

# 巨噬细胞在器官移植中作用的研究进展

张译中 高良辉\*

海南医学院第一附属医院

**【摘要】**器官移植是治疗终末期疾病和不可逆器官衰竭的最佳手段之一，随着器官移植技术的成熟和免疫抑制剂的发展，器官移植的短期生存率得到了显著的提升。然而，移植术后远期生存率仍然是器官移植学科亟待解决的主要问题。越来越多的动物和临床研究表明，单核细胞和巨噬细胞在移植物的免疫排斥反应及免疫耐受中发挥关键作用，因为这些单核吞噬细胞识别异体抗原，并触发炎症级联反应，激活适应性免疫应答。本文将深入研究巨噬细胞的多样性、可塑性，及其在器官移植中的作用，为改善器官移植预后提供一个新的方向。

**【关键词】**巨噬细胞；器官移植；免疫排斥反应；免疫耐受

器官移植是成千上万终末期器官衰竭患者的救命手段，接受移植的患者每天都接受多种药物联合治疗，以防止移植器官的排斥反应。由于移植手术技术和免疫抑制药物的巨大进步，急性排斥反应的发生率已明显下降，同种异体移植物的1年存活率可达90%以上。然而，移植物的长期生存率仍然不理想，这表明与慢性异体移植排斥反应相关的免疫调节机制可以逃避目前的免疫抑制治疗。

随着对移植术后远期预后的重视，人们对固有免疫细胞在同种异体移植排斥反应中的作用重新产生了兴趣，研究它们是否参与以及如何影响移植物的预后，还有它们如何与适应性免疫细胞相互作用，特别是在广泛应用免疫抑制剂条件下，固有免疫细胞对移植术后预后的影响<sup>[1]</sup>。这是因为人们观察到，在发生慢性排斥反应的移植物中，固有免疫细胞往往占移植浸润细胞的绝大多数，这发生在应用免疫抑制剂的情况下<sup>[2]</sup>。现在普遍的假设是：固有免疫细胞，对目前的免疫抑制剂不敏感，随着时间的推移，可能在移植损伤中直接或间接的发挥更大的作用。

在这篇综述中，我们聚焦于巨噬细胞，一种免疫系统中不断进化的细胞，强调了它的多样性、个体发育的差异性、以及显著的可塑性。讨论其最新的进展及其与移植模型的相关性以及通过调节巨噬细胞以提高移植存活率的方法。

## 1、巨噬细胞的异质性和多样性

巨噬细胞是体内最具多样性、活性和异质性的细胞之一，它们在体内履行着从抗原处理到炎症、组织内稳态、修复和再生等多种重要功能。巨噬细胞是髓系细胞，它们通常是由髓系前体细胞发展而来。一些巨噬细胞，特别是组织驻留的巨噬细胞，是胚胎起源的<sup>[3]</sup>。它们在胚胎发育期间从卵黄囊和肝脏中移动到外周器官，在成年时它们停留在组织中，很少在血液中循环，并通过自我更新在局部补充自己，几乎没有来自血液循环的输入<sup>[4]</sup>。这些胚胎来源的巨噬细胞，同骨髓来源的巨噬细胞一样，也对各种信号和刺激作出反应。因此，炎症组织中的巨噬细胞包括从循环中聚集的巨噬细胞和局部扩散的巨噬细胞。此外，移植的特殊之处在于供体来源的巨噬细胞的存在，这些巨噬细胞（组织驻留巨噬细胞）存在于移植物中，并随移植物移植到受体体内。因此，移植物中巨噬细胞的组成包括来自供体的组织驻留巨噬细胞和受体的浸润性巨噬细胞。它们在移植中的作用可能会大相径庭。

巨噬细胞可以对1型细胞因子如IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 以及TLR配体产生反应，从而产生经典活化的巨噬细胞即M1型巨噬细胞<sup>[5]</sup>。M1型巨噬细胞表达高水平的MHC II类抗原、CD80、CD86、CD215、CCR7，也表达CCL8/15/20和CXCL9/10/11/13。M1型巨噬细胞是强效的促炎细胞，主要通过释放促炎细胞因子（IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ ）、一氧化氮和活性氧促进炎症反应的发生。因此，它在细胞免疫、组织炎症和器官损伤中发挥着关键作用。重要的是，大多数损伤相关分子模式（DAMPs），在移植损伤期间大量释放（如HMGB1），也会驱使M1型巨噬细胞大量表达<sup>[6]</sup>。

