

巨噬细胞代谢与组织修复研究进展

刘俊¹, 聂宇², 王玉瑶¹, 廉虹²

(1. 山西医科大学 基础医学院 生物化学与分子生物学教研室, 太原 030001; 2. 中国医学科学院阜外医院 国家心血管病中心 心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037)

摘要: 巨噬细胞具有很强的异质性与可塑性, 能够在不同的刺激条件下发生相应的功能与表型变化, 在损伤刺激后的组织修复中发挥关键作用。目前, 大量研究表明巨噬细胞代谢能通过调控巨噬细胞表型与功能影响组织修复过程。文章综述了巨噬细胞代谢与组织修复的关系, 总结了 M1 和 M2 两种巨噬细胞在糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸氧化、精氨酸代谢等过程中的特点, 以及靶向作用于巨噬细胞代谢过程中关键底物和激酶对调控组织修复的相关研究进展。

关键词: 巨噬细胞代谢; 巨噬细胞极化; 组织修复

中图分类号: R392.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2022)03-0248-06

组织损伤后, 巨噬细胞的表型和功能会发生显著变化, 在组织修复的各个时期发挥关键作用^[1]。巨噬细胞具有很强的异质性与可塑性, 其可分为经典的 M1 型巨噬细胞和非经典的 M2 型巨噬细胞。在损伤修复的不同阶段, M1 和 M2 型巨噬细胞发挥的作用也不同, 巨噬细胞功能失调会阻碍组织的正常修复^[2-3]。近年来的研究发现, 巨噬细胞代谢对巨噬细胞的功能和表型调控发挥重要作用。靶向作用于巨噬细胞代谢产物与关键激酶并调节巨噬细胞极化可能成为未来促进组织修复与治疗炎症相关疾病的潜在治疗靶点^[4]。基于此, 本文综述了不同代谢过程在 M1 和 M2 两种巨噬细胞类型中的特点以及组织修复过程中两种不同类型巨噬细胞发挥作用的异同, 为靶向巨噬细胞治疗相关疾病提供理论基础。

1 M1 和 M2 型巨噬细胞的代谢特点

M1 型巨噬细胞主要是由细菌产物 LPS 或细胞因子 IFN- γ 刺激产生, 具有促炎作用; M2 型巨噬细胞主要是由 IL-4 或 IL-13 刺激产生, 具有抑炎作用。M1 型巨噬细胞的主要代谢特点是: 以糖酵解和磷酸戊糖旁路(pentose phosphate pathway,

PPP)为主, 其三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA 循环)存在柠檬酸和琥珀酸两处反应断点(由于两处缺乏相对应的有效催化酶, 使 TCA 循环反应处于中断状态的点), 精氨酸通过诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)产生一氧化氮(NO)^[5-8]; M2 型巨噬细胞主要代谢特点是: 以氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)为主, 具有完整的 TCA 循环, 精氨酸通过精氨酸酶 1(arginase 1, Arg-1)合成多胺与脯氨酸^[7,9-11]。巨噬细胞的代谢方式可能会影响其极化状态, 进而促进或抑制组织修复。为进一步明晰情况, 本文将 M1 和 M2 两种类型的巨噬细胞代谢特点以及代谢过程对巨噬细胞极化状态的调控的最新研究进展总结如下(表 1), 为了解其组织修复功能提供理论依据。

1.1 巨噬细胞的糖酵解与 OXPHOS 糖酵解一般是指无氧条件下葡萄糖生成乳酸的过程, 一直被认为是细胞主要的产能代谢通路, 最近研究表明糖酵解代谢产物能够作为信号分子参与巨噬细胞极化状态的调控^[5]。糖酵解过程中存在大量的代谢产物以及催化反应的激酶, 其中一些代谢产物和关键激酶在巨噬细胞的极化过程中发挥重要调控作用。通过改变相应的产物与激酶调节巨噬细胞极化状态, 将可能有助于促进组织修复过程。

糖酵解是 M1 型巨噬细胞主要的代谢方式, 其终产物乳酸一直被认为是一个代谢副产物。近年研究表明, 乳酸衍生的组蛋白赖氨酸残基的乳糖化作

收稿日期: 2020-06-16

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81500364); 山西省重点研发计划项目(201903D321091)

作者简介: 刘俊(1995—), 男, 硕士, 主要从事心脏再生的基础机制相关研究

通信作者: 廉虹(E-mail: lian_hong1982@163.com)

