

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251025

巨噬细胞糖酵解在代谢相关脂肪性肝病中的调控作用

常嘉涵¹, 蔡玉洁¹, 侯艺鑫², 韩聚强¹

1 中国人民解放军总医院第七医学中心日间诊疗科, 北京 100700

2 首都医科大学附属北京地坛医院中西医结合中心, 北京 100015

通信作者: 韩聚强, hanjuqiang2014@126.com (ORCID: 0000-0003-2328-0300); 侯艺鑫, xuexin162@163.com (ORCID: 0000-0001-8233-7210)

摘要: 代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)是临床常见慢性肝病,巨噬细胞直接参与其发生、发展及转归。研究证实,巨噬细胞的糖代谢重编程直接影响自身免疫功能,进而影响肝脏局部炎症环境及肝细胞代谢。本文对MAFLD发展过程中巨噬细胞的糖代谢变化规律及相应的关键分子进行综述,旨在为今后防治MAFLD提供新的靶点和策略。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 巨噬细胞; 糖酵解; 代谢重编程

基金项目: 国家自然科学基金(81970512)

Regulatory role of macrophage glycolysis in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

CHANG Jiahao¹, CAI Yujie¹, HOU Yixin², HAN Juqiang¹

1. Department of Ambulatory Medicine, The Seventh Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100700, China; 2. Center of Integrative Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding authors: HAN Juqiang, hanjuqiang2014@126.com (ORCID: 0000-0003-2328-0300); HOU Yixin, xuexin162@163.com (ORCID: 0000-0001-8233-7210)

Abstract: Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a common chronic liver disease in clinical practice, and macrophages are directly involved in the development, progression, and prognosis of MAFLD. Studies have confirmed that glucose metabolic reprogramming in macrophages directly affects immune function, which in turn affects the local inflammatory environment of liver and hepatocyte metabolism. This article reviews the changes in glucose metabolism of macrophages and the corresponding key molecules in the pathogenesis of MAFLD, in order to provide new targets and strategies for the prevention and treatment of MAFLD in the future.

Key words: Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease; Macrophages; Glycolysis; Metabolic Reprogramming

Research funding: National Natural Science Foundation of China (81970512)

代谢相关脂肪性肝病(metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, MAFLD)是临床常见慢性病,目前其发病趋于低龄化。近年研究证据表明,巨噬细胞通过“代谢重编程-炎症信号”双轴介入MAFLD的发生、发展及转归。在此过程中,巨噬细胞糖代谢重编程通过重塑自身炎症表型变化直接调控肝脏炎症微环境,影响肝细胞代谢网络的能量稳态。基于此,本文对

MAFLD进展中巨噬细胞糖代谢的动态变化规律及关键调控分子进行综述,以期对MAFLD防治开辟新的靶点及策略。

1 巨噬细胞是MAFLD防治的重要切入点

MAFLD是一种与胰岛素抵抗和遗传易感性密切相关的代谢性肝脏疾病,是指除酒精、药物、病毒感染、肝

瘤等肝损伤因素外其他因素导致的代谢应激性肝损伤,疾病谱包括单纯性脂肪肝、代谢相关脂肪性肝炎(metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)、代谢相关脂肪性肝硬化和肝细胞癌,其中MASH是整个MAFLD疾病谱的关键阶段,一旦确诊MASH,极易进展为肝硬化甚至肝细胞癌^[1]。随着饮食结构及生活方式改变,近十年我国MAFLD发病率呈逐年上升趋势,单纯性脂肪肝变、严重脂肪肝变、脂肪肝相关重度肝纤维化以及肝硬化的发病率分别为44.39%、10.57%、2.85%、0.87%^[2-4]。研究显示,低龄儿童群体MAFLD的发病率为34.2%~38.0%,肥胖患儿发病率更高^[5-6]。然而,目前尚无防治MAFLD的理想特效药物。因此,积极开展MAFLD的防治研究意义重大。大量脂质蓄积于肝组织是MAFLD发病初始的主要病理学改变,而肝内巨噬细胞是肝脏防御多余脂质代谢产物堆积的第一道防线^[7-8]。近年,诸多研究运用各种方式靶向敲除MASH小鼠模型体内巨噬细胞,结果发现敲除机体单核细胞/巨噬细胞能够减轻肝脏坏死、炎症及脂肪肝变的严重程度,显著延缓MASH进程,进一步证明肝内巨噬细胞在MASH疾病发生、发展中发挥重要作用^[9-11]。因此,以巨噬细胞激活作为切入点,探索MAFLD的防治策略已引起业界高度关注。

