

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.20.031

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210811.1700.010.html>(2021-08-12)

Kupffer 细胞亚群在肝脏热缺血过程中的作用的研究进展*

王 涛 综述,严启航,黄汉飞 审校
(昆明医科大学第一附属医院器官移植中心 650032)

[摘要] 在肝脏疾病的诊治过程中,热缺血是肝移植术、部分肝切除术以及重度休克等无法避免的,这一病理损伤也是肝胆外科术后并发症发生的主要原因。如何减轻热缺血过程对肝组织造成的损伤,提高患者的预后,一直以来都是极其重要的研究方向。枯否细胞(KCs)作为肝脏常驻巨噬细胞,在缺血再灌注损伤过程中发挥着至关重要的作用。有趣的是,目前的研究发现 KCs 存在两种亚群,一种为卵黄囊来源的 KCs,该细胞可维持正常肝脏的稳态,发生损伤时启动免疫炎症反应;另外一种为骨髓单核细胞衍生而来的 KCs,面对肝损伤该细胞或可促进炎症反应,或可改变表型发挥抗炎作用。故现就 KCs 各亚群在肝脏热缺血时所发挥的作用进行综述。

[关键词] 热缺血;肝脏;Kupffer 细胞
[中图法分类号] R575 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2021)20-3557-05

Research progress on the role of Kupffer cell subsets in the process of
hepatic warm ischemia injury*

WANG Tao,YAN Qihang,HUANG Hanfei
(Organ Transplant Center,the First Affiliated Hospital of Kunming Medical
University,Kunming,Yunnan 650032,China)

[Abstract] In the diagnosis and treatment of liver diseases,warm ischemic injury is unavoidable in liver transplantation,partial hepatectomy,severe shock and so on. This pathological damage is also the main cause of complications after hepatobiliary surgery. How to reduce the damage for liver tissue caused by warm ischemia and improve the prognosis of patients has always been an extremely important clinical research direction. Kupffer cells (KCs),as resident macrophages in the liver,play a vital role in the process of ischemia-reperfusion injury. Interestingly,the current study found that there are two subgroups of KCs,one is derived from the yolk sac,which can maintain the homeostasis of the normal liver and initiate immune inflammatory response when the normal liver is injured;and the other is derived from bone marrow monocytes,which may promote inflammation when the liver is injured,or may change the phenotype to exert anti-inflammatory effects. Therefore,this article reviewed the role of each subgroup of Kupffer cells in hepatic warm ischemic injury.

[Key words] warm ischemia;liver;Kupffer cells

枯否细胞(Kupffer cells,KCs)作为肝脏常驻巨噬细胞,在肝脏稳定时期,曾被认为是由造血干细胞分化而来。但近期的研究表明,他们在胚胎时期就已定植于肝脏组织,是由卵黄囊(yolk sac,YS)衍生而来,并且可以自行更新、增殖^[1-2]。当肝脏发生病变时,如发生感染性炎症或者非感染性炎症,KCs 立即反应,从而被大量消耗,而由此触发 KCs 的补充主要源自骨髓单核细胞(bone marrow monocytes,BMM)^[3-5]。所以,依据这些研究的成果,现在对于肝巨噬细胞已经提出了亚群的概念,不同来源的 KCs 在

肝脏中定植、成熟之后的功能以及他们对肝脏受损所表现出来的反应都有所不同^[6]。

1 缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)对肝脏的影响

肝脏 IRI 是缺血一段时间后恢复组织的血液循环所引发的促炎反应。IRI 是肝脏移植后早期同种异体移植功能障碍(early allograft dysfunction,EAD)的主要原因,也因此造成了供体器官短缺的问题,其中以热缺血阶段的损伤尤为突出^[7]。但是目前的研究对 IRI 的机制仍知之甚少。在心脏死亡供体热缺

