·综述·

DOI：10.12449/JCH240932

巨噬细胞在原发性胆汁性胆管炎发生发展中的作用

邓宗柒，邰文琳

昆明医科大学第二附属医院检验科，昆明 650101

通信作者：邰文琳，taiwenlin2685@163.com（ORCID：0000-0002-8278-929X）

摘要：原发性胆汁性胆管炎（PBC）是一种持续的炎症性自身免疫性肝病，以肝内小胆管炎症损伤和胆汁淤积为主要特征。目前，PBC的确切发病机制尚不清楚，但一致认为PBC是多种因素协同作用的结果。而在与PBC相关的免疫和炎症级联反应中，巨噬细胞作为必不可少的免疫细胞出现，积极参与对胆管上皮细胞的损伤。本文介绍了巨噬细胞在PBC中的来源定位及异质性变化，综述了巨噬细胞在PBC发病机制中的潜在作用。

关键词：原发性胆汁性胆管炎；单核细胞；巨噬细胞；病理过程

基金项目：国家自然科学基金（82060385）；昆明医科大学2024年研究生创新基金（2024S091）

Role of macrophages in the development and progression of primary biliary cholangitis

DENG Zongqi, TAI Wenlin. (*Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China*)

Corresponding author: TAI Wenlin, taiwenlin2685@163.com (ORCID: 0000-0002-8278-929X)

Abstract: Primary biliary cholangitis (PBC) is a persistent inflammatory autoimmune liver disease characterized by inflammatory injury and cholestasis in the small intrahepatic bile ducts. At present, the exact pathogenesis of PBC remains unknown, but a consensus has been reached on the fact that PBC is the result of the synergistic effect of various factors. In the cascade of immune and inflammatory reactions associated with PBC, macrophages appear as essential immune cells and actively participate in the damage to bile duct epithelial cells. This article introduces the origin and heterogeneity of macrophages in PBC and reviews the potential role of macrophages in the pathogenesis of PBC.

Key words: Primary Biliary Cholangitis; Monocyte; Macrophage; Pathologic Processes

Research funding: National Natural Science Foundation of China (82060385); Innovation Fund for Graduate Students of Kunming Medical University in 2024 (2024S091)

原发性胆汁性胆管炎（PBC）是一种少见的自身免疫性肝病，其特征是免疫驱动的肝内小胆管破坏，涉及免疫细胞浸润和胆汁淤积，导致炎症、纤维化和肝衰竭，甚至进展为肝癌[1]。根据近年来流行病学统计，PBC患者数量在欧洲、北美和亚太地区不断上升，尤以澳大利亚和中国患病率上升最为显著[2]。然而PBC发病机制尚未完全明确，受到免疫、遗传、环境触发因素和表观遗传学改变的影响，但目前免疫遗传是主要研究的方向[3]。在单细胞测序分析中发现与PBC相关的遗传信号在几种免疫细胞群中富集，包括树突状细胞（DC）、T淋巴细胞和巨噬细胞等。但基于遗传风险评分研究发现，风险基因主要富集在非炎症性巨噬细胞和炎性单核/巨噬细胞。单核细胞和巨噬细胞是自身免疫性疾病中主要参与的先天免疫细胞，是抵御外来抗原的第一道防线。PBC的初始阶段观察到强烈的免疫反应，其特征是多克隆IgM抗体水平升高，同时自然杀伤（NK）细胞、单核细胞和巨噬细胞的反应性增强。该阶段典型的组织病理学特征是内部形成非干酪样上皮样肉芽肿门静脉束，这

些肉芽肿由巨噬细胞簇组成[4-5]。晚期PBC的肝组织中也发现肝组织特异性巨噬细胞——Kupffer细胞增多，且相比于其他肝病，Kupffer细胞密度仅在门静脉周围区域显著增加。巨噬细胞是异质性细胞，受微环境和肝脏疾病不同阶段变化的影响，可以有多种表型和功能，并响应细胞因子和生物信号而经历各种形式的激活[6]。本文将探讨和总结巨噬细胞参与PBC发生发展的研究进展。

