

巨噬细胞极化与动脉粥样硬化

谭艳美, 孟磊, 汪江波, 袁中华

(南华大学心血管病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] M1 型巨噬细胞; M2 型巨噬细胞; 动脉粥样硬化

[摘要] 巨噬细胞可极化成两种亚型, 促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型, 通过调控炎症反应可影响动脉粥样硬化发展进程。研究表明, 巨噬细胞极化在动脉粥样硬化病理生理中发挥了重要作用, 但目前调控巨噬细胞极化决定动脉粥样硬化炎症反应转归的机制尚不十分清楚。本文重点就动脉粥样硬化发展过程中影响巨噬细胞极化的因素做一阐述, 为调节炎症反应防治动脉粥样硬化提供一个新研究方向。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Macrophage Polarization and Atherosclerosis

TAN Yan-Mei, MENG Lei, WANG Jiang-Bo, and YUAN Zhong-Hua

(Institute of Cardiovascular Disease, Key Lab for Atherosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] M1 Macrophage; M2 Macrophage; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Macrophage can polarize two subtypes, pro-inflammatory M1 and anti-inflammatory M2, which affect the development process of atherosclerosis through regulatory inflammation. Studies suggest, although macrophage polarization plays an important role in pathophysiology of atherosclerosis, it is not clear that mechanism of regulatory macrophage polarization determines the outcome of inflammation in atherosclerosis. In this review, we can provide a new direction of preventing atherosclerosis and controlling inflammation through influence factors of macrophage polarization in atherosclerotic inflammation.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心脑血管疾病发病的重要原因之一,关于其发病机制的研究近几十年来一直是热点。炎症学说是 As 三大发病学理论中最早形成的一个,炎症学说认为在粥样斑块形成的前期,血液中单核细胞穿过血管内膜进入血管壁成为巨噬细胞,然后吞噬大量的低密度脂蛋白转变成泡沫细胞,促进早期斑块脂质条纹的形成。此时,巨噬细胞还会分泌大量的炎性因子和趋化因子进而影响斑块的稳定性,持续的炎症状态会导致斑块破裂和临床事件发生。

As 病灶内存在内皮细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、平滑肌细胞和肥大细胞等主要细胞,目前研究较多且与 As 发生和发展关系较为密切的炎症细胞主要是巨噬细胞^[1],巨噬细胞对凋亡细胞的吞噬会产生

一系列重要结果,其中最重要的是抑制炎症反应的信号传导并激活抗炎反应通路,而吞噬坏死细胞则产生与上述反应相反的结果,促发炎症反应^[2]。巨噬细胞受到不同因素诱导时可极化成不同亚型,其不同亚型间的功能差异较大,本文针对巨噬细胞极化亚型的功能、鉴定以及在 As 中影响巨噬细胞极化的因素进行综述。

1 巨噬细胞极化过程

1.1 M1/M2 亚型的功能

巨噬细胞具有可塑性和多样性,不同微环境信号刺激会将其诱导成两种不同的亚型。根据刺激因子的不同和功能的差异可将巨噬细胞分为经典

[收稿日期] 2015-03-09

[修回日期] 2015-07-01

[作者简介] 谭艳美,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治,E-mail 为 372470803@qq.com。孟磊,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治,E-mail 为 18865905@qq.com。汪江波,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治,E-mail 为 709923890@qq.com。通讯作者袁中华,博士,教授,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制及防治,E-mail 为 yzh5555@163.com。

活化的 M1 型巨噬细胞 (classically activated macrophage) 和选择性活化的 M2 型巨噬细胞 (alternatively activated macrophage)^[3]。在分化的过程中 Th1 细胞和 M1 型巨噬细胞相关,其分泌的 IFN- γ (interferon gama) 等促进巨噬细胞向 M1 型分化,Th2 细胞和 M2 型巨噬细胞相关,其分泌的 IL-10 (interleukin-10) 和 IL-13 (interleukin-13) 等促进 M2 型分化^[4]。研究证明,极化后两型细胞的形态出现明显的变化,M1 型巨噬细胞变成圆形,M2 型巨噬细胞变成成纤维细胞样^[5]。其中,M1 型巨噬细胞主要通过 LPS (lipopolysaccharide) 和 IFN- γ 诱导极化,并分泌 TNF- α (tumor necrosis factor-alpha)、IL-1 (interleukin-1) 和 IL-6 (interleukin-6) 等促炎因子,发挥强大的促炎、杀菌和抗肿瘤作用;M2 型巨噬细胞主要通过 IL-4 (interleukin-4) 诱导极化,分泌 Fizz1 (found in inflammatory zone 1)、Arg-1 (Arginase-1)、Ym1 (chitinase 3-like 3) 和 IL-10 等抗炎因子,发挥免疫调节功能,促进组织的重构、肿瘤的发展和寄生虫感染^[6]。