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81960123、81760119);云南省科技厅联合专项[2019FE001(-037)]。 作者简介:王涛(1994-),硕士,主要从事肝移植缺血再灌注损伤研究。 △ 通信作者,E-mail:kmhfhf@126.com。

血病理生理改变的过程中,依据两大研究机构 Birmingham 和 Zurich 对功能性供体热缺血损伤时间的定义,即从收缩压下降至 50 mm Hg 以下到供体的冷主动脉灌注所持续的时间^[8],可以发现在热缺血阶段,肝细胞经历了低压灌注及低供氧的过程。最新研究表明,肝脏经过 IRI 可引起肠道微生物菌群的改变,进而影响移植肝的质量^[9],并且一旦发生热缺血,肝细胞内质网应激反应立即启动^[10-11],由此导致肝细胞、KCs 等功能发生改变,引起肝细胞的程序性死亡和坏死^[12]。

2 KCs 的亚群对肝脏热缺血的反应

2.1 YS 衍生而来的 KCs (YSD-KCs) 对热缺血的反应

2.1.1 YSD-KCs 作为先天免疫的第一道防线,可持续监测造成肝组织损伤的因素

在肝脏处于稳定期的时候,此时定植于肝血窦的 KCs 是由卵黄囊衍生而来的。KCs 核心功能之一是持续监测对肝组织完整性构成威胁的感染性或者非感染性因素^[13]。而且 KCs 通过识别与模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)相结合的损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)或者病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)来感知肝损伤,然后活化形成炎性复合体,从而激活促炎级联反应^[14]。

KCs 持续监测的作用源自于其固有免疫细胞的身份。作为先天性免疫的第一道防线,其细胞膜表面镶嵌着多种模式识别受体——Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)和 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)用以识别 DAMPs^[15-16]与 PAMPs^[17]。所以,经历热缺血之后,被模式识别受体所识别从而激活 YSD-KCs 的 DAMPs 主要来自于受损的肝细胞,包括 ATP,尿酸,胆固醇晶体,DNA 片段以及脂肪酸等^[18-19]。

在肝脏热缺血时,高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)和组蛋白/DNA 复合物是最具特征的 DAMPs。HMGB1 作为染色体蛋白质,只有被动的从坏死细胞中释放出来或者经过刺激后从免疫活性细胞中主动分泌,才能作为 DAMPs 被 TLR4 所识别,从而激活 YSD-KCs^[20-21]。而此时在其他 DAMPs 的作用下,通过不同的 PRRs 促进 YSD-KCs 形成多种炎性复合体,其中最具特征性的炎性复合体是 NOD-、LRR-和 NLRP3^[19]。例如 ATP 通过 YSD-KCs 膜表面受体 P2X7,诱导 NLRP3 炎性复合体依赖性应答,从而招募 pro-caspase-1 并且使两个相邻的 pro-caspase-1 发生自身水解,产生具有酶活性的 caspase-1,对白细胞介素-1 β (IL-1 β)和 IL-18 的前体进行切割,使其由前体形式转变为活化形式,分泌到细胞外发挥生物学功能,还能引起细胞的 caspase-1

依赖性炎症坏死,诱导细胞在炎症和应激的病理条件下死亡^[22],并且由此还可刺激活化的 KCs 释放 PGE2 和 HMGB1 到细胞外发挥作用^[14]。

2.1.2 YSD-KCs 可稳定肝祖细胞,保护肝脏的再生能力

当肝脏发生损伤时,依据损伤的原因及程度,肝细胞有两种途径进行再生重建。当发生急性损伤时,可通过已有的正常肝细胞复制分裂以补充损失的肝细胞^[23];当发生慢性损害时,则调用肝祖细胞(liver progenitor cells, LPCs)进行增殖分化,从而恢复肝组织的功能结构^[24]。在肝脏再生过程中,YSD-KCs 作为常驻巨噬细胞,维持肝祖细胞的稳定至关重要。ELSEGOOD 等^[25]研究表明,YSD-KCs 的耗竭会降低 LPCs 的有丝分裂原水平,从而抑制 LPCs 的增殖分化,同时,趋化单核细胞浸润的速度减慢。

