

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2024.04.030

多种代谢物与巨噬细胞极性调节研究进展

宋 丹¹ 辛彦龙^{2,3} 庞依心^{2,3} 王梦杰¹ 林语诗¹ 熊晓蕃^{2,3} 耿 晶^{2,3}

(1. 西藏民族大学医学院, 西藏高原相关疾病分子遗传机制与干预研究省级重点实验室, 咸阳 712082; 2. 西安交通大学第二附属医院, 生物诊断治疗国家地方联合工程研究中心, 西安 710004; 3. 西安交通大学第二附属医院, 细胞应激与疾病诊疗国际联合研究中心, 西安 710004)

中图分类号 R392.12 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2024)04-0846-11

[摘 要] 巨噬细胞是最重要的一类固有免疫细胞, 功能多样性和极化可塑性是其重要特征。从极化角度, 巨噬细胞可大致分为具有杀伤病原体和肿瘤细胞, 并具有较强的促炎因子生成能力的 M1 型; 或以表达抑炎因子、促进组织修复和血管生成为主要特征的 M2 型。并且, 巨噬细胞能够根据生理变化或疾病演进过程主动调节自身信号, 使其向不同方向极化或重塑, 从而趋向形成不同功能和不同表型的巨噬细胞。代谢物是最重要的基本生理病理活动特征的外部因素之一, 然而生理变化或疾病演进过程中, 代谢物对巨噬细胞极性重塑的影响还有待归纳总结。因此, 本综述以外泌代谢物或外泄的胞内代谢物为切入点, 系统地总结不同代谢物对巨噬细胞极化的影响和作用机制, 并梳理出多种疾病病理微环境存在的代谢物变化对巨噬细胞极化的影响及其对疾病进展的作用, 旨在从多因素、多维度角度探讨细胞代谢物、巨噬细胞极化信号和疾病发生之间的联系。

[关键词] 巨噬细胞; 极性重塑; 代谢物; 组织微环境; 疾病发生

Research progress on multiple metabolites and macrophage polarity regulation

SONG Dan¹, XIN Yanlong^{2,3}, PANG Yixin^{2,3}, WANG Mengjie¹, LIN Yushi¹, XIONG Xiaofan^{2,3}, GENG Jing^{2,3}. 1. Key Laboratory for Molecular Genetic Mechanisms and Intervention Research on High Altitude Disease of Tibet Autonomous Region, School of Medicine, Xizang Minzu University, Xianyang 712082, China; 2. National & Local Joint Engineering Research Center of Biodiagnosis and Biotherapy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China; 3. International Joint Research Center on Cell Stress and Disease Diagnosis and Therapy, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China

[Abstract] Macrophages are the most important type of innate immune cells, functional diversity and polarization plasticity are two of its important characteristics. Base on the perspective of polarization, macrophages are generally divided into two subgroups: M1 pro-inflammatory cells that kill pathogens and tumor cells, and M2 anti-inflammatory cells that promote tissue repair and angiogenesis. In addition, macrophages can actively adjust their own signals according to physiological changes or disease progression to polarize or reshape them in different directions, thereby tending to form macrophages with different functions and different phenotypes. Metabolites are one of the most important basic physiological and pathological activity characteristics and external factors. However, influence of metabolites on the polarity remodeling of macrophages during physiological changes or disease progression remains to be summarized. Therefore, as an entry point for exocrine metabolites or intracellular leakage metabolites, this review systematically summarizes the effects of different metabolites on polarization of macrophages and their mechanism of action. Sort out the effects of metabolite changes in pathological microenvironment of various diseases on the polarization of macrophages and their effects on disease progression, aiming to explore the relationship between cell metabolites, macrophage polarization signals and the occurrence of diseases from a multi-factor and multi-dimensional perspective.

[Key words] Macrophages; Polarity remodeling; Metabolites; Organizational microenvironment; Disease occurrence

基金项目: 国家自然科学基金项目(32070891, 32160165); 陕西省千人计划青年项目(YJ0866); 西藏自治区科技厅自然科学基金项目(XZ202201ZR0065G); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JQ-556)。

作者简介: 宋 丹, 女, 博士, 副教授, 主要从事藏药在免疫炎症中的保护作用研究, E-mail: dsong@xjmu.edu.cn。

通信作者: 熊晓蕃, 女, 博士, 助理研究员, 主要从事固有免疫与临床研究, E-mail: xxf06152458@stu.xjtu.edu.cn。

耿 晶, 男, 博士, 教授, 主要从事固有免疫研究, E-mail: jgeng18@xjtu.edu.cn。

巨噬细胞是由造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)、共同髓系祖细胞(common myeloid progenitor, CMP)、粒细胞-单核细胞前体(granulocyte-monocyte progenitor, GMP)、共同单核细胞前体(common monocyte progenitor, CMoP)等阶段发育分化而来的重要固有免疫细胞之一,是固有免疫系统的重要组成部分,在维持体内防御修复稳态、炎症平衡稳态、组织发育稳态、代谢信号稳态等方面发挥不可或缺的作用^[1-3]。这使功能多样性和极化可塑性成为巨噬细胞的重要特征之一。从极化角度,巨噬细胞可大致分为两大类:M1或M2型。当环境中存在脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)或干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)或肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)时,巨噬细胞可被诱导分化为经典的活化巨噬细胞,即M1型巨噬细胞,其主要以产生促炎细胞因子、杀伤病原体 and 肿瘤细胞为主要特征;而当环境中存在IL-4、IL-13和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)等时,巨噬细胞也可被诱导分化为替代性活化的巨噬细胞,即M2型巨噬细胞,M2型巨噬细胞则是以表达抑炎因子、促进组织修复和血管生成为主从而介导免疫耐受^[4-6]。表明巨噬细胞既能够根据生理变化或疾病演进过程主动调节自身信号,向不同方向极化或重塑,从而趋向形成不同功能和不同表型的巨噬细胞;巨噬细胞在组织、器官中浸润、趋化的同时,也会被动应答微环境中上皮细胞、内皮细胞、肠道菌群甚至是肿瘤细胞分泌或外泄的胞内代谢物,从而使巨噬细胞极性重塑过程呈现出连续性、复杂性和光谱性。外在表现为极性重塑过程伴随表达在功能上相同或互斥的多种标志物,以混杂式、螺旋式和连续渐进式,但方向明确地完成极性重塑过程^[7-10]。

代谢物是最重要的基本生理病理活动特征的外部因素之一,除此之外,基质硬度、病原体感染、促炎/抑炎因子、环境酸碱度、离子浓度、外泌体囊泡、游离核酸等也是重要的外部影响因素,但因篇幅有限无法面面俱到。目前关于代谢物与巨噬细胞极化的大多数综述仅仅着眼于极化过程中巨噬细胞自身代谢途径的改变和代谢物的积累变化^[11-14],因此本综述以外泌代谢物或外泄的胞内代谢物为切入点,系统地总结不同代谢物对巨噬细胞极化的影响和作用机制,并梳理出多种疾病的病理微环境存在的代谢物变化对巨噬细胞极化的影响以及对疾病进展的作用,旨在从多因素、多维度角

度探讨细胞代谢物、巨噬细胞极化信号和疾病发生之间的联系。

1 糖代谢物与极化调节

1.1 葡萄糖 葡萄糖是体内最重要的供能物质,也是许多注射液药品的溶剂或稀释剂。血糖含量是葡萄糖在体内含量的主要表征物,在饥饿、低血糖症、糖尿病等生理病理过程中都伴随着血糖含量的较大波动,因此有必要探讨葡萄糖调节巨噬细胞极化的作用。

