

综述

巨噬细胞极化在药物性肝损伤中的作用研究进展

邢国静^{1,2}, 王丽菲¹, 罗龙龙¹, 邓渊¹, 王振¹, 郑晓凤³, 于晓辉¹, 张久聪^{1*}¹解放军联勤保障部队第940医院消化内科, 甘肃兰州 730050; ²宁夏医科大学总医院消化内科, 宁夏银川 750001;³兰州大学第二医院消化内科, 甘肃兰州 730030

[中图分类号] R575 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1838.2025.0417

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 邢国静, 王丽菲, 罗龙龙, 等. 巨噬细胞极化在药物性肝损伤中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(11): 1478-1484.

[收稿日期] 2024-11-14 [录用日期] 2025-02-21 [上线日期] 2025-04-17

[摘要] 药物性肝损伤(DILI)是临床常见的药物不良反应, 严重时可导致患者急性肝衰竭甚至死亡。近年来, 随着新药的不断推出和用药范围的扩大, DILI的发病率和病死率呈上升趋势, 给公共健康和临床治疗带来严峻挑战。巨噬细胞作为先天免疫系统的重要组成部分, 具有高度可塑性和异质性, 可响应微环境信号极化为促炎M1型或抗炎M2型。研究发现, 巨噬细胞极化在DILI的发生发展中发挥核心调控作用, 通过影响炎症反应、细胞凋亡和组织修复等多个环节参与DILI的病理过程。本文综述巨噬细胞极化在DILI中的调控机制及其作用, 为开发精准免疫治疗策略提供理论基础。

[关键词] 药物性肝损伤; 巨噬细胞; 巨噬细胞极化**Research progress on the role of macrophage polarization in drug-induced liver injury**Xing Guo-Jing^{1,2}, Wang Li-Fei¹, Luo Long-Long¹, Deng Yuan¹, Wang Zhen¹, Zheng Xiao-Feng³, Yu Xiao-Hui¹, Zhang Jiu-Cong^{1*}¹Department of Gastroenterology, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou, Gansu 730050, China²Department of Gastroenterology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750001, China³Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China

*Corresponding author, E-mail: zhangjiucong@163.com

This work was supported by the Gansu Province Health Care Industry Research Program (GSWSKY2023-34)

[Abstract] Drug-induced liver injury (DILI) is a common adverse drug reaction in clinical practice, which can lead to acute liver failure and even death in severe cases. In recent years, with the continuous introduction of new drugs and the expansion of their usage, the incidence and mortality rates of DILI have shown an upward trend, posing significant challenges to public health and clinical treatment. Macrophages, as a crucial component of the innate immune system, exhibit high plasticity and heterogeneity. They can polarize into pro-inflammatory M1 type or anti-inflammatory M2 type in response to microenvironmental signals. Research has demonstrated that macrophage polarization plays a central regulatory role in the occurrence and progression of DILI by influencing various processes such as inflammatory responses, cell apoptosis, and tissue repair. This review focuses on elucidating the regulatory mechanisms and roles of macrophage polarization in DILI, providing a theoretical framework for developing precise immunotherapeutic strategies.

[Key words] drug-induced liver injury; macrophages; macrophage polarization

药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)是指由各类药物及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤^[1]。据统计, 中国普通人群的DILI年发病率为23.80/10万, 显著高于西方国家。值得关注的是,

DILI正成为全球急性肝衰竭(acute liver failure, ALF)的主要病因, 其占比呈持续上升趋势^[2]。目前, DILI的治疗手段主要包括药物治疗、人工肝及肝移植, 但均存在一定的局限性^[3]。因此, 深入探索

[基金项目] 甘肃省卫生健康行业科研项目(GSWSKY2023-34)**[作者简介]** 邢国静, 硕士研究生, 主要从事药物性肝损伤方面的研究**[通信作者]** 张久聪, E-mail: zhangjiucong@163.com

DILI的发病机制并寻找新的治疗靶点,对于改善患者预后及降低疾病负担具有重要意义。近年来,免疫系统在DILI中的作用备受关注,尤其是巨噬细胞在其中担任关键角色。巨噬细胞是一类来源于骨髓前体细胞的高度可塑性的免疫细胞,广泛分布于全身各组织器官,对维持肝脏稳态及参与肝病的发生发展起着关键作用^[4]。作为先天免疫反应的关键调控者,巨噬细胞的极化状态受多种信号通路和炎症介质的调节,其动态变化显著影响肝内的炎症和修复过程,从而影响疾病的进展和预后。大量证据表明,调控巨噬细胞极化是治疗肝脏疾病的一种有吸引力的潜在策略^[5-9]。因此,深入探究巨噬细胞极化在DILI中的作用机制,不仅有助于全面理解疾病的发病机制和病理生理过程,还可为开发针对DILI的新型靶向治疗策略提供重要的理论依据和实践启示。

