·综 述·

微卫星不稳定在胃癌中的研究进展

王诚豪，孙伟亮

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.039
【中图分类号】 R735.2 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0553-05

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，也是全球五大癌症之一，死亡率排名第四[1]。由于胃癌的表型复杂，其诊断和治疗十分困难，而且多数胃癌患者确诊时已处于进展期，预后较差，有研究显示胃癌的 5 年生存率仅为 20%～ 30%[2]。随着精准医疗的不断发展，胃癌的传统组织病理学分类存在较多局限性。2014 年癌症基因组图谱（TCGA）提出了一种全新的分类概念，将胃癌分为 4 种亚型：EB 病毒阳性肿瘤、微卫星不稳定（MSI）肿瘤、基因组稳定肿瘤及染色体不稳定肿瘤。其中 MSI 是独立的一个亚型，在西方人群中占 22% [3]。2015 年亚洲癌症研究小组（ACRG）也提出了一种新的分类方法[4]。这两种分类方法都涉及 MSI 表型。据报道 MSI 已经在多种肿瘤中被发现[5]。尽管高度微卫星不稳定（MSI-H）在结直肠癌中作为预后因素已得到证实[6]。但 MSI 型胃癌临床病理特征与预后之间的关系由于样本数量少，且大多为回顾性研究，结论不一。因此本文旨在对 MSI 型胃癌的研究进展进行综述。

1 MSI/错配修复（MMR）

微卫星（MS）也称为简单重复序列（SSR），是 1～ 6 个核苷酸 DNA 基序的短串联重复序列 [7]。正常组织 DNA 修复系统（MMR）可以在 DNA 复制过程中纠正错误。然而 MSI 是指由于在 DNA 复制时插入或缺失所引起的 MS 序列长度改变的现象，通常由 MMR 缺陷引起。MMR 是由一系列特定的 DNA 错配修复酶组成，主要包括 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2 蛋白。其中 MSH2/MSH6 异源二聚体负责通过构象变化与初始 DNA 不匹配碱基结合，而 MLH1/PMS2 异源二聚体负责在不匹配位点切除和合成校正后的 DNA 链。MLH1 和 MSH2 通过与 MSH6 和 PMS2 的二聚体相互作用，在 MMR 中起关键作用[8]。根据 MSI 的频率，其可以分为 3 种类型：MSI-H、低度微卫星不稳定性（MSI-L）和微卫星稳定性（MSS）。有研究证实胃癌中的 MSI-H 主要与 hMLH1 表观遗传失活与启动子甲基化有关，hMLH1 蛋白的丢失在肿瘤发展中起重要作用[9]。值得关注的是，MSI-H 型胃癌与细胞分裂过程中的基因突变有关[2]。在 MSI-H 型胃癌中，前 10 个突变基因是 ARID1A（79%）、FAT4（51%）、KMT2D（67%）、LRP1B（55%）、MUC16（63%）、OBSCN（52%）、PLEC（52%）、RNF213（54%）、SYNE1（57%）及 TTN（94%）[10]。上述研究结果均可提示 MSI 型胃癌是以高频突变为特征的一个胃癌亚型。

2 MSI 的检测

当前常用的 MSI 检测方法主要有两大类：（1）免疫组化（IHC），采用 IHC 检测由 hMLH1、hPMS2、hMSH2 和 hMSH6 组成的 MMR 蛋白表达情况，如果结果显示上述任何 MMR 蛋白表达不存在，则表示错配修复缺陷（dMMR）。但是如果所有 4 种 MMR 蛋白都表达，则表示错配修复完整（pMMR）。其中 MMR 蛋白最常见的表达缺陷为 MLH1 和 PMS2[11]。且有研究表明，dMMR 和 MSI-H 之间存在高度的一致性（97.6%），在一般情况下，两者之间术语可以互换[12]。（2）荧光多重 PCR 和毛细血管电泳（CE）用于检测同一患者正常组织和肿瘤组织中 DNA 分子链上的 MSI 状态。荧光多重 PCR 和 CE 用于在荧光标记 PCR 扩增后，检测扩增后的基因。由于具有效率高、灵敏度高及分析结果可靠的特点，这种检测方法已成为

