

# 巨噬细胞极性及调控机制

张砾<sup>①②</sup>, 王义武<sup>①</sup>, 张令强<sup>①\*</sup>, 贺福初<sup>①</sup>

① 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 100850;

② 军事医学科学院附属医院医学工程科, 北京 100071

\* 联系人, E-mail: zhanglq@nic.bmi.ac.cn

2012-04-26 收稿, 2012-07-11 接受

国家杰出青年科学基金(31125010)、国家自然科学基金(30830029)和蛋白质组学国家重点实验室重点课题(SKLP-K201102)资助

**摘要** 巨噬细胞是具有异质性的一群免疫细胞, 在病原微生物和组织损伤所引起的炎症反应及消解过程中发挥关键作用. 不同的诱导信号可激活巨噬细胞改变其自身的形态和生理特征, 表现出显著的可塑性来应对外界环境. 借用辅助性 T 细胞(Th)的概念, 从激活方式上将巨噬细胞分为经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophages, CAMs 或 M1)和非经典激活的巨噬细胞(alternatively activated macrophages, AAMs 或 M2)两大类. M1 型巨噬细胞产生促炎症细胞因子, 抵抗病原入侵但也造成机体损伤; M2 型分泌抗炎细胞因子, 并在组织修复与重建和肿瘤的形成过程中发挥作用. 本文介绍了巨噬细胞的激活机制和巨噬细胞极性的关系, 重点总结了近年来巨噬细胞极性调控机制方面的最新研究进展, 并分析预测了该领域的发展趋势.

## 关键词

巨噬细胞  
巨噬细胞极性  
非经典激活的  
巨噬细胞  
可塑性

巨噬细胞是一类不均一的由多个亚群组成的免疫细胞, 在机体抵抗和组织修复等过程中发挥重要作用. 巨噬细胞由血液中的单核细胞分化而来, 而单核细胞来源于骨髓中的造血干细胞. 巨噬细胞几乎分布于机体各组织中, 一部分巨噬细胞定居于组织器官中, 成为组织特异性的巨噬细胞并被赋予特定的名称. 例如肺中的肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages)、结缔组织中的组织细胞(histocytes)、肝中的枯否细胞(Kupffer cells)、脑组织中的小胶质细胞(microglial cells)以及骨组织中的破骨细胞(osteoclasts)等<sup>[1]</sup>.

可塑性是巨噬细胞的一个显著特征, 可塑性指巨噬细胞可以通过改变自身表型和生理特征有效地适应微环境, 这也是巨噬细胞不均一的原因. 这些形态和功能上的改变导致巨噬细胞分化为具有显著特征差异的不同种群, 这就是巨噬细胞极性的由来<sup>[2,3]</sup>. 因此, 巨噬细胞在激活方式上可分为经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophages, CAMs 或 M1)和非经典激活的巨噬细胞(alternatively activated

macrophages, AAMs 或 M2)<sup>[4]</sup>. CAMs(M1)通常发挥促炎症作用, 通过大量分泌相关细胞因子杀死病原体 and 肿瘤细胞, 并体现很高的抗原提呈能力. 相反, AAMs(M2)主要发挥抗炎作用<sup>[5-7]</sup>和抵抗寄生虫感染<sup>[8,9]</sup>, 并在组织修复与重建<sup>[10]</sup>、脂类代谢<sup>[10,11]</sup>、过敏反应<sup>[12]</sup>和肿瘤形成<sup>[13]</sup>中发挥作用. AAMs 在炎症反应的化解和肿瘤形成过程中的重要角色, 已成为近年来研究的热点. 本文将对 CAMs 和 AAMs 的激活、极性调控和应用前景进行具体论述.