用可以诱导 *Arg-1* 表达, 促进 M2 型巨噬细胞极化^[17]。这表明乳酸的乳糖化作用作为一种表观遗传修饰, 能够直接影响基因转录, 从而影响巨噬细胞的极化。糖酵解的关键激酶也能够影响巨噬细胞极化, 如 HIF-1 α 能通过表达己糖激酶与丙酮酸激酶 2 以增强糖酵解反应, 进而促进 M1 型巨噬细胞极化与炎症反应发生^[18]。最近, Shakespear 等^[19]

描述了巨噬细胞的组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 与糖酵解相关基因的调控存在联系, Das 等^[20] 后续发现 II a 类 HDAC 能通过丙酮酸激酶 M2 驱动 TLR 诱导的糖酵解和 M1 型巨噬细胞的激活。相应地, 代谢产物的表观遗传修饰调控巨噬细胞极化最近也引起了人们的关注^[21]。

表 1 M1 和 M2 两种类型巨噬细胞的代谢特点

代谢通路	M1 型巨噬细胞	M2 型巨噬细胞
糖酵解	糖酵解为主要代谢方式, 发挥促炎作用 ^[5]	糖酵解与 M2 型巨噬细胞极化相关但并非直接影响 ^[11,13]
OXPHOS	OXPHOS 较弱, 为次要代谢和产能方式 ^[12]	OXPHOS 是主要代谢和产能方式, 并与 M2 型巨噬细胞极化相关 ^[11]
PPP	PPP 较强, 可以促进 M1 型巨噬细胞的极化 ^[6]	PPP 较弱, 与 M2 型巨噬细胞的极化相关 ^[12]
TCA 循环	TCA 循环存在两处反应断点: 异柠檬酸处和琥珀酸处 ^[7]	有完整的 TCA 循环 ^[7]
FAO	FAO 能够激活 M1 型巨噬细胞的 NLRP3 炎症小体, 促进炎症反应的发生 ^[14]	FAO 是否参与 M2 型巨噬细胞极化存在争议 ^[10,15-16]
精氨酸代谢	精氨酸在 iNOS 作用下生成 NO ^[8]	精氨酸在 Arg-1 作用下生成多胺与脯氨酸 ^[9]

相较于 M1 型巨噬细胞依赖于糖酵解产能, M2 型巨噬细胞产能主要依赖于 OXPHOS, 其能够产生大量能量, 但是产能速度相对比糖酵解缓慢^[12]。基于 M1 和 M2 型巨噬细胞的代谢特点, 人们起初可能认为糖酵解主要与 M1 型巨噬细胞相关, 与 M2 型巨噬细胞无关。然而, 有研究利用 2-脱氧核糖处理 IL-4 刺激下的巨噬细胞, 发现糖酵解在 M2 型巨噬细胞极化过程中也发挥重要作用^[13]。最近, Wang 等^[11] 运用剥夺葡萄糖并同时利用半乳糖替代葡萄糖进而阻断糖酵解的方式探究其与 M2 型巨噬细胞极化的关系, 发现这种阻断方式虽然能够有效地抑制巨噬细胞糖酵解活性, 但是巨噬细胞的 OXPHOS 水平以及 M2 型巨噬细胞分化标志物的表达并没有被抑制。这表明, 只要 OXPHOS 保持活跃, M2 型巨噬细胞极化可以不依赖糖酵解。Liu 等^[22] 发现, 半乳糖虽然能抑制糖酵解, 但是其谷氨酰胺支路能增强巨噬细胞的 OXPHOS, 促使 M2 型巨噬细胞分化标志物的表达以及向 M2 型极化。这说明谷氨酰胺支路能保持 OXPHOS 的活跃, 进而通过增强的 OXPHOS 在 M2 型巨噬细胞极化过程中发挥关键作用。

1.2 巨噬细胞的 PPP PPP 是糖酵解的一条重要旁路。M1 型巨噬细胞的糖酵解代谢旺盛, 下游的 PPP 也会随之增强^[23]。PPP 的中间代谢产物还原

型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 能够促进 ROS 的产生以及维持高水平还原型谷胱甘肽, 进而对 M1 型巨噬细胞的极化发挥重要作用^[24]。最近, Nagy 等^[6] 的研究表明, 阻断 PPP 可以抑制 LPS 诱导的 M1 型巨噬细胞极化。M2 型巨噬细胞相比 M1 型巨噬细胞 PPP 水平较低。碳水化合物激酶样蛋白的异位表达能降低 PPP 通路活化水平, 促进 M2 型巨噬细胞极化^[12]。

