·综 述·

非酒精性脂肪肝病中的免疫作用及干细胞疗法的前景

白 鑫[1,2]，刘珉宇[1,2]*
（1. 中国医药工业研究总院创新药物与制药工艺国家重点实验室，上海 200437；
2. 上海市生物物质成药性评价技术服务平台，上海 200437）

摘要：非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）作为普遍的慢性肝脏疾病，由肝细胞内三酰甘油聚集引发免疫系统参与，并伴随组织学改变。NAFLD是一种进展性疾病，炎症反应被认为是NAFLD进展的驱动力，涉及代谢损伤的各种触发因素通常会导致不同免疫细胞的激活。针对NAFLD的特异性药物治疗仍然缺乏。来自干细胞的外泌体是一种低免疫原性的新型疗法，被用来抑制组织中的免疫反应。该文旨在探究NAFLD的发病机制以及肝脏对人体免疫的重要性，重点讨论不同免疫细胞在NAFLD发病及进展中的作用，深层次理解免疫细胞参与NAFLD的发病机制，对目前免疫疗法进行总结，为设计新的免疫疗法提供理论支撑。

关键词：免疫反应；非酒精性脂肪肝病；干细胞外泌体；免疫疗法
中图分类号：R575.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)05-0530-07
DOI：10.13683/j.wph.2024.05.014

The mechanism of immune system action in non-alcoholic fatty liver disease and the prospects for stem cell therapy

BAI Xin[1,2], LIU Minyu[1,2]*
(*1. State Key Laboratory of New Drug and Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China; 2. Shanghai Professional and Technical Service Center for Biological Material Drug-ability Evaluation, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437, China*)

Abstract: Nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD), as a widespread chronic hepatic disease, is caused by the accumulation of hepatocellular triglyceride, instigating immunological engagement and accompanied by histopathological alterations. NAFLD's a progressive ailment, and the inflammatory response is the driving force in the progression of NAFLD, with various triggers involving metabolic damage often leading to the activation of different immunocytes. The specific drug for NAFLD remains deficient. Stem cell-derived exosomes, representing an innovative therapeutic modality with minimized immunogenicity, are used to suppress the immune reactions in tissues. This article aimed to explore the pathogenesis of NAFLD and the importance of liver in human immunity, discuss the role of different immunocytes in the pathogenesis and progression of NAFLD, deeply understand the pathogenesis of immunocytes involved in NAFLD, summarize the current immunotherapy, and to provide theoretical support for the design of new immunotherapy.

Key word: immune response; non-alcoholic fatty liver disease; stem cell exosomes; immunotherapy

非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）现已被广泛认为是一种普遍的慢性肝脏疾病，其特征为肝细胞内三酰甘油积累伴免疫系统介导的组织学变化。随着对该疾病更深入的研究，医学界认识到NAFLD不仅是一种独立的肝脏疾病，其还可与其他肝脏疾病如病毒性肝炎（virus hepatitis）、自身免疫性肝病（autoimmune

收稿日期：2023-11-28
作者简介：白鑫，硕士研究生，研究方向：代谢相关疾病的新药研发。
通信作者：刘珉宇，研究员，博士生导师，研究方向：自身免疫性疾病、代谢相关疾病的新药研发。

liver disease）及酒精性肝病（alcoholic liver disease）并存，并在疾病进展方面表现出协同作用。全球学者因此提议将 NAFLD 更名为代谢相关性脂肪肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）[1]。这一新的命名更加强调代谢紊乱在疾病发展中的中心角色，同时也避免可能对患者造成嗜酒、肥胖等负面标签，故笔者后文中将以 MASLD 来替代 NAFLD 开展论述。

MASLD 是一种以肝脂肪变性为特征且与代谢功能障碍相关的肝脏疾病，其表现形式多样，从单纯的脂肪变性、肝细胞损伤，可进展至肝纤维化（hepatic fibrosis），甚至发展为肝细胞癌（hepatocellular carcinoma）[2]。据估计，全球约有 10 亿人受 MASLD 影响 [3]。但由于缺乏敏感且特异的诊断标准，其流行病学调查准确性受限。MASLD 的发病机制不仅涉及脂质代谢紊乱，还包括炎症及纤维化等过程 [4]。疾病一旦恶化为非酒精性脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH），治疗将变得更为棘手。尽管法尼醇 X 受体激动剂如奥贝胆酸（obeticholic acid）具有一定疗效，但仍伴不良反应，如严重瘙痒、可逆性血脂异常。过氧化物酶体增殖物激活受体抑制剂虽对治疗 MASH 有积极作用，但主要局限于改善肝纤维化。MASLD 治疗策略亟需全面改进。本文综述 MASLD 的发病机制、肝脏免疫稳态、免疫调节在 MASLD 发生发展中的作用及免疫治疗前景，以期为 MASLD 新的免疫治疗方法研究提供理论参考。

