

巨噬细胞在葡萄膜炎免疫调节治疗机制中的研究进展

白杨静¹, 钟舒阳²

引用:白杨静,钟舒阳. 巨噬细胞在葡萄膜炎免疫调节治疗机制中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024,24(7):1068-1072.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82360954)

作者单位:¹(530200)中国广西壮族自治区南宁市,广西中医药大学研究生院;²(530022)中国广西壮族自治区南宁市,广西中医药大学第一附属医院眼科

作者简介:白杨静,女,在读硕士研究生,研究方向:眼底病的中医防治。

通讯作者:钟舒阳,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病的中医防治. 360068099@qq.com

收稿日期:2023-11-07 修回日期:2024-05-17

摘要

葡萄膜炎是一类常见的累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的顽固性致盲性的炎症疾病,它的发生与其各细胞亚群免疫机制失衡相关,巨噬细胞在机体先天免疫系统中起核心作用,能将人体内炎性致病菌有效清除,在应激反应中,巨噬细胞可通过极化参与机体的病原体反应和炎症调节,因此,为了系统地了解巨噬细胞极化平衡在葡萄膜炎的免疫调节机制中发挥的重要作用,文章主要通过对巨噬细胞的来源认识、机制通路的研究从而将其与葡萄膜炎疾病发生发展相联系,最后针对相关诊疗进展进行综述。

关键词:巨噬细胞;葡萄膜炎;免疫炎症;作用机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.11

Advances in the role of macrophages in the immunoregulatory treatment mechanism of uveitis

Bai Yangjing¹, Zhong Shuyang²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82360954)

¹Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China;

²Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Zhong Shuyang. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530022, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. 360068099@qq.com

Received: 2023-11-07 Accepted: 2024-05-17

Abstract

• Uveitis is a common and refractory inflammatory blinding disease involving the uvea, retina, retinal vessels, and vitreous body. Its occurrence is related to the imbalance of immune mechanisms in various cell subpopulations. Macrophages play a central role in the body's innate immune system and can effectively clear pathogenic bacteria from the body. In stress responses, macrophages can participate in the body's pathogen response and inflammation regulation through polarization. Therefore, in order to systematically understand the important role of macrophage polarization balance in the immune regulation mechanism of uveitis, this article mainly links it with the occurrence and development of uveitis disease through the study of the source recognition of macrophages and the mechanism pathway, and finally summarizes the progress of related diagnosis and treatment.

• KEYWORDS: macrophage; uveitis; immune inflammation; mechanism of action

Citation: Bai YJ, Zhong SY. Advances in the role of macrophages in the immunoregulatory treatment mechanism of uveitis. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(7):1068-1072.

0 引言

葡萄膜炎是一类异质性疾病的总称,包括感染、全身性免疫介导的疾病和局限于眼睛的免疫介导综合征^[1],若不早期进行干预治疗,可导致不可逆的致盲损害。葡萄膜炎的发生主要是由于免疫系统和炎症机制之间调节不平衡所导致^[2]。机体免疫失衡介导的炎症主要与巨噬细胞活化相关,巨噬细胞是大多数眼内炎症的主要细胞群体,具有较强的可塑性,可通过多种途径参与葡萄膜炎的发生发展,近年来,先天免疫细胞在诱导和消退葡萄膜炎中发挥重要的作用,巨噬细胞通过活化成不同表型的细胞来抵御葡萄膜炎的发生发展^[3]。本文主要通过系统描述巨噬细胞在葡萄膜炎发生发展中的活化机制,从巨噬细胞活化对其关系进行探究,为以后诊治葡萄膜炎提供新的思路与方法。

1 巨噬细胞的起源及活化与功能

巨噬细胞(macrophage)是由骨髓中的多潜能造血干细胞的普通髓系祖细胞分化的成髓细胞中的单核细胞发育而来^[4]。人体中成熟的单核细胞在炎症信号的刺激下,能通过血液进入到受损的组织部位,经过一系列变化后,进而分化成了巨噬细胞,巨噬细胞吞噬与分泌细胞因子的能力较之增强,同时与机体炎症反应有一定的联系。

