

·综述·

## 巨噬细胞极化的信号通路及其与疾病的关系

谢冰冰, 董 燕, 吴阳阳, 王培训(广州中医药大学临床药理研究所免疫研究室, 广东 广州 510405)

**摘要:** 巨噬细胞是具有异质性的一类免疫细胞, 近年来巨噬细胞极化受到关注。巨噬细胞在体内不同环境因素影响下可极化为不同表型。目前认为巨噬细胞极化是单核细胞活化后一系列功能状态的两个极端。由于巨噬细胞极化涉及到不同信号通路及多种转录因子的调控, 且极化后与多种疾病发生发展相关, 故本文介绍巨噬细胞极化相关情况、极化信号通路及调控因子、可塑性及其与相关疾病的关系。中药对巨噬细胞极化的影响可能是其发挥免疫调节作用的重要机制。

**关键词:** 巨噬细胞极化; 信号通路; 调控因子; 可塑性

**中图分类号:** R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)01-0107-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.01.028

### Relationship Between Macrophage Polarization Signal Pathways and Disease

XIE Bingbing, DONG Yan, WU Yangyang, WANG Peixun (Immunological Research Department of Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

**Abstract:** As a heterogeneous group of immune cells, macrophages and its polarization have caused high attention in recent years. Macrophages can be polarized into different phenotypes under various environment in vivo and in vitro. The macrophage polarization is considered as two extremes of monocyte activation in a series of functional status, which is regulated by different signaling pathways and transcription factors. More and more researches showed that the polarization is related to the development of many diseases. Based on the recent research, the macrophage polarization, signal pathways, regulatory factors, plasticity and the relationship with diseases were introduced in this paper. It is also suggested that Chinese herbal medicine may play an important role in affecting the polarization.

**Keywords:** Macrophage polarization; Signaling pathways; Regulatory factor; Plasticity

巨噬细胞来自于血液中的单核细胞, 而单核细胞是由骨髓中的粒-单系祖细胞分化发育而成。巨噬细胞几乎分布于机体的各种组织中, 一部分巨噬细胞进入组织器官中, 成为组织特异性的巨噬细胞并被给予不同的名称, 如在脑组织中称为小胶质细胞(microglial cells)、在肺中称为肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage)、在肝中称为库普弗细胞(Kupffer cells, KC)、在骨组织中称为破骨细胞(osteoclasts)、在结缔组织中称为组织细胞(histiocytes)等<sup>[1]</sup>。巨噬细胞是具有异质性的一类免疫细胞, 能够吞噬和杀

灭病原微生物和处理、清除损伤及衰老的细胞, 是机体非特异性免疫的重要因素。巨噬细胞还能摄取、处理抗原并提呈给 T 细胞识别, 介导特异性免疫应答。由于巨噬细胞有表型可变和功能多样等特性, 所以成熟的巨噬细胞能在各种因素诱导下出现表型、功能及形态分化, 即为巨噬细胞的极化现象<sup>[2]</sup>。近年来巨噬细胞极化受到国内外的关注, 研究发现巨噬细胞极化具有可塑性, 并参与许多疾病的发生发展, 关于巨噬细胞极化的信号通路及其表面标志的研究已取得一些进展。

**收期日期:** 2013-11-27

**作者简介:** 谢冰冰, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药免疫药理。Email: 583747158@qq.com。通讯作者: 董燕, 博士, 研究员, 硕士生导师, 研究方向: 中药免疫药理与分子生物学技术。Email: 1462523594@qq.com。

