

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240465

• 综述 •

M2 巨噬细胞代谢重编程在脓毒症治疗的研究进展

杨金慧, 蒋政宇, 李斌, 刘佳昊, 卞金俊*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院麻醉学部, 上海 200433

[摘要] 脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍, 其发病率和死亡率仍然居高不下, 造成了严重的医疗负担。作为固有免疫和适应性免疫的重要组成部分, 巨噬细胞具有高度的可塑性, 可根据不同的环境刺激分化为 M1 促炎型和 M2 抗炎型, 在脓毒症早期的过度炎症阶段和晚期的免疫抑制阶段均发挥着重要作用。M2 巨噬细胞的代谢谱逐渐成为研究热点, 其受多种酶和信号通路的调节, 包括腺苷 5'-单磷酸活化蛋白激酶、过氧化物酶体增殖物激活受体和蛋白激酶 RNA 样 ER 激酶等通路。这些关键的信号通路和酶通过调控葡萄糖、脂质和氨基酸代谢促进 M2 巨噬细胞极化并增强其抗炎功能, 从而发挥脓毒症保护作用, 可为脓毒症靶向治疗提供新的思路。

[关键词] M2 巨噬细胞; 脓毒症; 代谢重编程; 极化

[引用本文] 杨金慧, 蒋政宇, 李斌, 等. M2 巨噬细胞代谢重编程在脓毒症治疗的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(4): 511-517. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240465.

M2 macrophage metabolism reprogramming in treating sepsis: research progress

YANG Jinhui, JIANG Zhengyu, LI Bin, LIU Jiahao, BIAN Jinjun*

Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Sepsis refers to a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, with persistently high morbidity and mortality, posing a significant healthcare burden. As integral components of innate and adaptive immunity, macrophages exhibit high plasticity and can differentiate into distinct phenotypes (M1 pro-inflammatory and M2 anti-inflammatory) in response to various environmental stimuli, playing crucial roles in both the hyperinflammatory phase and late immunosuppressive phase of sepsis. The metabolic profile of M2 macrophages has gradually become a research focus, and it is regulated by a variety of enzymes and signaling pathways, including adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, peroxisome proliferator-activated receptor and protein kinase RNA-like ER kinase pathways. These pivotal signaling pathways and enzymes can promote the polarization of M2 macrophages and enhance their anti-inflammatory functions by modulating the metabolism of glucose, lipid, and amino acid, thereby conferring protective effects against sepsis and providing new ideas for the targeted treatment.

[Key words] M2 macrophages; sepsis; metabolism reprogramming; polarization

[Citation] YANG J, JIANG Z, LI B, et al. M2 macrophage metabolism reprogramming in treating sepsis: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(4): 511-517. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240465.

脓毒症定义为宿主对感染反应失调而出现的危及生命的器官功能障碍。研究表明, 脓毒症死亡率增高与持续免疫抑制有关, 而免疫抑制被认为是导致患者易感继发感染和死亡率增加的因素之一^[1]。巨噬细胞是固有免疫和适应性免疫的重要组成部分, 具有高度的异质性和可塑性^[2]。它参与宿主的脓毒症免疫应答, 存在 2 种极化表型, 即经典激活型 (M1 型) 和替代激活型 (M2 型)。在

脓毒症的早期, 促炎细胞因子 (如干扰素 γ 和脂多糖) 诱导 M1 巨噬细胞极化, 导致 M1 巨噬细胞增多并释放大量的炎症细胞因子 (如 IL-1、TNF- α 、IL-6 和活性氧), 从而引发严重的炎症反应; 在脓毒症晚期, M2 巨噬细胞可被辅助性 T 细胞 2 分泌的细胞因子 (如 IL-4 和 IL-13)、TGF- β 、IL-10、糖皮质激素和免疫复合物激活, 引起 M2 巨噬细胞增多并释放抗炎因子 (如 IL-10 和 TGF- β), 从而

[收稿日期] 2024-06-30

[接受日期] 2024-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金(82272205)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82272205).

