文章编号:1008-1542(2025)02-0196-11

代谢重编程对巨噬细胞极化的影响研究进展

邵江涛,齐俊愉,韩泽旭,郭学玲,齐奕珂,王英泽

(河北科技大学食品与生物学院,河北石家庄　050018)

摘　要:炎症性疾病的发病机制涉及组织内部复杂的细胞级联反应,巨噬细胞在其中发挥着核心作用。巨噬细胞具有显著的表型可塑性,能够依据炎症阶段的不同而极化为 M1 型或 M2 型,以适应其所处的微环境。环境适应性变化促使巨噬细胞进行代谢重编程,为细胞提供必要的能量支持,从而有效参与抗炎反应并调控炎症过程,但代谢重编程在抗炎治疗方面的研究尚不充分。阐述了巨噬细胞在炎症过程中的作用机制及其代谢重编程的最新研究进展,指出了代谢重编程在炎症性疾病治疗方面面临的问题,认为未来巨噬细胞代谢重编程研究应侧重以下几方面:1)探究代谢重编程产物影响巨噬细胞炎症因子产生的机理;2)深入分析代谢重编程调控巨噬细胞的分子机制;3)探索个体差异对巨噬细胞代谢途径调控的影响,以及如何根据这些差异定制个体化的治疗方案。

关键词:细胞免疫学;炎症反应;巨噬细胞;极化;代谢重编程

中图分类号:Q28　　**文献标识码**:A　　**DOI**:10.7535/hbkd.2025yx02009

Research progress on the effect of metabolic reprogramming on macrophage polarization

SHAO Jiangtao, QI Junyu, HAN Zexu, GUO Xueling, QI Yike, WANG Yingze

(College of Food Science and Biology, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

Abstract: The pathogenesis of inflammatory diseases involves complex cellular cascades within tissues, where macrophages play a pivotal role. These cells exhibit remarkable phenotypic plasticity and can polarize into M1 or M2 types depending on the stage of inflammation to adapt to the microenvironment. Environmental adaptability changes prompt macrophages to undergo metabolic reprogramming, providing necessary energy support for cells to effectively participate in anti-inflammatory responses and regulate inflammatory processes. However, research on metabolic reprogramming in anti-inflammatory therapy remains insufficient. This review systematically described the mechanism of macrophages in inflammation process and the latest research progress on metabolic reprogramming. It pointed out the challenges faced by metabolic reprogramming in treating inflammatory diseases and suggests that future research on macrophage metabolic reprogramming should focus on the following areas: 1) exploring the mechanism by which metabolic reprogramming products affect the production of inflammatory

收稿日期:2024-07-25;修回日期:2024-12-19;责任编辑:胡姝洋

基金项目:国家自然科学基金(81760750);河北省自然科学基金(H2020208018,C2020208023);石家庄市重点研发及中小企业创新计划项目(241200253A);河北科技大学博士科研基金项目(QD2023004)

第一作者简介:邵江涛(1995—),女,安徽蚌埠人,硕士研究生,主要从事巨噬细胞极化及机制方面的研究。

通信作者:王英泽,教授。E-mail:wangyingze@hebust.edu.cn

邵江涛,齐俊愉,韩泽旭,等.代谢重编程对巨噬细胞极化的影响研究进展[J].河北科技大学学报,2025,46(2):196-206.

SHAO Jiangtao, QI Junyu, HAN Zexu, et al. Research progress on the effect of metabolic reprogramming on macrophage polarization[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2025, 46(2): 196-206.

cytokines by macrophages; 2) conducting an in-depth analysis of the molecular mechanism of metabolic reprogramming in regulating macrophages; 3) exploring the effects of individual differences on the regulation of macrophage metabolic pathways and customizing individualized treatment plans based on these differences.

Keywords: cellular immunology; inflammatory response; macrophages; polarization; metabolic reprogramming

作为免疫反应的第一道防线，巨噬细胞在免疫反应中发挥着防御病原体和维持机体稳态的重要作用[1]。在炎症反应中，巨噬细胞根据机体受到的不同刺激主要分化成 M1 和 M2 2 种表型。巨噬细胞表型随机体应激情况发生相应改变的特性得以维持促炎和抑炎状态的平衡，使得巨噬细胞在机体受到感染时能迅速做出反应且能适时中止病理损伤。在这一动态平衡过程中，细胞代谢也随之发生变化。已有大量研究表明，巨噬细胞极化与糖脂代谢重编程密切相关[2-3]。

代谢调控是生命活动中不可或缺的部分，其为细胞活动提供重要的能量及物质来源。作为机体保护的重要途径，免疫反应为免疫细胞提供稳定的能量支持显得尤为重要[4]。随着免疫过程的发展，免疫细胞的代谢方式也会随之改变，免疫细胞代谢重编程在此过程中发挥着重要作用[5]。对免疫细胞代谢重编程所涉及的过程和机制进行深入探讨，可为炎症发生过程中巨噬细胞极化调控提供有价值的参考。

1　巨噬细胞极化在炎症中的作用

1.1　巨噬细胞极化的类型

在炎症反应过程中，巨噬细胞主要极化为 2 种不同表型（见图 1），有效调控炎症反应的起始、持续和终止。M1 型巨噬细胞，又称经典活化型巨噬细胞，通常由脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、干扰素-γ（interferon-gamma，IFN-γ）和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）等炎性因子激活。M1 型巨噬细胞在炎症反应早期阶段发挥着关键作用，具有显著的吞噬和杀伤功能，其分泌的促炎细胞因子，如 TNF-α、白介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和白介素-6（IL-6）等，能迅速响应感染和组织损伤，加速病原体的清除，促进炎症介质级联反应，有效推动炎症反应的及时启动和发展。M2 型巨噬细胞，又称替代活化型巨噬细胞，通常由白

