

· 综 述 ·

靶向干预巨噬细胞极化的矽肺治疗药物

唐琼, 薄存香, 张振玲

(山东省职业卫生与职业病防治研究院/山东第一医科大学/山东省医学科学院, 山东 济南 250062)

摘要: 矽肺是我国职业病中最常见、危害最严重的一类疾病, 其发病机制与肺巨噬细胞密切相关。二氧化硅 (SiO_2) 进入肺内被巨噬细胞吞噬后使巨噬细胞发生极化, 极化后的巨噬细胞分为经典活化型巨噬细胞 (M1) 和选择活化型巨噬细胞 (M2), 它们分别通过复杂的调控机制释放各种炎症因子, 最终导致肺纤维化。本文拟就巨噬细胞极化与矽肺纤维化的关系, 以及靶向干预巨噬细胞极化的矽肺治疗药物进行综述, 以期深入探索矽肺纤维化的发病机制和寻找新的治疗方法提供理论依据。

关键词: 二氧化硅 (SiO_2); 矽肺; 巨噬细胞极化; 经典活化型巨噬细胞 (M1); 选择活化型巨噬细胞 (M2)

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2022)03-0230-03 **DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyx.2022.03.013

Silicosis therapeutics drugs targeted intervention on macrophage polarization

TANG Qiong, BO Cun-xiang, ZHANG Zhen-ling

(Shandong Provincial Academy of Occupational Health and Occupational Medicine; Shandong First Medical University & Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Silicosis is the most common and serious occupational diseases in China, its pathogenesis is closely related to pulmonary macrophages. SiO_2 can polarize macrophages when it enters into the lung and is swallowed by them, the polarized macrophages are divided into classically activated macrophages (M1) and alternatively activated macrophages (M2), they release various inflammatory factors through complex regulatory mechanisms, respectively, and eventually lead to pulmonary fibrosis. This paper will give a review on the relationship between macrophage polarization and pulmonary fibrosis, and the silicosis therapeutic drugs targeted macrophage polarization, in order to provide a theoretical basis for further exploring the pathogenesis of silicotic fibrosis and finding new therapeutic methods.

Keywords: silicon dioxide (SiO_2); silicosis; macrophage polarization; classically activated macrophages (M1); alternatively activated macrophages (M2)

研究发现, 巨噬细胞在矽肺形成中起关键作用^[1], SiO_2 被肺巨噬细胞吞噬后分泌的细胞因子影响纤维化的形成^[2]。矽肺发病过程中肺组织微环境中的细胞因子会随巨噬细胞极化而变化^[3], 因此, 巨噬细胞极化可能是矽肺发病机制的关键所在, 而干预巨噬细胞极化有望成为治疗肺纤维化的新途径^[4]。本文拟就巨噬细胞极化与矽肺纤维化的关系, 以及靶向干预巨噬细胞极化的矽肺治疗药物作简要综述, 为探索矽肺发病机制和治疗方法提供理论依据。

1 巨噬细胞的来源及在矽肺中的极化

肺巨噬细胞主要为骨髓单核细胞迁移到组织内分化而成, 可分为肺间质巨噬细胞与肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophage, AM)^[5]。肺间质巨噬细胞在先天免疫调节方面发挥重要功

能^[6], AM 在正常情况下处于静止状态, 可在各种因素的诱导下分化为不同的功能表型, 即经典活化型巨噬细胞 (classically activated macrophages, M1) 和选择活化型巨噬细胞 (alternatively activated macrophages, M2), 这种现象被称为“巨噬细胞极化”^[7]。 SiO_2 进入肺内被巨噬细胞识别、吞噬后作为抗原递呈细胞启动矽肺免疫应答机制^[8,9], 产生大量活性氧自由基, 并分泌炎症因子, 触发炎症及细胞极化反应^[10]。矽肺早期主要诱导 M1 型巨噬细胞主导炎症过程, 晚期则诱导 M2 型巨噬细胞促进胶原增生、组织修复及纤维化^[3,11]。相较于 M1 型巨噬细胞, M2 型巨噬细胞具有更多的功能, 其分泌的高水平转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是最有效的促矽肺纤维化的细胞因子, 抑制 M2 型极化可减弱 TGF- β 的表达, 减轻肺上皮细胞-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[12,13]。赵宏照^[14]研究发现, 促进巨噬细胞向 M1 型极化, 并抑制其极化为 M2 型, 可能是减弱过度修复损伤组织, 抑制纤维化生成的重要途径。Carneiro 等^[15]研究发现, 极化成 M2 型巨噬细胞可能并不导致纤维化, 而是尝试清除过量细胞外基质失败后触发纤维化的解决方式, 其分泌的基质金属酶-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9)