## 1 巨噬细胞的激活

不同的胞外刺激可导致巨噬细胞截然不同的激活方式, 由此形成了巨噬细胞极化的概念. 细菌和其产物脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)可以经典地激活巨噬细胞, 而机体分泌的干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子(TNF)亦可以促进 M1 的形成. 经典激活的巨噬细胞 M1 具有较高的抗原提呈能力, 大量分泌促炎症细胞因子如白细胞介素-1(IL-1), IL-6, IL-12, IL-23 以及一氧化氮(NO)等毒性产物, 所以 M1 被认

为具有杀灭细菌和抑制肿瘤的能力, 但 M1 的促炎能力被严格限控, 否则易导致机体损伤. 非经典激活的巨噬细胞 M2 由寄生虫、真菌等诱导产生<sup>[14]</sup>. IL-4 和 IL-13 可直接促使巨噬细胞向 M2 极化<sup>[15,16]</sup>. 使用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)在体外诱导培养的骨髓细胞, 可以分别形成 M1 和 M2<sup>[17,18]</sup>. 与 M1 相反, M2 巨噬细胞被认为负责炎症的消解, 并促进肿瘤的形成.

## 2 M1 和 M2 的分子标志物

研究巨噬细胞极性需要对特定类型的巨噬细胞进行鉴定和分离, 所以不同巨噬细胞极性细胞特异表达的分子标志物的发现就显得非常重要<sup>[19]</sup>. M1 巨噬细胞表现出很强的促炎能力, 可诱导一氧化氮合成酶(iNOS)和肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )高表达, 所以通常选用 IL-6, IL-12, iNOS 和 TNF- $\alpha$ 等作为鉴定 M1 巨噬细胞的分子标记.

现在公认的 M2 分子标志物包括精氨酸酶 1(Arginase 1, Arg1)、巨噬细胞甘露糖受体(macrophage mannose receptor 1, Mrc1 或称 Cd206)、类抵抗素 $\alpha$  (resistin-like- $\alpha$ , Retn1a 或称 Fizz1)、类几丁质酶 3 样分子 3(chitinase 3-like 3, Chi3l3 或称 Ym1)和一些趋化因子(chemokines)<sup>[20]</sup>. Arg1 是研究最广泛的分子标志物, 它可以被 IL-4 和 IL-13 诱导表达, 但对于人类并不适用<sup>[7]</sup>. Ym1 和 Ym2 归属于几丁质酶样分子家族, 它们可以结合昆虫和寄生虫卵的几丁质, 介导 M2 巨噬细胞的抗寄生虫免疫功能<sup>[21]</sup>. Fizz1 能被 IL-13 诱导表达, 抑制炎症反应<sup>[5,22]</sup>.

## 3 巨噬细胞极性调控因子

一些细胞因子可以直接调控巨噬细胞极性. IFN- $\beta$  可诱导巨噬细胞 M1 的极化, 而 IL-4 和 IL-13 促进 M2 的巨噬细胞极化. 近年来也陆续发现一些胞内的巨噬细胞极性调控因子.

(i) SHIP. 它全称为 Src homology2-containing inositol-5'-phosphatase, 是一个磷酸酶, 可以水解由 PI3K 产生的 PI-3,4,5-P3 为 PI-3,4-P2, 从而抑制 PI3K-Akt 通路. Rauh 等人<sup>[23]</sup>发现 SHIP 敲除小鼠的腹腔巨噬细胞(PM $\Phi$ s)和肺泡巨噬细胞(AM $\Phi$ s)较野生型表现为 M2 极性倾向. SHIP<sup>-/-</sup>小鼠的 PM $\Phi$ s 和 AM $\Phi$ s 高表达 M2 标志物 Arg1 和 Ym1, 而且 SHIP<sup>-/-</sup>小鼠皮下更易成瘤, 提示 SHIP 抑制非经典的巨噬细胞

激活. 该研究还发现 PI3K 通路的激活可以上调 Arg1, Arg1 的上调导致 L-精氨酸的不足, 进而影响 NO 的生成, 导致巨噬细胞 M2 类型的极化. 该研究第一次揭示了 PI3K-Akt 通路对 M2 极化的促进作用. 我们实验室的研究发现, 一个 PH 结构域蛋白 Plekho1 也可通过抑制 PI3K-Akt 通路抑制 M2 极化(未发表数据).