1.2 M1/M2 亚型的鉴定

巨噬细胞亚型的鉴定需依据其标志物,但是选择何种标志物多年来一直没有定论。骨髓源性巨噬细胞向 M1、M2 型极化的过程中发现,Arg-2 在 M1 中、Arg-1 在 M2 中的表达都明显上调,因此他们认为可以将精氨酸作为两型巨噬细胞的替代标志物^[7]。此外,Lumeng 等^[8]通过流式细胞仪证明 CD11c 可以作为 M1 型巨噬细胞的标志物,Bourlier 等^[9]在人类皮下脂肪组织巨噬细胞中发现,M2 型巨噬细胞大量存在,这是用 CD206 作为标志物检测出来的,李康等^[10]通过表型比较分析证明,诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS) 的表达活性、IL-12 的分泌和膜蛋白 CD16/32 都可用于鉴定 M1 型巨噬细胞,而 Arg-1、CD206 和 C 型凝集素样受体 DECTIN-1 是鉴定 M2 型巨噬细胞较为理想的表型指标。总之,关于巨噬细胞亚型标志物的研究涉及到膜蛋白、细胞因子、代谢酶等多个方面,目前虽未明确,但在研究中应用最广泛的标志物分别是 iNOS 和 Arg-1,至于其它的标志物还待进一步深入研究。

1.3 巨噬细胞极化中的信号通路

研究发现,特定的转录因子可以通过多个信号通路选择性调节巨噬细胞的极化,其中主要包括信号转导和转录激活因子信号通路 (signal transducer-and activatorof transcription, STAT)、核因子 κ B 信号通路 (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、PPAR 信号通路、孤儿核受体信号通路以及 IFN 调节因子信号通

路等。然而,这几条通路并不是独立发挥作用的,在很多情况下两条通路之间存在共同的调节位点,例如,NF- κ B 的激活是巨噬细胞经典活化途径的标志,有研究证明去除抑制物激酶 2 虽然能抑制 NF- κ B 活性,但并不减少 M1 型巨噬细胞的产生,反而能通过激活 STAT1 的活性而促使炎症反应发生。

2 巨噬细胞极化在 As 炎症过程中的作用

在动脉粥样硬化发生发展的每一个过程中都有巨噬细胞亚型的浸润,但在不同的发展阶段 M1/M2 的比例有不同的变化。在动脉粥样硬化斑块损伤早期主要以 M2 型浸润为主,斑块趋向稳定,然而,在斑块破裂时期,M1 型大量浸润,炎症因子分泌增加^[11]。极化后的巨噬细胞保持着巨噬细胞原有的特征,Khallou-Laschet 等^[7]对已经完全极化的巨噬细胞进行了体外复极化实验,发现经过复极化处理后,已完全极化的巨噬细胞可以再次极化成另一亚型,即 M1 型经过 IL-4 诱导后可极化成 M2 型,同样,M2 型经过 LPS 和 IFN- γ 诱导后可极化成 M1 型,也就是说,极化后的 M1 和 M2 型巨噬细胞保留了原有的可塑性特征。

巨噬细胞亚型在 As 斑块区的分布也有差异,Stoger 等^[12]用转录组学和免疫组织化学方法比较了人类颈动脉斑块破裂时和稳定时巨噬细胞极化标志物基因的表达情况,结果表明在斑块破裂时 M1 和 M2 型巨噬细胞标志物基因出现了过表达,也就是说,巨噬细胞亚型在这个时期大量浸润。此外,他们还发现在破裂斑块的肩部区域 M1 型明显多于 M2 型,而在斑块的纤维帽区两型巨噬细胞之间并无明显差异。相比之下,M2 型在颈动脉血管外膜组织中被大量活化,这与之前的研究^[13] M2 型主要存在于人动脉粥样硬化斑块部位的血管外膜区相符合,提示斑块内 M2 型可能是从血管周围脂肪组织迁移进去的,但至今还没有直接的证据能证明这一点。巨噬细胞极化无论是在时间上还是空间上都与动脉粥样硬化有着密切的联系,因此,研究巨噬细胞极化在动脉粥样硬化中的作用对将来防治动脉粥样硬化意义重大。

