

肺巨噬细胞在急性肺损伤修复中的作用研究进展

田娜^{1,2}, 苏楠², 余瑛^{1*}

¹重庆理工大学药学与生物工程学院, 重庆 400054; ²陆军特色医学中心战伤组织修复与康复医学研究室/创伤与化学中毒国家重点实验室, 重庆 400042

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2598.2026.0420

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 田娜, 苏楠, 余瑛. 肺巨噬细胞在急性肺损伤修复中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2598.2026.0420.

[收稿日期] 2025-12-16 [录用日期] 2026-03-30 [上线日期] 2026-04-20

[摘要] 肺是人体的重要呼吸器官, 易受感染、理化刺激等因素引发损伤, 肺损伤后的有效修复是维持肺功能稳态的关键。肺损伤修复受多种因素调控, 肺巨噬细胞在此过程中起着关键作用。肺巨噬细胞通过吞噬作用、表型转化、分泌细胞因子及与肺泡上皮细胞、血管内皮细胞相互作用等方式, 促进肺损伤后的修复过程。因此, 靶向干预肺巨噬细胞分化, 可能成为减轻肺损伤、促进组织修复的有效途径。本文综述肺巨噬细胞在肺损伤修复中分子机制的相关研究进展, 旨在为理解肺部疾病的病理生理过程提供新视角, 并为开发以肺巨噬细胞为靶点的疾病治疗策略提供理论参考。

[关键词] 急性肺损伤; 肺损伤修复; 肺巨噬细胞; 肺泡巨噬细胞

Research progress on the role of pulmonary macrophages in the repair of acute lung injury

Tian Na^{1,2}, Su Nan², Yu Ying^{1*}

¹School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China

²Laboratory of Injury Repair and Rehabilitation Medicine, State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning/Army Medical Center, Chongqing 400042, China

*Corresponding author, E-mail: xxyy@cqut.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81991513)

[Abstract] The lung is vital human respiratory organ that are susceptible to damage caused by infections, physical or chemical stimuli, and other factors. Effective repair following lung injury is crucial for maintaining pulmonary function homeostasis. The process of lung injury repair is regulated by various factors, with pulmonary macrophages playing a pivotal role in this process. Pulmonary macrophages promote the repair process after lung injury through phagocytosis, phenotypic polarization, secretion of cytokines, and interaction with alveolar epithelial cells and vascular endothelial cells. Therefore, targeted intervention in the differentiation of pulmonary macrophages may represent an effective approach to mitigating lung injury and promoting tissue repair. This article reviews the research progress on the molecular mechanisms which pulmonary macrophages contribute to lung injury repair, aiming to provide new perspectives for understanding the pathophysiological processes of pulmonary diseases, and a theoretical reference for new therapeutic strategies targeting pulmonary macrophages.

[Key words] acute lung injury; lung injury repair; pulmonary macrophages; alveolar macrophages

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)及其重症形式——急性呼吸窘迫综合征(Acute respiratory distress syndrome, ARDS), 常继发于脓毒症、重症肺炎、严重创伤等危重病症, 致死风险较高, 目前尚缺乏有

效治疗措施^[1-2]。

肺巨噬细胞(macrophages, Mφs)是健康肺组织中主要的免疫细胞, 在肺部抵御吸入病原体的防御机制中发挥关键作用^[3]。本文综述ALI/ARDS进程中

[基金项目] 国家自然科学基金(81991513)

[作者简介] 田娜, 硕士研究生, 主要从事骨-肺组织间串扰的相关研究

[通信作者] 余瑛, E-mail: xxyy@cqut.edu.cn

肺M ϕ s在肺损伤修复中的作用及机制的相关研究进展,旨在为靶向调控肺M ϕ s功能、促进肺损伤修复治疗策略的开发提供参考。

1 肺组织中的M ϕ s亚群

在ALI的特定背景下, M ϕ s是参与炎症反应、组织损伤及修复过程的主要细胞^[4-5]。M ϕ s可分为组织驻留M ϕ s(tissue-resident macrophages, TRMs)和单核细胞经血液循环进入肺部后分化而来的M ϕ s(marrow-derived macrophages, MDMs)^[6]。TRMs在稳态条件下不依赖骨髓造血干细胞而实现自我更新,根据其所在位置和免疫微环境,可主要分为肺泡M ϕ s(tissue-resident alveolar macrophages, TR-AMs)和间质M ϕ s(tissue-resident interstitial macrophages, TR-IMs)^[7-8]。当肺部受到严重损伤或感染时, MDMs可

迁移到肺部, 分化为单核细胞来源的TR-AMs(monocyte-derived alveolar macrophages, Mo-AMs)和单核细胞衍生的TR-IMs(monocyte-derived interstitial macrophages, Mo-IMs)^[9](图1)。

肺M ϕ s在肺损伤修复过程中, 可随微环境变化发生表型转化——经典活化的M1型或替代活化的M2型^[10]。在ALI/ARDS的急性期, TR-AMs极化为M1型, 启动炎症反应并释放促炎因子, 招募中性粒细胞到炎症部位, 释放活性氧(Reactive oxygen species, ROS)、蛋白酶及中性粒细胞胞外陷阱, 加剧肺组织损伤^[11-12]; 损伤后期, 活化的TRMs和募集的M ϕ s由M1型转化为M2型, 可增加抗炎细胞因子的产生, 清除凋亡中性粒细胞、细胞碎片及沉积的胶原, 促进炎症消退和组织修复^[13-14]。

