

M1/M2型肺泡巨噬细胞亚群在新型冠状病毒肺炎中的作用及中医药调控机制研究进展

李俊杰¹, 李亚玲^{1,2}, 刘永琦^{1,2*}, 张志明³, 董娟娟¹, 李高勤¹, 刘东玲¹,
靳晓杰¹, 张利英^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究省级重点实验室, 兰州 730000;
2. 甘肃中医药大学 基础医学院, 兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学 附属医院, 兰州 730000)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)死亡患者的病理解剖结果显示肺部过度的炎症反应是诱发急性肺损伤或急性呼吸窘迫综合征等并发症的重要原因之一,调节过度的免疫应答治疗该病有重要的意义。肺泡巨噬细胞具有高度的异质性和可塑性,在机体感染早期和后期,M1/M2型肺泡巨噬细胞亚群平衡及功能的动态变化对肺部炎症反应具有显著的影响。本文综述巨噬细胞的分型及功能,探讨巨噬细胞在新冠肺炎不同阶段病理过程的作用机制以及中药治疗的药效机制,为中医药治疗新型冠状病毒肺炎以及基于调控巨噬细胞极化的药物研发上提供思路。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 肺泡巨噬细胞; 免疫反应; 急性肺损伤; 中医疗法

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)19-0099-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201907

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200721.1454.011.html>

[网络出版日期] 2020-7-21 15:03

Effect of M1/M2 Alveolar Macrophage Subsets in COVID-19 and Regulatory Mechanism of Traditional Chinese Medicine

LI Jun-jie¹, LI Ya-ling^{1,2}, LIU Yong-qi^{1,2*}, ZHANG Zhi-ming³, DONG Juan-juan¹, LI Gao-qin¹,
LIU Dong-ling¹, JIN Xiao-jie¹, ZHANG Li-ying^{1,2}

(1. Provincial- Level Key Laboratory of Molecular Medicine of Major Diseases and Prevention and Treatment with Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
2. Basic Medical School, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
3. Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] The pathological anatomical results of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients showed that excessive inflammatory reaction in the lungs is one of the important causes for such complications as acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Therefore, regulation of immune response may be an effective measure for COVID-19. Alveolar macrophages have a high heterogeneity and plasticity. The dynamic changes of subsets balance and function of M1/M2 alveolar macrophages have a significant effect on pulmonary inflammatory response during the early and late stages of infection. This paper reviews the classification and function of macrophages and explores the mechanism of alveolar macrophage in the pathological process of COVID-19 at different stages and the pharmacodynamic mechanism of traditional Chinese medicine. Besides, it

[收稿日期] 20200526(013)

[基金项目] 2020年度甘肃省重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室新型冠状病毒防治研究开放基金项目(FZYX20-2);甘肃中医药大学新型冠状病毒肺炎应急防治研究专项(2020)

[第一作者] 李俊杰,在读硕士,从事中医药防治肿瘤的研究,E-mail:15521269445@163.com

[通信作者] *刘永琦,博士,教授,博士生导师,从事中医药防治肿瘤的研究,E-mail:liuyongqi73@163.com

provides ideas for the treatment of COVID-19 with traditional Chinese medicine and other drugs' research and development based on the regulation of macrophage polarization.

[Key words] coronavirus disease-2019; alveolar macrophages; immune response; acute lung injury; traditional Chinese medicine

2002到2012年,严重呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)跨越物种屏障感染人类,分别造成数千人感染和数百人死亡。从2019年12月出现新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染病例以来,感染的人数及受影响的国家数量在不断增加,2020年3月11日,世界卫生组织宣布新冠肺炎疫情具有全球大流行的特征,警示着冠状病毒对人类仍存在重大危害。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者临床报道显示,SARS-CoV-2诱发患者血清中出现大量的促进Th1细胞反应的促炎因子[白细胞介素-1 β (IL-1 β),IL-6,IL-12,干扰素- γ (IFN- γ),单核细胞趋化蛋白1(MCP1)等]和趋化因子以及Th2细胞因子(IL-4,IL-10等),参与急性肺损伤的病理过程,死亡患者的病理解剖分析发现T细胞数量减少但被过度活化。由此可见,过度的炎性反应并形成细胞因子风暴,是造成急性肺损伤(ALI)或急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等并发症的重要原因。

肺泡巨噬细胞(AMs)是先天免疫组成部分,具有吞噬、释放炎性因子和趋化因子、激活Th1/Th2反应等功能,在保护肺部内环境稳定、清除病原体、恢复机体肺部功能发挥重要作用。由于其具有高度的异质性和可塑性,在稳定或感染时,可极化为不同功能的亚型。在新冠肺炎和其并发症ALI/ARDS,肺纤维化等情况下,经典激活的巨噬细胞(M1)型在感染早期释放促炎因子、募集其他炎性细胞、激活T淋巴细胞发挥抗感染的作用,也存在释放过量的炎性因子引起炎性浸润、肺水肿对机体产生损伤,促进ALI/ARDS的发生发展;交替激活的巨噬细胞(M2)型在感染后期释放抑炎因子和生长因子等抑制过度炎症产生以及促进组织的修复,也可能诱导病毒的免疫逃逸和胶原沉积发生肺纤维化。目前针对COVID-19尚无特效疗法,国内以中西医结合治疗为主,国家诊疗方案中的清肺解毒汤及各地的中医治疗方在此次疫情中发挥了重要作用并取得了良好的疗效,但其机制尚不清楚。本综述基于分析AMs在新冠肺炎发生发展不同阶段的可能作用,依据《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)(中医治疗)》中提出的中医治疗方案,从中医药

