

外源物诱导肝脏局部先天免疫反应的线粒体调控机制

张力引, 林育纯, 林忠宁

厦门大学公共卫生学院, 分子疫苗学和分子诊断学国家重点实验室, 福建 厦门 361000

摘要:

肝脏作为体内代谢外源因素暴露最重要的器官之一, 具有独特的血窦结构和丰富的免疫细胞亚群, 构成了肝脏局部免疫微环境。其中, 肝脏的先天免疫细胞既可通过清除病原体、抗原提呈作用参与宿主防御, 还通过与肝实质细胞的相互作用参与外源因素介导的急性免疫反应、肝细胞毒性转归、慢性肝损伤以及肝致癌作用。线粒体作为细胞应激的关键靶细胞器, 是整合肝脏局部免疫信号的分子互作平台, 既通过线粒体质量控制精细调控细胞内的分子事件, 也通过线粒体损伤相关分子模式介导不同细胞间通讯和交互作用调控免疫微环境的稳态。本文通过对参与肝脏局部免疫反应的先天免疫细胞亚群组成及其介导免疫反应级联的综述, 阐述不同外源物诱导肝脏局部免疫的线粒体相关调控机制, 为探讨经由肝脏局部免疫反应生物标志筛查和靶向干预以预防和控制肝脏损伤提供线索。

关键词: 肝脏局部免疫; 先天免疫细胞; 线粒体质量控制; 线粒体损伤相关分子模式; 外源物; 肝毒性; 靶向干预

Mitochondria-related mechanisms of hepatic local innate immune response induced by xenobiotics ZHANG Li-yin, LIN Yu-chun, LIN Zhong-ning (State Key Laboratory of Molecular Vaccinology and Molecular Diagnostics, School of Public Health, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361000, China)

Abstract:

As one of the most important metabolic organs for xenobiotics, liver equips with a unique structure of sinusoids and various subsets of immune cells, forming a hepatic local immune microenvironment. Among them, hepatic innate immune cells not only participate in host defense via pathogen clearance and antigen presentation, but also contribute to acute immune response, sequelae of hepatotoxicity, chronic liver injury, and carcinogenesis through the interactions with hepatocytes after xenobiotic exposure. Mitochondrion, a targeted organelle of cellular stress, is a molecular platform for integrating immune signals, which finely regulates cellular events by mitochondrial quality control and mediates cellular communication via mitochondrial damage-associated molecular patterns to regulate the immune microenvironment. This review summarized the composition of innate immune cells and the immune cascade mediated by hepatic local immunity, and elucidated the mitochondria-related mechanisms of hepatic local immunity induced by xenobiotics, aiming to provide clues for screening biomarkers of hepatic local immunity and making targeted interventions against liver injury.

Keywords: hepatic local immunity; innate immune cell; mitochondrial quality control; mitochondrial damage-associated molecular patterns; xenobiotics; hepatotoxicity; targeted intervention

肝脏是机体应对环境暴露的重要代谢解毒器官, 肝细胞 (hepatocytes) 具有代谢外源因素, 参与抵抗内、外源抗原侵害肝脏免疫 (包括先天免疫和适应性免疫) 等功能, 由此形成肝脏局部免疫微环境。其中, 先天免疫细胞既可直接吞噬“非自身”抗原, 也可基于抗原提呈作用或通过释放多种细胞因子和炎症介质协调先天-适应性免疫稳态^[1]。线粒体既是先天免疫细胞应对感染和应激进行免疫应答的关键平台, 也是调控肝细胞引发不同形式的调节性细胞

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19039

基金项目

国家自然科学基金项目 (81573181, 81773465)

作者简介

张力引 (1994—), 女, 硕士生;
E-mail: 804730503@qq.com

通信作者

林忠宁, E-mail: linzhn@xmu.edu.cn

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-02-11

录用日期 2019-04-11

文章编号 2095-9982(2019)08-0781-10

中图分类号 R114

文献标志码 A

引用

张力引, 林育纯, 林忠宁. 外源物诱导肝脏局部先天免疫反应的线粒体调控机制 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (8) : 781-790.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19039

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIN Zhong-ning, E-mail: linzhn@xmu.edu.cn

Competing interests None declared

Received 2019-02-11

Accepted 2019-04-11

To cite

ZHANG Li-yin, LIN Yu-chun, LIN Zhong-ning. Mitochondria-related mechanisms of hepatic local innate immune response induced by xenobiotics[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(8): 781-790.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19039

死亡的核心细胞器^[2-3]；研究表明，线粒体功能紊乱所释放的内容物，可作为线粒体损伤相关分子模式 (mitochondrial damaged-associated molecular patterns, mtDAMPs)，介导细胞间通讯，参与肝细胞毒性转归和肝脏损伤^[4]。本文综述了肝脏局部免疫中先天免疫细胞亚群的功能，列举高脂饮食、肝炎病毒感染、药物及环境污染物等外源因素暴露，诱导肝脏局部先天免疫反应的线粒体相关调控机制及其潜在靶点的干预作用，为外源物诱导肝毒性、肝损伤等的靶向干预提供理论依据。

1 肝脏局部免疫的先天免疫细胞

肝脏具有丰富的先天免疫细胞亚群，包括肝窦内皮细胞、枯否细胞、肝星状细胞、肝树突状细胞等，发挥多种生物学功能 (表 1)，由此形成独特的肝脏局部免疫微环境。外层的肝细胞和内层的肝窦内皮细胞构成肝血窦结构；其中，内层细胞间隙称为血窦，供血液流通和细胞转运；内、外层细胞间隙称为窦周隙，在肝窦内皮细胞“开窗”后提供血液中免疫细胞与肝细胞间相互作用的通道^[5]。因此，肝血窦组成的肝脏局部免疫特殊结构可促进肝细胞与免疫细胞、先天免疫细胞与淋巴细胞之间的物理接触和信息交换，参与介导了外源因素诱导肝细胞毒性和肝损伤的发生发展。

表 1 肝脏局部先天免疫细胞及其功能

细胞类型	解剖学位置	功能
肝窦内皮细胞 ^[6]	内层壁	较强的内吞能力，清除大分子或纳米颗粒；作为特征窗口提供血窦和窦周隙的通道；免疫细胞募集和锚定在肝脏的物理平台。
枯否细胞 ^[7]	肝血窦	黏附和吞噬功能，清除病原体与凋亡细胞；抗原提呈作用；极化为促炎 M1 型与抑炎 M2 型。
肝星状细胞 ^[8]	窦周隙	维生素 A 储存库；树突状细胞突起促进细胞间直接接触；产生细胞外基质，促进纤维化。
肝树突状细胞 ^[9]	肝血窦	抗原提呈作用；参与脂质储存和代谢；调节参与纤维化细胞的数量和活性。