[作者简介] 杨金慧, 硕士生, 住院医师. E-mail: yjh011202@163.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161841, E-mail: jinjunbicu@163.com

导致宿主出现免疫抑制状态^[2]。在脓毒症期间, M2巨噬细胞会发生葡萄糖、脂质和氨基酸代谢的改变,即代谢重编程。本文对M2巨噬细胞代谢重编程中关键酶和信号通路的作用机制进行综述,以期对脓毒症的治疗提供理论依据。

1 M2巨噬细胞葡萄糖代谢

在葡萄糖代谢中, M2巨噬细胞主要依赖氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和线粒体呼吸来产生能量^[3],其三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA)是完整的,并为电子传递链的复合物提供底物^[4]。这一过程受到转录因子STAT6调控。此外,腺苷5'-单磷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)是调节OXPHOS的关键因子。AMPK通过促进分解代谢、抑制合成代谢及调节线粒体生物合成影响M2巨噬细胞的极化^[5]。此外,通过寡霉素抑制线粒体ATP合酶和2-脱氧-D-葡萄糖抑制糖酵解也可影响M2巨噬细胞极化^[3]。然而有研究表明,维持M2巨噬细胞极化的关键是OXPHOS,糖酵解的完整并非必要条件^[6]。

1.1 相关酶 巨噬细胞的葡萄糖代谢过程中,关键酶的活性变化对细胞极化作用显著,特别是丙酮酸脱氢酶激酶(pyruvate dehydrogenase kinase, PDK)1、6-磷酸果糖2-激酶(6-phosphofructo-2-kinase, PFKF)B1、景天庚酮糖激酶样蛋白(carbohydrate kinase-like protein, CARKL)及葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)3,这些酶在当前研究中被广泛认为是影响巨噬细胞糖代谢的核心调控因子^[7-10]。PDK1激活抑制了丙酮酸脱氢酶复合体的磷酸化,从而推动糖酵解产生的丙酮酸转化为乙酰辅酶A,并促使其进入TCA,为OXPHOS的电子传递链提供了必需的能量^[7]。PDK1抑制M2巨噬细胞极化,敲除后初期M2巨噬细胞标志物表达上升,但不影响IL-4诱导STAT6磷酸化^[7]。最近研究表明,PDK抑制通过降低巨噬细胞核苷酸结构域富含亮氨酸重复序列含热蛋白结构域受体3炎症小体的活化,影响细胞脂质代谢、葡萄糖代谢、氧化还原和TCA,减少细胞死亡,发挥脓毒症保护作用^[11]。此外,在M2巨噬细胞中发现糖酵解酶PFKFB1的选择性表达比PFKFB3能更有效地分解代谢果糖-2,6-二磷酸,

促进M2巨噬细胞极化^[10]。CARKL是含有FGGY碳水化合物激酶结构域的氨基酸蛋白,通过催化景天庚酮糖形成7-磷酸景天庚酮糖来桥接糖酵解和戊糖磷酸途径。CARKL具有双重作用,其下调能促进M1巨噬细胞代谢重编程,而其高表达会增加M2巨噬细胞极化的敏感性^[9]。GLUT1和GLUT3在人类淋巴细胞及巨噬细胞中高表达,分别促进M1与M2巨噬细胞的极化过程。特别是GLUT3,它通过与RAS直接互动,不依赖葡萄糖转运即可调节P21激活激酶的激活及IL-4受体介导的内吞作用,对于M2巨噬细胞的极化至关重要^[8]。

