

[文章编号] 1671-587X(2025)05-1437-08

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250534

巨噬细胞极化对骨性关节炎发展进程和治疗效果影响的研究进展

熊倩¹, 李裕柳¹, 张执正¹, 张汪彤¹, 尹宏兵², 李宗洋²

(1. 长春中医药大学中西医结合学院, 吉林 长春 130117; 2. 长春中医药大学附属第三临床医院骨科中心, 吉林 长春 130117)

[摘要] 巨噬细胞极化参与骨性关节炎(KOA)发生发展的全过程。巨噬细胞通过极化为不同表型,在炎症产生、基质降解、软骨生成抑制和疾病进展中发挥调控作用。M1型巨噬细胞通过分泌大量促炎因子参与炎症反应,促进关节软骨破坏。M2型巨噬细胞则通过释放抗炎因子,维持细胞外基质稳定并促进软骨形成,发挥抗炎和组织修复功能。M1/M2型巨噬细胞比值(简称M1/M2比值)失衡与KOA的发生和进展有密切关系,恢复其动态平衡对KOA的治疗和预防具有重要意义。现基于PubMed和中国知网数据库,以“膝关节骨性关节炎”和“巨噬细胞”为关键词,检索并筛选近10年相关文献并进行综述,聚焦调控巨噬细胞极化治疗KOA这一热点,系统概述巨噬细胞极化过程及其不同表型在KOA中的作用机制,并分别从化学药物、生物活性分子及中医药领域等方面总结通过调控M1/M2比值治疗和预防KOA的最新研究进展,为KOA的防治提供理论参考。

[关键词] 骨性关节炎; 巨噬细胞; M1型巨噬细胞; M2型巨噬细胞; M1/M2比值

[中图分类号] R684.3 **[文献标志码]** A

Research progress in effect of macrophage polarization on development process and treatment effect of knee osteoarthritis

XIONG Qian¹, LI Yuliu¹, ZHANG Zhizheng¹, ZHANG Wangtong¹, YIN Hongbing², LI Zongyang²

(1. College of Integrative Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China; 2. Orthopedics Center, Third Affiliated Clinical Hospital, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

ABSTRACT Macrophage polarization is involved in the entire process of the occurrence and development of knee osteoarthritis (KOA). By polarizing into distinct functional phenotypes, macrophages play key regulatory roles in the initiation of inflammation, matrix degradation, suppression of cartilage formation, and progression of the disease. The M1-type macrophages secrete numerous pro-inflammatory cytokines to exacerbate the inflammatory responses and promote the destruction of articular cartilage. Conversely, the M2-type macrophages help maintain the extracellular matrix homeostasis and facilitate cartilage formation

[收稿日期] 2024-06-24 [录用日期] 2024-09-09

[基金项目] 吉林省科技厅科技发展计划项目(20230204021YY)

[作者简介] 熊倩(1997-),女,辽宁省鞍山市人,在读硕士研究生,主要从事中西医结合临床骨科疾病方面的研究。

[通信作者] 尹宏兵,教授,主任医师,硕士研究生导师(E-mail: yin_hb1969@163.com);

李宗洋,主治医师(E-mail: ccucmlzy@126.com)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部,开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

by releasing anti-inflammatory factors while suppressing the secretion of inflammatory factors, thereby exerting anti-inflammatory effects and promoting tissue repair. Recent studies have shown that an imbalanced ratio of M1/M2 macrophages (M1/M2 ratio) is closely linked with both the pathogenesis and progression of KOA. Restoration of the dynamic balance between these two subtypes could be an essential strategy for treating and preventing KOA. This article reviewed the current literatures retrieved from PubMed and CNKI databases using the keywords "knee osteoarthritis" and "macrophages" over the past decade. The review introduced the process of macrophage polarization and the mechanisms of different macrophage phenotypes in KOA, and further discussed the recent advances in modulating the M1/M2 ratio for KOA management through chemical drugs, bioactive molecules, and traditional Chinese medicine and so on, aiming to provide the theoretical insights for future research and clinical interventions.

