

中药单体化合物诱导巨噬细胞表型极化的作用机制研究进展^Δ

鹿琦^{1*},王璐^{1,2},李双双¹,姜敏¹,俞淑文^{1,2#}(1.山东大学齐鲁医学院药学院,济南 250012;2.山东大学附属济南市中心医院药学部,济南 250013)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)15-1915-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.15.22

摘要 目的:综述中药单体化合物诱导巨噬细胞表型极化的作用机制,为肿瘤及炎症相关疾病的治疗提供参考。方法:以“中药”“单体化合物”“巨噬细胞极化”“Traditional Chinese medicine”“Monomer compound”“Macrophage polarization”等为关键词,在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2015年1月—2020年2月发表的相关文献,对中药单体化合物诱导巨噬细胞表型极化的作用机制进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献113篇,其中有效文献63篇。中药单体化合物如百里酞、黄芪甲苷可通过抑制信号传导及转录激活蛋白6(STAT6)信号通路活性或促进STAT1信号通路活性,诱导巨噬细胞向经典活化型(M1型)极化;大黄素、6-姜辣素可通过调节相关靶点如干扰素调节因子4(IRF4)、STAT6、CCAAT增强子结合蛋白β(C/EBPβ),促进巨噬细胞从非经典活化型(M2型)向M1型极化,从而发挥抗肿瘤(如乳腺癌、肺癌等)效应。另外,中药单体化合物如丹皮酚、人参皂苷Rb₁可通过激活STAT6信号通路或抑制STAT1信号通路活性,桦木酸、菝葜苷A可通过激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)信号通路,羽扇豆醇、藏红花素可通过抑制有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路,青藤碱、甘松新烷酮N可通过激活核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1(Nrf2/HO-1)信号通路,抑制巨噬细胞向M1型极化或促进巨噬细胞向M2型极化,从而发挥抗炎效应。中药单体化合物诱导巨噬细胞表型极化的机制较为复杂,且具有多途径、多靶点特点。

关键词 中药单体化合物;巨噬细胞;表型极化;M1型;M2型

713-718.

[19] 谢颖,朱维铭,李宁,等.克罗恩病并发不全性肠梗阻的肠内营养治疗[J].中华胃肠外科杂志,2010,13(12):891-894.

[20] 王革非.克罗恩病并发肠梗阻的诊断与治疗[J].肠外与肠内营养,2019,26(1):1-5.

[21] 刘纪君,刘向军,李绪娜,等.肠内营养联合聚乙二醇治疗围术期结直肠癌伴不全肠梗阻患者的效果[J].中国老年学杂志,2017,37(18):4566-4568.

[22] 顾迎春,弓芳艳,陈菲菲,等.病窦综合征患者植入起搏器预后及其影响因素[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2018,32(3):284-287.

[23] 刘微微,沃金善,郭洁,等.瑞舒伐他汀对病窦综合征双腔起搏术后阵发性心房颤动的作用[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2010,24(2):143-145.

[24] 马长生.2019年心房颤动治疗新进展[J].临床心血管病杂志,2019,35(11):967-971.

[25] JANUARY CT, WANN LS, CALKIN H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the society of thoracic surgeons[J]. *Circulation*, 2019, 140(2):e125-e151.

[26] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHEA D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38):2893-2962.

[27] HAAS S, CAMM AJ, BASSAND JP, et al. Predictors of NOAC versus VKA use for stroke prevention in patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF[J]. *Am Heart J*, 2019. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.03.013.

[28] 中华医学会外科学分会脾及门静脉高压外科学组.肝硬化门静脉高压症食管、胃底静脉曲张破裂出血诊治专家共识:2019版[J].中国实用外科杂志,2019,39(12):1241-1247.

[29] 曾玲,周述香.临床药师对1例食管-胃底静脉曲张破裂出血患者的药学监护[J].中南药学,2011,9(10):797-799.

[30] 王媛媛,鲁超,雷婷,等.神经内科95例患者鼻饲给药的合理性分析及应对措施[J].中国医院药学杂志,2018,38(7):750-753.

