

DOI: 10.13376/j.cbls/2017118

文章编号: 1004-0374(2017)09-0883-08



王红艳, 2006年12月获英国伦敦帝国理工学院博士, 2007—2010年在英国剑桥大学任 Research Fellow, 2010年3月起任中科院上海生物化学与细胞生物学研究所研究员。研究领域为“免疫细胞介导的炎症相关疾病”, 发表SCI论文31篇。其中, 以通讯作者或第一作者(共同)发表论文20篇, 累计影响因子为172。近5年来, 以通讯或共同通讯作者, 在 *Immunity*、*J Clin Invest*、*J Exp Med*、*EMBO Mol Med*、*Cell Research*、*PLoS Pathogens*、*Cell Reports* 等杂志发表10篇论文, 获得和申请专利共3项, 发表受邀综述6篇。任 *JBC*、*Immunology* 等期刊编委, 任中国免疫学会基础免疫分会委员。2011年获中科院百人计划、上海浦江人才计划; 2015年获中科院优秀研究生指导教师奖和国家基金委“优秀青年”项目资助。

## M2型巨噬细胞极化及相关疾病的研究进展

郑新, 王红艳\*

(中国科学院上海生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

**摘要:** 巨噬细胞是固有免疫的重要成员, 在机体防御病原微生物感染、肿瘤、过敏性疾病、代谢类疾病、组织损伤修复等发生发展过程中发挥着极其重要的作用。在微环境, 尤其是多种细胞因子的影响下, 巨噬细胞极化成 M1/M2 型巨噬细胞, 表达相应的特异性基因, 行使不同的功能。M1 型巨噬细胞主要发挥促炎、杀菌及呈递抗原的功能, M2 型巨噬细胞主要起抑炎、抗寄生虫感染和组织修复的作用。现总结人们对巨噬细胞极化的认识过程、M2 型巨噬细胞的分类和其形成过程中起重要调控作用的信号分子, 并着重讨论 M2 型巨噬细胞在相关疾病中的功能。

**关键词:** 巨噬细胞; 极化; M1/M2; 疾病

**中图分类号:** R392.12      **文献标志码:** A

## M2 macrophage polarization and the related diseases

ZHENG Xin, WANG Hong-Yan\*

(Shanghai Institute of Biochemistry and Cell Biology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

**Abstract:** Macrophages are essential in innate immunity and play a significant role in host defense against infection, tumor, metabolic syndrome, asthma, and tissue repair. Macrophages are affected by the local microenvironment during the development of these diseases, and could polarize into M1 or M2 macrophages, which express different genes and reach distinct functional state. M1 macrophages are crucial for pro-inflammation, clearance of pathogen and antigen-presentation, while M2 macrophages are anti-inflammation, anti-parasite and promoting tissue repair. In this review, we summarize the current understanding about macrophage polarization, the key signaling proteins that regulate M2 macrophage polarization and function and discuss the role of M2 macrophage in the related diseases.

**Key words:** macrophage; polarization; M1/M2; disease

收稿日期: 2017-05-12

基金项目: 国家自然科学基金优秀青年基金项目(31422018); 中科院分子细胞卓越中心成员先导B项目(XDB19000000); 科技部重大科学研究项目(2016YFD0500207, 2016YFC0902200); 国家自然科学基金面上项目和青年项目(81571617, 31300723, 81671572)

\*通信作者: E-mail: hongyanwang@sibcb.ac.cn

巨噬细胞 (macrophage, M $\phi$ ) 是机体固有免疫系统中的重要成员, 近些年来的研究主要集中在巨噬细胞的起源、功能以及对疾病的促进或保护等方面。巨噬细胞能识别并吞噬侵入机体的病原体, 进而将抗原肽段呈递给辅助 T (Th) 细胞; 同时, 巨噬细胞能释放促炎因子、抑炎因子、趋化因子 (chemokine) 等, 在病原微生物感染、肿瘤的发生和消退以及损伤修复过程中发挥着重要作用。在此期间, 受周围环境影响, 巨噬细胞自身的基因表达会发生改变, 极化成两类细胞, 包括 M1 型巨噬细胞 (classically activated macrophages, AMs) 和 M2 型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, AAMs)<sup>[1-4]</sup>。M1 型巨噬细胞具有杀菌能力, 能分泌促炎因子 (proinflammatory cytokine), 并增强适应性免疫<sup>[3]</sup>。而 M2 型巨噬细胞分泌抑炎型细胞因子等, 不仅在抗寄生虫免疫反应中扮演重要角色, 也在过敏、损伤修复和组织重构中发挥着重要作用<sup>[5]</sup>。考虑到巨噬细胞的复杂性, 本文主要回顾 M2 型巨噬细胞极化的重要机制, 及其在一些典型疾病中的功能。

