

and inhibiting its target ABCE1 [J]. Mol Vis, 2017, 23 (8) : 385 - 394

4 李鹰飞, 高健伟, 王红. 微小 RNA - 200c 靶向抑制 EFNA1 基因对胃癌细胞增殖、凋亡及侵袭的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57 (9) : 16 - 19

5 姜敏, 曾越灿, 吴荣. 替吉奥联合紫杉醇治疗晚期胃癌的疗效分析 [J]. 医学研究杂志, 2015; 44 (5) : 52 - 56

6 Meng MB, Jiang XD, Deng L, et al. Enhanced radioresponse with a novel recombinant human endostatin protein via tumor vasculature remodeling: experimental and clinical evidence [J]. Radiother Oncol, 2013, 106 (1) : 130 - 137

7 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (1) : 5 - 29

8 王棧山, 李继坤. Hedgehog 信号通路及 EMT 在进展期胃癌中的作用及意义 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42 (9) : 119 - 125

9 齐泽铖, 朱成楚, 张波, 等. microRNA - 30b 在非小细胞肺癌中的表达及预后分析 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46 (3) : 63 - 65, 82

10 Goto Y, Kurozumi A, Arai T. Impact of novel miR - 145 - 3p regulatory networks on survival in patients with castration - resistant prostate cancer [J]. Br J Cancer, 2017, 117 (3) : 409 - 420

11 Panda D, Saha P, Das T, et al. Target guided synthesis using DNA nano - templates for selectively assembling a G - quadruplex binding c - MYC inhibitor [J]. Nat Commun, 2017, 8 (3) : 16103

12 Broecker - Preuss M, Becher - Boveleth N, Bockisch A. Regulation of glucose uptake in lymphoma cell lines by c - MYC - and PI₃K - dependent signaling pathways and impact of glycolytic pathways on cell viability [J]. J Transl Med, 2017, 15 (1) : 158

13 李亚萍, 陈玉龙, 杨联河. 肿瘤中 miRNA - 21 及其对 PDCD4 和 PTEN 作用的研究进展 [J]. 医学研究杂志, 2017, 46 (3) : 5 - 7

14 李丹, 兰波, 康南, 等. lncRNA PCA3 高表达促进前列腺腺细胞增殖、迁移并抑制细胞凋亡 [J]. 医学研究杂志, 2017, 45 (6) : 32 - 37

15 Li C, Lu L, Feng B, et al. The lincRNA - ROR/miR - 145 axis promotes invasion and metastasis in hepatocellular carcinoma via induction of epithelial - mesenchymal transition by targeting ZEB2 [J]. Sci Rep, 2017, 7 (1) : 4637

16 Liu K, Xuekelati S, Zhang Y. Expression levels of atherosclerosis - associated miR - 143 and miR - 145 in the plasma of patients with hyperhomocysteinaemia [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2017, 17 (1) : 163

17 Attallah AM, El - Far M, Abdelrazek MA. Combined use of nuclear phospho protein c - Myc and cellular phosphoprotein p53 for hepatocellular carcinoma detection in high - risk chronic hepatitis C patients [J]. Br J Biomed Sci, 2017, 3 (5) : 1 - 6

18 Gu Y, Zhang J, Ma X. Stabilization of the c - Myc protein by CAMK II γ promotes T cell lymphoma [J]. Cancer Cell, 2017, 32 (1) : 115 - 128

(收稿日期: 2017 - 07 - 28)

(修回日期: 2017 - 09 - 12)

