

DOI: 10.13376/j.cbls/2018033

文章编号: 1004-0374(2018)03-0261-06

## 巨噬细胞极化在类风湿关节炎中的作用

李 雪, 罗 清\*

(南昌大学第一附属医院检验科, 南昌 330006)

**摘 要:** 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是侵犯骨和关节为主的多系统炎症的自身免疫性疾病。巨噬细胞具有吞噬、趋化、免疫调节等功能, 参与特异性和非特异性免疫应答, 其在 RA 的发生发展中起到至关重要的作用。巨噬细胞不同亚型极化及其作用是近年来 RA 的致病机制的研究热点。巨噬细胞主要分为经典活化 M1 型和选择活化 M2 型。RA 患者机体内免疫炎症反应直接影响外周血、滑膜和滑液巨噬细胞的极化, 使 M1 型促炎性巨噬细胞不断增加, 从而打破 M1/M2 平衡状态。现总结巨噬细胞的极化及其在 RA 发生发展中的作用。

**关键词:** 巨噬细胞极化; 类风湿关节炎; M1 巨噬细胞; M2 巨噬细胞

中图分类号: R684.3 文献标志码: A

## The function of macrophage polarization in rheumatoid arthritis

LI Xue, LUO Qing\*

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immune-mediated disease marked by inflammation in joint lining and bone destruction. Macrophage has chemotactic, phagocytic and immunomodulatory functions, which is involved in specific and nonspecific immune response. Its occurrence plays a crucial role in the development of RA. The polarization of different forms of macrophages and its role are the focus of research on the pathogenesis of RA in recent years. Macrophages are mainly divided into two extreme subsets, classical activation (M1) and alternative activation (M2). Immune inflammatory responses occurred in RA directly affect the state of the polarization of peripheral blood mononuclear cells, synovial macrophages and synovial fluid macrophages, resulting the increase of M1 pro-inflammatory macrophages, thus breaking the M1/M2 equilibrium. This review summarized the macrophage polarization and its role in development of RA.

**Key words:** macrophage polarization; rheumatoid arthritis; M1 macrophages; M2 macrophages

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是侵犯骨和关节为主的多系统炎症的自身免疫性疾病, 其致病过程涉及固有免疫系统和适应性免疫系统在内的许多不同途径<sup>[1]</sup>。虽然 RA 致病机制还不明确, 但已有大量的研究表明, 单核细胞/巨噬细胞、中性粒细胞等参与了 RA 的发生和发展。巨噬细胞不仅能吞噬和杀灭病原微生物, 还能生产多种促炎性细胞因子和趋化因子参与 RA 致病过程。巨噬细胞的表型和功能具有异质性, 在不同因素诱导下呈现不同的表型、功能, 即 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨

噬细胞, 这就是巨噬细胞的极化现象。RA 疾病发展过程中, 多种因素会打破处于动态平衡的 M1/M2 型巨噬细胞, 引起数量和比例失衡, 导致 M1 型促炎巨噬细胞不断增多, 从而加剧炎症反应<sup>[2-3]</sup>, 因此, 有效干预巨噬细胞 M1 型转为 M2 型, 使 M1/M2

收稿日期: 2017-09-04; 修回日期: 2017-10-10

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360459); 江西省青年科学基金项目(20151BAB215031)

\*通信作者: E-mail: lxc042@163.com

恢复平衡状态,有利于促进炎症消退及组织修复。因而,了解巨噬细胞极化的特点、活化分子机制及其与类风湿关节炎的关系具有重要意义。本文将系统地阐明巨噬细胞极化及其在类风湿关节炎疾病中可能发挥的作用。

