

内质网应激调控巨噬细胞免疫应答在肝脏疾病中的作用

高逸云 詹欣雨 周浩明

【摘要】 内质网应激是指细胞受到刺激时产生的一种细胞应激反应，表现为在多种病理情况下内质网稳态破坏和功能紊乱，导致大量错误折叠与未折叠蛋白在内质网内累积以及钙离子失衡。巨噬细胞是肝内数量最多的免疫细胞，在维持肝脏内环境稳态和多种肝脏疾病中发挥了重要作用。最近研究证实内质网应激引起的未折叠蛋白反应在调控巨噬细胞免疫活化中扮演重要角色。本文将围绕内质网应激调控巨噬细胞免疫应答的机制，及其在肝移植缺血-再灌注损伤、肝纤维化、肝细胞癌等肝脏疾病中的作用展开综述，以加深对巨噬细胞免疫调控机制的理解，为肝脏疾病相关研究和干预治疗提供新的思路。

【关键词】 内质网应激；巨噬细胞；肝脏疾病；炎症；免疫应答；缺血-再灌注损伤；肝纤维化；肝细胞癌

【中图分类号】 R617, R657.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 06-0007-06

The role of endoplasmic reticulum stress in regulating macrophage immune response in liver diseases Gao Yiyun, Zhan Xinyu, Zhou Haoming. Department of Hepatobiliary Center, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zhou Haoming, Email: hmzhou@njmu.edu.cn

【Abstract】 Endoplasmic reticulum stress refers to a cellular stress response triggered when cells are stimulated, which is manifested as the disruption of endoplasmic reticulum homeostasis and dysfunction in various pathological conditions, resulting in the accumulation of a large number of misfolded and unfolded proteins within the endoplasmic reticulum and an imbalance of calcium ions. Macrophages are the most abundant immune cells in the liver and play an important role in maintaining liver homeostasis and various liver diseases. Recent studies have confirmed that the unfolded protein response caused by endoplasmic reticulum stress plays an important role in regulating macrophage immune response. This article reviews the mechanisms of endoplasmic reticulum stress regulating macrophage immune response and its role in liver diseases such as ischemia-reperfusion injury during organ transplantation, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma, in order to deepen the understanding of the mechanism of macrophage immune regulation and provide new ideas for research and interventional treatment related to liver diseases.

【Key words】 Endoplasmic reticulum stress; Macrophage; Liver disease; Inflammation; Immune response; Ischemia-reperfusion injury; Liver fibrosis; Hepatocellular carcinoma

巨噬细胞是免疫系统中的重要细胞，属于单核吞噬细胞系统。它们在免疫防御、炎症损伤、代谢和肿瘤调控中均具有重要作用。肝内巨噬细胞数量众

多，构成复杂，功能异质性强，并受多种信号调节，参与调控感染、炎症、肝移植缺血-再灌注损伤（ischemia-reperfusion injury, IRI）、肿瘤等多种肝

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024144

基金项目: 国家自然科学基金 (82370668, 82071798)

作者单位: 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院肝胆中心

作者简介: 高逸云 (ORCID 0009-0007-6885-9355), 硕士, 研究方向为肝脏缺血-再灌注损伤的免疫调控机制, Email: 18452396857@163.com

通信作者: 周浩明 (ORCID 0000-0003-2778-221X), 博士, 副主任医师, 研究方向为肝脏缺血-再灌注损伤、巨噬细胞、炎症和肝移植免疫, Email: hmzhou@njmu.edu.cn

脏疾病的病理生理过程。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 是一种重要的细胞自我防御机制, 可诱发未折叠蛋白反应 (unfolding protein response, UPR) 促进细胞生存, 但是过于严重或持续时间过长的 ERS, UPR 无法恢复内质网稳态, 最终会导致细胞的凋亡。最近研究发现 ERS 是调控巨噬细胞炎症活化的重要机制^[1]。本文将聚焦 ERS 调控巨噬细胞免疫应答在不同肝脏疾病中的作用和机制进行综述, 以深化对巨噬细胞免疫调控机制的理解, 促进肝脏疾病的机制研究和干预治疗。

