

本文引用: 石茗西, 江丽萍, 陈金智, 等. 动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(4): 364-368.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-04-0364-05

动脉粥样硬化中巨噬细胞表型调控的研究进展

石茗西¹, 江丽萍^{1,2}, 陈金智¹, 何平平³, 蒋伟伟¹, 张杏霆¹, 王刚⁴, 尹珊辉⁵, 欧阳新平¹

(1. 南华大学衡阳医学院生理学教研室/神经科学研究所 神经变性与认知障碍衡阳市重点实验室, 湖南省衡阳市 421001;
2. 湖南泰和医院, 湖南省长沙市 410004; 3. 南华大学护理学院, 湖南省衡阳市 421001; 4. 南华大学附属第一医院
心血管内科, 湖南省衡阳市 421001; 5. 南华大学附属第一医院新生儿科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 巨噬细胞; 动脉粥样硬化; 巨噬细胞表型; 表型转化; 巨噬细胞异质性

[摘要] 巨噬细胞是体内的一种吞噬细胞, 与动脉粥样硬化病变的发生发展密切相关。研究表明, 巨噬细胞的不同表型对动脉粥样硬化的进展发挥着不同作用。此外, 减少促炎巨噬细胞亚群的局部增殖以及诱导巨噬细胞向抗炎表型转化是未来动脉粥样硬化治疗的关键。本文就巨噬细胞表型、表型调控相关信号通路及针对巨噬细胞表型调控的相关治疗途径展开综述, 以期对动脉粥样硬化的防治提供新的靶点和途径。

[中图分类号] R34; R5

[文献标识码] A

Progress in the regulation of macrophage phenotype in atherosclerosis

SHI Mingxi¹, JIANG Liping^{1,2}, CHEN Jinzhi¹, HE Pingping³, JIANG Weiwei¹, ZHANG Xingting¹, WANG Gang⁴, YIN Shanhuai⁵, OU YANG Xinping¹

(1. Department of Physiology/The Neuroscience Institute, Hengyang Medical School, University of South China & Hengyang Key Laboratory of Neurodegeneration and Cognitive Impairment, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Hunan Taihe Hospital, Changsha, Hunan 410004, China; 3. School of Nursing, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;
4. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;
5. Department of Neonatology, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] macrophages; atherosclerosis; macrophage phenotype; phenotypic transformation; macrophage heterogeneity

[ABSTRACT] Macrophages are a type of phagocytes, which play a crucial role in the occurrence and development of atherosclerosis. Studies have shown that different phenotypes of macrophages play different roles in the progression of atherosclerosis. Reducing the local proliferation of pro-inflammatory macrophages and inducing macrophages to transform into an anti-inflammatory phenotype are crucial to the treatment of atherosclerosis in the future. This article reviews the macrophage phenotype, phenotypic regulation related signaling pathways, and therapeutic strategies targeting the regulation of macrophage phenotypes, hoping to provide new targets or avenues for the prevention and treatment of atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以炎症细胞在血管内膜下聚集为首要表现的一种慢性炎症性疾病,其病因及发病机制较复杂^[1]。巨噬细胞和平滑肌细胞在血管内膜下通过吞噬低密度脂蛋白

形成泡沫细胞,后者大量聚集形成纤维斑块。纤维斑块坏死崩解后导致粥样斑块形成,由纤维斑块和粥样斑块引发的As并发症冠心病是重要的致死性疾病^[2-4]。巨噬细胞在As病变早期至斑块破裂的

[收稿日期] 2021-03-10

[修回日期] 2021-11-24

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82170485);湖南省自然科学基金面上项目(2019JJ40249、2020JJ4548);湖南省大学生创新创业训练计划项目(S201910555125);湖南省教育厅重点项目(20A427);教育部产学研合作协同育人项目(202002138007);湖南省卫生健康委一般项目(202103011860)

[作者简介] 石茗西, 硕士, 研究方向为糖尿病视网膜病变, E-mail 为 shimingxi971116@163.com。通信作者欧阳新平, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为胆固醇代谢在老年疾病发生发展中的作用, E-mail 为 y1655@163.com。通信作者尹珊辉, 硕士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制及防治, E-mail 为 yinshanhuai@163.com。

各个阶段中都起着重要作用,影响 As 病变的进展^[5]。随着研究的不断深入,已在 As 病变区域内发现了几个巨噬细胞亚群,不同亚型的巨噬细胞在 As 中发挥不同作用^[6-8],例如,M1 巨噬细胞参与炎症反应、M2 巨噬细胞发挥抗炎作用、M4 巨噬细胞促进 As 形成、Mhem 巨噬细胞发挥抗 As 作用等^[9]。本文对巨噬细胞的不同表型及其可塑性在 As 发生发展中的作用进行综述,以期为进一步研究 As 的防治提供理论依据和策略。

