

巨噬细胞极化调控炎症反应的研究进展

彭毛东智

青海大学, 青海 西宁

收稿日期: 2022年6月19日; 录用日期: 2022年7月11日; 发布日期: 2022年7月22日

摘要

巨噬细胞由单核吞噬细胞分化而来, 在不同的组织部位可以分化成不同的表型、表现出不同的功能, 在炎症发展早期, 巨噬细胞通过经典途径分化成M1型, 从而分泌各种促炎细胞因子, 发挥创面抗感染的作用, 炎症后期分化成M2型, 分泌多种抗炎因子, 控制局部炎症, 从而影响创面愈合; 因此, 通过影响不同病理阶段巨噬细胞极化方向, 从而控制炎症反应, 达到治疗目的成为新的研究热点。

关键词

巨噬细胞, 极化, 调控, miRNA

Research Progress in the Regulation of Inflammatory Response by Macrophage Polarization

Maodongzhi Peng

Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 19th, 2022; accepted: Jul. 11th, 2022; published: Jul. 22nd, 2022

Abstract

Macrophages are derived from mononuclear phagocytes, can be divided into different phenotype in different tissue and show different functions. In the early development of inflammation, macrophages through classic way to differentiate into M1, and secrete a variety of proinflammatory cytokines, play to the role of the resistance to infection, and in the later development of inflammation it differentiates into M2 type, secretes a variety of anti-inflammatory factor to control local inflammation, thus affecting wound healing. Therefore, by influencing the polarization direction of macrophages at different pathological stages, so as to control the inflammatory response

and achieve the purpose of treatment has become a new research hotspot.

Keywords

Macrophage, Polarization, Control, miRNA

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

无论在人体内或体表的各种病理过程中,炎症反应过程是最为普遍的一种。无论是外界病原体的侵入导致局部组织、器官启动免疫系统引起炎症反应,或烧伤、电击、锐器等损伤导致急、慢性创面后细菌侵入。移植术后器官、异物的不耐受,无菌性的炎症反应等,均对局部愈合甚至全身正常生理状态造成不同的影响,尤其在严重烧伤后,过度活化的巨噬细胞大量释放炎性细胞因子,在炎症反应中起启动和调控作用,同时激活中性粒细胞,造成组织损伤和感染易感性增加,这与感染并发症和脏器功能衰竭有密切联系。因此,通过调节巨噬细胞极化可以有效的控制、减轻炎症反应,从而促进正常生理状态及组织微环境的恢复、减轻局部排异反应,加速创面愈合,最终帮助患者早日恢复健康。

2. 巨噬细胞的来源

对于炎症部位巨噬细胞的来源一直存在争议,部分学者认为是血液中的单核细胞在炎症区域外渗,有些则认为通过局部增殖。组织定居巨噬细胞(Tissue-resident macrophages, TRM)是人体内固有免疫细胞的重要成分,巨噬细胞在出生前就定居于各器官和组织,如肝脏中的库普弗细胞,神经组织中的小胶质细胞等,其主要通过局部增殖来进行自我更新和稳态维持[1] [2] [3] [4]。最新研究发现,组织中的巨噬细胞在没有受到病原体刺激时呈充盈状态,单核细胞不会向 TRM 分化,巨噬细胞依靠增殖完成自我更新。而发生炎症或者巨噬细胞被消耗的情况下,骨髓来源的单核细胞会被募集至各组织器官形成 TRM [5]。因此,当组织出现炎症或巨噬细胞缺如的情况下,以上 2 种来源的 TRM 共同存在于受损组织中[6]。

3. 巨噬细胞的功能

1) 巨噬细胞是机体固有免疫的重要组成部分,它能够吞噬、杀灭和清除外源性病原微生物、体内损伤、衰老以及凋亡的细胞[7]。2) 作为抗原呈递细胞并分泌各种细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、氧自由基和一氧化氮(NO)等参与免疫调节,介导特异性免疫应答。3) 参与创面愈合,当皮肤组织受到损伤时通过特异或非特异性免疫反应发挥抗感染、促进组织修复的作用。M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞比例失衡可以当作是肥胖、动脉粥样硬化,糖尿病足等许多疾病的病理标志,且巨噬细胞的分化类型与肿瘤疾病的预测、转移、预后也有一定联系[8]。

