

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20160807

肺泡巨噬细胞亚型与急性肺损伤

屠国伟¹, 任杨华², 史 懿³, 马国光¹, 郝光伟¹, 罗 哲^{1*}

1. 复旦大学附属中山医院重症医学科, 上海 200032

2. 复旦大学上海医学院, 上海 200032

3. 复旦大学附属中山医院实验研究中心, 上海 200032

[摘要] 巨噬细胞是机体固有免疫的重要组成部分,其亚型(M1和M2)在特异性免疫应答的诱导与调节以及疾病的发展和恢复中起关键作用。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是严重的呼吸系统疾病。在ALI中,M1增加并分泌促炎细胞因子,在抵御病原入侵的同时也对肺部产生了急性损伤作用。M2可根据诱导因素的不同及功能的差异再细分为M2a、M2b、M2c等亚型,其中M2a起促进损伤修复的作用,M2b和M2c主要起免疫调节和免疫抑制的作用,M2c也可促进组织修复,有利于肺部损伤组织的愈合。M1与M2可以相互转化。在ALI的病程中,M1和M2需要保持平衡才能有效地清除病原物质,促进损伤的修复,而平衡的失调会导致ALI恶化,甚至进展为ARDS。本文主要针对巨噬细胞各亚型的特点及其与ALI的关系,M1和M2各自的极化和相互转化以及影响各亚型在不同时期平衡的因素作一综述。

[关键词] 巨噬细胞亚型;急性肺损伤;M1/M2平衡

[中图分类号] R 563.1 **[文献标志码]** A

Correlation between alveolar macrophage subtypes and acute lung injury

TU Guo-wei¹, REN Yang-hua², SHI Yi³, MA Guo-guang¹, HAO Guang-wei¹, LUO Zhe^{1*}

1. Department of Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

2. Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

3. Biomedical Research Center, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Macrophages are important components of the innate immune system. Two major subtypes, M1 and M2, play a key role in the induction and regulation of specific immune responses, and in the development and recovery of diseases. Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) are a class of severe respiratory diseases. In ALI, M1 highly activates and releases proinflammatory cytokines, which produce acute lung injury damage such as pulmonary edema and increase vascular permeability while fighting against pathogen invasion. M2 can be further subdivided into M2a, M2b and M2c subtypes according to inducing factors and their respective functions. M2a plays a role in promoting injury repair. M2b and M2c mainly function in immune regulation and suppression. M2c can also promote tissue repair. M1 and M2 can be transformed into each other. In the course of ALI, the balance between M1 and M2 is important to remove pathogens and promote tissue repair. The imbalance between M1 and M2 will lead to ALI deterioration, and even progress to ARDS. The present paper reviews the characteristics of different subtypes of macrophages and their relationship with ALI, the polarization and mutual transformation of M1 and M2, and the factors that affect the balance of different subtypes at different stages.

[Key Words] macrophage subtypes; acute lung injury; M1/M2 balance

巨噬细胞最早产生于胚胎发育时期的卵黄囊和肝前体细胞,后进入肺部并定居,形成肺泡巨噬

细胞(alveolar macrophages, AM)。AM主要分布在肺泡腔内,占肺泡常驻细胞的80%,是体内唯一

[收稿日期] 2016-08-14

[接受日期] 2017-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金(81500067),上海市自然科学基金(16ZR1405600),上海市卫生和计划生育委员会科研项目(20154Y011, 201440333),中山医院科研基金(2015ZSYXGG-01, 2016ZSQN23)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81500067), Natural Science Foundation of Shanghai (16ZR1405600), Program of Health and Family Planning Commission of Shanghai (20154Y011, 201440333) and the Research Funds of Zhongshan Hospital (2015ZSYXGG-01, 2016ZSQN23)。

[作者简介] 屠国伟,博士,主治医师。E-mail: tu.guowei@zs-hospital.sh.cn

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-64041990-3659, E-mail: luo.zhe@zs-hospital.sh.cn

