

单核细胞趋化蛋白-1与慢性肝病及并其发作的相关性

刘英娇¹, 王拱辰^{1,2} (1.遵义医学院, 贵州 遵义 534100; 2.大连第六人民医院 肝病十科, 辽宁 大连 116113)

摘要: 持续的肝脏炎症是慢性肝脏疾病进展的一个重要因素, 趋化因子通过调节肝细胞、库普弗细胞、肝星状细胞、内皮细胞和循环免疫细胞的活动和迁移, 在肝脏炎症的发生和发展中起着重要作用。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 属于CC趋化因子家族, 在机体发生炎症反应和组织损伤时发挥激活、招募、迁移单核-巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的功能。MCP-1对慢性乙型肝炎、慢性丙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、自身免疫性肝病、肝纤维化和肝硬化自发性细菌性腹膜炎等的发生、发展及预后具有重要影响。本文对近几年MCP-1与慢性肝病及并发症相关性的进展进行综述。

关键词: 单核细胞趋化蛋白-1; 慢性肝病; 并发症

Relationship of MCP-1, chronic hepatic disease and its complications

LIU Ying-jiao¹, WANG Gong-chen^{1,2} (1. Zunyi Medical College, Zunyi 534100, Guizhou Province, China; 2. Department of NO.10 Liver Diseases, Dalian Sixth People's Hospital, Dalian 116113, Liaoning Province, China)

Abstract: Sustained hepatic inflammation is an important factor in developing and progression of chronic liver diseases. Chemokines play important roles through regulating the activities, migration, recruitment of hepatocytes, Kupffer cells, hepatic stellate cells, endothelial cells and circulating immune cells. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) belongs to CC chemokine family, exerts enormous functions in activities and migration, recruitment of mononuclear phagocyte, neutrophil, lymphocyte in inflammatory response and tissue damage. MCP-1 has effect on developing and progression of chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, nonalcoholic fatty liver disease, hepatic fibrosis and spontaneous bacterial peritonitis in hepatic cirrhosis. This article reviewed the research progress of related relationship of MCP-1, chronic liver diseases and its complications in recent years.

Key word: Monocyte chemotactic protein-1; Chronic liver diseases; Complications

慢性肝病是指病程超过6个月的肝脏疾病, 病因包括慢性病毒性及慢性非病毒性肝病, 慢性病毒性肝病包括乙型肝炎、丙型肝炎和丁型肝炎, 而非病毒性肝病包括非酒精性脂肪肝、药物或毒素引起的肝损伤、酒精性肝损伤、自身免疫性肝病、遗传及代谢性肝病、血管性肝病、其他系统疾病或全身性疾病累及肝脏。各种病因引起肝脏持续炎症、纤维化导致慢性肝病的发生, 进展至肝硬化、肝功失代偿及肝细胞癌^[1]。

趋化因子 (chemokines) 是指能够趋化固有及适应免疫细胞沿着趋化因子浓度增加的信号到趋化

因子源处 (如感染部位) 的一些低分子量 (多为8~10 kDa) 的蛋白质, 由活化的单核巨噬细胞、内皮细胞、血小板和成纤维细胞产生, 主要分为CC、CXC、C和CX3C四个亚族。单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 属于CC亚族, 主要由单核巨噬细胞分泌, 但在B细胞、平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞也能被诱导分泌, 趋化因子受体2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 是MCP-1的主要受体, 主要在单核-巨噬细胞和T淋巴细胞表达, 在损伤的肝细胞、内皮细胞、库普弗细胞和造血干细胞中表达, 受体表达在慢性肝病肝纤维化的进展中逐渐上调^[2]。此外, 比较各种不同炎症活动度患者肝活检的连续切片表明, 单核细胞/巨噬细胞浸润和MCP-1^[3]的表达直接相

关。Marra等^[4]和Czaja等^[5]的研究表明,在人慢性肝炎模型和小鼠肝损伤模型中MCP-1 mRNA上调,可见MCP-1是肝脏疾病发生发展的一个重要因素。本文主要阐述近几年来MCP-1与慢性肝病及并发症相关性的研究进展。

1 MCP-1 的结构和功能

MCP-1又被称为CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2), 是第一个被发现的人CC趋化因子, 位于17号染色体, 由76个氨基酸残基组成, 大小为13 kDa^[6]。可由多种细胞诱导分泌, 包括上皮细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞以及单核细胞等, 其通过调节辅助性T细胞系统来招募单核细胞和T淋巴细胞到组织损伤部位或感染病灶, 可由血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等刺激相关细胞而释放。研究发现MCP-1水平上调, 趋化巨噬细胞聚集, 最终导致炎症反应、纤维化和脂肪性变^[7]。MCP-1与心血管疾病、多发性硬化症和类风湿关节炎等疾病相关, 在免疫监视、免疫调节和清除急性病毒感染等方面发挥重要作用。然而, 越来越多的证据表明CCR-2拮抗剂能够阻断动物模型中自身免疫性疾病的发生, 但在临床试验中却失败了。此外, CCR-2拮抗剂的广泛使用可能会引起有害的影响, 如更易患阿尔茨海默症, 因此仍需进一步研究阐明趋化因子系统复杂的相互作用^[6]。

