

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH240528

CC亚族趋化因子及其受体在慢性肝病中的作用及机制

张子欣^{1,2}, 李 晖¹, 王佳慧², 陶雨静^{1,2}, 曾小晏^{1,2}

1 成都中医药大学附属医院中心实验室, 成都 610072

2 成都中医药大学临床医学院, 成都 610072

通信作者: 李晖, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

摘要: 近年来,慢性肝病的发病率持续上升,如慢性乙型肝炎、非酒精性脂肪性肝病、肝纤维化、肝硬化、肝细胞癌等,且发病年龄逐渐呈现低龄化趋势。目前许多CC亚族趋化因子在慢性肝病中的作用得到了证实,本文对近年来影响慢性肝病的CC亚家族趋化因子及其受体的研究进展进行总结,探讨其在慢性肝病中的应用潜力,以为慢性肝病的防治研究提供新思路。

关键词: 肝疾病; 趋化因子类; 受体, 趋化因子

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82274323)

Role and mechanism of CC chemokines and their receptors in chronic liver diseases

ZHANG Zixin^{1,2}, LI Hui¹, WANG Jiahui², TAO Yujing^{1,2}, ZENG Xiaoyan^{1,2}. (1. Central Laboratory, The Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Corresponding author: LI Hui, 1400124746@qq.com (ORCID: 0000-0002-5919-1396)

Abstract: In recent years, the incidence rate of chronic liver diseases continues to rise, such as chronic hepatitis B, nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, and the age of onset gradually becomes younger. At present, the role of many CC chemokines in chronic liver diseases has been confirmed. This article summarizes the research advances in CC chemokines and their receptors that affect chronic liver diseases in recent years and explore their potential application in chronic liver diseases, so as to provide new ideas for the prevention and treatment of chronic liver diseases.

Key words: Liver Diseases; Chemotactic Factors; Receptors, Chemokine

Research funding: General Program of the National Natural Science Foundation of China (82274323)

趋化因子是一种小肝素结合蛋白,分子量为7~13 kD,在氨基酸序列上具有20%~70%的同源性,具有趋化介质和细胞因子的双重功能。趋化因子根据前2个半胱氨酸残基在整体蛋白的氨基酸序列中的位置被划分为CC类(不插入其他氨基酸残基)、CXC类(插入1个氨基酸残基)、CX3C类(插入3个其他氨基酸)和C类(N端仅1个C)4个亚家族^[1]。根据所偶联的配体不同,将目前已发现的20余种趋化因子受体也分为4个家族,即CCR、CXCR、CX3CR和XCR;趋化因子受体数量少于趋化因子,大多数受体均可与多个趋化因子结合,该特性正是

趋化因子调控网络复杂性和多功能性的基础之一。趋化因子与具有7个跨膜结构域的G蛋白偶联细胞表面受体结合,可参与器官纤维化、肿瘤生长等多种病理生理过程,在炎症、感染、纤维形成、癌症及代谢相关性疾病中均发挥作用^[2-3]。

1 CC亚族趋化因子及其受体简介

CC趋化因子亚家族共有28个成员,是趋化因子家族中成员最多、研究最广泛的一大类细胞因子^[4],其主要功能为趋化单核细胞^[5]。CC趋化因子在功能上分为

2类,一类是在机体处于稳态时持续性表达,以维持白细胞稳定运输;另一类发挥促炎作用,在炎症反应时,被激活的细胞产生大量趋化因子,以招募白细胞定向迁移^[6]。

趋化因子主要通过受体结合发挥生物学效应,趋化因子的主要目标是骨髓源性细胞,趋化因子受体也在其他类型细胞中表达,包括内皮细胞、平滑肌细胞、基质细胞、神经元和上皮细胞^[7-8]。CC类趋化因子配体(CCL)被CCR识别,CCR是只含1条肽链的糖蛋白,属于蛋白偶联受体家族。CCR与趋化因子结合,通过信号传导产生细胞趋化反应,诱导细胞向特定部位迁移,在各类免疫反应中发挥重要作用^[9]。

2 CC亚族趋化因子及其受体在慢性肝病中的作用

2.1 CC亚族趋化因子及其受体与慢性乙型肝炎 HBV

是一种嗜肝DNA病毒,是引起病毒性肝炎的主要病原微生物^[10],干扰素- α (IFN- α)和核苷类似物可有效抑制HBV复制,但由于共价闭合环状DNA的存在,目前并不能完全清除病毒。

