

巨噬细胞极化及其信号通路的研究进展*

杨正弦¹, 王 涛², 苗春木²综述, 龚建平^{2△}审校

1. 重庆市綦江区中医院普外科, 重庆 401420; 2. 重庆医科大学附属第二医院肝胆外科, 重庆 400010

关键词: 巨噬细胞极化; 经典活化; 替代性活化; 信号通路

中图分类号: R329.28

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)15-2252-04

机体内巨噬细胞来源广泛, 由血液中的单核细胞、骨髓中的造血干细胞和胸腺内的早期 T 淋巴细胞分化而来, 其中血液中的单核细胞穿出血管进入结缔组织分化形成巨噬细胞是最主要的途径。巨噬细胞分布于全身组织, 具有组织特异性, 包括存在于肝组织中的 KCs(Kupffer 细胞)、肺组织中的肺泡巨噬细胞、脑组织中的小胶质细胞、脂肪组织中的脂肪组织巨噬细胞、骨组织中的破骨细胞和腹腔中的腹腔巨噬细胞等。巨噬细胞作为机体固有免疫的重要组成部分, 具有吞噬和杀灭病原微生物、处理并提呈抗原、介导特异性免疫应答、清除衰老细胞、修复损伤的功能, 同时也是维持自身代谢稳定的关键因素^[1]。巨噬细胞还具有在炎症因子诱导下分化异常的特点, 称之为巨噬细胞的极化。巨噬细胞的极化所涉及的诱导因子、信号通路、转录因子相互交叉, 极为复杂, 且在特殊条件下巨噬细胞极化的两个极端可以相互转化, 构成了一种动态变化的过程。

1 巨噬细胞极化的特点

1.1 巨噬细胞的 M1 型、M2 型极化 巨噬细胞的极化可分为两个极端, 即经典活化(M1 型)和替代性活化(M2 型)。目前在构建巨噬细胞极化模型时, 多通过使用细菌脂多糖(LPS)刺激巨噬细胞构建巨噬细胞 M1 型极化的细胞模型, 而白细胞介素-4(IL-4)刺激巨噬细胞则可使巨噬细胞分化为 M2 型巨噬细胞^[2]。

处于休眠状态下的巨噬细胞在干扰素- γ (IFN- γ)和 LPS 刺激下极化为 M1 型巨噬细胞, 产生包括 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、一氧化氮合酶(iNOS)在内的促炎因子和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、C-C motif 趋化因子 2-4(CCL2-4)、C-X-C motif 趋化因子配体 8-11(CXCL8-11)等趋化因子, 介导强烈的炎性反应和 Th1 免疫应答。M1 型巨噬细胞具有杀灭细菌、分泌促炎因子促进炎症的发生、发展, 激活机体 Th1 适应性免疫应答的功能。

GOERDT 等^[3]提出 M2 型巨噬细胞根据刺激因

子的不同可细分为 3 个亚型: 由 IL-4 或 IL-13 诱导产生的巨噬细胞称为 M2a 型巨噬细胞, 主要介导 Th2 型免疫应答和清除寄生虫感染; 由免疫复合物诱导产生的巨噬细胞称为 M2b 型巨噬细胞, 主要参与 Th2 型 T 细胞活化以及免疫应答; 由 IL-10 诱导单核细胞可分化为 M2c 型巨噬细胞, 主要在抑炎和修复过程中发挥作用。M2 型巨噬细胞分泌的血管内皮生长因子(VEGF)、精氨酸酶-1(Arg-1)、血小板源性生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)和 IL-10 等细胞因子, 在抑制炎症进展、促进组织修复和血管生成等方面起到重要作用。

1.2 M1 型、M2 型巨噬细胞的分子标志 根据基因的功能和表达差异, 将巨噬细胞的基因分为两大类, 一类是在 M1 型巨噬细胞中高表达但在 M2 型巨噬细胞中低表达的 M1 标记基因, 另一类则是在 M2 型巨噬细胞中高表达但是在 M1 型巨噬细胞中低表达的 M2 标记基因。常见的 M1 标记基因包括 IL-1 β 、IL-6、TGF- β 、CXCL-10、iNOS、环氧化酶 2(COX2)等, 具有普遍的“促炎性”; M2 标记基因有 Arg-1、CD206、YM-1、FIZZ-1 等, 具有普遍的“抑炎性”^[4]。根据不同类型极化标记基因的表达差异, 可通过检测相关标记基因表达水平的高低鉴别巨噬细胞极化的方向。

