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)

免疫调节。通过抑制炎症反应和抑制 T 细胞增殖等作用，调节免疫反应的平衡。（3）血管生成。促进血管内皮生长和新血管形成，参与组织修复和再生[8-9]。除上述两种主要类型外，还存在一些亚型，具有中间特点，可以根据其功能和表面标记物进行进一步的分类。

2 M2 型巨噬细胞极化相关信号通路及代谢调节

M2 型巨噬细胞可根据表面不同亚型分为M2a、M2b、M2c 及 M2d[7]。M2a 由 IL-4、IL-13 诱导产生，高表达甘露糖受体，即 CD206，能促进细胞生长，组织修复及创伤愈合[8]。M2b 主要由免疫复合物和 Toll 样受体（toll-like receptors，TLR）或 IL-1R 激动剂诱导产生，可抑制急性炎症反应，促进体液免疫。M2c 可由 IL-10 诱导产生，具有调节免疫和抑制炎症作用[10]。M2d 由腺苷和 TLR 共同激活，高水平表达 IL-10 和血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF），并产生抗炎作用[9]。

M2 型巨噬细胞极化涉及多个信号通路：（1）TGF-β信号通路。TGF-β与 2 型 TGF-β受体结合，并招募 1 型 TGF-β受体激活 Smad2/3。激活的 Smad2/3 与 Smad4 形成异二聚体并进入细胞核，随后可以调节 M2 型巨噬细胞相关基因的表达，并促进 M2 型巨噬细胞极化过程。TGF-β也可以通过非 Smad 途径促进 M2 型巨噬细胞极化[11]。（2）PPAR-γ信号通路：PPAR-γ的激活会增加 Mrc1 和 Arg1 的基因表达，同时降低 iNOS 的基因表达，促进向 M2 型的转化[12]。（3）JAK/STATs 信号通路。Janus 激酶（JAK）作为一种酪氨酸激酶有 4 种类型，JAK1 ～ 3 和 TYK2。信号传感器和转录激活剂（signal transducer and activator of transcription，STAT）包括 6 个异构体（STAT1 ～ 6）。IL-4 可诱导 M2 型巨噬细胞极化并与 JAK1-STAT6 信号通路相关，导致 M2 样基因的激活，如 YM1、Arg1、Fizz1、IL-10 和 MGL1[13]。JAK2-STAT3 信号通路的激活促进了 M2 极化[14]。STAT3 激活抑制了 STAT1 的表达，从而抑制了 JAK1-STAT1 信号通路的激活，增强了 M2 型巨噬细胞极化[15]。

巨噬细胞还可以通过代谢调节向 M2 型分化，其主要依赖脂肪酸氧化和氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）[16]。糖酵解产生的丙酮酸可以进入 OXPHOS，但在 M2 型巨噬细胞中 OXPHOS 可以独立于这种途径发生。只要 OXPHOS 保持功能，抑制糖酵解不会影响 M2 型巨噬细胞极化。脂肪酸氧化是由三酰甘油的分解推动的。M2 型巨噬细胞通过 CD36 从脂肪组织中获得富含三酰甘油的脂滴，它们可以获取并分解能量。此外，M2 型巨噬细胞能够合成三酰甘油。溶酶体酸脂肪酶参与三酰甘油的分解和脂肪酸的释放。M2 型巨噬细胞表达溶酶体酸脂肪酶的水平远高于 M1 型巨噬细胞[17]。脂肪酸的氧化代谢有助于 M2 型巨噬细胞特征基因的表达，如 Arg-1 和 IL-10。参与三酰甘油分解代谢和脂肪酸氧化的成分会影响 M2 型巨噬细胞极化。

3 M2 型巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用及机制

动脉粥样硬化是一种临床炎症性疾病，涉及大动脉和中动脉。在斑块病变中，通常有两种类型的巨噬细胞群（M1 和 M2）分布。研究表明，在易损斑块的不稳定部位发现大量 M1 型巨噬细胞，而在稳定的动脉粥样硬化斑块中发现大量 M2 型巨噬细胞[18]。小鼠和人类斑块病变的组织学分析显示存在 M1 和 M2 型巨噬细胞。在人类斑块中，M1 型巨噬细胞是易破裂肩部区域的主要表型，而 M2 标记物在斑块的外膜和稳定的富含细胞区域占主导地位[19]。在另一项人类斑块研究中，发现 M2 型巨噬细胞位于远离斑块脂质核心的位置。

