

巨噬细胞糖脂代谢重编程在非酒精性脂肪肝中的研究进展

席照青^{1,2,3}, 包明威^{1,2,3*}

1.武汉大学人民医院心血管内科, 武汉 430060;

2.武汉大学心血管病研究所, 武汉 430060;

3.心血管病湖北省重点实验室, 武汉 430060

摘要: 非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是我国最常见的慢性肝病,涉及脂肪变性、炎症、纤维化等多种生理病理过程。肝脏中含有大量巨噬细胞,越来越多的证据表明在非酒精性脂肪肝进展过程中巨噬细胞的糖脂代谢特征发生了显著变化,且调控代谢可以调节巨噬细胞的免疫功能,进而影响肝脏局部的炎症环境及肝细胞的代谢。综述了NAFLD的进展过程中巨噬细胞的糖脂代谢的变化以及参与上述过程的关键分子,以期为NAFLD治疗找到新靶点。

关键词: 非酒精性脂肪肝;巨噬细胞;糖脂代谢重编程

DOI:10.19586/j.2095-2341.2023.0164

中图分类号:Q485, R575

文献标志码:A

Research Progress on Glycolipid Metabolism Reprogramming of Macrophage in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

XI Zhaoqing^{1,2,3}, BAO Mingwei^{1,2,3*}

1.Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2.Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

3.Hubei Key Laboratory of Cardiology, Wuhan 430060, China

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease in China, involving various pathophysiological processes such as steatosis, inflammation, and fibrosis. The liver contains a large number of macrophages. More and more evidence suggests that the glycolipid metabolism characteristics of macrophages have changed significantly during the progress of non-alcoholic fatty liver disease, and the regulation of metabolism can regulate the immune function of macrophages, which in turn affects the local inflammatory environment of the liver and the metabolism of hepatocytes. This article reviewed the changes in glycolipid metabolism of macrophages during the progress of NAFLD and the key molecules involved in the above processes, in order to find new targets for the treatment of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; macrophage; glycolipid metabolic reprogramming

非酒精性脂肪肝指从肝脏单纯脂肪变性到脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)、肝硬化的一系列肝脏疾病,涉及脂肪变性、炎症、纤维化等多种生理病理过程^[1]。巨噬细胞与肝脏代谢紊乱、炎症、纤维化密切相关。研究发现,利用氯磷酸盐脂质体消耗肝脏巨噬细胞能够缓解高

脂饮食诱导的肝脏脂肪变性及纤维化^[2]。肝巨噬细胞由驻留的Kupffer细胞和从血液循环中募集的单核细胞来源的巨噬细胞组成。肝脏大多数巨噬细胞是Kupffer细胞(约95%),来源于胚胎期的卵黄囊,位于肝窦中,并通过自我增殖在局部维持稳态^[3]。

收稿日期:2023-12-15; 接受日期:2024-01-24

基金项目:国家自然科学基金项目(81770507;81970438)。

联系方式:席照青 E-mail: 1067089758@qq.com; *通信作者 包明威 E-mail: mbao@whu.edu.cn

免疫代谢是目前新兴的研究领域,重点研究免疫细胞的代谢过程,并探索改变其代谢表型对其功能表型(如M1、M2型)的影响。免疫细胞的功能受到局部微环境的复杂调节,其功能又对微环境产生深远影响^[4]。非酒精性脂肪肝患者的肝脏长期处于高游离脂肪酸、高葡萄糖、高内毒素、高胰岛素的微环境中,巨噬细胞为适应环境的变化会发生糖脂代谢重编程,以满足其特定功能,如吞噬脂质、清除坏死肝细胞及分泌细胞因子等。通过调控肝脏巨噬细胞糖脂代谢影响肝脏免疫微环境进而调控非酒精性脂肪肝进展具有重大意义。

1 NAFLD中巨噬细胞的代谢重编程

细胞代谢是指生物体内发生的用于维持生命的一系列有序的化学反应,产生细胞生存和增殖所需的能量和各级产物,是巨噬细胞活化及发挥生物功能的中心环节。代谢重编程是指细胞为了满足能量需求,通过改变代谢模式促进细胞增殖和生长的机制,涉及到糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等途径^[5]。巨噬细胞代谢重编程不仅是能量需求的体现,更是调控细胞内炎症信号通路所必需的,炎症信号同时以正反馈机制驱动代谢转变^[6-7]。

M1型促炎性巨噬细胞分泌IL1 β 、IL6、TNF α 等促炎因子,其有氧糖酵解和脂肪酸合成增强,三羧酸循环(tricarboxylic acid, TCA)和氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)受损。M2型抗炎性巨噬细胞则有完整的TCA循环和氧化磷酸化途径^[4]。巨噬细胞代谢变化是巨噬细胞对所处微环境的适应性调整,在非酒精性脂肪肝的进展中发挥了重要作用。

