

· 基础研究 ·

羟氯喹介导NF- κ B/NLRP3通路抑制M1型巨噬细胞极化缓解小鼠肠道炎症

王舒¹, 江婧月¹, 王迪², 林俊杰¹, 赵小静¹, 张红杰^{1*}

¹南京医科大学第一附属医院消化内科, 江苏 南京 210029; ²徐州医科大学附属医院消化内科, 江苏 徐州 221000

[摘要] 目的:探讨羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)对葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的结肠炎模型鼠肠道炎症的影响及其M1型巨噬细胞极化机制。方法:C57BL/6小鼠随机分3组:对照组(正常饮水+200 μ L纯水每日灌胃)、DSS组(自由饮用3.5% DSS溶液+200 μ L纯水每日灌胃)、DSS+HCQ组[自由饮用3.5% DSS+200 μ L HCQ溶液(60 mg/kg)每日灌胃]。造模期间观察小鼠粪便性状,记录体重、疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分。造模后测量小鼠结肠长度、结肠组织HE染色行组织病理学评分;提取结肠组织固有层单个核细胞,流式细胞术检测M1型巨噬细胞比例。体外提取并诱导分化小鼠骨髓来源的巨噬细胞,HCQ处理后,流式细胞术检测M1型巨噬细胞比例;蛋白质印迹法检测p-STAT1、IRF5、NF- κ B/p65等表达水平。结果:HCQ可以减轻DSS诱导的小鼠肠道炎症并减少结肠中M1型巨噬细胞比例。细胞实验显示HCQ可抑制M1型巨噬细胞极化并同时抑制NF- κ B信号通路及其下游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)炎症小体的形成;NF- κ B通路抑制剂PDTTC可得到相似的结果。结论:羟氯喹可抑制NF- κ B/NLRP3信号通路减少M1型巨噬细胞极化,减轻DSS诱导的小鼠肠道炎症。

[关键词] 溃疡性结肠炎;羟氯喹;巨噬细胞极化

[中图分类号] R574.62

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)11-1479-08

doi:10.7655/NYDXBNS20231101

Hydroxychloroquine ameliorates colitis in mice by inhibiting M1 macrophage polarization through NF- κ B/NLRP3 signaling pathway

WANG Shu¹, JIANG Jingyue¹, WANG Di², LIN Junjie¹, ZHAO Xiaojing¹, ZHANG Hongjie^{1*}

¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;

²Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221000, China

[Abstract] **Objective:** The current study aims to explore the effect of hydroxychloroquine (HCQ) on dextran sulfate sodium salt (DSS)-induced colitis in mice and to reveal the underlying mechanisms of HCQ in the inhibition of M1 macrophage polarization. **Methods:** All the C57BL/6 mice were randomly divided into 3 groups: the control group (common drinking water+200 μ L pure water by gavage), DSS group (3.5% DSS drinking water+200 μ L pure water by gavage) and DSS+HCQ group (3.5% DSS drinking water+200 μ L HCQ of 60 mg/kg by gavage). The disease activity index (DAI) score was evaluated according to stool property and body weight changes every day. The mice in each group were sacrificed after modeling experiment with the colon length measured. The colon tissues were stained with haematoxylin and eosin (HE) for histological score calculation. The colonic lamina propria mononuclear cells were isolated and the proportion of M1 macrophages was measured by flow cytometry. *In vitro*, bone marrow-derived macrophages were isolated and treated with HCQ, and the proportion of M1 macrophages was measured by flow cytometry. The levels of p-STAT1, IRF5, NF- κ B/p65, etc in the macrophages were detected by Western blot. **Results:** HCQ ameliorated DSS-induced colitis and significantly decreased the percentage of M1 macrophages in colon in DSS-induced colitis mice. *In vitro*, HCQ significantly repressed M1 polarization and decreased the phosphorylation of NF- κ B and the downstream of NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3 (NLRP3) inflammasome formation in M1 macrophages. The similar results were observed with PDTTC (an inhibitor of NF- κ B signaling) treatment. **Conclusion:** HCQ attenuates colonic inflammation in mice by suppressing M1 macrophage polarization through the inhibition

[基金项目] 国家自然科学基金(82070568, 82200582)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: hjzhang06@163.com

of NF- κ B/NLRP3 signaling pathway.

[Key words] ulcerative colitis; hydroxychloroquine; macrophage polarization

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(11): 1479-1486]

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以结肠黏膜损伤及肠道稳态破坏为特征的慢性、非特异性炎症性疾病^[1]。我国UC发病率呈逐年上升趋势^[2]。UC的发病机制与环境因素、遗传易感性、免疫功能紊乱和肠道菌群失衡相关,免疫因素在UC发病中发挥了重要作用^[3-4]。在UC患者和动物模型的结肠组织中存在大量巨噬细胞浸润^[5-6]。

