

自身免疫性疾病中巨噬细胞极化:从共同特征到疾病特异性状态

林天昌^{1,2},冯雪雯²,曾泉滔²,谈 颂²

1. 川北医学院临床医学院,四川 南充 637000;2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)

罕见病医学中心,四川 成都 610072

【摘要】 巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分,具有高度的功能可塑性,在维持组织稳态、调控炎症反应及介导免疫相关组织损伤中发挥重要作用。近年来,随着单细胞测序、空间转录组学等技术的发展,对巨噬细胞的认知已由传统的M1/M2极化模式逐渐拓展至多维度功能状态,其在自身免疫性疾病发生发展中的作用受到广泛关注。本文围绕自身免疫性疾病中巨噬细胞功能状态的变化进行综述,概述巨噬细胞的来源、发育调控及功能可塑性,总结其在多种自身免疫性疾病中的共同特征,包括促炎功能增强、凋亡细胞清除障碍、代谢重编程异常及慢性炎症微环境持续等,并进一步分析类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、特发性炎性肌病、多发性硬化和炎症性肠病中疾病相关巨噬细胞的功能状态及其潜在作用机制。同时,总结靶向巨噬细胞相关通路的治疗策略,并探讨基于疾病相关巨噬细胞状态开展精准干预的未来方向。通过归纳近年来相关研究,旨在进一步认识巨噬细胞功能失衡在自身免疫性疾病中的作用,为疾病机制研究及治疗策略探索提供参考。

【关键词】 巨噬细胞;巨噬细胞极化;自身免疫性疾病;功能状态;免疫调控

【中图分类号】 R593

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0023-07

Macrophage polarization in autoimmune diseases: from common features to disease-specific states LIN Tian-chang^{1,2}, FENG Xue-wen², ZENG Quan-tao², TAN Song² 1. School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; 2. Rare Disease Medical Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 TAN Song

【Abstract】 Macrophages are essential components of the innate immune system. They have high functional plasticity and play an important role in maintaining tissue homeostasis, regulating inflammatory responses and mediating immune-related tissue damage. In recent years, advances in technologies such as single-cell sequencing and spatial transcriptomics have expanded the understanding of macrophages from the traditional M1/M2 polarization paradigm toward a more multidimensional spectrum of functional states. Consequently, the roles of macrophages in the initiation and progression of autoimmune diseases have attracted increasing attention. This review summarizes recent advances in macrophage functional states in autoimmune diseases. First at all, it provides an overview of the origin, developmental regulation and functional plasticity of macrophages. Secondly, it summarizes the common characteristics of macrophages in various autoimmune diseases including enhanced pro-inflammatory function, impaired clearance of apoptotic cells, abnormal metabolic reprogramming and persistent chronic inflammatory microenvironment. Finally, it analyzes the functional status and potential mechanisms of action of disease-associated macrophages in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, idiopathic inflammatory myopathy, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. At the same time, current therapeutic strategies targeting macrophage-related pathways are summarized. Future directions for precision intervention based on disease-associated macrophage states are explored. In conclusion, we aim to further understand the role of macrophage dysfunction in autoimmune diseases and provide a reference for disease mechanism research and treatment strategy exploration through summarization of relevant research in recent years.

【Key words】 Macrophages; Macrophage polarization; Autoimmune diseases; Functional states; Immune regulation

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AIDs)是一类由机体免疫耐受失衡导致的、以慢性炎症为主要特征的疾病,其机制为免疫系统错误识别自身抗原并持续产生免疫攻击,最终造成组织损伤及器官功能障碍。尽管类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythema-

tosus, SLE)、特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)、多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等疾病在受累器官、临床表现及预后方面存在显著差异,但越来越多的研究表明,这些疾病存在包括持续的炎症反应、异常的细胞因子网络激活以及先天免疫与适应性免疫之间的失衡等一系列免疫病理学共同特征。先天免疫细胞在疾病发生发展的早期阶段发挥关键作用,而巨噬细胞作为连接先天免疫与适应性免疫的重要枢纽,其功能状态的改变被认为是驱动

【基金项目】 四川省科技厅重点研发项目(编号:2021YFS0376)

【通讯作者简介】 谈颂,女,博士,主任医师。中华医学会神经病学专委会委员,中国医院协会罕见病专委会常委。主要研究方向:周围神经肌肉病、神经免疫、神经系统罕见病。

慢性炎症和组织损伤的重要机制之一^[1~3]。

巨噬细胞具有高度的可塑性,可根据微环境信号动态调整其表型和功能状态,这一过程被称为巨噬细胞极化。传统观点将巨噬细胞分为促炎性的 M1 样和抗炎修复性的 M2 样两种状态;前者主要分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症介质,参与病原清除和炎症放大;后者则通过产生 IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β) 等因子促进炎症消退和组织修复^[4~6]。随着单细胞测序和空间转录组学等技术在 AIDs 研究中广泛应用,研究者们发现巨噬细胞极化远比经典 M1/M2 模型所描述的更加复杂,其表型呈现连续动态变化,并形成具有疾病特异性的功能亚群。因此,纳入超越表面标志物的转录、代谢与功能特征可精准反映巨噬细胞表型的复杂性、连续性及功能相互作用^[1, 2]。本文综述了 AIDs 中巨噬细胞极化的共同规律,并总结不同疾病中巨噬细胞的特异性功能状态及其在组织损伤与修复中的作用,以期为 AIDs 的机制研究和精准治疗提供参考。