2 外源因素暴露经肝脏局部免疫反应诱导的肝损伤

2.1 高脂饮食

高脂饮食的体内实验导致小鼠体内游离脂肪酸和胆固醇增多，饱和脂肪酸可促进肝细胞中 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体在线粒体上的组装和激活，编码半胱天冬酶 1 (cysteiny aspartate specific proteinase 1, caspase 1)，剪切脂多糖诱导的白介素 (interleukin, IL) -1 β 前体，将 IL-1 β 释放至胞外；同时，发生 NLRP3 依赖性焦亡

的肝细胞释放 DAMPs，进一步激活肝脏单核细胞中 NLRP3 炎症小体，诱导 IL-1 β 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放，介导肝脏炎症^[10]。高脂饮食引起小鼠肝脏游离胆固醇的积累，破坏肝细胞线粒体膜的渗透性和流动性，促进线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, mtROS) 生成，并损伤谷胱甘肽向线粒体的转运，破坏线粒体抗氧化系统，引发线粒体氧化损伤及肝细胞凋亡；由凋亡细胞释放的氧化低密度脂蛋白，进一步激活枯否细胞和肝星状细胞，调节促炎因子和细胞外基质的分泌，促进肝脏小叶炎症、胶原沉积和纤维化^[11]。去乙酰化酶 1 与线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 的相互作用，对维持线粒体完整性和功能至关重要；高脂饮食的体内实验诱导小鼠肝细胞产生过量 mtROS，促进线粒体分裂，导致线粒体质量控制 (mitochondrial quality control, MQC) 紊乱及其形态崩解，通过线粒体通透性转换孔的开放，介导肝细胞凋亡；肝细胞释放的 mtROS 和促炎因子进一步活化相邻的肝星状细胞，通过肝星状细胞的抗凋亡和促纤维化能力，诱导细胞外基质重塑，并引发肝脏纤维化^[12]。此外，模拟西式饮食摄入过氧化玉米油，可诱导大鼠肝脏脂质过氧化增加，介导环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)、IL-1 β 和 TNF- α 表达上调，同时伴随肝组织枯否细胞中 COX-2 表达和 TNF- α 分泌增高，参与诱导肝脏炎症发生^[13]。因此，提示高脂饮食暴露可经由靶向肝细胞的代谢及其与肝脏局部免疫细胞的通讯，介导肝毒性作用。

2.2 肝炎病毒

乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 和丙型肝炎病毒 (hepatitis C virus, HCV) 感染所致的慢性肝炎是肝硬化和肝细胞癌的主要病因，与病毒相关蛋白诱导肝脏局部免疫反应有关。研究表明，HBV 和 HCV 感染的肝癌 Huh7 细胞中，通过上调动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 丝氨酸 616 位点的磷酸化 (p-Drp1^{Ser616})，促进线粒体分裂；同时，促进 E3 泛素连接酶 Parkin 蛋白依赖的线粒体自噬，清除损伤线粒体，以减弱肝细胞凋亡，以致病毒持续感染^[14-15]。HBV 感染的肝癌 HepG2 和 Huh7 细胞中，可诱导 Parkin 招募至线粒体，并与线粒体抗病毒信号蛋白 (mitochondrial antiviral signaling, MAVS) 相互作用，募集线性泛素链组装复合物至线粒体，破坏 MAVS 信号，减弱干扰素 (interferon, IFN) 的合成^[16]。除了促

进感染肝细胞的存活, HBV 和 HCV 还通过抑制肝脏先天免疫细胞的特异性清除作用逃避先天免疫, 或由过度的免疫级联介导肝脏炎症^[17]。其中, 在慢性乙型肝炎和肝细胞癌患者或 HBV 感染的小鼠中, HBV 通过抑制核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路, 抑制脂多糖诱导的枯否细胞中 NLRP3 在线粒体上的组装和激活, 降低血清中 IL-1 β 的释放, 参与病毒持续性感染^[18]; 感染 HBV 的损伤肝细胞, 释放热休克蛋白、尿酸、线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 等分子, 可作为 mtDAMPs 被枯否细胞、肝树突状细胞和中性粒细胞的模式识别受体识别, 激活 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶、NLRP3 炎症小体等信号通路, 诱导 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等促炎因子的释放, 促进局部免疫微环境的级联效应, 介导肝脏炎症^[19]。因此, 肝炎病毒可通过促进感染肝细胞的存活, 或调节肝脏局部免疫反应, 介导慢性肝脏炎症。

2.3 药物

药物及其代谢物诱导的肝损伤涉及两方面的改变, 一方面是直接诱导肝细胞线粒体氧化应激介导凋亡或坏死; 另一方面是通过肝脏局部免疫反应诱发肝脏炎症, 增加肝细胞对药物毒作用的敏感性。例如, Kim 等^[20]使用高内涵分析技术, 发现降糖药曲格列酮、抗抑郁药物奈法唑酮等药物, 通过破坏肝癌 HepG2 细胞中线粒体膜通透性转换孔、增加胞质钙离子浓度等, 引起线粒体功能障碍, 介导 caspase 3 依赖的细胞凋亡, 从而实时监测药物对肝细胞的毒性; Granitzny 等^[21]用曲格列酮和曲伐沙星等药物处理肝癌 HepG2 细胞, 采用单层培养及其与诱导分化的巨噬细胞样 THP-1 细胞的共培养体系, 发现共培养环境中 TNF- α 等促炎因子增加肝细胞对药物的敏感性, 提示可通过肝脏局部免疫反应介导肝脏炎症和毒性损伤。镇痛剂对乙酰氨基酚 (acetaminophen, APAP) 经细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP) 家族中的 CYP2E1 代谢, 生成 N-乙酰基-对苯醌亚胺, 抑制肝细胞的电子呼吸链复合物活性和 mtDNA 拷贝数, 引起线粒体氧化损伤和质量降低, 导致肝细胞凋亡或坏死; 损伤肝细胞释放的 mtDAMPs 被枯否细胞或中性粒细胞识别, 促进 IL-1 β 、TNF- α 等促炎细胞因子的释放, 进一步募集单核细胞、自然杀伤 (natural killer, NK) T 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞等加重肝脏炎症^[22]。并且, 研究表明通过上调线粒体生物发生, 升高 Drp1 或促进 Parkin 依赖性线粒体自噬, 可有效预防 APAP 诱导的

