

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250632

免疫分子及相关免疫细胞在肝衰竭中的作用机制

罗琪¹, 曾碧雨¹, 张荣¹, 马国娟¹, 青磊¹, 黄良江², 付蕾¹, 姚春¹

1 广西中医药大学研究生院, 南宁 530200

2 广西中医药大学第一附属医院肝病科, 南宁 530023

通信作者: 姚春, yaoc@gxcmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-2903-8814); 付蕾, lfu@gxcmu.edu.cn (ORCID: 0009-0001-1600-3068)

摘要: 肝衰竭是一种严重的临床综合征,以肝功能的严重障碍或失代偿为特征。目前,免疫分子在肝衰竭发病机制中的核心作用已得到证实。这些分子不仅直接参与其病理过程,还能通过调节免疫细胞行为,影响肝衰竭的进程。此外,免疫分子还具有作为肝衰竭预后评估生物标志物的潜力。本文旨在总结免疫分子在肝衰竭中的作用,并探讨基于这些免疫分子的治疗策略,以期为肝衰竭的诊疗提供新方向。

关键词: 免疫分子; 肝功能衰竭; 治疗学

基金项目: 国家自然科学基金委区域联合基金项目(U23A20521); 姚春桂派中医大师传承工作室(GZY2024002); 广西疑难重症中医诊疗研究团队(2022A001); 广西科技重大专项(桂科AA23023035); 优势病种肝衰竭-中药保留灌肠技术治疗肝衰竭/肝性脑病的规范化研究(2023019-03)

Mechanism of action of immune molecules and related immune cells in liver failure

LUO Qi¹, ZENG Biyu¹, ZHANG Rong¹, MA Guojuan¹, QING Lei¹, HUANG Liangjiang², FU Lei¹, YAO Chun¹

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Department of Hepatology, The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China

Corresponding authors: YAO Chun, yaoc@gxcmu.edu.cn (ORCID: 0000-0003-2903-8814); FU Lei, lfu@gxcmu.edu.cn (ORCID: 0009-0001-1600-3068)

Abstract: Liver failure (LF) is a severe clinical syndrome characterized by severe impairment or decompensation of liver function. At present, the key role of immune molecules in the pathogenesis of LF has been well established. These molecules not only directly participate in the pathological process of LF, but also influence the course of LF by modulating the behavior of immune cells. In addition, immune molecules can be used as potential biomarkers for evaluating the prognosis of LF. This article summarizes the role of immune molecules in LF and explores the therapeutic strategies based on these immune molecules, in order to provide new directions for the diagnosis and treatment of LF.

Key words: Immune molecules; Liver Failure; Therapeutics

Research funding: Regional Joint Fund Project of National Natural Science Foundation of China (U23A20521); Yao Chun Gui School of Traditional Chinese Medicine Masters Inheritance Workshop (GZY2024002); Guangxi Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment of Difficult and Serious Diseases Research Team (2022A001); Guangxi Major Special Project of Science and Technology (GuiKe AA23023035); Advantageous Disease Liver Failure - Traditional Chinese Medicine Retention and Enema Technique for the Treatment of Liver Failure/Hepatic Encephalopathy Standardised Research (2023019-03)

肝衰竭是一种严重的临床综合征,表现为肝脏合成、解毒、排泄和生物转化等关键功能的严重障碍或失代偿。全球范围内,肝衰竭的发病率和死亡率居高不下,对公共卫生构成了重大威胁^[1]。尽管近年来对肝衰竭的研究取得了显著进展,但其确切的致病机制尚不完全清楚,有效治疗手段也相对有限^[2]。免疫分子在免疫系统中扮演关键角色,涉及病原体识别、免疫应答激活、炎症反应调节和细胞间通讯。在肝衰竭的病理过程中,免疫分子如白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- λ (IFN- λ)、Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)以及趋化因子等的水平和活性可能发生变化,对肝脏的炎症反应、细胞损伤和修复过程产生重要影响,从而在肝衰竭的发病机制中起到关键性作用^[3]。这些分子不仅直接参与病理过程,还通过调节免疫细胞如巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)、T淋巴细胞和粒细胞的行为,影响肝衰竭的进程^[3]。此外,大量研究表明,鉴于这些免疫分子在肝衰竭中的重要作用,不仅作为疾病监测和预后评估的生物标志物具有潜力,而且基于这些分子的治疗策略,包括天然化合物、纳米囊泡和干细胞治疗,也正在成为研究热点。因此,本文旨在探讨免疫分子在肝衰竭中的作用机制及其临床应用,为临床医生提供新的治疗思路,以期改善患者的治疗效果和生活质量。

