

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260323

肝内巨噬细胞在代谢相关脂肪性肝病中的调控作用及其机制

亓传旺, 朱 英

大连医科大学附属第一医院肝病中心, 辽宁 大连 116011

通信作者: 朱英, zhuyingsh52@126.com (ORCID: 0000-0002-0624-7974)

摘要: 随着生活水平提高,代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)的发病率日趋上升,且呈现年轻化趋势,已成为全球性健康问题,然而其具体发病机制尚未明确。巨噬细胞作为参与MAFLD发病的重要细胞之一,具有抗原提呈、清除病原微生物以及促进肝脏炎症反应等重要功能,长期以来备受关注。最新研究表明,巨噬细胞或将成为MAFLD的新型治疗靶点。本文系统综述了肝内巨噬细胞在MAFLD相关肝脏炎症中的作用,包括其活化、极化、募集机制以及与其他细胞的相互作用,旨在为MAFLD的临床预防和治疗提供新思路与视角。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 巨噬细胞; 肝星状细胞

基金项目: 国家自然科学基金(82274260)

Regulatory role and mechanism of intrahepatic macrophages in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

QI Chuanwang, ZHU Ying

Liver Disease Center, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China

Corresponding author: ZHU Ying, zhuyingsh52@126.com (ORCID: 0000-0002-0624-7974)

Abstract: With the improvement of living standards, the incidence rate of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is gradually increasing with a younger age of onset, and MAFLD has become a global health problem, while its specific pathogenesis remains unclear. Macrophages, as one of the important cells involved in the pathogenesis of MAFLD, have the ability to present antigens, eliminate pathogenic microorganisms, and promote liver inflammatory responses, thereby attracting wide attention for a long time. The latest studies have shown that macrophages may become a new therapeutic target for MAFLD. This article systematically reviews the role of intrahepatic macrophages in liver inflammation caused by MAFLD, including their activation, polarization, recruitment mechanisms, and interactions with other cells, in order to provide new ideas and perspectives for the clinical prevention and treatment of MAFLD.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Macrophages; Hepatic Stellate Cells

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82274260)

代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)已成为全球最常见的慢性肝病,在成年人口中患病率约为38%^[1],其包括2种主要病理状态:代谢相关脂肪肝(metabolic associated fatty liver, MAFL)与代谢相关脂肪性肝炎(metabolic associated steatohepatitis, MASH)^[2]。随着疾病从MAFL进展为MASH、肝纤维化、肝硬化乃至肝细胞癌,患者死亡率显著上升。肝内实质细胞、非实质细胞以及肝外成分共同

参与该疾病的发展过程。肝内巨噬细胞作为肝脏中的重要细胞组成,在驱动炎症、纤维化进展以及肝脏稳态、组织损伤和修复中发挥着重要作用。

1 巨噬细胞在MAFLD发生发展中的作用

肝内巨噬细胞主要包括驻留的肝巨噬细胞(Kupffer cell, KC)和由血液循环中募集的单核细胞来源的巨噬细胞(monocyte-macrophage fusion, MoMF)。在健康状态

下,肝脏约95%的巨噬细胞来源于胚胎期卵黄囊的KC^[3];当发生MASH时,MoMF在肝脏内所占比例明显增加^[4]。这两类不同来源的巨噬细胞在疾病过程中发挥不同作用:KC主要参与疾病起始过程,而MoMF则在MASH期间补充肝脏内“巨噬细胞库”,其浸润标志着疾病进入进展阶段^[5]。随着单细胞测序技术的迅速发展,研究发现肝内的巨噬细胞存在显著异质性,包括由MoMF分化而来、空间上定位于瘢痕区域的CD9⁺髓样细胞触发受体2⁺瘢痕相关巨噬细胞(Scar-associated macrophages, SAM),以及同时表达髓样细胞触发受体2⁺、CD9和跨膜糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白B的MASH相关巨噬细胞等亚群,这些细胞在MAFLD中执行不同的功能^[6-7]。MAFLD的发病机制已在小鼠模型中开展了深入研究。在多种饮食诱导的MAFLD模型中,均发现肝内巨噬细胞的活化,且随着饲喂期的延长,其数量显著增加^[8]。相反,在高脂饮食诱导的MAFLD疾病缓解过程中,往往伴随着肝内巨噬细胞的减少及肝脏炎症的改善^[9]。以上研究表明,MAFLD进展与肝内巨噬细胞浸润之间存在因果关系,巨噬细胞浸润增加是介导MASH发病和进展的重要机制。

