

肝纤维化中T淋巴细胞对肝星状细胞活化的影响



龚晓倩¹, 魏业煌¹, 王蓉蓉¹, 刘旭东²

1. 广西中医药大学研究生院 (南宁 530001)

2. 广西中医药大学附属瑞康医院肝病科 (南宁 530011)

【摘要】肝纤维化是由多种病因(如病毒性肝炎和代谢功能障碍相关的脂肪肝病等)引起的肝损伤后机体整体参与的修复反应。其主要表现为肝脏内细胞外基质的过度增生与沉积,从而导致肝脏组织结构异常改变,进而引发肝硬化和肝衰竭,严重损害肝脏正常生理功能。活化的肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)是形成肝纤维化的主要细胞类型。在肝纤维化过程中,免疫细胞(如 Th17、Th1/Th2 细胞、Tregs 等)在调节 HSC 活化中起重要作用,并通过细胞因子(如 IL-17、IL-10 和 TGF- β)调节参与 HSC 活化影响肝纤维化。本文主要介绍 T 淋巴细胞对 HSC 活化的调控以及在纤维化中的影响,以拓展调节肝纤维化的潜在治疗方法。

【关键词】T 淋巴细胞; 肝纤维化; 肝星状细胞; 免疫微环境

【中图分类号】R575.2 **【文献标识码】**A

Effect of T lymphocyte on hepatic stellate cell activation in liver fibrosis

GONG Xiaoqian¹, WEI Yehuang¹, WANG Rongrong¹, LIU Xudong²

1. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China

2. Department of Liver Disease, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

Corresponding author: LIU Xudong, Email: lxdhx@163.com

【Abstract】Liver fibrosis is a repair reaction of the whole body after liver injury caused by many causes (such as viral hepatitis and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease). It is mainly manifested as excessive proliferation and deposition of extracellular matrix in liver tissue, which leads to abnormal changes in liver tissue structure, cirrhosis and liver failure, and affects the normal physiological function of liver. Activated hepatic stellate cells (HSC) are generally considered to be the main cell type that forms liver fibrosis. During liver fibrosis, immune cells play an important role in regulating the activation of HSC, such as interleukin 17 (IL-17), IL-10 and transforming growth factor β , which are secreted by immune cells in the liver, including helper T cells 17, Th1/Th2 cells, and regulatory T cells. This paper mainly introduces the regulation of T lymphocytes on HSC activation and its impact in fibrosis to expand potential therapeutic approaches to modulate liver fibrosis.

【Keywords】T lymphocyte; Liver fibrosis; Hepatic stellate cells; Immune microenvironment

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202409141

基金项目: 国家自然科学基金地区科学基金项目(82160837); 广西中医药大学岐黄工程高层次人才团队培养项目(桂中医大人(2021)10号); 全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2022]1号)

通信作者: 刘旭东, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: lxdhx@163.com

目前,慢性肝病的发生率和死亡率正在不断增长,主要与脂肪肝病和病毒性肝炎等代谢功能障碍相关疾病的增加有关^[1]。慢性肝病引起的肝损伤促进肝纤维化的形成,肝纤维化可进一步发展为肝硬化和肝细胞癌^[2]。肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)活化被认为是肝纤维化过程中的关键因素。肝脏在正常生理状态下, HSC 表达静止表型,保持稳定,处于非增殖状态;当肝脏被各种因素刺激发生损伤时,炎症反应、氧化应激、自噬等相关机制参与 HSC 激活, HSC 的细胞表型发生改变,转化为肌成纤维细胞,产生增殖、收缩、炎症和趋化作用。肌成纤维细胞是胶原蛋白的主要生产者,因此是形成肝纤维化过程中的关键一步。肝内微环境发生改变时,肝细胞、免疫细胞等分泌包括转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等在内的细胞因子进一步增强细胞外基质合成,促进肝纤维化进展。肝脏中的免疫微环境由免疫细胞、细胞因子和趋化因子等构成,发挥着免疫调节作用。在免疫微环境中,各种细胞与因子之间相互制约、相互作用,共同影响肝纤维化的发生发展。而 T 淋巴细胞作为免疫系统的主要焦点,已被证明可通过分泌细胞因子和直接的细胞-细胞相互作用来调节 HSC 的活化和凋亡^[3]。本文综述肝纤维化中 T 细胞在调节 HSC 活化上的研究进展,旨在为寻找新的抗肝纤维化治疗方案提供参考。

