

DOI: 10.13376/j.cbls/2019028

文章编号: 1004-0374(2019)02-0190-05

巨噬细胞极化与胰腺炎症及纤维化的相关研究进展

辛嘉琪, 许小凡, 张 红*

(陕西中医药大学基础医学院, 西安 712046)

摘要: 巨噬细胞与胰腺炎症的发生和发展有密切的联系,但其作用机制目前仍不清楚。近年来的研究提示,不同极化类型的巨噬细胞在胰腺炎症及胰腺纤维化的进展中可能发挥着不同的作用。探究不同极化类型的巨噬细胞在胰腺炎症及胰腺纤维化中的作用,将为该疾病的防治提供新的治疗思路。

关键词: 巨噬细胞; 极化; 胰腺炎; 纤维化

中图分类号: R576 **文献标志码:** A

New insight into macrophage polarization in the development of pancreatic inflammation and fibrosis

XIN Jia-Qi, XU Xiao-Fan, ZHANG-Hong*

(Basic Medicine Department of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

Abstract: Macrophage is closely related to the progression of pancreatitis, but its potential mechanisms remain elusive. Increasing evidence has shown that different phenotype of macrophages may play a different role in the development of pancreatitis and pancreatic fibrosis. This review focused on the advanced researches on the relationship between different phenotype of macrophages and pancreatitis.

Key words: macrophages; polarization; pancreatitis; fibrosis

胰腺炎症是一种常见的消化系统疾病。急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP) 主要表现为胰腺组织水肿、出血及坏死; 而慢性胰腺炎 (chronic pancreatitis, CP) 在胰腺组织水肿、坏死的基础上, 伴发腺泡细胞的萎缩及胰腺纤维化。胰腺星状细胞 (pancreatic stellate cell, PSC) 活化与胰腺纤维化密切相关。PSC 分为静止和活化两种表型, 在正常的胰腺组织 PSC 呈静止状态, 胰腺损伤后 PSC 可被活化。PSC 的活化受到组织微环境中炎症因子的调节, 多种细胞因子, 如 IL-6、TGF- β 等均可导致 PSC 的活化^[1-2]。巨噬细胞是炎症因子产生的重要来源, 大量研究提示巨噬细胞浸润与 AP、CP 的发生和发展有着密切联系^[3-9], 不同极化类型的巨噬细胞可能在 AP、CP 的进展中扮演着不同的角色。

1 巨噬细胞的来源

巨噬细胞是一种由机体单核细胞分化形成的固

有免疫细胞, 承担着重要的生理、病理功能。巨噬细胞形成主要有两种途径: 第一种由骨髓造血干细胞, 经过粒-巨噬细胞、原始单核细胞、单核前体细胞等发育阶段后, 进入血液循环系统发育为单核细胞, 随后迁移到外周组织中分化为成熟的巨噬细胞; 第二种是胚胎早期卵黄囊时期的祖细胞, 在体内可以分化成为各种类型的组织定居型巨噬细胞^[10-11]。成熟巨噬细胞受到体内微环境不同诱导因素的作用, 表现出不同表型和功能分化的现象称为巨噬细胞极化。极化后不同表型的巨噬细胞在细胞表面标志物及所分泌的细胞因子等

收稿日期: 2018-09-02; 修回日期: 2018-11-16

基金项目: 国家自然科学基金项目(81673816); 陕西省科技厅重大基础研究资助项目(2017ZDJC-14)

