

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260332

胆管反应的发生机制及治疗策略

单佳燕^{1,2}, 徐华谦², 柏承志², 张 亮², 杜 超², 张 勇², 汤善宏^{1,2}

1 成都中医药大学医学与生命科学学院, 成都 610075

2 西部战区总医院消化内科, 成都 610083

通信作者: 汤善宏, shanhongtang@163.com (ORCID: 0000-0001-6652-2942)

摘要: 胆管反应(DR)是肝胆损伤后发生的适应性病理改变,本质上是一种修复反应,涉及胆管上皮细胞增殖、纤维化和炎症反应。随着对胆管上皮细胞生物学功能的认识,DR在疾病预后和治疗中的潜在价值逐渐成为研究热点。本文系统综述了DR发生发展的分子机制、作为治疗靶点的潜力及未来发展方向,并探讨靶向分子机制提示新型疗法,为突破当前胆管疾病治疗的瓶颈提供新方向。

关键词: 胆管疾病; 纤维化; 治疗学

基金项目: 四川省自然科学基金(2025ZNSFSC1902)

Mechanism of ductular reaction and related treatment strategies

SHAN Jiayan^{1,2}, XU Huaqian², BAI Chengzhi², ZHANG Liang², DU Chao², ZHANG Yong², TANG Shanhong^{1,2}

1. School of Medical and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Department of Gastroenterology, The General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China

Corresponding author: TANG Shanhong, shanhongtang@163.com (ORCID: 0000-0001-6652-2942)

Abstract: Ductular reaction (DR) refers to the adaptive pathological changes that occur after hepatobiliary injury, and it is essentially a repair response involving the proliferation, fibrosis, and inflammation of biliary epithelial cell (BEC). With the understanding of the biological function of BEC, the potential value of DR in disease prognosis and treatment has gradually become a research hotspot. This article systematically reviews the molecular mechanism of DR, its potential as a therapeutic target, and future development directions, as well as novel therapies suggested by targeting these molecular mechanisms, in order to provide a new direction for overcoming current bottlenecks in the treatment of bile duct diseases.

Key words: Bile Duct Diseases; Fibrosis; Therapeutics

Research funding: Natural Science Foundation of Sichuan (2025ZNSFSC1902)

胆管反应(ductular reaction, DR)由 Hans Popper 提出,是指在各种肝胆损伤等状态下观察到的以胆管增生为特征、伴有炎症及纤维化等的复杂细胞反应^[1-2]。该过程主要表现为肝祖细胞(hepatic progenitor cell, HPC)从静止状态被激活,或胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)去分化为 HPC 并增殖^[1]。此外,DR 还可表现为 BEC 去分化,或肝细胞管状化生^[1]。DR 形态各异,可表现为汇管区出现管腔清晰度不同的小导管;多层小管结构的形成;或可见缺乏管腔的 BEC“条索”浸润到面对

门静脉间质的肝实质^[1]。这些小管同时兼具胆管细胞和肝细胞的特征,主要表达细胞角蛋白 7(cytokeratin 7, CK7)、CK19 和上皮细胞黏附分子等 BEC 标志物^[1]。

依据新生胆管的细胞来源,DR 可分为以下 3 种类型:(1)1 型或典型 DR;(2)2 型或不典型 DR 伴肝细胞管状化生;(3)3 型或伴 HPC 活化的非典型 DR^[3]。1 型 DR 早期见于肝外胆道梗阻或胆汁淤积性肝损伤患者^[3];2 型 DR 多见于慢性胆汁淤积性疾病、胆道梗阻以及代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty

liver disease, MAFLD)等疾病,毗邻门静脉的肝细胞在获得导管样形态之外,还经历了同时表达肝细胞和胆道标志物的胆道化生过程^[3];3型DR则常见于药物或病毒导致的肝损伤,该类细胞具有介于胆道细胞和肝细胞之间的中间表型^[3]。

1 DR的发生机制及在不同疾病中的表现

炎症因子可促进BEC等增殖,增生的BEC又可分泌促炎介质,招募炎性细胞至损伤部位,形成大量扭曲、扩张和功能不良的胆管,引起胆汁淤积、加重炎症与纤维化,三者相互关联,构成一个恶性循环。

