

## 综述

# 肾上腺素能受体信号调控巨噬细胞参与疾病微环境的研究进展

王吉莉<sup>1</sup>, 李大金<sup>1,2,3,\*</sup>, 杜美蓉<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>复旦大学附属妇产科医院研究所生殖免疫实验室, 上海 200011; <sup>2</sup>国家人口和计划生育委员会计划生育药具重点实验室, 上海 200032; <sup>3</sup>上海市女性内分泌相关疾病重点实验室, 上海 200011

**摘要:** 肾上腺素能受体(adrenergic receptors, ARs)作为神经系统功能调控的关键受体之一, 在多种疾病的免疫微环境形成以及疾病进展中扮演重要角色。近年来ARs及其信号对巨噬细胞功能的调控成为研究热点。在不同疾病微环境中, ARs通过对巨噬细胞的分化与发育发挥不同的调节功能, 进而影响肿瘤、肥胖、急性损伤与感染性疾病、心力衰竭以及妊娠相关疾病的发生和发展。本文从ARs的分型及激活途径, ARs在巨噬细胞的表达、功能调控及在不同疾病微环境中的作用等方面进行综述, 以期对相关疾病的干预和治疗提供新思路。

**关键词:** 肾上腺素能受体; 巨噬细胞; 功能调控; 疾病微环境

**中图分类号:** R339.2

## Research advances on adrenergic receptor signaling involved in disease micro-environment through regulation of macrophages

WANG Ji-Ju<sup>1</sup>, LI Da-Jin<sup>1,2,3,\*</sup>, DU Mei-Rong<sup>1,2,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Reproductive Immunology, Hospital of Obstetrics and Gynecology, Fudan University, Shanghai 200011, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Reproduction Regulation of National Population and Family Planning Commission (NPFPC), Shanghai 200032, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Female Reproductive Endocrine Related Diseases, Shanghai 200011, China

**Abstract:** Adrenergic receptor (AR), one of the key receptors for nervous system, plays an important role in the immune microenvironment and the progression of many diseases. In recent years, the regulation of ARs and its signal on macrophages has become a research hotspot. Researchers found that ARs could exert different regulatory functions on macrophages in different microenvironments, which in turn affects occurrence and development of diseases such as tumor, heart failure, obesity, acute injury, infection and pregnancy-related diseases. This review summarizes the expression and functional regulation of ARs on macrophages, and the role of ARs in microenvironment of related diseases, which might provide new ideas for the treatments.

**Key words:** adrenergic receptors; macrophages; functional regulation; microenvironment of related diseases

肾上腺素能受体(adrenergic receptors, ARs)是神经系统功能调控的关键受体之一, 机体在应激状态下激活交感-肾上腺-髓质轴释放肾上腺素、去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质, 通过ARs将胞外信号传递到胞内, 产生生物学效应。除神经系统外,

ARs还广泛表达在免疫细胞、脂肪细胞、心肌细胞、肿瘤细胞等, 介导了儿茶酚胺类物质诱导的众多细胞因子产生和炎症反应, 在微环境中发挥重要的调节作用<sup>[1-3]</sup>。近年来关于巨噬细胞功能的神经调控越来越受到关注, ARs是巨噬细胞执行神经免疫调

Received 2019-08-28 Accepted 2020-02-13

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Basic Research Program of China (No. 2017YFC1001403) and the National Natural Science Foundation of China (No. 31270969, 81571512, and 81501334).

\*Corresponding authors. LI Da-Jin: Tel & Fax: +86-21-63457331; E-mail: djli@shmu.edu.cn; DU Mei-Rong: E-mail: mrdu@fudan.edu.cn

节功能的关键受体, 现将 ARs 在巨噬细胞的表达、ARs 信号对巨噬细胞的功能调控及其异常调控所致相关疾病的发生机制作一综述。

## 1 ARs的分型和激活途径

ARs 属于 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 家族, 包括  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$  三个亚型, 它们又各自分为三种亚型, 其中  $\alpha_1$  分为  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$  和  $\alpha_{1D}$ ,  $\alpha_2$  分为  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和  $\alpha_{2C}$ ,  $\beta$  分为  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_3$ <sup>[4]</sup>。ARs 的激活主要依赖于与儿茶酚胺类物质的结合, 肾上腺素与去甲肾上腺素均可以结合  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$  三个亚型。儿茶酚胺类物质通过结合不同亚型 AR 并与细胞内 G 蛋白发生耦联, 其中  $\alpha_1$ -ARs 与 Gq 蛋白耦联, 激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), PLC 将二磷酸脂酰肌醇 (phosphatidylinositol biphosphate, PIP<sub>2</sub>) 进一步分解为三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-triphosphate, IP<sub>3</sub>) 与二酰甘油 (diacylglycerol, DAG), IP<sub>3</sub> 促使细胞内 Ca<sup>2+</sup> 释放, DAG 与 Ca<sup>2+</sup> 结合进一步激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路<sup>[5]</sup>;  $\beta$ -ARs 主要与 Gs/Gi 蛋白耦联, 活化腺苷环化酶

(adenylyl cyclase, AC), 将 ATP 转化为 cAMP, 细胞内产生的大量 cAMP 进一步激活下游信号通路, 发挥其生化效应; 而  $\alpha_2$ -ARs 与 Gi/Go 蛋白耦联后则抑制 AC 的活性, 从而使细胞内的 cAMP 水平下降<sup>[4,6-9]</sup> (图 1)。