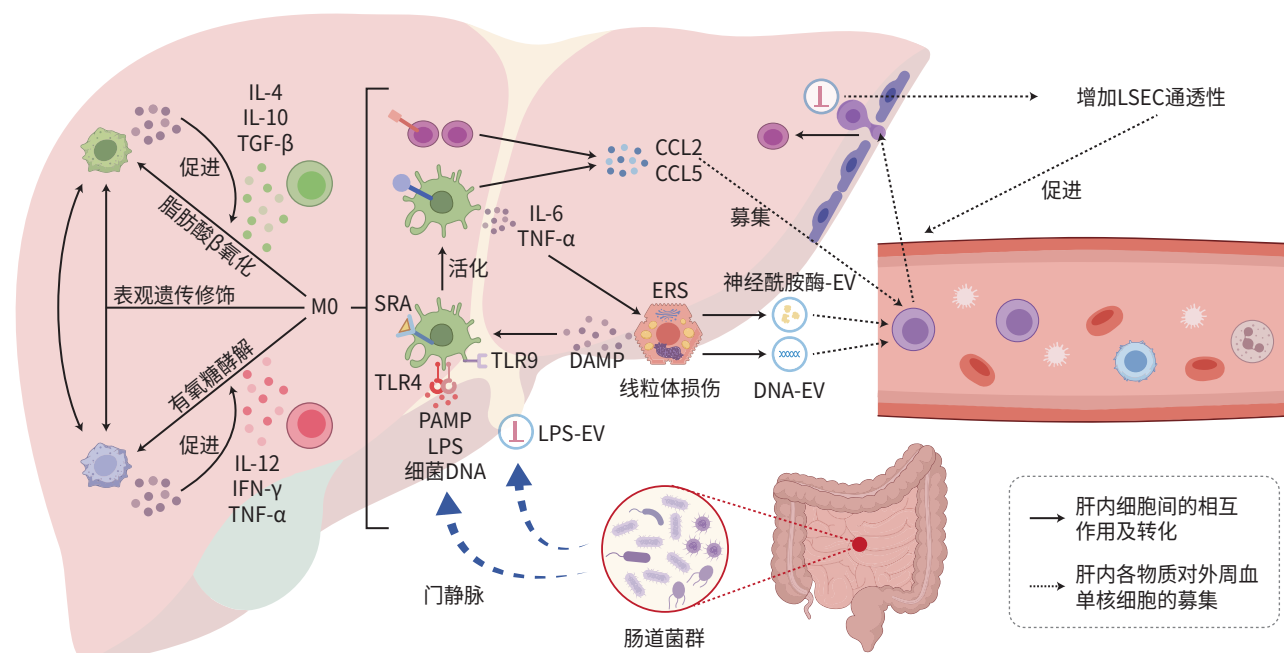
2 MAFLD中巨噬细胞的调控机制

2.1 肝内巨噬细胞向M1型极化的意义 巨噬细胞极化是指巨噬细胞在不同微环境刺激下分化为不同功能状态的过程,主要包括经典激活的M1型与替代激活的M2型。M1型特异性表达主要组织相容性复合体-II、CD80、CD86等分子,以产生和释放白细胞介素(interleukin, IL)1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等促炎因子为特征;M2型则表达CD163、CD206、CD209等标志物,以释放转化生长因子(transforming growth factor, TGF) β 和IL-10等为特征,参与组织修复过程。两者所释放的细胞因子对各自极化具有正反馈调节作用^[10](图1)。在MAFLD进展过程中,MAFL是否存在M1和M2型巨噬细胞极化鲜见报道,而MASH阶段则表现出巨噬细胞明显向M1型极化偏移^[11]。关于MAFLD肝内巨噬细胞极化的分子机制研究发现,髓系分化初级反应蛋白质88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)与锌指和同源框2是介导该过程的关键性调控因子。MyD88作为Toll样受体(toll-like receptor, TLR)下游的关键性转录因子,活化后可进一步激活核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B),促进TGF- β 、TNF- α 等细胞因子的表达;锌指和同源框2则通

过上调p65表达增强NF- κ B活化,进而加强巨噬细胞的炎症反应^[12]。因此,通过药物干预抑制MyD88和锌指和同源框2的活性,进而抑制巨噬细胞向M1型极化,或可延缓疾病进展。

在MAFLD发生过程中,KC不仅发生免疫表型改变,还经历代谢重编程,这不仅是细胞能量需求的体现,也是调控其炎症信号通路所必需的环节^[13]。在向M1型极化过程中,巨噬细胞分泌促炎细胞因子的能力增强,其代谢方式主要依赖于有氧糖酵解。干预糖酵解的各个环节均能抑制KC向M1型极化。目前研究较为深入的糖酵解关键酶包括葡萄糖转运蛋白1和丙酮酸激酶2,靶向敲低或抑制这2种酶的表达,或许能从根源上抑制巨噬细胞糖酵解,从而减少巨噬细胞浸润以及炎症因子释放^[14-15]。最近研究发现,MAFLD患者KC中己糖激酶2表达升高;特异性去除骨髓中己糖激酶2可显著破坏己糖激酶2/糖酵解/组蛋白H3等18位赖氨酸的乳酸化修饰这一回路,进而减少KC向M1表型极化^[16]。与M1型巨噬细胞不同,M2型巨噬细胞的代谢方式主要为线粒体脂肪酸 β 氧化,该过程依赖于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor, PPAR γ)。在巨噬细胞中,PPAR γ 通过上调CD163和CD206促使其向抗炎表型转换,从而抑制促炎因子的释放^[17];同时,PPAR γ 自身的上调可增强脂肪酸氧化,减少活性氧生成并抑制炎症反应^[18]。由此可见,MAFLD中KC的免疫与代谢表型发生显著改变,这些变化可能成为干预MAFLD的潜在治疗靶点。

在MAFLD进展过程中,肝内巨噬细胞的极化状态受到表观遗传修饰的调控^[19]。目前表观遗传学研究多聚焦于由“书写器”“擦除器”和“阅读器”参与的DNA/RNA修饰及组蛋白修饰等基因选择性转录表达的调控上。研究发现,5-甲基胞嘧啶修饰的“擦除器”——DNA去甲基化酶TET1(10-11易位蛋白1)在MAFLD中通过上调脂毒性诱导的CD36表达,促进M1巨噬细胞极化并加剧炎症反应,从而推动MAFL向MASH进展^[20]。组蛋白H3赖氨酸4甲基转移酶——混合谱系白血病4(mixed lineage leukemia 4, MLL4),通过调控NF- κ B-MLL4轴加重MASH;而骨髓特异性敲除MLL4的小鼠中,肝内巨噬细胞向促炎M1型极化减少,向抗炎M2型极化增加,MASH进程几乎被完全阻断^[21]。组蛋白乙酰化是组蛋白修饰的另一种类型。研究证实,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)调控的关键下游基因为LOX(编码脂氧合酶)的ALOX15^[22]。肝内巨噬细胞中HDAC12/15-