2 MCP-1 在慢性肝脏疾病及其并发症中的表达和意义

2.1 乙型肝炎 乙型肝炎是因感染乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 导致的肝脏炎症反应。HBV并非直接引起肝细胞的损伤, 人体感染HBV后, 可引起细胞和体液免疫应答, 是引起肝细胞损害的重要原因。细胞免疫反应是HBV感染后引起肝细胞损害的主要机制, 主要通过杀伤性T细胞、自然杀伤细胞及抗体依赖细胞毒作用而发生^[8]。MCP-1对单核细胞的趋化作用在CC亚族趋化因子中最强, 在乙型肝炎中的作用不容忽视。

对于MCP-1在乙型肝炎中作用的研究相对较少, Kakimi等^[9]在HBV转基因小鼠模型研究中发现, 当特定的HBV CD8⁺ T细胞抗病毒反应持续存在时, 细胞因子的中和反应可以导致肝脏疾病, 趋化因子招募的单核细胞可引起肝损伤但并不导致病毒清除。乙型肝炎患者血清趋化因子水平升高, 但特定

的HBV CD8⁺ T细胞水平无变化, Keating等^[10]证实, 趋化因子招募的促炎白细胞在肝脏中并不能发生抗病毒免疫反应。Güneş等^[11]研究证实, 在慢性乙型肝炎患者中MCP-1水平与乙型肝炎病毒表面抗原和乙型肝炎病毒载量呈负相关。Park等^[12]研究结果表明, MCP-1中的一个共同启动子 (MCP1-2518G>A) 和MCP-1的低表达水平有关, 韩国一项研究显示其与HBV的感染有关^[13]。

基因多态性通过调节和诱导MCP-1的表达影响HBV感染者的临床转归多样性。单倍型分析显示, MCP1-ht2[A-A]与乙型肝炎病毒的清除密切相关, 显示了启动子多态性的遗传效应。Grzegorzewska等^[14]通过研究MCP-1-2518 A/G (rs1024611) 多态性变异的频率分布与伴或不伴2型糖尿病血液透析 (hemodialysis, HD) 的患者与HBV血清学标志物的关系证实, MCP-1-2518 A/G (rs1024611) 多态性与HBV感染的HD患者的HBsAb发展及与是否患有2型糖尿病无关。之前对HD患者的研究显示, 其多态性和乙肝疫苗所致HBsAb > 10 U/L的血清转换也无关, 然而, 目前的研究表明, MCP-1-2518 A/G多态性可能有清除HBsAg的作用, 特别是在免疫力低下的患者中。沈红艳等^[15]证实MCP-1水平在慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病患者中的表达水平高于单纯慢性乙型肝炎患者, MCP-1升高可能影响慢性乙型肝炎患者的病情进展。

2.2 丙型肝炎 丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 是一种有单链正向非节段RNA基因组的包膜病毒, 编码一个3010个氨基酸的开放阅读框 (open reading frame, ORF), 转译后的裂解物为至少10个多肽, 其氨基端有3个结构性蛋白和至少7个非结构性 (unstructured, NS) 蛋白, 这些蛋白质由宿主来源的信号肽和病毒编码的蛋白酶处理。HCV具有高度多样化的基因组, 有多种基因型和亚型, 很多研究已证实HCV在体外培养的人T细胞、B细胞、肝细胞和黑猩猩的器官中可以复制。

在慢性丙型肝炎 (chronic hepatitis C, CHC) 中, 趋化因子一方面参与肝脏疾病炎症反应的进展, 影响肝纤维化和肝硬化的发展; 另一方面, 趋化因子参与抗HCV定向适应性免疫反应, 决定了病毒感染的存在或清除; 此外, HCV本身可调节趋化因子和受体的表达, 从而帮助其逃脱免疫反应。MCP-1在肝损伤和炎症反应时发挥重要作用, Soo等^[16]发现, 感染HCV时, MCP-1表达上调, 进而募集淋巴细胞和巨噬细胞到肝脏。在大多数患者中HCV会导致持续感染, 慢性肝病可能定向发展为肝纤维化、肝硬化和 (或) 肝癌。慢性HCV感染的组

组织损伤机制尚未完全明确,组织损伤可能是肝内发生抗病毒免疫反应的结果。T淋巴细胞是导致门静脉周围区域坏死发生的主要浸润细胞,而T淋巴细胞的迁移高度依赖局部趋化细胞因子的产生(即炎症组织中的趋化因子MCP-1)。

MCP-1可诱导包括肝细胞、库普弗细胞和星状细胞等多种细胞类型。Nischalke等^[17]研究表明HCV蛋白使MCP-1表达下调,即在HBV X蛋白转基因细胞的调控下MCP-1表达下调,HCV核心蛋白抑制MCP-1基因启动子的活性,可推测肝内MCP-1 mRNA水平较低是HCV与宿主细胞基因表达相互作用的结果。Sarma等^[18]研究显示,HCV介导miRNA-449a和miRNA-107改变CCL2的表达,CCL2主要由白细胞介素-6受体(interleukin-6 receptor, IL-6R)和酪氨酸激酶1(janus kinase 1, JAK1)调节。HCV可诱导IL-6和CCL2的产生,从而趋化肝星状细胞并导致肝纤维化。上述研究中肝内MCP-1 mRNA水平较低与之前的研究结果(慢性HCV感染者肝内MCP-1 mRNA水平趋势增加)^[19]形成鲜明对比,其可能原因是患者人群组成不同以及趋化因子mRNA测定方法的差异。