1 CD8⁺T 细胞在肝纤维化中的作用

肝脏作为免疫器官,通过协调驻留免疫细胞之间的关系在非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)的发生和发展过程中发挥重要作用。先天性和适应性免疫细胞不同亚群(如单核细胞、中性粒细胞和 T 细胞)的浸润是肝损伤进展的基础。T 细胞是 NASH 的主要浸润性炎症细胞, CD8⁺T 细胞浸润与疾病严重程度相关。在四氯化碳(CCl₄)诱导的小鼠肝纤维化模型中加入 CD8⁺T 细胞会诱导 HSC 增殖并伴随丙氨酸转氨酶升高,而加入 CD4⁺T 细胞对肝纤维化无影响,提示 CD8⁺T 细胞与肝纤维化的发生发展可能有密切联系^[4]。

CD8⁺T 细胞主要产生细胞毒性分子如干扰

素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和穿孔素,在清除病毒感染细胞和具有强细胞毒活性的癌细胞中扮演关键角色^[5]。穿孔素可参与肝脏炎症的调节,具有抗感染和控制肿瘤的作用^[6]。在甲硫氨酸-胆碱缺乏饲料(methionine-choline deficient diet, MCD)喂养的 NASH 小鼠模型中,穿孔素不仅能诱导 M1 单核细胞和巨噬细胞产生细胞毒性反应,也能诱导 CD8⁺T 细胞凋亡,从而抑制 CD8⁺T 细胞介导的肝脏炎症^[7]。因此,穿孔素在调节肝脏炎症过程中发挥保护作用,限制了 NASH 的进展。同样源于 CD8⁺T 细胞中的 CD8⁺ 组织驻留记忆性 T 细胞(CD8⁺ TRM 细胞)也表现出抗纤维化作用^[8],其在 NASH 肝脏中含量丰富,在 NASH 消退模型中以 CCR5 依赖性方式吸引 HSC,并通过 Fas/FasL 途径介导活化 HSC 凋亡,从而抑制纤维化的发展。然而,在喂食高脂肪、高碳水化合物的 NASH 小鼠模型中^[9], CD8⁺T 细胞和自然杀伤 T 细胞耗竭小鼠可降低肝脏中的巨噬细胞浸润及 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达,从而抑制 HSC 活化并改善肝纤维化。TNF- α 对 HSC 主要生物功能是启动活化和抗凋亡,当肝组织受到各种损伤刺激后, TNF- α 激活 HSC 分泌多种细胞因子,加速肝纤维化的发生发展^[10]。以上结果表明, CD8⁺T 细胞在肝纤维化中的作用较为复杂,可能取决于调控 CD8⁺T 细胞中不同信号来源,具体机制尚需要进一步研究。

2 CD4⁺T 细胞在肝纤维化中的作用

CD4⁺T 细胞作为免疫应答的主要调节者,在控制和清除感染方面发挥重要作用。根据不同的细胞因子谱, CD4⁺T 细胞可分为多个不同亚群,包括调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)和辅助性 T 细胞(Th1、Th2、Th17、Th22)。不同的亚群对肝纤维化进程产生不同的影响。

2.1 调节性 T 细胞

大多数 Tregs 细胞来源于胸腺,主要通过 FOXP3 表达从 CD4⁺T 细胞中分化^[11]。原发性胆汁性肝硬化是典型的自身免疫性疾病,其特征为肝内小胆管破坏、门静脉炎症和肝硬化,通过诱导细胞与 CD4⁺ CD25⁺ Tregs 的共转移可预防疾病。Treg 细胞分泌 IL-10、TGF- β , 直接抑制 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞的增殖和效应功能,从而在调节肝