KEYWORDS Knee osteoarthritis; Macrophage; M1-type macrophage; M2-type macrophage; M1/M2 ratio

骨性关节炎 (knee osteoarthritis, KOA) 是一种高发的慢性关节退行性疾病, 其病理改变包括关节软骨退行性变、软骨下骨损伤、滑膜炎和骨赘形成等^[1]。巨噬细胞对于KOA的发生发展有重大影响, 其可通过极化为不同表型进而调控软骨的合成和分解代谢平衡。巨噬细胞是免疫系统的重要成员, 在特定刺激下可极化为具有促炎功能的M1型巨噬细胞或具有抗炎和促进组织修复功能的M2型巨噬细胞。在炎症早期阶段, 巨噬细胞极化为M1型巨噬细胞并表现为促炎表型, 释放促炎性介质, 进而募集其他免疫细胞并促进其分泌炎症细胞因子和趋化因子等, 这种炎症环境会促使软骨细胞发生表型改变。这一系列连锁反应可促使蛋白水解酶和炎症细胞因子共同对细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 造成严重破坏, 进而引起软骨细胞降解, 加剧滑膜炎症, 最终导致病情恶化。M2型巨噬细胞则表现为抗炎表型, 其可促进组织修复、清除凋亡细胞并缓解炎症反应, 创造有利于软骨细胞成熟和ECM形成的微环境。M1和M2型巨噬细胞在功能上相互拮抗。LIU等^[2]于2018年首次报道了KOA中巨噬细胞M1/M2型巨噬细胞比值 (简称M1/M2比值) 及其临床意义。目前有关巨噬细胞在KOA中的作用及其机制的研究已取得明显进展, 但M1/M2比值失衡在KOA发展中的具体作用机制仍缺乏系统性报道。本研究探讨巨噬细胞极化对KOA的作用机制, 并对有关影响M1/M2比值干预KOA的研究进展进行综述, 为KOA临床治疗提供新的思路和策略。

1 巨噬细胞极化

作为免疫系统的重要组成部分, 巨噬细胞具有强大的吞噬功能, 能够吞噬并消化细胞碎片和病原

体, 还能激活淋巴球或其他免疫细胞, 从而有效清除病原体^[3-4]。巨噬细胞具有高度可塑性, 在不同病原体或微环境刺激下可以向不同方向分化。研究^[4-5]显示: 巨噬细胞极化随着一系列炎症程度而变化, 在炎症早期会极化为促炎症的M1型巨噬细胞, 而在炎症后期则极化为促修复的M2型巨噬细胞。巨噬细胞极化过程异常复杂, 涉及多种信号通路, 包括Janus激酶/信号转导和转录激活因子 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B (phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)、c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein-kinase, MAPK) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 等。上述信号通路在调控巨噬细胞的生理活动中发挥关键作用。M1型极化主要通过NF- κ B、JNK和MAPK信号通路实现; PI3K/AKT信号通路激活则促使巨噬细胞向M2型极化, 并抑制其向M1型转变。其中, JAK/STAT信号通路机制最为复杂, 干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 与该通路相应受体结合会激活信号转导和转录激活因子1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1), 从而诱导巨噬细胞极化为M1型; 白细胞介素 (interleukin, IL)-4和IL-10与该受体结合则引发巨噬细胞向M2型极化^[6-7]。M1型巨噬细胞会释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1和IL-6等炎症相关因子及高水平活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 上述物质共同增强先天免疫应答, 并通过其吞噬机制来清除体内的异物及细胞碎片^[8]。M2型巨噬细胞可分泌IL-4、IL-10和转化生长因子 β (transforming growth

factor- β , TGF- β) 等抗炎因子, 募集抗炎白细胞并上调吞噬受体表达, 进而促进 ECM 成分合成^[8-9]。在 KOA 进程中, M1/M2 比值难以维持动态平衡, 炎症修复过程难以实现, 其主要原因是滑膜巨噬细胞从促炎性 M1 表型转变为抗炎性 M2 表型受阻, 加重 KOA 滑膜炎^[10]。M1/M2 比值失衡可引发关节内低级别炎症, 该环境中炎性细胞因子会上调基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 和血小板结合蛋白基序的解聚素样金属蛋白酶 (a disintegrin and metallo-proteinase with thrombospondin motifs, ADAMTS) 表达, 从而加剧 ECM 降解, 最终推动 KOA 进入恶性循环。综上, 巨噬细胞极化是 KOA 病理过程中的核心环节之一。