1.1 DR的增殖细胞来源 在生理状态下,BEC多处于静息态;在肝胆损伤时则进入增殖周期,形成反应性BEC。Kamimoto等^[4]基于活体克隆标记和三维结构示踪技术证实,BEC具有显著的自我增殖潜能。对HPC标志物CK19进行谱系追踪证实,HPC在体内可分化为BEC^[5]。叉头框蛋白L1作为另一种HPC特异性标志物,在3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢可力丁(3,5-diethoxycarbonyl-1,4-dihydrocollidine,DDC)饮食诱导模型中也可观察到叉头框蛋白L1阳性HPC向BEC的定向分化,进一步证实HPC具有向BEC定向分化的潜能^[6]。而肝细胞向胆系分化存在2种途径:(1)直接转分化:在荧光标记肝细胞移植模型中,经6周DDC饮食干预后,肝细胞可直接转化为胆管表型^[7];(2)去分化-再分化:Font-Burgada等^[8]鉴定出一类同时表达SRY盒转录因子9、肝细胞特征基因及HPC表型的混合型肝细胞,该类细胞后续可发育为成熟BEC,提示去分化可能为转分化的中间环节。

1.2 DR的炎症发生过程 炎症是胆管损伤的初始反应,胆管炎症不仅促进BEC增殖,也会引起胆道纤维化(biliary fibrosis, BF)。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)和过氧化物酶体激活受体是介导炎症反应过程的主要信号分子^[9]。TLR通过识别病原体相关分子模式和损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)激活信号级联反应,促使核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)入核,启动大量促炎基因的转录,促进白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子的释放,进一步诱导辅助性T细胞(helper T cell, Th)2细胞的自我增殖和免疫球蛋白G(immunoglobulin G, IgG)4大量产生,导致BF^[9]。不同的TLR在促进胆道炎症中发挥不同的作用。TLR2可介导蛋白激酶B和p38信号通路促进IL-6的产生,激活Janus激酶,磷酸化信号转导及转录活化因子,促进Th17分泌IL-17,加重胆管结扎小鼠的BF;而TLR9通过介导细胞外信号调控的蛋白

激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路或促纤维化趋化因子单核细胞趋化蛋白-1和胶原蛋白的表达,促进胆道的炎症和纤维化^[10]。过氧化物酶体激活受体则通过负向调控基因表达,其中激活受体- γ 的激活会抑制NF- κ B信号传导,发挥抑制炎症和纤维化的作用^[9]。

除了TLR直接介导的炎症反应外,不同肝胆疾病也会合并不同的免疫细胞激活。CD8⁺T细胞是原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)患者肝脏主要浸润的淋巴细胞,通过Fas配体和穿孔素诱导BEC损伤和凋亡,导致胆道损伤和纤维化^[10]。在原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)患者中,巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和T细胞可诱导BEC的活化、增殖及激活胆道周围炎症,促进BF。IgG4相关硬化性胆管炎则以IgG4阳性浆细胞为主的大量浆细胞浸润为特征^[9]。

1.3 BF在胆道炎症过程中,受损的BEC、浸润的免疫细胞等会分泌转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β),与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)表面的受体结合,启动促纤维化基因,如I型、III型胶原、平滑肌肌动蛋白 α 等的转录。而活化的HSC可进一步上调HPC中的Notch和Hedgehog通路,促使HPC分化为BEC^[11]。

BF以胆管壁增厚、管腔进行性狭窄为主要表现,与以肝小叶中心静脉周围细胞外基质(extracellular matrix, ECM)异常合成与积聚为特征的肝纤维化存在本质区别^[9]。BF的病理进程可分为4个连续阶段:(1)胆道上皮持续性损伤:胆汁酸(bile acid, BA)过载等诱发胆道上皮细胞损伤。(2)炎症激活与成纤维细胞转化:DAMP等炎症介质募集中性粒细胞向门管区浸润,通过激活Wnt与TGF- β 1/Smad3等信号通路,促使HSC及门静脉周围成纤维细胞向分泌型肌成纤维细胞转化;同时,上皮间质转化也可导致BEC的上皮钙黏素表达缺失,进而分化为肌成纤维细胞。(3)纤维化介质分泌亢进:在HSC转分化过程中,胶原蛋白、平滑肌肌动蛋白 α 等促纤维化因子过度表达。(4)ECM代谢失衡:基质金属蛋白酶活性受抑与金属蛋白酶抑制剂上调共同导致ECM沉积-降解失衡^[10]。沉积的ECM成分一方面作为DAMP,持续激活免疫细胞,维持慢性低度炎症状态;另一方面缓慢释放储存在其中的生长因子,持续刺激BEC的炎症反应和增殖。最终,胆管扭曲变形,BA排泄障碍,炎症反应与纤维化进程相互加剧。