能与空气接触的细胞群,是肺组织的首防线,可以分泌 100 多种炎性介质介导炎症反应,并参与组织损伤修复。AM 还是免疫缺陷患者肺部感染重要的应答细胞^[1-2]。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是一类复杂的临床症状群。在 ALI 过程中,急性炎症反应导致微血管损伤,肺血管内皮和肺泡上皮通透性增加,导致蛋白质渗透入肺泡中并引起水肿,进而引发急性呼吸功能障碍。急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是 ALI 的重症形式。多种因素可以导致 ALI,如肺炎、胃食管反流、肺挫伤、脂肪和羊水栓塞、淹溺、吸入性损伤、肺移植术后再灌注损伤等直接因素和败血症、休克、心肺转流术、急性胰腺炎、药物过量、输血、尿毒症等间接因素^[3]。

根据活化通路,将以经典方式活化的巨噬细胞称为经典活化型(classical activated macrophage, M1),而以选择性通路活化的巨噬细胞称为替代活化型(alternative activated macrophage, M2)^[4-6]。此外,也存在 M4 型、Mhem 型、Mox 型等罕见巨噬细胞亚型^[7]。由于这些亚型与 ALI 的相关性研究较少,故本文不作阐述。在炎症过程中,M1 和 M2 参与调节固有免疫应答及各种炎症反应。炎症早期,多种介质能够诱导 M1 比例升高,这有利于病原微生物的清除;随着炎症发展,M2 逐渐增多,占主导地位,从而抑制炎症反应,促进损伤修复^[8]。Duan 等^[4]和 Gordon 等^[5]发现,在 ALI 中,不同激活状态的巨噬细胞可分别发挥促炎或抑炎作用;Johnston 等^[9]发现,M1 和 M2 分别在 ALI 的发病期和恢复期发挥重要作用。此外,有大量文献^[4, 10-18]表明,M1 和 M2 在肺部的先后出现及其平衡在组织的损伤和修复过程中发挥重要作用。

1 M1 与 ALI

M1 与 ALI 的发生和进展有密切联系。在由 LPS 诱导的 ALI 中,M1 可以由 Th1 合成的促炎细胞因子[如 γ -干扰素(IFN- γ)]通过旁分泌途径诱导产生^[9],也可以由初始巨噬细胞合成的 IFN- β 通过自分泌诱导而来^[19]。该诱导过程主要依靠信号转导子和转录激活子 1(signal transducer and activator of transcription-1, STAT-1)依赖性通路完成^[20-21]。受到信号分子刺激的初始巨噬细胞高表达白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)、IL-23,低表达 IL-10,分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎性细胞

因子^[19],合成诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)^[9]、环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)^[22]、MMP-10^[14]等与炎症相关的酶。其中 iNOS 可促进 NO 等活性氧(reactive oxidative species, ROS)生成,在清除病原物质的同时也加剧了对肺部的急性损伤作用。

Duan 等^[4]和 Johnston 等^[9]分别在小鼠体内诱导了 ALI,发现实验组小鼠肺泡 M1 表面的特征蛋白(如 ICAM-1 和 CD40)在诱导第 1 天出现峰值,TNF- α 和 IL-6 明显增加;免疫组化方法显示 iNOS 在第 2 天出现峰值,且第 7 天仍可被检测到,说明 M1 对肺的损伤作用持续存在。STAT-1 作为 M1 极化的关键蛋白,能够加速 ALI 的恶化。给 ALI 小鼠注射 STAT-1 信号通路阻断剂后,M1 的极化受到抑制,ALI 的病情也出现好转^[23]。研究^[12]认为,STAT 家族中的 STAT-4 也具有促炎作用。该研究在 STAT-4 基因敲除的小鼠 ALI 模型中发现,支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中的促炎细胞因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)减少而抑炎细胞因子 IL-10 增加,说明 STAT4 具有促进 ALI 发展和恶化的作用。