注: MAFLD, 代谢相关脂肪性肝病; IL-4, 白细胞介素 4; IL-10, 白细胞介素-10; TGF- β , 转化生长因子 β ; IL-12, 白细胞介素 12; IFN- γ , 干扰素 γ ; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IL-6, 白细胞介素 6; LSEC, 肝窦内皮细胞; M0, 静息状态的巨噬细胞; DAMP, 损伤相关分子模式; PAMP, 病原体相关分子模式; LPS, 脂多糖; TLR, Toll 样受体; SRA, 清道夫受体 A; ERS, 内质网应激; EV, 细胞外囊泡; CCL2, CC 亚族趋化因子配体 2; CCL5, CC 亚族趋化因子配体 5。

图 1 肝内巨噬细胞在 MAFLD 发生发展中的活化、极化、募集机制

Figure 1 The mechanisms of activation, polarization, recruitment of intrahepatic macrophages in the development of MAFLD

LOX/Maresin 信号通路紊乱可引起促炎介质与消退介质 Maresin 失衡, 通过阻断炎症的程序性消退过程诱发 MASH^[23]。HDAC 抑制剂则可促进巨噬细胞向 M2 表型极化, 从而减轻炎症^[24-25]。由此可见, 表观遗传学改变通过多种机制影响巨噬细胞介导的炎症反应, 在 MAFLD 的发病机制中发挥重要作用。

综上, 巨噬细胞极化状态是 MAFLD 发生、发展与转归的核心环节, 受细胞因子、代谢重编程、表观遗传调控等多因素共同调控, 这些因素之间相互作用的脉络有待进一步研究, 而基于巨噬细胞极化机制的靶向治疗策略也将成为未来研究热点。

2.2 肝内巨噬细胞的活化机制 肝脂肪变性是由于肝脏游离脂肪酸合成和摄取增加, 与脂肪酸 β -氧化及极低密度脂蛋白输出减少之间的不平衡造成的。当肝脏中蓄积过量脂肪酸及其他脂质产物时, 可引发脂毒性, 脂毒性肝细胞通过损伤相关分子模式 (damage-associated molecular pattern, DAMP) 激活肝脏 KC 和 MoMF 的 TLR, 促进 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 等促炎细胞因子的释放, 并生成一氧化氮、活性氧和活性氮自由基, 从而推动疾病进展^[6, 26-27] (图 1)。

KC 亦可被肠道来源的细菌物质所激活, 进而促进

MAFLD 患者的炎症反应与纤维化进展。MAFLD 患者肠黏膜屏障通透性显著升高, 肠道菌群结构发生显著改变, 肠道来源的细菌脂多糖和细菌 DNA 等可能经门静脉循环到达肝脏, 此类病原体相关分子模式分别通过 TLR4 和 TLR9 激活 KC, 促使其分泌多种促炎因子, 进而影响肝脂肪变性与炎症反应^[28]。益生元或功能性食品对 MAFLD 的治疗潜力, 部分源于其对微生物群-KC 轴的多途径调控^[29-30]。例如, 微生物代谢产物吡啶通过以 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶 3 依赖的方式抑制巨噬细胞活化, 从而减轻高脂饮食诱导的 MAFLD^[31]。同时给予丁酸梭菌与可溶性膳食纤维可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低肝脏 KC 比例及 M1 巨噬细胞活化水平^[32]。

此外, 代谢因素也可激活肝内巨噬细胞。MAFLD 常伴随脂肪代谢紊乱, 胆固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白负责感知细胞内胆固醇水平, 其表达上调可诱导肝内巨噬细胞的干扰素基因刺激蛋白/NF- κ B 信号通路活化, 促进促炎性细胞因子释放, 推动 MAFLD 进展^[33]。胆固醇及其代谢产物还可通过清道夫受体 A 和肝 X 受体 α/β 途径激活 KC^[34]。以上代谢产物同时导致肝细胞损伤, 释放游离 RNA、线粒体 DNA 和高迁

移率族蛋白-1等DAMP,通过模式识别受体进一步激活KC^[35]。

综上所述,在MAFLD发生发展过程中,脂毒性肝细胞源性DAMP、肠源性病原体相关分子模式以及代谢因素协同激活肝内巨噬细胞。活化的巨噬细胞作为炎症反应的“启动者”,通过分泌多种促炎细胞因子直接损伤肝细胞并促进脂肪变性。深入研究其活化机制,将有助于开发更有效的治疗策略。

2.3 肝脏MoMF的募集机制 研究表明,与健康对照组相比,MASH发生后,肝脏MoMF比例从基线5%显著增加至54%。这些募集的MoMF与KC共同形成特征性的肝脏冠状结构^[4,36],并通过持续激活NK- κ B和TGF- β 等信号通路,不仅加剧局部炎症反应,还直接促进肝星状细胞(hepatic stellate cell,HSC)向肌成纤维细胞转化,从而推动纤维化进程^[37]。深入探究骨髓来源的巨噬细胞在肝脏中的募集机制具有重要意义。活化的KC通过分泌CC亚族趋化因子配体2(CC chemokine ligand 2,CCL2)、CCL5等趋化因子,促进表达CC亚族趋化因子受体2(CC chemokine receptor 2,CCR2)、CX3CR1的Ly6c^{high}单核细胞向肝脏定向迁移,并分化为具有促炎、促纤维化及促血管生成特性的巨噬细胞^[38]。该过程受到肝细胞应激反应的调控,具体而言,脂毒性可诱导肝细胞内质网应激,促进包裹神经酰胺的细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)释放;而肝细胞线粒体损伤则导致线粒体DNA的EV生成,这些EV共同构成Ly6c^{high}单核细胞募集的分子信号^[39]。此外,肠道菌群来源的EV通过破坏肠屏障完整性进入循环,经TLR4通路增加肝窦内皮通透性,为Ly6c^{high}单核细胞的肝脏浸润创造有利微环境^[40](图1)。募集至肝脏的Ly6c^{high}巨噬细胞通过分泌TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子直接激活HSC^[41],活化的HSC还可通过分泌CCL2、巨噬细胞集落刺激因子等因子形成正反馈环路,进一步招募并激活更多巨噬细胞(图1)。研究显示,CCR2或CCR5抑制剂能显著减少循环Ly6c⁺单核细胞向肝脏的浸润,最终减少肝脏炎症与纤维化程度^[42]。

