

流式细胞术分析 PMA 诱导 THP-1 分化为巨噬细胞的表型特征

彭卓颖, 李 想, 丛 喆*, 薛 婧*

(北京协和医学院比较医学中心, 中国医学科学院医学实验动物研究所, 卫生部人类疾病比较医学重点实验室, 国家中医药管理局人类疾病动物模型三级实验室, 新发再发传染病动物模型研究北京市重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的 用流式细胞术明确单独使用 PMA 诱导 THP-1 细胞分化而来的巨噬细胞的分化情况。方法 首先用 PMA 刺激 THP-1 细胞分化为巨噬细胞, 再分别使用 LPS、IFN- γ 和 IL-6 将细胞诱导为 M1 型巨噬细胞, 用 IL-4、IL-13 和 IL-6 将细胞诱导为 M2 型巨噬细胞。显微镜下观察三种细胞的形态学改变, 并用流式细胞术检测各细胞主要 CD 分子表达的差异。结果 当 THP-1 分化为巨噬细胞后变为贴壁生长, 细胞形态呈较规则的圆形或椭圆形; M1 和 M2 细胞形态不规则, 细胞突起较明显, 细胞颗粒度较大。巨噬细胞表面与抗原提呈功能相关的 CD 分子的表达均较低, 大部分呈阴性; 而 M1 和 M2 细胞表面这些 CD 分子的表达均较高。结论 单独使用 PMA 刺激 THP-1 细胞所分化而来的巨噬细胞抗原提呈能力较弱, 基本处于静息状态。

【关键词】 THP-1; 巨噬细胞; 佛波酯; 流式细胞术

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2017) 10-0010-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2017.10.003

Phenotypic characterization of PMA-induced THP-1 macrophages analyzed by flow cytometry

PENG Zhuo-ying, LI Xiang, CONG Zhe*, XUE Jing*

(Comparative Medicine Center, Peking Union College (PUMC) & Institute of Laboratory Animal Science, Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS); Key Laboratory of Human Diseases Comparative Medicine, Ministry of Health; Key Laboratory of Human Diseases Animal Models, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Beijing Key Laboratory for Animal Models of Emerging and Reemerging Infectious Diseases, Beijing 100021, China)

【Abstract】 **Objective** To identify the characteristics of the subtype of PMA-induced THP-1 macrophages by flow cytometry analysis. **Methods** THP-1 monocytic cells differentiate into macrophages promoted by PMA, then induced into M1 and M2 by adding different cytokines, such as LPS, IL-6 and IFN- γ for THP-1-M1, IL-4, IL-13 and IL-6 for THP-1-M2. Morphology of cells were observed under a microscope and the expression of CD14, CD68, CD16, CD80, CD86, CD163, CD206, CD209, CD83, CD1a, CD11c, HLA-DR were detected by flow cytometry. **Results** The macrophages stimulated by PMA became adherent; THP-1-M1 and THP-1-M2 lost their spherical morphology, appeared more irregular with many obvious projections. The expression of CD83, CD1a, CD11c, HLA-DR which had the function of antigen presenting on the surface of THP-1-M ϕ were very low, and most of them were negative, but those of THP-1-M1 and THP-

[基金项目] 国家自然科学基金-青年科学基金项目(81301437); 科技部重大专项(2014ZX10001001-001-004, 2014ZX10001001-002-006)。

[作者简介] 彭卓颖(1992-), 女, 硕士研究生, 从事实验动物病毒学研究工作。E-mail: 18810963239@163.com

[通讯作者] 薛婧(1983-), 女, 副研究员, 硕士生导师, 研究方向: 病原生物学和免疫学。E-mail: xuejing@cnilas.org。

丛喆(1972-), 女, 副主任技师, 从事实验动物病毒分子生物学和模型研究工作。E-mail: congz@cnilas.org。* 共同通讯

1-M2 were very high. **Conclusions** The macrophages differentiated from THP-1 stimulated by PMA are weak in antigen presenting function.

【Key words】 THP-1; Macrophage; Phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA; Flow cytometry

巨噬细胞(macrophage, M ϕ)是一类由血液中单核细胞分化而来的固有免疫细胞,在机体免疫反应中发挥重要作用^[1]。但是由于细胞数量少,分离过程较繁琐^[2,3],因此多用佛波酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)诱导 THP-1 单核细胞系分化而成的 THP-1-M ϕ 作为研究巨噬细胞功能的体外细胞模型^[4]。虽然目前 THP-1-M ϕ 细胞是比较通用的巨噬细胞模型,但是此细胞的分化特征尚不明确,这将影响对巨噬细胞相关功能实验的分析。本文主要利用流式细胞术对分化所得巨噬细胞的特征进行分析,首先用不同细胞因子组合对 THP-1 细胞进行刺激,分别诱导出 M ϕ 、M1 和 M2 三种细胞,比较以上细胞的形态学变化,并用流式检测各细胞主要 CD 分子表达的差异,以期明确 THP-1-M ϕ 细胞的分化情况。

