

综述

巨噬细胞在糖尿病及其并发症中的作用：极化失衡及治疗前景

姜海伦^{1,2}, 邓士哲^{1,2}, 张超¹, 孟智宏^{1,2*}⁽¹天津中医药大学第一附属医院/国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300193;²天津中医药大学, 天津 300193)

摘要：巨噬细胞是一类具有吞噬活性的先天免疫细胞，对于以慢性炎症为主要病理特征的糖尿病及其并发症的发展发挥着至关重要的作用。在体内高糖状态下，巨噬细胞与胰岛β细胞之间的相互作用(通常称为β细胞-巨噬细胞串扰)被认为是触发慢性低度炎症和血糖稳态失衡的一个核心路径，其中巨噬细胞极化的模式在近年来引起了广泛关注。为深入理解巨噬细胞在糖尿病及其并发症的发病和发展过程中的作用机制，本文综述了目前关于糖尿病及其并发症中巨噬细胞极化方式的研究进展，并特别强调了其在疾病发展中的潜在作用，最后通过总结目前巨噬细胞极化在糖尿病并发症治疗中的应用以探讨未来研究的潜在方向。

关键词：巨噬细胞；极化；糖尿病；炎症

The function of macrophages in diabetes and its complications: polarization imbalance and therapeutic prospects

JIANG Hailun^{1,2}, DENG Shizhe^{1,2}, ZHANG Chao¹, MENG Zhihong^{1,2*}⁽¹First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, National ClinicalResearch Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China; ²Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: Macrophages are a type of innate immune cell with phagocytic activity, playing a crucial role in the pathogenesis and progression of diabetes and its complications, which are primarily characterized by chronic inflammation. In condition of high blood sugar levels within the body, the interaction between macrophages and pancreatic β cells (often referred to β cell-macrophage crosstalk) is considered as a core pathway for triggering chronic low-grade inflammation and dysregulation of blood glucose homeostasis, with the patterns of macrophage polarization have attracted widespread attention in recent years. To deepen the understanding of the role of macrophages in the pathogenesis and progression of diabetes and its complications, this paper reviews current progress in research on macrophage polarization in diabetes and its complications, highlighting its potential role in disease progression, and concludes by summarizing the current applications of macrophage polarization currently applied in the treatment of diabetic complications, aiming to explore potential directions for future research.

Key Words: macrophages; polarization; diabetes; inflammation

收稿日期: 2024-07-19

基金项目: 国家重点研发计划项目(2018YFC1706001); 天津中医药大学研究生科研创新项目(YJSKC-20231010)

第一作者: E-mail: jhl1996@qq.com

*通信作者: E-mail: profmengzhihong@163.com

近年来, 研究人员逐渐意识到2型糖尿病不仅是一种代谢性疾病, 而且是一种慢性低度炎症性疾病, 血糖水平升高会使炎症指数显著增加并触发全身炎症反应, 而且在2型糖尿病小鼠的胰岛和脂肪组织中均可以观察到巨噬细胞浸润^[1]。巨噬细胞是糖尿病进展过程中的重要参与者, 尤其是驻留在脂肪组织中的巨噬细胞, 他们负责表达几乎所有脂肪组织肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)并大量产生诱导型一氧化氮合酶和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6), 与全身炎症的出现有密切关系^[2]。此外, 噻唑烷二酮类降糖药物本身具有抗炎特性, 而其靶向的组织则很可能与脂肪组织中的巨噬细胞有关^[3]。这类药物作为过氧化物酶体增殖物活化受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)激动剂, 可以通过减少如TNF- α 、IL-6和IL-1 β 等促炎因子的产生, 发挥对葡萄糖代谢和脂质代谢的有益调节作用^[4]。巨噬细胞极化是指巨噬细胞在不同刺激下展现出的多样功能状态, 这种多样性在糖尿病及其并发症发展中可能具有决定性的作用。本文以巨噬细胞极化为研究靶点, 为糖尿病及其并发症的治疗提供新的视角。

1 炎症引起的 β 细胞功能异常是糖尿病发生发展的关键因素

1型糖尿病通常发生在生命的早期阶段, 是一种以免疫细胞异常攻击胰腺 β 细胞为特征的自身免疫性疾病, 临床表现为胰岛素绝对的缺乏和由此产生的高血糖。在1型糖尿病中, 因为胰岛内持续存在的炎症环境导致巨噬细胞产生过量的自由基(如一氧化氮、超氧化物和过氧化氢等)和促炎细胞因子, 这些因素加剧了胰腺 β 细胞中的内质网应激, 触发1型糖尿病的自身免疫失调并加速 β 细胞死亡^[5]。但也有研究表明, 巨噬细胞吞噬凋亡细胞的能力下降, 导致未能有效清除凋亡的 β 细胞, 同样会激活自身免疫反应^[6]。此外, 巨噬细胞还可以通过 I 型干扰素(interferon- I, IFN- I)信号传导, 促进自身反应性T细胞浸润胰岛^[7], 进一步损伤胰岛 β 细胞并加速了1型糖尿病的发展。

2型糖尿病多在生命后期发展, 胰岛素抵抗是其标志性的病理生理特征, 涉及的发病机制和病

理生理机制通常比1型糖尿病复杂。尤其是2型糖尿病、肥胖、炎症三者之间相关性的研究在近年来逐渐受到重视。因为高血糖可诱发巨噬细胞向促炎表型转化从而导致慢性全身炎症, 在2型糖尿病中, 巨噬细胞是建立和延续疾病状态的关键参与者^[8]。胰岛常驻巨噬细胞的活化可以增加促炎细胞因子IL-1 β 的表达和释放, 触发炎症级联反应进而加剧炎症的过程^[9]。此外, 体内营养过剩导致脂肪细胞发生了细胞应激, 释放如IL-6和TNF- α 、游离脂肪酸和单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)等炎症介质^[10]。这些炎症介质可以激活 β 细胞中的核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)和应激活化蛋白激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)信号通路^[11], 加剧内质网应激^[12], 通过多条通路之间的协同作用触发 β 细胞凋亡, 减少了葡萄糖刺激的胰岛素分泌。游离脂肪酸还可以通过Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)增强NF- κ B活性和促炎因子(IL-1 β 和MCP-1)的释放^[13], 导致循环的Ly6C炎性单核细胞以MCP-1/CCR2依赖性方式持续浸润脂肪组织并分化为脂肪组织巨噬细胞^[14], 同时, 释放大量的IL-1 β 。而过量的IL-1 β 不仅具有细胞毒性, 还可以诱发胰岛组织炎症, 影响2型糖尿病中的 β 细胞功能和胰岛素敏感性, 促进了糖尿病的进展(图1)。

