

# Progress in Investigating the Relationship between Macrophage Polarization and Benign Prostatic Hyperplasia

Pengfei Ma Jiarui Cui Guanglei Zhao Shoubin Li\*

Department of Urology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China

## Abstract

Macrophages can be polarized to M1 type and M2 type according to the changes in the surrounding microenvironment. The polarization of macrophages affects the inflammatory microenvironment by regulating the signaling pathways such as JAK / STAT, TGF- $\beta$  / Smads, PPAR  $\gamma$  and TLR 4, which plays a certain role in the occurrence and development of prostatic hyperplasia. This paper summarizes the relationship between macrophage polarization and the development and progression of prostatic hyperplasia to provide theoretical guidance for BPH prevention and treatment.

## Keywords

benign prostatic hyperplasia; macrophages; direction of macrophage polarization

# 巨噬细胞极化与良性前列腺增生的关系研究进展

马朋飞 崔家瑞 赵光磊 李守宾\*

河北省人民医院泌尿外科, 中国·河北 石家庄 050051

## 摘要

巨噬细胞可根据周围微环境的变化极化为M1型和M2型, 巨噬细胞的极化通过调控JAK/STAT、TGF- $\beta$ /Smads、PPAR  $\gamma$ 和TLR4等信号通路, 影响炎症微环境, 起到一定的效力前列腺增生的发生发展中。论文针对巨噬细胞极化与前列腺增生发生发展的关系进行综述, 为BPH防治提供理论指导。

## 关键词

良性前列腺增生; 巨噬细胞; 巨噬细胞极化方向

## 1 引言

从组织学的定义来看, BPH的前列腺体积增大是前列腺间质和腺体过度增殖的结果。前列腺增生的发生机制目前依旧不十分明朗, 除明确的与雄激素作用有关外, BPH可能与全身雄激素/雌激素比值降低、肥胖、2型糖尿病、代谢综合征和炎症等危险因素有关<sup>[1-2]</sup>。近年来的研究表明, 炎症及纤维化与BPH的发生发展密切相关。在免疫系统中, 巨噬细胞扮演着非常重要的角色, 它具有可塑性、异质性, 以不同的方式参与BPH的发生发展, 如M1型具有细胞毒性, 通过分泌炎症性细胞因子, 促进炎症反应, 减轻纤维化与腺体增生。M2型通过分泌抗炎因子, 促进纤维化修复, 加重病情。论文主要从巨噬细胞极化及调控机制、巨噬细胞极化在BPH中的作用进行总结, 以期找到新的思路和策略对疾

病进行预防和诊治。

## 2 巨噬细胞表型转换

巨噬细胞具有可塑性, 根据其激活过程可分为经典激活的M1型和替代激活的M2型。M1型巨噬细胞由脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和干扰素 $\gamma$ (interferon, INF- $\gamma$ )激活, 活化后M1型巨噬细胞分泌大量细胞因子, 如NO、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素6(IL-6)等, 具有促炎和杀菌作用, 在炎症起始阶段发挥重要作用, 但过量便会破坏组织再生、导致伤口不易愈合, 造成宿主损伤。随着微环境中激活物的变化可以使巨噬细胞更多的朝向M2型激活, 根据激活物不同M2巨噬细胞可以分成4型: IL-13和IL-4通过Th2免疫应答诱导M2a型细胞形成, 主要参与组织纤维化与修复; TOLL样受体(Toll-like receptor)、IL-1配体等诱导M2b型形成, 涉及调节性T细胞的招募; M2c型由糖皮质激素、IL-10作用下形成, 抑制炎症反应, 参与细胞碎裂片的清洗和去除; TLR和腺苷A2A受体激动剂诱导M2d细胞, 主要促进血管新生。巨噬细胞极化是动态且双向的, 当微观环境条件变化时, M1可以转向M2, 反之亦然。

【作者简介】马朋飞(1995-), 男, 中国河北邢台人, 在读硕士, 专硕规培医师, 从事泌尿外科前列腺增生研究。

【通讯作者】李守宾(1976-), 男, 中国河北唐山人, 硕士, 主任医师, 从事泌尿外科研究。

### 3 巨噬细胞极化的调控通路

巨噬细胞是一个异质性细胞池,在外界信号(微环境、炎症阶段及接触细胞因子等)的影响下改变表型。其极化和功能调节受多种因素调节,涉及多种信号通路转导和转录网络的调控,目前已知的主要通路有 Janus 蛋白酪氨酸激酶/信号转导因子和转录激活因子(Janus protein-tyrosine kinase/signal transducers and activators of transcription, JAK/STAT)、TGF- $\beta$ /Smads、PPAR  $\gamma$  和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 等。