## 1 巨噬细胞极化相关情况

**1.1 巨噬细胞极化** 近年的研究确定了巨噬细胞极化的两个类型,其分类仿照辅助性 T 细胞(Th)的分类方式,从激活方式上分为经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophages, CAMs 或 M1)和选择性激活的巨噬细胞(alternatively activated macrophages, AAMs 或 M2)两大类。Lyamina SV 等<sup>[3]</sup>研究发现小鼠腹腔巨噬细胞体外利用 IFN- $\gamma$  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的重组为 M1 或 M2,并且发现 M1 型巨噬细胞的形态为圆形, M2 型则为成纤维细胞样的形状。M1 型巨噬细胞可由 IFN- $\gamma$  或脂多糖(LPS)单用或与其他细胞因子(如 TNF)协同诱导活化,其特征是能产生多种促炎症细胞因子,如 IL-12、IL-18、IL-23、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、ROS 和 NO,抵抗病原入侵,但也会造成机体损伤,表现为很高的抗原提呈能力<sup>[4]</sup>;而 M2 型可由 IL-4 或 IL-13 诱导活化,这群细胞还包括由 IL-10、糖皮质激素和开环类激素活化的巨噬细胞<sup>[5]</sup>,其特征是分泌抗炎细胞因子(IL-4、IL-10、IL-13、TGF- $\beta$ ),并在组织修复与重建、脂类代谢、过敏反应和肿瘤的形成过程中发挥作用。Mantovani 等<sup>[6]</sup>提出进一步对 M2 分类定义:由 IL-4 或 IL-13 诱导产生的巨噬细胞称为 M2a,主要介导 Th2 型免疫反应、变态反应、杀死和包裹寄生虫;免疫复合物(IC)、Toll 受体(TLR)或 IL-1R 配体诱导产生 M2b, M2b 主要参与 Th2 型 T 细胞活化并执行免疫调节功能;由 IL-10 和糖皮质激素诱导单核细胞分化为 M2c,主要抑制免疫反应的发生,在基质沉淀和组织重塑中发挥作用。

**1.2 M1、M2 分子标志** 在机体不同生理和疾病状态下,巨噬细胞表现出不同的类型。根据基因功能和表达差异,将巨噬细胞表达基因分为两大类:一类是在 M1 中特异高表达基因群(M1 基因群);另一类是在 M2 中特异高表达的基因群(M2 基因群)。M1 基因群具有明显的“促炎”性,而 M2 基因群普遍具有“抗炎”的功能<sup>[7]</sup>。这些基因的表达产物可作为分析鉴定 M1、M2 型的标志分子。通常 M1 标记基因(TNF- $\alpha$ 、IL-6)在 M1 中高表达,而在 M2 中则低表达;M2 标记基因(Arginase、FIZZ-1)在 M2 中高表达,在 M1 中低表达甚至不表达。可通过表型分析鉴定巨噬细胞极化类型研究巨噬细胞功能多样性及其在疾病发生发展中的动态变化。目前发现的 M1 表面标志物有 IL-6、

IL-12、iNOS、TNF- $\alpha$ 、MAPKO 受体、CD80、CD86、TLR-2、TLR-4、FcR III (CD16)、FcR II (CD32)、CD62、IL-1R1、CD127<sup>[3]</sup>;采用较多的有 IL-6、IL-12、iNOS 和 TNF- $\alpha$ 。M2 表面标志物有精氨酸酶 1 (Arg1)、甘露糖受体(MRC1, CD206)、CD163、FcR II (CD23, CD209)、FIZZ1、ST2、SR-A、M60 受体、CD184、TRAIL<sup>[3]</sup>,较多采用的包括 Arg1、甘露糖受体(MRC1, CD206)、FIZZ1 和一些趋化因子。

## 2 巨噬细胞极化的信号通路及重要的调控因子

巨噬细胞极化由病原体、不同细胞因子或免疫复合物诱导,不同激活分子与巨噬细胞表面相应受体相互结合,激活下游胞内信号通路,引起 4 种亚型巨噬细胞(M1、M2a、M2b、M2c)的功能和表型成熟<sup>[8]</sup>。

**2.1 M1 极化的信号通路** IFN- $\gamma$  通过 IFNR 激活巨噬细胞信号转导及转录激活因子 1(Signal transducer and activator of transcription, STAT1)通路,直接促进 IL-2、NOS2 和 MHC II 基因的表达上调,这是 M1 极化所必需的条件<sup>[9]</sup>。在病原体感染或肿瘤出现的情况下,通过 LPS 等病原体相关分子模式(PAMP)借 TLR4 或 IL-1 信号可激活 IKK 复合物,通过 STAT1 和 NF- $\kappa$ B 两条关键炎症信号通路调节巨噬细胞的 M1 活化。而另有研究发现 NF- $\kappa$ B 通路活化不仅参与炎症发展,也在炎症消退和诱导巨噬细胞凋亡中发挥作用, NF- $\kappa$ B 通路活化剂 IKK $\beta$  能直接抑制 STAT1 活性,并且可促进肿瘤相关巨噬细胞(TAM)向 M2 极化<sup>[9]</sup>。

