



宋恩, 男, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 昆明医科大学第一附属医院运动医学科医疗组长, 主要从事脊柱创伤及退行性疾病的脊柱微创手术治疗, 肩、膝关节病损的微创关节镜手术治疗。欧洲神经及脊柱外科协会 (EANS) 会员; 国际神经内镜联盟 (IFNE) 会员; 英国体育与运动医学学会杂志 (BJSM) 青年编委; 中国医师协会骨科医师分会脊柱微创修复与重建学组委员; 中国康复医学会骨伤康复专业委员会脊柱疼痛学组副主任委员; 中国中西医结合骨伤科学会脊柱微创专家委员会委员; 中国中西医结合骨伤科学会椎间盘退变与修复专家委员会委员; 中国西部运动医学关节镜联盟会委员; 云南省医学会运动医疗分会委员。荣获首届 QCC 国际大赛金奖。云南省“兴滇英才”

青年人才、云南省医学“后备人才”。主持国家自然科学基金项目 1 项, 云南省应用基础研究计划面上项目 1 项, 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金 1 项, 发表论文 9 篇, 主编专著 1 本, 参编专著 2 本, 执笔全国专家共识 1 篇, 授权实用性新型专利 4 项。

巨噬细胞极化在部分血栓性疾病中的作用

申屠昊鹏, 杨菁, 葛卫清, 周涛, 宋恩

(昆明医科大学第一附属医院运动医学科, 云南昆明 650032)

[摘要] 血栓性疾病是指因血液在血管内异常凝固形成血栓, 从而引起一系列临床症状的疾病总称, 包括下肢深静脉血栓形成、脑卒中、动脉粥样硬化、糖尿病等疾病。血栓形成是一个复杂的、循序渐进的过程, 大致可概括为血管内皮损伤暴露、内源性凝血系统启动、血小板黏附聚集、纤维蛋白网生成、血细胞淤积等过程。在此过程中, 巨噬细胞发挥了重要作用。它们通过参与局部的炎症反应, 调控血栓的形成和消退。巨噬细胞极化是近年来的研究热点, 它主要指巨噬细胞在不同环境刺激下发生形态和功能上的变化。巨噬细胞极化可分为经典型 (M1 型)、替代型 (M2 型) 以及一些特殊的极化状态。巨噬细胞极化状态的转变在免疫应答、病原体感染、肿瘤免疫和自身免疫等过程中具有重要作用。综述巨噬细胞极化在血栓性疾病中的调控关系, 为血栓性疾病的治疗提供新的方向。

[关键词] 血栓性疾病; 深静脉血栓; 巨噬细胞; 巨噬细胞极化

[中图分类号] R364.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2025)01-0001-08

The Role of Macrophage Polarization in Thrombotic Diseases

SHENTU Haopeng, YANG Jing, GE Weiqing, ZHOU Tao, SONG En

(Department of Sports Medicine, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Thrombotic diseases refer to a group of conditions characterized by abnormal blood coagulation within blood vessels, leading to the formation of blood clots and a series of clinical symptoms. This includes diseases such as deep vein thrombosis in the lower extremities, stroke, atherosclerosis, and diabetes. Thrombosis is a complex, progressive process that can be broadly summarized as the exposure of vascular endothelial damage, activation of the intrinsic coagulation system, platelet adhesion and aggregation, fibrin network formation, blood cell stasis. Macrophages play an important role in this process. They are involved in local inflammatory responses,

[收稿日期] 2024-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金(82160101)

[作者简介] 申屠昊鹏(1996~), 男, 浙江东阳人, 在读硕士研究生, 主要从事血栓疾病临床及研究工作。

[通信作者] 宋恩, E-mail: 641634233@qq.com

regulating both the formation and resolution of thrombi. Macrophage polarization is a hot research topic in recent years, which mainly refers to the morphological and functional changes of macrophages in response different environmental stimuli. Macrophage polarization can be classified into classical (M1) and alternative (M2) types, as well as several specialized polarization states. The transition of macrophage polarization states plays an important role in immune responses, pathogen infections, tumor immunity, and autoimmune processes. This review discusses the regulatory relationship of macrophage polarization in thrombotic diseases, providing new directions for the treatment of these conditions.