2.3 非酒精性脂肪性肝病 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种慢性肝脏疾病,其特征是早期阶段脂肪变性导致非酒精性脂肪肝以及晚期出现肝硬化。该疾病在饮用低酒精量的个体中普遍流行,被认为是发生在肝脏的与肥胖和糖尿病表现相关的由高脂血症和葡萄糖代谢引起的代谢综合征。Yao等^[20]研究发现,CCL2在非酒精性脂肪肝小鼠肝脏中的表达上调。Haukeland等^[21]研究发现,单纯性脂肪变性患者血清CCL2/MCP-1水平高于健康对照组,非酒精性脂肪性肝炎患者的水平最高。在肥胖者中,CCL2/MCP-1可诱导巨噬细胞进入脂肪组织^[22]。Weisberg等^[23]也发现,减少炎症和脂肪组织中巨噬细胞的含量可改善胰岛素敏感性,甚至会导致脂肪肝肥胖小鼠CCR2显著减少。虽然CCL2/MCP-1染色在单纯性脂肪肝和正常肝组织可见,其免疫组化分析表明在非酒精性脂肪性肝炎患者中CCL2/MCP-1表达水平更高,CCL2/MCP-1C白细胞在肝脏中的浸润增加。目前研究表明,CCL2/MCP-1可能是导致持续性非酒精性脂肪性肝炎的一个重要原因,至少部分通过促进渗透白细胞进入肝脏,在脂肪变性到非酒精性脂肪性肝炎发展过程中发挥重要作用。最新研究结果表明,非酒精性脂肪肝尤其是非酒精性脂肪性肝炎以全身低度炎症为特征,无论是单纯脂肪变性还是非酒精性脂肪性肝炎均可显著预测CCL2/MCP-1水平,表明这种

趋化因子在这些疾病免疫病理中的作用。Kanneganti等^[24]认为脂肪组织在免疫细胞特别是巨噬细胞中的积累是肥胖相关炎症和导致胰岛素抵抗与脂肪肝发展的一个重要部分。最初调节巨噬细胞入侵脂肪组织的机制是肥大的脂肪细胞释放液性介质,脂肪组织中MCP-1超表达的小鼠发生胰岛素抵抗,进而出现脂肪炎症和脂肪肝。然而,Kanda等^[25]发现当小鼠存在MCP-1遗传基因缺陷时,并未发生脂肪组织巨噬细胞减少或胰岛素抵抗减轻。MCP-1能够降低被胰岛素刺激的葡萄糖的摄取并且改变一些脂肪形成的表达基因^[26],从而抵抗脂肪变性、炎症反应、肝脏损伤和肝纤维化。因此,Tateya等^[27]假定肥胖患者MCP-1水平升高导致胰岛素抵抗与巨噬细胞增加无关,可能与引发脂肪组织中不同炎症反应配体的上调有关。Yang等^[28]研究证实,MCP-1缺乏可改善胰岛素抵抗与巨噬细胞的两极分化,CCR2拮抗剂可改善葡萄糖吸收,减轻肝脏脂肪浸润。Cynis等^[29]研究证实,通过干扰转译后的MCP-1是治疗NAFLD的机制。将MCP-1作为一个在非酒精性脂肪性肝炎活动的潜在血清标志物值得进一步研究。

2.4. 肝细胞癌 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的原发性肝癌,其占原发性肝癌的70%~85%^[30],HCC晚期预后生存率<10%^[31]。MCP-1是肿瘤血管形成和代谢的关键介质^[32,33]。趋化因子及其受体在炎症反应和再生中发挥主要作用。MCP-1作为炎症介质可调节炎症细胞的聚集,从而改变HCC发展的环境。此外,先天和适应性免疫细胞可能影响宿主应对癌症的反应。同时,肿瘤细胞可表达一种趋化因子受体,其生物学特点可能直接受同源配体的影响。肝癌患者中显著升高的血清MCP-1和催乳素可作为与甲胎蛋白互补的生物标志物,为肝癌提供更有效的早期检测^[34]。

2.5 肝纤维化 纤维化是病毒和其他炎症反应触发肝损伤的关键事件,其特点是胶原、纤连蛋白、蛋白聚糖和低水平组织抑制剂金属蛋白酶1(tissue inhibitors of metalloproteinases 1, TIMP-1)等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分过多^[35]。单核细胞源性巨噬细胞的趋化因子依赖性蓄积是导致肝脏炎症和促进肝纤维化小鼠以及人类肝脏疾病的重要机制。在小鼠器官损伤中,趋化因子受体CCR2和其配体CCL2(MCP-1)促进单核细胞子集在肝脏积累,特别是淋巴细胞抗原6复合物的积累,这些促炎细胞因子可直接激活促肝星状细胞^[36]。炎症性单核细胞浸润CCL2依赖促血管生成信号的研究表明,其可能通过生产VEGF-A和MMP9的释放发挥作用^[37]。肝脏损伤后,MCP-1诱导肝星状细胞的趋化