## 2 ARs在巨噬细胞的表达

巨噬细胞来源于 CD34<sup>+</sup> 骨髓祖细胞, 前单核细胞在血液中发育成单核细胞, 在炎症组织中分化成巨噬细胞, 或渗出到组织中并分化成常驻巨噬细胞。大量的研究表明单核/巨噬细胞表面表达  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  和  $\beta$  型 ARs<sup>[10,11]</sup>。 $\beta$ -ARs 在人巨噬细胞表面以刺激依赖方式激活并受到细胞成熟及不同功能状态的调节, 人单核细胞株 U937 中  $\beta_2$ -AR 是  $\beta$ -ARs 表达的主要亚型, 而  $\alpha$ -ARs 在人单核细胞系 THP-1 中表达, 且  $\alpha_{1A}$ -AR 和  $\alpha_{1D}$ -AR 受促炎因子 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  调节<sup>[12]</sup>。

## 3 ARs信号调控巨噬细胞功能

巨噬细胞在天然免疫系统中发挥着重要作用,

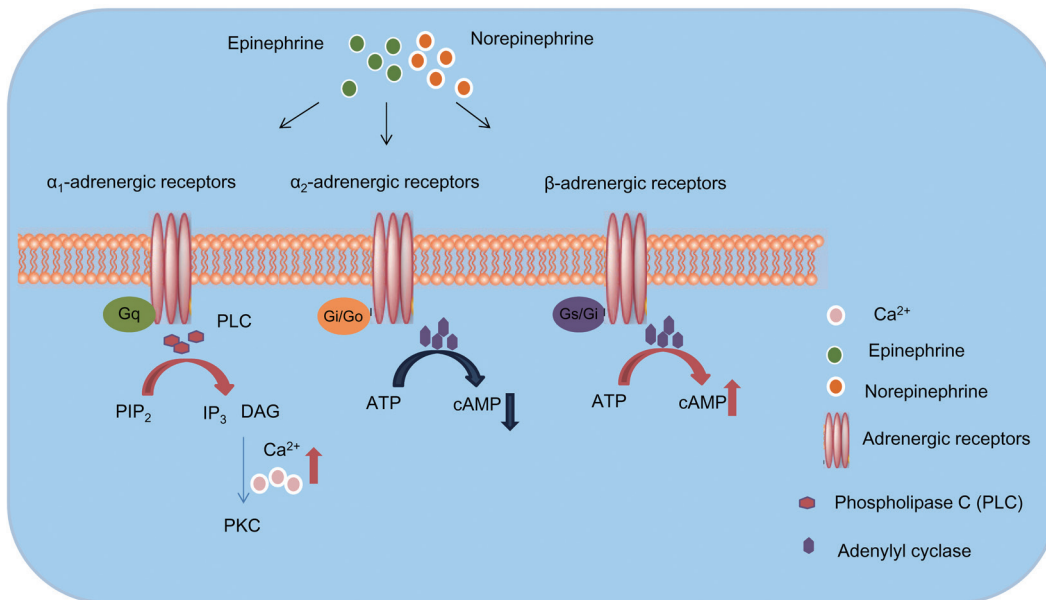


图 1. 肾上腺素能受体的分类及相关G蛋白耦联受体

Fig. 1. The classification of adrenergic receptors (ARs) and G protein-coupled receptors (GPCRs). ARs include three subtypes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ , and  $\beta$ . Catecholamines including epinephrine and norepinephrine activate different subtypes of ARs and bind to GPCRs.  $\alpha_1$ -ARs are coupled to Gq proteins, which activate phospholipase C (PLC), the PLC further breaks down phosphatidylinositol biphosphate (PIP<sub>2</sub>) into inositol 1, 4, 5-triphosphate (IP<sub>3</sub>) and diacylglycerol (DAG), IP<sub>3</sub> promotes the release of intracellular Ca<sup>2+</sup>, and the binding of DAG to Ca<sup>2+</sup> further activates the protein kinase C (PKC) signaling pathway.  $\alpha_2$ -ARs coupled to Gi/Go proteins which inhibit the activity of adenylyl cyclase (AC), resulting in decreased intracellular cAMP levels; while  $\beta$ -ARs are mainly coupled to Gs/Gi proteins, which activate AC and increase intracellular cAMP levels.

具有向病灶部位迁移、吞噬细菌和分泌多种细胞因子的能力,同时巨噬细胞通过提呈抗原激活淋巴细胞。ARs及其信号可通过调控巨噬细胞的募集与活化、促进吞噬功能、调节巨噬细胞的极化等多种途径调控巨噬细胞的功能。

### 3.1 调控巨噬细胞的募集与活化

$\beta$ -ARs 激动剂异丙肾上腺素可以明显上调乳腺癌模型小鼠肺间质细胞中 CCL2 及肺巨噬细胞中 CCR2 的表达,通过趋化因子及其受体 CCL2/CCR2 轴促进肿瘤巨噬细胞向肺组织的募集和浸润,驱动其免疫应答功能<sup>[13]</sup>。Varghese 等<sup>[14]</sup>研究表明  $\beta_3$ -AR 特异性激动剂 CL-316,243 可显著促进肥胖雌性腺白色脂肪组织对巨噬细胞的募集与驻留,局部募集与驻留的巨噬细胞反过来促进脂肪的分解。

### 3.2 促进吞噬功能

应激激素(异丙肾上腺素)可以激活巨噬细胞  $\beta$ -ARs 信号,上调细胞内 cAMP 和  $Ca^{2+}$  水平,通过重塑肌动蛋白的细胞骨架,增加分支肌动蛋白,降低巨噬细胞的可变形性,增强其吞噬和迁移功能<sup>[15]</sup>。研究显示,褪黑素可调控巨噬细胞在一天中的活化与吞噬功能,Pires-Lapa 等研究表明激活 RAW264.7 巨噬细胞中  $\beta$ -ARs 可以明显促进褪黑素的合成,该过程通过 cAMP/蛋白激酶 A 途径、NF- $\kappa$ B 的核转位实现<sup>[16]</sup>。

