

巨噬细胞极化通路及相关疾病的研究

马丽莎^{1,2}, 刘纪元^{1,2}, 何惠宇^{1,2*}

¹新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔修复科, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年2月12日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月13日

摘要

巨噬细胞是从血浆单核细胞中分离出来的一种相对稳定的异质免疫细胞,在维持稳定的环境、宿主防御、吞噬和免疫信息传递方面具有一定的作用。受到多种环境因素的作用,巨噬细胞可以被极化为M1和M2,而且这一变化是可逆的。巨噬细胞极化的特殊表型可以在缓解或治愈疾病中发挥作用,而极化过程受到不同信号通路刺激的影响。本章将回顾极化的经典类型,最重要的信息通路和调控机制,试图为后续的调控和病变的发生和进展提供基础。

关键词

巨噬细胞极化, 经典激活, 替代激活, 信号通路

Study on Macrophage Polarization Pathway and Related Diseases

Lisha Ma^{1,2}, Jiyan Liu^{1,2}, Huiyu He^{1,2*}

¹Department of Prosthodontics, First Affiliated Hospital (Affiliated Stomatological Hospital) of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 12th, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 13th, 2024

Abstract

Macrophages are relatively stable heterogeneous immune cells isolated from plasma monocytes, which play a role in maintaining a stable environment, host defense, phagocytosis and immune information transmission. Macrophages can be polarized into M1 and M2 by a variety of environ-

*通讯作者。

mental factors, and this change is reversible. The specific phenotype of macrophage polarization can play a role in alleviating or curing disease, and the polarization process is influenced by stimulation of different signaling pathways. This chapter will review the classical types of polarization, the most important information pathways, and regulatory mechanisms in an attempt to provide a basis for subsequent regulation and the occurrence and progression of lesions.

Keywords

Macrophage Polarization, Classical Activation, Alternative Activation, Signal Path

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 介绍

巨噬细胞是一种先天的免疫系统，它们从骨髓中分化出来，负责维护身体的内部环境，保护机体免受攻击，并能够传递抗体信号。巨噬细胞在动脉粥样硬化、心肌梗死、肝癌、系统性红斑狼疮、妊娠调节、肥胖和肿瘤的恶性炎症转化中起着重要作用。巨噬细胞生活在体内复杂的环境中，可以通过不同的环境刺激转化为 M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞[1]，其中，巨噬细胞的极化过程受到各种环境因素的影响，如不同的信息通路、转录因子的复杂性、遗传因子等[1] [2]。一般普遍认为 Notch、JNK、JAK-STAT 和 PI3K/Akt 是主要的信号通路[3]。研究巨噬细胞的极化机制可以帮助我们更好地理解疾病的起因和发展，从而为针对性的预防和治疗提供更多的可能性。

2. 方法

2.1. 巨噬细胞的类型

巨噬细胞是人类先天免疫系统的主要成分，具有广泛的异型性和可塑性。分析结果表明，巨噬细胞生产性能的变化主要受微观环境[2]的影响。巨噬细胞的可塑性可以对病原体的不同种类的信号物质进行适应性反应，活化的淋巴细胞产生相应的物质。这些发育特性通常被称为巨噬细胞极化，根据生物学特性的差异，可逆性包括 M1 和 M2 巨噬细胞、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)和其他巨噬细胞亚群[3]。

2.1.1. M1 巨噬细胞

M1 巨噬细胞，也被称为经典的活化巨噬细胞，由 Th1 蛋白介导，与某些疾病或病理阶段[4]的产生和进展有关。研究结果显示，当脂多糖(LPS)或 IFN- γ 存在时，巨噬细胞会趋向于极化为 M1 类型，并且会大幅表达 IL-12 和 IL-23 因子，同时会降低 IL-1 因子的表达水平，这会导致活性氧的产生，一氧化氮合酶的激活，以及大量的 TNF- α 的释放。巨噬细胞可表现出较强的杀菌特性，参与身体的早期炎症反应，但它们的持续发展有助于促进组织的持续破坏，加重一些持续的炎症反应。

