

基于转录组测序探讨枸杞多糖调控巨噬细胞极化的机制

韩沅汝¹, 杨蕊华², 虎梦雨², 王娟^{2*}

¹宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学基础医学院, 宁夏 银川

收稿日期: 2026年3月27日; 录用日期: 2026年5月14日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

目的: 利用转录组测序技术(RNA-seq)探讨预防性使用枸杞多糖是否影响巨噬细胞的极化状态并探讨其可能的作用机制。方法: 用佛波酯(PMA)诱导THP-1细胞使其分化为巨噬细胞样细胞(PMA组); 在PMA处理细胞48 h后, 利用LPS和IFN- γ 将细胞诱导为M1型巨噬细胞(PLI组); 在PMA处理细胞48 h后, 利用枸杞多糖处理细胞24 h, 再利用LPS和IFN- γ 将细胞诱导为M1型巨噬细胞(PLLI组)。对三组细胞进行转录组测序筛选差异表达基因, 并通过Gene ontology (GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)等数据库分析, 筛选出差异表达基因富集的相关信号通路, 最后用Western blot对分析结果进行验证。结果: 经过比较分析发现, 与PMA组细胞相比, PLI组细胞中有2760个基因表达上调, 3290个基因表达下调; 而PLLI组与PLI组相比, 则显示262个基因表达上调, 288个基因表达下调。值得注意的是, 134个基因表现出动态的变化模式: 在PLI组相对于PMA组表达升高, 却在PLLI组相对于PLI组表达降低, 这一特殊调控模式的基因包括ZBP1、HSPD1P6和CCL19等, 其中, CCL19是NF- κ B信号通路的关键趋化因子。进一步的Western blot实验证实, LBPs处理能够显著下调促炎型标志基因iNOS以及NF- κ B信号通路关键蛋白和CCL19的表达水平, 同时上调抑炎型巨噬细胞标志基因Arg-1和CD163的表达。结论: 预防性使用枸杞多糖可抑制NF- κ B信号通路, 从而阻碍巨噬细胞向促炎性表型极化。

关键词

炎症性疾病, 巨噬细胞极化, 枸杞多糖, 转录组测序

Molecular Mechanism of *Lycium barbarum* Polysaccharides Regulating Macrophage Polarization Based on Transcriptome Sequencing

*通讯作者。

Yuanru Han¹, Ruihua Yang², Mengyu Hu², Juan Wang^{2*}

¹The First Clinical Medical College of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²School of Basic Medical Sciences, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: March 27, 2026; accepted: May 14, 2026; published: May 26, 2026

Abstract

Objective: RNA-seq technology was employed to investigate whether the preventive use of *Lycium barbarum* polysaccharides (LBPs) influences the polarization state of macrophages and to preliminarily explore its potential mechanism of action. **Method:** THP-1 cells were induced to differentiate into macrophage-like cells using phorbol myristate acetate (PMA) (PMA group). After 48 hours of PMA treatment, the cells were polarized into M1-type macrophages using LPS and IFN- γ (PLI group). After 48 hours of PMA treatment, the cells were treated with LBPs for 24 hours before being induced into M1-type macrophages with LPS and IFN- γ (PLLI group). Transcriptome sequencing was performed on the three groups of cells to identify differentially expressed genes (DEGs). These DEGs were subsequently analyzed using databases such as Gene Ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) to identify relevant signaling pathways. Finally, the results were validated using Western blot analysis. **Results:** Comparative analysis revealed that, compared to the PMA group, 2760 genes were upregulated and 3290 were downregulated in the PLI group. In the comparison between the PLLI group and the PLI group, 262 genes were upregulated and 288 were downregulated. Notably, 134 genes exhibited a dynamic expression pattern: their expression increased in the PLI group compared to the PMA group but decreased in the PLLI group compared to the PLI group. Genes with this regulatory pattern included ZBP1, HSPD1P6, and CCL19, among which CCL19 is a key chemokine in the NF- κ B signaling pathway. Further Western blot analysis confirmed that LBPs treatment significantly downregulated the expression of the pro-inflammatory marker gene iNOS, as well as key proteins in the NF- κ B signaling pathway and CCL19, while upregulating the expression of anti-inflammatory macrophage marker genes Arg-1 and CD163. **Conclusion:** The preventive use of *Lycium barbarum* polysaccharides can inhibit the NF- κ B signaling pathway, thereby preventing macrophages from polarizing toward an inflammatory phenotype.

Keywords

Inflammatory Diseases, Macrophage Polarization, *Lycium barbarum* Polysaccharides, Transcriptome Sequencing

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

炎症是活体组织在损伤因子刺激下发生的以防御反应为核心的病理过程，其发生依赖于血管系统的参与。虽然炎症是机体重要的保护机制，但持续或过度的炎症反应可能导致严重后果，包括自身免疫性疾病、自身炎症性疾病、神经退行性疾病甚至癌症的发生[1]，对健康构成重大威胁。在细胞层面，炎症反应最显著的特征之一是吞噬细胞(如巨噬细胞)的局部募集和活化，这些细胞在炎症调控中发挥核心作用[2] [3]。

在经典的巨噬细胞激活理论中,巨噬细胞主要分为 M1 和 M2 两种亚型,这两种亚型在特定条件下可以相互转化。M1 型巨噬细胞能够分泌大量促炎因子,如 IL-12 和 IL-23,从而促进炎症反应;而 M2 型巨噬细胞则产生抗炎因子如 IL-10 和精氨酸酶 1 (Arginase-1, Arg1),参与组织修复过程[4]。这种功能差异表明,不同类型的巨噬细胞在炎症性疾病中发挥着截然不同的作用。因此,通过调控巨噬细胞的极化过程,可能对炎症性疾病的转归产生重要影响。

枸杞多糖(Lycium barbarum polysaccharides, LBP)是从枸杞中提取的一种天然活性多糖,具有抗炎、抗凋亡和抗衰老等多种药理活性[5]。已有研究显示,LBP 在多种炎症性疾病中表现出良好的治疗潜力。例如,在炎症性肠病模型中,LBP 能够通过调节 STAT1 和 STAT6 的磷酸化水平,影响巨噬细胞的炎症状态,进而发挥治疗作用[6]。在骨关节炎相关研究中,LBP 也被证实可凭借其抗氧化与抗衰老特性,起到一定的预防效果[7]。然而,目前尚不清楚在预防性给药条件下,LBP 是否能够通过调控巨噬细胞极化发挥其抗炎作用。这一问题的阐明,将为 LBP 的临床应用提供重要的理论支持。

本研究采用人单核细胞系 THP-1,在将其诱导为 M1 型巨噬细胞之前,利用 LBP 进行预防性干预,结合转录组测序技术分析 LBP 对 M1 型巨噬细胞极化的调控作用及其潜在分子机制。该研究将为深入解析 LBP 的免疫调节功能及其在炎症性疾病中的预防性应用提供实验依据。

