

文章编号: 1004-0374(2011)03-0249-06

巨噬细胞的分类及其调节性功能的差异

李 丹, 任亚娜, 范华骅*

(复旦大学附属华山医院, 上海 200040)

摘 要: 巨噬细胞在固有免疫和适应性免疫反应中具有重要的作用, 它可将加工后的抗原提呈给相应的T细胞, 活化后的T细胞通过细胞膜上的分子或分泌的细胞介素进一步活化巨噬细胞。此时的巨噬细胞吞噬杀伤能力大大加强, 并释放各种活性物质, 因此巨噬细胞是主要的炎症反应调节细胞。巨噬细胞可分为经典活化和选择性活化的巨噬细胞, 其在炎症反应过程中分泌不同的细胞因子、趋化因子等, 然后间接或直接地参与各种炎症性疾病的反应过程。该文介绍了不同型巨噬细胞在胰岛素抵抗、HIV感染和肿瘤等疾病中的调节功能。

关键词: 巨噬细胞; 经典活化; 选择性活化; 细胞因子; 趋化因子

中图分类号: Q28 **文献标识码:** A

Macrophages classification and the difference of their regulatory function

LI Dan, REN Ya-Na, FAN Hua-Hua*

(Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Macrophages play crucial roles in innate and adaptive immunity in response to microorganisms and are major mediators in inflammatory responses. They can present antigens to T cells. Activated T cells further activate macrophages by their surface molecules and secretive cytokines. Macrophages can be divided into classically activated macrophages and alternatively activated macrophages. During inflammations these macrophages express different surface molecules, cytokines and chemokines. Here, we will introduce the functions of different types of macrophages in the diseases of insulin resistance, HIV infection and tumor.

Key words: macrophage; classically activated macrophage; alternatively activated macrophage; cytokines; chemokines

在固有免疫和适应性免疫反应中巨噬细胞起着关键性的作用, 是炎症反应中主要的调节细胞。当宿主发生病原体感染后, 巨噬细胞在有效清除病原体方面起了关键的作用。但是, 如果促炎反应在适当的时期没有终止, 就会导致组织损伤。因此, 在发生炎症反应之后, 必须要有组织的修复过程。因此, 疾病的不同时期、组织内在环境的改变及产生细胞因子的变化将会诱导产生不同类型的巨噬细胞来分别介导促炎性或抑制炎症反应^[1]。不同类型的巨噬细胞具有各自的特征, 它们在表面分子的表达、细胞因子及趋化因子的分泌等功能方面都有不同。通过干扰素- γ 及细菌脂多糖(LPS)活化的经典巨噬细胞即为 I 型巨噬细胞(M1), 在炎症早期承担

着重要作用, 起着促炎反应。而通过Th-2细胞因子如IL-4、IL-13及免疫复合物等活化的巨噬细胞为非经典巨噬细胞即 II 型巨噬细胞(M2), 表达抑制炎症因子, 起着抑制炎症反应及组织的修复作用^[2]。其中 II 型巨噬细胞又包括三种亚型, 分别为M2a、M2b、M2c^[2]。M2a、M2b发挥免疫调节作用及促进 II 型免疫反应, 而M2c有抑制免疫反应及组织重构作用。具体分型及各自的作用见图1。

收稿日期: 2010-08-08; 修回日期: 2010-11-08

基金项目: 上海市科委资助项目(09140903000)