4. 巨噬细胞的极化

巨噬细胞极化是指成熟巨噬细胞在特殊因素诱导下出现表型和功能分化。主要分为 M1 型即经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophage)和 M2 型即选择性激活的巨噬细胞(alternatively activated

macrophage) [8] [9]。M1 型巨噬细胞细菌脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)或 1 型辅助 T (T helper type 1, Th1) 细胞因子 IFN- γ 及 TNF- α 识别诱导产生[10]。M2 型巨噬细胞由 Th2 细胞因子白介素-4/10/13 等诱导产生 [11]。

4.1. M1 型巨噬细胞功能

血液中的单核细胞通过微出血渗入创面[12]，之后分化为巨噬细胞。初期绝大多数巨噬细胞被激活为 M1 型，释放 IL-1、IL-6、IL-12、TNF- α 等促炎性细胞因子，趋化中性粒细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell)等免疫细胞至创面，调节细胞免疫应答促进创面愈合[13]。然而，伤后巨噬细胞释放大量的 TNF 是发生全身性炎症反应的重要原因，IL-1 虽然可以增强免疫应答的功能，但也能引起急性期反应和组织损伤。M1 型巨噬细胞释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)促进一氧化氮(nitric oxide, NO)的合成，加重组织损伤[14] [15] [16] [17] [18]。因此，炎症早期，M1 型巨噬细胞发挥清除坏死组织、凋亡细胞以及抗原提呈、抗感染等作用保护机体，但炎症后期，这种促炎作用也是影响创面愈合的关键因素。

4.2. M2 型巨噬细胞功能

炎症反应后期，M1 型巨噬细胞诱导为 M2 型。M2 型巨噬细胞通过分泌 IL-4、IL-10 和转化生长因子 β (Transforming growth factor, TGF- β)等抗炎介质抵抗炎症反应，促进组织修复。白介素受体拮抗剂(IL-1ra)可抑制白介素-1 的促炎作用；TGF- β 可以通过诱导调节性 T 细胞(Regulatory cells, Treg)的分化发挥抑制炎症反应的作用；IL-10 可以直接阻碍抗原提呈细胞的抗原信息传递，还能通过抑制合成白介素-12/23 影响 Th1 和 Th17 细胞的分化[19]。巨噬细胞由促炎向抗炎转变的极化现象是创面愈合由炎症期向增殖期转换的标志[20]。因此，M2 型巨噬细胞可以减轻局部炎症反应，改善局部组织微环境，促进创面修复。

M2 型巨噬细胞分类

M2 型巨噬细胞可分 M2a、M2b、M2c、M2d 等亚型，M2a 由 IL-4 和 IL-13 诱导极化[21]，参与炎症反应、过敏反应、杀灭寄生虫等。M2b 由免疫球蛋白复合物结合 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)激动剂诱导，参与免疫调控[22]，M2c 由 IL-10、TGF- β 以及糖皮质激素诱导，分泌抗炎细胞因子，参与组织修复和重建[21] [22]。M2d 由 TLR 与腺苷 A2a 受体激动剂协同诱导，可分泌血管内皮生长因子 A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGF-A)和 TGF- β 参与组织重建和发挥免疫抑制作用[21]，由此可见，如果在炎症反应后期，人为干预巨噬细胞分化成 M2 型巨噬细胞，则可以对抑制局部炎症反应，减少机能损耗和促进创面愈合有积极作用。

5. 巨噬细胞极化的调控通路

巨噬细胞极化的相关通路包括：非受体型酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription JAK/STAT)、干扰素调节因(interferon regulatory factor, IRF)、Notch、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)及 JNK 信号通路等(如图 1 所示)。

5.1. JAK/STAT 信号通路

LPS 诱导的 TLR4 通路激活 JAK2/STAT1 是巨噬细胞 M1 极化的重要途径[23]。TLRs 是 I 型跨膜受体，作用于核转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)，调节巨噬细胞的激活。TLRs 种类不同，

