

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.01.001

· 专家论坛 ·

肝脏炎癌转化调控机制的研究进展

王素媛, 侯晋(海军军医大学 免疫学研究所 暨 医学免疫学国家重点实验室, 上海 200433)



侯晋, 免疫学博士, 海军军医大学免疫学研究所暨医学免疫学国家重点实验室教授、博士生导师。入选国家优青、青年长江学者、上海市青年科技英才(基础研究类)、上海市青年优秀学术带头人, 现任上海市免疫学会免疫遗传专业委员会副主任委员等。主要从事肝癌发生发展和免疫治疗的分子调控机制研究, 发现 miR-199 和 Ter 细胞等在调控肝癌进展中的作用和分子机制, 以及天然免疫识别受体 RIG-I 在调控肝癌干扰素免疫治疗中的作用。以第一、共同第一、共同通讯作者身份在 *Cell*、*Cancer Cell*、*Nat Immunol*、*Cell Res*、*Hepatology*、*J Immunol* 等杂志发表 SCI 论文 10 篇, 主持国家自然科学基金优青项目、重大研究计划培育项目和面上项目, 以及科技部重点研发专项等科研项目 10 项, 以第二作者身份获得 2015 年上海市科学技术奖自然科学一等奖、以参与者身份获得 2014 年中华医学科技奖一等奖。

[摘要] 慢性非可控性炎症在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生过程中发挥关键作用。在慢性病毒性肝炎、酒精性肝炎和非酒精性脂肪性肝炎等 HCC 发生危险因素中, 慢性非可控性炎症的发生发展是 HCC 发生的核心因素。在慢性炎症发生发展过程中, 损伤或死亡的肝细胞能够介导肝脏中的免疫细胞活化, 进而促发炎症, 迁延不愈的肝脏炎症促进了肿瘤的发生; 其中肝细胞的损伤或死亡方式和不同免疫细胞活化导致的炎症进展在 HCC 发生中的作用不尽相同, 涉及肝损伤、炎症和代偿性增殖等多个病理或病理生理过程, 以及多种细胞、信号通路和调控分子的功能改变。深入研究肝脏炎癌转化的调控机制有助于为 HCC 发生的干预提供理论基础。本文就肝脏炎癌转化及其调控机制的研究进展作一综述。

[关键词] 肝细胞癌; 炎症; 炎癌转化; 免疫细胞; 调控分子; 信号通路

[中图分类号] R735.7; R730.23 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2020)01-0001-08

Research progress on the regulatory mechanism of hepatic inflammation-induced carcinogenesis

WANG Suyuan, HOU Jin (National Key Laboratory of Medical Immunology & Institute of Immunology, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Uncontrolled chronic inflammation plays key roles in the carcinogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC). Among the risk factors of HCC, such as chronic viral hepatitis, alcoholic hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis and so on, the occurrence and development of uncontrolled chronic inflammation are the core factors of HCC. The damaged or dead hepatocytes generated during the process of chronic inflammation may lead to the activation of immune cells in the liver, resulting in hepatic inflammation. Chronic and prolonged liver inflammation promotes the occurrence of cancer. During this process, different injuries or death patterns of hepatocytes and progression of inflammation caused by activation of different immune cells play different roles in hepatic carcinogenesis, involving multiple pathological or pathophysiological processes such as liver injury, inflammation, and compensatory proliferation, as well as function alteration of various cells, signaling pathways, and regulatory molecules. Further studies on the regulatory mechanisms of hepatic inflammation-induced carcinogenesis are helpful to provide theoretical basis for the intervention of occurrence of HCC. This review focused on the research progress of regulatory mechanisms involved in the hepatic inflammation-induced carcinogenesis.

[Key words] hepatocellular carcinoma (HCC); inflammation; inflammation-induced carcinogenesis; immune cell; regulatory molecules; signaling pathway

[Chin J Cancer Biother, 2019, 27(1): 1-8. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.01.001]

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划项目(No. 91842104)。Project supported by the Major Research Plan of the National Natural Science Foundation of China (No. 91842104)

[作者简介] 王素媛(1995-), 女, 硕士生, 主要从事肝脏炎癌转化的研究, E-mail: 15021581996@163.com

[通信作者] 侯晋(HOU Jin, corresponding author), E-mail: houjinsmmu@126.com

慢性非可控性炎症在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发生发展过程中发挥着至关重要的作用。多种诱发HCC的危险因素可导致肝细胞损伤或者死亡,这些损伤或死亡的肝细胞能够释放细胞内成分,进而激活免疫细胞,最终导致肝脏炎症。迁延不愈的非可控性炎症既能进一步加剧肝细胞的损伤,又能介导肝细胞的异常增殖,最终导致肝脏炎症转化。从肝细胞损伤进而促发炎症,至最终进展为HCC的这一过程中,涉及多种信号通路的激活和不同类型细胞的活化,其中诸多重要的调控分子和复杂的调控机制受到广泛关注。

1 肝细胞损伤和死亡促发肝脏炎症

肝细胞损伤和死亡是导致肝脏炎症的始动因素^[1],病毒感染、代谢紊乱和肝脏毒性药物等因素均可导致肝细胞的损伤及死亡。在诱导肝脏炎症及HCC发生过程中,肝细胞的不同损伤和死亡方式发挥各自不同的作用,其中涉及的信号分子及信号通路的活化也受多种方式的精确调控。

