

# 组织驻留巨噬细胞在急性胰腺炎中的作用及靶向干预研究进展

房智超, 李佳敏, 王树楷综述, 宋 亮审校

**【摘要】** 急性胰腺炎(AP)是一种发病急且致死率较高的急腹症,表现为多种因素诱发的胰腺损伤以及炎症细胞过度活化,严重时可能导致全身炎症反应综合征和多器官功能障碍。作为先天免疫细胞,巨噬细胞是AP的核心因素,也是病程中细胞因子和趋化因子的主要产生部位。AP的严重程度与巨噬细胞参与的炎症级联反应密切相关,针对巨噬细胞的靶向干预可能成为阻断炎症过程、促进组织修复的关键。文章就AP中各驻留巨噬细胞的作用机制以及靶向干预后其表型功能变化进行综述。

**【关键词】** 巨噬细胞;急性胰腺炎;免疫调节;炎症因子

**【中图分类号】** R657.5+1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2023)03-0301-06

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.03.016

## Advances in the role of tissue-resident macrophages in acute pancreatitis and targeted intervention

FANG Zhichao<sup>1</sup>, LI Jiamin<sup>2</sup>, WANG Shukai<sup>1</sup> reviewing, SONG Liang<sup>3</sup> checking

(1. Second Clinical Medical College, 2. The Basic Medical College, 3. The Medical Experiment Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China)

**【Abstract】** Acute pancreatitis is an acute abdominal disease with sudden onset and high mortality. Multiple factors lead to pancreatic damage, and excessive activation of inflammatory cells, which triggers systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction in severe cases. As innate immune cells, macrophages have been found to be core players in AP and the major producers of pro-inflammatory cytokines and chemokines during AP. The severity of AP is closely related to the inflammatory cascade in which macrophages participate. Targeted intervention through macrophages may become indispensable to block the inflammatory process and promote tissue repair in AP. Therefore, this review summarizes the mechanism of action of resident macrophages during AP and their phenotypic functional changes after targeted intervention, providing new ideas and methods for dissecting the pathogenesis and prevention of AP.

**【Key words】** macrophages; acute pancreatitis; immunomodulation; inflammatory factor

## 0 引 言

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)是常见的需住院治疗的消化内科急腹症<sup>[1-2]</sup>。大多数患者病情

轻微,无需特殊治疗即可康复,但仍有20%的患者进展至重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP),并可能诱发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)和多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)<sup>[3]</sup>。SIRS和MODS的范围和持续时间在很大程度上决定了AP的严重程度,与疾病的死亡率呈正相关<sup>[4]</sup>。AP最初的触发因素是胰腺组织内胰蛋白酶原过度活化,引起腺泡细胞损伤和胰腺组织坏死,炎症细胞及炎症因子过度激活且相互作用,

**基金项目:** 陕西省科技厅重点研发计划项目(2019SF-294);陕西省“特支计划”区域发展人才项目(2017);陕西中医药大学胰、肝疾病的分子机制及中西医防治创新团队项目(2019-YL14)

**作者单位:** 712046 咸阳,陕西中医药大学第二临床医学院(房智超、王树楷),基础医学院(李佳敏),医学科研实验中心(宋 亮)

**通信作者:** 宋 亮, E-mail: hasong8078@sntcm.edu.cn

随后引发级联反应导致炎症风暴及 SIRS<sup>[5]</sup>。大量研究证实,巨噬细胞在 AP 早期的炎症反应和晚期的组织修复中起重要作用,是介导病理进程的关键炎症细胞<sup>[6]</sup>。除血液循环中的单核巨噬细胞以外,胰腺、腹膜、肺和肝等组织处的驻留巨噬细胞也在 SAP 的不同阶段被激活<sup>[7-9]</sup>,然而,不同来源的驻留巨噬细胞在 AP 中的具体机制尚不清楚。本文重点关注不同来源的巨噬细胞在 AP 中的病理生理进展,并讨论相关的炎症过程,以期探索 AP 的发病机制及治疗策略提供新思路。

