

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.021

综 述

巨噬细胞在脓毒症急性肺损伤中的研究进展

郭晓生,傅子石,尉洁综述 梁群审校

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82374400); 黑龙江省“双一流”新一轮建设学科协同创新成果建设项目(LJGXCG2022-097)

作者单位: 150040 黑龙江哈尔滨, 黑龙江中医药大学(郭晓生、傅子石、尉洁); 150040 黑龙江哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院(梁群)

通信作者: 梁群, E-mail: liangqun1@sina.com



【摘 要】 脓毒症是临床常见的严重感染性疾病。脓毒症以其全身炎症反应综合征为特征, 具有引发多器官功能障碍的潜能, 并可升级为危及生命的疾病。脓毒症的常见后果是急性肺损伤(ALI), 常进展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。由于巨噬细胞在免疫系统中的重要作用, 其在临床研究中受到越来越多的关注。巨噬细胞极化是一个复杂的调控网络, 受到多种信号分子、转录因子、表观遗传修饰和代谢重编程的影响。本文系统综述了巨噬细胞极化与脓毒症急性肺损伤之间的相互作用, 以及巨噬细胞极化的调控网络, 包括表观遗传修饰、代谢重编程及间充质干细胞干预, 并探讨其作为治疗靶点的转化潜力。以期靶向巨噬细胞改善脓毒症 ALI 提供理论依据。

【关键词】 脓毒症; 急性肺损伤; 巨噬细胞; 研究进展

【中图分类号】 R631; R563 【文献标识码】 A

Research advances on macrophages in sepsis-associated acute lung injury Guo Xiaosheng*, Fu Zishi, Wei Jie, Liang Qun. * Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82374400); Heilongjiang "Double First-Class" Discipline Collaborative Innovation Achievement Construction Project (LJGXCG2022-097)

Corresponding author: Liang Qun, E-mail: liangqun1@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a clinically common and severe infectious disease characterized by a systemic inflammatory response syndrome. It has the potential to induce multiple organ dysfunction and may progress into life-threatening conditions. A frequent complication of sepsis is acute lung injury (ALI), which often advances to acute respiratory distress syndrome (ARDS). Due to their critical role in the immune system, macrophages have garnered increasing attention in clinical research. Macrophage polarization constitutes a complex regulatory network influenced by various signaling molecules, transcription factors, epigenetic modifications, and metabolic reprogramming. This review systematically examines the interplay between macrophage polarization and sepsis-induced acute lung injury, along with regulatory networks governing macrophage polarization—including epigenetic modifications, metabolic reprogramming, and mesenchymal stem cell interventions—while exploring their translational potential as therapeutic targets. The aim is to provide a robust theoretical foundation for targeting macrophages to ameliorate sepsis-associated ALI.

【Keywords】 Sepsis; Acute lung injury; Macrophages; Research advances

脓毒症具有高发病率和病死率, 是由免疫和代谢反应失调引起的感染所致的危及生命的器官功能障碍^[1]。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是脓毒症常见并发症, 其特征是严重的肺部炎症反应, 血管通透性增加, 肺泡损伤和呼吸功能障碍^[2]。尽管脓毒症 ALI 的管理方面取得了重大进展, 但针对 ALI 潜在病理生理学的有效干预措施仍不明确。

在脓毒症诱导的 ALI 中, 巨噬细胞可极化为 M1 型巨噬细胞, 其具有促炎作用, 负责启动和维持炎症反应; 或极化为 M2 型巨噬细胞, 其具有抗炎作用, 参与抑制炎症反应和促进组织

修复^[3-4]。鉴于巨噬细胞在脓毒症诱导的 ALI 发病机制中的核心作用, 调节巨噬细胞极化已成为一种有希望的治疗策略。本综述目的是全面了解巨噬细胞极化在脓毒症 ALI 免疫机制中的功能和特征, 以期得到调节巨噬细胞极化和表型变化相关的有价值的靶标和治疗方法。

1 巨噬细胞概述

巨噬细胞作为天然免疫系统的关键效应分子, 负责吞噬病原体、清除细胞碎片和调节炎症反应^[5]。在脓毒症相关 ALI 中, 肺泡巨噬细胞和间质巨噬细胞均参与疾病进展。肺泡巨噬

