

Kupffer细胞免疫学功能研究进展

廖朝兴¹, 赵敏杰², 龚建平^{2*}

¹重庆西南铝医院肝胆外科, 重庆

²重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆

Email: 191659683@qq.com, *gongjianping11@126.com

收稿日期: 2021年2月11日; 录用日期: 2021年3月1日; 发布日期: 2021年3月16日

摘要

Kupffer细胞为肝脏中的特殊巨噬细胞, 具有清除血液中的外来抗原、抗原-抗体复合物和细胞碎片等物质的作用。Kupffer细胞免疫功能主要在肝脏中发挥作用, 近年的研究发现其免疫功能发挥与激发机制与多因素相关, 且发挥着不同的作用。本文通过研究现有的文献与成果, 综合分析后来阐述总结Kupffer细胞的免疫机制以及近年来其在免疫学功能上的研究进展, 为以后的研究提供一定的理论参考。

关键词

Kupffer细胞, 免疫学功能, 免疫机制

Research Progress on Immune Function of Kupffer Cells

Chaoxing Liao¹, Minjie Zhao², Jianping Gong^{2*}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, Southwest Aluminum Hospital, Chongqing

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

Email: 191659683@qq.com, *gongjianping11@126.com

Received: Feb. 11th, 2021; accepted: Mar. 1st, 2021; published: Mar. 16th, 2021

Abstract

Kupffer cells are special macrophages in the liver and have the function of removing foreign antigens, antigen-antibody complexes and cell fragments in the blood. Kupffer cellular immune function mainly plays a role in the liver. In recent years, it has been found that its immune function is related to the excitation mechanism and many factors, and plays different roles. By studying the

*通讯作者。

existing literature and achievements, this paper summarizes the immune mechanisms of Kupffer cells and its research progress in immunological function in recent years, which provides some theoretical reference for future research.

Keywords

Kupffer Cells, Immune Function, Immune Mechanism

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

Kupffer 细胞又称库普弗细胞, 其于 1876 年被 Karl Wilhelm von Kupffer 发现, 并被误认为只是肝脏细胞的一部分; 1898 年由 Tadeusz Browicz 确认, Kupffer 细胞为巨噬细胞。目前认为大多数的 Kupffer 细胞起源于胚胎巨噬细胞, 它的发育来自于骨髓, 由前单核细胞、原单核细胞、单核细胞发育而来, 再由血液中的单核细胞在肝窦壁中进一步发育为 Kupffer 细胞。医学生对其本体的研究可以追溯于上世纪 90 年代, 但对其免疫功能的研究只于近些年有可查文献, 以下是对关于其研究的文献及进展综述。

2. Kupffer 细胞的起源

1876 年 Karl Wilhelm von Kupffer 于肝脏中发现星状细胞, 由于当时的研究手段及实验设备的局限性, 其将此类星状细胞定义为肝脏细胞的一种, 不具有其他的特殊功能。1898 年, 波兰科学家 Tadeusz Browicz 进一步对“星状肝脏细胞”进行了鉴定, 确认了其巨噬细胞[1]。随着科学技术及医疗手段的进步, Wisse 等人于 1974 年利用电镜和过氧化酶染色进行鉴定确认, 进一步证实了“星状肝脏细胞”为巨噬细胞, 将其命名为 Kupffer 细胞。

