

# 巨噬细胞极化及极化调控的研究进展

唐 俭, 陈旭昕, 韩志海

**[摘要]** 巨噬细胞是固有系统的单核吞噬细胞的亚群, 具有高度可塑性和异质性, 并且可以响应微环境信号进行表型/功能动态转换, 包括具有不同功能的 2 个主要巨噬细胞亚群, 即经典活化性巨噬细胞和选择活化性巨噬细胞。作者对巨噬细胞分型及其信号调控通路作一综述, 探讨巨噬细胞转变为经典活化性巨噬细胞和选择活化性巨噬细胞的机制, 以期对巨噬细胞相关性疾病的诊断和治疗提供新的策略。

**[关键词]** 巨噬细胞; 巨噬细胞极化; 信号通路

**[中图分类号]** R392

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 2095-3097(2019)06-0373-04

doi: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.06.014

## The research progress of macrophage polarization and its regulatory mechanisms

TANG Jian, CHEN Xuxin, HAN Zhihai

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, the Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

**[Abstract]** Macrophages are a subset of mononuclear phagocytic cells of the innate immune system. Macrophages are malleable and heterogeneous cells and can undergo their phenotypically/functionally dynamic switch in response to the microenvironment signals. To our knowledge, macrophages consist of classically activated macrophages and alternatively activated macrophages. This paper reviews macrophage phenotype and polarization regulation. The investigation of the mechanisms of macrophages polarization might provide new insights into a basis for diagnosis and treatment of macrophage-associated diseases.

**[Key words]** Macrophage; Macrophage polarization; Signal pathway

巨噬细胞是先天固有免疫的重要组成部分, 在炎症和宿主防御中发挥核心作用。在响应各种环境因素(例如, 微生物产物, 受损细胞, 活化的淋巴细胞)或在不同的病理生理条件下, 巨噬细胞转化为不同的功能表型, 即经典活化性巨噬细胞(classically activated macrophages, M1)和选择活化性巨噬细胞(alternatively activated macrophages, M2)<sup>[1]</sup>。巨噬细胞 M1/M2 极化的不平衡通常与各种炎症性疾病相关, M1 型巨噬细胞主要参与启动和维持炎症反应, M2 型巨噬细胞主要参与炎症消退<sup>[2]</sup>。因此, 深入研究巨噬细胞极化相关的分子机制及了解它们的相互作用对于阐明炎症性疾病发病机制和发现新的治疗策略是至关重要的。作者就近年有关巨噬细胞极化分型以及巨噬细胞极化调控机制作一综述。

## 1 巨噬细胞分型与极化

成熟的巨噬细胞在各种因素下出现表型及形态分化, 即巨噬细胞的极化现象<sup>[2]</sup>。根据对环境刺激反应的不同, 巨噬细胞主要被激活为 M1 和 M2 2 种表型。M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞的概念是通过类比辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)/辅助性 T 细胞 2(helper T cell 2, Th2)极化的概念来命名的<sup>[3]</sup>。此外, M1/M2 以外的巨噬细胞也参与了某些疾病的发生发展, 如肿瘤相关巨噬细胞、CD169<sup>+</sup>巨噬细胞、T 细胞受体<sup>+</sup>(T cell receptor, TCR)巨噬细胞, 因此, 目前将 CD169<sup>+</sup>巨噬细胞以及 TCR<sup>+</sup>巨噬细胞亦列入到巨噬细胞分型中<sup>[4]</sup>。M1 型巨噬细胞主要由  $\gamma$ -干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等刺激活化因子, 分泌促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ )、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎性蛋白 2、IL-23、CCL-5, 表达诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthesis, iNOS)、CD16、CD32, 能促进炎症的发展, 加速细胞外基质降

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81300050);北京市自然科学基金(7182163)