随着细胞因子的变化，巨噬细胞也可极化为另一种表型，称为替代性活化的巨噬细胞，也称M2型巨噬细胞，它通常在2型细胞因子IL-4和IL-13的作用下产生，表达CD163、CD169、CD206和CD209<sup>[7]</sup>。M2型巨噬细胞并不是一种统一的细胞类型，根据诱导M2型巨噬细胞的细胞因子的变化，M2型巨噬细胞可进一步分为M2a/b/c/d四种类型。M2a细胞高表达CD206和CD209，主要充当抗炎细胞；M2b细胞的确切表型尚不清

楚，但它通常在免疫复合物和IL-1R拮抗剂存在的情况下被诱导，并且它表达各种趋化因子和调节性细胞因子，如IL-10和TGF- $\beta$ 。M2c细胞表达CD163、TLR-1/8和IL-21R，可能参与组织的修复与再生。M2d细胞是肿瘤微环境中的一个主要组成部分，在IL-6和腺苷的作用下分化而来，发挥免疫抑制作用，促进肿瘤的发展和转移<sup>[8]</sup>。

巨噬细胞的异质性也反映在它们在体内的不同器官表现出各自的特征。例如，骨骼中的巨噬细胞被称为破骨细胞，肝脏中的巨噬细胞被称为库普弗细胞（Kupffer cell），大脑中的巨噬细胞被称为小胶质细胞，而肺实质中的巨噬细胞被称为肺泡巨噬细胞。这种组织特异性巨噬细胞在维持组织稳态和器官功能方面发挥着重要的作用。

## 2、巨噬细胞功能多样化的机制

如上所述，巨噬细胞可以被极化为M1和M2细胞，这可能代表了体内巨噬细胞活动的两个极端。巨噬细胞的活动受转录调控，涉及多种转录因子的激活，这些转录因子主要由巨噬细胞相关细胞因子以及DAMPs和TLRs（Toll样受体）驱动。巨噬细胞的分化与器官移植有密不可分的关系，因此了解巨噬细胞功能多样化的机制有重要意义。

在分子水平上，巨噬细胞的极化涉及多种信号通路和大量的转录因子，并且所有这些都是由多种机制动态调节的。在转录水平上，NF- $\kappa$ B、IRF（干扰素调节因子）和STAT信号通路在M1细胞的极化中起着关键作用，通常是通过iNOS（诱导型一氧化氮合酶）来识别的<sup>[9]</sup>。内毒素是一种强有力的M1极化刺激物。它与TLRs结合，特别是TLR4，触发MyD88的激活，从而导致NF- $\kappa$ B的激活。作为诱导M1的重要转录因子，NF- $\kappa$ B介导了一系列炎症介质的表达，包括TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和COX-2（环氧化酶-2）。同时，IFN- $\gamma$ 触发STAT1（信号转导与转录激活因子1）酪氨酸磷酸化并聚合形成二聚体，随后转位到细胞核以驱动iNOS、MHC II和IL-12的转录。

2型细胞因子IL-4和IL-13使巨噬细胞向M2表型极化。IL-4和IL-13结合IL-4R $\alpha$ （IL-4受体 $\alpha$ ），并通过JAK-STAT6和mTOR信号通路转导信号<sup>[10]</sup>。STAT6调节许多M2相关基因的转录，包括编码Arg-1、CD206和几丁质酶3样蛋白3（Chi3l3）的基因。其他转录因子也参与了M2相关基因的转录，包括过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ （PPAR $\gamma$ ）、KLF4和IRF4。PPAR $\gamma$ 是脂质代谢的主要调节器，指导组织巨噬细胞获得抗炎的M2表型。

## 3、巨噬细胞参与移植排斥反应

巨噬细胞在移植缺血再灌注期间被激活。分泌促炎细胞因子，使局部炎症反应持续存在，导致移植围术期的早期移植损伤，甚至在适应性免疫细胞激活之前。在大多数情况下，移植缺血再灌注损伤期间被动员的巨噬细胞表型以M1型为主。移植后浸润移植物的巨噬细胞也分化成各种亚群，介导吞噬坏死细胞、分泌促炎细胞因子和趋化因子、释放活性氧，以及适应性免疫细胞的激活<sup>[11]</sup>。移植中供体的组织驻留巨噬细胞在早期移植损伤阶段的确切作用目前尚不清楚，但某些类型的组织驻留巨噬细胞（如肺泡巨噬细胞）能够在移植中长期存在，从而影响移植物的远期预后<sup>[12]</sup>。

巨噬细胞浸润至移植物中后，易获得致炎表型，并分泌炎症细胞因子，发挥多种功能，包括激活内皮细胞，促进细胞毒性T细胞的产生，诱导集落刺激因子-1（CSF-1）和单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）的产生。浸润至移植物的巨噬细胞也可以获得其他表型，以介导移植损伤。例如，小鼠肾脏异体移植中，M2转录物明显增加，包括Arg1、甘露糖受体

