

巨噬细胞极化在代谢性疾病防治中的作用研究进展[▲]

韦佳圻¹ 苏嘉清²

(1 广西中医药大学科学实验中心,广西南宁市 530200;

2 广西中医药大学公共卫生与管理学院,广西南宁市 530200)

【提要】 代谢性疾病是一类因机体代谢糖类、脂质、蛋白质功能异常或能量代谢功能异常引起的疾病,其产生的异常代谢产物可导致机体发生无菌性炎症反应,引起病程长、难治愈的慢性炎症性疾病,从而对器官、组织的生理功能造成损害。异常的代谢性产物能诱导巨噬细胞极化为引起炎症的 M1 表型,而药物、基因敲除等干预措施则能诱导巨噬细胞极化为具有抑制炎症反应的 M2 表型。因此,靶向调控巨噬细胞的极化对于防治代谢性炎症疾病具有重要意义。本文以 2 型糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝及痛风为例,对巨噬细胞极化在代谢性疾病中的作用研究进展进行综述,以期对代谢性疾病的诊治及进一步研究提供参考依据。

【关键词】 代谢性疾病;巨噬细胞极化;防治;炎症反应;综述

【中图分类号】 R 589 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2023)01-0082-06

DOI:10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2023. 01. 17

随着人们物质生活水平的提高,代谢性疾病的患病率不断升高,给人类健康造成影响的同时,也给社会带来沉重负担。研究表明,不健康的饮食习惯是引发代谢性疾病的常见危险因素,长期高糖、高脂饮食易造成能量过剩,引起白色脂肪组织增多,且增长速率快于毛细血管的生长速率,导致局部微循环障碍^[1],脂肪组织无法通过循环系统有效接触氧气,致使缺氧诱导因子表达上升^[2],进而促使巨噬细胞向脂肪组织浸润,并释放白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 等炎症介质,引起炎症反应^[3]。代谢性疾病的早期防治有利于延缓相关疾病的发生和发展,改善患者生活质量,甚至降低相关疾病病死率。因此,如何在早期识别代谢性疾病并给予有效治疗是目前临床上亟须解决的难题。

巨噬细胞是人体重要的固有免疫细胞,由单核细胞分化而来,是白细胞的一个吞噬亚群,可发挥吞噬和消灭外来抗原、移除细胞碎片等免疫作用。巨噬细胞被激活后,可释放多种细胞因子参与免疫反应及炎症反应,维持内环境平衡。研究发现,巨噬细胞极化成为不同表型的功能在多种代谢相关组织、脏器中发挥重要调控作用^[4]。本文对近年来巨噬细胞极化在代谢性疾病防治中的作用研究进展进行综述。

1 巨噬细胞极化的概述

当体内微环境发生变化时,巨噬细胞的功能及形态随之改变,这一过程通常被称为巨噬细胞极化。巨噬细胞主要极化为两种表型,即经典激活促炎的 M1 型和交替激活抗炎的 M2 型^[5]。目前研究认为,体内微环境中的细胞因子和趋化因子决定着巨噬细胞的极化状态,微环境中的细胞因子及调控分子能通过协同作用或相互抑制,引起巨噬细胞的表型改变。例如,CD4⁺ Th1 分泌的细胞因子[如 γ -干扰素、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)]及病原相关分子模式(如脂多糖)能够诱导巨噬细胞向 M1 型极化,引起 IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的分泌,促进诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生,对受损部位病原体或其他异物成分进行清除,然而 M1 型巨噬细胞的过度聚积会加剧局部炎症反应^[6-7]。Th2 分泌的细胞因子 IL-4 及 IL-13 则诱导巨噬细胞向 M2 型极化,进而促进 IL-10 的大量分泌以抑制炎症反应,并增强精氨酸酶 1、甘露糖受体 CD206 和转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)的表达,从而杀伤胞外病原体,修复损伤组织,促进血管生成和调节免疫^[8-9]。

▲基金项目:广西研究生教育创新计划资助项目(YCSW2020185, YCSY2020023)

