

肺泡巨噬细胞的研究进展

李亭亭 张雪* 柯越海 程洪强

(浙江大学医学院病理学与病理生理学系, 杭州 310058)

摘要 肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)在维持肺部免疫系统稳态以及宿主防御的过程中扮演着重要的角色。起源于胚胎单核细胞的肺泡巨噬细胞依赖于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)信号通路的调控进行自我更新。在生理条件下,肺泡巨噬细胞作为哨兵维持组织稳态。在炎症条件下,肺泡巨噬细胞可以由骨髓来源的造血干细胞补充,并且能够参与调节炎症反应过程。肺泡巨噬细胞在一些肺部疾病中发挥着重要的作用。该文就肺泡巨噬细胞的起源、发展、功能及其在一些肺部疾病中作用的研究进展作一综述。

关键词 肺泡巨噬细胞;发育;组织稳态;气道疾病

Progress in Alveolar Macrophages

Li Tingting, Zhang Xue*, Ke Yuehai, Cheng Hongqiang

(Department of Pathology and Pathophysiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract Alveolar macrophages (AM) play a central role in maintaining immunological homeostasis and host defence in the lung. Alveolar macrophages, which are originated from fetal monocytes cells, depend on the cytokine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) to self-renew. Under physiological conditions, alveolar macrophages function as sentinels to maintain homeostasis. Under pathological conditions, alveolar macrophages can also be replenished by bone marrow hematopoietic stem cells and can participate in regulating inflammation reaction process. Alveolar macrophages play an important role in airway diseases. This review highlights the origin, development and functions of alveolar macrophages, as well as their roles in pulmonary diseases.

Keywords alveolar macrophages; development; tissue homeostasis; pulmonary diseases

巨噬细胞是天然免疫系统的重要组分,分布在人体的各个组织,在机体正常生理功能的维持和疾病的发生过程中具有重要的意义。它是一种异质性与可塑性较强的细胞,不同来源、不同因子的作用及不同的组织环境对巨噬细胞的增殖、分化和活化等产生不同的影响。各组织巨噬细胞因所处的组织环境的不同而具有不同的功能^[1]。目前认为,在肺组织中,至少存在3种巨噬细胞:支气管巨噬细胞、间质巨噬细胞和肺泡巨噬细胞。在健康状态下,肺

泡巨噬细胞占有所有肺巨噬细胞的比例为90%以上^[2]。肺泡巨噬细胞主要存在于肺泡腔中,研究发现,在小鼠肺中存在数百万的肺泡,但肺泡巨噬细胞的数量只有一二百万个。事实上,平均大约在3个肺泡中可以检测到1个肺泡巨噬细胞。肺泡巨噬细胞可能在几个肺泡间来回穿梭^[3]。近年来,有研究表明,小鼠肺泡巨噬细胞主要由胚胎单核细胞发育而来,出生后小鼠肺泡巨噬细胞可以由原有的肺泡巨噬细胞分裂而来,也可来源于骨髓造血干细胞^[4]。肺泡巨噬细

收稿日期:2016-08-12 接受日期:2016-11-14

国家自然科学基金(批准号:81530001)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0571-88208583, E-mail: zhangxue@zju.edu.cn

Received: August 12, 2016 Accepted: November 14, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81530001)