2 巨噬细胞极化与糖尿病的发展

巨噬细胞起源于骨髓中常见的造血干细胞, 可以表现出强大的可塑性以及明显的异质性, 在受到各种微环境信号的诱导与调节下可以活化成多种表型。应用最广泛的巨噬细胞极化分类方式是经典活化表型和替代活化表型。由IFN- γ 和TLR配体介导的经典活化的巨噬细胞称为M1巨噬细胞, 其中IFN- γ 可以触发杀死细胞内病原体所需的剧烈促炎反应。通常情况下, 所有非经典活化表型均可称为“替代”表型。辅助性T细胞2产生的细胞因子IL-4和IL-13可以诱导巨噬细胞通过替代途径活化, 之后巨噬细胞形成的表型也被称为M2巨噬细胞。巨噬细胞可以响应细胞外环境进行极化, 后来发现除了IL-4、IL-13、IL-6和IL-10外, 免疫复合物、糖皮质激素、腺苷等也可以促进巨噬细胞分化为M2型巨噬细胞的不同亚类, 并执行不同

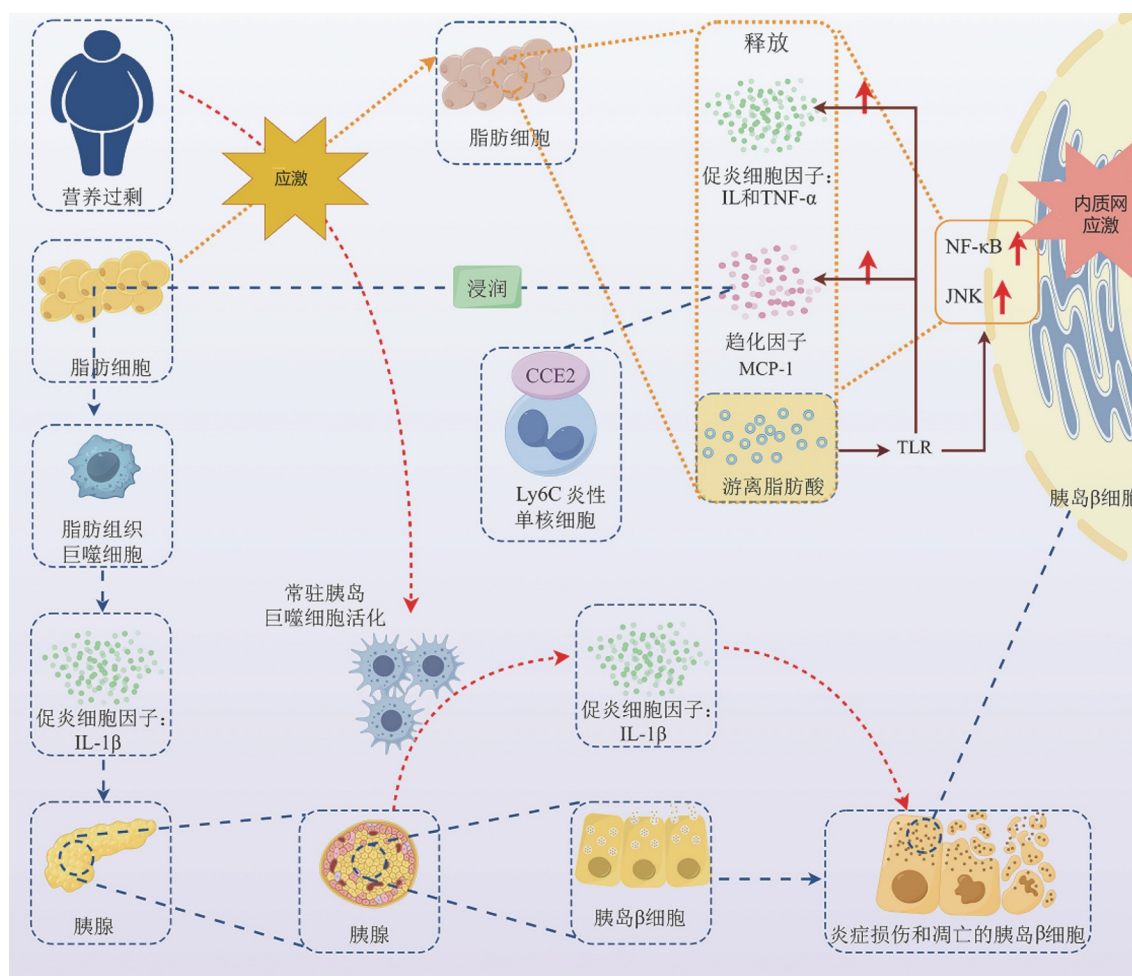


图1 巨噬细胞、肥胖、胰岛炎症三者关系

的功能^[15]。由于巨噬细胞为响应细胞外环境可以发生极化,在绝大多数情况下,高血糖状态会引起巨噬细胞向M1表型转化^[16]。

M1巨噬细胞具有促炎效应功能, M2细胞具有抗炎特性。活化后的M1巨噬细胞可以通过释放促炎细胞因子(如TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、IFN- γ 、MCP-1)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)加剧全身炎症,导致胰岛素抵抗增加,并且这种慢性炎症会导致人体代谢功能障碍,进而增加糖尿病患者的心血管疾病风险^[17]。活化后的M2巨噬细胞可以通过修复和增殖 β 细胞表现出对糖尿病的积极作用^[18]。此外, M2巨噬细胞的免疫抑制能力在动物模型中成功预防了小鼠即将发生的1型糖尿病^[19],在人体则表现出延缓病理进程的潜力^[20,21]。

