

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.12.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240513.1659.005\(2024-05-13\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240513.1659.005(2024-05-13))

## 巨噬细胞极化在炎症性肠病中作用的研究进展\*

孙晓睿<sup>1</sup>,张津铭<sup>2</sup>,方智芸<sup>2</sup>,沈海燕<sup>2△</sup>

(1.蚌埠医科大学,安徽蚌埠 233000;2.嘉兴市第二医院消化内科,浙江嘉兴 314000)

**[摘要]** 炎症性肠病(IBD)是一组病因尚未明确的慢性非特异性肠道炎症性疾病,其发病机制可能与环境、遗传及肠道微生态等多因素相互作用导致的肠道免疫失衡有关。巨噬细胞作为免疫系统的重要组成部分,可维持肠道内促炎与抗炎反应的平衡。根据巨噬细胞不同表型及其分泌的不同细胞因子,可分为经典激活(M1)和替代激活(M2)两种极化类型。巨噬细胞的极化在肠道炎症的消退和黏膜的愈合中起关键作用。在IBD肠道免疫系统中,由巨噬细胞极化失衡引起的促炎因子与抗炎因子的不平衡会导致肠道黏膜炎症的持续进展及屏障功能受损,其在IBD中起到了关键的作用。巨噬细胞极化水平的变化可能会影响IBD的治疗效果。因此,靶向巨噬细胞极化可能是治疗IBD的重要靶点。该文总结了肠道巨噬细胞极化在IBD中的作用,以及调节巨噬细胞极化在IBD治疗中的影响,为研究IBD新的治疗方法提供参考。

**[关键词]** 巨噬细胞;极化;炎症性肠病;治疗;综述

**[中图分类号]** R574

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2024)12-1889-07

## Research progress on role of macrophage polarization in inflammatory bowel disease\*

SUN Xiaorui<sup>1</sup>,ZHANG Jinming<sup>2</sup>,FANG Zhiyun<sup>2</sup>,SHEN Haiyan<sup>2△</sup>

(1. Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233000, China; 2. Department of Gastroenterology, Jiaxing Municipal Second Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

**[Abstract]** Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic non-specific intestinal inflammatory diseases with unclear etiology. Its pathogenesis may be related to the intestinal immune imbalance caused by the interaction of multiple factors such as environment, genetics and intestinal microecology. Macrophages, as an important component of the immune system, can maintain a balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory responses in the intestine. Macrophages can be divided into two polarization types: classical activation (M1) and alternative activation (M2) according to the different phenotypes and cytokines secreted by macrophages. The polarization of macrophages plays a key role in the subsidence of intestinal inflammation and the healing of mucosa. In the intestinal immune system of IBD, the imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory factors caused by macrophage polarization imbalance can lead to sustained progression of intestinal mucosal inflammation and impairment of barrier function, playing a key role in IBD. The changes in macrophage polarization levels may affect the therapeutic effect of IBD. Therefore, targeting macrophage polarization may be an important target for the treatment of IBD. This article summarizes the role of intestinal macrophage polarization in IBD and the impact of regulating macrophage polarization in IBD treatment to provide reference for studying the new treatment methods for IBD.

**[Key words]** macrophages; polarization; inflammatory bowel disease; treatment; review

炎症性肠病(IBD)是一种以慢性肠道炎症和上皮屏障功能障碍为特征的胃肠道疾病<sup>[1]</sup>。根据炎症的部位和类型,IBD主要包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)。与CD相关的炎症可以累及消化道的任

\* 基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2021KY1116);嘉兴市科技计划项目(2022AY30031,2022AD30007)。△ 通信作者,E-mail: shymaomao1980@163.com。

何部位,肠道病变多呈不对称性与节段性分布,具有透壁性及肉芽肿炎性的特点。与 UC 相关的炎症主要累及结肠黏膜与黏膜下层,病变多从肛门直肠开始逆行向近端蔓延,呈连续性分布的特点<sup>[2]</sup>。

