

# 巨噬细胞的极化及其意义

张凤 熊思东\*

(复旦大学免疫生物学研究所, 免疫学系, 上海 200032)

**摘要** 表型可变性和功能多样性是单个核吞噬细胞的重要特征。近年来巨噬细胞的极化受到关注。一般认为极化巨噬细胞是单核细胞活化后一系列功能状态两个极端。而它的分化受到各种微环境信号的诱导与调节。极化的巨噬细胞能够进一步影响局部免疫反应, 与各种因子协同作用调节病原体微生物感染结局和肿瘤免疫, 参与免疫调节, 组织修复重塑过程。对巨噬细胞亚型诱导因素及功能的研究将有助于了解免疫反应的调节机制。

**关键词** 巨噬细胞; 极化

免疫效应细胞在免疫反应中并非是表型单一的活化细胞, 在局部微环境因素的影响下, 活化的细胞分化成具有不同表型的亚细胞型, 这些亚型细胞适应局部环境同时又是局部环境不可或缺的组份。它们分布不同, 表型特征有别: 表达不同的表面分子, 分泌不同细胞因子, 功能也不同。典型的例子是 Th 细胞的极化, 而近年来人们逐渐发现活化巨噬细胞有类似现象, 成熟巨噬细胞能在各种因素诱导下出现表型和功能分化, 即极化现象。

## 1 巨噬细胞极化及诱导

对于单个核细胞的多样性人们早有认识, 研究发现血液循环中单核细胞并非一群表型单一的细胞, 细胞表面分子表达谱有所不同。其中一群表达 Fc $\gamma$ RIII (CD16)同时高表达 CX3CR1、低表达炎性趋化因子受体如 CCR1、CCR2 以及 L 选择素。这些细胞倾向于移居正常组织, 具有较长的寿命, 是组织中巨噬细胞的前体。而另一群细胞却高表达 CCR1、CCR2、低表达 CX3CR1, 它们主要迁移至局部炎症组织, 这些细胞称为炎性单核细胞, 在局部清除病原体, 招募炎症相关细胞浸润, 促进炎症反应<sup>[1]</sup>。

近年研究进一步表明单个核吞噬细胞经微环境中细胞因子和某些微生物产物的诱导能够发生分化并且因诱导因素不同而表现出不同表型和功能特点。早期研究发现 IFN- $\gamma$  单用或者与 LPS, 抑或其他细胞因子(如 TNF)协同作用能活化巨噬细胞, 活化后的细胞产生大量毒性介质如 NO、ROI, 抗原提呈能力增强, 且分泌大量 IL-12 和 IL-23<sup>[2]</sup>, 进一步激活 I 型免疫反应, 在病原体清除中发挥重要功能。而 IL-10、

IL-13 等细胞因子是巨噬细胞的抑制剂, 抑制巨噬细胞活化及其吞噬能力及抗原递呈功能。然而近年研究发现, IL-4 和 IL-13 并非抑制巨噬细胞活化, 而是激发另一条巨噬细胞活化通路, 称之为巨噬细胞选择性活化<sup>[3]</sup>, 经此通路活化的巨噬细胞具有不同的表型特点及功能, 称之为选择性活化的巨噬细胞。这群细胞还包括由 IL-10, 糖皮质激素和开环甾类激素活化的巨噬细胞<sup>[4]</sup>, 另外, 免疫复合物(IC)和 LPS 也诱导巨噬细胞产生大量 IL-10 和少量 IL-12, 并且促进 II 型免疫反应, 这些细胞被称为 II 型活化巨噬细胞<sup>[5]</sup>, 参照 T 细胞分化的定义, 人们将经典方式活化的巨噬细胞称为 M1, 而由选择性通路活化的巨噬细胞被统称为 M2。Mantovani 等<sup>[6]</sup>提出进一步对 M2 分类定义: 由 IL-4 或 IL-13 诱导产生的巨噬细胞称 M2a; IC 和 TLR 或 IL-1R 配体诱导产生 M2b; 由 IL-10 和糖皮质激素诱导单核细胞分化为 M2c。人单个核细胞在 GM-CSF 和 M-CSF 诱导下分别分化为 M1 和 M2 表型的细胞, 称为 M $\phi$ 1 和 M $\phi$ 2<sup>[2]</sup>。