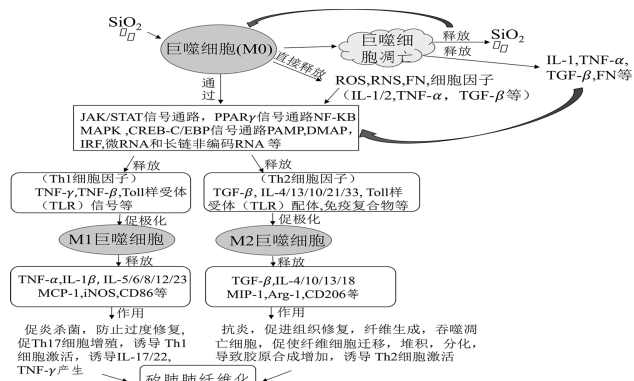
基金项目: 国家科技重大专项 (新药创制重大专项) 分题 (编号: 2018ZX09711001-011); 山东省医学科学院医药卫生创新工程; 山东第一医科大学学术提升计划 (2019QL001)

作者简介: 唐琼 (1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 矽肺发病机制。

通信作者: 薄存香, 副研究员, 硕士研究生导师, E-mail: bocunxiang@163.com; 张振玲, 研究员, 硕士研究生导师, E-mail: zhenling788@163.com

可减轻纤维化病变,且 M2 型的相关基因表达上调与肺纤维化严重程度无关。目前,关于巨噬细胞极化在矽肺中的作用机制尚存在争议。

巨噬细胞的极化机制非常复杂,研究较为成熟的信号通路有 Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导因子和转录激活因子 (Janus protein-tyrosine kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)、NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等。具体机制见图 1。



注:活性氧(ROS),活性氮(RNS),纤维粘连蛋白(FN),过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ),肝 X 受体(LXR),环磷酸腺苷反应(cAMP)元件结合蛋白(CREB)及CCAAT/增强子结合蛋白(C/EBP)(CREB-C/EBP),病原相关分子模式(PAMP),损伤相关分子模式(DMAP),干扰调节因子(IRF),巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),诱导型一氧化氮合酶(iNOS),精氨酸酶-1(Arg-1),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),巨噬细胞炎症蛋白 1(MIP-1)。

图 1 肺巨噬细胞在矽肺中的极化机制

2 靶向巨噬细胞极化治疗矽肺的药物

尽管 SiO₂ 诱发矽肺纤维化的发病机制尚未完全阐明^[16],但可以肯定肺巨噬细胞在矽肺的发生发展中起着至关重要的作用,无论干扰哪个环节都可能影响肺纤维化进程^[17],因而通过特异性靶向干预肺泡巨噬细胞的极化路径,可能是治疗矽肺新的探索方向^[18]。

2.1 合成药物 最新研究发现^[19],双环醇可通过抑制巨噬细胞聚集与极化下调巨噬细胞标志物 Arg-1 和 iNOS 的表达,抑制大鼠矽肺纤维化进程。博舒替尼和达沙替尼则可通过诱导巨噬细胞向 M2 型极化,降低矽肺巨噬细胞中 iNOS 的表达,增加 Arg-1 和 MMP-9 的表达来减轻矽肺的炎症反应^[15,20]。吡非尼酮不仅通过抑制 M2 型巨噬细胞极化及肺成纤维细胞活性改善纤维化^[21],还可抑制 EMT 改善矽肺纤维化^[22,23]。汉防己甲素作为我国应用最广泛的矽肺治疗药物,通过 ERK 和 STAT3 信号通路抑制 β -葡聚糖诱导的巨噬细胞活化,并促使 NF- κ B 失活导致巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转化,从而治疗矽肺纤维化^[24]。

2.2 生物制药 SiO₂ 诱导 AM 极化机制主要涉及氧化应激、线粒体损伤、细胞凋亡、急性炎症反应等生物学进程^[25]。研究发现^[26-29],间充质干细胞可通过抑制巨噬细胞凋亡与自噬来降低 M1 型活化,促进 M1 型向 M2 型极化,改善矽肺纤维

化;且来源于骨髓的间充质干细胞的外泌体 miR-124-3p 还有促进 M1 型向 M2 型极化的作用^[30],表明间充质干细胞靶向干预巨噬细胞极化可成为治疗矽肺的新方向。近年来,国内外学者已注重于骨形态发生蛋白 7 (BMP-7) 对矽肺的治疗研究^[31,32],BMP-7 可经激活的 Smad 蛋白/磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 途径介导巨噬细胞极化成 M2 型,以减轻肺部炎症^[33]。

