

肺巨噬细胞的亚群、起源、功能及其在肺部疾病中的作用

焦俊涛¹ 高嘉渝² 王珂凡³ 肖阳³ 景瑞聪¹ 邵东旭¹ 张妮^{4*}

(¹西安医学院临床医学院, 西安 710021; ²西安医学院全科医学院, 西安 710021;

³西安医学院第一临床医学院, 西安 710021; ⁴西安医学院基础医学部, 西安 710021)

摘要 肺巨噬细胞是具有起源、活化和功能异质性的固有免疫细胞, 在宿主防御、免疫稳态维持和免疫调节中发挥重要作用。肺巨噬细胞包括肺泡巨噬细胞(AM)和肺间质巨噬细胞(IM)。最新的研究表明, AM起源于卵黄囊, 在静息态下依赖自我更新, 但在机体患病时, AM可以被骨髓来源的单核细胞更新替换。因此, 根据来源不同可以将AM分为组织驻留肺泡巨噬细胞(TR-AM)和单核细胞衍生肺泡巨噬细胞(MO-AM)。而IM具有卵黄囊和出生后骨髓单核细胞衍生的混合起源, 往往依赖于骨髓单核细胞的更新。因此, 该文结合最新的研究热点, 聚焦肺巨噬细胞的起源、亚群分类、解剖分布及功能特征, 阐明其在肺部疾病中的作用及机制, 为开发以巨噬细胞亚群为靶点的治疗策略提供理论基础。

关键词 肺泡巨噬细胞; 肺间质巨噬细胞; 起源; 活化; 异质性; 肺部疾病

Subsets, Origin, Function, and Role of Pulmonary Macrophages in Pulmonary Diseases

JIAO Juntao¹, GAO Jiayu², WANG Kefan³, XIAO Yang³, JING Ruicong¹, SHAO Dongxu¹, ZHANG Ni^{4*}

(¹School of Clinical Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; ²School of General Practice Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; ³the First Clinical Medical College, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China; ⁴Department of Basic Medicine, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China)

Abstract Pulmonary macrophages are innate immune cells with significant heterogeneity in origin, activation, and function, playing crucial roles in host defense, maintenance of immune homeostasis, and immunoregulation. They consist of AMs (alveolar macrophages) and pulmonary IMs (interstitial macrophages). Recent studies indicate that AMs originate from the yolk sac and maintain themselves through self-renewal under steady-state conditions. However, during disease states, AMs can be replaced by bone marrow-derived monocytes. Based on their origin, AMs can be classified into TR-AMs (tissue-resident alveolar macrophages) and MO-AMs (monocyte-derived alveolar macrophages). In contrast, IMs have a mixed origin from both yolk sac and postnatal bone marrow-derived monocytes, and their renewal typically relies on bone marrow-derived monocytes. Therefore, this article integrates the latest research advances to summarize pulmonary macrophage subsets across diverse origins, subtypes, ana-

收稿日期: 2026-01-25 接受日期: 2026-06-12

国家自然科学基金青年项目(批准号: 82100083)、西安医学院校级科研项目(批准号: 2023B546、2022NLT5008)、大学生创新训练计划(批准号: S202411840072、202411840005、S202511840053)和西安医学院“医臻基因育才计划”(批准号: 2023YZ02)资助的课题

*通信作者。Tel: 029-86177457, E-mail: 313965509@qq.com

Received: January 25, 2026

Accepted: June 12, 2026

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.82100083), the Xi'an Medical University Scientific Research Projects (Grant No.2023B546, 2022NLT5008), the College Student Innovation Training Programs (Grant No.S202411840072, 202411840005, S202511840053), and the Xi'an Medical University "Yizhen Gene Talent Development Program" (Grant No.2023YZ02)

*Corresponding author. Tel: +86-29-86177457, E-mail: 313965509@qq.com

tomical locations, and functions, aiming to elucidate their roles and mechanisms in pulmonary diseases and provide a theoretical basis for developing therapies targeting specific macrophage subsets.

Keywords alveolar macrophages; pulmonary interstitial macrophages; origin; activation; heterogeneity; pulmonary diseases

肺巨噬细胞包括肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)和肺间质巨噬细胞(interstitial macrophage, IM), 它们分别位于肺泡腔和肺间质。长期以来, 单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system, MPS)理论被人们广泛接受, 肺巨噬细胞被认为由骨髓单核细胞分化而来。随着近年来细胞命运示踪技术的飞速发展, 越来越多的研究表明, 肺巨噬细胞是具有起源、活化和功能异质性的固有免疫细胞。本文聚焦肺巨噬细胞生物学功能研究的进展, 着重从肺巨噬细胞亚群及表面标志物、肺巨噬细胞亚群的功能、肺巨噬细胞的起源和自我更新、肺巨噬细胞亚群与肺部疾病以及基于肺巨噬细胞的疾病治疗策略等五个方面来进行简要综述。

1 肺巨噬细胞亚群及表面标志物

肺脏由肺实质(肺泡、支气管)和肺间质(血管、神经、淋巴管及结缔组织等)构成, 是机体进行气体交换的场所。肺通过上呼吸道与外界环境中的有害物质(包括环境中的粉尘、颗粒物、细菌、病毒)直接接触。因此, 肺巨噬细胞作为肺组织中重要且含量丰富的免疫细胞, 可通过吞噬、抗原提呈、释放炎性介质等作用, 参与肺组织炎症调控、组织修复和肺泡表面活性物质清除等重要生理功能, 维持肺组织的免疫稳态。