脏免疫耐受和维持免疫稳态中发挥关键作用。因此, Tregs 可以抑制炎症和自身免疫性疾病的发生发展。Lan 等^[12]研究显示, 与健康对照组相比, 原发性胆汁性肝硬化患者外周血中的 Tregs 数量相对减少。Tregs 缺陷导致自体免疫性疾病的发生, 会加剧胆管损伤和肝细胞坏死。Th17/Treg 细胞的平衡与免疫应答相关, Th17 通过分泌促炎因子 (IL-17、IL-22 和 IL-23) 大量募集中性粒细胞以促进肝脏炎症和自身免疫的发展, 相反 Treg 细胞产生抗炎因子 (IL-10 和 TGF- β) 抑制多种免疫细胞的活性, 促进免疫稳态^[13]。可以确定的是, HSC 可以作为调节性旁观者发挥作用, 以视黄酸依赖方式诱导 Tregs 的生成和抑制 Th17 分化, 可能在驱动肝脏诱导的耐受机制中起到关键作用^[14]。表明在肝纤维化的发生过程中, 活化的 HSC 可调节 CD4⁺T 细胞的增殖和分化从而诱导肝脏的耐受性。HSC 在调节 Th17/Tregs 细胞的平衡中也发挥关键作用。研究表明, 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型中, 与对照组相比, 模型组中 Th17 细胞频率增加, 而 Treg 细胞频率减少, 表明肝脏中的 Th17/Treg 细胞平衡向 Th17 细胞偏移, 促进了纤维化的发展; 此外, Th17 细胞可促进 α -SMA 的表达, 而 Treg 细胞则以剂量依赖性方式抑制 α -SMA 的表达。HSC 转分化为 α -SMA 阳性的肌成纤维细胞, 是肝纤维化过程中的关键环节^[15]。因此, Th17/Treg 失衡在肝纤维化的发病机制及肝内免疫调节过程中可能发挥作用。

2.2 辅助性T细胞

2.2.1 Th1细胞

CD4⁺T 细胞亚群可分为 Th1 细胞和 Th2 细胞, Th1 细胞因子可抑制纤维化, 而 Th2 细胞因子可促进纤维化^[16]。在 IFN- γ 和 IL-12 的诱导下, CD4⁺T 细胞分化 Th1 细胞。Th1 细胞通过表达转录因子 T-bet, 产生促炎细胞因子 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-12。其中关键因子 IFN- γ 和 IL-2 是通过激活信号转导及转录激活因子 (signal transduction and activator of transcription, STAT) STAT4 和 STAT1 产生。然而, 促炎细胞的产生并不完全导致促纤维化。IFN- γ 作为典型的 Th1 型细胞因子, 可通过抑制 HSC 的增殖、胶原的合成, 同时增强自然杀伤细胞清除激活的 HSC 活性, 发挥抗纤维化作用。CCl₄ 诱导的肝损伤小鼠模型发现 IFN- γ 缺陷小鼠对肝纤维化有促进作用^[17],

因此认为 IFN- γ 的产生可拮抗肝纤维化的发展。在 IFN- γ 诱导的慢性肝损伤小鼠模型中, 与对照组相比, 胆碱缺乏 / 乙硫氨酸补充 (CDE) 饲料喂养小鼠通过增强肝祖细胞应答, 刺激肝脏胶原蛋白含量和 HSC 活化增加, 导致肝脏广泛损伤和炎症, 表现促纤维化作用^[18]。非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 定义为在没有大量酒精摄入的情况下肝脏脂肪累积超过其重量的 5%, 可细分为非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver, NAFL) 和 NASH, 5%~20% 的病例从 NAFL 进展为 NASH。Th1 细胞在 NASH 的免疫生成中起着重要作用, 可能通过诱导中性粒细胞吸引趋化因子 (CXCL1、CXCL2、CXCL8) 引起组织炎症和白细胞募集。在 NASH 模型中, 与健康对照相比, NAFL 和 NASH 患者外周血中产生 IFN- γ 的数量增加^[19]。在甲硫氨酸和胆碱缺乏型高脂 (MCDHF) 饮食诱导的脂肪性肝炎模型中, 与野生型小鼠相比, IFN- γ 缺陷小鼠抑制了 HSC 活化, 并且 α -SMA、I 型胶原、基质金属蛋白酶组织抑制剂 -1 和基质金属蛋白酶 -2 的表达水平降低^[20]。同时, 在 IFN- γ 缺乏小鼠中肝脏炎症细胞浸润和 Kupffer/ 巨噬细胞激活明显减少, 表明 IFN- γ 可增强炎症反应和肝脏纤维化。综上所述, IFN- γ 在特定模型中具有促纤维化的作用。

2.2.2 Th2细胞

Th2 的免疫应答主要针对清除细胞外寄生虫、细菌和过敏原, 其特征在于 Th2 细胞亚群产生细胞因子 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13。IL-4 通常被视为 Th2 的关键诱导剂, 通过诱导 CD4⁺T 细胞产生并分化 Th2 细胞。Th2 细胞以转录因子 GATA3 为特征, 通过激活 STAT5 和 STAT6 产生 IL-4、IL-5 和 IL-13, 以及抗炎细胞因子 IL-10, 发挥 Th2 功能^[21]。Th2 型细胞分泌的 IL-13 可刺激 HSC 的增殖及胶原的合成, 并通过 TGF- β 依赖性机制促进肌成纤维细胞的活化和纤维化的发展^[22]。McKenzie 等^[23]使用曼氏血吸虫感染细胞因子缺陷小鼠, 发现抑制 IL-13 可以产生正常的 Th2 反应, 同时减少肝纤维化和降低死亡率, 改善预后。这也许表明采用 IL-13 进行免疫调节性治疗, 可能对血吸虫性肝纤维化具有一定的干预效果, 可以减少胶原的沉积, 抑制 HSC 活化, 防止疾病向晚期进展, 证实 IL-13 在减少肝纤维化