1 内质网应激

内质网是重要的细胞器, 在蛋白质合成、翻译后修饰和折叠、细胞内钙离子稳态调节等方面发挥重要作用^[2]。正常情况下, 内质网分子伴侣蛋白如葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 与内质网膜蛋白紧密结合而处于失活状态, 从而保持内质网的稳定性。应激状态下, 内质网稳态改变将导致未折叠或错误折叠蛋白的异常积累, 这一过程称为 ERS, 是细胞自我保护反应^[3]。ERS 发生后将激活 UPR, 以阻止新蛋白的合成、增加未折叠蛋白的降解, 最终减轻 ERS 以恢复内质网稳态。UPR 主要由 3 种内质网跨膜蛋白启动, 分别肌醇需求激酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)。

IRE1 通过酶切 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 的信使 RNA (messenger RNA, mRNA), 使剪切后的 XBP1 进入胞核内, 促进 GRP78 合成, 同时增强内质网蛋白降解, 并减少未折叠蛋白的形成及其在内质网的蓄积^[4]。同时, IRE1 也可以结合肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumour necrosis factor receptor associated factor 2, TRAF2) 形成复合物, 从而激活下游通路, 产生氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和核因子 (nuclear factor, NF)- κ B^[5]。此外, IRE1 还能够作用于 JNK 通路激活炎症反应相关的激活蛋白 (activator protein, AP)-1^[6], 从而激活 NF- κ B, 参与炎症反应的发生。

ATF6 在 ERS 时与 GRP78 解离, 并在高尔基体内被蛋白裂解酶剪切加工后进入细胞核与 ERS 反应

元件结合, 激活 GRP78、XBP1 的转录, 从而提高蛋白的正确折叠能力^[6]。

PERK 与 GRP78/免疫球蛋白结合蛋白 (binding immunoglobulin protein, BIP) 解离后, 引起真核起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 磷酸化, 可降低内质网中蛋白质的翻译折叠, 从而减少蛋白质合成。同时, 磷酸化的 eIF2 α 还可通过增加转录激活因子的途径, 增加 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的翻译^[7]。

2 肝脏中的巨噬细胞

巨噬细胞被发现遍布于整个肝脏结构, 并且具有显著的异质性, 包括起源的异质性及功能的异质性。根据起源, 肝内巨噬细胞可分为肝脏特异驻留巨噬细胞枯否细胞 (küpffer cell, KC)、外周髓系单核细胞来源的巨噬细胞以及腹腔来源的巨噬细胞。肝损伤时, KC 吞噬有害物质并调节肝脏免疫反应, 维持肝脏稳态; 单核来源的巨噬细胞主要产生炎症因子, 调节肝脏炎症及创伤修复。此外, 成熟的腹腔来源巨噬细胞也可以在肝脏中招募。依据炎症功能, 可分为经典活化的巨噬细胞 (M1 型) 及替代活化的巨噬细胞 (M2 型), 这种 M1-M2 的分类现在被认为是不准确的, 实际上巨噬细胞常具有极大的多样性, 可表现为动态转化过程中的中间表型。巨噬细胞可在干扰素 (interferon, IFN)- γ 、脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 激动剂的刺激下诱导极化为 M1 型巨噬细胞, 分泌大量促炎因子, 具有抗原提呈、病原体清除和抗肿瘤等功能; 在白细胞介素 (interleukin, IL)-4、IL-13、IL-10、免疫复合物的诱导下极化为 M2 型, 可以抑制炎症反应, 促进损伤修复^[8]。

3 内质网应激调控巨噬细胞免疫应答在肝脏疾病中的作用

3.1 肝脏缺血-再灌注损伤

肝脏 IRI 广泛存在于肝部分切除及肝移植等各类肝脏手术中, 直接影响患者术后肝功能恢复、移植肝存活和移植免疫耐受^[9], 巨噬细胞为主导的免疫炎症损伤是其重要机制。

肝脏 IRI 期间由于营养和能量缺乏导致的代谢紊乱可引发肝脏实质细胞和非实质细胞的 ERS。ERS

启动 UPR 通过激活 IRE1 α 可以增强 KC 的活化。IRE1 α 利用其核糖核酸酶活性促进炎症小体 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 激活, 产生 IL-1 β , 同时上调诱导型一氧化氮合酶表达, 共同促进肝脏炎症, 导致肝损伤^[10]。而 IRE1 α 缺乏可导致 IRI 后 KC 中 NLRP3 蛋白水平下降^[11]。IRE1 α 还可能通过 NF- κ B 信号传导直接参与炎症通路, IRE1 α /TRAF2/NF- κ B 信号通路可能是其重要机制^[12]。此外, 笔者团队研究发现, 在轻中度的 IRI 中, 抑制 ERS 加重了损伤; 而在严重的 IRI 中, 抑制 ERS 减轻了损伤, 提示不同程度的 ERS 在肝脏 IRI 中发挥了不同作用^[13]。笔者团队最近还发现 ERS 可通过诱发线粒体钙超载, 进而激活巨噬细胞氧化应激和 NLRP3 信号活化加重肝脏 IRI^[14]。

