



评述

肝脏细胞在生物活性物质代谢调控中的协作作用

李严严^{①②}, 郝运伟^①, 姜颖^{①*}, 贺福初^①^① 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 北京蛋白质组研究中心, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 102206;^② 清华大学生命科学学院, 北京 100086

* 联系人, E-mail: jiangying304@hotmail.com

收稿日期: 2013-04-28; 接受日期: 2013-08-19

国家自然科学基金(批准号: 81123001)资助项目

doi: 10.1360/052013-164

摘要 肝实质细胞和非实质细胞是肝脏功能的物质和结构基础。肝实质细胞是肝脏的主要细胞类型之一, 承担和执行肝脏代谢、信号转导、解毒和稳态调节等多种功能。而非实质细胞也必不可少, 主要包括星型细胞、肝窦内皮细胞、枯否细胞、自然杀伤细胞和隐窝细胞等, 具有物质和信号转运、吞噬、抗原提呈、免疫耐受等功能。目前, 有关肝脏生理功能和病理机制的研究主要集中在组织、细胞和差异分子的水平, 单细胞的生理和病理功能研究也越来越深入, 而肝脏细胞协作的研究比较少, 系统性总结也鲜有报道。本文从肝脏细胞相互协作的角度, 对肝脏的生理功能及病理机制进行探讨, 为全面了解肝细胞生理功能及肝脏疾病的致病机理提供参考。

关键词肝实质细胞
非实质细胞
肝细胞协作
代谢调控

肝脏是人体最大的消化腺, 维持机体重要的生理功能^[1], 包括物质代谢、机体防御、激素系统稳态、血液存储和 pH 调节、造血、免疫调节和器官的形成与维护等^[2]。

肝脏细胞主要分为实质细胞和非实质细胞两大类^[3], 在肝小叶中的分布是不同的(图 1)。其中, 肝实质细胞(hepatocyte, HC)是肝脏功能的主要执行者, 参与多种代谢过程, 如糖类的合成与转换, 胆固醇、胆汁酸和磷脂类的合成, 蛋白质的合成和存储, 解毒, 以及起始胆汁的合成与分泌等^[4]。非实质细胞主要包括星型细胞(hepatic stellate cell, HSC)、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cell, LSEC)、枯否细胞(Kupffer cell, KC)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和隐窝细胞(pit cell, PC)等多种类型, 在肝脏特

异性生物学功能的维持中发挥举足轻重的作用^[5], 其中星型细胞^[6]负责基底膜的合成, 维生素 A 和类维生素 A 的储存与代谢等; 肝窦内皮细胞^[7]促进肝细胞与肝窦的血液循环和物质交换, 合成并分泌少量的细胞质基质, 在肝损伤过程中参与肝纤维化的发生和发展过程, 最终可能导致肝癌的形成; 枯否细胞^[8]作为肝脏特有的巨噬细胞, 在先天性免疫方面发挥重要的防御和保护功能, 同时分泌一系列细胞因子和趋化因子, 与临近的肝实质细胞和星型细胞相互作用^[9]。

近 10 年来, 与肝脏疾病相关的研究越来越多, 对肝组织不同类型细胞的了解也越来越全面和深入^[10], 但是在物质运输、转录调控、信号传递和代谢等过程中肝脏不同类型细胞的相互协作却鲜有报道。

引用格式: 李严严, 郝运伟, 姜颖, 等. 肝脏细胞在生物活性物质代谢调控中的协作作用. 中国科学: 生命科学, 2014, 44: 175–184

Li Y Y, Hao Y W, Jiang Y, et al. Cooperation of liver cells in the metabolism regulation of bioactive substances. SCIENTIA SINICA Vitae, 2014, 44: 175–184, doi: 10.1360/052013-164

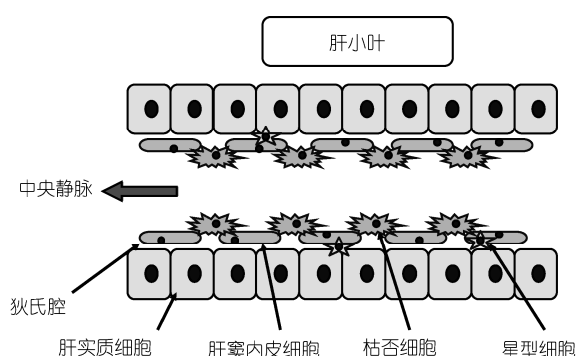


图1 肝脏细胞在肝小叶中的分布

因此, 深入探究肝脏各种类型细胞间的协作, 不仅有助于全面认识肝脏功能, 也为肝脏疾病的治疗开辟可能的途径. 本文主要总结了肝脏生理和病理过程中肝脏多种细胞之间的协作作用.

1 肝脏生理过程中的细胞协同作用

肝脏是机体主要的代谢器官, 在物质合成、转化和分解过程中细胞的协同作用不可或缺, 如类花生酸的合成与降解、维甲酸代谢等. 同时, 肝脏各种类型细胞间的信号交流也非常紧密, 如一氧化氮(nitric oxide, NO)等作为第二信使传递信号, 精确调控肝脏代谢和血管舒张效应. 下面主要从物质代谢和信号传递两方面总结肝脏的细胞协同对代谢的调控作用.

1.1 类花生酸合成与降解

类花生酸, 包括前列腺素(prostaglandins, PG)、凝血素(thromboxanes, TX)、白三烯(leukotrienes, LT)、脂氧素(lipoxins)和四烯酸(hydroxy-eicosatetraenoic acids, HETE)等, 在脂质代谢和促炎或抑炎等方面都有明显的效应^[11].

