DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20220203

单核巨噬细胞介导急性肾损伤发病的研究进展

李泽华[1]，杨莉[1,2,3]*

【1. 北京大学第一医院，北京大学肾脏疾病研究所，北京 100034；
2. 中国卫生部肾脏病重点实验室，北京 100034；
3. 中国教育部慢性肾脏病防治重点实验室（北京大学），北京 100034】

【摘要】急性肾损伤（Acute Kidney Injury，AKI）是常见的临床急危重症，其病因不清，机制不明。单核巨噬细胞（Mono-nuclear Macrophage，MPC）是肾脏损伤后的主要炎症效应细胞，在AKI的发生发展及慢性转归中发挥重要作用，可能成为AKI的治疗靶点。肾脏MPC在分子表型、起源、细胞功能等方面具有高度异质性。本文将对MPC的异质性，及其介导AKI发病机制的研究进展进行综述。

【关键词】急性肾损伤；单核巨噬细胞；细胞异质性；单细胞转录组测序

中图分类号：R692，R363.2+1　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2022）02-0015-07

Advances in mono-nuclear macrophages in the pathogenesis of acute kidney injury

Li Zehua[1], Yang Li[1,2,3]*

[1. Peking University First Hospital, Institute of Nephrology, Peking University, Beijing 100034, China;
2. Key Laboratory of Renal Disease, Ministry of Health of China, Beijing 100034, China;
3. Key Laboratory of Chronic Kidney Disease Prevention and Treatment (Peking University), Ministry of Education of China, Beijing 100034, China]

【Abstract】Acute kidney injury (AKI) is a common life-threatening kidney disease with unclear etiology and mechanism. Mono-nuclear macrophages (MPCs) are the main inflammatory effector cells after kidney injury, which play an important role in the initiation, progress, and chronic transition of AKI, and might be a potential therapeutic target for AKI. Renal MPCs are highly heterogeneous in molecular phenotype, origin and cellular function. We will review the MPC heterogeneity and their roles in the pathogenesis of AKI.

【Keywords】Acute kidney injury; Mono-nuclear macrophage; Cellular heterogeneity; Single cell RNA sequencing

1 概述

急性肾损伤（Acute Kidney Injury，AKI）是以肾功能急剧下降为表现的临床急危重症，具有极高的年发病率（300/万人）和死亡率（70/万人）[1]。AKI可增加远期患慢性肾脏病（Chronic Kidney Disease，CKD）以及终末期肾脏病（End-Stage Renal Disease，ESRD）的风险，具有极高的远期死

收稿日期：2022-05-16；**修回日期：**2022-06-08

基金项目：国家自然科学基金（91742205；81625004）

通讯作者：杨　莉（1974-），女，博士生导师，主要从事急性肾损伤、药物性肾损伤、肾小管间质病、代谢相关肾脏病方面的研究。
E-mail：li.yang@bjmu.edu.cn

亡率。在我国，AKI住院患者68%肾功能未完全恢复，50%最终转为CKD，影响肾功能恢复[1]。但目前除了透析，没有其他有效的治疗手段。因此，AKI已成为全球性公共卫生问题。研究AKI的发病机制，有助于发现新型有效的早期预警生物标记物和新的治疗靶点。

单核巨噬细胞（Mono-Nuclear Phagocytic Cell，MPC）由一类具有异质性的吞噬性细胞组成，肾脏损伤后，骨髓来源的MPC大量浸润肾脏发挥促炎症和促损伤作用。到损伤晚期，MPC仍持续存在，成为晚期浸润肾脏的主要细胞类型[2]，可发挥促修复或者促纤维化作用。在损伤不同时期，肾脏MPC在分子表型、起源、细胞功能等方面具有高度异质性。MPC在病程中的分子表型及细胞功能转变在AKI中发挥重要作用。全面解析肾脏损伤后MPC的异质性及其在AKI中的作用，将为AKI的诊治提供新的靶点和策略[3]。