## 1 巨噬细胞极化概念的形成

巨噬细胞最先是在脊椎动物和无脊椎动物清除病原体的过程中发现, 由于受感染动物的巨噬细胞具有更高的杀菌能力, 进而提出巨噬细胞激活的概念。随后, 发现淋巴细胞通过分泌干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 促进巨噬细胞表达更多的主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex class II antigens, MHC-II), 加强抗原呈递能力和补体介导的吞噬作用, 产生更多的促炎因子和趋化因子, 增强巨噬细胞杀菌功能, 即经典的 M1 型巨噬细胞<sup>[6]</sup>。有意思的是, Th2 型的 T 细胞分泌的白介素-4 和 13 (interleukin-4/13, IL-4/13) 则将巨噬细胞转换成另一种与 IFN- $\gamma$  诱导的巨噬细胞呈完全相反的状态——即抑制炎症的 M2 型巨噬细胞, 其能高表达 CD163/206、精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1)、Fizz1 (resistin-like- $\alpha$ )、抑炎因子 IL-10 (interleukin-10)、TGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ), 以及特异性地表达更高水平的甘露糖受体 (mannose receptor, MRC1), 还能生成胶原质以促进组织修复<sup>[7]</sup>。随着研究发现不同环境下巨噬细胞具有可塑性, 逐渐确定了巨噬细胞具有 M1/M2 两种极化形式。

## 2 M2型巨噬细胞的形成机制

巨噬细胞来源于骨髓干细胞, 发育成单核细胞

后进入血流分布于各种组织器官<sup>[3]</sup>。受病原体激活, 单核细胞吞噬病原体并极化为成熟的巨噬细胞<sup>[8]</sup>。在体内和体外实验中发现, Toll 样受体 (toll like receptor) 配体 (如 lipopolysaccharide, LPS, 脂多糖) 和 IFN- $\gamma$  刺激可以促进巨噬细胞的 M1 型极化; M2 型巨噬细胞的形成需要各种关键分子, 包括 IL-4/IL-13/IL-10/IL-3 (interleukin-10/3)、STAT3/6 (the Janus kinases (JAK)-signal transducers and activators of transcription 3/6)、IRF4 (interferon regulatory factor 4)、低氧、PPAR- $\gamma/\delta$  (the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma/\delta$ )、microRNAs (miRNAs) 等。

IL-4/IL-13 结合巨噬细胞表面的受体 IL-4R $\alpha$ , 通过 JAK/STAT6 信号通路激活巨噬细胞极化成 M2。IL-4R $\alpha$  胞内肽段发生酪氨酸磷酸化, 招募 JAK1/JAK3 或 JAK1/Tyk2, 使 STAT6 被磷酸化并形成同源二聚体, 促进 IRF4 入核, 转录 M2 型巨噬细胞的特异性基因<sup>[9]</sup>。IL-4 通过 STAT6 抑制巨噬细胞表达 MIG (monokine induced by IFN $\gamma$ ) 基因, 因此 IL-4 处理缺失 STAT6 的巨噬细胞, 不能抑制 MIG 的表达<sup>[10]</sup>。

另外, IL-10 结合到 IL-10 受体复合物后, 活化 JAK1/STAT3, 抑制促炎因子, 如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-12 (interleukin-12) 和 IFN- $\gamma$  的产生, 促进 M2 的激活<sup>[11]</sup>。但是, 受 IL-6 和 IFN- $\beta$  激活的 STAT3 却会导致促炎的表型。IL-3 也可以通过 STAT5 促进 M2 的极化<sup>[12]</sup>。SOCS (suppressors-of-cytokine-signaling) 家族负向调节 JAK/STAT 的活性, 但不同的 SOCS 分子对于巨噬细胞的极化具有不同的作用, 巨噬细胞缺失 SOCS2 后, 出现 STAT1 活性增强, 促进 LPS 诱导的 M1 极化; 而巨噬细胞缺失 SOCS3 后, 更利于 STAT6 的激活和 M2 极化<sup>[13]</sup>。

在 IL-4/IL-13 处理的巨噬细胞中, PPAR- $\gamma$ /PPAR- $\delta$  表达量上升, PPAR- $\gamma$ /PPAR- $\delta$  可以和 IL-4/STAT6 共同作用, 正反馈调节 M2 的表型, 同时抑制 M1 型巨噬细胞的生成<sup>[5,14]</sup>。PPAR- $\gamma$  缺失的巨噬细胞不能向 M2 型极化, 这也是 PPAR- $\gamma$  基因缺陷小鼠在高脂饮食中易发生肥胖、胰岛素耐受的重要原因之一<sup>[15]</sup>。

细菌感染和肿瘤发生中的低氧环境诱导的 HIF (hypoxia inducible factors) 活化也参与巨噬细胞的极化过程。HIF-1 $\alpha$  通过诱导 iNOS (inducible nitric oxide synthase, 诱生型一氧化氮合成酶) 的产生, 促进 M1 的形成; 而 HIF-2 $\alpha$  诱导表达的 Arg1, 结合 iNOS