1.1 肺巨噬细胞亚群

肺巨噬细胞包括AM和IM^[1]。AM主要位于肺泡腔内^[2], 少数位于小气道, 细胞大且伪足明显, 占肺巨噬细胞的75%, 是肺组织抵御病原体的第一道屏障。肺组织中AM不仅含量丰富, 且易通过肺泡灌洗等方法获得。因此, 长期以来, AM一直是科学家们关注的焦点, 参与机体炎症调控、组织修复等过程。最新的研究发现, 同大部分组织驻留的巨噬细胞一样, AM起源于胎肝单核细胞, 而非骨髓来源的造血干细胞^[3]。而在炎症感染状态下, 胎肝来源的AM部分会由骨髓来源的单核细胞替代^[4]。因而根据来源不同, AM分为组织驻留肺泡巨噬细胞(tissue-resident alveolar macrophage, TR-AM)和单核细胞衍生肺泡巨噬细胞

(monocyte-derived alveolar macrophage, MO-AM)。

IM主要位于肺间质^[5], 与神经元、造血细胞以及血管、淋巴管等组织结构密切毗邻^[6], 因此IM可与其他免疫细胞、肺实质细胞的通信, 共同维持机体肺组织免疫稳态^[7]。IM占肺巨噬细胞总数的25%, 细胞数目远低于AM, 而且细胞较小, 难以通过支气管肺泡灌洗获得, 其功能研究比较有限。近年来, 随着流式技术和单细胞测序技术的发展, 人们发现IM具有明显异质性, 并在维持肺组织稳态及肺炎症性疾病的发生发展中发挥着越来越重要的作用^[8]。2017年Gibbins等^[9]根据CD11c(cluster of differentiation 11c)和MHCII(major histocompatibility complex class II)表达水平的不同, 将IM分为3种亚型, 分别是CD11c^{lo}CD206⁺MHCII^{lo}(IM1)、CD11c^{lo}CD206⁺MHCII^{hi}(IM2)和CD11c^{hi}CD206⁻MHCII^{hi}(IM3)。2019年, Chakarov等^[10]利用博来霉素诱导小鼠肺纤维化模型结合单细胞测序技术发现, IM存在2个独立的亚群, 即Lyve1^{lo}MHCII^{hi} IM和Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM; Schyns等^[11]基于RNA-seq的证据, 将小鼠IM分为CD206⁺ IM和CD206⁻ IM 2个亚群。这些独立的团队在观察IM亚群时尽管使用的表面标志物不一致, 但IM亚群的基因表达谱基本一致, Lyve1^{lo}MHCII^{hi} IM对应CD206⁺ IM(即IM1+IM2), Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM对应CD206⁻ IM(即IM3)。值得注意得是, Lambrechts及其同事^[12]通过将IM的转录组数据与人类单细胞数据进行比对, 发现人类肺IM中存在2个亚群, 分别与小鼠的Lyve1^{lo}MHCII^{hi} IM(IM1+IM2)及Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM(IM3)表现出转录相似性, 表明人体内存在类似的亚群。这些具有异质性的IM, 可能在肺组织稳态的维持中发挥着不同的作用^[13]。

1.2 肺巨噬细胞表面标志物

AM和IM类型复杂, 我们可借助于多种表面标志物进行区分^[14-15]。小鼠肺巨噬细胞, 包括AM和IM, 均表达CD64(cluster of differentiation 64)、MerTK(MER tyrosine kinase)和F4/80(F4/80 antigen)。CD64是IgG Fcγ受体I(Fc gamma receptor I, FcγRI),

表1 人及小鼠肺泡巨噬细胞和肺间质巨噬细胞的表面标志物

Table 1 Surface markers of human and murine alveolar macrophages and pulmonary interstitial macrophages

标志物 Marker	小鼠肺巨噬细胞亚群 Murine pulmonary macrophage subsets					人肺巨噬细胞亚群 Human pulmonary macrophage subsets		参考文献 References
	TR-AM	MO-AM	IM1	IM2	IM3	AM	IM	
CD64	+	+	+	+	+	+	+	[18-19,22]
MerTK	+	+	+	+	+			[18,22]
F4/80	+	+	+	+	+			[7]
CD11b	lo	hi	hi	hi		-	+	[14-15,18-20]
CX3CR1	-	+/-	+	+	+	ND	+	[7,19]
CSF-1R			+	+	+			[7]
SiglecF	hi							[18,22]
CD11c	hi				+	+	ND	[18-19]
CD206	hi	lo	lo	hi	lo	+	+/-	[7,19]
CD36	+		+	+	+	-	+	[14,18]
CD169	+		+	+		+	+/-	[18-19]
CD45	+	+	+	+	+	+	+	[19,23-24]
CD86	+					+	ND	[19,23-24]
MHCII	+/-	-	-	+	+			[18,22]
Lyve1			+			ND	+/-	[7,19,22]
CCR2	-	+/-		+				[7]
HLA-DR						+	+	[14-15,19-20]
CD14	-	ND	+	+	+	-	+	[7,19,24]
MARCO						+	-	[14-15]
CD71						+	ND	[19,24]

hi: 高表达; lo: 低表达; +: 表达; -: 不表达; +/-: 部分表达或低水平表达; ND: 未检测或无相关数据。空白单元格表示该标志物在相应亚群中的表达情况在引用的文献中未明确报道或数据不足。

hi: high expression; lo: low expression; +: positive expression; -: negative expression; +/-: partial or low-level expression; ND: no detection or no relevant data available. Blank cells indicate that the expression of the marker in the corresponding subset is not reported or no specific data are available in the cited literature.