*通信作者: E-mail: zhangh1227@163.com; Tel: 029-38183453

方面均存在明显差异^[12]。目前认为巨噬细胞发生极化后主要分为两种表型: 经典途径激活的巨噬细胞和选择性激活的巨噬细胞^[3,13]。

1.1 M1型巨噬细胞

经典途径激活的巨噬细胞 (classically activated macrophages, CAMs) 又称 M1 型巨噬细胞。镜下观察极化完成的 M1 型巨噬细胞主要表现为: 细胞形态呈长梭形, 出现明显的伪足, 伪足较未极化时变细变长^[14]。M1 型巨噬细胞的激活需要通过 Th1 型细胞因子诱导, 同时, 需要内源性或外源性肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导剂, 如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 以及 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 参与。LPS 是革兰氏阴性菌细胞壁的组成成分, 能够被 LPS 结合蛋白转运到细胞膜表面与 Toll 样受体 4 结合。IFN- γ 主要由抗原提呈细胞、CD8⁺ T 细胞、NK 细胞和 Th1 型辅助性 T 淋巴细胞产生^[15]。M1 型巨噬细胞能够分泌一氧化氮 (nitric oxide, NO)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等杀伤性分子化合物, 以及多种趋化因子 (CCL2、CCL3、CCL5、CCL8、CXCL-2、CXCL-4、CXCL-9) 和促炎细胞因子 (IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α)。诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达水平可用来表征 M1 型巨噬细胞^[16]。M1 型巨噬细胞在清除细菌、抗病毒、抗肿瘤等方面具有重要的作用和意义, 其分泌的氮氧化合物、TNF- α 等能对癌细胞造成杀伤作用^[17-18]。

1.2 M2型巨噬细胞

选择性激活的巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, AAMs) 又称 M2 型巨噬细胞, 主要由白介素 4 (interleukin 4, IL-4) 和 IL-13 诱导生成。镜下观察极化完成的 M2 型巨噬细胞主要表现为: 体积较未极化时变大变圆, 伪足明显变短。当机体发生寄生虫感染、过敏反应以及特定病原感染等 Th2 型免疫反应时, 嗜碱性粒细胞、浆细胞、CD4⁺ T 淋巴细胞等所分泌的 IL-4/IL-13 就能够诱导巨噬细胞向 M2 型转化。M2 型巨噬细胞相关表面标志物有精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg1)、甘露糖受体 MRC1/CD206、CD163、CD23、CD209、FIZZ1 等, β - 葡聚糖受体 Dectin-1、CD206 及 Arg-1 的表达水平可用来表征 M2 型巨噬细胞^[14,16,19]。

此外, 有研究发现 M2 型巨噬细胞可进一步分为 4 种亚型: 即 M2a、M2b、M2c 及 M2d 型。M2a 型通过 IL-4/IL-13 与巨噬细胞表面受体 IL-4R 结合诱导产生, 其能表达更高水平的 IL-4R、CD163、

CD206, 并产生趋化因子 CCL24、CCL22、CCL17 和 CCL18, 以招募嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和 Th2 细胞, 在寄生虫感染和过敏反应中起到重要作用^[20]。M2b 型可由 Toll 样受体及免疫复合物等诱导产生, 介导 Th2 型反应, 参与免疫调节, 发挥免疫调控作用, 生成 IL-1、IL-6 和 TNF- α , 也能分泌 CCL1 招募调节性 T 细胞 (即 Treg)^[21]。M2c 型由 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 或糖皮质激素诱导产生, 分泌 CCL16 和 CCL18, 招募嗜酸性粒细胞和静息期的 T 细胞, 表达特异的表面受体, 如 RAGE、CD163 和 CD206 等, 也可分泌大量的细胞因子, 包括 IL-10 和 TGF- β , 抑制免疫反应、参与组织修复和基质重建, 以及介导免疫调控^[22]。M2d 型巨噬细胞也称为肿瘤相关巨噬细胞 (tumor associated macrophage, TAM), 高表达 IL-10 及血管内皮生长因子, 能诱导血管的生成, 促进肿瘤细胞的生长^[23]。

2 巨噬细胞浸润参与胰腺炎症及纤维化

近来研究发现, 巨噬细胞与胰腺的急、慢性炎症及纤维化的发生有密切联系。Bhatia 等^[5] 采用腹腔注射 cerulein 复制 Swiss 小鼠 AP 模型, 发现胰腺组织明显损伤的同时, 可见胰腺组织中单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein 1, MCP-1) 表达升高, 而给予 MCP-1 抑制剂后胰腺巨噬细胞浸润减少, 胰腺组织损伤减轻, 提示抑制 MCP-1 的产生可能减少巨噬细胞在胰腺炎症部位聚集, 从而减轻胰腺组织损伤。研究人员观察了对巨噬细胞游走具有抑制作用的巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 对 AP 的影响, 发现牛磺胆酸钠诱导的 AP 动物模型血清及腹水中 MIF 含量均明显升高, 注射 MIF 抗体后可见胰腺组织损伤减轻和动物存活率提高^[7-8,24-30]。Zhang 等^[6] 和 Chan 等^[7] 研究发现, AP 造模后 8 h, 胰腺浸润的巨噬细胞数量增加, 且可见巨噬细胞中的 NF- κ B 活化增强, 进一步采用髓细胞 NF- κ B p65 基因特异性敲除小鼠复制 AP 模型, 发现巨噬细胞中 NF- κ B 表达降低的同时, 胰腺损伤亦明显减轻, 提示巨噬细胞中的 NF- κ B 对急性胰腺炎具有促进作用。