*Corresponding author. Tel: +86-571-88208583, E-mail: zhangxue@zju.edu.cn

网络出版时间:2017-02-07 15:49:17

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20170207.1549.016.html>

胞在维持肺组织环境稳态的过程中发挥了重要的作用^[5]。本文将对肺泡巨噬细胞的研究进展加以阐述。

1 肺泡巨噬细胞的起源与发育

巨噬细胞几乎存在于哺乳动物的各个组织, 表型和功能因其所在的组织定位而有所不同。研究发现, 组织巨噬细胞主要来源于卵黄囊、胎肝以及骨髓造血干细胞^[6]。各种来源对于组织巨噬细胞的贡献因组织定位而不同^[7]。有研究发现, 在小鼠胚胎发育10.5 d(E10.5)之前, 肺泡巨噬细胞主要来源于卵黄囊巨噬细胞, E10.5后, 卵黄囊巨噬细胞来源逐渐减少, 而胎肝来源的单核细胞成为肺泡巨噬细胞的主要来源^[8]。胎肺包含胎肝来源的F4/80^{hi}CD11b^{int}胚胎巨噬细胞与卵黄囊来源的F4/80^{int}CD11b^{hi}Ly6C⁺胚胎单核细胞2种巨噬细胞群。胚胎14.5~18.5 d时, 可以在胎肺中检测到这2种细胞群^[9-10]。在正常情况下, 绝大多数组织巨噬细胞(包括肺泡巨噬细胞)可以通过自身增殖维持其数量, 而不依赖于骨髓来源的循环系统单核细胞。炎症环境或是损伤条件下, 骨髓来源的造血干细胞能够动员到血液中分化为单核细胞补充肺泡巨噬细胞(图1)。当采用致死辐射方法移除肺泡巨噬细胞, 过继转移骨髓造血干细胞能够进入肺组织分化为肺泡巨噬细胞^[11]。

不同组织巨噬细胞的发育取决于所处的组织环境, 各个组织通过产生不同的转录系统调控组织

巨噬细胞的发育。肺泡巨噬细胞依赖于粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)由胎肝单核细胞发育而来, 小鼠体内缺失GM-CSF(*Csf2*^{-/-})或是GM-CSF受体(*Csf2rb*^{-/-})会导致肺泡巨噬细胞前体不能正常发育, 进而使得成熟肺泡巨噬细胞缺失, 并会发展为严重的肺泡蛋白质沉积症。新生*Csf2*^{-/-}小鼠使用重组GM-CSF治疗可以短期挽救肺泡巨噬细胞的发育, 但发育的肺泡巨噬细胞表型和功能不成熟^[4]。肺泡巨噬细胞依赖于GM-CSF的发育过程是由过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)调控的。小鼠胎期缺失PPAR- γ (*Pparg*^{-/-})会得到与缺失GM-CSF相同的表型, GM-CSF能够诱导胚胎单核细胞产生PPAR- γ 进而保证肺泡巨噬细胞前体的正常发育, PPAR- γ 对于肺泡巨噬细胞的分化及功能具有极其重要的作用^[12]。具有肺泡蛋白质沉积症的人体内肺泡巨噬细胞中PPAR- γ 表达量较低^[13]。肺泡巨噬细胞可以参与胆固醇代谢、脂肪酸的 β 氧化以及脂质的运输、存储和降解等生理过程。在人和小鼠体内, 如果缺失肺泡巨噬细胞将会导致肺泡蛋白质大量积累。成熟肺泡巨噬细胞调控脂质与胆固醇的代谢过程主要由*Bach2*所调控^[14]。

