

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.030

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250801.0933.002\(2025-08-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250801.0933.002(2025-08-01))

免疫细胞在肝纤维化发生与发展中的作用*

马文娟,杨旭国,帖振昱,张永茂,王贞香[△]
(河西学院医学院,甘肃张掖 734000)

[摘要] 肝纤维化(HF)是多种慢性肝病发展成肝硬化乃至肝癌的必经过程,超过 80%的肝细胞癌都是在慢性肝炎、HF 或肝硬化过程之后形成的,而炎症与纤维化所产生的免疫微环境对肝细胞癌的发生、发展有很大的推动作用。肝星状细胞(HSC)、细胞外基质(ECM)和成纤维细胞通过影响固有免疫和适应免疫,进而参与 HF 的进程。该文通过分析 HF 中免疫细胞的作用,以期为临床治疗 HF 提供新的干预途径和治疗靶点,从而进一步提升免疫治疗的有效率,为 HF 患者提供更安全、更有效的治疗选择。

[关键词] 肝纤维化;细胞外基质;免疫细胞;靶向治疗

[中图法分类号] R575.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1936-04

The role of immune cells in the occurrence and development of liver fibrosis*

MA Wenjuan, YANG Xuguo, TIE Zhenyu, ZHANG Yongmao, WANG Zhenxiang[△]
(School of Medicine, Hexi University, Zhangye, Gansu 734000, China)

[Abstract] Hepatic fibrosis (HF) is an inevitable process for many chronic liver diseases to develop into liver cirrhosis and even liver cancer. More than 80% of hepatocellular carcinomas are formed after the process of chronic hepatitis, HF or liver cirrhosis. The immune microenvironment produced by inflammation and fibrosis plays a significant role in promoting the occurrence and development of hepatocellular carcinoma. Hepatic stellate cells (HSC), extracellular matrix (ECM), and fibroblasts are involved in the progression of HF by influencing innate immunity and adaptive immunity. This article, by analyzing the role of immune cells in HF, is expected to provide new intervention approaches and therapeutic targets for the clinical treatment of HF, thereby further enhancing the effectiveness of immunotherapy and offering safer and more effective treatment options for HF patients.

[Key words] hepatic fibrosis; extracellular matrix; immune cells; targeted therapy

纤维化可发生于多种器官,主要病理改变为器官组织内纤维结缔组织增多,实质细胞减少,导致成纤维细胞的持续活化和永久性组织损伤^[1],持续进展可致器官结构破坏和功能减退乃至衰竭,严重威胁人类健康和生命。肝纤维化(hepatic fibrosis, HF)是由多种因素(如病毒性肝炎、酒精性肝炎、脂肪性肝炎)导致肝细胞发生变性、炎症及坏死等,造成肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSC)激活及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过多的累积,该基质取代/破坏了正常的肝脏结构并最终导致肝硬化、肝细胞癌等终末期肝病。活化的 HSC 是 ECM 的主要来源, HSC 的持续激活导致 ECM 代谢异常而过度沉积^[2]。目前, HF 的干预治疗涉及防止刺激或有害因素,抑制肝脏炎症,阻断 HSC 活化和 ECM 恶化^[3],为抗纤维化提供了潜在靶点。HF 是许多慢性肝病的晚期过程,阻断纤维化过程将有利于疾病的治疗和恢复,目前靶向阻断 HF 的研究较少。

人们对 HSC 在 HF 发展及治疗中的作用越来越重视^[4]。HSC 的激活和功能的维持由多种细胞因子调节,如 IL-17、IL-10 和转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-β1),这些细胞因子由肝脏中的辅助性 T(T helper, Th)17 细胞、Th1/Th2 细胞、效应记忆 T 细胞、调节性 T 细胞和 γδ T 细胞^[5-6]等免疫细胞分泌, HSC 通过调节免疫细胞功能以维持肝脏的免疫稳态^[7],减缓 HF 的发生与发展。本文旨在分析免疫细胞在 HF 发生与发展中的作用,揭示其关键调控机制,从而为靶向免疫系统、调控炎症介质表达及防治 HF 提供新的策略,为临床开发新型免疫靶向疗法奠定基础。