Rauh 等<sup>[7]</sup>在 SHIP 基因剔除小鼠模型上发现, SHIP(PIP3 通路抑制剂)在体外限制 LPS 诱导骨髓来源巨噬细胞向 M1 分化, 并且 SHIP 上调对内毒素耐受很重要。SHIP 缺陷小鼠腹膜或肺泡来源巨噬细胞偏向于 M2 型, 组成性高表达 Arg1 和 Yml, LPS 不能很好的诱导 NO, 提示 SHIP 在体内抑制 M2 分化偏移。与此相一致 SHIP 缺陷小鼠易发生 M2 介导的肺部病变, 并且植入肿瘤在缺陷小鼠更易生长。同时

收稿日期: 2006-04-13 接受日期: 2006-10-09

\* 通讯作者。Tel/Fax: 021-54237749, E-mail: immfd@126.com

在体外培养中 SHIP 缺陷鼠的骨髓来源巨噬细胞只有在有 TGF- $\beta$  培养条件下才分化为 M2 型,提示前体细胞上调 PIP3 后在 TGF- $\beta$  信号诱导下巨噬细胞能够发生极化。Bastos 等<sup>[8]</sup>也发现 TGF- $\beta$  参与 M2 的维持,因为阻断 TGF- $\beta$  作用就增加 IL-12p40 基因剔除小鼠巨噬细胞 NO 合成。Monsalve 等<sup>[9]</sup>发现巨噬细胞活化后 Notch 表达上调,增强的信号调控巨噬细胞基因表达情况影响成熟巨噬细胞的表型与功能。他们发现巨噬细胞株 RAW264.7,在 LPS 或 IFN- $\gamma$  刺激下 Notch-1 上调表达,同时 STAT-1 依赖基因转录上调,如高表达 IFN 调节因子 1,而抑制细胞因子信号 1, ICAM-1 及 MHCII 的表达。这一研究提示 Notch 信号参与巨噬细胞表型与功能的分化过程。

Kryczek 等<sup>[10]</sup>研究发现卵巢肿瘤局部巨噬细胞在局部细胞因子,高浓度 IL-10 和 IL-6,低浓度 IL-4 和 GM-CSF,诱导下上调表达 B7-H4 从而抑制局部肿瘤特异性 T 细胞反应。而 Baj-Krzyworzeka 等<sup>[11]</sup>则发现肿瘤细胞除以细胞相互接触,及可溶性分子外还可以通过肿瘤细胞来源的微泡(tumour cell-derived microvesicles, TMV)影响肿瘤浸润巨噬细胞。他们指出 TMV 将 CCR6 和 CD44v7/8 转入单核细胞,发挥抗凋亡效应并能活化 AKT 激酶。因此 TMV 与单核细胞相互作用改变其免疫表型和生物学活性。

## 2 巨噬细胞极化表型及特点

不同表型巨噬细胞分泌产物、表达受体及其效应功能各有不同。产生不同细胞因子是极化巨噬细胞重要特征: M1 分泌大量 IL-12,少量 IL-10,人 M1 还高表达 IL-23<sup>[6]</sup>; M2 则相反以大量分泌 IL-10,少量分泌 IL-12 为特点。精氨酸代谢途径也不同: M1 产生可诱导性一氧化氮合成酶(iNOS)在胞内合成大量 NO; 而 M2a、M2c 的精氨酸则由精氨酸酶代谢为鸟氨酸和多胺。M1 在 LPS 和 IFN- $\gamma$  活化信号下表达调理受体如 Fc $\gamma$ RIII(CD16),而 M2 表达大量非调理受体如甘露糖受体。IL-1 系统在巨噬细胞上表达情况也受诱导因素调节。IL-4、IL-13 及糖皮质激素上调表达受体 IL-1RII; 相反 IFN- $\gamma$  和 LPS 抑制其表达,却上调表达信号转导受体 IL-1R 及 IL-1R 辅助蛋白<sup>[12]</sup>。IL-4 和 IL-13 诱导 IL-1 受体拮抗剂产生,阻断 IL-1 作用<sup>[13]</sup>。趋化因子及其受体在极化巨噬细胞上的表达也明显不同, IFN- $\gamma$  诱导趋化因子 IP-10 和 MIG 表达,这一作用能被 IL-4 和 IL-10 所抑制; 而 IL-4 选择性诱导 CCL24、CCL18 及 CCL22 的表达,同样这一效应