[**Key words**] Thrombotic diseases; Deep vein thrombosis; Macrophages; Macrophage polarization

血栓性疾病多见于创伤, 骨科术后, 饮食结构改变和先天等因素, 其引起的后果给人们带来巨大的健康危害, 如常见的脑卒中、深静脉血栓、冠状动脉粥样硬化等。近年来研究^[1]表明, 血栓性疾病每年可导致 1000 余万人死亡, 占全年因各病因死亡人口的 20% 以上。血栓性疾病分类方法较多, 常见的分类方法是根据血栓形成部位可分为: (1) 动脉血栓性疾病: 栓塞常见于冠状动脉(如心肌梗死)、脑动脉(如脑卒中)、肾动脉、肠系膜上动脉及下肢动脉等; (2) 静脉血栓性疾病: 如静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)、下肢深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)和肺血栓栓塞(pulmonary thromboembolism, PTE)等; (3) 毛细血管及微血栓性疾病: 这些血栓通常发生在微循环的毛细血管中, 也称透明血栓, 主要由纤维蛋白构成, 又称为纤维素性血栓。另外, 也可根据疾病性质分为血栓栓塞性疾病和血栓性疾病并发症, 前者主要强调血栓本身导致的病理生理改变, 后者主要是因血栓生成后造成的并发症, 如血栓后综合征、肺动脉高压等一系列后果。此外, 还有如糖尿病周围血管病变、癌栓等病理状态也归为血栓性疾病的范畴。血栓性疾病的关键病理生理变化是炎症反应。以巨噬细胞主导的炎症反应常伴随其它炎性物质的变化。在特定不同刺激下, 巨噬细胞可极化为不同分型(主要为 M1 型与 M2 型巨噬细胞), 从而影响炎症的结局和其它炎性因子释放, 发挥调控炎症的作用。M1 型巨噬细胞主要表现为促炎, 细胞毒性和促进血栓生成等作用。M2 型巨噬细胞则在抗炎, 组织修复, 促血栓消退等方面发挥功能。因此, M1/2 型巨噬细胞的平衡对血栓性疾病的发展至关重要。现将近年来有关巨噬细胞极化在部分血栓性疾病中的作用综述如下。

1 血栓性疾病与炎症免疫

典型的血栓性疾病如 DVT、动脉粥样硬化、冠心病等, 其病理过程实际上是一个复杂的慢性炎症过程, 由各种炎症因子与免疫因子参与。在

动脉粥样硬化的过程中, 血小板被激活, 中性粒细胞可分泌异二聚物髓系相关蛋白 8/14(myeloid-related protein 8/14, MRP8/14), 通过 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)/NF- κ B 通路使中性粒细胞粘附至靶位。该过程中 D-二聚体、IL-6、CRP 等炎性因子的表达都增加, 并在过程中发挥了重要作用^[2-3]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthases, eNOS)与一氧化氮构成的抗凝系统在血栓形成中也发挥重要作用。由 eNOS 介导的 NO 生成可抑制血小板活化与粘附, 血管内皮细胞在静息和激活状态下表达 NO, 起到抗栓和溶栓的作用^[4]。关节镜术后会使 DVT 易感性增加, 可能与 eNOS 突变有关, T 基因突变使 eNOS 蛋白功能降低, 从而导致 DVT 的发生^[5]。DVT 中的血栓形成实际上是抗凝和促凝系统失衡的结果, 炎症因子在这两个系统中都发挥作用。例如, 内毒素、选择素家族、IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 正向调节组织因子(tissue factor, TF)的表达, 而 IL-2, 4, 10 则参与抗凝过程来调控血栓^[6]。单核-巨噬细胞系统在炎症过程中发挥重要作用。在血栓初期, 巨噬细胞分泌蛋白水解酶及金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等物质, 促使细胞外基质溶解, 从而促进内皮细胞增殖活化和血管化。该作用在缺血缺氧条件中尤其明显, 在 IL-1 β 、IL-8、TNF- α 等因子作用下, 对血管发生和组织修复具有重要意义^[7]。此外, 除了巨噬细胞, 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)以及巨噬细胞炎性蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)在血栓形成到消退的全程中都发挥功能。研究表明^[8], MCP-1 和 MIP- α 在大鼠注射 rh G-CSF 后, 表达增加且与血栓消退程度正相关。

1.1 巨噬细胞的生理功能概述

巨噬细胞是存在于人体各腔隙中的一组不同细胞的统称, 根据发生起源(胚胎与成人骨髓来源的细胞)的不同可分为 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞。巨噬细胞因分布位置及具体功能的不同, 存在不同的别名, 如神经系统中的小胶质细胞、骨组织