有研究发现糖尿病初期或高血糖早期,机体IL-1 β 和TNF- α 等促炎因子水平升高,加剧胰腺等器官炎症状态、促进疾病进展。然而在糖尿病后期,糖尿病患者极易受到细菌感染,且伤口愈合常常受损。这一现象是否与葡萄糖影响巨噬细胞极化相关?进一步发现骨髓来源的巨噬细胞在短期或长期高糖和正常葡萄糖培养基中培养时,短期高糖增加IL-1 β 和TNF- α 表达,但长期高糖处理却使IL-12和一氧化氮(nitric oxide, NO)表达降低,同时提高了I型精氨酸酶(Arginase-1, Arg-1)和IL-10表达。并且长期高糖处理还使巨噬细胞的吞噬作用和杀菌活性降低,进一步发现这是因为长期高糖处理削弱了巨噬细胞糖酵解限速酶的表达和通路的活性^[15]。

此外,葡萄糖也是维持和调节腹膜透析液渗透压的主要物质,有研究表明,与使用1.5%葡萄糖透析液的腹膜透析患者相比,使用2.5%葡萄糖透析液后体内M2型巨噬细胞比例显著升高。此外,小鼠腹腔巨噬细胞在高糖条件下培养,M2巨噬细胞的百分比、Arg-1活性、TGF- β 1表达水平以葡萄糖浓度依赖性和时间依赖性方式增加。因此腹膜透析患者组织纤维化可能与高浓度葡萄糖促进巨噬细胞M2型极化有关^[16]。这表明高浓度葡萄糖会导致巨噬细胞M1型标志物表达减弱、降低吞噬作用和杀菌活性,M2型标志物表达增加可增强对细菌的易感性,促进组织纤维化。

1.2 琥珀酸盐 琥珀酸盐是三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)的中间产物,由琥珀酸脱氢酶或线粒体电子传递链复合物II催化产生,一旦存在细胞损伤便可释放至环境或血液中。有研究发现,琥珀酸盐是一种具有促炎症作用代谢物,其一方面通过抑制脯氨酰羟化酶活性稳定缺氧诱导因子-1 α (hypoxic inducible factor 1 α , HIF-1 α),并促进活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)等过氧化物的产生,维持巨噬细

胞 M1 型表型^[17-19];另一方面,稳定 HIF-1 α 也显著增强了糖酵解途径的活性,高水平的过氧化物强化了炎症应激相关因子的表达^[20]。

1.3 α -酮戊二酸(ketoglutarate, α -KG) α -KG 是 TCA 循环中一种能够诱导巨噬细胞极化为 M2 型的关键代谢物。 α -KG 一方面作为脯氨酰羟化酶的底物,会使 HIF-1 α 不稳定,削弱 M1 型极化标志物表达。另一方面, α -KG 还通过促进脂肪酸 β 氧化和依赖于组蛋白去甲基化酶 Jmjd3 的表观遗传调控促进 M2 型特征基因表达。抑制 α -KG 合成酶——谷氨酰胺酶可减少 M2 型极化并促进 M1 型极化^[19]。

可以见得, α -KG 与琥珀酸在外界环境或血液中的比例是决定巨噬细胞极性的重要缓冲对,增加的 α -KG/琥珀酸盐会导致 M2 型极化,降低的 α -KG/琥珀酸盐会诱导促炎 M1 型表型。

1.4 半乳糖 半乳糖属于单糖的一种,也是哺乳动物乳汁中乳糖的主要成分。有研究表明,当巨噬细胞暴露于富含半乳糖环境中时,能显著增加 TNF- α 和 IL-1 β 表达,并且在 IL-4 刺激下,半乳糖处理使 IL-10 和 CD163 转录水平下调^[21-22]。

1.5 L-岩藻糖 L-岩藻糖是哺乳动物聚糖和糖脂的主要成分^[23]。有研究发现,L-岩藻糖处理可显著减轻巨噬细胞浸润,缓解结肠炎,减轻疾病活动指数评分,改善葡聚糖硫酸钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的小鼠急性结肠炎。其机制为 L-岩藻糖通过抑制巨噬细胞 M1 型极化、阻断 NLRP3 炎症小体和核转录因子- κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)信号的活化发挥缓解炎症的作用^[24]。

2 脂代谢物与极化调节

2.1 三酰甘油(triglyceride, TG) TG 是长链脂肪酸和甘油形成的脂肪分子,是人体内含量最多的脂类,也是产能最多的能源物质。但过多的 TG 会导致脂肪细胞功能改变和血液黏稠度增加,并增加患肥胖、急性胰腺炎和心血管疾病的风险^[9]。

研究表明,肥胖患者 90% 的脂肪组织巨噬细胞表现出 M1 型特征,这可能与肥胖导致的局部区域缺氧有关,低氧会诱导巨噬细胞缺氧相关基因表达,如 HIF-1 α 使巨噬细胞更加依赖于糖酵解途径和促进过氧化物的产生^[25]。富含 TG 的其他脂质也可以激活巨噬细胞,如棕榈酸酯或极低密度脂蛋白,这些脂质通过上调巨噬细胞内 C16:0 神经酰胺水平增强促炎反应^[26]。此外,棕榈酸酯还能够通过激活腺苷酸激活蛋白激酶(adenine monophosphate acti-

vated protein kinase, AMPK)和自噬信号促进 NLRP3 炎症小体活化以及 IL-1 β 和 IL-18 的分泌,强化 M1 型特征^[27]。

2.2 胆固醇 胆固醇属于甾体类化合物,是哺乳动物细胞膜的主要组分,同时也是多种激素和信号物质的前体,如可以转变为肾上腺皮质激素、性激素、维生素 D3 和胆汁酸等。然而一旦其摄入过多或失调则会造成胆固醇在血液中积累,形成高胆固醇血症,这与动脉粥样硬化、静脉血栓、胆石症等显著相关。

研究发现,较低的游离胆固醇水平会诱导巨噬细胞向 M2 型极化,而较高水平的游离胆固醇则会导致巨噬细胞表达 IL-1 β 等 M1 型标志物,介导泡沫细胞形成^[28]。另有研究发现, Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)激活是浸润在粥样硬化斑块中的巨噬细胞的显著特征之一,促进 IL-6、IL-12、ROS 和 RNS 的表达和巨噬细胞的 M1 型极化,加剧粥样硬化斑块的积累。进一步的组织学分析表明,硬化斑块中 M1 型巨噬细胞脂质摄取功能十分旺盛,并且富含脂质组分^[29-30]。此外,给予斑马鱼高胆固醇饮食后,肝脏中 TNF- α 阳性的巨噬细胞数量显著增加,多个 M1 型极化标志物也随之升高,并加剧了肝脏炎症微环境和肝癌进展^[31]。

2.3 载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE) ApoE 是一种存在于血浆中的多态性蛋白,参与脂蛋白的转化、代谢和再分配过程,ApoE 失调与家族性脂血症、阿尔茨海默病和肿瘤的侵袭转移有较大相关性。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAM)是肿瘤微环境的重要组分,低氧是肿瘤微环境的重要特征之一,促进 Hif1 α 的稳定及 M2 型标志物和 ApoE 的表达。环境中的 ApoE 一方面促进 TAM 自身维持 M2 型标志物的稳定表达,另一方面还激活胃癌细胞磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-蛋白酶 B(protein kinase B, PKB/AKT)信号和细胞骨架重构信号,促进其侵袭转移^[32]。类似的研究也发现, ApoE 能够下调 RAW264.7 细胞中 NO、IL-12、IL-1 β 等 M1 型标志物表达,同时上调表达 Arg-1、细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、IL-1RA 等 M2 型标志物表达^[33]。

