

# 巨噬细胞极性重塑在疾病和组织稳态中的作用

宋丹<sup>1#</sup> 熊晓蕃<sup>2,3#</sup> 杨雨<sup>2,3</sup> 林语诗<sup>1</sup> 王梦杰<sup>1</sup> 辛彦龙<sup>2,3\*</sup> 耿晶<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>西藏民族大学医学院, 青藏高原相关疾病分子遗传机制与干预研究省级重点实验室, 咸阳 712082;

<sup>2</sup>西安交通大学第二附属医院, 生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心, 西安 710004;

<sup>3</sup>西安交通大学第二附属医院, 细胞应激与疾病诊疗国际联合研究中心, 西安 710004)

**摘要** 巨噬细胞是最重要的固有免疫细胞之一, 极化和可塑性是其显著特征。这使巨噬细胞在应对微环境信号和刺激时可以极化为与局部环境相匹配的特征、表型和功能, 从而更准确地调节组织稳态, 极化和可塑性失调往往与多种疾病的发生、发展密切相关。然而巨噬细胞极性和可塑性调节在多种生理、病理过程中的作用还不十分清楚, 有待梳理总结。因此该文以感染、炎症、肿瘤、慢性病等病理过程和组织修复、衰老和妊娠等正常生理过程为切入点, 阐述巨噬细胞极性重塑在其中的关键作用和特征性分子, 从新的维度描绘巨噬细胞极性重塑在健康和疾病发生中的全景图, 旨在明确巨噬细胞极性重塑的全部谱系分子, 揭示极性重塑的信号网络和解析极性重塑的分子机制是该领域未来工作的热点, 该文有望以巨噬细胞极性重塑为核心开发一系列药物和干预手段, 为感染、炎症、肿瘤、慢性病的治疗提供新策略。

**关键词** 极性重塑; 巨噬细胞; 感染与炎症; 肿瘤发生; 组织稳态

## Role of Macrophage Plasticity and Polarization in Tissue Homeostasis and Disease

SONG Dan<sup>1</sup>, XIONG Xiaofan<sup>2,3</sup>, YANG Yu<sup>2,3</sup>, LIN Yushi<sup>1</sup>, WANG Mengjie<sup>1</sup>, XIN Yanlong<sup>2,3\*</sup>, GENG Jing<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory for Molecular Genetic Mechanisms and Intervention Research on High Altitude Disease of Tibet Autonomous Region, School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang, 712082, China; <sup>2</sup>National and Local Joint Engineering Research Center of Biodiagnosis and Biotherapy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

<sup>3</sup>International Joint Research Center on Cell Stress and Disease Diagnosis and Therapy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**Abstract** Macrophages are one of the most important innate immune cells, the polarization and plasticity are their distinguishing characteristics. This allows macrophages to respond accurately to local stimulates and ligands, and obtain characteristics and functions that match the local microenvironment, to properly participate in the regulation of tissue homeostasis. However, the disorder of polarization and plasticity is also closely related to diseases. The role of macrophage polarity and plasticity regulation in a variety of physiological and pathological processes is still unclear and needs to be sorted out and summarized. Therefore, this review uses pathological processes

收稿日期: 2021-12-28 接受日期: 2022-02-11

国家自然科学基金(批准号: 32070891、32160165)、陕西省千人计划青年项目(批准号: YJ0866)、西安交通大学青年拔尖人才支持计划、陕西省教育厅自然科学基金专项(批准号: 21JK0948)和陕西省自然科学基金基础研究计划(批准号: S2020-JC-QN-1241)资助的课题

#共同第一作者

\*通讯作者。Tel: 18020766810, E-mail: xinyanlong126@126.com; jgeng18@xjtu.edu.cn

Received: December 28, 2021 Accepted: February 11, 2022

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.32070891, 32160165), the Thousand Talents Plan of Shaanxi Province (Grant No.YJ0866), "The Young Talent Support Plan" of Xi'an Jiaotong University, the Natural Science Project of Education Department of Shaanxi Provincial Government (Grant No.21JK0948), the Natural Science Basic Research Project of Shaanxi Provincial (Grant No.S2020-JC-QN-1241)

#This authors contribute equally to this work

\*Corresponding authors. Tel: +86-18020766810, E-mail: xinyanlong126@126.com; jgeng18@xjtu.edu.cn

such as infection, inflammation, tumors, and chronic diseases, as well as normal physiological processes such as tissue repair, aging, and pregnancy to discuss the key role of macrophage polarization and plasticity, in tissue homeostasis and disease. This study aims to describe the overall picture of macrophage polarization and plasticity in health and disease from a new dimension. Depicting the panorama of macrophage polarity remodeling in health and disease. Aiming to identify molecules of multiple lineages of polarity remodeling in macrophages. Unraveling the signaling network and mechanism of macrophage differentiation. Aims to develop a range of drugs and interventions to provide new strategies for the treatment of infections, inflammation, tumors and chronic diseases.

**Keywords** plasticity and polarization; macrophages; infection and inflammation; tumorigenesis; tissue homeostasis

巨噬细胞是免疫防御、免疫自稳和免疫监视的重要力量, 在吞杀病原体或癌变细胞、释放炎症因子或趋化因子、促进适应性免疫细胞激活和组织再生和修复中具有不可替代的作用。可塑性是巨噬细胞的显著特性之一, 是指巨噬细胞可以通过改变自身表型、功能和生理特征更准确地应答组织微环境变化, 这种可塑性是巨噬细胞能在机体内发挥多重关键效应的根本原因之一<sup>[1]</sup>。

然而可塑性的概念并非一蹴而就的, 而是从巨噬细胞的“极化”分类演变而来的。M1/M2极化分类法(又称二元法)是一种较为流行的分类方法, 该分类法认为能够表达诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、产生一氧化氮(nitric oxide, NO)和促进Th1 CD4<sup>+</sup> T细胞活化的巨噬细胞为M1型, 表现为增强对病原体和肿瘤细胞的吞噬和杀伤能力、增强促炎症因子表达和抗血管生成效应; 能够表达精氨酸酶-1(arginase-1, ARG-

1)并促进Th2 CD4<sup>+</sup> T细胞活化的巨噬细胞为M2型, M2型目前已知又包含M2a、M2b、M2a/M2b、M2a/M2c、M2c和M2d等若干亚型, 主要参与抗炎反应、增强过敏反应, 加剧寄生虫感染、促进血管生成、器官纤维化和肿瘤生长等(图1), 该分类法成为大多数学者的共识并被完善, 沿用至今<sup>[2-4]</sup>。

然而该分类体系也存在诸多挑战, 例如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染者存在中间极化状态(Mi-Mf)的尿道巨噬细胞极化状态与该分类体系存在不小的冲突。另如, 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)就难以用二元法准确分类, 这是因为TAMs的表型和比例取决于肿瘤细胞的生长阶段以及肿瘤微环境中的信号类型和信号浓度, 这些因素会动态调节TAMs的极性特征和生理功能, 因此难以笼统地划分TAM属于M1型、M2型或其他类型<sup>[5-9]</sup>。

