生命的化学, 2023, 43(7): 995-1004 www.life.ac.cn doi: 10.13488/j.smhx.20230308

综述

酒亚明，中国科学院上海巴斯德研究所博士生导师，研究员，国家优秀青年科学基金资助获得者，中国科学院百人计划获得者(终期评估优秀)。以生物成像为技术特长，聚焦细胞骨架的动态调控与生理病理功能。以通讯作者在*Nat Commun*、*Proc Natl Acad Sci USA*、*J Cell Biol*、*Curr Biol*等SCI期刊发表论文四十多篇。

# 中间丝vimentin对巨噬细胞功能的调控

高雪笛[1,2#]， 苗程琳[1,2#]， 酒亚明[1,2*]

([1]中国科学院上海巴斯德研究所，分子病毒与免疫院重点实验室病原宿主互作的细胞生物学及光学成像研究组，上海 200031；[2]中国科学院大学，北京 100049)

**摘要：**巨噬细胞是一类重要的先天免疫细胞，主要参与清除病原体、调节炎症反应，并能通过调控肿瘤微环境促进肿瘤发展和转移。巨噬细胞由单核细胞分化而来，其形态和功能在分化过程中会发生显著改变。值得注意的是，在单核-巨噬分化过程中，波形蛋白(vimentin)的表达丰度呈几十倍地急剧上升。Vimentin是一种细胞骨架中间丝蛋白，主要负责维持细胞形态和弹性。目前，有关巨噬细胞分化过程中vimentin表达升高的动态规律和分子机制以及vimentin对巨噬细胞生理病理功能的调控功能尚不清楚。因此，深入研究vimentin对巨噬细胞的调控将有助于拓展其作为细胞骨架蛋白的功能，同时完善巨噬细胞内在分子机制的功能发挥研究。本文介绍了不同形态vimentin的生物学功能以及巨噬细胞表达vimentin在肿瘤微环境中的调控作用。

**关键词：**细胞骨架；中间丝vimentin；巨噬细胞；基质降解；肿瘤微环境

# Regulation of cytoskeleton intermediate filaments vimentin on macrophage

GAO Xuedi[1,2#], MIAO Chenglin[1,2#], JIU Yaming[1,2*]

([1]Unit of Cell Biology and Imaging Study of Pathogen Host Interaction, Key Laboratory of Molecular Virology and Immunology, Institut Pasteur of Shanghai, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; [2]University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Macrophages are one of the important type of phagocytic cells in innate immunity that participate in pathogen clearance, regulation of inflammatory responses, and promotion of tumor development and

**收稿日期：**2023-04-17

**基金项目：**国家自然科学基金项目(32222022，92054104)

[#]**共同第一作者：**高雪笛，E-mail: xdgao@ips.ac.cn; 苗程琳，E-mail: clmiao@ips.ac.cn

*__通信作者：__E-mail: ymjiu@ips.ac.cn

metastasis by modulating the tumor microenvironment. Macrophages differentiate from monocytes. During differentiation process, morphology and function of cells undergo significant changes. Notably, the expression of vimentin, an cytoskeletal intermediate filaments protein that is responsible for maintaining cell shape and elasticity, is found to increase drastically during macrophage differentiation. The dynamic process and molecular mechanisms underlying the upregulation of vimentin expression during macrophage differentiation, as well as the regulatory role of vimentin in the physiological and pathological functions of macrophages, remain elusive. Therefore, a deeper understanding of vimentin regulation in macrophages would help to expand its functions beyond that of a cytoskeletal protein and improve the intrinsic molecular mechanisms underlying macrophage function. This review introduces the biological functions of different forms of vimentin and the regulatory role of macrophage-expressed vimentin in the tumor microenvironment.

**Key Words:** cytoskeleton; intermediate filaments vimentin; macrophage; extracellular matrix degradation; tumor microenvironment

## 1 巨噬细胞与肿瘤微环境

### 1.1 单核-巨噬细胞的分化

单核-巨噬细胞是机体固有免疫中一类重要的吞噬细胞，具有吞噬和消化病原微生物、介导并调节炎症反应、加工并递呈抗原、杀伤和清除胞内病原菌等多种功能[1]。

单核吞噬细胞系统(mononuclear phagocyte system)描述了单核细胞发育成巨噬细胞的过程以及巨噬细胞吞噬功能的变化[2,3]。通常认为，单核细胞在血液中漂浮，并在正常情况下或受到炎症信号的刺激时，移动到不同的器官或组织，并分化成为体积更大、吞噬功能更强的巨噬细胞，以应对病原体的入侵。巨噬细胞难以增殖，因此单核细胞在血液中的分化是维持其数量的主要途径。

分化的巨噬细胞具有异质性。通过激活方式的差异，可以将其分为具有促炎表型的经典激活巨噬细胞M1(classically activated macrophage M1)和具有抑炎表型的替代激活巨噬细胞M2(alternatively activated macrophage M2)。这两种分类的细胞在基因表达、细胞因子分泌及功能发挥等方面存在着巨大差异。巨噬细胞两种相反的效果提示了其功能的复杂性，强调其是调控机体免疫反应的重要因子。单核细胞向不同表型的巨噬细胞分化受单核细胞起源及外界复杂微环境的影响[4]，并涉及众多信号通路与转录因子调节，引起细胞内大量蛋白表达差异。分化过程中，多种特异蛋白表达上升，如CD-14、CD11b等，可以作为巨噬细胞表面标记物来明确分化的进程[5,6]。