CC亚家族趋化因子在HBV感染的发病机制中发挥重要作用。伴严重肝损伤的慢性乙型肝炎患者血清中CCL5的表达水平升高,而肝硬化患者血清中的CCL5表达水平显著降低^[11];CCL15的高表达与HCC患者的不良预后显著相关^[12];转染HBV的细胞与单核细胞衍生的树突状细胞接触后可以诱导CCL17和CCL22的产生,有利于辅助性T淋巴细胞17(Th17)、细胞毒性T淋巴细胞募集到慢性乙型肝炎患者的肝组织中^[13];CCL16可能通过使肝星状细胞(HSC)失活抑制肝硬化的进展,慢性乙型肝炎和HBV相关肝硬化患者的血浆中CCL16水平显著下降,提示CCL16可作为肝硬化患者发生和进展的标志物^[14];CCL19可使慢性乙型肝炎患者的抗原应答性IFN- γ ⁺CD8⁺T淋巴细胞的应答频率提高约2倍,有助于清除HBV并减轻肝脏炎症,小鼠过表达CCL19,可能通过增加肝内CD8⁺T淋巴细胞,快速清除肝内HBV^[15];最近研究^[16]结果显示,阻断CCR4可重建T淋巴细胞抗病毒的免疫应答,并限制调节性T淋巴细胞(Treg)的免疫抑制功能,CCR4有望成为慢性乙型肝炎的潜在治疗靶点。

CC亚族趋化因子及其受体是HBV感染的重要介质,在免疫调节中发挥关键作用,但具体机制仍不十分明确,需要进一步研究证实。

2.2 CC亚族趋化因子及其受体与肝纤维化/肝硬化

CC亚族趋化因子及其受体可招募多种炎症细胞进入损伤的肝脏,通过释放促炎介质诱导肝细胞凋亡和HSC激

活,在肝纤维化发生、进展为肝硬化的过程中发挥重要作用。CCR8是CCL1和CCL18的受体,CCR8可促进炎症单核细胞向损伤肝脏迁移,并使其分化为具有促炎表型的巨噬细胞;在CCl₄或外科胆管结扎诱导的肝纤维化小鼠模型中,CCR8表达上调,发挥促纤维化作用,CCR8表达缺陷可使肝内单核/巨噬细胞数量下降,改善肝细胞凋亡,减轻肝细胞损伤和肝纤维化;CCR8和CCL1的相互作用与肝纤维化进展相关,而CCR8和另一配体CCL18的相互作用则与肺纤维化相关^[17]。

CCL2-CCR2信号轴目前已成为肝纤维化的潜在治疗靶点。CCL2与其受体CCR2结合,可招募单核-巨噬细胞到损伤的肝脏^[18];肝纤维化发生后CCL2高表达,抑制CCL2的表达,可减少肝纤维化-肝细胞癌(HCC)动物模型中的I型胶原、IV型胶原和病理性血管生成,从而改善肝脏结构紊乱^[19];糖皮质激素诱导的亮氨酸拉链具有类似糖皮质激素的抗炎作用,可通过抑制CCL2的表达而减少白细胞向肝脏的招募以改善肝纤维化^[20]。值得注意的是,一方面,CCL2-CCR2信号轴可导致巨噬细胞向M2表型转化,使之表达高水平的CCR2,激活HSC;另一方面,活化的HSC通过分泌CCL2,也可促进M2表型巨噬细胞的形成,形成恶性循环,从而加重肝纤维化^[21]。

CCL3主要由肝脏中的M1型巨噬细胞分泌,与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)等多种疾病相关^[22]。慢性肝损伤后CCL3表达水平升高,CCL3敲除可减轻肝纤维化;在由CCl₄或蛋氨酸和胆碱缺乏饮食诱导的小鼠肝纤维化模型中,CCL3的表达促进了HSC的增殖和迁移。此外,在高胆固醇、高脂肪饮食诱导的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和肝纤维化小鼠模型中,CCL3促进巨噬细胞迁移到肝脏,分化为M1表型,CCL3缺乏可减轻小鼠肝纤维化^[23]。同CCL3类似,CCL5也发挥促纤维化作用;慢性肝病患者以及CCl₄、外科胆管结扎诱导的肝纤维化小鼠模型中CCL5表达水平上调,CCL5可通过促进活性氧(ROS)的产生、蛋白激酶B(Akt)和细胞外信号调节激酶(ERK)的信号传导,诱导HSC迁移。此外,CCL5还可在纤维化和伤口愈合过程中,招募CCR5阳性的肝祖细胞^[4]。CCR5和CCR1是CCL3、CCL5的受体,CCR1主要在巨噬细胞中表达,而CCR5则同时在纤维化肝中的巨噬细胞和HSC中表达,在慢性肝损伤的情况下这些受体可促进肝纤维化^[4]。Cenicriviroc(CVC)是一种CCR2/CCR5双拮抗剂,可通过抑制炎症性FSCN1⁺巨噬细胞、HERC6⁺中性粒细胞的肝脏积聚以改善细胞外基质沉积和肝纤维化,其抗纤维化作用归因于使CCR2-STAT1/