1.3 巨噬细胞的 TCA 循环 TCA 循环是需氧生物体内普遍存在的代谢途径。M2 型巨噬细胞拥有完整的 TCA 循环, 而 M1 型巨噬细胞的 TCA 循环存在两处代谢断点^[7] (图 1)。第一处是异柠檬酸反应生成 α -酮戊二酸 (α -ketoglutaric acid, α -KG) 处, 由于催化该反应的异柠檬酸脱氢酶表达减少, 导致反应无法进行^[25]。此处代谢断点造成了柠檬酸的堆积, 堆积的柠檬酸可以形成乙酰辅酶 A 进而支持脂质合成促使促炎细胞因子的分泌, 促进 M1 型巨噬细胞的极化^[26]。过量的柠檬酸堆积也会刺激抑炎因子亚甲基二丁酸产生, 促进 M2 型巨噬细胞极化^[27]。然而, 异柠檬酸反应生成 α -KG 过程的阻断并不会终止 TCA 循环, 因为谷氨酰胺支路产生的 α -KG 补充了维持 TCA 循环所必需的量。Jha 等^[7] 通过 ¹³C 示踪剂研究发现, 天冬氨酸-精氨

够诱导小鼠巨噬细胞表达 Arg-1, 特异性清除 Arg-1 有利于弓形虫感染的控制, 也能降低结核感染时的肺部细菌负荷^[37]。转录因子 Fra-1 能够通过抑制 Arg-1 的表达, 调节巨噬细胞的炎症状态, 从而阻碍炎症的消退^[38]。所以, M2 型巨噬细胞 Arg-1 的表达虽不能控制感染, 但具有促进炎症消退的作用。基于精氨酸代谢对于巨噬细胞极化的影响, 精准的调控精氨酸代谢可能是有效促进组织修复的途径之一。

2 巨噬细胞代谢与组织修复

组织修复过程包括炎症期、增殖期与修复期三个阶段。M1 型巨噬细胞在炎症期产生强烈的炎症反应, 起到强力杀菌与控制感染的作用^[39]。增殖期与修复期的巨噬细胞主要转变为 M2 型巨噬细胞, M2 型巨噬细胞能够发挥抑炎以及合成组织修复所需要的底物如胶原蛋白合成原料等的作用^[9, 40]。M1 型巨噬细胞与 M2 型巨噬细胞在组织修复过程中的功能异常可能会导致炎症反应延迟消退和修复原料合成不足, 造成伤口不能正常愈合, 进而影响组织修复。

3 靶向巨噬细胞代谢促进组织修复的应用前景与局限

目前, 许多疾病包括代谢性疾病以及组织修复缺陷大多是由于炎症反应过于强烈而导致的。因此, 靶向巨噬细胞代谢通路的代谢产物和关键激酶促进 M2 型巨噬细胞激活, 抑制 M1 型巨噬细胞激活成为人们进行组织修复的关键靶点。通过靶向抑制 M1 型巨噬细胞激活的关键中间代谢物如糖酵解中的一些关键激酶如 PFK2 和 GAPDH 等或者抑制 iNOS 诱导精氨酸产生 NO、抑制琥珀酸堆积与抑制琥珀酸脱氢酶等均可成为靶向抑制 M1 型巨噬细胞激活的方式^[34, 41-43]。除了靶向抑制 M1 型巨噬细胞的激活, 还可以通过诱导 M2 型巨噬细胞的激活抑制炎症反应实现组织修复。虽然理论上的靶向分子比较多, 但尚未进行广泛的探索, 且目前的研究大部分都停留于炎症相关疾病动物模型。此外, 由于巨噬细胞的代谢过程复杂, 单纯的靶向作用可能也具有严重的剂量依赖性问题。靶向巨噬细胞代谢的研究在应用过程中也可能存在脱靶的问题。尽管存在以上问题的限制, 随着巨噬细胞代谢与巨噬细胞极化关系成为炎症相关疾病的研究焦点, 人们对