3 As 过程中巨噬细胞极化的调控

在 As 中影响巨噬细胞极化的因素涉及很多方面,包括细胞因子、酶、相关蛋白、受体、转录因子、疾病以及其它一些跟炎症有关的因素,近年,关于

巨噬细胞极化在 As 中的研究文献有很多,现就部分文献做一分析比较。

3.1 白细胞介素

IL-19 主要表达在 As 病人的粥样斑块区,在正常人的动脉壁上未检测到,Ellison 等^[14]给低密度脂蛋白敲除(LDLR^{-/-})小鼠喂养致 As 饮食的同时注射 IL-19,发现处理组小鼠脾细胞中 IL-1 β 、IL-12 β 和 IL- γ 基因表达下调,大部分淋巴细胞出现 Th2 极化,且在 As 斑块发现处理组巨噬细胞浸润显著减少,也就是说 IL-19 处理小鼠中巨噬细胞向 M2 极化,并发挥了抗 As 的作用。同年,Hirase 等^[15]给 IL-27 和 IL-27 受体敲除的小鼠喂养高胆固醇饮食,发现与野生型小鼠相比,基因敲除小鼠更容易发生 As,且敲除鼠中 IFN- γ 的产生明显增加,表明 IL-27 可能通过调控 IFN- γ 的分泌抑制了巨噬细胞向 M1 极化。但是,敲除鼠中的 IL-10 并未发生明显变化,因此,关于 IL-27 在巨噬细胞极化中的作用以及它和 M2 型巨噬细胞的关系还有待进一步研究。此外,IL-33 也被证明^[16]可促进内皮细胞的炎症反应,而且也有抗炎和保护作用,比如它可以促使 T 细胞和巨噬细胞分别向 Th2 和 M2 极化。

3.2 相关蛋白酶

3.2.1 TRX 氧化应激参与 As 的发生、发展过程,是 As 的促进因素,而抗氧化治疗有助于防止和逆转病变的形成^[17]。硫氧还原蛋白(thioredoxin reductase,Trx)是一种氧化应激限制蛋白,有抗炎和抗凋亡的作用。El 等^[18]用 Trx-1 处理 ApoE^{-/-}小鼠发现小鼠的胸腺和肝脏中,巨噬细胞向 M2 极化加速,而 M1 极化受到了抑制。接着,他们每周给 ApoE^{-/-}小鼠注射 LPS 或 Trx-1,5 周后发现,LPS 处理组小鼠出现了严重的 As 斑块,且 M1 型巨噬细胞标志物明显多于 M2 型;相比之下,Trx-1 处理组 As 斑块损伤面积明显小于 LPS 处理组,而且斑块中 M2 型浸润多于 M1 型。同时,他们还在人血管中发现 Trx-1 和 M2 型同时存在,由此推测 Trx-1 可能促进巨噬细胞向 M2 型极化进而发挥抗 As 作用。一年后,Mahmood 等^[19]用同样的方法做了类似的实验,发现 Trx-80 有着与 Trx-1 完全相反的作用,它可促进巨噬细胞向 M1 极化进而发挥致 As 作用。我们可以看出 Trx 家族不同的成员在巨噬细胞和 As 中发挥不同的作用,因此需注意比较分析。

3.2.2 C1q 天然免疫补体蛋白 C1q (protein subunit of complement 1) 在 As 中扮演了双重角色^[20],在 As 早期巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)时,C1q

调节细胞因子表达变化,促炎因子 IL- β 、IL-6 表达下调,抗炎因子 IL-10 表达上调。此外,荧光素酶报告显示,巨噬细胞清除脂蛋白时,C1q 抑制了 NF- κ B 的激活,这可能是 C1q 下调促炎因子的机制。通过检测巨噬细胞标志物已确证,在 As 早期 C1q 发挥了抗 As 的保护作用,然而在 As 晚期,C1q 通过激活补体发挥了致 As 病理损伤作用。

