

Th17 细胞、调节性 T 细胞的平衡及与缺血性脑卒中的关系

金俊, 谭盛* (南方医科大学附属珠江医院神经内科, 广东 广州 510282)

[摘要] Th17 细胞与调节性 T 细胞(Treg)是近年来研究发现的与 Th1、Th2 细胞完全不同的 CD4⁺T 细胞系,二者在功能和分化过程中相互对抗。机体在正常状态下二者保持平衡,有利于免疫稳定状态的维持;若二者失衡就会产生一系列免疫病理反应。Th17 细胞与 Treg 的失衡与人类许多疾病有密切关系。缺血性脑卒中后激活炎症级联反应,引发局部和(或)全身的免疫应答,进一步加重脑组织的损伤。本文综述了 Th17/Treg 平衡的调节,以及二者与缺血性脑卒中的关系。

[关键词] Th17 细胞;调节性 T 细胞;平衡;失衡;缺血性脑卒中

[中图分类号] R392.12, R743.3 **[文献标志码]** A

辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)与调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是近年来研究发现的与 Th1、Th2 细胞完全不同的 CD4⁺T 细胞系;Th17 细胞不表达 IL-4 或 IFN- γ ,却高水平分泌白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17),主要介导炎症反应;Treg 表达 Foxp3,主要介导免疫耐受,在维护机体免疫平衡中发挥重要作用。介导炎症反应的 Th17 细胞和介导免疫耐受的 Treg 在功能和分化过程相互对抗;机体处于正常状态时两者保持相对平衡,但机体发生功能异常时常表现出 Th17 细胞和 Treg 的失衡。二者数量和/或功能的改变与自身免疫性疾病、移植排斥反应、肿瘤、感染等多种疾病密切相关。缺血性脑卒中又称脑梗死(cerebral infarct)后激活炎症级联反应,引发局部和(或)全身的免疫应答,进一步加重脑组织的损伤;自 2009 年 Liesz 等^[1]在小鼠急性缺血性脑卒中模型中发现了 Treg 的脑保护作用,越来越多的研究者开始关注 Th17 细胞、Treg 在脑缺血后相关作用。本文综述了 Th17/Treg 平衡的调节,以及二者与缺血性脑卒中关系的研究进展。

1 Th17 细胞

1.1 Th17 细胞的特征与分化 Th17 细胞是 2005 年 Park 等^[2]在研究实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型时发现的一群不同于 Th1、Th2、Treg 的 CD4⁺T 细胞亚群,它们不表达 IL-4 或 IFN- γ ,却高水平分泌 IL-17;拥有独特的转录因子维甲酸相关孤儿素受体 γ (ROR γ t)^[3]。

许多研究表明,鼠体内在 TGF- β 和 IL-6 共同存在的情况下,初始 CD4⁺T 细胞可以分化为 Th17 细胞;而单独存在的 TGF- β 促进其向 Treg 分化。在小鼠多发性硬化(multiple sclerosis, MS)模型中发现 CD27 和 CD70 共刺激通路可减少 Th17 细胞的分化^[4]。

同时,一些学者认为,人类和鼠类体内 Th17 细胞的分化

发育是不同的;人类 Th17 细胞的分化发育不一定需要 TGF- β 参与,而是由 IL-1 β 和 IL-6 介导;如 Acosta-Rodriguez 等^[5]研究发现人的未致敏 CD4⁺Th 细胞上 ROR γ t 的表达和向 Th17 细胞的分化均是通过 IL-1 β 诱导和 IL-6 加强,却被 TGF- β 和 IL-12 抑制。关于人类 Th17 细胞的分化过程尚存在争议,需要进一步深入的研究。

1.2 Th17 细胞的作用 Th17 细胞主要通过其分泌的细胞因子募集活化中性粒细胞,刺激上皮细胞产生防御作用,介导炎症反应。它可以分泌 IL-17(IL-17A)、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)等^[6];其中,IL-17A 是其发挥功能作用的核心因子;IL-17 具有促炎症作用,它可诱导促炎细胞因子(如 IL-6、TNF- α)、巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein 2, MIP-2)趋化因子、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)和基质金属蛋白酶的表达,引起组织细胞浸润和组织破坏。同时 IL-17 还可以同炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 等产生协同作用,放大炎症效应^[6];IL-17A 也可参与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化并对中性粒细胞凋亡起到调节作用,能促进树突状细胞的成熟及趋化过程,对 T 细胞的活化起协同刺激作用^[7]。