同时, 可塑性又包含两重含义: 一是不同生理

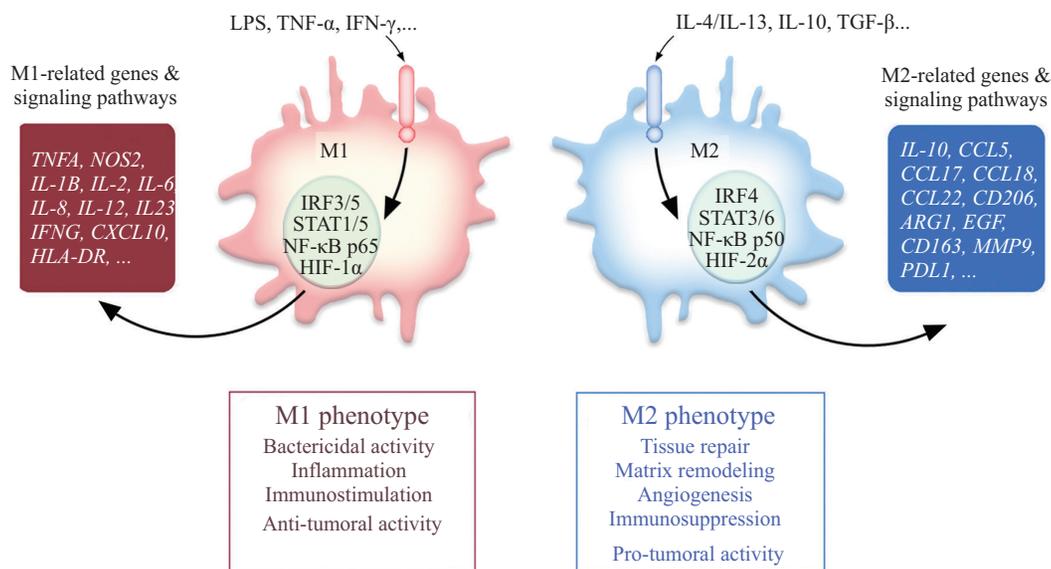


图1 M1和M2巨噬细胞的M1/M2相关基因和信号通路

Fig.1 The related genes and signaling pathways of M1 and M2 macrophages

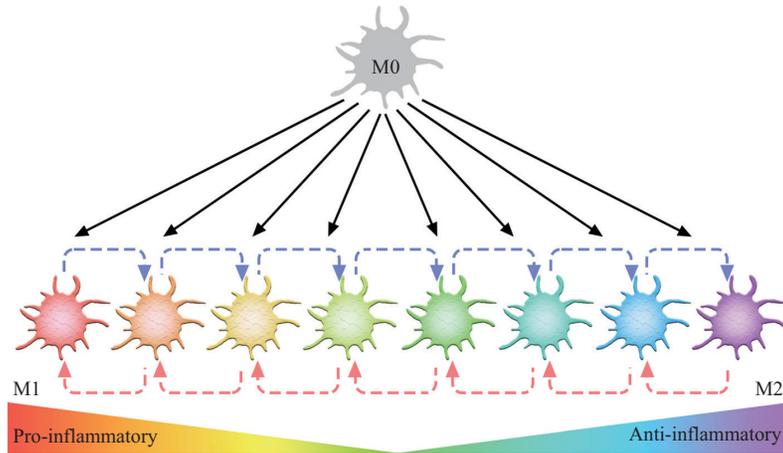


图2 巨噬细胞极化和可塑性的两重含义

Fig.2 Dual implications of macrophage polarization and plasticity

或病理阶段和组织微环境造成新浸润巨噬细胞(M0)被极化为一种或多种极性特征;二是已经浸润、参与生理或病理调节并展现出某一极化特性的巨噬细胞同时还会受微环境物质的诱导以渐进式、连续式的方式再重塑为其他极性特征,即巨噬细胞极性漂移或表型转变(图2)<sup>[10-18]</sup>。这表明,极化过程并非是单向、不可逆的。因此,研究前沿逐渐由极化转移到对巨噬细胞可塑性的调节上。然而巨噬细胞可塑性调节的作用和机制还不十分明确,诸如巨噬细胞可塑性调节参与哪些正常生理过程?哪些疾病的发生源于巨噬细胞可塑性的失调?巨噬细胞可塑性失调导致疾病发生的机理是什么?在疾病的不同发展阶段又如何影响着巨噬细胞的可塑性?这些问题已成为领域研究热点,但仍无确切结论。

因此本综述将着重从感染、炎症、肿瘤和慢性病角度阐明巨噬细胞可塑性在其中的致病作用和特征分子,并且也从组织修复、衰老和妊娠等正常生理过程中探讨巨噬细胞可塑性发挥的关键作用,旨在从新的维度描绘巨噬细胞可塑性调节在健康和疾病发生中的作用的全景图。

## 1 巨噬细胞极性重塑与病原体感染

在清除病原体过程中,巨噬细胞通常会极化为具有杀伤活性的M1表型,以确保在急性感染期发挥保护作用。然而许多病原体反过来也会“重塑”巨噬细胞极性以逃避免疫监视促进自身存活、增殖和相关疾病进展<sup>[19]</sup>。

### 1.1 病毒感染

一般认为,在巨噬细胞识别病毒后触发内吞

作用促使巨噬细胞极化为M1型,通过MHC将病毒肽段呈递给T细胞,随后T细胞通过产生干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等分子诱导机体抗病毒应答和炎症反应。然而有时一些病毒也会利用巨噬细胞可塑性调节途径来促进感染和复制,使巨噬细胞也可能成为病毒传播的“特洛伊木马”<sup>[19-20]</sup>。

HIV会在急性感染期诱导巨噬细胞向M1极化,除了客观上促进Th1细胞激活和趋化因子包括趋化因子配体3[chemokine (C-C motif) ligand 3, CCL3]、CCL4和CCL5等的产生外,更重要的是HIV利用M1型巨噬细胞还可以大量诱导病毒复制形成病毒库。之后HIV诱导巨噬细胞向M2a极化,利用其高水平的C型凝集素促进细胞中HIV释放并感染CD4<sup>+</sup> T细胞<sup>[21]</sup>。类似这类传播机制还包括人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV)、人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)和日本脑炎病毒(Japanese encephalitis virus, JEV)等<sup>[22]</sup>。GANOR等<sup>[5]</sup>发现与T细胞相比,接受抗逆转录病毒治疗的HIV+患者尿道巨噬细胞中携带高水平HIV-1。分析发现同时表达M1型特征分子白细胞介素-1受体(interleukin-1 receptor, IL-1R)和M2型特征分子CD206、IL-4R的极化中间态巨噬细胞(Mi-Mf)会被HIV-1优先感染并在巨噬细胞中储存和扩增,这表明HIV-1具有宿主选择偏好性,可能为根治HIV-1提供治疗策略。

HIREMATH等<sup>[23]</sup>发现猪流感病毒(swine influenza virus, SwIAV)感染,会显著抑制猪肺泡单核细胞/巨噬细胞中DNA X激活蛋白12(DNA X activation protein of 12 kDa, DAP12)-活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cell, NFAT)信号激活,导

致髓样细胞触发受体-1(triggering receptors expressed on myeloid cells-1, *TREMI*)、髓样DAP12相关凝集素-1(myeloid DAP12-associating lectin-1, *MDL1*)、*ARG1*等M2型相关基因表达下调, 导致感染加重。此外, 2019新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是一种由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome corona virus 2, SARS-CoV-2)病毒感染引起的严重急性呼吸系统综合征, MEIDANINIKJEH等<sup>[24]</sup>发现在SARS-CoV-2感染后, 肺泡巨噬细胞不仅通过上调血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)增加对COVID-19的吞噬并且也显著促进IL-17、IL-7、IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-2、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、IFN- $\gamma$ 、人单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP1)等炎症介质的表达, 导致免疫系统过度应答和细胞因子风暴, 从而大大增加了患者的死亡率。而在恢复期巨噬细胞趋向M2型极化, 促进肺组织修复但也会造成肺纤维化, 然而巨噬细胞在COVID-19感染期间调节巨噬细胞可塑性的机制还不明确<sup>[20,24-25]</sup>。

## 1.2 细菌和真菌感染

在细菌、真菌等病原体感染后, 巨噬细胞通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)来识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和内源性危险信号——损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)。Toll样受体(toll like receptors, TLRs)和C型凝集素受体(C type lectin receptors, CLR)等PRRs识别病原体会激活巨噬细胞向M1型极化并产生促炎因子和杀菌物质如TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和NO<sup>[26-27]</sup>。MONTROYA等<sup>[15]</sup>发现, IL-10能够充分诱导M1型巨噬细胞重塑为M2型, 而在TLR1/2配体和IFN- $\gamma$ 共刺激下, 能够诱导M2型巨噬细胞重塑为M1型, 然而该M1型巨噬细胞对脂质和麻风分枝杆菌的吞噬能力被显著削弱, 在处理维生素D后, 巨噬细胞的吞噬作用得到一定恢复, 抗菌肽表达明显增加。

然而, 值得注意的是某些胞内菌已经演化出复杂的免疫逃逸机制, 即阻止巨噬细胞向M1型极化,

并且通过重编程巨噬细胞信号使其向M2型极化以减缓炎症反应和降低被杀伤风险。在结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染的早期阶段, 肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AMs)主要表达以M2型特征为主的相关基因, 导致Mtb快速增殖。COHEN等<sup>[28]</sup>发现, 随着IFN- $\gamma$ 介导的效应T细胞激活, AMs也会在感染早期极化为M1型, 大量表达IL-6、IL-1 $\beta$ 和iNOS等发挥抑制Mtb增殖的作用。REFA等<sup>[29]</sup>发现, 早期分泌靶抗原6(early secretory antigenic target 6 kDa protein, ESAT-6)是Mtb分泌的一类小分子蛋白, 其可在胞内分泌后直接激活蛋白激酶B(protein kinases B, AKT), 进而抑制TLR2及下游核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)和干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)激活, 使早期感染阶段具有M1型特征的AMs极性重塑为M2型, 导致AMs过氧化物、促炎症因子表达减弱。卡介苗能诱导造血干细胞(hemopoietic stem cell, HSC)重编程, KAUFMANN等<sup>[30]</sup>发现将卡介苗诱导的HSC转分化为单核/巨噬细胞后, 能显著增加其组蛋白H3赖氨酸残基4位点三甲基化修饰(H3K4me3)和组蛋白H3赖氨酸27位点乙酰化(H3K27ac)水平, 通过表观遗传修饰提高IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的表达, 促进Mtb被清除和杀灭。CHATTERJEE等<sup>[31]</sup>发现一种罗加拉酸盐Rocaglate能提高巨噬细胞对极低浓度IFN- $\gamma$ 的应答, 并抑制IL-4对其的诱导作用。用Rocaglates处理骨髓来源巨噬细胞(bone-marrow-derived macrophages, BMDMs)可显著增强M1型相关基因的表达, 显著促进吞噬体-溶酶体融合, 从而抑制Mtb在细胞内的增殖。SALIBA等<sup>[32]</sup>通过单细胞RNA测序技术发现, 巨噬细胞在吞噬非生长期的鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)后表达IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎因子和趋向M1型极化。相比之下, 巨噬细胞在吞噬处于快速生长期的鼠伤寒沙门氏菌后, 巨噬细胞中M2型特征分子和抗炎因子的表达显著升高。这表明, 处于快速生长期的沙门氏菌能通过重编程巨噬细胞的极化信号来抵抗来自巨噬细胞的吞噬和杀伤作用。