1 DILI的发病机制

DILI分为固有型、特异质型和间接型,其发病机制涉及多种因素的相互作用,迄今为止尚未阐明。主要包括以下几个方面^[10-11]:(1)药物直接肝毒性。药物或其代谢产物可直接对肝脏造成损害。如对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)在肝脏代谢时产生N-乙酰对苯醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI),可引发氧化应激,导致肝细胞损伤。肝细胞形态学变化可能导致由损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)启动信号通路介导的坏死或凋亡。(2)药物代谢通路相关的遗传多态性。药物代谢通路中众多的转运蛋白/多肽和代谢酶具有复杂的基因多态性,如细胞色素P450(cytochrome P450, CYP450)和N-乙酰转移酶2(N-acetyltransferase 2, NAT2)等代谢酶的基因多态性影响药物代谢速度,从而导致某些个体对特定药物更敏感,容易发生肝损伤。(3)免疫介导的特异质性肝损伤。一些药物可通过与肝细胞表面或细胞内的蛋白质结合,形成药物-蛋白质复合物,这些复合物可能被机体识别为异物,激活免疫系统,引发肝脏的免疫炎症反应,导致炎症介质释放和免疫细胞浸润,从而引发肝损伤。(4)间接肝损伤。药物通过改变患者原来的肝脏疾病或免疫状态而间接导致的肝损伤。此类肝损伤通常与使用免疫检查点抑制剂(如程序性死亡受体1/程序性死亡配体1单抗、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4单抗)引发广泛的继发性免疫激活相关。(5)线粒体功能障碍。一些药物代谢过程中产生的中间产物可能干扰线粒体的功能,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加和腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)耗竭,最终引发肝细胞凋亡。(6)环境因素。饮食、营养状况以及患者的基

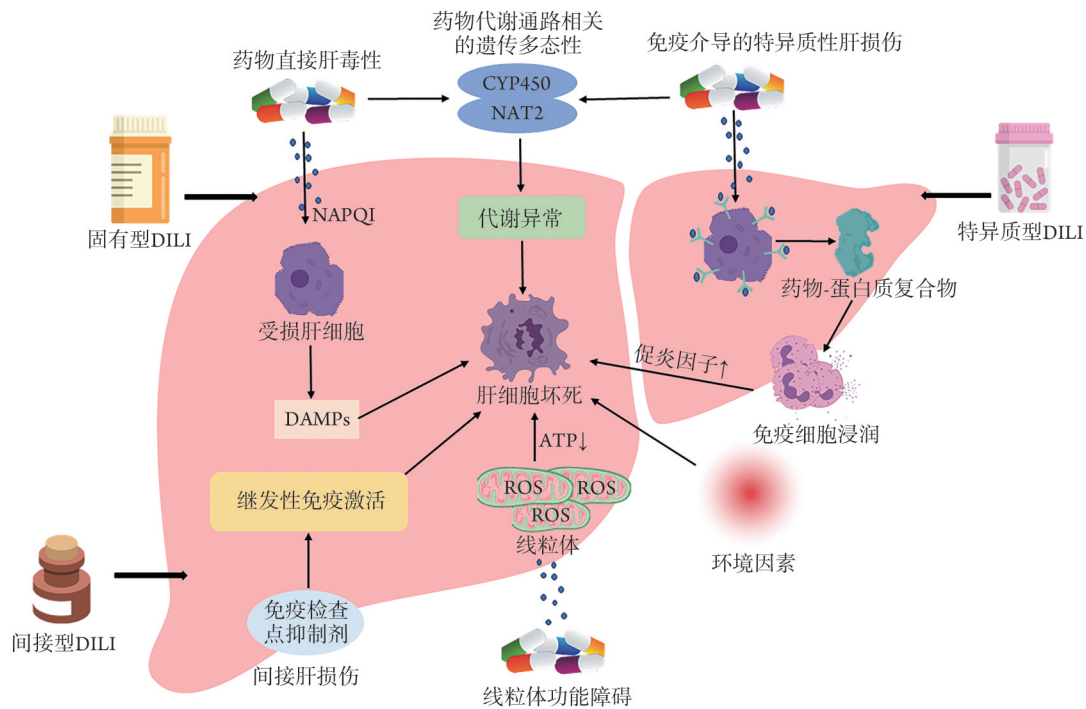
础疾病也可能影响药物代谢和DILI的发生。综上,DILI的发生是多种因素综合作用的结果(图1)。