1 MASLD 发病机制

肝脏炎症是进展性 MASLD 的标志，免疫细胞在 MASH 和纤维化进展中具有关键作用。借助新兴技术，如单细胞多组学、空间转录组学及多参数流式细胞术等，研究者能深入探究不同阶段 MASLD 患者的免疫细胞组成重构。

巨噬细胞在 MASLD 的病理过程中扮演核心角色。门静脉周围巨噬细胞增多被视为早期组织学标志。C-C 趋化因子受体（C-C chemokine receptor，CCR）2 炎性巨噬细胞在 MASH 患者门静脉周围区域积聚。CCR2 阳性单核细胞，尤其是 $CD11c^+$ $CD206^+$ 亚型，对 MASLD 病情及纤维化程度具有显著影响。这些细胞在肝组织中的浸润与胰岛素抵抗有关。

中性粒细胞作为先天免疫系统中关键的第一反应者，在慢性炎症性疾病中发挥着重要作用。其能释放包括蛋白酶、氧化剂、细胞因子及中性粒细胞胞外杀菌网络在内的有毒分子，从而导致组织损伤。近来有研究表明，中性粒细胞在脂肪变性向 MASH 的转变中起关键作用 [5]。中性粒细胞通过释放大量颗粒蛋白，与其他促炎免疫细胞相互作用，形成中性粒细胞外陷网，促进肝脏代谢性炎症，从而推动 MASH 进展。这些颗粒蛋白包括脂钙蛋白 -2、髓过氧化物酶、蛋白酶 3 及中性粒细胞弹性蛋白酶等，上述颗粒蛋白对调节中性粒细胞的生物学特性、功能具有多种作用。故以中性粒细胞颗粒蛋白为治疗靶点被认为是治疗 MASH 的潜在策略 [6]。此外，中性粒细胞及其产生的各种颗粒蛋白也可能作为 MASH 诊断的潜在标志物。

在 MASH 的发病机制中，炎症小体特别是 NOD 样受体蛋白（NOD-like receptor protein，NLRP）3 炎症小体起关键作用。NLRP3 炎症小体是一种多蛋白复合体，主要参与炎症反应和细胞死亡的调控。在 MASLD 的进展中，NLRP3 炎症小体的激活与肝细胞脂肪变性向 MASH 转化有关。NLRP3 炎症小体的激活包括 2 个步骤：第一步是触发初始信号，通常由炎症刺激物激活 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR），进而激活核因子（nuclear factor，NF）-κB。NF-κB 进一步促进 NLRP3、白介素（interleukin，IL）-1β 前体及 IL-18 前体的表达。第二步是炎症小体的组装。这由特定刺激物触发，如细胞内三磷酸腺苷释放、钾离子外流、钙离子内流及受损线粒体释放大量活性氧等。NLRP3 炎症小

体的激活导致半胱氨酸蛋白酶 -1 前体的自切割[7]，产生活性半胱氨酸蛋白酶 -1，进而切割 IL-1β 前体及 IL-18 前体，形成成熟的 IL-1β 及 IL-18，并产生炎症效应。此外，激活的半胱氨酸蛋白酶 -1 还可引发消皮素（gasdermin，GSDM）D 介导的细胞焦亡。GSDMD 是一种具有炎症性质的程序性细胞死亡过程关键组分，其激活后在细胞膜上形成孔洞，释放促炎细胞因子及警报素，进而破坏细胞膜的完整性[8]。NLRP3 炎症小体的激活可能与 MASLD 进展、恶化为肝硬化（cirrhosis）及肝细胞癌等严重病变有关。研究表明，MASH 患者肝组织中 NLRP3 及 IL-18 信使 RNA 及蛋白水平均显著高于非 MASH 患者，而 IL-1β 信使 RNA 表达与活化肝星状细胞表达的促纤维化基因相关；此外，NLRP3 炎症小体相关基因在 MASH 患者中显著上调[9]。

