

孙豪杰,刘宪勤,王锁刚.巨噬细胞极化在肾缺血再灌注损伤中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2025,35(1):172-180.

Sun HJ, Liu XQ, Wang SG. Research developments in macrophage polarization in renal ischemia-reperfusion injury [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(1): 172-180.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.01.018

巨噬细胞极化在肾缺血再灌注损伤中的研究进展

孙豪杰^{1,2},刘宪勤^{1,2},王锁刚^{1*}

(1.河南中医药大学第一附属医院泌尿外科,郑州 450003;2.河南中医药大学第一临床医学院,郑州 450003)

【摘要】 巨噬细胞是先天免疫中重要的免疫细胞,具有显著的异质性和极化性。在微环境中各种因子的刺激下可极化为各种表型(主要是M1和M2),从而发挥不同的作用和功能,在肾缺血再灌注损伤(renal ischemia-reperfusion injury, RIRI)的病理生理机制中发挥重要作用。过度的免疫反应必然会导致组织损伤,M1型巨噬细胞是促炎细胞,参与病原体的清除;而M2型巨噬细胞具有抗炎作用,参与RIRI后肾组织修复和重塑。巨噬细胞表型之间的平衡对于RIRI的结局和治疗十分重要。故本文从巨噬细胞极化角度切入,对巨噬细胞在RIRI中的病理生理机制和最新的治疗方案进行阐述,旨在为进一步研究巨噬细胞极化在RIRI中的作用提供参考,为通过调节巨噬细胞极化来改善RIRI的治疗策略提供思路。

【关键词】 肾缺血再灌注损伤;炎症反应;巨噬细胞;干预手段

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 01-0172-09

Research developments in macrophage polarization in renal ischemia-reperfusion injury

SUN Haojie^{1,2}, LIU Xianqin^{1,2}, WANG Suogang^{1*}

(1. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China.

2. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003)

【Abstract】 Macrophages are important immune cells involved in innate immunity, with significant heterogeneity and polarization. Macrophages can polarize into different phenotypes (mainly M1 and M2) under stimulation by various factors in the microenvironment, leading to different roles and functions. Macrophages play an important role in the pathophysiological mechanism of renal ischemia-reperfusion injury (RIRI). An excessive immune response will inevitably lead to tissue damage. M1 macrophages are pro-inflammatory cells involved in the clearance of pathogens, while M2-type macrophages have anti-inflammatory effects and participate in the repair and remodeling of renal tissue after RIRI. The balance between these macrophage phenotypes is thus an important factor affecting the outcome and treatment of RIRI. This review considers the pathophysiologic mechanism of macrophages in

【基金项目】河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY2188)。

【作者简介】孙豪杰(1999—),男,在读硕士研究生,研究方向:泌尿外科疾病基础与临床。E-mail:hjiesun@163.com

【通信作者】王锁刚(1981—),男,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:泌尿外科疾病基础与临床。

E-mail:wangsuogang2005@126.com

RIRI and the latest treatments from the perspective of macrophage polarization, with the aim of supporting further studies of the function of macrophage polarization in RIRI and adjusting the macrophage polarization process to improve RIRI treatment strategies.

[Keywords] renal ischemia-reperfusion injury; inflammatory response; macrophage; intervention means

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

肾缺血再灌注损伤是肾手术、心脏手术、肾移植及肾血供中断所致的一种常见肾疾病。肾缺血时,肾组织受供氧不足和代谢物积累的影响,导致细胞损伤和死亡。再灌注过程使血液重新流入肾,引起一系列炎症反应和细胞损伤,进一步加重肾损伤^[1]。肾缺血再灌注损伤的机制包括钙超载、炎症反应、活性氧损伤和细胞凋亡,其中免疫细胞介导的炎症反应也起着重要作用。

巨噬细胞是一类重要的免疫细胞,参与机体多种病理生理活动,如炎症反应、凋亡细胞的清除、进行免疫调节等,巨噬细胞在不同的细胞因子作用下可分化出具有不同功能的亚型,主要包括 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。越来越多的研究表明,M1/M2 极化在肾的组织损伤和修复中起到重要作用^[2]。目前 RIRI 仍欠缺廉价高效

的治疗手段,究其原因,RIRI 的发病机制仍未完全探明^[3]。本文结合了国内外学者的最新研究成果,分析了巨噬细胞极化在 RIRI 发病进程中的作用机制和相关的靶向药物,探讨了未来基于巨噬细胞极化治疗 RIRI 的研究方向,为临床上探索廉价高效的治疗方案提供理论参考。

1 巨噬细胞的起源及分型

巨噬细胞可来源于红髓系祖细胞、造血干细胞或循环单核细胞,是一类高度异质性的细胞^[4],它们通过抗原呈递、极化和吞噬作用调节炎症并清除感染,参与免疫和炎症修复的生理和病理过程。巨噬细胞极化是指巨噬细胞通过适应周围环境而改变表型并表现出不同功能的过程^[5](图 1)。在复杂的 RIRI 微环境中,巨噬细胞