2 巨噬细胞极化与 KOA 的关系

KOA 是一种影响整个关节的低级别炎症性疾病。KOA 早期会产生低级别炎症, 此时包括巨噬细胞在内的多种炎症细胞被募集到滑膜关节中, 并参与破坏 KOA 软骨, 加剧滑膜炎症。近年来, 巨噬细胞极化在 KOA 中的作用受到关注。巨噬细胞作为生殖系编码的先天免疫受体, 可表达多种模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 上述受体可识别外源性病原体相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 和内源性损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs)。通过识别 PAMPs/DAMPs, 巨噬细胞表面的 PRRs 被激活并启动细胞中相关信号通路, 包括 NF- κ B 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等, 分泌炎性细胞因子及趋化因子^[6]。此外, 巨噬细胞还可通过炎症小体介导的相关通路识别 PAMPs 和 DAMPs, 介导炎症反应发生^[11]。因此, 巨噬细胞与 KOA 发生和进展密切相关, 巨噬细胞的极化状态贯穿 KOA 病程, 并发挥关键调控作用。KOA 相关的滑膜炎症、软骨合成受阻和修复抑制均与滑膜巨噬细胞的极化状态有密切关联, 其可能受到 M1 型巨噬细胞过度活化及 M2 型巨噬细胞分泌相对不足的影响。

2.1 M1 型巨噬细胞与 KOA 炎症早期阶段, 巨噬细胞极化为促炎 M1 型巨噬细胞并分泌大量促炎因子, 对关节软骨产生多方面的破坏性影响, 既诱导了软骨细胞的衰老和凋亡, 也抑制了 ECM 关键成分的合成, 如蛋白聚糖、聚集聚糖及 II 型胶原

等。此外, M1 型巨噬细胞所释放的炎性细胞因子有助于促进 MMPs 和 ADAMTS 等蛋白水解酶的合成及释放, 进一步加剧软骨降解。这一过程对促进 KOA 滑膜中炎症和软骨降解相关介质产生起重要作用。KOA 早期常伴有滑膜炎症, 滑膜巨噬细胞在特定刺激条件下极化为 M1 表型, 继而大量释放 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 等炎性因子, 上述炎性因子可促进肥大软骨细胞分化和成熟, 具有破坏关节软骨组织的作用。其中, IL-1 和 TNF- α 是 ECM 降解的强效激活剂, TNF- α 会促进软骨细胞产生大量一氧化氮 (nitric oxide, NO)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和炎性前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2), 促进 MMPs 生成并抑制胶原蛋白及蛋白多糖等合成, 诱导软骨细胞凋亡, 导致炎症和关节软骨破坏。IL-1 β 蛋白则可上调 MMPs 表达, 加快 ECM 降解, 使滑膜组织稳态转向分解代谢, 从而增加骨和软骨吸收^[12]。除上述促炎因子外, IL-6 可激活破骨细胞, 促进滑膜产生 MMPs, 最终导致 ECM 降解。M1 型巨噬细胞除通过释放炎性因子影响软骨形成外, 还可通过分泌顶板特异性脊椎蛋白 2 (roof plate-specific spondin-2, Rspo2) 等蛋白质来诱导关节软骨细胞终末分化和基质蛋白聚糖及软骨降解^[13]。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是骨骼和软骨的前体细胞, 最早在人类骨髓中被发现, 具有体外形成成纤维细胞群的能力, 并可参与体内骨组织再生, 在软骨形成过程中起关键作用。软骨的生成和修复主要通过 2 种机制: 一种是软骨细胞自身的间质生长, 即细胞分裂和增殖; 另一种是通过外加生长, 由 MSCs 先分化成骨祖细胞, 上述细胞位于软骨膜, 并在软骨表面分裂形成新的软骨组织。M1 型巨噬细胞可抑制 MSCs 的软骨分化。LU 等^[14] 研究显示: 与单独培养的 MSCs 和与 M0 型巨噬细胞或 M2 型巨噬细胞共同培养的 MSCs 比较, M1 型巨噬细胞共同培养的 MSCs 中碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 活性明显降低。MSCs 成软骨分化活性受抑制, 进而阻碍软骨修复进程。M1 型巨噬细胞释放促炎因子, 不仅损伤软骨组织, 同时也抑制其修复功能, 加剧 KOA 病情, 形成恶性循环。综上, M1 型巨噬细胞影响软骨形成主要通过 3 种机制发挥作用: ①直接破坏软骨细胞形态; ②通过旁分泌引起软骨细胞的功能异常; ③抑制 MSCs 分化。

2.2 M2型巨噬细胞与KOA M2型巨噬细胞的极化过程复杂且受到精细调控。在IL-4或IL-13等炎症因子的诱导作用下,巨噬细胞会经历一系列生物学转变,最终极化为具备抑制炎症发展及促进组织恢复功能的M2型巨噬细胞。这一过程在维持机体稳态、调节免疫反应和促进组织修复等方面发挥关键作用。