2 巨噬细胞的功能和分类

巨噬细胞是广泛分布的固有免疫细胞,在多种生理和病理过程中发挥着不可或缺的作用,包括器官发育、宿主防御、炎症反应、细胞凋亡以及组织稳态和重塑等^[12-13]。巨噬细胞的来源包括源自卵黄囊生成的祖细胞的组织驻留巨噬细胞和源自骨髓造血干细胞的单核细胞衍生巨噬细胞^[14]。肝脏作为人体重要的免疫器官,富含巨噬细胞,其中库普弗细胞是肝驻留巨噬细胞的主要类型,分布于肝窦内皮细胞沿线,负责清除血液中肠道来源的病原体及代谢废物^[15]。此外,肝巨噬细胞还包括由血液单核细胞分化而来的群体,参与铁代谢、胆固醇稳态调节及组织修复等过程^[16]。根据表面受体表达特征和分泌谱的不同,巨噬细胞可分为促炎型(M1)和抗炎型(M2)两种主要类型^[17]。M1型巨噬细胞由辅助性T细胞1型(T helper 1 cell, Th1)细胞因子诱导,分泌促炎因子[如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6]和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),并产生趋化因子[如C-X-C基序趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL)9、CXCL10],发挥促炎和抗肿瘤的作用^[18-19]。M1型巨噬细胞表达细胞表面标志物CD40、CD80、CD86及主要组织相容性复合体II类(major histocompatibility complex class II, MHC-II)分子^[20]。M2型巨噬细胞由Th2细胞因子诱导,分泌IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)等,参与炎症消退、寄生虫清除、免疫调节、血管生成、肿瘤发展和组织修复等过程。M2型巨噬细胞表达细胞表面标志物CD163、CD204和CD206^[21-24],其又可进一步分为4种亚型:M2a(由IL-4、IL-13诱导)、M2b[由免疫球蛋白复合物和Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)激动剂诱导]、M2c(由IL-10、TGF- β 诱导)和M2d(由腺苷A2A受体调节)^[20]。巨噬细胞极化的动态平衡在肝脏免疫微环境的稳态维持及疾病进展中起着关键作用(图2)。

3 巨噬细胞极化的调控机制及其作用

巨噬细胞极化状态的动态平衡是一个复杂的过程,受多重信号网络的精细调控^[25]。这些信号网络相互交织、协同作用,共同调节巨噬细胞在炎症和免疫反应中的功能与作用。



NAPQI, N-乙酰对苯醌亚胺; CYP450, 细胞色素 P450; NAT2, N-乙酰转移酶 2; ROS, 活性氧; ATP, 腺苷三磷酸; DAMPs, 损伤相关分子模式; DILI 分为固有型、特异质型和间接型, 其机制涉及药物直接肝毒性、药物代谢通路相关的遗传多态性、免疫介导的特异性肝损伤、间接肝损伤、线粒体功能障碍、环境因素等多种因素的相互作用。其中固有型 DILI 主要与药物直接毒性有关, 特异质型 DILI 与药物代谢通路相关的遗传多态性或免疫介导的特异性相关, 间接型 DILI 与药物对肝脏或免疫系统的间接作用有关。其他影响因素如线粒体功能障碍和环境因素共同参与 DILI 的发生发展。该图采用 medpeer 软件绘制