具备识别免疫球蛋白的能力,对IgG单体展现出高亲和力。MerTK在静息巨噬细胞中及免疫抑制期间作为一种耐受性受体,它属于酪氨酸激酶受体中的TAM(Tyro3/Axl/Mer)家族,在组织巨噬细胞中表达;因此,MerTK和CD64的双重表达成为小鼠肺巨噬细胞的界定标准,将小鼠肺巨噬细胞与树突状细胞等其他免疫细胞区分开来^[16-17]。要想进一步区分小鼠AM和IM,还需要其他表面标志物。小鼠AM高表达SiglecF和CD11c^[18-19],而小鼠IM高表达CD11b和CX3C基序趋化因子受体1(CX3C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)^[20]。然而,人AM和IM的特异性表面标志物相对较少。目前可利用人类白细胞抗原DR(human leukocyte antigen-DR, HLA-DR)、CD64等鉴定人肺巨噬细胞;AM高表达CD169、MARCO等,而IM高表达CD36,可据此进一步区分两类细胞^[21]。小鼠和人类肺巨噬细胞各个亚型共同及其特有的表

面标志物如表1所示。

2 肺巨噬细胞亚群的功能

在稳态条件下,AM驻留在肺泡空间,它们是肺部抵御病原体的第一道防线。AM是气道和肺部的常驻巨噬细胞,作为呼吸道主要的免疫哨兵发挥着重要作用^[25]。而IM位于肺间质中,与多种细胞毗邻,IM也在肺免疫稳态的维持中发挥着重要的作用。

2.1 吞噬功能

AM作为肺泡腔内主要的固有免疫细胞,具有较强的吞噬能力,可高效摄取并清除病原体及异物颗粒^[24];而IM主要分布于肺间质,基础吞噬活性相对较弱,更多参与组织微环境稳态调控,仅在炎症刺激下吞噬功能可显著上调^[19]。近期Gibbings团队^[9]研究发现,从功能表现来看,在体内实验中,IM1和IM2对乳胶微珠或微生物颗粒的吞噬效率高于IM3,但低于

AM; 而在离体实验中, 当各亚群对微珠的接触条件相似时, 这3种细胞群体的吞噬能力则表现出相近水平。TR-AM在急性肺损伤恢复期吞噬凋亡细胞的能力显著优于MO-AM^[26], 可通过高效胞葬作用(efferocytosis)促进炎症消退和组织修复, 而MO-AM吞噬凋亡细胞的能力相对较弱, 恢复早期更倾向于促炎表型, 可能导致肺组织炎症持续并延缓炎症消退^[26]。

2.2 维持肺泡表面活性物质的动态平衡

AM是负责肺泡表面活性物质降解的重要肺巨噬细胞亚群, 而IM无此代谢功能^[27]。肺泡表面活性物质由90%脂质和10%蛋白质构成, 可降低肺泡表面张力, 防止呼气末期肺泡塌陷, 其稳态由II型肺泡上皮细胞与AM共同维持。AM功能障碍将导致表面活性物质异常沉积, 引发原发性肺泡蛋白沉积症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)及呼吸衰竭。90%原发性PAP由粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)自身抗体导致, 少数由GM-CSF受体基因表达异常引起^[28]。GM-CSF^{-/-}或Csf2rb^{-/-}小鼠因AM定植缺陷出现类PAP表型, 向这类小鼠中移植野生型AM可显著清除肺泡内异常积聚的表面活性物质并改善PAP样病理改变, 证实AM特有的表面活性物质代谢功能对维持肺稳态不可或缺^[29]。

2.3 调控机体炎症反应

巨噬细胞作为固有免疫系统的重要组成部分, 具有显著的环境依赖性可塑性。在体外特定刺激条件下, 其可极化为表型与功能差异显著的M1样和M2样状态, 而体内肺巨噬细胞因异质性更复杂, 可通过M1/M2极化释放炎症介质, 调控机体炎症反应。在炎症初期, TR-AM大量耗竭, 导致肺泡内AM生态位出现空缺, 骨髓来源单核细胞被迅速募集至肺泡腔, 并分化为MO-AM。经脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激后, MO-AM可高表达趋化因子及IL-1、IL-6、IL-10等细胞因子。IM在稳态条件下及微生物产物刺激后均可促进IL-10的生成, 提示其具有免疫调节作用^[19]。近年IM亚群异质性备受关注, Gibbings等^[9]研究表明, IM1分布于血管周围, 可抑制炎症反应与肺组织纤维化, 剔除IM1会加剧血管渗漏、免疫浸润及胶原沉积; IM2、IM3富集于神经周围, 抗原呈递能力较强。这些亚群在极化状态和功能上的异质性影响炎症反应的强度及转归, 为临床精准调控炎症反应提供了理论基础^[30]。

3 肺巨噬细胞的起源和自我更新

长期以来, MPS理论被人们广为接受, 组织驻留的巨噬细胞被认为是骨髓来源的单核细胞分化而来的。近期利用细胞命运示踪技术发现, 巨噬细胞是一群具有起源异质性的固有免疫细胞。

