

巨噬细胞替代激活及调控

吴媛媛 李 龙 沈萍萍*

(南京大学生物医药国家重点实验室, 南京 210093)

摘要 巨噬细胞作为机体天然免疫系统的重要组成部分, 在生物体内发挥多种免疫功能, 包括吞噬细菌、病毒等微生物, 递呈并处理抗原和参与免疫应答。这些免疫功能的发挥依赖于巨噬细胞的激活。巨噬细胞的激活有多种形式, 包括经典激活与替代激活。研究表明, 替代激活的巨噬细胞参与了组织修复、血管新生、肿瘤发展侵袭与转移、炎症干预等多种生理病理过程。本文将根据近年来的研究进展, 就巨噬细胞替代激活的亚型、分子特征、相关信号转导通路及重要调控分子作一综述。

关键词 巨噬细胞; 替代激活; 信号转导; 调控

巨噬细胞是机体天然免疫系统的重要组成部分。骨髓系前体细胞在外周血循环系统中分化为单核细胞, 继而进入外周组织分化成熟为招募巨噬细胞或驻留巨噬细胞。在组织微环境中, 巨噬细胞的激活会受到多种因素的影响, 如病原体的入侵、体内坏死的细胞及碎片、其它细胞分泌的因子等的刺激, 而导致巨噬细胞的吞噬能力、细胞因子及趋化因子分泌能力、抗肿瘤抗病原体能力、对趋化因子做出应答以及对抗原的加工递呈能力等发生明显变化, 这种过程即为巨噬细胞的激活^[1]。由于巨噬细胞组织分布、分化程度以及外界激活因子的多样性, 巨噬细胞具有复杂的异质性与功能的多样性。近年来, 不同的巨噬细胞亚型已被证实, 根据激活后巨噬细胞的功能大致将其分为两类: 经典激活的巨噬细胞(classical activated macrophage, 简称为 caM ϕ 或 M1 型)及替代激活的巨噬细胞(alternative activated macrophage, 简称为 aaM ϕ 或 M2 型)^[2]。

M1 型细胞的激活主要由 CD4⁺ 辅助性 T 细胞(Th1)分泌的干扰素- γ (IFN- γ)、革兰氏阴性细菌细胞壁成分脂多糖(LPS)、颗粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)或肿瘤坏死因子(TNF)介导, 表现为自身抗原呈递能力上升, 补体介导的吞噬作用提高, 大量促炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-12、IL-23、一氧化氮(NO)的释放以及化学趋化因子配体-9(CXCL-9)、CXCL-10等的产生。这些炎性介质的释放, 促进了体内异己成分的有效清除^[1]。M1 型细胞亦可作为效应细胞

参与到 Th1 免疫应答过程中, 促进炎症反应的进行, 对细胞内感染的病原体有杀伤作用。

M2 型细胞具有多种亚型, 具体分为由 IL-4 或 IL-13 诱导的 M2a, 免疫复合物及部分 Toll 样受体(TLR)配体诱导的 M2b, IL-10、糖皮质激素(glucocorticoids)或开环甾体类激素(如维生素 D)诱导的 M2c。M2 型细胞与 M1 型细胞在细胞表面受体表达、细胞因子及化学趋化因子释放、效应功能发挥、胞内信号转导等多方面存在显著差异。本文将从 M2 型细胞表型及功能、信号通路及相关的蛋白调控分子等方面对 M2 型细胞的作一概述。

1 替代激活巨噬细胞基因表型及功能

替代激活的巨噬细胞可以特异性表达一些基因, 如 I 型精氨酸酶(Arginase1)编码基因 *arg1*。IL-4 可诱导巨噬细胞内 *arg1* 的表达, 产生的 Arginase1 与诱导型一氧化氮合成酶 iNOS 竞争底物精氨酸, 催化精氨酸生成鸟氨酸和多胺, 从而抑制由 iNOS 介导的免疫杀伤作用, 发挥免疫抑制功能^[3]。同时, 替代激活的巨噬细胞表面特定的标志分子表达会上调, 如甘露糖受体(MR)、巨噬细胞清除受体 1(SR1)、树突状细胞特异性细胞间粘附分子-3 结合非整合素(DC-

收稿日期: 2010-05-21 接受日期: 2010-07-13

国家自然科学基金创新研究群体科学基金(No.30821006), 国家自然科学基金项目(No.31070764)教育部科学技术研究重点项目(No.107049)