1 巨噬细胞的来源、功能调控及转归

1.1 巨噬细胞的来源与组织分布 巨噬细胞是来源于髓系细胞的一类重要先天免疫细胞,广泛分布于不同组织中,在维持组织稳态、免疫监视及炎症调控中发挥重要作用^[7]。早期研究认为,组织巨噬细胞主要由循环单核细胞进入组织后分化形成。然而,随着谱系示踪技术的发展,研究发现部分组织驻留巨噬细胞具有独立于成年造血系统的发育来源,可追溯至胚胎期卵黄囊和胎肝造血,并在成年后通过局部自我更新维持稳定^[8]。根据来源和所处环境不同,巨噬细胞可分为组织驻留巨噬细胞和单核细胞来源巨噬细胞,前者具有明显的组织特异性,例如小胶质细胞维持神经系统稳态,Kupffer 细胞参与肝脏免疫调节;后者则主要在炎症刺激或组织损伤条件下募集并参与免疫反应^[9]。近年来研究发现,巨噬细胞来源差异不仅影响其功能特征,也影响其在疾病发生发展中的作用。

1.2 巨噬细胞功能状态的调控与可塑性 巨噬细胞具有高度的功能可塑性,其表型并非由固定遗传程序决定,而是在细胞因子、组织微环境、代谢状态及细胞间相互作用等多因素共同作用下形成。经典 M1/M2 模型认为,脂多糖 (LPS) 和 γ -干扰素 (IFN- γ) 刺激可诱导巨噬细胞向促炎型 M1 状态转变,表现为 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及一氧化氮合酶 (iNOS) 等炎症介质表达增加;IL-4、IL-13 刺激则促进 M2 型状态形成,参与炎症消退、组织修复及免疫调节^[2]。近年来研究指出,体内巨噬细胞状态远比

M1/M2 分类复杂。细胞因子环境、缺氧状态、代谢改变以及组织损伤产生的危险信号均可影响巨噬细胞功能。例如,促炎状态通常伴随糖酵解增强和炎症代谢通路激活,而修复状态则更多依赖氧化磷酸化和脂肪酸代谢。因此,巨噬细胞更倾向于表现为连续变化的功能谱,而非简单的二元极化状态。基于功能特征,巨噬细胞可进一步表现为不同功能状态,包括参与凋亡细胞清除的胞葬作用型巨噬细胞、促进组织结构重塑的基质调节型巨噬细胞、维持免疫稳态的免疫调节型巨噬细胞以及参与营养代谢调控的代谢相关巨噬细胞等。在肿瘤免疫领域,研究者进一步根据单细胞转录特征将肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 划分为 IFN 响应型、炎症型、免疫调节型、脂质相关型及促血管生成型等亚群,这提示巨噬细胞功能状态具有高度连续性和疾病特异性^[1]。类似的功能状态划分理念也逐渐应用于 AIDs 研究,这些功能状态并非固定亚型,而是在不同疾病微环境中动态形成。例如,在 AIDs 中,持续炎症刺激可导致促炎功能增强,而组织损伤环境又可诱导修复相关状态形成。因此,理解巨噬细胞功能状态转换是解析自身免疫疾病机制和寻找治疗靶点的重要基础。

1.3 巨噬细胞的功能维持与转归 在正常组织中,巨噬细胞通过吞噬细胞碎片、清除凋亡细胞以及调节炎症反应维持组织稳态。当组织受到损伤或发生感染时,巨噬细胞被激活并参与炎症启动;随着炎症刺激减弱,部分巨噬细胞可通过表型转换进入修复状态,促进组织恢复。凋亡细胞清除是巨噬细胞维持免疫耐受的重要功能。巨噬细胞通过识别凋亡细胞表面信号 [如磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS)], 完成吞噬过程,并诱导 IL-10、TGF- β 等抗炎因子产生,从而限制炎症扩散。当该过程受损时,凋亡细胞和自身抗原无法被及时清除,可导致持续炎症及自身免疫反应^[10, 11]。因此,巨噬细胞的功能状态并非静态存在,而是在来源、微环境刺激及命运转换过程中不断变化。这种高度动态性和可塑性是其参与不同 AIDs 的重要基础。

2 自身免疫性疾病中巨噬细胞的共同特征

M1/M2 表型失衡与多种疾病密切相关,在多数 AIDs 则表现为 M1 样促炎表型增强,并伴随 M2 样修复功能相对不足,同时 M1 样巨噬细胞释放的活性氧 (ROS) 还会加剧“损伤-修复”恶性循环^[12]。