**2.2 M2 极化的信号通路** M2 的激活途径主要由 STAT6 介导。首先 IL-4 通过与 IL-4R $\alpha$  和 IL-12R $\gamma$  受体(I 型受体)结合,或者 IL-4 和 IL-13 分别与各自的受体 IL-4R $\alpha$  和 IL-13R $\alpha$  结合,受体二聚化(II 型受体)后分别激活 Janus 激酶 Jak1/Jak3 或 Jak1/Jak2/Tyk2,从而募集胰岛素受体底物家族主要成员 IRS 形成复合物。磷酸化的 IRS 激活衔接蛋白酶 Grb2 和 PI3K,进一步募集 STAT6,并使 STAT6 发生酪氨酸磷酸化。磷酸化的 STAT6 形成二聚体,入核后,启动若干 M2 功能相关基因的转录,使巨噬细胞逐步向 M2 极化<sup>[10]</sup>。

**2.3 M1/M2 极化的调控** 巨噬细胞极化要受到相应的关键信号分子调控。目前已知一些转录分子分别对 M1 和 M2 的诱导和功能成熟发挥调控作用,见图 1。

**2.3.1 SOCS 对 M1/M2 分化成熟的调节** 细胞因子信号抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS)是一类免疫抑制分子,参与 T 细胞分化调节,同时

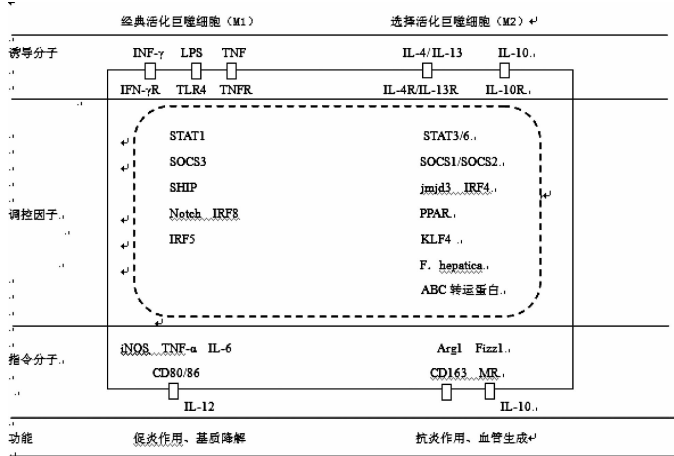


图 1 巨噬细胞极化相关因子关系示意图  
Figure 1 Schematic diagram of macrophage polarization correlation factor

其甲基化异常在肿瘤的发生发展中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。大鼠骨髓来源的巨噬细胞在 IFN- $\gamma$  或 LPS 孵育情况下可表达 SOCS1 和 SOCS3; IL-4 激活的巨噬细胞排他性地表达 SOCS1, 而 IFN- $\gamma$  和 LPS 一起刺激可使巨噬细胞内 SOCS1 表达被抑制, 逐步极化为只表达 SOCS3 的 M1 巨噬细胞。SOCS1 可调控巨噬细胞对 IFN- $\gamma$  的反应性以及 TLR-4 和 TLR-9 激活的信号通路, 并且是 STAT1 通路的内源性抑制剂。SOCS1 敲除小鼠对 IFN- $\gamma$  和 LPS 反应高度敏感, 上调 SOCS1 表达可使巨噬细胞向 M2 类型分化, 这说明 SOCS1 抑制 M1 极化、参与 M2 激活调控。