识别的信号分子也不一样。LPS 与巨噬细胞表面的 TLR4 结合, 通过作用于 NF- κ B 和干扰素调节因子 3 (IRF3), 促进 M1 型巨噬细胞极化[24]。NF- κ B 上有 p65 和 p50 两种亚基, TLR2 驱动 p65 亚基激活, 促进 M1 型极化。当 p50 亚基以同型二聚体形式激活时, 促进巨噬细胞发生 M2 型极化[25]。IFN- γ 与相应受体结合后, JAK1 和 JAK2 被激活, 进而导致 STAT1 活化, 使巨噬细胞向 M1 型发生极化[26]。

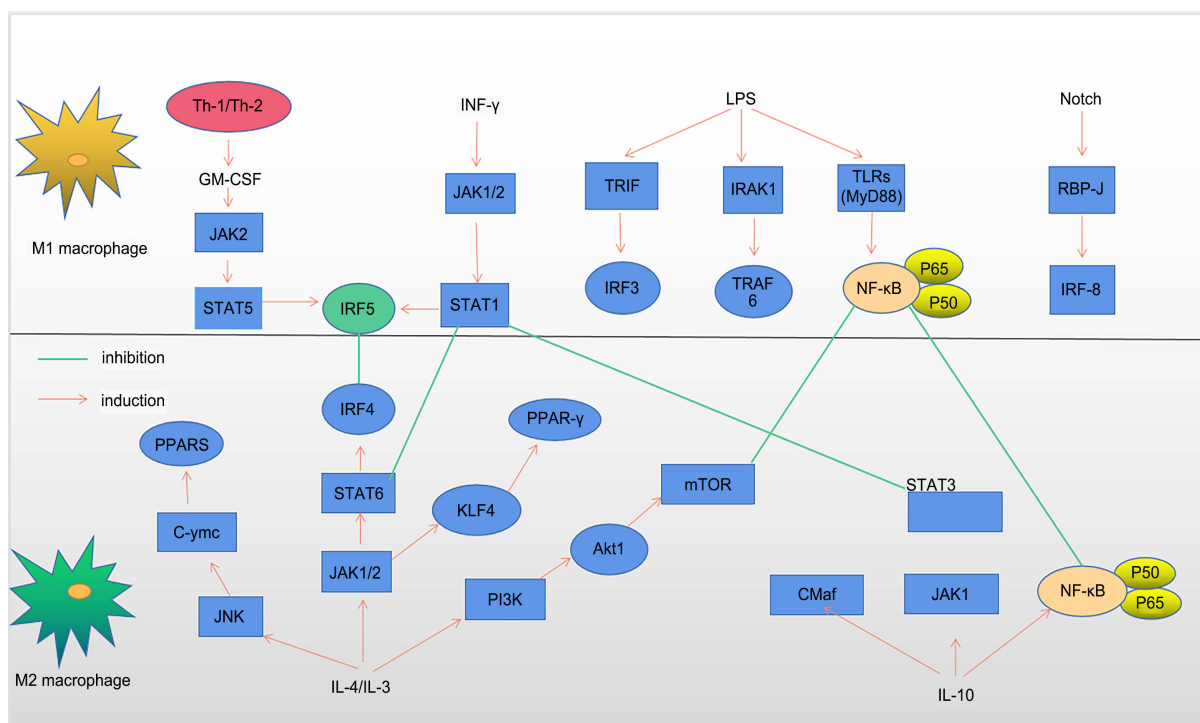


Figure 1. Related signaling pathways of macrophage polarization

图 1. 巨噬细胞极化相关信号通路图

STAT3 和 STAT6 激活巨噬细胞向 M2 表型极化, 与免疫抑制和肿瘤进展相关。IFN- α/β 抑制 STAT1 的磷酸化, 抑制巨噬细胞的 M1 型极化[27]。STAT6 下游的 Krueppel 样因子 4 通过抑制 NF- κ B/缺氧诱导因子-1 α 参与巨噬细胞 M2 极化[28]。IL-10 通过诱导 NF- κ B 上的 P-50 亚基二聚体促进 M2 极化[29]。IL-4 与细胞表面的受体 IL-4 受体结合后, 通过 JAK1 和 JAK2 激活 STAT6, 巨噬细胞发生 M2 型极化[30]。因此, STAT1 和 STAT3 或 STAT6 之间的平衡对巨噬细胞的极化有重要的调节作用。