2.1 M1 样促炎程序持续激活是 AIDs 的共同免疫特征 尽管不同 AIDs 的靶器官和临床表现存在明显差异,但目前研究认为,持续性的 M1 样促炎程序激活是多种 AIDs 共享的核心免疫病理特征。不同

疾病中的刺激因素虽各不相同,SLE 以 I 型干扰素和免疫复合物为主,RA 以滑膜局部炎症和 Toll 样受体信号为主,而 IBD 则更多受到肠道菌群失衡及黏膜炎症刺激,但最终均汇聚至核因子 κ B (NF- κ B)、JAK/STAT 及 MAPK 等炎症信号网络,诱导巨噬细胞持续表达 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎介质,从而维持慢性炎症状态^[4, 5, 13]。

SLE 以 IFN- α 为核心始动因子,联合 T/B 细胞、免疫复合物、遗传缺陷多重刺激,全面上调巨噬细胞向 M1 样极化^[14]。RA 滑膜组织内大量浸润的巨噬细胞表现出明显的促炎特征,高表达 Toll 样受体,分泌趋化因子、促炎细胞因子、蛋白酶诱发滑膜炎与软骨破坏^[15]。促炎巨噬细胞增多的现象同样见于 MS、视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)、IBD 及 IIM 等。MS 及 NMOSD 均为中枢神经脱髓鞘疾病,二者在急性期均有大量 M1 样巨噬细胞存在于病灶中,其分泌 TNF- α /IL-1 β 放大神经炎症,同时合成 C1q/C3 补体加重局部组织损伤^[16]。活动期 IBD 病灶巨噬数量激增,大量分泌 TNF、IL-1 β 、IL-6、IL-23,诱导 NF- κ B 等炎症信号通路激活,促进肠道炎症的发生和维持^[17]。IIM 中,巨噬细胞被募集至肌肉后发生噬肌作用,释放 IL-1、IL-6、TNF 等促炎因子,放大炎症、直接造成肌损伤^[13]。

综上,虽然 AIDs 的组织环境不同,但 M1 样促炎程序表现出高度保守性,其核心不是某一种细胞因子升高,而是共同的炎症信号网络持续活化。

2.2 凋亡细胞清除障碍导致免疫耐受破坏 巨噬细胞胞葬不仅负责清除凋亡细胞,更是维持外周免疫耐受的重要机制。正常生理状态下,巨噬细胞通过磷脂酰丝氨酸等信号分子及时识别并清除组织中的凋亡细胞。高效的凋亡细胞清除不仅能防止细胞内容物继续释放引发炎症反应,同时可通过促进产生 IL-10 及 TGF- β 等抗炎因子,维持组织稳态和免疫耐受^[10, 11]。因此,巨噬细胞清除功能在避免机体针对自身抗原产生异常免疫应答方面具有重要的保护作用。

巨噬细胞清除功能受损是多种 AIDs 共有的病理特征。细胞发生凋亡后不能被及时清除时,其核酸、核蛋白及其他胞内成分会暴露于细胞外环境,可作为潜在自身抗原持续刺激免疫系统;同时,继发性坏死释放的大量损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)可进一步激活先天免疫反应,诱导促炎细胞因子产生,从而形成炎症放大效应^[11, 18]。因此,清除功能缺陷不仅导致自身抗原负荷增加,还可促进慢性炎症状态维持。

SLE 患者体内存在全方位胞葬功能缺陷,导致血液、皮肤、生发中心内大量未被清除的凋亡细胞堆积,游离核酸与高迁移率族蛋白 B1(High mobility Group Box 1, HMGB1)持续释放,诱导抗核抗体、抗 dsDNA 自身抗体生成,免疫复合物沉积于肾脏、血管,引发狼疮肾炎、加速动脉粥样硬化病变^[19, 20]。类似现象在其他 AIDs 中亦有报道。MS 可观察到髓鞘碎片清除障碍与神经修复能力下降相关;RA 患者滑膜巨噬细胞清除凋亡中性粒细胞能力下降,可导致炎症细胞持续聚集和关节炎症迁延;IBD 的肠道巨噬细胞吞噬和清除功能异常可能影响黏膜稳态维持,并加剧局部炎症反应^[15-17]。这些现象提示巨噬细胞清除功能异常可能是不同组织损伤持续存在的重要原因。

巨噬细胞清除功能异常与促炎极化增强并非彼此独立的病理过程,促炎状态下的巨噬细胞往往伴随吞噬和免疫耐受功能减弱,而持续存在的细胞碎片和 DAMPs 又可进一步驱动炎症信号激活,形成相互促进的恶性循环^[11, 18, 21]。因此,从跨疾病角度看,巨噬细胞的促炎极化增强与凋亡细胞清除功能受损可能共同构成 AIDs 共享的核心病理程序,并在疾病发生、发展及组织损伤过程中发挥协同作用。

