

巨噬细胞表型代谢调控研究进展

江之悦, 何佳俐, 崔树娜

(扬州大学医学院, 扬州 225001)

摘要: 巨噬细胞作为人体固有免疫细胞之一, 主要发挥抗原提呈和吞噬的作用。巨噬细胞分为 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞。其中 M2 型巨噬细胞在不同的微环境中又分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 四型。M1 型巨噬细胞由 IFN- γ 及 LPS 激活, 具有促炎、抑制微生物和肿瘤生长的作用; M2 型巨噬细胞则由 IL-4 或 IL-13 激活, 具有抗炎活性和维持组织稳态、免疫调节、吞噬、促血管生成及影响肿瘤形成和进展的作用。巨噬细胞各表型的特殊功能主要由极化信号控制, 极化信号可通过上调不同的转录程序来激活巨噬细胞。该文聚焦糖代谢、脂代谢和氨基酸代谢 3 种代谢途径与不同巨噬细胞的极化关系进行综述, 并为与巨噬细胞极化相关的疾病提供新的解决思路。

关键词: 巨噬细胞表型极化; 代谢调控; 葡萄糖; 脂肪酸; 氨基酸

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2025)06-0736-06

巨噬细胞在免疫系统中扮演着重要角色, 它的极化现象广泛存在于多种疾病中, 并受其自身代谢的调控。巨噬细胞在不同生理和病理环境下, 其极化现象会随着微环境及其自身代谢物的变化而变化。因此, 关键代谢物的变化可能成为某些疾病的靶向治疗点。

M1 型巨噬细胞极化主要依赖诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)/一氧化氮(nitrogen monoxide, NO)、缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor 1 α , HIF-1 α)和哺乳动物 mTOR 等调控因子的上调; 而 M2 型巨噬细胞极化主要通过精氨酸酶 1、腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)等调控因子的上调。这些代谢途径的重编程导致巨噬细胞在不同微环境中呈现出不同的功能状态和生理活动。现就细胞物质代谢调控巨

噬细胞自身极化及其功能变化的研究进展情况进行综述。

1 糖代谢

1.1 糖酵解 糖酵解是巨噬细胞利用葡萄糖产生丙酮酸及乳酸等代谢产物及三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的重要途径, 同时核苷酸、氨基酸和脂肪酸(fatty acid, FA)的生物合成中重要的中间体也由糖酵解过程提供。研究表明, 许多促细胞生长的信号转导途径, 如 PI3K 和 MAPK 途径, 能够促进细胞内糖酵解代谢以促进巨噬细胞的生长代谢及分型极化^[1]。

研究发现, LPS 等会促进巨噬细胞向 M1 型极化, M1 巨噬细胞主要依靠糖酵解来供能并且产生促炎因子; 而 M2 巨噬细胞主要依靠三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)来供能^[2]。当细胞能利用的氧气减少, HIF-1 的脯氨酰羟甲基化受到抑制, 伴侣蛋白(chaperone, VHL)的结合减少, 减少 HIF-1 α 的降解, 导致 HIF-1 α 水平升高^[3]。HIF-1 α 可调控促炎基因的表达, 促进 IL-1 β 的释放。糖酵解过程存在 3 个关键酶, 分别是己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶 1、丙酮酸激酶 M2(pyruvate kinase M2, PKM2)。研究表明, 调控线粒体糖酵解的关键酶 PKM2、HK II 等能够发挥抗炎作用^[4]。已有研究证实 PKM2 可辅助激活与

收稿日期: 2025-04-12

基金项目: 国家自然科学基金(82174432); 江苏省自然科学基金(BK20211327); 江苏省高校自然科学基金重大项目(21KJA360004); 江苏省青蓝工程中青年学术带头人(2022); 扬州大学高端人才项目(2020)

作者简介: 江之悦(2003—), 女, 本科生, 主要从事代谢与免疫药理学相关研究

通信作者: 崔树娜(E-mail: sncui@yzu.edu.cn)