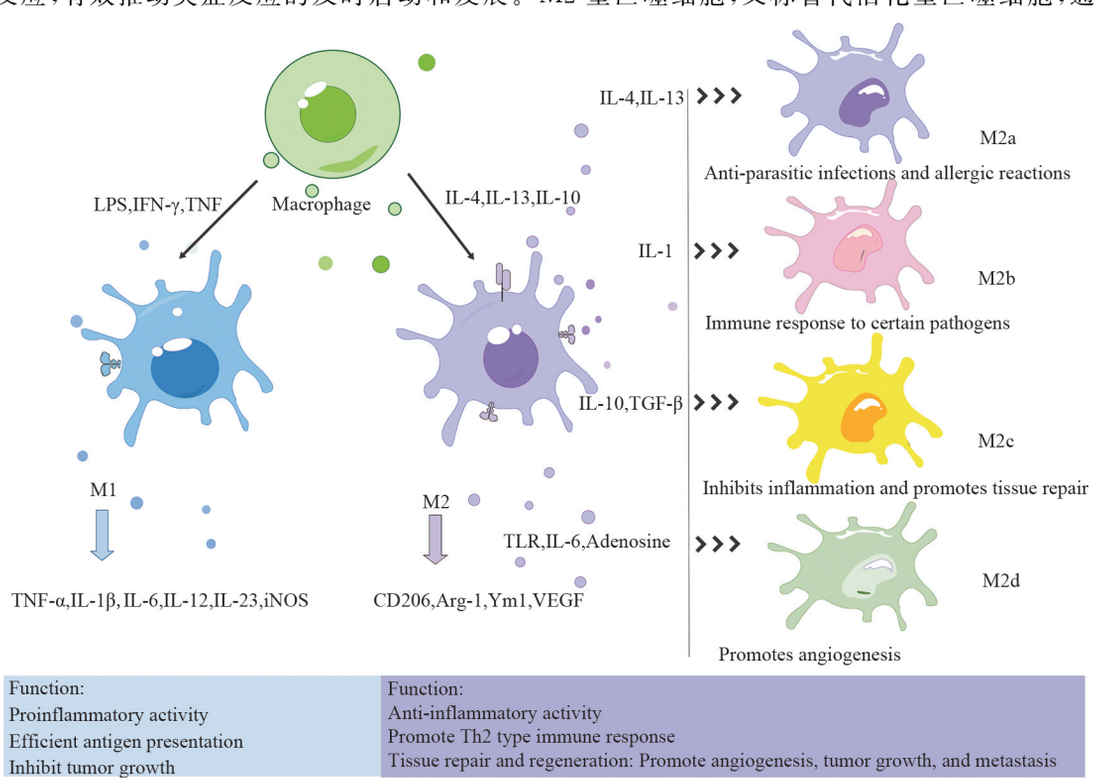

图 1　巨噬细胞的分类及功能

Fig. 1　Classification and function of macrophages

介素-4(IL-4)、白介素-13(IL-13)、白介素-10(IL-10)和巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,M-CSF)等抗炎因子激活。M2型巨噬细胞在炎症反应晚期阶段发挥作用,具有维持组织稳态、修复、重塑、血管生成以及促进细胞侵袭与迁移等多种功能[6]。M2型巨噬细胞分泌抗炎细胞因子,如IL-10、转化生长因子-β(transforming growth factor-β,TGF-β)及促进组织修复的生长因子等,能减轻炎症反应和促进组织修复[7]。值得注意的是,M2型巨噬细胞分为很多亚型,这些亚型在炎症反应和组织修复中扮演着不同角色。例如:M2a型巨噬细胞由IL-4和IL-13激活,主要参与抗寄生虫感染和过敏反应;M2b型巨噬细胞由免疫复合物和IL-1等因子激活,参与对某些病原体的免疫应答;M2c型巨噬细胞由IL-10、TGF-β等因子激活,主要参与抑制炎症和促进组织修复;M2d型巨噬细胞则由类Toll受体(toll-like receptor antagonist,TLR)、IL-6和腺苷激活,促进IL-10和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)表达,促进血管生成[8]。除上述常规激活方式外,低氧诱导因子、乳酸、病原体及微小RNA均可激活巨噬细胞,调控巨噬细胞的极化和功能[9-12]。巨噬细胞表型可根据机体的应激状态进行动态调整,这种极化状态的灵活转换,使得巨噬细胞不仅能有效清除病原体、即时修复组织损伤,还可通过精细调控炎症反应的终止以恢复机体稳态平衡。

1.2 巨噬细胞极化在炎症性疾病中的调控机制

1.2.1 炎性疾病中M1型巨噬细胞极化

机体受到外界病原体刺激时,巨噬细胞模式识别受体识别病原相关分子,触发胞内相关炎症基因表达,促使巨噬细胞M1型极化,释放一氧化氮和活性氧(reactive oxygen species,ROS)等促炎介质[13-14]。但OREKHOV等[15]研究表明,即使无外界病原体刺激,线粒体自噬缺陷的细胞中炎症反应也会持续加强,这打破了人们对M1型巨噬细胞极化仅能由外界病原体驱动的固有认知。已有研究表明,核因子-kappa B(nuclear factor kappa B,NF-κB)、激活蛋白-1(activator protein,AP-1)与干扰素调节因子-3(interferon regulatory factor-3,IRF-3)等转录因子在巨噬细胞极化过程中发挥着重要作用。然而,这些转录因子多在炎症初始阶段对巨噬细胞M1型诱导发挥作用,鲜有关于其在巨噬细胞激活后期作用的研究报道。ROSA等[16]对LPS刺激巨噬细胞后转录因子的功能研究发现,肝X受体α(liver X receptor α,LXRα)转录诱导是巨噬细胞继发反应的重要组成部分,可放大初始炎症。该研究不仅增进了人们对巨噬细胞如何在分子水平上调节炎症反应的理解,还指出了LXRα作为潜在治疗靶点的可能性,通过调节LXRα的活性,可为治疗炎症性疾病提供新的策略。

1.2.2 炎性疾病中M2型巨噬细胞极化

M2型巨噬细胞在炎症反应中具有可调节创伤修复、激活Th2细胞反应、维持组织稳态及促进细胞侵袭与迁移等多种功能[6]。然而,在临床治疗时如何调控巨噬细胞在炎症反应中由M1型向M2型极化是一个备受关注的问题。SHANG等[17]关于巨噬细胞对肺结核作用的研究显示,髓细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2,TREM2)可以阻断TNF-α、IL-1β和ROS的产生,同时增强IFN-β和IL-10的表达。该研究不仅揭示了TREM2在调节M2型巨噬细胞中的关键作用,还为理解M2型巨噬细胞相关基因表达调控机制提供了新视角。

1.2.3 炎性疾病中巨噬细胞极化调控

在炎性疾病发展过程中,M1型与M2型巨噬细胞之间的极化平衡对于炎症发生与发展起到决定性作用。目前,针对巨噬细胞不同表型进行靶向治疗,消除或减缓炎症反应已成为医学研究领域关注的重点。YIN等[18]通过减弱巨噬细胞中甲基转移酶样3(methyltransferase-like 3,METTL3)的表达治疗炎症性肠病,指出METTL3在结肠炎进展中起着至关重要的作用,强调靶向METTL3具有减轻肠道炎症并治疗结肠炎的潜力。削弱巨噬细胞产生的炎症因子含量同样可以减缓炎症反应,低渗预溶胀和内吞作用可将小檗碱加载到红细胞中,成功抑制巨噬细胞NF-κB表达,有效调节机体的炎症反应[19]。WANG等[20]也发现高葡萄糖通过PI3K/AKT通路促进巨噬细胞从M1型极化到M2型。这些研究均聚焦于巨噬细胞极化过程中关键分子和信号通路,探索通过靶向这些靶点来调控炎症反应的可能性,不仅增进了科研人员对巨噬细胞在炎症性疾病中作用机制的理解,也为开发新的治疗策略提供了重要基础。