2 单核巨噬细胞异质性

2.1 MPC的起源及功能异质性

通常认为，MPC包含组织固有巨噬细胞（Tissue Resident Macrophage，TRM）以及循环浸润巨噬细胞（Infiltrated Monocyte/Macrophages，IM）。研究指出，TRM起源于三种不同的种系：胚肾期卵黄囊、胎儿肝脏以及骨髓。胚肾期卵黄囊内红髓祖细胞（Erythro-Myeloid Progenitor，EMP）、胎儿肝脏内EMP以及胎儿肝脏内造血干细胞（Haemato-poietic Stem Cell，HSC），它们各自介导的TRM分化构成了胚胎发育期间TRM形成的3个关键时期（见图1）。也有研究指出，早期的前B细胞也在成年时从骨髓中释放出来，进而补充某些TRM[4]。TRM具有祖细胞特性，并作为F4/80^{hi}MPC中的绝大多数在整个生命中持续存在。TRM的主要作用是维持器官稳定，包括清除细胞凋亡和吞噬细胞来重塑组织结构。TRM可不断自我补充，并进行免疫监视。例如Kupffer细胞具有肝脏解毒作用，小胶质细胞在胚肾发育期间进行突触修剪[5]。而骨髓内HSC则是IM的主要起源[6]。骨髓HSC作为单核细胞的前体细胞逐渐分化产生IM及其后代F4/80^{lo}MPC和树突状细胞（Dendritic Cell，DC）[7]。骨髓HSC首先分化发育成单核树突状细胞祖细胞（Monocyte Dendritic Cell Progenitor，MDP），后者在FMS相关络氨酸激酶3（FMS-related tyrosine kinase 3，FLT3）的调控下产生DC，并在集落刺激因子1（Colony Stimulation Factor 1，CSF1）的差异调控下产生两类IM亚型：Ly6c^{hi}IM以及Ly6c^{lo}IM[8]。Ly6c^{hi}IM可栖息在脾脏储备库中或直接浸润到组织分化成F4/80^{lo}IM。Ly6c^{lo}IM对成年组织MPC的贡献目前尚不完全清楚。他们沿血管内皮内侧匍匐生长并起到血管免疫监视作用、产生抗炎细胞因子、抑制氧化应激等作用[9]。无论卵黄囊起源的TRM还是骨髓起源的IM在损伤事件中均表现出不同的分子表型及功能，这进一步启动和延长炎症反应，增加吞噬作用，促进其他免疫细胞的招募，最终调节损伤的发生发展[5]。

2.2 巨噬细胞的分子表型异质性

传统观点认为，MPC在体外特定微环境或因子刺激下发生极化可产生两种亚型的巨噬细胞：M1促炎型和M2抗炎型。M1型巨噬细胞是Th1细胞的效应细胞，其主要特征是产生促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）、白细胞介素（Interleukin，IL）（IL-6、IL-12、IL-1β）、2型一氧化氮合酶（Nitric Oxide Synthase 2，iNOS）、趋化因子如CXCL9/10。M1型巨噬细胞可由干扰素（Interferon，IFN）、微生物脂多糖

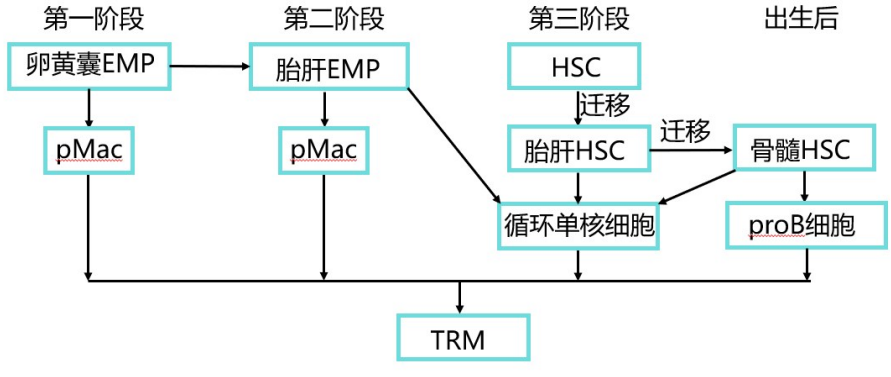


图1 单核巨噬细胞的起源[6]

