

巨噬细胞转分化在肾纤维化中的调控机制

杨艳燕 陶涛 罗朋立

【摘要】 肾纤维化是所有进展性慢性肾病发展至终末期肾病的共同病理改变。肾移植术后发生肾纤维化会严重影响移植肾功能。巨噬细胞具有高度的异质性和可塑性，在肾损伤过程中，受局部微环境刺激被募集、激活和极化，通过多种机制参与肾组织损伤、修复和纤维化的过程。近年来，多项研究表明，巨噬细胞可以转分化为肌成纤维细胞直接参与肾纤维化形成，这一过程被称为巨噬细胞-肌成纤维细胞转分化，但其调控机制尚不清楚。因此，本文就巨噬细胞在肾纤维化中的作用、巨噬细胞-肌成纤维细胞转分化的特点及可能的调控机制进行综述，以期为肾纤维化的相关研究提供参考。

【关键词】 肾纤维化；巨噬细胞；肌成纤维细胞；肾移植；慢性肾病；终末期肾病；转化生长因子；Smad3

【中图分类号】 R617, R329.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 01-0016-06

Regulation mechanism of macrophage transition in renal fibrosis Yang Yanyan*, Tao Tao, Luo Pengli. *Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Key Laboratory of High Altitude Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of Application and Foundation for High Altitude Medicine Research in Qinghai Province (Qinghai-Utah Joint Research Key Lab for High Altitude Medicine), Xining 810001, China
Corresponding author: Luo Pengli, Email: qhpl2108@163.com

【Abstract】 Renal fibrosis is a common pathological change from development to end-stage renal diseases in all progressive chronic kidney diseases. Renal fibrosis after kidney transplantation will severely affect the renal graft function. Macrophages are characterized with high heterogeneity and plasticity. During the process of kidney injury, macrophages are recruited, activated and polarized by local microenvironment, and participate in the process of renal tissue injury, repair and fibrosis through multiple mechanisms. Recent studies have shown that macrophages may transit into myofibroblasts and directly participate in the formation of renal fibrosis. This process is known as macrophage-myofibroblast transition. Nevertheless, the regulatory mechanism remains elusive. In this article, the role of macrophages in renal fibrosis, the characteristics of macrophage-myofibroblast transition and the possible regulatory mechanism were reviewed, aiming to provide reference for relevant research of renal fibrosis.

【Key words】 Renal fibrosis; Macrophage; Myofibroblast; Kidney transplantation; Chronic kidney disease; End-stage renal disease; Transforming growth factor; Smad3

肾纤维化是所有慢性肾病发展至终末期肾病的最后共同通路，表现为大量成纤维细胞及肌成纤维细胞增殖，细胞外基质过度沉积而导致肾小球硬化、肾小管间质纤维化，最终造成肾功能丧失。肾移植是治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023190

基金项目: 青海省科技计划应用基础研究(2022-ZJ-766)

作者单位: 810001 西宁, 青海大学高原医学研究中心 高原医学教育部重点实验室 青海省高原医学应用基础重点实验室(青海-犹他高原医学联合重点实验室)(杨艳燕、陶涛); 青海大学附属医院肾内科 青海省慢性肾病临床医学研究中心(杨艳燕、罗朋立), 泌尿外科(陶涛)

作者简介: 杨艳燕(ORCID 0000-0002-7671-3619), 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为低氧与肾脏病, Email: 85729373@qq.com

通信作者: 罗朋立(ORCID 0009-0008-2271-2750), 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为低氧与肾脏病, Email: qhpl2108@163.com

各种终末期肾病的有效手段,但术后多种原因可导致移植肾发生纤维化,严重影响受者生存质量。肌成纤维细胞是导致胶原产生和细胞外基质过度沉积的主要细胞类型,是肾纤维化过程中的主要效应细胞^[1],但其来源一直备受争议。既往研究认为,肌成纤维细胞来源于固有纤维细胞、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、内皮-间充质转化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)和周细胞等^[2-8]。巨噬细胞是炎症和纤维化的关键调节细胞^[5-6],活化的巨噬细胞可以产生和分泌多种炎症因子和趋化因子,参与肾脏炎症反应、细胞外基质代谢、肾小球硬化和肾间质纤维化。研究表明,在一定病理条件下,巨噬细胞也可直接向肌成纤维细胞转分化,导致纤维化,这一过程称为巨噬细胞-肌成纤维细胞转分化(macrophage-myofibroblast transition, MMT),由巨噬细胞转化而来的肌成纤维细胞占组织中肌成纤维细胞总数的35%~65%^[9]。本文就 MMT 的特点及调控 MMT 可能的分子机制做一综述,旨在为肾纤维化的机制研究提供参考。