IBD 的病因可能与免疫反应、环境因素、遗传易感性及肠腔内微生物之间的相互作用等多种因素有关<sup>[3]</sup>。各种类型的免疫细胞,包括巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、树突状细胞(DC)和间充质干细胞(MSCs)广泛分布在肠道中,在肠道对病原体的早期抵抗中起着至关重要的作用。研究表明,免疫细胞在 IBD 的病理过程中发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。其中,巨噬细胞作为肠道固有免疫系统和获得性免疫系统的重要组成部分,主要负责吞噬和清除肠道的病原体和抗原。肠道微环境产生的轻微炎症促进了肠道固有层巨噬细胞的快速代谢<sup>[5]</sup>。在抵抗病原体侵袭时,肠道中大量的巨噬细胞对于维持黏膜内环境的稳定和上皮细胞的持续更新是必不可少的,是保护性免疫的重要组成部分,但巨噬细胞的极化失衡会导致 IBD 的进展<sup>[6-7]</sup>。因此,了解巨噬细胞极化失衡在 IBD 中的作用,以期为临床更好地治疗和预防 IBD 提供理论依据。

### 1 肠道巨噬细胞的来源及分型

肠道内的绝大多数巨噬细胞来源于骨髓,还有一小部分巨噬细胞来源于胚胎祖细胞。这些巨噬细胞群体定植在肠道黏膜下层和肠神经血管系统的附近,在成人组织中持续更新<sup>[8-9]</sup>。

巨噬细胞是肠道固有层中最常见的单核吞噬细胞,可塑性是巨噬细胞的一个特征,因此巨噬细胞能够对不断变化的微环境做出反应。根据巨噬细胞不同表型及其分泌的不同细胞因子,可分为 M1 型(经典激活)和 M2 型(替代激活)两种极化类型<sup>[7,10]</sup>。M1 型是促炎巨噬细胞,主要由脂多糖(LPS)及干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )激活,分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23 和趋化因子 9(CXCL9)、趋化因子 10(CXCL10)等促炎细胞因子和趋化因子,主要起到促进炎症反应、吞噬等作用。M2 型是抗炎巨噬细胞,主要由 IL-4 激活,分泌 IL-10 等抗炎细胞因子,在伤口愈合及组织修复等过程中起到重要作用<sup>[2,11]</sup>。

### 2 巨噬细胞极化

巨噬细胞极化是指巨噬细胞在不同刺激因子作用下,表现出不同功能表现形式的动态过程。调节巨噬细胞极化需要各种细胞因子、趋化因子和信号传导分子之间的相互作用。巨噬细胞根据环境变化激活不同表型,从而发挥相应的作用。

驻留在肠壁组织中的巨噬细胞发挥着基本的功

能,如吞噬凋亡或衰老的细胞、组织重塑等。其表达的清道夫受体如 CD36 可以结合和吞噬凋亡细胞。还可以产生多种细胞因子和可溶性因子来维持组织内环境的稳定<sup>[12]</sup>。然而伴随着微环境的不断改变,巨噬细胞极化为 M1 型和 M2 型,这两种表型的巨噬细胞在调节炎症反应的过程中通常可以相互转换。一旦巨噬细胞极化失衡,其产生的促炎细胞因子和抗炎细胞因子则失去平衡,就会引发和加剧 IBD<sup>[9]</sup>。

#### 2.1 巨噬细胞向 M1 型极化

巨噬细胞在 LPS、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、辅助型 T 细胞(Th)1 细胞因子如 IFN- $\gamma$  或 TNF- $\alpha$  的诱导下激活为 M1 型。它的极化主要是通过转录激活因子 1(STAT 1)、核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子 5(IRF5)和 Notch 等相关通路的激活来实现<sup>[13-14]</sup>。其分泌的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、IL-23 等促炎细胞因子参与了肠道的炎症反应,并释放诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和活性氧(ROS),加重肠道炎症反应,最终造成组织损伤和伤口愈合缓慢。M1 型巨噬细胞是宿主消灭病原体的主要效应细胞,然而,持续活化的 M1 型巨噬细胞及其反应产物的产生也可造成组织的损伤<sup>[15]</sup>。

#### 2.2 巨噬细胞向 M2 型极化

巨噬细胞在巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、Th2 细胞因子如 IL-4 和 IL-13 诱导下激活为 M2 型<sup>[16]</sup>。它的极化主要是通过转录激活因子 6(STAT6)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)2、干扰素受体因子 4(IRF4)、过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )和环磷腺苷(cAMP)反应元件结合蛋白等相关通路的激活来实现<sup>[14]</sup>。其特点是释放高水平的 IL-10,并且表达甘露糖受体 C 型-1(MRC-1,也称为 CD206)、CD163 和稳定素 1(STAB1),具有抗炎、促进血管生成和组织修复等作用<sup>[17-18]</sup>。因此,M2 型巨噬细胞是减轻肠道炎症反应和促进肠黏膜愈合的重要因素。