1 巨噬细胞的表型及可塑性

巨噬细胞主要包括辅助性 T 细胞 (T helper cells, Th) 1 极化的 M1 和 Th2 极化的 M2 巨噬细胞表型,M1 巨噬细胞促进炎症反应,而 M2 巨噬细胞抑制炎症反应。然而,简单的 M1/M2 谱不足以解释巨噬细胞表型的复杂性。因此,根据刺激信号不同,M2 巨噬细胞可进一步分为 4 种不同的表型,分别为 M2a、M2b、M2c 和 M2d。此外,在 As 病变中,巨噬细胞亦表现出可塑性。不同的刺激可以影响巨噬细胞表型,进而产生复杂的亚群系统,例如 HA-mac、Mhem 和 M4 巨噬细胞^[10]。

脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和炎症因子如 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可将巨噬细胞诱导至经典激活 M1 状态^[10]。M1 巨噬细胞分泌促炎细胞因子,促进持续的炎症反应,这在短期内对急性感染是有益的,但长期诱导 M1 巨噬细胞活化会导致组织损伤,并妨碍伤口愈合^[11]。由 Th2 细胞产生的 IL-4 和 IL-13 细胞因子将巨噬细胞诱导至替代激活的 M2 巨噬细胞表型。M2 巨噬细胞又称为抗炎巨噬细胞,主要参与组织修复过程,具有吞噬、促血管生成和促纤维化的功能^[11]。

根据刺激信号不同,M2 巨噬细胞进一步分为 4 种不同表型。M2a 巨噬细胞由 IL-4 和 IL-13 诱导,分泌促纤维化因子,例如纤连蛋白、胰岛素样生长因子和有助于组织修复的转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)。M2b 巨噬细胞由免疫复合物和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 激动剂或 IL-1 受体激动剂诱导,表现出典型的 M2 抗炎特征,但同时也产生促炎细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。M2c 巨噬细胞由糖皮质激素和 IL-10 诱导,表达五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3)、TGF- β 和 IL-10。由于 M2b 和 M2c 巨噬细胞高表达 Mer 受体激酶并具有很强的胞葬能力,因而又被称为调节性

巨噬细胞。M2d 巨噬细胞由 TLR 通过刺激腺苷 A2A 受体诱导,具有促血管生成特性,可促进肿瘤进展和 As 斑块生长^[9-11] (图 1)。

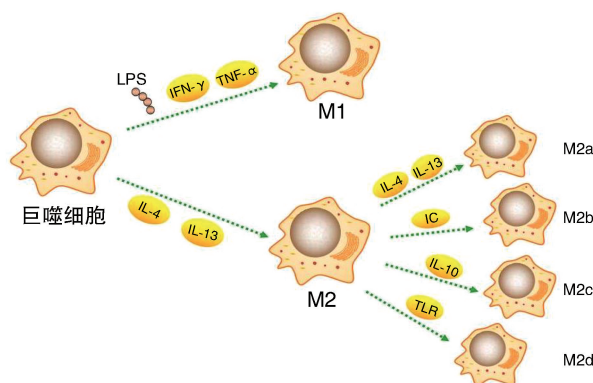


图 1. 巨噬细胞表型分类

Figure 1. The classification of macrophage phenotype

Lavin 等^[12]研究发现,成人骨髓前体在发育期间可以获取其所在环境中巨噬细胞的组织特异性增强子谱,这表明组织微环境对巨噬细胞表型有影响。即便是已经分化的巨噬细胞,在转移到新的微环境后,依旧具有改变其表型的潜力,即可塑性。

体内外研究表明,巨噬细胞的表型在局部微环境具有可塑性,这种可塑性使巨噬细胞能够对病原体或损伤等刺激做出适当反应^[13]。当器官或组织被感染或炎症严重影响时,巨噬细胞首先表现为 M1 型,释放 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 和 IL-23 对抗刺激。但如果 M1 型一直持续,则会导致组织损伤。因此,M2 巨噬细胞会分泌大量的 IL-10 和 TGF- β 来抑制炎症,有助于组织修复、重塑、血管生成和保持体内平衡^[14]。