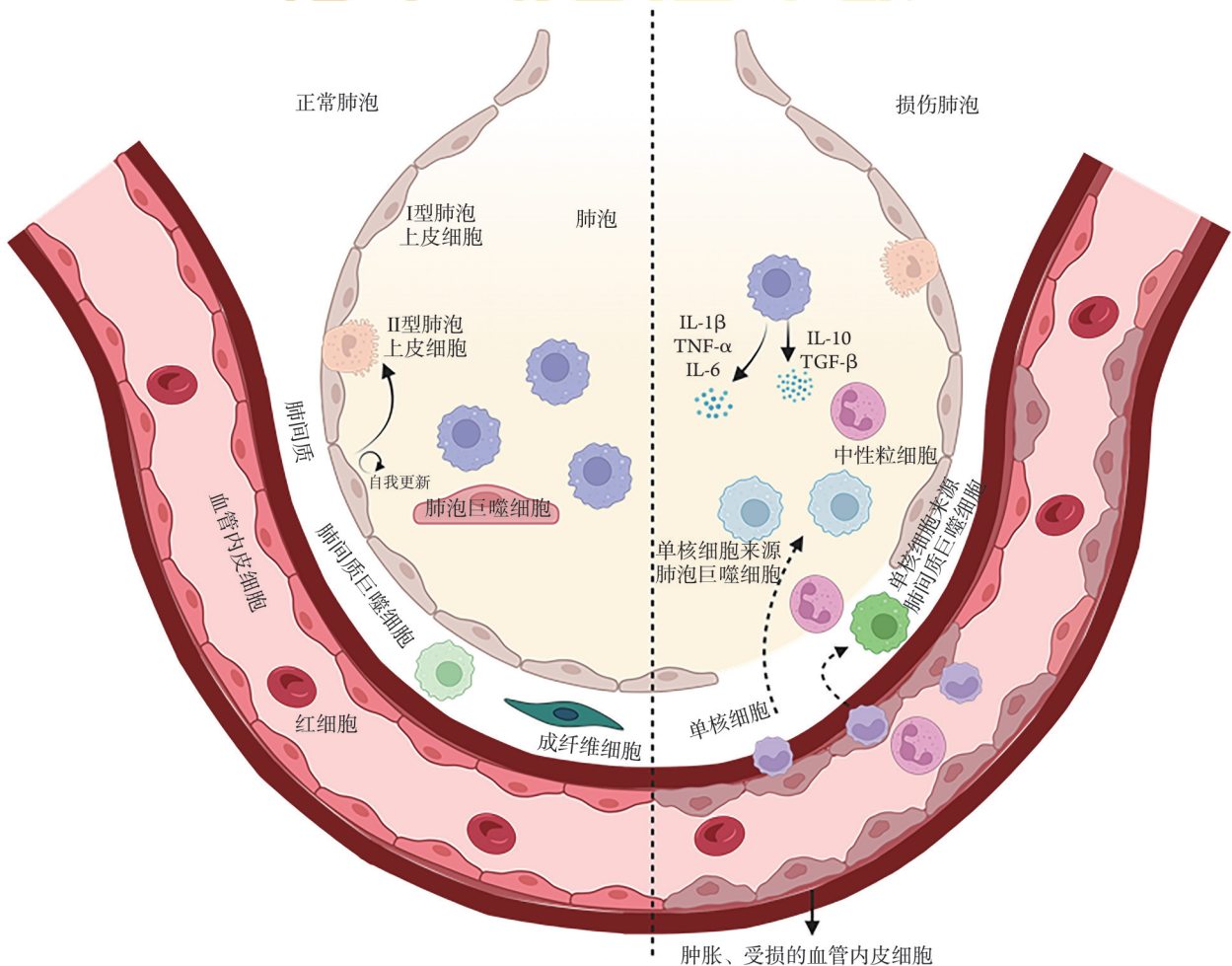


图1 正常肺组织与急性损伤肺组织中的巨噬细胞亚群对比图

Fig.1 Macrophage subsets in normal lung tissue and acute lung injury

IL, 白细胞介素; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; TGF- β , 转化生长因子- β

2 各类肺M ϕ s的功能

2.1 TR-AMs TR-AMs来源于胚胎发育早期, 由卵

黄囊和胎肝中产生的红髓系祖细胞迁移至肺部分化而成^[15]; 主要功能是维持肺泡内环境稳态、启动肺部炎症反应及参与肺组织修复^[16-17]。TR-AMs的特异

性标志物包括 CD64⁺、F4/80⁺、C-Mer 原癌基因酪氨酸激酶 (MerTK)⁺、CD11c⁺、CD11b⁻、CD170 (Siglec-F)⁺、主要组织相容性复合体 II (MHC II)^[18]。TR-AMs 成熟和自我更新机制主要受粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 调节。GM-CSF 主要由 II 型肺泡上皮细胞 (AECs) 分泌, 可促进 TR-AMs 分化; 同时 TR-AMs 受自分泌的 TGF- β 正向调控, 以维持自身稳态^[19-20]。此外, GM-CSF 和 TGF- β 可协同促进髓系细胞中核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR- γ) 表达; 而 PPAR- γ 是单核细胞分化为 TR-AMs 的关键转录因子, 其表达缺失会直接引发细胞成熟障碍^[21]。在 ALI 早期, TR-AMs 激活后发挥吞噬作用, 并与驻留 CD8⁺ T 细胞相互作用以促进其增殖^[22-23]; 但细菌、病毒及炎症因子等可导致 TR-AMs 过度死亡, 从而加剧肺组织炎症和损伤^[24]; ALI 修复期, TR-AMs 通过 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路增殖, 促进炎症消退和肺组织修复^[25]。

2.2 TR-IMs TR-IMs 来源于胚胎期的卵黄囊和胎肝, 在肺发育过程中迁移至肺间质并长期驻留, 通过自我更新和循环单核细胞补充^[26]; 主要参与监测肺组织微环境变化、免疫调节和肺组织再生修复等过程^[27]; 特异性标志物为 MerTK⁺、CD64⁺、Siglec-F⁻、CD11b⁺、CD11c 和 CX3C 趋化因子受体 1 (CX3CR1)^{+/-}^[28]。TR-IMs 的分化与成熟主要受肺血管内皮细胞 (ECs) 释放的 TGF- β_1 调控, TGF- β_1 /TGF- β 受体轴可激活转录因子 MafB 依赖性通路, 进而调控

TR-IMs 内源性 TGF- β 受体 II 表达及其下游 Sma 和 Mad 相关蛋白 (Smad) 依赖性信号通路, 同时与巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 协同驱动 TR-IMs 的发育和成熟^[29]。TR-IMs 缺失 TGF- β 受体 II, 会下调其成熟标志基因包括 MafB、CX3CR1、跨膜蛋白 Tmem119 及补体成分 C1q 的表达, 导致 TR-IMs 停滞于未成熟状态, 表现为增殖活跃但功能障碍, 无法正常参与肺间质稳态维持与损伤修复^[29]。

2.3 MDMs 单核细胞迁移到肺间质分化为 Mo-IMs, 进入肺泡空间分化为 Mo-AMs^[30]。这些细胞主要参与免疫监视、细胞因子分泌和抗原呈递, 调节炎症并参与肺组织修复^[31-32]。Mo-AMs 的主要标志物为 CD64⁺、MerTK⁺、F4/80⁺、Siglec-F⁻、CD11c⁻、CD11b^{hi}、CD206^{lo} 等^[30]。在肺部炎症时, 循环单核细胞以 C-C 基序趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)/C-C 基序趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 轴依赖性方式被募集到肺部, 并分化为 M ϕ s^[33]。它们的自我维持能力 (即不依赖骨髓前体细胞募集, 通过自身增殖与存活信号调控, 长期维持细胞群体数量稳态与功能完整性的特性), 主要受上皮细胞与活化成纤维细胞分泌的 M-CSF 调控^[34]。在 ALI 早期, 炎症性 MDMs (iMDMs) 占主导, 通过分泌促炎因子加剧肺组织损伤^[35]; ALI 恢复期则以促修复性 MDMs (pMDMs) 为主, 通过分泌生长因子促进组织修复^[36]。MDMs 向 pMDMs 表型转化是组织损伤修复的重要条件, 但 pMDMs 长期存在可能诱发纤维化^[37]。肺 M ϕ s 的来源、主要标志物及功能见表 1。

表 1 肺巨噬细胞的主要标志物和功能

Tab.1 Main markers and functions of lung macrophages

巨噬细胞亚群	来源	主要标志物	主要功能	文献
肺泡巨噬细胞 (TR-AMs)	胚胎期卵黄囊、胎肝红髓系祖细胞迁移分化, 稳态下自我更新	CD64 ⁺ 、F4/80 ⁺ 、MerTK ⁺ 、CD11c ⁺ 、CD11b ⁻ 、CD170 (Siglec-F) ⁺ 、MHC II ⁻	维持肺泡内环境稳态、启动肺部炎症反应、参与肺组织修复	[16-18]
间质巨噬细胞 (TR-IMs)	胚胎期卵黄囊、胎肝红髓系祖细胞迁移分化, 自我更新及循环单核细胞补充	MerTK ⁺ 、CD64 ⁺ 、Siglec-F ⁻ 、CD11b ⁺ 、CD11c ⁻ 、CX3CR1 ^{+/-}	监测肺组织微环境变化、免疫调节、肺组织再生修复, 维持肺间质稳态	[27-28]
单核细胞衍生的间质巨噬细胞 (Mo-AMs)	单核细胞经血液循环募集至肺部分化而成	CD64 ⁺ 、MerTK ⁺ 、F4/80 ⁺ 、Siglec-F ⁻ 、CD11c ⁻ 、CD11b ^{hi} 、CD206 ^{lo}	参与免疫监视、抗原呈递, 调节炎症并参与肺组织修复	[30-32]

