

# 趋化因子在肝纤维化中作用的研究进展

罗雪雁, 阳学风 (南华大学附属南华医院 消化内科, 衡阳 421002)

目前, 已发现50多种趋化因子(chemokine)<sup>[1,2]</sup>。根据其基因组成和N-端2个高度保守半胱氨酸残端位置不同, 趋化因子分为CXC亚家族(chemokine CXC subfamily)、CC亚家族(chemokine CC subfamily)、C亚家族(chemokine C subfamily)、CX3C亚家族(chemokine CX3C subfamily)。

趋化因子受体(chemokine receptor)属G蛋白偶联受体超家族。目前共发现19种配体<sup>[1,2]</sup>, 根据其对应的配体进行分类, 分为1个CX3CR1、1个XCR1、6个CXC受体(CXCR1~CXCR6)及11个CC受体(CCR1~CCR11)。

当趋化因子与相应受体结合后, 表达相应受体的靶细胞发生迁移、脱颗粒等变化, 是通过异源三聚体G蛋白来行使信号传递作用。趋化因子不但在细胞迁移、免疫应答、炎症反应、细胞生存等方面扮演重要角色<sup>[3-5]</sup>, 而且在组织纤维化中起着重要作用<sup>[1,2]</sup>。下面重点聚焦趋化因子及其受体在肝纤维化中的一些作用。

## 1 CXC亚家族和肝纤维化

趋化因子CXC亚家族包括CXCL1~CXCL17, 根据其结构分为ELR (glutamic acid-leucine) 组及非ELR组。CXCL8 (IL-8), 作为ELR组主要因子, 在肝纤维化早期表达增加, 晚期上升更加明显<sup>[6,7]</sup>。中性粒细胞在肝纤维化发生发展过程中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>, CXCL8 (IL-8) 具有诱导中性粒细胞向损伤和炎症部位移动的功能。

包括CXCL9、CXCL10和CXCL11等在内的一系列细胞因子均属于非ELR组中。CXCL9是趋化因子CXC家族的重要成员, 又称为干扰素- $\gamma$ 诱导的单核因子。肝细胞、内皮细胞和活化的肝星状细胞均能产生并分泌CXCL9。胶原蛋白表达受抑制, 表现为抗纤维化作用, 是通过CXCL9与肝星状细胞表面的CXCR3结合而实现的<sup>[8,9]</sup>。CXCL10又称干扰素C诱导蛋白10, 亦属于CXC趋化因子超家族的非ELR类, 目前研究表明CXCL10参与多种疾病的免疫调控<sup>[10-12]</sup>。CXCL10主要介导Th-1型炎症反应、趋化T淋巴细胞和单核细胞。各项研究表明, 肝星状细胞可分泌CXCR3。CXCR3通过结合配体CXCL10激活RAS/MEK/ERK信号通路, 使原代肝星状细胞发生迁移<sup>[13]</sup>。研究表明, 慢性乙型、丙型肝炎及肝硬化患者肝脏中CXCL10 mRNA、CXCR3 mRNA表达均显著增高<sup>[14-16]</sup>。Hirano等<sup>[17]</sup>报道HCC患者中浸润的淋巴细胞数目与CXCL10 mRNA升高的幅度密切相关。段钟平

等<sup>[18]</sup>认为CXCL10促进肝细胞损伤, 进而出现肝纤维化, 甚至出现肝硬化, 是在肝病进程中将淋巴细胞募集到肝脏的重要因素之一。对重度小叶和汇管区炎症以及肝纤维化程度较重患者的研究中发现, CXCL10、CXCL9和CXCL11的肝内mRNA水平均升高显著<sup>[19]</sup>。研究表明, CHB患者外周血中CXCL10和CXCL11含量与ALT呈正相关, 这提示趋化因子与其受体相互作用, 对于机体来说具有两面性: ①有利于介导炎性细胞向病灶部位聚集, 发挥其抗病毒效应; ②造成肝脏损伤, 加重肝脏的炎症程度, 参与乙型肝炎慢性化进程<sup>[20]</sup>, 他通过促使白细胞、淋巴细胞等释放各种降解酶、氧自由基等来执行的。同时, 这些活化的白细胞、淋巴细胞又可分泌更多趋化因子, 介导淋巴细胞在肝脏的聚集, 进而参与炎症反应, 促进肝纤维化的进展。

## 2 CC亚家族和肝纤维化

趋化因子CC亚家族分子N端含2个相邻的Cys残基, 有28个成员, 主要趋化和激活单核细胞和某些T细胞亚群, 也可趋化活化B细胞、嗜酸性粒细胞、DC和NK细胞, 对中性粒细胞无作用。黄勇平等<sup>[21]</sup>研究结果表明, 在肝脏发生纤维增生性损害时, 肝内CCL2、CCL5、CCL7、CCL21和CCL25表达数量显著增加。随着肝损伤程度的加重, 肝内趋化因子的含量逐步增加, 至肝纤维化阶段, 肝内CCL7的含量达到高峰, 至肝硬化阶段, 肝内CCL2、CCL5、CCL21、CCL25的含量达到高峰。最近对大鼠的研究表明, 肝损伤持续的炎症反应不但与肝脏常驻的称为Kupffer细胞的巨噬细胞有关, 而且很大程度上与血液循环中单核细胞招募进入肝脏有关<sup>[22]</sup>。趋化因子受体CCR2及其配体CCL2以及CCR8和CCL1促进血液循环中作为组织巨噬细胞前体-Ly6C+(Gr1+)单核细胞亚型聚集到损伤的肝脏<sup>[23]</sup>。

