

综 述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003910

嘌呤能信号通路在自身免疫性肝炎发病机制中的研究进展

瞿嘉林, 雷 宇

(重庆医科大学附属第二医院感染病科, 重庆 400010)

【摘要】自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种以高丙种球蛋白血症、血清自身抗体和界面性肝炎组织学表现为特征的慢性炎症性疾病。近年来,研究表明嘌呤能信号通路在自身免疫性肝炎发病机制中发挥着重要作用。胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶-1(ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1, ENTPDase-1/CD39)和胞外5'-核苷酸酶(Ecto-5'-Nucleotidase, NT5E/CD73)是2种表达于免疫细胞表面的酶,它们通过代谢级联反应将细胞外的三磷酸腺苷转化为具有免疫调节功能的腺苷,从而介导免疫应答调控。同时,从AIH患者中分离的调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)显示出CD39和CD73表达异常以及调节功能受损。针对这些失调通路进行靶向调控有望开发出兼具双重疗效的新型治疗策略,既能有效抑制病理性炎症反应,又可同步恢复免疫稳态。本综述旨在系统探讨嘌呤能信号通路在自身免疫性肝炎中的作用机制并分析其转化为治疗干预手段的潜在价值。

【关键词】自身免疫性肝炎;嘌呤能信号通路;调节性T细胞;腺苷

【中图分类号】R575.1

【文献标志码】A

Research advances in the purinergic signaling pathway in the pathogenesis of autoimmune hepatitis

Qu Jialin, Lei Yu

(Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic inflammatory liver disorder with the histological features of hypergammaglobulinemia, seropositivity for autoantibodies, and interface hepatitis. In recent years, studies have shown that the purinergic signaling pathway plays a critical role in the pathogenesis of AIH. Ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1 and ecto-5'-nucleotidase are membrane-anchored ectoenzyme on immune cell surfaces and can catabolize extracellular adenosine triphosphate into immunoregulatory adenosine through a sequential metabolic cascade, thereby mediating the regulation of immune responses. In addition, regulatory T cells and T helper 17 cells isolated from AIH patients showed abnormal expression of CD39 and CD73 and impaired regulatory function. Targeted modulation of these dysregulated pathways may yield novel therapeutic strategies with dual therapeutic effects of effectively suppressing pathological inflammatory responses and simultaneously restoring immune homeostasis. This article systematically reviews the mechanism of action of the purinergic signaling pathway in AIH and its potential as an interventional method.

【Key words】autoimmune hepatitis; purinergic signaling pathway; regulatory T cells; adenosine

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)是一种以免疫介导的肝细胞损伤为特征的慢性炎症性疾病,标准治疗依赖糖皮质激素和免疫抑制剂,但难以恢复免疫耐受。研究表明,嘌呤能信号通路(如CD39-CD73-腺苷轴)在AIH的免疫失衡中发挥核心作用,其调控机制为新型治疗策略的开发

提供了突破口。本研究揭示了嘌呤能信号通路在自身免疫性肝炎中的作用机制,有助于了解该疾病的免疫调节过程和炎症反应,并为研发针对该轴的新型治疗方法提供理论基础。

1 AIH的概述

1.1 AIH

AIH是一种由免疫系统异常引发的慢性肝脏炎症,其具体病因尚未明确。研究表明,AIH在女性中的发病率显著高于男性,成年患者中女性占比约为71%~95%^[1]。该病的典型

作者简介:瞿嘉林,Email:qu777jia@163.com;

研究方向:自身免疫性肝病的研究和治疗。

通信作者:雷宇,Email:leiyu@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81770570)。

优先出版:https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250823.1743.004

(2025-08-25)

特征包括血清氨基转移酶水平异常升高、免疫球蛋白 G 水平显著增高以及血清自身抗体阳性。此外,肝组织学检查常提示中重度界面性肝炎等病理改变^[2]。免疫抑制剂是最主要的治疗方案。目前一线治疗多采用泼尼松龙诱导缓解联合硫唑嘌呤维持缓解。虽然大多数 AIH 患者对免疫抑制治疗反应良好,但治疗方案可能是长期的,伴有严重的副作用,且疗效不一,如果不及时治疗,疾病可能会进展为肝硬化、肝衰竭甚至最终死亡。

1.2 AIH 的发病机制

1.2.1 遗传因素 AIH 的病因至今尚未完全阐明,但研究表明遗传因素在其发病过程中占据重要地位。AIH 的遗传易感性主要与人类白细胞抗原 (human leukocyte antigens, HLA) 区域基因 (如 DRB1 等位基因) 相关。最新研究表明,HLA 变异可能通过调控嘌呤能受体 (如 P2X7) 的表达,影响免疫耐受的建立^[3]。例如,携带特定 DRB1 变异体的患者中,P2X7 受体活性显著升高,导致 NLRP3 蛋白 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体过度激活,加剧肝脏炎症反应^[4-5]。

1.2.2 感染因素 病毒感染、微生物、药物暴露和环境可作为诱发因素,诱导自身免疫性肝炎的发生。某些致病微生物的抗原决定簇与宿主组织蛋白具有高度同源性,当人体遭受这类微生物入侵时,可能诱导免疫细胞异常活化并生成相应抗体。这些免疫球蛋白不仅能够特异性识别外来病原体,还可能对宿主自身抗原产生错误识别,进而触发交叉免疫应答,最终导致靶器官病理性损伤。这一机制被称为分子模拟^[6]。值得注意的是,病原体释放的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 可通过激活 P2 受体 (如 P2Y2) 促进 Th17 细胞分化导致促炎反应,而 CD39-CD73 轴的功能缺陷可能削弱腺苷介导的抗炎作用,导致免疫失衡^[7]。此外,肠道菌群失调可通过释放过量 ATP,进一步激活肝脏免疫细胞的 P2X4 受体,加剧 AIH 进展^[8]。