CHOP 是 PERK 途径的下游成分, 在调节巨噬细胞存活、促进炎症反应和极化中起到重要作用。在高血糖小鼠肝脏 IRI 模型中, 通过 CHOP 介导 KC 中 ERS 过度激活, 抑制 KC 的抗炎 M2 活化, 进而促进肝内炎症, 最终导致肝细胞损伤^[15]。笔者团队最近研究观察到 CHOP 敲除的小鼠在 IRI 后, 活性氧表达减少, 肝细胞线粒体自噬增强, 肝细胞死亡减轻^[16]。还有研究表明抑制 ERS 后, 阻止了 eIF2 α /ATF4/CHOP 信号通路的激活, 从而抑制了巨噬细胞活化, 减轻了 LPS 诱导的急性肝损伤^[17]。

干扰素基因刺激因子 (stimulator of interferon gene, STING) 是一种跨膜蛋白, 主要存在于内质网中, STING 的激活可以促进 NLRP3 激活和炎症反应, 导致肝脏损伤加重^[18], 而 ERS 增加了缺血肝脏 KC 中 STING 的表达^[19]。敲低 STING 后降低了巨噬细胞中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase) -1 依赖的 Gasdermin D 的激活, 从而减轻肝脏 IRI^[18]。因此, 靶向抑制 ERS 和 STING 信号通路可能是减轻肝脏 IRI 的有效方法^[20]。

3.2 代谢相关脂肪性肝病

代谢相关脂肪性肝病 (metabolic dysfunction associated fatty liver disease, MAFLD) 是一种与肥胖、炎症、胰岛素抵抗密切相关的临床病理综合征, 主要表现为肝细胞内脂质沉积过多。从单纯脂肪变性开始, 可进展为代谢相关脂肪性肝炎 (metabolic dysfunction associated steatohepatitis, MASH)、肝硬化和肝癌。巨噬细胞通过调节炎症反应、脂质代谢、

肝纤维化和免疫环境在 MAFLD 的进展中起着至关重要的作用^[21-22], 深刻影响疾病的进程。

在 MAFLD 进展过程中, 巨噬细胞中 ERS 被激活, 导致巨噬细胞 NF- κ B 激活并释放促炎因子。研究表明, 棕榈酸介导的 ERS 激活可以诱导巨噬细胞发生 M1 型活化, 这种表型活化可以被 ERS 抑制剂和 PERK 抑制剂阻断。同时, 敲低 PERK 信号通过 STAT1 和 STAT6 通路导致巨噬细胞 M1/M2 表型的转变^[23]。有研究认为通过激活 PERK-ATF4-CHOP 信号通路, 显著抑制了棕榈酸/LPS 诱导的巨噬细胞和肝细胞炎症反应^[24]。另外, IRE1 α 和 PERK 激活还会导致 CHOP 过度表达, 随后导致 NLRP3 活化, 引发肝细胞死亡。CHOP 诱导的 NF- κ B 和 NLRP3 活化可能是单纯脂肪变性进展为 MASH 的关键原因^[25]。笔者团队还发现在 MASH 患者肝脏中, XBP1 表达显著上调。在喂食高脂肪或蛋氨酸/胆碱缺乏饮食的小鼠中, 巨噬细胞特异性 XBP1 敲除小鼠表现出 M2 抗炎活化, 并通过抑制 NLRP3 介导的 M1 型巨噬细胞极化和促炎因子分泌, 减轻脂肪性肝炎^[25-26]。据报道, IRE1 α -XBP1-CHOP/NLRP3 信号轴活化促进了 MASH 进展^[27], CHOP 基因敲除小鼠 MASH 进展被抑制^[26]。此外, IRE1 α 介导的 JNK 激活也与 CHOP 有协同作用, 导致肝细胞凋亡^[28]。