1.1 巨噬细胞相关活化 巨噬细胞活化是一种能在免疫系统微环境中遇到刺激信号做出一定免疫调节反应的过程。巨噬细胞存在经典活化巨噬细胞(M1)和替代性活化巨噬细胞(M2)两种活化方式^[5]。

M1在机体微环境平衡被打破时,可以引起一定的免疫反应,它可以清除一定的微生物和肿瘤细胞,将抗原呈递给T细胞。M1具有高水平的促炎功能,释放的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6和IL-1 β 等促炎细胞因子可以促进Th1应答^[6]。Th1细胞(CD4⁺T细胞)是免疫系统重要的激活剂,是一种辅助性T细胞,其分泌的细胞因子能够辅助和增强机体的细胞免疫、抗感染的功能^[7]。M2的激活是对IL-4、IL-10刺激响应,不同刺激因子诱导M2的不同亚型,可以让其T细胞抗原呈递减少且刺激Th2反应的细胞因子的产生,因此免疫抑制的表型也较本身更为增强^[8-10]。

1.2 巨噬细胞相关功能

1.2.1 介导和促进炎症 M1巨噬细胞具有较强的介导组织损伤,损害组织再生和伤口愈合的能力。而M2巨噬细胞通过调节微环境细胞机制来抑制机体炎症反应,具有促血管生成和促纤维化、促进组织修复和伤口愈合的作用,具有较强的吞噬、抗炎能力^[10-11]。

1.2.2 加工和提呈抗原 巨噬细胞是专职性抗原提呈细胞(APC),通过对外源性抗原和内源性抗原的加工处理,具有免疫原性的小分子肽段与主要组织相容性复合体(MHC)分子结合形成肽-MHC复合物表达于细胞表面,供T细胞识别激活,进而启动和增强适应性免疫应答^[12-13]。

1.2.3 维持组织微环境稳态 巨噬细胞在许多情况下被称为是能够感知微环境并响应器官需求的细胞,有研究者将其称为“人体传感器”,是指巨噬细胞在解释其微环境的同时并向相邻细胞提供维持平衡的指令,这些“输出指令”比巨噬细胞刺激相关的炎症因子复杂得多,它们包括重塑细胞外基质的基质金属蛋白酶、诱导血管生成的血管内皮生长因子(VEGF)和血栓反应素,以及促进伤口愈合的生长因子^[14]。

2 巨噬细胞的代谢信号通路与免疫调节

2.1 信号通路

2.1.1 NF- κ B 信号通路 核因子激活的B细胞的 κ -轻链增强(NF- κ B)的调节异常与炎症相关,在调节对感染的免疫应答中起关键作用。NF- κ B通路的活性需要通过细胞外配合和细胞膜上受体结合来调节,因此IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子和脂多糖(LPS)等各类抗原能够成为NF- κ B活化相关的配体,从而控制炎症^[15]。TNF- α 是激活NF- κ B通路的重要细胞因子,它可介导炎症介质的表达和转录,从而诱发炎症损伤。王婧等^[16]研究发现,内毒素诱导型一氧化氮合酶(iNOS)可激活此通路,从而引发炎症反应。iNOS的表达水平上升之后,可引起氧化应激反应,致使炎症细胞因子的释放,让其NF- κ B信号通路激活,释放增加更多的趋化因子,激活更多的炎症细胞,产生机体炎症反应^[17]。