2.3 代谢重编程驱动巨噬细胞功能状态转变 免疫代谢研究表明,巨噬细胞功能状态与其代谢模式密切相关。代谢重编程不仅是细胞活化后的伴随现象,更是决定巨噬细胞极化方向和功能特征的重要调控机制。在多种 AIDs 中,巨噬细胞代谢网络发生显著改变,并通过影响细胞因子分泌、ROS 生成、吞噬功能及炎症信号转导等过程参与疾病发生发展^[22]。因此,代谢重编程被认为是连接环境刺激、免疫效应与组织损伤的重要桥梁。

M1 样巨噬细胞通常表现出以糖酵解增强为特征的代谢模式。在脂多糖或 IFN- γ 等促炎性刺激作用下,巨噬细胞即使氧供充足,其能量代谢模式仍会从氧化磷酸化向有氧糖酵解的迅速切换。这一代谢重编程伴随三羧酸循环的部分阻断,导致柠檬酸、琥珀酸等代谢中间产物发生胞内蓄积。其中,琥珀酸可通过抑制脯氨酰羟化酶活性以稳定缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),进而转录上调 IL-1 β 等促炎细胞因子的表达,由此构成代谢驱动的炎症放大正反馈环路。与此同时,M1 型极化巨噬细胞还表现为 ROS 及一氧化氮(NO)生成水平的显著升高,上述特征共同构成了促炎型巨噬细胞代谢与功能重塑的典型标志^[23-25]。与 M1 样巨噬细胞不同的是,M2 样巨噬细胞主要依赖氧化磷酸化和脂肪酸氧化途径供能,该供能方式不仅能提供稳定的能量来

源,同时还可促进 IL-10 等抗炎因子的产生,进而支持组织修复、炎症消退和免疫耐受维持^[26]。

代谢重编程异常是多种 AIDs 中免疫细胞功能紊乱的重要共性特征之一。在 RA 中,滑膜巨噬细胞表现出增强的糖酵解活性和乳酸积累,并与疾病活动度相关;在 SLE 中,巨噬细胞葡萄糖代谢和线粒体功能紊乱可促进炎症因子释放及 I 型干扰素信号激活;在 IBD 和 MS 等疾病中,也观察到类似的促炎代谢特征^[14, 15, 17]。

代谢异常与巨噬细胞极化、吞噬功能障碍及慢性炎症之间并非单向因果关系,而是相互促进、持续强化的病理网络。一方面,糖酵解增强可促进促炎极化及炎症因子释放;另一方面,持续的炎症刺激、组织缺氧和乳酸积累又进一步驱动代谢重编程,加剧巨噬细胞功能失衡。因此,调控葡萄糖代

谢、线粒体功能及关键代谢酶活性,有可能同时改善巨噬细胞极化状态和炎症微环境,为 AIDs 提供具有广谱应用前景的治疗策略。

2.4 慢性炎症微环境持续驱动巨噬细胞异常极化与感染性炎症不同,AIDs 中的巨噬细胞极化并非短暂的免疫应答,而是在慢性炎症微环境中持续受到多种信号刺激的动态过程。长期存在的自身抗原、免疫复合物、炎症细胞因子(如 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-1 β 等)以及组织损伤释放的 DAMPs 可共同激活 JAK/STAT、NF- κ B 等信号通路,维持巨噬细胞的促炎状态。同时,缺氧、乳酸积累等代谢环境变化进一步强化糖酵解相关炎症程序,形成“炎症-组织损伤-巨噬细胞活化”的正反馈循环。不同 AIDs 的微环境组成虽存在差异,但持续的炎症刺激是其维持巨噬细胞异常极化的共同机制^[3, 22]。见图 1。