2. 材料与方法

2.1. 一般材料

人急性单核白血病细胞株 THP-1 (货号: STCC10907, 武汉梓杉生物); 佛波酯(Phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA, 货号: HY-8739, MCE 生物公司); 干扰素 γ (IFN- γ , 货号: 11725-HNAS, 义翘神州公司); 枸杞多糖(LBP, 货号: SP9311, 北京索莱宝科技有限公司)、脂多糖(LPS, 货号: L8880, 北京索莱宝科技有限公司); RPMI-1640 培养基(货号: G4535); 10%胎牛血清(货号: G8002, 武汉赛维尔生物科技有限公司); 0.25%胰蛋白酶消化液(货号: G4010, 武汉赛维尔生物科技有限公司)、青霉素混合溶液(双抗, 100 \times) (货号 G4003, 武汉赛维尔生物科技有限公司)。

2.2. 方法

2.2.1. 人 THP-1 细胞系的培养和诱导

首先,将 THP-1 细胞接种于含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素双抗的 RPMI-1640 培养基中,在 37 $^{\circ}$ C、5% CO $_2$ 条件下常规培养。待细胞悬浮生长至 70%~80%融合度时,加入终浓度为 100 ng/mL 的 PMA,继续培养 48 h 后更换新鲜培养基。随后,在 PLI 组细胞中加入终浓度为 400 μ g/mL 的 LBP,干预 24 h。接下来,向 PLI 组和 PLII 组中分别加入 LPS 和 IFN- γ ,使其在培养基中的终浓度分别为 250 ng/mL 和 10 ng/mL,继续培养 24 h。处理结束后,同时收集三组细胞样本,用于转录组测序分析。

2.2.2. 转录组测序

实验分为 PMA 组、PLI 组和 PLII 组三组,每组设置 3 个生物学重复。在完成细胞总 RNA 的提取并通过质量检测后,所有样本均采用 Illumina 测序平台进行转录组测序,测序工作由江苏省三泰生物科技有限公司完成。

2.2.3. 数据处理和差异表达基因筛选

使用差异表达基因(DEGs)进行基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析,以探究相关通路。

通过以下标准筛选差异表达基因: $\log_2FC > 1$, 且 P 值(P . Value) < 0.05 。若 $|\log_2FC| > 1$, 则认为该基

因表达上调；若 $\log_2 FC < -1$ ，则认为表达下调。据此，选取符合要求的特异性差异表达基因用于后续分析。

2.2.4. Western Blot 实验

蛋白样本制备：细胞经预冷 PBS 清洗 3 次后，加入裂解液冰上裂解 30 min，随后于 4℃、12,000 g 离心 15 min，收集上清液备用。SDS-PAGE 电泳：配制 10% 分离胶，将蛋白样品与上样缓冲液混合，100℃ 煮沸 5 min 使蛋白变性。每孔上样 30 μg 蛋白样品，并加入 5 μL 蛋白 Marker。电泳条件设置为：浓缩胶阶段 80 V，进入分离胶后调整为 120 V，当溴酚蓝指示剂迁移至凝胶底部时终止电泳。转膜：采用湿转法，按“负极 - 凝胶 - PVDF 膜 - 正极”的顺序安装转印装置，将凝胶中的蛋白转移至 PVDF 膜上。封闭与一抗孵育：转膜完成后，将 PVDF 膜置于 5% 脱脂牛奶封闭液中，室温摇床封闭 1~2 h；随后加入一抗，4℃ 摇床孵育过夜。二抗孵育与显影：膜经 TBST 清洗后，与相应二抗室温孵育 2 h，再用 TBST 洗涤 3 次，每次 10 min；最后滴加化学发光底物反应，使用成像系统采集图像并分析条带灰度值。

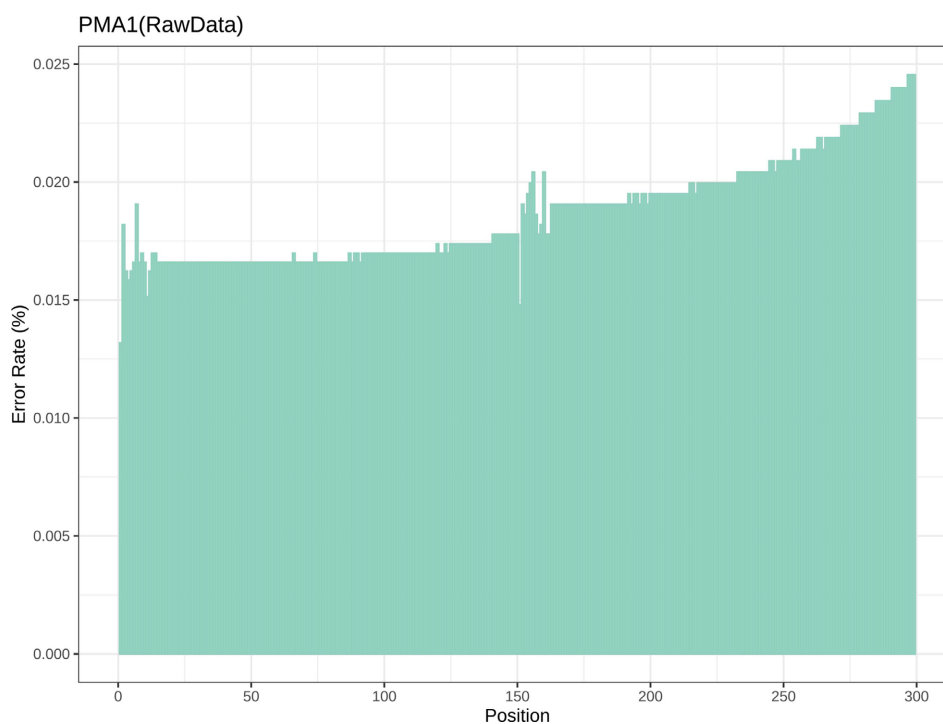
2.2.5. 实验数据处理

采用 Graphpad prism 10 进行数据分析，使用 t 检验进行两组之间的比较，采用单因素方差分析进行三组或多组之间的比较，所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P \leq 0.05$ 即为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 数据测序质量评估

为评估数据质量，我们首先对原始数据进行了质控分析，采用 QPhred 值计算测序错误率 ($E = 10^{-(QPhred/10)}$)。通过比较净化前后的数据质量，以 PMA1 值作为评估指标，结果显示数据净化后测序错误率显著降低(图 1)。