在生理条件和病理刺激下, 多种细胞都可以快速合成和释放类花生酸^[12]. 在正常大鼠(*Rattus norvegicus*)肝脏中, 类花生酸只由非实质细胞分泌, 活化的枯否细胞和肝窦内皮细胞可产生大量的前列腺素, 同时在内毒素和细胞因子刺激、持续性肝损伤等特定条件下, 星型细胞也可以分泌前列腺素^[13]. 而肝实质细胞应答、失活和分泌类花生酸的代谢产物至胆汁^[14]. 以白三烯为例, 大鼠肝脏的体外研究结果显示^[15], 肝实质细胞缺少5-脂氧酶, 不能直接代谢环氧物白三烯(leukotrieneA₄, LTA₄), 只能利用枯否细胞

和肝窦内皮细胞分解形成的 LTA₄, 合成白三烯 C₄ (leukotrieneC₄, LTC₄); 而枯否细胞缺少 LTC₄ 合成酶, 需要肝实质细胞将外源的 LTC₄ 经 LTC₄ 合成酶催化形成 LTC₄ 跨细胞传递至枯否细胞中, 同时肝窦内皮细胞合成的白三烯 D₄ (leukotrieneD₄, LTD₄) 也转运给肝实质细胞. 因此, 枯否细胞、肝窦内皮细胞与肝实质细胞的跨细胞协作在白三烯合成途径中起着重要作用, 细胞协作的具体图示见图2.

综上所述, 类花生酸作用途径是一个多细胞协同的过程, 其中枯否细胞、肝窦内皮细胞和星型细胞是类花生酸的合成者, 肝实质细胞是类花生酸转化和降解的靶细胞, 肝实质细胞和星型细胞是相应的应答者.

1.2 维甲酸的代谢和储存

维甲酸包括维生素 A 及其衍生物, 在胚胎发育、生长、视觉和脊椎动物的生存中发挥着必不可少的作用. 在体内, 视黄醇、视黄醛和维甲酸均属于维生素 A 的活性形式, 肝脏能将维生素 A 催化生成长链脂肪酸酯, 作为初级形式储存^[16].

肝实质细胞和星型细胞相互作用, 精密调控体内维甲酸的平衡^[17]. 维生素 A 经小肠上皮细胞吸收, 进入乳糜微粒形成视黄酯. 含视黄酯的乳糜微粒分泌进入肝实质细胞, 水解成视黄醇, 而且肝实质细胞是视黄醇结合蛋白合成的主要地点. 另外, 部分视黄酯分泌出肝实质细胞氧化成维甲酸, 其他仍以视黄

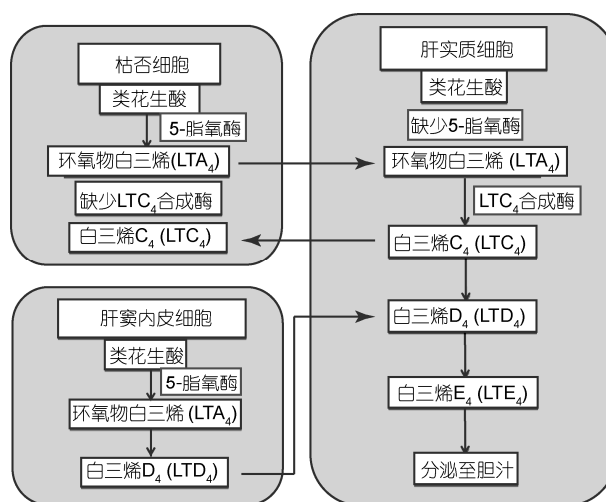


图2 枯否细胞、肝窦内皮细胞和肝实质细胞的白三烯跨细胞合成图

酯的形式储存^[18]. 同时, 在脱氢酶的催化下, 视黄醇多级氧化形成视黄酸, 并与其结合蛋白以复合体的形式存在于肝实质细胞. 视黄醇与结合蛋白复合体^[19]由肝实质细胞分泌, 并经星型细胞吸收后水解分离, 视黄醇结合蛋白分泌至胞外回收利用, 而视黄醇在酰基转移酶的作用下形成视黄酯, 以脂滴的形式储存(图 3). 星型细胞含有丰富的胞内 I 型视黄醇结合蛋白(cellular retinol-binding protein, CRBP-I), 其对维生素 A 的稳态维持起重要作用^[20]. 所以说, 星型细胞与维甲酸的存储和代谢过程密切相关.

尽管日常人体摄入维生素 A 的量有较大差异, 但是星型细胞的重要调控作用可以为组织和细胞提供充足的维生素 A, 同时在肝内维甲酸含量较低时肝实质细胞也起着重要的补充和辅助作用, 两者协作维持体内维甲酸合成和代谢的稳态^[21].

1.3 NO 是不同类型肝细胞相互交流的介质

NO 在血压稳态调控、神经传递、肿瘤细胞杀伤、免疫和炎症等生物学过程中发挥重要作用^[22]. 在机体不同状态下, NO 由不同类型肝脏细胞合成和释放, 这种特性与肝脏细胞间的协同紧密相关. 生理状态下, 肝脏内多种细胞及其分泌物都可刺激 NO 的生成和释放^[23], 但病理过程中, 只有肝实质细胞和枯否细

胞产生 NO, 其中枯否细胞是内毒素血症时 NO 的主要来源^[24]. 正常情况下, 只有肝窦内皮细胞表达组成型 NO 合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)^[25], 而活化的枯否细胞分泌干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等, 作用于肝窦内皮细胞, 刺激该细胞表达诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[26]. 研究表明^[27], 内毒素(lipopolysaccharides, LPS)或白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), TNF- α 和 INF- γ 刺激可提高肝实质细胞中 iNOS 合成酶的活性, 进而合成 iNOS. 有理论提出^[28], 当内毒素升高或 INF- γ 等炎性介质注射到机体后, 枯否细胞数增多, 其吞噬功能增强, 枯否细胞释放 TNF- α 和 IL-1 β 作用于肝实质细胞, 刺激该细胞合成 iNOS^[29], NO 合成量随之增加; 反之则减少. 一方面, NO 通过调控肝实质细胞和枯否细胞的功能直接调节肝脏代谢; 另一方面, NO 也可通过其血管舒张特性间接调节肝脏代谢, 特别是糖代谢^[30]. 所以, 枯否细胞和肝实质细胞在 NO 的合成和代谢调控过程中存在紧密的协作.