不同的 MMP 对炎症具有不同的作用。MMP-3 和 MMP-9 均具有促炎作用。Gill 等^[22]发现,组织中 MMP-3 的抑制因子缺乏时,巨噬细胞倾向于向 M1 方向极化,促炎细胞因子分泌增加,肺部损伤加重;抑制 MMP-3 表达后肺部损伤有所减轻。Chen 等^[24]发现,芦丁可以抑制 MMP-9 的激活和下调巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein, MIP-2)的表达,从而起到对 ALI 的治疗作用。此外,M1 的极化和相关细胞因子的分泌还受小 RNA(microRNA, miRNA, miR)及相关反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)的调控。Ying 等^[25]增强小鼠 miR-127 的表达后,肺泡巨噬细胞倾向于向 M1 极化,同时促炎细胞因子的分泌显著增加,肺部的炎症损伤加重;而当敲除 miR-127 对应的 DNA 片段后,M1 基因表达也会发生障碍,导致 M1/M2 平衡向 M2 的偏移。然而,最新研究^[18]表明,M1 还可以通过表达双调蛋白而对 ALI 产生一定的保护作用,提示 M1 和 M2 在 ALI 中有一定的功能交叉。

2 M2 与 ALI

M2 通常存在于胎盘、肺、睾丸、关节腔等部位。Th2 细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨细胞等分泌的 IL-4 和(或)IL-13 可以诱导初始巨噬细胞极化为 M2。该诱导过程通过 STAT-6 依赖性通路完成。相关研究^[26]表明,在给予 IL-4 刺激后,STAT-6 缺陷小鼠的 M2 的数量显著低于 STAT-6 正常的小鼠。相对于 M1,M2 的 IL-12 和 IL-23 表达量很低,但高表达抑炎因子 IL-10、TGF- β 、清道夫受体(scavenger receptor, SR, 即 CD163)、甘露糖受体(mannose receptor, MR, 即 CD206)、半乳糖受体(galactose receptor)以及精氨酸酶 1(arginase 1, Arg-1),从而抑制 ALI 的炎症反应,促进肺部损伤组织的修复。另外,M2 还可以特异性表达 IL-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)、巨噬细胞替代激活相关趋化因子 1(alternative macrophage activation-associated CC chemokine-1, AMAC-1)、巨噬细胞源性趋化因子(macrophage-derived chemokine, MDC)和胸腺激活调节趋化因子(thymus and activation-regulated chemokine, TARC)等,进一步促使巨噬细胞向 M2 极化,促进损伤修复。IL-4 和 IL-13 可以抑制细胞的自噬作用,抑制 NO 合成并增强 Arg-1 的活性,抑制 M1 介导的病原杀伤作用^[20],在 ALI 的恢复中具有重要意义。

利用条件基因敲除技术发现,在 小鼠体内,巨噬细胞促进纤维生成并参与瘢痕形成,证实 M2 能促进基质重建。有研究^[20]在 IL-4 受体缺陷鼠中证实,M2 在血吸虫感染过程中对器官具有保护作用,推测这可能与 M2 细胞抑制血吸虫卵引起的炎症反应有关。Kambara 等^[27]在白喉毒素诱导的小鼠 ALI 中发现,当体内含 CD206 的 M2 减少时,小鼠肺部损伤较对照组更加严重,提示 M2 可能在保护肺组织方面发挥了积极的作用。呼吸道正常菌群在帮助机体抵抗流感病毒介导的 ALI 中发挥积极作用。Wang 等^[28]发现,上呼吸道人工定植金黄色葡萄球菌的小鼠(实验组)与未感染特定病原的小鼠(对照组)相比,肺泡 M2 数量在细菌定植早期明显增多,提示上呼吸道正常菌群具有促进巨噬细胞极化为 M2 的作用;在感染流感病毒并发生 ALI 后,实验组小鼠的疾病严重程度和死亡率较对照组降低,提示正常菌群可以通过增加 M2 的数量对肺产生一定的保护作用。在药物研究方面,研究