M2型巨噬细胞可根据不同受体诱导特点产生4种亚型:①由IL-4炎症因子和IL-13炎症因子诱导为M2a型巨噬细胞;②由Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)激动剂诱导为M2b型巨噬细胞;③由IL-10和糖皮质激素诱导M2c型巨噬细胞;④由脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)、腺苷和IL-6诱导为M2d型巨噬细胞^[15-16]。M2型巨噬细胞各亚型除均有抗炎效果外,分别具有以下功能^[17]:M2a型巨噬细胞释放TGF- β 和IL-10,有助于促进细胞增殖及迁移和凋亡细胞清除;M2b型巨噬细胞释放血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和IL-10,有助于细胞成熟和ECM形成;M2c型巨噬细胞释放IL-10并分泌多种生长因子,有助于组织恢复并减缓炎症反应发生;M2d型巨噬细胞释放VEGF和IL-10,主要作用是加速血管再生和助力伤口愈合。

M2型巨噬细胞在组织修复中发挥主导作用。在KOA进程中,巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化有助于受损关节软骨的修复。DAI等^[18]研究发现:某些生物材料可刺激诱导M2型巨噬细胞极化,后者可释放某些调节性细胞因子,在组织愈合过程中发挥免疫调节作用。此外,M2型巨噬细胞还有助于胶原蛋白代谢周转,维持ECM稳态。在KOA环境下,鱿鱼II型胶原蛋白(squid type II collagen, SC II)具有明显的免疫调节作用,可诱导巨噬细胞向M2表型极化,进而激活巨噬细胞表达促软骨形成基因,改善软骨细胞周围产生II型胶原和糖胺聚糖的微环境,抑制软骨细胞的病理性凋亡和肥大,从而促进软骨修复^[18]。M2型巨噬细胞还可分泌IL-4和IL-10等抗炎因子,这些抗炎因子不仅能够有效抑制炎症反应,更能积极促进组织的修复,从而抑制KOA进展^[19]。QIN等^[20]研究发现:M2型巨噬细胞衍生的凋亡小体可通过上调miR-21-5p表达,抑制炎症因子产生,从而抑制M1型巨噬细胞介导的炎症反应,发挥保护软骨和改善骨关节炎症状的作用。研究^[13]发现:抑制mTOR复合体1

(mTOR complex 1, mTORC1)信号通路可促进M2型巨噬细胞极化,并延缓KOA发展。综上,促进巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化是KOA的潜在治疗策略。

2.3 M1/M2比值与KOA 无论是M1型还是M2型巨噬细胞极化,均与软骨退化或修复过程密切相关^[21-22]。关节软骨退化是KOA发生的主要原因之一,因此巨噬细胞极化很可能参与KOA的发病机制。研究^[2]显示:Kellgren-Lawrence等级评分与M1/M2比值存在正相关关系,提示M1/M2比值越大,KOA严重程度可能越高。综上,M1/M2比值失衡在KOA中起关键作用。

M1型巨噬细胞的特征是产生高水平促炎细胞因子和趋化因子,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等,上述促炎因子可破坏软骨稳态,加剧关节炎。ZHANG等^[13]研究显示:滑膜巨噬细胞的M1极化可加剧实验性骨关节炎,提示抑制M1表型的巨噬细胞过度激活可作为KOA治疗的潜在策略。M2型巨噬细胞可产生如血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、精氨酸酶1(arginase-1, Arg-1)和TGF- β 等多种细胞因子。PDGF在间充质细胞的生长和分化过程中起关键调控作用,其刺激成骨细胞和软骨细胞增殖,并进一步促进软骨和膜内成骨过程。TGF- β 是促进软骨细胞生成的关键成分,并具有抑制促炎性细胞因子活性的能力。Arg-1可激活精氨酸途径并生成鸟氨酸,鸟氨酸作为多胺和胶原的前驱物,具有促进ECM生成及组织修复的功能。在上述因子共同介导作用下,M2型巨噬细胞对软骨细胞修复具有明显的促进作用^[15, 23]。WU等^[24]研究发现:清除KOA小鼠关节腔内激活的滑膜巨噬细胞可减少早期骨赘形成,但会导致后期滑膜炎和软骨退化加重,表明M1向M2的表型转化在KOA治疗中占据重要地位。临床研究^[2]显示:与健康受试者比较,KOA患者滑液中M1/M2比值明显升高。通过抑制M1型巨噬细胞过度激活、促进M2型巨噬细胞激活或诱导M1型巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞等方法,调节M1/M2比值可能是治疗KOA的潜在策略。