性,使其增殖并迁移到损伤部位^[38],导致肝纤维化和瘢痕的形成。在HCV感染和相关肝脏疾病(如慢性肝炎和肝细胞癌)中MCP-1表达上调。丙型肝炎早期,库普弗细胞产生的干扰素可刺激MCP-1的产生,高水平的MCP-1召集其受体白细胞(如自然杀伤细胞、CD4⁺ T细胞)进入肝脏而发生炎症反应^[39]。

正常肝脏中MCP-1仅在一些窦周细胞和胆管上皮细胞适度表达,出现慢性肝炎时,MCP-1的激活和基因表达增加主要发生在炎症渗出部位。活动性肝硬化患者的再生胆管上皮细胞以及周围再生结节中MCP-1的表达显著增加。MCP-1的原位杂交和免疫组织化学研究显示,活化的肝星状细胞和单核细胞/巨噬细胞可促使体内胆管上皮细胞MCP-1的表达。连续的部分肝组织活检显示,门管区单核细胞和巨噬细胞有不同程度的炎症活动浸润,这与MCP-1的表达相关。这些研究均表明,MCP-1的分泌可能有助于炎症渗出的发展和形成。炎症浸润是慢性肝病常见的组织学反应,单核细胞穿透肝小叶,最终发展为肝纤维化和肝硬化^[4]。肝硬化患者中,MCP-1在活跃的炎症和细胞外基质(如在主动脉间隔和肝硬化结节间)中表达。体外研究表明肝星状细胞可产生MCP-1^[40-42],Ramm等^[43]在儿童胆汁性淤积性肝病与肝纤维化的研究中发现,肝源性MCP-1可以募集肝星状细胞并诱导后者释放过量胶原蛋白,最终形成肝硬化。针对中和MCP-1或胆汁酸的疗法有助于减少肝纤维化。。

2.6 酒精性肝病 酒精性肝病(alcoholic liver diseases, ALD)是西方国家肝硬化最常见的病因。部分ALD患者会进展为酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH),其特点是肝细胞损伤和肝中性粒细胞浸润。AH的严重程度与短期预后相关。此外,AH是肝纤维化进展的一个独立预测因子^[44]。目前治疗ALD的方法有限,对发病机制的进一步研究可为临床提供新的治疗靶点。Dominguez等^[45]已证实MCP-1蛋白和相关mRNA可在ALD患者中表达。Devalaraja等^[46]发现在AH患者中单核细胞可持续分泌MCP-1,且在内毒素刺激下分泌更高水平的MCP-1。Degré等^[47]研究也显示,在确诊ALD的患者中,特别是重症AH的患者,其血浆和肝脏表达的MCP-1水平升高,且MCP-1过度表达与疾病严重程度相关。然而有研究^[48]发现采用酶联免疫吸附法测定ALD患者的MCP-1水平并未增加,可能与中性粒细胞浸润抑制有关。此外,最近的一项研究^[49]表明通过抑制促炎细胞因子和诱导相关基因的脂肪酸氧化,MCP-1缺陷的小鼠模型需预防酒精性肝损伤的发生,但与CCR2无关。由此可见MCP-1在酒精性

肝损伤的发病机制中发挥重要作用,但具体发病机制尚未明确,深入研究有助于进一步阐明其发病机制,为ALD的防治提供重要途径。

2.7 自身免疫性肝病 自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, ALD)的病因尚不十分明确,但均为具有一定的自身免疫基础的非化脓性炎症肝病,根据主要受累细胞类型不同可分为两大类:肝细胞受累的自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)和胆管细胞受累的自身免疫性胆管疾病。后者有胆汁淤积表现,又包括原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerotic cholangitis, PSC)以及自身免疫性胆管炎。ALD以失去对自身肝组织的耐受性为共同特点,肝脏出现病理性炎症损伤的同时,血清中可发现与肝有关的循环自身抗体。目前国内关于ALD和MCP-1相关性的研究较少。

2.7.1 自身免疫性肝炎 AIH以女性为主(男女比例为1:4),以血清中出现自身抗体(非器官和肝特异)、血清AST/ALT增高、IgG升高以及大量门脉浆细胞浸润为特点,常合并肝外自身免疫性疾病,在治疗中常对激素等免疫抑制剂有反应。其发病机制与遗传易感性、环境促发因素、抗原交叉反应和免疫功能异常等有关。研究显示活动期AIH患者外周血CCL2、CXC趋化因子配体8(CXC motif chemokine ligand 8, CXCL8)、CXC趋化因子配体9(CXC motif chemokine ligand 9, CXCL9)和CXC趋化因子配体10(CXC motif chemokine ligand 10, CXCL10)的水平显著升高,CXCL9和CXCL10水平与肝脏炎症活动指标呈显著正相关,提示趋化因子水平可反映AIH肝脏炎症活动程度,在AIH病理损伤中发挥重要作用^[50]。