3 基于miRNA的免疫反应和NF- κ B信号通路对巨噬细胞极化的调节

巨噬细胞极化影响糖尿病的进展。MicroRNA(miRNA)功能多样,可以通过调节巨噬细胞的能量代谢,激活极化相关的关键转录因子,破坏靶标mRNA的稳定性等方式在糖尿病及其并发症中发挥关键作用。在信号通路研究中,近年来的研究则集中在经典的NF- κ B炎症反应调控信号通路中,转录因子NF- κ B核易位发生后可重新编程巨噬细胞极化。如何调节巨噬细胞极化方向则是开发新疗法的重要前提。

3.1 MiRNA调控巨噬细胞极化在糖尿病及其并发症中的作用

MicroRNA(miRNA)是一类小型的非编码RNA,通过调控转录因子在巨噬细胞极化中起关键作用。

人THP-1巨噬细胞(THP1-IL4-exo)暴露于IL-4后可以产生外泌体——THP4-IL1-exo, 这些外泌体可能是使未活化的原代巨噬细胞极化为抗炎M2表型的诱导条件之一^[22]。THP4-IL1-exo之后可能通过几种miRNA, 如miR-21、miR-99a、miR-146b、miR-378a的增加, 以及miR-33的降低来重新编程巨噬细胞的能量代谢, 通过增加脂肪吞噬、线粒体活性和氧化磷酸化使巨噬细胞M2极化, 减少了全身多个组织的炎症水平活动, 使血液胰岛素水平正常化并改善了葡萄糖耐量, 从而控制了糖尿病的进展^[22]。此外, miR-23a与TLR和IFN信号传导关系密切, 可以促进巨噬细胞极化为M1表型^[23], 它通过负调节靶基因NIMA相关激酶7抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)诱导的细胞焦亡, 从而缓解了2型糖尿病大鼠的炎症症状^[24]。此外, PPAR- γ 是一种抑制M1极化和促进M2极化的配体激活转录因子, 是替代活化巨噬细胞成熟所必需的活性物质。在2型糖尿病小鼠模型中, miR-130b作为一种新型的巨噬细胞极化调节因子, 通过直接靶向PPAR- γ mRNA的3'-UTR的结合位点来抑制其表达, 增加了巨噬细胞的M1极化, 减弱了巨噬细胞的M2极化, 最终促进脂肪组织炎症和胰岛素抵抗, 加速了糖尿病的进展^[25]。

临床研究证据表明, miR-148、miR-222、miR-99、miR-7、miR-18a、miR-23b、miR-27a、miR-28a、miR-30和miR-2d水平在糖尿病患者和健康人群之间存在差异, 表明他们或许可以作为诊断和预后的生物标志物^[26]。而在糖尿病伴脓毒症的小鼠模型中, miR-3061通过靶向*Snail1* mRNA 3'-非翻译区抑制*Snail1*的表达, 阻止巨噬细胞向M1型极化, 减轻了糖尿病小鼠的肠道损伤^[27]。

3.2 NF- κ B信号通路调控巨噬细胞极化在糖尿病及其并发症中的作用

NF- κ B信号通路是促进巨噬细胞M1极化的经典通路。糖尿病足溃疡以伤口愈合障碍为明显的病理特征, 表现为M1巨噬细胞浸润增加和伤口愈合过程中过度的炎症反应, 其发病机制与循环激肽释放酶结合蛋白水平升高激活Notch信号传导和NF- κ B信号通路关系密切^[28]。Zhang等^[29]采用全转录组微阵列芯片测定1型糖尿病患儿外周血单核细

胞的circRNA表达谱后发现, 一种名为circPPM1F的环状RNA显著上调。进一步研究显示, 真核起始因子4A-III和肉瘤融合蛋白可以协调控制circPPM1F的表达, 一旦circPPM1F/HuR/PPM1F/NF- κ B轴过度激活则会促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的M1巨噬细胞活化并加速胰岛细胞凋亡^[29]。

转录组学分析结果表明, 糖尿病肾病的进展与促炎性M1巨噬细胞有关^[30]。免疫浸润分析结果显示, 单核细胞和巨噬细胞浸润肾组织是糖尿病肾病最明显的组织形态变化。这一过程中, Notch通路和NF- κ B信号传导之间发生串扰会导致巨噬细胞向M1表型极化, M1巨噬细胞活化后分泌出多种促炎介质, 驱动内源性肾细胞发生坏死性凋亡, 而外泌体中的miR-34a加速肾脏组织修复和纤维化的出现^[31]。此外, 单细胞RNA测序的结果同样表明, 早期的糖尿病视网膜病变出现的炎症与NF- κ B通路激活有关^[32]。

补体系统在适应性免疫和先天免疫中发挥重要作用。高血糖可以诱导补体系统激活, 尤其是补体3升高后增加了膜攻击复合物的沉积, 同时激活细胞内NF- κ B信号传导^[33], 促进巨噬细胞M1极化和抑制M2极化, 增加了2型糖尿病患者牙周组织的炎症损伤^[34]。

此外, 前列腺素E2有4种受体EP1、EP2、EP3、EP4。有研究表明, EP4受体信号的激活可能依赖NF- κ B信号通路^[35], 使糖尿病患者胰腺中的巨噬细胞向M2极化, 从而抑制胰岛炎症并保护 β 细胞功能^[36]。