(A) 净化前

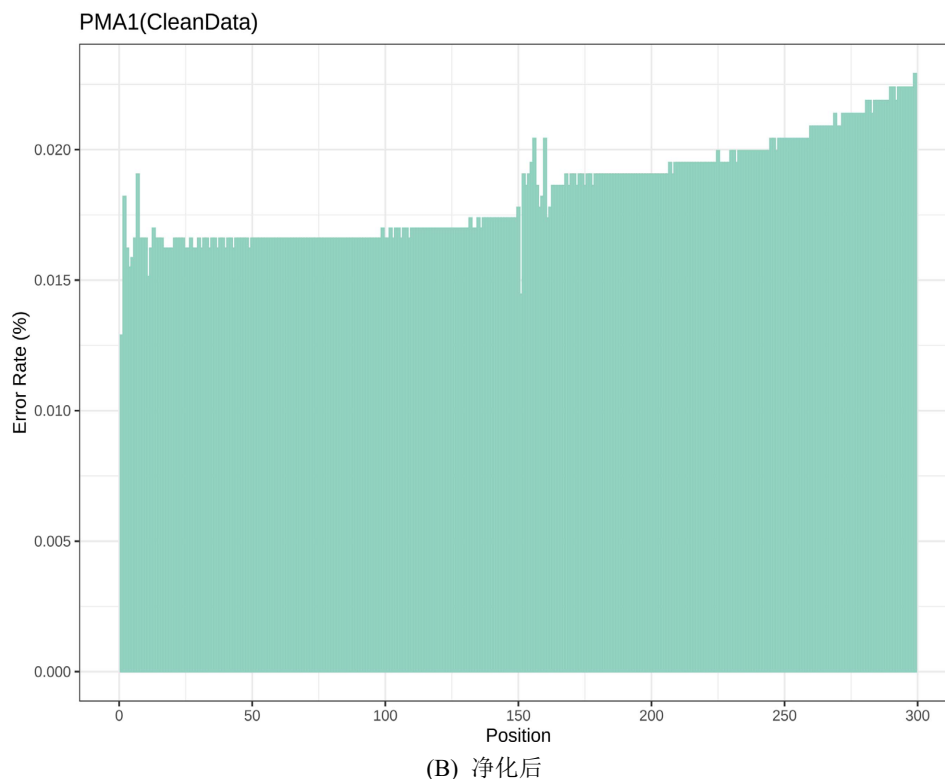


Figure 1. Comparison of raw data before and after purification

图 1. 原始数据净化前后对比

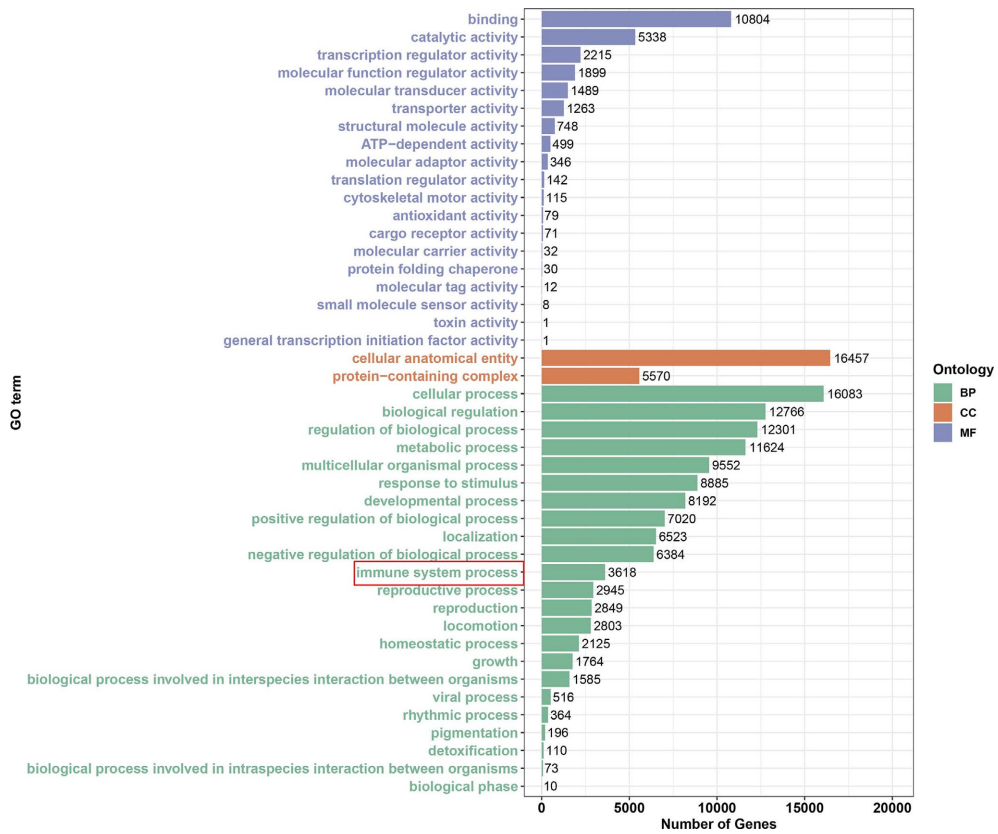
3.2. GO 及 KEGG 富集分析

基因功能富集分析结果显示，差异表达基因在分子功能、细胞组分和生物过程三大类别中均表现出显著富集。GO 分析表明，这些基因显著富集于细胞黏附、氧化还原催化、细胞形态发生、蛋白质复合物组装以及多种生物调控过程等关键通路。特别值得关注的是，在检测到的差异基因中，共鉴定出 6410 个基因与免疫相关过程存在显著关联($P < 0.05$)，这一发现为阐明 LBP 的免疫调节作用提供了重要线索(图 2(A))。进一步的 GO 气泡图分析揭示，在 PLI 组与 PLI 组的比较中，“免疫系统过程”(GO: 0002376)和“对刺激的反应”(GO: 0050896)等免疫相关通路呈现显著富集(图 2(B))，这提示 LBP 可能通过调控这些免疫相关通路来影响巨噬细胞的极化状态。