被 IFN- $\gamma$  所抑制。不同趋化因子招募不同 T 细胞亚群,与 M1、M2 巨噬细胞共同介导局部免疫反应。M1 主要是诱导 I 型免疫反应在促进炎症反应中发挥重要功能; 而 M2 通常参与 II 型反应,在免疫调节和组织修复与重塑中发挥作用。人和鼠极化巨噬细胞有相似功能特点。

遗传学发展为 M1/M2 表型分析提供新方法。研究表明,不同形式活化巨噬细胞的转录特性也有不同<sup>[14,15]</sup>。对巨噬细胞转录基因的系统分析发现新的极化相关基因如 Fizz 和 YM-1,并且在动物模型中进一步检验体外巨噬细胞极化相关分子在体内巨噬细胞上表达情况,在这些研究中对一些已有假设的可靠性提出质疑。例如,精氨酸酶并非 IL-13 诱导的 M2 细胞特异性标志,反倒是 M2 高表达的壳多糖酶样蛋白 YM-1 是 IL-13 诱导巨噬细胞激发 II 型炎症反应的重要介质<sup>[16]</sup>。现有的遗传学方法为体内研究巨噬细胞的极化功能研究提供工具,为进一步揭示 M1/M2 特点,及单个核吞噬细胞复杂性和多样性提供新契机。

## 3 巨噬细胞极化功能及意义

在体内单个核吞噬细胞在不同瞬间接触多种信号。因此,巨噬细胞功能的极化只是对连续的多功能状态一种简单化概念化的描述。就现有信息提示典型的 M1 细胞是 I 型反应中的效应细胞,它们杀伤微生物和肿瘤细胞,分泌大量炎症因子。相反地, M2 限制炎症反应和 I 型适应性免疫,清除残留物,促进血管生成,参与组织重塑和修复。不同 M2 亚型分别在不同方面发挥各自功能, IL-4、IL-13 诱导的巨噬细胞 M2a 主要参与和促进 II 型免疫反应; IL-10 诱导的 M2c 主要是调节和抑制免疫反应和炎症反应。一般 M2 细胞促炎性细胞因子如 IL-1、TNF 和 IL-6 分泌量低。但 IC 和 LPS 诱导的 M2b 有所不同,它们仍大量分泌炎症因子,同时高分分泌 IL-10 而低分泌 IL-12<sup>[6]</sup>,所以 M2b 能保护小鼠抵御 LPS 毒性<sup>[17]</sup>,另外,它们促进 Th2 分化和体液免疫反应抗体的产生。利用条件基因剔除技术发现在小鼠体内巨噬细胞促进纤维生成参与疤痕形成,证实了体外实验 M2 促进基质重建的作用<sup>[18]</sup>。在 IL-4 受体缺陷鼠证明 M2 在血吸虫感染中对器官有保护作用,很可能是 M2 细胞能够下调血吸虫卵引起的炎症反应<sup>[19]</sup>。肿瘤局部浸润巨噬细胞具有 M2 表型,能够促进肿瘤发展<sup>[20,21]</sup>: 一方面巨噬细胞促进肿瘤局部基质成纤维生成; 另一方面,肿瘤局部有缺血的特点,低氧影响趋化因子及其受体

表达和反应性, 抑制巨噬细胞迁移<sup>[22, 23]</sup>, 肿瘤局部巨噬细胞与肿瘤细胞相互协作促进局部血管生成; 再有, 如前所述, 肿瘤局部巨噬细胞具有相对弱的活化肿瘤抗原特异性 T 细胞反应能力<sup>[10]</sup>。

