

综 述

巨噬细胞极化分型与创伤修复的研究进展

张少波,温春虹,何 杰综述,张鸣青审校

【摘要】 创伤修复是体内一个复杂的病理生理过程,巨噬细胞在其中发挥着重要作用,了解巨噬细胞在创伤修复中的作用是开展创伤修复愈合相关基础与临床应用研究的基础与关键。文章主要对巨噬细胞的极化分型在创伤修复中对细胞外基质形成的影响及在血管组织新生与重塑中的作用等方面的研究进行综述。

【关键词】 巨噬细胞;创伤;组织修复

【中图分类号】 R364.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-271X(2018)04-0390-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.04.014

0 引 言

创伤修复是一个复杂的过程,首先是血小板驱动止血,导致富含纤维蛋白/纤连蛋白的临时细胞外基质的沉积,以及伤口边缘上皮的活化以覆盖封闭裸露的组织。伤口上皮以及白细胞,附近的内皮细胞、成纤维细胞和周细胞,会作为早期应答前哨,释放多种趋化因子和细胞因子,这些趋化因子和细胞因子会驱使嗜中性粒细胞和巨噬细胞清除病原体,白细胞和上皮细胞衍生因子把成纤维细胞激活分化为肌成纤维细胞和临时细胞外基质。随后,巨噬细胞表型转换和募集的特异性免疫细胞,如 T 细胞,一起起作用,抑制在炎症早期的许多活化反应和清除多余的瘢痕细胞外基质(extracellular matrix, ECM)^[1]。创伤修复过程中,巨噬细胞的吞噬作用、细胞因子和生长因子的分泌以及基质重塑等方面发挥着重要的作用。了解巨噬细胞在创伤修复中的作用是开展创伤修复愈合相关基础与临床应用研究的基础与关键。既往对创伤修复的认识主要来自于病理学和组织学,近些年来我们对其分子生

物学和细胞生物学的认识也不断深化,对巨噬细胞在创伤修复作用的认识也不断丰富。本文将巨噬细胞的极化分型在创伤修复中对细胞外基质形成的影响及在血管组织新生与重塑中的作用等方面的研究作一综述。

1 巨噬细胞的极化与其分泌的细胞因子

巨噬细胞是高度塑性的细胞。在环境和分子介质的基础上,这些细胞可分化为促炎的 I 型巨噬细胞(M1)或抗炎的 II 型巨噬细胞(M2)表型,并转分化成其他细胞类型。在组织修复早期阶段,活化的 M1 巨噬细胞分泌活性氧和炎症细胞因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β), IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),产生高水平的诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。这些细胞负责杀伤微生物,清除碎片以及促进炎症和 Th1 反应。而在修复过程后期, M2 巨噬细胞被免疫调节和抗炎因子(如 IL-4, IL-10)刺激。活化的 M2 巨噬细胞表达 IL-10、Fizz1、高水平的清道夫和甘露糖受体,并产生精氨酸酶代替 iNOS,随后产生鸟氨酸和多胺,可降低炎症反应,利于细胞增殖和组织修复^[2-3]。

1.1 M1 型巨噬细胞与其分泌的细胞因子 M1 型细胞可分泌包括 IL-6、TNF- α 、iNOS 等多种细胞因子。IL-6 可促进单核细胞向巨噬细胞分化,并抑制单核细胞向树突状细胞合成, IL-6 信号传导是选择

基金项目:吴阶平医学基金会(320.6750.15231)

作者单位:363000 漳州,解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)消化内镜中心(张少波、温春虹、何 杰、张鸣青)

通信作者:张鸣青, E-mail:zmqing8084@sina.com

性巨噬细胞激活的重要决定因素,并赋予 IL-6 意想不到的稳态作用以限制炎症从而促进炎症反应的发生^[4-6]。TNF- α 作为最重要的促炎细胞因子^[7],可参与血管扩张和水肿形成,参与白细胞通过黏附分子的表达与上皮细胞黏附的过程,参与调节凝血,还能造成炎症部位的氧化应激,从而间接引起炎症^[8]。炎性因子能激活 iNOS 产生一氧化氮,而一氧化氮在刺激血管生成、参与机体防御等方面具有重要作用^[9-10]。

1.2 M2 型巨噬细胞与其分泌的细胞因子 M2 型细胞可分泌包括 IL-10、TGF- β 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等多种细胞因子。IL-10 是一种多效细胞因子,能够通过抑制抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)功能来抑制 T 细胞活化、抑制树突状细胞和巨噬细胞中的 TLR 信号传导、抑制单核细胞和巨噬细胞中的 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)信号传导、刺激 E3 连接酶 March-1 在单核细胞/巨噬细胞中的表达等多种机制抑制免疫应答,其在特定激活阶段在不同的 APC 亚组中起不同的作用,从而限制炎症反应^[11]。TGF- β 可以驱动促炎症或抗炎反应,这取决于呈递给细胞的 TGF- β 的量和存在于细胞内和局部细胞外的因子与 TGF- β 接触的时间^[12]。VEGF 通过减少活化的 NF- κ B,降低 IRF-1 表达,抑制 STAT1 激活和活化 STAT3,有效地阻断 ISRE 和 NF- κ B 驱动促进剂的转录激活来抑制 TNF- α 诱导的趋化因子的表达,从而抑制 NF- κ B 通路以限制炎症信号^[13]。