HIF-1 α 和 STAT3 活化有关的转录因子, 并且直接影响 HIF-1 α 的活化^[5]。在髓系细胞中, ML265(一种通过诱导 PKM2 四聚化来抑制 PKM2 核易位的小分子抑制剂)抑制核 PKM2 的转位, 使 LPS 诱导巨噬细胞分泌的促炎因子减少, 进而减慢动脉粥样硬化的发展^[6]。而卵泡抑素样蛋白 1(follistatin-like protein 1, FSTL1)促进 PKM2 磷酸化和核转位, 减少 PKM2 泛素化以增强 PKM2 依赖性糖酵解并增加 M1 极化, 进而促进肝硬化进展^[7]。还有研究表明, 雷公藤红素与 PKM2 的 Cys424 结合, 抑制酶活性, 有氧糖酵解也随即减弱, 炎症因子释放减少, 炎症反应被缓解^[8]。

糖酵解的终产物乳酸一直被认为是一个代谢副产物, 在巨噬细胞中, 乳酸作为一种重要代谢产物, 通过乳酸化修饰机制在代谢重编程过程中发挥关键作用, 组蛋白乳酸化促进 M1 巨噬细胞在极化后期向 M2 型转变, 能够调节巨噬细胞表型, 从而使其适应多样化的病理生理环境^[9-10]。

1.2 TCA 循环 TCA 循环发生在线粒体中, 在这个过程中, 柠檬酸经过一系列酶促的氧化脱氢和脱羧反应生成草酰乙酸(oxaloacetic acid, OAA), 而 OAA 又可与另一分子的乙酰辅酶 A(acetyl-coenzyme A, Acetyl-CoA)结合, 生成柠檬酸, 从而产生循环, 为细胞供能^[11]。TCA 循环产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH; 还原型辅酶 1/线粒体素)和还原型黄素二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FADH₂; 黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体)可以转移到电子链中, 并支持 OXPHOS 和 ATP 的生成。M2 型巨噬细胞通过 TCA 循环和 OXPHOS 为其组织修复和体液免疫、抗炎因子产生、MHC II 表达降低和抗原呈递提供大量能量^[12]。

M1 巨噬细胞中伴随糖酵解增强, 丙酮酸增加, 推动 TCA 循环, 但该循环中存在 2 个代谢断点, 分别是异柠檬酸脱氢酶(isocitric dehydrogenase, IDH)的催化过程使得柠檬酸积累驱动炎症介质 NO 和前列腺素(prostaglandin, PG)生成及琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)催化延胡索酸生成阶段导致琥珀酸积累^[13]。中断 IDH 的催化过程会促进衣康酸盐的合成, 衣康酸盐由顺式乌头酸脱羧酶 1[aconitate decarboxylase 1, ACOD1; 也称为线粒体内的免疫应答基因 1 蛋白(immuno-

responsive gene 1, IRG1)]催化产生, 具有抗微生物活性, 并抑制 SDH, 从而促进琥珀酸积累并调节活性氧产生, NO 的积累会使线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)复合物损失^[14]。SDH 催化延胡索酸生成阶段中断会导致琥珀酸累积, 从而响应 LPS 诱导的 HIF-1 α 的表达和 IL-1 β 的释放, 促进炎症反应的发生^[15]。

M2 型巨噬细胞极化过程中的 TCA 循环较完整, 线粒体氧化磷酸化显著增强。谷氨酰胺(glutamine, Gln)为 TCA 循环提供了三分之一的碳源, 因此 Gln 的缺乏会抑制 TCA 循环^[13]。Gln 在线粒体中被谷氨酰胺酶代谢为谷氨酸(glutamic acid, Glu)和氨, 而 Glu 在谷氨酸脱氢酶 1(glutamate dehydrogenase 1, GLUD1)的作用下进一步转化为 α -酮戊二酸(α -ketoglutaric acid, α -KG)进入 TCA 循环。 α -KG 可抑制 HIF-1 α 和 IL-1 β 的生成^[1]。Gln/ α -KG/含有 Jumonji 结构域的蛋白 3(Jumonji domain-containing protein D3, Jmjd3)轴对于 IL-4 诱导的 M2 巨噬细胞极化至关重要。Jmjd3 的抑制剂 GSK-J4 正是通过抑制 Gln 的分解或 Jmjd3 活性来削弱 M2 特征的表达^[16]。

