

本文引文格式:庄壮,李琳琬,蔡新格,等. KCs-STING-CCL7-单核细胞轴促进小鼠急性肝损伤的机制研究[J]. 右江民族医学院学报, 2026, 48(2): 157-163.

【论著与临床报道】

KCs-STING-CCL7-单核细胞轴促进小鼠急性肝损伤的机制研究

庄壮¹, 李琳琬², 蔡新格², 赵祥安³

(1. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241002;

2. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225001;

3. 江苏省苏北人民医院, 南京大学医学院教学医院, 江苏 扬州 225001)

摘要:目的 探讨 C-C 基序趋化因子 7(CCL7)在对乙酰氨基酚(APAP)诱导的小鼠急性肝损伤(ALI)中的作用及其调控机制。方法 选取 8 周龄 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠,腹腔注射 400 mg/kg APAP 构建肝损伤模型,动态检测血清 AST/ALT、肝脏 HE 染色、CD45/CD11b 免疫组化及 CCL7 表达。采用 CCL7 中和抗体(200 μg/kg,尾静脉注射)验证 CCL7 功能;通过氯膦酸盐脂质体清除库普弗细胞(KCs)或通过 DMXAA(20 mg/kg,腹腔注射)激活 STING 通路,结合原代 KCs 体外培养,明确 KCs-STING 通路对 CCL7 分泌的调控作用。结果 APAP 给药后,小鼠血清 AST/ALT 水平、肝细胞坏死面积、肝脏单核细胞浸润及 CCL7 表达均在 24 h 达到高峰($P < 0.05$),呈现时间同步性。体外迁移实验证实 CCL7 蛋白可显著促进骨髓单核细胞迁移($P < 0.01$)。CCL7 中和抗体治疗显著降低 APAP 小鼠血清 AST、ALT 水平,减少肝坏死面积($P < 0.05$)及肝脏 CD45+/CD11b+ 细胞浸润($P < 0.01$)。DMXAA 处理显著上调小鼠肝脏 CCL7 mRNA 表达及原代 KCs CCL7 分泌($P < 0.01$),而 KCs 清除可阻断 DMXAA 诱导的肝脏 CCL7 mRNA 上调($P < 0.05$)。结论 CCL7 通过介导单核细胞浸润加重 APAP 诱导的 ALI,中和 CCL7 可有效缓解肝损伤。KCs 是 CCL7 的主要来源细胞,STING 信号通路激活可促进 KCs 分泌 CCL7,提示 KCs-STING-CCL7-单核细胞轴在 ALI 中发挥重要作用,为靶向治疗药物性肝损伤提供了新的实验依据。

关键词:化学性与药物性肝损伤;C-C 基序趋化因子 7;单核细胞;干扰素基因刺激蛋白

中图分类号:R575.1

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)02-0157-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.02.002

Mechanism of the KCs-STING-CCL7-Monocyte axis in promoting acute liver injury in mice

ZHUANG Zhuang¹, LI Linwan², CAI Xing², ZHAO Xiang'an³

[1. Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241002, China;

2. School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China;

3. Northern Jiangsu People's Hospital (Teaching Hospital of Medical School of Nanjing University), Yangzhou 225001, Jiangsu, China]

Abstract: **Objective** To investigate the role and regulatory mechanism of C-C motif chemokine 7 (CCL7) in acetaminophen (APAP)-induced acute liver injury (ALI) in mice. **Methods** Eight-week-old male SPF C57BL/6J mice were used, and a liver injury model was established by intraperitoneal injection of 400 mg/kg APAP. Serum AST/ALT levels, liver HE staining, CD45/CD11b immunohistochemistry, and CCL7 expression were dynamically monitored. CCL7 neutralizing antibody (200 μg/kg, via tail vein injection) was used to verify the function of CCL7. Kupffer cells (KCs) were depleted using clodronate liposomes, or the STING pathway was activated by intraperitoneal injection of DMXAA (20 mg/kg). Primary KCs were also cultured in vitro to clarify the regulatory effect of the KCs-STING pathway on CCL7 secretion. **Results** After APAP administration, serum AST/ALT levels, hepatocyte necrosis area, hepatic monocyte infiltration, and CCL7 ex-

基金项目:江苏省自然科学基金项目(BSHB2021102)

第一作者:庄壮,在读硕士研究生,研究方向:消化内科,E-mail:20239181@stu.wnmc.edu.cn

通讯作者:赵祥安,博士,副主任医师,研究方向:消化肝病介入方向,E-mail:doctor_zxa@126.com

pression in mice all peaked at 24 h ($P < 0.05$), showing temporal synchronicity. In vitro migration assays demonstrated that CCL7 protein significantly promoted the migration of bone marrow-derived monocytes ($P < 0.01$). Treatment with CCL7 neutralizing antibody significantly lowered serum AST and ALT levels, reduced hepatic necrotic areas ($P < 0.05$), and attenuated hepatic CD45⁺/CD11b⁺ cell infiltration ($P < 0.01$). DMXAA treatment significantly upregulated CCL7 mRNA expression in mouse liver and CCL7 secretion from primary KCs ($P < 0.01$), while KCs depletion blocked DMXAA-induced upregulation of hepatic CCL7 mRNA ($P < 0.05$). **Conclusion** CCL7 exacerbates APAP-induced ALI by mediating monocyte infiltration, and neutralizing CCL7 can effectively alleviate liver injury. KCs are the major cellular source of CCL7, and activation of the STING signaling pathway promotes CCL7 secretion from KCs, suggesting that the KCs-STING-CCL7-monocyte axis plays an important role in ALI, providing new experimental evidence for targeted therapy of drug-induced liver injury.