1 固有免疫细胞对 HF 的影响

越来越多的研究表明,肝脏免疫系统以固有免疫为主,主要包括补体蛋白、窦内皮细胞、吞噬细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞等^[8]。固有免疫系统能够快速识别外源潜在危险因素(如病原体、组织损

* 基金项目:甘肃省教育科技创新项目(2022B-205);甘肃省大学生省级创新训练项目(S202410740065);2024 年河西院校长基金项目(QN2024005, QN2024029)。 [△] 通信作者, E-mail: wangzx@hxyu.edu.cn。

伤和恶性肿瘤)的特定模式。新证据表明, HF 受到固有免疫系统多种成分的调控, 包括体液、吞噬细胞、淋巴细胞和内在模式识别受体。在体液因素中, 补体成分 C5 通过同时刺激 IFN- α/β 和 IFN- γ 来抑制 HF; 在吞噬细胞中, 巨噬细胞已被证明在刺激 HF 中起重要作用, 而中性粒细胞、肥大细胞等其他吞噬细胞的作用相对较小; 在淋巴细胞中, NK 细胞可通过杀伤活化的 HSC 来抑制 HF; 而 NK T 细胞在 HF 中的作用尚不明确。

1.1 巨噬细胞

巨噬细胞是一组来自骨髓前体细胞的高度可塑性细胞, 在病原体清除、免疫稳态和细胞碎屑吞噬中具有重要作用^[9]。巨噬细胞具有杀伤和吞噬肿瘤细胞的作用, 并通过分泌促炎因子消除病原体, 对炎症疾病有一定抑制作用^[10]。研究表明, 巨噬细胞对 HSC 具有多样、复杂且关键的影响, 在 HF 的发展中起着核心作用^[11]。主要来源于肝脏巨噬细胞的 TGF- β 1 是激活 HSC 的关键因子; 此外, 其他细胞因子(如血小板衍生生长因子)也能激活 HSC, 促使其向肌成纤维细胞样细胞(myofibroblast like cell, MFC)转化; 致使 ECM 生成与降解失衡。HSC 活化造成持续的肝损伤最终导致肌成纤维细胞的持续存在和 HF 的进展。

巨噬细胞的经典激活模式包括耐受性、启动和广泛的激活状态。随着研究的深入, 巨噬细胞的代谢状态被证实在其亚型分化 M1 或 M2 表型中扮演着重要角色^[12]。M1 型巨噬细胞(经典途径激活)通常会因 IFN- γ 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等刺激下分化, 而高表达促炎症细胞因子(IL-6 和 TNF- α)。M2 型巨噬细胞(替代途径激活)在 IL-4、IL-13 等因子刺激下活化, 高表达精氨酸酶-1(arginase-1, Arg-1)与特征性分子甘露糖受体(CD206)等, 并分泌多种细胞因子(如 IL-10), 这些特性通常与抑制炎症反应和促进组织修复相关。值得注意的是, M2 型巨噬细胞在激活后也分泌 TGF- β 1, 这对纤维化的形成具有重要的影响^[13]。

1.2 NK 细胞

在过去的几十年中许多研究表明^[14], 肝脏 NK 细胞在肿瘤和微生物病原体的固有免疫反应中起着重要的作用。NK 细胞的主要功能是通过受体-配体相互作用杀死靶细胞, 并分泌多种细胞因子调节免疫应答。在病毒感染或肿瘤发生时, NK 细胞会诱导许多负责编码激活/抑制受体的基因组来调节相反的受体-配体信号以杀死靶细胞。当 NK 细胞上表达的激活受体和抑制受体与靶细胞上表达的相应配体结合时, NK 细胞被激活或抑制^[15]。NK 细胞的激活在体内通过多种机制介导抑制 HF。首先, NK 细胞可通过自然杀伤细胞活化性(natural killer cell group 2D, NKG2D)受体、肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(tumor necrosis factor related apoptosis inducing lig-