1.3 磷酸戊糖(pentose phosphate pathway, PPP)途径 用一系列刺激物如 LPS 和 IFN- γ 活化巨噬细胞, 使其向 M1 型巨噬细胞极化, 活化的 M1 型巨噬细胞中 TCA 循环减弱而糖酵解增强, 乳酸产量增加, 同时 PPP 途径代谢增加, 从而促进了嘌呤和嘧啶的产生, 进一步促进活化巨噬细胞的生物合成^[11]。

1.4 糖原代谢途径 糖原可以进入尿苷二磷酸葡萄糖(uridine diphosphate glucose, UDPG)的生成途径中, 同时 UDPG 可以结合嘌呤能受体 P2Y14 介导的信号通路受体转导信号。巨噬细胞通过动员糖原代谢, 触发 UDPG-P2Y14 信号通路, 不仅激活维甲酸受体 β (retinoic acid receptor β , RAR β)上调 STAT1 的表达, 使巨噬细胞向炎症表型极化, 并且通过下调 T 细胞蛋白酪氨酸磷酸酶 45(T-cell protein tyrosine phosphatase 45, TCPTP45)使 STAT1 磷酸化, 从而诱导 M1 型巨噬细胞的促炎反应。通过抑制糖原进入 UDP 葡萄糖的生成途径或阻断 UDPG-P2Y14 信号通路可能成为治疗急性炎症疾病的新思路^[17]。

2 FA 代谢

2.1 FA 合成 (FA synthase, FAS) FAS 即细胞内直接或间接利用糖酵解、TCA 循环及 PPP 途径的代谢产物合成脂质的过程。糖代谢的产物会为脂质的合成提供前体物质。在巨噬细胞中葡萄糖氧化产生柠檬酸盐并转化为 Acetyl-CoA, Acetyl-CoA 可以合成 FA, 而 FA 的生物合成会被糖酵解中的产物还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen, NADPH) 降低效率^[18]。

LPS 激活 TLR4 后, 巨噬细胞会增加脂质生成及促炎因子的表达。巨噬细胞受炎症刺激后还会增加游离 FA 和脂蛋白的摄取, 进一步放大炎症反应^[18]。此外, AMPK 在 M2 巨噬细胞中高表达, 激活 AMPK 可以减轻炎症, 抑制 FA 合成, 促进线粒体进行 OXPHOS, 使巨噬细胞更趋向于 M2 型极化^[1]。

2.2 FA 氧化 (FA oxidation, FAO) FAO 是细胞利用 FA 代谢产物和生物能的过程。在巨噬细胞中抑制 FAO 会阻碍巨噬细胞向促肿瘤表型的选择性极化并抑制肿瘤生长^[19]。

IL-4 诱导的 M2 型巨噬细胞活化被 FAO 推动来促进纤维化及组织修复。这种活化也需要 PPAR 的参与。PPAR 是 FAO 过程中调节脂质氧化相关酶基因表达的转录因子, 一般被认为是影响 M2 型巨噬细胞极化的因素之一。巨噬细胞中 PPAR- γ 与 PPAR- γ 辅助活化因子 1 β (PPAR- γ coactivator 1 β , PGC-1 β) 共同作用来调节分型标志物精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg-1) 的表达^[18]。STAT-6 和 PPAR- γ 形成转录复合物介导巨噬细胞中的基因表达, 共同促进 M2 极化^[20]。激活 PPAR- γ 可以从 FA β -氧化方面诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 同时可以抑制多种炎性因子的释放。在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中, 肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 被不断招募, 浸润的 TAM 经历基因表达和代谢编程的协调变化, 活化为具有抗炎和免疫抑制特性的促肿瘤 (也称为 M2 样) 表型, 称为前瘤极化, 其过程是通过 PPAR- γ /CD36 信号通路重编程 TAM 的线粒体代谢并上调其 FAO 水平实现的。钙结合蛋白

