

doi: 10.3969/j.issn.1000-484X.2014.01.027

• 专题综述 •

单核-巨噬细胞起源及发育分化的特征与分子调控<sup>①</sup>

赵 阳 赵 勇 (中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室,北京 100101)

中图分类号 R730.3 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2014)01-0126-07

自从 1982 年 Mechnikoff 第一次命名了巨噬细胞,有关巨噬细胞起源、发育和分化的研究讨论一直持续不断。早在 1924 年,Aschoff 提出了关于网状内皮系统的概念,并包括和网状细胞、网状内皮组织一起作为此系统成员的巨噬细胞。相比较此理论而言,Langevoort 等提出了单核吞噬细胞系统(Mononuclear phagocyte system, MPS)并支持所有巨噬细胞,包括在炎症位点和正常稳定状态下定居在组织中的巨噬细胞均是由单核细胞衍生而来<sup>[1]</sup>。基于此观点,巨噬细胞被认为是 MPS 系统中寿命短、不分裂的终末细胞<sup>[2]</sup>。本综述将主要讨论巨噬细胞的起源、发育、分化、成熟及相关调控信号。

细胞存活时间较短;而 CX<sub>3</sub>CR1<sup>hi</sup>CCR2<sup>-</sup>GR-1<sup>-</sup>亚群被称作是定居单核亚群,在组织中存活时间较长,主要是以 CX<sub>3</sub>CR1 依赖的方式向非炎症组织募集。并且在体内这两群细胞均可以分化成 DC<sup>[5]</sup>。根据 CX<sub>3</sub>CR1 的表达水平,将人的单核细胞分为 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup>和 CD14<sup>lo</sup>CD16<sup>+</sup>,与鼠的相应亚群具有相同的表型和归巢能力<sup>[6]</sup>。相比较而言,CX<sub>3</sub>CR1<sup>hi</sup>GR-1<sup>-</sup>单核细胞和 CX<sub>3</sub>CR1<sup>lo</sup>GR-1<sup>+</sup>单核细胞具有不同

1 单核细胞特征

单核细胞是免疫效应细胞,具有趋化因子受体和模式识别受体,稳定状态下单核细胞在外周血、骨髓和脾中循环,并不具备增殖的能力<sup>[3,4]</sup>;而在机体感染阶段,单核细胞可以从外周血向组织迁移。在向组织迁移过程中,单核的分化命运主要有两个:分化成巨噬细胞和树突状细胞(Dendritic cell, DC)。这种向组织的迁移及分化成炎症 DC 或巨噬细胞的行为可能是由炎症微环境及模式识别受体所决定的<sup>[3]</sup>。单核细胞根据其表面标志及功能分化为两群(表 1),鼠单核细胞分为 CX<sub>3</sub>CR1<sup>lo</sup>CCR2<sup>+</sup>GR-1<sup>+</sup>和 CX<sub>3</sub>CR1<sup>hi</sup>CCR2<sup>-</sup>GR-1<sup>-</sup>。CX<sub>3</sub>CR1<sup>lo</sup>CCR2<sup>+</sup>GR-1<sup>+</sup>亚群主要是向炎症组织募集,被称作是炎症单核细

表 1 单核细胞的表型特征

Tab. 1 Phenotype of monocytes

Monocyte marker	Inflammatory subset	Resident subset
	CD115	+
F4/80	+	+
CD11b	+	+
Ly6C/G	+	-
Chemokine receptors		
CCR2	+	-
CX3CR1	low	high
Adhesion molecules		
CD31	++	+
LFA1	+	++
VLA1	-	-
VLA2	+	-
VLA4	+	+
CD62L	+	-
Other receptors		
CD16/32	+	+
CD44	+	+
CD45	+	+
CD45 RA, RB, RC	-	-
Associated markers of human monocyte		
CD14	+	Low
CD16	-	+
CD64	+	-

①本文受中国国家重点基础研究发展计划(2010CB945301, 2011CB710900, YZ)、国家自然科学基金一般和重点项目(C81130055, C81072396, YZ)、中国科学院知识创新工程项目(YZ)资助。

作者简介:赵 阳(1988 年-),女,主要从事巨噬细胞免疫耐受研究, E-mail: dongdong\_1221@126.com。

通讯作者及指导教师:赵 勇(1964 年-),男,博士,研究员,博士生导师,主要从事细胞免疫耐受及免疫应答分子调控机制研究, E-mail: Zhaoy@ioz.ac.cn。

的归巢能力,并且  $CX_3CR1^{hi}GR-1^{-}$  这群单核细胞受炎症的影响较小,大多存在于外周血及外周非炎症器官中。在炎症组织位点,  $CX_3CR1^{lo}GR-1^{+}$  单核细胞可以分化成炎症 DC,并能引起初始 T 细胞在体内增殖<sup>[7]</sup>。

研究结果表明,单核细胞发育分化为终末效能细胞具有很强的可塑性<sup>[8]</sup>。在 GM-CSF 和 IL-4 刺激下,人和鼠的单核细胞向 DC 分化<sup>[3]</sup>。加入转化生长因子(TGF- $\beta$ )后,能够诱导出与朗格尔汉斯细胞表型类似的细胞, M-CSF 可以诱导单核细胞向巨噬细胞分化<sup>[9]</sup>。