NF- κ B/ERK 信号通路失活,从而抑制促纤维化基因转录^[24]。

CCL25 通与 CCR9 结合,与活化的巨噬细胞、树突状细胞和胸腺细胞的趋化活性相关^[25]。CCL25-CCR9 信号轴在 NASH 小鼠巨噬细胞招募和肝纤维化形成中发挥重要作用。HSC 中缺乏 CCR9 可减轻肝纤维化,而使用 CCR9 拮抗剂可阻碍肝纤维化进展;NASH 患者中可见血清中 CCL25、肝脏中 CCL25 和 CCR9 升高^[26]。

CCL20 通过招募巨噬细胞和 HSC,并通过激活 HSC,发挥促炎和促肝纤维化的作用^[27];阻断或抑制 CCL20 表达可显著降低 I 型胶原、III 型胶原、 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白、结缔组织生长因子、金属蛋白酶 2、基质金属蛋白酶组织抑制剂 1 和 CCR6 的表达水平^[28]。CCR6 是 CCL20 的唯一受体,但在慢性肝损伤和肝纤维化形成过程中二者作用相反,CCR6 依赖 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞进入损伤肝脏,抑制肝脏炎症和肝纤维化,促进 HSC 凋亡;CCR6 缺乏导致 CD4⁺T 淋巴细胞和单核/巨噬细胞招募增加,炎性 M1 型巨噬细胞因子升高,Th17⁺型 T 淋巴细胞减少,加剧肝脏炎症^[29]。

最近研究^[30]发现,从肝纤维化小鼠分离的 HSC 中 CCL11 水平升高,但在肝细胞或 Kupffer 细胞中未见升高;RNA 测序显示,CCL11 可能通过刺激 Jagged 1 的转录以调节 HSC 的活化,Jagged 1 的重组恢复了 CCL11^{-/-}小鼠的纤维化反应,CCL11 有望成为肝纤维化的潜在治疗靶点。

肝纤维化是肝硬化的必经阶段。大部分 CC 亚族趋化因子及其受体具有促纤维化作用,可通过诱导单核/巨噬细胞、中性粒细胞、免疫细胞进入损伤的肝脏,促进病理性血管生成,促进 HSC 迁移、增殖和激活,上调促纤维化细胞因子等机制加重肝纤维化;CCL20 也具有促炎和促肝纤维化的作用,但其受体 CCR6 却与其作用相反,其在肝纤维化中的作用机制仍需进一步探讨。

2.3 CC 亚族趋化因子及其受体与 HCC 癌症进展与炎症及病理性血管生成密切相关,多种趋化因子如 CCL2、CCL5 等参与其中^[31]。高浓度 CCL2 及其受体可对单核/巨噬细胞积聚、炎症过程启动以及纤维蛋白生成产生影响,并可促进癌症的发生^[32];并发 HCC 的肝硬化患者血清中的 CCL4、CCL5 水平高于无 HCC 的肝硬化患者,因此,CCL4、CCL5 有望成为 HCC 诊断的潜在生物标志物,其中后者的灵敏度和特异度更高^[33]。应用组织微阵列分析 CCL14 在 HCC 患者中的表达发现,与肿瘤周围组织相比,肿瘤组织中的 CCL14 减少,根据 HCC 患者肿瘤组织中 CCL14 的表达情况分为 CCL14 高表达组和 CCL14 低表达组,生存分析结果提示,CCL14 的低表达与肿瘤