As 斑块是组织、脂质、炎症介质和出血等应激信号共同影响巨噬细胞重新编程的动态微环境,其微环境中的许多因素可以调节巨噬细胞表型^[10]。研究观察到,在斑块早期,M2 巨噬细胞占主导地位,可以减少炎症发生,促进组织修复并维持斑块稳定。随着斑块进展,微环境改变,M2 巨噬细胞会向 M1 巨噬细胞转化,加剧全身炎症和斑块不稳定性,进而导致斑块破裂^[1,15]。

在 As 病变中,Bobryshev 等^[10]在 As 斑块出血区发现了一种新巨噬细胞亚群 HA-mac,该细胞亚群表达高水平的血红蛋白清道夫受体 CD163 和低水平的人白细胞抗原-DR。HA-mac 巨噬细胞通过参与血红蛋白清除和减少氧化应激从而抗 As。Mhem 巨噬细胞与 HA-mac 密切相关,二者均可以参

与血红蛋白清除。Mhem 巨噬细胞表达 CD163 和血红素依赖性激活转录因子 1, 该转录因子能够诱导血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HMOX-1) 和肝 X 受体 β (liver X receptor- β , LXR- β) 表达。Mhem 巨噬细胞通过红细胞的吞噬起到清除血红蛋白的作用, 并通过表达 LXR- β 依赖性基因和 ATP 结合盒转运体 A1 而增加胆固醇流出。此外, Mhem 巨噬细胞还能通过分泌抗炎因子 IL-10 和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 阻碍泡沫细胞形成, 发挥抗 As 作用^[9]。

血小板趋化因子 4 (platelet chemokine 4, CXCL4) 诱导单核细胞分化为 M4, M4 巨噬细胞表达 IL-6、TNF- α 和基质金属蛋白酶 12 (matrix metalloproteinase-12, MMP-12), 具有促炎特性^[10]。Gleissner 等^[16] 用流式细胞术检测发现, CXCL4 诱导形成的巨噬细胞几乎不表达 CD163, 且较少表达 As 保护因子 HMOX-1, ApoE^{-/-} 小鼠编码 CXCL4 的 PF4 基因, 显著抑制了 As 病变。因此, CXCL4 可能通过抑制巨噬细胞内的 CD163 而使巨噬细胞无法上调 HMOX-1, 进而促进 As 病变的形成。

近年来, 应用质谱流式细胞术和单细胞 RNA 测序已鉴定出一种新的巨噬细胞亚型—TREMhi 亚型, 其特征是低表达炎症细胞因子, 增强脂质代谢和胆固醇流出^[15]。Colin 等^[11] 在小鼠 As 病变中, 通过免疫组织化学和基因表达定量还发现了一种促炎的 Mox 巨噬细胞, 这种巨噬细胞由可氧化的磷脂诱导形成, 表达促炎基因, 并且该细胞的趋化和吞噬能力较弱。在小鼠 As 病变中, Mox 巨噬细胞约占巨噬细胞总数的 30%^[11]。

2 巨噬细胞表型调控的相关信号通路

2.1 AMPK-mTORC1 信号通路

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 在氧化应激和氧化还原中起调节作用^[17]。线粒体源性的氧化剂可以激活 AMPK, AMPK 的激活使结节硬化复合物 2 (tuberous sclerosis complex 2, TSC2) 磷酸化进而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)^[18]。巨噬细胞中 miRNA-33 介导的 M2 极化需要 AMPK 激活^[19]。近来研究认为 AMPK-mTORC1 信号通路是巨噬细胞功能极化的重要调控因素。AMPK α 刺激使 M1 相关基因的表达减少, 并促进 M2 表型形成。而降低 AMPK α 水平显著提高了 M1 相关转录物的水平, 并促进巨噬细胞