的底物 L-精氨酸 (L(+)-arginine), 竞争性抑制 NO 的生成, 利于 M2 型巨噬细胞的生成<sup>[16]</sup>。

此外, IRFs (interferon regulatory factors) 不仅在 IFN 相关的信号通路中发挥作用, 也在巨噬细胞的极化中发挥重要作用。IRF5 利于 M1 型巨噬细胞的极化, 而 IRF4 利于 M2 型巨噬细胞极化<sup>[17-18]</sup>。例如, 真菌和寄生虫刺激产生的 Jmjd3 (jumoni domain containing-3) 促进 H3K27 (histone 3 lysine 27) 去甲基化, 导致 IRF4 的高表达, 利于 M2 型巨噬细胞的形成; Jmjd3/H3K27/IRF4 缺失后, 巨噬细胞则不能向 M2 型极化。

近年的研究表明, miRNAs 在巨噬细胞的极化中也发挥着调节作用。在 LPS/IFN- $\gamma$  诱导 M1 型巨噬细胞过程中, miR-27a、miR-29b、miR-45、miR-125a、miR-127-3p、miR-146a、miR-155-5p、miR-181a、miR-204-5p 表达上升; 在 M2 型巨噬细胞的极化中, miR-125-5p、miR-143-3p、miR-145-5p 和 miR-146a-3p 表达下调, 而 miR-26a 和 miR-193b 表达上调<sup>[19-20]</sup>。通过调节 miR-155 的表达, Akt1 (serine/threonine protein kinases-1) 敲除的巨噬细胞倾向于极化成 M2 型, 而 Akt2 (serine/threonine protein kinases-2) 倾向于 M1 型<sup>[21]</sup>。肿瘤相关巨噬细胞中表达 C/EBP $\beta$  (CCAAT/enhancer-binding protein  $\beta$ ), 促进 M2 的形成; 在 LPS 诱导的 M1 型巨噬细胞中, miR-155 表达上升, 抑制 C/EBP $\beta$  的表达, 而减少 M2 型细胞标记分子 Arg1 的表达, 促进 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 等相关 M1 型细胞标记分子的产生<sup>[22]</sup>。酒精和 HCV (hepatitis C virus) 刺激会引起单核细胞 miR-27a 的表达升高, 导致单核细胞激活、M2 极化以及 IL-10 分泌增多<sup>[23]</sup>。

### 3 M2型巨噬细胞分类

根据 M2 巨噬细胞独特的诱导分子和对特定环境的反应, 可进一步细分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 四个亚型<sup>[24-25]</sup>。

IL-4 和 IL-13 诱导活化的巨噬细胞向 M2a 极化, 表达更高水平的 IL-4R、CD163、CD206, 并产生趋化因子 CCL24、CCL22、CCL17 和 CCL18, 招募嗜酸性粒细胞 (eosinophils)、嗜碱性粒细胞 (basophils) 和 Th2 细胞<sup>[26]</sup>。M2b 型巨噬细胞由 IL-1、LPS 和免疫复合物诱导产生, 参与免疫调节, 生成 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$ , 也能分泌 CCL1 招募调节性 T 细胞 (即 Treg)<sup>[27]</sup>。IL-10 和 TGF- $\beta$  诱导产生 M2c 型巨噬细胞, 分泌 CCL16 和 CCL18 招募嗜酸性粒细胞和

静息期 (naïve) 的 T 细胞<sup>[25]</sup>。M2c 型巨噬细胞表达独特的表面受体, 如 RAGE、CD163 和 CD206; 也会分泌大量的细胞因子, 包括 IL-10 和 TGF- $\beta$ , 抑制免疫反应、参与组织修复和基质重建。M2d 型巨噬细胞也称为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM), 表现为 IL-10<sup>hi</sup>VEGF<sup>hi</sup>, 能诱导血管的生成, 促进肿瘤细胞的生长<sup>[28]</sup>。

## 4 M2型巨噬细胞与疾病

不同的组织微环境和病理条件可对巨噬细胞极化成 M2 型产生影响; 另一方面, 极化的 M2 型巨噬细胞在组织损伤修复、病原体感染、代谢类疾病、哮喘以及肿瘤等疾病中发挥作用, 可能减缓疾病或加重疾病。

### 4.1 组织损伤修复

损伤后期浸润的单核细胞主要极化为 M2 型巨噬细胞, 除了清除残余的碎片, 下调炎症之外, 也能分泌生长因子促进成纤维细胞增殖及血管生成, 如 TGF- $\beta$ 、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF), 支持组织再生、维持组织形态和功能, 恢复机体稳态<sup>[29]</sup>。研究发现, 巨噬细胞和脑内小胶质细胞的极化对中风加重或缓和发挥着重要的作用。静息的小胶质细胞感受到缺血和再灌注后, 快速地激活, 通过吞噬内皮细胞, 引发巨噬细胞的浸润<sup>[30-31]</sup>。由于 M1 型巨噬细胞分泌炎症因子加剧中风后脑血管及细胞的损伤, 所以 M1 型被定义为破坏性的。而 M2 型小胶质细胞/巨噬细胞为神经保护性的, 主要分泌抑炎因子、促进血管再生和组织修复。例如缺血半影区 (ischemic penumbra) 诱导产生的 IL-4 能抑制 M1 的生成, 正反馈诱导 M2 的生成, 并促进 PPAR- $\gamma$  激活的相关基因的表达, 从而利于巨噬细胞吞噬凋亡的神经元<sup>[32-33]</sup>。一些临床药物, 如二甲胺四环素 (minocycline)、malibatol A 和 PPAR- $\gamma$  激活剂罗格列酮 (rosiglitazone) 能抑制 M1, 促进并维持 M2 形成, 以减轻脑组织损伤、白质损伤, 改善运动和认知功能, 并且增强少突前体胶质细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 的增殖能力、提高少突胶质细胞 (oligodendroglia cell) 数量, 显著提高中风的疗效<sup>[34-36]</sup>。

