

## Mhem/M(Hb) 型巨噬细胞极化在动脉粥样硬化病变中的作用

罗之晟 王超 刘家汝 关秀茹

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

**【摘要】** 动脉粥样硬化是一种脂质驱动、炎症性的慢性疾病。巨噬细胞极化是动脉粥样硬化形成、进展的重要参与者与潜在治疗靶点。Mhem/M(Hb) 型巨噬细胞[Mhem/M(Hb)] 是一种出血相关的巨噬细胞亚群, 现就 Mhem/M(Hb) 的自身特点及其在斑块中的来源发展进行介绍, 探究 Mhem/M(Hb) 在斑块中发挥的作用以及相应的分子机制和信号通路, 为抗动脉粥样硬化治疗寻找新的策略和靶点。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 巨噬细胞极化; Mhem/M(Hb)

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.12.016

## Role of Mhem/M(Hb) Macrophage Polarization in Atherosclerotic Lesions

LUO Zhisheng, WANG Chao, LIU Jiaru, GUAN Xiuru

(Department of Laboratory Diagnostics, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang, China)

**【Abstract】** Atherosclerosis (AS) is a lipid driven, inflammatory chronic disease. Macrophage polarization is an important participant and potential therapeutic target in the formation and progression of atherosclerosis. Mhem/M(Hb) is a subpopulation of macrophages associated with hemorrhage. This paper introduces the characteristics of Mhem/M(Hb) and its origin and development in atherosclerotic plaques, explores their roles in atherosclerotic plaques, and the corresponding potential molecular mechanism and signal pathway, so as to find new strategies and targets for anti-atherosclerotic therapy.

**【Key words】** Atherosclerosis; Macrophage polarization; Mhem/M(Hb)

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是大部分心脑血管疾病的病理基础,包括冠心病、心肌纤维化、脑软化以及外周血管疾病等,其发病率呈上升趋势,是全球健康的重大威胁<sup>[1]</sup>。AS 的主要特征是血管内膜的内皮损伤、脂质渗入和炎症反应等共同作用形成纤维斑块,导致管腔变硬、狭窄,引发相应器官的缺血性改变。其中炎症机制贯穿了 AS 病变起始、进展和并发症形成的全过程,而单核巨噬细胞是其中起关键作用的炎性细胞。巨噬细胞具有高度的可塑性即巨噬细胞的极化,在斑块形成过程中微环境的改变进而刺激巨噬细胞的分化,表达不同的表型<sup>[2]</sup>。M1 型巨噬细胞主要是在斑块早期表达 CD36、清道夫受体吞噬脂质,主要发挥促炎作用;M2 型巨噬细胞主要是在斑块进展期进行纤维修复、稳定斑块,主要发挥抗炎作用<sup>[3]</sup>。除了以上两种主要的表型,越来越多的研究发现在斑块中还存在其他表型。比如,由趋化因子 4 诱导产生,高表达基质金属蛋白酶 7 和钙结合蛋白(S100A8)的促炎表型 M4

型<sup>[4]</sup>;Mox 型,由氧化磷脂诱导并过表达以核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)介导的氧化还原调节基因的促炎表型,主要分泌白介素(IL)-1 $\beta$  等促炎因子以及表现为较低的吞噬和趋化能力<sup>[5]</sup>;另外,还有一种 Mhem/M(Hb) 型巨噬细胞[Mhem/M(Hb)]。

Mhem/M(Hb) 是一种出血相关的新巨噬细胞表型,是对 AS 斑块内出血所产生的适应性反应机制<sup>[6]</sup>。而斑块内出血是进展期 AS 严重继发性病变之一,是促进斑块进展和不稳定性的主要因素。因此,探究 Mhem/M(Hb) 在斑块内出血所发挥的作用有望成为稳定斑块的替代靶标,并通过调控巨噬细胞极化参与抗 AS 的治疗<sup>[7]</sup>。现就 Mhem/M(Hb) 的自身特点及其在斑块中的来源分布进行阐述,并对比分析其在斑块中所发挥的作用。

### 1 Mhem/M(Hb) 的概念和表达特征

Mhem/M(Hb) 是一种针对斑块内出血的特异性替代性活化巨噬细胞亚群,其特征是高表达 CD163,在

基金项目:国家自然科学基金(81672084)