1.1 内质网应激介导的肝细胞损伤

内质网是司职细胞内蛋白合成和折叠的细胞器,当代谢紊乱、感染或缺氧等因素导致内质网腔中未折叠蛋白异常增多时,细胞将产生非折叠蛋白反应(unfolded protein reaction, UPR)以恢复内质网功能,称为内质网应激。肝细胞中强烈或持续存在的内质网应激会导致细胞死亡^[2]。MUP-uPA转基因小鼠肝细胞特异性高表达尿激酶纤溶酶原激活物(urokinase plasminogen activator, uPA),从而引发肝细胞内质网应激。研究^[3]发现, MUP-uPA小鼠经高脂饮食(high fat diet, HFD)喂养后,能够形成持续的肝细胞内质网应激,通过促进固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein, SREBP1)活化从而增加肝脏脂质沉积,并增强脂质毒性诱导的肝细胞损伤。内质网应激可以增加细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生,导致基因组不稳定和细胞死亡,损伤和死亡的肝细胞释放炎性介质刺激巨噬细胞活化,进而表达大量TNF- α ,介导非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steato-hepatitis, NASH)和HCC发生。此外,内质网应激引起的TNF- α 升高能够特异性促进caspase-2的表达,进而水解激活S1P(site 1 protease), S1P催化SREBP的持续激活,导致肝内持续大量甘油三酯和胆固醇沉积,进而促进NASH和HCC发生^[4]。肌醇酶1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)位于内质网膜,是介导内质网应激反应的重要蛋白。肝细胞内质网应激时IRE1 α 被激活,其不仅可以激活肝细胞

TNF- α -IKK β -NF- κ B信号通路,增加促炎因子如IL-6的表达,还能够与STAT3结合并介导其持续激活,导致肝细胞过度增殖,促进NASH和HCC发生^[5]。O-GlcNAc转移酶(O-GlcNAc transferase, OGT)参与蛋白的N-乙酰糖基化修饰以及细胞糖脂代谢,OGT在NASH以及NASH诱发的HCC中表达上调,OGT可以促进肝细胞产生过量棕榈酸和增加内质网应激调节因子葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein 78 kD, GRP78)的表达,进而增强了肝细胞内质网应激和IRE1 α 表达,诱导NASH相关HCC的发生^[6]。肝细胞内质网应激是肝细胞损伤和HCC发生中的重要过程,抑制肝细胞内质网应激可能是干预HCC发生的重要方向。

1.2 氧化应激介导的肝细胞损伤

氧化应激是指细胞内自由基如ROS和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等破坏细胞成分,包括蛋白质、脂质和DNA,从而造成细胞损伤和死亡。持续的氧化应激能够导致慢性炎症,其中ROS在启动和促进HCC发生中发挥主导作用,其通过诱发DNA损伤和突变,增加基因组不稳定,最终导致HCC发生。NADPH氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases, NOX)在细胞内ROS的产生中发挥关键作用,其中肝内的NOX能够催化O₂生成超氧化物和H₂O₂,导致肝细胞凋亡以及巨噬细胞和星状细胞的活化,进而在多种肝脏疾病中发挥促进作用^[7]。在DEN诱导小鼠HCC发生模型中,虽然肝细胞中的NOX1在HCC发生中并无显著作用,但巨噬细胞内的NOX1可以通过增强炎症因子的表达进而促进HCC发生。坏死肝细胞释放的损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)能够诱导巨噬细胞表达NOX1,通过MEK-ERK1/2通路促进TNF- α 和IL-6等炎症因子表达,从而加速肝脏炎症和HCC发生^[8]。细胞因子信号抑制分子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)是IL-6-STAT3信号通路的负反馈调节分子,研究^[9]发现乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染条件下STAT3的持续性激活介导了HCC发生,其中HBV感染导致的肝细胞ROS产生能够诱导Snail对SOCS3启动子的甲基化修饰,从而抑制SOCS3表达,进而导致IL-6-STAT3信号通路的持续活化,最终导致HCC发生。

1.3 肝细胞凋亡和坏死性凋亡介导的肝损伤

肝细胞凋亡和坏死性凋亡是肝脏损伤和慢性肝脏疾病发生发展过程中重要的病理生理过程,与HCC发生密切相关,其中caspase的活化是凋亡的特征性表现,而坏死性凋亡是非caspase依赖的程序性细胞死亡形式^[10]。肝细胞凋亡和坏死性凋亡之间存在密切

