

# 巨噬细胞极化在原发免疫性血小板减少症治疗中的作用研究进展

胡美薇, 杨阳, 陈春梅, 郑兵荣, 苏锋琴

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.38

【中图分类号】 R552 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1389-04

原发免疫性血小板减少症 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP) 是一种自身免疫性疾病, 临床表现以皮肤黏膜出血为主, 严重者会出现内脏及颅内出血, 危及生命<sup>[1]</sup>。ITP 发病原因是体液和细胞免疫异常活化, 共同导致巨核细胞成熟障碍和血小板破坏增加。巨噬细胞在人体免疫中起着重要作用, 分为经典活化巨噬细胞 (M1 型) 和旁路活化巨噬细胞 (M2 型)。M1 型巨噬细胞分泌促炎细胞因子, 提高共刺激分子, 能提高递呈抗原; M2 型巨噬细胞分泌抗炎细胞因子, 具有一定免疫调节作用<sup>[2]</sup>。M1/M2 极化情况可影响淋巴细胞亚群的分化, 从而导致自身免疫性疾病的发生<sup>[3-4]</sup>。ITP 患者会对自身的血小板表面膜糖蛋白的抗原产生抗体, 血小板在脾脏的网状内皮系统被破坏, 单核/巨噬系统在这个过程中起关键作用<sup>[5]</sup>。免疫耐受丧失以及免疫反应失衡, 如 Th1/Th2 的失衡, 调节性 T 细胞 (Treg) 功能的激活缺陷, 以及 M1/M2 巨噬细胞比例的异常, 都将导致 ITP 的发生发展。ITP 患者体内 M1 型巨噬细胞的增加, 将导致促炎细胞因子的释放增加, 以及 Th1/Th2 比例的升高, 导致免疫反应加重而出现疾病进展<sup>[6]</sup>。本文对巨噬细胞极化在 ITP 治疗中的作用进展进行综述。

## 1 巨噬细胞及极化

### 1.1 巨噬细胞分类及特点

巨噬细胞在不同的环境刺激下极化为 M1 型或 M2 型巨噬细胞。M1 型巨噬细胞主要由脂多糖 (LPS) 和干扰素 $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 诱

导, 具有促炎症作用, 分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、诱导性一氧化氮合酶 (iNOS) 的促炎细胞因子。M2 型巨噬细胞被 IL-4 和 IL-13 可以诱导, 促进抗炎因子产生, 如转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、精氨酸酶 1 (Arg1) 及 IL-10<sup>[7]</sup>。M1 型巨噬细胞具有抑制肿瘤、清除病原微生物以及促进炎症的作用; 而 M2 型巨噬细胞具有促肿瘤、免疫调节以及抑制炎症等作用。两种巨噬细胞在感染、肿瘤和自身免疫性疾病中起着相反的调节作用。

### 1.2 巨噬细胞极化

极化除了涉及组织微环境, 还与 T 淋巴细胞的细胞因子释放相关。目前认为巨噬细胞极化有多个因素参与, 其中不同的因素可以参与而产生不同的激活。M1/M2 的动态平衡是维持体内稳态的关键, 其不平衡可导致感染、肿瘤和自身免疫性疾病。极化的可逆性 (巨噬细胞根据在每个特定组织中遇到的微环境信号从一种表型转换到另一种表型) 是重要的治疗方向, 特别在 M1/M2 失衡具有致病作用的疾病中, 比如自身免疫性疾病<sup>[8]</sup>。目前研究有些转录因子与巨噬细胞极化具有相关性, 如信号传导及转录激活蛋白 (STAT) 家族、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)、cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB)-CCAAT/增强子结合蛋白 (C/EBP)、缺氧诱导因子 (HIF)、核因子激活的 B 细胞的 $\kappa$ -轻链增强 (NF- $\kappa$ B) 和 IFN 调控因子 (IRF)。