（Lipopolysaccharide，LPS）或细胞因子如TNF、巨噬细胞集落刺激因子（Macrophage-Colony Stimulation Factor，M-CSF）刺激MPC诱导形成。诱发M1极化的主要因素是局部炎性微环境，激活的M1型巨噬细胞可进行有效的炎症反应、抗原呈递、抗原消除，但持续激活M1型巨噬细胞可能导致组织损伤。M2型巨噬细胞以表达CD163+为特征，可受到Th2细胞因子的诱导。其通过分泌IL-10或转化生长因子β（Transforming Growth Factor-β，TGF-β）等参与抗炎反应及ECM的重构和组织修复[10]。M2型可进一步分为M2a、M2b、M2c和M2d[11]。MPC的极化是一个多因素参与调控的复杂过程，具有可逆性，致使巨噬细胞具有功能适应性。这一点具有重要的治疗价值，特别是M1/M2失衡相关疾病，如自身免疫性疾病或慢性炎症相关疾病。

然而，M1/2分型是一套建立在体外刺激实验基础上进行的分类，体内巨噬细胞在复杂的微环境下各种亚型是否与体外完全相同仍存在争议[12]。尽管M1及M2代表两种巨噬细胞极化方向，但M1/2型的过渡态细胞广泛存在，并可能构成连续谱系[13]。同时，除了经典的M1以及M2类型外，近年来不断有研究定义出巨噬细胞新表型[13]，例如，Mhem/Mhb、Mox、M4、MMe、NAM等。这些新表型大多在特定微环境下、由特殊的刺激物诱导形成，与体内复杂微环境下的巨噬细胞表型的对应性尚存争议。因此，传统通过刺激诱导极化巨噬细胞极化产生的亚型分类具有诸多局限性[14]。

2.3 MPC亚型的研究进展

近年来兴起的单细胞转录组测序（single cell RNA sequecing，scRNA-seq）技术通过分析细胞分化发育动力、群落分布、信号通路、细胞功能和细胞相互作用等，系统全面地定义细胞类型、发现新型生物标记物、发现新型或罕见型细胞类型[15]。对MPC进行scRNA-seq已经对传统M1/2分型提出挑战。例如，对动脉粥样硬化的血管壁免疫细胞进行scRNA-seq，首次系统性揭示出血管壁MPC的异质性，并得到与M1/2亚型不同的新分类[16]。一项针对肺纤维化的肺泡巨噬细胞研究应用scRNA-seq技术首次揭示了肺泡巨噬细胞的异质性，并将肺泡巨噬细胞分为TRM及疾病相关的新亚群，随后通过差异基因分析鉴定出这一新亚群的促纤维化潜能[17]。在心脏MPC领域，研究人员应用scRNA-seq技术揭示的心脏MPC新型亚群正在逐渐替代传统的M1/M2分型，并且被越来越多的研究接受[12]。心脏MPC在scRNA-seq中可分为三群：TIMD4^{+}LYVE-1^{+}、MHC-II^{hi}CCR2^{+}、MHC-II^{hi}CCR2^{-}巨噬细胞。后续研究基于此分群不断揭示出，他们在空间分布定位、起源与分化、稳态及多种疾病中的功能均存在显著异质性。上述研究表明，scRNA-seq技术有助于揭示体内各器官系统稳态或疾病中MPC异质性，利用该技术得到的MPC新型分类方式将更新对MPC病生理作用的认识。

3 稳态肾脏中的MPC研究进展

3.1 稳态肾脏中MPC系统的组成

随着转基因小鼠及流式细胞术的应用，人们对稳态肾脏MPC进行了更细致的分类。研究人员使用了一种无偏倚性的分类方法，主要根据CD11b/CD11c的表达以及F4/80、CD103、CD14、CD16和CD64的表达，将正常小鼠肾脏中的MPC分类出5个离散的亚群[18]，他们具有不同的谱系特征、吞噬及抗原呈递能力，以及调控组织稳态能力，如血管生成、生长因子、固有免疫、抗炎症、迁移能力等。在LPS刺激后，各细胞群显示出截然不同的细胞因子表达差异。这也表明，稳态时肾脏MPC包含功能差异的不同亚群，使用传统的分类方式具有一定局限性[18]。