中的破骨细胞、肝脏组织中的枯否氏细胞等, 亦可称为巨噬细胞的多样性^[9]。巨噬细胞的经典适应性反应过程包括耐受、启动和广泛的激活状态。这个过程起始阶段表现为某些刺激下巨噬细胞的抗性增强, 部分实验^[10]表明巨噬细胞经细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)活化后可表现为对稍大剂量相同试剂的无反应, 即出现耐受。但依然保留了 IL-10 和辅助型 T 细胞 2(T helper 2 cell, Th2)或 T 淋巴细胞调节细胞(regulatory T cells, Treg)的产生。耐受性的价值在于限制了炎症引起的组织损伤并可以维持更长时间的微生物接触。巨噬细胞适应性是慢性炎症、深静脉血栓、动脉粥样硬化、肿瘤等多种疾病的重要组成部分。尤其在 DVT 中, 巨噬细胞介导为主的炎症反应可促进血液高凝, 血栓形成过程中起促炎作用的还包括一些静脉血栓形成的中间产物和生物活性因子。有研究通过放射性同位素标记血液中的白细胞, 并检测静脉血栓有形成时, 发现血栓形成过程中可募集血液中的白细胞至血栓形成的部分并参与血栓的形成^[11], 同样说明 DVT 形成过程中炎症反应是其中一个重要环节。

1.2 巨噬细胞极化相关部分主要通路

巨噬细胞根据在不同环境下接受特定刺激所体现出的不同功能分为经典型(M1 型)、替代型(M2 型)以及一些特殊的极化状态。M1 型巨噬细胞主要促进炎症发生, 通过介导 Th1 细胞以启动相关免疫应答, 对血栓的形成具有正向调控作用。

M2 型则主要由 Th2 细胞参与, 主要功能体现在抗纤维蛋白溶解、肿瘤生成发展、抗炎反应的病理过程中^[12]。不同信号通路可以刺激不同信号蛋白生成而影响巨噬细胞极化的不同结局, 现主要有 JAK/STAT 通路、NF- κ B 相关通路、TGF- β /Smad3 通路等通路与巨噬细胞极化结局相关。巨噬细胞极化的部分参与物质见图 1。

1.2.1 JAK/STAT 通路 JAK/STAT 通路主要由信号转导与转录激活蛋白(STAT 蛋白)介导。Janus 激酶(janus kinase, JAK)是一类非受体酪氨酸激酶家族, 已发现 4 个成员, 即 Jak1、Jak2、Jak3 和 Tyk2。它们与细胞因子受体结合后, JAKs 被激活并磷酸化受体上的酪氨酸残基。这些磷酸化的酪氨酸残基成为 STAT 蛋白或其他具有 SH2 结构域的蛋白质的锚定位点。磷酸化的 STAT 蛋白从受体上解离下来, 并通过各自的 SH2 结构域结合形成同源或异源二聚体。这些二聚体随后转位到细胞核内, 与特定基因的调控序列结合并调控巨噬细胞极化的过程。有学者^[13]通过细胞因子信号抑制因子 1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1) RNA 转染实验, 验证了 SOCS1 表达的下调可通过 JAK1/STAT1 通路, 使 M1 型巨噬细胞增加。

1.2.2 NF- κ B 相关通路 NF- κ B 是炎症反应中的关键调节因子, 参与多种炎症介质(如 TNF- α 、IL-1 β 等)的产生和释放。它是一种由 Rel 蛋白家族成员组成的二聚体转录因子。Rel 蛋白家族包括 p50(也称为 NF- κ B1)、p52(也称为 NF- κ B2)、