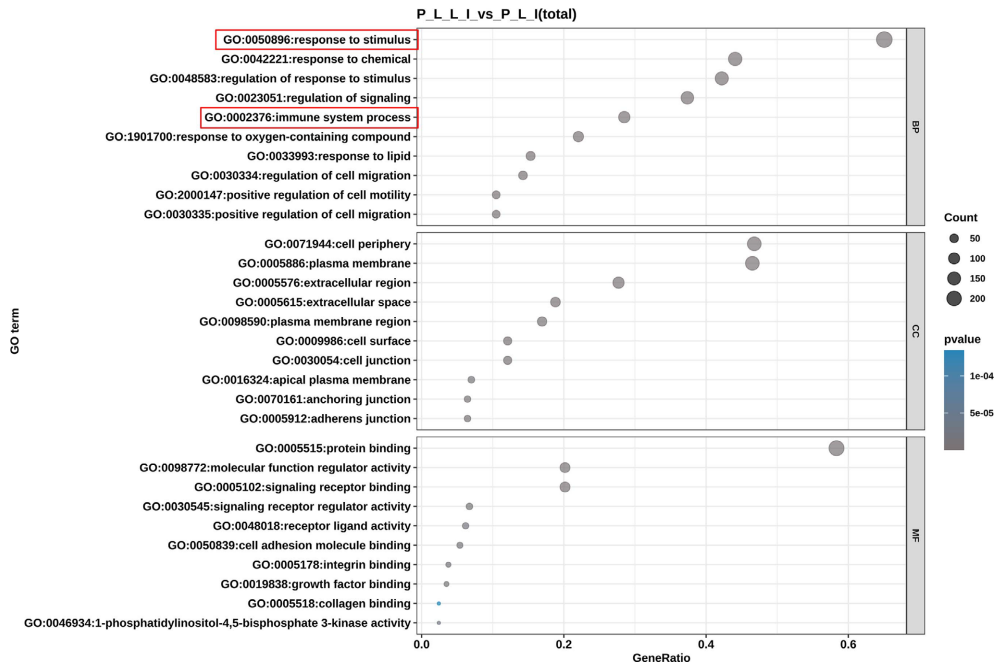
KEGG 通路分析结果进一步证实了 LBP 的免疫调节作用。在有机系统分类中，免疫系统相关通路占比最高(7422 条)；在人类疾病分类中，免疫相关通路达 857 条(图 3(A))。具体而言，在 PLI 组与 PMA 组的比较中，前 20 条上调通路中有 8 条与炎症反应密切相关，包括细胞因子 - 细胞因子受体相互作用通路(hsa04060)、TNF 信号通路(hsa04668)、Toll 样受体信号通路(hsa04620)和 NF- κ B 信号通路(hsa04064)等(图 3(B))。此外，在 PLI 组与 PLI 组的 KEGG 分析中，补体和凝血级联通路(hsa04610)以及 HIF-1 信号通路(hsa04066)均显示出与免疫炎症反应的显著关联(图 4)。这些结果共同表明，LBP 可能通过调控 NF- κ B、Toll 样受体和细胞因子等关键信号通路来调节巨噬细胞的极化过程。

3.3. DEGs 筛选结果

通过对三组细胞进行系统的两两比较分析，我们成功鉴定了组间差异表达基因(DEGs)。Venn 图分析

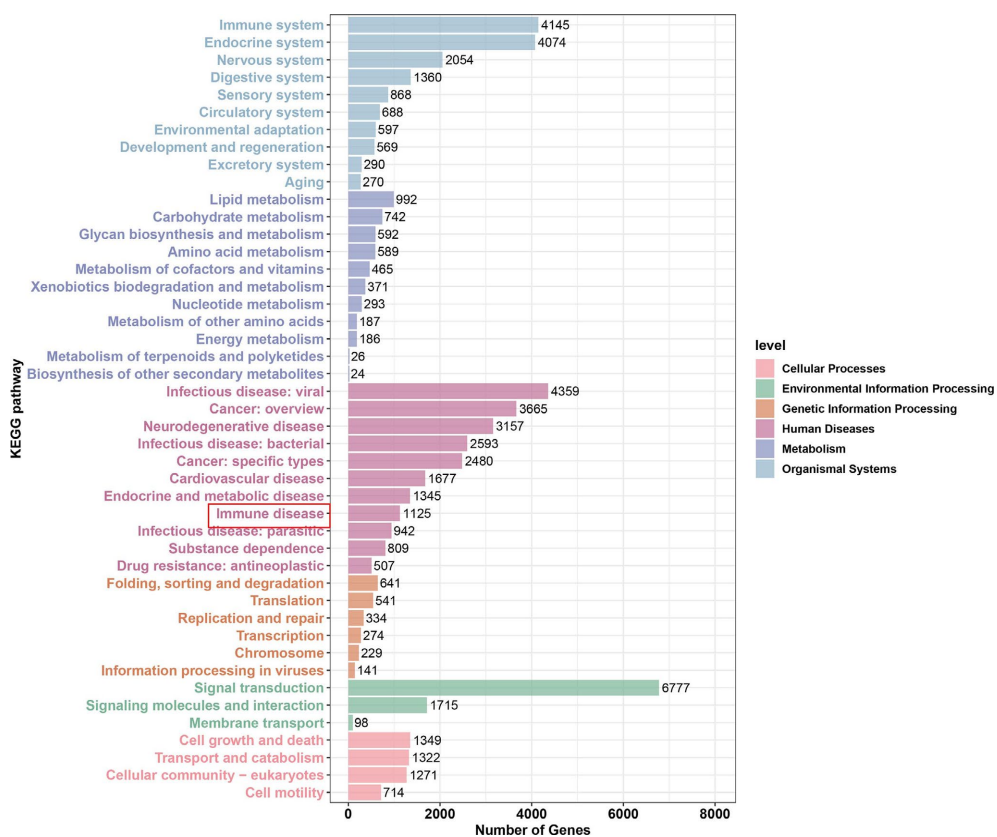


(A)

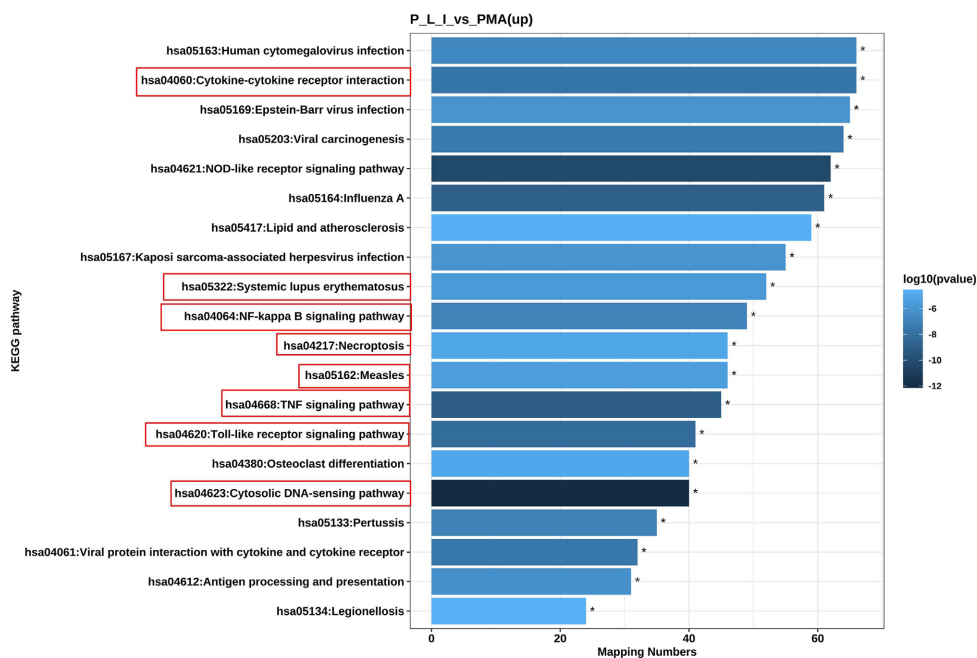


(B)