2 病理过程中的细胞间相互作用

在病理条件下, 肝脏也参与调控多种物质代谢、能量供应和信号传递等过程. 在长期的病理反应中,

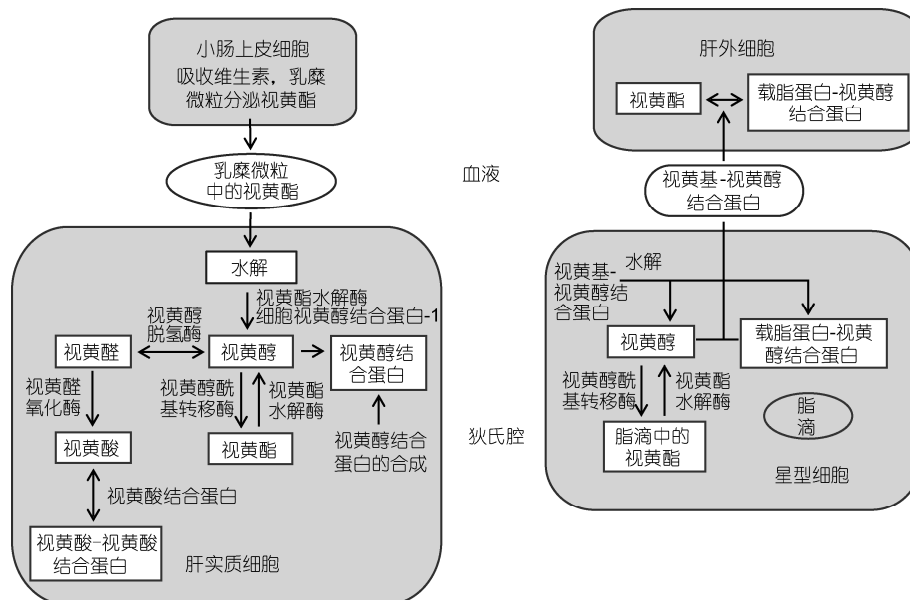


图 3 肝脏维甲酸代谢的主要通路

多种肝细胞的协作必不可少, 最终导致肝损伤进程的减慢或加剧. 下面主要从肝脏炎症反应的葡萄糖代谢、内毒素损伤、肝纤维化和肝再生等方面阐述肝细胞协作, 解析肝脏病理反应过程中肝细胞的调控机制.

2.1 肝脏细胞介导的炎症反应中的葡萄糖代谢调控

肝细胞内的葡萄糖代谢^[31]主要由胰岛素、胰高血糖素、儿茶酚胺和糖皮质激素共同调控, 与体内的葡萄糖稳态密切相关^[32].

肝实质细胞是葡萄糖代谢的主要场所, 而非实质细胞也起着重要的调控作用(图 4). 血液或临近细胞分泌并释放多种激素(如胰高血糖素、抗利尿激素等)和其他介质(如 NO, ATP 等), 作用于肝实质细胞促进糖原分解, 使葡萄糖释放至血液, 为细胞代谢提供能量. 而在肝实质细胞葡萄糖酵解过程中, 非实质细胞合成并释放的细胞因子如 IL-1 或 6, TNF- α 和 NO 等作为介质作用于肝实质细胞, 抑制乳酸转化为葡萄糖, 进而参与调节肝脏中葡萄糖的代谢. 例如, IL-1 β , IL-6 和 NO 能抑制肝糖原合成酶活性并激活肝糖原磷酸化酶活性, IL-6 还能抑制葡萄糖激酶的活性, 最终显著减少肝实质细胞中肝糖原沉积. 同时, 星型细胞和肝窦内皮细胞合成并释放内皮素-1, 以及微环境中的内皮素-1、过敏毒素 C5a 和其他介质, 都会促进枯否细胞中前列腺素的合成和分泌, 进而增加肝实质细胞中的糖原分解, 而枯否细胞内合成的血栓

素 A₂ 和 IL-1 或 6 则与前列腺素产生拮抗作用, 抑制糖原分解.

急性炎症反应过程中, 肝内和肝外释放的一些炎症因子和其他介质在肝脏适应机体能量代谢需求时有重要的调节作用, 如过敏毒素 C5a、腺苷、ATP 和内毒素等, 主要介导肝实质细胞和非实质细胞间的物质和信息交流, 最终增加肝细胞的糖原分解, 释放葡萄糖, 供给炎症细胞的能量需求, 同时增强非实质细胞内的葡萄糖代谢速率, 以保证这些细胞能够有效抵御微生物侵袭和抵抗肝脏内的氧化应激^[33]. 例如, 研究表明^[34], 过敏毒素 C5a 主要通过非实质细胞释放的前列腺素(主要由枯否细胞和星型细胞合成, 少量表达于肝窦内皮细胞)诱导其高表达, 增强肝实质细胞的葡萄糖输出量. 因此, 非实质细胞分泌的各种细胞因子及其他介质共同调节肝实质细胞中的葡萄糖代谢, 维持机体的能量稳态.

2.2 内毒素应答过程中不同类型肝细胞的协作

内毒素诱导的肝损伤条件下, 肝实质细胞和非实质细胞间相互作用是非常复杂的, 下面以一个细胞因子——TNF- α 为代表, 具体阐述肝细胞之间的协作. 内毒素血症肝中 TNF- α 诱导的肝细胞之间复杂的相互作用如图 5 所示.