联系,受体相互作用丝/苏氨酸蛋白激酶1(receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 1, RIPK1)通过活化下游 caspase-8,进而剪切 caspase-3 来介导肝细胞凋亡,而当 caspase-8 被抑制时,RIPK1 结合 RIPK3 激活下游混合系列蛋白激酶结构域(mixed lineage kinase domain like pseudokinase, MLKL)的磷酸化活化,进而导致肝细胞膜破裂,形成坏死性凋亡,死亡肝细胞释放细胞内分子如 DAMP 等从而诱发肝脏炎症^[11]。目前认为肝细胞凋亡所产生的肝微环境是 HCC 发生的重要因素。BOK(BCL-2-related ovarian killer)在 DEN 诱导小鼠 HCC 发生的疾病模型中表达显著增加,进而介导下游 p53 上调的凋亡调节因子(p53 up-regulated modulator of apoptosis, PUMA)表达并促进细胞凋亡。此外,BOK 能够减少细胞周期蛋白激酶抑制分子 p19^{INK4d} 和 p21^{cip1} 进而增强细胞增殖,最终导致 HCC 发生^[12]。TGF- β 活化激酶-1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)肝细胞特异性敲除小鼠在 9 个月龄时自发 HCC,同时伴有胆管狭窄和胆汁淤积,TAK1 能够激活 NF- κ B 通路,进而阻止 caspase-3 依赖的肝细胞和胆管细胞凋亡。此外,TAK1 还能够通过 NEMO(I κ B-kinase-subunit NF- κ B essential modulator)的非 NF- κ B 依赖途径抑制 HCC 的发生^[13]。肝细胞特异性 HOIP(heme-oxidized iron regulatory protein 2 ubiquitin ligase-1-interacting protein)敲除小鼠在 1 个月龄时即出现肝细胞自发凋亡和肝脏炎症,并在 18 个月龄时自发 HCC。其分子机制为 HOIP 能够通过抑制 caspase-8 的活化,进而抑制肝细胞凋亡,从而减少肝脏损伤^[14]。然而也有研究^[15]报道,caspase-8 可以通过其非凋亡功能抑制早期 HCC 发生,当长期慢性炎症导致肝细胞死亡和代偿性增生时,caspase-8 与 RIPK1、FADD(Fas-associated protein with death domain)和 c-FLIP(FLICE-like inhibitory protein)组成功能复合体,活化下游 JNK 蛋白,进而介导组蛋白 H2AX(H2A histone family member X)磷酸化来保持基因组稳定性,减少基因突变进而抑制肝细胞恶性转化。

坏死性凋亡是否促进 HCC 发生目前仍然未知,但有研究^[16]发现,坏死性凋亡产生的肝微环境能够诱导肝内胆管细胞癌(cholangiocarcinoma, ICC)的发生。坏死性凋亡的肝细胞所释放的 DAMP 刺激免疫细胞产生的细胞因子与凋亡诱导的肝微环境细胞因子有显著差别,表现为 C-X-C 基序趋化因子受体 4(C-X-C motif chemokine receptor 4, CXCL4)、氨酰 tRNA 合成酶复合体相互作用多功能蛋白 1(aminoacyl tRNA synthetase complex interacting multifunctional

protein 1, Aimp1)和 CXCL13 等的表达增高,并可能介导了下游转录因子 Tbx3(T-Box 3)的表达降低和 Prdm5(PR/SET domain 5)的增高,进而介导了 ICC 的发生。然而,目前对于坏死性凋亡所诱导的肝微环境在肝内 ICC 发生中的作用仍不甚清楚,尤其是肝细胞在凋亡和坏死性凋亡过程中所释放的 DAMP 有何区别,以及它们在活化肝内天然免疫细胞的具体过程中存在哪些差异,仍有待深入研究。

1.4 自噬在 HCC 发生和发展过程中发挥双重作用

自噬是细胞自我吞噬降解的过程,始于自噬泡的形成。在自噬泡中自噬相关蛋白 5(autophagy protein 5, Atg5)和 Atg12 偶联,并与 Atg12 相互作用形成多聚体,随后轻链蛋白 3(light chain 3, LC3)插入扩张的自噬泡膜,介导自噬体与溶酶体融合,通过溶酶体内的蛋白酶降解被吞噬的分子。自噬分为微自噬、伴侣介导的自噬和巨自噬,其中巨自噬对维持体内稳态最为重要^[17]。研究^[18]表明,自噬在肿瘤发生发展过程中发挥双重作用,这可能是由于自噬在肿瘤发生发展的不同阶段中作用不同所致。在 HCC 发生前期,自噬小体可以直接吞噬外源性微生物或内源性细胞碎片,使其包裹入自噬溶酶体,减少损伤和应激导致的 DAMP 释放,以抑制炎症发生。此外,DAMP 诱导的线粒体氧化应激会激活巨噬细胞的线粒体自噬以终止过度炎症。酒精性脂肪肝中大量产生的 ROS 导致肝损伤,介导炎症和随后的 HCC 发生,自噬可以通过减少 ROS 产生进而抑制酒精性肝炎进展为 HCC^[19-21]。在肿瘤进展过程中,自噬能够为迅速增殖的肿瘤细胞提供营养。此外,自噬还可以减轻 HCC 细胞应激,进而使其在化疗中得以存活,从而在化疗后促进 HCC 的复发^[22]。

2 肝内免疫细胞活化与炎症进展

HCC 的发生多伴随迁延不愈的肝脏炎症,经历慢性肝炎、肝纤维化和肝硬化等疾病过程,最终产生 HCC,其中涉及多种免疫细胞亚群的活化,如天然免疫系统的肝巨噬细胞(又称 Kupffer cell, 库普弗细胞)和 NK 细胞,以及适应性免疫细胞如 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等,这些免疫细胞的活化和在肝脏慢性炎症导致 HCC 发生的过程中发挥重要作用,其活化的调控机制(图 1)目前受到广泛关注。

2.1 肝巨噬细胞活化与 HCC 发生

肝巨噬细胞活化后可表达 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子,进而促发肝脏炎症,其中 IL-6 在 HCC 发生中发挥关键作用。IL-6 与其受体结合后,激活细胞内糖