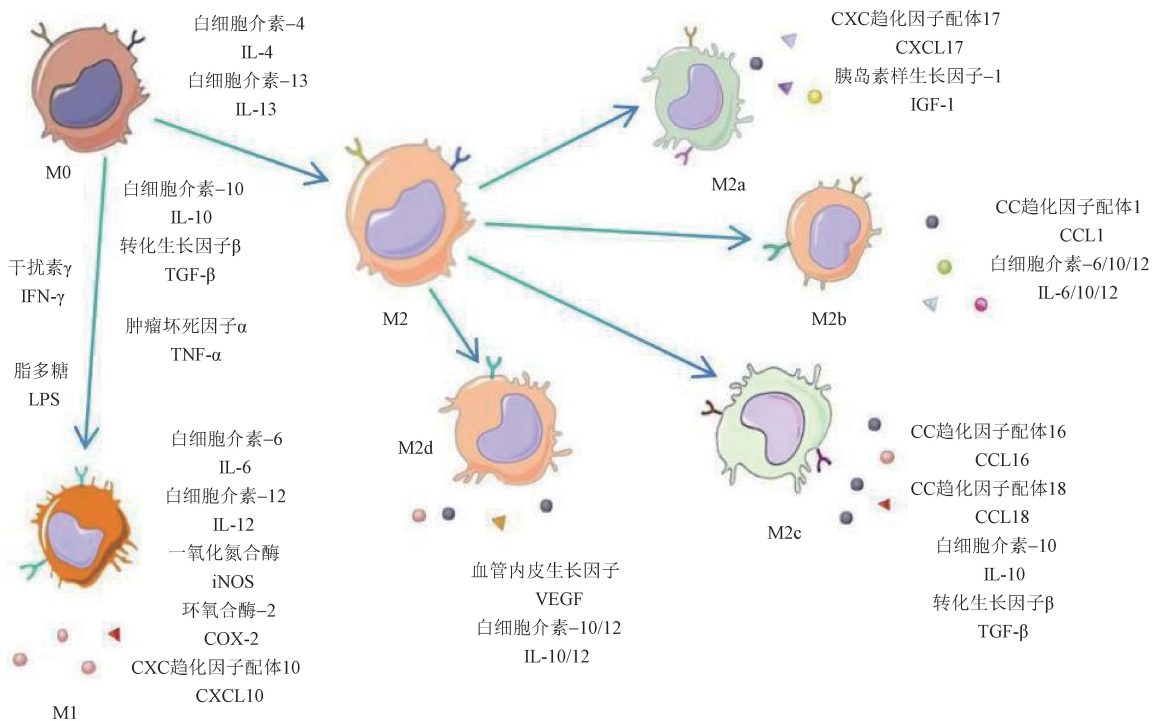


图 1 巨噬细胞的分型

Figure 1 Classification of macrophages

同时受到多种信号的刺激,并相应地极化成不同的亚型,主要包括 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞,这些亚型在 RIRI 的进展中起着不同的作用^[6]。此外,巨噬细胞也是一类极具可塑性的细胞,其在炎症和肿瘤等的发生发展过程中发挥重要作用^[7]。M1 型巨噬细胞能被干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 以及脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等活化并释放多种促炎因子,发挥抗肿瘤、杀灭胞内病原菌的作用。体外实验显示,LPS 刺激后,小鼠巨噬细胞呈现树突状变化,形状不规则。M2 型巨噬细胞在白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 等刺激下表达甘露糖受体等,并分泌 IL-10 及转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等,发挥抗炎、促进组织修复、血管再生、纤维化及免疫调控等功能^[8]。而 IL-4/13 可诱导巨噬细胞向 M2 型极化。IL-4 作为一种多功能的细胞因子,能够降低炎症因子的释放,对机体的免疫及炎症反应具有重要的调节作用。高表达 IL-4 可缓解慢性肾损伤 (chronic kidney injury, CKD) 的炎症反应^[9]。同时,IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞能够明显减轻慢性炎症肾病小鼠的肾组织及功能损害^[10]。根据体外刺激因子的不同,M2 型巨噬细胞可分为 M2a、M2b、M2c、M2d 四种亚型。M2a 亚型可被 IL-4 和 IL-13 诱导,表达高水平的糖皮质激素受体,该亚型还分泌纤维连接蛋白 (fibronectin, FN)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、CXC 趋化因子配体 17 (CXC chemokine ligand, CXCL17) 和 TGF- β 等抑制炎症、促进纤维化,从而促进组织修复,因此,通常被称为伤口愈合巨噬细胞;M2b 亚型可由免疫复合物、toll 样受体激动剂或 IL-1 受体配体诱导,该亚型既能产生抗炎因子,如 IL-10 和 IL-12,也能产生促炎因子,如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α ,还可产生 CC 趋化因子配体 1 (CC chemokine ligand, CCL1) 等拮抗炎症反应;M2c 巨噬细胞受糖皮质激素和 IL-10 诱导,通过释放大量 IL-10 和 TGF- β ,还可产生 CC 趋化因子配体 16 (CC chemokine ligand, CCL16)、CC 趋化因子配体 18 (CC chemokine ligand, CCL18) 等,对凋亡细胞具有较强的抗炎活性;由于 M2b 和 M2c 巨