1.4 不同病因所致DR的细胞来源及调控通路 DR的细胞来源与调控通路具有显著的病因特异性。PBC、PSC和胆管梗阻患者的DR细胞主要起源于HPC和BEC^[1]。胆道梗阻时,Hedgehog通路促进HPC向BEC转换;BEC的自我增殖可由G蛋白偶联胆汁酸受体5等介

导的表皮生长因子受体和ERK通路激活引起;而Notch/YAP和Wnt通路可促进肝细胞向BEC转换^[1-2,10]。IL-6等则通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/Janus激酶/信号转导及转录活化因子、丝裂原活化蛋白激酶和Hippo-YAP等通路触发PBC患者BEC的自我增殖,并激活Hedgehog通路促使HPC向BEC转换^[2,10]。在PSC患者中,IL-6等炎性因子同样参与BEC增殖的激活^[12]。此外,纤维化相关物质TGF- β 1、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等通过激活磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B、丝裂原活化蛋白激酶/胞外信号调节激酶和Smad等信号通路,也能促进该类患者的BEC增殖^[13-14]。PSC患者的HPC向BEC的转换则由Hedgehog通路介导^[2]。在慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)、MAFLD等疾病中,DR细胞主要起源于汇管区周围的HPC^[1]。HBV感染者的HBV X蛋白与Hedgehog通路可参与HPC增殖的信号通路,BEC的增殖则可由NF- κ B通路介导^[1,13]。在MAFLD患者中,Notch/Hedgehog通路可能是HPC向BEC表型分化的关键通路^[2,15];而脂肪酸等脂质超载通过激活E2F转录因子,

促使MAFLD患者成熟BEC发生自我增殖^[16]。华支睾吸虫感染的患者会表现为来源于HPC和BEC的DR,其中BEC的自我增殖由丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B等通路介导^[10]。炎症和纤维化也是肝内胆管癌患者发生DR的病因之一,主要表现为HPC向BEC的转化^[1]。具体调控机制见表1。

2 DR的治疗策略

DR的治疗原则是去除病因和对症治疗,最有效的治疗方式是经内镜或手术解除肝内外梗阻,以及干预患者的生活方式和抗感染治疗等。在尽量去除病因后进行对症治疗,主要包括利胆、抗炎、抗纤维和促再生等。

2.1 调控BA代谢

有效地调控BA的分泌及重吸收有助于改善DR的不良反应。调控BA的相关药物包括BA重吸收及转运抑制剂、法尼酯X受体(farnesoid X receptor, FXR)激动剂等。

2.1.1 BA重吸收及转运抑制剂 熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是治疗胆汁淤积的常用药

表1 胆管反应出现的病因、再生细胞来源及调控机制的差异

Table 1 Differences in etiology, source of regenerative cells, and regulatory mechanisms of DR occurrence

病因	再生细胞来源	调控机制
胆道梗阻	Hering管内HPC分化、原位BEC与肝细胞增殖 ^[1,10]	(1)Hedgehog通路促进HPC向BEC的转换 ^[2] (2)Notch/YAP和Wnt通路促进肝细胞向BEC转换 ^[1] (3)胆汁酸激活TGR5,介导EGFR和ERK通路激活促进BEC增殖 ^[10]
华支睾吸虫感染	BEC ^[10]	BEC出现增殖可能与MAPK、PI3K/Akt等通路有关 ^[10]
原发性胆汁性胆管炎	Hering管的HPC、BEC增殖 ^[2,10]	(1)Hedgehog通路可以促进HPC向BEC的转换 ^[2] (2)Hippo-YAP可能通过调节Survivin(生存素)表达来促进BEC增殖 ^[10] (3)炎性因子IL-6等可通过激活PI3K、JAK/STAT和MAPK通路等触发BEC增殖 ^[10]
原发性硬化性胆管炎	门静脉周围腺体HPC分化、BEC增殖 ^[2,13]	(1)VEGF、FGF和PDGF等激活胞内PI3K/Akt、MEK/ERK、Smad等信号,促进BEC的增殖 ^[13] (2)Hedgehog通路可以促进HPC向BEC的转换 ^[2] (3)T细胞、B细胞等通过分泌IL-6等细胞因子促进BEC增殖 ^[12] ; (4)分泌素促使纤维化相关物质TGF- β 1等的表达增加,导致BEC增殖 ^[14]
肝胆管细胞癌	肿瘤边缘分布着中间型肝细胞和HPC ^[1]	慢性肝脏炎症和纤维化触发了HPC向BEC的转化 ^[1]
HBV/HCV	肝实质内的HPC ^[1,13]	(1)HBV X蛋白和HCV核心蛋白可促进HPC向BEC转化 ^[13] (2)Hedgehog通路促进HPC向BEC的转换 ^[1]
代谢相关脂肪性肝病	汇管区与肝实质处出现HPC、BEC增殖 ^[15]	(1)Notch通路可能是HPC向BEC表型分化的关键通路 ^[15] (2)脂肪酸等脂质超载导致E2F转录因子的激活,促使成熟BEC向活化BEC转化并增殖 ^[14]

