

[文章编号] 1671-587X(2024)05-1465-09

DOI:10.13481/j.1671-587X.20240534

巨噬细胞极化调控纤维化机制的研究进展

陈潭^{1,2}, 陈艳^{1,2}

(1. 滨州医学院附属医院消化内科, 山东 滨州 256603; 2. 滨州医学院附属医院消化病研究所, 山东 滨州 256603)

[摘要] 纤维化导致的器官结构破坏和功能减退乃至衰竭严重威胁人类健康及生命。巨噬细胞是存在于组织和器官中的重要免疫细胞。在转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、Toll样受体4 (TLR4)/核因子 κB (NF- κB)、Janus激酶 (JAK)/信号转导器和转录激活器 (STAT)、Notch信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 和环磷酸腺苷响应性元件结合蛋白 (CREB) 等众多因子及通路独自或相互串扰下, 巨噬细胞可发生极化。在内脏器官纤维化中, 单一或多种因子与通路构成的巨噬细胞极化信号网络是调节纤维化的重要机制之一。巨噬细胞极化后产生趋化因子和基质金属蛋白酶 (MMP) 等促纤维化相关因子, 导致纤维化发生发展。目前国内外研究多聚焦于巨噬细胞在感染、肿瘤和纤维化中的作用, 对巨噬细胞极化在纤维化中机制的研究较少。现对巨噬细胞极化涉及的相关通路进行综述, 并总结巨噬细胞极化在器官纤维化中的机制, 为纤维化的靶向治疗提供依据。

[关键词] 纤维化; 巨噬细胞极化; M1巨噬细胞; M2巨噬细胞; 信号通路

[中图分类号] R392.9 **[文献标志码]** A

Research progress in mechanism of fibrosis regulated by macrophage polarization

CHEN Tan^{1,2}, CHEN Yan^{1,2}

(1. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital, Binzhou Medical University, Binzhou 256603, China; 2. Research Institute of Digestive Diseases, Affiliated Hospital, Binzhou Medical University, Binzhou 256603, China)

ABSTRACT Organ structure destruction and functional decline leading to failure due to fibrosis pose severe threats to the human health and life. Macrophages are important immune cells present in various tissues and organs. Under the influence of numerous factors and pathways, such as transforming growth factor- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor- κB (NF- κB), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), Notch signaling pathway, peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR), and cAMP response element-binding protein (CREB), the macrophages may undergo polarization. In visceral organ fibrosis, the macrophage polarization signaling network, composed of single or multiple factors and pathways, is one of the crucial mechanisms regulating fibrosis. After polarization, the macrophages produce the chemokines and matrix metalloproteinase (MMP), which are related to promoting fibrosis, leading to the occurrence and development of fibrosis. The current research conducted

[收稿日期] 2023-05-30

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金 (81700472); 山东省科技厅自然科学基金面上项目 (ZR2022MH153); 滨州医学院“临床+X”项目 (BY2021LCX11)

[作者简介] 陈潭 (1994-), 男, 山西省阳泉市人, 在读硕士研究生, 主要从事神经调控治疗胃肠道疾病方面的研究。

[通信作者] 陈艳, 副主任医师, 硕士研究生导师 (E-mail: chenyanfeihong0906@163.com)

domestically and internationally mainly focuses on the roles of macrophages in infection, tumors, and fibrosis, with few summaries on the mechanisms of macrophage polarization in fibrosis. This review summarizes the pathways involved in macrophage polarization and the mechanisms of macrophage polarization in organ fibrosis, and provide the basis for the targeted therapy of fibrosis.

KEYWORDS Fibrosis; Macrophage polarization; M1 macrophage; M2 macrophage; Signaling pathway

巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分,分布在体内几乎所有组织中。巨噬细胞具有极强的可塑性,随着组织微环境变化可以表现出不同的活化状态。巨噬细胞在各种因素的刺激下分化成不同的表型,表现出不同的特征和作用,从而在机体的生理和病理过程中发挥不同的调节功能,也被称为巨噬细胞的极化效应。巨噬细胞的极化已被证明在免疫防御、炎症反应、组织重塑和体内平衡等方面发挥重要作用^[1]。

纤维化是各种器官慢性炎症性疾病的常见病理表现。在炎症的持续刺激下,一些细胞因子、趋化因子和生长因子等产生并激活非免疫细胞(肌成纤维细胞和成纤维细胞)及免疫细胞(单核细胞、巨噬细胞和T淋巴细胞),使组织发生破坏和重塑,纤维结缔组织取代正常的实质组织,从而形成纤维化并导致狭窄^[2]。巨噬细胞作为免疫系统中的主要参与细胞,在纤维化的过程中起重要作用。目前国内外的综述报道多以巨噬细胞在纤维化中的作用为主,对巨噬细胞极化在器官纤维化中机制的研究较少。现结合近年来国内外相关研究进展,探讨巨噬细胞极化的通路机制,并对巨噬细胞极化在各器官纤维化中的作用机制进行回顾和总结,为干预巨噬细胞极化治疗器官纤维化提供新的思路。