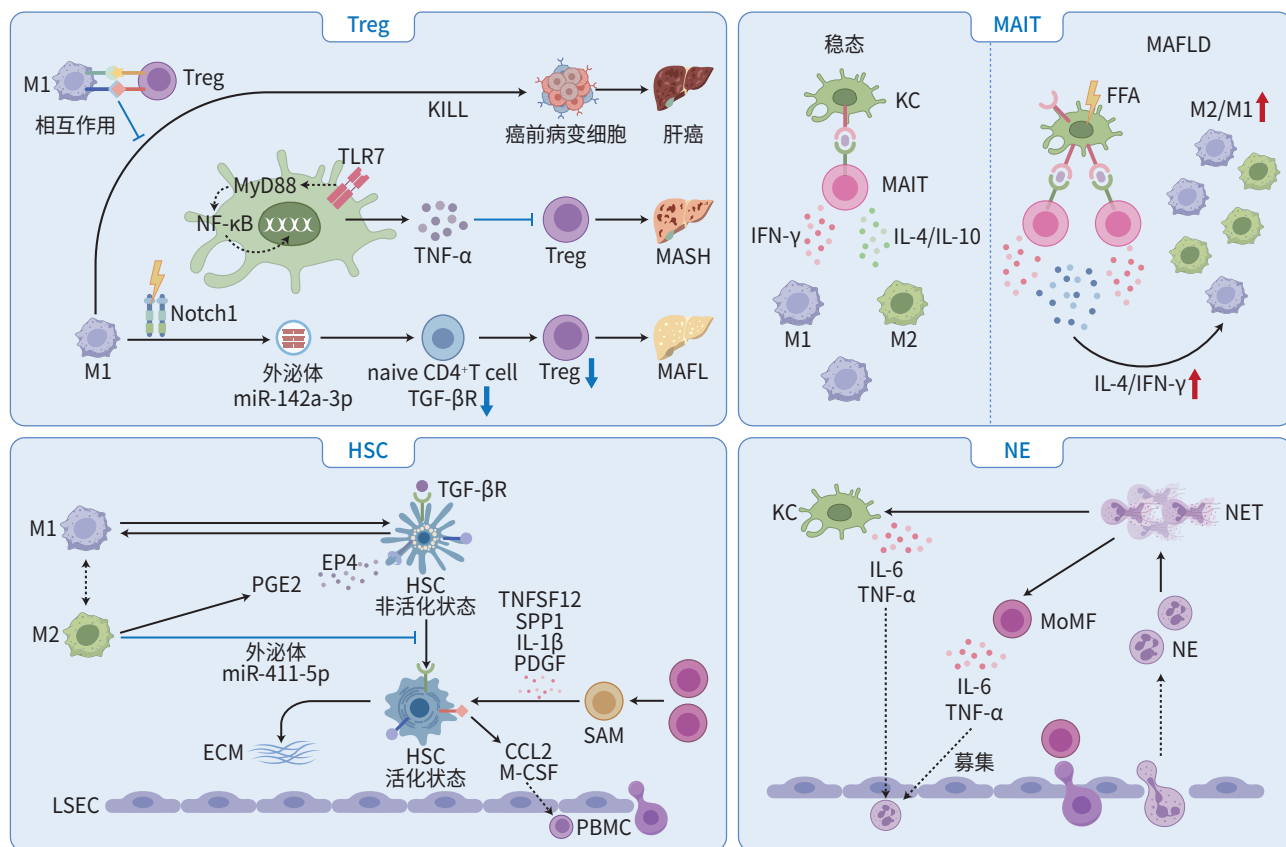
3 MAFLD中肝内巨噬细胞与其他细胞的相互作用(图2)

3.1 肝内巨噬细胞与调节性T细胞(regulatory T cell,Treg)的相互作用 Treg是CD4⁺T淋巴细胞的一个特殊亚群,在维持外周免疫耐受中起着重要作用。在MAFLD进程中,肝脏Treg受到巨噬细胞调控并呈现动

态变化。在疾病初期,KC优先极化为促炎表型,并招募更多促炎细胞进入肝脏^[43];同时,KC Notch1信号通过外泌体微RNA-142a-3p/TGF- β I型受体轴减少Treg数量,从而促进MAFLD进展^[44]。至MASH阶段,TLR7信号诱导KC产生TNF- α ,该细胞因子进一步诱导肝细胞死亡并抑制Treg活性,推动MASH进展^[45]。在癌前阶段,Treg数量增加,并以直接接触方式抑制巨噬细胞杀伤大量癌前细胞,促使异常肝细胞存活^[46-47]。而在肝细胞癌时期,促炎表型KC比例较MASH阶段下降^[48],IL-10、TGF- β 表达相对升高,促进Treg分化,进而通过抑制癌症免疫监视加速肿瘤进展^[47]。以上揭示了巨噬细胞与Treg在MAFLD过程中的动态互作关系,为未来基于免疫调控的MASLD治疗策略提供了理论依据。