总的来说，巨噬细胞是从单核细胞分化而来的，其蛋白质表达和功能也会随着分化过程的进行而发生变化。

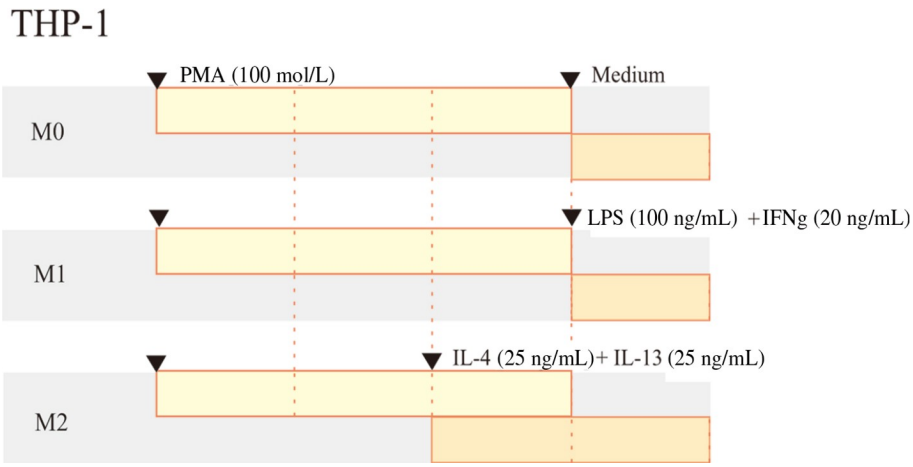
### 1.2 单核-巨噬细胞体外分化系统

在体外实验中，对单核细胞进行刺激可以使其分化为巨噬细胞。常见的单核-巨噬细胞体外分化系统除采用新鲜分离的原代外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell，PBMC)外，也常使用可连续培养的单核细胞系进行体外研究，包括人单核细胞白血病细胞系THP-1、人组织细胞淋巴瘤细胞系U-937、小鼠单核巨噬细胞白血病细胞系RAW264.7等。在人为添加相应的分化诱导剂后，可以将其分化为具有相应表型的巨噬细胞。

THP-1被广泛地应用于单核及巨噬细胞的各方面研究。THP-1与人原代单核细胞的形态功能具有较高的相似性，且相较于PBMC存在的提取繁琐和供体差异大等缺陷，THP-1培养体系稳定、分化操作简单、结果易于重复[6]。THP-1在仅分化诱导剂PMA(phorbol-12-myristate-13-acetate)刺激的情况下，分化为静息状态的巨噬细胞M0(resting macrophage M0)，而在不同的细胞因子刺激下则可以极化为M1或M2型[7](图1)。

### 1.3 肿瘤相关巨噬细胞与促迁移因子

肿瘤的发展离不开与肿瘤微环境(tumor microenvironment，TME)相互作用。TME代表肿瘤细胞的外界环境，其中包括免疫细胞、细胞外基




THP-1细胞系是一种人单核细胞白血病细胞系，经添加分化诱导剂PMA后能够分化为巨噬细胞。此外，通过联合刺激分化诱导剂和细胞因子的使用，可以实现特定巨噬细胞类型的分化

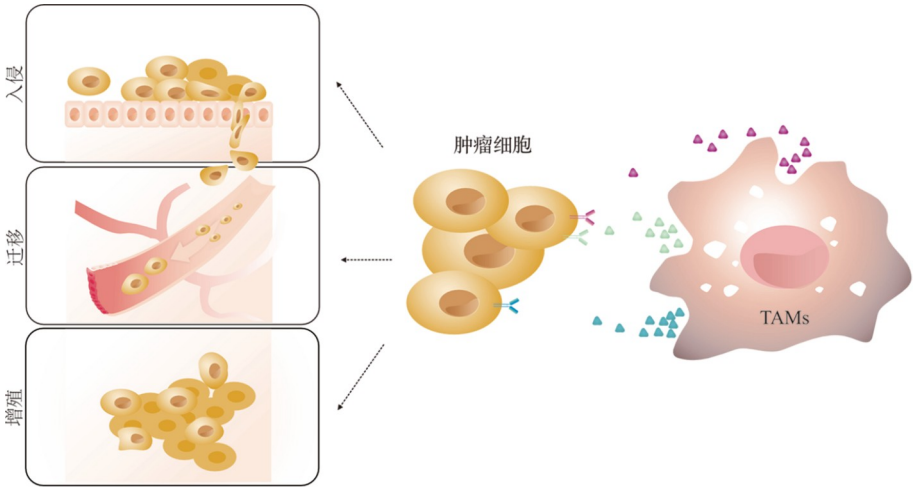
**图1　THP-1在不同诱导条件下的巨噬细胞分型[7]**

质、血管以及各种分泌因子。通过分泌多种细胞因子及趋化因子，肿瘤细胞可以招募免疫细胞，进而调控TME；反过来，免疫细胞也可以分泌相关因子在TME中调控肿瘤生长和转移[8]。

被肿瘤细胞招募的巨噬细胞称为肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage，TAM)。有研究表明，TAMs的数量和种类在不同类型的肿瘤中存在差异，且其在肿瘤进展过程中的数量和功能也会发生变化[9]。此外，TAMs被证实在多方面调控癌细胞，包括细胞增殖、细胞因子表达、细胞运动迁移和侵袭等[9](图2)。与促/抑炎表型类似，巨噬细胞对癌细胞也呈现出促癌和抑癌两种相反的功能[10]。

巨噬细胞在促进癌症进展中的作用主要表现为分泌多种迁移促进因子来刺激肿瘤细胞的侵袭和转移[11]。巨噬细胞分泌表皮生长因子(epidermal growth factor，EGF)通过激活EGFR-ERK通路，促进上皮性卵巢癌的转移[12]。巨噬细胞分泌白细胞介素-6(interleukin-6，IL-6)激活JAK2/STAT3/miR-506-3p/FoxQ1通路，促进结直肠癌的转移[13]。巨噬细胞分泌的外泌体(exosome)中携带两种miRNA——miR-21-5p和miR-155-5p，随着外泌体转移到肿瘤细胞，与Brahma相关基因1(Brahma-related gene 1，*BRG1*)的编码序列相结合并下调其表达，从而促进结肠癌的迁移和侵袭[14]。