蛋白 130(gp130)的二聚化活化,并进一步激活下游 JAK-STAT3 通路,STAT3 信号通路的持续活化促进了 HCC 发生。在小鼠四氯化碳(CCl₄)诱导肝损伤模型中,巨噬细胞特异性 IL-6 敲除小鼠肝炎症状显著减轻, HCC 发生显著降低^[23]。在多耐药蛋白 2(multidrug resistance protein 2, Mdr2)缺陷小鼠自发 HCC 模型中,进一步敲除 IL-6 亦显著降低了 HCC 发生^[24]。此外,IL-6 也能通过抑制 p53 来阻止 DNA 损伤诱导的肝细胞凋亡,促进 β-catenin 激活和肝细胞增殖,从而促进 HCC 发生^[25]。在巨噬细胞自噬缺陷小鼠中, mtROS-NF-κB-IL-1α/β 信号通路的活化能够通过上调 TNF-α 和 IL-6 的表达,进而促进肝脏炎症癌转化。在此小鼠中肝巨噬细胞转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)表达量上调,从而激活星状细胞增强肝纤维化进展,进一步加剧了 HCC 的发

生^[26]。Hippo 信号通路的活化在抑制 HCC 发生中发挥重要作用,当肝细胞 Hippo 信号通路活化时,磷酸化激活的 Hippo 激酶 Mst1 和 Mst2 抑制胞内 YAP/TAZ 转录因子入核,使得肝细胞表达趋化因子 CCL2 减少,抑制肝巨噬细胞 IL-6 和 IL-1β 的表达,进而抑制肝脏炎症和 HCC 发生^[27]。脂肪性肝炎是 HCC 发生的危险因素,在 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, PTEN)敲除小鼠中,高脂饮食诱导脂肪性肝炎时肝巨噬细胞浸润和活化增强,并进一步激活肝细胞 Wnt/β-catenin 信号通路,促进肝脏炎症癌转化^[28]。细胞分泌的炎症因子及其介导的肝脏炎症是 HCC 发生的重要机制,可能是干预 HCC 发生的重要潜在靶点。

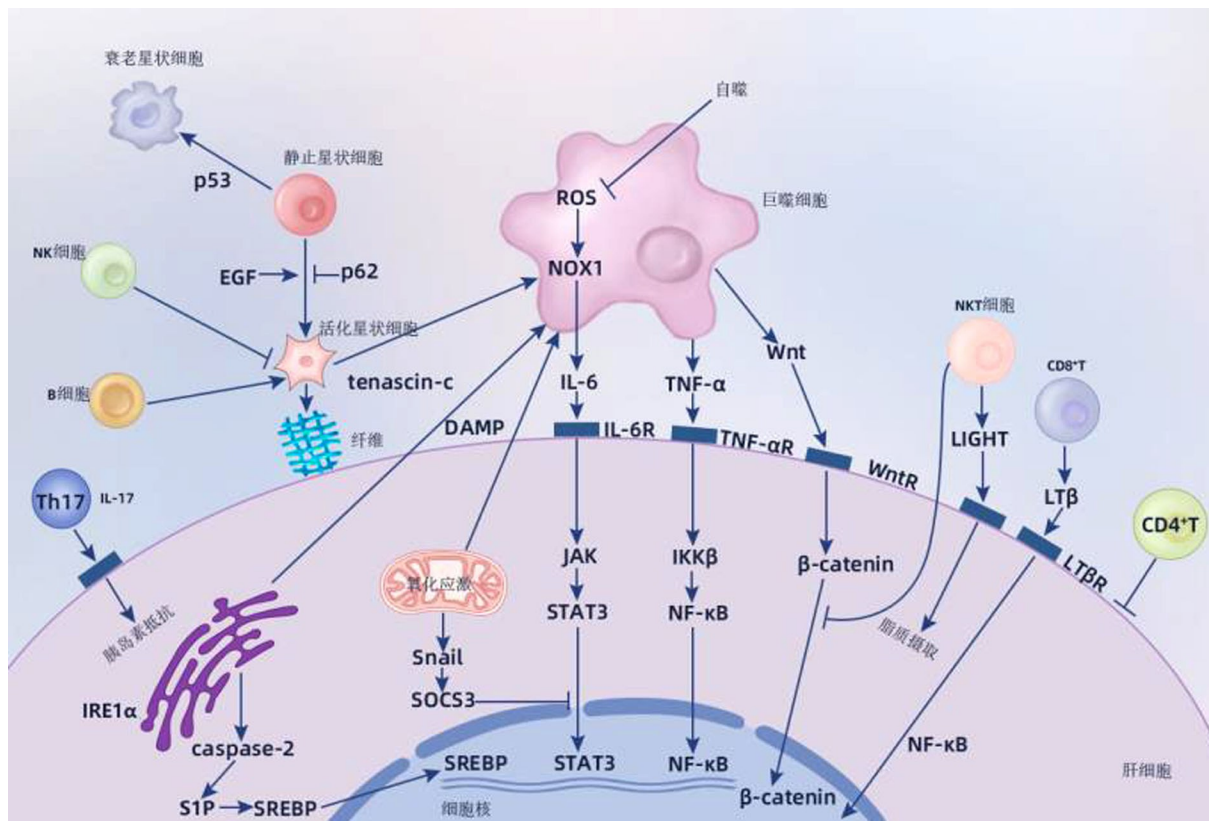


图1 肝脏炎症癌转化的细胞与分子调控机制

2.2 NK 细胞和NKT 细胞的活化与HCC 发生

NK 细胞、NKT 细胞和 γδT 细胞等淋巴系来源的天然免疫细胞约占肝淋巴细胞总数的 50%,其中大部分为 NK 细胞,NK 细胞能够抑制 HCC 发生,其发挥作用主要是通过杀伤活化的星状细胞进而减少肝纤维化的进展。研究^[29]发现,肝损伤时 NK 细胞表面 aKIR/iKIR (activating/inhibitory killer immunoglobulin-related receptor)比例升高,进而与活化的星状细