肝细胞损伤^[23-24]; 通过氯磷酸盐脂质体耗竭肝脏巨噬细胞群 (包括枯否细胞和从单核细胞分化而来的巨噬细胞), 可缓解 APAP 诱导的肝细胞坏死和免疫细胞积聚^[25]。此外, 抗心律失常药物胺碘酮经 CYP3A4 代谢, 生成去乙基胺碘酮, 一方面通过上调还原型与氧化型谷胱甘肽的比例破坏抗氧化系统, 诱导小鼠肝细胞线粒体氧化应激, 破坏线粒体膜通透性并释放细胞色素 c (cytochrome c, Cyt c), 介导肝细胞凋亡; 另一方面激活枯否细胞释放 IL-1 β 、IL-18、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 1 等细胞因子, 促进肝脏炎症^[26]。因此, mtDAMPs 作为肝细胞线粒体损伤和死亡、先天免疫细胞募集和活化的桥梁, 被认为是早期检测肝细胞线粒体功能障碍的指标, 应用于评估药物的潜在肝毒性^[27]。由此可见, 肝细胞与肝脏局部免疫细胞间通讯与交互作用, 在药物性肝损伤发生中起重要作用。

2.4 环境污染物

双酚 A (bisphenol A, BPA)、邻苯二甲酸酯等内分泌干扰化学物, 不仅破坏肝脏脂质代谢, 还经由肝脏局部先天免疫细胞导致免疫系统障碍。比如, BPA 通过降低大鼠或小鼠原代腹膜巨噬细胞的吞噬活性, 降低免疫防御^[28]; 或通过雌激素受体 α/β , 诱导分化的 THP-1 细胞以及原代人巨噬细胞产生促炎因子 TNF- α 、IL-6, 并减少抗炎因子 IL-10 的表达, 以增强免疫反应和介导炎症^[29]。在模拟环境暴露的体内和离体实验中, 给予围生期大鼠 BPA 暴露, 可导致新生仔鼠肝细胞中线粒体膜通透性改变、Cyt c 释放及 caspase 3 依赖性凋亡^[30]; 大鼠围生期 BPA 暴露、并在新生仔鼠断奶后饲养高脂饮食, 可破坏仔鼠肝细胞中游离脂肪酸-线粒体 β 氧化平衡, 导致肝细胞脂质过氧化和脂质蓄积, 激活浸润的枯否细胞和肝星状细胞, 介导小叶炎症和胶原沉积, 加剧高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性、炎症与纤维化^[31]。体内实验将非洲爪蟾暴露于苯并[a]芘, 发现苯并[a]芘通过破坏脂质代谢平衡、诱导肝脏脂滴生成及脂肪变性, 并伴随着吞噬细胞数量和吞噬活性降低, 从而调节先天免疫反应^[32]。四氯化碳 (carbon tetrachloride, CCl₄) 可诱导肝纤维化, 引起肝组织一系列线粒体损伤, 包括线粒体肿胀、mtDNA 释放、线粒体生物发生损伤、分裂融合平衡破坏、线粒体自噬减弱等; 同时, CCl₄ 还影响肝细胞与枯否细胞或肝星状细胞间通讯与交互作用, 经肝脏局部先天免疫介导肝脏脂肪变性、炎症和纤维化^[33-34]。腹腔注射 CCl₄ 诱导小鼠肝纤维化模型, 并在纤维化的不同

阶段通过尾静脉注射由骨髓源巨噬细胞极化的M0、M1、M2型巨噬细胞,发现M1型巨噬细胞可增强内源性巨噬细胞向纤维化区域募集,并产生基质金属蛋白酶和肝生长因子,促进胶原降解和肝细胞增殖;同时,M1型巨噬细胞还可增加NK细胞的数量,并释放TNF相关的凋亡诱导配体诱导肝星状细胞凋亡,改善肝纤维化^[35]。黄曲霉毒素B1是常见于霉变谷物中靶向肝脏的一类致癌物,作为生活环境因素,通过食源性污染进入机体,经肝细胞CYP3A4等代谢生成8,9-环氧合物;同时,可诱导小鼠巨噬细胞Raw264.7中线粒体钙库增加,产生mtROS并诱导氧化应激,导致线粒体膜电位丧失,并经由c-氨基末端激酶介导caspase依赖性细胞死亡,细胞破裂后释放至细胞外基质的内容及炎性因子进一步扩大免疫反应^[36]。因此,环境污染物既可以作用于肝细胞,也可以靶向免疫细胞介导炎性反应,提示肝细胞与肝脏局部免疫细胞间通讯与交互作用是肝脏损伤的潜在机制。

3 肝脏局部免疫的线粒体质量控制机制

MQC是指维持线粒体功能的一系列动态过程,包括线粒体生物发生、线粒体融合和分裂、线粒体自噬等。其中,MQC失衡引发的线粒体动力学紊乱,可介导细胞分子事件、参与诱导具有免疫原性的调节性细胞死亡,并释放mtDAMPs介导器官组织或局部微环境中不同细胞间通讯,进一步激活免疫细胞^[37];MQC失衡也可影响免疫细胞中NLRP3等免疫信号在线粒体上的整合,调节IFN、细胞因子和趋化因子的释放,激活免疫级联反应调节肝脏炎症^[38]。

3.1 细胞间通讯

线粒体作为细胞死亡的发起者,在外源因素作用下可调控具有免疫原性的调节性细胞死亡,包括凋亡、坏死性凋亡和焦亡等形式,破坏细胞膜完整性,释放mtDAMPs介导细胞间通讯^[39]。在凋亡过程中,线粒体功能障碍诱导促凋亡蛋白在线粒体外膜聚集,破坏膜通透性并释放线粒体内容物,伴随细胞膜起泡及凋亡小体的形成。凋亡小体是包裹凋亡细胞线粒体或胞质碎片的囊泡,可传递“吃我”分子信号,吸引先天免疫细胞靶向吞噬凋亡细胞^[40];研究表明,高脂饮食喂养的小鼠血清中存在高水平的肝细胞源性囊泡,可被枯否细胞吞噬,介导细胞间通讯,其内容物mtDNA作为Toll样受体9(Toll-like receptor 9,TLR9)的配体激活枯否细胞,经由IFN调节因子、核转录因