通信作者:关秀茹, E-mail: gxr0451@sina.com

血红蛋白(Hb)-结合珠蛋白(Hp)复合物或血红素(Heme)刺激时巨噬细胞极化形成。主要出现在有内出血的斑块、新生血管和铁负荷等区域,是对相应微环境改变所做出的应答反应<sup>[8]</sup>。这种亚群是 Boyle 等<sup>[6]</sup>在出血性 AS 斑块中的巨噬细胞表型检查中首次发现,并称为出血性巨噬细胞亚群(HA-mac);随后,其进一步发现 HA-mac 不同于 M1、M2,是一种抵抗 AS 巨噬细胞状态,因而重新命名为 Mhem<sup>[9]</sup>。同年, Finn 等<sup>[10]</sup>进一步研究分析,发现这一新型巨噬细胞亚群并不是 IL-4 和出血所诱导形成,而是在血红蛋白复合物刺激作用下分化形成,因此也称为 M(Hb)。

Mhem/M(Hb)的主要特征表现在其分子表达上,并发挥着特异性的功能。在 AS 斑块内, Mhem/M(Hb)的分子表达包括清道夫受体(CD163)、甘露糖受体(CD206)以及人白细胞抗原<sup>[6]</sup>等,以高表达 CD163 为主要特征,因此也被称为 CD163<sup>+</sup>型巨噬细胞<sup>[11]</sup>。CD163 也称为 M130 蛋白,是结合血红蛋白复合物的内吞受体。其结构由 9 个半胱氨酸丰富的细胞外结构域、1 个跨膜段和 1 个带有内吞信号的胞质内结构组成,特异性表达于单核细胞系细胞中,并高表达于吞噬组织的巨噬细胞中<sup>[12]</sup>。CD163 首次发现是 Law 等<sup>[13]</sup>用四种不同的单克隆抗体(Ki-M8、BerMac3、GHI/61 和 SM4)定义的一种新型人巨噬细胞相关抗原,并命名为 M130。Kristiansen 等<sup>[14]</sup>研究发现, Hp-Hb 复合物的摄取受体与巨噬细胞特异性表达的急性期调控 CD163 蛋白相同,表现为结合和清除 Hb 复合物的功能,这也是 CD163 首次发现和研究最多的功能。后来, CD163 被鉴定为红细胞黏附受体和肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子(TWEAK)的受体,以及包括细菌和病毒在内的不同病原体的受体,是一种多功能受体并发挥多种作用<sup>[15]</sup>。

## 2 Mhem/M(Hb)的来源和分布

Mhem/M(Hb)主要通过吞噬破碎红细胞所释放的 Hb/Heme 极化而来。在 AS 斑块早期,动脉内皮受损,脂质沉积,血管中小部分衰老或异常的红细胞渗入内皮;在 AS 斑块进展期,斑块内新生血管脆弱,通透性低,血管内红细胞渗出,当斑块进一步进展破裂时,形成斑块内出血,大量红细胞释放聚集,斑块碎片以及聚集的红细胞形成血肿或血栓,闭塞管腔或随血流阻塞其他血管<sup>[16]</sup>;同时,在高氧化应激的斑块微环境中,红细胞破碎分解成富含胆固醇的膜脂和 Hb,与巨噬细胞活化结合进一步加重斑块中氧化应激和脂质过氧化<sup>[17]</sup>。其中 Hb 富含亚铁离子,可氧化生成非氧结合高铁血红蛋白以及过氧化物质等,发生芬顿反应进一步生成氧化自由基,对相应组织造成损伤<sup>[18]</sup>。

因此,为了中和被释放的 Hb 毒性,血清中急性反应蛋白 Hp 以高亲和力与 Hb 快速结合<sup>[14]</sup>,形成 Hb-Hp 复合物,刺激巨噬细胞表达 CD163 受体,在 CD163 受体的介导下,内吞 Hb-Hp 复合物,调控相应基因网络,诱导一系列基因的表达差异,极化形成一种新的巨噬细胞亚群。与经典的巨噬细胞相比, Mhem/M(Hb)表现为细胞更小,形态更长,并能诱导一系列不同于 M1、M2 的基因,调控大约 700 个独特基因,其中表达的血红素氧合酶-1(HO-1)、三磷酸腺苷结合盒转运体、载脂蛋白 E(ApoE)和肝 X 受体(LXR)等显著增加<sup>[19]</sup>。

