

- 吞咽障碍病人误吸与吸入性肺炎的影响[J]. 全科护理, 2016, 14(7):695-697.
- [12] Dixon KJ. Pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2017, 28(2):215-225.
- [13] 梁晋, 郭姗姗, 张丹, 等. 鞘内注射万古霉素联合美罗培南治疗重症颅脑创伤术后颅内感染的疗效[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6):881-885.
- [14] Amare AT, Tesfaye TD, Ali AS, et al. Survival status and predictors of mortality among traumatic brain injury patients in an Ethiopian hospital: a retrospective cohort study[J]. Afr J Emerg Med, 2021, 11(4):396-403.
- [15] Wang D, Zheng SQ, Chen XC, et al. Comparisons between small intestinal and gastric feeding in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Neurosurg, 2015, 123(5):1194-1201.
- [16] 卢璨, 孙洁. 卒中后吞咽障碍患者肺部感染相关危险因素分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(11):978-982.
- [17] 尹文国, 翁山山, 赖仕宇, 等. 联合 GCS 评分、CT 评分与血清 S100B 蛋白可评估急性颅脑创伤患者损伤程度及早期预后[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(4):543-548.
- [18] Kennedy KJ, Eckert M, Forsythe D, et al. Development of a clinical pathway for behavioural and psychological symptoms of dementia care: a tool to improve resident outcomes[J]. Australas J Ageing, 2022, 41(3):e291-e297.
- [19] 李鹏程, 姚娜, 陈小霞, 等. 基于康复训练卡的家庭作业在老年髋关节置换术后快速康复中的临床观察[J]. 实用老年医学, 2020, 34(2):171-173.
- [收稿日期 2022-12-04][本文编辑 潘洪平 韦颖]

本文引用格式

张昭贤, 孙艳, 朱旭, 等. 临床路径式早期康复训练对颅脑创伤术后患者误吸与吸入性肺炎的影响分析[J]. 中国临床新医学, 2023, 16(3):288-291.

新进展综述

M2 型巨噬细胞在肺纤维化中的相关研究进展

皮定南(综述), 莫碧文(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81760008, 82060006); 广西自然科学基金重点课题(编号:2018GXNSFDA281041); 广西研究生教育创新计划项目(编号:YCSW2022380)

作者单位: 541000 广西, 桂林医学院附属医院呼吸与危重症医学科(皮定南); 541000 广西, 桂林医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科(莫碧文)

作者简介: 皮定南, 在读硕士研究生, 研究方向: 肺纤维化和哮喘相关疾病的诊治。E-mail: 1092926022@qq.com

通信作者: 莫碧文, 医学博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 哮喘、慢性阻塞性肺疾病和肺癌的诊治。E-mail: mobiwen2002@sohu.com

[摘要] 肺纤维化是一种由于细胞外基质过度沉积从而导致肺结构破坏和瘢痕形成的间质性肺疾病。M2 型巨噬细胞是一种先天免疫细胞, 可以通过分泌多种促纤维化介质调节组织损伤修复, 在肺纤维化发病中起着重要作用。该文对 M2 型巨噬细胞在肺纤维化中的研究进展作一综述。

[关键词] 肺纤维化; M2 型巨噬细胞; 巨噬细胞极化

[中图分类号] R 563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)03-0291-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.03.19

Advances in the related research of M2 macrophages in pulmonary fibrosis PI Ding-nan, MO Bi-wen. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi 541000, China

[Abstract] Pulmonary fibrosis is an interstitial lung disease in which excessive deposition of extracellular matrix leads to the destruction of lung structure and scar formation. M2 macrophages are a kind of innate immune cells, which can regulate tissue repair by secreting a variety of pro-fibrotic mediators and play an important role in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. This paper reviews the research progress in the effect of M2 macrophages on the pathogenesis of pulmonary fibrosis.