2 巨噬细胞糖代谢重编程

2.1 糖酵解

糖酵解指葡萄糖经丙酮酸代谢为乳酸的过程。“Warburg效应”最初在肿瘤细胞中被提出,指恶性肿瘤细胞在氧含量正常的情况下通过糖酵解获得能量^[8]。Kupffer细胞高表达参与糖酵解途径的基因,并且在酒精性肝病、急性肝损伤、肝纤维化等多种肝脏疾病模型中发挥致病作用^[9-11]。目前大量研究发现,在氧含量正常的情况下,饱和脂肪酸及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激会使

巨噬细胞糖酵解功能增强,葡萄糖吸收速率增加并释放大量的乳酸。此外,参与糖酵解相关基因也显著上调^[12]。研究表明糖酵解能在短时间内为巨噬细胞提供大量能量,以适应M1型巨噬细胞合成及分泌大量炎症因子的功能特征。TNF α 、IL1 β 等炎症因子进一步加重肝细胞胰岛素抵抗^[13]。这种代谢上的转换也是肝脏巨噬细胞极化后满足其自身增殖及能量需求所需的。因此,切断M1型巨噬细胞糖酵解可能是抑制NAFLD中巨噬细胞促炎性极化的一种治疗策略。

糖酵解过程中存在多个关键酶,如己糖激酶(hexokinase, HK)、磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)、丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PKM)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)、葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)等^[14],这些分子在NAFLD的进展中发挥了重要作用。

2.1.1 PKM2的作用 丙酮酸激酶的M2亚型(pyruvate kinase M2, PKM2)是糖酵解的主要限速酶之一,能够催化磷酸烯醇式丙酮酸的磷酸盐转换,并生成ATP和丙酮酸。当巨噬细胞受到LPS或者棕榈酸(palmitic acid, PA)刺激时,活化的PKM2四聚体解离形成二聚体及单体并发生核易位,作为转录因子调节Hif1 α 、IL1 β 、IL6、TNF α 等炎症基因的表达^[15]。磷酸化的PKM2还可以调控NLRP3炎症小体和NF κ B的表达^[16]。多项研究报告NAFLD小鼠肝脏巨噬细胞内(F4/80⁺或CD163⁺)PKM2表达量显著上调,提示肝脏巨噬细胞PKM2可能是NAFLD的潜在靶点^[15]。

目前有多种药物及分子都可以特异性作用于肝脏巨噬细胞内的PKM2分子。Celastrol是一种植物来源的三萜,通过与巨噬细胞中的PKM2共价耦合降低其活性,恢复Kupffer细胞氧化磷酸化并促进M2型极化,可显著改善高脂饮食诱导的肝脏脂肪累积、巨噬细胞浸润及炎症因子增加^[17]。Lapachol是一种天然萘醌,通过抑制PKM2的磷酸化抑制Kupffer的M1极化,从而改善NAFLD的糖脂代谢紊乱和组织炎症^[16]。此外,肝脏miR-122-5p通过与巨噬细胞PKM2结合抑制其活性,而NASH患者体内的表达量显著降低。巨噬细胞HSPA12A通过促进核PKM2介导的M1型巨噬细胞极化来调节肝细胞脂肪从头合成^[18-19]。

上述结果表明,糖酵解关键酶PKM2在巨噬细胞极化过程中发挥关键作用。PKM2的药理学

或遗传抑制可以通过减少乳酸的产生、促炎细胞因子的释放和炎症小体的激活有效改善肝脏炎症微环境。NAFLD患者肝脏巨噬细胞中显著表达PKM2。通过抑制PKM2抑制巨噬细胞糖酵解可能是NAFLD和NASH治疗干预的潜在靶点。

2.1.2 GLUT的作用 葡萄糖转运蛋白是哺乳动物细胞中糖摄取的主要途径,运输葡萄糖和果糖,共有14种亚型,其中GLUT1、GLUT2、GLUT3、GLUT4与葡萄糖的转运密切相关^[20]。已有文献报道Kupffer细胞表达GLUT1及GLUT4蛋白^[21-22]。目前GLUT1在巨噬细胞中的功能已较为清晰。GLUT1是巨噬细胞葡萄糖转运的主要限速蛋白,能够促进葡萄糖吸收,影响葡萄糖的摄取和利用,为M1型巨噬细胞糖酵解提供大量原料^[23]。免疫组化分析结果显示,肥胖大鼠肝脏及脂肪组织中巨噬细胞与GLUT1共定位,表明巨噬细胞GLUT1参与了肥胖发展^[23]。体外实验发现,饱和脂肪酸处理增加了THP-1巨噬细胞内GLUT1基因的表达,以增加其葡萄糖摄取,为其分化为促炎表型快速提供能量^[24]。沉默巨噬细胞GLUT1可以抑制LPS处理诱导的IL6升高,表明葡萄糖是巨噬细胞促炎性激活的能量底物之一^[25]。