2.4 高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL) HDL 和 LDL 同属于血浆脂蛋白家族成员,因其脂肪含量不同而被区分。LDL 容易在血管壁黏附停留,极易

受到自由基的攻击而转化为氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL),进而损坏血管壁和斑块形成,引起一系列血管系统疾病。而HDL的功能恰好相反,发挥吸收清除多余胆固醇和保护血管的作用。研究发现,HDL能够抑制巨噬细胞CD192和CD64等表面标志物和炎症相关基因如TNF- α 、IL-6和单核趋化因子1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)表达,并减少ROS、RON物质的产生,阻断巨噬细胞向M1型极化。进一步研究发现,HDL通过降低巨噬细胞膜小窝蛋白-1(Caveolin-1, cav-1)的表达和重分布实现对M1型极化作用的阻断^[34]。有研究发现,在ox-LDL处理后,巨噬细胞中妊娠相关血浆蛋白A(pregnancy associated plasma protein A, PAPP-A)表达显著增加,NF- κ B信号激活和M1型极化标志物表达增加。而在PAPP-A敲低后,ox-LDL处理却能显著激活酪氨酸激酶2(tyrosine protein kinase, JAK2)/信号传导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription, STAT3),并促进M2型极化作用,表明ox-LDL可能参与动脉粥样硬化和妊娠期高血压的发病过程^[35]。

3 多肽类代谢物与极化调节

3.1 胰岛素和胰高血糖素样肽-1 胰岛素(insulin)是由胰脏内的胰岛 β 细胞受葡萄糖、乳糖、核糖、精氨酸、胰高血糖素等刺激而分泌的一种具有降低血糖功能的蛋白质激素。研究发现,短期高浓度葡萄糖处理会诱导THP-1细胞向M1型极化,然而在胰岛素与高糖共处理下,发现THP-1细胞极性由M1型向M2型重塑并促进抗炎作用。进一步研究发现PI3K/AKT/Ras相关的C3肉毒素底物1(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac-1)和过氧化物酶增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ)信号参与了胰岛素介导的抗炎作用^[36]。胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1 GLP-1)是肠L细胞以营养依赖性方式分泌的一种具有葡萄糖依赖性促胰岛素分泌功能的肠促胰岛素,能通过促进 β 细胞增殖等方式实现其血糖调节效应。研究发现GLP-1能够显著增强RAW264.7细胞M2型极化标志物表达,机制上发现处理GLP-1削弱了c-Jun氨基端激酶(c-Jun NH2-terminal kinase, JNK)磷酸化及环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)信号的激活,反而增强STAT3的磷酸化和转录活性,从而促进Arg-1、IL-10等M2型特征分子的表达^[37]。

3.2 β 2-微球蛋白(β 2 microglobulin, β 2-MG) β 2-MG是人组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)编码的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA) I类抗原的轻链部分,是由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞所产生的一种小分子球蛋白,广泛存在于血浆、尿液、脑脊液、唾液及乳汁中,当发生急慢性肾盂肾炎或肾移植时其含量显著上调。研究发现,多发性骨髓瘤微环境中存在的 β 2-MG是促进骨髓瘤相关巨噬细胞表达促炎因子、破坏骨骼、加快疾病进展的关键因素。进一步研究发现,吞噬 β 2-MG的巨噬细胞会导致其溶酶体破裂和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体活化,促进IL-1 β 和IL-18的分泌,并引发M1型极化。然而在敲除NLRP3后,再次吞噬 β 2-MG的骨髓瘤相关巨噬细胞显著抑制了M1型标志物的表达^[38]。

3.3 糖皮质激素(glucocorticoid, GC) 有研究发现GC能显著削弱IFN- γ 诱导的巨噬细胞中促炎细胞因子,如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6分泌,并且会增加IL-10、TGF- β 、CD206、CD163和CD169表达。进一步研究发现,GC抑制M1型促进M2型的作用主要依赖于丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1(mitogen-activated kinase phosphatase-1, MKP-1)介导^[39]。此外,在DSS诱导的炎症性肠病模型中,修复期的GC受体敲除小鼠巨噬细胞中IL-1 β 和IL-6表达异常升高,并且几乎不表达M2型标志物如CD163、CD206和IL-10,导致组织修复功能下降^[40]。

3.4 性激素

3.4.1 二氢睾酮 过敏性哮喘是一种由肺黏膜屏障破坏或Th2细胞炎症反应失调引发的呼吸系统疾病,其中肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage, AM)趋向M2型极化是该病的重要特征。有研究发现,哮喘患者中,女性较男性肺部浸润了更高比例的M2型AM,提示AM的极性重塑可能与性激素相关。进一步研究发现,二氢睾酮处理显著缓解了小鼠的肺部炎症,同时也增强了AM的M2型极化。体外实验中,双氢睾酮处理能显著增强IL-4诱导的巨噬细胞M2型极化。该发现对于理解由M2巨噬细胞和雄激素诱发的疾病的致病机制十分关键,如哮喘、嗜酸性食管炎和前列腺癌等^[41]。

3.4.2 雌二醇 据统计,与男性相比,女性患类风湿关节炎、干燥综合征等自身免疫病的比例显著升高。有研究显示,雌二醇的水平与颞下颌关节炎(temporomandibular arthritis, TMJ)的发病密切相关,

KOU 等^[42]发现在完全弗氏佐剂(complete freund's adjuvant, CFA)诱导的 TMJ 模型中,与对照组相比,β-雌二醇治疗组显著增加 TMJ 滑膜关节部位的巨噬细胞浸润,且这些巨噬细胞具有典型的促炎 M1 型特征。此外,雌二醇还以剂量依赖性方式上调 M1 型促炎因子,如诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS),并且显著抑制 M2 型相关基因,如 IL-10 和 Arg-1 表达,这表明雌二醇可通过促进巨噬细胞向 M1 型极化,从而加重 TMJ 指数。

3.4.3 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG) 在怀孕期间,激素水平会发生重要变化,如 hCG 等会大量被释放。研究发现,血液中 hCG 含量增加显著提高了 IFN-γ 诱导的巨噬细胞 M1 型趋化标志物表达,产生更多的 IL-6、NO,显著增强了巨噬细胞对热带利什曼原虫(*L. tropica*)的杀伤和清除能力,并且这一作用呈现出 hCG 的剂量依赖性^[43]。

4 肿瘤代谢物与极化调节

肿瘤细胞为保持自身高速增殖和物质合成的需要,往往会根据疾病进展重编程其代谢模式,导致肿瘤微环境中多种代谢产物,如乳酸、谷氨酰胺、透明质酸等出现不同程度的积累,通过影响 TAM 的表型和功能,成为肿瘤的发生、发展、侵袭和转移的“先遣队”^[44]。

4.1 乳酸 大多肿瘤细胞偏向选择糖酵解通路来产生能量并释放大量乳酸,即著名的瓦博格效应(Warburg effect),从而导致细胞微环境酸化。COLEGIO 等^[45]发现乳酸促进 TAM 向 M2 型极化的作用由 HIF-1α 介导,并且肿瘤细胞释放的乳酸也上调了巨噬细胞中的 HIF-1α,从而形成反馈回路,造成微环境中乳酸的大量积累。目前已有多项研究揭示乳酸促进 TAM 向 M2 型极化的多重机制,极大丰富了乳酸积累作为肿瘤细胞标志物的可行性^[46-50]。