此外, 白色念珠菌(*Candida albicans*)也是一类重要的条件性致病菌, 其在皮肤、黏膜、消化道及多脏器中广泛分布。WAGENER等<sup>[33]</sup>发现, 白色念珠菌为了逃避机体免疫监视并增强其存活和定植能力, 通过诱导ARG-1表达促进精氨酸水解, 从而阻断巨噬细胞iNOS利用精氨酸合成NO, 使巨噬细胞由

M1向M2极化并维持免疫耐受稳态<sup>[33-34]</sup>。

### 1.3 寄生虫感染

克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)是导致查加斯氏病的元凶, LOVO-MARTINS等<sup>[35]</sup>发现克氏锥虫的感染十分依赖于巨噬细胞因子介导的极化作用, 在感染后克氏锥虫会促进巨噬细胞释放大量NO并向M1型极化, 介导寄生虫的清除。然而一旦不能及时清除, 克氏锥虫通过调节AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)对宿主进行代谢重编程并抑制过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)的转录活性, 促进巨噬细胞向M2a型极化, 使其丧失杀伤功能<sup>[36]</sup>。

利什曼原虫(*Leishmania*)会优先侵入巨噬细胞并在其胞内进行复制, 导致皮肤或内脏病变<sup>[37]</sup>, 值得注意的是, 巨噬细胞在感染中既是寄生虫的主要杀伤细胞, 也是它们的“庇护所”。MUKHOPADHYAY等<sup>[38]</sup>发现利什曼原虫感染后巨噬细胞M1型相关基因如*TLR1*、*TLR4*、*IFNG*受体、信号转导与转录激活子(signal transducer and activator of transcription 1, *STAT1*)和*NOS2*的表达水平降低, 而M2相关基因如*MRC1*和*ARG1*表达水平增加。这种向M2型的重塑保护了寄生虫存活, 加剧了疾病的进展。后续研究还发现, 利什曼原虫促进巨噬细胞向M2型转化的机制可能是通过其表面蛋白酶gp63和前鞭毛体形式的脂磷聚糖(lipophosphoglycan, LPG)诱导特定RNA聚合酶III转录因子亚基TFIIIC110的降解, 以特异性降解宿主细胞中M1极化相关基因的RNA<sup>[39]</sup>。

## 2 巨噬细胞极性重塑参与炎症性疾病

巨噬细胞极性重塑也伴随多种炎症性疾病(包括脓毒症、炎症性肠病、动脉粥样硬化、II型糖尿病与肥胖等)的发生过程, 在这些疾病中, 巨噬细胞的多重极化效应是促进炎症性疾病进展的重要因素<sup>[40-42]</sup>。

### 2.1 脓毒症

脓毒症(sepsis)是由感染或急性损伤引起的不受控制的炎症应答和炎症因子风暴, 引发有效血循环量不足、免疫功能抑制和凝血功能障碍, 最终导致多器官衰竭和患者死亡的一种高危性常见疾病<sup>[43]</sup>。脓毒症早期阶段, M1巨噬细胞释放过多的促炎细胞

因子如IL-1、IL-3、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 等发挥免疫应答作用, 加剧组织损伤。在大多数情况下这些固有免疫应答可以充分清除病原体, 避免感染进一步恶化。如果病原体不能被清除则会加快脓毒症进程, 免疫细胞由过度活化转为免疫抑制, 调节性T细胞(regulatory cells, Tregs)和M2巨噬细胞分泌大量抗炎细胞因子如IL-4、IL-10和TGF- $\beta$ , 导致M1型巨噬细胞、中性粒细胞、效应T细胞数量减少, 吞噬和杀菌功能被削弱, 严重影响病原体的清除和机体对病原体的抵抗力, 最终使机体进入免疫麻痹阶段, 导致凝血障碍和多器官功能障碍<sup>[44-45]</sup>。HOTCHKISS等<sup>[46]</sup>发现, 巨噬细胞极性重塑与脓毒症发病密切相关, 他提出败血症是一种免疫抑制疾病, 即调节性T细胞及骨髓源性抑制细胞的不断活化和增加, 而削弱了病原体清除能力并导致继发性感染是脓毒症患者死亡的主要原因。LI等<sup>[47]</sup>发现, 柚皮苷Naringin能显著提高盲肠结扎穿孔诱导的脓毒症小鼠的存活率, 并减轻炎症反应和肠道损伤。分析发现, Naringin通过活化PPAR $\gamma$ 促进巨噬细胞表达*IL10*、*ARG1*等相关基因, 促进其向M2型极化从而缓解脓毒症引起的肠道损伤。

### 2.2 炎症性肠病

炎症性肠病(inflammation bowel disease, IBD)是一种累及回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病, 典型病例如溃疡性结肠炎和克罗恩病。研究发现, 有20%的IBD患者会发展为结肠炎相关癌变(colitis associated carcinogenesis, CAC)。SINGH等<sup>[48]</sup>发现, 巨噬细胞鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)通过抑制组蛋白H3K9乙酰化修饰, 减弱*NOS2*、*TNFA*等M1型相关基因表达, 削弱抗感染和抗肿瘤作用, 促进CAC进展。在偶氮甲烷(AOM)-DSS诱导的CAC小鼠模型中, ODC缺失小鼠的肿瘤数量、体积和不典型增生显著减少。此外, HARIBHAI等<sup>[49]</sup>还发现M2a型巨噬细胞还能够稳定T细胞叉头状/翼状螺旋转录因子3(forkhead or winged helix transcription 3, Foxp3)因子的表达, 促进诱导性调节性T细胞的分化, 共同促进黏膜耐受性增加损伤修复。LÜ等<sup>[50]</sup>发现, 类黄酮分子Didymin能将M1型巨噬细胞重塑为M2型极性特征, 但不会影响已极化为M2型的巨噬细胞的特性, 从而显著减轻急性慢性结肠炎的临床症状。分析发现Didymin通过促进线粒体HADHB表达促进脂肪酸 $\beta$ 氧化, 抑制有氧糖酵解, 使巨噬细胞极

性重塑为M2型并减缓结肠炎进展。

### 2.3 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种高发的血管内皮细胞退行性疾病,其特征是载脂蛋白B在大中型动脉内壁的大量积聚<sup>[51]</sup>。载脂蛋白B的大量积累会引发内皮细胞功能受损并使其分泌大量趋化因子,堆积的载脂蛋白B一方面发挥招募巨噬细胞作用,另一方面巨噬细胞将载脂蛋白B吞噬后,还会使其向M2型极化,从而加速动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[52]</sup>。然而随着斑块的堆积发展、脂肪氧化酶的表达和泡沫细胞的形成,巨噬细胞逐渐重塑为M1型并占据斑块的主要位置,释放NO、内皮素及类二十烷酸等促进脂蛋白氧化和细胞毒性作用,从而更有可能导致急性动脉粥样硬化、心绞痛和心肌梗死发生<sup>[53-54]</sup>。KIM等<sup>[13]</sup>发现在动脉粥样硬化斑块消退中,泡沫细胞和巨噬细胞胆固醇外流促进转录因子肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物B(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B, MAFB)表达上调,通过Krüppel样因子4(Krüppel-like factor 4, KLF4)、锌指蛋白750(zinc-finger protein 750, ZNF750)和果蝇头状因子3(grainyhead-like 3, GRHL3)等促进巨噬细胞向M2型重塑极性,对动脉粥样硬化进展发挥保护作用。

MONTAZI-BOROJENI等<sup>[55]</sup>发现,姜黄素通过抑制TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B通路活性减弱巨噬细胞M1型相关基因的表达,并通过激活PPAR- $\gamma$ 诱导M1型重塑极性为M2型,促进IL-10和ARG-1的表达,缓解动脉粥样硬化进程。DING等<sup>[56]</sup>发现褪黑素以ROR $\alpha$ 依赖的方式调节AMPK $\alpha$ -STAT通路,抑制巨噬细胞的M1型极化并促进M2型相关基因表达,揭示了昼夜节律和过度熬夜对动脉粥样硬化的影响。

