

# 肝巨噬细胞调控肝星状细胞活化影响 肝纤维化的研究进展\*

刘洋<sup>1</sup>, 文彬<sup>2</sup>, 何春雨<sup>1</sup>, 钟晓丹<sup>1</sup>, 李彤<sup>1</sup>, 贺松其<sup>1</sup>, 孙海涛<sup>1\*\*</sup>

(1. 南方医科大学中医药学院 广州 510515; 2. 中国人民解放军南部战区空军医院 广州 510602)

**摘要:**肝纤维化是慢性肝病中一种可逆性的损伤修复反应,以肝组织内细胞外基质过度增生与沉积为主要病理表现。活化的肝星状细胞在肝纤维化的进程中发挥着重要作用,其活化受多种因素影响。肝巨噬细胞作为肝脏免疫微环境的重要组成部分,对肝星状细胞的活化、增殖与迁移和细胞外基质的沉积、单核细胞的招募等都有重要意义。相关细胞疗法和中医药可通过调控肝巨噬细胞与肝星状细胞的相关通路及靶点来改善肝纤维化程度。

**关键词:**肝纤维化 肝巨噬细胞 肝星状细胞 中医药

doi: 10.11842/wst.20210704008 中图分类号: R259 文献标识码: AA

肝纤维化(liver fibrosis, LF)是一个与各类分子、细胞、组织都高度相关的动态过程,是由于肝肌纤维母细胞的激活与增殖,导致细胞外基质(ECM)的过度积累导致的,与衰老、慢性炎症或损伤均有联系<sup>[1]</sup>。其中肝星状细胞的活化是肝纤维化的中心环节,胶原的过度沉积与降解受损最终导致肝的结构异常与功能受损<sup>[2-4]</sup>。激活的肝星状细胞是分泌基质蛋白的肌成纤维细胞的重要组成部分,上皮细胞损伤、微环境及免疫的失调、肝炎病毒的旁分泌信号都可以不同程度的诱导肝星状细胞的激活,从而使其成为肝纤维化的重要驱动<sup>[2-4]</sup>。

肝巨噬细胞由组织驻留的库普弗细胞(Kupffer cells, KCs)和从腹腔及骨髓募集的巨噬细胞组成,两者在肝病的发生发展中有着不同的特性。激活的巨噬细胞能够释放高水平的细胞因子、趋化因子、生长因子、活性氧及细胞外基质降解酶来调控细胞外基质。近来研究表明:巨噬细胞对激活肝星状细胞有重

要推动作用,对肝组织的损伤与修复具有双向调节作用<sup>[5]</sup>。探讨巨噬细胞与肝星状细胞间调控关系,有助于对肝纤维化的防治手段进行补充与创新。

## 1 肝巨噬细胞概述

### 1.1 肝巨噬细胞来源

肝巨噬细胞按照来源不同可以分为库普弗细胞(Kupffer cells, KCs)和单核细胞衍生的巨噬细胞(monocyte-derived macrophages, MDMs)两类。KCs多来源于胚胎卵黄囊细胞、骨髓造血干细胞,有自我维持性、局部增殖性和致耐受性等,MDMs多由外周血中循环的单核细胞分化而来,更容易接受信号来促进其功能的分化和浸润。在肝损伤时,KCs与MDMs有着不同的作用,库普弗细胞有吞噬有害物质和调节肝脏免疫反应的哨兵功能,单核衍生巨噬细胞则主要产生炎症因子,并调节肝脏炎症和创伤修复<sup>[2,5]</sup>。

收稿日期:2021-07-04

修回日期:2022-02-10

\* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82004077):基于HIF-1 $\alpha$ 调控HSC线粒体自噬探讨鳖甲煎丸抗肝纤维化的作用机理,负责人:孙海涛;广东省基础与应用基础研究基金委员会区域联合基金-青年基金项目(2019A1515110062):HIF-1 $\alpha$ 调控巨噬细胞极化激活HSCs的机制研究及鳖甲煎丸的干预作用,负责人:孙海涛;广东省中医药局面上项目(20201223):基于巨噬细胞极化激活肝星状细胞探讨鳖甲煎丸抗肝纤维化的作用机理,负责人:孙海涛。