Key words: chemical and drug-induced liver injury; C-C motif chemokine 7; monocytes; stimulator of interferon genes

急性肝损伤(acute liver injury, ALI)是一项重大的全球公共卫生挑战,尽管随着疫苗接种策略和抗病毒治疗的进展,病毒引起的慢性肝损伤的患病率已经下降^[1],但酒精性肝损伤、代谢功能障碍相关的脂肪变性肝病、药物性肝损伤和自身免疫性遗传性肝病的管理仍存在重大挑战^[2]。ALI 病理进程涉及复杂的免疫细胞互作网络,既往研究表明,在 ALI 病理过程中,大量单核细胞被招募进入肝脏,即单核源性巨噬细胞,并分泌多种炎症因子,如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α),诱导肝细胞凋亡和加重肝损伤^[3]。而拮抗单核细胞浸润,可以明显改善肝损伤。因此如何抑制单核细胞浸润成为治疗肝损伤的重要研究方向。既往研究表明^[4-5],C-C 基序趋化因子 2(chemokine C-C motif ligand 2, CCL2)/C-C 趋化因子受体 2 型(C-C chemokine receptor, CCR2)轴被认为是治疗肝损伤的重要研究方向。但抑制 CCL2 在进一步动物实验中并未取得良好的实验结果^[6]。近年来 CCL7 趋化单核细胞的作用逐渐得到重视和认可,在多个实验模型中,拮抗 CCL7 可以抑制单核细胞浸润并缓解炎症、细胞损伤^[7-8],但其在急性肝损伤中的作用研究不多。

KCs 是调节肝脏炎症及免疫激活的核心细胞,当其受到病毒或细胞损伤分子刺激时,其胞内模式识别受体 STING 通路被激活,促进 I 型干扰素 α/β (interferon, IFN- α/β) 分泌及促炎因子(如 IL-6)、IL-1 β 、TNF- α 释放;同时激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B) 诱导 CCL5 分泌^[9],招募 CD8⁺ T 细胞,或者激活干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3) 诱导 C-X-C 基序趋化因子 10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10) 分泌,招募辅助性 T 细胞和自然杀伤细胞启动免疫反应^[10]。研究表明,STING 基因敲除可对抗 APAP 对小鼠肝脏的损伤,降低 ALT/AST,减少中性粒细胞浸润^[11],还证实

APAP 可激活肝巨噬细胞中的 CCR2,促进 CCL2 的分泌,进一步诱导单核细胞和中性粒细胞的募集而加重炎症^[12-13]。STING 通路在 APAP 肝毒性中的保护性作用虽已被报道,但其下游效应分子特别是与 CCL7 的级联关系仍有待揭示。

本研究通过 APAP 腹腔注射建立小鼠肝损伤模型,观察小鼠肝损伤过程中 CCL7 的变化规律,并通过 CCL7 中和抗体拮抗 CCL7,明确 CCL7 是否能够缓解肝损伤和减少单核细胞浸润,此外,利用体外细胞迁移实验、尾静脉注射 CL 或 STING 激动剂进一步明确 KCs 分泌 CCL7 的分泌作用。本研究旨在解析 KCs-STING-CCL7 轴在急性肝损伤中的潜在机制,为靶向 CCL7 治疗 ALI 提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠[8 周龄,平均体重(23 \pm 2) g],购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司[许可证号:SYXK(苏)2019-0056]。实验动物饲养于恒温恒湿环境[温度(23 \pm 2) $^{\circ}$ C,相对湿度 50%],自由摄食饮水。实验开始前均适应性饲养 7 d,所有实验操作均经南京大学动物伦理委员会批准,审批号:IACUC-D2103033。

1.2 实验试剂和仪器 APAP(HY-113083)、CCL7 蛋白(HY-P7243)、STING 激动剂(DMXAA, HY-10964)、HE 染色试剂盒(HY-K0315)均购自 MCE 公司;CCL7 拮抗剂(AF-456-SP)购自美国 Bio-Techne 公司;氯膦酸盐脂质体(CL, 40337ES08)购自翌圣生物公司;CD45 抗体(ab10558)、CD11b 抗体(ab13357)、F4/80 抗体(ab320061)、山羊抗鸡 IgY H&L Alexa Fluor[®] 488(ab150173)均购自英国 Abcam 公司;STING 抗体(#13647)、Rabbit mAb Alexa Fluor[®] 647 偶联物(#59904)均购自美国 CST 公司;逆转录试剂盒(AT341)、SYBR Premix EX Taq 试剂盒(AQ602-02)购自北京全式金生物技术有限公司;通用

第二步法免疫染色试剂盒(PV-9000)购自北京中杉金桥公司;小鼠骨髓单核细胞分离试剂盒(TBD2013CM)购自天津浩阳生物制造有限公司;小鼠 CCL7 ELISA 试剂盒(ab205571)购自 Abcam 公司;Percoll 分离液(40501ES60)购自爱普生生物有限公司;CM1000 蠕动泵购自创锐公司;离心机购自赛默飞世尔科技公司;全自动化学分析仪购自美国 Beckman Coulter 公司;荧光显微镜购自德国 Leica 公司;StepOnePlus 实时荧光定量 PCR 仪购自赛默飞世尔科技公司。