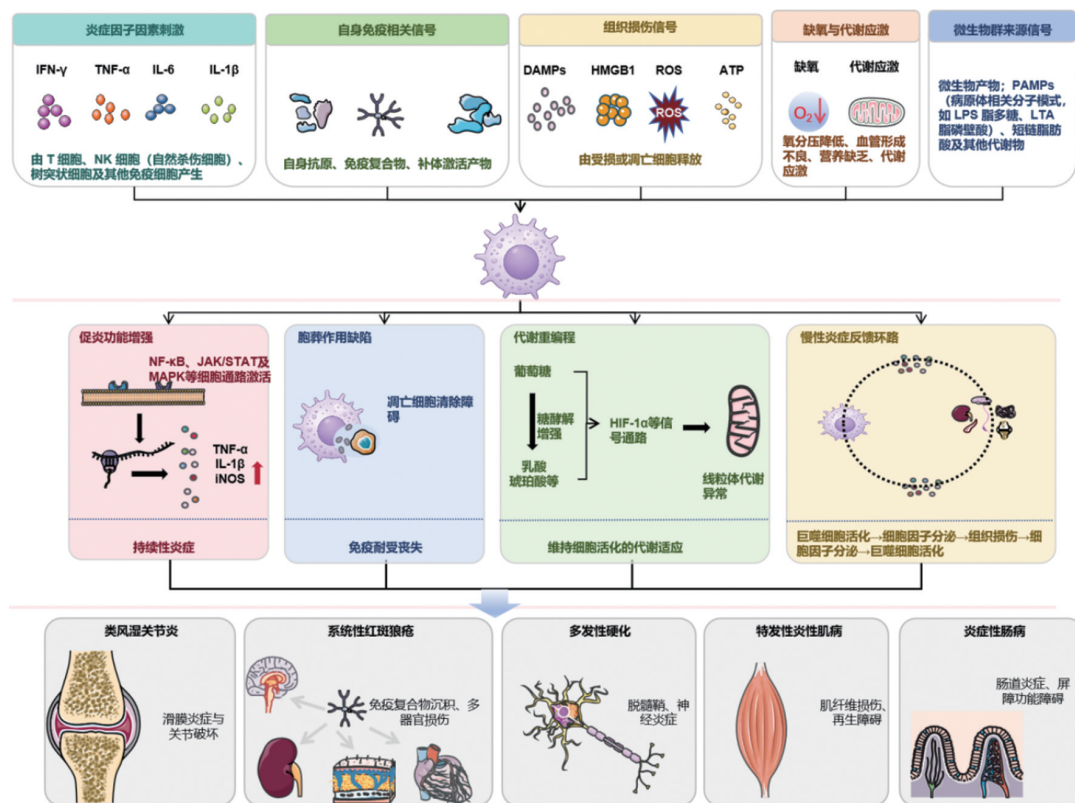


图 1 自身免疫相关微环境驱动巨噬细胞功能重塑及组织损伤的机制模式 自身免疫微环境中的炎症因子、自身抗原与免疫复合物、损伤相关信号、缺氧与代谢异常及微生物信号共同重塑巨噬细胞功能。异常激活的巨噬细胞表现为促炎程序增强、凋亡细胞清除障碍、代谢重塑异常及慢性炎症反馈环路,进而破坏免疫耐受、维持炎症并加重组织损伤。不同组织微环境进一步塑造疾病特异性巨噬细胞状态

3 不同自身免疫性疾病中巨噬细胞的异质性作用

尽管 AIDs 中的巨噬细胞普遍表现出促炎激活、免疫耐受障碍及代谢重编程等共同特征,但不同疾病的组织微环境、免疫驱动因素及靶器官特点存在显著差异,从而塑造了具有疾病特异性的巨噬细胞功能状态。这些异质性极化模式不仅决定了疾病的组织损伤形式,也为精准治疗提供

了潜在靶点。

3.1 RA:巨噬细胞介导的滑膜炎与关节破坏

RA 中的巨噬细胞不仅是炎症反应的重要驱动者,更是关节结构破坏的重要执行者,其特征性表现为以炎症扩增和骨组织损伤为核心的“组织破坏相关巨噬细胞程序”。在 RA 滑膜微环境中,巨噬细胞浸润密度与疾病活动度及关节损伤程度呈密切正相

关。持续存在的 TNF- α 、IFN- γ 及免疫复合物刺激可驱动巨噬细胞向促炎表型极化,并分泌 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子,形成炎症放大效应。除促进炎症反应外,巨噬细胞还直接参与关节组织破坏,其产生的基质金属蛋白酶(MMPs)可促进软骨降解,同时通过分泌 TNF- α 、IL-1 β 等因子促进破骨细胞活化,加速骨侵蚀^[27]。近年来单细胞测序研究发现,RA 滑膜中存在 SPP1⁺ 等与组织重塑和骨破坏相关的巨噬细胞亚群,而具有稳态维持作用的 MerTK⁺ 巨噬细胞则在疾病活动期减少^[28, 29]。

3.2 SLE: 巨噬细胞清除功能异常与持续炎症 巨噬细胞是 SLE 免疫炎症反应的重要调节细胞和组织损伤的重要效应细胞,在 SLE 发生发展过程中发挥多重作用,不仅参与炎症介质释放、免疫应答调控及炎症微环境形成,还通过影响免疫耐受维持、组织稳态失衡及靶器官损伤等过程促进疾病进展,其功能异常贯穿于 SLE 免疫失衡、疾病演变及器官损害的多个阶段。巨噬细胞在 SLE 的发生发展过程中不仅参与炎症反应,还影响免疫耐受的维持。SLE 患者巨噬细胞清除凋亡细胞的能力下降导致细胞碎片和核抗原持续暴露,促进自身抗体产生及免疫复合物形成,进一步导致补体激活和炎症反应^[30, 31]。此外, SLE 患者体内持续活化的 I 型干扰素信号可促进巨噬细胞炎症因子分泌,并增强抗原呈递功能,进一步放大免疫反应。在肾脏等靶器官中,浸润的巨噬细胞可分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及趋化因子,促进炎症细胞募集和局部组织损伤。近年来,单细胞测序研究进一步揭示了 SLE 中存在具有促炎、干扰素应答及组织修复等不同功能状态的巨噬细胞亚群,提示其具有明显的异质性^[31, 32]。