### 4.2 病原体感染

在沙门氏菌 (*Salmonella typhi*) 和李斯特菌 (*Listeria monocytogenes*) 等细菌感染机体时, 单核细胞和巨噬细胞首先极化成 M1 型巨噬细胞, 释放大量的炎

症因子以清除入侵病原体, 并引起适应性免疫<sup>[37]</sup>。但是, 过多的炎症因子会引起“炎症因子风暴”, 继而导致机体发生败血症<sup>[38-39]</sup>。巨噬细胞利用抑制性信号分子, 如 STK4 (serine/threonine-protein kinase 4)、VEGFR-3 (vascular endothelial growth factor receptor-3) 阻止过度的 TLR4 (toll like receptor 4)/NF- $\kappa$ B 信号通路和炎症反应; 巨噬细胞也会极化成 M2 型, 以促进炎症的消退和损伤修复<sup>[40-42]</sup>。在伤寒患者恢复过程中, 巨噬细胞 M1 型基因不断被 M2 型代替, 直到炎症、损伤彻底消退, M2 型巨噬细胞再回归静息状态<sup>[43]</sup>。但是, 结核杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 感染机体, 促进 M2 形成, 产生 PPAR- $\gamma$  抑制吞噬溶酶体 (phagolysome) 的形成和 ROS (活性氧)/NO 的产生, 并增加泡沫细胞 (foam cell) 的形成, 以维持胞内结核杆菌的存活<sup>[44]</sup>。

寄生虫感染时, 巨噬细胞会呈现动态极化状态, 通常是先极化成 M1 型, 再向 M2 型转化。在感染过程中, M2 型巨噬细胞主要是抑制 T 细胞反应、调节纤维化, 并在肉芽肿区域 (granulomatous lesions) 形成多核巨细胞 (multinucleated giant cells)。Arg1 作为 M2 的标记分子, 在部分寄生虫抗感染过程中发挥极大的作用<sup>[45-46]</sup>。如曼氏血吸虫 (*Schistosoma mansoni*) 感染机体后, Arg1 可以有效地控制 Th2 介导的纤维化、Th1/Th17 介导的肠道损伤、iNOS 的产生以及内毒素血症的发生。

巨噬细胞的极化也参与病毒感染过程。在合胞病毒 (syncytial virus, RSV) 感染并引发严重的支气管炎过程中, IL-4/STAT6 介导 M2 型巨噬细胞的极化能减轻炎症和上皮组织受损伤程度; 通过使用环氧化酶-2 抑制剂 (cyclooxygenase-2 inhibitor), 促进 M2 型巨噬细胞的极化, 可以参考用于治疗病毒感染<sup>[47]</sup>。然而, STAT1 基因缺陷的小鼠在感染非典型性肺炎病毒 (SARS coronavirus, SARS-COV) 后, 巨噬细胞 Ym1、Fizz1、IL-4、IL-13 的表达升高, 表明 M2 型巨噬细胞增多, 却出现更严重的体重减轻和肺损伤; STAT1/STAT6 双敲小鼠在感染 SARS-COV 后, 巨噬细胞并不倾向于 M2 极化, 则没有出现加重的肺损伤<sup>[48]</sup>。

### 4.3 代谢类疾病

在肥胖患者和肥胖小鼠模型中, 巨噬细胞的数量增加, 提示巨噬细胞和脂肪组织的稳态相关<sup>[49]</sup>。在正常的脂肪组织中, 脂肪巨噬细胞 (adipose tissue macrophage, ATM) 主要表现为 M2 型, 这是因为嗜酸性粒细胞分泌大量的 IL-4, 维持着 M2 型 ATM

的极化<sup>[50]</sup>。随着肥胖的发生, M1 型巨噬细胞逐渐占据主导地位, 引发慢性炎症和胰岛素耐受<sup>[51]</sup>。相反, 在肥胖者体重下降过程中, M2 型巨噬细胞增多, 通过产生 IL-10, 阻止炎症反应, 促进胰岛素吸收, 维持脂肪代谢和组织稳态<sup>[52]</sup>。在寒冷环境中, 棕色脂肪组织和白色脂肪组织中的巨噬细胞也会向 M2 型极化, 分泌儿茶酚胺以促进产热基因的表达, 保证细胞功能和机体生理过程的正常<sup>[53]</sup>。