## 1 巨噬细胞极化及其调控机制

### 1.1 巨噬细胞极化特征及分型

巨噬细胞的功能具有很强的异质性和可塑性,根据巨噬细胞表面分子的表达、细胞因子的分泌及精氨酸代谢途径等特点,可将巨噬细胞分为M1和M2型(表1)<sup>[4-6,11]</sup>:(1)M1型巨噬细胞为经典活化性巨噬细胞,主要由GM-CSF、LPS等刺激活化,可分泌多种促炎性细胞因子(IL-23、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 等),表达MHC class II、CD80、CD86等分子,能促进炎症的发展,加速细胞外基质降解和细胞凋亡,调节并促进Th1型免疫应答;(2)M2型巨噬细胞为选择活化性巨噬细胞,主要由M-CSF、IL-4等刺激活化,高表达抗炎细胞因子IL-10、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、Arg1、CD206和CD163等分子<sup>[4]</sup>,抑制T细胞的增殖和活化,调节Th2型免疫应答,发挥抗炎作用<sup>[8-9]</sup>。此外,根据激活分子的不同,可将M2分为M2a、M2b、M2c和M2d共4种亚型:(1)M2a巨噬细胞由IL-4和(或)IL-13诱导产生,能促进Th2型免疫应答,参与组织修复;(2)M2b巨噬细胞由TLR、IL-1R配体或免疫复合物诱导形成,可分泌高水平的炎性细胞因子(如TNF- $\alpha$ 、IL-6等);(3)M2c巨噬细胞由IL-10、糖皮质激素等诱导形成,高表达IL-10、TGF- $\beta$ ,主要抑制免疫反应和炎症反应,参与细胞碎片清除和免疫调节<sup>[10]</sup>; (4)M2d巨

噬细胞由TLR和腺苷A2A受体激动剂协同诱导形成,高表达IL-10和VEGF,主要和促进血管生成有关。

### 1.2 巨噬细胞极化的调控

巨噬细胞的极化受到JAK/STAT、PI3K/Akt、JNK、Notch等不同信号通路的调节,AKT2、RBP-J、STAT1、p65/p50、p38、NF- $\kappa$ B和AP-1等分子主要与M1型巨噬细胞有关,而SMAD3、AKT1、STAT3、STAT6、p50/p50、SMAD2/3/4等分子主要和M2型巨噬细胞有关<sup>[12]</sup>。此外,一些信号分子参与调控巨噬细胞的活化,如IPPAR、KLF、IRF、STAT、NF- $\kappa$ B、HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 、NLRs、GM-CSF、SOCS、磷酸酶SHIP、去甲基化酶jmd3、过氧化物酶增殖体激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )等。2014年,Wang等<sup>[8]</sup>研究表明,lncRNAs(如lncRNA E330013P06)也能调控巨噬细胞极化状态。虽然人们对巨噬细胞的极化类型及不同类型巨噬细胞的功能有了一定了解,但是对巨噬细胞的极化及其相互转化的具体机制还不清楚。

## 2 RA患者巨噬细胞极化状态

类风湿性关节炎(RA)是一种慢性炎症性疾病,主要是滑膜炎,主要特征是关节炎症以及先天免疫和适应性免疫细胞浸润,内膜衬里层和滑膜下层明显增生,成纤维细胞的增生,巨噬细胞、淋巴细胞过度产生促炎介质,如TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17等,促进新生血管形成,导致血管翳形成,引起相邻的软骨和骨的破坏。巨噬细胞参与类风湿关节炎炎症反应的多个环节,如刺激新生血管生成,募集中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞,促进成纤

表1 巨噬细胞亚群表型和功能

	M1型	M2型
诱导物	GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、LPS、TNF- $\alpha$ 、氧化应激、脂肪酸、HMGB1	M-CSF、IL-4、IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ 、AMP、GC、雌激素、糖皮质激素、维生素D、HCG、HLA-G5、hAMSC、Tim-3、FR- $\beta$
转录因子	NF- $\kappa$ B、STAT1、IRF1、IRF5、HIF-1 $\alpha$ 、KLF6、SOCS1	STAT3、STAT6、IRF4、SOC3、KLF4、PPAR $\gamma$ 、cMaf、cMyc
细胞因子 趋化因子	TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23、I型IFN CXCL9、CXCL10、CXCL11、CCL5、 CX3CL1、CCL5、CCL16	IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 、IL1ra CCL17、CCL22、CCL24、CCL18、CCL1、CCL16、 CXCL13
细胞标志物	CD80、CD86、MHC II、CD64、CD40、 CD11c、TLR2、TLR4	CD206、CD163、CD209、CD301、CD36、CD200R、 CD32、CD16、CD23、FR $\beta$
功能	促炎、杀菌、清除病原体、抗肿瘤作用	抑炎、免疫调节、过敏、组织修复、促肿瘤作用
MicroRNA	miR-29、miR-33、miR-127、miR-155	miR-146a、miR-222、miR-223、let-7c