*通讯作者: E-mail: fhh021@hotmail.com

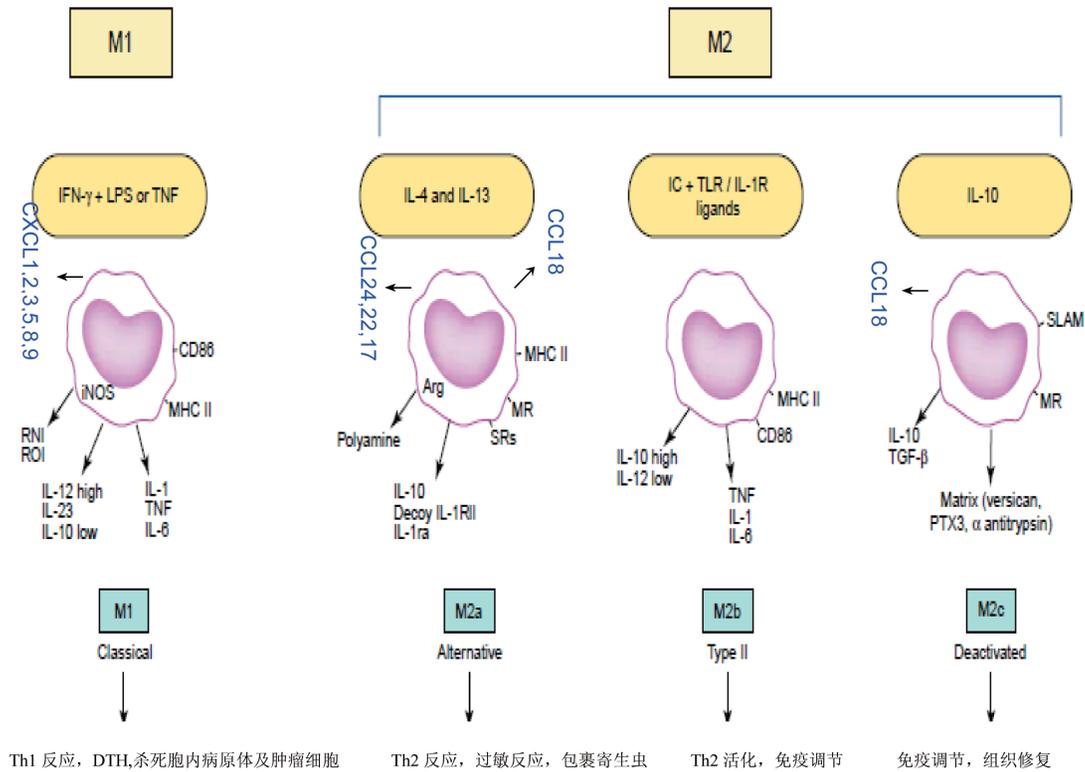


图 1 不同型巨噬细胞的刺激物及选择性表达的功能成分

M1巨噬细胞由IFN- γ 、LPS刺激活化，并分泌炎症因子及抗肿瘤成分；而M2型巨噬细胞(IL-4、IL-13、免疫复合物等刺激活化)则倾向于免疫调节及促进肿瘤生长的作用，尤其是M2a(IL-4、IL-13刺激活化)和M2b(免疫复合物等刺激活化)发挥着免疫调节作用，M2c(IL-10刺激活化)则与免疫反应抑制和组织修复相关。DTH：迟发型过敏反应；IC：免疫复合物；iNOS：诱导型NO合成酶；PTX3：长性穿透素；RNI：反应性氮介导体；ROI：反应性氧介导体；SLAM：信号淋巴活性分子；SRS：清道夫受体

1 I型和II型巨噬细胞的分化

在体外，人的I型及II型巨噬细胞都可以由CD14单核细胞在不同细胞因子诱导下获得。在完全培养液中加入重组人的GM-CSF(granulocyte macrophage colony-dependent factor, GM-CSF)可获得I型巨噬细胞，而加入人的M-CSF可获得II型巨噬细胞^[3]。培养6 d后，大部分I型巨噬细胞以煎鸡蛋的形状贴壁，而II型巨噬细胞却以长梭型的形状贴壁。通过流式细胞仪检测巨噬细胞的表面分子发现：两种巨噬细胞表面都表达CD14分子、细胞间黏附分子-1(CD54)、CD11b、CD11c，且没有明显的区别。免疫球蛋白结合受体CD23/Fc ϵ RII和CD64/Fc γ RI的表达也表现出无区别，但CD16/Fc γ RIII和CD32/Fc γ RII在II型巨噬细胞中表达的量高于I型巨噬细胞。而CD163，一种富含半胱氨酸的清道夫受体家族成员，只在II型巨噬细胞上表达^[4]。