s100A4 (s100 calcium-binding protein a4, S100A4) 是一种公认的促进转移的癌蛋白, 具有强大的促肿瘤活性, 通过控制 PPAR- γ /CD36 信号通路, 促进 TAM 向 M2 促肿瘤表型极化。因此阻断 S100A4 可能会逆转巨噬细胞向促肿瘤表型的代替极化, 从而减少巨噬细胞对肿瘤发生、恶性肿瘤和癌症治疗耐药性的影响^[19]。

2.3 CD36 介导的脂质摄取 肿瘤相关脂质代谢物会影响浸润肿瘤微环境的构成和转移相关巨噬细胞 (metastasis-associated macrophage, MAM) 的功能。MAM 有较强的脂质累积, 并且可以利用肿瘤来源的 FA 来供能。脂质代谢的中央调节因子 CD36 能驱动 MAM 中的脂质代谢协调并促进肿瘤转移。此外, 在肝转移的临床模型中, 巨噬细胞中 CD36 的缺失可恢复肝脏 CD8⁺ T 细胞免疫并抑制转移性肿瘤生长, 从而达到抗肿瘤的作用^[21]。在动脉粥样硬化斑块中有 IL-10、IL-4 等多种炎性因子, IL-10 通过负性调节 PPAR- γ 通路来抑制 CD36 的表达^[22], 诱导胆固醇的排出进而达到抗动脉粥样硬化的作用。

2.4 膜胆固醇外排 肿瘤细胞可以通过诱导巨噬细胞膜的胆固醇外流, 通过 PI3K/Akt/mTOR 途径促进腺苷三磷酸结合盒 (ATP-binding cassette, ABC) 转运蛋白表达, 从而对促肿瘤信号 (IL-4) 反应过度, 产生免疫抑制。因此, 抑制介导胆固醇外流的 ABC 转运蛋白将成为一种新型抗肿瘤策略^[23]。

3 氨基酸代谢

3.1 Gln Gln 是人体的非必须氨基酸, 其代谢物是 TCA 循环的补给物资、蛋白质合成的底物^[24]。其代谢在 M2 巨噬细胞中较 M1 巨噬细胞增加, 并且在 M2 中发挥着重要的作用^[1]。研究发现, α -KG/琥珀酸比例的升高会促进 M2 型极化, 相反低比例则会增强 M1 型极化^[25]。

Gln 代谢生成的 α -KG 可以抑制 M1 巨噬细胞极化, 从而缓解脓毒症的发展。研究发现, α -KG 通过减少组蛋白甲基化上调谷氨酰胺合成酶的表达, 谷氨酰胺合成酶通过合成 Gln 来缓解炎症, 因此, 补充 α -KG 能有效改善脓毒症的发展^[26]。此外, 研究发现, NF- κ B 激活剂肿瘤坏死因子受体相关因子结合蛋白 (TRAF-associated NF- κ B activator,

TANK) 结合激酶 1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 可以使巨噬细胞受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor-interacting protein kinase 3, RIPK3) 磷酸化来活化蛋白激酶 3 (protein kinase 3, PIPK3), 使其与 GLUD1 结合, 并提高 GLUD1 催化活性来增加巨噬细胞中 α -KG 的比例。增加的 α -KG 可以促进 M2 极化, 抑制 M1 极化, 从而缓解脓毒症的发展^[27]。