Figure 2. GO analysis of common differentially expressed genes among groups. (A) Global GO analysis annotation bar chart; (B) Bubble chart showing DEGs between PLLI and PLI groups in THP-1 cells
图 2. 各组之间共有差异表达基因的 GO 分析。(A) GO 整体分析注释柱状图; (B) PLLI 组与 PLI 组 THP-1 细胞基因差异分析结果气泡图



(A)



(B)

Figure 3. KEGG pathway enrichment analysis. (A) Bar chart of overall KEGG analysis annotation; (B) KEGG pathway enrichment analysis of differentially expressed genes between PLI and PMA groups
图 3. KEGG 通路富集分析。(A) KEGG 整体分析注释柱状图; (B) PLI 组与 PMA 组差异基因 KEGG 通路富集分析

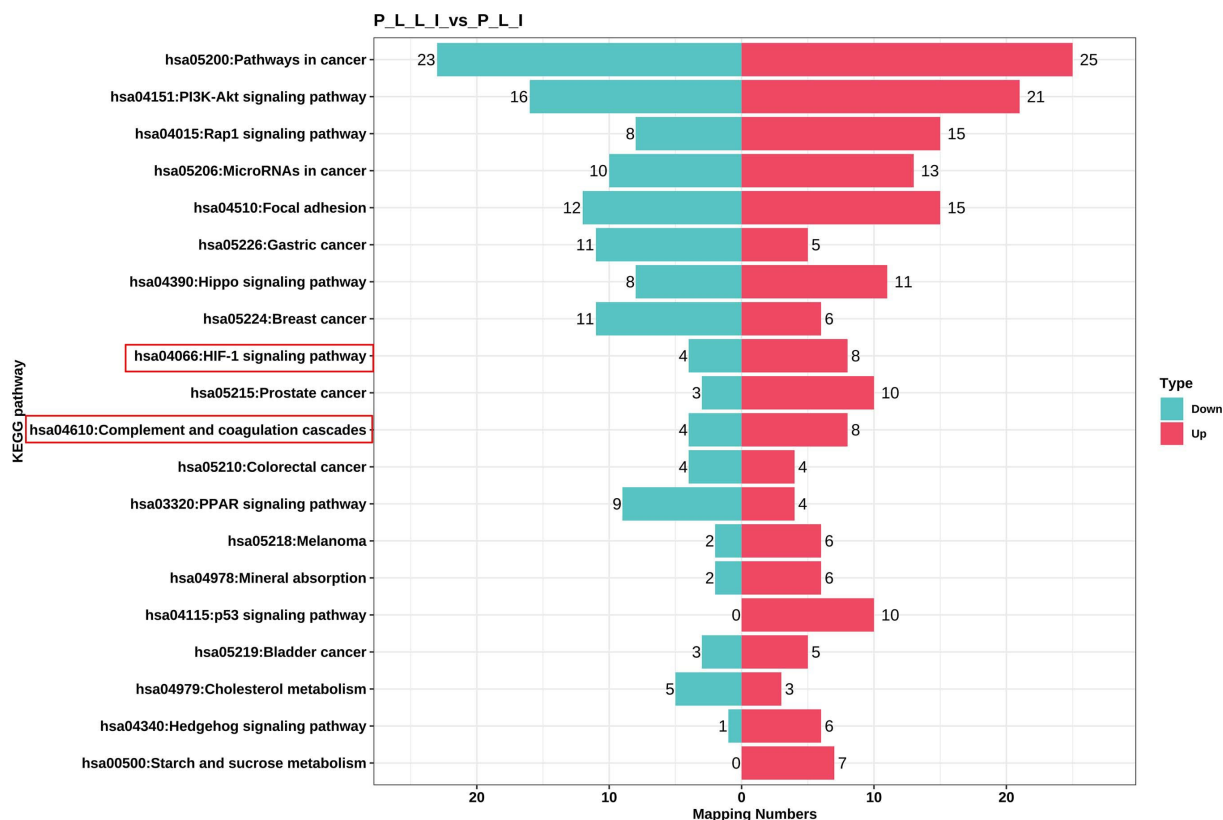


Figure 4. KEGG pathway enrichment analysis results of differentially expressed genes between the PLLI group and the PLI group

图 4. PLLI 组与 PLI 组差异表达基因的 KEGG 通路富集分析结果

(图 5(A))显示, 三组比较共检测到 7547 个差异基因, 其中 173 个核心基因在三组比较中均呈现显著差异表达。基于严格的筛选标准($|\log_2FC| > 1$, $P < 0.05$, 且 GeneID 完整), 我们重点分析了 PLI vs PMA 和 PLLI vs PLI 这两组最具生物学意义的比较。通过交叉比对, 我们鉴定出 134 个在 PLI vs PMA 组中上调而在 PLLI vs PLI 组中下调的关键基因。根据 \log_2FC 差值对这些基因进行排序后, 我们选取表达变化最显著的 10 个基因, 并对其进行可视化展示(图 5(B))及详细列表呈现(表 1)。值得注意的是, 在筛选出的关键候选基因中, 我们鉴定出 NF- κ B 信号通路的核心趋化因子 CCL19。基于现有研究证据, 我们提出以下分子机制假设: LBP 可能通过抑制 NF- κ B 信号通路活性, 进而下调 CCL19 的表达, 最终调控巨噬细胞的极化状态。这一发现为阐明 LBP 的免疫调节机制提供了新的分子线索。

3.4. LBP 调控巨噬细胞极化的实验验证

基于转录组测序分析结果及提出的分子机制假设, 我们进一步通过 Western blot 实验验证了 LBP 对巨噬细胞极化的调控作用及分子机制。实验结果显示: 与 PMA 组相比, PLI 组(M1 型巨噬细胞)中促炎标志物 iNOS 的表达水平显著升高($P < 0.001$)(图 6(A)、图 6(B)), 同时 NF- κ B 信号通路关键蛋白 p-p65 及其下游靶基因 CCL19 的表达也显著上调($P < 0.001$)(图 6(A)、图 6(E)、图 6(F)), 这些结果不仅证实了 M1 型巨噬细胞的成功诱导, 也提示 NF- κ B 信号通路的激活参与 M1 型极化过程。

在 LBP 的预防性干预中, 与 PLI 组相比, PLLI 组表现出以下关键变化: M1 型巨噬细胞标志物 iNOS 的表达显著降低($P < 0.001$)(图 6(A)、图 6(B)); M2 型标志物 Arg-1 和 CD163 的表达则明显上升($P < 0.001$)