第一作者简介:韦佳圻,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治代谢性疾病。



2 巨噬细胞极化的相关机制

目前,大量的研究证实巨噬细胞的极化作用与炎症反应具有相互调节的作用。例如,Janus 激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导子及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)1 是 γ -干扰素诱导巨噬细胞向 M1 型极化所依赖的途径,胞内 JAK2/STAT1 的激活是脂多糖通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)及核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B) 诱导巨噬细胞 M1 型极化的必要过程^[10-12]。而 α 干扰素、 β 干扰素则抑制 STAT1 的磷酸化,阻止巨噬细胞向 M1 型极化;IL-4 与其受体结合后激活 JAK 并介导 STAT6 磷酸化,诱导巨噬细胞向 M2 型极化;IL-10 通过提高 p50-NF- κ B 二聚体、c-Maf 和 STAT3 的活性促进巨噬细胞向 M2 型极化^[13]。另外,磷酸化的 STAT6 还能与巨噬细胞 Krüppel 样因子及过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)- γ 结合,促进相关基因的转录并诱导巨噬细胞向 M2 型极化^[14];STAT6 与 PPAR- δ 的协作也调控了 M2 型标志物基因的表达^[15]。此外,研究发现磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)也是巨噬细胞极化的调控途径之一,如果 AKT 激活受到抑制,巨噬细胞就会向 M1 型极化;当 PI3K 和 AKT 同时激活则有利于巨噬细胞向 M2 型极化^[16]。目前研究发现参与巨噬细胞极化的调控机制还包括 NOTCH 以及干扰素调节因子等途径。

以上研究结果提示炎症因子状态及炎症反应过程与巨噬细胞的极化作用及具体类型有关,这或许能成为未来探索巨噬细胞极化作用的切入点。巨噬细胞极化是一个动态的过程,巨噬细胞的不同表型所具有的功能可影响免疫疾病、炎症性疾病的发展方向,而代谢性疾病与炎症反应密切相关,故了解巨噬细胞极化的分子调控机制,有助于更好利用这一特性对代谢性疾病进行诊疗。

3 巨噬细胞极化在代谢性疾病防治中的作用

研究表明,巨噬细胞极化在多种代谢性疾病的发生和发展中发挥着明显的调控作用,包括 2 型糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化、非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)及痛风^[17-19]。

3.1 巨噬细胞极化在 2 型糖尿病中的作用

2 型糖尿病最典型的特征是胰岛素抵抗,而在对胰岛素敏感的组织中,巨噬细胞的表型会影响胰岛素抵抗的进

展。研究发现, M1 型巨噬细胞分泌的促炎因子可以阻碍相关组织对胰岛素的摄取和利用,并维持组织的炎症状态。例如, M1 型巨噬细胞分泌的 IL-1 β 降低了胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-1 的表达,抑制葡萄糖转运体 4 的转位,影响葡萄糖的摄取和利用^[20]。另外, M1 型巨噬细胞分泌的 IL-6 通过调控脂肪细胞及内皮细胞的分化、迁移和凋亡来参与炎症反应进程,促进细胞因子信号转导抑制因子 3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS-3) 的表达,干扰胰岛素信号^[21]。同样的, M1 型巨噬细胞分泌的 IL-18 可能通过阻碍 IRS 的磷酸化而干扰胰岛素信号,加重胰岛素抵抗^[22]。另一方面, M2 型巨噬细胞分泌的抗炎因子 IL-4 可以通过提高 IRS-1 表达,增强胰岛素敏感性^[23];由 M2 型巨噬细胞分泌的 TGF- β 1 能促进胰岛 β 细胞增殖,释放 Wnt 配体而激活 Wnt 信号,从而有利于胰岛 β 细胞的增殖^[24]。还有学者发现, M2 型巨噬细胞分泌的 IL-10 能够增强人体内脏脂肪组织中 AKT 的磷酸化,改善葡萄糖耐受不良^[25]。以上的研究结果表明,巨噬细胞极化对胰岛素抵抗具有动态调控作用,这或可为今后研究 2 型糖尿病的发病机制及诊治方案提供新视角。