1.2 信号通路

1.2.1 AMPK AMPK是一种普遍存在于真核细胞的能量和营养状态传感器^[12],其对代谢的影响大致分为2类:抑制合成代谢以减少ATP消耗,以及刺激分解代谢以促进ATP产生^[5]。在M2巨噬细胞内,AMPK不仅参与促进线粒体生物合成,还可作为上游信号分子直接参与巨噬细胞的抗炎信号通路,如在PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target protein of rapamycin, mTOR)1和STAT3介导的巨噬细胞极化过程中促进抗炎细胞因子尤其是IL-10的表达,因此AMPK激活对M1巨噬细胞向M2巨噬细胞极化是必要的^[13]。葡萄糖利用的增加对于M2巨噬细胞的激活至关重要^[14],而AMPK通过多种途径影响糖代谢过程,包括通过磷酸化GLUT调节葡萄糖的摄取,通过磷酸化PFKFB3影响磷酸果糖激酶1的活性以增强糖酵解,以及通过抑制糖原合酶和促进糖原磷酸化酶的磷酸化减少糖原储存和促进糖原分解^[5]。M2巨噬细胞极化所必需的有氧代谢同样受到AMPK调控。目前研究发现AMPK和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator, PGC)1 α 存在交互调控,例如,PGC1 α 参与调节氧化代谢相关基因的转录及AMPK信号转导,PGC1 α 自身也会通过P38/MARK、组蛋白脱乙酰酶5(histone deacetylase 5, HDAC5)、Akt或沉默信息调节因子(silence information regulator, SIRT)1通路受到AMPK的调节,这表明AMPK与PGC1 α 之间通过多种机制相互影响,通过增强线粒体OXPHOS来促进M2巨噬细胞极化^[5]。此外,AMPK可参与促进转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)

的激活,而TFEB可直接结合并激活编码PGC1 α 基因的启动子^[5]。

1.2.2 mTOR复合物(mTORC)信号通路 mTOR是一种非典型的丝氨酸/苏氨酸激酶,由2个支架复合物组成:mTORC1(含有支架蛋白Raptor)和mTORC2(含有支架蛋白Rictor)^[3]。mTOR被认为是激活巨噬细胞代谢的关键调节因子,能够整合营养传感器与葡萄糖代谢、脂质代谢和生物合成过程^[3]。研究表明,巨噬细胞集落刺激因子启动的PI3K和Akt信号转导通路是由mTORC2介导的,而干扰素调节因子4是该通路的下游信号,该通路与IL-4/STAT6通路并行运行,共同促进M2巨噬细胞活化过程中的糖酵解增加^[14]。

2 M2巨噬细胞脂质代谢

M2巨噬细胞脂质代谢的关键特征是脂肪酸氧化(fatty acid oxidation)增加^[3]。这个过程受到过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)和肝脏X受体(liver X receptor, LXR)的调控^[3]。PPAR和LXR作为核受体家族成员,是巨噬细胞代谢和免疫反应的重要调节因子,分别调节脂肪酸氧化的关键酶和多种抗炎途径,发挥抗炎作用并影响M2巨噬细胞的极化^[15]。最新研究表明,蛋白激酶RNA样ER激酶(protein kinase RNA-like ER kinase, PERK)信号激活可增加脂质代谢相关基因PPAR γ 和PGC1 β 的表达,从而促进脂肪酸氧化,进而增强M2巨噬细胞的免疫抑制功能^[16]。

2.1 相关酶 肉毒碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase, CPT)在维持线粒体内长链脂肪酸 β 氧化过程中发挥着不可或缺的作用,其中CPT1和CPT2为其2种关键亚型。若缺失CPT2,巨噬细胞将丧失脂肪酸 β 氧化的能力;然而,在IL-4的作用下,无论是体内还是体外,巨噬细胞均能向M2巨噬细胞方向极化^[17]。低浓度的CPT1抑制剂依托莫西可抑制CPT1活性而不改变M2巨噬细胞极化,但高浓度的依托莫西可抑制M2巨噬细胞极化而不影响CPT1的活性^[18]。

2.2 信号通路

2.2.1 AMPK AMPK不仅在糖代谢中发挥重要作用,还通过不同途径调节脂质合成和脂肪酸氧化,从而驱动M1/M2巨噬细胞极化。AMPK通过

抑制乙酰辅酶A羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)1和ACC2及3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶的磷酸化分别抑制脂质和胆固醇的合成,同时该过程还会增强线粒体脂肪酸氧化从而促进M2巨噬细胞极化^[5]。此外,AMPK还通过磷酸化固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding protein, SREBP)-1c和胰岛素诱导基因1抑制ACC转录,从而抑制脂质合成^[12]。

2.2.2 核受体家族 核受体是配体激活的转录因子,在巨噬细胞等多种细胞中表达。其中PPAR和LXR在感染性疾病中研究最多^[19]。

(1) PPAR: 哺乳动物中有3种PPAR亚型,即PPAR α 、PPAR β/δ 和PPAR γ ,也分别称为NR1C1、NR1C2和NR1C3。其中PPAR α 和PPAR γ 在巨噬细胞中表达,是巨噬细胞炎症反应的重要参与者^[19]。