巨噬细胞是固有免疫反应的一线应答者^[7]。巨噬细胞超极化引起的炎症反应在UC中具有重要作用。在不同环境刺激下,巨噬细胞表型及功能处于M1型(促炎或经典活化型)及M2型(抗炎或替代活化型)的动态转化中^[8]。UC患者肠黏膜中促炎的M1型巨噬细胞数量增加^[9],M1型巨噬细胞产生白介素(interleukin, IL)-12、IL-23和IL-1 β 、促进Th1和Th17免疫应答,加重肠道上皮损伤^[10]。羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)作为经典的抗疟药,具有免疫调节作用,常用于系统性红斑狼疮^[11]、类风湿关节炎^[12]及抗磷脂抗体综合征^[13]等疾病的治疗。本研究运用体外诱导的骨髓来源巨噬细胞(bone marrow-derived macrophage, BMDM)及葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium salt, DSS)诱导的小鼠急性结肠炎模型,探讨HCQ在肠道炎症中的作用及调控M1/M2型巨噬细胞分化的可能机制。

1 材料和方法

1.1 材料

8周龄、体重18~22 g的C575L/6雄性小鼠(维通利华实验动物技术有限公司),在南京医科大学实验动物中心、SPF级环境饲养。动物实验严格遵循实验动物饲养及操作规范,符合3R原则,且通过南京医科大学实验动物福利伦理审查委员会审核(IACUC-1912008)。

Percp/cy5.5-CD11b、FITC-CD45抗体、APC-F4/80以及PE-CD86等流式抗体(BioLegend公司,美国); p-STAT1、STAT1、IRF5、NF- κ B、p-NF- κ B、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)、ASC、pro-Caspase-1、Caspase-1以及 β -Actin蛋白免疫印记实验一抗(Cell Signaling Technology公司,美国);

ECL显影液(Thermo Fisher公司,美国),HCQ(Sigma公司,美国),NF- κ B通路抑制剂吡咯烷二硫代甲酸铵(pyrrolidinedithiocarbamate, PDTTC)(杭州碧云天公司),DSS(MP公司,美国),胶原酶IV(Biosharp公司,美国),DNA酶I(Sigma公司,美国),Percoll溶液(GE公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及DSS结肠炎模型的建立

将小鼠随机分为3组。对照组($n=6$):饮用正常水,每天给予200 μ L纯水灌胃;DSS组($n=6$):自由饮用3.5% DSS溶液,并每天给予200 μ L纯水灌胃;DSS+HCQ组($n=6$):自由饮用3.5% DSS溶液,并每天给予200 μ L HCQ溶液(60 mg/kg)灌胃。构建DSS诱导的小鼠结肠炎模型:配制DSS浓度为3.5%的液体,小鼠自由饮用DSS溶液7 d后,换成正常水饮用2 d。

1.2.2 疾病活动指数(disease activity index, DAI)评分

每日称量小鼠体重、观察大便性状、检测大便隐血、观察肛周出血等,根据表1计算小鼠DAI评分^[14]。

表1 DAI评分
Table 1 Score of DAI

评分参数	描述	得分(分)
体重下降	$\leq 1\%$	0
	$>1\% \sim 5\%$	1
	$>5\% \sim 10\%$	2
	$>10\% \sim 20\%$	3
	$>20\%$	4
大便性状	正常	0
	松散/半成形	2
	稀便/不成形	4
大便隐血/肉眼血便	正常	0
	隐血阳性	2
	肉眼血便	4

1.2.3 结肠组织病理学评分

小鼠结肠组织行固定、包埋、切片及HE染色后,将切片置于光学显微镜下观察,具体评分标准参考相关文献^[15](表2)。

1.2.4 实时荧光定量PCR(RT-PCR)

利用TRIzol将结肠组织或细胞裂解,氯仿、异丙

表2 组织病理学评分标准

Table 2 Scores for histological evaluation

分值	描述
0	正常组织
1	轻度炎症伴少量炎症细胞浸润
2	较多炎症细胞浸润,隐窝及上皮破坏,杯状细胞黏液分泌减少
3	黏膜和黏膜下层较多炎症细胞浸润,伴隐窝脓肿,上皮严重破坏
4	炎症细胞浸润黏膜全层,隐窝完全消失

醇等溶剂提取RNA并检测浓度,根据逆转录试剂盒操作说明逆转录合成cDNA。北京擎科生物科技有限公司进行引物合成。相关引物序列如下:GAPDH(mouse)上游:5'-AGGTCGGTGTGAACGGA-TTTG-3',下游:5'-TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA-3';IL-1β(mouse)上游:5'-AAGGGGACATTAGGCAG-CAC-3',下游:5'-ATGAAAGA-CCTCAGTGC GGG-3';IL-23(mouse)上游:5'-CAGCAGCTCTCTCG-GAATCTC-3',下游:5'-TGGATACGGGGCACAT-TATTTTT-3';IL-12(mouse)上游:5'-CAATCACGC-TACCTCTCTTTT-3',下游:5'-CAGCAGTGCAG-GAATAATGTTTC-3';iNOS(mouse)上游:5'-GTTCT-CAGCCCAACAATACAAGA-3',下游:5'-GTGGAC-GGGTTCGATGTCAC-3';TNF-α(mouse)上游:5'-AC-GGCATGGATCTCAAAGAC-3',下游:5'-GTGGGT-GAGGACACGTAGT-3';IL-6(mouse)上游:5'-TC-TATACCACTTACACAAGTCGGA-3',下游:5'-GAATT-GCCATTGCACA ACTCTTT-3'。