2 肺泡巨噬细胞功能的可塑性

巨噬细胞具有高度异质性。分布组织、器官的

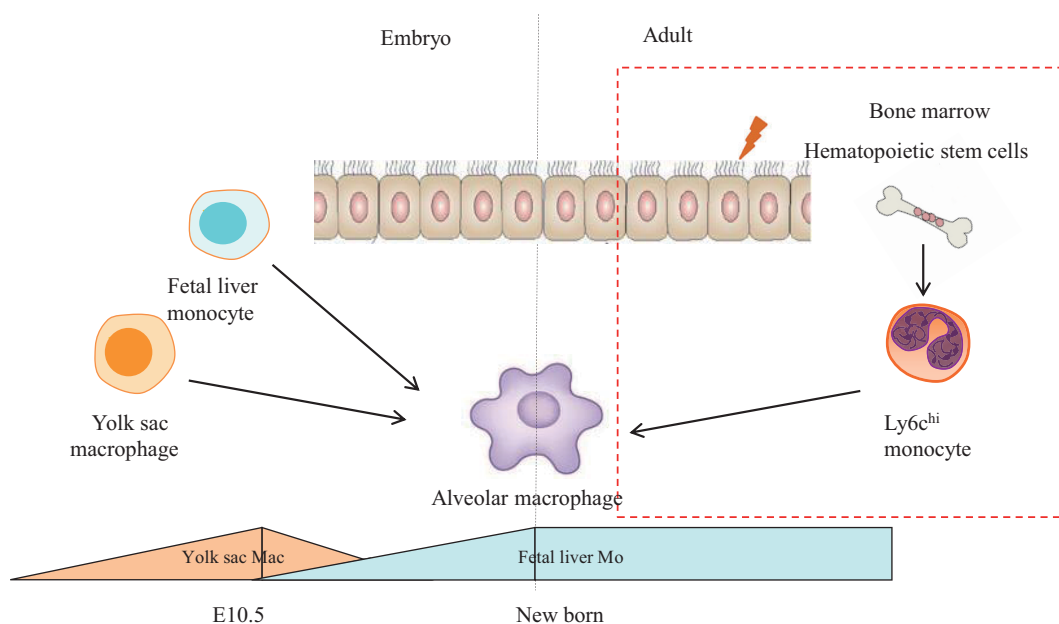


图1 肺泡巨噬细胞的发育

Fig.1 The development of alveolar macrophage

不同或是局部微环境的改变都会导致巨噬细胞的功能产生改变。在生理条件下,肺泡巨噬细胞的主要作用是清除组织内细胞碎片等,主要为抑炎作用,但对于组织损伤或是致病微生物等,肺泡巨噬细胞需要启动强大的促炎反应以维持组织稳态。过度的炎症反应将会导致组织损伤,肺泡巨噬细胞需要维持这2种作用的平衡。

2.1 肺泡巨噬细胞的抑炎作用

在正常的情况下,对于组织碎片或是无害抗原,肺泡巨噬细胞主要发挥抑炎作用,这一过程是通过白介素-10受体(interleukin-10 receptor, IL-10R)、转化生长因子- β 受体(transforming growth factor beta receptor, TGF- β R)、CD200受体(CD200 receptor, CD200R)及Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)等信号通路调控的。人和鼠的肺泡巨噬细胞均会表达IL-10R^[15],当IL-10R与肺中的IL-10结合后,可以通过JAK1(Janus kinase 1)激活STAT3(signal transducer and activator of transcription 3)信号通路进而诱导负调控因子SOCS3(suppressor of cytokine signaling 3)与miR146b的产生^[16],SOCS3能够封锁促炎因子的表达,而miR146b可以直接抑制TLR4的表达。TGF- β 广泛表达在正常小鼠的肺中,TGF- β 通过依赖于SMAD(*Drosophila* protein, mothers against decapentaplegic)和不依赖于SMAD的信号通路调控炎症^[17],表达于肺泡上皮细胞的整合素 $\alpha\beta 6$ 结合TGF- β 后并改变TGF- β 的构象,使肺泡巨噬细胞表面的TGF- β R和整合素 $\alpha\beta 6$ -TGF- β 相结合,进一步激活下游抑制信号^[18]。与脾脏或是腹腔巨噬细胞相比,肺泡巨噬细胞具有更高表达量的CD200R,肺泡巨噬细胞表面受体CD200R可以与肺上皮细胞表面的配体CD200L相结合负调控炎症反应^[19],这一过程是通过招募DOK2(docking protein 2)和RASA2(RAS p21 protein activator 2)进而抑制ERK(extracellular signal-regulated kinase)、MAPK(mitogen-activated protein kinases)、JNK(JUN N-terminal kinase)信号通路来实现的^[20]。此外,由肺泡上皮细胞产生的肺表面活性物质相关蛋白A/D(pulmonary surfactant associated protein A/D, SPA/SPD)能够抑制TLR2和TLR4与相对应的配体的结合,进而抑制NF- κ B(nuclear factor-kappa B)的活化和免疫反应的起始^[21]。