MASLD 进展受多种因素影响，但免疫调节在其发展为 MASH 的过程中起关键作用。对肝脏免疫系统进行深入分析将有助于解析 MASLD 中免疫细胞的作用机制，这对于制定有效的治疗策略至关重要。理解肝脏内免疫细胞的动态变化及其与疾病进展的关系，能提供新的治疗靶点，进而有助于开发更为精准、有效的干预措施。

2 肝脏的免疫稳态

在 MASLD 的发展过程中，肝脏的免疫稳态扮演着关键角色。健康肝脏通过免疫耐受及细胞因子平衡来抵御炎症和纤维化。然而，在 MASLD 中这种稳态被打破，导致炎症细胞（如巨噬细胞、T 细胞）积聚、激活，加剧肝脏损伤。脂肪酸和氧化应激的增加进一步促进炎症及纤维化。此外，肠道 - 肝脏轴失衡或会加剧这一过程。故维持肝脏免疫稳态对于防治 MASLD 至关重要。肝脏是免疫系统的前沿防线，负责检测、清除血液中的潜在病原体，同时维持一种低免疫反应的平衡状态，若微生物水平或环境发生变化，肝脏可迅速从免疫低反应状态切换到强炎症反应及高效适应性免疫[10]。

肝脏内 30% ～ 50% 的淋巴细胞被定义为自然杀伤（natural killer，NK）细胞，其在筛查感染中具有关键作用。不同于大多数其他免疫细胞依赖于外来物质或特定抗原的识别来激活，NK 细胞则主要根据靶细胞表面自身分子的缺失来识别并消灭其目标。这种独特的识别机制使 NK 细胞成为先天免疫反应中的关键参与者[11]。

库普弗细胞（Kupffer cells，KCs）是肝脏中最多的巨噬细胞，作为驻留在肝脏的静止巨噬细胞，其构成肝脏非实质细胞的 35%，占所有组织巨噬细胞的 90%。在大多数情况下，KCs 能从血液中捕获并杀死细菌。例如，金黄色葡萄球菌和各种其他共生细菌会被 KCs 迅速清除；同样，铜绿假单胞菌、蜡状芽孢杆菌、伯氏疏螺旋体等病原体也能被其消灭[12]。

3 MASLD 发病机制中的免疫调节

MASLD 发生、发展涉及炎症反应，不同的免疫细胞群与肝细胞、肝星状细胞及肝窦内皮细胞之间会发生复杂串扰[13]。现有证据表明，MASH 患者肝脏中辅助性 T 细胞（helper T cell，Th）17 及相关基因的表达水平增加，且在小鼠模型中亦观察到类似现象，尤其是与 MASH 发病机制紧密相关的促炎 CXC 趋化因子受体 3 阳性 Th17 细胞亚群[14]。

3.1 树突状细胞（dendritic cell，DC）

DC 源自骨髓多能造血干细胞，通过 2 种主要途径分化。尽管 DC 在外周血单核细胞中占比不足 1%，但其表面具有丰富的抗原呈递分子，是人体内功能较强的抗原呈递细胞。DC 充当信使的角色，将抗原信息传递给 T 细胞，并激活 T 细胞。$CD103^+$ DC 影响促抗炎平衡，保护肝脏免受代谢损伤，在 MASLD 的防护中起关键作用[15]。动物试验显示，模型小鼠缺乏 $CD103^+$ DC 时，MASLD 进展到 MASH 的时间被延长，$CD103^+$ DC 的过继性转移增强可改善肝脏炎症及脂肪变性，提示 $CD103^+$ DC 在 MASLD 中具有保护作用[16]。MASH 患者的肝

脏常规 1 型 DC（conventional type 1 DC，cDC1）数量增加，而 cDC1 数量增加与 MASH 进展相关[17]，诱导缺乏 cDC1 的 Batf3 缺陷小鼠 MASLD 会导致肝脏三酰甘油水平升高[16]，但肝损伤程度相似。在诱导 MASLD 的蛋氨酸和胆碱缺乏饮食中，DC 成熟以组织相容性复合体Ⅱ类和 CD40 表达的形式发生，这是抗原呈递所必需的，同时也是激活免疫系统所必需的；此外，该研究还显示，浆细胞样 DC（$B220^+$）减少，$CD11b^+CD8a$ 髓样 DC 增加，$CD11b^-CD8a^+$淋巴样 DC 比例降低[18]。