12/15-脂氧合酶(12/15-lipoxygenase, 12/15-LO)主要在非肥胖型糖尿病小鼠的巨噬细胞中表达, 而不是B细胞和T细胞中。当敲除12/15-LO的基因(*Alox15*)后, 可以观察到巨噬细胞中促炎性细胞因子的mRNA和蛋白质水平显著降低^[37]。这表明12/15-LO可能参与了导致内质网应激的信号传导, 使NF- κ B转录激活并引发其核易位, 影响巨噬细胞功能, 引起胰岛炎症, 最终导致自身免疫反应的加剧和胰腺 β 细胞功能丧失^[38,39]。以上研究明确了12/15-LO/NF- κ B轴在1型糖尿病炎症反应发展中具有重要的作用。

4 巨噬细胞极化后对糖尿病的并发症产生影响

尽管许多研究提供了令人信服的证据, 证明

M1巨噬细胞浸润诱导 β 细胞死亡而M2巨噬细胞浸润增强了对残留胰岛的保护作用。然而,不可以忽视,M1巨噬细胞在抵抗糖尿病患者对寄生虫、细菌和真菌感染高度易感的情况下发挥的有益作用,以及过度向抗炎M2表型极化的有害作用。在未来的治疗中,调控巨噬细胞极化的方向需要充分考虑其对特定组织的效用,以平衡其在炎症反应和组织保护中的角色,确保治疗策略既能有效控制病理状态,又能维持机体的防御功能。

4.1 对心-脑血管系统的影响

2型糖尿病一直是心脑血管病的重要危险因素。这可能与2型糖尿病患者体内巨噬细胞的极化状态有关。核转录因子红系2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)的激活可以阻断M1巨噬细胞刺激诱导的促炎细胞因子和趋化因子的产生,并通过与NF- κ B串扰,推动巨噬细胞的极化和向M2表型转变^[40]。然而,暴露于高血糖时,巨噬细胞中S100A9蛋白的表达上升并导致了NF- κ B信号传导增强,Nrf2活性降低,诱导了巨噬细胞活化成M1巨噬细胞,进而促进了钙化的细胞外囊泡的释放,从而导致动脉粥样硬化斑块内微钙化的形成^[41]。此外,糖尿病患者体内的M1巨噬细胞水平过高可以显示出更强的蛋白水解活性,增加了动脉粥样硬化斑块的风险。一项关于腹主动脉瘤发生风险因素的研究发现,2型糖尿病的发生率与腹主动脉瘤的发生率之间存在负相关^[42]。通过体外实验将健康志愿者的原代人单核巨噬细胞暴露于糖尿病患者的血清后观察到,巨噬细胞的细胞代谢(糖酵解和脂肪酸氧化)活性增强,且更倾向于向M2型转变,这表明巨噬细胞向抗炎状态的转变可能是降低腹主动脉瘤的因素之一^[43]。此外,在糖尿病相关的心脑血管并发症研究中,糖尿病的存在明显增加了缺血性中风后的心功能障碍和总体死亡率。体内存在高糖状态会增加心脏中M1型巨噬细胞的浸润及其激活的NLRP3炎症小体,加剧了缺血性中风后的心脏功能障碍^[44]。

4.2 对非心脑血管疾病的影响

糖尿病伤口愈合过程中,持续的氧化应激和活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生导致巨噬细胞内NF- κ B信号传导的激活,损害PPAR- γ 的活性后促使巨噬细胞向M1型转变,从而释放更高

水平的促炎细胞因子,包括TNF- α 、IL-1 β 和IL-6等^[45]。一旦糖尿病患者伤口的巨噬细胞从“促炎”表型向“促愈”表型的转变失调会导致伤口愈合受损,表现为慢性糖尿病伤口急性炎症反应的延迟和愈合过程后期长时间的过度炎症^[46]。另外,与非糖尿病小鼠相比,高脂饮食(2型糖尿病)的小鼠在肌腱愈合的过程中表现出瘢痕形成增加、生物力学特性受损。上述现象可能与巨噬细胞极化失衡有关——M2巨噬细胞的活性增强和数量增加导致桥接损伤部位过量的细胞外基质沉积,以及糖尿病肌腱愈合中M1巨噬细胞炎症表型期的延迟^[47]。改善巨噬细胞在愈合不同阶段的活性可能是一种有效促进糖尿病伤口愈合的策略。

此外,也有临床数据显示,2型糖尿病患者血浆中M1和M2型巨噬细胞激活标志物都升高,可能使糖尿病患者更容易感染严重的新型冠状病毒肺炎,增加并发急性呼吸窘迫综合征的风险^[48-50]。这些结果可能与M2巨噬细胞激活后随之上升的MMP7、MMP9以及TGF- β 1有关。这些具有纤维增殖活性的分子可以导致肺上皮屏障完整性变得不稳定^[51]。

5 调控巨噬细胞的极化治疗糖尿病相关并发症

随着生物工程技术的不断进步,各种先进的生物材料被应用于医学研究中。这些材料作为治疗药物的载体展现出巨大的潜力。针对糖尿病相关并发症,可以根据病情各阶段的生理及病理变化来开发针对性的生物材料。这样不仅能精准地将药物运送到特定的损伤部位,还为糖尿病相关并发症的治疗提供了新的策略和方法。

5.1 在伤口愈合过程中调控巨噬细胞的极化

伤口修复是一个复杂的生物过程,大致分为炎症期、增殖期和重塑期。在伤口形成的早期阶段,强烈的中性粒细胞反应通过控制感染来维持伤口的无菌环境有利于伤口愈合。然而,一旦中性粒细胞长期存在,则可以产生大量蛋白酶(主要是MMPs)和ROS,这些因素可以降解TGF- β 和细胞外基质^[52],导致慢性伤口长期处于某一个特定阶段(通常是炎症期),进而对伤口愈合产生有害影响^[53]。因此,如何改变糖尿病患者慢性伤口部位