1 材料和方法

1.1 细胞

THP-1 细胞,外周血的人单核细胞系,购自中国医学科学院基础所细胞中心,用含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 完全培养基,置于 37℃、5% CO₂ 孵箱中进行培养。

1.2 细胞因子

Recombinant Human IFN- γ (300-02)、Recombinant Human IL-13 (200-13) 和 Recombinant Human IL-4 (200-04) 购自 Peprotech 公司,Recombinant Human IL-6 Protein (206-IL) 购自 R&D 公司, PMA (P1585) 和 LPS (L4391) 购自 Sigma 公司。

1.3 流式抗体

流式抗体 PE anti-human CD16 Antibody (3G8)、PE anti-human CD68 Antibody (Y1/82A)、FITC anti-human CD80 Antibody (2D10)、APC anti-human CD83 Antibody (HB15)、PE anti-human CD86 Antibody (IT2.2)、PE anti-human CD1a Antibody (HI149)、APC anti-human CD11c Antibody (3.9) 均购自 Biolegend 公司;流式抗体 PE Mouse Anti-Human CD14 (M5E2)、PerCP-CyTM5.5 Mouse Anti-Human CD209 (DCN46)、APC Mouse Anti-Human HLA-DR (G46-6)、FITC Mouse Anti-Human CD163 (GHI/61)、PE Mouse Anti-Human CD206 (19.2) 均购自 BD 公司。

1.4 实验方法

1.4.1 PMA 和细胞因子诱导 THP-1 细胞定向分化^[4,5]

取 9×10^6 个正常 THP-1 于 T25 培养瓶内,加入终浓度为 50 ng/mL 的 PMA。2 d 后细胞进行换液处理,一部分细胞进行流式检测;一部分细胞中加入终浓度均为 20 ng/mL 的 LPS、IFN- γ 和 IL-6,使细胞向 THP-1-M1 方向分化;另一部分细胞中加入终浓度均为 20 ng/mL 的 IL-4、IL-13 和 IL-6,诱导细胞向 THP-1-M2 方向分化。THP-1-M1 和 THP-1-M2 细胞于第 5 天进行流式检测。

1.4.2 胞外流式染色

用胰酶将培养瓶内的贴壁细胞消化下来, PBS 缓冲液洗 2 次 (4℃ 1500 r/min 离心 3 min), 用 PBS 将细胞浓度调整为每毫升 1×10^7 个,混匀后在每个流式管中加入 100 μ L 细胞悬液,向每管内加入相应流式抗体,轻轻混匀,4℃ 避光孵育 30 min, 2 mL PBS 缓冲液洗 2 次, 300 μ L PBS 重悬细胞,过滤后上机。

1.4.3 胞内流式染色^[6]

同上将细胞加入流式管内,向每管中加入 200 μ L IC fixation buffer, 4℃ 避光孵育 20 min, 随后用 2 mL 破膜液洗 2 次, 100 μ L 破膜液重悬细胞,向每管中加入对应流式抗体,混匀后 4℃ 避光孵育 30 min, 破膜液洗 2 次, PBS 缓冲液洗 1 次, 将细胞悬液过滤后上机。

1.5 统计学方法

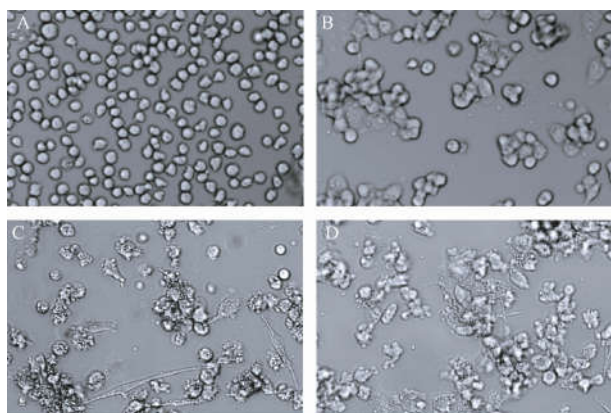
流式数据使用 FlowJo v10 进行分析。做图及统计分析在 Graphpad 5 软件中完成,实验结果以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间数据间进行 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 THP-1 分化为不同细胞后的形态学改变