**[作者单位]** 100048 北京, 中国人民解放军总医院第六医学中心呼吸与危重症医学科(唐 俭, 陈旭昕, 韩志海)

**[通讯作者]** 韩志海, E-mail: hanzhihai@hotmail.com

解和细胞凋亡,调节并促进 Th1 型免疫应答<sup>[2,5]</sup>。M2 型巨噬细胞主要由巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、IL-4、IL-13 等刺激活化因子,分泌抗炎细胞因子 (IL-10)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、白介素 1 受体拮抗剂 (interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra)、CCL18、表达精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1)、Fizz1 (found in inflammatory zone 1), 抑制 T 细胞的增殖和活化,调节 Th2 型免疫应答,有助于组织重塑<sup>[6]</sup>。此外,根据诱导分化的分子不同,可将 M2 分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 4 种亚型<sup>[7]</sup>: ①M2a 巨噬细胞由 IL-4 或 IL-13 诱导产生,表达甘露糖受体、巨噬细胞清除受体 1、Arg1、Fizz1、主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC II), 分泌 IL-12、IL-1ra、IL-8、IL-10, 能促进 Th2 型免疫应答,参与过敏反应和杀灭吞噬寄生虫<sup>[2]</sup>; ②M2b 巨噬细胞由 IL-1 $\beta$  或免疫复合物诱导形成,表达 CD163、CD86、MHC II, 分泌 IL-10、CCL1, 主要参与免疫调控<sup>[8]</sup>; ③M2c 巨噬细胞由 IL-10、糖皮质激素等诱导形成,可分泌大量抗炎细胞因子 (IL-10、TGF- $\beta$ 、IL-1ra), 主要参与组织重构及基质的沉积<sup>[2,8]</sup>; ④M2d 巨噬细胞由 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 和腺苷 A2a 受体激动剂协同诱导形成,分泌 IL-10 和血管内皮生长因子,主要和促进血管生成,肿瘤生长有关<sup>[2]</sup>。总之, M1 型巨噬细胞表现出很强的促炎及抗原提呈能力,对病原体发挥宿主免疫清除功能;而 M2 型巨噬细胞具有抗炎、修复组织和促进纤维化作用,巨噬细胞的 2 种极化状态功能迥异,甚至相互拮抗。

## 2 M1/M2 型巨噬细胞的极化调控

巨噬细胞的极化受到多种信号分子及其通路的调控。目前比较明确的主要有以下信号通路及转录因子:如磷酸肌醇-3-激酶 (phosphoinositide 3-kinases, PI3K)/Akt 信号通路、Notch 信号通路、两面神激酶 (janus kinase, JAK)-(signal transducers and activators of transcription, STAT) 信号通路、TGF- $\beta$  信号通路和 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路等。

**2.1 PI3K/Akt 信号通路** PI3K 产生磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸,其激活蛋白激酶 Akt; Akt 有 3 种亚型: Akt1, Akt2 和 Akt3<sup>[9]</sup>。Akt1 表达缺失的巨噬细胞表达高水平的 iNOS、TNF- $\alpha$  和 IL-6, Akt2 表达缺失的巨噬细胞表达高水平的 Fizz1 和 IL-10。这表明 Akt1 促进 M2 型巨噬细胞极化,抑制 M1 型巨噬细胞极化;而 Akt2 促进 M1 型巨噬细胞极化,抑制 M2

型巨噬细胞极化。微小 RNA-155 (miR-155) 和 C/EBP $\beta$  在调节 Akt 依赖的巨噬细胞极化中起着重要作用。Akt2 增强 miR-155 的表达, miR-155 下调 C/EBP $\beta$  的表达,最终促进 M1 型巨噬细胞极化; Akt1 抑制 miR-155 的表达,从而增加 C/EBP $\beta$  的表达,最终促进 M2 型巨噬细胞极化<sup>[10]</sup>。