### 3 巨噬细胞极化与 IBD

IBD 的病因尚不明确,但有证据表明可能与肠道上皮屏障损伤及黏膜免疫功能异常有关<sup>[19]</sup>。巨噬细胞极化在 IBD 的免疫机制中起着至关重要的作用。在 IBD 活动期,感染触发巨噬细胞向 M1 型极化,释放大量的炎症因子,导致肠道炎症反应的持续进展。而在 IBD 缓解期时,M1 型巨噬细胞减少,其释放炎症因子的能力也明显下降,并且上调 M2 型巨噬细胞的相关标志物,从而减轻肠道炎症反应。因此,通过调节 M1 型和 M2 型巨噬细胞的平衡,可能有助于改善 IBD 的症状。

### 3.1 M1 型巨噬细胞极化与 IBD

M1 型是促炎巨噬细胞,在 IBD 中起到了促进炎症反应、加重肠道损伤的作用。最新研究显示,通过抑制 M1 型巨噬细胞,可明显减少炎症因子释放,减轻肠道炎症反应。YAP 蛋白作为一种关键的转录共激活因子,在 Hippo 通路中发挥着重要作用。ZHOU 等<sup>[20]</sup>研究发现,敲除 YAP 可以抑制巨噬细胞向 M1 型极化,减轻肠道炎症反应,这可能与 YAP 可以直接和 IL-6 启动子结合,促进巨噬细胞产生 IL-6 有关。ZHANG 等<sup>[21]</sup>在小鼠结肠炎模型中发现,通过敲除细胞外基质蛋白 1(ECM1)可以抑制 M1 型巨噬细胞极化,增加结肠组织中精氨酸酶-1(Arg-1)的表达和 M2 型巨噬细胞,进而缓解肠道炎症反应。Tollip 是 Toll 样受体(TLR)介导的天然免疫的重要负性调控因子。LIU 等<sup>[22]</sup>研究发现,在体外进行的小鼠腹腔巨噬细胞实验中,Tollip 过表达会抑制 LPS 刺激巨噬细胞向 M1 型极化,降低炎症因子表达,其机制主要是通过下调 TLR 相关信号通路降低 NF- $\kappa$ B 的转录,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,增强 Akt 信号通路活化,上调 Akt 磷酸化表达,促进巨噬细胞向 M2 型极化,进而避免肠道炎症的发生。WANG 等<sup>[23]</sup>在 IBD 患者和结肠炎小鼠实验中发现,1-磷酸鞘氨醇受体 2(S1PR2)及其下游 G 蛋白 RhoA/Rho kinase1 信号通路(S1PR2/RhoA/ROCK1)在炎症部位表现为活跃的 M1 型巨噬细胞极化,通过抑制 S1PR2 可以减少 M1 型巨噬细胞极化,进而减轻 IBD 肠道炎症反应,这可能与糖酵解调节肠黏膜 M1 型巨噬细胞极化有关。

### 3.2 M2 型巨噬细胞极化与 IBD

M2 型是抗炎巨噬细胞,在 IBD 中起到了促进伤口愈合及组织修复的作用。研究发现,通过增加 M2 型巨噬细胞,也可以减少炎症因子,促进肠黏膜愈合。磷虾油(KO)是一种富含不饱和脂肪酸和有效抗氧化剂虾青素的天然产物,不饱和脂肪酸的抗炎作用已被用于 IBD 的治疗。LIU 等<sup>[24]</sup>在动物结肠炎模型实验中证实,KO 可以促进 M2 型巨噬细胞极化和增强巨噬细胞介导的细胞杀菌作用,参与肠道炎症的消退,这可能与 KO 通过增加肠道内代谢物的水平,增强了巨噬细胞对中性粒细胞凋亡的清除有关。CAO 等<sup>[25]</sup>利用新型生物活性材料壳聚糖-胰岛素样生长因子-1C(CS-IGF-1C)水凝胶与人胎盘来源的间充质干细胞(hP-MSCs)结合应用于小鼠结肠炎模型治疗,发现 CS-IGF-1C 水凝胶明显增强了 hP-MSCs 的体内滞留时间,促进 hP-MSCs 分泌前列腺素 2(PGE2),诱导 M2 型巨噬细胞极化,释放抗炎细胞因子 IL-10,有效改善小鼠结肠炎的症状并提高存活率。黄芪甲苷