2.1.2. M2 巨噬细胞

M2 巨噬细胞，称为交替活化巨噬细胞，其特点是炎症巨噬细胞的高活化能力，如 IL-10、IL-13、转化增殖机制(TGF- β) [5]等。它们在细胞免疫学中具有抑制炎症反应、清除细胞碎片、促进组织修复和稳定微环境等功能[6]。M2 型巨噬细胞进一步分为 M2a 型、M2b 型、M2c 型和 M2d 型。(1) 型巨噬细胞，IL-4 和 IL-13 刺激，显示抗炎因子如 ARG-1、IL-10、TGF- β 、FIZZ1、Yml/2、CCL、CCL22、CCL24 等，

抗炎修复清除局部寄生虫感染；(2) M2b 型产生大量抗炎分子，如 CD86、IL-1、IL-6、TNF- α ，刺激 Th2 型淋巴细胞[7]的免疫。(3) M2c 型产生的因子包括 cDl63、CD206、IL-10、TGF- β 、CXCL13、MERTK 和一些细胞外基质，它们也具有抗炎和促修复作用。(4) M2d 型抑制促炎过程，诱导血管生成过程，促进肿瘤发生和转移。

2.2. 巨噬细胞极化的信号通路及调控机制

近年来，随着对巨噬细胞极化的不断深入讨论，人们认为相对完善的通路主要是通过 JAK/STAT 信号通道、P13K/Akt 信号通道、JNK 信号通道、Notch 信号通道[8]。本章主要介绍了 4 个研究充分的信息通路和相关的调节 mechanisms。Notch 信号通路已被证明可以促进炎症反应和增强巨噬细胞[9]的 M1 极化。Bai 等人的[10]发现，脂多糖(LPS)可以增强巨噬细胞 Notch-1 的表达，并诱导激活下游 Hes1 和 Deltex 基因的表达。如果 RBP-J 先导因子再次被敲除并被 LPS 刺激，巨噬细胞就不能再极化为 M1 型，而是极化为 M2 型[11]。

2.2.1. Notch 信号通路

Notch 通路可以诱导巨噬细胞产生 B/Hmgb1/lincRNA/Tnfaip3 复合物，而这种复合物受到 LPS 刺激后，会被激活，从而调节 NF，最终导致 B 炎症基因的表达[12]。经过 LPS 刺激，SWI/SNF 复合物和 LincRNA-CoX2 因子被引入到 Saa3 和 Ccl5 基因的启动子区域，这有助于 RelA 和 P50 亚基的结合，从而加速 H3 组蛋白的甲基化，并最终促进其转录活性。

Janus Kinases (JAK)-信息转导器和基因激活因子(STAT)通路是细菌中信息转导的主要通道，它调节并参与机体的炎症反应。与肺癌、溃疡性结肠炎等疾病的发生和预后密切相关。

2.2.2. JAK/STAT 信号通路

JAK/STAT 信号通路的调控机制 JAK/STAT 信号通路通过负反馈调控实现和控制细胞激素信号通路，负反馈调控通常受细胞激素传递控制因子(SOCS)、蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)和激活的 STAT 基因活性控制基因(PIAS)的调控[13]。SOCS1 是 STAT1 通路的内源性抑制剂。当 JAK/STAT 信号通道被激活时，应该利用 KIR 和 SH-2 结构域来促进 M2 巨噬细胞的极化。此外，SOCS3 也可以作为一种负反馈调节因子，它的表达水平与 M2 高型[14]的极化程度成正比。PIAS 与激活的 STAT1 和 STAT 结合，可抑制 STAT 转录组过程，并负调控该通路最近的研究表明，lincRNA-MAC0ris (Mac0RIS)可以促进 IFN 因子引起的 JAK2 和 STAT1 的磷酸化，从而使巨噬细胞朝着 M1 极化的方向发展[15]。

2.2.3. P13K/Akt 信息通路

如果干扰[16] P13K 将磷脂酰肌醇 4,5-2 磷酸(PIP2)转化为磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸(PIP3)，可导致多种疾病，如肿瘤、II 型糖尿病和心脏病。PIP3 与 AktPH 域的融合促进 Akt 向质膜的转运和 Akt 的磷酸化，刺激 Thr308 和 Ser473 因子的激活。激活的 Akt 可以调节下游靶基因[17]的表达，从而影响细胞的生理功能。