噬细胞均高表达酪氨酸激酶并具有高效的吞噬能力,因此也被称为调节性巨噬细胞;第四种亚型,M2d 巨噬细胞,可由 toll 样受体激动剂通过腺苷 A2A 受体刺激诱导。这种类型的巨噬细胞抑制促炎细胞因子的产生,诱导抗炎细胞因子如 IL-10 和 IL-12 的分泌,还可产生血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 促进血管内皮细胞生长和修复。M1 型巨噬细胞和这四种不同亚型的 M2 型巨噬细胞都参与了炎症反应,在 RIRI 发病进程中的数量和分泌的相关细胞因子始终处于动态地变化过程,在 RIRI 的病理生理机制中发挥重要作用,但目前主要的研究集中在巨噬细胞的亚型和相关细胞因子的分泌调控和作用方面,而相关基因的表达调控机制的探索和基于基因调控层面的相应治疗手段的开发尚有欠缺,需增加相关的投入和关注,此外,其在人体内的确切作用及微观机制需进一步研究阐明^[11]。

2 RIRI 的病理生理机制及巨噬细胞动力学

RIRI 是指肾血供暂时减少,随后血流量恢复导致肾损伤加重的病理生理现象^[12-13]。这导致危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMPs)、缺氧诱导因子的释放、粘附分子的表达增加、趋化因子和细胞因子的产生、补体系统和缺氧诱导因子的激活以及肾血管内皮的通透性功能障碍^[14],进而激活和招募免疫细胞到损伤部位^[15]。DAMPs 通常存在于细胞内区域,但在缺氧或缺氧引起的细胞损伤下暴露或释放。缺氧诱导因子是在缺氧的细胞和组织中调节适应性反应的蛋白质。这些分子负责将循环免疫细胞招募到损伤部位。细胞因子主要由免疫细胞和肾小管细胞释放,是损伤部位炎症发生和扩展的重要介质,而趋化因子是免疫细胞趋化和活化的直接介质。调节细胞间粘附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、p-选择素、e-选择素的表达或 IL-6、IL-1、CXCL8、CXCR3 的产生,进而影响免疫细胞向缺血后肾的募集,补体系统和缺氧诱导因子也是免疫细胞募集的重要贡献者。调控替代通路、TLR2 或 TLR4 的表达影响缺血后肾免疫细胞的浸润。肾血管

功能障碍是参与免疫细胞募集的另一个重要因素;RIRI 会导致肾血管内皮完整性的机械中断,从而增加血管通透性。中性粒细胞与血管内皮的粘附是细胞向损伤部位外渗的第一步。在粘附和趋化过程中,浸润的中性粒细胞释放各种因子,如活性氧等,损伤小管上皮细胞^[16]。但中性粒细胞在 RIRI 中的作用仍有待进一步阐明。RIRI 中的巨噬细胞是一种吞噬性先天免疫细胞,也参与引起肾损伤并促进 RIRI 后的肾修复^[17]。这些细胞在肾损伤后急剧增加,而在正常肾中它们的数量很少。

单核细胞被募集到损伤的肾后,分化为巨噬细胞,巨噬细胞在时间和功能上是动态的,经历了从促炎表型向修复表型转变的过程(图 2)。M1 型巨噬细胞通过 DAMPs 和病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 与模式识别受体的结合或 T 辅助细胞和 NKT 细胞释放的 IFN- γ 激活,具有促进炎症的重要功能。它们可表达诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide, i-NOS) 和多种促炎因子,如

TNF- α 、IL-6 和 IL-12,作为效应细胞和抗原呈递细胞,介导肾损伤。IL-4/IL-13 诱导的 M2 型巨噬细胞具有抗炎作用,并倾向于促进伤口愈合和炎症消退。它们表达伤口愈合相关基因,包括胰岛素样生长因子-1、甘露糖受体-1 和精氨酸酶-1 (arginase-1, Arg-1)。M1 和 M2 巨噬细胞均参与 RIRI,其中 M1 型巨噬细胞主要聚集在 RIRI 早期,M2 主要聚集在 RIRI 晚期^[18]。研究发现,在 RIRI 发生 24 h 内,来自血液中的单核细胞和肾组织中的原有巨噬细胞数量快速增多并在受损部位聚集^[19]。聚集的中性粒细胞可产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 与 DAMPs、PAMPs 和 T 细胞等共同作用下刺激募集的单核细胞在受损部位转化为巨噬细胞^[20]。研究发现,未分化的巨噬细胞主要表达 CD68。RIRI 的早期 24~48 h 内,在 IFN- γ 、TNF- α 、外泌体 RNA、LPS 和微小 RNA (microRNAs, miRNA) 等作用产生的炎症环境下,未分化巨噬细胞主要被诱导分化为 M1 型巨噬细胞,RIRI 早期触发炎症反应,大量释放 DAMPs,DAMPs 识别 M1 型巨噬细胞表面受体,