**2.2 Notch 信号通路** 哺乳动物的 Notch 受体有 4 种: Notch1、Notch2、Notch3、Notch4, 表达于多种组织器官,其中 Notch1 的表达更为广泛, Notch 配体分为 Delta-like 和 Jagged 2 类,前者包括 Delta-like1, Delta-like3 和 Delta-like4 (Dll1, Dll3, Dll4), 后者包括 Jagged1 和 Jagged2<sup>[11]</sup>。这些配体与相同或不同的 Notch 受体结合, Notch 受体被激活,通过解聚素和金属蛋白酶结构域 (adisintegrin and metalloproteinase domain, ADAM) 类型的蛋白质的解离作用和  $\gamma$ -分泌酶复合体的作用, Notch 受体胞内段 (Notch intracellular domain, NICD) 部分从细胞膜内侧释放进入核内,通过 RAM 结构域与转录因子 RBP-J 相互作用,激活含有 RBP-J 识别位点的启动子转录而激活 Notch 信号通路,参与调控许多器官、组织、细胞的生长发育<sup>[12]</sup>。研究表明,配体 Dll4 结合 Notch1 受体形成复合体激活下游的 ADAM 蛋白酶和  $\gamma$ -分泌酶的调节作用,导致 NICD 进入核内,与 RBP-J 相互作用,最终促进 M1 型极化<sup>[13]</sup>。

**2.3 JAK-STAT 信号通路** JAK 家族有 4 种, JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2, 属于非受体蛋白酪氨酸激酶<sup>[14]</sup>。JAK 激活的 STAT 蛋白家族成员是调控巨噬细胞 M1/M2 极化的关键转录因子<sup>[15]</sup>。STAT1 是 IFN- $\gamma$  诱导的 M1 巨噬细胞极化的重要转录因子, IFN- $\gamma$  配体与其受体结合,诱导 Janus 激酶 1/2 介导的酪氨酸磷酸化和随后的 STAT1 二聚化, STAT1 作为同源二聚体与 M1 极化相关基因启动子中称为 IFN- $\gamma$  激活位点的顺式元件结合,最终促进 M1 巨噬细胞极化<sup>[16]</sup>。在 LPS 诱导的肺损伤模型中, STAT3 促进 M1 巨噬细胞极化; 下调 STAT3 表达减少 M1 巨噬细胞极化和促炎细胞因子的产生,从而保护了肺组织<sup>[17]</sup>。另外, STAT6 是 IL-4 或 IL-13 诱导的 M2 巨噬细胞极化中的关键转录因子, STAT6 激活 M2 极化相关基因的转录。转录因子 STAT 介导的巨噬细胞活化受 SOCS 蛋白家族成员调控,上调细胞因子信号抑制物 1 和细胞因子信号抑制物 3 的表达能够分别抑制 STAT1 和 STAT3 的作用<sup>[18]</sup>。

**2.4 TGF- $\beta$  信号通路** TGF- $\beta$  配体结合 2 种表面受体 [I 型和 II 型受体 (T $\beta$ R I 和 T $\beta$ R II)] 发出信号,激活 SMAD 蛋白家族的成员调节基因表达<sup>[19]</sup>。

除了激活 SMAD 依赖性信号传导途径外, TGF- $\beta$  受体还可以激活 SMAD 非依赖性信号传导, 比如激活丝裂原活化蛋白激酶和 PI3K 等途径<sup>[20]</sup>。TGF- $\beta$  激活的 SMAD 依赖性途径促进 M2 极化相关基因的表达, 并将巨噬细胞重编程为 M2 表型<sup>[21]</sup>。TGF-SMAD 非依赖性途径可激活促炎蛋白及转录因子如 JNK, p38 和 NF- $\kappa$ B, 从而将巨噬细胞“重编程”为 M1 表型, 尤其是当 SMAD 依赖性途径被阻断时, TGF-SMAD 非依赖性途径的作用更为明显。此外, TGF- $\beta$  还可以激活转录因子 SNAIL 促进 M2 极化; 通过下调 SNAIL 表达消除了 TGF- $\beta$  诱导的巨噬细胞表型变化, 并部分恢复了巨噬细胞中的促炎细胞因子表达, 这表明 SNAIL 对于 TGF- $\beta$  介导的 M2 极化是非常重要的<sup>[22]</sup>。