近期, 学者对巨噬细胞在慢性胰腺炎中的作用进行了探索, 发现 CP 患者的胰腺组织内 CD68⁺ 标记的巨噬细胞明显增加, 且其浸润程度与 CP 胰腺纤维化程度成正比; 另外, 采用 cerulein 复制的小鼠 CP 模型也发现, 在胰腺纤维化进展过程中胰腺

组织内有大量巨噬细胞浸润^[4]。Detlefsen等^[31]收集了59例酒精诱发的CP患者的胰腺组织标本,进行病理组织学分型及免疫组化染色发现,在酒精性CP的早期阶段(I、II期),促炎细胞因子,如PDGF-R α 、TGF- β -RII等大量表达,并可见大量巨噬细胞浸润。随着酒精性CP的发展,到后期(III、IV期)胰腺纤维化进一步加重,但巨噬细胞的浸润及其所分泌的促炎细胞因子并没有进一步增加,提示巨噬细胞虽然参与CP胰腺纤维化进展的整个过程,但其可能在胰腺纤维化的早期阶段发挥更重要的作用。Xue等^[4]采用腹腔注射cerulein复制小鼠CP模型,Duan等^[32]采用L-精氨酸复制小鼠CP模型,均发现在CP早期就可见大量巨噬细胞浸润,随着胰腺组织内纤维沉积增多,F4/80阳染的巨噬细胞数量明显增加,提示巨噬细胞CP的早期就开始参与了CP的进展而且伴随在CP纤维化进展的全过程。同时,Duan等^[32]的研究还发现,L-精氨酸腹腔注射后,随着胰腺纤维化进展,胰腺组织IL-6水平亦明显升高,进一步通过免疫荧光双标染色发现,IL-6与F4/80显现共同阳性染色,提示胰腺浸润的巨噬细胞可能是组织中IL-6的主要来源,巨噬细胞可能通过释放大量的IL-6,加重炎症反应,加速胰腺纤维化进程。

为了深入认识巨噬细胞对组织纤维化的影响和机制,Pradere等^[33]采用腹腔注射CCL4,或将硫代乙酰胺加入饮用水的方法复制小鼠肝纤维化模型,并给予脂质体-氯膦酸二钠(liposomal clodronate)腹腔注射清除巨噬细胞,研究发现,随着巨噬细胞被清除,肝星状细胞的凋亡水平明显升高,进而可见细胞外基质产生减少,纤维化减轻。进一步将巨噬细胞与肝星状细胞共培养,发现肝星状细胞的活化程度明显增强,其中HSC的NF- κ B表达水平也进一步升高,说明巨噬细胞可能通过促进肝星状细胞活化进而促进肝纤维化。这些结果提示,组织纤维化进程中浸润的巨噬细胞与成纤维细胞可能存在互惠共生的关系,共同调控纤维化进展^[33-34]。综上所述,在AP或CP发生发展过程中,巨噬细胞有明显浸润,阻止其迁移可以减缓胰腺炎症及纤维化病程。然而,胰腺组织中浸润的巨噬细胞究竟如何发挥促胰腺纤维化的作用,其机制目前还不清楚。

3 巨噬细胞极化与胰腺炎症及纤维化

近年来,巨噬细胞极化在各种器官及组织纤维化中的作用逐渐被发现并受到重视,不同极化类型

的巨噬细胞对器官纤维化的影响不同^[35]。将IL-4和IL-13体外诱导而成的M2型巨噬细胞,用尾静脉注射的方法回输到SCID(一种免疫缺陷小鼠)肾纤维化模型小鼠体内,发现M2型巨噬细胞注射后小鼠肾脏组织中炎症细胞浸润明显减少,肾功能及肾间质纤维化亦得到显著改善;相反,尾静脉回输M1型巨噬细胞,则可见肾组织炎症反应和纤维化加重,提示M2型巨噬细胞对肾脏具有保护作用,而M1型则会导致肾脏的炎症损伤及纤维化加重^[36-37]。在肝纤维化研究中发现,肝脏内的Kupffer细胞能够与血液中的巨噬细胞共同调节肝纤维化的发展。它们既可以通过释放细胞因子(如IL-1 β 、TGF- β 及TNF- α)等激活肝星状细胞,加强炎症反应,促进肝纤维化,又可以分泌抑制肝纤维化进展的多种金属蛋白酶分子,如MMP-13等减轻肝纤维化^[38-39]。在对肝星状细胞系LX-2的研究中发现,不论是能够分泌促炎因子,如IL-12、IL-6及TNF- α 等的M1型巨噬细胞,还是能够分泌抗炎细胞因子,如IL-10的M2型巨噬细胞都能促进LX-2表达 α -SMA,进而促进肝纤维化,但M1型巨噬细胞较M2型表现出更强的促肝纤维化的能力^[40]。