早些年的研究认为 Kupffer 细胞的发育来自于骨髓, 由前单核细胞、原单核细胞、单核细胞发育而来, 再由血液中的单核细胞在肝窦壁中进一步发育为 Kupffer 细胞。而近些年的研究发现[2], 在对肝脏进行切除后, 其会随着残余肝脏细胞的生长进行自我繁殖。在对一些肝脏移植和骨髓移植的病例研究中发现, 骨髓中的前单核细胞、原单核细胞、单核细胞均没有出现增长繁殖时就已经存在了 Kupffer 细胞, 并且发生了完整的抗原呈递过程[3]。上述发现都证明了 Kupffer 细胞具有自我繁殖功能, 且具有免疫学功能并参与了抗原呈递的过程[4]。Liddiard 等人将肝脏组织中具有分化功能的造血干细胞提取出来, 并在不受人体影响的环境下进行诱导分化, 成功将其诱导为 Kupffer 细胞, 进一步证实了 Kupffer 细胞具有自我繁殖的功能。2007 年, Klein 等人发表的文献中提到, Kupffer 细胞的分化来源有两种途径, 由这两种途径分化而来的 Kupffer 细胞在炎症反应中发挥着不同的作用; 2014 年, Florent 等人发表文章, 他们认为人体在出生前对应的组织中就存在具有生长发育为巨噬细胞潜能的细胞。2015 年 Bleriot C 等人研究提出, 由单核细胞增长分化而来的 Kupffer 细胞在对损伤组织进行修复以及抗细菌感染中起着重要作用[5]。Kupffer 细胞中胚胎起源的巨噬细胞数量最多, 2020 年 Andrey Elchaninov 等人使用免疫表型、基因表达谱、蛋白质组和 microRNA 池来比较 Kupffer 细胞和单核细胞, 观察到的差异没有显示 Kupffer 细胞为纯 M2 型巨噬细胞, 也没有说明单核细胞具有纯 M1 型巨噬细胞的特征; 且单核细胞表现出高可塑性和对病原体相关分子模式的敏感性, 相反肝脏巨噬细胞明显参与了特定器官功能的调控[6]。通过对以上学者的研究成果及文献的总结发现, 不同来源增长分化而成的 Kupffer 细胞在免疫学当中发挥着不同的功能。

3. Kupffer 细胞的形态特征

Kupffer 细胞又称肝巨噬细胞, 存在于肝血窦腔中, 是单核 - 巨噬细胞系统的重要成员。Kupffer 细胞具有活跃的变形运动功能, 其形态不规则, 常以板状或丝状伪足附着在内皮细胞表面, 或是伸出伪足到窦周隙内[7]。2016年, 孙超等人用 F4/80 抗体免疫荧光技术观察 Kupffer 细胞的形态学特征, 发现 Kupffer 细胞呈梭形或多角形等典型形态特征[8]。同年, Ricardo Marcos 等人用免疫组织化学与基于设计的体视学的方法在雄性和雌性大鼠标本之间测量到 Kupffer 细胞参数(总细胞数、每克细胞数和平均细胞体积等)的差异, 记录了迄今为止在大鼠肝脏, 存在于在 Kupffer 细胞的未知的形态性别二型性, 这些差异可能解释了雌性肝脏更高的再生潜能, 并为将大鼠肝脏视为两性器官的论点提供了依据[9]。2017 年, Joanna Maria Lotowska 等人对 14 例临床病理诊断为自身免疫性肝炎(Autoimmune Hepatitis, AIH)的儿童进行肝活检, 并进行超微结构分析, 发现在所有 AIH 患儿中, 超微结构显示窦状血管内的细胞发生改变, 尤其是 Kupffer 细胞和内皮细胞, 在 10/14 的 AIH 患者中, 窦状 Kupffer 细胞的胞浆含有特征性的玻璃样液滴内含物, 内容物呈圆形, 边界分明, 含有均匀的物质和明显的半透明区域, 由此得出 Kupffer 细胞中具有玻璃样外观的特征性胞浆液滴的超微结构鉴定为本病的诊断提供了新的形态学特征的结论[10]。

综合的研究发现, Kupffer 细胞在生理状态和病理状态下形态有所变化, 这样的变化可以为病理学诊断提供形态学依据; 不仅如此, Kupffer 细胞在不同性别之间也有数量及形态的发现的发现, 为今后研究者们对 Kupffer 细胞的研究提供了新的方向。

4. Kupffer 细胞的免疫学功能

通过对近些年研究 Kupffer 细胞的文献总结发现, 不同分化途径的 Kupffer 细胞的免疫功能以及发挥功能的途径不同[11]。以此为基础, 深入对有关 Kupffer 细胞免疫功能的文献进行研究总结发现, 其具有吞噬清除病原体、激活适应性免疫、促进肝细胞再生、抗肿瘤以及刺进肿瘤发展等免疫功能, 具体综述如下。