2.1.2 Notch 信号通路 Notch信号通路对细胞的分化、增殖、凋亡具有重要的作用。研究表明,大量内

皮细胞与单核细胞在分泌炎症因子时,Notch信号通路被激活,从而其产生的配体DII4表达水平上升,从而促进促炎M1巨噬细胞的极化,同时又抑制了M2巨噬细胞的活化,因此,Notch信号通路对其先天免疫系统产生一定的影响。有研究发现,用LPS刺激巨噬细胞,Notch1表达上调,其上调变化与炎症介质Th1变化一致,这可说明,机体内的炎症反应可直接受到Notch信号通路的调控^[18]。

2.1.3 JAK/STAT 信号通路 JAK/STAT信号通路被认为是细胞功能中的中心通信节点之一,JAK/STAT1信号通路可激活M1巨噬细胞,STAT1主要由IFN γ 激活,从而抑制细胞生长,促进细胞凋亡,调节免疫系统。JAK/STAT6信号通路可激活M2巨噬细胞,STAT6主要参与IL-4和IL-13信号的转导,抑制CD8⁺T细胞向炎症的浸润转向^[19]。

2.2 代谢重编程与免疫调节 巨噬细胞是机体免疫系统中固有的细胞成分之一,可以很好适应和利用来源于糖类、氨基酸以及脂类的代谢产物^[20]。巨噬细胞的不同表型很大程度上取决于巨噬细胞代谢精氨酸的方式。因此,巨噬细胞的代谢具有极大的可塑性^[10]。在真核细胞中,最为主要的供能途径是糖酵解和线粒体中的氧化磷酸化(OXPHOS),以及随后的乳糖途径。

糖酵解可将葡萄糖转化为丙酮酸,有氧条件下,丙酮酸可以进入克雷布斯循环(TCA循环),大量研究证实,TCA循环是巨噬细胞的代谢免疫中心^[21],巨噬细胞的糖酵解主要由缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1 α , HIF1 α)所调控,它调节着编码糖酵解酶的基因、葡萄糖转运体GLUT1以及炎症介质的表达。有实验研究证明,糖酵解介导的HIF1 α 稳定对M2巨噬细胞至关重要^[22]。在M1巨噬细胞促炎过程中,TCA循环所产生的柠檬酸盐和琥珀酸盐具有不同的非代谢性信号作用,其影响着炎症信号的表达。促炎M1巨噬细胞主要依赖于糖酵解代谢途径。M2巨噬细胞可以通过如CD36的清道夫受体从被吞噬的死亡细胞和微环境中吸收不同形式的脂质,脂肪酸氧化可以产生大量的CoA、NADH和FADH₂,从而产生大量的ATP。体外研究表明,抗炎巨噬细胞主要与OXPHOS代谢分解途径有关^[23](图1)。

总之,在早期阶段,巨噬细胞需要通过糖酵解来快速供能以及支持合成代谢,并通过产生大量的线粒体ROS(mtROS)来稳定HIF1 α 的表达促进伤口部位的血管新生;而在晚期阶段,巨噬细胞则依赖于氧化磷酸化和线粒体的毒物兴奋效应,而这种代谢调整可能会增加巨噬细胞的适应性,延长其在组织中的存活时间进而发挥长期的组织重塑功能^[24]。

氨基酸代谢对巨噬细胞的活化影响也是至关重要^[25]。巨噬细胞的生长因子刺激和T细胞激活,有特定的氨基酸需求,活化的巨噬细胞依赖于阳离子氨基酸转运蛋白(CAT)摄取精氨酸,以促进促炎M1巨噬细胞的产生,氨基酸可调节糖酵解、TCA循环和OXPHOS协同产生的活化的巨噬细胞所需的ATP^[26](图2)。