在 M2 巨噬细胞中, Gln 经过一系列的代谢进入 TCA 循环, 产生大量能量和营养物质。这一机制促进了肿瘤细胞的增殖及免疫逃逸。在一些 TME 中 Gln 会大量积累, 因此, 使用 Gln 代谢抑制药 (如 CB-839) 可能成为这些肿瘤新的治疗手段之一^[28]。

3.2 精氨酸 (arginine, Arg) M1 型巨噬细胞表达的 iNOS 将 Arg 代谢为 NO 和 L-瓜氨酸, 活化的 M1 型巨噬细胞产生的 NO 具有抗菌作用, 阻止 M1 向 M2 表型的复极; 而 M2 型巨噬细胞则表达 Arg-1, 将 L-Arg 代谢为鸟氨酸 (ornithine, Orn) 和尿素, Orn 参与多胺和脯氨酸的合成, 在细胞增殖和组织修复方面发挥重要作用^[11]。除了关键防御的作用外, Arg 衍生的 NO 可以协调巨噬细胞激活过程中的代谢适应并且控制细胞对炎症刺激的反应^[25]。

M1 型巨噬细胞 TCA 循环中的产物 OAA 与 α -KG 结合形成天冬氨酸, 再与瓜氨酸生成精氨酸代琥珀酸, 并通过 Arg 循环生成 L-Arg。此外, 在一些病理情况下, 如脓毒症, 可以诱导阳离子氨基

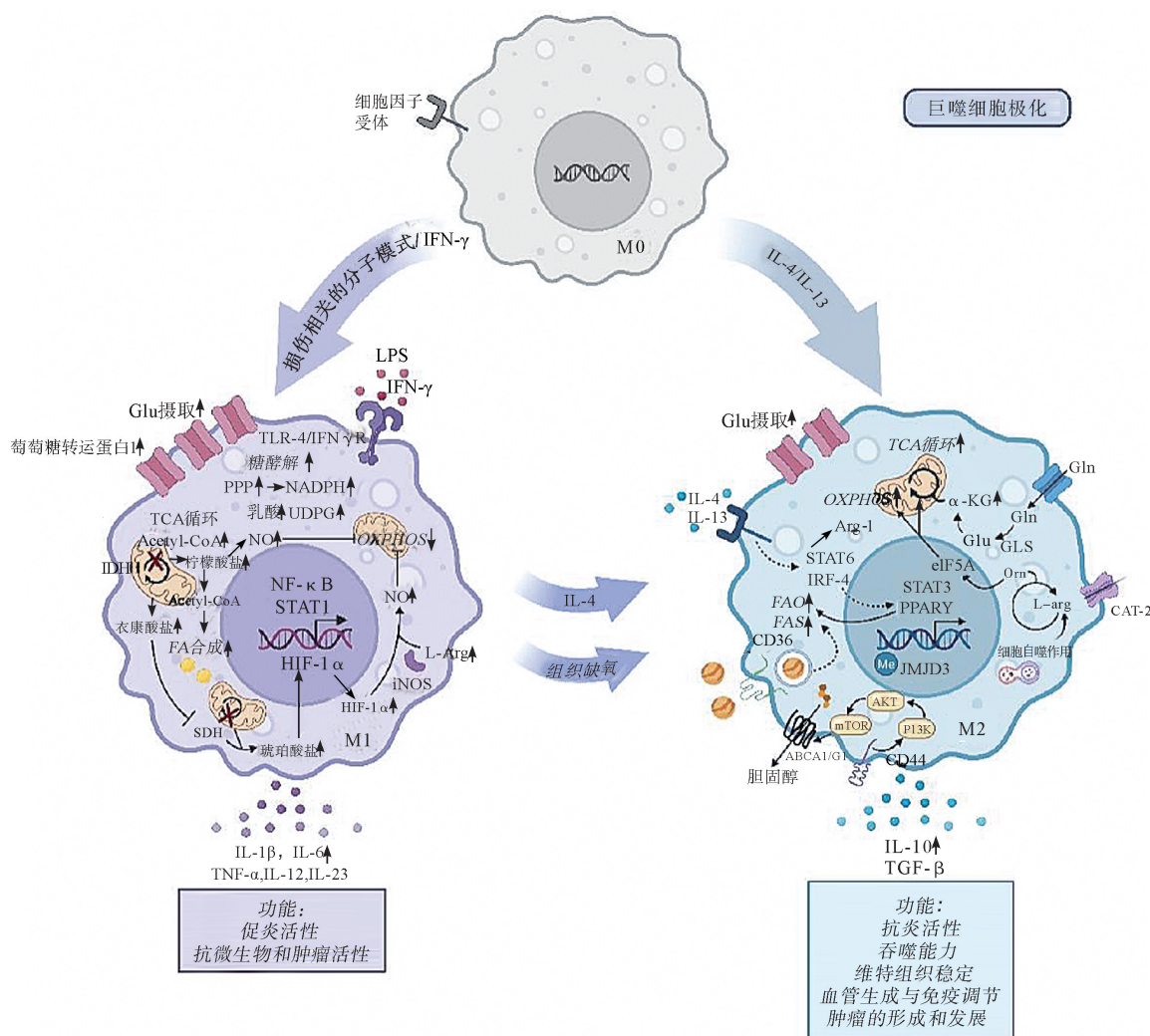
酸转运体 2 (cationic amino acid transporter 2, CAT-2) 大量表达, CAT-2 是 Na^+ 非依赖性氨基酸转运体, 介导 L-Arg 跨膜转运, 并促进 L-Arg/iNOS/NO 通路, 发挥 M1 型巨噬细胞促炎作用。研究发现, 通过一种多囊脂质体技术, 选择性抑制肿瘤细胞的 CAT-2, 限制肿瘤细胞从微环境中获得 L-Arg, 同时为免疫细胞提供 L-Arg, 使 iNOS/NO 通路激活导致 M1 标志物 (IL-12、TNF- α) 上调, 并且促进 M1 极化; M1 型巨噬细胞比例增加, 黑色素瘤生长受到抑制, 延长了患者的生存期, 并逆转了肿瘤对免疫检查点阻断剂的低反应^[29]。