调控AMs的角度阐述其药效机制,为中医药治疗新型冠状病毒肺炎的药效机制提供借鉴。

1 AMs的分型及功能

巨噬细胞是人体先天性免疫中重要组成部分,保护有机体免受感染。由于其具有高度的异质性和可塑性,巨噬细胞通过极化过程构成一个功能不同的群体,在免疫的不同阶段发挥作用^[1]。巨噬细胞可依据所在组织的不同发挥不同的功能,其中位于肺泡腔面的AMs具有清除微生物、过敏原等功能,维持肺部内环境稳定的作用。与其他组织不同的是AMs生存在一个波动的环境中,这种环境对AMs的表型、功能和周转等诸多方面都有相当大的影响^[1]。在健康机体中,AMs是驻留在健康空气中的主群体之一,还有少量的淋巴细胞,为了执行不同功能,巨噬细胞可分化为不同的表型,主要分为M1和M2^[2]。粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF),Th1细胞产生的细胞因子IFN- γ ,微生物代谢物脂多糖(LPS),Toll样受体(TLR)信号激活诱导巨噬细胞向M1型极化,释放IL-1 β ,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),IL-6等促炎因子发挥其促炎、杀菌的作用,同时M1型也能诱导Th1细胞的激活,募集炎性细胞,增强其促炎的效果。巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF),IL-4,IL-13,IL-10则诱导向M2型极化,释放精氨酸酶-1(Arg-1),前列腺素E₂(PGE₂),IL-10等抑炎因子,激活Th2细胞,从而发挥抗炎、伤口修复、组织重塑的作用以及调节吸收中性粒细胞、单核细胞、T淋巴细胞抑制过度的炎症反应^[3]。

稳态时,肺内表现为抑炎环境,①肺上皮细胞表达CD200和转录生长因子- β (TGF- β)及分泌在肺泡中的IL-10对AMs起到负性调节的作用,使保持抑炎状态的M2型分泌TGF- β ,维甲酸,PGE₂等抑制T淋巴细胞的激活;②肺表面活性物质相关蛋白A(SPA)和肺表面活性物质相关蛋白D(SPD)在气道中含量丰富,可阻断TLR2,TLR4与其配体的相互作用,阻止核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路的激活和炎症反应的启动。在感染或组织损伤时,肺泡上皮细胞破坏并释放炎性因子,M2型AMs的耗竭、抑炎受体的暴露和肺部微环境的改变(病原体微生物、氧化应激等)增强TLR的表达,使外周血单核细

胞(M1型巨噬细胞前体)极化为促炎性AMs,激活NF- κ B等炎性信号通路,释放大量的炎症因子(IL-1 β , IL-6, TNF- α 等)和趋化因子(CCL2, CCL3, CCL5),通过线粒体途径产生氧自由基如活性氧(ROS),一氧化氮(NO)等清除胞内感染,促进中性粒细胞、嗜酸性粒细胞等募集到感染部位,激活T淋巴细胞等增强促炎效果^[4-5],进而起到抗菌抗病毒的作用^[6]。在呼吸道合胞病毒感染期间,AMs负责早期细胞因子和干扰素的产生,这些细胞因子和干扰素协调了最初的抗病毒反应^[7]。在感染后期,M2型巨噬细胞能够抑制促炎因子的释放,释放促组织修复和抗炎细胞因子/介质(如IL-10, TGF- β 和PGE2等),同时通过促进调节性T淋巴细胞(Treg)反应正反馈促进M2型极化。在呼吸道合胞病毒模型中,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)诱导M2型的发育,减轻肺组织病理改变^[8]。此外,M2型增强了吞噬能力,其最重要的功能是有有效清除凋亡细胞以及细胞碎片,阻止死亡细胞释放促炎和毒性物质进入环境,在很大程度上进一步抑制了炎症反应^[9-10]。体内和体外研究表明,凋亡细胞清除可诱导TGF- β , PGE2和血小板活化因子(PAF)分泌,并抑制促炎细胞因子和趋化因子的活化^[11-12]。综上,总结巨噬细胞的分类、功能和调控过程见图1。

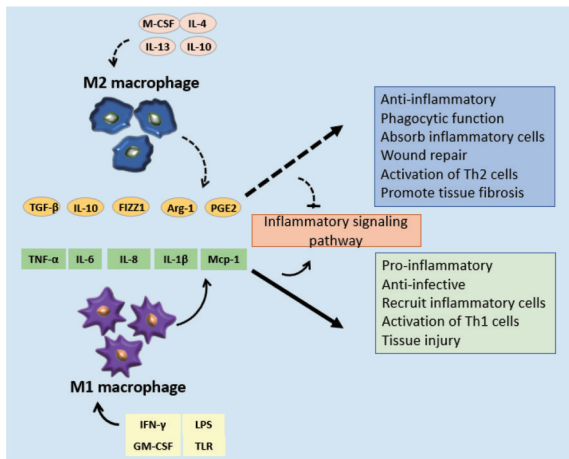


图1 巨噬细胞的分类、功能及调控

Fig. 1 Classification, function and regulation of AMs

2 AMs在新冠病毒感染中的免疫作用

王福生院士团队对SARS-CoV-2感染死亡患者的首例病理解剖分析表明,与SARS-CoV类似,肺组织显示双侧弥漫性肺泡损伤(DAD)伴纤维黏液性渗出,表现出早期急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的病理学特征,外周血CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞数量减少并被过度的激活;不同的是,COVID-19双肺伴