1 免疫分子与肝衰竭的关系

1.1 白细胞介素(IL) 现有证据表明,IL是调节免疫和炎症的关键细胞间通信蛋白质,在肝衰竭中扮演着多而且重要的角色。研究表明,IL-19在脂多糖和d-半乳糖胺诱导的急性肝衰竭(ALF)模型中起到保护作用,其缺失导致小鼠肝损伤加重,表现为肝功能指标异常和肝内促炎趋化因子mRNA表达增加^[4]。然而,这种保护作用可能依赖于肝损伤的具体病因,如刀豆蛋白A诱导的ALF模型中IL-19缺失并未导致明显的损伤差异^[4]。而在慢加急性肝衰竭(ACLF)合并脓毒症的情况下,血清中的炎症因子IL-6、IL-10和IL-17的水平明显升高,这可能与凝血功能障碍和败血症的发生发展有关^[5]。综上所述,IL在肝衰竭中的作用涉及免疫调节、细胞保护和炎症反应等。未来研究需要深入探究IL在不同肝衰竭类型中的作用及其对肝损伤和修复的影响。另外,了解IL在肝衰竭中的调控网络可能有助于开发新疗法,如调节特定IL活性或表达来减轻肝脏炎症和促进肝细胞再生。

1.2 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) TNF- α 是一种多功能细胞因子,在ALF中发挥着关键作用,其表达水平的升高与肝细胞的炎症反应和细胞死亡密切相关^[6]。TNF- α 与其受体TNFR1结合后激活天冬氨酸蛋白水解酶(cysteinyll aspartate specific proteinase, caspase)等下游信号通路,引发细胞凋亡和坏死,加重肝损伤。同时,TNF- α 通过激活NF- κ B促进炎症介质表达,形成正反馈循环,进一步加剧肝脏炎症。值得注意的是,TNF- α 在肝细胞死亡中的作用显示出浓度依赖性:低浓度时可能通过促进肝细胞增殖和抑制细胞死亡来保护肝脏,而高浓度时则可能通过抑制Yes相关蛋白磷酸化来促进肝细胞死亡^[7]。这种双重作用使得TNF- α 在肝损伤中的功能复杂多变。因此,鉴于TNF- α 在炎症、细胞死亡和肝脏修复中的多重作用,深入研究其在ALF中的作用机制对于开辟新的治疗途径至关重要。未来的研究应聚焦于TNF- α 在肝损伤和修复中的双向作用,并探索如何调节这种双向作用,以优化ALF的治疗方法。

1.3 干扰素- γ (IFN- γ) IFN- γ 是一种由活化的T淋巴细胞和NK细胞产生的细胞因子,对于调节免疫反应和防御病毒感染具有关键作用。在肝脏疾病,尤其是ALF的病理过程中,IFN- γ 的作用受到了研究者的广泛关注。最新研究显示,在慢性HBV引起的肝损伤中,共表达IFN- γ 和IL-17的辅助性T淋巴细胞17(Th17细胞)与肝损伤程度正相关,通过分泌IFN- γ 等细胞因子加剧肝脏炎症,促进肝细胞损伤^[8]。在ALF状态下,IFN- γ 的作用可能更为显著,因为MAdCAM-1(黏膜血管地址素细胞黏附分子1)在肝脏的异常表达导致肠道来源的 α 4 β 7⁺CD4⁺T淋巴细胞在肝脏募集,增强IFN- γ 分泌和IL-17产生,进一步加剧肝脏炎症^[9]。该发现不仅揭示了IFN- γ 在肝脏炎症中的复杂作用,而且为ALF的治疗提供了新的治疗靶点。因此,未来研究应聚焦于如何调节IFN- γ 活性,以减轻肝脏炎症并改善ALF患者预后。这可能包括开发针对IFN- γ 信号通路的抑制剂或新的免疫调节疗法,旨在减轻肝脏炎症损伤,同时不抑制整体免疫反应。

1.4 Toll样受体4(TLR4) TLR4在肝脏疾病中扮演着核心角色,通过识别病原相关分子模式并激活下游信号通路,引发炎症反应和细胞损伤^[10]。在ALF和ACLF患者中,肝脏TLR4及其配体水平的增加表明了其在疾病病理过程中的活跃作用^[11]。而针对TLR4的治疗策略,如使用TLR4抑制剂TAK-242,已在啮齿类动物模型中显示出显著疗效,包括减少细胞因子的释放、降低细胞死亡、改善生存率以及提高器官功能^[11]。这些发现表

明,TLR4抑制剂TAK-242可能成为治疗肝衰竭的有效方法。此外,研究还发现肠源性内毒素血症通过TLR4途径抑制转化生长因子激酶1的表达,促进ALF中的肝细胞程序性坏死^[12]。这一结果进一步强调了TLR4在肝细胞死亡中的重要作用,尤其是在肠源性内毒素血症的背景下。因此,TLR4不仅在肝细胞损伤中起着核心调节作用,还是一个有前景的治疗靶点。未来的研究应该探索TLR4在肝脏疾病中的具体作用机制,并评估其抑制剂在临床治疗肝衰竭中的有效性和安全性。