3.1 肺巨噬细胞的起源与发育

最新的研究发现, AM起源于胚胎时期的卵黄囊阶段, 具有自我更新的能力^[23], 在维持免疫稳态中发挥重要的作用^[31]。研究表明, 组织驻留的巨噬细胞主要来自于卵黄囊两波不同的红系-髓系前体细胞(erythro-myeloid precursor, EMP)^[32]。AM源于卵黄囊生血内皮细胞产生的第二波EMP, 其高表达c-Myb而低表达CSF-1R。在胚胎第9.5天(embryonic day 9.5, E9.5)时, 小鼠血液循环一旦建立, c-Myb⁺EMP就会迁移入小鼠的胎肝, 形成多个谱系的前体细胞, 包括胎肝单核细胞。在E13.5~E14.5时, 胎肝单核细胞在质膜囊泡相关蛋白(plasmalemma vesicle associated protein, PLVAP)的调节下进入血液循环, 并迁移至肺组织。在肺组织微环境(包括肺上皮细胞分泌的细胞因子和代谢产物)的作用下, 胎肝单核细胞逐渐分化为AM^[22]。AM的发育受到GM-CSF和TGF- β 双信号轴协同调控, 其发育过程依赖于转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)的激活。集落刺激因子2(colony-stimulating factor 2, CSF2; 又称GM-CSF)主要由肺泡上皮细胞产生, 是胎肝单核细胞发育为AM的关键细胞因子, 驱动单核细胞表达转录因子PPAR- γ , AM通过分解代谢表面活性物质而不断成熟, 并以此清除过量的表面活性物质, 维持肺稳态。同时, TGF- β 通过自分泌和旁分泌方式促进胎肝单核细胞分化为AM; 在成年个体中, TGF- β 信号中断可导致AM稳态维持障碍及PPAR- γ 表达水平下降, 其机制可能涉及丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和SMAD家族成员3(SMAD family member 3, SMAD3)信号通路对PPAR- γ 表达的调控。除此以外, Egr2(early growth response 2)、Bhlhe40(basic helix-loop-helix family member e40)、Bhlhe41(basic helix-loop-helix family member e41)、Bach2(BTB domain and CNC homolog 2)和Klf4(Kruppel-like factor 4)等转录因子已被证实参与AM的发育, 并维持其组织驻留特性和自我更新能力^[6]。

大多数组织驻留的巨噬细胞来源于卵黄囊或者胎肝单核细胞,但IM的起源具有复杂性,而且相关报道较少。2016年,Tan和Krasnow^[33]使用*Runx1-CreER*转基因小鼠进行谱系追踪发现,卵黄囊来源的前体巨噬细胞可形成主要位于血管周围的IM,此外,在小鼠出生后,骨髓单核细胞会迅速被募集到肺实质,形成广泛分布于肺实质的IM。因此,IM被认为具有混合起源,其细胞群体同时包含胚胎期卵黄囊来源和出生后骨髓单核细胞来源的巨噬细胞^[32]。

3.2 肺巨噬细胞的自我更新

在静息态下,TR-AM通过原位增殖实现自我更新,这一过程独立于循环单核细胞的补充^[34]。小鼠模型研究显示,AM的强增殖能力可能源于独特的转录调控模式,即低表达的MafB(MAF bZIP transcription factor B)和c-Maf(MAF bZIP transcription factor)以及高表达的自我更新调控因子Bhlhe40/Bhlhe41^[35]。在疾病或感染状态下,AM的补充机制呈现动态调节。当TR-AM因感染/损伤显著耗竭时,MO-AM可参与AM池重建。值得注意的是,尽管MO-AM能在数周内获得部分TR-AM表型特征,但其单核细胞起源仍保留独特的转录印记^[36]。Hashimoto团队^[37]证实TR-AM在遗传毒性和非遗传毒性损伤后均通过增殖实现群体重建,而Lai等^[38]发现TR-AM在疟疾感染期间通过自我更新恢复数量,这与脾脏/肝脏巨噬细胞的补充机制形成鲜明对比。这些研究差异提示,AM的补充机制可能取决于耗竭程度与炎症严重程度:轻度损伤时以原位增殖为主,而重度耗竭时则需单核细胞介入^[39]。

IM具有混合起源,起源于卵黄囊期和骨髓单核细胞,是一群具有起源异质性的固有免疫细胞^[13]。在静息状态下,IM主要依赖骨髓单核细胞更新,与机体大部分组织驻留的巨噬细胞依靠自我增殖更新不同。IM扩增受*Ccr2*(C-C motif chemokine receptor 2)缺陷的阻碍,表明单核细胞募集在此过程中起主要作用^[8,40]。命运示踪实验证实IM在出生后具有长期存续能力,但可被单核细胞衍生肺间质巨噬细胞(monocyte-derived interstitial macrophage, MO-IM)逐步替代。更有趣的是,IM在肺纤维化过程中表现出向AM表型转化的潜能,这为理解巨噬细胞的可塑性提供了新视角^[41-42]。

4 肺巨噬细胞亚群与肺部疾病

AM和IM是肺组织重要的固有免疫细胞,通过吞噬和抗原提呈参与清除组织碎片、抵抗病原体感染

以及促进组织损伤修复,从而维持肺组织稳态。巨噬细胞不仅在组织稳态维持中发挥重要作用,而且与炎症、器官纤维化和肿瘤等疾病的发生发展也密切相关。

4.1 肺巨噬细胞亚群调控肺纤维化

在肺损伤时,TR-AM和MO-AM在肺纤维化中可能发挥着不同的作用^[43]。研究发现,在博来霉素诱导的小鼠肺纤维化模型中,MO-AM主要促进肺纤维化发生和发展,而TR-AM的促纤维化能力较弱^[44-45]。对TR-AM和MO-AM进行转录组分析发现,单核来源的AM在肺纤维化中基因表达谱的变化更剧烈。2019年,Aran等^[46]对博来霉素诱导的肺纤维化小鼠进行单细胞测序分析的结果也验证了这一现象。同样,对肺纤维化患者肺组织进行单细胞测序的结果也表明,在同一组织微环境中,巨噬细胞具有明显异质性,肺内同时存在可促进肺纤维化的MO-AM和表型相对正常的TR-AM^[47]。