[31] 唐丽琴,姜玲,沈爱宗,等.医院药师分层培养模式探讨[J].安徽医药,2013,17(3):537-538.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81803570);中国博士后科学基金资助项目(No.2019M652411);山东省博士后创新项目(No.201902044);济南市科学技术发展计划(No.201907111)

* 硕士研究生,药师。研究方向:临床药学。电话:0531-68623120。E-mail:1095108829@qq.com

通信作者:主任药师,硕士生导师,博士。研究方向:临床药学、微生物及生化药学。电话:0531-68595280。E-mail:yushuwen@sdu.edu.cn

(收稿日期:2020-03-08 修回日期:2020-04-16)
(编辑:刘明伟)

巨噬细胞在体液免疫和细胞免疫中扮演重要角色,在维持组织稳态过程中也发挥着重要作用。相关研究发现,巨噬细胞可塑性极强,在不同环境或药物的刺激下,可被激活为一系列连续可调节的功能状态,其中经典活化型(M1型)巨噬细胞和非经典活化型(M2型)巨噬细胞是该状态的两个极端^[1-2]。幼稚型(M ϕ 型)巨噬细胞经特定组织的外源性因子刺激而分化成M1型或M2型巨噬细胞的过程被称为巨噬细胞极化^[3]。

M1型巨噬细胞主要由I型辅助性T细胞(Th1)因子如脂多糖(LPS)或干扰素 γ (IFN- γ)诱导产生^[4-5],其特征为分泌促炎因子,包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-12、IL-18及趋化因子9-11(CXCL9-11)等,增强对细胞内病原体和肿瘤生长的免疫反应^[6]。此外,M1型巨噬细胞还通过上调活性氧(ROS)、产生一氧化氮(NO)和增加抗微生物肽的产量来增强抗微生物活性;在肿瘤微环境中,M1型巨噬细胞可以区分肿瘤细胞与正常细胞,通过免疫识别功能发挥抗肿瘤作用^[7]。

M2型巨噬细胞包括M2a、M2b、M2c及M2d亚型,其主要诱导剂为Th2细胞因子如IL-4、IL-10、糖皮质激素、免疫球蛋白复合物以及Toll样受体(TLR)配体等^[8]。M2型巨噬细胞与抗炎和维持免疫耐受的过程相关,可高表达精氨酸酶1(Arg-1)、抵抗素样分子 α (RELM α)、清道夫受体(CD163)、甘露糖受体(CD206)等^[9]。在肿瘤微环境中,M2型巨噬细胞通过促进肿瘤生长、侵袭转移、免疫抑制等发挥促癌效应,同时提高化疗耐药性;M2型巨噬细胞还可促进血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)表达,从而有助于恢复受损组织的营养功能^[10]。

M1与M2型巨噬细胞的动态平衡对于维持人体稳态十分重要,一旦平衡被打破,人体将会面临多种疾病的侵袭。M1型、M2型巨噬细胞相互转化是一个动态可逆的过程,通过药物调控巨噬细胞向有利于遏制疾病的方向极化,将可能为疾病的治疗提供新的方法^[11]。例如在癌症治疗中,可以通过提高具有抗肿瘤作用的M1型巨噬细胞数量,降低与预后不良有关的M2型巨噬细胞浸润来改善癌症症状^[12]。另一方面,降低M1型/M2型巨噬细胞的比值也可发挥炎症治疗作用^[13]。我国传统中药具有治疗范围广、副作用少、价格低廉等优势^[14],研究中药对巨噬细胞的极化作用具有一定的意义。基于此,笔者以“中药”“单体化合物”“巨噬细胞极化”“Traditional Chinese medicine”“Monomer compound”“Macrophage polarization”等为关键词,在中国知网、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2015年1月—2020年2月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献113篇,其中有效文献63篇。现对近年来中药单体化合物诱导巨噬细胞极化的作用机制进行综述,旨在为肿瘤及炎症相关

疾病的治疗提供新的思路。

1 促进M1型极化/抑制M2型极化以发挥抗肿瘤效应

1.1 抑制信号传导及转录激活蛋白6(STAT6)通路或促进STAT1信号通路活性

百里醌是黑种草子提取物的主要活性成分,徐元等^[15]研究发现,百里醌可通过抑制IL-4/STAT6通路,调控Arg1/诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,逆转M2型巨噬细胞,使巨噬细胞向M1型极化,从而起到抗乳腺癌细胞的作用。黄芪甲苷是黄芪的活性成分,王莉新等^[16]研究发现,黄芪甲苷可以促进巨噬细胞内STAT1蛋白的磷酸化,形成STAT1的同源二聚体,进而转位入核,与靶基因启动子区域的顺式作用元件相结合,启动iNOS、IL-1 β 、IL-12等的转录,诱导巨噬细胞向M1型极化,进而起到抗肿瘤免疫应答的作用^[17]。