### 3.3 调节巨噬细胞的极化

巨噬细胞具有表型可塑性,可以分为经典活化的 M1 型巨噬细胞和替代活化的 M2 型巨噬细胞两种极化状态。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 等作用下,单核细胞向 M1 型巨噬细胞极化, M1 型巨噬细胞发挥提呈抗原功能,并分泌高水平的促炎性细胞因子(IL-12、TNF- $\alpha$ 、IL-23)、低水平的抑炎性细胞因子(IL-10)、活性氮、活性氧等,发挥杀伤功能;在 IL-4、IL-10、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等作用下,单核细胞向 M2 型巨噬细胞极化, M2 型巨噬细胞分泌高水平 IL-10 和少量的 IL-12、IL-23,并促进组织修复。一般认为,巨噬细胞表面  $\alpha$ -ARs 激活后可以诱导巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[17,18]</sup>,  $\beta$ -ARs 激活后主要促进巨噬细胞向 M2 型极化,并在一定程度上将 M1 型巨噬细胞逆转为 M2 型<sup>[19,20]</sup>。Lamkin 等通过全基因转录谱分析发现,  $\beta$ -ARs 激活的骨髓来源巨噬细胞 (bone marrow derived macrophages,

BMDMs) 位于 M1-M2 巨噬细胞谱的 M2 侧,且  $\beta$ -AR 信号转导作用主要由  $\beta_2$ -AR 特异性介导,  $\beta$ -ARs 信号驱动巨噬细胞 M2 型极化的过程与环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)、C/EBP $\beta$ 、转录激活因子 (activating transcription factor, ATF) 相关,而与信号转导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 无关<sup>[20,21]</sup>。然而,最新研究表明在脂肪组织中  $\beta$ -ARs 激动剂可诱导巨噬细胞分泌促炎性细胞因子,促进局部巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[22]</sup>。

## 4 ARs信号通过调控巨噬细胞参与疾病微环境形成

疾病发生和发展过程依赖其所在器官组织独特的微环境,其中各种细胞(如免疫细胞、基质细胞与上皮细胞)之间的交互作用及其产生的细胞因子、激素与代谢物构成了疾病微环境。在响应机体不同微环境刺激下,局部巨噬细胞可以改变其活化状态及细胞表型,进而调控免疫、内分泌、代谢、神经等多系统疾病的发生与发展。研究表明,ARs 在巨噬细胞参与疾病发生和发展的过程中发挥着重要作用(图2)。

### 4.1 肿瘤

神经系统与肿瘤的生长发育密切相关。众多研究表明,  $\beta$ -ARs 阻滞剂可以明显降低肺癌、乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌等的复发率和死亡率,应激状态下交感神经系统兴奋,尤其是  $\beta$ -ARs 及信号通路被激活后可以影响肿瘤发生与发展的多个环节,如促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移以及血管生成<sup>[3,16,23,24]</sup>。儿茶酚胺类物质与 ARs 结合后,活化 AC,将 ATP 转化为 cAMP,肿瘤细胞内 cAMP 迅速大量增多,激活 PKA、MAPK 等信号通路,进一步调节肿瘤细胞的生物学行为。

肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophages, TAMs) 作为肿瘤微环境的重要组成部分,被视为肿瘤免疫治疗的潜在靶点一直备受关注。普遍认为 TAMs 在肿瘤进展的多个阶段发挥重要功能,包括肿瘤细胞生长、迁移、侵袭、内渗、肿瘤内血管生成以及肿瘤的远处转移<sup>[25-27]</sup>,被募集到肿瘤微环境中的巨噬细胞多为 M2 型巨噬细胞。Calvani 等<sup>[28]</sup>研究表明黑色素瘤患者肿瘤组织免疫细胞亚群中表达  $\beta_2$ -AR 与  $\beta_3$ -AR,且  $\beta_3$ -AR 在局部的表达显著高于外周血,  $\beta$ -ARs 的抑制剂 (SR59230A、普萘洛尔)