1.2.3 免疫因素 现有研究认为,自身免疫性肝炎的核心发病机制涉及嘌呤能信号通路的失衡与免疫耐受的失效,导致肝脏对自身抗原产生异常免疫反应。AIH 的免疫激活机制可能起始于自身抗原向初始 CD4⁺ T 辅助细胞的递呈。肝脏富集了多种抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APCs), 如肝窦内皮细胞、Kupffer 细胞和树突状细胞 (dendritic cells, DCs), 这些细胞可捕获并加工自身抗原,通过 T 细胞受体激活 Th0 细胞 (Type 0 helper T cells, Th0 cells)。而调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 在外周免疫稳态中发挥核心作用,通过抑制自身反应性 T 细胞的增殖活化、调控细胞毒性效应,以及抑制固有/适应性免疫通路的过度激活,维持免疫耐受状态^[9]。此外,Tregs 可通过嘌呤能信号通路中的外切胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶-1 (ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase-1, ENTPDase-1/CD39), 水解促炎的 ATP 和二磷酸腺苷 (adenosine diphosphate, ADP), 最终生成有免疫抑制作用的腺苷^[10]。这种动态平衡的打破可能导致自身免疫性肝炎的发生。

2 CD39-CD73 轴

2.1 CD39-CD73 轴的概述

CD39 是一种依赖 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的胞外酶,通过催化 ATP 和 ADP 水解为单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP), 参与调控细胞外嘌呤代谢^[11]。该膜蛋白具有 7 个可能发生 N-糖基化修饰的位点,11 个半胱氨酸残基及双跨膜拓扑结构。其跨膜区域由胞内结构域和胞外疏水结构域构成:胞内部分包含氨基端与羧基端功能片段,而胞外区则承担关键酶解代谢作用,可通过 ATP/ADP 酶活性将细胞外 ATP 和 ADP 催化转化为 AMP。

胞外 5'-核苷酸酶 (Ecto-5'-Nucleotidase, NT5E/CD73), 是一种膜结合糖蛋白,通过糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞表面,具有 5'-核苷酸酶活性,可把 AMP 水解为腺苷。腺苷通过 P1 型嘌呤受体,包括腺苷 A1 受体 (adenosine A1 receptor, A1R)、腺苷 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR)、腺苷 A2B 受体 (adenosine A2B receptor, A2BR)、腺苷 A3 受体 (adenosine A3 receptor, A3R), 在免疫调节中发挥抗炎作用。

CD39、CD73 和腺苷受体广泛表达于心脏、肝脏、肾脏、胎盘等多种器官组织,也可表达于多种免疫细胞表面,如中性粒细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和 T 淋巴细胞等^[12]。腺苷通过与免疫细胞表面的 A2A 和 A2B 受体结合,激活胞内信号通路,促使环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平上升,进而通过抑制炎症介质释放及免疫细胞活化,发挥抗炎与免疫调节作用。值得注意的是,CD39 的免疫调节具有双重性,多项研究表明 CD39 在多种实体肿瘤以及慢性淋巴细胞白血病中高表达,提示该酶也参与恶性肿瘤的发生发展^[13]。在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中,CD39 的过度表达促进了 ATP 向腺苷的代谢。腺苷通过与免疫细胞表面的 A2AR 结合,抑制自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 和效应 T 细胞的抗肿瘤功能,同时诱导调节性 T 细胞及髓系来源抑制性细胞的增殖。这种机制共同导致了免疫抑制性微环境的形成,从而促进肿瘤的免疫逃逸。

因此 CD39-CD73-腺苷通路在维持组织稳态和调节免疫反应中具有重要作用。在病理条件下,该通路的异常调控可能导致免疫耐受失衡,从而引起多种疾病的发生发展,包括自身免疫性疾病和肿瘤免疫逃逸等过程。

2.2 CD39 和 CD73 在免疫调节中的作用

CD39-CD73-腺苷通路通过调控胞外 ATP/腺苷平衡,动态调节免疫应答。在细胞外,ATP 可与嘌呤能受体 (P2 受体) 结合并启动信号级联反应,从而诱发炎症^[14]。为了避免 ATP 诱导的病理效应,细胞表面的 CD39 通过将 ATP 转化为 ADP 或 AMP,从而限制 ATP 对免疫细胞的刺激作用;CD73 则将 AMP 转化为腺苷,进一步抑制免疫反应,维持胞外环境中 ATP 和腺苷的平衡。腺苷主要通过 T 细胞、B 细胞、NK 细胞等多种免疫细胞表面的腺苷受体 (A1R、A2AR、A2BR、

A3R)结合介导免疫调节作用。例如,激活 A2A 受体可以抑制 NK T 细胞活化,并抑制 NK T 细胞触发的炎症反应;同时腺苷还抑制 NK 细胞的细胞毒活性,减少细胞因子的产生,并对 DCs 发挥免疫抑制作用,降低主要组织相容性复合体 (MHC) II 类分子表达,并通过 cAMP/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路抑制同种异体 T 细胞增殖^[15]。

