

## · 综述 ·

## 巨噬细胞极化在脓毒症免疫机制中的作用

沈灵芝<sup>1</sup> 李莉<sup>2</sup> 严静<sup>1,2</sup>

**【摘要】** 脓毒症是由于感染引起的免疫功能失调,最终导致的多脏器功能障碍综合征。巨噬细胞作为先天性免疫和适应性免疫的重要组成成分之一,当微环境变化时,可分化成具有不同功能的表型,称为巨噬细胞极化。巨噬细胞极化在脓毒症的免疫调节中发挥重要作用,调控巨噬细胞极化有望成为未来脓毒症治疗的新靶点。因此,本文就巨噬细胞极化及其在脓毒症免疫机制中的作用进行综述。

**【关键词】** 脓毒症; 巨噬细胞极化; 免疫机制

**The role of macrophage polarization in the immune mechanism of sepsis** Shen Lingzhi<sup>1</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Yan Jing<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>The First Clinical Medical College of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China; <sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, China  
Corresponding author: Yan Jing, Email: yanjing2013@163.com

**【Abstract】** Sepsis is a syndrome of immune response caused by infection, resulting in multiple organ dysfunction. Macrophages, as one of the important components of innate and adaptive immunity, can differentiate into phenotypes with different functions when the microenvironment changes which is called macrophage polarization. Macrophage polarization plays an important role in the immunoregulation of sepsis. The regulation of macrophage polarization is expected to be one of the new targets for the treatment of sepsis in the future. Therefore, we review the role of macrophage polarization and its underlying mechanisms in the immunoregulation of sepsis.

**【Key words】** Sepsis; Macrophage polarization; Immune mechanism

脓毒症被定义为由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[1]</sup>,它是由于侵入病原体引发的免疫应答不能恢复到稳态,从而达到以持续的过度炎症和免疫抑制为特征的病理综合征<sup>[2]</sup>,是重症医学科(intensive care unit, ICU)患者死亡的主要原因之一。脓毒症的过度炎症反应与先天免疫细胞(单核细胞/巨噬细胞、嗜中性粒细胞等)的激活有关,而脓毒症免疫抑制的重要特征就是单核细胞和巨噬细胞在再次接受刺激时释放炎症因子的能力降低(也被称为“免疫麻痹”)。近年来人们研究发现巨噬细胞极化现象,且在脓毒症免疫机制中发挥重要作用,有望成为未来脓毒症治疗的新靶点。本文就巨噬细胞极化及其在脓毒症免疫机制中的作用进行综述。

## 一、巨噬细胞极化

## (一) 巨噬细胞极化的概念和分类

巨噬细胞是一类先天免疫细胞,具有趋化、吞噬、调节炎症反应和杀灭微生物的作用,是机体非特异性免疫的重要组成部分。巨噬细胞还能摄取、处理抗原并提呈给T细胞识别,参与特异性免疫应答。近年来人们研究发现,巨噬细胞可以根据微环境的变化而改变其表型,从而具有多样的功能,即为巨噬细胞极化<sup>[3-5]</sup>,也被称为巨噬细胞的表型转换或巨噬细胞重编码<sup>[6]</sup>。尽管微环境变化所产生的巨噬细胞的功能表型是多样的,但是两种主要的巨噬细胞表型,即经典激活的巨噬细胞(M1)和选择性激活的巨噬细胞(M2),它们代表了巨噬细胞极化的两个极端<sup>[7]</sup>。

## (二) 巨噬细胞极化的特征和功能

M1型巨噬细胞可由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)单独或其他细胞因子[如干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumour necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、粒细胞-

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2019.02.018

基金项目: 国家自然科学基金(81772051, 81401580)

作者单位: 325000 温州,温州医科大学第一临床医学院<sup>1</sup>;  
310013 杭州,浙江医院重症医学科<sup>2</sup>

通信作者: 严静, Email: yanjing2013@163.com

巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) ] 协同诱导活化。它的特征是分泌大量炎症因子 [ 白介素 (interleukin, IL) 12、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-23 和 TNF- $\alpha$  ], 产生诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 依赖的活性氧中间体 (reactive oxygen intermediates, ROI) 和活性氮中间体 (reactive nitrogen intermediates, RNI), 并增强抗原提呈能力。它是宿主消灭病原体的主要效应细胞, 但是持续的 M1 活化及其反应产物生成也可导致组织损伤<sup>[8]</sup>。