2.7.2 原发性胆汁性肝硬化 PBC是一种慢性进行性胆汁淤积性肝脏疾病,以肝内进行性非化脓性小胆管破坏伴门静脉炎和肝纤维化为特点,最终进展为肝硬化和肝衰竭,是肝移植的主要适应证之一。相对于其他形式的肝纤维化和肝硬化,对胆汁性肝纤维化和肝硬化的研究较少。Kruglov等^[51]发现门静脉成纤维细胞可表达功能性MCP-1受体,这些受体不同于CCR2,这与Marra等^[52]对肝星状细胞的研究结果相似。MCP-1可诱导肌纤维母细胞转化为门静脉成纤维细胞。MCP-1通过门静脉成纤维细胞诱导膜外二三磷酸核苷水解酶2(nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 2, NTPDase 2)表达下调。用胆道结扎的小鼠胆管上皮细胞条件培养基可诱导成纤维细胞分化,用抗体阻断MCP-1可消除这一反应。由此可推测MCP-1的释放是通过胆管上皮细胞门静

脉成纤维细胞的旁分泌调节机制而实现的,因此,门静脉成纤维化和胆管上皮细胞可能参与旁分泌环路。在这个环路中,损伤的胆管上皮细胞诱导MCP-1的产生和门静脉成纤维细胞的激活。Sasaki等^[53]研究显示,对于PBC患者,通过衰老的胆管内上皮细胞产生CCL2和CX3C配体1(CX3C chemokine ligand 1, CX3CL1)可以促进表达CCR2和CX3C受体1(CX3C chemokine receptor 1, CX3CR1)细胞的浸润和炎症,进一步加重胆管损伤。

2.7.3 原发性硬化性胆管炎 PSC是以肝内和肝外进行性炎症、阻塞和纤维化为特征的慢性进行性肝脏疾病。病程进展速度快,可导致继发性胆汁性肝硬化,并发生门脉高压及肝衰竭的等严重后果。目前尚无有效的治疗药物,肝移植为终末期PSC唯一有效的治疗有段。10%~30%的患者会发生胆管癌,主要累及年轻人,平均诊断年龄为40岁,且70%为男性。目前国内外尚无关于MCP-1与PSC相关性的研究。

2.8 MCP-1在自发性细菌性腹膜炎中的表达和意义 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis, SBP)是指无任何邻近组织炎症时发生的腹膜或腹水的细菌性感染,是肝硬化或重型肝炎等重症肝损害患者的常见并发症。SBP在肝硬化腹水患者中的发生率达30%^[54]。肝硬化患者肠道细菌过度生长,肠壁通透性增加,肠壁局部免疫功能下降,使肠内细菌发生异位,经过肠系膜淋巴结进入血液循环,产生菌血症。患者网状内皮系统活性减弱,调理素、免疫球蛋白、补体及白蛋白下降而导致腹水发生感染。MCP-1作为单核细胞或巨噬细胞的一种趋化因子能够激活淋巴细胞和中性粒细胞并移位至腹腔,促使单核细胞和巨噬细胞释放TNF和其他细胞因子,进而诱导内皮细胞黏附分子的表达,介导机体的抗感染反应^[55]。Girón-González等^[56]研究表明肝硬化SBP患者趋化性梯度持续存在是由IL-8、生长调节致癌基因 α 和MCP-1所介导。合并SBP患者的MCP-1水平高于无SBP患者。治疗第7天,血清和腹水中低水平MCP-1患者与高水平MCP-1患者生存率差异有统计学意义,提示血清和腹水MCP-1水平可能与SBP临床病程相关,但仍需大样本研究来证实^[57]。Rovin等^[58]发现体外刺激单核细胞后,-2518位点携带G等位基因的个体MCP-1的表达水平高于A/A纯合子个体。Gäbele等^[59]通过研究MCP-1(A-2518G)基因多态性与肝硬化SBP的关系得出-2518MCP-1 AA基因型是酒精性肝硬化SBP患者发生发展的一个危险因素。但Filik^[60]对这一结论表示质疑,其通过对MCP-1基因多态性与

丙型肝炎的研究发现,携带G等位基因影响肝组织MCP-1的表达,进而产生更严重的肝脏炎症和纤维化^[61,62]。有研究证实MCP-1(A-2518)AG基因型可增加SBP的易感性^[63]。Salama等^[55]通过对HCV患者的研究表明,MCP-1 GG基因型和MCP-1 G等位基因的遗传可能影响HCV患者的病程进展,而AG基因型可能是丙型肝炎后肝硬化失代偿期SBP患者的一个危险因素。说明MCP-1基因表达与肝硬化SBP的发生发展相关。对于MCP-1 AA基因型是否为SBP的危险因素,研究结论各不相同,其原因可能为肝硬化病因不同、样本量不足以及未设计队列研究等,需进一步进行大样本对照研究来证实。针对肝硬化患者,推测基因分型可能有助于鉴别患者发生危及生命的并发症并及时进行预防性治疗。El-Toukhy等^[64]研究表明,腹水MCP-1水平可作为诊断SBP的可靠指标,也可作为判断肝病严重程度的预后指标。