如前所述,巨噬细胞会在AP、CP患者和小鼠炎症损伤的胰腺组织内聚集^[4,5,32],而在胰腺组织微环境中各种细胞因子的作用下,巨噬细胞是否发生极化,及哪种极化表型在胰腺纤维化进展中发挥主导作用近来受到学者的关注。Habtezion课题组研究了巨噬细胞的极化状态与胰腺炎的关系^[4,25],认为在AP时,胰腺组织中以M1型巨噬细胞为主。而采用液态芯片检测CP患者胰腺组织匀浆中的细胞因子表达谱,发现M1和M2型巨噬细胞相关的细胞因子均有升高(M1: IFN- γ 及TNF- α ; M2: IL-4及IL-13)。进一步采用cerulein诱导小鼠CP模型,分离小鼠胰腺组织内的巨噬细胞,流式细胞检测发现,CP小鼠胰腺内巨噬细胞大量表达M2型巨噬细胞相关指标,如CD206、IL-10、和IL-4R α 。提取巨噬细胞RNA,PCR检测发现与空白组相比,CP组小鼠胰腺内的巨噬细胞高表达YM1、CD206、CD301、IL-10、TGF- β 和PDGF- β 等M2型巨噬细胞相关基因。研究者随即将焦点集中在M2型巨噬细胞上,采用IL-4/IL-13基因敲除的动物或给予IL-4/IL-13阻断肽,发现IL-4/IL-13阻断后小鼠胰腺组织M2型巨噬细胞减少的同时,胰腺的炎症和纤维化程度减轻,因此,认为M2型巨噬细胞与CP胰腺纤维化密切相关。然而,研究者仅仅关注

了 M2 型巨噬细胞在 CP 胰腺纤维化中的作用, 但在 CP 进程中升高的 M1 型巨噬细胞在胰腺纤维化中又有什么作用, 有待进一步研究。

慢性胰腺炎胰腺组织纤维化与胰腺星状细胞的活化密切相关^[41-43], PSC 活化是胰腺纤维化的核心事件。极化的巨噬细胞是如何发挥促纤维化作用的, 它们与胰腺纤维化的关键细胞 PSC 之间又有何关系? Habtezion 课题组分离 CP 小鼠胰腺组织 PSCs, 通过液态芯片的方法检测 PSC 培养上清液, 发现 Th1 型相关细胞因子, 如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 表达水平较低, 而 IL-4、IL-5、IL-13、IL-10 和 TGF- β 等 Th2 型细胞因子及促纤维化细胞因子表达水平较高^[4]。进一步将正常小鼠体内分离出的骨髓源性巨噬细胞 (bonemarrow-derived macrophage, BMDM) 与 TGF- β 1 刺激活化的 PSC 进行体外共培养 48 h 后, 提取 BMDM 的 RNA 进行实时定量 PCR 检测, 发现共培养组的 BMDM 中 M2 型巨噬细胞的相关标记物, 如 CD206、CD301、IL-10、TGF- β 及 PDGF- β 的 mRNA 表达水平显著增加, 而 M1 型巨噬细胞标记物 iNOS 表达显著降低。非共培养组的 BMDM, 其 M1、M2 型巨噬细胞相关因子的 mRNA 表达量没有明显变化, 提示活化的 PSC 释放的细胞因子能够诱导 BMDM 向 M2 型转化, 进而促进 CP 的进展及胰腺纤维化的发生^[4]。