1.2.5 小鼠结肠固有肌层单个核细胞的提取

将结肠切成0.5 cm片段,加入EDTA(2% FBS + 0.5 mmol/L EDTA + 10 mmol/L HEPES), 37 °C震荡40 min去除上皮细胞。筛网过滤,加入胶原酶溶液(2%FBS+胶原酶IV+DNA酶I), 37 °C、220 r/min震荡15 min充分消化。筛网过滤,收集上清,离心后加入4 mL 40% Percoll溶液重悬,缓慢加入2 mL 75% Percoll溶液,2 000 r/min、20 °C离心20 min,吸取中间层细胞加入RPMI-1640溶液重悬。行流式细胞术检测或用于其他实验。

1.2.6 流式细胞术检测M1型巨噬细胞比例

调整流式管中细胞数为 $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ 个,加入100 μL抗体混合液(FITC-CD45、Percp/cy5.5-CD11b、APC-F4/80、PE-CD86),轻弹混匀,4 °C避光孵育30 min。加入3 mL PBS, 300 r/min离心5 min,重复1次。然后加入300 μL流式染色缓冲液重悬细

胞,上机检测,用FlowJo.V10软件分析。

1.2.7 BMDM体外诱导分化及培养

分离小鼠胫骨和股骨,暴露骨髓腔,吸取RPMI-1640培养基冲洗骨髓至离心管中。无菌滤网过滤,离心后弃上清,加入3 mL红细胞裂解液,静置5 min, PBS清洗1次。用RPMI-1640(含10%FBS)重悬铺板,加入10 ng/mL M-CSF,培养箱中培养,分别于铺板第3、5、7天更换培养基,第7天获得成熟的骨髓来源巨噬细胞。

1.2.8 BMDM的处理及分组

将BMDM分为对照组、LPS/IFN-γ组、HCQ+LPS/IFN-γ组和PDTC+LPS/IFN-γ组。LPS/IFN-γ组加入LPS(100 ng/mL)及IFN-γ(20 ng/mL)处理24 h, HCQ+LPS/IFN-γ组提前加入HCQ(10 μmol/L)预处理2 h, PDTC+LPS/IFN-γ组提前加入PDTC(10 μmol/L)预处理30 min,之后处理同LPS/IFN-γ组,收集细胞进行相关实验。

1.2.9 蛋白质免疫印记实验

蛋白上样后100 V恒压电泳。冰浴状态下250 mA恒流转PVDF膜,5%脱脂牛奶封闭1 h,加入一抗(1:1 000)4 °C过夜孵育。次日,TBST漂洗3次,每次10 min;室温下孵育二抗(1:10 000)1 h;TBST漂洗3次,每次10 min;天能凝胶成像系统曝光显影。

1.3 统计学方法

实验数据使用GraphPad Prism 8软件进行统计学分析及作图,计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用独立样本t检验,多组样本均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。P < 0.05为差异有统计学意义。