研究表明,高浓度的葡萄糖能刺激巨噬细胞产生晚期糖基化终产物(advanced glycation end-product, AGE)和表达 AGE 受体(receptor of AGE, RAGE),并上调 TLR4、iNOS 及 IL-6 的水平^[12]。另外,AGE 还可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶途径来增强促炎分子表达,并诱导巨噬细胞向 M1 型极化及促炎因子分泌^[24],进一步促进糖尿病患者的病情发展。有学者发现,在巨噬细胞中,细辛酸能呈剂量依赖性地抑制葡萄糖诱导 TLR4 表达,减弱 NF- κ B、JAK2 及 STAT1/STAT3 的活性,并下调 SOCS-3 的表达,阻断 AGE 与 RAGE 的相互作用,最终限制巨噬细胞向 M1 型极化^[12]。此外,AGE 还能诱导胰岛 β 细胞 MIN6 表达 C-C 基序趋化因子配体 2/单核细胞趋化蛋白 1 表达,触发促炎因子和趋化因子的恶性循环,引起胰岛 β 细胞功能障碍^[26],使体内血糖进一步升高。有学者发现,前列腺素 E₂ 受体 EP4 的激活能诱导巨噬细胞向 M2 型极化,促进 IL-10 分泌,抑制胰腺炎症并保护胰岛 β 细胞功能,提高胰岛素敏感性^[27]。而相关机制研究表明,EP4 信号通过 PPAR- γ 和 PPAR- δ 途径增强脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM)向 M2 型极化的易感性^[28]。另外有学者发现, Kdm2a 可能是改善高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗的一种表观遗传学靶点,髓系特异性敲除 Kdm2a 可提高 PPAR- γ 的组蛋

白 H3 第 36 位赖氨酸二甲基化水平,并促进 PPAR- γ 表达上调,使线粒体氧化磷酸化,产生更多的腺苷三磷酸,提高 STAT6 的磷酸化水平以增强 PPAR- γ 转录,形成正反馈回路以促进巨噬细胞向 M2 型极化,减少高脂饮食诱导的 ATM 聚集,抑制炎症并改善胰岛素抵抗^[29],此为糖尿病的靶向治疗提供新的思路。此外,还有研究发现人参皂苷 CK 通过抑制巨噬细胞迁移和 NF- κ B 活化,上调 PPAR- γ 表达,限制巨噬细胞向 M1 型极化,并促进胰岛素信号通路中 IRS-1 的表达,缓解肥胖大鼠的胰岛素抵抗^[30],降低大鼠患糖尿病的风险。以上研究说明巨噬细胞的极化作用与胰岛素代谢通路可以相互作用,并进一步影响体内血糖的代谢,从而调控糖尿病的发生和发展。

研究表明,内质网腔中的葡萄糖调节蛋白 94 (glucose-regulated protein 94, GRP94) 是巨噬细胞向 M1 型极化、胰岛素抵抗和炎症反应的调节因子,能加剧高脂饮食诱导的肥胖小鼠代谢异常^[31],在特异性敲除小鼠巨噬细胞的 GRP94 后,由高脂饮食引起的胰岛素抵抗得到缓解,提示 GRP94 通过调控巨噬细胞向 M1 型极化,可能是防治胰岛素抵抗和肥胖的一个潜在靶标。另外,有学者发现 G9a 缺乏可促进 CD36 向胞内转运棕榈酸,使巨噬细胞向 M1 型极化;但 CD36 被抑制时,G9a 对巨噬细胞的 M1 型极化和内质网应激的调控作用则明显减弱^[32],提出可以以 CD36 作为潜在作用靶点,利用 G9a 调控脂肪酸诱导的炎症及胰岛素抵抗。以上的研究说明巨噬细胞的极化作用还可以作为其他因子调控胰岛素抵抗的桥梁,但具体的调控机制还有待进一步研究。