## 2 巨噬细胞的起源及特点

巨噬细胞通常被认为是由造血干细胞(HSC)发育分化而来,但近年来一些研究发现某些巨噬细胞是在 HSC 出现之前由胚胎发育而来。传统观点认为,在发育的胚胎期和围生期,从血中募集而来的造血前体细胞在中枢神经系统(CNS)发育分化成脑中定居的巨噬细胞-小胶质神经细胞。最近有研究提出,小胶质神经细胞是由胚胎 8 d 前在卵黄囊中产生的髓系前体细胞衍生来的,并且神经胶质细胞的维持并不依赖于造血干细胞<sup>[10]</sup>。也有研究报道了卵黄囊衍生的巨噬细胞的存在,并证明它们可以定居在一些组织,转录因子 PU.1 调控了它们的发育。在胚胎 10.5 d 时,  $CD45^{+}CX_3CR1^{hi}F4/80^{hi}$  卵黄囊衍生巨噬细胞可以在很多组织中检测出<sup>[11]</sup>。卵黄囊巨噬细胞可以在  $Myb^{-/-}$  鼠中正常发育,但不能在 PU.1 敲除鼠中正常发育。而 HSC 来源的  $CD45^{+}CX_3CR1^{+}F4/80^{low}CD11b^{hi}$  巨噬细胞则依赖于转录因子 Myb。在 CD45.2 的鼠中条件性敲除 Myb 以剔除 HSC,将 CD45.1 的鼠的正常含有  $Myb^{+/+}$  骨髓注入 CD45.2 鼠体内去建立骨髓嵌合体<sup>[11]</sup>。3 个月,所有单核细胞和  $F4/80^{low}CD11b^{hi}$  巨噬细胞在外周组织中都是供者来源的。相比较而言,  $F4/80^{hi}$  巨噬细胞在肝、脑和皮肤中都是受者来源的,并且受者衍生的  $F4/80^{hi}$  巨噬细胞在肺、肾、胰和脾中也可以组成巨噬细胞的一个亚群<sup>[11]</sup>。因此,有研究将小鼠中巨噬细胞分成两个亚系:一群是卵黄囊衍生的  $F4/80^{hi}$  巨噬细胞;另一群是骨髓衍生的  $F4/80^{low}CD11b^{hi}$  巨噬细胞和树突状细胞。

组织巨噬细胞是指在体内根据组织来源不同命名的巨噬细胞<sup>[12,13]</sup>。近年来发现定居组织的巨噬细胞具有增殖的能力,并且寿命长,可以进行自我更新。成熟个体组织中大多数的巨噬细胞都是由循环的单核细胞衍生而来<sup>[14]</sup>,而通过对许多组织定居的

巨噬细胞来源的研究,发现局部的增殖对许多巨噬细胞类型的更新和维持也有很大的作用<sup>[14,15]</sup>。因此根据近年的研究将组织巨噬细胞的来源总结为三种:由髓系发育分化而来;卵黄囊衍生而来;局部自我增殖(表 2)。对于局部自我增殖,有研究推测,可能是一小部分造血干细胞离开骨髓环境进入外周组织,进行免疫监视,遇到局部炎症等异常情况就进行自我增殖分化,变成成熟的巨噬细胞<sup>[16]</sup>。现今研究发现也有例外,在机体处于稳定状态下,或是处于炎症状态下,小胶质细胞和朗格尔汉斯细胞的更新均不依赖骨髓<sup>[17]</sup>。最新研究表明,在稳定条件下,一些定居在脾、肝脏、肺及腹腔的巨噬细胞主要在鼠出生前由卵黄囊或胎肝发育分化并定居组织,出生后主要靠自我增殖补给,而不由外周前体分化而来<sup>[18]</sup>。下面就对具体的组织巨噬细胞的来源及特点进行阐述。

## 3 单核吞噬系统中亚系发育分化的微环境及调控通路

在骨髓中,细胞因子 IL-4、IL-3 及(或) IL-6 可以诱导干细胞的分裂,这种分裂可以产生新的干细胞和多能髓系细胞,也被称作粒细胞-红细胞-巨核细胞-巨噬细胞集落形成单元(图 1 所示)。在 IL-4 和(或) IL-3 存在时,这种前体可以定向分化成巨噬细胞和粒细胞的前体,亦被称作粒细胞-巨噬细胞集落形成单元(CFU-GM)<sup>[38]</sup>。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)诱导这些髓系细胞的增殖,而巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)不但能够刺激增殖,还能诱导这些髓系细胞向单核前体的分化。随后产生的单核细胞也需要 M-CSF 的存在。有研究显示, M-CSF 促使单核向巨噬细胞分化与体外细胞增殖转录正调节子例如细胞周期调节蛋白 A2、B1 和 B2, D1 和 D3 以及 E2 基因相关<sup>[39]</sup>。