4.1. 吞噬清除病原体

2014 年, Rao R R、Long JZ 等人于其文章中提出, Kupffer 细胞潜伏于血管内壁的周围且能对血液中的病原体做出快速反应, 唤醒人体的免疫系统[12]。在人体血液循环吸引中, 肝脏血液流动速度相对缓慢, 这为 Kupffer 细胞的反应提供了充足的时间, 其捕获血液中的病原体后并与相应的受体结合发生反应, 通过这样的方式唤起人体的免疫系统, 对病原体进行吞噬清扫工作[13]。Zemp FJ、Waterhouse CC 等人于同年在文献中提出, Kupffer 细胞不仅能够通过唤醒人体的免疫系统来清除病原体, 还可以通过其他途径清除病原体, 且其在炎症反应的前后期具有不同的作用: 在炎症反应的前期, 其主要通过附着与李斯特杆菌上来募集中性粒细胞, 使两者相互作用从而达到清除病原体的目的; 在炎症反应后期, 其发挥着粘连附着作用, 以此来捕获凋亡的中性粒细胞来降低炎症反应[14]。Evangelos Triantafyllou 等人研究了 PD-1/PD-L1 通路在对乙酰氨基酚(APAP)诱导的急性肝损伤中调节 Kupffer 细胞炎症和抗菌反应的作用, 通过活体成像和流式细胞术, 发现肝损伤小鼠体内 Kupffer 细胞的细菌清除受损和系统性细菌播散, 且 PD-1 阳性的 Kupffer 细胞的基因表达谱显示免疫抑制和减少病原体反应。该研究描述了 PD-1/PD-L1 轴在肝损伤后抑制 Kupffer 细胞和单核细胞抗菌反应中的作用, 并提出抗 PD-1 免疫治疗作为一种降低 ALF 感染易感性的策略的建议[15]。

4.2. 激活适应性免疫

机体的免疫应答分为固有免疫应答和适应性免疫应答, 适应性免疫应答包括细胞免疫和体液免疫,

其中细胞免疫应答主要由 T 淋巴细胞介导。2010 年, Lee WY、Moriarty T 等人在文献提出, Kupffer 细胞与 T 淋巴细胞有着很强的相关性, Kupffer 细胞在免疫应答中能激活自然杀伤 T 细胞(Natural killer T cells, NK-T), 并使其发生强烈的免疫反应[16]。2014 年, Carambia A 等人发表文章提出, Kupffer 细胞对于 T 淋巴细胞的激活具有一定作用, 但是反应并不强烈, 因此其在抗原呈递的过程中的作用较弱, 在激活适应性免疫应答方面未起到核心作用[17]。同年, Scholzel K 等人在对 Kupffer 细胞免疫功能的深入研究中发现, 在 γ 干扰素(Inter-Feron γ , IFN- γ)的刺激下 Kupffer 细胞与模式识别受体(Pattern Recognition Re-ceptors, PRP)协作, 迅速刺激 T 淋巴细胞发生快速的免疫反应, 发挥完整的抗原呈递过程, 从而能快速的激活适应性免疫反应的发生[18]。近来, Alexandre P Bénéchet 等人发现 Kupffer 细胞(并非乙型肝炎的天然靶点)的启动导致 CD8+ T 淋巴细胞分化为效应细胞, 形成密集的、分散在肝脏各处的静止细胞血管外簇[19]。

4.3. 促进肝细胞再生

2013 年, Furuya S 等人利用三氯化钆对 Kupffer 细胞进行去除后, 对大鼠的肝脏进行切除, 发现大鼠的肝细胞的再生速度要比正常状态下的再生速度短, 因此得出了 Kupffer 细胞会抑制肝细胞再生的结论[20]。2014 年, Yang J 等人的研究发现白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)能够与 Kupffer 细胞协同作用来促进肝细胞的再生, 缩短再生时间, 这同时与 Furuya S 等人的研究结论相矛盾[21]。同年, Murata S 等人对肝细胞再生的进一步研究中发现, 切除肝脏后受损的血小板可以促进 Kupffer 细胞分泌白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6), IL-6 在细胞的再生过程中可以通过刺激信号转导因子和转录因子从而来引导肝细胞的再生过程, 缩短肝细胞的再生时间[22]。2015 年, Yoshiya S 等人为验证 Kupffer 细胞对肝细胞再生的促进作用, 将大鼠进行 F13A 基因模板编码, 以此来移植其体内的血管紧张素 II 型受体蛋白及其内源性受体蛋白的分泌功能, 之后再对肝脏进行切除, 发现 Kupffer 细胞迅速大量分泌, 肝细胞再生时间相较于正常状态下时间大幅度缩短, 再度证明了 Kupffer 细胞对于肝细胞的再生具有一定的促进作用[23]。