4.2 谷氨酰胺 大多数肿瘤细胞都需要大量谷氨酰胺用于快速增殖,并且许多发现清除环境中的谷氨酰胺肿瘤细胞就很难存活,被称为“谷氨酰胺成瘾”,这使阻止肿瘤摄取谷氨酰胺成为有潜力的癌症治疗策略。然而,肿瘤微环境中的谷氨酰胺是否会影响巨噬细胞的极化呢? 研究发现,与处理谷氨酰胺的小鼠骨髓源巨噬细胞(mouse bone marrow-derived macrophage, BMDMs)相比,不处理谷氨酰胺的 BMDMs 显著减弱了 Arg-1、几丁质酶样蛋白 3(chitinase-like protein 3, Chil3/Ym1)、甘露糖受体 C1 样

蛋白 1(mannose receptor C type 1, Mrc1)等的表达,并降低了 TCA 循环活性,同时发现 M1 型标志物的表达,如 IL-1β、TNF-α、IL-6 和 IL-12 显著升高^[19,51]。

4.3 透明质酸(hyaluronic acid, HA) HA 由透明质酸合成酶产生,并将其驱赶至细胞外基质中,高分子量的 HA 会降解成 50~100 个大小不同的糖类片段,具有促进肿瘤增殖、浸润、侵犯淋巴组织、促进血管新生和迁移的作用。许多肿瘤组织和微环境中存在大量 HA 片段,是判断肿瘤恶性程度的特征分子之一^[52]。研究发现,低分子量的 HA 诱导巨噬细胞向 M1 型极化,上调一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)、TNF-α、IL-12β 和 CD80 表达并增强 NO 产生;而高分子量的 HA 促进巨噬细胞向 M2 型极化,通过增强 Arg-1、IL-10 和 MRC1 的表达并维持精氨酸酶的高活性。表明巨噬细胞的极性重塑过程也依赖于 HA 分子量变化而变化,这不仅有助于我们理解肿瘤微环境中 TAM 的复杂极化表型,而且拓宽了 HA 作为生物材料的应用潜力^[53]。

4.4 脂质 1-磷酸鞘氨醇 肥胖是已经明确的致癌因素之一,肥胖人群的患癌风险显著高于体重正常人群,目前研究已经清晰展示出肥胖与人的 13 种癌症密切相关。然而患癌后,肥胖体质是否又会继续促进癌症进展呢? 有研究发现肥胖会导致脂质 1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)在肿瘤微环境中大量升高^[54],上调 Arg-2 表达和鸟氨酸的产生,降低 iNOS 的表达和 NO 的释放,从而使 S1P 促进 TAM 表达 M2 型标志物。机制上发现, S1P2 受体和 cAMP 反应元件(cAMP response element, CRE)结合可实现 Arg-2 的起始转录作用^[55]。

4.5 犬尿酸 有研究发现, IFN-γ 能促进肿瘤干细胞上调表达色氨酸转运蛋白,使肿瘤细胞大量摄取色氨酸,并且被色氨酸 2,3-二加氧酶催化为犬尿酸,从而释放到肿瘤微环境中,与淋巴结转移、晚期临床分期和不良预后显著相关^[56]。研究发现,神经胶质母细胞瘤细胞产生的犬尿酸能剧烈激活 TAMs 芳烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)和 Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)表达, AhR 一方面发挥抑制 NF-κB 信号激活的作用,另一方面还会上调 TAM 外核苷酸酶 CD39 表达,从而促进 CD8⁺T 细胞功能障碍和耗竭^[57]。

4.6 腺苷 腺苷是以核苷和嘌呤为基本构造的天然核苷酸,也是机体代谢的重要中间产物。腺苷既可以是游离状态的,也可以是化合态的核苷,其典型代表为 ATP、ADP、AMP 等。有研究发现,腺苷也

是一种具有免疫抑制效应的代谢物,其在肿瘤微环境中具有较高浓度,是帮助肿瘤细胞的免疫逃逸的又一元凶^[58]。

当腺苷与TAMs的A2A或A2B受体结合时,会减弱M1型极化标志物表达,并促进其向M2型极性重塑。同样,在骨髓源巨噬细胞中敲除A2A受体则会明显减弱其向M2极化,同时增加M1型标志物表达^[59-60]。此外,缺氧的肿瘤微环境还会诱导CD39和CD73表达,促进ATP、ADP、AMP进一步水解为腺苷,从而大大提高肿瘤微环境中的腺苷水平^[61]。

5 菌群代谢物与极化调节

本文菌群特指定植在人体多个部位,如耳道、鼻腔、肠道和生殖道等处,具有维持器官或组织功能稳态作用或条件性致病作用的微生物群落,它们具有产生多种代谢物的能力,且这些代谢产物对人体健康具有非常复杂的功能,因此需要明确几种典型代谢物对巨噬细胞极化的影响。

5.1 胆汁酸 肥胖或高脂肪饮食(high fat diet, HFD)会导致全身性低度炎症。有研究发现,肥胖或HFD小鼠肠道中梭菌属比例明显升高,导致肠道中粪便脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)水平显著升高。DCA剂量依赖性地通过激活TLR2受体和NF- κ B、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、JNK信号的活化促进巨噬细胞向M1型极化,导致TNF- α 、IL-1 β 和NO等促炎细胞因子表达升高及结肠炎、克罗恩大肠炎等疾病的发生。而用万古霉素清除梭菌属后,显著减少了DCA含量并使结肠中的促炎巨噬细胞浸润得到明显缓解^[62]。

5.2 γ 氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) GABA是重要的抑制性神经递质,曾被认为仅在大脑中合成,但近年发现肠道菌群中*L. brevis*菌群是合成GABA的重要来源。研究发现,过量摄入食盐会诱发高血压,但GABA治疗可降低血压。进一步研究发现,GABA能够显著减弱食盐诱导的血压升高、下调M1型极化标志物TNF- α 、iNOS表达,并降低E-选择素、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1等黏附分子的释放和减少内皮细胞损伤从而缓解高血压^[63]。

5.3 丁酸盐 研究发现肠道菌群代谢物丁酸盐能显著促进巨噬细胞向M2型极化,改善由DSS诱导的小鼠结肠炎的肠道炎症指数。进一步研究发现,丁酸盐处理后巨噬细胞M2型相关蛋白Arg-1等的表

达显著增加,用丁酸盐处理的巨噬细胞上清液能增强MLE-12细胞的迁移率,并提高创口愈合速率。机制上发现,丁酸盐处理导致巨噬细胞H3K9-STAT6信号激活,促进M2型标志物大量表达^[64]。

5.4 三甲胺N-氧化物 人类微生物组的多样性研究表明,肠道微生物代谢物对同种异体移植物抗宿主病(Graft versus host disease, GVHD)的影响存在较大差异,研究发现,三甲胺N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)显著增强了同种异体GVH反应,进一步发现TMAO能促进巨噬细胞表达IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、CXCL9和CXCL10等M1型标志物,而使用NLRP3炎症小体抑制剂处理后,TMAO便不能再次诱导其表达M1型标志物。机制研究发现,TMAO处理能提高线粒体ROS产生,增强NF- κ B的核定位^[65]。

5.5 聚磷酸盐(polyphosphate, PP) PP是一种普遍存在的,由数百个磷酸盐单元构成的长链代谢物,在体内主要由大肠杆菌产生。研究发现PP积累会损害巨噬细胞病原体清除能力,拮抗巨噬细胞的募集和浸润。在由大肠杆菌诱发的小鼠腹膜炎败血症模型中,PP的水平与小鼠生存率呈负相关。巨噬细胞吞噬并内化PP后,显著减少吞噬作用,并降低iNOS、P2嘌呤受体抗体、糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation endproducts, RAGE)等M1型标志物的表达和促炎细胞因子的产生。此外,PP还会导致IFN- γ 产生减少,STAT1磷酸化减弱和MHC II表达降低,破坏巨噬细胞功能稳态以逃避宿主免疫监视^[66]。