胞表面 MHC I 类分子结合,从而杀伤活化的星状细胞。此外,NK 细胞分泌的 IFN-γ 可以通过激活 STAT1 信号通路诱导星状细胞周期停滞和凋亡,进而减少肝纤维化,降低 HCC 发生^[30]。

肝脏中的 NKT 细胞在多种疾病如 NASH 和 HCC 等中增多。在甲硫氨酸和胆碱缺乏饮食诱导的小鼠 NASH 和肝纤维化模型中,肝内 NKT 细胞增多,并能够表达骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和 Hedgehog 信号

通路配体,进而诱导肝星状细胞的活化,加重肝纤维化进展^[31]。在胆碱缺乏加高脂饮食诱导的小鼠NASH和HCC模型中,NKT细胞能够通过分泌LIGHT等细胞因子作用于肝细胞,进而促进肝细胞的脂质摄取,并与CD8⁺T细胞协同诱导肝细胞损伤,诱导NASH和HCC发生^[32]。也有研究^[33]指出,NKT细胞能够抑制HCC发生,如肝内iNKT细胞能够抑制肝细胞Wnt/ β -catenin信号通路的活化,进而抑制NF- κ B活化以及肝细胞增殖,降低HCC的发生。NKT细胞可能在HCC发生过程中的不同阶段发挥不同的作用,不同的NKT细胞亚群在HCC发生中的作用可能亦不相同,仍有待进一步研究。

2.3 T细胞和B细胞在HCC发生中发挥多重作用

适应性免疫应答在肿瘤免疫监视中发挥重要作用,而免疫监视的减弱是肿瘤发生和肿瘤免疫逃逸的重要机制^[34]。在非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)介导的HCC发生过程中,异常的脂质沉积使得CD4⁺T细胞中积聚过量的亚油酸,进而导致T细胞内ROS产生和细胞氧化应激,使得CD4⁺T细胞减少,从而导致机体CD4⁺T细胞的肿瘤监视能力降低,进而增强了HCC的发生^[35]。CXCR6是表达于T细胞表面的重要趋化因子受体,在DEN诱导以及NEMO肝细胞特异性敲除的HCC发生小鼠模型中,CXCR6敲除小鼠的HCC发生率明显增高,T细胞可以清除癌前衰老肝细胞,进而减少HCC发生^[36]。CD8⁺T细胞具有促进肿瘤发生的作用,在长期胆碱缺乏加HFD诱导的小鼠NASH疾病模型中肝CD8⁺T细胞浸润增加,诱导肝细胞损伤,并激活肝细胞LT β R和NF- κ B信号通路,促进NASH相关HCC的发生^[33]。Th17细胞在介导细胞免疫过程中发挥重要作用,Th17细胞促进NASH相关的HCC发生。在胆碱缺乏加HFD的小鼠肝内Th17细胞浸润增加并表达IL-17A,IL-17A介导外周胰岛素抵抗并促进脂肪酸在肝脏堆积,最终导致NASH和HCC发生^[37]。

B细胞在HCC发生过程中发挥的作用目前存在争议。一方面,B细胞能够促进HCC发生。在Mdr2敲除小鼠自发HCC模型中,肝内B细胞发生活化,并分泌TNF- α 等炎症因子促进肝脏炎症和纤维化,最终导致HCC发生。在清除CD20⁺B细胞的Mdr2敲除小鼠中,肝内星状细胞活化显著减少,纤维溶解增强,TNF- α -NF- κ B信号通路被抑制,进而抑制HCC的发生^[38]。NASH发生过程中常伴随肝内IgA⁺B细胞的积累,这些IgA⁺B细胞表达PD-L1和IL-10,从而直接抑制肝内T细胞的免疫监视功能,进而促进HCC的发生,清除肝内IgA⁺B细胞抑制HCC发生并且诱发CD8⁺T细胞介导的肿瘤消退,提示抑制IgA⁺B细胞功能或增强CD8⁺T

细胞功能为HCC干预的重要靶点^[39]。然而也有研究^[40]认为,B细胞可以发挥抑制HCC发生的作用,在肝细胞特异性Hras12V原癌基因表达的小鼠HCC发生模型中,清除B细胞促进了HCC发生,在采用Bruton酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂抑制B细胞激活和增殖后,HCC发生率上升,而用胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)增加B细胞活化后,HCC发生率显著下降,提示B细胞能够发挥抑制HCC发生的作用。B细胞在HCC发生中的复杂作用提示,在不同病因导致的HCC发生过程中,免疫细胞可能发挥的功能不尽相同。

