

巨噬细胞极化介导肠缺血再灌注损伤的研究进展

张贻帼 景祎馨 潘 锐 丁 可 图拉妮萨·喀迪尔 罗 杰 廖师师 孟庆涛

摘 要 肠道缺血再灌注是近年来研究的热点。肠道遭受缺血再灌注损伤时,肠道微环境的改变会活化巨噬细胞并诱导其极化,再灌注后调控 M1/M2 型的比例能有效控制肠道炎症,改善肠道细胞凋亡坏死,更快速地恢复肠道黏膜屏障功能及远期预后。本文就近年来巨噬细胞极化在肠道缺血再灌注损伤中的研究进展做一综述,讨论肠缺血再灌注损伤各个时期中不同巨噬细胞群的存在意义,总结巨噬细胞参与介导缺血再灌注损伤的信号通路。明确巨噬细胞功能极化机制,可能为多种缺血再灌注损伤的诊断和治疗策略提供新的思路和方法。

关键词 巨噬细胞极化 缺血再灌注损伤 肠 远隔器官

中图分类号 R574

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.035

肠缺血再灌注(intestinal ischemia reperfusion, IIR)是指肠道组织遭受缺血打击及后续恢复血供的病理生理过程,大多由急性肠梗阻、肠系膜动脉栓塞、小肠移植术、休克、外伤及各种手术等引发。糖原、ATP 耗竭及线粒体功能障碍导致的细胞代谢应激是肠组织遭受缺血性损伤后的特点。继发性再灌注损伤是指血流恢复后,由于氧和营养物质供应不足以及代谢副产物的参与而造成的器官损伤,代谢紊乱、大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)、细胞因子和趋化因子进一步刺激各种免疫细胞产生严重的炎症反应,导致肠道黏膜屏障受损、通透性升高,炎症反应产生的超氧化物、过氧化氢和炎性细胞因子可活化巨噬细胞和中性粒细胞而加剧损伤。IIR 不仅导致肠道本身的结构和功能改变,还会导致肠道菌群移位,引起肾脏、肺、肝脏等远隔脏器损伤,更严重的甚至会导致死亡^[1]。

IIR 后引起肠道本身及其远隔脏器损伤的机制十分复杂,目前未能完全阐明。作为人体最大的免疫器官,肠道中含有许多免疫细胞,如肠道巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)和自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)等,它们在 IIR 及远隔脏器损伤中起关键作用,尤其是肠道巨噬细胞^[2]。肠损伤的显著特征是由于血单核细胞的渗透和单核细胞来源的巨噬细胞的分化,导致肠道中巨噬细胞的数量增加。缺血再

灌注相关巨噬细胞活化和相关炎性细胞因子爆炸是 IIR 损伤甚至原发性无功能障碍的关键。越来越多的证据表明,巨噬细胞通过调整其功能极化状态对多种器官的缺血再灌注损伤过程有决定性的作用^[3,4]。

一、巨噬细胞概述

1. 肠道巨噬细胞:组织内的巨噬细胞是高度特化的吞噬细胞,在组织发育、稳态和再生过程中发挥支持功能^[5]。肠道巨噬细胞位于黏膜单层上皮的下,在这里它们表现出显著的功能多样性。能够清除细菌和外来物质,清除衰老或死亡细胞,支持 Treg 细胞,修复组织,重塑细胞外基质,促进上皮细胞更新^[6-10]。巨噬细胞通过分泌有丝分裂因子,如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和白细胞介素(interleukin, IL)-11,还能分泌细胞外基质稳定剂和金属蛋白酶抑制剂促进结肠创面愈合过程中上皮祖细胞的存活和增殖^[11]。巨噬细胞的不同功能依赖于这些细胞识别微环境中不同分子的能力,并以维持体内平衡为目标对不同的刺激作出相应的反应。简而言之,这些细胞对于识别和消除入侵因子和细胞废物十分重要,同时它们也参与组织修复和重建工作。其实从某种意义上来说巨噬细胞在不同组织微环境的不同细胞群的主要目的就是为了维持组织器官的平衡^[12]。在肠道中它们可能具有自相矛盾的功能,因为它们必须保持对共生微生物群和来自食物的许多抗原的耐受性,同时保持着对潜在病原体的高度警惕性^[13]。这种平衡对于避免感染和防止不必要的炎症非常重要。当这种平衡被打破时,疾病总是随之而来。