1 PBC巨噬细胞的来源及定位

巨噬细胞在维持肝脏稳态以及各种肝病的发病机制中发挥着核心作用，是一个极具吸引力的治疗干预目标。由于肝巨噬细胞不同的来源及亚型，使其在肝脏中具有不同表型和功能。肝巨噬细胞由肝脏驻留的Kupffer细胞和多种浸润性巨噬细胞组成。Kupffer细胞起源于胚胎发生过程中植入肝组织中的卵黄囊衍生的祖细胞。生理情况下，Kupffer细胞维持肝脏稳态，但当肝脏病变时，Kupffer细胞会响应各种信号分子而分化为不同表型[7]。在炎症或免疫相关过程中从血流迁移到特定组织或器官的巨噬细胞则称为浸润性巨噬细胞，其包括三类：单核细胞来源的巨噬细胞（monocyte derived macrophages，MoMF）、腹膜来源和脾来源的巨噬细胞。值得注意的是，MoMF是浸润性巨噬细胞的主要亚群，在Kupffer细胞和造血干细胞激活后募集，在肝脏病理学中具有重要地位。另外，在肝损伤时，腹膜腔中自我更新的巨噬细胞也会积聚在包膜下肝组织中。而脾脏巨噬细胞也会在肝损伤期间被募集到肝脏并具有免疫调节作用[8]。

在PBC外周血检测中[9]，作为组织巨噬细胞前体的外周血单核细胞$CD14^{high}CD16^{+}$和$CD14^{low}CD16^{+}$显著增高。$CD16^{+}$亚群被视为促炎性单核细胞，其明显增加是PBC独特的细胞免疫表型，且$CD14^{low}CD16^{+}$增高与PBC肝损伤指标和血清C反应蛋白（CRP）呈正相关。而在PBC患者肝组织中[10]，免疫组化结果的半定量分析显示，PBC患者CD14和Toll样受体4（TLR4）的表达显著增加，且晚期（Ⅲ期：进行性肝纤维化期、Ⅳ期：肝硬化期）表达量高于早期（Ⅰ期：胆管炎期、Ⅱ期：汇管区周围炎期）。TLR4是Toll样受体家族成员，主要在髓系来源的免疫细胞中表达，其中包括单核细胞、巨噬细胞和DC。因此，TLR4在PBC肝组织中主要定位于受损的小叶间胆管和门静脉周围的肝细胞。此外，定量分析表明，PBC患者肝组织中活化的$CD68^{+}$巨噬细胞也显著增加，并浸润在肝内胆管周围[11]。总之，以上研究结果提示单核细胞和巨噬细胞参与PBC的发生和发展。

2 巨噬细胞在PBC发病中的异质性

巨噬细胞是先天免疫中重要的免疫细胞，具有异质性和极化性。在病理状态下，巨噬细胞会被募集到病变部位，并在微环境中各种因素的刺激下极化为各种表型，从而发挥不同作用和功能，但主要是M1型（经典活化巨噬细胞）和M2型（交替活化巨噬细胞）。目前普遍认为M1是促炎性巨噬细胞，由脂多糖（LPS）和干扰素γ（IFN-γ）诱导，分泌大量促炎因子，如白细胞介素1β（IL-1β）、IL-6、一氧化氮合酶（nitric oxide synthase，iNOS）、肿瘤坏死因子α（TNF-α），介导组织损伤[12]。相反，M2是抗炎性巨噬细胞，由IL-4和IL-13激活，产生抗炎因子，如IL-10、转化生长因子（TGF-β）、精氨酸酶1（arginase1，Arg1），维持组织稳态和下调炎症[8]。了解巨噬细胞在PBC中的作用关键在于识别巨噬细胞亚群的表型和功能。用流式细胞术检测PBC外周血单核细胞发现[13]，单核细胞极化动态发生，在PBC患者早期阶段主要向M1极化，而晚期主要向M2极化。另一项研究[14]也表明，PBC患者巨噬细胞向M1分化，分泌大量的细胞因子和趋化因子，且晚期M2型巨噬细胞明显减少。此外，在PBC小鼠模型研究中发现[15]，虽然M1型Kupffer细胞占大多数，但Kupffer细胞的极化可被梭状芽孢杆菌代谢物对甲酚硫酸盐治疗逆转。在肝病研究中，巨噬细胞的异质性使其具有促进炎症或抑制炎症的双重作用。因此，基于巨噬细胞功能的研究可以为PBC治疗提供新思路。