图 1 药物性肝损伤(DILI)的发病机制

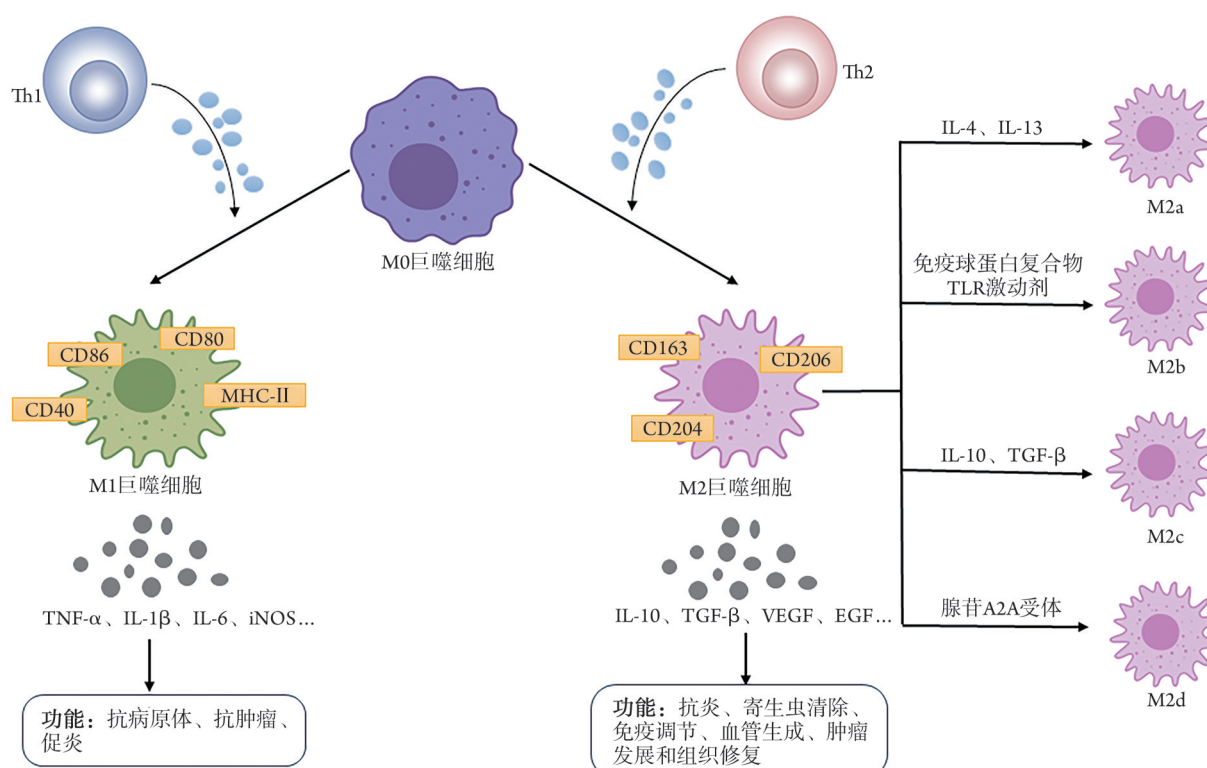
Fig.1 Pathogenesis of drug-induced liver injury (DILI)

3.1 Notch 信号通路 Notch 信号通路是一种高度保守的细胞间通信机制, 在胚胎发育、组织稳态及细胞分化、增殖和凋亡等过程中发挥重要作用^[26-27]。Notch 信号转导被认为是巨噬细胞生物学功能的关键调节因子, 激活 Notch 信号可调节巨噬细胞向 M1 型分化, 阻断 Notch 信号可将巨噬细胞极化为 M2 型^[28-30]。研究报道, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)/D-半乳糖胺 (D-galactosamine, D-GalN) 诱导的肝损伤模型中, 髓系特异性 Notch1 敲除小鼠巨噬细胞和中性粒细胞的浸润、促炎介质的释放以及肝细胞凋亡均明显减轻; 进一步研究表明, 髓系 Notch1 的缺失可抑制 Yes 相关蛋白 (yes-associated protein, YAP) 信号转导, 并促进肝巨噬细胞向 M2 型极化。然而, 在髓系 Notch1 敲除小鼠中, 过表达 YAP 可加剧肝损伤, 并使巨噬细胞极化向 M1 型转变^[31]。Chen 等^[32]发现, 邻苯二甲酸二丁酯 (dibutyl phthalate, DBP) 和苯并[a]芘 (benzo[a]pyrene, BaP) 联合暴露可下调 miR-34a-5p 水平, 上调 Notch 信号转导, 诱导巨噬细胞向 M1 型极化, 加重肝损伤, 表明 Notch 信号通路在调控巨噬细胞极化过程中起着关键作用, 是影响 DILI 生物学功能和病理变化的重要机制之一。

3.2 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子

κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 信号通路 TLR4/NF- κ B 信号通路在免疫反应和炎症调控中发挥关键作用, 通过识别病原体相关分子模式和 DAMPs 启动并调控炎症反应。多项研究显示, 通过干预手段抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路可有效抑制 M1 型巨噬细胞的极化^[33-34]。在 LPS 诱导的小鼠急性肝损伤中, 淫羊藿苷可降低血浆转氨酶水平, 改善肝组织病理损伤, 其机制可能与抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路激活进而促使肝 M1 型巨噬细胞极化为 M2 型有关^[35]。Liu 等^[36]证实, 葫芦素 Iib 可显著降低刀豆蛋白 A (concanavalin A, ConA) 诱导的小鼠血清转氨酶水平, 提高小鼠存活率, 同时减轻肝细胞凋亡、改善肝组织病理学损伤及抑制氧化应激; 机制研究发现, 葫芦素 Iib 通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路, 抑制 M1 巨噬细胞极化, 从而发挥肝保护作用。上述结果表明, 干预 TLR4/NF- κ B 信号通路是调节巨噬细胞极化和减轻炎症的有效策略。