细胞占肺部巨噬细胞的大多数,驻留在肺泡腔内,通过吞噬和分泌生物活性分子调节局部免疫微环境。肺泡巨噬细胞可产生大量炎性介质,并引起其他免疫功能健全细胞的活化和炎性因子的释放,从而导致肺部局部炎症反应失控,这是 ALI 发生的一个重要原因^[6]。间质巨噬细胞位于支气管周围的结缔组织中,对维持肺结构和清除病原体至关重要^[7]。在 ALI 中,巨噬细胞能够根据微环境极化为不同的表型,2 种主要的极化状态是 M1 (经典活化的巨噬细胞)和 M2 (替代激活的巨噬细胞)。M1 型巨噬细胞具有促炎作用,负责启动控制感染所必需的炎症反应,然而,过度的 M1 活化会导致失控的炎症反应和组织损伤^[8];M2 型巨噬细胞具有抗炎作用,可以促进炎症反应的消退和组织修复^[9]。M1 和 M2 型巨噬细胞之间的平衡在决定 ALI 的进展和治疗中至关重要。

在脓毒症 ALI 早期,肺巨噬细胞被病原体和炎症反应信号激活,向 M1 表型极化,有效控制感染和清除病原体^[10]。M1 型巨噬细胞被脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 和干扰素 (interferon, IFN)- γ 等多种刺激物激活后,释放大量的促炎细胞因子和趋化因子,导致中性粒细胞的募集并放大炎症反应^[11]。中性粒细胞衍生的酶和活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 进一步损害肺泡上皮细胞 (alveolar epithelial cell, AEC) 和内皮细胞,破坏肺泡毛细血管屏障,导致肺水肿和呼吸道衰竭^[12]。因此,过度的 M1 活化可导致损伤性的炎症反应风暴,引起肺泡损伤和肺功能障碍。

M2 型巨噬细胞通常在脓毒症后期或组织修复阶段出现^[13]。根据诱导刺激和表型特征,M2 型巨噬细胞被分为 4 个亚型,即 M2a、M2b、M2c 和 M2d。这些巨噬细胞在其表达的 surface 标志物、分泌的细胞因子和生物学作用方面表现出多样性。M2a 型巨噬细胞被 IL-4、IL-13 和真菌感染激活,表现为 CD206、精氨酸酶 1 (arginase1, ARG1)、几丁质酶样蛋白 3 (chitinase-like protein 3, Ym1)、抵抗素样 α (found in inflammatory zone 1, FIZZ1) 和 TGF- β 水平升高,有助于肺部炎症反应和组织损伤。M2b 型巨噬细胞受 LPS、IL-1 β 和免疫复合物的刺激,释放促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,以及抗炎细胞因子 IL-10,从而发挥免疫调节功能。M2c 型巨噬细胞由 IL-10、糖皮质激素和 TGF- β 触发,表达高水平的天然免疫受体 CD206 和 CD163,对组织重塑和纤维化至关重要。M2d 巨噬细胞由 IL-6 和腺苷诱导产生,与高表达的血管内皮生长因子和 IL-10 相关,参与血管生成和肿瘤生长过程^[14]。在脓毒症诱导的 ALI 中,M2 型巨噬细胞通过促进细胞外基质重塑和细胞再生,有助于炎症反应的消退^[15]。巨噬细胞通过调节多种炎性介质的合成和释放,在感染和非感染刺激后严重影响 ALI 的发生发展。

2 ALI 中巨噬细胞极化的调控

2.1 ALI 渗出期巨噬细胞极化的调控 在脓毒症的渗出阶段,靶向抑制 M1 样巨噬细胞可显著减少炎性因子的释放,从而减轻组织损伤,降低患者死亡率^[16]。马秀珍等^[17]通过观察 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型 6 h 后的变化发现,早期脓毒症 ALI 小鼠巨噬细胞中大麻素受体 1 (cannabinoid receptor 1, CB1) 被激活,能够显著上调 M1 型标志物的表达;而阻断 CB1 并抑制