3.2 巨噬细胞极化与肥胖症 脂肪组织是人体的内分泌器官之一,可以分泌大量的脂质因子,维持能量代谢平衡。肥胖症患者的脂肪细胞体积增大,体内脂肪异常堆积,脂肪组织功能异常,这可影响多种体内代谢。巨噬细胞是脂肪组织中比例最高的免疫细胞,主要维持脂肪组织稳态,正常状态下,ATM 通过 IL-4 维持 M2 型表型,通过 IL-10 维持脂质代谢平衡及增强对胰岛素的敏感性,并防止过度脂解时脂肪酸释放至循环中^[26];脂肪细胞发生过度脂解后可释放的高水平脂肪酸,后者可诱导 ATM 向 M1 型极化,并增加 ATM 的脂质积累,致使促炎因子分泌水平上升,引起 ATM 的脂质代谢异常和炎症反应^[30],造成组织器官的损害。

脂肪细胞的内质网应激反应可影响巨噬细胞的极化作用,进而影响肥胖患者体内发生慢性炎症反应。研究表明,HOXA5 在脂肪细胞中的高表达可以改变内质网蛋白加工相关基因的表达及激活 PPAR- γ

途径,从而减轻内质网应激,降低高脂饮食小鼠的体重以及促炎因子水平,并促进 ATM 向 M2 型极化,缓解小鼠脂肪组织的炎症反应^[33]。有学者发现,给予敲除骨髓特异性 ANT2 基因的小鼠高脂饮食后,小鼠体内脂肪组织的炎症反应减轻,胰岛素敏感性和葡萄糖耐量改善,其机制可能与棕榈酸联合脂多糖诱导的内质网 ROS 生成被减弱有关,而 ROS 可以影响诱导巨噬细胞向 M1 型极化^[34]。此外,有学者发现近红外荧光团 IR-16 特异性聚集于 ATM 的线粒体,其通过 ROS/AKT 途径减弱内质网应激反应,促进 ATP-柠檬酸裂解酶磷酸化,提高线粒体复合物活性,从而增强巨噬细胞的氧化磷酸化反应,防止 ATM 因肥胖发生的 M1 型极化,对高脂饮食诱发的代谢异常有改善作用^[35]。

目前,巨噬细胞的极化作用已经在肥胖症的临床治疗中有所应用。例如,熊去氧胆酸具有改善肥胖症患者线粒体功能、增强白色脂肪组织褐变的作用^[36]。其具体作用机制可能与氧胆酸能够促进巨噬细胞向 M2 型极化,改善机体内能量代谢平衡有关。大麻素受体 2 激动剂 JWH-133 通过核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶 1 途径抑制脂多糖诱导的巨噬细胞炎症,促进巨噬细胞向 M2 型极化,并触发细胞保护机制,从而发挥抗肥胖作用^[37]。此外,雌激素通过增加血红素加氧酶 1 表达、降低 ROS 水平及促进巨噬细胞向 M2 型极化来诱导脂肪组织褐变,减轻脂肪质量和患者体重^[38]。

3.3 巨噬细胞极化与动脉粥样硬化 动脉粥样硬化斑块是动脉粥样硬化的病理产物,巨噬细胞吞噬脂滴使泡沫细胞聚积是斑块形成的关键途径^[39],巨噬细胞不同表型的功能及在斑块中的相对比例主导动脉粥样硬化的进程,M1 型巨噬细胞产生的 iNOS、ROS 使人类和小鼠动脉粥样硬化斑块扩大且不稳定,而 M2 型巨噬细胞分泌的 IL-10、TGF- β 起到抗炎及抗动脉粥样硬化的作用,且 M2 型巨噬细胞分泌的精氨酸酶 1 有提高斑块稳定性的作用^[40]。因此,调控巨噬细胞的极化类型及其表型比例,防止吞噬脂质形成泡沫细胞或许是防治动脉粥样硬化的新方向。