**2.5 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路** NF- $\kappa$ B 是 TLR4 诱导的 M1 巨噬细胞极化的关键转录调节因子<sup>[15]</sup>。TLR4 信号通过髓样分化初级应答基因 88 (myeloid-differentiation factor 88, MyD88) 依赖性和 MyD88 非依赖性途径激活激酶磷酸化核因子  $\kappa$ B 抑制物 (inhibitor of nuclear factor kappa-B, I $\kappa$ -B), I $\kappa$ -B 磷酸化引发 NF- $\kappa$ B 的激活, NF- $\kappa$ B 转移至细胞核并通过结合特定的 DNA 序列促进 M1 极化相关基因的表达<sup>[23]</sup>。在 LPS 诱导的肺损伤模型中, 下调 NF- $\kappa$ B 表达减少了 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 的分泌, 且抑制 M1 型巨噬细胞极化, 从而减轻急性肺损伤<sup>[24]</sup>。

### 3 巨噬细胞极化在相关疾病中的作用

**3.1 急性肺损伤** 急性肺损伤是临床常见的急危重症, 病死率高达 40% 左右。巨噬细胞及其极化状态在急性肺损伤发生发展过程中起着重要作用。在急性肺损伤的早期, 组织定居的肺泡巨噬细胞转变为 M1 表型<sup>[25]</sup>。M1 巨噬细胞释放各种有效的促炎性细胞因子, 如 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ; 中性粒细胞通过这些炎症因子从血管内被募集到肺部, 促炎性细胞因子和中性粒细胞的过度积累导致肺组织损伤。在小鼠 LPS 诱导的肺损伤模型中, 血浆中细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的水平显著增加<sup>[26]</sup>。TNF- $\alpha$  通过局部作用刺激募集和激活中性粒细胞, 还能诱导肺泡上皮和肺微血管内皮细胞凋亡<sup>[27]</sup>。IL-1 $\beta$  已被证明通过诱导中性粒细胞募集和激活以及通过整合素途径增加血管通透性来促进急性肺损伤<sup>[28]</sup>。由于 M1 巨噬细胞是 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的重要来源, 因此 M1 巨噬细胞在急性肺损伤中起着重要作用。

**3.2 结节病** 结节病是一种非干酪样坏死性肉芽肿炎症性疾病, 病因不明, 以侵犯肺实质为主, 并累

及全身多脏器。经典的结节病的特征是形成良好、紧密堆积的非坏死性肉芽肿, 周围有层状透明胶原环绕。肉芽肿的消退或进展以及向纤维化的转变是由各种炎症反应、细胞凋亡、Th1/Th2 细胞因子反应和 M1/M2 极化之间的平衡所决定的。实验研究发现, CD163<sup>+</sup>M2 巨噬细胞在肺结节病淋巴结和非淋巴结组织中高表达, 这反映了肺结节病的巨噬细胞朝向 M2 巨噬细胞的转化。巨噬细胞的激活和募集受 Th1 和 Th2 细胞调节<sup>[29]</sup>。在肉芽肿形成后, T 细胞活化被下调或者从 Th1-介导转变为 Th2-介导的表型可能导致从 M1 巨噬细胞转变为 M2 巨噬细胞<sup>[29]</sup>。研究发现在结节病中肺泡巨噬细胞检测到促纤维化趋化因子 CCL18 的增强释放<sup>[30]</sup>, 这种趋化因子是主要来自 M2 巨噬细胞。因此, M2 巨噬细胞在结节病发病过程起着至关重要的作用。

### 4 小结

综上所述, 巨噬细胞是免疫系统中功能复杂的细胞。巨噬细胞根据对环境反应的不同, 主要被激活为 M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞, 其中 M1 巨噬细胞促进炎症的发展, 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; M2 巨噬细胞抑制 T 细胞的增殖和活化, 调节 Th2 型免疫应答, 有助于组织重塑。M1/M2 极化的不平衡在炎症性疾病中起着重要作用, 调控巨噬细胞极化的方向有望能改善炎症性疾病的发生发展。对炎症性疾病中 M1/M2 的转化方向、信号传导通路的探索将是今后研究的重点。进一步研究巨噬细胞的极化对深入了解巨噬细胞的生物学功能及相关疾病的预防和治疗具有重要的作用。

### 【参考文献】

- [1] Murray PJ. Macrophage polarization [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541-566.
- [2] Kong X, Gao J. Macrophage polarization: a key event in the secondary phase of acute spinal cord injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(5): 941-954.
- [3] Dey A, Allen J, Hankey-Giblin PA. Ontogeny and polarization of macrophages in inflammation: blood monocytes versus tissue macrophages [J]. *Front Immunol*, 2015, 5: 683.
- [4] Chavez-Galan L, Olleros ML, Vesin D, et al. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169(+) and TCR(+) macrophages [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 263.