\*\* 通讯作者:孙海涛,讲师,主要研究方向:中西医结合肝病证的临床与实验。

## 1.2 肝巨噬细胞的分型及功能

按照功能异质性常分为M1和M2型巨噬细胞,M1巨噬细胞多为致炎和抗肿瘤表型,能被脂多糖(LPS)刺激而激活,表达一系列促炎的细胞因子和招募其他免疫细胞的趋化因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、IL-12、CCL2、CX3CR1、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和活性氧(ROS),在肝纤维化过程中的肝损伤期起促炎作用。相反,M2巨噬细胞多具有抗炎和促肿瘤作用,能被IL-4、IL-13等细胞因子极化,促进组织修复、重塑与血管生成等,表达和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、IL-10等,在肝纤维化过程中的肝修复期起抗炎和促纤维化作用。M2巨噬细胞根据激活条件的不同,还能再分为M2a、M2b、M2c和M2d四个亚群,M2a亚群主要受IL-4、IL-13激活,能产生CD206、IL-1Ra等,发挥抗炎与组织重塑的功能;M2b亚群主要受Toll样受体激动剂或免疫复合物激活,能产生IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$ 等,既有抗炎也有促炎的作用;M2c主要受糖皮质激素和IL-10激活,能产生大量IL-10与TGF- $\beta$ ,有较强抗炎活性,主要介导对凋亡细胞的吞噬作用;M2d亚群是利用Toll受体激动剂通过腺苷受体刺激产生,能产VEGF与IL-10,有促进血管生成的作用<sup>[2,5]</sup>。在慢性肝病发展时,巨噬细胞会根据炎症和纤维化的程度和时间发生动态变化,产生不同表型。纤维化进程中,M1巨噬细胞表型通常会先出现,针对损伤区域释放一系列促炎因子,而持续而高水平的M1期会造成组织的损伤。当M1巨噬细胞到达峰值时,此时M2表型会被激活,通过释放抗炎因子,促进组织的修复、重塑与血管生成。可以说M1与M2型巨噬细胞极化的平衡决定了肝纤维化的发生发展与结局。

近年来有研究发现一种特殊致纤维化巨噬细胞亚群,表型为Ceacam1+Msr1+Ly6C-F4/80-Mac1+单核细胞,被称为含分离核的非典型单核细胞(segregated-nucleus-containing atypical monocytes, SatM),受到CCAAT/EBP $\beta$ 通路调控,在纤维化中有着关键作用<sup>[6]</sup>。另有研究发现肝纤维化相关的TREM2+CD9+巨噬细胞亚群,为一种瘢痕相关巨噬细胞(scar-associated macrophages, SAMs),在人的纤维化肝中占比明显,与促肝纤维化高度相关,在纤维化中聚集<sup>[7]</sup>。另有一种CD11B<sup>hi</sup>F4/80<sup>int</sup>Ly-6C<sup>lo</sup>巨噬细胞亚群,被鉴定为恢复性巨噬细胞,表现为MMP的增加和CX3CR1的上调,在肝纤维化消退过程中数量丰富<sup>[8]</sup>。

## 2 肝巨噬细胞与肝星状细胞活化

肝巨噬细胞与肝星状细胞的交互作用在肝纤维化进程中起着关键作用,两者通过产生各种细胞因子和趋化因子等互相调节其表型,从而诱导纤维化表型的出现和调节细胞外基质的沉积。相关研究表明,巨噬细胞浸润的阻断或耗竭能减少肝星状细胞的激活和纤维化的进程<sup>[9]</sup>。肝巨噬细胞能产生一系列与促纤维化相关的细胞因子和趋化因子,包括细胞因子TGF- $\beta$ 、PDGF、VEGF、TNF- $\alpha$ 、IL- $1\beta$ 、抑瘤素M(oncostatin-M, OSM);趋化因子CCL2、CCL3、CCL5。同样,浸润的单核/巨噬细胞也能产生抗纤维化的介质,如MMP-12、MMP-13等。