子激活蛋白1、NF- κ B等信号通路,促进肝脏炎症^[41-42]。坏死性凋亡表现为细胞器肿胀、细胞体积增大以及随后的膜穿孔和“爆炸性”细胞崩解。TNF- α 上调宫颈癌Hela细胞磷酸甘油酸变位酶5(phosphoglyceric acid mutase 5,PGAM5)的表达,募集Drp1,并去磷酸化其丝氨酸637位点(Drp1^{Ser637}),促进线粒体分裂,被认为是坏死性凋亡早期必要的步骤^[43];进一步地,TNF- α 诱导的坏死性凋亡崩解过程中所释放的完整线粒体,在离体共培养体系中,可被从健康献血者体内分离的原代巨噬细胞和树突状细胞吞噬,调节巨噬细胞TNF- α 的分泌和树突状细胞的成熟^[44]。焦亡是指依赖于caspase 1或11的裂解性细胞死亡,细胞应激时,炎症小体组装并编码caspase 1,后者通过剪切胞质穿孔素D(gasdermin D,GSDMD),释放其N端结构域(GSDMD-N)至质膜并打孔,使质膜破裂;其中,炎症小体组装与活化过程与线粒体密切相关^[39]。Wree等^[45-46]发现,将Nlrp3基因敲入小鼠的原代肝细胞和白细胞后,NLRP3炎症小体激活,可导致细胞焦亡发生,并伴随着IL-1 β 和IL-18的释放、中性粒细胞浸润和肝星状细胞的激活,从而诱导了肝脏炎症和纤维化等肝损伤;进一步发现IL-17和TNF参与放大和延续由NLRP3激活引起的一系列肝损伤,与Nlrp3基因敲入小鼠相比,敲除Il17或Tnf基因后,表现为中性粒细胞浸润减少,趋化因子、结缔组织生长因子和基质金属蛋白酶表达降低,缓解了NLRP3诱导的肝脏炎症和纤维化,说明炎性因子在肝脏局部微环境中放大肝脏损伤的作用。因此,外源物通过破坏MQC平衡,诱导线粒体功能紊乱及损伤,导致细胞丧失膜完整性并释放mtDAMPs至胞外,进一步影响肝脏局部免疫细胞。

3.2 免疫级联反应

细胞动态变化的线粒体在维持MQC介导的先天免疫功能稳态中发挥多重作用。在肝脏局部免疫反应中,免疫细胞感受外源性或内源性危险信号,产生细胞因子及趋化因子,形成局部免疫微环境,激活免疫级联反应,加剧肝脏损伤;其中,线粒体与先天免疫功能息息相关,比如细胞代谢状态、线粒体氧化应激和NLRP3炎症小体的激活等。首先,静息的M0型和抗炎性的M2型枯否细胞主要依赖于线粒体氧化磷酸化供给能量;促炎性的M1型枯否细胞通过增强糖酵解通量和磷酸戊糖途径,获取还原性辅酶II和能量,分别用于合成促炎分子的前体和维持其功能^[47]。线粒体动力学通过Mfn1/2促进线粒体融合,形成氧化

磷酸化超复合物,防止激活的免疫细胞代谢重编程过程向糖酵解转变;相反,通过Drp1促进线粒体分裂,破坏超复合物组装,则增强免疫细胞的糖酵解,维持促炎状态^[48]。其次,线粒体氧化应激所产生的mtROS是炎症因子和IFN的重要调节因子。小鼠体内实验中,棕榈酸诱导促炎性的M1型枯否细胞经由TLR4-髓样分化蛋白2介导NAPDH氧化酶活化,增强mtROS产生及IL-1 β 、TNF- α 的表达;枯否细胞分泌的炎症因子进一步上调肝细胞中脂肪酸合酶、c-Jun氨基末端激酶等信号通路,诱导脂肪变性和胰岛素抵抗^[49];药理学抑制mtROS产生可有效缓解脂多糖诱导人原代骨髓源巨噬细胞中线粒体膜电位下降、mtDNA以及TNF- α 、IL-6等促炎细胞因子释放^[50]。再者,线粒体具有多种调节剂,并经由MQC调控参与先天免疫应答;其通过特异蛋白分子或mtDAMPs,比如MAVS、心磷脂(cardiolipin, CL)或mtDNA,调节NLRP3炎症小体^[51]。在抗病毒免疫应答中,MAVS、线粒体损伤后线粒体外膜的外化CL募集NLRP3转位至线粒体,促进炎症小体的组装活化及IL-1 β 、IL-18的释放。胆固醇、尿酸晶体等NLRP3激活剂可诱导小鼠骨髓源性巨噬细胞线粒体氧化损伤,释放mtDNA作为NLRP3的激活配体,介导细胞焦亡及促炎因子释放;通过上调p62的表达,促进巨噬细胞Parkin依赖性的线粒体自噬,可清除损伤的线粒体,抑制TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的释放^[52]。由此可见,线粒体通过糖代谢重编程、氧化应激及其调节通路参与调控先天免疫应答,介导内、外源危险信号诱导的肝脏局部免疫信号级联,与肝脏微环境稳态息息相关。

4 肝脏局部先天免疫反应的靶向干预

4.1 靶向线粒体分子平台

通过调节MQC稳态以维持线粒体功能,可减少外源因素暴露诱导的线粒体损伤、mtDAMPs释放,以及调节炎症信号通路的激活和免疫原性细胞死亡。大鼠CCl₄暴露8周建立肝脏纤维化模型,经口给予褪黑激素可通过上调肝组织Drp1表达,促进线粒体自噬,同时上调PPAR- γ 共激活因子1 α (PPAR- γ coactivator 1 α , PGC-1 α)、核呼吸因子1等促进线粒体生物发生,改善CCl₄诱导的肝细胞线粒体肿胀、mtDNA释放,以及肝脏转化生长因子 β 和 α -平滑肌肌动蛋白的表达、胶原沉积和纤维化等肝星状细胞活化表型^[33]。腹腔注射线粒体生物发生的诱导剂SRT1720,可增加APAP