3.2.3 MMPs 和 HDAC9 在 As 发展进程中,还有多种酶参与,它们发挥的功能不同决定了 As 的转归不同。巨噬细胞亚型的激活可通过增加蛋白酶的量加速 As 斑块的破裂,在体外,用经典激活途径和选择激活途径诱导巨噬细胞,基质金属蛋白酶(matrix-metallo proteinases, MMP)的表达会出现显著变化,Hayes 等^[21]用细菌性 LPS 激活巨噬细胞极化成 M1 型,MMP-1,MMP-14 和 MMP-25 表达增加,MMP-19 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 2 表达下调,用 IL-4 激活巨噬细胞极化成 M2 型,MMP-19 表达增加。同年,Cao 等^[22]证明巨噬细胞中,组蛋白去乙酰化酶 9(histone deacetylase 9,HDAC9)的缺失可通过染色质的重塑上调 PPAR- γ 的表达促进 M2 型极化和 M1 型炎症基因表达下调,发挥抗 As 作用。

3.2.4 AKT 和 CatC 此外,Babaev 等^[23]在 LDLR^{-/-}小鼠中移植了 Akt1/Akt2 敲除的肝细胞发现,LDLR 和 Akt2 可抑制巨噬细胞向 M1 型极化,促进其向 M2 型极化,减少早期和进展期的 As 发生。最近,Herias 等^[24]在木瓜蛋白酶超家族中的 CatC(leukocyte cathepsin C)和 LDLR 双敲除的小鼠中发现,小鼠的颈动脉、降主动脉、主动脉弓和根部的 As 斑块面积都明显小于对照组,且与处理组相比,对照组小鼠的 M1 型细胞中 CatC 表达上调了 20 倍以上,而其 M2 型中 CatC 的表达下调了 70% 以上,因此,他们认为 CatC 可能是 M1 型的标志物。目前关于蛋白酶调节巨噬细胞极化影响 As 进程的研究越来越多,内容纷繁复杂,我们要对它们进行充分的比较分析,加以利用。

3.3 相关受体

受体在 As 的发展进程中发挥了重要作用,其中包括 Toll 样受体、核受体和清道夫受体几大家族,每个家族中又有很多的成员,有的成员在 As 发展中占主要地位,有的占次要地位。

3.3.1 LXR LXR(liver X receptor)是孤核受体家族的成员之一,分为 LXR α 和 LXR β 两种同源亚型,Bories 等^[25]发现在人 As 斑块中 IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞与铁存在共定位,而且在负荷铁的 M2

型巨噬细胞中激活 LXR α 可增加铁的输出,但在 LXR β 中并未发现此现象,也就是说,LXR α 不但可以通过促进脂质流出或减少巨噬细胞炎症,而且还可以通过增加铁的释放进而增强它们的铁循环能力调控 As 的发展。

3.3.2 MyD88 和 Fc γ RIIb 此外,Toll 样受体家族中的 MyD88 (myeloid differentiation factor 88) 在 As 的发展阶段也发挥了重要作用,在 MyD88^{-/-}骨髓巨噬细胞和内皮细胞中,M1 型极化受到了明显抑制,而且体内外研究也表明,在高脂饮食喂养的 MyD88^{-/-}小鼠动脉的骨髓细胞中,M1 相关的基因(iNOS、TNF、IL-1 和 IL-6)转变成了 M2 相关基因(Arg-1、IL-10),也就是说,MyD88 与 M2 型巨噬细胞关系密切^[26]。同年,Harmon 等^[27]用超声波活组织镜检和流式细胞仪证明,在 ApoE 和 Fc γ RIIb (Fc gamma receptor family) 双敲小鼠的 As 斑块中,M2 型巨噬细胞比 M1 型多,体外实验也得到同样的结果,因此推测 Fc γ RIIb 可能有 As 保护作用。

3.4 转录因子

3.4.1 NRF2 很多研究还发现,转录因子也可调控巨噬细胞的极化,其中,Nrf2(nuclear factor erythroid-2p45 related factor 2)是氧化应激的重要调节基因,它在 As 斑块中缺失可使 As 的发展进程减缓,为了探明这一现象的发生机制,Harada 等^[28]给 Nrf2、ApoE 基因双敲小鼠和 ApoE 单敲小鼠喂养高脂高胆固醇饮食 5 周后,油红 O 染色发现两组小鼠 As 斑块面积差异并不大,但在喂养 12 周后,双敲小鼠中 As 斑块损伤面积明显小于单敲小鼠组。同时,他们还通过免疫组化分析证明 Nrf2 的活化是在 As 斑块形成晚期才发生,RT-PCR 结果也显示,在喂养 12 周的小鼠 As 斑块中,两组小鼠相比,双敲小鼠组中 Nrf2 靶基因人血红素加氧酶 HO-1(human heme oxygenase 1,HO-1)和重组人分泌性白细胞肽酶抑制剂(secretory leukocyte peptidase inhibitor,SLPI)的表达显著降低,他们认为这个变化跟双敲小鼠中 M1 型巨噬细胞标志物 Arg-2 和 iNOS 的表达降低有关,这一系列的结果提示,Nrf2 可能影响了 As 斑块中的炎症反应。