维细胞的增殖和蛋白酶的分泌, 最终导致关节破坏<sup>[1]</sup>。本节将探讨类风湿关节炎患者体内巨噬细胞的极化表型及其致病作用。

### 2.1 滑膜巨噬细胞极化

滑膜组织包含衬里层和衬里下层, RA 患者的这两层滑膜组织都聚集了大量的巨噬细胞、淋巴细胞等免疫细胞。以往的研究表明, 这两层滑膜组织巨噬细胞的极化状态有所不同。Ambarus 等<sup>[13]</sup>研究发现, RA 患者滑膜衬里层巨噬细胞高表达 M2 型极化指标 CD163 和 CD32, 以 M2 型巨噬细胞为主。M2 型巨噬细胞分泌的抑炎性细胞因子 IL-4、IL-10 等能调节和抑制炎症反应, 促进 TH2 免疫应答; 分泌的血管内皮生长因子 VEGF、TGF- $\beta$ 、血小板衍生的生长因子 (PDGF)、表皮细胞生长因子 (EGF) 参与关节炎炎症状态中细胞外基质的降解、细胞迁移和血管新生以及组织修复和血管翳的形成; 衬里下层巨噬细胞高表达 M2 型极化指标 CD163 和 CD32 及 M1 型极化标志 CD64, 表明衬里下层巨噬细胞呈 M1 和 M2 混合型。这种异质性说明巨噬细胞对不同的微环境信号刺激反应的多样性和可塑性。

然而, RA 患者的滑膜巨噬细胞呈 M1 促炎性极化表型, 较正常滑膜组织高表达促炎性基因 EGLN3 的转录蛋白 PHD3、CCR2、人巨噬细胞金属弹性蛋白酶 (MMP12) 和 TNF $\alpha$ , 低表达 M2 型极化指标 CD209<sup>[14-16]</sup>。另外, RA 患者关节滑膜激活素 A (activinA) 的含量较正常滑膜组织显著升高<sup>[14,17-18]</sup>, 激活素 A 是 TGF- $\beta$  家族中的一员, 由促炎性 INHBA 基因编码, 由激活的巨噬细胞产生, 可促进 M1 型巨噬细胞标志的表达 (CCR2、EGLN3、CCL17), 抑制 M2 型巨噬细胞标志 (FOLR2、IL10、IGF1、SERPINB2) 的表达, 滑膜中高水平的激活素 A 能介导 M1 型极化巨噬细胞的形成<sup>[14,17,19]</sup>, 因此, 这些指标的异常提示 RA 患者的滑膜巨噬细胞为 M1 型, 这些细胞分泌的促炎性细胞因子 IL-1、TNF- $\alpha$  除加重已有的炎症反应, 还能激活关节软骨周围的滑膜成纤维细胞和软骨细胞, 使其分泌多种蛋白酶、胶原酶、基质降解酶、明胶酶 B 和白细胞弹性蛋白酶等以裂解胶原和透明质酸, 从而造成关节组织破坏。

### 2.2 滑液巨噬细胞极化

Soler 等<sup>[14]</sup>通过层次化聚类分析等手段深层次探讨了 RA 患者滑液巨噬细胞的极化情况: 从转录组来看, RA 患者滑液巨噬细胞表达促炎性极化基因

(INHBA、FCER1A、SLC2A1、MMP12、EGLN3、CCR2), 低表达抑炎性极化基因 (IGF1、HTR2B、FOLR2、CD36), 这表明 RA 患者滑液巨噬细胞为促炎性; 从表型上看, RA 患者滑液巨噬细胞低表达 M2 型表型标志物 CD163 和 FR $\beta$ , 不表达 CD209, 这表明 RA 患者滑液巨噬细胞不是 M2 型。同时, 还有一些研究证实滑液巨噬细胞高表达 M1 型极化指标, 包括 HLA-DR、CD40、CD80、CD86、CD276 等<sup>[20-22]</sup>, 这在表型上进一步证实其为 M1 型。此外, Zhu 等<sup>[23]</sup>的研究也表明, RA 患者滑液巨噬细胞 M1/M2 比例显著升高, 达  $32.76 \pm 11.02$ , 以 M1 型巨噬细胞占优势。这些结果均证实无论是从转录组水平还是表型上看, RA 患者的滑液巨噬细胞呈现 M1 型极化。