总之，巨噬细胞在肿瘤微环境中促进肿瘤侵




肿瘤相关巨噬细胞(TAM)分泌各种不同的因子，可促进肿瘤细胞的增殖、血管生成、运动和侵袭等相关生物学过程

**图2　肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤发生中发挥多种功能[11]**

袭等功能的发挥主要依靠分泌相关因子来实现。

## 2 中间丝vimentin的主要功能

### 2.1 中间丝的细胞骨架功能

细胞骨架作为细胞内重要的动态网络结构，参与调节细胞的形态和运动，发挥着调控细胞行为的重要作用。细胞骨架的三维网络为细胞提供了机械支撑并赋予细胞一定的弹性，为物质的运输提供轨道，其组成蛋白也积极参与各种信号通路[15]。根据细胞骨架丝状结构的直径，可以将细胞骨架分为微丝(microfilament，~7 nm)、微管(microtubule，~25 nm)和粗细介于两者之间的中间丝(intermediate filament，~10 nm)。

中间丝在动物细胞中普遍表达并发挥作用，在胞质内绕核分布，并延伸至细胞边缘[16]。相较于微丝和微管，中间丝具有更强的弹性，可以承受高强度压力。除了具有结构功能外，中间丝还能够调控多种信号转导过程并具备多种功能。中间丝参与调节细胞的运动、迁移、增殖和分化等生命过程，并在癌症转移和免疫反应中发挥重要作用。

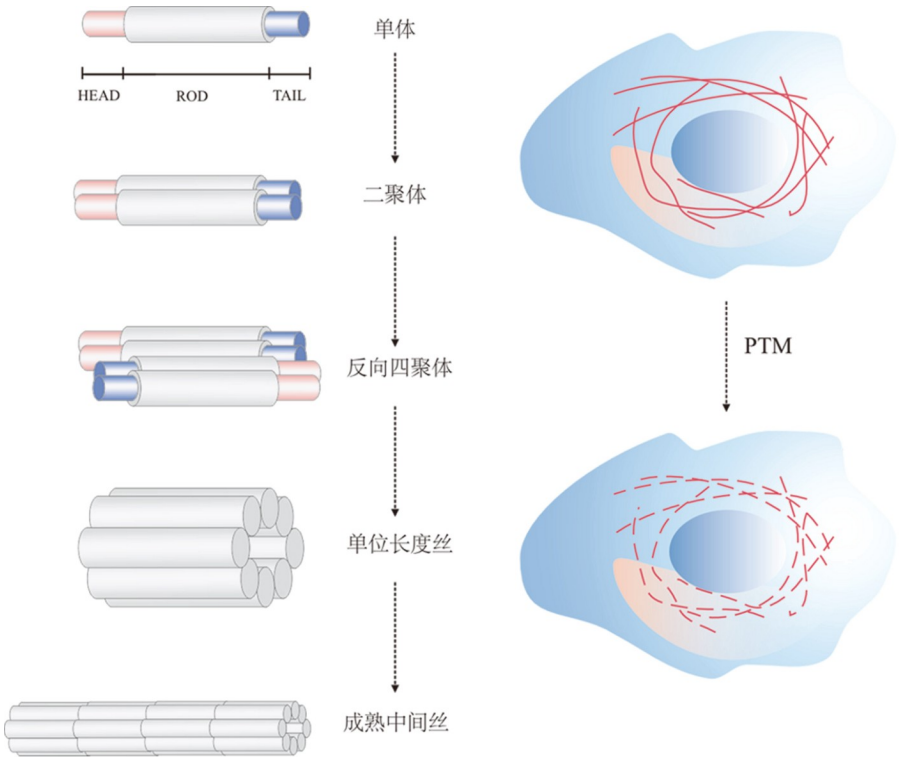
### 2.2 Vimentin骨架网络的组装

Vimentin是大小为57 kDa的Ⅲ型中间丝组成蛋白，普遍表达于间充质细胞中。Vimentin蛋白单体包含头部(head)、杆部(rod)和尾部(tail)区域。通过蛋白单体自我组装，vimentin形成成熟的丝状结构，最终构成中间丝(vimentin intermediate filament，vIF)丝状网络[17,18](图3)。通常认为，八个可溶性的四聚体可以组成中间丝的最小结构单位(unit-length filament，ULF)[19]。

Vimentin形成的结构是高度动态的，其不断在可溶性形式和聚合形式之间来回转换以响应不同的生理刺激。以磷酸化为主的翻译后修饰(post-translational modification，PTM)介导了这种vimentin丝状结构的聚合和解聚(图3)。

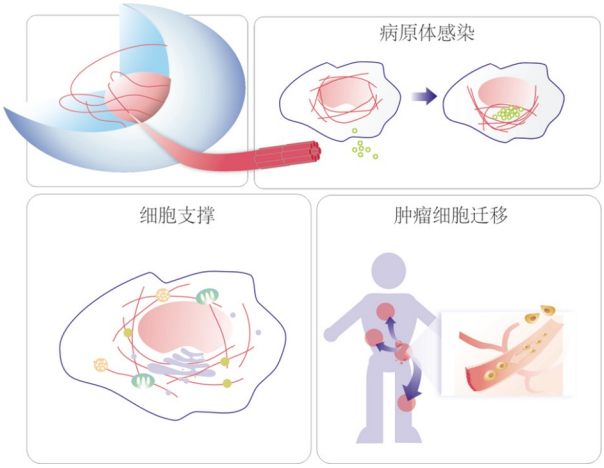
Vimentin及其构成的vIF通过自身或PTM参与众多的生命活动和细胞信号的传递[17](图4)。