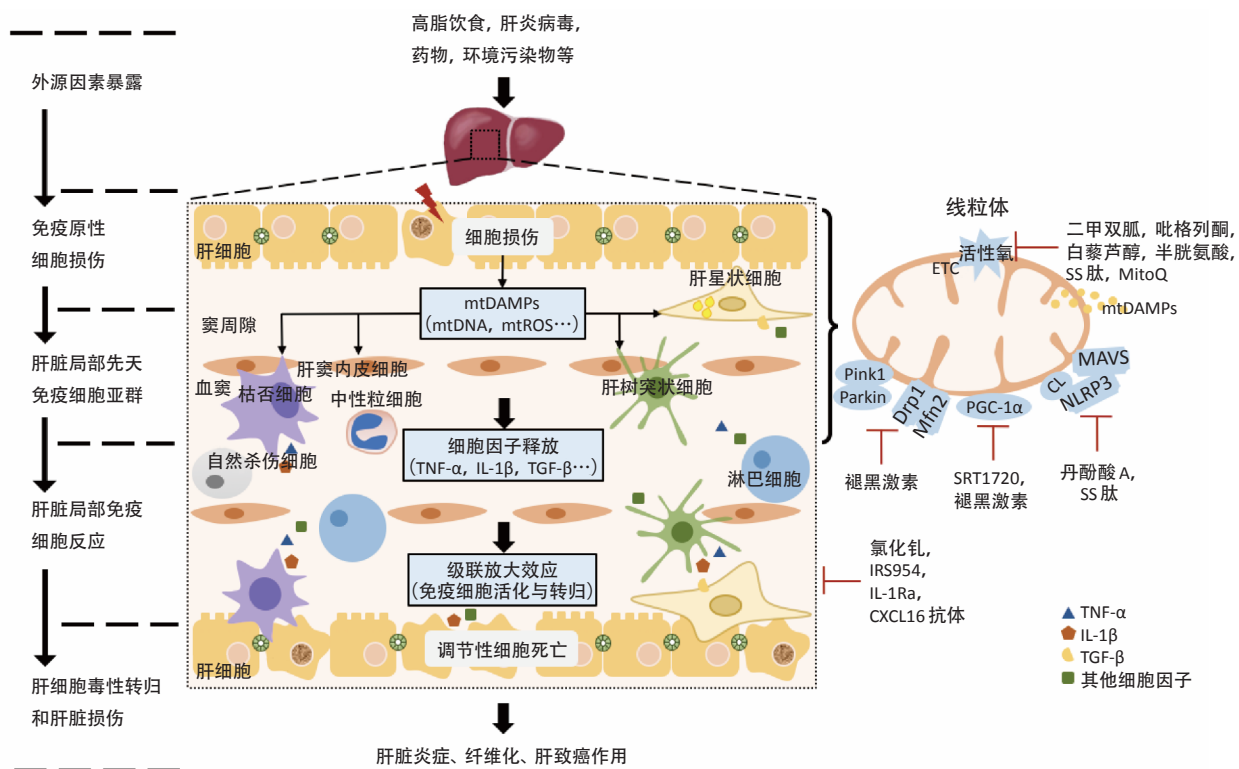
体内实验小鼠肝细胞的PGC-1 α 表达,恢复电子传递链(electron transport chain, ETC)活性和线粒体质量,促进肝细胞坏死区域的肝再生,缓解APAP过量诱导的肝脏炎症灶及晚期肝损伤^[24]。此外,一些临床药物或特异性抑制剂,可通过靶向清除mtROS或恢复抗氧化系统功能以维持MQC稳态,调节肝脏局部免疫微环境,缓解肝脏炎症、纤维化等肝损伤。例如,Cameron^[53]和Shannon等^[54]分别采用吡格列酮和二甲双胍处理肝癌H4IIE细胞,可恢复线粒体ETC活性,抑制mtROS的产生,维持线粒体膜完整性,阻断Cyt c泄漏导致的细胞凋亡。Ali等^[55]采用抗氧化剂白藜芦醇和半胱氨酸处理大鼠,通过上调谷胱甘肽水平,改善由蛋氨酸胆碱缺乏饮食诱导的大鼠肝脏氧化应激,降低mtROS水平以维持线粒体功能和MQC稳态,缓解肝脏局部先天免疫细胞激活介导的小叶炎症及纤维化。Szeto等^[56]发现线粒体抗氧化剂Szeto-Scheller肽(SS肽)靶向清除mtROS,并通过优化嵴结构改善线粒体生物能量,从而抑制CL的氧化,阻断细胞凋亡或NLRP3依赖性焦亡的发生,进一步抑制由mtDAMPs介导的免疫细胞活化。Kimura等^[34]采用线粒体抗氧化剂米托蒽醌(mitoquinone, MitoQ)经口给予小鼠,通过下调小鼠肝组织中转化生长因子 β 、平滑肌 α -肌动蛋白等肝星状细胞活化指标,缓解CCl₄诱导的肝脏纤维化。Wan等^[57]在体内和体外实验中发现,色氨酸通过拮抗IFN对肝细胞线粒体电子呼吸链复合物的抑制作用,减少mtROS产生,并增加抗氧化基因的表达,抑制肝细胞凋亡以及免疫级联反应,从而减缓APAP诱导的ROS依赖性肝脏炎症。因此,经由线粒体相关分子平台的靶向干预,可参与肝脏局部先天免疫反应的调控。

4.2 靶向肝脏先天免疫细胞的信号通路

免疫学机制的深入研究,为靶向干预免疫细胞间炎症通路以缓解肝损伤提供了思路。首先,可针对免疫细胞,有报道通过功能抑制剂或消除特定亚群进行炎症反应调节。Takai等^[27]将枯否细胞功能抑制剂氯化钆静脉注入小鼠体内,可有效减缓由胺碘酮经由肝细胞线粒体氧化应激、凋亡介导的空泡化、炎症浸润等肝损伤。Wan等^[58]在酒精或高脂饮食暴露的小鼠离体共培养模型中,发现由M2型枯否细胞释放的IL-10可诱导M1型枯否细胞线粒体依赖性凋亡;并且在体内实验中使用IL-10抗体中和IL-10,可阻断M1型枯否细胞凋亡,调节M1/M2平衡,影响肝脏局部免疫微环境。其次,可针对免疫细胞表面的模式识别受

体,通过拮抗剂阻断其信号通路传导。Garcia-Martinez等^[59]利用TLR9拮抗剂IRS954皮下注射小鼠或*Tlr9*^{-/-}小鼠,发现阻断mtDNA对TLR9的激活作用,可有效抑制高脂饮食诱导的小鼠原代枯否细胞活化,以及肝组织中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的表达,缓解肝脏炎症和肝星状细胞进一步活化介导的纤维化。Guo等^[60]使用IL-1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)拮抗剂IL-1Ra预处理、以及*Il1r*^{-/-}或*Il18*^{-/-}基因敲除的小鼠感染小鼠肝炎病毒株-3,可阻断肝脏局部先天免疫细胞对IL-1 β 或IL-18的特异性识别,从而减少肝脏中嗜中性粒细胞浸润以及枯否细胞产生的纤维蛋白原样蛋白-2,缓解炎症和纤维化进程。Wehr等^[61]发现在CCl₄诱导的小鼠肝纤维化模型中,使用趋化因子配体16(chemokine ligand 16, CXCL16)中和抗体或趋化因子受体6(chemokine receptor 6, CXCR6)基因敲除的*Cxcr6*^{-/-}小鼠,可阻断