两者关系的研究不断深入, 特异性靶向巨噬细胞代谢有望通过调控该过程影响巨噬细胞功能促进组织修复。

4 结语

巨噬细胞能够通过感知周围代谢环境和营养物质的有效性来调节自身功能^[44]。通过调控巨噬细胞代谢将有可能解决相应的炎症相关疾病并实现理想的组织修复。伴随着单细胞转录组测序技术和空间转录组技术的发展以及巨噬细胞代谢产物和关键激酶对于组织修复影响的靶向研究进一步深入, 可能会产生针对特定阶段、特定类型、特定分布的更为精确的巨噬细胞靶向策略, 更好地实现组织修复。

参考文献

- [1] Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis[J]. *Semin Liver Dis*, 2010, 30(3): 245-257.
- [2] Minutti CM, Knipper JA, Allen JE, *et al.* Tissue-specific contribution of macrophages to wound healing[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017, 61: 3-11.
- [3] Krzyszczyk P, Schloss R, Palmer A, *et al.* The role of macrophages in acute and chronic wound healing and interventions to promote pro-wound healing phenotypes[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 419.
- [4] 刘震超, 夏菲菲, 周明爱, 等. 代谢免疫学: 新兴的前沿[J]. *现代免疫学*, 2018, 38(2): 166-169.
- [5] Tavakoli S, Zamora D, Ullevig S, *et al.* Bioenergetic profiles diverge during macrophage polarization; implications for the interpretation of 18F-FDG PET imaging of atherosclerosis [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(9): 1661-1667.
- [6] Nagy C, Haschemi A. Time and demand are two critical dimensions of immunometabolism: the process of macrophage activation and the pentose phosphate pathway[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 164.
- [7] Jha AK, Huang SC, 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.
- [8] Bogdan C, Röllinghoff M, Diefenbach A. The role of nitric oxide in innate immunity[J]. *Immunol Rev*, 2000, 173: 17-26.
- [9] Hesse M, Modolell M, La Flamme AC, *et al.* Differential regulation of nitric oxide synthase-2 and arginase-1 by type 1/type 2 cytokines *in vivo*: granulomatous pathology is shaped by the pattern of L-arginine metabolism[J]. *J Immunol*, 2001, 167(11): 6533-6544.
- [10] Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, *et al.* Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflam-