2. 巨噬细胞极化:由于巨噬细胞具有很强的可塑

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82172155)

作者单位:430000 武汉大学人民医院麻醉科

通信作者:孟庆涛,电子邮箱:mengqingtao2018@126.com

性,能根据所处的不同组织微环境及细胞因子谱活化为不同功能的异质细胞群,该过程被称为巨噬细胞的极化^[14]。这两种类型分别代表了巨噬细胞激活状态的连续谱上的两个极端。巨噬细胞极化不平衡通常与炎症疾病相关,在特定的临床条件下也可看到不同激活的巨噬细胞共存。了解巨噬细胞极化的机制及其所涉及的分子有助于建立一系列临床诊断和治疗方法。

经典激活的巨噬细胞(classically activated macrophages, M1),区别于由干扰素- γ 或Toll样受体配体刺激的巨噬细胞,主要参与启动和维持炎症反应。这类巨噬细胞的特征是高表达CD80、CD86、MHC II、Toll样受体4和诱导型一氧化氮合酶,能分泌大量促炎性细胞因子,具有很强的破坏肿瘤和微生物的能力;可分泌IL-6、肿瘤坏死因子- α 、IL-1、IL-12、IL-15和IL-18等促炎性细胞因子,还可以分泌CXCL9、CXCL10、CXCL11、CXCL15和CXCL20等趋化因子,募集Th1细胞等其他免疫细胞,诱导严重的Th1免疫反应;可作为先天免疫效应细胞,分泌ROS和一氧化氮(NO)。天然免疫细胞及获得性免疫细胞都可产生干扰素- γ ,天然免疫细胞的代表是NK细胞,它可以维持巨噬细胞的早期瞬时激活,而获得性免疫细胞(Th1细胞)分泌的干扰素- γ 是维持巨噬细胞长期激活所必需的。激活的巨噬细胞通过分泌超氧阴离子、活性氧和氮物种并促进Th1免疫来增加细胞杀伤力^[15]。

交替激活的巨噬细胞(alternatively activated mac-

rophages, M2),区别于IL-4/13刺激的巨噬细胞,主要参与炎症消退和组织损伤修复,并具有促血管生成和促纤维化的作用。这类巨噬细胞的特征是高表达CD206、CD161、精氨酸酶(Arg-1)、壳多糖酶3样蛋白(chitinase-3-like protein 1, CHI3L1)和炎性局部分子,在抗炎、抗寄生虫活性、促进血管生成、促进创面愈合和细胞外基质纤维化等方面发挥着重要作用,也可刺激肿瘤的发生^[15]。M2型又可具体分为M2a、M2b、M2c和M2d型。M2a型巨噬细胞在IL-4和IL-13的诱导下分化,在免疫复合物和Toll样受体配体的诱导下分化为M2b型,M2c型的分化在IL-10和肿瘤坏死因子- β 的诱导下发生。嗜碱性粒细胞、肥大细胞和其他粒细胞是IL-4早期分泌的主要来源,可诱导巨噬细胞分化。IL-4可刺激M2型表达Arg-1,促进细胞外基质的产生,从而促进组织再生和伤口修复。M2型可以分泌抗炎性细胞因子IL-10、趋化因子CCL22和CCL17,促进Th2细胞的募集和激活,抑制过度免疫反应。然而,当M2型过度促进细胞外基质的修复和重组时,也会造成损害。研究表明慢性血吸虫病的组织纤维化是由于伤口愈合过程中M2型巨噬细胞的失控激活所致。当抑制M2型上的IL-4受体或使用针对IL-4受体的抗体时,可以减轻病变的纤维化程度^[16]。表1总结了不同状态下巨噬细胞的不同标志物及诱导因子。上述证据均表明,在缺血再灌注损伤中,从促炎型M1型巨噬细胞到修复型M2型巨噬细胞的转换和组织损伤到组织修复的转变是同步的。