3.2 肝内巨噬细胞与HSC的相互作用 肝纤维化过程与HSC的活化密切相关。肝内巨噬细胞中富集的TGF- β 是促进HSC活化最有效的介质^[49]。此外,巨噬细胞亚型SAM表达多种促纤维化基因,如IL-1 β 、分泌型磷酸蛋白1、血小板源性生长因子和TNF超家族成员12A。位于SAM周围的HSC表达识别以上基因的同源受体,对这些促纤维化因子高度敏感,从而促进纤维化形成^[7]。肝内巨噬细胞和HSC之间的交流也可以通过外泌体及自噬机制实现。在MASH模型研究中发现,源于M2型巨噬细胞的外泌体微RNA-411-5p可通过下调钙调素调控的光谱蛋白相关蛋白1的表达,抑制HSC活化^[50]。此外,M2型巨噬细胞还可通过分泌前列腺素E2(prostaglandin E2,PGE2)并结合HSC表面受体前列腺素E2受体4(prostaglandin E2 receptor 4,EP4),促进HSC自噬,从而增强HSC活化及肝纤维化进程。特异性拮抗剂E7046能够阻断PGE2/EP4通路,显著抑制M2型巨噬细胞介导的HSC自噬,并改善MAFLD小鼠的肝纤维化程度。因此,PGE2/EP4信号通路有望成为阻止MASH进展为肝硬化的潜在治疗靶点^[51]。

3.3 肝内巨噬细胞与中性粒细胞(neutrophil,NE)的相互作用 NE作为先天免疫系统的重要组成部分,可与肝巨噬细胞相互作用,共同促进肝脏炎症进展。NE形成的网状结构——中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular trap,NET)可以激活巨噬细胞,促进其分泌炎症因子,加剧机体炎症反应^[52],还可激活巨噬细胞促凝级联放大效应^[53],这可能是MAFLD患者的血液往往呈现高凝状态的原因之一。反之,巨噬细胞释放的IL-6、TNF- α 等炎性因子又可促进NE募集与浸润,通过正反馈作用进一步促进NET形成^[54]。除M1表型巨噬细胞



注: HSC, 肝星状细胞; Treg, 调节性T细胞; NE, 中性粒细胞; NET, 中性粒细胞外诱捕网; SAM, 瘢痕相关巨噬细胞; TNFSF12, 肿瘤坏死因子超家族成员12; M-CSF, 巨噬细胞集落刺激因子; PDGF, 血小板源性生长因子; SPP1, 分泌性磷蛋白1; PGE2, 前列腺素E2; ECM, 细胞外基质; TLR7, Toll样受体7; MyD88, 髓系分化初级反应蛋白88; NF- κ B, 核因子 κ B; miR-142a-3p, 微RNA-142a-3p; TGF- β R, 转化生长因子 β 受体; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; MAFL, 代谢相关性脂肪肝病; MASH, 代谢相关性脂肪性肝炎; MAFLD, 代谢相关性脂肪性肝病; KC, 肝巨噬细胞; MoMF, 单核细胞来源巨噬细胞; PBMC, 外周血单核细胞; MAIT, 黏膜相关恒定T细胞; LSEC, 肝窦内皮细胞; CCL2, CC亚族趋化因子配体2; IL-6, 白细胞介素6; IFN γ , 干扰素 γ ; EP4, 前列腺素E2受体4; FFA, 游离脂肪酸。

图2 肝内巨噬细胞在MAFLD发生发展中与其他细胞的相互作用

Figure 2 The schematic diagram of the interaction between intrahepatic macrophages and other cells in the development of MAFLD

外,由胆固醇介导的KC及肝外单核细胞分化的M4型巨噬细胞也可募集更多NE并促进NET形成^[55]。另一方面, ω -3必需脂肪酸——二十二碳六烯酸来源的巨噬细胞代谢产物Maresin诱导的M2型巨噬细胞,还能够借助胞葬作用清除炎症部位凋亡的NE^[56]。

3.4 KC与黏膜相关恒定T细胞(mucosal associated invariant T cell, MAIT)的相互作用 MAIT是一类具有先天免疫特征的淋巴细胞。与恒定自然杀伤T细胞类似,MAIT表现出限制性T细胞受体多样性,表达半恒定的T细胞受体V α 7.2-J α 33^[57]。研究发现,KC可能通过增加其表面主要组织相容性复合体-I类分子表达促进MAIT活化。MAFLD患者肝脏中MAIT的数量增加,且在疾病活动程度较高的患者更为显著。激活MAIT后,IL-4水平明显升高,可诱导巨噬细胞向M2表型极化。MAIT缺失会加重肝脂肪变性及炎症程度,伴随肝脏中

的CD11c⁺促炎巨噬细胞增多,CD206⁺抗炎巨噬细胞减少^[58]。

4 小结与展望

肝内巨噬细胞在MAFLD和MASH的发生与发展中起到至关重要的作用。MAFLD患者肝脏中巨噬细胞浸润显著增加,其通过活化、极化和募集以及与其他肝脏细胞的复杂相互作用,共同推动MAFL、MASH、肝纤维化乃至肝细胞癌的进展。尽管现有研究已取得一定进展,但仍面临以下诸多问题与挑战。(1)患病个体差异显著:MAFLD患者存在显著的遗传和临床异质性,不同个体的发病机制及治疗反应可能不同。例如,合并糖尿病等代谢性共病时,巨噬细胞在其中的作用尚未完全阐明。(2)巨噬细胞异质性:巨噬细胞在MAFLD中存在多种表型,且表型间可动态转化,需深入理解不同表型在

不同疾病阶段的作用机制才有望精准调控特定表型以实现治疗效果。例如,MAFLD晚期可能出现M2型巨噬细胞的应激性极化,其抗炎作用减弱,反而促进肝纤维化和肝癌进展。因此,如何精准调控有害的M2极化、恢复有益的M1/M2平衡,是治疗中的关键挑战。(3)信号通路网络复杂:巨噬细胞通过多条信号通路调控炎症反应与脂质代谢,各通路之间交叉互作并存在反馈调节,增加了解析作用机制的难度。(4)细胞间相互作用的复杂性:MoMF在MAFLD进展中可能发挥更为关键的作用,但其与其他细胞之间的具体互作机制尚未完全明确。(5)动物模型与人体试验的差异:尽管小鼠模型是研究MAFLD的重要工具,但人与小鼠在基因表达和病理生理方面存在差异,某些在小鼠中有效的治疗靶点在人体试验中效果有限或无效。