## 1 巨噬细胞的起源和分化及其表型

巨噬细胞及其释放的细胞因子已被证实能够促进炎症的启动、发展和消退,是机体内一种全面的防御机制<sup>[10]</sup>。早期观点认为所有的组织驻留巨噬细胞都来源于血液中所存在的单核细胞,现已证明组织驻留巨噬细胞是在胚胎发育期间建立的,并且独立稳定存在于特定组织内<sup>[11]</sup>。在围产期过后,造血干细胞进一步分化为单核细胞/巨噬细胞,通过血液循环游走至全身并不断更新组织驻留巨噬细胞<sup>[12]</sup>。

巨噬细胞表现出显著的可塑性,即在生理状态下会根据微环境的改变而发挥不同功能。接受不同的微环境刺激后,巨噬细胞可依赖多样的激活途径而表现出高度的表型异质性,此过程被称为极化<sup>[13]</sup>。通常,巨噬细胞在功能性上被简单地分为两个表型:经典激活(M1)型和选择性激活(M2)型<sup>[14]</sup>。炎症反应初始阶段,在干扰素- $\gamma$ 、脂多糖、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子或其他 Toll 样受体配体的刺激下,巨噬细胞极化为 M1 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞能够产生大量特异性趋化因子,如诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、单核细胞趋化蛋白(MCP)1、MCP2、趋化因子(C-X-C 基序)配体(CXCL)2、CXCL4 和 CXCL9 等,以及促炎细胞因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、白细胞介素(IL)-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23、环氧酶(COX)-2 等。这些因子通过介导 Th1 型细胞免疫反应,使宿主获得清除多种病原菌、寄生虫和病毒的能力<sup>[15-16]</sup>。在炎症的晚期,巨噬细胞完成从促炎 M1 表型到抗炎 M2 表型的转变。M2 型巨噬细胞表面高表达精氨酸酶-1、甘露糖受体(CD206)、IL-10、胸腺活化调节趋化因子等,

参与抗寄生虫功能、组织修复及重建、肿瘤血管生成和免疫调节<sup>[17]</sup>。总之,M1 型巨噬细胞浸润至损伤部位后,通过分泌促炎因子以激活各种炎症信号通路,M2 型巨噬细胞则能够抑制免疫应答并调节适应性免疫炎症反应<sup>[18]</sup>。

## 2 各组织驻留巨噬细胞与 AP

**2.1 胰腺巨噬细胞** 正常胰腺组织中含有的腺泡细胞和导管细胞分别负责消化酶原的产生和运输。当 AP 发生时,胰蛋白酶原异常活化,刺激胰腺驻留巨噬细胞释放 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子,随后将中性粒细胞和更多的单核细胞募集到胰腺组织周围,并激活核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)炎症信号通路<sup>[19]</sup>。这些募集的单核细胞/巨噬细胞和胰腺驻留巨噬细胞分泌大量的炎症因子,诱发炎症级联反应,最终导致大量腺泡细胞损伤及凋亡<sup>[20-21]</sup>。在中重度 AP 中,腺泡细胞碎片和炎症因子等损伤相关分子模式可诱导巨噬细胞分化为 M1 表型发挥促炎作用<sup>[22]</sup>。研究发现,胰蛋白酶原的激活不仅仅是在腺泡细胞内,胰腺驻留巨噬细胞也会摄取其中含有蛋白酶原的囊泡并将其激活释放。在抑制胰腺驻留巨噬细胞内胰蛋白酶原活化后,促炎细胞因子的分泌也随之减少<sup>[23]</sup>,这表明胰蛋白酶原在胰腺驻留巨噬细胞内的活化可能是加重局部炎症和 SIRS 的重要因素。在诱导 AP 的动物模型中观察到,胰腺驻留巨噬细胞 M1 样极化增加,导致促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的水平和表达升高,而分泌抗炎细胞因子 IL-10 的 M2 巨噬细胞极化减弱<sup>[24]</sup>。胰腺驻留巨噬细胞还会释放促炎因子 TNF- $\alpha$  和其他炎症因子,刺激腺泡细胞中的 NF- $\kappa$ B 通路活化,诱导腺泡细胞转分化为导管样前体细胞类型,称为腺泡-导管化生,这与胰腺导管腺癌密切相关<sup>[25]</sup>。而在 AP 后期,驻留以及招募而来的巨噬细胞大多极化为 M2 型参与胰腺组织修复以及腺泡细胞再生<sup>[26]</sup>。在 AP 伴糖尿病的研究中发现,胰腺 M2 型巨噬细胞可能减少小鼠胰岛 B 细胞的凋亡,并在后期促进胰岛再生<sup>[27-28]</sup>。迄今为止,大多数研究证实 AP 时胰腺巨噬细胞主要极化为 M1 型发挥促炎作用,但缺乏对细胞细节及其动态的细节描述,尚需进一步研究。