M2 型巨噬细胞可由 IL-4、IL-13、IL-10、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )、糖皮质激素、免疫复合物等诱导活化。它的特征是表达细胞标志物如精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1)、类几丁质酶 3 (chitinase3, Chil3, 也称 Ym1)、类抵抗素  $\alpha$  (resistin-like- $\alpha$ , Relma, 也称 Fizz1)、甘露糖受体 (mannose receptor, MRC1, 也称 CD206) 和抗炎因子 IL-10。M2 型巨噬细胞具有抗炎、血管生成和组织修复等功能<sup>[4]</sup>。

当然, 巨噬细胞的激活不单单只划分为 M1 和 M2 两型, 并且研究发现 M1 和 M2 型巨噬细胞之间可以相互转换, 即将 M2 巨噬细胞暴露于 M1 信号环境, 可诱导已分化巨噬细胞的“再极化”<sup>[4]</sup>, 反之亦然。可见巨噬细胞的表型不仅具有多样的功能, 还具有很高的可塑性。

## 二、巨噬细胞极化的信号调控

M1 和 M2 巨噬细胞极化通路错综复杂, 涉及许多信号转导途径、表观遗传学修饰、微小 RNA (micro RNA, miR) 调控等诸多途径, 并且可能通过网状的形式相互协调以应对各种刺激。

### (一) 信号分子和转录因子水平

信号分子和转录因子在参与调控巨噬细胞极化中有重要作用。M1 极化的刺激剂如 LPS, 通过与 toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR4) 结合, 激活下游的髓样分化蛋白 88 (myeloid differentiation protein 88, MyD88)。MyD88 信号通路激活一系列激酶如 IL-1 受体相关激酶 4 (IL-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4)、TNF 受体相关因子 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 和 I $\kappa$ B 激酶  $\beta$  (inhibitor kappa B kinase $\beta$ , IKK $\beta$ ), 最终导致核转录因子 (nuclear transcription factor, NF)- $\kappa$ B 的激活, 促进 M1 极化。M1 极化的另一刺激剂 IFN- $\gamma$ , 则与其细胞表面受体结合后导致受体相关

的 JAK 激酶 (Janus kinase, JAK) 活化, 继而激活信号转导子和转录激活子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1), 启动促进 M1 相关功能基因 (IL-12、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、iNOS 等) 的转录<sup>[3]</sup>。细胞激酶信号抑制剂 (suppressor of cytokine signaling, SCOS) 为细胞因子信号传导的抑制剂, M1 极化时可上调 SCOS1, 而 SCOS1 可通过抑制 JAK-STAT1 和 NF- $\kappa$ B 通路负反馈地抑制 M1 极化, 相反, SOCS1 基因敲除的小鼠巨噬细胞应对 LPS 刺激后则能分泌更多的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  炎症因子, 产生更多的 NO<sup>[9]</sup>, 说明 SCOS1 具有抑制 M1 极化的作用。

M2 极化的刺激剂如 IL-4 和 IL-13, 通过 JAK-STAT6 通路启动 M2 相关功能基因 (如 Arg1、Ym1、Fizz1、MRC1、IL-10 等) 的转录, 而 IL-10 则通过 JAK-STAT3 通路促进 M2 极化。SOCS3 通过抑制 STAT3 从而抑制 M2 极化。此外, 过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR- $\gamma$ ) 和 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 与 STAT6 配合, 调控 M2 极化。PPAR- $\gamma$  主要在脂肪组织巨噬细胞 (adipose tissue macrophages, ATM) 中表达, 是巨噬细胞中调节脂质代谢的关键分子, 可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路来抑制炎症相关基因表达<sup>[10]</sup>。研究发现在 PPAR- $\gamma$  缺乏的脂肪组织巨噬细胞中, 巨噬细胞不能极化为 M2 型而导致胰岛素耐受, 并且肥胖和炎症刺激能促进巨噬细胞由 M2 型向 M1 型转换, 进一步加剧了炎症和胰岛素耐受的发展<sup>[11]</sup>。另一项研究发现 STAT6 作为辅因子在 PPAR- $\gamma$  介导的 M2 型巨噬细胞基因表达调控中起重要作用<sup>[12]</sup>。而 KLF4 与 STAT6 配合, 通过隔离 NF- $\kappa$ B 的共激活因子使巨噬细胞向 M2 极化<sup>[13]</sup>。