3.2 巨噬细胞

肝巨噬细胞来源于胎儿肝脏中卵黄囊衍生的红髓系祖细胞，其在局部增殖并自我维持[19]。在 MASLD 和 MASH 中，大量的巨噬细胞被招募到肝脏中。这些膨胀的巨噬细胞可通过几种表面标记物的表达与 KCs 区分。

从脂肪变性的轻度 MASLD 到 MASH 的转变取决于肝脏炎症进展程度。KCs 也通过 TLR 信号通路在脂肪性肝炎的开始阶段被激活。TLR 是脂肪变性后肝脏炎症的起始因素。TLR9 激活 IL-1β 的 KCs 释放，这与肝细胞脂质的积累、形成以及肝细胞死亡有关。单核细胞来源 KCs 的增多是由于 MASLD 期间胚胎来源的 KCs 死亡，目的在于维持 KCs 数量[20]。在急性炎症修复阶段，肝巨噬细胞可激活 M2 型巨噬细胞，该巨噬细胞具有免疫抑制功能。被激活的巨噬细胞能产生高水平的转化生长因子（transforming growth factor，TGF）-β_1 和 IL-13，导致进行性融合。而髓细胞触发受体（triggering receptor expressed in myeloid，Trem）2 是免疫球蛋白（immunoglobulin，Ig）超家族的清道夫受体，可识别内源性磷脂作为配体。Trem2 阳性巨噬细胞存在于受损组织中，与脂质代谢基因表达特征的富集有关。在饮食诱导的 MASH 小鼠模型中，间质区定位的 KCs 和单核细胞来源的巨噬细胞能上调 Trem2，表明 Trem2 在不同的巨噬细胞群体中被诱导以清除损伤的脂质[21]。

3.3 T 细胞

在 MASLD 的发病机制中，T 细胞扮演着重要角色。甲硫氨酸胆碱缺乏饮食诱导的 MASLD 小鼠模型显示，肝脏内 $CD4^+$T 细胞数量减少，而 $CD8^+$T 细胞数量保持不变。此外，在肝脏 T 细胞中，干扰素 -γ、IL-17 及活性氧的产生增加[22]。研究还显示，MASLD 和 MASH 中 Th17 来源的 T 细胞增多。这表明与 Th17 相关的基因，如活性氧和 IL-17 在 MASH 患者中的表达调控受到影响。对高脂饲料喂养小鼠进行研究发现，通过中和 IL-17 可减少脂多糖引起的肝损伤[23]。该结果提示，IL-17 在 MASLD 的发生、发展中起重要作用。此外，还有证据表明，IL-17 通过激活肝星状细胞中的信号转导激活物和转录激活物（signal transducer and activator of transcription，STAT）3 通路，直接参与肝纤维化过程[24]。

此外，恒定自然杀伤 T 细胞（invariant natural killer T cells，iNKT）同样起重要作用。iNKT 在肝脏中较丰富，尤其是 MASLD 患者[25]。研究显示，iNKT 通过增加肝脏骨桥蛋白表达促进肝纤维化，而骨桥蛋白在 MASLD 进展过程中会刺激纤维形成[26]。同时，iNKT 也会促进肝脏脂肪变性，与诱导肝损伤的 $CD8^+$T 细胞共同促进 MASH 进展。提示 iNKT 细胞在 MASLD 及 MASH 发生、发展中具有重要作用。

3.4 B 细胞

除 T 细胞外，在 MASH 患者肝活检样本中还可检测到 B 细胞的炎症浸润。B 细胞是适应性免疫系统中产生抗体的特异性细胞[27]。B 细胞产生近 6% 的肝内细胞，并产生调节 B 细胞成熟的细胞活化因子（B cell activating factor，BAFF）。BAFF 对 B 细胞的生存、成熟起至关重要的作用，其通过与 B 细胞表面的 BAFF 受体结合来发挥作用。这种结合促进 B 细胞的存活、增殖及分化，特别是在 B 细胞成