[Key words] Pulmonary fibrosis; M2 macrophages; Macrophage polarization

肺纤维化是一种由于遗传易感个体肺泡反复损伤后修复异常,导致细胞外基质成分(主要是胶原蛋白)沉积和肺组织瘢痕形成的慢性炎症性肺疾病^[1]。临床上,肺纤维化一般指间质性肺疾病的终末期改变。巨噬细胞是介导先天免疫反应的主要细胞,在组织发育、维持组织稳态和组织再生中起重要作用^[2]。巨噬细胞参与组织再生、修复和纤维化,其功能紊乱可导致组织修复异常,炎症介质及生长因子分泌和释放,从而导致病理性纤维化的发展^[3-4]。巨噬细胞作为一种非特异性免疫细胞,可以极化成不同表型并具有不同功能,其功能都是保持组织完整性所必需的。在肺纤维化中,与纤维化进展相关的炎症因子和纤维化介质的产生及其功能受极化 M1/M2 型巨噬细胞调节,两种巨噬细胞表型分别与促炎和促纤维化相对应。其中 M2 型巨噬细胞在组织纤维化中起着关键作用,是许多慢性炎症性疾病终末期发病机制的基础^[5]。本文就 M2 型巨噬细胞对肺纤维化进展的作用及靶向 M2 型巨噬细胞的抗纤维化治疗策略进行综述,为 M2 巨噬细胞在肺纤维化的相关研究提供参考。

1 M2 巨噬细胞极化的机制与作用

巨噬细胞是先天免疫反应中的关键效应因子和调节因子,主要来源于骨髓单核细胞并通过血液循环到全身组织中^[6-8]。一般来说,在局部组织中生长因子、细胞因子的刺激下,血液中循环的单核细胞会迁移到相应部位并分化为巨噬细胞。巨噬细胞极化对于组织修复和维持体内稳态平衡至关重要,巨噬细胞极化是指巨噬细胞在不同炎症因子的刺激下所产生不同功能表型的过程,可作为对特定微环境刺激和信号的反应^[9]。巨噬细胞可以极化为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞两种表型。M1 型巨噬细胞被称为经典活化型巨噬细胞,参与启动并维持炎症反应过程,而 M2 型巨噬细胞被称为替代活化型巨噬细胞,具有抗炎、促进组织修复和重塑功能^[8]。M2 型巨噬细胞在组织纤维化的发病过程中发挥重要作用。在组织损伤和炎症后期,炎症介质可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化,而 M2 型巨噬细胞可通过抑制炎症相关基因表达并分泌抗炎因子,促进损伤修复^[10]。在炎症消散期,巨噬细胞将转换为促纤维化的 M2 型巨噬细胞,以促进肌成纤维细胞产生细胞外基质并发挥其促修复及重塑功能。细胞外基质和巨噬细胞相互作用可以促纤维化环从而进一步刺激纤维化反应,以诱导更多 M2 型巨噬细胞募集。白细胞介素(interleukin, IL)可以诱导 M2 型巨噬细胞极化并参与肺纤维化发病^[11]。信号转导及转录激活因子 6(signal transduction and

activator of transcription 6, STAT6) 是一种转录蛋白,其激活与肺纤维化有关^[12]。IL-4/IL-13 可以直接激活 STAT6 诱导 M2 型巨噬细胞极化;IL-24 还可以抑制细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS)包括 SOCS 1 和 SOCS 3 的表达,增强 STAT6/PPAR- γ 信号转导,以促进 M2 型巨噬细胞极化^[5,13]。剪接体相关因子 1(spliceosome associated factor 1, SART1) 是一种特异性 E3 泛素连接酶,可调节细胞增殖, SART1 通过激活 STAT6/PPAR- γ 信号通路促进 M2 型巨噬细胞极化,在肺纤维化中起关键作用^[14]。综上所述,STAT6 的激活介导 M2 型巨噬细胞极化从而参与肺纤维化发病。此外,IL-4 还可以诱导小鼠巨噬细胞中组蛋白去甲基化酶 JMJD3 的上调,通过改变染色质修饰以促进 M2 型巨噬细胞的表达^[15]。衰老的肺泡 II 型上皮细胞可以将巨噬细胞极化为促纤维化的 M2 型巨噬细胞^[16]。此外, M2 型巨噬细胞可以进一步细分为 M2a、M2b 和 M2c 三个亚型,其中 M2a 型巨噬细胞能通过视黄酸途径抑制纤连蛋白表达和细胞增殖, M2b 和 M2c 巨噬细胞能通过增加基质金属蛋白酶表达抑制纤维蛋白沉积^[17]。在组织损伤及炎症后期,巨噬细胞在多种刺激因子的作用下可极化为 M2 型巨噬细胞,通过抑制炎症及参与组织修复发挥作用,与纤维化疾病发展密切相关。M2 巨噬细胞的激活和增多同时也提示纤维化加重及预后不良,因此 M2 型巨噬细胞在肺纤维化发展过程中起重要作用。