TNF- α 是参与炎症、恶病质和内毒素休克等病理反应的主要介质^[35]. 在肝脏中, TNF- α 介导的病理效应包括炎症细胞浸润、高血脂、纤维化和胆汁淤积

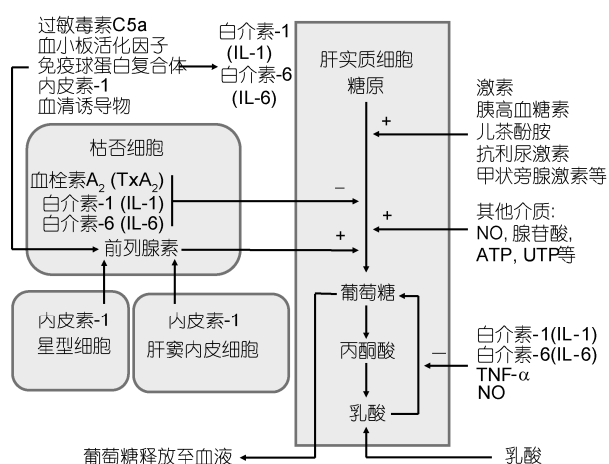


图 4 葡萄糖代谢过程中肝细胞间的协作

+: 激活; -: 抑制

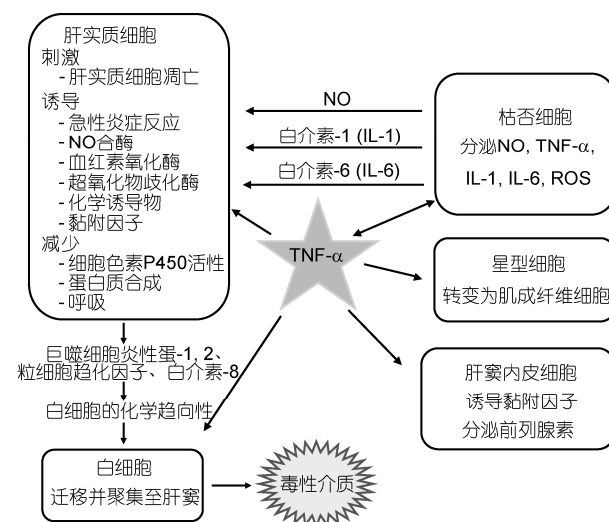


图 5 TNF- α 对肝脏的影响

等^[36]. 研究表明^[37], 在内毒素刺激下, 肝脏是生成 TNF- α 的重要器官, 主要合成于枯否细胞. 枯否细胞中的 TNF- α 释放并作用于肝实质细胞、肝窦内皮细胞、星型细胞和白细胞等, 同时枯否细胞合成并分泌 NO, IL-1, IL-6 和超氧化物, 协同 TNF- α 直接作用于肝实质细胞, 产生一系列的应激反应, 如降低细胞色素 P450 活性、减少蛋白合成、诱导急性期炎症反应、NO 合成、黏附因子表达上调等, 同时刺激已损伤肝实质细胞启动凋亡程序等. 进而, 肝实质细胞诱导下游的炎症反应, 激活一系列炎症基因的转录活性, 如趋化因子——巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP) MIP-1 和 MIP-2, IL-8, NO 合成酶, 血红素氧化酶等^[38], 导致白细胞迁移并在肝窦中聚集, 释放毒性介质诱导细胞免疫反应. 同时, TNF- α 也可直接作用于白细胞. 而且, 在持续性的肝损伤过程中, TNF- α 诱导星型细胞转化为肌成纤维细胞, 加快肝纤维化进程. TNF- α 也可刺激肝窦内皮细胞分泌前列腺素, 诱导黏附因子的表达, 促进细胞间的信息交流.

因此, 枯否细胞通过直接吞噬内毒素和分泌炎症介质作用于邻近细胞间接调节内毒素反应, 在肝脏响应和清除内毒素的过程中发挥着重要作用. 肝实质细胞、星型细胞、肝窦内皮细胞和白细胞等是枯否细胞的效应者和内毒素响应放大器, 接受枯否细胞传递的信号, 启动响应的功能, 帮助清除内毒素. 然而, 不同介质介导的细胞间交流, 目前有多种可能性: (i) 单种介质通过自分泌方式放大, 进而刺激其他介质分泌, 诱导细胞的应激反应^[39]; (ii) 某几种介质可能同时作用产生协同效应, 共同调节细胞间的应答, 最终导致肝脏生理病理情况的改变^[40]; (iii) 邻近细胞释放的介质以旁分泌方式作用, 升高或降低炎症因子的表达量, 进而参与白细胞与肝实质和非实质细胞的相互作用^[41]. 进一步深入了解肝实质细胞和非实质细胞之间相互交流和协作的机制, 以及宿主性肝细胞和浸润性白血球在内毒素休克中的作用机制, 有助于开发肝脏内毒素损伤诊断和治疗的新策略.

2.3 肝纤维化过程中不同类型肝细胞的协作

肝纤维化是由慢性肝损伤的自我修复和细胞外基质 (extra-cellular matrix, ECM) 不断积累而导致的一个复杂生物学过程, 涉及多种细胞因子的动态变化

和不同细胞间的协作, 而且不同类型的肝细胞间也存在复杂的相互影响.