注:HPC,肝祖细胞;BEC,胆管上皮细胞;TGR5,G蛋白偶联胆汁酸受体5;EGFR,表皮生长因子受体;ERK,胞外信号调节激酶;MAPK,丝裂原活化蛋白激酶;PI3K,磷脂酰肌醇3-激酶;Akt,蛋白激酶B;JAK,Janus激酶;STAT,信号转导与转录活化因子;FGF,成纤维细胞生长因子;PDGF,血小板衍生生长因子;MEK,丝裂原活化蛋白激酶激酶;Smad,母系抗十五表态蛋白同源物;VEGF,血管内皮生长因子;IL-6,白细胞介素6;TGF- β 1,转化生长因子 β 1;NF- κ B,核因子 κ B;HBV,乙型肝炎病毒;HCV,丙型肝炎病毒;E2F,E2因子。

物,其可通过胆固醇7 α -羟化酶抑制胆固醇转化为BA,或竞争性抑制顶端钠依赖性BA转运体(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT),减少BA在胆管内的蓄积;还能调节阴离子交换蛋白2促进HCO₃⁻分泌,中和BA带来的酸性环境^[3,17]。此外,UDCA也能通过抑制单核细胞产生细胞因子,发挥抗炎作用^[3]。然而,UDCA激活蛋白激酶C α 型后会在一定程度上抑制胆管细胞的增殖^[10]。在临床应用中,低剂量UDCA对改善肝移植风险和5年生存率等远期预后指标的效果有限;而高剂量则会增加患者肝移植和死亡的风险^[10]。该药还存在一定程度上的不应答性,因此需要制订个体化治疗方案。

考来烯胺(消胆胺)除可与胆酸结合形成不溶性化合物阻止其重吸收外,还可抑制FXR通路,使胆固醇向BA的转化受阻。在Mdr2^{-/-}小鼠模型中,已明确证实该类药物可减轻胆汁淤积造成的胆管损伤^[18]。在PSC患者中,考来烯胺可改善胆汁淤积^[18]。在PBC队列中,考来烯胺可增强BA受体G蛋白偶联胆汁酸受体5的肠道激活,诱导胰高血糖素样肽-1的释放,阻止BEC凋亡并促进其增殖,从而发挥胆管保护作用^[18]。

2.1.2 FXR激动剂 FXR靶基因转录可调控BA在肠肝循环中的合成、解毒、分泌和吸收,FXR缺失会导致DDC和胆管结扎(bile duct ligation, BDL)术后的DR程度降低^[3]。

奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)是FXR的高选择性激动剂,可通过抑制固醇7 α -羟化酶的表达进而抑制BA合成,发挥抗纤维化、抗炎等作用。OCA主要用于治疗UDCA治疗反应不佳的PBC患者。正电子发射断层摄影/计算机断层成像研究证实,OCA可显著增加BA从血液到胆汁的转运,经OCA治疗的PBC患者,其DR出现改善或保持稳定。然而,FXR敲除虽然降低了BDL小鼠的DR,但并未显著降低丙氨酸氨基转移酶和碱性磷酸酶水平^[10]。因此该药物在PSC等胆管疾病中的治疗效果及机制仍需进一步研究。

目前,一系列BA转运蛋白相关的药物正处于临床试验阶段,包括BA转运蛋白相关药物、ASBT抑制剂等。以ASBT抑制剂A4250(Odevixibat)为例,其除了降低血清BA外,还可抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症因子的表达,减轻Mdr2^{-/-}小鼠的胆道损伤和纤维化^[10]。

2.2 促进再生修复的策略

2.2.1 干细胞疗法 胆管源性祖细胞[如富含亮氨酸重复序列的G蛋白偶联受体5(leucine-rich repeat-containing G-protein coupled receptor 5, Lgr5)的细胞]的体外扩增与移植,可修复DR带来的不良影响。Lgr5阳