MERTK, C-Mer 原癌基因酪氨酸激酶; MHC II, 主要组织相容性复合体 II; CX3CR1, CX3C 趋化因子受体 1

3 肺 M ϕ s 的吞噬作用参与肺损伤修复

肺 M ϕ s 的吞噬作用是参与肺损伤修复的核心机制之一。与 TR-AMs 相比, Mo-AMs 在脂质和能量代谢及组织修复功能方面更具优势, 而 TR-AMs 的吞噬能力更强^[36,38]。TR-AMs 通过吞噬作用识别并吞噬病

原体、凋亡细胞及细胞碎片, 促进炎症消退和组织修复^[39]。在损伤早期, TR-AMs 发挥吞噬作用的同时, 分泌促炎因子招募中性粒细胞等免疫细胞, 并通过释放 ROS、抗原传递等方式协同清除外源物质^[40]; 损伤后期, 其通过吞噬凋亡中性粒细胞, 可诱导自身表型向 M2 型转化, 促进抗炎因子分泌, 协

调修复进程^[41]。TR-AMs吞噬功能障碍,会导致病原体残留、炎症细胞堆积,加重肺组织损伤,因此,靶向增强TR-AMs吞噬功能是治疗ALI/ARDS的可行策略。

肺M ϕ s的吞噬功能主要受Janus激酶2(JAK2)/信号转导和转录激活蛋白(STAT)、Toll样受体4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)及细胞外调节蛋白激酶(ERK)/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路协同调控,各通路间交叉对话构成调控网络,以维持吞噬作用的动态平衡(表2)。其一,JAK2/STAT通路是吞噬功能的重要调控轴。研究显示,抑制可溶性信号调节蛋白 α 可有效激活STAT3和STAT6信号通路,增强骨髓来源的M ϕ s(bone marrow-derived macrophages, BMDMs)的吞噬作用,减轻小鼠ALI的病理损伤^[42]。外源性白细胞介素6(Interleukin 6, IL-6)可通过激活JAK2/STAT3通路增强TR-AMs(MH-S细胞)的吞噬作用^[43]。JAK2抑制剂CEP-33779则通过抑制JAK2/STAT1/程序性死亡配体-1(PD-L1)通路,恢复MH-S细胞的吞噬能力,进而减轻小鼠脂多糖(LPS)诱导的肺损伤^[44]。其二,TLR4/NF- κ B通路过

度活化会驱动M ϕ s向M1促炎表型极化,进而抑制吞噬功能。在LPS诱导的ALI大鼠模型中,全反式维甲酸可通过抑制CD14/TLR4/NF- κ B通路激活,增强TR-AMs吞噬作用并降低炎症细胞因子水平[IL-6、IL-1 β 和巨噬细胞炎性蛋白2(MIP-2)]的表达,减轻肺损伤^[45]。有研究显示,敲除S100A9基因可阻断TLR4/MyD88/NF- κ B通路的激活,从而抑制M1型M ϕ s(BMDMs)的分化,减少炎症因子释放,缓解LPS诱导的肺损伤^[46]。这表明TLR4/NF- κ B通路的过度激活可能通过促炎表型极化抑制M ϕ s吞噬功能,而靶向该通路有望成为ALI治疗的潜在策略。其三,ERK/MAPK通路参与吞噬与表型调控。ERK/MAPK信号通路中的丝裂原活化蛋白激酶激酶1和2(mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK1/2)可促进ALI进展,通过抑制TR-AMs中MEK1/2的活性可增强其胞葬作用,并促进TR-AMs向修复型M2型M ϕ s极化^[47]。胞葬作用的发生会显著改变肺M ϕ s的代谢状态和转录谱,使其从促炎表型向抗炎、修复性表型转化,但会在一定程度上降低肺M ϕ s的抗菌能力^[48]。

表2 调控肺巨噬细胞吞噬作用的主要信号通路

Tab.2 The main signaling pathway regulating the phagocytosis of pulmonary macrophages

信号通路	作用机制	对肺泡巨噬细胞功能及肺损伤的影响	文献
JAK2/STAT通路	激活JAK2/STAT3/STAT6通路; 抑制JAK2/STAT1/PD-L1通路	增强吞噬作用,促进炎症消退,减轻肺损伤	[42-44]
TLR4/NF- κ B通路	抑制CD14/TLR4/NF- κ B通路 抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路	增强吞噬功能,降低IL-6、IL-1 β 等炎症因子水平,减轻炎症反应;避免过度激活导致的吞噬功能抑制	[45-46]
ERK/MAPK通路	抑制ERK/MAPK通路	增强胞葬作用,促进肺泡巨噬细胞向M2型极化,促进抗炎因子释放,加速肺损伤修复	[47]

JAK2, Janus激酶2; STAT, 信号转导和转录激活蛋白; TLR4, Toll样受体4; NF- κ B, 核因子- κ B; ERK, 细胞外调节蛋白激酶; MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; PD-L1, 程序性死亡配体-1; IL, 白细胞介素

除上述经典信号调控外,非经典受体与表观遗传机制也参与肺M ϕ s吞噬功能的调控。绿原酸,一种广泛存在于植物中的多酚类有机化合物,可上调盲肠结扎穿刺法(CLP)构建的ARDS小鼠肺组织中TR-AMs的G蛋白偶联受体37(G protein-coupled receptor 37, GPR37)表达,增强TR-AMs的吞噬作用并降低肺部细菌负荷,减轻炎症性肺损伤^[49];提示GPR37参与肺M ϕ s吞噬功能的调控。从表观遗传层面,微小RNA(如miR-155-5p)可下调哺乳动物雷帕霉素靶蛋白2(mTORC2)/Ras同源家族成员A(RhoA)途径中Rictor基因的表达,参与巨噬细胞骨架重排,进而增强MH-S细胞的吞噬作用,但目前mTORC2/RhoA的具体作用机制尚待进一步研究^[50]。早期生长反应因子2是TR-AMs中关键的表观基因组调控因子与转录激活因子,通过激活调控TR-AMs功能的关键基因Siglec-F、Kazald1及吞噬相关靶基因Clec7a、Rhoc

等,维持其表型稳定与吞噬能力^[51]。这些结果为未来肺损伤机制研究与干预策略提供了线索,有望推动更精准的免疫调节治疗方案,促进肺损伤治疗从抗炎向促修复模式转变。

4 肺M ϕ s源性因子在肺损伤修复中的作用

肺M ϕ s通过分泌细胞因子和生长因子参与肺组织损伤修复,一方面,通过抑制过度炎症反应、减少中性粒细胞浸润造成的二次损伤,创造稳定的修复环境;另一方面,直接作用于肺组织内其他细胞,促进其增殖、迁移和分化,从而加速肺泡上皮修复再生与肺微血管重建。

肺损伤进入修复期后,肺M ϕ s(TR-AMs和BMDMs)从促炎M1型转变为抗炎、促修复M2型,大量分泌IL-10、IL-4和TGF- β 等抗炎因子^[52-53]。其中,IL-10可显著抑制LPS诱导的ALI中促炎因子[肿

瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6]的产生,同时阻断中性粒细胞异常活化,发挥抗炎保护作用^[54]。外源性IL-4通过将TR-AMs重编程为M2型,进而加速炎症消退与肺修复进程^[55]。TGF- β 一方面可刺激成纤维细胞和平滑肌细胞增殖,促进肺组织重塑与血管生成;另一方面,通过特异性激活Wnt信号通路抑制MDMs的炎症反应和增殖,维持免疫稳态,提示补充TGF- β 可促进炎症的消退与肺损伤修复^[52, 56]。在信号转导与炎症调控方面,TR-AMs通过外泌体和微粒释放细胞因子信号转导抑制因子1(suppressor of cytokine signaling 1, SOCS1)和SOCS3,其以囊泡形式被AECs摄取后,可抑制STAT1和STAT3信号通路激活,从而减轻肺部炎症状态^[57]。外源性M2型巨噬细胞来源的外泌体通过miR-709介导,可抑制NF- κ B/含pyrin结构域NOD样受体家族3(NLRP3)信号通路,缓解ALI中的炎症反应和肺泡水肿^[58];该研究为基于外泌体的无细胞治疗提供了实验依据。此外,TR-AMs和BMDMs通过分泌生长因子参与肺组织修复调控,例如,M ϕ s分泌的前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)可抑制中性粒细胞持续募集,减轻中性粒细胞介导的过度炎症,为组织修复创造条件^[59]。

5 肺M ϕ s极化的代谢调控

肺M ϕ s的表型极化(M1/M2型)是其参与肺损伤修复的核心调控环节,而代谢重编程是决定M ϕ s极化方向的关键因素。代谢调控与吞噬作用、细胞因子分泌、细胞间相互作用等机制密切相关,共同构成肺损伤修复的调控网络。其中,糖代谢和脂代谢的异常改变是肺M ϕ s极化的主要代谢特征。

5.1 糖代谢调控 糖酵解和氧化磷酸化在TR-AMs的M1/M2表型转化中发挥关键调控作用^[60]。其中,M1型代谢以糖酵解为主要特征,而M2型依赖线粒体氧化磷酸化(图2)。近年来的研究主要致力于通过靶向抑制糖酵解途径的关键酶,抑制肺M ϕ s向促炎M1型极化,以减轻肺组织炎症反应,促进肺组织修复。

糖酵解途径中的关键酶[己糖激酶2(hexokinase 2, HK2)、丙酮酸激酶2(pyruvate kinase M2, PKM2)、磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase 3, PFKFB3)等]是调控肺M ϕ s极化的核心靶点。HK2是靶向糖酵解第一步的关键酶,抑制HK2表达可减轻ALI的病理损伤。例如, HK2抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖可抑制肺M ϕ s中NLRP3炎症小体的活化,减轻ALI^[61]。TAT-ATXN1-CTM肽可特异性降解HK2蛋白

实现精准抗炎,减轻LPS诱导的ALI^[62]。有研究显示,新型纳米粒药物LDO可破坏HK2介导糖酵解过程,并抑制干扰素基因刺激蛋白(STING)诱导的I型干扰素反应,使肺M ϕ s(BMDMs)由M1型向修复性M2型转化,进而缓解脓毒症相关肺损伤^[63]。除HK2外,糖酵解通路中的其他关键酶也是重要靶点。在CLP法建立的ALI小鼠模型中,右美托咪定可抑制糖酵解途径PKM2在Y105位点的磷酸化及其核转位水平,破坏代谢重编程,阻碍肺M ϕ s(BMDMs)糖酵解过程,从而抑制其向M1型极化^[64]。PGK1抑制剂NGS2可降低LPS刺激的肺M ϕ s(BMDMs)中NLRP3磷酸化水平和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平,抑制M ϕ s向M1型极化^[65]。此外,灯笼果实乙醇提取物可抑制PFKFB3介导的糖酵解,阻断NF- κ B、缺氧诱导因子-1 α (Hypoxia-inducible factor 1- α , HIF-1 α)和STAT3信号通路的激活,下调iNOS、CD86等M1标志物,抑制巨噬细胞向M1型极化及糖酵解重编程,同时促进其向M2型极化,促进组织修复并减轻脓毒症相关ALI,揭示了“代谢-免疫”交互调控机制^[66]。

除上述调控糖酵解的关键酶外,还存在一些关键调控蛋白参与肺M ϕ s的糖代谢调控。研究显示,Z-DNA结合蛋白1(Z-DNA binding protein 1, ZBP1)作为细胞死亡和促炎信号通路中的关键上游调控因子,可参与调控M ϕ s糖代谢^[67]。在CLP法诱导的ALI小鼠模型中,TR-AMs缺失ZBP1可减轻线粒体损伤并抑制糖酵解,抑制TR-AMs向促炎M1型极化,并降低由NLRP3炎症小体激活介导的M ϕ s焦亡^[68]。STAT1是调控M ϕ s代谢和极化的核心蛋白^[69]。在CLP法诱导的ALI小鼠模型中,抑制肺血管内皮源性CCL7或敲除CCR1,可抑制CCL7-CCR1轴的激活,下调赖氨酸乙酰转移酶2A(lysine acetyltransferase 2A, KAT2A)的表达,从而减少STAT1在K665位点的琥珀酰化,降低M ϕ s(BMDMs)的糖酵解水平并抑制其向M1型极化,为临床治疗提供潜在靶点^[70]。基于前述研究,以代谢重编程为靶点调控肺M ϕ s极化已成为治疗ALI等炎症性疾病的重要策略。

5.2 脂代谢调控 脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)是肺M ϕ s M2型极化的重要代谢基础,与糖代谢协同调控M ϕ s的表型与功能,进而影响肺损伤修复进程,可为治疗ALI提供新的方向^[71-72]。

采用LPS诱导的ALI小鼠模型研究显示,肺M ϕ s(BMDMs)中FAO的关键限速酶肉碱棕榈酰转移酶1A(carnitine palmitoyl transferase 1A, CPT1A)表达降低;而上调CPT1A可促进BMDMs中IL-10/IL-10受体 α (IL-10RA)的表达,驱动M ϕ s代谢从糖酵解到FAO重编程,促进M1型M ϕ s向M2型极化,进而减轻肺损