贝壳杉烷型二萜类化合物 PV006 对 THP - 1 源性巨噬细胞 M1 型极化的调节作用

张加芬 李新宇 宋莎莎 王永芳

摘要 目的 利用体外诱导巨噬细胞向 M1 型极化的模式, 初探贝壳杉烷型二萜类化合物 PV006 对 M1 型极化的影响。方法 用佛波酯(PMA)联合脂多糖(LPS)及重组人干扰素- γ (rhIFN- γ)刺激人单核细胞株 THP-1 细胞, 促使其向 M1 型巨噬细胞分化。通过显微镜观察细胞形态学变化, qRT-PCR 法检测诱导后的细胞内 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 以及 IL-8 mRNA 表达水平, Western blot 法检测核转录因子- κ B 磷酸化 P65 蛋白(NF- κ B p-P65)和磷酸化信号转导与转录激活物 1(p-STAT1)蛋白的表达, 确认 THP-1 细胞向 M1 型极化, 同时检测 PV006 处理后对上述指标的影响。结果 经 PMA 联合 LPS 及 rhIFN- γ 诱导后, THP-1 细胞形态由圆形转变为特征的长梭形或纺锤形, IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 mRNA 表达升高, NF- κ B p-P65 和 p-STAT1 蛋白表达增强。不同浓度 PV006 同步处理后, 作 M1 型极化诱导的 THP-1 细胞未出现特征性的长梭形或纺锤形, 大部分细胞仍为圆形。IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 mRNA 表达水平下调($P < 0.05$), NF- κ B p-P65 和 p-STAT1 蛋白表达减弱。结论 PMA 联合 LPS 及 rhIFN- γ 可诱导 THP-1 源性巨噬细胞向 M1 型极化, PV006 有抑制巨噬细胞向 M1 型分化的作用。

关键词 巨噬细胞 M1 型极化 磷酸化核转录因子- κ B P65 磷酸化信号转导与转录激活物 1

中图分类号 R75 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.016

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-12M-1-011)

作者单位: 210042 南京, 中国医学科学院/北京协和医学院皮肤病研究所

通讯作者: 李新宇, 电子信箱: xinyusli609@163.com

Effects of Kaponane Diterpenoids Compound PV006 on M1 Polarization of THP - 1 - derived Macrophages. Zhang Jiafen, Li Xinyu, Song Shasha, et al. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Jiangsu 210042, China

Abstract Objective To study the effects of kaurane diterpenoids compound PV006 on M1 polarization of macrophages by inducing M1 type differentiation of macrophages in vitro. **Methods** The human monocyte cell line THP - 1 cells were stimulated to differentiate into M1 - type macrophages by phorbol 12 - myristate 13 - acetate (PMA) combined with lipopolysaccharide (LPS) and recombinant human interferon - γ (rhIFN - γ). M1 - type polarization of THP - 1 - derived macrophages was confirmed by observing morphological changes of cells with microscope, detecting the mRNA expression of IL - 1 β , TNF - α , IL - 6 and IL - 8 by real - time fluorescence - based quantitative PCR (qRT - PCR), as well as analyzing expressions of nuclear transcription factor κ B phospho - P65 (NF - κ B p - P65) and phospho signal transducer and activator of transcription - 1 (p - STAT1) by western blotting. After synchronously treatment with PV006, above parameters of stimulated cells were detected. **Results** After THP - 1 cells were induced by PMA combined with LPS and rhIFN - γ , the shape of cells changed from round to characteristic long fusiform or spindle shape, the expression of IL - 1 β , TNF - α , IL - 6, IL - 8 mRNA increased, the expression of NF - κ B p - P65 and p - STAT1 proteins enhanced. After treatment with different concentrations of PV006, long fusiform or spindle shape cells did not be observed and most cells remains round in M1 polarization stimulated THP - 1 cells. PV006 down - regulated the expression of IL - 1 β , TNF - α , IL - 6, IL - 8 mRNA ($P < 0.05$), and attenuated the expression of NF - κ B p - P65, p - STAT1 proteins. **Conclusion** M1 - type polarization of macrophages derived from THP - 1 cells can be induced by stimulation of PMA combined with LPS and rhIFN - γ . PV006 compound could inhibit the differentiation of macrophages into M1 subtype.

Key words Macrophage M1 - type polarization; Phospho nuclear transcription factor - κ B P65; Phospho signal transducer and activator of transcription - 1

巨噬细胞在不同微环境中可分别被诱导分化为 M1 和 M2 两种亚型,前者能吞噬并清除外源性异物和坏死细胞,促进炎症反应的发生,后者通过释放各种细胞因子,调节创伤修复,抑制炎症反应的发生。在慢性炎症进展中,巨噬细胞有向 M1 亚型极化的趋势。M1 型巨噬细胞通过释放较高水平的前炎症因子,增强并维持炎症过程^[1]。由于巨噬细胞表现出的高度可塑性,炎症部位 M1 和 M2 亚型平衡的改变可能与各种炎症性疾病的发生及治疗有关^[2]。据相关研究报道,唇形科植物蓝萼香茶菜中所含的二萜类化合物具有抗肿瘤和抗肝炎病毒等作用^[3]。化合物 PV006 是从蓝萼香茶菜中提取后经修饰的贝壳杉烷型二萜类化合物,前期研究发现该化合物具有抗肿瘤和抗炎等活性。本研究以人单核细胞系 THP - 1 细胞为实验靶细胞,在体外诱导其向 M1 型分化,初步探讨 PV006 对巨噬细胞 M1 型极化的影响,为深入探讨该化合物的抗炎机制提供依据。