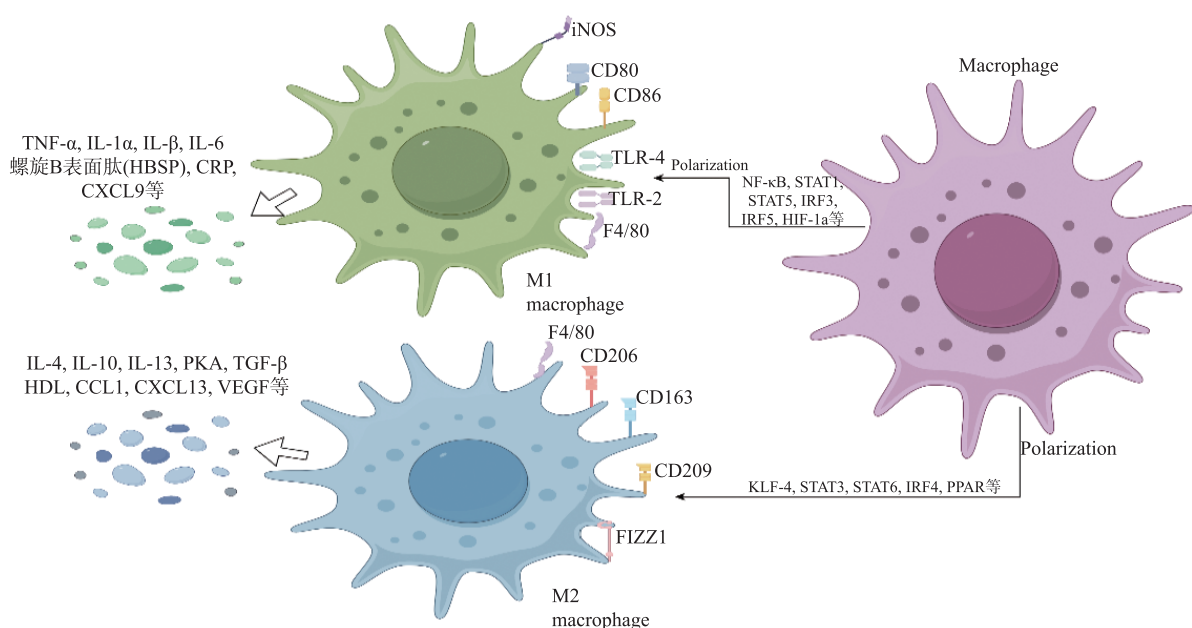


图 1 参与巨噬细胞极化部分物质流程图

Fig. 1 Flowchart of the involvement of substances in macrophage polarization

RelA(也称为p65)、RelB和c-Rel。这些蛋白通常以无活性的形式存在于细胞质中,与抑制蛋白I κ B(inhibitor of κ B)结合。TLR4/NF- κ B是研究巨噬细胞极化调控过程的经典通路^[14]。TLR是一类重要的识别受体,可在感染的过程中出现表达增加,可能与内毒素通过TLR4/NF- κ B通路导致发热有关。此外,该通路还与急性肺损伤有关,研究验证下调TLR4后可降低LPS诱导的TLR4/NF- κ B通路表达下降,从而延缓病理过程^[15]。Kruppel样因子家族(kruppel-like factor, KLFs)中的KLF-6可通过该通路促进M1极化并抑制M2^[16]。机体发生损伤时,M1型巨噬细胞分泌如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6等致炎因子,同时激活M2型巨噬细胞增殖转化,通过表达CD206起到抗炎与修复的作用。该信号通路亦作为抗炎过程中的经典通路,NF- κ B可诱导相关细胞因子的表达,促使巨噬细胞向M1亚型极化。因此,巨噬细胞极化结局受到NF- κ B信号通路激活态或抑制态的明显影响^[17-19]。

1.2.3 TGF- β /Smad3 通路 TGF- β /Smad3通路在炎症反应过程发挥着至关重要的作用,尤其是在抗炎、血管功能性调节、适应性免疫耐受加强、免疫清除等与巨噬细胞相关的生物学功能中^[20]。转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β)是一种多功能的细胞因子,参与调节细胞的生长、分化、凋亡以及免疫应答等多种生物学过程。TGF- β 能够影响巨噬细胞的功能,如通过抑制促炎细胞因子的产生和增强抗炎细胞因子的表达,从而调节免疫应答的强度和方向。这种调节作用在维持免疫稳态、促进组织修复以及防止过度炎症反应等方面具有重要意义^[21]。Smad3是TGF- β 信号通路中的一个关键分子,属于Smad蛋白家族。Smad蛋白是TGF- β 超家族成员在细胞内传递信号的重要介质。当TGF- β 与细胞膜上的受体结合后,会激活Smad蛋白,进而将信号从细胞膜传递到细胞核内,影响靶基因的表达。在巨噬细胞中,Smad3是TGF- β 信号通路的主要执行者之一,它参与调节巨噬细胞的功能和分化^[22]。一些实验已验证该通路在抗炎方面的作用。血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)可作为血管内皮细胞的活化与否的观察指标^[23]。在使用特异性Smad3磷酸化抑制剂SIS3抑制其磷酸化后^[24],血管内皮细胞中的VCAM-1、ICAM-1表达增加。

其机制可能与激活的Smad3与核内转录因子c-Jun结合,抑制激活蛋白(activator protein 1, AP-1)的功能有关^[25]。

此外,TGF- β /Smad3通路还与NF- κ B、STAT等信号通路存在交叉作用,共同调节巨噬细胞的功能和分化,以此调节免疫应答和炎症反应。其具体机制与过程较为复杂,目前尚不明确。有关M1/M2型巨噬细胞的极化调控通路,研究较为深入的还有磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt信号通路、Notch信号通路等分别促进了巨噬细胞向M2型、M1型极化^[26]。不同通路导致的极化结局可影响疾病的发生发展趋势,因此探究出具体通路的过程对疾病防治具有重要意义。