1.5 NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3) NLRP3是一种胞内模式识别受体,主要分布在肝脏的实质和非实质细胞中,能够感应内源性和外源性危险信号,触发炎症反应和细胞焦亡^[13]。NLRP3在肝衰竭中的作用是多方面的,但并非所有情况下都是关键驱动因素。例如,在d-半乳糖胺/脂多糖(LPS)诱导的ALF模型中,NLRP3的缺失并未显著影响小鼠的病死率或肝损伤程度,提示在此模型中NLRP3可能不是肝衰竭的主要因素^[14]。相反,在HBV-ACLF患者中,NLRP3的活化与肝衰竭的进展密切相关,通过促进procaspase-1和pro-IL-1 β 的激活以及调节CD40-CD40L信号传导,加剧肝损伤^[15]。与此同时,免疫相关鸟苷三磷酸酶M蛋白(immune-related guanosine triphosphatase M protein, IRGM/Irgm1)通过促进自噬和抑制炎症在肝衰竭中发挥保护作用。在HBV-ACLF患者和ALF小鼠模型中,IRGM表达下调,而NLRP3表达上调^[16]。雷帕霉素通过激活自噬抑制了NLRP3活化,并减少炎症和细胞坏死,表明IRGM/Irgm1可能通过自噬来减轻炎症介导的肝细胞损伤,为治疗肝衰竭提供了新的潜在分子靶点^[16]。未来的研究可能会集中在NLRP3在不同类型肝衰竭中的作用机制,以及如何通过调节其活性来开发新疗法。此外,IRGM/Irgm1作为NLRP3的调节因子,其在肝衰竭中的作用机制和治疗潜力也将成为研究的热点。深入理解NLRP3与IRGM之间的相互作用,可以为肝衰竭的治疗提供新的可能性。

1.6 趋化因子 趋化因子在免疫细胞迁移和活化中发挥着至关重要的作用。在感染等病理条件下,其表达失衡可能会触发异常的炎症反应^[17]。特别是在ALF和ACLF情况下,特定的趋化因子如单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、CC基序趋化因子受体2(C-C chemokine receptor type 2, CCR2)和趋化因子配体25(C-C motif chemokine ligand 25, CCL25),已被发现在肝细胞的死亡、炎症反应以及免疫细胞的招募中起着关键作用。MCP-1及其受体CCR2通过促进巨噬细

胞向肝脏的迁移,加剧肝细胞死亡,成为ALF中炎症和免疫反应的关键调节者^[18]。此外,CCR2的高水平表达与ALF的炎症和肝损伤密切相关,表明其具有作为治疗靶点的潜力^[18]。研究显示,CCL25通过激活NF- κ B通路,促进巨噬细胞介导的炎症反应,参与ALF的进展^[19]。实验进一步发现,抗CCL25治疗能够抑制ALF,减少炎症细胞因子的释放,抑制NF- κ B的活化和p65的核易位,提示其在ALF炎症过程中具有关键作用。未来研究将深入探讨趋化因子在ALF中的机制,并探索调节其活性的新疗法。尤其重点研究MCP1、CCR2和CCL25在ALF炎症过程中的作用,旨在为ALF治疗提供靶向和细胞治疗等新策略,从而为肝脏疾病的治疗开辟新路径。

2 免疫分子介导肝衰竭过程中的相关免疫细胞

2.1 巨噬细胞 巨噬细胞作为免疫系统的专职吞噬细胞,对TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和IL-23等细胞因子作出响应,激活并介导肝脏炎症反应,从而推动ALF的发生和发展^[20]。其中,TNF- α 和IL-6是ALF中的关键炎症介质,受到Wnt家族成员5A/c-Jun氨基末端激酶信号通路调控,激活后促进细胞因子mRNA表达,并通过巨噬细胞的吞噬和迁移反应,加剧肝损伤^[21]。同样,IL-1 β 通过缺氧诱导因子-1 α 在巨噬细胞中的表达和分泌增加,诱导肝细胞死亡^[22]。缺氧诱导因子-1 α 抑制剂PX-478通过减少IL-1 β 的分泌来减轻肝损伤,而与TNF- α 中和抗体的联合治疗可显著改善ALF。此外,IL-23通过调节免疫反应在ALF中也发挥作用。在ALF患者中,miR-21的上调通过靶向KLF转录因子6促进IL-23的表达,进而影响巨噬细胞的激活和自噬,从而减少肝损伤^[23]。未来研究将聚焦于这些免疫分子在ALF中的作用机制,评估PX-478抑制剂和TNF- α 中和抗体的疗效与安全性,并探索miR-21的调节网络及巨噬细胞状态的精确调控,为ALF治疗开辟新途径。

2.2 NK细胞 NK细胞是一种先天免疫细胞,能够快速识别并消灭受感染或异常的细胞。研究发现,CCR5及其趋化因子,包括巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)和趋化因子配体5(又称调节激活正常T淋巴细胞表达分泌因子,regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, RANTES),在NK细胞迁移至肝脏中发挥着关键作用,显著影响病毒诱导的肝衰竭进程^[24]。具体而言,CCR5表达的增加与肝脏NK细胞数量升高相关,而CCR5的阻断则减少了NK细胞向感染肝细胞的迁移。在CCR5敲除小鼠模型