1 巨噬细胞极化概述

巨噬细胞极化是巨噬细胞对微环境中的某些刺激作出反应,从而获得独特的功能特征的过程。在适当因素或组织微环境的刺激下,巨噬细胞发生极化后产生不同亚群,即经典激活的M1(促炎表型)和交替激活的M2(抗炎/促纤维化型)巨噬细胞。

M1巨噬细胞是损伤后首先出现的巨噬细胞,表达多种促炎介质,包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、活性氮和氧中间体,具有较强的抗微生物和抗肿瘤活性,可清除伤口局部细菌、死细胞和碎片。在组织修复开始时,巨噬细胞表型发生变化,

转变成抗炎和促再生巨噬细胞,即M2巨噬细胞,随后产生细胞因子,如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1,促进组织成纤维细胞的迁移和分化,产生细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分,促进伤口愈合^[3]。此外,M2巨噬细胞表达的分子还包括抵抗素样分子 α (resistin-like molecule- α , Relm- α)、精氨酸酶1(arginase-1, Arg-1)、壳多糖酶3样蛋白1(chitinase3-like protein 1, CHI3L1)、白细胞介素10(interleukin-10, IL-10)和甘露糖受体C1(mannose receptor C1, MRC1)等,上述分子参与了寄生虫感染、组织重塑(纤维化)和肿瘤进展(免疫调节功能)等过程^[4]。

M1和M2巨噬细胞可以在特定的微环境中相互转化,许多关键转录因子参与了巨噬细胞极化,如TGF- β 、信号传导和转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)、干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)、核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)、Notch信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) γ 和环磷腺苷效应性元件结合蛋白(cyclic-AMP response binding protein, CREB)等。上述因子单独或者联合作用,将巨噬细胞调节至某些表型,在纤维化相关疾病的发生发展和缓解中起重要作用^[4]。

2 巨噬细胞极化的相关通路

2.1 TGF- β 信号通路

TGF- β 是巨噬细胞极化过程的重要调节因子,不同来源的TGF- β 可促进巨噬细胞极化,而极化的巨噬细胞也可分泌TGF- β 影响疾病的发生发展。在巨噬细胞极化过程中,TGF- β 通过基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(protein kinase B, Akt)和Smads等因子发挥作用。MMP作为TGF- β 的上游因子且Akt和Smads作为TGF- β 的下游因子调控巨噬细胞极化,如长

链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) TP73-AS1 负调控微小 RNA-539 (micro RNA-539, miR-539) 促进 MMP-8 表达, 激活 TGF- β 1 信号进而诱导 M2 巨噬细胞极化^[5]; 大黄素通过微小 RNA26a (micro RNA-26a, miR-26a) / TGF- β 1 / Akt 驱动 M2 巨噬细胞向 M1 巨噬细胞极化^[6]。

TGF- β /Smads 信号通路是 TGF- β 调节巨噬细胞极化的主要通路。生长分化因子 11 通过激活 TGF- β /Smad 途径促进 M2 巨噬细胞极化^[7]。槲皮素通过抑制 TGF- β 1-Smad2/3 通路来抑制 M2 巨噬细胞极化^[8]。微小 RNA145-5p (micro RNA 145-5p, miR145-5p) 可能通过调控 Smad3 表达抑制 TGF- β 1 / Smads 通路过激活, 抑制 M1 巨噬细胞极化^[9]。

此外, TGF- β 和 Smads 可以单独介导巨噬细胞极化, 如抗 TGF- β 3 抗体降低 M2 极化标志物 Arg-1 的表达, 抑制 M2 巨噬细胞极化^[10]。另外, 在缺氧条件下, 通过酪氨酸激酶/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3K) 通路使 TGF- β 表达上调进而促进 M2 巨噬细胞极化^[11]。同样, Smad3 通过 PPAR 促进巨噬细胞向抗炎表型极化, 而不依赖于 TGF- β 被巨噬细胞吞噬作用直接激活^[12]。

TGF- β 通过 TGF- β 1 / Akt 轴、MMP-8 / TGF- β 1 轴和 TGF- β 1 / Smads 信号通路等多条途径或 TGF- β 和 Smads 单独作用对巨噬细胞极化发挥作用。TGF- β 作为一个重要的促纤维化因子, 对巨噬细胞极化的调节可能是纤维化形成过程的重要机制之一。