### 2.4 II型糖尿病与肥胖

研究发现,肥胖和II型糖尿病与脂肪组织慢性炎症密切相关,脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)在其中发挥核心作用。ATMs具有较强的异质性,包括产生炎性细胞因子并诱导胰岛素抵抗的M1型ATMs,还具有较强的抗炎能力的M2型,而正常情况下超过90%的ATMs属于M2型,只有1%~5%表达M1型相关基因。FUJISAKA等<sup>[57]</sup>使用CD11c和CD206标记M1型和M2型ATMs后,发现与肥胖症患者相比,体型正常人群或瘦人脂肪组织中ATMs以M2型为主,具有较强的抗炎和维持脂肪组织稳态的能力,并且M1/M2型ATMs比例越高、数

量越多,胰岛素抵抗水平也越严重。NAWAZ等<sup>[58]</sup>发现M2型ATMs通过激活CD206/TGF- $\beta$ 信号通路,来调节全身葡萄糖稳态。CD206<sup>+</sup> M2型ATMs激活TGF- $\beta$ /Smads信号,通过抑制脂肪细胞祖细胞(adipocyte progenitor cells, APCs)增殖,发挥降低全身胰岛素敏感性和控制肥胖发生的作用。而去除CD206<sup>+</sup> M2型ATMs则会导致小鼠胰岛素敏感性增强促进肥胖。

## 3 巨噬细胞极性重塑参与肿瘤发生

TAMs是浸润在肿瘤组织内部和外周的巨噬细胞,也是肿瘤微环境中数量最多(约为50%)的免疫细胞,占肿瘤平均质量的1/3,许多研究表明,TAMs通过调控肿瘤微环境演化等途径促进肿瘤细胞的生长及转移<sup>[59-60]</sup>。有学者将TAM定义为M2d型,其属于发挥免疫抑制作用的传统M2巨噬细胞<sup>[61-62]</sup>,但更多学者更偏向于将TAM定义为处于M1型和M2型两种形式之间的、摇摆和过渡状态的与肿瘤相关的巨噬细胞,TAM的表型和比例取决于肿瘤的生长阶段及肿瘤微环境中不同信号的类型和浓度(图3)<sup>[6-8]</sup>。

### 3.1 实体肿瘤与肿瘤微环境

MANTOVANI等<sup>[63]</sup>提出了著名的“巨噬细胞平衡假说”。该假说认为,TAMs具有既杀伤肿瘤又促进肿瘤生长的双重作用。研究发现,肿瘤组织中的巨噬细胞既包含M1型也包含M2型,在肿瘤起始阶段TAMs以M1型为主,不仅自身大量吞噬杀伤肿瘤细胞,而且还通过释放多种促炎症因子招募T细胞、NK细胞杀伤肿瘤并增强机体免疫系统对肿瘤细胞的免疫应答;而在肿瘤发生中后期,肿瘤微环境中形成低氧、低pH、高间质液压、血管高渗透等恶劣环境且高表达程序性细胞死亡蛋白配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)、CD47、巨噬细胞集落刺激因子-1(macrophage-colony stimulating factor-1, CSF-1)等分子介导免疫逃逸,逐步重塑TAMs由M1型向M2转化,M2型TAMs主要通过表达ARG-1、发现于炎症区域(found in inflammatory zone, FIZZ)和甘露糖受体C1(mannose receptor C1, MRC1, 亦称CD206)来强化表型,并分泌表皮细胞生长因子(epidermal growth factor, EGF)、CCL18、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等促进肿瘤细胞生长、侵袭与转移<sup>[64]</sup>。在侵袭转移后,TAMs会浸润靶器官并分泌成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、EGF和TGF- $\beta$ 等辅助

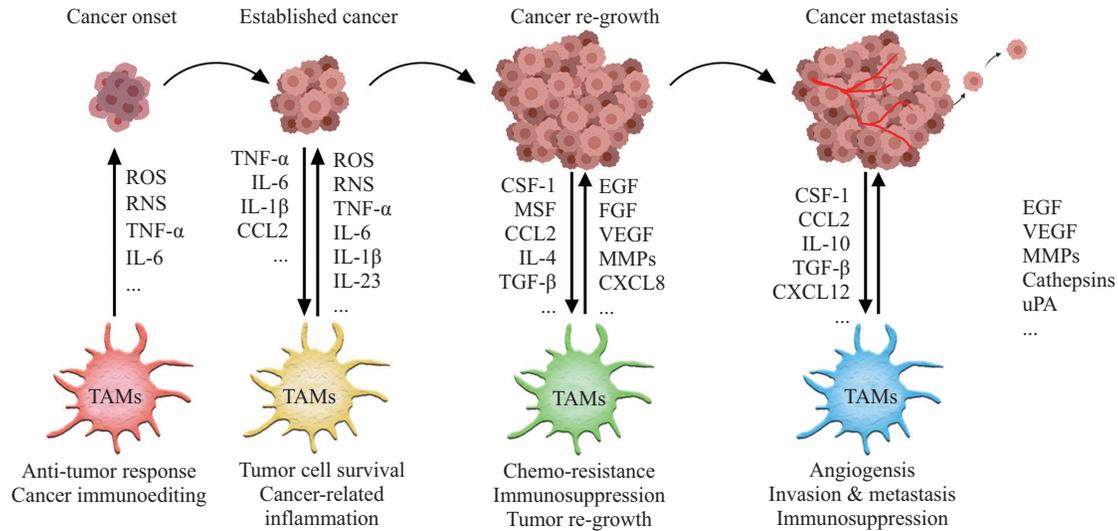


图3 TAMs在肿瘤起始、进展、快速增殖和侵袭转移中的多重功能和极化特征

Fig.3 The multiple functions and polarization characteristics of TAMs in tumor initiation, progression, proliferation, invasion and metastasis

肿瘤细胞形成转移灶。更重要的是TAMs会产生多种免疫抑制因子如IL-10、前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、TGF- $\beta$ 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等以招募、富集骨髓来源的抑制性细胞和Tregs细胞、成纤维细胞和基质细胞等介导肿瘤免疫逃逸,杀伤性T、NK细胞耗竭,血管与淋巴管新生<sup>[6,60,65]</sup>。

许多转录因子也在TAMs极性重塑中发挥关键作用,目前已发现的包括KLF6、E盒结合锌指蛋白1(zinc finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)和活化T细胞核因子1(nuclear factor of activated T-cells 1, NFAT1)等。ZHAO等<sup>[66]</sup>发现,CCAAT/增强子结合蛋白a(CCAAT/enhancer binding protein a, C/EBPa)和KLF6是调节TAMs可塑性的关键因子,表明Xist可以通过与miR-101竞争调节C/EBPa和KLF6的表达来介导TAMs从M2d型重塑为M1型,有效抑制乳腺和卵巢肿瘤细胞增殖、迁移和免疫逃逸。此外,TAMs极性重塑也受肿瘤微环境空间位置的影响。例如,实体肿瘤缺氧区域中的TAM会高表达ARG-1,这与低氧诱导因子1和低氧诱导因子2的表达密切相关,ARG-1能特异性消耗环境中的精氨酸,发挥抑制NO合成和促进T细胞耗竭的作用。同样,肿瘤微环境中浸润Th细胞分泌的细胞因子也在TAMs的极化中起关键作用,例如浸润性的Th2细胞能分泌IL-4/IL-13,促进TAMs向M2型极化<sup>[67]</sup>。

在注射AKT/Ras和睡美人转座子以诱导的肝细

胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中,LIU等<sup>[12]</sup>发现枯否细胞(Küpferr cells, KCs)以M2型极化为主并伴随miRNA-206水平显著降低,加快HCC进程。在KCs中特异性表达miRNA-206后,发现KCs由M2型极性重塑为M1型并表达M1型相关基因,并且KCs表达的CCL2还显著促进细胞毒性T细胞向肝脏募集,减缓HCC进程。RODELL等<sup>[68]</sup>发现, $\beta$ -环糊精纳米颗粒被包裹后能够将TLR7/8激动剂CDNP-R848有效递送至TAMs,使肿瘤微环境TAMs向M1型重塑其极性,显著抑制肿瘤细胞增殖并降低肿瘤复发风险。XIONG等<sup>[11]</sup>发现PD-1靶向治疗后,MC38荷瘤小鼠的肿瘤内TAMs发生极性重塑,其中M1型和M1/M2中间型TAMs数量增加,而M2型比例减少。

### 3.2 血液肿瘤

与实体肿瘤不同,多种血液系统恶性肿瘤如急性髓系细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)、急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)、慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)、霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)的发病部位主要在骨髓、脾脏和淋巴结并通过血液系统转移扩散至全身。值得注意的是巨噬细胞是骨髓、脾脏的重要组成部分之一,其极性重塑在血液系统恶性肿瘤的发病中的作用相对实体瘤研究较少但近期关注度迅速增加。