1 巨噬细胞概述

1.1 巨噬细胞来源及分类

巨噬细胞源自单核细胞,而单核细胞又来源于骨髓中的前体细胞。巨噬细胞是先天性免疫细胞,具有维持组织内稳态和宿主防御功能^[10-11]。巨噬细胞根据其来源可分为骨髓来源巨噬细胞和组织固有巨噬细胞;根据其功能、活化程度以及分泌因子的不同,可分为 M1 型和 M2 型;根据淋巴细胞抗原 6C (lymphocyte antigen 6C, Ly6C) 水平,又可分为 CD11b⁺/Ly6C^{high}、CD11b⁺/Ly6C^{intermediate}、CD11b⁺/Ly6C^{low} 3 个亚型^[12]。

1.2 巨噬细胞的异质性与可塑性

巨噬细胞具有高度的异质性和多样性,根据其局部微环境、疾病类型和疾病的不同阶段,表现出不同的表型和明显的功能差异。当巨噬细胞在体外受到 γ -干扰素、脂多糖等刺激时,可活化为 M1 型,即经典活化型巨噬细胞(classically activated macrophage),启动辅助性 T 细胞(helper T cell, Th) 1 型适应性免疫反应,分泌肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6 等促炎因子,以及 CXC 趋化因子配体(CXC chemokine ligand, CXCL) 1、CXCL9、CXCL10 等趋化因子,具有杀死微生物、清除感染等特性,促进

组织炎症和损伤^[13]。当巨噬细胞在体外受到 IL-4、IL-10 等刺激或真菌和蠕虫感染时,可活化为 M2 型,即替代活化型巨噬细胞(alternatively activated macrophage),诱导 Th2 型免疫反应^[14],分泌 IL-10、IL-18、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β_1 、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞炎性蛋白等抗炎因子以及 CC 趋化因子配体(CC chemokine ligand, CCL) 2、CCL17、CCL22 等趋化因子,促进伤口愈合、纤维化形成。随着单细胞 RNA 测序技术的应用,发现巨噬细胞存在连续的极化状态,而 M1 型和 M2 型是适应性反应中连续激活状态的两个极端,这种异质性表型的存在被解释为巨噬细胞在不同刺激下的可塑性。

1.3 巨噬细胞在肾纤维化中的作用

肾纤维化是肾病进展到终末期的主要驱动因素^[14-15]。巨噬细胞浸润是肾缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)后的常见特征,近期研究表明,结节性硬化症蛋白复合体 1 (tuberous sclerosis complex 1, TSC1) 是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1) 信号通路的负调节因子,通过调节巨噬细胞的极化来影响 IRI^[16]。在 IRI 早期,巨噬细胞中 TSC1 缺陷可能导致 M1 型巨噬细胞极化,加重肾功能障碍,而在 IRI 修复过程中, TSC1 缺陷则减少 M2 型巨噬细胞极化,减轻肾纤维化。在单侧输尿管梗阻和 IRI 模型中发现,造血细胞激酶(hematopoietic cell kinase, HCK)作为 Src 家族激酶成员,通过抑制自噬诱导巨噬细胞活化推动肾纤维化^[17]。在糖尿病肾病、IgA 肾病中也同样发现巨噬细胞可能加速肾纤维化的发展^[18-20]。

2 巨噬细胞-肌成纤维细胞转分化

2.1 巨噬细胞-肌成纤维细胞转分化的定义及特点

2014 年 Nikolic-Paterson 等^[21]首次描述了来自骨髓的巨噬细胞可以直接转分化为肌成纤维细胞,导致肾间质纤维化,这一过程被称为 MMT,发生转分化的巨噬细胞被称为 MMT 细胞。MMT 细胞表现为巨噬细胞(CD68⁺或 F4/80⁺)和肌成纤维细胞(α -SMA⁺)标记物共表达,并伴有细胞形态呈梭形改变。