2 巨噬细胞代谢重编程调控炎症反应

细胞代谢重编程是细胞适应不同刺激和压力、满足能量需求的一种方式。这一过程涉及能量代谢途径和

代谢物生成的改变，使细胞能适应新的生理状态。利用代谢重编程影响巨噬细胞极化达到抗炎作用，是当前炎症疾病研究的新策略。免疫细胞代谢领域相关研究可以追溯到 1921 年，研究人员在研究肿瘤细胞时首次发现这一现象。其特征先是葡萄糖摄取增加，糖酵解速率提高，接着是乳酸发酵，氧化磷酸化(oxidative phosphorylation，OXPHOS)水平降低，该过程后来被定义为“Warburg 效应”[21]，后续研究扩展了这一概念。FREEMERMAN 等[22]发现 M1 型巨噬细胞表现出糖酵解反应增强，但与此同时，细胞耗氧量反而降低。SOUZA 等[23]的研究表明，M1 型巨噬细胞主要依赖于糖酵解和磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway，PPP)来满足它们对 ATP 的高需求，而三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle，TCA)在炎症发生时会受到干扰，此外，OXPHOS 和脂肪酸氧化(fatty acid oxidation，FAO)在此过程中下调。与 M1 型巨噬细胞相反，在 M2 型巨噬细胞中糖酵解和氧化磷酸化被抑制，TCA 循环保持完整，其代谢活性特点在于 FAO 和 OXPHOS 速率增强[4]。这种代谢模式支持 M2 型巨噬细胞在维持组织稳态和促进修复过程中的高能量需求(见图 2)。此类代谢模式变化引起研究人员的思考：是否可以通过代谢重编程来控制巨噬细胞极化实现抗炎效果？

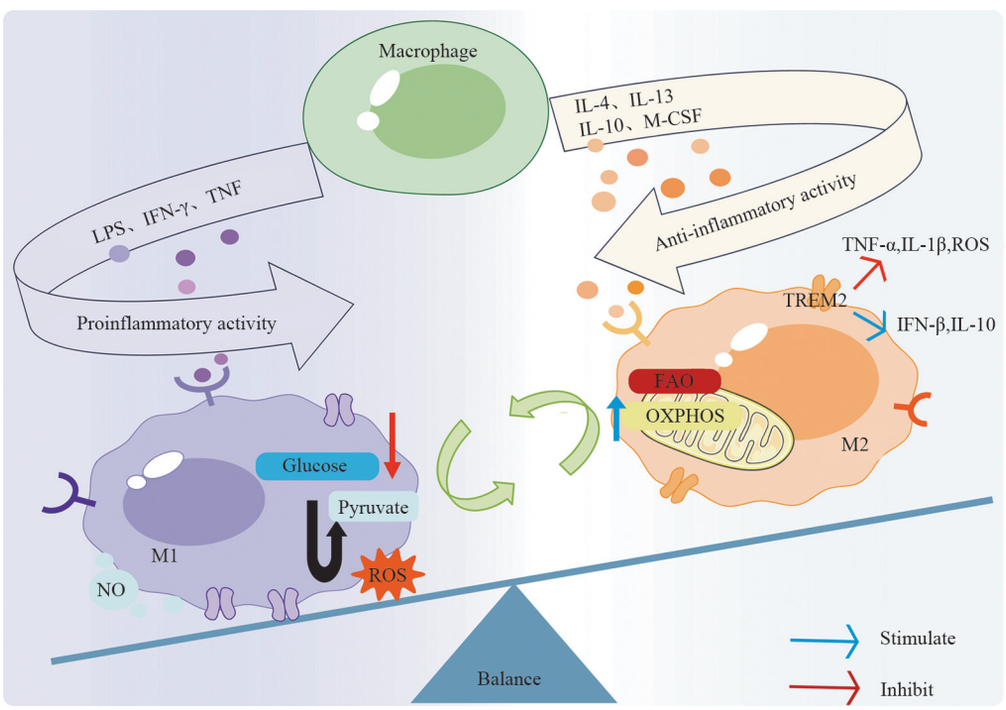

图 2　巨噬细胞极化与代谢关系

Fig. 2　Relationship between macrophage polarization and metabolism

2.1　糖代谢重编程对巨噬细胞极化的影响

2.1.1　糖代谢重编程

糖代谢的有序进行对维持机体正常代谢活动至关重要。然而，在机体受到有害刺激时，细胞内的糖代谢会偏离常规模式，转向另一种更适应刺激环境的代谢途径，这种转变被称为糖代谢重编程。巨噬细胞激活后葡萄糖代谢会发生显著变化，包括有氧糖酵解、磷酸戊糖途径和三羧酸循环激活。这些代谢变化与巨噬细胞介导的炎症反应密切相关。TSHIVHASE 等[24]在关于糖尿病引起炎症反应的研究中指出，白藜芦醇可逆转由高葡萄糖导致的促炎细胞因子含量的增加，表明在治疗由糖代谢疾病引起的炎症反应中，白藜芦醇的具体作用方式可为相关炎性疾病治疗提供新策略。

2.1.2　糖代谢重编程调控巨噬细胞极化

糖酵解是巨噬细胞利用葡萄糖作为能量来源的主要代谢途径(见图 3)，是机体的主要供能方式。除作为能量供应的主要途径外，糖酵解还为 PPP 提供必要底物，产生原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate，NADPH)和核糖-5-磷酸。NADPH 可被多种酶使用，尤其是 NADPH 氧化酶，它利用 NADPH 产生 ROS 来杀死病原体，并在巨噬细胞反应中发挥核心作用。文献[25]指出，糖酵解上调有助于将 ROS 水平维持在安全范围内，防止产生过量的 ROS 引起细胞凋亡。这项研究表明，尽管糖酵解的增强为巨噬细胞 M1 极化提供了炎症因子及所需能量，但同时也通过负反馈机制调