3 调节M1/M2比值与KOA治疗

近年来,KOA治疗在多领域取得进展,包括药物、组织工程、生长因子和细胞疗法,但其仍存在局限性,亟待深入探索新的KOA治疗方法。调

节 M1/M2 比值以恢复其平衡是 KOA 治疗的重要策略, 可通过抑制 M1 极化同时促进 M2 极化来实现。

3.1 药物治疗 TissueGene-C 是一种新型细胞与基因疗法^[25], 由人类同种异体软骨细胞和经工程改造以过表达 TGF- β 1 的辐照细胞所组成, 可抑制 M1 型巨噬细胞的过度激活, 并可通过 IL-10 和 TGF- β 1 促进 M2 型巨噬细胞极化。研究^[26]显示: 衣康酸酯能够抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症, 其衍生物 4-辛基衣康酸酯 (4-octyl itaconate, 4-OI) 能通过激活 Nrf2 抑制 NF- κ B 通路发挥作用, 在抑制 M1 型巨噬细胞极化的同时, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 从而减轻滑膜炎, 抑制软骨细胞凋亡。除上述方法之外, KERSCHENMEYER 等^[27] 研究显示: 硫酸化海藻酸盐可通过抑制 M1 型巨噬细胞极化发挥治疗 KOA 的作用, 该过程主要通过抑制 TNF- α 和巨噬细胞相关基因标志物表达。调节 M1/M2 比值平衡还可以通过促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化来实现, 从而达到治疗 KOA 的目的。尽管 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化过程复杂, 但体外实验^[28] 证实: 由中性粒细胞产生的 α -防御素 1 可有效诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化, 并将 10 ng·mL⁻¹ 确定为其最佳效应浓度, 提示其可作为治疗 KOA 的潜在靶点, 值得进一步深入研究。研究^[29] 显示: 人唾液组蛋白 1 (human salivary histatin-1, Hst1) 通过抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路, 促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞转变, 达到降低 M1/M2 比值从而减少骨和软骨分解来抑制 KOA 进程的效果。

3.2 细胞疗法 细胞疗法在 KOA 治疗中也显示出良好疗效, 是当前的研究热点之一。MSCs 可促进巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化^[30-32]。研究^[33] 显示: MSCs 通过旁分泌释放 has-miR-122-5p、has-miR-148a-3p、has-miR-486-5p、has-miR-let-7a-5p 和 has-miR-100-5p 等 miRNAs, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 促进巨噬细胞向 M2 型极化。研究^[34] 显示: 脂肪间充质干细胞 (adipose-mesenchymal derived stem cells, ADMSCs) 和滑膜间充质干细胞 (synovium mesenchymal stem cells, SMSCs) 的联合使用可明显降低 KOA 大鼠关节液中 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平。ZHANG 等^[35] 研究发现: 促进滑膜巨噬细胞从 M1 型转变为 M2 型的策略可减轻 KOA 症状及其进展。综上, MSCs 可通过协同

促进 M2 型巨噬细胞极化和抑制 M1 型巨噬细胞极化来恢复 M1/M2 比值平衡。还有研究^[36] 显示: 血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 可通过抑制 M1 型巨噬细胞极化, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 调节 M1/M2 比值平衡。

3.3 中医疗法 中医复方或中药单体也可调节 M1/M2 比值, 发挥缓解或治疗 KOA 的作用。芹菜素 (apigenin, Api) 是一种天然类黄酮化合物, 可通过瞬时电位受体 M7 (transient receptor potential melastatin 7, TRPM7)-mTOR 通路调节巨噬细胞极化, 阻断 MAPK 通路, 发挥其抗炎作用, 从而使 M2 型巨噬细胞极化增加并抑制 M1 型巨噬细胞极化, 降低 M1/M2 比值来保护软骨细胞^[37]。成业等^[38] 研究表明: 巴戟天和淫羊藿提取物均具有上调 IL-10、叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, FoxP3) 和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 表达的能力, 上述分子高表达可有效抑制 M1 型巨噬细胞的活动, 且淫羊藿提取物作用于巨噬细胞可上调 TGF- β 基因表达, 促进巨噬细胞极化为具有促进组织修复作用的 M2 表型。姜黄素作为一种自然存在的酚类抗氧化剂, 能够从姜黄、莪术和郁金等传统中药中被提炼出来。研究^[39-40] 显示: 黄芪甲苷是黄芪的主要活性成分, 其协同 IL-13 可有效诱导巨噬细胞向 M2 型极化; 黄芪甲苷通过抑制 MAPK 信号通路, 调控 M1/M2 比值的动态平衡。鉴于黄芪的抗炎作用, 其复方制剂的相关研究相继开展。研究^[41] 显示: 黄芪桂枝五物汤对于 KOA 有较好疗效, 其可促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化, 从而改善 M1/M2 比值失衡, 其机制与 α 7 烟碱型乙酰胆碱受体 (alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor, α 7nAChR) 激活导致 IL-6 和 IL-1 β 等表达下调和 IL-10 和 TGF- β 表达上调有关。此外, 黄芪桂枝五物汤还可抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide combined with structure of oligomerization domain receptor protein 3, NLRP3) /Caspase1 的炎症通道, 从而减少 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 表达, 有利于软骨细胞恢复^[42]。危一飞等^[43] 研究发现: 基于防己黄芪汤与五苓散加减化裁而成的防己黄芪消肿方可通过减少 M1 型巨噬细胞数量降低 M1/M2 比值。李宏军等^[44] 研究显示: 舒筋活血胶囊可抑制参与调控 M1/M2 型巨噬细胞极化相关的 JAK2/STAT3 信号