G α i/o/RhoA 途径后,巨噬细胞极性发生转变,M1/M2 比例发生反转,提示阻断 CB1 可改善脓毒症 ALI。He 等^[18]通过观察 LPS 诱导的脓毒症小鼠模型 24 h 后的变化发现,SUMO 特异性蛋白酶 3 (SUMO-specific protease 3, SENP3) 通过缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)/丙酮酸激酶同工酶 M2 (pyruvate kinase isozyme type M2, PKM2) 轴促进 M1 型巨噬细胞极化和促炎细胞因子的产生,从而促进肺损伤。因此,SENP3 可能是一个潜在的治疗靶点。Zhang 等^[19]也对 CLP 术后 24 h 的小鼠进行研究,得出细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 通路促进了 M1 极化,而马钱苷通过抑制 ERK 和 NF- κ B 通路下调巨噬细胞相关 M1 促炎细胞因子的释放。Liu 等^[20]研究表明, α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 通过增加过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)- γ 核转位和增加脂肪酸代谢相关基因的表达,促进 IL-4 诱导的 MH-S 细胞 M2 极化,减轻 LPS 诱导的炎症反应和肺部病理损伤。

2.2 ALI 免疫抑制期巨噬细胞极化的调控 脓毒症不仅表现为急性炎症反应,还同时存在免疫抑制状态,且免疫抑制状态持续时间较长^[21]。在免疫抑制期间,炎症细胞因子的输出减少,继发感染增加,器官衰竭和死亡的风险增加^[22]。在脓毒症的免疫抑制阶段,除了大量免疫细胞的凋亡外,巨噬细胞的极化方向也发生了改变。M2 样巨噬细胞分泌大量抗炎介质如 IL-10 和 TGF- β ,导致宿主免疫麻痹和严重感染复发。因此,增强 M1 样巨噬细胞极化或减少 M2 样巨噬细胞极化的靶向调控可能为脓毒症免疫抑制阶段提供新的治疗模式。

特定的 microRNA 可以调节巨噬细胞耐受,并可能作为脓毒症患者免疫抑制和不良预后的生物标志物^[23]。内毒素耐受被认为是脓毒症免疫抑制阶段的一种调节机制,这种免疫抑制状态会增加继发感染的风险^[24]。LPS 耐受涵盖了脓毒症相关免疫抑制的几个关键特征。Seeley 等^[23]筛选了耐受相关的 microRNAs,并确定 miR-221 和 miR-222 为 LPS 耐受过程中巨噬细胞功能重编程的调控因子,用 LPS 慢性刺激小鼠可导致 miR-221 和 miR-222 表达增加。

免疫抑制分子调节免疫细胞的功能,决定免疫细胞的抑制状态,是脓毒症病理生理过程中的关键介质分子^[25]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白-3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3) 是一种免疫检查点分子,在脓毒症晚期,阻断 TIM-3 表达可抑制 M2 型巨噬细胞极化,促进 M1 型巨噬细胞极化,导致抗炎药物释放减少,避免免疫抑制^[26]。AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 参与抑制内毒素耐受的发展,是脓毒症诱导免疫抑制的驱动因素。激活 AMPK 能够抑制 LPS 诱导的 TGF- β ₁ 产生,从而抑制巨噬细胞内毒素耐受的发展^[27]。Liu 等^[28]发现 AMPK 激活通过抑制免疫抑制 HIF-1 α 的积累,抑制 LPS 诱导的内毒素耐受的发展。因此,AMPK 激活剂有潜力成为脓毒症 ALI 的治疗药物。

2.3 ALI 后纤维化期巨噬细胞极化的调控 肺纤维化是急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 的晚

期表现,当 ARDS 导致持续的肺泡内和间质纤维化时,ARDS 的发病率和病死率尤其高^[29]。在脓毒症 ALI 晚期引起的肺纤维化中,巨噬细胞的哪种表型是促纤维化表型尚无明确结论。多数学者认为脓毒症 ALI 后肺纤维化与 M1 型巨噬细胞极化有关。Bao 等^[30]通过实验发现抑制 Zeste 同源物 2 增强子 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 可以抑制 M1 型巨噬细胞的分化,通过抑制信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) / 细胞因子信号转导抑制因子 (suppressors of cytokine signaling, SOCS) 通路和激活 PPAR- γ 促进 M2 型巨噬细胞的分化。Xu 等^[31]证明抑制 TNF- α 的释放和 PFKFB3 的表达阻止了 LPS 诱导的肺纤维化的发生,提示 LPS 触发的巨噬细胞分泌的 TNF- α 可以刺激成纤维细胞有氧糖酵解和乳酸产生。表明肺巨噬细胞和成纤维细胞内的炎症反应和代谢之间的相互作用可能在 LPS 诱导的肺纤维化过程中发挥关键作用。但也有学者认为,脓毒症 ALI 后肺纤维化与 M2 型巨噬细胞极化有关。Ye 等^[32]在 LPS 诱导的肺纤维化小鼠的支气管肺泡灌洗液外泌体中发现,中性粒细胞分泌的 IL-10 可引起巨噬细胞向 M2c 极化,这可能是 ALI 后纤维化的重要机制之一。肺巨噬细胞和成纤维细胞之间的相互作用促进了脓毒症诱导的肺纤维化的发展。这些证据为脓毒症诱导肺纤维化的机制提供了新的视角,未来可能成为潜在的治疗靶点。