* 通讯作者。Tel: 025-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn

SIGN 或 CD209)、巨噬细胞半乳糖型 C 型凝集素-1 (MGL-1) 等。研究表明在巨噬细胞识别糖蛋白、脂蛋白的过程, 抗原提呈能力的改变过程及对组织的清除和重塑的过程中, 上述受体均参与并发挥功能^[4]。在细胞因子的分泌方面, 替代激活的巨噬细胞一方面会抑制促炎症细胞因子(IL-12、IL-1、IL-8、TNF) 的分泌(M2b 中 IL-1、IL-6、TNF 的释放量上调, 这是个例外), 另一方面还会上调免疫抑制细胞因子 IL-10 的表达, 因此 IL-12 与 IL-10 之间的比值也成为了判定巨噬细胞替代激活发生与否的标志; 在趋化因子分泌方面, 巨噬细胞会特异性的上调部分趋化因子的表达, 例如 CCL2、CCL7 等, 这些趋化因子会通过参与与单核细胞、嗜碱性粒细胞等表面的受体结合从而参与到免疫反应的调节过程中^[5]。另外, 替代激活的巨噬细胞还会上调 YM1 和 YM2(几丁质酶家族成员)、FIZZ1 等分泌蛋白的表达^[6]。巨噬细胞功能的改变主要依赖于上述基因的特异性表达, 而这些特异性表达的蛋白同样成为了判定巨噬细胞是否发生替代激活的标志(表 1)。

2 巨噬细胞替代激活相关信号转导

2.1 IL-4、IL-13 介导的信号通路

IL-4、IL-13 是巨噬细胞发生替代激活的典型诱因。IL-4 可由活化 CD4⁺T 细胞、粒细胞、肥大细胞产生, 其中 Th2 细胞亚群是 IL-4 的主要来源。IL-4 可以促进 T 细胞、B 细胞、肥大细胞及造血细胞的增殖, 诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞的分化, 调节巨噬细胞抗原递呈及肿瘤杀伤作用, 参与调节先天性及获得性免疫应答^[7]。IL-13 可由 Th2 细胞、嗜

碱性粒细胞产生, 对单核/巨噬细胞、B 细胞、前骨细胞、大颗粒淋巴细胞等多种免疫细胞发挥调节作用^[8]。

因为两种细胞因子共用细胞膜上的 IL-4 受体 α 亚基(IL-4R α), 所以 IL-4、IL-13 两者作用于巨噬细胞产生的效应十分相似。除了 IL-4R α 外, 细胞膜上的 IL-4 受体(IL-4R)、IL-13 受体(IL-13R)有各自不同的亚基。LaPorte 等^[4]根据三维结构空间构象提出 IL-4、IL-13 结合的膜受体存在两种类型, 分别为 I 型或 II 型受体。I 型受体是由 IL-4R α 与 γ_c 组成的二聚体。II 型受体是由 IL-4R α 与 IL-13 R α_1 组成的异源二聚体。

IL-4 介导的信号通路可由 I 型或 II 型受体向胞内传递。IL-4 可以被细胞膜表面受体 IL-4R α 识别, 与 IL-4R α 有高度的亲和力。当 IL-4 结合到 IL-4R α 上后, 促进其二聚化成为 I 型或 II 型受体, 引发下游的信号级联反应, 这其中的信号转导通路主要包括: Janus 激酶家族 -STAT6(JAK-STAT6) 信号通路、胰岛素受体家族 -磷酸肌醇 3- 激酶(IRS2-PI3K) 信号通路(图 1A)。

Janus 激酶是一类没有受体的蛋白酪氨酸激酶, 也被称为 JAK 激酶, 包括四个家族成员, 即 JAK1、JAK2、JAK3 及 Tyk2。其中 I 型受体可以激活 JAKs 中的 JAK1、JAK3, 而 II 型受体激活的是 JAK1、JAK2 及 Tyk2^[9-11]。JAK 进一步激活 STAT 通路。STAT(signal transducer and activator of transcription, 信号传导与转录激活因子)是在 JAK/STAT 通路中发挥重要作用的转录因子家族, 它们既参与信号传导, 又激活基因转录。STAT 家族目前发现有 7 个成员,

表 1 替代激活巨噬细胞的亚型

Table 1 Alternative activated macrophage subtypes

	M2a	M2b	M2c
Inducer	IL-4, IL-13	Immune complex+ TLR/IL-1R ligands	IL-10, glucocorticoids
Molecular marker	MR, SR, MHCII	CD86, MHCII	MR, SLAM
Cytokine	IL-12、IL-1、IL-8、TNF \downarrow 、IL-10 \uparrow	IL-1、IL-6、TNF \uparrow	IL-10 \uparrow
Inducible gene	<i>arg1</i> , <i>Ym</i> , <i>FIZZ1</i>		
Function	Th2 responses, type II inflammation, allergy, killing and encapsulation of parasites	Th2 activation, immunoregulation	Immunoregulation, matrix deposition, tissue remodeling