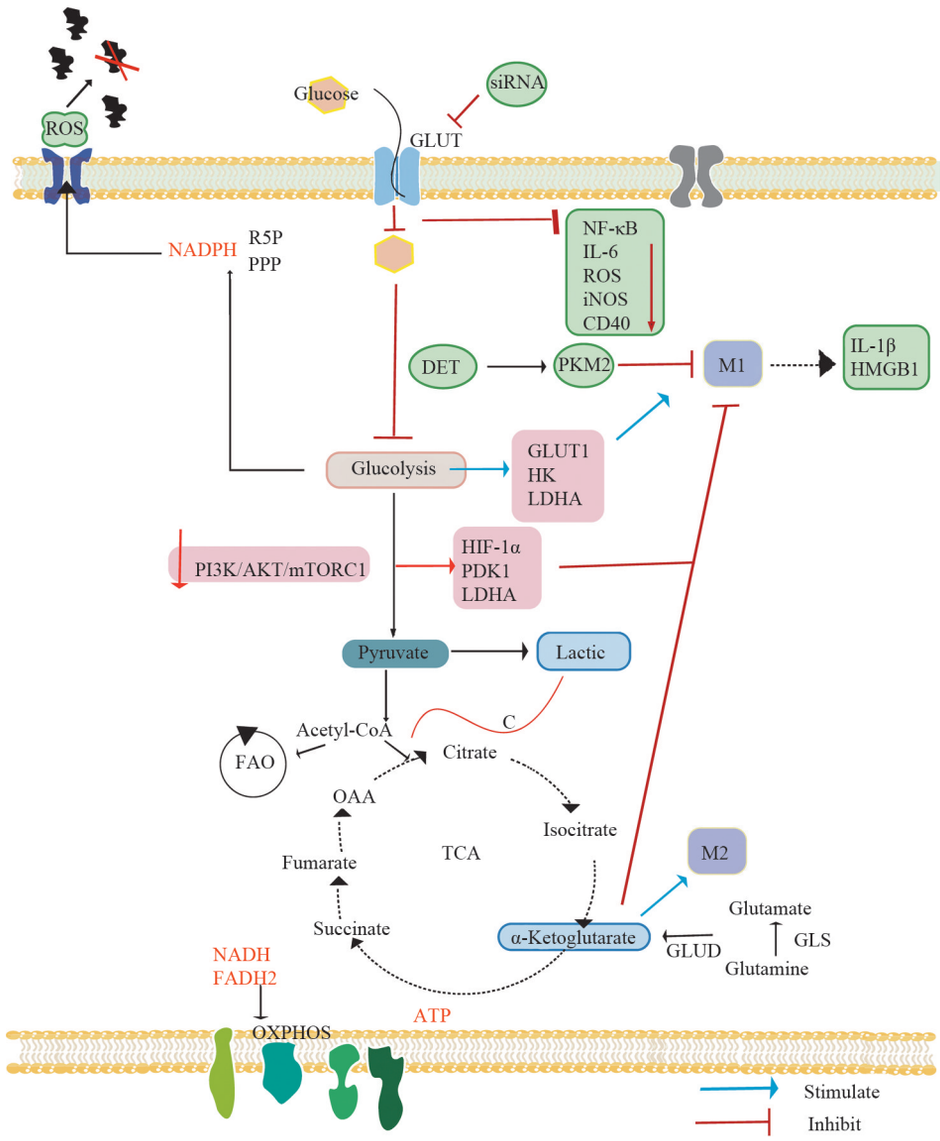

图 3 巨噬细胞极化中糖酵解与脂代谢

Fig. 3 Glycolysis and lipid metabolism in macrophage polarization

控炎症因子产生，保持炎症反应平衡。

糖酵解相关基因 GLUT1、HK 和 LDHA 的表达可促进 M1 极化调节。KIM 等[26]在决明苷 C 萘吡喃酮对巨噬细胞极化影响的研究中发现，其能抑制糖酵解相关基因 HIF-1α、PDK1 和 LDHA 的表达，且通过抑制 PI3K/AKT/mTORC1 信号传导和糖酵解来消除巨噬细胞的 M1 极化。尽管糖酵解抑制剂已被证实具有抗炎作用，但其影响炎症信号通路的具体机制仍有许多细节尚待进一步确定。CORNWELL 等[27]通过使用 siRNA 沉默 GLUT1 抑制炎症诱导代谢重编程，降低巨噬细胞的促炎活性。免疫刺激期间，葡萄糖摄取受到抑制，这与 NF-κB 活化减少，IL-6、ROS、一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）表达降低和 CD40 表面蛋白水平的下降呈正相关。这一过程同时还伴随着胱硫醚 γ-裂解酶的产生。此研究不仅为糖代谢重编程与炎症信号通路的关联提供了依据，也证明了通过基因水平上的表达修饰可有效降低糖代谢并产生抗炎作用。PAN 等[28]进一步证实了糖酵解过程中，由脱氧象皮素（deoxyelephantopin，DET）调控的丙酮酸激酶 M2 的表达和核易位能够抑制 LPS 诱导的 M1 型巨噬细胞活化，并减少炎症因子 IL-1β 和高迁移率族蛋白 1 的释放。这提示了通过调控糖酵解中的限速酶，可实现对糖代谢的精确编程，进而调控代谢反应。

2.2 TCA 循环重编程对巨噬细胞极化的影响

2.2.1 TCA 循环重编程

在有氧条件下，新生成的丙酮酸分子进入 TCA 循环，经历一系列酶促反应进一步氧化分解生成大量

ATP，为细胞活动提供必要的能量支持（见图 3）。目前普遍认为，TCA 循环作为糖酵解过程的下游延伸，在有氧环境下通过氧化代谢为细胞提供丰富的能量来源。在缺氧条件下，TCA 循环受到抑制，导致乳酸积累。而 HUI 等[29]利用同位素标记的碳源，揭示了一个新视角：乳酸可被重新利用，成为 TCA 循环和能量生成的主要碳源，且乳酸可能通过表观遗传机制，如组蛋白赖氨的表观修饰、乳酸的作用以及乙酰化等过程，促使巨噬细胞极化成 M2 样表型[30]。该研究不仅为无氧条件下产生乳酸的利用问题提供了新解释，拓宽了人们对 TCA 循环在能量代谢中所发挥作用的传统理解，还阐明了乳酸在巨噬细胞极化中的作用。在 M1 型巨噬细胞中，糖酵解反应增强及 TCA 循环减弱为关键特征，这些变化不仅对中间产物合成及能量需求极为重要，对维持炎症反应同样尤为关键。在 M1 型巨噬细胞中，TCA 循环在柠檬酸合酶、α-酮戊二酸脱氢酶及琥珀酸脱氢酶等几个关键点受到阻断，使得代谢产物柠檬酸盐、琥珀酸盐和衣康酸盐累积，这些代谢产物发挥着调节炎症反应的作用。相比之下，M2 型巨噬细胞则能进行完整的 TCA 循环，这对于满足 ATP 需求至关重要。JHA 等[31]通过并行代谢与转录组数据的网络整合揭示了调控巨噬细胞极化的代谢模块，确定了对 M2 型极化至关重要的 2 条通路：谷氨酰胺相关代谢和 UDP-N-乙酰基葡萄糖胺通路。此外，TCA 循环重要代谢产物及谷氨酸和谷氨酰胺前体——α-酮戊二酸，能够抑制 M1 型巨噬细胞活化，但通过特定介导代谢途径亦能促进 M2 型巨噬细胞活化，表现出抗炎作用[32-34]。这些发现不仅阐明了 M2 型巨噬细胞如何利用完整的 TCA 循环产生大量能量，且提示人们：通过调节代谢反应中特定代谢产物的产生，可有效调控巨噬细胞极化过程。这一策略为开发新的免疫调节治疗方法提供了可能。

2.2.2　TCA 循环重编程调控巨噬细胞极化

活化的巨噬细胞通过代谢重编程可重新调整 ATP 的产生，同时还改变了 TCA 循环中间体，增强氧化反应和细胞因子的产生。ZHU 等[35]研究发现，组蛋白甲基转移酶 SMYD3 通过同时调控代谢酶柠檬酸合酶、琥珀酸脱氢酶复合物亚基 C 和丙酮酸羧化酶的转录活性，激活 TCA 循环，促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化，产生抗炎效果。这一发现为通过调控 TCA 循环来实现抗炎作用提供了新的靶点。BAILEY 等[36]的最新研究揭示了 iNOS 衍生的 NO 在调节 TCA 循环必需代谢物柠檬酸盐和琥珀酸盐以及炎症介质衣康酸的作用，其最终影响了促炎巨噬细胞代谢重塑和细胞因子的产生。该研究提示，通过调节 TCA 上游反应，继而调控 TCA 循环，可有效减弱巨噬细胞中炎症因子的产生。ZHAO 等[37]研究发现，木脂酰胺通过减少精氨酸产生的 NO 并修正碎片化 TCA 循环，能够将 LPS 诱导的 M1 型极化巨噬细胞转化为 M2 型。这些发现凸显了巨噬细胞免疫代谢在调节其功能可塑性中的核心作用，并为未来从 TCA 代谢重编程角度研究抗炎药物作用机制提供了新方向。通过深入理解巨噬细胞代谢途径调控来响应炎症信号，可更精确地设计和开发新的免疫调节疗法，更加有效地治疗炎症性疾病。