2.1.3 YSD-KCs 可分泌趋化因子诱导骨髓单核细胞迁移至肝脏定植,并促其分化

YSD-KCs 作为肝脏初始组织损伤的传感器,活化之后可分泌一系列细胞因子、趋化因子、前列腺素、白三烯及补体因子^[26]。对于将白细胞募集到炎症区域,趋化因子起到了非常重要的作用。YSD-KCs 分泌的趋化因子 CXCL1、CXCL2 和 CXCL8 吸引嗜中性粒细胞浸润;同时,其分泌的 CCL1、CCL2、CCL25 和 CX3CL1 可趋化骨髓单核细胞浸润^[27]。另外,由 YSD-KCs 分泌的肿瘤坏死因子(TNF)及 IL-1 可激活肝星状细胞和肝窦内皮细胞,并通过肝星状细胞分泌的集落刺激因子 1(colony-stimulating factor 1, CSF1)的诱导,肝窦内皮细胞中 Notch 信号通路的调节,以及在两者中均发挥作用的骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)的参与,从而使骨髓单核细胞在肝脏定植成熟之后即演变为 KCs^[28-29],进而开始发挥其促炎或抗炎的作用^[6,30]。

2.2 BMMD 衍生而来的 KCs (BMMD-KCs) 对热缺血的反应

2.2.1 BMMD-KCs 的促炎效应

作为肝脏巨噬细胞的另一个亚群的来源,当发生肝脏热缺血时,在趋化因子的作用下,骨髓单核细胞迁移至肝血窦内定植,在肝血窦的微环境的作用下开始分化演变为 KCs,即 BMMD-KCs^[31]。

面对肝脏热缺血所产生的病理生理变化,由于线粒体功能障碍和氧化应激反应,使得 F4/80⁺CD68⁺ KCs 产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),介导肝细胞的凋亡和自噬^[29]。KEESTRA GOUNDER 等^[32]提出,在骨髓来源的巨噬细胞中,内质网(ER)应激可增加肌醇需要蛋白 1 α (inositol-requiring protein 1 alpha, IRE1 α)的表达,IRE1 α 表达增加可促进细胞内 TNF 受体相关因子 2(TNF receptor associated factor 2, TRAF2)的募集,从而诱导核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)活化,释放许多促

炎因子发挥炎性损伤作用。同时,有研究指出,ER 应激过程也正是由 ROS 介导,参与该过程的相关蛋白质还包括相对 78×10^3 分子量的葡萄糖调节蛋白(78-kDa glucose-regulated protein, GRP78)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、真核起始因子 2- α (eukaryotic initiation factor 2- α , eIF2 α)、激活转录因子 4(activating transcription factor 4, ATF4)、c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、p38 和 CCAAT-增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)等^[10]。XU 等^[33]指出,在肝脏 IRI 过程中,可以利用 ER 应激抑制剂即牛磺熊去氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)或 IRE1 α 激酶抑制剂来抑制 KCs 的功能,下调 IRE1 α /TRAF2/NF- κ B 通路的活性,从而减轻肝脏 IRI。

2.2.2 BMMD-KCs 的抗炎效应

血红素加氧酶催化血红素转化为 3 种活性终产物,即胆绿素/胆红素、CO 和亚铁离子。血红素加氧酶有 3 种亚型,即 HO-1、HO-2 和 HO-3。HO-1 由一系列刺激因素诱导,如 ROS、一氧化氮(NO)、内毒素、亲电子药物、细胞因子、缺氧和紫外线照射等^[34]。加州大学 David Geffen 医学院 Dumont-UCLA 移植中心研究指出在肝脏热缺血的过程中,组织中 BMMD-KCs 是 HO-1 的主要来源,BMMD-KCs 可以通过 HO-1 来发挥抗炎作用^[35]。