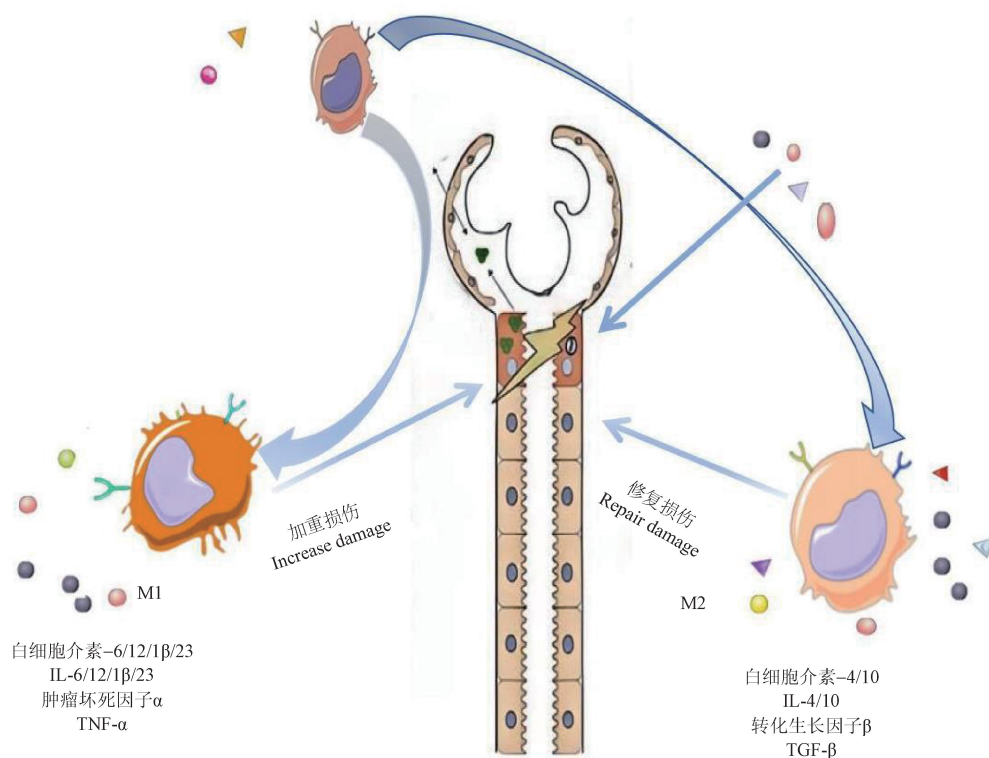


图 2 肾缺血再灌注损伤中巨噬细胞的动力学变化

Figure 2 Renal ischemia-reperfusion injury in the dynamic changes of macrophage

进而激活 TLR 信号通路,促进 NF- κ B 通路激活,释放 IL-6、IL-12、IL-1 β 、IL-23 和 TNF- α 等促炎因子,加重肾组织结构和功能损伤^[21-22]。随着 RIRI 的进展,5~7 d 后,受损的肾小管上皮细胞会释放粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),在 GM-CSF 的作用下,诱导 M2 型巨噬细胞的不断产生,并逐渐占据主导地位,M2 型巨噬细胞会高效表达并不断释放 IL-4、IL-10 和 TGF- β 等抑炎因子,进而抑制炎症反应,促进肾组织和功能修复^[23]。随着国内外学者的不断探索,巨噬细胞极化在肾缺血再灌注损伤中的作用机制不断清晰,因此,探寻一个廉价高效的基于促进 M2 型巨噬细胞极化并抑制 M1 型巨噬细胞极化进而治疗 RIRI 的治疗方案近年来逐渐火热起来^[24]。

3 基于调控巨噬细胞极化改善肾缺血再灌注损伤的药物

近年来,随着研究的不断深入,巨噬细胞极化在 RIRI 病理生理进程中的作用机制逐渐明确,使得相关抑制剂和靶向药物的研发成为可能,经过大量科研人员的不断努力,涌现出了大量的治疗方案和相关的治疗药物,其中内源性物质、干细胞、外泌体、细胞外囊泡和天然产物的开发都是目前的研究热点,但大部分的研究仍处于动物实验阶段,大规模应用于临床尚需一段时间,且其在人体内的确切作用及机制和相关干预药物的有效剂量和安全性仍需进行多中心、大样本的研究以进一步明确。

3.1 内源性物质

硫化氢(H_2S)是一种气体信号分子,在体内具有多种生理和病理生理作用。研究发现, H_2S 是一种有效的血管扩张剂和抗炎剂, H_2S 在转硫途径中由胱硫醚 β -合成酶(cystathionine β -synthase, CBS)、胱硫醚 γ -裂解酶(cystathionine γ -lyase, CSE)和 3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase, 3-MST)合成,它们都在肾中高度表达。在其他涉及 RIRI 的研究中,CBS 和 CSE 的表达以及 H_2S 的生成显著降低,导致氧化应激和肾损害。 H_2S 可在老年小鼠 RIRI 后减少 M1 细胞,促进 M2 细胞浸润,进而抑制炎症反应,从而改善叶间、弓形和小叶间分支