2.3　脂代谢重编程对巨噬细胞极化的影响

2.3.1　脂代谢重编程

脂代谢重编程是一种细胞适应性代谢策略，通过调节脂类氧化反应或合成反应，影响细胞整体代谢状态和功能[38]。作为脂质合成原料，谷氨酰胺是脂代谢的一个标志性代谢物。有研究揭示了细胞如何通过激活谷氨酰胺酶和谷氨酸脱氢酶将谷氨酰胺转化为 α-酮戊二酸，确保补充 TCA 循环中的关键代谢中间体，而 α-酮戊二酸被异柠檬酸脱氢酶羧化生成柠檬酸盐[39]。研究结果表明了谷氨酰胺在调节脂代谢重编程中的特殊地位，有助于人们深入理解这一代谢途径的调控机制，对于开发新的治疗策略具有重要意义。未来研究需要进一步探索谷氨酰胺代谢途径的具体机制，以及如何有效靶向这些途径来治疗相关疾病。

2.3.2　脂代谢重编程调控巨噬细胞极化

免疫细胞脂代谢重编程对于调节整体代谢状态和预防代谢性疾病同样具有重要意义。研究表明，通过调节免疫细胞脂代谢，可以对抑制肥胖、动脉粥样硬化等代谢性疾病的发展和进程产生积极作用[40-41]。巨噬细胞脂代谢与氧化低密度脂蛋白代谢密切相关，并且在动脉粥样硬化等疾病中导致泡沫化细胞的形成[42-44]。作为特化吞噬细胞，巨噬细胞能够通过多种途径，包括吞噬作用、胞饮作用和清道夫受体介导通路摄取不同形式的脂质。脂质被摄入后，由溶酶体内酸性脂肪酶处理产生游离脂肪酸和胆固醇。BIANCO 等[45]研究揭示了浸润巨噬细胞中溶酶体酸性脂肪酶（lysosomal acid lipase，LAL）基因表达缺陷会导致脂质沉积，表明浸润性巨噬细胞脂质累积会导致炎性疾病发生、发展。

脂质是巨噬细胞极化过程中的关键代谢物。LPS 刺激后，巨噬细胞增强了脂肪从头合成的能力[46]，其中 M1 型巨噬细胞倾向于下调脂肪酸氧化反应，并利用脂肪酸合成反应合成脂质，增加游离脂肪酸和脂蛋白

的摄取，放大炎症反应[45]。HONG等[47]发现使用天然霉菌毒素棒曲霉素可抑制巨噬细胞中葡萄糖摄取、脂质沉积和甘油三酯的合成，并上调脂肪酸氧化相关基因，同时下调脂肪生成与脂肪生成基因，这些代谢改变抑制了炎症反应。在此过程中，通过基因水平对脂代谢进行重编程抑制了LPS诱导的炎症介质IL-6、TNF-α和NO水平的增加，并通过改善耗氧量和线粒体完整性抑制ROS生成，恢复LPS刺激的巨噬细胞线粒体的氧化功能。

M2型巨噬细胞在炎症消退过程中发挥着重要作用，它们具有较低的能量需求，并且依赖于脂肪酸氧化来推动功能性线粒体的呼吸链。从分子机制上看，M2型巨噬细胞中氧化程序的激活是通过过氧化物酶体增殖物激活受体-γ(PPARγ)及增殖物激活受体共激活因子1β来实现的。PPARγ可以感知脂肪酸的含量，并且在油酸和IL-4刺激下介导M2型特征基因转录[48-49]。NELSON等[50]证明PPARγ在防止炎症方面起到类似检查点的作用，阻止炎症过度发生，并通过促进谷氨酰胺代谢发挥作用。尽管目前在理解M2型巨噬细胞脂代谢方面已取得了一定的进展，但FAO和OXPHOS如何与M2型巨噬细胞的抗原表型在机制上相互联系，仍需要进行更为深入的研究。未来研究需探索这些代谢途径与M2型巨噬细胞功能之间的联系，揭示其在调控炎症反应和组织修复中的作用。

2.4 氨基酸代谢重编程对巨噬细胞极化的影响

2.4.1 氨基酸代谢

氨基酸的需求因细胞类型、细胞代谢状态和微环境的不同而异[51]。氨基酸代谢的重编程对于协调细胞能量供应、氧化还原稳态和其他代谢相关途径至关重要。其中，谷氨酰胺作为细胞增殖和免疫反应的重要营养物质，对于巨噬细胞中的炎症因子(如TNF、IL-1、IL-6)抗原递呈及吞噬作用至关重要[52]。谷氨酰胺同时调节M2标志物N-糖基化受体CD206表达，发挥抗炎作用。此外，精氨酸代谢也在巨噬细胞极化中扮演着重要角色，精氨酸酶1(arginase 1，ARG1)已成为M2型巨噬细胞标志物[53](见表1)。探究谷氨酸转运蛋白及精氨酸酶在巨噬细胞中的作用机制，有助于开发精准有效的治疗方案，为未来临床应用奠定坚实的理论基础。

表1 氨基酸代谢对巨噬细胞极化影响

Tab.1 Effect of amino acid metabolism on macrophage polarization

氨基酸代谢	生物反应	极化影响
精氨酸代谢	精氨酸通过iNOS转化为瓜氨酸和NO[37] 精氨酸酶将精氨酸转化为鸟氨酸[53]	促进M1型极化 M2型巨噬细胞标志
谷氨酰胺代谢	谷氨酰胺作为能量来源，支持TCA和OXPHOS；通过谷氨酰胺酶促反应转化为α-酮戊二酸[32-34,54]	促进M2型极化
丝氨酸代谢	抑制丝氨酸代谢，降低S-腺苷甲硫氨酸，从而激活依赖于p38的JAK-STAT1轴[55]	促进M1型极化，并抑制M2型激活
甘氨酸代谢	甘氨酸氨基转移酶肌酸合成的限速酶上调[56]	促进M2型极化
瓜氨酸代谢	瓜氨酸可直接与JAK2结合，从而抑制JAK2-STAT1信号通路的活性[57]	抑制巨噬细胞的促炎极化