2.4 星状细胞促进HCC发生的肝微环境形成

肝损伤时星状细胞发生活化,即由静止状态转化为活化和增殖的成纤维细胞,是肝纤维化的主要驱动因素。肝细胞损伤和死亡以及代谢障碍等因素均会导致星状细胞活化。此外,肝窦内皮细胞和肝内免疫细胞也能通过分泌细胞因子等方式促进星状细胞活化,进而增强HCC的发生^[41]。星状细胞中维生素D受体(vitamin D receptor,VDR)活化可抑制肝脏炎症和纤维化。研究^[42]发现,星状细胞内p62蛋白可以直接与VDR相互作用,促进VDR和维甲酸X受体(retinoid X receptor,RXR)的二聚化活化,进而抑制星状细胞活化和肝纤维化而抑制HCC的发生。表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)是促进肝硬化和HCC发生的重要生长因子,在DEN、CCl₄以及胆管结扎诱导的小鼠肝损伤和HCC发生模型中,给予EGF受体抑制剂厄洛替尼(erlotinib)治疗后,星状细胞中EGF下游信号通路活化显著降低,进而减慢了HCC发生^[43]。在DEN加HFD或DEN加胆碱缺乏饮食诱导HCC发生的小鼠模型中,星状细胞被活化,并分泌肌腱蛋白C(tenascin-C)来促进肝细胞和肝巨噬细胞表达Toll样受体4(Toll-like receptor 4,TLR4),进而增强促炎因子TNF- α 和IL-6表达,最终促进NASH相关HCC的发生^[44]。p53蛋白能够通过增强衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype,SASP)分泌进而介导星状细胞衰老,减少其细胞外基质的分泌,从而抑制肝纤维化和HCC发生。研究^[45]发现,在CCl₄诱导肝纤维化和HCC的小鼠模型中,p53缺失的星状细胞能够促进肝巨噬细胞由M1型向M2型的转化,并参与形成肿瘤发生的微环境,导致HCC发生。

3 肝细胞的代偿性增殖促进HCC发生

肝细胞死亡引起的代偿性肝细胞增殖在肝再生

和肝功能维持中发挥重要作用,然而肝细胞的异常增殖也能够促进HCC发生,目前介导肝细胞再生和HCC发生的肝细胞亚群仍不十分清楚。有研究^[46]发现并命名了一类在汇管区周围定居的混合肝细胞(hybrid hepatocytes, HybHP),在损伤诱导的肝再生过程中HybHP被激活,增殖产生成熟的肝细胞和胆管细胞补充肝实质,但不会发展为HCC。通常认为HCC来源于肝小叶中央静脉周围定居的肝细胞,在其发生恶性转化时,转化为HCC祖细胞(HCC progenitor cell, HcPC),CD44在HcPC中表达上调,并为HcPC的重要细胞表面标志物^[47]。在DEN诱导以及TAK1肝细胞特异性敲除的肝癌发生小鼠模型中,CD44敲除小鼠HCC发生率显著下降。机制研究^[48]发现,肝发生损伤时IL-6表达增高,进而活化STAT3,STAT3结合于CD44基因启动子区域促进其转录和表达。CD44能够增强Akt/PKB(protein kinase B)介导的鼠双微基因2(mouse double minute 2, Mdm2)活化,进而抑制了p53的基因组监视功能,使得DNA损伤和突变的肝细胞得以存活和增殖,并最终导致HCC的发生。凋亡拮抗转录因子(apoptosis antagonizing transcription factor, AATF)能够发挥抑制凋亡和促进细胞增殖的作用。研究^[49]发现,AATF在NAFLD和NASH肝中表达升高,并且促进NASH向HCC进展。NASH肝中TNF- α 表达增加,进一步激活SREBP1c,并结合于AATF基因启动子区域促进其转录,AATF可以通过促进肝细胞增殖进而增强HCC发生。此外,AATF通过促进STAT3信号通路的激活上调单核细胞趋化因子1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)表达,促进肝脏炎症和NASH进展,进而增强HCC发生。

4 结 语

HCC发生是一个多步骤多节点的过程,多种危险因素引起肝细胞损伤和死亡,诱发肝脏迁延不愈的慢性炎症,引起肝细胞失控的代偿性增生,最终导致HCC的发生。在肝脏炎症转化过程中,不同的肝细胞损伤方式以及活化的免疫细胞发挥的作用也不尽相同,如肝细胞凋亡和坏死性凋亡对HCC发生发挥不同作用,自噬在HCC发生和发展过程中分别发挥抑制和促进作用,以及适应性免疫细胞在HCC发生中的多重作用等。涉及肝细胞和肝内间质细胞相互作用的多种病理和病理生理过程,包括系列信号通路的活化和多种蛋白的激活及失活。调控肝脏炎症转化的分子和信号通路错综复杂,并与肝脏中微环境发生广泛的相互作用。明晰肝脏炎症转化的分子调控机制,将为HCC发生的干预提供理论依据和新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] LUEDDE T, KAPLOWITZ N, SCHWABE R F. Cell death and cell death responses in liver disease: mechanisms and clinical relevance [J/OL]. *Gastroenterology*, 2014, 147(4): 765-783. e4[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4531834/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.07.018.
- [2] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J/OL]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-194. [2019-10-06] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25387057>. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012513-104649.
- [3] NAKAGAWA H, UMEMURA A, TANIGUCHI K, et al. ER stress cooperates with hypernutrition to trigger TNF-dependent spontaneous HCC development[J/OL]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3): 331-343[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4165611/>. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.001.
- [4] KIM J Y, GARCIA-CARBONELL R, YAMACHIKA S, et al. ER stress drives lipogenesis and steatohepatitis via caspase-2 activation of S1P[J/OL]. *Cell*, 2018, 175(1): 133-145.e15[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6159928/>. DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.020.
- [5] WU Y, SHAN B, DAI J L, et al. Dual role for inositol-requiring enzyme 1 α in promoting the development of hepatocellular carcinoma during diet-induced obesity in mice[J]. *Hepatology*, 2018, 68(2): 533-546. DOI: 10.1002/hep.29871.
- [6] XU W Q, ZHANG X, WU J L, et al. O-GlcNAc transferase promotes fatty liver-associated liver cancer through inducing palmitic acid and activating endoplasmic reticulum stress[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(2): 310-320. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.017.
- [7] EUN H S, CHO S Y, JOO J S, et al. Gene expression of NOX family members and their clinical significance in hepatocellular carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):11060. DOI: 10.1038/s41598-017-11280-3.
- [8] LIANG S, MA H Y, ZHONG Z Y, et al. NADPH oxidase 1 in liver macrophages promotes inflammation and tumor development in mice[J/OL]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1156-1172. e6[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6409207/>. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.11.019.
- [9] YUAN K, LEI Y, CHEN H N, et al. HBV-induced ROS accumulation promotes hepatocarcinogenesis through Snail-mediated epigenetic silencing of SOCS3[J/OL]. *Cell Death Differ*, 2016, 23(4): 616-627[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986634/>. DOI: 10.1038/cdd.2015.129.
- [10] KANDA T, MATSUOKA S, YAMAZAKI M, et al. Apoptosis and non-alcoholic fatty liver diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(25): 2661-2672. DOI: 10.3748/wjg.v24.i25.2661.
- [11] SCHWABE R F, LUEDDE T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(12): 738-752. DOI: 10.1038/s41575-018-0065-y.
- [12] RABACHINI T, FERNANDEZ-MARRERO Y, MONTANI M, et al. BOK promotes chemical-induced hepatocarcinogenesis in mice [J/OL]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(4): 708-720[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864194/>. DOI: 10.1038/s41418-017-0008-0.
- [13] BETTERMANN K, VUCUR M, HAYBAECK J, et al. Tak1 sup-