3 脓毒症 ALI 中巨噬细胞极化的潜在治疗方法

3.1 巨噬细胞极化的表观遗传调控 非编码 RNA 的调控可以通过改变其基因表达来影响巨噬细胞的极化状态和功能。调控 M2 型巨噬细胞中极化相关的非编码 RNA 可以促进 M2 型巨噬细胞的产生和作用,从而促进肺泡的修复和再生。任振军等^[33]研究发现大鼠骨髓间充质干细胞来源的外泌体 (bone marrow mesenchymal stem cells-exosome, BMSCs-Exos) 能够通过 miR-212-5p/IL-4R α /STAT6 途径抑制 LPS 诱导的 NR8383 细胞中炎症因子的表达,增加抗炎因子含量,抑制 M1 型巨噬细胞极化,并向 M2 型极化。另一项研究发现,在脓毒症过程中,miR-132-3p 水平与 M2 型巨噬细胞比例呈正相关,miR-132-3p 过表达 BMSCs 能够促进巨噬细胞向 M2 型极化,降低血清中炎症因子水平,同时增加 BALF 中 iNOS、TNF- α 表达,降低 Arg1、CD206 表达,从而减轻 ALI。且发现 miR-132-3p 过表达 BMSCs 是通过靶向 Tribbles 家族连接蛋白 (Tribbles homolog 1, TRIB1) 发挥作用的^[34]。敲低 lncRNA 核富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 通过 miR-125a-5p / TRAF6 / TAK1 轴促进巨噬细胞 M2 型极化,从而改善 LPS 诱导的炎症反应^[35]。有研究表明,内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPCs) 来源的细胞外囊泡通过破坏 miR-9-5p 依赖的抗衰老酶 1 (sirtuin 1 SIRT1) 抑制,并通过 lncRNA 牛磺酸上调基因 1 (taurine up-regulated gene 1, TUG1) 促进 M2 型巨噬细胞极化^[36]。

3.2 巨噬细胞极化的代谢重编程 代谢重编程概括了细胞能量需求的变化,可使细胞对外界环境压力具有更强的应变能力,并赋予细胞新的功能。这种重编程包括代谢相关产物、酶和代谢途径的改变^[37]。M1 型巨噬细胞的代谢轮廓是通过有氧糖酵解、脂肪酸合成和三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA

cycle) 的截断来定义的。M2 型巨噬细胞表现为脂肪酸氧化 (FAO) 和 TCA cycle 的氧化^[38]。研究表明,IFN- γ 和 LPS 激活巨噬细胞,导致 TCA cycle 在异柠檬酸脱氢酶 (isocitrate dehydrogenase, IDH) 和琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 水平被抑制,引起琥珀酸和柠檬酸盐代谢产物的积累。琥珀酸在 M1 样巨噬细胞中的积累可以通过抑制脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 的活性来稳定 HIF-1 α , 从而促进糖酵解代谢,驱动炎症反应^[39]。

ROS 与巨噬细胞促炎表型 M1 型转化密切相关^[40]。在脓毒症期间,蛋白 FAM96A 可能介导巨噬细胞从氧化磷酸化到糖酵解的免疫代谢转变,与 ROS 和葡萄糖摄取有关^[41]。这些巨噬细胞的炎症反应表型可以通过阻断线粒体呼吸与雷公藤甲素解偶联产生 ROS 或通过表达交替氧化酶来抑制,从而保护小鼠免受 LPS 诱导的致死性。然而,也有研究表明 Th2 样细胞因子 IL-25 可以诱导 ROS 产生,增加线粒体呼吸链复合体活性,随后激活 AMPK,并诱导单核细胞中 M2 型巨噬细胞极化^[42]。