2 巨噬细胞极化与血栓

2.1 血栓形成过程中的炎症反应

以DVT为例,血栓形成的过程中涉及机体多个系统、内源性及外源性多种因素参与,与静脉内皮细胞活化、血小板聚集、炎症因子相互作用及凝血/抗凝系统的失衡有关。总体而言,主流观点认为血栓形成离不开Virchow三要素,即血液高凝、血管内皮细胞破坏、血液流速减慢。对于血栓的研究已不局限于病理生理学阶段,而是深入至分子细胞学和遗传学层面。静脉内皮细胞活化是导致DVT形成的关键性因素之一,静息状态下的内皮细胞有抗血栓形成的功能,其可生成多种抗凝血物质如NO、前列环素(prostaglandin, PG)等,维持着血管内外的稳态。若发生应激或内皮损伤则可导致内皮细胞活化,进而导致一系列的瀑布反应,其中便包括血栓形成^[27]。一些促炎因子如TNF- α 可激活内皮细胞,活化后可刺激下游表达P-选择素、E-选择素、VCAM-1、ICAM-1等,前两者参与了白细胞的滚动,后两者则与内皮细胞迁移运动相关,这对血栓的稳定和移动有重要作用^[28]。目前已知有血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)及内皮型蛋白C受体(endothelial protein C receptor, EPCR)等抗凝血蛋白表达^[29]。白细胞可释放如IL-1 β 、TNF- α 等因子通过NF- κ B相关通路调控TM和EPCR,使之表达下降来促进血栓形成^[30]。Thrombin、ERCP、TM之间的相互作用可激活蛋白C抗凝途径,从而抑制凝血级联反应中重要的凝血因子Va和VIIIa发挥抗凝血作用。因此血栓形成微环境的改变可导致静脉内皮细胞的损伤及功能障碍,分泌促凝血物质入血。

深静脉血栓形成涉及多系统、多因子、多过程, 且与凝血和抗凝系统失平衡有关。

2.2 血栓性疾病中 M1/M2 型巨噬细胞的变化

血管内皮细胞活化是血栓形成或血栓性疾病发生的始动因素, 通常伴随着各种炎症反应。炎症反应期间, 巨噬细胞可在促炎和抗炎的过程中发挥作用^[31]。M1 型巨噬细胞主要通过糖酵解作用促进组织破坏并分泌促炎因子, 包括高水平的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ^[32]。M1 型巨噬细胞同时表达包括 NF- κ B 和 STAT-1 在内的相关促炎因子。具有脂肪酸氧化依赖表型和抗炎特性的 M2 型巨噬细胞在细胞因子 IL-4 和 IL-13 的作用下发生极化, 分泌 IL-1 受体激动剂、IL-10 和胶原等抗炎因子。M2 巨噬细胞的特征是表达 CD206、甘露糖受体 1、抵抗素样- β 和高水平的精氨酸酶-1^[33]。在血栓中, 巨噬细胞极化被认为是一个动态过程, M1/M2 型巨噬细胞的分布会随着周围环境的改变而改变^[34]。

KLF-4 已验证对粥样硬化的发展具有抑制作用。在缺少 KLF-4 的条件下, 可诱导 M1 型巨噬细胞极化以及泡沫细胞的生成, 其过程可能与 ox-LDL 上调了 TLR4, 促使 NF- κ B 激活有关, 其它因子是否有类似作用则需要后续的研究^[35]。最近的研究^[36]表明, 激活的 M1 型巨噬细胞通过上调糖酵解水平或戊糖-磷酸途径转向合成代谢, 而 M2 型巨噬细胞则通过氧化磷酸化和脂肪酸氧化来促进代谢, NO 作为一种抗凝物质可以通过阻断氧化磷酸化过程而阻止 M1 巨噬细胞向 M2 型极化。在高血脂、高血糖、缺氧的条件下, 巨噬细胞会向 M1 型极化, 这将促进炎症的发展^[37-40]。目前还尚未知巨噬细胞的代谢水平与血栓发展或 M1/M2 巨噬细胞的分布有何影响, 有待进一步考证。巨噬细胞极化影响血栓形成的具体分子机制, 目前尚不清楚。主要是通过其作为炎症和凝血级联反应的一部分, 并且充当在组织重塑和血管生成过程中的重要角色。此外, 中性粒细胞通过释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)参与 DVT 的形成。NETs 由 DNA、组蛋白和多种蛋白酶组成, 能够提供血小板和红细胞粘附的支架, 促进凝血级联反应。巨噬细胞通过与 NETs 的相互作用, 进一步激活凝血途径, 加剧血栓形成^[41]。在血栓初期, 内皮细胞激活的过程中, 巨噬细胞可能通过分泌 TNF- α 和 IL-1 β 等细胞因子, 进一步激活内皮细胞, 促进 DVT 的发展^[42]。