1.2 调节相关靶点

相关研究发现,大黄素可通过抑制干扰素调节因子4(IRF4)、STAT6、CCAAT增强子结合蛋白 β (C/EBP β)的信号传导,并增加抑制性三甲基化组蛋白H3赖氨酸27(H3K27m3)对M2型巨噬细胞相关基因启动子的作用,调节巨噬细胞从M2型向M1型极化,维持机体稳态,发挥抗乳腺癌作用^[18]。6-姜辣素是生姜的主要成分,相关研究显示,6-姜辣素能够促使M2型巨噬细胞极化为M1型巨噬细胞,进而发挥抗肺癌作用^[19]。

2 促进M2型极化/抑制M1型极化以发挥抗炎效应

2.1 激活STAT6信号通路或抑制STAT1信号通路活性

丹皮酚是牡丹皮的主要活性成分,相关研究发现,丹皮酚可显著抑制微小RNA-155(miR-155)的过表达,促使细胞因子信号转导抑制分子1(SOCS1)表达升高,负反馈调节JAK1/STAT1通路,使STAT1磷酸化水平降低,抑制巨噬细胞向M1型极化,同时减少炎症因子IL-6和TNF- α 的分泌,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[20]。人参皂苷Rb₁是人参的主要活性成分,Zhang X等^[21]研究发现,人参皂苷Rb₁通过增加IL-4和IL-13的产生,促进STAT6磷酸化,激活STAT6信号通路,介导巨噬细胞向M2型极化,增强动脉粥样硬化斑块的稳定性。

2.2 激活腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)、过氧化物酶体增殖物激活型受体(PPAR)信号通路

Li CW等^[22]研究发现,桦木酸通过诱导上游钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 β (CaMK β)磷酸化,激活AMPK通路,促进巨噬细胞向M2型极化,增加IL-10、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、CD206和Arg-1的表达,发挥抑制神经炎症性疾病的作用。PPAR γ 是由AMPK激活的一种下游信号通路,可发挥抑制促炎基因表达和调节能量代谢平衡的作用^[23]。Wang YR等^[24]研究发现,菝葜苷A可以通过刺激AMPK-PPAR γ 信号通路显著抑制巨噬细胞向

M1型极化,促进其向M2型极化,从而发挥抗急性肺损伤作用。Guo MQ等^[25]研究发现,人参皂苷Rg₃可激活PPAR γ 通路从而促进巨噬细胞向M2型极化,同时阻断晚期糖基化终末产物(AGEs)与其受体RAGE结合激活的核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,抑制巨噬细胞向M1型极化,从而发挥抗糖尿病致动脉粥样硬化的作用。

2.3 抑制有丝分裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路

在MAPK中,细胞外调节蛋白激酶(ERK)与细胞增殖和分化有关,而c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38与炎症和凋亡有关^[26]。Zhu YS等^[27]的研究显示,羽扇豆醇可通过作用于p38MAPK通路,下调IRF5等转录因子,使巨噬细胞由M1型向M2型极化,从而促进炎症消退,改善围手术期肠炎。LPS是M1型小胶质细胞的诱导剂,可作用于细胞的TLR4,通过其下游髓样分化因子88(MyD88)刺激NF- κ B/MAPK通路的激活^[28]。Yang XW等^[29]研究发现,红花黄可以通过抑制TLR4/p38/p-JNK/NF- κ B信号通路,下调LPS诱导的M1型巨噬细胞数量,并促进巨噬细胞向M2型极化,降低小胶质细胞中iNOS和IL-12的水平,增加Arg-1、CD206和IL-10的表达,发挥抗炎作用,从而保护神经细胞。Zhu KC等^[30]研究发现,藏红花素可以通过抑制p38和JNK通路诱导巨噬细胞向M2型极化,抑制钆颗粒引发的炎症并增强骨髓间充质干细胞的成骨分化。