过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是细胞分化的重要转录因子, 具有调节糖脂代谢、抗炎、减轻氧化应激等多种功能^[29]。研究发现, PPAR γ 的上调可以促进高脂饮食小鼠的 KC 从 M1 表型向 M2 表型转化^[30]。同源盒 a5 基因是一种重要的发育转录因子, 在脂肪组织中高度表达。同源盒 a5 通过抑制 eIF2 α /PERK 信号通路和激活小鼠脂肪组织中的 PPAR γ 通路来减轻炎症反应。因此, 抑制 eIF2 α /PERK 信号通路可减轻 ERS, 同时转录激活 PPAR γ 通路会促进 M2 型巨噬细胞活化来抑制脂肪细胞的慢性炎症^[31]。表明在 MAFLD 中, ERS 可能通过调控 PPAR γ 信号通路而促进巨噬细胞 M2 活化。

3.3 肝纤维化

肝纤维化本质上是肝脏对损伤的过度修复反应, 其主要病理特征是肝脏细胞外基质的过度积累, 导致蛋白质合成过多和内质网稳态紊乱^[32]。巨噬细胞在肝脏纤维化过程中发挥着不可或缺的作用, 不仅参与早期炎症反应, 还分泌多种细胞因子参与调节纤维化过

程中肝星状细胞、肝细胞、肝窦内皮细胞等多种细胞活化。

研究表明,当巨噬细胞耗竭时,肝纤维化减弱,肝组织炎症不能及时恢复^[33],而 M2 型巨噬细胞输注可加重小鼠器官纤维化^[34]。在硫代乙酰胺诱导的肝纤维化模型中^[35],ERS 诱发的 UPR 相关通路蛋白均显著活化,巨噬细胞分泌多种细胞因子,特别是 IL-1 α 促进了肝星状细胞活化;而抑制 ATF6 可减少巨噬细胞分泌各种细胞因子,抑制了肝纤维化发生。笔者团队还观察到 ERS 激活 IRE1 α 的下游转录因子 XBP1,从而促进巨噬细胞 STING 信号传导,导致肝星状细胞的激活并加重肝纤维化^[36]。

在药物、代谢异常和日本血吸虫等其他因素诱导的肝纤维化模型中,CHOP 表达显著升高。日本血吸虫卵能激活巨噬细胞 M2 活化^[37],CHOP 信号可能是其关键机制并最终促进肝纤维化进展^[38]。

3.4 肝细胞癌

肝癌是中国发病率第四高、致死率第二高的癌症,原发性肝癌以肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)为主,占总病例的 75%~85%^[39]。HCC 糖代谢迅速,肿瘤的生长速度大于其血液供应量,一般处于缺糖、酸中毒及严重缺氧状态,从而引起 ERS^[40]。

ERS 相关 PERK、CHOP 信号通路激活促进了巨噬细胞抗肿瘤 M1 表型活化。CHOP 敲除的小鼠肝癌组织中的巨噬细胞数量、IFN- γ 和巨噬细胞炎症蛋白 1B 的信使 RNA(messenger RNA, mRNA)水平明显降低,表明 CHOP 在调节肿瘤微环境和巨噬细胞向肿瘤组织浸润方面发挥了作用^[41]。当肝细胞暴露于严重和长期的 ERS 下,会导致肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)表型活化,TAM 通常表现出 M2 样表型,其特征是分泌抗炎因子和血管生成因子,从而产生支持癌细胞存活的炎症环境。同时,TAM 促进血管生成和肿瘤细胞增殖,最终促进了 HCC 的进展^[42]。

3.5 其他

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是因长期大量过量饮酒导致的肝脏损伤,起初轻度的肝损伤表现为脂肪肝,进一步加重可发展为酒精性肝炎、肝纤维化及肝硬化,甚至引起肝癌。在 ALD 患者中,肝细胞内脂质代谢紊乱,导致神经酰胺大量聚集,诱导 ERS 的产生^[43],进而调控 KC 介导的 ALD 炎症反应。ERS 不仅促进了 M2 活化,而且抑制了