3 巨噬细胞参与葡萄膜炎早期炎症反应的作用机制

葡萄膜炎(uveitis)是一种因眼部黄斑水肿、高渗、视网膜缺血等因素致盲的疾病^[27],葡萄膜的血供系统丰富

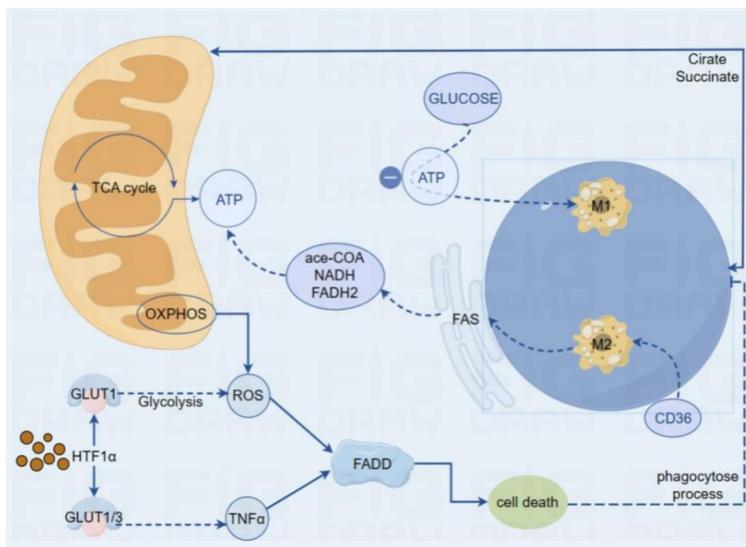


图1 糖酵解代谢对巨噬细胞的活化影响。

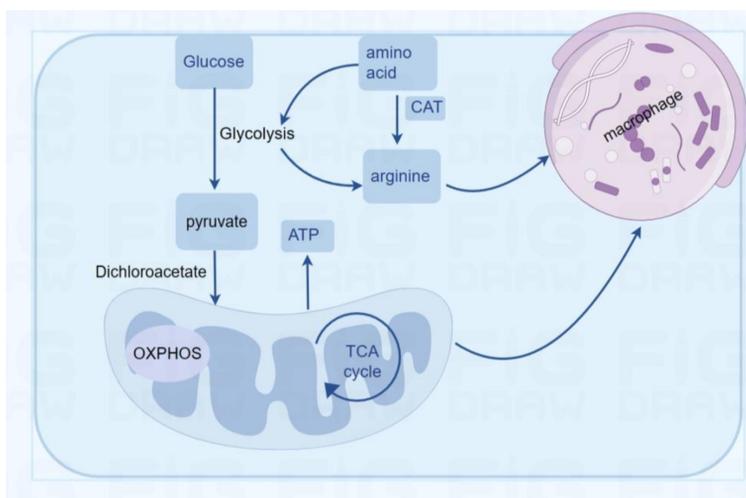


图2 氨基酸代谢对巨噬细胞的活化影响。

多样,但其终末位置的血流速度较缓慢,导致其血液中的有害物质、免疫复合物容易滞留,其致病原因可因其病原体的局部感染所致,也可能是因为其他部位毒素经过血液循环系统进入眼内部而致,葡萄膜炎又是免疫系统疾病易发生的部位,所以其病因复杂,发病机制尚不明确,其治疗难度大,治愈性极低。近年来,国内外研究中,对巨噬细胞在其葡萄膜炎发病机制中的作用研究逐渐增多。经研究发现,各个免疫细胞所激活的巨噬细胞极化的不平衡所产生的炎症因子与葡萄膜炎的发生发展密切相关^[28]。

3.1 巨噬细胞对血-视网膜屏障的作用 机体内适应性免疫系统的 T 淋巴细胞中的 CD4⁺T 细胞对其巨噬细胞显示辅助活性^[23]。CD4⁺T 细胞激活从而导致细胞因子的分泌,主要有辅助性 T 细胞 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞 (Treg) 四个主要亚群^[29]。活化的 T 细胞亚群可释放出许多炎症因子,进而可损伤血-视网膜屏障 (BRB) 和光感受器细胞,导致眼免疫细胞的浸润和活化,进而可发展为葡萄膜炎^[30]。