4.4. 在抗癌与致癌中的作用

近来多项关于 Kupffer 细胞的研究发现, Kupffer 细胞在肝脏肿瘤的发生、进展、侵袭、转归过程中起重要作用。不同环境刺激下, Kupffer 细胞向经典活化巨噬细胞(M1 型巨噬细胞)和替代性活化巨噬细胞(M2 型巨噬细胞)极化的方向不同, 甚至是相互拮抗, 且极化的 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞功能各异。Kupffer 细胞在来自肠道细菌内毒素脂多糖等物质的作用下得以激活极化, 可通过 Tim3/Galectin-9、JAK/STAT、PI3K/Akt、C-Jun 氨基末端激酶(C-Jun N-terminal kinase, JNK)、Notch 及 B7-H3/STAT3 等信号通路成为 M1/M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞主要产生促炎性细胞因子如白细胞介素-1 (Interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)等组成人体固有免疫系统的第二道防线参与机体炎性反应, 并能吞噬、消灭外来病原体, 激活 T 细胞参与的适应性免疫应答。M2 型巨噬细胞能释放血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、血小板源性生长因子(Platelet Derived Growth Factor, PDGF)、转化生长因子- β (Transforming Growth Factor- β , TGF- β)和白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)等在血管生成、抗炎因子分泌及促进组织修复和伤口愈合方面起到重要作用[24]。在抗肿瘤方面, 活化的 M1 型巨噬细胞一方面发挥抗原提呈细胞(Antigen Presenting Cell, APC)的作用, 将肿瘤抗原提呈给 T 淋巴细胞及 T 淋巴细胞分化的亚群, 使得肿瘤细胞更高效的被特异性清除[25], 另一方面通过其吞噬功能将肿瘤细胞吞噬, 吞噬细胞内的溶解酶与肿瘤细胞结合后将肿瘤细胞杀死。活化的 M2 型巨噬细胞通过分泌释放血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)、血小板源性生长因子(Platelet Derived Growth Factor, PDGF)等介质促进肿瘤周围血管异常

增生,异常增生的血管为肿瘤细胞的生长提供了丰富的血供。有研究[26]表明与 M1 型巨噬细胞共培养会降低 HCC 细胞的活力、增殖、侵袭、迁移、耐药,但凋亡增加。与 M2 型巨噬细胞共培养产生了相反的结果。

综上, Kupffer 细胞以极化方式参与对肿瘤的免疫应答: M1 型巨噬细胞主要通过产生白细胞介素 12 (IL-12)、肿瘤坏死因子(TNF)等介质促进杀伤肿瘤细胞的反应,而 M2 型巨噬细胞主要通过分泌白细胞介素-10 (IL-10), 血管内皮生长因子(VEGF)等促进肿瘤发展。

5. 总结

Kupffer 细胞虽然于 1876 年就被发现,但是由于当时医疗及科技水平的限制,对于其归类的确定过程充满了曲折,后经过多方面的研究证实才确定其为巨噬细胞。而关于其免疫学功能的研究又是医学界较为新颖的课题,在以前的研究中并没有提供大量的理论参考,因此许多学者对于其免疫学功能的研究都持有不同的观点,认为其免疫学功能除了吞噬清除病原体、激活适应性免疫、促进肝细胞再生功能、抗癌及促进癌细胞发展之外还具有消除和阻断免疫系统激活等功能,由于对于这些功能研究的文献较少,本文没有做具体讨论。