PPAR γ 是最常见的PPAR治疗干预靶点之一^[20],其激活能抑制巨噬细胞中促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 等)的表达,同时促进抗炎细胞因子IL-10的表达,从而抑制巨噬细胞的炎症反应^[21]。PPAR γ 的激活有助于促进巨噬细胞的活化,主要表现在精氨酸酶活性(IL-4诱导巨噬细胞活化的标志)、脂肪酸氧化和线粒体生物发生的增加^[15]。此外,PPAR γ 通过促进CPT2的表达调控脂质 β 氧化及抑制缺氧诱导因子1 α 的活性,从而减少糖酵解,进而有效调节巨噬细胞极化并发挥抗炎作用^[21]。

PPAR α 和PPAR β/δ 在氧化组织中表达较高,调节参与底物递送、底物氧化和OXPHOS的关键基因^[20]。PPAR α 通过促进脂肪酸氧化发挥抗炎作用,但该过程产生的促炎磷脂代谢副产物又可反馈性抑制脂肪酸氧化。即在炎症消退时,PPAR α 表现出通过自身抑制来调节促炎反应的特性。PPAR β/δ 对脂质代谢的机制研究较少,但证据表明其与M2巨噬细胞活化关系密切^[21]。在大鼠脓毒症模型中,PPAR β/δ 的激动剂治疗可有效抑制M2巨噬细胞中STAT3的激活,减轻炎症反应,延长大鼠存活时间^[15]。

(2) LXR: SREBP和LXR不仅严格调控脂质代谢的转录过程^[22],还调节脂肪酸代谢关键酶的表达,例如SREBP-1c、脂肪酸合酶、硬脂酰辅酶A去饱和酶1和ACC通过促进脂肪酸氧化影响M2巨噬细胞极化^[23]。LXR也在调控巨噬细胞的炎症相关基因表达中发挥负性调节作用,调控多种

抗炎通路。LXR α 过度激活通过抑制 NF- κ B 和激活蛋白 1 的活性降低 M1 巨噬细胞活性和炎症细胞因子的表达,从而调节巨噬细胞的炎症反应^[22]。LXR 还能正向调节巨噬细胞中抗炎酶精氨酸酶 2 的表达,促进 M2 巨噬细胞极化^[24]。因此,LXR 对调节巨噬细胞代谢和免疫反应具有重要作用,有望成为治疗脓毒症的有效靶点。

2.2.3 PERK 研究表明,PERK 信号能增强巨噬细胞的代谢功能,并促进具有免疫抑制作用的 M2 巨噬细胞表型分化^[25]。PERK 信号激活一方面促进调控脂质代谢和线粒体呼吸关键基因的表达,包括溶酶体酸性脂肪酶、PPAR γ 和 PGC1 β ,导致 M2 巨噬细胞的脂质摄入、脂质分解和能量摄入显著增多^[25];另一方面可调节 M2 巨噬细胞的线粒体稳态^[16]。研究发现,通过下游激活转录因子 4 的介导作用,PERK 信号激活可上调磷酸丝氨酸转氨酶 1 和丝氨酸的生物合成,增加线粒体功能和含有 Jumonji 结构域蛋白 3 (Jumonji domain-containing protein 3, JMJD3) 依赖性表观修饰所需的 α -酮戊二酸的生成,从而促进具有免疫抑制作用的 M2 巨噬细胞极化^[16,25]。该研究虽然基于肿瘤相关巨噬细胞,但脓毒症的微环境改变和癌症相似,因此研究者猜测通过靶向 PERK 信号来调节 M2 巨噬细胞代谢可能有望调节脓毒症的免疫反应。

2.2.4 mTOR 研究表明,巨噬细胞中的 mTOR 信号通路与 LXR 信号通路协同作用,对于 M2 巨噬细胞的极化至关重要。在此过程中,作为氨基酸传感器 mTORC1 的支架蛋白,溶酶体衔接蛋白 Lamtor1 通过激活 LXR 信号通路调节脂质代谢,推动 M2 巨噬细胞极化。该研究还发现,Lamtor1 缺失会使脓毒症小鼠的死亡率显著提高^[26]。