枯否细胞对表达CXCR6的NKT细胞的募集,减少NKT细胞分泌IFN、IL-4、TNF- α 等促炎因子,从而减缓肝脏炎症和纤维化。再者,可针对作为先天免疫系统重要组成部分的NLRP3炎症小体,通过抑制其组装活化,既可减缓免疫细胞的IL-1 β 、IL-18释放,还可阻断细胞焦亡,减少mtDAMPs的释放。Ding等^[62]采用丹参提取的多酚化合物丹酚酸A作用于高脂饮食诱导的小鼠模型,通过改善线粒体氧化应激,抑制肝细胞中硫氧还蛋白(thioredoxin, TRX)与硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)的解离,阻断后者与NLRP3的相互作用,进而抑制肝细胞NLRP3炎症小体的活化与IL-1 β 的释放,缓解由细胞内容物或促炎因子诱导的炎性浸润与纤维化。因此,经由肝脏先天免疫细胞中信号靶点的干预,可为肝损伤的预防提供依据。



[注] mtDAMPs: 线粒体损伤相关分子模式; mtDNA: 线粒体DNA; mtROS: 线粒体活性氧; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-1 β : 白介素-1 β ; TGF- β : 转化生长因子- β ; ETC: 电子传递链; CL: 心磷脂; MitoQ, 米托蒽醌; MAVS: 线粒体抗病毒信号蛋白; NLRP3: Nod样受体蛋白3; Drp1: 动力相关蛋白1; Mfn2: 线粒体融合蛋白2; PGC-1 α : PPAR- γ 共激活因子1 α ; CXCL16: 趋化因子配体16; Pink1, PTEN诱导的假性激酶1; Parkin, E3泛素连接酶Parkin蛋白; SRT1720, 线粒体生物发生诱导剂; IRS954, TLR9拮抗剂。

图1 肝脏局部免疫微环境及其与外源因素诱导线粒体调控关系示意图

5 总结与展望

在外源物诱导肝脏局部先天免疫反应中,线粒体既作为细胞死亡的发起者,调控凋亡、坏死性凋亡和焦亡等具有免疫原性细胞死亡形式,通过释放

mtDAMPs促进细胞间通讯与交互作用;同时,线粒体也是整合先天免疫信号的重要分子平台,通过线粒体定位的MAVS、CL等分子诱导IFN或NLRP3炎症小体信号通路等先天免疫应答。这都提示线粒体的数量与功

能对调节肝脏局部免疫微环境以及肝脏炎症至关重要。因此,通过靶向清除 mtROS、促进线粒体生物发生或线粒体自噬,以维持MQC稳态,在外源因素经由肝脏局部免疫微环境诱导的肝损伤中具有重要意义。目前,已在动物模型与临床试验中证明了线粒体靶向抗氧化物(如白藜芦醇、MitoQ等)的生物学功效;然而,为解决线粒体对抗氧化物的选择渗透性,新提出的采用外源正常线粒体替代体内功能失调线粒体的“线粒体治疗(mitotherapy)”疗法,有望应用于预防和治理线粒体损伤相关疾病^[63]。

肝细胞与肝脏局部免疫细胞间通讯与交互作用复杂多变,并且肝脏丰富的免疫细胞亚群又增加了免疫级联的多样性,既为肝脏局部免疫微环境的研究和潜在应用提供了新的潜在生物标志和靶点,也为肝细胞或免疫细胞经信号轴传递、介导细胞间通讯和交互作用、诱发免疫级联反应提供了调控机制的线索^[64]。基于此目的,局部微环境中细胞亚群共培养模型,比如3D共培养、球囊共培养、微流体共培养等方法,最大限度地模拟了体内肝脏局部免疫微环境,成为探索不同细胞间信号传导和协同调控机制研究中更为可靠的方法。例如,微流体共培养模型可维持HBV感染的肝脏表型长达40d,远远超出普通2D培养、3D球囊共培养等方法,由此模拟HBV感染患者肝脏局部免疫微环境,可提供生物标志物和免疫逃逸的证据^[65]。再者,除了前述的肝脏局部免疫中先天免疫细胞亚群外,当前还有具有多样功能的适应性免疫细胞不断被发现,包括发挥免疫负调节作用的调节性T细胞(Tregs)^[66]、在肿瘤免疫中发挥双刃剑作用的辅助性T细胞17(Th17)^[67]、在肝炎病毒感染中增殖的滤泡调节T(Tfr)细胞以及抑制的滤泡辅助T(Tfh)细胞等^[68]。同时,也提示先天免疫细胞中线粒体调控的相关机制研究和靶向干预,有望为肝脏局部免疫微环境中的适应性免疫细胞稳态和功能调节提供新的线索,为外源物诱导的肝损伤寻找新的生物标志和探索潜在的预防控制新策略。

参考文献

- [1] JAIN A, PASARE C. Innate control of adaptive immunity : beyond the three-signal paradigm [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (10) : 3791-3800.
- [2] ANGAJALA A, LIM S, PHILLIPS JB, et al. Diverse roles of mitochondria in immune responses : novel insights into immuno-metabolism [J]. *Front Immunol*, 2018, 9 : 1605.
- [3] SARHAN M, LAND WG, TONNUS W, et al. Origin and consequences of necroinflammation [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (2) : 727-780.
- [4] SCHUSTER S, CABRERA D, ARRESE M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15 (6) : 349-364.
- [5] RACANELLI V, REHERMANN B. The liver as an immunological organ [J]. *Hepatology*, 2006, 43 (S1) : S54-S62.
- [6] DELEVE LD. Liver sinusoidal endothelial cells in hepatic fibrosis [J]. *Hepatology*, 2015, 61 (5) : 1740-1746.
- [7] GORDON S, PLUDDMANN A. Tissue macrophages : heterogeneity and functions [J]. *BMC Biol*, 2017, 15 : 53.
- [8] YIN C, EVASON KJ, ASAHINA K, et al. Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123 (5) : 1902-1910.
- [9] IBRAHIM J, NGUYEN AH, REHMAN A, et al. Dendritic cell populations with different concentrations of lipid regulate tolerance and immunity in mouse and human liver [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4) : 1061-1072.
- [10] CSAK T, GANZ M, PESPIA J, et al. Fatty acid and endotoxin activate inflammasomes in mouse hepatocytes that release danger signals to stimulate immune cells [J]. *Hepatology*, 2011, 54 (1) : 133-144.
- [11] MUSSO G, GAMBINO R, CASSADER M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Prog Lipid Res*, 2013, 52 (1) : 175-191.
- [12] DAS N, MANDALA A, NAAZ S, et al. Melatonin protects against lipid-induced mitochondrial dysfunction in hepatocytes and inhibits stellate cell activation during hepatic fibrosis in mice [J]. *J Pineal Res*, 2017, 62 (4) : e12404.
- [13] BÖHM T, BERGER H, NEJABAT M, et al. Food-derived peroxidized fatty acids may trigger hepatic inflammation : a novel hypothesis to explain steatohepatitis [J]. *J Hepatol*, 2013, 59 (3) : 563-570.
- [14] KIM SJ, KHAN M, QUAN J, et al. Hepatitis B virus disrupts mitochondrial dynamics : induces fission and mitophagy to attenuate apoptosis [J]. *PLoS Pathog*, 2013, 9 (12) : e1003722.
- [15] KIM SJ, SYED GH, KHAN M, et al. Hepatitis C virus triggers mitochondrial fission and attenuates apoptosis to promote