### 2.1 肝巨噬细胞直接促进肝星状细胞活化

TGF- $\beta$ 主要来源于肝巨噬细胞,与促肝纤维化进程高度相关,且在促进肝纤维化作用中能增强肝细胞破坏,介导肝星状细胞和成纤维细胞激活,引起细胞外基质沉积。其能与肝星状细胞特异性受体结合,激活某些SMAD依赖和非SMAD依赖的通路去激活肝星状细胞促进纤维化反应<sup>[10]</sup>。在TGF- $\beta$ /SMAD信号通路中,TGF- $\beta$ 激活TGF- $\beta$  I型受体(TGF-BRI)与TGF- $\beta$  II型受体(TGF-BRII),来触发SMAD信号通路,激活磷酸化的受体复合物Smad2/3蛋白,继而与Smad4蛋白形成三聚体复合物,然后进入细胞核进行进一步的基因表达。在非SMAD依赖的信号通路中,利用NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt、FAK、MAPK、JNK、Rho GTPase和Ras等蛋白进行生理反应<sup>[11]</sup>。整合素是一种肝星状细胞的胶原受体,能够影响胶原表型的变化,TGF- $\beta$ 能通过整合素直接影响肝星状细胞的胶原生成变化,促进I型和III型胶原的产生,在敲除了整合素 $\alpha$ v $\beta$ 8的小鼠模型中,其成纤维细胞表现对TGF- $\beta$ 反应性降低、增殖能力下降<sup>[11]</sup>。TGF- $\beta$ 还被发现能上调透明质酸合成酶2(hyaluronan synthase 2, HAS2),HAS2能通过TLR4、Notch1等激活肝星状细胞,在小鼠模型组,HAS2的水平与透明质酸生成水平(hyaluronan, HA)和肝纤维化程度成正比<sup>[13]</sup>。

OSM主要来源于骨髓源性巨噬细胞,是IL-6家族中的一种,其的持续表达可能诱导肝星状细胞激活,并诱导其产生金属蛋白酶组织抑制因子-1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP-1),抑制慢性肝损伤时的纤维溶解过程,促进肝纤维化的形成。在OSM基因敲除的小鼠模型中,肝纤维化面积明显小于

野生型。其胶原含量和TIMP-1水平也显著降低。在OSM基因过表达的小鼠模型中,肝纤维化面积显著上升,TIMP-1与I型胶原水平上调<sup>[14]</sup>。

## 2.2 肝巨噬细胞通过募集单核细胞促进肝星状细胞活化

CCR2是CCL2的趋化因子受体,其主要在骨髓来源的巨噬细胞中表达,激活库普弗细胞与激活的星状细胞均可以产生CCL2,募集骨髓来源的单核细胞,在肝脏中表达Ly6C和CCR2,促进非酒精性脂肪肝的发生发展,进一步造成肝纤维化。CCR2缺陷的小鼠其Ly6C<sup>hi</sup>募集受到抑制,肝星状细胞活性降低,肝纤维化程度减轻<sup>[15]</sup>。肝巨噬细胞和肝星状细胞能产生CCL5,分别通过CCR1和CCR5促进巨噬细胞和肝星状细胞的浸润。CCR1介导其在骨髓来源细胞中的促纤维化作用,而CCR5介导其在常驻肝细胞中的促纤维化作用。CCR1敲除小鼠在胆管结扎和四氯化碳形成的肝纤维化模型中,巨噬细胞的浸润减低,肝纤维化减少;CCR5则通过一条氧化还原敏感的PI3K依赖的途径促进肝星状细胞的激活和迁移<sup>[16]</sup>。虽然CCR2和CCR5都促进肝纤维化,但其对于肝巨噬细胞发挥不同的功能,CCR2控制骨髓来源的单核细胞向肝脏受损部位募集,而肝巨噬细胞也能依赖CCR5的功能限制肝脏损伤,减少其进一步发展的可能<sup>[15]</sup>。