3 M2 巨噬细胞氨基酸代谢

氨基酸代谢也是维持 M2 巨噬细胞免疫活性的重要途径,主要表现为 *L*-精氨酸转化和谷氨酰胺分解代谢^[3]。在 M2 巨噬细胞中,精氨酸酶 1 上调导致 *L*-精氨酸转化为多胺,而多胺是 M2 巨噬细胞极化的必需产物^[27]。IL-4 刺激后的巨噬细胞通过上调谷氨酰胺转运蛋白来增加谷氨酰胺摄取,而谷氨酰胺的分解增加有助于 M2 巨噬细胞的极化。研究表明,谷氨酰胺缺乏会导致 M2 巨噬细胞标志物表达减少和 TCA 减弱,但对 M1 巨噬细胞极化似乎

没有影响^[3-4]。谷氨酰胺分解代谢产物 α -酮戊二酸还可为 TCA 提供底物,增加 M2 巨噬细胞的脂肪酸氧化和 OXPHOS,并通过抑制 NF- κ B 来减少炎症相关基因的表达^[28]。

3.1 相关酶 谷氨酰胺合成酶作为谷氨酰胺合成的核心酶,在 M2 巨噬细胞中显著表达,并促进 IL-10 分泌。一旦谷氨酰胺合成酶活性受到抑制,将促使巨噬细胞向 M1 型极化^[29]。此外,在 IL-4 诱导的 M2 巨噬细胞中,其中间体丙氨酸转氨酶 2 表达也上调^[4]。谷氨酸脱氢酶 1 是谷氨酸氨解的关键酶,其能够将谷氨酸转化为 α -酮戊二酸进入 TCA^[30]。研究表明类泛素小分子修饰蛋白特异性蛋白酶 1-SIRT3 轴可使谷氨酸脱氢酶 1 去乙酰化并增加其在 β 氨基分解中的活性,促进 α -酮戊二酸产生,从而导致 M2 巨噬细胞极化^[31]。吡哆胺 2,3 双加氧酶是调节色氨酸代谢的关键步骤,能够将色氨酸转化为犬尿氨酸。吡哆胺 2,3 双加氧酶过表达不仅可促进 M2 巨噬细胞极化,还会减少 M1 巨噬细胞标志物表达^[32]。研究发现,磷酸丝氨酸转氨酶 1 介导的丝氨酸合成不仅能够增强线粒体功能,还可增加 JMJD3 依赖性组蛋白去甲基化所必需的 α -酮戊二酸的产生,从而促进 M2 巨噬细胞活化和细胞增殖^[25]。

3.2 信号通路

3.2.1 精氨酸代谢通路 精氨酸酶 1 在 M2 巨噬细胞精氨酸代谢中发挥着关键调节作用。与 M1 巨噬细胞相反,具有抗炎功能的 M2 巨噬细胞过度表达精氨酸酶 1,该酶通过精氨酸分解代谢产生鸟氨酸和尿素。鸟氨酸通过鸟氨酸脱羧酶转化为控制细胞生长并对组织修复有重要作用的多胺(如腐胺、亚精胺和精胺)^[22],其中亚精胺反过来促进参与 TCA 和 OXPHOS 的线粒体蛋白表达,促进 M2 巨噬细胞极化^[27]。目前研究主要集中在精氨酸酶 1,但线粒体精氨酸酶 2 对炎症性巨噬细胞 IL-10 代谢重编程也至关重要。精氨酸酶 2 位于炎症性巨噬细胞的线粒体中,是调节 miRNA-155 和 IL-10 的蛋白质,其可通过增加电子传递链中复合物 II (琥珀酸脱氢酶) 的活性来参与 IL-10 诱导的线粒体动力学和氧化呼吸调节^[24]。