M1 活化,并减少了长期摄入酒精引起的肝脏脂肪变性、炎症和损伤^[44]。

药物性肝损伤是各种药物引起的肝损伤,是急性肝衰竭的主要原因之一。在对乙酰氨基酚、四氯化碳、镉和铅诱导的急性肝损伤动物模型中,均发现 ERS 相关信号活化。在对乙酰氨基酚诱导的肝损伤模型中^[45],通过抑制 ERS 相关因子(CHOP、ATF4)和环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶(cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS)-STING 通路,减少了巨噬细胞促炎因子的表达,可以有效减轻肝损伤。笔者团队先前的研究中,也观察到 STING 信号通路可能是药物性肝损伤的潜在治疗靶点^[46]。此外,中脑星形胶质细胞源性神经营养因子是 2003 年发现的相对分子量为 18 的可溶性蛋白,其表达和分泌受到 ERS 调控,进而通过 MAPK 途径增强巨噬细胞 IL-10 表达和吞噬作用,增强其促修复表型并最终减轻对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤模型^[47]。

4 小 结

目前,虽然已有大量研究证实了 ERS 在调控巨噬细胞免疫应答在肝脏疾病中的关键作用,但由于肝内巨噬细胞组成复杂,目前尚缺乏区分不同来源巨噬细胞的特异性标志物,极大限制了对特定巨噬细胞亚群的作用研究;同时肝内巨噬细胞免疫活化表型可塑性高,功能异质性强,受肝内局部微环境影响大,与肝内多种细胞存在交互作用并受复杂的分子信号网络调控,相关机制研究困难。如何充分利用模式动物、单细胞等多组学技术,进一步深入和系统地分析 ERS 调控巨噬细胞的分子机制及其在肝脏疾病中的作用,挖掘潜在干预靶点,开展临床验证和转化应用研究,是今后研究的重要方向。

参考文献:

- [1] RAINES LN, ZHAO H, WANG Y, et al. PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23(3): 431-445. DOI: 10.1038/s41590-022-01145-x.
- [2] CHEN X, SHI C, HE M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352. DOI: 10.1038/s41392-023-01570-w.
- [3] MARCINIAK SJ, CHAMBERS JE, RON D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 115-140. DOI: 10.1038/s41573-021-00320-3.