2 巨噬细胞分型与新生血管的形成

血管形成过程包括纤维细胞的增殖迁移,细胞外基质成分的积聚和纤维组织的重建。M1 巨噬细胞出现在伤口愈合的早期阶段(1~3 d),后被 M2 巨噬细胞(4~7 d)替代,而 M2a 和 M2c 巨噬细胞在这个过程中的表达没有明显区别。M1 型巨噬细胞分泌的因子,包括 VEGF,启动了血管生成的过程。M1 分泌的 TNF- α , IL1- β 和 VEGF 可通过诱导内皮细胞表型促进血管发芽, TNF 能刺激纤维母细胞的

增殖,其可结合 TNFR2,诱导内皮细胞在炎症的早期阶段促血管生成功能, IL1- β 可调动 VEGF 依赖性内皮细胞中 CD34⁺/B220⁺ CD3⁺ Flk1⁺ 的表达及上调内皮细胞中 VEGF, VEGFR-2 和黏附分子的表达来间接促进新生血管的形成, VEGF 可为纤维母细胞和血管内皮细胞长入提供临时基质,可通过上调内皮细胞生长与存活而在初级血管网络形成中起关键作用^[14-16]。M2a 巨噬细胞分泌的因子,尤其是 PDGF-BB,参与了血管生成接下去的阶段,通过尚未识别的分泌因子促进血管融合,产生金属蛋白酶组织抑制剂 3(tissue inhibitors of metalloproteinases 3, TIMP3)来调节 M1 巨噬细胞的作用,分泌 PDGF-BB 募集周细胞这 3 个方面来促进新生血管的形成。M2c 巨噬细胞则通过高表达量的基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein 9, MMP9)参与血管的重塑^[17-19]。

3 巨噬细胞分型与成纤维细胞增殖和胶原生成

巨噬细胞和成纤维细胞是组织修复和纤维化的 2 大主要参与者。纤维化是一种瘢痕形成过程,其特征是由于成纤维细胞和肌成纤维细胞的积累,增殖和活化,胶原和非胶原 ECM 的过度沉积。

3.1 巨噬细胞分泌 MMP 与组织修复 巨噬细胞是参与组织重塑和纤维化不可或缺的效应细胞,既是几种类型 MMP(MMP-1, -7, -8, -9 和 -12)的主要来源又是 TIMPs 的主要来源^[20]。MMP 和 TIMP 的适当平衡是 ECM 正常沉积和降解的关键。由巨噬细胞释放的 MMP 不仅通过 ECM 和非基质底物的蛋白水解来介导信号传导,还扩大了炎症反应并影响组织重塑的进展。Ploeger 等^[21]发现不同的 MMP 在受到来自 M1 巨噬细胞的旁分泌因子的成纤维细胞中高度上调。由 M1 刺激后分泌的 MMPs 通过吸引更多的促炎细胞以及成纤维细胞的促炎状态可能延长伤口愈合中的炎症状态。

3.2 巨噬细胞分泌 TGF- β 与组织修复 除 MMPs 外,巨噬细胞也可产生 TGF- β 。TGF- β 诱导 ECM 基因的表达,并抑制能够降解 ECM 的 MMPs 基因的活性^[22-23]。TGF- β 不仅能诱导促纤维化基因的表达,

TGF- β 还可通过丝裂原活化蛋白激酶,促进胶原蛋白合成^[24]。此外,有研究已经表明 TGF- β 对成纤维细胞分化成肌成纤维细胞的直接影响^[25]。

4 巨噬细胞与基质重塑

在伤口修复中,认为 M2 巨噬细胞负责逆转炎症反应,从而启动愈合过程。Ploeger 等^[21]发现具有炎症表型的成纤维细胞(由 M1 巨噬细胞的分泌因子刺激引发)可以逆转为具有 M2 巨噬细胞或非 CM 分泌因子的抗炎表型。在这些成纤维细胞中,先前上调的促炎细胞因子,趋化因子和 MMP 在来自 M2 巨噬细胞信号刺激后表达下调。因此,虽然 M2 巨噬细胞的旁分泌因子对未刺激的成纤维细胞的影响相对较小,但它们可以对具有炎症表型的成纤维细胞起作用。

5 结 语

巨噬细胞的极化分型后在创伤愈合的各个过程起着重要的作用,其分泌的各类因子既能促进血管新生、白细胞聚集、上皮细胞黏附等进程,从而促进炎症反应又能促进成纤维细胞和胶原形成加快组织修复,还能促进基质重塑,避免修复过度。M1 型和 M2 型巨噬细胞在不同的时期在促炎与抗炎方面通过分泌各种细胞因子及相互影响发挥作用。