(ii) IKK $\beta$ . NF- $\kappa$ B 是调控促炎症和抗凋亡基因的表达转录因子, IKK $\beta$  (I $\kappa$ B kinase)调控 NF- $\kappa$ B 的激活. Fong 等人<sup>[6]</sup>发现, 上皮细胞特异敲除 IKK $\beta$  和巨噬细胞特异敲除 IKK $\beta$  体现了完全相反的表现. 巨噬细胞特异敲除 IKK $\beta$  后表现为增强的促炎症反应和细菌清除能力, IKK $\beta$  的激活抑制了经典的巨噬细胞激活, 即 IKK $\beta$  抑制 M1 类型的巨噬细胞极化.

(iii) NF- $\kappa$ B1. NF- $\kappa$ B 转录因子共 5 个成员: NF- $\kappa$ B1 (p105/p50), NF- $\kappa$ B2 (p100/p52), RelA (p65), RelB 和 c-Rel, 通过组成不同的二聚体调控基因表达. Porta 等人<sup>[24]</sup>发现, LPS 诱导的巨噬细胞内毒素耐受过程中, 耐受的巨噬细胞具有 M2 的表型, 在这一过程中 p50 发生积聚, 提示 p50 在 LPS 引起的巨噬细胞耐受过程中起关键作用. p50 敲除的巨噬细胞表型为耐受表型消失以及 M1 的极性倾向.

(iv) Jmjd3 和 IRF4. Jmjd3 是含有 Jumonji-C (JmjC) 结构域的去甲基化酶. 有报道显示 TLRs 的激活可以上调 Jmjd3 的表达, 干扰素调控因子 4(IRF4) 是 Jmjd3 的靶基因. Jmjd3 的缺失不影响 M1 表型的巨噬细胞极化, 但 M2 类型的极化受到抑制. IRF4 负调 Toll 样受体(TLR)通路<sup>[25]</sup>, 并且 IRF4<sup>-/-</sup>的巨噬细胞的 M2 分子标志物的表达也显著低于野生型, 所以 Jmjd3 和 IRF4 共同调控巨噬细胞 M2 的极化<sup>[26]</sup>.

(v) IRF5. 干扰素调控因子 5(IRF5)在 GM-CSF 诱导的 M1 中高表达. 表达芯片数据显示, IRF5 可直接诱导 M1 相关基因的表达, 如 IFN- $\gamma$ . IRF5 缺失的巨噬细胞 M1 分子标志物的表达显著下降<sup>[27]</sup>, 并且 IRF5<sup>-/-</sup>的小鼠对于 LPS 诱导的内毒素休克耐受<sup>[28]</sup>, 表明 IRF5 介导 M1 表型的巨噬细胞极化. 因此 IRF4-IRF5 可能在转录水平调控巨噬细胞极性的平衡.

(vi) Notch-RBP-J 和 IRF8. 干扰素调控因子 8 (IRF8)可直接转录 M1 相关基因如 *Il12a*, *Il12b*, *Nos2* 等. Xu 等人<sup>[29]</sup>发现, Notch-RBP-J 可促进 LPS 介导的 IRF8 蛋白稳定性, RBP-J 敲除的小鼠巨噬细胞炎症细胞因子分泌明显减少, 同时 RBP-J 还抑制 Jmjd3 相关

的 M2 巨噬细胞极化因子表达. 因此 Notch-RBP-J 既促进 M1 巨噬细胞极化又抑制 M2 的极化.