在人体外周斑块区域检测到 CD68（+）CD206（+）M2 型巨噬细胞，且 IL-4 较其他部位多。由于肝 X 受体α（liver X receptor α，LXRα）、ATP 结合盒转运体 A1（ATP-binding cassettetransportersA1，ABCA1）和载脂蛋白 E（apolipoprotein，ApoE）的表达较低，这些巨噬细胞对脂质积累的抵抗力降低，但表现出较高的吞噬活性[20]。巨噬细胞的铁代谢由 LXRα控制，LXRα诱导铁波特蛋白的表达[21]。因此，M2 型巨噬细胞可能通过 LXRα信号通路参与斑块形成。Atsushi 等认为，在人类和小鼠动脉粥样硬化病变中，机体会表达一种名为 OncostatinM（OSM）的细胞炎症因子，其可将巨噬细胞极化为促血管生成的 M2 型，并可能通过 JAK3-STAT3 途径直接促进人类血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cells，VSMC）的成骨细

胞分化，可能在与动脉粥样硬化进展和回归相关的斑块钙化的发展中发挥关键作用，特别是在斑块损伤或通过诱导巨噬细胞M2 极化破裂而破裂后的愈合过程中的宏观钙化[22]。另外，STAT6 信号通路也与 M2 型巨噬细胞及动脉粥样硬化相关。Zhang 等[23]应用人参皂苷 Rb1 后，老鼠体内的 Arg-1 和甘露糖受体 CD206 标志物高表达，促进 IL-4 和 IL-13 的分泌，使 STAT6 发生磷酸化从而使巨噬细胞向 M2 极化；相反，IL-4 和 IL-13 抗体可阻断上述效应。Min 等研究调查了 STAT6 在调节巨噬细胞表型影响动脉粥样硬化斑块稳定性时发现，STAT6 通过促进巨噬细胞极分化到 M2 型，并以 Wnt-β-catenin 依赖的方式拮抗氧化低密度脂蛋白诱导的细胞凋亡和脂质沉积，促进动脉粥样硬化斑块稳定。

4 M2 型巨噬细胞在动脉粥样硬化相关炎症调节中的作用

在冠状动脉粥样硬化过程中，炎症反应起了重要作用。动脉粥样硬化进展中夹杂着可能由血管外损伤或感染部位释放的炎症介质或斑块的亚临床破坏引起的急性激活发作[24]。在一项 MerTK 信号通路相关类风湿关节炎的研究中，MerTK-CD206-滑膜组织巨噬细胞（STMs）在缓解期的类风湿关节炎患者中高度表达。MerTK-CD206-STMs 是滑膜炎中促炎细胞因子的主要来源，以及巨噬细胞和成纤维细胞之间的细胞-细胞相互作用。表现出 M2 表型的 MerTK-CD206-巨噬细胞产生与炎症缓解有关的脂质介质，它们过度表达与控制局部免疫反应和体内平衡的转录因子有关。Li 等发现抑制转录因子 KLF4 的活性并促进 Ch25h 和 LXR 表达，然后激活 KLF4-Ch25h/LXR 通路，可提高血管对胆固醇的逆运转能力，从而促进巨噬细胞向 M2 型极化并抑制血管炎症反应，同时它们发现诱导 KLF4 激活，促进 Ch25h 和 LXR 表达，可控制血流剪应力，从而不同程度发挥抗动脉粥样硬化作用。Woo 等在研究 M2 型巨噬细胞极化介导内皮一氧化氮信号传导的抗炎作用时发现，NO 水平的增加会增加抗炎 M2 极化，并且缺乏 VASP 的小鼠体内 CD206 等 M2 型巨噬细胞标志物显著减少，表明内皮 NO 可激活巨噬细胞血管扩张剂刺激磷蛋白（vasodilator-stimulated phosphoprotein，VASP）信号通路，并促进 M2 型巨噬细胞极化来发挥抗炎作用[25]。