3.2 稳态肾脏中MPC的功能异质性

在稳态时，肾脏MPC行使的主要功能包括免疫监测、免疫耐受、肾脏保护，从而在宿主防御、损伤后修复、组织器官再生、组织稳态中发挥重要作用[19]。肾脏MPC是肾脏免疫系统的哨兵，其可以对一系列刺激反应，行使肾脏免疫监视作用。近期一项研究证实，位于管周毛细血管内皮细胞与小管基底膜之间的KRM可以和内皮及小管基底膜形成功能单元，监测20~700 kDa或10~200 nm的分子到肾脏间质的运输过程。KRM可检测并识别循环免疫复合物，随后通过单核细胞/中性粒细胞的招募清除循环免疫复合物。这一研究确定了KRM免疫监测的生理功能，以及它们启动肾脏内免疫复合物炎症反应的机制[20]。肾脏对自身抗原可产生外周耐受，这一过程可由小管间质中的MPC介导。其分拣来源于小管滤液、肾细胞或肾基质的自身抗原，向淋巴结的同源T淋巴细胞运输和递呈抗原，对不依赖于MPC的淋巴运输和抗原递呈起到补充作用，并通过例如交叉耐受性等机制促进对这些抗原的免

疫耐受[21]。除此之外，稳态MPC也可通过先天性抗炎反应保护肾脏，以减轻肾脏受各种损伤后的损害[22]。相较于循环单核细胞，KRM具有促进肾脏血管生成以及组织修复的能力[23]。然而，各种不应视为对肾脏有害的因素如微小的缺血、正常细胞更新的代谢产物能否引起肾脏MPC的肾脏保护应答仍需更多探讨[24]。

3.3 稳态肾脏MPC的scRNA-seq研究进展

两项稳态肾脏MPC的scRNA-seq研究通过图谱绘制，进一步鉴定出肾脏MPC的新型生物标记物，系统全面地揭示除肾脏MPC异质性[25,26]。研究人员选取小鼠、大鼠、猪、人肾脏流式分选出的$CD45^+$细胞，并对分别得到的3 013、3 935、671、2 868个单细胞进行scRNA-seq图谱绘制[25]。结果显示小鼠肾脏MPC可由KRM、$Ly6c^{hi}$IM、$Ly6c^{lo}$IM、传统型树突状细胞1（conventional Dendritic Cell 1，cDC1）、cDC2共5个亚群组成，其中KRM是肾脏MPC的主要细胞群[25]。各亚群有着差异显著的基因表达特征。综合对比各物种的KRM，研究鉴定出$CD74/CD8^+1$为跨物种间保守的KRM新型胞膜标记物[25]。在另一项研究中，研究人员绘制了成年肾脏与胚胎肾脏免疫细胞scRNA-seq图谱，结果显示出肾脏MPC相似的构成[26]。这两项研究首次绘制了稳态期肾脏MPC的图谱，并从来源及分子表型上进一步阐释肾脏MPC的异质性。然而，由于细胞数量和分选模型的限制，KRM内部异质性、肾脏MPC功能异质性尚未得到明确阐释[25]。

4 AKI中的MPC介导的发病机制相关研究

大量研究证实单核巨噬细胞参与AKI后炎症、损伤和修复等各个环节，并通过与内皮细胞、上皮细胞和周细胞的紧密交互作用，促进疾病的进展或转归。

4.1 AKI中MPC在组织损伤与修复中的作用

在IRI-AKI早期，MPC对肾脏组织损伤有重要作用。在损伤2 h内，肾脏MPC数量明显增加[2]。此时，IM大量粘附在直小血管，大量MPC聚集在毛细血管后小静脉周围。IRI后24 h内，循环中$Ly6C^{hi}$IM通过CCR2和CX3CR1介导的趋化作用迁移到肾脏组织中炎症部位发挥促炎症作用[27]。同时，IRI损伤后出现的血管内皮损伤也在循环单核细胞的肾脏招募中发挥重要作用[28]。进入肾脏的MPC可通过分泌促炎细胞因子、诱导肾小管上皮细胞凋亡以及招募中性粒细胞进一步促进炎症级联反应而导致肾脏损伤和肾功能丧失。利用氯膦酸耗竭IRI-AKI急性期的肾脏MPC对肾脏具有保护作用[29]。