综上,靶向敲低或抑制Kupffer中的GLUT1或许能从根源上抑制巨噬细胞糖酵解,从而减少NAFLD中巨噬细胞浸润以及炎症因子的释放。

糖酵解在肝脏巨噬细胞的促炎激活中发挥关键性作用,调控巨噬细胞糖酵解各环节均能抑制Kupffer细胞M1型极化,减少炎症因子分泌,从而改善肝细胞胰岛素敏感性,减弱肝脏脂肪堆积。但目前只有巨噬细胞PKM2及GLUT1的作用研究得比较透彻,其他糖酵解关键酶的作用及其靶向药物仍有待研究。

2.2 TCA/krebs循环

TCA循环是指葡萄糖有氧氧化为丙酮酸,进入线粒体转化为乙酰辅酶A,分解成水及二氧化碳并产生大量能量的途径。TCA循环整合了糖酵解、 β 氧化和脂肪合成等多个合成及分解代谢途径,是糖、脂肪、蛋白质三大营养物质代谢联系的枢纽和最终分解途径^[26]。相比于M1型巨噬细胞,M2型巨噬细胞对能量需求较小,主要通过TCA循环、氧化磷酸化获得能量。

TCA循环负责产生细胞生命活动所需的能量,但其在巨噬细胞极化中的作用不仅限于产生

ATP。巨噬细胞极化可以诱导TCA循环变化,导致循环代谢产物积累,这些代谢物通过调控转录因子及表观遗传修饰(如乙酰化、琥珀酰化)影响巨噬细胞的免疫功能^[26-27]。

巨噬细胞在脂多糖及饱和脂肪酸的刺激下激活,会出现TCA循环断点^[28],导致下游产物的减少以及上游代谢物的积累。巨噬细胞还可以通过调控相关代谢物转运体表达来协调糖脂代谢重编程。第一个断点为异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH), IDH表达下调使异柠檬酸至 α -酮戊二酸通路中断。导致柠檬酸盐累积,并被转运到胞质中参与脂肪酸以及炎症介质的合成^[28]。第二个断点是琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)。琥珀酸被琥珀酸脱氢酶催化转化为富马酸。胞质中琥珀酸水平升高可诱导Hif1 α 琥珀酰化,并通过Hif1 α 调控IL1 β 的表达^[29]。有研究发现2型糖尿病患者循环琥珀酸水平显著增高^[30], NAFLD及NASH小鼠肝脏整体琥珀酸脱氢酶活性降低,琥珀酸累积^[31-32]。体外细胞实验发现,棕榈酸处理诱导巨噬细胞SDH乙酰化修饰,活性降低并导致细胞内琥珀酸盐的积累,诱导巨噬细胞分化为M1型。且联合应用PA和琥珀酸比单独PA的促炎效果更强烈^[33]。脂多糖刺激同样导致巨噬细胞琥珀酸的胞内积累及胞外释放^[34]。

巨噬细胞表面表达琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1),在高脂喂养肥胖小鼠体内,升高的循环琥珀酸盐通过与巨噬细胞表面SUCNR1结合促进巨噬细胞向脂肪组织浸润^[30]。但另一方面, Noelia等^[35]发现巨噬细胞特异性敲除SUCNR1会加重饮食诱导的肥胖及巨噬细胞促炎激活。表明外源及巨噬细胞内源性琥珀酸盐在调节巨噬细胞免疫功能上发挥不同的作用,提示巨噬细胞可能存在负反馈机制,分泌到胞外的琥珀酸盐结合自身胞膜上的SUCNR1受体以抑制促炎信号的过度激活。

综上所述, NAFLD患者中升高的琥珀酸盐可能来自巨噬细胞与肝细胞,并释放到胞外,通过自分泌或旁分泌的方式结合巨噬细胞及肝星状细胞表面琥珀酸盐受体,导致肝脏炎症及纤维化增加。