首先，vimentin提供了细胞支撑。Vimentin在




Vimentin蛋白的结构由头部、杆部和尾部组成。两个vimentin单体可以结合形成二聚体，然后二聚体反向并联形成可溶性四聚体。八个四聚体形成一个单位长度的丝状结构(ULF)，并组装成vimentin中间丝网络。这种丝状网络是高度动态的。针对各种生理刺激，主要以磷酸化形式的翻译后修饰调控vimentin的组装和解聚

**图3　Vimentin中间丝网络的组装和解聚[19]**




Vimentin中间丝在胞质中发挥多种功能，包括锚定细胞器、调节细胞运动迁移等

**图4　Vimentin中间丝网络的功能[20]**

胞质中构建了超弹性网络(hyperelastic network)，在各种关键的生理过程中维持着细胞结构、机械完整性和弹性[21]。同时，固定细胞质中各细胞器和细胞核，帮助它们定位，防止细胞核的破裂与DNA损伤[22]。

Vimentin在病原体感染中发挥着复杂且多面的角色。在细菌感染时，vimentin参与宿主细胞的防御，vimentin和细菌蛋白或毒力因子相互作用，并在胞质中参与先天免疫信号的传导[23]；vimentin在病毒的生命周期各个阶段同样起着重要作用，一些病毒可以利用细胞内的vimentin来完成它们的复制过程[18,24]。

此外，vimentin还能够调控癌细胞的迁移。恶性肿瘤的发展离不开其强大的侵袭和转移能力。Vimentin作为上皮-间质转化(epithelial to mesenchymal transition，EMT)的标记物，在上皮细胞失去黏附特性转而展现间充质细胞运动迁移表型的过程中，vimentin、E-cadherin等蛋白质的表达量发生显著变化，因此这些蛋白质被广泛地用作EMT过程的标记物。此过程中，表达上升的vimentin调控细胞形态、黏附和运动[25]。在癌症发展中，EMT过程普遍发生，参与肿瘤的起始、侵袭、转移和治疗抵抗等过程[26]。在各种肿瘤细胞中，vimentin的显著表达与癌细胞迁移侵袭能力的增长密切相关，并指示了不良预后，因此可以作为未来癌症治疗的潜在分子靶点[27]。

以乳腺癌为例，vimentin的高内源性表达出现在侵袭性亚型中，而不在低侵袭细胞分类中[28,29]。乳腺癌是发病率最高的癌症之一，对女性的健康构成了极大的威胁。根据雌激素受体(strogen receptor)、孕酮受体(progesterone receptor)和ERBB2受体(ERBB2 receptor)的表达及表型差异，可以将乳腺癌分为luminal A、luminal B、HER2-overexpressing、basal-like breast cancers以及normal-like tumors[30,31]。Vimentin的启动子受β-catenin/T-cell factor信号通路的调控，在乳腺癌细胞中引起vimentin的表达上调，与细胞运动侵袭能力的增长密切相关[28]。在乳腺上皮细胞中，Slug和H-Ras诱导vimentin的表达，vimentin调控侵袭相关基因的表达，包括*RAB25*(small GTPase Rab25)、*AXL*(receptor tyrosine kinase Axl)、*PLAU*(plasminogen activator，Urokinase)和*ITGB4*(integrin β4-subunit)，vimentin和这些基因的表达对于后续EMT引起的细胞迁移来说是必需的[32]。耐药的三阴型乳腺癌细胞高表达vimentin，在敲除*vimentin*后细胞的侵袭能力降低，对药物治疗更加敏感[33]。这些研究，尤其是在乳腺癌细胞分型中存在的差异表达提示，vimentin可能是恶性肿瘤细胞的潜在标记物。然而，vimentin与恶性乳腺癌患者的总生存期没有显著关联，强调波形蛋白不能成为侵袭性乳腺癌的可靠预后指标[34,35]。因此，在细胞水平上vimentin已明确参与调控癌细胞运动侵袭，但其在后续诊断和治疗中的作用还处于争论中。

综上，vimentin在细胞中构成vIF为细胞提供形态支撑，并积极参与各种生理过程，包括抗病原体感染、调控细胞迁移等。

### 2.3 细胞表面vimentin

除了被人熟知的在胞质中发挥细胞骨架结构功能的vIF，近年来在细胞表面分布的细胞表面vimentin(cell surface vimentin，CSV)也开始受到越来越多的关注。CSV是vimentin的一种亚型，它能够在细胞表面发挥多种重要的生物学功能，前列腺癌细胞、淋巴细胞等均可在细胞表面检测到CSV[36-39]。CSV可以作为血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2，ACE2)的共受体参与冠状病毒SARS-CoV和SARS-CoV-2侵入的过程[40-43]。Vimentin在人脐静脉内皮细胞的细胞表面表达，并与跨膜糖蛋白CD44结合，从而影响CD44

介导的生物学过程[44]。此外，CSV被报道可以与N-acetylglucosamine结合并参与癌细胞运动迁移[45]。在血小板中，CSV与Von Willebrandt因子相互作用参与介导损伤部位的黏附[46]。中和抗体可以有效阻断vimentin功能的发挥，引起细胞CSV的快速内化、降低细胞活性并引起细胞的凋亡和肿瘤的发展[37]。综上所述，位于膜表面的CSV发挥着类似受体的功能，与多种病原体或因子结合并参与调节细胞行为[47,48]。

### 2.4 分泌型vimentin

在细胞激活、炎症、衰老等生理条件下，多种细胞被报道可以释放分泌型vimentin(secreted vimentin)，包括星形胶质细胞和中性粒细胞等，并发挥一系列功能[41,48]。随着研究的深入，认为vimentin主要以外泌体的形式被分泌至胞外，并有效参与细胞间的各种交流，调节细胞的迁移、吞噬、伤口愈合等[49,50]。结直肠癌细胞系CT-26的exosome-vimentin可促使巨噬细胞骨架重构并将vimentin整合入细胞[51]。星形胶质细胞的exosome-vimentin能帮助肉毒杆菌C3转移酶与小鼠大脑突触体的结合，为转移酶在脊髓损伤后保护神经的机制研究提供了线索[52]。

