中药提取物调控巨噬细胞极化研究进展

张满[1,2,3]，胡旭东[4]，陶艳艳[1,2,3]，刘洪亮[1,2,3]，刘成海[1,2,3]

1.上海中医药大学附属曙光医院肝病研究所，上海 201203；2.上海市中医临床重点实验室，上海 201203；3.上海中医药大学肝肾疾病病证教育部重点实验室，上海 201203；4.上海中医药大学基础医学院，上海 201203

摘要：巨噬细胞是一类具有异质性和可塑性的免疫细胞，在不同细胞因子和趋化因子作用下可极化为 M1 和 M2 两种不同的表型，M2 型又分为 M2a、M2b、M2c 亚群。M1 型巨噬细胞能产生促炎因子和介质，导致炎症的发生；而 M2 型巨噬细胞则具有抗炎作用，但其中的肿瘤相关巨噬细胞有促进肿瘤进展的不利作用。越来越多研究表明，巨噬细胞极化在炎症相关疾病和肿瘤的进程中起关键作用，调节巨噬细胞极化逐渐成为这些疾病治疗的一种新策略。大量研究表明，中药是巨噬细胞极化调控化合物的重要来源。本文综述近年来中药提取物调控巨噬细胞 M1 和 M2 型极化研究进展。

关键词：中药提取物；巨噬细胞极化；M1 表型；M2 表型

中图分类号：R285 **文献标识码：**A **文章编号：**1005-5304(2019)11-0136-05

DOI：10.3969/j.issn.1005-5304.2019.11.031 **开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Research Progress in Regulation of Macrophages Polarization by TCM Herbal Extracts

ZHANG Man[1,2,3], HU Xudong[4], TAO Yanyan[1,2,3], LIU Hongliang[1,2,3], LIU Chenghai[1,2,3]

1. Institute of Liver Diseases, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Key Laboratory of Clinical Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 3. Key Laboratory of Liver and Kidney Diseases, Ministry of Education, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 4. School of Basic Medical Sciences, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Macrophages are a kind of immune cells with heterogeneity and plasticity. Under the stimulation of different cytokines and chemokines, they can polarize into M1 or M2 phenotypes. M2 phenotype can be further divided into three subgroups: M2a, M2b and M2c. M1 macrophages produce pro-inflammatory factors and mediators that cause inflammation, while M2 macrophages have anti-inflammatory effects, but tumor-related macrophages have negative effects by promoting tumor progression. Increasing evidence shows that macrophage polarization plays a key role in the process of inflammation-related diseases and tumors. Regulation of macrophage polarization has gradually become a new strategy for the treatment of these diseases. A large number of studies have shown that TCM herbal medicine is an important source of regulative compounds for macrophage polarization. This article reviewed the recent research progress in the regulation of macrophage M1 and M2 polarization through TCM herbal extracts.

Keywords: Chinese herbal extracts; macrophage polarization; M1 phenotypes; M2 phenotypes

巨噬细胞是免疫系统的重要组成成分，源于单核细胞，广泛分布于血液系统。巨噬细胞在本质上具有高度可塑性和动态性，可根据表型及功能变化分为经典的 M1 型和替代的 M2 型，分别对应于 T 细胞的 Th1 型和 Th2 型极化。M1 型和 M2 型代表了巨噬细胞激活动态变化状态的两个极端[1]。

巨噬细胞 M1/M2 表型极化过程受刺激因子及相关信号通路的严格调控。巨噬细胞可被 Th1 细胞因子，如肿瘤坏死因子（TNF）-α、干扰素（IFN）-γ 和细菌组分（如脂多糖）等刺激向 M1 型极化，以高表达 TNF-α、诱导型一氧化氮合酶（iNOS）、IL-6、IL-12、IL-23、CXCL11 分子为主要特征，激活的 M1 型巨噬细胞吞噬并破坏微生物，促进机体炎症反应，清除肿瘤细胞，将抗原提呈给 T 细胞引起适应性免疫[2-3]。巨噬细胞可被 Th2 细胞因子，如 IL-4/IL-13、免疫复合物和 Toll 样受体（TLR）配体、IL-1 受体配体、IL-10 等刺激向 M2 型极化，M2 型巨噬细胞通过