Bengtsson 等<sup>[20]</sup>评估了包含 200 个颈动脉斑块的大队列中 CD163 的表达,发现 CD163 高表达多见于斑块肩区和斑块中心,在斑块表面出现较少; CD163<sup>+</sup>巨噬细胞首次在斑块内出血区域描述,除此以外,其他富含红细胞如新生血管、铁负荷等区域,也有大量的 Mhem/M(Hb)聚集,而在钙化、富含胶原蛋白和 CD68 表达的区域 Mhem/M(Hb)明显减少。

## 3 Mhem/M(Hb)在斑块中发挥的作用

巨噬细胞具有高度的可塑性,可极化形成多种不同的表型。但这些表型并不是固定的,也不能提前划分为预先分类好的亚群,而是根据所处的微环境以及已激活的细胞内信号通路发挥不同的功能<sup>[21]</sup>。而 Mhem/M(Hb)从首次发现并提出至今,它在 AS 斑块中发挥的作用存在明显的争议。

### 3.1 Mhem/M(Hb)的抗 AS 作用

Boyle 等<sup>[6]</sup>在 2009 年出血性 AS 斑块的巨噬细胞表型检查中首次发现一种新的出血性巨噬细胞群(HA-mac),在斑块中发挥抗炎抗氧化的保护作用。通过研究在连续尸检中收集到的斑块,发现并证明了这一亚群可快速清除 Hb-Hp 复合物,减少活性氧和氧化应激,同时运用非线性建模的方法验证了 IL-10/CD163 正反馈回路机制,不断自分泌细胞因子(IL-10)而发挥抗炎作用。2012 年其在此基础上继续研究,主要探究了 Mhem 在基因转录水平上的调控,并首次将脂质和铁处理相互联系<sup>[9]</sup>。Heme 刺激转录因子抗体-1(ATF-1)依赖的基因调控网络,共诱导 LXR- $\beta$  和 HO-1,共同协调细胞铁的运载和脂质外排<sup>[19,22]</sup>。同年, Finn 等<sup>[10]</sup>进一步发现了 M(Hb)可以通过调节铁代谢以及活性氧(ROS)的生成来减少细胞内胆固醇含量,从而抑制泡沫细胞的形成。其分子机制是巨噬细胞在 Hb 的刺激下,通过上调膜铁转运蛋白的表达,减少细胞内铁含量,进而产生的 ROS 减少,这一过程同时激活肝 LXR- $\alpha$  介导的胆固醇外流蛋白三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达增加以及下调参与脂蛋白摄取的清道夫受体,减少细胞内胆固醇含量。除了直接研究 Mhem/M(Hb)在体内外的分子机制

与作用外, Gutiérrez-Muñoz 等<sup>[23]</sup>探究了缺乏 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞对小鼠动脉粥样斑块的影响。通过运用 ApoE/CD163 双缺陷小鼠模型,与正常对照组相比,实验组表现出更不稳定的斑块表型,脂质含量、斑块大小和促炎细胞因子表达增加,从反面验证了 Mhem/M(Hb)的保护作用。

另一方面,CD163 作为 Mhem/M(Hb)特征性的分子表达,除了作为膜受体介导内吞血红蛋白复合物,研究发现它在外周血单核细胞的表达较低,而在炎症消退的巨噬细胞中表达明显增高<sup>[24]</sup>,并且在抗 AS 中也发挥了相应的作用。CD163 是肿瘤坏死因子家族分泌的促炎细胞因子 TWEAK 的清除受体,抑制 TWEAK 诱导的炎症反应以及炎性细胞的增殖和迁移<sup>[25]</sup>,并与 TWEAK 相互作用调节缺血损伤后的组织再生<sup>[26]</sup>。除此以外,CD163 已被证明可从细胞表面分裂并脱落,形成一种在血浆中循环的可溶性 CD163 (sCD163)。Aristoteli 等<sup>[27]</sup>首次证明严重冠状动脉粥样硬化患者血浆中 sCD163 水平升高,血浆中 sCD163 水平与冠状动脉疾病的程度相关,可能成为第一类与冠状动脉粥样硬化检测相关的巨噬细胞特异性生物标志物。不仅如此,sCD163 也反映了涉及 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞的系统性红斑狼疮相关 AS 炎症<sup>[28]</sup>。除了在动脉粥样斑块中,CD163<sup>+</sup>巨噬细胞已被鉴定为肿瘤相关巨噬细胞,与多种恶性肿瘤的不良预后以及转移有关<sup>[29]</sup>。在巨噬细胞活动相关的炎症性疾病中,可见 sCD163 血浆浓度升高,是巨噬细胞活化的标志之一,有望成为一个潜在的炎症生物标志物<sup>[30]</sup>。因此,具有多功能作用的 CD163 是靶向巨噬细胞的一个良好的药物传送载体<sup>[31]</sup>,比如,CD163 作为抗体药物偶联物提高糖皮质激素类药物的抗炎作用<sup>[32]</sup>,用于多种炎症性疾病的治疗。

