

Kupffer细胞在原发性肝癌发病机制中的作用

张 剑¹, 朱 珠², 龚建平^{2*}

¹重庆市璧山区妇幼保健院, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院, 肝胆外科, 重庆

Email: *gongjianping11@126.com

收稿日期: 2021年3月19日; 录用日期: 2021年4月15日; 发布日期: 2021年4月22日

摘 要

近年来, 由于与肿瘤有关的巨噬细胞这一新概念的产生和出现, 人们开始愈来愈多地关注巨噬细胞在肿瘤的形成及其演变过程中所起到的作用。Kupffer细胞作为一类位于肝脏中的特殊巨噬细胞, 是天然免疫系统的组成部分, 由血液中的单核细胞黏附在肝窦壁上进行分化形成。在特殊的生理条件下, 可以通过吞噬作用来快速清除血循环中的异物颗粒或红细胞; 而在病理状态下, 则能够促进肝脏内的星状细胞的激活, 进而增强和促进肝脏组织的纤维化。此外, 作为肝脏免疫细胞中的较重要的组分, Kupffer细胞在肝癌中的作用机制、以及基于Kupffer细胞的靶向治疗一直都受到人们的广泛关注。本文就目前已有的研究, 综述了肝癌中Kupffer细胞的作用机制及其靶向治疗。

关键词

原发性肝癌, Kupffer细胞, 靶向治疗, 综述

Effect of Kupffer Cells in the Pathogenesis of Primary Liver Cancer

Jian Zhang¹, Zhu Zhu², Jianping Gong^{2*}

¹Chongqing Bishan District Maternal and Child Health Care Hospital, Chongqing

²Department of Hepatological Surgery, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Email: *gongjianping11@126.com

Received: Mar. 19th, 2021; accepted: Apr. 15th, 2021; published: Apr. 22nd, 2021

Abstract

In recent years, with the introduction of the concept of tumor-associated macrophages, the role of

*通讯作者。

macrophages in tumorigenesis and development has been paid more and more attention. As a special kind of macrophages located in the liver, Kupffer cells are an important component of the innate immune system, which are differentiated by blood monocytes adhering to the hepatic sinusoid wall. In physiological environment, foreign body particles or red blood cells in blood circulation can be removed by phagocytosis; in pathological condition, hepatic stellate cells can be activated and liver fibrosis can be promoted. In addition, as an important component of liver immune cells, the mechanism of Kupffer cells in liver cancer and the targeted therapy based on Kupffer cells have been widely concerned. Based on the existing studies, this paper reviews the mechanism of action and targeted therapy of Kupffer cells in hepatocellular carcinoma.

Keywords

Primary Liver Cancer, Kupffer Cells, Targeted Therapy, Review

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝细胞肝癌(HCC)作为原发性肝癌中最常见的一种类型,起源自肝实质细胞,是一类恶性肿瘤。HCC已经被认为是目前全世界第七大常见的癌症,也是导致癌症患者死亡的第二大常见病因[1][2]。目前我国,由于乙型肝炎病毒(hepatitis b virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis c virus, HCV)的传播和流行, HCC 的平均发病率和疾病死亡率还是持续地在增加,每年平均死于 HCC 的病人大约有 11 万左右,其病死率已经逐渐上升到了农村及城市恶性肿瘤病死亡率的第一位与第二位[3]。相关危险因素中比较常见的包括有出生、性别、肝硬化、肝炎病毒、黄曲霉毒素过量暴露、吸烟、饮酒、食物中毒、过量的酒精摄入、肥胖、非酒精性脂肪性肝病、II 型妊娠糖尿病、雌激素 - 孕激素避孕药、铍、钷 232 及衰变物[4]。肝硬化后大多都会继发成肝癌,慢性肝病例如肝脏炎性疾病与肝纤维化等也在肝癌的发展及其预后中起重要作用。