2 巨噬细胞代谢重编程与MAFLD肝脏免疫微环境

在MAFLD发生过程中,肝脏代谢紊乱(如脂质堆积、氧化应激等)直接激活巨噬细胞代谢重编程发生改变,巨噬细胞与其他免疫细胞相互作用,形成复杂的免疫微环境,进一步加剧MAFLD的发生和发展。

2.1 巨噬细胞与T细胞的相互作用 巨噬细胞与T细胞密切的相互作用在维持肝脏微环境平衡中发挥重要作用^[12]。在MAFLD进展过程中,一方面,肝脏大量脂质堆积促进巨噬细胞向M1型方向极化,通过释放大量促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6等)直接激活辅助性T细胞1和17,进而诱导分泌更多IFN- γ 促进炎症反应,而过度的炎症反应进一步加剧肝细胞内脂质堆积和氧化应激反应。另一方面,巨噬细胞通过分泌细胞因子(IL-12、IL-23、IL-10等)和表达共刺激分子(CD80、CD86等),激活调节性T细胞功能,进而抑制巨噬细胞的促炎反应,有助于减轻MAFLD肝组织炎症,并促进肝细胞再生。

2.2 巨噬细胞与B细胞的相互作用 在MAFLD发生发展过程中,巨噬细胞与B细胞的相互作用主要表现在调控抗体分泌和细胞因子表达,维护肝脏免疫微环境平

衡^[13]。一方面,M1型极化的巨噬细胞通过抗原呈递和细胞因子分泌,促进B细胞活化并分泌促炎型抗体,而活化的抗体通过调理作用进一步增强巨噬细胞的吞噬功能,进而加剧MAFLD肝组织炎症反应。另一方面,B细胞还可通过分泌细胞因子(如IL-10)调节巨噬细胞向M2型极化,有助于减轻MAFLD肝组织炎症并促进受损肝组织修复。

2.3 巨噬细胞与中性粒细胞的相互作用 在MAFLD发生发展过程中,巨噬细胞和中性粒细胞是两种主要的炎症细胞,二者通过相互作用直接促进炎症反应。例如,中性粒细胞释放的细胞因子(IL-1 β 、IL-6等)可以促进巨噬细胞向M1型极化,进而放大炎症信号,加剧肝组织的炎症反应^[14]。同时,大量中性粒细胞在受损肝组织区域形成中性粒细胞胞外陷阱,在破坏肝细胞脂肪变的同时,通过招募巨噬细胞向受损肝组织迁移,加剧肝组织损伤程度^[15]。

3 肝内巨噬细胞表型极化与MAFLD疾病转归

研究显示,调控巨噬细胞极化主要涉及细胞因子信号通路、代谢重编程、表观遗传修饰等多种途径,且不同途径之间存在动态的相互作用,具体如下:巨噬细胞根据MAFLD不同阶段的微环境靶向性分化为促炎型(M1)或抗炎型(M2),其中IFN- γ 诱导的M1型巨噬细胞以糖酵解为主要代谢特征,执行宿主防御功能,而IL-4和IL-13刺激形成的M2型巨噬细胞倾向于氧化磷酸化代谢,参与组织修复和抗炎反应^[16]。在此过程中,代谢重编程通过表观遗传调控发挥重要作用,即表观遗传修饰通过调控染色质可及性控制基因表达,进而决定巨噬细胞的功能与极化状态。