通路,降低M1型巨噬细胞比例,从而恢复M1/M2比值平衡。XU等^[45]对SD大鼠行前交叉韧带横断和内侧半月板切除术以获得骨关节炎大鼠模型,并进一步使用四妙方干预,研究发现:四妙方可降低大鼠血清中IL-1 β 和TNF- α 水平,抑制MMPs表达上调,恢复MMPs/组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)平衡来阻断软骨基质降解,提示四妙方也许能够降低M1型巨噬细胞水平,从而使M1/M2比值降低。HE等^[46]研究发现:在四妙散的基础上加入续断和补骨脂所组成的改良方剂可通过抑制NF- κ B信号通路激活,促进M1型巨噬细胞向M2型极化,从而调节M1/M2比值,并有效改善软骨退化和滑膜炎。由此可见,中药单体及复方对于调节M1/M2比值以治疗KOA具有巨大潜力。

除药物治疗外,针灸也可调节巨噬细胞极化。杨永菊等^[47]研究发现:电针可通过激活AMP活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK),调节相关因子表达,促进M1型巨噬细胞向M2型极化。还有研究^[48]显示:针刺足三里穴可调节M1/M2比值,诱导M1型巨噬细胞极化为M2型,从而治疗KOA。温针灸可通过抑制单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)/CC趋化因子受体2(CC chemokine receptor 2, CCR2)通路,减少巨噬细胞聚集,降低IL-1 β 和TNF- α 等促炎性因子表达^[49]。针灸可通过调节M1/M2比值治疗KOA,但其具体作用机制相对复杂,有待进一步探索。

4 总结与展望

巨噬细胞极化在KOA的发生发展与修复过程中发挥重要作用。在不同环境刺激下,巨噬细胞可极化为具有促炎作用的M1表型或具有抗炎与修复作用的M2表型,二者均与KOA进程密切相关。中医药和西医药策略均可通过多角度调节M1/M2比值平衡。但目前对于调节巨噬细胞极化的机制尚未清楚,且调节M1/M2比值治疗KOA研究多局限于动物模型和体外细胞实验研究,缺乏相关临床试验证据。后续研究应将药物对巨噬细胞极化的具体机制作为重点关注方向,尽早阐明其作用原理与机制,为临床治疗KOA提供更可靠的科学依据。

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:

熊倩参与文献检索和整理及论文撰写和修改,李裕柳参与论文修改,张执正和张汪彤参与文献检索及论文修改,尹宏兵参与研究选题和论文审阅,李宗洋参与研究选题、论文审阅和修改。

[参考文献]