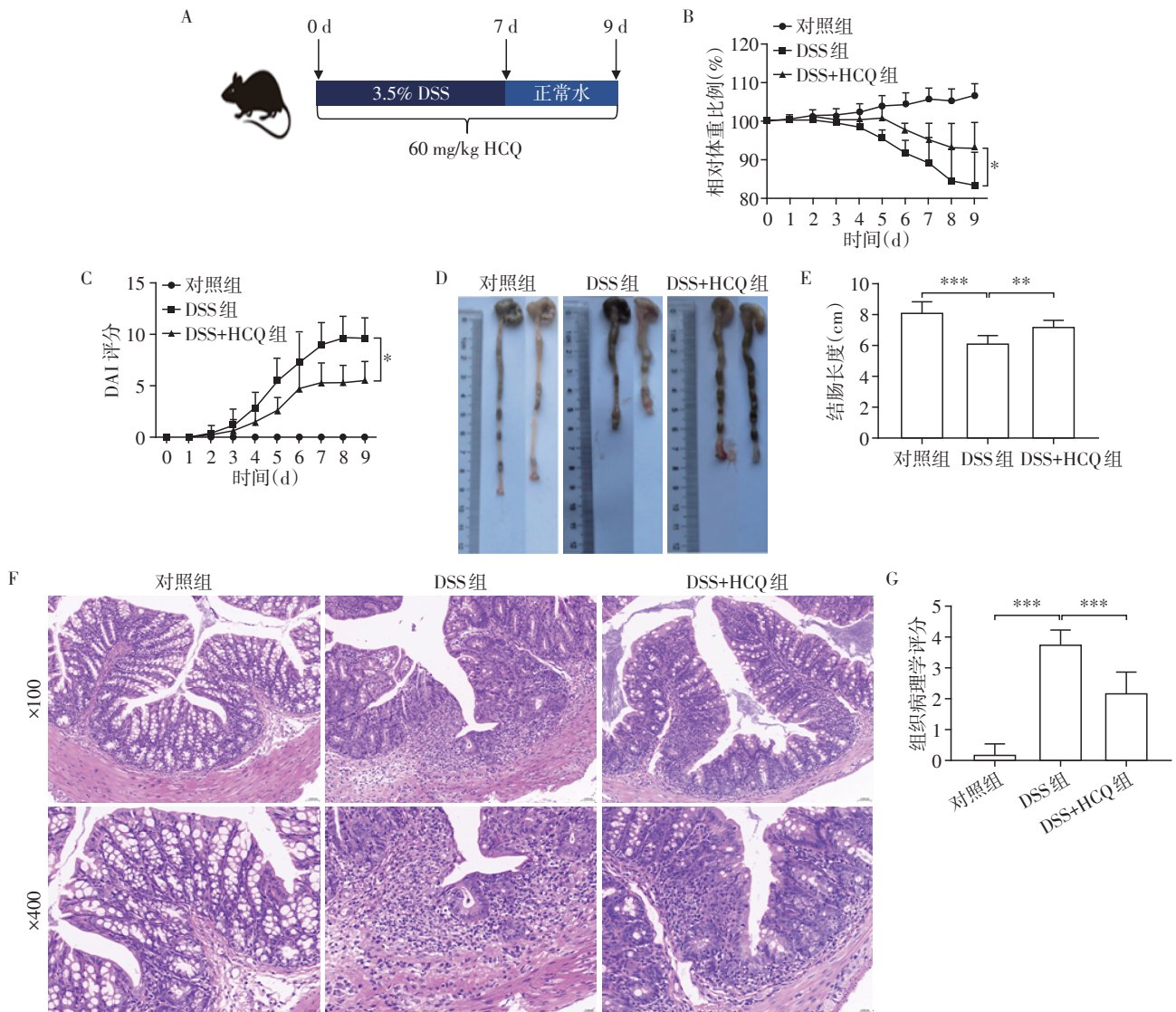
2 结果

2.1 HCQ可减轻DSS小鼠肠道炎症

与DSS组相比,HCQ干预的DSS模型小鼠体重下降延缓(图1B)、DAI评分明显降低(图1C)。结肠大体外观:HCQ干预的DSS模型小鼠结肠黏膜充血水肿程度减轻,一定程度上恢复了结肠长度(图1D、E)。此外,HCQ干预的小鼠结肠组织病理学评分改善,结肠上皮及隐窝、腺体结构的破坏减轻,炎性细胞的浸润明显减少(图1F、G)。

2.2 HCQ抑制模型鼠结肠中M1型巨噬细胞极化

提取各组小鼠结肠固有肌层单个核细胞(lamina propria mononuclear cell, LPMC),流式细胞术检测小鼠结肠LPMC中M1型巨噬细胞的比例。结果显示,与对照组相比,DSS组小鼠肠道M1型巨噬细胞比例



A: 造模策略; B: 各组体重变化; C: 各组DAI评分; D、E: 各组结肠大体(D)及结肠长度(E); F、G: 各组结肠HE染色(F)及组织病理学评分(G); 两组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ($n=6$)。

图1 HCQ可减轻DSS诱导的小鼠肠道炎症

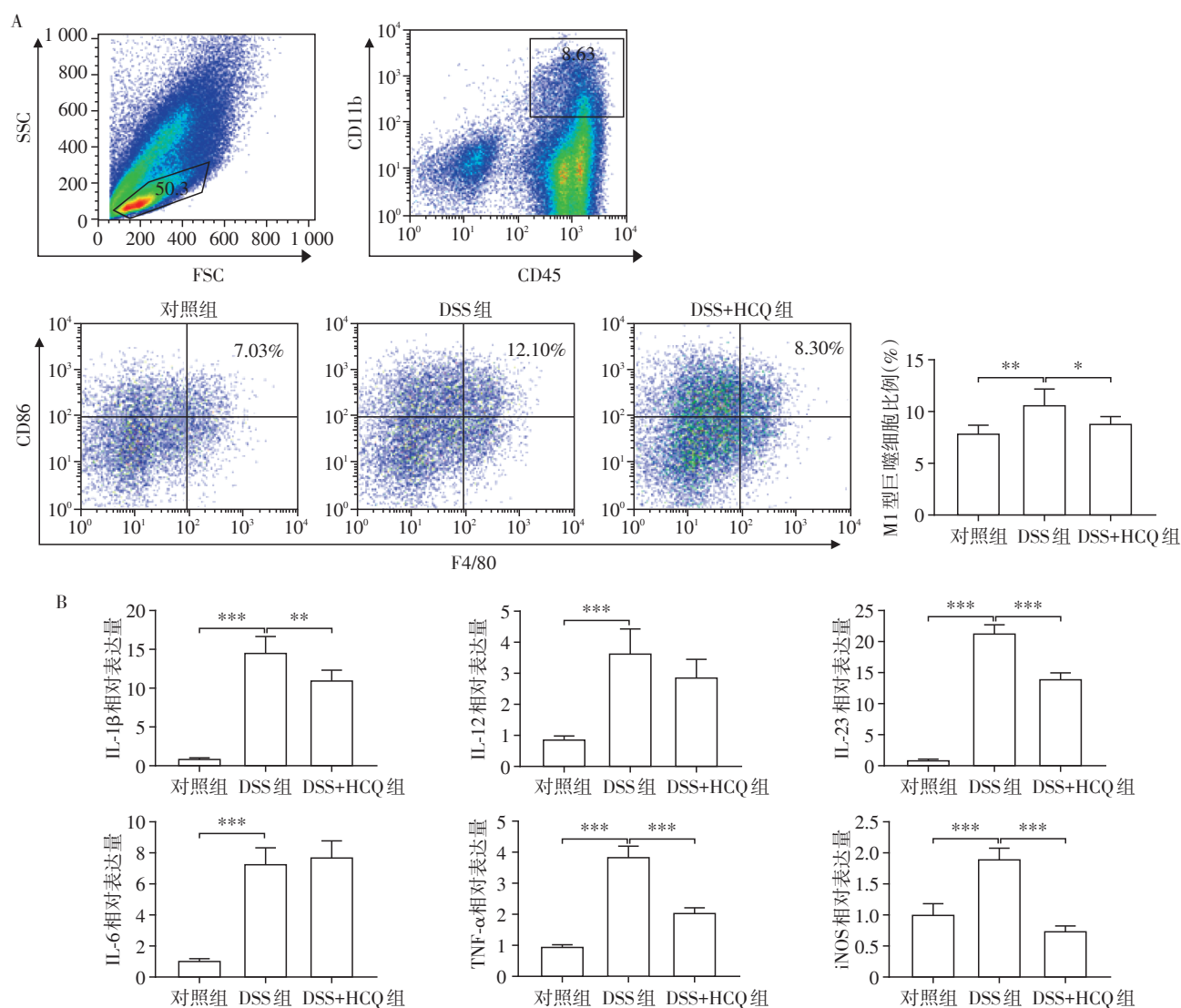
Figure 1 HCQ ameliorates the severity of DSS-induced acute colitis in mice