患者预后不良有关,而 CCL14 的过表达可抑制癌细胞的增殖,并促进癌细胞的凋亡^[34]。上述结果表明,CCL14 作为一种肿瘤抑制因子,可用于判断 HCC 患者的预后。此外,趋化因子对淋巴细胞和肿瘤相关巨噬细胞群的募集是导致癌症进展的另一个关键过程^[35]。CCL3 可以向 HCC 募集白细胞,CCL3 基因缺失小鼠 HCC 发生率降低^[36]。上述研究结果有望为早期诊断、治疗 HCC 提供新的靶点。

2.4 CC 亚族趋化因子及其受体与 NAFLD NAFLD、类风湿性关节炎等多种炎症性疾病的进展与 CCL3 及其受体 CCR1 和 CCR5 表达增加有关^[22, 37]。在高胆固醇、高脂饮食喂养的小鼠模型中,CCL3 在外周血和肝脏中的表达水平平均升高,其主要来源是肝脏的 M1 表型巨噬细胞;CCL3 的基因缺失可通过减少巨噬细胞募集,恢复肝脏中替代性巨噬细胞活化,从而减轻高胆固醇、高脂饮食诱导的 NASH。此外,骨髓细胞中 CCL3 的特异性缺失也可缓解高胆固醇、高脂饮食诱导的 NASH^[23]。上述研究结果表明,CCL3 可能是 NAFLD 进展的一个致病因素。茯苓多糖具有抗炎和免疫调节的作用,可通过调节肠道微生物群和下调 NF- κ B/CCL3-CCR1 轴阻止 NASH 的发展^[38]。多靶点药物联合治疗可能会成为 NAFLD 未来的治疗方式。

CVC 是 CCR2/CCR5 双重拮抗剂,在 CENTAUR II b 期研究(NCT02217475)^[39]中,CVC 治疗 NASH 和肝纤维化患者显示出良好的安全性和耐受性,且在不加重 NASH 的情况下改善了肝纤维化。但一项 CVC III 期临床试验^[40]的中期结果显示,CVC 治疗 1 年后并未表现出持续的抗纤维化效果,导致其在 NASH 中作为单一疗法的研究终止,这体现了 CC 亚族趋化因子在 NAFLD 发展过程中调控的复杂性。最近有研究^[41]发现,新型口服 CCR2/CCR5 拮抗剂 BMS-687681 可通过减少单核细胞浸润和改变肝巨噬细胞亚群,改善纤维化;成纤维细胞生长因子 21 可通过调节脂质和葡萄糖代谢以改善 NASH,CCR2/CCR5 拮抗剂和成纤维细胞生长因子 21 类似物联合治疗比单一药物治疗更有效。NASH 患者血清及肝脏中的 CCL25 水平升高,肝脏中 CCR9 水平也升高;CCL25 可在 CD31⁺/LYVE1⁺肝窦内皮细胞中表达,而 CCR9 可在肝内 CD68⁺巨噬细胞和 GFAP⁺/ α -SMA⁺HSC 中表达;CCR9 拮抗剂 Vercirnon(CX282-B)能够改善高脂饮食喂养的小鼠模型的 NASH 和二乙基亚硝胺诱导的 HCC 进展^[26],提示 CCR9 可能会成为 NAFLD 潜在治疗靶点,但仍需大量临床试验证实。

总结 CC 亚族趋化因子及其受体在慢性肝病中的作用见表 1,其抗慢性肝病的作用机制见图 1。

表1 CC亚族趋化因子及其受体在慢性肝病中的作用
Table 1 Role of CC subfamily chemokines and receptors in chronic liver disease