THP-1 细胞形态饱满、大小均一、折光性较好,为悬浮生长单个细胞(图 1A); PMA 刺激 2 d 后,诱导分化的 THP-1-M ϕ 细胞全部贴壁,大部分细胞仍呈圆形或椭圆形,聚团生长较明显(图 1B);继续向其中加入细胞因子 LPS、IFN- γ 和 IL-6,诱导细胞定向分化为 THP-1-M1 细胞后,形态更为多样,部分细胞呈长梭形,且细胞膜上的突起十分明显(图 1C);

而继续加入 IL-4、IL-13 和 IL-6 诱导分化出的 THP-1-M2 细胞,形态与 THP-1-M1 细胞较相似,但长梭形细胞相对较少(图 1D)。

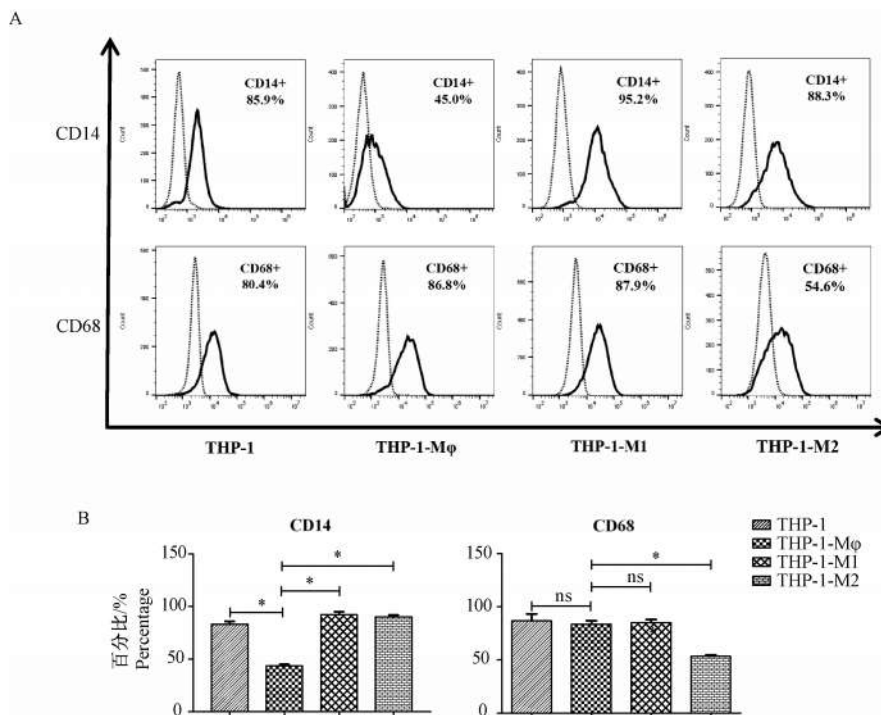


注:A:正常 THP-1 细胞;B:PMA 刺激 THP-1 细胞分化为 THP-1-M ϕ 细胞;C:PMA 和 LPS、IFN- γ 、IL-6 刺激 THP-1 细胞分化为 THP-1-M1 细胞;D:PMA 和 IL-4、IL-13、IL-6 刺激 THP-1 细胞分化为 THP-1-M2 细胞。

图 1 不同巨噬细胞的形态学差异($\times 40$)

Note: A: Normal THP-1 cells; B: THP-1-M ϕ cells; C: THP-1-M1 cells; D: THP-1-M2 cells.

Fig.1 Differences in the morphology of macrophage subsets



注:“……”同型对照;“-”CD14 和 CD68;A:使用流式细胞术检测 CD 分子的表达情况;B:利用统计图比较不同细胞上 CD 分子表达情况的差异。与 THP-1-M ϕ 比较,* $P < 0.05$ 。

图 2 CD14 和 CD68 分子在不同巨噬细胞上表达的差异

Note: “……” Isotype control; “-” CD14 and CD68; A: The expression of CD molecules were detected by flow cytometry; B: The differences of CD molecules on different cells were analyzed by histogram. Compared with the THP-1-M ϕ , * $P < 0.05$.