2 Treg

2.1 Treg 的特征与分化 Treg 是 1995 年由 Sakaguchi 等^[8]首先提出,是一种高表达 CD25 与核内转录因子 Foxp3 为特征的 CD4⁺T 细胞群^[9];Foxp3 高表达和 CD127 低表达之间有很好的相关性,CD127 也可以作为该群细胞的一个特异性标志^[10]。根据表型及来源的不同,Treg 可分为天然产生的 CD4⁺CD25⁺Treg(自然调节性 T 细胞, naturally occurring regulatory T cell, nTreg)和诱导产生的适应性调节性 T 细胞(adaptive regulatory T cell, aTreg 或 induced regulatory T cell, iTreg)^[11]。

收稿日期: 2013-01-07; 接受日期: 2013-03-18

基金项目: 广东省科技计划重点专项(2011A030400007); 2011 年广州市海珠区科技计划项目(2011-YL-06)

作者简介: 金俊(1989-),女,河南驻马店人,硕士研究生

Tel: 13802445194; E-mail: 422162575@qq.com

*Corresponding author, 谭盛, E-mail: tansheng18@126.com

Treg的分化和发育受到多种细胞因子的调节, TGF- β 可诱导初始T细胞分化为Treg, IL-6可阻断这一过程。Foxp3是nTreg分化的特异性转录因子, 也是其维持免疫耐受与免疫自稳的重要因子; Beal等^[12]指出在iTreg中, 除了转录因子, Nedd4家族相互作用蛋白1(Nedd4 family-interacting protein 1)也可影响iTreg的分化。

2.2 Treg的功能 Treg主要有两大功能: 免疫抑制性与免疫无能性。免疫抑制性是指Treg能够抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞的活化、增殖, 并能抑制初始T细胞和记忆性T细胞功能。其机制可能为: 与靶细胞直接接触抑制效应性T细胞的活化和增殖; 分泌某些抑制性细胞因子(如IL-10, IL-4, TGF- β 等)而发挥免疫抑制功能; 免疫无能性是指对高浓度IL-2的单独刺激, 固相包被或可溶性抗CD3单克隆抗体(mAb), 以及抗CD3 mAb、抗CD28 mAb的联合作用呈无应答状态, 即对刺激无反应, 既不增生, 也不分泌IL-2。因此Treg可以限制抗感染效应细胞的过度反应, 保护周围正常组织免受损伤, 在维护机体免疫平衡中发挥重要作用。

3 Th17细胞与Treg的相关性

Th17细胞与Treg在功能上相互拮抗, 在分化上也有互相排斥的信号通路。如前文所述, 二者在不同的细胞因子环境下, 由初始CD4⁺T细胞向不同的亚型分化; 小鼠模型中, 在稳定状态或没有炎症因子刺激时, 免疫系统产生的TGF- β 抑制效应T细胞, 诱导Foxp3⁺Treg的产生, 从而维持免疫抑制; 然而, 感染或病原体入侵时, IL-6和其他炎症因子大量分泌, 与TGF- β 共同抑制Treg分化, 促进Th17细胞分化, 从而介导炎症反应^[13]; 又如: IL-2是重要的T细胞生长因子, 可以通过信号转导子和转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)通路降低过度表达的IL-17, 促进Treg的产生; 还可以抑制Th17的分化, 增加Treg的数量^[14]。

正常状态下, Th17细胞与Treg维持相对平衡, 保持免疫内环境的稳定; 若二者数量和(或)功能发生改变, 可引起局部或全身免疫应答异常, 进而参与许多疾病(如自身免疫性疾病、肿瘤、慢性感染、移植排斥)等的发生发展过程。近几年, 许多研究者对二者在不同疾病中的相关作用进行了深入探讨, 以期寻找新的治疗方法。如: 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者外周血中, 存在Th17细胞的数量增多, 以及Treg的数量减少及功能下调, 通过调节Th17细胞与Treg的平衡, 有望成为治疗SLE的新的手段^[15]。Basha等^[16]利用小鼠闭塞性气道疾病(obliterative airway disease, OAD)模型发现Th17细胞特异性的针对肺部自身抗原分泌的IL-17A和IL-17F是导致自身免疫反应的重要介质, 参与了OAD的发病过程。Bossowski等^[17]发现在未治疗的桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)患者外周血中存在Th17细胞比例的增多, 且Th17细胞的比例与甲状腺过氧化物酶体相关, 他们认为Th17细胞参与了该病免疫及炎症反应的发生发展过程。Li等^[18]综述发现Th17细胞产生的IL-17在结核菌感染患者中是对机体起保护作用、而非损

害作用。而在感染柔嫩艾美耳球虫(*Eimeria tenella*)的鸡体内, 中和了IL-17后, 鸡的体质量反而增加, 相关损伤评分降低, 从而推测IL-17可能参与了柔嫩艾美耳球虫感染的免疫病理反应^[19]。由此可见, Th17细胞、Treg在不同的疾病发挥的作用不尽相同。那么如何对二者进行调节, 从而对疾病的发生过程进行干预、继而达到治疗作用呢?