- [4] AJOOLABADY A, KAPLOWITZ N, LEBEAUPIN C, et al. Endoplasmic reticulum stress in liver diseases[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 619-639. DOI: 10.1002/hep.32562.
- [5] MADHAVAN A, KOK BP, RIUS B, et al. Pharmacologic IRE1/XBP1s activation promotes systemic adaptive remodeling in obesity[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 608. DOI: 10.1038/s41467-022-28271-2.
- [6] WISEMAN RL, MESGARZADEH JS, HENDERSHOT LM. Reshaping endoplasmic reticulum quality control through the unfolded protein response[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(8): 1477-1491. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.03.025.
- [7] LATIF MU, SCHMIDT GE, MERCAN S, et al. NFATc1 signaling drives chronic ER stress responses to promote NAFLD progression[J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2561-2573. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325013.
- [8] 吴秀华, 郑文洁. 巨噬细胞极化[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2017, 11(2): 161-165. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2017.02.011.
WU XH, ZHENG WJ. Research progress of macrophage polarization[J]. *Chin J Allergy Clin Immunol*, 2017, 11(2): 161-165. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2017.02.011.
- [9] 邓银芝, 倪利华. 肝脏缺血再灌注损伤的机制及防治策略的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2023, 33(2): 109-115. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.02.020.
DENG YZ, NI LH. Research progress on the mechanism and prevention strategies of hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Microcirc*, 2023, 33(2): 109-115. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2023.02.020.
- [10] JIMÉNEZ-CASTRO MB, CORNIDE-PETRONIO ME, GRACIA-SANCHO J, et al. Inflammasome-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1131. DOI: 10.3390/cells8101131.
- [11] CAI J, ZHANG X, CHEN P, et al. The ER stress sensor inositol-requiring enzyme 1 α in Kupffer cells promotes hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(1): 101532. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101532.
- [12] XU X, WANG M, LI JZ, et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates hepatic ischemia reperfusion injury by suppressing the function of Kupffer cells in mice[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 106: 1271-1281. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.06.046.
- [13] ZHOU H, ZHU J, YUE S, et al. The dichotomy of endoplasmic reticulum stress response in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Transplantation*, 2016, 100(2): 365-372. DOI: 10.1097/TP.0000000000001032.
- [14] LI F, GUAN Z, GAO Y, et al. ER stress promotes mitochondrial calcium overload and activates the ROS/NLRP3 axis to mediate fatty liver ischemic injury[J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(4): e0399. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000399.
- [15] RAO Z, SUN J, PAN X, et al. Hyperglycemia aggravates hepatic ischemia and reperfusion injury by inhibiting liver-resident macrophage M2 polarization via C/EBP homologous protein-mediated endoplasmic reticulum stress[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1299. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01299.
- [16] ZHOU S, RAO Z, XIA Y, et al. CCAAT/Enhancer-binding protein homologous protein promotes ROS-mediated liver ischemia and reperfusion injury by inhibiting mitophagy in hepatocytes[J]. *Transplantation*, 2023, 107(1): 129-139. DOI: 10.1097/TP.00000000000004244.
- [17] LEI Y, WAN S, LIU H, et al. ARRB1 suppresses the activation of hepatic macrophages via modulating endoplasmic reticulum stress in lipopolysaccharide-induced acute liver injury[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 223. DOI: 10.1038/s41420-021-00615-9.
- [18] ZHONG W, RAO Z, XU J, et al. Defective mitophagy in aged macrophages promotes mitochondrial DNA cytosolic leakage to activate STING signaling during liver sterile inflammation[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(6): e13622. DOI: 10.1111/acel.13622.
- [19] ZHAN Y, XU D, TIAN Y, et al. Novel role of macrophage TXNIP-mediated CYLD-NRF2-OASL1 axis in stress-induced liver inflammation and cell death[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(9): 100532. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100532.
- [20] 胡浩然, 徐健, 周浩明. STING 信号通路在缺血-再灌注损伤中的作用研究进展[J]. *器官移植*, 2022, 13(5): 591-596. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.007.
HU HR, XU J, ZHOU HM. Research progress on the role of STING signal pathway in ischemia-reperfusion injury[J]. *Organ Transplant*, 2022, 13(5): 591-596. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.05.007.
- [21] 阳韬, 王潇, 蒋龙凤, 等. 巨噬细胞的异质性在非酒精性脂肪性肝病和非酒精性脂肪性肝炎疾病进展中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2023, 31(7): 770-775. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220428-00223.
YANG T, WANG X, JIANG LF, et al. Macrophage heterogeneity role in NAFLD and NASH disease progression[J]. *Chin J Hepatol*, 2023, 31(7): 770-775. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220428-00223.
- [22] WANG Q, BU Q, XU Z, et al. Macrophage ATG16L1 expression suppresses metabolic dysfunction-associated steatohepatitis progression by promoting lipophagy[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2024, 30(3): 515-538. DOI: 10.3350/cmh.2024.0107.
- [23] WANG Y, ZHOU X, ZHAO D, et al. Berberine inhibits free fatty acid and LPS-induced inflammation via modulating ER stress response in macrophages and hepatocytes[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232630. DOI: 10.1371/journal.pone.0232630.
- [24] HAN CY, RHO HS, KIM A, et al. FXR inhibits endoplasmic reticulum stress-induced NLRP3 inflammasome in hepatocytes and ameliorates liver injury[J]. *Cell Rep*, 2018, 24(11): 2985-2999. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.07.068.
- [25] WANG Q, ZHOU H, BU Q, et al. Role of XBP1 in regulating the progression of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(2): 312-325. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.02.031.
- [26] SHI Y, SU W, ZHANG L, et al. TGR5 regulates macrophage inflammation in nonalcoholic steatohepatitis by modulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 609060. DOI: 10.3389/fimmu.2020.609060.