(vii) KLF4. Kruppel-like factor 4(KLF4)是一个在造血形成过程中的重要转录因子. Liao 等人<sup>[30]</sup>的研究显示, KLF4 既可以抑制 M1 极化, 又可促进 M2 型的巨噬细胞激活. 其机制是 KLF4 协同 STAT6 促进 M2 基因的表达, 同时抑制 NF- $\kappa$ B 进而抑制了 M1 极化.

综上所述, IFN- $\gamma$ 可直接诱导 M1 表型的巨噬细胞极化, 相反 IL-4 和 IL-13 诱导 M2 的极化倾向. GM-CSF 和 M-CSF 可分别诱导骨髓细胞分化为 M1 和 M2. 转录因子中 IRF5, IRF8 控制 M1 相关基因的表达, KLF4, Jmjd3 和 IRF4 调控 M2 相关基因表达. 还有一些分子抑制特定的极化, 例如 IKK $\beta$ , KLF4 抑制 M1 极化, 而 SHIP 和 p50 抑制 M2 极化过程(图 1).

#### 4 总结与展望

巨噬细胞是最早发现的免疫细胞之一, 但也正因为如此, 人们一直以来对于巨噬细胞的研究局限在其免疫方面, 其在体内稳态平衡方面的作用被长期忽视. 巨噬细胞具有惊人的吞噬能力, 每天大约要吞噬  $10^{11}$  个红细胞, 这相当于每年为机体提供 3 kg

可回收利用的铁<sup>[4]</sup>, 这样的清洁能力是机体新陈代谢所必需的. 巨噬细胞还在不时清理细胞凋亡所产生的细胞残骸, 这些功能的发挥跟免疫调控并没有直接关系. 所以, 巨噬细胞的首要角色并不是犀利的免疫效应细胞, 而是一个普通的清洁细胞, 负责清理细胞外间隙环境. 如果将城市比作组织, 那么巨噬细胞的本质工作就是打扫街区的清洁工. 巡逻报警、抓捕罪犯只是巨噬细胞兼职(激活后)所做的事情.

所处微环境的改变, 导致巨噬细胞功能特定方向的改变, 这就是巨噬细胞极性的由来. 人们仿照 Th 细胞的分类方式, 命名了 M1(CAMs)和 M2(AAMs). M1 主要负责抵抗病原微生物, 具有我们通常认为的巨噬细胞的免疫功能. M2 的作用是组织修复和抗炎症, 体现巨噬细胞的日常功能. 又由于 M2 在脂类代谢和肿瘤形成过程中的作用, 所以巨噬细胞极性的研究近年来成为热点. 巨噬细胞极性概念的提出让我们对巨噬细胞这一古老的研究对象有了新的认识, 所以巨噬细胞研究还将在以下方面有所突破.