材料与方 法

1. 材料:(1)细胞:人急性白血病单核细胞株 THP - 1 由中国医学科学院皮肤病研究所药物研究室保存。(2)主要试剂和仪器:PMA(美国 Promega 公司);LPS(美国 Sigma 公司);重组人 IFN - γ (rh - IFN - γ)(美国 Pepro Tech 公司);RPMI1640 培养基(美国 Gibco 公司);新生牛血清(杭州四季青生物工程材料有限公司);Trizol(美国 Invitrogen 公司);Pri-

meScript 反转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司);SYBR 实时荧光定量 PCR 预混液(美国 Applied Biosystems 公司);兔抗人磷酸化 NF - κ B p65 单克隆抗体(Ser536)(93H1)(p - P65)和兔抗人磷酸化 STAT1 单克隆抗体(Tyr701)(p - STAT1)(美国 CST 公司);兔抗人 GAPDH 多克隆 IgG 抗体(杭州贤至生物科技有限公司);碱性磷酸酶标记山羊抗兔多克隆 IgG 抗体(美国 SAB 公司);四甲基偶氮唑盐(MTT,美国 Sigma 公司);姜黄素(美国 Sigma 公司);PV006 化合物(苏州沪云肿瘤研究中心股份有限公司);ABI Prism 7300 型荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

2. 实验方法:(1)THP - 1 细胞向 M1 型巨噬细胞极化的诱导:取对数生长期的 THP - 1 细胞按 1×10^6 /皿密度接种 6 孔板,加入 PMA 使终浓度为 200ng/ml,刺激 6h 以诱导细胞分化为 M0 状态。再加入 LPS 和 rhIFN - γ ,终浓度分别为 1 μ g/ml 和 20ng/ml,继续培养至 24h,期间做以下检查:①在诱导 M1 极化 24h 镜下观察细胞的形态学变化;②qRT - PCR 法检测诱导 THP - 1 细胞 M1 型极化的 6h 和 24h 的细胞内 IL - 1 β 、TNF - α 、IL - 6、IL - 8 mRNA 的表达。方法为收集 6 孔板中的细胞,用 Trizol 提取总 RNA 反转录为第 1 链 cDNA。目的基因 mRNA 水平通过实时荧光定量 PCR 测定。具体各细胞因子引物序列和反应条件见表 1。PCR 扩增体系为 SYBR[®]

Select Master Mix 预混液 10 μ l, cDNA 1 μ l, 上、下游引物各 1 μ l, 无核酶水 7 μ l, 总体积 20 μ l。以 3 磷酸甘油醛脱氢酶作为内参照, 采用 2 $\Delta\Delta$ Ct 法计算, 对特异性扩增目的基因进行相对定量; ③ Western blot 法检测诱导 THP-1 细胞 M1 型极化的 15min、30min、1h、2h、4h、6h、24h 细胞内 NF- κ B p-P65 和 p-STAT1 蛋白的表达。方法为收集生长于 10cm 平皿中经诱导后的 THP-1 细胞(接种量为 5 \times 10⁶/皿密度, 诱导方法同前), 提取总蛋白。采用 BCA 法检测蛋白浓度。进行 10% SDS-PAGE 电泳、转膜、以及封闭, 分别用兔抗人 NF- κ B p-P65 和 p-STAT1 一抗(工作浓度 1:600)及兔抗人 GAPDH 抗体(工作浓度 1:200)在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜, 二抗孵育(山羊抗兔多克隆 IgG 抗体, 工作浓度 1:5000)2h, 发光液显色后, 凝胶