3.3 MS: 巨噬细胞介导的神经炎症与脱髓鞘 MS 中的巨噬细胞具有促炎损伤和神经修复双重功能,其动态平衡对 MS 进展和预后具有重要影响。巨噬细胞与中枢神经系统固有的小胶质细胞共同构成 MS 病灶中的主要髓系免疫细胞,在疾病发生和进展过程中发挥重要作用。疾病急性期,大量髓系细胞表达 IL-1B、TNF、NOS2 及补体相关分子,释放 ROS 及 NO,促进少突胶质细胞损伤和脱髓鞘;而进入恢复阶段后,部分巨噬细胞逐渐转向表达 TREM2、C1QC、APOE 及脂质代谢相关基因,承担清除髓鞘碎片、促进少突胶质前体细胞分化及再髓鞘化等修复功能^[16, 33, 34]。这一功能转换提示,中枢神经系统微环境不断调控巨噬细胞功能,使其在疾病不同阶段承担不同任务。近年来,单细胞测序研究进一步揭示了 MS 病灶中存在多种功能状态的巨噬细胞亚群,其在炎症扩增、抗原呈递及组织修复中

的作用各不相同^[35]。

3.4 IBD: 巨噬细胞介导的肠道炎症与黏膜稳态失衡 肠道微环境持续塑造巨噬细胞的功能状态,是 IBD 慢性炎症持续和组织损伤的重要机制。肠道巨噬细胞是维持肠道免疫稳态的重要细胞,在正常情况下具有较强的吞噬能力,但炎症因子分泌水平较低,有助于维持对肠道共生菌的免疫耐受。在 IBD 患者中,肠道屏障受损及菌群失衡导致微生物及其代谢产物持续刺激肠道免疫系统,促使巨噬细胞异常活化并分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 等炎症因子,进一步募集免疫细胞并放大炎症反应,同时,长期炎症可削弱巨噬细胞的免疫调节功能,形成持续的炎症微环境^[36~38]。近年来,单细胞测序联合空间转录组技术进一步揭示了 IBD 肠黏膜中巨噬细胞具有显著的异质性,不同巨噬细胞亚群在空间分布、炎症反应及组织修复功能方面存在明显差异,并与炎症性成纤维细胞等基质细胞形成复杂的相互作用网络,共同促进慢性炎症的持续^[39]。

3.5 IIM: 巨噬细胞介导的肌炎症反应与肌肉再生调控 IIM 中的巨噬细胞并非单纯的炎症效应细胞,而是在损伤清除和组织修复过程中发挥阶段性调控作用,其功能转换对疾病演变及肌肉恢复具有重要影响,其功能状态受到肌纤维损伤程度及局部炎症微环境的动态调控。在疾病活动阶段,损伤肌纤维释放的 DAMPs 可促进巨噬细胞募集和活化,诱导其产生 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子,进一步放大局部炎症反应并加剧肌纤维损伤,形成持续的炎症反馈环路^[40, 41]。随着炎症反应缓解,部分巨噬细胞逐渐转向修复相关状态,通过分泌 IL-10、TGF- β 及 IGF-1 等因子调节卫星细胞活化、促进肌纤维再生及组织重塑^[40, 42, 43]。

4 治疗启示

随着对巨噬细胞异质性及疾病相关巨噬细胞状态认识的不断深化,靶向巨噬细胞已逐渐成为 AIDs 的重要潜在治疗策略(表 1)。目前, TNF- α 、IL-6 等细胞因子抑制剂已在临床应用,可通过调控巨噬细胞介导的炎症反应发挥治疗作用。除此之外,调节巨噬细胞极化、改善代谢重编程、促进凋亡细胞清除以及干预趋化因子信号通路等策略,也显示出较好的应用前景^[2]。近期研究还提示,靶向巨噬细胞相关关键转录因子具有可行性,其中 CEBPD 在调控巨噬细胞炎症反应和功能重塑中的作用受到关注,可能成为新的分子切入点^[44]。此外, iNOS 在 M1 型巨噬细胞功能维持中的重要作用也提示,其不仅可作为炎症活化标志分子,也可能成为潜在干预靶点^[45]。

单细胞 RNA 测序和空间转录组学的发展进一步推动了疾病相关巨噬细胞亚群的精准识别,为靶向特定巨噬细胞状态提供了新思路。未来,结合多组学技术系统解析巨噬细胞的功能状态及调控网

络,有望实现更精准的免疫干预,并为类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、特发性炎性肌病等 AIDs 提供新的治疗靶点和个体化治疗策略。

表 1 靶向巨噬细胞异常功能状态的自身免疫疾病治疗策略^[3, 44, 45]