巨噬细胞在IRI-AKI的修复阶段也有多种重要作用。研究表明，骨桥蛋白（可趋化MPC）敲除的小鼠AKI后肾脏纤维化程度显著减轻[30]。然而，也有研究指出MPC或其亚群可能有肾脏保护作用。一项研究利用CD11b敲除实现对肾脏MPC超过90%的耗竭，但这一耗竭作用对IRI-AKI没有保护作用[31]。然而用氯膦酸耗竭小鼠的AKI损伤则减轻。这提示，氯膦酸不能清除的$CD206^+$巨噬细胞可能参与AKI后的肾脏修复，揭示出在IRI-AKI过程中肾脏单核巨噬细胞在细胞功能上的异质性[32]。此后不断有研究揭示不同亚群的肾脏MPC在AKI中的功能异质性。其中，$Ly6C^{int}$巨噬细胞促进肾损伤修复，而$Ly6C^{lo}$巨噬细胞促进肾脏纤维化[33]。一组新型$CD169^+$ MPC可以通过抑制ICAM-1介导的炎症反应及中性粒细胞聚集减轻IRI肾脏损害[34]。因此，MPC的不同亚群在AKI后组织修复或纤维化中可能起到不同作用。目前，在MPC中特异性敲除TGF-β1无法阻止IRI后的肾纤维化过程，其潜在机制仍未完全阐明[35]。

4.2 AKI中的单核巨噬细胞的表型转变

巨噬细胞的表型转变被认为在IRI后的肾脏修复中有重要作用。肾脏M1型MPC在IRI-AKI后48 h内显著增加。在IRI发生前诱导MPC耗竭可防止肾功能下降和肾小管损伤，而在MPC耗竭小鼠进行IFNγ诱导的M1型MPC移植可恢复肾损伤[36,37]。因此，尽管M1型巨噬细胞可清除有害物质和死亡细胞，M1型巨噬细胞的长期激活可导致广泛炎症和延迟组织修复[38]。在AKI后期，单核巨噬细胞的表型从M1型转向M2型，从而促进肾脏组织修复[36]。M2-MPC在IRI-AKI后3天开始增多，并表现出有益的作用，如清除腔内碎片、促进上皮增殖及再生、激活调节型T细胞以及减轻肾脏炎症[39,36]。诱导MPC向M2表型转换，对于IRI后的肾脏具有保护作用[40]。尽管M1/M2分型的局限性促使近期对巨噬细胞的体内表型进行了修正[41]，但目前由于这种分型对于推测疾病进展有重要作用，并且对于鉴别AKI后的细胞不同反应类型有一定帮助，传统的

M1/M2分型仍然被广泛使用。

4.3 利用scRNA-seq研究AKI中的肾脏MPC进展

利用scRNA-seq对肾脏损伤过程中MPC异质性的探索还处在起步阶段。在一项针对单侧输尿管阻塞（Unilateral Ureteric Obstruction，UUO）引起的肾损伤模型的研究中，研究者对来自sham组、UUO-2天、UUO-7天、可逆性UUO四个组别共2 956个高质量的髓系细胞进行scRNA-seq图谱绘制。肾脏MPC包含12个亚群：*Ccr2*$^+$、*Mrc1*$^+$、*Mmp12*$^+$、IFN巨噬细胞、KRM、*Ly6c2*$^+$IM、*Arg1*$^+$IM、巡逻型IM、增殖MPC、cDC1、cDC2、*Ccr7*$^+$ DC[42]。在UUO早期，受累肾脏中的IM迅速形成一种表达Arg1的促炎症、促纤维化表型MPC，然后转变为*Ccr2*$^+$MPC，后者在损伤晚期的肾脏中积累。同时，一种新型*Mmp12*$^+$MPC亚群可能在肾脏修复过程中起一定作用[42]。我们的研究团队也通过scRNA-seq，在AKI急性期的肾脏MPC发病机制中取得进展[43]。我们通过单侧IRI（unilateral IRI，uIRI）手术构建AKI小鼠模型，并分别对假手术组、损伤后1 d和3 d的小鼠进行取材以聚焦AKI的急性期。为了探索肾脏MPC的器官来源，同时为获得更多类型、更全面的MPC scRNA-seq图谱，我们采用了肾脏F4/80$^+$和/或Cd11b$^+$、血Cd11b$^+$和/或Ly6c$^+$、脾Cd11b$^+$的分选策略进一步富集MPC。后续的严格质量控制及差异表达基因鉴定帮助我们获得了高质量、高纯度的MPC-scRNA-seq数据集合，我们共检测到28 884个MPC单细胞，其中包含肾脏MPC共8 479个。因此，我们构建了肾脏uIRI模型中血液、脾脏及肾脏MPC的首个scRNA-seq图谱，也是迄今为止肾损伤后规模最大的肾脏MPC图谱。根据分子标记物的表达差异，这28 884个MPC在无偏移分群中可被分为32个亚群。