成像系统观察结果。(2) PV006 和对照药姜黄素对 THP-1 源性 M1 型极化的干预试验: 通过 MTT 法检测两个化合物在 24h 处理后对细胞增殖的影响, 确定干预试验中的安全浓度。用前述方法对 THP-1 细胞作 M1 极化诱导 24h, 并用不同浓度的药物同步处理 24h, 设溶媒对照(3% DMSO)和无药对照。按前述方法观察药物处理后 M1 极化细胞的形态变化、各因子 mRNA 水平和 NF-(B p-P65 和 p-STAT1 蛋白的表达状况。

3. 统计学方法: IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 mRNA 的相对表达量用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 试验重复 3 次。采用 SPSS 17.0 统计学软件进行统计分析, 两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 引物序列和反应条件

引物名称	碱基序列(5'→3')	产物(bp)	退火温度($^{\circ}$ C)	循环数(次)
GAPDH	上游引物	TCTGGCACCACACCTTCTA	60	40
	下游引物	AGGCATACAGGGACAGCAC		
IL-1 β	上游引物	TTCGACACATGGGATAACGAGG	60	40
	下游引物	TTTTTGCTGTGAGTCCCGGAG		
TNF- α	上游引物	GAGGCCAAGCCCTGGTATG	60	40
	下游引物	CGGGCCGATTGATCTCAGC		
IL-6	上游引物	TTCGGCAAATGTAGCATG	60	40
	下游引物	AATAGTGTCTTAACGCTCATACT		
IL-8	上游引物	CTCTCTTGGCAGCCTTCTCT	60	40
	下游引物	GGTCCACTCTCAATCACTCTCAG		

结 果

1. THP-1 细胞趋向 M1 型极化模式的诱导:(1) 倒置显微镜下观察到, 用 200ng/ml PMA 刺激 THP-1 细胞 6h 使其达到 M0 状态, 与未刺激组做对照观察, 细胞形态仍以圆形为主。再用 1 μ g/ml LPS 和 20ng/ml rhIFN- γ 诱导 24h 后镜下可见许多长梭形或纺锤形细胞出现(图 1)。(2) qRT-PCR 检测结果显示, THP-1 细胞经 PMA 诱导分化为 M0 状态后, IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 mRNA 表达水平开始

有不同程度的升高。再经 LPS + rhIFN- γ 诱导向 M1 型极化 6h, 上述因子的 mRNA 水平进一步升高, 其中 TNF- α mRNA 升高比较明显($P < 0.05$)。M1 极化诱导 24h 后, 4 个细胞因子的 mRNA 表达水平明显升高($P < 0.01$, 图 2)。(3) Western blot 法检测结果显示, THP-1 细胞在发生 M1 型极化的不同时间点, 细胞内 p-STAT1 和 NF- κ B p-P65 的表达较正常 THP-1 细胞或 M0 状态的细胞均明显升高(图 3)。