HO-1 作为抗氧化剂,诱导其高表达是目前公认的对抗炎症、体温过高及 IRI 的关键细胞保护机制。而且,HO-1 是维持细胞内氧化还原稳态的关键生物活性化合物^[36]。关于 HO-1 的表达,涉及的转录因子包括激活蛋白-1(activator protein-1, AP-1)、核因子红细胞相关因子-2(nuclear factor erythroid related factor-2, Nrf2)、the cap 'n' collar basic region leucine zipper 蛋白家族(CNC-bZIP)。另外,NF- κ B 和 v-Maf 癌蛋白也可以与 HMOX1 基因的启动子区相结合,从而调节 HO-1 的表达。其中,转录因子 Nrf2 是 HO-1 转录的主要正调节物^[37]。在无损伤情况下,Nrf2 基本上是被细胞质中的 Kelch 样 ECH 相关蛋白(Kelch-like ECH-associated protein, Keap1)所隔离,即 Keap1 通过基于 Cullin 3 的 E3 泛素连接酶复合物与 Nrf2 相互作用,使其不发挥功能。氧化应激后,Keap1-Nrf2 复合物被解离,Nrf2 则易位至细胞核并且与 HMOX1 基因启动子中的应激反应元件/抗氧化反应元件(StRE/ARE)位点结合,促进其转录^[38]。

加州大学 David Geffen 医学院 Dumont-UCLA 移植中心研究还指出,在肝脏热缺血期间,在可替代阅读框 Arf 依赖的条件下,由 BMMD-KCs 产生的 HO-1 通过 SIRT1/p53 信号通路,可以抑制单核巨噬细胞活化标志物 p-STAT1 和 iNOS 的表达,进而抑

制单核巨噬细胞的促炎表型,保护移植肝成活率,减少肝细胞的损伤^[-35,39]。

另外,值得注意的是,HO-1 产生的终产物 CO,是目前为止人体内少有的可以抗炎的气体分子之一。KIM 等^[40]发现,CO 可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号传导途径,从而使糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK3)发生磷酸化,抑制其活性,由此提高肝脏 IRI 过程中肝细胞的存活率^[40]。同样有研究表明,在 KCs 中,CO 可上调热休克蛋白 70(HSP70)并抑制 ROS 的产生,并且显著抑制 MEK/ERK1/2 通路,以及调节 IRI 诱导的 STAT1 和 STAT3 活化^[41]。CO 还可抑制纤维蛋白溶解信号轴,下调促炎因子早期生长反应-1(early growth response 1, Egr-1)^[42],激活过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxysome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)发挥抗炎作用^[43]。

3 总结与展望

对于 KCs,无论哪一个亚群,目前都无法确切地说明其在肝脏热缺血过程中的作用,甚至最新的研究还提到 KCs 在应激反应过程中还可通过防止免疫应答的过度活化,来保护肝脏的病理性损害^[44],以及肝脏迷走神经通过激活 KCs 上的 $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR),抑制 KCs,使得 IRI 诱导的肝细胞凋亡结果最小化^[45]。所以,继续探索肝脏常驻巨噬细胞 KCs 在肝脏损伤发生过程中的作用,是为临床肝脏疾病的治疗提供重要策略的研究方向。

参考文献

- [1] LI F, OKREGLICKA K M, POHLMIEIER L M, et al. Fetal monocytes possess increased metabolic capacity and replace primitive macrophages in tissue macrophage development [J]. EMBO J, 2020, 39(3): e103205.
- [2] STREMMEL C, SCHUCHERT R, WAGNER F, et al. Yolk sac macrophage progenitors traffic to the embryo during defined stages of development [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 75.
- [3] TASNIM F, XING J, HUANG X, et al. Generation of mature kupffer cells from human induced pluripotent stem cells [J]. Biomaterials, 2019, 192: 377-391.
- [4] TRAN S, BABA I, POUPEL L, et al. Impaired Kupffer cell self-renewal alters the liver response to lipid overload during non-alcoholic steatohepatitis [J]. Immunity, 2020, 53(3): 627-640.
- [5] ZHAO Y, ZOU W, DU J, et al. The origins and homeostasis of monocytes and tissue-resident