治疗中的关键作用^[24]。

NASH 的发病机制涉及 " 两次打击 " 模型, 第一次打击是代谢功能障碍相关的脂肪肝病, 第二次打击是炎症推动向纤维化、肝硬化, 甚至肝细胞癌的发展。NASH 的基本特征为免疫细胞的募集增加以及肝脂肪变性, HSC 活化及其转化为肌成纤维细胞是导致肝脂肪变性进展为肝纤维化的关键。肝中的 IL-33 位于肝窦、内皮细胞和 HSC 中。证据表明, IL-33 作为 2 型免疫应答的诱导剂, 在治疗 NASH 小鼠时上调 Th2 细胞因子的表达 (IL-4、IL-5 和 IL-13), 减少 Th1 细胞因子 IFN- γ 的产生, 激活 Th2 细胞和肥大细胞^[25], 反映 IL-33 诱导血清中 Th2 细胞因子的蓄积, 上调 IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达, 下调 IFN 的表达, 诱导肝脏中的免疫学特征由 Th1 转换到 Th2。以 MCD 喂养的小鼠作为 NASH 动物模型^[26], 与对照小鼠相比, 喂食高脂饮食 (HFD) 或 MCD 的小鼠血清中 IL-33 水平上调, 抗炎性 Th2 反应的调节因子 GATA3 显著下调, 在 MCD 诱导的 NASH 中发现小鼠细胞外基质积累增加, 加速了纤维化进程^[27]。给小鼠注射 IL-33 发现胶原蛋白明显积累, 促进 HSC 活化并增加纤维化相关基因 (如 Col1A1、TGF- β 1 和 α -SMA) 的 mRNA 表达, IL-33 也通过依赖其受体 ST2 的方式加重了肝纤维化^[27]。综上, Th2 通过 IL-33、IL-13 调节 HSC 的活性, 靶向 IL-13 或 IL-33 信号或为治疗肝纤维化的新策略。

Th1 分泌大量促炎细胞因子 IFN- γ , 在抗肿瘤和抗病毒免疫中发挥重要作用。但由于 Th2 细胞可促进成纤维细胞合成胶原, 抑制 Th1 介导的细胞免疫反应, 从而改变 Th1 相关的 IFN- γ 表达水平, 因此认为偏向 Th2 细胞的 Th1/Th2 比值不利于清除病毒感染和炎症。Th1/Th2 比值的平衡可能在肝纤维化中扮演重要角色。

2.2.3 Th17 细胞

Th17 细胞是 CD4⁺T 辅助细胞的亚群, 由于分泌 IL-17A 细胞因子而被称为 Th17, 在肝病的发病机制中起着重要作用。IL-17 受体, 可来源于 HSC、胆管上皮细胞、肝细胞、Kupffer 细胞、胆管上皮细胞和肝窦内皮细胞^[28]。Th17 是一种促炎细胞, 其特征为分泌促炎因子 IL-17、IL-22、IL-23, 通过激活 HSC 或诱导活化的 HSC 衰老来调节纤维化的发生或消亡^[29]。通过产生 IL-17 激