基金项目：国家自然科学基金重点项目（81730109）

通讯作者：刘成海，E-mail：chenghailiu@hotmail.com

高表达抗炎因子抑制炎症的进一步发展。在 IL-4 和/或 IL-13 刺激下，巨噬细胞被诱导产生 M2a 亚群，以高表达精氨酸酶-1、FIZZ1、Ym1、CD163、CD206、MHC-II、TGM2、IL-10、转化生长因子-β 和 IL-1ra 分子为主要特征，起抗炎及促进组织损伤修复作用[3-4]。癌症中肿瘤相关巨噬细胞类似于 M2a 巨噬细胞，通过刺激肿瘤增殖、侵袭和转移及抑制 Tc 介导的抗肿瘤免疫反应来促进肿瘤进展[5-6]。在免疫球蛋白复合体结合 TLR 激动剂刺激下，巨噬细胞被诱导产生 M2b 亚群，以高表达 CD86、MHC-Ⅱ、IL-1、IL-6、TNF-α 和 IL-10 分子为主要特征，具有促进 Th2 型反应和抗炎作用；在 IL-10、TGF-β、糖皮质激素等刺激下，巨噬细胞被诱导产生 M2c 亚群，以高表达 CD163、CD206、IL-10、TGF-β、MERTK 和细胞外基质分子为主要特征，具有抗炎和促进细胞外基质沉积、组织重构的作用[3-4]。

巨噬细胞极化为不同状态与巨噬细胞所处微环境息息相关，巨噬细胞及其周围细胞产生的细胞因子均影响巨噬细胞的极化。一旦 M1/M2 平衡被打破，相关疾病就会发生或进展，如 M1 型巨噬细胞促进炎症进展，M2 型巨噬细胞促进肿瘤逃逸和纤维化的发生。由于 M1、M2 型功能上呈现出相互对抗制约的差异性，使调节巨噬细胞自身表型的转换成为治疗疾病的策略之一。研究表明，许多天然植物产物提取成分通过调节巨噬细胞不同极化状态和功能，对疾病起到缓解和治疗的作用。本文总结近年来中药提取物调控巨噬细胞 M1、M2 型极化从而在不同疾病中发挥药理效应的研究进展。

1　抑制 M1 型、促进 M2 型极化——抗炎效应

1.1　蛋白质

天花粉凝集素（Trichosanthes kirilowii lectins，TKL）：天花粉为葫芦科植物栝蒌的根，具有清热泻火、生津止渴、排脓消肿功效，具有肾脏保护作用和免疫调节作用。TKL 是天花粉的活性成分，由分子量各约为 30 kD 的 A、B 两条肽链组成。TKL 通过抑制 Notch1、Nicd1 和 Hes1 基因的表达抑制 Notch 信号通路，阻断巨噬细胞 M1 型极化，并增加 M2 型巨噬细胞比例，从而减轻肾结构和功能的恶化[7]。

1.2　苷类化合物

土茯苓苷 A（Smiglaside A）：土茯苓为百合科植物光叶菝葜的干燥根茎，具有解毒、除湿、通利关节功效。土茯苓苷 A 是从土茯苓中分离的一种苯丙醇苷类的天然产物。体内外研究表明，土茯苓苷 A 通过活化 AMPK/PPAR-γ 信号通路，抑制小鼠巨噬细胞 M1 型极化，促进巨噬细胞向抗炎的 M2 型极化，改善脂多糖诱导的炎症反应和肺损伤。研究提示土茯苓苷 A 可用于治疗炎症性疾病，如急性肺损伤和败血症[8]。

绞股蓝总皂苷（Gypenoside）：绞股蓝是葫芦科植物绞股蓝的全草，具有益气健脾、化痰止咳、清热解毒功效。绞股蓝苷是绞股蓝的主要生物活性成分，通过激活细胞信号蛋白 1 减少巨噬细胞的 M1 型极化，并促进巨噬细胞的 M2 型极化，从而减弱 β 淀粉样蛋白诱导的小胶质细胞活化。研究提示绞股蓝苷可用于阿尔茨海默病的治疗[9]。