MDPs、CDPs、pre-DCs、单核细胞、巨噬细胞和 DC 的限制性谱系潜能参与了特异的基因表达过程的选择。一些研究已经阐明一些通路的转录因子对

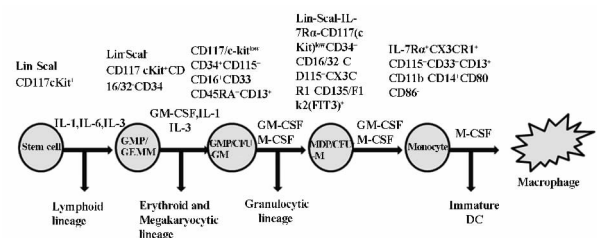


图 1 巨噬细胞发育的微环境

Fig. 1 Developmental microenvironment of macrophages

表 2 组织巨噬细胞的来源及表型特征

Tab.2 Origin and phenotype of tissues macrophages

	Liver ( Kupffer cell)	Lung ( AlveolarMΦ)	Gut ( Lamina propriaMΦ)	Skin ( Dermal MΦ)	kidney	Brain ( Microglia)	Spleen ( Red pulpMΦ)
Origin	Local multip- lication; Yolk sac-derived	Local multip- lication; Yolk sac-derived	Myeloid progenitor	HSC( hematop- oietic stem cell); Yolk sac-derived	Myeloid progenitor	Myeloid progen- itor-derived; Yolk sac-derived	Local proliferation
	F4/80	High	+	+	+	+	High
	CD11b	Low	Low	+	+	Low	+
	CD169	+	+	+	+		Low
	CD68	+	+				+
	Mac-2	+	+				
	MARCO		+				
	MHC II			+	Low		Low
Phenotype	CD11c		High	+	Low		
	CD103			-		-	
	CD115			+			+
	CX3CR1			+		+	
	CD172a			+		+	+
	CD206				+		
	CD163						+
	SiglecF	-	+	-	-	-	-
Refereances	[ 19 ] Flotte <i>et al.</i> , 1983 [ 3 ] Auffray <i>et al</i> , C. , 2009	[ 20 ] Tateno <i>et al.</i> , 2007 [ 21 ] Du- creux <i>et al.</i> , 2009 [ 22 ] Pale- canda <i>et al.</i> , 1999 [ 23 ] Bedoret <i>et al.</i> , 2009 [ 24 ] La- granderie <i>et</i> <i>al.</i> , 2003	[ 25 ] Bo- gunovic <i>et</i> <i>al.</i> , 2009 [ 26 ] Flores- Langarica <i>et al.</i> , 2005	[ 27 ] Dupas- quier <i>et al.</i> , 2004 [ 28 ] Dupas- quier <i>et al.</i> , 2006 [ 11 ] Schulz , C. , <i>et al.</i> , 2012 [ 17 ] Ajami , B. , <i>et al.</i> , 2007 [ 29 ] Chor- ro , L. , <i>et al.</i> , 2009	[ 13 ] Daigo Hashimoto <i>et</i> <i>al.</i> , 2011	[ 11 ] Schulz , C. , <i>et al.</i> , 2012 [ 30 ] Taylor , P. R. and S. Gordon , 2003 [ 31 ] Gomez Perdiguero , <i>et al.</i> , 2012	[ 32 ] Lloyd <i>et al.</i> , 2008 [ 33 ] Soga <i>et</i> <i>al.</i> , 1997 [ 34 ] Kohya- ma <i>et al.</i> , 2009 [ 35 ] Miyake <i>et al.</i> , 2007 [ 36 ] You <i>et</i> <i>al.</i> , 2011 [ 37 ] Hanay- ama <i>et al.</i> , 2004

细胞命运的选择有一定作用。尽管一些转录因子敲除鼠显示了单核吞噬系统的缺陷,但他们也可以在多种细胞类型中显示广泛的效应<sup>[3,40,41]</sup>。例如,在PDC缺失的鼠中,主要是螺旋环螺旋转录因子E2-2的缺陷<sup>[42]</sup>。CD8α + cDCs 缺失的鼠中主要是亮氨酸拉链转录因子Batf3的缺陷<sup>[43]</sup>。相似的选择性转录因子对于单核/巨噬细胞有一定作用<sup>[44]</sup>,并需要更进一步的研究。PU.1是骨髓造血干细胞中髓系

谱系早期定型所必需的<sup>[8]</sup>,它的缺失会导致全身性髓系亚系的缺陷<sup>[17]</sup>。在一些髓系亚系多样化的分支点中,尤其是单核细胞向巨噬细胞和DC分化选择中,PU.1具有关键选择基因功能<sup>[45]</sup>。GMPs中PU.1的中间表达可以阻止碱性亮氨酸拉链转录因子C/EBPα使前体细胞向嗜中性粒细胞分化的命运,还可以活化巨噬细胞特异的锌指转录因子Egr-1和Egr-2<sup>[46]</sup>。相反,PU.1的高表达可以用来诱导单

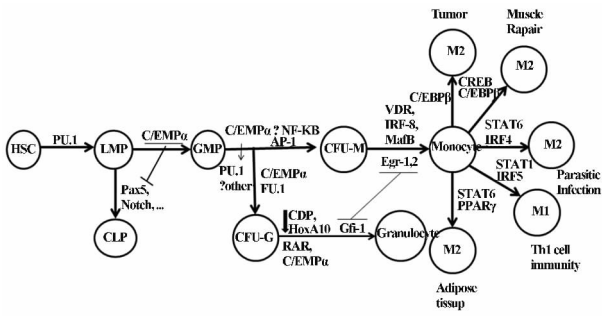


图 2 单核亚系定向性分化成熟的模型  
 Fig. 2 A model for the transcriptional regulation of granulocyte and monocyte lineage commitment and maturation

Note: LMP. Lymphoid-myeloid progenitor; CLP. Common lymphoid progenitor; GMP. Granulocyte monocyte progenitor; M1. Classical macrophages; M2. Alternative macrophages.