注释: M2a 代表巨噬细胞替代激活亚型 a, M2b 代表巨噬细胞替代激活亚型 b, 上述两种亚型的巨噬细胞主要执行免疫调节功能, 促进 Th2 免疫应答的发生; M2c 代表巨噬细胞替代激活亚型 c, 主要功能是抑制免疫反应的发生, 在组织重塑过程中发挥重要作用^[5]。 \downarrow 表示细胞因子分泌水平低, \uparrow 表示细胞因子分泌水平高。

Note: \downarrow stands for low secretion level, \uparrow stands for high secretion level.

分别命名为 STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5A、STAT5B 和 STAT6。通过 JAK-STAT 通路的信号传递作用, 巨噬细胞会对超过 20 种的细胞因子做出相应的应答^[12]。巨噬细胞膜表面 IL-4R α 亚基在识别 IL-4 后, 通常招募 γ c 链形成 I 型受体, 通过 JAK1、JAK3 磷酸化 STAT6, 诱导其发生同源二聚化, 进而活化转位入核, 结合到 *arg1* 启动子上启动基因转录, 调节巨噬细胞替代激活^[4]。

胰岛素受体家族成员包括 IRS-1, 2, 3, 4, 其中 IRS-1, 2, 3 可以与 IL-4R α 相互作用, 但是在巨噬细胞内多以表达 IRS-2 为主。IRS-2 是存在于胞质中的停靠蛋白, 包含许多蛋白酪氨酸结合区域以及丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸磷酸化位点, 其中 I4R 结构基序中的第一位酪氨酸(Y1)是 IRS-2 被招募到 IL-4R α 的重要位点。一旦 IRS-2 的酪氨酸发生磷酸化, 便可与 PI3K 的 p85 亚基 SH2 结构域识别作用, 进而激活 PI3K 通路, 对 M2 的生存与增殖十分重要^[13]。

IL-13 的信号传递主要是由 IL-4R α 与 IL-13R α 1 组成的 II 型受体介导的。此外, IL-13 也可以被 IL-13R α 2 所识别, 并与其有高亲和力。但 IL-13R α 2 在与 IL-13 结合后, 可以发生内陷, 受体蛋白胞浆区部分被内吞入泡, 丧失信号传递的能力, 发挥类似于诱骗受体的作用, 从而竞争性抑制 IL-13R α 1 介导的信号传递^[14]。然而, IL-13R α 2 在巨噬细胞中发挥诱骗受体的功能随后又受到了质疑。Fichtner-Feigl 等^[15]发现, IL-13 可以与 TNF 协同诱导 IL-13R α 2 的表达, 并通过 IL-13R α 2 活化一种含 c-Jun、Fra-2 的 AP-1 转录因子的变体, 促进肿瘤生长因子(TGF)- β 的转录表达, 在持续性炎症中发挥调控功能。

IL-4、IL-13 可以诱导巨噬细胞替代激活, 这为研究巨噬细胞替代激活途径提供了很好的体外研究模型。IL-4 或 IL-13 注射入动物体内后, 只能发挥抑制肺部及脂肪组织中巨噬细胞释放促炎因子的功能, 却无法诱导腹腔巨噬细胞的替代激活。这与腹腔液中存在大量的水解酶, 可以降解外源细胞因子相关^[1]。

2.2 IL-10 介导的信号通路

IL-10 是由 Th0、Th2 CD4⁺T、CD5⁺B 细胞、胸腺细胞、角质化细胞和巨噬细胞等多种细胞分泌的一种重要的抑炎性细胞因子, 除了具有调节淋巴细胞、髓样细胞分化的功能, 其主要生物学活性是起免疫抑制作用。它能抑制经典激活的巨噬细胞分泌

TNF- α 、IL-1 及 IL-12 等促炎细胞因子的能力, 亦可以抑制 Th1 细胞的增殖及 IL-2、IL-3、IFN- γ 、GM-CSF 等细胞因子的合成, 抑制细胞免疫反应, 促进体液免疫水平^[16]。