P13K/Akt 信号通路的调控机制目前，P13K、Akt 和 MTOR 复合物作为 P13K/Akt 通道的细胞靶向治疗有许多可行性，并通过干扰这些通道实现了预防和治疗的目的，但尚未对许多分子进行具体研究。BAO 等人[18]认为，miR32 通过下调 PTEN 刺激的 P13K/AKT 信号通道，引导巨噬细胞向 M2 极化。OHASHI 等人。[19]认为，研究表明，糖原合酶激酶 3 β (GSK-3 β)具有重要的抗炎活性，它不仅参与了 P13k/Akt 信号传导，还参与了 LIU (Sirt1)的抑制[20]，从而改善巨噬细胞的表型，并且在一定程度上影响了 Sirt1 与 STAT6 之间的相互转换。研究发现，Sirt1+/-小鼠体内 IL-18、InosmRNA 的浓度明显提高，STAT6、Arg1 的表现则有所下调，但 Sirt1 的激活却促进了 C-JunN 端活性激酶(JNK)的磷酸化，这种蛋白

质可以激发丝裂原的生成。MAPK 激酶的结构由三个不同的激酶类型构成, 分别为 MKKK、MKK 和 MAPK3。它们在不同的生物学反应中发挥着重要的作用[21]。此外[19], JNK 激酶也可用于调节多种生物学反应, 如促进细胞生长、抑制肿瘤生长、抗炎、免疫反应、免疫系统损伤、免疫系统紊乱、免疫系统损伤维护、免疫系统维护等。

该通路可受到许多内源性因子和环境的刺激, 如 ROS、生物抗原和相关的炎症因子, 如白细胞介素-4 (IL-4) [22]。IL-4 可以通过控制 JNK 信号通道, 增加 c-MYC 因子的表达, 减少巨噬细胞向 M2 型的迁移。其结论表明, JNK 通路通过增加 M2 表型的极化和分泌抗炎因子来调节人体巨噬细胞的免疫应答。

2.2.4. JNK 信号通道调控机制

JNK 信号通道调控主要有两种机制。首先, 它们可以识别 MKKK、MKK、MAPK 等序列; 其次, 它们还可以与 3 级激酶模式或支架蛋白结合, 形成一个复杂的结构。MAPK 与 MKK 之间的特异性结合可以有效地帮助底物的识别、定位、信息传输以及蛋白质复合物的组装[23]。然而, 某些分子, 比如 JNK 抑制剂, 可以抑制或阻碍 JNK 通道的激活。支架蛋白在调节亚细胞定位方面发挥着重要作用, 它们不仅可以促进信息的传导, 还能够与一些特殊的结构域和蛋白质相互融合, 从而调节 MAPK 信号通路的定位[24], 为蛋白质复合物的生成提供了必要的支撑。

3. 巨噬细胞极化与不同炎症性疾病的关系

在炎症早期, 巨噬细胞首先转化为 M1 表型, 促进炎症反应, 此时, 炎症性巨噬细胞有利于身体, 促进细胞吞噬。随着疾病进展到炎症的后期, 巨噬细胞逐渐转变为 M2-high 类型, 产生大量的抗炎因子如 IL-10 和 IL-6, 抑制炎症的进展, 促进受伤组织的重塑, 血管生成和维持微环境的平衡和稳定性。M1/M2 极化失衡与多种自身免疫病的病理过程相关, 这一过程是动态可逆的, 即随着微环境条件的变化, M1 和 M2 类型可以相互转换[25]。巨噬细胞的极化, 即在整个疾病过程中连续出现两种极化状态, 是终止炎症的必要阶段。巨噬细胞极化的研究对于巨噬细胞介导的疾病的诊断和治疗具有重要意义。