活 STAT3 信号通路, 刺激 HSC 产生 I 型胶原, 加速肝纤维化的形成^[30]。Lemmers 等^[31]研究显示, 与健康人群相比, 酒精性肝硬化患者的外周血单个核细胞和血浆水平 IL-17 表达水平升高。酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD) 是西方国家肝硬化最常见的原因, 以过量饮酒为主要病因。ALD 的特征是具有 IL-17 分泌表型的淋巴细胞和中性粒细胞的大量肝脏浸润, HSC 是参与 ALD 发病机制的主要细胞之一, ALD 中表达 IL-17 受体, 并通过分泌 IL-8 和 GRO- α 来促进中性粒细胞募集, 增强氧化应激和肝损伤。IL-17A 作为一种促纤维化的细胞因子^[32], 在 CCl₄ 诱导的急性肝损伤小鼠模型中, 与 C57BL/6 小鼠相比, IL-17RA 缺陷小鼠可以保护其免受 CCl₄ 诱导的肝损伤和炎症诱导的损伤, 表明 IL-17A 在 CCl₄ 诱导的急性肝损伤和炎症的发生中发挥重要作用。既往研究表明, TGF- β 是纤维化过程的关键因子, 通过 Smad2 和 Smad3 依赖机制激活 HSC, 增强胶原和基质沉积^[33]。在 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型中, TGF- β 的作用下调使 IL-17RA 缺陷小鼠肝脏免受 CCl₄ 诱导的纤维化。IL-17A 以依赖性方式在体外独立激活 HSC 并通过 ERK1/2 和 p38 途径产生胶原, IL-17A 可能发挥促纤维化作用。总之, 在 CCl₄ 诱导的肝纤维化模型中, IL-17 可能被认为是一种重要的促纤维化细胞因子, 因其具有肝脏损伤作用和诱导 HSC 活化的能力。这些结果表明 IL-17 通过对肝细胞损伤或加重肝纤维化和慢性肝脏炎症而发挥病理作用。

2.2.4 Th22 细胞

Th22 细胞的主要功能是参与黏膜防御、组织修复和伤口愈合。细胞因子 IL-22 由 Th22 分泌, 其受体主要来源于 HSC 等组织细胞表面。IL-22 已被证明在各种肝损伤模型中对肝脏起保护作用^[34]。NAFLD 进展为 NASH 与多种因素相关, 如氧化应激、促炎细胞因子产生、脂肪酸生成、线粒体功能障碍和直接肝细胞毒性。Th22 分泌 IL-22 通过诱导促炎趋化因子和白细胞募集来促进组织炎症, 可在与 NASH 相关的无菌炎症反应中发挥作用。在 MCD 饮食的小鼠中^[35], Th22 细胞在 NASH 发展过程中呈现双相变化, 在 NASH 发展初期和 NASH 向纤维化转变时期, Th22 细胞水平都有所升高。IL-22 可以通过 PI3K/Akt 依赖性方式抑制肝细胞损伤, 减少肝脏脂肪含量, 从

而产生保护作用。IL-22 有可能通过减少炎性细胞对肝脏的浸润,进而抑制 HSC 活性,减少细胞外基质合成,从而达到抗肝纤维化的作用。Kong 等^[36]研究表明,使用 CCl₄ 诱导的 IL-22TG 肝纤维化小鼠模型中,与 WT 小鼠相比,IL-22TG 小鼠能更好地抑制肝纤维化的进程。过表达 IL-22 通过激活 STAT3/SOCS3 信号通路诱导小鼠中的 HSC 衰老,并降低了 α -SMA 的表达。并且 HSC 中 IL-10R2 和 IL-22R1 呈现高表达特征,该发现证实除了肝细胞外,HSCs 也是 IL-22 的靶细胞。此外,Th22 细胞也被认为是一种具有促进肝纤维化作用的细胞因子。乙型病毒性肝炎(viral hepatitis B, HBV)感染的发病机制与免疫反应密切相关。IL-22 具有免疫调节和保护作用,在 HBV 的免疫应答中可能具有多种功能,这些功能可能在肝脏识别 HBV 抗原后的肝内炎症反应中占主导地位。HBV 转基因小鼠模型研究显示,阻断 IL-22 可减轻肝脏炎症和纤维化进展,IL-22 通过在 HBV 感染患者和小鼠中募集肝 Th17 细胞,在加剧慢性肝脏炎症和纤维化方面起病理作用^[37]。在某些情况下,IL-22 可能通过激活 HSC 加速炎症细胞进入肝脏,从而增加 T 细胞诱导的肝细胞损伤。在一项临床试验中,在慢性乙型和丙型肝炎感染患者的肝脏中观察到 IL-22 的表达上调^[38]。IL-22 在病毒性肝炎中的功能可能取决于肝脏内特定的微环境和慢性乙型肝炎感染的阶段^[39]。总体而言,IL-22 对纤维化进程有着双向调节的作用。