的促炎环境, 减少中性粒细胞浸润, 促进伤口修复进入增殖期和重塑期成为众多研究者关注的重点。而巨噬细胞具有极化和吞噬凋亡中性粒细胞两大功能, 是伤口愈合过程的重要调节剂, 并且具有高度的可塑性。由此可见, 通过靶向调节糖尿病伤口愈合过程中存在功能障碍的巨噬细胞是一种具有前景的治疗方案。

研究人员发现, 糖尿病创口中存在M1型巨噬细胞的过度激活和M2型巨噬细胞的缺乏导致的慢性炎症和延迟愈合可以被低度硫酸化的 κ/β -卡拉胶寡糖(low-degree-sulfated κ/β -carrageenan oligosaccharide, L-DS-KOS)调节^[54]。L-DS-KOS促进了被LPS激活的巨噬细胞从M1型向M2型转化, 并增加了IL-10和TGF- β 等抗炎因子和生长因子的分泌, 有助于平衡伤口微环境^[55]。含有L-DS-KOS的胶原海绵伤口敷料缩短了糖尿病大鼠全层伤口的炎症期, 加速了成纤维细胞的增殖、迁移, 改善了胶原沉积, 从而加速创伤修复^[56]。此外, 水凝胶敷料为伤口愈合提供了湿润环境, 加速了胶原蛋白积累, 促进血管生成和诱导M2巨噬细胞的产生, 同样有助于未发生感染的糖尿病伤口愈合^[57]。研究人员还将目光放到神经肽上, 发现采用P物质治疗能够调节巨噬细胞的表型转换, 逆转糖尿病伤口愈合过程中的持续性促炎状态, 使伤口快速从急性炎症过渡到增殖期, 促进糖尿病伤口愈合^[58]。同时, 伤口外源性应用胰岛素可重建巨噬细胞对凋亡中性粒细胞的胞葬, 触发巨噬细胞由M1型极化状态向M2型极化状态转变, 解决了糖尿病创面受损时常见的慢性炎症反应, 这对促进伤口愈合至关重要^[59]。

5.2 在骨愈合过程中调控巨噬细胞的极化

巨噬细胞在愈合过程中的重要性已经得到认可, 尤其是在急性炎症中, 其可以通过诱导成骨细胞产生IL-6促进原发性软骨愈合组织的产生^[60]。但巨噬细胞导致的长期促炎反应仍会对骨愈合产生负面影响^[61], 促炎M1巨噬细胞转换成抗炎M2巨噬细胞是骨愈合的一个关键因素, 可以促进软骨内骨化和后期的硬骨组织形成^[62]。调控M1/M2巨噬细胞表型有效转换对骨愈合十分必要。

对于骨愈合管理, 持续释放生物活性分子如骨形态发生蛋白-4(bone morphogenic protein-4, BMP-

4)和IL-4, 显示出促进M2型巨噬细胞极化并抑制炎症反应的潜力。有研究人员通过制备GelMA (gelatin methacryloyl)/gelatin/PEG(polyethylene glycol acrylate)/MSNs(mesoporous silica nanoparticles)复合生物墨水并利用三维生物打印技术打印含有BMSC(bone marrow mesenchymal stem cells)/RAW(RAW264.7 macrophages)/BMP-4的多细胞支架, 并植入糖尿病大鼠颅骨缺损部位, 加速了其骨缺损的修复^[63]。由此可见, 三维生物打印技术在骨再生方面的应用具有优势, 在将来或许可以成为管理糖尿病患者骨缺损的有效疗法。此外, Shen等^[64]注意到, 构建gelatin/ β -TCP(beta-tricalcium phosphate)支架缓慢释放IL-4也可以诱导巨噬细胞从M1型转变为M2型, 通过产生有利的修复环境从而改善2型糖尿病小鼠的骨愈合。而Lee等^[65]发现, 在2型糖尿病模型大鼠的体内植入亲水性纳米结构SLA(modSLA)同样可以减少促炎细胞因子的产生, 恢复M1/M2巨噬细胞的平衡, 使骨愈合增强。

5.3 在微血管病变发展过程中调控巨噬细胞的极化

糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变是最常见的糖尿病微血管并发症, 它们的发展与慢性炎症状态密切相关, 抑制二者进展的关键核心是抗炎。巨噬细胞是糖尿病肾病患者肾组织中最丰富的先天免疫细胞之一, 新治疗策略的开发通常和抑制炎症有关^[66]。前文提到的miR-146b在调控巨噬细胞极化中发挥作用, 与之序列和靶基因相似的miR-146a也属于miR-146家族, 二者均显示出维持免疫平衡和控制炎症的能力。目前针对糖尿病肾病, 通过开发间充质干细胞衍生出一些疗法, 如利用间充质干细胞衍生的miR-146a-5p可靶向TRAF6和STAT1信号通路, 促进巨噬细胞向M2表型极化, 从而抑制肾脏内的炎症并恢复肾功能^[67]。间充质干细胞还可以衍生线粒体, 当线粒体被转移到巨噬细胞中, 通过激活过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α 促进巨噬细胞内的线粒体生物发生和损伤的线粒体清除, 有助于巨噬细胞向M2极化^[68]。此外, 临床上常用的中草药中的有效活性成分金丝桃苷、五味子乙素、杨梅素以及中药复方黄芪三七方可以通过调控NF- κ B信号通路, 促进巨噬细胞

向M2表型的极化^[69-71]；中成药益肾化湿颗粒可以降低miR-21a-5p的含量，减少M1巨噬细胞在肾组织中的浸润，减轻对足细胞的损伤^[72]。

糖尿病视网膜病变除了与炎症关系密切外，氧化应激、病理性血管生成也是关键的病理因素。在病变早期，体内的高糖状态导致视网膜周围慢性炎症浸润，巨噬细胞响应周围高糖水平的刺激向M1表型转化，病情发展过程中通常伴有进行性视网膜屏障损伤，在糖尿病视网膜病变后期逐渐出现的纤维血管膜可能与M2巨噬细胞促进血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌加速组织修复和血管重塑有关^[73,74]。因此，在疾病发展的不同时期，控制巨噬细胞极化的方向对于治疗糖尿病视网膜病变十分重要。