趋化因子	趋化因子受体	在慢性肝病中的作用
CCL1	CCR8	CCR8促进炎症性单核细胞向损伤肝脏的迁移,并使其分化为具有促炎表型的巨噬细胞,发挥促纤维化作用
CCL2	CCR2	CCL2与其受体CCR2结合招募单核-巨噬细胞到损伤的肝脏,抑制CCL2的表达,可减少肝纤维化-HCC动物模型中的I型胶原、IV型胶原和病理性血管生成,从而改善肝脏结构紊乱,高浓度CCL2及其受体可对单核/巨噬细胞积聚、炎症过程启动以及纤维蛋白生成产生影响,并促进癌症的发生
CCL3/ CCL5	CCR1/ CCR5	CCL3表达促进了HSC的增殖和迁移、促进巨噬细胞浸润到肝脏,分化为M1表型,CCL3缺乏可减轻小鼠肝纤维化。CCL3可以向HCC募集白细胞,促进HCC的发生。CCL3是NAFLD进展的致病因素。CCL5可通过ROS的产生、Akt/ERK的信号传导,诱导HSC迁移;并在纤维化和伤口愈合过程中,招募CCR5阳性的肝祖细胞。CCR5和CCR1在慢性肝损伤的情况下可以促进肝纤维化。CVC是CCR2/CCR5双重拮抗剂,通过抑制炎症性FSCN1 ⁺ 巨噬细胞和HERC6 ⁺ 中性粒细胞的肝脏积聚来改善细胞外基质沉积和肝纤维化。CCL5为HCC诊断的潜在生物标志物,CCL5的灵敏度和特异度较CCL4更高
CCL4		CCL4为HCC诊断的潜在生物标志物
CCL11		CCL11通过刺激Jagged 1的转录以调节HSC的活化,发挥促纤维化的作用
CCL14		CCL14为肿瘤抑制因子,可用于判断HCC患者的预后
CCL15		CCL15的高表达与HCC患者的不良预后相关
CCL16		CCL16通过使HSC失活抑制肝硬化的进展,并可作为肝硬化发生、进展的标志物
CCL17	CCR4	CCL17可募集Th17细胞、细胞毒性T淋巴细胞到慢性乙型肝炎患者的肝组织中,阻断CCR4可重建T淋巴细胞抗病毒的免疫应答,并限制Treg的免疫抑制功能,有望成为慢性乙型肝炎的潜在治疗靶点
CCL19		过表达CCL19,可通过增加肝内CD8 ⁺ T淋巴细胞,快速清除肝内HBV
CCL20	CCR6	CCL20可招募巨噬细胞和HSC,并通过激活HSC,发挥促炎及促肝纤维化的作用
CCL25	CCR9	在NASH小鼠巨噬细胞招募和肝纤维化形成中发挥重要作用。CCR9拮抗剂可阻碍肝纤维化、脂肪性肝炎和HCC进展

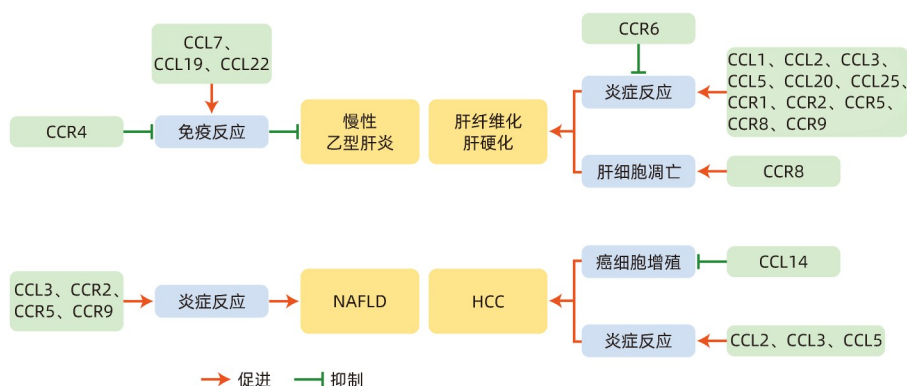


图1 CC亚族趋化因子及其受体在慢性肝病中的作用机制
Figure 1 Mechanism of CC subfamily chemokines and receptors in chronic liver disease

3 小结

CC亚族趋化因子已被证实参与慢性肝病的发生和进展,但具体作用较为复杂。CC亚族趋化因子对HBV治疗作用目前尚缺乏依据,CCR4可重建T淋巴细胞抗病毒的免疫反应,并限制Treg的免疫抑制功能,有望成为治疗慢性乙型肝炎的潜在治疗靶点,但仍需更深入的研究证实;大部分CC趋化因子及其受体具有促纤维化作用,例如CCL1-CCR8、CCL2-CCR2、CCL3/CCL5-CCR1/CCR5、CCL11、CCL20、CCL25-CCR9;CCL20具有促炎、

促肝纤维化的作用,但其受体CCR6却与其作用相反,因此,趋化因子在肝纤维化的作用仍需进一步深入研究。HCC早期的检出率很低,目前现有的筛查诊断方法仅限于影像学诊断和肝组织活检,非侵入性诊断方法的灵敏度、特异度不甚理想,因此寻求早期诊断肝癌的特异性生物标志物以及治疗方法具有重要意义。目前,CCL2、CCL4、CCL5以及CCL14等趋化因子在HCC的诊疗中已展现研发潜力,继续深入研究这些趋化因子有望早期诊断及治疗HCC。近年来大量基础和临床研究表明趋化因子及其受体参与NAFLD疾病进展,很多临床试验和药