2.4 激活核因子E₂相关因子2/血红素加氧酶1(Nrf2/HO-1)信号通路

Qin T等^[31]研究发现,青藤碱可通过蛋白激酶C-敏感泛素化蛋白酶体降解途径降低Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1),激活Nrf2/HO-1通路,从而减少NF- κ B抑制蛋白 α (I κ B α)的磷酸化和NF- κ B核转位,显著抑制巨噬细胞向M1型极化,同时增强TGF- β 诱导的巨噬细胞向M2型极化,改善肾损伤。Lio CK等^[32]研究发现,甘松新烷酮N可通过激活Nrf2/HO-1信号通路,介导抗氧化基因的表达,从而抑制M1型巨噬细胞极化,减少TNF- α 、IL-6和ROS的表达,并促进巨噬细胞向M2型极化,发挥抗炎作用。

2.5 激活信息调节因子1(Sirt1)信号通路

刘笑彦^[33]研究发现,雷公藤红素能促进巨噬细胞从M1型向M2型极化,其作用机制与诱导Sirt1和HO-1的过表达有关。Sirt1可通过对NF- κ B p65去乙酰化,直接抑制NF- κ B信号转导^[34]。同时,Sirt1也可诱导HO-1的分泌,从而催化血红素分解代谢生成一氧化碳、亚铁离子和胆绿素,发挥保护细胞、抗氧化、抗炎和抗凋亡的作用^[35-36]。相关研究发现,槲木昔C通过靶向Sirt1介导巨噬细胞自噬,分泌自噬体标记物微管相关蛋白1轻链3 I/3 II(LC3 I/3 II),上调Beclin1和自噬蛋白5(ATG5)的表达,从而促进巨噬细胞向M2型极化,减少泡沫细胞的形成并减轻动脉粥样硬化^[37]。

2.6 调节其他相关信号通路

Shu ZM等^[38]研究发现,银杏内酯B通过拮抗血小板活化因子受体,促进巨噬细胞向M2型极化,改善缺血性脑卒中。Zhu W等^[39]研究发现,黄芩苷可通过抑制IRF5表达来促进IRF4分泌,诱导巨噬细胞由M1型极化为M2型,下调促炎因子TNF- α 、IL-23,上调抗炎因子IL-10、Arg-1,从而减轻直链淀粉样变性诱导的结肠炎。重组信号结合蛋白J(RBP-J)能增强TLR4诱导的M1型巨噬细胞关键介质的表达,选择性地促进IRF8合成,进而调控下游M1型巨噬细胞基因的表达^[40]。甘啸阳等^[41]研究发现,马钱苷可阻断RAGE/RBP-J/IRF8通路的活化,抑制M1型巨噬细胞极化,减少IL-12、TNF- α 分泌,增加抗炎因子IL-10表达,促进巨噬细胞向M2型极化,改善肾炎。BCL-6作为公认的抗凋亡蛋白,可显著减少巨噬细胞的氧化应激、凋亡和死亡,研究发现,天麻素可上调BCL-6的表达,诱导巨噬细胞从M1型向M2型极化,升高巨噬细胞半乳糖型凝集素2(Mgl2)和甘露糖受体1(Mrc1)的mRNA表达水平,增强Arg-1的活性,从而促进慢性胰腺炎患者的组织修复;此外,天麻素还可降低IL-1 β mRNA的表达水平,抑制巨噬细胞向M1型极化^[42]。相关研究发现,芍药苷可以通过特异性诱导海马体小胶质细胞的大麻素2型受体(CB2R),显著抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、I κ B α 的磷酸化,减少I κ B α 降解,并进一步阻断NF- κ B p65亚单位向细胞核转移,从而抑制M1型小胶质细胞释放促炎因子;同时,芍药苷以CB2R依赖的方式激活磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,促进小胶质细胞/巨噬细胞从M1型向M2型转变,刺激M2小胶质细胞/巨噬细胞分泌抗炎因子和神经保护因子,从而减少神经元损伤,进一步发挥神经保护功能,治疗血管性痴呆^[43]。Zhao MN等^[44]研究发现,丹酚酸B通过减少自噬前体Ras相关的GTP结合蛋白D(RagD)激活的mTORC1,抑制巨噬细胞的糖酵解,进而抑制心肌梗死/再灌注心脏的巨噬细胞向M1型极化,下调IL-6、iNOS和TNF- α 的表达,从而减轻巨噬细胞介导的炎症,减少胶原沉积和改善心功能不全。