2.2 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) / NF- κ B 信号通路 TLR4 是在髓系免疫细胞包括巨噬细胞中表达的一种先天免疫受体, 能有效识别病原体相关分子模式, 是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 的主要受体。TLR4 调节巨噬细胞极化主要依赖于 TLR4 / NF- κ B 信号通路, 其中 NF- κ B 的激活是诱导巨噬细胞极化为 M1 表型的重要因素之一。激活 NF- κ B 可以促进 NF- κ B p65 核转位, 而后者是 M1 巨噬细胞标志物之一, 表明 NF- κ B 可以促进 M1 巨噬细胞极化。

化合物和药物可通过 TLR4 / NF- κ B 信号通路调节巨噬细胞极化, 如化合物甲异靛可通过 TLR4 / NF- κ B 信号通路抑制 M1 巨噬细胞极化^[13], 罗格列酮通过调节肝脏中 TLR4 / NF- κ B 表达减少而促进 M1 巨噬细胞极化^[14]。槲皮素下调 NF- κ B 的表达,

抑制上游 TLR4 / MyD88 的活性, 从而抑制 M1 巨噬细胞极化^[8]。此外, 氯沙坦通过 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路调节巨噬细胞从 M1 到 M2 表型的极化^[15]。

上述研究表明: TLR4 / NF- κ B 信号通路可调节巨噬细胞极化, 且主要为调节 M1 表型的极化。TLR4 / NF- κ B 信号通路介导的巨噬细胞极化在抗炎途径中起重要作用。

2.3 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) / STAT 信号通路

JAK / STAT 信号通路参与细胞增殖、分化、凋亡和免疫调节等重要的生物过程, 且在巨噬细胞极化中也发挥重要作用。干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 与其受体的结合诱导 STAT1 磷酸化, 介导 JAK / STAT1 信号通路从而导致 M1 巨噬细胞极化^[16]。另外, IL-4 也是对巨噬细胞极化进行调控的重要因子。IL-4 与其受体的结合激活 JAK / STAT6 信号通路, 抑制 M1 并诱导 M2 极化。STAT3 作为 JAK2 的主要下游靶标, 抑制 JAK2 可限制 JAK2 / STAT3 通路介导的 M2 巨噬细胞极化^[17]。研究^[18]显示: 黄芩苷可抑制 JAK2 / STAT3 将巨噬细胞从 M1 向 M2 极化。而 Rho / Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶 (Rho-associated coiled coil forming protein kinase, ROCK) 通过 IL-4 调节 STAT3 磷酸化, 促进 M2 巨噬细胞极化^[19]。NF- κ B 和 MAPK 通过增强 JAK / STAT1 的转录活性促进巨噬细胞极化^[16, 20]。阿奇霉素通过抑制 NF- κ B 的转录促进 M2 极化^[21]。MAPK 还可上调 Akt 和 STAT6 磷酸化, 进而诱导 M2 巨噬细胞极化^[22]。

M1 巨噬细胞极化与 STAT1 磷酸化有密切关联, 而 M2 极化则主要取决于 STAT3 和 STAT6 磷酸化。STAT 不同亚型介导的巨噬细胞极化不同, 这也为纤维化中 STAT 的靶向治疗研究提供了更多的思路。

2.4 Notch 信号通路

Notch 信号通路包括一系列高度保守的表面受体, 参与细胞增殖和细胞凋亡, 影响各种生物器官发育。Notch 信号是巨噬细胞生物学功能的关键调节因子。激活 Notch 信号可以调节巨噬细胞分化为 M1, 而阻断 Notch 信号传导可以抑制 M1 极化或促进 M2 极化。Notch 信号可通过多个下游分子如信号调节蛋白 α 、细胞因子信号传导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 和干扰素调节因子 8 (interferon

regulatory factor 8, IRF8) 等调节巨噬细胞极化^[23]。此外, Notch信号调节巨噬细胞极化还与微小RNA (micro RNA, miRNA) 密切相关。研究^[25]显示: miR-125a在Notch信号下游发挥作用, 通过调节抑制缺氧诱导因子1 α 和IRF4的因子, 使过表达miR-125a的巨噬细胞表现出M1极化特征, TNF- α 和IL-12的分泌增加^[24]。miR-148a-3p在Notch激活后通过磷酸酶和紧张素同源物(phosphatase and tensin homologue, PTEN)/Akt/NF- κ B信号传导促进M1并抑制巨噬细胞的M2极化。

2.5 PPAR γ 信号通路 PPAR γ 主要参与免疫调节和抗炎反应, 是巨噬细胞极化的主要调节因子之一。PPAR γ 通常通过与其他信号通路相互作用来调节巨噬细胞极化, 如TGF- β 可以通过增加PPAR γ 的泛素化和降解促进M1巨噬细胞极化^[26]。PPAR γ 可与NF- κ B相互作用进而调节M1/M2巨噬细胞的平衡, 还可以通过抑制JAK2/STAT1通路来促进M2极化^[27]。研究^[28]显示: PPAR γ /miR-21/STAT1信号可能参与柚皮苷对M2巨噬细胞极化的促进作用。此外, PPAR γ -P65通路也可能参与腺苷A2A受体在低糖和缺氧条件下对M2巨噬细胞极化的调节作用^[29]。