- [1] GENG R Z, LI J Y, YU C, et al. Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(4): 481.
- [2] LIU B L, ZHANG M Q, ZHAO J M, et al. Imbalance of M1/M2 macrophages is linked to severity level of knee osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 5009-5014.
- [3] MOSSER D M, HAMIDZADEH K, GONCALVES R. Macrophages and the maintenance of homeostasis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(3): 579-587.
- [4] PARK M D, SILVIN A, GINHOUX F, et al. Macrophages in health and disease [J]. *Cell*, 2022, 185(23): 4259-4279.
- [5] 邓宗荣, 邵文琳. 巨噬细胞在原发性胆汁性胆管炎发生发展中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2024, 40(9): 1924-1928.
- [6] ZHANG H, CAI D, BAI X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(5): 555-561.
- [7] YUAN Z M, JIANG D C, YANG M Z, et al. Emerging roles of macrophage polarization in osteoarthritis: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Orthop Surg*, 2024, 16(3): 532-550.
- [8] 杨钰萌, 王新, 麻婧. M1/M2型巨噬细胞在肝纤维化中的作用研究进展 [J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(6): 726-732.
- [9] CHEN Y N, HU M R, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [10] XIE J W, HUANG Z Y, YU X J, et al. Clinical implications of macrophage dysfunction in the development of osteoarthritis of the knee [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 36-44.
- [11] CHANG W C, CHU M T, HSU C Y, et al. Rhein, an anthraquinone drug, suppresses the NLRP3 inflammasome and macrophage activation in urate crystal-induced gouty inflammation [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(1): 135-151.
- [12] MO H K, WANG Z G, HE Z Y, et al. Decreased Peli1 expression attenuates osteoarthritis by protecting chondrocytes and inhibiting M1-polarization of

- macrophages[J]. *Bone Joint Res*, 2023, 12(2): 121-132.
- [13] ZHANG H Y, LIN C X, ZENG C, et al. Synovial macrophage M1 polarisation exacerbates experimental osteoarthritis partially through R-spondin-2 [J]. *Ann Rheum Dis*, 2018, 77(10): 1524-1534.
- [14] LU L Y, LOIF, NATHAN K, et al. Pro-inflammatory M1 macrophages promote Osteogenesis by mesenchymal stem cells *via* the COX-2-prostaglandin E2 pathway[J]. *J Orthop Res*, 2017, 35(11): 2378-2385.
- [15] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [16] SCHULERT G S, FALL N, HARLEY J B, et al. Monocyte microRNA expression in active systemic juvenile idiopathic arthritis implicates microRNA-125a-5p in polarized monocyte phenotypes [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(9): 2300-2313.
- [17] CHANDRASEKARAN P, IZADJOO S, STIMELY J, et al. Regulatory macrophages inhibit alternative macrophage activation and attenuate pathology associated with fibrosis[J]. *J Immunol*, 2019, 203(8): 2130-2140.
- [18] DAI M L, SUI B Y, XUE Y, et al. Cartilage repair in degenerative osteoarthritis mediated by squid type II collagen *via* immunomodulating activation of M2 macrophages, inhibiting apoptosis and hypertrophy of chondrocytes[J]. *Biomaterials*, 2018, 180: 91-103.
- [19] RYYTI R, HÄMÄLÄINEN M, LEPPÄNEN T, et al. Phenolic compounds known to be present in lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) enhance macrophage polarization towards the anti-inflammatory M2 phenotype[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3045.
- [20] QIN L L, YANG J Y, SU X D, et al. The miR-21-5p enriched in the apoptotic bodies of M2 macrophage-derived extracellular vesicles alleviates osteoarthritis by changing macrophage phenotype [J]. *Genes Dis*, 2022, 10(3): 1114-1129.
- [21] GAFFNEY L, WARREN P, WRONA E A, et al. Macrophages' role in tissue disease and regeneration[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 62: 245-271.
- [22] BARBOZA E, HUDSON J, CHANG W P, et al. Profibrotic infrapatellar fat pad remodeling without M1 macrophage polarization precedes knee osteoarthritis in mice with diet-induced obesity[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(6): 1221-1232.
- [23] LEE J, LEE S M, AHMAD T, et al. Human adipose-derived stem cell spheroids incorporating platelet-derived growth factor (PDGF) and bio-minerals for vascularized bone tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2020, 255: 120192.
- [24] WU C L, MCNEILL J, GOON K, et al. Conditional macrophage depletion increases inflammation and does not inhibit the development of osteoarthritis in obese macrophage fas-induced apoptosis-transgenic mice [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9): 1772-1783.
- [25] LEE H, KIM H, SEO J, et al. TissueGene-C promotes an anti-inflammatory micro-environment in a rat monoiodoacetate model of osteoarthritis *via* polarization of M2 macrophages leading to pain relief and structural improvement[J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(5): 1237-1252.
- [26] NI L B, LIN Z, HU S L, et al. Itaconate attenuates osteoarthritis by inhibiting STING/NF- κ B axis in chondrocytes and promoting M2 polarization in macrophages [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 198: 114935.
- [27] KERSCHENMEYER A, ARLOV Ø, MALHEIRO V, et al. Anti-oxidant and immune-modulatory properties of sulfated alginate derivatives on human chondrocytes and macrophages[J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(9): 1756-1765.
- [28] XIE J W, WANG Y, XIAO K, et al. Alpha defensin-1 attenuates surgically induced osteoarthritis in association with promoting M1 to M2 macrophage polarization[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(7): 1048-1059.
- [29] WU A T, PATHAK J L, LI X Y, et al. Human salivary histatin-1 attenuates osteoarthritis through promoting M1/M2 macrophage transition [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1272.
- [30] 陈柄全, 彭 漪, 肖 轶, 等. 人脐血间充质干细胞对小鼠骨髓巨噬细胞M2亚型的转化作用[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23(25): 3987-3992.
- [31] 廖 威, 张昌林, 李 田. 人脐带间充质干细胞培养上清对M1型巨噬细胞的影响及作用机制[J]. *新医学*, 2021, 52(2): 109-115.
- [32] LI P L, WANG Y X, ZHAO Z D, et al. Clinical-grade human dental pulp stem cells suppressed the activation of osteoarthritic macrophages and attenuated cartilaginous damage in a rabbit osteoarthritis model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 260.
- [33] LI K L, YAN G H, HUANG H J, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of the extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells on osteoarthritis *via* M2 macrophages[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 38.