2.7 多靶点调节相关通路

相关研究发现,不同的代谢状态不仅可影响巨噬细胞的能量产物,还可直接影响巨噬细胞的极化状态,如糖酵解支持M1型巨噬细胞的极化,而氧化磷酸化更倾向于促进M2型巨噬细胞的极化^[45]。金美玲等^[46]研究发现,白藜芦醇不仅可以促进巨噬细胞直接向M2型极化,还可通过抑制M1型巨噬细胞的糖酵解来促进巨噬细胞向M2型极化。Liu SY等^[47]研究发现,在缺氧条件下,白藜芦醇可显著提高STAT3的磷酸化以及iNOS、Arg-1的表达水平,激活JAK2/STAT3通路,促进巨噬细胞的M2型极化,进而促进心脏组织的愈合和重塑,改善心肌梗死。

Gao S等^[48]研究发现,丹参酮Ⅱ_A通过抑制TLR4,下调高迁移率族蛋白B1(HMGB1)表达,上调C/EBP β 介导的Arg-1,从而调节巨噬细胞向M2型极化;此外,丹参酮Ⅱ_A可通过负调节因子SOCS1减弱TLR4-MyD88信号通路的介导作用,从而抑制miR-155的表达,促进巨噬细胞向M2型极化,进而减轻心肌损伤和心功能不全。另外,陈萍等^[49]研究发现,丹参酮Ⅱ_A可通过升高STAT6的磷酸化水平,诱导巨噬细胞向M2型极化,从而降低炎症反应,提高动脉粥样硬化斑块的稳定性。

Gong J等^[50]研究证明,小檗碱可与TLR4结合,竞争性抑制TLR4与MyD88的结合及NF- κ B p65核转位的过程,通过干扰TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路,抑制巨噬细胞向M1型极化,减少TNF- α 、IL-6、iNOS2等促炎因子的转录,改善巨噬细胞炎症早期反应,发挥预防和治疗2型糖尿病的作用。王青竹等^[51]研究发现,小檗碱可通过促进载脂蛋白E(apoE)与极低密度脂蛋白受体(VLDLR)的结合,诱导M1型巨噬细胞向M2型极化,进而改善局部炎症环境,促进脂质的清除和代谢,发挥保护心血管的作用。

唐彪等^[52]研究发现,姜黄素可通过阻断TLR4-MAPK/NF- κ B通路,减少巨噬细胞向M1型极化,并下调炎症因子TNF- α 及IL-6的表达,从而改善炎症相关疾病。姜黄素还可通过抑制JAK1/2-STAT1信号通路,介导巨噬细胞向M1型极化,从而减少炎症诱导的骨细胞凋亡^[53]。

Ge YW等^[54]研究发现,槲皮素可通过抑制p38 α / β 信号通路,抑制巨噬细胞向M1型极化,促进其向M2型极化,进而改善钛颗粒引起的骨溶解。Lu H等^[55]研究发现,槲皮素可通过抑制TLR4/MyD88信号通路,下调NF- κ B、IRF5表达,从而抑制巨噬细胞向M1型极化,减少炎症因子的合成与释放,减轻肾炎症性损伤。

Liu YZ等^[56]研究发现,红景天苷通过抑制环氧合酶2(COX2)、5-脂氧合酶(5-LOX)和细胞色素P₄₅₀4A(CYP4A)介导的花生四烯酸代谢,减少STAT1的磷酸化和p65核转位,进而促进巨噬细胞向M2型极化,下调IL-1 β 、TNF- α 水平,从而改善痛风性关节炎。另外,Li JS等^[57]研究发现,红景天苷可下调Notch1-Hes1信号通路,抑制NF- κ B活性,下调Notch1依赖性的丙酮酸脱氢酶磷酸酶1(PDP1)介导的代谢重编码,从而抑制巨噬细胞向M1型极化,发挥抗炎作用。

3 结语

本文综述了中药单体化合物诱导巨噬细胞极化的最新研究,发现百里醌、黄芩甲苷、大黄素和6-姜辣素可通过促进巨噬细胞向M1型极化,抑制其向M2型极化,发挥抗肿瘤作用;丹皮酚、人参皂苷Rb₁和桦木酸等可通过促进巨噬细胞向M2型极化,抑制其向M1型极化,发挥抗炎效应。中药单体化合物诱导巨噬细胞极化的作

用机制较为复杂,涉及多种信号通路和作用靶点,具有多途径、多靶点特点,例如通过调节STAT、AMPK-PPAR γ 、MAPK、Nrf2/HO-1等信号通路或作用于MAPK、IRF、NF- κ B、Sirt1等靶点可诱导巨噬细胞表型极化。