基金项目： 宁波市科技计划项目（2023J171）
作者单位： 315211 宁波，宁波大学医学部（王诚豪）；宁波大学附属人民医院（孙伟亮）
通信作者： 孙伟亮，Email：msfsyk@163.com

MSI 检测的“金标准”。有研究证实 MMR 的 IHC 检测结果与 MS 的 PCR 检测结果有高度关联性，灵敏度 92%，特异度可达 100%[13]。而临床上还可以通过二代测序（NGS）检测 MSI，NGS 是一种高通量方法，因为其允许大规模测序，包括同时对多个样本中的多个靶向基因组区域进行测序，以检测胃癌组织中的 MSI。但是目前 NGS 价格昂贵，不易普及[14]。

3 MSI-H 胃癌的临床病理特征

MSI 胃癌的总体发病率较低，占胃癌患者总数的 8%～30%[11,15]。既往研究显示，MSI-H 胃癌患者通常表现出一些特定的临床病理特征：患者年龄较大、女性占多数、TNM 分期早、胃远端位置、肠道亚型、分化性较好及 HER2 阴性较多[11,16]。Guan 等[11]的一项回顾性研究分析收集了 890 例胃癌患者，其中 196 例为 dMMR/MSI-H 患者，中位年龄 64 岁（31～87 岁），TNM Ⅰ～Ⅳ期患者分别为 40 例（20.4%）、61 例（31.1%）、58 例（29.6%）和 34 例（17.3%），其中数据缺失 3 例；大部分胃癌位于远端胃（66.8%）。Lauren 分类：弥漫型 40 例（20.4%），肠道型 73 例（37.2%），混合型 51 例（26.0%），其中数据缺失 32 例。5 例（2.6%）HER2 阳性。此外，女性 MSI-H 胃癌患者的生存率可能要比男性患者好。一项回顾性队列研究收集了 1 307 例胃癌患者，其中 115 例（8.8%）为 MSI-H 胃癌，男性 67 例（58.3%），男性的总生存期（OS）短于女性（$P < 0.05$）。该研究还表明 MSI-H 的男性总生存期并不比 MSS/pMMR 胃癌的男性长，因此提示 MSI-H 胃癌的良好预后价值仅在女性中可见，而在男性中没有，结果强调需要考虑肿瘤学预后和治疗效果的性别差异[17]。有研究表明，MSI-H 胃癌的患病率大多发生在临床病理早期，一项研究显示，49 例 MSI-H 胃癌患者中有 37 例（75.5%）处于临床病理早期（Ⅰ期/Ⅱ期），没有一例处于晚期（Ⅳ期）[5]。

4 MSI 胃癌预后

胃癌预后不仅取决于临床病理分期，并且与分子分型有密切关系。多数研究显示 MSI 胃癌患者对比 MSS 胃癌患者的预后更良好。同时分析不同患者的临床病理特征发现 MSI-H 患者淋巴转移和局部侵袭的风险更小，这些患者也倾向于肠道类型，较少的淋巴转移、较浅的局部浸润和肠型可预测良好的预后，因此这可能是 MSI-H 胃癌患者总生存期长的原因。已经有证据表明 MSI 患者的预后优于 MSS 患者（$P < 0.05$），并且单因素分析和多因素分析将其视为独立的生物标志物[18]。一项回顾性分析研究收集 393 例胃癌患者，根据 MSI 状态生成 Kaplan-Meier 生存曲线，MSI-H/MSI-L 和 MSS 患者的总生存期分别为 17.60 个月和 12.86 个月，与 MSS 患者相比，MSI-H/MSI-L 患者的总生存期明显更长（$P < 0.05$）[19]。一项 Meta 分析显示 MSI 与非 MSI 胃癌患者总生存期的汇总风险比为 0.69（$P < 0.05$），同样提示与 MSS 胃癌相比，MSI 胃癌有更好的总生存率[16]。对包括Ⅱ期和Ⅲ期可切除胃癌患者的 4 个大型随机临床试验（MAGIC、CLASSIC、ARTIST 和 ITACA-S）进行个体患者数据荟萃分析，结果表明 MSI-H 与 5 年无病生存率（DFS）和 5 年总生存期相关[20]。这些研究结果均提示 MSI-H 胃癌患者预后较良好。然而有一项研究表明 dMMR 患者的总生存期优于 pMMR 患者，但仅适用于Ⅲ期患者[21]。因此，MSI 可能可以作为胃癌预后的预测因素。