### 2.3 外周血单核巨噬细胞极化

单核巨噬细胞所处细胞因子微环境会影响巨噬细胞的极化状态, RA 患者体内一些促炎性细胞因子, 如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-21、IL-23、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  的表达水平显著升高; 而抑炎性细胞因子, 如 IL-10、IL-13、IL-1ra、TGF- $\beta$  的水平显著降低, 以 Th1 和 TH17 及其分泌的细胞因子 (TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ ) 占绝对优势, 而 IFN- $\gamma$  是最有效的内源性巨噬细胞活化因子之一, 能通过激活 JAK-STAT 信号通路促进 STAT1 磷酸化, 活化巨噬细胞为 M1 型<sup>[3,5,24]</sup>。这些占优势的炎性刺激物可诱导单核细胞向滑膜组织迁移的过程中向 M1 型方向极化。

转录因子激活蛋白 -1 (AP-1) 同样参与巨噬细胞的极化, AP-1 转录因子 c-Jun 在巨噬细胞的免疫应答、白介素的产生和缺氧代谢途径中发挥重要的调节作用。Hannemann 和 Jordan<sup>[25]</sup>发现, 从 RA 患者的滑膜组织获得的细胞核提取物有较高的 AP-1 结合活性, AP-1 的组成成分 c-Jun 和 c-Fos 在 RA 的滑膜中高表达; 关节炎小鼠体内 c-Jun 表达水平也升高, 而敲除 c-Jun 的关节炎小鼠炎性指标降低, 症状改善; 并证明了 c-Jun 可激活促炎因子环氧酶 2 (COX2), 同时抑制精氨酸酶 1 的活性, 调控巨噬细胞的向 M1 型转化, 导致大量促炎性因子和 MMP 的释放, 造成关节组织破坏。

另外, 自身抗体也会影响单核巨噬细胞的极化分型。ACPA 是 RA 特异性的自身抗体, 大部分的 RA 患者体内含有高水平的 ACPA。Zhu 等<sup>[23]</sup>研究表明, 高水平 ACPAs 可通过激活 ERK1/2 和 JNK 信号途径, 导致 NF- $\kappa$ B 活化, 促进 TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子分泌升高, 也可诱导 IRF4、IRF5 的表达,



使 M1/M2 比值高至  $161.01 \pm 15.35$ , 促进单核细胞向 M1 巨噬细胞转化; 而干扰 IRF5 后, TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子分泌下降, M1/M2 比值降至  $54.97 \pm 7.80$ 。因此, RA 患者体内高水平 ACPA 可诱导 M1 巨噬细胞的形成。

从表型上看, RA 患者外周血单核巨噬细胞高表达 M1 型极化指标 HLA-DR、CD86、CD64 和 CCR5, 而 M2 型极化标志 CD163 表达量很低, CD200R、CD16 无差异, 呈 M1 巨噬细胞极化表型<sup>[13,16,26-27]</sup>。因此, 从所处的细胞因子微环境、高浓度的自身抗体和转录因子以及表型特征可推测, RA 患者外周血单核细胞倾向于 M1 型巨噬细胞极化。

综上所述, RA 患者机体内外周血、滑膜和滑液巨噬细胞倾向于 M1 型促炎性巨噬细胞极化, 极化后的 M1 型巨噬细胞分泌大量促炎性细胞因子 IFN $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6, 趋化因子 CCL5、CXCL-1、CXCL-10 等, 以及各种基质酶, 激活成纤维细胞和破骨细胞, 招募中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞, 引发一系列炎症反应, 加速机体炎症, 造成关节软骨破坏。