**2.2 腹腔巨噬细胞** 从 20 世纪 60 年代开始,人们就注意到了胰腺炎相关性腹水的重要性<sup>[29]</sup>。在正常生理情况下,腹腔巨噬细胞在腹水所有免疫细胞

中的占比可达到 50%, 其功能众多, 如参与消化系统稳态维持、腹膜炎症、肿瘤转移等<sup>[30-31]</sup>。AP 早期, 腹腔巨噬细胞大量活化为 M1 型, 分泌促炎细胞因子如 TNF、IL-1、IL-6 和 iNOS 等<sup>[32]</sup>。腹水中的巨噬细胞会被氧化游离脂肪酸活化并干扰 AP 的内源性调节机制, 从而引起更严重的腹膜炎和 SIRS<sup>[33]</sup>。大鼠腹腔巨噬细胞所释放的炎症因子可以经静脉或肠系膜淋巴结进入血液循环, 从而增加全身炎症反应<sup>[34]</sup>。如果在诱导 AP 之前通过腹腔灌洗去除腹腔巨噬细胞, 促炎细胞因子的数量及细胞毒性则会显著降低<sup>[35]</sup>。然而, 另有研究发现, 一部分腹腔巨噬细胞转化为 M2 型后, 能高效清除受损腺泡细胞, 并在吞噬凋亡细胞的过程中释放 IL-10 等抗炎因子从而减轻炎症<sup>[18]</sup>。由此可见, 腹腔巨噬细胞在 AP 发展过程中呈双向调节的效应, 但主要功能是加速促炎介质进入血液循环, 参与诱发 SIRS 和 MODS。

**2.3 肝脏巨噬细胞** 肝脏巨噬细胞是人体内最丰富的单核吞噬细胞, 又被称为枯否细胞, 约占体内巨噬细胞总量的 80%~90%<sup>[36]</sup>。枯否细胞分泌的细胞因子占全身细胞因子总量的 50% 以上, 被认为是体循环中炎症细胞因子的主要来源<sup>[37]</sup>。肝血窦中的血流缓慢, 这为枯否细胞与内源性或外源性细胞因子相互作用创造了便利条件。AP 发生时, 病变胰腺组织所释放的细胞因子可激活枯否细胞并诱导可溶性炎症介质的产生, 如 IL-1、IL-12、干扰素调节因子 5、一氧化氮和 TNF- $\alpha$ <sup>[38]</sup>。从解剖学上看, 受损胰腺释放入血液中的所有胰酶和炎症介质在进入体循环之前都会通过肝脏<sup>[39]</sup>。因此, 肝脏枯否细胞活化可能是 AP 并发肝损伤的重要机制。此外, 在诱导 AP 之前进行门腔静脉分流术, 通过降低肝脏血流而减少单核巨噬细胞对枯否细胞的补充, 发现肝损伤减轻的同时, 肺部的炎症程度也会明显减弱<sup>[40]</sup>。胰腺分泌的外泌体也通过枯否细胞的活化加剧了 AP 伴发的肺损伤<sup>[41]</sup>。这些研究表明枯否细胞在 AP 并发 SIRS 的过程中起到了重要作用。总的来说, AP 时胰腺异常释放的酶原、细胞因子、趋化因子和其他炎症物质在被释放到体循环之前, 可以通过门静脉系统进入肝脏。肝脏枯否细胞被血液中的这些物质强烈激活, 释放更多的促炎因子, 从而参与 SIRS 和 MODS。