研究表明,miR-34a 能直接与 ATP 结合盒亚家族 A 成员 1 (ATP-binding cassette subfamily A member 1, ABCA1) 和 ATP 结合盒亚家族 G 成员 1 (ATP binding cassette subfamily G member 1, ABCG1) 3' 端非翻译区结合,抑制转运蛋白功能,促进巨噬细胞吞噬脂滴;miR-34a 还可间接与肝脏 X 受体 α 的 3' 端非翻译区结合,调控 ABCA1 和 ABCG1 表达,促使巨噬细胞向

M1型极化,而抑制 miR-34a 表达则促进了巨噬细胞向 M2 型极化,抑制动脉粥样硬化斑块的形成,并改善机体代谢异常^[41]。有研究显示,槲木皂苷 C 能靶向增加沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 表达,并提高 SIRT1 酶的稳定性,减少巨噬细胞吞噬氧化 LDL 所致的脂质积累,并通过促进巨噬细胞向 M2 型极化来减小动脉粥样硬化斑块^[42]。此外,还有研究表明动脉粥样硬化斑块的形成也可以影响巨噬细胞的极化作用。例如,桔梗毒素能降低 IL-6 和 TNF- α 表达水平,提高动脉粥样硬化小鼠主动脉管中 IL-10 水平,并促进巨噬细胞向 M2 型极化^[43]。另外,在动脉粥样硬化斑块形成过程中,STAT6 磷酸化水平升高可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化并促血管生成^[15]。以上研究结果表明,巨噬细胞的极化作用在动脉粥样硬化斑块形成过程中具有重要的调控作用,而动脉粥样硬化斑块形成过程也同样影响了巨噬细胞的极化作用和表型。在今后的研究中或许可以通过分析两者之间的相互关系来探索防治动脉粥样硬化斑块形成的新方案。

3.4 巨噬细胞极化在 NAFLD 中的作用 NAFLD 通常由 2 型糖尿病、肥胖、高脂血症等疾病单独或共同作用所致,是常见的肝脏代谢性疾病。NAFLD 极易发展为严重的炎症亚型,如非酒精性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、晚期肝纤维化或肝硬化。肝脏巨噬细胞又称 Kupffer 细胞,脂肪过度堆积能够刺激 Kupffer 细胞表型改变,诱导肝脏炎症,影响原代肝细胞的脂质代谢,进而激活肝星状细胞引发肝纤维化和肝硬化^[44]。

研究发现,目前临床上的一些药物治疗脂肪肝的机制可能与药物具有调节巨噬细胞的作用有关。例如,罗格列酮通过降低肝脏 TLR4/NF- κ B 活性并抑制 Kupffer 细胞向 M1 型极化,可改善高脂饮食诱导的肝脏脂肪变性^[44]。另外,在小鼠 NASH 的进程中,HIF-1 α 能够介导 TNF- α 和 γ -干扰素的产生并诱导巨噬细胞向 M1 型极化,特异性调节 Kupffer 细胞表型,改善 NASH 小鼠的脂肪变性和肝脏炎症^[45]。氯沙坦通过抑制 HIF-1 α 和促炎基因的表达,减少肝脏脂滴聚积,可促进 Kupffer 细胞向 M2 型极化并增强肝线粒体功能^[46]。研究发现,吡非尼酮可以提高 NASH 小鼠 M2 型 Kupffer 细胞比例和下调 M1 型巨噬细胞标志物表达,减少肝脏脂质的堆积和氧化,在缓解 NAFLD 肝损伤和提高胰岛素敏感性中具有重要作用^[47-48]。但 M2 型巨噬细胞可以分泌高水平的 TGF- β 1,促进组织修复和参与肝细胞损伤后的肝脏

重塑,亦可能增加 NASH 患者进一步发展为肝纤维化的风险^[49]。综上所述,Kupffer 细胞表型可能可以直接影响 NASH 的病理进程,临床上选择治疗该类型脂肪肝的药物时,从调节 Kupffer 细胞表型出发或许可以取得较好的治疗效果和预后。

3.5 巨噬细胞极化与痛风 尿酸单钠晶体形成是痛风的致病因素,痛风患者体内往往存在较高水平的尿酸单钠。研究表明,尿酸单钠晶体通过刺激巨噬细胞表面的 TLR2、TLR4 及 CD14,促使巨噬细胞发挥吞噬作用,并使巨噬细胞向 M1 型极化^[50],进而造成痛风患者体内炎症反应和临床症状加重。