3.4.2 KLF 此外,Sharma 等^[29]在 KLF 转录因子家族(kruppel-like factor family)成员 KLF4 以及 ApoE 基因双敲除小鼠体内发现有明显的血管炎症和 As 病灶的形成,而且 KLF4 缺失的巨噬细胞中炎症活动明显增强,泡沫细胞形成进程加快,进一步研究证明,KLF4 可促进 M2 型极化,抑制 M1 型极化

进而发挥抗炎作用。与此同时,Lingrel 等^[30]用同样的方法证明了与 KLF4 同家族的 KLF2 基因敲除的小鼠体内 As 斑块的形成也加快,推测这个现象可能与斑块损伤部位中性粒细胞和巨噬细胞的聚集有关。

3.5 代谢性疾病

As 中的巨噬细胞极化过程还会受到其它代谢性疾病的影响,比如糖尿病,Parathath 等^[31]2011 年就已经证明糖尿病患者的心血管疾病发病率要高于未患糖尿病的正常人,他们用 Reversa 小鼠做动物模型,发现糖尿病小鼠的 As 斑块中,CD68⁺细胞会表达更多的炎症基因,即向 M1 型极化较多,M2 型极化较少,以此来影响 As 的转归。此外,高同型半胱氨酸血症也会对 As 的炎症反应起作用,Gao 等^[32]用不同浓度的同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)和适当浓度的 LPS 处理 RAW264.7 巨噬细胞和 IL-4 诱导极化的 M2 型巨噬细胞,结果表明,共处理后不仅 RAW264.7 巨噬细胞会向 M1 型极化,而且 M2 型巨噬细胞也会向 M1 型极化。而且,在 LPS 浓度不变的条件下,Hcy 浓度为 50 μ mol/L 时 M1 标志物表达最明显,提示 Hcy 和 LPS 可协同促进巨噬细胞向 M1 极化,但 Hcy 是否会对 M1 极化单独起作用,作者并未做深入研究。同年,Fadini 等^[33]还证明了人类高胆固醇血症可通过诱导巨噬细胞极化促炎机制促进 As 的发展。

3.6 其 它

除了相关的蛋白酶、受体、白细胞介素、转录因子和疾病外,还有很多因素可通过调控巨噬细胞极化影响 As 的发展进程,比如低剂量的辐射可诱导巨噬细胞向 M1 型极化引起 As 斑块中促炎因子高表达^[34-35];姜黄素通过直接激活 IKB α (inhibitor of NF-kB, α isoform)抑制 M1 型巨噬细胞极化,通过活化 PPAR γ 促进 M2 型极化^[36];盐皮质激素(mineralocorticoid,MR)调控巨噬细胞向促炎 M1 型极化^[37],它的阻断剂依普利酮可使巨噬细胞向 M2 型极化^[38];从 oxLDL 的 PC 部分水解生成的溶血性磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LysoPC)可促进巨噬细胞向 M1 稳定极化,然而 G 蛋白偶联受体 G2A 可以弱化这个过程^[39];鞘磷脂代谢产物鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1 phosphate, S1P)通过介导 IL-4 通路诱导 M2 型巨噬细胞极化,这可能是高密度脂蛋白在体内发挥抗 As 的作用机制^[40]。