CHEN等<sup>[69]</sup>发现, 在ALL骨髓和脾脏中发现存在白血病相关巨噬细胞(leukemia-associated macrophages, LAMs), 并且因其在骨髓和脾脏组织中活化状态不同可大致分为M1和M2型, 这些亚群随疾病进展而发生变化。通过分析AML和T-ALL中LAM的表型, YANG等<sup>[71]</sup>发现M2型LAMs与AML患者预后较差直接相关<sup>[70]</sup>。此外该团队还发现预后不良的T-ALL患者肝脏增大, 分析发现肝脏相关LAMs(H-LAMs)主要表达*iNOS*等M1型相关基因, 促进炎症细胞向肝脏迁移浸润。CHEN等<sup>[72]</sup>发现由MLL-AF9诱导的AML小鼠中, 腹腔巨噬细胞表现为M2型特征, 表明逆转该极性特征可能有助于增强AMLs疗效。AL-MATARY等<sup>[73]</sup>发现, 生长因子独立1(growth factor independence 1, GFI1)在AML相关巨噬细胞(AML-associated macrophages, AAM)极化和AML进展中至关重要, GFI1通过促进AAM中IL-10、ARG-1等M2型特征物表达, 加快AML进程。M-CSF分为膜结合型(mM-CSF)和可溶型(sM-CSF)两类剪接体, WANG等<sup>[74]</sup>发现总M-CSF在AML患者中高表达, 并且mM-CSF通过调节代谢途径显著增强LAMs对白血病细胞的特异性吞噬作用, 减缓AML小鼠的死亡。

研究发现, 来源于骨髓和脾脏的LAMs还具有异质性, 如骨髓LAMs一般具有M1型特征, 而脾脏LAMs往往具有M2型特征。而骨髓来源Ly6C<sup>+</sup>的LAM亚群具有更显著的M1促炎表型, 并可促进白血病细胞的髓外组织浸润<sup>[70,75]</sup>。LIU等<sup>[76]</sup>发现, AML小鼠骨髓和脾脏LAMs的miRNA表达谱存在较大差异, 其中miR-451a能促进*NOS2*和*CD11B*等基因表达, 增强LAMs吞噬白血病细胞的能力。

综上所述, 实体肿瘤和血液系统恶性肿瘤中TAMs和LAMs具有较强的异质性、可塑性和功能多样性, 在促进肿瘤细胞杀灭、增殖、免疫逃逸和血管新生中有重要作用, 靶向干预TAMs和LAMs是极具潜力的一类免疫疗法<sup>[64,77-81]</sup>。然而, 目前对TAMs和LAMs特性的调控机制的认识还不完善, 针对TAMs和LAMs的治疗手段还不成熟, 因此开发基于TAMs和LAMs的理想临床干预手段还有较长的研发、创制之路。

## 4 巨噬细胞极性重塑参与多种慢性病进展

### 4.1 慢性肾炎

炎症是慢性肾小球肾炎和慢性肾盂肾炎的主

要特征之一, M1和M2型巨噬细胞交替重塑是慢性肾炎的重要特征之一<sup>[82-83]</sup>。巨噬细胞识别从受损组织释放的PAMPs或DAMPs并极化为M1型巨噬细胞, 通过上调CD16、CD32、CD80、CD86、MHC II、IL-1R、iNOS的表达和促炎细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23、NO、ROS的释放加剧肾组织损伤<sup>[44]</sup>。

此外, 巨噬细胞的M2型极化也是慢性肾炎的一个重要特征, 特别是在慢性肾炎的恢复过程中, 巨噬细胞极性由M1重塑为M2型, 通过上调Fizz1、Arg-1、细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS1)的表达, 分泌IL-10、IL-22、TGF- $\beta$ 等抗炎细胞因子、趋化因子、促血管生成介质和生长因子, 促进炎症消退和组织修复<sup>[84]</sup>。如果肾脏炎症和损伤得不到缓解, 就会导致慢性炎症、复发性修复和损伤增强, 甚至是肾功能下降、肾组织纤维化和肾衰竭。MENG等<sup>[85]</sup>发现, M2型巨噬细胞与肾组织纤维化过程密切相关, M2巨噬细胞缓解炎症的同时也表达了过多的促纤维化因子如TGF- $\beta$ 、半乳糖凝集素3 (galectin-3)和FGF等, 招募大量表达 $\alpha$ 平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)的肌成纤维细胞浸润肾脏组织, 而肾脏纤维化恰好又导致巨噬细胞向M1型重塑, 加剧炎症和肾组织损伤<sup>[86]</sup>。

### 4.2 心肌梗死

心肌梗死(myocardial infarction, MI)是造成心血管疾病的直接因素, 心肌梗死导致心肌细胞死亡并引起炎症反应, 这进一步导致心肌组织遭到破坏和非收缩性瘢痕组织的形成。巨噬细胞被认为在心肌梗死后导致的炎症和纤维化中扮演重要角色<sup>[87]</sup>。一方面, YAP等<sup>[88]</sup>发现心肌细胞死亡后, 心脏巨噬细胞会招募外周血Ly6C<sup>hi</sup>单核细胞向心脏组织浸润, 这些细胞迅速极化为M1型。LIU等<sup>[89]</sup>发现M1型巨噬细胞在MI后释放大量促炎外泌体, 其中miR-155等外泌体囊泡物质降低心肌细胞的血管生成能力、加重心肌损伤并抑制心脏组织修复愈合。另一方面, YAP等<sup>[90]</sup>发现Ly6C<sup>lo</sup>单核细胞在MI后倾向于极化为M2型巨噬细胞, 通过分泌IL-10抑制炎症, 启动细胞外基质重塑和血管生成。

### 4.3 骨质疏松

全球骨质疏松症患者超过2亿, 这种疾病以骨密度低、骨脆性增加和慢性炎症为显著特征。破骨细胞是重要的骨组织单元之一, 但破骨细胞在骨质疏松中发挥的作用一直被忽视<sup>[91]</sup>。HORWOOD等<sup>[92]</sup>发

现巨噬细胞极化参与调节成骨细胞分化、成骨增加及骨矿化。然而,间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)也被称为前体成骨细胞,有研究表明M2型巨噬细胞在调节间充质干细胞成熟中有重要作用,研究发现M2型巨噬细胞能够通过上调表达骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)、TGF- $\beta$ 和胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)显著刺激MSC分化为成熟的成骨细胞,并促进骨矿化增加<sup>[93]</sup>。此外,MIYAMOTO等<sup>[16]</sup>发现将小鼠耳廓细胞制备的软骨颗粒与M1型巨噬细胞共培养时,M1型细胞在共培养第7天后IL-10表达水平明显升高,随后MRC1、II型胶原蛋白和聚集蛋白聚糖等基因也显著表达升高,这些细胞逐步重塑为M2型并诱导软骨组织再生和成熟。

#### 4.4 哮喘

哮喘是成人和儿童最常见的慢性呼吸道疾病,主要是由过敏性刺激物和非过敏性刺激物诱发,研究发现巨噬细胞极性失调是介导哮喘发病的主要机制之一<sup>[94]</sup>。MRC1是一类能够识别真菌PAMPs如N-乙酰-D-氨基葡萄糖、L-岩藻糖和D-甘露糖的模式识别受体,同时也是人类和小鼠巨噬细胞M2型的重要标志物。ZHOU等<sup>[95]</sup>发现,敲除MRC1后,小鼠对真菌PAMPs的摄取和清除作用减弱,显著促进支气管杯状细胞增殖和嗜酸性粒细胞浸润,血清中IL-4、IL-13和IgE表达明显增强,加速哮喘病进程。SONG等<sup>[96]</sup>发现用尘螨、豚草和曲霉(DRA)诱导的小鼠哮喘模型中,使用一种生物碱PSN(protostemonine)能够抑制肺嗜酸性粒细胞浸润、支气管杯状细胞增殖和黏液分泌,同时还能减少IL-4、IL-5、IL-13和IL-33等Th2特征因子的释放,控制哮喘的发病。进一步分析发现,PSN通过抑制KLF4、IRF4的表达和STAT6活化,减弱巨噬细胞ARG-1、YM-1和FIZZ-1的表达,从而降低M2型相关基因的表达并缓解哮喘症状。

## 5 巨噬细胞极性重塑参与正常生理过程

### 5.1 组织修复

在不断变化的伤口微环境中,巨噬细胞的极性重塑是局部区域最主要的特征之一,使巨噬细胞能够及时感应并调整其功能,因为一方面激活的M1型巨噬细胞依靠吞噬、过氧化物和促炎因子来清除损伤组织中的病原体,另一方面在组织修复过程中又需要其重塑为M2型来抑制炎症反应,促进高度血管