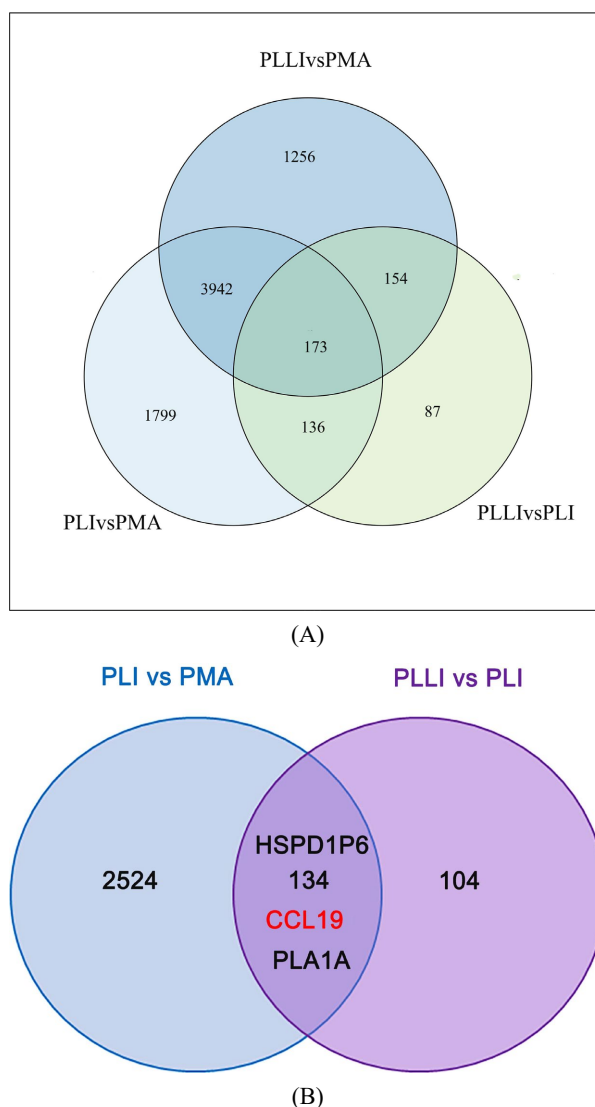


Figure 5. Statistical results of differentially expressed genes among groups. (A) Venn diagram of DEGs (up and down) across three cell groups; (B) Venn diagram of genes upregulated in PLI vs PMA groups and downregulated in PLLI vs PLI groups

图 5. 各组间差异表达基因统计结果。(A) 三组细胞中上调和下调基因的韦恩图; (B) 在 PLI 组与 PMA 组比较中上调且在 PLLI 组与 PLI 组比较中下调的基因韦恩图

Table 1. Gene that were up-regulated in the PLI vs PMA comparison and down-regulated in the PLLI vs PLI comparison (top 10)

表 1. 在 PLI 组与 PMA 组比较中上调且在 PLLI 组与 PLI 组比较中下调的基因(排名前 10 位)

gene_id	PLI vs PMA \log_2FC	PLLI vs PLI \log_2FC	$\Delta\log_2FC$
ZBP1	14.3201673991003	-1.0255616	15.345729
RHOXF1	8.46475489336503	-5.13820089	13.60295578
HSPD1P6	8.34643200120115	-2.54175101	10.88818301
LINC02153	6.30978357066845	-3.023412268	9.333195839

续表

PRRT2	7.77730093019638	-1.298864726	9.076165656
NEURL3	7.70808901415869	-1.179951554	8.888040569
PTCHD4	6.70333429013649	-1.968894618	8.672228908
CCL19	5.92366991220445	-2.2063841	8.130054012
F11-AS1	5.59783996932163	-2.460631704	8.058471673
PLA1A	5.92850826683313	-2.111288402	8.039796669

(图 6(A)、图 6(C)、图 6(D))；此外，p-p65 与 CCL19 的表达水平也均显著下降($P < 0.05$)。这些结果有力地支持了我们的研究假设：LBPs 通过特异性抑制 NF- κ B 信号通路的活化，降低 p65 的磷酸化水平，进而下调 CCL19 的表达，最终促使巨噬细胞由促炎 M1 型向抗炎 M2 型转化。结合转录组测序与实验验证，本研究明确了 LBPs 通过 NF- κ B/CCL19 轴调控巨噬细胞极化的分子机制，为该过程的机理阐释提供了实验依据。