Kupffer 细胞是一类分布在肝脏的特殊巨噬细胞,是肝细胞正常生长的微环境中的重要组成部分,位于肝脏窦状隙,粘附于血管内皮细胞,其数目大约为肝脏非实质性细胞的 35%,占到了全身各器官和组织中所有巨噬细胞的 80%~90% [5]。它们是人类机体免疫系统的重要组成部分,与其它的免疫物质一起形成了一道重要的天然免疫屏障。近几年来,越来越多的与 Kupffer 细胞有关的研究均显示其对于治疗肝炎、肝纤维化、肝肾功能障碍以及肝癌等疾病的早期发生和诊断中都有着重要的影响[6]。

2. Kupffer 细胞与肝纤维化

肝脏的纤维化是一种病理生理变化的过程,泛指各类致病性因素所引起的细胞和肝脏内部结缔组织的异常增生。任何肝脏的损伤在肝功能修复和愈合过程中均会出现纤维化的过程,如果导致肝脏损伤的影响因素长期不能彻底去除,纤维化的过程长期持续就有很大概率会演变为肝硬化和肝癌[7]。肝纤维化引起的慢性门静脉高压是导致临床并发症产生的主要原因,包括水分代偿失调、出血事件和肝性脑病;肝纤维化的发展决定了对病患的后期生活质量和预后。肝脏在纤维化的发展过程中,逐渐积聚的细胞外基质(ECM)会对整个肝脏的生理和组织结构产生损害。病理性、中毒性、代谢性或其他各种病毒性疾病都有可能都会导致肝细胞功能受损和免疫细胞浸润,从而促进肝内的星状细胞(HSCs)向产生胶原的肌成纤维细胞的转化[8]。生理上参与了组织修复,在短期损伤后,这一过程被抗纤维化机制所平衡,从而导致

肌成纤维细胞失活或凋亡和瘢痕消退。相反,在慢性肝病中,促纤维化和抗纤维化机制的失衡会导致增殖、收缩和迁移的肌成纤维细胞持续激活,从而导致 ECM 的过度产生[7]。因此,肝纤维化后期肝脏是进入抗纤维化瘢痕溶解阶段或是进入不受抑制的促纤维化阶段主要受非实质细胞调节,即取决于 Kupffer 细胞和其他免疫细胞。

巨噬细胞是肝组织非实质细胞群中最大的一类,在肝炎和肝纤维化中扮演重要角色。肝巨噬细胞主要由定居于肝脏的 Kupffer 细胞和骨髓单核细胞来源的巨噬细胞这两种细胞组成[9]。Kupffer 细胞的活化和骨髓单核细胞来源的巨噬细胞的募集可以通过抑制细胞 ROS 释放产生抗病毒反应引起,也可由于脂肪积累而产生诱导的脂肪代谢信号触发。巨噬细胞常见表型为 M1 型和 M2 型, M1 为促炎性巨噬细胞,是通过经典活化途径激活的; M2 为免疫调节性巨噬细胞,则是通过非经典途径交替激活的。这两类巨噬细胞由不同的调控因子诱导,标记和功能活性的表现也不相同。M1 细胞能分泌一种富含包括肿瘤坏死因子- α (TNF α)、白细胞介素 6 (IL-6)和白细胞介素 1 β (IL-1 β)在内的促炎性细胞因子,能够在引发人体的各种炎症反应中直接起到主导作用;它们构成了人体先天免疫系统的第一道防线,吞噬、破坏外来病原体,激活 T 细胞以启动适应性免疫反应。而 M2 所表达的两种抗炎介质(IL-4、IL-1),在血管生成、抗炎因子分泌及促进组织修复和伤口修复痊愈等多个方面都具有重要的作用。Kupffer 细胞作为一种主要位于肝窦内的特殊的巨噬细胞,也可以像上述那样分为 M1 和 M2 两型。虽然很难明确地将这种二分法归类到促纤维化或抗纤维化作用中,但大量研究表明,不同的细胞亚群共存于肝脏,与不同的纤维化阶段有关[7][8]。损伤早期巨噬细胞数量的减少能够减少肌成纤维细胞的数量、减轻炎症和瘢痕形成的程度;相反,恢复过程中巨噬细胞的减少则会导致 ECM 降解不成功和修复效率降低。