3 巨噬细胞参与PBC的发病机制

3.1 *巨噬细胞活化* 巨噬细胞是必不可少的效应细胞，能够响应细胞因子和各种生物信号而经历各种形式的激活。巨噬细胞激活可能导致胆管上皮细胞（biliary epithelial cell，BEC）的直接损伤，这可能是由于巨噬细胞活化分泌高水平的TNF-α或TNF相关凋亡诱导配体（tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand，TRAIL），两者都属于TNF细胞因子家族，通过含有细胞质死亡结构域的受体发出信号，从而诱导BEC损伤[16]。另一项研究表明，PBC晚期血清IL-2和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF）水平升高，巨噬细胞活化，肝细胞进一步损伤。GM-CSF是淋巴细胞和炎症细胞侵入组织的门户，通过与异二聚体受体结合，GM-CSF激活Janus激酶2/信号转导子和转录激活子5（JAK2/STAT5）信号通路，以及丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（MAPK/ERK）通

路并启动下游反应，从而激活巨噬细胞，导致大量组织损伤[17]。因此，巨噬细胞是可以通过多种方式参与PBC的损伤进展。

由于肝巨噬细胞活化在慢性肝损伤（包括炎症和纤维化）的发病机制中发挥核心作用，因此，针对巨噬细胞活化标志物的研究十分重要。据报道[18]，早期PBC患者的巨噬细胞活化标志物可溶性CD163（soluble CD163，sCD163）和甘露糖受体（mannose receptor，sMR）水平升高，在LPS刺激下释放到循环系统中。并且sCD163和sMR随着ALP的增加而增加，是PBC患者肝相关性死亡或肝移植的预后标志物。另外，在PBC患者中观察到肠道细菌谱的改变和肠道通透性升高，活化的巨噬细胞在TLR作用后将sCD163排出到肠肝循环中，从而促进免疫反应并提高循环内毒素水平。这些发现表明，巨噬细胞活化还参与了肠肝循环轴中的炎症过程[19]。

另一方面，胆汁酸也被证明是肝脏巨噬细胞的激活信号。熊去氧胆酸（UDCA）治疗目前是PBC的一线疗法[20]。UDCA是一种亲水性胆汁酸，可以减少胆汁对肝细胞的毒性。TNF-α转化酶又称解整合素和金属蛋白酶17（ADAM17），其负责巨噬细胞中sCD163和TNF-α的脱落，而UDCA可抑制ADAM17调控巨噬细胞中TNF-α的脱落[21-22]。这些研究表明UDCA具有抗炎作用，部分是通过抑制巨噬细胞活化介导的。另外，Bossen等[23]研究发现sCD163与PBC疾病严重程度相关联，UDCA治疗6个月后，sCD163和TNF-α水平降低，并且UDCA不完全反应者的sCD163水平高于反应者。因此，未来可以根据巨噬细胞的激活信号来精准描述巨噬细胞群，协调肝脏损伤的反应，这将是新的治疗切入点。