M2 型巨噬细胞通过外界摄取和自噬作用获取大量 L-Arg, 并经过 Arg-1 代谢产生 Orn 再代谢生成亚精胺, 亚精胺通过作用于真核翻译起始因子 5A (eukaryotic translation initiation factor 5A, eIF5A) 促进 TCA 循环和 OXPHOS^[25]。L-Arg 是抗肿瘤免疫反应不可缺少的因素之一, TME 中 L-Arg 的缺乏将大大降低肿瘤的治疗效率。研究发现, 在细胞不缺乏 L-Arg 的情况下, 使用 Arg 消耗剂聚乙二醇化精氨酸脱亚胺酶 (arginine deiminase-polyethylene glycol 20, ADI-PEG20) 增加了 NO 的生成, 促进神经胶质瘤相关巨噬细胞转化为抗肿瘤表型, 成为治疗胶质母细胞瘤的新方法^[30]。

巨噬细胞表型极化调控过程详见图 1。巨噬细胞极化调控的代谢途径相关靶点、激动剂与抑制剂详见表 1。

表 1 巨噬细胞极化调控的代谢途径相关靶点、激动剂与抑制剂

代谢途径	靶点	激动剂	抑制剂	效应 (M1/M2 极化)	参考文献
糖酵解	PKM2	/	ML265	抑制 M1 极化	[6-8]
	PKM2	/	雷公藤红素	抑制 M1 极化	[6-8]
	PKM2	FSTL1	/	促进 M1 极化	[7]
TCA 循环	Gln/ α -KG/Jmjd3 轴	/	GSK-J4	抑制 M2 极化	[16]
FA 氧化	PPAR γ /CD36 信号通路	S100A4	/	促进 M2 极化	[19]
Gln 代谢	NF- κ B	TANK	/	抑制 M1 极化	[27]
	NF- κ B	TANK	/	促进 M2 极化	[27]
	谷氨酰胺合成酶	/	CB-839	抑制 M2 极化	[28]
Arg 代谢	Arg	/	ADI-PEG20	促进 M1 极化	[30]
	Arg	/	ADI-PEG20	抑制 M2 极化	[30]