2.4.2 氨基酸代谢重编程调控巨噬细胞极化

尽管氨基酸代谢并非细胞主要能量来源，但其代谢途径中合成和分解产物参与了炎症反应。在免疫反应期间，缺乏氨基酸可导致免疫细胞在迁移、分裂、成熟和效应功能方面出现缺陷。氨基酸代谢通过多种途径影响巨噬细胞反应，包括mTOR信号传导和NO产生。此外，氨基酸代谢改变可通过产生具有免疫调节特性的代谢物影响巨噬细胞反应。例如：苏氨酸上STAT3的乙酰葡糖胺糖基化修饰可拮抗磷酸化，降低LPS刺激的巨噬细胞中IL-10的表达[58]。这一发现指出了氨基酸代谢在调节巨噬细胞功能中的潜在作用。JIANG等[59]研究发现，氨基酸代谢关键酶酰基辅酶A脱氢酶缺陷可使巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞，这表明氨基酸代谢途径不仅对维持巨噬细胞的功能至关重要，还对巨噬细胞极化过程具有很大的影响。

氨基酸转运蛋白在氨基酸摄取和代谢功能中的角色构成了M1型巨噬细胞代谢重编程中的一个组成部分。其中，谷氨酰胺在巨噬细胞活化过程中参与代谢重编程，突显了谷氨酰胺作为巨噬细胞中碳源和氮源的重要作用[56]。作为机体内最丰富、用途最广泛的氨基酸，无论是在生理还是病理状态下，免疫细胞对谷氨酰胺的消耗速率与葡萄糖相似或更高，谷氨酰胺不仅是巨噬细胞吞噬和分泌功能必需的营养素，还对巨噬细胞M2型极化起着至关重要的作用[60]，而M1型巨噬细胞则不依赖谷氨酰胺，但其原因并不清楚[61]。尽管代

谢重编程已引起科研人员的极大兴趣，但针对氨基酸代谢重编程的研究相对较少，深入挖掘其在巨噬细胞极化调节中的作用，不仅能揭示氨基酸代谢在免疫反应中的关键机制，还可为开发创新免疫调节疗法提供理论基础和新策略。

3　代谢重编程在调控炎症反应中的作用及治疗潜力

利用代谢重编程实现抗炎效果的相关研究已引起科研人员的极大兴趣。XIAO 等[62]研究表明，抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶表达或其活性会促进代谢向糖酵解或内皮炎症方向转变，而阻断 NF-κB-PFKFB3 信号通路则会减弱糖酵解和炎症的增加。这项研究强调了葡萄糖代谢途径在调节内皮细胞炎症中的作用，提示了调节糖代谢重编程能够调控炎症反应。IP 等[63]揭示了 IL-10 通过抑制雷帕霉素敏感复合物（mammalian target of rapamycin complex 1，mTORC1）在控制细胞代谢中的关键作用来抑制炎症反应。这表明巨噬细胞中 mTORC1 通路的靶向治疗有助于治疗或预防炎症性疾病。XU 等[64]同样发现 IL-6 经典信号传导通过促进能量代谢向 OXPHOS 转变产生抗炎功能。以上研究结果均证实了免疫因子可以通过调控葡萄糖代谢重编程产生抗炎作用。为了寻找抗炎相关代谢重编程的作用靶点，MANDAL 等[65]通过对巨噬细胞 RNAseq 分析，发现了一系列新的长链非编码 RNA（long non-coding RNA，lncRNA），实验结果表明不同序列的 lncRNA 在巨噬细胞炎症反应过程中展现出不同的作用模式。这些 lncRNA 被认为是炎症和免疫信号的潜在调节剂，并在巨噬细胞的细胞因子调节、炎症和葡萄糖代谢中发挥了抗炎作用。研究结果为探究炎症治疗在葡萄糖代谢中的机制提供了新的基因靶点。

在抗炎过程中，脂肪酸氧化增强及脂肪酸合成减退，对于消除炎症过程中的脂质累积至关重要。例如：脂肪酸生物合成关键酶——脂肪酸合酶，其在小鼠基因缺陷模型中已被证明可防止脂肪巨噬细胞的募集和炎症发生[66]。这一发现凸显了通过调节脂质代谢重编程来控制炎症反应的潜力。然而，尽管脂质代谢重编程在炎症中的作用受到了广泛关注，但目前人们对于其发挥抗炎效应中的具体机制及作用细节的认识仍然相对有限，相比之下，大多数研究重点仍集中在糖代谢重编程方面。随着人们对脂质代谢在免疫调节中作用认识的不断加深，未来研究有望拓展这一领域，揭示治疗炎症的新策略。

4　展　望

巨噬细胞作为炎症反应中的关键调节者，其极化状态对炎症过程的启动与消退具有决定性的影响。M1 型与 M2 型巨噬细胞的平衡，由多种细胞因子和信号通路精密调控，对维持组织稳态和促进修复至关重要。近年来，代谢重编程的概念为更准确地理解巨噬细胞在炎症性疾病中的作用提供了新视角。研究表明，通过调节糖、脂和氨基酸代谢，可以影响巨噬细胞的极化，进而调控炎症反应。

随着人们对巨噬细胞代谢重编程研究的深入，其在炎症性疾病治疗中的潜力日益受到关注。未来的研究方向可以从以下几个维度进行拓展。对这些方向的深入探究，不仅能增进人们对巨噬细胞代谢重编程在炎症性疾病中作用的理解，还有望为临床治疗提供新的思路和策略。

1）M1 型与 M2 型巨噬细胞的代谢特征及其在炎症中的作用。M1 型巨噬细胞的典型代谢途径——糖酵解中的关键酶能够促进活性氧、一氧化氮等炎症因子的产生。相对地，M2 型巨噬细胞通过完整的 TCA 循环和增强的脂肪酸氧化来支持组织修复。因此，探究 TCA 循环过程中的相关产物是否能促进抑炎因子的产生，对于理解巨噬细胞代谢重编程在炎症反应中扮演的角色具有重要意义。

2）代谢重编程中的分子机制。随着长链非编码 RNA 和转录因子等在代谢重编程中的作用逐渐被揭示，为炎症性疾病的治疗提供了新靶点。未来研究需要深入探索巨噬细胞代谢重编程的分子机制，并研究如何将这些知识转化为临床治疗策略。

3）个体差异对代谢途径调控的影响。个体差异如何影响代谢途径的调控，如何根据这些差异定制个体化的治疗方案是未来研究的重要方向。此外，新技术（如 CRISPR-Cas9 基因编辑技术和单细胞测序技术）的应用，将为揭示巨噬细胞极化的复杂性提供强有力的工具。

参考文献/References：

[1]　HEGDEKAR N，SARKAR C，BUSTOS S，et al. Inhibition of autophagy in microglia and macrophages exacerbates innate immune respon-

ses and worsens brain injury outcomes[J]. Autophagy, 2023,19(7):2026-2044.

[2] XIAO Sujun,QI Mingxu,ZHOU Qinyi,et al. Macrophage fatty acid oxidation in atherosclerosis[J]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2024. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.116092.

[3] ZHOU Wei,HU Gaolei,HE Jianli,et al. SENP1-Sirt3 signaling promotes α-ketoglutarate production during M2 macrophage polarization [J]. Cell Press,2022. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110660.

[4] LIU Yang,XU Ruyi,GU Huiyao,et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. Biomarker Research,2021. DOI: 10.1186/s40364-020-00251-y.

[5] AGARWALA Y,BRAUNS T A,SLUDER A E,et al. Targeting metabolic pathways to counter cancer immunotherapy resistance[J]. Trends in Immunology,2024,45(7):486-494.