缺血性脑卒中是一类特殊的血栓性疾病, 脑局部缺血和再灌注损伤带来的结局不可忽视。脑小胶质细胞由于同表达 CD11、F4/80 且生物学活性与血源性巨噬细胞相似, 被研究者们认为是同组细胞^[43]。M1 型小胶质细胞/巨噬细胞通过激活 CD16、TNF- α 加速脑白质损伤和促炎作用, M2 则分泌 CD206、IL-10 等抗炎因子促进脑白质的修复^[43]。乳脂球-表皮生长因子 VIII(milk fat globule-EGF factor 8, MFGE8)的调低促使 M1 型小胶质细胞/巨噬细胞极化, 继而抑制抗炎作用造成脑缺血损伤^[44], 其机制可能与 PI3K/Akt 通路有关。此外, 单核细胞/巨噬细胞系统中干扰素调节因子(interferon regulatory factor 8, IRF8)的调低则可以调控其分化为 M2 型巨噬细胞, 有研究^[45]检测了 IRF8 mRNA 的表达水平, 发现与脑卒中后患者发生的认知障碍相关。这对卒中后认知障碍治疗方案的参考具有新的意义。

糖尿病因血管内高糖及血液淤积而产生微血栓也归为血栓性疾病, 其慢性炎症亦为重要基础。M1 型巨噬细胞分泌的 IL-6、TNF- α 可进一步导致胰岛素抵抗。M2 型巨噬细胞则通过释放 Wnt 配体, 激活 Wnt 通路, 参与 β 细胞的再生^[37]。如何将巨噬细胞由促炎的 M1 型往抗炎的 M2 型转变将是今后糖尿病治疗思考的新方向。部分疾病巨噬细胞调控及相关通路见表 1。

3 小结

除上述提到的疾病外, 巨噬细胞极化在其他各种疾病中发挥着重要作用, 如急性肺损伤、结节病、癌症和感染疾病等^[46]。当前, 巨噬细胞研究的热点方向主要包括巨噬细胞极化与功能调控, 巨噬细胞与微环境相互作用以及巨噬细胞在疾病诊断和治疗中的应用。从治疗方面来看, 大致可分为药物治疗、细胞治疗、基因治疗、生物制剂治疗和物理治疗等方式。目前临床上最常见的方式依然是药物治疗, 例如他汀类药物、抗炎药物(如 IL-10 激动剂)、免疫调节剂(如干扰素)等, 或是针对特定信号通路如 JAK/STAT、PI3K/Akt、NF- κ B 等的抑制剂或激动剂, 都用来调节巨噬细胞的极化状态^[47], 从而达到治疗目的。一些物质如催产素、肌氨酸则通过降低 IL-1、IL-6 的表达或敏感性, 来抑制下游的炎症反应^[48], 达到治疗炎症性肠病的作用。使用单克隆抗体靶向特定的细胞表面分子或细胞因子, 如 TNF- α 、IL-

表 1 部分疾病巨噬细胞调控及相关通路

Tab. 1 Regulation of macrophages and related pathways in certain diseases

| 疾病 | 相关通路 | 巨噬细胞调控 |
|--------|--|---|
| 动脉粥样硬化 | NF- κ B 相关通路, Notch 信号通路, PI3K/Akt 通路, KLF-4-Ch25h/LXR 通路, STAT 相关通路等 | M1: LPS, IFN- γ , 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF), C反应蛋白CRP, 螺旋 B 表面肽(HBSP) ^(*) 等 M2: IL-4、10、13, 蛋白激酶A(PKA), 高密度脂蛋白(HDL), HBSP, KLF-4 等 |
| 高血压 | STAT 相关通路, TLR4/NF- κ B 通路等 | M1: 骨桥蛋白(*), 缺氧诱导因子-1(HIF-1), 血红素加氧酶(HO) ^(*) 等 M2: A 型清道夫受体(SR-A)、血管紧张素II(AngII)、骨桥蛋白、HO 等 |
| 糖尿病 | JNK 通路, STAT 相关通路, miR-330-5p/Tim-3 通路, Wnt 信号通路等 | M1: TNF- α , IL-6 NO, MiR-657, MCP-1, 活性维生素D ^(*) 等 M2: miR-330-5p 等 |
| 肿瘤或癌症 | AMPK 相关通路, Wnt/ β -catenin 信号通路, IL-6/STAT3 通路等 | M1: IFN- γ , 胎盘生长因子(PLGF), 铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)甘露糖敏感血凝菌毛株(PA-MSHA)等 M2: Wnt 配体, miR-21-5p, lncRNA cox-2 ^(*) 等 |

(*)为负向调控,未特别说明即为正向调控。

6 等,来调节巨噬细胞的极化和功能。某种可生物降解的 AFG/GeIMA 水凝胶能吸附促炎细胞因子,可显著减轻炎症反应,并通过抑制 NF- κ B 信号通路下调促炎细胞因子的表达,促进巨噬细胞向 M2 表型极化,这在 I 型糖尿病大鼠和自发性 II 型糖尿病小鼠模型得到了印证^[49]。因此,这是一种很有前景的治疗慢性糖尿病创口的生物材料,有望在治疗糖尿病足的领域得到应用。其他如利用病毒载体或纳米粒子递送系统,将特定的 miRNA 或 siRNA 导入巨噬细胞,以调节其极化的基因疗法在临床阶段开展尚存困难。血栓性疾病(尤其是 DVT)作为运动医学科和骨科常见的术后并发症,需引起足够重视。通过深入了解巨噬细胞极化的分子机制和信号通路,有望为调节巨噬细胞功能提供新的靶点,为治疗提供新的思路和方法。