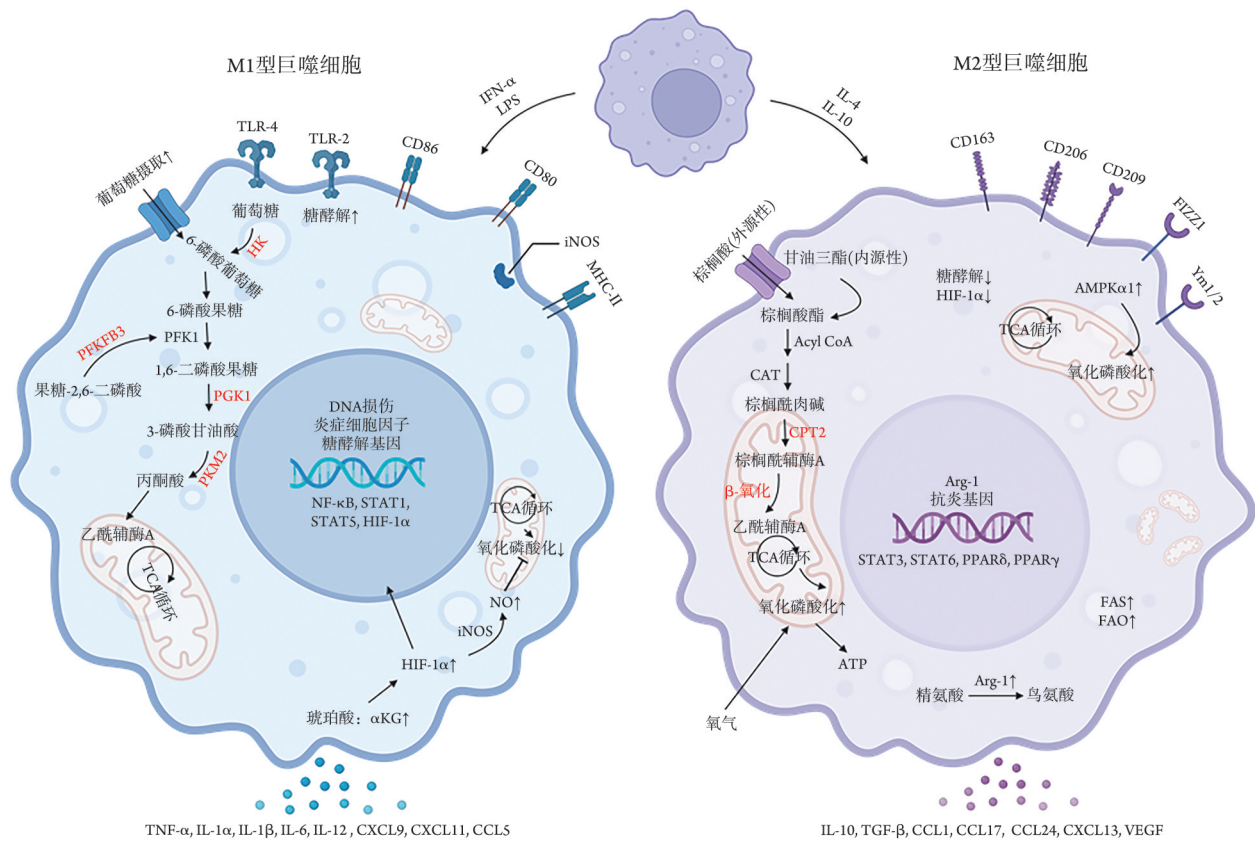


图2 M1/M2型巨噬细胞调控机制图

Fig.2 Diagram of M1/M2 macrophage regulatory mechanisms

IFN- α . α 干扰素; LPS. 脂多糖; HK. 己糖激酶; PFK1. 磷酸果糖激酶-1; PGK1. 磷酸甘油酸激酶1; PFKFB3. 6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-二磷酸酶3; PKM2. 丙酮酸激酶2; TCA循环. 三羧酸循环; TLR. Toll样受体; iNOS. 诱导型一氧化氮合酶; MHC II. 主要组织相容性复合体II类分子; NF- κ B. 核因子 κ B; STAT. 信号转导及转录活化因子; HIF-1 α . 缺氧诱导因子-1 α ; α KG. α -酮戊二酸; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α ; IL. 白细胞介素; CXCL. CXC基序趋化因子配体; CCL. C-C基序趋化因子配体; Acyl CoA. 脂酰辅酶A; CPT. 肉碱棕榈酰转移酶; CAT. 肉碱-酰基肉碱转位酶; PPAR. 过氧化物酶体增殖物激活受体; AMPK α 1. AMP活化蛋白激酶 α 1; Arg-1. 精氨酸酶1; FAS. 脂肪酸合酶; FAO. 脂肪酸氧化; TGF- β . 转化生长因子- β ; VEGF. 血管内皮生长因子; FIZZ1. 抵抗素样分子 α ; Ym1/2. 几丁质酶3样蛋白1/2; ATP. 三磷酸腺苷

伤和促进肺组织修复^[73]。此外，通过抑制髓系细胞触发受体2可显著增强BMDMs的FAO活性，使细胞内脂质蓄积减少，进而缓解肺部炎症^[74]。PPAR- γ 是脂质代谢领域的核心转录因子，可直接调控FAO关键基因表达，而STAT6能够促进PPAR- γ 的表达^[75-76]。STAT6/PPAR- γ 信号轴激活可促进M ϕ s (BMDMs)向M2型极化，且PPAR- γ 与STAT6的协同作用可通过调控脂代谢重编程为M2型极化提供代谢基础^[77]。在LPS诱导的ALI小鼠模型中，组织再生中的马脂酸酯共轭物1(maresin conjugates in tissue regeneration 1, MCTR1)作为一种由多不饱和脂肪酸合成的脂质介质，其表达上调可通过STAT6依赖性途径促进CD206、精氨酸酶1(Arg-1)等M2型标志蛋白的表达，促进TR-AMs向M2型极化，进而缓解炎症反应并促进肺组织修复^[78]。

6 肺M ϕ s在肺损伤修复中与其他细胞的相互作用

肺损伤修复是多细胞协同参与的生理过程。肺M ϕ s作为核心调控细胞，通过表型极化、代谢重编程、吞噬作用、分泌细胞因子与信号通路转导等核心机制，与多种细胞如AECs和血管内皮细胞等协同作用，促进组织修复进程。

6.1 肺M ϕ s与AECs ALI通常与肺泡上皮屏障的严重损伤有关，表现为肺水肿和气体交换受损。作为代偿与自我保护机制，机体启动内源性肺泡上皮修复程序，通过上皮细胞增殖、迁移与分化重建屏障完整性，恢复肺组织正常结构与生理稳态^[67]。AECs可分为I型(AT1)和II型(AT2)，主要负责气体交换和维持肺泡结构稳定性与损伤修复^[79]。肺泡上皮损伤修复主要由AT2介导，AT2可迅速增殖和分化为AT1，以修复肺泡上皮屏障^[80]。肺M ϕ s与AECs之间

的相互作用对肺组织修复与再生非常重要。

肺 M ϕ s 通过调控细胞因子与代谢重编程促进 AT2 细胞增殖, 进而修复肺上皮屏障。研究显示, 在感染性肺损伤后给予重组 Wnt 蛋白, 可上调 TR-AMs 中 Wnt4 和 Wnt16 的表达, 促进 AT2 增殖并恢复上皮屏障功能, 进而促进肺泡上皮修复^[81]。同时, TR-AMs 和 Mo-AMs 分泌的抑瘤素 M (oncostatin M, OSM), 可有效拮抗 I 型干扰素对 AT2 增殖的抑制作用, 加速肺泡屏障修复^[82]。在代谢调控层面, 过氧化物酶体是细胞内负责脂质代谢和氧化还原平衡的重要细胞器^[83]。恢复 TR-AMs 过氧化物酶体功能可抑制过度炎症, 上调修复相关基因(如 TGF- β_1 、成纤维细胞生长因子 7 等)的表达, 促进病毒感染性肺损伤后 AT2 的自我更新、肺泡再生及组织修复^[84]。此外, TR-IMs 通过分泌 IL-1 β 促进 AT2 细胞向损伤相关瞬时祖细胞 (damage-associated transient progenitors, DATPs) 转化(成熟 AT1 细胞分化所必需); 但持续高水平 IL-1 β 介导的慢性炎症会阻碍 DATPs 向成熟 AT1 细胞转化, 导致 AT2 细胞异常积累、肺泡再生受损及肺修复障碍^[85]。

AECs 也可通过分泌细胞因子与肺泡巨噬细胞相互作用促进肺损伤修复。LPS 刺激 AECs 产生 TGF- β 可诱导 TR-AMs 产生胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), IGF-1 可降低 TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子表达, 促进 AECs 吞噬凋亡细胞, 减轻气道炎症并加速炎症性肺损伤修复^[86]。此外, AECs 分泌的 PGE2 可诱导 TR-AMs 释放 SOCS3, 抑制 LPS 炎症模型中的内源性炎症反应, 进一步维持肺泡微环境的稳态, 促进肺上皮修复与再生^[87]。

6.2 肺 M ϕ s 与 ECs 肺血管屏障损伤是肺水肿与炎症扩散的重要诱因, ECs 通过增殖和迁移补充受损的血管内皮, 恢复血管屏障功能、降低通透性, 从而抑制肺水肿的发生^[88]。ECs 与肺 M ϕ s 通过表型极化、旁分泌、信号转导等核心修复机制协同作用, 分泌抗炎因子和生长因子, 共同促进肺内皮再生、炎症消退并恢复肺功能及血管完整性。