3.2 巨噬细胞抗原呈递、免疫互作 巨噬细胞是一种多功能细胞，还可以充当专业的抗原呈递细胞（antigen-presenting cell，APC）。APC是一类能表达主要组织相容性复合体Ⅱ类分子和共刺激分子，具有强大抗原呈递能力的免疫细胞，其包括巨噬细胞、DC和B淋巴细胞。而单核细胞是DC的重要前体，Ly-6C单核细胞的表型更类似于DC，并且Ly-6C单核细胞在体外具有DC的行为[24]。在2-辛炔酸-牛血清白蛋白（2-octynoic acid-bovine serum albumin，2OA-BSA）诱导的PBC模型小鼠研究[11]中发现，单核细胞和MoMF是PBC小鼠肝脏单核吞噬细胞系统的主要亚群，该研究还证明了Ly-6C^{hi}单核细胞向肝脏的浸润对PBC的发病机制至关重要，抑制这些细胞的募集可以改善疾病的各个方面。PBC是一种器官特异性自身免疫性疾病，靶向损伤肝内BEC，其特点是存在抗线粒体抗体（AMA）与2-含氧酸脱氢酶复合物（特别是丙酮酸脱氢酶复合体E2亚基（pyruvate dehydrogenase complex E2 subunit，PDC-E2）成分发生反应。超过90%的PBC患者体内存在抗PDC-E2反应的识别[25]。这对于理解PBC发病机制至关重要。PDC-E2在细胞凋亡过程中产生新的或隐藏的表位，通过DC的交叉呈递激活T淋巴细胞，触发免疫反应并引起免疫耐受性的崩溃。通常将DC分为髓样DC（mDC）和浆细胞样DC（pDC）。mDC与单核细胞/巨噬细胞谱系在个体遗传学上相关，并且具有捕获抗原的强活性。朗格汉斯细胞（Langerhans cell，LC）被归类为mDC亚群，并且越来越多的证据表明其谱系起源于巨噬细胞。而在PBC受损胆管周围或内部发现LC聚集，并且LC的数量与BEC中巨噬细胞炎症蛋白3α（macrophage inflammatory protein 3 alpha，MIP-3α）的表达程度呈显著的正相关[26-27]。MIP-3α又名CCL20，是在上皮中表达的主要趋化因子，在吸引和调节免疫细胞方面发挥重要作用，其可以将LC募集到黏膜表面并活化巨噬细胞。

此外，巨噬细胞与胆管细胞和其他免疫细胞相互作用的能力使其成为胆管病变进展中的重要角色。Guillot等[28]研究表明，在PBC肝脏活跃的导管细胞积聚区域表现出离子钙结合适配分子1（ionic calcium binding adaptor 1，IBA1）阳性巨噬细胞的显著积聚，IBA1阳性巨噬细胞起源于MoMF。IBA1是巨噬细胞存活所必需的，也是促炎过程的关键分子，其发挥诱导靶向性肝门区局部炎症和BEC直接损伤的作用。另外，有趣的是，AMA本身不具有致病性，但与来自PBC患者的MoMF和BEC的凋亡小体一起孵育时会产生大量IL-6和TNFα等促炎细胞因子[29]。另一项研究[30]则发现，在2OA-BSA诱导的PBC小鼠模型中提取分离NK细胞和Kupffer细胞共培养时，Kupffer细胞会产生NK细胞活化配体核糖核酸出口1并分泌炎症因子，从而激活NK细胞，引发BEC改变和应激，诱导细胞凋亡和线粒体功能障碍，最终导致PBC免疫激活特征。总之，在不同的条件下，肝巨噬细胞会与肝脏中多种细胞相互作用。在正常生理条件下，肝巨噬细胞维持组织稳态，而在损伤或疾病条件下，响应不同生物信号的异质性巨噬细胞与肝细胞、胆管细胞和其他免疫细胞的串扰会导致组织损伤加剧。

3.3 巨噬细胞吞噬凋亡的BEC 巨噬细胞对凋亡细胞的高效吞噬作用是炎症过程中的重要调控过程。CD16^{+}单核细胞可以浸润到肝脏中，然后分化为巨噬细胞，参与肝损伤过程。在PBC患者中检测到CD16^{+}单核细胞数

量上调，并且其表达水平与吞噬效率呈负相关[31]。巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬功能受损似乎是PBC患者的共同特征，并可能增强肝脏内的促炎反应。在健康对照组中，巨噬细胞快速有效地清除凋亡物质，细胞成分不增加。而PBC患者的凋亡细胞清除受损导致未修饰的线粒体抗原暴露和继发性坏死物质积累，从而引发炎症和自身免疫反应。PBC中凋亡BEC的清除率低可能是其发病机制的一个核心问题。

3.4 巨噬细胞促进纤维化 研究[32-33]发现，巨噬细胞来源的肝组织蛋白酶S（cathepsin S，CTSS）可以将沉积的胶原切割成活性肽，促进肝星状细胞活化和肝纤维化发生。在PBC患者中发现血清总CTSS增高且与ALP和GGT有相关性。IL-1b和TNF-α在mRNA和蛋白质水平上可以促进CTSS的表达，但CTSS耗竭可以降低IL-1b和TNF-α的转录水平，并且CTSS的药理学抑制可以改善小鼠模型中的肝纤维化进展，这为研究肝巨噬细胞对抗肝纤维化和炎症提供了新思路。但目前，巨噬细胞调控肝纤维化的确切机制尚未完全清楚，需要更多的实验研究来阐明巨噬细胞对PBC纤维化的影响。