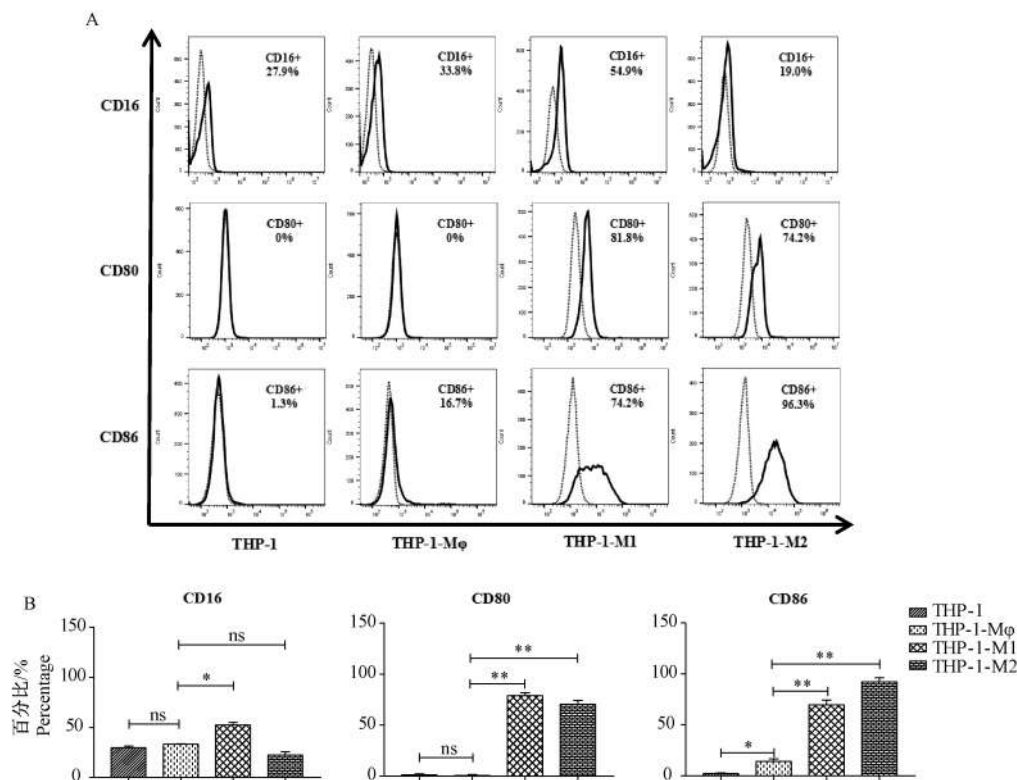
Fig.2 Expression of CD14 and CD68 in different macrophage subsets

2.2 单核巨噬细胞特异性分子 CD14、CD68 在各细胞中的表达

THP-1、THP-1-M1 和 THP-1-M2 细胞表面均可高表达 CD14 分子,表达量分别为(85.8 ± 6.93)%、(89.25 ± 8.42)%和(82.20 ± 8.62)%;而 PMA 刺激分化的 THP-1-M ϕ 细胞表面 CD14 的表达仅为(43.1 ± 2.95)%。与之相反,CD68 分子在 THP-1 与 THP-1-M ϕ 细胞内均高表达,当继续分化为 THP-1-M1 后 CD68 的表达也并未发生明显变化($P = 0.7709$);而 THP-1-M2 细胞内 CD68 的表达则出现了较明显的降低($P = 0.0129$),表达量为(53.45 ± 1.62)%(图 2)。

2.3 M1 型巨噬细胞特异性分子 CD16、CD80 和 CD86 在各细胞中的表达

CD16、CD80 和 CD86 等分子的表达是判断 M1 型巨噬细胞分化情况的指标。如图 3 所示,THP-1 分化出的 THP-1-M ϕ 细胞表面 CD16 和 CD80 的表达基本未发生变化,CD86 分子的表达量增加到(14.59 ± 2.98)%($P = 0.0270$);当 THP-1-M ϕ 继续分化为 THP-1-M1 后,CD16 分子的表达出现小幅度



注：“……”同型对照；“-”CD16, CD80 和 CD86；A：使用流式细胞术检测 CD 分子的表达情况；B：利用统计图比较不同细胞上 CD 分子表达情况的差异。与 THP-1-Mφ 比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图 3 CD16, CD80 和 CD86 分子在不同巨噬细胞表面表达的差异

Note: “……” Isotype control; “-” CD16, CD80 and CD86; A: The expression of CD molecules were detected by flow cytometry; B: The differences of CD molecules on different cells were analyzed by histogram. Compared with the THP-1-Mφ, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

Fig. 3 Differences in the expression of CD16, CD80 and CD86 in different macrophage subsets

升高, 而 CD80 和 CD86 的表达却出现了非常明显的上升(P 值分别为 0.0063 和 0.0082), 表达量分别达到 $(75.85 \pm 8.41)\%$ 和 $(69.65 \pm 6.43)\%$; 分化出的 THP-1-M2 细胞表面 CD16 分子的表达有所降低, 但其变化并无显著性差异, CD80 和 CD86 的表达情况与 THP-1-M1 细胞基本相同。