在糖尿病视网膜病变的早期，往玻璃体内注射IL-10可以诱导M2巨噬细胞增加并减少炎症导致的血-视网膜屏障损伤^[75]。在后期，减少M2极化和抗VEGF治疗有利于抑制异常新生病理学血管形成^[76]，但是目前针对巨噬细胞极化的主流疗法仍然以抑制巨噬细胞向M1极化为主。将眼部纳米材料与外泌体和水凝胶相结合，可以解决包括巨噬细胞极化失衡、氧化应激和抗VEGF不足在内的多种损伤^[77,78]，或许可以成为有意义的研究方向。

在控制糖尿病微血管病变的发展过程中，通过干扰靶向信号通路和局部微环境中的分子，调控巨噬细胞相关亚群的活化状态，开发干细胞疗法和药物活性成分以及通过纳米材料创新药物递送方式均为有前景的治疗方式。

6 小结与展望

巨噬细胞的功能障碍和极化失调与糖尿病及其并发症的发病和进展密切相关，但目前针对巨噬细胞极化的治疗靶向研究尚处于起步阶段，现有的调控巨噬细胞极化的生物学材料研究主要集中在糖尿病并发症的治疗而非糖尿病自身的发生发展中。由于巨噬细胞具有高度的可塑性，未来的医药研究可以将巨噬细胞的不同细胞亚群作为研究靶点，不仅要考虑目前疾病所处的特定组织微环境，还要考虑依据其在正常组织微环境中被诱导活化和消退的规律进行调控，以提高疗效并最大限度地减少脱靶效应。此外，考虑到全身性

抑制巨噬细胞的浸润可能会增加糖尿病患者感染的风险，开发组织特异性药物精准靶向巨噬细胞浸润和活化的部位十分重要。这样的策略不仅有望改善糖尿病及其并发症的治疗效果，还能在保持免疫系统整体功能的同时，避免过度抑制可能导致的不良反应。

参考文献

- [1] Ehses JA, Perren A, Eppler E, et al. Increased number of islet-associated macrophages in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2007, 56(9): 2356-2370
- [2] Collins TJ, Morgan PK, Man K, et al. The influence of metabolic disorders on adaptive immunity. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(10): 1109-1119
- [3] Moore KJ, Rosen ED, Fitzgerald ML, et al. The role of PPAR- γ in macrophage differentiation and cholesterol uptake. *Nat Med*, 2001, 7(1): 41-47
- [4] Alleva DG, Johnson EB, Lio FM, et al. Regulation of murine macrophage proinflammatory and anti-inflammatory cytokines by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor- γ : counter-regulatory activity by IFN- γ . *J Leukoc Biol*, 2002, 71(4): 677-685
- [5] Burg AR, Tse HM. Redox-sensitive innate immune pathways during macrophage activation in type 1 diabetes. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(14): 1373-1398
- [6] Li Q, Liu H, Yin G, et al. Efferocytosis: Current status and future prospects in the treatment of autoimmune diseases. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28399
- [7] Marro BS, Legrain S, Ware BC, et al. Macrophage IFN-I signaling promotes autoreactive T cell infiltration into islets in type 1 diabetes model. *JCI Insight*, 2019, 4(2): e125067
- [8] Yao J, Wu D, Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. *Front Immunol*, 2022, 13: 977485
- [9] Arnush M, Scarim AL, Heitmeier MR, et al. Potential role of resident islet macrophage activation in the initiation of autoimmune diabetes. *J Immunol*, 1998, 160(6): 2684-2691
- [10] Suganami T, Nishida J, Ogawa Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2062-2068
- [11] Ammendrup A, Maillard A, Nielsen K, et al. The c-Jun amino-terminal kinase pathway is preferentially activated by interleukin-1 and controls apoptosis in differentiating pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 2000, 49(9): 1468-1476
- [12] Cardozo AK, Ortis F, Storling J, et al. Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca^{2+}

- ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca^{2+} , leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic β -cells. *Diabetes*, 2005, 54(2): 452-461
- [13] Dasu MR, Jialal I. Free fatty acids in the presence of high glucose amplify monocyte inflammation via Toll-like receptors. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1): E145-E154
- [14] Oh DY, Morinaga H, Talukdar S, et al. Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice. *Diabetes*, 2012, 61(2): 346-354
- [15] Huang X, Li Y, Fu M, et al. Polarizing macrophages *in vitro*. *Methods Mol Biol*, 2018, 1784: 119-126
- [16] Song N, Pan K, Chen L, et al. Platelet derived vesicles enhance the TGF-beta signaling pathway of M1 macrophage. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 868893
- [17] Rendra E, Riabov V, Mossel DM, et al. Reactive oxygen species (ROS) in macrophage activation and function in diabetes. *Immunobiology*, 2019, 224(2): 242-253
- [18] Xiao X, Gaffar I, Guo P, et al. M2 macrophages promote beta-cell proliferation by up-regulation of SMAD7. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(13): E1211
- [19] Parsa R, Andresen P, Gillett A, et al. Adoptive transfer of immunomodulatory M2 macrophages prevents type 1 diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2881-2892
- [20] Xie F, Lei J, Ran M, et al. Attenuation of diabetic nephropathy in diabetic mice by fasudil through regulation of macrophage polarization. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 1-11
- [21] Su W, Yin Y, Zhao J, et al. Exosomes derived from umbilical cord-derived mesenchymal stem cells exposed to diabetic microenvironment enhance M2 macrophage polarization and protect against diabetic nephropathy. *FASEB Journal*, 2024, 38(14): e23798
- [22] Phu TA, Ng M, Vu NK, et al. IL-4 polarized human macrophage exosomes control cardiometabolic inflammation and diabetes in obesity. *Mol Ther*, 2022, 30(6): 2274-2297
- [23] Boucher A, Klopfenstein N, Hallas WM, et al. The miR-23a~27a~24-2 microRNA cluster promotes inflammatory polarization of macrophages. *J Immunol*, 2021, 206(3): 540-553
- [24] Chang H, Chang H, Cheng T, et al. Micro-ribonucleic acid-23a-3p prevents the onset of type 2 diabetes mellitus by suppressing the activation of nucleotide-binding oligomerization-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammatory bodies-caused pyroptosis through negatively regulating NIMA-related kinase 7. *J Diabetes Invest*, 2021, 12(3): 334-345
- [25] Zhang M, Zhou Z, Wang J, et al. MiR-130b promotes obesity associated adipose tissue inflammation and insulin resistance in diabetes mice through alleviating M2 macrophage polarization via repression of PPAR- γ . *Immunol Lett*, 2016, 180: 1-8
- [26] de Candia P, Spinetti G, Specchia C, et al. A unique plasma microRNA profile defines type 2 diabetes progression. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0188980
- [27] Tan F, Cao Y, Zheng L, et al. Diabetes exacerbated sepsis-induced intestinal injury by promoting M1 macrophage polarization via miR-3061/Snail1 signaling. *Front Immunol*, 2022, 13: 922614
- [28] Feng J, Dong C, Long Y, et al. Elevated Kallikrein-binding protein in diabetes impairs wound healing through inducing macrophage M1 polarization. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 60
- [29] Zhang C, Han X, Yang L, et al. Circular RNA circPPM1F modulates M1 macrophage activation and pancreatic islet inflammation in type 1 diabetes mellitus. *Theranostics*, 2020, 10(24): 10908-10924
- [30] Li X, Liu J, Zeng M, et al. GBP2 promotes M1 macrophage polarization by activating the notch1 signaling pathway in diabetic nephropathy. *Front Immunol*, 2023, 14: 1127612
- [31] Zheng S, Zeng Y, Chu L, et al. Renal tissue-derived exosomal miRNA-34a in diabetic nephropathy induces renal tubular cell fibrosis by promoting the polarization of M1 macrophages. *IET NanoBiotechnol*, 2024, 2024: 1-14
- [32] Wang Y, Yang X, Zhang Y, et al. Single-cell RNA sequencing reveals roles of unique retinal microglia types in early diabetic retinopathy. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 49
- [33] Ghosh P, Sahoo R, Vaidya A, et al. Role of complement and complement regulatory proteins in the complications of diabetes. *Endocrine Rev*, 2015, 36(3): 272-288
- [34] Li Y, Wang X, Wang S, et al. Complement 3 mediates periodontal destruction in patients with type 2 diabetes by regulating macrophage polarization in periodontal tissues. *Cell Prolif*, 2020, 53(10): e12886
- [35] Bryson TD, Ross J, Peterson E, et al. Prostaglandin E2 and an EP4 receptor agonist inhibit LPS-induced monocyte chemotactic protein 5 production and secretion in mouse cardiac fibroblasts via Akt and NF- κ B signaling. *Prostaglandins Other Lipid Mediators*, 2019, 144: 106349
- [36] Yasui-Kato M, Patlada S, Yokode M, et al. EP4 signalling is essential for controlling islet inflammation by causing a shift in macrophage polarization in obesity/type 2 diabetes. *Diabetes Vascular Dis Res*, 2020, 17(4): 1479164120945675
- [37] Green-Mitchell SM, Tersey SA, Cole BK, et al. Deletion of 12/15-lipoxygenase alters macrophage and islet function in NOD-Alox15null mice, leading to protection