近年来,多个研究团队相继证实IM具有明显的亚群和功能异质性。Chakarov等^[10]利用博来霉素诱导小鼠肺纤维化模型结合单细胞测序技术发现,Lyve1^{lo}MHCII^{hi} IM主要分布于细支气管神经束周围,而Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM主要分布于肺组织血管周围;体外研究发现,Lyve1^{lo}MHCII^{hi} IM亚群抗原提呈能力更强,而Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM表达更高水平的*Cxcl2*、*Cxcl4*、*Il-10*等。特异性清除Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM可加重博来霉素诱导的小鼠肺纤维化,提示Lyve1^{hi}MHCII^{lo} IM可能具有抗纤维化的作用。Schyns等^[11]研究发现,CD206⁺ IM位于支气管周围,为具有自我更新能力的组织驻留巨噬细胞,可产生高水平的趋化因子和免疫抑制因子;CD206⁻ IM存在于肺间质中,具有较强的抗原提呈能力。因此,不同IM亚群可能在肺纤维化中发挥不同作用。

4.2 肺巨噬细胞亚群调控过敏性哮喘

过敏性哮喘是一种由辅助性T细胞2(T helper 2 cell, Th2)介导的II型炎症性疾病^[48],作为气道免疫防御的第一道屏障,AM在此类疾病中发挥着双重调控作用。一方面,AM的胞吞作用在哮喘患者中普遍增强,但其对流感嗜血杆菌等病原体的吞噬能力却因气道菌群失调而受损,这导致微生物清除障碍和氧化应激加剧,这种功能失衡与重症哮喘的气道损伤密切相关;另一方面,AM通过分泌IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎介质形成炎症级联反应,其中

IL-1 β /IL-6轴可促进CD4⁺ T细胞产生IL-5, 增强嗜酸性粒细胞活性。而IM则通过分泌IL-10抑制骨髓来源的树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cell, BMDC)成熟迁移, 阻断Th2细胞初始活化——当BMDC与IM共培养时, 卵清蛋白(ovalbumin, OVA)特异性IgE水平、Th2细胞因子分泌、T细胞应答及T细胞增殖均受到显著抑制, 同时气道高反应性也随之消失^[7]。因此, 肺巨噬细胞在过敏性哮喘中发挥着重要的调控作用。

4.3 肺巨噬细胞亚群调控慢性阻塞性肺疾病

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)的全球患病人数约为2.1亿, 其是全球主要的致死性疾病之一^[49]。COPD患者肺组织中的IM较AM表现出更显著的促炎基因表达特征, 提示人类COPD发病机制中可能存在与小鼠模型相似的IM主导模式^[50]。香烟烟雾暴露被发现可显著促进CX3CR1⁺CD11b⁺单核吞噬细胞在肺间质的聚集, 而*Cx3cr1*基因敲除小鼠则表现出对肺气肿的抗性。Shibata团队^[51]在小鼠模型中发现, 单核细胞来源的IM而非肺组织驻留的AM, 是基质金属蛋白酶12(matrix metalloproteinase 12, MMP-12)的主要产生者。过继转移实验证实, 募集至肺部的单核细胞在疾病早期优先分化为MMP-12⁺ IM而非AM, 这一分化路径与肺气肿形成具有直接相关性。此外, 在弹性蛋白酶诱导的COPD小鼠模型中, 阿仑膦酸钠(一种含氮双膦酸盐)通过选择性诱导特定巨噬细胞亚群(F4/80⁺CD11b^{hi}CD11C^{lo})凋亡而改善肺气肿^[52], 该细胞表型恰与Shibata等^[51]定义的IM特征高度吻合, 进一步佐证IM在COPD进程中发挥着重要作用。

4.4 肺巨噬细胞亚群调控肺癌的发生发展

在肺癌发生发展过程中, 不同肺巨噬细胞亚群表现出显著的起源和功能异质性。TR-AM在肿瘤早期可通过吞噬、抗原提呈及诱导肿瘤细胞休眠等方式, 发挥一定的免疫监视和抗转移作用^[53]。然而, 研究表明, 在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)驱动型肺腺癌模型中, 肿瘤细胞分泌的GM-CSF可激活TR-AM中的PPAR- γ 信号, 诱导其发生脂质代谢重编程, 从而为肿瘤细胞提供代谢支持并促进肿瘤生长^[54]。MO-AM在肿瘤进展期逐渐成为肿瘤相关巨噬细胞的重要组成部分, 高表达IL-10、TGF- β 和程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)等免疫抑制分子,

参与构建免疫抑制微环境并促进血管生成与肿瘤细胞向远处器官转移。IM主要定位于肿瘤边缘及血管周围间质, 其中Folr2⁺/FR β ⁺Lyve1⁺ IM常通过调控细胞外基质重塑、与癌相关成纤维细胞互作以及影响适应性免疫应答参与肿瘤进展^[55]。单细胞转录组研究显示, 肺癌进展伴随巨噬细胞谱系组成和功能状态的动态重塑, 其中MO-AM富集与不良预后密切相关^[56]。具有不同异质性的肿瘤相关巨噬细胞参与重塑肺癌肿瘤微环境并发挥重要调控作用, 为开发以巨噬细胞为靶点的肺癌治疗策略提供了新的理论依据和潜在方向^[54,57]。