目前,现有的研究已经充分证实 HSC 在肝纤维化过程中起重要作用,既往亦有研究表明 Kupffer 细胞在肝纤维化的形成及其后的消散过程中起重要作用[9]。在肝脏损伤的早期阶段, Kupffer 细胞迅速分泌 IL-1 β 、肿瘤细胞生长因子 α 、趋化因子(C-C 基序)配体 2 (CCL2)和配体 5 (CCL5),从而激活肝星状细胞并迅速募集到大量单核细胞来源的巨噬细胞及其他免疫细胞,单核细胞向肝脏的浸润主要由 CCR2 及其配体 CCL2 控制。促炎细胞的募集是肝脏炎症的主要驱动力,炎症细胞和肝星状细胞的相互作用刺激会导致促肝纤维化状态的持续和放大[9]。激活的 Kupffer 细胞可以通过分泌细胞因子刺激 HSCs,促进 HSC 产生巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素和其他细胞因子,来维持 Kupffer 细胞促进肝纤维化的活性。HSCs 被激活后还能通过分泌促炎和趋化分子以及分泌 ECM 来调节免疫细胞的募集,ECM 能构成白细胞迁移和滞留的网状结构。此外, Kupffer 细胞的激活还能增加了 HSCs 中 NF-KB 的活性,从而进一步促进了促炎细胞因子的分泌。不同的研究还描述了 HSCs 通过表达粘附分子(ICAM-1, VCAM-1)与免疫细胞直接相互作用,导致促纤维化反应的持续和放大[10]。最近有研究发现钙粘蛋白-11 (CDH-11)介导巨噬细胞与肌成纤维细胞的粘附,以及一个由 TGF- β 介导产生促纤维化作用的位点。还有研究报道了 HSCs 和 Kupffer 细胞之间相互刺激的另一个例子,他们证明 CXCL6 能刺激 Kupffer 细胞,进而通过表皮生长因子受体依赖的途径释放 TGF- β 而在肝纤维化中发挥重要作用。

3. 肝癌中 Kupffer 细胞的作用机制

肝癌是我国高发的,危害极大的恶性肿瘤,我国肝癌的病死率位居肿瘤第二位,仅次于肺癌[11]。肿瘤微环境作为保证肿瘤细胞生长特性的必要条件,在肝癌的发生、发展和侵袭过程中均可产生作用:肿瘤微环境可以促进或限制肝癌细胞的生长,影响肝癌的治疗效果和预后情况等。肿瘤微环境的主要细胞成分有肿瘤细胞、肝癌干细胞、肿瘤浸润性淋巴细胞、肿瘤相关成纤维细胞、HSCs、巨噬细胞、Kupffer 细胞、NK 细胞、内皮细胞和树突状细胞等;其细胞成分中主要包含 miRNA 和可溶性蛋白质如趋化因子、细胞因子等。肿瘤微环境可以介导 HCC 的免疫调节、炎症反应和细胞间交流作用,参与肿瘤的形成和发

展,并直接导致了肝癌的高度异质性。近年来,已有的越来越多的研究都表明 Kupffer 细胞在肝癌发生及发展中都具有重要意义。

3.1. Kupffer 细胞的抗肿瘤作用

在机体抗肿瘤反应中, Kupffer 细胞起着重要作用,它通过自身的凋亡维持抗肿瘤活性。目前,已有研究证实肝癌中 Kupffer 细胞的数量明显减少,且随着肝癌组织分化程度的降低, Kupffer 细胞的数量还有减少的趋势[12]。 Kupffer 细胞在 HCC 组织中的面积也明显小于非癌组织中的面积,并且随着 HCC 组织分化程度的降低, Kupffer 细胞面积也有减小的趋势。此外,还有研究表明,给大鼠注射巨噬细胞抑制剂钆可以减少 Kupffer 细胞的数量,同时使得门脉内注射肿瘤细胞诱导的肿瘤结节的数量增加[12]。这些结果表明 Kupffer 细胞的减少与肿瘤的进展有关。