代谢重编程导致的琥珀酸及琥珀酸盐受体的变化作为炎症信号参与巨噬细胞生命活动,表明TCA循环的改变不仅仅是巨噬细胞极化的结果,

更参与到巨噬细胞极化过程中。恢复肝脏巨噬细胞内SDH活性、抑制巨噬细胞分泌琥珀酸盐是NAFLD治疗的潜在靶点。

3 巨噬细胞脂代谢重编程

巨噬细胞脂代谢过程包括脂质的摄取与排出、脂肪合成与脂肪酸氧化。脂质代谢与免疫细胞发挥功能密切相关,脂质通过调节巨噬细胞膜流动性发挥其吞噬功能,并为其生命活动过程提供能量。在非酒精性脂肪肝患者体内,Kupffer细胞长期处于高游离脂肪酸、高促炎因子环境中,其脂质代谢为适应环境发生了巨大改变。高脂饮食导致Kupffer细胞中脂质积累,参与脂质代谢的基因表达失衡,二酰基甘油及神经酰胺等有毒脂质在胞质中积累^[36-37]。

3.1 脂质的摄取与排出

脂肪酸结合蛋白家族成员调控细胞内的脂质运输、代谢,表现出严格调控的组织分布,肝脏主要表达Fabp2(又称L-Fabp),脂肪组织表达Fabp4(又称A-Fabp)。巨噬细胞主要表达Fabp4与Fabp5,Fabps通过介导饱和脂肪酸吸收诱导巨噬细胞脂毒性并导致巨噬细胞M1型极化及促炎因子的分泌^[38]。饱和脂肪酸PA能以时间和浓度依赖性的方式上调巨噬细胞Fabp4的表达。研究发现,Fabp4通过毒性神经酰胺、线粒体数量及跨膜电位变化、活性氧等多种方式介导PA诱导巨噬细胞凋亡^[39-40]。Fabp4药理学抑制在体内体外均可改善(例如BMS309403)高脂饮食导致的脂肪累积、巨噬细胞M1型极化。但目前只有BMS309403一种较为成熟的Fabp4抑制剂,靶向巨噬细胞Fabps能够改善肝脏巨噬细胞脂毒性,减少巨噬细胞内毒性脂质的积累,并通过减少巨噬细胞促炎性极化改善肝细胞胰岛素抵抗^[41]。综上,阻断Fabps及其他脂肪酸转运蛋白(如CD36、MSR1)能从源头上改善NAFLD及NASH患者的肝脏炎症。

在非酒精性脂肪肝患者中,Kupffer细胞脂质摄取蛋白的含量显著上升,胆固醇外排蛋白如ABCA1、ABCG5、ABCG8也相应升高,以生成HDL-C、APOA I等维持细胞内脂肪含量^[36-37]。肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞胆固醇外排能力相应增加,ABCA1、ABCG1等蛋白表达上调^[42]。有意思的是,体外PA或LPS刺激诱导的M1型巨噬细胞,

其胆固醇外排能力下降。而用棕榈酸、葡萄糖及胰岛素混合刺激的巨噬细胞则具有升高的胆固醇外排能力^[42-43]。这说明巨噬细胞的代谢具有可塑性,肥胖局部微环境中存在多种代谢应激源(脂多糖、棕榈酸、葡萄糖及胰岛素等),巨噬细胞受到混合刺激,不仅仅表现为简单的“M1、M2”分型,而是适应环境,同时升高脂质摄取及外排蛋白,以维持巨噬细胞的代谢稳定性,避免脂毒性。

最近的研究发现肝脏中还存在一种特殊类型的脂质相关巨噬细胞,负责维持肝脏免疫稳态、脂质处理、清除坏死肝细胞。有趣的是,脂质相关巨噬细胞在健康肝脏内主要分布在胆管周围,而在肥胖肝脏内则分布在脂肪变性区域^[44]。巨噬细胞位置的变化体现了巨噬细胞的代谢灵活性,作为脂肪酸感受器调控肝细胞脂肪代谢,浸润到脂肪变性区域协助代谢脂质。此外,炎症及代谢应激会使脂质相关巨噬细胞表面Trem2受体脱落,导致免疫稳态丧失,肝脏脂肪累积加重^[45-46]。

脂质摄取为巨噬细胞提供构成细胞的基本组分及生命活动所必需的能量,但脂质摄取过量就会造成“脂毒性”,诱导巨噬细胞坏死并分泌炎症因子。维持巨噬细胞高脂环境中脂质摄取及排出的平衡具有重要的治疗意义。