此外, C-Jun N 端激酶 (C-jun N terminal kinase, JNK), 作为丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 家族的一员, 也参与了巨噬细胞极化。JNK 依赖的信号在脂肪组织巨噬细胞中可促进 M1 极化, 但抑制 JNK 通路后则偏向 M2 极化<sup>[14]</sup>。磷酸肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 信号传导途径通过产生第二信使 PIP3, 激活丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的 Akt 家族来调节巨噬细胞极化<sup>[15]</sup>。在 Akt 基因敲除小鼠研究中证明, M1 极化依赖于 Akt2 的激活, 而 M2 极化需要 Akt1<sup>[16]</sup>。干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 也是

巨噬细胞极化的调节剂。IRF5 与 M1 极化有关,并促进编码 IL-12 基因的转录,同时抑制编码 IL-10 的基因<sup>[17]</sup>。IRF4 在脂肪组织巨噬细胞中高表达,其缺失导致 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的产生以及 M1 标志物的表达增加,说明 IRF 的激活抑制 M1 极化,促进 M2 极化<sup>[18]</sup>。

## (二) 表观遗传学水平

除了信号分子和转录因子调节外,表观遗传学修饰对 M1 和 M2 极化也是必不可少的。研究表明,组蛋白修饰如甲基化和乙酰化直接影响基因调控<sup>[3]</sup>。组蛋白乙酰化是巨噬细胞 TLR 激活后诱导产生,并参与多种炎症因子基因的表达。位于炎症因子基因启动子上的组蛋白 H3 赖氨酸 4 (histone H3 lysine 4, H3K4) 三甲基化,也显示 TLR 激活后诱导 M1 型巨噬细胞<sup>[19]</sup>。JMJD3 是组蛋白脱甲基酶,Ishii 等<sup>[20]</sup>研究发现 IL-4 引起 JMJD3 的上调,使 M2 基因的启动子上的组蛋白 3 赖氨酸 27 (histone H3 lysine 27, H3K27) 去甲基化,从而激活转录 M2 相关基因。在另一项研究中, JMJD3 被证明能够诱导 IRF4 表达,从而促使巨噬细胞向 M2 极化<sup>[21]</sup>。

## (三) miR 水平

miR 也参与调控巨噬细胞极化。已有研究发现 miR-9、miR-127、miR-155 和 miR-125b 促进 M1 极化,而 miR-124、miR-223、miR-34a、miR-let-7c、miR-132、miR-146a 和 miR-125a-5p 促进 M2 极化。这些 miR 主要通过靶向各种转录因子和衔接蛋白调控巨噬细胞极化<sup>[22]</sup>。例如,过度表达 miR-127 的巨噬细胞中炎症因子水平升高,而 miR-127 缺失的巨噬细胞则抑制炎症因子并促进 M2 极化,miR-127 通过增强 JNK 激酶的活化从而促进 M1 极化<sup>[23]</sup>。miR-let-7c 在 M2 型巨噬细胞中表达较 M1 型巨噬细胞中高,miR-let-7c 过表达抑制 M1 型巨噬细胞促进 M2 型巨噬细胞,miR-let-7c 敲低时则促进 M1 型巨噬细胞抑制 M2 型巨噬细胞,另外,miR-let-7c 通过靶向下调 C/EBP- $\delta$  (一种在炎症反应中起重要作用的转录因子) 调控巨噬细胞极化<sup>[24]</sup>。