趋化因子及其受体表达与巨噬细胞功能密切相关。M1 和 M2 具有不同的趋化因子表达谱。LPS 活化单核细胞或巨噬细胞使得一系列 NF- $\kappa$ B 依赖的炎性趋化因子转录如 CXCL1~CXCL3、CXCL5、CXCL8~CXCL10 和 CCL2~CCL5、CCL11、CCL17、CCL22<sup>[24]</sup>。除此之外, LPS 和 IFN- $\gamma$  诱导 CXCL-10、CXCL-9 及 CCL5 表达<sup>[25-27]</sup>。LPS 活化转录因子 IFN 调节因子 3(IRF-3)/ 活化 STAT1 和表达 IFN- $\beta$ <sup>[22]</sup>。M1 趋化因子谱促进 DTH, 有利于清除细胞内病原体和肿瘤。

M2 诱导信号下调 NF- $\kappa$ B 及 STAT1, 限制与 I 型免疫反应和炎症相关趋化因子的表达, 诱导与 II 型免疫反应相关趋化因子表达。IL-4 和 IL-13 选择性诱导 CCL24<sup>[28]</sup>、CCL17、CCL22 在 M2a 上表达, 这一作用能被 IFN- $\gamma$  所抑制<sup>[29]</sup>。IL-4 也诱导 CCL2 表达, 其与 Th2 极化相关<sup>[30]</sup>。M2a 能分泌 CCR4 激动剂 CCL17, 与 IL-10 协同抑制 CpG 介导的 M1 活化<sup>[31]</sup>。

M2b 活化相关趋化因子还没有相关报道, 但在转录分析中, 发现 M2b 高表达 CCL1。CCL1 产生由独特的途径调节, 其他途径不能诱导其表达, 其他趋化因子也不能由 IC 和 TLR 或 IL-1R 活化诱导。CCR8 是 CCL1 在细胞上的配体, 主要表达于嗜酸粒细胞、Th2、调节 T 细胞及皮肤定位的 T 细胞<sup>[32-36]</sup>。M2 细胞表达的趋化因子谱招募白细胞参与组织修复与重塑, 变态反应, 有抵御蠕虫感染和促进肿瘤进展作用。IL-10 阻断 LPS 或与 IFN- $\gamma$  联合诱导的单核细胞或 DCs 趋化因子受体的下调。然而在 IL-10 和 LPS 存在时单核细胞和 DC 尽管高表达 CCR2, CCR5 但对其配体失去反应性, 表明存在活化或信号转导缺陷。而接触 LPS 和 IFN- $\gamma$  趋化因子受体保持亲合力却隐蔽其激动剂。趋化因子的清除作用在体内也有证据。或许 M2c 上的受体是作为趋化因子的清除受体而存在。因此认为在 IL-10 存在的微环境中 M2 表达趋化因子受体起到了趋化因子清除作用。

#### 4 小结

多样性是单个核吞噬细胞的重要特点, 目前认为 M1 和 M2 是单个核细胞连续变化过程的两个极端。

而现在对 M1 认识尚不完全, 很可能不同刺激信号组合能够诱导出更多细胞表型, 正如 M2 细胞的情况。M1 及 M2 表达不同的趋化因子和趋化因子受体及一系列效应分子, 这些差异使得巨噬细胞在抵抗病原体微生物感染、肿瘤及免疫调节、组织重塑与修复中发挥不同功能。近年遗传学及蛋白质组分析方法的应用也为巨噬细胞极化与病理的联系提供有利证据。就此来看, 巨噬细胞的极化可能作为一种调控策略, 对免疫反应类型及功能进行调节。所以, 我认为对于巨噬细胞极化调节的深入了解有可能为免疫反应的调节提供新策略。