等^[29-30]证实了糖皮质激素(glucocorticoids, GC)的抑炎作用和对其他免疫细胞的调控作用。其发现 GC 治疗 48 h 后,小鼠单核细胞中 CD-163 和 Gr-1(单核细胞的一种表面标记)的表达上调,IL-10 特异性上调,同时还下调了 IL-6,但没有发现 TGF- β 的上调。M2 特征性细胞因子的增加和 M1 特征性细胞因子的减少可以从侧面证实 M2 的抑炎作用。在 miRNA 的相关研究中,Guo 等^[31]利用 miR-155 的 ASO 有效地治疗了 ALI 小鼠,其 BALF 中的蛋白质、促炎细胞因子和细胞数量显著减少,肺泡中分泌 IL-10 的类 M2 数量明显增加,提示该 ASO 能促进巨噬细胞向 M2 极化,从而起到抑炎作用,促进 ALI 的恢复。

Mantovani 等^[32]和 Mosser 等^[33]分别对 M2 进行进一步分类:由 IL-4 或 IL-13 诱导产生的巨噬细胞称 M2a;免疫复合物(immune complex, IC)与 TLR 或 IL-1R 配体诱导产生的巨噬细胞称 M2b;由 IL-10 和 GC 诱导单核细胞分化的巨噬细胞称为 M2c。目前大部分文献中提到的 M2 如无特别说明均指 M2a。近年来新定义的 M2d 亚型能特征性表达血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),并分泌 IL-10、CCL5、CXCL10、CXCL16 等因子,该亚型与 M1 的腺苷依赖性转变有关,具体作用机制尚不明确^[7,34]。不同 M2 亚型发挥不同的功能,M2a 高表达 CD68、CD163、CD206 和 Arg-1,主要参与和促进 ALI 过程中的体液免疫反应和纤维化过程,同时分泌生长因子和一些细胞外基质成分,促进 ALI 的修复并维持体液免疫反应。M2b 主要发挥免疫调节作用,与 M2a 共同介导体液免疫反应。M2c 在高表达 CD68、CD163、CD206 的同时,也表达几丁质酶-1(YM-1)、穿透素(pentraxin, PTX)和载脂蛋白(ApoE),主要调节和抑制免疫反应,在 ALI 的组织重建中发挥重要作用^[35]。

Nelson 等^[36]在肺孢子虫引发的 ALI 中发现,IL-33 可以促进 M2a 的活化,放大 M2 的极化作用;而 M2a 可以直接杀灭外源真菌孢子。Venosa 等^[17]在氮芥诱导的 ALI 小鼠中发现,M2a 和 M2c 在损伤早期共同发挥吞噬细胞碎片和拮抗 M1 损伤的作用;进展到慢性炎症时,M2a 和 M2c 促进基质沉积、组织重建和纤维化进程。一般 M2 的促炎细胞因子如 IL-1、TNF 和 IL-6 分泌量低,但 IC 和 LPS 诱导的 M2b 有所不同,其仍可分泌大量的炎性因子,如

TNF- α 、IL-1、IL-10,而低分泌 IL-12。因此,M2b 能帮助小鼠抵御 LPS 毒性。Ohama 等^[37]和 Tsuchimoto 等^[38]发现,酗酒者肺部机会性感染和罹患肠道细菌性败血症的主要原因是持续性的酒精摄入导致巨噬细胞向 M2b 极化,从而使酗酒者肺部和肠道更易被感染。

3 M1/M2 的平衡与 ALI

M1/M2 不是完全孤立的两种细胞亚型。在受到外界致病因素的刺激后,AM 的极性会因此发生变化。表型可塑性和功能多样性是巨噬细胞的重要特征。一般认为极化巨噬细胞是其细胞活化后一系列功能状态的极端,其分化受到各种微环境信号的诱导与调节^[39]。极化的巨噬细胞能够进一步对自身其他极化状态产生影响,如 M2 能抑制 M1 抗原提呈和促炎因子的分泌,并通过分泌血管生成因子和成纤维因子促进损伤的肺组织愈合,从而使巨噬细胞的功能平衡。在特定条件下,肺泡已分化的 M1 和 M2 之间还可相互转化。巨噬细胞是可塑性细胞,它能从激活的 M1 转化为 M2,也能从 M2 转化成 M1。若 M1 与 M2 达到平衡,则可以使 ALI 减轻,肺组织得到修复;若平衡失调,某种激活方式过强,则 ALI 会发生恶化,甚至进一步发展为 ARDS。如果 M1 激活过强,产生过量的促炎因子,则肺组织受损更严重;如果 M2 激活过强,产生过量的成纤维和血管生成因子,则能降低机体清除病原的能力,并导致肺组织纤维化和慢性肺炎的形成。因此,在各种因素的影响下,肺部的损伤和修复应当被控制在 M1 的促炎反应和 M2 的抑炎反应相对平衡的状态。