3 结语

肝纤维化的发生发展中,肝脏中的免疫细胞可以对 HSC 活化进行直接或间接的调控,从而参与肝纤维化。同时,活化的 HSC 也能够产生细胞因子和化学因子,对免疫细胞的活化、化学趋化性和黏附性产生影响。T 细胞作为一种重要的免疫细胞,能够产生大量的介质,如氧化物、一氧化氮、细胞因子、烷类和蛋白酶等,这些介质对 HSC 的基因表达、增殖、收缩和活化起调节作用。T 细胞的有效应答对遏制慢性 HBV 病毒复制起着关键作用,是当前研究的焦点。慢性乙型肝炎患者的维生素 D 状况可能影响 T 淋巴细胞亚群的平衡,并借此途径对肝组织纤维化的发展进行调控^[40]。因此,调节 CD4⁺/CD8⁺ 比值可能成为未来治疗肝纤维化相关疾病的一种新的治疗方向。除

此之外,中医药方面也为靶向 T 细胞治疗肝纤维化提供新手段^[41]。例如黄辉等^[4]通过扶正化瘀方的作用,使肝脏中的 CD8⁺T 淋巴细胞被重新导向,转变为抑制 HSC 活化的作用,从而有效地减缓了纤维化的进程,甚至为纤维化的逆转提供了可能。活化后 T 细胞分泌 TGF- β 水平比静止细胞明显提高,TGF- β 被认为是导致肝纤维化最强有力的细胞因子之一,姜黄素可通过抑制 TGF- β 受体的基因表达发挥抗纤维化作用。

T 细胞中不同细胞亚群可对 HSC 活化产生抑制或促进作用来调控肝纤维化的发生发展,但其作用方式及效应在不同的疾病中有所差异。靶向调节 T 细胞与 HSC 之间的相互作用,可能对探索肝纤维化的机制以及开发新的治疗方法具有重要的意义,未来应深入了解 T 细胞在抗纤维化中的靶点作用,开发靶向 T 细胞的抗肝纤维化药物并结合新的检测技术(如单细胞 RNA 测序)来更好地评估患者的免疫状态,从而为免疫治疗的发展提供依据。

伦理声明:不适用

作者贡献:文献查阅:龚晓倩、魏业煌、王蓉蓉、刘旭东;论文撰写:龚晓倩;论文修订:魏业煌、王蓉蓉、刘旭东;基金支持:刘旭东

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, et al. The global burden of liver disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 1978–1991. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.04.015.
- 2 Ezhilarasan D. Hepatic stellate cells in the injured liver: perspectives beyond hepatic fibrosis[J]. J Cell Physiol, 2022, 237(1): 436–449. DOI: 10.1002/jcp.30582.
- 3 钦圣兰,吴眉,周扬,等.扶正化瘀方对肝纤维化小鼠外周血及肝内淋巴细胞亚群的影响[J].辽宁中医杂志,2024: 1–12. [Qin SL, Wu M, Zhou Y, et al. The effect of Fuzheng Huayu Fang on peripheral blood and hepatic lymphocyte subsets in mice with liver fibrosis[J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2024: 1–12.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotall-LNZY20240705028.htm>.
- 4 黄辉,徐列明,平键,等.扶正化瘀方通过改变急性肝损伤小鼠模型肝脏 CD8⁺T 淋巴细胞表型功能预防肝纤维化的价值分析[J].临床肝胆病杂志,2022, 38(2): 342–346. [Huang H, Xu LM, Ping J, et al. Value of Fuzheng Huayu prescription in