中,肝脏NK细胞浸润减少,肝损伤减轻,小鼠存活时间延长,进一步证实了CCR5-MIP-1 β /RANTES轴在NK细胞肝脏募集中的核心地位,为治疗病毒诱导的肝衰竭提供了新的治疗靶点。值得注意的是,NK细胞不仅具有促炎作用,还能通过产生抗炎细胞因子IL-10发挥调节功能。在小鼠巨细胞病毒感染研究中,NK细胞通过产生IL-10发挥免疫调节功能,这对于防止肝损伤和改善疾病预后至关重要^[25]。综上所述,CCR5和IL-10在调控NK细胞参与肝衰竭效应机制中起着关键作用。CCR5的表达和功能对于NK细胞的肝脏募集至关重要,而IL-10的产生则有助于调节炎症反应,防止过度的肝损伤。未来的研究可能会集中在这些分子的调控机制上,以及如何利用这些机制开发新型制剂来改善病毒相关肝衰竭患者预后。

2.3 T淋巴细胞 T淋巴细胞是适应性免疫系统的关键细胞,负责识别特定抗原、调节免疫反应、直接杀伤感染细胞以及促进记忆免疫。IL-35作为一种免疫调节性因子,能够抑制CD8⁺T淋巴细胞的活性,从而在病毒性肝炎导致ACLF中诱导免疫耐受。研究^[26]显示,ACLF患者血清中IL-35升高,与总胆红素及凝血酶原时间相关,提示IL-35在抑制CD8⁺T淋巴细胞的细胞毒性和IFN- γ 产生中发挥作用,对ACLF患者的免疫调节可能具有重要意义。此外,IL-1 β 通过激活NF- κ B和p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)通路,促进T淋巴细胞在肝脏募集,加剧肝损伤,而抗IL-1 β 治疗可改善ALF^[27]。在HBV-ACLF中,滤泡辅助性T淋巴细胞(T_H细胞)通过促进B淋巴细胞增殖和抗体产生发挥作用,患者体内T_H细胞频率增加与血清中IL-12和IL-21水平升高相关,表明这些细胞因子可能参

与了T_H细胞的分化过程^[28]。综上所述,T淋巴细胞及其免疫分子在肝衰竭中发挥重要作用,其中IL-35具有免疫调节功能,IL-1 β 促进肝损伤,而T_H细胞影响体液免疫。这些结果加深了对肝衰竭免疫机制的认识,并提示IL-35、IL-1 β 、IL-12/21等作为治疗靶点的潜力,为未来开发免疫调节、抗体和细胞治疗等新型治疗策略提供了方向。

2.4 粒细胞 粒细胞是白细胞的一种,包括中性粒细胞和嗜酸性粒细胞,在免疫反应和炎症过程中发挥关键作用。在药物诱导的肝毒性研究中,IFN- γ 和IL-33对粒细胞活性的调节尤为重要。具体而言,IFN- γ 在肝中性粒细胞中的表达增加,加剧细胞应激和肝损伤^[29]。中和IFN- γ 或使用IFN- γ 受体阻断抗体可减轻这种损伤,进一步证实了其在急性肝损伤中的关键作用。此外,在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤中,IL-33通过刺激嗜酸性粒细胞来激活p38MAPK和环氧化酶,进而触发NF- κ B介导的IL-4/IL-13产生,从而发挥对肝损伤的保护作用^[30]。以上结果显示IFN- γ 主要由中性粒细胞产生并促进肝损伤,而IL-33则激活嗜酸性粒细胞,通过IL-4/IL-13途径对肝脏发挥保护作用。未来研究应进一步探索这些免疫分子调控粒细胞活性和功能的机制,以便研发新药,调节免疫反应,从而预防或治疗药物诱导的肝衰竭。

3 免疫分子作为肝衰竭预后生物标志物

免疫分子能直接反映肝脏的炎症状态和免疫细胞的活化程度,在肝衰竭监测和预后预测中起着至关重要的作用。研究已证实,CXCL2、IL-8、IL-6、CXCL14和跨膜TNF- α 等免疫分子的表达水平与肝衰竭的严重程度和预后紧密相关。这些分子不仅参与肝损伤的发病机