外因或内因, 如病毒感染、乙醇刺激及代谢综合征等, 可能导致肝细胞的损伤, 其中肝实质细胞是肝损伤的主要靶标. 肝实质细胞在肝损伤刺激下释放活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、炎症因子和纤维化介质及凋亡小体, 从而激活枯否细胞^[42]. 活化的枯否细胞进一步分泌并释放各种炎症介质、纤维化细胞因子, 如 TGF- β 和血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 以及 ECM 蛋白酶等从而诱导星型细胞的活化^[43]. 星型细胞是纤维化基质过度沉积的主要细胞类型, 以应对慢性肝病过程中由枯否细胞释放的 TGF- β 1 等促纤维化细胞因子. 目前有关肝纤维化发生和发展机制的大量研究支持星型细胞活化促肝纤维化的假设, 因而研究者提出多种可能的模型阐释肝纤维化机制 (图 6). 星型细胞的活化是肝纤维化的中心环节, 活化的星型细胞向肝损伤部位迁移、增殖, 表达各种胞外信号蛋白, 产生大量的细胞外基质和细胞因子, 促进肝纤维化的发生发展. 同时, 枯否细胞的持续激活是肝纤维化发展过程中炎症反应的效应环节, 活化的枯否细胞及血小板释放的多种细胞因子和生长因子 (如 TGF- β 1, TNF- α 和 EGF 等), 进一步刺激星型细胞增殖并向成纤维细胞转^[44]. 星型细胞的活化主要分为两个阶段, 早期启动阶段是邻近细胞如肝实质细胞、枯否细胞、肝窦内皮细胞等旁分泌作用的结果, 肝窦内皮细胞在纤维化早期产生细胞纤连蛋白 (EIII A) 拼接体, 参与部分星型细胞的激活; 持续激活阶段是星型细胞自分泌及旁分泌共同作用的结果, 而且枯否细胞的旁分泌在启动星型细胞活化中起着重要作用^[45]. 而持续激活阶段又包含比较明显的 3 个渐进性过程: (i) 炎症前期. 多种外界损伤因素和内环境中炎症白细胞使肝实质细胞受损, 肝实质细胞释放活性氧等导致枯否细胞活化, 共同增强 TNF- α 的表达, 促进星型细胞活化; (ii) 炎症反应. 血小板分泌的转化生长因子 TGF- β , 受损肝窦内皮细胞产生细胞纤连蛋白 (EIII A) 拼接体, 单核细胞趋化蛋白 (monocyte chemoattractant protein, MCP) MCP-1, 以及 TNF- α 共同增强星型细胞的活化效应, 同时血小板产生的表皮生长因子及其衍生生长因子促进星型细胞的增殖; (iii) 炎症后期. 充分活化的星型细胞释放多种细胞因子和其他介质, 加重肝损伤并产生细胞外基质, 以此形成细

胞外基质不断沉积的恶性循环, 最终导致肝纤维化。

除了肝脏中的多种细胞参与肝纤维化的发生发展过程外, 其他类型细胞也参与这个复杂的调控过程。例如, 淋巴细胞参与肝纤维化过程^[46], 淋巴细胞渗入肝实质细胞中直接激活星型细胞表达 CD11, 淋巴细胞与星型细胞邻近, 表明两者存在直接的相互作用, 也表明星型细胞兼有抗原呈递功能。胆管上皮细胞产生促纤维化细胞因子和结缔组织生长因子, 刺激肌纤维母细胞活化, 而且两者相互调节, 协同作用^[47]。大部分自然杀伤细胞可以招募病毒特异的 T 细胞、诱导抗病毒免疫效应和溶解清除病毒感染的肝细胞。

肝损伤是进展和消退的双向动态过程, 在慢性乙肝和丙肝、继发性胆汁肝硬化、自身免疫性肝病、Wilson's 病及动物模型的治疗中已经证实了肝纤维化的可逆性^[48]。在肝纤维化逆转及恢复阶段^[49], 枯否细胞降低细胞因子如 TGF- β 1 和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等的表达量以抑制纤维化发展, 同时抑制星型细胞活化, 促进星型细胞凋亡, 增加基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)活性使 ECM 降解进而发挥抗纤维化作用。

DeLeve 等人^[50]研究表明, 已分化的肝窦内皮细胞在血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)刺激下产生 NO, 进而阻止星型细胞的活化, 同时还可以逆转已活化的星型细胞进入静息状态; 而肝窦内皮细胞毛细血管化后不能产生 NO, 不但会丧失这种功能, 而且促进肝纤维化, 这表明逆转肝窦内皮细胞毛细血管化将有助于解决肝纤维化的问题。因此, 如何阻止星型细胞的活化以及逆转肝纤维化的进程是抗肝纤维化研究的重点之一。

综上所述, 慢性肝病发生发展过程中, 肝实质细胞持续受损, 枯否细胞和星型细胞持续激活, 进而诱导肝脏肌成纤维细胞的快速增殖和活化, 而肌成纤维细胞^[51]作为一种促纤维化的细胞, 能够广泛招募自分泌或旁分泌的信号分子, 进一步导致细胞外基质的过度沉积和重塑, 以及刺激其他重要生长因子的合成和释放, 不仅维持慢性肝病的纤维发生发展过程, 而且持续激活慢性炎症反应和血管新生。而肝纤维化逆转过程中, 枯否细胞和肝窦内皮细胞协同降低促纤维化细胞因子的分泌, 抑制星型细胞活化, 同时枯否细胞还分泌细胞凋亡因子, 诱导已活化星型细胞的凋亡, 进而逐渐修复肝损伤, 逆转肝纤维化。