黄芩苷（Baicalin）：黄芩是唇形科黄芩属多年生草本植物，以根入药，味苦、性寒，具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎功效。黄芩苷是从黄芩中分离出的主要活性成分，对多种疾病的炎症反应具有保护作用。体外研究表明，黄芩苷能通过抑制干扰素调节因子 5 蛋白表达、促进干扰素调节因子 4 蛋白表达，抑制巨噬细胞 M1 型极化并促进 M2 型极化。体内研究表明，黄芩苷可通过上述机制起到防治右旋糖酐硫酸钠诱导小鼠结肠炎作用[10]。Lai 等[11]研究表明，黄芩苷可通过促进 MER 酪氨酸激酶受体的表达，将巨噬细胞集落刺激因子诱导的小鼠骨髓源性巨噬细胞刺激分化为 M2c 表型，并提高了 M2c 巨噬细胞的吞噬和胞葬作用及抗炎活性。

西红花苷（Crocin）：藏红花为鸢尾科植物番红花花柱的上部及柱头，具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神功效。西红花苷又名藏红花素，是藏红花中色素的主要成分，其可通过抑制 NLRP3 炎症小体和核因子-κB 信号通路促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型转化，并降低脂多糖诱导的小鼠焦虑和抑郁样行为。研究结果表明，西红花苷可能是脂多糖诱导的神经炎症和抑郁样行为的潜在治疗候选物[12]。

雷公藤红素（Celastrol）：雷公藤为卫矛科植物雷公藤的根、叶及花，具有杀虫、消炎、解毒功效。雷公藤红素又名苦瓜皂苷，是从雷公藤植物中提取到的第一个化合物，具有多种生物活性。体内外研究表明，雷公藤红素可通过抑制脂多糖诱导 MAP 激酶的激活和 NF-κB p65 亚基核转位及激活 Nrf2/HO-1 信号通路，抑制巨噬细胞 M1 型极化，并表现出抗肥胖效应。研究结果显示，雷公藤红素有治疗肥胖症的潜力[13]。

芒果苷（Mangiferin）：芒果叶为漆树科植物芒果的叶，具有疏风止咳、消积滞功效。芒果苷是芒果叶的主要有效成分，是一种天然多酚。研究表明，芒果苷可通过下调巨噬细胞中干扰素调节因子 5 基因的表达，显著抑制脂多糖/IFN-γ 刺激诱导的巨噬细胞 M1

型极化，并显著降低炎症前细胞因子的释放，从而起到抗炎效应[14]。

人参皂苷 Rg3（Ginsenoside Rg3）：人参为五加科植物人参的干燥根，具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津、安神功效。人参皂苷是人参中的活性成分，是一类固醇类化合物、三萜皂苷；人参皂苷 Rg3 是人参皂苷中的一种单体成分。研究表明，人参皂苷 Rg3 可通过促进 MER 酪氨酸激酶受体依赖性的下游 PI3K/AKT/MTOR 信号通路激活，降低促炎性介质水平和增加抗炎因子产生，促进巨噬细胞 M2 型极化，减轻脂多糖诱导的急性肺损伤[15]。

天麻素（Gastrodin）：天麻为兰科植物天麻的根茎，具有熄风、定惊功效。天麻素即 4-羟甲基苯基-β-D-吡喃葡萄糖苷，是天麻的主要活性成分。研究表明，天麻素通过诱导 B 细胞淋巴瘤 6（BCL6）基因表达上调 Mgl2、Mrc1 基因表达和精氨酸酶的活性，促进巨噬细胞 M2 型极化并保护巨噬细胞减少氧化应激、凋亡和死亡。BCL6 靶向治疗策略有望改善脑瘫患者的运动性能[16]。

1.3　生物碱类化合物

苦参碱（Matrine）：苦参为豆科植物苦参的干燥根，具有清热燥湿、杀虫、利尿功效。苦参碱是一种从苦参中提取的喹啉生物碱。研究表明，苦参碱通过促进神经营养因子 3 表达减少小胶质细胞 $iNOS^+$M1 型细胞数量、增加 $Arg1^+$M2 型细胞数量，从而保护神经细胞免受中枢神经系统炎症诱导的组织损伤，有效改善实验性自身免疫性脑脊髓炎的临床症状[17]。