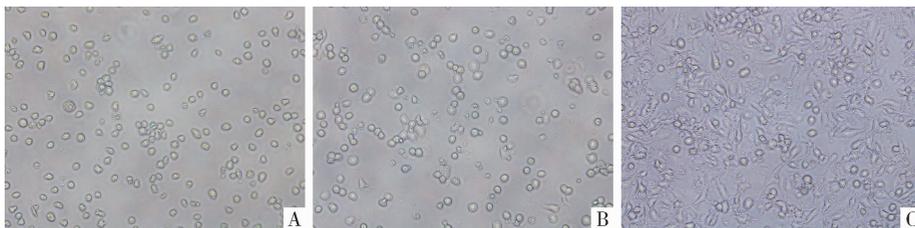


图 1 不同刺激状态下 THP-1 细胞的形态

A. THP-1 细胞; B. 200ng/ml PMA 刺激 6h (M0); C. 200ng/ml PMA 刺激 6h 后 + 1 μ g/ml LPS + 20ng/ml rhIFN- γ 诱导 24h (M1)

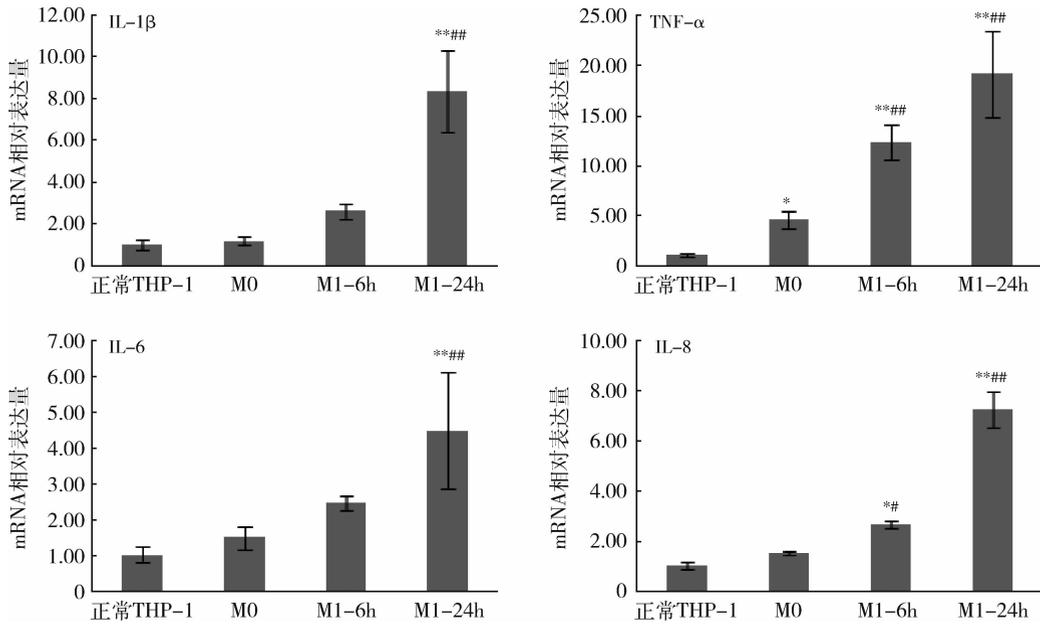


图2 不同刺激状态下 THP-1 细胞 IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-8 mRNA 的表达
与正常 THP-1 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 M0 比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

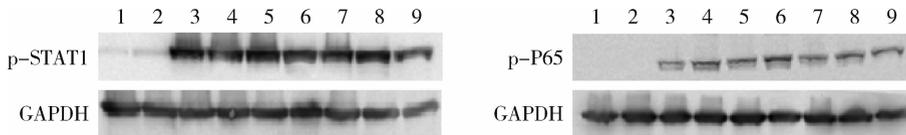


图3 THP-1 细胞发生 M1 型极化的不同时间 p-STAT1 和 NF-κB p-P65 的表达
1. THP-1; 2. M0; 3. M1-15min; 4. M1-30min; 5. M1-1h; 6. M1-2h; 7. M1-4h; 8. M1-6h; 9. M1-24h

2. PV006 对 THP-1 源性 M1 型极化的干预作用: (1) 0.20、0.39、0.78 μg/ml PV006 同步处理 24h 后镜下检测到 M1 极化诱导后应出现的特征性长梭形或纺锤形细胞明显减少, 大部分细胞仍然保持为圆

形, 提示 PV006 干扰了 THP-1 细胞向 M1 型的极化。对照药姜黄素组也出现类似现象 (图 4)。(2) qRT-PCR 结果显示, PV006 在上述 3 个浓度下明显下调 M1 极化的 THP-1 细胞中 IL-1β、TNF-α、IL-8