嘌呤能信号系统是一种高度保守的进化选择机制,通过精确调控免疫细胞功能维持机体稳态^[16]。该系统由 P1 受体 (腺苷受体) 和 P2 受体 (ATP/ADP 受体) 介导,通过胞外酶 CD39 和 CD73 的级联反应,将促炎性 ATP 转化为抗炎性腺苷,形成“嘌呤能晕环”微环境,调节免疫细胞间的相互作用,包括细胞因子/趋化因子的分泌模式、免疫突触形成、表面抗原表达调控等过程。同时,嘌呤能信号还参与调控免疫细胞的效应功能,如吞噬细胞内病原体的清除效率、活性氧的产生水平等^[17-18]。CD39 和 CD73 作为参与免疫调节的重要核苷酸代谢酶,对于校准免疫细胞周围“嘌呤能晕环”的持续时间、大小和组成尤其重要,其表达和活性根据病理生理环境而动态变化,改变其代谢机制可以调节多种疾病的病理生理过程和结果,如感染、艾滋病、自身免疫性疾病、动脉粥样硬化,缺血再灌注损伤和癌症^[13]。

炎症等病理事件的发生促使 ATP 大量积累,随后由 CD39、CD73 降解为腺苷,抑制免疫细胞活性,并发挥有效的抗炎作用,防止持续激活免疫细胞引起组织过度损伤,从而形成炎症的负反馈机制^[19]。然而,在某些病理情况下,产生超过腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 水解能力的过量腺苷,就会引起免疫抑制,导致疾病的发生和发展。如肝脏疾病中,过量的腺苷积累激活 G 蛋白偶联的腺苷受体,使细胞内环磷酸腺苷水平升高,诱导免疫抑制效应,包括限制 T 细胞增殖、辅助性 T 细胞 Th1/Th2 漂移、Tregs 诱导以及巨噬细胞活化抑制等^[14]。因此,CD39-CD73 被视为“免疫开关”,调节各免疫细胞功能,在控制病原体、维持免疫稳态、防止自身免疫和环境损伤引起的炎症中起关键的作用,故研究其分子调控背景、表达模式以及调节机制对寻找新型治疗方向具有重要的意义。

3 嘌呤能信号通路在自身免疫性肝炎中的调控机制

3.1 自身免疫性肝炎中 CD39 和 CD73 的表达水平

在正常人肝脏中,嘌呤能信号与肝功能稳态有关。肝脏损伤后,ATP 从受损细胞中释放,CD39/CD73 介导产生腺苷,并通过肝脏驻留细胞和募集的免疫细胞之间的自分泌和旁分泌信号,协调组织修复和功能恢复,参与限制炎症、刺激再生、调节纤维生成和调节癌变^[15]。

研究表明,AIH 患者中 CD39 和 CD73 的表达受到抑制,导致 T 细胞活化增强、炎症反应过度等现象^[10]。这可能与免疫系统对自身肝脏抗原的异常应答有关,涉及 Th2、Th1 与嗜

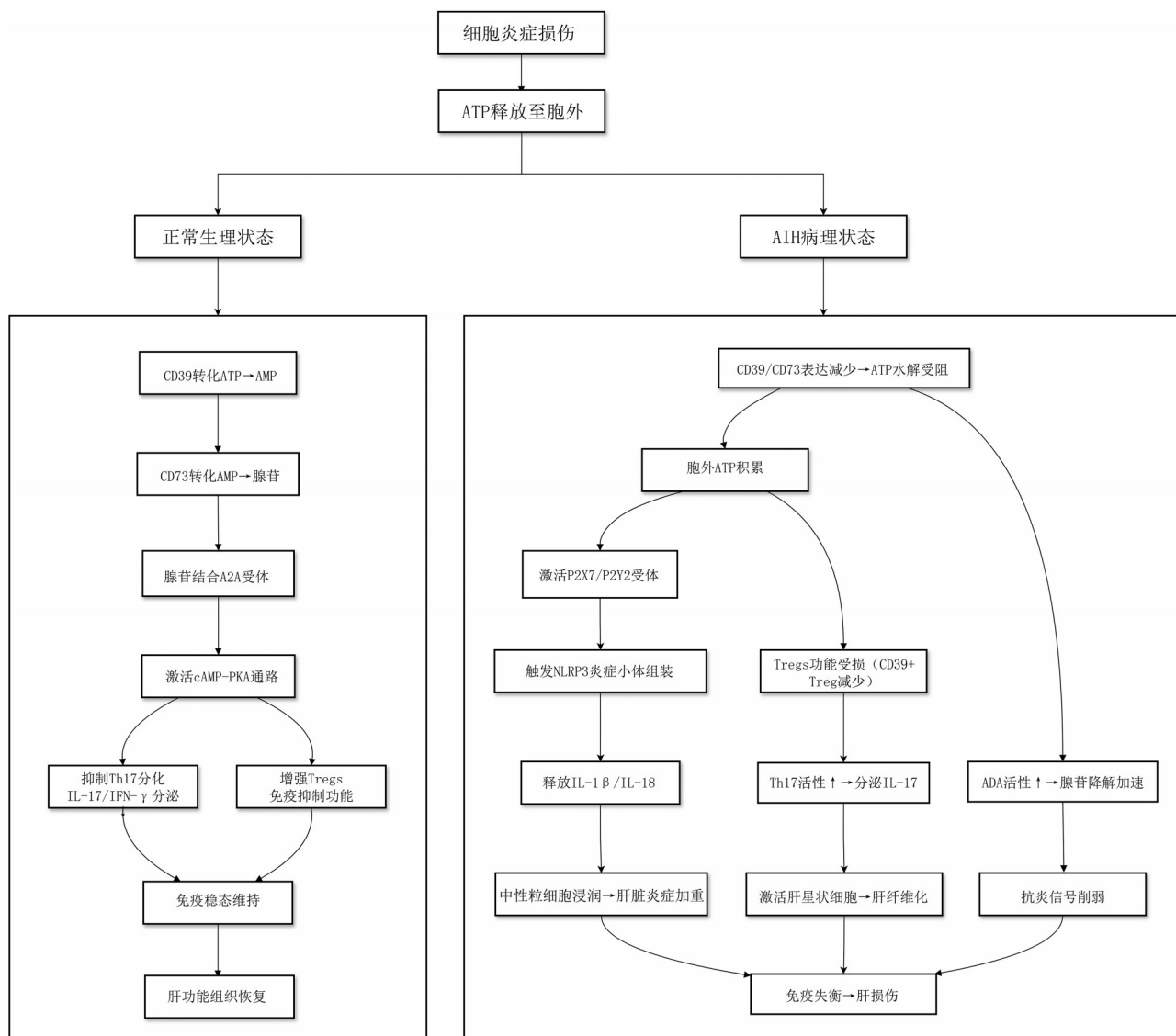
酸性粒细胞、肥大细胞及 NKT 细胞等免疫细胞的异常活化,同时白细胞介素-4 (interleukin 4, IL-4)、白细胞介素-5 (interleukin 5, IL-5)、白细胞介素-13 (interleukin 13, IL-13) 表达抑制性受体、杀伤效应 T 细胞等不同途径抑制疾病的炎症反应、维持免疫耐受^[20]。