作为一种特殊类型的巨噬细胞, Kupffer 细胞的抗肿瘤作用模式与巨噬细胞的经典作用模式具有许多共性和相似之处,包括吞噬作用、抗体的呈递、ADCC 作用、相关细胞免疫因子的分泌等,从而发挥抗肿瘤的效果。来自胃肠道的细菌内毒素脂多糖可以使肝脏中的 Kupffer 细胞激活并极化,被活化的 M1 型 Kupffer 细胞则是通过吞噬作用去吞噬肿瘤细胞,再通过胞内的裂解酶结合所吞噬的肿瘤细胞,并将其杀灭在细胞内。目前已有研究将那些标记了荧光素的肿瘤细胞直接注入活体的血液循环,追踪荧光素标记的肿瘤细胞,发现其很快就出现在 Kupffer 细胞中,并且在这些 Kupffer 细胞中的溶酶体中可以找到大量的标记物,进一步验证 Kupffer 细胞对肿瘤细胞的吞噬和消灭作用[13]。在进行人体内的免疫和抗肿瘤过程中, Kupffer 细胞与肿瘤细胞的主要分子结合后,向 T 细胞和辅助 T 细胞提呈抗原,这个作用过程可以使机体更有效地识别和杀灭肿瘤细胞。 Kupffer 细胞活化后大量地产生和分泌细胞因子,其中, M1 型细胞主要产生炎性细胞因子,能够迅速有效的杀死各种入侵的微生物并且迅速激活机体的适应性免疫系统;同时,这些具有氧化作用的炎性细胞因子还能诱导 Kupffer 细胞发生凋亡或极化为 M2 型细胞,进而可以抑制和缓解机体的炎症反应,达到避免炎症作用对机造成过度损伤的作用。 M1 型细胞通常是以分泌活性氧类和氮中间体的方式直接杀死肿瘤细胞,也能够通过分泌 TNF- α 和 IL-1 等细胞因子,募集细胞毒性 T 细胞杀伤肿瘤细胞; TNF- α 对血管内皮细胞具有直接杀伤作用,可以直接造成局部单核巨噬细胞免疫系统激活,增强 NK 细胞的细胞毒作用,使其对肿瘤细胞的杀伤作用能够得到显著的提高[14] [15]。

3.2. Kupffer 细胞促进肝癌的发生

3.2.1. 促进肝星状细胞活化

Kupffer 细胞可以促进 HSCs 的活化,进而产生 ECM,促进人体肝脏的炎症反应及纤维化[14]。肝癌的发生往往与肝组织的炎症反应和病毒感染有关。在肝癌早期的发生和进展过程中“炎症反应-组织修复”这一恶性循环起到了重要作用。 Kupffer 细胞是肝脏组织细胞内发生炎症反应的一种关键介质, M2 型 Kupffer 细胞通过高表达 TGF- β 1 激活 HSCs,活化的 HSCs 分泌 ECM 进而促进肝纤维化。当机体处于正常状态时 ECM 的产生与其降解始终保持着一个动态的平衡,肝纤维化时这种平衡被打破,使得 ECM 开始堆积,肝脏从正常转化为肝纤维化或肝癌。同时, ECM 的大量堆积,还可能引起局部缺氧、产生炎症微环境,降低机体有效识别并杀死肝癌细胞的几率。

3.2.2. 分泌促炎介质

Kupffer 细胞能在被病毒感染的人体肝脏组织中,作为一种抗原提呈细胞分泌促炎的介质,破坏正常肝脏细胞,为恶性肿瘤生长发育提供了环境[16]。当肝脏发生损伤或出现炎症时, Kupffer 细胞会被活化,释放出大量超氧化物和活性氧,其肝脏的组织和细胞以及其基因产生的毒性作用,会致使大量肝细胞死亡和大量活肝细胞增殖,成为在人体肝癌形成和演变过程中的重要促进因子。

3.2.3. 分泌促血管生长因子

Kupffer 细胞能够分泌一种促血管生长因子, 维持肿瘤的血供。与正常组织相比, 肿瘤组织的代谢更为活跃, 因此需要更丰富的血供来维持生存。在肝癌生长的肿瘤微环境中, M2 型 Kupffer 细胞会被微环境内的细胞活化, 其在活化后可以分泌许多促血管生长的因子, 如成纤维细胞生长因子、PDGF、血管生成趋化因子、TGF- β 和 VEGF, 促进了肿瘤周围异常血管的大量增生[17]。

