.
- [37] He C Y, Liang B B, Fan X Y, et al. The dual role of osteopontin in acetaminophen hepatotoxicity[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(8): 1004-1012.
- [38] Yang W, Tao Y, Wu Y, et al. Neutrophils promote the development of reparative macrophages mediated by ROS to orchestrate liver repair[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1076.
- [39] Kolodziejczyk A A, Federici S, Zmora N, et al. Acute liver failure is regulated by MYC- and microbiome-dependent programs[J]. *Nat Med*, 2020, 26(12): 1899-1911.
- [40] Weber S, Benesic A, Neumann J, et al. Liver injury associated with metamizole exposure: features of an underestimated adverse event[J]. *Drug Saf*, 2021, 44(6): 669-680.
- [41] Xu L, Yang Y, Jiang J, et al. Eosinophils protect against acetaminophen-induced liver injury through cyclooxygenase-mediated IL-4/IL-13 production[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 456-465.
- [42] Xu L, Yang Y, Wen Y, et al. Hepatic recruitment of eosinophils and their protective function during acute liver injury [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 344-352.
- [43] Zhang X, Wang P, Chen T, et al. Kctd9 deficiency impairs natural killer cell development and effector function[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:744.
- [44] Fasbender F, Obholzer M, Metzler S, et al. Enhanced activation of human NK cells by drug-exposed hepatocytes [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94(2): 439-448.
- [45] Agrawal T, Maiwall R, Rajan V, et al. Higher circulating natural killer cells and lower lactate levels at admission predict spontaneous survival in non-acetaminophen induced acute liver failure[J]. *Clin Immunol*, 2021, 231:108829.
- [46] Martin-Murphy B V, Kominsky D J, Orlicky D J, et al. Increased susceptibility of natural killer T-cell-deficient mice to acetaminophen-induced liver injury[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4): 1575-1584.
- [47] ZHao N, Hao J, Ni Y, et al. V $\gamma$ 4  $\gamma\delta$  T cell-derived IL-17A negatively regulates NKT cell function in Con A-induced fulminant hepatitis[J]. *J Immunol*, 2011, 187(10): 5007-5014.

- [48] Wu D, Yan W M, Wang H W, et al. Gammadelta T cells contribute to the outcome of murine fulminant viral hepatitis via effector cytokines TNF-alpha and IFN-gamma [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(4): 648-655.
- [49] Rha M S, Han J W, Kim J H, et al. Human liver CD8 (+) MAIT cells exert TCR/MR1-independent innate-like cytotoxicity in response to IL-15[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(3): 640-650.
- [50] Cheng T C, Xue H, Li H, et al. MAIT cells predict long-term prognosis in liver failure patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(34): e29809.

(收稿日期:2023-06-30)

(本文编辑:赖荣陶)

## 自身免疫性肝炎的影像学研究进展

韩笑 马红

**【摘要】** 自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种病因未明的慢性肝病,目前尚无特征性的诊断标志物,其诊断主要依靠组织学、临床特征及实验室检查等,肝活检仍是金标准,且 AIH 患者肝组织学评估已成为监测患者疗效及停药指标,但其有创性、术后并发症重等缺点,导致患者依从性较差。无创影像学检查在 AIH 患者中应用较少,且目前尚未发现特征性的影像学表现,但近年来影像学发展迅速,越来越多的影像学检查用于弥漫性肝病(如病毒性肝炎)评估,现对自身免疫性肝炎影像学应用进展做一个概述。

**【关键词】** 肝炎;自身免疫性;影像学

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种以 T 细胞介导的自身免疫反应为特征的肝病,其病因不明,可累及各个年龄、性别、民族,但以女性多见。既往一项 meta 分析提示,AIH 的全球发病率为 1.37/100 000(女性为 1.11,男性为 0.22),流行率为 17.44/100 000(女性为 12.77,男性为 2.91)<sup>[1]</sup>。AIH 主要表现为慢性肝炎,其临床表现具有非特异性,少数患者无症状,多于体检时发现肝功能异常而被诊断。AIH 诊断依据包括组织学(界面炎)、临床特征、实验室检查(AST、ALT、IgG 升高),以及存在一种或多种特征性自身抗体,并排除其他类似的疾病(如病毒性肝炎、药物性肝损伤、Wilson 病、遗传性血色病等)。目前,肝活检仍是诊断 AIH、评估肝脏炎症及纤维化的金标准,但其为有创检查,且并发症较严重,患者依从性差,而非侵入性检查具有可重复性高、无创、易被接受等优点。因此,本文就 AIH 诊疗过程中的影像学应用进行综述。

### 一、超声弹性成像

在 AIH 治疗期间常规评估肝功能是反映疗效的重要因素,但生化指标不能准确反映肝纤维化的严重程度,且肝组织学缓解通常滞后于生化缓解数月。AIH 是一种长期慢性疾病,约 1/3 患者发现时已进展为肝硬化,尽管使用了免疫抑制剂治疗,仍有约 25% 患者可进展为肝纤维化或肝硬化<sup>[2]</sup>。无创评估 AIH 肝纤维化进展尤为重要。近年来,较多无创超声成像用于评估 AIH 纤维化分期。

超声弹性成像的方法是由外力引起的内部组织形变,再通过超声测量其弹性值,从而获得组织硬度,分为准静态弹性成

像和动态弹性成像,前者包括应变弹性成像(SE)和应变率成像(ARD),后者包括声辐射力脉冲成像(ARFI)和剪切波弹性成像(SWE),SWE 分为瞬时弹性成像(TE)、点剪切波弹性成像(PSWE)和多维剪切波弹性成像(2D-SWE 和 3D-SWE)。

(一)瞬时弹性成像(transient elastography, TE) TE 可以量化剪切波在肝组织中的速度,从而产生肝硬度测量(liver stiffness measurement, LSM)参数来评估肝纤维化。

既往有大量研究表明,LSM 值与组织学纤维化分期有良好的相关性。与其他血清标志物如天冬氨酸氨基转移酶(AST)/血小板比率指数(APRI)和纤维蛋白原-4(FIB-4)评分相比,LSM 可以更准确地评估纤维化的分期<sup>[3,4]</sup>。

近年来有较多研究用其评估 AIH 纤维化分期。Xu Q 等<sup>[5]</sup>在 100 例 AIH 患者中评估了 TE 对肝纤维化的诊断效能,发现其诊断效能优于 APRI 评分和 FIB-4。TE 测得的 LSM 与肝纤维化程度呈显著正相关( $r=0.752, P<0.01$ ),且随肝纤维化分期的增加而递增。F $\geq$ 2 期、F $\geq$ 3 期和 F4 期的 AUROC 值分别为 0.878(95%CI 0.789~0.967)、0.883(95%CI 0.820~0.946)和 0.914(95%CI 0.852~0.976),其临界值分别为 6.45 kPa、8.75 kPa 和 12.50 kPa。

有其他研究认为,当肝脏纤维化程度较低时,肝脏炎症程度会影响 LSM 值,会使其高估对肝纤维化的判断,RAIZNER 等<sup>[6]</sup>在 154 例儿童和年轻(<24 岁)慢性肝病队列中发现,在无/轻度肝纤维化(F0~F2)和炎症性肝病患者中,ALT 升高与 LSM 值呈正相关;而在重度纤维化或肝硬化(F3~F4)患者中,ALT 与 LSM 无关,炎症不会影响 LSM 值。

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院肝病中心

通信作者:马红,Email: mahongmd@aliyun.com