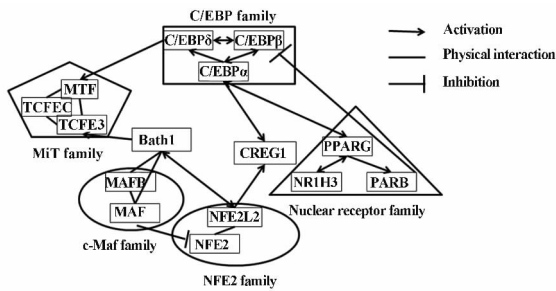


图 3 巨噬细胞相关转录因子间的调控及生理关系  
 Fig. 3 Physical and regulatory interactions of macrophage-associated modules

核细胞向 DC 分化, 并且巨噬细胞诱导性转录因子 c-Maf 和 MafB 具有拮抗的作用<sup>[45]</sup>。如图 2 的模型, PU. 1 是控制早期干细胞向淋巴系-髓系定向分化的重要的转录因子。PU. 1 启动表达依赖于 Runx1 通过 PU. 1 远端增强子与 C/EBPα 的相互作用介导的活化。随后 C/EBPα 指定了粒细胞-单核细胞前体的发育阶段, 而 C/EBPα 和 Pax5 或 Notch 的相互抑制对于这种定向性分化具有决定性作用。并且 PU. 1 的升高有助于前体细胞向单核细胞的分化, 这种升高可能是由于 C/EBPα 对 PU. 1 的活化或是 PU. 1 与 c-Jun 作用的结果。也有体外研究报道, PU. 1 和 C/EBPα 的联合作用可以使成纤维细胞转化成巨噬细胞样细胞, 降低成纤维细胞表面基因的表达, 上调巨噬细胞相关基因的表达, 例如 MafB、IRF8 和 Egr1/2<sup>[47]</sup>。因此转录因子 PU. 1 和 C/EBPα 在单核/巨噬细胞的定向分化中起重要作用。C/EBPα: c-Jun, C/EBPα: c-Fos 或 C/EBPα: NF-κB 异聚体可能诱导了 PU. 1 或是与其作用的蛋白去促进单核的定向性分化<sup>[48]</sup>。PU. 1 对于 Egr-1 或 Egr-2

的诱导可以促进沿着单核亚系的细胞的成熟, 而 C/EBPα 对 C/EBPβ 和 Gfi-1 的诱导有利于向粒细胞的分化成熟。SHP2 的下调可以活化 IRF8, 而非活化的 HoxA10 对单核和粒细胞的成熟具有一定的作用。MafB 可以促进晚期单核的发育。Gfi-1 和 Egr/ Nab-2 的交叉抑制可以维持髓系的精确度<sup>[48]</sup>。也有研究报道, Runx3 的表达上调会导致胞内粘分子 ICAM-3 的表达下降, 从而影响单核衍生巨噬细胞的分化、单核细胞的迁移及 DC 的成熟<sup>[4, 49]</sup>。

最近有研究用 ImmuGen 项目筛查鼠不同器官的组织巨噬细胞相关转录因子及调控通路, 他们发现只有很少的 mRNA 转录物可以表达在巨噬细胞上, 而 DC 不表达。一些具有明显特征的表面标志, 例如 MerTK 和 FcγR1 (CD64), 明显且普遍和组织巨噬细胞相关<sup>[50, 51]</sup>。并发现, 在其他转录物中 TCE3、C/EBP-α、Bach1 和 CREG-1 都是调节巨噬细胞相关基因转录因子的核心, 而这些转录因子均特异表达在组织巨噬细胞中。CREG-1 选择性的调控巨噬细胞的分化及衰老<sup>[52]</sup>。RXRα 则是巨噬细胞特异性的关键活化子。最新研究发现 Bach1、CREG-1 等转录因子将调控巨噬细胞发育分化以及极化相关的家族联系起来, 如核受体家族 (Nuclear receptor family)、c-Maf 家族、MiT 家族及 C/EBP 家族 (如图 3 所示), 因此 Bach1、CREG-1 等此前未有报道的转录因子对于组织巨噬细胞的形成具有重要作用<sup>[50, 53]</sup>。