and, TRAIL)受体、主要组织相容性复合体 I 类分子(major histocompatibility complex- I, MHC- I)及颗粒酶 B(Granzyme B)等介导的途径直接杀伤早期活化的 HSC。早期活化的 HSC 会上调 NK 细胞激活性配体视黄酸早期诱导基因-1(retinoic acid early transcript-1, RAE-1)的表达, 同时下调抑制性配体 MHC- I 的水平, 使其易受 NKG2D 受体介导而杀伤^[16]; 其次, NK 细胞释放的 IFN- γ 可通过信号转导及转录激活蛋白 1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)依赖性机制的信号传感器, 诱导 HSC 细胞周期阻滞和凋亡, 从而抑制 HF^[17]; 最后, 研究发现^[18], NK 细胞中前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)受体 EP3 亚型的缺失或消融会加剧肝损伤并诱导 HF, 相反, NK 细胞中 EP3 的过表达或药理激活则可减轻 HF。EP3 激活促进整合素 α 4(integrin alpha 4, Itga4)与血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1)的结合, 此相互作用在细胞间黏附和迁移中起着至关重要的作用, 增强肝脏 NK 细胞对活化 HSC 的黏附和杀伤能力。因此, PGE2/EP3 信号轴通过调节 NK 细胞功能介导抗 HF 的作用。

2 适应免疫细胞对 HF 的影响

2.1 B 细胞

根据细胞表面标志物的表达, B 细胞主要分为 B1 和 B2 亚群^[19]。B1 细胞分为 B1a 和 B1b 两类, 由胎儿肝脏产生, 主要储存在腹膜和胸膜腔中。B1a 细胞产生天然抗体, 识别病原相关抗原; 而 B1b 细胞在结合抗原后可发生抗体类别转换, 主要产生 IgG3 或 IgA 类抗体。B2 细胞由骨髓中的造血祖细胞发育而来^[20]。其发育过程不依赖于抗原刺激, 但涉及 Ig 基因重链和轻链的 V-D-J 区域重排, 最终形成表达 IgM 的不成熟 B 细胞。在 B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAFF)作用下, 这些未成熟的 B 细胞从骨髓迁移至脾脏, 在脾脏中分化为边缘区 B 细胞和滤泡 B 细胞。成熟的滤泡 B 细胞构成了外周及次级淋巴器官中 B 细胞的主要群体, 负责介导抗原特异性体液免疫应答^[21]。此外, 活化的 B 细胞可分化为抗体分泌细胞(浆细胞)和记忆 B 细胞^[22]。值得注意的是, B 细胞群体中还包含不直接参与抗体产生的亚群, 即调节性 B 细胞(regulatory B cells, Bregs)。Bregs 具有不同于效应 B 细胞的特征性细胞因子分泌谱, 主要通过分泌一种由 B 细胞衍生的、调控其他免疫细胞功能和维持免疫耐受的关键介质——IL-10, 发挥免疫调节作用^[23]。

研究表明^[24], 在四氯化碳(CCl_4)诱导的 HF 小鼠模型中, 肝内 B 细胞被激活, 促炎细胞因子的表达增加; 而通过敲除 B 细胞促炎细胞因子基因, 则能抑制纤维化。而具有正常 B 细胞但抗体分泌功能受损的小鼠(如 μ MT 小鼠)在 CCl_4 处理下仍可诱导 HF, 表明 B 细胞在此过程中的促纤维化作用不依赖于抗体

的产生。重要的是, TNF- α 通路是促进纤维化的关键机制, 因为 TNF- α 及其受体 1 (tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 是 HSC 活化的核心调节因子。研究进一步证实^[24], B 细胞是 TNF- α 的重要来源, 其激活促进了 HF 的发展。现有证据表明^[24], B 细胞可能主要通过释放促炎细胞因子(如 TNF- α)成为 HSC 活化的强效诱导剂。最近, Bregs 在慢性肝脏疾病中的作用引起了人们的广泛关注。Bregs 对多种效应免疫细胞具有负向调控功能, 其活性增强可能导致肝脏炎症清除能力下降。在某些慢性肝病环境下, Bregs 数量的增加可能通过抑制抗病毒免疫而间接促进病毒复制, 并可能参与促进 HF 进程。Bregs 主要通过产生 IL-10 和 TGF- β 1 来发挥免疫调节功能, 包括抑制 CD4⁺ T 细胞产生促炎细胞因子, 并支持 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的分化, 从而进一步抑制特异性 T 细胞免疫应答^[25]。