的肾血管,进而改善肾血流量^[25]。除此之外,研究发现,异丙酚(propofol, Pro)对 RIRI 的保护亦有积极作用,大鼠接受 45 min 的 RIRI 手术或假手术,并在缺血阶段给予 PBS(载药)或 Pro,预给药可减轻 RIRI 诱导的肾损伤和肾 TNF- α 、IL-6 和 CXCL-10 的表达^[26]。巨噬细胞 M2 极化增强,表现为诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide, i-NOS)减少,Arg-1 和甘露糖受体 C1 型基因(mannose receptor C-type 1, MRC1)mRNA 水平升高。Pro 也抑制了磷酸化的信号转导和转录激活因子(phosphorylated signal transducer and activator of transcription, p-STAT)1,并增加了 p-STAT3、p-STAT6 和过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)mRNA 水平。重要的是,SIRNA 介导的 PPAR γ 沉默抑制了 Pro 介导的 STAT3 的激活,恢复了促炎细胞因子水平,并阻止了 RIRI 处理大鼠中巨噬细胞 M2 标记物的表达。这些发现表明,Pro 通过刺激 PPAR γ /STAT3 依赖性巨噬细胞向 M2 表型的转化,进而保护 RIRI 大鼠肾的结构和功能。P144 是一种 TGF- β 1 肽抑制剂,研究发现,P144 可改善单侧缺血再灌注损伤加对侧肾切除术模型肾细胞外基质的积累,进而改善肾功能^[27]。在机制上,P144 可在转录和翻译水平下调 TGF- β 1-Smad3 信号,进一步减少 TGF- β 1 依赖性巨噬细胞对损伤肾的浸润。此外,P144 还在体外阻断 TGF- β 1 诱导巨噬细胞向 M2 样表型极化,但对其增殖无影响。减少 RIRI 后的肾纤维化,这表明其在 RIRI 中具有潜在的治疗价值,内源性药物具有起效快、副作用小的特点,但提取、纯化、合成和大规模应用较为困难,需进一步探索和研发,解决相关的技术性难题。

3.2 间充质干细胞和外泌体

近年来,间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)和外泌体(exosome, Exo)逐渐进入研究人员视野,研究发现,与假手术小鼠相比,RIRI 小鼠血清血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血肌酐(serum creatinine, SCr)含量较高,第 1 天和第 3 天肾组织损伤较严重,且随时间逐渐下降,损伤后第 7 天最低^[28-30]。使用可直接转移到肾小管细胞的骨髓间充质干细胞源性外泌体(mesenchymal stem cell-exosome, MSCs-Exo)处理

后,与 RIRI 小鼠相比,肾功能的恢复明显加快,且在吡啶胺 2,3-双加氧酶过表达的 MSCs-Exo (MSCs-Exo-IDO) 处理的 RIRI 小鼠中,其促进作用更为明显。此外,与 IRI 小鼠相比, MSCs-Exo-IDO 还能加速肾小管细胞增殖,抑制小管细胞凋亡、纤维化和自我修复过程中的炎症因子分泌。机制上, MSCs-Exo-IDO 可促进 M1 巨噬细胞向 M2 巨噬细胞极化,产生更多抗炎因子,从而改变肾小管细胞的炎症微环境,促进小鼠 RIRI 后的自我修复过程。此外,用于治疗目的的间充质干细胞可以被损伤组织中自然杀伤细胞分泌的 IFN- γ 激活,并发挥抗炎作用。这些过程需要相当长的一段时间,导致 MSCs 的治疗效果延迟发作。KANAI 等^[31] 研究发现 IFN- γ 预处理可显著增强缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 和单侧输尿管梗阻大鼠间充质干细胞的抗纤维化能力。与未经 IFN- γ 处理的对照 MSCs 相比,经 IFN- γ 处理的 MSCs 可显著减少炎症细胞的浸润并改善间质纤维化。此外,从 IFN- γ 处理的 MSCs 中获得的条件培养基比从对照 MSCs 中获得的条件培养基更有效地降低了 TGF- β 1 诱导的培养细胞的纤维化变化。并且, IFN- γ 显著增加了 MSCs 分泌的前列腺素 E2。从 IFN- γ 处理的 MSCs 中获得的条件培养基中前列腺素 E2 增加,诱导免疫抑制性 CD163 和 CD206 阳性巨噬细胞极化。此外,在 IRI 大鼠中,前列腺素 E 合酶的下调削弱了 IFN- γ 处理的 MSCs 的抗纤维化作用,提示前列腺素 E2 参与了 IFN- γ 的有益作用。因此,用 IFN- γ 处理的间充质干细胞可能是一种很有前景的治疗方法,可有效延缓 RIRI 的进展。干细胞的研究在多种疾病的治疗方面都展现了诱人的效果,值得进一步探索。

3.3 细胞外囊泡

细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs) 作为一种天然药物传递系统,近年来,细胞外囊泡包膜 IL-10 作为缺血性急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的新型纳米疗法受到广泛关注^[32]。研究表明,通过工程巨噬细胞制造 IL-10 负载 EV (IL-10+EV) 的方法,用于治疗 RIRI。通过 EV 传递 IL-10 不仅增强了 IL-10 的稳定性,而且由于 EV 表面的粘附成分,IL-10 可以靶向到肾。IL-10+EV 治疗可显著改善肾小管损伤和 IRI 引起的炎