总之, Kupffer 细胞属于机体具有重要功能的单核 - 巨噬细胞系统成员,其免疫功能的表达对于不同的炎症因子、细胞、组织等的不同,可能会呈现出不同的表达,对于抗原的呈递过程可能也会扮演者不同的角色。鉴于此,对于 Kupffer 细胞的后续研究的路途还很遥远,本文对前人的研究成果进行总结,为后续的研究发展提供一定的理论参考。

基金项目

国家自然科学基金(81971880, 31370753)。

参考文献

- [1] 毛德文, 裴燕燕, 王明刚. 大鼠 Kupffer 细胞分离、培养及永生化实现[J]. 大众科技, 2017, 19(12): 35-37.
- [2] 邓明华. IL-4 通过 STAT6-JMJD3 通路诱导 Kupffer 细胞 M2 极化减轻大鼠肝移植术后缺血再灌注损伤[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [3] 王敬元. SAHA 通过调节 Kupffer 细胞自噬减轻大鼠肝移植后缺血再灌注损伤的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [4] Zeng, T., Zhang, X.N. and Zhao, N. (2020) Diallyl Disulfide (DADS) Attenuated LPS-Induced Proinflammatory Polarization of Kupffer Cells via Suppressing Oxidative Stress. *Free Radical Biology and Medicine*, **159**, 178-181. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.311>
- [5] Takafumi, K., Kento, K., Shoki, T., Sharmin, A., et al. (2020) Regulation of Hepatic Oxidative Stress by Voltage-Gated Proton Channels (Hv1/VSOP) in Kupffer Cells and Its Potential Relationship with Glucose Metabolism. *The FASEB Journal*, **34**, 145-150. <https://doi.org/10.1096/fj.202001056RRR>
- [6] Elchaninov, A., Lokhonina, A., Nikitina, M., Vishnyakova, P., Makarov, A., Arutyunyan, I., Poltavets, A., Kananykhina, E., Kovalchuk, S., Karpulevich, E., Bolshakova, G., Sukhikh, G. and Fatkhudinov, T. (2020) Comparative Analysis of the Transcriptome, Proteome, and miRNA Profile of Kupffer Cells and Monocytes. *Biomedicines*, **8**, 627. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8120627>
- [7] 唐军民, 张雷. 组织学与胚胎学(第 3 版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2013: 176.
- [8] Sun, C., Luo, Q., Lu, X., Zheng, D., He, D. and Wu, Z. (2016) Isolation and Purification of Primary Kupffer Cells from Mouse Liver. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **32**, 1021-1025.
- [9] Marcos, R., Lopes, C., Malhão, F., Correia-Gomes, C., Fonseca, S., Lima, M., Gebhardt, R. and Rocha, E. (2016) Stereological Assessment of Sexual Dimorphism in the Rat Liver Reveals Differences in Hepatocytes and Kupffer Cells But Not Hepatic Stellate Cells. *Journal of Anatomy*, **228**, 996-1005. <https://doi.org/10.1111/joa.12448>
- [10] Lotowska, J.M., Sobaniec-Lotowska, M.E., Daniluk, U. and Lebensztejn, D.M. (2017) Glassy Droplet Inclusions within the Cytoplasm of Kupffer Cells: A Novel Ultrastructural Feature for the Diagnosis of Pediatric Autoimmune