然而,从 AIH 患者中获得的 Tregs 和 Th17 细胞均表达低水平。AIH 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Tregs 数量与健康对照组和非 AIH、非病毒性肝病患者相比要低,外源性 ATP 水解能力差,CD39 表达水平低。在 1 项研究中,8 例 AIH 患者 CD39/CD28 刺激的自身扩增缺陷,CD4⁺CD25⁺或 CD8⁺T 细胞增殖受到抑制。而根据 CD39 表达情况,Th17 细胞可分为 CD39⁺Th17 细胞和 CD39⁻Th17 细胞,CD39 和 A2A 的低水平表达有助于维持 Th17 细胞效应特性,从而导致幼年自身免疫性肝病。

3.2 自身免疫性肝炎中 CD39 和 CD73 的调控机制

AIH 是一种由 CD8⁺和 CD4⁺效应 T 细胞异常活化介导的严重肝病,其特征是调节性 T 细胞和效应性 T 细胞亚群 (如 Th17 细胞) 之间的失衡,Tregs 介导的免疫抑制作用失效,加剧自身反应性 T 细胞的活化扩增,促进针对肝细胞的免疫攻击,最终导致肝脏炎症损伤的持续进展^[21],参考图 1。从 AIH 患者分离的 Tregs 细胞中 CD39、CD73 表达降低,不能抑制 ATP 介导效应性 CD4⁺T 细胞产生 IL-17,从而表现出更强的促炎特性。同时,胞外 ATP 水平升高 (较健康对照组增加 2.5 倍),负反馈抑制腺苷产生,并激活嘌呤能受体 P2X7 和 P2Y2,触发 NLRP3 炎症小体活化,进一步招募中性粒细胞浸润肝脏,形成正反馈环路,导致肝脏炎症反应的持续和加重^[22-23]。此外,升高的 ATP 通过 P2Y2 受体激活肝脏抗原提呈细胞 (APCs),导致 Th0 细胞过度分化 Th17 细胞,释放 IL-2 和干扰素- γ ,上调 HLA-I 类和 II 类分子^[10,17],最终导致 B 淋巴细胞成熟为浆细胞并产生自身抗体,形成抗体依赖性细胞毒性效应。这种嘌呤能信号通路的失衡可能是 AIH 免疫调节紊乱的重要机制之一^[24]。值得注意的是,CD39⁺ Treg 的稳定性在 AIH 中显著受损;在促炎细胞因子 (如 IL-6、IL-1 β) 刺激下,AIH 患者 CD39⁺ Treg 的 IL-17 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ) 分泌量较健康者增加 2~3 倍,提示 AIH 的免疫调节缺陷不仅因为 Tregs 数量和功能的减少,Tregs 向效应 T 细胞的转化率升高也可能是重要原因。

CD73 的功能缺陷同样加剧免疫失衡。AIH 患者 Tregs 中 CD73 表达降低,导致 AMP 向腺苷的转化效率下降,削弱腺苷通过 A2AR 介导的免疫抑制作用。研究发现,A2AR 在 AIH 肝组织中的表达下调,而腺苷脱氨酶活性显著升高,进一步加速腺苷降解,形成“腺苷耗竭”状态。这种双重缺陷使 Th17 细胞逃逸抑制,其分泌的 IL-17 通过激活肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSCs) 促进纤维化,同时上调肝细胞 HLA-I/II 类分子表达,增强自身抗原递呈效率^[25]。因此,通过增加 CD39 和 CD73 的活性可以促进免疫耐受、抑制自身免疫反应,从而有望成为新的治疗策略。



注:正常生理状态下,ATP由CD39/CD73水解为腺苷,激活A2AR-cAMP-PKA通路,抑制Th17分化并增强Tregs功能,维持免疫稳态。AIH病理状态下,CD39/CD73表达减少致胞外ATP蓄积,同时ADA加速降解腺苷;堆积的ATP激活P2X7/P2Y2受体,触发NLRP3炎症小体释放IL-1β/IL-18,招募中性粒细胞浸润;伴随Tregs功能受损及Th17过度活化分泌IL-17,共同驱动肝星状细胞激活,导致肝纤维化与免疫失衡