2.6 CREB信号通路 CREB是一种核转录因子, 具有多种生物学功能, 包括细胞增殖和分化。CREB途径调节巨噬细胞极化已有报道, 许多CREB的靶基因如转录调节因子C/EBP β 蛋白和SOCS3已被证明可促进巨噬细胞极化^[30]。研究^[31]显示: 类花生酸前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2) 可以通过CREB/脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/原肌球蛋白受体激酶(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)信号通路促进M2巨噬细胞极化。PGE2及其G蛋白偶联受体E型前列腺素受体4 (E-type prostanoid receptor 4, EP4) 之间的异常转导可降低磷酸化CREB水平, 导致巨噬细胞极化失衡^[32], 提示EP4可能是PGE2/CREB途径中的关键因子。

2.7 其他通路 除以上通路机制外, 巨噬细胞极化还受其他信号调控。如神经元一氧化氮合酶对巨噬细胞表型变化的调节可通过介导巨噬细胞激活AP-1转录因子而实现^[33]。N⁶-甲基腺苷去甲基化酶即脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)可以通过NF- κ B信号通

路介巨噬细胞M1极化, 通过STAT6和PPAR γ 介导巨噬细胞M2极化^[34]。Wnt/ β -catenin信号传导通过STAT3诱导加剧IL-4或TGF β 1诱导的巨噬细胞M2极化^[35]。雷帕霉素通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白C1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)-Akt调节环与JAK/STAT通路的协同作用调节巨噬细胞极化^[36]。此外, 结节性硬化症复合体蛋白(tuberous sclerosis complex, TSC)中的TSC1是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号传导中的负调节因子, 通过以mTOR非依赖性方式抑制Ras GTP酶-Raf1-MEK-ERK途径来抑制M1极化, 同时通过mTOR依赖性CCAAT/增强子结合蛋白- β (CCAAT/enhancer-binding protein- β , C/EBP- β)途径促进M2极化^[37]。最新研究^[38]显示: 二氧化硅纳米载体可以通过mTOR触发自噬介导的M2巨噬细胞极化。

巨噬细胞极化所涉及的相关通路非常广泛, 且多种信号通路之间还可相互作用和共同调节, 而在不同疾病的发展过程中发挥关键作用。复杂通路介导的巨噬细胞极化同样也在各器官的纤维化中发挥作用。

3 巨噬细胞极化在器官纤维化中的机制

在器官纤维化的发生发展过程中, M1巨噬细胞极化主要在组织损伤和早期炎症期通过ECM降解MMP和促炎细胞因子清除病原微生物来促进炎症, M2巨噬细胞极化则通过产生趋化因子、促纤维化因子、MMP、金属蛋白酶抑制剂和纤连蛋白促进纤维化。巨噬细胞极化在不同器官纤维化中所涉及的通路机制各有差异。

3.1 肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)中的巨噬细胞极化机制

PF是一种进行性不可逆的致命性肺部疾病, 巨噬细胞等免疫细胞在PF的发展过程中至关重要。表面标志物为CD11b^{low} CD11c⁺⁺ CD169⁺的肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)和表面标志物为CD11b⁺ CD11c^{low} CD169⁻的肺间质巨噬细胞(interstitial macrophage, IM)是促进肺部内环境稳定的2个主要的细胞群。在PF发展过程中, AM和IM分别极化为M1和M2巨噬细胞。M1巨噬细胞极化主要发生在组织损伤和炎症早期, 而M2巨噬细胞极化主要发生在其他类型的间质性肺疾病如特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)等^[39]。

介导巨噬细胞极化调节PF主要有TGF- β /Smad、JAK/STAT和IL等信号通路。许多药物可以靶向上述通路来抑制来源于IM的M2巨噬细胞极化,从而改善PF。吡非尼酮不仅能抑制Wnt/糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)/ β -连环蛋白(β -catenin)和TGF- β 1/Smad3的激活^[40],还能明显降低JAK2/STAT3 mRNA表达,进而抑制M2巨噬细胞极化,减少胶原蛋白沉积,缓解矽肺病大鼠的PF^[41]。他克莫司通过靶向JAK2来抑制JAK2/STAT3信号的激活,抑制M2极化和M2诱导的成纤维细胞-肌成纤维细胞转化,从而缓解IPF^[42]。此外,ROCK抑制剂通过抑制STAT3磷酸化,减少IL-4和IL-10产生,从而抑制M2巨噬细胞极化,降低TGF- β 1和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达水平,改善博来霉素和辐射诱导的小鼠PF^[19]。