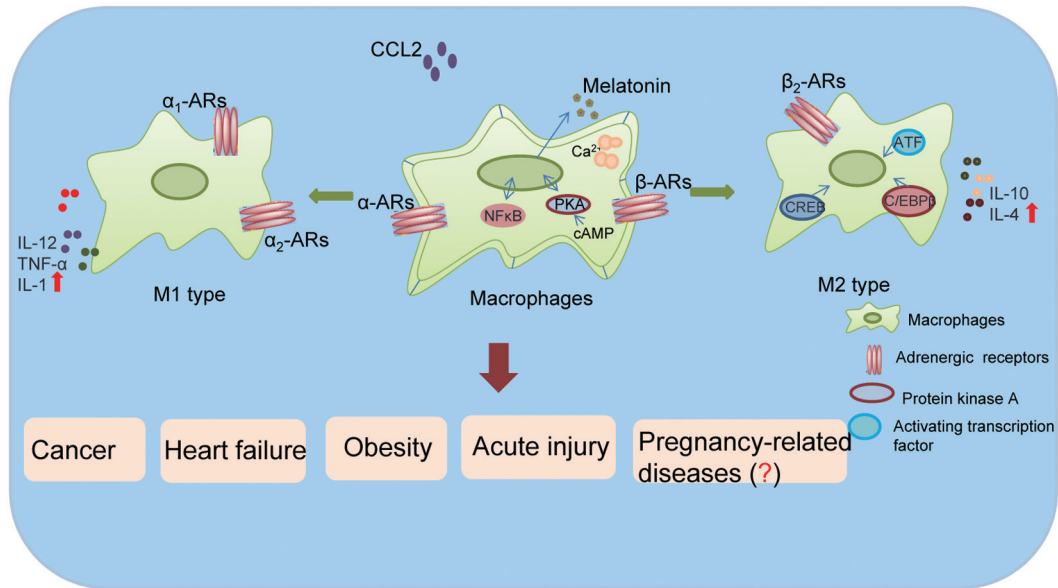


图 2. 肾上腺素能受体、巨噬细胞及相关疾病

Fig. 2. Adrenergic receptors (ARs), macrophages and related human diseases. Macrophages express ARs. The activation of ARs can promote the expression of chemokines such as CCL2 and MCP-1, thereby promoting the recruitment of macrophages. The activation of  $\beta$ -ARs upregulates the intracellular levels of cAMP and  $\text{Ca}^{2+}$ , remodels the cytoskeleton, and enhances the phagocytosis and migration of macrophages. The activation of ARs can also regulate macrophage polarization, in which  $\alpha$ -ARs induce macrophage polarization into the inflammatory M1 phenotype, while  $\beta$ -ARs promote M2 polarization. ARs participate in the occurrence and development of many diseases such as cancer, heart failure, obesity and acute injury by regulating the function of macrophages. However, there are few studies in pregnancy-related diseases, and the mechanism is not clear.

及  $\beta_3$ -AR siRNA 处理 TAMs 均可以逆转 M2 表型, 并伴有黑色素瘤的生长抑制, 表明巨噬细胞的极化及其介导的肿瘤生长受  $\beta$ -ARs 信号的调控, 并且主要依赖  $\beta_3$ -AR 信号。Xia 等<sup>[29]</sup> 研究表明儿茶酚胺类物质可以促进 TAMs 的 M2 型极化, 有助于其产生高水平血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 促进肿瘤血管生成, 其作用可被  $\beta$ -ARs 拮抗剂普萘洛尔逆转, 即儿茶酚胺通过 ARs 信号活化 TAMs, 调控肿瘤免疫微环境。

#### 4.2 肥胖

机体脂肪组织一般分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT), 其中 WAT 具有存储脂肪的功能, 而 BAT 在外界刺激下燃烧产生热量。脂肪组织表达 ARs, ARs 及其信号在饮食诱导的产热和机体体重维持稳态中发挥关键作用, 其中  $\beta_2$ -AR 和  $\beta_3$ -AR 的持续激活可以诱导各种 WAT 中棕色脂肪细胞的产生, 具有促进脂肪降解的作用<sup>[30]</sup>。Bachman 等<sup>[31]</sup> 发现与野生型小鼠相比,  $\beta$ -ARs 基因敲除小鼠在高脂饮食中产热量显著减少, 出现明显的肥胖。Lee

等<sup>[32]</sup> 研究显示, 附睾 WAT (epididymal WAT, eWAT) 的重构包含巨噬细胞对白色脂肪细胞的清除和脂肪祖细胞的分化。Burl 等<sup>[33]</sup> 采用单细胞测序 (scRNA-seq) 鉴定了脂肪基质细胞和免疫细胞的亚群, 进一步研究显示  $\beta_3$ -AR 诱导的脂肪形成需要通过巨噬细胞清除死亡的 WAT 细胞,  $\beta_3$ -AR 激活后显著增加了巨噬细胞的数量。然而, Fujimoto 等<sup>[22]</sup> 检测了  $\beta$ -ARs 激动剂 CL-316,243 处理对不同脂肪组织代谢物相对丰度的影响, 结果表明在给予 CL-316,243 的小鼠 eWAT 中检测到被巨噬细胞包围的脂肪细胞, CL-316,243 增加了 eWAT 中 CD11c 的表达水平, 同时增加了 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等促炎因子的表达, 表明 CL-316,243 在 eWAT 中诱导巨噬细胞向 M1 型极化。可见,  $\beta$ -ARs 也可以参与巨噬细胞 M1 型极化, 表明  $\beta$ -ARs 对巨噬细胞极化的调控与特定的疾病微环境密切相关。

#### 4.3 急性损伤与感染性疾病

急性损伤事件激活交感神经系统, 部分通过激活  $\beta$ -ARs 来调节多种免疫系统功能。当机体受到损伤后, 白细胞迁移到损伤部位, 以便在炎症和修复

中发挥功能。研究显示,  $\beta_2$ -AR 基因缺失在损伤过程中负性调节白细胞的行为, 慢性阻断  $\beta$ -ARs 可降低白细胞对损伤的反应性<sup>[34]</sup>。在急性心肌损伤模型中,  $\beta_2$ -AR 基因敲除小鼠发生心脏破裂。导致 100% 死亡率, 死亡率明显高于野生型小鼠,  $\beta_2$ -AR 基因敲除小鼠心脏白细胞的浸润明显减少, 并且相同免疫细胞群在脾中明显增多, 脾中巨噬细胞分泌的血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 明显上调, 使用  $\beta$ -ARs 阻断剂处理小鼠和人脾脏中巨噬细胞, 均观察到类似的结果<sup>[35]</sup>。