1.3 小鼠模型构建 基于预实验数据,每组至少需要 8 只小鼠以达到统计学效力,最终每组设定 $n = 10$,选取 120 只 C57BL/6J 小鼠通过随机数字法分为两组($n = 60$), APAP 组:称取 900 mg APAP 粉末溶于 30 mL 预热的 PBS 溶液中,腹腔注射 400 mg/kg APAP^[14],注射体积为 0.1 mL/10 g,对照组:注射等体积 PBS,两组分别于给药后 0 h、12 h、24 h、48 h、72 h、96 h 采用颈椎脱臼法处死 8 只小鼠,收集血清及肝脏。实验中出现濒死症状的小鼠,采取麻醉后颈椎脱臼法处死,退出实验。为探究 CCL7 在 APAP 肝损伤模型中的作用,构建了 CCL7 拮抗小鼠模型:选取 20 只 C57BL/6J 小鼠,随机分为两组($n = 10$), APAP + CCL7 拮抗剂组:同时腹腔注射 APAP 和尾静脉注射 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ CCL7 拮抗剂^[15],注射体积为 0.1 mL/10 g; APAP + PBS 组:同时腹腔注射 APAP 和尾静脉注射等体积 PBS,24 h 后处死小鼠留取标本。为进一步探究 CCL7 可能来源,对小鼠进行不同的干预,选取 30 只小鼠随机分为 3 组($n = 10$),对照组:尾静脉注射 200 μL PBS; DMXAA 组(STING 激活组):尾静脉注射 200 μL PBS 24 h 后再腹腔注射 20 mg/kg DMXAA^[16]; CL + DMXAA 组:静脉注射 CL 200 μL 24 h 后腹腔注射 DMXAA,所有小鼠于 DMXAA 处理后 6 h 处死,检测肝组织中 CCL7 表达。

1.4 苏木精-伊红染色和免疫组化 石蜡切片经二甲苯脱蜡、梯度乙醇透明及蒸馏水复水后,按照 HE 试剂盒步骤进行。免疫组织染色需要 EDTA 碱性溶液煮沸进行抗原修复,然后 0.3% 过氧化氢封闭内源性过氧化物酶 15 min,随后分别加入稀释一抗[兔抗 CD45 (1 : 2 000) 稀释,兔抗 CD11b (1 : 10 000) 稀释],4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 HRP 标记山羊抗兔二抗 25 min。DAB 显色 3 min,苏木精复染 20 s,中性树脂封片。在高倍镜光学显微镜下拍照。每张切片随机选取 5 个视野拍照,计数阳性细胞数,取平均值作为该样本阳性细胞数。

1.5 免疫荧光共定位 步骤同上,1 : 1 混合稀释一抗 F4/80(1 : 100)和 STING 抗体(1 : 200),4 $^{\circ}\text{C}$ 湿盒过夜,次日 PBS 清洗后滴加免疫荧光二抗混合物(山

羊抗鸡 IgY H&L Alexa Fluor[®]488(1 : 1000)和 Rabbit mAb Alexa Fluor[®]647 偶联物(1 : 50),37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 1 h。清洗封片后荧光显微镜下拍照。

1.6 转氨酶和 CCL7 浓度的检测 采用全自动化学分析仪测定各组血清 ALT/AST 水平。使用小鼠 ELISA 试剂盒测定小鼠血清样品和细胞培养上清中的 CCL7 浓度,各取 50 μL 样品分别加入 24 孔板的孔中,同时每孔加入 50 μL 含有捕获抗体和检测抗体的混合抗体溶液。将含有样品和抗体的板子在 37 $^{\circ}\text{C}$ 无菌环境中孵育 1 h。各孔用 350 μL 洗涤缓冲液洗涤 3 次后,加入 100 μL TMB 底物,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 10 min。加入终止液终止反应。使用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度。使用 log-log 线性回归计算 CCL7 浓度。

1.7 实时定量聚合酶链反应(RT-qPCR) 使用 TRIzol 试剂从小鼠肝组织中提取总 RNA,使用 Prime-Script RT Master Mix 反转录成 cDNA,然后根据 SYBR Premix EX Taq 试剂盒检测 mRNA 表达。基因表达值呈现相对基因表达的倍数变化。引物由北京清科鑫业生物科技有限公司合成,所用引物序列如下:

GAPDH: 5'-CGTCCCGACAAAATGGTGAA-3' (正向引物) and 5'-GCCGTGAGGACATACTGGAACA-3' (反向引物)。

CCL7: 5'-CGTCCCGTAGACAAAATGGTGA A-3' (正向引物) and 5'-GCCGTGGAGTCATACTGGAACA-3' (反向引物)。

1.8 小鼠骨髓单核细胞的提取和迁移试验 使用 MojoSort[™] nanobads 从小鼠腿骨骨髓组织中分离单核细胞^[3]。分离出小鼠下肢胫骨及股骨,5 mL 注射器冲洗骨髓,70 μm 滤网制备单细胞悬液,专用免疫磁珠抗体孵育 30 min,磁力架静置 5 min,分选出富集 CD11b+ 单核细胞。Transwell 小室膜表面包被 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 基质胶,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 30 min。用含 3% 牛血清白蛋白的 PBS 阻断 1 h(37 $^{\circ}\text{C}$)。迁移诱导:将处理好的 Transwell 小室放入 24 孔板中,每孔加入 1 mL 有或无 50 ng/mL CCL7 蛋白的 DMEM 培养液,将 1.0×10^5 个 CD11b+ 单核细胞加入 Transwell 上腔室。置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵箱中孵育 1 h,随后 PBS 冲洗小室,4% 多聚甲醛固定,DAPI 染核,最后在徕卡 DMi8 显微镜下计数迁移的单核细胞。