一项研究活组织检查(活检)结果发现巨噬细胞(CD68⁺)和肌成纤维细胞(α -SMA⁺)标志物的共表达,且 MMT 细胞在活动性纤维化病变中存在,但在

无纤维化的急性炎症或无纤维化病变的样本中基本不存在,提示 MMT 参与活动性肾纤维化^[22]。同时该研究还通过谱系追踪证实肾纤维化的单侧输尿管梗阻动物模型中有大量 α -SMA 和 I 型胶原的 F4/80⁺髓系巨噬细胞表达,提示发生 MMT 的巨噬细胞为骨髓源性,且多数共表达 CD206,提示发生 MMT 的细胞以 M2 型为主^[22]。另一项同种异体移植肾慢性排斥反应损伤研究结果表明,在慢性排斥反应患者移植肾活检标本中,MMT 细胞 (CD68⁺/ α -SMA⁺) 约占肌成纤维细胞总数的 50%,同样,在接受 Balb/c 肾移植的 C57 BL/6J 小鼠中,MMT 细胞在慢性排斥反应的同种异体移植肾间质中构成了重要的细胞群体,提示 MMT 与移植肾功能和间质纤维化的严重程度相关,会加速慢性肾移植损伤的间质纤维化^[23]。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关的肾病主要是由慢性间歇性缺氧引起的组织损伤。在慢性间歇性缺氧大鼠肾脏中观察到盐皮质激素受体激活,可能引起巨噬细胞浸润和 MMT,从而导致缺氧条件下肾纤维化^[24]。但是依赖于标记物表达和谱系追踪研究 MMT 存在一定的局限性,研究专注于巨噬细胞的表型而不是功能。2018 年一项研究解决了这个问题,该研究使用条件性敲除 CD45⁺白细胞中的 I 型胶原 (标记物 Colla1) 小鼠,在单侧输尿管梗阻和腺嘌呤诱导的肾纤维化模型中,肾脏中沉积的 I 型胶原 38%~50% 来源于骨髓源性细胞^[25]。而在另一项研究中,骨髓源性肌成纤维细胞仅占肾脏中总肌成纤维细胞的 10% 左右^[26]。因此,纤维化肾脏中发生 MMT 的巨噬细胞来源还需更深入的研究。

在梗阻性肾病、移植肾慢性排斥反应、IgA 肾病、糖尿病肾病等多种肾脏病活检组织中都发现有 MMT 现象存在,提示 MMT 是造成肾纤维化非常重要、普遍的因素^[27-30]。MMT 是促进肾纤维化的一种机制,深入研究这一机制可能会发现肾纤维化的新的药物治疗靶点。

2.2 巨噬细胞-肌成纤维细胞转分化的调控机制

目前,MMT 的调控机制并未明确,研究最多的是 TGF- β_1 /Smad3 信号通路^[31-33]。TGF- β 包含 TGF- β_1 、TGF- β_2 和 TGF- β_3 3 种亚型,绝大多数的实质细胞都可以产生和分泌 TGF- β ,而一些浸润细胞如淋巴细胞、巨噬细胞、血小板等也可释放 TGF- β 。TGF- β 的释放和激活导致细胞外基质生成增多和降解减少,适量的激活可促进正常结构重塑和损伤修复,而

过度的释放则将导致器官和组织的纤维化。TGF- β 被认为是导致人类肾病中纤维化的关键因素。TGF- β_1 也是诱导 M2 型巨噬细胞极化的主要因子,并促进纤维化肾脏中肌成纤维细胞的分化和积累,这在 LeBleu 等^[34]的研究中得到证实,该研究发现在 α -SMA⁺ 细胞中条件性敲除 Tgfbr2 基因 (编码 TGF- β 受体 II) 后,巨噬细胞浸润减少,肌成纤维细胞的数量减少。值得注意的是,TGF- β_1 暴露的时间是决定体外细胞表型的一个重要因素。骨髓源性巨噬细胞短期 (2 d) 暴露于 TGF- β_1 可诱导 M2 型极化^[35],但持续的 TGF- β_1 (5~7 d) 激活,可诱导巨噬细胞向肌成纤维细胞转分化^[21-23]。