2.3 天然药物 有关天然靶向巨噬细胞极化药物的研究较少。二氢丹参酮 I 是丹参的提取物,可通过抑制辅助性 T 淋巴细胞免疫反应,阻滞肺巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,以此调控先天性与适应性免疫应答,减轻矽尘诱导的肺部炎症^[34,35]。白藜芦醇通过抑制一氧化氮生成调控 M1/M2 型巨噬细胞的能量代谢,促进巨噬细胞向 M2 型极化,增加 Arg-1 和 IL-10 表达^[36,37]而抑制矽肺大鼠肺部炎症和纤维化形成,是一种靶向干预巨噬细胞极化治疗矽肺纤维化的潜在药物。大黄素可通过降低 STAT6 磷酸化和 C/EBP β 的表达来抑制肺巨噬细胞募集和 M2 型极化,并通过特异性降低巨噬细胞对刺激的过度反应抑制其极化。同时,大黄素具有在各种病理状态下恢复巨噬细胞稳态的潜力^[38],极大地提升了通过靶向干预巨噬细胞极化成功治疗矽肺的期望值。

3 展望

巨噬细胞极化后的状态并非固定,还可以根据微环境细胞因子的变化互相切换,故调节微环境中的细胞因子分布可能是靶向干预巨噬细胞极化治疗矽肺的有效途径。靶向干预巨噬细胞极化治疗矽肺的研究方兴未艾,很多药物调控巨噬细胞极化的机制尚未完全阐明,一旦靶向干预巨噬细胞极化治疗矽肺的机制被阐明,针对巨噬细胞极化状态的药理学和替代疗法将作为治疗策略,以进一步发掘选择性拮抗巨噬细胞极化的药物,并广泛应用于矽肺临床治疗。

参考文献

- [1] Qin XF, Lin XF, Liu L, *et al.* Macrophage-derived exosomes mediate silica-induced pulmonary fibrosis by activating fibroblast in an endoplasmic reticulum stress-dependent manner [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (9): 4466-4477.
- [2] Chen S, Tan SY, Yang S, *et al.* Nicotine induces apoptosis through exacerbation of blocked alveolar macrophage autophagic degradation in silicosis [J]. Toxicol Lett, 2020 (334): 94-101.
- [3] Zhao YL, Hao CF, Bao L, *et al.* Silica particles disorganize the polarization of pulmonary macrophages in mice [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020 (193): 110364.
- [4] Cavalin C, Lescoat A, Ballerie A, *et al.* Beyond silicosis, is the world failing on silica hazards? [J]. Lancet Respir Med, 2019, 7 (8): 649-650.
- [5] 杨李杰,刘刚.巨噬细胞在肺纤维化中的作用及研究进展 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2020, 19 (6): 626-629.
- [6] Liegeois M, Legrand C, Desmet CJ, *et al.* The interstitial macrophage: A long-neglected piece in the puzzle of lung immunity [J]. Cell Im-