随着科技的不断发展,未来可从以下几方面寻求突破。(1)开展精准分层研究:根据患者的遗传背景、临床表型及代谢特征对MAFLD患者进行分层,探索不同层次中巨噬细胞的作用机制和治疗靶点。(2)应用单细胞技术:利用单细胞RNA测序与空间转录组学技术,探索肝内巨噬细胞的异质性,明确不同亚群在MAFLD中的来源、功能及其代谢特征。(3)多参数组学分析:结合基因组学、代谢组学、转录组学和蛋白质组学数据,全面揭示巨噬细胞调控MAFLD的分子机制,识别关键信号通路与代谢节点。(4)类器官模型:未来需进一步开发人肝脏类器官或人源性小鼠模型,以更好地模拟人体肝脏微环境的复杂性。(5)多细胞相互作用研究:利用器官芯片、外泌体与受体细胞共培养等技术,研究巨噬细胞与其他肝脏细胞的相互作用,揭示细胞间通讯的动态变化和调控机制。目前,针对巨噬细胞相关靶点的临床疗效尚不理想,因此深入理解其在MAFLD中的调控作用及机制,对于开发针对特定巨噬细胞亚群的靶点药物至关重要。未来需要利用以上方法深入探究其作用机制,发掘新的治疗靶点,为MAFLD患者提供更加有效、精准的治疗策略,以改善其生活质量并延长生存期。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 元传旺负责起草、设计文章框架和撰写论文;朱英负责指导撰写文章、关键内容的修改并最后定稿。

参考文献:

- [1] TARGHER G, BYRNE CD, TILG H. MASLD: A systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications[J]. Gut, 2024, 73(4): 691-702. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330595.
- [2] JIANG J, GAO YQ, WANG J, et al. Hepatic sphingomyelin phosphodiesterase 3 promotes steatohepatitis by disrupting membrane sphingolipid metabolism[J]. Cell Metab, 2025, 37(5): 1119-1136. e13. DOI: 10.1016/j.cmet.2025.01.016.
- [3] BARREBY E, CHEN P, AOUADI M. Macrophage functional diversity in NAFLD: More than inflammation[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(8): 461-472. DOI: 10.1038/s41574-022-00675-6.
- [4] KRENKEL O, HUNDERTMARK J, ABDALLAH AT, et al. Myeloid cells in liver and bone marrow acquire a functionally distinct inflammatory phenotype during obesity-related steatohepatitis[J]. Gut, 2020, 69(3): 551-563. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-318382.
- [5] WANG NX, LI YR, CAO ZY, et al. Dynamic regulatory mechanisms of macrophage subpopulations in MASH[J/OL]. Chin J Immunol, 2025. (2025-06-06). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1126.r.20250606.0937.002.html>.
王宁馨, 李怡然, 曹卓妍, 等. 巨噬细胞亚群在MASH进展中的动态调控机制[J/OL]. 中国免疫学杂志, 2025. (2025-06-06). <https://link.cnki.net/urlid/22.1126.r.20250606.0937.002.html>.
- [6] XIONG XL, KUANG H, ANSARI S, et al. Landscape of intercellular crosstalk in healthy and NASH liver revealed by single-cell secretome gene analysis[J]. Mol Cell, 2019, 75(3): 644-660. e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.07.028.
- [7] RAMACHANDRAN P, DOBIE R, WILSON-KANAMORI JR, et al. Resolving the fibrotic niche of human liver cirrhosis at single-cell level[J]. Nature, 2019, 575(7783): 512-518. DOI: 10.1038/s41586-019-1631-3.
- [8] MAGEE N, AHAMED F, EPPLER N, et al. Hepatic transcriptome profiling reveals early signatures associated with disease transition from non-alcoholic steatosis to steatohepatitis[J]. Liver Res, 2022, 6(4): 238-250. DOI: 10.1016/J.LIVRES.2022.11.001.
- [9] YANG B, LUO W, WANG MX, et al. Macrophage-specific MyD88 deletion and pharmacological inhibition prevents liver damage in non-alcoholic fatty liver disease via reducing inflammatory response[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(10): 166480. DOI: 10.1016/j.bbadis.2022.166480.
- [10] BINATTI E, GERUSSI A, BARISANI D, et al. The role of macrophages in liver fibrosis: New therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6649. DOI: 10.3390/ijms23126649.
- [11] 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.
- [12] XIANG P. Zhx2 promotes NAFLD by enhancing pro-inflammatory responses of macrophage[D]. Jinan: Shandong University, 2021. DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2021.005369.
向鹏. Zhx2促进巨噬细胞炎症反应参与NAFLD的作用及机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2021. DOI: 10.27272/d.cnki.gshdu.2021.005369.
- [13] BANG BR, MIKI H, KANG YJ. Mitochondrial PGAM5-Drp1 signaling regulates the metabolic reprogramming of macrophages and regulates the induction of inflammatory responses[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1243548. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1243548.
- [14] XI ZQ, BAO MW. Research progress on glycolipid metabolism reprogramming of macrophage in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Curr Biotechnol, 2024, 14(3): 399-405. DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0164.
席照青, 包明威. 巨噬细胞糖脂代谢重编程在非酒精性脂肪肝中的研究进展[J]. 生物技术进展, 2024, 14(3): 399-405. DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0164.
- [15] INOMATA Y, OH JW, TANIGUCHI K, et al. Downregulation of miR-122-5p activates glycolysis via PKM2 in kupffer cells of rat and mouse models of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 5230. DOI: 10.3390/ijms23095230.
- [16] LI JY, CHEN XC, SONG SY, et al. Hexokinase 2-mediated metabolic stress and inflammation burden of liver macrophages via histone lactylation in MASLD[J]. Cell Rep, 2025, 44(3): 115350. DOI:

- 10.1016/j.celrep.2025.115350.
- [17] ZIZZO G, COHEN PL. The PPAR- γ antagonist GW9662 elicits differentiation of M2c-like cells and upregulation of the MerTK/Gas6 axis: A key role for PPAR- γ in human macrophage polarization[J]. J Inflamm, 2015, 12: 36. DOI: 10.1186/s12950-015-0081-4.
 - [18] CHEN YX, WU YP, ZHANG Y, et al. Modulation of lipid metabolism and Keap1-Nrf2 pathway activation in macrophages by targeting PPAR γ affects NAFLD progression[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2025, 40(8): 2119-2133. DOI: 10.1111/jgh.17033.
 - [19] WU YL, LIN ZJ, LI CC, et al. Epigenetic regulation in metabolic diseases: Mechanisms and advances in clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 98. DOI: 10.1038/s41392-023-01333-7.
 - [20] YU PJ, XIAN YX, CAO HY, et al. Lipotoxicity-induced TET1 mediates CD36 DNA demethylation in liver macrophages to aggravate NAFLD progression[J]. Diabetes, 2024, 73 (Supplement_1): 1572-P. DOI: 10.2337/db24-1572-p.
 - [21] LEE J, AN H, KIM CS, et al. The methyltransferase MLL4 promotes nonalcoholic steatohepatitis by enhancing NF- κ B signaling[J]. J Biol Chem, 2024, 300(12): 107984. DOI: 10.1016/j.jbc.2024.107984.
 - [22] PENTAGNA N, PINHEIRO DA COSTA T, SOARES DOS SANTOS CARDOSO F, et al. Epigenetic control of myeloid cells behavior by Histone Deacetylase activity (HDAC) during tissue and organ regeneration in *Xenopus laevis*[J]. Dev Comp Immunol, 2021, 114: 103840. DOI: 10.1016/j.dci.2020.103840.
 - [23] PAN Q, XUE R, FAN JG. Macrographic phenotype of docosahexaenoic acid metabolism plays a role in nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Pract Hepatol, 2024, 27(1): 155-158. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.01.040.
潘勤, 薛芮, 范建高. 巨噬细胞DHA代谢表型在非酒精性脂肪性肝病发病过程中的作用[J]. 实用肝脏病杂志, 2024, 27(1): 155-158. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2024.01.040.
 - [24] KIMBROUGH D, WANG SH, WRIGHT LH, et al. HDAC inhibition helps post-MI healing by modulating macrophage polarization[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 119: 51-63. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.04.011.
 - [25] WANG Y, LI X, CHEN Q, et al. Histone deacetylase 6 regulates the activation of M1 macrophages by the glycolytic pathway during acute liver failure[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1473-1485. DOI: 10.2147/JIR.S302391.
 - [26] PARTHASARATHY G, REVELO X, MALHI H. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: An overview[J]. Hepatol Commun, 2020, 4(4): 478-492. DOI: 10.1002/hep4.1479.
 - [27] LI L, CUI L, LIN P, et al. Kupffer-cell-derived IL-6 is repurposed for hepatocyte dedifferentiation via activating progenitor genes from injury-specific enhancers[J]. Cell Stem Cell, 2023, 30(3): 283-299. e9. DOI: 10.1016/j.stem.2023.01.009.
 - [28] LI YQ, TANG WJ, ZHOU YJ. Role of intestinal microbiota and metabolites in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
李永强, 唐文娟, 周永健. 肠道菌群及其代谢产物在非酒精性脂肪性肝病发生发展及治疗中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(8): 1805-1810. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.08.006.
 - [29] SHARMA S, TIWARI N, TANWAR SS. The current findings on the gut-liver axis and the molecular basis of NAFLD/NASH associated with gut microbiome dysbiosis[J]. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2025, 398(9): 11541-11579. DOI: 10.1007/s00210-025-04069-z.
 - [30] NAGASHIMADA M, HONDA M. Effect of microbiome on nonalcoholic fatty liver disease and the role of probiotics, prebiotics, and biogenics[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(15): 8008. DOI: 10.3390/ijms22158008.
 - [31] MA LQ, LI HG, HU JB, et al. Indole alleviates diet-induced hepatic steatosis and inflammation in a manner involving myeloid cell 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3[J]. Hepatology, 2020, 72(4): 1191-1203. DOI: 10.1002/hep.31115.
 - [32] SHAO JW, GE TT, WEI YL, et al. Co-interventions with *Clostridium butyricum* and soluble dietary fiber targeting the gut microbiota improve MAFLD via the Acly/Nrf2/NF- κ B signaling pathway[J]. Food Funct, 2022, 13(10): 5807-5819. DOI: 10.1039/d1fo04224f.
 - [33] HUANG XY, YAO YC, HOU XL, et al. Macrophage SCAP contributes to metaflammation and lean NAFLD by activating STING-NF- κ B signaling pathway[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2022, 14(1): 1-26. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2022.03.006.
 - [34] RUSSO-SAVAGE L, SCHULMAN IG. Liver X receptors and liver physiology[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(6): 166121. DOI: 10.1016/j.bbadis.2021.166121.
 - [35] KAZANKOV K, JØRGENSEN SMD, THOMSEN KL, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 145-159. DOI: 10.1038/s41575-018-0082-x.
 - [36] DAEMEN S, GAINULLINA A, KALUGOTLA G, et al. Dynamic shifts in the composition of resident and recruited macrophages influence tissue remodeling in NASH[J]. Cell Rep, 2021, 34(2): 108626. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108626.
 - [37] AKKIZ H, GIESELER RK, CANBAY A. Liver fibrosis: From basic science towards clinical progress, focusing on the central role of hepatic stellate cells[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7873. DOI: 10.3390/ijms25147873.
 - [38] WEI HR, XIAO F, WEI HS. Research progress on the mechanism of endoplasmic reticulum stress in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J/CD]. Chin J Liver Dis: Electronic Edition, 2024, 16(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003.
韦何锐, 肖凡, 魏红山. 内质网应激在代谢相关脂肪性肝病中的作用机制研究进展[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(1): 13-17. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.01.003.
 - [39] GUO C, ZHENG LL, WANG L, et al. Application prospect for extracellular vesicles in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Chem Life, 2023, 43(11): 1699-1706. DOI: 10.13488/j.smhx.20230336.
郭才, 郑兰兰, 王莉, 等. 细胞外囊泡在非酒精性脂肪性肝病中的应用前景[J]. 生命的化学, 2023, 43(11): 1699-1706. DOI: 10.13488/j.smhx.20230336.
 - [40] FIZANNE L, VILLARD A, BENABBOU N, et al. Faeces-derived extracellular vesicles participate in the onset of barrier dysfunction leading to liver diseases[J]. J Extracell Vesicles, 2023, 12(2): 12303. DOI: 10.1002/jev2.12303.
 - [41] GUILLIAMS M, SCOTT CL. Liver macrophages in health and disease[J]. Immunity, 2022, 55(9): 1515-1529. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.08.002.
 - [42] 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.
 - [43] DONG XY, FENG YT, XU DQ, et al. Targeting macrophagic 17 β -HSD7 by fenretinide for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(1): 142-156. DOI: 10.1016/j.apsb.2022.04.003.
 - [44] ZHANG MY, LI K, HUANG XX, et al. Macrophage Notch1 signaling modulates regulatory T cells via the TGFB axis in early MASLD[J]. JHEP Rep, 2025, 7(1): 101242. DOI: 10.1016/j.jhepr.2024.101242.
 - [45] ROH YS, KIM JW, PARK S, et al. Toll-like receptor-7 signaling promotes nonalcoholic steatohepatitis by inhibiting regulatory T cells in mice[J]. Am J Pathol, 2018, 188(11): 2574-2588. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.07.011.
 - [46] WANG H, ZHANG HJ, WANG Y, et al. Regulatory T-cell and neutrophil extracellular trap interaction contributes to carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2021, 75(6): 1271-1283. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.032.