3.2.2 谷氨酰胺代谢通路 谷氨酰胺分解的主要代谢物 α -酮戊二酸可促进 TCA,并作为关键的回补底物维持 OXPHOS 过程,从而促进 M2 巨噬细

胞极化^[33]。谷氨酰胺缺乏会导致M2巨噬细胞标志基因表达减少、精氨酸酶1活性及OXPHOS程度降低。作为一种抗炎代谢产物,α-酮戊二酸通过JMJD3依赖性调节增强M2巨噬细胞活化并控制M2巨噬细胞的代谢重编程(即增强脂肪酸氧化和线粒体OXPHOS)。谷氨酰胺代谢还通过α-酮戊二酸-脯氨酰羟化酶依赖机制抑制NF-κB途径及调节NF-κB抑制蛋白酶β的活性,限制M1巨噬细胞的激活^[28]。此外,谷氨酰胺为尿苷二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺合成提供底物,促使该途径在M2巨噬细胞中上调,这对于M2巨噬细胞大量表达的各种蛋白质的糖基化修饰至关重要^[4]。研究表明,谷氨酰胺和PPARγ在调控巨噬细胞的选择性激活过程中起着重要作用,巨噬细胞中PPARγ缺乏可能导致TCA酶表达减少,从而影响谷氨酰胺代谢和细胞的选择性激活^[34]。因此,通过靶向调控谷氨酰胺代谢可防止内毒素耐受的诱导,并维持巨噬细胞的促炎潜能。

4 M2巨噬细胞代谢重编程可以作为脓毒症免疫治疗方法

巨噬细胞是重要的固有免疫细胞,在感染期间为宿主防御发挥作用^[3]。通过分析上述关键信号通路及核心酶在M2巨噬细胞代谢重编程中的关键作用,推断通过靶向调控这些信号通路和相关酶或可改善脓毒症的预后。

4.1 靶向糖酵解和线粒体代谢 AMPK是巨噬细胞抗炎途径中的关键角色,多种直接激活剂如二甲双胍和5-氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸都可抑制炎症,促进巨噬细胞抗炎功能以保护宿主免受感染。前者通过AMPK-NF-κB信号转导通路发挥作用,后者通过血管内皮生长因子受体3激活AMPK来抑制巨噬细胞糖酵解和炎症小体激活而达到防止感染的目的^[12]。另有一种直接可逆激活剂A-769662,可显著降低内毒素休克和多种微生物致脓毒症小鼠的死亡率^[35]。研究发现,从槐树中分离的天然化合物马卡因(maackiain)主要是以AMPK依赖性途径启动小鼠巨噬细胞RAW264.7中核因子相关因子2/血红素加氧酶1通路,从而抑制炎症反应和氧化应激,对脓毒症发挥保护作用^[36]。另有研究表明,2-脱氧-D-葡萄糖能改善脓毒症小鼠模型的器官损伤^[37],其可通过抑制糖酵解及调

节ATP水平和JAK-STAT6信号转导通路影响M2巨噬细胞极化^[6]。

4.2 靶向脂肪酸氧化 PPAR激动剂可以减轻脓毒症相关过度炎症反应,改善疾病预后^[19]。例如,PPARα激活剂吉非罗齐可以降低结核分枝杆菌感染小鼠的细菌载量,同时抑制脓肿分枝杆菌诱导的促炎细胞因子的分泌,对细菌感染具有保护作用^[38]。然而目前对于PPARγ激动剂的疗效尚存在争议,有研究发现其可改善脓毒症预后,减少促炎细胞因子,增加IL-10水平,提高小鼠存活率^[19]。在盲肠结扎和穿刺脓毒症小鼠模型中研究发现,蛋白质精氨酸甲基转移酶1(protein arginine methyltransferase 1, PRMT1)可调节巨噬细胞中PPARγ的活性,而罗格列酮治疗通过IL-4/PRMT1机制恢复PPARγ活性^[19]。但另有研究者认为PPARγ激动剂似乎与细菌感染的不良后果有关,认为PPARγ激活可减少中性粒细胞和巨噬细胞的数量,损害细菌清除能力,从而加重并发症^[21]。

4.3 靶向氨基酸代谢 精氨酸分解代谢在免疫抑制中具有重要作用。精氨酸酶1的特异性抑制剂CB-1158可阻断肿瘤相关巨噬细胞的功能,促进抗肿瘤免疫。另一种调节精氨酸代谢的策略是抑制多胺^[39],如使用二氟甲基鸟氨酸。临床研究表明,联合补充谷氨酰胺和精氨酸可显著降低脓毒症患者的促炎细胞因子如CRP、TNF-α、IL-1B和IL-6的表达,促进组织修复和免疫调节,对于预防脓毒症有显著优势^[40]。