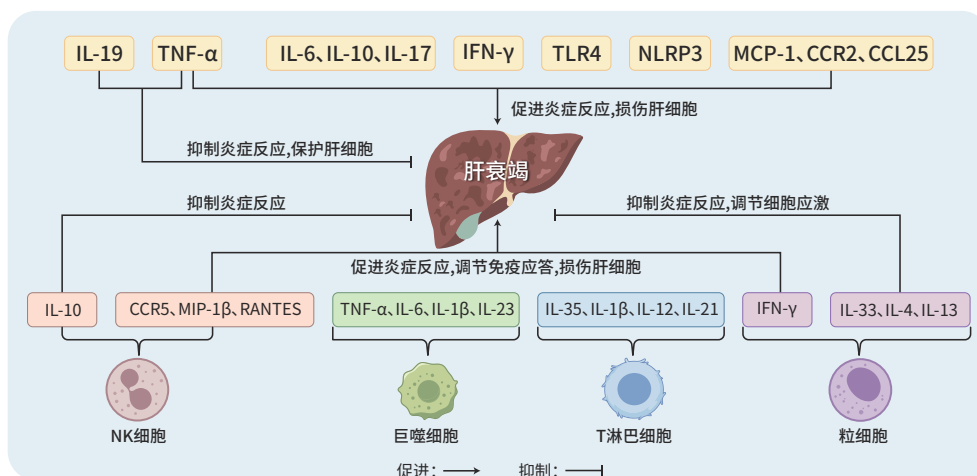


图1 免疫分子及相关免疫细胞在肝衰竭中的调控机制

Figure 1 Regulatory mechanisms of immune molecules and related immune cells in LF

制,而且其血清浓度也与患者的预后密切相关。例如,通过前瞻性分析HBV-ACLF患者的血液样本,发现血清CXCL2和IL-8结合总胆红素和年龄构建的预后模型优于传统评分系统^[31]。此外,IL-6和CXCL14分别在酒精相关ACLF和对乙酰氨基酚诱导的ALF中显示出作为预后标志物的潜力^[32-33]。跨膜TNF- α 作为一种TNF- α 的跨膜形式,其中性粒细胞中的表达变化与多器官衰竭模型中的炎症反应密切相关^[34]。总体而言,这些生物标志物的发现为肝衰竭的预后评估提供了新的工具,并且随着研究的深入,其在临床上的应用可能会进一步改善患者的管理策略。未来的研究应继续探索这些生物标志物在临床中的应用,以及在不同病因引起的肝衰竭中的作用,以期开发出更加精准的预后模型。

4 基于免疫分子的肝衰竭治疗新策略

4.1 天然化合物 近年来,天然化合物在干预ALF中的研究取得显著进展,特别是紫檀芪、大豆皂苷II、牛皮素、香叶醇和杨梅素等化合物,通过调控免疫分子和信号通路,展现出对ALF的潜在治疗作用。紫檀芪通过抑制NLRP3炎症小体和MAPK、NF- κ B信号通路,减少IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的产生,同时通过激活Nrf2,增强抗氧化酶的表达^[35]。大豆皂苷II则通过抑制Y-Box结合蛋白1磷酸化和NLRP3炎症小体的启动,降低IL-1 β 的产生,从而对ALF具有保护作用^[36]。牛皮素通过调控IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等炎症因子,减轻氧化应激和中性粒细胞浸润,对ALF小鼠肝脏具有保护作用^[37]。香叶醇通过调节过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 甲基化,抑制NLRP3介导的炎症和巨噬细胞M1极化,从而改善ALF^[38]。杨梅素则通过抑制炎症反应和激活Nrf2信号来减少氧化应激,从而预防肝衰竭^[39]。这些研究阐明了天然化合物在ALF治疗中的分子机制,为新药研发指明了方向。随着对这些化合物作用机制的深入研究,有助于开发出调节免疫反应和抗氧化的新疗法。未来的研究需要进一步探索这些化合物的剂量效应关系、长期安全性以及与其他治疗手段的联合应用潜力,以实现其临床应用。

4.2 纳米囊泡 在肝衰竭治疗中,纳米囊泡作为一种新型的治疗佐剂或递送载体,展现出巨大的潜力。研究表明,特定来源的纳米囊泡,如大蒜源性纳米囊泡和葡萄糖源性纳米囊泡,能够通过调控CCR2、CCR5、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等关键的免疫分子,有效干预ALF的进程。大蒜源性纳米囊泡通过调控炎症因子如IL-6、IL-1 β 和TNF- α ,显著改善小鼠的肝脏病理,并抑制炎症细胞的浸润^[40]。

类似地,葡萄糖源性纳米囊泡在ALF小鼠模型中通过降低血清ALT和AST活性,阻断炎症因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的释放,抑制肝细胞凋亡^[41]。两种纳米囊泡均通过抑制CCR2/CCR5信号传导,减少单核细胞向肝脏的迁移,并减轻巨噬细胞的浸润。这些发现表明,纳米囊泡技术在调节炎症反应和促进肝脏修复方面具有显著效果,为ALF的治疗提供了新的策略。未来研究应进一步探索纳米囊泡的临床应用及其在调节免疫反应和促进组织修复中的分子机制,以期开发出更有效的肝脏疾病治疗手段。