1.3 巨噬细胞的可塑性 虽然巨噬细胞的 M1 型、M2 型极化是两个极端, 分子标记差别明显, 功能相拮抗。LYAMINA 等^[5]研究发现小鼠腹腔巨噬细胞体外利用 IFN- γ 和 IL-4 可诱导 M1 或 M2 表型的选择性程序重排, 使用适当的巨噬细胞程序重排因子(MRF)可以将巨噬细胞表型进行有目的地重组为 M1 或 M2。同时, 有研究也证实了在一定的条件下, 巨噬细胞极化类型可以相互转化, 形成一个动态的变化过程。如何把握和控制 M1、M2 型巨噬细胞之间的平衡已成为探索疾病治疗新方法的切入点^[2]。

2 巨噬细胞 M1、M2 型极化与疾病的关系

2.1 巨噬细胞极化与肿瘤 肿瘤相关巨噬细胞

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(8170081052)。

△ 通信作者, E-mail: gongjianping11@126.com。

(TAMs)是肝癌微环境中最多的细胞^[6]。肝癌微环境能促进 TAMs 的 M2 型极化,产生各种基质金属蛋白酶(MMP)和趋化因子,从而促进了肿瘤的发生和发展^[7]。而 M1 型巨噬细胞能通过分泌 TNF- α 和 IL-1 β 等招募细胞毒性 T 淋巴细胞和分泌活性氮氧化物来杀灭癌细胞^[8]。多项研究发现,诱导单核巨噬细胞 M2 型极化后,促进了肿瘤的进展^[7,9]。

2.2 巨噬细胞极化与免疫 在病原体感染早期,巨噬细胞首先极化为具有促炎功能的 M1 型巨噬细胞,分泌大量的 IL-1、IL-23、TNF- α 、NO 等,介导炎症反应的发生,促进对病原体的吞噬和清除并激活 Th1 淋巴细胞免疫应答。虽然 M1 型巨噬细胞分泌的这些因子在感染的早期是对机体有益的,但是随着活性氧、活性氮和 Th1 细胞的过度产生,会严重影响机体对抗感染的效率,甚至导致自身免疫性疾病的发生。如 M1 型巨噬细胞过度产生会加剧机体局部损伤,促进哮喘、胰腺炎等的发展^[10]。

而 M2 型巨噬细胞通常发挥抑制炎症进展、调节机体免疫应答的功能。有研究发现柯萨奇病毒 B3 感染使易感雄鼠心肌巨噬细胞早期表现为 M1 型极化,通过治疗性体外诱导的 M2 型极化可下调局部 Th1 细胞因子并诱导调节性 T 细胞的产生,小鼠心肌炎症状态得到明显改善,揭示了 M2 型巨噬细胞在抑制炎症进展中的重要作用^[11]。

但是在过敏性疾病中,由免疫复合物诱导的 M2b 型巨噬细胞能分泌大量的炎症因子,进一步促进超敏反应的发生。有研究表明 M2 型巨噬细胞对缓解哮喘具有重要作用,但过度的 M2 型巨噬细胞可能会促进细胞增殖、黏液分泌,加重气道的痉挛^[10]。在许多自身免疫性疾病包括系统性红斑狼疮中存在巨噬细胞过度活化的现象,在发病过程中发挥着独立于自身抗体的作用^[12]。由此可以看出,虽然巨噬细胞的 M2 型极化对抑制炎症具有重要作用,但是过度的 M2 型极化也可能会加重自身炎症的进展,如何有效地控制巨噬细胞 M2 型极化的程度对控制炎症的发展具有重要意义。

3 巨噬细胞极化的信号通路

3.1 Janus 激酶(JAK)/信号转导和转录激活因子(STAT)信号通路 STATs 是广泛存在于哺乳动物细胞中的一个转录因子家族,目前已发现 8 种亚型。JAK/STAT 通路通常由 JAK 启动,STAT 磷酸化成为二聚体,二聚化之后的 STAT 与其受体亲和力降低,游离出来并转位至细胞核内,调控下游基因的表达^[13]。