TGF- β 受体介导的信号通路中最重要的信号转导分子是具有转录因子功能的 Smad 蛋白,因而此通路称为 Smad 通路。TGF- β /Smad 被认为是调控 MMT 促进肾组织纤维化的主要调节因子^[36]。TGF- β 首先与细胞膜表面的 TGF- β 受体 II 结合,形成异二聚体复合物,然后再与 TGF- β 受体 I 结合形成四聚体,磷酸化 TGF- β 受体 II 近膜 GS 区的丝氨酸/苏氨酸残基,使其活化。活化的 TGF- β 受体 I 使受体相关性 Smad2 和 Smad3 磷酸化,后者与 Smad4 形成三聚体复合物,复合物进入细胞核内并通过转录调节激活 MMT 所需的基因。研究表明,将 GFP⁺Smad3^{-/-}或 GFP⁺Smad3^{+/+}骨髓源性巨噬细胞转输注到经辐射照射后的野生型单侧输尿管梗阻小鼠体内,受损肾脏内产生相同数量的 GFP⁺巨噬细胞,但只有 GFP⁺Smad3^{+/+}巨噬细胞可转分化为 GFP⁺ α -SMA⁺肌成纤维细胞,由巨噬细胞转分化而来的肌成纤维细胞占肌成纤维细胞总数的 60% 以上,出现肾纤维化,且发生 MMT 的巨噬细胞主要为 M2 型;体外给予 TGF- β_1 刺激骨髓源性巨噬细胞也可诱导 MMT 反应,细胞变成长梭形并表达 CD206、 α -SMA 和 I 型胶原,当 Smad3 缺失,可以阻止 M2 型巨噬细胞向 MMT 细胞的转分化和进行性肾纤维化,由此证明 Smad3 是 TGF- β_1 诱导 MMT 和胶原生成所必需的^[37]。在同种异体移植肾小鼠模型中,骨髓来源的 M2 型巨噬细胞向肌成纤维细胞的转分化也依赖 Smad3 调节,敲除 Smad3 后 MMT 细胞数量显著减少,移植肾慢性纤维化程度减轻^[23]。

肾纤维化中 Smad3 途径另一个确定的靶点是原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src。Src 是一种广泛表达的非受体蛋白酪氨酸激酶,可被多种细胞表面受体触发激活,包括免疫球蛋白受体、部分病原相关分子模式

和损伤相关的分子模式受体、受体蛋白酪氨酸激酶、G 蛋白偶联受体和细胞因子受体^[38-39]。Src 的激活是肾间质成纤维细胞活化和肾纤维化形成的关键因素^[40]。最近 Tang 等^[41]通过单细胞 RNA 测序共鉴定了 501 个与 MMT 相关的差异表达基因，发现 Src 位于 TGF- β_1 诱导 MMT 的差异表达基因网络的中心，体外研究中 TGF- β_1 在骨髓源性巨噬细胞中诱导 MMT 需要 Src，而染色质免疫沉淀表明 TGF- β_1 触发 Smad3 结合到 Src 的 3'非翻译区域以增加其转录，抑制 Src 可以有效阻断体内外 MMT 的发生，从而抑制肾纤维化。Src 作为 TGF- β_1 /Smad3 介导的 MMT 的关键调控因子，揭示了 MMT 可能的潜在机制。

近来另一项研究发现神经转录因子 Pou4f1 在肾脏纤维化中也是 Smad3 的直接靶点，是 MMT 的关键下游调控因子^[42]。在人类和实验性肾病模型中，Pou4f1 的表达在体内肾纤维化早期和体外骨髓源性巨噬细胞发生 MMT 期间达到峰值。依赖于 Pou4f1 的纤维化基因网络，在转录水平上促进 TGF- β_1 /Smad3 驱动的 MMT。当巨噬细胞特异性沉默 Pou4f1，可以有效阻止小鼠肾纤维化的进展。氯吡格雷是一种 P2Y12 抑制剂，是一种新型的慢性肾病抗纤维化药物，通过单细胞 RNA 测序证明，P2Y12 在纤维化肾脏中由巨噬细胞高度表达，通过 TGF- β_1 /Smad3 依赖性机制促进 MMT 介导肾纤维化^[43]。

