

述评

引用:孙艳,范佳欣,刘石,等.基于营卫学说探讨巨噬细胞极化在肺纤维化中的作用[J].现代中医药,2024,44(5):1-5.

基于营卫学说探讨巨噬细胞极化 在肺纤维化中的作用*

孙艳^{1,2} 范佳欣^{1,2} 刘石^{1,2} 唐梦娟^{1,2} 李姝^{2**}

(1. 湖南中医药大学第一中医临床学院,湖南 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

摘要:近年来,肺纤维化(PF)的发病率明显上升,随着新型冠状病毒的传播,PF 患者的肺部纤维化进展迅速,该疾病日渐受到学者的重视。已有研究提出 PF 的发生与免疫细胞密切相关,巨噬细胞作为免疫细胞的重要组成部分,对维持肺部微环境稳定,修复受损组织发挥着重要作用。巨噬细胞在不同的微环境刺激下可极化成两种不同的表型,经典激活途径巨噬细胞(M1)和替代激活途径巨噬细胞(M2),二者在 PF 的不同阶段具有不同的作用,与中医营卫学说在组成、作用、病理特征、分布等方面高度相似。因此,文章通过营卫学说探讨巨噬细胞极化在肺纤维化中的作用,意为拓展营卫学说的应用范围,也为肺纤维化的中西医结合治疗方案提供思路 and 理论支持。

关键词:营卫学说;巨噬细胞;巨噬细胞极化;中医药;肺纤维化

中图分类号:R2-03

文献标识码:A

文章编号:1672-0571(2024)05-0005-05

DOI:10. 13424/j. cnki. mtcm. 2024. 05. 001

Exploration of Macrophage Polarization Role in Pulmonary Fibrosis Based on the Yingwei Theory

SUN Yan^{1,2} FAN Jiaxin^{1,2} LIU Shi^{1,2} TANG Mengjuan^{1,2} LI Da²

(1. First Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

Abstract: In recent years, the incidence rate of pulmonary fibrosis (PF) has gradually increased due to environmental pollution and the limitation of treatment methods. With the spread of COVID-19, the pulmonary fibrosis of PF patients has progressed rapidly, and the disease has increasingly attracted the attention of scholars. Previous studies have suggested that the occurrence of PF is closely related to immune cells. Macrophages, as an important component of immune cells, play a crucial role in maintaining the stability of the lung microenvironment and repairing damaged tissues. Macrophages can polarize into two different phenotypes under different microenvironment stimuli: classical activation pathway macrophages (M1) and alternative activation pathway macrophages (M2). The two have different roles in different stages of PF and are highly similar to the traditional Chinese medicine theory of health in terms of composition, function, pathological characteristics, and distribution. Therefore, the article explores the role of macrophage polarization in pulmonary fibrosis through the theory of Yingwei, aiming to expand the application scope of Yingwei theory and provide ideas and theoretical support for the integrated treatment of pulmonary fibrosis with traditional Chinese and Western medicine.

Key words: Yingwei theory; Macrophages; Macrophage polarization; Traditional Chinese Medicine; Pulmonary fibrosis

* 基金项目:湖南省自然科学基金青年基金项目(2023JJ40501);湖南省卫健委重点项目(202203023299);长沙市自然科学基金项目(kq2202455)