物开发正在进行中,开发抑制趋化因子或其受体的药物以及多靶点药物联合治疗可能会成为未来治疗 NAFLD 的新方向,但仍需进一步研究。

目前临床对于慢性肝病的治疗仍面临很多困难,CC 亚族趋化因子及其受体招募炎症细胞所涉及的信号通路,以及如何进行阻断仍需进一步研究,这可能会为慢性肝病治疗提供有效的治疗靶点,从而进一步研发有效的治疗慢性肝病的药物。此外,CC 亚族趋化因子及其受体在自身免疫性肝病中的作用尚缺乏研究依据,作用还不明确,需要进一步探讨。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 张子欣负责撰写论文;王佳慧,陶雨静,曾小晏参与收集文献,修改论文;李晖负责拟定写作思路,指导文章撰写并最后定稿。

参考文献:

- GRIFFITH JW, SOKOL CL, LUSTER AD. Chemokines and chemokine receptors: Positioning cells for host defense and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 659-702. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120145.
- EDDERKAOUI B. Potential role of chemokines in fracture repair[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 39. DOI: 10.3389/fendo.2017.00039.
- FAHEY S, DEMPSEY E, LONG A. The role of chemokines in acute and chronic hepatitis C infection[J]. *Cell Mol Immunol*, 2014, 11(1): 25-40. DOI: 10.1038/cmi.2013.37.
- WASMUTH HE, TACKE F, TRAUTWEIN C. Chemokines in liver inflammation and fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3): 215-225. DOI: 10.1055/s-0030-1255351.
- GUSTAVSSON M. New insights into the structure and function of chemokine receptor: Chemokine complexes from an experimental perspective[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 107(6): 1115-1122. DOI: 10.1002/JLB.2MR1219-288R.
- CHARO IF, RANSOHOFF RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 610-621. DOI: 10.1056/NEJMra052723.
- BAGGIOLINI M, LOETSCHER P. Chemokines in inflammation and immunity[J]. *Immunol Today*, 2000, 21(9): 418-420. DOI: 10.1016/S0167-5699(00)01672-8.
- SALLUSTO F, MACKAY CR, LANZAVECCHIA A. The role of chemokine receptors in primary, effector, and memory immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 593-620. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.593.
- WHITE GE, IQBAL AJ, GREAVES DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation: Therapeutic opportunities and pharmacological challenges[J]. *Pharmacol Rev*, 2013, 65(1): 47-89. DOI: 10.1124/pr.111.005074.
- SEEGER C, MASON WS. Molecular biology of hepatitis B virus infection[J]. *Virology*, 2015, 479-480: 672-686. DOI: 10.1016/j.virol.2015.02.031.
- HU LS, ZHU Y, ZHANG JQ, et al. Potential circulating biomarkers of circulating chemokines CCL5, MIP-1 β and HA as for early detection of cirrhosis related to chronic HBV (hepatitis B virus) infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 523. DOI: 10.1186/s12879-019-4130-0.
- LI Y, WANG CM, ZHAO T, et al. Hepatitis B virus X protein modulates chemokine CCL15 upregulation in hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2021, 21(16): 2198-2203. DOI: 10.2174/1871520621666210302083407.
- ZHANG K, LIU YQ, YANG XA, et al. HBV promotes the recruitment of IL-17 secreting T cells via chemokines CCL22 and CCL17[J]. *Liver Int*, 2020, 40(6): 1327-1338. DOI: 10.1111/liv.14438.
- ZHUO JY, LU D, LIN ZY, et al. CC motif chemokine ligand 16 inhibits the progression of liver cirrhosis via inactivating hepatic stellate cells[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2020, 19(5): 440-448. DOI: 10.1016/j.hbpd.2019.12.006.
- YAN Y, ZHAO W, LIU W, et al. CCL19 enhances CD8⁺ T-cell responses and accelerates HBV clearance[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(8): 769-785. DOI: 10.1007/s00535-021-01799-8.
- KHANAM A, GHOSH A, CHUA JV, et al. Blockade of CCR4 breaks immune tolerance in chronic hepatitis B patients by modulating regulatory pathways[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 271. DOI: 10.1186/s12967-023-04104-8.
- LIU HJ, GUAN QZ, ZHAO P, et al. TGF- β -induced CCR8 promoted macrophage transdifferentiation into myofibroblast-like cells[J]. *Exp Lung Res*, 2022: 1-14. DOI: 10.1080/01902148.2022.2055227.
- LI L, WEI W, LI ZZ, et al. The spleen promotes the secretion of CCL2 and supports an M1 dominant phenotype in hepatic macrophages during liver fibrosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(2): 557-574. DOI: 10.1159/000495276.
- BARTNECK M, SCHRAMMEN PL, MÖCKEL D, et al. The CCR2⁺ macrophage subset promotes pathogenic angiogenesis for tumor vascularization in fibrotic livers[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(2): 371-390. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2018.10.007.
- FLAMINI S, SERGEEV P, VIANA de BARROS Z, et al. Glucocorticoid-induced leucine zipper regulates liver fibrosis by suppressing CCL2-mediated leukocyte recruitment[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(5): 421. DOI: 10.1038/s41419-021-03704-w.
- XI S, ZHENG X, LI X, et al. Activated hepatic stellate cells induce infiltration and formation of CD163⁺ macrophages via CCL2/CCR2 pathway[J]. *Front Med (Lausanne)*. 2021, 8: 627927. DOI: 10.3389/fmed.2021.627927.
- DU PLESSIS J, KORF H, van PELT J, et al. Pro-inflammatory cytokines but not endotoxin-related parameters associate with disease severity in patients with NAFLD[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0166048. DOI: 10.1371/journal.pone.0166048.
- XU L, CHEN YP, NAGASHIMADA M, et al. CC chemokine ligand 3 deficiency ameliorates diet-induced steatohepatitis by regulating liver macrophage recruitment and M1/M2 status in mice[J]. *Metabolism*, 2021, 125: 154914. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154914.
- GUO YK, ZHAO C, DAI WT, et al. C-C motif chemokine receptor 2 inhibition reduces liver fibrosis by restoring the immune cell landscape[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(8): 2572-2587. DOI: 10.7150/ijbs.83530.
- IGAKI K, KOMOIKE Y, NAKAMURA Y, et al. MLN3126, an antagonist of the chemokine receptor CCR9, ameliorates inflammation in a T cell mediated mouse colitis model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 60: 160-169. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.04.049.
- MORIKAWA R, NAKAMOTO N, AMIYA T, et al. Role of CC chemokine receptor 9 in the progression of murine and human non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 74(3): 511-521. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.033.
- HANSON A, PIRAS IS, WILHELMSEN D, et al. Chemokine ligand 20 (CCL20) expression increases with NAFLD stage and hepatic stellate cell activation and is regulated by miR-590-5p[J]. *Cytokine*, 2019, 123: 154789. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154789.
- HEO YJ, CHOI SE, LEE NM, et al. CCL20 induced by visfatin in macrophages via the NF- κ B and MKK3/6-p38 signaling pathways contributes to hepatic stellate cell activation[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4285-4293. DOI: 10.1007/s11033-020-05510-7.
- KISSELEVA T, BRENNER D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(3): 151-166. DOI: 10.1038/s41575-020-00372-7.
- KONG M, DONG WH, KANG AQ, et al. Regulatory role and translational potential of CCL11 in liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2023, 78(1): 120-135. DOI: 10.1097/HEP.000000000000287.
- PROOST P, WUYTS A, van DAMME J. The role of chemokines in inflammation[J]. *Int J Clin Lab Res*, 1996, 26(4): 211-223. DOI: 10.1007/BF02602952.