Arg 可通过 2 种不同的代谢途径影响巨噬细胞的极化状态:NO 合成途径和 Arg-1 途径。谷氨酰胺可以广泛进入 TCA cycle 和己胺途径,从而在 IL-4 刺激下促进 M2 样巨噬细胞的极化^[43]。综上所述,巨噬细胞的代谢重编程是一个复杂的过程。阐明炎症反应环境中巨噬细胞的代谢重编程,将有助于明确炎症性疾病中巨噬细胞极化的调控靶点。

3.3 间充质干细胞对巨噬细胞极化的调控 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有分泌物质、调节免疫系统、促进组织修复的能力^[44]。MSCs 不仅可以释放巨噬细胞集落刺激因子促进未分化 M2 和前 M2 的生长,还可以通过与前 M2 的直接接触促进其向 M2 型极化^[45]。肺内的微环境促使 MSCs 释放某些物质,导致巨噬细胞转变为抑制免疫系统的 M2 样表型。这种变化支持保存一个稳定且功能良好的组织环境^[46]。Liu 等^[47]提出了一种潜在的脓毒症治疗策略,他们发现 MSCs 可以产生 TGF- β , TGF- β 可以使 LPS 刺激的巨噬细胞向 M2 型极化。这种转变导致炎症反应的降低和吞噬作用的增强,这种作用是通过 AKT/foxo1 途径实现的。Bai 等^[48]发现来自脂肪组织来源干细胞的细胞外囊泡可通过 Notch-miR148a-3p 信号轴选择性抑制 M1 样巨噬细胞极化,从而减轻脓毒症诱导的炎症反应,保护器官功能。BMSCs 可通过分泌外泌体减轻脓毒症肺损伤,具有强大的免疫调节和免疫抑制特性。Deng 等^[49]发现经气管给药的 BMSCs 释放的外泌体可以抑制 MH-S 细胞 (小鼠肺泡巨噬细胞系) 的 M1 型极化,促进 M2 型极化,从而治疗脓毒症 ALI。

4 小结与展望

在脓毒症期间,肺极易受到炎症反应引起的损伤,也是最容易受到炎症因子影响的器官之一。ALI 是由于各种因素导致肺部炎症反应和损伤的一种情况。尽管在脓毒症患者的早期发现和器官功能辅助方面取得了相当大的进展,但脓毒症的发生率和病死率仍然很高。因此,早期识别和干预 ALI 是改善脓毒症患者预后的关键因素。

巨噬细胞极化的研究具有广阔的前景,其干预策略也有望

成为治疗脓毒症 ALI 的新途径。当暴露于不同组织微环境的变化时,巨噬细胞会表达具有不同功能的 M1 样或 M2 样表型。前者可分泌大量促炎介质,在防御病原体的同时,也可能损伤组织或免疫细胞。相反,M2 样巨噬细胞分泌大量的抗炎介质,可以减轻宿主的炎性反应,诱导免疫麻痹。因此,巨噬细胞极化调控对于维持宿主免疫稳态尤为重要。然而,由于巨噬细胞极化调控网络的复杂性,识别该过程的信号通路和关键转录因子对于靶向调控该过程具有重要意义。此外,在表观遗传水平上靶向调控巨噬细胞极化,为脓毒症及相关疾病开辟了一系列新的治疗途径。在临床实践中,可根据患者的具体情况选择合适的干预措施,以达到最佳的治疗效果。尽管巨噬细胞 M1/M2 能够表示其在促炎/抗炎中的平衡状态,但是由于机体的复杂性,可能导致多种刺激同时存在,使得 M1/M2 不能完全代表巨噬细胞的活化状态。

目前,多种途径已被证实可通过影响巨噬细胞的极化状态来干预脓毒症 ALI 的发生发展。然而,巨噬细胞极化的精确调控机制尚不完全清楚。未来的研究可能从探索能够在感染早期识别进展为脓毒症的巨噬细胞极化相关的生物标志物开始,寻找更多能够调控巨噬细胞极化或凋亡的小分子化合物,开展临床试验,验证新型制剂在脓毒症 ALI 中的治疗效果,并针对脓毒症 ALI 患者不同发病阶段和脓毒症阶段,结合患者年龄、遗传、基础疾病等进行个体化精准治疗。