#### 参考文献 (References)

- [1] Geissmann F *et al.* *Immunity*, 2003, **19**: 71
- [2] Verreck FA *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 4560
- [3] Gordon S. *Nat Rev Immunol*, 2003, **3**: 23
- [4] Goerdts S *et al.* *Immunity*, 1999, **10**: 137
- [5] Mosser DM. *J Leukoc Biol*, 2003, **73**: 209
- [6] Mantovani A *et al.* *Trends Immunol*, 2004, **25**: 677
- [7] Rauh MJ *et al.* *Immunity*, 2005, **23**: 361
- [8] Bastos KR *et al.* *J Leukoc Biol*, 2002, **71**: 271
- [9] Monsalve E *et al.* *J Immunol*, 2006, **176**: 5362
- [10] Kryczek I *et al.* *J Exp Med*, 2006, **203**: 871
- [11] Baj-Krzyworzeka M *et al.* *Cancer Immunol Immunother*, 2006, **55**: 808
- [12] Mantovani A *et al.* *Trends Immunol*, 2002, **23**: 549
- [13] Dinarello CA. *Blood*, 1991, **77**: 1627
- [14] Lang R *et al.* *J Immunol*, 2002, **169**: 2253
- [15] Jung M *et al.* *Eur J Immunol*, 2004, **34**: 481
- [16] Zhu Z *et al.* *Science*, 2004, **304**: 1678
- [17] Mosser DM *et al.* *Curr Opin Immunol*, 1999, **11**: 406
- [18] Duffield JS *et al.* *J Clin Invest*, 2005, **115**: 56
- [19] Herbert DR *et al.* *Immunity*, 2004, **20**: 623
- [20] Mantovani A *et al.* *Immunol Today*, 1992, **13**: 265
- [21] Balkwill F *et al.* *Lancet* 2001, **357**: 539
- [22] Leek RD *et al.* *Cancer Res*, 1996, **56**: 4625
- [23] Leek RD *et al.* *Br J Cancer*, 1999, **79**: 991
- [24] Richmond A. *Nat Rev Immunol*, 2002, **2**: 664
- [25] Ohmori Y *et al.* *J Leukoc Biol*, 2001, **69**: 598
- [26] Akira S. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 38105
- [27] Ito S *et al.* *Blood*, 1999, **93**: 1456
- [28] Watanabe K *et al.* *J Immunol*, 2002, **168**: 1911
- [29] Bonocchi R *et al.* *Blood*, 1998, **92**: 2668
- [30] Gu L *et al.* *Nature*, 2000, **404**: 407
- [31] Katakura T *et al.* *J Immunol*, 2004, **172**: 1407
- [32] Oliveira SH *et al.* *J Leukoc Biol*, 2002, **71**: 1019
- [33] Annunziato F *et al.* *J Exp Med*, 2002, **196**: 379
- [34] D'Ambrosio D *et al.* *J Immunol*, 1998, **161**: 5111
- [35] Iellem A *et al.* *J Exp Med*, 2001, **194**: 847
- [36] Schaeferli P *et al.* *J Exp Med*, 2004, **99**: 1265

## The Polarization of Macrophages and Its Significance

Feng Zhang, Si-Dong Xiong\*

(Institute for Immunobiology, Department of Immunology of Fudan University, Shanghai 200032, China)

**Abstract** Plasticity and functional polarization are hallmarks of the mononuclear phagocyte system. Recent studies show that fully polarized M1 and M2 (or alternatively activated) macrophages are the extremes of a continuum of functional states. Moreover, the differentiation of monocytes is induced and regulated by microenvironmental factors. And polarized macrophages, interacting with other local molecules can regulate the immunoreactions against microbial pathogens and tumors. Knowledge about the characteristics and inducer of macrophage subsets would help to know more about the regulation of immune response.

**Key words** macrophage; polarization

Received: April 13, 2006 Accepted: October 9, 2006

\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-21-54237749, E-mail: immfd@126.com

### 中国细胞生物学学会第九次会员代表大会暨青年学术大会将于广州召开

中国细胞生物学学会定于2007年11月2日~5日在广东省广州市华泰宾馆举行“中国细胞生物学学会第九次会员代表大会暨青年学术大会”。此次会议由中国细胞生物学学会主办，广东医学院、中山大学、华南农业大学承办。会议将围绕大会分为8个主题征求论文摘要：

(1)染色体、基因、蛋白质；(2)细胞精细结构与功能；(3)干细胞、细胞分化和发育生物学；(4)细胞信号转导和细胞通讯；(5)免疫细胞生物学；(6)医学细胞生物学；(7)细胞工程和转基因生物；(8)细胞生物学教学和普及。同时还将进行青年优秀论文评奖，鼓励在细胞生物学领域做出杰出成绩的青年学者。