[6] HE Cheng,LIN Yimei,QIU Feng,et al. Increased PKN2 and M2-polarized macrophages promote HCT116 cell invasion[J]. Critical Reviews in Immunology,2024,44(4):13-21.

[7] 常心怡,韩艺. 巨噬细胞极化在脓毒症免疫及器官功能障碍中的作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2024,44(7):985-991.
CHANG Xinyi,HAN Yi. Roles of macrophage polarization in sepsis immunology and organ dysfunction[J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences),2024,44(7):985-991.

[8] LI Pengfei,MA Chen,LI Jing,et al. Proteomic characterization of four subtypes of M2 macrophages derived from human THP-1 cells[J]. Journal of Zhejiang University. Science B,2022,23(5):407-422.

[9] LI Na,LI Yang,LI Zengxun,et al. Hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) recruits macrophage to activate pancreatic stellate cells in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. International Journal of Molecular Sciences,2016. DOI: 10.3390/ijms17060799.

[10] ROCHA-RAMÍREZ L M,PÉREZ-SOLANO R A,CASTAÑÓN-ALONSO S L,et al. Probiotic lactobacillus strains stimulate the inflammatory response and activate human macrophages[J]. Journal of Immunology Research,2017. DOI: 10.1155/2017/4607491.

[11] CHEN K W,DEMARCO B,RAMOS S,et al. RIPK1 activates distinct gasdermins in macrophages and neutrophils upon pathogen blockade of innate immune signaling[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2021. DOI: 10.1073/pnas.2101189118.

[12] WU Chunting,ZHAO Jiahui,ZHU Guangfa,et al. SiRNA directed against NFκB inhibits mononuclear macrophage cells releasing proinflammatory cytokines in vitro[J]. Molecular Medicine Reports,2017,16(6):9060-9066.

[13] HERB M, SCHRAMM M. Functions of ROS in macrophages and antimicrobial immunity[J]. Antioxidants, 2021. DOI: 10.3390/antiox10020313.

[14] RAMESH A,KUMAR S,BROUILLARD A,et al. A nitric oxide (NO) nanoreporter for noninvasive real-time imaging of macrophage immunotherapy[J]. Advanced Materials,2020. DOI: 10.1002/adma.202000648.

[15] OREKHOV A N,ZHURAVLEV A D,VINOKUROV A Y,et al. Defective mitophagy impairs response to inflammatory activation of macrophage-like cells[J]. Current Medicinal Chemistry,2025,32(1):111-122.

[16] de la ROSA J V,TABRAUE C,HUANG Zhiqiang,et al. Reprogramming of the LXRα transcriptome sustains macrophage secondary inflammatory responses[J]. Advanced Science,2024. DOI: 10.1002/advs.202307201.

[17] SHANG Xiaoqian,MAIMAITI N,FAN Jiahui,et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 mediates the involvement of M2-type macrophages in pulmonary tuberculosis infection[J]. Journal of Inflammation Research,2024,17:1919-1928.

[18] YIN Huilong,JU Zhuan,ZHANG Xiang,et al. Inhibition of METTL3 in macrophages provides protection against intestinal inflammation [J]. Cellular & Molecular Immunology,2024,21(6):589-603.

[19] AGHILI Z S,MAGNANI M,GHATREHSAMANI M,et al. Intelligent berberine-loaded erythrocytes attenuated inflammatory cytokine productions in macrophages[J]. Scientific Reports,2024. DOI: 10.1038/s41598-024-60103-9.

[20] WANG Jie,LIU Jingjing,WANG Yuying,et al. High glucose induces alternative activation of macrophages via PI3K/Akt signaling pathway[J]. Journal of Receptor and Signal Transduction Research,2017,37(4):409-415.

[21] LEBELO M T,JOUBERT A M,VISAGIE M H. Warburg effect and its role in tumourigenesis[J]. Archives of Pharmacal Research,2019,42(10):833-847.

[22] FREEMERMAN A J,JOHNSON A R,SACKS G N,et al. Metabolic reprogramming of macrophages:Glucose transporter 1 (GLUT1)-mediated glucose metabolism drives a proinflammatory phenotype[J]. The Journal of Biological Chemistry,2014,289(11):7884-7896.

[23] de SOUZA D P,ACHUTHAN A,LEE M K,et al. Autocrine IFN-I inhibits isocitrate dehydrogenase in the TCA cycle of LPS-stimulated macrophages[J]. The Journal of Clinical Investigation,2019,129(10):4239-4244.

[24] TSHIVHASE A M,MATSHA T,RAGHUBEER S. Resveratrol attenuates high glucose-induced inflammation and improves glucose metabolism in HepG2 cells[J]. Scientific Reports,2024. DOI: 10.1038/s41598-023-50084-6.

[25] JIAN S L,CHEN Weiwei,SU Y C,et al. Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis[J]. Cell Death & Disease,2017. DOI: 10.1038/cddis.2017.192.

[26] KIM Y J，LEE S，JIN J，et al. Cassiaside C inhibits M1 polarization of macrophages by downregulating glycolysis[J]. International Journal of Molecular Sciences，2022. DOI：10.3390/ijms23031696.

[27] CORNWELL A，ZIÓŁKOWSKI H，BADIEI A. Glucose transporter glut1-dependent metabolic reprogramming regulates lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages[J]. Biomolecules，2023. DOI：10.3390/biom13050770.

[28] PAN Lanlan，HU Liangyu，ZHANG Lihu，et al. Deoxyelephantopin decreases the release of inflammatory cytokines in macrophage associated with attenuation of aerobic glycolysis via modulation of PKM2[J]. International Immunopharmacology，2020. DOI：10.1016/j.intimp.2019.106048.

[29] HUI Sheng，GHERGUROVICH J M，MORSCHER R J，et al. Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate[J]. Nature，2017，551：115-118.

[30] ZHANG Di，TANG Zhanyun，HUANG He，et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation[J]. Nature，2019，574：575-580.

[31] JHA A K，HUANG S C 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.

[32] LIU Shaojuan，YANG Jie，WU Zhenfang. The regulatory role of α-ketoglutarate metabolism in macrophages[J]. Mediators of Inflammation，2021. DOI：10.1155/2021/5577577.

[33] LI Yangguang，GONG Wenbin，LI Weizhen，et al. The IRG1-Itaconate axis：A regulatory hub for immunity and metabolism in macrophages[J]. International Reviews of Immunology，2023，42(5)：364-378.

[34] BEI Jiaxin，CHEN Ye，ZHANG Qianbing，et al. HBV suppresses macrophage immune responses by impairing the TCA cycle through the induction of CS/PDHC hyperacetylation[J]. Hepatology Communications，2023. DOI：10.1097/HC9.0000000000000294.

[35] ZHU Wenqiang，LIU Lina，WU Jinging，et al. SMYD3 activates the TCA cycle to promote M1-M2 conversion in macrophages[J]. International Immunopharmacology，2024. DOI：10.1016/j.intimp.2023.111329.

[36] BAILEY J D，DIOTALLEVI M，NICOL T，et al. Nitric oxide modulates metabolic remodeling in inflammatory macrophages through TCA cycle regulation and itaconate accumulation[J]. Cell Reports，2019，28(1)：218-230.