### 1.3 巨噬细胞极化的机制

#### 1.3.1 Toll 样受体 4 (TLR4)/NF- $\kappa$ B 信号通路

TLR4 在巨噬细胞介导的炎症反应中具有重要作用<sup>[9]</sup>。LPS 通过干扰素调节因子 3 (IRF3) 或髓系分化因子 88 (MyD88) 的途径与 TLR4 结合, 激活 NF- $\kappa$ B 途径, 激活炎症因子<sup>[10]</sup>。研究表明, 有些药物通过 TLR4/NF-

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2023ZL454)

作者单位: 310005 杭州, 浙江中医药大学附属第二医院

通信作者: 胡美薇, Email: humweiwei@sina.cn

$\kappa$ B 信号通路抑制 M1 型巨噬细胞的极化,如小檗碱通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号影响 M1 型巨噬细胞极化<sup>[11]</sup>。

1.3.2 Janus 激酶(JAK)/STAT 信号通路 JAK/STAT 是细胞信号通路之一。IFN- $\gamma$ 可以激活 JAK 并磷酸化 STAT1 的通路使 M1 型巨噬细胞极化<sup>[12]</sup>。IL-4 通过 JAK/STAT6 通路使 M2 型巨噬细胞极化<sup>[13]</sup>。抑制 IL-6/STAT3 和 JAK3/STAT3 通路可以使 M2 型巨噬细胞极化成 M1 型巨噬细胞<sup>[14]</sup>。细胞因子信号传导抑制因子(SOCS)与 JAK/STAT 通路成负反馈调节。抑制 SOCS1 和 SOCS3 激活 JAK1/STAT1 信号通路可以使 M1 型巨噬细胞的极化<sup>[15]</sup>。

1.3.3 Notch 信号通路 研究显示,抑制 Notch1 受体会导致 M1 型巨噬细胞数量减少而 M2 型巨噬细胞数量增加<sup>[16]</sup>。近年来,药物研发的趋势是靶向 Notch 信号通路来调节巨噬细胞的极化,如黄芪多糖通过激活 Notch 信号通路而诱导 M1 型巨噬细胞极化<sup>[17]</sup>。

1.3.4 微核糖核酸(miRNAs) miRNAs 对巨噬细胞极化的影响被逐渐证实。研究表明,miR-221-3p 抑制 JAK3/STAT3 通路使 M2 型巨噬细胞极化成 M1 型巨噬细胞。miR-1246 通过 TERF2IP 信号通路激活 STAT3,抑制 NF- $\kappa$ B 通路,诱导 M2 型巨噬细胞极化<sup>[18]</sup>。此外,miR-30c、miR-99a 和 miR155 均被证明可以抑制 M1 型巨噬细胞的极化,而 miR-let7 和 miR-32 则有助于 M2 型巨噬细胞的极化。

## 2 巨噬细胞与 ITP

T 细胞功能障碍,如 Th1/Th2 失衡、Treg 功能的损害,以及细胞毒性 T 细胞的异常激活都被认为与 ITP 发病有着重要关系。ITP 患者脾脏中巨噬细胞向 M1 型异常极化,这与之前报道的 ITP 是 M1 型巨噬细胞免疫反应的表现一致。ITP 患者的单核细胞诱导的 M1 巨噬细胞中检测到 IL12 和 TNF- $\alpha$  的产生增加,表明这些单核细胞处于促炎状态。诱导 ITP 患者 M1 型巨噬细胞极化可能是治疗疾病方向。ITP 经典的发病机制是自身抗体导致机体发生血小板破坏。大约 75% 的 ITP 患者有血小板相关性自体抗体,血小板膜糖蛋白抗原 GP IIb/IIIa, GP I b/IX 通过其 Fab 片段与这些抗体结合。

巨噬细胞具有相当大的可塑性,M1 型和 M2 型

巨噬细胞极化都可以通过适应环境的变化来相互转化。研究证实,许多药物包括细胞因子、趋化因子、激素和免疫抑制药物,可以调节巨噬细胞反应,这些发现为恢复 ITP 患者的 M1/M2 平衡提供了理论依据。