参考文献

- [1] Bruno RR, Wernly B, Mamandipoor B, et al. ICU-mortality in old and very old patients suffering from sepsis and septic shock[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:697884. DOI:10.3389/fmed.2021.697884.
- [2] Qiao X, Yin J, Zheng Z, et al. Endothelial cell dynamics in sepsis-induced acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Pathogenesis and therapeutic implications[J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1):241. DOI:10.1186/s12964-024-01620-y.
- [3] Meng Y, Kong KW, Chang YQ, et al. Histone methyltransferase SETD2 inhibits M1 macrophage polarization and glycolysis by suppressing HIF-1 α in sepsis-induced acute lung injury[J]. Med Microbiol Immunol, 2023, 212(5):369-379. DOI:10.1007/s00430-023-00778-5.
- [4] He S, Jiang X, Yang J, et al. Nicotinamide mononucleotide alleviates endotoxin-induced acute lung injury by modulating macrophage polarization via the SIRT1/NF- κ B pathway[J]. Pharm Biol, 2024, 62(1):22-32. DOI:10.1080/13880209.2023.2292256.
- [5] Arora S, Dev K, Agarwal B, et al. Macrophages: Their role, activation and polarization in pulmonary diseases[J]. Immunobiology, 2018, 223(4-5):383-396. DOI:10.1016/j.imbio.2017.11.001.
- [6] Malainou C, Abdin SM, Lachmann N, et al. Alveolar macrophages in tissue homeostasis, inflammation, and infection: Evolving concepts of therapeutic targeting[J]. J Clin Invest, 2023, 133(19):e170501. DOI:10.1172/JCI170501.
- [7] Tighe RM, Birukova A, Malakhau Y, et al. Altered ontogeny and transcriptomic signatures of tissue-resident pulmonary interstitial macrophages ameliorate allergic airway hyperresponsiveness[J]. Front Immunol, 2024, 15:1371764. DOI:10.3389/fimmu.2024.1371764.
- [8] Zhang S, Liu Y, Zhang XL, et al. ANKRD22 aggravates sepsis-induced ARDS and promotes pulmonary M1 macrophage polarization[J]. J Transl Autoimmun, 2023, 8:100228. DOI:10.1016/j.jtauto.2023.100228.
- [9] Wang W, Xu R, He P, et al. Role of ATF3 triggering M2 macrophage polarization to protect against the inflammatory injury of sepsis through ILF3/NEAT1 axis[J]. Mol Med, 2024, 30(1):30. DOI:10.1186/s10020-023-00711-9.
- [10] Jannini-Sá YAP, Creyns B, Hogaboam CM, et al. Macrophages in lung repair and fibrosis[J]. Results Probl Cell Differ, 2024, 74:257-290. DOI:10.1007/978-3-031-65944-7_10.
- [11] Van der Velden S, van Osch TLJ, Seghier A, et al. Complement activation drives antibody-mediated transfusion-related acute lung injury via macrophage trafficking and formation of NETs[J]. Blood, 2024, 143(1):79-91. DOI:10.1182/blood.2023020484.
- [12] Cui Y, Yang Y, Tao W, et al. Neutrophil extracellular traps induce alveolar macrophage pyroptosis by regulating NLRP3 deubiquitination, aggravating the development of septic lung injury[J]. J Inflamm Res, 2023, 16:861-877. DOI:10.2147/JIR.S366436.
- [13] Liang L, Xu W, Shen A, et al. Inhibition of YAP1 activity ameliorates acute lung injury through promotion of M2 macrophage polarization[J]. MedComm (2020), 2023, 4(3):e293. DOI:10.1002/mco2.293.
- [14] Hesketh M, Sahin KB, West ZE, et al. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1545. DOI:10.3390/ijms18071545.
- [15] Tong Y, Yu Z, Chen Z, et al. The HIV protease inhibitor saquinavir attenuates sepsis-induced acute lung injury and promotes M2 macrophage polarization via targeting matrix metalloproteinase-9[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1):67. DOI:10.1038/s41419-020-03320-0.
- [16] Guo H, Song Y, Li F, et al. ACT001 suppressing M1 polarization against inflammation via NF- κ B and STAT1 signaling pathways alleviates acute lung injury in mice[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110:108944. DOI:10.1016/j.intimp.2022.108944.
- [17] 马秀珍,周妮,郭思琪,等.大麻素受体 1 通过 G α i/o/RhoA 信号通路促进急性肺损伤小鼠巨噬细胞 M1 极化[J].上海交通大学学报:医学版,2025,45(2):161-168.
- [18] He S, Fan C, Ji Y, et al. SENP3 facilitates M1 macrophage polarization via the HIF-1 α /PKM2 axis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Innate Immun, 2023, 29(1-2):25-34. DOI:10.1177/17534259231166212.
- [19] Zhang J, Wang C, Wang H, et al. Loganin alleviates sepsis-induced acute lung injury by regulating macrophage polarization and inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 95:107529. DOI:10.1016/j.intimp.2021.107529.
- [20] Zhou W, Hu G, He J, et al. SENP1-Sirt3 signaling promotes α -ketoglutarate production during M2 macrophage polarization[J]. Cell Rep, 2022, 39(2):110660. DOI:10.1016/j.celrep.2022.110660.
- [21] Chen D, Luo J, Zhang C, et al. Venous thrombus embolism in polytrauma: Special attention to patients with traumatic brain injury[J]. J Clin Med, 2023, 12(5):1716. DOI:10.3390/jcm12051716.
- [22] Chen D, Zhang C, Luo J, et al. Activated autophagy of innate immune cells during the early stages of major trauma[J]. Front Immunol, 2023, 14:1158888. DOI:10.3389/fimmu.2023.1158888.