3.1. 巨噬细胞极化和炎症性肠病(肠病, IBD)的关系

IBD 临床表现是克罗恩病的主要表现, IBD 病因目前尚不清楚, 其中肠道 M1/M2 巨噬细胞失衡被认为是 IBD 发病的因素之一[26]。经过细胞学检测, IBD 患者结肠中出现了大量 M1 和少量 M2 巨噬细胞[27], 这为临床治疗提供了一种全新的视角, 以期获得更好的疗效。

一些研究表明, 增加局部 M1/M2 型比例会导致 IBD 的进展。QUALLS 等[28]表明, 单核吞噬细胞的消耗导致 M2 型巨噬细胞减少, IL-10 水平显著降低, 而 IFN 和 TNF- α 等促炎细胞因子的水平不受影响, 从而使小鼠更容易受到 dss 诱导的结肠炎的影响。研究表明, IL-10 基因敲除可能导致自发性肠道疾病 (IBD) [29], 而 IL-10 受体缺乏症则可能导致严重的儿童 ibd [30]。IL-10 是维护肠道健康的关键因素, 因此敲除 IL-10 基因可能会增加患 IBD 的风险。

亨特等[31]认为 YAP 可以有效地减少极化的 M2 型巨噬细胞诱导 IL-4/IL-13, 并促进 M1 型巨噬细胞的激活脂胞外多糖/IFN-分泌 IL-6, 并证实 YAP 可能诱发炎症性肠病通过调节的极化 M1/M2 型巨噬细胞[30]。最近有研究发现, 在染料木素诱导的 dss 诱导的小鼠中, M1 巨噬细胞的减少和 M2 巨噬细胞的增加改善了实验性结肠炎[32]。此外, 乳酸杆菌 EJ-1 可以抑制 NFB 信号通路, 并极化到 M1 巨噬细胞, 从而缓解结肠炎。研究发现, 催产素可以降低巨噬细胞对 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的敏感性[33], 但可以提高巨噬细胞对 IL-4 刺激的反应, 并且可以促进抗炎因子 Arg1、CD206 和几丁质酶 3 (ChI3) 的表达。除了小凡等中药, 许多其他药物也能够通过调节 AKT1/SOCS1/NFB 信号通路来抑制 M1 细胞的极化, 从而减轻 dss 引起的结肠炎症状[34]。此外, 黄芩苷也能够激活 IRF-4 蛋白的表达, 促使 M1 细胞转变为 M2 细胞,

有效地缓解小鼠的结肠炎症状[35]。肌氨酸可以有效地降低 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 的表达,从而提升 IL-10 的水平,从而有效地抵御 TNBS 引起的结肠炎[36]。它为中西医结合治疗 IBD 提供了一个新的思路。

3.2. 巨噬细胞极化和自身免疫性肝炎(AIH)的关系

AIH 是一种严峻的慢性疾病,其病因仍有待进一步研究。尽管目前还没有明确的诊断,但它通常会严重的肝纤维化、肝硬化以及严重的肝功能障碍。目前,中国还没有进行过大范围的流感疾病研究。免疫细胞,特别是巨噬细胞的极化,参与了自身免疫性肝炎[37]的发病机制。研究人员 LIU 等[38]发现,在 ConA 诱导的肝炎模型中,WT 小鼠的 IL-34 表达水平显著低于对照组,这表明 IL-34 可能在抑制炎症反应方面具有保护作用。因此,他们推测,IL-34 可能通过激活巨噬细胞的 M2 表型来阻止肝损伤。

近年来,一些研究发现,通过改变 Maupen 酒精提取物的浓度,可以显著减少 IL-6 和 TNF- α 的浓度,进而有助于改善 ConA 所致的 AIH (慢性肾脏病),并且还具备促进 STAT3 的活性[37]。

M1 巨噬细胞的激活反应可以归结为 IL-6 与 TNF- α 两种促进炎症反应的重要成份。枫树醇提取物的作用机制是否也与巨噬细胞的极化有关,值得进一步研究。目前,AIH1 的治疗仍然存在挑战,因此,深入探索其发病机制将为临床提供重要的参考。近年来,巨噬细胞极化已经成为 AIH 治疗的一个重要的突破口,可望取得良好的治疗效果。