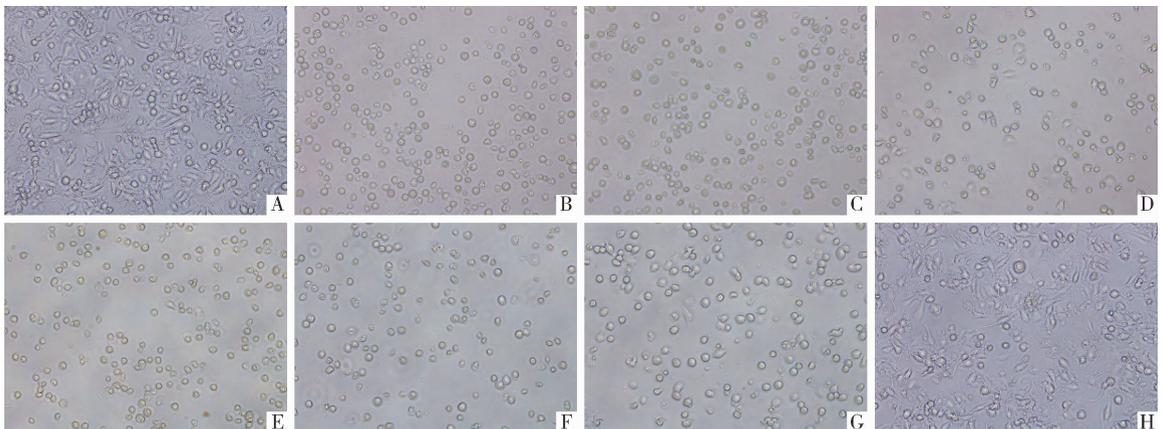


图4 不同浓度 PV006 和姜黄素处理 24h 后 M1 型极化诱导的 THP-1 细胞形态
A. 无药对照; B. PV006 - 0.78 μg/ml; C. PV006 - 0.39 μg/ml; D. PV006 - 0.20 μg/ml; E. 姜黄素 - 3.13 μg/ml;
F. 姜黄素 - 1.56 μg/ml; G. 姜黄素 - 0.78 μg/ml; H. 3% DMSO

mRNA 的表达 ($P < 0.05$); $0.78 \mu\text{g/ml}$ 和 $0.39 \mu\text{g/ml}$ PV006 可明显下调细胞 IL-6 mRNA 的表达 ($P < 0.01$)。对照药姜黄素亦表现出不同程度的下调作用 (图 5)。(3) 从 Western blot 法检测结果可见, 不同浓

度 PV006 和对照药姜黄素处理 24h 后, M1 型极化诱导 24h 的 THP-1 细胞中 p-STAT1 和 NF- κ B p-P65 蛋白表达有不同程度减弱 (图 6、图 7)。

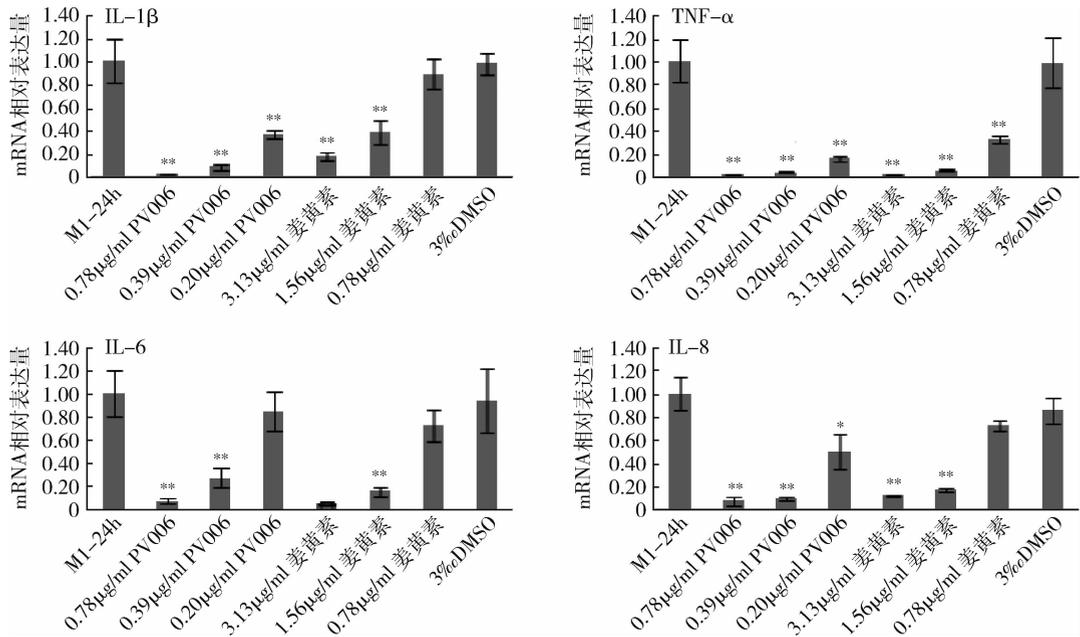


图 5 PV006 和姜黄素对 M1 型极化的 THP-1 细胞 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-8 mRNA 表达的影响
与 DMSO 溶媒对照 (3% DMSO) 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

