

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH251230

巨噬细胞代谢重编程调控慢加急性肝衰竭的机制与治疗前景

肖滢, 马路园, 董世龙, 王亚东, 赵彩彦

河北医科大学第三医院感染科, 石家庄 050051

通信作者: 赵彩彦, zhaocy@hebmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5997-4641)

摘要: 代谢重编程是巨噬细胞表型转变的前提和重要标志, 不同巨噬细胞表型通过调节炎症反应平衡参与慢加急性肝衰竭 (ACLF) 发病机制, 因此成为 ACLF 治疗潜在靶位。本综述重点关注 ACLF 进程中巨噬细胞代谢重编程的变化规律, 以及其通过调控能量代谢与免疫炎症介导 ACLF 严重程度和预后转归的机制, 为开发基于巨噬细胞代谢重编程为靶位的 ACLF 防治策略提供新的思路 and 方向。

关键词: 慢加急性肝功能衰竭; 巨噬细胞; 炎症

基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目 (科技创新基地建设) (236Z7749G); 河北省研究生创新资助项目 (CXZZBS2026110)

Mechanism and treatment prospects of macrophage metabolic reprogramming in regulating acute-on-chronic liver failure

XIAO Ying, MA Luyuan, DONG Shilong, WANG Yadong, ZHAO Caiyan

Department of Infectious Diseases, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China

Corresponding author: ZHAO Caiyan, zhaocy@hebmu.edu.cn (ORCID: 0000-0001-5997-4641)

Abstract: Metabolic reprogramming is a prerequisite and important marker for macrophage phenotypic transition, and different macrophage phenotypes are involved in the pathogenesis of acute-on-chronic liver failure (ACLF) by regulating the balance of inflammatory responses, thereby becoming the potential targets for ACLF treatment. This article focuses on the changes in macrophage metabolic reprogramming during ACLF and its mechanism in mediating ACLF severity and prognosis by regulating energy metabolism and immune inflammation, in order to provide new ideas and directions for developing prevention and control strategies for ACLF based on macrophage metabolic reprogramming.

Key words: Acute-On-Chronic Liver Failure; Macrophages; Inflammation

Research funding: Central Guiding Local Technology Development Fund Project (Construction of Science and Technology Innovation Base) (236Z7749G); Hebei Province Graduate Innovation Funding Project (CXZZBS2026110)

慢加急性肝衰竭 (acute-on-chronic liver failure, ACLF) 是指在慢性肝病基础上, 短期内出现肝功能急性失代偿的临床综合征, 短期病死率高达 20% ~ 80%^[1]。在 ACLF 患者中, 过度炎症反应和免疫抑制显著增加患者感染风险, 并构成 ACLF 发生和进展的主要驱动因素, 单核/巨噬细胞表型及功能改变在其中发挥着关键的作用^[2]。单细胞测序、空间基因组学等检测技术证实, 肝脏存在

多个巨噬细胞亚群, 共同参与调控肝脏代谢与炎症状态以及内环境平衡, 故此巨噬细胞不同表型转变将直接影响疾病进程与临床结局^[3]。在 HBV 相关 ACLF (HBV-ACLF) 初期, 损伤肝细胞产生的有害分子促使肝内巨噬细胞向 M1 型 (促炎) 极化, 释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-1、IL-6 和 CC 亚族趋化因子配体 2 等多种因子, 募集免疫炎症细胞肝脏浸润, 加重肝脏的炎症反

应^[4]。随着疾病进展,肝内巨噬细胞的数量迅速下降伴随血液/骨髓来源的M2型(抗炎)巨噬细胞明显聚集,通过分泌IL-10和转化生长因子- β (TGF- β)等抗炎因子抑制炎症反应^[4-5]。由此可见,巨噬细胞功能的转变反映了其在ACLF进程中的复杂性和双面性,促使巨噬细胞及时从促炎M1表型向抗炎M2表型转换,将有望成为ACLF治疗的新方向。