有明显的以淋巴细胞为主的单核细胞炎性浸润,而SARS-CoV主要以嗜中性粒细胞和巨噬细胞为主,并认为这些细胞浸润与外周血CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞数量减少相关,其分泌的促炎性因子和趋化因子可能增加淋巴细胞的凋亡^[13-14],在SARS-CoV动物模型上显示出类似的病理学改变^[15]。借鉴于SARS-CoV的研究,SARS-CoV-2引起的淋巴细胞减少是否也与巨噬细胞的浸润相关,值得关注。HUANG等^[16]团队通过对感染SARS-CoV-2病人的临床观察分析,SARS-CoV-2感染的患者血清中除了IL-1 β , IL-6, IL-12, IFN- γ , MCP1等促进Th1细胞反应的促炎因子的增加,还增加了Th2细胞因子(IL-4, IL-10等),并认为Th1和Th2反应可能与其发病机制相关,其中,巨噬细胞能够通过极化活化为不同功能亚型来激活Th1和Th2反应。SARS-CoV感染的巨噬细胞显示出干扰素和促炎性细胞因子水平的延迟而表达量升高,进一步诱发对SARS-CoV感染的先天免疫反应失调^[17]。虽然在SARS-CoV和MERS-CoV的研究中没有直接证据认为巨噬细胞参与了肺部病理学过程,但来自重症患者的相关证据已表明巨噬细胞在新冠肺炎的发病中发挥重要作用。

在SARS和COVID-19感染的肺炎患者临床研究显示,过度的免疫反应是造成严重并发症的原因之一,大量的细胞因子可以直接介导T细胞减少,并与中性粒细胞、单核-巨噬细胞等形成特定的正反馈调节^[18],促进AMs向M1型极化并释放过度的炎症因子及氧化因子,形成细胞因子风暴,除了作用于感染的细胞外,还会对未受感染的细胞造成损伤,造成肺组织的过度损伤^[19]。另外,感染了病毒的肺上皮细胞不能抑制AMs分泌促炎细胞因子(如TNF- α 等)^[20]。因此,控制这种炎症反应以防止对宿主的组织损伤,并通过诱导M2型极化产生抗炎细胞因子介质、细胞因子和趋化因子来调节M1型巨噬细胞,以减轻炎症反应,促进和加速伤口愈合过程和组织修复,从而避免严重的免疫损伤^[21]。

在病毒感染过程中,除了通过细胞因子或者趋化因子等间接激活AMs诱发过度的炎症反应外,病毒亦可直接作用于AMs上促进COVID-19的病理过程。McLellan研究组通过分析冠状病毒表面S蛋白结构发现SARS-CoV-2的棘突蛋白结合人体宿主细胞受体ACE2的亲合力要远高于SARS-CoV的S蛋白,解释了SARS-CoV-2传染性强的主要原因^[22]。上海同济大学医学院左为研究团队利用单细胞

RNA 测序分析表明,80% 血管紧张素转换酶 2 (ACE2)受体集中在 II 型肺泡上皮细胞,SARS-CoV-2 在肺内最佳靶细胞可能是 II 型肺泡上皮细胞,AMs 中可见有零星的 ACE2 表达^[23]。在 COVID-19 的肺组织免疫组化发现部分肺泡上皮和巨噬细胞为 SARS-CoV-2 抗原阳性也证明其直接杀伤作用^[24]。除此以外,巨噬细胞与 ACE2 表达的细胞在肺、肝、胃等部位经常相互干扰,提示巨噬细胞在人 SARS-CoV-2 感染过程中起着前哨作用^[25]。SARS-CoV 通过感染呼吸道上皮细胞进入人体后,进一步直接破坏巨噬细胞和 T 淋巴细胞,引起强烈的细胞因子释放,形成细胞因子风暴,导致 ALI/ARDS 的发生^[26]。推测 SARS-CoV-2 对 AMs 的直接杀伤作用引起 AMs 的凋亡,导致固有免疫的下降,在感染早期可能无法有效抑制病毒的复制,产生过度的炎症反应,进一步危及机体的稳定。另研究表明,冠状病毒能通过利用巨噬细胞实现免疫逃避,从而确保它们的生存和复制,其通过抑制由模式识别受体/传感器介导的炎性细胞因子产生和巨噬细胞向 M1 型的极化,减少促炎反应并激活 M2 型巨噬细胞^[27],从而帮助病毒逃避免疫监视而侵入机体,也可通过巨噬细胞的内吞、吞噬或膜融合等方式进入细胞,通过循环系统感染机体各个组织^[28]。由此可见,冠状病毒对 AMs 及肺上皮细胞的直接杀伤作用,以及通过 AMs 迁移到机体各个组织,打破肺部的抑炎微环境,为病毒感染的进一步发展提供条件。