明显升高, HCQ干预后M1型巨噬细胞降低(图2A)。PCR检测M1型巨噬细胞相关炎症因子: 与对照组相比, DSS组小鼠LPMC中IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IL-23及iNOS的表达均明显升高, HCQ干预可抑制IL-1 β 、TNF- α 、IL-23及iNOS的表达, 但对IL-6及IL-12的抑制作用不显著(图2B)。以上结果提示, HCQ减轻DSS模型鼠肠道炎症的作用可能与抑制肠道固有肌层M1型巨噬细胞极化有关。

2.3 HCQ抑制骨髓源性M1型巨噬细胞极化及其相关炎症因子表达

为了证实HCQ对M1型巨噬细胞极化的作用, 提取并诱导分化小鼠BMDM。①流式细胞术鉴定巨噬细胞纯度, 结果显示F4/80及CD11b双阳性细

胞占90%以上, 证明巨噬细胞诱导成功(图3A)。②在M1型巨噬细胞诱导条件下, 巨噬细胞形态改变, 呈圆形、扁平、煎蛋样形状, 与既往研究一致(图3B)。③将细胞分为对照组、LPS/IFN- γ 组、HCQ+LPS/IFN- γ 组, 流式检测各组细胞中M1型巨噬细胞比例, 结果显示, 与未处理对照组相比, LPS/IFN- γ 刺激24h后M1型巨噬细胞比例显著增加, 予以HCQ处理后, M1型巨噬细胞比例明显降低(图3C)。④PCR检测各组中M1型巨噬细胞相关炎症因子(IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α)的表达水平。结果显示, LPS/IFN- γ 刺激后IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 的表达明显上调, 而HCQ则不同程度地抑制了上述炎症因子的表达(图3D)。



A: 提取对照组、DSS组、DSS+HCQ组小鼠结肠LPMC,流式细胞术检测各组M1型巨噬细胞比例;B:PCR检测对照组、DSS组、DSS+HCQ组小鼠结肠LPMC中M1型巨噬细胞相关炎症标志物(IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IL-23及iNOS)表达;两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=6$)。

图2 HCQ抑制肠炎模型鼠结肠中M1型巨噬细胞极化及其相关炎症标志物表达

Figure 2 HCQ reduces M1 proportion and expression of M1-related inflammatory mediators in colitis model mice