#### 4 巨噬细胞亚群的发育分化

在卵黄囊和早期肝脏的造血细胞中, 原始的巨噬细胞或是胚胎的巨噬细胞是由造血干细胞, 经过原单核细胞、前单核细胞及单核细胞各阶段发育分化而成, 并具有增殖的能力, 可在个体发育的晚期分化成组织中定居的巨噬细胞<sup>[54]</sup> (图 4 所示)。单核细胞及单核衍生的巨噬细胞都不具有增殖的潜能, 并且寿命很短<sup>[55]</sup>。而定居组织的巨噬细胞具有增殖的能力, 并且寿命长, 可以进行自我更新。在成熟阶段, 骨髓释放巨噬细胞前体 (不成熟髓系细胞) 和单核细胞进入外周血。有研究报道, 在静息状态下巨噬细胞大都进行局部的自我更新, 且更新周期较长; 在炎症状态下, 外周单核细胞进入组织分化形成巨噬细胞<sup>[56]</sup>。有模型提出血单核细胞、许多巨噬细胞亚群以及大多数的 DC 都来源于具有髓系限制性分化能力的造血干细胞衍生的前体<sup>[57]</sup>。骨髓中连续的定向分化阶段包括一般的髓系前体 (CMPs), 粒细胞-巨噬细胞前体 (GMPs) 和巨噬细胞/DC 前体

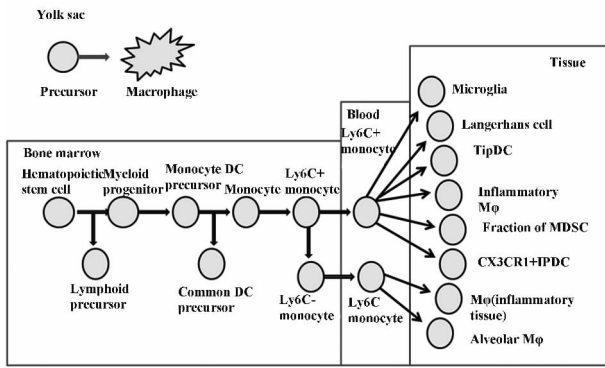


图 4 鼠中巨噬细胞的发育分化  
Fig. 4 Development and differentiation of macrophages in mice

(MDPs)<sup>[58]</sup>。在骨髓中,造血干细胞分化成髓系前体细胞(MP)和淋巴系前体细胞(LP)。髓系前体细胞可以产生单核/巨噬细胞和DC前体(MDP)。MDP可以产生单核细胞和一般的树突状前体细胞。巨噬细胞/DC前体细胞(MDPs)是骨髓中增殖细胞的一个亚群<sup>[59]</sup>。MDP可以分化成单核细胞和一般的DC前体(CDP)。单核细胞又分为两个亚群, Ly-6C<sup>+</sup>和 Ly-6C<sup>-</sup>,他们随后离开骨髓进入血液中。在稳态环境下, Ly-6C<sup>-</sup>单核细胞对肺泡巨噬细胞的形成有一定的作用。在非淋巴样器官中, Ly6C<sup>+</sup>单核细胞可以变成 CX3CR1<sup>+</sup> ipDCs,例如,产生 TNF 和 iNOS 的树突状细胞(TipDC),炎性巨噬细胞,并且也许对与肿瘤相关的髓系抑制性细胞有作用<sup>[60]</sup>。它们也对选择性实验条件下的小胶质神经细胞和朗格汉斯细胞有作用。小胶质细胞和朗格汉斯细胞可以不依赖于骨髓进行更新<sup>[17,40]</sup>。最新研究还发现在稳定状态下,外周中的 Ly6C<sup>-</sup>单核细胞是由 Ly6C<sup>+</sup>单核细胞发育分化而来,但骨髓中的 Ly6C<sup>-</sup>单核细胞不全是 Ly6C<sup>+</sup>单核细胞发育分化而来的<sup>[18]</sup>。

### 5 巨噬细胞的极化

对于巨噬细胞活化的研究始于 20 世纪 60 年代, Mackness 等人研究发现分枝杆菌和李斯特氏菌感染的小鼠增强了刺激物依赖型巨噬细胞的抗菌活性,但是是非特定抗原的方式。随后的研究也发现了这种巨噬细胞的活化依赖于特定的 Th1 型淋巴细胞和自然杀伤细胞分泌的产物,尤其是 IFN- $\gamma$  和一个包含有抗原提呈细胞分泌的 IL-12 和 IL-18 细胞因子网络,人们将此界定为巨噬细胞的经典活化方式<sup>[61]</sup>。随着对这些细胞因子和他们相应受体基因缺陷性小鼠和人类的研究,证实巨噬细胞的经典活

化途径在细胞免疫和免疫缺陷综合征中的重要作用<sup>[62]</sup>。根据细胞因子的不同,单核/巨噬细胞可被诱导分化为不同亚型、不同功能的巨噬细胞,此过程称为巨噬细胞的“活化”或“替代活化”<sup>[62,63]</sup>。经 Th1 细胞因子(如 IFN- $\gamma$ ) 激活的巨噬细胞被称为是经典激活的巨噬细胞,亦被称为 I 型巨噬细胞(M1)<sup>[62,64]</sup>。由 Th2 细胞因子(如 IL-4, IL-13) 激活的巨噬细胞被称为替代激活的巨噬细胞,亦称 II 型巨噬细胞(M2)<sup>[62]</sup>。经典激活巨噬细胞在 IFN- $\gamma$  联合 LPS 作用下,通过诱导型一氧化氮合酶(iNOS) 分解精氨酸(arginine) 成 NO,促进炎症反应,尤其在 Th1 型细胞免疫中多见 I 型巨噬细胞,其通路 STAT4 信号相关(图 2)<sup>[65]</sup>; IL-4 处理巨噬细胞可以通过精氨酸酶(arginase) 分解精氨酸(arginine) 成多胺、脯氨酸,促进组织修复,在肿瘤、肌肉损伤及脂肪组织中巨噬细胞偏 II 型,其通路 STAT6 信号相关(如图 3 所示)<sup>[58]</sup>。