性细胞主要分布于胆管周围腺体和Hering管等部位,并表达干细胞标记上皮细胞黏附分子等。Wnt通路可诱导肝细胞向BEC的转化,而Lgr5作为Wnt的靶基因,可被Wnt信号激活并增殖,参与修复受损胆管^[1]。Dai等^[19]的研究发现,应用生长分化因子11可增加肝脏内Lgr5⁺祖细胞的数量,并促使活化的HSC向相对静止的表型逆转,从而改善纤维化。然而,Cao等^[20]的研究提出,肝脏肿瘤中合并的Lgr5表达上调虽具有较好的诱导类器官形成能力,但同时也可能诱导肿瘤的发生。因此,未来需要关注Lgr5⁺细胞的致癌倾向并及时调控其不良影响。

2.2.2 诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSC) iPSC可被重编程为BEC,Carolina等^[21]利用iPSC生成了具有上皮细胞间连接和分泌功能的3D胆管结构,将其移植到BDL术后的小鼠模型中,改善了小鼠的胆汁淤积状况。由此衍生的器官经移植后还可修复胆管树的不同区域^[1]。将该结构整合进人类胆管也能修复损伤部位,证实其在人体应用中也具有一定的可行性^[22]。然而,iPSC分化为功能性BEC的效率较低,需要精确地调控。此外,由于难以复现胆管中多细胞协同的微环境,该细胞的功能也可能存在不完整性。

2.2.3 基因编辑技术 CRISPR/Cas9可精准定位到目的基因的DNA并进行切割,实现基因编辑。Chen等^[23]使用该技术构建了GAL3ST1缺陷的胆管癌TFK1细胞,与未处理TFK1细胞相比,该类细胞的增殖能力较差,说明CRISPR/Cas9在调节BEC增殖方面具有一定的潜力。Chaiyadet等^[24]利用该技术在肝吸虫中敲除 Δ Ov-grn-1基因,显著减轻了肝吸虫定植人体后所致的BF,证实该技术可以辅助BF治疗。此外,CRISPR可靶向调控炎症相关受体,如针对性应用于IL-17受体,以限制炎症的发生发展^[25]。

Notch、Wnt等信号通路可驱动胆管再生,使用Notch胞外域激动剂抗体或Wnt激动剂(如糖原合酶激酶3 β 抑制剂)等可能刺激HPC增殖,但通路调控范围较广,盲目使用可能会导致不良后果,甚至降低DR固有的修复机制^[3]。

2.3 抑制炎症反应的策略

DR的发生常伴随着促炎因子分泌的增强,调控炎症反应过程可在一定程度上减少DR带来的负面影响^[14]。

2.3.1 微生物组干预 微生物群通过诱导黏膜炎症、影响BA代谢等多种途径参与肝胆系统炎症和BF的进展^[10]。临床上常用的菌群为枯草杆菌、鼠李糖乳杆菌GG(lactobacillus rhamnosus GG, LGG)等。《益生菌儿科临床应用循证指南》^[26]指出,枯草杆菌二联活菌颗粒通过调节新生儿肠道菌群改善胆汁代谢,还能减少内毒素等物质经

门静脉进入肝脏,减轻肝胆系统的炎症负担。LGG则通过激活FXR/成纤维细胞生长因子-15通路抑制BA的从头合成途径,并促进其排泄,预防炎症、纤维化等一系列病变^[27]。在小鼠BDL模型中,LGG的干预显著降低了小鼠的丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平^[27]。然而,不同患者对LGG的反应不一,且长期使用LGG对BA循环的潜在影响尚不明确,因此需要进行长期监测。

2.3.2 糖皮质激素(glucocorticoid,GC) GC可诱导T细胞凋亡、抑制Th17细胞分化,从而抑制炎症反应。在胆汁淤积型HBV的患者中,加用地塞米松片治疗的患者,相较基础保肝治疗患者的疗效更佳,提示GC可减轻毛细胆管炎症。GC还能增加ASBT等表达,刺激回肠与肝脏对BA的摄取。Moon等^[28]的研究还发现,GC可逆转IgG4相关胆管炎患者的胆管纤维化。然而,炎症反应在一定程度上可促进BEC增殖,而GC可通过抑制TNF- α 和IL-6等炎性因子阻止HPC的活化,减少BEC再生^[1]。由于GC具有一定程度的不应答率,检测血清自身抗体(如抗线粒体抗体)、细胞因子谱或胆管影像学特征,预测GC应答人群可能成为新方向。