2.4 M2 型巨噬细胞特异性分子 CD163、CD206 和 CD209 在各细胞中的表达

较常用于鉴定 THP-1-M2 细胞分化情况的 CD 分子为 CD163、CD206 和 CD209。正常 THP-1、THP-1-Mφ 和 THP-1-M1 细胞内 CD163 分子的表达量均较低; CD206 分子在以上三种细胞表面的表达基本为阴性; CD209 在 THP-1 和 THP-1-M1 细胞表面的表达量分别为 $(24.10 \pm 5.37)\%$ 和 $(44.75 \pm 7.99)\%$, 而在 THP-1-Mφ 细胞表面的表达基本呈阴性; 分化成的 THP-1-M2 细胞可低表达 CD206 分子, 而且 CD163 和 CD209 分子的表达均出现了明显的增加, 表达量分别为 $(64.90 \pm 0.71)\%$ 和 $(89.20 \pm$

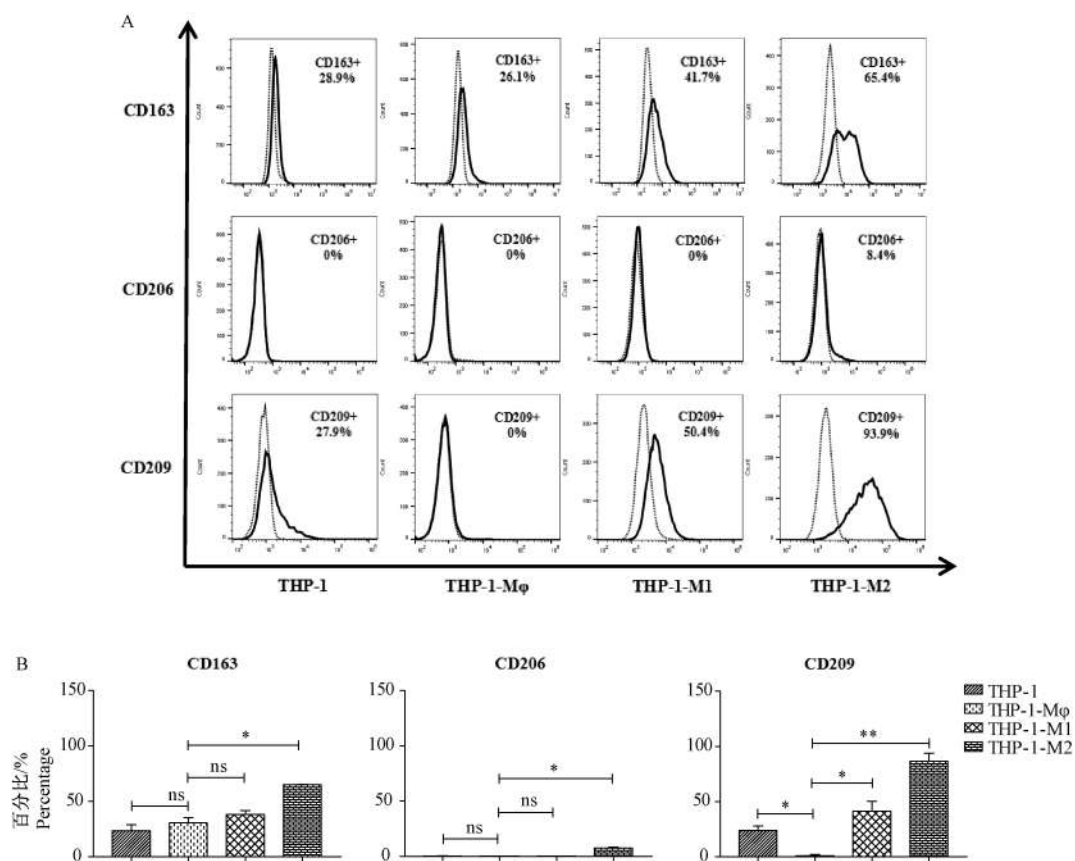
$5.06)\%$ (图 4)。

2.5 与抗原提呈功能相关的 CD 分子的表达情况

THP-1 细胞表面 CD83、CD11c 和 HLA-DR 的表达均较高, 表达量分别达到 $(54.75 \pm 7.84)\%$ 、 $(76.15 \pm 9.12)\%$ 和 $(94.25 \pm 2.89)\%$, CD1a 分子的表达呈阴性。THP-1-M1 和 THP-1-M2 细胞则高表达这几个分子。与之相反, THP-1-Mφ 细胞 CD1a 的表达仍为阴性, CD83 分子的表达明显降低($P = 0.0498$), CD11c 和 HLA-DR 的表达更是显著下降, P 值分别为 0.0073 和 0.0027 (图 5)。

3 讨论

巨噬细胞是一种具有可塑性和多功能性的固有免疫细胞, 当体内外微环境发生变化时, 巨噬细胞可向不同亚型进行分化, 其中研究较多的为 M1 和 M2 型巨噬细胞。M1 细胞可分泌促炎因子, 在炎症早期发挥作用; M2 细胞可分泌抑制炎症因子, 发挥组织修复作用^[7,8]。而对巨噬细胞的功能性研究