2008 年 David 又根据巨噬细胞宿主抵御、创伤修复和免疫调节三种功能,将巨噬细胞分为经典活化型巨噬细胞、创伤修复型巨噬细胞和调节型巨噬细胞三类,并且还有一些亚型的巨噬细胞所具有的特性兼有上述任意两种的特性。他提出经典活化型巨噬细胞受到 Th1 型细胞因子 IFN- $\gamma$  的诱导,创伤修复型巨噬细胞受到 Th2 型细胞因子 IL-4 的诱导,而调节型巨噬细胞受到 Toll 样受体和一些免疫复合物的诱导<sup>[66]</sup>。近年来,根据诱导方式的不同,所诱导的 M2 型组织巨噬细胞又可分为 M2a、M2b、M2c<sup>[67]</sup>。对于巨噬细胞计划的研究对于研究疾病的病理机制、生物信息以及药物的研制与开发都有重要作用<sup>[68]</sup>。

### 6 结语

尽管已有研究阐明单核-吞噬系统的发育及稳态,但有关巨噬细胞亚群及组织定居巨噬细胞的分化机制尚不清楚。是否在炎性刺激下,骨髓衍生的细胞承担了和组织定居细胞一样的表型和功能也不是很清楚。调控单核细胞及巨噬细胞发育分化的转录因子,及其调控机制和信号通路都需要进一步验证及研究。例如,单核细胞进入组织后分化成为组织巨噬细胞。单核细胞是怎样进入组织的,其分化的相关信号及机制还需要进一步研究。清楚的研究出鼠中单核吞噬系统的发育分化机制,并将其与人的联系起来,才能更好地理解其在人类炎症和相关疾病中的作用。