目前临床上相关研究主要是集中在治疗痛风的相关药物对巨噬细胞极化的调节作用。例如,白藜芦醇作为 SIRT1 的激动剂,增加了巨噬细胞中 SIRT1 的表达,诱导巨噬细胞向 M2 型极化,并呈剂量依赖性降低尿酸单钠晶体诱导的 IL-1 β 产生,减轻痛风患者体内的炎症反应^[51]。而另外有研究显示,白藜芦醇能通过提高 PI3K/AKT 通路的活性来抑制 STAT6 的易位,影响 SIRT1 的抗炎效果,表明 PI3K/AKT/STAT6 途径是 SIRT1 改变巨噬细胞表型、改善尿酸单钠晶体诱导炎症的重要途径^[52]。此外,Yang 等^[53]的研究表明,药方四妙丸能抑制尿酸单钠晶体诱导痛风关节炎大鼠体内巨噬细胞向 M1 型极化,并提高滑膜组织中 JAK2 及 STAT3 的磷酸化水平,通过激活 STAT3 以促进巨噬细胞向 M2 型极化,从而缓解尿酸单钠晶体诱导的痛风关节炎。

4 小结与展望

目前,巨噬细胞极化在 2 型糖尿病、肥胖、动脉粥样硬化、NAFLD 及痛风等代谢性疾病中发挥的作用和机制的相关研究已经在不断深入。这些研究丰富了利用巨噬细胞极化防治代谢性疾病的理论依据,也证明了通过靶向调控巨噬细胞极化防治代谢性疾病的潜力。今后可进一步了解巨噬细胞极化的机制,探索不同表型功能对疾病的影响,为代谢性疾病的临床防治提供更为可靠的依据。

参 考 文 献

- [1] Gealekman O, Guseva N, Hartigan C, et al. Depot-specific differences and insufficient subcutaneous adipose tissue angiogenesis in human obesity [J]. *Circulation*, 2011, 123(2):186-194.
- [2] Lempesis IG, van Meijel RLJ, Manolopoulos KN, et al. Oxygenation of adipose tissue: a human perspective [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2020, 228(1):e13298.