4.3 干细胞治疗 干细胞治疗在ALF中显示出显著疗效,特别是在调控NLRP3炎症小体、CCR2、IL-10等关键免疫分子方面。研究^[42]表明,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)通过分泌前列腺素E2,抑制NLRP3炎症小体的激活,减少炎症细胞因子产生,并促进抗炎M2型巨噬细胞的极化,从而减轻肝脏炎症和细胞死亡。此外,CCR2的过表达增强了MSC向受损肝脏的靶向迁移,提高了治疗效果,这可能为提高ALF的细胞治疗效果提供了新思路^[43]。人脐带间充质干细胞通过过表达肝细胞核因子4 α ,增强IL-10的转录,进一步促进M2型巨噬细胞的极化,为ALF治疗提供了一种新的治疗方法^[44]。未来的研究趋势可能会集中在优化干细胞的制备工艺、提高其靶向性和免疫调节效果,以及深入探索干细胞与肝脏微环境之间的相互作用。随着对干细胞治疗机制的深入理解,个性化医疗和精准治疗也将成为未来研究的热点。

5 总结与展望

近年来,免疫分子在肝衰竭研究中取得了突破性进展,尤其是在揭示IL、TNF- α 、IFN- λ 、LR4、NLRP3、趋化因子等免疫分子在巨噬细胞、NK细胞、T淋巴细胞和粒细胞中的作用。这些分子不仅参与了肝脏炎症和免疫应答的调控,而且其表达和活性的变化与肝衰竭的病理进程密切相关。尽管这些免疫分子在肝衰竭中的具体作用机制尚未完全阐明,但已有研究表明,调节这些分子的活性可能为肝衰竭的治疗提供新的策略,例如利用天然化合物、纳米囊泡以及干细胞治疗等。天然化合物因其较低的副作用和多靶点作用机制,显示出治疗肝衰竭的潜力。纳米囊泡作为药物载体,能够提高药物的靶向性和生物利用度。干细胞治疗则通过促进肝细胞再生和修复受损肝组织,为肝衰竭患者提供了新的治疗希望。然而,这些基于免疫分子的治疗策略的安全性、有

效性和临床效果仍需在临床试验中进一步验证。未来的研究需要深入探讨这些免疫分子的具体分子机制、其在不同免疫细胞类型中的表达调控、如何与肝脏微环境中的其他信号分子协同作用等。此外,考虑到免疫分子的靶向特异性,从微小RNA的角度来探索其在肝衰竭中的新作用路径也值得进一步研究。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张荣、马国娟、青磊负责研究思路的设计;罗琪、曾碧雨负责查阅相关文献,资料归纳、分析,撰写论文;付蕾、黄良江负责修改论文;姚春负责指导、审阅论文及最后定稿。

参考文献:

- [1] TAFESH ZH, SALCEDO RO, PYRSOPOULOS NT. Classification and epidemiologic aspects of acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2023, 27(3): 553-562. DOI: 10.1016/j.cld.2023.03.002.
- [2] SHAH S, GOLDBERG DS. Acute-on-chronic liver failure: Update on pathogenesis, therapeutic targets, predictive models, and liver transplantation[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2021, 37(3): 173-178. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000722.
- [3] DĄBROWSKA A, WILCZYŃSKI B, MASTALERZ J, et al. The impact of liver failure on the immune system[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9522. DOI: 10.3390/ijms25179522.
- [4] FUJIMOTO Y, KUWAMURA M, AZUMA YT. Deficiency of interleukin-19 exacerbates lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure[J]. *J Vet Med Sci*, 2020, 82(10): 1450-1455. DOI: 10.1292/jvms.20-0344.
- [5] LI L, CHEN L, LIN F, et al. Study of the expression of inflammatory factors IL-4, IL-6, IL-10, and IL-17 in liver failure complicated by coagulation dysfunction and sepsis[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 1447-1453. DOI: 10.2147/JIR.S302975.
- [6] WEI HY, YI K, LI FF, et al. Multimodal tetrahedral DNA nanoplatforam for surprisingly rapid and significant treatment of acute liver failure[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(30): e2305826. DOI: 10.1002/adma.202305826.
- [7] ZHAO SM, JIANG JH, JING YY, et al. The concentration of tumor necrosis factor- α determines its protective or damaging effect on liver injury by regulating Yap activity[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 70. DOI: 10.1038/s41419-020-2264-z.
- [8] XIE H, ZENG JY, YAN X, et al. Clinical significance and properties of IFN- γ +IL-17+Th17 cells in liver injury associated with chronic hepatitis B virus infection[J]. *Digestion*, 2022, 103(6): 438-450. DOI: 10.1159/000526924.
- [9] FU S, NI TZ, ZHANG MM, et al. Cholinergic anti-inflammatory pathway attenuates acute liver failure through inhibiting MAdCAM1/ α 4 β 7-mediated gut-derived proinflammatory lymphocytes accumulation [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(2): 199-217. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.10.012.
- [10] TANG YL, ZHU L, TAO Y, et al. Role of targeting TLR4 signaling axis in liver-related diseases[J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 244: 154410. DOI: 10.1016/j.prp.2023.154410.
- [11] ENGELMANN C, SHEIKH M, SHARMA S, et al. Toll-like receptor 4 is a therapeutic target for prevention and treatment of liver failure[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(1): 102-112. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.01.011.
- [12] LI WY, ZHANG WB, ZHANG DM, et al. Effect of lipopolysaccharide on TAK1-mediated hepatocyte PANoptosis through Toll-like receptor 4 during acute liver failure[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 129: 111612. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111612.
- [13] SAYAF K, BATTISTELLA S, RUSSO FP. NLRP3 inflammasome in acute and chronic liver diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4537. DOI: 10.3390/ijms25084537.
- [14] ZHANG W, TAO SS, WANG T, et al. NLRP3 is dispensable for d-galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 1184-1190. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.10.003.
- [15] LI ZH, JIANG JN. The NLRP3 inflammasome mediates liver failure by activating procaspase-1 and pro-IL-1 β and regulating downstream CD40-CD40L signaling[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(9): 3000605211036845. DOI: 10.1177/03000605211036845.
- [16] ZHANG X, HU YY, WANG W, et al. IRGM/Irgm1 increases autophagy to inhibit activation of NLRP3 inflammasome in inflammatory injury induced acute liver failure[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 272. DOI: 10.1038/s41420-024-02052-w.
- [17] COMERFORD I, MCCOLL SR. Atypical chemokine receptors in the immune system[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24: 753-769. DOI: 10.1038/s41577-024-01025-5.
- [18] LI H, ZHAO XK, CHENG YJ, et al. Gasdermin D-mediated hepatocyte pyroptosis expands inflammatory responses that aggravate acute liver failure by upregulating monocyte chemotactic protein 1/CC chemokine receptor-2 to recruit macrophages[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(44): 6527-6540. DOI: 10.3748/wjg.v25.i44.6527.
- [19] SUN F, WANG JW, JI XF, et al. CCL25 contributes to the pathogenesis of D-Gal/LPS-induced acute liver failure[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024, 39(12): 2880-2891. DOI: 10.1111/jgh.16732.
- [20] DAN X, OUYANG S. The role and mechanisms of macrophage polarization and hepatocyte pyroptosis in acute liver failure[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1279264. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1279264.
- [21] JI XF, FAN YC, SUN F, et al. Noncanonical Wnt5a/JNK signaling contributes to the development of D-gal/LPS-induced acute liver failure[J]. *Inflammation*, 2022, 45(3): 1362-1373. DOI: 10.1007/s10753-022-01627-y.
- [22] KONG XR, LIU W, ZHANG XW, et al. HIF-1 α inhibition in macrophages preserves acute liver failure by reducing IL-1 β production [J]. *FASEB J*, 2023, 37(9): e23140. DOI: 10.1096/fj.202300428RR.
- [23] BAO SX, ZHENG WY, YAN R, et al. miRNA-21 promotes the progression of acute liver failure via the KLF6/autophagy/IL-23 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 80. DOI: 10.3892/mmr.2024.13205.
- [24] LIU YH, ZHU L, ZHANG ZW, et al. C-C chemokine receptor 5 is essential for conventional NK cell trafficking and liver injury in a murine hepatitis virus-induced fulminant hepatic failure model[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 865. DOI: 10.1186/s12967-023-04665-8.
- [25] ALI AK, KOMAL AK, ALMUTAIRI SM, et al. Natural killer cell-derived IL-10 prevents liver damage during sustained murine cytomegalovirus infection[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2688. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02688.
- [26] YANG LL, ZHANG Q, SONG J, et al. Interleukin-35 suppresses CD8⁺ T cell activity in patients with viral hepatitis-induced acute-on-chronic liver failure[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(12): 3614-3623. DOI: 10.1007/s10620-020-06077-w.
- [27] YU WH, LAN XQ, CAI J, et al. Critical role of IL-1 β in the pathogenesis of *Agrocybe aegerita* galectin-induced liver injury through recruiting T cell to liver[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(2): 449-456. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.087.
- [28] DU B, TENG J, YIN R, et al. Increased circulating T follicular helper cells induced via IL-12/21 in patients with acute on chronic hepatitis B liver failure[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641362. DOI: 10.3389/fimmu.2021.641362.
- [29] WU H, GUO CQ, LIU Z, et al. Neutrophils exacerbate acetaminophen-induced liver injury by producing cytotoxic interferon- γ [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110734. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.