## 参考文献:

- [1] van Furth R. The mononuclear phagocyte system [J]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 1980 64: 1-11.
- [2] van Furth R. Current view of the mononuclear phagocyte system [J]. *Haematol Blood Transfus*, 1981 27: 3-10.
- [3] Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009 27: 669-692.
- [4] Sanchez-Martin L, Estechea A, Samaniego R, et al. The chemokine CXCL12 regulates monocyte-macrophage differentiation and RUNX3 expression [J]. *Blood*, 2011, 117(1): 88-97.
- [5] Geissmann FS, Jung DR, Littman. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties [J]. *Immunity*, 2003 19(1): 71-82.
- [6] Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets [J]. *Immunobiology*, 2006, 211(6-8): 609-618.
- [7] Geissmann F, Auffray C, Palframan R, et al. Blood monocytes: distinct subsets, how they relate to dendritic cells, and their possible roles in the regulation of T-cell responses [J]. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(5): 398-408.
- [8] Sarrazin S, Mossadegh-Keller, Fukao T, et al. MafB restricts M-CSF-dependent myeloid commitment divisions of hematopoietic stem cells [J]. *Cell*, 2009, 138(2): 300-313.
- [9] Dominguez-Rodriguez A, P Abreu-Gonzalez, P Avanzas. Macrophage/monocyte activation and cardiovascular disease [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 159(3): 245-246.
- [10] Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages [J]. *Science*, 2010, 330(6005): 841-845.
- [11] Schulz C, Gomez Perdiguero E, Chorro L, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells [J]. *Science*, 2012, 336(6077): 86-90.
- [12] Hashimoto D, Chow A, Greter M, et al. Pretransplant CSF-1 therapy expands recipient macrophages and ameliorates GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Exp Med*, 2011 208(5): 1069-1082.
- [13] Hashimoto D, Miller J, Merad M. Dendritic cell and macrophage heterogeneity in vivo [J]. *Immunity*, 2011 35(3): 323-335.
- [14] Serbina NV, Jia T, Hohl TM, et al. Monocyte-mediated defense against microbial pathogens [J]. *Annu Rev Immunol*, 2008 26: 421-452.
- [15] Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005 5(12): 953-964.
- [16] Anders HJ, Ryu M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(9): 915-925.
- [17] Ajami B, Bennett JL, Krieger C, et al. Local self-renewal can sustain CNS microglia maintenance and function throughout adult life [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(12): 1538-1543.
- [18] Yona S, Kim KW, Wolf Y, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis [J]. *Immunity*, 2013, 38: 1-13.
- [19] Flotte TJ, Springer TA, Thorbecke GJ. Dendritic cell and macrophage staining by monoclonal antibodies in tissue sections and epidermal sheets [J]. *Am J Pathol*, 1983 111(1): 112-124.
- [20] Tateno H, Li H, Schur MJ, et al. Distinct endocytic mechanisms of CD22 (Siglec-2) and Siglec-F reflect roles in cell signaling and innate immunity [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, 27(16): 5699-5710.
- [21] Ducreux J, PR Crocker, R Vanbever. Analysis of sialoadhesin expression on mouse alveolar macrophages [J]. *Immunol Lett*, 2009 124(2): 77-80.
- [22] Palecanda A, Paulauskis J, Al-Mutairi E, et al. Role of the scavenger receptor MARCO in alveolar macrophage binding of unopsonized environmental particles [J]. *J Exp Med*, 1999 189(9): 1497-1506.
- [23] Bedoret D, Wallemacq H, Marichal T, et al. Lung interstitial macrophages alter dendritic cell functions to prevent airway allergy in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009 119(12): 3723-3738.
- [24] Lagranderie M, Nahori MA, Balazuc AM, et al. Dendritic cells recruited to the lung shortly after intranasal delivery of Mycobacterium bovis BCG drive the primary immune response towards a type 1 cytokine production [J]. *Immunology*, 2003 108(3): 352-364.
- [25] Bogunovic M, Ginhoux F, Helft J, et al. Origin of the lamina propria dendritic cell network [J]. *Immunity*, 2009 31(3): 513-525.
- [26] Flores-Langarica A, Meza-Perez S, Calderon-Amador J, et al. Network of dendritic cells within the muscular layer of the mouse intestine [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005 102(52): 19039-19044.
- [27] Dupasquier M, Stoitzner P, Van Oudenaren A, et al. Macrophages and dendritic cells constitute a major subpopulation of cells in the mouse dermis [J]. *J Invest Dermatol*, 2004 123(5): 876-879.
- [28] Dupasquier M, Stoitzner P, Wan H, et al. The dermal microenvironment induces the expression of the alternative activation marker CD301/mMGL in mononuclear phagocytes, independent of IL-4/IL-13 signaling [J]. *J Leukoc Biol*, 2006 80(4): 838-849.
- [29] Chorro L, Sarde A, Li M, et al. Langerhans cell (LC) proliferation mediates neonatal development, homeostasis, and inflammation-associated expansion of the epidermal LC network [J]. *J Exp Med*, 2009 206(13): 3089-3100.
- [30] Taylor PR, Gordon S. Monocyte heterogeneity and innate immunity [J]. *Immunity*, 2003 19(1): 2-4.
- [31] Gomez Perdiguero E, Schulz C, Geissmann F. Development and homeostasis of "resident" myeloid cells: The case of the microglia [J]. *Glia*, 2013 61(1): 112-120.
- [32] Lloyd CM, Phillips AR, Cooper G J, et al. Three-colour fluorescence immunohistochemistry reveals the diversity of cells staining for macrophage markers in murine spleen and liver [J]. *J Immunol Methods*, 2008 334(1-2): 70-81.
- [33] Soga H, Nakamura M, Yagi H, et al. Heterogeneity of mouse thymic macrophages: I. Immunohistochemical analysis [J]. *Arch Histol Cytol*, 1997 60(1): 53-63.
- [34] Kohyama M, Ise W, Edelson BT, et al. Role for Spi-C in the development of red pulp macrophages and splenic iron homeostasis [J]. *Nature*, 2009 457(7227): 318-321.
- [35] Miyake Y, Asano K, Kaise H, et al. Critical role of macrophages in the marginal zone in the suppression of immune responses to apoptotic cell-associated antigens [J]. *J Clin Invest*, 2007 117