Mora 等在研究肺纤维化的成因时发现,疱疹病毒可以上调巨噬细胞 Arg-1 的表达,进而促进肺纤维化的发展^[16]。基质金属蛋白酶家族中的 MMP-28 能抑制 M1 的促炎作用,并促进 M2 的极化,同时促进纤维化进程;此外,在博来霉素诱导的小鼠 ALI 模型中,MMP-28 缺陷的小鼠中,M2 比例减少,纤维化程度的减轻,说明 MMP-28 具有抑炎作用^[13]。McMahan 等^[14]的实验发现,MMP-10 能拮抗 MMP-28,促进 M1/M2 平衡向 M1 移动,加重 ALI 的发展。Akbarshahi 等^[40]在急性胰腺炎合并 ALI 的小鼠模型中发现,实验组小鼠损伤早期 CCL2 表达量可以达到对照组的 10 倍,同时 CCL2 的增加促使 M1/M2 平衡向 M2 移动,24 h 后由于

M1 中的 CCR2(CCL2 的受体)表达量增加,M1/M2 平衡向 M1 移动。这可能也是大部分 ALI 患者病情恶化的原因之一。Meyer 等^[15]在研究阿奇霉素对囊性纤维化的治疗作用时发现,治疗组细胞在给药 1 $\mu\text{g/mL}$ 后,促炎细胞因子(IL-1 β 、CCL2、TNF- α)表达明显下降,提示阿奇霉素可以直接作用于 M1,从而影响 M1/M2 的平衡,进而减轻了炎症反应。该团队在前期的动物实验中已证实阿奇霉素的抑炎作用^[41]。Bao 等^[10]在研究人参皂苷对 ALI 的治疗作用时发现,给 ALI 小鼠腹腔注射人参皂苷可以降低 BALF 中促炎细胞因子的含量,同时检测到 M2 的比例明显升高且升高幅度与人参皂苷注射浓度呈正相关。小鼠 ALI 显著好转,说明人参皂苷具有显著的抑炎作用,并能使 M1/M2 平衡向 M2 移动,从而促进损伤的修复。Cho 等^[11]在研究间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)的治疗作用时发现,将巨噬细胞和 MSCs 共同培养可导致 M1 的特征标志物减少而使 M2 的特征标志物增多,提示 MSCs 具有调控 M1/M2 平衡向 M2 移动的能力,从而间接发挥一定的抑炎作用。因此,对巨噬细胞亚型诱导因素及其功能的研究有助于了解炎症反应的调节机制。

4 总结与展望

综上所述,巨噬细胞的极化作用在 ALI 的发病过程中具有重要意义。从 ALI 的发病期到恢复期,不同的细胞因子或药物可以使 M1 和 M2 出现不同的极性转化,发挥各自的作用。其中,M1 主导促炎作用,分泌一系列促炎细胞因子,促进 ALI 的发展;M2 主导抑炎反应,拮抗 M1 的作用。有时两者的作用又会有交叉,说明 M1/M2 在一定的条件下可以相互转化。目前大多研究集中于 M1/M2 平衡向 M2 的移动,较少有研究详细地阐释该平衡向 M1 移动的因素。对 M1/M2 平衡在 ALI 中具体机制的研究,有利于临床发现潜在的药物作用靶点,从而提高药物的研发效率。今后研究的热点和难点将是 ALI 不同时期 M1/M2 的转化方向及其机制,M1/M2 平衡相关的信号转导通路以及肺内其他罕见巨噬细胞亚群对 ALI 的潜在影响。对巨噬细胞亚型与 ALI 相关性的研究也许能为今后 ALI 的预防和治疗提供理论依据和研究方向。