巨噬细胞在急性炎症中发挥重要的作用。在内毒素血症和 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠模型中, 阻断  $\beta_2$ -AR 后损伤增强, 存活率降低, LPS 刺激小鼠腹腔巨噬细胞获得 M1 表型, 而 LPS 和儿茶酚胺联合处理后, 儿茶酚胺通过与  $\beta_2$ -AR 结合, 激活 PI3K 途径, 促进巨噬细胞吞噬功能, 并表达高水平的 IL-10 和精氨酸酶 -1, 导致明显的 M2 表型<sup>[19]</sup>。细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 是一种致命的全身炎症反应, 属于使用新型免疫疗法治疗癌症和自身免疫病过程中的致命并发症。刺激 (细菌或非细菌) 激活 TAMs 分泌大量细胞因子, 并促进酪氨酸羟化酶合成儿茶酚胺, 儿茶酚胺进一步通过巨噬细胞表面的受体 ( $\alpha_1$ -AR) 诱导其产生细胞因子, 通过自分泌反馈环路形成细胞因子的大量自我扩增, 导致 CRS 的发生, 而阻断  $\alpha_1$ -AR 可以打破儿茶酚胺类物质自我扩增环路, 阻断 CRS 的发生<sup>[36]</sup>。败血症是一种全身性炎症反应综合征, Zhang 等<sup>[37]</sup> 通过盲肠结扎和穿刺在雄性大鼠中诱导败血症模型, 使用  $\alpha_2$ -AR 拮抗剂 BRL-44408 可以明显降低败血症模型大鼠血清中促炎性细胞因子 (TNF- $\alpha$  和 IL-6)、趋化因子 (角质形成细胞衍生趋化因子和巨噬细胞炎症蛋白 -2)、肝酶 (AST 和 ALT) 和乳酸水平, 并且显著提高大鼠的存活率。

#### 4.4 心力衰竭(heart failure, HF)

HF 表现为心脏功能不足以满足机体的系统性需求, 是一种复杂的临床综合征。HF 后期可影响到多种脏器, 其中超过 40% 的慢性 HF 患者合并慢性肾病, 而慢性肾功能不全也影响 HF 的疾病进展, 目前对于心脏与肾脏之间的互作和调控机制是 HF 的研究热点之一<sup>[38, 39]</sup>。最新研究表明左心室的超负荷压力会激活支配肾脏的交感神经, 其中  $\beta_2$ -AR 介导的肾集合管上皮细胞活化触发 KLF5-S100A8-S100A9 途径, 响应于 S100A8-S100A9 的刺激, 驻

留的肾巨噬细胞产生 TNF- $\alpha$ , 反过来刺激肾内皮细胞分泌集落刺激因子 2 (colony stimulating factor 2, CSF2) 进入循环, 在心脏内 CSF2 激活心脏巨噬细胞, 通过产生双调蛋白激活心脏肥大程序, 有助于心脏对超负荷压力的适应性反应<sup>[40]</sup>。

#### 4.5 妊娠相关疾病

早产是围产儿严重并发症与死亡的最常见原因之一, 延长妊娠时间是目前主要的治疗策略,  $\beta_2$ -AR 激动剂是临床应用最为广泛的宫缩抑制剂,  $\beta_2$ -AR 激动剂羟苄羟麻黄碱是 1980 年被美国食品与药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于早产治疗的唯一药物。 $\beta_2$ -AR 激动剂与子宫肌细胞膜的  $\beta_2$ -AR 结合可以激活胞内 AC, 使 ATP 转化为 cAMP, 进而活化蛋白质磷酸转移酶, 使特异的蛋白质磷酸化, 启动钠泵以及  $\text{Ca}^{2+}$  外流, 使胞内自由钙离子浓度降低, 最终抑制收缩蛋白从而抑制宫缩。人子宫肌层巨噬细胞中的  $\beta_3$ -AR 激活后抑制 NADPH 氧化酶活性并通过活化 PPAR $\gamma$  诱导过氧化氢酶表达, 直接抑制活性氧的产生, 从而发挥保护作用<sup>[41]</sup>。Motawea 等<sup>[42]</sup> 研究表明胎盘中表达  $\alpha_2$ -AR (包括  $\alpha_{2A}$ -、 $\alpha_{2B}$ - 和  $\alpha_{2C}$ -AR 三种亚型), 其中  $\alpha_{2A}$ -AR 在胎盘血管壁表达, 而  $\alpha_{2B}$ - 和  $\alpha_{2C}$ -AR 在滋养层表达; 与严重先兆子痫 (severe preeclampsia, sPE) 者或胎儿生长受限 (intrauterine growth restriction, IGR) 者相比, sPE 合并 IGR 者胎盘中  $\alpha_{2B}$ -AR 和  $\alpha_{2C}$ -AR 的表达水平明显上调; 将  $\alpha_2$ -AR 敲低后, 人绒毛促性腺激素的分泌减少,  $\alpha_{2C}$ -AR 激动剂抑制滋养层合体化和迁移, 故推测  $\alpha_{2C}$ -AR 可能参与 sPE 合并 IGR 发生的病理机制。蜕膜巨噬细胞是孕晚期最主要的免疫细胞亚群, 目前尚未有关于 ARs 信号参与调控孕晚期蜕膜巨噬细胞介导早产发动的相关研究报道; 宫颈成熟度是分娩发动的重要标志, 宫颈巨噬细胞在宫颈成熟过程中发挥重要调节作用, 然而关于 ARs 通过调节宫颈巨噬细胞诱导宫颈成熟与分娩发动的临床与实验研究仍有待进一步报道。

蜕膜巨噬细胞是蜕膜组织局部第二大类免疫细胞 (约占 10%~20%), 也是母胎界面最重要的抗原提呈细胞。蜕膜巨噬细胞对妊娠的维持具有重要作用, 母胎界面以免疫抑制性 M2 型巨噬细胞为主, 当蜕膜巨噬细胞向促炎性 M1 型极化则易导致母胎免疫耐受异常, 发生流产。本研究组前期研究表明, 滋养细胞分泌的透明质酸 (hyaluronan, HA) 可以与 CD44 相互作用, 并通过下游 PI3K/Akt-STAT3/STAT6