图 1 AIH中CD39-CD73-腺苷通路的作用机制

3.3 嘌呤能信号通路在其他肝病中的调控机制

相较于自身免疫性肝炎,在病毒诱导的肝炎中,CD39-CD73-腺苷通路则发挥相反的作用。当病毒感染的肝细胞释放ATP,激活嘌呤能受体P2X7诱导CD8⁺T细胞释放颗粒酶和穿孔素,直接杀伤感染肝细胞,并分泌IFN-γ等抗病毒细胞因子,促进病毒清除,引发促炎反应;同时,CD39和CD73水解ATP生成腺苷,后者通过结合A2AR抑制NK细胞的细胞毒活性和IFN-γ分泌,减轻免疫病理损伤,形成负反馈环路以防止免疫过度激活。此外,研究显示在乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒感染患者中,外周血Tregs数量显著增加,且活化状态的Tregs高表达CD39和CD73^[14]。此类Tregs的丰度与血清HBV-DNA载量呈正相关,而与丙氨酸氨基转移酶水平呈负相关。

此外,酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)作为因长期大量饮酒导致的肝脏疾病,其病理以酒精代谢产物(如乙醛)驱动的肝脏炎症和纤维化为特征。乙醛激活肝星状细胞(HSCs)的P2X7受体,触发蛋白激酶C-糖原合成酶激酶3β(Protein Kinase C-Glycogen Synthase Kinase 3 beta, PKC-GSK3β)信号通路,导致GSK3β磷酸化。这一过程促进炎症因子(如肿瘤坏死因子-α、IL-6、IL-1β)的释放,介导肝脏炎症反应。研究显示P2X7缺陷的小鼠对酒精诱导的肝损伤无明显应答^[26]。同时乙醛还可激活HSCs中的P2X4受体,通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B, PI3K/AKT)通路的磷酸化促进HSCs增殖和胶原沉积,加速纤维化进程^[27]。

而在非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic Steatohepatitis,

NASH)中,高脂饮食作为独立危险因素,脂肪的堆积导致 ATP 大量释放至胞外,激活 P2X7 受体,进一步触发 NLRP3 炎症小体组装,促进 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放,放大肝脏炎症反应;同时脂代谢异常(如脂肪酸 β 氧化增强)通过缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α)上调黄嘌呤脱氢酶和胞浆-5'-核苷酸酶-II,促进肝脏尿酸合成。而尿酸通过诱导线粒体活性氧产生和激活固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)信号通路,加剧了肝脏的脂质沉积和纤维化,形成“脂肪变性-炎症-纤维化”恶性循环^[28]。

以上都体现了嘌呤能信号通路在不同于 AIH 的其他肝病中的作用机制:病毒性肝炎中嘌呤能信号通路倾向于维持免疫稳态以防止过度炎症损伤;ALD 中嘌呤能通路主要参与纤维化驱动;NASH 中主要因代谢与嘌呤能交互作用,驱动肝脏炎症、脂质沉积和纤维化。相比之下,AIH 中 P2X7 受体的异常激活则直接驱动自身反应性 T 细胞的攻击,导致免疫耐受失衡和肝细胞损伤。

3.4 嘌呤能信号通路的跨疾病调控机制

此外,嘌呤能信号通路的异常激活还是多种自身免疫性疾病的共性特征。例如,在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)中,环鸟苷酸-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路的异常激活通过诱导 I 型干扰素分泌加剧自身免疫反应,而核因子 κ B 信号通路的激活可通过抑制 STING 蛋白的微管依赖性降解,进一步放大 STING 介导的免疫应答,这提示嘌呤能信号与先天免疫通路的相互作用可能是 SLE 发病的关键机制^[29]。类风湿关节炎患者滑膜液中 ATP 浓度与疾病活动度呈正相关,P2X7 受体拮抗剂通过抑制 NLRP3 炎症小体活化减少 IL-1 β 释放,显著降低关节损伤,而腺苷 A2A 受体激动剂可通过上调 cAMP 水平抑制 Th17 细胞分化,缓解炎症^[30-31]。此外,在多发性硬化中,P2X4 受体激动剂通过促进髓鞘修复改善神经功能,而 CD73 基因多态性与疾病进展相关,提示腺苷代谢异常在神经免疫中的作用^[32]。这些研究凸显了嘌呤能信号通路作为跨疾病治疗靶点的潜力,其调控策略包括受体拮抗剂、代谢酶激活剂及纳米递送技术应用,为开发新型免疫疗法提供了方向。

4 针对嘌呤能信号在自身免疫性肝炎中的新免疫治疗法

基于上述机制,临床转化研究聚焦于靶向嘌呤能信号通路,CD39-CD73-腺苷途径和腺苷受体作为治疗靶点是一种恢复肝脏免疫稳态的可行方法,并已在临床试验中得到部分验证。但需要注意的是,在该通路实行靶向治疗的同时,需要进一步考虑其潜在的价值及风险。

由于 AIH 的免疫调节缺陷同时涉及 Treg 细胞和效应 Th17 细胞,前文概述了 AIH 患者外周血中 Tregs 和 Th17 细胞

的 CD39 水平均受损,在疾病活动期和缓解期 CD39 表达均降低,提示该胞外酶在 AIH 患者的 Tregs 和 Th17 淋巴细胞^[33-34]中有内在缺陷。这种缺陷部分是因为替代芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)伴侣雌激素受体 α (estrogen receptor α , Er α)水平的异常升高,而 Er α 在 AIH Tregs 中表达上调;而 AhR 抑制剂 HIF-1 α 在 AIH Th17 细胞中表达上调。因此,抑制 Er α 和 HIF-1 α 可能有助于重建 AIH 中的 AhR 信号,恢复免疫耐受^[10]。