(i) 巨噬细胞新功能的发现. 我们的认识突破了巨噬细胞仅仅是一个免疫细胞的角色后, 不断发

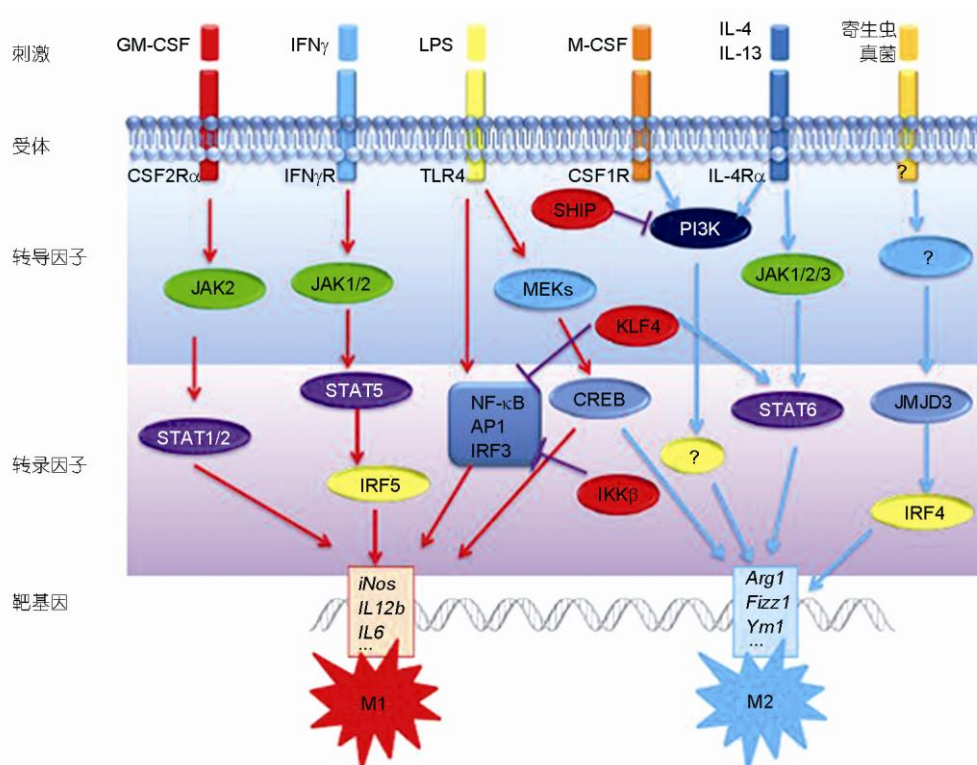


图 1 巨噬细胞极化调控分子作用示意图

现巨噬细胞在组织修复、抗炎症、代谢调控等方面发挥作用,这也让巨噬细胞成为不均一的多亚群细胞类型.可以预见,巨噬细胞的泛在性和分化的组织特异性,必然赋予巨噬细胞其他广泛的或组织特异性的功能.巨噬细胞极性的概念也会突破一维的模式,向多维发展,导致除了 M1 和 M2,可能还会分化出 M3 甚至 M4 的极化类型来.

(ii) 新的极性分子标志物的发现. 极性分子标志物是研究巨噬细胞极性不可或缺的工具,现在所发现的极性分子标志物数量还比较少,种属差异还很多,特别是针对人的极性分子标志物非常少,所以

发现鉴别新的分子标志物必将成为学者们的研究重点.而且,随着巨噬细胞极性概念的扩展,新的极性所对应的分子标志物也必然会被发现和应用.

(iii) 对于巨噬细胞极性转换的机制还不清楚.比较确定的可直接调控巨噬细胞极性的细胞因子仅发现 IFN- $\gamma$ 以及 IL-4 和 IL-13.如果新的极性巨噬细胞产生,必将有对应的新的促进因子的发现.现在发现的胞内极性调控分子仅有几个,相信还会有更多的此类分子被发现.这将促进人们对于巨噬细胞功能的认识,使更精确地控制巨噬细胞、服务人类生命健康成为可能.