症,并有效防止向慢性肾疾病的过渡。从机制上讲,IL-10+EV 靶向肾小管上皮细胞,可抑制哺乳动物雷帕霉素信号靶点,进而促进线粒体自噬,维持线粒体健康。此外,IL-10+EV 还可通过靶向肾小管间质巨噬细胞,有效驱动 M2 型巨噬细胞极化。因此, EV 可作为一种药物递送平台来操纵 IL-10 靶向治疗受损的肾,从而有效治疗 RIRI。另有研究发现, M1 巨噬细胞来源的纳米囊泡可有效地将 M2 巨噬细胞重新编码为 M1 巨噬细胞,抑制子宫内膜基质细胞的侵袭、迁移并阻碍血管形成,进而阻碍子宫内膜异位症的发生和发展^[33]。虽然目前细胞外囊泡在 RIRI 治疗方面的研究较少,但仍展现出了巨大的研究前景,值得进一步地挖掘和开发,探寻一条精准、高效、可控的靶向治疗路径。

3.4 天然产物治疗 RIRI

雷公藤多苷能够抑制丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κ B 信号通路,并能诱导 STAT3 磷酸化,减少 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体的激活,降低 M1 型巨噬细胞分泌 CXCL-9 和 ROS 等趋化因子以及 IL-6、IL-1 β 和 IL-18 等炎症因子,进而缓解高血压肾损害^[34]。除此之外,黄酮类化合物是植物界中广泛存在的化合物,人们的日常膳食中也含有多种黄酮类化合物,其不仅可以保护人体的脏器,维持血糖、血压稳定,还具有良好的抗氧化、抗衰老、抗炎、抗癌等多种生物活性^[35],近年来,出现了不少关于黄酮类化合物治疗 AKI 的研究报道,如漆黄素、橙皮素等^[36],表明黄酮类化合物在 AKI 方面具有良好的治疗和肾保护作用。在 LPS 诱导的小鼠 AKI 模型中,槲皮素 25 和 40 mg/(kg·d) 灌胃 3 和 2 d^[37];相当于成人剂量 (2.0 和 3.2 mg/kg) 可以剂量依赖性抑制炎症因子,降低肾小管损伤,抑制 TLR4,使其无法与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, TRAF6) 共同激活 NF- κ B 通路,从而修复 LPS 诱导模型中的损伤^[38]。CD38 是 LPS 模型中 M1 型巨噬细胞极化重要的糖蛋白,CD38 可以激活 NF- κ B 通路,而槲皮素抑制 CD38 表达,阻断 LPS 模型中 NF- κ B 信号通路,抑制 M1 极化^[39]。另

外,在经典中也发现了相关的治疗药物,当归芍药散出自张仲景所著《金匮要略》,由当归、白芍、川芎、白术、泽泻、茯苓组成,具有养血和血、活血化瘀功效^[40],刘岳轩等^[41]研究发现当归芍药散可调控巨噬细胞活化,减少 TNF- α 、IL-6 等促炎因子的释放,明显增加 NRK52E 细胞表达水平,改善肾小管上皮细胞损伤,从而对肾缺血再灌注损伤起到治疗作用。另外,研究表明,白扁豆预处理对抑制免疫细胞浸润、细胞因子和炎症也有积极作用,通过分析巨噬细胞(F4/80⁺)和 T 细胞(CD4⁺)浸润及促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)释放情况,评价凋亡诱导的炎症反应^[42]。免疫组化分析显示,预处理组的 F4/80⁺和 CD4⁺浸润性免疫细胞少于未处理组。RT-qPCR 分析显示,与未治疗组相比,预处理组肾促炎细胞因子(IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6)mRNA 水平下降。但除 IL-10 外,预处理组抗炎细胞因子(TGF- β 和 IL-22)mRNA 水平均高于未处理组。这些结果表明,虽然 IL-10 不受影响,但白扁豆预处理可能具有抗炎作用,可以预防 IRI 诱导的肾炎症损伤。多种研究表明,天然药物是一个巨大宝库,值得进一步探索挖掘,为 RIRI 的治疗提供一个廉价高效的治疗方案。

4 总结与展望

近年来,医学研究和医疗技术不断进展,同种异体器官移植、异种器官移植和肾肿瘤切除等多种需要进行肾血管阻断的手术不断增多,然而,各种手术患者、移植肾受者和移植器官受损率仍较高。因此,不断探索 RIRI 的病理生理机制并研发相关的靶向药物具有重大意义。RIRI 的发病机制是一个复杂的过程,巨噬细胞在其中扮演着关键角色,巨噬细胞的不同活化状态和亚型在 RIRI 发病过程中的病理生理机制及随后的肾组织损伤和修复中发挥重要作用,精准调控巨噬细胞极化可有效抑制 RIRI 中肾组织和功能的损伤并促进肾小管上皮细胞损伤的修复,改善患者预后。因此,进一步探索 RIRI 的发病机制、巨噬细胞极化在其中的作用和相关的治疗靶点,并以此为基础积极进行大量靶向药物的研发,将会为 RIRI 的治疗探索一条精准高效的治疗路径。目前,巨噬细胞极化在 RIRI 中的作用机制未完全明