3.2.4. α 1-肾上腺素能受体(α 1-ARs)

Kupffer 细胞的 α 1-肾上腺素能受体(α 1-ARs)可以通过交感神经的作用, 促进肿瘤的发生和转移[18]。肝癌多见于慢性炎症后的肝硬化, 而在进展期的肝硬化中交感神经系统(SNS)异常活跃, 交感神经的支配在肝癌的发生中起重要作用。研究发现, 高密度的交感神经纤维和 Kupffer 细胞的 α 1-ARs 与 HCC 的预后不良有关, 去交感神经或阻断 α 1-ARs 可降低二乙基亚硝胺诱导的肝癌发生及进展; 进一步研究后发现, SNS 通过激活 Kupffer 细胞的 α 1-ARs 促进其活化, 维持炎症微环境, 从而促进肝癌的发生[18]。

4. Kupffer 细胞的靶向治疗

4.1. LncRNAFTX

非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种常见的疾病, 泛指除外酒精和其他明确的损害因素所致的肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 与人体胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的获得性代谢应激性肝损伤[19]。NAFLD 在肥胖和代谢性症候群进一步全球化的背景下, 已经逐渐成为欧美等发达国家慢性肝病患者发病的重要原因[20]。NAFLD 可直接导致失代偿期肝硬化和肝细胞癌的发生。长非编码 RNA (LncRNAs)通常是泛指一类本身核苷酸(AA)总数超过 200 个的非编码 RNA。越来越多可靠的临床证据分析显示, LncRNAs 与当前包括肝癌在内的许多恶性肿瘤的临床进展密切相关。最近就有研究指出, 在 NAFLD 向肝癌转化的过程中, LncRNAFTX 的表达和 M1/M2 型 Kupffer 细胞比例下调[21]。增加 FTX 的表达可以通过靶向小染色体维持蛋白 2 和 miR-347a 来抑制肝癌的进展。进一步研究后发现, 在 NAFLD 转化为 HCC 的过程中, FTX 的增加能抑制肝癌的生长, 改善肝损伤, 促进 Kupffer 细胞的 M1 极化, 而 FTX 的这些作用均可被 Kupffer 细胞的失活所逆转。在体外实验中, 也发现了 FTX 促进了 Kupffer 细胞 M1 极化[21]。因此, LncRNAFTX 也许能成为治疗 NAFLD 引起的肝癌的新的生物标志物。

4.2. TIM-3

肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)在肿瘤微环境中是最为丰富的细胞成分, 在机体的免疫抑制中起着主导作用, 在肝癌的生长和转移中也扮演着重要的角色[22]。既往研究表明, TAMs 主要极化为 M2 样表型, 能响应不同的肿瘤源性信号(如 IL-10 和 TGF- β)而激活。在肿瘤免疫抑制中, TAMs 发挥作用的途径主要是与基质细胞和肿瘤细胞作用。T 细胞介导的免疫反应中, T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白-3 (TIM-3)被认为是负性调节的一个关键因子。最近有研究证实, 在肿瘤中 TIM-3 的表达与 TIL 中的免疫抑制有很强的相关性, 阻断 TIM-3 途径增强了肝癌的 T 细胞介导的抗肿瘤免疫[23]。TIM-3 能通过 Toll 样受体-4 信号有效地负调控巨噬细胞的活化, 另一方面, TIM-3 还有助于诱导巨噬细胞的活化, 促进过氧化氢、一氧化氮等的产生, 以清除侵入的病原体。在 HCC 患者外周血单个核细胞和 TAMs 中 TIM-3 的表达明显增多。TIM-3 在单核细胞/TAMs 中的表达与肝癌患者的肿瘤分级、生存期差密切相关[23]。在巨噬细胞 TIM-3 受干扰的情况下, 巨噬细胞的交替激活会受到显著的抑制, 肝癌细胞的体内外生长进而也会受到抑制。阻断 IL-6 可逆转 TIM-3 介导的肝癌细胞体外生长效应。TIM-3 在肝细胞癌中 TAMs 的微环境诱导激活中起关键作用, 对 TIM-3 进行干扰也许能在肝癌治疗中发挥很大作用。