通过scRNA-seq图谱绘制，我们初步揭示了uIRI-AKI急性期肾脏MPC在器官来源、种系起源、分子表型、细胞功能等方面的异质性。（1）种系起源：肾脏uIRI急性期肾脏MPC包括KRM、KRM-like、Ly6c^{hi}IM、Ly6c^{lo}IM及这些种系的过渡态Ly6c^{int}IM亚群、*Arg1*^{hi}巨噬细胞、*Hp*^{hi}巨噬细胞，以及*Apoe*^{hi}巨噬细胞和活化态的IFN^{hi}巨噬细胞。（2）器官来源：在肾脏uIRI急性期中KRM主要由肾脏KRM原位更新，部分由血液MPC补充替代，并可由Ly6c^{hi}IM来源的*Arg1*^{hi}巨噬细胞分化发育进行补充。而IM则主要来源于血液。在肾脏uIRI急性期中无论KRM还是IM均无脾脏来源的证据。（3）分子表型：在单细胞转录组层面，KRM及Ly6c^{hi}IM存在显著的内部异质性，KRM包含四个亚群MHC-Ⅱ^{hi}KRM、*Ccl4*^{hi}KRM、*Mrc1*^{hi}KRM以及*Slc40a1*^{hi}KRM，而Ly6c^{hi}IM包含*S100a9*^{hi}Ly6c^{hi}IM、*Chil3*^{hi}Ly6c^{hi}IM、*Fn1*^{hi}Ly6c^{hi}IM以及*Hbb-bs*^{hi}Ly6c^{hi}IM四个亚群。（4）细胞功能：肾脏uIRI急性期KRM内部4个亚群在吞噬、促炎症、抗炎症、招募等功能上存在显著甚至完全相反的差异。*Ccl4*^{hi}KRM主要行使促炎症功能，而*Mrc1*^{hi}KRM以及*Slc40a1*^{hi}KRM则具有一定的抗炎、促修复、促血管生成功能。Ly6c^{hi}IM内部亚群中，*S100a9*^{hi}Ly6c^{hi}IM是行使促炎症、吞噬以及招募功能的主要效应细胞。进一步的实验表明，*S100a9*^{hi}Ly6c^{hi}IM是最早响应IRI肾损伤信号、最早趋化浸润肾脏、具有最强促炎性损伤效应的IM亚型，在IRI-AKI早期发挥始动和放大炎症反应的作用，通过药理手段抑制S100A8/9可有效抑制该亚型活性、减轻肾损伤程度、降低小鼠死亡率。上述研究表明，利用scRNA-seq技术，有助于解析肾脏MPC的异质性，鉴定新的MPC亚群，并且有助于进一步了解IRI-AKI的发病机制，寻找抑制肾脏疾病进展的治疗靶点。

5 前景展望

探讨巨噬细胞在稳态和AKI中的表型、以及表型转换，对了解AKI的发病机制并寻找有效的治疗靶点均具有重要意义。本文综述了在稳态和AKI中巨噬细胞相关的新近研究进展，并对目前AKI中巨噬细胞的遗留问题进行了总结。在AKI的高发病率、高病死率及高远期慢性肾脏病转归的大背景下，进行AKI的机制探讨及有效干预手段的提出均为迫待解决的问题。巨噬细胞在稳态、以及AKI的不同时期具有来源、分子表型、功能上的显著异质性，这对于解析AKI的发病机制以及针对巨噬细胞的靶向药物设计构成了挑战。近年来逐渐兴起的scRNA-seq技术能够更高效、更系统地解析AKI中肾脏MPC的异质性，不仅进一步揭示AKI的发病机制，更为设计新型有效的、针对巨噬细胞的干预手段提供坚实的理论基础。

参 考 文 献

[1] YANG L, XING G, WANG L, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2015, 386

(10002): 1465-1471.