- against type 1 diabetes development. *PLoS One*, 2013, 8 (2): e56763
- [38] Cole BK, Kuhn NS, Green-Mitchell SM, et al. 12/15-Lipoxygenase signaling in the endoplasmic reticulum stress response. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(6): E654-E665
- [39] Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M, et al. Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 2015, 64(2): 618-630
- [40] Wang YR, Zhang XN, Meng FG, et al. Targeting macrophage polarization by Nrf2 agonists for treating various xenobiotics-induced toxic responses. *Toxicol Mech Methods*, 2021, 31(5): 334-342
- [41] Kawakami R, Katsuki S, Travers R, et al. S100A9-RAGE axis accelerates formation of macrophage-mediated extracellular vesicle microcalcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(8): 1838-1853
- [42] Roma-Lavisce C, Tagzirt M, Zawadzki C, et al. M1 and M2 macrophage proteolytic and angiogenic profile analysis in atherosclerotic patients reveals a distinctive profile in type 2 diabetes. *Diabetes Vascular Dis Res*, 2015, 12(4): 279-289
- [43] Chinetti G, Carboni J, Murdaca J, et al. Diabetes-induced changes in macrophage biology might lead to reduced risk for abdominal aortic aneurysm development. *Metabolites*, 2022, 12(2): 128
- [44] Lin HB, Wei GS, Li FX, et al. Macrophage-NLRP3 inflammasome activation exacerbates cardiac dysfunction after ischemic stroke in a mouse model of diabetes. *Neurosci Bull*, 2020, 36(9): 1035-1045
- [45] Yaseen H, Khamaisi M. Skin well-being in diabetes: role of macrophages. *Cell Immunol*, 2020, 356: 104154
- [46] Barman PK, Koh TJ. Macrophage dysregulation and impaired skin wound healing in diabetes. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 528
- [47] Ackerman JE, Geary MB, Orner CA, et al. Obesity/type II diabetes alters macrophage polarization resulting in a fibrotic tendon healing response. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0181127
- [48] Sun Y, Guan X, Jia L, et al. Independent and combined effects of hypertension and diabetes on clinical outcomes in patients with COVID-19: a retrospective cohort study of Huoshen Mountain Hospital and Guanggu Fangcang Shelter Hospital. *J Clin Hypertens*, 2021, 23(2): 218-231
- [49] Soliman AT, Prabhakaran Nair A, Al Masalamani MS, et al. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: a comparative study. *Acta Biomed*, 2020, 91(3): e2020010
- [50] Moin ASM, Sathyapalan T, Diboun I, et al. Identification of macrophage activation-related biomarkers in obese type 2 diabetes that may be indicative of enhanced respiratory risk in COVID-19. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 6428
- [51] Rosas IO, Richards TJ, Konishi K, et al. MMP1 and MMP7 as potential peripheral blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med*, 2008, 5(4): e93
- [52] Schultz GS, Wysocki A. Interactions between extracellular matrix and growth factors in wound healing. *Wound Repair Regeneration*, 2009, 17(2): 153-162
- [53] McCarty SM, Percival SL. Proteases and delayed wound healing. *Adv Wound Care*, 2013, 2(8): 438-447
- [54] Yegappan R, Selvaprithiviraj V, Amirthalingam S, et al. Carrageenan based hydrogels for drug delivery, tissue engineering and wound healing. *Carbohydrate Polym*, 2018, 198: 385-400
- [55] Xu L, Yao Z, Wu H, et al. The immune regulation of κ -carrageenan oligosaccharide and its desulfated derivatives on LPS-activated microglial cells. *Neurochem Int*, 2012, 61(5): 689-696
- [56] Song R, Mao X, Tang S. κ/β -Carrageenan oligosaccharides promoting polarization of LPS-activated macrophage and their potential in diabetes wound healing. *Mater Sci Eng-C*, 2021, 121: 111830
- [57] Takeuchi T, Ito M, Yamaguchi S, et al. Hydrocolloid dressing improves wound healing by increasing M2 macrophage polarization in mice with diabetes. *Nagoya J Med Sci*, 2020, 82(3): 487-498
- [58] Leal EC, Carvalho E, Tellechea A, et al. Substance P promotes wound healing in diabetes by modulating inflammation and macrophage phenotype. *Am J Pathol*, 2015, 185(6): 1638-1648
- [59] Yang P, Wang X, Wang D, et al. Topical insulin application accelerates diabetic wound healing by promoting anti-inflammatory macrophage polarization. *J Cell Sci*, 2020, 133: jcs235838
- [60] Marsell R, Einhorn TA. The biology of fracture healing. *Injury*, 2011, 42(6): 551-555
- [61] Abdelmagid SM, Barbe MF, Safadi FF. Role of inflammation in the aging bones. *Life Sci*, 2015, 123: 25-34
- [62] Schlundt C, El Khassawna T, Serra A, et al. Macrophages in bone fracture healing: their essential role in endochondral ossification. *Bone*, 2018, 106: 78-89
- [63] Sun X, Ma Z, Zhao X, et al. Three-dimensional bioprinting of multicell-laden scaffolds containing bone morphogenic protein-4 for promoting M2 macrophage polarization and accelerating bone defect repair in diabetes mellitus. *Bioactive Mater*, 2021, 6(3): 757-769
- [64] Shen X, Shen X, Li B, et al. Abnormal macrophage

- polarization impedes the healing of diabetes-associated tooth sockets. *Bone*, 2021, 143: 115618
- [65] Lee RSB, Hamlet SM, Moon HJ, et al. Re-establishment of macrophage homeostasis by titanium surface modification in type II diabetes promotes osseous healing. *Biomaterials*, 2021, 267: 120464
- [66] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci*, 2013, 124(3): 139-152
- [67] Zhang Y, Le X, Zheng S, et al. MicroRNA-146a-5p-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance protection against diabetic nephropathy in rats through facilitating M2 macrophage polarization. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 171
- [68] Yuan Y, Yuan L, Li L, et al. Mitochondrial transfer from mesenchymal stem cells to macrophages restricts inflammation and alleviates kidney injury in diabetic nephropathy mice via PGC-1 α activation. *Stem Cells*, 2021, 39(7): 913-928
- [69] Liu J, Zhang Y, Sheng H, et al. Hyperoside suppresses renal inflammation by regulating macrophage polarization in mice with type 2 diabetes mellitus. *Front Immunol*, 2021, 12: 733808
- [70] Lin DW, Yang TM, Ho C, et al. Targeting macrophages: therapeutic approaches in diabetic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4350
- [71] Xu WL, Zhou PP, Yu X, et al. Myricetin induces M2 macrophage polarization to alleviate renal tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy via PI3K/Akt pathway. *World J Diabetes*, 2024, 15(1): 105-125
- [72] Liang M, Zhu X, Zhang D, et al. Yi-Shen-Hua-Shi granules inhibit diabetic nephropathy by ameliorating podocyte injury induced by macrophage-derived exosomes. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 962606
- [73] Yao Y, Li J, Zhou Y, et al. Macrophage/microglia polarization for the treatment of diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1276225
- [74] Yoshida S, Kobayashi Y, Nakama T, et al. Increased expression of M-CSF and IL-13 in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy: implications for M2 macrophage-involving fibrovascular membrane formation. *Br J Ophthalmol*, 2015, 99(5): 629-634
- [75] Lee SJ, Noh SE, Jo DH, et al. IL-10-induced modulation of macrophage polarization suppresses outer-blood-retinal barrier disruption in the streptozotocin-induced early diabetic retinopathy mouse model. *FASEB J*, 2024, 38(9): e23638
- [76] Shen T, Lin R, Hu C, et al. Succinate-induced macrophage polarization and RBP4 secretion promote vascular sprouting in ocular neovascularization. *J Neuroinflamm*, 2023, 20(1): 308
- [77] Wu Y, Li X, Fu X, et al. Innovative nanotechnology in drug delivery systems for advanced treatment of posterior segment ocular diseases. *Adv Sci*, 2024, 11(32): e2403399
- [78] Zhang Z, Peng S, Xu T, et al. Retinal microenvironment-protected rhein-GFFYE nanofibers attenuate retinal ischemia-reperfusion injury via inhibiting oxidative stress and regulating microglial/macrophage M1/M2 polarization. *Adv Sci*, 2023, 10(30): e2302909