5 基于肺巨噬细胞的疾病治疗策略

巨噬细胞在肺损伤的发生、发展及修复过程中发挥重要作用, 是肺部免疫调控的重要组成部分, 靶向巨噬细胞干预感染性肺损伤极具前景。

5.1 重构TR-AM

TR-AM在抵御肺部感染及减轻肺损伤过程中发挥重要作用, 其缺失程度与感染严重程度呈正相关。抑制TR-AM过度耗竭并及时促进其功能恢复, 是治疗感染性肺损伤的关键策略^[58]。在感染早期, TR-AM作为细胞通信的核心调控分子, 其数量充足对高效清除病原体至关重要。TR-AM也是最早发生焦亡的细胞类型之一, 其过度死亡及炎症小体激活可能与炎症反应失控密切相关^[59]。研究表明, 沙库巴曲缬沙坦可抑制巨噬细胞焦亡, 从而减轻小鼠急性肺损伤(acute lung injury, ALI)^[60]; 第二代酪氨酸激酶抑制剂阿法替尼可抑制NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)活化, 进而在体内减轻LPS诱导的脓毒症; 而利多卡因预处理则能抑制巨噬细胞NLRP3激活及IL-1 β 释放。因此, 靶向TR-AM炎症小体活化及其介导的焦亡过程具有重要的治疗潜力^[58]。

5.2 抑制MO-AM募集

MO-AM具有较强的促纤维化作用, 阻断其早期募集成为关键的治疗切入点^[45-46,61-62]。研究发现, 在肺纤维化中高度激活的YAP/TAZ信号通过驱动C-C基序趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)的产生, 直接促进MO-AM向病变部位的浸润, 并且有实验证据表明, 使用中和抗体阻断CCL2的功能, 能够有效抑制YAP过度激活诱导的MO-AM募集, 并随之显著减轻后续的炎症反应和延缓肺纤

维化进程^[30,63]。虽然YAP/TAZ还通过MBD2-TGF- β 1-pSMAD2轴调控巨噬细胞极化,并影响其与成纤维细胞的相互作用,但靶向CCL2以阻止MO-AM在损伤早期的聚集,已被证明能有效阻断纤维化级联反应的起始环节。因此,基于抑制YAP/TAZ-CCL2信号轴来阻断MO-AM早期募集的策略,展现出预防和治疗肺纤维化的巨大潜力。

5.3 巨噬细胞的移植

巨噬细胞移植治疗是靶向巨噬细胞干预的一种具有潜力的治疗策略。研究证实,通过单次气管内注射巨噬细胞可有效缓解ALI,移植的M2型巨噬细胞能够直接减轻肺部炎症、促进组织修复重塑,快速终止急性炎症反应并加快炎症消退进程^[64-65]。卢羿同等^[66]研究发现,将体外诱导的骨髓源M0及M1巨噬细胞回输至肝纤维化小鼠体内,可通过调控肝脏免疫微环境减轻肝纤维化。但当前巨噬细胞移植治疗仍存在诸多不确定性,巨噬细胞高度的可塑性使其在进入体内微环境后,难以维持既定表型与功能。因此,基于精准巨噬细胞亚群的移植策略,有望成为肺部疾病治疗的重要发展方向。

6 总结与展望

肺巨噬细胞是肺组织重要的固有免疫细胞,具有吞噬病原体、维持肺泡表面活性物质动态平衡、释放Th1/Th2型细胞因子等功能,参与肺组织免疫稳态维持、炎症反应与组织修复过程。肺巨噬细胞是一类在来源、表型和功能上均具有显著异质性的细胞群体。基于肺单细胞测序技术结合谱系示踪的研究进一步明确了其亚群组成与分子特征:AM主要起源于胚胎发育阶段,骨髓来源单核细胞亦可被募集至肺组织分化形成AM;IM具有卵黄囊和骨髓单核细胞双重起源,主要依靠骨髓单核细胞补充更新。不同肺巨噬细胞亚群在肺部疾病不同阶段发挥独特作用,并受不同信号通路调控。因此,深入探讨不同巨噬细胞亚群在肺部疾病中的作用及其分子机制,有助于提升对巨噬细胞复杂调控网络的理解,为疾病诊断和治疗提供重要理论基础与实践依据。然而,巨噬细胞亚群的异质性也导致其在肺部疾病治疗中的临床干预效果不佳,限制了此类细胞疗法向临床转化。综上,借助单细胞测序精准识别巨噬细胞亚群,并综合考量干预时机、患者免疫状态与临床分期实施个体化干预,是巨噬细胞靶向治疗取得理想疗效的关键。

参考文献 (References)

- [1] Ardain A, Marakalala M J, Leslie A. Tissue-resident innate immunity in the lung [J]. *Immunology*, 2020, 159(3): 245-256.
- [2] Westphalen K, Gusarova G A, Islam M N, et al. Sessile alveolar macrophages communicate with alveolar epithelium to modulate immunity [J]. *Nature*, 2014, 506(7489): 503-506.
- [3] Yan M, Tang J, Liu Y F, et al. Progress of alveolar macrophages in biological function and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1683411.
- [4] Tan Z L, Ding Y W, Chen W, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages in ALI/ARDS: the core drivers of inflammation [J]. *Immunology*, 2026, 178(3): 401-416.
- [5] Hume P S, Gibbings S L, Jakubick C V, et al. Localization of macrophages in the human lung via design-based stereology [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 201(10): 1209-1217.
- [6] Ural B B, Yeung S T, Damani-Yokota P, et al. Identification of a nerve-associated, lung-resident interstitial macrophage subset with distinct localization and immunoregulatory properties [J]. *Science Immunology*, 2020, 5(45): eaax8756.
- [7] Bedoret D, Wallemacq H, Marichal T, et al. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(12): 3723-3738.
- [8] Moore P K, Anderson K C, Mcmanus S A, et al. Single-cell RNA sequencing reveals unique monocyte-derived interstitial macrophage subsets during lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation [J]. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2023, 324(4): L536-L549.
- [9] Gibbings S L, Thomas S M, Atif S M, et al. Three unique interstitial macrophages in the murine lung at steady state [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2017, 57(1): 66-76.
- [10] Chakarov S, Lim H Y, Tan L, et al. Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches [J]. *Science*, 2019, 363(6432): eaau0964.
- [11] Schyns J, Bai Q, Ruscitti C, et al. Non-classical tissue monocytes and two functionally distinct populations of interstitial macrophages populate the mouse lung [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 3964.
- [12] Lambrechts D, Wauters E, Boeckx B, et al. Phenotype molding of stromal cells in the lung tumor microenvironment [J]. *Nature Medicine*, 2018, 24(8): 1277-1289.
- [13] Jin H W, Mou J L, Zhu H, et al. Lineage tracing reveals the origins and dynamics of macrophages in lung injury and repair [J]. *Cell Discovery*, 2026, 12(1): 3.
- [14] Leach S M, Gibbings S L, Tewari A D, et al. Human and mouse transcriptome profiling identifies cross-species homology in pulmonary and lymph node mononuclear phagocytes [J]. *Cell Reports*, 2020, 33(5): 108337.
- [15] Yu Y R, Hotten D F, Malakhau Y, et al. Flow cytometric analysis of myeloid cells in human blood, bronchoalveolar lavage, and lung tissues [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2016, 54(1): 13-24.
- [16] Schyns J, Bureau F, Marichal T. Lung interstitial macrophages: past, present, and future [J]. *Journal of Immunology Research*, 2018, 2018: 5160794.