同时,提高 CD39 活性可能是绕过改变的 AhR 信号/途径,恢复免疫耐受的另一种选择^[10]。靶向上调 CD39,促进水解促炎性 ATP 生成腺苷,激活腺苷 A2AR,抑制效应 T 细胞(如 Th17、CD8⁺ T 细胞)的活性,并促进 Tregs 功能,从而维持肝脏免疫微环境的稳态。然而,尽管 CD39 在 AIH 中具有抗炎潜力,鉴于 CD39 在肿瘤发生发展中也起着重要作用,提升 CD39 活性可能存在潜在致癌风险。CD39 通过腺苷介导的免疫调节作用,激活 cAMP-PKA 信号通路,抑制效应 T 细胞(如 CD8⁺ T 细胞)、NK 细胞的细胞毒性和增殖能力,同时促进调节性 T 细胞(Tregs)的免疫抑制功能,并诱导巨噬细胞向促肿瘤表型(M2 型)极化,分泌 IL-10、转化生长因子- β 等抑制性因子,促进血管生成和肿瘤转移。HIF-1 α 介导的缺氧反应驱动肿瘤 CD39 上调,加速 ATP 向腺苷转化,形成恶性循环。CD39 还常与程序性细胞死亡蛋白-1(programmed death-1, PD-1)在肿瘤浸润淋巴细胞中共表达,形成协同免疫抑制,加剧免疫逃逸。除此之外,CD39 在肝窦内皮细胞中生理性高表达,参与血流调节和抗血栓形成。因此,靶向 CD39 可能干扰肝脏正常功能,增加血管通透性风险。临床前研究证实,CD39 抑制剂(如 TTX-030、IPH5201)阻断 ATP-腺苷通路可增强抗肿瘤免疫。目前多项实体瘤临床试验正在进行,其中 TTX-030 作为首个进入临床的 CD39 抑制剂,旨在通过恢复 TME 中促炎性 ATP 水平,多途径激活抗肿瘤免疫^[35]。2022 年美国癌症研究协会年会报道的胃癌 I 期数据显示,TTX-030 联合 PD-1 抗体及化疗的客观缓解率达 61%,且在亚洲人群中疗效更为显著。由于 CD39 在 AIH 与肿瘤中的双重角色凸显了其靶向治疗的复杂性,未来需通过精准调控策略,兼顾局部抗炎效应与系统性免疫稳态,同时密切监测长期治疗的潜在致癌风险,以实现安全有效的临床转化。

此外,腺苷 A2A 受体激动剂也可能通过重建嘌呤能环境而具有恢复免疫耐受的作用^[36]。A2AR 激动剂(如 regadenoson 或 CGS-21680)可选择性激活 A2AR,模拟内源性腺苷的免疫调节作用:一方面抑制 CD8⁺ T 细胞和 Th17 细胞的增殖及炎性细胞因子(如 IFN- γ 、IL-17)分泌;另一方面通过 cAMP-PKA 通路促进 Tregs 的分化和功能,恢复免疫稳态^[37]。研究表明,在刀豆蛋白 A(Concanavalin A, Con A)诱导的小鼠肝炎模型中,用 ZM241385 阻断 A2AR 加重了 ConA 诱导的肝损伤,而用 ATL-146e 激活 A2AR 则显著减轻 ConA 诱导的肝损伤。研究表明,A2AR 激动剂预处理可降低血清丙氨酸氨基转移酶水平达 50%,并减少肝组织内中性粒细胞和单核巨

噬细胞浸润^[38]。

同样作为治疗靶点的还有嘌呤能 P2 受体拮抗剂和 P1 受体激动剂,和 CD39、CD73 一样可以限制肝细胞和内皮细胞损伤,抑制炎症,减轻纤维化,抑制癌变。97P2Y2 是唯一在 Con A 注射后表达增加的 P2 亚型,而 P2X4, P2X7 和 P2Y4, P2Y6 的表达减少;97P2Y2 缺失,可减少中性粒细胞浸润,增加转录因子核因子- β 调节的肝细胞存活,从而减轻 Con A 介导的肝损伤^[39]。另有动物实验发现外切核糖核酸酶、P2X7 受体拮抗剂(AZD9056)和 P1 受体激动剂(IF305、CGS-21680)可以减少肝细胞坏死、减轻炎症,其中 P2X7 受体拮抗剂(AZD9056)在 II 期临床试验(NCT04603872)中显示其可降低 AIH 患者血清丙氨酸氨基转移酶水平^[36],SGM-1019 在多种动物的肝损伤模型中的临床前数据显示炎症和纤维化程度降低,在所有剂量下均观察到与 P2X7 受体抑制相关的药理学反应^[3,40]。同时,P2X4 受体、P2Y 受体和 A2A 受体拮抗剂通过提高靶向肝星状细胞发挥缓解肝纤维化的功能。例如,咖啡因被证明可以拮抗腺苷受体,通过作用于 A2AR,调控 cAMP/PKA 及其下游信号通路,抑制乙醛诱导的肝星状细胞活化,从而抑制胶原表达,为肝纤维化的治疗提供了新的靶点^[17,34]。此外,在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,P2 受体拮抗剂、A2A 受体激动剂可以降低 HCC 细胞活力并诱导 HCC 细胞凋亡,具有良好的治疗效果^[15]。

值得注意的是,近期研究还提出了“代谢重编程”策略,例如通过腺苷脱氨酶将腺苷转化为肌苷,从而增强 T 细胞功能,这一方法在嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T 治疗)中已显示潜力,或可拓展至 AIH 领域^[41]。然而,AIH 的复杂性要求药物设计需兼顾靶点特异性和肝脏安全性。总体而言,CD39-CD73 通路靶点治疗与现有免疫疗法(如 PD-1 抑制剂)或传统药物(如糖皮质激素)的联合应用,可能为 AIH 提供更精准的治疗方案。