3 AMs 在新冠肺炎不同阶段的作用

COVID-19 患者临床症状多表现为发热、咳嗽、肌痛、疲劳等,所有的患者均存在肺炎的发生,63% 的患者出现淋巴细胞减少,50% 出现呼吸困难,并有 29% 患者出现 ALI/ARDS 等并发症,从而导致较高的死亡率^[16]。ALI/ARDS 的本质是过度 and 失控的炎症反应直接或间接引起肺损伤,其病理学特点包括肺泡毛细血管膜功能障碍引起的血管通透性增加,富含蛋白质的液体淤积,肺出血和纤维蛋白沉积^[29]。炎症反应中过度的免疫应答表现为促炎因子和趋化因子的产生激活并募集大量的中性粒细胞,形成细胞因子风暴,导致组织的损伤。

研究表明,促炎因子和中性粒细胞的过度聚集与激活参与了炎症性疾病组织损伤的病理生理过程^[30]。在 ALI/ARDS 早期,AMs 主要以 M1 型为主,存在极少的 M2 型,以响应感染诱导的 TLR 或其他识别受体的激活,释放大量的促炎因子(IL-1 β ,

IL-6,IL-8,MCP-1 等),这些促炎因子一方面刺激产生更多的 M1 型巨噬细胞,另一方面激活中性粒细胞和淋巴细胞释放更多的促炎因子,募集到肺组织,释放大量氧化自由基(ROS,NO 等)和细胞毒性物质如基质金属蛋白酶(MMPs)等,推进 ALI/ARDS 的发展进程。在 SARS-CoV 感染猕猴模型中发现,分泌型免疫球蛋白 G(sIgG)通过扭曲炎症溶解反应促进 M1 型巨噬细胞的募集而加剧肺部炎性浸润^[31]。在 A 型流感病毒感染的小鼠模型中发现,AMs 与肺泡上皮细胞的旁分泌串扰能抑制上皮 Na-K-ATP 酶功能和肺泡清除率,引起肺水肿的发生^[32]。流感病毒感染小鼠后 5 d 巨噬细胞的耗竭,会引起中性粒细胞过度募集、广泛的肺泡损伤和病毒载量增加^[33]。然而,有研究发现 AMs 的耗竭具有保护的作用,在氯酸盐处理机械性肺损伤大鼠模型后 2 h,耗尽的 AMs 可通过减轻中性粒细胞和减少促炎细胞因子的浸润而显著减轻小鼠的肺损伤^[34],这可能与巨噬细胞在肺损伤的不同阶段发挥的作用不同有关。

肺纤维化是 ALI/ARDS 的晚期并发症,如前所述,M2 型 AMs 在多种肺炎性疾病的消退中发挥作用^[35],但在炎症反应后期局部的组织损伤不能被及时有效清除,反复慢性炎性刺激导致 M2 型的偏倚或过度的活化,M2 型 AMs 可通过以下机制参与肺纤维化的病理过程,①促进纤维化免疫效应物(TGF- β ,CCL18)的增加;②分泌炎症区域 1(FIZZ1)和几丁质酶;③分泌的精氨酸酶-I(Arg-I)替代了 M1 型释放的诱导型一氧化氮合酶(iNOS)促进 L-精氨酸代谢,以产生多胺和脯氨酸,脯氨酸是胶原合成的重要前体^[36]。研究表明,在非典型肺炎冠状病毒类木瓜蛋白酶(SARS-CoV PLpro)感染小鼠模型中,SARS-CoV PLpro 通过 ROS/p38 MAPK/STAT 途径诱导 TGF- β_1 上调,介导促纤维化反应^[37]。胡卓伟研究团队研究发现在博来霉素诱发的小鼠肺纤维化模型中,糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)通过抑制巨噬细胞泛素编辑酶 A20 的活性,导致 AMs 核转录因子 CCAAT 增强子结合蛋白 β (C/EBP β)大量堆积,促进肺纤维化进展,通过干扰 GSK-3 β -A20 的作用,加速 AMs 中 C/EBP β 的降解,使肺纤维化显著改善^[38]。在博来霉素诱发肺纤维化大鼠模型中,蓝藻提取物微囊藻毒素-LR 通过磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)途径抑制 M2 型巨噬细胞极化,减少 TGF- β ,FIZZ1,Arg-1 的释放,起到抗纤维化作用^[39]。

综上,巨噬细胞极化的变化代表了巨噬细胞在抑制-促进病毒感染和传播之间摇摆的机制^[40]。巨噬细胞不仅启动和加重组织损伤后的炎症反应,而且还参与炎症和损伤的解决和修复。M1/M2型极化的动态平衡有益于炎症发生、消退和组织修复,而在异常的极化状态下,则可能与机体其他免疫细胞协同诱发炎症级联反应,加快ALI/ARDS的进展。而在损伤修复过程中M2型AMs可能导致肺纤维化的发生发展。因此,调节M1/M2型的平衡在肺部的损伤和修复过程发挥着重要作用。