- [47] HAN JM, PATTERSON SJ, SPECK M, et al. Insulin inhibits IL-10-mediated regulatory T cell function: Implications for obesity[J]. *J Immunol*, 2014, 192(2): 623-629. DOI: 10.4049/jimmunol.1302181.
- [48] WANG B, LI XP, HU WJ, et al. Silencing of lncRNA SNHG20 delays the progression of nonalcoholic fatty liver disease to hepatocellular carcinoma via regulating liver Kupffer cells polarization[J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(12): 1952-1961. DOI: 10.1002/iub.2137.
- [49] CHEN T, CHEN Y. Research progress in mechanism of fibrosis regulated by macrophage polarization[J]. *J Jilin Univ: Med Edit*, 2024, 50(5): 1465-1473. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240534. 陈潭, 陈艳. 巨噬细胞极化调控纤维化机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(5): 1465-1473. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240534.
- [50] WAN ZP, YANG XA, LIU XQ, et al. M2 macrophage-derived exosomal microRNA-411-5p impedes the activation of hepatic stellate cells by targeting CAMSAP1 in NASH model[J]. *iScience*, 2022, 25(7): 104597. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104597.
- [51] CAO Y, MAI WL, LI R, et al. Macrophages evoke autophagy of hepatic stellate cells to promote liver fibrosis in NAFLD mice via the PGE2/EP4 pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 303. DOI: 10.1007/s00018-022-04319-w.
- [52] ARELAKI S, KOLETSA T, SINAKOS E, et al. Neutrophil extracellular traps enriched with IL-1 β and IL-17A participate in the hepatic inflammatory process of patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Virchows Arch*, 2022, 481(3): 455-465. DOI: 10.1007/s00428-022-03330-7.
- [53] JORCH SK, KUBES P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 279-287. DOI: 10.1038/nm.4294.
- [54] HONDA M, KUBES P. Neutrophils and neutrophil extracellular traps in the liver and gastrointestinal system[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(4): 206-221. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.183.
- [55] MARETTI-MIRA AC, GOLDEN-MASON L, SALOMON MP, et al. Cholesterol-induced M4-like macrophages recruit neutrophils and induce NETosis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 671073. DOI: 10.3389/fimmu.2021.671073.
- [56] PARK J, LANGMEAD CJ, RIDDY DM. New advances in targeting the resolution of inflammation: Implications for specialized pro-resolving mediator GPCR drug discovery[J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2020, 3(1): 88-106. DOI: 10.1021/acspsci.9b00075.
- [57] TREINER E, DUBAN L, BAHRAM S, et al. Selection of evolutionarily conserved mucosal-associated invariant T cells by MR1[J]. *Nature*, 2003, 422(6928): 164-169. DOI: 10.1038/nature01433.
- [58] LI YM, HUANG BY, JIANG X, et al. Mucosal-associated invariant T cells improve nonalcoholic fatty liver disease through regulating macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1994. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01994.

收稿日期: 2025-07-16; 录用日期: 2025-09-15

本文编辑: 林姣

引证本文: QI CW, ZHU Y. Regulatory role and mechanism of intrahepatic macrophages in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(3): 668-675.
元传旺, 朱英. 肝内巨噬细胞在代谢相关脂肪性肝病中的调控作用及其机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(3): 668-675.

读者·作者·编者

《临床肝胆病杂志》关于利益冲突声明和作者贡献声明的要求

为秉持学术出版透明性原则、建立明确的责任宣誓和追溯机制,提高期刊公信度,进一步与期刊国际化接轨,本刊要求各类文章均须公开利益冲突声明和作者贡献声明。声明文字须置于正文之后,参考文献之前。

格式示例如下:

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: A负责设计论文框架,起草论文;B负责实验操作,研究过程的实施;C负责数据收集,统计学分析、绘制图表;D负责论文修改;E负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。