**2.4 肺巨噬细胞** 急性肺损伤是 AP 的严重并发

症, 与其高死亡率相关<sup>[42]</sup>。根据分布位置的差异, 肺巨噬细胞主要包括肺血管内巨噬细胞、肺泡巨噬细胞和肺间质巨噬细胞。人类肺巨噬细胞表达高水平 HLA-DR、CD11b 和 CD206 以及 CD169, 在 AP 相关肺损伤中起到多样的调节作用<sup>[43-44]</sup>。值得注意的是, 三种肺巨噬细胞在急性肺损伤中发挥不同的作用。在血液循环中各种消化酶、脂质衍生物、细胞因子和炎症介质的刺激下, 肺血管内巨噬细胞呈现促炎 M1 型活化并分泌大量炎症细胞因子、募集更多免疫细胞、加重肺炎症反应。肺血管内巨噬细胞的减少可以降低促炎因子的水平和炎症细胞的浸润, 最终改善肺组织学损伤<sup>[45]</sup>。活化的肺泡巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$  和 CXCL2, 导致中性粒细胞募集到肺部引起肺部炎症级联反应<sup>[46]</sup>。研究证实 NF- $\kappa$ B 通路活化与 AP 并发的急性肺损伤密切相关, 并且抑制肺泡巨噬细胞释放炎症介质也可抑制 NF- $\kappa$ B 通路活化而逆转 SAP 的肺损伤<sup>[47]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 通过与 NF- $\kappa$ B 相互作用阻断了促炎因子的合成, 并诱导 IL-10 等抗炎因子的表达<sup>[48]</sup>。肺泡巨噬细胞中 PPAR $\gamma$  的缺失会增加促炎细胞因子释放, 从而加重 AP, 这表明巨噬细胞炎症反应的减轻和 M2 表型的极化受到 PPAR $\gamma$  活化程度的影响<sup>[49]</sup>。与两者相反的是, 肺间质巨噬细胞则呈现 M2 型, 可检测到 PPAR $\gamma$  与 IL-10 的表达增加, 参与抑制肺部的炎症反应<sup>[50]</sup>。由于肺泡巨噬细胞是肺中数量最多的巨噬细胞, 因此, 肺巨噬细胞在 AP 时主要被活化为 M1 表型, 分泌大量促炎物质并加重肺部炎症。

### 3 靶向干预巨噬细胞治疗 AP

基于巨噬细胞在 AP 发生时募集、增殖和极化的特征, 众多研究聚焦于针对巨噬细胞采取不同的药物干预, 试图寻找 AP 的潜在治疗靶点。

血清 MCP1 及其受体 CCR2 被认为与单核细胞/巨噬细胞的迁移和浸润高度相关<sup>[51]</sup>。研究证实, 使用特异性敲除 MCP1/CCL2 基因的小鼠构建 AP 动物模型后, 胰腺和肺组织血清淀粉酶和脂肪酶含量降低, 炎症巨噬细胞浸润和组织病理学损伤减少<sup>[52]</sup>。预防性使用 Bindarit (MCP1 阻断剂) 可明显减弱血清淀粉酶和胰腺髓过氧化物酶活性, 并降低 MCP1 水平和雨蛙肽诱导的 AP 动物模型的病理组织学损伤<sup>[53-54]</sup>。使用肝素靶向阻断巨噬细胞的



细胞外高迁移率组蛋白-1 分泌可以有效缓解胰腺坏死和炎症状态<sup>[55]</sup>。尽管靶向阻断巨噬细胞浸润的药物治疗对于 AP 有一定的治疗效果,但 SAP 的炎症涉及全身多个器官及多种免疫细胞,形成复杂的网络联系参与调节。因此,单纯针对巨噬细胞的免疫疗法在这种复杂的炎症环境中可能疗效有限。