Cl1和基质金属蛋白酶-12,这与肾脏移植物的恶化呈正相关<sup>[13]</sup>。一些研究表明,这些M2型巨噬细胞由原位的M1型巨噬细胞转化而来,这进一步证明了巨噬细胞的可塑性。

有证据表明,巨噬细胞浸润是发生慢性排斥反应重要因素,慢性排斥反应的主要特征是组织纤维化和移植物血管病变,表现为进行性新生内膜形成和血管闭塞。在小鼠心脏移植模型中,研究证明移植物浸润性巨噬细胞在慢性排斥反应中采用M2表型<sup>[14]</sup>。对人类肾脏移植活检的研究表明,移植一年后,约92%的浸润性巨噬细胞表现为M2表型,巨噬细胞在总细胞浸润中的比例与肾脏纤维化的程度呈正相关<sup>[15]</sup>。尽管有强有力的证据表明M2细胞在移植物的慢性排斥反应中被诱导,但移植物血管病变也可由类花生酸、活性氧和一氧化氮的产生而诱发,提示M1巨噬细胞可能参与其中。在小鼠心脏移植模型中,IFN- $\gamma$ 对于诱导移植血管病变至关重要。IFN- $\gamma$ 可诱导巨噬细胞iNOS的表达,并上调MHC II、细胞间黏附分子-1和血管细胞黏附分子-1的表达,进一步证实了M1巨噬细胞在排斥反应中的作用。

#### 4、巨噬细胞是移植器官存活的促进因素

如上述,巨噬细胞不可否认地促进了移植后排斥反应,但最近的研究表明,它们也有助于移植物的存活。有研究表明,巨噬细胞在体外被M-CSF和IFN- $\gamma$ 激活时可以获得免疫抑制特性,这种细胞被称为调节性巨噬细胞(Mregs)<sup>[16]</sup>。Mregs被认为是一个单独的亚群,因为它们表达的标记与M1和M2细胞不同。它们可能通过iNOS依赖的途径抑制多克隆T细胞的增殖和存活。在小鼠的心脏移植模型中,经过Mregs处理的小鼠存活时间明显延长<sup>[17]</sup>。

在小鼠心脏移植模型中,Thornley等人发现了一个组织驻留巨噬细胞亚群,表达TIM4和CD169,与M2细胞具有某些相同特性,诱导Foxp3<sup>+</sup>Tregs的产生,从而促进移植物的存活<sup>[18]</sup>。这种组织驻留巨噬细胞表达CD39和CD73,这是将炎症介质ATP分解为抗炎腺苷所必需的胞外酶,从而提供了有利于Foxp3<sup>+</sup>Treg诱导的免疫抑制环境。这些细胞易受凋亡细胞的影响,可能是通过TIM4依赖性机制,因为TIM4缺陷明显延长了它们的生存期<sup>[19]</sup>。有研究表明,巨噬细胞可以成为免疫抑制细胞,在移植物中上调PD-L1的表达,从而抑制排斥反应<sup>[2]</sup>。在使用CTLA4-Ig处理的小鼠中诱导M2巨噬细胞,延长了心脏移植物的存活时间,但仍会出现慢性排斥反应,而通过mTOR的缺失对M2巨噬细胞进行抑制,则可明显延长移植物的存活时间<sup>[10]</sup>。

骨髓来源的抑制性细胞(MDSCs)是一种具有强大免疫抑制特性的细胞类型,它们在免疫系统的肿瘤逃逸中的作用已被证实<sup>[19,20]</sup>。但它们在促进移植物存活中的作用才刚刚开始显现。最近的研究表明,吞噬细胞的受体MerTK在识别和清除供体的凋亡细胞后驱动MDSCs的诱导,而MDSCs是胰岛异体移植存活所必需的<sup>[21]</sup>,CMV感染通过抑制对MDSCs的诱导而破坏受体的免疫耐受<sup>[22]</sup>。毫无疑问,还有其他巨噬细胞亚群可能参与调节移植物存活,随着研究的深入以及检测方法的不断进步,该领域肯定会出现更多的新发现。

#### 5、总结

同种异体器官移植后的各个阶段都可看到巨噬细胞参与的身影,并且巨噬细胞与移植的预后密切相关,但巨噬细胞是极其异质与可塑的,它以多种不同的方式参与到同种异体移植排斥反应中,并可能造成大相径庭的结果。人们对不同亚型巨噬细胞在同种异体器官移植中的作用仍在不断地研究中,但结果并不完全相同,尤其是M1、M2型巨噬细胞对移植结果的影响仍有争议。相信随着对巨噬细胞研究的不断深入,其可能成为改善同种异体器官移植预后的关键角色。