5 M2 型巨噬细胞作为治疗靶点的潜在策略

在心血管疾病中，M2 型巨噬细胞可以缓解纤维化并促进心肌梗死后的心脏修复，改善心脏重构及衰竭。在阿奇霉素诱导的心力衰竭中，通过线粒体移植的方式将 M2 型巨噬细胞转移到心肌细胞，增加循环 IL-4 和 Th2 反应水平，减轻心脏纤维化和心肌细胞凋亡，使心脏功能得到显著改善[26]。长非编码 RNA-MEG3 的下调导致炎症的抑制，并通过 miR-2/TRAF223 轴增加 CD206 水平诱导 M2 型巨噬细胞极化，从而缓解病毒性心肌炎，并且抑制 MEG3 可能导致 NF-κB 通路下调，从而增加 M2 型巨噬细胞极化，可能减少心肌细胞损伤[27]。白藜芦醇通过 VEGFB/AMPK/NF-κB 途径抑制巨噬细胞的 M1 极化，促进 M2 型巨噬细胞极化，在异丙肾上腺素诱导的心肌损伤及重塑中具有潜在的治疗作用[28]。

在抗动脉粥样硬化方面，应用 Rb1 治疗可促进 IL-4 和 IL-13 的分泌，使 STAT6 发生磷酸化并且高表达 CD206，使巨噬细胞向 M2 极化，最终达到抗动脉粥样硬化效果[23]。许多天然产物如白藜芦醇、小檗碱、姜黄素和槲皮素可以通过调节转基因的代谢，抑制单核细胞和巨噬细胞的迁移，促进巨噬细胞 M2 型的极化，下调炎症因子的水平，调节 Treg/Th17 的平衡，抑制泡沫细胞的形成，延缓动脉粥样硬化的进展[29]。绞股蓝皂苷-17（gypenosideXVII，GP-17）激活 miR-182-5pHDAC9 途径，促进巨噬细胞 M2 型，并抑制了 THP-1 巨噬细胞衍生泡沫细胞中的炎症反应，具有抗动脉粥样硬化功能[30]。

6 总结与展望

目前防治动脉粥样硬化的策略受到越来越广泛的重视，但基于 M2 型巨噬细胞在冠心病中尚缺乏理想的预防和治疗措施。为了制定新的靶点治疗策略以对抗动脉粥样硬化及冠心病，也需要进一步对 M2 型巨噬细胞进行研究，从而提供新的治疗策略和潜在的临床应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] LUKAS T, EVA B, LINDA A, et al. Low levels of CD4(+)CD28(null) T cells at baseline are associated with first-time coronary events in a prospective population-based case-control cohort[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2020,40(2):426-436.

[2] ERIC A H, EMERSON L, ANDREW M T, et al. Chemokine CXCL10 promotes atherogenesis by modulating the local balance of effector and regulatory T cells[J]. Circulation, 2006,113(19): 2301-2312.

[3] JOSHI A, LUKAS E S, SEAN A B, et al. Neutrophil-derived protein s100a8/a9 alters the platelet proteome in acute myocardial infarction and is associated with changes in platelet reactivity[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2022,42(1):49-62.

[4] LINA L, AIMEE Z, BORIS Y, et al. Plasmacytoid dendritic cells mediate myocardial ischemia/reperfusion injury by secreting type interferons [J]. J Am Heart Assoc, 2021,10(15):e020754.

[5] LI K L, KONG R Z, MA L J, et al. Identification of potential M2 macrophage-associated diagnostic biomarkers in coronary artery disease[J]. Biosci Rep, 2022,42(12):BSR20221394.

[6] WANG Q, CHEN K, ZHANG F, et al. TRPA1 regulates macrophages phenotype plasticity and atherosclerosis progression[J]. Atherosclerosis, 2020, 301: 44-53.

[7] SOPHIE C, GIULIA C G, BART S. Macrophage phenotypes in atherosclerosis[J]. Immunol Rev, 2014,262(1): 153-166.

[8] ALBERTO M, ANTONIO S, SILVANO S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization[J]. Trends Immunol, 2004,25(12): 677-686.

[9] CHRISTOPHER J F, GRACE P E, GENIE E, et al. The adenosine-dependent angiogenic switch of macrophages to an M2-like phenotype is independent of interleukin-4 receptor alpha (IL-4Ralpha) signaling[J]. Inflammation,2013,36(4): 921-931.