化肉芽组织、疤痕组织形成和组织再生,这样的极性转换是伤口愈合所必需的<sup>[97-98]</sup>。KLINKERT等<sup>[99]</sup>发现cFMS激酶抑制剂GW2580可以阻断CSF-1信号,使伤口部位M2型巨噬细胞增殖减慢直至耗竭,导致持续性炎症、中性粒细胞和M1巨噬细胞浸润增加、胶原沉积减弱和伤口难以愈合。KIM等<sup>[100]</sup>发现通过将M2型巨噬细胞外泌体皮下注射到伤口边缘后,伤口部位M1型重塑为M2型极化特征,发挥增强血管生成、上皮再生和胶原沉积的作用,加速伤口愈合。

### 5.2 衰老

衰老是指与年龄相关的机体对环境的适应能力逐渐降低、多项机能逐渐衰弱并趋向死亡的自然现象,其中衰老也会伴随免疫功能受损和紊乱。“炎症性衰老”学说认为高龄与慢性低度炎症存在密切关联,是导致伤口愈合减慢、病原体清除能力不足和多种自身免疫性疾病多发的主要原因之一<sup>[101-102]</sup>。

衰老会破坏肝脏稳态的维持,从而损害肝细胞再生并加重急性肝损伤(acute liver injury, ALI),最终导致急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)、全身炎症反应甚至死亡。BLOOMER等<sup>[103]</sup>发现衰老会促进先天免疫系统的异常激活,并且老年的Fischer 344大鼠肝脏中巨噬细胞数量显著增加。与年轻大鼠(6个月)相比,老年大鼠(24个月)肝脏浸润更多的M1型巨噬细胞,并促进*iNOS*等基因表达,而在氯化钆( $GdCl_3$ )处理后老年大鼠肝脏巨噬细胞极性重塑为M2型。LIU等<sup>[104]</sup>发现,在硫代乙酰胺(TAA)诱导的ALI中,老年小鼠肝损伤程度和促炎介质水平更高,抑制巨噬细胞自噬作用并促进其优先极化为M1型。反之过表达ATG5能显著提高老年小鼠巨噬细胞的自噬作用,减弱肝损伤,降低炎症因子水平,使巨噬细胞重塑为M2型。

### 5.3 妊娠

有研究表明,怀孕期间巨噬细胞约占蜕膜组织中白细胞的20%~30%,蜕膜巨噬细胞的极性重塑随胎龄变化而变化,这使得巨噬细胞极性必须受到动态且严密的调控,目前研究发现妊娠期间巨噬细胞极性受到妊娠相关激素、羊膜间充质基质细胞、人类白细胞抗原G、Notch信号、叶酸受体 $\beta$ 、血糖甚至弓形虫的影响和调节<sup>[105]</sup>。

例如,在妊娠围着床期,雌性小鼠受精后第1天子宫内M1/M2巨噬细胞的比率为1:1.6并在第4天降

至1:1.45<sup>[106]</sup>。当滋养层细胞附着于子宫内膜并侵入子宫间质时,蜕膜组织中巨噬细胞M1/M2比例继续降低至约1:1并一直持续到妊娠中期。其中MOR等<sup>[107]</sup>发现M1/M2混合态巨噬细胞主要参与子宫血管发育和成熟的胎盘组织构建。而在胎盘发育完成后至分娩前,蜕膜组织巨噬细胞主要以M2型为主,表达*MRC1*、*CD163*等相关基因,这使母体对胎儿维持免疫耐受,发挥保护胎儿生长的重要作用<sup>[108]</sup>。最后,在足月分娩时M1/M2巨噬细胞比例陡然增加,大量巨噬细胞增加CD80、CD86和人类白细胞抗原DR(human leukocyte antigen, HLA-DR)的表达和IL-12的分泌,降低IL-10和TGF- $\beta$ 水平,减弱母体对胎儿的耐受最终触发分娩。而PHILLIPPE等<sup>[109-110]</sup>认为在足月妊娠后,胎儿的循环DNA、RNA和外分泌物质的水平显著升高,通过刺激母体巨噬细胞TLR3、TLR7、TLR8、TLR9的活化,并释放多种促炎性因子来激活母体免疫系统,导致分娩发生。此外,LI等<sup>[111]</sup>发现,妊娠高血压综合征(pregnancy-induced hypertension, PIH)与巨噬细胞极性失调密切相关。与对照组相比,PIH组巨噬细胞CD86、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 表达水平升高,而CD163、IL-4、IL-10和IL-13表达水平降低,促进M1/M2型细胞比例升高和PIH发病。

## 6 结论与展望

综上所述,本文以感染、炎症、肿瘤、慢性病等病理过程和组织修复、衰老和妊娠等正常生理过程为切入点,阐述巨噬细胞极性重塑过程在其中的关键作用和特征性分子。这表明,巨噬细胞在不同条件下的极性差异恰好也说明其较强的可塑性,例如在炎症相关疾病中存在大量的M1型极化,而病毒、细菌、真菌或寄生虫感染又使巨噬细胞更倾向于M2型。因此重塑巨噬细胞极性是控制病原体感染的一种十分具有潜力的方法,因为该策略靶向宿主而不是病原体,所以会大大降低病原体产生耐药可能性。值得注意的是,巨噬细胞极化表型也十分复杂,甚至一些状态下会同时表达作用完全相反的标志物,这说明我们对巨噬细胞极化的机制还未充分了解,导致这种现象的原因和效应还有待进一步研究。可见揭示多种疾病中巨噬细胞的极性重塑机制,对于明确病原体和肿瘤细胞免疫逃逸途径和耐药机制十分重要,并且也有望能够解析炎症和慢性病的发病机制并鉴定其关键分子。充分夯实和拓展

关于巨噬细胞极性重塑的特征、目标分子和信号网络等理论基础,使得开发能够阻断或治疗相关疾病的小分子药物成为可能,具有重要的科学意义和广阔的应用价值。

巨噬细胞极化和可塑性贯穿生命活动和疾病发生的始终,虽然二元法分类体系已被广泛接受,但许多研究者发现不少疾病中的巨噬细胞极化状态难以用该分类法区分,甚至用M2a、M2b等亚型也难以归类。因此有研究者逐渐认识到,这个过程是连续的、光谱式的。或者说,这一过程伴随表达多种在功能上相同或互斥的相关基因,巨噬细胞以混杂式、螺旋式和连续渐进式完成极性重塑。然而目前的技术手段、取材和分析方法还难以实现某种疾病进展过程中无缝式观测巨噬细胞“连续的、光谱式的”极化过程。在关于巨噬细胞极化的复杂性和异质性研究中,仅有TAMs得到较为细致的剖析,在许多疾病中对巨噬细胞的极化的认识还处在“管中窥豹”阶段,有待深入研究和挖掘<sup>[6,9,112-114]</sup>。

未来工作的重点应该集中在鉴定巨噬细胞极性重塑的全部谱系分子、揭示极性重塑的信号网络和解析极性重塑的分子机制上。在多种疾病进展中实现“连续的、光谱式的”观察观测巨噬细胞极化,绘制“疾病相关巨噬细胞极化谱”,以期开发基于巨噬细胞极性重塑的靶向药物,为治疗感染、炎症或肿瘤等疾病提供更有效策略。

## 参考文献 (References)

- [1] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-55.
- [2] TANG P M, NIKOLIC-PATERSON D J, LAN H Y. Macrophages: versatile players in renal inflammation and fibrosis [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(3): 144-58.
- [3] VIOLA A, MUNARI F, SANCHEZ-RODRIGUEZ R, et al. The metabolic signature of macrophage responses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [4] KASHFI K, KANNIKAL J, NATH N. Macrophage reprogramming and cancer therapeutics: role of iNOS-derived NO [J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3194.
- [5] GANOR Y, REAL F, SENNEPIN A, et al. HIV-1 reservoirs in urethral macrophages of patients under suppressive antiretroviral therapy [J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4(4): 633-44.
- [6] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 583084.
- [7] SAKAKURA K, TAKAHASHI H, KAIRA K, et al. Relationship between tumor-associated macrophage subsets and CD47 expression in squamous cell carcinoma of the head and neck in the