3.3. 巨噬细胞极化和哮喘(AA)的关系

AA 是一种以气道高反应性为特征的慢性炎症性疾病。肺巨噬细胞表型调控的紊乱也是 AA 感染的机制之一。研究表明,M2 细胞可能在组织损伤恢复过程中起到重要作用,并有助于维持肺部微环境的稳定。因此,我们可能需要更多的研究来探究这种疾病的发生原因。MOREIRA 研究团队在 M2 表型的巨噬细胞被引入 AA 小鼠的肺部时[39],发现它们的数量超出正常水平,这会促使 AA 患者的炎症反应更为显著,从而引起更严重的疾病。最近的研究表明,ATP/P2X7R 的激发可以促使 M2 和 M1 的巨噬细胞发生变异,从而影响 AA 的发生[40]。此外,该发现还表明,M2 巨噬细胞对于发生 AA 具有重要的调节功能。

对于 AA 病人来说,尤其是对于那些对糖皮质激素有反应的病人,他们的巨噬系统会以 M1 的表达出来,这样就会产生大量的促炎物质,例如 TNF- α 、IL-1、IL-1 β 以及 NO,这会导致更多的肺部损害,并且有利于细支气管的再建[41]。研究结果显示,M1 表型的 NO 会引起 DNA 氧化损伤、炎性反应,同时还会促进黏液的分泌,进而扩展出对肺损伤的影响。此外,CRE 提取物也证实,AA 小鼠的诱导模式能够通过芳香烃受体(AHR 芳香基碳受体)的调节,将巨噬细胞的促炎 M1 表型转变为耐炎 M2 表型[42]。研究表明,氢的摄取可以促进卵清蛋白(OVA)引发的 AA 细胞的增殖,而且还会引发 Nrf2 信号传递的兴奋[43]。尽管目前尚不清楚哪一类型的巨噬细胞对于 AA 的发生具体扮演着什么角色,但它们的存在对于深入了解该疾病的形成至关重要,因此,研究者们正努力寻求一个更加完善的方法来改善 AA 的治疗效果。

3.4. 巨噬细胞极化与肥胖的关系

巨噬细胞极化是与肥胖相同的代谢失调,最终可导致胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、高脂血症和高血压现有数据,指出肥胖是一个低炎症性疾病[44],与巨噬细胞的活动,当肥胖身体巨噬细胞分泌各种炎症介质,如趋化因子、肿瘤坏死因子和游离脂肪酸,巨噬细胞激活后,激活巨噬细胞分泌促炎因子可以阻止胰岛素作用,最终导致葡萄糖耐受[45]。因此,肥胖的病因可能与巨噬细胞极化的失衡有关。最近的研究表明,葡萄糖调节蛋白 94 (GRP94)作为一种新的调节因子,与 M1 巨噬细胞的极化、胰岛素抵抗和炎症性[46]的发生发展高度相关。

调节巨噬细胞 M2 作为治疗肥胖的方法之一,逐渐成为新的治疗热点。最近的研究表明,Spexi (SPX)

是一种具有潜力的脂肪因子,甘巴罗等人的[47]研究发现,它能够通过促进脂肪细胞的成熟来降低 M1 巨噬细胞的极化率,从而有效地减轻肥胖症状。此外, M1/M2 巨噬细胞转化也是一种有效的治疗肥胖的方法。既往研究证实,肥胖患者巨噬细胞中炎症细胞因子抑制性转录本的丢失,最终会导致 M1 巨噬细胞比例失衡,导致代谢系统[48]紊乱。综上所述,巨噬细胞极化的研究在肥胖的治疗中起着重要的作用。