** 通讯作者:李姝,硕士,副主任医师。E-mail:498472988@qq.com

肺纤维化(PF)是一种病因不明的慢性进行性肺间质疾病,以弥漫性非特异性炎症伴间质性纤维化为特征,临床表现多为干咳,进行性呼吸困难并伴随不可逆性肺功能下降,终末期患者多因呼吸衰竭去世^[1]。PF 患者确诊后的生存率仅为 3~5 年,且生活质量低下。现代医学对于肺纤维化的治疗措施主要包括姑息性治疗和肺移植,经批准应用于临床治疗肺纤维化的药物吡非尼酮和尼达尼布能够延缓疾病的进展,这两种药物具有抗炎、抗纤维化、抑制细胞因子表达等作用^[2-3],但副作用明显,且价格高昂,给患者和社会带来严重的疾病负担^[4-6]。随着新型冠状病毒的传播,大量新冠患者肺部出现不同程度的纤维化,PF 患者的肺部纤维化程度进一步恶化,使得近年来肺纤维化的发病率明显上升^[7]。越来越多的研究证明,免疫系统在肺纤维化的发病机制中起着重要作用,巨噬细胞作为免疫组织中的重要组成,在机体受到外界刺激时,向损伤部位募集并极化,将造成细胞外基质(ECM)的异常沉积,从而诱导肺纤维化的进展。现已有研究表明肺纤维化中普遍存在巨噬细胞极化现象,但具体作用机制尚未明确,经典活化的巨噬细胞(M1)/替代活化的巨噬细胞(M2)之间的相互作用被认为在肺纤维化的发展和进展中起着关键作用,抑制巨噬细胞极化为 M1 型,减少 M1 巨噬细胞的数量,促进向 M2 型巨噬细胞极化,能减轻肺纤维化早期炎症损伤^[8-10]。营卫学说在中医理论体系中占据着重要的作用,揭示了机体生理病理机制,阐释疾病的发生发展规律,并指导疾病的诊疗和预防。中医营卫学说的组成、作用、病理特征、分布等方面与巨噬细胞极化有着相似的内涵。因此,基于营卫学说探讨巨噬细胞极化在肺纤维化中的作用能够更好地探讨肺纤维化的病理机制和临床治疗。

1 中医对肺纤维化和营卫学说的认识

古代中医典籍中尚未发现肺纤维化的明确记载,但根据此病咳嗽、喘息、动则加重、及胸闷胸痛等临床症状,中医将肺纤维化归为“喘证”“肺胀”“短气”“肺痹”“肺痿”的范畴,《金匱要略·肺痿肺痈咳嗽上气病脉证治》首先提出“肺痿”名称:“热在上焦者,因咳为肺痿。”指出肺痿多因燥热伤阴,渐致肺叶痿弱不用。此后,历代学者对肺痿的病因不断进行补充,认为外邪侵袭、饮食不节、情志失调、

荣血亏虚、失治误治、环境因素等原因均可致肺痿。《素问·痹论》曰:“皮痹不已,复感于邪,内舍于肺……肺痹者,烦满喘而呕……淫气喘息,痹聚在肺。”提出肺痹为外邪入肺,肺气痹阻,气血无法正常运行以致喘闷气短。现代医学认为肺纤维化的病理过程为肺部持续炎症反应,纤维组织增生,与肺痹的发病机制更为相似,故更倾向于肺痹作为肺纤维化的中医病名。

营卫一词首见于《黄帝内经》,《素问·痹论》曰:“荣者水谷之精气也……卫者水谷之悍气也……逆其气则病,从其气则愈,不与风寒湿气合,故不为痹。”营卫失调是感受风寒湿热邪气而致痹的内在发病基础,是痹证发生发展的重要枢机。可见营卫功能协调,制化有序可维持机体机能正常。《灵枢·营卫生会》曰:“人受气于谷,谷入于胃,以传与肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫,营在脉中,卫在脉外,营周不休,五十度而复大会,阴阳相贯,如环无端。”营卫与肺之关系密切,营卫的生成与运行与有赖于肺,营卫依脉而行,肺朝百脉,主治节,推动营卫的运行。营卫失调,气血耗伤,衍生痰瘀,阻滞脉络,导致肺络痹阻,发为肺痹。《灵枢·邪客》曰:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四末,内注五脏六腑,以应刻数焉。”营气贯注全身,联络表里,营阴化生为血,营养四肢,濡养脏腑,肺之体用亦有赖于营气的滋养温煦。《素问·气穴论》曰:“荣卫稽留,卫散荣溢,气竭血着,外为发热,内为少气。”营阴亏虚,内热易生,易感温热,肺叶失于濡养,痿弱不用发为肺痿。《灵枢·本藏》云:“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也……卫气和则……腠理致密矣。”卫气行于脉外,悍御外邪,皮毛腠理的开阖赖于卫气的防御。《类证治裁》云:“诸痹……良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭,正气为邪所阻而不能宣行,因而留滞气血久而成痹。”卫气虚衰,无法护外,导致邪气侵入腠理,发为肺痹。