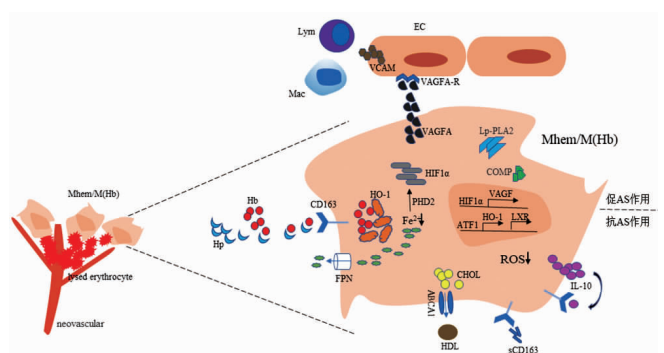
### 3.2 Mhem/M(Hb)的促 AS 作用

随着对 Mhem/M(Hb)的深入研究,近来也有研究发现 CD163<sup>+</sup>巨噬细胞可以促进斑块内血管生成、渗漏以及炎症反应,并且与斑块的不稳定有关,表现为促 AS 的作用,与之前的研究存在争议。Guo 等<sup>[33]</sup>首次研究发现,Mhem/M(Hb)可通过细胞内铁代谢的变化抑制脯氨酰羟化酶 2 的活性,导致缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ )和血管内皮生长因子-A (VEGF-A)/血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2)信号通路代谢障碍,因此,在斑块内 CD163 高表达区域,斑块内微血管数量及内皮通透性明显增加;同时周围内皮细胞血管细胞黏附分子 (VCAM)表达增加,招募更多的炎性细胞,形成恶性循环促进斑块的进展。并且有研究发现,具有毒性作用的多氯联苯可能是通过 Nrf2/HO-1 通路促进巨噬细胞向 Mhem/M(Hb)的极化进而发挥促 AS 的作用,间接说明了 Mhem/M(Hb)促 AS 的作用<sup>[11]</sup>。

除此以外,CD163<sup>+</sup>巨噬细胞也与易损斑块表型相关,促进斑块的不稳定性。在一个包含 200 个颈动脉内膜切除术切除斑块的大型队列中进行评估和分析发现<sup>[20]</sup>,CD163 蛋白和 mRNA 在有症状患者斑块和易损指数高的斑块中的表达均较高,并且一些其他的促炎因子和斑块不稳定因子的表达也在 Mhem/M(Hb)中发现。比如,斑块不稳定性独立预测因子脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2),通过特异性水解低密度脂蛋白中的氧化磷脂产生两种促炎介质,在容易破裂的晚期斑块中,CD163<sup>+</sup>巨噬细胞通常共表达 Lp-PLA2<sup>[34]</sup>;软骨寡聚基质蛋白 (COMP) 是一种细胞外的基质蛋白,与胶原蛋白、弹性蛋白等形成厚的纤维帽呈负相关,而 CD163 与 COMP 共定位并呈正相关,间接促进斑块的不稳定性<sup>[35]</sup>。并且有学者通过基因表达综合基因芯片分析,鉴定了不稳定斑块与稳定斑块之间的差异表达基因。其中,中心基因之一 CD163 出现明显上调,可能参与促进斑块的不稳定性<sup>[36]</sup>。

### 3.3 小结

Mhem/M(Hb)作为一种出血相关的替代性活化巨噬细胞,一方面,Mhem/M(Hb)能促进胆固醇外流阻止泡沫细胞的分化,形成 IL-10/CD163 正反馈回路机制<sup>[10]</sup>;另一方面,通过非脂质驱动因素,Mhem/M(Hb)促进血管生成、内皮通透性<sup>[33]</sup>,并共表达一些促炎因子和斑块不稳定因子,增加斑块的进展和易碎性<sup>[20]</sup>。因此,Mhem/M(Hb)在 AS 斑块中表现为双向调节作用(图 1)。