信号通路诱导巨噬细胞向 M2 型分化, 从而维持正常妊娠<sup>[43]</sup>。Shi 等研究表明  $\alpha_1$ -AR 激活可以促进不同细胞系 (成纤维细胞、DDT1-MF2 和 A-10 细胞) 分泌 HA<sup>[44]</sup>, 故  $\alpha_1$ -AR 信号是否通过调节 HA 从而影响蜕膜巨噬细胞的表型及功能需要进一步验证。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 表达  $\alpha$ -ARs 和  $\beta$ -ARs, 发挥免疫抑制作用。Wu 等将 LPS 刺激的肺泡巨噬细胞与使用或不使用肾上腺素处理的 MSCs 共培养 6 h, 发现肾上腺素可以激活 MSCs 的  $\alpha$ -ARs 和  $\beta$ -ARs, 促进 MSCs 增殖, 并抑制 LPS 诱导的巨噬细胞炎性细胞因子的分泌<sup>[45]</sup>。本研究组前期研究结果表明, 过继转输 MSCs 可以防止 LPS 或免疫反应诱导的流产, 具体表现为 MSCs 通过与蜕膜巨噬细胞之间直接作用上调 TSG-6 (tumor necrosis factor-stimulated gene-6), 促进蜕膜巨噬细胞向 M2 型极化, 发挥免疫抑制作用, 从而防止流产的发生, 并且 MSCs 通过与 M1 型巨噬细胞直接作用产生 CD200, CD200 与巨噬细胞上的 CD200R 作用更加增强上述效果<sup>[46]</sup>, 然而 ARs 信号是否介导了 MSCs 与蜕膜巨噬细胞之间的相互作用仍需进一步探索。

#### 4.6 其他

在肠道中, 巨噬细胞感知各种环境因素, 维持肠道微生物生态的稳定。Willemze 等<sup>[47]</sup>发现  $\beta_2$ -AR 阳性的肌层巨噬细胞驻留在靠近神经元的位置, 在肠道感染细菌后, 肌层巨噬细胞  $\beta_2$ -AR 及外源性交感神经元迅速激活, 增强其组织保护程序, 可见  $\beta_2$ -AR 及其信号通路作为肠神经与巨噬细胞之间的神经免疫通讯者, 发挥组织保护作用。慢性间歇性缺氧 (chronic intermittent hypoxia, CIH) 诱导交感肾上腺系统的激活, 中枢 ARs 和外周肺动脉 ARs 在减轻缺氧性肺血管收缩中起关键作用。Nagai 等<sup>[48]</sup>观察到 CIH 诱导循环单核细胞迁移到肺中, 并且促进肺巨噬细胞数量的增加, 上调巨噬细胞  $\beta_3$ -AR 和诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达, 肺巨噬细胞通过  $\beta_3$ -AR/iNOS 途径减轻 CIH 大鼠的缺氧性肺血管收缩。

## 5 总结与展望

综上所述, 巨噬细胞表达  $\alpha_1$ -ARs、 $\alpha_2$ -ARs 和  $\beta$ -ARs, ARs 及其信号调控巨噬细胞的募集、吞噬、极化等功能, 调节相关细胞因子的分泌, 在肿瘤、代谢、急性损伤、感染性疾病、HF 以及妊娠相关

疾病等的发生和发展过程中发挥着重要的作用。ARs 作为神经与免疫交互对话中的关键分子之一, 参与众多疾病的发病机制及临床治疗, 然而目前的研究仍以  $\beta$ -ARs 的研究为主,  $\alpha$ -ARs 对巨噬细胞的影响及特定微环境下的分子调控机制仍需要深入探讨; 生殖系统表达 ARs, 但关于 ARs 对生殖系统微环境中巨噬细胞调控的相关研究较少。鉴于巨噬细胞在众多疾病发生和发展过程中的重要作用, 进一步深入探寻 ARs 及其信号对疾病的调控将有助于临床中以 ARs 为靶点的药物的应用。

## 参考文献

- 1 De Angelis E, Pecoraro M, Rusciano MR, Ciccarelli M, Popolo A. Cross-talk between neurohormonal pathways and the immune system in heart failure: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2019; 20(7): 1698.
- 2 Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, Oliveira TY, Costa-Pinto FA, Mucida D. Neuro-immune interactions drive tissue programming in intestinal macrophages. *Cell* 2016; 164(3): 378–391.
- 3 Magnon C, Hall SJ, Lin J, Xue X, Gerber L, Freedland SJ, Frenette PS. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361.
- 4 Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, Langer SZ, Lefkowitz RJ, Minneman KP, Molinoff PB, Ruffolo RR Jr, Trendelenburg U. International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 1994; 46(2): 121–136.
- 5 Wang Y, Ashraf M. Activation of alpha1-adrenergic receptor during  $Ca^{2+}$  pre-conditioning elicits strong protection against  $Ca^{2+}$  overload injury via protein kinase C signaling pathway. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30(11): 2423–2435.
- 6 Hein L. Structure and evolution of adrenergic receptors. *Pharm Unserer Zeit* 2011; 40(6): 470–473.
- 7 Kobilka B. Adrenergic receptors as models for G protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci* 1992; 15: 87–114.
- 8 Liu X, Xu X, Hilger D, Aschauer P, Tiemann JKS, Du Y, Liu H, Hirata K, Sun X, Guixa-Gonzalez R, Mathiesen JM, Hildebrand PW, Kobilka BK. Structural insights into the process of GPCR-G protein complex formation. *Cell* 2019; 177(5): 1243–1251.e12.
- 9 Limbird LE. Receptors linked to inhibition of adenylate cyclase: additional signaling mechanisms. *FASEB J* 1988; 2(11): 2686–2695.
- 10 Abrass CK, O'Connor SW, Scarpace PJ, Abrass IB. Characterization of the beta-adrenergic receptor of the rat peritoneal