CX3CR1是CX3CL1的特异性受体,其主要表达于库普弗细胞,而CX3CL1主要来源于肝星状细胞。CX3CR2能与肝窦内皮细胞上的血管粘附蛋白-1(VAP-1)能介导CD16+单核细胞的招募,及VAP-1和CX3CL1能促进CD16+单核细胞向肝脏募集,定位于慢性炎症和纤维化部位,推动肝脏损伤和纤维化<sup>[15]</sup>。经过四氯化碳诱导的CX3CR1缺陷肝纤维化模型小鼠,其炎症细胞的招募和TNF- $\alpha$ 等细胞因子水平明显上升,其库普弗细胞对肝星状细胞激活程度明显增高,纤维化增强<sup>[18]</sup>。还有研究表明CX3CL1与CX3CR1在血吸虫感染的肝纤维化小鼠模型中显著上调,且与血清HA正相关<sup>[18]</sup>。

## 2.3 肝巨噬细胞刺激肝星状细胞增殖与迁移

PDGF同样也能通过促进肝星状细胞增殖和迁移来推动肝纤维化进程,其由肌成纤维细胞产生的CSF1与巨噬细胞上的CSF1R结合后巨噬细胞产生而来<sup>[20]</sup>,通过PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D/PDGFR- $\beta$ 通路激活肝星状细胞,通过ERK、AKT、NF- $\kappa$ B途径进一步加强对纤维化反应<sup>[20]</sup>。对于四氯化碳和胆管结扎的小鼠模

型中,敲除PDGFR- $\beta$ 后,其肝损伤和纤维化明显减少<sup>[22]</sup>。

VEGF在局部微环境变化后可由巨噬细胞等产生,能通过诱导肝星状细胞增殖和肝损伤后的血管生成,进而影响肝纤维化。相关研究表明,VEGF的表达与 $\alpha$ -SMA和纤维化的水平呈正相关<sup>[23]</sup>。

Jagge-1是一种肝巨噬细胞和肝星状细胞都表达的膜结合配体,其通过与Notch1相互作用,推动Norch1介导的肝星状细胞增殖、迁移和纤维化<sup>[13]</sup>。

## 3 巨噬细胞与肝纤维化逆转

肝巨噬细胞可塑性强,根据肝脏微环境的不同而转换成不同表型发挥不同的作用,既能激活肝星状细胞和促进纤维化进程,也能转变为修复性吞噬细胞从而促进组织修复和纤维化的消退。目前,肝纤维化的策略进入了针对肝纤维化中巨噬细胞治疗的时期,包括干预调节库普弗细胞激活、单核细胞募集、巨噬细胞极化等。

### 3.1 干预巨噬细胞激活与极化

在小鼠慢性肝病模型中,能通过益生菌、抗生素、肠道菌群移植和改变胆汁酸的方法等通过肠肝轴去影响肠道屏障及肠道微生物群、内毒素血症,减轻肝脏中Toll受体依赖的致病性库普弗细胞的激活<sup>[13]</sup>。为临床通过此途径抗肝纤维化治疗提供了新思路。

目前还有研究针对致病性巨噬细胞极化靶点进行抑制的药物,如Galectin-3靶向抑制剂,该基因缺失的小鼠模型对肝纤维化有抵抗力,且通过该靶向抑制剂处理后,巨噬细胞数量无明显变化,但纤维化相关病例指标降低,包括iNOS、 $\alpha$ -SMA等<sup>[25]</sup>。

### 3.2 调节细胞/趋化因子通路

肝巨噬细胞通常通过趋化因子受体CCR2招募,有研究在小鼠模型上证明双趋化因子受体CCR2/CCR5拮抗剂西尼昔洛克(Cenicriviroc, CVC)能有效抑制CCR2+单核细胞募集,从而改善肝脏炎症和纤维化,表明了CVC对肝纤维化患者的治疗潜力<sup>[25]</sup>。