- 110734.
- [30] XU L, YANG Y, JIANG JL, et al. Eosinophils protect against acetaminophen-induced liver injury through cyclooxygenase-mediated IL-4/IL-13 production[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 456-465. DOI: 10.1002/hep.32609.
- [31] ZHU BB, GAO FY, LI YX, et al. Serum cytokine and chemokine profiles and disease prognosis in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1133656. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1133656.
- [32] MURAKAMI S, IMAMURA M, UCHIDA T, et al. Serum interleukin-6 level predicts the prognosis for patients with alcohol-related acute-on-chronic liver failure[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(5): 1225-1232. DOI: 10.1007/s12072-023-10532-x.
- [33] UмбаUGH DS, NGUYEN NT, CURRY SC, et al. The chemokine CXCL14 is a novel early prognostic biomarker for poor outcome in acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Hepatology*, 2024, 79(6): 1352-1364. DOI: 10.1097/HEP.000000000000665.
- [34] YANG P, ZENG YM, YANG F, et al. Transmembrane TNF- α as a novel biomarker for the diagnosis of cytokine storms in a mouse model of multiple organ failure[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1): 359-369. DOI: 10.1007/s10753-022-01738-6.
- [35] ZHANG EL, HUANG JB, WANG K, et al. Pterostilbene protects against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver failure by upregulating the Nrf2 pathway and inhibiting NF- κ B, MAPK, and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Med Food*, 2020, 23(9): 952-960. DOI: 10.1089/jmf.2019.4647.
- [36] WANG FZ, GONG SH, WANG T, et al. Soyasaponin II protects against acute liver failure through diminishing YB-1 phosphorylation and Nlrp3-inflammasome priming in mice[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2714-2726. DOI: 10.7150/thno.40128.
- [37] MOHAMADI-ZARCH SM, BALUCHNEJADMOJARAD T, NOURABADI D, et al. Esculetin alleviates acute liver failure following lipopolysaccharide/D-galactosamine in male C57BL/6 mice[J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 46(5): 373-382. DOI: 10.30476/ijms.2020.84909.1474.
- [38] MA J, XU Y, ZHANG M, et al. Geraniol ameliorates acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine via regulating macrophage polarization and NLRP3 inflammasome activation by PPAR- γ methylation Geraniol alleviates acute liver failure[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 210: 115467. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115467.
- [39] WANG X, SUN YP, LI PX, et al. The protective effects of myricetin against acute liver failure via inhibiting inflammation and regulating oxidative stress via Nrf2 signaling[J]. *Nat Prod Res*, 2023, 37(5): 798-802. DOI: 10.1080/14786419.2022.2089138.
- [40] ZHAO X, YIN F, FU LQ, et al. Garlic-derived exosome-like nanovesicles as a hepatoprotective agent alleviating acute liver failure by inhibiting CCR2/CCR5 signaling and inflammation[J]. *Biomater Adv*, 2023, 154: 213592. DOI: 10.1016/j.bioadv.2023.213592.
- [41] ZHAO X, YIN F, HUANG YL, et al. Oral administration of grape-derived nanovesicles for protection against LPS/D-GalN-induced acute liver failure[J]. *Int J Pharm*, 2024, 652: 123812. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2024.123812.
- [42] WANG JL, LIU Y, DING HR, et al. Mesenchymal stem cell-secreted prostaglandin E₂ ameliorates acute liver failure via attenuation of cell death and regulation of macrophage polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 15. DOI: 10.1186/s13287-020-02070-2.
- [43] XU RX, NI BB, WANG L, et al. CCR2-overexpressing mesenchymal stem cells targeting damaged liver enhance recovery of acute liver failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 55. DOI: 10.1186/s13287-022-02729-y.
- [44] YU YP, ZHANG QQ, WU N, et al. HNF4 α overexpression enhances the therapeutic potential of umbilical cord mesenchymal stem/stromal cells in mice with acute liver failure[J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(24): 3176-3190. DOI: 10.1002/1873-3468.14453.

收稿日期: 2024-10-20; 录用日期: 2024-11-13

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LUO Q, ZENG BY, ZHANG R, et al. Mechanism of action of immune molecules and related immune cells in liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(6): 1213-1219.
罗琪, 曾碧雨, 张荣, 等. 免疫分子及相关免疫细胞在肝衰竭中的作用机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(6): 1213-1219.

· 消息 ·

《临床肝胆病杂志》入展第三十一届北京国际图书博览会(BIBF) “2025 BIBF 精品期刊展”

2025年6月18日,由国家新闻出版署等部委主办的“第三十一届北京国际图书博览会(BIBF)”在北京国家会议中心盛大开幕。《临床肝胆病杂志》受邀入展“2025 BIBF 精品期刊展”,亮相CCTV-13频道《朝闻天下》栏目新闻报道。

BIBF创办于1986年,作为国际第二大书展,是我国目前最具国际影响力的书展平台,也是亚洲国际化程度最高的书展。

本届精品期刊展分设4个主题:(1)“十四五”规划中国期刊精品回顾展;(2)中国科技期刊卓越行动计划二期入选期刊;(3)首届中国期刊封面设计精品展;(4)纪念中国人民抗日战争暨世界反法西斯战争胜利80周年珍本期刊展。入选期刊主题鲜明,品质出色,特点突出,充分展现了“十四五”期间科技创新、产业升级、文化发展等领域的重点任务完成情况、创新成果及具体实践。

《临床肝胆病杂志》编辑部

2025年6月25日