除肥胖而外, 非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的持续加重会引起非酒精性脂肪肝 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、脂肪变性, 最终引起肝硬化 (cirrhosis) 和肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)。越来越多的研究表明, 巨噬细胞也参与这一病理过程。肝中的 Kupffer 细胞主要发挥自我平衡、协调组织重建、调节代谢的功能。Kupffer 细胞受微环境中 IL-4/IL-13 的诱导, 极化为 M2, 通过 PPAR $\delta$  缓解肥胖导致的胰岛素抵抗和 NAFLD<sup>[54]</sup>。有报道提示, NO 可以减轻肝脏炎症和胰岛素抵抗, 利于 Kupffer 细胞向 M2 极化<sup>[55]</sup>。在高脂饮食的小鼠中, 巨噬细胞暴露于 NO 或过表达血管 NO 合成酶 (NO synthase) 基因可以减少 M1、增加 M2 的形成, 使小鼠免受肝脏炎症和胰岛素抵抗。血管扩张刺激磷蛋白 (vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP) 是 NO 信号下游的一个关键分子, 移植缺失 VASP 的骨髓会加重肝炎和胰岛素抵抗。但是, 肝病晚期产生的 M2 型巨噬细胞, 分泌 VEGF、TGF- $\beta$ 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 和趋化因子受体-2 (chemokine (C-C motif) receptor, CCR2), 这些分子与肝脏造血干细胞相互作用, 将会引发纤维化<sup>[56-57]</sup>。

动脉粥样硬化是常见的一种退行性疾病, 主要特征为载脂蛋白 B 脂蛋白 (apolipoprotein B-lipoproteins) 积累在大中型动脉血管内壁<sup>[58]</sup>。有假说认为, 载脂蛋白 B 脂蛋白的积累会导致血管内皮细胞的功能紊乱, 释放炎症因子, 招募外周单核细胞进入血管壁分化为巨噬细胞, 摄取胆固醇后形成动脉粥样斑块, 造成血管内皮细胞失衡, 进而形成恶性循环<sup>[58-59]</sup>。M2 型巨噬细胞在动脉粥样硬化中产生重要影响: 依赖 IL-4 极化的 M2 型巨噬细胞表达 CD36 促进低密度脂蛋白的吸收, 表达 15-脂氧合酶 (15-lipoxygenase) 促进泡沫细胞的形成, 这是动脉粥样硬化疾病发生的前兆<sup>[60-61]</sup>。另一方面, M2 型巨噬细胞分泌 TGF- $\beta$  以阻止继发性损伤的发生, 抵抗动脉粥样斑块和易损斑块的形成<sup>[62]</sup>。人载脂蛋白 A1

(apoA1) 基因缺陷的小鼠, 极易引发动脉粥样硬化病, 相应地, 注射治疗人源的 apoA1 一周, 能明显减少脂质斑块和巨噬细胞数量, 增加胶原含量, 减退动脉粥样硬化病情; 在此过程中, 伴随着斑块处 M1 型巨噬细胞减少和 M2 型巨噬细胞增多的现象, 这也体现了 M2 型巨噬细胞对于动脉粥样硬化的消退作用<sup>[63]</sup>。

#### 4.4 过敏性疾病

哮喘是一种分布广泛的慢性炎症性疾病, 主要是由于肺泡巨噬细胞的功能紊乱所导致, 这包括 M1 型巨噬细胞导致的严重炎症反应和呼吸道损伤<sup>[64]</sup>。一般认为 M2 型巨噬细胞在哮喘中发挥缓解作用, 主要表现为组织修复和肺部组织稳态的重构。

但是, 过量的 M2 型巨噬细胞会引起呼吸道的高敏反应。在肺部真菌烟曲霉 (*Aerigillus fumigatu*) 诱导的哮喘模型小鼠中, 直接移植 M2 型巨噬细胞会加速肺部细胞的聚集和重构, 以及胶原沉积的增多, 导致哮喘加重<sup>[65]</sup>。血清淀粉样蛋白 P (serum amyloid P, SAP) 通过受体 FcγR 介导的信号, 降低 STAT6 的活化, 使 M2 型巨噬细胞 Arg1 和 Fizz1 的水平降低; 对小鼠进行 SAP 处理, 或移植 SAP 预处理的巨噬细胞, 能明显减弱过量的 M2 型巨噬细胞带来的高敏反应, 有效治疗支气管疾病<sup>[65]</sup>。用克林霉素和头孢哌酮 (Abx) 处理小鼠, 会引发肠道以共生真菌念珠菌属 (*Candida species*) 为代表的菌群紊乱, 增加血浆前列腺素 (prostaglandin E2, PGE2) 浓度和肺组织 M2 型巨噬细胞, 进而加重呼吸道过敏性炎症反应; 若用环氧酶 (cyclooxygenase) 抑制剂阿司匹林 (aspirin) 和塞来昔布 (celecoxib) 抑制 PGE2 合成, 则会减少 Abx 处理小鼠呼吸道 M2 型巨噬细胞的极化, 减轻过敏性炎症<sup>[66]</sup>。