5.2. IRF 信号通路

细菌脂多糖或 γ 干扰素可以促进 M1 型巨噬细胞的极化, 如敲除小鼠 IRF1/2 基因则可以抑制这种作用。IRF5 在既可以促进 M1 型巨噬细胞的极化也同时可以抑制 M2 型巨噬细胞的活化, 在小鼠体内, IRF6 通过抑制 PPAR- γ 参与 M2 型巨噬细胞极化的负向调控。IRF4 调节 IL-4 诱导的小鼠 M2 型巨噬细胞活化[31]。

5.3. Notch 信号通路

信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)可以促进巨噬细胞 M2 型极化, 而 Notch 激活抑制 SIRP α 的表达促进巨噬细胞 M1 极化[32], miR-148a-3p 介导 Notch 信号促进炎症细胞因子和 ROS 的产生进而促进巨噬细胞向 M1 表型极化[33]。

5.4. PI3K/Akt 信号通路

蛋白激酶 B(Akt)是 PI3K 最主要的效应蛋白。TLR4 激活 PI3K/Akt 途径, 激活的 PI3K I 型磷酸化磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸(PIP2)在质膜上生成磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸(PIP3), PIP3 激活 Akt 和雷帕霉素复合物(mechanistic target of rapamycin complex, mTORC) 2 的机制靶点, 促进 mTORC2 激活 Akt [28]。PI3K 或 Akt 激酶的激活可使 LPS 对巨噬细胞的刺激降低, 而 TLR 激活细胞中 PI3K 信号的非特异性化学抑制, 增强了 NF- κ B 的激活和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达, 促进 M1 型巨噬细胞的反应[34]。研究证明, Akt1 激酶是通过诱导 miR-155 和抑制转录因子 C/EBP 蛋白(M2 分化的主要调节因子)在小鼠巨噬细胞中发挥调控作用的[35]。说明 PI3K/Akt 通路是巨噬细胞中 TLR 和 NF- κ B 信号的负调节因子。

5.5. JNK 信号通路

c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)是促分裂原活化蛋白激酶家族成员之一, 能够使转录因子 c-Jun 发生磷酸化激活。活性氧、微生物抗原和炎性细胞因子、药物、内质网应激、游离脂肪酸和代谢的改变等都可激活 JNK 通路[36]。IL-4 能够激活巨噬细胞内 JNK 信号通路, 增加下游转录因子 c-Myc 表达, 而抑制 JNK 可抑制巨噬细胞 M2 型的转换, 这说明 JNK 途径促进 M2 表型极化和抗炎细胞因子的分泌来调节免疫应答。

6. 调控巨噬细胞极化的方法

6.1. 通过相关通路的诱导分子影响巨噬细胞极化

通过影响 LPS、TLRs、NF- κ B 等细胞因子参与 M1 型巨噬细胞极化过程。糖尿病与动脉粥样硬化有着密切联系, 炎性巨噬细胞通过参与局部炎症反应、泡沫细胞生成、血栓形成以及斑块破裂等过程, 促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发展[37]。汤[38]等实验证明, Toll 样受体 4 及糖基化产物(advanced glycation end products, AGEs)受体抑制剂 TAK-242 及 FPS-ZM1 对 TLR4 和晚期糖基化终末产物(Receptor for Advanced Glycation End, RAGE)的特异性阻断会抑制巨噬细胞内 STAT1 的磷酸化及核转位, 最终抑制 AGEs 诱导的巨噬细胞 M1 型极化。在慢性肾病(Chronic Kidney Disease, CKD)中, 巨噬细胞可诱导产生活性氧, 加速一氧化氮(NO)合成和炎症因子的释放, 破坏肾小球足细胞以及基底膜, 引起肾炎和间质纤维化[39], 影响肾脏功能。BTK 抑制剂 GDC-0853 能够抑制 LPS 与 IFN γ 诱导的 RAW264.7 M0 型巨噬细胞向 M1 表型极化, 其作用机制可能是通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活来阻止巨噬细胞向 M1 表型极化[40]。