3 结论

综上所述,MCP-1参与肝脏炎症过程,在肝损伤时募集单核细胞和淋巴细胞。对于慢性肝炎患者,MCP-1主要在活化的HSC和单核细胞/巨噬细胞中表达,其水平与炎症浸润程度直接相关。对于活动性肝硬化患者,MCP-1主要在门脉、再生的胆管上皮细胞和周围再生的结节中表达,与急性肝损伤后单核细胞浸润有直接关系^[65]。在非酒精性脂肪肝炎发展过程中,有研究^[22,23]显示MCP-1/CCL2可诱导巨噬细胞进入脂肪组织,促进脂肪变性、导致系统性炎症反应、代谢紊乱及胰岛素抵抗。另一项研究^[25]则表明MCP-1/CCL2可改善葡萄糖摄取,影响脂肪表达形成的基因,从而抵抗脂肪变性、炎症反应和肝纤维化。趋化因子和免疫细胞有抗炎和抗纤维化作用,趋化因子及其受体也可导致肝细胞癌、促进癌细胞的扩散、改变肿瘤的炎症微环境和影响血管生成。有研究发现,出现严重肝脏疾病时,肝静脉MCP-1水平高于外周血^[66]。然而,Ibrahim等^[67]研究结果表明,对照组和病变组患者血MCP-1水平相近。El Husseiny等^[68]发现肝脏感染人群的血MCP-1呈高表达,但Panasiuk等^[69]的研究结果恰恰相反的。可见MCP-1在肝脏疾病中有重要作用,而研究结果却不尽相同,其作用机制还有待大量的前瞻性研究进一步证实,为基础研究和临床工作打下坚实的基础。

参考文献

- [1] Zimmermann HW, Tacke F. Modification of chemokine pathways and immune cell infiltration as a novel therapeutic approach in liver inflammation and fibrosis[J]. Inflamm Allergy Drug