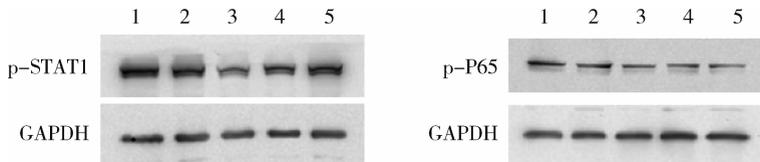


图 6 PV006 对 M1 型极化的 THP-1 细胞内 p-STAT1 和 NF- κ B p-P65 表达的影响
1. M1-24h; 2. DMSO; 3. PV006- $0.78 \mu\text{g/ml}$; 4. PV006- $0.39 \mu\text{g/ml}$; 5. PV006- $0.20 \mu\text{g/ml}$

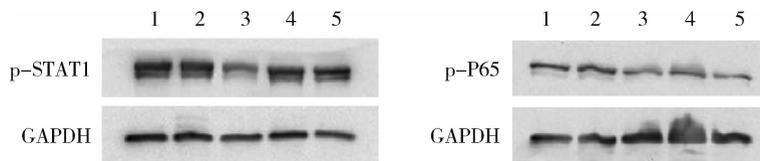


图 7 姜黄素对 M1 型极化的 THP-1 细胞内 p-STAT1 和 NF- κ B p-P65 表达的影响
1. M1-24h; 2. DMSO; 3. 姜黄素- $3.13 \mu\text{g/ml}$; 4. 姜黄素- $1.56 \mu\text{g/ml}$; 5. 姜黄素- $0.78 \mu\text{g/ml}$

讨 论

巨噬细胞在慢性炎症, 包括动脉粥样硬化、肥胖症、糖尿病、肿瘤、炎性皮肤病等的发生、发展过程中具有重要作用^[4]。巨噬细胞的重要特征之一是表型的可变性和功能多样性。在不同的微环境信号的诱导与调节下, 巨噬细胞分化为具有不同免疫功能的 M1 和 M2 两种亚型, 其中 M1 型为经典活化型, 通过

释放大量促炎因子调节并促进 Th1 型免疫应答, 参与急性炎症反应, 达到杀伤病原体和肿瘤细胞的目的。但同时 M1 型极化也会导致机体正常组织的炎症反应, 这亦可能是构成慢性炎症疾病的发病基础之一。而 M2 型为选择性活化, 有调节创伤修复、抑制炎症反应发生的功能。有报道, 在系统性红斑狼疮 (SLE) 巨噬细胞中, M1 高表达 IFN- γ 、IL-6、CD86 等, 这

些标志物在巨噬细胞的活化、趋化及促炎活动中起重要作用^[5]。因此 M1 型巨噬细胞被认为是 SLE 病理学基础之一。过敏性哮喘是气道对不同过敏原反应性增加的一种炎性疾病,其病理学主要依赖 M2 型因子 IL-4/IL-13 与 IL-4 受体 α 链 (IL-4R α) 作用以及 STAT6 通路的活化^[6]。研究发现, M2 型巨噬细胞产生的 CCL11 和 CCL24, 能趋化嗜酸性粒细胞, 导致气道高反应性的持续发生^[7]。在动脉粥样硬化及相关疾病中, 巨噬细胞通过摄取修饰的低密度脂蛋白转变为泡沫细胞。研究发现动脉粥样硬化部位同时存在着 M1 型和 M2 型巨噬细胞, 这种细胞的异质性说明巨噬细胞对不同的微环境信号刺激反应的多样性和可塑性^[8]。Chong 等^[9] 发现, 在盘状红斑狼疮 (DLE) 皮损中, M1 型巨噬细胞相关标志物基因强烈表达。但免疫组化发现, DLE 皮损中有部分巨噬细胞同时表达 M1 和 M2 相关蛋白, 巨噬细胞这种多样性亚型可能是由于基因表达的可塑性以及 DLE 活检标本中同时存在疾病不同阶段的混合。因此, 两型巨噬细胞对疾病的发生和发展过程具有不同的影响。