3.2 脂质生成

脂肪生成是将葡萄糖等碳水化合物和其他底物转化为脂肪酸的过程,然后作为甘油三酯储存起来,调节巨噬细胞炎症反应和吞噬作用。胞质柠檬酸盐是新生脂肪酸合成的关键前体和调节剂,是连接葡萄糖和脂质代谢的重要底物^[47]。M1型巨噬细胞中TCA循环在异柠檬酸脱氢酶处的断点使得线粒体内柠檬酸盐堆积。在SLC25A1(线粒体柠檬酸运载体)的作用下,柠檬酸盐进入胞质中被ATP柠檬酸裂解酶(ATP citrate lyase, ACLY)转化为乙酰辅酶A和草酰乙酸,乙酰辅酶A作为底物合成脂肪酸。此外,脂肪酸合成所需的NADPH也来自糖酵解及磷酸戊糖途径。

游离脂肪酸及脂多糖等炎症刺激增加了巨噬细胞葡萄糖的利用率,并改变了胞内葡萄糖代谢途径,以支持脂肪从头合成和甘油三酯的合成。除了调节葡萄糖代谢外,炎症刺激还影响脂质合成的转录调控。

在高脂饮食喂养的小鼠中,脂质组学和RT-qPCR分析显示,Kupffer细胞富含脂质,脂肪

合成基因 *Fasn*、*Scd1* 和 *Dgat2* 显著上调^[36-37]。棕榈酸及 LPS 体外刺激也上调了巨噬细胞 FASN、SREBP1、ACLY 等脂肪酸合成酶的表达。这些酶对巨噬细胞 M1 极化的诱导至关重要。例如,巨噬细胞 FASN 通过改变胞膜脂质组成调控巨噬细胞炎症信号并诱导胰岛素抵抗^[48],脓毒症早期巨噬细胞 ACLY 通过乙酰化修饰诱导 NFκB 激活^[49]。

上述结果表明,抑制非酒精性脂肪肝患者巨噬细胞内脂肪过度合成既能避免脂质过度累积导致的巨噬细胞“脂毒性”,又能抑制脂肪合成相关蛋白对炎症因子的调控作用。

3.3 脂肪酸β氧化

饱和脂肪酸处理早期的巨噬细胞中有氧呼吸及脂肪酸β氧化保持不变甚至增强,然而随着处理时间的延长以及 PA 浓度的增加,脂肪酸氧化受到抑制,这可能与棕榈酸导致的线粒体代偿及受损相关。例如 PA 刺激导致 THP-1 巨噬细胞中脂肪酸β氧化及有氧呼吸抑制,参与脂肪酸β氧化的限速酶 CPT1A 敲除加重了上述变化^[50]。线粒体是细胞代谢的中枢,脂肪酸氧化发生在线粒体中,与线粒体的功能及状态息息相关。目前 NAFLD 患者肝细胞线粒体功能受损已有较为充分的研究,主要涉及线粒体过度裂变、自噬抑制、电子传递链受损^[51-52]。但对于脂肪肝患者肝脏巨噬细胞线粒体功能变化研究还较少。研究发现,PA 处理促进 Kupffer 细胞中 mtDNA 的泄漏并导致 NLRP3 炎症小体的激活,mtDNA 作为细胞内 DAMPs 引起巨噬细胞炎症反应、氧化应激及细胞凋亡^[53-54]。在 NAFLD 患者的血液中,外周循环单核细胞 mtDNA 拷贝数降低了 1.28 倍,提示线粒体功能障碍^[55]。脂肪酸处理还诱导巨噬细胞中线粒体的碎裂并且降低了细胞膜电位^[56]。但值得注意的是,线粒体碎裂尽管影响了线粒体生物功能,也被认为是细胞对抗脂毒性的保护措施,减弱了 PA 引起的活性氧增加及炎症反应^[56]。

抑制巨噬细胞内线粒体过度分裂,恢复线粒体功能能够恢复巨噬细胞的脂肪酸β氧化,减少糖酵解,从而抑制巨噬细胞促炎性分化。

4 展望

巨噬细胞作为肝脏的主要组成细胞之一,在非酒精性脂肪肝进展中发挥关键作用,其代谢变

化不仅影响自身炎症状态,更作为一种游离脂肪酸感受器影响肝细胞脂质代谢。调节肝脏巨噬细胞代谢已被证明可以诱导 M1 型巨噬细胞向 M2 转换,从而减轻脂肪肝中肝脏炎症并改善肝细胞胰岛素抵抗,表明调控肝脏巨噬细胞重编程在非酒精性脂肪肝的治疗中具有广阔前景。但目前对于非酒精脂肪肝中巨噬细胞的代谢转换以及如何转换的相关研究还存在许多局限性,且目前多数研究都是利用骨髓来源的巨噬细胞、巨噬细胞系、肝脏原代 Kupffer 细胞进行体外实验,不能模拟机体复杂的内环境。本文总结了 NAFLD 及 NASH 肝脏巨噬细胞中糖、脂代谢的关键过程,并指出了参与这些过程的关键靶点及相关药物,以期为 NAFLD 提出新疗法。糖脂代谢是巨噬细胞发挥生命活动的能量源头,调节巨噬细胞糖脂代谢能够影响巨噬细胞的免疫功能,影响肝脏局部炎症微环境,从而改善疾病状态。靶向调节肝脏巨噬细胞糖脂代谢,为治疗非酒精性脂肪肝指明了新的方向。