2.2 T 细胞

T 细胞是免疫系统中的主要淋巴细胞类型, 它们通过细胞表面的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR)识别抗原, 在适应免疫应答中起着至关重要的作用。根据发育途径和功能特点, 将 T 细胞细分为常规 T 细胞和固有 T 细胞。常规 T 细胞可以进一步分为 CD8⁺ 细胞毒性 T (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 细胞和 CD4⁺ Th 细胞; 固有 T 细胞则主要包括 NK T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和黏膜相关恒定 T (mucosal-associated invariant T, MAIT) 细胞, 它们通常限制性表达 CD1 分子^[26]。

不同的 CD4⁺ Th 细胞亚群对 HF 表现出不同的影响^[27]。Th1 细胞通过表达转录因子 T-bet 激活 STAT4 和 STAT1 通路, 分泌 IFN- γ 、IL-2 和 TNF- α 等来发挥促炎作用。Th17 细胞通常称为促炎细胞, 作为典型的促炎症亚群, Th17 细胞主要通过作用于肝脏非实质细胞(尤其是 Kupffer 细胞和 HSC), 促进肝脏炎症反应, 从而加速纤维化进程。Th22 细胞和调节性 T 细胞的作用具有情境依赖性; 在特定疾病环境或阶段, 细胞可能同时具有抗纤维化和/或促纤维化作用。

除 CD4⁺ T 细胞外, 肝脏中还有很大一部分的 $\gamma\delta$ T 细胞, 其数量约占肝脏总 T 细胞的 15%~25%, 占肝脏总淋巴细胞的 3%~5%^[28]。重要的是, 在人类和小鼠 HF 模型中 $\gamma\delta$ T 细胞数量均明显增加。 $\gamma\delta$ T 细胞是一类独特的 CD3⁺ T 细胞亚群, 其特征是表达由 γ 链和 δ 链组成的 T 细胞受体(TCR $\gamma\delta$)。与常规 T 细胞不同, $\gamma\delta$ T 细胞的抗原识别不依赖于 MHC 分子介导的抗原呈递。 $\gamma\delta$ T 细胞是连接固有免疫与适应免疫的桥梁: 一方面, TCR $\gamma\delta$ 能识别多种非经典抗原; 另一方面, $\gamma\delta$ T 细胞活化后能迅速分泌促炎细胞因子(如 IL-17)。研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞耗竭可减轻肝脂肪变性、WBC 浸润及肝脏炎症^[29], 其机制可能与其在 HF 进展过程中抑制固有免疫和适应免疫应答

有关^[30]。

3 小 结

固有免疫细胞与适应免疫细胞在 HF 的发生和发展中均扮演着关键的调节角色。它们不仅影响 HF 进程, 也参与促进或抑制肝硬化和肝细胞癌的进展。免疫治疗的出现为 HF、肝硬化及肝细胞癌的治疗开创了新局面。最新临床研究显示, 免疫疗法可以明显提高患者的生存率^[31]。在探讨 HF 免疫治疗前景时, 必须认识到免疫细胞的双重性: 一方面, 其细胞毒性作用和释放的细胞因子可抑制纤维化进展; 另一方面, 其介导的炎症反应和组织损伤也可能加剧纤维化。因此, 精确调控免疫细胞功能, 特别是其对 HSC 活化与增殖的影响, 是开发有效治疗策略的核心。

综上所述, 免疫细胞在 HF 进程中具有至关重要的作用。深入研究免疫细胞在 HF 发生、发展中的作用机制, 有望为临床提供新的干预途径和治疗靶点。

参考文献

- [1] MORA A L, ROJAS M, PARDO A, et al. Emerging therapies for idiopathic pulmon-ary fibrosis, a progressive age-related disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(11): 810.
- [2] IWASAKO K, JIANG C, ZHANG M, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic hepatic in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(32): E3297-3305.
- [3] ALTAMIRANO-BARRERA A, BARRANCO-FRAGOSO B, MÉNDEZ-SÁNCHEZ N. Management strategies for hepatic fibrosis[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(1): 48-56.
- [4] HIGASHI T, FRIEDMAN S L, HOSHIDA Y. Hepatic stellate cells as key target in hepatic fibrosis[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42.
- [5] YU X, GUO R, MING D, et al. Ratios of regulatory T cell-s/T-helper 17 cells and transforming growth factor- β 1/interleukin-17 to be associated with the development of hepatitis B virus-associated hepatic cirrhosis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(5): 1065-1072.
- [6] ROH Y S, PARK S, LIM C W, et al. Depletion of Foxp3⁺ regulatory T cells promotes profibrogenic milieu of cholestasis-induced hepatic injury[J]. Dig Dis Sci, 2015, 60(7): 2009-2018.
- [7] SEO W, EUN H S, KIM S Y, et al. Exosome-mediated activation of toll-like receptor 3 in stellate cells stimulates interleukin-17 production by $\gamma\delta$ T cells in hepatic fibrosis[J]. Hepatology, 2016, 64(2): 616-631.