6.2. 通过相关基因表达影响巨噬细胞极化

人类基因组中不能翻译出蛋白质 RNA 统称为非编码 RNA(Non-coding RNA, ncRNA)。miRNA 属于短链非编码 RNA, miRNA-125、miRNA-146、miR-27a、miRNA-let-7a/f 和 miRNA-378M1 等与 M1 巨噬细胞极化相关。miRNA-let-7c/e、miR-NA-9、miRNA-21、miR-181b、miRNA-146、miRNA-147、miRNA-187 等与 M2 极化相关[41]。M1 型巨噬细胞引起胰岛素抵抗及慢性炎症反应, 是引起 II 型糖尿病的重要基础, 肥胖的人体内高表达 M1 型特异基因[42]。过表达 miR-27a 可抑制 PPAR γ 基因表达促进巨噬细胞向 M1 型极化, 降低葡萄糖耐量和胰岛素耐受性, 这为治疗肥胖症的炎症和胰岛素抵抗患者提供新的治疗思路。在心血管类疾病中, miR-181b 可靶向抑制 Notch1 基因表达, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 减轻动脉粥样硬化斑块易损性[43]。Ghorbani 等[44]发现, 多发性硬化患者的脑白质和自身免疫性脑脊髓炎小鼠脊髓中过表达 miR-181a 和 miR-181b 后其靶基因 Smad7 被抑制, 抑制巨噬细胞向 M1 型极化, 减少炎性细胞因子

的释放,这证明了 miR-181a、miR-181b 在炎症中的抗炎作用。

6.3. 使用新型复合材料调节巨噬细胞极化

当前,各种新型生物材料、生物制剂,如纳米粒子、抗菌肽、生物敷料在慢性皮肤创面愈合中的应用越来越广泛。姜黄素通过激活巨噬细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 诱导 M2 极化发生[45]。李等[46]制备介孔硅纳米粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)的姜黄素与 siRNA/miRNA 的共递送系统,可高效诱导巨噬细胞 M2 向极化,促进移植周围巨噬细胞的 M2 型极化,为骨结合提供了更加高效的治疗方式。引导骨再生术后,持续的慢性炎症是阻碍骨组织再生的主要原因,应用模板法合成并表征 MCM-41 型介孔二氧化硅纳米颗粒(MSN)负载了 IL-4 可以升高 Raw 264.7 细胞 M2 型相关基因转化生长因子- β , 白细胞介素 1 受体拮抗剂(IL-1ra)的表达,降低白细胞介素 6 (IL-6)的表达[47];从而促进 M2 型巨噬细胞的转化,产生有利于组织再生的免疫微环境。YAMANE 等[48]研究表明,新型水细胞泡沫敷料(hydrocellular foam dressings, HCFs)对创面有一定的保护作用,降低大鼠创面周围皮肤和肉芽组织中炎症因子并促进局部的再上皮化。AMIN 等[49]利用冷冻融化的方法将蜂毒加入聚乙烯醇(PVA)/壳聚糖(CS)基水凝胶中。证明蜂毒 PVA/CS 水凝胶提高了羟脯氨酸和谷胱甘肽的基因表达水平,降低了 IL-6 水平,其抗炎作用与双氯芬酸水凝胶相差无几。

由此可见,无论是通过影响 miRNA、lncRNA、circRNA 等基因片段, LPS、TLRs、白介素等细胞因子,或者使用生物制剂、纳米粒子辅料、猪皮或者牦牛胶原等新型生物材料都能有效、可靠的调控巨噬细胞的极化方向。如此,我们可以期待发现新的影响巨噬细胞极化的特定基因、靶细胞因子、调控通路以及更多的治疗方法,从而为患者提供更加经济有效的治疗方法。