2.3.3 微RNA(microRNA, miRNA)调控 miRNA作为一种非编码RNA,可结合靶基因3'UTR区域的互补序列调控基因表达。例如,miR-146a可抑制TLR信号通路中的白细胞介素1受体关联激酶1和肿瘤坏死因子受体关联因子6,进而抑制转录因子NF- κ B,发挥抗炎作用;而富含miR-192-5p的外泌体则可诱导M1型巨噬细胞(CD11b⁺、CD86⁺)活化,增加IL-6、TNF- α 等炎性因子表达,调节MAFLD患者的炎症水平^[29]。然而,由于miRNA可调控数百个靶基因,当出现脱靶效应时,可能干扰正常生理功能,未来研究需要密切关注其递送效率。

控制胆道炎症的药物也在进一步探索中,如IL-17A可诱导胆管细胞表达程序性死亡配体-1,抑制T细胞增殖。而TLR4/NF- κ B通路作为DR炎症过程的重要通路,阻断TLR4可在一定程度上改善胆管炎症与纤维化,因此包括TAK242(即Resatorvid,一种小分子抑制物)等在内的TLR4拮抗剂,在应对DR炎症方面具有一定的潜力。

2.4 抗纤维化治疗策略:靶向纤维化分子 赖氨酰氧化酶样蛋白2属于赖氨酰氧化酶家族成员,可促进胶原纤维I的交联,诱发结缔组织增生和纤维化。Barry-Hamilton等^[30]的研究发现,针对赖氨酰氧化酶样蛋白2靶点的药物(如simtuzumab)能阻断与ECM的相互作用,降低BF的发生概率^[30]。TGF- β 1是促进肌成纤维细胞活化的关键细胞因子,TGF- β 受体抑制剂(如Galunisertib)联合免疫调节剂可能协同抑制BF^[10]。此外,选择性B细胞淋巴瘤-超长抑制剂(如A-1331852或

navitoclax)则可用于减轻Mdr2^{-/-}小鼠的BF^[13]。

2.5 局部递送技术与精准干预

2.5.1 纳米载体靶向递送 小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)是一种短双链RNA分子,其可通过抑制胆管细胞 α -1-酸性糖蛋白2表达,调控巨噬细胞重编程,改善炎症^[31]。在PSC患者中,siRNA敲低胆管细胞叉头框蛋白A2可加重肝胆炎症和纤维化^[32]。而脂质体包裹技术可靶向作用于特定器官,显著提升siRNA的递送效率。目前已有脂质体包裹携带二酰基甘油酰基转移酶2蛋白的siRNA靶向治疗MAFLD的报道。Chen等^[33]则利用脂质体与siRNA合成脂质纳米颗粒,将紫杉醇等抗癌药高效递送到肝内胆管癌患者中。

2.5.2 外泌体 外泌体是纳米级尺寸的脂双层膜囊泡,可参与细胞间通讯。人胎盘间充质干细胞来源的外泌体可通过抑制Th17细胞的分化,改善PSC等疾病中的纤维化微环境^[34]。人脐带/脂肪间充质干细胞来源的外泌体则能通过抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体家族热蛋白结构域相关蛋白3炎症小体发挥抗炎作用^[34]。此外,外泌体还可携带肝细胞生长因子等促BEC再生因子。Kim等^[35]的研究发现,富含肝细胞生长因子的分化培养基可促使HPC转化为BEC。然而,由于胆管分支复杂且被结缔组织包裹,外泌体可能难以穿透胆管屏障起作用,故未来研究中可关注如经内镜逆行胰胆管造影术等技术实现外泌体的靶向递送,以提升运输精确性。

3 总结与展望

DR作为肝胆疾病中的关键事件,不仅是病理损伤的标志,也反映了再生修复的潜能,不同病因所致的DR差异需精准区分才能精确调控。未来的研究可通过结合单细胞测序和空间转录组学等前沿技术,系统解析DR的时空异质性,进而探索DR相关的早期诊断和疗效预测分子。只有靶向DR分子机制开发新型疗法,才有望突破当前胆管疾病治疗的瓶颈,以实现从基础研究到临床应用的转化。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 单佳燕负责设计论文框架及撰写论文;汤善宏负责指导撰写文章并最后定稿;徐华谦、柏承志、张勇、杜超、张亮负责论文修改。

参考文献:

- [1] SORRENTINO G. Microenvironmental control of the ductular reaction: Balancing repair and disease progression[J]. Cell Death Dis, 2025, 16(1): 246. DOI: 10.1038/s41419-025-07590-4.
- [2] HU YH, BAO XY, ZHANG Z, et al. Hepatic progenitor cell-originated ductular reaction facilitates liver fibrosis through activation of hedge-