- nol, 2023, 13:1090358. DOI:10.3389/fimmu.2022.1090358.
- [23] Seeley JJ, Baker RG, Mohamed G, et al. Induction of innate immune memory via microRNA targeting of chromatin remodelling factors[J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 114-119. DOI: 10.1038/s41586-018-0253-5.
- [24] Zhao J, Jia L, Tao Y, et al. TCR repertoire landscape reveals macrophage-mediated clone deletion in endotoxin tolerance[J]. *Inflamm Res*, 2023, 72(3): 531-540. DOI:10.1007/s00011-022-01685-w.
- [25] Wakeley ME, Gray CC, Monaghan SF, et al. Check point inhibitors and their role in immunosuppression in sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(1): 69-88. DOI:10.1016/j.ccc.2019.08.006.
- [26] Yang X, Jiang X, Chen G, et al. T cell Ig mucin-3 promotes homeostasis of sepsis by negatively regulating the TLR response[J]. *J Immunol*, 2013, 190(5): 2068-2079. DOI:10.4049/jimmunol.1202661.
- [27] Yin M, Kim J, Choi JJ, et al. AMPK reduces macrophage endotoxin tolerance through inhibition of TGF- β_1 production and its signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110146. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110146.
- [28] Liu Z, Bone N, Jiang S, et al. AMP-activated protein kinase and glycogen synthase kinase 3 β modulate the severity of sepsis-induced lung injury[J]. *Mol Med*, 2016, 21(1): 937-950. DOI:10.2119/molmed.2015.00198.
- [29] Zhou WQ, Wang P, Shao QP, et al. Lipopolysaccharide promotes pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome (ARDS) via lincRNA-p21 induced inhibition of Thy-1 expression[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 419(1-2): 19-28. DOI: 10.1007/s11010-016-2745-7.
- [30] Bao X, Liu X, Liu N, et al. Inhibition of EZH2 prevents acute respiratory distress syndrome (ARDS)-associated pulmonary fibrosis by regulating the macrophage polarization phenotype[J]. *Respir Res*, 2021, 22(1): 194. DOI:10.1186/s12931-021-01785-x.
- [31] Xu Q, Mei S, Nie F, et al. The role of macrophage-fibroblast interaction in lipopolysaccharide-induced pulmonary fibrosis: An acceleration in lung fibroblast aerobic glycolysis[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(4): 432-439. DOI:10.1038/s41374-021-00701-7.
- [32] Ye C, Li H, Bao M, et al. Alveolar macrophage-derived exosomes modulate severity and outcome of acute lung injury[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6120-6128. DOI:10.18632/aging.103010.
- [33] 任振军, 黄丽娜. 骨髓间充质干细胞源外泌体对急性肺损伤大鼠肺泡巨噬细胞 M1/M2 极化的影响及其机制[J]. *江苏大学学报:医学版*, 2024, 34(6): 514-521. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y230267.
- [34] 邓乐秀, 王苑娣, 常建亮, 等. BMSCs 通过 miR-132-3p 调控巨噬细胞 M2 型极化减轻脓毒症诱导的急性肺损伤[J/OL]. *海南医学院学报*, 1-15 [2025-03-18]. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20241121.002.
- [35] Wang W, Guo ZH. Downregulation of lncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammatory responses by promoting macrophage M2 polarization via miR-125a-5p/TRAF6/TAK1 axis[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1548-1560. DOI:10.1007/s10753-020-01231-y.