基质金属蛋白酶-13(MMP-13)是肝巨噬细胞产生的一种胶原酶,能介导细胞外基质的吸收,诱导活化的肝星状细胞凋亡,从而促进纤维化的消退,在MMP-13缺陷的小鼠模型中,CCL4诱导的纤维化消退进程明显延迟<sup>[27]</sup>。MMP-1、MMP-8、MMP-13过表达的大鼠肝纤维化模型上,肝纤维化显著减少,肝实质再

生得到促进<sup>[27]</sup>。Ly-6C<sup>lo</sup>单核来源巨噬细胞在肝纤维化消退过程中占主导地位,是基质金属蛋白酶的主要表达亚群。在纤维化形成时期,Ly-6C<sup>hi</sup>占据主导地位,当进入纤维化消退时,Ly-6C<sup>lo</sup>显著上升并占据主导,推动MMP的表达<sup>[8]</sup>。

### 3.3 改善免疫微环境

在大鼠和小鼠模型中,通过移植骨髓来源单核细胞(bone marrow mononuclear cell, BMMN)对肝功能和纤维化均有治疗作用。通过移植BMMN,在模型中观察到I型和IV型胶原、层粘连蛋白以及胆管数量减少,且基质金属蛋白酶-9(MMP-9)与基质金属蛋白酶-13(MMP-13)被激活且水平上升,并降低基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)的表达,IL-10表达增多,IL-6和MCP-1表达减少,进而促进肌成纤维细胞的凋亡与细胞外基质的降解<sup>[8]</sup>。人也有和BMMN对应的单核衍生细胞,通过骨髓移植BMMN在临床中可能同样有效,且慢性肝病的患者的单核细胞能在体外培养出和健康人同样的表型,提高了自体细胞治疗的可能。

## 4 中医药调控肝巨噬细胞与肝星状细胞防治肝纤维化前景

肝纤维化的病理与机制十分复杂,通过单一靶点的治疗难以奏效,所以目前临床上尚无疗效明确的化学药物或者生物药物<sup>[1]</sup>。中医药对肝纤维化有独特的辨证论治体系,能够发挥独特的优势。在历代医家的认识中,常常将肝纤维化归为“肝著”“积聚”等病范畴。病因从外感湿热毒疫到内伤情志饮食等均有体现,导致气血津液输布障碍,进而气滞血瘀阻滞经络,最终引起肝失疏泄、脾失健运、肾失开阖。肝纤维化病性多本虚标实,两者交织发病。

中医药在治疗肝纤维化领域有独特优势,目前有大量研究表明中药单体、经验方、中成药对改善肝纤维化有明确优势,有清热解毒、化瘀通络、软坚散结、滋补肝肾的作用,能够改善局部微环境、减轻肝星状细胞活化程度、促进细胞外基质的降解、降低血管新生的程度。土鳖虫中地鳖肽能提高抗氧化酶活力减少过氧化物产生,并能降低炎症因子(IL-6、TNF- $\alpha$ )、纤维化因子(TGF- $\beta$ 、 $\alpha$ -SMA)表达水平,起到抗纤维化作用<sup>[1]</sup>。鳖甲中鳖甲寡肽能阻断TGF- $\beta$ 等生长因子表达减轻炎症反应、减少肝星状细胞的活化以减少细胞外基质的合成<sup>[33]</sup>。甘草酸能降低相关炎症因子,如

TNF- $\alpha$ 、TLR4等,减轻肝内炎症细胞的浸润从而减轻肝纤维化<sup>[33]</sup>。复方鳖甲软肝片、扶正化瘀片能通过调控TGF- $\beta$ /Smad信号通路抑制肝星状细胞激活,减少ECM生成,前者还能通过影响Th17细胞表面CCR4、CCR6、CXCR3表达减轻纤维化,后者还能通过miR-122/IL-10、IKK- $\beta$ /NF- $\kappa$ B发挥抗纤维化功效<sup>[35-37]</sup>。疏肝健脾活血方能在二甲基亚砷造模的肝纤维化大鼠模型上降低HIF-1 $\alpha$ 、VEGF的mRNA的表达量,减轻肝纤维化程度<sup>[35-37]</sup>。另外鳖甲煎丸、芪莪保肝膏、桂枝茯苓丸、玉屏风散、安络化纤丸及针灸疗法、穴位贴敷等都有不同程度改善肝纤维化的功能<sup>[1]</sup>。综上所述,中医药能通过调控肝纤维化中不同机制,如减轻炎症反应、抑制免疫细胞及肝星状细胞活化、促进细胞外基质降解等途径,达到防治肝纤维化的目的,不过目前相关有效成分和具体机制尚不明确,还需要进一步深入研究。