1.9 小鼠肝脏 KCs 提取及 STING 激动剂共培养 通过门静脉灌注和 Percoll 分离液进行提取^[3]。将套管针插入门静脉,灌注 HBSS 和配制的消化酶混合物(HBSS 含 0.1 mg/mL 胶原酶 I、0.1 mg/mL 胶原酶 IV、0.05 mg/mL 透明质酸酶、0.05 mg/mL 脱氧核糖核酸酶)。将肝脏剪碎用消化酶振荡消化 45 min,然后按照 Percoll 分离液步骤离心。将收集的 KCs 细胞

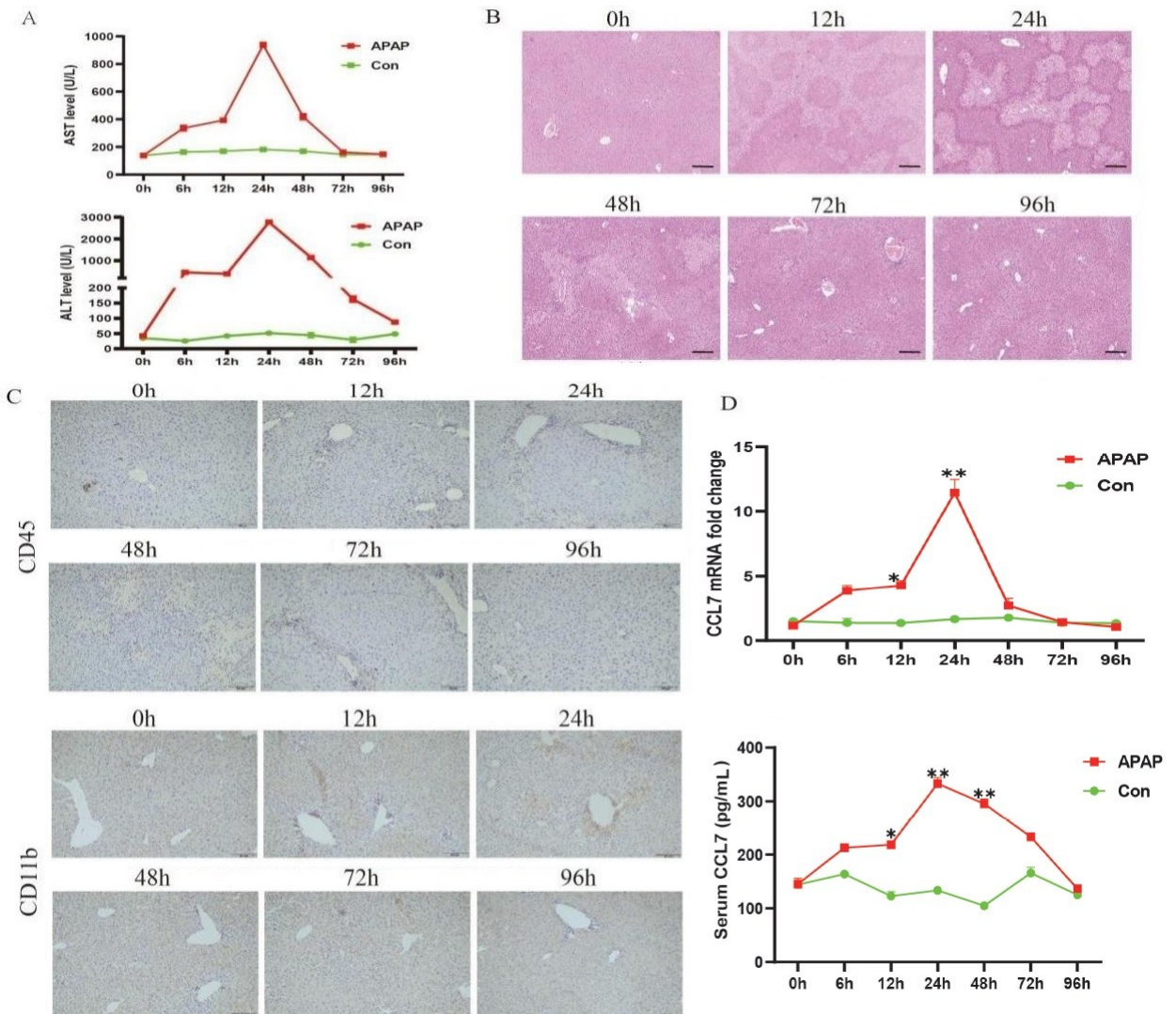
培养在含 10% 胎儿牛血清的 DMEM 培养液中, 并与 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ DMXAA^[17] 共培养 12 h, 提取上清液测定 CCL7 浓度。

1.10 统计学方法 所有数据采用 IBM SPSS22.0 及 GraphPad Prism 5 软件进行分析。对于服从正态分布的数据, 采用 One-way ANOVA 单因素方差分析, 对于非正态的数据, 采用 Mann-Whitney 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠肝损伤时 CCL7 表达与肝脏单核细胞浸润均在 24 h 达高峰 APAP 给药后 24 h, 小鼠血清 AST、ALT 水平显著升高, 肝脏 HE 染色呈现典型肝