注: M0 受 PAMP/IFN-γ 诱导分化为 M1 发挥促炎及抗微生物/肿瘤的功能, 或经 IL-4/IL-13 诱导为 M2 发挥抗炎、组织修复功能, 参与肿瘤进展。

图 1 巨噬细胞表型极化调控过程

4 展望

本文系统地阐述了关键营养物质(葡萄糖、FA、氨基酸)的代谢重编程驱动巨噬细胞极化机制, 进而影响疾病进程。深入理解巨噬细胞自身代谢对极化状态的调控机制, 可为靶向治疗策略提供关键理论支撑。以代谢—极化轴为靶点的精准干预, 不仅深化了对免疫微环境的认识, 更为肿瘤、慢性炎症及代谢性疾病的防控开辟了转化医学新路径。

参考文献

- [1] 刘美云, 张鹏程, 吕欣. 代谢重编程调控巨噬细胞极化的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(6): 765-768.
- [2] Dussold C, Zilinger K, Turunen J, *et al.* Modulation of macrophage metabolism as an emerging immunotherapy strategy for cancer[J]. J Clin Invest, 2024, 134(2): e175445.

- [3] Ao-Di F, Han-qing L, Xi-Zheng W, *et al.* Advances in macrophage metabolic reprogramming in myocardial ischemia-reperfusion[J]. Cell Signal, 2024, 123: 111370.
- [4] Chen J, Li G, Sun D, *et al.* Research progress of hexokinase 2 in inflammatory-related diseases and its inhibitors[J]. Eur J Med Chem, 2024, 264: 115986.
- [5] 曹小如, 赵雪竹, 谭凡成, 等. 炎症巨噬细胞糖酵解水平与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1519-1524.
- [6] Doddapattar P, Dev R, Ghatge M, *et al.* Myeloid cell PKM2 deletion enhances efferocytosis and reduces atherosclerosis[J]. Circ Res, 2022, 130(9): 1289-1305.
- [7] Rao J, Wang H, Ni M, *et al.* FSTL1 promotes liver fibrosis by reprogramming macrophage function through modulating the intracellular function of PKM2[J]. Gut, 2022, 71(12): 2539-2550.
- [8] Luo P, Zhang Q, Zhong TY, *et al.* Celastrol mitigates inflammation in sepsis by inhibiting the PKM2-dependent Warburg effect[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 22.