许多物质可影响Th17细胞、Treg数量和(或)功能的平衡, 比如: TCDD、雷帕霉素以及全反式维甲酸、VEGF165都可抑制Th17细胞的分化, 上调Treg^[9, 20]。microRNA如miR155和miR326也可调节Th17细胞与Treg分化^[11]。女性桥本氏甲状腺炎患者甲状腺组织中发现CD4⁺T细胞产生的瘦素与Th17细胞的比例正相关; 且在体外实验中, 中和了瘦素后可以减少Th17细胞的数量^[21]。

4 Th17细胞、Treg与缺血性脑卒中

脑缺血后激活炎症级联反应, 引发全身免疫系统的改变; 不同的炎症细胞侵入到缺血脑实质中, 扮演不同的角色^[22]。近几年来, Th17细胞和Treg成为脑缺血后炎症反应研究的热点。二者在脑缺血炎症反应发生中的作用尚存在争议。

4.1 Th17细胞与缺血性脑卒中 无论在动物模型还是在临床研究中, 都发现脑缺血后IL-17的表达增加; Li等^[23]发现, 在大鼠缺血性脑卒中模型梗死区脑组织及不同时间因脑梗死死亡病人尸检脑组织中, 都发现了缺血脑组织中IL-17mRNA的表达增加, 说明IL-17参与了脑缺血后的炎症反应, 并发现产生IL-17的细胞不仅有T淋巴细胞, 还有神经胶质细胞; Shichita等^[24]指出, 在小鼠脑缺血再灌注模型中, 缺血脑组织中IL-17表达增高, 但产生IL-17的细胞主要是 $\gamma\delta$ T细胞, 而不是Th17细胞; 并且在敲除了 $\gamma\delta$ T细胞或用TCR $\gamma\delta$ 特异性抗体拮抗了 $\gamma\delta$ T细胞的功能后, 减少了脑内IL-17的浸润, 并且减少了小鼠脑梗死的面积; 提示了IL-17在脑缺血后的促炎作用; 另外, Gelderblom等^[25]在小鼠卒中模型中, 发现用IL-17的mAb封闭了IL-17A的功能后, 减弱了其对于中性粒细胞的募集作用, 进而减小了梗死面积, 起到脑保护作用; 提示IL-17可作为缺血性脑卒中治疗的一个新的靶点; Wang等^[26]也证明了小鼠卒中模型中, 在缺血脑组织及外周血中都存在IL-17的水平升高; 并且运用氧糖剥夺模型体外培养神经元, 发现IL-17可促进神经元的死亡。Yin等^[27]从缺血性脑卒中发生超过30d的患者抽取外周血, 并分离单个核细胞后在缺氧条件下进行培养, 发现Th17细胞的比例及IL-17mRNA的表达都是增高的, 她认为Th17细胞参与了缺血性脑卒中患者再发生缺氧时的免疫病理过程。

由上述可见, IL-17参与了脑缺血后炎症反应, 但IL-17是否来源于Th17细胞; Th17细胞是否参与了脑缺血后的炎症反应, 尚需要更深入的探讨。

4.2 Treg与缺血性脑卒中 Liesz等^[1]在小鼠卒中模型中发现, 运用CD25mAb对调节性T细胞进行拮抗后, 发现小鼠梗死面积增大, 神经缺损功能加重, 说明Treg在脑缺血后炎症反应中发挥脑保护作用。同样地, 我们实验室复制大鼠卒中模型时同样证明了CD4⁺CD25⁺调节性T细胞参与了大鼠急

性脑缺血后炎性损伤的免疫调节,这种免疫调节对脑细胞有着保护作用^[28]。杨双文等^[29]运用小鼠短暂性脑缺血模型发现,在缺血性脑损伤急性期 Treg 数量明显减少,而在恢复期二者大量增加,且与脑梗死容积变化紧密相关,说明缺血性脑损伤后 Treg 功能失衡在急性缺血性脑卒中炎性损伤中发挥着重要作用。而 Ren 等^[30]在小鼠卒中模型中消除了体内几乎所有的 Foxp3⁺ Treg 后,并没有发现小鼠梗死面积的缩小,神经缺损功能也没有改善。甚至, Kleinschmitz 等^[31]发现,在 DEREK 小鼠卒中模型中,选择性消除 Treg,反而减小了卒中后 24 h 的脑梗死面积,且改善了神经缺损功能。关于 Treg 在脑缺血后数量和功能的改变,尚无统一定论,仍需要进一步深入研究。