5 MSI 胃癌与化疗的关系

对于进展期胃癌来说，化疗是必不可少的一部分[22]。但是目前 MSI-H 胃癌患者与化疗之间的关系还比较模糊。许多回顾性研究系列甚至荟萃分析都试图阐明辅助化疗是否对 dMMR/MSI-H 胃癌有害。An 等[23]回顾性分析了 1 990 例 R0 术后胃癌患者的临床资料，结果表明在Ⅱ期和Ⅲ期胃癌患者中，基于 5-氟尿嘧啶（5-FU）的辅助化疗改善了 MSS/MSI-L 组的无病生存期，但对 MSI-H 组并没有益处。由此得出 MSI-H 胃癌似乎未能从术后化疗中获益。有研究表明，MSI 胃癌患者由于胸苷酸合酶（TS）表达增高，导致对 5-FU 的耐药性，这可能是 MSI 胃癌未能从化疗中获益的原因[24]。另一项研究收集 1 276 例Ⅱ期和Ⅲ期胃癌患者，结果显示在未接受化疗的Ⅱ期和Ⅲ期患者中，MSI-H 胃癌患者的生存期明显长于 MSI-L/MSS 患者（$P < 0.05$）[25]。有研究表明 MSI-H/dMMR 患者在单独手术治疗时与 MSS/MSI-L 或 pMMR 患者相比具有更高的生存率；而当围手术期化疗加手术治疗时，生存率低于 MSS/MSI-L 或

pMMR 患者。这表明 MSI-H/dMMR 患者不会从围手术期化疗中受益，并且仅手术可能更好[12]。然而有研究表明MSI-H胃癌患者可能对化疗受益，Kim等[26]收集了 162 例 MSI-H 胃癌患者，接受辅助化疗的 MSI-H 患者比未接受化疗的患者表现出更长的 DFS 和总生存期。在Ⅱ期 MSI-H 胃癌患者中，观察到辅助化疗的益处，但在Ⅲ期MSI-H 患者中未观察到，在单独接受氟尿嘧啶治疗的患者中，5 年DFS和总生存期率分别为 87.0%和 94.8%，高于无辅助化疗组。这提示 MSI-H 患者可能从化疗中获益。但可能由于样本量小，限制了辅助化疗对 MSI-H 疗效的评估。因此，对于 MSI-H 胃癌患者来说，单独手术将是一种有效策略。然而，一些 MSI-H 胃癌患者仍会出现肿瘤复发风险，而化疗对于肿瘤复发可能带来益处。一项回顾性队列研究招募了接受Ⅱ/Ⅲ期胃癌治疗的 790 例患者，结果显示 MSI-H/dMMR 胃癌患者术后应避免辅助化疗，但应考虑复发后积极化疗[27]。

导致上述结果不同的原因分析：(1)由于MSI胃癌患病率低，导致样本数量少；(2) 由于上述研究存在异质性和回顾性；(3) 由于 MSI 胃癌患者与免疫抑制有关，而化疗会诱导免疫抑制，从而出现化疗的负面效果；(4) MSI 胃癌患者可能受制于环境条件、种族差异、社会经济状况、术后治疗及随访等因素，所有这些因素都会影响总生存期，因此需要更进一步的大样本临床研究。此外，Ki-67 抗原是核增殖相关的一种抗原，参与周期调节和细胞增殖。有研究表明，低 Ki-67 指数的 MSI 胃癌患者接受术后化疗的 5 年生存率为 55.6%，低于MSS胃癌，低Ki-67 指数的 MSI 胃癌患者化疗敏感性较差，因此使得 MSI 胃癌患者在接受术后化疗后获得更差的生存结局。因此，Ki-67 能否成为 MSI 胃癌患者化疗预后的预测因素需进行更多研究[28]。