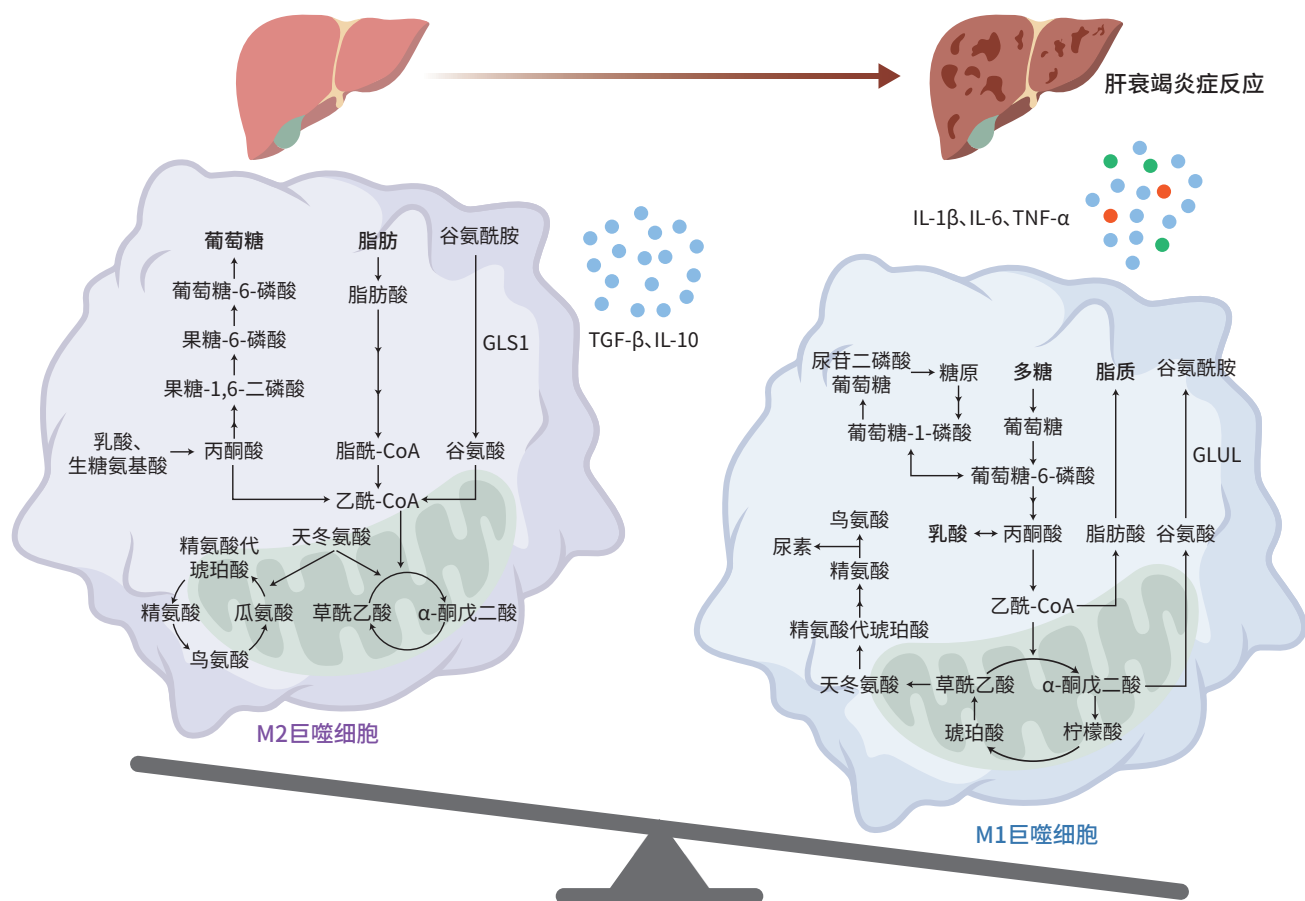
代谢重编程是细胞根据外界环境变化和内部需求,调整其代谢途径的过程,是细胞存活的重要机制。例如,随Child-Pugh级别上升,3-磷酸丙酮酸水平呈先升高(Child-Pugh B级达峰)后下降趋势,标志着随疾病进展葡萄糖/丙酮酸的氧化速率下降、脂质氧化速率增加,促使细胞生长由依赖于糖代谢向依赖脂质和氨基酸代谢转变^[6]。在肝衰竭机制中,巨噬细胞极化(表现为M1、M2的失衡)发挥着重要作用,其中代谢重编程作为肝衰竭应对炎症风暴的适应性机制,是影响巨噬细胞极化的重要因素之一,也影响着ACLF的发展和治理。因此,靶向巨噬细胞代谢重编程、精准调控巨噬细胞活化与表型转化可能成为ACLF治疗的重要策略和方向。

1 ACLF中巨噬细胞代谢重编程的特点

1.1 碳水化合物代谢重编程 碳水化合物代谢主要发生在巨噬细胞的线粒体中,是维持生命活动的重要基础。单核细胞源性巨噬细胞广泛浸润于HBV-ACLF患者肝脏中,其活化后大量分泌巨噬细胞抑制性细胞因子1(线粒体功能障碍时活化转录因子4诱导产生的丝裂因子,也是线粒体功能障碍的标志物),提示ACLF患者存在线粒体功能障碍,导致细胞产生能量、进行有氧呼吸受到抑制^[7]。研究表明,M1型巨噬细胞可发生与肿瘤细胞类似的Warburg效应,即表现为三羧酸(tricarboxylic acid, TCA)循环减弱和糖酵解增加,这一效应有助于促炎因子的释放进而参与炎症反应,加剧肝损伤。Korf等^[8]通过代谢组学分析证实ACLF患者单核/巨噬细胞中由于TCA循环受抑制,表现出富马酸水平降低、异柠檬酸盐和琥珀酸盐异常蓄积。琥珀酸作为TCA循环的重要代谢物,也被证实是一种新型的炎症驱动因子。一项关于HBV-ACLF发病机制的研究发现,肝脏内浸润的M1型巨噬细胞高水平表达琥珀酸盐,后者通过抑制脯氨酰羟化酶激活缺氧诱导因子-1 α ,降低线粒体氧化,促进IL-1 β 和TGF- β 1分泌,从而导致HBV-ACLF进展^[9]。除TCA循环抑制诱发代谢重编程外,糖酵解增加同样参与巨噬细胞代谢改变。巨噬细胞中卵泡抑素