- [8] BRONTE V, BRANDAU S, CHEN S H, et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:12150.
- [9] ANDERSON N R, MINUTOLO N G, GILL S, et al. Macrophage-BASED approaches for cancer immunotherapy [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(5):1201-1208.
- [10] KADOMOTO S, IZUMI K, MIZOKAMI A. Macrophage polarity and disease control[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1):144.
- [11] NAIR B, NATH L R. Inevitable role of TGF- β 1 in progression of nonalcoholic fatty hepatic disease[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(3):195-200.
- [12] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15:123-147.
- [13] KOYAMA Y, BRENNER D A. hepatic inflammation and fibrosis[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1):55-64.
- [14] MORVAN M G, LANIERA L L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new ticks[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(1):7-19.
- [15] OBAJDIN J, DAVIES D M, MAHER J. Engineering of chimeric natural killer cell receptors to develop precision adoptive immunotherapies for cancer [J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(1):11-27.
- [16] RADAIEVA S, SUN R, JARUGA B, et al. Natural killer cells ameliorate hepatic fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(2):435-452.
- [17] FASBENDER F, WIDERA A, HENGSTLER J G, et al. Natural killer cells and hepatic fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2016, 7:19.
- [18] TAO X, ZHANG R, DU R, et al. EP3 enhances adhesion and cytotoxicity of NK cells toward hepatic stellate cells in a murine hepatic fibrosis model [J]. *J Exp Med*, 2022, 219(5):e20212414.
- [19] CANCRO M P. Age-associated B cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38:315-340.
- [20] PIEPER K, GRIMBACHER B, EIBEL H. B-cell biology and development [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131(4):959-971.
- [21] PRIETO J M B, FELIPPE M J B. Development, phenotype, and function of nonconventional B cells[J]. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, 2017, 54:38-44.
- [22] AKKAYA M, KWAK K, PIERCE S K. B cell memory: building two walls of protection against pathogens[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(4):229-238.
- [23] LIU Y, CHENG L S, WU S D, et al. IL-10-producing regulatory B-cells suppressed effector T-cells but enhanced regulatory T-cells in chronic HBV infection[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(11):907-919.
- [24] THAPA M, CHINNADURAI R, VELAZQUEZ V M, et al. hepatic fibrosis occurs through dysregulation of MyD88-dependent innate B-cell activity[J]. *Hepatology*, 2015, 61(6):2067-2079.
- [25] KARIM M R, WANG Y F. Phenotypic identification of CD19⁺ CD5⁺ CD1d⁺ regulatory B cells that produce interleukin 10 and transforming growth factor β 1 in human peripheral blood [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(5):1176-1183.
- [26] GODFREY D I, ULDRICH A P, MCCLUSKEY J, et al. The burgeoning family of unconventional T cells [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16(11):1114-1123.
- [27] ZHOU Y, ZHANG H, YAO Y, et al. CD4⁺ T cell activation and inflammation in NASH-related fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:967410.
- [28] LI H, DING P, PENG B, et al. Cross-talk between hepatic stellate cells and T lymphocytes in hepatic fibrosis[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2021, 20(3):207-214.
- [29] TORRES-HERNANDEZ A, WANG W, NIKIFOROV Y, et al. $\gamma\delta$ T cells promote steatohepatitis by orchestrating innate and adaptive immune programming [J]. *Hepatology*, 2020, 71(2):477-494.
- [30] WANG X, GAO B. $\gamma\delta$ T cells and CD1d, novel immune players in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2):408-410.
- [31] SIM H W, KNOX J. Hepatocellular carcinoma in the era of immunotherapy [J]. *Curr Probl Cancer*, 2018, 42(1):40-48.