- Hepatitis. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 929-933. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.04.001>
- [11] Bonnardel, J., T'Jonck, W., Gaublomme, D., Browaeys, R., *et al.* (2019) Stellate Cells, Hepatocytes, and Endothelial Cells Imprint the Kupffer Cell Identity on Monocytes Colonizing the Liver Macrophage Niche. *Immunity*, **51**, 195-199. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.08.017>
- [12] 彭沙沙, 夏丰, 王进, 等. 三氯化钇抑制 Kupffer 细胞活化减轻小鼠肝脏部分热缺血再灌注损伤[J]. 中华实验外科杂志, 2019(10): 1770-1773.
- [13] 赵正飞. IL-34 通过诱导 Kupffer 细胞 M2 极化抑制大鼠肝移植急性排斥反应的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [14] 陈楠. 组织蛋白酶 B 调控 Kupffer 细胞 caspase-11 非经典 NLRP3 炎症小体激活的机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [15] Triantafyllou, E., Gudd, C.L.C., Mawhin, M.A., Husbyn, H.C., Trovato, F.M., Siggins, M.K., O'Connor, T., Kudo, H., Mukherjee, S.K., Wendon, J.A., Bernsmeier, C., Goldin, R.D., Botto, M., Khamri, W., McPhail, M.J., Possamai, L.A., Woollard, K.J., Antoniadis, C.G. and Thursz, M.R. (2020) PD-1 Blockade Improves Kupffer Cell Bacterial Clearance in Acute Liver Injury. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, e140196. <https://doi.org/10.1172/JCI140196>
- [16] Lotowska, J.M., Sobaniec-Lotowska, M.E., Daniluk, U., *et al.* (2017) Glassy Droplet Inclusions within the Cytoplasm of Kupffer Cells: A Novel Ultrastructural Feature for the Diagnosis of Pediatric Autoimmune Hepatitis. *Digestive and Liver Disease*, **49**, 254-259. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.04.001>
- [17] 田西朋, 孙宏伟, 周金莲, 等. 模拟微重力对小鼠肝 Kupffer 细胞增殖及相关基因表达的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2016, 22(8): 557-561.
- [18] Li, X.Y., Wu, L., Li, S.-W., *et al.* (2016) Effect of CD16a, the Surface Receptor of Kupffer Cells, on the Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **37**, 1465-1474. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2016.2561>
- [19] Bénéchet, A.P., De Simone, G., Di Lucia, P., Cilenti, F., Barbiera, G., Le Bert, N., Fumagalli, V., Lusito, E., Moalli, F., Bianchessi, V., Andreatta, F., Zordan, P., Bono, E., Giustini, L., Bonilla, W.V., Bleriot, C., Kunasegaran, K., Gonzalez-Aseguinolaza, G., Pinschewer, D.D., Kennedy, P.T.F., Naldini, L., Kuka, M., Ginhoux, F., Cantore, A., Bertoletti, A., Ostuni, R., Guidotti, L.G. and Iannacone, M. (2019) Dynamics and Genomic Landscape of CD8+ T Cells Undergoing Hepatic Priming. *Nature*, **574**, 200-205. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1620-6>
- [20] 邓小荣, 余俐敏, 刘朝霞, 等. 血红素氧合酶-1/一氧化碳系统对铁过载肝癌组织中 Kupffer 细胞的调控机制[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(5): 1325-1326.
- [21] Lacotte, S., Slits, F., Gonelle-Gispert, C., *et al.* (2016) Impact of Three Myeloid-Derived Suppressor Cell Subsets on Kupffer Cells in HCC-Bearing Mice. *HPB*, **18**, E207-E208. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.02.510>
- [22] 李晨, 刘媛, 许静涌, 等. 基于 Kupffer 细胞特异性摄取的超声造影在肝脏肿瘤性病变诊断中的应用价值[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(12): 907-911.
- [23] 邱壮光, 徐志新, 韦雪梅, 等. 盐酸右美托咪定对脂多糖诱导 Kupffer 细胞核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体通路的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(22): 3639-3642.
- [24] Sunil, T., Zumbun, E.E., Nagarkatti, M., *et al.* (2015) Protective Role of Cannabinoid Receptor 2 Activation in Galactosamine/Lipopolysaccharide-Induced Acute Liver Failure through Regulation of Macrophage Polarization and Mitochondria. *Pharmacological Reviews*, **353**, 369-379. <https://doi.org/10.1124/jpet.114.220368>
- [25] Brouwer, I.J., Out-Luiting, J.J., Vermeer, M.H., *et al.* (2020) Cucurbitacin E and I Target the JAK/STAT Pathway and Induce Apoptosis in Sézary Cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*, **24**, Article ID: 100832. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2020.100832>
- [26] Yin, Z., Ma, T.T., Lin, Y., *et al.* (2018) IL-6/STAT3 Pathway Intermediates M1/M2 Macrophage Polarization during the Development of Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry*, **119**, 9419-9432. <https://doi.org/10.1002/jcb.27259>