注：“……”同型对照；“-”CD163, CD206 和 CD209；A：使用流式细胞术检测 CD 分子的表达情况；B：利用统计图比较不同细胞上 CD 分子表达情况的差异。与 THP-1-Mφ 比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ 。

图 4 CD163, CD206 和 CD209 分子在不同巨噬细胞上表达的差异

Note: “……” Isotype control; “-” CD163, CD206 and CD209; A: The expression of CD molecules were detected by flow cytometry; B: The differences of CD molecules on different cells were analyzed by histogram. Compared with the THP-1-Mφ, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

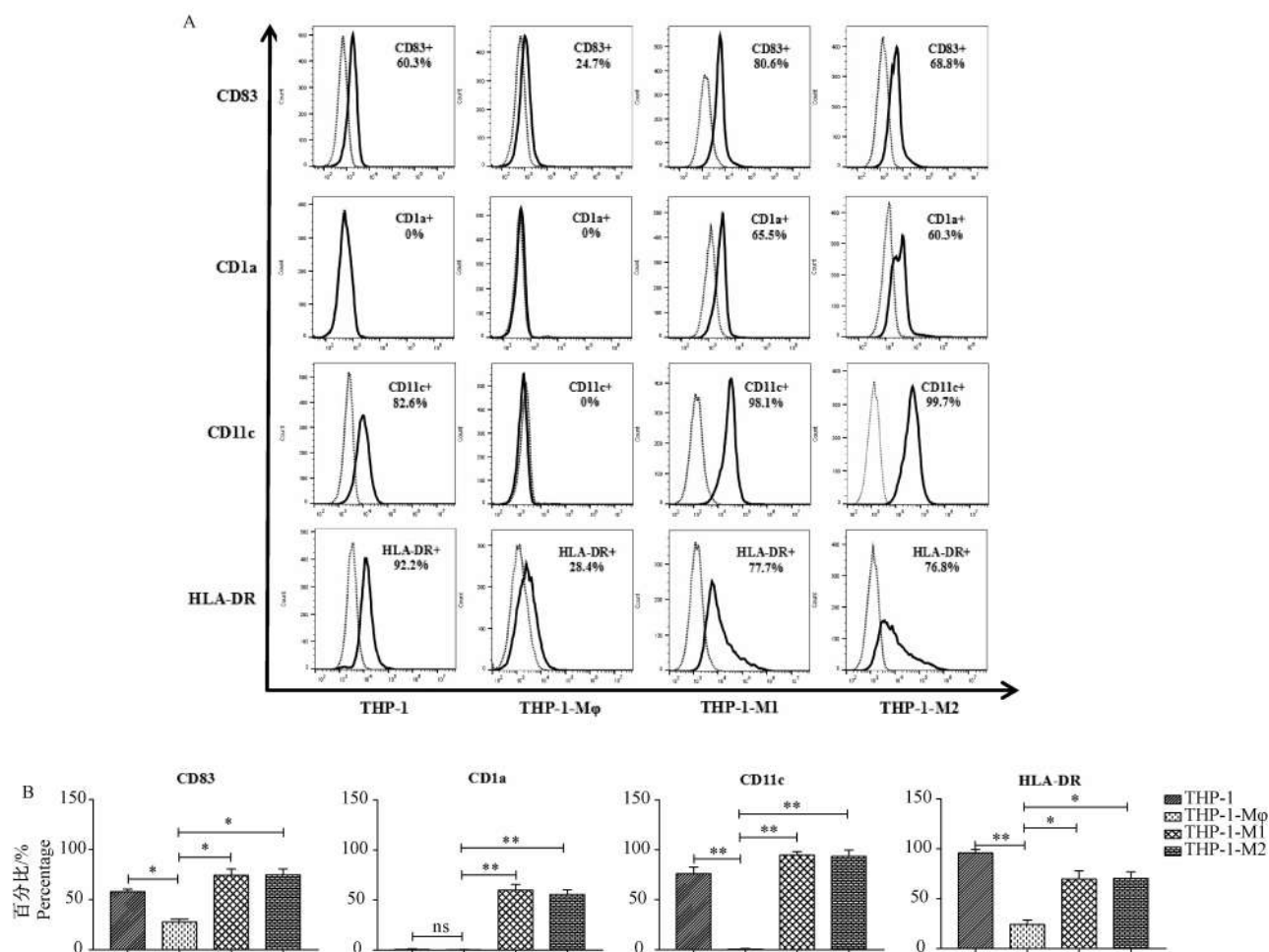
Fig. 4 Differences in the expression of CD163, CD206 and CD209 in different macrophage subsets