- Targets,2011,10(6):509-536.
- [2] Mitchell C, Couton D, Couty JP, et al. Dual role of CCR2 in the constitution and the resolution of liver fibrosis in mice[J]. *Am J Pathol*,2009,174(174):1766-1775.
 - [3] Marra F, DeFranco R, Grappone C, et al. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration[J]. *Am J Pathol*, 1998,152(2):423-430.
 - [4] Marra F, Valente AJ, Pinzani M, et al. Cultured human liver fat-storing cells produce monocyte chemotactic protein-1. Regulation by proinflammatory cytokines[J]. *J Clin Invest*,1993,92(4):1674-1680.
 - [5] Czaja MJ, Geerts A, Xu J, et al. Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) expression occurs in toxic rat liver injury and human liver disease[J]. *J Leukocyte Biol*,1994,55(1):120-126.
 - [6] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. *J Interf Cytok Res*,2009,29(6):313-326.
 - [7] Marra F, Tacke F. Roles for chemokines in liver disease[J]. *Gastroenterology*,2014,147(3):577-594.
 - [8] 池肇春. 实用临床肝病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2000:171-172.
 - [9] Kakimi K, Lane TE, Wieland S, et al. Blocking chemokine responsive to gamma-2/interferon (IFN)-gamma inducible protein and monokine induced by IFN-gamma activity in vivo reduces the pathogenetic but not the antiviral potential of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. *J Exp Med*,2001,194(12):1755-1766.
 - [10] Keating SM, Heitman JD, Wu S, et al. Cytokine and Chemokine Responses in the Acute Phase of Hepatitis B Virus Replication in Naïve and Previously Vaccinated Blood and Plasma Donors[J]. *J Infect Dis*,2014,209(6):845-854.
 - [11] Güneş H, Mete R, Aydin M, et al. Relationship among MIF, MCP-1, viral loads, and HBs Ag levels in chronic hepatitis B patients[J]. *Turk J Med Sci*,2015,45(3):634-637.
 - [12] Park BL, Kim YJ, Cheong HS, et al. Association of common promoter polymorphisms of MCP1 with hepatitis B virus clearance[J]. *Exp Mol Med*,2006,38(6):694-702.
 - [13] Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1999,259:344-348.
 - [14] Grzegorzewska AE, Pajdzerski D, Sowińska A, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 gene (MCP-1-2518 A/G) polymorphism and serological markers of hepatitis B virus infection in hemodialysis patients[J]. *Med Sci Monit*,2014,20(7):1101-1116.
 - [15] 沈红艳, 邓演超, 王庆美, 等. MCP-1在慢性乙型肝炎合并非酒精性脂肪性肝病肝组织中的表达[J]. *细胞与分子免疫学杂志*,2012,28(9):975-978.
 - [16] Soo HM, Garzino-Demo A, Hong W, et al. Expression of a full-length hepatitis C virus cDNA up-regulates the expression of CC chemokines MCP-1 and RANTES[J]. *Virology*,2002,303(2):253-277.
 - [17] Nischalke HD, Nattermann J, Fischer HP, et al. Semiquantitative analysis of intrahepatic CC-chemokine mRNAs in chronic hepatitis C[J]. *Mediators Inflamm*,2004,13(5-6):357-359.
 - [18] Sarma NJ, Tiriveedhi V, Crippin JS, et al. Hepatitis C Virus-Induced Changes in MicroRNA 107 (miRNA-107) and miRNA-449a Modulate CCL2 by targeting the interleukin-6 receptor complex in hepatitis[J]. *J Virol*,2014,88(7):3733-3743.
 - [19] Leroy V, Vigan I, Mosnier JF, et al. Phenotypic and functional characterization of intrahepatic T lymphocytes during chronic hepatitis C[J]. *Hepatology*,2003,38:829-841.
 - [20] Yao L, Masanori A, Keitarou K, et al. Characterization of liver monocytic myeloid-derived suppressor cells and their role in a Murine model of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *PLoS One*,2016,11(2):e0149948.
 - [21] Haukeland JW, Damás JK, Konopski Z, et al. Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2[J]. *J Hepatol*,2006,44(6):1167-1174.
 - [22] Dahlman I, Kaaman M, Olsson T, et al. A unique role of monocyte chemoattractant protein 1 among chemokines in adipose tissue of obese subjects[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2013,90(10):5834-5840.
 - [23] Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding[J]. *J Clin Invest*,2006,116(1):115-124.
 - [24] Kanneganti TD, Dixit VD. Immunological complications of obesity[J]. *Nat Immunol*,2012,13(8):707-712.
 - [25] Kanda H, Tateya S, Tamori Y, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity[J]. *J Clin Invest*,2006,116(6):1494-1505.
 - [26] Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin, resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2003,100(12):7265-7270.
 - [27] Tateya S, Tamori Y, Kawaguchi T, et al. An increase in the circulating concentration of monocyte chemoattractant protein-1 elicits systemic insulin resistance irrespective of adipose tissue inflammation in mice[J]. *Endocrinology*,2010,151(15):971-979.
 - [28] Yang SJ, Iglayreger HB, Kadouh HC, et al. Inhibition of the chemokine (C-C motif) ligand 2/chemokine (C-C motif) receptor 2 pathway attenuates hyperglycaemia and inflammation in a mouse model of hepatic steatosis and lipodystrophy[J]. *Diabetologia*,2009,52(5):972-981.
 - [29] Cynis H, Kehlen A, Haegele M, et al. Inhibition of Glutaminyl Cyclases alleviates CCL2-mediated inflammation of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Int J Exp Pathol*,2013,94(3):217-225.
 - [30] Mittal S, Elserag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population[J]. *J Clin Gastroenterol*,2013,47 Suppl(Suppl):S2-S6.
 - [31] Gluer AM, Cocco N, Laurence JM, et al. Systematic review of actual 10-year survival following resection for hepatocellular carcinoma[J]. *HPB (Oxford)*,2012,14(5):285-290.
 - [32] Vázquezlavista LG, Lima G, Gabilondo F, et al. Genetic association of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)-2518 polymorphism in Mexican patients with transitional cell carcinoma of the bladder[J]. *Urology*,2009,74(2):414-418.
 - [33] Soria G, Ben-Baruch A. The inflammatory chemokines CCL2 and CCL5 in breast cancer[J]. *Cancer Lett*,2008,267(2):271-285.
 - [34] Wang WW, Ang SF, Kumar R, et al. Identification of serum monocyte chemoattractant protein-1 and prolactin as potential tumor markers in hepatocellular carcinoma[J]. *PLoS One*,2013,8(7):e68904.
 - [35] Hernandez-Gea V, Friedman SL. Pathogenesis of liver fibrosis[J]. *Annu Rev Pathol*,2011,6(1):425-456.
 - [36] Tacke F. Functional role of intrahepatic monocyte subsets for the progression of liver inflammation and liver fibrosis in vivo[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*,2012,5(Suppl 1):S27-S34.
 - [37] Ehling J, Bartneck M, Wei X, et al. CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis[J]. *Gut*,2014,63(12):1960-1971.
 - [38] Marra F, Romanelli RG, Giannini C, et al. Monocyte chemotactic protein-1 as a chemoattractant for human hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*,1999,29(1):140-148.
 - [39] Matsuno K, Nomiyama H, Yoneyama H, et al. Kupffer cell-mediated recruitment of dendritic cells to the liver crucial for a host defense[J]. *Clin Dev Immunol*,2002,9(3):143-149.