- [34] LIU X Z, LIU Y Q, HE H B, et al. Human adipose and synovial mesenchymal stem cells improve osteoarthritis in rats by reducing chondrocyte reactive oxygen species and inhibiting inflammatory response [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(5): e24353.
- [35] ZHANG J Y, RONG Y L, LUO C Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes prevent osteoarthritis by regulating synovial macrophage polarization[J]. *Aging*, 2020, 12(24): 25138-25152.
- [36] 施琳颖, 李艳辉, 许京菁, 等. 富血小板血浆通过调控 AMPK 信号通路刺激巨噬细胞向 M2 型转化的作用研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2023, 31(5): 1486-1491.
- [37] JI X Y, DU W, CHE W Q, et al. Apigenin inhibits the progression of osteoarthritis by mediating macrophage polarization[J]. *Molecules*, 2023, 28(7): 2915.
- [38] 成业, 陈頌, 王晓玉, 等. 淫羊藿、巴戟天中药提取物对恒河猴 M0、M1 型单核衍生巨噬细胞基因表达的影响[J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(4): 520-524.
- [39] 戴良成, 袁保红, 罗晓春, 等. 黄芪甲苷促 M2 型巨噬细胞极化的作用研究[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(4): 494-497, 502.
- [40] 何信用, 张哲, 贾连群, 等. 黄芪甲苷调控 MAP3K8 介导的细胞焦亡及巨噬细胞极化交互作用防治动脉粥样硬化的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(5): 2311-2316.
- [41] 王馨慧, 王苏童, 吕穆杰, 等. 黄芪桂枝五物汤调节 M1/M2 巨噬细胞改善炎症反应的分子机制研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(6): 801-810.
- [42] 叶秋杰, 沈海良, 任国卫. 黄芪桂枝五物汤对膝骨关节炎大鼠软骨损伤及 NLRP3/Caspase1 通路的影响[J]. *新中医*, 2020, 52(8): 25-29.
- [43] 危一飞, 程程, 肖潇, 等. 防己黄芪消肿方调控滑膜巨噬细胞极化治疗膝骨关节炎滑膜炎[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(13): 112-122.
- [44] 李宏军, 钱亮, 邓新超, 等. 舒筋活血胶囊通过 JAK2/STAT3 通路缓解大鼠膝骨关节炎的机制研究[J]. *天津医药*, 2023, 51(9): 961-967.
- [45] XU Y, LIU Q, LIU Z L, et al. Treatment with SiMiaoFang, an anti-arthritis Chinese herbal formula, inhibits cartilage matrix degradation in osteoarthritis rat model[J]. *Rejuvenation Res*, 2013, 16(5): 364-376.
- [46] HE Q, TIAN D, WANG Z Y, et al. Modified Si Miao Powder granules alleviates osteoarthritis progression by regulating M1/M2 polarization of macrophage through NF- κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1361561.
- [47] 杨永菊, 张师饶, 张江, 等. 基于滑膜巨噬细胞焦亡探讨针刺治疗膝骨关节炎“筋骨并重”的科学内涵[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 209-211.
- [48] 曹洋, 朱艳, 洪玉节, 等. 足三里治疗类风湿性关节炎免疫机制研究进展[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(2): 217-220.
- [49] 郑郢, 刘卫容, 李柏村. 温针灸通过 MCP1/CCR2 信号通路调控巨噬细胞浸润治疗膝骨关节炎的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(5): 1252-1255.