目前还有一些中药单体化合物,如川楝素^[58]、桂皮醛^[59]、龙胆苦苷^[60]、香叶木素^[61]、苦参碱^[62]、薯蓣皂苷^[63]等也被发现具有调节巨噬细胞极化的作用,但其机制尚不清楚。因此,有关中药单体化合物诱导巨噬细胞极化的机制还需进一步深入探讨,以期为治疗肿瘤及炎症相关疾病提供参考。

参考文献

- [1] BASHIR S, SHARMA Y, ELAHI A, et al. Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases[J]. *Inflamm Res*, 2016, 65(1): 1-11.
- [2] TRUS E, BASTA S, GEE K. Who's in charge here? Macrophage colony stimulating factor and granulocyte macrophage colony stimulating factor: competing factors in macrophage polarization[J]. *Cytokine*, 2020. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154939.
- [3] THAPA B, LEE K. Metabolic influence on macrophage polarization and pathogenesis[J]. *BMB Rep*, 2019, 52(6): 360-372.
- [4] SMITH TD, TSE MJ, READ EL, et al. Regulation of macrophage polarization and plasticity by complex activation signals[J]. *Integr Biol: Camb*, 2016, 8(9): 946-955.
- [5] IVASHKIV LB. IFN γ : signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(9): 545-558.
- [6] ATRI C, GUERFALI FZ, LAOUINI D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1801-1815.
- [7] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425-6440.
- [8] LIBERALE L, DALLEGRI F, MONTECUCCO F, et al. Pathophysiological relevance of macrophage subsets in atherogenesis[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(1): 7-18.
- [9] SHRIVASTAVA R, SHUKLA N. Attributes of alternatively activated (M2) macrophages[J]. *Life Sci*, 2019. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.03.062.
- [10] WYNN TA, VANNELLA KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis[J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 450-462.
- [11] FUNES SC, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195.
- [12] SAWA-WEJKSZA K, KANDEFER-SZERSZEŃ M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy[J]. *Arch Immunol Ther Exp: Warsz*, 2018, 66(2): 97-111.