研究发现 SOCS3 缺失可导致 LPS 诱导的内毒素休克抵抗, 而在 SOCS2 敲除的小鼠中 M1 样巨噬细胞增加。SOCS3 敲除的巨噬细胞对 IFN- $\gamma$  和 LPS 刺激的敏感性下降, SOCS3 敲除可增强 STAT3 的活性, 巨噬细胞甘露糖受体、精氨酸酶和 SOCS1 表达升高, 下调 M1 表面分子, 对 IL-4 的反应性增强并表达 M2 表型分子<sup>[11]</sup>。现有研究说明 SOCS3 对于 M1 激活是必需的; 而 SOCS1、SCOS2 对于 M2 激活是必需的。

**2.3.2 SHIP 对 M1/M2 的转录调节** Src homology2-containing inositol-5'-phosphatase (SHIP) 是一个磷酸酶, 是 PI3K 激酶的负调控分子, 抑制巨噬细胞经 LPS 活化诱导的炎症因子分泌和 NO 合成, 即具有抑制 M1 极化的调控功能。而 LPS 刺激同时显著上调 SHIP 水平, 负反馈抑制对 LPS 反复刺激激活作用<sup>[8]</sup>。在 SHIP 基因敲除小鼠模型上发现 SHIP 在体外限制 LPS 诱导的骨髓来源巨噬细胞向 M1 分化<sup>[2]</sup>。

**2.3.3 Notch 通路对巨噬细胞极化的调节** Notch 是一种进化上保守的免疫调控分子。Notch 信号通路的功能

能复杂多样, 参与造血、T 细胞发育、血管生成等重要生理过程, 并决定单核细胞存活和调节巨噬细胞功能。研究发现<sup>[2]</sup>巨噬细胞活化后 Notch 表达上调并通过后续的信号调控巨噬细胞基因表达而影响成熟巨噬细胞的表型与功能。巨噬细胞株 RAW264.7 在 LPS 或 IFN- $\gamma$  刺激下 Notch-1 上调表达, 同时 STAT1 依赖基因转录上调。巨噬细胞经 TLR 信号通路刺激可活化 Notch1, 并反馈调节巨噬细胞功能。Xu H 等<sup>[12]</sup>发现 Notch-RBP-J 既促进 M1 巨噬细胞极化又抑制 M2 的极化。

**2.3.4 jmj3 和 IRF4** jmj3 是含有 Jumonji-C (jmc) 结构域的去甲基化酶。有报道<sup>[11]</sup>显示, TLRs 的激活可上调 jmj3 的表达, 干扰素调控因子 4 (IRF4) 是 jmj3 的靶基因。mjmd3 的缺失不影响 M1 表型的巨噬细胞极化, 但 M2 表型的巨噬细胞极化受到抑制。IRF4 负调节 TLR 通路, 并且 IRF4 敲除的巨噬细胞的 M2 分子标志物的表达也显著低于野生型, 提示 jmj3 和 IRF4 共同调控巨噬细胞 M2 的极化<sup>[13]</sup>。

**2.3.5 IRF5 和 IRF8** 干扰素调控因子 5 (IRF5) 在 GM-CSF 诱导的 M1 中高表达。IRF5 缺失的巨噬细胞 M1 分子标志物的表达明显下降<sup>[14]</sup>, 而且 IRF5 基因敲除的小鼠对于 LPS 诱导的内毒素休克耐受<sup>[15]</sup>, 这说明 IRF5 可以介导 M1 表型的巨噬细胞极化。所以, IRF4-IRF5 可能在转录水平方面调控巨噬细胞极性的平衡。干扰素调控因子 8 (IRF8) 可直接转录 M1 相关基因<sup>[1]</sup>。

**2.3.6 PPAR 对 M2 的转录调节** 过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 是一组由配基活化的转录因子, 属于核内受体家族, 已经被公认与糖脂代谢及 M2 巨噬细胞成熟有关<sup>[16]</sup>。PPAR 在 IL-4 诱导的 M2 细胞内显著上调, PPAR 基因敲除后 M2 活化的功能性标志 Arg1 合成被抑制 50 % 以上。进一步研究发现 Arg1 合成所必需的增强子区域中有一个 PPAR $\gamma$ /RXR 反应元件, 通过和该元件结合, 显著促进了 Arg1 合成及 M2 的极化, 并且 IL-4/IL-13/STAT6/PPAR 轴信号通路是 M2 的功能成熟所必需的<sup>[17]</sup>。