在肝纤维化的研究中发现, 肝实质细胞分泌产生的CCL2能激活并募集肝星形细胞, 并且肝星形细胞还能表达CCL2及其受体CCR2, 通过自分泌方式作用于自身, 其表型由静止型转变为激活型, 激活的肝星形细胞分泌细胞外基质参与肝纤维化的形成和肝内结构的重建<sup>[23]</sup>。

## 3 CX3C家族和肝纤维化

CX3C家族只有1个成员, 即CX3CL1/fractalkine。Aoyama等<sup>[24]</sup>研究表明, CX3CL1主要来源于肝星状细胞分泌, 相应受体CX3CR1主要在肝脏Kupffer细胞中表达。在

慢性肝脏疾病中,肝组织CX3CR1及其配体CX3CL1表达增加<sup>[22,24-27]</sup>。如上所述,肝损伤持续的炎症反应不仅与Kupffer细胞有关,还与血液循环中单核细胞进入肝脏多少有关<sup>[22]</sup>。趋化因子受体CX3CR1及其配体fractalkine(CX3CL1)通过控制Ly6C<sup>+</sup>(Gr1<sup>+</sup>)单核细胞生存和分化抑制Ly6C<sup>+</sup>(Gr1<sup>+</sup>)聚集进入肝脏<sup>[20]</sup>,从而减少肝损伤的炎症反应。Tacke等<sup>[5]</sup>研究表明,CX3CR1缺陷小鼠,Kupffer细胞丧失抗炎因子如白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和精氨酸酶1表达,而炎症趋化因子、纤维化细胞因子如转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )表达增强,从而导致肝脏炎症反应加剧、肝星状激活、肝纤维化加重。重组可溶性CX3CL1增加Kupffer细胞IL-10、精氨酸酶1表达,抑制纤维化反应<sup>[28,29]</sup>。

综上所述,趋化因子及其受体在肝纤维化中起重要作用,不同的趋化因子及其受体在肝纤维化中具有不同的作用。

### 参考文献

- [1] Wasmuth HE, Tacke F, Trautwein C. Chemokines in liver inflammation and fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*,2010,30:215-225.
- [2] Sysoev KA, Chukhlovina AB, Totolian AA. The diagnostic role of chemokines and their receptors in chronic hepatitis C[J]. *Klin Lab Diagn*,2013,2:23-29.
- [3] Wald O, Weiss ID, Galun E, et al. Chemokines in hepatitis C virus infection: pathogenesis, prognosis and therapeutics[J]. *Cytokine*,2007,39:50-62.
- [4] Bachmann MF, Kopf M, Marsland BJ. Chemokines: more than just road signs[J]. *Nat Rev Immunol*,2006,6:159-164.
- [5] Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, et al. Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques[J]. *J Clin Invest*,2007,117:185-194.
- [6] Asselah T, Bièche I, Laurendeau I, Paradis V, et al. Liver gene expression signature of mild fibrosis in patients with chronic hepatitis C[J]. *Gastroenterology*,2005,129:2064-2075.
- [7] Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, et al. Hepatic expression of CXC chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*,2009,136:1639-1650.
- [8] Strieter RM, Belperio JA, Phillips RJ, et al. CXC chemokines in angiogenesis of cancer[J]. *Semin Cancer Biol*,2004,14:195-200.
- [9] Wasmuth HE, Lammert F, Zaldivar MM, et al. Antifibrotic effects of CXCL9 and its receptor CXCR3 in livers of mice and humans[J]. *Gastroenterology*,2009,137:309-319.
- [10] Luster AD, Unkeless JC, Ravetch JV. Gamma-a-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins[J]. *Nature*,1985,315:672-676.
- [11] Antonelli A, Rotondi M, Fallahi P, et al. Iodine-131 given for therapeutic purposes modulates differently interferon-gamma-inducible alpha-chemokine CXCL10 serum levels in patients with active Graves' disease or toxic nodular goiter[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2007,92:1485-1490.
- [12] Rotondi M, Falorni A, De Bellis A, et al. Elevated serum interferon-gamma-inducible chemokine-10/CXC chemokine ligand-10 in autoimmune primary adrenal insufficiency and in vitro expression in human adrenal cells primary cultures after stimulation with proinflammatory cytokines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2005,90:2357-2363.
- [13] Rotondi M, Falorni A, De Bellis A, et al. Elevated serum interferon-gamma-inducible chemokine-10/CXC chemokine ligand-10 in autoimmune primary adrenal insufficiency and in vitro expression in human adrenal cells primary cultures after stimulation with proinflammatory cytokines[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2005,90:2357-2363.
- [14] Bièche I, Asselah T, Laurendeau I, et al. Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Virology*,2005,332:130-144.
- [15] Bonacchi A, Romagnani P, Romanelli RG, et al. Signal transduction by the chemokine receptor CXCR3: activation of Ras/ERK, Src, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt controls cell migration and proliferation in human vascular pericytes[J]. *J Biol Chem*,2001,276:9945-9954.
- [16] Bièche I, Asselah T, Laurendeau I, et al. Molecular profiling of early stage liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Virology*,2005,332:130-144.
- [17] Hirano S, Iwashita Y, Sasaki A, et al. Increased mRNA expression of chemokines in hepatocellular carcinoma with tumor-infiltrating lymphocytes[J]. *J Gastroenterol Hepatol*,2007,22:690-696.
- [18] 段钟平, 白丽, 翟原, 等. 趋化因子CXCL10与肝病关系的研究进展[J]. *北京医学*,2010,32:227-230.
- [19] Zeremski M, Petrovic LM, Chiriboga L, et al. Intrahepatic levels of CXCR3-associated chemokines correlate with liver inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2008,48:1440-1450.
- [20] 祝先进, 宋艳芳, 曹颖平, 等. 慢性乙型肝炎患者外周血趋化因子CXCL10和CXCL11的表达及意义[J]. *临床肝胆病杂志*,2011,27:804-806.
- [21] 黄勇平, 廖彩仙. 趋化因子CCL2、CCL5、CCL7、CCL21和CCL25在肝纤维化和肝硬化病人肝组织中的表达变化[D]. 南方医科大学硕士学位论文,2010.
- [22] Wasmuth HE, Zaldivar MM, Berres ML, et al. The fractalkine receptor CX3CR1 is involved in liver fibrosis due to chronic hepatitis C infection[J]. *J Hepatol*,2008,48:208-215.
- [23] Marra F, Romanelli RG, Giannini C, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*,1999,29:140-148.
- [24] Aoyama T, Inokuchi S, Brenner DA, et al. CX3CL1-CX3CR1 interaction prevents carbon tetrachloride-induced liver inflammation and fibrosis in mice[J]. *Hepatology*,2010,52:1390-1400.
- [25] Efsen E, Grappone C, DeFranco RM, et al. Up-regulated expression of fractalkine and its receptor CX3CR1 during liver injury in humans[J]. *J Hepatol*,2002,37:39-47.