Th1 细胞具有促炎作用,主要是因为其可分泌 IL-2、TNF- α 、干扰素- γ (IFN- γ) 等细胞因子^[1], IFN- γ 是可促进器官特异性的自身免疫性疾病发生的标志性细胞因子^[31]。IFN- γ 是最强的 iNOS 诱导剂,葡萄膜炎的诱发与

M1/M2 引发的内毒素有关,人体内的一氧化氮 (NO) 参与多种生理病理过程,但 NO 依赖于 一氧化氮合酶 (NOS), iNOS 属于 NOS 的诱导性,近几年研究发现,在自身免疫性葡萄膜炎大鼠模型中, iNOS 被诱导从而产生大量 NO, 对其眼组织具有毒性作用,从而引发葡萄膜炎^[17]。TNF- α 是一种参与和刺激全身急性炎症反应的细胞因子,有研究发现 TNF 受体在虹膜、睫状体、视网膜色素上皮细胞均可找到, TNF- α 与其受体结合,可增加 BRB 的通透性,使黏附分子增加,进而让炎症细胞因子向眼部浸润, TNF- α 又能促进基质金属蛋白酶 3 (MMP-3) 表达,进一步破坏 BRB^[32]。

Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-21 等细胞因子参与获得性免疫应答反应^[1]。其中 IL-17 可激活中性粒细胞,从而导致组织炎性损伤,近期研究发现,影响 Th17 细胞的分化,从而可降低或增加体内乳酸化的修饰水平,而乳酸作为细胞糖酵解代谢的重要产物,可减轻或加重葡萄膜炎的疾病病理^[33]。

Th2 细胞产生的抗炎细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10 等,主要介导眼内免疫应答,以维持机体正常的免疫功能^[34]。有研究表明, IL-4 在巨噬细胞受到刺激后会引发更强烈的促炎反应,而氧化磷酸化、糖酵解等途径在 IL-4 处理的

巨噬细胞中显著丰富,因而 IL-4 诱导巨噬细胞的活化,致使 BRB 炎症发生,促使葡萄膜炎的发生发展。IL-6 是介导眼内炎症的重要介质,可促进视网膜内皮细胞的凋亡,破坏血管壁,影响视网膜血管的通透性,IL-6 水平升高可破坏眼内免疫稳态,从而诱发葡萄膜炎^[22]。IL-10 可抑制 Th1 细胞因子,减少打破 BRB 的免疫稳态,从而降低葡萄膜炎发生机率。

Treg 细胞是免疫平衡的调控者,可抑制过度的免疫激活,维持免疫稳态,在葡萄膜炎中对 BRB 免疫平衡起到一个动态调节的作用。在葡萄膜炎的发生发展中,Th1/Th2 或 Th17/Th2 平衡是一个动态变化的过程,BRB 炎症浸润早期可能表现为 Th1 或 Th17 偏离,BRB 炎症修复后期表现为 Th2 偏离。近年来多项研究表明,Th17/Treg 细胞在葡萄膜炎发病中发挥重要作用^[35]。Treg 细胞又称作 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞,是一类抑制性 CD4⁺T 细胞亚群,其可通过 TGF- β 和 IL-10 来维持 BRB 免疫耐受和 T 细胞稳态。而 IL-10 主要是通过 JAK/STAT 信号通路,减低巨噬细胞 MHC2 类分子表达,削弱抗原提呈细胞的功能,抑制 T 细胞的增殖,从而有效抑制 BRB 免疫炎症反应。