巨噬细胞异常功能状态	干预策略	关键分子/信号通路	代表性药物或潜在靶点	应用
促炎功能程序增强	抑制炎症因子产生及信号转导	NF-κB、JAK/STAT、MAPK	托珠单抗、沙利鲁单抗 (IL-6R 抑制剂);阿达木单抗、英夫利昔单抗 (TNF-α 抑制剂);托法替布、巴瑞替尼、乌帕替尼 (JAK 抑制剂)	已用于 RA、IBD 等自身免疫疾病
模式识别受体介导的异常激活	阻断先天免疫识别信号,降低巨噬细胞炎症激活	Toll 样受体; MyD88-NF-κB 通路	TLR4 拮抗剂 (如 TAK-242);TLR7/9 抑制剂;MyD88 信号抑制剂	自身免疫炎症靶向研究阶段,尤其关注 SLE
炎症介质持续释放	抑制异常炎症介质产生	iNOS	iNOS 选择性抑制剂;调节 NF-κB/iNOS 的天然小分子或药物	炎症性疾病实验研究阶段
炎症转录程序维持	调控炎症转录网络,阻断促炎巨噬细胞状态形成	CEBPD	CEBPD 抑制策略 (小分子抑制剂、基因调控策略,研究阶段)	潜在精准免疫治疗靶点
胞葬功能下降	恢复巨噬细胞免疫耐受功能	MerTK/Gas6	增强 MerTK 信号,促进胞葬策略	SLE 等自身免疫疾病研究热点
代谢重编程异常	调节巨噬细胞代谢状态	糖酵解; HIF-1α、mTOR 信号通路;线粒体代谢改变	雷帕霉素 (mTOR 抑制剂);二甲双胍 (代谢调节)	临床应用及探索研究

5 总结与展望

M1/M2 极化模型长期以来是研究巨噬细胞功能的重要理论框架,该模型为理解巨噬细胞功能分化提供了重要基础,但其主要建立于体外诱导实验,难以反映体内复杂微环境中巨噬细胞的真实状态。近年来研究发现,巨噬细胞具有高度的可塑性和异质性,其功能受细胞因子、代谢状态、组织损伤及细胞间相互作用等多种因素共同调控。同一巨噬细胞可同时表达促炎和修复相关分子,提示传统 M1/M2 分类已难以全面解释自身免疫性疾病中巨噬细胞的复杂功能^[2, 3, 5]。

AIDs 虽然临床表现和受累器官各异,但巨噬细胞异常活化和功能失衡是其共同的免疫病理特征。随着单细胞 RNA 测序和空间转录组学等技术的发展,研究者发现不同 AIDs 中存在具有特定转录特征和功能属性的巨噬细胞亚群,提示巨噬细胞并非简单对应 M1 或 M2 表型,而是在疾病微环境驱动下形成多样化的疾病相关巨噬细胞状态^[1, 6]。例如,RA 中的 SPPI⁺和 MerTK⁺巨噬细胞、IIM 中参与肌损伤与修复的巨噬细胞,以及 IBD 和 MS 中具有不同炎症调控功能的巨噬细胞亚群,均体现了其高度异质性。

未来,结合单细胞测序、空间多组学及功能研究,进一步解析疾病相关巨噬细胞状态的形成机

制、分化轨迹及细胞间通讯网络,建立更系统的分类体系,将有助于发现新的生物标志物和治疗靶点,为 AIDs 的精准诊疗提供新的理论依据。

【参考文献】

[1] Li S, Yang Y, Qiu H, et al. Macrophage heterogeneity and plasticity: mechanism and therapeutics [J]. Trends Pharmacol Sci, 2026, 47(5): 537-554.

[2] Cutolo M, Soldano S, Smith V, et al. Dynamic macrophage phenotypes in autoimmune and inflammatory rheumatic diseases [J]. Nat Rev Rheumatol, 2025, 21(9): 546-565.

[3] Wu S, Zhao S, Hai L, et al. Macrophage polarization regulates the pathogenesis and progression of autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2025, 24(7): 103820.

[4] Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines [J]. Immunity, 2014, 41(1): 14-20.

[5] Luo M, Zhao F, Cheng H, et al. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1352946.

[6] Li S, Zhou X, Yu S, et al. Macrophage heterogeneity in autoimmune diseases [J]. Cell Immunol, 2025, 414: 104993.

[7] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. Nature, 2013, 496(7446): 445-455.

[8] Gomez Perdiguero E, Klapproth K, Schulz C, et al. Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors [J]. Nature, 2015, 518(7540): 547-551.