- viral persistence [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111 (17) : 6413-6418.
- [16] KHAN M, SYED GH, KIM SJ, et al. Hepatitis B virus-induced Parkin-dependent recruitment of linear ubiquitin assembly complex (LUBAC) to mitochondria and attenuation of innate immunity [J]. PLoS Pathog, 2016, 12 (6) : e1005693.
- [17] WU MY, YANG GT, CHENG PW, et al. Molecular targets in hepatocarcinogenesis and implications for therapy [J]. J Clin Med, 2018, 7 (8) : 213.
- [18] YU X, LAN P, HOU X, et al. HBV inhibits LPS-induced NLRP3 inflammasome activation and IL-1 β production via suppressing the NF- κ B pathway and ROS production [J]. J Hepatol, 2017, 66 (4) : 693-702.
- [19] YANG Q, SHI Y, YANG Y, et al. The sterile inflammation in the exacerbation of HBV-associated liver injury [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015 : 508681.
- [20] KIM JA, HAN E, EUN CJ, et al. Real-time concurrent monitoring of apoptosis, cytosolic calcium, and mitochondria permeability transition for hypermulticolor high-content screening of drug-induced mitochondrial dysfunction-mediated hepatotoxicity [J]. Toxicol Lett, 2012, 214 (2) : 175-181.
- [21] GRANITZNY A, KNEBEL J, MÜLLER M, et al. Evaluation of a human *in vitro* hepatocyte-NPC co-culture model for the prediction of idiosyncratic drug-induced liver injury : a pilot study [J]. Toxicol Rep, 2017, 4 : 89-103.
- [22] KRENKEL O, MOSSANEN JC, TACKE F. Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2014, 3 (6) : 331-343.
- [23] WILLIAMS JA, DING WX. Targeting Pink1-Parkin-mediated mitophagy for treating liver injury [J]. Pharmacol Res, 2015, 102 : 264-269.
- [24] DU K, RAMACHANDRAN A, MCGILL MR, et al. Induction of mitochondrial biogenesis protects against acetaminophen hepatotoxicity [J]. Food Chem Toxicol, 2017, 108 : 339-350.
- [25] ANTUNES MM, ARAÚJO AM, DINIZ AB, et al. IL-33 signalling in liver immune cells enhances drug-induced liver injury and inflammation [J]. Inflamm Res, 2018, 67 (1) : 77-88.
- [26] TAKAI S, ODA S, TSUNEYAMA K, et al. Establishment of a mouse model for amiodarone-induced liver injury and analyses of its hepatotoxic mechanism [J]. J Appl Toxicol, 2016, 36 (1) : 35-47.
- [27] GODA K, TAKAHASHI T, KOBAYASHI A, et al. Usefulness of *in vitro* combination assays of mitochondrial dysfunction and apoptosis for the estimation of potential risk of idiosyncratic drug induced liver injury [J]. J Toxicol Sci, 2016, 41 (5) : 605-615.
- [28] BERNTSEN HF, BOLLING AK, BJORKLUND CG, et al. Decreased macrophage phagocytic function due to xenobiotic exposures *in vitro*, difference in sensitivity between various macrophage models [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 112 : 86-96.
- [29] LIU Y, MEI C, LIU H, et al. Modulation of cytokine expression in human macrophages by endocrine-disrupting chemical Bisphenol-A [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 451 (4) : 592-598.
- [30] XIA W, JIANG Y, LI Y, et al. Early-life exposure to bisphenol A induces liver injury in rats involvement of mitochondria-mediated apoptosis [J]. PLoS One, 2014, 9 (2) : e90443.
- [31] WEI J, SUN X, CHEN Y, et al. Perinatal exposure to bisphenol A exacerbates nonalcoholic steatohepatitis-like phenotype in male rat offspring fed on a high-fat diet [J]. J Endocrinol, 2014, 222 (3) : 313-325.
- [32] REGNAULT C, WILLISON J, VEYRENC S, et al. Metabolic and immune impairments induced by the endocrine disruptors benzo [a] pyrene and triclosan in *Xenopus tropicalis* [J]. Chemosphere, 2016, 155 : 519-527.
- [33] KANG JW, HONG JM, LEE SM. Melatonin enhances mitophagy and mitochondrial biogenesis in rats with carbon tetrachloride-induced liver fibrosis [J]. J Pineal Res, 2016, 60 (4) : 383-393.
- [34] REHMAN H, LIU Q, KRISHNASAMY Y, et al. The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ attenuates liver fibrosis in mice [J]. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol, 2016, 8 (1) : 14-27.
- [35] MA PF, GAO CC, YI J, et al. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice [J]. J Hepatol, 2017, 67 (4) : 770-779.
- [36] PAUL S, JAKHAR R, BHARDWAJ M, et al. Glutathione-S-transferase omega 1 (GSTO1-1) acts as mediator of signaling pathways involved in aflatoxin B1-induced apoptosis-autophagy crosstalk in macrophages [J]. Free Radic Biol