使用氯膦酸盐脂质体、氯化钆和其他药物耗竭巨噬细胞也是研究 AP 病理机制和潜在治疗靶点的新思路。在建立 AP 动物模型前,通过尾静脉注射氯膦酸盐脂质体清除血管内巨噬细胞,能够减轻大鼠 AP 和胃黏膜损伤<sup>[56]</sup>。用氯化钆阻断 SAP 大鼠枯否细胞的功能,能够降低促炎因子水平并最终缓解肝损伤和急性肺损伤<sup>[57]</sup>。虽然巨噬细胞耗竭剂在动物实验中取得了一定的治疗效果,但这种预防性给药方法可能并不适用于 AP 患者的临床治疗。因为大多数患者在到达医院时已经出现胰腺损伤,所以在 AP 发病前使用药物抑制或消耗巨噬细胞的策略只具有较弱的可行性,探索在 AP 急性期消耗巨噬细胞的治疗手段或许更有前景。

如前所述,巨噬细胞可极化为产生促炎细胞因子的 M1 型以及抗炎细胞因子的 M2 型,因此可利用巨噬细胞的可塑性控制 M1 型和 M2 型巨噬细胞之间的平衡。一是 AP 时减少巨噬细胞向 M1 型极化,如应用药物干预如大黄素和芍药醇可以显著降低巨噬细胞向 M1 型的极化,结果使促炎因子的释放与胰腺损伤大大减轻<sup>[58-59]</sup>。使用干扰素调节因子 5 (IRF5) siRNA 特异性治疗或抑制 Notch 通路活化,可以在体外抑制肺巨噬细胞激活为 M1 表型并促进激活 M2 表型,从而发挥抗炎作用<sup>[60-61]</sup>。二是增加巨噬细胞向 M2 型的极化,例如使用低聚糖乳糖或生长分化因子 11 可导致 M1 巨噬细胞减少, M2 巨噬细胞和 IL-10 抗炎因子增加,局部和全身炎症反应缓解<sup>[62-63]</sup>。另有研究基于纳米技术构建了 CO 结合的血红蛋白囊泡,通过静脉注射诱导巨噬细胞极化为 M2 型,从而减轻 AP 症状与急性肺损伤<sup>[64]</sup>。在外科治疗中,对 SAP 大鼠行腹腔灌洗引流也可促使巨噬细胞极化至 M2 型,从而缓解病情<sup>[65]</sup>。在 AP 期间使用药物或微创手术靶向改变巨噬细胞极化类型是一种较为方便、安全、有效的治疗方式,可控制局部炎症并降低 AP 相关全身性并发症的风险。

## 4 结语与展望

作为先天免疫系统的重要组成部分,巨噬细胞在抗原呈递和各种炎症细胞因子的释放中发挥作用。巨噬细胞主要极化为 M1 型,在促进 AP 炎症反应的持续发展和扩增中起重要作用。然而,仍有众多问题无法阐明。如腹腔巨噬细胞、肝枯否细胞和肺巨噬细胞作为主要的巨噬细胞群,已被证实可在 AP 不同阶段被损伤胰腺释放的促炎因子激活,但对其他器官(如肾脏、心脏、大脑和其他重要器官)中所存在巨噬细胞的功能,知之甚少。巨噬细胞与中性粒细胞、肥大细胞、T 细胞和其他免疫细胞在 AP 中的内在机制和相互作用仍需要进一步研究。此外,巨噬细胞 M1 和 M2 表型对 AP 不同病程的多样调节作用,使靶向巨噬细胞的免疫治疗成为潜在的治疗靶点,但对于 SAP 这样复杂的炎症环境却疗效有限。如果这些问题能够在未来得到解决,可为 AP 防治提供新的策略。