**2.3.7 KLF4 对 M1/M2 的调控** Kruppel-like factor 4 (KLF4) 是一个在造血形成过程中的重要转录因子。KLF4 不仅可以抑制 M1 极化, 还能促进 M2 巨噬细胞活化, 机制是 KLF4 协同 STAT6 促进 M2 基因的表达, 同时还抑制 NF- $\kappa$ B 抑制 M1 极化<sup>[18]</sup>。

**2.3.8 肝片吸虫过氧化物酶** 肝片吸虫 (F. hepatica) 过氧化物酶作为存在于巨噬细胞胞内的应激蛋白, 也

是一种具有保守半胱氨酸残基的酶家族成员,在催化过程中依赖于过氧化物的氧化反应和巯基参与的还原反应<sup>[19]</sup>。重组表达的肝片吸虫过氧化物酶可使鼠源巨噬细胞株 RAW264.7 生成大量 IL-10、PEG2,而 IL-12 的释放量降低,呈现选择性激活表型 M2<sup>[20]</sup>。

**2.3.9 ABC 转运蛋白** ABC 转运蛋白,也称 ATP 结合盒式蛋白,是一类庞大的 ATP 驱动泵家族。在组织固有的选择激活巨噬细胞(M2)中,存在 ABC 转运蛋白 A1(ABCA1)的表达,在 ABCA1 缺失的腹腔巨噬细胞中,LPS/IL-4 诱导的转录表达谱发生改变,STAT 的磷酸化受到抑制<sup>[21]</sup>。

### 3 巨噬细胞极化的可塑性及与疾病的关系

**3.1 巨噬细胞极化的可塑性** 一般认为极化的巨噬细胞是单核细胞活化后一系列功能状态的两个极端<sup>[22]</sup>。近年还发现存在 M1 和 M2 的中间状态的巨噬细胞类型,也就是 M1 样和 M2 样巨噬细胞。巨噬细胞在不同的微环境下可激活分化为不同功能表型的巨噬细胞,并且可随着微环境的改变发生重新分化,具有较强的可塑性,这一特点将有利于巨噬细胞应对复杂微环境发生改变时作出快速、有效的应答。

杨琴<sup>[23]</sup>采用 LPS、IL-4 分别刺激小鼠骨髓来源巨噬细胞(bone marrow-derived macrophages, BMDM),可分别极化为 M1、M2 巨噬细胞,而采用 LPS 体外诱导刺激巨噬细胞后再改换 IL-4 继续培养可得 M2 样巨噬细胞;同样,采用 IL-4 刺激后,改换 LPS 继续体外刺激可得 M1 样巨噬细胞。M1 样巨噬细胞共同具有 M1 和 M2 的特点,但是以 M1 的特点为主;而 M2 样巨噬细胞是以 M2 型特点为主。M1 样或 M2 样巨噬细胞中,“促炎”基因和“抗炎”基因同时表达,适度的“促炎”产物促进炎症的发展,同时,抗炎基因的激活将保护机体免受过度炎症造成的组织损伤,且还能促进组织的修复与重塑、血管生成,对于增强宿主的主动防御具有重要的作用<sup>[24]</sup>。

#### 3.2 巨噬细胞极化与疾病的关系

**3.2.1 肿瘤** 巨噬细胞参与肿瘤的发生发展,巨噬细胞不同极化类型(M1、M2)对肿瘤产生的作用不同。M1 型巨噬细胞通过多种途径杀伤肿瘤细胞,而 M2 型巨噬细胞却参与了肿瘤的发生、生长、侵袭和转移的过程,常常表现为促进肿瘤细胞生长、肿瘤血管生成以及肿瘤细胞迁移等作用。肿瘤局部微环境使肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向 M2 型巨噬细胞分化。有研究<sup>[25]</sup>认为 TAMs 在肿瘤的起始阶段表现为 M1 型,在