[10] WANG L X, ZHANG S X, WU H J, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases[J]. J Leukoc Biol,2019,106(2): 345-358.

[11] DUAN F X, WANG X W, WANG H W, et al. GDF11 ameliorates severe acute pancreatitis through modulating macrophage M1 and M2 polarization by targeting the TGFbetaR1/SMAD-2 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022,108:108777.

[12] LIU Z H, MENG Y L, MIAO Y, et al. Propofol ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by enhancing macrophage M2 polarization through PPARgamma/STAT3 signaling[J]. Aging (Albany NY), 2021,13(11):15511-15522.

[13] WANG X K, CHEN S Y, LU R, et al. Adipose-derived stem cell-secreted exosomes enhance angiogenesis by promoting macrophage M2 polarization in type 2 diabetic mice with limb ischemia via the JAK/STAT6 pathway[J]. Heliyon,2022,8(11):e11495.

[14] ZHONG Y, GU L J, YE Y G, et al. JAK2/STAT3 axis intermediates Microglia/Macrophage polarization during cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neuroscience, 2022,496: 119-128.

[15] YU T T, ZUO Y, CAI R, et al. SENP1 regulates IFN-gamma-STAT1 signaling through STAT3-SOCS3 negative feedback loop[J]. J Mol Cell Biol, 2017,9(2):144-153.

[16] WANG S L, LIU G H, LI Y R, et al. Metabolic reprogramming induces macrophage polarization in the tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2022,13: 840029.

[17] HUANG S C, BART E, YULIA I, et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages[J]. Nat Immunol, 2014,15(9): 846-855.

[18] TABAS I, KARIN E B. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. Circ Res,2016,118(4):653-667.

[19] STOGER J L, MARION J J, SASKIA V, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2012,225(2):461-468.

[20] GIULIA C G, MORGANE B, MOHAMED A B, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR gamma and LXRalpha pathways[J]. Circ Res, 2011,108(8): 985-995.

[21] GAEL B, SOPHIE C, JONATHAN V, et al. Liver X receptor activation stimulates iron export in human alternative macrophages[J]. Circ Res,2013,113(11):1196-1205.

[22] YOSHINORI K, ATSUSHI S, TETSUO S, et al. Oncostatin mpromotes osteoblastic differentiation of human vascular smooth muscle cells through JAK3-STAT3 pathway[J]. J Cell Biochem, 2015,116(7): 1325-1333.

[23] ZHANG X, LIU M H, QIAO L, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. J Cell Mol Med, 2018,22(1): 409-416.

[24] PETER L. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque[J]. Cardiovasc Res,2021,117(13):2525-2536.

[25] LEE W J, TATEYA S, CHENG A M, et al. M2 macrophage polarization mediates anti-inflammatory effects of endothelial nitric oxide signaling[J]. Diabetes, 2015,64(8): 2836-2846.

[26] LIU Y H, WU M Y, ZHONG C X, et al. M2-like macrophages transplantation protects against the doxorubicin-induced heart failure via mitochondrial transfer[J]. Biomater Res,2022,26(1):14.

[27] XUE Y L, ZHANG S X, ZHENG C F, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits M2 macrophage polarization by activating TRAF6 via microRNA-223 down-regulation in viral myocarditis[J]. J Cell Mol Med,2020,24(21):12341-12354.

[28] LI Y F, FENG L F, LI G G, et al. Resveratrol prevents ISO-induced myocardial remodeling associated with regulating polarization of macrophages through VEGF-B/AMPK/NF-kB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2020,84: 106508.

[29] JIN P J, JING G, RUI D, et al. Targeting gut microbiota and immune crosstalk: potential mechanisms of natural products in the treatment of atherosclerosis[J]. Front Pharmacol, 2023,14:1252907.

[30] DENG W Y, ZHOU C L, ZENG M Y. Gypenoside XVII inhibits ox-LDL-induced macrophage inflammatory responses and promotes cholesterol efflux through activating the miR-182-5p/HDAC9 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol,2024,319(Pt1): 117070.

收稿日期:2023-12-10

(本文编辑:钟美春)