IL-10 可以与细胞表面特异性受体 IL-10R 结合。IL-10R 由两个不同的亚基 α 、 β 组成, 两个亚基均属于 II 型细胞因子受体家族。IL-10R α 亚基是分子量为 110 kDa 的多肽链, 与 IL-10 的结合具有高度亲和力, 主要负责与配体的识别与结合及胞内信号传递。IL-10R β 亚基, 也被称为 CRF2-4, 分子量约为 40 kDa, 主要负责胞内的信号传递, 其中最主要的下游通路为 JAK-STAT 信号通路^[17]。信号传递的具体过程为: IL-10 与细胞表面 IL-10R 结合后, 激活与 IL-10R α 亚基偶联的 JAK1 激酶以及与 IL-10R β 亚基偶联的 Tyk2 激酶, 从而激活下游相关转录因子 STAT1、STAT3。其中 STAT3、JAK1 在 IL-10 介导的抗炎信号通路传递中发挥着决定作用^[18]。在髓样细胞 *STAT3* 基因缺失的小鼠中, IL-10 抑制巨噬细胞经典激活的能力严重受损。在 *Jak1* 基因缺失的巨噬细胞中也发生同样的现象^[16]。此外, 关于 IL-10R 介导的信号通路还存在一种“第二信号”模型。该通路模型的具体内容为: IL-10R 可以被两类信号激活, 随后与不同的蛋白结合传递相应的信号。第一类信号是 STAT3, IL-10R 受体胞内部分存在两个 STAT3 的结合位点, STAT3 锚定在 IL-10R 的结合位点上, 随后酪氨酸残基被 JAK 激酶磷酸化, 相互之间形成二聚体, 继而转位进入细胞核, 发挥转录因子的活性。同时, IL-10R 还可以通过 STAT3 之外的其它蛋白传递信号, 这类信号是来源于锚定在 IL-10R 胞内 C 末端残基部分丝氨酸或磷酸化的丝氨酸上的蛋白, 即 STAT3 作为接头蛋白, 锚定在 IL-10R 的结合位点上被磷酸化, 从而使 IL-10R 的胞内 C 末端残基部分结构发生构象转变, 随后可出现其他蛋白的结合位点, 当这类蛋白结合上去继而可以传递相应的信号^[19] (图 1B)。这两类信号均可以介导 IL-10 参与的巨噬细胞功能调控。

值得注意的是, IL-10 介导的信号传递通路可以提高 IL-4R α 的表达水平, 继而可以增加依赖于 IL-4 的 *arginase1* 的表达, 促进巨噬细胞替代激活^[19]。此外, IL-10 可以协同 LPS 促进胞内 *arginase2* 的表达, 从而可以促进包括 *arginase1*、*arginase2* 在内的总体 *arginase* 的表达量^[20]。