- hog signaling[J]. *Theranostics*, 2024, 14(6): 2379-2395. DOI: 10.7150/thno.91572.
- [3] GUPTA V, SEHRAWAT TS, PINZANI M, et al. Portal fibrosis and the ductular reaction: Pathophysiological role in the progression of liver disease and translational opportunities[J]. *Gastroenterology*, 2025, 168(4): 675-690. DOI: 10.1053/j.gastro.2024.07.044.
- [4] KAMIMOTO K, KANEKO K, KOK CY, et al. Heterogeneity and stochastic growth regulation of biliary epithelial cells dictate dynamic epithelial tissue remodeling[J]. *eLife*, 2016, 5: e15034. DOI: 10.7554/eLife.15034.
- [5] ESPAÑOL-SUÑER R, CARPENTIER R, van HUL N, et al. Liver progenitor cells yield functional hepatocytes in response to chronic liver injury in mice[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(6): 1564-1575. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.08.024.
- [6] SACKETT SD, LI ZD, HURTT R, et al. Foxl1 is a marker of bipotential hepatic progenitor cells in mice[J]. *Hepatology*, 2009, 49(3): 920-929. DOI: 10.1002/hep.22705.
- [7] TARLOW BD, PELZ C, NAUGLER WE, et al. Bipotential adult liver progenitors are derived from chronically injured mature hepatocytes[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(5): 605-618. DOI: 10.1016/j.stem.2014.09.008.
- [8] FONT-BURGADA J, SHALAPOUR S, RAMASWAMY S, et al. Hybrid periportal hepatocytes regenerate the injured liver without giving rise to cancer[J]. *Cell*, 2015, 162(4): 766-779. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.026.
- [9] ZHAO JY, LIN YY, YUE P, et al. Pathogenesis, progression and treatment of biliary fibrosis[J]. *Chin J Dig Surg*, 2024, 23(7): 989-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240417-00208.
- 赵进玉, 林延延, 岳平, 等. 胆道纤维化的发生发展与治疗[J]. *中华消化外科杂志*, 2024, 23(7): 989-1000. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20240417-00208.
- [10] ZHAO JY, YUE P, MI NN, et al. Biliary fibrosis is an important but neglected pathological feature in hepatobiliary disorders: From molecular mechanisms to clinical implications[J]. *Med Rev*, 2024, 4(4): 326-365. DOI: 10.1515/mr-2024-0029.
- [11] BAEK EB, EUN HS, SONG JY, et al. Vitamin D supplementation ameliorates ductular reaction, liver inflammation and fibrosis in mice by upregulating TXNIP in ductular cells[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4420. DOI: 10.1038/s41467-025-59724-z.
- [12] JIANG XJ, OTTERDAL K, CHUNG BK, et al. Cholangiocytes modulate CD100 expression in the liver and facilitate pathogenic T-helper 17 cell differentiation[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166(4): 667-679. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.11.283.
- [13] GUICCIARDI ME, TRUSSONI CE, LARUSSO NF, et al. The spectrum of reactive cholangiocytes in primary sclerosing cholangitis[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 741-748. DOI: 10.1002/hep.31067.
- [14] CAI XR, TACKE F, GUILLOT A, et al. Cholangiokines: Undervalued modulators in the hepatic microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1192840. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1192840.
- [15] HE YH, PAN JX, XU LM, et al. Ductular reaction in non-alcoholic fatty liver disease: When Macbeth is perverted[J]. *World J Hepatol*, 2023, 15(6): 725-740. DOI: 10.4254/wjh.v15.i6.725.
- [16] YILDIZ E, EL ALAM G, PERINO A, et al. Hepatic lipid overload triggers biliary epithelial cell activation via E2Fs[J]. *eLife*, 2023, 12: e81926. DOI: 10.7554/eLife.81926.
- [17] ZHENG LH, HAN Y. Personalized diagnosis and treatment strategies for primary biliary cholangitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(7): 1270-1274. DOI: 10.12449/JCH250707.
- 郑林华, 韩英. 原发性胆汁性胆管炎个性化诊疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(7): 1270-1274. DOI: 10.12449/JCH250707.
- [18] LI B, ZHANG J, CHEN Y, et al. Alterations in microbiota and their metabolites are associated with beneficial effects of bile acid sequestrant on icteric primary biliary cholangitis[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1946366. DOI: 10.1080/19490976.2021.1946366.
- [19] DAI Z, SONG GQ, BALAKRISHNAN A, et al. Growth differentiation factor 11 attenuates liver fibrosis via expansion of liver progenitor cells[J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1104-1115. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318812.