5 小结和展望

目前临床上仍然缺乏提高脓症患者生存率的有效治疗手段。巨噬细胞活化与代谢重编程密切相关,受到多种信号分子和通路的调控。因此,深入了解不同信号通路和关键酶如何调节M2巨噬细胞代谢重编程机制,有助于开发新的抗脓毒症治疗策略。此外,在肿瘤进展过程中,肿瘤相关巨噬细胞从M1型向M2型的转换在代谢上与脓毒症中巨噬细胞极化的代谢变化存在相似性,揭示了2种疾病背景下免疫抑制微环境可能共享调控机制,这为跨疾病靶向代谢通路治疗策略的研究提供了重要的病因学观点。然而,如何将这知识转化为更有效的抗癌和抗脓毒症免疫治疗方法,仍需要进一步研究和探索。

[参考文献]

- [1] TORRES L K, PICKKERS P, VAN DER POLL T. Sepsis-induced immunosuppression[J]. *Annu Rev Physiol*, 2022, 84: 157-181. DOI: 10.1146/annurev-physiol-061121-040214.
- [2] CHEN X, LIU Y, GAO Y, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107791. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107791.
- [3] WANG S, LIU R, YU Q, et al. Metabolic reprogramming of macrophages during infections and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 452: 14-22. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.03.015.
- [4] 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.
- [5] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135. DOI: 10.1038/nrm.2017.95.
- [6] WANG F, 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.012.
- [7] TAN Z, XIE N, CUI H, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 participates in macrophage polarization via regulating glucose metabolism[J]. *J Immunol*, 2015, 194(12): 6082-6089. DOI: 10.4049/jimmunol.1402469.
- [8] YU D M, ZHAO J, LEE E E, et al. GLUT3 promotes macrophage signaling and function via RAS-mediated endocytosis in atopic dermatitis and wound healing[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(21): e170706. DOI: 10.1172/JCI170706.
- [9] HASCHEMI A, KOSMA P, GILLE L, et al. The sedoheptulose kinase CAR1 directs macrophage polarization through control of glucose metabolism[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 813-826. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.023.
- [10] ZHANG Q, WANG J, YADAV D K, et al. Glucose metabolism: the metabolic signature of tumor associated macrophage[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 702580. DOI: 10.3389/fimmu.2021.702580.
- [11] MEYERS A K, WANG Z, HAN W, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase supports macrophage NLRP3 inflammasome activation during acute inflammation[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(1): 111941. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.111941.
- [12] CUI Y, CHEN J, ZHANG Z, et al. The role of AMPK in macrophage metabolism, function and polarisation[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 892. DOI: 10.1186/s12967-023-04772-6.
- [13] ZHU Y P, BROWN J R, SAG D, et al. Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase regulates IL-10-mediated anti-inflammatory signaling pathways in macrophages[J]. *J Immunol*, 2015, 194(2): 584-594. DOI: 10.4049/jimmunol.1401024.
- [14] HUANG S C, SMITH A M, EVERTS B, et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation[J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 817-830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016.
- [15] YAN J, HORNG T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(12): 979-989. DOI: 10.1016/j.tcb.2020.09.006.
- [16] PRATAP U P, VADLAMUDI R K. PERK promotes immunosuppressive M2 macrophage phenotype by metabolic reprogramming and epigenetic modifications through the PERK-ATF4-PSAT1 axis[J]. *Immunometabolism*, 2022, 4(3): e00007. DOI: 10.1097/IN9.000000000000007.
- [17] NOMURA M, LIU J, ROVIRA I I, et al. Fatty acid oxidation in macrophage polarization[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17: 216-217. DOI: 10.1038/ni.3366.
- [18] DIVAKARUNI A S, HSIEH W Y, MINARRIETA L, et al. Etomoxir inhibits macrophage polarization by disrupting CoA homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 490-503.e7. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.06.001.
- [19] LEOPOLD WAGER C M, ARNETT E, SCHLESINGER L S. Macrophage nuclear receptors: emerging key players in infectious diseases[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(3): e1007585. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007585.
- [20] CHRISTOFIDES A, KONSTANTINIDOU E, JANI C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses[J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338.
- [21] TOOBIAN D, GHOSH P, KATKAR G D. Parsing the role of PPARs in macrophage processes[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 783780. DOI: 10.3389/fimmu.2021.783780.
- [22] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01462.
- [23] A-GONZÁLEZ N, CASTRILLO A. Liver X receptors as regulators of macrophage inflammatory and metabolic pathways[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812(8): 982-994. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.12.015.
- [24] DOWLING J K, AFZAL R, GEARING L J, et al. Mitochondrial arginase-2 is essential for IL-10 metabolic