研究证实 JAK/STAT 信号通路的激活参与到巨噬细胞的极化过程中^[14-15]。目前研究证实的影响途

径包括:(1)IL-4 通过与细胞膜上的白细胞介素-4 受体 α (IL-4R α)结合导致受体二聚化,从而引起与 IL-4R α 偶联的 JAK 激酶聚集,JAK/STAT 通路启动,募集 STAT6 并使其磷酸化后入核;另一方面磷酸化的 STAT6 可直接与 Kruppel 样因子 4(KLF-4)、过氧化物酶体增殖激活受体- γ (PPAR- γ)结合,启动基因转录促进 M2 极化^[14]。(2)鞘氨醇-1-磷酸盐(S1P)与 S1P1 和 S1P2 受体结合,激活胞外信号调控激酶(ERK)并抑制氨基末端激酶(JNK)和 p38 增殖蛋白激酶(P38-MAPK),促进 IL-4 的分泌,启动 JAK/STAT 通路,导致 M2 型极化^[14]。(3)IFN- γ 可激活 JAK/STAT 通路,引起 STAT1 的磷酸化,促进 M1 型极化;而 IFN- α/β 功能恰恰与 IFN- γ 相反,抑制 STAT1 磷酸化,抑制 M1 型极化^[15]。

3.2 磷酸酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路 PI3K 和 Akt 信号的激活能调节细胞增殖,广泛地参与到肿瘤的发生、发展中。有研究在敲除 Akt1 基因后,促进了细胞 M1 型极化;而敲除 Akt2 基因后,细胞以 M2 型极化为主^[16]。而 Akt 是 PI3K 最显著的效应分子,PI3K/Akt 通路对于巨噬细胞极化的影响开始受到关注并被广泛研究。目前 PI3K/Akt 通路对于巨噬细胞极化的影响大致可通过 3 条途径:(1)PI3K 活化后可抑制下游 Akt1 活化,抑制 miR-155,激活转录因子 p65/活化 B 细胞核因子 kappa 轻链增强子(RelA/NF- κ B)通路,抑制细胞因子信号抑制器 1(SOCS1),诱导 M1 型极化^[17]。(2)LPS 刺激 Gai1/3 招募 GRB2 相关结合蛋白 1(Gab1)与 PIK3 的调节亚基 p85 相互作用,调节 Akt 的活化^[18]。(3)骨形态生成蛋白-7(BMP-7)可上调骨形态生成蛋白受体 2 型(BMPR2),诱导 SMAD1/5/8 磷酸化,激活 PI3K,启动 PI3K/Akt 通路,激活 Akt1,诱导巨噬细胞向 M2 型极化^[18]。

3.3 JNK 信号通路 JNK 信号通路所属的丝裂原蛋白激酶(MAPKs)超家族是调节细胞增殖、分化和凋亡活动的关键因子。目前研究发现 JNK 信号通路对于巨噬细胞极化的影响与脂肪的代谢活动相关^[19]。非酒精性脂肪肝引起的脂肪代谢障碍和非感染性炎症可激活 JNK 信号,导致激活蛋白-1(AP-1)的表达增加,促进巨噬细胞向 M1 型极化;而运动时产生的 IL-13 和 IL-14 激活 STAT6 并使 5'腺苷单磷酸活化蛋白酶(AMPK)磷酸化,能抑制巨噬细胞向 M1 型极化,促进巨噬细胞向 M2 型极化^[20]。

3.4 Notch 信号通路 Notch 信号通路主要诱导巨噬细胞向 M1 型极化,Notch1 受体与其配体相结合激活下游 ADAM 蛋白酶和 γ 分泌酶,导致 N-甲酰马来酰胺酸酰胺水解酶(NICD)入核,与 RBP-J 基因相结

合,促进 M1 型极化。Notch 信号通路在诱导巨噬细胞向 M1 型极化时,还表现出与 Toll 样受体(TLR)通路和 NF- κ B 通路的协同作用^[21]。

3.5 B7-H3/STAT3 信号通路 B7-H3 是共刺激分子免疫球蛋白超家族的成员,在 KANG 等^[22]的研究中,发现 B7/H3 能促进 PMA 处理的 THP-1 细胞向 M2 型极化,M2 型相关分子标志物表达上调。且在使用 STAT3 信号特异的抑制剂后,THP-1 分化的巨噬细胞中 M2 型标志物的上调被不完全抑制,说明可能存在 B7-H3/STAT3 信号通路促进 TAMs 向 M2 型极化,并促进肿瘤形成。