7. 展望

巨噬细胞作为机体固有免疫的重要组成部分,参与体内各种病理过程,包括急、慢性创面的愈合,局部组织的免疫反应,甚至肿瘤细胞的迁移发展,因此,通过上述过程调控巨噬细胞的极化过程,如炎症早期,促进 M1 型巨噬细胞的极化从而加强局部的抗炎作用、清除坏死细胞及组织,当发展至创面愈合期时,则促进 M2 型巨噬细胞的极化,达到抗炎、促进修复、创面愈合的目的。深度烧伤的急、慢性创面,糖尿病足、痛风、压疮患者等出现皮肤破溃,长期愈合缓慢,最终演变为慢性创面,这类患者都因早期严重的炎症反应和后期局部组织免疫微环境的紊乱导致创面愈合难度的增加,病程的迁延及预后的下降,如果使上述创面的巨噬细胞极化达到平衡,从而减轻炎症反应对组织的损害,改善局部免疫微环境,为组织生长培养一个适宜的环境,则可以极大的提高此类患者的治疗效果。甚至在一些肿瘤疾病中,也可以影响肿瘤细胞的增值、迁移,延缓肿瘤的发展。据此,为临床医生在上述疾病的治疗过程中提供了更多的治疗方式,从而达到精准治疗的目的。

参考文献

- [1] Davies, L.C., Jenkins, S.J., Allen, J.E., *et al.* (2013) Tissue-Resident Macrophages. *Nature Immunology*, **14**, 986-995. <https://doi.org/10.1038/ni.2705>
- [2] Ginhoux, F. and Guilliams, M. (2016) Tissue-Resident Macrophages Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*, **44**, 439-449. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.024>
- [3] Hoeffel, G. and Ginhoux, F. (2015) Ontogeny of Tissue-Resident Macro-Phages. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article No. 486. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00486>
- [4] Hashimoto, D., Chow, A., Noizat, C., *et al.* (2013) Tissue-Resident Macrophages Self-Maintain Locally throughout Adult Life with Minimal Contribution from Circulating Monocytes. *Immunity*, **38**, 792-804. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.04.004>
- [5] Guilliams, M. and Scott, C.L. (2017) Does Niche Competition Determine the Origin of Tissue-Resident Macrophages?