## 3 巨噬细胞为靶点的 ITP 治疗

3.1 非肽类小分子血小板生成素受体激动剂(TPO-RA) 非肽类小分子 TPO-RA 可以结合并激活 TPO 受体,通过与人 TPO 受体的 C-mpl 跨膜结构域相互作用并启动信号反应,诱导骨髓巨核细胞的增殖和分化。艾曲波帕是一种小分子的 TPO-RA,通过结合在跨细胞膜的血小板生成素受体内侧,激活巨核细胞内一系列生理信号传导过程,最后导致血小板数量增加。艾曲波帕用于慢性 ITP 患者,可刺激血小板的产生,也能调节免疫系统,诱导 Th1 功能,抑制巨噬激活<sup>[19]</sup>。ITP 患者巨噬细胞中 M1 型巨噬细胞水平更高,M2 型巨噬细胞水平较低。使用艾曲波帕后,观察到 M1 型巨噬细胞表达显著降低,M2 型巨噬细胞表达显著增加,艾曲波帕可能参与 M1 型巨噬细胞表型转向抗炎和免疫抑制的 M2 型巨噬细胞<sup>[20]</sup>。

3.2 脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂 Syk 是一种蛋白酪氨酸激酶,被认为是涉及 ITP 发展和进展的信号通路的关键调控因子。当抗血小板 IgG 抗体与表面抗原结合时,血小板易被 Syk 依赖的 Fc $\gamma$ R 介导的巨噬细胞所吞噬。Syk 抑制剂通过破坏这一过程来改善 ITP 患者的血小板破坏,提高患者血小板。福他替尼是第一个被批准的用于既往治疗失败的慢性 ITP 患者。福他替尼的 3 期 FIT1 和 FIT2 试验(NCT02076399 和 NCT02076412)中,18% 的患者使用福他替尼血小板上升达到了稳定的反应,43% 达到了有反应,血小板计数反应一旦实现,就是持久的<sup>[21]</sup>。此外,福他替尼作为二线治疗而不是三线治疗的 ITP 已被证明具有更好的疗效<sup>[22]</sup>。血小板反应似乎也导致出血事件发生率降低,可能是福他替尼主要通过抑制 ITP 中对巨噬细胞的吞噬作用来增加血小板计数,而不是刺激血小板的产生。

3.3 布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂 BTK 是一种属于非受体酪氨酸激酶,属于非受体酪氨酸激酶家族(TEC 家族),在 B 淋巴细胞、髓系细胞、中性粒细胞、肥大细胞和破骨细胞中广泛表达。BTK 参

与 B 细胞的增殖、运输、凋亡以及抗体 B 细胞的产生。它还介导巨噬细胞的激活和调节吞噬作用。BTK 异常可诱发自身免疫性疾病,在自身免疫性疾病中具有潜在的临床应用价值<sup>[23]</sup>。瑞扎布鲁替尼 (PRN1008) (NCT03395210) 治疗的临床试验,40% 的患者在至少 2 次达到血小板计数达到  $50 \times 10^9/L$ , 中位反应时间为 11.5 d<sup>[24]</sup>。

**3.4 重组抗 D 单克隆抗体** 重组抗 D 单克隆抗体已被用作 ITP 的一线治疗方法<sup>[25]</sup>, 其被认为是通过介导 Fc 片段与免疫细胞 Fc $\gamma$ R IgG 相互作用来破坏单核吞噬系统,减少免疫系统对血小板的破坏,从而帮助提升血小板计数。由于血浆来源的多克隆抗 D 抗体,使用 Rh(D)免疫球蛋白静脉注射(人)药物治疗 ITP 的 Rh(D)阳性患者中,出现血管内溶血导致死亡。Rozrolimupab 是一种新的 25 种人类 RhD 特异性单克隆抗体的重组混合物,而且这些抗体都产自于一个批次,安全性较好。