进展阶段则表现为 M2 型。大量研究显示,存在于肿瘤组织中的 TAMs 大部分表现出 M2 的表型,且与肿瘤的治疗和预后密切相关。杨志勇<sup>[26]</sup>通过研究胃癌中 TAMs 的分布及其与患者预后的关系发现,胃腺癌组织及其间质中有大量 TAMs 浸润,而且癌间质组织中的 TAMs 表达高于癌巢组织。与癌巢 TAMs 低表达的患者相比,癌巢 TAMs 高表达者复发率低;与癌间质组织 TAMs 低表达患者相比,癌间质组织 TAMs 高表达者复发率高,也就是癌巢与癌间质的 TAMs 比值越大,患者的复发率就越低,生存率越高。

**3.2.2 感染性疾病** 机体感染时巨噬细胞首先参与固有免疫局部感染控制,然后通过抗原提呈激活适应性免疫,有效控制疾病的发生发展。巨噬细胞的不正常活化或过度活化会显著影响有效抗感染免疫的发生,甚至介导免疫病理损伤。柯萨奇病毒 B3(CVB3)感染使易感雄鼠心肌巨噬细胞发生 M1 极化,通过治疗性体外诱导的 M2 可下调局部 Th1 细胞因子和诱导调节性 T 细胞,以显著缓解心肌炎症状,提示 M1 巨噬细胞在病毒性心肌炎发病中发挥重要作用。在结核杆菌感染早期及活动期结核患者体内,肺部巨噬细胞表现 M1 型,提示 M1 巨噬细胞有利于控制结核感染和炎症。而在结核慢性过程中,结核病灶浸润巨噬细胞倾向于 M2 类型,提示 M2 通过抗炎反应和抑制抗原提呈,削弱了抗结核感染 T 细胞免疫,促进了结核慢性感染。还发现 M2 巨噬细胞可同时介导保护性和非保护性抗寄生虫免疫<sup>[8]</sup>。

**3.2.3 过敏性疾病** M2 型巨噬细胞通常发挥调节性或抑制性效应对抗促炎反应和细胞免疫应答,达到减轻病理性炎症的效果。但免疫复合物诱导的 M2b 巨噬细胞可分泌大量炎症细胞因子,进一步和肥大细胞、嗜碱性粒细胞及 IgE 等抗体一起促进超敏反应的发生,介导 Th2 型病理性炎症。M2 与多种因素的作用可影响血管生成、细胞募集、平滑肌收缩等,从而进一步加重超敏反应的严重程度<sup>[8]</sup>。

**3.2.4 自身免疫性疾病** 在多种自身免疫性疾病中都可发现固有免疫失调和巨噬细胞过度活化的现象。研究发现巨噬细胞可在系统性红斑狼疮(SLE)发病中发挥独立于抗体的重要病理性作用。进行性假肥大性肌营养不良(duchenne muscular dystrophy, DMD)是青少年致死性肌肉耗竭性自身免疫性疾病,在对其研究中发现 M1-M2 巨噬细胞动态极化和相互转化在炎症性自身免疫性疾病中发挥关键的调节和致病作用<sup>[8]</sup>。

**3.2.5 动脉粥样硬化** 近年的研究热点之一是巨噬细

胞极化在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)发病中的作用。在 AS 发生过程中,巨噬细胞促使平滑肌细胞增生,并使其从中膜迁移到内膜下形成纤维帽,巨噬细胞和成纤维细胞则直接参与到细胞外基质的合成,同时,泡沫细胞分泌的细胞因子能够促进斑块处的血管新生,促进肉芽肿的形成。研究发现 AS 斑块部位同时存在着 M1 型和 M2 型巨噬细胞,这种细胞的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<sup>[27]</sup>。随着 AS 的发展,AS 粥样斑块组织内巨噬细胞不断增多,并伴随 AS 病变进展状况极化成 M1 或 M2 型巨噬细胞,比如不稳定斑块组织中主要以 M1 型巨噬细胞为主,而稳定斑块组织中 M2 型巨噬细胞比例增加<sup>[28]</sup>。在 AS 晚期,患者血浆中出现 Th2 型细胞因子通过激活 M2 型巨噬细胞,促进纤维帽形成,增强斑块的稳定性。另外,有研究表明巨噬细胞极化与代谢性疾病关系密切。IL-4 诱导的 M2 巨噬细胞高表达 PPAR,而 PPAR 与脂类代谢、氧化反应、胰岛素抵抗等密切相关,提示巨噬细胞极化与生理代谢活动密切相关<sup>[29]</sup>。高脂饮食也可导致脂肪组织巨噬细胞 M2 向 M1 转化<sup>[8]</sup>。肝脏 kupffer 细胞直接参与肝脏脂质代谢,靶向 kupffer 细胞诱导其向 M2 极化可能成为治疗肥胖及胰岛素抵抗的策略<sup>[30]</sup>。