研究^[43]显示:介导巨噬细胞极化的其他信号通路包括LRP5/ β -catenin、Notch、PI3K-Akt-mTOR、STAT1和NF- κ B和M-CSF/M-CSFR等,表明在PF的发生发展中,巨噬细胞极化发挥了重要作用。通过靶向巨噬细胞极化改善PF的药物研究也为其其他器官纤维化的治疗提供了更多思路。

3.2 肾纤维化中的巨噬细胞极化机制 肾纤维化是导致终末期肾病的各种慢性肾病的共同终末特征,主要表现为ECM沉积、炎性细胞浸润、成纤维细胞聚集和肾小管上皮细胞破坏。肾纤维化的发展涉及许多细胞和分子介质,包括白细胞、肌成纤维细胞、细胞因子、生长因子、MMP及其内源性抑制剂,其中巨噬细胞参与了多种病因引起的肾纤维化。肾损伤时,骨髓来源的巨噬细胞在损伤部位积聚,在不同刺激作用下分化为M1或M2表型,促进肾纤维化的发生发展。与PF相似的是,M1巨噬细胞介导的吞噬作用只在肾损伤早期阶段去除死细胞和组织碎片,而M2巨噬细胞是肾纤维化中巨噬细胞的主要类型。

肾纤维化由多纤维化介质通过STAT、Wnts、TLR4、TGF- β 和mTOR等多种信号通路之间的串扰来调节纤维化信号。STAT6是巨噬细胞极化调节肾纤维化中的一个重要因子,抑制STAT6可减少M2巨噬细胞极化,减少ECM产生,减轻肾纤维化发展^[35]。纤维原蛋白2缺乏可增加单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)诱导的STAT6磷酸化,促进M2极化,使 α -SMA、

纤连蛋白和胶原蛋白I的表达水平升高,加重肾纤维化^[44]。此外,骨髓细胞中Wnt3a的条件缺失可减少UUO模型肾组织中巨噬细胞聚集和M2巨噬细胞极化,减少ECM和促纤维化生长因子的分泌,进而减轻肾纤维化^[35]。另外,下调TLR4-NF- κ B信号通路可抑制M2巨噬细胞极化并通过拮抗TGF- β 1/Smad2/3信号传导减少ECM的过度积累和肾间质纤维化^[8]。在肾缺血再灌注损伤修复过程中,TSC1缺乏可降低M2巨噬细胞极化,降低TGF- β 1、IL-10和MMP表达水平,从而使肾纤维化程度降低^[45]。TSC1还可通过对mTOR的负调节抑制M1巨噬细胞极化,促进M2巨噬细胞极化^[37]。

除上述通路机制外,介导巨噬细胞极化相关肾纤维化的通路还包括SOCS1/JAK1/STAT1途径、组蛋白去甲基化酶含Jumonji结构域3(Jumonji domain containing-3, JMJD3)/IRF4通路和Notch1/CCL2通路^[46]等。上述通路大多通过调节M2巨噬细胞的极化来影响肾纤维化,因此M2巨噬细胞可作为治疗肾纤维化的一个关键靶标。

3.3 肝纤维化(liver fibrosis, LF)中的巨噬细胞极化机制 LF是慢性肝损伤后持续性坏死、炎症和纤维结缔组织修复引起的异常变化,特征是肝细胞损伤和ECM沉积过多。M1和M2巨噬细胞之间的不平衡介导LF的进展和缓解,在LF形成阶段,M1和M2巨噬细胞的数量均明显增加。与M1巨噬细胞比较,M2巨噬细胞可能在LF的缓解中起更重要作用。在肝损伤早期阶段,骨髓来源的单核细胞在肝脏中广泛聚集,分化为炎性巨噬细胞(主要是M1巨噬细胞),产生促炎和促纤维化细胞因子,促进肝脏炎症反应和肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化;随后,募集的巨噬细胞转换其表型(主要是M2巨噬细胞)以分泌MMP降解ECM从而促进纤维化消退^[47]。

引起LF的因素很多,所涉及的巨噬细胞极化通路也各不相同。其中,HSCs活化是巨噬细胞极化调控LF的重要环节,如HSCs中MyD88可以促进M1巨噬细胞极化,进而促进肝脏中的炎症反应和纤维化^[48]。抑制Notch信号通路有助于降低M1巨噬细胞极化和促进M2巨噬细胞极化,减少HSCs活化从而抑制LF。同样,抑制网状蛋白4成员Nogo-B表达水平可调节TLR4/NF- κ B/TNF- α 轴并抑制HSCs活化,改善因PPAR γ 缺乏而加重的M1