样蛋白1(follistatin-like protein 1, FSTL1)通过其FK结构域与丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)结合,促进PKM2磷酸化后发生核转位,且抑制PKM2的泛素化,增强了依赖PKM2的糖酵解和促进巨噬细胞M1极化^[10]。因此,基于巨噬细胞胞内PKM2介导的糖酵解重编程功能,通过抑制巨噬细胞FSTL1减少M1极化和炎症因子产生,有望延缓肝病进展。此外,巨噬细胞糖原代谢与糖异生重编程也是控制细胞介导肝脏炎症反应的重要手段。其一,糖原分解代谢增强可通过激活尿苷二磷酸葡萄糖/嘌呤能受体P2Y14信号通路,上调信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)的表达并促进STAT1磷酸化,加重机体炎症风暴。因此,通过抑制巨噬细胞中糖原分解,促使葡萄糖-6-磷酸参与TCA循环而非进入磷酸戊糖途径,诱导巨噬细胞向抗炎M2型极化,可能是ACLF等炎症性疾病的治疗策略之一^[11]。其二,ACLF患者存在糖异生功能障碍,表现为腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路受抑制。AMPK作为一种能量和糖异生介质,在巨噬细胞极化过程中,不仅指导巨噬细胞的代谢重编程,还是启动巨噬细胞抗炎信号通路的直接上游信号分子。且已验证,敲除小鼠巨噬细胞中AMPK α 1或AMPK β 1基因时,脂多糖诱导的巨噬细胞促炎功能及促炎细胞因子分泌显著增强^[12]。综上,在ACLF发病机制中存在巨噬细胞碳水化合物代谢重编程,尽管由于不同代谢通路和蛋白分子介导代谢重编程的方式和程度不同,但对此深入理解将有助于对肝衰竭发病机制的认知,并为以代谢重编程为靶点的干预策略提供了重要思路(图1)。

1.2 蛋白质代谢重编程 氨基酸水平在巨噬细胞极化过程中亦表现出动态变化[如谷氨酰胺(glutamine, Gln)、精氨酸等],受包括脂多糖刺激在内的多种因素影响,表明代谢偏好的转变影响巨噬细胞的特异性表型^[13]。367例HBV-ACLF患者血标本代谢组学检测发现,作为全身性氧化应激和炎症性疾病的典型代表,ACLF以氧化应激标志物蛋氨酸亚砷显著增加、谷胱甘肽代谢物水平升高为特征^[14]。在ACLF进展中,Gln除被分解代谢成 α -酮戊二酸为TCA提供燃料、参与谷胱甘肽合成外,还参与调控巨噬细胞的增殖活化、病原吞噬和炎症反应等^[15-16]。Korf等^[8]研究发现,与健康对照者相比,ACLF患者巨噬细胞内分别代表着Gln合成与分解代谢的谷氨酰胺合成酶(glutamine synthetase, GLUL)/谷氨酰胺酶1(glutaminase 1, GLS1)比值升高,并且GLUL/



注:GLS1,谷氨酰胺酶1;GLUL,谷氨酰胺合成酶;TGF- β ,转化生长因子- β ;IL,白细胞介素;TNF- α ,肿瘤坏死因子- α 。

图1 炎症反应中巨噬细胞代谢重编程流程图

Figure 1 Metabolic reprogramming flow chart of macrophages in inflammatory response