- [26] Isse K, Harada K, Zen Y, et al. Fractalkine and CX3CR1 are involved in the recruitment of intraepithelial lymphocytes of intrahepatic bile ducts[J]. Hepatology, 2005, 41: 506-516.
- [27] 钟豪, 廖彩仙, 廖欣鑫, 等. 肝纤维化和肝硬化患者肝内趋化因子 CCL25和CX3CL1的表达变化[J]. 赣南医学院学报, 2010, 30: 540-542.
- [28] Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis[J]. PLoS Pathog, 2009, 5: e1000371.
- [29] Huang YH, Shi MN, Zheng WD, et al. Therapeutic effect of interleukin-10 on CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12: 1386-1391.

收稿日期: 2013-10-13

## · 消息 ·

## 关于医学论文中的作者署名和志谢

我国著作权法公布以来,已得到社会各界的广泛重视,作为医学科技期刊必须严格执行著作权法。为此将本刊对作者署名和志谢的有关要求重申如下。

## 一、作者署名的意义和应具备的条件

(一)署名的意义:(1)标明论文的责任人,文责自负;(2)医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业作出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明;(3)作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再作更改。作者单位名称及邮政编码脚注于同页左下方。

(二)作者应具备下列条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者;(3)能对编辑部的修改意见进行核修,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上3条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。对文章中的各主要结论,均必须至少有1位作者负责。在每篇文章的作者中需要确定1位能对该论文全面负责的通讯作者。通讯作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通讯作者。第一作者与通讯作者不是同一人时,在论文首页脚注通讯作者姓名、单位及邮政编码。作者中如有外籍作者,应附本人亲笔签名同意在本刊发表的函件。集体署名的论文于文题下列署单位,于文末列整理者姓名,并于论文首页脚注通讯作者姓名、单位和邮政编码。集体署名的文章必须将对该文负责的关键人物列为通讯作者。通讯作者只列1位,由投稿者决定。

## 二、志谢

在文后志谢是表示感谢并记录在案的意思。对给予实质性帮助而又不能列为作者的单位或个人应在文后给予志谢。但必须征得被志谢人的书面同意。志谢应避免以下倾向:(1)确实得到某些单位或个人的帮助,甚至用了他人的方法、思路、资料,但为了抢先发表,而不公开志谢和说明;(2)出于某种考虑,将应被志谢人放在作者的位置上,混淆了作者和被志谢者的权利和义务;(3)以名人、知名专家包装自己的论文,抬高论文的身份,将未曾参与工作的,也未阅读过该论文的知名专家写在志谢中。

被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)作出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他需志谢者。