ECs 通过释放可溶性因子, 调控肺 M ϕ s 表型极化, 可促进肺组织修复。ECs 分泌的 IL-4、IL-10 及 TGF- β 等因子可促进肺 M ϕ s 向 M2 型转化, 促进炎症消退与内皮修复; 同时, M2 型 M ϕ s 分泌的 CXC 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)、CXCL12、IL-4 及 TGF- β 等趋化因子和细胞因子, 可进一步促进 ECs 增殖并参与血管损伤修复^[9,89]。在 LPS 诱导的内皮损伤小鼠模型中, ECs 释放的血管分泌因子 Rspodin3 可与 TR-IMs 表面 G 蛋白偶联受体 4 (LGR4) 结合, 激活 Wnt/ β -catenin 信号通路, 上调抗炎标志物表达, 促使 TR-IMs 向抗炎/

促修复表型转换^[90]。这一结果提示内皮细胞在免疫调节中的主动角色, 可为肺损伤修复提供新的靶向策略。

肺血管内皮细胞还通过多种分子途径调控肺 M ϕ s 功能。例如, ECs 通过分泌单核细胞趋化蛋白-1 和表达特异性膜受体 CD31, 可促进循环单核细胞募集并分化为肺组织 M ϕ s^[91]。此外, ECs 衍生的配体 Jagged1 通过旁分泌 Notch 信号转导在体内外激活 M ϕ s (BMDMs), 可防止辐射诱导的肺损伤^[92]。ECs 衍生的外泌体可通过靶向 G 蛋白信号调节蛋白 1 介导的钙信号依赖免疫应答, 有效调节 TR-AMs 的免疫稳态^[93]。上述研究表明, ECs 与肺 M ϕ s 的协同作用, 可为肺组织修复提供稳定的结构支撑。

7 总结与展望

肺 M ϕ s 作为肺组织内的固有免疫细胞, 具有异质性与多功能性, 在肺损伤及修复的全过程中发挥核心调控作用, 成为近年来呼吸系统疾病领域的研究热点。在肺损伤修复中, 肺 M ϕ s 通过多种机制发挥关键作用, 包括吞噬作用清除病原微生物和凋亡中性粒细胞等有害物质、向抗炎表型转化、分泌抗炎细胞因子和生长因子, 以及与其他细胞协同调控修复过程。因此, 对 M ϕ s 亚型的精准调控, 有望成为遏制肺损伤进展、促进肺组织再生修复的关键策略。除肺 M ϕ s 外, 其他细胞也参与肺组织损伤修复的进程, 例如, 间充质干细胞可通过调控 TR-AMs 极化、抑制其焦亡, 促进肺组织修复^[94-95]; 气道分泌细胞来源的 p63⁺祖细胞可促进肺泡修复再生^[96]。在严重肺损伤状态下, 肺组织修复的分子机制十分复杂, 阐明肺部如何平衡正常和异常修复机制, 对改善损伤后肺功能、发掘潜在的治疗靶点及开发慢性肺部疾病的治疗手段具有重要意义。此外, 器官间的串扰是当前的研究热点。有研究显示, 特异性阻断 β_2 肾上腺素能受体与肺交感神经信号可改善重症肺炎的预后; 该研究确定了一种控制 M ϕ s 介导的肺部炎症反应的关键脑-肺交感神经信号^[97]。该发现为严重肺炎提供了潜在治疗策略, 也提示多器官联合干预可能成为未来肺损伤治疗的重要方向。

既往研究阐述了不同肺 M ϕ s 在 ALI 修复中的作用机制, 为 ALI 治疗提供了理论基础。当前研究致力于探究新型药物及其调控机制, 通过多靶点、多通路的协同增强 ALI 治疗效果, 进一步推动靶向肺巨噬细胞的临床转化。但当前研究主要局限于细胞与动物层面, 尚缺乏来自人体 ALI/ARDS 患者的相关数据, 特别是关于不同肺 M ϕ s 亚型在人体内的分布规律、表型特征及其代谢状态的认识仍较为有限。许多实验以骨髓来源的 M ϕ s (BMDMs) 为肺 M ϕ s 的替

代模型,其细胞表型、功能状态及代谢特征与肺组织中的M ϕ s存在一定差异,难以完全模拟肺部独特的微环境。此外,肺M ϕ s在损伤修复过程中的功能动态变化、调控机制及其对炎症进程的具体影响,目前仍未完全阐明。因此,深入阐释肺M ϕ s功能的动态调控机制,利用单细胞测序技术精准靶向M ϕ s亚群,进而推动靶向肺M ϕ s的新药研发与临床转化,有望成为ALI/ARDS领域未来的关键研究方向。

【参考文献】

- [1] Liu H, Dong J, Xu C, *et al.* Acute lung injury: pathogenesis and treatment[J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 926.
- [2] Yang P, Sjoding MW. Acute respiratory distress syndrome: definition, diagnosis, and routine management[J]. *Crit Care Clin*, 2024, 40(2): 309-327.
- [3] Aegerter H, Lambrecht BN, Jakubzick CV. Biology of lung macrophages in health and disease[J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1564-1580.
- [4] Huang X, Xiu H, Zhang S, *et al.* The Role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1264913.
- [5] Dang W, Tao Y, Xu X, *et al.* The role of lung macrophages in acute respiratory distress syndrome[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(12): 1417-1432.
- [6] Shi T, Denney L, An H, *et al.* Alveolar and lung interstitial macrophages: definitions, functions, and roles in lung fibrosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(1): 107-114.
- [7] Li X, Mara AB, Musial SC, *et al.* Coordinated chemokine expression defines macrophage subsets across tissues[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(6): 1110-1122.
- [8] Yao Y, Liu Q, Adrianto I, *et al.* Histone deacetylase 3 controls lung alveolar macrophage development and homeostasis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 3822.
- [9] Osorio-Valencia S, Zhou B. Roles of macrophages and endothelial cells and their crosstalk in acute lung injury[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3): 632.
- [10] Mills CD. M1 and M2 macrophages: oracles of health and disease[J]. *Crit Rev Immunol*, 2012, 32(6): 463-488.
- [11] Aggarwal NR, King LS, D'alezio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(8): L709-L725.
- [12] Standiford TJ, Ward PA. Therapeutic targeting of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Transl Res*, 2016, 167(1): 183-191.
- [13] Chen X, Tang J, Shuai W, *et al.* Macrophage polarization and its role in the pathogenesis of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(9): 883-895.
- [14] Allard B, Panariti A, Martin JG. Alveolar macrophages in the resolution of inflammation, tissue repair, and tolerance to infection[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1777.
- [15] Jannini-Sá YAP, Creyns B, Hogaboam CM, *et al.* Macrophages in lung repair and fibrosis[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2024, 74: 257-290.
- [16] Woo YD, Jeong D, Chung DH. Development and functions of alveolar macrophages[J]. *Mol Cells*, 2021, 44(5): 292-300.
- [17] Joshi N, Walter JM, Misharin AV. Alveolar macrophages[J]. *Cell Immunol*, 2018, 330: 86-90.
- [18] Gautier EL, Shay T, Miller J, *et al.* Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(11): 1118-1128.
- [19] Guillemins M, De Kleer I, Henri S, *et al.* Alveolar macrophages develop from fetal monocytes that differentiate into long-lived cells in the first week of life via GM-CSF[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(10): 1977-1992.
- [20] Yu X, Buttgerit A, Lelios I, *et al.* The cytokine TGF- β promotes the development and homeostasis of alveolar macrophages[J]. *Immunity*, 2017, 47(5): 903-912.e904.
- [21] Schneider C, Nobs SP, Kurrer M, *et al.* Induction of the nuclear receptor PPAR- γ by the cytokine GM-CSF is critical for the differentiation of fetal monocytes into alveolar macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(11): 1026-1037.
- [22] Kawasaki T, Ikegawa M, Yunoki K, *et al.* Alveolar macrophages instruct CD8(+) T cell expansion by antigen cross-presentation in lung[J]. *Cell Rep*, 2022, 41(11): 111828.
- [23] Hou F, Shi N, Yuan H, *et al.* Targeting alveolar macrophages: a promising intervention for pulmonary infection and acute lung injury[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2025, 30(1): 69.
- [24] Zhao J, Andreev I, Silva H M. Resident tissue macrophages: key coordinators of tissue homeostasis beyond immunity[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(94): eadd1967.
- [25] Pervizaj-Oruqaj L, Selvakumar B, Ferrero MR, *et al.* Alveolar macrophage-expressed Plet1 is a driver of lung epithelial repair after viral pneumonia[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 87.
- [26] Tan SY, Krasnow MA. Developmental origin of lung macrophage diversity[J]. *Development*, 2016, 143(8): 1318-1327.
- [27] Chakarov S, Lim HY, Tan L, *et al.* Two distinct interstitial macrophage populations coexist across tissues in specific subtissular niches[J]. *Science*, 2019, 363(6432): eaau0964.
- [28] Gibbins SL, Thomas SM, Atif SM, *et al.* Three unique interstitial macrophages in the murine lung at steady state[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 57(1): 66-76.
- [29] Peng W, Vanneste D, Bejarano D, *et al.* Endothelial-driven TGF β signaling supports lung interstitial macrophage development from monocytes[J]. *Sci Immunol*, 2025, 10(106): eadr4977.
- [30] Hou F, Xiao K, Tang L, *et al.* Diversity of macrophages in lung homeostasis and diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 753940.
- [31] Mcquattie-Pimentel AC, Budinger GRS, Ballinger MN. Monocyte-derived alveolar macrophages: the dark side of lung repair?[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2018, 58(1): 5-6.
- [32] Aegerter H, Kulikaukaite J, Crotta S, *et al.* Influenza-induced monocyte-derived alveolar macrophages confer prolonged antibacterial protection[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(2): 145-157.
- [33] Maus UA, Janzen S, Wall G, *et al.* Resident alveolar macrophages are replaced by recruited monocytes in response to endotoxin-induced lung inflammation[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2006, 35(2): 227-235.
- [34] Joshi N, Watanabe S, Verma R, *et al.* A spatially restricted fibrotic niche in pulmonary fibrosis is sustained by M-CSF/M-CSFR signalling in monocyte-derived alveolar macrophages[J]. *Eur Respir J*, 2020, 55(1): 1900646.
- [35] Zhang J, Wang T, Wang Y, *et al.* Bacterial pneumonia induces