#### 参考文献:

[1]Murphy SP, Porrett PM, Turka LA. Innate immunity in transplant tolerance and rejection[J]. Immunol Rev, 2011, 241(1): 39-48.  
 [2]Kaul AM, Goparaju S, Dvorina N, et al. Acute and chronic rejection: compartmentalization and kinetics of counterbalancing signals in cardiac transplants[J]. Am J Transplant, 2015, 15(2): 333-345.  
 [3]Epelman S, Lavine KJ, Beaudin AE, et al. Embryonic and adult-derived resident cardiac macrophages are maintained through distinct mechanisms at steady state and during inflammation[J]. Immunity, 2014, 40(1): 91-104.  
 [4]Okabe Y, Medzhitov R. Tissue biology perspective on macrophages[J]. Nat Immunol, 2016, 17(1): 9-17.  
 [5]Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo

veritas[J]. J Clin Invest, 2012, 122(3): 787-795.

[6]Wang J, Li R, Peng Z, et al. HMGB1 participates in LPS-induced acute lung injury by activating the AIM2 inflammasome in macrophages and inducing polarization of M1 macrophages via TLR2, TLR4, and RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathways[J]. Int J Mol Med, 2020, 45(1): 61-80.

[7]Mills CD. M1 and M2 Macrophages: Oracles of Health and Disease[J]. Crit Rev Immunol, 2012, 32(6): 463-488.

[8]Wang Q, Ni H, Lan L, et al. Fra-1 protooncogene regulates IL-6 expression in macrophages and promotes the generation of M2d macrophages[J]. Cell Res, 2010, 20(6): 701-712.

[9]Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance[J]. Front Immunol, 2014, 5: 614.

[10]Zhao Y, Chen S, Lan P, et al. Macrophage subpopulations and their impact on chronic allograft rejection versus graft acceptance in a mouse heart transplant model[J]. Am J Transplant, 2018, 18(3): 604-616.

[11]Mannon RB. Macrophages: contributors to allograft dysfunction, repair, or innocent bystanders?[J]. Curr Opin Organ Transplant, 2012, 17(1): 20-25.

[12]Nayak DK, Zhou F, Xu M, et al. Long-Term Persistence of Donor Alveolar Macrophages in Human Lung Transplant Recipients That Influences Donor-Specific Immune Responses[J]. Am J Transplant, 2016, 16(8): 2300-2311.

[13]Famulski KS, Kayser D, Einecke G, et al. Alternative macrophage activation-associated transcripts in T-cell-mediated rejection of mouse kidney allografts[J]. Am J Transplant, 2010, 10(3): 490-497.

[14]Wu C, Zhao Y, Xiao X, et al. Graft-Infiltrating Macrophages Adopt an M2 Phenotype and Are Inhibited by Purinergic Receptor P2X7 Antagonist in Chronic Rejection[J]. Am J Transplant, 2016, 16(9): 2563-2573.

[15]Ikezumi Y, Suzuki T, Yamada T, et al. Alternatively activated macrophages in the pathogenesis of chronic kidney allograft injury[J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(6): 1007-1017.

[16]Hutchinson JA, Riquelme P, Sawitzki B, et al. Cutting Edge: Immunological consequences and trafficking of human regulatory macrophages administered to renal transplant recipients[J]. J Immunol, 2011, 187(5): 2072-2078.

[17]Riquelme P, Tomiuk S, Kammler A, et al. IFN- $\gamma$ -induced iNOS expression in mouse regulatory macrophages prolongs allograft survival in fully immunocompetent recipients[J]. Mol Ther, 2013, 21(2): 409-422.

[18]Thornley TB, Fang Z, Balasubramanian S, et al. Fragile TIM-4-expressing tissue resident macrophages are migratory and immunoregulatory[J]. J Clin Invest, 2014, 124(8): 3443-3454.

[19]DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(6): 369-382.

[20]Baert T, Vankerckhoven A, Riva M, et al. Myeloid Derived Suppressor Cells: Key Drivers of Immunosuppression in Ovarian Cancer[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1273.

[21]Zhang L, DeBerge M, Wang J, et al. Receptor tyrosine kinase MerTK suppresses an allogeneic type I IFN response to promote transplant tolerance[J]. Am J Transplant, 2019, 19(3): 674-685.

[22]Dangi A, Zhang L, Zhang X, et al. Murine CMV induces type 1 IFN that impairs differentiation of MDSCs critical for transplantation tolerance[J]. Blood Adv, 2018, 2(6): 669-680.

作者简介: 张译中,男,汉族,1996年11月,山西省临汾市,研究生在读,专业:外科学。

通讯作者简介: 高良辉,男,汉族,1968年6月,江西省赣州市,博士,专业:外科学。