3.2 共同调控炎症反应 炎症是葡萄膜炎生理病理的主要特征之一,而巨噬细胞的可塑性使其既能促炎又能抗炎,研究发现,中性粒细胞趋化因子(CXCL8)以及单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白 1 β (MIP-1 β)与葡萄膜炎疾病发生发展密切相关。在特定的条件下,CXCL8 能够调节其他白细胞的内皮黏附、趋化和激活^[36],影响单核细胞和 T 淋巴细胞的炎症因子的分泌,进而引起巨噬细胞局部浸润并导致葡萄膜炎。细胞因子是重要的炎症介质,也是发挥着重要的免疫调节作用,在葡萄膜炎中,发现 IL-6 与 IL-10 的产生呈现一种负相关状态,因而推测这两种细胞因子的平衡可调节眼内免疫系统,而这两种细胞因子,又正好是巨噬细胞活化后 M1 与 M2 主要分泌的细胞因子^[37]。M1/M2 巨噬细胞平衡极化在机体的炎症和损伤中具有决定性的作用^[28]。

3.3 引发氧化应激途径 氧化应激可以增加细胞因子和趋化因子的释放从而激活巨噬细胞释放更多炎性细胞,最终导致生物分子的氧化损伤,从而引起机体的免疫系统慢性炎症^[38]。氧化应激与 TNF- α 关系密切,TNF- α 可诱导氧自由基的产生,从而激活中性粒细胞,致使产生的活性氧簇(ROS)介质可以进一步导致组织损伤,而 ROS 也可以使其 TNF- α 水平增加,TNF- α 与 ROS 被认为在葡萄膜炎的发展机制中具有重要作用,有研究认为,在人体的视网膜、虹膜、睫状体中 iNOS 表达水平大幅提升,进一步引发眼内的氧化应激和细胞损伤,从而导致葡萄膜炎^[17]。

3.4 调控巨噬细胞极化分型的因素及潜在的治疗靶点 针对葡萄膜炎发展过程中巨噬细胞的极化,可为我们提供新的治疗思路与方法。近年来,葡萄膜炎的动物实验研究均提示,调控巨噬细胞极化对其靶向治疗有重要意义,殷学伟等^[28]运用龙胆泻肝汤降低 M1 型巨噬细胞的极化水平以及 iNOS 表达水平,提高 M2 型巨噬细胞的极化水平以及精氨酸酶-1(Arg-1)表达水平;屈如意等^[39]研究中发现 miR-223-3p 可以通过负调控核糖核酸结合寡聚化结构域样受体含 pyrin 结构域蛋白 3(NLRP3)影响葡萄膜炎

的进程,通过提高 miR-223-3p 的表达水平来提高 M2 巨噬细胞的抗炎作用,从而减轻葡萄膜炎的炎症反应。关于葡萄膜炎巨噬细胞极化的潜在调控靶点,M1 型巨噬细胞主要分泌的 IL-6、IL-27、TNF- α 等炎症因子以及大量趋化因子可进一步促进 M1 极化,M2 型巨噬细胞分泌的 IL-13、IL-4、TNF- α 等促炎因子以及 IL-10 和单核细胞趋化蛋白 β 亚族(CCL1)等抗炎因子主要是降低免疫炎症。

4 总结与展望

不同的细胞因子在内环境中可分化为不同的细胞亚群,各细胞亚群之间又相互转化,从而使得机体的免疫效应和免疫抑制处于精细而复杂的平衡状态,巨噬细胞不同功能表型的转化平衡在葡萄膜炎的抗炎机制中发挥重要作用,目前针对葡萄膜炎的诊治,病因尚不明确,一线药物仍以传统的糖皮质激素与免疫抑制剂为主,大多可抑制促炎机制,但对其抗炎机制作用不敏感,难以单靠传统的治疗来抑制促炎机制,来恢复眼部的免疫稳态。因此,调控巨噬细胞极化的方向有望改善葡萄膜炎的发生发展。尽管近几年来国内和国际上针对葡萄膜炎病因学的研究越来越广泛和深入,熊慧等^[40]提出调节机体补体系统可调控葡萄膜炎的发生发展,王洪亚等^[41]通过分析比较人白细胞抗原-B27(HLA-B27)阳性及阴性葡萄膜炎患者外周血中炎症因子的表达变化情况,提出了 IL-6 及白细胞介素增强子结合因子(ILF3)在 HLA-B27 阳性表达的葡萄膜炎的发生发展中有一定作用。但单单研究补体蛋白和某个炎症因子,对葡萄膜炎的诊治具有局限性,葡萄膜炎的药物靶点这一核心问题始终未能得到完善解决。本综述中重点提到的巨噬细胞极化分型是近年研究的热点问题,也为葡萄膜炎的诊断和治疗提供了新思路。但未来的研究应着力于如何定向调控巨噬细胞群的极化分型,从而影响葡萄膜炎的发生发展,致力于揭示其背后的分子机制和信号通路,最终达到发现理想药物靶点这一目标。