肝内巨噬细胞表型极化多样性和可塑性与MASH发展及转归密切相关^[17-18]。随着MASH从急性期向慢性或恢复期进展,肝内巨噬细胞表型由M1型(经典激活的巨噬细胞)向M2型(替代激活的巨噬细胞)转变^[19]。一般而言,M1型巨噬细胞呈促炎表型,主要释放大量促炎介质和活性氧(ROS)自由基,加重疾病进程;M2型巨噬细胞与机体抗炎反应和组织修复重塑有关,其作用为促进病变组织恢复^[20-21]。在MAFLD进展急性期,肝内过量游离脂肪酸导致肝细胞损伤,随后招募大量巨噬细胞入肝并极化为促炎性M1型巨噬细胞,进而分泌大量促炎因子和炎性趋化因子并级联放大,最终导致MASH发生,抑制巨噬细胞M1极化则显著延缓脂肪肝病进

展。随着对MASH发病机制的深入探索,研究发现M2型巨噬细胞与MASH肝脏炎症的慢性化或后期的组织重构密切相关。例如,M2型巨噬细胞能够诱导肝星状细胞活化产生促纤维化因子,加速MASH相关肝纤维化甚至肝细胞癌进展。此时,M2型巨噬细胞可通过IL-10信号通路传导促进M1型巨噬细胞凋亡^[22];如果阻断巨噬细胞向M2型极化或者恢复期敲除肝内巨噬细胞,肝纤维化的病理特征反而进一步加重^[18,23]。基于此,针对疾病进展不同时相肝内巨噬细胞表型极化的可塑性规律开展精准防治MASH潜在靶点的研究可作为一种创新性的防治策略。

4 MASH发病过程中糖酵解代谢重编程调控肝内巨噬细胞表型极化

糖酵解代谢重编程直接调控巨噬细胞的生物学功能,包括表型极化、吞噬作用、抗原呈递及细胞因子分泌等。MASH发病机制与肝内巨噬细胞的上述功能改变密切相关。

4.1 糖酵解代谢重编程直接调控肝内巨噬细胞表型极化 研究显示,M1型巨噬细胞主要利用糖酵解代谢为促炎反应迅速提供能量,M2型巨噬细胞则利用线粒体氧化磷酸化和脂肪酸氧化持续生成三磷酸腺苷,为组织修复供能^[24]。在MAFLD早期单纯脂肪变性阶段,脂质积聚一方面导致肝细胞肿胀,引起肝窦灌注减少,肝微循环受损,加速肝脏缺氧;另一方面,肝细胞内过多脂质氧化分解可代偿性提高耗氧量,进一步加重肝内微环境的低氧状态^[25]。最终,低氧的微环境导致细胞糖酵解代谢增加,而肝内巨噬细胞为提高自身对缺氧环境的耐受能力以及更大程度地发挥免疫防御机能,适应性提高糖酵解代谢效率从而更快速地获得生物能量,可在有氧条件下与正常细胞竞争生存,继续启动有氧糖酵解机制,因此糖酵解增加是MAFLD肝内巨噬细胞快速活化的标志性代谢改变^[26]。研究发现,与健康对照组相比,MASH患者外周循环中单核细胞糖酵解代谢明显增加,提示单核细胞糖酵解与MAFLD发病密切相关^[27]。进一步探究分子机制,在MASH发生时肝内巨噬细胞启动代谢重编程向糖酵解模式转换,加速巨噬细胞表型向促炎性M1型极化^[28]。给予2-脱氧-D-葡萄糖竞争性抑制糖酵解可完全抑制巨噬细胞向M1表型极化,进而抑制巨噬细胞的促炎功能,如吞噬、炎症细胞因子分泌及ROS释放等^[29-32]。因此,靶向调控巨噬细胞的糖酵解代谢过程将为MASH防治提供一种全