3 小结与展望

综上所述，以往的研究主要集中在巨噬细胞是如何通过间接机制推动肾纤维化的。近来通过谱系追踪、单细胞测序、已知细胞类型标记物的共同表达和抑制 MMT 的关键机制表明，在肾脏损伤修复过程中，巨噬细胞很可能通过 MMT 直接参与肾纤维化形成。值得强调的是，支持 MMT 存在的结论与细胞和组织中巨噬细胞和肌成纤维细胞属性的共存以及研究模型中疾病的严重程度有关。为了更好地了解 MMT 的作用，还需要更好的分子表型来描述这些 MMT 细胞的特征，以进一步研究调控 MMT 的其他可能分子机制，为新的抗纤维化治疗提供思路。

参考文献:

- [1] HUMPHREYS BD. Mechanisms of renal fibrosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 309-326. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.
- [2] KUPPE C, IBRAHIM MM, KRANZ J, et al. Decoding myofibroblast origins in human kidney fibrosis[J]. *Nature*, 2021, 589(7841): 281-286. DOI: 10.1038/s41586-020-2941-1.
- [3] XU C, HONG Q, ZHUANG K, et al. Regulation of pericyte metabolic reprogramming restricts the AKI to CKD transition[J]. *Metabolism*, 2023, 145: 155592. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155592.
- [4] SUN X, XIAO H, LI S, et al. Connexin32 ameliorates epithelial-to-mesenchymal-transition in diabetic renal tubular via inhibiting NOX4[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 176: 106084. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106084.
- [5] 张小燕, 王若楠, 孙嘉星, 等. 内皮-间质转化在肾纤维化中的作用及机制研究进展[J]. *空军军医大学学报*, 2022, 43(3): 359-364. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2022.03.019.
ZHANG XY, WANG RN, SUN JX, et al. Research advances in roles and mechanisms of endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis[J]. *J Air Force Med Univ*, 2022, 43(3): 359-364. DOI: 10.13276/j.issn.2097-1656.2022.03.019.
- [6] 许钧, 金卫林, 李汛. 肝纤维化治疗的新视角: 靶向巨噬细胞代谢[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.
XU J, JIN WL, LI X. A new perspective in the treatment of liver fibrosis: targeting macrophage metabolism[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(4): 922-928. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.027.
- [7] 张倩倩, 周晓慧, 唐伦先. 巨噬细胞介导上皮间充质转化在纤维化疾病中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(1): 91-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.018.
ZHANG QQ, ZHOU XH, TANG LX. Roles of macrophage-mediated epithelial mesenchymal transdifferentiation in fibrotic diseases[J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30(1): 91-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.018.
- [8] 邓墨渊, 彭坤. 巨噬细胞及其特异性调控在生物材料纤维化形成中的作用[J]. *中国组织工程研究*, 2023, 27(25): 4085-4092.
DENG MY, PENG K. Role and regulation of macrophages in biomaterial-mediated fibrosis formation[J]. *Chin J Tissue Eng Res*, 2023, 27(25): 4085-4092.
- [9] VIERHOUT M, AYOUB A, NAIEL S, et al. Monocyte and macrophage derived myofibroblasts: is it fate? a review of the current evidence[J]. *Wound Repair Regen*, 2021, 29(4): 548-562. DOI: 10.1111/wrr.12946.
- [10] 陈晓彤, 梁静, 刘相富, 等. 慢性乙型肝炎患者外周单核