2.2 肺泡巨噬细胞的促炎作用

对于致病微生物或组织损伤,肺泡巨噬细胞需

要启动有效的免疫反应来保护组织。肺泡巨噬细胞的活化与起始炎症反应的过程涉及到激活和抑制信号的平衡。当肺部受到损伤或是感染时,肺泡巨噬细胞的促炎作用强于抑炎作用,以此来调控组织稳态。肺泡巨噬细胞可以产生并释放大量的炎症介质,如细胞因子、趋化因子、补体、危险信号分子等^[22]。这些炎症介质中有些为趋化因子,可以招募单核细胞和中性粒细胞,或作为刺激剂激活肺上皮细胞和间质巨噬细胞,从而建立肺部炎症环境^[23]。在炎症环境下,肺泡巨噬细胞表面的Toll样受体表达量增加。同时,体内CD14和髓系触发受体1(triggering receptor expressed on myeloid cells 1, TREM1)表达量相应也会增加。在CD14、TREM1等的辅助下,TLR可以病原识别分子结合,最终导致NF- κ B激活,引发炎症介质的表达,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ)等。有研究发现,肺泡巨噬细胞TLR2、TLR4和TLR9信号通路的活化可以抑制IL-10所调节的IL-10R信号的激活。促炎因子GM-CSF和TNF可以反转肺泡巨噬细胞对T细胞反应的抑制效应。激活的肺泡巨噬细胞具有更强的吞噬能力,能够释放更多的促炎因子以及活性氧^[16]。

3 肺泡巨噬细胞与肺部疾病

3.1 肺纤维化

异常的组织修复导致的胶原沉积和肺结构的破坏是肺纤维化的主要特点。肺泡巨噬细胞在组织损伤的修复中具有关键作用,肺泡巨噬细胞功能的可塑性决定其功能的多样性:抗纤维化的肺泡巨噬细胞可以产生促炎因子和杀死微生物;促纤维肺泡巨噬细胞起抗炎作用,能够促进血管生成和组织重构,参与肺纤维化过程^[24-25]。肺泡巨噬细胞通过过度的L-谷氨酸代谢产生的多胺与脯氨酸,促进过量胶原沉积^[25]。在正常的组织修复中,TGF- β 信号通路被短暂激活,进而活化纤维母细胞。当组织修复完成时,TGF- β 信号通路被终止并且细胞外基质的合成恢复到正常水平。在肺纤维化疾病过程中,持续活化的TGF- β 信号通路将会导致成纤维细胞的不断激活以及大量细胞外基质的累积,而孤儿核受体NR4A1(nuclear receptor subfamily, group A, member 1)可以通过招募由SP1、SIN3A(SIN3 transcription

regulator family member A)、CoREST(co-repressor element-1-silencing transcription factor)等组成的抑制复合物来抑制TGF- β 信号的促纤维化过程^[26];由肺泡巨噬细胞和树突状细胞产生的趋化因子CCL18(CC chemokine ligand 18)能够促进肺纤维细胞胶原的合成进而影响肺纤维化进程以及肺功能,体内持续高表达CCL18会引起肺纤维化的高发率和肺功能的衰退,甚至导致低生存率,这可能使得CCL18有望成为诊断间质性肺病的一个重要指示物^[27]。FIZZ1(found in inflammatory zone 1)具有促纤维化活性,而同家族的FIZZ2或称为抵抗素样分子- β (resistin-like molecule- β , RELM- β),主要参与Th2型相关炎症因子所介导的肺纤维化过程。除肺上皮细胞外,肺泡巨噬细胞也可分泌产生FIZZ2^[28]。