表1 巨噬细胞的表型及主要功能

巨噬细胞分型	诱导因子	表面标志物	分泌因子	作用
M1型	LPS、IFN- γ 、TNF- α 、TLR配体	CD80、CD86、CD68、MHC-II、IL-1R、TLR-2、TLR-4、IL-10(低水平)、IL-12(高水平)	iNOS、ROS、NO、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、CCR7、MCP-1、CCL-2-4、CXCL8-11	组成固有免疫第一道防线,吞噬消灭外来病原体,激活T淋巴细胞适应性免疫,但过强会促进炎症性疾病的进展
M2a型	IL-4、IL-13	CCR2、IL-1R、MMR/CD206	Arg-1、Fizz1、MHC II、IL-12、IL-8、IL-10、CCL13、CCL14、CCL22、CCL23、CCL24、TGF- β 、PDGF、MMP-9、MMP-12	促进Th2型免疫应答,参与过敏反应和杀灭吞噬寄生虫
M2b型	IL-1 β 、免疫复合物	CD80、CD86	IL-1、IL-6、IL-10、IL-2、CCL1	促肝纤维化,免疫调控
M2c型	IL-10、糖皮质激素	CD150、CD163、IL-1R	IL-10、TGF- β 、Arg-1、CCL16、CCL18、CXCL13	免疫抑制,组织修复
M2d型	TLR、腺苷A2a受体激动剂	MMR/CD206	IL-10、VEGF	主要和促进血管生成、肿瘤生长有关

二、M1/M2型巨噬细胞与IIR的关系

IIR损伤的显著特征是由于血单核细胞的渗透

和向单核细胞来源的巨噬细胞的分化,导致肠道中巨噬细胞的数量增加。Chen等^[17]研究结果显示,IIR

后巨噬细胞会分泌大量的 MPO 进而损伤细胞功能; McGinn 等^[3]研究发现, IIR 后, 巨噬细胞会向 M1 型极化, 并分泌 TNF- α 加重肠道损伤; 而在人为竭耗了巨噬细胞 MPO 分泌减少, 肠道损伤明显较对照组减轻。同样的结果, Brencher 等^[18]研究发现, 减少巨噬细胞的聚集可以明显减轻 IIR 损伤, Wen 等^[19]研究还发现, 竭耗巨噬细胞能减轻肠缺血所致的肝损伤。

由于巨噬细胞的高度可塑性, 使其能够适应环境刺激改变表型, 越来越多的研究报道称, 促进 M1 型转化为 M2 型可以减少 IIR 的损伤^[20]。肠道菌群在此过程中也发挥着重要作用, 乳酸杆菌在肠道免疫功能中发挥重要作用, 提高 T 淋巴细胞活性, 影响 M1/M2 型巨噬细胞比例^[21]。罗伊乳杆菌通过触发巨噬细胞产生 NO 来保护小鼠免受鼠伤寒沙门菌的攻击^[22]。此外, 植物乳杆菌 CLP-o₆ 通过极化 M1 型至 M2 型样巨噬细胞改善小鼠结肠炎^[23]。肠道微生物乳杆菌可以通过 Toll 样受体信号通路促进 M2 型巨噬细胞释放 IL-10 减轻 IIR 损伤^[24]。