黄连素（Berberine）：黄连为毛茛科植物黄连、三角叶黄连、峨嵋野连或云南黄连的根茎，具有清热燥湿、泻火解毒功效。黄连素是从黄连中提取的异喹啉类生物碱，是清热解毒和抗肠道感染的传统良药。研究显示，黄连素可增加高脂饮食小鼠能量代谢、葡萄糖耐量和解偶联蛋白 1 基因的表达，降低促炎因子的表达、巨噬细胞的募集，并导致白脂肪组织中巨噬细胞 M2 型极化，极化的 M2 巨噬细胞中凋亡基因和肌醇依赖酶 1α 表达均降低。该结果表明黄连素具有改善高脂饮食小鼠模型代谢功能的药理效应[18]。

汉防己碱（Sinomenine）：粉防己为防己科植物石蟾蜍的根，具有利水消肿、祛风止痛功效。汉防己碱是从粉防己中分离的一种具有氧桥的双分子苯甲基异喹啉生物碱。研究发现，汉防己碱可通过促进 PKC 敏感性泛素化蛋白酶体的降解作用显著降低 Keap1 蛋白，从而激活 Nrf2，显著增加 Nrf2 蛋白水平、Nrf2 核易位、Nrf2 转录能力和下游蛋白表达；而后通过 Nrf2 的活化，抑制 IkBα 磷酸化和 NF-κB 核易位，调节巨噬细胞的 M1/M2 极化，发挥其抗炎和肾脏保护功能[19]。

1.4　黄酮类化合物

红花黄色素（Safflower yellow）是藏红花主要活性成分之一，通过抑制 TLR-4/p38/p-JNK/NF-κB 信号通路，下调 BV2 小胶质细胞中 iNOS、CD16/32 和 IL-12 基因的表达，上调 CD206 和 IL-10 基因的表达，从而促进小胶质细胞从促炎的 M1 型转化为抗炎的 M2 型，起到保护神经细胞的作用[20]。

1.5　菲醌类化合物

丹参酮Ⅰ（Tanshinone Ⅰ）：丹参为唇形科植物丹参的干燥根和根茎，具有活血化瘀、调经止痛、清心除烦、凉血消痈功效。丹参酮Ⅰ是丹参中主要生物活性成分黄酮类化合物之一。体外细胞研究发现，丹参酮Ⅰ可通过抑制 NF-κB 激活，显著抑制脂多糖诱导 M1 型小胶质细胞中促炎因子如 NO、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 的生成；但其不影响 M2 型小胶质细胞中抗炎因子如 IL-10、IL-1 受体拮抗剂和 COX-2 的表达。体内动物实验结果也证明了这一点。丹参酮Ⅰ可选择性的抑制 M1 型小胶质细胞中促炎基因的表达，为帕金森病模型小鼠提供神经保护[21]。

2　促进 M1 型、抑制 M2 型极化——抗肿瘤效应

2.1　人参黄芪水提物

补气扶正是中医抗癌治疗的重要原则，人参和黄芪是这一治疗原则的代表性中药。研究显示，人参黄芪水提物（WEGA）可显著抑制人肺癌细胞 A549 的增殖，促进巨噬细胞 M1 型极化，抑制肿瘤相关巨噬细胞（M2 型）的形成，表明 WEGA 可通过调节巨噬细胞极化影响癌细胞的生物学行为，其可能成为一种新的综合治疗癌症药物[22]。

2.2　三七根水提物

三七根水提物可通过诱导巨噬细胞向 M1 型极化、抑制巨噬细胞的 M2 型极化，促进肿瘤细胞的凋亡，降低肿瘤的体积和质量，起到抗肿瘤的作用[23]。

3　同时抑制 M1 型、M2 型极化——调控体内免疫稳态

3.1　白花蛇舌草-半枝莲水提物

白花蛇舌草-半枝莲水提物（YDW11）含有对羟基苯乙酮、野黄芩苷、木犀草素和芹菜素 4 种化学成分，YDW11 通过调控 miR155 的表达，抑制巨噬细胞 M1 型、M2 表型标志性产物 iNOS 和精氨酸酶-1 的基因和蛋白表达而调控巨噬细胞 M1/M2 表型的极化过程；同时，YDW11 还具有抑制 M2 型巨噬细胞引起的乳腺癌细胞 4T1 体外迁移加剧的药理效应[24]。