在研究微环境中外源vimentin的影响时，常直接添加外源重组蛋白(recombinant vimentin)作为替代手段。分泌型vimentin和重组型vimentin均可以与细胞表面结合，进而刺激信号通路发挥相应的功能。重组型vimentin刺激激活β-catenin/Wnt信号通路，调控结肠癌细胞的运动迁移，强调vimentin为癌细胞侵袭的发生提供了基础[53]。重组型vimentin处理可以增强内皮细胞和巨噬细胞黏附分子和炎症细胞因子的表达[54]，增强乳腺癌细胞的增殖、黏附和迁移[41]。

作为配体，分泌型vimentin在胞外可以与细胞表面的受体结合。分泌型vimentin是一种新型的IGF1R(insulin-like growth factor 1 receptor)配体，可以促进轴突生长[55]。Vimentin作为配体可以激活Dectin-1，促进动脉粥样硬化[44]。Vimentin通过与P-selectin结合阻断了P-selectin与受体PSGL-1相互作用，影响白细胞与血小板和内皮细胞结合并减轻炎症反应[56]。

综上所述，分泌型vimentin以外泌体为主要出胞形式，通过微环境，以配受体结合等方式参与细胞的多方面调控。Vimentin以胞质内的vIF、质膜上的CSV与胞外的分泌型vimentin这三种主要亚细胞定位的形式，参与细胞生命过程的各个方面，其中主要涉及应对外界刺激和细胞运动迁移(图5)。

## 3 巨噬细胞表达vimentin对肿瘤微环境的功能调控

### 3.1 巨噬细胞分化过程高表达vimentin

人们已关注到单核-巨噬细胞分化前后vimentin的差异表达[57]。虽然实验体系不同，使用的细胞系和分化诱导条件存在差异，但均能稳定在分化过程中观测到此表型[58-60]。因此，已有文章认为vimentin是巨噬细胞分化的标记物[61,62]，但并没有被广泛使用。

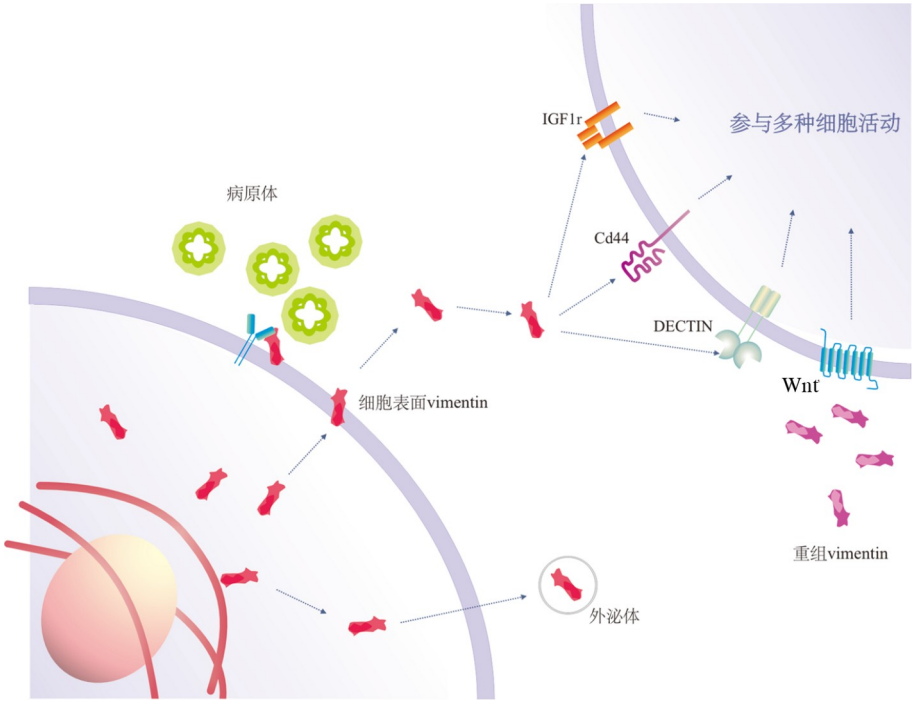
单核-巨噬细胞分化过程中vimentin并不起决定作用。不同的诱导剂在分化过程的不同时期引起vimentin mRNA水平上调，且上调程度不一，通常认为vimentin的增长对分化早期来说并不是必须的，但可能于分化后期发挥功能[63]。在siRNA敲低*vimentin*后，单核-巨噬细胞分化过程虽然没有被抑制，但细胞形态等方面出现差异，提示vimentin只作为分化过程的效应因子而非起始因子[64]。人急性早幼粒白血病细胞系HL-60细胞在butyrate刺激下可以分化为巨噬细胞，但在此过程中vimentin含量并没有增加[65]，提示了分化过程中vimentin的复杂调节，需要对其机制进行深入研究。

单核-巨噬细胞分化过程中的vimentin基因转录因子已被探究，但上升的机制研究还不够深入。NF-κB抑制剂PDTC可以抑制HL-60的巨噬细胞形态改变和*vimentin*基因转录，提示NF-κB可能是*vimentin*基因转录的重要调节因子[66]。另两个vimentin转录调节因子也已明确——分化过程中Myb和Jun激活*vimentin*基因启动子[64]。

综上所述，单核-巨噬细胞分化过程中vimentin转录增加，蛋白质表达量显著上升。但在不同分化体系中存在差异，其增长细节不明确，对其机制的了解也不够全面。

### 3.2 巨噬细胞vimentin的功能

Vimentin在单核细胞分化而成的巨噬细胞中发




除了在胞内构成中间丝网络，vimentin还以贴附在细胞质膜上或者分泌到细胞外的形式存在。这些胞外形式可以作为配体或受体与多种因子结合，参与细胞迁移、病原体识别等病理生理过程