## 三、脓毒症与巨噬细胞极化的关系

脓毒症是由于侵入病原体引发的免疫应答不能恢复到稳态,从而达到以持续的过度炎症和免疫抑制为特征的病理综合征。巨噬细胞极化在脓毒症的免疫机制中起着至关重要的作用。在脓毒症的早期[全身炎症反应综合征(systemic inflammatory

response syndrome, SIRS)] , 感染触发巨噬细胞向 M1 型极化,释放大量的炎症因子,导致多器官功能障碍。而在脓毒症晚期[代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)] 则出现内毒素耐受的现象。

Porta 等<sup>[25]</sup>研究发现,经过 LPS 处理后的巨噬细胞再次接受 LPS 刺激,其释放炎症因子的能力明显下降,并且上调 M2 相关标志物。在内毒素耐受的人单核吞噬细胞中也被证实其表达了 M2 相关的基因谱<sup>[26]</sup>。基于这些,人们认为内毒素耐受时期的巨噬细胞即为 M2 型巨噬细胞。

最新研究提示,脓毒症时,通过抑制 M1 型巨噬细胞,可显著减少炎症因子释放,减轻组织损伤,降低病死率。例如,Xu 等<sup>[27]</sup>在异橙皮内酯的体内体外实验证实,通过抑制 NF- $\kappa$ B 和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 通路来抑制 M1 极化,提高脓毒症小鼠生存率,机制可能与其降低炎症因子和减轻组织损伤有关。Shu 等<sup>[28]</sup>发现,干扰巨噬细胞中的 CD38,可通过减少 NF- $\kappa$ B 信号活化从而抑制 LPS 诱导的 M1 极化,而在 LPS 诱导的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI) 小鼠模型中,提前用槲皮素阻断 CD38 后,可抑制脓毒症模型小鼠肾脏和脾脏来源的巨噬细胞 M1 型极化和 NF- $\kappa$ B 信号通路活化,从而减少炎症细胞积聚,减轻肾脏病理改变,改善肾功能。DUSP3 是一种生理功能还未完全知晓的小型双特异性蛋白磷酸酶,在人和小鼠单核细胞和巨噬细胞中表达。Singh 等<sup>[29]</sup>发现与 DUSP3<sup>+/+</sup> 脓毒症小鼠相比, DUSP3<sup>-/-</sup> 脓毒症小鼠分泌 TNF 减少,体外实验证明这与 ERK1/2 激活受损有关,可见 DUSP3 的缺失可抑制 M1 极化,减少炎症因子,提高生存率。

另外,也有研究发现,脓毒症时,增加 M2 型巨噬细胞,也可以减少炎症因子,提高生存率。例如,Tang 等<sup>[30]</sup>发现日本血吸虫(*Schistosoma Japonicum*, SJ) 慢性感染可增加血清抗炎因子,提高脓毒症小鼠的存活率。进一步研究发现, SJ 感染促进巨噬细胞向 M2 型分化,抑制 LPS 诱导的 M1 巨噬细胞的激活,减少 TNF- $\alpha$  和 iNOS 表达,上调 M2 相关的 CD163、IL-10 和 TGF- $\beta$ 1 的表达。体外研究表明,可溶性卵抗原(soluble egg antigen, SEA) 在 SJ 调控巨噬细胞极化的过程中起到了重要作用,SEA 减少 LPS 诱导的巨噬细胞 TNF- $\alpha$  和 iNOS 表达,降低 LPS 对 IL-10 和