4. 讨论

巨噬细胞不仅在炎症性疾病中起着重要作用,而且还参与了多种代谢性疾病、感染、动脉粥样硬化、脓毒症、癌症等疾病的病理过程。以调节巨噬细胞极化平衡为中心的治疗策略越来越受到国内外研究者的关注和采用。各种巨噬细胞在炎症的激活、保护、缓解、诊断和免疫调节方面具有不同的功能。在各种类型的炎症环境中,巨噬细胞可以极化为 M1 和 M2 型的巨噬细胞, M1/M2 巨噬细胞的极化不均匀性和相互转移为炎症性疾病的进一步诊断指明了研究方向。虽然近年来巨噬细胞极化的研究有了很大的改善,但仍有许多领域需要研究:(1) 巨噬细胞极化是一种动态变化,当前监测仅停留在某一点固定环境,未来应考虑如何更有效地主动监测其变化趋势。(2) 人和动物有很大的差异,在人体内的表现具有不确定性,未来应推进巨噬细胞极化效应在各种癌症中的解决之策。(3) 由于巨噬细胞结构、信息传导通路及调控的复杂性,使得巨噬细胞表型的转化过程研究具有巨大的不定性。因此,在未来应对巨噬细胞极化过程和调控机制进行更加深入的研究。

参考文献

- [1] 浦婷, 王晓明, 张爱军. 巨噬细胞极化在自身免疫病中的研究进展[J]. 中国医学工程, 2023, 31(11): 74-80. <https://doi.org/10.19338/J.Issn.1672-2019.2023.11.014>
- [2] Bashir, S., Sharma, Y., Elahi, A., et al. (2016) Macrophage Polarization: The Link between Inflammation and Related Diseases. *Inflammation Research*, **65**, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0874-1>
- [3] 刘利萍, 张焱皓, 李茂, 等. 调控巨噬细胞极化的相关信号通路及其调节机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(6): 747-753.
- [4] Tang, J., Chen, X.X. and Han, Z.H. (2019) Research Progress of Macrophage Polarization and Its Regulation. *Journal of Translational Medicine*, **8**, 373-376.
- [5] 陈伟杰, 程茗菡, 刘一村, 等. 白细胞介素-34 对外周血单核细胞来源的巨噬细胞极化和迁移能力的影响[J]. 新乡医学院学报, 2024, 41(1): 8-12.
- [6] Chisnakov, D.A., Bobryshev, Y.V., Nikiforov, N.G., et al. (2015) Macrophage Phenotypic Plasticity in Atherosclerosis: The Associated Features and the Peculiarities of the Expression of Inflammatory Genes. *International Journal of Cardiology*, **184**, 436-445. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.055>
- [7] 彭逸伦, 李杨, 王晓桃. 多发性骨髓瘤细胞通过 PI3K/AKT 信号通路促进 M2 巨噬细胞极化的机制研究[J]. 中国全科医学, 2024, 27(8): 978-984+994.
- [8] Chen, H., Shi, H., Uu, Y., et al. (2018) Activation of Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1 Aggravates Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis in Mice by Promoting M1 Macrophage Polarization. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 234-242. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7909>
- [9] Levi, B. (2017) Macrophages Take Rheumatoid Arthritis up a “Notch”. *Science Translational Medicine*, **9**, Eaan3022. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan3022>
- [10] Bai, X., Zhang, J., Cao, M., et al. (2018) MicroRNA-146a Protects against LPS-Induced Organ Damage by Inhibiting Notch1 in Macrophage. *International Immunopharmacology*, **63**, 220-226. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.07.040>
- [11] 葛骞扬, 倪璨, 杨琨, 等. 巨噬细胞极化在牙周炎发病及治疗中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(20): 3246-3251.
- [12] Li, S.D., Ma, M., Li, H., et al. (2017) Cancer Gene Pm6ling in Non-Small Cell Lung Cancers Reveals Activating Mutations in JAK2 and JAK3 with Therapeutic Implications. *Genome Medicine*, **9**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0478-1>
- [13] Li, L., Wan, G.W., Han, B., et al. (2018) Echinacoside Alleviated LPS-Induced Cell Apoptosis and Inflammation in