另有研究显示, 称巨噬细胞极化还可影响肠神经元的催产素 (oxytocin, OT) 及受体 (oxytocin receptor, OTR) 的表达, 来调节胃肠道的分泌、运动及免疫^[25]。LPS 诱导的 M1 型巨噬细胞可产生促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α , 通过 STAT3/NF- κ B 信号通路抑制肠神经元 OT 及 OTR 的表达; M2 型巨噬细胞可产生抗炎性细胞因子 TGF- β , 通过激活 Smad2/3 并抑制 peg3 的表达, 从而促进肠神经元的 OT 和 OTR 表达; 在结肠炎小鼠模型中, 炎症期间的 M1 型巨噬细胞的 OT 和 OTR 表达显著降低, 而恢复期间的 M2 型巨噬细胞的 OT 和 OTR 表达显著增加。推测在 IIR 损伤过程中, 大量炎性细胞因子释放, 炎症期和恢复期的 M1/M2 型巨噬细胞比例及 OT/OTR 的表达有密切关联, 同时还影响了肠道的分泌及运动。前颗粒素 (progranulin, PGRN) 能抑制 M1 型极化, D-甘露糖能诱导 M2 型极化, 从而增加 OT 和 OTR 的表达^[25, 26]。巨噬细胞除了能通过肠神经介导胃肠运动外, 也可以绕开肠神经系统, 直接作用于肠平滑肌细胞, 促进胃肠蠕动^[27]。在 IIR 损伤过程中, 后期总伴随着肠道内持续的炎症变化以及肠道蠕动变慢等长期胃肠症状, 这种肠道损伤伴随着兴奋性肠神经元的持续性丢失, 肠肌巨噬细胞可对肠道感染作出快速应答, 通过 β 2-肾上腺素-精氨酸酶 1-多胺轴信号通路, 来限制感染导致的肠神经元死亡^[28]。

为了研究 M1/M2 型转换在 IIR 中的作用, Liu 等^[20]在 IIR 损伤不同时期检测小鼠肠组织 M1 型表面标志物 (NOS2、CCR7) 和 M2 型表面标志物 (Arg-1、Fizz1) 水平, 结果表明在 IIR 早期则有巨噬细胞的激活, 可见 M1 型表面标志物增多, M2 型标志物水平降低, 且可以观察到肠组织明显损伤, 证明了 M2 向 M1 型转化与肠细胞损伤呈正相关; 而应用重组旋毛虫蛋白 (rTs p38) 后可以促进 M1 向 M2 型转化, 还可逆转 M2 型向 M1 型的转变, 增强 Th2 型免疫反应, 同时促进肠黏膜损伤的修复和肠功能的恢复, 并伴有中性粒细胞减少和肠道细胞增殖的增加; 同样的研究证明桔梗皂苷 D 通过单磷酸腺苷激活的蛋白激酶调节 M2 型巨噬细胞极化来减轻肠道炎症, 保护肠道屏障功能^[29]。人参皂苷 Rg1 通过 Nogo-B/Rho A 信号通路诱导 M2 型极化, 可以有效地治疗小鼠复发性结肠炎^[30]。为了进一步研究 M1/M2 型转化的机制, Liu 等^[20]使用 STAT6 抑制剂则通过抑制 M1 型到 M2 型的转换, 同时还逆转了 rTs p38 的肠道保护作用, 说明 M1/M2 型转换可能具有 STAT6 依赖性。Liu 等^[31]研究发现在心肌梗死后能引起 IIR 损伤, 在损伤期间使用特利加压素, 通过 PI₃K/Akt 途径升高血压, 抑制肠上皮细胞凋亡和巨噬细胞 M1 型极化, 对肠道损伤具有保护作用。

三、M1/M2 型巨噬细胞与缺血再灌注相关信号通路

1. Notch 信号通路: Notch 信号通路是一种进化保守的通路, 通过诱导 M1 型极化参与肠道炎症^[32]。过度激活 Notch 通路后, 巨噬细胞只会向 M1 型极化, 而阻断此通路后, 巨噬细胞会失去向 M1 型分化的能力^[33]。IIR 后 Notch 1 的表达增加, 进而激活 NF- κ B p65, 促进巨噬细胞向 M1 型分化并分泌促炎性细胞因子, 从而导致肠道细胞凋亡增加, 肠组织损伤加重^[34]。

2. JAK/STAT 信号通路: JAK 是一种细胞内蛋白激酶, 通过多种受体进行信号转导而被激活。细胞因子信号转导抑制因子 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 是 JAK/STAT 信号通路的反馈抑制剂, 可以终止免疫应答。在此过程中, SOCS1 的激活和 SOCS3 的抑制促进 M2 型极化。在肾缺血再灌注过程中, 近端小管 SOCS3 的缺失通过直接增加 JAK/STAT 信号通路支持肾上皮再生。此外, SOCS3 缺失导致向 M2 型巨噬细胞转移。在近端小管细胞中靶向 SOCS3 治疗激活 JAK/STAT 可能有助于改善 AKI