3.6 丙酮酸激酶 2(PKM2)/过氧化物酶体增殖物激活受体辅激活因子 1 β (TCA/PGC-1 β) 信号通路 PKM2 是丙酮酸激酶的一个亚型,在正常细胞中 PKM2 以四聚体存在,参与到细胞呼吸氧化磷酸化过程中;而在肿瘤细胞中 PKM2 主要以二聚体形式存在,这种 PKM2 二聚体主要参与到细胞糖酵解途径中^[4]。DASA-58 是 PKM2 的激活剂,能促进 PKM2 四聚体的形成。有报道 PKM2 被 DASA-58 激活后,能抑制 LPS 活化的巨噬细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-12p40 的产生,促进 IL-10 的释放,且该过程中巨噬细胞的代谢途径由糖酵解转为氧化磷酸化^[23]。PGC-1 β 主要在能量需求较高或者富含线粒体的组织中表达^[24]。PGC-1 β 作为 PPAR- γ 的激活因子,能促进 PPAR- γ 与染色体的结合,而 PPAR- γ 诱导巨噬细胞向 M2 型极化的经典转录因子^[25-26]。笔者推测可能存在 PKM2/TCA/PGC-1 β 通路参与到巨噬细胞的极化中,通过 PKM2 四聚化,促进巨噬细胞的氧化磷酸化过程,诱导 PGC-1 β 的产生,与 PPAR- γ 结合,最终诱导巨噬细胞向 M2 型极化。

近年研究显示,在一些自身免疫性疾病、慢性炎症性疾病、肿瘤疾病中,精确调节 M1/M2 型巨噬细胞的相互转化和存在的比例已经逐渐成为一个新的治疗靶点,但对于巨噬细胞极化机制和调控分子的研究仍然不够深入和系统。如何能够有效地进行巨噬细胞表型之间的转换,以获得想要的近期治疗效果和远期的预后,还需要进一步的研究和验证。

参考文献

[1] MALYSHEV I, MALYSHEV Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage "switch" phenotype[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015(13): 341308-341312.

[2] MILLS E L, O'NEILL L A. Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory

signal[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 13-21.

- [3] GOERDT S, ORFANOS C E. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells[J]. *Immunity*, 1999, 10(2): 137-142.
- [4] TAN Z, XIE N, CUI H, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 participates in macrophage polarization via regulating glucose metabolism[J]. *J Immunol*, 2015, 194(12): 6082-6089.
- [5] LYAMINA S V, KRUGLOV S, VEDENIKIN T, et al. Alternative reprogramming of M1/M2 phenotype of mouse peritoneal macrophages in vitro with interferon- γ and interleukin-4[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2012, 152(4): 548-551.
- [6] ZHOU W, KE S Q, HUANG Z, et al. Periostin secreted by glioblastoma stem cells recruits M2 tumor-associated macrophages and promotes malignant growth[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(2): 170-182.
- [7] YAN W, LIU X, MA H, et al. Tim-3 fosters HCC development by enhancing TGF- β -mediated alternative activation of macrophages[J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1593-1604.
- [8] TOMAR S, ZUMBRUN E E, 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]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 353(2): 369-379.
- [9] FLECKEN T, SAROBE P. Tim-3 expression in tumour-associated macrophages: a new player in HCC progression[J]. *Gut*, 2015, 64(10): 1502-1503.
- [10] MOREIRA A P, CAVASSANI K A, HULLINGER R, et al. Serum amyloid P attenuates M2 macrophage activation and protects against fungal spore-induced allergic airway disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(4): 712-721.
- [11] JAQUENOD DE GIUSTI C, URE A E, RIVADENEYRA L, et al. Macrophages and galectin 3 play critical roles in CVB3-induced murine acute myocarditis and chronic fibrosis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 85: 58-70.
- [12] LI F, YANG Y, ZHU X, et al. Macrophage Polarization Modulates Development of Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(4): 1279-1288.
- [13] VERESCAKOVA H, AMBROZOVA G, KUBALA L, et al. Nitro-oleic acid regulates growth factor-induced differentiation of bone marrow-derived macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104: 10-19.
- [14] PARK S J, LEE K P, KANG S, et al. Sphingosine 1-phosphate induced anti-atherogenic and atheroprotective M2 macrophage polarization through IL-4[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(10): 2249-2258.
- [15] KUBO S, NAKAYAMADA S, SAKATA K, et al. Janus

kinase inhibitor baricitinib modulates human innate and adaptive immune system[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1510-1515.

[16] XU F, KANG Y, ZHANG H, et al. Akt1-mediated regulation of macrophage polarization in a murine model of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection[J]. *J Infect Dis*, 2013, 208(3):528-538.