综合以上研究,白细胞介素、相关受体、蛋白酶、转录因子以及疾病等因素一方面通过 IL-4、PPAR γ 等通路激活 M2 型巨噬细胞极化,As 斑块中

M2 大量浸润,促进 Arg-1 和抗炎因子 IL-10 等的表达增加,抑制 As 炎症反应的发生,促进斑块部位组织的修复;另一方面,它们还通过 LPS、IFN- γ 、NF- κ B 以及激活补体等通路诱导巨噬细胞向 M1 型极化,As 斑块中 M1 大量浸润,促进 iNOS 和促炎因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等表达上调,扩大了 As 炎症反应,导致了斑块组织损伤。作者猜测,在这众多的因素中,有一个因素对巨噬细胞极化的调控作用是最明显而有效的,它的上调或下调可有效的减少炎症因子浸润,显著加速斑块组织的修复,它将成为治疗 As 的一个有效治疗靶点。到目前为止,关于蛋白酶在巨噬细胞极化中的研究比较丰富,很多研究结果也表明蛋白酶和巨噬细胞极化的关系密切,因此,这个因素很有可能就在目前研究的众多蛋白酶中,但这一猜测还需深入探究才能证实。

4 展 望

在 As 中影响巨噬细胞极化过程因素的研究已成为热点,近年来其研究方向涉及了细胞因子、转录因子、相关受体和蛋白酶等多个方面,主要是针对影响巨噬细胞极化过程发挥功能。我们都渴望通过研究巨噬细胞极化找到防治动脉粥样硬化的方法,然而,就目前的文献来看,目前关于巨噬细胞极化的研究都还只是停留在细胞和动物模型上,且研究的范围广而深度不够。因此,寻找调控巨噬细胞极化的有效途径,通过控制炎症反应的转归防治动脉粥样硬化病变仍是我们需努力的方向。

[参考文献]

- [1] 任涛,李枚娟,王焱. 动脉粥样硬化与炎症反应关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2010, 31(10): 1464-467.
- [2] 黄晓菁,江立生,陈颖敏. 巨噬细胞的吞噬功能与动脉粥样硬化斑块的稳定性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 20(3): 223-226.
- [3] Mantovani A, Garlanda C, Locati M. Macrophage diversity and polarization in atherosclerosis: a question of balance[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(10): 1419-423.
- [4] 胡旭堂,胡海英,王志禄. 巨噬细胞及其亚型在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(7): 747-751.
- [5] Lyamina SV, Kruglov SV, Vedenikin TY, et al. Alternative reprogramming of M1/M2 phenotype of mouse peritoneal macrophages in vitro with interferon-gamma and interleukin-4[J]. Bull Exp Biol Med, 2012, 152(4): 548-551.
- [6] Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions[J]. Immunity, 2010, 32(5): 593-604.
- [7] Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis[J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8852.
- [8] Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization[J]. J Clin Invest, 2007, 117(1): 175-184.
- [9] Bourlier V, Zakaroff-Girard A, Miranville A, et al. Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages[J]. Circulation, 2008, 117(6): 806-815.
- [10] 李康,郭强,王翠妮,等. M1 和 M2 型巨噬细胞表型的比较分析[J]. 现代免疫学, 2008, 27(3): 177-183.
- [11] Kralova A, Kralova LI, Poledne R. Immunological aspects of atherosclerosis[J]. Physiol Res, 2014, 63 Suppl 3: S335-342.
- [12] Stoger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2012, 225(2): 461-468.
- [13] Colin S, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis[J]. Immunol Rev, 2014, 262(1): 153-166.
- [14] Ellison S, Gabunia K, Kelemen SE, et al. Attenuation of experimental atherosclerosis by interleukin-19[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(10): 2316-324.
- [15] Hirase T, Hara H, Miyazaki Y, et al. Interleukin 27 inhibits atherosclerosis via immunoregulation of macrophages in mice[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 305(3): H420-429.
- [16] Zeyda M, Wernly B, Demyanets S, et al. Severe obesity increases adipose tissue expression of interleukin-33 and its receptor ST2, both predominantly detectable in endothelial cells of human adipose tissue[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37(5): 658-665.
- [17] 王全伟,凡文博,王智昊,等. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014, 35(1): 270-273.
- [18] El HK, Mahmood DF, Couchie D, et al. Thioredoxin-1 promotes anti-inflammatory macrophages of the M2 phenotype and antagonizes atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(6): 1445-452.
- [19] Mahmood DF, Abderrazak A, Couchie D, et al. Truncated thioredoxin (Trx-80) promotes pro-inflammatory macrophages of the M1 phenotype and enhances atherosclerosis[J]. J Cell Physiol, 2013, 228(7): 1577-583.
- [20] Spivia W, Magno PS, Le P, et al. Complement protein