2 I型和II型巨噬细胞分泌的细胞因子

在体外，经典的巨噬细胞是通过 γ 干扰素或者 γ 干扰素结合细菌产物如细菌脂多糖(LPS)刺激活化的。这种巨噬细胞分泌大量的IL-12、IL-23，但IL-10的分泌量低。并且这种活化的巨噬细胞能有效产生效应分子如iNOS，及炎症细胞因子如TNF、IL-6、IL-12、IL-15，在Th1反应中成为诱导性及效应性细胞，从而有效清除病原体^[5-8]。非经典的巨噬细胞包括M2a、M2b、M2c，分别是由IL-4或IL-13、免疫复合物、IL-10刺激活化的^[9-11]。II型巨噬细胞的所有亚类都具有分泌少量IL-12和IL-23的特点，且一般都高表达清道夫受体，例如CD163、甘露糖受体^[6]和半乳糖型受体^[9]。尽管在I型巨噬细胞中，精氨酸代谢很丰富，产生大量的一氧化氮合成物，但是精氨酸代谢途径却主要存在于M2a和M2c细胞中，产生鸟氨酸以及脯氨酸。活化的II型

巨噬细胞不能产生TNF、IL-6、IL-12、IL-15等促炎因子,却主要分泌IL-10。此外,II型巨噬细胞还分泌一些IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、干扰素诱导性蛋白10(IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白1(MIP-1)等。

3 I型和II型巨噬细胞分泌的趋化因子

I型巨噬细胞和II型巨噬细胞分泌的趋化因子也不同。细菌脂多糖LPS活化的巨噬细胞造成核转录因子 κ B(NF- κ B)依赖性炎性趋化因子如CXCL1、2、3、5、8、9、10和CCL2、3、4、5、11、17的转录^[12]。另外细菌脂多糖和 γ 干扰素也诱导巨噬细胞表达CXCL10、CXCL9和CCL5^[13-15],细菌脂多糖是通过转录因子干扰素调节因子-3(IRF-3)的活化介导CXCL10、CXCL9和CCL5的产生,该过程将会造成 β 干扰素的产生及随后STAT1(signal transducer and activator of transcription 1)的活化^[14]。II型巨噬细胞所诱导的信号一般会阻碍I型巨噬细胞产生趋化因子。如IL-4和IL-10阻碍Toll样受体-4和 γ 干扰素依赖的CXCL10、CCL5和CXCL9的产生^[16]。IL-10对LPS所活化的巨噬细胞的阻碍效应依赖于两种机制,分别是STAT3依赖性机制^[17,18]以及NF- κ B活化抑制机制^[19]。IL-10也可通过对STAT1磷酸化的抑制直接阻碍CXCL10和CXCL9的表达^[16]。但是,II型巨噬细胞所介导的信号并不只是抑制I型巨噬细胞产生促炎趋化因子,也会诱导自身产生与Th2反应有关的趋化因子,如在M2a中IL-4和IL-13选择性诱导CCL24^[20]、CCL17和CCL22的产生。另外,IL-4也诱导CCL2的产生,通过对靶基因小鼠分析发现CCL2是与Th2相关的趋化因子^[21]。CCL18的表达也是由Th2相关的细胞因子如IL-4、IL-13和IL-10诱导产生,而 γ 干扰素所介导的信号会阻碍它的产生,因此CCL18也是由II型巨噬细胞产生。

4 I型和II型巨噬细胞功能的差异

4.1 吞噬功能

I型巨噬细胞和II型巨噬细胞都能吞噬胶乳颗粒,但是Fc γ R所介导的吞噬(如对致敏红细胞的吞噬)有很大的区别,II型巨噬细胞有更大的吞噬功能。98%的II型巨噬细胞能吞噬致敏红细胞,而只有30%左右的I型巨噬细胞才具有这种功能^[22]。研究表明Syk激酶在Fc γ R介导的对红细胞的吞噬过程中起着重要作用。Syk激酶缺陷型小鼠的巨噬细胞缺乏对Fc γ R结合的颗粒的吞噬作用,而且在