3.2 慢性阻塞性肺病

在慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)炎性反应中,大量炎性细胞在气道组织中聚集、浸润,肺内损伤与修复交替出现,最终出现气流进行性、不可逆性受限,导致肺泡壁破坏及肺气肿的形成,在此过程中,肺泡巨噬细胞具有重要的作用^[29]。来源于COPD病情严重患者的肺泡巨噬细胞在肺炎球菌或嗜血杆菌的刺激下,其依赖于TLR2、TLR4产生的炎症因子IL-8、TNF- α 等表达与COPD病情较轻的患者相比表达明显下调,COPD患者内的肺泡巨噬细胞对于呼吸病原体免疫反应的降低可能与COPD病情的加重相关,这可能为监测COPD病情提供了一个有力的依据^[30]。COPD-AM对于凋亡或坏死的上皮细胞、中性粒细胞和细菌的吞噬能力减弱,坏死的中性粒细胞将会招募更多的中性粒细胞在肺中积累,释放大量的弹性蛋白酶,使病情加重^[31]。肺泡巨噬细胞也可分泌弹性纤维酶,如基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9、MMP-12及组织蛋白酶K或L等,这些物质会导致肺实质的破坏^[32]。近期有研究发现,长期吸烟可以诱导肺泡巨噬细胞分泌过量CLEC5A(C-type lectin domain family 5, member A),而CLEC5A对于肺泡巨噬细胞的功能活化如细胞因子、基质金属蛋白酶、黏附分子等的表达是必不可少的。而在小鼠COPD疾病模型中,CLEC5A的缺失将会导致COPD病情的缓解,这意味着,CLEC5A可能成为治疗COPD的一个新靶点^[33]。

3.3 支气管哮喘

肺泡巨噬细胞作为气道主要的免疫细胞,参与并调控支气管哮喘的发生与发展^[34],肺泡巨噬细胞功能的可变性决定其在哮喘中作用的复杂性。将正常小鼠肺泡巨噬细胞过继转移至体内移除肺泡巨噬细胞的抗原致敏小鼠体内,可以缓解气道炎症及气道高反应性,未致敏的肺泡巨噬细胞能够吞噬那些会产生大量促炎因子的凋亡细胞并且抑制抗原递呈细胞的功能,因此表现为对抗哮喘的保护作用。反之,致敏的肺泡巨噬细胞转移至正常小鼠体内将会诱发气道炎症及气道高反应,此时肺泡巨噬细胞表现为促炎作用^[2]。鸡卵清蛋白(ovalbumin, OVA)可以促使肥大细胞的活化,进而释放炎症介质,导致肺泡巨噬细胞产生过量的IL-17,IL-17参与OVA诱发的气道高反应以及气道炎症过程。在小鼠的过敏性哮喘模型中,特异性地敲除肺泡巨噬细胞可以抑制Th2型过敏性炎症及气道重构^[35]。有研究发现,体内注射人多功能间充质干细胞可以缓解由OVA诱导鼠哮喘的相关症状,如气道高反应、气道嗜酸性粒细胞炎症、Th2型因子的产生等^[36],这一过程主要是通过TGF- β 信号通路促进肺泡巨噬细胞M2表型的转化来调控的^[37]。

4 总结与展望

小鼠肺泡巨噬细胞主要由胎肝单核细胞发育而来,出生后可以通过自身增殖来更新,而不依赖于骨髓来源的造血干细胞,但当肺部的气道环境改变时,骨髓来源的造血干细胞可以分化为单核细胞来补充肺泡巨噬细胞。肺泡巨噬细胞的功能具有异质性,大多数情况下会保持抑制的状态,在病理条件下,既可以促进炎症反应的发生,也可以抑制过多的炎症反应而避免对肺组织的损伤。肺泡巨噬细胞在各类肺部疾病中也发挥着重要的作用,如肺纤维化疾病、哮喘、COPD等。肺泡巨噬细胞处在复杂的肺部微环境中。正常情况下,肺泡巨噬细胞与肺泡上皮细胞共同维持肺部组织稳态;在病理条件下,肺泡巨噬细胞、肺上皮细胞、树突状细胞及淋巴细胞等一起调控疾病的发生发展。进一步了解肺泡巨噬细胞的组织特异性调节,可以提高吸入性药物的使用效率以及为治疗严重的慢性炎症疾病提供策略。肺泡巨噬细胞处在肺泡独特的微环境中,注重微环境对肺泡巨噬细胞的功能改变的影响以及肺泡巨噬细胞与其他细胞的