小叶中心性坏死, 伴随大量炎性细胞浸润(见图 1A、图 1B), 这与既往报道的 APAP 肝毒性进展模式一致。肝脏免疫组化结果显示, CD45+ 细胞、CD11b+ 细胞在 24~48 h 大量聚集在汇管区及肝组织损伤区域(见图 1C), 本课题组之前的研究发现这些向肝脏募集的单核细胞, 在肝损伤时可被诱导分化为促炎性单核源性巨噬细胞, 加剧组织损伤。为了探究单核细胞募集的机制, 本课题组检测了小鼠肝组织 CCL7 mRNA 及血清 CCL7 浓度, 结果显示 CCL7 表达均在 24 h 达高峰(见图 1D), 这一时间关联性提示 CCL7 可能是肝脏早期单核细胞招募的关键介质, 类似于 CCL2 对单核细胞募集的作用。

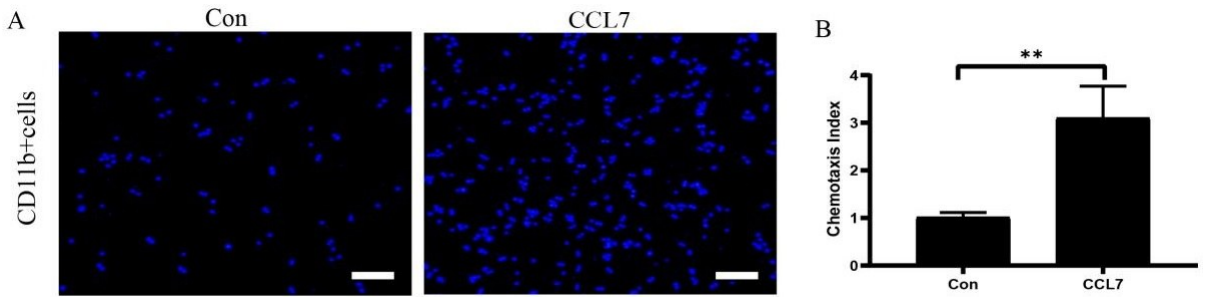


注: A 为小鼠血清 ALT/AST 水平(0~96 h); B 为 APAP 小鼠肝组织 HE 染色(0~96 h); C 为 APAP 小鼠肝脏 CD45、CD11b 免疫组化代表图(0~96 h); D 为小鼠血清及肝组织 CCL7 水平(0~96 h)。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 8$ 。

图 1 CCL7 的动态表达特征与肝脏单核细胞浸润程度同步(100 \times , 标尺=50 μm)

2.2 CCL7 体外诱导骨髓单核细胞迁移 为了进一步证实 CCL7 的趋化功能, 本课题组提取了小鼠骨髓中单核细胞(CD11b+ cells), 然后进行了外源性 CCL7

蛋白刺激骨髓单核细胞迁移实验, 结果证实了 CCL7 可显著促进骨髓单核细胞的迁移运动($P < 0.01$) (见图 2A、图 2B)。

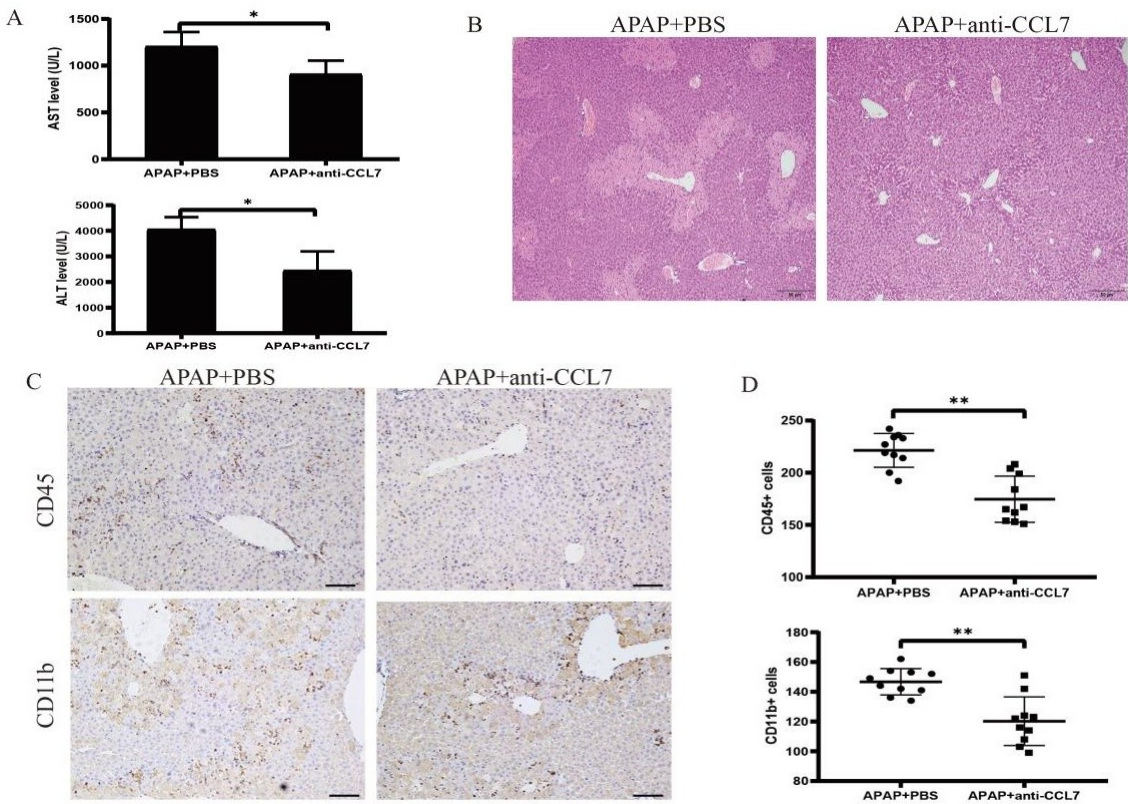


注:A为骨髓单核细胞趋化指数;B为体外 CCL7 蛋白诱导小鼠骨髓单核细胞迁移代表图。 $** P < 0.01, n = 10$ 。

图 2 CCL7 体外诱导骨髓单核细胞迁移($100\times$, 标尺 = $50\ \mu\text{m}$)