- Med, 2015, 89 : 1218-1230.
- [37] HIRSOVA P, GORES G J. Death receptor-mediated cell death and proinflammatory signaling in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015, 1 (1) : 17-27.
- [38] SULIMAN H B, PIANTADOSI C A. Mitochondrial quality control as a therapeutic target [J]. *Pharmacol Rev*, 2016, 68 (1) : 20-48.
- [39] ZHANG Y, CHEN X, GUEYDAN C, et al. Plasma membrane changes during programmed cell deaths [J]. *Cell Res*, 2018, 28 (1) : 9-21.
- [40] HAUSER P, WANG S, DIDENKO V V. Apoptotic bodies : selective detection in extracellular vesicles [M] // KALYUZHNY A E. Signal transduction immunohistochemistry : methods and protocols. New York : Humana Press, 2017, 1554 : 193-200.
- [41] GEHRKE N, GARCIA-BARDON D, MANN A, et al. Acute organ failure following the loss of anti-apoptotic cellular FLICE-inhibitory protein involves activation of innate immune receptors [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22 (5) : 826-837.
- [42] INZAUGARAT M E, WREE A, FELDSTEIN A E. Hepatocyte mitochondrial DNA released in microparticles and toll-like receptor 9 activation : a link between lipotoxicity and inflammation during nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2016, 64 (2) : 669-671.
- [43] WANG Z, JIANG H, CHEN S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways [J]. *Cell*, 2012, 148 (1/2) : 228-243.
- [44] MAEDA A, FADEEL B. Mitochondria released by cells undergoing TNF- α -induced necroptosis act as danger signals [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5 (7) : e1312.
- [45] WREE A, MCGEOUGH M D, INZAUGARAT M E, et al. NLRP3 inflammasome driven liver injury and fibrosis : roles of IL-17 and TNF in mice [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (2) : 736-749.
- [46] WREE A, EGUCHI A, MCGEOUGH M D, et al. NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice [J]. *Hepatology*, 2014, 59 (3) : 898-910.
- [47] LARTIGUE L, FAUSTIN B. Mitochondria : metabolic regulators of innate immune responses to pathogens and cell stress [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45 (9) : 2052-2056.
- [48] ROVIRA-LLOPIS S, APOSTOLOVA N, BAÑULS C, et al. Mitochondria, the NLRP3 inflammasome, and sirtuins in type 2 diabetes : new therapeutic targets [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29 (8) : 749-791.
- [49] KIM S Y, JEONG J M, KIM S J, et al. Pro-inflammatory hepatic macrophages generate ROS through NADPH oxidase 2 via endocytosis of monomeric TLR4-MD2 complex [J]. *Nat Commun*, 2017, 8 (1) : 2247.
- [50] BULUA A C, SIMON A, MADDIPATI R, et al. Mitochondrial reactive oxygen species promote production of proinflammatory cytokines and are elevated in TNFR1-associated periodic syndrome (TRAPS) [J]. *J Exp Med*, 2011, 208 (3) : 519-533.
- [51] MONLUN M, HYERNARD C, BLANCO P, et al. Mitochondria as molecular platforms integrating multiple innate immune signalings [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429 (1) : 1-13.
- [52] ZHONG Z, UMEMURA A, SANCHEZ-LOPEZ E, et al. NF- κ B restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria [J]. *Cell*, 2016, 164 (5) : 896-910.
- [53] CAMERON A R, LOGIE L, PATEL K, et al. Metformin selectively targets redox control of complex I energy transduction [J]. *Redox Biol*, 2018, 14 : 187-197.
- [54] SHANNON C E, DANIELE G, GALINDO C, et al. Pioglitazone inhibits mitochondrial pyruvate metabolism and glucose production in hepatocytes [J]. *FEBS J*, 2017, 284 (3) : 451-465.
- [55] ALI M H, MESSIHA B A, ABDEL-LATIF H A. Protective effect of ursodeoxycholic acid, resveratrol, and N-acetylcysteine on nonalcoholic fatty liver disease in rats [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54 (7) : 1198-1208.
- [56] SZETO H H. First-in-class cardioprotective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171 (8) : 2029-2050.
- [57] KIMURA T, WATANABE Y. Tryptophan protects hepatocytes against reactive oxygen species-dependent cell death via multiple pathways including Nrf2-dependent gene induction [J]. *Amino Acids*, 2016, 48 (5) : 1263-1274.
- [58] WAN J, BENKDANE M, TEIXEIRA-CLERC F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis : a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2014, 59 (1) : 130-142.
- [59] GARCIA-MARTINEZ I, SANTORO N, CHEN Y, et al. Hepatocyte

- mitochondrial DNA drives nonalcoholic steatohepatitis by activation of TLR9 [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126 (3) : 859-864.
- [60] GUO S, YANG C, DIAO B, et al. The NLRP3 inflammasome and IL-1 β accelerate immunologically mediated pathology in experimental viral fulminant hepatitis [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11 (9) : e1005155.
- [61] WEHR A, BAECK C, HEYMANN F, et al. Chemokine receptor CXCR6-dependent hepatic NK T cell accumulation promotes inflammation and liver fibrosis [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (10) : 5226-5236.
- [62] DING C, ZHAO Y, SHI X, et al. New insights into salvianolic acid A action : regulation of the TXNIP/NLRP3 and TXNIP/ChREBP pathways ameliorates HFD-induced NAFLD in rats [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 28734.
- [63] FU A, SHI X, ZHANG H, et al. Mitotherapy for fatty liver by intravenous administration of exogenous mitochondria in male mice [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8 : 241.
- [64] TARASENKO T N, MCGUIRE P J. The liver is a metabolic and immunologic organ : a reconsideration of metabolic decompensation due to infection in inborn errors of metabolism (IEM) [J]. *Mol Genet Metab*, 2017, 121 (4) : 283-288.
- [65] ORTEGA-PRIETO A M, SKELTON J K, WAI S N, et al. 3D microfluidic liver cultures as a physiological preclinical tool for hepatitis B virus infection [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1) : 682.
- [66] MAJ T, WANG W, CRESPO J, et al. Oxidative stress controls regulatory T cell apoptosis and suppressor activity and PD-L1-blockade resistance in tumor [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18 (12) : 1332-1341.
- [67] ASADZADEH Z, MOHAMMADI H, SAFARZADEH E, et al. The paradox of Th17 cell functions in tumor immunity [J]. *Cell Immunol*, 2017, 322 : 15-25.
- [68] COBB D A, KIM O K, GOLDEN-MASON L, et al. Hepatocyte-derived exosomes promote T follicular regulatory cell expansion during hepatitis C virus infection [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (1) : 71-85.

(英文编辑：汪源；编辑：王晓宇；校对：宋琪)

• 告知栏 •

《环境与健康展望 (中文版)》停刊启事

由于美国 *Environmental Health Perspectives* 杂志自 2019 年起改变《环境与健康展望 (中文版)》(CEHP) 的出版模式, 由原来的整期出版改为连续出版, 新的出版模式不再适合 CEHP 纸质版的印刷出版。因此, 上海市疾病预防控制中心已于 2019 年起终止与美国国家环境卫生科学研究所合作出版 CEHP。所致不便, 深表歉意。如有需要, 可以登录 EHP 杂志官方网站 (ehp.niehs.nih.gov) 获取相关信息。

推进环境与人群健康的改善, 是上海市疾病预防控制中心始终如一的工作重点。欢迎各位读者继续关注我中心主办的中文核心期刊《环境与职业医学》。《环境与职业医学》为本领域内的优秀学术期刊, 除了纸质期刊之外, 我们还通过相关网站 (<http://www.jeom.org>)、微信公众号 (环境与职业医学, JEOM) 不遗余力地为广大读者提供国内、国际公共卫生, 尤其是环境与健康领域的相关前沿资讯。

欢迎扫码关注, 希望“环境与职业医学”微信公众号能成为各位读者了解公共卫生、环境与健康研究动态的贴心小助手。

官方公众号 欢迎关注



上海市疾病预防控制中心
《环境与职业医学》编辑部