[2] YSEBAERT D K, DE GREEF K E, VERCAUTEREN S R, et al. Identification and kinetics of leukocytes after severe ischaemia/reperfusion renal injury[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2000, 15(10): 1562-1574.

[3] LIANG H, XU F, WEN X J, et al. Interleukin-33 signaling contributes to renal fibrosis following ischemia reperfusion[J]. European Journal of Pharmacology, 2017, 812: 18-27.

[4] AUDZEVICH T, BASHFORD-ROGERS R, MABBOTT N A, et al. Pre/pro-B cells generate macrophage populations during homeostasis and inflammation[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2017, 114(20): E3954-E3963.

[5] VAROL C, MILDNER A, JUNG S. Macrophages: development and tissue specialization[J]. Annual Review of Immunology, 2015, 33: 643-675.

[6] MUNRO D A D, HUGHES J. The origins and functions of tissue-resident macrophages in kidney development[J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 837.

[7] WYNN T A, CHAWLA A, POLLARD J W. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. Nature, 2013, 496(7446): 445-455.

[8] MILLER J C, BROWN B D, SHAY T, et al. Deciphering the transcriptional network of the dendritic cell lineage [J]. Nature Immunology, 2012, 13(9): 888-899.

[9] CROS J, CAGNARD N, WOOLLARD K, et al. Human CD14dim monocytes patrol and sense nucleic acids and viruses via TLR7 and TLR8 receptors[J]. Immunity, 2010, 33(3): 375-386.

[10] MURRAY P J, ALLEN J E, BISWAS S K, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines[J]. Immunity, 2014, 41(1): 14-20.

[11] MENG X M, TANG P M K, LI J, et al. Macrophage phenotype in kidney injury and repair[J]. Kidney Diseases, 2015, 1(2): 138-146.

[12] ZAMAN R, HAMIDZADA H, EPELMAN S. Exploring cardiac macrophage heterogeneity in the healthy and diseased myocardium[J]. Current Opinion in Immunology, 2021, 68: 54-63.

[13] MOSSER D M, EDWARDS J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation[J]. Nature Reviews. Immunology, 2008, 8(12): 958-969.

[14] HUEN S C, CANTLEY L G. Macrophages in renal injury and repair[J]. Annual Review of Physiology, 2017, 79: 449-469.

[15] GILADI A, AMIT I. Single-cell genomics: a stepping stone for future immunology discoveries[J]. Cell, 2018, 172(1-2): 14-21.

[16] COCHAIN C, VAFADARNEJAD E, ARAMPATZI P, et al. Single-cell RNA-Seq reveals the transcriptional landscape and heterogeneity of aortic macrophages in murine atherosclerosis[J]. Circulation Research, 2018, 122(12): 1661-1674.

[17] ALEXANDER M J, BUDINGER G R S, REYFMAN P A. Breathing fresh air into respiratory research with single-cell RNA sequencing[J]. European Respiratory Review, 2020, 29(156): 200060.

[18] KAWAKAMI T, LICHTNEKERT J, THOMPSON L J, et al. Resident renal mononuclear phagocytes comprise five discrete populations with distinct phenotypes and functions[J]. Journal of Immunology, 2013, 191(6): 3358-3372.

[19] ALIKHAN M A, RICARDO S D. Mononuclear phagocyte system in kidney disease and repair[J]. Nephrology, 2013, 18(2): 81-91.

[20] STAMATIADES E G, TREMBLAY M E, BOHM M, et al. Immune monitoring of trans-endothelial transport by kidney-resident macrophages[J]. Cell, 2016, 166(4): 991-1003.

[21] LUKACS-KORNEK V, BURGDORF S, DIEHL L, et al. The kidney-renal lymph node-system contributes to cross-tolerance against innocuous circulating antigen[J]. Journal of Immunology, 2008, 180(2): 706-715.

[22] FERENBACH D A, NKEJABEGA N C J, MCKAY J, et al. The induction of macrophage hemeoxygenase-1 is protective during acute kidney injury in aging mice[J]. Kidney International, 2011, 79(9): 966-976.

[23] PURANIK A S, LEAF I A, JENSEN M A, et al. Kidney-resident macrophages promote a proangiogenic environment in the normal and chronically ischemic mouse kidney[J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 13948.