#### 4 结语

多样性和异质性是单核吞噬细胞的重要特点,它不仅本身具有表型和功能可变的特点,且还会随着微环境的改变而发生相应的特定方向的改变,这就决定了单核吞噬细胞的多种功能角色。目前认为 M1 和 M2 是巨噬细胞连续变化的两个极端<sup>[8]</sup>。随着对 M1 和 M2 研究的不断深入,从形态到表面分子到分泌的细胞因子再到其极化的通路及其调控因子等都有不同层次的探索,也将不断产生新的认识。目前对多种疾病的微环境的研究发现,巨噬细胞被极化为特定的表型发挥各自的功能,局部的 M1 和 M2 的动态失衡伴随疾病的发生发展。如在动脉粥样硬化疾病中,虽然同时存在着 M1 和 M2,但在其发展过程中 M1 和 M2 的比例是变化的,早期发挥作用的主要是 M1 而在晚期发挥作用的主要是 M2 表型;又如在肿瘤中,已知主要参与肿瘤发生的是 M2 型巨噬细胞,而 M1 表现更多的是杀伤肿瘤或是出现于肿瘤的起始阶段。因而研究药物特别是中药干预改善微环境、影响巨噬细胞极化、调节 M1 和 M2 比例平衡而改善疾病状况,将丰富中药的免疫药理机制,也可作为疾病治疗新靶点来研究开发天然药物中新的有效成分。

#### 参考文献:

- [1] 张璐,王义武,张令强,等. 巨噬细胞极性及调控机制[J]. 中国科学, 2012, 57(28-29): 2661-2665.
- [2] 张凤,熊思东. 巨噬细胞的极化及其意义[J]. 细胞生物学, 2007, 29(1): 27-30.
- [3] Lyamina SV, Kruglov SV, Vedenikin TY, et al. Alternative reprogramming of M1/M2 phenotype of mouse peritoneal macrophages in vitro with interferon- $\gamma$  and interleukin-4[J]. Cell Technologies in Biology and Medicine. 2012, 4: 235-239.
- [4] Frank AW, Tjitske DB, Dennis Langenberg ML, et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco) bacteria[J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2004, 101: 4560.
- [5] Goerd S, Orfanos CE. Other functions, other genes: alternative activation of antigen-presenting cells[J]. Immunity, 1999, 10: 137.
- [6] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [J]. Trends Immunol, 2004, 25: 677.
- [7] 李佳,张志仁,姜曼,等. microRNAs 途径在 RAW264.7 细胞中作用的初步研究[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(3): 251-254.
- [8] 熊思东. 疾病发病中的巨噬细胞极化: 机制与作用[J]. 现代免疫学, 2010, 30(5): 353-360.
- [9] Anjuli MT, Victor N. IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B and the miscreant macrophage [J]. The Journal of experimental medicine, 2008, 205: 1255-1259.
- [10] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. Immunity, 2010, 32: 593-604.
- [11] Shaun S, Amy F, Caroline RB, et al. Suppressors of cytokine signaling 2 and 3 diametrically control macrophage polarization[J]. Immunity, 2012, 38: 66-78.
- [12] 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: 642-650.
- [13] Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection[J]. Nat Immunol, 2010, 11: 936-944.
- [14] Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses [J]. Nat Immunol, 2011, 12: 231-238.
- [15] Takaoka A, Yanai H, Kondo S, et al. Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors[J]. Nature, 2005, 434: 243-249.
- [16] Choi JM, Bothwell AL. The nuclear receptor PPARs as important regulators of T-cell functions and autoimmune diseases[J]. Mol Cells, 2012, 33(3): 217-222.
- [17] Odegaard JI, Ricardo-Goforth RR, et al. Macrophages-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance[J]. Nature, 2007, 447: 1116-1120.
- [18] 赵娜. 巨噬细胞选择性活化的信号通路及其干预措施的研究进展 [J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40(6): 73-77.
- [19] 吴媛媛,李龙,沈萍萍. 巨噬细胞替代激活及调控[J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(2): 197-203.