Fc γ R诱导的信号转导包括细胞内的酪氨酸磷酸化及丝裂原活化的蛋白激酶活化方面都有欠缺^[23]。对缺乏Src家族激酶如Hck、Fgr、Lyn巨噬细胞的研究表明这些激酶虽然对吞噬作用并不是必需的,但是能促进Fc γ R介导的吞噬作用^[23]。另外,Fc γ R、Syk和酪氨酸激酶Src家族之间的功能联系已经被发现。因此I型巨噬细胞吞噬作用的缺陷可能与这些激酶与Fc γ R间的联系有关。

4.2 巨噬细胞与胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是由于胰岛素靶细胞功能的改变及分泌炎性因子的巨噬细胞的积累而产生的。从分子水平上,II型巨噬细胞[其活化具有STAT6和PPARs依赖性]向I型巨噬细胞[被NF- κ B、活化蛋白1(API)及其他转录水平信号通路活化]的转变促进了胰岛素抵抗的产生^[24]。机体处于消瘦状态时,巨噬细胞表达F4/80和CD11b,不表达CD11c或弱表达炎性标志物,且能分泌抑炎因子如IL-10和胰岛素敏感性因子^[25-27]。而当肥胖时,机体内脂肪细胞代谢发生转变,导致脂肪水解增加及炎性游离脂肪酸的产生,继而招募及活化I型巨噬细胞,这种细胞分泌炎性因子从而降低胰岛素的敏感性并且分泌趋化因子招募更多的巨噬细胞。这些炎性因子通过旁分泌的方式作用于胰岛素靶细胞,激活该细胞内的炎症通路,导致JNK(Jun N-terminal kinase)的活化,JNK是 κ B激酶 β (IKK β)及其他丝氨酸激酶的活化剂。这些丝氨酸激酶进一步激活转录因子,如API和NF- κ B^[26],转录因子进入细胞核激活一系列炎性基因的转录。丝氨酸激酶还能磷酸化胰岛素受体底物蛋白、胰岛素受体及其他胰岛素信号分子。丝氨酸磷酸化还会干扰正常的胰岛素作用从而诱导胞内胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗的状态下,I型巨噬细胞并不是惟一起作用的细胞,II型巨噬细胞也发挥着作用。负反馈系统正好说明了II型巨噬细胞起到了与I型巨噬细胞相反的作用。II型巨噬细胞分泌的IL-10发挥着抗炎作用,提高了胰岛素敏感的可能性、如用IL-10处理3T3L1脂肪细胞能够阻止TNF- α 胞内胰岛素抵抗^[27,28]。

4.3 巨噬细胞与HIV感染

研究表明,单核巨噬细胞也是HIV病毒感染的主要靶细胞,且是感染后期病毒的主要储存场所。对疾病的研究表明,通过抗逆转录病毒的治疗能明显抑制HIV病毒在感染T细胞中的复制及减少病毒的抗原血症,但是这种治疗对HIV病毒感染淋巴网状内皮细胞组织中的单核巨噬细胞却无效,而