#### 4.5 肿瘤

在肿瘤的发生发展过程中, 肿瘤浸润巨噬细胞 (TAM) 更倾向于极化成 M2 型。TAM 产生极少量的 NO 和活性氧中间产物, 并且抑制 LPS 和 TNF- $\alpha$ 、激活 NF- $\kappa$ B, 导致无法产生 M1 型巨噬细胞; 同时, TAM 表达大量 M2 型巨噬细胞的标记物, 如 Arg1、Ym1、FIZZ1 和 MRC1 等<sup>[67]</sup>。TAM 向 M2 极化后, 分泌极少的 IL-12, 产生 IL-10 和 TGF- $\beta$ , 使 TAM 的抗原呈递能力减弱, 最终抑制 T 细胞的增殖和杀伤能力, 促进 Treg 和 Th2 的招募, 达到帮助肿瘤免疫逃逸的目的<sup>[68]</sup>。在炎性结肠癌中, 低氧区的 HIF-1/2 促进 Arg1 的高表达, 调节 TAM 的免疫抑制作用, 更多地募集 TAM, 形成促进肿瘤

生长的正反馈作用<sup>[69-70]</sup>。M2 型 TAM 除了抑制免疫杀伤功能, 还通过分泌 CCL 趋化因子、VEGF 等促进血管生长, 以利于肿瘤的转移<sup>[71]</sup>。研究发现, 随着前列腺癌病情恶化, M2/M1 的比例呈现上升趋势, 其中 M2 会促进肿瘤相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 的再活化, 而前列腺癌细胞分泌 MCP1 (monocyte chemotactic protein 1) 募集单核细胞并正反馈促进 M2 极化, 于是 M2 型 TAM 和前列腺癌细胞相辅相成, 导致肿瘤的不断恶化<sup>[72]</sup>。

## 5 总结

巨噬细胞具有极强的可塑性, 这一点体现在极化的 M2 型巨噬细胞在缺失 IL-4/IL-13 时, 进行 TLR 配体或 IFN- $\gamma$  刺激后, 将重编程反向极化成 M1<sup>[73]</sup>。因此, 可以考虑靶向巨噬细胞的可塑性, 预防或治疗部分上述相关疾病。

目前对巨噬细胞的研究还存在着众多不足: 首先, 在疾病发生过程中, 不同亚型巨噬细胞的标志分子、诱导因素、可塑性逆转的关键信号分子等并不完全明确; 其次, 由于难以获得人的巨噬细胞, 前期大多数的研究是在细胞系、小鼠等动物上进行的, 这些科学研究到临床转化应用或治疗存在一定的差异; 最后, 由于巨噬细胞在各种疾病发生过程中所展现的两面性, 单一的促进或阻止某一种巨噬细胞可能难以达到阻断疾病的目的。鉴于各型巨噬细胞在健康和疾病中的重要作用, 今后的研究工作需要更全面认识巨噬细胞和其可塑性的分子机制, 以及各型巨噬细胞的标志和功能等, 为治疗相关疾病提出新型有效的方案。

### [参 考 文 献]

- [1] Hume DA. The many alternative faces of macrophage activation. *Front Immunol*, 2015, 6: 370
- [2] Steinman RM, Idoyaga J. Features of the dendritic cell lineage. *Immunol Rev*, 2010, 234: 5-17
- [3] Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 953-64
- [4] Stout RD, Suttles J. Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *J Leukocyte Biol*, 2004, 76: 509-13
- [5] Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Ann Rev Immunol*, 2009, 27: 451-83
- [6] Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, et al. Identification of interferon- $\gamma$  as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med*, 1983, 158: 670-89