## 5 肝巨噬细胞调控肝星状细胞活化研究中存在的问题

当前对于肝巨噬细胞调控肝星状细胞活化的机制研究已经有一定成果,但是对其具体的调控机制还不甚明确。目前的研究仍局限于巨噬细胞释放特定因子引起肝星状细胞活化,大部分停留于蛋白通路,鲜有从基因层面或非蛋白通路上进行研究,如通过调节微小RNA或者非编码RNA调节的研究与鞘脂代谢通路等;对于不同巨噬细胞表型对于肝纤维化进程的作用及利弊仍存在争议,且如何实现不同表型间的转化仍然是一大重点;对于调节肝巨噬细胞从而逆转肝纤维化的疗法目前处于瓶颈时期,对于疗效确切且安全的药物仍需要深入研究。同时,在肝纤维化进程中,肝巨噬细胞对于肝细胞和肝窦内皮细胞的协同作用也不容忽视,同样需要明确肝巨噬细胞对于肝内细胞整体调节作用。对于巨噬细胞调节肝星状细胞活化的研究手段目前还比较单一,仍需要多靶点多层面的综合研究,从表型变化、细胞募集、稳态维持、因子释放等多角度深入研究,揭示肝纤维化的细胞与分子基础。

中医药通过调控肝巨噬细胞防治肝纤维化方面,研究表明大量中药单体及中药方剂能明显改善肝纤维化与肝巨噬细胞引起的炎症反应,但中药方剂存在靶向多、机制杂而不明确的特点,而中药单体鲜有运用于临床治疗的案例,违背中药间辅反成制与方证结

合的特点;且对于以巨噬细胞为靶标的疗法及药物的疗法还未达成共识,缺乏临床试验数据,但不可忽视的是中医药对于肝纤维化的预防及逆转有着巨大前景。

## 6 小结

肝纤维化是一个多途径参与的动态过程,其中,肝星状细胞和肝巨噬细胞在肝纤维化进程中占据着重要作用,两者之间互相影响,进而调控肝纤维化的

发生发展。以肝巨噬细胞作为治疗肝纤维化的靶点,为抗肝纤维化治疗提供了一条新思路,进一步研究肝巨噬细胞调控肝星状细胞活化的作用机制有助于更好探究肝纤维化的病理机制,同时对开发安全有效、敏感性高、针对性强的抗纤维化疗法有重要意义。而中医药调控巨噬细胞以及改善肝脏免疫微环境在肝纤维化的临床治疗中展现新的应用前景,目前在肝纤维化患者人群中已成为有效的治疗手段或辅助治疗手段,给肝纤维化患者带来良好的预后。