3.3 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号通路 PI3K/Akt/mTOR 信号通路是真核细胞中高度保守的信号转导网络, 可促进细胞存活、细胞生长和



Th1. 辅助性T细胞1型; Th2. 辅助性T细胞2型; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL. 白细胞介素; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; TGF- β . 转化生长因子- β ; VEGF. 血管内皮生长因子; EGF. 表皮生长因子; TLR. Toll样受体; MHC-II. 主要组织相容性复合体II类; 巨噬细胞具有可塑性, 可依据微环境信号极化为促炎型(M1)或抗炎型(M2), 二者通过动态平衡参与机体稳态调控, 并在多种病理生理过程中发挥重要作用。该图采用medpeer软件绘制

图2 巨噬细胞极化及其特性

Fig.2 Macrophage polarization and its characteristics

细胞周期进程^[37]。Song等^[38]证实, 在APAP诱导的肝损伤中, 纳米设计的一氧化碳供体SMA/CORM2可通过抑制M1型巨噬细胞的极化, 促进M2型巨噬细胞的极化和促进肝再生, 发挥肝保护作用。这一过程与缺氧诱导因子-1 α 表达的下调和PI3K/Akt/mTOR信号通路的激活有关。同样, 在四氯化碳(carbon tetrachloride, CCl₄)诱导的急性肝损伤小鼠模型中, 枸杞寡糖可通过激活PI3K/Akt/mTOR信号通路, 上调抗炎细胞因子IL-10的表达, 促进巨噬细胞向M2型极化, 减轻炎症反应^[39]。

3.4 Janus激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路 JAK/STAT信号通路介导细胞与外界环境之间的信息传递, 参与调控细胞增殖、代谢、免疫应答、炎症反应以及恶性肿瘤发生等多种关键的生理和病理过程^[40]。大量研究表明, STAT1可促进巨噬细胞M1型极化, 而STAT3和STAT6可促进巨噬细胞M2型极化^[41-42]。高血糖可通过上调STAT1的表达, 下调STAT6的表达, 促进巨噬细胞M1型极化及抑制巨噬细胞M2型极化, 加重APAP诱导的小鼠急性肝损伤^[43]。此外, 间充质肝细胞来源的前

列腺素E₂作用于EP4受体, 通过上调STAT6和mTOR, 促进M2巨噬细胞极化, 从而缓解LPS/D-GalN诱导的小鼠急性肝损伤^[44]。

3.5 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路 MAPK信号通路主要包括三大类: ERK信号通路、JNK信号通路和p38 MAPK信号通路, 它们通过不同的激活机制和功能参与细胞的多种生物学过程。在LPS/D-GalN诱导的小鼠急性肝损伤模型中, Maresin 1通过促进M2巨噬细胞极化和降低炎性介质的表达而具有抗炎特性, 其主要机制涉及抑制p38 MAPK和ERK的磷酸化^[45]。Yan等^[46]发现, 在ConA诱导的肝损伤中, 苏木酮A可通过降低巨噬细胞的比例, 抑制CD86的表达, 并下调M1巨噬细胞相关炎性细胞因子的表达, 从而缓解肝损伤; 进一步研究发现, 其机制与苏木酮A抑制巨噬细胞中MAPK和NF- κ B信号通路关键分子的磷酸化有关。类似地, Yao等^[47]发现, 在ConA诱导的肝损伤模型中, iNOS缺陷小鼠的血清转氨酶水平明显降低, 肝坏死面积明显减小, 肝细胞凋亡程度明显降低; 进一步体外实验证实, iNOS缺陷可通过抑制MAPK通路蛋白的磷酸化, 阻断巨噬细胞向M1型的

极化,进而抑制炎症因子的转录,从而发挥肝保护作用。

3.6 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)信号通路
PPAR γ 是一种配体依赖的核受体转录因子,属于PPAR家族。PPAR γ 在调节脂质代谢、血糖稳态、炎症反应及细胞分化等方面发挥重要作用^[48]。Ma等^[49]发现,在LPS/D-GalN诱导的小鼠肝损伤模型中,香叶醇可通过调节PPAR γ 的甲基化,抑制M1型巨噬细胞的极化,从而对ALF发挥保护作用。Gong等^[50]