- 细胞衍生的巨噬细胞的极化状态与 HBV DNA 的相关性及其动态变化[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2022, 43(1): 86-95. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0.
- CHEN XT, LIANG J, LIU XF, et al. Correlation and dynamic changes between the polarization of monocyte-derived macrophages and HBV DNA in chronic hepatitis B[J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2022, 43(1): 86-95. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2022.0.
- [11] 王光川, LI XC. 天然免疫细胞的获得性免疫属性及其在移植排斥中的作用[J]. 中华消化外科杂志, 2022, 21(8): 1044-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220628-00376.
- WANG GC, LI XC. Features of acquired immune properties in innate immune cells and its roles in transplant rejection[J]. Chin J Dig Surg, 2022, 21(8): 1044-1049. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220628-00376.
- [12] YAO W, CHEN Y, LI Z, et al. Single cell RNA sequencing identifies a unique inflammatory macrophage subset as a druggable target for alleviating acute kidney injury[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(12): e2103675. DOI: 10.1002/advs.202103675.
- [13] TANG PM, NIKOLIC-PATERSON DJ, LAN HY. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(3): 144-158. DOI: 10.1038/s41581-019-0110-2.
- [14] CHEN H, LIU N, ZHUANG S. Macrophages in renal injury, repair, fibrosis following acute kidney injury and targeted therapy[J]. Front Immunol, 2022, 13: 934299. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934299.
- [15] 任滌非, 王於尘, 苗芸. 巨噬细胞在移植肾纤维化中的作用研究进展[J]. 器官移植, 2023, 14(5): 723-729. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023084.
- REN DF, WANG YC, MIAO Y. Research progress on the role of macrophages in renal allograft fibrosis[J]. Organ Transplant, 2023, 14(5): 723-729. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2023084.
- [16] HU X, XU Y, ZHANG Z, et al. TSC1 affects the process of renal ischemia-reperfusion injury by controlling macrophage polarization[J]. Front Immunol, 2021, 12: 637335. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637335.
- [17] CHEN M, MENON MC, WANG W, et al. HCK induces macrophage activation to promote renal inflammation and fibrosis via suppression of autophagy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4297. DOI: 10.1038/s41467-023-40086-3.
- [18] YUAN Y, SUN M, JIN Z, et al. Dapagliflozin ameliorates diabetic renal injury through suppressing the self-perpetuating cycle of inflammation mediated by HMGB1 feedback signaling in the kidney[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 943: 175560. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175560.
- [19] WEI H, CHEN L, LI Q, et al. CD137L-macrophage induce lymphatic endothelial cells autophagy to promote lymphangiogenesis in renal fibrosis[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(3): 1171-1187. DOI: 10.7150/ijbs.66781.
- [20] LU YP, WU HW, ZHU T, et al. Empagliflozin reduces kidney fibrosis and improves kidney function by alternative macrophage activation in rats with 5/6-nephrectomy[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113947. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113947.
- [21] NIKOLIC-PATERSON DJ, WANG S, LAN HY. Macrophages promote renal fibrosis through direct and indirect mechanisms[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2014, 4(1): 34-38. DOI: 10.1038/kisup.2014.7.
- [22] MENG XM, WANG S, HUANG XR, et al. Inflammatory macrophages can transdifferentiate into myofibroblasts during renal fibrosis[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(12): e2495. DOI: 10.1038/cddis.2016.402.
- [23] WANG YY, JIANG H, PAN J, et al. Macrophage-to-myofibroblast transition contributes to interstitial fibrosis in chronic renal allograft injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(7): 2053-2067. DOI: 10.1681/ASN.2016050573.
- [24] ZHANG CJ, LI H, XIONG YZ, et al. Chronic intermittent hypoxia induces renal fibrosis through MR activation[J]. Exp Gerontol, 2022, 163: 111780. DOI: 10.1016/j.exger.2022.111780.
- [25] BUCHTLER S, GRILL A, HOFMARKSRICHTER S, et al. Cellular origin and functional relevance of collagen I production in the kidney[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(7): 1859-1873. DOI: 10.1681/ASN.2018020138.
- [26] KRAMANN R, MACHADO F, WU H, et al. Parabiosis and single-cell RNA sequencing reveal a limited contribution of monocytes to myofibroblasts in kidney fibrosis[J]. JCI Insight, 2018, 3(9): e99561. DOI: 10.1172/jci.insight.99561.
- [27] WANG Y, LI Y, CHEN Z, et al. GSDMD-dependent neutrophil extracellular traps promote macrophage-to-myofibroblast transition and renal fibrosis in obstructive nephropathy[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(8): 693. DOI: 10.1038/s41419-022-05138-4.
- [28] LI X, WU J, ZHU S, et al. Intragraft immune cells: accomplices or antagonists of recipient-derived macrophages in allograft fibrosis?[J]. Cell Mol Life Sci,