新的思路。

4.2 糖酵解代谢重编程调控肝内巨噬细胞其他生物学功能 在MAFLD发生发展过程中,糖酵解代谢重编程对于维持机体内环境稳定意义重大,直接调控宿主促炎/抗炎的平衡状态。除上述功能外,糖酵解代谢重编程还为巨噬细胞的吞噬作用提供能量支持,而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)/低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)信号通路在此过程中发挥关键调节作用,其通过调控糖酵解相关酶基因表达直接干预巨噬细胞的吞噬和迁移功能^[33]。此外,糖酵解代谢通过提供更多能量和代谢中间产物直接影响巨噬细胞内抗原的处理和降解过程,调控巨噬细胞表面主要组织相容性复合体分子的表达。例如,在炎症状态下,巨噬细胞通过糖酵解代谢重编程增强其抗原呈递能力,促进主要组织相容性复合体-II分子的表达,从而有效激活CD4⁺T细胞,直接参与MASH发生、发展及转归^[34]。

5 调控MASH肝内巨噬细胞表型极化的关键新靶点

在MASH进展中,调节巨噬细胞糖酵解代谢重编程的关键靶点主要包括丙酮酸激酶M2(PKM2)、膜联蛋白A5(ANXA5)和网状内皮增生癌基因(C-Rel)等,这些靶点通过调控巨噬细胞极化表型,直接减轻肝脏炎症和纤维化,有望成为MASH潜在的有效治疗策略。

5.1 PKM2 PKM2是糖酵解代谢过程最后一个限速关键酶,主要包括2种异构体形式:四聚体形式和二聚体形式。其中四聚体PKM2呈酶催化状态,主要定位于细胞质调控糖酵解代谢,催化磷酸烯醇式丙酮酸生成丙酮酸发挥糖酵解酶作用;二聚体PKM2则呈非激活状态,主要通过移位进入细胞核发挥磷酸激酶活性,与核内共调节因子相互作用,调控下游糖酵解相关靶基因转录及炎症因子分泌^[35]。PKM2在炎症巨噬细胞中特异性高表达,介导巨噬细胞相关炎症反应的生物学功能。Palsson-McDermott等^[36]研究发现,细菌脂多糖能够促进巨噬细胞内二聚体形式的PKM2移位入核,与HIF-1 α 相互作用,直接促进糖酵解基因及炎症基因IL-1 β 转录。如果药物干预恢复PKM2的四聚体构象,则显著抑制二聚体PKM2核转位,进而抑制细菌脂多糖诱导的巨噬细胞糖酵解和IL-1 β 表达,最终促进巨噬细胞M1型向M2型极化。PKM2在肥胖所致的MASH患者肝内Kupffer细胞中特异性高表达,进一步证明PKM2作为治疗MAFLD潜在靶点的可行性^[37]。有研究显示,临床常用于治疗

慢性心力衰竭的化学合成药物地高辛能有效抑制PKM2酶催化活性,进而抑制HIF-1 α 反式激活,最终显著降低高脂饮食饲喂小鼠肝脏的氧化应激,具有显著的MAFLD治疗效果^[38]。因此,靶向抑制PKM2是减轻巨噬细胞炎症、治疗MASH、预防MAFLD发生的重要潜在新靶点^[39]。

5.2 ANXA5 ANXA5通过与PKM2特定氨基酸残基(ASP101、LEU104和ARG106)发生直接相互作用抑制PKM2的酪氨酸磷酸化(Y105),进而促进PKM2四聚体形成。通过上述相互作用机制,ANXA5能够直接靶向PKM2,调节巨噬细胞的代谢重编程,促进巨噬细胞从M1型向M2型极化,减少促炎因子释放,减轻肝脏炎症和纤维化^[28]。因此,从临床转化潜力方面而言,ANXA5不失为一种潜在的治疗靶点,为开发新的治疗药物提供理论依据。

5.3 转录因子C-Rel C-Rel是调控巨噬细胞糖代谢和极化的关键转录因子。研究发现,C-Rel与6-磷酸果糖-2-激酶-3的启动子结合可增强细胞糖酵解,诱导巨噬细胞M1型极化;而与6-磷酸果糖-2-激酶-1的启动子结合可增强细胞的氧化磷酸化,诱导M2型极化^[40]。因此,通过调节C-Rel的结合位点,可改变巨噬细胞的代谢状态和极化方向,从而影响肝纤维化的发生和发展。靶向C-Rel及其调控的代谢通路可能是治疗MASH相关肝纤维化的潜在策略。