6 MSI 与 PD-1/PD-L1 的关系

程序性死亡受体 1(PD-1)属于 CD28 家族，是一种在活化 T 细胞表面表达的受体，调节其增殖和激活。程序性死亡受体配体 1(PD-L1)是 PD-1 的主要配体，在一些肿瘤细胞以及活化的B细胞和T细胞、树突状细胞、骨髓细胞和内皮细胞中表达。PD-L1 与 PD-1 结合导致活化的 T 细胞凋亡或衰竭。PD-L1 表达由肿瘤细胞通过可变机制诱导，从而帮助肿瘤细胞逃离免疫监视。目前，MSI 胃癌临床病理特征和预后与 PD-1/PD-L1 之间的关系尚未清楚。其中一项 Meta 分析共纳入 15 项研究，结果表明 MSI 胃癌患者更容易表达 PD-L1[29]。王涛等[30]的一项回顾性研究报道胃癌患者组织 PD-L1 阳性表达率为 43.52%，结果显示 MSI 组胃癌组织 PD-L1 阳性表达率高于非 MSI 组；临床分期Ⅱ～Ⅲ期、有淋巴结转移及浸润深度 T3 ～ T4 的 MSI 胃癌患者组织 PD-L1 阳性表达率分别高于临床分期Ⅰ～Ⅱ期、无淋巴结转移及浸润深度 T1 ～ T2 者(均 $P < 0.05$)，并且 PD-L1 阳性表达的MSI胃癌患者术后 3 年总生存率低于 PD-L1 阴性表达者，提示 MSI 胃癌伴 PD-L1 阳性表达者预后差。Yoshida 等[31]研究表明 MSI-H 肿瘤患者 PD-L1 阳性的比例高于 MSI-L/MSS 患者($P < 0.05$)，同样提示MSI患者与PD-L1有关。Morihiro 等[32]研究显示PD-L1 阳性也与MSI相关，PD-L1 阳性是独立的不良预后因素($P < 0.05$)。但是，Cho 等[33]研究显示PD-L1 在肿瘤细胞或免疫细胞上表达，在 48 例胃癌样本中观察到PD-L1 表达(61.5%)，其中 7 例(9.0%)肿瘤细胞 PD-L1 表达，47 例(60.3%)免疫细胞PD-L1 表达，与没有 PD-L1 表达的MSI-H 胃癌相比，PD-L1 表达的 MSI-H 胃癌淋巴结转移风险和肿瘤分期均较低；此外，免疫细胞PD-L1 表达是总生存期的独立预后因素($P < 0.05$)，这提示 PD-L1 表达与预后相关。但是，有研究表明MSI 胃癌患者与PD-L1 表达无关。Li 等[19]研究结果显示 MSI 与 CD8 表达相关，但与 PD-L1 表达无关。此外有研究表明PD-L1 和MSI的联合标志物可能是胃癌更有用的预后生物标志物，并更好地阐明胃癌患者的免疫状态[32]。因此 MSI 胃癌与 PD-1/PD-L1 之间的关系仍处于探索阶段，仍需进行更多临床研究。目前，由于免疫检查点分子(如 PD-1/PD-L1)在 MSI 肿瘤中的广泛表达和最近几年免疫检查点抑制剂(ICI)的广泛使用，免疫治疗成为当前研究的热点[34]。此外 PI3K-AKT-mTOR 通路在胃癌中起着重要作用，其控制癌症的大多数过程，包括细胞周期、运动、存活、代谢和基因组不稳定性。有研究表明 PI3K-AKT-mTOR 通路基因突变数量较高的患者，ICI 治疗效果差，生存期更短，可能是 dMMR/MSI-H 胃腺癌免疫逃避和免疫治疗原发性耐

药的机制之一，因此提出PI3K-AKT-mTOR抑制剂作为免疫治疗佐剂，以克服对ICI的耐药性[35]。

7 小结

综上所述，胃癌表型复杂，诊断困难，因此尽早明确胃癌分子分型特征尤为重要，为后续胃癌的治疗及预后提供帮助。对于MSI胃癌患者来说化疗可能是一种良好的治疗方法，但是也有可能带来负性效果，因此，明确化疗对于MSI胃癌的作用十分重要。ICI的出现为MSI胃癌患者提供了新的治疗方向，但是现在关于MSI胃癌与PD-1/PD-L1之间的研究和临床数据十分有限，因此需要更进一步研究，除此之外，Ki-67和PI3K-AKT-mTOR通路对于MSI胃癌的作用也值得研究。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] AGNARELLI A, VELLA V, SAMUELS M, et al. Incorporating immunotherapy in the management of gastric cancer: molecular and clinical implications[J]. Cancers, 2022, 14(18): 4378.