6 神经细胞代谢物与极化调节

6.1 单胺类

6.1.1 去甲肾上腺素(noradrenaline, NE) NE是肾上腺素去除N-甲基后的产物。NE既是一种由交感节后神经元和脑内去甲肾上腺素能神经元合成和分泌的神经递质,也是一种由肾上腺髓质合成和分泌的激素。有研究发现,NE在巨噬细胞中发挥诱导其向M2型极化的作用,使其具有抗炎和组织修复功能。机制上发现,NE通过激活巨噬细胞表面 β 2-肾上腺素能受体(β 2-adrenergic receptor, β 2-AR)促进脂肪酸摄取,并将它们转化为三酰甘油进行储存,从而强化其M2型功能^[67]。另一项研究也发现,在全身性损伤反应中,NE会大量释放到血液中,使交感神经激活。然而有研究发现,NE也发挥抑制皮肤伤口处巨噬细胞吞噬功能作用。进一步发现NE

抑制伤口处巨噬细胞吞噬效率是 β -ARs 受体和 cAMP/PKA 信号以剂量依赖性方式介导的,因此阻断 β -AR 可显著降低全身性损伤的感染率和死亡率^[68]。

6.1.2 多巴胺(dopamine, DA) DA 是一种具有抗血管生成活性的单胺儿茶酚胺神经递质。研究发现,在小鼠 C6 胶质瘤模型中,DA 处理能够显著巨噬细胞表达 M1 型标志物,如 iNOS、CXCL9 等,同时减少 M2 型标志物水平,如 CD206、Arg-1 等,抑制 C6 胶质瘤细胞的血管新生作用。在给小鼠处理巨噬细胞清除剂氯膦酸盐二钠脂质体后再用处理 DA,其抗 C6 胶质瘤细胞血管生成作用被显著削弱,说明 DA 主要通过重塑巨噬细胞极性实现抑制 C6 胶质瘤的血管新生^[69]。

6.1.3 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT) 5-HT 最早是从血清中发现的,又称为血清素,5-HT 在大脑皮层质及神经突触内含量很高,是一种抑制性神经递质。目前认为 5-HT 的两类受体——5-HT_{2B} 和 5-HT₇ 分别介导了 5-HT 对巨噬细胞极性调节的两个不同方向。一方面,5-HT 激活 5-HT_{2B} 后通过活化下游 XAP2/p23/SRC/Hsp90 通路能显著激活 AhR 及其下游靶分子 CYP1B1、AhRR 和 SEMA6B 表达,抑制 LPS 诱导的促炎细胞因子释放,上调 M2 型极化相关基因,如 SERPINB2、THBS1、STAB1、COL23A1 和 IL-10 表达;反之,5-HT 激活 5-HT₇ 后则通过活化下游 cAMP/PKA 通路显著激活下游 PDE2A 表达,促进 M1 型极化相关基因,如 INHBA、CCR2、MMP12、SERPINE1、CD1B 和 ALDH1A2 表达。因此,5-HT 通过 5-HT_{2B} 和 5-HT₇ 调节巨噬细胞极化,并有助于维持机体稳态,研发相应的干预手段具有较好的潜在临床价值^[70-71]。

6.2 氨基酸类

6.2.1 牛磺酸 牛磺酸通常被称为一种含硫氨基酸,在神经系统含量丰富,并被认为是中枢神经系统的抑制性递质,由神经末梢中的牛磺酸合成酶合成。有研究发现,牛磺酸在低剂量 LPS/IFN- γ 诱导的 M1 型极化过程中作为缓冲分子,以防止过度炎症反应。研究发现,牛磺酸转运蛋白 SLC6A6 在诱导 M1 型巨噬细胞极化时大量上调表达,并且通过削弱蛋氨酸代谢途径降低 S-腺苷甲硫氨酸水平,导致蛋白磷酸酶 2A 催化亚基(protein phosphatase PP2A catalytic subunit, CPP2Ac)不能被甲基化修饰,阻断 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1) 介导的线粒体自噬,并维持线粒体稳

态,最终使糖酵解通路不能被有效激活,从而减弱 LPS/IFN- γ 诱导的 M1 型极化作用^[72]。

6.2.2 天冬氨酸(aspartic acid, Asn) Asn 是一种具有兴奋性神经递质功能的氨基酸。研究发现,天冬氨酸能促进巨噬细胞向 M1 型极化,并增强 M1 型细胞中 IL-1 β 分泌。进一步发现,Asn 促进 HIF-1 α 的表达和 NLRP3 炎症小体的激活,并增加天冬氨酸代谢中间代谢物的含量,如天冬酰胺。天冬酰胺也能促进巨噬细胞 NF- κ B、ERK 等信号的激活,促进炎症细胞因子表达^[73]。

6.3 神经肽类 蛋氨酸脑啡肽(content determination of methionine enkephalin, MENK)是一种人体自分泌肽,可以调节免疫细胞的增殖、活化和细胞因子产生,并且具有抑制肿瘤细胞增殖作用。研究发现,MENK 可在体内下调 TAMs 中 CD206 和 Arg-1 的表达,并上调 CD64、MHC II、iNOS 等 M1 型标志物表达。体外实验证明,MENK 可以增强活性氧和活性氮的释放,促进 IL-12 和 TNF- α 的产生并抑制 IL-10 分泌,显著提升其抗肿瘤活性^[74]。

7 其他代谢物与极化调节

7.1 肌酐 肌酐是肌肉代谢产生的一种微毒代谢物,主要由肾小球滤过排出体外,在大量运动后或食用过量肉类后,其含量会显著增加。研究发现巨噬细胞主要由溶质载体家族 6 成员 8(solute carrier family 6 member 8, SLC6A8)介导肌酐的摄取,随后肌酐通过抑制 IFN- γ /JAK/STAT1 信号转导,削弱 iNOS、IL-12 和 TNF- α 表达,阻断巨噬细胞向 M1 型极化,另一方面肌酐可以促进染色质重塑激活 IL-4/STAT6 信号,促进 Arg-1 等 M2 型标志物表达^[75]。

7.2 尿酸(uric acid, UA) UA 是嘌呤代谢的终产物,嘌呤代谢紊乱往往会造成血液中尿酸含量异常升高,并导致高尿酸血症,与痛风性关节炎、关节畸形、痛风性肾病的发生密切相关。有研究发现,尿酸显著增加巨噬细胞 TNF- α 及 TLR4 表达,并增强其吞噬作用,而 CD206、CX3CR1 和趋化因子受体 2(CC chemokine receptor 2, CCR2)的表达水平显著降低,使其趋向于 M1 型极化,并下调尿酸盐转运蛋白 1(urate transporter 1, URAT1)表达。而丙磺舒处理能明显抑制 UA 诱导的巨噬细胞 M1 型极化,降低促炎细胞因子的产生并削弱其吞噬活性^[76]。

7.3 促红细胞生成素 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种内源性糖蛋白激素,可刺激红细胞生成。一般用于治疗肾功能不全合并的贫血、

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)治疗引起的贫血、恶性肿瘤伴发的贫血及风湿病贫血等多种贫血。研究发现,EPO 治疗还能缓解动脉粥样硬化,机制上发现 EPO 会激活巨噬细胞 JAK2/STAT3 信号,减少促炎因子分泌,如 TNF- α 、iNOS 和 IL-6,增加 M2 型并减少 M1 型巨噬细胞的极化比例,减少斑块的形成,从而缓解疾病^[77]。