6 巨噬细胞代谢调控在MAFLD临床治疗中的转化潜力

6.1 MAFLD临床治疗中炎症与代谢紊乱的协同调控 巨噬细胞糖酵解代谢重编程直接驱动MAFLD的炎症反应和脂质堆积。靶向糖脂代谢重编程的关键分子(如PKM2等)可抑制炎症因子(IL-1 β 、TNF- α 等)释放,延缓MASH进展,并改善肝细胞胰岛素抵抗。

6.2 MAFLD临床治疗天然药物的研发 近年,研究证实传统中医药在MAFLD防治中发挥重要作用^[41]。例如,中药降糖清热方能够显著改善MAFLD的肝脂肪变性,抑制炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)释放,延缓肝纤维化进展,同时改善胰岛素抵抗和糖耐量异常;进一步通过UHPLC-Q-Orbitrap HRMS技术或单细胞测序证实,上述中药复方或其核心主成分主要通过调节代谢重编程影响巨噬细胞极化发挥抗MAFLD作用^[42]。该研究为靶向巨噬细胞代谢重编程途径开发天然药物进行抗MAFLD治疗提供理论及实验依据。

6.3 精准医学的临床应用潜力 利用单细胞测序和空间转录组技术研究巨噬细胞亚群的异质性,如Kupffer细胞与外周单核巨噬细胞的功能差异,为个体化MAFLD治疗提供分子分型依据^[43]。此外,靶向递送系统的研究为精准治疗MAFLD提供重要突破口。例如,肝脏特异性纳米载体(如脂质体、外泌体)可将药物精准递送至肝巨噬细胞,减少全身副作用,进而显著提高抗纤维化药物在肝组织的富集率^[44]。

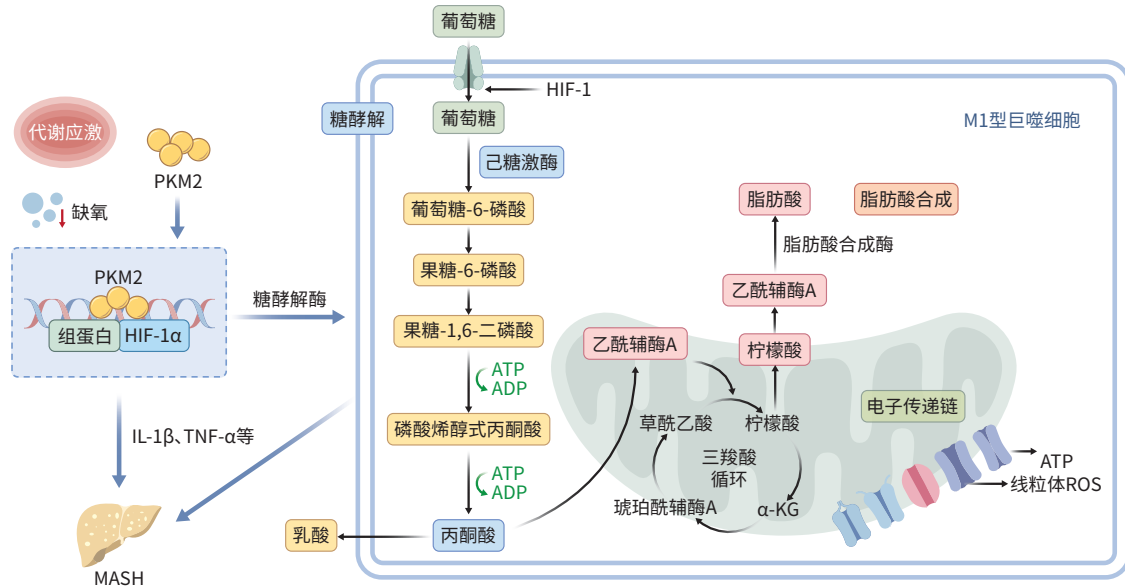
6.4 靶向调控巨噬细胞代谢用于MAFLD临床治疗转化的挑战与局限性 研究发现,MAFLD不同阶段中巨噬细胞表型(M1/M2)存在动态变化^[20]。例如,在MAFLD发生初期,抑制Smad4可减少M1型极化,延缓MASH进展,而在肝纤维化阶段,需要平衡M2型巨噬细胞的活性以防止受损肝脏过度修复,加速肝硬化进程^[45]。因此,巨噬细胞代谢调控分子在不同疾病阶段可能发挥相反作用,临床药物研发时需注意时序特异性的干预策略。