2.4 HCQ通过NF- κ B/NLRP3信号通路抑制M1型巨噬细胞极化

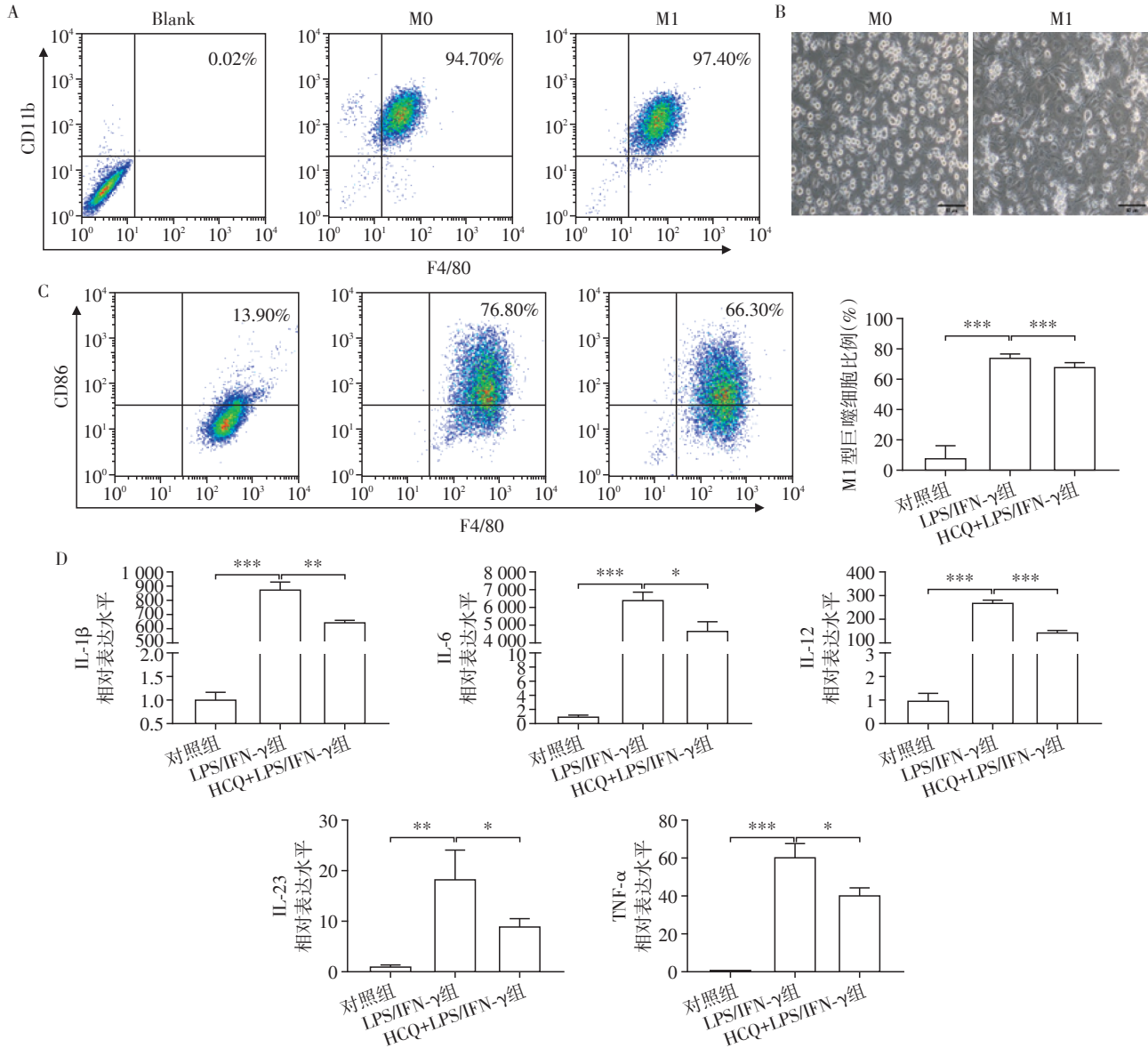
首先检测参与调控M1型巨噬细胞极化通路的p-NF- κ B、p-STAT1以及IRF5蛋白表达水平,发现在LPS/IFN- γ 处理组中NF- κ B的蛋白磷酸化水平明显升高,而HCQ处理后可显著抑制NF- κ B蛋白磷酸化,但HCQ对p-STAT1以及IRF5蛋白表达水平无明显影响(图4A、B)。其次,检测各组中NF- κ B下游通路炎症小体相关基因的表达,结果提示HCQ可显著抑制LPS/IFN- γ 对NLRP3、Caspase-1以及ASC蛋白的上调(图4C~F)。最后,利用NF- κ B抑制剂PDTC作为对照,结果发现,PDTC可显著抑制p-NF- κ B及其下游相关基因NLRP3、Caspase-1以及ASC蛋白表

达水平(图4G~L),并且PDTC可显著抑制M1型巨噬细胞极化(图4M),与HCQ对M1型巨噬细胞极化的抑制作用相同。

3 讨论

本研究在DSS诱导小鼠结肠炎模型上,明确了HCQ可减轻肠道炎症,并发现可以降低小鼠结肠M1型巨噬细胞比例。细胞实验中诱导分化小鼠BMDM,发现HCQ通过NF- κ B/NLRP3信号通路抑制M1型巨噬细胞极化及其炎症因子的释放。

UC是一种慢性非特异性消化道炎症性疾病,研究发现M1型巨噬细胞极化与肠道炎症有关^[16]。本研究也证实,DSS结肠炎模型鼠肠道固有肌层中M1型



A: 以F4/80及CD11b双标记成熟巨噬细胞,流式细胞术检测成熟巨噬细胞纯度;B:M0(M-CSF诱导7d)及M1(M0在LPS/IFN- γ 条件下刺激24h)形态($\times 400$,标尺=50 μm);C:流式细胞术检测各组BMDM中的M1型巨噬细胞比例;D:PCR检测各组中M1型巨噬细胞相关炎症标志物(IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α)表达;两组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=3$)。