- macrophage. *J Immunol* 1985; 135(2): 1338–1341.
- 11 Spengler RN, Allen RM, Remick DG, Strieter RM, Kunkel SL. Stimulation of alpha-adrenergic receptor augments the production of macrophage-derived tumor necrosis factor. *J Immunol* 1990; 145(5): 1430–1434.
  - 12 Heijnen CJ, Rouppe van der Voort C, van de Pol M, Kavelaars A. Cytokines regulate alpha(1)-adrenergic receptor mRNA expression in human monocytic cells and endothelial cells. *J Neuroimmunol* 2002; 125(1–2): 66–72.
  - 13 Chen H, Liu D, Guo L, Cheng X, Guo N, Shi M. Chronic psychological stress promotes lung metastatic colonization of circulating breast cancer cells by decorating a pre-metastatic niche through activating beta-adrenergic signaling. *J Pathol* 2018; 244(1): 49–60.
  - 14 Varghese M, Griffin C, McKernan K, Eter L, Lanzetta N, Agarwal D, Abrishami S, Singer K. Sex differences in inflammatory responses to adipose tissue lipolysis in diet-induced obesity. *Endocrinology* 2019; 160(2): 293–312.
  - 15 Kim TH, Ly C, Christodoulides A, Nowell CJ, Gunning PW, Sloan EK, Rowat AC. Stress hormone signaling through beta-adrenergic receptors regulates macrophage mechanotype and function. *FASEB J* 2019; 33(3): 3997–4006.
  - 16 Pires-Lapa MA, Carvalho-Sousa CE, Cecon E, Fernandes PA, Markus RP. beta-Adrenoceptors trigger melatonin synthesis in phagocytes. *Int J Mol Sci* 2018; 19(8). pii: E2182. doi: 10.3390/ijms19082182.
  - 17 Grisanti LA, Perez DM, Porter JE. Modulation of immune cell function by alpha(1)-adrenergic receptor activation. *Curr Top Membr* 2011; 67: 113–138.
  - 18 Gao J, Sun Z, Xiao Z, Du Q, Niu X, Wang G, Chang YW, Sun Y, Sun W, Lin A, Bresnahan JC, Maze M, Beattie MS, Pan JZ. Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via alpha2-adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury. *Br J Anaesth* 2019; 123(6): 827–838.
  - 19 Grailer JJ, Haggadone MD, Sarma JV, Zetoune FS, Ward PA. Induction of M2 regulatory macrophages through the beta2-adrenergic receptor with protection during endotoxemia and acute lung injury. *J Innate Immun* 2014; 6(5): 607–618.
  - 20 Lamkin DM, Srivastava S, Bradshaw KP, Betz JE, Muy KB, Wiese AM, Yee SK, Waggoner RM, Arevalo JMG, Yoon AJ, Faull KF, Sloan EK, Cole SW. C/EBPbeta regulates the M2 transcriptome in beta-adrenergic-stimulated macrophages. *Brain Behav Immun* 2019; 80: 839–848.
  - 21 Lamkin DM, Ho HY, Ong TH, Kawanishi CK, Stoffers VL, Ahlawat N, Ma JCY, Arevalo JMG, Cole SW, Sloan EK. beta-Adrenergic-stimulated macrophages: Comprehensive localization in the M1-M2 spectrum. *Brain Behav Immun* 2016; 57: 338–346.
  - 22 Fujimoto Y, Hashimoto O, Shindo D, Sugiyama M, Tomonaga S, Murakami M, Matsui T, Funaba M. Metabolic changes in adipose tissues in response to beta3-adrenergic receptor activation in mice. *J Cell Biochem* 2019; 120(1): 821–835.
  - 23 Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18(5): 1201–1206.
  - 24 Huang Q, Tan Q, Mao K, Yang G, Ma G, Luo P, Wang S, Mei P, Wu F, Xu J, Guo M, Lv Z, Fan J, Zhang S, Wang X, Jin Y. The role of adrenergic receptors in lung cancer. *Am J Cancer Res* 2018; 8(11): 2227–2237.
  - 25 Brown JM, Recht L, Strober S. The promise of targeting macrophages in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2017; 23(13): 3241–3250.
  - 26 De Palma M, Biziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2017; 17(8): 457–474.
  - 27 Mantovani A, Marchesi F, Malesci A, Laghi L, Allavena P. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14(7): 399–416.
  - 28 Calvani M, Bruno G, Dal Monte M, Nassini R, Fontani F, Casini A, Cavallini L, Becatti M, Bianchini F, De Logu F, Forni G, la Marca G, Calorini L, Bagnoli P, Chiarugi P, Pupi A, Azzari C, Geppetti P, Favre C, Filippi L. beta3-Adrenoceptor as a potential immuno-suppressor agent in melanoma. *Br J Pharmacol* 2019; 176(14): 2509–2524.
  - 29 Xia Y, Wei Y, Li ZY, Cai XY, Zhang LL, Dong XR, Zhang S, Zhang RG, Meng R, Zhu F, Wu G. Catecholamines contribute to the neovascularization of lung cancer via tumor-associated macrophages. *Brain Behav Immun* 2019; 81: 111–121.
  - 30 Kissig M, Shapira SN, Seale P. SnapShot: brown and beige adipose thermogenesis. *Cell* 2016; 166(1): 258–258.e1.
  - 31 Bachman ES, Dhillon H, Zhang CY, Cinti S, Bianco AC, Kobilka BK, Lowell BB. betaAR signaling required for diet-induced thermogenesis and obesity resistance. *Science* 2002; 297(5582): 843–845.
  - 32 Lee YH, Thacker RI, Hall BE, Kong R, Granneman JG. Exploring the activated adipogenic niche: interactions of macrophages and adipocyte progenitors. *Cell Cycle* 2014; 13(2): 184–190.
  - 33 Burl RB, Ramseyer VD, Rondini EA, Pique-Regi R, Lee YH, Granneman JG. Deconstructing adipogenesis induced by beta3-adrenergic receptor activation with single-cell expression profiling. *Cell Metab* 2018; 28(2): 300–309.e4.
  - 34 Grisanti LA, de Lucia C, Thomas TP, Stark A, Strony JT, Myers VD, Beretta R, Yu D, Sardu C, Marfella R, Gao E, Houser SR, Koch WJ, Hamad EA, Tilley DG. Prior beta-blocker treatment decreases leukocyte responsiveness