**图5　胞外vimentin以细胞表面富集和分泌至胞外的形式参与细胞过程[48]**

挥多种功能。对vimentin功能的探究，结合巨噬细胞的免疫背景，集中在参与炎症反应和调节细胞因子方面。巨噬细胞vimentin直接与NLRP3相互作用，激活炎症小体进而导致炎症。在*vimentin*敲除的急性肺损伤小鼠模型中，与野生型相比肺部损伤和纤维化程度减弱，巨噬细胞caspase-1和IL-1β的表达下降[67]。巨噬细胞迁移抑制因子MIF和凝集素siglec-14被报道与巨噬细胞中的vimentin相互作用，激活NLRP3炎性小体[68,69]。在*vimentin*敲除的情况下，巨噬细胞的氧化应激程度加深，并可引起小鼠的血管炎症，但减轻了动脉粥样硬化程度[70]。在*vimentin*敲低的THP-1细胞系中，细胞凋亡明显增加，细胞因子的释放受到调节[71]。

从细胞生物学的角度，vimentin以前文提到的三种主要形式(vIF、CSV和分泌型vimentin)参与多种巨噬细胞主要功能的发挥。25-羟基胆固醇能够改变单核细胞THP-1中vimentin中间丝的结构并诱导细胞的迁移[72]，提示vimentin作为细胞骨架可能参与单核-巨噬细胞的运动。Vimentin作为脂质氧化产物HNE的靶点在THP-1细胞中被识别鉴定[73]。对单核细胞THP-1的脂筏组分进行鉴定，明确其中vimentin及其他细胞骨架相关蛋白的存在，提示单核细胞脂筏运动与细胞骨架组装的相关性[74]，同时也提示了在单核及巨噬细胞中CSV存在并发挥功能。巨噬细胞的培养环境中也存在分泌形式的vimentin。IL-10/PKC通路调节vimentin的分泌，被巨噬细胞分泌后发挥杀菌和氧化代谢等巨噬细胞相应功能[75]。在巨噬细胞产生的外泌体中也发现了vimentin存在，并作用于微环境中影响细胞的迁移与吞噬活性[49]。

综上所述，针对巨噬细胞表达的vimentin已有部分研究，但更多的是从免疫应答中调节分子的角度考虑其功能，以细胞骨架结构为出发点的探究仍有大量探索空间。

## 4　展望

通过对国内外研究现状的系统全面调研，我们认为仍有如下三方面的科学问题需要继续深入探究：(1)单核-巨噬细胞分化过程中vimentin剧烈增加的表型在不同细胞系与诱导剂的条件下趋势一致，但增加的程度存在差异。对于vimentin在分化过程中的动态变化情况还不够了解，对于分化

与vimentin增长的因果关系探讨也还不够全面，对于vimentin增长的分子机制探究还不够深入。(2) Vimentin涉及聚合、解聚和裂解等多种形式，分布涉及胞质、胞膜和胞外等多个空间，这提示vimentin具备调控多重功能的潜力。针对巨噬细胞表达的vimentin的功能研究，不能一概而论，需要具体区分不同形式的vimentin。(3)结合巨噬细胞和细胞骨架背景，以巨噬细胞在应对病原体入侵或肿瘤环境过程中的功能为切入点，多维度讨论不同形式vimentin在巨噬细胞中的调节作用，是全面了解两者关系的有效思路。

## 参 考 文 献


[1] 周光炎. 免疫学原理[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2007

[2] van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, et al. The mononuclear phagocyte aystem: a new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. Bull World Health Organ, 1972, 46(6): 845-852

[3] Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. Trends Immunol, 2019, 40(2): 98-112

[4] Kurotaki D, Sasaki H, Tamura T. Transcriptional control of monocyte and macrophage development. Int Immunol, 2017, 29(3): 97-107

[5] Daigneault M, Preston JA, Marriott HM, et al. The identification of markers of macrophage differentiation in PMA-stimulated THP-1 cells and monocyte-derived macrophages. PLoS One, 2010, 5(1): e8668

[6] Chanput W, Mes JJ, Wichers HJ. THP-1 cell line: an in vitro cell model for immune modulation approach. Int Immunopharmacol, 2014, 23(1): 37-45

[7] Surdziel E, Clay I, Nigsch F, et al. Multidimensional pooled shRNA screens in human THP-1 cells identify candidate modulators of macrophage polarization. PLoS One, 2017, 12(8): e0183679

[8] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression. Cancer Res, 2019, 79(18): 4557-4566

[9] Ngambenjawong C, Gustafson HH, Pun SH. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics. Adv Drug Deliver Rev, 2017, 114: 206-221

[10] Pan Y, Yu Y, Wang X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity. Front Immunol, 2020, 11: 583084

[11] Chen Y, Song Y, Du W, et al. Tumor-associated macrophages: an accomplice in solid tumor progression. J Biomed Sci, 2019, 26(1): 78

[12] Zeng XY, Xie H, Yuan J, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted EGF promotes epithelial ovarian cancer metastasis via activating EGFR-ERK signaling and suppressing lncRNA LIMT expression. Cancer Biol Ther, 2019, 20(7): 956-966

[13] Wei C, Yang C, Wang S, et al. Crosstalk between cancer cells and tumor associated macrophages is required for mesenchymal circulating tumor cell-mediated colorectal cancer metastasis. Mol Cancer, 2019, 18(1): 64

[14] Lan J, Sun L, Xu F, et al. M2 macrophage-derived exosomes promote cell migration and invasion in colon cancer. Cancer Res, 2019, 79(1): 146-158

[15] Pegoraro AF, Janmey P, Weitz DA. Mechanical properties of the cytoskeleton and cells. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(11): a022038