TGF- $\beta$ 1 的抑制作用, 增加 STAT6 磷酸化, 上调 PI3K 和 Akt 表达。当添加 PI3K 抑制剂时, SEA 诱导的 CD163、IL-10 和 Arg1 的表达降低, 提示 SEA 可能通过 STAT6 和 PI3K 通路促进 M2 极化从而在脓毒症小鼠中发挥保护作用。Song 等<sup>[31]</sup>研究发现用 IL-1 $\beta$  预处理人脐带来源的间充质干细胞 (mesenchymal stem cells,  $\beta$ MSCs) 通过尾静脉注射到小鼠体内, 能有效地改善小鼠脓毒症的症状并提高存活率。其机制可能是 IL-1 $\beta$  刺激 MSC 后上调了 miR-146a, 并将其包装到外泌体中, 转移到受体巨噬细胞, 从而导致巨噬细胞向 M2 极化, 最终导致炎症减少。相反, 抑制 miR-146a 则部分抵消了  $\beta$ MSC 分泌的外泌体的免疫调节作用。保护蛋白 DX (protective protein DX, PDX) ——蛋白质 D1 的同分异构体, 是新发现的一种脂质介质, Xia 等<sup>[32]</sup>发现, PDX 通过上调 PPAR- $\gamma$  信号通路, 促进 M2 型巨噬细胞极化, 增强巨噬细胞吞噬功能, 减少炎症因子, 降低细菌负荷, 减轻多器官损伤, 提高脓毒症小鼠总体存活率。Li 等<sup>[33]</sup>在大鼠脓毒症 AKI 模型中发现肾组织中 M2 型巨噬细胞浸润, 利用脂质体氯磷酸盐 (liposome chlorophosphate, LC) 使 M2 型巨噬细胞快速自杀式凋亡, 结果与盲肠结扎穿孔 (cecal ligation and puncture, CLP) 组相比, CLP + LC 组肾损伤更严重, 并且抑制了肾小管内皮细胞的增殖, 导致肾组织中的 IL-10 下调, TNF- $\alpha$  上调, 这也从反面证明 M2 对于脓毒症 AKI 的保护作用。

上述研究表明, 在脓毒症早期阶段, 抑制 M1 型巨噬细胞极化、促进 M2 极化, 可有效减少炎症因子的释放以及由其导致的多脏器损伤, 提高生存率, 但是, M2 型与脓毒症免疫抑制有关, 可能会引起脓毒症患者继发感染等问题, 同样需要引起重视。

#### 四、脓毒症免疫治疗的展望

脓毒症治疗仍然是一个难题。已有研究证明使用特定炎症因子的拮抗剂并不能改善脓毒症患者的预后。一些研究者主张在脓毒症患者中使用免疫刺激剂以恢复免疫功能, 然而使用免疫刺激剂在改善脓毒症患者的预后方面仍然有待证实<sup>[34]</sup>。任何免疫导向治疗的成功关键在于明确患者处于何种免疫状态<sup>[2]</sup>。而巨噬细胞作为机体的第一道防线, 在脓毒症的免疫机制中有重要作用, 在脓毒症的不同阶段, 通过调控巨噬细胞的表型, 维持 M1 和 M2

平衡, 可能在脓毒症免疫治疗方面具有巨大的潜力, 但如何有效地进行巨噬细胞的功能表型转换, 以获得我们所需要的治疗效果, 还需要进一步去探索。

#### 参 考 文 献

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- 2 Van Der Poll T, Van De Veerdonk FL, Scicluna BP, et al. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(7): 407-420.
- 3 Biswas SK, Chittezhath M, Shalova IN, et al. Macrophage polarization and plasticity in health and disease [J]. Immunol Res, 2012, 53(1-3): 11-24.
- 4 Sica A, Erreni M, Allavena P, et al. Macrophage polarization in pathology [J]. Cell Mol Life Sci, 2015, 72(21): 4111-4126.
- 5 Liu YC, Zou XB, Chai YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases [J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(5): 520-529.
- 6 Malyshev I, Malyshev Y. Current concept and update of the macrophage plasticity concept: intracellular mechanisms of reprogramming and M3 macrophage "switch" phenotype [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 341308.
- 7 Labonte AC, Tosello-Trampont AC, Hahn YS. The role of macrophage polarization in infectious and inflammatory diseases [J]. Mol Cells, 2014, 37(4): 275-285.
- 8 Arora S, Dev K, Agarwal B, et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. Immunobiology, 2017, 223(4-5): 383-396.
- 9 Wilson HM. SOCS proteins in macrophage polarization and function [J]. Front Immunol, 2014, 5: 357.
- 10 Croasdell A, Duffney PF, Kim N, et al. PPARgamma and the innate immune system mediate the resolution of inflammation [J]. PPAR Res, 2015, 2015: 549691.
- 11 Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance [J]. Nature, 2007, 447(7148): 1116-1120.
- 12 Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, et al. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPARgamma-regulated gene expression in macrophages and dendritic cells [J]. Immunity, 2010, 33(5): 699-712.
- 13 Liao X, Sharma N, Kapadia F, et al. Kruppel-like factor 4 regulates macrophage polarization [J]. J Clin Invest, 2011, 121(7): 2736-2749.
- 14 Zhou D, Huang C, Lin Z, et al. Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways [J]. Cell Signal, 2014, 26(2): 192-197.
- 15 Luyendyk JP, Schabbauer GA, Tencati M, et al. Genetic analysis of the role of the PI3K-Akt pathway in lipopolysaccharide-induced cytokine and tissue factor gene expression in monocytes/macrophages [J]. J Immunol, 2008, 180(6): 4218-4226.
- 16 Arranz A, Doxaki C, Vergadi E, et al. Akt1 and Akt2 protein kinases differentially contribute to macrophage polarization [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(24): 9517-9522.
- 17 Krausgruber T, Blazek K, Smallie T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and TH1-TH17 responses [J]. Nat Immunol, 2011, 12(3): 231-238.