- [7] Stein M, Keshav S, Harris N, et al. Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: a marker of alternative immunologic macrophage activation. *J Exp Med*, 1992, 176: 287-92
- [8] Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, et al. Macrophage receptors and immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23: 901-44
- [9] Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 750-61
- [10] Ohmori Y, Hamilton TA. STAT6 is required for the anti-inflammatory activity of interleukin-4 in mouse peritoneal macrophages. *J Biol Chem*, 1998, 273: 29202-9
- [11] Lang R, Patel D, Morris JJ, et al. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10. *J Immunol*, 2002, 169: 2253-63
- [12] Sica A, Invernizzi P, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in liver homeostasis and pathology. *Hepatology*, 2014, 59: 2034-42
- [13] Spence S, Fitzsimons A, Boyd CR, et al. Suppressors of cytokine signaling 2 and 3 diametrically control macrophage polarization. *Immunity*, 2013, 38: 66-78
- [14] Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, et al. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR $\gamma$ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells. *Immunity*, 2010, 33: 699-712
- [15] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR $\gamma$  controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature*, 2007, 447: 1116-20
- [16] Takeda N, O'Dea EL, Doedens A, et al. Differential activation and antagonistic function of HIF- $\alpha$  isoforms in macrophages are essential for NO homeostasis. *Genes Dev*, 2010, 24: 491-501
- [17] Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol*, 2010, 11: 936-44
- [18] El Chartouni C, Schwarzfischer L, Rehli M. Interleukin-4 induced interferon regulatory factor (Irf) 4 participates in the regulation of alternative macrophage priming. *Immunobiology*, 2010, 215: 821-5
- [19] Zhang Y, Zhang M, Zhong M, et al. Expression profiles of miRNAs in polarized macrophages. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 797-802
- [20] Graff JW, Dickson AM, Clay G, et al. Identifying functional microRNAs in macrophages with polarized phenotypes. *J Biol Chem*, 2012, 287: 21816-25
- [21] Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, et al. Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 9517-22
- [22] He M, Xu Z, Ding T, et al. MicroRNA-155 regulates inflammatory cytokine production in tumor-associated macrophages via targeting C/EBP $\beta$ . *Cell Mol Immunol*, 2009, 6: 343-52
- [23] Saha B, Bruneau JC, Kodys K, et al. Alcohol-induced miR-27a regulates differentiation and M2 macrophage polarization of normal human monocytes. *J Immunol*, 2015, 194: 3079-87
- [24] Zhang W, Xu W, Xiong S. Blockade of Notch1 signaling alleviates murine lupus via blunting macrophage activation and M2b polarization. *J Immunol*, 2010, 184: 6465-78
- [25] Lu J, Cao Q, Zheng D, et al. Discrete functions of M2a and M2c macrophage subsets determine their relative efficacy in treating chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2013, 84: 745-55
- [26] Nelson MP, Christmann BS, Dunaway CW, et al. Experimental pneumocystis lung infection promotes M2a alveolar macrophage-derived MMP12 production. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303: L469-75
- [27] Ohama H, Asai A, Ito I, et al. M2b macrophage elimination and improved resistance of mice with chronic alcohol consumption to opportunistic infections. *Am J Pathol*, 2015, 185: 420-31
- [28] Cao W, Peters JH, Nieman D, et al. Macrophage subtype predicts lymph node metastasis in oesophageal adenocarcinoma and promotes cancer cell invasion *in vitro*. *Br J Cancer*, 2015, 113: 738-46
- [29] Laskin DL, Sunil VR, Gardner CR, et al. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2011, 51: 267-88
- [30] Masuda T, Croom D, Hida H, et al. Capillary blood flow around microglial somata determines dynamics of microglial processes in ischemic conditions. *Glia*, 2011, 59: 1744-53
- [31] Jolivel V, Bicker F, Biname F, et al. Perivascular microglia promote blood vessel disintegration in the ischemic penumbra. *Acta Neuropathol*, 2015, 129: 279-95
- [32] Zhao X, Wang H, Sun G, et al. Neuronal interleukin-4 as a modulator of microglial pathways and ischemic brain damage. *J Neurosci*, 2015, 35: 11281-91
- [33] Xiong X, Barreto GE, Xu L, et al. Increased brain injury and worsened neurological outcome in interleukin-4 knockout mice after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2011, 42: 2026-32
- [34] Han L, Cai W, Mao L, et al. Rosiglitazone promotes white matter integrity and long-term functional recovery after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2015, 46: 2628-36
- [35] Yang Y, Salayandia VM, Thompson JF, et al. Attenuation of acute stroke injury in rat brain by minocycline promotes blood-brain barrier remodeling and alternative microglia/macrophage activation during recovery. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 26
- [36] Pan J, Jin JL, Ge HM, et al. Malibatol A regulates microglia M1/M2 polarization in experimental stroke in a PPAR $\gamma$ -dependent manner. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 51
- [37] Shaughnessy LM, Swanson JA. The role of the activated macrophage in clearing *Listeria monocytogenes* infection. *Front Biosci*, 2007, 12: 2683-92
- [38] Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, et al. The pathogenesis of sepsis. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 19-