晰,仍需进一步研究。此外,经过国内外学者的不断研究,虽然研发出了多种靶向药物,但极少能应用于临床实践,探明众多靶向药物临床上的有效性及安全剂量需进行多中心和大样本的研究。尽管如此,随着巨噬细胞极化在 RIRI 中作用机制研究的不断深入,基于巨噬细胞极化分子机制的靶向药物有望成为治疗 RIRI 的有效方法。

参考文献:

- [1] QUADER M, CHOLYWAY R, WICKRAMARATNE N, et al. Refining murine heterotopic heart transplantation: a model to study ischemia and reperfusion injury in donation after circulatory death hearts [J]. *Anim Model Exp Med*, 2021, 4(3): 283-296.
- [2] WANG H, XI Z, DENG L, et al. Macrophage polarization and liver ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(5): 1104-1113.
- [3] 章林明, 许珍珍, 常越辰, 等. G 蛋白偶联雌激素受体可通过抑制氧化应激反应减轻肾缺血再灌注损伤 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(6): 10-16, 24. ZHANG L M, XU Z Z, CHANG Y C, et al. G protein-coupled estrogen receptor alleviates renal ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress [J]. *Chin J Comp Med*, 2020, 30(6): 10-16, 24.
- [4] GAI X, LIU F, WU Y, et al. Overexpressed PKM2 promotes macrophage phagocytosis and atherosclerosis [J]. *Anim Model Exp Med*, 2023, 6(2): 92-102.
- [5] ZHANG W, WANG Y, LI C, et al. Extracellular CIRP-impaired Rab26 restrains EPOR-mediated macrophage polarization in acute lung injury [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 768435.
- [6] WANG C, MA C, GONG L, et al. Macrophage polarization and its role in liver disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 803037.
- [7] 秦琪, 李娟, 杨柳, 等. 巨噬细胞条件性 Cd226 基因敲除小鼠的构建及功能分析 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(4): 428-436. QIN Q, LI J, YANG L, et al. Construction and functional analysis of macrophage-conditional Cd226 gene knockout mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(4): 428-436.
- [8] APEKU E, TANTUOYIR M M, ZHENG R, et al. Exploring the polarization of M1 and M2 macrophages in the context of skin diseases [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 269.
- [9] MAZZETTO R, MICELI P, TARTAGLIA J, et al. Role of IL-4 and IL-13 in cutaneous T cell lymphoma [J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(2): 245.
- [10] CHEN M, WEN X, GAO Y, et al. IRF-4 deficiency

- reduces inflammation and kidney fibrosis after folic acid-induced acute kidney injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108142.
- [11] PAN X, ZHU Q, PAN L L, et al. Macrophage immunometabolism in inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108176.
- [12] GRANATA S, VOTRICO V, SPADACCINO F, et al. Oxidative stress and ischemia/reperfusion injury in kidney transplantation: focus on ferroptosis, mitophagy and new antioxidants [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(4): 769.
- [13] MAEDA A, HAYASE N, DOI K. Acute kidney injury induces innate immune response and neutrophil activation in the lung [J]. *Front Med*, 2020, 7: 565010.
- [14] VONBRUNN E, BÜTTNER-HEROLD M, AMANN K, et al. Complement inhibition in kidney transplantation: where are we now? [J]. *BioDrugs*, 2023, 37(1): 5–19.
- [15] CUTOLO M, CAMPITIELLO R, GOTELLI E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 867260.
- [16] MORRIS G, GEVEZOVA M, SARAFIAN V, et al. Redox regulation of the immune response [J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(10): 1079–1101.
- [17] WU Y, ZWAINI Z D, BRUNSKILL N J, et al. Properdin deficiency impairs phagocytosis and enhances injury at kidney repair phase post ischemia-reperfusion [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697760.
- [18] LIU B, JIANG Q, CHEN R, et al. Tacrolimus ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis by inhibiting M2 macrophage polarization via JAK2/STAT3 signaling [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113(Pt A): 109424.
- [19] WENG X, ZHAO H, GUAN Q, et al. Clusterin regulates macrophage expansion, polarization and phagocytic activity in response to inflammation in the kidneys [J]. *Immunol Cell Biol*, 2021, 99(3): 274–287.
- [20] WANG L, HONG W, ZHU H, et al. Macrophage senescence in health and diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(4): 1508–1524.
- [21] LV L L, FENG Y, WU M, et al. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 210–226.
- [22] YANG Y, ZHAN X, ZHANG C, et al. USP25-PKM2-glycolysis axis contributes to ischemia reperfusion-induced acute kidney injury by promoting M1-like macrophage polarization and proinflammatory response [J]. *Clin Immunol*, 2023, 251: 109279.
- [23] LV S, CAO M, LUO J, et al. Search progress of pyruvate kinase M2 (PKM2) in organ fibrosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 389.
- [24] 刁佳雯, 徐慧, 马新月, 等. 没食子酸对脂多糖诱导的人 THP1 巨噬细胞炎症反应的抑制作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(4): 41–53.
- DIAO J W, XU H, MA X Y, et al. Inhibition of lipopolysaccharide-induced inflammatory response by Gallic acid in human THP1 macrophages [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(4): 41–53.
- [25] PUSHPAKUMAR S, KUNDU S, WEBER G, et al. Exogenous hydrogen sulfide and miR-21 antagonism attenuates macrophage-mediated inflammation in ischemia reperfusion injury of the aged kidney [J]. *Geroscience*, 2021, 43(3): 1349–1367.
- [26] LIU Z, MENG Y, MIAO Y, et al. Propofol ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by enhancing macrophage M2 polarization through PPAR γ /STAT3 signaling [J]. *Aging*, 2021, 13(11): 15511–15522.
- [27] LI D, ZHANG J, YUAN S, et al. TGF- β 1 peptide-based inhibitor P144 ameliorates renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury by modulating alternatively activated macrophages [J]. *Cell Prolif*, 2022, 55(10): e13299.
- [28] ISHIUCHI N, NAKASHIMA A, MAEDA S, et al. Comparison of therapeutic effects of mesenchymal stem cells derived from superficial and deep subcutaneous adipose tissues [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 121.
- [29] XIE X, YANG X, WU J, et al. Exosome from indoleamine 2, 3-dioxygenase-overexpressing bone marrow mesenchymal stem cells accelerates repair process of ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury by regulating macrophages polarization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 367.
- [30] LIN C, CHEN W, HAN Y, et al. Correction: PTEN-induced kinase 1 enhances the reparative effects of bone marrow mesenchymal stromal cells on mice with renal ischaemia/reperfusion-induced acute kidney injury [J]. *Hum Cell*, 2023, 36(4): 1579.
- [31] KANAI R, NAKASHIMA A, DOI S, et al. Interferon- γ enhances the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on experimental renal fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 850.
- [32] TANG T T, WANG B, WU M, et al. Extracellular vesicle-encapsulated IL-10 as novel nanotherapeutics against ischemic AKI [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(33): eaaz0748.
- [33] CHU X, HOU M, LI Y, et al. Extracellular vesicles in endometriosis: role and potential [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1365327.
- [34] 刘素晓, 宋纯东, 崔琳, 等. 雷公藤多苷对盐敏感性高血压小鼠肾损害的保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(19): 2302–2305.