[24] MANICASSAMY S, PULENDRAN B. Dendritic cell control of tolerogenic responses[J]. Immunological Reviews, 2011, 241(1): 206-227.

[25] ZIMMERMAN K A, BENTLEY M R, LEVER J M, et al. Single-cell RNA sequencing identifies candidate renal resident macrophage gene expression signatures across species[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2019, 30(5): 767-781.

[26] STEWART B J, FERDINAND J R, YOUNG M D, et al. Spatiotemporal immune zonation of the human kidney[J]. Science, 2019, 365(6460): 1461-1466.

[27] LI L, HUANG L, SUNG S S J, et al. The chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Kidney International, 2008, 74(12): 1526-1537.

[28] CELIE J W A M, RUTJES N W P, KEUNING E D, et al. Subendothelial heparan sulfate proteoglycans become major L-selectin and monocyte chemoattractant protein-1 ligands upon renal ischemia/reperfusion[J]. The American Journal of Pathology, 2007, 170(6): 1865-1878.

[29] JO S K, SUNG S A, CHO W Y, et al. Macrophages contribute to the initiation of ischaemic acute renal failure in rats[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2006, 21 (5): 1231-1239.

[30] PERSY V P, VERHULST A, YSEBAERT D K, et al. Reduced postischemic macrophage infiltration and interstitial fibrosis in osteopontin knockout mice[J]. Kidney International, 2003, 63(2): 543-553.

[31] FERENBACH D A, SHELDRAKE T A, DHALIWAL K, et al. Macrophage/monocyte depletion by clodronate, but not diphtheria toxin, improves renal ischemia/reperfusion injury in mice[J]. Kidney International, 2012, 82(8): 928-933.

[32] ZHANG M Z, YAO B, YANG S, et al. CSF-1 signaling mediates recovery from acute kidney injury[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2012, 122(12): 4519-4532.

[33] LIN S L, CASTAÑO A P, NOWLIN B T, et al. Bone marrow Ly6Chigh monocytes are selectively recruited to injured kidney and differentiate into functionally distinct populations[J]. Journal of Immunology, 2009, 183(10): 6733-6743.

[34] KARASAWA K, ASANO K, MORIYAMA S, et al. Vascular-resident CD169-positive monocytes and macrophages control neutrophil accumulation in the kidney with ischemia-reperfusion injury[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2015, 26(4): 896-906.

[35] HUEN S C, MOECKEL G W, CANTLEY L G. Macrophage-specific deletion of transforming growth factor- β1 does not prevent renal fibrosis after severe ischemia-reperfusion or obstructive injury[J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2013, 305(4): F477-F484.

[36] LEE S, HUEN S, NISHIO H, et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2011, 22 (2): 317-326.

[37] KLINKERT K, WHELAN D, CLOVER A J P, et al. Selective M2 macrophage depletion leads to prolonged inflammation in surgical wounds[J]. European Surgical Research, 2017, 58(3-4): 109-120.

[38] WEN Y, CROWLEY S D. The varying roles of macrophages in kidney injury and repair[J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2020, 29(3): 286-292.

[39] CHEN T, CAO Q, WANG Y, et al. M2 macrophages in kidney disease: biology, therapies, and perspectives[J]. Kidney International, 2019, 95(4): 760-773.

[40] RANGANATHAN P V, JAYAKUMAR C, RAMESH G. Netrin-1-treated macrophages protect the kidney against ischemia-reperfusion injury and suppress inflammation by inducing M2 Polarization[J]. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2013, 304(7): F948-F957.

[41] CLEMENTS M, GERSHENOVICH M, CHABER C, et al. Differential Ly6C expression after renal ischemia-reperfusion identifies unique macrophage populations[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2016, 27 (1): 159-170.

[42] CONWAY B R, O'SULLIVAN E D, CAIRNS C, et al. Kidney single-cell atlas reveals myeloid heterogeneity in progression and regression of kidney disease[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2020, 31(12): 2833-2854.

[43] YAO W, CHEN Y, LI Z, et al. Single cell RNA sequencing identifies a unique inflammatory macrophage subset as a druggable target for alleviating acute kidney injury[J]. Advanced Science, 2022: 2103675.