- senescence in resident alveolar macrophages that are outcompeted by monocytes[J]. *Cell Rep*, 2025, 44(5): 115571.
- [36] Hou F, Wang H, Zheng K, *et al.* Distinct transcriptional and functional differences of lung resident and monocyte-derived alveolar macrophages during the recovery period of acute lung injury[J]. *Immune Netw*, 2023, 23(3): e24.
- [37] Misharin AV, Morales-Nebreda L, Reyfman PA, *et al.* Monocyte-derived alveolar macrophages drive lung fibrosis and persist in the lung over the life span[J]. *J Exp Med*, 2017, 214(8): 2387-2404.
- [38] Zhang M, Zhang J, Hu H, *et al.* Multiomic analysis of monocyte-derived alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 598.
- [39] Nagre N, Cong X, Pearson AC, *et al.* Alveolar macrophage phagocytosis and bacteria clearance in mice[J]. *J Vis Exp*, 2019 (145):10.3791/59088.
- [40] Han D, Peng R, Pan B, *et al.* The role and phagocytic mechanisms of alveolar macrophages in inflammatory responses induced by diesel exhaust particles[J]. *Environ Sci Technol*, 2025, 59(29): 14917-14931.
- [41] Kim C, Kim H, Sim WS, *et al.* Spatiotemporal control of neutrophil fate to tune inflammation and repair for myocardial infarction therapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 8481.
- [42] Shen Q, Zhao L, Pan L, *et al.* Soluble SIRP- α promotes murine acute lung injury through suppressing macrophage phagocytosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 865579.
- [43] 华梦晴, 高培宇, 方芳, *等.* IL-6通过激活JAK2/STAT3信号通路增强小鼠肺泡巨噬细胞的吞噬功能[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2024, 40(1): 13-18.
- [44] Wang YH, Li AG, Wang HY, *et al.* Repression of JAK2-STAT1 and PD-L1 by CEP-33779 ameliorates the LPS-induced decline in phagocytic activity of alveolar macrophages and mitigates lung injury in mice[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1472425.
- [45] Li S, Lei Y, Lei J, *et al.* All-trans retinoic acid promotes macrophage phagocytosis and decreases inflammation *via* inhibiting CD14/TLR4 in acute lung injury[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 868.
- [46] Gong C, Ma J, Deng Y, *et al.* S100A9(-/-) alleviates LPS-induced acute lung injury by regulating M1 macrophage polarization and inhibiting pyroptosis *via* the TLR4/MyD88/NF κ B signaling axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 172: 116233.
- [47] Long ME, Eddy WE, Gong KQ, *et al.* MEK1/2 inhibition promotes macrophage reparative properties[J]. *J Immunol*, 2017, 198(2): 862-872.
- [48] Better J, Estiri M, Wetstein M, *et al.* Cell type-specific efferocytosis determines functional plasticity of alveolar macrophages[J]. *Sci Immunol*, 2025, 10(107): ead13852.
- [49] He F, Gao F, Cai N, *et al.* Chlorogenic acid enhances alveolar macrophages phagocytosis in acute respiratory distress syndrome by activating G protein-coupled receptor 37 (GPR 37) [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154474.
- [50] Yang X, Zeng X, Shu J, *et al.* MiR-155 enhances phagocytosis of alveolar macrophages through the mTORC2/RhoA pathway[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(35): e34592.
- [51] Kolostyak Z, Bojcsuk D, Baksa V, *et al.* EGR2 is an epigenomic regulator of phagocytosis and antifungal immunity in alveolar macrophages[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(17): :e164009.
- [52] Putter F, Gregory LG, Lloyd CM. Airway macrophages as the guardians of tissue repair in the lung[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(3): 246-257.
- [53] Bain CC, Macdonald AS. The impact of the lung environment on macrophage development, activation and function: diversity in the face of adversity[J]. *Mucosal Immunol*, 2022, 15(2): 223-234.
- [54] Schwab AD, Wyatt TA, Schanze OW, *et al.* Lung-delivered IL-10 mitigates lung inflammation induced by repeated endotoxin exposures in male mice[J]. *Physiol Rep*, 2025, 13(4): e70253.
- [55] D'alesio FR, Craig JM, Singer BD, *et al.* Enhanced resolution of experimental ARDS through IL-4-mediated lung macrophage reprogramming[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 310(8): L733-L746.
- [56] Hou F, Xiao J, Wang H, *et al.* Alveolar macrophage-derived TGF- β promotes acute lung injury recovery by regulating inflammatory monocyte-derived macrophages[J]. *J Adv Res*, 2025, S2090-1232(25)00869-0.
- [57] Bourdonnay E, Zaslona Z, Penke LR, *et al.* Transcellular delivery of vesicular SOCS proteins from macrophages to epithelial cells blunts inflammatory signaling[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(5): 729-742.
- [58] Yang J, Huang X, Yu Q, *et al.* Extracellular vesicles derived from M2-like macrophages alleviate acute lung injury in a miR-709-mediated manner[J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(4): e12437.
- [59] Loynes CA, Lee JA, Robertson AL, *et al.* PGE₂ production at sites of tissue injury promotes an anti-inflammatory neutrophil phenotype and determines the outcome of inflammation resolution *in vivo*[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(9): eaar8320.
- [60] Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, *et al.* The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [61] Zhong WJ, Liu T, Yang HH, *et al.* TREM-1 governs NLRP3 inflammasome activation of macrophages by firing up glycolysis in acute lung injury[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 242-257.
- [62] Yang J, Dong L, Wang Y, *et al.* Targeted degradation of hexokinase 2 for anti-inflammatory treatment in acute lung injury[J]. *Mol Med Rep*, 2024, 29(5): 83.
- [63] Zhuang J, Hai Y, Lu X, *et al.* A self-assembled metabolic regulator reprograms macrophages to combat cytokine storm and boost sepsis immunotherapy[J]. *Research (Wash D C)*, 2025, 8: 0663.
- [64] He Y, Xie W, Zhou H, *et al.* Dexmedetomidine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting M1 macrophage polarization *via* inhibition of PKM2-mediated Warburg effect[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 241: 117130.
- [65] Zhu G, Yu H, Peng T, *et al.* Glycolytic enzyme PGK1 promotes M1 macrophage polarization and induces pyroptosis of acute lung injury *via* regulation of NLRP3[J]. *Respir Res*, 2024, 25(1): 291.
- [66] Liu J, Le Y, Wang J, *et al.* Fruit of *Physalis angulata* L. and anti-inflammatory potential: an *in silico*, *in vitro*, and *in vivo* study focusing on PFKFB3[J]. *Phytomedicine*, 2025, 143: 156813.
- [67] Sun B, Lei M, Zhang J, *et al.* Acute lung injury caused by sepsis: how does it happen? [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1289194.
- [68] Gong T, Fu Y, Wang Q, *et al.* Decoding the multiple functions of ZBP1 in the mechanism of sepsis-induced acute lung injury[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1361.
- [69] Wang A, Kang X, Wang J, *et al.* IFIH1/IRF1/STAT1 promotes sepsis associated inflammatory lung injury *via* activating macrophage M1 polarization[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114: 109478.
- [70] Li X, Long Y, Zhu Y, *et al.* Endothelial-derived CCL7 promotes