另外,关于 Th17 细胞与 Treg 的平衡调节与脑缺血后急性炎性损伤关系研究尚较少,这也是我们课题组的兴趣点所在,希望能进一步深入探讨脑缺血后 Th17 细胞与 Treg 数量和(或)功能的改变,并为缺血性脑卒中的治疗提供思路。

5 小结

综上所述,Th17 细胞与 Treg 参与了人或动物的许多疾病的发生发展过程。但二者的关系并不是单纯的一高一低的相反的关系,而要具体疾病具体分析。虽然近年来对 Th17 细胞与 Treg 的研究有了很大的进展,但是对于二者的产生、分化、发育机制以及在疾病中的相互关系的认识还是比较有限的。特别是在缺血性脑卒中后免疫反应中二者的数量和(或)功能的改变,以及相互关系仍存在较多争议,需要进一步探讨。这些研究可以使我们对缺血性脑卒中的病理过程有更深入的认识,并为该疾病的治疗提供新的思路。

参考文献:

- [1] Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp G, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke [J]. *Nat Med*, 2009, 15(2): 192-199.
- [2] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-1141.
- [3] Ivanov II, Mckenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [4] Coquet JM, Middendorp S, van der Horst G, et al. The CD27 and CD70 costimulatory pathway inhibits effector function of T helper 17 cells and attenuates associated autoimmunity [J]. *Immunity*, 2013, 38(1): 53-65.
- [5] Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T_H17 cells [J]. *Nature*, 2008, 454(7202): 350-352.
- [6] Romagnani S, Maggi E, Liotta F, et al. Properties and origin of human Th17 cells [J]. *Mol Immunol*, 2009, 47(1): 3-7.
- [7] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 566-573.
- [8] Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(4): 345-352.
- [9] Alunno A, Bartoloni E, Bistoni O, et al. Balance between regulatory T and Th17 cells in systemic lupus erythematosus: the old and the new [J/OA]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 823085.
- [10] Liu W, Putnam AL, Xu-Yu Z, et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ T reg cells [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1701-1711.
- [11] Liu J, Liu S, Cao X. Highlights of the advances in basic immunology in 2011 [J]. *Cell Mol Immunol*, 2012, 9(3): 197-207.
- [12] Beal AM, Ramos-Hernandez N, Riling CR, et al. TGF-beta induces the expression of the adaptor Ndfip1 to silence IL-4 production during iTreg cell differentiation [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(1): 77-85.
- [13] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- [14] Laurence A, Tato CM, Davidson TS, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation [J]. *Immunity*, 2007, 26(3): 371-381.
- [15] Yang J, Yang X, Zou H, et al. Recovery of the immune balance between Th17 and regulatory T cells as a treatment for systemic lupus erythematosus [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(8): 1366-1372.
- [16] Basha HI, Ramachandran S, Tiriveedhi V, et al. Critical role for IL-17A/F in the immunopathogenesis of obliterative airway disease induced by Anti-MHC I antibodies [J]. *Transplantation*, 2013, 95(2): 293-300.
- [17] Bossowski A, Moniuszko M, Idzkowska E, et al. Evaluation of CD4⁺ CD161⁺ CD196⁺ and CD4⁺ IL-17⁺ Th17 cells in the peripheral blood of young patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease [J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2012, 18(3): 89-95.
- [18] Li Q, Li J, Tian J, et al. IL-17 and IFN-gamma production in peripheral blood following BCG vaccination and *Mycobacterium tuberculosis* infection in human [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2012, 16(14): 2029-2036.
- [19] Zhang L, Liu R, Song M, et al. *Eimeria tenella*; interleukin 17 contributes to host immunopathology in the gut during experimental infection [J]. *Exp Parasitol*, 2013, 133(2): 121-130.
- [20] Liu R, Guo C, Yang C, et al. VEGF(165) attenuates the Th17/Treg imbalance that exists when transplanting allogeneic skeletal myoblasts to treat acute myocardial infarction [J]. *Inflamm Res*, 2013, 62(1): 69-79.
- [21] Wang S, Baidoo SE, Liu Y, et al. T cell-derived leptin contributes to increased frequency of T helper type 17 cells in female patients with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171(1): 63-68.
- [22] Liesz A, Hagmann S, Zschoche C, et al. The spectrum of systemic immune alterations after murine focal ischemia: immunodepression versus immunomodulation [J]. *Stroke*, 2009, 40(8): 2849-2858.
- [23] Li GZ, Zhong D, Yang LM, et al. Expression of interleukin-17 in ischemic brain tissue [J]. *Scand J Immunol*, 2005, 62(5): 481-