3.2　蒽醌类化合物

大黄素（Emodin）：大黄为蓼科植物掌叶大黄、唐古特大黄或药用大黄的根茎，具有泻下攻积、清热泻火、凉血解毒、逐瘀通经、利湿退黄功效。大黄素是大黄的主要药理活性成分之一，既可通过抑制 NF-κB/IRF5/Stat1 信号通路抑制脂多糖/IFN-γ 诱导的 M1 型极化，也可通过抑制 IRF4/Stat6 信号通路抑制 IL-4 诱导的 M2 型极化；此外，大黄素还抑制巨噬细胞 M1 或 M2 型极化所需基因的 H3K27 三甲酰化标记去除和 H3K27 乙酰化标记添加。通过上述分子机制，大黄素可抑制巨噬细胞对 M1 型、M2 型巨噬细胞刺激因素的过度反应，在各种病理状态中起到恢复巨噬细胞稳态的作用[25]。

在不同癌症中，巨噬细胞浸润与严重程度相关。肿瘤细胞招募巨噬细胞，并通过分泌趋化因子和生长因子（如 MCP1 和 CSF1），诱导巨噬细胞形成 M2 型肿瘤相关巨噬细胞。肿瘤相关巨噬细胞反过来通过支持血管生成、抑制抗肿瘤免疫、调节细胞外基质重塑和促进肿瘤细胞迁移来促进肿瘤生长。大黄素通过抑制 IRF4、STAT6 和 C/EBP-β 信号通路，并增加肿瘤相关巨噬细胞中 M2 型极化相关基因的启动子与抑制型三甲基化组蛋白 H3 赖氨酸 27 的结合，抑制巨噬细胞浸润和 M2 型极化，从而抑制乳腺癌细胞生长[26]。

4　小结

巨噬细胞 M1/M2 表型极化调控是防治炎症相关疾病及肿瘤的一种重要策略。研究人员已中药中发现了许多重要的天然化合物具有调控巨噬细胞 M1/M2 表型极化的作用，这些天然调节剂包括不同种类的化学物质，如蛋白质、苷类、生物碱类、黄酮类、蒽醌类、菲醌类化合物等。除此之外，还发现许多中药方剂提取物也具有调节 M1/M2 表型极化的作用。尽管这些天然化合物和提取物在 M1-M2 表型调控中药效作用明确，但调控的确切分子机制目前认识还比较表浅。因此，我们需要对参与 M1/M2 表型调节的关键因子及分子途径进行深入研究，这不仅可以更好地理解 M1/M2 表型变化，而且还可能从中发现新的化学分子类似物，从而更有效地抑制炎症或杀灭肿瘤。