(AS-IV)是从中草药川芎中提取的一种天然皂苷,对实验性结肠炎症状有一定的缓解作用。TIAN 等<sup>[26]</sup>发现 AS-IV 改善了葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的模拟人 IBD 的结肠炎的临床症状,并促进巨噬细胞从未成熟的促炎巨噬细胞向成熟的抗炎巨噬细胞的表型转变。这可能是由于 AS-IV 通过调节 STAT1 信号通路来抑制 M1 型巨噬细胞的产生,下调 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达,减少炎症因子的产生,促进 M2 巨噬细胞的产生,上调 IL-10 和 TGF- $\beta$  的表达,增强巨噬细胞吞噬功能,进而缓解肠道炎症反应。HUANG 等<sup>[1]</sup>探讨了  $\beta$ -羟基丁酸(BHB)对人类和实验诱导的 IBD 的影响,发现 IBD 患者和 DSS 攻击小鼠的结肠黏膜中 BHB 表达明显降低,通过外源性的 BHB 减轻了 DSS 诱导的结肠炎的严重程度。进一步研究发现,BHB 通过增强 IL-4 诱导的 STAT6 磷酸化来促进 M2 型巨噬细胞极化,IBD 患者结肠黏膜中的 BHB 表达与 IBD 活动指数和红细胞沉降率(ESR)呈负相关,外源性补充 BHB 可能为 IBD 的治疗提供帮助。

以上研究表明,在 IBD 活动期,抑制 M1 型巨噬细胞极化,促进 M2 型巨噬细胞极化,可以有效减少促炎细胞因子的释放及控制肠道炎症反应,并在伤口愈合和清除病灶中发挥作用,有助于肠道组织的修复。

## 4 巨噬细胞极化治疗的应用及前景

对于 IBD 的治疗,目前常用的药物主要包括氨基水杨酸类(ASA)、糖皮质激素(GC)、免疫抑制剂、生物制剂、肠道功能调节剂及抗菌药物等。越来越多的研究证明调节巨噬细胞极化可能是缓解 IBD 患者肠道炎症反应和促进组织修复的治疗方法。M1 型和 M2 型巨噬细胞比例失调是肠道免疫异常的主要原因。因此,通过调节 M1 型与 M2 型巨噬细胞比例来治疗 IBD 可能具有巨大的潜力。

ASA 是 IBD 治疗中的经典抗炎药物。研究发现,5-ASA 可以通过 PPAR- $\gamma$  来发挥抗炎作用。PPAR- $\gamma$  是由配体激活的转录因子,是核受体超家族成员之一,参与了炎症反应和免疫调节。PPAR- $\gamma$  在单核巨噬细胞中广泛表达,其活化后可负性调节不同的炎症信号通路,如 NF- $\kappa$ B 及激活蛋白(AP)-1 等,促进单核巨噬细胞的凋亡,抑制 Th 的增殖,下调促炎介质如细胞因子、NOS、黏附分子、环氧合酶(COX)等的产生,上调抗炎介质如 IL-10 的表达<sup>[27]</sup>。研究发现,5-ASA 可能通过结合并激活 PPAR- $\gamma$  诱导其向核内迁移,从而在转录水平调节目标基因表达,负性调节 NF- $\kappa$ B 的磷酸化,减少 NF- $\kappa$ B 的转录活性,使抗炎介质表达增加、促炎介质表达减少,从而发挥抗炎作