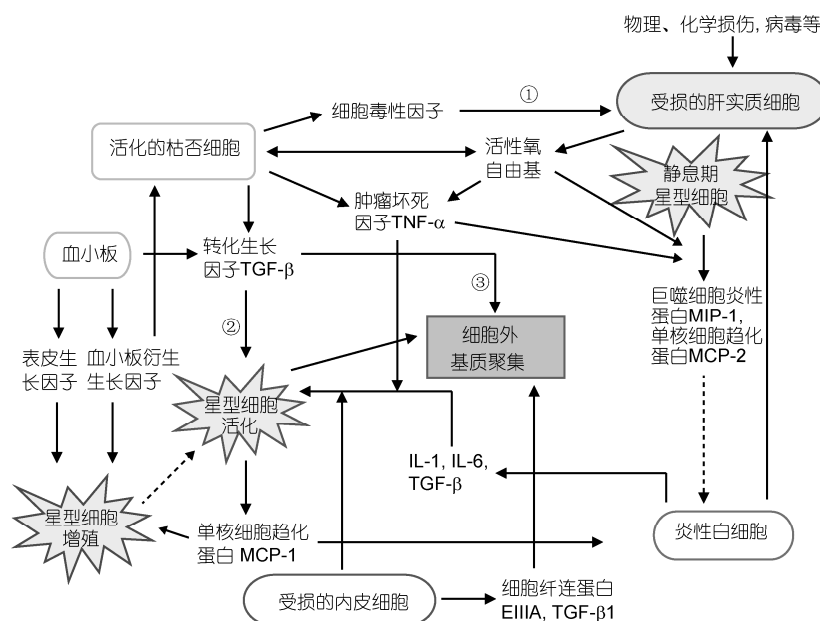


图6 肝星型细胞活化机制的假设模型图

① 炎症前阶段. 肝实质细胞受损后释放介质, 进而刺激星型细胞转化为类肌成纤维细胞, 即活化的星型细胞; ② 炎症阶段. 活化的枯否细胞和炎症性白细胞可能释放活性氧自由基和蛋白酶进一步造成肝细胞的损伤, 各种类型的细胞释放介质增强星型细胞的活化效应, 其中一些介质还能诱导星型细胞的增殖; ③ 炎症后阶段, 充分活化的星型细胞释放多种细胞因子和其他介质, 导致细胞外基质沉积

2.4 肝再生过程中不同类型肝细胞的协作

肝再生是一个受到细胞间和细胞内信号网络高度调控的复杂过程^[52]. 肝再生过程受到肝组织内实质细胞和非实质细胞的高度协调, 同时还受内分泌腺调控, 交感神经支配和血液循环的影响, 主要分为以下几个阶段. (i) 起始阶段. 肝损伤引起肝实质细胞坏死, 导致 ROS 和 LPS 释放, 激活补体系统产生过敏毒素 C3a 和 C5a^[53], 进而通过细胞表面受体 TLR4(Toll-like receptor 4)和 G 蛋白偶联受体 C3aR 和 C5aR 激活非实质细胞, 促进分泌一系列细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 等. 再者, 肝窦内皮细胞、星型细胞和胆管上皮细胞等也可以产生 IL-6 等^[54]. 这些效应共同促进肝实质细胞有 G0 期进入 G1 期, 激活肝实质细胞的增殖; (ii) 增殖阶段^[55]. 肝实质细胞的 DNA 合成速率增加, 肝细胞生长因子 HGF(hepatocyte growth factor)合成旺盛, 活化的枯否细胞和星型细胞合成并释放一些生长因子如 IL-1, TNF- α 和 TGF- β 等调节类胰岛素生长因子的合成, 同时除肝实质细胞外, 星型细胞和肝窦内皮细胞都可合成 HGF^[56], 再者, 非实质细胞分泌的其他多种生长因子和细胞因子如 EGF, AR(amphiregulin)和 PG 等也可共同促进肝细胞的增殖^[57]; (iii) 重塑阶段. 细胞增殖完成后, 肝实质细胞聚集成簇, 不再与肝窦相连, 而新生的内皮细胞在细胞群之间移动形成肝窦将肝细胞板连接起来, 其中非实质细胞合成的生长因子以及血管紧张素等共同参与这一过程, 同时胆管上皮细胞重建肝门静脉的胆管树, 新的 ECM、脉管系统和胆管树的合成重新构筑肝组织结构^[58]; (iv) 终止阶段. 当肝脏恢复至正常体积后, 由于 ECM 和组织结构的恢复, 促增殖因子表达下降, 而 TGF- β 和激活素 A 表达量增加, 其分别与细胞表面的 II 型亲和受体结合, 直接或间接激活 I 型受体, 进而激活下游 Smad 信号通路, 导致通路级联反应终止肝再生, 此外凋亡途径和其他因子的信号激活也有助于肝再生的终止反应^[59]. 其中 TGF- β 主要由星型细胞、肝窦内皮细胞和枯否细胞合成, 抑制肝实质细胞 G1 期到 S 期的转化, 从而阻断细胞增殖, 而激活素 A 属于自分泌生长抑制

剂, 主要由肝实质细胞分泌, 病理情况下非实质细胞也可合成, 参与阻断肝实质细胞的增殖, 诱导肝细胞分化, 促进肝窦内皮细胞的形成微管结构并刺激星型细胞合成胶原^[60].

综上所述, 肝损伤或切除后的再生过程是由肝实质细胞、非实质细胞群和其他辅助细胞共同参与的并受到多种因子调控的复杂过程^[61]. 正常情况下, 肝脏损伤后具有再生修复能力, 但在一些病例条件下, 肝脏的自主修复能力受损, 因此深入研究肝脏疾病的发病机理有助于开发诊断和治疗肝病的新方法, 或人为干预增强肝再生能力.