相互作用, 具有非常重要的生物学意义。此外, 深入研究肺泡巨噬细胞在各类肺部疾病中的作用, 有望使肺泡巨噬细胞成为多种疾病治疗的靶点, 为疾病的预防、治疗等提供依据。

参考文献 (References)

- 1 Glass CK, Natoli G. Molecular control of activation and priming in macrophages. *Nat Immunol* 2016; 17(1): 26-33.
- 2 Balhara J, Gounni AS. The alveolar macrophages in asthma: A double-edged sword. *Mucosal Immunol* 2012; 5(6): 605-9.
- 3 Westphalen K, Gusarova GA, Islam MN, Subramanian M, Cohen TS, Prince AS, *et al.* Sessile alveolar macrophages communicate with alveolar epithelium to modulate immunity. *Nature* 2014; 506(7489): 503-6.
- 4 Guilliams M, de Kleer I, Henri S, Post S, Vanhoutte L, de Prijck S, *et al.* Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF. *J Exp Med* 2013; 210(10): 1977-92.
- 5 Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity* 2016; 44(3): 450-62.
- 6 Epelman S, Lavine KJ, Randolph GJ. Origin and functions of tissue macrophages. *Immunity* 2014; 41(1): 21-35.
- 7 Chen Varol AM. Macrophages: Development and tissue specialization. *Annu Rev Immunol* 2015; 33: 643-75.
- 8 Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity* 2016; 44(3): 439-49.
- 9 Stuart H, Orkin AL. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* 2008; 132(4): 631-44.
- 10 Schulz C. A lineage of myeloid cells. *Science* 2012; 336(6077): 86-90.
- 11 Hashimoto D, Chow A, Noizat C, Teo P, Beasley MB, Leboeuf M, *et al.* Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity* 2013; 38(4): 792-804.
- 12 Schneider C, Nobs SP, Kurrer M, Rehrauer H, Thiele C, Kopf M. Induction of the nuclear receptor PPAR- γ by the cytokine GM-CSF is critical for the differentiation of fetal monocytes into alveolar macrophages. *Nat Immunol* 2014; 15(11): 1026-37.
- 13 Bonfield TL, Farver CF, Barna BP, Malur A, Abraham S, Raychaudhuri B, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor- γ is deficient in alveolar macrophages from patients with alveolar proteinosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29(6): 677-82.
- 14 Nakamura A, Ebina-Shibuya R, Itoh-Nakadai A, Muto A, Shima H, Saigusa D, *et al.* Transcription repressor Bach2 is required for pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage function. *J Exp Med* 2013; 210(11): 2191-204.
- 15 Stefan Fernandez P, Cohen DA. Inhibition of IL-10 receptor function in alveolar macrophages by Toll-like receptor agonists. *J Immunol* 2004; 172(4): 2613-20.
- 16 Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: Plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(2): 81-93.
- 17 Naima Jahan SH. Transforming growth factor β -induced expression of chondroitin sulfate proteoglycans is mediated through non-Smad signaling pathways. *Exp Neurol* 2015; 263: 372-84.
- 18 Katsumoto TR, Violette SM, Sheppard D. Blocking TGF β via inhibition of the $\alpha v \beta 6$ integrin: A possible therapy for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Int J Rheumatol* 2011; 2011: 208219.
- 19 Kaur M, Bell T, Salek-Ardakani S, Hussell T. Macrophage adaptation in airway inflammatory resolution. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 510-5.
- 20 Mihrshahi R, Barclay AN, Brown MH. Essential roles for Dok2 and RasGAP in CD200 receptor-mediated regulation of human myeloid cells. *J Immunol* 2009; 183(8): 4879-86.