- preventing liver fibrosis by altering the phenotypic function of CD8⁺ T lymphocytes in the liver of mice with acute liver injury[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(2): 342–346. DOI: [10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2022.02.017).
- 5 Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(7): 429–443. DOI: [10.1038/s41577-021-00639-3](https://doi.org/10.1038/s41577-021-00639-3).
 - 6 Raskov H, Orhan A, Christensen JP, et al. Cytotoxic CD8⁺ T cells in cancer and cancer immunotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(2): 359–367. DOI: [10.1038/s41416-020-01048-4](https://doi.org/10.1038/s41416-020-01048-4).
 - 7 Wang T, Sun G, Wang Y, et al. The immunoregulatory effects of CD8 T-cell-derived perforin on diet-induced nonalcoholic steatohepatitis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8490–8503. DOI: [10.1096/fj.201802534RR](https://doi.org/10.1096/fj.201802534RR).
 - 8 Li Y, You Z, Tang R, et al. Tissue-resident memory T cells in chronic liver diseases: phenotype, development and function[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 967055. DOI: [10.3389/fimmu.2022.967055](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967055).
 - 9 Bhattacharjee J, Kirby M, Softic S, et al. Hepatic natural killer T-cell and CD8⁺ T-cell signatures in mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol Commun*, 2017, 1(4): 299–310. DOI: [10.1002/hep4.1041](https://doi.org/10.1002/hep4.1041).
 - 10 Reeves HL, Friedman SL. Activation of hepatic stellate cells—a key issue in liver fibrosis[J]. *Front Biosci*, 2002, 7: d808–d826. DOI: [10.2741/reeves](https://doi.org/10.2741/reeves).
 - 11 Li X, Zheng Y. Regulatory T cell identity: formation and maintenance[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(6): 344–353. DOI: [10.1016/j.it.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2015.04.006).
 - 12 Lan RY, Cheng C, Lian ZX, et al. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2006, 43(4): 729–737. DOI: [10.1002/hep.21123](https://doi.org/10.1002/hep.21123).
 - 13 Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(10): 633–646. DOI: [10.1038/s41575-023-00807-x](https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x).
 - 14 Ichikawa S, mucida D, tyznik AJ, et al. Hepatic stellate cells function as regulatory bystanders[J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 5549–5555. DOI: [10.4049/jimmunol.1003917](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003917).
 - 15 Sun XF, Gu L, Deng WS, et al. Impaired balance of T helper 17/T regulatory cells in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(8): 2062–2070. DOI: [10.3748/wjg.v20.i8.2062](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i8.2062).
 - 16 Wynn TA. Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm[J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(8): 583–594. DOI: [10.1038/nri1412](https://doi.org/10.1038/nri1412).
 - 17 Shi Z, Wakil AE, Rockey DC. Strain-specific differences in mouse hepatic wound healing are mediated by divergent T helper cytokine responses[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94(20): 10663–10668. DOI: [10.1073/pnas.94.20.10663](https://doi.org/10.1073/pnas.94.20.10663).
 - 18 Knight B, Lim R, Yeoh GC, et al. Interferon- γ exacerbates liver damage, the hepatic progenitor cell response and fibrosis in a mouse model of chronic liver injury[J]. *J Hepatol*, 2007, 47(6): 826–833. DOI: [10.1016/j.jhep.2007.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.022).
 - 19 Rau M, Schilling AK, Meertens J, et al. Progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis is marked by a higher frequency of Th17 cells in the liver and an increased Th17 / resting regulatory t cell ratio in peripheral blood and in the liver[J]. *J Immunol*, 2016, 196(1): 97–105. DOI: [10.4049/jimmunol.1501175](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501175).
 - 20 Luo XY, Takahara T, Kawai K, et al. IFN- γ deficiency attenuates hepatic inflammation and fibrosis in a steatohepatitis model induced by a methionine- and choline-deficient high-fat diet[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2013, 305(12): G891–G899. DOI: [10.1152/ajpgi.00193.2013](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00193.2013).
 - 21 Kokubo K, Onodera A, Kiuchi M, et al. Conventional and pathogenic Th2 cells in inflammation, tissue repair, and fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 945063. DOI: [10.3389/fimmu.2022.945063](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945063).
 - 22 Gieseck RL 3rd, Wilson MS, Wynn TA. Type 2 immunity in tissue repair and fibrosis[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(1): 62–76. DOI: [10.1038/nri.2017.90](https://doi.org/10.1038/nri.2017.90).
 - 23 McKenzie AN. Regulation of T helper type 2 cell immunity by interleukin-4 and interleukin-13[J]. *Pharmacol Ther*, 2000, 88(2): 143–151. DOI: [10.1016/s0163-7258\(00\)00088-7](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(00)00088-7).
 - 24 贾中伟, 储德勇, 王维, 等. HBV 感染对日本血吸虫病患者肝纤维化的影响及 Th1/Th2 型细胞因子水平的变化[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(10): 1105–1108. [Jia ZW, Chu DY, Wang W, et al. Effects of HBV infection on hepatic fibrosis and level of Th1/Th2 cytokines in the patients with Schistosomiasis japonica[J]. *Chinese Journal of Laboratory Medicine*, 2007, 30(10): 1105–1108.] DOI: [10.3760/j.issn:1009-9158.2007.10.007](https://doi.org/10.3760/j.issn:1009-9158.2007.10.007).
 - 25 Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. *Immunol Rev*, 2018, 281(1): 154–168. DOI: [10.1111/imr.12619](https://doi.org/10.1111/imr.12619).
 - 26 Katsarou A, Moustakas IL, pyrina I, et al. Metabolic inflammation as an instigator of fibrosis during non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(17): 1993–2011. DOI: [10.3748/wjg.v26.i17.1993](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i17.1993).
 - 27 Gao Y, Liu Y, Yang M, et al. IL-33 treatment attenuated diet-induced hepatic steatosis but aggravated hepatic fibrosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23): 33649–33661. DOI: [10.18632/oncotarget.9259](https://doi.org/10.18632/oncotarget.9259).
 - 28 Reißing J, Berres M, Strnad P, et al. Th2 cell activation in chronic liver disease is driven by local IL33 and contributes to IL13-dependent fibrogenesis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2024, 17(4): 517–538. DOI: [10.1016/j.jcmgh.2023.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2023.12.011).
 - 29 Abdelnabi MN, Hassan GS, Shoukry NH. Role of the type 3 cytokines IL-17 and IL-22 in modulating metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1437046. DOI: [10.3389/fimmu.2024.1437046](https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1437046).
 - 30 Meng F, Wang K, Aoyama T, et al. Interleukin-17 signaling in inflammatory, Kupffer cells, and hepatic stellate cells exacerbates liver fibrosis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(3): 765–776. e3. DOI: [10.1053/j.gastro.2012.05.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.049).
 - 31 Lemmers A, Moreno C, Gustot T, et al. The interleukin-17 pathway is involved in human alcoholic liver disease[J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 646–657. DOI: [10.1002/hep.22680](https://doi.org/10.1002/hep.22680).
 - 32 Tan Z, Qian X, Jiang R, et al. IL-17A plays a critical role in