4 基于调控AMs探讨中医药防治新冠肺炎的作用机制

中医药在历代的急性传染病中都发挥着重要作用。中医药防治疾病具有系统生物学特点,中医药是结合人体系统疾病反应状态为基础,在系统观指导下辨证论治针对具体病证的精准医疗^[41]。此次COVID-19防治中,国家和各个省市卫生健康委员会及中医药管理局均在辨证论治、分期施治的指导思想下,按照不同的临床分型及证型制定了行之有效的中医药治疗方案,并取得了良好疗效^[42]。从临床的疗效上看,中医药在抗击疫情传播,改善症状,防止病情恶化,促进康复过程等有显著的帮助^[43]。国家方的“清肺排毒汤”,由麻杏石甘汤、小柴胡汤、五苓散、射干麻黄汤等4个经典方加减而成,在临床上治疗有效率高达90%^[44]。徐天馥等^[45]研究显示清肺排毒汤加减方联合抗病毒药物能显著缩短COVID-19患者住院时间、临床症状好转时间及肺部CT好转时间。

利用网络药理学及分子对接技术显示其可通过细胞因子作用相关通路如TLR, TNF等促进免疫平衡,消除炎症^[46-47],这些炎症通路和巨噬细胞功能、极化状态的调节密切相关。另有研究表明麻杏石甘汤、小柴胡汤可通过调节炎症信号通路如TLR4/NF- κ B信号通路调控巨噬细胞的功能,增强巨噬细胞的吞噬功能,减少炎症因子IL-1 β , TNF- α 等的释放,从而起到抗菌、抗病毒,改善病菌诱发组织的炎症浸润。除此以外,在医学观察期的金花清感颗粒、连花清瘟胶囊、疏风解毒胶囊以及总结全国各省的诊疗方案在临床治疗期使用频次前10的中药^[48],包括麻黄、杏仁、石膏、大黄、瓜蒌、人参、黄芩等中药或其有效成分均能通过调控巨噬细胞起到抗病毒、消炎等作用^[49-53]。另外,除了诊疗方案外的中药研究中,如白花蛇舌草的提取物2-羟甲基蒽醌能通过抑制TLR4/NF- κ B途径抑制巨噬细胞分泌

促炎因子,减轻LPS诱导的肺水肿^[54],具体见表1。

《黄帝内经·素问·四气调神大论》曰:“圣人未病先治,不治已乱治未乱,何谓也?”中药的干预可有效提高患者的先天性免疫,巨噬细胞作为先天免疫的重要组成部分,调控其功能显得尤为重要。在病毒感染的早期抑制病毒的复制、减少炎症反应的发生,阻止疾病的进一步恶化,在感染的后期,调控巨噬细胞极化的平衡,减轻炎症浸润、肺水肿和纤维化的形成,阻断ALI/ARDS和肺纤维化的进程,中医药基于调控巨噬细胞治疗COVID-19的可能机制见图2。中医药治疗疾病具有多点显效、协同增效的优势,可以通过多靶点调控巨噬细胞,更有效的发挥巨噬细胞极化的生理功能。已有多种体内外实验证实中药可通过调节巨噬细胞及相关的多条通路发挥作用,仍需进一步的实验研究证实其发挥作用的物质基础及具体分子机制,以期在临床治疗新冠肺炎及其他感染性肺炎的药物研发中提供思路。

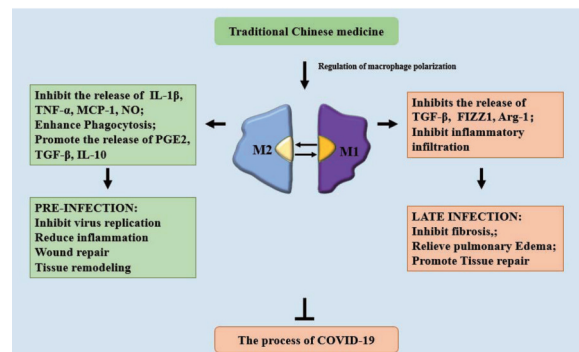


图2 中医药通过调控巨噬细胞治疗COVID-19的机制
Fig. 2 Mechanism of traditional Chinese medicine in preventing and treating of COVID-19 by regulating macrophages

5 小结与展望

因而可以看出,巨噬细胞可通过M1/M2型转化调节肺内环境在COVID-19的发生发展中发挥重要作用。在COVID-19和其并发症ALI/ARDS中,M1型在感染早期释放促炎因子、募集其他炎性细胞、激活T淋巴细胞发挥抗病毒的作用,也存在释放过量的炎症因子引起炎症浸润、肺水肿对机体产生损伤,促进ALI/ARDS的发生发展^[18,30-31];同时感染早期M2型的存在可通过产生抗炎细胞因子介质、细胞因子和趋化因子来调节M1型巨噬细胞,以减轻炎症反应,促进和加速伤口愈合和组织的修复过程,从而避免严重的免疫损伤^[21];而在感染后期M2型的极化一方面可通过释放抑炎因子和生长因子