## 【参考文献】

- [1] Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis [J]. *Lancet*, 2015, 386(9988):85-96.
- [2] 李非,曹锋. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021) [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(7):739-746.
- [3] 吴璟奕,费健,毛恩强. 急性胰腺炎流行病学研究进展 [J]. *外科理论与实践*, 2015, 20(3):270-273.
- [4] Cruz AF, Rohban R, Esni F. Macrophages in the pancreas: Villains by circumstances, not necessarily by actions [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2020, 8(4):807-824.
- [5] 郭志国,辛毅. 急性胰腺炎发病机制研究新观点 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(20):2400-2403.
- [6] Das A, Sinha M, Datta S, et al. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(10):2596-606.
- [7] 王万朋,程波,杨舒珺,等. 敲除巨噬细胞移动抑制因子基因可减轻小鼠重症急性胰腺炎相关肺损伤 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(5):551-556.
- [8] Liu W, Du JJ, Li ZH, et al. Liver injury associated with acute pancreatitis: The current status of clinical evaluation and involved mechanisms [J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(34):10418-10429.
- [9] 何阳寰,徐萍,杨志文,等. 急性坏死性胰腺炎大鼠腹腔巨噬细胞胱天蛋白酶募集域蛋白 9/Toll 样受体 4 的作用机制 [J]. *中华胰腺病杂志*, 2019, (3):204-207.
- [10] Cavaillon JM. The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff [J]. *J Leukoc*