主要通过体外实验进行, PMA 诱导 THP-1 细胞分化成的 THP-1-Mφ 是最常用的细胞模型, 但到目前为止并没有明确其分化情况。THP-1-Mφ 可能为单一亚型的巨噬细胞, 也可能是 M1 和 M2 型巨噬细胞共存的细胞群, 因此本研究对此科学问题进行了深入探究。首先利用 PMA 刺激 THP-1 单核细胞分化为 THP-1-Mφ, 然后在此基础上继续添加不同细胞因子, 分别诱导出 THP-1-M1 和 THP-1-M2 细胞, 最后用显微镜观察细胞形态的变化, 并用流式细胞术检测细胞主要 CD 分子的表达情况。

当 THP-1 细胞被 PMA 刺激两天后, 细胞由之前的悬浮生长变为贴壁生长, 而且 THP-1-Mφ 细胞可高表达单核巨噬细胞特有的 CD14 分子和 CD68 分子, 说明单核细胞已经成功分化为巨噬细胞。但是此时细胞大部分呈圆形或椭圆形, 并没有形成明显的突触, 不具备吞噬病原体的功能, 故 THP-1-Mφ 细

胞摄取抗原的能力较弱, 当继续分化为 THP-1-M1 和 THP-1-M2 后, 细胞表面出现非常明显的突起, 此时的巨噬细胞可对病原体进行有效的吞噬。由于 Mφ 与 M1 和 M2 型巨噬细胞之间的形态学差异较大, 而且 THP-1-Mφ 并不能高表达 M1 型巨噬细胞的特异性分子 CD80 和 CD86, 也不能高表达 M2 型巨噬细胞的特异性分子 CD163 和 CD209, 因此可以认为 THP-1-Mφ 细胞并非 THP-1-M1 和 THP-1-M2 两种细胞的混合群, 而是不同于 M1 和 M2 的一种巨噬细胞。

除各细胞的特异性分子之外, 本研究还对与抗原提呈功能相关的 CD 分子进行了检测, 其中共刺激分子 CD80、CD83 和 CD86 可使细胞有效摄取并加工提呈抗原, 为 T 细胞的活化提供所需的共刺激信号^[9]; CD209 的高表达同样可促进巨噬细胞更好的识别抗原, 激活 T 细胞的免疫应答^[10]; CD1a 则主



注：“……”同型对照；“-”CD83, CD1a, CD11c 和 HLA-DR; A: 使用流式细胞术检测 CD 分子的表达情况; B: 利用统计图比较不同细胞上 CD 分子表达情况的差异。与 THP-1-Mφ 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图 5 CD83, CD1a, CD11c 和 HLA-DR 分子在不同巨噬细胞表面表达的差异

Note: “……” Isotype control; “-” CD83, CD1a, CD11c and HLA-DR; A: The expression of CD molecules were detected by flow cytometry; B: The differences of CD molecules on different cells were analyzed by histogram. Compared with the THP-1-Mφ, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Fig. 5 Differences in the expression of CD83, CD1a, CD11c and HLA-DR in different macrophage subsets

要负责脂类抗原的提呈^[11];而 HLA-DR 的表达可促进巨噬细胞的激活,其表达程度也反映了细胞提呈抗原的能力^[12]。统计结果发现,THP-1-Mφ 细胞表面以上分子的表达量均较低,大部分呈阴性,与体内静息状态下的巨噬细胞较相似,此时细胞摄取并提呈抗原的能力较弱,无法有效的刺激 T 细胞活化^[13];而当 THP-1-Mφ 被细胞因子诱导分化为 THP-1-M1 和 THP-1-M2 后,以上 CD 分子的表达均出现了明显的上升。因此可以认为 THP-1-Mφ 细胞为处于静息状态的巨噬细胞,而 THP-1-M1 和 THP-1-M2 则为被活化的具有功能性的巨噬细胞,但是以上结果并不能直接说明 THP-1-Mφ 即为 M0 细胞。

综上所述,静息状态的 Mφ 与活化状态的 M1、M2 在细胞形态和 CD 分子的表达方面差异较大,在

实验过程中需要根据实验目的选择合适的细胞模型。本研究在体外诱导实验的基础上,采用了比较分析的方法,明确了 PMA 刺激 THP-1 细胞后所得 THP-1-Mφ 的类型,为巨噬细胞功能性实验的研究提供了理论依据,而且本实验重点研究了巨噬细胞 CD 分子的表达情况,也为巨噬细胞的表型鉴定方法提供了新思路。

参考文献:

- [1] Van FR. The mononuclear phagocyte system [J]. Verh Dtsch Ges Pathol, 1980(64):1-11.
- [2] 孙晓梅,曹春渝,高家红,等. 血细胞分离机大量采集实验猕猴外周血单核细胞方法探讨[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(6):424-427.