参考文献

- [1] 杨明,何笑英,韩伟. 自身免疫性葡萄膜炎中免疫细胞的功能及变化的研究进展. 细胞与分子免疫学杂志, 2023,39(1):81-87.
- [2] Zhu L, Chen BY, Su WR. A review of the various roles and participation levels of B-cells in non-infectious uveitis. Front Immunol, 2021,12:676046.
- [3] Murakami Y, Ishikawa K, Nakao S, et al. Innate immune response in retinal homeostasis and inflammatory disorders. Prog Retin Eye Res, 2020,74:100778.
- [4] 宋丹,辛彦龙,庞依心,等. 多种代谢物与巨噬细胞极性调节研究进展. 中国免疫学杂志, 2024,40:846-856.
- [5] Cutolo M, Campitiello R, Gotelli E, et al. The role of M1/M2 macrophage polarization in rheumatoid arthritis synovitis. Front Immunol, 2022,13:867260.
- [6] Wang C, Ma C, Gong L, et al. Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease. Front Immunol, 2021,12:803037.
- [7] Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, et al. *In vivo* CD4⁺T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm. Annu Rev Immunol, 2020,38:705-725.
- [8] Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. Annu Rev Pathol, 2020,15:123-147.

- [9] Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function. *Nat Rev Immunol*, 2018,18:121-133.
- [10] 梁晓, 刘建勋. 巨噬细胞极化在肺部疾病中的作用机制及中药的干预. *中国中药杂志*, 2024,49(2):334-343.
- [11] Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. Macrophage polarity and disease control. *Int J Mol Sci*, 2021,23(1):144.
- [12] Jakubzick CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nat Rev Immunol*, 2017,17(6):349-362.
- [13] Lecoultrre M, Dutoit V, Walker PR. Phagocytic function of tumor-associated macrophages as a key determinant of tumor progression control: a review. *J Immunother Cancer*, 2020,8(2):e001408.
- [14] Mosser DM, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis. *Cell Mol Immunol*, 2021,18(3):579-587.
- [15] Liang WJ, Yang HW, Liu HN, et al. HMGB1 upregulates NF- κ B by inhibiting I κ B- α and associates with diabetic retinopathy. *Life Sci*, 2020,241:117146.
- [16] 王婧, 刘新丽, 吴慧茹, 等. 红芪多糖干预内毒素诱导的大鼠葡萄膜炎的机制. *眼科新进展*, 2019,39(7):606-610.
- [17] Cinelli MA, Do HT, Miley GP, et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition. *Med Res Rev*, 2020,40(1):158-189.
- [18] Zhou BH, Lin WL, Long YL, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*, 2022,7(1):95.
- [19] Hu XY, Li J, Fu MR, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6:402.
- [20] 汪紫腾, 卞涛, 吴艳. 肺泡巨噬细胞免疫代谢与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展. *中国免疫学杂志*, 2023,39(10):2076-2080.
- [21] Ryan DG, O'Neill LAJ. Krebs cycle reborn in macrophage immunometabolism. *Annu Rev Immunol*, 2020,38:289-313.