4 小结与展望

综上所述，巨噬细胞参与PBC的发病和进展是值得注意的，其在早期活化使得大量炎症因子释放、抗原呈递、免疫互作（图1），到后期的肝组织纤维化也发挥了多种效应功能。然而，由于巨噬细胞是一类异质性的细胞群，其起源、表型和功能具有复杂性和可变性，这对理解其在PBC中的免疫机制提出了挑战。因此，深入研究巨噬细胞在肝脏微环境中的作用及其分子机制，对于开发新的PBC临床干预措施具有重要意义。

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：邓宗柒负责收集资料及文章撰写；邰文琳负责文章修改及定稿。

参考文献：

[1] GIANNINI EG, PIERI G, LABANCA S, et al. Characteristics and survival of patients with primary biliary cholangitis and hepatocellular carcinoma[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(9): 1215-1221. DOI: 10.1016/j.dld.2022.03.002.

[2] TRIVEDI PJ, HIRSCHFIELD GM. Recent advances in clinical practice: epidemiology of autoimmune liver diseases[J]. Gut, 2021, 70(10): 1989-2003. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322362.

[3] CHEN R, TANG R, MA X, et al. Immunologic responses and the pathophysiology of primary biliary cholangitis[J]. Clin Liver Dis, 2022, 26(4): 583-611. DOI: 10.1016/j.cld.2022.06.003.

[4] XIANG B, DENG C, QIU F, et al. Single cell sequencing analysis identifies genetics-modulated ORMDL3^{+} cholangiocytes having higher metabolic effects on primary biliary cholangitis[J]. J Nanobiotechnology, 2021, 19(1): 406. DOI: 10.1186/s12951-021-01154-2.

[5] YOU H, MA X, EFE C, et al. APASL clinical practice guidance: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis[J]. Hepatol Int, 2022, 16(1): 1-23. DOI: 10.1007/s12072-021-10276-63.

[6] ZHANG X, THOMPKINS-JOHNS A, ZIOBER A, et al. Hepatic macrophage types cluster with disease etiology in chronic liver disease and differ compared to normal liver: implications for their biologic and diagnostic role[J]. Int J Surg Pathol, 2023, 31(3): 268-279. DOI: 10.1177/10668969221099630.

[7] WEN Y, LAMBRECHT J, JU C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 45-56. DOI: 10.1038/s41423-020-00558-8.

[8] WANG C, MA C, GONG L, et al. Macrophage polarization and its

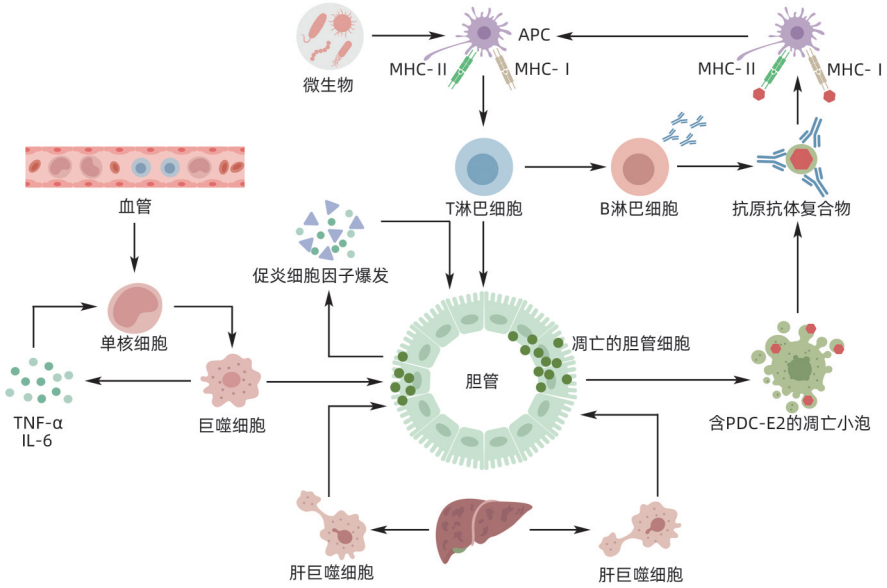

图1 巨噬细胞参与PBC发病和进展的机制图

Figure 1 Mechanism diagram of macrophage involvement in the pathogenesis and progression of PBC