- 486.
- [24] Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury[J]. *Nat Med*, 2009, 15(8): 946-950.
- [25] Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke[J]. *Blood*, 2012, 120(18): 3793-3802.
- [26] Wang DD, Zhao YF, Wang GY, et al. IL-17 potentiates neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation and affects neuronal IL-17 receptor expression[J]. *J Neuroimmunol*, 2009, 212(1-2): 17-25.
- [27] Yin Y, Li G. Hypoxia induces T Helper 17 cell upregulation in cultured peripheral blood mononuclear cells from chronic stage patients of severe cerebral infarction[J]. *Microbiol Immunol*, 2011, 55(2): 130-134.
- [28] 陈瑞清, 谭盛, 陈健, 等. 大鼠急性脑缺血后 CD4⁺CD25⁺调节性T细胞、Foxp3表达及其意义[J]. *南方医科大学学报*, 2012, 32(05): 659-663.
- [29] 杨双文, 曹丽, 杨双武, 等. Treg细胞及TGF-β1免疫调节功能紊乱加重小鼠缺血性脑损伤[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(4): 408-411.
- [30] Ren X, Akiyoshi K, Vandenbark AA, et al. CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T-cells in cerebral ischemic stroke[J]. *Metab Brain Dis*, 2011, 26(1): 87-90.
- [31] Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, et al. Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature[J]. *Blood*, 2013, 121(4): 679-691.
-
- (上接 779 页)
- [16] Zhang Y, Zhang M, Zhong M, et al. Expression profiles of miRNAs in polarized macrophages[J]. *Int J Mol Med*, 2013, 31(4): 797-802.
- [17] Hoeksema MA, Stöger JL, de Winther MP. Molecular pathways regulating macrophage polarization; implications for atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(3): 254-263.
- [18] Blanc M, Hsieh WY, Robertson KA, et al. The transcription factor STAT-1 couples macrophage synthesis of 25-hydroxycholesterol to the interferon antiviral response[J]. *Immunity*, 2013, 38(1): 106-118.
- [19] Ishii M, Wen H, Corsa CA, et al. Epigenetic regulation of the alternatively activated macrophage phenotype[J]. *Blood*, 2009, 114(15): 3244-3254.
- [20] Porta C, Rimoldi M, Raes G, et al. Tolerance and M2 (alternative) macrophage polarization are related processes orchestrated by p50 nuclear factor kappaB[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(35): 14978-14983.
- [21] Kang J, Tae N, Min BS, et al. Malabaricone C suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory responses via inhibiting ROS-mediated Akt/IKK/NF-κB signaling in murine macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(3): 302-310.
- [22] Satoh T, Takeuchi O, Vandenbon A, et al. The Jmjd3-Irf4 axis regulates M2 macrophage polarization and host responses against helminth infection[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 936-944.
- [23] 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.
- [24] Guo M, Mao X, Ji Q, et al. Inhibition of IFN regulatory factor-1 down-regulate Th1 cell function in patients with acute coronary syndrome[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(2): 241-252.
- [25] Brun P, Dean A, Di Marco V, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-γ mediates the anti-inflammatory effect of 3-hydroxy-4-pyridinecarboxylic acid derivatives: Synthesis and biological evaluation[J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 62C: 486-497.
- [26] Thomas GD, Rütckerl D, Maskrey BH, et al. The biology of nematode- and IL4Rα-dependent murine macrophage polarization *in vivo* as defined by RNA-Seq and targeted lipidomics[J/OA]. *Blood*, 2012, 120(25): e93-e104.
- [27] Pourcet B, Feig JE, Vengrenyuk Y, et al. LXRα regulates macrophage arginase 1 through PU.1 and interferon regulatory factor 8[J]. *Circ Res*, 2011, 109(5): 492-501.
- [28] Ye S, Xu H, Jin J, et al. The E3 ubiquitin ligase neuregulin receptor degradation protein 1 (Nrdp1) promotes M2 macrophage polarization by ubiquitinating and activating transcription factor CCAAT/enhancer-binding Protein β (C/EBPβ)[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(32): 26740-26748.