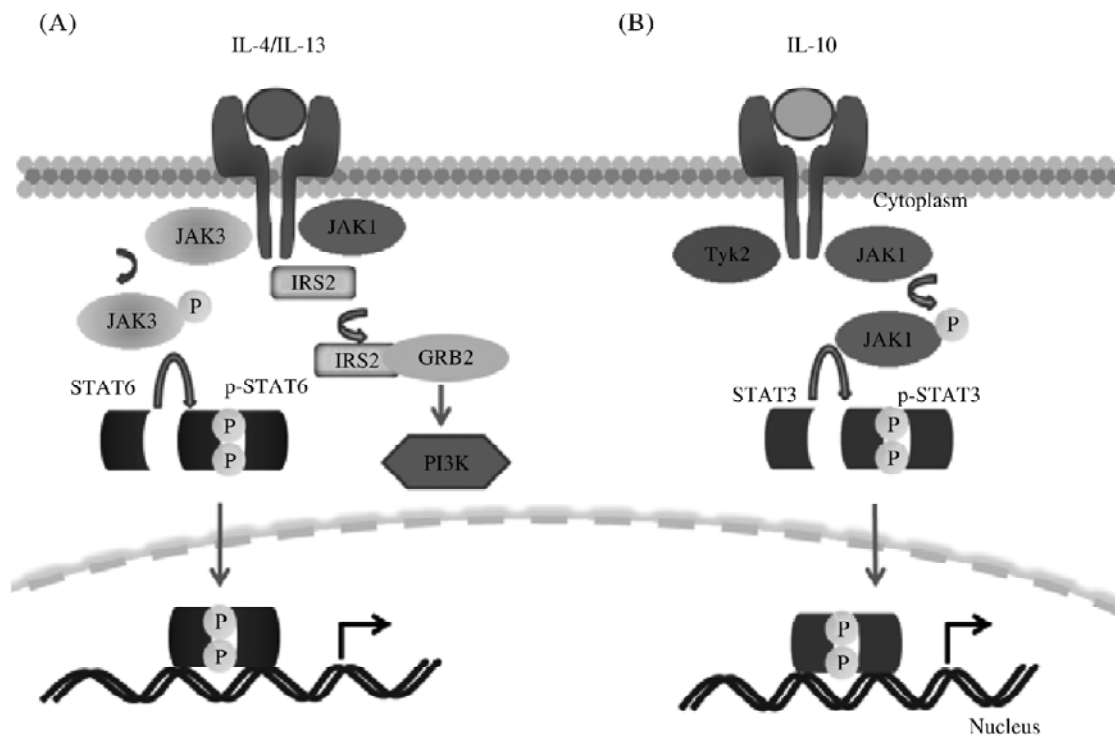


图1 IL-4/IL-13 (A) 和 IL-10 (B) 信号通路

Fig. 1 IL-4/IL-13 (A) and IL-10 (B) signaling pathway

3 巨噬细胞替代激活信号转导的重要调控分子

基于以上对巨噬细胞替代激活途径的概述,以下将对替代激活巨噬细胞信号转导有重要调节作用的分子进行介绍。

3.1 PPARs

PPAR(peroxisome proliferators-activated receptor, 过氧化物酶体增殖物激活受体), 是一类由配体激活的核转录因子。PPARs有三种不同的亚型: PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ , 各亚型都可通过配体激活, 实现核转位而调节相关基因的表达, 因而PPAR家族成员具有多种生物学效应。在小鼠及人源细胞中, PPAR γ 是巨噬细胞M2基因型的增强子。PPAR γ 的激活促使人源单核细胞向M2分化, 具有抑炎活性^[21]。在 mice 中, 巨噬细胞中的 PPAR γ 选择性失活会导致替代激活受阻, 饮食引起的肥胖症、胰岛素耐受、葡糖耐受症状恶化, 体内炎症介质表达上升^[22,23]。PPAR β/δ 也参与调节巨噬细胞替代激活。IL-4、IL-13可以促使 PPAR β/δ 表达上升。在 mice 中, PPAR β/δ 缺失导致脂肪组织和肝脏中的巨噬细胞无法发生替代

激活, 出现炎症变化, 脂肪细胞代谢紊乱、肝功能失调, 并伴随系统性胰岛素耐受^[24]。在人源细胞中, PPAR β/δ 、PPAR α 并不能促使单核细胞发生替代激活。但研究发现, PPAR β/δ 、PPAR α 可以调控胞内脂代谢相关基因的表达。说明与 PPAR γ 不同, PPAR β/δ 、PPAR α 可能更多的是参与细胞胞内脂代谢调控^[25]。

3.2 NF- κ B

NF- κ B异源二聚体形成的复合物作为转录因子, 在各种细胞内普遍存在着, 决定了NF- κ B广泛参与到细胞对外界刺激应答引起的活化、增殖、存活相关信号通路中。NF- κ B对肿瘤相关炎症以及恶性肿瘤的发展十分重要。有研究表明, NF- κ B的活化不仅存在于炎症的诱发阶段, 导致更多促炎因子的释放, 同时也可以激活抑炎因子的转录, 促进巨噬细胞的凋亡, 缓解炎症^[26]。NF- κ B对巨噬细胞替代激活调控的作用机制至今不明。NF- κ B在活化前与I κ B结合在一起, 处于失活状态。当胞外信号与膜上识别受体作用, 例如通过病原相关分子模式PAMP作用于Toll样受体, 激活IKK激酶, 磷酸化I κ B, 使其泛素化

降解。NF- κ B 被 I κ B 释放, 从胞质向核内转位, 开启下游基因的转录。Hagemann 等^[27]发现 IKK 激酶家族成员之一 IKK β 参与调控肿瘤相关巨噬细胞活化, 抑制其经典激活, 促进其向 M2 型转变, 从而具有免疫抑制作用。在荷瘤小鼠中转入 IKK β 显性缺失的巨噬细胞, 可以降低肿瘤恶性发展程度, 伴随着巨噬细胞从 M2 型向 M1 型转变, 胞内 STAT1 表达上升, 体内 IL-12、NO 的含量上升。Fong 等^[28]在骨髓细胞 IKK β 缺失的小鼠中也发现, 巨噬细胞 IL-10、arginase1 表达下降, IL-12、NOS2 等 M1 型促炎因子表达上升, 说明 IKK β 对巨噬细胞替代激活有促进作用。