用<sup>[28-29]</sup>。5-ASA 可能通过调节巨噬细胞极化来促进肠道炎症反应的缓解。

GC 被认为是治疗中重度 IBD 的有效选择,临床上最常用的 GC 是强的松和氢化可的松等。它们可以单独使用或与美沙拉嗪联合用于诱导和维持 IBD 患者的临床缓解<sup>[30]</sup>。研究发现,在机体遇到无法控制的炎症反应而造成组织损伤时,IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6 等细胞因子就会被激活,进而下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)触发 GC 的产生和分泌,从而阻止先天性和获得性免疫系统的免疫细胞的激活、迁移和增殖。其机制是通过干扰丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径和 NF- $\kappa$ B 的转录活性,从而调节炎症和免疫介导的反应<sup>[30]</sup>。M1 型巨噬细胞下游释放的细胞因子可能会促进这一反应,抑制 M1 型巨噬细胞极化理论上有助于 IBD 的治疗,目前还待研究。

TNF- $\alpha$  是由巨噬细胞产生的细胞因子,在 IBD 炎症进展过程中,M1 型巨噬细胞聚集到固有层,分泌促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ ,破坏上皮细胞紧密连接结构的完整性,在 IBD 炎症反应的发生、发展中起到了关键的作用。目前广泛应用的治疗 IBD 的 TNF- $\alpha$  拮抗剂有英夫利昔单抗、阿达木单抗等。使用 TNF- $\alpha$  拮抗剂治疗后,在黏膜愈合的患者中可以明显观察到 M2 型巨噬细胞的增多,而在黏膜没有愈合的患者中则没有发现这种现象,虽然这不能直接证明这种效应是由 TNF- $\alpha$  拮抗剂介导的,但这说明了 TNF- $\alpha$  拮抗剂在临床有效治疗的患者中可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化,有助于患者黏膜愈合<sup>[31-32]</sup>。另一种生物制剂乌司奴单抗是一种结合 IL-12 和 IL-23 的 p40 亚基的人单克隆抗体,用于中重度 IBD 的诱导和维持治疗,阻止与自然杀伤细胞(NK)或 T 细胞表面 IL-12Rb1 结合,抑制 IL-12 信号和 Th1 亚群的进一步激活及 IL-23 信号和 Th17 亚群的进一步激活<sup>[33]</sup>。在动物模型中发现 IL-23 在激活巨噬细胞和记忆 T 细胞中有重要作用,抗 IL-23p19 通过下调促炎细胞因子的产生和增加 Th17 细胞的凋亡来缓解肠道炎症反应,理论上 M1 型巨噬细胞释放的 IL-12、IL-23 会影响乌司奴单抗的治疗效果,具体机制还有待证实<sup>[34]</sup>。此外,研究还发现一种新型的生物制剂维得利珠单抗,通过作用于位于淋巴细胞表面的整合素来阻止淋巴细胞向肠道炎症部位募集,达到治疗 IBD 的目的<sup>[35]</sup>。已有研究表明,M1 型巨噬细胞参与的趋化因子受体 3(CXCR3)轴具有募集 T 细胞的作用,理论上 M1 型巨噬细胞极化可以影响维得利珠单抗的作用,但临床上还有待证实<sup>[36]</sup>。

另外,小分子抑制剂在 IBD 的治疗中也起到了重

要的作用。Janus 激酶(JAK)信号转导和转录激活因子(JAK-STAT)介导的信号通路在维持肠道内环境稳定中有重要的作用。作为新型口服 JAK 抑制剂的托法替尼,在临床试验已经被批准用于 UC 的治疗,在 CD 的治疗中也可能起到一定的作用<sup>[37-38]</sup>。目前研究发现了托法替尼下调小鼠骨髓来源的巨噬细胞或人外周血单核细胞来源的 M1 型巨噬细胞,并且可以促进 M2 型巨噬细胞极化<sup>[39]</sup>。在 UC 患者中,托法替尼抑制 M1 型巨噬细胞极化,导致炎症因子的表达减少,进而缓解肠道炎症反应<sup>[40]</sup>。

维生素 D 在控制人体内几种细胞过程中发挥重要作用,并可能有效治疗多种疾病,如自身免疫性疾病<sup>[41]</sup>。研究发现,IBD 患者普遍存在维生素 D 缺乏的情况,并且血清维生素 D 水平与疾病活动性呈负相关<sup>[42]</sup>。DIONNE 等<sup>[43]</sup>通过检测维生素 D 对 CD 巨噬细胞极化的影响,发现维生素 D 可以明显降低 M1 型巨噬细胞产生的促炎细胞因子(如 IL-12 和 TNF- $\alpha$ )的表达,但不调节 M2 型巨噬细胞极化。ZHU 等<sup>[44]</sup>在体外研究发现,维生素 D 能将 LPS 诱导的 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型,下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达和 IRF5 的磷酸化,上调 IL-10、Arg-1 和维生素 D 受体的表达。在体内维生素 D 预处理可以降低结肠炎小鼠的疾病活动性,还可以将 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型,并抑制 IRF5 的磷酸化。LIANG 等<sup>[45]</sup>发现维生素 D 可以上调巨噬细胞中 T 淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)的表达,从而促进巨噬细胞极化为 M2 型。这些研究表明维生素 D 可以作为一种新的免疫调节剂用于 IBD 的治疗。