过程中的局部免疫调节和组织修复^[35]。

3. PI₃K/Akt 信号通路: Akt 有 3 种亚型: Akt1 ~ 3, Akt1 促进 M2 型极化, Akt2 促进 M1 型极化, 这是因为它们在调控 miR - 155 及其靶蛋白 C/EBPb(巨噬细胞分化的主要调节因子)中发挥相反的作用。有研究证明, 加压素能通过激活 PI₃K/Akt 信号通路, 降低 M1 型极化, 减轻心肌梗死及心肌梗死后的肠道损伤。Akt 的异构体也在调控巨噬细胞激活中发挥关键作用。在心肌梗死模型中, 主要激活的是 Akt2。腺苷 A2B 可能通过 PI₃K/Akt 通路调节心肌巨噬细胞表型, 并具有抗炎作用, 从而保护心脏免受 IR 损害。

4. p38/JNK 信号通路: JNK 是一种丝裂原活化蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase, MAPK), 可以调节多种细胞功能, 可在缺血/再灌注时期被激活。抑制 JNK 活性后, 肺 I/R 损伤得到改善。有研究证明 p38/JNK 信号通路介导 M1 型极化, 其信号通路的增强可导致体内 I/R 后细胞凋亡显著增加, 而过表达 miR - 132 - 3p 能下调丝裂原活化蛋白激酶 3(mitogen - activated protein kinase/extracellular signal - regulated kinase kinase 3, MEKK3), 抑制 M1 型极化, 能减轻脊髓再灌注损伤。

四、展 望

巨噬细胞在人体免疫系统中起着非常复杂的作用。它可以对特定的环境信号作出表型和功能上的动态转换, 这种独特的功能转换是巨噬细胞对启动免疫反应和组织修复重塑的基础。M1 型组成固有免疫的第一道防线, 吞噬消灭病原体, 激活 T 淋巴细胞的适应性免疫, 但 M1 型促炎能力过强会促进炎症性疾病的进展; M2 型主要参与血管生成, 抗炎性细胞因子分泌及促进组织修复和纤维化, 但是同时也会促进肿瘤的进展。本文简要介绍了巨噬细胞系统在 IIR 损伤中的重要作用, 也为其治疗的临床运用提供一些参考, 如异甜菊醇通过上调 miR - 146a 可诱导 M2 型巨噬细胞极化从而改善小鼠肠缺血再灌注损伤^[34]; 特利加压素可通过 PI₃K/Akt 通路抑制肠上皮细胞凋亡和巨噬细胞 M1 型极化, 从而减轻肠道损伤^[31]; 应用重组旋毛虫蛋白(rTs p38)后可以促进 M1 型向 M2 型极化, 同时还能逆转 M1 型的极化, 增强 Th2 型免疫反应, 使用了 STAT6 抑制剂却能逆转 rTs p38 的保护作用, 说明 M1/M2 型转换可能具有 STAT6 依赖性。这在很大程度上有助于加深对肠缺血再灌注的发病机制的认识, 并促进依赖于调节巨噬细胞功能和

极化的新的治疗方法的发展, 但是, 介导巨噬细胞表型异质性和功能可塑性的具体分子在很大程度上仍是未知的, 此外, 巨噬细胞表型从 M1 型到 M2 型的动态转化机制还有待于通过基因组和药理学技术开展大量研究予以进一步证实。