参 考 文 献

- [1] HAN S K, BAIK S K, KIM M Y. Non-alcoholic fatty liver disease: definition and subtypes[J]. Clin. Mol. Hepatol., 2023, 29 (s1): S5-S16.
- [2] HAN J, ZHANG X, LAU J K, *et al.* Bone marrow-derived macrophage contributes to fibrosing steatohepatitis through activating hepatic stellate cells[J]. J. Pathol., 2019, 248(4): 488-500.
- [3] BARREBY E, CHEN P, AOUADI M. Macrophage functional diversity in NAFLD—more than inflammation[J]. Nat. Rev. Endocrinol., 2022, 18: 461-472.
- [4] ZHANG W, LANG R. Macrophage metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J/OL]. Front. Immunol., 2023, 14: 1257596 [2024-04-02]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1257596>.
- [5] LIU W, LIU T, ZHENG Y, *et al.* Metabolic reprogramming and its regulatory mechanism in sepsis-mediated inflammation[J]. J. Inflamm. Res., 2023, 16: 1195-1207.
- [6] SUN H J, ZHENG G L, WANG Z C, *et al.* Chicoric acid ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy via regulating macrophage metabolism reprogramming[J/OL]. Phytomedicine, 2024, 123: 155175 [2024-04-02]. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155175>.
- [7] BANG B R, MIKI H, KANG Y J. Mitochondrial PGAM5-Drp1 signaling regulates the metabolic reprogramming of macrophages and regulates the induction of inflammatory responses[J/OL]. Front. Immunol., 2023, 14: 1243548 [2024-01-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243548>.
- [8] GUO S, ZHANG C, ZENG H, *et al.* Glycolysis maintains AMPK activation in sorafenib-induced Warburg effect[J/OL]. Mol. Metab., 2023, 77: 101796 [2024-01-19]. <https://doi.org/>