8 结论与展望

综上所述,本文以几种典型代谢物为切入点,总结糖代谢物、脂代谢物、多肽类代谢物、肿瘤代谢物、菌群代谢物、神经细胞代谢物等在调控巨噬细胞极性重塑过程中的关键作用和特征分子,同时一并梳理了这些调控作用对疾病发生发展的影响(图1)。

以肿瘤代谢物为例,本文仅列举几种典型肿瘤微环境中积累的代谢物,如腺苷、乳酸等对巨噬细胞极性和功能的影响及其对肿瘤细胞的反作用。然而由于代谢过程具备“重编程”特性,可能会造成肿瘤患者个体之间所携带肿瘤细胞的代谢特性和肿瘤微环境代谢物水平不同,这些个体差异性和异质性形成的规律还有待探讨。目前仅有为数不多的肿瘤细胞代谢物被阐明了其在诱导巨噬细胞可塑性和极化方面的作用,还有很多类型的肿瘤的代谢物和代谢谱仍不明确,以及这些代谢物对肿瘤微环境的影响和 TAM 的作用均有待探明。此外,肿瘤微环境多种代谢物诱导 TAM 极化呈现出多向性,因此,肿瘤靶向治疗和免疫治疗应较全面地考虑 TAM 极化的多向性,从而优化治疗方案,以达到事半功倍的治疗效果。

必须指出的是,一般文章中所述的 M1 或 M2 型

巨噬细胞是指概念上而非真实存在的细胞分型,这是由于自然界中不可能存在所谓“纯粹”的 M1 或 M2 型及其亚型巨噬细胞,极化过程不可能像“开关”一样自由切换,而是以混杂式、光谱式、螺旋式和连续渐进式,但方向明确地完成极性重塑过程。这正是由于复杂的细胞外环境或局部微环境造就了巨噬细胞的功能多样性和极化可塑性,因为除本文所述几种典型代谢物外,还有许多已知代谢物的未知作用、许多未知代谢物的未知作用仍有待探讨,更何况代谢物仅仅是细胞外环境的冰山一角,如基质硬度、病原体侵染、促炎/抑炎因子、环境 pH、离子浓度、外泌体囊泡、游离核酸在此还未探讨,笔者认为这正是巨噬细胞极化过程呈现出混杂式、光谱式、螺旋式和连续渐进式的根本原因。

未来工作应该主要集中在鉴定更多潜在的糖代谢物、脂代谢物、多肽类代谢物、肿瘤代谢物、菌群代谢物、神经细胞代谢物和代谢谱等,以及明确这些代谢物的基本功能和对免疫细胞发育、分化、转分化和功能的影响。此外,许多代谢物都具有时空特性,在时间轴上呈现出波形积累,而在空间轴上呈现出在组织中分布不均的状态,因此应从时间和空间等多维角度考虑代谢物对免疫细胞发育、分化、转分化和功能的影响。最后,许多代谢物的受体或运载蛋白还不清楚,这些分子的发现和鉴定可能有助于反向挖掘新的具有调控功能的代谢物,并且这些受体或运载蛋白与巨噬细胞极化信号的交互也还不清楚。因此积极探索在局部微环境中生理或病理过程的代谢物 and 代谢谱,不仅有助于进一步理解和认识巨噬细胞应答“自我”和“非我”物质的深层机制,而且能够为多种疾病的治疗寻找可能的、更优的分子和药物设计靶点。

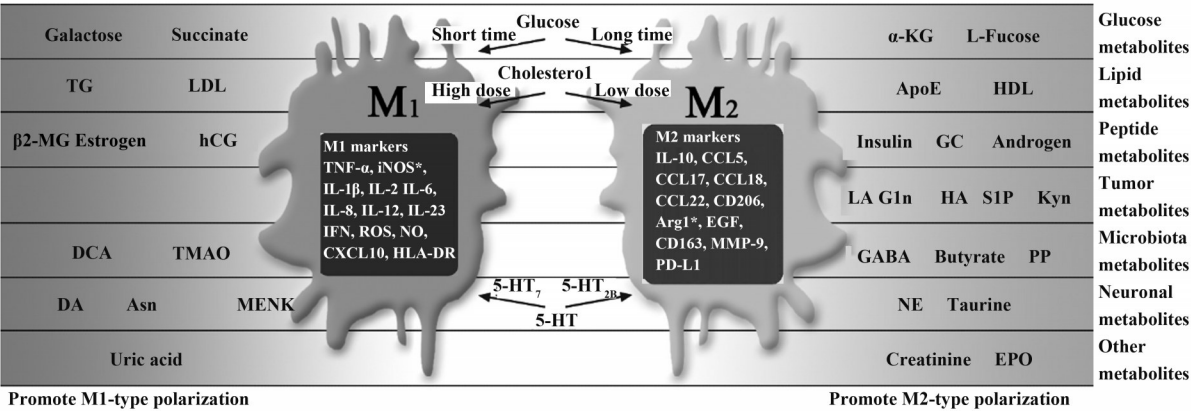


图1 多种代谢物调节巨噬细胞可塑性和极化作用模式图

Fig. 1 Graphical abstract of multiple metabolites regulate macrophage plasticity and polarization

参考文献:

- [1] GORDON S, MARTINEZ F O. Alternative activation of macrophages: Mechanism and functions[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 593-604. DOI:10.1016/j.immuni.2010.05.007.
- [2] SICA A, BRONTE V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1155-1166. DOI:10.1172/JCI31422.
- [3] BISWAS S K, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: Cancer as a paradigm[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10): 889-896. DOI:10.1038/ni.1937.
- [4] MORRISON C. Immuno-oncologists eye up macrophage targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(6): 373-374. DOI:10.1038/nrd.2016.111.
- [5] SICA A, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and polarization: In vivo veritas[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3): 787-795. DOI: 10.1172/JCI59643.
- [6] STEIN M, KESHAV S, HARRIS N, *et al.* Interleukin 4 potently enhances murine macrophage mannose receptor activity: A marker of alternative immunologic macrophage activation[J]. *J Exp Med*, 1992, 176(1): 287-292. DOI:10.1084/jem.176.1.287.
- [7] PYONTECK S M, AKKARI L, SCHUHMACHER A J, *et al.* CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1264-1272. DOI: 10.1038/nm.3337.
- [8] LAVIN Y, KOBAYASHI S, LEADER A, *et al.* Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses[J]. *Cell*, 2017, 169(4): 750-765. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.04.014.
- [9] ZILIONIS R, ENGBLOM C, PFIRSCHKE C, *et al.* Single-cell transcriptomics of human and mouse lung cancers reveals conserved myeloid populations across individuals and species[J]. *Immunity*, 2019, 50(5): 1317-1334. e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.009.
- [10] HAGEMANN T, LAWRENCE T, MCNEISH I, *et al.* "Re-educating" tumor-associated macrophages by targeting NF-kappaB[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(6): 1261-1268. DOI: 10.1084/jem.20080108.
- [11] MEHLA K, SINGH P K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(12): 822-834. DOI:10.1016/j.trecan.2019.10.007.
- [12] GALVAN-PENA S, O'NEILL L A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 420. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00420.
- [13] ZHU L, ZHAO Q, YANG T, *et al.* Cellular metabolism and macrophage functional polarization[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(1): 82-100. DOI:10.3109/08830185.2014.969421.
- [14] 赵清杰, 朱琳楠, 丁文军, 等. 巨噬细胞极化与细胞代谢的相互调控[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(3): 408-411.
- [15] PAVLOU S, LINDSAY J, INGRAM R, *et al.* Sustained high glucose exposure sensitizes macrophage responses to cytokine stimuli but reduces their phagocytic activity[J]. *BMC Immunol*, 2018, 19(1): 24. DOI: 10.1186/s12865-018-0261-0.
- [16] LIN J, KONG Q, HAO W, *et al.* High glucose contributes to the polarization of peritoneal macrophages to the M2 phenotype in vivo and in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(1): 127-134. DOI: 10.3892/mmr.2020.11130.
- [17] FORMENTINI L, SANTACATTERINA F, NUNEZ DE ARENAS C, *et al.* Mitochondrial ROS production protects the intestine from inflammation through functional M2 macrophage polarization[J]. *Cell Rep*, 2017, 19(6): 1202-1213. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.04.036.
- [18] TAN H Y, WANG N, LI S, *et al.* The reactive oxygen species in macrophage polarization: Reflecting its dual role in progression and treatment of human diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2795090. DOI: 10.1155/2016/2795090.
- [19] LIU P S, WANG H, LI X, *et al.* alpha-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [20] MILLS E L, KELLY B, LOGAN A, *et al.* Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 457-470. e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.08.064.
- [21] ZHANG N, ZHENG X, COUVEE G, *et al.* Galactose supramolecular docking orchestrates macrophage phenotype[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(10): 1111-1113. DOI: 10.1038/s41423-019-0358-2.
- [22] ZHANG D Y, PAN Z Y, YU X K, *et al.* Bifidobacterium lactis BB-12 attenuates macrophage aging induced by D-galactose and promotes M2 macrophage polarization[J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019: 4657928. DOI: 10.1155/2019/4657928.
- [23] LIU J J, LEE J W, YUN E J, *et al.* L-Fucose production by engineered *Escherichia coli*[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2019, 116(4): 904-911. DOI: 10.1002/bit.26907.
- [24] HE R, LI Y, HAN C, *et al.* L-fucose ameliorates DSS-induced acute colitis via inhibiting macrophage M1 polarization and inhibiting NLRP3 inflammasome and NF-kB activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 379-388. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.05.013.
- [25] BOUTENS L, STIENSTRA R. Adipose tissue macrophages: Going off track during obesity[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 879-894. DOI: 10.1007/s00125-016-3904-9.
- [26] SHIN K C, HWANG I, CHOE S S, *et al.* Macrophage VLDLR mediates obesity-induced insulin resistance with adipose tissue inflammation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1087. DOI: 10.1038/s41467-017-01232-w.
- [27] WEN H, TING J P, O'NEILL L A. A role for the NLRP3 inflammasome in metabolic diseases-did Warburg miss inflammation? [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(4): 352-357. DOI: 10.1038/ni.2228.
- [28] XU X, ZHANG A, LI N, *et al.* Concentration-dependent diversification effects of free cholesterol loading on macrophage viability and polarization[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 37(2): 419-431. DOI: 10.1159/000430365.
- [29] ADAMSON S, LEITINGER N. Phenotypic modulation of macrophages in response to plaque lipids[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2011, 22(5): 335-342. DOI: 10.1097/MOL.0b013e32834a97e4.
- [30] CHINETTI-GBAGUIDI G, BARON M, BOUHLEL M A, *et al.* Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPARgamma and LXRA pathways[J]. *Circ Res*, 2011, 108(8): 985-995. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.233775.

- [31] DE OLIVEIRA S H R, GRAVES A L. High cholesterol diet modulates macrophage polarization and liver inflammation during early hepatocellular carcinoma progression in zebrafish [J]. *bioRxiv*, 2018, Preprint.
- [32] ZHENG P, LUO Q, WANG W, *et al.* Tumor-associated macrophages-derived exosomes promote the migration of gastric cancer cells by transfer of functional Apolipoprotein E [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(4):434. DOI:10.1038/s41419-018-0465-5.
- [33] BAITSCH D, BOCK H H, ENGEL T, *et al.* Apolipoprotein E induces antiinflammatory phenotype in macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5):1160-1168. DOI:10.1161/ATVBAHA.111.222745.
- [34] LEE M K, MOORE X L, FU Y, *et al.* High-density lipoprotein inhibits human M1 macrophage polarization through redistribution of caveolin-1 [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4):741-751. DOI:10.1111/bph.13319.
- [35] WANG G, LIU X, LI X, *et al.* Suppression of PAPP-A mitigates atherosclerosis by mediating macrophage polarization via STAT3 signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 543:29-37. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.09.132.
- [36] YU T, GAO M, YANG P, *et al.* Insulin promotes macrophage phenotype transition through PI3K/Akt and PPAR-gamma signaling during diabetic wound healing [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4):4217-4231. DOI:10.1002/jcp.27185.
- [37] WAN S, SUN H. Glucagon-like peptide-1 modulates RAW264.7 macrophage polarization by interfering with the JNK/STAT3 signaling pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5):3573-3579. DOI:10.3892/etm.2019.7347.
- [38] HOFBAUER D, MOUGIAKAKOS D, BROGGINI L, *et al.* Beta2-microglobulin triggers NLRP3 inflammasome activation in tumor-associated macrophages to promote multiple myeloma progression [J]. *Immunity*, 2021, 54(8):1772-1787. e9. DOI:10.1016/j.immuni.2021.07.002.
- [39] DESGEORGES T, CARATTI G, MOUNIER R, *et al.* Glucocorticoids shape macrophage phenotype for tissue repair [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1591. DOI:10.3389/fimmu.2019.01591.
- [40] MEERS G K, BOHNENBERGER H, REICHARDT H M, *et al.* Impaired resolution of DSS-induced colitis in mice lacking the glucocorticoid receptor in myeloid cells [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0190846. DOI:10.1371/journal.pone.0190846.
- [41] BECERRA-DIAZ M, STRICKLAND A B, KESELMAN A, *et al.* Androgen and androgen receptor as enhancers of M2 macrophage polarization in allergic lung inflammation [J]. *J Immunol*, 2018, 201(10):2923-2933. DOI:10.4049/jimmunol.1800352.
- [42] KOU X X, LI C S, HE D Q, *et al.* Estradiol promotes M1-like macrophage activation through cadherin-11 to aggravate temporomandibular joint inflammation in rats [J]. *J Immunol*, 2015, 194(6):2810-2818. DOI:10.4049/jimmunol.1303188.
- [43] ALSHAMAT EABU, AL-OKLA S, SOUKKARIEH C H, *et al.* Human chorionic gonadotrophin (hCG) enhances immunity against *L. tropica* by stimulating human macrophage functions [J]. *Parasite Immunol*, 2012, 34(10):449-454. DOI:10.1111/j.1365-3024.2012.01368.x.
- [44] NETEA-MAIER R T, SMIT J W A, NETEA M G. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: A mutual relationship [J]. *Cancer Lett*, 2018, 413:102-109. DOI:10.1016/j.canlet.2017.10.037.
- [45] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, *et al.* Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid [J]. *Nature*, 2014, 513(7519):559-563. DOI:10.1038/nature13490.
- [46] LATHAM T, MACKAY L, SPROUL D, *et al.* Lactate, a product of glycolytic metabolism, inhibits histone deacetylase activity and promotes changes in gene expression [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(11):4794-4803. DOI:10.1093/nar/gks066.
- [47] LIU N, LUO J, KUANG D, *et al.* Lactate inhibits ATP6V0d2 expression in tumor-associated macrophages to promote HIF-2 α -mediated tumor progression [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(2):631-646. DOI:10.1172/JCI123027.
- [48] LOCATELLI S L, CAREDDU G, SERIO S, *et al.* Targeting cancer cells and tumor microenvironment in preclinical and clinical models of hodgkin lymphoma using the dual PI3Kdelta/gamma inhibitor RP6530 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(3):1098-1112. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1133.
- [49] FENG J, YANG H, ZHANG Y, *et al.* Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells [J]. *Oncogene*, 2017, 36(42):5829-5839. DOI:10.1038/onc.2017.188.
- [50] MU X, SHI W, XU Y, *et al.* Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(4):428-438. DOI:10.1080/15384101.2018.1444305.
- [51] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, *et al.* Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42(3):419-430. DOI:10.1016/j.immuni.2015.02.005.
- [52] TAMMI R H, KULTTI A, KOSMA V M, *et al.* Hyaluronan in human tumors: Pathobiological and prognostic messages from cell-associated and stromal hyaluronan [J]. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18(4):288-295. DOI:10.1016/j.semcancer.2008.03.005.
- [53] RAYAHIN J E, BUHRMAN J S, ZHANG Y, *et al.* High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2015, 1(7):481-493. DOI:10.1021/acsbomaterials.5b00181.
- [54] NAGAHASHI M, YAMADA A, KATSUTA E, *et al.* Targeting the SphK1/S1P/S1PR1 axis that links obesity, chronic inflammation, and breast cancer metastasis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(7):1713-1725. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-17-1423.
- [55] BRUNE B, WEIGERT A, DEHNE N. Macrophage polarization in the tumor microenvironment [J]. *Redox Biol*, 2015, 5:419. DOI:10.1016/j.redox.2015.09.028.
- [56] LIU Y, LIANG X, DONG W, *et al.* Tumor-repopulating cells induce PD-1 expression in CD8(+) T cells by transferring kynurenine and AhR activation [J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3):480-494. e7. DOI:10.1016/j.ccell.2018.02.005.
- [57] TAKENAKA M C, GABRIELY G, ROTHHAMMER V, *et al.* Control of tumor-associated macrophages and T cells in glioblastoma via AHR and CD39 [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(5):729-740. DOI:10.1038/s41593-019-0370-y.
- [58] LEONE R D, EMENS L A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):57. DOI:

10. 1186/s40425-018-0360-8.
- [59] CEKIC C, DAY Y J, SAG D, *et al.* Myeloid expression of adenosine A2A receptor suppresses T and NK cell responses in the solid tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2014, 74 (24) : 7250-7259. DOI:10. 1158/0008-5472. CAN-13-3583.
- [60] MONTALBAN DEL BARRIO I, PENSKI C, SCHLAHSA L, *et al.* Adenosine-generating ovarian cancer cells attract myeloid cells which differentiate into adenosine-generating tumor associated macrophages- a self-amplifying, CD39- and CD73-dependent mechanism for tumor immune escape [J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4:49. DOI:10. 1186/s40425-016-0154-9.
- [61] LI J, WANG L, CHEN X, *et al.* CD39/CD73 upregulation on myeloid-derived suppressor cells via TGF-beta-mTOR-HIF-1 signaling in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(6) : e1320011. DOI: 10. 1080/2162402X. 2017. 1320011.
- [62] WANG L, GONG Z, ZHANG X, *et al.* Gut microbial bile acid metabolite skews macrophage polarization and contributes to high-fat diet-induced colonic inflammation [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1) : 1-20. DOI:10. 1080/19490976. 2020. 1819155.
- [63] SON M, OH S, LEE H S, *et al.* Gamma-aminobutyric acid-salt attenuated high cholesterol/high salt diet induced hypertension in mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2021, 25 (1) : 27-38. DOI:10. 4196/kjpp. 2021. 25. 1. 27.
- [64] JI J, SHU D, ZHENG M, *et al.* Microbial metabolite butyrate facilitates M2 macrophage polarization and function [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24838. DOI:10. 1038/srep24838.
- [65] WU K, YUAN Y, YU H, *et al.* The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide aggravates GVHD by inducing M1 macrophage polarization in mice [J]. *Blood*, 2020, 136(4) : 501-515. DOI:10. 1182/blood. 2019003990.
- [66] ROEWE J, STAVRIDES G, STRUEVE M, *et al.* Bacterial polyphosphates interfere with the innate host defense to infection [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1) : 4035. DOI: 10. 1038/s41467-020-17639-x.
- [67] PETKEVICIUS K, BIDAULT G, VIRTUE S, *et al.* Norepinephrine promotes triglyceride storage in macrophages via beta2-adrenergic receptor activation [J]. *FASEB J*, 2021, 35 (2) : e21266. DOI:10. 1096/fj. 202001101R.
- [68] GOSAIN A, MUTHU K, GAMELLI R L, *et al.* Norepinephrine suppresses wound macrophage phagocytic efficiency through alpha- and beta-adrenoreceptor dependent pathways [J]. *Surgery*, 2007, 142(2) : 170-179. DOI:10. 1016/j. surg. 2007. 04. 015.
- [69] QIN T, WANG C, CHEN X, *et al.* Dopamine induces growth inhibition and vascular normalization through reprogramming M2-polarized macrophages in rat C6 glioma [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 286(2) : 112-23. DOI:10. 1016/j. taap. 2015. 03. 021.
- [70] NIETO C, RAYO I, DE LAS CASAS-ENGEL M, *et al.* Serotonin (5-HT) shapes the macrophage gene profile through the 5-HT2B-dependent activation of the Aryl hydrocarbon receptor [J]. *J Immunol*, 2020, 204(10) : 2808-2817. DOI: 10. 4049/jimmunol. 1901531.
- [71] DE LAS CASAS-ENGEL M, DOMINGUEZ-SOTO A, SIERRA-FILARDI E, *et al.* Serotonin skews human macrophage polarization through HTR2B and HTR7 [J]. *J Immunol*, 2013, 190 (5) : 2301-2310. DOI:10. 4049/jimmunol. 1201133.
- [72] MENG L, LU C, WU B, *et al.* Taurine antagonizes macrophages M1 polarization by mitophagy-glycolysis switch blockage via dragging SAM-PP2Ac transmethylation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:648913. DOI:10. 3389/fimmu. 2021. 648913.
- [73] WANG H, ZHENG X, LIU B, *et al.* Aspartate metabolism facilitates IL-1beta production in inflammatory macrophages [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:753092. DOI:10. 3389/fimmu. 2021. 753092.
- [74] CHEN W, LIU J, MENG J, *et al.* Macrophage polarization induced by neuropeptide methionine enkephalin (MENK) promotes tumoricidal responses [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61 (10) : 1755-1768. DOI:10. 1007/s00262-012-1240-6.
- [75] JI L, ZHAO X, ZHANG B, *et al.* Slc6a8-mediated creatine uptake and accumulation reprogram macrophage polarization via regulating cytokine responses [J]. *Immunity*, 2019, 51 (2) : 272-284. e7. DOI:10. 1016/j. immuni. 2019. 06. 007.
- [76] MARTINEZ-REYES C P, MANJARREZ-REYNA A N, MENDEZ-GARCIA L A, *et al.* Uric acid has direct proinflammatory effects on human macrophages by increasing proinflammatory mediators and bacterial phagocytosis probably via URAT1 [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(4) : 576. DOI:10. 3390/biom10040576.
- [77] CUI J, ZHANG F, CAO W, *et al.* Erythropoietin alleviates hyperglycaemia-associated inflammation by regulating macrophage polarization via the JAK2/STAT3 signalling pathway [J]. *Mol Immunol*, 2018, 101: 221-228. DOI: 10. 1016/j. molimm. 2018. 05. 028.

[收稿 2022-01-10 修回 2022-02-15]

(编辑 陈 阳)