巨噬细胞极化和 LF^[48]。多房棘球蚴通过调节 RhoA-MAPK 信号通路激活 HSCs, 调节 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞极化, 使 α -SMA 表达增加并促进 HSCs 活化诱导 LF^[49]。此外, 肝巨噬细胞 (Kupffer cells, KCs) 在体外可通过 LPS 偏向 M1 巨噬细胞极化, 通过 IL-4 偏向 M2 巨噬细胞极化。壳寡糖可以抑制 KCs 中 M2 巨噬细胞中 JAK1/STAT1 通路和 M1 巨噬细胞中 JAK6/STAT2 通路, 减少 HSCs 活化, 进而缓解 LF^[50]。

上述研究表明: HSCs 与巨噬细胞极化间的相互作用在 LF 进展及缓解中发挥重要作用。HSCs 活化可以促进 M1 巨噬细胞极化来诱导 LF, 抑制 M2 巨噬细胞极化可以减少 HSCs 活化缓解 LF。

3.4 其他器官纤维化中的巨噬细胞极化机制 在心肌纤维化方面, 骨髓来源的巨噬细胞在心肌损伤时募集至炎症部位, 进而分化为 M1 和 M2 巨噬细胞, 其中 M2 巨噬细胞极化在抑制心肌纤维化中起重要作用。纤溶酶原激活物抑制剂 1 通过 p38MAPK/NF- κ B/IL-6 依赖性信号通路介导 M2 巨噬细胞极化来抑制 TGF- β 和肌成纤维细胞活化, 进而抑制心肌纤维化^[51]。N-丙炔醇咖啡酸酰胺通过激活 PPAR γ 途径促进 M2 巨噬细胞极化来抑制 TGF- β 1 和血小板源性生长因子 A 的表达, 减轻心肌纤维化^[52]。Notch 信号传导阻断促进心脏 M2 巨噬细胞极化, 通过抑制心肌梗死后心肌纤维化重塑从而改善心脏功能^[25]。因此, 靶向 M2 巨噬细胞极化可能是缓解心肌纤维化的有效手段。

在肠道纤维化方面, 巨噬细胞极化的作用尚未阐明。研究^[53]显示: 巨噬细胞极化在肠道纤维化方面起作用, 如黏附侵袭性大肠杆菌通过抑制肠上皮细胞分泌的外泌体 let-7b, 靶向 TGF- β R1 干扰巨噬细胞中的 TGF- β /Smad 信号通路, 促进 M2 巨噬细胞极化, 从而加重肠道纤维化^[53]。此外, IL-4 可诱导 PI3Kp110 δ 通过依赖 Arg-1 促进巨噬细胞极化为 M2 型, 进而引发肠道纤维化^[54]。鉴于巨噬细胞极化在其他器官纤维化中的重要作用, 且肠道纤维化是炎症性肠病常见并发症之一, 巨噬细胞极化在肠道纤维化中的作用值得更深入研究。

4 展望

巨噬细胞极化是器官纤维化的重要机制之一, TGF- β 、TLR4/NF- κ B、JAK/STAT 和 Notch 信号通路在巨噬细胞极化中发挥重要作用。分析巨噬细胞极化的机制和通过药物干预调节病灶中巨噬细胞

极化的方向以改变其表型, 有助于器官纤维化的治疗。目前巨噬细胞极化的靶向治疗虽然仍处于起步阶段, 但也将是未来治疗纤维化的重要研究方向之一。

器官纤维化是世界范围内的公共卫生问题之一, 目前深入研究器官纤维化的发病机制和开发有效药物是预防及治疗器官纤维化的重要手段。巨噬细胞极化在纤维化的发生发展中具有双重调节作用。在不同器官中, M1 或 M2 巨噬细胞各自发挥着促进或者抑制纤维化的功能, 其调节纤维化的机制十分复杂。随着研究的深入, 越来越多的巨噬细胞极化相关因子和通路将被发现, 相关因子和通路相互作用构成了巨噬细胞极化调节纤维化的信号网络, 这为靶向巨噬细胞治疗纤维化提供了更多选择。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

陈潭和陈艳参与文献收集、整理、论文撰写及论文审校。

[参考文献]

- [1] WANG C, MA C, GONG L H, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037.
- [2] LENTI M V, DI SABATINO A. Intestinal fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 100-109.
- [3] HESKETH M, SAHIN K B, WEST Z E, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1545.
- [4] LIU Y C, ZOU X B, CHAI Y F, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(5): 520-529.
- [5] CHEN J, HUANG Z B, LIAO C J, et al. LncRNA TP73-AS1/miR-539/MMP-8 axis modulates M2 macrophage polarization in hepatocellular carcinoma via TGF- β 1 signaling [J]. *Cell Signal*, 2020, 75: 109738.
- [6] YIN J, ZHAO X S, CHEN X J, et al. Emodin suppresses hepatocellular carcinoma growth by regulating macrophage polarization via microRNA-26a/transforming growth factor beta 1/protein kinase B [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 9548-9563.
- [7] DUAN F X, WANG X W, WANG H W, et al. GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through

- modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGF β 1/SMAD-2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108777.
- [8] LU H, WU L F, LIU L P, et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 154: 203-212.
- [9] 范文杰, 谌 曦, 万 磊, 等. 佐剂性关节炎大鼠 miR145-5p/Smads通路变化、巨噬细胞极化及其相关性分析[J]. *海南医学院学报*, 2022, 28(16):1222-1227.
- [10] CHEN X C, YANG B, TIAN J, et al. Dental follicle stem cells ameliorate lipopolysaccharide-induced inflammation by secreting TGF- β 3 and TSP-1 to elicit macrophage M2 polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2290-2308.
- [11] GUO X F, XUE H, SHAO Q Q, et al. Hypoxia promotes glioma-associated macrophage infiltration via periostin and subsequent M2 polarization by upregulating TGF-beta and M-CSFR[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(49): 80521-80542.
- [12] CHEN B J, HUANG S B, SU Y, et al. Macrophage Smad3 protects the infarcted heart, stimulating phagocytosis and regulating inflammation[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 55-70.
- [13] YE Y Z, JIN T, ZHANG X, et al. Meisindigo protects against focal cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and regulating microglia/macrophage polarization via TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 553.
- [14] WU H M, NI X X, XU Q Y, et al. Regulation of lipid-induced macrophage polarization through modulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity affects hepatic lipid metabolism via a Toll-like receptor 4/NF- κ B signaling pathway[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(11): 1998-2008.
- [15] CHEN X S, WANG S H, LIU C Y, et al. Losartan attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by regulating macrophage polarization via TLR4-mediated NF- κ B and MAPK signaling [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 185: 106473.
- [16] IVASHKIV L B. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 545-558.
- [17] HE Y, GAO Y, ZHANG Q, et al. IL-4 switches microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ICH[J]. *Neuroscience*, 2020, 437: 161-171.
- [18] XU M, LI X Y, SONG L C. Baicalin regulates macrophages polarization and alleviates myocardial ischaemia/reperfusion injury via inhibiting JAK/STAT pathway[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 655-663.
- [19] LI Q F, CHENG Y, ZHANG Z, et al. Inhibition of ROCK ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing M2 macrophage polarisation through phosphorylation of STAT3[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(10): e1036.
- [20] WANG F L, ZHANG S, JEON R, et al. Interferon gamma induces reversible metabolic reprogramming of M1 macrophages to sustain cell viability and pro-inflammatory activity[J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 303-316.
- [21] HAYDAR D, CORY T J, BIRKET S E, et al. Azithromycin polarizes macrophages to an M2 phenotype via inhibition of the STAT1 and NF- κ B signaling pathways[J]. *J Immunol*, 2019, 203(4): 1021-1030.
- [22] JIMÉNEZ-GARCIA L, HERRÁNZ S, LUQUE A, et al. Critical role of p38 MAPK in IL-4-induced alternative activation of peritoneal macrophages[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1): 273-286.
- [23] LI X X, YAN X C, WANG Y F, et al. The Notch signaling pathway: a potential target for cancer immunotherapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 45.
- [24] ZHAO J L, HUANG F, HE F, et al. Forced activation of Notch in macrophages represses tumor growth by upregulating miR-125a and disabling tumor-associated macrophages[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(6): 1403-1415.
- [25] HUANG F, ZHAO J L, WANG L, et al. MiR-148a-3p mediates Notch signaling to promote the differentiation and M1 activation of macrophages [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1327.
- [26] LI X M, KEMPF S, GÜNTHER S, et al. 11, 12-EET regulates PPAR- γ expression to modulate TGF- β -mediated macrophage polarization[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 700.
- [27] LUO W J, XU Q Y, WANG Q, et al. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44612.
- [28] LI Z L, YANG B C, GAO M, et al. Naringin improves sepsis-induced intestinal injury by modulating macrophage polarization via PPAR γ /miR-21 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 502-514.
- [29] MOU K J, SHEN K F, LI Y L, et al. Adenosine A_{2A} receptor in bone marrow-derived cells mediated macrophages M2 polarization *via* PPAR γ -P65 pathway