孟令鑫等^[11]认为肺痹以实证为主,基本病机为肺脏气机痹阻不通,其中部分疾病除肺气痹阻外,亦有皮肤、肌肉等外在气机痹阻不通,表现为皮痹、肌痹等,此类则为内外合病。《素问·痹论》提到:“其不通不仁者,病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通。”可见营卫气虚,经络空虚也可以导致痹的

发生。故认为肺痹与久病导致营卫瘀滞密切相关。许多学者认为营卫不和为肺痹发病的重要因素。《素问·至真要大论》提出：“必伏其所主，而先其所因。”将肺纤维化的病因归纳为外因和内因，内因包括年老体虚、七情内伤、房劳伤肾、肺病迁延等^[12]，外因为风寒湿邪侵袭。营卫不足为主，外邪诱发为次，正气不足，营卫气逆，风寒湿邪入舍于肺，气血经络阻滞，日久发为肺痹^[13]，本病病位在肺，后期累及多个脏器，虚、痰、瘀、热、毒为主要病机特点^[14]。叶天士认为在治疗肺痹的各个阶段始终贯穿调和营卫之法，营卫协调，气血畅通，肺气宣降得当，肺痹得缓。《内经》对于肺痹的治疗以针刺肺俞、调和营卫为主。综上所述，营卫失调是肺痹发生发展的重要因素。

2 巨噬细胞极化在肺纤维化中的作用

巨噬细胞是先天免疫和获得性免疫的重要参与者，具有高度的可塑性、异质性和多能性，具有释放、募集细胞因子，传递信号，激化免疫反应等功能，在清理病原体，促进组织修复，免疫调节，维持机体内环境稳定中发挥重要作用。在适当的因素或组织微环境刺激下，巨噬细胞可分化成不同功能的亚型，即经典激活途径巨噬细胞(M1)和替代激活途径巨噬细胞(M2)，这一过程称为巨噬细胞的极化^[15]。DONG J 等^[16]用纳米碳管来诱导肺纤维化模型，发现巨噬细胞有明显聚集和极化，并以时间依赖性显著增加 M1 和 M2 种群。炎症早期，巨噬细胞极化为 M1 巨噬细胞，通过释放、募集和传递多种促炎介质，激活免疫，诱导持续的炎症反应和组织的损伤；在感染后期，M1 巨噬细胞抑制，M2 被 IL-4、IL-13 或糖皮质激素、免疫复合物等激活，参与脂质代谢，过敏反应和免疫抑制过程，能够减轻炎症反应，参与组织修复和吞噬^[17]。研究表明急性肺损伤动物模型中的 M1 型巨噬细胞显著增加，高表达炎症因子和趋化因子，诱导肺泡上皮细胞和血管内皮细胞损伤^[18-19]。巨噬细胞分泌的相关因子，作用于肺部细胞，造成肺部局限性炎症微环境，炎症微环境进一步促进炎症因子，一系列正反馈反应引起肺部纤维化进行性加重。

在肺部大致存在两种巨噬细胞群，其中肺泡巨噬细胞(AMs)占比 90% 以上，是造成肺部炎症和纤维化的关键细胞^[20]。当肺部受到外界刺激时，AMs

作为第一道防线，能够迅速活化，在外源性物质刺激下造成肺部炎症，肺泡上皮损伤，诱导 AMs 向损失部位募集，促进细胞极化。目前研究发现，肺纤维化患者肺部存在巨噬细胞亚群失衡的现象，巨噬细胞的极化可经多因素调节，组织损伤炎症反应的结果取决于 M1 和 M2 巨噬细胞亚群的相对活性。M1 巨噬细胞的过度活化和/或异常的 M2 巨噬细胞修复活性均会加剧和延续急性损伤，M2 巨噬细胞亚群能分泌多种促纤维化细胞因子，可导致 ECM 过度沉积，促进成纤维细胞的增生、分化和胶原分泌，肺部组织病理性重塑，直接影响 EMT 进程，进而调控肺纤维化的发生发展^[21-23]。大量研究表明，通过诱导巨噬细胞向 M2 型极化，能够有效减轻肺部的炎症反应并保护肺泡组织的正常结构及功能^[24-30]。