- [36] Ma W, Zhang W, Cui B, et al. Functional delivery of lncRNA TUG1 by endothelial progenitor cells derived extracellular vesicles confers anti-inflammatory macrophage polarization in sepsis via impairing miR-9-5p-targeted SIRT1 inhibition[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1056. DOI:10.1038/s41419-021-04117-5.
- [37] Loftus RM, Finlay DK. Immunometabolism: Cellular metabolism turns immune regulator[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(1): 1-10. DOI:10.1074/jbc.R115.693903.
- [38] Geeraerts X, Bolli E, Fendt SM, et al. Macrophage metabolism as therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 289. DOI:10.3389/fimmu.2017.00289.
- [39] Miao AF, Liang JX, Yao L, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor roxadustat (FG-4592) protects against renal ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 803-810. DOI:10.1080/0886022X.2021.1915801.
- [40] Sawoo R, Dey R, Ghosh R, et al. Exogenous IL-10 posttreatment along with TLR4 and TNFR1 blockade improves tissue antioxidant status by modulating sepsis-induced macrophage polarization[J]. *J Appl Toxicol*, 2023, 43(10): 1549-1572. DOI:10.1002/jat.4496.
- [41] Yin A, Chen W, Cao L, et al. FAM96A knock-out promotes alternative macrophage polarization and protects mice against sepsis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2021, 203(3): 433-447. DOI: 10.1111/cei.13555.
- [42] Tsai ML, Tsai YG, Lin YC, et al. IL-25 induced ROS-mediated M2 macrophage polarization via AMPK-associated mitophagy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 3. DOI:10.3390/ijms23010003.
- [43] 杨金慧, 蒋政宇, 李斌, 等. M2 巨噬细胞代谢重编程在脓毒症治疗的研究进展[J/OL]. *海军军医大学学报*, 1-7 [2025-03-23]. DOI:10.16781/j.cnki.2187/R.20240465.
- [44] Sun Y, Liu G, Zhang K, et al. Mesenchymal stem cells-derived exosomes for drug delivery[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 561. DOI:10.1186/s13287-021-02629-7.
- [45] Takizawa N, Okubo N, Kamo M, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells propagate immunosuppressive/anti-inflammatory macrophages in cell-to-cell contact-independent and -dependent manners under hypoxic culture[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 411-420. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.07.014.
- [46] Jerkic M, Szaszi K, Laffey JG, et al. Key role of mesenchymal stromal cell interaction with macrophages in promoting repair of lung injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3376. DOI: 10.3390/ijms24043376.
- [47] Liu F, Qiu H, Xue M, et al. MSC-secreted TGF- β regulates lipopolysaccharide-stimulated macrophage M2-like polarization via the Akt/FoxO1 pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 345. DOI: 10.1186/s13287-019-1447-y.
- [48] Bai X, Li J, Li L, et al. Extracellular vesicles from adipose tissue-derived stem cells affect Notch-miR148a-3p axis to regulate polarization of macrophages and alleviate sepsis in mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1391. DOI:10.3389/fimmu.2020.01391.
- [49] Deng H, Wu L, Liu M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate LPS-induced ARDS by modulating macrophage polarization through inhibiting glycolysis in macrophages[J]. *Shock*, 2020, 54(6): 828-843. DOI:10.1097/SHK.0000000000001549.

(收稿日期: 2025-03-24)