4.3. B7-H1/PD-1 轴

B7-H1 是最近发现的一种 B7 家族成员, 它与其受体之一的程序性死亡-1 (PD-1) 一起参与了多种免疫病理过程[24]。在 HCC 患者肿瘤组织中, Kupffer 细胞上 B7-H1 的表达比周围非肿瘤肝组织高, 可能与细胞存活率相关。CD8+CTL 是作用于肿瘤细胞的主要效应细胞, 肿瘤组织中 CD8+T 细胞浸润的程度能作为预测肝癌复发和分期的独立指标, 在肿瘤微环境中 CD8+T 细胞可能会发生功能失调或功能衰竭。研究发现, 阻断 Kupffer 细胞 B7-H1 与 PD-1+CD8+T 细胞的相互作用, 能恢复效应性 T 细胞功能[25]。而在肝癌患者中, Kupffer 细胞能通过 B7-H1/PD-1 作用抑制 T 细胞, 提示针对这一途径的靶向治疗是提高人肝癌 T 细胞免疫的一种有前景的治疗途径。B7-H1/PD-1 轴参与了肝癌的免疫抑制, 阻断这一途径具有重要的治疗意义。

5. 总结与展望

肝细胞肝癌的发生起源自慢性肝脏损伤、酒精性肝病等能导致肝炎的因素, 中间经历肝纤维化、肝硬化等阶段, 最后将转变为肝癌。在现有的医疗条件下, 肝癌的治疗效果及预后并不理想。Kupffer 细胞是机体内单核 - 巨噬细胞体系的重要组成部分, 其在慢性肝炎和炎症的修复中起着非常大的作用。近年来, Kupffer 细胞和肝癌治疗的研究越来越深入, 从肝癌的起源、发展、转移到治疗和预后全过程都有相关研究。目前已发现较多 Kupffer 细胞作用于肝癌的机制。然而, 在肝癌的肿瘤微环境中, Kupffer 细胞的作用还亟待更多的研究来验证, 并且应用于临床, 为未来肝癌的预防与治疗提供更多更优的方案。

参考文献

- [1] Frager, S.Z. and Schwartz, J.M. (2020) Hepatocellular Carcinoma: Epidemiology, Screening, and Assessment of Hepatic Reserve. *Current Oncology*, **27**, S138-S143. <https://doi.org/10.3747/co.27.7181>
- [2] Kulik, L. and El-Serag, H.B. (2019) Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **156**, 477-491. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>
- [3] McGlynn, K.A., et al. (2020) Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*, **73**, 4-13.
- [4] Baecker, A., Liu, X., La Vecchia, C., et al. (2018) Worldwide Incidence of Hepatocellular Carcinoma Cases Attributable to Major Risk Factors. *European Journal of Cancer Prevention*, **27**, 205-212. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000428>
- [5] Tacke, F. (2017) Targeting Hepatic Macrophages to Treat Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, **66**, 1300-1312. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.026>
- [6] Stahl, E.C., Haschak, M.J., Popovic, B., et al. (2018) Macrophages in the Aging Liver and Age-Related Liver Disease. *Frontiers in Immunology*, **9**, 2795. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02795>
- [7] Roehlen, N., Crouchet, E. and Baumert, T. (2020) Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells*, **9**, 875. <https://doi.org/10.3390/cells9040875>
- [8] Parola, M. and Pinzani, M. (2019) Liver Fibrosis: Pathophysiology, Pathogenetic Targets and Clinical Issues. *Molecular Aspects of Medicine*, **65**, 37-55. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.09.002>
- [9] Slevin, E., Baiocchi, L., Wu, N., et al. (2020) Kupffer Cells: Inflammation Pathways and Cell-Cell Interactions in Alcohol-Associated Liver Disease. *The American Journal of Pathology*, **190**, 2185-2193. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.014>
- [10] Meng, D., Qin, Y., Lu, N., et al. (2019) Kupffer Cells Promote the Differentiation of Adult Liver Hematopoietic Stem and Progenitor Cells into Lymphocytes via ICAM-1 and LFA-1 Interaction. *Stem Cells International*, **2019**, Article ID: 4848279. <https://doi.org/10.1155/2019/4848279>
- [11] Yuan, D., García-Beccaria, M. and Heikenwalder, M. (2017) Intrinsic and Environmental Factors in Intrahepatic Cholangiocarcinoma Development. *Oncoscience*, **4**, 117-119. <https://doi.org/10.18632/oncoscience.365>
- [12] Tsujimoto, T., Kuriyama, S., Yamazaki, M., et al. (2001) Augmented Hepatocellular Carcinoma Progression and Depressed Kupffer Cell Activity in Rat Cirrhotic Livers. *International Journal of Oncology*, **18**, 41-47. <https://doi.org/10.3892/ijco.18.1.41>