role in liver disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 803037. doi: 10.3389/fimmu.2021.803037.
[9] PENG A, KE P, ZHAO R, et al. Elevated circulating $CD14^{low}CD16^{+}$ monocyte subset in primary biliary cirrhosis correlates with liver injury and promotes Th1 polarization[J]. Clin Exp Med, 2016, 16(4): 511-521. DOI: 10.1007/s10238-015-0381-2.
[10] ZHAO J, ZHAO S, ZHOU G, et al. Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis[J]. Scand J Gastroenterol, 2011, 46(4): 485-494. DOI: 10.3109/00365521.2010.539624.
[11] REUVENI D, BREZIS MR, BRAZOWSKI E, et al. Interleukin 23 produced by hepatic monocyte-derived macrophages is essential for the development of murine primary biliary cholangitis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 718841. DOI: 10.3389/fimmu.2021.718841.
[12] XU J, GUO J, PU XW, et al. Effect of lncRNA-MIAT on M2-type polarization of tumor-associated macrophages and its mechanism[J]. J Jilin Univ(Med Edit), 2022, 48(6): 1462-1473. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20220612.
许静, 郭健, 蒲兴魏, 等. lncRNA-MIAT对肿瘤相关巨噬细胞M2型极化的作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2022, 48(6): 1462-1473. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20220612.
[13] LIANG Y, QIN BD, SHI H, et al. Polarization analysis of peripheral blood mononuclear cells in patients with primary biliary cholangitis[J]. Chin J Clin Lab Sci, 2018, 36(10): 725-728. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.10.02.
梁艳, 秦保东, 史虹, 等. 原发性胆汁性胆管炎患者外周血单核细胞极化分析[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(10): 725-728. DOI: 10.13602/j.cnki.jcls.2018.10.02.
[14] XU JM. Tim-3/Galectin-9 pathway regulates macrophage involvement in primary biliary cholangitis[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2023.
徐加敏. Tim-3/Galectin-9通路调控巨噬细胞参与原发性胆汁性胆管炎的研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2023.
[15] FU HY, XU JM, AI X, et al. The clostridium metabolite P-cresol sulfate relieves inflammation of primary biliary cholangitis by regulating kupffer cells[J]. Cells, 2022, 11(23): 3782. DOI: 10.3390/cells11233782.
[16] RONCA V, MANCUSO C, MILANI C, et al. Immune system and cholangiocytes: A puzzling affair in primary biliary cholangitis[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(2): 659-671. DOI: 10.1002/JLB.5MR0320-200R.
[17] WANG Q, WANG Y, QIAO W, et al. The effect of serum IL-2 levels on the prognosis of primary biliary cholangitis-related liver failure and the preliminary exploration of its mechanism[J]. Front Immunol, 2022, 13: 995223. DOI: 10.3389/fimmu.2022.995223.
[18] BOSSEN L, REBORA P, BERNUZZI F, et al. Soluble CD163 and mannose receptor as markers of liver disease severity and prognosis in patients with primary biliary cholangitis[J]. Liver Int, 2020, 40(6): 1408-1414. DOI: 10.1111/liv.14466.
[19] FUJINAGA Y, NAMISAKI T, TSUJI Y, et al. Macrophage activation markers predict liver-related complications in primary biliary cholangitis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17): 9814. DOI: 10.3390/ijms23179814.
[20] GAO LL, ZHANG YJ, GAO XS, et al. Analysis of differential expression of lncRNA and mRNA in liver tissue of female primary biliary cholangitis patients with poor response to ursodeoxycholic acid[J/CD]. Chin J Liver Dis (Electronic Version), 2023, 15(2): 47-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.008.
高丽丽, 张亦瑾, 高学松, 等. 熊去氧胆酸应答不佳原发性胆汁性胆管炎女性患者肝组织lncRNA、mRNA差异表达分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2023, 15(2): 47-53. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2023.02.008..