图3 HCQ体外抑制骨髓源性M1型巨噬细胞极化及其相关炎症标志物表达

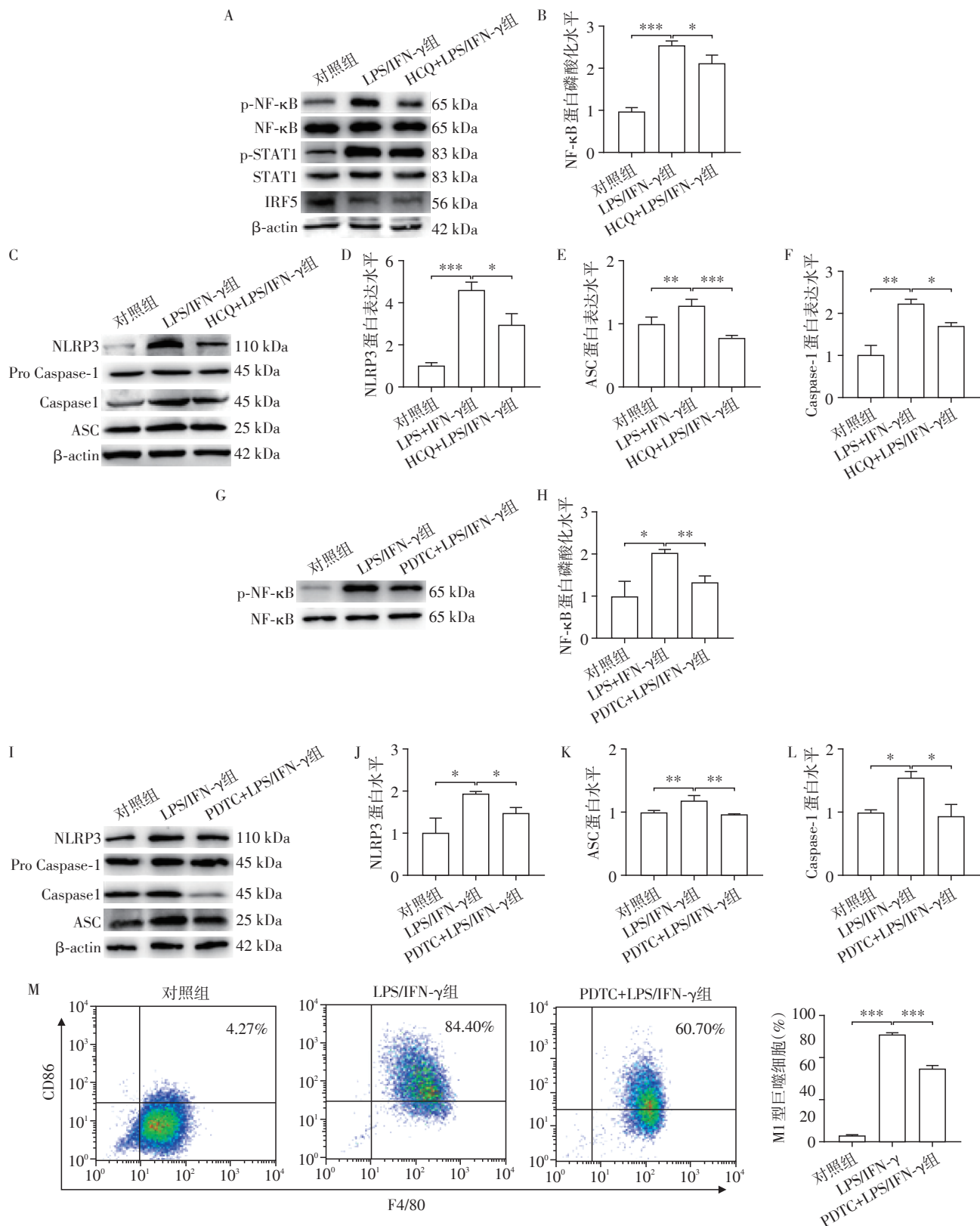
Figure 3 HCQ reduces M1 polarization and production of M1-related inflammatory mediators *in vitro*

巨噬细胞比例增加,同时M1型巨噬细胞相关细胞因子,如IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、TNF- α 等释放增加,提示结肠炎的形成与M1型巨噬细胞增加及其促炎因子释放增加有关。

HCQ为氯喹的衍生物,临床上用于多种免疫性疾病的治疗^[17]。研究发现HCQ可通过减少小鼠肾脏中白细胞及巨噬细胞浸润减轻缺血/再灌注导致的肾脏炎症反应,并改善肾纤维化^[18]。本研究给予DSS诱导的结肠炎模型鼠HCQ干预,发现HCQ灌胃可明显缓解DSS结肠炎鼠的体重减轻、血便、大便不成形等症状,且对炎症导致的结肠缩短及肠黏膜

水肿充血也有改善作用。组织病理学提示HCQ减少固有层及黏膜下层炎症细胞浸润、改善腺体结构及减少隐窝的破坏。

进一步提取了对照组、DSS组及DSS+HCQ组小鼠的结肠LPMC,发现DSS+HCQ组M1型巨噬细胞较DSS组降低,提示HCQ抑制了M1型巨噬细胞的极化。同时PCR检测了M1型巨噬细胞相关炎症因子,与流式结果一致,DSS造模后M1型巨噬细胞的炎症因子表达上调,而HCQ干预后,显著下调了如IL-1 β 、TNF- α 、IL-23及iNOS的表达,以上研究提示HCQ抑制巨噬细胞向M1极化,减少炎症因子释放,



A, B: Western blot 检测各组巨噬细胞中 p-NF-κB、NF-κB、p-STAT1、STAT1 以及 IRF5 蛋白表达水平(A)及 NF-κB 蛋白磷酸化水平(B); C~F: 通过 Western blot 检测各组巨噬细胞中 NLRP3、Pro-Caspase-1、Caspase-1 以及 ASC 蛋白表达水平(C)及半定量分析(D~F); G, H: Western blot 检测各组巨噬细胞中 p-NF-κB 蛋白表达水平(G)及半定量分析(H); I~L: Western blot 检测各组巨噬细胞中 NLRP3、Pro-Caspase-1、Caspase-1 以及 ASC 蛋白表达水平(I)及半定量分析(J~L); M: 流式细胞术检测各组中 M1 型巨噬细胞比例; 两组比较, **P* < 0.05, ***P* < 0.01, ****P* < 0.001 (*n* = 3)。