基于纳米材料在食品和医疗方面的特性,其相关治疗已显示出应用于 IBD 的巨大潜力<sup>[46]</sup>。研究发现,由甘露糖修饰的三甲基壳聚糖(MTC)偶联纳米颗粒(NPs)可以将 MTC-miR-146b 模拟的 miR-146b 运送到肠道巨噬细胞,并且有助于小鼠肠道黏膜屏障的恢复。MTC-NPs 能明显抑制 M1 型巨噬细胞的活化,通过抑制 TLR4 信号通路诱导 M2 型巨噬细胞极化,从而抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  的释放,减轻 DSS 诱导的结肠炎症反应<sup>[47]</sup>。近年来,金属纳米工程材料在医学上已被证明具有优越的性能。金纳米粒子(AuNPs)可以诱导 M2 型巨噬细胞极化,从而抑制促炎细胞因子的产生,增加 IL-10、Arg-1 和 PPAR- $\gamma$  的产生而降低 iNOS,缓解肠道炎症反应<sup>[48]</sup>。进一步研究发现,非金属纳米材料在调节巨噬细胞表型上也可以发挥作用。具有生物相容性和低毒性的石墨烯量子点(GQDs)可以将 M1 型巨噬细胞转化为 M2 型,有效地促进调节性 T 细胞的浸润,进而减少肠道炎症

环境中免疫细胞的激活,达到缓解结肠炎症反应的作用<sup>[49]</sup>。此外,另一种非金属纳米材料硒(Se)也被发现在调节巨噬细胞极化方面起作用。Se 作为一种必需的营养微量元素,在机体免疫中起着重要的作用,低 Se 状态会导致 IBD 的加剧。SeNPs 具有抗炎活性、毒性低,其通过抑制 NF- $\kappa$ B 的转录进而抑制 M1 型巨噬细胞极化,从而对 DSS 诱导的小鼠急性结肠炎有明显的保护作用<sup>[50]</sup>。这些研究表明,纳米材料有作为 IBD 替代治疗药物的可能。

## 5 小 结

IBD 的治疗仍然是一个难题。近年来,巨噬细胞的起源、特点及其作用在生理学和病理学中的研究取得了很大的进步。但考虑到具有异质性的巨噬细胞,目前仍有许多需要解决的问题。在炎症疾病的治疗中,巨噬细胞被认为是极其重要的治疗靶点,大多数的治疗都是针对巨噬细胞标记物及其相关的信号通路。所以更好地认识巨噬细胞及其释放的细胞因子是很有必要的。目前已经有不少研究是与巨噬细胞极化的潜在机制有关,其中涉及各种细胞因子、趋化因子、转录因子等。人们也制订了一系列通过调节巨噬细胞极化来治疗 IBD 的策略。与此同时,对 M1 型和 M2 型巨噬细胞极化及影响巨噬细胞功能的关注也越来越多。调节 M1 型和 M2 型巨噬细胞的极化平衡,可能在 IBD 治疗方面具有巨大的潜力。目前通过靶向所发现的巨噬细胞的细胞因子或趋化因子来调节巨噬细胞极化,这可能在治疗免疫性疾病和 IBD 方面具有重要的价值。然而,如何有效地通过调节巨噬细胞表型的转换来达到所需要的治疗效果,仍需要进一步去研究。