[37] ZHAO Wenlong，XU Di，HONG Wei，et al. Grossamide attenuates inflammation by balancing macrophage polarization through metabolic reprogramming of macrophages in mice[J]. International Immunopharmacology，2022. DOI：10.1016/j.intimp.2022.109190.

[38] YAN Jiawei，HORNG T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions[J]. Trends in Cell Biology，2020，30(12)：979-989.

[39] JIN J，BYUN J K，CHOI Y K，et al. Targeting glutamine metabolism as a therapeutic strategy for cancer[J]. Experimental & Molecular Medicine，2023，55(4)：706-715.

[40] MOUTON A J，LI Xuan，HALL M E，et al. Obesity，hypertension，and cardiac dysfunction：Novel roles of immunometabolism in macrophage activation and inflammation[J]. Circulation Research，2020，126(6)：789-806.

[41] SEO J W，PARK K S，LEE G B，et al. Comprehensive lipid profiling recapitulates enhanced lipolysis and fatty acid metabolism in intimal foamy macrophages from murine atherosclerotic aorta[J]. Immune Network，2023. DOI：10.4110/in.2023.23.e28.

[42] LIU Zhou，GAO Zhijie，LI Bei，et al. Lipid-associated macrophages in the tumor-adipose microenvironment facilitate breast cancer progression[J]. Oncoimmunology，2022. DOI：10.1080/2162402X.2022.2085432.

[43] HE Yonghang，LIU Tingting. Oxidized low-density lipoprotein regulates macrophage polarization in atherosclerosis[J]. International Immunopharmacology，2023. DOI：10.1016/j.intimp.2023.110338 .

[44] NIKIFOROV N G，KIRICHENKO T V，KUBEKINA M V，et al. Macrophages derived from LPS-stimulated monocytes from individuals with subclinical atherosclerosis were characterized by increased pro-inflammatory activity[J]. Cytokine，2023. DOI：10.1016/j.cyto.2023.156411.

[45] BIANCO V，KORBELIUS M，VUJIC N，et al. Impact of (intestinal) LAL deficiency on lipid metabolism and macrophage infiltration[J]. Molecular Metabolism，2023. DOI：10.1016/j.molmet.2023.101737.

[46] QIAO Xuehan，HU Zhangmin，XIONG Fen，et al. Lipid metabolism reprogramming in tumor-associated macrophages and implications for therapy[J]. Lipids in Health and Disease，2023. DOI：10.1186/s12944-023-01807-1.

[47] HONG S，PARK S K，LEE J，et al. Patulin ameliorates hypertrophied lipid accumulation and lipopolysaccharide-induced inflammatory response by modulating mitochondrial respiration[J]. Antioxidants，2023. DOI：10.3390/antiox12091750.

[48] LIU Shuangqing，ZHANG Huilei，LI Yanan，et al. S100A4 enhances protumor macrophage polarization by control of PPAR-γ-dependent induction of fatty acid oxidation[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer，2021. DOI：10.1136/jitc-2021-002548.

[49] EGGENHUIZEN P J，NG B H，OOI J D. Treg enhancing therapies to treat autoimmune diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences，2020. DOI：10.3390/ijms21197015.

[50] NELSON V L，NGUYEN H C B，GARCÌA-CAÑAVERAS J C，et al. PPARγ is a nexus controlling alternative activation of macrophages via glutamine metabolism[J]. Genes & Development，2018，32(15/16)：1035-1044.

[51] TABE Y,LORENZI P L,KONOPLEVA M. Amino acid metabolism in hematologic malignancies and the era of targeted therapy[J]. Blood,2019,134(13):1014-1023.

[52] LIU Yanhui,TANG Xin,ZHANG Huazhen,et al. Terpinen-4-ol improves lipopolysaccharide-induced macrophage inflammation by regulating glutamine metabolism[J]. Foods,2024. DOI: 10.3390/foods13121842.

[53] NISHIKOBA N,KUMAGAI K,KANMURA S,et al. HGF-MET signaling shifts M1 macrophages toward an M2-like phenotype through PI3K-mediated induction of arginase-1 expression[J]. Frontiers in Immunology,2020. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02135.

[54] WOODS P S,KIMMIG L M,MELITON A Y,et al. Tissue-resident alveolar macrophages do not rely on glycolysis for LPS-induced inflammation[J]. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,2020,62(2):243-255.

[55] SHAN Xiao,HU Penghui,NI Lina,et al. Serine metabolism orchestrates macrophage polarization by regulating the IGF1-p38 axis[J]. Cellular & Molecular Immunology,2022,19(11):1263-1278.

[56] YU Li,WANG Lingwei,HU Guang,et al. Reprogramming alternative macrophage polarization by GATM-mediated endogenous creatine synthesis: A potential target for HDM-induced asthma treatment[J]. Frontiers in Immunology, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.937331.

[57] MAO Youxiang,SHI Di,LI Gen,et al. Citrulline depletion by ASS1 is required for proinflammatory macrophage activation and immune responses[J]. Molecular Cell,2022,82(3):527-541..

[58] LI Xinghui,ZHANG Zhibin,LI Lupeng,et al. Myeloid-derived cullin 3 promotes STAT3 phosphorylation by inhibiting OGT expression and protects against intestinal inflammation[J]. Journal of Experimental Medicine,2017,214(4):1093-1109.

[59] JIANG Manman,CUI Hongquan,LIU Zhihong,et al. The role of amino acid metabolism of tumor associated macrophages in the development of colorectal cancer[J]. Cells,2022. DOI: 10.3390/cells11244106.

[60] SVEDBERG F R,BROWN S L,KRAUSS M Z,et al. The lung environment controls alveolar macrophage metabolism and responsiveness in type 2 inflammation[J]. Nature Immunology,2019,20(5):571-580.

[61] MURRAY P J. Macrophage polarization[J]. Annual Review of Physiology,2017,79:541-566.

[62] XIAO Wusheng,OLDHAM W M,PRIOLO C,et al. Immunometabolic endothelial phenotypes: Integrating inflammation and glucose metabolism[J]. Circulation Research,2021,129(1):9-29.

[63] IP W K E,HOSHI N,SHOUVAL D S,et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages[J]. Science,2017,356:513-519.

[64] XU Shilei,DENG Keqiong,LU Chengbo,et al. Interleukin-6 classic and trans-signaling utilize glucose metabolism reprogramming to achieve anti- or pro-inflammatory effects[J]. Metabolism-Clinical and Experimental,2024. DOI: 10.1016/j.metabol.2024.155832.

[65] MANDAL S S,MONIRA O,AVISANKAR C,et al. Long noncoding RNAs in regulation of inflammation,immune response,and glucose metabolism[J]. The FASEB Journal,2022. DOI: 10.1096/fasebj.2022.36.S1.R6321.

[66] CHI Zhexu,CHEN Sheng,XU Ting,et al. Histone deacetylase 3 couples mitochondria to drive IL-1β-Dependent inflammation by configuring fatty acid oxidation[J]. Molecular Cell,2020,80(1):43-58.