- 18 Eguchi J, Kong X, Tenta M, et al. Interferon regulatory factor 4 regulates obesity-induced inflammation through regulation of adipose tissue macrophage polarization [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3394-3403.
- 19 Takeuchi O, Akira S. Epigenetic control of macrophage polarization [J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9): 2490-2493.
- 20 Ishii M, Wen H, Corsa CA, et al. Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype [J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3244-3254.
- 21 Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 936-944.
- 22 Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response [J]. *Shock*, 2016, 46(2): 122-131.
- 23 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.
- 24 Banerjee S, Xie N, Cui H, et al. MicroRNA let-7c regulates macrophage polarization [J]. *J Immunol*, 2013, 190(12): 6542-6549.
- 25 Porta C, Rimoldi M, Raes G, et al. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor kappaB [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(35): 14978-14983.
- 26 Pena OM, Pistolic J, Raj D, et al. Endotoxin tolerance represents a distinctive state of alternative polarization (M2) in human mononuclear cells [J]. *J Immunol*, 2011, 186(12): 7243-7254.
- 27 Xu G, Feng L, Song P, et al. Isomeranzin suppresses inflammation by inhibiting M1 macrophage polarization through the NF-kappaB and ERK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 175-185.
- 28 Shu B, Feng Y, Gui Y, et al. Blockade of CD38 diminishes lipopolysaccharide-induced macrophage classical activation and acute kidney injury involving NF-kappaB signaling suppression [J]. *Cell Signal*, 2018, 42: 249-258.
- 29 Singh P, Dejager L, Amand M, et al. DUSP3 genetic deletion confers M2-like macrophage-dependent tolerance to septic shock [J]. *J Immunol*, 2015, 194(10): 4951-4962.
- 30 Tang H, Liang YB, Chen ZB, et al. Soluble egg antigen activates M2 macrophages via the STAT6 and PI3K pathways, and schistosoma japonicum alternatively activates macrophage polarization to improve the survival rate of septic mice [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4230-4239.
- 31 Song Y, Dou H, Li X, et al. Exosomal miR-146a contributes to the enhanced therapeutic efficacy of interleukin-1beta-primed mesenchymal stem cells against sepsis [J]. *Stem Cells*, 2017, 35(5): 1208-1221.
- 32 Xia H, Chen L, Liu H, et al. Protectin DX increases survival in a mouse model of sepsis by ameliorating inflammation and modulating macrophage phenotype [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 99.
- 33 Li X, Mu G, Song C, et al. Role of M2 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Shock*, 2018, 50(2): 233-239.
- 34 Venet F, Rimmele T, Monneret G. Management of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 97-106.

(收稿日期: 2018-02-06)

(本文编辑: 卫轲)

沈灵芝, 李莉, 严静. 巨噬细胞极化在脓毒症免疫机制中的作用 [J/OL]. 中华重症医学电子杂志, 2019, 5(2): 185-189.