参考文献

- 1 Mallick IH, YANG W, Winslet MC, *et al.* Ischemia - reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(9): 1359 - 1377
- 2 任以行, 冷玉芳, 张健民, 等. 免疫细胞参与介导肠缺血再灌注损伤的机制 [J]. *医学综述*, 2021, 27: 2104 - 2112
- 3 Meginn JT, Aziz M, Zhang F, *et al.* Cold - inducible RNA - binding protein - derived peptide C23 attenuates inflammation and tissue injury in a murine model of intestinal ischemia - reperfusion [J]. *Surgery*, 2018, 164(6): 1191 - 1197
- 4 Rassae T, Weber C, Bernhagen J. Macrophage migration inhibitory factor in myocardial ischaemia/reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(2): 321 - 328
- 5 De Schepper S, Verheijden S, Aguilera - Lizarraga J, *et al.* Self - maintaining gut macrophages are essential for intestinal homeostasis [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 400 - 415
- 6 Bain CC, Scott CL, Uronen - Hansson H, *et al.* Resident and pro - inflammatory macrophages in the colon represent alternative context - dependent fates of the same Ly6Chi monocyte precursors [J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(3): 498 - 510
- 7 Kinchen J, Chen HH, Parikh K, *et al.* Structural remodeling of the human colonic mesenchyme in inflammatory bowel disease [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 372 - 386
- 8 Murai M, Turovskaya O, Kim G, *et al.* Interleukin 10 acts on regulatory T cells to maintain expression of the transcription factor Foxp3 and suppressive function in mice with colitis [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(11): 1178 - 1184
- 9 Shapouri - Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, *et al.* Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cellular Physiol*, 2018, 233(9): 6425 - 6440
- 10 Nagashima R, Maeda K, Imai Y, *et al.* Lamina propria macrophages in the human gastrointestinal mucosa; their distribution, immunohistological phenotype, and function [J]. *J Histochem Cytochem*, 1996, 44(7): 721 - 731
- 11 Pull SL, Doherty JM, Mills JC, *et al.* Activated macrophages are an adaptive element of the colonic epithelial progenitor niche necessary for regenerative responses to injury [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2005, 102(1): 99 - 104
- 12 Na YR, Stakenboge M, Seok SH, *et al.* Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(9): 531 - 543
- 13 Platt AM, Mowat AM. Mucosal macrophages and the regulation of immune responses in the intestine [J]. *Immunol Lett*, 2008, 119(1 - 2): 22 - 31

(下转第 177 页)