表 1 中药调控巨噬细胞的作用机制

Table 1 Regulation mechanism of Chinese medicine on macrophages

方剂/中药	活性提取物	作用机制	致病菌	参考文献
金花清感颗粒		抑制 IFN- γ 的表达, 减少炎症	流感病毒	[55]
连花清瘟胶囊		抑制 MCP-1 和巨噬细胞的募集		[56]
疏风解毒胶囊		抑制巨噬细胞 IL-1 β , TNF- α		[57]
麻杏石甘汤		抑制巨噬细胞自噬	流感, LPS	[58-59]
	槲皮素	抑制 TLR7/NF- κ B 信号通路, 降低 TNF- α , NO	甲型流感	[60-61]
小柴胡汤	小檗碱	抑制巨噬细胞 TLR7/MyD88/NF- κ B 信号通路, 减少 TNF- α , MCP-1	流感病毒	[62]
		抑制巨噬细胞释放 TNF- α , NO,	细菌内毒素	[63]
麻黄		早期抑制 NF- κ B 信号通路降低 M1 型极化; 后期抑制 TGF- β 1/Smad 途径抑制向 M2 型极化		[64]
	麻黄碱	抑制 PGE2 生物合成		[65]
杏仁	杏仁蛋白	抑制炎症相关基因		[66]
	杏仁苷	抑制 NF- κ B-NLRP3 的激活, 减少炎症浸润	LPS 诱发 ALI	[67]
大黄	芦荟大黄素	抑制 NF- κ B, MAPK 和 PI3K 途径	LPS 诱发炎症	[68]
人参	人参皂苷 Rg ₁	抑制 NF- κ B 和 Caspase-3 途径	LPS	[69-70]
黄芩		增强巨噬细胞吞噬功能, 抑制 iNOS, COX-2, TNF- α	流感病毒, LPS 诱发 ALI	[71-72]

等抑制过度的炎症反应以及促进组织的修复, 同时也有可能引起胶原沉积也可能引起胶原沉积发生肺纤维化^[36-37]。虽然已有大量临床病例已证明中医药在新型冠状病毒肺炎的疫战中有良好的疗效, 网络药理学及体内外实验也提供了中医药复方基于调控巨噬细胞改善肺部炎症及相关并发症的生物学证据, 但未见基于通过观察中医药治疗对感染早期和后期 M1/M2 型 AMs 亚群平衡及功能的动态变化调控作用而阐述其防治作用机制的系统报道。而基于分析不同治则治法对 M1/M2 型 AMs 亚群平衡及功能动态变化的调控作用, 也将是阐述其防治 COVID-19 不同期与证候作用机制的重要路径与思路之一。

[参考文献]

[1] VIJAYAN A, RUMBO M, CARNOY C, et al. Compartmentalized antimicrobial defenses in response to flagellin [J]. Trends Microbiol, 2018, 26 (5) : 423-435.
[2] ATRI C, GUERFALI F Z. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases [J]. Int J Mol Sci, 2018, doi: 10. 3390/ijms19061801.
[3] VERRECK F A, DE BOER T, LANGENBERG D M,

et al. Human IL-23-producing type 1 macrophages promote but IL-10-producing type 2 macrophages subvert immunity to (myco) bacteria [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(13) : 4560-4565.

[4] HIGGINS D M, SANCHEZ-CAMPILLO J, ROSAS-TARACO A G, et al. Relative levels of M-CSF and GM-CSF influence the specific generation of macrophage populations during infection with Mycobacterium tuberculosis [J]. J Immunol, 2008, 180 (7) : 4892-4900.
[5] BHATIA M, ZEMANS R L, JEYASEELAN S. Role of chemokines in the pathogenesis of acute lung injury [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46 (5) : 566-572.
[6] HUSSELL T, BELL T J. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(2) : 81-93.
[7] GORITZKA M, MAKRIS S, KAUSAR F, et al. Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes [J]. J Exp Med, 2015, 212(5) : 699-714.
[8] SHIREY K A, LAI W, PLETNEVA L M, et al. Agents that increase AAM differentiation blunt RSV-mediated