熟的早期阶段。此外，BAFF 还参与调节 B 细胞抗原反应能力及免疫耐受性，确保 B 细胞对抗原的适当反应。在 MASLD 的背景下，BAFF 的调节失衡可能影响 B 细胞介导的免疫反应，进而加剧炎症及组织损伤。故 BAFF 及其受体在维持肝脏免疫平衡、MASLD 进展中扮演着重要角色。研究显示，BAFF 受体缺陷小鼠 B 细胞数量及血清 Ig 水平低于无缺陷小鼠，阻断 BAFF 信号会增强 HFD 喂养小鼠胰岛素抵抗，并会通过激活肝脏脂肪代谢来促进肝脏脂肪变性，且 MASH 模型小鼠 B 细胞被激活，成熟为浆母细胞和浆细胞 [28]。小鼠肝脏 B 细胞主要由骨髓来源的成熟细胞 $B220^+IgM^+CD23^+CD43^-$ B2 组成，类似脾滤泡 B 细胞；然而，一小部分 $B220^+IgM^+CD23^-CD43^+$ B1 细胞也可被检测到。这两种 B 细胞的功能子集不重叠。在抗原刺激下，B1 细胞是以不依赖于 T 细胞的方式成熟，并产生 IgM 天然抗体的浆细胞；相反，B2 亚群需 T 辅助细胞进行增殖、经历抗体同种型类别转换，这导致浆细胞能产生高度抗原特异性 IgA 及 IgE。值得注意的是，B 细胞在肥胖症（obesity）中引发胰岛素抵抗及内脏脂肪组织炎症的作用与 MASLD 有诸多相似之处。表明 B 细胞参与维持代谢稳态，其中可能包含 MASLD 的潜在治疗靶点。

4 免疫治疗前景

MASLD 及其进展疾病 MASH 已成为最常见的慢性肝脏疾病，给患者和医疗系统带来巨大负担，且相关治疗药物仍缺乏。炎症机制可能是 MASLD 的潜在治疗靶点 [29]。间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSC）是一种多能干细胞，具有自我更新、多向分化及旁分泌调节作用。除骨髓外，MSC 还存在于脂肪、肌肉、脐带等组织中。干细胞在促进皮肤重塑、保护肝脏、软组织再生及延缓器官衰老等方面具有良好效果 [30]。近年来，MSC 作为 MASLD 一种较有前景的治疗方法而受到关注。MSC 治疗旨在提供一种非侵入性、低免疫原性的 MASLD 管理新策略。

目前，已有较多关于 MSC 治疗有效性及安全性的研究正在开展。根据美国临床试验数据库（ClinicalTrials.gov）显示，全球有 31 项临床研究对 MSC 治疗肝硬化的有效性及安全性进行评估，并探索最佳治疗方案。其中，中国占 19 项（61.3%）、土耳其 2 项（6.5%），其余分布于韩国、伊朗及日本等国；导致肝硬化的病因包括肝硬化、失代偿期肝硬化和原发性胆汁性肝硬化等；在细胞来源方面，13 项研究采用脐带组织源的 MSC，4 项来源于骨髓，1 项来自脂肪组织；使用的细胞类型包括同种异体及自体 MSC；给药方法多样，包括外周静脉或肝动脉注射，剂量从 0.1×10^6/kg 到 1.5×10^6/kg 不等 [31]。由于肝脏活检是肝病临床诊断的金指标，故上述研究选取肝硬化作为目标适应证，其结果将为 MASLD 的治疗提供重要信息及新方向。

骨髓 MSC 能减少细胞凋亡及免疫失衡所致的慢性肝损伤。动物试验显示，骨髓 MSC 能显著改善 MASLD 及肝纤维化模型小鼠的肝脏病理损伤，通过抑制 $CD4^+$ T 淋巴细胞逆转高脂饲料诱导的 MASLD[32]。Bi 等 [33] 首次报道骨髓 MSC 能纠正糖尿病（diabetes mellitus）相关 MASLD，并强调细胞线粒体转移对逆转脂肪变性至关重要。

目前新近研究表明，MSC 分泌的外泌体（extracellular vesicles，EV）是干细胞发挥功效的主要途径。MSC-EV 含有多种细胞因子，如血管内皮细胞生长因子、TGF-β_1、IL-6、IL-10 及肝细胞生长因子，促进血管生成及免疫调节 [34]。MSC-EV 主要依赖巨噬细胞对 MASLD 发挥免疫治疗作用。脂多糖通过 TLR4 信号通路激活 KCs，促进 MASLD 炎症过程，MSC-EV 抑制上述作用，尤其是抑制 M1 巨噬细胞的激活，并下调炎性细胞因子表达，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、IL-1b 及 IL-6。MSC-EV 含有磷酸化 STAT3，激活后可与 STAT3 靶 DNA 结合，促进精氨酸酶（arginase-1，