- (8) : 2268-2278.
- [36] You Y , Myers RC , Freeberg L *et al.* Marginal zone B cells regulate antigen capture by marginal zone macrophages [J]. *J Immunol* , 2011 , 186( 4 ) : 2172-2181.
- [37] Hanayama R , Tanaka M , Miyasaka K *et al.* Autoimmune disease and impaired uptake of apoptotic cells in MFG-E8-deficient mice [J] . *Science* , 2004 , 304( 5674 ) : 1147-1150.
- [38] Hamilton JA. Colony stimulating factors , cytokines and monocyte-macrophages—some controversies [J] . *Immunol Today* , 1993 , 14( 1 ) : 18-24.
- [39] Ogawa M. Differentiation and proliferation of hematopoietic stem cells [J]. *Blood* , 1993 , 81( 11 ) : 2844-2853.
- [40] Merad M , Manz MG. Dendritic cell homeostasis [J]. *Blood* , 2009 , 113( 15 ) : 3418-3427.
- [41] Zenke M , Hieronymus T. Towards an understanding of the transcription factor network of dendritic cell development [J]. *Trends Immunol* , 2006 , 27( 3 ) : 140-145.
- [42] Cisse B , Caton M , Lehner M *et al.* Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development [J]. *Cell* , 2008 ; 135( 1 ) : 37-48.
- [43] Hildner K , Edelson BT , Purtha WE *et al.* Batf3 deficiency reveals a critical role for CD8alpha+ dendritic cells in cytotoxic T cell immunity [J]. *Science* , 2008 ; 322( 5904 ) : 1097-1100.
- [44] Alder JK , Georgantas RW , Hildreth RL *et al.* Kruppel-like factor 4 is essential for inflammatory monocyte differentiation in vivo [J]. *J Immunol* , 2008 ; 180( 8 ) : 5645-5652.
- [45] Bakri Y , Sarrazin S , Mayer UP *et al.* Balance of MafB and PU. 1 specifies alternative macrophage or dendritic cell fate [J] . *Blood* , 2005 , 105( 7 ) : 2707-2716.
- [46] Laslo P , Spooner CJ , Warmflash A *et al.* Multilineage transcriptional priming and determination of alternate hematopoietic cell fates [J]. *Cell* , 2006 , 126( 4 ) : 755-766.
- [47] Feng R , Desbordes SC , Xie H *et al.* PU. 1 and C/EBPalpha/beta convert fibroblasts into macrophage-like cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* , 2008 , 105( 16 ) : 6057-6062.
- [48] Friedman AD. Transcriptional control of granulocyte and monocyte development [J]. *Oncogene* , 2007 , 26( 47 ) : 6816-6828.
- [49] Estecha A , Aguilera-Montilla N , Sanchez-Mateos P *et al.* RUNX3 regulates intercellular adhesion molecule 3 ( ICAM-3 ) expression during macrophage differentiation and monocyte extravasation [J]. *PLoS One* , 2012 , 7( 3 ) : p. e33313.
- [50] 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.
- [51] Serafini N , Dahdah A , Barbet G *et al.* The TRPM4 channel controls monocyte and macrophage , but not neutrophil , function for survival in sepsis [J] . *J Immunol* , 2012 , 189 ( 7 ) : 3689-3699.
- [52] Moolmuang B , Tainsky MA. CREG1 enhances p16( INK4a ) -induced cellular senescence [J] . *Cell Cycle* , 2011 , 10 ( 3 ) : 518-530.
- [53] Hama M , Kirino Y , Takeno M *et al.* Bach1 regulates osteoclastogenesis in a mouse model via both heme oxygenase 1-dependent and heme oxygenase 1-independent pathways [J]. *Arthritis Rheum* , 2012 , 64( 5 ) : 1518-1528.
- [54] Takahashi K , Naito M , Takeya M. Development and heterogeneity of macrophages and their related cells through their differentiation pathways [J] . *Pathol Int* , 1996 , 46( 7 ) : 473-485.
- [55] Hume DA. Differentiation and heterogeneity in the mononuclear phagocyte system [J]. *Mucosal Immunol* , 2008 ; 1 ( 6 ) : 432-441.
- [56] Weidenbusch M , Anders HJ. Tissue microenvironments define and get reinforced by macrophage phenotypes in homeostasis or during inflammation , repair and fibrosis [J]. *J Innate Immun* , 2012 , 4( 5-6 ) : 463-477.
- [57] Geissmann F , Manz M G , Jung S *et al.* Development of monocytes , macrophages , and dendritic cells [J]. *Science* , 2010 , 327( 5966 ) : 656-661.
- [58] Lawrence T , G Natoli. Transcriptional regulation of macrophage polarization: enabling diversity with identity [J] . *Nat Rev Immunol* , 2011 , 11( 11 ) : 750-761.
- [59] Fogg DK , Sibon C , Miled C *et al.* A clonogenic bone marrow progenitor specific for macrophages and dendritic cells [J] . *Science* , 2006 , 311( 5757 ) : 83-87.
- [60] Pyonteck SM , Gadea BB , Wang HW *et al.* Deficiency of the macrophage growth factor CSF-1 disrupts pancreatic neuroendocrine tumor development [J]. *Oncogene* , 2012 , 31( 11 ) : 1459-1467.
- [61] Dalton DK , Pitts-Meek S , Keshav S *et al.* Multiple defects of immune cell function in mice with disrupted interferon-gamma genes [J] . *Science* , 1993 , 259( 5102 ) : 1739-1742.
- [62] Gordon S. Alternative activation of macrophages [J]. *Nat Rev Immunol* , 2003 , 3( 1 ) : 23-35.
- [63] Murray PJ , Wynn TA. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization [J] . *J Leukoc Biol* , 2011 , 89 ( 4 ) : 557-563.
- [64] Sindrilaru A , Peters T , Wieschalka S , *et al.* An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice [J]. *J Clin Invest* , 2011 , 121( 3 ) : 985-997.
- [65] Dall'Asta M , Derlindati E , Ardigo D , *et al.* Macrophage polarization: the answer to the diet/inflammation conundrum? [J] *Nutr Metab Cardiovasc Dis* , 2012 , 22( 5 ) : 387-392.
- [66] Mosser D M , Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol* , 2008 , 8 ( 12 ) : 958-969.
- [67] Hao NB , Lu MH , Fan YH *et al.* Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors [J] . *Clin Dev Immunol* , 2012 , 2012 : 948098.
- [68] Brown BN , Ratner BD , Goodman SB *et al.* Macrophage polarization: an opportunity for improved outcomes in biomaterials and regenerative medicine [J] . *Biomaterials* , 2012 , 33( 15 ) : 3792-3802.

[收稿 2013-01-26 修回 2013-02-22]  
(编辑 张晓舟)