- macrophages in physiological situation [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6425-6439.
- [6] KRENKEL O, TACKE F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 306-321.
 - [7] DICKSON I. Improving hepatic ischaemia-reperfusion injury outcomes[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 583.
 - [8] SCHLEGEL A, MULLER X, KALISVAART M, et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): 50-57.
 - [9] NAKAMURA K, KAGEYAMA S, ITO T, et al. Antibiotic pretreatment alleviates liver transplant damage in mice and humans[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(8): 3420-3434.
 - [10] WADA S, HATANO E, YOH T, et al. CAAT/enhancer binding protein-homologous protein deficiency attenuates liver ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Liver Transpl*, 2018, 24(5): 645-654.
 - [11] ZHONG W, WANG X, RAO Z, et al. Aging aggravated liver ischemia and reperfusion injury by promoting hepatocyte necroptosis in an endoplasmic reticulum stress-dependent manner [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(14): 869.
 - [12] LI J, ZHAO J, XU M, et al. Blocking GSDMD processing in innate immune cells but not in hepatocytes protects hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(4): 244.
 - [13] OKABE Y, MEDZHITOV R. Tissue biology perspective on macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 9-17.
 - [14] WESTON C J, ZIMMERMANN H W, ADAMS D H. The role of myeloid-derived cells in the progression of liver disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(8): 93.
 - [15] HAN H, DESERT R, DAS S, et al. Danger signals in liver injury and restoration of homeostasis[J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 933-951.
 - [16] RAO J, CHENG F, ZHOU H, et al. Nogo-B is a key mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury[J]. *Redox Biol*, 2020, 37(10): 1745.
 - [17] LU L, ZHOU H, NI M, et al. Innate immune regulations and liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Transplantation*, 2016, 100(12): 2601-2610.
 - [18] JIMENEZ-CASTRO M B, CORNIDE-PETRONIO M E, GRACIA-SANCHO J, et al. Inflammation-mediated inflammation in liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1000.
 - [19] MIHM S. Danger-associated molecular patterns (damps): molecular triggers for sterile inflammation in the liver[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3104.
 - [20] WEN S, LI X, LING Y, et al. HMGB1-associated necroptosis and Kupffer cells M1 polarization underlies remote liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats[J]. *FASEB J*, 2020, 34(3): 4384-4402.
 - [21] XIE T, LI K, GONG X, et al. Paeoniflorin protects against liver ischemia/reperfusion injury in mice via inhibiting HMGB1-TLR4 signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(11): 2247-2255.
 - [22] LINDEN J, KOCH-NOLTE F, DAHL G. Purine release, metabolism, and signaling in the inflammatory response[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 325-347.
 - [23] VISWANATHAN P, SHARMA Y, GUPTA P, et al. Replicative stress and alterations in cell cycle checkpoint controls following acetaminophen hepatotoxicity restrict liver regeneration[J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(3): e12445.
 - [24] SO J, KIM A, LEE S H, et al. Liver progenitor cell-driven liver regeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(8): 1230-1238.
 - [25] ELSEGOOD C L, CHAN C W, DEGLI-ESPOSTI M A, et al. Kupffer cell-monocyte communication is essential for initiating murine liver progenitor cell-mediated liver regeneration [J]. *Hepatology*, 2015, 62(4): 1272-1284.
 - [26] HEYMANN F, TACKE F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(2): 88-110.
 - [27] MARRA F, TACKE F. Roles for chemokines in liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(3): 577-594.
 - [28] BONNARDEL J, T'JONCK W, GAUBLONME D, et al. Stellate cells, hepatocytes, and endothelial cells imprint the kupffer cell identity on monocytes colonizing the liver macrophage niche[J]. *Immunity*, 2019, 51(4): 638-654.
 - [29] SAKAI M, TROUTMAN T D, SEIDMAN J S, et al. Liver-derived signals sequentially reprogram myeloid enhancers to initiate and main-