- lung pathology [J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96 (6) : 951-955.
- [9] SAVILL J. Recognition and phagocytosis of cells undergoing apoptosis[J]. *Br Med Bull*, 1997, 53(3) : 491-508.
- [10] ORTEGA-GOMEZ A, PERRETTI M, SOEHNLEIN O. Resolution of inflammation: an integrated view[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(5) : 661-74.
- [11] HOFFMANN P R, KENCH J A, VONDRACEK A, et al. Interaction between phosphatidylserine and the phosphatidylserine receptor inhibits immune responses *in vivo*[J]. *J Immuno*, 2005, 174(3) : 1393-1404.
- [12] HUYNH M L, FADOK V A, HENSON P M. Phosphatidylserine-dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-beta1 secretion and the resolution of inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2002, 109 (1) : 41-50.
- [13] TIAN S, HU W, NIU L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5) : 700-704.
- [14] NICHOLLS J M, POON L L, LEE K C, et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome [J]. *Lancet (London, England)*, 2003, 361 (9371) : 1773-1778.
- [15] ROBERTS A, DEMING D, PADDOCK C D, et al. A mouse-adapted SARS-coronavirus causes disease and mortality in BALB/c mice[J]. *PLoS Pathogens*, 2007, 3(1) : e5.
- [16] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10223) : 497-506.
- [17] LAW H K, CHEUNG C Y, NG H Y, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells [J]. *Blood*, 2005, 106(7) : 2366-2374.
- [18] 伍冬冬, 潘频华, 覃庆武. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病机制研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015, 38(7) : 524-527.
- [19] CHEN Y, ZHANG J J, LIU Y, et al. Comprehensive comparison and analysis of the prevention and treatment of coronavirus disease 2019 and severe acute respiratory syndrome with traditional chinese medicine [J]. *World J Tradit Chin Med*, 2020, 6(2) : 124-131.
- [20] OUMOUNA M, WEITNAUER M, MIJOSEK V, et al. Cell-contact dependent inhibition of monocytes by airway epithelial cells and reversion by infection with respiratory syncytial virus [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(11) : 1240-1245.
- [21] ITALIANI P, MAZZA E M, LUCCHESI D, et al. Transcriptomic profiling of the development of the inflammatory response in human monocytes *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2) : e87680.
- [22] WRAPP D, WANG N. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020, 367(6483) : 1260-1263.
- [23] XU H, ZHONG L, DENG J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa [J]. *Int J Oral Sci*, 2020, 12(1) : 8.
- [24] YAO X H, LI T Y, HE Z C, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies [J]. *Chin J Pathol*, 2020, 49 : E009.
- [25] QI F, QIAN S, ZHANG S, et al. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.16.951913.
- [26] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5) : 529-539.
- [27] REN Y, KHAN F A, PANDUPUSPITASARI N S, et al. Immune evasion strategies of pathogens in macrophages: the potential for limiting pathogen transmission [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2017, 21 : 21-40.
- [28] NIKITINA E, LARIONOVA I, CHOINZONOV E, et al. Monocytes and macrophages as viral targets and reservoirs [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, doi: 10.3390/ijms19092821.
- [29] TASAKA S. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: progress in diagnosis and treatment. topics: I. Pathogenesis and pathophysiology; 3. Pathogenesis and pathophysiology of ALI/ARDS [J]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*, 2011, 100(6) : 1529-1535.
- [30] DA SILVA-SANTOS J E, SANTOS-SILVA M C, CUNHA FDE Q, et al. The role of ATP-sensitive potassium channels in neutrophil migration and plasma exudation [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 300(3) : 946-951.
- [31] LIU L, WEI Q, LIN Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4) : e123158.
- [32] PETERANDERL C, MORALES-NEBREDA L,

- SELVAKUMAR B, et al. Macrophage-epithelial paracrine crosstalk inhibits lung edema clearance during influenza infection[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(4):1566-1580.
- [33] NARASARAJU T, YANG E, SAMY R P, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(1): 199-210.
- [34] EYAL F G, HAMM C R, PARKER J C. Reduction in alveolar macrophages attenuates acute ventilator induced lung injury in rats [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(7): 1212-1218.
- [35] ALBER A, HOWIE S E, WALLACE W A, et al. The role of macrophages in healing the wounded lung [J]. *Int J Exp Pathol*, 2012, 93(4):243-251.
- [36] HE C, LARSON-CASEY J L, GU L, et al. Cu, Zn-superoxide dismutase-mediated redox regulation of Jumonji Domain containing 3 modulates macrophage polarization and pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(1):58-71.
- [37] WANG C Y, LU C Y, LI S W, et al. SARS coronavirus papain-like protease up-regulates the collagen expression through non-Samd TGF-beta1 signaling [J]. *Virus Res*, 2017, 235:58-66.
- [38] LIU S S, LV X X, LIU C, et al. Targeting degradation of the transcription factor C/EBPbeta reduces lung fibrosis by restoring activity of the ubiquitin-editing enzyme A20 in macrophages [J]. *Immunity*, 2019, 51(3):522-534.
- [39] JWANG J, XU L Z, XIANG Z, et al. Microcystin-LR ameliorates pulmonary fibrosis via modulating CD206 M2-like macrophage polarization [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2):136.
- [40] CASSOL E, CASSETTA L, RIZZI C, et al. M1 and M2a polarization of human monocyte-derived macrophages inhibits HIV-1 replication by distinct mechanisms [J]. *J Immunol*, 2009, 182(10): 6237-6246.
- [41] 刘永琦. 系统生物学对中西医结合研究的影响 [J]. *中医杂志*, 2007, 10:869-871, 75.
- [42] 魏本君, 王庆胜, 雍文兴, 等. 甘肃新型冠状病毒肺炎特征及中医治疗 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, doi:11.3519. R. 20200225. 1740. 002.
- [43] 刘清泉, 夏文广, 安长青, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎作用的思考 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(6): 463-464.
- [44] 路志正, 路喜善. “清肺排毒汤”彰显中医药抗疫疗效与自信 [J]. *中医杂志*, 2020, doi: 11.2166. R. 20200302. 0930. 002.
- [45] 徐天馥, 贺成功, 杨坤. 基于网络药理学清肺排毒汤治疗新冠肺炎的物质基础及作用机制研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2020, 32:901-908.
- [46] 彭修娟, 杨新杰, 许刚, 等. 基于整合药理学探讨清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的疗效及作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, doi: 11.3495. R. 20200514. 1136. 002.
- [47] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索“清肺排毒汤”抗新型冠状病毒肺炎作用机制 [J]. *药学学报*, 2020, doi:10.16438/j.0513-4870.2020-0136.
- [48] 任伟钰, 苏敬, 刘永琦, 等. 全国各省区中医药治疗新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 的诊疗方案分析 [J]. *中草药*, 2020, doi: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.05.007.
- [49] 钟晓琴, 李冷, 卢传坚, 等. 苦杏仁苷对脂多糖诱导的 RAW264.7 巨噬细胞炎症模型的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(3):257-263.
- [50] 胡景新, 孟凡会, 苏畅, 等. 中药石膏对烧伤鼠血浆、脾组织、腹腔巨噬细胞中环核苷酸以及血浆 PGE₂ 含量的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 1991, 7(1): 12-15.
- [51] 冯伟科, 于华芸, 王媛, 等. 小檗碱和大黄酸对 LPS 诱导巨噬细胞炎症反应及 TLR2/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *山东医药*, 2018, 58(42):24-27.
- [52] 郭迎科, 葛信艳, 李瑞琴, 等. 瓜蒌薤白汤含药血清抗博来霉素诱导的大鼠肺泡巨噬细胞致纤维化作用及机制研究 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(5):9-12.
- [53] 金叶智. 汉黄芩素对流感病毒感染肺泡巨噬细胞炎症物质的影响及机制 [D]. 北京:北京中医药大学, 2011.
- [54] TAN J, LI L, SHI W, et al. Protective effect of 2-hydroxymethyl anthraquinone from *hedyotis diffusa* willd in lipopolysaccharide-induced acute lung injury mediated by TLR4-NF-kappaB pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(6):2136-2148.
- [55] 祁建平, 祁晓媛, 王晓娟. 不同剂量金花清感颗粒对流行性感动的疗效及对患者血清细胞因子的影响 [J]. *现代医学*, 2016, 44(12):1664-9166.
- [56] 李琦, 尹婕, 冉庆森, 等. 急性肺损伤模型中连花清瘟胶囊对巨噬细胞趋化能力的药效与机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(11):2317-2323.
- [57] 何子龙, 方文娟, 张方博, 等. 疏风解毒胶囊肠吸收液对 LPS 诱导巨噬细胞释放细胞因子的影响 [J]. *中国现代中药*, 2015, 17(4):345-348.
- [58] 李玲, 张波, 卢芳国, 等. A 型流感病毒对肺巨噬细胞自噬的影响及麻杏石甘汤含药血清的干预作用 [J].