- 2023, 80(7): 195. DOI: 10.1007/s00018-023-04846-0.
- [29] FENG Y, GUO F, XIA Z, et al. Inhibition of fatty acid-binding protein 4 attenuated kidney fibrosis by mediating macrophage-to-myofibroblast transition[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 566535. DOI: 10.3389/fimmu.2020.566535.
- [30] TORRES Á, MUÑOZ K, NAHUELPAÁN Y, et al. Intraglomerular monocyte/macrophage infiltration and macrophage-myofibroblast transition during diabetic nephropathy is regulated by the A_{2B} adenosine receptor[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1051. DOI: 10.3390/cells9041051.
- [31] LIU H, GUAN Q, ZHAO P, et al. TGF- β -induced CCR8 promoted macrophage transdifferentiation into myofibroblast-like cells[J]. *Exp Lung Res*, 2022, 48(2): 86-99. DOI: 10.1080/01902148.2022.2055227.
- [32] TANG PC, CHUNG JY, XUE VW, et al. Smad3 promotes cancer-associated fibroblasts generation via macrophage-myofibroblast transition[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(1): e2101235. DOI: 10.1002/advs.202101235.
- [33] 王东, 吴永贵, 齐向明. 高糖环境下肾小管上皮细胞来源外泌体诱导巨噬细胞向肌成纤维细胞转化[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(6): 847-854. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.06.002.
- WANG D, WU YG, QI XM. Exosomes from high glucose-treated renal tubular epithelial cells induce macrophage-to-myofibroblast transformation[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57(6): 847-854. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.06.002.
- [34] LEBLEU VS, TADURI G, O'CONNELL J, et al. Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(8): 1047-1053. DOI: 10.1038/nm.3218.
- [35] ZHANG F, WANG H, WANG X, et al. TGF- β induces M2-like macrophage polarization via SNAIL-mediated suppression of a pro-inflammatory phenotype[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(32): 52294-52306. DOI: 10.18632/oncotarget.10561.
- [36] WEI J, XU Z, YAN X. The role of the macrophage-to-myofibroblast transition in renal fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 934377. DOI: 10.3389/fimmu.2022.934377.
- [37] WANG S, MENG XM, NG YY, et al. TGF- β /Smad3 signalling regulates the transition of bone marrow-derived macrophages into myofibroblasts during tissue fibrosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(8): 8809-8822. DOI: 10.18632/oncotarget.6604.
- [38] ALWANIAN WM, VLAJIC K, BIE W, et al. Protein tyrosine kinase 6 regulates activation of Src kinase[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(11): 102584. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102584.
- [39] KOUTRAS N, MORFOS V, KONNARIS K, et al. Integrated signaling and transcriptome analysis reveals Src family kinase individualities and novel pathways controlled by their constitutive activity[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1224520. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1224520.
- [40] WANG J, ZHUANG S. Src family kinases in chronic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(3): F721-F728. DOI: 10.1152/ajprenal.00141.2017.
- [41] TANG PM, ZHOU S, LI CJ, et al. The proto-oncogene tyrosine protein kinase Src is essential for macrophage-myofibroblast transition during renal scarring[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 173-187. DOI: 10.1016/j.kint.2017.07.026.
- [42] TANG PM, ZHANG YY, XIAO J, et al. Neural transcription factor Pou4f1 promotes renal fibrosis via macrophage-myofibroblast transition[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(34): 20741-20752. DOI: 10.1073/pnas.1917663117.
- [43] CHEN J, TANG Y, ZHONG Y, et al. P2Y₁₂ inhibitor clopidogrel inhibits renal fibrosis by blocking macrophage-to-myofibroblast transition[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(9): 3017-3033. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.06.019.

(收稿日期: 2023-09-26)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)