[16] Eriksson JE, Dechat T, Grin B, et al. Introducing intermediate filaments: from discovery to disease. J Clin Invest, 2009, 119(7): 1763-1771

[17] Snider NT, Omary MB. Post-translational modifications of intermediate filament proteins: mechanisms and functions. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(3): 163-177

[18] Zhang Y, Wen Z, Shi X, et al. The diverse roles and dynamic rearrangement of vimentin during viral infection. J Cell Sci, 2020, 134(5): a022038

[19] Herrmann H, Strelkov SV, Burkhard P, et al. Intermediate filaments: primary determinants of cell architecture and plasticity. J Clin Invest, 2009, 119(7): 1772-1783

[20] Ostrowska-Podhorodecka Z, Ding I, Norouzi M, et al. Impact of vimentin on regulation of cell signaling and matrix remodeling. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 869069

[21] Hu J, Li Y, Hao Y, et al. High stretchability, strength, and toughness of living cells enabled by hyperelastic vimentin intermediate filaments. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(35): 17175-17180

[22] Patteson AE, Vahabikashi A, Pogoda K, et al. Vimentin protects cells against nuclear rupture and DNA damage during migration. J Cell Biol, 2019, 218(12): 4079-4092

[23] Mak TN, Brüggemann H. Vimentin in bacterial infections. Cells, 2016, 5(2): 18

[24] Wen Z, Zhang Y, Lin Z, et al. Cytoskeleton-a crucial key in host cell for coronavirus infection. J Mol Cell Biol, 2020, 12(12): 968-979

[25] Mendez MG, Kojima S, Goldman RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition. FASEB J, 2010, 24(6): 1838-1851

[26] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis. Trends Cell Biol, 2019,

29(3): 212-226
[27] Satelli A, Li S. Vimentin in cancer and its potential as a molecular target for cancer therapy. Cell Mol Life Sci, 2011, 68(18): 3033-3046
[28] Gilles C, Polette M, Mestdagt M, et al. Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells. Cancer Res, 2003, 63(10): 2658-2664
[29] Chen Z, Fang Z, Ma J. Regulatory mechanisms and clinical significance of vimentin in breast cancer. Biomed Pharmacother, 2021, 133: 111068
[30] Yeo SK, Guan JL. Breast cancer: multiple subtypes within a tumor? Trends Cancer, 2017, 3(11): 753-760
[31] Tsang JYS, Tse GM. Molecular classification of breast cancer. Adv Anatomic Pathol, 2020, 27(1): 27-35
[32] Vuoriluoto K, Haugen H, Kiviluoto S, et al. Vimentin regulates EMT induction by Slug and oncogenic H-Ras and migration by governing Axl expression in breast cancer. Oncogene, 2011, 30(12): 1436-1448
[33] Winter M, Meignan S, Völkel P, et al. Vimentin promotes the aggressiveness of triple negative breast cancer cells surviving chemotherapeutic treatment. Cells, 2021, 10(6): 1504
[34] Kusinska RU, Kordek R, Pluciennik E, et al. Does vimentin help to delineate the so-called 'basal type breast cancer'? J Exp Clin Cancer Res, 2009, 28(1): 118
[35] Schmidt G, Solomayer EF, Bohle RM, et al. Is vimentin a potential prognostic factor for patients with triple-negative breast cancer? J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(8): 2109-2116
[36] Huet D, Bagot M, Loyaux D, et al. SC5 mAb represents a unique tool for the detection of extracellular vimentin as a specific marker of sezary cells. J Immunol, 2006, 176(1): 652-659
[37] Noh H, Yan J, Hong S, et al. Discovery of cell surface vimentin targeting mAb for direct disruption of GBM tumor initiating cells. Oncotarget, 2016, 7(44): 72021-72032
[38] Liu M, Wang R, Sun X, et al. Prognostic significance of PD-L1 expression on cell-surface vimentin-positive circulating tumor cells in gastric cancer patients. Mol Oncol, 2020, 14(4): 865-881
[39] Steinmetz NF, Maurer J, Sheng H, et al. Two domains of vimentin are expressed on the surface of lymph node, bone and brain metastatic prostate cancer lines along with the putative stem cell marker proteins CD44 and CD133. Cancers, 2011, 3(3): 2870-2885
[40] Yu YTC, Chien SC, Chen IY, et al. Surface vimentin is critical for the cell entry of SARS-CoV. J Biomed Sci, 2016, 23(1): 14
[41] Thalla DG, Jung P, Bischoff M, et al. Role of extracellular vimentin in cancer-cell functionality and its influence on cell monolayer permeability changes induced by SARS-CoV-2 receptor binding domain. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7469
[42] Amraei R, Xia C, Olejnik J, et al. Extracellular vimentin is an attachment factor that facilitates SARS-CoV-2 entry into human endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2022, 119(6): e2113874119
[43] Suprewicz L, Swoger M, Gupta S, et al. Extracellular vimentin as a target against SARS-CoV-2 host cell invasion. Small, 2022, 18(6): e2105640
[44] Pall T, Pink A, Kasak L, et al. Soluble CD44 interacts with intermediate filament protein vimentin on endothelial cell surface. PLoS One, 2011, 6(12): e29305
[45] Komura K, Ise H, Akaike T. Dynamic behaviors of vimentin induced by interaction with GlcNAc molecules. Glycobiology, 2012, 22(12): 1741-1759
[46] Da Q, Behymer M, Correa JI, et al. Platelet adhesion involves a novel interaction between vimentin and von Willebrand factor under high shear stress. Blood, 2014, 123(17): 2715-2721
[47] Patteson AE, Vahabikashi A, Goldman RD, et al. Mechanical and non-mechanical functions of filamentous and non-filamentous vimentin. BioEssays, 2020, 42(11): e2000078
[48] Ramos I, Stamatakis K, Oeste CL, et al. Vimentin as a multifaceted player and potential therapeutic target in viral infections. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4675
[49] Singhto N, Kanlaya R, Nilnumkhum A, et al. Roles of macrophage exosomes in immune response to calcium oxalate monohydrate crystals. Front Immunol, 2018, 9: 316
[50] Parvanian S, Yan F, Su D, et al. Exosomal vimentin from adipocyte progenitors accelerates wound healing. Cytoskeleton, 2020, 77(10): 399-413
[51] Chen Z, Yang L, Cui Y, et al. Cytoskeleton-centric protein transportation by exosomes transforms tumor-favorable macrophages. Oncotarget, 2016, 7(41): 67387-67402
[52] Adolf A, Rohrbeck A, Münster-Wandowski A, et al. Release of astroglial vimentin by extracellular vesicles: Modulation of binding and internalization of C3 transferase in astrocytes and neurons. Glia, 2019, 67(4): 703-717
[53] Satelli A, Hu J, Xia X, et al. Potential function of exogenous vimentin on the activation of wnt signaling pathway in cancer cells. J Cancer, 2016, 7(13): 1824-1832
[54] Gong DH, Dai Y, Chen S, et al. Secretory vimentin is associated with coronary artery disease in patients and induces atherogenesis in ApoE/ mice. Int J Cardiol, 2019, 283: 9-16