且这种感染的巨噬细胞能在人体内产生病毒颗粒^[29]。两种类型的巨噬细胞对HIV病毒的易感性存在差异。在病毒的生命周期中，HIV病毒5'长端重复启动子(LTR)的激活是非常重要的步骤^[30]。NF- κ B与HIV-1 LTR上的位点结合对启动子激活很重要，且能导致病毒转录水平上复制。在巨噬细胞中，转录因子C/EBP β 对HIV-1的复制也非常重要，在HIV-1 LTR上有3个C/EBP β 的结合位点。C/EBP β 有两种同源异构体，在巨噬细胞中较大的同源体刺激病毒的复制，而较小的同源体却发挥着相反的作用^[29,30]。另一方面，HIV-1 Nef蛋白能结合并激活胞内酪氨酸激酶Hck，Hck能诱导HIV-1感染的巨噬细胞产生CC趋化因子和巨噬细胞炎性蛋白1 α 和巨噬细胞炎性蛋白1 β ^[30]。趋化因子与受体结合后激活静息型T淋巴细胞，使T淋巴细胞发生继发性感染。研究表明，对HIV-1所介导的Hck激活的增强和对小型C/EBP β 异构体的抑制能使II型巨噬细胞易感染HIV-1，反之则I型巨噬细胞不易发生感染。众多研究也表明ROS包括H₂O₂通过NF- κ B在LTR上的转活性能促进HIV-1复制^[31]。由于I型巨噬细胞有很高的过氧化氢酶活性，因此只能产生微量的过氧化氢；相反II型巨噬细胞的过氧化氢酶活性低，所以能产生较多的过氧化氢。因此过氧化氢酶活性的不同也决定了II型巨噬细胞较I型巨噬细胞更容易受HIV病毒感染。不同型巨噬细胞不仅在HIV易感性方面存在差异，在HIV感染后疾病的不同时期所起的作用也有所不同。Cassol等^[32]实验发现在巨噬细胞感染R5 HIV-1的早期(如感染了48 h)^[33]，I型巨噬细胞导致HIV-1 DNA的量的减少，而M2a感染HIV-1后，在48 h内HIV-1 DNA的量没有明显变化。Cassol等^[32]还通过Western blotting检测了病毒相关蛋白，发现在I型巨噬细胞中病毒蛋白的变化与病毒DNA的变化趋势一致。而作者通过实验发现II型巨噬细胞(M2a)并不在病毒的入侵、逆转录及翻译水平上对病毒起到抑制性作用，而是在HIV-1生命周期的后期起到抑制性作用。但是也有研究显示在疾病的后期II型巨噬细胞分泌的IL-10抑制了T细胞的活性^[35,36]，减少了炎性因子^[34,37]的产生，降低了机体的免疫力，从而促进了疾病的进展。

4.4 巨噬细胞与肿瘤

巨噬细胞的监视机制对阻止突变细胞的生长发挥重要的作用^[38]。有证据表明在体外活化的巨噬细胞能杀死突变的细胞，但是也有人发现缺少巨噬细胞对宿主患癌有很大的影响，甚至对宿主肿瘤康复

有很大的益处，所以有人认为在患癌或肿瘤的机体中，巨噬细胞具有相反的作用^[29]。

经典活化的巨噬细胞在肿瘤形成的早期阶段起很大的作用，主要原因是这种细胞产生的物质能导致DNA的损伤及基因的突变，从而导致宿主细胞发生转化。例如，肺结核患者在肺部留下疤痕，经典活化的巨噬细胞就在这疤痕部位聚集，损坏宿主组织，导致细胞的转化。但是也有实验表明经典活化的巨噬细胞在早期阶段对肿瘤具有杀伤作用。然而随着肿瘤的生长，肿瘤微环境影响着巨噬细胞，这些巨噬细胞被称为肿瘤相关的巨噬细胞。最近研究显示在肿瘤环境中，这种细胞是通过MyD88依赖的NF- κ B活化途径产生^[39]。这些肿瘤相关的巨噬细胞能抑制机体对肿瘤细胞产生的抗原发生免疫反应，并且能抑制邻近的巨噬细胞活化。最近的研究也表明这种巨噬细胞能促进血管和淋巴管生成，从而促进肿瘤的生长、迁移和转化^[40,41]。当这种巨噬细胞被活化，就会分泌一些促进血管和淋巴管生成的物质^[42]，如酸性成纤维细胞生长因子(aFGF/FGF1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF/FGF2)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)、转化生长因子 α 和胰岛素样生长因子等物质。同时，巨噬细胞产生蛋白酶^[43]，从而释放出一些以蛋白多糖、纤维蛋白片段的形式结合在肝素类硫酸根上的分子，这些分子抑制基质金属蛋白酶(MMPs1、2、3、9和12)、血纤维蛋白溶酶、尿激酶纤维蛋白溶酶原激活剂及受体在促进肿瘤血管和淋巴管生成中起到主要的作用。这些肿瘤相关的巨噬细胞高分泌IL-10，不分泌或微分泌IL-12，同时也不分泌TNF α ，可能还抑制了抗原提呈细胞的活性^[41]。因此，此类细胞呈现非经典巨噬细胞的特点，对肿瘤的生长具有促进作用。例如，患有非霍奇金淋巴瘤患者的肿瘤相关巨噬细胞就比正常者高很多^[44]。但是，Steidl等^[45]在建立其他血液病如霍奇金淋巴瘤与巨噬细胞的模型时发现巨噬细胞只是个旁观者，所以这种巨噬细胞在肿瘤方面的作用还有待研究。