- [9] 刘俊, 聂宇, 王玉瑶, 等. 巨噬细胞代谢与组织修复研究进展[J]. 现代免疫学, 2022, 42(3): 248-253.
- [10] Zhang D, Tang Z, Huang H, *et al.* Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. *Nature*, 2019, 574(7779): 575-580.
- [11] Liu Y, Xu RY, Gu HY, *et al.* Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. *Biomark Res*, 2021, 9(1): 1.
- [12] Ryan DG, O'Neill LAJ. Krebs cycle reborn in macrophage immunometabolism[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 289-313.
- [13] 吴红宁, 林超龙, 黄承浩. 巨噬细胞极化中糖代谢重编程的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(9): 1650-1657.
- [14] Palmieri EM, Gonzalez-Cotto M, Baseler WA, *et al.* Nitric oxide orchestrates metabolic rewiring in M1 macrophages by targeting aconitase 2 and pyruvate dehydrogenase[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 698.
- [15] O'Neill LAJ, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553-565.
- [16] Dang B, Gao Q, Zhang L, *et al.* The glycolysis/HIF-1 α axis defines the inflammatory role of IL-4-primed macrophages[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(5): 112471.
- [17] Ma JW, Wei KK, Liu JW, *et al.* Glycogen metabolism regulates macrophage-mediated acute inflammatory responses[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1769.
- [18] Yan JW, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(12): 979-989.
- [19] Liu S, Zhang H, Li Y, *et al.* S100A4 enhances protumor macrophage polarization by control of PPAR- γ -dependent induction of fatty acid oxidation[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002548.
- [20] Tu Y, Liu J, Kong D, *et al.* Irisin drives macrophage anti-inflammatory differentiation *via* JAK2-STAT6-dependent activation of PPAR γ and Nrf2 signaling[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 201: 98-110.
- [21] Yang P, Qin H, Li YY, *et al.* CD36-mediated metabolic crosstalk between tumor cells and macrophages affects liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 5782.
- [22] 樊碧娆, 姚伟娟. 氧化型低密度脂蛋白受体在动脉粥样硬化发病机制中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1897-1901.
- [23] Bordon Y. Pro-tumour programming at the macrophage membrane[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(5): 270-271.
- [24] 蒋曼曼. 谷氨酰胺酶 GLS2 调节巨噬细胞代谢和极化有望成为肿瘤免疫治疗的新靶点[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [25] Kieler M, Hofmann M, Schabbauer G. More than just protein building blocks: how amino acids and related metabolic pathways fuel macrophage polarization[J]. *FEBS J*, 2021, 288(12): 3694-3714.
- [26] Yu JH, Zhang J, Shi ML, *et al.* Maintenance of glutamine synthetase expression alleviates endotoxin-induced sepsis *via* α -ketoglutarate-mediated demethylation[J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22281.
- [27] Pan LH, Yang L, Yi ZJ, *et al.* TBK1 participates in glutaminolysis by mediating the phosphorylation of RIPK3 to promote endotoxin tolerance[J]. *Mol Immunol*, 2022, 147: 101-114.
- [28] Zhu L, Zhu X, Wu Y. Effects of glucose metabolism, lipid metabolism, and glutamine metabolism on tumor microenvironment and clinical implications[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 580.
- [29] Zhang J, Wang S, Guo X, *et al.* Arginine supplementation targeting tumor-killing immune cells reconstructs the tumor microenvironment and enhances the antitumor immune response[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(8): 12964-12978.
- [30] Hajji N, Garcia-Revilla J, Soto MS, *et al.* Arginine deprivation alters microglial polarity and synergizes with radiation to eradicate non-arginine-auxotrophic glioblastoma tumors[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(6): e142137.

Research progress on metabolic regulation of macrophage phenotype

JIANG Zhiyue, HE Jiali, CUI Shuna (*School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225001, China*)

Abstract: Macrophages are innate immune cells that mainly play roles in antigen presentation and phagocytosis. Macrophages are categorized to M1 and M2 types. M2 macrophages in different microenvironments can be further divided into 4 subtypes: M2a, M2b, M2c, and M2d. M1 macrophages are induced by IFN- γ and LPS, which promote inflammation, inhibit microbial and tumor growth while M2 macrophages are activated by IL-4 or IL-13, and have anti-inflammatory activity, and their functions include tissue homeostasis maintenance, immune regulation, phagocytosis, promoting angiogenesis, and influencing tumor formation and progression. The special functions of various phenotypes of macrophages are mainly controlled by polarization signals, which can activate macrophages by upregulating different transcription programs. This review focuses on the relationships between the three metabolic pathways (sugar metabolism, lipid metabolism and amino acid metabolism) and the polarization of different macrophages which provides new solutions for diseases related to macrophage polarization.

Key words: macrophage phenotype polarization; metabolic regulation; glucose; fatty acids; amino acid