的体内和体外实验表明,苯二胺类似物FC-99可通过诱导PPAR γ 信号转导促进M2巨噬细胞极化,从而减轻LPS诱导的肝损伤。

综上,越来越多的研究强调巨噬细胞是DILI的关键治疗靶点,其极化状态和功能调控对于肝损伤和修复至关重要。以上研究结果为DILI的发病机制提供了新的见解,也为开发针对巨噬细胞的新型治疗策略奠定了基础。DILI中巨噬细胞极化的关键调控机制总结见表1^[31-32,35-36,38-39,43-47,49-50]。

表1 靶向调控巨噬细胞极化影响药物性肝损伤(DILI)的机制

Tab.1 Mechanism of targeted regulation of macrophage polarization in the treatment of drug-induced liver injury (DILI)

干预手段	巨噬细胞极化	机制	肝损伤诱导方法	参考文献
Notch 敲除	M1 ↓、M2 ↑	抑制 YAP 信号转导	LPS/D-GalN	[31]
DBP/BaP	M1 ↑	下调 miR-34a-5p 水平, 上调 Notch 信号转导	DBP/BaP	[32]
淫羊藿苷	M1 ↓、M2 ↑	抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路激活	LPS	[35]
葫芦素 IIb	M1 ↓	抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路	ConA	[36]
SMA/CORM2	M1 ↓、M2 ↑	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	APAP	[38]
枸杞寡糖	M2 ↑	激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	CCL ₄	[39]
高血糖	M1 ↑、M2 ↓	上调 STAT1 的表达, 下调 STAT6 的表达	APAP	[43]
前列腺素 E ₂	M2 ↑	上调 STAT6 和 mTOR 的表达	LPS/D-GalN	[44]
Maresin 1	M2 ↑	抑制 p38 MAPK 和 ERK 磷酸化	LPS/D-GalN	[45]
苏木酮 A	M1 ↓	抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路蛋白的磷酸化	ConA	[46]
iNOS 缺陷	M1 ↓	抑制 MAPK 信号通路蛋白的磷酸化	ConA	[47]
香叶醇	M1 ↓	调节 PPAR γ 的甲基化	LPS/D-GalN	[49]
FC-99	M2 ↑	诱导 PPAR γ 信号转导	LPS	[50]

M1. M1型巨噬细胞极化; M2. M2型巨噬细胞极化; DBP. 邻苯二甲酸二丁酯; BaP. 苯并[a]芘; YAP. Yes相关蛋白; TLR4. Toll样受体4; MyD88. 髓样分化初级反应蛋白88; NF- κ B. 核因子 κ B; MAPK. 丝裂原活化蛋白激酶; PI3K. 磷脂酰肌醇3-激酶; Akt. 蛋白激酶B; mTOR. 雷帕霉素靶蛋白; STAT1. 信号转导及转录激活因子1; STAT6. 信号转导及转录激活因子6; p38 MAPK. p38丝裂原活化蛋白激酶; ERK. 细胞外信号调节激酶; PPAR γ . 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; LPS. 脂多糖; D-GalN. D-半乳糖胺; APAP. 对乙酰氨基酚; CCL₄. 四氯化碳; ConA. 刀豆蛋白A

4 总结与展望

在DILI研究领域中,巨噬细胞极化作为一个关键的研究方向近年来备受关注。本文综述了巨噬细胞极化在DILI中对炎症反应和组织修复的调控作用,为预防和治疗DILI提供了更为深入的潜在策略和手段。然而,尽管已取得显著进展,但利用巨噬细胞作为治疗策略仍然存在重大挑战。首先,大量研究仅限于动物实验,临床应用的可行性仍不确定;其次,不同药物在诱导巨噬细胞极化时可能遵循不同的机制,目前尚未完全明确;最后,如何有效地开发药物或干预策略以调控巨噬细胞极化,从而预防或治疗DILI,仍是一个亟待解决的问题。未来研究应进一步整合多组学技术(如转录组学、蛋白质组学和代谢组学),全面解析巨噬细胞极化在DILI中的动态调控网络。同时,开发特异性靶向巨噬细胞极