ARG-1）启动子的转录激活，从而极化 M2 巨噬细胞，产生 ARG-1 和 IL-10。脂肪来源 MSC-EV（adipose-derived MSC-EV，ADSC-EV）能显著减少 MASH 模型大鼠肝脏中 KCs 数量，并降低炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 及 TGF-β 的表达水平；此外，ADSC-EV 被招募到创面部位，在愈合早期诱导胶原Ⅰ/Ⅲ形成，并在后期阻止胶原沉积，从而有利于创面愈合以及抗纤维化。ADSC-EV 通过激活细胞外信号调节激酶 / 丝裂原活化蛋白激酶通路，增加Ⅰ/Ⅲ型胶原及 TGF-β_3 与 TGF-β_1 比例，从而阻止成纤维细胞向肌成纤维细胞分化[35]。综合分析上述研究，ADSC-EV 能通过免疫调节作用减少免疫细胞及细胞因子的产生，从而减轻 MASLD 炎症及纤维化程度，继而使治疗 MASLD 成为可能。

5 讨论与展望

MASLD 是一种发病机制非常复杂的疾病。尽管对其发病机制的了解越来越多，但仍然缺乏有效的治疗药物。免疫细胞在 MASLD 中倾向于促炎表型，并在 MASLD 进展中发挥关键作用，DC 通过过继性转移增强及抑制免疫细胞增殖来改善肝脏免疫环境，KCs 通过 TLR 信号通路被激活，IL-17 通过激活肝星状细胞中的 STAT3 通路直接参与肝纤维化，iNKT 通过 $CD8^+$ T 细胞诱导肝损伤，而 B 细胞的缺乏则能改善脂肪炎症及胰岛素抵抗。这些证据均说明靶向肝脏免疫细胞是治疗 MASLD 的有效方法之一。随着对干细胞这种免疫疗法的研究逐渐深入，MSC-EV 及 ADSC-EV 在 MASLD 中均表现出较好的疗效，但是对于该疗法的作用机制并未有系统划分，尽管目前来看其安全性优于传统疗法，但其对人体的潜在的影响不可小觑，本文深入探讨干细胞治疗 MASLD 的作用，并阐释其在体内调控疾病的机制，为 MASLD 免疫疗法研究提供参考。未来相关研究重点将是如何更安全、有效地将这种免疫疗法应用于临床，以及深入了解其具体作用机制。

参考文献：

[1] Targher G, Byrne CD, Tilg H. MASLD: A systemic metabolic disorder with cardiovascular and malignant complications[J]. Gut, 2024, 73(4): 691-702.

[2] Gofton C, Upendran Y, Zheng MH, *et al*. MAFLD: How is it different from NAFLD?[J]. Clin Mol Hepatol, 2023, 29(Suppl): S17-S31.

[3] Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, *et al*. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis(NASH): a systematic review[J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1335-1347.

[4] Pouwels S, Sakran N, Graham Y, *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss[J]. Bio Med Central Endocrine Disorders, 2022, 22(1): 63.

[5] Peiseler M, Kubes P. More friend than foe: the emerging role of neutrophils in tissue repair[J]. J Clin Invest, 2019, 129(7): 2629-2639.

[6] Wu L, Gao X, Guo Q, *et al*. The role of neutrophils in innate immunity-driven nonalcoholic steatohepatitis: lessons learned and future promise[J]. Hepatol Int, 2020, 14(5): 652-666.

[7] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, *et al*. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922.

[8] Liu X, Xia S, Zhang Z, *et al*. Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(5): 384-405.

[9] Yu L, Hong W, Lu S, *et al*. The NLRP3 inflammasome in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: therapeutic targets and treatment[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 780496.

[10] Kubes P, Jenne C. Immune responses in the liver[J]. Ann Rev Immunol, 2018, 36(1): 247-277.

[11] Bartsch LM, Damasio MPS, Subudhi S, *et al*. Tissue-resident memory T cells in the liver - unique characteristics of local specialists[J]. Cells, 2020, 9(11): 2457.