- Biol, 2011,90(3):413-424.
- [11] Lavin Y, Winter D, Blecher-Gonen R, *et al.* Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment[J]. Cell, 2014,159(6):1312-1326.
- [12] McWhorter FY, Davis CT, Liu WF. Physical and mechanical regulation of macrophage phenotype and function[J]. Cell Mol Life Sci, 2015,72(7):1303-1316.
- [13] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, *et al.* Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. Immunology, 2018, 154(2):186-195.
- [14] Zhuang Z, Yoshizawa-Smith S, Glowacki A, *et al.* Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models[J]. J Dent Res, 2019,98(2):200-208.
- [15] Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2020, 28(5):555-561.
- [16] Tang DS, Cao F, Yan CS, *et al.* Acinar Cell-Derived extracellular vesicle MiRNA-183-5p aggravates acute pancreatitis by promoting M1 macrophage polarization through downregulation of FoxO1[J]. Front Immunol, 2022,13:869207.
- [17] Vitale I, Manic G, Coussens LM, *et al.* Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment[J]. Cell Metab, 2019,30(1):36-50.
- [18] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, *et al.* The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [J]. Trends Immunol, 2004,25(12):677-686.
- [19] Swain SM, Romac JM, Shahid RA, *et al.* TRPV4 channel opening mediates pressure-induced pancreatitis initiated by Piezo1 activation[J]. J Clin Invest, 2020,130(5):2527-2541.
- [20] Jakkampudi A, Jangala R, Reddy BR, *et al.* NF- $\kappa$ B in acute pancreatitis: Mechanisms and therapeutic potential[J]. Pancreatology, 2016,16(4):477-488.
- [21] Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. Immunity, 2016,44(3):450-462.
- [22] Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019,16(8):479-496.
- [23] Sandler M, Weiss FU, Golchert J, *et al.* Cathepsin B-Mediated activation of trypsinogen in endocytosing macrophages increases severity of pancreatitis in mice[J]. Gastroenterology, 2018,154(3):704-718. e10.
- [24] Xia W, Lu Z, Chen W, *et al.* Excess fatty acids induce pancreatic acinar cell pyroptosis through macrophage M1 polarization[J]. BMC Gastroenterol, 2022,22(1):72.
- [25] Liou GY, Döppler H, Necela B, *et al.* Macrophage-secreted cytokines drive pancreatic acinar-to-ductal metaplasia through NF- $\kappa$ B and MMPs[J]. J Cell Biol, 2013,202(3):563-577.
- [26] Zhang Y, Yan W, Mathew E, *et al.* Epithelial-Myeloid cell crosstalk regulates acinar cell plasticity and pancreatic remodeling in mice[J]. Elife, 2017,6:e27388.
- [27] Tessem JS, Jensen JN, Pelli H, *et al.* Critical roles for macrophages in islet angiogenesis and maintenance during pancreatic degeneration[J]. Diabetes, 2008,57(6):1605-1617.
- [28] Brissova M, Aamodt K, Brahmachary P, *et al.* Islet microenvironment, modulated by vascular endothelial growth factor-A signaling, promotes  $\beta$  cell regeneration[J]. Cell Metab, 2014,19(3):498-511.
- [29] Gjessing J. Peritoneal dialysis in severe acute hemorrhagic pancreatitis[J]. Acta Chir Scand, 1967,133(8):645-647.
- [30] Bain CC, Gibson DA, Steers NJ, *et al.* Rate of replenishment and microenvironment contribute to the sexually dimorphic phenotype and function of peritoneal macrophages[J]. Sci Immunol, 2020,5(48):eabc4466. .
- [31] Bain CC, Jenkins SJ. The biology of serous cavity macrophages [J]. Cell Immunol, 2018,330:126-135.
- [32] Gea-Sorlí S, Closa D. In vitro, but not in vivo, reversibility of peritoneal macrophages activation during experimental acute pancreatitis[J]. BMC Immunol, 2009,10:42.
- [33] Gutierrez PT, Folch-Puy E, Bulbena O, *et al.* Oxidised lipids present in ascitic fluid interfere with the regulation of the macrophages during acute pancreatitis, promoting an exacerbation of the inflammatory response[J]. Gut, 2008,57(5):642-648.
- [34] 陈莎燕, 施继禹, 崔云峰, 等. 急性胰腺炎中腹腔巨噬细胞相关研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2021,27(6):913-916.
- [35] Takeyama Y, Nishikawa J, Ueda T, *et al.* Involvement of peritoneal macrophage in the induction of cytotoxicity due to apoptosis in ascitic fluid associated with severe acute pancreatitis [J]. J Surg Res, 1999,82(2):163-171.
- [36] Li P, He K, Li J, *et al.* The role of Kupffer cells in hepatic diseases[J]. Mol Immunol, 2017,85:222-229.
- [37] Shrivastava P, Bhatia M. Essential role of monocytes and macrophages in the progression of acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2010,16(32):3995-4002.
- [38] Folch E, Prats N, Hotter G, *et al.* P-selectin expression and Kupffer cell activation in rat acute pancreatitis[J]. Dig Dis Sci, 2000,45(8):1535-1544.
- [39] Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, *et al.* Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: evaluation by perfusion computed tomography[J]. Eur J Radiol, 2012,81(1):43-46.
- [40] Closa D, Bardají M, Hotter G, *et al.* Hepatic involvement in pancreatitis-induced lung damage[J]. Am J Physiol, 1996,270(1 Pt 1):G6-13.
- [41] Bonjoch L, Casas V, Carrascal M, *et al.* Involvement of exosomes in lung inflammation associated with experimental acute pancreatitis[J]. J Pathol, 2016,240(2):235-245.
- [42] Akbarshahi H, Rosendahl AH, Westergren-Thorsson G, *et al.* Acute lung injury in acute pancreatitis--awaiting the big leap[J]. Respir Med, 2012,106(9):1199-1210.
- [43] Bharat A, Bhorade SM, Morales-Nebreda L, *et al.* Flow