- Rat Intestine Epithelial Cells by Inhibiting the mTOR/STAT3 Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **104**, 622-628. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.072>
- [14] Liang, Y.B., Tang, H., Chen, Z.B., *et al.* (2017) Downregulated SOCS1 Expression Activates the JAK1/STAT1 Pathway and Promotes Polarization of Macrophages into M1 Type. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 6405-6411. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7384>
- [15] 贝颖, 李文靖, 李美运, 等. 普鲁士蓝纳米颗粒促进糖尿病皮肤创面愈合[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(10): 1526-1532.
- [16] Fruman, D.A., Chiu, H., Hopkins, B.D., *et al.* (2017) The P13K Pathway in Human Disease. *Cell*, **170**, 605-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
- [17] Linton, M.F., Moslehi, J.J. and Babaev, V.R. (2019) Akt Signaling in Macrophage Polarization, Survival, and Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2073. <https://doi.org/10.3390/ijms20112703>
- [18] 邓锐, 黄科铭, 罗建, 等. 血红素氧合酶 1 介导阿托伐他汀在巨噬细胞极化和胆固醇蓄积中的作用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(1): 62-67.
- [19] Ohashi, E., Kohno, K., Arai, N., *et al.* (2019) Adenosine N1-Oxide Exerts Anti-Inflammatory Effects through the PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling Pathway and Promotes Osteogenic and Adipocyte Differentiation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **42**, 968-976. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00988>
- [20] Liu, L., Zhu, X., Zhao, T., *et al.* (2019) Sirt1 Ameliorates Monosodium Urate Crystal-Induced Inflammation by Altering Macrophage Polarization via the PI3K/Akt/STAT6 Pathway. *Rheumatology (Oxford)*, **58**, 1674-1683. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez165>
- [21] Oh, J., Riek, A.E., Zhang, R.M., *et al.* (2018) Deletion of JNK2 Prevents Vitamin-D-Deficiency-Induced Hypertension and Atherosclerosis in Mice. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **177**, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.014>
- [22] Tafesh-Edwards, G. and Eleftherianos, I. (2020) JNK Signaling in Drosophila Immunity and Homeostasis. *Immunology Letters*, **226**, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.06.017>
- [23] Sammons, R.M., Perry, N.A. and Li, Y. (2019) A Novel Class of Common Docking Domain Inhibitors That Prevent ERK2 Activation and Substrate Phosphorylation. *ACS Chemical Biology*, **14**, 1183-1194. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00093>
- [24] 杨雨晴, 陈志宇. 早期短暂 M1 巨噬细胞在骨组织工程中的作用及应用[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(4): 594-601.
- [25] Xu, W., Zhao, X., Daha, M.R., *et al.* (2013) Reversible Differentiation of Pro- and Anti-Inflammatory Macrophages. *Molecular Immunology*, **53**, 179-186. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.07.005>
- [26] Hart, A.L., Al-Hassi, H.O., Rigby, R.J., *et al.* (2005) Characteristics of Intestinal Dendritic Cells in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, **129**, 50-65. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.05.013>
- [27] Isidro, R.A. and Appleyard, C.B. (2016) Colonic Macrophage Polarization in Homeostasis, Inflammation, and Cancer. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **311**, G59-G73. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00123.2016>
- [28] Qualls, J.E. (2006) Suppression of Experimental Colitis by Intestinal Mononuclear Phagocytes. *Journal of Leukocyte Biology*, **80**, 802-815. <https://doi.org/10.1189/jlb.1205734>
- [29] Mowat, A.M. and Bain, C.C. (2011) Mucosal Macrophages in Intestinal Homeostasis and Inflammation. *Journal of Innate Immunity*, **3**, 550-564. <https://doi.org/10.1159/000329099>
- [30] Zhou, X., Wang, S., *et al.* (2019) YAP Aggravates Inflammatory Bowel Disease by Regulating M1/M2 Macrophage Polarization and Gut Microbial Homeostasis. *Cell Reports*, **27**, 1176-1189. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.03.028>
- [31] 刘艺, 刘源, 孙志其, 等. 中药及有效成分靶向 M1/M2 巨噬细胞极化平衡治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(2): 276-286. <https://doi.org/10.13422/J.Cnki.Syfx.20231941>
- [32] Jang, S.E. and Min, S.W. (2020) Amelioration of Colitis in Mice by *Leuconostoc lactis* EJ-1 by M1 to M2 Macrophage Polarization. *Microbiology and Immunology*, **64**, 133-142. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12752>
- [33] Tang, Y., Shi, Y., Gao, Y., *et al.* (2019) Oxytocin System Alleviates Intestinal Inflammation by Regulating Macrophages Polarization in Experimental Colitis. *Clinical Science*, **133**, 1977-1992. <https://doi.org/10.1042/CS20190756>
- [34] Liu, Y., Liu, X., Hua, W., *et al.* (2018) Berberine Inhibits Macrophage M1 Polarization via AKT1/SOCS1/NF- κ B Signaling Pathway to Protect against DSS-Induced Colitis. *International Immunopharmacology*, **57**, 121-131. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.049>
- [35] Zhu, W., Jin, Z., Yu, J., *et al.* (2016) Baicalin Ameliorates Experimental Inflammatory Bowel Disease through Polarization of Macrophages to an M2 Phenotype. *International Immunopharmacology*, **35**, 119-126.