- [13] ESSANDOH K, LI YT, HUO JZ, et al. miRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response[J]. *Shock*, 2016, 46(2): 122-131.
- [14] 杜振华. 苦瓜苷G调节巨噬细胞阻止肺损伤和肺癌前病变作用[D]. 郑州: 河南大学, 2019.
- [15] 徐元, 谭希, 王原来, 等. 百里醌调控M2型巨噬细胞表型极化的机制研究[J]. *中成药*, 2016, 38(2): 235-240.
- [16] 王莉新, 吴文斌, 胥孜杭, 等. 黄芪甲苷通过诱导M1型巨噬细胞极化发挥抗肿瘤作用的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(14): 19-24.
- [17] PIKE KA, TREMBLAY ML. TC-PTP and PTP1B: regulating JAK-STAT signaling, controlling lymphoid malignancies[J]. *Cytokine*, 2016. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.12.025.
- [18] IWANOWYCZ S, WANG J, HODGE J, et al. Emodin inhibits breast cancer growth by blocking the tumor-promoting feedforward loop between cancer cells and macrophages[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(8): 1931-1942.
- [19] 姚静静. 6-姜辣素调控巨噬细胞防治肺癌的作用机制研究[D]. 郑州: 河南大学, 2019.
- [20] 孙颖, 刘玲, 施晓艳, 等. 丹皮酚通过下调 miR-155/JAK1-STAT1 通路抑制巨噬细胞M1极化[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(9): 2158-2164.
- [21] ZHANG X, LIU MH, QIAO L, et al. Ginsenoside Rb₁ enhances atherosclerotic plaque stability by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(1): 409-416.
- [22] LI CW, ZHANG C, ZHOU HF, et al. Inhibitory effects of betulinic acid on LPS-Induced neuroinflammation involve M2 microglial polarization via CaMKK β -dependent AMPK activation[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00098.
- [23] DAVIES NA, WATKEYS L, BUTCHER L, et al. The contributions of oxidative stress, oxidised lipoproteins and AMPK towards exercise-associated PPAR γ signalling within human monocytic cells[J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(1): 45-56.
- [24] WANG YR, XU Y, ZHANG PP, et al. Smiglaside A ameliorates LPS-induced acute lung injury by modulating macrophage polarization via AMPK-PPAR γ pathway[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.002.
- [25] GUO MQ, XIAO J, SHENG X, et al. Ginsenoside Rg₃ mitigates atherosclerosis progression in diabetic apoE^{-/-} mice by skewing macrophages to the M2 phenotype[J]. *Front Pharmacol*, 2018. DOI: 10.3389/fphar.2018.00464.
- [26] CICENAS J, ZALYTE E, RIMKUS A, et al. JNK, p38, ERK, and SGK1 inhibitors in cancer[J]. *Cancers: Basel*, 2018, 10(1): 1-12.
- [27] ZHU YS, LI XQ, CHEN JQ, et al. The pentacyclic triterpene lupeol switches M1 macrophages to M2 and ameliorates experimental inflammatory bowel disease[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.11.031.
- [28] ARNOLD-SCHRAUF C, BEROD L, SPARWASSER T. Dendritic cell specific targeting of MyD88 signalling pathways in vivo[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(1): 32-39.
- [29] YANG XW, LI YH, ZHANG H, et al. Safflower yellow regulates microglial polarization and inhibits inflammatory response in LPS-stimulated Bv2 cells [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(1): 54-64.
- [30] ZHU KC, YANG C, DAI HY, et al. Crocin inhibits titanium particle-induced inflammation and promotes osteogenesis by regulating macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105865.
- [31] QIN T, DU RH, HUANG FJ, et al. Sinomenine activation of Nrf2 signaling prevents hyperactive inflammation and kidney injury in a mouse model of obstructive nephropathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.01.011.
- [32] LIO CK, LUO JF, SHEN XY, et al. Nardosinane N suppresses LPS-induced macrophage activation by modulating the Nrf2 pathway and mPGES-1[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.113639.
- [33] 刘笑彦. 雷公藤红素对小鼠腹腔巨噬细胞极化分型的影响及其机制的初步探索[D]. 北京: 北京协和医学院, 2018.
- [34] KONG P, YU Y, WANG L, et al. Circ-Sirt1 controls NF- κ B activation via sequence-specific interaction and enhancement of SIRT1 expression by binding to miR-132/212 in vascular smooth muscle cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7): 3580-3593.
- [35] NAKAMURA K, KAGEYAMA S, YUE S, et al. Heme oxygenase-1 regulates sirtuin-1-autophagy pathway in liver transplantation: from mouse to human[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(5): 1110-1121.
- [36] PODKALICKA P, MUCHA O, JOZKOWICZ A, et al. Heme oxygenase inhibition in cancers: possible tools and targets[J]. *Contemp Oncol: Pozn*, 2018, 22(1A): 23-32.
- [37] LUO Y, LU S, GAO Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization via Sirt1-mediated autophagy[J]. *Aging: Albany NY*, 2020, 12(2): 1704-1724.
- [38] SHU ZM, SHU XD, LI HQ, et al. Ginkgolide B protects against ischemic stroke via modulating microglia polarization in mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(9): 729-739.
- [39] ZHU W, JIN Z, YU J, et al. Baicalin ameliorates experimental inflammatory bowel disease through polarization of macrophages to an M2 phenotype[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.03.030.
- [40] HE YD, LUO J, ZHANG YL, et al. The unique regulation of implant surface nanostructure on macrophages M1 po-