3.3 SHIP

SHIP(the src homology 2 (SH2)-containing inositol phosphatase, 含有 SH2 结构域的肌醇磷酸酶)是一种磷脂酰肌醇 -5- 磷酸酶, 最初在造血细胞中被鉴定。作为一种磷酸酶, SHIP 可以水解 PIP3(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate)和 IP4(inositol-1,3,4,5-tetrakisphosphate)5' 端磷酸基团从而参与到细胞信号转导的调节中^[29]。最近的研究表明, 在巨噬细胞激活过程中, SHIP 同样扮演了重要的角色。在巨噬细胞经典激活过程中, SHIP 作为负调控者会限制 LPS 诱导的促炎症因子的释放和 NO 的产生; 在内毒素耐受性的发生过程中, 巨噬细胞会明显上调 SHIP 的表达, 并且 SHIP 的上调在此过程中发挥了关键的作用^[30]。作为负调控因子, SHIP 同样参与了巨噬细胞的替代激活过程: 体外实验证明, SHIP 基因敲除的小鼠巨噬细胞会组成型表达替代激活标记物 Arg1 以及 Ym1; 体内试验证明, SHIP 基因敲除的小鼠肺部巨噬细胞会表现为替代激活表型, 小鼠体内移植的肿瘤也会因为巨噬细胞替代激活能力的上升, 生长速度随之加快; 其中涉及的分子机制为 SHIP 基因敲除, 其磷酸酶活性消失, 细胞内 PIP3 水平上升, 在巨噬细胞替代激活过程中发挥重要作用的 PI3K 通路活性提高, 巨噬细胞替代激活能力提高^[31]。

3.4 Galectin-3

Galectin-3 是 β - 半乳糖苷结合蛋白家族成员中的一种, 分子量约为 30 kDa, 在巨噬细胞内可以广泛地表达分泌。研究显示, galectin-3 与巨噬细胞替代激活关系密切, 参与到了巨噬细胞替代激活的调控。CD98 是巨噬细胞表面表达的 galectin-3 受体, 它是由 85 kDa 的糖基化重链及 40 kDa 非糖基化轻链两个亚基组成的 II 型跨膜蛋白。当 galectin-3 与 CD98 结合

后可以引发下游信号传递调控巨噬细胞激活表型^[32]。在 galectin-3 敲除的 129 sv 小鼠骨髓单核细胞、肺部滞留巨噬细胞、腹腔巨噬细胞中, IL-4 或 IL-13 诱导的替代激活信号传递通路会被特异性地抑制, 而 IFN- γ /LPS 联合诱导的经典激活通路不会受到影响。运用 RNA 干扰技术, 干扰 galectin-3 或者膜受体 CD98, 均可以抑制 IL-4 诱导的巨噬细胞替代激活^[33]。

3.5 肝片吸虫(*F. hepatica*)过氧化物酶

过氧化物酶, 是存在于巨噬细胞胞内分子量为 23 kDa 的应激蛋白, 同时也是一种具有保守半胱氨酸残基的酶家族成员, 在催化过程中依赖于过氧化物的氧化反应和巯基参与的还原反应^[34]。在寄生虫慢性感染过程中, 常出现巨噬细胞的替代激活及 Th2 应答反应。研究发现, 肝片吸虫可以通过分泌活性物质过氧化物酶, 导致 BALB/c 小鼠在慢性感染的后期体内出现 Th2 细胞应答。重组表达的肝片吸虫过氧化物酶可以使鼠源巨噬细胞株 RAW264.7 生成大量 IL-10、PGE₂, 而 IL-12 的释放量降低, 出现替代激活表型^[35]。

3.6 JMJD3

JMJD3 是针对 H3K27 组蛋白的去甲基化酶。以组蛋白甲基化修饰为代表的表观遗传学调控在巨噬细胞替代激活中发挥了重要的调控作用。Ishii 等^[36]在小鼠中发现, IL-4 可以通过激活 STAT6 的转录进而提高组蛋白去甲基化酶 JMJD3 的表达水平, 高表达的 JMJD3 促进组蛋白 H3 的 27 位赖氨酸(H3K27)的去甲基化, 通过改变 DNA 的构象释放出巨噬细胞 M2 型激活相关标志基因的启动子, 包括 *arg1*、*Ym1*、*FIZZ1*、甘露糖受体。该研究首次从表观遗传的角度研究巨噬细胞替代激活的调控机制。

3.7 ABC 转运蛋白

ABC 转运蛋白, 也称 ATP 结合盒式蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC), 是一类古老而庞大的 ATP 驱动泵家族。ABC 成员之间具有很多共性, 如相似的物质转运功能和结构。但随着基因的不断进化, 成员之间又产生许多不同点, 表现在家族特征的多个方面, 如结构、功能、器官分布与亚细胞定位等。广泛分布在从细菌到人类的各种生物体中^[37]。研究发现, 在替代激活的组织滞留型巨噬细胞中, 存在 ABC 转运蛋白 A1(ABCA1)的表达。在 ABCA1 缺失的腹腔巨噬细胞中, IL-4 诱导的转录表达谱发生改变, STAT 的磷酸化受到抑制^[38]。