[17] DOXAKI C, KAMPRANIS S C, ELIOPOULOS A G, et al. Coordinated regulation of miR-155 and miR-146a genes during induction of endotoxin tolerance in macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 195(12):5750-5761.

[18] ZHU Y P, BROWN J R, SAG D, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase regulates IL-10-mediated anti-inflammatory signaling pathways in macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 194(2):584-589.

[19] SOLINAS G, BECATTINI B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(2):174-184.

[20] DATE D, DAS R, NARLA G, et al. Kruppel-like transcription factor 6 regulates inflammatory macrophage polarization[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(15):10318-10329.

[21] FEARON U, CANAVAN M, BINIECKA M, et al. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(7):385-397.

[22] KANG F B, WANG L, LI D, et al. Hepatocellular carcinomas promote tumor-associated macrophage M2-polarization via increased B7-H3 expression[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1):274-282.

[23] PALSSON-MCDERMOTT E M, CURTIS A M, GOEL G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the warburg effect in LPS-activated macrophages [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2):347-351.

[24] CHEN S, WEN X, ZHANG W, et al. Hypolipidemic effect of oleanolic acid is mediated by the miR-98-5p/PGC-1 β axis in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice [J]. *FASEB J*, 2017, 31(3):1085-1096.

[25] ODEGAARD J I, RICARDO-GONZALEZ R R, GOFORTH M H, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance[J]. *Nature*, 2007, 447(7148):1116-1120.

[26] AGUIRRE-RUEDA D, GUERRA-OJEDA S, ALDASORO M, et al. Astrocytes protect neurons from A β 1-42 peptide-induced neurotoxicity increasing TFAM and PGC-1 and decreasing PPAR- γ and SIRT-1[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(1):48-56.

(收稿日期:2019-01-12 修回日期:2019-04-17)

(上接第 2251 页)

显著提高患者术后康复训练的依从性,降低并发症发生率,从而促进患者快速康复,缩短住院时间及伤口愈合时间,减少住院费用,值得临床应用。

参考文献

[1] 范俊凤,沈喜玉,范小铁.快速康复护理在老年人工股骨头置换术后的应用效果[J].*实用骨科杂志*, 2017, 23(3):286-288.

[2] 胡玉丽,温晓红,徐菊玲.快速康复外科理念在髌部骨折术后早期活动中的应用进展[J].*护士进修杂志*, 2017, 32(22):2041-2043.

[3] 韩志锋,苏宜江,李坤生.快速康复外科在肋骨骨折手术中的应用[J].*中国胸心血管外科临床杂志*, 2014, 12(1):21-24.

[4] 汪澄,王维利,庞海云,等.治疗性沟通系统对脊髓损伤伴瘫痪患者心理状态及康复效果的影响[J].*护理学报*, 2014, 21(7):75-78.

[5] 蔡宇,周华军,程文俊.加速康复外科联合标准化康复路径在全髌关节置换术治疗老年股骨颈骨折患者中的应用[J].*中华创伤骨科杂志*, 2016, 18(8):673-678.

[6] 张仙梦,李莉,王淑茹.加速康复外科理论在股骨颈骨折

老年患者围术期护理中的应用[J].*现代临床护理*, 2016, 15(7):22-26.

[7] 郭艾,马立峰.快速康复外科理念在老年股骨颈骨折患者围术期的应用[J].*国际外科学杂志*, 2016, 43(11):726-730.

[8] 聂琨,张卫国,汪阳.快速康复外科在前交叉韧带止点骨折关节镜下 VERSALOK 锚钉内固定围术期的应用[J].*骨科*, 2017, 8(6):473-476.

[9] 段丹,宁宁,李佩芳,等.加速康复外科下骨科患者围术期深静脉血栓形成的预防及管理新进展[J].*华西医学*, 2017, 32(9):1358-1361.

[10] 王晓红,蒲娟,杨智茹.快速康复外科中西医结合护理预防股骨干骨折术后深静脉血栓形成的效果[J].*血栓与止血学*, 2018, 24(2):304-306.

[11] 吴满荣,温杏良,董丽娟.快速康复外科中西医结合护理预防股骨干骨折术后深静脉血栓形成[J].*护理研究*, 2014, 28(34):4277-4278.

[12] 张翠英,张晓莹,张文英.快速康复外科理念在老年胸腰椎压缩性骨折围术期中的应用[J].*海南医学*, 2018, 29(14):2070-2072.

(收稿日期:2018-10-26 修回日期:2019-04-02)