[3] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. Nature, 2014,513 (7517): 202.

[4] CRISTESCU R, LEE J, NEBOZHYN M, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes[J]. Nat Med, 2015, 21(5): 449-456.

[5] CUI M, LI P, MAO Y, et al. Implication of microsatellite instability in Chinese cohort of human cancers[J]. Cancer Manag Res, 2020, 12:10287-10295.

[6] VILAR E, GRUBER S B. Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(3): 153-162.

[7] SRIVASTAVA S, AVVARU A K, SOWPATI D T, et al. Patterns of microsatellite distribution across eukaryotic genomes[J]. BMC Genomics, 2019, 20(1): 1-14.

[8] ZHAO P, LI L, JIANG X, et al. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 1-14.

[9] LEUNG S Y, YUEN S T, CHUNG L P, et al. hMLH1 promoter methylation and lack of hMLH1 expression in sporadic gastric carcinomas with high-frequency microsatellite instability[J]. Cancer Research, 1999, 59(1): 159-164.

[10] ZHANG T, YU S, ZHAO S. Development and verification of a microsatellite instability-related risk signature for predicting survival and therapy effectiveness in gastric cancer[J]. J Gastrointest Oncol, 2022, 13(1): 84.

[11] GUAN W L, MA Y, CUI Y H, et al. The impact of mismatch repair status on prognosis of patients with gastric cancer: A multicenter analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11: 712760.

[12] ANDRE T, TOUGERON D, PIESSEN G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA phase II study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(2): 255.

[13] 方丽,刘容枝,吕允凤,等.微卫星不稳定性检测方法及临床意义[N].中国医药报,2020-01-07(004).

[14] XUAN J, YU Y, QING T, et al. Next-generation sequencing in the clinic: promises and challenges[J]. Cancer Lett, 2013, 340(2): 284-295.

[15] VELHO S, FERNANDES M S, LEITE M, et al. Causes and consequences of microsatellite instability in gastric carcinogenesis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(44): 16433.

[16] POLOM K, MARANO L, MARRELLI D, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer[J]. Br J Surg, 2018, 105(3):159-167.

[17] QUAAS A, BIESMA H D, WAGNER A D, et al. Microsatellite instability and sex differences in resectable gastric cancer-A pooled analysis of three European cohorts[J]. Eur J Cancer, 2022, 173: 95-104.

[18] CAI L, SUN Y, WANG K, et al. The better survival of MSI subtype is associated with the oxidative stress related pathways in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 1269.

[19] LI X, ZHANG L, WANG C, et al. Microsatellite instability in Chinese gastric cancer and its correlation with clinical characteristics[J].J Gastrointest Oncol, 2021, 12(6): 2719.

[20] PIETRANTONIO F, MICELI R, RAIMONDI A, et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(35): 3392-3400.

[21] TSAI C Y, LIN T A, HUANG S C, et al. Is adjuvant chemotherapy necessary for patients with deficient mismatch repair gastric cancer?-Autophagy inhibition matches the mismatched[J]. Oncologist 2020, 25(7): e1021-e1030.

[22] DAI Q, JIANG L, LIN R J, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus chemotherapy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Surg Oncol, 2015, 111(3): 277-284.

[23] AN J Y, KIM H, CHEONG J H, et al. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection[J]. Int J Cancer, 2012, 131 (2): 505-511.

[24] PEREIRA M A, DIAS A R, RAMOS M F K P, et al. Gastric cancer with microsatellite instability displays increased thymidylate synthase expression[J]. J Surg Oncol, 2022, 126(1): 116-124.

[25] KIM S Y, CHOI Y Y, AN J Y, et al. The benefit of microsatellite instability is attenuated by chemotherapy in stage II and stage III gastric cancer: results from a large cohort with subgroup analyses[J].