化的药物或纳米递送系统,结合免疫微环境调控策略,有望为DILI的精准治疗提供新思路。此外,探索巨噬细胞与其他免疫细胞(如中性粒细胞、T细胞)的相互作用及其在肝组织再生和修复中的作用,也将为DILI的病理机制研究和治疗策略优化提供重要依据。总之,巨噬细胞极化调控在DILI中具有广阔的研究前景和临床应用潜力。

【参考文献】

- [1] 马世武,刘成海,刘晓琰,等. 中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)[J]. 胃肠病学, 2023, 28(7): 397-431.
- [2] Li X, Tang J, Mao Y. Incidence and risk factors of drug-induced liver injury[J]. Liver Int, 2022, 42(9): 1999-2014.
- [3] Mao Y, Ma S, Liu C, et al. Chinese guideline for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury: an update[J]. Hepatol Int, 2024, 18(2): 384-419.
- [4] Horn P, Tacke F. Liver macrophage diversity in health and disease

- [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2024, 74: 175-209.
- [5] Li T, Zhong W, Li M, *et al*. TRIM26 deficiency enhancing liver regeneration through macrophage polarization and β -catenin pathway activation[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(6): 453.
- [6] Chen S, Zhang P, Zhu G, *et al*. Targeting GSDME-mediated macrophage polarization for enhanced antitumor immunity in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(12): 1505-1521.
- [7] Lin X F, Cui X N, Yang J, *et al*. SGLT2 inhibitors ameliorate NAFLD in mice *via* downregulating PFKFB3, suppressing glycolysis and modulating macrophage polarization[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(12): 2579-2597.
- [8] Lin J, Lin H W, Wang Y X, *et al*. FGF4 ameliorates the liver inflammation by reducing M1 macrophage polarization in experimental autoimmune hepatitis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 717.
- [9] Sheng M, Liu W, Lu Z, *et al*. S100A9 regulates M1 macrophage polarization and exacerbates steatotic liver ischemia-reperfusion injury[J]. *Transpl Immunol*, 2024, 87: 102134.
- [10] 于乐成, 陈成伟. 药物性肝损伤的发生机制: 当前认识和未来需求[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(11): 2515-2524.
- [11] 李东良, 周晓玲, 敖秀兰. 间接型药物性肝损伤: 新类型与新挑战[J]. *药物评价研究*, 2024, 47(5): 921-926.
- [12] 吕磊, 郑福鑫, 周高峰, 等. 多功能蛋白聚糖基因对膀胱尿路上皮癌免疫浸润及预后的影响[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(8): 921-928.
- [13] Wu J, Zhao X, Xiao C, *et al*. The role of lung macrophages in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Med*, 2022, 205: 107035.
- [14] Perdiguer EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(1): 2-8.
- [15] Tacke F, Zimmermann HW. Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(5): 1090-1096.
- [16] Theurl I, Hilgendorf I, Nairz M, *et al*. On-demand erythrocyte disposal and iron recycling requires transient macrophages in the liver[J]. *Nat Med*, 2016, 22(8): 945-951.
- [17] 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.
- [18] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020, 15: 123-147.
- [19] Dong T, Chen X, Xu H, *et al*. Mitochondrial metabolism mediated macrophage polarization in chronic lung diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 239: 108208.
- [20] Xie D, Ouyang S. The role and mechanisms of macrophage polarization and hepatocyte pyroptosis in acute liver failure[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1279264.
- [21] Gharavi AT, Hanjani NA, Movahed E, *et al*. The role of macrophage subtypes and exosomes in immunomodulation[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2022, 27(1): 83.
- [22] Xia Y, Rao L, Yao H, *et al*. Engineering macrophages for cancer immunotherapy and drug delivery[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(40): e2002054.
- [23] Hu Q, Lyon CJ, Fletcher JK, *et al*. Extracellular vesicle activities regulating macrophage- and tissue-mediated injury and repair responses[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(6): 1493-1512.
- [24] Boutilier AJ, Elswa SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6995.
- [25] 胡云刚, 沈余明. 创面愈合过程中巨噬细胞极化的表观遗传调控[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2024, 40(6): 513.
- [26] Zhou B, Lin W, Long Y, *et al*. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 95.
- [27] 陈潭, 陈艳. 巨噬细胞极化调控纤维化机制的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(5): 1465-1473.
- [28] 曾毅文, 龚放. 维生素 A 缺乏调节肺泡巨噬细胞 M1 极化在新生大鼠 ARDS 中的作用及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(10): 1144-1152.
- [29] Li B, Wang L, Qi X, *et al*. NOTCH signaling inhibition after DAPT treatment exacerbates alveolar echinococcosis hepatic fibrosis by blocking M1 and enhancing M2 polarization[J]. *FASEB J*, 2023, 37(5): e22901.
- [30] Liu Z, Lei Y, Zuo J, *et al*. Activated Notch1 promotes macrophage polarization and exacerbates sepsis-induced acute lung injury *via* β -catenin/NF- κ B signaling[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 236: 116892.
- [31] Yang Y, Ni M, Zong R, *et al*. Targeting Notch1-YAP circuit reprograms macrophage polarization and alleviates acute liver injury in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(5): 1085-1104.
- [32] Chen W, Liu Y, Chen J, *et al*. Long-term co-exposure DBP and BaP causes imbalance in liver macrophages polarization *via* activation of Notch signaling regulated by miR-34a-5p in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 359: 109919.
- [33] Fang R, Zhou R, Ju D, *et al*. Zhen-wu-tang protects against myocardial fibrosis by inhibiting M1 macrophage polarization *via* the TLR4/NF- κ B pathway[J]. *Phytomedicine*, 2024, 130: 155719.
- [34] Zhang X, Yang L, Feng K, *et al*. Shuxuening injection improves myocardial injury after myocardial infarction by regulating macrophage polarization *via* the TLR4/NF- κ B and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *Phytomedicine*, 2025, 138: 156418.
- [35] 杨涛. 淫羊藿苷抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路改善 LPS 诱导的急性炎症性肝损伤作用及机制研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [36] Liu Z, Gao M, Yan F, *et al*. Cucurbitacin IIb mitigates concanavalin A-induced acute liver injury by suppressing M1 macrophage polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147: 113964.
- [37] Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, *et al*. PI3K/Akt/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [38] Song B, Zhang C, Hu W, *et al*. Nano-designed carbon monoxide donor SMA/CORM2 exhibits protective effect against acetaminophen induced liver injury through macrophage reprogramming and promoting liver regeneration[J]. *J Control Release*, 2021, 331: 350-363.
- [39] Wang Z, Zhang X, Lv M, *et al*. Fructus lycii oligosaccharide alleviates acute liver injury *via* PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Immunol Res*, 2024, 72(2): 271-283.
- [40] Xue C, Yao Q, Gu X, *et al*. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 204.
- [41] Cui Y, Chen C, Tang Z, *et al*. TREM2 deficiency aggravates renal injury by promoting macrophage apoptosis and polarization *via* the