[21] JOHN BV, KHAKOO NS, SCHWARTZ KB, et al. Ursodeoxycholic acid response is associated with reduced mortality in primary biliary cholangitis with compensated cirrhosis[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(9): 1913-1923. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001280.
[22] ALMISHRI W, SWAIN LA, D'MELLO C, et al. ADAM metalloproteinase domain 17 regulates cholestasis-associated liver injury and sickness behavior development in mice[J]. Front Immunol, 2021, 12: 779119. DOI: 10.3389/fimmu.2021.779119.
[23] BOSSEN L, LAU TS, NIELSEN MB, et al. The association between soluble CD163, disease severity, and ursodiol treatment in patients with primary biliary cholangitis[J]. Hepatol Commun, 2023, 7(4). DOI: 10.1097/HC9.0000000000000068.
[24] YANG P, LIU L, SUN L, et al. Immunological feature and transcriptional signaling of Ly6C monocyte subsets from transcriptome analysis in control and hyperhomocysteinemic mice[J]. Front Immunol, 2021, 12: 632333. DOI: 10.3389/fimmu.2021.632333.
[25] LEVY C, MANNS M, HIRSCHFIELD G. New treatment paradigms in primary biliary cholangitis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(8): 2076-2087. DOI: 10.1016/j.cgh.2023.02.005.
[26] OTSUKA M, EGAWA G, KABASHIMA K. Uncovering the mysteries of langerhans cells, inflammatory dendritic epidermal cells, and monocyte-derived langerhans cell-like cells in the epidermis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1768. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01768.
[27] HARADA K, SHIMODA S, IKEDA H, et al. Significance of periductal Langerhans cells and biliary epithelial cell-derived macrophage inflammatory protein-3α in the pathogenesis of primary biliary cirrhosis[J]. Liver Int, 2011, 31(2): 245-253. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2010.02367.x.
[28] GUILLOT A, WINKLER M, SILVA AFONSO M, et al. Mapping the hepatic immune landscape identifies monocytic macrophages as key drivers of steatohepatitis and cholangiopathy progression[J]. Hepatology, 2023, 78(1): 150-166. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000270.
[29] KOUROUMALIS E, TSOMIDIS I, VOUMVOURAKI A. Interplay of autophagy, apoptosis, and senescence in primary biliary cholangitis[J]. Explor Dig Dis, 2023, 2: 223-245. DOI: 10.37349/edd.2023.00028..
[30] FU HY, BAO WM, YANG CX, et al. Kupffer cells regulate natural killer cells via the nk group 2, member D (NKG2D)/retinoic acid early inducible-1 (RAE-1) interaction and cytokines in a primary biliary cholangitis mouse model[J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e923726. DOI: 10.12659/MSM.923726.
[31] SASAKI M, KAKUDA Y, MIYAKOSHI M, et al. Infiltration of inflammatory cells expressing mitochondrial proteins around bile ducts and in biliary epithelial layer may be involved in the pathogenesis in primary biliary cirrhosis[J]. J Clin Pathol, 2014, 67(6): 470-476. DOI: 10.1136/jclinpath-2013-201917.
[32] WITHEREL CE, SAO K, BRISSON BK, et al. Regulation of extracellular matrix assembly and structure by hybrid M1/M2 macrophages[J]. Biomaterials, 2021, 269: 120667. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2021.120667.
[33] ZUO T, XIE Q, LIU J, et al. Macrophage-derived cathepsin S remodels the extracellular matrix to promote liver fibrogenesis[J]. Gastroenterology, 2023, 165(3): 746-761. e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.039.

收稿日期：2024-01-09；**录用日期：**2024-03-07
本文编辑：刘晓红

引证本文：DENG ZQ, TAI WL. Role of macrophages in the development and progression of primary biliary cholangitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(9): 1924-1928.
邓宗柒, 邰文琳. 巨噬细胞在原发性胆汁性胆管炎发生发展中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(9): 1924-1928.