- [5] Fukui S, Iwamoto N, Takatani A, et al. M1 and M2 monocytes in rheumatoid arthritis: a contribution of imbalance of M1/M2 monocytes to osteoclastogenesis [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:1958.
- [6] Zhang YH, He M, Wang Y, et al. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:120.
- [7] Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms [J]. *Mediators Inflamm*, 2015:816460.
- [8] Byrne AJ, Mathie SA, Gregory LG, et al. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways [J]. *Thorax*, 2015, 70(12):1189-1196.
- [9] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K pathway in human disease [J]. *Cell*, 2017, 170(4):605-635.
- [10] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3):1006-1014.
- [11] Siebel C, Lendahl U. Notch signaling in development, tissue homeostasis, and disease [J]. *Physiol Rev*, 2017, 97(4):1235-1294.
- [12] Wang Z, Li Y, Kong D, et al. Cross-talk between miRNA and Notch signaling pathways in tumor development and progression [J]. *Cancer Lett*, 2010, 292(2):141-148.
- [13] Xu H, Zhu J, Smith S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(7):642-650.
- [14] Gao Q, Liang X, Shaikh AS, et al. JAK/STAT signal transduction: promising attractive targets for immune, inflammatory and hematopoietic diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2018, 19(5):487-500.
- [15] Li H, Jiang T, Li MQ, et al. Transcriptional regulation of macrophages polarization by microRNAs [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1175.
- [16] Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11):750-761.
- [17] Zhao J, Yu H, Liu Y, et al. Protective effect of suppressing STAT3 activity in LPS-induced acute lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(5):L868-L880.
- [18] Zhou D, Chen L, Yang K, et al. SOCS molecules: the growing players in macrophage polarization and function [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36):60710-60722.
- [19] Kamato D, Do BH, Osman N, et al. Smad linker region phosphorylation is a signalling pathway in its own right and not only a modulator of canonical TGF-beta signalling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019.
- [20] Hata A, Chen YG. TGF-beta signaling from receptors to smads [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(9):pii: a022061.
- [21] 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*, 2015:341308.
- [22] Zhang F, Wang H, Wang X, et al. TGF-beta induces M2-like macrophage polarization via SNAIL-mediated suppression of a pro-inflammatory phenotype [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32):52294-52306.
- [23] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1):11-22.
- [24] Li W, Zhao R, Wang X, et al. Nobiletin ameliorated lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppression of NF-kappaB pathway in vivo and vitro [J]. *Inflammation*, 2018, 41(3):996-1007.
- [25] Huang X, Xiu H, Zhang S, et al. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS [J]. *Mediators Inflamm*, 2018:1264913.
- [26] Lu HL, Huang XY, Luo YF, et al. Activation of M1 macrophages plays a critical role in the initiation of acute lung injury [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2):pii: BSR20171555.
- [27] Goodman RB, Pugin J, Lee JS, et al. Cytokine-mediated inflammation in acute lung injury [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(6):523-535.
- [28] Ganter MT, Roux J, Miyazawa B, et al. Interleukin-1 beta causes acute lung injury via alpha5beta1 and alpha6beta1 integrin-dependent mechanisms [J]. *Circ Res*, 2008, 102(7):804-812.
- [29] Shamaei M, Mortaz E, Pourabdollah M, et al. Evidence for M2 macrophages in granulomas from pulmonary sarcoidosis: a new aspect of macrophage heterogeneity [J]. *Hum Immunol*, 2018, 79(1):63-69.
- [30] Ramos-Casals M, Retamozo S, Siso-Almirall A, et al. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019, 15(4):391-405.