另外, Michalski 等^[44]分离人外周血单核细胞 (PBMC), 给予 LPS 刺激后发现, PBMC 培养上清液中的 IL-6、TGF- β 和趋化因子水平平均升高, 将 LPS 诱导后的 PBMC 与 PSC 共培养, 可见 PSC 表达的 I 型胶原和纤连蛋白显著增加。Treiber 等^[45]分离小鼠的 BMDM, 采用 LPS 诱导 BMDM 活化, 再与 PSC 共培养 24 h 后发现, PSC 的 I、III 型胶原表达明显上调。以上研究提示, 在体外, 巨噬细胞经 LPS 诱导后分泌细胞因子的能力增强, 对 PSC 活化具有促进作用。依据现有的对巨噬细胞极化的认识, LPS 可诱导巨噬细胞向 M1 型极化, 那么以上研究采用 LPS 所诱导的巨噬细胞可能也发生了 M1 型极化, 提示 M1 型巨噬细胞可能具有促使 PSC 活化的作用。这一判断与另一研究提出的“M2 型巨噬细胞促进胰腺纤维化”的结论存在争议, 提示不同极化类型的巨噬细胞与 PSC 活化及胰腺纤维化的关系尚无定论, 值得进一步系统研究。

4 展望

综上, 巨噬细胞在 AP、CP 进展中发挥着重要

作用, 并与活化的 PSC 存在密切联系, 两者共同调控胰腺纤维化的发展。不同极化类型的巨噬细胞可能对胰腺纤维化产生不同的影响, 目前的研究发现 M2 型巨噬细胞及其分泌的细胞因子可能具有促进胰腺纤维化发展的作用, 但是 M1 型巨噬细胞在 CP 进展中到底发挥什么作用, 其与 M2 型巨噬细胞之间存在怎样的关系, 目前尚不清楚, 需进一步深入探究。

[参 考 文 献]

- [1] Aoki H, Ohnishi H, Hama K, et al. Existence of autocrine loop between interleukin-6 and transforming growth factor-beta1 in activated rat pancreatic stellate cells. *J Cell Biochem*, 2010, 99: 221-8
- [2] Masamune A, Shimosegawa T. Signal transduction in pancreatic stellate cells. *J Gastroenterol*, 2009, 44: 249-60
- [3] Drewes AM. Understanding and treatment of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 7219-21
- [4] Xue J, Sharma V, Hsieh MH, et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat Commun*, 2015, 6: 7158
- [5] Bhatia M, Ramnath RD, Chevali L, et al. Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288: G1259-65
- [6] Zhang H, Neuhöfer P, Song L, et al. IL-6 trans-signaling promotes pancreatitis-associated lung injury and lethality. *J Clin Invest*, 2013, 123: 1019-31
- [7] Chan PC, Wu TN, Chen YC, et al. Targeted inhibition of CD74 attenuates adipose COX-2-MIF-mediated M1 macrophage polarization and retards obesity-related adipose tissue inflammation and insulin resistance. *Clin Sci*, 2018, 132: 1581-96
- [8] Sakai Y, Masamune A, Satoh A, et al. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 2003, 124: 725-36
- [9] 崔洪章. PBEF在重症胰腺炎肺损伤发病机制中的作用及清胰汤干预的实验研究[D]. 大连医科大学, 2017
- [10] Maneu V, Estévez MÁ, de Dios S, et al. *In vitro* differentiation of murine hematopoietic progenitor cells toward the myeloid lineage occurs in response to *Staphylococcus aureus* and yeast species. *Microb Pathog*, 2014, 69-70: 9-12
- [11] Gamrekelashvili J, Giagnorio R, Jussofie J, et al. Regulation of monocyte cell fate by blood vessels mediated by Notch signalling. *Nat Commun*, 2016, 7: 15486
- [12] Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases. *Int J Biol Sci*, 2014, 10: 520-9
- [13] Huang C, Liu XJ, Zhou Q, et al. MiR-146a modulates macrophage polarization by inhibiting Notch1 pathway in RAW264.7 macrophages. *Int Immunopharmacol*, 2016, 32: 46-54
- [14] Pablo P, Annmarie S. Dynamics of macrophage polarization reveal new mechanism to inhibit IL-1 β