- macrophage polarization and aggravates septic acute lung injury via CCR1-mediated STAT1 succinylation[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, e06209.
- [71] Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(12): 979-989.
- [72] Wang L, Wang D, Zhang T, *et al.* The role of immunometabolism in macrophage polarization and its impact on acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1117548.
- [73] Wang M, Wu D, Liao X, *et al.* CPT1A-IL-10-mediated macrophage metabolic and phenotypic alterations ameliorate acute lung injury [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14(8): e1785.
- [74] Ming S, Li X, Xiao Q, *et al.* TREM2 aggravates sepsis by inhibiting fatty acid oxidation *via* the SHP1/BTK axis[J]. *J Clin Invest*, 2024, 135(1): e159400.
- [75] Ballav S, Biswas B, Sahu VK, *et al.* PPAR- γ partial agonists in disease-fate decision with special reference to cancer[J]. *Cells*, 2022, 11(20): 3215.
- [76] Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, *et al.* STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells[J]. *Immunity*, 2010, 33(5): 699-712.
- [77] Pan T, Zhou Q, Miao K, *et al.* Suppressing Sart1 to modulate macrophage polarization by siRNA-loaded liposomes: a promising therapeutic strategy for pulmonary fibrosis[J]. *Theranostics*, 2021, 11(3): 1192-1206.
- [78] Wang Q, Zhang HW, Mei HX, *et al.* MCTR1 enhances the resolution of lipopolysaccharide-induced lung injury through STAT6-mediated resident M2 alveolar macrophage polarization in mice[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9646-9657.
- [79] 刘杨, 张牧之, 王伟. 肺泡损伤修复中 II 型肺泡上皮细胞干细胞特性的研究进展[J]. *微生物学免疫学进展*, 2023, 51(6): 62-66.
- [80] Niethamer TK, Planer JD, Morley MP, *et al.* Longitudinal single-cell profiles of lung regeneration after viral infection reveal persistent injury-associated cell states[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(2): 302-321.e306.
- [81] Hung LY, Sen D, Oniskey TK, *et al.* Macrophages promote epithelial proliferation following infectious and non-infectious lung injury through a trefoil factor 2-dependent mechanism[J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12(1): 64-76.
- [82] Hoagland DA, Rodríguez-Morales P, Mann AO, *et al.* Macrophage-derived oncostatin M repairs the lung epithelial barrier during inflammatory damage[J]. *Science*, 2025, 389(6756): 169-175.
- [83] Di Cara F, Savary S, Kovacs WJ, *et al.* The peroxisome: an up-and-coming organelle in immunometabolism[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(1): 70-86.
- [84] Wei X, Qian W, Narasimhan H, *et al.* Macrophage peroxisomes guide alveolar regeneration and limit SARS-CoV-2 tissue sequelae [J]. *Science*, 2025, 387(6738): eadq2509.
- [85] Choi J, Park JE, Tsagkogeorga G, *et al.* Inflammatory signals induce AT2 cell-derived damage-associated transient progenitors that mediate alveolar regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2020, 27(3): 366-382.e367.
- [86] Mu M, Gao P, Yang Q, *et al.* Alveolar epithelial cells promote IGF-1 production by alveolar macrophages through TGF- β to suppress endogenous inflammatory signals[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1585.
- [87] Speth JM, Bourdonnay E, Penke LR, *et al.* Alveolar epithelial cell-derived prostaglandin E2 serves as a request signal for macrophage secretion of suppressor of cytokine signaling 3 during innate inflammation[J]. *J Immunol*, 2016, 196(12): 5112-5120.
- [88] Marichal T. Endothelial cells instruct macrophages on how to Respond to lung injury[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1317-1318.
- [89] Shen Y, Song J, Wang Y, *et al.* M2 macrophages promote pulmonary endothelial cells regeneration in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(7): 142.
- [90] Zhou B, Magana L, Hong Z, *et al.* The angiocrine Rspndin3 instructs interstitial macrophage transition *via* metabolic-epigenetic reprogramming and resolves inflammatory injury[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1430-1443.
- [91] Emoto T, Lu J, Sivasubramaniyam T, *et al.* Colony stimulating factor-1 producing endothelial cells and mesenchymal stromal cells maintain monocytes within a perivascular bone marrow niche[J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 862-878.e868.
- [92] Liu P, Li Y, Li M, *et al.* Endothelial Shp2 deficiency controls alternative activation of macrophage preventing radiation-induced lung injury through notch signaling[J]. *iScience*, 2022, 25(3): 103867.
- [93] Feng Z, Zhou J, Liu Y, *et al.* Epithelium- and endothelium-derived exosomes regulate the alveolar macrophages by targeting RGS1 mediated calcium signaling-dependent immune response[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(7): 2238-2256.
- [94] Zhu J, Zhou J, Feng B, *et al.* MSCs alleviate LPS-induced acute lung injury by inhibiting the proinflammatory function of macrophages in mouse lung organoid-macrophage model[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 124.
- [95] Liu P, Yang S, Shao X, *et al.* Mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate acute lung injury by inhibiting alveolar macrophage pyroptosis[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2024, 13(4): 371-386.
- [96] Lv Z, Liu Z, Liu K, *et al.* Alveolar regeneration by airway secretory-cell-derived p63⁺ progenitors[J]. *Cell Stem Cell*, 2024, 31(11): 1685-1700.e1686.

(责任编辑: 蒋铭敏)