- 10.1016/j.molmet.2023.101796.
- [9] HU X, WAN X, DIAO Y, *et al.* Fibrinogen-like protein 2 regulates macrophage glycolytic reprogramming by directly targeting PKM2 and exacerbates alcoholic liver injury[J/OL]. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, 124: 110957[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110957>.
 - [10] SANG S Y, WANG Y J, LIANG T, *et al.* Protein 4.1R regulates M1 macrophages polarization via glycolysis, alleviating sepsis-induced liver injury in mice[J/OL]. *Int. Immunopharmacol.*, 2024, 128: 111546[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111546>.
 - [11] 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.
 - [12] IOVINO M, COLONVAL M, WILKIN C, *et al.* Novel XBP1s-independent function of IRE1 RNase in HIF-1 α -mediated glycolysis upregulation in human macrophages upon stimulation with LPS or saturated fatty acid[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2023, 14: 1204126[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1204126>.
 - [13] GROEGER M, MATSUO K, HEIDARY ARASH E, *et al.* Modeling and therapeutic targeting of inflammation-induced hepatic insulin resistance using human iPSC-derived hepatocytes and macrophages[J/OL]. *Nat. Commun.*, 2023, 14: 3902[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39311-w>.
 - [14] LI J, WANG T, XIA J, *et al.* Enzymatic and nonenzymatic protein acetylations control glycolysis process in liver diseases[J]. *FASEB J.*, 2019, 33(11): 11640-11654.
 - [15] XU F, GUO M, HUANG W, *et al.* Annexin A5 regulates hepatic macrophage polarization via directly targeting PKM2 and ameliorates NASH[J/OL]. *Redox Biol.*, 2020, 36: 101634[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101634>.
 - [16] YANG Y, SHENG J, SHENG Y, *et al.* Lapachol treats non-alcoholic fatty liver disease by modulating the M1 polarization of Kupffer cells via PKM2[J/OL]. *Int. Immunopharmacol.*, 2023, 120: 110380[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110380>.
 - [17] FAN N, ZHANG X, ZHAO W, *et al.* Covalent inhibition of pyruvate kinase M2 reprograms metabolic and inflammatory pathways in hepatic macrophages against non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Int. J. Biol. Sci.*, 2022, 18(14): 5260-5275.
 - [18] INOMATA Y, OH J W, TANIGUCHI K, *et al.* Downregulation of miR-122-5p activates glycolysis via PKM2 in kupffer cells of rat and mouse models of non-alcoholic steatohepatitis[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(9): 5230[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3390/ijms23095230>.
 - [19] KONG Q, LI N, CHENG H, *et al.* HSPA12A is a novel player in nonalcoholic steatohepatitis via promoting nuclear PKM2-mediated M1 macrophage polarization[J]. *Diabetes*, 2019, 68(2): 361-376.
 - [20] ISMAIL A, TANASOVA M. Importance of GLUT transporters in disease diagnosis and treatment[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, 23(15): 8698[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3390/ijms23158698>.
 - [21] WAN L, XIA T, DU Y, *et al.* Exosomes from activated hepatic stellate cells contain GLUT1 and PKM2: a role for exosomes in metabolic switch of liver nonparenchymal cells[J]. *FASEB J.*, 2019, 33(7): 8530-8542.
 - [22] ZHAO H, LU J, HE F, *et al.* Hyperuricemia contributes to glucose intolerance of hepatic inflammatory macrophages and impairs the insulin signaling pathway *via* IRS2-proteasome degradation[J/OL]. *Immunology*, 2022, 13: 931087[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931087>.
 - [23] 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]. *J. Biol. Chem.*, 2014, 289(11): 7884-7896.
 - [24] WANG X, DE CARVALHO R M, IRACHETA-VELLVE A, *et al.* Macrophage-specific hypoxia-inducible factor-1 α contributes to impaired autophagic flux in nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(2): 545-563.
 - [25] CORNWELL A, ZIÓŁKOWSKI H, BADIEI A, *et al.* Glucose transporter Glut1-dependent metabolic reprogramming regulates lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 macrophages[J/OL]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 770[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3390/biom13050770>.
 - [26] NOE J T, MITCHELL R A. Tricarboxylic acid cycle metabolites in the control of macrophage activation and effector phenotypes[J]. *J. Leukoc. Biol.*, 2019, 106(2): 359-367.
 - [27] RYAN D G, O'NEILL L A J. Krebs cycle reborn in macrophage immunometabolism[J]. *Annu. Rev. Immunol.*, 2020, 38: 289-313.
 - [28] RUSSO S, KWIATKOWSKI M, GOVORUKHINA N, *et al.* Meta-inflammation and metabolic reprogramming of macrophages in diabetes and obesity: the importance of metabolites[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2021, 12: 746151[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746151>.
 - [29] XU J, TIAN Z, LI Z, *et al.* Puerarin-tanshinone IIA suppresses atherosclerosis inflammatory plaque via targeting succinate/HIF-1 α /IL-1 β axis[J/OL]. *J. Ethnopharmacol.*, 2023, 317: 116675[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116675>.
 - [30] VAN DIEPEN J A, ROBBEN J H, HOOIVELD G J, *et al.* SUCNR1-mediated chemotaxis of macrophages aggravates obesity-induced inflammation and diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(7): 1304-1313.
 - [31] LIU X J, XIE L, DU K, *et al.* Succinate-GPR91 receptor signalling is responsible for nonalcoholic steatohepatitis-associated fibrosis: effects of DHA supplementation[J]. *Liver Int.*, 2020, 40(4): 830-843.
 - [32] STAŇKOVÁ P, KUČERA O, PETEROVÁ E, *et al.* Western diet decreases the liver mitochondrial oxidative flux of succinate: insight from a murine NAFLD model[J/OL]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, 22(13): 6908[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3390/ijms22136908>.
 - [33] ZHOU Q, WANG Y, LU Z, *et al.* Mitochondrial dysfunction caused by SIRT3 inhibition drives proinflammatory macrophage polarization in obesity[J]. *Obes. Silver Spring*, 2023, 31(4): 1050-1063.