2.3 CCL7 功能拮抗有效减轻小鼠肝损伤 CCL7 拮抗剂治疗使血清 AST/ALT 水平降低,肝组织坏死面积减少($P < 0.05$)(见图 3A、图 3B)。同时与对照组

相比,CCL7 拮抗剂治疗组肝脏 CD45^+ 细胞和 CD11b^+ 细胞数量也明显减少($P < 0.01$)(见图 3C、图 3D)。

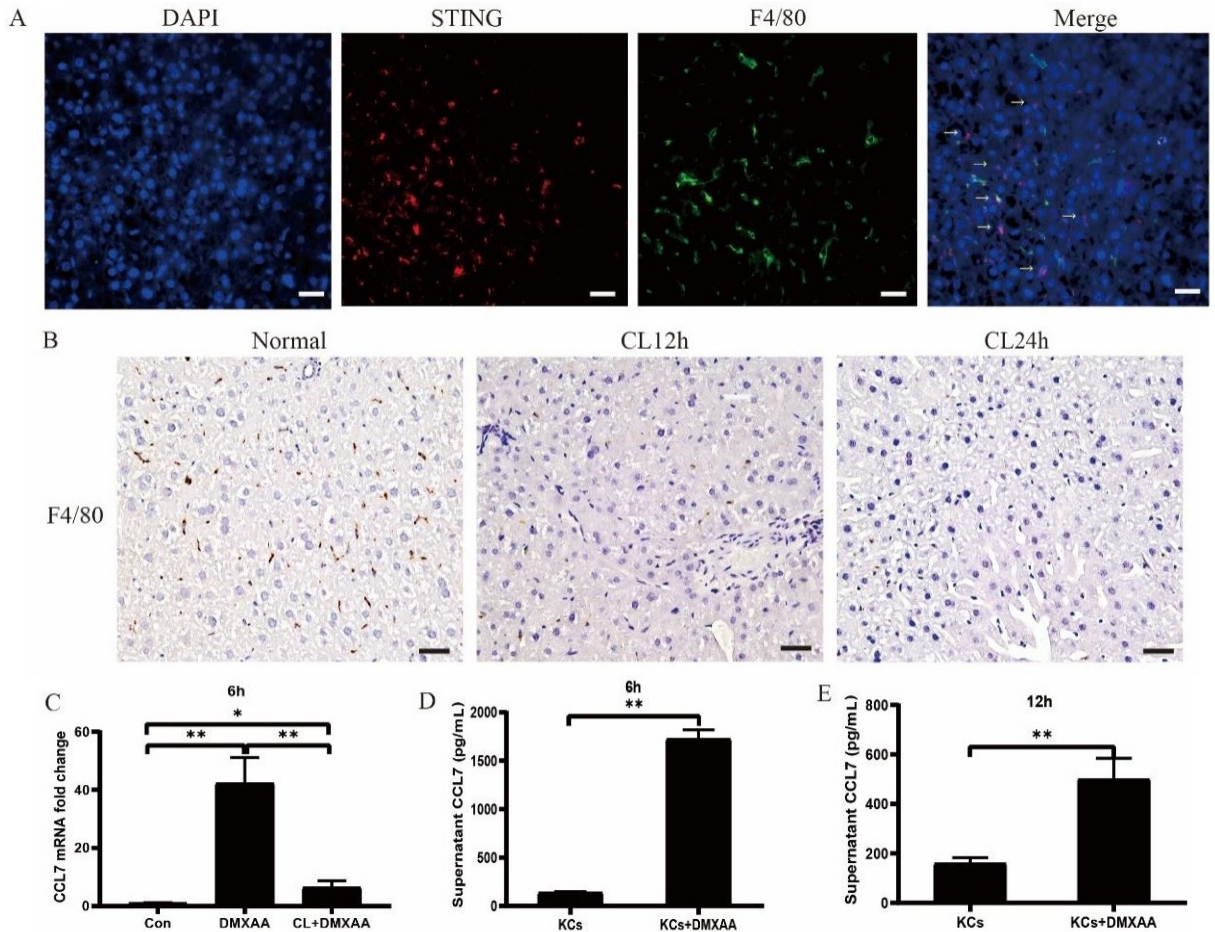


注:A为 CCL7 拮抗剂干预 24 h 后小鼠血清 AST/ALT 水平;B为 CCL7 拮抗剂干预 24 h 后小鼠肝组织 HE 染色代表图;C为 CCL7 拮抗剂干预 24 h 后肝脏 $\text{CD45}/\text{CD11b}$ 免疫组化染色代表图;D为 CCL7 拮抗剂干预 24 h 后肝脏 $\text{CD45}/\text{CD11b}$ 阳性细胞计数。 $* P < 0.05, ** P < 0.01, n = 10$ 。

图 3 中和 CCL7 减轻小鼠肝损伤($100\times$, 标尺 = $50\ \mu\text{m}$)