- [40] Marra F, Valente AJ, Pinzani M, et al. Cultured human liver fat-storing cells produce monocyte chemotactic protein-1. Regulation by proinflammatory cytokines[J]. *J Clin Invest*,1993,92(4):1674-1680.
- [41] Marra F, Grandaliano G, Valente AJ, et al. Thrombin stimulates proliferation of liver fat-storing cells and expression of monocyte chemotactic protein-1: potential role in liver injury[J]. *Hepatology*, 1995,22(3):780-787.
- [42] Xu Y, Rojkind M, Czaja MJ. Regulation of monocyte chemoattractant protein 1 by cytokines and oxygen free radicals in rat hepatic fat-storing cells[J]. *Gastroenterology*,1996,110(6):1870-1877.
- [43] Ramm GA, Shepherd RW, Hoskins AC, et al. Fibrogenesis in pediatric cholestatic liver disease: Role of taurocholate and hepatocyte-derived monocyte chemotaxis protein - 1 in hepatic stellate cell recruitment[J]. *Hepatology*,2009,49(49):533-544.
- [44] Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2007,25(9):1047-1054.
- [45] Dominguez M, Miquel R, Colmenero J, et al. Hepatic expression of CXCL chemokines predicts portal hypertension and survival in patients with alcoholic hepatitis[J]. *Gastroenterology*,2009,136(5):1639-1650.
- [46] Devalaraja MN, McClain CJ, Barve S, et al. Increased monocyte MCP-1 production in acute alcoholic hepatitis[J]. *Cytokine*, 1999,11(11):875-881.
- [47] Degré D, Lemmers A, Gustot T, et al. Hepatic expression of CCL2 in alcoholic liver disease is associated with disease severity and neutrophil infiltrates[J]. *Clin Exp Immunol*,2012,169(3):302-310.
- [48] Maltby J, Wright S, Bird G, et al. Chemokine levels in human liver homogenates: associations between GRO alpha and histopathological evidence of alcoholic hepatitis[J]. *Hepatology*, 1996, 24(5):1156-1160.
- [49] Mandrekar P, Ambade A, Lim A, et al. An essential role for MCP-1 in alcoholic liver injury: regulation of pro-inflammatory cytokines and hepatic steatosis[J]. *Hepatology*,2011,54(6):2185-2197.
- [50] 李艳丽, 刘宁, 赵丹彤, 等. 自身免疫性肝炎患者血清趋化因子水平与生物化学指标的相关性[J]. *中华肝脏病杂志*,2013,21(4):299-303.
- [51] Kruglov EA, Nathanson RA, Nguyen T, et al. Secretion of MCP-1/CCL2 by bile duct epithelia induces myofibroblastic transdifferentiation of portal fibroblasts[J]. *Am J Physiol*,2006,290(4):G765-G771.
- [52] Marra F, DeFranco R, Grappone C, et al. Expression of monocyte chemotactic protein-1 precedes monocyte recruitment in a rat model of acute liver injury, and is modulated by vitamin E[J]. *J Invest Med*,1999,47(1):66-75.
- [53] Sasaki M, Miyakoshi M, Sato Y, et al. Chemokine-chemokine receptor CCL2-CCR2 and CX3CL1-CX3CR1 axis may play a role in the aggravated inflammation in primary biliary cirrhosis[J]. *Dig Dis Sci*,2014,59(2):358-364.
- [54] Koulaouzidis A, Bhat S, Karagiannidis A, et al. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Postgrad Med J*,2007,83(980):379-383.
- [55] Salama MK, Sabry D, Al-Ghoussein MA, et al. Molecular detection of monocyte chemotactic protein-1 polymorphism in spontaneous bacterial peritonitis patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(33):11793-11799.
- [56] Girón-González JA, Rodríguez-Ramos C, Elvira J, et al. Serial analysis of serum and ascitic fluid levels of soluble adhesion molecules and chemokines in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Clin Exp Immunol*,2001,123(1):56-61.
- [57] Kim JK, Chon CY, Kim JH, et al. Changes in serum and ascitic monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *J Interferon Cytokine Res*,2007,27:227-230.
- [58] Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,1999,259(2):344-348.
- [59] Gäbele E, Mühlbauer M, Paulo H, et al. Analysis of monocyte chemotactic protein-1 gene polymorphism in patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *World J Gastroenterol*,2009,15(44):5558-5562.
- [60] Filik L. Monocyte chemotactic protein-1 gene polymorphism and spontaneous bacterial peritonitis[J]. *World J Gastroenterol*,2010,16(7):914.
- [61] Mühlbauer M, Bosserhoff AK, Hartmann A, et al. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2003,125(4):1085-1093.
- [62] Marra F, DeFranco R, Grappone C, et al. Increased expression of monocyte chemotactic protein-1 during active hepatic fibrogenesis: correlation with monocyte infiltration[J]. *Am J Pathol*,1998,152(2):423-430.
- [63] Kolattukudy PE, Niu J. Inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 pathway[J]. *Circ Res*,2012,110:174-189.
- [64] El-Toukhy N, Emam SM. Diagnostic and prognostic values of monocyte chemotactic protein-1 in ascitic fluid of patients with spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Egypt J Immunol*,2016,23(2):17-27.
- [65] Marsillach J, Camps J, Ferré N, et al. Paraoxonase-1 is related to inflammation, fibrosis and PPAR delta in experimental liver disease[J]. *BMC Gastroenterology*,2009,9(1):3-16.
- [66] Fisher NC, Neil DA, Williams A, et al. Serum concentrations and peripheral secretion of the beta chemokines monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1alpha in alcoholic liver disease[J]. *Gut*,1999,45(3):416-420.
- [67] Ibrahim RA, Bassiouny AE. Monocyte adhesion molecules expression in patients with chronic hepatitis C liver disease[J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*,2013,5(5):e2013054.
- [68] El Hussein NM, Fahmy HM, Mohamed WA, et al. Relationship between vitamin D and IL-23, IL-17 and macrophage chemoattractant protein-1 as markers of fibrosis in hepatitis C virus Egyptians[J]. *World J Hepatol*,2012,4(8):242-247.
- [69] Panasiuk A, Zak J, Kasprzycka E, et al. Blood platelet and monocyte activations and relation to stages of liver cirrhosis[J]. *World J Gastroenterol*,2005,11(18):2754-2758.

收稿日期: 2017-08-24

刘英娇, 王拱辰. 单核细胞趋化蛋白-1与慢性肝病及其并发症的相关性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(4):31-37.