- munol, 2018 (330): 91-96.
- [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] 张元元, 薄存香, 张放. 肺巨噬细胞在矽肺发病机制中的研究进展 [J]. *中国职业医学*, 2020, 47 (1): 109-113.
 - [9] Bissonnette EY, Lauzon-Joset JF, Debley JS, *et al.* Cross-talk between alveolar macrophages and lung epithelial cells is essential to maintain lung homeostasis [J]. *Front Immunol*, 2020 (11): 583042.
 - [10] Tan SY, Yang S, Chen G, *et al.* Trehalose alleviates apoptosis by protecting the autophagy-lysosomal system in alveolar macrophages during human silicosis [J]. *Life Sci*, 2020 (257): 118043.
 - [11] Tan SY, Yang S, Chen MK, *et al.* Lipopolysaccharides promote pulmonary fibrosis in silicosis through the aggravation of apoptosis and inflammation in alveolar macrophages [J]. *Open Life Sci*, 2020, 15 (1): 598-605.
 - [12] Zhang ZQ, Tian HT, Liu H, *et al.* The role of macrophage-derived TGF- β 1 on SiO₂-induced pulmonary fibrosis: A review [J]. *Toxicol Ind Health*, 2021, 37 (4): 240-250.
 - [13] Park HR, Jo SK, Jung U. Ionizing radiation promotes epithelial-to-mesenchymal transition in lung epithelial cells by TGF- β producing M2 macrophages [J]. *In Vivo*, 2019, 33 (6): 1773-1784.
 - [14] 赵宏照. 基于巨噬细胞极化探讨黄芪当归提取物对肺纤维化的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
 - [15] Carneiro PJ, Clevelario AL, Padilha GA, *et al.* Bosutinib therapy ameliorates lung inflammation and fibrosis in experimental silicosis [J]. *Front Physiol*, 2017 (8): 159.
 - [16] Leso V, Fontana L, Romano R, *et al.* Artificial stone associated silicosis: A systematic review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (4): 568.
 - [17] 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.
 - [18] Adamcakova J, Mokra D. New insights into pathomechanisms and treatment possibilities for lung silicosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (8): 4162.
 - [19] 詹芸, 李瑞, 王璐璐, 等. 双环醇抑制大鼠矽肺纤维化的机制研究 [J]. *中国新药杂志*, 2021, 30 (18): 1655-1660.
 - [20] Cruz FF, Horta LFB, Maia LdeA, *et al.* Dasatinib reduces lung inflammation and fibrosis in acute experimental silicosis [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0147005.
 - [21] Toda M, Mizuguchi S, Minamiyama Y, *et al.* Pirfenidone suppresses polarization to M2 phenotype macrophages and the fibrogenic activity of rat lung fibroblasts [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 63 (1): 58-65.
 - [22] 郭敬文, 邵华, 张振玲. 吡非尼酮对染矽尘大鼠肺纤维化的干预作用 [J]. *现代预防医学*, 2018, 45 (16): 3010-3013, 3030.
 - [23] Guo JW, Yang ZF, Jia Q, *et al.* Pirfenidone inhibits epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis in the rat silicosis model [J]. *Toxicol Lett*, 2019 (300): 59-66.
 - [24] Shi F, Ni L, Gao YM. Tetrandrine attenuates cartilage degeneration, osteoclast proliferation, and macrophage transformation through inhibiting P65 phosphorylation in ovariectomy-induced osteoporosis [J]. *Immunol Invest*, 2022, 51 (3): 465-479.
 - [25] 符蓉. 二氧化硅诱导 RAW264.7 巨噬细胞极化的分泌蛋白质组学研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2018.
 - [26] 刘浪, 贺瑶璐, 田青, 等. 基于间充质干细胞的矽肺治疗研究现状 [J]. *环境与职业医学*, 2021, 38 (1): 99-103.
 - [27] 范蕊虹, 黄永顺, 赵娜. 间充质干细胞分泌肿瘤坏死因子 α 刺激蛋白 6 修复组织损伤研究进展 [J]. *中国职业医学*, 2021, 48 (1): 93-97.
 - [28] 李芳林, 沙焱, 谢英, 等. 干细胞在矽肺治疗中的研究进展 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2018, 36 (5): 407-410.
 - [29] Lo Sicco C, Reverberi D, Balbi C, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles as mediators of anti-inflammatory effects: Endorsement of macrophage polarization [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6 (3): 1018-1028.
 - [30] Li R, Zhao KC, Ruan Q, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNA-124-3p attenuates neurological damage in spinal cord ischemia-reperfusion injury by down-regulating Ern1 and promoting M2 macrophage polarization [J]. *Arthritis Res Ther*, 2020, 22 (1): 75.
 - [31] 郭敬文, 张振玲, 邵华. 矽肺肺纤维化治疗药物的研究进展 [J]. *中国工业医学杂志*, 2018, 31 (2): 120-123.
 - [32] Li XL, An GL, Wang Y, *et al.* Anti-fibrotic effects of bone morphogenetic protein-7-modified bone marrow mesenchymal stem cells on silica-induced pulmonary fibrosis [J]. *Exp Mol Pathol*, 2017, 102 (1): 70-77.
 - [33] Singla DK, Singla R, Wang J. BMP-7 treatment increases M2 macrophage differentiation and reduces inflammation and plaque formation in Apo E^{-/-} Mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0147897.
 - [34] 张依婷. 二氢丹参酮 I 调控巨噬细胞极化及 Th 细胞免疫反应抑制矽尘所致肺部炎症的免疫作用机制研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
 - [35] Feng FF, Cheng P, Zhang HN, *et al.* The protective role of tanshinone II A in silicosis rat model via TGF- β 1/Smad signaling suppression, NOX4 inhibition and Nrf2/ARE signaling activation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019 (13): 4275-4290.
 - [36] 金美玲, 赖奕宏, 敖英. 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.
 - [37] Li J, Liang C, Zhang ZK, *et al.* TAK1 inhibition attenuates both inflammation and fibrosis in experimental pneumoconiosis [J]. *Cell Discov*, 2017 (3): 17023.
 - [38] Iwanowycz S, Wang JF, Altomare D, *et al.* Emodin bidirectionally modulates macrophage polarization and epigenetically regulates macrophage memory [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2016, 291 (22): 11491-11503.

(收稿日期: 2021-08-21; 修回日期: 2021-12-31)