- <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.030>
- [36] 韩拓, 李盈, 李成, 等. 铁死亡的发生与调控机制及与动脉粥样硬化研究进展[J/OL]. 心脏杂志, 2024(1): 71-77. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1268.r.20231012.1005.016.html>
- [37] Wang, X.P., Wu, L.L., Li, L.L., *et al.* (2020) Protective Effect of Alcohol Extract of Poplar On Immune Liver Injury Induced by Concanavalin A. *Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Edition)*, **41**, 157-160. (In Chinese)
- [38] Wang, Y., Guo, X., Jiao, G., *et al.* (2019) Splenectomy Promotes Macrophage Polarization in a Mouse Model of Concanavalin A- (ConA-) Induced Liver Fibrosis. *BioMed Research International*, **2019**, Article ID: 5756189. <https://doi.org/10.1155/2019/5756189>
- [39] 刘畅, 李文倩, 魏欣妍, 等. MiR-141-3p、PD-L1 及巨噬细胞在子宫内膜异位症中的表达及相关性研究[J]. 生物医学转化, 2023, 4(4): 72-80.
- [40] Li, R.T., Shang, Y., Hu, X.M., *et al.* (2020) ATP/P2X7r Axis Mediates the Pathological Process of Allergic Asthma by Inducing M2 Polarization of Alveolar Macrophages. *Experimental Cell Research*, **386**, Article ID: 111708. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.111708>
- [41] 刘沙, 夏毅, 季峰. 靶向巨噬细胞的纳米粒在炎症性肠病诊治中的应用进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, 52(6): 785-794.
- [42] Cui, Z., Feng, Y., *et al.* (2020) Activation of Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) in Mesenchymal Stem Cells Modulates Macrophage Polarization in Asthma. *Journal of Immunotoxicology*, **17**, 21-30. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2019.1706671>
- [43] Huang, P.K., Wei, S.S., Huang, W.H., *et al.* (2019) Hydrogen Gas Inhalation Enhances Alveolar Macrophage Phagocytosis in an Ovalbumin-Induced Asthma Model. *International Immunopharmacology*, **74**, Article ID: 105646. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.05.031>
- [44] Van Dan Magsar, B., Youm, Y.H., Ravussin, A., *et al.* (2011) The NLRP3 Inflammasome Instigates Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. *Nature Medicine*, **17**, 179-188. <https://doi.org/10.1038/nm.2279>
- [45] Lefsky, J.M. and Glass, C.K. (2010) Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, **72**, 219-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
- [46] Song, L., Kim, D.S., Gou, W., *et al.* (2020) GRP94 Regulates M1 Macrophage Polarization and Insulin Resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **318**, E1004-E1013. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00542.2019>
- [47] Gambaro, S.E., Zubiria, M.G., Glordano, A.P., *et al.* (2020) Spexin Improves Adipose Tissue Inflammation and Macrophage Recruitment in Obese Mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular and Cell Biology of Lipids*, **1865**, Article ID: 158700. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158700>
- [48] Stapleton, K., Das, S., Reddy, M.A., *et al.* (2020) Novel Long Noncoding RNA, Macrophage Inflammation-Suppressing Transcript (MIST), Regulates Macrophage Activation during Obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **40**, 914-928. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313359>