4 结语

自巨噬细胞替代激活的概念提出后,相关研究已经证实替代激活的巨噬细胞参与调控病原体 and 寄生虫诱导的细胞免疫与体液免疫应答、过敏反应、肿瘤发展、血管新生、组织修复与重塑等生理及病理过程。关于巨噬细胞替代激活的研究拓宽了我们对巨噬细胞亚型群体的认识范畴,阐述了巨噬细胞免疫调控的新功能,促进了具有重要调控功能分子及相关基因的发现,揭示了免疫系统维持免疫平衡调控的复杂性。然而,至今在对巨噬细胞替代激活的研究中仍然存在一些问题亟待解决,如巨噬细胞亚型的准确定义及分类方法存在多样性,尚未完全统一,对巨噬细胞替代激活表面特异性表达分子的寻找与鉴定工作仍然需要深入;目前许多研究结果是基于小鼠模型及鼠源细胞之上,鉴于巨噬细胞替代激活相关分子指标存在种源差异性,人类巨噬细胞替代激活的功能及调控机制需要进一步在体外人源细胞模型及体内实验中进行阐述及证明。这些研究也将进一步建立巨噬细胞替代激活功能调控与疾病的关系,并为临床治疗、相关药物开发及筛选平台的建立开辟新的途径。

参考文献(References)

- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 23-35.
- Mantovani A, Sica A, Locati M. Macrophage polarization comes of age. *Immunity* 2005; 23: 344-6.
- Taylor PR, Martinez-Pomares L, Stacey M, Lin H-H, Brown GD, Gordon S. Macrophage receptors and immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 901-44.
- Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: An immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 451-83.
- Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchib A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004; 25: 677-86.
- Raes G, De Baetselier P, Noel W, Beschin A, Brombacher F, Hassanzadeh G. Differential expression of FIZZ1 and Ym1 in alternatively versus classically activated macrophages. *J Leukocyte Biol* 2002; 71: 597-602.
- Sokol C, Barton G, Farr A, Medzhitov R. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses. *Nat Immunol* 2007; 9: 310-8.
- Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol* 2003; 21: 425-56.
- Keegan AD, Johnston JA, Tortolani PJ, McReynolds LJ, Kinzer C, O'Shea JJ, *et al.* Similarities and differences in signal-transduction by interleukin-4 and interleukin 13-analysis of Janus kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7681-5.
- Leonard WJ, O'Shea JJ. JAKs and STATs: Biological implications. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 293-322.
- Obiri NI, Murata T, Debinski W, Puri RK. Modulation of interleukin (IL)-13 binding and signaling by the gamma(c) chain of the IL-2 receptor. *J Biol Chem* 1997; 272: 20251-8.
- Shuai K, Liu B. Regulation of JAK/STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 900-11.
- Kelly-Welch A, Hanson E, Boothby M, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* 2003; 300: 1527-8.
- Kawakami K, Taguchi J, Murata T, Puri RK. The interleukin-13 receptor {alpha} 2 chain: an essential component for binding and internalization but not for interleukin-13-induced signal transduction through the STAT6 pathway. *Blood* 2001; 97: 2673-9.
- Fichtner-Feigl S, Strober W, Kawakami K, Puri RK, Kitani K. IL-13 signaling through the IL-13 2 receptor is involved in induction of TGF-1 production and fibrosis. *Nat Med* 2005; 12: 99-106.
- Riley J, Takeda K, Akira S, Schreiber R. Interleukin-10 receptor signaling through the JAK-STAT pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 16513-21.
- Li MC, Liu XJ, Zhou YC, Shao BS. Interferon-lambdas: the modulators of antiviral, antitumor, and immune responses. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 23-32.
- Murray PJ. The JAK-STAT signaling pathway: Input and output integration. *J Immunol* 2007; 178: 2623-9.
- Schreiber T, Ehlers S, Heitmann L, Rausch A, Mages G, Murray P. Autocrine IL-10 induces hallmarks of alternative activation in macrophages and suppresses antituberculosis effector mechanisms without compromising T cell immunity. *J Immunol* 2009; 183: 1301-12.
- Klasen S, Hammermann R, Fuhrmann M, Lindemann D, Beck KF, Pfeilschifter J, *et al.* Glucocorticoids inhibit lipopolysaccharide-induced up-regulation of arginase in rat alveolar macrophages. *Brit J Pharmacol* 2001; 132: 1349-57.
- Bouhlef M, Derudas B, Rigamonti E, Dièvert R, Brozek J, Haulon S, *et al.* PPAR [gamma] activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab* 2007; 6: 137-43.
- Odegaard J, Ricardo-Gonzalez R, Goforth M, Goforth M, Morel C, Subramanian V, *et al.* Macrophage-specific PPAR gamma; controls alternative activation and improves insulin resistance. *Nature* 2007; 447: 1116-20.
- Hevener A, Olefsky J, Reichart D, Nguyen A, Bandyopadhyay G, Leung HY, *et al.* Macrophage PPAR is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidi-