[12] Govaere O, Petersen SK, Martinez-Lopez N, *et al*. Macrophage scavenger receptor 1 mediates lipid-induced inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Hepatol, 2022, 76(5): 1001-1012.

[13] Carranza-Trejo AM, Vetvicka V, Vistejnova L, *et al*. Hepatocyte and immune cell crosstalk in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Exp Rev Gastroenterol Hepatol, 2021,

15(7): 783-796.

[14] Giles DA, Moreno-Fernandez ME, Stankiewicz TE, *et al*. Regulation of inflammation by IL-17A and IL-17F modulates non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis[J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149783.

[15] Huby T, Gautier EL. Immune cell-mediated features of non-alcoholic steatohepatitis[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 22(7): 429-443.

[16] Heier EC, Meier A, Julich-Haertel H, *et al*. Murine $CD103^+$ dendritic cells protect against steatosis progression towards steatohepatitis[J]. J Hepatol, 2017, 66(6): 1241-1250.

[17] Deczkowska A, David E, Ramadori P, *et al*. Publisher correction: $XCR1^+$ type 1 conventional dendritic cells drive liver pathology in non-alcoholic steatohepatitis[J]. Nat Med, 2022, 28(1): 214.

[18] Ibrahim J, Nguyen AH, Rehman A, *et al*. Dendritic cell populations with different concentrations of lipid regulate tolerance and immunity in mouse and human liver[J]. Gastroenterology, 2012, 143(4): 1061-1072.

[19] Zhang X, Ji L, Li MO. Control of tumor-associated macrophage responses by nutrient acquisition and metabolism[J]. Immunity, 2023, 56(1): 14-31.

[20] 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.

[21] Seidman JS, Troutman TD, Sakai M, *et al*. Niche-specific reprogramming of epigenetic landscapes drives myeloid cell diversity in nonalcoholic steatohepatitis[J]. Immunity, 2020, 52(6): 1057-1074.

[22] He S, Cui S, Song W, *et al*. Interleukin-17 weakens the NAFLD/NASH process by facilitating intestinal barrier restoration depending on the gut microbiota[J]. mBio, 2022, 13(2): e0368821.

[23] Xu R, Tao A, Zhang S, *et al*. Neutralization of interleukin-17 attenuates high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2013, 45(9): 726-733.

[24] Liu B, Tian Y, He J, *et al*. The potential of mecciRNA in hepatic stellate cell to regulate progression of nonalcoholic hepatitis[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 393.

[25] Martínez-Chantar ML, Delgado TC, Beraza N. Revisiting the role of natural killer cells in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Front Immunol, 2021, 12: 640869.

[26] Gu X, Chu Q, Ma X, *et al*. New insights into iNKT cells and their roles in liver disease[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1035950.

[27] Sutti S, Albano E. Adaptive immunity: an emerging player in the progression of NAFLD[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(2): 81-92.

[28] Barrow F, Khan S, Wang H, *et al*. The emerging role of B cells in the pathogenesis of NAFLD[J]. Hepatology, 2021, 74(4): 2277-2286.

[29] Wiering L, Tacke F. Treating inflammation to combat non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Endocrinol, 2023, 256(1): e220194.

[30] Zhou C, Zhang B, Yang Y, *et al*. Stem cell-derived exosomes: emerging therapeutic opportunities for wound healing[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 107.

[31] Zhu M, Hua T, Ouyang T, *et al*. Applications of mesenchymal stem cells in liver fibrosis: novel strategies, mechanisms, and clinical practice[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 6546780.

[32] Kostallari E, Valainathan S, Biquard L, *et al*. Role of extracellular vesicles in liver diseases and their therapeutic potential[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 175: 113816.

[33] Bi Y, Guo X, Zhang M, *et al*. Bone marrow derived-mesenchymal stem cell improves diabetes-associated fatty liver via mitochondria transformation in mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 602B.

[34] Zhou X, Kalluri R. Biology and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. Cancer Sci, 2020, 111(9): 3100-3110.

[35] Dorairaj V, Sulaiman SA, Abu N, *et al*. Extracellular vesicles in the development of the non-alcoholic fatty liver disease: an update[J]. Biomolecules, 2020, 10(11): 1494.

（编辑：王　佳）