注:neovascular:新生血管;lysed erythrocyte:破裂红细胞;Mac:巨噬细胞;Lym:淋巴细胞;EC:内皮细胞;HDL:高密度脂蛋白。图中抗 AS 调节作用包括 ATF1/HO-1/LXR,增加铁外排和胆固醇外流,减少 ROS 的产生;分泌 IL-10,与 CD163 形成正反馈通路。促 AS 调节作用有 HIF1 $\alpha$ /VAGF/VCAM,增加内皮脆性和通透性,同时招募更多的炎性细胞;CD163 与斑块不稳定因子 Lp-PLA2、COMP 共定位。

图 1 Mhem/M(Hb)在 AS 斑块中的双向调节作用

### 4 结语

巨噬细胞极化与 AS 斑块形成、进展以及不稳定性密切相关,其中 Mhem/M(Hb)在 AS 斑块中表现为双向调节的作用,因此无法定义 Mhem/M(Hb)是一种抗 AS/促 AS 的细胞。无可厚非的是,充分利用已发现

的内在联系和信号通路,并相应地调节这些分子的表达,从而达到所期望的效果,是目前研究的热点以及有效的治疗方向。一方面,利用 Mhem/M(Hb)在斑块中的具有保护作用的机制通路,比如,从葡萄糖苷橄榄苦苷中提取的活性分子 Oleacein,通过增加巨噬细胞 CD163 和 IL-10 的表达促进 Mhem/M(Hb)极化,从而发挥抗炎和抗 AS 的作用<sup>[37]</sup>。另一方面,抑制 Mhem/M(Hb)在斑块中发挥促 AS 斑块进展的关键分子的表达,比如, HIF1 $\alpha$ /VEGF-A 通路等。总而言之,探究 AS 斑块中 Mhem/M(Hb)的极化开启了研究 AS 机制和治疗的一扇窗,需继续深入研究与发现。