- [22] Dang BY, Gao QX, Zhang LS, et al. The glycolysis/HIF-1 α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages. *Cell Rep*, 2023,42(5):112471.
- [23] Liu PS, Chen YT, Li XY, et al. CD40 signal rewires fatty acid and glutamine metabolism for stimulating macrophage anti-tumorigenic functions. *Nat Immunol*, 2023,24(3):452-462.
- [24] Willenborg S, Sanin DE, Jais A, et al. Mitochondrial metabolism coordinates stage-specific repair processes in macrophages during wound healing. *Cell Metab*, 2021,33(12):2398-2414.e9.
- [25] Boutillier AJ, Elsawa SF. Macrophage polarization states in the tumor microenvironment. *Int J Mol Sci*, 2021,22(13):6995.
- [26] Kelly B, Pearce EL. Amino assets: how amino acids support immunity. *Cell Metab*, 2020,32(2):154-175.
- [27] 廖星星, 徐国兴. 葡萄膜炎的治疗进展. *国际眼科杂志*, 2020,20(4):631-634.
- [28] 殷学伟, 郭励劼, 周梦贤, 等. 龙胆泻肝汤对实验性自身免疫性葡萄膜炎大鼠 M1/M2 巨噬细胞极化平衡的调控作用. *眼科新进展*, 2021,41(5):408-412.
- [29] Zhu XL, Zhu JF. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21):8011.
- [30] Liu XY, Meng JY, Liao XY, et al. Ade novo missense mutation in MPP2 confers an increased risk of Vogt-Koyanagi-Harada disease as shown by trio-based whole-exome sequencing. *Cell Mol Immunol*, 2023,20(11):1379-1392.
- [31] Wang SM, Wang XJ, Sun J, et al. Down-regulation of DNA key protein-FEN1 inhibits OSCC growth by affecting immunosuppressive phenotypes via IFN- γ /JAK/STAT-1. *Int J Oral Sci*, 2023,15(1):17.
- [32] Whitmore HAB, Amarnani D, O'Hare M, et al. TNF- α signaling regulates RUNX1 function in endothelial cells. *FASEB J*, 2021,35(2):e21155.
- [33] Fan W, Wang XT, Zeng SH, et al. Global lactylome reveals lactylation-dependent mechanisms underlying T_H17 differentiation in experimental autoimmune uveitis. *Sci Adv*, 2023,9(42):eadh4655.
- [34] 沈雨, 吴苗琴. Th1、Th2 和 Th17 型细胞因子水平与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展. *眼科新进展*, 2020,40(2):192-196.
- [35] Zhang SW, Gang XK, Yang S, et al. The alterations in and the role of the Th17/treg balance in metabolic diseases. *Front Immunol*, 2021,12:678355.
- [36] Ha H, Debnath B, Neamati N. Role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in cancer and inflammatory diseases. *Theranostics*, 2017,7(6):1543-1588.
- [37] 田明月, 覃琬婷, 朱晶, 等. 巨噬细胞募集和极化在电针抗炎作用中的研究进展. *中国免疫学杂志*, 2023,39(10):2071-2075.
- [38] Sies H. Findings in redox biology: From H₂O₂ to oxidative stress. *J Biol Chem*, 2020,295(39):13458-13473.
- [39] 屈如意, 周梦贤, 彭媛, 等. MiR-223-3p 调控 NLRP3 炎症小体对自身免疫性葡萄膜炎大鼠 M1/M2 巨噬细胞极化平衡的影响. *眼科新进展*, 2023,43(1):7-12.
- [40] 熊慧, 杨明明, 于旭辉. 补体系统在葡萄膜炎发病机制中的作用. *国际眼科杂志*, 2022,22(8):1293-1297.
- [41] 王洪亚, 郑文, 戴永刚, 等. HLA-B27 阳性与阴性葡萄膜炎患者外周血中炎症因子表达研究. *国际眼科杂志*, 2022,22(9):1559-1563.