2.4 KCs 中 STING 通路调控 CCL7 分泌 为解析 CCL7 的上游调控机制,通过免疫荧光共定位证实 STING 在 $\text{F4}/80 + \text{KCs}$ 中有表达(见图 4A)。采用 CL 选择性清除小鼠肝脏 KCs,利用 F4/80 染色验证清除效果,结果显示 CL 注射 24 h 后肝脏中 KCs 基本清除(见图 4B)。再通过 DMXAA 激活小鼠体内 STING 通路,检测 KCs 来源 STING 信号对 CCL7 分泌的影

响,结果表明 DMXAA 能显著上调肝脏中 CCL7 mRNA 表达,但 KCs 耗竭可以完全阻断 DMXAA 的效应(见图 4C)。体外用 DMXAA 与小鼠原代 KCs 共培养,进一步观察 STING 通路与 CCL7 分泌的关联,结果显示 DMXAA 刺激可以使 KCs 分泌 CCL7 增加($P < 0.01$)(见图 4D~图 4E)。



注:A为正常小鼠肝组织 STING 和 F4/80 免疫荧光共定位;B为 CL 干预后小鼠肝组织 F4/80 免疫组化染色代表图;C 为肝组织 CCL7 mRNA 相对表达倍数;D~E 为 STING 激动剂刺激 6 h、12 h 后 KCs 培养上清中 CCL7 浓度。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, $n = 10$ 。

图 4 KCs 中的 STING 信号调控 CCL7 的分泌(100 \times , 标尺 = 50 μm)

3 讨论

本研究发现,在 APAP 肝损伤小鼠模型中,肝组织损伤在 24 h 达高峰,肝组织中单核细胞浸润在 24 h 增多,血清中 CCL7 水平也在 24 h 达高峰。既往有研究发现,药物性肝损伤患者的血清中 CCL7 水平显著高于健康对照组,对乙酰氨基酚过量患者的肝活检组织免疫组化显示,CCL7 在 CD68+ 巨噬细胞中呈现强染色^[18],肝损伤小鼠体内 CCL7 表达,与肝损伤患者体内 CCL7 表达趋势一致。CCL7 是重要的炎症趋化因子,在单核细胞募集中发挥重要作用。本研究通过尾静脉注射 CCL7 拮抗剂,发现 CCL7 中和后,APAP 小鼠肝组织损伤减轻,单核细胞浸润也显著减少,这与 CCR2-CCL2 轴诱导单核细胞向肝脏浸润的机制相似。值得注意的是,本研究发现 STING 激动剂体内体外干预,均可促进 CCL7 分泌增加,并且清除小鼠体内 KCs 后,STING 激动剂对 CCL7 的调节作用被阻断,这揭示了 KCs 中 STING 通路的激活可能是 CCL7 分泌的上游调控机制^[19]。这与既往研究结果一致,STING-IRF3 通路激活介导多种趋化因子转录^[20-21],招募单核细胞及免疫细胞启动内源性危险信号的中心节点,本

研究表明 CCL7 在这一炎症级联反应中发挥重要促炎作用。但 CCL7 是一种多效趋化因子,在肝脏疾病中,CCL7 具有多样的功能特性。在脂多糖诱导的肝损伤小鼠中,CCL7 被肝特异性缺失相关基因 1 诱导转录,加重肝巨噬细胞浸润^[22];在酒精代谢性肝病中,CCL7 通过与肝星状细胞表面 CCR3 结合,促进 TGF- β 等促纤维化因子分泌;在肝缺血再灌注损伤中,CCL7-CCR1 轴加剧氧化应激反应进一步恶化肝损伤;在肝细胞癌中,CCL7 高表达与不良预后显著相关,其机制可能涉及 CCL7 募集 CCR2+ 骨髓源性抑制细胞,抑制 CD8+ T 细胞的免疫功能^[23],或者通过 CCL7-CCR3 轴途径增强肝肿瘤细胞侵袭性^[24]。

尽管本研究结果支持 CCL7 阻断在 ALI 中的治疗价值,然而,这项研究有一定的局限性,需要说明本次研究仅采用 CCL7 拮抗剂来验证 CCL7 缺失对 APAP 小鼠肝损伤的作用,未使用 CCL7 基因敲除小鼠进一步验证 CCL7 的促炎作用,没有考虑到 CCL7 全身性抑制是否会干扰生理性免疫应答,包括感染过程中的单核细胞募集、伤口愈合延缓及免疫监视功能损伤^[25]。

综上所述,本研究阐明了 CCL7 在急性肝损伤中的关键机制:KCs 通过 STING 通路上调 CCL7 的分泌,CCL7 将循环单核细胞招募到肝损伤部位,放大炎症反应。药理抑制 CCL7 可减少肝单核细胞募集,降低血清 ALT/AST 水平。这些发现不仅提出了“KCs-STING-CCL7-单核细胞”促炎轴,而且为开发 STING-CCL7 途径的靶向联合治疗提供了理论基础。

参考文献:

- [1] LIU X X,ZHENG Y,MENG Z A, et al. Gene regulation of neutrophils mediated liver and lung injury through NETosis in acute pancreatitis[J]. *Inflammation*,2025,48(1):393-411.
- [2] DE PONTI F F,BUJKO A,LIU Z Z, et al. Spatially restricted and ontogenically distinct hepatic macrophages are required for tissue repair[J]. *Immunity*,2025,58(7):1867-1868.
- [3] ZHAO X G,CHEN G M,LIU Y, et al. Curcumin reduces Ly6C(hi) monocyte infiltration to protect against liver fibrosis by inhibiting Kupffer cells activation to reduce chemokines secretion[J]. *Biomed Pharmacother*,2018,106:868-878.
- [4] AMBADE A,LOWE P,KODYS K, et al. Pharmacological inhibition of CCR2/5 signaling prevents and reverses alcohol-induced liver damage, steatosis, and inflammation in mice[J]. *Hepatology*,2019,69(3):1105-1121.
- [5] ZHANG M,YANG W,WANG P, et al. CCL7 recruits cDC1 to promote antitumor immunity and facilitate checkpoint immunotherapy to non-small cell lung cancer[J]. *Nat Commun*,2020,11(1):6119.
- [6] XU H Q,HE Y,CHEN S, et al. Blocking the CCL5/CCL7-CCR1 axis regulates macrophage polarization through NF- κ B pathway to alleviate the progression of osteoarthritis [J]. *Int Immunopharmacol*,2025,147:114027.
- [7] XU H Q,CHEN S,MENG C, et al. Inhibition of CC chemokine receptor 1 ameliorates osteoarthritis in mouse by activating PPAR- γ [J]. *Mol Med*,2024,30(1):74.
- [8] SUN X Y,WU J G,LV H Q, et al. C-C motif chemokines ligand 7 contributes to metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by enabling redox-sensitive induction of hypermethylated in cancer 1 [J]. *Metabolism*,2025,168:156242.
- [9] DVORKIN S,CAMBIER S,VOLKMAN H E, et al. New frontiers in the cGAS-STING intracellular DNA-sensing pathway[J]. *Immunity*,2024,57(4):718-730.
- [10] HAAG S M,GULEN M F,REYMOND L, et al. Targeting STING with covalent small-molecule inhibitors[J]. *Nature*,2018,559(7713):269-273.
- [11] JIN X S,LIU Y N,CHEN P, et al. Hepatocyte-derived extracellular vesicles carrying damaged mitochondria drive neutrophil extracellular traps formation and exacerbate acetaminophen-induced liver injury[J]. *Int Immunopharmacol*,2026,169:115944.
- [12] SHEN M Z,JIANG X J,PENG Q, et al. The cGAS-STING pathway in cancer immunity: mechanisms, challenges, and therapeutic implications[J]. *J Hematol Oncol*,2025,18(1):40.
- [13] 唐巧,周超,柏兆方,等. 凉血解毒化瘀方通过抑制 cGAS-STING 通路治疗小鼠慢加急性肝衰竭[J]. *南方医科大学学报*,2024,44(12):2291-2299.
- [14] 秦丽秀,吴咖,刘慧裕,等. 基于网络药理学和体内实验探讨茯苓多糖抗对乙酰氨基酚致肝损伤的作用机制[J]. *右江民族医学院学报*,2024,46(4):451-457,473.
- [15] KURIHARA T,BRAVO R. Cloning and functional expression of mCCR2, a murine receptor for the C-C chemokines JE and FIC[J]. *J Biol Chem*,1996,271(20):11603-11607.
- [16] SHI L,YANG F,LUO F, et al. Evodiamine exerts anti-tumor effects against hepatocellular carcinoma through inhibiting β -catenin-mediated angiogenesis [J]. *Tumour Biol*,2016,37(9):12791-12803.
- [17] ZHAO C,LIU P C,KONG K Y, et al. Therapeutic targeting of STING-IL6/STAT3 axis to inhibit osteoclastic niche formation and breast cancer bone metastasis[J]. *Cell Death Discov*,2025,11(1):483.
- [18] ZHAO Y,ZHAO S Z,LIU S W, et al. Kupffer cells, the limelight in the liver regeneration [J]. *Int Immunopharmacol*,2025,146:113808.
- [19] SHE S P,REN L Y,CHEN P, et al. Functional roles of chemokine receptor CCR2 and its ligands in liver disease [J]. *Front Immunol*,2022,13:812431.
- [20] ZHANG Q,WEI J Y,LIU Z H, et al. STING signaling sensing of DRP1-dependent mtDNA release in kupffer cells contributes to lipopolysaccharide-induced liver injury in mice[J]. *Redox Biol*,2022,54:102367.
- [21] WAN Z Y,HUANG H Z,WEST RE 3RD, et al. Overcoming pancreatic cancer immune resistance by codelivery of CCR2 antagonist using a STING-activating gemcitabine-based nanocarrier[J]. *Mater Today*,2023,62:33-50.
- [22] KONG M,DONG W H,ZHU Y W, et al. Redox-sensitive activation of CCL7 by BRG1 in hepatocytes during liver injury[J]. *Redox Biol*,2021,46:102079.
- [23] LUO Y K,WAN F,ZHANG Z, et al. The role of chemokine (C-C motif) ligand 7 (CCL7) in hepatocellular carcinoma: expression, function, and mechanisms[J]. *Cancer Med*,2025,14(5):e70701.
- [24] ZHAO J H,CHEN B X,DENG Y R, et al. ChREBP-mediated choline deprivation and chemokine secretion shape tumor-associated macrophages to promote immune evasion[J]. *Cancer Res*,2025,85(23):4701-4717.
- [25] INABA A,TUONG Z K,RIDING A M, et al. B lymphocyte-derived CCL7 augments neutrophil and monocyte recruitment, exacerbating acute kidney injury[J]. *J Immunol*,2020,205(5):1376-1384.

收稿日期:2025-11-22;修回日期:2026-01-07

(本文编辑 钟琳)