### 参 考 文 献

- [1] Xu HL, Jiang XJ, Chen WZ, et al. Vascular macrophages in atherosclerosis[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:4354786.
- [2] Yang S, Yuan HQ, Hao YM, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501:142-146.
- [3] Barrett TJ. Macrophages in atherosclerosis regression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(1):20-33.
- [4] Domschke G, Gleissner CA. CXCL4-induced macrophages in human atherosclerosis[J]. *Cytokine*, 2019, 122:154141.
- [5] Serbulea V, DeWeese D, Leitinger N. The effect of oxidized phospholipids on phenotypic polarization and function of macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 111:156-168.
- [6] Boyle JJ, Harrington HA, Piper E, et al. Coronary intraplaque hemorrhage evokes a novel atheroprotective macrophage phenotype[J]. *Am J Pathol*, 2009, 174(3):1097-108.
- [7] Luo Y, Lu S, Gao Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization via Sirt1-mediated autophagy[J]. *Aging*, 2020, 12(2):1704-1724.
- [8] Guo L, Harari E, Virmani R, et al. Linking hemorrhage, angiogenesis, macrophages, and iron metabolism in atherosclerotic vascular diseases[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(4):e33-e39.
- [9] Boyle JJ. Heme and haemoglobin direct macrophage Mhem phenotype and counter foam cell formation in areas of intraplaque haemorrhage[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(5):453-461.
- [10] Finn AV, Nakano M, Polavarapu R, et al. Hemoglobin directs macrophage differentiation and prevents foam cell formation in human atherosclerotic plaques[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(2):166-177.
- [11] Liu J, Yang B, Wang Y, et al. Polychlorinated biphenyl quinone promotes macrophage polarization to CD163<sup>+</sup> cells through Nrf2 signaling pathway[J]. *Environ Pollut*, 2020, 257:113587.
- [12] Mollera HJ, Nielsen MJ, Maniecka MB, et al. Soluble macrophage-derived CD163: a homogenous ectodomain protein with a dissociable haptoglobin-hemoglobin binding[J]. *Immunobiology*, 2010, 215(5):406-412.
- [13] Law SK, Micklem KJ, Shaw JM, et al. A new macrophage differentiation antigen which is a member of the scavenger receptor superfamily[J]. *Eur J Immunol*, 1993, 23(9):2320-2305.
- [14] Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, et al. Identification of the haemoglobin scavenger receptor[J]. *Nature*, 2001, 409(6817):198-201.
- [15] van Gorp H, Delputte PL, Nauwynck HJ, et al. Scavenger receptor CD163, a Jack-of-all-trades and potential target for cell-directed therapy[J]. *Mol Immunol*, 2010, 47(7-8):1650-1660.
- [16] Puig N, Jiménez-Xarrié E3, Camps-Renom P, et al. Search for reliable circulating biomarkers to predict carotid plaque vulnerability[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8236.
- [17] Michel JB, Martin-Ventura LJ, Nicoletti A, et al. Pathology of human plaque vulnerability: mechanisms and consequences of intraplaque haemorrhages[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2):311-319.
- [18] Michel JB, Martin-Ventura JL. Red blood cells and hemoglobin in human atherosclerosis and related arterial diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6756.
- [19] Boyle JJ, Johns M, Kampfer T, et al. Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):20-33.
- [20] Bengtsson E, Hultman K, Edsfieldt A, et al. CD163<sup>+</sup> macrophages are associated with a vulnerable plaque phenotype in human carotid plaques[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):14362.
- [21] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):653-667.
- [22] Seneviratne A, Han Y, Wong E, et al. Hematoma resolution in vivo is directed by activating transcription factor 1[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7):928-944.
- [23] Gutiérrez-Muñoz C, Méndez-Barbero N, Svendsen P, et al. CD163 deficiency increases foam cell formation and plaque progression in atherosclerotic mice[J]. *FASEB J*, 2020, 34(11):14960-14976.
- [24] Fischer-Riepe L, Daber N, Schulte-Schrepping J, et al. CD163 expression defines specific, IRF8-dependent, immune-modulatory macrophages in the bone marrow[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5):1137-1151.
- [25] Liu H, Lin D, Xiang H, et al. The role of tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis in atherosclerosis via its two different receptors[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2):891-897.
- [26] Akahori H, Karmali V, Polavarapu R, et al. CD163 interacts with TWEAK to regulate tissue regeneration after ischaemic injury[J]. *Nat Commun*, 2015, 6:7792.
- [27] Aristoteli LP, Moller HJ, Bailey B, et al. The monocytic lineage specific soluble CD163 is a plasma marker of coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 184(2):342-347.
- [28] David C, Divard G, Abbas R, et al. Soluble CD163 is a biomarker for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus patients at apparent low risk for cardiovascular disease[J]. *Scand J Rheumatol*, 2020, 49(1):33-37.
- [29] Skythe MK, Graversen JH, Moestrup SK. Targeting of CD163(+) macrophages in inflammatory and malignant diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5497.
- [30] Roy-O'Reilly M, Zhu L, Atadja L, et al. Soluble CD163 in intracerebral hemorrhage: biomarker for perihematomal edema[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(11):793-800.
- [31] Graversen JH, Moestrup SK. Drug trafficking into macrophages via the endocytotic receptor CD163[J]. *Membranes (Basel)*, 2015, 5(2):228-252.
- [32] Svendsen P, Graversen JH, Etzerodt A, et al. Antibody-directed glucocorticoid targeting to CD163 in M2-type macrophages attenuates fructose-induced liver inflammatory changes[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2017, 4:50-61.
- [33] Guo L, Akahori H, Harari E, et al. CD163<sup>+</sup> macrophages promote angiogenesis and vascular permeability accompanied by inflammation in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3):1106-1124.
- [34] Otsuka F, Zhao XQ, Trout HH, et al. Community-based statins and advanced carotid plaque: role of CD163 positive macrophages in lipoprotein-associated phospholipase A<sub>2</sub> activity in atherosclerotic plaque[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 267:78-89.
- [35] Hultman K, Edsfieldt A, Björkbacka H, et al. Cartilage oligomeric matrix protein associates with a vulnerable plaque phenotype in human atherosclerotic plaques[J]. *Stroke*, 2019, 50(11):3289-3292.
- [36] Zhou SJ, Liu S, Liu XQ, et al. Bioinformatics gene analysis of potential biomarkers and therapeutic targets for unstable atherosclerotic plaque-related stroke[J]. *J Mol Neurosci*, 2020, 71(5):1031-1045.
- [37] Filipka A, Czerwinska ME, Kiss AK, et al. Oleacein enhances anti-inflammatory activity of human macrophages by increasing CD163 receptor expression[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(14):1255-1261.

收稿日期:2021-05-15