### 3 巨噬细胞极化与RA的治疗

传统治疗 RA 的药物主要有改善病情的抗风湿药物(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 如甲氨蝶呤、柳氮磺吡啶、来氟米特、羟氯喹、金制剂, 非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory

drugs, NSAIDs) 如布洛芬、阿司匹林、双氯芬酸, 以及糖皮质激素, 这些药物均可控制体内炎症, 有效达到临床缓解<sup>[28]</sup>。另外, 一些阻断促进 M1 型炎症巨噬细胞发展因素的生物制剂可有效阻断炎症因子和受体的结合, 控制 RA 患者疾病活动度, 如抗 GM-CSF 抗体 Namilumab 和 Mavrilimumab, TNF- $\alpha$  抑制剂 Infliximab、Adalimumab、Certolizumab 和 Golimumab, 以及 IL-6R 抑制剂 Sarilumab 和 Tocilizumab 的使用可减轻患者临床症状, 控制病情进展<sup>[2,29]</sup>。

近年来, 针对 M1 型巨噬细胞为靶分子的新型药物正处于研究中。表 2 对类风湿关节炎巨噬细胞极化相关的靶向药物进行了总结。例如, 调控信号通路关节信号分子 Notch 抑制剂毒胡萝卜素(Thapsigargin, THAP) 和 DAPT 可使关节炎小鼠的髓源性巨噬细胞向 M2 型转化, 从而改善小鼠炎症症状, 有效缓解小鼠的关节组织损伤<sup>[30-32]</sup>; JAK 激酶抑制剂(Tofacitinib、Baricitinib、Filgotinib 和 ABT-494) 可抑制 JAK 激酶, 抑制 JAK/STAT 通路, 阻碍 M1 型巨噬细胞的形成<sup>[33]</sup>。此外, 人脐血间充质干细胞(hUCB-MSCs) 在抑制关节炎小鼠 M1 型巨噬细胞形成的同时也能通过 TNF 介导的 COX-2 和 TSG-6 途径促进 M2 型巨噬细胞的生成<sup>[34]</sup>。一种新型的融合蛋白 hCFPs (human cytolytic fusion proteins), 即 H22 (scFv)-MAP, 能诱导关节炎小鼠模型 CD64 阳性 M1 型巨噬细胞凋亡, 使 M1 型巨噬细胞转为 M2 型巨噬细胞, 发挥抗炎疗效<sup>[35]</sup>。MMP-14 抑制性抗体

表2 类风湿关节炎巨噬细胞极化相关靶向药物汇总

分类	靶向药物	临床试验分期	参考文献
GM-CSF和GM-CSF受体抗体	CAM-3001、Mavrilimumab、MOR103、KB002/003	I~III期	[29]
TNF抗体	Infliximab、Adalimumab、Certolizumab、Golimumab	上市后阶段	[29]
抗人IL6受体抗体	Tocilizumab、Sarilumab	I~II期	[29]
Notch抑制剂	THAP、DAPT	动物实验	[30-32]
JAK抑制剂	Tofacitinib、Ruxolitinib、Filgotinib、ABT-494、Baricitinib	III期	[33]
间充质干细胞	hUCB-MSCs	动物实验	[34]
人微管相关蛋白	H22(scFv)-MAP	动物实验	[35]
MT1-MMP抑制性抗体	DX-2400	动物实验	[36]
海藻酸钠纳米颗粒	载IL-10的质粒海藻酸钠纳米颗粒	动物实验	[37]
脂质体	氯膦酸盐脂质体	计划接受膝关节置换术的患者参加的开放性研究	[38]
酪氨酸激酶抑制性	Imatinib、Mastinib	II~III期	[39-40]
抗IL-12/IL-23单克隆抗体	Ustekinumab	被批准用于银屑病和银屑病关节炎	[41]

DX-2400 单独治疗关节炎模型小鼠时可通过抑制 M1 型巨噬细胞分泌 IL-12 和 IL-23 p40, 使其向 M2 型巨噬细胞转换, 发挥抑炎作用, 延缓病情进展<sup>[36]</sup>。载抑炎性细胞因子 IL-10 的质粒 DNA 海藻酸钠纳米颗粒可有效使 M1 转为 M2 巨噬细胞, 从而减弱炎症反应<sup>[37]</sup>。这些药物的临床应用在一定程度上抑制 M1 型巨噬细胞的形成, 延缓患者病情发展, 有望促进巨噬细胞功能的重建, 恢复原有的平衡状态。