- release through pyrophosphates. *EMBO J*, 2009, 28: 2114-27
- [15] Singh P, Goode T, Dean A, et al. Elevated interferon γ signaling contributes to impaired regeneration in the aged liver. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2011, 66: 944-56
- [16] 李康, 郭强, 王翠妮, 等. M1和M2型巨噬细胞表型的比较分析. *现代免疫学*, 2008, 28: 177-83
- [17] Juhas U, Ryba-Stanisławowska M, Myśliwska J, et al. Different pathways of macrophage activation and polarization. *Postepy Hig Med Dosw: Online*, 2015, 69: 496-502
- [18] Tomar S, Zumbun EE, Nagarkatti M, et al. Protective role of cannabinoid receptor 2 activation in galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver failure through regulation of macrophage polarization and microRNAs. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 353: 369-79
- [19] 谢冰冰, 董燕, 吴阳阳, 等. 巨噬细胞极化的信号通路及其与疾病的关系. *中药新药与临床药理*, 2014, 27: 107-12
- [20] 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
- [21] 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
- [22] 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
- [23] 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
- [24] Binker MG, Cosen-Binker LI. Acute pancreatitis: the stress factor. *World J Gastroenterol*, 2014, 207: 5801-7
- [25] Xue J, Sharma V, Habtezion A. Immune cells and immune-based therapy in pancreatitis. *Immunol Res*, 2014, 58: 378-86
- [26] Pohl J, Papathanasiou M, Heisler M, et al. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock. *J Intensive Care*, 2016, 4: 39
- [27] Morand EF, Leech M. Macrophage migration inhibitory factor in rheumatoid arthritis. *Front Biosci*, 2005, 10: 12-22
- [28] Yamaguchi E, Nishihira J, Shimizu T, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy*, 2010, 30: 1244-9
- [29] Ahmed M, Miller E. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the development and progression of pulmonary arterial hypertension. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2018, 2018: 14
- [30] Mangano K, Mazzone E, Basile MS, et al. Pathogenic role for macrophage migration inhibitory factor in glioblastoma and its targeting with specific inhibitors as novel tailored therapeutic approach. *Oncotarget*, 2018, 9: 17951-70
- [31] Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, et al. Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Mod Pathol*, 2006, 19: 1019-26
- [32] Duan LF, Xu XF, Zhu LJ, et al. Dachaihu decoction ameliorates pancreatic fibrosis by inhibiting macrophage infiltration in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*, 2017, 23: 7242-52
- [33] Pradere JP, Kluwe J, De Minicis S, et al. Hepatic macrophages but not dendritic cells contribute to liver fibrosis by promoting the survival of activated hepatic stellate cells in mice. *Hepatology*, 2013, 58: 1461-73
- [34] 吴楠, 张红. NF- κ B在胰腺炎症及纤维化中的作用机制研究进展. *生理科学进展*, 2016, 47: 445-8
- [35] Pakshir P, Hinz B. The big five in fibrosis: macrophages, myofibroblasts, matrix, mechanics, and miscommunication. *Matrix Biol*, 2018, 68-69: 81-93
- [36] Wang Y, Wang YP, Zheng G, et al. *Ex vivo* programmed macrophages ameliorate experimental chronic inflammatory renal disease. *Kidney Int*, 2007, 72: 290-9
- [37] Wang Y, Wang Y, Cai Q, et al. By homing to the kidney, activated macrophages potentially exacerbate renal injury. *Am J Pathol*, 2008, 172: 1491-9
- [38] Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis*, 2010, 30: 245-57
- [39] 马鹏飞. 回输不同极化类型的巨噬细胞对小鼠肝纤维化的治疗作用和机制的研究[D]. 第四军医大学, 2014
- [40] 张玉姣. 肝星状细胞和枯否细胞在肝纤维化过程中的相互作用[D]. 吉林大学, 2015
- [41] 陈碧君, 孙子林, 李凤飞, 等. 胰腺星状细胞活化相关的信号转导通路. *生命科学*, 2012, 24: 583-7
- [42] Algül H, Treiber M, Lesina M, et al. Mechanisms of disease: chronic inflammation and cancer in the pancreas a potential role for pancreatic stellate cells? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2007, 4: 454-62
- [43] Masamune A, Watanabe T, Kikuta K, et al. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, 7: S48-54
- [44] Michalski CW, Gorbachevski A, Erkan M, et al. Mononuclear cells modulate the activity of pancreatic stellate cells which in turn promote fibrosis and inflammation in chronic pancreatitis. *J Transl Med*, 2007, 5: 63
- [45] Treiber M, Neuhöfer P, Anetsberger E, et al. Myeloid, but not pancreatic, RelA/p65 is required for fibrosis in a mouse model of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2011, 141: 1473-85