(下转第 23 页)

参考文献:

- [1] Bianco T, Gillo U, Amodio P, et al. Gender differences in the quality of life of patients with liver cirrhosis related to hepatitis C after liver transplantation [J]. *Blood Purif*, 2013, 36(3-4): 231-236.
- [2] Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(5): 274-283.
- [3] Wang AG, Moon HB, Lee MR, et al. Gender-dependent hepatic alterations in H-ras12V transgenic mice [J]. *J Hepatol*, 2005, 43(5): 836-844.
- [4] 定明, 何允刚, 张小飞, 等. 蛋白质组学技术筛选和鉴定白化黑线仓鼠皮肤白化相关差异蛋白质 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, 22(1): 79-82.
- [5] 李顺, 陈丽香, 彭秀华, 等. 小鼠肝癌模型研究进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(2): 213-216.
- [6] Boguski MS, McIntosh MW. Biomedical informatics for proteomics [J]. *Nature*, 2003, 422(6928): 233-237.
- [7] Holbrook NJ, Ikeyama S. Age-related decline in cellular response to oxidative stress: links to growth factor signaling pathways with common defects [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(5-6): 999-1005.
- [8] Thu VT, Kim HK, Ha SH, et al. Glutathione peroxidase 1 protects mitochondria against hypoxia/reoxygenation damage in mouse hearts [J]. *Pflügers Arch*, 2010, 460(1): 55-68.
- [9] Shibata S, Shibata N, Shibata T, et al. The role of Pdx6 in the protection of cells of the crystalline lens from oxidative stress induced by UV exposure [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2016, 60(5): 408-418.
- [10] Jadeja RN, Urunaga NH, Ahmad D, et al. Data regarding M1 muscarinic receptor-mediated modulation of hepatic catalase activity in response to oxidative stress [J]. *Data Brief*, 2016, 6: 405-409.
- [11] Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights [J]. *Science*, 2011, 332(6037): 1519-1523.
- [12] Lu X, Yuan ZY, Yan XJ, et al. Effects of *Angelica dahurica* on obesity and fatty liver in mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(9): 641-652.
- [13] Fernandez-Miranda C, Perez-Carreras M, Colina F, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Liver Dis*, 2008, 40(3): 200-205.
- [14] 周玲丽, 曹骥, 李薇, 等. RNA 干扰 FABP5 基因对人肝癌 HepG2 细胞裸鼠移植瘤生长的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(4): 603-608.

[收稿日期] 2017-02-19

(上接第 15 页)

- [3] 桑明, 代明, 周立, 等. 恒河猴外周血单核巨噬细胞体外培养方法的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(1): 18-24.
- [4] Xue J, Fu C, Cong Z, et al. Galectin-3 promotes caspase-independent cell death of HIV-1-infected macrophages [J]. *FEBS J*, 2016, 284(1): 97-113.
- [5] 彭卓颖, 丛喆, 李想, 等. 不同方法诱导 THP-1 细胞分化效果比较 [J]. *中国比较医学杂志*, 2017, 27(9): 1-7.
- [6] 吴芳新, 王卫, 丛喆, 等. 艾滋病猴特异性细胞免疫的胞内细胞因子检测方法优化与应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2012, 20(1): 18-23.
- [7] Martínez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment [J]. *F1000Prime Rep*, 2014, 6: 13.
- [8] Mantovani A, Sica A, Sozzani S, et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(12): 677-686.
- [9] 张苗苗, 梁雪, 杨荣存. LPS 刺激下 miR-17 和 miR-20a 对小鼠巨噬细胞 CD80、CD86 表达的影响 [J]. *南开大学学报自然科学版*, 2012(6): 12-16.
- [10] 任建敏, 张彦洁, 王俊青, 等. DC-SIGN 固有免疫调节及其表达调控机制研究进展 [J]. *生命科学*, 2012(10): 9-15.
- [11] De Libero G, Mori L. How the immune system detects lipid antigens [J]. *Prog Lipid Res*, 2010, 49(2): 120-127.
- [12] 徐魁, 周云. HLA-DR、CD40 和 CD1a 在桥本甲状腺炎甲状腺滤泡上皮中的表达 [J]. *湖北科技学报(医学版)*, 2011, 25(6): 480-482.
- [13] Homell TMI, Beresford GW, Bushey A, et al. Regulation of the class II MHC pathway in primary human monocytes by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [J]. *J Immunol*, 2003, 171(5): 2374-2383.

[收稿日期] 2017-04-12