- Nature Reviews Immunology*, **17**, 451-460. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.42>
- [6] Misharin, A.V., Morales-Nebred, L., Reyfman, P.A., *et al.* (2017) Monocyte-Derived Alveolar Macrophages Drive Lung Fibrosis and Persist in the Lung over the Life Span. *Journal of Experimental Medicine*, **214**, 2387-2404. <https://doi.org/10.1084/jem.20162152>
- [7] Koh, T.J. and Dipietro, L.A. (2011) Inflammation and Wound Healing: The Role of the Macrophage. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, **13**, e23. <https://doi.org/10.1017/S1462399411001943>
- [8] 王齐, 曹晓赞, 朱冠娅, 等. 外源性阻断 RAGE 效应对糖尿病小鼠创面中巨噬细胞浸润的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(12): 1588-1593.
- [9] Recalcati, S., Gammella, E., Buratti, P., *et al.* (2019) Macrophage Ferroportin Essential for Stromal Cell Proliferation in Wound Healing. *Haematologica*, **104**, 47-58. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.197517>
- [10] Yang, J.M., Zhu, Y., Duan, D.Y., *et al.* (2018) Enhanced Activity of Macro-Phage M1/M2 Phenotypes in Periodontitis. *Archives of Oral Biology*, **96**, 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2017.03.006>
- [11] Moghaddam, A.S., Mohammadian, S., Vazini, H., *et al.* (2018) Macrophage Plasticity, Polarization and Function in Health and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **223**, 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- [12] Rodero, M.P., Licata, F., Poupel, L., *et al.* (2014) *In Vivo* Imaging Reveals a Pioneer Wave of Monocyte Recruitment into Mouse Skin Wounds. *PLOS ONE*, **9**, e108212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108212>
- [13] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: *In Vivo* Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/JCI59643>
- [14] 高弘斐, 张潜, 陈龙, 等. 间充质干细胞与巨噬细胞共培养体系的细胞因子表达模式研究[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(11): 930-936.
- [15] Sawa-Wejksza, K. and Kandefer-Szerszeń, M. (2018) Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **66**, 97-111. <https://doi.org/10.1007/s00005-017-0480-8>
- [16] Italiani, P. and Boraschi, D. (2014) From Monocytes to M1/M2 Macrophages: Phenotypical vs. Functional Differentiation. *Frontiers in Immunology*, **5**, 514-536. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00514>
- [17] Billiau, A. and Matthys, P. (2009) Interferon-Gamma: A Historical Perspective. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **20**, 97-113. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2009.02.004>
- [18] Wang, N., Liang, H. and Zen, K. (2014) Molecular Mechanisms That Influence the Macrophage m1-m2 Polarization Balance. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 614. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00614>
- [19] 吴燕, 张定然, 王新慧, 许宏扬, 刘沛尧, 齐智利. 巨噬细胞极化及其对炎症疾病作用的研究进展[J/OL]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(7): 22-26.
- [20] Boniakowski, A.E., Kimball, A.S., Jacobs, B.N., *et al.* (2017) Macrophage-Mediated Inflammation in Normal and Diabetic Wound Healing. *The Journal of Immunology*, **199**, 17-24. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700223>
- [21] Kong, X. and Gao, J. (2017) Macrophage Polarization: A Key Event in the Secondary Phase of Acute Spinal Cord Injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **21**, 941-954. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13034>
- [22] Byrne, A.J., Mathie, S.A., Gregory, L.G., *et al.* (2015) Pulmonary Macrophages: Key Players in the Innate Defence of the Airways. *Thorax*, **70**, 1189-1196. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207020>
- [23] Oh, H., Park, S.H., Kang, M.K., *et al.* (2019) Asaronic Acid Attenuates Macrophage Activation toward M1 Phenotype through Inhibition of NF- κ B Pathway and JAK-STAT Signaling in Glucose-Loaded Murine Macrophages. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 10069-10078. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03926>
- [24] Fitzgerald, K.A., Rowe, D.C., Barnes, B.J., *et al.* (2003) LPS-TLR4 Signaling to IRF-3/7 and NF- κ B Involves the Toll Adapters TRAM and TRIF. *Journal of Experimental Medicine*, **198**, 1043-1055. <https://doi.org/10.1084/jem.20031023>
- [25] Porta, C., Rimoldi, M., Raes, G., *et al.* (2009) Tolerance and M2 (Alternative) Macrophage Polarization Are Related Processes Orchestrated by p50 Nuclear Factor κ B. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 14978-14983. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809784106>
- [26] Hu, X., Herrero, C., Li, W.P., *et al.* (2002) Sensitization of IFN- γ Jak-STAT Signaling during Macrophage Activation. *Nature Immunology*, **3**, 859-866. <https://doi.org/10.1038/ni828>
- [27] Lawrence, T. and Natoli, G. (2011) Transcriptional Regulation of Macrophage Polarization: Enabling Diversity with Identity. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 750-761. <https://doi.org/10.1038/nri3088>
- [28] 周琦, 孙慧娟, 于栋华, 刘树民. 巨噬细胞 M1/M2 型极化在不同疾病中的作用机制[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(11): 1502-1506.
- [29] Ni, Y., Zhuge, F., Nagashimada, M. and Ota, T. (2016) Novel Action of Carotenoids on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Macrophage Polarization and Liver Homeostasis. *Nutrients*, **8**, 391. <https://doi.org/10.3390/nu8070391>