[9] Guillemins M, Mildner A, Yona S. Developmental and Functional Heter-

- ogeneity of Monocytes [J]. *Immunity*, 2018, 49(4): 595-613.
- [10] Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36: 489-517.
- [11] Boada-Romero E, Martinez J, Heckmann BL, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 398-414.
- [12] Funes SC, Rios M, Escobar-Vera J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154(2): 186-195.
- [13] Izuka S, Komai T, Tsuchida Y, et al. The role of monocytes and macrophages in idiopathic inflammatory myopathies: insights into pathogenesis and potential targets [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1567833.
- [14] Wang C, Chen B, Yu X, et al. Macrophages unmasked: their pivotal role in driving atherosclerosis in systemic lupus erythematosus [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2025, 68(1): 10.
- [15] Zheng Y, Wei K, Jiang P, et al. Macrophage polarization in rheumatoid arthritis: signaling pathways, metabolic reprogramming, and crosstalk with synovial fibroblasts [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1394108.
- [16] Yamasaki R. Microglia/Macrophages in Autoimmune Demyelinating Encephalomyelitis (Multiple Sclerosis/Neuromyelitis Optica) [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(8): 3585.
- [17] Hegarty LM, Jones GR, Bain CC. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 20(8): 538-553.
- [18] Li C, Yang Y, Zhou F, et al. Efferocytosis in Health and Disease [J]. *MedComm*, 2025, 6(12): e70546.
- [19] Li D, Ma D, Zheng L, et al. Systemic lupus erythematosus-accelerated atherosclerosis: mechanistic insights and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2026, 17: 1818480.
- [20] Osmani L, Shin M, Lee SJ, et al. Identification of Lupus Immune Complex-Driven Pathogenic Pro-inflammatory Monocytes and Macrophages in Systemic Lupus Erythematosus [J]. *bioRxiv*, 2026, 1: 700902.
- [21] Morioka S, Maueröder C, Ravichandran KS. Living on the edge: efferocytosis at the interface of homeostasis and pathology [J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1149-1162.
- [22] O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553-565.
- [23] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [24] O'Neill LA, Pearce EJ. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(1): 15-23.
- [25] Pomeyie K, Abrokwhah F, Boison D, et al. Macrophage immunometabolism dysregulation and inflammatory disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2025, 188: 118142.
- [26] Van Den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage Immunometabolism: Where Are We (Going) [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395-406.
- [27] Kurowska-Stolarska M, Alivernini S. Synovial tissue macrophages in joint homeostasis, rheumatoid arthritis and disease remission [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(7): 384-397.
- [28] Alivernini S, Macdonald L, Elmesmari A, et al. Distinct synovial tissue macrophage subsets regulate inflammation and remission in rheumatoid arthritis [J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1295-1306.
- [29] Zhang F, Wei K, Slowikowski K, et al. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 928-942.
- [30] Munoz LE, Lauber K, Schiller M, et al. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(5): 280-289.
- [31] Kiriakidou M, Ching CL. Systemic Lupus Erythematosus [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(11): ITC81-ITC96.
- [32] Arazi A, Rao DA, Berthier CC, et al. The immune cell landscape in kidneys of patients with lupus nephritis [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(7): 902-914.
- [33] Voet S, Prinz M, Van Loo G. Microglia in central nervous system inflammation and multiple sclerosis pathology [J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(2): 112-123.
- [34] Kent SA, Miron VE. Microglia regulation of central nervous system myelin health and regeneration [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(1): 49-63.
- [35] Schafflick D, Xu CA, Hartlehnert M, et al. Integrated single cell analysis of blood and cerebrospinal fluid leukocytes in multiple sclerosis [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 247.
- [36] Friedrich M, Pohin M, Powrie F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease [J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 992-1006.
- [37] Na Y R, Stakenborg M, Seok SH, et al. Macrophages in intestinal inflammation and resolution: a potential therapeutic target in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(9): 531-543.
- [38] Bain CC, Schridde A. Origin, Differentiation, and Function of Intestinal Macrophages [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2733.
- [39] Garrido-Trigo A, Corraliza AM, Veny M, et al. Macrophage and neutrophil heterogeneity at single-cell spatial resolution in human inflammatory bowel disease [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4506.
- [40] Li Z, Liu H, Xie Q, et al. Macrophage involvement in idiopathic inflammatory myopathy: pathogenic mechanisms and therapeutic prospects [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2024, 21(1): 48.
- [41] Lilleker JB, Naddaf E, Saris CGJ, et al. 272nd ENMC international workshop: 10 Years of progress - revision of the ENMC 2013 diagnostic criteria for inclusion body myositis and clinical trial readiness. 16-18 June 2023, Hoofddorp, The Netherlands [J]. *Neuromuscul Disord*, 2024, 37: 36-51.
- [42] Wischniewski S, Thawel T, Ikenaga C, et al. Cell type mapping of inflammatory muscle diseases highlights selective myofiber vulnerability in inclusion body myositis [J]. *Nat Aging*, 2024, 4(7): 969-983.
- [43] Wang X, Zhou L. The multifaceted role of macrophages in homeostatic and injured skeletal muscle [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1274816.
- [44] Fan T, Lin S, Zhou J, et al. The feasibility of targeting macrophage for disease treatment: roles of CEBPD [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1650161.
- [45] Kang JH, Kim JH, Gim JA, et al. iNOS in macrophage polarization: pharmacological and regulatory insights [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(24): 12056.

(收稿日期:2026-08-24;修回日期:2026-08-28)

(本文编辑:林 赞)