- [17] Camp B, Jorde I, Sittel F, et al. Comprehensive analysis of lung macrophages and dendritic cells in two murine models of allergic airway inflammation reveals model- and subset-specific accumulation and phenotypic alterations [J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1374670.
- [18] Byrne A J, Mathie S A, Gregory L G, et al. Pulmonary macrophages: key players in the innate defence of the airways [J]. *Thorax*, 2015, 70(12): 1189-1196.
- [19] Shi T, Denney L, An H Z, et al. Alveolar and lung interstitial macrophages: definitions, functions, and roles in lung fibrosis [J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2021, 110(1): 107-114.
- [20] Evren E, Ringqvist E, Willinger T. Origin and ontogeny of lung macrophages: from mice to humans [J]. *Immunology*, 2020, 160(2): 126-138.
- [21] Gu Y R, Lawrence T, Mohamed R, et al. The emerging roles of interstitial macrophages in pulmonary fibrosis: a perspective from scRNA-seq analyses [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 923235.
- [22] Guillelliams M, de Kleer I, Henri 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]. *Journal of Experimental Medicine*, 2013, 210(10): 1977-1992.
- [23] Yona S, Kim K W, Wolf Y, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis [J]. *Immunity*, 2013, 38(1): 79-91.
- [24] He W Q, Chen C J, Mullarkey C E, et al. Alveolar macrophages are critical for broadly-reactive antibody-mediated protection against influenza A virus in mice [J]. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 846.
- [25] Rubins J B. Alveolar macrophages: wielding the double-edged sword of inflammation [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(2): 103-104.
- [26] Hou F, Wang H, Zheng K, et al. Distinct transcriptional and functional differences of lung resident and monocyte-derived alveolar macrophages during the recovery period of acute lung injury [J]. *Immune Network*, 2023, 23(3): e24.
- [27] Huang X M, Cao M S, Xiao Y L. Alveolar macrophages in pulmonary alveolar proteinosis: origin, function, and therapeutic strategies [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1195988.
- [28] Bendstrup E, Lynn E, O'callaghan M. Recent advances in the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis [J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2025, 19(12): 1247-1261.
- [29] Malainou C, Abdin S M, Lachmann N, et al. Alveolar macrophages in tissue homeostasis, inflammation, and infection: evolving concepts of therapeutic targeting [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2023, 133(19): e170501.
- [30] Lin Z H, Zheng Y X, Zhong Y, et al. Single-cell insights into macrophage subtypes in pulmonary infections [J]. *Advanced Science*, 2026, 13(3): e10758.
- [31] Guan F, Wang R X, Yi Z J, et al. Tissue macrophages: origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10(1): 93.
- [32] Mass E, Nimmerjahn F, Kierdorf K, et al. Tissue-specific macrophages: how they develop and choreograph tissue biology [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2023, 23(9): 563-579.
- [33] Tan S Y, Krasnow M A. Developmental origin of lung macrophage diversity [J]. *Development*, 2016, 143(8): 1318-1327.
- [34] Parajuli N, Yao Y, Khalasawi N, et al. MicroRNAs regulate alveolar macrophage homeostasis and its function in lung fibrosis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1598306.
- [35] Rauschmeier R, Gustafsson C, Reinhardt A, et al. Bhlhe40 and Bhlhe41 transcription factors regulate alveolar macrophage self-renewal and identity [J]. *The EMBO Journal*, 2019, 38(19): e101233.
- [36] Guillelliams M, Svedberg F R. Does tissue imprinting restrict macrophage plasticity [J]? *Nature Immunology*, 2021, 22(2): 118-127.
- [37] Hashimoto D, Chow A, Noizat C, et al. Tissue-resident macrophages self-maintain locally throughout adult life with minimal contribution from circulating monocytes [J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 792-804.
- [38] Lai S M, Sheng J P, Gupta P, et al. Organ-specific fate, recruitment, and refilling dynamics of tissue-resident macrophages during blood-stage malaria [J]. *Cell Reports*, 2018, 25(11): 3099-3109.e3093.
- [39] Kulikaukaite J, Wack A. Teaching old dogs new tricks? The plasticity of lung alveolar macrophage subsets [J]. *Trends in Immunology*, 2020, 41(10): 864-877.
- [40] Sabatel C, Radermecker C, Fievez L, et al. Exposure to bacterial CpG DNA protects from airway allergic inflammation by expanding regulatory lung interstitial macrophages [J]. *Immunity*, 2017, 46(3): 457-473.
- [41] Sennello J A, Misharin A V, Flozak A S, et al. Lrp5/beta-catenin signaling controls lung macrophage differentiation and inhibits resolution of fibrosis [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2017, 56(2): 191-201.
- [42] Wang S L, Li J, Wu C X, et al. Single-cell RNA sequencing reveals monocyte-derived interstitial macrophages with a profibrotic phenotype in bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(21): 11669.
- [43] Bailey J I, Puritz C H, Senkow K J, et al. Profibrotic monocyte-derived alveolar macrophages are expanded in patients with persistent respiratory symptoms and radiographic abnormalities after COVID-19 [J]. *Nature Immunology*, 2024, 25(11): 2097-2109.
- [44] Mccubbrey A L, Barthel L, Mohning M P, et al. Deletion of c-FLIP from CD11b^{hi} macrophages prevents development of bleomycin-induced lung fibrosis [J]. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2018, 58(1): 66-78.
- [45] Misharin A V, Morales-Nebreda L, Reyfman P A, et al. Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span [J]. *Journal of Experimental Medicine*, 2017, 214(8): 2387-2404.
- [46] Aran D, Looney A P, Liu L Q, et al. Reference-based analysis of lung single-cell sequencing reveals a transitional profibrotic macrophage [J]. *Nature Immunology*, 2019, 20(2): 163-172.
- [47] Lü J Y, Gao H X, Ma J, et al. Dynamic atlas of immune cells reveals multiple functional features of macrophages associated with progression of pulmonary fibrosis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1230266.
- [48] Andrea M, Susanna B, Francesca N, et al. The emerging role of type 2 inflammation in asthma [J]. *Expert Review of Clinical Immunology*, 2021, 17(1): 63-71.