#### 3.1 JAK/STAT 信号通路

酪氨酸蛋白激酶/信号转导及转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT) 信号通路广泛参与细胞增殖、凋亡及炎症、肿瘤等病理过程。M1 巨噬细胞极化与 STAT1 的磷酸化密切相关,而 M2 极化主要取决于 STAT6、STAT3 和细胞因子信号转导抑制因子(suppressor of cytokine signaling, SOCS) 表达的增加<sup>[9]</sup>。通常,IFN- $\gamma$  与其受体结合才能激活 JAK,进一步诱导 STAT1 的磷酸化,介导 M1 极化;IL-4 通过 JAK1/3 和 STAT6 的激活介导 M2 极化。研究发现,非布司他通过抑制 JAK/STAT 轴降低睾酮诱导的大鼠良性前列腺增生,其显著降低了 JAK-1 和 STAT-3 蛋白表达的磷酸化<sup>[4]</sup>。HX109 是由 3 种植物(Taraxacum officinale, Cuscuta australis 和 Nelumbo nucifera) 制备的乙醇提取物,其减轻 BPH 大鼠模型中的前列腺增生途径多样,通过抑制 CCL4 的表达和 STAT3 的磷酸化来抑制巨噬细胞诱导的细胞增殖、迁移和上皮-间充质转化(EMT) 为其抑制 BPH 的机制之一<sup>[5]</sup>。

#### 3.2 TGF- $\beta$ /Smads 信号通路

Transforming growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 通过 SMAD 蛋白传递信号。在 TGF- $\beta$  超家族的 30 多个成员中,TGF- $\beta$  和骨形态发生蛋白(BMP) 家族尤其相关。12 个丝氨酸/苏氨酸激酶受体形成一个异四聚体复合体,这个复合体由两个 I 型受体和两个 II 型受体组成;每个受体复合物磷酸化一组特定的 SMADs。磷酸化的 SMADs 形成复合物,调节靶基因的表达需要靠此复合物转运到细胞核。Wang 等<sup>[6]</sup> 研究发现 TGF- $\beta$  超家族中的生长分化因子 3 通过促进 Smad2 和 Smad3 的磷酸化抑制 M1, 促进 M2 极化。槲皮素被发现通过抑制 TGF- $\beta$  1-smad2/3 通路来抑制 M2 极化<sup>[7]</sup>。Jindong Sheng<sup>[8]</sup> 等人的数据表明: M2 巨噬细胞极化通过 TGF  $\beta$  1 介导, TGF  $\beta$  /SMAD3 信号通路和 IL4 激活的 JAK/STAT6、PI3K/AKT 和 MAPK/ERK 信号通路促进原代前列腺成纤维细胞(primary prostate fibroblasts, PrPFs) 早期成纤维细胞向肌成纤维细胞分化。故通过干预此通路,调节巨噬细胞极化方向,可以减轻 BPH。橙皮苷(HSP) 是一种富含柑橘皮的黄酮类,可以通过阻断 TGF- $\beta$  1 活化降低了炎症和间充质标志物的表达水平,减轻前列腺细胞增殖,炎症反应和 EMT<sup>[9]</sup>。

#### 3.3 PPAR $\gamma$ 信号通路

过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs) 是配体激活

的转录因子,属于核受体超家族。PPAR 家族由 PPAR  $\alpha$  (NR1C1)、PPAR  $\beta/\delta$  (NR1C2) 和 PPAR  $\gamma$  (NR1C3) 组成。PPAR  $\gamma$  调节巨噬细胞的极化通常通过与其他信号通路相互作用。Luo 等<sup>[10]</sup> 研究表明 PPAR  $\gamma$  与 NF- $\kappa$ B 相互作用,调节 M1/M2 巨噬细胞的交互平衡。Gao 等<sup>[11]</sup> 发现 PPAR  $\gamma$  参与了 IL-4/IL-13 诱导 M2 巨噬细胞极化的过程。Haifa Almkadi<sup>[12]</sup> 等人研究证实: 奥拉普汀纳米结构脂质载体(auraptene-nanostructured lipid carrier, auraptene-NLC), 通过改善睾酮诱导的 PPAR  $\alpha$  和 PPAR  $\gamma$  核的下降以及抑制周期蛋白 D1 的蛋白表达的增加来改善良性前列腺增生<sup>[13-15]</sup>。