5 结论

近年来,越来越多的证据证明嘌呤能信号通路在肝脏炎症和免疫反应中具有重要作用。CD39 与 CD73 的酶活性,负责将 ATP 转化为 ADP 和 AMP,最终生成胞外腺苷。人体健康时,ATP 几乎完全存在于细胞内,而在炎症、组织损伤等病理条件下,大量 ATP 就会释放到细胞外,引起细胞外液中腺苷浓度的急剧增加^[42]。而 ATP 具有促炎作用,生成的腺苷又具有抗炎作用,简而言之,CD39-CD73 轴推动了由 ATP 驱动的促炎环境向由腺苷诱导的抗炎环境的转变。在此背景下,CD39 和 CD73 根据细胞内外情况和机体病理生理状态,通过精细塑造嘌呤能信号传导,调节腺苷受体激活的类型和水平,进而参与肝脏疾病的发生发展。并且,CD39-CD73-腺苷途径参与肝脏疾病的炎症和免疫反应,取决于腺苷的浓度、使用的受体、暴露的持续时间和体内环境的条件。这一

观点已得到众多研究的证实。此外,AIH 的标准治疗仍以糖皮质激素和硫唑嘌呤为基础,目前免疫抑制药物可以控制炎症,但不能恢复免疫耐受,无法防止进展为终末期肝病^[2]。然而,基于嘌呤能信号的研究揭示了 AIH 新的治疗靶点,包括 P2Y2 拮抗剂、A2AR 激动剂,针对干扰 CD39-CD73-腺苷通路的因子或直接提高 CD39、CD73 的表达和活性的策略可能是治疗 AIH 的新的治疗途径,同时需密切监测长期治疗的潜在风险,以实现安全有效的临床转化。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 瞿嘉林:研究方案设计、实施研究、数据收集、分析数据、论文撰写;雷宇:研究方案设计、研究指导与监督

参 考 文 献

- [1] Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 671-722.
- [2] 马 雄,王绮夏,肖 潇,等.自身免疫性肝炎诊断和治疗指南(2021)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(1): 42-49.
- [3] Ma X, Wang QX, Xiao X, et al. Guidelines on the diagnosis and management of autoimmune hepatitis (2021)[J]. *J Clin Hepatol*, 2022, 38(1): 42-49.
- [4] Li XY, Bai X, Tang YQ, et al. Research progress on the P2X7 receptor in liver injury and hepatocellular carcinoma[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(3): 794-808.
- [5] Zhang Y, Li X, Wang H. P2X7 receptor variants in HLA-associated autoimmune hepatitis[J]. *J Autoimmun*, 2023, 135: 103025.
- [6] 张克慧,李 勇.自身免疫性肝病发病机制研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(10): 180-185.
- [7] Zhang KH, Li Y. Etiopathogenesis of autoimmune hepatitis[J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2020, 22(10): 180-185.
- [8] 王 聪,吴雄健,黄才斌.自身免疫性肝病的发病机制及诊疗进展[J]. *中外医疗*, 2021, 40(30): 194-198.
- [9] Wang C, Wu XJ, Huang CB. Pathogenesis, diagnosis and treatment progress of autoimmune liver disease[J]. *China Foreign Med Treat*, 2021, 40(30): 194-198.
- [10] Thompson RM, Silva LM. CD73-dependent adenosine signaling attenuates neutrophil activation in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23: 1124-1135.
- [11] Yuksel M, Wang YP, Tai NW, et al. A novel “humanized mouse” model for autoimmune hepatitis and the association of gut microbiota with liver inflammation[J]. *Hepatology*, 2015, 62(5): 1536-1550.
- [12] Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance[J]. *Cell*, 2000, 101(5): 455-458.
- [13] Vuerich M, Wang N, Kalbasi A, et al. Dysfunctional immune regulation in autoimmune hepatitis: from pathogenesis to novel therapies[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 746436.
- [14] Heine P, Braun N, Sévigny J, et al. The C-terminal cysteine-rich region dictates specific catalytic properties in chimeras of the ectonucleotidases NTPDase1 and NTPDase2[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(2): 364-373.
- [15] Antonioli L, Pacher P, Vizi ES, et al. CD39 and CD73 in immu-