- tain kupffer cell identity[J]. *Immunity*, 2019, 51(4):655-670.
- [30] BEATTIE L, SAWTELL A, MANN J, et al. Bone marrow-derived and resident liver macrophages display unique transcriptomic signatures but similar biological functions [J]. *J Hepatol*, 2016, 65(4):758-768.
- [31] PORCUNA J, MENENDEZ-GUTIERREZ M P, RICOTE M. Molecular control of tissue-resident macrophage identity by nuclear receptors [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2020, 53:27-34.
- [32] KEESTRA-GOUNDER A M, BYNDLOSS M X, SEYFFERT N, et al. NOD1 and NOD2 signalling links ER stress with inflammation[J]. *Nature*, 2016, 532(7599):394-397.
- [33] XU X, WANG M, LI J Z, et al. Tauroursodeoxycholic acid alleviates hepatic ischemia reperfusion injury by suppressing the function of Kupffer cells in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106:1271-1281.
- [34] FACCHINETTI M M. Heme-Oxygenase-1 [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(17):1239-1242.
- [35] NAKAMURA K, ZHANG M, KAGEYAMA S, et al. Macrophage heme oxygenase-1-SIRT1-p53 axis regulates Sterile inflammation in liver ischemia-reperfusion injury [J]. *J Hepatol*, 2017, 67(6):1232-1242.
- [36] HIRAO H, DERY K J, KAGEYAMA S, et al. Heme Oxygenase-1 in liver transplant ischemia-reperfusion injury; from bench-to-bedside[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 157:75-82.
- [37] RYTER S W. Therapeutic potential of heme oxygenase-1 and carbon monoxide in acute organ injury, critical illness, and inflammatory disorders [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11):1153.
- [38] ABIKO Y, OKADA M, AOKI H, et al. A strategy for repression of arsenic toxicity through nuclear factor E2 related factor 2 activation mediated by the (E)-2-alkenals in *Coriandrum sativum* L. leaf extract[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 145:111706.
- [39] KAGEYAMA S, HIRAO H, NAKAMURA K, et al. Recipient HO-1 inducibility is essential for posttransplant hepatic HO-1 expression and graft protection: From bench-to-bedside [J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(2):356-367.
- [40] KIM H J, JOE Y, KONG J S, et al. Carbon monoxide protects against hepatic ischemia/reperfusion injury via ROS-dependent Akt signaling and inhibition of glycogen synthase kinase 3beta [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013:306421.
- [41] YE L, HE S, MAO X, et al. Effect of hepatic macrophage polarization and apoptosis on liver ischemia and reperfusion injury during liver transplantation[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1193.
- [42] ROSA P, ZERBINATI C, CRESTINI A, et al. Heme oxygenase-1 and brain oxysterols metabolism are linked to egr-1 expression in aged mice cortex, but not in hippocampus[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:363.
- [43] KIM S H, ZHONG X, KIM W, et al. Taurine chloramine potentiates phagocytic activity of peritoneal macrophages through up-regulation of dectin-1 mediated by heme oxygenase-1-derived carbon monoxide[J]. *FASEB J*, 2018, 32(4):2246-2257.
- [44] LEE Y S, KIM M H, YI H S, et al. CX3CR1 differentiates F4/80(low) monocytes into pro-inflammatory F4/80(high) macrophages in the liver[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):15076.
- [45] JADEJA R N, RACHAKONDA V P, KHURANA S. Targeting cholinergic system to modulate liver injury[J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(8):938-944.

(收稿日期:2021-03-30 修回日期:2021-07-23)