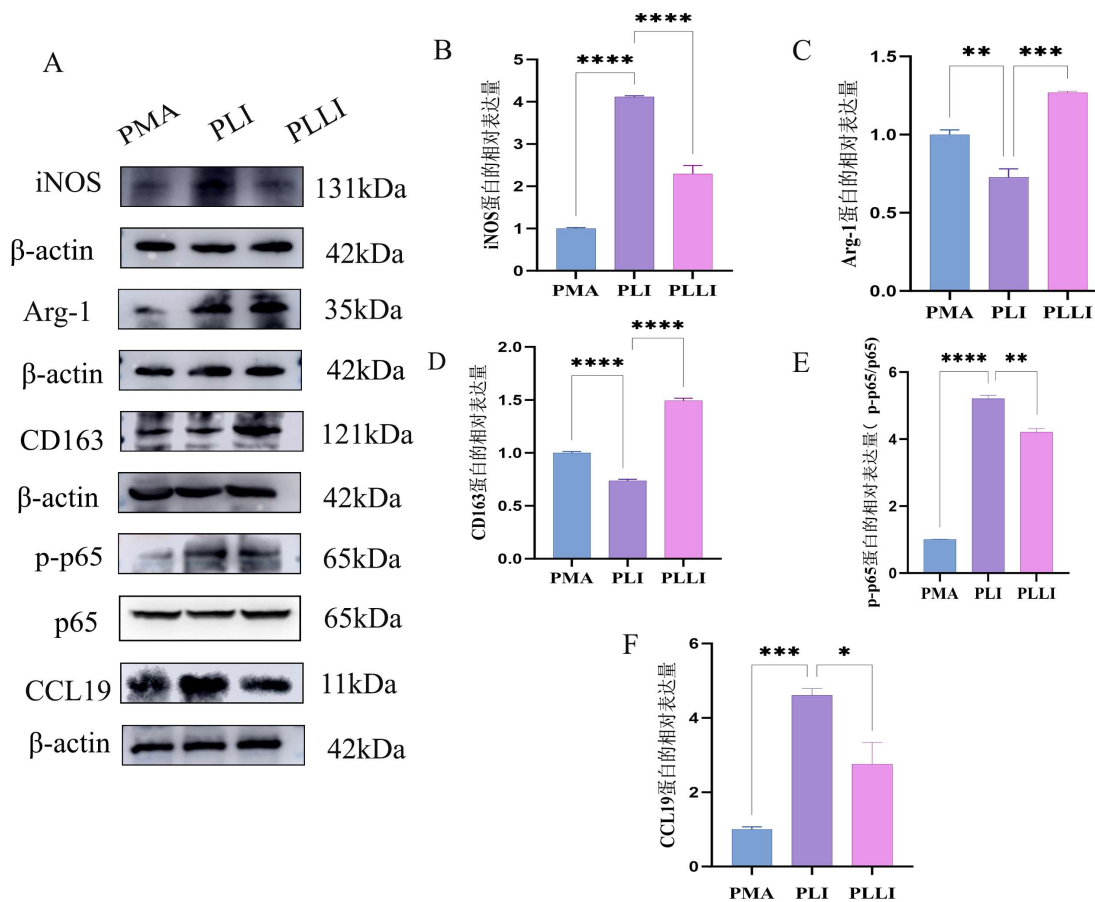


Figure 6. Western blot analysis of the effects of LBPs on macrophage polarization marker proteins and NF- κ B/CCL19 signaling axis protein expression. (A) Protein expression analyzed by Western blot; (B) iNOS relative expression; (C) Arg-1 relative expression; (D) CD163 relative expression; (E) p-p65 relative expression (p-p65/p65); (F) CCL19 relative expression

图 6. Western blot 检测 LBPs 对巨噬细胞极化标志蛋白及 NF- κ B/CCL19 信号轴蛋白表达的影响。(A) Western blot 检测各蛋白的表达；(B) iNOS 蛋白的相对表达量；(C) Arg-1 蛋白的相对表达量；(D) CD163 蛋白的相对表达量；(E) p-p65 蛋白的相对表达量(p-p65/p65)；(F) CCL19 蛋白的相对表达量

4. 讨论

免疫介导的炎症性疾病(Immune-mediated inflammatory diseases, IMIDs)涵盖类风湿性关节炎、脊柱关节炎、结缔组织疾病、炎症性皮肤病、炎症性肠病、哮喘以及多发性硬化在内的自身免疫性疾病。高收入国家中约有 3%~8%的人口受累。尽管治疗方法不断改进, IMIDs 仍是全球发病和死亡的重要诱因之一[8][9]。现有治疗策略主要依赖皮质类固醇和广谱免疫抑制剂(如抗增殖药物),但常伴随显著副作用[8][10]。鉴于其高发病率及不良预后,开发从炎症机制源头介入的高效治疗策略已成为当前研究的迫切需求。

巨噬细胞作为先天免疫系统的核心组分,具备强大的吞噬与抗原呈递能力,在炎症调节、组织修复、肿瘤监视及全身代谢稳态中发挥关键作用[11]-[14]。研究表明,巨噬细胞极化与多种免疫介导的炎症性疾病密切相关,包括自身免疫性疾病和过敏性疾病[15]。

本研究采用转录组测序技术,系统分析了 LBP 对巨噬细胞极化过程的影响。测序结果表明, LBP 处理可引起大量基因及信号通路的表达变化。通过对差异表达基因的分析,我们在 PLI vs PMA 和 PLI vs PLI 两组比较中识别出 134 个表达趋势发生逆转的基因(即在 PLI vs PMA 中上调,而在 LBP 预防处理后转为下调),提示这些基因可能介导了 LBP 对巨噬细胞极化的调控作用。进一步按 $|\log_2FC|$ 排序筛选出表达变化最显著的前 10 个基因,其中 5 个(ZBP1 [16]-[18], HSPD1P6, NEURL3 (LINCR) [19], CCL19 [20]-[22], PLA1A [23])已有文献报道与免疫炎症反应密切相关,其中 CCL19 和 PLA1A 均被报道具有促炎作用。本研究显示,将巨噬细胞诱导为 M1 型巨噬细胞后 CCL19 表达明显上调,而用 LBP 预防性干预后 CCL19 的表达出现了明显的下降。

CCL19 是一种参与免疫调节与炎症反应的关键趋化因子。研究显示,其表达水平升高会加剧气道过敏性炎症,而阻断 CCL19 则可缓解过敏性哮喘的严重程度与发病风险[20]。在分子调控机制上, NF- κ B 信号通路被证实是 CCL19 的关键上游通路。例如,在非酒精性脂肪肝病中,抑制 TLR4/NF- κ B p65 通路可下调 CCL19,从而减轻组织损伤[24]。Tourniaire 等人进一步阐明, NF- κ B 的活性直接调控 CCL19 等趋化因子的表达:其失活导致表达降低,而激活则促进表达上调[25]。这也印证了 CCL19 是 NF- κ B 通路的一个重要下游效应分子[26]。

为进一步探究枸杞多糖(LBP)调控巨噬细胞极化的分子机制,本研究采用 Western blot 方法进行验证。结果显示,与 PMA 组相比, PLI 组中 M1 型巨噬细胞标志物表达显著上升,提示在炎症刺激下 THP-1 细胞成功极化为 M1 表型。而在 M0 向 M1 极化过程中加入 LBP 进行预防性干预后, M1 型标志基因的表达被明显抑制, M2 型标志蛋白的表达则显著上升,表明 LBP 不仅能够抑制 M1 型极化,还可促进其向 M2 型转化。在机制层面,研究发现 M1 型巨噬细胞中 NF- κ B 信号通路关键蛋白 p-p65 及其下游靶基因 CCL19 的表达均显著上调,而 LBP 的干预可有效抑制两者的表达。综上,本研究提示 LBP 可能通过调控 NF- κ B/CCL19 信号轴在巨噬细胞极化过程中发挥关键调控作用。

在本研究中,我们发现 LBP 的预防性干预可以通过调控 NF- κ B/CCL19 信号轴调控巨噬细胞的极化,揭示了 LBP 调控巨噬细胞极化的新机制,该发现不仅深化了对 LBP 免疫调节功能的理解,也为炎症性疾病的干预提供了潜在靶点与理论依据。后续研究将在体内模型中进一步验证 LBP 对 NF- κ B/CCL19 信号轴的调控作用,并探索其治疗炎症性疾病的潜在应用价值。

基金项目

宁夏高等学校科学研究项目(NYG2024136);宁夏自然科学基金项目(2024AAC03198)。

参考文献

- [1] Dinarello, C.A. (2010) Anti-Inflammatory Agents: Present and Future. *Cell*, **140**, 935-950.