- 21 Janssen WJ, McPhillips KA, Dickinson MG, Linderman DJ, Morimoto K, Xiao YQ, *et al.* Surfactant proteins A and D suppress alveolar macrophage phagocytosis via interaction with SIRP α . *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(2): 158-67.
- 22 Prakash A, Mesa KR, Wilhelmsen K, Xu F, Doddo JM, Hellman J. Alveolar macrophages and Toll-like receptor 4 mediate ventilated lung ischemia reperfusion injury in mice. *Anesthesiology* 2012; 117(4): 822-35.
- 23 Niesler U, Palmer A, Radermacher P, Huber-Lang MS. Role of alveolar macrophages in the inflammatory response after trauma. *Shock* 2014; 42(1): 3-10.
- 24 Alber A, Howie S, Wallace W, Hirani N. The role of macrophages in healing the wounded lung. *Int J Exp Pathol* 2012; 93(4): 243-51.
- 25 He C, Ryan AJ, Murthy S, Carter AB. Accelerated development of pulmonary fibrosis via Cu, Zn-superoxide dismutase-induced alternative activation of macrophages. *J Biol Chem* 2013; 288(28): 20745-57.
- 26 Palumbo-Zerr K, Zerr P, Distler A, Fliehr J, Mancuso R, Huang J, *et al.* Orphan nuclear receptor NR4A1 regulates transforming growth factor- β signaling and fibrosis. *Nat Med* 2015; 21(2): 150-8.
- 27 Hoffmann-Vold AM, Tennøe AH, Garen T, Midtvedt Ø, Abraitte A, Aaløkken TM. High level of chemokine CCL18 is associated with pulmonary function deterioration, lung fibrosis progression and reduced survival in systemic sclerosis. *Chest* 2016; 150(2): 299-306.
- 28 Liu T, Baek HA, Yu H, Lee HJ, Park BH, Ullenbruch M, *et al.* FIZZ2/RELM- β induction and role in pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2011; 187(1): 450-61.
- 29 Garvey C. Recent updates in chronic obstructive pulmonary disease. *Postgrad Med* 2015; 128(2): 231-8.
- 30 Berenson CS, Kruzel RL, Eberhardt E, Dolnick R, Minderman H, Wallace PK, *et al.* Impaired innate immune alveolar macrophage response and the predilection for COPD exacerbations. *Thorax* 2014; 69(9): 811-8.
- 31 Byrne AJ, Mathie SA, Gregory LG, Lloyd CM. Pulmonary macrophages: Key players in the innate defence of the airways. *Thorax* 2015; 70(12): 1189-96.
- 32 Vlahos R, Bozinovski S. Role of alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease. *Front Immunol* 2014; 5: 435.
- 33 Brian W. Wortham BL, Walter R, Donica AO, Daniel J. Cua AM. Cutting edge: CLEC5A mediates macrophage function and chronic obstructive pulmonary disease pathologies. *J Immunol* 2016; 196(8): 3227-31.
- 34 Lauzon-Joset J, Marsolais D, Langlois A, Bissonnette EY.

- Dysregulation of alveolar macrophages unleashes dendritic cell-mediated mechanisms of allergic airway inflammation. *Mucosal Immunol* 2013; 7(1): 155-64.
- 35 Lee YG, Jeong JJ, Nyenhuis S, Berdyshev E, Chung S, Ranjan R, *et al.* Recruited alveolar macrophages, in response to airway epithelial-derived monocyte chemoattractant protein 1/CCL2, regulate airway inflammation and remodeling in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015; 52(6): 772-84.
- 36 Louisa J, Mathias SM, Christopher SA. Alveolar macrophages are critical for the inhibition of allergic asthma by mesenchymal stromal cells. *J Immunol* 2013; 191(12): 5914-24.
- 37 Song X, Xie S, Lu K, Wang C. Mesenchymal stem cells alleviate experimental asthma by inducing polarization of alveolar macrophages. *Inflammation* 2015; 38(2): 485-92.