- [20] Donnelly S, Dalton J, Loulas A. Proteases in helminth- and allergen-induced inflammatory responses[J]. Chem Immunol Allergy, 2006, 90: 45-64.
- [21] Pradel L, Mitchell A, Zarubica A, et al. ATP-binding cassette transporter hallmarks tissue macrophages and modulates cytokine-triggered polarization programs[J]. European Journal of Immunology, 2009, 39: 2270-2280.
- [22] Subhra KB, Antonio S, Claire EL. Plasticity of macrophage function during tumor progression: Regulation by distinct molecular mechanisms [J]. The Journal of Immunology, 2008, 180(4): 2011-2017.
- [23] 杨琴. 小鼠巨噬细胞功能极化可塑性的初步探讨[J]. 免疫学杂志, 2013, 29(2): 104-109.
- [24] 杨丽娟, 赵莎, 张海谱, 等. IL-17 体内外抗肿瘤作用及其机制研究[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(9): 764-769.
- [25] Rogers TL, Holen L. Tumour macrophages as potential targets of bisphosphonates[J]. Journal of Translational Medicine, 2011, 9(1): 177.
- [26] 杨志勇. 胃癌中肿瘤相关巨噬细胞的分布及其与患者预后的关系[J]. 新乡医学院学报, 2012, 29(1): 52-54.
- [27] Waldo SW, Li Y. Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic [J]. The American Journal of Pathology, 2008, 172 (4): 1112-1126.
- [28] Matthijsen RA. Macrophage-specific expression of mannose-binding lectin controls atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice[J]. Circulation, 2009, 119(16): 2188-2195.
- [29] Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor of transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10: 365-376.
- [30] Justin IO, Roberto RR, Alex RE, et al. Alternative M2 activation of Kupffer Cells by PPAR $\delta$  ameliorates Obesity-induced insulin resistance[J]. Cell Metabolism, 2008, 7: 496-507.
- (编辑: 梁进权)

## 糖尿病肾病动物模型的研究进展

赖洁梅, 周玖瑶(广州中医药大学药理学教研室, 广东 广州 510006)

**摘要:** 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)晚期微血管并发症之一, 是DM患者的重要死亡原因。而DN的发病机理如同其他DM微血管并发症一样尚未完全阐明。建立合适的DN动物模型是研究DN的发病机理和干预手段的基础。本文综述DN动物模型的研究进展, 分析诱发性、自发性及转基因3类动物模型的优缺点, 并对各模型致病机理、疾病表现、肾脏病理改变以及应用现状进行了详细的阐述, 为研究DN的发病机理、防治及相关药物开发提供参考。

**关键词:** 糖尿病肾病; 动物模型

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1003-9783(2014)01-0112-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.01.029

### Progress in Research of Diabetic Nephropathy Animal Model

LAI Jiemei, ZHOU Jiuyao (Department of Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006 Guangdong, China)

**Abstract:** Diabetic nephropathy(DN) is one of late diabetic microvascular complications and is the leading cause of the death of diabetics. But the etiopathogenesis of the DN and the diabetic microvascular complications haven't been elucidated. To study the etiopathogenesis and the interventions of DN, the establishment of an appropriate animal model is necessary. This paper reviewed the research progress of DN animal models, analyzed the advantages and disadvantages of experimental, spontaneous and transgenic animal models, and introduced the pathogenic mechanism, manifestations of the disease, renal pathological changes and current application of each model. This paper will

收稿日期: 2013-08-15

作者简介: 赖洁梅, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。Email: candy994567382@gmail.com。通讯作者: 周玖瑶, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药药理学。Email: zhoujiuyao@tom.com。