## 参考文献

- [1] HUANG C, WANG J, LIU H, et al. Ketone body beta-hydroxybutyrate ameliorates colitis by promoting M2 macrophage polarization through the STAT6-dependent signaling pathway[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 148.
- [2] XIAO P, ZHANG H, ZHANG Y, et al. Phosphatase Shp2 exacerbates intestinal inflammation by disrupting macrophage responsiveness to interleukin-10[J]. J Exp Med, 2019, 216(2): 337-349.
- [3] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(1): 155-165.
- [4] HOU Q, HUANG J, AYANSOLA H, et al. Intestinal stem cells and immune cell relationships: potential therapeutic targets for inflammatory bowel diseases [J]. Front Immunol, 2021, 11: 623691.
- [5] BAIN C C, BRAVO-BLAS A, SCOTT C L, et al. Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice [J]. Nat Immunol, 2014, 15(10): 929-937.
- [6] LIU Y C, ZOU X B, CHAI Y F, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases [J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(5): 520-529.
- [7] NA Y R, STAKENBORG M, SEOK S H, et al. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(9): 531-543.
- [8] BAIN C C, SCHRIDDE A. Origin, differentiation, and function of intestinal macrophages [J]. Front Immunol, 2018, 9: 2733.
- [9] MOREIRA LOPES T C, MOSSER D M, GONÇALVES R. Macrophage polarization in intestinal inflammation and gut homeostasis [J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1163-1172.
- [10] SONG W J, LI Q, RYU M O, et al. TSG-6 released from intraperitoneally injected canine adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate inflammatory bowel disease by inducing M2 macrophage switch in mice [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 91.
- [11] YIP J L K, BALASURIYA G K, SPENCER S J, et al. The role of intestinal macrophages in gastrointestinal homeostasis: heterogeneity and implications in disease [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2021, 12(5): 1701-1718.
- [12] KUHL A A, ERBEN U, KREDEL L I, et al. Diversity of intestinal macrophages in inflammatory bowel diseases [J]. Front Immunol, 2015, 6: 613.
- [13] 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.
- [14] DU Y, RONG L, CONG Y, et al. Macrophage

- polarization; an effective approach to targeted therapy of inflammatory bowel disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021, 25(3):191-209.
- [15] ARORA S, DEV K, AGARWAL B, et al. Macrophages; their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4):383-396.
- [16] ZHANG Y H, HE M, WANG Y, et al. Modulators of the balance between M1 and M2 macrophages during pregnancy[J]. *Front Immunol*, 2017, 8:120.
- [17] SICA A, ERRENI M, ALLAVENA P, et al. Macrophage polarization in pathology[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(21):4111-4126.
- [18] YOUSAF H, KHAN M I U, ALI I, et al. Emerging role of macrophages in non-infectious diseases; an update[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161:114426.
- [19] COSIN-ROGER J, ORTIZ-MASIA D, CALATA YUD S, et al. The activation of Wnt signaling by a STAT 6-dependent macrophage phenotype promotes mucosal repair in murine IBD[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(4):986-998.
- [20] ZHOU X, LI W, WANG S, et al. YAP aggravates inflammatory bowel disease by regulating M1/M2 macrophage polarization and gut microbial homeostasis[J]. *Cell Rep*, 2019, 27(4):1176-1189.
- [21] ZHANG Y, LI X, LUO Z, et al. ECM1 is an essential factor for the determination of M1 macrophage polarization in IBD in response to LPS stimulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(6):3083-3092.
- [22] LIU X, REN X, ZHOU L, et al. Tollip orchestrates macrophage polarization to alleviate intestinal mucosal inflammation[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(7):1151-1167.
- [23] WANG X, CHEN S, XIANG H, et al. S1PR2/RhoA/ROCK1 pathway promotes inflammatory bowel disease by inducing intestinal vascular endothelial barrier damage and M1 macrophage polarization[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 201:115077.
- [24] LIU F, SMITH A D, SOLANO-AGUILAR G, et al. Mechanistic insights into the attenuation of intestinal inflammation and modulation of the gut microbiome by krill oil using in vitro and in vivo models [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1):83.
- [25] CAO X, DUAN L, HOU H, et al. IGF-1C hydrogel improves the therapeutic effects of MSCs on colitis in mice through PGE2-mediated M2 macrophage polarization[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17):7697-7709.
- [26] TIAN L, ZHAO J L, KANG J Q, et al. Astragaloside IV alleviates the experimental DSS-induced colitis by remodeling macrophage polarization through STAT signaling[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:740565.
- [27] BLANQUART C, BARBIER O, FRUCHART J C, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors; regulation of transcriptional activities and roles in inflammation [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 85(2):267-273.
- [28] ROUSSEAU C, LEFEBVRE B, DUBUQUOY L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(8):1205-1215.
- [29] NING L, LOU X, ZHANG F, et al. Nuclear receptors in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019:2624941.
- [30] BRUSCOLI S, FEBO M, RICCARDI C, et al. Glucocorticoid therapy in inflammatory bowel disease; mechanisms and clinical practice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:691480.
- [31] VOS A C, WILDENBERG M E, ARIJS I, et al. Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing in vivo and in vitro[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(3):401-408.
- [32] KOELINK P J, BLOEMENDAAL F M, LI B, et al. Anti-TNF therapy in IBD exerts its therapeutic effect through macrophage IL-10 signaling[J]. *Gut*, 2020, 69(6):1053-1063.
- [33] ALORFI N, ALOURFI M, BOKHARI G, et al. Comprehensive review of ustekinumab utilization in inflammatory bowel diseases; insights from the ClinicalTrials.gov Registry[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16:4283-4294.