- [32] 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. DOI: 10.1186/1755-1536-5-S1-S27.
- [33] DEBES JD, ROMAGNOLI PA, PRIETO J, et al. Serum biomarkers for the prediction of hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(7): 1681. DOI: 10.3390/cancers13071681.
- [34] ZHU MX, XU WY, WEI CY, et al. CCL14 serves as a novel prognostic factor and tumor suppressor of HCC by modulating cell cycle and promoting apoptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 796. DOI: 10.1038/s41419-019-1966-6.
- [35] EHLING J, TACKE F. Role of chemokine pathways in hepatobiliary cancer[J]. *Cancer Lett*, 2016, 379(2): 173-183. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.06.017.
- [36] YANG XQ, LU PR, FUJII C, et al. Essential contribution of a chemokine, CCL3, and its receptor, CCR1, to hepatocellular carcinoma progression[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(8): 1869-1876. DOI: 10.1002/ijc.21596.
- [37] PAN XF, CHIWANDA KAMINGA A, LIU AZ, et al. Chemokines in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1802. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01802.
- [38] TAN YY, YUE SR, LU AP, et al. The improvement of nonalcoholic steatohepatitis by *Poria cocos* polysaccharides associated with gut microbiota and NF- κ B/CCL3/CCR1 axis[J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154208. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154208.
- [39] RATZIU V, SANYAL A, HARRISON SA, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: Final analysis of the phase 2b CENTAUR study[J]. *Hepatology*, 2020, 72(3): 892-905. DOI: 10.1002/hep.31108.
- [40] WIERING L, TACKE F. Treating inflammation to combat non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Endocrinol*, 2022, 256(1): e220194. DOI: 10.1530/JOE-22-0194.
- [41] PUENGEL T, LEFERE S, HUNDERTMARK J, et al. Combined therapy with a CCR2/CCR5 antagonist and FGF21 analogue synergizes in ameliorating steatohepatitis and fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(12): 6696. DOI: 10.3390/ijms23126696.