7 小结

综上所述,巨噬细胞代谢重编程在MAFLD发生发展中发挥重要调节作用。在MAFLD发生初期,机体过多脂质堆积诱发肝细胞脂代谢耗氧增多,进而加重肝脏微环境氧化还原状态失衡,呈低氧状态,肝内巨噬细胞为获得能量适应性开启糖酵解能量代谢机制。在此过程中,HIF-1 α 诱导糖酵解相关基因(如葡萄糖转运蛋白、糖酵解酶)表达是关键,随后糖酵解代谢关键限速酶PKM2由四聚体形式向二聚体形式变构,转位入核调控各种炎症基因表达,进而促进巨噬细胞表型向促炎性M1型转变,最终产生大量炎症介质(如IL-1 β 、TNF- α)促进炎症反应。除上述提供能量外,糖酵解代谢重编程还通过产生乳酸和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)等代谢产物促进ROS和一氧化氮等生成,进一步加剧炎症反应,诱发MASH发生发展(图1)。因此,深入研究糖酵解通过调节巨噬细胞激活促进MASH发生的分子机制,将为今后积极防治MAFLD提供新的关注靶点。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 常嘉涵、蔡玉洁参与收集数据,撰写并修改论文;韩聚强、侯艺鑫负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。



注:ATP,三磷酸腺苷;ADP,二磷酸腺苷; α -KG, α -酮戊二酸。

图1 巨噬细胞糖酵解参与调控MAFLD的机制

Figure 1 The mechanism by which macrophage glycolysis regulates MAFLD

参考文献:

- [1] WONG VW, EKSTEDT M, WONG GL, et al. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD[J]. J Hepatol, 2023, 79(3): 842-852. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.04.036.
- [2] YUAN YF, CAO Q, JIANG YY. Association of dietary behavior with non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(2): 401-407. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.024.
- [3] 袁乙富, 曹勤, 蒋元烨. 饮食行为与非酒精性脂肪性肝病的关系[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(2): 401-407. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.024.
- [4] ZHOU JH, ZHOU F, WANG WX, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020, 71(5): 1851-1864. DOI: 10.1002/hep.31150.
- [5] MAN S, DENG YH, MA Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: A nationwide study with 5.7 million adults in China[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 1025-1040. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.053.
- [6] RUPASINGHE K, HIND J, HEGARTY R. Updates in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) in children[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023, 77(5): 583-591. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003919.
- [7] LIU M, CHEN WJ, ZHOU ZZ, et al. Histopathological characteristics of the liver in children with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(5): 1144-1149. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.021.
- [8] 刘敏, 陈卫坚, 周峥珍, 等. 非酒精性脂肪性肝病儿童肝组织病理特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(5): 1144-1149. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.05.021.
- [9] ZHONG HX, DONG JY, ZHU LY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathogenesis and models[J]. Am J Transl Res, 2024, 16(2): 387-399. DOI: 10.62347/KMSA5983.
- [10] ZHAO SN, GUO Y, YIN XZ. Lipid peroxidation in ferroptosis and association with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2023, 28(12): 332. DOI: 10.31083/j.fbl2812332.
- [11] TIAN XB, WANG Y, LU Y, et al. Conditional depletion of macrophages ameliorates cholestatic liver injury and fibrosis via lncRNA-H19[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(7): 646. DOI: 10.1038/s41419-021-03931-1.
- [12] WEN YK, LAMBRECHT J, JU C, et al. Hepatic macrophages in liver homeostasis and diseases-diversity, plasticity and therapeutic opportunities[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(1): 45-56. DOI: 10.1038/s41423-020-00558-8.
- [13] HAN JQ, ZHANG X, LAU JK, et al. Bone marrow-derived macrophage contributes to fibrosing steatohepatitis through activating hepatic stellate cells[J]. J Pathol, 2019, 248(4): 488-500. DOI: 10.1002/path.5275.
- [14] MAO TY, YANG R, LUO Y, et al. Crucial role of T cells in NAFLD-related disease: A review and prospect[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 1051076. DOI: 10.3389/fendo.2022.1051076.
- [15] PAN ZY, CHAN WK, ESLAM M. The role of B cells in metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2021, 10(6): 875-877. DOI: 10.21037/hbsn-21-404.
- [16] CHEN SW, GUO HT, XIE MJ, et al. Neutrophil: An emerging player in the occurrence and progression of metabolic associated fatty liver disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 97: 107609. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107609.
- [17] XU M, XU H, LING YW, et al. Neutrophil extracellular traps-triggered hepatocellular senescence exacerbates lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis[J]. J Adv Res, 2025. DOI: 10.1016/j.jare.2025.03.015. [Epub ahead of print]
- [18] ZHANG KL, JAGANNATH C. Crosstalk between metabolism and epigenetics during macrophage polarization[J]. Epigenetics Chromatin, 2025, 18(1): 16. DOI: 10.1186/s13072-025-00575-9.
- [19] KAZANKOV K, JØRGENSEN SMD, THOMSEN KL, et al. The role of macrophages in nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(3): 145-159. DOI: 10.1038/s41575-018-0082-x.
- [20] ZHANG WH, LANG R. Macrophage metabolism in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1257596. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1257596.
- [21] BARREBY E, CHEN P, AOUADI M. Macrophage functional diversity in NAFLD: More than inflammation[J]. Nat Rev Endocrinol, 2022, 18(8): 461-472. DOI: 10.1038/s41574-022-00675-6.
- [22] VONDERLIN J, CHAVAKIS T, SIEWEKE M, et al. The multifaceted roles of macrophages in NAFLD pathogenesis[J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 2023, 15(6): 1311-1324. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.03.002.
- [23] LIU YC, ZOU XB, CHAI YF, et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases[J]. Int J Biol Sci, 2014, 10(5): 520-529. DOI: 10.7150/ijbs.8879.