- mation[J]. *Cell Metab*, 2006, 4(1): 13-24.
- [11] Wang FL, Zhang S, Vuckovic I, *et al.* Glycolytic stimulation is not a requirement for M2 macrophage differentiation[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 463-475; e4.
- [12] Blagih J, Jones RG. Polarizing macrophages through reprogramming of glucose metabolism[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 793-795.
- [13] Covarrubias AJ, Aksoylar HI, Yu JJ, *et al.* Akt-mTORC1 signaling regulates Acly to integrate metabolic input to control of macrophage activation[J]. *Elife*, 2016, 5: e11612.
- [14] Moon JS, Nakahira K, Chung KP, *et al.* NOX4-dependent fatty acid oxidation promotes NLRP3 inflammasome activation in macrophages[J]. *Nat Med*, 2016, 22(9): 1002-1012.
- [15] Divakaruni AS, Hsieh WY, Minarrieta L, *et al.* Etomoxir inhibits macrophage polarization by disrupting CoA homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 490-503. e7.
- [16] van den Bossche J, van der Windt GJW. Fatty acid oxidation in macrophages and T cells: time for reassessment? [J]. *Cell Metab*, 2018, 28(4): 538-540.
- [17] Zhang D, Tang ZY, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580.
- [18] Rodríguez-Prados JC, Través PG, Cuenca J, *et al.* Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation[J]. *J Immunol*, 2010, 185(1): 605-614.
- [19] Shakespear MR, Iyer A, Cheng CY, *et al.* Lysine deacetylases and regulated glycolysis in macrophages[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(6): 473-488.
- [20] Das GK, Shakespear MR, Curson JEB, *et al.* Class II histone deacetylases drive toll-like receptor-inducible glycolysis and macrophage inflammatory responses via pyruvate kinase M2[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(8): 2712-2728; e8.
- [21] 龙润莹, 李姗姗, 刘芊伊, 等. 代谢产物通过表观遗传机制调控巨噬细胞极化的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(6): 513-516.
- [22] Liu PS, Wang HP, Li XY, *et al.* A-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-994.
- [23] Nagy C, Haschemi A. Time and demand are two critical dimensions of immunometabolism: the process of macrophage activation and the pentose phosphate pathway[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 164.
- [24] Pizzolla A, Hultqvist M, Nilson B, *et al.* Reactive oxygen species produced by the NADPH oxidase 2 complex in monocytes protect mice from bacterial infections[J]. *J Immunol*, 2012, 188(10): 5003-5011.
- [25] Németh B, Doczi J, Csete D, *et al.* Abolition of mitochondrial substrate-level phosphorylation by itaconic acid produced by LPS-induced Irg1 expression in cells of murine macrophage lineage[J]. *FASEB J*, 2016, 30(1): 286-300.
- [26] Carroll RG, Zastona Z, Galván-Peña S, *et al.* An unexpected link between fatty acid synthase and cholesterol synthesis in proinflammatory macrophage activation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(15): 5509-5521.
- [27] Mills EL, Ryan DG, Prag HA, *et al.* Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1[J]. *Nature*, 2018, 556(7699): 113-117.
- [28] Lampropoulou V, Sergushichev A, Bambouskova M, *et al.* Itaconate links inhibition of succinate dehydrogenase with macrophage metabolic remodeling and regulation of inflammation[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(1): 158-166.
- [29] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, *et al.* Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [30] Littlewood-Evans A, Sarret S, Apfel V, *et al.* GPR91 senses extracellular succinate released from inflammatory macrophages and exacerbates rheumatoid arthritis[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(9): 1655-1662.
- [31] Luo P, Peng SS, Yan Y, *et al.* IL-37 inhibits M1-like macrophage activation to ameliorate temporomandibular joint inflammation through the NLRP3 pathway[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2020, 59(10): 3070-3080.
- [32] Nomura M, Liu J, Yu ZX, *et al.* Macrophage fatty acid oxidation inhibits atherosclerosis progression[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 127: 270-276.
- [33] Nakayama Y, Fujii K, Yuki R, *et al.* A long noncoding RNA regulates inflammation resolution by mouse macrophages through fatty acid oxidation activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(25): 14365-14375.
- [34] van den Bossche J, Baardman J, Otto NA, *et al.* Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(3): 684-696.
- [35] Wei JP, Guo HT, Kuo PC. Endotoxin-stimulated nitric oxide production inhibits expression of cytochrome c oxidase in ANA-1 murine macrophages[J]. *J Immunol*, 2002, 168(9): 4721-4727.
- [36] van den Bossche J, Lamers WH, Koehler ES, *et al.* Pivotal advance: arginase-1-independent polyamine production stimulates the expression of IL-4-induced alternatively activated macrophage markers while inhibiting LPS-induced expression of inflammatory genes[J]. *J Leukoc Biol*, 2012, 91(5): 685-699.
- [37] El Kasmi KC, Qualls JE, Pesce JT, *et al.* Toll-like receptor-induced arginase 1 in macrophages thwarts effective immunity against intracellular pathogens[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(12): 1399-1406.
- [38] Hannemann N, Cao S, Eriksson D, *et al.* Transcription factor Fra-1 targets arginase-1 to enhance macrophage-mediated inflammation in arthritis[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2669-2684.
- [39] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-737.

- [40] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease[J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445-455.
- [41] Alves-Filho JC, Pálsson-McDermott EM. Pyruvate kinase M2: a potential target for regulating inflammation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 145.
- [42] Mills EL, 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.
- [43] Kornberg MD, Bhargava P, Kim PM, *et al.* Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity[J]. *Science*, 2018, 360(6387): 449-453.
- [44] Caputa G, Flachsmann LJ, Cameron AM. Macrophage metabolism: a wound-healing perspective[J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(3): 268-278.

Research progress on macrophage metabolism and tissue repair

LIU Jun¹, NIE Yu², WANG Yu-yao¹, LIAN Hong² (*Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing 100037, China*)

Abstract: Macrophage has remarkable plasticity and heterogeneity, which upon different stimulus can undergo corresponding functional and phenotypic changes, and plays a key role in tissue repair after injury. Currently, lines of evidence have shown that macrophage metabolism affects the tissue repair process by regulating macrophage phenotype and function. This review describes the relationships between macrophage metabolism and tissue repair, with an emphasis on the characteristics of M1 and M2 macrophages in glycolysis, the Krebs cycle, fatty acid oxidation, and arginine metabolism. This review also summarizes the research progress on tissue repair regulation by targeting the key substrates and kinases in the metabolic process of macrophages.

Key words: macrophage metabolism; macrophage polarization; tissue repair