- JAK-STAT pathway in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(6): 401.
- [42] Liu Y, Wang L, Li S, *et al*. Mechanical stimulation improves rotator cuff tendon-bone healing *via* activating IL-4/JAK/STAT signaling pathway mediated macrophage M2 polarization[J]. *J Orthop Translat*, 2022, 37: 78-88.
- [43] Wang Q, Wei S, Zhou H, *et al*. Hyperglycemia exacerbates acetaminophen-induced acute liver injury by promoting liver-resident macrophage proinflammatory response *via* AMPK/PI3K/Akt-mediated oxidative stress[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 119.
- [44] Wang J, Liu Y, Ding H, *et al*. Mesenchymal stem cell-secreted prostaglandin E₂ ameliorates acute liver failure *via* attenuation of cell death and regulation of macrophage polarization[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 15.
- [45] Yang W, Tao K, Zhang P, *et al*. Maresin 1 protects against lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury by inhibiting macrophage pyroptosis and inflammatory response[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 195: 114863.
- [46] Yan F, Li W, Sun X, *et al*. Sappanone A ameliorates concanavalin A-induced immune-mediated liver injury by regulating M1 macrophage polarization[J]. *Inflammation*, 2025, 48(4): 2274-2291.
- [47] Yao X, Jin G, Liu D, *et al*. Inducible nitric oxide synthase regulates macrophage polarization *via* the MAPK signals in concanavalin A-induced hepatitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(7): e643.
- [48] Chen H, Tan H, Wan J, *et al*. PPAR- γ signaling in nonalcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and therapeutic targets[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 245: 108391.
- [49] Ma J, Xu Y, Zhang M, *et al*. Geraniol ameliorates acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine *via* regulating macrophage polarization and NLRP3 inflammasome activation by PPAR- γ methylation Geraniol alleviates acute liver failure[J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 210: 115467.
- [50] Gong W, Zhu H, Lu L, *et al*. A benzenediamine analog FC-99 drives M2 macrophage polarization and alleviates lipopolysaccharide-(LPS-) induced liver injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 7823069.

(责任编辑: 纪方方)



解放军医学杂志®