**3.5 抗 CD44 单克隆抗体** 抗 CD44 的抗炎作用已被证明在自身免疫性疾病的动物模型中发挥重要作用。在 ITP 小鼠模型中,抗 CD44 蛋白阻断了 Fc $\gamma$ R IgG 结合位点,从而抑制了巨噬细胞的吞噬作用,这表明抗 CD44 蛋白改善作用与静脉丙种球蛋白 (IVIG) 效果相当<sup>[26]</sup>。

## 4 展望

目前,巨噬细胞的吞噬功能可以通过多种药物进行调控,包括抗体、细胞因子和抑制剂等。巨噬细胞的研究在 ITP 等自身免疫性疾病的治疗中有重要价值,通过深入探索巨噬细胞的功能和调节机制,有望为 ITP 提供新的治疗策略,从而改善患者的预后和生活质量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] KOHLIR, CHATURVEDI S. Epidemiology and clinical manifestations of immune thrombocytopenia[J]. *Hamostaseologie*, 2019, 39(3): 238-249.
- [2] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [3] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147.
- [4] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [5] KUWANA M, OKAZAKI Y, IKEDA Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic Purpura[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(2): 322-329.
- [6] CHI X W, DING B C, ZHANG L J, et al. lncRNA GAS5 promotes M1 macrophage polarization via miR-455-5p/SOCS3 pathway in childhood pneumonia[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 13242-13251.
- [7] MOHAMMADI A, BLESSO C N, BARRETO G E, et al. Macrophage plasticity, polarization and function in response to curcumin, a diet-derived polyphenol, as an immunomodulatory agent[J]. *J Nutr Biochem*, 2019, 66: 1-16.
- [8] YANG S, ZHAO M, JIA S J. Macrophage: Key player in the pathogenesis of autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1080310.
- [9] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1233-1261.
- [10] CHEN X X, TANG L, FU Y M, et al. Paralemmin-3 contributes to lipopolysaccharide-induced inflammatory response and is involved in lipopolysaccharide-Toll-like receptor-4 signaling in alveolar macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1921-1931.
- [11] GONG J, LI J B, DONG H, et al. Inhibitory effects of berberine on proinflammatory M1 macrophage polarization through interfering with the interaction between TLR4 and MyD88[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 314.
- [12] WANG F L, ZHANG S, JEON R, et al. Interferon gamma induces reversible metabolic reprogramming of M1 macrophages to sustain cell viability and pro-inflammatory activity[J]. *EBioMedicine*, 2018, 30: 303-316.
- [13] HE Y, GAO Y, ZHANG Q, et al. IL-4 switches Microglia/macrophage M1/M2 polarization and alleviates neurological damage by modulating the JAK1/STAT6 pathway following ich[J]. *Neuroscience*, 2020, 437: 161-171.
- [14] QUERO L, TIADEN A N, HANSER E, et al. MiR-221-3p drives the shift of M2-macrophages to a pro-inflammatory function by suppressing JAK3/STAT3 activation[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 3087.
- [15] QIN H W, HOLDBROOKS A T, LIU Y D, et al. Correction: SOCS3 deficiency promotes M1 macrophage polarization and inflammation[J]. *J Immunol*, 2016, 197(1): 387-389.
- [16] SINGLA D K, WANG J, SINGLA R. Primary human monocytes differentiate into M2 macrophages and involve Notch-1 pathway[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(3): 288-294.
- [17] WEI W, LI Z P, BIAN Z X, et al. Astragalus polysaccharide RAP induces macrophage phenotype polarization to M1 via the Notch signaling pathway[J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 2016.
- [18] QIAN M Y, WANG S B, GUO X F, et al. Hypoxic glioma-derived exosomes deliver microRNA-1246 to induce M2 macrophage polarization by targeting TERF2IP via the STAT3 and NF- $\kappa$ B