- larization[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110221.
- [41] 甘啸阳,王威,吕杨,等.马钱苷对AGEs致巨噬细胞极化的影响[J].*南京中医药大学学报*,2020,36(1):46-50.
- [42] JIA J,SHI XJ,JING XQ,et al. BCL6 mediates the effects of gastrodin on promoting M2-like macrophage polarization and protecting against oxidative stress-induced apoptosis and cell death in macrophages[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2017,486(2):458-464.
- [43] LUO XQ,LI A,YANG X,et al. Paeoniflorin exerts neuroprotective effects by modulating the M1/M2 subset polarization of microglia/macrophages in the hippocampal CA1 region of vascular dementia rats via cannabinoid receptor 2[J]. *Chin Med*,2018. DOI: 10.1186/s13020-018-0173-1.
- [44] ZHAO MN,LI F,JIAN YF,et al. Salvianolic acid B regulates macrophage polarization in ischemic/reperfused hearts by inhibiting mTORC1-induced glycolysis[J]. *Eur J Pharmacol*,2020. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.172916.
- [45] BOSSCHE JVD,BAARDMAN J,OTTO NA,et al. Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages[J]. *Cell Rep*,2016,17(3):684-696.
- [46] 金美玲,赖奕宏,敖英,等.白藜芦醇对M1/M2巨噬细胞极化的作用及其机制[J].*时珍国医国药*,2018,29(6):1319-1322.
- [47] LIU SY,DU YQ,SHI KX,et al. Resveratrol improves cardiac function by promoting M2-like polarization of macrophages in mice with myocardial infarction[J]. *Am J Transl Res*,2019,11(8):5212-5226.
- [48] GAO S,WANG YL,LI D,et al. Tanshinone II_A alleviates inflammatory response and directs macrophage polarization in lipopolysaccharide-stimulated RAW264.7 cells[J]. *Inflammation*,2019,42(1):264-275.
- [49] 陈萍,陈文娜.丹参酮II_A通过调控巨噬细胞极化抗动脉粥样硬化的机制研究[J].*辽宁医学杂志*,2019,33(6):70-74.
- [50] GONG J,LI JB,DONG H,et al. Inhibitory effects of berberine on proinflammatory M1 macrophage polarization through interfering with the interaction between TLR4 and MyD88[J]. *BMC Complement Altern Med*,2019,19(1):314-325.
- [51] 王青竹,石婧,刘琴,等.小檗碱促进巨噬细胞系RAW264.7由M1促炎表型向M2抗炎表型极化[J].*基础医学与临床*,2019,39(5):646-651.
- [52] 唐彪,周瑶瑶.姜黄素通过TLR4-MAPK/NF- κ B信号通路对巨噬细胞极化及炎症反应的影响[J].*心电与循环*,2019,38(5):389-394.
- [53] JIN SY,MENG CQ,HE Y,et al. Curcumin prevents osteocyte apoptosis by inhibiting M1-type macrophage polarization in mice model of glucocorticoid-associated osteonecrosis of the femoral head[J]. *J Orthop Res*,2020. DOI: 10.1002/jor.24619.
- [54] GE YW,FENG K,LIU XL,et al. Quercetin inhibits macrophage polarization through the p-38 α / β signalling pathway and regulates OPG/RANKL balance in a mouse skull model[J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(5):3203-3216.
- [55] LU H,WU LF,LIU LP,et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization[J]. *Biochem Pharmacol*,2018. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.05.007.
- [56] LIU YZ,TANG HL,LIU XX,et al. Frontline science: reprogramming COX-2, 5-LOX, and CYP4A-mediated arachidonic acid metabolism in macrophages by salidroside alleviates gouty arthritis[J]. *J Leukoc Biol*,2019,105(1):11-24.
- [57] LI JS,FAN LY,YUAN MD,et al. Salidroside inhibits lipopolysaccharide-ethanol-induced activation of proinflammatory macrophages via Notch signaling pathway[J]. *Curr Med Sci*,2019,39(4):526-533.
- [58] FAN HN,CHEN W,ZHU JS,et al. Toosendanin alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis by inhibiting M1 macrophage polarization and regulating NLRP3 inflammasome and Nrf2/HO-1 signaling[J]. *Int Immunopharmacol*,2019. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105909.
- [59] 姜涛,王剑.桂皮醛对LPS诱导的Raw264.7巨噬细胞迁移和M1极化的抑制作用研究[J].*中药新药与临床药理*,2016,27(3):361-365.
- [60] WANG Q,ZHOU X,YANG L,et al. Gentiopicroside (GENT) protects against sepsis induced by lipopolysaccharide (LPS) through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Ann Transl Med*,2019,7(23):731-745.
- [61] 张晓文,范娜,郭耀东,等.香叶木素调节巨噬细胞M1/M2型极化对CVB3诱导的乳小鼠病毒性心肌炎的保护作用[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2019,33(7):502-510.
- [62] ZHANG ML,ZHANG XJ,KANG J,et al. Matrine promotes NT3 expression in CNS cells in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neurosci Lett*,2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.04.005.
- [63] BINESH A,DEVARAJ SN,DEVARAJ H. Expression of chemokines in macrophage polarization and downregulation of NF- κ B in aorta allow macrophage polarization by diosgenin in atherosclerosis[J]. *J Biochem Mol Toxicol*,2020. DOI: 10.1002/jbt.22422.

(收稿日期:2020-04-24 修回日期:2020-06-04)

(编辑:唐晓莲)