2 M2 巨噬细胞在肺纤维化中的作用

2.1 M2 巨噬细胞分泌生长因子 肺纤维化发病机制目前尚未明确,多种细胞因子[包括血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)]可以诱导上皮细胞损伤和细胞凋亡并直接激活成纤维细胞以产生胶原蛋白^[18]。TGF- β 是肺纤维化发展的关键调节因子,其作为一种主要促纤维化细胞因子,可以诱导肺成纤维细胞分化为肌成纤维细胞,从而产生较高水平的胶原蛋白,并伴随肺弹性功能下降。研究表明, TGF- β 通过促进细胞外基质沉积、成纤维细胞向肌成纤维细胞分化以及上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) 来促进伤口修复^[19]。在博莱霉素诱导的肺纤维化小鼠模型中, M2 型巨噬细胞直接分泌大量 TGF- β 并通过 TGF- β 1/Smad2 途径促进 EMT^[20]。长期机械通气也是肺纤维化发病的原因之一,机械通气会导致健康小鼠支气管肺泡灌洗液和肺组织中 M2 型巨噬

细胞数量的显著增加,机械通气第 7 天,小鼠肺组织发生 EMT,并伴有 TGF- β 1 和 p-Smad2/3 表达增加^[21]。

2.2 M2 巨噬细胞分泌趋化因子 肺泡上皮细胞受损后,M2 型巨噬细胞可定位在损伤部位附近并分泌趋化因子 CC 配体 18(chemokine C-C motif ligand,CCL18)以促进成纤维细胞产生胶原蛋白。M2 型巨噬细胞还可以通过 β 2-整合素和清道夫受体与 I 型胶原蛋白结合,进一步增加其分泌 CCL18,引发持续的 M2 型巨噬细胞极化和过量胶原蛋白产生,从而导致组织异常修复^[22]。在博来霉素诱导的肺纤维化中,M2 型巨噬细胞通过调节 CX3CL1-CX3CR1 轴来发挥促纤维化活性^[23]。以上研究结果提示,M2 型巨噬细胞通过分泌细胞因子和趋化因子等促纤维化介质激活成纤维细胞进而参与组织损伤修复并促进肺纤维化发展。

2.3 M2 巨噬细胞激活相关信号通路 肺常驻间充质干细胞是肌成纤维细胞的前体,M2 型巨噬细胞通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进肺常驻间充质干细胞向肌成纤维细胞分化从而导致肺纤维化^[24]。研究表明,M2 型巨噬细胞可携带 miR-129-5p 基因到肺间质成纤维细胞,抑制 STAT1 基因表达及促进成纤维细胞增殖,从而促进肺纤维化^[25]。但也有研究表明,间充质干细胞治疗可以选择性抑制与 M2 型巨噬细胞的相关的 IL-6/IL-10/TGF- β 轴,调节肺巨噬细胞表型从而抑制肺部炎症和免疫反应,改善肺血管重塑并减轻肺纤维化^[26-27]。有关 M2 巨噬细胞极化的潜在机制还涉及多种其他信号通路和靶点。因此,有关 M2 型巨噬细胞和肺纤维化的关系尚未完全阐明,有待进一步研究。

3 以 M2 型巨噬细胞为靶点的抗纤维化治疗

巨噬细胞在 IL-4、IL-10 及 TGF- β 等细胞因子的诱导下向 M2 型极化,而极化后的 M2 型巨噬细胞主要通过分泌大量的 TGF- β 1、CCL18 等生长因子及趋化因子参与组织修复、血管重塑并通过激活相关信号通路以维持体内平衡,其中 TGF- β 1 能够调节成纤维细胞增殖和细胞外基质的产生,导致组织修复异常以促进肺纤维化进展。由于 M2 巨噬细胞能够分泌各种促纤维化信号分子,因此,有关靶向抑制 M2 型巨噬细胞可能对疾病的临床治疗提供新思路。目前被批准上市的抗纤维化药物吡非尼酮和尼达尼布可延缓肺纤维化患者肺功能的下降程度^[28]。但两种药物都只能减缓肺纤维化的进展,且在临床应用中可能产生副作用,因此仍然需要新的治疗策略以便更好地改善肺纤维化并提供生存益处。已有研究表明,抑制巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化可以抑制博来霉素诱