3 中医营卫学说与巨噬细胞极化的关系

随着中医药在肺纤维化治疗中逐渐受到重视，通过巨噬细胞极化阐述中医相关理论得到更多学者的关注，中医的营卫学说在一定程度上与巨噬细胞极化相互联系。《类经·营卫三焦》曰：“卫主气而在外，然亦何尝无血，荣主血而在内，然何尝无气。故荣中未必无卫，卫中未必无荣，但行于内者称之为荣，行于外者称之为卫，此人身阴阳之道，分之则二，和之则一而已。”营出于中焦，水谷之精气化生，营之体以血概之，循行脉中，和五脏调六腑，濡养全身，其性属阴；卫出于上焦，水谷之悍气化生，卫之体以气论，循行脉外，护腠理御外邪，其性属阳。M1 巨噬细胞参与炎症因子的释放，抑制病原微生物，犹如卫气固护机体；M2 巨噬细胞偏于减轻炎症反应，修复受损组织，犹如营血滋养脏腑。营卫均为后天水谷精微化生，营血藏精于内而扶持卫气，卫气护于外而固守营血，二者密不可分，相互协调，相互化生，M1 和 M2 巨噬细胞来源于巨噬细胞，二者在特定的微环境下亦可相互转换。经络是营卫运行的通路，循脉上下，贯五脏，络六腑也，巨噬细胞通过淋巴系统循行全身，营卫随行可能表现为巨噬细胞的免疫代谢功能相互影响的过程，营卫循环的实质是指免疫细胞再循环过程。《灵枢·营卫生会》曾记载营卫之气的节律“卫气行于阴二十五度，行于阳二十五度，分为昼夜。”这与免疫细胞的昼夜波动节律相似^[31]。营卫的分布、内涵、作用与巨噬细胞的活动范围、功能相似。巨噬细胞极化

的双向调节犹如中医中的营卫二者动态平衡的状态,营卫和合,乃治病之本。研究发现,M1/M2 极化稳态失衡,或巨噬细胞极化状态转换不足时,可导致慢性炎症性病理反应^[32]。临床已有通过恢复巨噬细胞 M1/M2 稳态以调整机体营卫失衡,从而达到治疗目的。如研究发现被誉为群方之魁,调和营卫良方的桂枝汤能够提高小鼠巨噬细胞的吞噬能力和指数^[33]。

4 小结

目前,已有研究证明巨噬细胞在肺纤维化的病程中起着重要作用,M1 和 M2 型巨噬细胞亚群的稳态失衡与肺纤维化的发生发展密切相关,但巨噬细

胞极化的过程极其复杂,涉及多种细胞因子和通路,具体的病理机制尚未明确,中医营卫学说为巨噬细胞亚群稳态与肺纤维化的相关性提供了新的认识和思路。营卫学说贯穿肺纤维化的全过程,巨噬细胞在肺纤维化过程中同样具有重要作用,二者均可作为防治肺纤维化的新型靶点(见图 1)。

而营卫的分布、内涵、作用与巨噬细胞的活动范围、功能相似,通过营卫学说探讨巨噬细胞极化在肺纤维化中的作用,能够加深营卫学说与巨噬细胞极化之间联系,拓展了营卫学说的应用范围,也为肺纤维化的中西医结合治疗方案提供了思路和理论支持。