[55] Shigyo M, Kuboyama T, Sawai Y, et al. Extracellular vimentin interacts with insulin-like growth factor 1 receptor to promote axonal growth. Sci Rep, 2015, 5(1): 12055

[56] Lam FW, Da Q, Guillory B, et al. Recombinant human vimentin binds to P-selectin and blocks neutrophil capture and rolling on platelets and endothelium. J Immunol, 2018, 200(5): 1718-1726

[57] Hass R, Bartels H, Topley N, et al. TPA-induced differentiation and adhesion of U937 cells: changes in ultrastructure, cytoskeletal organization and expression of cell surface antigens. Eur J Cell Biol, 1989, 48(2): 282-293

[58] Aller P, Rius C, Mata F, et al. Camptothecin induces differentiation and stimulates the expression of differentiation-related genes in U-937 human promonocytic leukemia cells. Cancer Res, 1992, 52(5): 1245-1251

[59] Saba JA, McComb ME, Potts DL, et al. Proteomic mapping of stimulus-specific signaling pathways involved in THP-1 cells exposed to porphyromonas gingivalis or its purified components. J Proteome Res, 2007, 6(6): 2211-2221

[60] Burvall K, Palmberg L, Larsson K. Organic dust-induced activation, adhesion to substrate and expression of intercellular adhesion molecules in THP-1 monocytes. Life Sci, 2007, 80(17): 1598-1607

[61] Popp O, Heidinger M, Ruiz-Heinrich L, et al. The calpastatin-derived calpain inhibitor CP1B reduces mRNA expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 and invasion by leukemic THP-1 cells. Biol Chem, 2003, 384(6): 951-958

[62] Kang JH, Kim HT, Choi MS, et al. Proteome analysis of human monocytic THP-1 cells primed with oxidized low-density lipoproteins. Proteomics, 2006, 6(4): 1261-1273

[63] Rius C, Aller P. Vimentin expression as a late event in the *in vitro* differentiation of human promonocytic cells. J Cell Sci, 1992, 101(2): 395-401

[64] Benes P, Macecková V, Zdráhal Z, et al. Role of vimentin in regulation of monocyte/macrophage differentiation. Differentiation, 2006, 74(6): 265-276

[65] Rius C, Cabañas C, Aller P. The induction of vimentin gene expression by sodium butyrate in human promonocytic leukemia U937 cells. Exp Cell Res, 1990, 188(1): 129-134

[66] Zheng M, Son MY, Park C, et al. Transcriptional repression of vimentin gene expression by pyrroline dithiocarbamate during 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-dependent differentiation of HL-60 cells. Oncol Rep, 2005, 14(3): 713-717

[67] Dos Santos G, Rogel MR, Baker MA, et al. Vimentin regulates activation of the NLRP3 inflammasome. Nat Commun, 2015, 6(1): 6574

[68] Lang T, Lee JPW, Elgass K, et al. Macrophage migration inhibitory factor is required for NLRP3 inflammasome activation. Nat Commun, 2018, 9(1): 2223

[69] Tsai CM, Riestra AM, Ali SR, et al. Siglec-14 enhances NLRP3-inflammasome activation in macrophages. J Innate Immun, 2020, 12(4): 333-343

[70] Håversen L, Sundelin JP, Mardinoglu A, et al. Vimentin deficiency in macrophages induces increased oxidative stress and vascular inflammation but attenuates atherosclerosis in mice. Sci Rep, 2018, 8(1): 16973

[71] Su LX, Pan P, Wang XT, et al. Vimentin modulates apoptosis and inflammatory cytokine release by a human monocytic cell line (THP-1) in response to lipopolysaccharides in vitro. Chin Med J, 2019, 132(11): 1336-1343

[72] Eibinger G, Fauler G, Bernhart E, et al. On the role of 25-hydroxycholesterol synthesis by glioblastoma cell lines. Implications for chemotactic monocyte recruitment. Exp Cell Res, 2013, 319(12): 1828-1838

[73] Chavez J, Chung WG, Miranda CL, et al. Site-specific protein adducts of 4-hydroxy-2(*E*)-nonenal in human THP-1 monocytic cells: protein carbonylation is diminished by ascorbic acid. Chem Res Toxicol, 2010, 23(1): 37-47

[74] Li N, Mak A, Richards DP, et al. Monocyte lipid rafts contain proteins implicated in vesicular trafficking and phagosome formation. Proteomics, 2003, 3(4): 536-548

[75] Mor-Vaknin N, Punturieri A, Sitwala K, et al. Vimentin is secreted by activated macrophages. Nat Cell Biol, 2003, 5(1): 59-63