- 中国药理学通报, 2019, 35(6): 878-884.
- [59] 邱馨仪. 麻杏石甘汤抗甲 I 型流感病毒 FM1 株的实验研究[J]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [60] 张云, 杨卉, 何轩辉, 等. 麻杏石甘汤治疗新冠肺炎细胞因子风暴的网络药理学分析[J]. 世界中医药, 2020, doi: 11.5529.R.20200430.1033.002.
- [61] LQ M, CS P, N Y, et al. Posttreatment with Ma-Xing-Shi-Gan-Tang, a Chinese medicine formula, ameliorates lipopolysaccharide-induced lung microvessel hyperpermeability and inflammatory reaction in rat [J]. *Microcirculation*, 2014, 21 (7) : 649-663.
- [62] 吴莹, 金叶智, 张舒, 等. 小檗碱对流感病毒感染肺泡巨噬细胞炎性细胞因子的影响及其分子机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(2): 125-131.
- [63] SAKAGUCHI S. Metabolic aspects of endotoxin as a model of septic shock—approached from oxidative stress [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2004, 124(2): 69-87.
- [64] YUAN Y P, WANG Y P, ZHAI H Q, et al. Effects of Mahuang (Herba Ephedra Sinica) and Wuweizi (Fructus Schisandrae Chinensis) medicated serum on chemotactic migration of alveolar macrophages and inters regions macrophages in rats [J]. *J Trad Chin Med*, 2017, 37(5): 607-615.
- [65] SUMIKO H, MASASHI H, NAOHIRO O, et al. Ephedrine alkaloids-free Ephedra Herb extract: a safer alternative to ephedra with comparable analgesic, anticancer, and anti-influenza activities[J]. *J Nat Med*, 2016, 70(3): 571-583.
- [66] CHIBUIKE C U, JAE-YOUNG J, YOUNG-SOOK C, et al. Almond protein hydrolysate fraction modulates the expression of proinflammatory cytokines and enzymes in activated macrophages [J]. *Food Funct*, 2013, 4(5): 777-783.
- [67] ZHANG A, PAN W Y, LV J, et al. Protective effect of amygdalin on LPS-induced acute lung injury by inhibiting NF- κ B and NLRP3 signaling pathways [J]. *Inflammation*, 2017, 40(3): 745-751.
- [68] HU B, ZHANG H, MENG H, et al. Aloe-emodin from rhubarb (*Rheum rhabarbarum*) inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW264.7 macrophages [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 846-853.
- [69] LEE J S, LEE Y N, LEE Y T, et al. Ginseng protects against respiratory syncytial virus by modulating multiple immune cells and inhibiting viral replication [J]. *Nutrients*, 2015, 7(2): 1021-1036.
- [70] BAO S, ZOU Y, WANG B, et al. Ginsenoside Rg1 improves lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting inflammatory responses and modulating infiltration of M2 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 429-434.
- [71] MA Q H, REN M Y, LUO J B. San Wu Huangqin decoction regulates inflammation and immune dysfunction induced by influenza virus by regulating the NF- κ B signaling pathway in H1N1-infected mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2020.112800.
- [72] CHEN J J, HUANG C C, CHANG H Y, et al. *Scutellaria baicalensis* ameliorates acute lung injury by suppressing inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(1): 137-157.

[责任编辑 周冰冰]