参考文献

- [1] BRAY D H, SQUIRE S B, BAGDADES E, et al. Alveolar

- macrophage populations are distorted in immunocompromised patients with pneumonitis[J]. *Eur Respir J*, 1992, 5(5): 545-552.
- [2] FORTHALL D N, PHAN T, LANDUCCI G. Antibody inhibition of cytomegalovirus: the role of natural killer and macrophage effector cells[J]. *Transpl Infect Dis*, 2001, 3 Suppl 2: 31-34.
- [3] WARE L B, MATTHAY M A. The acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1334-1349.
- [4] DUAN M, LI W C, VLAHOS R, et al. Distinct macrophage subpopulations characterize acute infection and chronic inflammatory lung disease[J]. *J Immunol*, 2012, 189(2): 946-955.
- [5] GORDON S. Alternative activation of macrophages[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(1): 23-35.
- [6] 李 康, 郭 强, 王翠妮, 等. M1 和 M2 型巨噬细胞表型的比较分析[J]. *现代免疫学*, 2008, 28(3): 177-183.
- [7] LABONTE A C, TOSELLO-TRAMPONT A C, HAHN Y S. The role of macrophage polarization in infectious and inflammatory diseases [J]. *Mol Cells*, 2014, 37(4): 275-285.
- [8] KAHNERT A, SEILER P, STEIN M, et al. Alternative activation deprives macrophages of a coordinated defense program to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(3): 631-647.
- [9] JOHNSTON L K, RIMS C R, GILL S E, et al. Pulmonary macrophage subpopulations in the induction and resolution of acute lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47(4): 417-426.
- [10] BAO S, ZOU Y, WANG B, et al. Ginsenoside Rg1 improves lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting inflammatory responses and modulating infiltration of M2 macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 429-434.
- [11] CHO D I, KIM M R, JEONG H Y, et al. Mesenchymal stem cells reciprocally regulate the M1/M2 balance in mouse bone marrow-derived macrophages[J]. *Exp Mol Med*, 2014, 46: e70.
- [12] FU C, JIANG L, XU X, et al. STAT4 knockout protects LPS-induced lung injury by increasing of MDSC and promoting of macrophage differentiation[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2016, 223: 16-22.
- [13] GHARIB S A, JOHNSTON L K, HUIZAR I, et al. MMP28 promotes macrophage polarization toward M2 cells and augments pulmonary fibrosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95(1): 9-18.
- [14] MCMAHAN R S, BIRKLAND T P, SMIGIEL K S, et al. Stromelysin-2 (MMP10) Moderates Inflammation by Controlling Macrophage Activation[J]. *J Immunol*, 2016, 197(3): 899-909.
- [15] MEYER M, HUAUX F, GAVILANES X, et al. Azithromycin reduces exaggerated cytokine production by M1 alveolar macrophages in cystic fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(5): 590-602.
- [16] MORA A L, TORRES-GONZÁLEZ E, ROJAS M, et al. Activation of alveolar macrophages via the alternative pathway in herpesvirus-induced lung fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(4): 466-473.
- [17] VENOSA A, MALAVIYA R, CHOI H, et al. Characterization of distinct macrophage subpopulations during nitrogen mustard-induced lung injury and fibrosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(3): 436-446.
- [18] XU Y, MENG C, LIU G, et al. Classically activated macrophages protect against lipopolysaccharide-induced acute lung injury by expressing amphiregulin in mice [J]. *Anesthesiology*, 2016, 124(5): 1086-1099.
- [19] AGGARWAL N R, KING L S, D'ALESSIO F R. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(8): L709-L725.
- [20] LEOPOLD WAGER C M, WORMLEY F L JR. Classical versus alternative macrophage activation: the Ying and the Yang in host defense against pulmonary fungal infections[J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(5): 1023-1035.
- [21] PAGE C, GOICOCHEA L, MATTHEWS K, et al. Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection [J]. *J Virol*, 2012, 86(24): 13334-13349.
- [22] LIU W, DONG M, BO L, et al. Epigallocatechin-3-gallate suppresses alveolar epithelial cell apoptosis in seawater aspiration-induced acute lung injury via inhibiting STAT1-caspase-3/p21 associated pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 829-836.
- [23] GILL S E, GHARIB S A, BENCH E M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases-3 moderates the proinflammatory status of macrophages[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(5): 768-777.
- [24] CHEN W Y, HUANG Y C, YANG M L, et al. Protective effect of rutin on LPS-induced acute lung injury via down-regulation of MIP-2 expression and MMP-9 activation through inhibition of Akt phosphorylation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22(2): 409-413.
- [25] YING H, KANG Y, ZHANG H, et al. MiR-127 modulates macrophage polarization and promotes lung inflammation and injury by activating the JNK pathway[J]. *J Immunol*, 2015, 194(3): 1239-1251.
- [26] D'ALESSIO F R, CRAIG J M, SINGER B D, et al. Enhanced resolution of experimental ARDS through IL-4-mediated lung macrophage reprogramming[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(8): L733-L746.