- tumor microenvironment [J]. *Lab Invest*, 2016, 96(9): 994-1003.
- [8] ZHANG M, HE Y, SUN X, et al. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients [J]. *J Ovarian Res*, 2014, 7: 19.
- [9] BOUTILIER A J, ELSAWA S F. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [10] YUNNA C, MENGRU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [11] XIONG H, MITTMAN S, RODRIGUEZ R, et al. Anti-PD-L1 treatment results in functional remodeling of the macrophage compartment [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(7): 1493-506.
- [12] LIU N, WANG X, STEER C J, et al. MicroRNA-206 promotes the recruitment of CD8<sup>+</sup> T cells by driving M1 polarisation of Kupffer cells [J]. *Gut*, 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2021-324170.
- [13] KIM H. The transcription factor MafB promotes anti-inflammatory M2 polarization and cholesterol efflux in macrophages [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7591.
- [14] FU Y, GAO C, LIANG Y, et al. Shift of macrophage phenotype due to cartilage oligomeric matrix protein deficiency drives atherosclerotic calcification [J]. *Circ Res*, 2016, 119(2): 261-76.
- [15] MONTROYA D, MEHTA M, FERGUSON B G, et al. Plasticity of antimicrobial and phagocytic programs in human macrophages [J]. *Immunology*, 2019, 156(2): 164-73.
- [16] MIYAMOTO Y, KUBOTA K, ASAWA Y, et al. M1-like macrophage contributes to chondrogenesis *in vitro* [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21307.
- [17] JI J, WANG J, YANG J, et al. The intra-nuclear SphK2-S1P axis facilitates M1-to-M2 shift of microglia via suppressing HDAC1-mediated KLF4 deacetylation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1241.
- [18] YANG F, LIU Y, REN H, et al. ER-stress regulates macrophage polarization through pancreatic EIF-2alpha kinase [J]. *Cell Immunol*, 2019, 336: 40-7.
- [19] ATRI C, GUERFALI F Z, LAOUINI D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1801.
- [20] BOOZ G W, ALTARA R, EID A H, et al. Macrophage responses associated with COVID-19: a pharmacological perspective [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 887: 173547.
- [21] CASSOL E, CASSETTA L, ALFANO M, et al. Macrophage polarization and HIV-1 infection [J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(4): 599-608.
- [22] STEVENSON E V, COLLINS-MCMILLEN D, KIM J H, et al. HCMV reprogramming of infected monocyte survival and differentiation: a goldilocks phenomenon [J]. *Viruses*, 2014, 6(2): 782-807.
- [23] HIREMATH J, RENU S, TABYNOV K, et al. Pulmonary inflammatory response to influenza virus infection in pigs is regulated by DAPI2 and macrophage M1 and M2 phenotypes [J]. *Cell Immunol*, 2020, 352: 104078.
- [24] MEIDANINIKJEH S, SABOUNI N, MARZOUNI H Z, et al. Monocytes and macrophages in COVID-19: friends and foes [J]. *Life Sci*, 2021, 269: 119010.
- [25] KLOC M, GHOBRIAL R M, KUBIAK J Z. How nicotine can inhibit cytokine storm in the lungs and prevent or lessen the severity of COVID-19 infection [J]? *Immunol Lett*, 2020, 224: 28-9.
- [26] ITALIANI P, MAZZA E M, LUCCHESI D, et al. Transcriptomic profiling of the development of the inflammatory response in human monocytes *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87680.
- [27] VOGEL D Y, GLIM J E, STAVENUITER A W, et al. Human macrophage polarization *in vitro*: maturation and activation methods compared [J]. *Immunobiology*, 2014, 219(9): 695-703.
- [28] COHEN S B, GERN B H, DELAHAYE J L, et al. Alveolar macrophages provide an early mycobacterium tuberculosis niche and initiate dissemination [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(3): 439-46 e4.
- [29] REFAI A, GRITLI S, BARBOUCHE M R, et al. Mycobacterium tuberculosis virulent factor ESAT-6 drives macrophage differentiation toward the pro-inflammatory M1 phenotype and subsequently switches it to the anti-inflammatory M2 phenotype [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 327.
- [30] KAUFMANN E, SANZ J, DUNN J L, et al. BCG educates hematopoietic stem cells to generate protective innate immunity against tuberculosis [J]. *Cell*, 2018, 172(1/2): 176-90, e19.
- [31] CHATTERJEE S, YABAJI S M, RUKHLENKO O S, et al. Channeling macrophage polarization by rocaglates increases macrophage resistance to mycobacterium tuberculosis [J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102845.
- [32] SALIBA A E, LI L, WESTERMANN A J, et al. Single-cell RNA-seq ties macrophage polarization to growth rate of intracellular salmonella [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 2: 16206.
- [33] WAGENER J, MACCALLUM D M, BROWN G D, et al. *Candida albicans* chitin increases arginase-1 activity in human macrophages, with an impact on macrophage antimicrobial functions [J]. *mBio*, 2017, 8(1): e01820-16.
- [34] REALES-CALDERON J A, AGUILERA-MONTILLA N, CORBI A L, et al. Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans* [J]. *Proteomics*, 2014, 14(12): 1503-18.
- [35] LOVO-MARTINS M I, MALVEZI A D, ZANLUQUI N G, et al. Extracellular vesicles shed by *trypanosoma cruzi* potentiate infection and elicit lipid body formation and PGE2 production in murine macrophages [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 896.
- [36] ZANLUQUI N G, WOWK P F, PINGE-FILHO P. Macrophage polarization in chagas disease [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2015, 6: 2.
- [37] KIMUTAI A, NGURE P K, TONUI W K, et al. Leishmaniasis in northern and western africa: a review [J]. *South Afr J Infect Dis*, 2009, 3(1): 14-25.
- [38] MUKHOPADHYAY D, MUKHERJEE S, ROY S, et al. M2 polarization of monocytes-macrophages is a hallmark of Indian post Kala-Azar dermal leishmaniasis [J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9(10): e0004145.
- [39] FARROW A L, RANA T, MITTAL M K, et al. Leishmania-induced repression of selected non-coding RNA genes containing B-box element at their promoters in alternatively polarized M2 macrophages [J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 350(1/2): 47-7.
- [40] LIU Y C, ZOU X B, CHAI Y F, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(5): 520-9.
- [41] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-95.
- [42] PARISI L, GINI E, BACI D, et al. Macrophage polarization in chronic inflammatory diseases: killers or builders [J]? *J Immunol Res*, 2018, 2018: 8917804.
- [43] CHEN J, WEI H. Immune intervention in sepsis [J]. *Front Pharma-*

- col, 2021, 12: 718089.
- [44] CHEN T, CAO Q, WANG Y, et al. M2 macrophages in kidney disease: biology, therapies, and perspectives [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(4): 760-73.
- [45] MCDONALD B. Neutrophils in critical illness [J]. *Cell Tissue Res*, 2018, 371(3): 607-15.
- [46] HOTCHKISS R S, MOLDAWER L L, OPAL S M, et al. Sepsis and septic shock [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16045.
- [47] LI Z L, YANG B C, GAO M, et al. Naringin improves sepsis-induced intestinal injury by modulating macrophage polarization via PPARgamma/miR-21 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 502-14.
- [48] SINGH K, COBURN L A, ASIM M, et al. Ornithine decarboxylase in macrophages exacerbates colitis and promotes colitis-associated colon carcinogenesis by impairing M1 immune responses [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(15): 4303-15.
- [49] HARIBHAI D, ZIEGELBAUER J, JIA S, et al. Alternatively activated macrophages boost induced regulatory T and Th17 cell responses during immunotherapy for colitis [J]. *J Immunol*, 2016, 196(8): 3305-17.
- [50] LÜ Q, XING Y, LIU Y, et al. Didymin switches M1-like toward M2-like macrophage to ameliorate ulcerative colitis via fatty acid oxidation [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169: 105613.
- [51] YANG S, YUAN H Q, HAO Y M, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 142-6.
- [52] FUSTER J J, FERNANDEZ P, GONZALEZ-NAVARRO H, et al. Control of cell proliferation in atherosclerosis: insights from animal models and human studies [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 86(2): 254-64.
- [53] KHALLOU-LASCHET J, VARTHAMAN A, FORNASE G, et al. Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8852.
- [54] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy [J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 679797.
- [55] MOMTAZI-BOROJENI A A, HAFTCHESHMEH S M, ESMAEILI S A, et al. Curcumin: a natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(2): 125-35.
- [56] DING S, LIN N, SHENG X, et al. Melatonin stabilizes rupture-prone vulnerable plaques via regulating macrophage polarization in a nuclear circadian receptor RORalpha-dependent manner [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(2): e12581.
- [57] FUJISAKA S. The role of adipose tissue M1/M2 macrophages in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Int*, 2021, 12(1): 74-9.
- [58] NAWAZ A, AMINUDDIN A, KADO T, et al. CD206<sup>+</sup> M2-like macrophages regulate systemic glucose metabolism by inhibiting proliferation of adipocyte progenitors [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 286.
- [59] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2782-90.
- [60] RICKETTS T D, PRIETO-DOMINGUEZ N, GOWDA P S, et al. Mechanisms of macrophage plasticity in the tumor environment: manipulating activation state to improve outcomes [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 642285.
- [61] CHANMEE T, ONTONG P, KONNO K, et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment [J]. *Cancers*, 2014, 6(3): 1670-90.
- [62] LAVIN Y, MORTHA A, RAHMAN A, et al. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues [J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(12): 731-44.
- [63] MANTOVANI A, MARCHESI F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416.
- [64] NOY R, POLLARD J W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy [J]. *Immunity*, 2014, 41(1): 49-61.
- [65] RUBIO C, MUNERA-MARAVILLA E, LODEWIJK I, et al. Macrophage polarization as a novel weapon in conditioning tumor microenvironment for bladder cancer: can we turn demons into gods [J]? *Clin Transl Oncol*, 2019, 21(4): 391-403.
- [66] ZHAO Y, YU Z, MA R, et al. lncRNA-Xist/miR-101-3p/KLF6/C/EBPalpha axis promotes TAM polarization to regulate cancer cell proliferation and migration [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 536-51.
- [67] XU T, YU S, ZHANG J, et al. Dysregulated tumor-associated macrophages in carcinogenesis, progression and targeted therapy of gynecological and breast cancers [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 181.
- [68] RODELL C B, ARLAUCKAS S P, CUCCARESE M F, et al. TLR7/8-agonist-loaded nanoparticles promote the polarization of tumour-associated macrophages to enhance cancer immunotherapy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2018, 2(8): 578-88.
- [69] CHEN S Y, YANG X, FENG W L, et al. Organ-specific microenvironment modifies diverse functional and phenotypic characteristics of leukemia-associated macrophages in mouse T cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6): 2919-29.
- [70] YANG X, FENG W, WANG R, et al. Repolarizing heterogeneous leukemia-associated macrophages with more M1 characteristics eliminates their pro-leukemic effects [J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(4): e1412910.
- [71] YANG X, FENG W, WANG R, et al. Hepatic leukemia-associated macrophages exhibit a pro-inflammatory phenotype in Notch1-induced acute T cell leukemia [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(1): 73-80.
- [72] CHEN C, WANG R, FENG W, et al. Peritoneal resident macrophages in mice with MLL-AF9-induced acute myeloid leukemia show an M2-like phenotype [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 266.
- [73] AL-MATARY Y S, BOTEZATU L, OPALKA B, et al. Acute myeloid leukemia cells polarize macrophages towards a leukemia supporting state in a growth factor independence 1 dependent manner [J]. *Haematologica*, 2016, 101(10): 1216-27.
- [74] WANG R, FENG W, YANG F, et al. Heterogeneous effects of M-CSF isoforms on the progression of MLL-AF9 leukemia [J]. *Immunol Cell Biol*, 2018, 96(2): 190-203.
- [75] YANG F, FENG W, WANG H, et al. Monocyte-derived leukemia-associated macrophages facilitate extramedullary distribution of T-cell acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(17): 3677-91.
- [76] LIU X, ZHANG D, WANG H, et al. MiR-451a enhances the phagocytosis and affects both M1 and M2 polarization in macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2021, 365: 104377.
- [77] MIARI K E, GUZMAN M L, WHEADON H, et al. Macrophages in acute myeloid leukaemia: significant players in therapy resistance and patient outcomes [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:

- 692800.
- [78] KIPPS T J, STEVENSON F K, WU C J, et al. Chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 16096.
- [79] PETTY A J, YANG Y. Tumor-associated macrophages in hematologic malignancies: new insights and targeted therapies [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1526.
- [80] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6): 369-82.
- [81] XIANG X, WANG J, LU D, et al. Targeting tumor-associated macrophages to synergize tumor immunotherapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 75.
- [82] LEE H, FESSLER M B, QU P, et al. Macrophage polarization in innate immune responses contributing to pathogenesis of chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1): 270.
- [83] ENGEL J E, CHADE A R. Macrophage polarization in chronic kidney disease: a balancing act between renal recovery and decline [J]? *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(6): F1409-13.
- [84] KAPPELLOS T S, BONAGURO L, GEMUND I, et al. Human monocyte subsets and phenotypes in major chronic inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2035.
- [85] MENG X M. Inflammatory mediators and renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 381-406.
- [86] FENG Y, REN J, GUI Y, et al. Wnt/beta-catenin-promoted macrophage alternative activation contributes to kidney fibrosis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(1): 182-93.
- [87] KIM Y, NURAKHAYEV S, NURKESH A, et al. Macrophage polarization in cardiac tissue repair following myocardial infarction [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2715.
- [88] YAP J, CABRERA-FUENTES H A, IREI J, et al. Role of macrophages in cardioprotection [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2474.
- [89] LIU S, CHEN J, SHI J, et al. M1-like macrophage-derived exosomes suppress angiogenesis and exacerbate cardiac dysfunction in a myocardial infarction microenvironment [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, 115(2): 22.
- [90] MENTKOWSKI K I, EUSCHER L M, PATEL A, et al. Monocyte recruitment and fate specification after myocardial infarction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(5): C797-806.
- [91] MUNOZ J, AKHAVAN N S, MULLINS A P, et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 2999.
- [92] HORWOOD N J. Macrophage polarization and bone formation: a review [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 51(1): 79-86.
- [93] ZHANG Y, BOSE T, UNGER R E, et al. Macrophage type modulates osteogenic differentiation of adipose tissue MSCs [J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 369(2): 273-86.
- [94] ABDELAZIZ M H, ABDELWAHAB S F, WAN J, et al. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 58.
- [95] ZHOU Y, DO D C, ISHMAEL F T, et al. Mannose receptor modulates macrophage polarization and allergic inflammation through miR-511-3p [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 350-64.e8.
- [96] SONG Y, WU Y, LI X, et al. Protostemonine attenuates alternatively activated macrophage and DRA-induced asthmatic inflammation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 155: 198-206.
- [97] T'JONCK W, GUILLIAMS M, BONNARDEL J. Niche signals and transcription factors involved in tissue-resident macrophage development [J]. *Cell Immunol*, 2018, 330: 43-53.
- [98] HESKETH M, SAHIN K B, WEST Z E, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1545.
- [99] KLINKERT K, WHELAN D, CLOVER A J P, et al. Selective M2 macrophage depletion leads to prolonged inflammation in surgical wounds [J]. *Eur Surg Res*, 2017, 58(3/4): 109-20.
- [100] KIM H, WANG S Y, KWAK G, et al. Exosome-guided phenotypic switch of M1 to M2 macrophages for cutaneous wound healing [J]. *Adv Sci*, 2019, 6(20): 1900513.
- [101] WANG P, GENG J, GAO J, et al. Macrophage achieves self-protection against oxidative stress-induced ageing through the Mst-Nrf2 axis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 755.
- [102] COSTANTINI A, VIOLA N, BERRETTA A, et al. Age-related M1/M2 phenotype changes in circulating monocytes from healthy/unhealthy individuals [J]. *Aging*, 2018, 10(6): 1268-80.
- [103] BLOOMER S A, MOYER E D, BROWN K E, et al. Aging results in accumulation of M1 and M2 hepatic macrophages and a differential response to gadolinium chloride [J]. *Histochem Cell Biol*, 2020, 153(1): 37-48.
- [104] LIU R, CUI J, SUN Y, et al. Autophagy deficiency promotes M1 macrophage polarization to exacerbate acute liver injury via ATG5 repression during aging [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 397.
- [105] ZHANG Y H, HE M, WANG Y, et al. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 120.
- [106] JAISWAL M K, MALLERS T M, LARSEN B, et al. V-ATPase upregulation during early pregnancy: a possible link to establishment of an inflammatory response during preimplantation period of pregnancy [J]. *Reproduction*, 2012, 143(5): 713-25.
- [107] MOR G, CARDENAS I, ABRAHAMS V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1221: 80-7.
- [108] SVENSSON J, JENMALM M C, MATUSSEK A, et al. Macrophages at the fetal-maternal interface express markers of alternative activation and are induced by M-CSF and IL-10 [J]. *J Immunol*, 2011, 187(7): 3671-82.
- [109] PHILLIPPE M. Cell-free fetal DNA--a trigger for parturition [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2534-6.
- [110] WANG H, HE M, HOU Y, et al. Role of decidual CD14<sup>+</sup> macrophages in the homeostasis of maternal-fetal interface and the differentiation capacity of the cells during pregnancy and parturition [J]. *Placenta*, 2016, 38: 76-83.
- [111] LI Y, XIE Z, WANG Y, et al. Macrophage M1/M2 polarization in patients with pregnancy-induced hypertension [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2018, 96(9): 922-8.
- [112] GROSJEAN A, VENTECLEF N, DALMAS E. Understanding the heterogeneity and functions of metabolic tissue macrophages [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, 119: 130-9.
- [113] MARAKALALA M J, MARTINEZ F O, PLUDDMANN A, et al. Macrophage heterogeneity in the immunopathogenesis of tuberculosis [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1028.
- [114] LIN J D, NISHI H, POLES J, et al. Single-cell analysis of fate-mapped macrophages reveals heterogeneity, including stem-like properties, during atherosclerosis progression and regression [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124574.