#### 3.4 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路

Toll 样受体(TLR) 4 是表达在巨噬细胞表面的先天免疫受体,能有效识别病原体相关分子模式,是 LPS 的主要受体。LPS 与 TLR4 结合,经髓系分化因子 88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性途径或干扰素调节因子-3(Interferon regulatory factor 3, IRF-3) 活化核转录因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 以促进炎症因子的表达,诱导巨噬细胞极化。例如,前列腺增生通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,减轻 BPH。小檗碱(BB) 是一种天然化合物,存在于普通小檗、黄连和黄檀中。Bo-Ram Jin and Hyo-Jin An<sup>[16]</sup> 等人的研究为了探讨炎症微环境下 BB 对前列腺细胞增生(BPH) 的治疗作用及其潜在的分子机制。使用睾酮诱导的大鼠建立 BPH 模型,并建立巨噬细胞条件培养基处理的前列腺上皮细胞模型。发现 BB 可通过 NF- $\kappa$ B 信号通路抑制 ros 介导的巨噬细胞活化。体外实验中, BB 通过抑制巨噬细胞 cm(条件培养基) 处理的前列腺上皮细胞 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗增殖和抗炎作用。

### 4 M2 巨噬细胞极化与 BPH

手术治疗的患者中,75% 前列腺组织中存在慢性炎症;93 例组织学上存在前列腺增生的男性尸体标本中发现 55% 存在慢性炎症<sup>[17]</sup>。有证据表明,慢性炎症可能直接刺激 BPH 的发展。前列腺组织的腺体周围常有大量的炎症细胞浸润,这些炎症细胞可通过产生细胞因子,刺激前列腺上皮及间质细胞增殖。Robert 等<sup>[18]</sup> 的研究发现,巨噬细胞是 BPH 主要的炎症浸润因子之一。慢性炎症浸润后巨噬细胞极化为 M2 型进行抗炎修复可能为 BPH 形成机制之一。为了鉴别在早期进展的 BPH 组织中发现的巨噬细胞亚型,Jindong Sheng、Yang Yang 等人分析了 CD68 和 CD163 (M2 巨噬细胞标记物) 在一系列组织学切片中的表达,并观察到 CD68 和 CD163 簇的高度一致分布。IF 染色进一步证实 CD68 和 CD163 在早期进展的 BPH 组织浸润的巨噬细胞中共表达,表明巨噬细胞确实是 M2 型巨噬细胞。Tu Dang and Geou-YarhLiou 等人的试验为了研究 3D 基质共培养系统中存在的导致 PZ-HPV-7(永生化的正常前列腺) 细胞增殖的巨噬细胞亚型,用几种已建立的标记物(包括 M1 巨噬细胞的 iNOS、CD38 以及 M2 巨噬细胞 YM1、CD206) 分别对对照培养基或共培养培养基中培养的巨噬细胞进行免疫染色。结果显示,Raw 264.7 巨噬细胞在 3D 基质培养中表

达了较高水平的 YM1 和较低水平的 iNOS, 这些巨噬细胞产生的 Raw 264.7 条件培养基, 促进 PZ-HPV-7 细胞增殖。CD38 和 CD206 分别作为 M1 和 M2 巨噬细胞的替代标记, 显示出的结果与上述一致, 提示导致 PZ-HPV-7 细胞增殖的巨噬细胞为 YM1/CD206 M2 亚型。

## 5 总结与展望

综上所述, 巨噬细胞极化过程在 BPH 的发生发展中具有重要作用, 通过表型的转化对男性前列腺上皮和间质发挥不同的功能。M1 主要发挥促炎作用, 加剧炎症反应程度, 减少了腺体细胞增生或纤维化修复, 减缓愈合和前列腺肥大。M2 主要发挥抗炎作用, 使炎症局限化并且促进纤维化或者腺体增殖修复, 随之也加剧了前列腺的肥大增生。巨噬细胞具有极强的可塑性, 这一点体现在极化的 M2 型巨噬细胞在缺失 IL-4/IL-13 时, 进行 TLR 配体或 IFN- $\gamma$  刺激后, 将重编程反向极化成 M1。促进巨噬细胞向 M1 型转化或恢复 M1/M2 之间的动态平衡成为当前治疗前列腺增生的热点。因此, 可以考虑改变药物设计, 利用巨噬细胞的可塑性, 预防或治疗前列腺增生相关疾病。