向 M1 表型转变^[18]。这些发现表明 AMPK-mTOR 级联反应是影响巨噬细胞极化的主要因素 (图 2)。

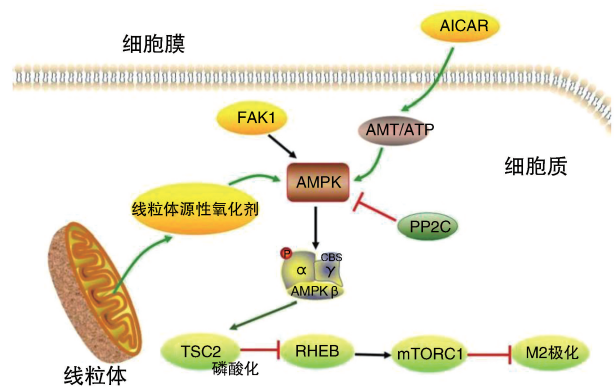


图 2. AMPK-mTORC1 信号通路

Figure 2. AMPK-mTORC1 signaling pathway

2.2 过氧化物酶体增殖物激活受体和 JAK-STAT 通路

过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) 是一种配体激活的核受体, 具有强大的抗炎特性, 调节免疫炎症反应^[20]。Bouhlef 等^[21] 发现在人 As 病变中, M2 标志物和 PPAR γ 的表达呈正相关。进一步通过细胞和临床试验发现, PPAR γ 的激活能增强原始单核细胞 M2 表型的表达, 还显著增加了循环外周血单核细胞中 M2 标志物 CD14 甘露糖受体 (mannose receptor, MR) 的表达。这些数据表明 PPAR γ 激活驱使人单核细胞表达抗炎 M2 表型, 从而起到 As 保护作用。Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 通路是体内外诱导 M2 极化的经典通路之一。据报道, JAK1 与 IL-4R 复合物的成分相关^[22-23]。IL-4 或 IL-13 与细胞膜上相应受体结合后促进 JAK1 磷酸化, 进而激活 STAT6 并上调 PPAR γ 的表达, 继而促进 M2 类基因的表达^[22]。

2.3 Krüppel 样因子 4

组织激肽释放酶结合蛋白 (Kallistatin, KS) 广泛分布于多种组织及体液中。流式细胞术和实时聚合酶链反应显示, M2 标志物 MR 的表达在 KS 刺激的巨噬细胞中被显著上调, 而 M1 标志物的表达降低^[24]。动物实验表明, KS 通过激活 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 促进 M2 极化, 且 KLF4 与 STAT6 的协同作用能够促进 M2 表达进而抑制 As 斑块形成^[22]。因此, KLF4 可能将成为巨噬细胞极化的关键靶点, 激活 KLF4 可能发挥抑制 As

的作用^[25]。

3 针对巨噬细胞表型调控的治疗途径

目前发现 M2 巨噬细胞与 As 消退有关^[22]。M2 巨噬细胞可通过分泌 IL-10 和 TGF- β 等抗炎因子促进组织重塑和修复,并通过胞吞作用清除凋亡细胞和碎片^[18]。因此,促进巨噬细胞向 M2 表型极化可能是 As 治疗的一种潜在策略。

3.1 运动

一项人体运动实验表明,长期运动可以下调 M1 特异性标志物 IL-6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白 1 的表达,并能上调 M2 特异性标志物 MR 的表达。这表明运动可能可以使促炎的 M1 巨噬细胞向抗炎的 M2 巨噬细胞转变^[26]。体育锻炼具有促进代谢和抗炎的作用,可以提高高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平,同时降低低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平。与抗炎疗法最多只能延缓 As 的进展不同,体育锻炼可以增加能量消耗,延长寿命,并帮助患者降低患许多慢性病的风险^[26]。因此体育锻炼类的运动可以作为缓解 As 的非药物疗法。

3.2 声动力疗法

Yang 等^[18]的研究首次揭示了非致死性声动力疗法(non-lethal sonodynamic therapy, NL-SDT)可以激活 AMPK-mTOR-自噬信号通路,从而直接影响巨噬细胞极化。该疗法促进巨噬细胞从 M1 表型向 M2 表型转换,并显著抑制 As 进展。因此声动力疗法也是抑制 As 发展的治疗途径之一。

3.3 中药

中药姜黄根茎的活性成分姜黄素通过 TLR4/丝裂原活化蛋白激酶/核因子 κ B 途径激活 PPAR γ ,诱导巨噬细胞向 M2 表型极化,有助于抗 As。人参活性成分人参皂苷 Rg3 通过 PPAR γ 依赖性机制将 M1 极化逆转为 M2 极化来缓解 As^[27]。

4 总结与展望

巨噬细胞是体内的吞噬细胞,参与了 As 的许多病理生理过程。巨噬细胞的不同表型对 As 有着不同的影响,调控巨噬细胞表型由促炎向抗炎转化有助于抗 As。虽然相关研究取得了一些进展,但仍有一些问题亟待解决,例如,虽然巨噬细胞表型在局部微环境具有可塑性,但是体内微环境不断变化,

多种调节机制相互交叉,都为巨噬细胞在局部微环境中的可塑性的科学研究带来挑战。虽然运动可以作为 As 的潜在疗法,但是考虑到部分 As 患者是多种疾病共存的老年患者,仍需进一步研究运动强度、运动方式与其促代谢及抗炎之间的关系。加深对巨噬细胞表型调控在 As 中发挥作用的认知,将为 As 以及冠心病的防治提供新的理论依据和策略。

[参考文献]