- 48
- [39] Luo MC, Zhou SY, Feng DY, et al. Runt-related transcription factor 1 (RUNX1) binds to p50 in macrophages and enhances TLR4-triggered inflammation and septic shock. *J Biol Chem*, 2016, 291: 22011-20
- [40] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 723-37
- [41] Zhang Y, Lu Y, Ma L, et al. Activation of vascular endothelial growth factor receptor-3 in macrophages restrains TLR4-NF- $\kappa$ B signaling and protects against endotoxin shock. *Immunity*, 2014, 40: 501-14
- [42] Li W, Xiao J, Zhou X, et al. STK4 regulates TLR pathways and protects against chronic inflammation-related hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest*, 2015, 125: 4239-54
- [43] Thompson LJ, Dunstan SJ, Dolecek C, et al. Transcriptional response in the peripheral blood of patients infected with *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 22433-8
- [44] Mahajan S, Dkhar HK, Chandra V, et al. *Mycobacterium tuberculosis* modulates macrophage lipid-sensing nuclear receptors PPAR $\gamma$  and TR4 for survival. *J Immunol*, 2012, 188: 5593-603
- [45] Pesce JT, Ramalingam TR, Mentink-Kane MM, et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis. *PLoS Pathogens*, 2009, 5: e1000371
- [46] Herbert DR, Orekov T, Roloson A, et al. Arginase I suppresses IL-12/IL-23p40-driven intestinal inflammation during acute schistosomiasis. *J Immunol*, 2010, 184: 6438-46
- [47] Shirey KA, Pletneva LM, Puche AC, et al. Control of RSV-induced lung injury by alternatively activated macrophages is IL-4R $\alpha$ -, TLR4-, and IFN- $\beta$ -dependent. *Mucosal Immunol*, 2010, 3: 291-300
- [48] Page C, Goicochea L, Matthews K, et al. Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol*, 2012, 86: 13334-49
- [49] Maina V, Sutti S, Locatelli I, et al. Bias in macrophage activation pattern influences non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in mice. *Clin Sci*, 2012, 122: 545-53
- [50] Jenkins SJ, Ruckerl D, Cook PC, et al. Local macrophage proliferation, rather than recruitment from the blood, is a signature of TH2 inflammation. *Science*, 2011, 332: 1284-8
- [51] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-46
- [52] Kosteli A, Sugaru E, Haemmerle G, et al. Weight loss and lipolysis promote a dynamic immune response in murine adipose tissue. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3466-79
- [53] Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*, 2011, 480: 104-8
- [54] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR $\delta$  ameliorates obesity-induced insulin resistance. *Cell Metab*, 2008, 7: 496-507
- [55] Lee WJ, Tateya S, Cheng AM, et al. M2 macrophage polarization mediates anti-inflammatory effects of endothelial nitric oxide signaling. *Diabetes*, 2015, 64: 2836-46
- [56] Duarte N, Coelho IC, Patarrao RS, et al. How inflammation impinges on NAFLD: a role for Kupffer cells. *BioMed Res Int*, 2015, 2015: 984578
- [57] Patsenker E, Popov Y, Stickel F, et al. Inhibition of integrin  $\alpha\beta 6$  on cholangiocytes blocks transforming growth factor- $\beta$  activation and retards biliary fibrosis progression. *Gastroenterology*, 2008, 135: 660-70
- [58] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell*, 2011, 145: 341-55
- [59] Fuster JJ, Fernandez P, Gonzalez-Navarro H, et al. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies. *Cardiovas Res*, 2010, 86: 254-64
- [60] Handberg A, Skjelland M, Michelsen AE, et al. Soluble CD36 in plasma is increased in patients with symptomatic atherosclerotic carotid plaques and is related to plaque instability. *Stroke*, 2008, 39: 3092-5
- [61] Huo Y, Zhao L, Hyman MC, et al. Critical role of macrophage 12/15-lipoxygenase for atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*, 2004, 110: 2024-31
- [62] Mallat Z, Gojova A, Marchiol-Fournigault C, et al. Inhibition of transforming growth factor-beta signaling accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in mice. *Circ Res*, 2001, 89: 930-4
- [63] Hewing B, Parathath S, Barrett T, et al. Effects of native and myeloperoxidase-modified apolipoprotein a-I on reverse cholesterol transport and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34: 779-89
- [64] Kim YK, Oh SY, Jeon SG, et al. Airway exposure levels of lipopolysaccharide determine type 1 versus type 2 experimental asthma. *J Immunol*, 2007, 178: 5375-82
- [65] Moreira AP, Cavassani KA, Hullinger R, et al. Serum amyloid P attenuates M2 macrophage activation and protects against fungal spore-induced allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126: 712-21. e7
- [66] Kim YG, Udayanga KG, Totsuka N, et al. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2). *Cell Host Microbe*, 2014, 15: 95-102
- [67] Sica A, Larghi P, Mancino A, et al. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18: 349-55
- [68] 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: 549-55
- [69] Doedens AL, Stockmann C, Rubinstein MP, et al. Macrophage expression of hypoxia-inducible factor-1  $\alpha$  suppresses T-cell function and promotes tumor progression. *Cancer Res*, 2010, 70: 7465-75
- [70] Imtiyaz HZ, Williams EP, Hickey MM, et al. Hypoxia-in-

- ducible factor 2 $\alpha$  regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation. *J Clin Invest*, 2010, 120: 2699-714
- [71] Mantovani A, Sica A, Allavena P, et al. Tumor-associated macrophages and the related myeloid-derived suppressor cells as a paradigm of the diversity of macrophage activation. *Hum Immunol*, 2009, 70: 325-30
- [72] Comito G, Giannoni E, Segura CP, et al. Cancer-associated fibroblasts and M2-polarized macrophages synergize during prostate carcinoma progression. *Oncogene*, 2014, 33: 2423-31
- [73] Stout RD, Jiang C, Matta B, et al. Macrophages sequentially change their functional phenotype in response to changes in microenvironmental influences. *J Immunol*, 2005, 175: 342-9