- the pathogenesis of liver fibrosis through hepatic stellate cell activation[J]. *J Immunol*, 2013, 191(4): 1835–1844. DOI: [10.4049/jimmunol.1203013](#).
- 33 Hwang S, Park S, Yaseen U, et al. KLF10 inhibits TGF- β -mediated activation of hepatic stellate cells via suppression of ATF3 expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(16): 12602. DOI: [10.3390/ijms241612602](#).
- 34 Mehal W. Mechanisms of liver fibrosis in metabolic syndrome[J]. *eGastroenterology*, 2023, 1(1): e100015. DOI: [10.1136/egastro-2023-100015](#).
- 35 Rolla S, Alchera E, Imarisio C, et al. The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(3): 193–203. DOI: [10.1042/CS20150405](#).
- 36 Kong X, Feng D, Wang H, et al. Interleukin-22 induces hepatic stellate cell senescence and restricts liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1150–1159. DOI: [10.1002/hep.25744](#).
- 37 Zhao J, Zhang Z, Luan Y, et al. Pathological functions of interleukin-22 in chronic liver inflammation and fibrosis with hepatitis B virus infection by promoting T helper 17 cell recruitment[J]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1331–1342. DOI: [10.1002/hep.26916](#).
- 38 Zhang Y, Cobleigh MA, Lian JQ, et al. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus[J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1897–1906. DOI: [10.1053/j.gastro.2011.06.051](#).
- 39 Carmo RF, Cavalcanti MSM, Moura P. Role of Interleukin-22 in chronic liver injury[J]. *Cytokine*, 2017, 98: 107–114. DOI: [10.1016/j.cyto.2016.08.023](#).
- 40 栗红江, 胡素玲, 刘洋, 等. 慢性乙型病毒性肝炎患者血清 25-羟基维生素 D3 水平与外周血 T 淋巴细胞亚群相关性分析[J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(2): 205–207, 210. [Li HJ, Hu SL, Liu Y, et al. Correlation analysis between serum 25 hydroxyvitamin D3 levels and peripheral blood T lymphocyte subsets in patients with chronic hepatitis B[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2022, 50(2): 205–207, 210.] DOI: [10.16680/j.1671-3826.2022.02.27](#).
- 41 高志远, 何新颖, 许迪, 等. 益肝化湿饮对乙型肝炎肝硬化患者 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(7): 562–566. [Gao ZY, He XX, Xu D, et al. Influence of Yigan Huashi Decoction on T lymphocyte subsets in patients with hepatitis B liver fibrosis[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine on Digestion*, 2023, 31(7): 562–566.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-038X.2023.07.15](#).

收稿日期: 2024 年 09 月 26 日 修回日期: 2024 年 12 月 28 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 龚晓倩, 魏业煌, 王蓉蓉, 等. 肝纤维化中 T 淋巴细胞对肝星状细胞活化的影响[J]. *医学新知*, 2025, 35(4): 469–475. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409141](#).
Gong XQ, Wei YH, Wang RR, et al. Effect of T lymphocyte on hepatic stellate cell activation in liver fibrosis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(4): 469–475. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202409141](#).