- pathways[J]. *Oncogene*, 2020, 39(2): 428-442.
- [19] LIU X G, LIU S, FENG Q, et al. Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP[J]. *Blood*, 2016, 128(6): 852-861.
- [20] DI PAOLA A, PALUMBO G, MERLI P, et al. Effects of eltrombopag on in vitro macrophage polarization in pediatric immune thrombocytopenia[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 97.
- [21] BUSSEL J, ARNOLD D M, GROSSBARD E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(7): 921-930.
- [22] BOCCIA R, COOPER N, GHANIMA W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(6): 933-938.
- [23] RINGHEIM G E, WAMPOLE M, OBEROI K. Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors and autoimmune diseases: Making sense of BTK inhibitor specificity profiles and recent clinical trial successes and failures[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 662223.
- [24] KUTER D J, EFRAIM M, MAYER J, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(15): 1421-1431.
- [25] LAKHWANI S, LOPEZ-LAS HERAS A, RODRIGUEZ-GARCIA P, et al. Intramuscular anti-D treatment for immune thrombocytopenia: A single centre experience[J]. *Br J Haematol*, 2023, 200(3): 353-357.
- [26] NORRIS P A A, KAUR G, KHAN R, et al. Anti-inflammatory activity of CD44 antibodies in murine immune thrombocytopenia is mediated by Fcγ receptor inhibition[J]. *Blood*, 2021, 137(15): 2114-2124.

收稿日期:2024-04-23

(本文编辑:方能)

# 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌的发生机制与共病管理研究进展

陈姝彤, 朱晓晓, 吴青, 戴琦

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.10.039

【中图分类号】 R563.734 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)10-1392-05

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)多因长期吸烟、接触有害颗粒或气体所致,肺癌则是起源于呼吸上皮细胞的恶性肿瘤,两者常同时发生<sup>[1]</sup>。大量研究证实了吸烟、高龄是COPD与肺癌发生的共同危险因素<sup>[2]</sup>,此外COPD与肺癌的发病机制还存在许多共同点,为两者共病提供了理论基础。大量研究论证了遗传易感性<sup>[3]</sup>、慢性炎症<sup>[4-5]</sup>、氧化应激反应<sup>[6]</sup>及免疫异常可能成为肺癌的驱动因素之一。本文通过综述 COPD 合并肺癌的流行病学、危险因素、发生机制及治疗管理,旨在提高对两种疾病相关性的认识,现报道如下。

## 1 COPD 合并肺癌的流行病学现状

据统计,全球范围内大约有 3.9 亿 30~79 岁人罹患 COPD,约 80.5%分布在中低收入国家,2030 年 COPD 可能跃升为全球第 3 大致死原因<sup>[7]</sup>。根据全球癌症观测站(Global Cancer Observatory, GCO)的资料,2020 年全球新确诊肺癌病例超过 220 万例,约 180 万例死亡,占全部癌症死亡病例 18%<sup>[8]</sup>。

全球疾病负担研究揭示,1990—2015 年,尽管 COPD 的年龄标准化患病率下降了 14.7%,死亡率更是显著降低了 41.9%,但总患病率上升了 44.2%,死亡总数增加了 11.6%,这表明人口老龄化和总体人口增长抵消了部分改善效果。COPD 被明确标识为肺癌的重要且独立的风险因素,我国 40%~70% 肺癌患者同时伴有 COPD<sup>[9]</sup>。流行病学证据显示,即便在控制吸烟因素后,COPD 仍能使个体肺癌风险加倍<sup>[10]</sup>。一项观察性研究发现,肺癌患者中 COPD

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LTGY23H010001);  
浙江省医药卫生科技计划项目(2023KY280、2022KY1125)

作者单位: 315010 宁波,宁波市第二医院(陈姝彤、朱晓晓、戴琦);杭州医学院(陈姝彤、吴青)

通信作者: 戴琦, Email: yxdaiqi@163.com