## 参考文献

- [1] Nicholson, T. M&Ricke, W. A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future[J].*Differentiation* 82, 2011(8):184-199.
- [2] Coyne KS, et al. Risk factors and comorbid conditions associated with lower urinary tract symptoms: EpiLUTS[J].*BJU Int*,2009(103):24-32
- [3] CHENG W, CHENG M, LIHONG G, et al. Macrophage Polarization and Its Role in Liver Disease[J]. *FRONT IMMUNOL*, 2021(12):803037.
- [4] Abo-Youssef AM, Afify H, Azouz AA, et al. Febuxostat attenuates testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats via inhibiting JAK/STAT axis[J].*Life Sci*,2020(260):118414.
- [5] Lim S, Kim HK, Lee W, et al. Botanical preparation HX109 inhibits macrophage-mediated activation of prostate epithelial cells through the CCL4-STAT3 pathway: implication for the mechanism underlying HX109 suppression of prostate hyperplasia[J]. *Heliyon*,2020(6):4267.
- [6] Wang L, Li Y, Wang X, et al. GDF3 Protects Mice against Sepsis-Induced Cardiac Dysfunction and Mortality by Suppression of Macrophage Pro-Inflammatory Phenotype[J].*Cells*,2020 (1):120.
- [7] Lu H, Wu L, Liu L, et al. Quercetin ameliorates kidney injury and fibrosis by modulating M1/M2 macrophage polarization[J].*Biochem Pharmacol*,2018(8):203-212.
- [8] Sheng J, Yang Y, Cui Y, et al. M2 macrophage-mediated interleukin-4 signalling induces myofibroblast phenotype during the progression of benign prostatic hyperplasia[J].*Cell Death Dis*,2018,9(7):755.
- [9] Kim HJ, Jin BR, An HJ. Hesperidin ameliorates benign prostatic hyperplasia by attenuating cell proliferation, inflammatory response, and epithelial-mesenchymal transition via the TGF- $\beta$  1/Smad signaling pathway[J].*Biomed Pharmacother*,2023 (4):114389.
- [10] Luo W, Xu Q, Wang Q, et al. Effect of modulation of PPAR- $\gamma$  activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease[J].*Sci Rep*,2017(7):44612.
- [11] Gao S, Zhou J, Liu N, et al. Curcumin induces M2 macrophage polarization by secretion IL-4 and/or IL-13[J].*Mol Cell Cardiol*,2015(8):131-139.
- [12] Almukadi H, Eid BG, Shaik RA, et al. Auraptene nanoparticles ameliorate testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in rats: Emphasis on antioxidant, anti-inflammatory, proapoptotic and PPARs activation effects[J].*Biomed Pharmacother*,2021 (11):112199.
- [13] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-Mediated Macrophage Polarization and its Potential Role in the Regulation of Inflammatory Response[J].*Shock*,2016,46(2):122-131.
- [14] Liu L, Wan Y, Shen A, et al. miRNA Regulation Network Analysis in Qianliening Capsule Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia[J].*Evid Based Complement Alternat Med*, 2015\*7):365484.
- [15] Viana NI, Reis ST, Dip NG, et al. MicroRNAs 143 and 145 may be involved in benign prostatic hyperplasia pathogenesis through regulation of target genes and proteins[J].*Int J Biol Markers*,2014,29(3):246-252.
- [16] Jin BR, An HJ. Oral administration of berberine represses macrophage activation-associated benign prostatic hyperplasia: a pivotal involvement of the NF- $\kappa$  B[J].*Aging (Albany NY)*,2021,13(16):20016-20028.
- [17] Delongchamps NB, de la Roza G, Chandan V, et al. Evaluation of prostatitis in autopsied prostates--is chronic inflammation more associated with benign prostatic hyperplasia or cancer?[J]. *Urol*,2008 May;179(5):1736-1740.
- [18] Robert G, Descazeaud A, Nicolaiew N, et al. Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis[J].*Prostate*,2009,69(16):1774-1780.
- [19] Sheng J, Yang Y, Cui Y, et al. M2 macrophage-mediated interleukin-4 signalling induces myofibroblast phenotype during the progression of benign prostatic hyperplasia[J].*Cell Death Dis*,2018,9(7):755.