- [49] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *The Lancet*, 2024, 403(10440): 2133-2161.
- [50] Dewhurst J A, Lea S, Hardaker E, et al. Characterisation of lung macrophage subpopulations in COPD patients and controls [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 7143.
- [51] Shibata S, Miyake K, Tateishi T, et al. Basophils trigger emphysema development in a murine model of COPD through IL-4-mediated generation of MMP-12-producing macrophages [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018, 115(51): 13057-13062.
- [52] Ueno M, Maeno T, Nishimura S, et al. Alendronate inhalation ameliorates elastase-induced pulmonary emphysema in mice by induction of apoptosis of alveolar macrophages [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 6332.
- [53] Dalla E, Papanicolaou M, Park M D, et al. Lung-resident alveolar macrophages regulate the timing of breast cancer metastasis [J]. *Cell*, 2024, 187(23): 6631-6648, e6620.
- [54] Kuhlmann-Hogan A, Cordes T, Xu Z Y, et al. EGFR-driven lung adenocarcinomas co-opt alveolar macrophage metabolism and function to support EGFR signaling and growth [J]. *Cancer Discovery*, 2024, 14(3): 524-545.
- [55] Jiang D C, Xiao R L, Bai J L, et al. FOLR2⁺ macrophages in cancer: allies or enemies [J]. *Cell Communication and Signaling*, 2025, 23(1): 261.
- [56] Bischoff P, Trinks A, Obermayer B, et al. Single-cell RNA sequencing reveals distinct tumor microenvironmental patterns in lung adenocarcinoma [J]. *Oncogene*, 2021, 40(50): 6748-6758.
- [57] Chang C Y, Armstrong D, Corry D B, et al. Alveolar macrophages in lung cancer: opportunities challenges [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1268939.
- [58] Hou F, Shi N, Yuan H R, et al. Targeting alveolar macrophages: a promising intervention for pulmonary infection and acute lung injury [J]. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 2025, 30(1): 69.
- [59] Cai Y J, Shang L R, Zhou F Y, et al. Macrophage pyroptosis and its crucial role in ALI/ARDS [J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1530849.
- [60] Wang J, Li J R, Lou A N, et al. Sacubitril/valsartan alleviates sepsis-induced acute lung injury via inhibiting GSDMD-dependent macrophage pyroptosis in mice [J]. *The FEBS Journal*, 2023, 290(8): 2180-2198.
- [61] Joshi N, Watanabe S, Verma R, et al. A spatially restricted fibrotic niche in pulmonary fibrosis is sustained by M-CSF/M-CSFR signalling in monocyte-derived alveolar macrophages [J]. *European Respiratory Journal*, 2020, 55(1): 1900646.
- [62] Singh A, Chakraborty S, Wong S W, et al. Nanoparticle targeting of *de novo* profibrotic macrophages mitigates lung fibrosis [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, 119(15): e2121098119.
- [63] Mia M M, Ghani S, Cibi D M, et al. YAP/TAZ are crucial regulators of macrophage-mediated pulmonary inflammation and fibrosis after bleomycin-induced injury [J]. *European Respiratory Journal*, 2025, 65(6): 2301544.
- [64] Herold S, Mayer K, Lohmeyer J. Acute lung injury: how macrophages orchestrate resolution of inflammation and tissue repair [J]. *Frontiers in Immunology*, 2011, 2: 65.
- [65] Liu H Y, He Y, Lu C, et al. Efficacy of pulmonary transplantation of engineered macrophages secreting IL-4 on acute lung injury in C57BL/6J mice [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(9): 664.
- [66] 卢羿同, 王亮, 马鹏飞, 等. 巨噬细胞回输治疗炎症相关疾病的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(7): 879-882, 887.
Lu Y T, Wang L, Ma P F, et al. Study on macrophage-based cytototherapy in disease [J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2021, 37(7): 879-882, 887.