- Clq promotes macrophage anti-inflammatory M2-like polarization during the clearance of atherogenic lipoproteins [J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(10): 885-893.
- [21] Hayes EM, Tsousi A, Di GK, et al. Classical and Alternative Activation and Metalloproteinase Expression Occurs in Foam Cell Macrophages in Male and Female ApoE Null Mice in the Absence of T and B Lymphocytes[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 537.
- [22] Cao Q, Rong S, Repa JJ, et al. Histone deacetylase 9 represses cholesterol efflux and alternatively activated macrophages in atherosclerosis development[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(9): 1 871-879.
- [23] Babaev VR, Hebron KE, Wiese CB, et al. Macrophage deficiency of Akt2 reduces atherosclerosis in Ldlr null mice[J]. *J Lipid Res*, 2014, 55(11): 2 296-308.
- [24] Herias V, Biessen EA, Beckers C, et al. Leukocyte cathepsin C deficiency attenuates atherosclerotic lesion progression by selective tuning of innate and adaptive immune responses[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(1): 79-86.
- [25] Bories G, Colin S, Vanhoutte J, et al. Liver X receptor activation stimulates iron export in human alternative macrophages[J]. *Circ Res*, 2013, 113(11): 1 196-205.
- [26] Yu M, Zhou H, Zhao J, et al. MyD88-dependent interplay between myeloid and endothelial cells in the initiation and progression of obesity-associated inflammatory diseases[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(5): 887-907.
- [27] Harmon EY, Fronhofer V, Keller RS, et al. Anti-Inflammatory Immune Skewing Is Atheroprotective: ApoE^{-/-} Fc-gammaRIIb^{-/-} Mice Develop Fibrous Carotid Plaques[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): 1-18.
- [28] Harada N, Ito K, Hosoya T, et al. Nr2f in bone marrow-derived cells positively contributes to the advanced stage of atherosclerotic plaque formation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(12): 2 256-262.
- [29] Sharma N, Lu Y, Zhou G, et al. Myeloid Kruppel-like factor 4 deficiency augments atherogenesis in ApoE^{-/-} mice--brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(12): 2 836-838.
- [30] Lingrel JB, Pilcher-Roberts R, Basford JE, et al. Myeloid-specific Kruppel-like factor 2 inactivation increases macrophage and neutrophil adhesion and promotes atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2012, 110(10): 1 294-302.
- [31] Parathath S, Grauer L, Huang LS, et al. Diabetes adversely affects macrophages during atherosclerotic plaque regression in mice [J]. *Diabetes*, 2011, 60(6): 1 759-769.
- [32] Gao S, Wang L, Liu W, et al. The synergistic effect of homocysteine and lipopolysaccharide on the differentiation and conversion of raw264.7 macrophages[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2014, 11: 13.
- [33] Fadini GP, Simoni F, Cappellari R, et al. Pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization imbalance in human hypercholesterolemia and atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2): 805-808.
- [34] Monceau V, Meziani L, Strup-Perrot C, et al. Enhanced sensitivity to low dose irradiation of ApoE^{-/-} mice mediated by early pro-inflammatory profile and delayed activation of the TGFbeta1 cascade involved in fibrogenesis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57 052.
- [35] Gabriels K, Hoving S, Gijbels MJ, et al. Irradiation of existing atherosclerotic lesions increased inflammation by favoring pro-inflammatory macrophages [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 455-460.
- [36] Chen F, Guo N, Cao G, et al. Molecular analysis of curcumin-induced polarization of murine RAW264.7 macrophages[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2014, 63(6): 544-552.
- [37] Bene NC, Alcaide P, Wortis HH, et al. Mineralocorticoid receptors in immune cells: Emerging role in cardiovascular disease[J]. *Steroids*, 2014, 91C: 38-45.
- [38] Raz-Pasteur A, Gamliel-Lazarovich A, Coleman R, et al. Eplerenone reduced lesion size in early but not advanced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 60(6): 508-512.
- [39] Qin X, Qiu C, Zhao L. Lysophosphatidylcholine perpetuates macrophage polarization toward classically activated phenotype in inflammation[J]. *Cell Immunol*, 2014, 289(1-2): 185-190.
- [40] Park SJ, Lee KP, Kang S, et al. Sphingosine 1-phosphate induced anti-atherogenic and atheroprotective M2 macrophage polarization through IL-4[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(10): 2 249-258.

(此文编辑 李小玲)