## 参考文献

- 徐列明,刘平,沈锡中,等.肝纤维化中西医结合诊疗指南(2019年版).中国中西医结合杂志,2019,39(11):1286-1295.
- Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6425-6440.
- Aydin M M, Akcali K C. Liver fibrosis. *Turk J Gastroenterol*, 2018, 29(1):14-21.
- Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121:27-42.
- Matsuda M, Seki E. Hepatic stellate cell - macrophage crosstalk in liver fibrosis and carcinogenesis. *Semin Liver Dis*, 2020, 40(3):307-320.
- Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature*, 2017, 541(7635):96-101.
- Ramachandran P, Dobie R, Wilson-Kanamori J R, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level. *Nature*, 2019, 575(7783):512-518.
- Ramachandran P, Pellicoro A, Vernon M A, et al. Differential Ly-6C expression identifies the recruited macrophage phenotype, which orchestrates the regression of murine liver fibrosis. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(46):E3186-E3195.
- Matsuda M, Tsurusaki S, Miyata N, et al. Oncostatin M causes liver fibrosis by regulating cooperation between hepatic stellate cells and macrophages in mice. *Hepatology*, 2018, 67(1):296-312.
- Nair B, Nath L R. Inevitable role of TGF- $\beta$ 1 in progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(3):195-200.
- Walton K L, Johnson K E, Harrison C A. Targeting TGF- $\beta$  mediated smad signaling for the prevention of fibrosis. *Front Pharmacol*, 2017, 8:461.
- Greenhalgh S N, Matchett K P, Taylor R S, et al. Loss of integrin  $\alpha$ v $\beta$ 8 in murine hepatocytes accelerates liver regeneration. *Am J Pathol*, 2019, 189(2):258-271.
- Yang Y M, Noureddin M, Liu C, et al. Hyaluronan synthase 2 - mediated hyaluronan production mediates Notch1 activation and liver fibrosis. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496):t9284.
- Matsuda M, Tsurusaki S, Miyata N, et al. Oncostatin M causes liver fibrosis by regulating cooperation between hepatic stellate cells and macrophages in mice. *Hepatology*, 2018, 67(1):296-312.
- Bartneck M, Koppe C, Fech V, et al. Roles of CCR2 and CCR5 for hepatic macrophage polarization in mice with liver parenchymal cell-specific NEMO deletion. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2021, 11(2):327-347.
- Seki E, De Minicis S, Gwak G Y, et al. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119(7):1858-1870.
- Aspinall A I, Curbishley S M, Lalor P F, et al. CX(3)CR1 and vascular adhesion protein-1-dependent recruitment of CD16(+) monocytes across human liver sinusoidal endothelium. *Hepatology*, 2010, 51(6):2030-2039.
- Aoyama T, Inokuchi S, Brenner D A, et al. CX3CL1-CX3CR1 interaction prevents carbon tetrachloride-induced liver inflammation and fibrosis in mice. *Hepatology*, 2010, 52(4):1390-1400.
- Zhang P, Wang B, Wang J, et al. Association of CX3CL1 and CX3CR1 expression with liver fibrosis in a mouse model of schistosomiasis. *Curr Med Sci*, 2020, 40(6):1121-1127.
- Bonnardel J, Jonck WT, Gaublonne D, et al. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche. *Immunity*, 2019, 51(4):638-654.
- Kendall T J, Duff C M, Boulter L, et al. Embryonic mesothelial-derived hepatic lineage of quiescent and heterogenous scar-orchestrating cells defined but suppressed by WT1. *Nat Commun*, 2019, 10(1):4688.
- Kocabayoglu P, Lade A, Lee Y A, et al.  $\beta$ -PDGF receptor expressed by hepatic stellate cells regulates fibrosis in murine liver injury, but not carcinogenesis. *J Hepatol*, 2015, 63(1):141-147.
- Elzamy S, Agina H A, Elbalshy A E, et al. Integration of VEGF and  $\alpha$ -SMA expression improves the prediction accuracy of fibrosis in chronic hepatitis c liver biopsy. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(4):261-270.
- Qi X, Yang M, Stenberg J, et al. Gut microbiota mediated molecular