#### 4 结论与展望

不同极化类型巨噬细胞分泌不同的细胞因子, 造成促炎细胞因子和抗炎细胞因子的失衡, 不同刺激条件可调节巨噬细胞的表型特征, 从而发挥不同的促炎 / 抗炎功能、促感染 / 抗感染以及促进或抑制肿瘤的功能, 同时通过间接影响 T 细胞应答, 或直接行使杀伤作用, 一定程度上决定了抗感染免疫的结局。本文初步总结了巨噬细胞极化的特征和调控机制, 类风湿关节炎患者外周血单核细胞、滑膜、滑液巨噬细胞的极化状态和靶向药物治疗进展, 阐述了巨噬细胞极化在类风湿关节炎的关键作用, 但其具体极化分型、各自类型在类风湿关节炎疾病中所发挥的作用机制、影响巨噬细胞极化的因素及其更精准的治疗靶点仍值得进一步探讨。明确巨噬细胞极化在类风湿关节炎中的具体作用, 开发新药物来调控巨噬细胞的极化类型将可能成为今后治疗类风湿关节炎的重要策略。

#### [参 考 文 献]

- [1] Abeles AM, Pillinger MH. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis: cartilage destruction and the regulation of matrix metalloproteinases. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2006, 64: 20-4
- [2] Li J, Hsu HC, Mountz JD. Managing macrophages in rheumatoid arthritis by reform or removal. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14: 445-54
- [3] Andreakos ET, Foxwell BM, Brennan FM, et al. Cytokines and anti-cytokine biologicals in autoimmunity: present and future. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13: 299-313
- [4] Zhang YH, He M, Wang Y, et al. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy. *Front Immunol*, 2017, 8: 120
- [5] Self-Fordham JB, Naqvi AR, Uttamani JR, et al. MicroRNA: dynamic regulators of macrophage polarization and plasticity. *Front Immunol*, 2017, 8: 1062
- [6] Zhou D, Yang K, Chen L, et al. Promising landscape for regulating macrophage polarization: epigenetic viewpoint. *Oncotarget*, 2017, 8: 57693-706
- [7] Wirnsberger G, Hebenstreit D, Posselt G, et al. IL-4 induces expression of TARC/CCL17 via two STAT6 binding sites. *Eur J Immunol*, 2006, 36: 1882-91
- [8] Wang N, Liang HW, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Front Immunol*, 2014, 5: 614
- [9] Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR, et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J Pathol*, 2013, 229: 176-85
- [10] Martinez FO, Gordon S, Locati M, et al. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J Immunol*, 2006, 177: 7303-11
- [11] Wang Y, Han CC, Cui D, et al. Is macrophage polarization important in rheumatoid arthritis? *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 345-52
- [12] 阮静瑶, 陈必成, 张喜乐, 等. 巨噬细胞M1/M2极化的信号通路研究进展. *免疫学杂志*, 2015, 10: 911-7
- [13] Ambarus CA, Noordenbos T, de Hair MJ, et al. Intimal lining layer macrophages but not synovial sublining macrophages display an IL-10 polarized-like phenotype in chronic synovitis. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R74
- [14] Soler PB, Estrada-Capetillo L, Izquierdo E, et al. Macrophages from the synovium of active rheumatoid arthritis exhibit an activin A-dependent proinflammatory profile. *J Pathol*, 2015, 235: 515-26
- [15] Dominguez-Soto A, Sierra-Filardi E, Puig-Kroger A, et al. Dendritic cell-specific ICAM-3-grabbing nonintegrin expression on M2-polarized and tumor-associated macrophages is macrophage-CSF dependent and enhanced by tumor-derived IL-6 and IL-10. *J Immunol*, 2011, 186: 2192-200
- [16] Samaniego R, Palacios BS, Domiguez-Soto A, et al. Macrophage uptake and accumulation of folates are polarization-dependent *in vitro* and *in vivo* and are regulated by activin A. *J Leukoc Biol*, 2014, 95: 797-808
- [17] Sierra-Filardi E, Puig-Kroger A, Blanco FJ, et al. Activin A skews macrophage polarization by promoting a proinflammatory phenotype and inhibiting the acquisition of anti-inflammatory macrophage markers. *Blood*, 2011, 117: 5092-101
- [18] Massague J. TGF $\beta$  signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 616-30
- [19] Escribese MM, Sierra-Filardi E, Nieto C, et al. The prolyl hydroxylase PHD3 identifies proinflammatory macrophages and its expression is regulated by activin A. *J Immunol*, 2012, 189: 1946-54
- [20] Kinne RW, Brauer R, Stuhlmuller B, et al. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2000, 2: 189-202
- [21] Yoon BR, Yoo SJ, Choi Yh, et al. Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T-cell responses in rheumatoid arthritis (RA). *PLoS One*, 2014, 9: e109775
- [22] Vandooren B, Noordenbos TC, Krausz S, et al. Absence of a classically activated macrophage cytokine signature in peripheral spondylarthritis, including psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum*, 2009, 60: 966-75