收稿日期: 2023-10-19; 录用日期: 2023-12-12

本文编辑: 邢翔宇

引证本文: ZHANG ZX, LI H, WANG JH, et al. Role and mechanism of CC chemokines and their receptors in chronic liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2024, 40(5): 1044-1049.
张子欣, 李晖, 王佳慧, 等. CC亚族趋化因子及其受体在慢性肝病中的作用及机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(5): 1044-1049.

· 国外期刊精品文章简介 ·

Journal of Gastroenterology and Hepatology | 新型分泌蛋白 C6ORF120 通过激活 PI3K/Akt/mTOR 通路活化肝星状细胞促进肝纤维化发生发展

最近研究表明,活化的星状细胞可被逆转为静息状态,且在一定程度上,肝纤维化也可被逆转。然而,目前直接抗纤维化药物的缺乏是治疗肝纤维化的一大难题。因此,深入研究肝纤维化的可能机制对于临床药物研发是极其必要的。2024年3月,北京大学地坛医院教学医院王昕等在 *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 发表题为“Novel protein C6ORF120 promotes liver fibrosis by activating hepatic stellate cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway”的研究论文,探讨新型分泌蛋白 C6ORF120 在肝纤维化中的功能与机制。

该研究成功构建了 C6orf120 基因敲除(C6orf120^{-/-})大鼠,采用 50% 四氯化碳(CCl₄)腹腔注射 8 周的方法建立野生型和 C6orf120^{-/-}大鼠肝纤维化模型。研究发现,野生型+CCl₄组比野生型+橄榄油组大鼠的肝组织中 C6ORF120 蛋白水平更高,这与临床肝纤维化患者血液和肝组织中的检测结果相一致。此外,通过血清生化、免疫组化、肝组织病理切片染色、蛋白质免疫印迹、转录组测序、RT-qPCR 等方法评价 C6ORF120 对肝纤维化的影响。结果发现,相较于野生型+CCl₄组,C6orf120^{-/-}+CCl₄组有着较轻的纤维化水平,表现为更少的胶原和细胞外基质沉积。以上结果表明,C6ORF120 的存在会加重大鼠肝纤维化水平。为探究 C6ORF120 蛋白促进肝纤维化的深入机制,该研究合成了人源性 C6ORF120 重组蛋白,外源性加入人肝星状细胞系 LX-2 细胞中,通过蛋白质免疫印迹、免疫荧光、RT-qPCR 等方法评价 C6ORF120 蛋白对星状细胞活化的影响。结果发现,C6ORF120 能够活化 LX-2 细胞,表现为 α -SMA、Collagen I 蛋白的高表达和星状细胞活化相关基因 ACTA2、COL1A1、COL3A1、COL5A1、TIMP1 的升高;并伴随着 p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 蛋白表达量的升高。以上结果表明 C6ORF120 能够活化肝星状细胞,且 PI3K/Akt/mTOR 通路参与了 C6ORF120 对肝星状细胞的激活。

该研究提出,C6ORF120 蛋白在肝星状细胞活化和肝纤维化的发生发展过程中发挥关键作用。该研究揭示了一种新的纤维化形成相关蛋白,为肝纤维化提供了潜在的治疗靶点。

摘译自 WANG X, LIU H, WANG Y, et al. Novel protein C6ORF120 promotes liver fibrosis by activating hepatic stellate cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2024. DOI: 10.1111/jgh.16538. [Epub ahead of print]

(北京大学地坛医院教学医院中西医结合科 王昕 李鑫报道)