- [3] Henninger AM, Eliasson B, Jenndahl LE, et al. Adipocyte hypertrophy, inflammation and fibrosis characterize subcutaneous adipose tissue of healthy, non-obese subjects predisposed to type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8) :105262.
- [4] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9) :6425 – 6440.
- [5] Murray PJ. Macrophage polarization [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79:541 – 566.
- [6] Ye K, Yang G, Lai CS, et al. Chemopreventive effects of phytochemicals and medicines on M1/M2 polarized macrophage role in inflammation-related diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(8) :2208.
- [7] Zhang W, Zhang Y, He Y, et al. Lipopolysaccharide mediates time-dependent macrophage M1/M2 polarization through the Tim-3/Galectin-9 signalling pathway [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 376(2) :124 – 132.
- [8] Muñoz J, Akhavan NS, Mullins AP, et al. Macrophage polarization and osteoporosis: a review [J]. *Nutrients*, 2020, 12(10) :2999.
- [9] Zhao Q, Wang X, Hu Q, et al. Suppression of TLR4 by miR-448 is involved in diabetic development *via* regulating macrophage polarization [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(5) :806 – 815.
- [10] Huangfu N, Zheng W, Xu Z, et al. RBM4 regulates M1 macrophages polarization through targeting STAT1-mediated glycolysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83:106432.
- [11] Sang Y, Miller LC, Blecha F. Macrophage polarization in virus-host interactions [J]. *J Clin Cell Immunol*, 2015, 6(2) :311.
- [12] Oh H, Park SH, Kang MK, et al. Asaronic acid attenuates macrophage activation toward M1 phenotype through inhibition of NF- κ B pathway and JAK-STAT signaling in glucose-loaded murine macrophages [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(36) :10069 – 10078.
- [13] Ni Y, Zhuge F, Nagashimada M, et al. Novel action of carotenoids on non-alcoholic fatty liver disease: macrophage polarization and liver homeostasis [J]. *Nutrients*, 2016, 8(7) :391.
- [14] Daniel B, Nagy G, Horvath A, et al. The IL-4/STAT6/PPAR γ signaling axis is driving the expansion of the RXR heterodimer cistrome, providing complex ligand responsiveness in macrophages [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(9) :4425 – 4439.
- [15] Geng T, Yan Y, Xu L, et al. CD137 signaling induces macrophage M2 polarization in atherosclerosis through STAT6/PPAR δ pathway [J]. *Cell Signal*, 2020, 72:109628.
- [16] Vergadi E, Ieronymaki E, Lyroni K, et al. Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. *J Immunol*, 2017, 198(3) :1006 – 1014.
- [17] Thapa B, Lee K. Metabolic influence on macrophage polarization and pathogenesis [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(6) :360 – 372.
- [18] Alisi A, Carpino G, Oliveira FL, et al. The role of tissue macrophage-mediated inflammation on NAFLD pathogenesis and its clinical implications [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017:8162421.
- [19] Zhao L, Ye W, Zhu Y, et al. Distinct macrophage polarization in acute and chronic gout [J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10) :1054 – 1063.
- [20] Takaguri A, Inoue S, Kubo T, et al. AMPK activation by prolonged stimulation with interleukin-1 β contributes to the promotion of GLUT4 translocation in skeletal muscle cells [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(11) :1204 – 1211.
- [21] Rehman K, Akash M, Liaqat A, et al. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2017, 27(3) :229 – 236.
- [22] Yamashita H, Aoyama-Ishikawa M, Takahara M, et al. Endogenous interleukin 18 suppresses hyperglycemia and hyperinsulinemia during the acute phase of endotoxemia in mice [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2015, 16(1) :90 – 96.
- [23] Chao R, Li D, Yue Z, et al. Interleukin-4 restores insulin sensitivity in insulin-resistant osteoblasts by increasing the expression of insulin receptor substrate 1 [J]. *Biochemistry-Moscow*, 2020, 85(3) :334 – 343.
- [24] Cao X, Han ZB, Zhao H, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells recruits trophic macrophages to induce pancreatic beta cell regeneration in diabetic mice [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 53:372 – 379.
- [25] Vega-Galaviz D, Vecchyo-Tenorio GD, Alcántara-Suárez R, et al. M2 macrophage immunotherapy abolishes glucose intolerance by increasing IL-10 expression and AKT activation [J]. *Immunotherapy*, 2020, 12(1) :9 – 24.
- [26] He S, Hu Q, Xu X, et al. Advanced glycation end products enhance M1 macrophage polarization by activating the MAPK pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 525(2) :334 – 340.
- [27] Yasui M, Tamura Y, Minami M, et al. The prostaglandin E $_2$ receptor EP4 regulates obesity-related inflammation and insulin sensitivity [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8) :0136304.
- [28] Yasui-Kato M, Patlada S, Yokode M, et al. EP4 signalling is essential for controlling islet inflammation by causing a shift in macrophage polarization in obesity/type 2 diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2020, 17(4) :1479164120945675.
- [29] Chen L, Zhang J, Zou Y, et al. Kdm2a deficiency in macrophages enhances thermogenesis to protect mice against HFD-induced obesity by enhancing H3K36me2 at the Pparg locus [J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(6) :1880 – 1899.