- [13] Lahmar, Q., Keirsse, J., Laoui, D., *et al.* (2016) Tissue-Resident versus Monocyte-Derived Macrophages in the Tumor Microenvironment. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1865**, 23-34. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2015.06.009>
- [14] Wan, J., Benkdane, M., Teixeira-Clerc, F., *et al.* (2014) M2 Kupffer Cells Promote M1 Kupffer Cell Apoptosis: A Protective Mechanism against Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **59**, 130-142. <https://doi.org/10.1002/hep.26607>
- [15] Ma, P.F., Gao, C.C., Yi, J., *et al.* (2017) Cytotherapy with M1-Polarized Macrophages Ameliorates Liver Fibrosis by Modulating Immune Microenvironment in Mice. *Journal of Hepatology*, **67**, 770-779. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.022>
- [16] Shan, Z. and Ju, C. (2020) Hepatic Macrophages in Liver Injury. *Frontiers in Immunology*, **11**, 322. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00322>
- [17] Sun, Y.Y., Li, X.F., Meng, X.M., *et al.* (2017) Macrophage Phenotype in Liver Injury and Repair. *Scandinavian Journal of Immunology*, **85**, 166-174. <https://doi.org/10.1111/sji.12468>
- [18] Huan, H., Wen, X., Chen, X., *et al.* (2017) Sympathetic Nervous System Promotes Hepatocarcinogenesis by Modulating Inflammation through Activation of Alpha1-Adrenergic Receptors of Kupffer Cells. *Brain, Behavior, and Immunity*, **59**, 118-134. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.08.016>
- [19] Byrne, C.D. and Targher, G. (2015) NAFLD: A Multisystem Disease. *Journal of Hepatology*, **62**, S47-S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>
- [20] Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., *et al.* (2018) Global Burden of NAFLD and NASH: Trends, Predictions, Risk Factors and Prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **15**, 11-20. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- [21] Wu, H., Zhong, Z., Wang, A., *et al.* (2020) LncRNA FTX Represses the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease to Hepatocellular Carcinoma via Regulating the M1/M2 Polarization of Kupffer Cells. *Cancer Cell International*, **20**, 266. <https://doi.org/10.1186/s12935-020-01354-0>
- [22] Ngambenjawang, C., Gustafson, H.H. and Pun, S.H. (2017) Progress in Tumor-Associated Macrophage (TAM)-Targeted Therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **114**, 206-221. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.04.010>
- [23] Yan, W., Liu, X., Ma, H., *et al.* (2015) Tim-3 Fosters HCC Development by Enhancing TGF- β -Mediated Alternative Activation of Macrophages. *Gut*, **64**, 1593-1604. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307671>
- [24] Yu, L., Wang, Y., Shao, S., *et al.* (2015) B7-H1/PD-1 Blockade Therapy in Urological Malignancies: Current Status and Future Prospects. *Tumori*, **101**, 549-554. <https://doi.org/10.5301/tj.5000326>
- [25] Wu, K., Kryczek, I., Chen, L., *et al.* (2009) Kupffer Cell Suppression of CD8+ T Cells in Human Hepatocellular Carcinoma Is Mediated by B7-H1/Programmed Death-1 Interactions. *Cancer Research*, **69**, 8067-8075. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-0901>