导大鼠的特发性肺纤维化^[29]。尼达尼布的抗纤维化作用与抑制单核细胞向 M2 型巨噬细胞极化和减少 M2 型巨噬细胞数量有关^[30]。通过下调 SART1 表达可以有效地靶向肺纤维化区域,并极大地改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化^[14]。下调 miR-129-5p 基因可显著促进巨噬细胞中 STAT1 基因的表达,抑制大鼠肺纤维化^[25]。甲基 CPG 结合域蛋白 2(methyl-CPG binding domain protein 2,MBD2)与肿瘤、自身免疫及缺血性疾病发病有关,下调 MBD2 可通过抑制 TGF- β 和 PI3K/Akt 信号通路转导发挥抗纤维化作用^[31]。微囊藻毒素(亮氨酸-精氨酸)治疗可以抑制 M2 型巨噬细胞极化,显著抑制了大鼠肺组织中 TGF- β 1/Smad2 信号转导,从而抑制 EMT 和成纤维细胞向肌成纤维细胞分化来改善肺纤维化^[32]。叶酸受体 β 在肺纤维化患者的肺巨噬细胞高度表达,一种叶酸靶向 TLR7 激动剂能够选择性作用于 M2 型巨噬细胞并抑制纤维化相关细胞因子的产生^[33]。葡萄糖调节蛋白 78 是一种免疫球蛋白,在细胞应激状态下产生,通过干扰其分泌可以促进巨噬细胞凋亡^[34]。间充质干细胞治疗可以抑制 M2 型巨噬细胞极化从而抑制炎症和纤维化,但仍有待进一步研究。通过靶向抑制巨噬细胞向 M2 型极化、调节相关信号分子和信号通路活性以及促进巨噬细胞凋亡可以抑制相关促纤维化介质产生,从而发挥抗纤维化作用。

4 结语

肺纤维化作为一种慢性进行性疾病,具有不可逆性及致命性。尽管吡非尼酮和尼达尼布可用于治疗肺纤维化,但在临床应用中会产生不良反应,而激素治疗和抗感染治疗效果不佳,目前仍然缺乏有效的治疗方法。巨噬细胞在肺损伤修复和纤维化中的作用非常复杂,在肺损伤阶段,巨噬细胞极化成 M1 表型,发挥促炎功能;但在肺修复过程中,巨噬细胞则极化为 M2 表型,加速炎症的消退。M2 型巨噬细胞是具有抗菌吞噬活性的先天免疫细胞,可通过分泌和释放炎症介质及生长因子参与伤口愈合和组织修复,在肺纤维化疾病的发病机制中起关键作用。M2 型巨噬细胞分泌的促纤维化因子会导致炎症发展并造成肺组织结构的不可逆性损伤从而发生持续性纤维化。以上诸多研究证明靶向抑制巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化可能有助于抑制肺部炎症并改善肺纤维化,因此,有关巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化的研究可能为临床上寻找肺纤维化有效、安全的治疗方法提供新的思路。