- cytometry reveals similarities between lung macrophages in humans and mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016,54(1):147-149.
- [44] Leach SM, Gibbings SL, Tewari AD, *et al.* Human and mouse transcriptome profiling identifies cross-species homology in pulmonary and lymph node mononuclear phagocytes[J]. *Cell Rep*, 2020,33(5):108337.
- [45] Vrolyk V, Singh B. Animal models to study the role of pulmonary intravascular macrophages in spontaneous and induced acute pancreatitis[J]. *Cell Tissue Res*, 2020,380(2):207-222.
- [46] Tsukahara Y, Horita Y, Anan K, *et al.* Role of nitric oxide derived from alveolar macrophages in the early phase of acute pancreatitis[J]. *J Surg Res*, 1996,66(1):43-50.
- [47] Sailai Y, Yu X, Baiheti P, *et al.* Influence of nuclear factor kappaB activation on inflammatory mediators of alveolar macrophages in rats with acute necrotizing pancreatitis[J]. *J Investig Med*, 2010,58(1):38-42.
- [48] Ricote M, Huang JT, Welch JS, *et al.* The peroxisome proliferator-activated receptor(PPARgamma) as a regulator of monocyte/macrophage function[J]. *J Leukoc Biol*, 1999,66(5):733-739.
- [49] Vidal-Puig AJ, Considine RV, Jimenez-Liñan M, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids [J]. *J Clin Invest*, 1997, 99 ( 10 ): 2416-2422.
- [50] Vrolyk V, Schneberger D, Le K, *et al.* Mouse model to study pulmonary intravascular macrophage recruitment and lung inflammation in acute necrotizing pancreatitis[J]. *Cell Tissue Res*, 2019,378(1):97-111.
- [51] Barth ND, Van Dalen FJ, Karmakar U, *et al.* Enzyme-Activatable chemokine conjugates for In vivo targeting of tumor-associated macrophages [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022:e202207508.
- [52] Closa D, Sabater L, Fernández-Cruz L, *et al.* Activation of alveolar macrophages in lung injury associated with experimental acute pancreatitis is mediated by the liver[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(2):230-236.
- [53] Bhatia M, Ramnath RD, Chevali L, *et al.* Treatment with bindarit, a blocker of MCP-1 synthesis, protects mice against acute pancreatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005, 288(6):G1259-1265.
- [54] Bhatia M, Proudfoot AE, Wells TN, *et al.* Treatment with METRANTES reduces lung injury in caerulein-induced pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 2003,90(6):698-704.
- [55] Yang J, Tang X, Wu Q, *et al.* Heparin protects severe acute pancreatitis by inhibiting HMGB-1 active secretion from macrophages[J]. *Polymers (Basel)*, 2022,14(12):2470.
- [56] Dang SC, Wang H, Zhang JX, *et al.* Are gastric mucosal macrophages responsible for gastric injury in acute pancreatitis? [J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(9):2651-2657.
- [57] Pastor CM, Vonlaufen A, Georgi F, *et al.* Neutrophil depletion--but not prevention of Kupffer cell activation--decreases the severity of cerulein-induced acute pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2006,12(8):1219-1224.
- [58] Wu X, Yao J, Hu Q, *et al.* Emodin ameliorates acute pancreatitis-associated lung injury through inhibiting the alveolar macrophages pyroptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:873053.
- [59] Yuan C, Xu X, Wang N, *et al.* Paeonol protects against acute pancreatitis by inhibiting M1 macrophage polarization via the NLRP3 inflammasomes pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022,600:35-43.
- [60] Sun K, He SB, Qu JG, *et al.* IRF5 regulates lung macrophages M2 polarization during severe acute pancreatitis in vitro [J]. *World J Gastroenterol*, 2016,22(42):9368-9377.
- [61] Hu N, Zhang X, Zhang X, *et al.* Inhibition of Notch activity suppresses hyperglycemia-augmented polarization of macrophages to the M1 phenotype and alleviates acute pancreatitis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022,136(7):455-471.
- [62] Pan LL, Deng YY, Wang R, *et al.* Lactose induces phenotypic and functional changes of neutrophils and macrophages to alleviate acute pancreatitis in mice[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:751.
- [63] Duan F, Wang X, Wang H, *et al.* GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGFβR1/SMAD-2 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022,108:108777.
- [64] Taguchi K, Nagao S, Maeda H, *et al.* Biomimetic carbon monoxide delivery based on hemoglobin vesicles ameliorates acute pancreatitis in mice via the regulation of macrophage and neutrophil activity[J]. *Drug Deliv*, 2018,25(1):1266-1274.
- [65] Liu RH, Wen Y, Sun HY, *et al.* Abdominal paracentesis drainage ameliorates severe acute pancreatitis in rats by regulating the polarization of peritoneal macrophages[J]. *World J Gastroenterol*, 2018,24(45):5131-5143.

(收稿日期:2023-04-10; 修回日期:2023-05-12)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铿烽)