- reprogramming of inflammatory macrophages[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1460. DOI: 10.1038/s41467-021-21617-2.
- [25] RAINES L N, ZHAO H, WANG Y, et al. PERK is a critical metabolic hub for immunosuppressive function in macrophages[J]. *Nat Immunol*, 2022, 23: 431-445. DOI: 10.1038/s41590-022-01145-x.
- [26] KIMURA T, NADA S, TAKEGAHARA N, et al. Polarization of M2 macrophages requires Lamtor1 that integrates cytokine and amino-acid signals[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 13130. DOI: 10.1038/ncomms13130.
- [27] 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. DOI: 10.1111/febs.15715.
- [28] LIU P S, WANG H, LI X, et al. α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18: 985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [29] PALMIERI E M, MENGA A, MARTÍN-PÉREZ R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis[J]. *Cell Rep*, 2017, 20(7): 1654-1666. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.
- [30] CRAZE M L, EL-ANSARI R, ALESKANDARANY M A, et al. Glutamate dehydrogenase (GLUD1) expression in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 174(1): 79-91. DOI: 10.1007/s10549-018-5060-z.
- [31] ZHOU W, HU G, HE J, et al. SENP1-Sirt3 signaling promotes α -ketoglutarate production during M2 macrophage polarization[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110660. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110660.
- [32] WANG X F, WANG H S, WANG H, et al. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) in immune tolerance: focus on macrophage polarization of THP-1 cells[J]. *Cell Immunol*, 2014, 289(1/2): 42-48. DOI: 10.1016/j.cellimm.2014.02.005.
- [33] ZHU Y, CHEN X, LU Y, et al. Glutamine mitigates murine burn sepsis by supporting macrophage M2 polarization through repressing the SIRT5-mediated desuccinylation of pyruvate dehydrogenase[J]. *Burns Trauma*, 2022, 10: tkac041. DOI: 10.1093/burnst/tkac041.
- [34] NELSON V L, NGUYEN H C B, GARCÍA-CAÑAVÉRAS J C, et al. PPAR γ is a nexus controlling alternative activation of macrophages via glutamine metabolism[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(15/16): 1035-1044. DOI: 10.1101/gad.312355.118.
- [35] HUANG J, LIU K, ZHU S, et al. AMPK regulates immunometabolism in sepsis[J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 72: 89-100. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.11.003.
- [36] BAI X, ZHU Y, JIE J, et al. Maackiain protects against sepsis via activating AMPK/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 108: 108710. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108710.
- [37] ZHENG Z, MA H, ZHANG X, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(9): 1396-1406. DOI: 10.1093/infdis/jix138.
- [38] KIM Y S, KIM J K, HANH B T B, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor α -agonist gemfibrozil promotes defense against *Mycobacterium abscessus* infections[J]. *Cells*, 2020, 9(3): E648. DOI: 10.3390/cells9030648.
- [39] STEGGERDA S M, BENNETT M K, CHEN J, et al. Inhibition of arginase by CB-1158 blocks myeloid cell-mediated immune suppression in the tumor microenvironment[J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 101. DOI: 10.1186/s40425-017-0308-4.
- [40] MAULYDIA M, MARGARITA REHATTA N, MARTO SUDARMO S. Glutamine and arginine combination for sepsis patients: is it a choice?[J]. *Res J Pharm Technol*, 2023: 5544-5553. DOI: 10.52711/0974-360x.2023.00897.

[本文编辑] 杨亚红