## 参考文献

- Gordon S, Taylor P R. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5: 953-964
- Martinez F O, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: An immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451-483
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3: 23-35
- Mosser D M, Edwards J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 958-969
- Nair M G, Du Y, Perrigoue J G, et al. Alternatively activated macrophage-derived RELM- $\alpha$  is a negative regulator of type 2 inflammation in the lung. *J Exp Med*, 2009, 206: 937-952
- Fong C H, Bebién M, Didierlaurent A, et al. An antiinflammatory role for IKK $\beta$  through the inhibition of "classical" macrophage activation. *J Exp Med*, 2008, 205: 1269-1276
- El Kasmi K C, Qualls J E, Pesce J T, et al. Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens. *Nat Immunol*, 2008, 9: 1399-1406
- Kreider T, Anthony R M, Urban J F Jr, et al. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19: 448-453
- Anthony R M, Urban J F Jr, Alem F, et al. Memory T<sub>H</sub>2 cells induce alternatively activated macrophages to mediate protection against nematode parasites. *Nat Med*, 2006, 12: 955-960
- Lumeng C N, Bodzin J L, Saltiel A R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest*, 2007, 117: 175-184
- Charo I F. Macrophage polarization and insulin resistance: PPAR $\gamma$  in control. *Cell Metab*, 2007, 6: 96-98
- Killock D. Connective tissue diseases: SAP-induced macrophage polarization: A potential therapeutic option for SLE? *Nat Rev Rheumatol*, 2011, 7: 497
- Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: Tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol*, 2002, 23: 549-555
- Noel W, Raes G, Hassanzadeh Ghassabeh G, et al. Alternatively activated macrophages during parasite infections. *Trends Parasitol*, 2004, 20: 126-133
- Martinez F O, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*, 2008, 13: 453-461
- van den Bossche J, Bogaert P, van Hengel J, et al. Alternatively activated macrophages engage in homotypic and heterotypic interactions through IL-4 and polyamine-induced E-cadherin/catenin complexes. *Blood*, 2009, 114: 4664-4674
- Fleetwood A J, Dinh H, Cook A D, et al. GM-CSF- and M-CSF-dependent macrophage phenotypes display differential dependence on type I interferon signaling. *J Leukoc Biol*, 2009, 86: 411-421
- Hamilton J A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 533-544
- Ho V W, Sly L M. Derivation and characterization of murine alternatively activated (M2) macrophages. *Methods Mol Biol*, 2009, 531: 173-185
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*, 2004, 25: 677-686

- 21 Reese T A, Liang H E, Tager A M, et al. Chitin induces accumulation in tissue of innate immune cells associated with allergy. *Nature*, 2007, 447: 92–96
- 22 Raes G, de Baetselier P, Noel W, et al. Differential expression of FIZZ1 and Ym1 in alternatively versus classically activated macrophages. *J Leukoc Biol*, 2002, 71: 597–602
- 23 Rauh M J, Ho V, Pereira C, et al. SHIP represses the generation of alternatively activated macrophages. *Immunity*, 2005, 23: 361–374
- 24 Porta C, Rimoldi M, Raes G, et al. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor  $\kappa$ B. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 14978–14983
- 25 Negishi H, Ohba Y, Yanai H, et al. Negative regulation of Toll-like-receptor signaling by IRF-4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 15989–15994
- 26 Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection. *Nat Immunol*, 2010, 11: 936–944
- 27 Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and  $T_H1$ - $T_H17$  responses. *Nat Immunol*, 2011, 12: 231–238
- 28 Takaoka A, Yanai H, Kondo S, et al. Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors. *Nature*, 2005, 434: 243–249
- 29 Xu H, Zhu J, Smith S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization. *Nat Immunol*, 2012, 13: 642–650
- 30 Liao X, Sharma N, Kapadia F, et al. Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2736–2749

---

## Macrophage polarization and its mechanism

ZHANG Luo<sup>1,2</sup>, WANG YiWu<sup>1</sup>, ZHANG LingQiang<sup>1</sup> & HE FuChu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China;

<sup>2</sup>Department of Biomedical Engineering, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

Macrophages are a heterogeneous population of immune cells that are essential for the initiation and resolution of pathogen- or tissue damage-induced inflammation. The plasticity of macrophages allows them to respond efficiently and alter their phenotype and physiology in response to environmental cues. Based on T helper type 1 (Th1) and Th2 polarization, macrophages have been classified according to their functional polarization, to either M1 (classic) macrophages, which produce proinflammatory cytokines, boost resistance to pathogens and contribute to tissue destruction, or M2 (alternative) macrophages, which secrete anti-inflammatory cytokines, promote tissue repair and remodeling as well as tumor progression. In this review, we summarize the current knowledge of macrophage activation and the ideas that are under development in the study of macrophage polarization.

**macrophage activation, macrophage polarization, M2, plasticity**

doi: 10.1360/972012-679