- [34] 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.
- [35] KEIRAN N, CEPERUELO-MALLAFRÉ V, CALVO E, *et al.* SUCNR1 controls an anti-inflammatory program in macrophages to regulate the metabolic response to obesity[J]. *Nat. Immunol.*, 2019, 20: 581-592.
- [36] LEROUX A, FERRERE G, GODIE V, *et al.* Toxic lipids stored by Kupffer cells correlates with their pro-inflammatory phenotype at an early stage of steatohepatitis[J]. *J. Hepatol.*, 2012, 57(1): 141-149.
- [37] HOEKSTRA M, OUT R, KRUIJT J K, *et al.* Diet induced regulation of genes involved in cholesterol metabolism in rat liver parenchymal and Kupffer cells[J]. *J. Hepatol.*, 2005, 42(3): 400-407.
- [38] JIN R, HAO J, YI Y, *et al.* Regulation of macrophage functions by FABP-mediated inflammatory and metabolic pathways[J/OL]. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.*, 2021, 1866(8): 158964[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2021.158964>.
- [39] LI H, XIAO Y, TANG L, *et al.* Adipocyte fatty acid-binding protein promotes palmitate-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in macrophages[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2018, 9: 81[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00081>.
- [40] ZHANG Y, RAO E, ZENG J, *et al.* Adipose fatty acid binding protein promotes saturated fatty acid-induced macrophage cell death through enhancing ceramide production[J]. *J. Immunol.*, 2017, 198(2): 798-807.
- [41] HOO R L, LEE I P, ZHOU M, *et al.* Pharmacological inhibition of adipocyte fatty acid binding protein alleviates both acute liver injury and non-alcoholic steatohepatitis in mice[J]. *J. Hepatol.*, 2013, 58(2): 358-364.
- [42] O'REILLY M E, KAJANI S, RALSTON J C, *et al.* Nutritionally derived metabolic cues typical of the obese microenvironment increase cholesterol efflux capacity of adipose tissue macrophages[J/OL]. *Mol. Nutr. Food Res.*, 2019, 63(2): e1800713[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800713>.
- [43] MARSHALL J D, COURAGE E R, ELLIOTT R F, *et al.* THP-1 macrophage cholesterol efflux is impaired by palmitoleate through Akt activation[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233180 [2024-01-19]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233180>.
- [44] GUILLIAMS M, BONNARDEL J, HAEST B, *et al.* Spatial proteogenomics reveals distinct and evolutionarily conserved hepatic macrophage niches[J]. *Cell*, 2022, 185(2): 379-396.e38.
- [45] FREDRICKSON G, FLORCZAK K, BARROW F, *et al.* Hepatic lipid-associated macrophages mediate the beneficial effects of bariatric surgery against MASH[J/OL]. *bioRxiv*, 2023, doi: 10.1101/2023.06.11.544503[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1101/2023.06.11.544503>.
- [46] DAEMEN S, GAINULLINA A, KALUGOTLA G, *et al.* Dynamic shifts in the composition of resident and recruited macrophages influence tissue remodeling in NASH[J/OL]. *Cell Rep.*, 2021, 34(2): 108626[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108626>.
- [47] SUN Q, NIU Q, GUO Y, *et al.* Regulation on citrate influx and metabolism through inhibiting SLC13A5 and ACLY: a novel mechanism mediating the therapeutic effects of curcumin on NAFLD[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2021, 69(31): 8714-8725.
- [48] WEI X, SONG H, YIN L, *et al.* Fatty acid synthesis configures the plasma membrane for inflammation in diabetes[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 294-298.
- [49] SANTARSIERO A, CONVERTINI P, TODISCO S, *et al.* ACLY nuclear translocation in human macrophages drives pro-inflammatory gene expression by NF- κ B acetylation[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(11): 2962[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3390/cells10112962>.
- [50] NAMGALADZE D, LIPS S, LEIKER T J, *et al.* Inhibition of macrophage fatty acid β -oxidation exacerbates palmitate-induced inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5): 1067-1077.
- [51] MIYAO M, KAWAI C, KOTANI H, *et al.* Mitochondrial fission in hepatocytes as a potential therapeutic target for non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatol. Res.*, 2022, 52(12): 1020-1033.
- [52] STEFFEN J, NGO J, WANG S P, *et al.* The mitochondrial fission protein Drp1 in liver is required to mitigate NASH and prevents the activation of the mitochondrial ISR[J/OL]. *Mol. Metab.*, 2022, 64: 101566[2024-01-19]. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101566>.
- [53] PAN J, OU Z, CAI C, *et al.* Fatty acid activates NLRP3 inflammasomes in mouse Kupffer cells through mitochondrial DNA release[J]. *Cell Immunol.*, 2018, 332: 111-120.
- [54] GOIKOETXEA-USANDIZAGA N, SERRANO-MACIÁ M, DELGADO T C, *et al.* Mitochondrial bioenergetics boost macrophage activation, promoting liver regeneration in metabolically compromised animals[J]. *Hepatology*, 2022, 75(3): 550-566.
- [55] LEE A H, OH J H, KIM H S, *et al.* Peripheral blood mononuclear cell mitochondrial copy number and adenosine triphosphate inhibition test in NAFLD[J/OL]. *Endocrinol. Lausanne.*, 2022, 13: 967848[2024-01-19]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.967848>.
- [56] ZEZINA E, SNODGRASS R G, SCHREIBER Y, *et al.* Mitochondrial fragmentation in human macrophages attenuates palmitate-induced inflammatory responses[J]. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, 2018, 1863(4): 433-446.