- presses a nemo-dependent, but NF-kappaB-independent pathway to liver cancer[J]. *J Hepatol*, 2010, 52: S33-S34. DOI: 10.1016/S0168-8278(10)60075-X.
- [14] SHIMIZU Y, PELTZER N, SEVKO A, et al. The linear ubiquitin chain assembly complex acts as a liver tumor suppressor and inhibits hepatocyte apoptosis and hepatitis[J/OL]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 1963-1978[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485060/>. DOI: 10.1002/hep.29074.
- [15] BOEGE Y, MALEHMIR M, HEALY M E, et al. A dual role of caspase-8 in triggering and sensing proliferation-associated DNA damage, a key determinant of liver cancer development[J/OL]. *Cancer Cell*, 2017, 32(3): 342-359.e10[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5598544/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.08.010.
- [16] SEEHAWER M, HEINZMANN F, D'ARTISTA L, et al. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer[J]. *Nature*, 2018, 562(7725): 69-75. DOI: 10.1038/s41586-018-0519-y.
- [17] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215. DOI: 10.1080/15548627.2017.1378838.
- [18] HUANG F, WANG B R, WANG Y G. Role of autophagy in tumorigenesis, metastasis, targeted therapy and drug resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(41): 4643-4651. DOI: 10.3748/wjg.v24.i41.4643.
- [19] SUN K, GUO X L, ZHAO Q D, et al. Paradoxical role of autophagy in the dysplastic and tumor-forming stages of hepatocarcinoma development in rats[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e501[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3734842/>. DOI: 10.1038/cddis.2013.35.
- [20] LIU L, LIAO J Z, HE X X, et al. The role of autophagy in hepatocellular carcinoma: friend or foe[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34): 57707-57722. DOI: 10.18632/oncotarget.17202.
- [21] YU S Z, WANG Y, JING L, et al. Autophagy in the "inflammation-carcinogenesis" pathway of liver and HCC immunotherapy[J]. *Cancer Lett*, 2017, 411: 82-89. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.09.049.
- [22] GALLUZZI L, PIETROCOLA F, BRAVO-SAN PEDRO J M, et al. Autophagy in malignant transformation and cancer progression[J/OL]. *EMBO J*, 2015, 34(7): 856-880[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4388596/>. DOI: 10.15252/emboj.201490784.
- [23] DENG Y R, MA H D, TSUNEYAMA K, et al. STAT3-mediated attenuation of CCl4-induced mouse liver fibrosis by the protein kinase inhibitor sorafenib[J]. *J Autoimmun*, 2013, 46: 25-34. DOI: 10.1016/j.jaut.2013.07.008.
- [24] KONG L X, ZHOU Y J, BU H, et al. Deletion of interleukin-6 in monocytes/macrophages suppresses the initiation of hepatocellular carcinoma in mice[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 131[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5009700/>. DOI: 10.1186/s13046-016-0412-1.
- [25] BERGMANN J, MÜLLER M, BAUMANN N, et al. IL-6 trans-signaling is essential for the development of hepatocellular carcinoma in mice[J]. *Hepatology*, 2017, 65(1): 89-103. DOI: 10.1002/hep.28874.
- [26] SUN K, XU L Y, JING Y Y, et al. Autophagy-deficient Kupffer cells promote tumorigenesis by enhancing mtROS-NF-κB-IL1α/β-dependent inflammation and fibrosis during the preneoplastic stage of hepatocarcinogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 388: 198-207. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.12.004.
- [27] KIM W, KHAN S K, LIU Y, et al. Hepatic Hippo signaling inhibits protumoural microenvironment to suppress hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1692-1703. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314061.
- [28] DEBEBE A, MEDINA V, CHEN C Y, et al. Wnt/beta-catenin activation and macrophage induction during liver cancer development following steatosis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(43): 6020-6029. DOI: 10.1038/onc.2017.207.
- [29] LIU P, CHEN L, ZHANG H. Natural killer cells in liver disease and hepatocellular carcinoma and the NK cell-based immunotherapy[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 1206737. DOI: 10.1155/2018/1206737.
- [30] JEONG W, PARK O, RADAIEVA S, et al. STAT1 inhibits liver fibrosis in mice by inhibiting stellate cell proliferation and stimulating NK cell cytotoxicity[J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1441-1451. DOI: 10.1002/hep.21419.
- [31] WING-KIN S Y N, KOLA M AGBOOLA, MARZENA SWIDERSKA, et al. NKT-associated hedgehog and osteopontin drive fibrogenesis in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Gut*, 2012, 61: 1323-1329. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301857.
- [32] WOLF M J, ADILI A, PIOTROWITZ K, et al. Metabolic activation of intrahepatic CD8⁺ T cells and NKT cells causes nonalcoholic steatohepatitis and liver cancer via cross-talk with hepatocytes[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(4): 549-564. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.09.003.
- [33] ANSON M, CRAIN-DENOYELLE A M, BAUD V, et al. Oncogenic β-catenin triggers an inflammatory response that determines the aggressiveness of hepatocellular carcinoma in mice[J/OL]. *J Clin Invest*, 2012, 122(2): 586-599[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266772/>. DOI: 10.1172/JCI43937.
- [34] UPADHYAY S, SHARMA N, GUPTA K B, et al. Role of immune system in tumor progression and carcinogenesis[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7): 5028-5042. DOI: 10.1002/jcb.26663.
- [35] MA C, KESARWALA A H, EGGERT T, et al. NAFLD causes selective CD4(+) T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis[J/OL]. *Nature*, 2016, 531(7593): 253-257[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786464/>. DOI: 10.1038/nature16969.
- [36] MOSSANEN J C, KOHLHEPP M, WEHR A, et al. CXCR6 inhibits hepatocarcinogenesis by promoting natural killer T and CD4⁺ T-cell-dependent control of senescence[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1877-1889. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.247.
- [37] GOMES A L, TEIJEIRO A, BURÉN S, et al. Metabolic inflammation-associated IL-17A causes non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(1): 161-175. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.05.020.
- [38] WANG K W, NIE X, RONG Z N, et al. B lymphocytes repress hepatic tumorigenesis but not development in Hras12V transgenic mice[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(6): 1201-1214. DOI: 10.1002/ijc.30823.
- [39] FAGGIOLI F, PALAGANO E, DI TOMMASO L, et al. B lymphocytes limit senescence-driven fibrosis resolution and favor hepatocarcinogenesis in mouse liver injury[J]. *Hepatology*, 2018, 67(5): 1970-1985. DOI: 10.1002/hep.29636.