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.043>
- [2] Hirayama, D., Iida, T. and Nakase, H. (2017) The Phagocytic Function of Macrophage-Enforcing Innate Immunity and Tissue Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 92. <https://doi.org/10.3390/ijms19010092>
- [3] Li, R., Liu, K., Huang, X., Li, D., Ding, J., Liu, B., *et al.* (2022) Bioactive Materials Promote Wound Healing through Modulation of Cell Behaviors. *Advanced Science*, **9**, Article ID: 2105152. <https://doi.org/10.1002/advs.202105152>
- [4] Zhao, X., Di, Q., Liu, H., Quan, J., Ling, J., Zhao, Z., *et al.* (2022) MEF2C Promotes M1 Macrophage Polarization and Th1 Responses. *Cellular & Molecular Immunology*, **19**, 540-553. <https://doi.org/10.1038/s41423-022-00841-w>
- [5] Zhu, S., Li, X., Dang, B., Wu, F., Wang, C. and Lin, C. (2022) *Lycium barbarum* Polysaccharide Protects HaCaT Cells from PM_{2.5}-Induced Apoptosis via Inhibiting Oxidative Stress, ER Stress and Autophagy. *Redox Report*, **27**, 32-44. <https://doi.org/10.1080/13510002.2022.2036507>
- [6] Wang, J., Gao, H., Xie, Y., Wang, P., Li, Y., Zhao, J., *et al.* (2023) *Lycium barbarum* Polysaccharide Alleviates Dextran Sodium Sulfate-Induced Inflammatory Bowel Disease by Regulating M1/M2 Macrophage Polarization via the STAT1 and STAT6 Pathways. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1044576. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1044576>
- [7] Ni, J., Au, M., Kong, H., Wang, X. and Wen, C. (2021) *Lycium barbarum* Polysaccharides in Ageing and Its Potential Use for Prevention and Treatment of Osteoarthritis: A Systematic Review. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **21**, Article No. 212. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03385-0>
- [8] Scherlinger, M., Richez, C., Tsokos, G.C., Boilard, E. and Blanco, P. (2023) The Role of Platelets in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Nature Reviews Immunology*, **23**, 495-510. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00834-4>
- [9] Scherlinger, M., Mertz, P., Sagez, F., Meyer, A., Felten, R., Chatelus, E., *et al.* (2020) Worldwide Trends in All-Cause Mortality of Auto-Immune Systemic Diseases between 2001 and 2014. *Autoimmunity Reviews*, **19**, Article ID: 102531. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102531>
- [10] Broen, J.C.A. and van Laar, J.M. (2020) Mycophenolate Mofetil, Azathioprine and Tacrolimus: Mechanisms in Rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*, **16**, 167-178. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0374-8>
- [11] Boutilier, A.J. and Elsawa, S.F. (2021) Macrophage Polarization States in the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 6995. <https://doi.org/10.3390/ijms22136995>
- [12] Gordon, S. and Martinez, F.O. (2010) Alternative Activation of Macrophages: Mechanism and Functions. *Immunity*, **32**, 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2010.05.007>
- [13] Sica, A. and Mantovani, A. (2012) Macrophage Plasticity and Polarization: *In Vivo* Veritas. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 787-795. <https://doi.org/10.1172/jci59643>
- [14] Li, C., Liu, C., Zhang, J., Lu, Y., Jiang, B., Xiong, H., *et al.* (2023) Pyruvate Dehydrogenase Kinase Regulates Macrophage Polarization in Metabolic and Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1296687. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1296687>
- [15] Luo, M., Zhao, F., Cheng, H., Su, M. and Wang, Y. (2024) Macrophage Polarization: An Important Role in Inflammatory Diseases. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1352946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1352946>
- [16] Jiao, H., Wachsmuth, L., Kumari, S., Schwarzer, R., Lin, J., Eren, R.O., *et al.* (2020) Z-Nucleic-Acid Sensing Triggers ZBP1-Dependent Necroptosis and Inflammation. *Nature*, **580**, 391-395. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2129-8>
- [17] Koerner, L., Wachsmuth, L., Kumari, S., Schwarzer, R., Wagner, T., Jiao, H., *et al.* (2024) ZBP1 Causes Inflammation by Inducing RIPK3-Mediated Necroptosis and RIPK1 Kinase Activity-Independent Apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, **31**, 938-953. <https://doi.org/10.1038/s41418-024-01321-6>
- [18] Liu, R., Cao, H., Zhang, S., Cai, M., Zou, T., Wang, G., *et al.* (2024) ZBP1-Mediated Apoptosis and Inflammation Exacerbate Steatotic Liver Ischemia/Reperfusion Injury. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e180451. <https://doi.org/10.1172/jci180451>
- [19] Yokosawa, T., Miyagawa, S., Suzuki, W., Nada, Y., Hirata, Y., Noguchi, T., *et al.* (2024) The E3 Ubiquitin Protein Ligase LINCR Amplifies the TLR-Mediated Signals through Direct Degradation of Mkp1. *Cells*, **13**, Article 687. <https://doi.org/10.3390/cells13080687>
- [20] Nakano, K., Whitehead, G.S., Lyons-Cohen, M.R., Grimm, S.A., Wilkinson, C.L., Izumi, G., *et al.* (2024) Chemokine CCL19 Promotes Type 2 T-Cell Differentiation and Allergic Airway Inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **153**, 487-502.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.10.024>
- [21] Damás, J.K., Landrø, L., Fevang, B., Heggelund, L., Tjønnfjord, G.E., Fløisand, Y., *et al.* (2009) Homeostatic Chemokines CCL19 and CCL21 Promote Inflammation in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients with Ongoing Viral Replication. *Clinical and Experimental Immunology*, **157**, 400-407. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03976.x>
- [22] Yamashita, N., Tashimo, H., Matsuo, Y., Ishida, H., Yoshiura, K., Sato, K., *et al.* (2006) Role of CCL21 and CCL19 in Allergic Inflammation in the Ovalbumin-Specific Murine Asthmatic Model. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **117**, 1040-1046. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.01.009>

- [23] Zhao, Y., Hasse, S., Vaillancourt, M., Zhao, C., Davis, L., Boilard, E., *et al.* (2021) Phospholipase A1 Member a Activates Fibroblast-Like Synoviocytes through the Autotaxin-Lysophosphatidic Acid Receptor Axis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12685. <https://doi.org/10.3390/ijms222312685>
- [24] Zhao, J., Wang, Y., Wu, X., Tong, P., Yue, Y., Gao, S., *et al.* (2018) Inhibition of CCL19 Benefits Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting TLR4/NF- κ B-p65 Signaling. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 4635-4642. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9490>
- [25] Tournaire, F., Romier-Crouzet, B., Lee, J.H., Marcotorchino, J., Gouranton, E., Salles, J., *et al.* (2013) Chemokine Expression in Inflamed Adipose Tissue Is Mainly Mediated by NF- κ B. *PLoS ONE*, **8**, e66515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066515>
- [26] Chen, M., Reed, R.R. and Lane, A.P. (2019) Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell Stem Cell*, **25**, 501-513.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2019.08.011>