参考文献

- [1] Chioma OS, Drake WP. Role of microbial agents in pulmonary fibrosis? [J]. *Yale J Biol Med*, 2017,90(2):219-227.
- [2] Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration [J]. *Int Immunol*, 2018,30(11):511-528.
- [3] Vasse GF, Nizamoglu M, Heijink IH, et al. Macrophage-stroma interactions in fibrosis: biochemical, biophysical, and cellular perspectives [J]. *J Pathol*, 2021,254(4):344-357.
- [4] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis [J]. *Immunity*, 2016,44(3):450-462.
- [5] Su S, Zhao Q, He C, et al. miR-142-5p and miR-130a-3p are regulated by IL-4 and IL-13 and control profibrogenic macrophage program [J]. *Nat Commun*, 2015,6:8523.
- [6] Zhao Y, Zou W, Du J, et al. The origins and homeostasis of monocytes and tissue-resident macrophages in physiological situation [J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(10):6425-6439.
- [7] Wang Y, Zhu J, Zhang L, et al. Role of C/EBP homologous protein and endoplasmic reticulum stress in asthma exacerbation by regulating the IL-4/signal transducer and activator of transcription 6/transcription factor EC/IL-4 receptor α positive feedback loop in M2 macrophages [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017,140(6):1550-1561. e8.
- [8] Lichtnekert J, Kawakami T, Parks WC, et al. Changes in macrophage phenotype as the immune response evolves [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013,13(4):555-564.
- [9] Yao Y, Xu XH, Jin L. Macrophage polarization in physiological and pathological pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2019,10:792.
- [10] Gharib SA, McMahan RS, Eddy WE, et al. Transcriptional and functional diversity of human macrophage repolarization [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019,143(4):1536-1548.
- [11] Zhong B, Yang X, Sun Q, et al. Pdc4d modulates markers of macrophage alternative activation and airway remodeling in antigen-induced pulmonary inflammation [J]. *J Leukoc Biol*, 2014,96(6):1065-1075.
- [12] Montero P, Milara J, Roger I, et al. Role of JAK/STAT in interstitial lung diseases; molecular and cellular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(12):6211.
- [13] Rao LZ, Wang Y, Zhang L, et al. IL-24 deficiency protects mice against bleomycin-induced pulmonary fibrosis by repressing IL-4-induced M2 program in macrophages [J]. *Cell Death Differ*, 2021,28(4):1270-1283.
- [14] Pan T, Zhou Q, Miao K, et al. Suppressing Sart1 to modulate macrophage polarization by siRNA-loaded liposomes: a promising therapeutic strategy for pulmonary fibrosis [J]. *Theranostics*, 2021,11(3):1192-1206.
- [15] Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas [J]. *J Clin Invest*, 2012,122(3):787-795.
- [16] Chung EJ, Kwon S, Reedy JL, et al. IGF-1 receptor signaling regulates type II pneumocyte senescence and resulting macrophage polarization in lung fibrosis [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021,110(2):526-538.
- [17] Gindele JA, Mang S, Pairet N, et al. Opposing effects of in vitro differentiated macrophages sub-type on epithelial wound healing [J]. *PLoS One*, 2017,12(9):e0184386.
- [18] Inui N, Sakai S, Kitagawa M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- β and the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021,22(11):6107.
- [19] Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir J*, 2015,45(5):1434-1445.
- [20] Zhu L, Fu X, Chen X, et al. M2 macrophages induce EMT through the TGF- β /Smad2 signaling pathway [J]. *Cell Biol Int*, 2017,41(9):960-968.
- [21] Wang L, Zhang Y, Zhang N, et al. Potential role of M2 macrophage polarization in ventilator-induced lung fibrosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,75:105795.
- [22] Zhang L, Wang Y, Wu G, et al. Macrophages: friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? [J]. *Respir Res*, 2018,19(1):170.
- [23] Ishida Y, Kimura A, Nosaka M, et al. Essential involvement of the CX3CL1-CX3CR1 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis via regulation of fibrocyte and M2 macrophage migration [J]. *Sci Rep*, 2017,7(1):16833.
- [24] Hou J, Shi J, Chen L, et al. M2 macrophages promote myofibroblast differentiation of LR-MSCs and are associated with pulmonary fibrogenesis [J]. *Cell Commun Signal*, 2018,16(1):89.
- [25] Qian Q, Ma Q, Wang B, et al. Downregulated miR-129-5p expression inhibits rat pulmonary fibrosis by upregulating STAT1 gene expression in macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,109:108880.
- [26] Willis GR, Fernandez-Gonzalez A, Anastas J, et al. Mesenchymal stromal cell exosomes ameliorate experimental bronchopulmonary dysplasia and restore lung function through macrophage immunomodulation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018,197(1):104-116.
- [27] Moroncini G, Paolini C, Orlando F, et al. Mesenchymal stromal cells from human umbilical cord prevent the development of lung fibrosis in immunocompetent mice [J]. *PLoS One*, 2018,13(6):e0196048.
- [28] 韩茜,罗群.肺活检在特发性肺纤维化诊断中的应用 [J]. *中国临床新医学*, 2021,14(4):345-349.
- [29] Guo Z, Li S, Zhang N, et al. Schisandra inhibit bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis in rats via suppressing M2 macrophage polarization [J]. *Biomed Res Int*, 2020,2020:5137349.
- [30] Huang J, Maier C, Zhang Y, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017,76(11):1941-1948.
- [31] Wang Y, Zhang L, Wu GR, et al. MBD2 serves as a viable target against pulmonary fibrosis by inhibiting macrophage M2 program [J]. *Sci Adv*, 2021,7(1):eabb6075.
- [32] Wang J, Xu L, Xiang Z, et al. Microcystin-LR ameliorates pulmonary fibrosis via modulating CD206⁺ M2-like macrophage polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(2):136.
- [33] Zhang F, Ayaub EA, Wang B, et al. Reprogramming of profibrotic macrophages for treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *EMBO Mol Med*, 2020,12(8):e12034.
- [34] Cheng P, Li S, Chen H. Macrophages in lung injury, repair, and fibrosis [J]. *Cells*, 2021,10(2):436.

[收稿日期 2022-06-15][本文编辑 韦颖]

本文引用格式

皮定南,莫碧文. M2型巨噬细胞在肺纤维化中的相关研究进展 [J]. *中国临床新医学*, 2023,16(3):291-294.