Int J Cancer, 2015, 137(4): 819-825.
[26] KIM J W, CHO S Y, CHAE J, et al. Adjuvant chemotherapy in microsatellite instability-high gastric cancer[J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(4): 1178-1187.
[27] AN J Y, CHOI Y Y, LEE J, et al. A multi-cohort study of the prognostic significance of microsatellite instability or mismatch repair status after recurrence of resectable gastric cancer[J]. Cancer Res Treat, 2020, 52(4): 1153-1161.
[28] 马永伟. Ki67 和微卫星状态对胃癌患者化疗及预后影响的研究[D].兰州:兰州大学,2021.
[29] GU L, CHEN M, GUO D, et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis[J]. PloS One, 2017, 12(8): e0182692.
[30] 王涛,张伟,朱元增,等.程序性死亡配体-1 表达与微卫星不稳定性胃癌患者预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(8): 779-782.
[31] YOSHIDA T, OGURA G, TANABE M, et al. Clinicopathological features of PD-L1 protein expression, EBV positivity, and MSI status in patients with advanced gastric and esophagogastric junction adenocarcinoma in Japan[J]. Cancer Biol Ther, 2022, 23(1): 191-200.
[32] MORIHIRO T, KURODA S, KAYA N, et al. PD-L1 expression combined with microsatellite instability/CD8+ tumor infiltrating lymphocytes as a useful prognostic biomarker in gastric cancer[J]. Sci Rep,2019,9(1):4633.
[33] CHO J, LEE J, BANG H, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression predicts survival in patients with gastric carcinoma with microsatellite instability[J]. Oncotarget, 2017, 8(8): 13320.
[34] LYNCH E, DUFFY A G, KELLY R J. Immune checkpoint inhibitors: changing the treatment landscape in esophagogastric adenocarcinoma[J]. Pharmaceuticals, 2023, 16(1): 102.
[35] WANG Z, WANG X, XU Y, et al. Mutations of PI3K-AKT-mTOR pathway as predictors for immune cell infiltration and immunotherapy efficacy in dMMR/MSI-H gastric adenocarcinoma[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 133.

收稿日期:2023-12-10
(本文编辑:陈志翔)

M2 型巨噬细胞在冠心病病态形成中的作用及研究进展

王酽怡,刘建辉,周建庆

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.04.040
【中图分类号】 R543.3 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)04-0557-04

研究表明,免疫细胞与冠状动脉疾病的进展有关,如 CD4 T 细胞[1]、Treg T 细胞[2]、中性粒细胞[3]、树突状细胞[4]及巨噬细胞等[5]。巨噬细胞作为人体内固有免疫细胞,根据微环境及刺激因素的不同可极化为经典活化型巨噬细胞(M1 型巨噬细胞)和替代活化型巨噬细胞(M2 型巨噬细胞)。目前发现 M1/M2 型巨噬细胞构成比与冠心病的严重程度呈正相关[6-7]。本文对 M2 型巨噬细胞在冠心病病态形成中的作用及研究进展进行综述。

基金项目: 宁波市科技计划项目(2022J254)
作者单位: 315211 宁波,宁波大学医学部(王酽怡);宁波市医疗中心李惠利医院(刘建辉、周建庆)
通信作者: 周建庆,Email:zhoujianqing8878@163.com

1 巨噬细胞功能与极化

M1 型巨噬细胞主要由细菌或细菌产物[如脂多糖(lipopoly saccharide,LPS)]及某些炎症因子(如干扰素γ)刺激激活。主要功能包括:(1)原发性免疫防御。吞噬和消化病原微生物,清除细胞碎片和外来颗粒物。(2)炎症调节。产生和释放炎症介质,如白细胞介素-1β(IL-1β),白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α),促进炎症反应的发生和维持。(3)抗肿瘤活性。通过诱导细胞毒性作用和产生氧化应激反应来抗击肿瘤细胞[7-8]。

M2 型巨噬细胞主要受到丝裂霉素、白细胞介素-10(IL-10)等抗炎细胞因子的刺激和调控。其主要功能包括:(1)组织修复。促进清除细胞碎片和细胞外基质降解产物,参与创伤修复和组织重塑。(2)