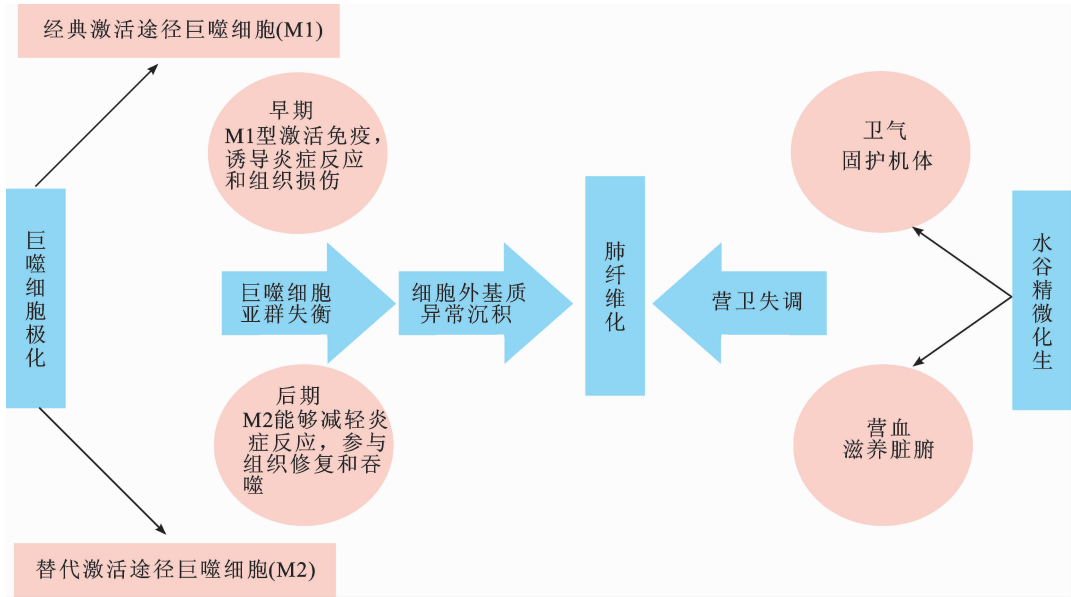


图 1 营卫学说、肺纤维化与巨噬细胞关系图

参考文献

[1] MARTINEZ FJ, COLLARD HR, PARDO A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17074.

[2] DEWAGE S, ORGAN L, KOUMOUNDOUROS E, et al. The efficacy of pirfenidone in a sheep model of pulmonary fibrosis[J]. Exp Lung Res, 2019, 45(9-10): 310-322.

[3] MAHER TM, STREK ME. Antifibrotic therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: time to treat[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 205.

[4] KING TE JR, BRADFORD WZ, CASTRO-BERNARDINI S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(22): 2083-2092.

[5] RICHELDI L, KOLB M, JOUNEAU S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis[J]. BMC Pulm Med, 2020, 20(1): 3.

[6] ANTONIOU KM, TSITOURA E, VASARMIDI E, et al. Precision medicine in idiopathic pulmonary fibrosis therapy: From translational research to patient-centered care[J]. Curr Opin Pharmacol, 2021, 57: 71-80.

[7] GRILLO F, BARISIONE E, BALL L, et al. Lung fibrosis: an undervalued finding in COVID-19 pathological series[J]. Lancet Infect Dis, 2021, 21(4): e72.

[8] 张耀艺, 庞立健. 基于肺络病证治体系探讨肺纤维化不同阶段的病机转变[J]. 中医临床杂志, 2022, 34(4): 603-607.

[9] MURPHY BS, BUSH HM, SUNDARESHAN V, et al. Characterization of macrophage activation states in patients with cystic fibrosis[J]. J Cyst Fibros, 2010, 9(5): 314-322.

[10] FURUHASHI K, SUDA T, NAKAMURA Y, et al. Increased expression of YKL-40, a chitinase-like protein, in serum and lung of patients with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Respir Med, 2010, 104(8): 1204-1210.

[11] 孟令鑫, 李浩源, 刘建, 等. 王玉光教授分病论治间质性肺疾病[J]. 西部中医药, 2023, 36(10): 56-59.