5 总结

巨噬细胞是重要的炎性细胞，具有多种功能，包括：吞噬和清除凋亡细胞及非功能性的胞外成分，从而维持内环境稳定；分泌各种细胞因子、生长因子和趋化因子参与各种炎症反应；向T细胞提呈抗原从而刺激活化T细胞。由于巨噬细胞分I型巨噬细胞和II型巨噬细胞，而II型巨噬细胞有几种

小分型并且它们都有各自的功能,这就决定了不同类型的巨噬细胞在疾病的发生发展过程中发挥着不同的作用。但是,也正因为巨噬细胞的类型多及之间的复杂性,我们对巨噬细胞的了解还有欠缺,还有很多的问题需要解决,如有人说II型巨噬细胞在AIDS中对病毒具有抑制作用,而有的人则认为有促进作用,这就需要进一步的深入研究。在其他疾病方面,如I型巨噬细胞在肿瘤方面具有双重作用,即这种巨噬细胞通过分泌炎症因子及激活其他免疫细胞对肿瘤具有杀伤作用,但是过度地分泌炎症因子又会对宿主造成负面影响,因此,这就需要我们深入研究来扬其长避其短。总之,巨噬细胞在维持机体的体内稳态,增强机体的免疫能力,及疾病的预防、治疗方面起着举足轻重的作用,已成为医学研究及免疫学研究的又一热点。

[参 考 文 献]

- [1] Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*, 2005, 12(5): 953-64
- [2] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 2004, 12(12): 677-86
- [3] Verreck FAW, Boer TD, Langenberg DM, et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to mycobacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(13): 4560-65
- [4] Verreck FAW, Boer TD, Langenberg DML, et al. Phenotypic and functional profiling of human proinflammatory type-1 and anti-inflammatory type-2 macrophages in response to microbial antigens and IFN- γ and CD40L-mediated costimulation. *J Leukoc Biol*, 2006, 79(2): 285-93
- [5] Dalton DK, Shron PM, Satish K, et al. Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon- γ genes. *Science*, 1993, 259(5102): 1739-42
- [6] Fleetwood AJ, Lawrence T, Hamilton JA, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (CSF) and macrophage CSF-dependent macrophage phenotypes display differences in cytokine profiles and transcription factor activities: implications for CSF blockade in inflammation. *J Immunol*, 2007, 178(8): 5245-52
- [7] Savage NDL, Boer TD, Walburg KV, et al. Human anti-inflammatory macrophages induce Foxp3(+)/GITR(+)/CD25(+)/regulatory T cells, which suppress via membrane-bound TGF β -1. *J Immunol*, 2008, 181(3): 2220-6
- [8] Mosser DM. The many faces of macrophage activation. *J Leukoc Biol*, 2003, 73(2): 209-12
- [9] Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 23-35
- [10] Goerdt SO, Politz K, Schledzewski R, et al. Alternative versus classical activation of macrophages. *Pathobiology*, 1999, 67(5-6): 222-6
- [11] Mantovani AS, Sozzani M, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549-55
- [12] Richmond A. NF- κ B, chemokine gene transcription and tumor growth. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(9): 664-74
- [13] Ohmori Y, Hamilton TA. Requirement for STAT1 in LPS-induced gene expression in macrophages. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(4): 598-604
- [14] Akira S. Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem*, 2003, 278(40): 38105-8
- [15] Ito S, Ansari P, Sakatsume M, et al. Interleukin-10 inhibits expression of both interferon α - and interferon γ -induced genes by suppressing tyrosine. *Blood*, 1999, 93(5): 1456-63
- [16] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549-55
- [17] Lang R, Petal D, Morris JJ, et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10. *J Immunol*, 2002, 169(5): 2253-63
- [18] Riley JK, Taketa K, Akira S, et al. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. Requirement for two distinct receptor-derived signals for anti-inflammatory action. *J Biol Chem*, 1999, 274(23): 16513-21
- [19] Li Q, Verma IM. NF- κ B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2(10): 725-34
- [20] Schroder K, Sweet MJ, Hume DA. Signal integration between IFN γ and TLR signaling pathways in macrophages. *Immunobiology*, 2006, 211(6-8): 511-24
- [21] Gu L, Tseng S, Horner RM, et al. Control of TH2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature*, 2000, 404(6776): 407-11
- [22] Akagawa KS, Takasuka N, Nozaki Y, et al. Generation of two phenotypically distinct types of macrophages, CD11c⁺ dendritic cells, TRAP⁺ osteoclast-like multinucleated giant cells from human monocytes. *Jpn J Med Mycol*, 1997, 38(10): 209-14
- [23] Akagawa KS. Functional heterogeneity of colony-stimulating factor-induced human monocyte-derived macrophages. *Int J Hematol*, 2002, 76(1): 27-34
- [24] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-46
- [25] Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, et al. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem*, 2007, 282(48): 35279-92
- [26] Patsouris D, Li PP, Thapar D, et al. Ablation of CD11c-positive cells normalizes insulin sensitivity in obese. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 301-9
- [27] Lumeng CN, Deyoung SM, Bodzin JL, et al. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*, 2007, 56(1): 16-23
- [28] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces

- a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 175-84
- [29] Herbein G, Varin A. The macrophage in HIV-1 infection: from activation to deactivation? *Retrovirology*, 2010, 7(1): 33
- [30] Palmieri C, Trimboli F, Puca A, et al. Inhibition of HIV-1 replication in primary human monocytes by the I κ B- α S32/36A repressor of NF- κ B. *Retrovirology*, 2004, 12(1): 45
- [31] Varin A, Gordon S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. *Immunobiology*, 2009, 214(7): 630-41
- [32] Cassol E, Cassetta L, Rizzi C, et al. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms. *J Immunol*, 2009, 182(10): 6237-46
- [33] Collin M, Gordon S. The kinetics of human immunodeficiency virus reverse transcription are slower in primary human macrophages than in a lymphoid cell line. *Virology*, 1994, 200(1): 114-20
- [34] Sandanger O, Ryan L, Bohnhorst J, et al. IL-10 enhances MD-2 and CD14 expression in monocytes and the proteins are increased and correlated in HIV-infected patients. *J Immunol*, 2009, 182(1): 588-95
- [35] Brooks DG, Ha SJ, Elsaesser H, et al. IL-10 and PD-L1 operate through distinct pathways to suppress T-cell activity during persistent viral infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(51): 20428-33
- [36] Gupta S, Boppana R, Mishra GC, et al. HIV-1 Tat suppresses gp120-specific T cell response in IL-10-dependent manner. *J Immunol*, 2008, 180(1): 79-88
- [37] Rajasingh J, Bord E, Luedemann C, et al. IL-10-induced TNF- α mRNA destabilization is mediated via IL-10 suppression of p38 MAPkinase activation and inhibition of HuR expression. *FASEB J*, 2006, 20(12): 2112-4
- [38] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2003, 24(5): 232-3
- [39] Siveen KS, Kuttan G. Role of macrophages in tumour progression. *Immunol Lett*, 2009, 123(2): 97-102
- [40] Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*, 2010, 141(1): 39-51
- [41] Alberto M, Antonio S. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 231-7
- [42] White ES, Strom SR, Wys NL, et al. Non-small cell lung cancer cells induce monocytes to increase expression of angiogenic activity. *J Immunol*, 2001, 166(12): 7549-55
- [43] Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(7): 1104-17
- [44] Vacca A, Ribbati D, Ruco L, et al. Angiogenesis extent and macrophage density increase simultaneously with pathological progression in B-cell non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer*, 1999, 79(5-6): 965-70
- [45] Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 2010, 362(10): 875-85