- [1] 王保福, 赵明镜, 李彤, 等. 巨噬细胞极化及其衍生微粒在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(18): 2644-2648.
- [2] MARCHIO P, GUERRA-OJEDA S, VILA J M, et al. Targeting early atherosclerosis: a focus on oxidative stress and inflammation[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 8563845.
- [3] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(2): 149-155.
- [4] 彭琴, 周琴怡, 黄柯, 等. 早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 264-270.
- [5] 孙雨萌, 左海奇, 田野. 巨噬细胞在血管炎症及动脉粥样硬化中的作用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(12): 1541-1543.
- [6] ERBEL C, WOLF A, LASITSCHKA F, et al. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability[J]. Int J Cardiol, 2015, 186: 219-225.
- [7] FINN A V, NAKANO M, POLAVARAPU R, et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(2): 166-177.
- [8] SENEVIRATNE A, EDSFELDT A, COLE J E, et al. Interferon regulatory factor 5 controls necrotic core formation in atherosclerotic lesions by impairing efferocytosis[J]. Circulation, 2017, 136(12): 1140-1154.
- [9] DE PAOLI F, STAELS B, CHINETTI-GBAGUIDI G. Macrophage phenotypes and their modulation in atherosclerosis[J]. Circ J, 2014, 78(8): 1775-1781.
- [10] BOBRYSHV Y V, IVANOVA E A, CHISTIYAKOV D A, et al. Macrophages and their role in atherosclerosis: pathophysiology and transcriptome analysis[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 9582430.
- [11] COLIN S, CHINETTI-GBAGUIDI G, STAELS B. Macrophage phenotypes in atherosclerosis[J]. Immunol Rev, 2014, 262(1): 153-166.
- [12] LAVIN Y, WINTER D, BLECHER-GONEN R, et al. Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped

- by the local microenvironment[J]. *Cell*, 2014, 159(6): 1312-1326.
- [13] PARISI L, GINI E, BACI D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders[J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8917804.
- [14] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H A, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [15] AMENGUAL J, BARRETT T J. Monocytes and macrophages in atherogenesis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30(5): 401-408.
- [16] GLEISSNER C A, SHAKED I, ERBEL C, et al. CXCL4 downregulates the atheroprotective hemoglobin receptor CD163 in human macrophages[J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 203-211.
- [17] 张蕴, 韩新生, 张洪阳, 等. N-乙酰半胱氨酸通过 AMPK/SIRT1 途径抑制缺氧诱导的大鼠脑血管内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(2): 107-112.
- [18] YANG Y, WANG J, GUO S, et al. Non-lethal sonodynamic therapy facilitates the M1-to-M2 transition in advanced atherosclerotic plaques via activating the ROS-AMPK-mTORC1-autophagy pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101501.
- [19] OUMET M, EDIRIWEERA H N, GUNDRU U M, et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4334-4348.
- [20] 王玉香, 燕燕, 李永芳, 等. 沉默 MAP4K4 通过调控 PPAR γ /ABCA1 通路缓解 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(1): 54-59.
- [21] BOUHLEL M A, DERUDAS B, RIGAMONTI E, et al. PPAR gamma activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(2): 137-143.
- [22] BI Y, CHEN J, HU F, et al. M2 macrophages as a potential target for antiatherosclerosis treatment[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 6724903.
- [23] LIU H, ANTONY S, ROY K, et al. Interleukin-4 and interleukin-13 increase NADPH oxidase 1-related proliferation of human colon cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 38113-38135.
- [24] YAO Y, LI B, LIU C, et al. Reduced plasma kallistatin is associated with the severity of coronary artery disease, and kallistatin treatment attenuates atherosclerotic plaque formation in mice[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(21): e009562.
- [25] LIAO X, SHARMA N, KAPADIA F, et al. Krüppel-like factor 4 regulates macrophage polarization[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2736-2749.
- [26] YU M, TSAI S F, KUO Y M. The therapeutic potential of anti-inflammatory exerkines in the treatment of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1260.
- [27] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 679797.
- (此文编辑 秦旭平)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正启事

发表在《中国动脉硬化杂志》2022 年第 30 卷 3 期 243-247 页题目为“急性心肌梗死患者血清人软骨糖蛋白 39、可溶性肿瘤坏死因子受体 1 水平与心功能及预后的相关性研究”,作者为:张占帅,秦少强,王亚玲,石金铮,王蕊。文章中原“[基金项目]张家口市 2016 年度科技计划自筹经费项目(1621079D)”更正为“[基金项目]张家口市 2016 年度科技计划自筹经费项目(1621091D)”。

作者特此更正。