- [27] KAMBARA K, OHASHI W, TOMITA K, et al. In vivo depletion of CD206⁺ M2 macrophages exaggerates lung injury in endotoxemic mice[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185 (1): 162-171.
- [28] WANG J, LI F, SUN R, et al. Bacterial colonization dampens influenza-mediated acute lung injury via induction of M2 alveolar macrophages[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2106.
- [29] VARGA G, EHRCHE J, TSIANAKAS A, et al. Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory monocyte subset in mice that resembles myeloid-derived suppressor cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(3): 644-650.
- [30] EHRCHE J, STEINMULLER L, BARCZYK K, et al. Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes[J]. *Blood*, 2007, 109(3): 1265-1274.
- [31] GUO Z, WEN Z, QIN A, et al. Antisense oligonucleotide treatment enhances the recovery of acute lung injury through IL-10-secreting M2-like macrophage-induced expansion of CD4⁺ regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2013, 190 (8): 4337-4348.
- [32] 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.
- [33] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12): 958-969.
- [34] DULUC D, CORVAISIER M, BLANCHARD S, et al. Interferon-gamma reverses the immunosuppressive and protumoral properties and prevents the generation of human tumor-associated macrophages[J]. *Int J Cancer*, 2009, 125 (2): 367-373.
- [35] MARTINEZ F O, HELMING L, GORDON S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 451-483.
- [36] NELSON M P, CHRISTMANN B S, WERNER J L, et al. IL-33 and M2a alveolar macrophages promote lung defense against the atypical fungal pathogen *Pneumocystis murina* [J]. *J Immunol*, 2011, 186(4): 2372-2381.
- [37] OHAMA H, ASAI A, ITO I, et al. M2b macrophage elimination and improved resistance of mice with chronic alcohol consumption to opportunistic infections[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(2): 420-431.
- [38] TSUCHIMOTO Y, ASAI A, TSUDA Y, et al. M2b monocytes provoke bacterial pneumonia and gut bacteria-associated sepsis in alcoholics[J]. *J Immunol*, 2015, 195 (11): 5169-5177.
- [39] VARIN A, GORDON S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology [J]. *Immunobiology*, 2009, 214(7): 630-641.
- [40] AKBARSHAH H, MENZEL M, POSARIC B M, et al. Enrichment of murine CD68⁺ CCR2⁺ and CD68⁺ CD206⁺ lung macrophages in acute pancreatitis-associated acute lung injury[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e42654.
- [41] LEGSSYER R, HUAUX F, LEBACQ J, et al. Azithromycin reduces spontaneous and induced inflammation in DeltaF508 cystic fibrosis mice[J]. *Respir Res*, 2006, 7: 134.

[本文编辑] 姬静芳