[参考文献]

- [1] Kadri A N, Alrawashdeh R, Soufi M K, et al. Mechanical support in high-risk pulmonary embolism: Review article[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2024, 13(9): 2468.
- [2] Liang X, Xiu C, Liu M, et al. Platelet-neutrophil interaction aggravates vascular inflammation and promotes the progression of atherosclerosis by activating the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2019, 120(4): 5612-5619.
- [3] 傲然·马合沙提, 哈力·哈布力汗, 杨毅, 等. D-二聚体联合其他指标检测对脊柱退行性变术后下肢深静脉血栓形成的预测价值[J]. *实用骨科杂志*, 2021, 27(9): 774-778.
- [4] Taylor J B, Malone-Povolny M J, Merricks E P, et al. Mechanisms of foreign body response mitigation by nitric oxide release[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(19): 11635.
- [5] Zhi L, Feng W, Liang J, et al. The effect of common variants in SLC44A2 on the contribution to the risk of deep vein thrombosis after orthopedic surgery[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 28(3): 293-303.
- [6] Poredoš P, Spirkoska A, Ježovnik M K. In patients with superficial vein thrombosis the inflammatory response is increased and related to the recanalization rate[J]. *Archives of Medical Science: AMS*, 2019, 15(2): 393-401.
- [7] Yao Y, Li J, Zhou Y, et al. Macrophage/microglia polarization for the treatment of diabetic retinopathy[J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1276225.
- [8] Chen Y K, Jiang X M, Gong J P. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor enhanced the resolution of venous thrombi[J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2008, 47(5): 1058-1065.
- [9] Link V M, Duttke S H, Chun H B, et al. Analysis of genetically diverse macrophages reveals local and domain-wide mechanisms that control transcription factor binding and function[J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1796-1809. e17.
- [10] 吴嘉麒, 刘鑫, 王宁, 等. 抑制内质网钙离子释放在诱导巨噬细胞自噬及逆转 LPS 耐受中的作用[J]. *免疫学杂志*, 2020, (1): 11-16.
- [11] Charkes N D, Dugan M A, Malmud L S, et al. Letter: Labeled leucocytes in thrombi[J]. *Lancet (London, Eng-*

- land), 1974, 2(7880): 600.
- [12] Huang M, Hu J, Chen Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor inhibits cervical cancer progression via regulating macrophage phenotype[J]. *Molecular Biology Reports*, 2024, 51(1): 654.
- [13] Zhao Y, Peng F, He J, et al. SOCS1 peptidomimetic alleviates glomerular inflammation in MsPGN by inhibiting macrophage M1 polarization[J]. *Inflammation*, 2023, 46(6): 2402–2414.
- [14] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2021, 78(4): 1233–1261.
- [15] 谢栩硕, 朱汉平, 卓超, 等. 柴胡颗粒对发热大鼠体温、M1/M2 型巨噬细胞极化及 TLR4/NF- κ B 蛋白的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(9): 2167–2172.
- [16] Kotlyarov S, Kotlyarova A. Participation of krüppel-like factors in atherogenesis[J]. *Metabolites*, 2023, 13(3): 448.
- [17] Li J, Wang R, Shi W, et al. Epigenetic regulation in radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2023, 99(3): 384–395.
- [18] Li T, Li L, Peng R, et al. Abrocitinib attenuates microglia-mediated neuroinflammation after traumatic brain injury via inhibiting the JAK1/STAT1/NF- κ B pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(22): 3588.
- [19] Zhang Q, Mao Z, Sun J. NF- κ B inhibitor, BAY11-7082, suppresses M2 tumor-associated macrophage induced EMT potential via miR-30a/NF- κ B/Snail signaling in bladder cancer cells[J]. *Gene*, 2019, 710: 91–97.
- [20] Chen J, Chang R. Association of TGF- β canonical signaling-related core genes with aortic aneurysms and aortic dissections[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 888563.
- [21] Wu W, Wang X, Yu X, et al. Smad3 signatures in renal inflammation and fibrosis[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2022, 18(7): 2795–2806.
- [22] Marty P, Chatelain B, Lihoreau T, et al. Halofuginone regulates keloid fibroblast fibrotic response to TGF- β induction[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 2021, 135: 111182.
- [23] Guha Ray A, Odum O P, Wiseman D, et al. The diverse roles of macrophages in metabolic inflammation and its resolution[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2023, 11: 1147434.
- [24] Eni-Aganga I, Lanaghan Z M, Ismail F, et al. KLF6 activates Sp1-mediated prolidase transcription during TGF- β 1 signaling[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2024, 300(2): 105605.
- [25] Wang Q, Ni S, Ling L, et al. Ginkgolide B blocks vascular remodeling after vascular injury via regulating Tgf β 1/Smad signaling pathway[J]. *Cardiovascular Therapeutics*, 2023, 2023: 8848808.
- [26] Gallenstein N, Tichy L, Weigand M A, et al. Notch signaling in acute inflammation and sepsis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(4): 3458.
- [27] Zhang Y, Liu J, Jia W, et al. AGEs/RAGE blockade down-regulates Endothelin-1 (ET-1), mitigating human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) injury in deep vein thrombosis (DVT)[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 1360–1368.
- [28] Hu F D, Miao Y, Yu B, et al. Analysis of immune cells and risk factors related to lower limb deep vein thrombosis in patients with cerebral infarction[J]. *American Journal of Clinical and Experimental Immunology*, 2024, 13(3): 133–139.
- [29] Gkana A, Papadopoulou A, Mermiri M, et al. Contemporary biomarkers in pulmonary embolism diagnosis: Moving beyond D-Dimers[J]. *Journal of Personalized Medicine*, 2022, 12(10): 1604.
- [30] Yao M, Fang C, Wang Z, et al. miR-328-3p targets TLR2 to ameliorate oxygen-glucose deprivation injury and neutrophil extracellular trap formation in HUVECs via inhibition of the NF- κ B signaling pathway[J]. *PloS One*, 2024, 19(2): e0299382.
- [31] Funes S C, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186–195.
- [32] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annual Review of Pathology*, 2020, 15: 123–147.
- [33] Barrett T J. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(1): 20–33.
- [34] Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis

- synovitis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 867260.
- [35] Bulut G B, Alencar G F, Owsiany K M, et al. KLF4 (kruppel-like factor 4)-dependent perivascular plasticity contributes to adipose tissue inflammation[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2021, 41(1): 284-301.
- [36] Taddeo J R, Wilson N, Kowal A, et al. PPAR α exacerbates salmonella typhimurium infection by modulating the immunometabolism and macrophage polarization[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2419567.
- [37] Shirai T, Nazarewicz R R, Wallis B B, et al. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease[J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 2016, 213(3): 337-354.
- [38] Aarup A, Pedersen T X, Junker N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α expression in macrophages promotes development of atherosclerosis[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [39] Bekkering S, van den Munckhof I, Nielen T, et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 228-236.
- [40] Tomas L, Edsfeldt A, Mollet I G, et al. Altered metabolism distinguishes high-risk from stable carotid atherosclerotic plaques[J]. *European Heart Journal*, 2018, 39(24): 2301-2310.
- [41] Yao M, Ma J, Wu D, et al. Neutrophil extracellular traps mediate deep vein thrombosis: From mechanism to therapy[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1198952.
- [42] Han Z, Liu Q, Li H, et al. The role of monocytes in thrombotic diseases: A review[J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2023, 10: 1113827.
- [43] 陈云飞. 人脂肪间充质干细胞来源的外泌体通过抑制小胶质细胞/巨噬细胞活化促进创伤性脑损伤大鼠神经功能的恢复[D]. 北京: 北京协和医学院, 2021.
- [44] 柳正, 王朝晖, 周春亭. MFG8 在缺血性脑损伤中表达及对巨噬细胞极化的调控作用[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, (10): 1065-1069.
- [45] Ototake Y, Yamaguchi Y, Asami M, et al. Downregulated IRF8 in monocytes and macrophages of patients with systemic sclerosis may aggravate the fibrotic phenotype[J]. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2021, 141(8): 1954-1963.
- [46] Chen X, Tang J, Shuai W, et al. Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Inflammation Research: Official Journal of the European Histamine Research Society*, 2020, 69(9): 883-895.
- [47] 马丽莎, 刘纪元, 何惠宇. 巨噬细胞极化通路及相关疾病的研究[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(3): 276-283.
- [48] Liu Y, Liu X, Hua W, et al. Berberine inhibits macrophage M1 polarization via AKT1/SOCS1/NF- κ B signaling pathway to protect against DSS-induced colitis[J]. *International Immunopharmacology*, 2018, 57: 121-131.
- [49] Zhou Z, Deng T, Tao M, et al. Snail-inspired AFG/GelMA hydrogel accelerates diabetic wound healing via inflammatory cytokines suppression and macrophage polarization[J]. *Biomaterials*, 2023, 299: 122141.