- [40] SHALAPOUR S, LIN X J, BASTIAN I N, et al. Inflammation-induced IgA⁺ cells dismantle anti-liver cancer immunity[J/OL]. *Nature*, 2017, 551(7680): 340-345[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5884449/>. DOI: 10.1038/nature24302.
- [41] SCHWARTZ M, ZHANG Y, ROSENBLATT J D. B cell regulation of the anti-tumor response and role in carcinogenesis[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 40[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4950763/>. DOI: 10.1186/s40425-016-0145-x.
- [42] DURAN A, HERNANDEZ E D, REINA-CAMPOS M, et al. P62/SQSTM1 by binding to vitamin D receptor inhibits hepatic stellate cell activity, fibrosis, and liver cancer[J/OL]. *Cancer Cell*, 2016, 30(4): 595-609[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5081228/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.09.004.
- [43] FUCHS B C, HOSHIDA Y, FUJII T, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition attenuates liver fibrosis and development of hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Hepatology*, 2014, 59(4): 1577-1590[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086837/>. DOI: 10.1002/hep.26898.
- [44] BENBOW J H, THOMPSON K J, COPE H L, et al. Diet-induced obesity enhances progression of hepatocellular carcinoma through tenascin-C/toll-like receptor 4 signaling[J]. *Am J Pathol*, 2016, 186(1): 145-158. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.09.015.
- [45] LUJAMBIO A, AKKARI L, SIMON J, et al. Non-cell-autonomous tumor suppression by p53[J]. *Cell*, 2013, 153(2): 449-460. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.020.
- [46] FONT-BURGADA J, SHALAPOUR S, RAMASWAMY S, et al. Hybrid periportal hepatocytes regenerate the injured liver without giving rise to cancer[J/OL]. *Cell*, 2015, 162(4): 766-779[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545590/>. DOI: 10.1016/j.cell.2015.07.026.
- [47] SHIN S, WANGENSTEEN K J, TETA-BISSETT M, et al. Genetic lineage tracing analysis of the cell of origin of hepatotoxin-induced liver tumors in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64(4): 1163-1177. DOI: 10.1002/hep.28602.
- [48] DHAR D, ANTONUCCI L, NAKAGAWA H, et al. Liver cancer initiation requires p53 inhibition by CD44-enhanced growth factor signaling[J/OL]. *Cancer Cell*, 2018, 33(6): 1061-1077[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005359/>. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.05.003.
- [49] KUMAR D P, SANTHEKADUR P K, SENESHAW M, et al. A regulatory role of apoptosis antagonizing transcription factor in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Hepatology*, 2019, 69(4): 1520-1534[2019-10-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6440548/>. DOI:10.1002/hep.30346.

[收稿日期] 2019-11-29

[修回日期] 2019-12-20

[本文编辑] 党瑞山