- [30] Wang B, Dong J, Xu J, et al. Ginsenoside CK inhibits obese insulin resistance by activating PPAR γ to interfere with macrophage activation [J]. *Microb Pathog*, 2021, 157: 105002.
- [31] Song L, Kim DS, Gou W, et al. GRP94 regulates M1 macrophage polarization and insulin resistance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(6): 1004 – 1013.
- [32] Wang X, Chen S, He J, et al. Histone methyltransferases G9a mediated lipid-induced M1 macrophage polarization through negatively regulating CD36 [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154404.
- [33] Cao W, Zhang T, Feng R, et al. Hoxa5 alleviates obesity-induced chronic inflammation by reducing ER stress and promoting M2 macrophage polarization in mouse adipose tissue [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(10): 7029 – 7042.
- [34] Moon JS, da Cunha FF, Juh JY, et al. ANT2 drives proinflammatory macrophage activation in obesity [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(20): 147033.
- [35] Wang Y, Tang B, Long L, et al. Improvement of obesity-associated disorders by a small-molecule drug targeting mitochondria of adipose tissue macrophages [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 102.
- [36] Chen YS, Liu HM, Lee TY. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice [J]. *Cells*, 2019, 8(3): 253.
- [37] Wu Q, Ma Y, Liu Y, et al. CB2R agonist JWH-133 attenuates chronic inflammation by restraining M1 macrophage polarization *via* Nrf2/HO-1 pathway in diet-induced obese mice [J]. *Life Sci*, 2020, 260: 118424.
- [38] Sul OJ, Hyun HJ, Rajasekaran M, et al. Estrogen enhances browning in adipose tissue by M2 macrophage polarization *via* heme oxygenase-1 [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1875 – 1888.
- [39] Tabas I, Bornfeldt K. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653 – 667.
- [40] Yang S, Yuan HQ, Hao YM, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 501: 142 – 146.
- [41] Xu Y, Xu Y, Zhu Y, et al. Macrophage miR-34a is a key regulator of cholesterol efflux and atherosclerosis [J]. *Mol Ther*, 2020, 28(1): 202 – 216.
- [42] Luo Y, Lu S, Gao Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization *via* Sirt1-mediated autophagy [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(2): 1704 – 1724.
- [43] Zhang Y, Shi X, Han J, et al. Convallatoxin promotes M2 macrophage polarization to attenuate atherosclerosis through PPAR γ -integrin $\alpha_{v\beta 5}$ signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 803 – 812.
- [44] Wu HM, Ni XX, Xu QY, et al. Regulation of lipid-induced macrophage polarization through modulating peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity affects hepatic lipid metabolism via a Toll-like receptor 4/NF- κ B signaling pathway [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(11): 1998 – 2008.
- [45] Xu F, Guo M, Huang W, et al. Annexin A5 regulates hepatic macrophage polarization *via* directly targeting PKM2 and ameliorates NASH [J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101634.
- [46] Wang CH, Liu HM, Chang ZY, et al. Losartan prevents hepatic steatosis and macrophage polarization by inhibiting HIF-1 α in a murine model of NAFLD [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7841.
- [47] Chen G, Ni Y, Nagata N, et al. Pirfenidone prevents and reverses hepatic insulin resistance and steatohepatitis by polarizing M2 macrophages [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(9): 1335 – 1348.
- [48] Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology*, 2014, 59(1): 130 – 142.
- [49] Huang M, Kim HG, Zhong X, et al. Sestrin 3 protects against diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice through suppression of transforming growth factor β signal transduction [J]. *Hepatology*, 2020, 71(1): 76 – 92.
- [50] Liu Y, Duan C, Chen H, et al. Inhibition of COX-2/mPGES-1 and 5-LOX in macrophages by leonurine ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 351: 1 – 11.
- [51] 萧文泽, 赵力, 邹和建. 白藜芦醇促进巨噬细胞 M2 极化并缓解小鼠急性痛性关节炎 [J]. *第二军医大学学报*, 2019, 40(8): 860 – 865.
- [52] Liu L, Zhu X, Zhao T, et al. Sirt1 ameliorates monosodium urate crystal-induced inflammation by altering macrophage polarization *via* the PI3K/Akt/STAT6 pathway [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58(9): 1674 – 1683.
- [53] Yang J, Chen G, Guo TW, et al. Simiao Wan attenuates monosodium urate crystal-induced arthritis in rats through contributing to macrophage M2 polarization [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 275: 114123.

(收稿日期: 2022-09-25 修回日期: 2022-11-29)