- [27] TORIGUCHI K, HATANO E, TANABE K, et al. Attenuation of steatohepatitis, fibrosis, and carcinogenesis in mice fed a methionine-choline deficient diet by CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein deficiency[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5): 1109-1118. DOI: 10.1111/jgh.12481.
- [28] AKAZAWA Y, NAKAO K. To die or not to die: death signaling in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2018, 53(8): 893-906. DOI: 10.1007/s00535-018-1451-5.
- [29] MARION-LETELLIER R, SAVOYE G, GHOSH S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785: 44-49. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.11.004.
- [30] LUO W, XU Q, WANG Q, et al. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44612. DOI: 10.1038/srep44612.
- [31] CAO W, ZHANG T, FENG R, et al. Hoxa5 alleviates obesity-induced chronic inflammation by reducing ER stress and promoting M2 macrophage polarization in mouse adipose tissue[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 7029-7042. DOI: 10.1111/jcmm.14600.
- [32] 张佳怡, 孙亚朦, 陈姝延, 等. 肝纤维化逆转: 更多证据更多挑战[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(6): 569-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220510-00255.
- ZHANG JY, SUN YM, CHEN SY, et al. Reversal of hepatic fibrosis: more evidence and more challenges[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(6): 569-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20220510-00255.
- [33] JOSHI S, SINGH AR, WONG SS, et al. Rac2 is required for alternative macrophage activation and bleomycin induced pulmonary fibrosis; a macrophage autonomous phenotype[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182851. DOI: 10.1371/journal.pone.0182851.
- [34] PAN B, LIU G, JIANG Z, et al. Regulation of renal fibrosis by macrophage polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(3): 1062-1069. DOI: 10.1159/000373932.
- [35] WANG Q, ZHU X, LI Z, et al. ATF6 promotes liver fibrogenesis by regulating macrophage-derived interleukin-1 α expression[J]. *Cell Immunol*, 2021, 367: 104401. DOI: 10.1016/j.cellimm.2021.104401.
- [36] WANG Q, BU Q, LIU M, et al. XBP1-mediated activation of the STING signalling pathway in macrophages contributes to liver fibrosis progression[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(11): 100555. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100555.
- [37] 海龙, 马丽娜, 雒夏, 等. microRNA-933 对 LX-2 细胞凋亡和增殖的影响及其分子机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(7): 1382-1389. DOI: 10.12449/JCH240716.
- HAI L, MA LN, LUO X, et al. Effect of miRNA-933 on the apoptosis and proliferation of LX-2 cells and its molecular mechanism[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(7): 1382-1389. DOI: 10.12449/JCH240716.
- [38] DUAN M, YANG Y, PENG S, et al. C/EBP homologous protein (CHOP) activates macrophages and promotes liver fibrosis in *Schistosoma japonicum*-infected mice[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 5148575. DOI: 10.1155/2019/5148575.
- [39] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(4): 429-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240415-00203.
- Department of Medical Administration of National Health Commission of the People's Republic of China. Guideline for diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(4): 429-478. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240415-00203.
- [40] 颜媛媛, 何苗, 魏敏杰. 内质网应激与肿瘤细胞耐药的相关机制[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(4): 461-464. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2015.04.005.
- YAN YY, HE M, WEI MJ. Correlations of endoplasmic reticulum stress and cancer drug resistance[J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2015, 31(4): 461-464. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2015.04.005.
- [41] SCAIEWICZ V, NAHMIAS A, CHUNG RT, et al. CCAAT/enhancer-binding protein homologous (CHOP) protein promotes carcinogenesis in the DEN-induced hepatocellular carcinoma model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81065. DOI: 10.1371/journal.pone.0081065.
- [42] PAVLOVIĆ N, KOPSIDA M, GERWINS P, et al. Inhibiting P2Y12 in macrophages induces endoplasmic reticulum stress and promotes an anti-tumoral phenotype[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8177. DOI: 10.3390/ijms21218177.
- [43] WU X, FAN X, MIYATA T, et al. Recent advances in understanding of pathogenesis of alcohol-associated liver disease[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18: 411-438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435.
- [44] PARK JK, SHAO M, KIM MY, et al. An endoplasmic reticulum protein, Nogo-B, facilitates alcoholic liver disease through regulation of kupffer cell polarization[J]. *Hepatology*, 2017, 65(5): 1720-1734. DOI: 10.1002/hep.29051.
- [45] WANG Y, SHE S, LI W, et al. Inhibition of cGAS-STING pathway by stress granules after activation of M2 macrophages by human mesenchymal stem cells against drug induced liver injury[J]. *Mol Immunol*, 2024, 165: 42-54. DOI: 10.1016/j.molimm.2023.12.005.
- [46] LIU Z, WANG M, WANG X, et al. XBP1 deficiency promotes hepatocyte pyroptosis by impairing mitophagy to activate mtDNA-cGAS-STING signaling in macrophages during acute liver injury[J]. *Redox Biol*, 2022, 52: 102305. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102305.
- [47] HOU X, LIU Q, GAO Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor reprograms macrophages to ameliorate acetaminophen-induced acute liver injury via p38 MAPK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 100. DOI: 10.1038/s41419-022-04555-9.

(收稿日期: 2024-07-22)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)