- Mol Cancer, 2019, 18(1): 165
- 22 Gettinger S, Hellmann M, Chow L, *et al.* Nivolumab plus erlotinib in patients with egfr - mutant advanced NSCLC [J]. Thorac Oncol, 2018, 13(9): 1363 - 1372
- 23 Ahn M, Cho B, Ou X, *et al.* Brief report: osimertinib plus durvalumab in patients with EGFR - mutated, advanced non - small cell lung cancer: a phase 1b, open - label, multicenter trial [J]. Thorac Oncol, 2022, doi: 10. 1016/j. jtho. 2022. 01. 012
- 24 Liang H, Liu X, Wang. Immunotherapy combined with epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors in non - small - cell lung cancer treatment [J]. Onco Targets Therapy, 2018, 11: 6189 - 6196
- 25 薛怀博, 赵国刚, 熊永福. 肝癌免疫治疗联合靶向治疗的研究进展 [J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(1): 191 - 194
- 26 Ferrara R, Mezquita L, Texier M, *et al.* Hyperprogressive disease in patients with advanced non - small cell lung cancer treated with PD - 1/PD - L1 inhibitors or with single - agent chemotherapy [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(11): 1543 - 1552
- 27 张敏, 陈骏. 液体活检在非小细胞肺癌中的临床应用进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(10): 723 - 728
- 28 Chen C, Wu B, Zhang C, *et al.* Immune - related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: an updated comprehensive disproportionality analysis of the FDA adverse event reporting system [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95: 107498
- 29 李典. 免疫检查点 PD - 1/PD - L1 抑制剂耐药机制与治疗策略的研究进展 [J]. 中外医疗, 2021, 40(17): 195 - 198
- (收稿日期: 2022 - 03 - 03)
(修回日期: 2022 - 04 - 21)
-
- (上接第 172 页)
- 14 Moreira Lopes TC, Mosser DM, Goncalves R. Macrophage polarization in intestinal inflammation and gut homeostasis [J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1163 - 1172
- 15 Murray PJ, Allien JE, Biswas SK, *et al.* Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. Immunity, 2014, 41(1): 14 - 20
- 16 Chistiakov DA, Bobryshev YV, Nikiforov NG, *et al.* Macrophage phenotypic plasticity in atherosclerosis: the associated features and the peculiarities of the expression of inflammatory genes [J]. Int J Cardiol, 2015, 184: 436 - 445
- 17 Chen Y, Lui VC, Rooijen NV, *et al.* Depletion of intestinal resident macrophages prevents ischaemia reperfusion injury in gut [J]. Gut, 2004, 53(12): 1772 - 1780
- 18 Brencher L, Verhaegh R, Kirsch M. Attenuation of intestinal ischemia - reperfusion - injury by β - alanine: a potentially glycine - receptor mediated effect [J]. J Surg Res, 2017, 211: 233 - 241
- 19 Wen S, Li X, Ling Y, *et al.* HMGB1 - associated necroptosis and Kupffer cells M1 polarization underlies remote liver injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats [J]. FASEB J, 2020, 34(3): 4384 - 4402
- 20 Liu WF, Wen SH, Zhang JH, *et al.* Treatment with recombinant trichinella spiralis cathepsin b - like protein ameliorates intestinal ischemia/reperfusion injury in mice by promoting a switch from M1 to M2 macrophages [J]. J Immunol, 2015, 195(1): 317 - 328
- 21 Ashraf R, Shan NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2014, 54(7): 938 - 956
- 22 Jiang P, Yang W, Jin Y, *et al.* Lactobacillus reuteri protects mice against Salmonella typhimurium challenge by activating macrophages to produce nitric oxide [J]. Microb Pathog, 2019, 137: 103754
- 23 Jang SE, Han MJ, Kim SY, *et al.* Lactobacillus plantarum CLP - 0611 ameliorates colitis in mice by polarizing M1 to M2 - like macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2014, 21(1): 186 - 192
- 24 Hu J, Deng F, Zhao B, *et al.* Lactobacillus murinus alleviate intestinal ischemia/reperfusion injury through promoting the release of interleukin - 10 from M2 macrophages via Toll - like receptor 2 signaling [J]. Microbiome, 2022, 10(1): 38
- 25 Shi Y, Li S, Zhang H, *et al.* The effect of macrophage polarization on the expression of the oxytocin signalling system in enteric neurons [J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 261
- 26 Liu L, Guo H, Song A, *et al.* Progranulin inhibits LPS - induced macrophage M1 polarization via NF - κ B and MAPK pathways [J]. BMC Immunol, 2020, 21(1): 32
- 27 Luo J, Qian A, Oetjen LK, *et al.* TRPV4 channel signaling in macrophages promotes gastrointestinal motility via direct effects on smooth muscle cells [J]. Immunity, 2018, 49(1): 107 - 1019
- 28 Matheis F, Muller PA, Graves CL, *et al.* Adrenergic signaling in muscularis macrophages limits infection - induced neuronal loss [J]. Cell, 2020, 180(1): 64 - 78
- 29 郭瑞琪. 桔梗皂苷 D 依赖 AMPK 调节巨噬细胞极化改善小鼠肠道炎症的相关机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021
- 30 刘雪珂. 人参皂苷 Rg1 干预 Nogo - B/RhoA 信号调节复发性结肠炎小鼠巨噬细胞水平的作用机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2020
- 31 Liu ZM, Lai HJ, Guan XD, *et al.* Terlipressin relieves intestinal and renal injuries induced by acute mesenteric ischemia via PI₃K/Akt pathway [J]. Int J Med Sa, 2020, 17(17): 2751 - 2762
- 32 Fre S, Huyahe M, Mourikis P, *et al.* Notch signals control the fate of immature progenitor cells in the intestine [J]. Nature, 2005, 435(7044): 964 - 968
- 33 Li Z, Nie M, Yu L, *et al.* Blockade of the notch signaling pathway promotes M2 macrophage polarization to suppress cardiac fibrosis remodeling in mice with myocardial infarction [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 639476
- 34 贾昊文. 异甜菊醇通过上调 miR - 146a 影响巨噬细胞表型改善小鼠肠缺血再灌注损伤 [D]. 天津: 天津医科大学, 2020
- 35 Susnik N, Sørensen - Zender I, Rong S, *et al.* Ablation of proximal tubular suppressor of cytokine signaling 3 enhances tubular cell cycling and modifies macrophage phenotype during acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2014, 85(6): 1357 - 1368
- (收稿日期: 2022 - 03 - 19)
(修回日期: 2022 - 04 - 11)