- [22] WAN JH, 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. DOI: 10.1002/hep.26607.
- [23] PANT R, KABEER SW, SHARMA S, et al. Pharmacological inhibition of DNMT1 restores macrophage autophagy and M2 polarization in Western diet-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(6): 104779. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.104779.
- [24] 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.
- [25] ANAVI S, MADAR Z, TIROSH O. Non-alcoholic fatty liver disease, to struggle with the strangle: Oxygen availability in fatty livers[J]. *Redox Biol*, 2017, 13: 386-392. DOI: 10.1016/j.redox.2017.06.008.
- [26] LIN XF, CUI XN, YANG J, et al. SGLT2 inhibitors ameliorate NAFLD in mice via downregulating PFKFB3, suppressing glycolysis and modulating macrophage polarization[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2024, 45(12): 2579-2597. DOI: 10.1038/s41401-024-01389-3.
- [27] LIN H, ZHU LX, BAKER SS, et al. Secreted phosphoglucose isomerase is a novel biomarker of nonalcoholic fatty liver in mice and humans[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 529(4): 1101-1105. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.06.126.
- [28] XU F, GUO MM, HUANG W, et al. Annexin A5 regulates hepatic macrophage polarization via directly targeting PKM2 and ameliorates NASH[J]. *Redox Biol*, 2020, 36: 101634. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101634.
- [29] YU Q, WANG YF, DONG L, et al. Regulations of glycolytic activities on macrophages functions in tumor and infectious inflammation[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 287. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00287.
- [30] WANG FL, ZHANG S, VUCKOVIC I, et al. Glycolytic stimulation is not a requirement for M2 macrophage differentiation[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 463-475. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.012.
- [31] FREEMERMAN AJ, JOHNSON AR, SACKS GN, 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. DOI: 10.1074/jbc.M113.522037.
- [32] PAVLOU S, WANG LX, XU HP, et al. Higher phagocytic activity of thioglycollate-elicited peritoneal macrophages is related to metabolic status of the cells[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2017, 14: 4. DOI: 10.1186/s12950-017-0151-x.
- [33] WCULEK SK, DUNPHY G, HERAS-MURILLO I, et al. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(3): 384-408. DOI: 10.1038/s41423-021-00791-9.
- [34] KOO SJ, GARG NJ. Metabolic programming of macrophage functions and pathogens control[J]. *Redox Biol*, 2019, 24: 101198. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101198.
- [35] LIU ZJ, LE YF, CHEN H, et al. Role of PKM2-mediated immunometabolic reprogramming on development of cytokine storm[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 748573. DOI: 10.3389/fimmu.2021.748573.
- [36] PALSSON-MCDERMOTT EM, CURTIS AM, GOEL G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 α activity and IL-1 β induction and is a critical determinant of the Warburg effect in LPS-activated macrophages[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(1): 65-80. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.12.005.
- [37] MEOLI L, GUPTA NK, SAEIDI N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and gastric bypass surgery regulate serum and hepatic levels of pyruvate kinase isoenzyme M2[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 315(4): E613-E621. DOI: 10.1152/ajpendo.00296.2017.
- [38] ZHAO P, HAN SN, ARUMUGAM S, et al. Digoxin improves steatohepatitis with differential involvement of liver cell subsets in mice through inhibition of PKM2 transactivation[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(4): G387-G397. DOI: 10.1152/ajpgi.00054.2019.
- [39] ALQURAIISHI M, PUCKETT DL, ALANI DS, et al. Pyruvate kinase M2: A simple molecule with complex functions[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 143: 176-192. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.007.
- [40] WANG Q, BU QF, LIU M, et al. XBP1-mediated activation of the STING signalling pathway in macrophages contributes to liver fibrosis progression[J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(11): 100555. DOI: 10.1016/j.jhepr.2022.100555.
- [41] YUAN YD, JIANG SJ, ZHANG YL. Research progress in the treatment of metabolic related diseases with Wendan decoction and its modified formulas[J]. *J Changchun Univ Chin Med*, 2025, 41(3): 328-333. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2025.03.021.
- 袁雅丹, 蒋淑君, 张彦亮. 温胆汤及其加减方治疗代谢相关性疾病的研究进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2025, 41(3): 328-333. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2025.03.021.
- [42] ZHOU JG, ZHAO J, MA K, et al. Targeting immune cellular populations and transcription factors: unraveling the therapeutic potential of JQF for NAFLD[J]. *Front Immunol*, 2025, 15: 1445924. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1445924.
- [43] NATI M, CHUNG KJ, CHAVAKIS T. The role of innate immune cells in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Innate Immun*, 2022, 14(1): 31-41. DOI: 10.1159/000518407.
- [44] ZHOU JG, SUN L, LIU L, et al. Hepatic macrophage targeted siRNA lipid nanoparticles treat non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Control Release*, 2022, 343: 175-186. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.01.038.
- [45] YANG W, YAN XX, CHEN R, et al. Smad4 deficiency in hepatocytes attenuates NAFLD progression via inhibition of lipogenesis and macrophage polarization[J]. *Cell Death Dis*, 2025, 16(1): 58. DOI: 10.1038/s41419-025-07376-8.

收稿日期: 2025-03-13; 录用日期: 2025-05-16

本文编辑: 葛俊

引证本文: CHANG JH, CAI YJ, HOU YX, et al. Regulatory role of macrophage glycolysis in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(10): 2130-2135.常嘉涵, 蔡玉洁, 侯艺鑫, 等. 巨噬细胞糖酵解在代谢相关脂肪性肝病中的调控作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(10): 2130-2135.