- LIU S X, SONG C D, CUI L, et al. Protective effect of multi-glycoside of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. on salt-sensitive hypertension-induced renal injury in mice [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2018, 34(19): 2302-2305.
- [35] 李淑珍, 杨巍巍, 康爱娟, 等. 柑橘多甲氧基黄酮饼干对高血脂症小鼠的降脂效应 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(1): 63-70.
- LI S Z, YANG W W, KANG A J, et al. Lipid-lowering effect of Citrus polymethoxyflavonoid cookies on hyperlipidemia mice [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2021, 29(1): 63-70.
- [36] REN Q, GUO F, TAO S, et al. Flavonoid fisetin alleviates kidney inflammation and apoptosis via inhibiting Src-mediated NF- κ B p65 and MAPK signaling pathways in septic AKI mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109772.
- [37] SHU B, FENG Y, GUI Y, et al. Blockade of CD38 diminishes lipopolysaccharide-induced macrophage classical activation and acute kidney injury involving NF- κ B signaling suppression [J]. *Cell Signal*, 2018, 42: 249-258.
- [38] 谭继翔, 何进, 秦文熠, 等. 槲皮素通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路缓解脂多糖诱导的急性肾损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(5): 598-602.
- TAN J X, HE J, QIN W Y, et al. Quercetin alleviates lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in mice by suppressing TLR4/NF- κ B pathway [J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(5): 598-602.
- [39] DEVI V J, RADHIKA A, BIJU P G. Adenosine receptor activation promotes macrophage class switching from LPS-induced acute inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 phenotype [J]. *Immunobiology*, 2023, 228(3): 152362.
- [40] 姜林, 李彬, 臧运华, 等. 当归芍药散对血管性痴呆大鼠炎症因子及神经细胞凋亡的影响 [J]. *陕西中医*, 2023, 44(11): 1532-1536.
- JIANG L, LI B, ZANG Y H, et al. Effects of Danggui Shaoyao powder on inflammatory response and nerve cell apoptosis in rats with vascular dementia [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2023, 44(11): 1532-1536.
- [41] 刘岳轩, 陈文钰, 刘湘花, 等. 当归芍药散含药血清通过调节巨噬细胞活化诱导的肾小管上皮细胞转分化发挥肾保护作用 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(6): 1281-1283.
- LIU Y X, CHEN W Y, LIU X H, et al. Danggui Shaoyao San drug-containing serum plays a protective role by regulating the transdifferentiation of renal tubular epithelial cells induced by macrophage activation [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(6): 1281-1283.
- [42] LEE S O, CHUN S Y, LEE E, et al. Renal protective effect of Beluga lentil pretreatment for ischemia-reperfusion injury [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6890679.

[收稿日期]2024-06-16