图4 HCQ体外通过调节NF-κB/NLRP3信号通路抑制M1型巨噬细胞极化

Figure 4 HCQ suppresses M1 macrophage polarization through inhibiting the NF-κB/NLRP3 pathway

进而减轻DSS诱导的肠道炎症。

为探究HCQ抑制M1型巨噬细胞极化的机制,体外诱导分化小鼠BMDM,发现HCQ可抑制NF- κ B信号通路,而对IRF5和STAT1通路无明显影响。NLRP3炎性小体是一种多蛋白复合物,被认为是炎症反应的关键^[19],同时,NF- κ B是NLRP3炎性小体激活的重要诱导剂^[20]。因此对NF- κ B下游的NLRP3炎性小体相关基因进行验证,发现HCQ显著抑制了NLRP3炎性小体复合物中相关基因的表达。最后,利用NF- κ B通路抑制剂PDTC作为对照,得到相似的结果。以上结果提示,HCQ可能抑制NF- κ B/NLRP3信号通路、抑制M1型巨噬细胞极化,减少其炎症因子释放。

总之,本研究证实了HCQ可以减轻DSS模型鼠肠道炎症,可能机制是抑制NF- κ B/NLRP3信号通路进而抑制M1型巨噬细胞极化,为UC的治疗提供了新方法。本研究尚有一定的局限性,如未在动物体内验证HCQ抑制M1型巨噬细胞极化的相关通路,后续将进一步研究补充完善。

[参考文献]

- [1] SABER S, EL-KADER E M A. Novel complementary coloprotective effects of metformin and MCC950 by modulating HSP90/NLRP3 interaction and inducing autophagy in rats[J]. *Inflammopharmacology*, 2021, 29(1): 237-251
- [2] SEGAL J P, LEBLANC J F, HART A L. Ulcerative colitis: an update[J]. *Clin Med*, 2021, 21(2): 135-139
- [3] RAY G, LONGWORTH M S. Epigenetics, DNA organization, and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2019, 25(2): 235-247
- [4] PIOVANI D, DANESE S, PZYRIN-BIROULET L, et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: an umbrella review of meta-analyses[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 647-659
- [5] KRAUSGRUBER T, BLAZEK K, SMALLIE T, et al. IRF5 promotes inflammatory macrophage polarization and Th1-Th17 responses[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 231-238
- [6] WU M M, WANG Q M, HUANG B Y, et al. Dioscin ameliorates murine ulcerative colitis by regulating macrophage polarization[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 172: 105796
- [7] MULLER P A, MATHEIS F, MUCIDA D. Gut macrophages: key players in intestinal immunity and tissue physiology[J]. *Curr Opin Immunol*, 2020, 62: 54-61
- [8] 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
- [9] ORTIZ-MASIÁ D, COSÍN-ROGER J, CALATAYUD S, et al. M1 macrophages activate Notch signalling in epithelial cells: relevance in Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(5): 582-592
- [10] FRIEDRICH M, POHIN M, POWRIE F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 992-1006
- [11] FANOURIAKIS A, KOSTOPOULOU M, CHEEMA K, et al. SATO173 a systematic literature review informing the 2019 update of the joint European league against rheumatism and European renal association-European dialysis and transplant association (eular/era-edta) recommendations for the management of lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(Suppl 1): 1022-1028
- [12] SCHREZENMEIER E, DÖRNER T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2020, 16(3): 155-166
- [13] TEKTONIDOU M G, TINCANI A, WARD M M. Response to: 'Correspondence on' EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults' by Zhou et al[J]. *Ann Rheum Dis*, 2022, 81(12): 249
- [14] KIM J J, SHAJIB M S, MANOCHA M M, et al. Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD[J]. *JoVE*, 2012(60): 3678
- [15] SANTUCCI L, FIORUCCI S, RUBINSTEIN N, et al. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice[J]. *Gastroenterology*, 2003, 124(5): 1381-1394
- [16] LU J X, LIU D L, TAN Y Y, et al. M1 Macrophage exosomes miR-21a-5p aggravates inflammatory bowel disease through decreasing E-cadherin and subsequent ILC2 activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 3041-3050
- [17] LIU L J, YANG Y Z, SHI S F, et al. Effects of hydroxychloroquine on proteinuria in IgA nephropathy: a randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 74(1): 15-22
- [18] ZHENG H F, ZHANG Y N, HE J N, et al. Hydroxychloroquine inhibits macrophage activation and attenuates renal fibrosis after ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 645100
- [19] KIM Y G, KIM S M, KIM K P, et al. The role of inflammasome-dependent and inflammasome-independent NLRP3 in the kidney[J]. *Cells*, 2019, 8(11): 1389
- [20] CASTRO-ALVES V C, SHIGA T M, DO NASCIMENTO J R O. Polysaccharides from chayote enhance lipid efflux and regulate NLRP3 inflammasome priming in macrophage-like THP-1 cells exposed to cholesterol crystals[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 127: 502-510

[收稿日期] 2023-07-23

(本文编辑:陈汐敏)