[12] 滑振, 吕晓东, 庞立健, 等. 中医药防治肺纤维化相关文献的数据挖掘[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(10): 2604-2607.

[13] 赵鹏飞, 浦明之. 叶天士治疗肺痹经验探析[J]. 中医临床研究, 2021, 13(13): 45-47.

[14] 李红梅, 张旭辉. 中西医治疗特发性肺纤维化的研究进展[J]. 中医研究, 2022, 35(3): 72-76.

[15] LIU G, ZHAI H, ZHANG T, et al. New therapeutic strategies for IPF: Based on the “phagocytosis-secretion-immunization” network regulation mechanism of pulmonary macrophages[J]. Biomed Pharmacother, 2019, OCT; 118: 109230.

[16] DONG J, MA Q. Macrophage polarization and activation at the interface of multi-walled carbon nanotube-induced pulmonary inflammation and fibrosis[J]. Nanotoxicology, 2018, 12(2): 153-168.

[17] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(9): 6425-6440.

[18] GIBBONS MA, MACKINNON AC, RAMACHANDRAN P, et al. Ly6Chi monocytes direct alternatively activated profibrotic macrophage regulation of lung fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184(5): 569-581.

[19] SONI S, WILSON MR, O', et al. Alveolar macrophage-derived microvesicles mediate acute lung injury[J]. Thorax, 2016, 71(11): 1020-1029.

[20] GARBI N, LAMBRECHT BN. Location, function, and ontogeny of pulmonary macrophages during the steady state[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(3-4): 561-572.

[21] YUNNA C, MENGROU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.

[22] CHENG P, LI S, CHEN H. Macrophages in Lung Injury, Repair, and Fibrosis[J]. Cells, 2021, 10(2): 436.

[23] WANG Y, ZHANG L, WU GR, et al. MBD2 serves as a viable target against pulmonary fibrosis by inhibiting macrophage M2 program[J]. Sci Adv, 2021, 7(1): eabb6075.

[24] LI D, GUABIRABA R, BESNARD AG, et al. IL-33 promotes ST2-dependent lung fibrosis by the induction of alternatively activated macrophages and innate lymphoid cells in mice. J Allergy Clin Immunol. 2014. 134(6): 1422-1432.

[25] LANG R, RUTSCHMAN RL, GREAVES DR, et al. Autocrine deactivation of macrophages in transgenic mice constitutively overexpressing IL-10 under control of the human CD68 promoter[J]. J Immunol, 2002, 168(7): 3402-3411.

[26] DUKE KS, BONNER JC. Mechanisms of carbon nanotube-induced pulmonary fibrosis: a physicochemical characteristic perspective[J]. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2018, 10(3): e1498.

[27] MEZIANI L, MONDINI M, PETIT B, et al. CSF1R inhibition prevents radiation pulmonary fibrosis by depletion of interstitial macrophages[J]. Eur Respir J, 2018, 51(3): 1702120.

[28] MURTHY S, LARSON-CASEY JL, RYAN AJ, et al. Alternative activation of macrophages and pulmonary fibrosis are modulated by scavenger receptor, macrophage receptor with collagenous structure [J]. FASEB J, 2015, 29(8): 3527-3536.

[29] RÖSZER T. Understanding the Mysterious M2 Macrophage through Activation Markers and Effector Mechanisms [J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 816460.

[30] 韩李念, 陈旭林. 巨噬细胞在急性肺损伤的作用. 中华损伤与修复杂志(电子版). 2016. 11(4): 294-297.

[31] 唐心浩, 储博文, 秦媛媛, 等. 从“三焦-营卫”气化失常角度探析肿瘤 T 细胞耗竭机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(5): 176-185.

[32] DE LAS CASAS-ENGEL M, CORBÍ AL. Serotonin modulation of macrophage polarization: inflammation and beyond [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 824: 89-115.

[33] 赵保胜, 霍海如, 李兰芳, 等. 桂枝汤对小鼠巨噬细胞株分泌炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(10): 23-25.

(修回日期: 2023-03-28 编辑: 蒲瑞生)