3 展望

细胞间相互传递物质和信号, 协同合作执行功能, 才能维持生命活动的稳态. 在生理和病理情况下, 肝脏细胞间的协作研究越来越深入. 但还有很多问题也亟待解决. (i) 技术上的突破和创新. 目前, 细胞共培养或组学差异等研究细胞相互作用的方法能在一定程度上说明细胞协作作用, 但更直接的证据则有待挖掘; (ii) 理论上的进步和革新. 肝脏病理学研究如星型细胞与肝纤维化之间千丝万缕的联系和肝纤维化机制需要形成更深刻完整的理论, 以及肝病发生发展过程中肝脏在分子和细胞水平、器官水平、组织水平甚至个体水平的变化等, 这是个性化医疗的基础. 最近一些研究发现, 不同疾病的发生有不同的细胞来源, 而有时组织学特征并不能反映疾病的细胞来源. 因此, 研究肝脏不同类型细胞在代谢通路中的特异性表达差异, 不同细胞特异的代谢功能和各细胞之间的代谢协作, 将会为疾病的发生发展、药物靶标的筛选和疾病治疗奠定一定的基础, 也为多种肝脏代谢综合征发生的分子机制提供线索. 另外, 从动态角度分析不同细胞间的相互作用, 也是深刻理解肝脏复杂功能所必需的.

随着技术上的突破和理论的不断进步, 肝细胞协作的研究会越来越细致和深入, 肝脏功能的生理和病理机制将会有更全面的阐释.

参考文献

- 1 Malarkey D E, Johnson K, Ryan L, et al. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol Pathol*, 2005, 33: 27–34
- 2 Ishibashi H, Nakamura M, Shimoda S, et al. Liver architecture, cell function, and disease. *Semin Immunopathol*, 2009, 31: 399–409

- 3 Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2001, 161: III-XIII, 1–151
- 4 Clayton R F, Rinaldi A, Kandyba E E, et al. Liver cell lines for the study of hepatocyte functions and immunological response. *Liver Int*, 2005, 25: 389–402
- 5 Gregory P G, Connolly C K, Gillis B E, et al. The effect of coculture with nonparenchymal cells on porcine hepatocyte function. *Cell Transplant*, 2001, 10: 731–738
- 6 Sato M, Suzuki S, Senoo H. Hepatic stellate cells: unique characteristics in cell biology and phenotype. *Cell Struct Funct*, 2003, 28: 105–112
- 7 Braet F, Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol*, 2002, 1: 1
- 8 Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol*, 2006, 12: 7413–7420
- 9 Zinchenko Y S, Schrum L W, Clemens M, et al. Hepatocyte and Kupffer cells co-cultured on micropatterned surfaces to optimize hepatocyte function. *Tissue Eng*, 2006, 12: 751–761
- 10 Pan C, Kumar C, Bohl S, et al. Comparative proteomic phenotyping of cell lines and primary cells to assess preservation of cell type-specific functions. *Mol Cell Proteomics*, 2009, 8: 443–450
- 11 Kaspera R, Totah R A. Epoxyeicosatrienoic acids: formation, metabolism and potential role in tissue physiology and pathophysiology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009, 5: 757–771
- 12 Harizi H, Corcuff J B, Gualde N. Arachidonic-acid-derived eicosanoids: roles in biology and immunopathology. *Trends Mol Med*, 2008, 14: 461–469
- 13 Lee S H, Blair I A. Targeted chiral lipidomics analysis of bioactive eicosanoid lipids in cellular systems. *BMB Rep*, 2009, 42: 401–410
- 14 Wojtalla A, Herweck F, Siegmund S V, et al. The endocannabinoid N-arachidonoyl dopamine (NADA) selectively induces oxidative stress-mediated cell death in hepatic stellate cells but not in hepatocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302: G873–G887
- 15 Haeggström J Z, Funk C D. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chem Rev*, 2011, 111: 5866–5898
- 16 Debier C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Brit J Nutr*, 2005, 93: 153–174
- 17 He H, Mennone A, Boyer J L, et al. Combination of retinoic acid and ursodeoxycholic acid attenuates liver injury in bile duct-ligated rats and human hepatic cells. *Hepatology*, 2011, 53: 548–557
- 18 Singh R. Autophagy and regulation of lipid metabolism. In: Meyerhof W, Beisiegel U, Joost H G, eds. *Sensory and Metabolic Control of Energy Balance*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 35–46
- 19 Blaner W S, O'Byrne S M, Wongsiriroj N, et al. Hepatic stellate cell lipid droplets: a specialized lipid droplet for retinoid storage. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791: 467–473
- 20 Lee Y S, Jeong W I. Retinoic acids and hepatic stellate cells in liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 75–79
- 21 Sauvant P, Cansell M, Atgié C. Vitamin A and lipid metabolism: relationship between hepatic stellate cells (HSCs) and adipocytes. *J Physiol Biochem*, 2011, 67: 487–496
- 22 Marletta M A, Spiering M M. Trace elements and nitric oxide function. *J Nutr*, 2003, 133: 1431S–1433S
- 23 Luiking Y C, Engelen M P, Deutz N E. Regulation of nitric oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13: 97–104
- 24 Galleano M, Simontacchi M, Puntarulo S. Nitric oxide and iron: effect of iron overload on nitric oxide production in endotoxemia. *Mol Aspects Med*, 2004, 25: 141–154
- 25 Leifeld L, Fielenbach M, Dumoulin F L, et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in fulminant hepatic failure. *J Hepatol*, 2002, 37: 613–619
- 26 Meng Y, Gong Y C, Dou Y. Changes of serum cytokines and expression of inducible nitric oxide synthase mRNA by Kupffer cells after relief from obstructive jaundice in rats. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24: 1064–1069
- 27 Kurose I, Miura S, Ishii H, et al. Increased nitric oxide synthase activity as a cause of mitochondrial dysfunction in rat hepatocytes: roles for tumor necrosis factor alpha. *Hepatology*, 1996, 24: 1185–1192
- 28 Harbrecht B G, Billiar T R. The role of nitric oxide in Kupffer cell-hepatocyte interactions. *Shock*, 1995, 3: 79–87
- 29 Taylor B S, Alarcon L H, Billiar T R. Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function. *Biochemistry-MOSCOW+*, 1998, 63: 766–781
- 30 Cohen R A. Role of nitric oxide in diabetic complications. *Am J Ther*, 2005, 12: 499–502
- 31 Lin H V, Accili D. Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. *Cell Metab*, 2011, 14: 9–19
- 32 Moore M C, Coate K C, Winnick J J, et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage *in vivo*. *Adv Nutr*, 2012, 3: 286–294
- 33 Ramnanan C J, Edgerton D S, Kraft G, et al. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13:

118–125

- 34 Schieferdecker H L, Schlaf G, Jungermann K, et al. Functions of anaphylatoxin C5a in rat liver: direct and indirect actions on nonparenchymal and parenchymal cells. *Int Immunopharmacol*, 2001, 1: 469–481
- 35 Coffin C S, Fraser H F, Panaccione R, et al. Liver diseases associated with anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) use for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2011, 17: 479–484
- 36 Wullaert A, van Loo G, Heyninck K, et al. Hepatic tumor necrosis factor signaling and nuclear factor- κ B: effects on liver homeostasis and beyond. *Endocr Rev*, 2007, 28: 365–386
- 37 Yee S B, Ganey P E, Roth R A. The role of Kupffer cells and TNF- α in monocrotaline and bacterial lipopolysaccharide-induced liver injury. *Toxicol Sci*, 2003, 71: 124–132
- 38 Dajani R, Sanlioglu S, Zhang Y, et al. Pleiotropic functions of TNF- α determine distinct IKK β -dependent hepatocellular fates in response to LPS. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292: G242–G252
- 39 Perry B C, Soltys D, Toledo A H, et al. Tumor necrosis factor- α in liver ischemia/reperfusion injury. *J Invest Surg*, 2011, 24: 178–188
- 40 Saiman Y, Friedman S L. The role of chemokines in acute liver injury. *Front Physiol*, 2012, 3: 213
- 41 Kovach M A, Standiford T J. The function of neutrophils in sepsis. *Curr Opin Infect Dis*, 2012, 25: 321–317
- 42 Winwood P J, Arthur M J. Kupffer cells: their activation and role in animal models of liver injury and human liver disease. *Semin Liver Dis*, 1993, 13: 50–59
- 43 Tacke F, Weiskirchen R. Update on hepatic stellate cells: pathogenic role in liver fibrosis and novel isolation techniques. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 6: 67–80
- 44 Suh Y G, Jeong W I. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol*, 2011, 17: 2543–2551
- 45 Lee U E, Friedman S L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25: 195–206
- 46 Muhanna N, Horani A, Doron S, et al. Lymphocyte-hepatic stellate cell proximity suggests a direct interaction. *Clin Exp Immunol*, 2007, 148: 338–347
- 47 Glaser S S, Gaudio E, Miller T, et al. Cholangiocyte proliferation and liver fibrosis. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e7
- 48 Ramachandran P, Iredale J P. Liver fibrosis: a bidirectional model of fibrogenesis and resolution. *QJM*, 2012, 105: 813–817
- 49 Kisseleva T, Brenner D A. Anti-fibrogenic strategies and the regression of fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011, 25: 305–317
- 50 Deleve L D, Wang X, Guo Y. Sinusoidal endothelial cells prevent rat stellate cell activation and promote reversion to quiescence. *Hepatology*, 2008, 48: 920–930
- 51 Iwaisako K, Brenner D A, Kisseleva T. What's new in liver fibrosis? The origin of myofibroblasts in liver fibrosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27: 65–68
- 52 Taub R. Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5: 836–847
- 53 Strey C W, Markiewski M, Mastellos D, et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J Exp Med*, 2003, 198: 913–923
- 54 Clavien P A, Petrowsky H, DeOliveira M L, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *New Engl J Med*, 2007, 356: 1545–1559
- 55 Michalopoulos G K, DeFrances M C. Liver regeneration. *Science*, 1997, 276: 60–66
- 56 Guvakova M A. Insulin-like growth factors control cell migration in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39: 890–909
- 57 Perugorria M J, Latasa M U, Nicou A, et al. The epidermal growth factor receptor ligand amphiregulin participates in the development of mouse liver fibrosis. *Hepatology*, 2008, 48: 1251–1261
- 58 Rodgarkia-Dara C, Vejda S, Erlach N, et al. The activin axis in liver biology and disease. *Mutat Res*, 2006, 613: 123–137
- 59 Gordon K J, Blobe G C. Role of transforming growth factor- β superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782: 197–228
- 60 Hughes R D, Evans L W. Activin A and follistatin in acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15, 2003: 127–131
- 61 Fausto N, Campbell J S, Riehle K J. Liver regeneration. *Hepatology*, 2006, 43: S45–S53

Cooperation of Liver Cells in the Metabolism Regulation of Bioactive Substances

LI YanYan^{1,2}, HAO YunWei¹, JIANG Ying¹ & HE FuChu¹

1 State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Proteome Research Center, Beijing Institution of Radiation Medicine, Academy of Military Medical Science, Beijing 102206, China;

2 School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100086, China

Hepatocyte and nonparenchymal cells are the key foundation of liver structure and function. Hepatocyte is one of the main liver cell types, involved in large physiological processes, such as material metabolism, detoxication, and homeostasis. On the other hand, the nonparenchymal cells, including hepatic stellate cell, liver sinusoidal endothelial cell, kupffer cell, natural killer cell and pit cell, perform the material transportation, phagocytose, antigen presentation and immune tolerance. However, at present there is few research on cell cooperation between hepatocyte and the nonparenchymal cells in liver physiological and pathological process. This paper aims to comprehensively summarize the interaction between different kinds of liver cells both in health and disease conditions to provide references for further studies of the specific molecular mechanism of liver diseases.

hepatocyte, nonparenchymal cell, liver cooperation, metabolism regulation

doi: 10.1360/052013-164