- [23] Zhu W, Li X, Fang S, et al. Anti-citrullinated protein antibodies induce macrophage subset disequilibrium in RA patients. *Inflammation*, 2015, 38: 2067-75
- [24] Isomäki P, Junttila I, Vidqvist KL, et al. The activity of JAK-STAT pathways in rheumatoid arthritis: constitutive activation of STAT3 correlates with interleukin 6 levels. *Rheumatology*, 2014, 54: 1103-13
- [25] Hannemann N, Jordan J. The AP-1 transcription factor c-Jun promotes arthritis by regulating cyclooxygenase-2 and arginase-1 expression in macrophages. *J Immunol*, 2017, 198: 3605-14
- [26] Bo RY, Yoo SJ, Choi YH, et al. Functional phenotype of synovial monocytes modulating inflammatory T-cell responses in rheumatoid arthritis (RA). *PLoS One*, 2014, 9: e109775
- [27] Ma Y, Pope RM. The role of macrophages in rheumatoid arthritis. *Curr Pharmaceut Design*, 2005, 11: 569-80
- [28] Laria A, Lurati A, Marrazza M, et al. The macrophages in rheumatic diseases. *J Inflamm Res*, 2016, 9: 1-11
- [29] Udalova IA, Mantovani A, Feldmann M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12: 472
- [30] Jiao Z, Wang W, Hua S, et al. Blockade of Notch signaling ameliorates murine collagen-induced arthritis via suppressing Th1 and Th17 cell responses. *Am J Pathol*, 2014, 184: 1085-93
- [31] Park JS, Kim SH, Kim K, et al. Inhibition of notch signaling ameliorates ex-perimental inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74: 267-74
- [32] Sun W, Zhang H, Wang, H, et al. Targeting Notch-activated M1 macrophages attenuates joint tissue damage in a mouse model of inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res*, 2017, 32: 1469-80
- [33] Nakayamada S, Kubo S, Iwata S, et al. Recent progress in JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *BioDrugs*, 2016, 30: 407-19
- [34] Shin TH, Kim HS, Kang TW, et al. Human umbilical cord blood-stem cells direct macrophage polarization and block inflammasome activation to alleviate rheumatoid arthritis. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2524
- [35] Hristodorov D, Mladenov R, Fischer R, et al. Fully-human MAP-fusion protein selectively targets and eliminates proliferating CD64<sup>+</sup> M1 macrophages. *Immunol Cell Biol*, 2016, 94: 470-8
- [36] Kaneko K, Williams RO, Dransfield DT, et al. Selective inhibition of membrane type 1 matrix metalloproteinase abrogates progression of inflammatory arthritis: synergy with TNF blockade. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68: 521-31
- [37] Jain S, Tran TH, Amiji M. Macrophage repolarization with targeted alginate nanoparticles containing IL-10 plasmid DNA for the treatment of experimental arthritis. *Biomaterials*, 2015, 61: 162-77
- [38] Barrera P, Blom A, van Lent PL, et al. Synovial macrophage depletion with clodronate-containing liposomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 2000, 43: 1951-9
- [39] Walker UA. More about masitinib. *Arthritis Res Therapy*, 2009, 11: 120
- [40] Paniagua RT, Robinson WH. Imatinib for the treatment of rheumatic diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2007, 3: 190-1
- [41] Reich K, Yasothan U, Kirkpatrick P. Ustekinumab. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8: 355-6