- in chronic hypoperfusion situation [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 13: 792733.
- [30] QIN H W, HOLDBROOKS A T, LIU Y D, et al. SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation[J]. *J Immunol*, 2012, 189(7): 3439-3448.
- [31] BI C L, FU Y L, ZHANG Z Q, et al. Prostaglandin E2 confers protection against diabetic coronary atherosclerosis by stimulating M2 macrophage polarization via the activation of the CREB/BDNF/TrkB signaling pathway[J]. *FASEB J*, 2020, 34(6): 7360-7371.
- [32] YANG X Z, LI S S, ZHAO Y J, et al. GRK2 mediated abnormal transduction of PGE2-EP4-cAMP-CREB signaling induces the imbalance of macrophages polarization in collagen-induced arthritis mice[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1596.
- [33] SRIVASTAVA M, SAQIB U, NAIM A, et al. The TLR4-NOS1-AP1 signaling axis regulates macrophage polarization[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(4): 323-334.
- [34] GU X F, ZHANG Y W, LI D, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation[J]. *Cell Signal*, 2020, 69: 109553.
- [35] FENG Y, REN J F, GUI Y, et al. Wnt/ β -catenin-promoted macrophage alternative activation contributes to kidney fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 182-193.
- [36] BYLES V, COVARRUBIAS A J, BEN-SAHRA I, et al. The TSC-mTOR pathway regulates macrophage polarization[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2834.
- [37] ZHU L N, YANG T, LI L J, et al. TSC1 controls macrophage polarization to prevent inflammatory disease[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 4696.
- [38] ZHANG Q, XIN M Y, YANG S, et al. Silica nanocarrier-mediated intracellular delivery of rapamycin promotes autophagy-mediated M2 macrophage polarization to regulate bone regeneration [J]. *Mater Today Biol*, 2023, 20: 100623.
- [39] WOJTAN P, MIERZEJEWSKI M, OSIŃSKA I, et al. Macrophage polarization in interstitial lung diseases[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(2): 159-164.
- [40] YING H J, FANG M, HANG Q Q, et al. Pirfenidone modulates macrophage polarization and ameliorates radiation-induced lung fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(18): 8662-8675.
- [41] TANG Q, XING C, LI M, et al. Pirfenidone ameliorates pulmonary inflammation and fibrosis in a rat silicosis model by inhibiting macrophage polarization and JAK2/STAT3 signaling pathways [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 244: 114066.
- [42] LIU B W, JIANG Q Y, CHEN R X, et al. Tacrolimus ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting M2 macrophage polarization via JAK2/STAT3 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109424.
- [43] KISHORE A, PETREK M. Roles of macrophage polarization and macrophage-derived miRNAs in pulmonary fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678457.
- [44] WU S, LI M, XU F, et al. Fibrinogen-like protein 2 deficiency aggravates renal fibrosis by facilitating macrophage polarization [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 130: 110468.
- [45] HU X, XU Y N, ZHANG Z Q, et al. TSC1 affects the process of renal ischemia-Reperfusion Injury by controlling macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 637335.
- [46] WANG J N, NIE W Y, XIE X S, et al. MicroRNA-874-3p/ADAM (a disintegrin and metalloprotease) 19 mediates macrophage activation and renal fibrosis after acute kidney injury[J]. *Hypertension*, 2021, 77(5): 1613-1626.
- [47] ZHANG C Y, YUAN W G, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: Etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10512-10522.
- [48] BANSAL R, VAN BAARLEN J, STORM G, et al. The interplay of the Notch signaling in hepatic stellate cells and macrophages determines the fate of liver fibrogenesis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 18272.
- [49] CHONG S G, CHEN G, DANG Z S, et al. *Echinococcus multilocularis* drives the polarization of macrophages by regulating the RhoA-MAPK signaling pathway and thus affects liver fibrosis [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 8747-8758.
- [50] LIU P, LI H, GONG J S, et al. Chitoooligosaccharides alleviate hepatic fibrosis by regulating the polarization of M1 and M2 macrophages [J]. *Food Funct*, 2022, 13(2): 753-768.
- [51] BAUMEIER C, ESCHER F, ALESHCHEVA G, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 reduces cardiac fibrosis and promotes M2 macrophage polarization in inflammatory cardiomyopathy [J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1): 1.
- [52] CHENG Y Y, LUO D, ZHAO Y K, et al.

- N-Propargyl caffeate amide (PACA) prevents cardiac fibrosis in experimental myocardial infarction by promoting pro-resolving macrophage polarization [J]. *Aging*, 2020, 12(6): 5384-5398.
- [53] XU Y H, QIAN W W, HUANG L Y, et al. Crohn's disease-associated AIEC inhibiting intestinal epithelial cell-derived exosomal let-7b expression regulates macrophage polarization to exacerbate intestinal fibrosis[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2193115.
- [54] LO Y, SAUVE J P, MENZIES S C, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase p110 delta drives intestinal fibrosis in SHIP deficiency [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(5):1187-1200.