参考文献：

[1] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nat Rev Immunol,2008,8(12)：958-969.
[2] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature,2013,496(7446)：445-455.
[3] FANG P U, LI X Y, DAI J, et al. Immune cell subset differentiation and tissue inflammation[J]. J Hematol Oncol,2018,11(1)：97.
[4] RYSZER T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms[J]. Mediators Inflamm,2015,2015：816460.
[5] VINOGRADOV S, WARREN G, WEI X. Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates[J]. Nanomedicine (Lond),2014,9(5)：695-707.
[6] YANG L, ZHANG Y. Tumor-associated macrophages, potential targets for cancer treatment[J]. Biomark Res,2017,5：25.
[7] LU J D, YANG Y L, PENG J T, et al. Trichosanthes kirilowii lectin ameliorates streptozocin-induced kidney injury via modulation of the balance between M1/M2 phenotype macrophage[J]. Biomed Pharmacother,2019,109：93-102.
[8] WANG Y, XU Y, ZHANG P, et al. Smiglaside A ameliorates LPS-induced acute lung injury by modulating macrophage polarization via AMPK-PPARγ pathway[J]. Biochem Pharmacol,2018,156：385-395.
[9] CAI H, LIANG Q, GE G. Gypenoside attenuates β amyloid-induced inflammation in N9 microglial cells via SOCS1 signaling[J]. Neural Plast,2016,2016：6362707
[10] ZHU W, JIN Z, YU J, et al. Baicalin ameliorates experimental inflammatory bowel disease through polarization of macrophages to an M2 phenotype[J]. Int Immunopharmacol,2016,35：119-126.
[11] LAI Y S, PUTRA R, AUI S P, et al. M2C polarization by baicalin enhances efferocytosis via upregulation of MERTK receptor[J]. Am J Chin Med,2018,46(8)：1899-1914.
[12] ZHANG L, PREVIN R, LU L, et al. Crocin, a natural product attenuates lipopolysaccharide-induced anxiety and depressive-like behaviors through suppressing NF-κB and NLRP3 signaling pathway[J]. Brain Res Bull,2018,142：352-359.
[13] LUO D, GUO Y, CHENG Y, et al. Natural product celastrol suppressed macrophage M1 polarization against inflammation in diet-induced obese mice via regulating Nrf2/HO-1, MAP kinase and NF-κB pathways[J]. Aging (Albany NY),2017,9(10)：2069-2082.
[14] WEI Z, YAN L, CHEN Y, et al. Mangiferin inhibits macrophage classical activation via downregulating interferon regulatory factor 5 expression[J]. Mol Med Rep,2016,14(2)：1091-1098.
[15] YANG J, LI S, WANG L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via MerTK-dependent activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Front Pharmacol,2018,9：850.
[16] JIA J, SHI X, JING X, et al. BCL6 mediates the effects of gastrodin on promoting M2-like macrophage polarization and protecting against oxidative stress-induced apoptosis and cell

death in macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(2): 458-464.

[17] ZHANG M L, ZHANG X J, KANG J, et al. Matrine promotes NT3 expression in CNS cells in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Neurosci Lett, 2017, 649: 100-106.

[18] LIN J, CAI Q, LIANG B, et al. Berberine, a traditional Chinese medicine, reduces inflammation in adipose tissue, polarizes M2 macrophages, and increases energy expenditure in mice fed a high-fat diet[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 87-97.

[19] QIN T, DU R, HUANG F, et al. Sinomenine activation of Nrf2 signaling prevents hyperactive inflammation and kidney injury in a mouse model of obstructive nephropathy[J]. Free Radic Biol Med, 2016, 92: 90-99.

[20] YANG X W, LI Y H, ZHANG H, et al. Safflower Yellow regulates microglial polarization and inhibits inflammatory response in LPS-stimulated Bv2 cells[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(1): 54-64.

[21] WANG S, JING H, YANG H, et al. Tanshinone I selectively suppresses pro-inflammatory genes expression in activated microglia and prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 247-255.

[22] CHEN Y, BI L, LUO H, et al. Water extract of ginseng and astragalus regulates macrophage polarization and synergistically enhances DDP's anticancer effect[J]. J Ethnopharmacol, 2018, 232: 11-20.

[23] KIM B, KIM E Y, LEE E J, et al. Panax notoginseng inhibits tumor growth through activating macrophage to M1 polarization[J]. Am J Chin Med, 2018, 46(6): 1369-1385.

[24] 徐元,陈龙,蒋义鑫,等.清热解毒药对组分调控巨噬细胞 M1/M2 表型及其机制研究[J].中国中药杂志,2018,43(18):3722-3728.

[25] IWANOWYCZ S, WANG J, ALTOMARE D, et al. Emodin bidirectionally modulates macrophage polarization and epigenetically regulates macrophage memory[J]. J Biol Chem, 2016, 291(22): 11491-11503.

[26] IWANOWYCZ S, WANG J, HODGE J, et al. Emodin inhibits breast cancer growth by blocking the tumor-promoting feed forward loop between cancer cells and macrophages[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(8): 1931-1942.

（收稿日期：2019-01-21）

（修回日期：2019-02-01；编辑：华强）