- [30] Porta, C., Riboldi, E., Ippolito, A., *et al.* (2015) Molecular and Epigenetic Basis of Macrophage Polarized Activation. *Seminars in Immunology*, **27**, 237-248. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2015.10.003>
- [31] Li, C., Xu, M.M., Wang, K., *et al.* (2018) Macrophage Polarization and Meta-Inflammation. *Translational Research*, **191**, 29-44. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2017.10.004>
- [32] Lin, Y., Zhao, J.L., Zheng, Q.J., *et al.* (2018) Notch Signaling Modulates Macrophage Polarization and Phagocytosis through Direct Suppression of Signal Regulatory Protein α Expression. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01744>
- [33] Huang, F., Zhao, J.L., Wang, L., *et al.* (2017) miR-148a-3p Mediates Notch Signaling to Promote the Differentiation and M1 Activation of Macrophages. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 1327. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01327>
- [34] Vergadi, E., Ieronymaki, E., Lyroni, K., *et al.* (2017) Akt Signaling Pathway in Macrophage Activation and M1/M2 Polarization. *The Journal of Immunology*, **198**, 1006-1014. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601515>
- [35] Arranz, A., Doxaki, C., Vergadi, E., *et al.* (2012) Akt1 and Akt2 Protein Kinases Differentially Contribute to Macrophage Polarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **109**, 9517-9522. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119038109>
- [36] Tafesh-Edwards, G. and Eleftherianos, I. (2020) JNK Signaling in Drosophila Immunity and Homeostasis. *Immunology Letters*, **226**, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.017>
- [37] Tabas, I. and Bornfeldt, K.E. (2016) Macrophage Notype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circulation Research*, **118**, 653-667. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306256>
- [38] 汤祥瑞, 张勇, 祝领, 崔倩卫, 刘仲伟, 石爽. 晚期糖基化产物通过 RAGE/TLR4/STAT1 信号通路诱导巨噬细胞 M1 型极化[J/OL]. *安徽医科大学学报*, 2021(5): 751-756.
- [39] Alam, S., Liu, Q., Liu, S., *et al.* (2019) Up-Regulated Cathepsin C Induces Macrophage M1 Polarization through FAK-Triggered p38 MAPK/NF- κ B Pathway. *Experimental Cell Research*, **382**, Article ID: 111472. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.06.017>
- [40] 杨帆, 董婧涵, 李会, 陈洁, 代丽明. BTK 抑制剂 GDC-0853 通过 TLR4/NF- κ B 通路抑制 M1 巨噬细胞极化并改善 UUO 肾损伤[J]. *免疫学杂志*, 2021, 37(2): 107-114.
- [41] Shapouri-Moghaddam, A., Mohammadian, S., Vazini, H., *et al.* (2018) Macrophage Plasticity, Polarization, and Function in Health and Disease. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 6425-6440. <https://doi.org/10.1002/jcp.26429>
- [42] Chylikova, J., Dvorackova, J., Tauber, Z. and Kamarad, V. (2018) M1/M2 Macrophage Polarization in Human Obese Adipose Tissue. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic*, **162**, 79-82. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.015>
- [43] An, T.H., He, Q.W., Xia, Y.P., *et al.* (2017) MiR-181b Antagonizes Atherosclerotic Plaque Vulnerability through Modulating Macrophage Polarization by Directly Targeting Notch1. *Molecular Neurobiology*, **54**, 6329-6341. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0163-1>
- [44] Ghorbani, S., Talebi, F., Chan, W.F., *et al.* (2017) MicroRNA-181 Variants Regulate T Cell Phenotype in the Context of Autoimmune Neuroinflammation. *Frontiers in Immunology*, **8**, Article No. 758. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00758>
- [45] Li, H.Y., Yang, M., Li, Z., *et al.* (2017) Curcumin Inhibits Angiotensin II-Induced Inflammation and Proliferation of Rat Vascular Smooth Muscle Cells by Elevating PPAR- γ Activity and Reducing Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Medicine*, **39**, 1307-1316. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.2924>
- [46] 李沛汉, 郎凯, 宋文. 基于介孔硅的姜黄素-siRNA 共递送系统构建及其对巨噬细胞 M2 型极化的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(5): 306-313.
- [47] 彭培轩, 张一迪, 孙晓琳, 周延民. MCM-41-IL-4 对 Raw264.7 巨噬细胞的免疫调节作用的研究[J]. *海南医学院学报*, 2021, 27(19): 1472-1480.
- [48] Yamane, T., Nakagami, G., Yoshino, S., *et al.* (2015) Hydrocellular Foam Dressings Promote Wound Healing Associated with Decrease in Inflammation in Rat Periwound Skin and Granulation Tissue, Compared with Hydrocolloid Dressing. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **79**, 185-189. <https://doi.org/10.1080/09168451.2014.968088>
- [49] Amin, M.A. and Abdel-Raheem, I.T. (2014) Accelerated Wound Healing and Anti-Inflammatory Effects of Physically Cross Linked Polyvinyl Alcohol-Chitosan Hydrogel Containing Honey Bee Venom in Diabetic Rats. *Archives of Pharmacal Research*, **37**, 1016-1031. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0308-y>