- to injury. *JCI Insight* 2019; 5. pii: 99485. doi: 10.1172/jci.insight.99485.
- 35 Grisanti LA, Gumpert AM, Traynham CJ, Gorsky JE, Repas AA, Gao E, Carter RL, Yu D, Calvert JW, Garcia AP, Ibanez B, Rabinowitz JE, Koch WJ, Tilley DG. Leukocyte-expressed beta2-adrenergic receptors are essential for survival after acute myocardial injury. *Circulation* 2016; 134(2): 153–167.
- 36 Staedtke V, Bai RY, Kim K, Darvas M, Davila ML, Riggins GJ, Rothman PB, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Zhou S. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature* 2018; 564(7735): 273–277.
- 37 Zhang F, Wu R, Qiang X, Zhou M, Wang P. Antagonism of alpha2A-adrenoceptor: a novel approach to inhibit inflammatory responses in sepsis. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88(3): 289–296.
- 38 Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018; 138(9): 929–944.
- 39 Tuegel C, Bansal N. Heart failure in patients with kidney disease. *Heart* 2017; 103(23): 1848–1853.
- 40 Fujii K, Shibata M, Nakayama Y, Ogata F, Matsumoto S, Noshita K, Iwami S, Nakae S, Komuro I, Nagai R, Manabe I. A heart-brain-kidney network controls adaptation to cardiac stress through tissue macrophage activation. *Nat Med* 2017; 23(5): 611–622.
- 41 Hadi T, Douhard R, Dias AMM, Wendremaire M, Pezze M, Bardou M, Sagot P, Garrido C, Lirussi F. Beta3 adrenergic receptor stimulation in human macrophages inhibits NADPH oxidase activity and induces catalase expression via PPARgamma activation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2017; 1864(10): 1769–1784.
- 42 Motaweia HKB, Chotani MA, Ali M, Ackerman W, Zhao G, Ahmed AAE, Buhimschi CS, Buhimschi IA. Human placenta expresses alpha2-adrenergic receptors and may be implicated in pathogenesis of preeclampsia and fetal growth restriction. *Am J Pathol* 2018; 188(12): 2774–2785.
- 43 Wang S, Sun F, Han M, Liu Y, Zou Q, Wang F, Tao Y, Li D, Du M, Li H, Zhu R. Trophoblast-derived hyaluronan promotes the regulatory phenotype of decidual macrophages. *Reproduction* 2019; 157(2): 189–198.
- 44 Shi T, Duan ZH, Papay R, Pluskota E, Gaivin RJ, de la Motte CA, Plow EF, Perez DM. Novel alpha1-adrenergic receptor signaling pathways: secreted factors and interactions with the extracellular matrix. *Mol Pharmacol* 2006; 70(1): 129–142.
- 45 Wu X, Wang Z, Qian M, Wang L, Bai C, Wang X. Adrenaline stimulates the proliferation and migration of mesenchymal stem cells towards the LPS-induced lung injury. *J Cell Mol Med* 2014; 18(8): 1612–1622.
- 46 Li Y, Zhang D, Xu L, Dong L, Zheng J, Lin Y, Huang J, Zhang Y, Tao Y, Zang X, Li D, Du M. Cell-cell contact with proinflammatory macrophages enhances the immunotherapeutic effect of mesenchymal stem cells in two abortion models. *Cell Mol Immunol* 2019; 16(12): 908–920.
- 47 Willemze RA, Welting O, van Hamersveld P, Verseijden C, Nijhuis LE, Hilbers FW, Meijer SL, Heesters BA, Folgering JHA, Darwinkel H, Blancou P, Vervoordeldonk MJ, Seppen J, Heinsbroek SEM, de Jonge WJ. Loss of intestinal sympathetic innervation elicits an innate immune driven colitis. *Mol Med* 2019; 25(1): 1.
- 48 Nagai H, Kuwahira I, Schwenke DO, Tsuchimochi H, Nara A, Ogura S, Sonobe T, Inagaki T, Fujii Y, Yamaguchi R, Wingenfeld L, Umetani K, Shimosawa T, Yoshida K, Uemura K, Pearson JT, Shirai M. Pulmonary macrophages attenuate hypoxic pulmonary vasoconstriction via beta3AR/iNOS pathway in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *PLoS One* 2015; 10(7): e0131923.