- betic effects of thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2007; 117: 1658-69.
- 24 Kang K, Reilly S, Karabacak V, Gangl M, Fitzgerald K, Hatano B, *et al.* Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR [delta] regulate macrophage polarization and insulin sensitivity. *Cell Metab* 2008; 7: 485-95.
- 25 Bouhrel M, Brozek J, Derudas B, Zawadzki C, Judef B, Staels B, *et al.* Unlike PPAR [gamma], PPAR [alpha] or PPAR [beta]/[delta] activation does not promote human monocyte differentiation toward alternative macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 459-62.
- 26 Lawrence T, Gilroy D, Colville-Nash P, Willoughby D. Possible new role for NF- κ B in the resolution of inflammation. *Nat Med* 2001; 7: 1291-7.
- 27 Hagemann T, Lawrence T, McNeish I, Charles K, Kulbe H, Thompson T, *et al.* "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. *J Exp Med* 2008; 205: 1261-8.
- 28 Fong C, Bebien M, Didierlaurent A, Nebauer R, Hussell T, Broide D, *et al.* An antiinflammatory role for IKK {beta} through the inhibition of "classical" macrophage activation. *J Exp Med* 2008; 205: 1269-76
- 29 Huber M, Helgason C, Damen J, Liu L, Humphries K, Krysta G. The src homology 2-containing inositol phosphatase (SHIP) is the gatekeeper of mast cell degranulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 11330-5.
- 30 Sly L, Rauh M, Kalesnikoff J, Songa C, Krystal G. LPS-induced upregulation of SHIP is essential for endotoxin tolerance. *Immunity* 2004; 21: 227-39.
- 31 Rauh M, Ho V, Pereira C, Sham A, Sly L, Lam V, *et al.* SHIP represses the generation of alternatively activated macrophages. *Immunity* 2005; 23: 361-74.
- 32 Dong S, Colin Hughes R. Macrophage surface glycoproteins binding to galectin-3 (Mac-2-antigen). *Glycoconj J* 1997; 14: 267-74.
- 33 MacKinnon A, Farnworth S, Hodgkinson P, Henderson N, Atkinson K, Leffler H, *et al.* Regulation of alternative macrophage activation by galectin-3. *J Immunol* 2008; 180: 2650-8.
- 34 Donnelly S, O'Neill S, Sekiya M, Mulcahy G, Dalton J. Thioredoxin peroxidase secreted by *Fasciola hepatica* induces the alternative activation of macrophages. *Infect Immun* 2005; 73: 166-73.
- 35 Donnelly S, Dalton J, Loukas A. Proteases in helminth- and allergen-induced inflammatory responses. *Chem Immunol Allergy* 2006; 90: 45-64.
- 36 Ishii M, Wen H, Corsa C, Liu TJ, Coelho A, Allen R, *et al.* Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype. *Blood* 2009; 114: 3244-54.
- 37 Rees D, Johnson E, Lewinson O. ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 218-27.
- 38 Pradel L, Mitchell A, Zarubica A, Dufort L, Chasson L, Naquet P, *et al.* ATP-binding cassette transporter hallmarks tissue macrophages and modulates cytokine-triggered polarization programs. *Eur J Immunol* 2009; 39: 2270-80.

Progress of Studies on Macrophage Alternative Activation and Its Regulation Mechanisms

Yuan-Yuan Wu, Long Li, Ping-Ping Shen*

(National Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract Macrophage is a vital component in innate immune system and plays immunological regulation roles by being bacterial phagocyte and antigen presenting process. Macrophage activation can be described as two forms, classical and alternative. Studies have shown alternative activated macrophage has been involved in many physiological and pathological functions such as tissue remodeling, angiogenesis, tumor growth, development and metastasis, inflammation resolution. In this review, we will summarize recent progresses of research in alternative activated macrophage, focusing on its category, phenotype, molecular markers, signaling pathway and important regulatory molecules.

Key words macrophage; alternative activation; signal pathway; regulation

Received: May 21, 2010 Accepted: July 13, 2010

This work was supported by National Natural Science Foundation (No.30821006, No.31070764) and the Science and Technology Key Project of Ministry of Education (No.107049)

*Corresponding author. Tel: 86-25-83686635, E-mail: ppshen@nju.edu.cn