交替活化的巨噬细胞分泌抗炎介质,促进组织修复。目前极化靶向治疗仍处于初级阶段,我们已经知道,微环境可以影响巨噬细胞的起源及分化,故探索揭示巨噬细胞极化转化的机制,通过靶向信号通路和局部微环境中的分子变化将巨噬细胞转化为适当的表型来调节炎症反应的起始、发展和结束,找出炎症性疾病治疗的方向与措施将是未来科学研究的一个热点。目前阻碍这些研究的困难主要有下面几个问题,首先,炎症性疾病期间区分巨噬细胞表型的细胞标志物尚不明确,仍需要进一步的研究证实;其次,在科研工作中不易获得人体新鲜的巨噬细胞,目前的研究多为细胞系研究;最后,小鼠与人体在炎症反应期间巨噬细胞表达也存在着显著的差异。如何解决这些困难,通过巨噬细胞表型变化,更好地在促炎与抗炎之间取得平衡,对

促进创伤愈合及防止过度炎症反应有着重要的意义,也将是今后科学研究的热点,这个问题也因与临床一些疾病息息相关具有重大的前景与研究意义。

[参考文献]

- [1] Lichtnekert J, Kawakami T, Parks WC, *et al.* Changes in macrophage phenotype as the immune response evolves[J]. *Curr opin pharmacol*, 2013, 13(4): 555-564.
- [2] Das A, Sinha M, Datta S, *et al.* Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(10): 2596-2606.
- [3] Sicari BM, Dziki JL, Siu BF, *et al.* The promotion of a constructive macrophage phenotype by solubilized extracellular matrix[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8605-8612.
- [4] Chomarat P, Banchereau J, Davoust J, *et al.* IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2000, 1(6): 510-514.
- [5] Bleier JI, Pillarisetty VG, Shah AB, *et al.* Increased and long-term generation of dendritic cells with reduced function from IL-6-deficient bone marrow [J]. *J Immunol*, 2004, 172(12): 7408-7416.
- [6] Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, *et al.* Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(5): 423-430.
- [7] 吴 勇, 叶 芬, 葛轶睿, 等. SN50 对缺血再灌注损伤中 TNF- α 影响的实验研究[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(5): 453-455.
- [8] Zelová H, Hošek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances[J]. *Inflammation Res*, 2013, 62(7): 641-651.
- [9] Goodrum LA, Saade GR, Belfort MA, *et al.* Arginine flux and nitric oxide production during human pregnancy and postpartum [J]. *J Soc Gynecol Investig*, 2003, 10(7): 400-405.
- [10] 毛路一. ApoE 和 iNOS 敲除小鼠孪前期动物模型的建立和胎盘功能异常的研究[D]. 2011, 复旦大学.
- [11] Zigmund E, Bernshtein B, Friedlander G, *et al.* Macrophage-restricted interleukin-10 receptor deficiency, but not IL-10 deficiency, causes severe spontaneous colitis[J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 720-733.
- [12] Travis MA, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 51-82.
- [13] Huang H, Langenkamp E, Georganaki M, *et al.* VEGF

- suppresses T-lymphocyte infiltration in the tumor microenvironment through inhibition of NF- κ B-induced endothelial activation[J]. *Faseb J*, 2014, 29(1): 227-238.
- [14] Pober JS, Sessa WC. Inflammation and the blood microvascular system [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a016345.
- [15] Amano K, Okigaki M, Adachi Y, *et al.* Mechanism for IL-1 β mediated neovascularization unmasked by IL-1 β knock-out mice [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2004, 36(4): 469-480.
- [16] Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, *et al.* Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene [J]. *Nature*, 1996, 380(6573): 439.
- [17] Spiller KL, Anfang RR, Spiller KJ, *et al.* The role of macrophage phenotype in vascularization of tissue engineering scaffolds[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(15): 4477-4488.
- [18] Sainson RCA, Johnston DA, Chu HC, *et al.* TNF primes endothelial cells for angiogenic sprouting by inducing a tip cell phenotype[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4997-5007.
- [19] Stratman AN, Schwindt AE, Malotte KM, *et al.* Endothelial-derived PDGF-BB and HB-EGF coordinately regulate pericyte recruitment during vasculogenic tube assembly and stabilization [J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4720-4730.
- [20] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-737.
- [21] Ploeger DTA, Hosper NA, Schipper M, *et al.* Cell plasticity in wound healing: paracrine factors of M1/M2 polarized macrophages influence the phenotypical state of dermal fibroblasts [J]. *Arch Pharm Res*, 2013, 11(1): 29.
- [22] Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Independent regulation of collagenase, 72-kDa progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor-beta[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(3): 1860-1869.
- [23] Varga J, Jimenez SA. Stimulation of normal human fibroblast collagen production and processing by transforming growth factor- β [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986, 138(2): 974-980.
- [24] Ruiz-Ortega M, Rodríguez-Vita J, Sanchez-Lopez E, *et al.* TGF- β signaling in vascular fibrosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 74(2): 196-206.
- [25] Brønnum H, Eskildsen T, Andersen DC, *et al.* IL-1 β suppresses TGF- β mediated myofibroblast differentiation in cardiac fibroblasts[J]. *Growth Factors*, 2013, 31(3): 81-89.

(收稿日期:2017-11-07; 修回日期:2017-12-07)

(责任编辑:刘玉巧)