巨噬细胞 M1 型极化受多种信号通路及转录因子调控^[10]。研究发现, NF- κ B、STAT-1 等转录因子在介导 M1 应答中起重要作用^[11]。LPS 能活化巨噬细胞表面的 TLR4, 进而招募下游 MyD88, 最终引起 NF- κ B 信号通路的下游炎性因子效应。IFN- γ 与其受体结合后, 激活 STAT-1, 促进 M1 极化^[12]。IFN- γ 还可增加 MyD88 信号通路关键性分子 TLR4 的表达。

THP-1 细胞是从急性单核细胞性白血病患儿的周血中分离得到的一种单核细胞系, 其形态、功能性以及某些分化标志上类似于初级单核-吞噬细胞。研究报道, THP-1 细胞在体外经合适的诱导可向 M1 型巨噬细胞分化^[13]。本研究通过 PMA 诱导 THP-1 向巨噬细胞分化后, 再采用 LPS + rhIFN- γ 联合诱导, 通过细胞形态、炎性因子的高表达、以及 NF- κ B 和 STAT-1 信号蛋白的磷酸化水平的增强, 表明 THP-1 源性巨噬细胞经合适的诱导后向 M1 型极化, 该诱导模式为下一步的化合物干预实验打下基础。

由于巨噬细胞具有高度可塑性, 针对巨噬细胞极化的扭转可能是炎症过程修复的策略之一。化合物 PV006 在前期研究中已经发现有抗肿瘤和抗炎作用。本研究表明, 不同浓度 PV006 处理后可以阻止 PMA + LPS + rhIFN- γ 联合诱导引起的 THP-1 细胞向 M1 极化, 表现为 M1 特征性的长梭形或纺锤形细

胞减少, 大部分仍然为 M0 状态时的圆形。同时 PV006 能下调 M1 极化时优势表达的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 mRNA 和 M1 极化状态下的细胞内 p-STAT-1 和 NF- κ B p-P65 蛋白的表达, 提示 PV006 可能通过下调 M1 型巨噬细胞内 STAT-1 Tyr701 和 NF- κ B p65 Ser536 位点的磷酸化水平, 引起下游炎性因子表达下降。综上所述, 化合物 PV006 有抑制巨噬细胞向 M1 型分化的作用, 这也许是该化合物发挥抗炎作用的机制之一。本研究为深入探讨化合物 PV006 的抗炎作用机制提供了实验依据, 有关 PV006 是否能促使 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的转化值得进一步研究。

参考文献

- Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11):723-737
- García S, Krausz S, Ambarus CA. Tie2 signaling cooperates with TNF to promote the pro-inflammatory activation of human macrophages independently of macrophage functional phenotype[J]. PLoS One, 2014, 9:e82088
- Sun HD, Huang SX, Han QB. Diterpenoids from Isodon species and their biological activities[J]. Nat Prod Rep, 2006, 23(5):673-698
- Schultze JL, Schmierer A, Goerdt S. Macrophage activation in human diseases[J]. Semin Immunol, 2015, 27(4):249-256
- Sui MS, Zhou J, Jia XB, et al. Expression and significance of CD80/CD86 in renal tissue of lupus nephritis[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2010, 49(8):691-695
- Yang M, Hogan SP, Henry PJ, et al. Interleukin-13 mediates airways hyperreactivity through the IL-4 receptor-alpha chain and STAT-6 independently of IL-5 and eotaxin[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2001, 25(4):522-530
- Ford AQ, Dasgupta P, Mikhailenko I, et al. Adoptive transfer of IL-4R α + macrophages is sufficient to enhance eosinophilic inflammation in a mouse model of allergic lung inflammation[J]. BMC Immunol, 2012, 13:6
- Mayo KA, Benirschke SK, Mast JW. Displaced fractures of the glenoid fossa. Results of open reduction and internal fixation[J]. Clin Orthop Relat Res, 1998, (347):122-130
- Chong BF, Tseng LC, Hosler GA, et al. A subset of CD163⁺ macrophages displays mixed polarizations in discoid lupus skin[J]. Arthritis Res Ther, 2015, 17:324
- 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
- Ni' Gabhann J, Hams E, Smith S, et al. Btk regulates macrophage polarization in response to lipopolysaccharide[J]. PLoS One, 2014, 9:e85834
- Lawrence T, Natoli G. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11):750-761
- Chanput W, Mes JJ, Wichers HJ. THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(1):37-45

(收稿日期:2017-04-16)

(修回日期:2017-07-05)