- nity and inflammation[J]. Trends Mol Med, 2013, 19(6):355-367.
- [13] Patt Y, Rojas-Hernandez C, Fekrazad HM, et al. Phase II trial of sorafenib in combination with capecitabine in patients with hepatocellular carcinoma: INST 08-20[J]. Oncologist, 2017, 22(10):1158-e116.
- [14] Wang S, Gao SS, Zhou DX, et al. The role of the CD39-CD73-adenosine pathway in liver disease[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2):851-862.
- [15] Wang P, Jia JD, Zhang D. Purinergic signalling in liver diseases: Pathological functions and therapeutic opportunities[J]. JHEP Rep, 2020, 2(6):100165.
- [16] 李慧娟, 叶亮, 张方, 等. CD39在肿瘤免疫中的研究进展[J]. 东南国防医药, 2018, 20(1):45-49.
- Li HJ, Ye L, Zhang F, et al. Research progress of CD39 in tumor immunity[J]. Mil Med J Southeast China, 2018, 20(1):45-49.
- [17] Haskó G, Linden J, Cronstein B, et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(9):759-770.
- [18] Junger WG. Immune cell regulation by autocrine purinergic signalling[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(3):201-212.
- [19] Allard D, Chrobak P, Allard B, et al. Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology[J]. Immunol Lett, 2019, 205:31-39.
- [20] 李明, 李邻峰. 调节性T细胞CD39-CD73-腺苷通路在过敏性疾病中的作用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(3):232-235.
- Li M, Li LF. Role of CD39-CD73-adenosine pathway of regulatory T cells in allergic diseases[J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2019, 13(3):232-235.
- [21] 路遥, 孙芳芳, 曾湛, 等. 自身免疫性肝炎研究进展[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(4):1-9.
- Lu Y, Sun FF, Zeng Z, et al. Research advances on autoimmune hepatitis[J/OL]. Chin J Liver Dis Electron Version, 2022, 14(4):1-9.
- [22] 郝碧玉, 刘光伟, 谢露, 等. 中药有效成分干预自身免疫性肝炎相关信号通路的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(3):663-670.
- Hao JY, Liu GW, Xie L, et al. Research advances in effective constituents of traditional Chinese medicine in intervention of autoimmune hepatitis-related signaling pathways[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(3):663-670.
- [23] Luz HL, Reichel M, Unwin RJ, et al. P2X7 receptor stimulation is not required for oxalate crystal-induced kidney injury[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):20086.
- [24] Cuarterolo M, Cioeca M, Velasco CC, et al. Follow-up of children with autoimmune hepatitis treated with cyclosporine[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 43(5):635-639.
- [25] Wang TQ, Sun GY, Wang YN, et al. The immunoregulatory effects of CD8 T-cell-derived perforin on diet-induced nonalcoholic steatohepatitis[J]. FASEB J, 2019, 33(7):8490-8503.
- [26] Iracheta-Vellve A, Petrasek J, Satishchandran A, et al. Inhibition of sterile danger signals, uric acid and ATP, prevents inflammasome activation and protects from alcoholic steatohepatitis in mice[J]. J Hepatol, 2015, 63(5):1147-1155.
- [27] Xia GQ, Cai JN, Wu X, et al. The mechanism by which ATP regulates alcoholic steatohepatitis through P2X4 and CD39[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 916:174729.
- [28] 秦迁, 闫肃, 杨阳, 等. 尿酸酸轨迹与代谢相关脂肪性肝病的相关性纵向数据研究[J]. 中国预防医学杂志, 2023, 24(8):814-819.
- Qin Q, Yan S, Yang Y, et al. The correlation between serum uric acid trajectory and metabolic associated fatty liver disease: a longitudinal data study[J]. Chin Prev Med, 2023, 24(8):814-819.
- [29] Zhang LL, Wei XB, Wang ZM, et al. NF- κ B activation enhances STING signaling by altering microtubule-mediated STING trafficking[J]. Cell Rep, 2023, 42(3):112185.
- [30] Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(2):905.
- [31] Kotschenreuther K, Yan SF, Kofler DM. Migration and homeostasis of regulatory T cells in rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13:947636.
- [32] Meng F, Guo ZG, Hu YL, et al. CD73-derived adenosine controls inflammation and neurodegeneration by modulating dopamine signalling[J]. Brain, 2019, 142(3):700-718.
- [33] Liberal R, Grant CR, Ma Y, et al. CD39 mediated regulation of Th17-cell effector function is impaired in juvenile autoimmune liver disease[J]. J Autoimmun, 2016, 72:102-112.
- [34] Grant CR, Liberal R, Holder BS, et al. Dysfunctional CD39 (POS) regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2014, 59(3):1007-1015.
- [35] Spatola BN, Lerner AG, Wong C, et al. Fully human anti-CD39 antibody potently inhibits ATPase activity in cancer cells *via* uncompetitive allosteric mechanism[J]. MAbs, 2020, 12(1):1838036.
- [36] Vuerich M, Mukherjee S, Robson SC, et al. Control of gut inflammation by modulation of purinergic signaling[J]. Front Immunol, 2020, 11:1882.
- [37] Wang MR, Li PJ, Li ZW, et al. Lateral septum adenosine A_{2A} receptors control stress-induced depressive-like behaviors *via* signaling to the hypothalamus and habenula[J]. Nat Commun, 2023, 14(1):1880.
- [38] 国际肝胆胰协会中国分会. Laennec 间隙引导肝胆外科手术专家共识(2026版)[J]. 中华消化外科杂志, 2026, 25(1):26-34. Chinese Chapter of International Hepato-Pancreato-Biliary Association. Expert consensus on Laennec capsule-guided hepatobiliary surgery (2026 edition)[J]. Chin J Dig Surg, 2026, 25(1):26-34.
- [39] 王闪闪, 张庆山, 赵素贤, 等. 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白8样分子2在不同肝脏疾病中的免疫调控作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(2):460-463.
- Wang SS, Zhang QS, Zhao SX, et al. The immunoregulatory effect of tumor necrosis factor- α -induced protein 8-like 2 in different liver diseases[J]. J Clin Hepatol, 2020, 36(2):460-463.
- [40] Gelin CF, Bhattacharya A, Letavic MA. P2X7 receptor antagonists for the treatment of systemic inflammatory disorders[J]. Prog Med Chem, 2020, 59:63-99.
- [41] Allard B, Allard D, Buisseret L, et al. Publisher Correction: The adenosine pathway in immuno-oncology[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(10):650.

(收稿:2025-03-04;修回:2025-06-24;录用:2025-07-07)

(责任编辑:李青颖)

本文引用格式:

瞿嘉林, 雷宇. 嘌呤能信号通路在自身免疫性肝炎发病机制中的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(4):522-528.