- [34] ALMRADI A, HANZEL J, SEDANO R, et al. Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease[J]. *BioDrugs*, 2020, 34(6):713-721.
- [35] ABREU M T, DAVIES J M, QUINTERO M A, et al. Transcriptional behavior of regulatory T cells predicts IBD patient responses to vedolizumab therapy[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28(12):1800-1812.
- [36] MITSIALIS V, WALL S, LIU P, et al. Single-cell analyses of colon and blood reveal distinct immune cell signatures of ulcerative colitis and Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(2):591-608.
- [37] SALAS A, HERNANDEZ-ROCHA C, DUIJVESTEIN M, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(6):323-337.
- [38] HARRIS C, CUMMINGS J R F. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(Suppl. 2):45-51.
- [39] DE VRIES L C S, DUARTE J M, DE KRIJGER M, et al. A JAK1 selective kinase inhibitor and tofacitinib affect macrophage activation and function [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(4):647-660.
- [40] CORDES F, LENKER E, SPILLE L J, et al. Tofacitinib reprograms human monocytes of IBD patients and healthy controls toward a more regulatory phenotype[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(3):391-406.
- [41] SCHMITZ L M, KINNER A, ALTHOFF K, et al. Investigation of vitamin D<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub> Hydroxylation by *Kutzneria albida*[J]. *Chembiochem*, 2021, 22(13):2266-2274.
- [42] VERNIA F, VALVANO M, LONGO S, et al. Vitamin D in inflammatory bowel diseases. Mechanisms of action and therapeutic implications[J]. *Nutrients*, 2022, 14(2):269.
- [43] DIONNE S, DUCHATELIER C F, SEIDMAN E G. The influence of vitamin D on M1 and M2 macrophages in patients with Crohn's disease [J]. *Innate Immun*, 2017, 23(6):557-565.
- [44] ZHU X, ZHU Y, LI C, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D regulates macrophage polarization and ameliorates experimental inflammatory bowel disease by suppressing miR-125b[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67:106-118.
- [45] LIANG S, CAI J, LI Y, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):3707-3713.
- [46] CUI X, BAO L, WANG X, et al. The nano-intestine interaction; understanding the location-oriented effects of engineered nanomaterials in the intestine[J]. *Small*, 2020, 16(21):e1907665.
- [47] DENG F, HE S, CUI S, et al. A molecular targeted immunotherapeutic strategy for ulcerative colitis via dual-targeting nanoparticles delivering miR-146b to intestinal macrophages[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13(4):482-494.
- [48] TARATUMMARAT S, SANGPHECH N, VU C T B, et al. Gold nanoparticles attenuates bacterial sepsis in cecal ligation and puncture mouse model through the induction of M2 macrophage polarization[J]. *BMC Microbiol*, 2018, 18(1):85.
- [49] LEE B C, LEE J Y, KIM J, et al. Graphene quantum dots as anti-inflammatory therapy for colitis[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(18):eaz2630.
- [50] ZHU C, ZHANG S, SONG C, et al. Selenium nanoparticles decorated with *Ulva lactuca* polysaccharide potentially attenuate colitis by inhibiting NF-kappaB mediated hyper inflammation[J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15(1):20.

(收稿日期:2023-08-19 修回日期:2024-03-09)

(编辑:唐 璞)