- [20] CAO WL, LI M, LIU JY, et al. LGR5 marks targetable tumor-initiating cells in mouse liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1961. DOI: 10.1038/s41467-020-15846-0.
- [21] CAROLINA E, KUSE Y, OKUMURA A, et al. Generation of human iPSC-derived 3D bile duct within liver organoid by incorporating human iPSC-derived blood vessel[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7424. DOI: 10.1038/s41467-024-51487-3.
- [22] OGAWA M, JIANG JX, XIA S, et al. Generation of functional ciliated cholangiocytes from human pluripotent stem cells[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6504. DOI: 10.1038/s41467-021-26764-0.
- [23] CHEN L, ELIZALDE M, DUBOIS LJ, et al. GAL3ST1 deficiency reduces epithelial-mesenchymal transition and tumorigenic capacity in a cholangiocarcinoma cell line[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7279. DOI: 10.3390/ijms25137279.
- [24] CHAIYADET S, TANGKAWATTANA S, SMOUT MJ, et al. Knockout of liver fluke granulin, *Ov-grn-1*, impedes malignant transformation during chronic infection with *Opisthorchis viverrini*[J]. *PLoS Pathog*, 2022, 18(9): e1010839. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010839.
- [25] PICARD FSR, LUTZ V, BRICHKINA A, et al. IL-17A-producing CD8⁺ T cells promote PDAC via induction of inflammatory cancer-associated fibroblasts[J]. *Gut*, 2023, 72(8): 1510-1522. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327855.
- [26] Society of Microecology, Chinese Preventive Medical Association. Evidence-based guideline for pediatric clinical application of probiotics (2023) [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2024, 39(1): 1-15, 20. DOI: 10.19538/j.ek2024010601.
- 中华预防医学会微生物生态分会. 益生菌儿科临床应用循证指南(2023) [J]. *中国实用儿科杂志*, 2024, 39(1): 1-15, 20. DOI: 10.19538/j.ek2024010601.
- [27] LIU YH, CHEN KF, LI FY, et al. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG prevents liver fibrosis through inhibiting hepatic bile acid synthesis and enhancing bile acid excretion in mice[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6): 2050-2066. DOI: 10.1002/hep.30975.
- [28] MOON SH. Advances in IgG4-related hepatobiliary disease[J]. *Korean J Pancreas Biliary Tract*, 2020, 25(2): 100-106. DOI: 10.15279/kpba.2020.25.2.100.
- [29] LIU XL, PAN Q, CAO HX, et al. Lipotoxic hepatocyte-derived exosomal microRNA 192-5p activates macrophages through rictor/Akt/forkhead box transcription factor O1 signaling in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2020, 72(2): 454-469. DOI: 10.1002/hep.31050.
- [30] BARRY-HAMILTON V, SPANGLER R, MARSHALL D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment[J]. *Nat Med*, 2010, 16(9): 1009-1017. DOI: 10.1038/nm.2208.
- [31] LIU HY, YIN G, FRANCO LEONARDI B, et al. Reactive cholangiocyte-derived ORM2 drives a pathogenic modulation of the injured biliary niche through macrophage reprogramming[J]. *Gut*, 2025, 74(10): e334425. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-334425.
- [32] WU N, ZHOU TH, CARPINO G, et al. Prolonged administration of a secretin receptor antagonist inhibits biliary senescence and liver fibrosis in *Mdr2*^{-/-} mice[J]. *Hepatology*, 2023, 77(6): 1849-1865. DOI: 10.1097/HEP.000000000000310.
- [33] CHEN ZW, KANG FP, XIE CK, et al. A novel Trojan horse nanotherapy strategy targeting the cPKM-STMN1/TGFB1 axis for effective treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(32): 2303814. DOI: 10.1002/advs.202303814.
- [34] HU CL, WANG L. Advances in the treatment of liver injury based on mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 474. DOI: 10.1186/s13287-024-04087-3.
- [35] KIM Y, KANG K, LEE SB, et al. Small molecule-mediated reprogramming of human hepatocytes into bipotent progenitor cells[J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 97-107. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.007.

收稿日期: 2025-07-04; 录用日期: 2025-09-17

本文编辑: 林姣

引证本文: SHAN JY, XU HQ, BAI CZ, et al. Mechanism of ductular reaction and related treatment strategies[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 733-738.单佳燕, 徐华谦, 柏承志, 等. 胆管反应的发生机制及治疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 733-738.