- events and therapy in liver diseases. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (48):7603–7618.
- 25 Traber P G, Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. *PLoS ONE*, 2013, 8(12):e83481.
- 26 Krenkel O, Puengel T, Govaere O, *et al.* Therapeutic inhibition of inflammatory monocyte recruitment reduces steatohepatitis and liver fibrosis. *Hepatology*, 2018, 67(4):1270–1283.
- 27 Fallowfield J A, Mizuno M, Kendall T J, *et al.* Scar-associated macrophages are a major source of hepatic matrix metalloproteinase-13 and facilitate the resolution of murine hepatic fibrosis. *J Immunol*, 2007, 178(8):5288–5295.
- 28 Roderfeld M. Matrix metalloproteinase functions in hepatic injury and fibrosis. *Matrix Biol*, 2018, 68–69:452–462.
- 29 Carvalho S N, Lira D C, Oliveira G P, *et al.* Decreased collagen types I and IV, laminin, CK-19 and  $\alpha$ -SMA expression after bone marrow cell transplantation in rats with liver fibrosis. *Histochem Cell Biol*, 2010, 134(5):493–502.
- 30 Nunes De C S, Da Cunha L D, Costa C E A, *et al.* Bone marrow cell transplantation is associated with fibrogenic cells apoptosis during hepatic regeneration in cholestatic rats. *Biochem Cell Biol*, 2013, 91(2): 88–94.
- 31 Suh Y G, Kim J K, Byun J S, *et al.* CD11b(+) Gr1(+) bone marrow cells ameliorate liver fibrosis by producing interleukin-10 in mice. *Hepatology*, 2012, 56(5):1902–1912.
- 32 刘阳. 地鳖肽提取纯化及对肝损伤小鼠的保护作用及机理的研究. 北京: 北京农学院硕士研究生学位论文, 2018.
- 33 孙海涛. *NF- $\kappa$ B P65*通过 *Wnt* 信号通路调控 *HSCs* 活化的分子机制及鳖甲寡肽 *I-C-F-6* 的干预作用. 广州: 南方医科大学博士研究生学位论文, 2018.
- 34 王敬. 肠道菌群介导的甘草酸治疗大鼠慢性肝损伤机制研究. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2019.
- 35 汪泽, 李显勇, 王国俊, 等. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦片对慢性乙型肝炎瘀血阻络证型患者肝功能及胆红素的影响. *中国药房*, 2017, 28(14):1962–1965.
- 36 张海丛, 邵明亮, 张巍, 等. 扶正化瘀片基于 miR-122/IL-10 因子治疗肝纤维化. *中医学报*, 2019, 34(6):1317–1321.
- 37 高乾峰. 复方鳖甲软肝片联合恩替卡韦片对慢性乙型肝炎肝纤维化患者外周血 Th17 细胞表面 CCR4、CCR6、CXCR3 表达影响. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(12):1286–1289.
- 38 夏雪皎, 林庚庭, 滕飞, 等. 疏肝健脾活血方对肝纤维化大鼠肝组织 HIF-1 $\alpha$  蛋白及 VEGF mRNA 表达的影响. *中华中医药杂志*, 2018, 33(4):1357–1360.

## Research Progress on Regulation of Hepatic Macrophages on the Activation of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis

Liu Yang<sup>1</sup>, Wen Bin<sup>2</sup>, He Chunyu<sup>1</sup>, Zhong Xiaodan<sup>1</sup>, Li Tong<sup>1</sup>, He Songqi<sup>1</sup>, Sun Haitao<sup>1</sup>

(1. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Air Force Hospital of the Southern War Zone of the Chinese People's Liberation Army, Guangzhou 510602, China)

**Abstract:** Liver fibrosis is a reversible injury repair process in chronic liver disease, which is characterized by excessive proliferation and deposition of extracellular matrix in liver tissue. Activation of hepatic stellate cells is an important cellular basis of hepatic fibrosis, and the activation response is affected by a variety of stimulating factors. As an important part of hepatic immune microenvironment, hepatic macrophages play an important role in the activation, proliferation and migration of hepatic stellate cells, the deposition of extracellular matrix and the recruitment of monocytes. Both related cell therapy and traditional Chinese medicine therapy can improve the degree of liver fibrosis by regulating the pathways and targets of hepatic macrophages and hepatic stellate cells. This article reviews the molecular mechanism of the effect of hepatic macrophages on the activation of hepatic stellate cells and the regulation of polarization of hepatic macrophages by traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of hepatic fibrosis.

**Keywords:** Hepatic fibrosis, Hepatic macrophages, Hepatic stellate cells, Traditional Chinese medicine

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)