GLS1 比值与 ACLF 终末期肝病严重程度评分呈正相关。当应用 GLUL 抑制剂蛋氨酸亚砷亚胺靶向免疫代谢,可以部分恢复 ACLF 患者单核细胞识别和吞噬能力,并上调 IL-10、CD163 等抗炎相关基因表达。CD40 是 TNF 受体超家族成员之一,其与配体 CD40L 均可在巨噬细胞中表达。动物研究证实,敲除 CD40 基因表达,可抑制巨噬细胞向 M1 促炎状态转变,减少粥样硬化动脉壁的炎症性反应^[17]。机制可能与 CD40 信号通过 ATP-柠檬酸裂解酶、苹果酸脱氢酶 1 和苹果酸酶将 Gln 转化为乳酸,诱导巨噬细胞 M1 极化增强促炎症反应有关^[18]。此外,精氨酸代谢也被认为是调节巨噬细胞极化和炎症反应的重要因素,Zhang 等^[19]通过转录组和代谢组分析发现,M1 型巨噬细胞精氨酸产生鸟氨酸和尿素的水平更高,而 M2 型巨噬细胞精氨酸代谢更倾向于产生瓜氨酸和一氧化氮,提示精氨酸代谢重编程对巨噬细胞极化的调控可能通过影响细胞功能参与 ACLF 发病过程。Mao 等^[20]敲除精氨酸琥珀酸合成酶 1 发现巨噬细胞中瓜氨酸出现

累积,而高水平的瓜氨酸会与 JAK2 直接结合,抑制 JAK2-STAT1 信号通路的活性,从而抑制巨噬细胞 M1 极化。然而,鸟氨酸、瓜氨酸等尿素循环中间代谢产物作为 M1 巨噬细胞参与炎症反应的代谢检查点在 ACLF 中的直接研究尚少(图 1)。

1.3 脂质代谢重编程 脂质是机体供能的重要来源,但除了具有供应细胞能量,构成细胞膜组分、信号分子与转录因子配体等多种作用外,还可影响巨噬细胞的激活和功能调节^[8,21]。巨噬细胞中脂质或胆固醇缺乏通过激活核因子 κ B(NF- κ B)、Toll 样受体信号通路,诱导细胞向 M1 型极化,促进固醇调节元件结合蛋白 1a 基因表达,在增强脂质合成代谢的同时,调控 NOD 样受体家族 pyrin 结构域包含蛋白 1a 基因转录并促进 IL-1 β 和 IL-18 产生,增强炎症反应^[21]。M2 型巨噬细胞的能量主要来源于脂肪酸氧化,在 IL-4 诱导 STAT6 活化的 M2 型巨噬细胞中,过氧化物酶体增殖物激活受体基因表达参与脂肪酸氧化和 ATP 生成,从而调节巨噬细胞内 Notch1 等众

多功能基因的表达^[21]。针对 Notch1 敲除(Notch1^{M-KO})急性肝衰竭小鼠研究证实,抑制 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)信号将促进受损肝脏中巨噬细胞 M2 型极化,显著抑制肝脏脂肪变性、肝细胞凋亡与炎症坏死^[22]。因此,靶向抑制巨噬细胞中 Notch1-YAP 回路可能有望成为肝衰竭分子治疗的新策略。特异性促炎症消退介质(specialized proresolving mediators, SPM)是一类由必需脂肪酸衍生而来的脂质介质,通过干扰巨噬细胞脂质代谢,诱导其 M2 极化、增强吞噬作用,进而维持炎症反应稳态,避免机体炎症损伤。研究发现, ACLF 患者 M1 型巨噬细胞分泌的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EV)中巨噬细胞抗炎蛋白 CD5L 与 SPM 呈正相关,并在 ACLF 患者中表达下调^[23]。Peng 等^[24]通过对 ACLF 患者肝脏组织及血清样本单细胞转录组测序发现,当 ACLF 肝脏中具有抗炎效应的不饱和脂肪酸积累时,可增加髓样细胞触发受体 2 表达,促进巨噬细胞 M1 型向 M2 型极化,减轻肝脏炎症反应,表明通过靶向调节脂肪酸的产生,可能通过影响巨噬细胞极化有效控制 ACLF 的炎症进展。这些数据均表明,在调控基因治疗之前,巨噬细胞代谢预处理的重要性(图 1)。

2 靶向巨噬细胞代谢重编程在 ACLF 治疗中的应用

鉴于全身炎症和免疫功能障碍在 ACLF 发病机制中的作用,既往学者曾探索通过调控“免疫-代谢-炎症”紊乱治疗疾病的策略,但研究结果并不一致^[2]。与健康对照组和代偿期肝硬化患者相比,ACLF 患者肝脏巨噬细胞数量增加,但其吞噬和氧化爆发能力显著缺陷,且其氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和糖酵解代谢紊乱,表明巨噬细胞能量代谢障碍参与 ACLF 发病机制,并与患者 28 天病死率呈正相关^[25]。与之一致的是, Maiwall 等^[26]研究表明,即使清除大量释放的细胞因子和内毒素,如未能改善巨噬细胞能量和功能的 ACLF 患者,预后并不理想,包括对血浆置换治疗反应同样欠佳。这些研究进一步突出了巨噬细胞能量代谢对肝衰竭发病和预后转归的重要性,通过调整能量代谢驱动促炎巨噬细胞功能的耗竭,成为 ACLF 治疗的一种新策略。Li 等^[27]通过对间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSC)处理的 ACLF 小鼠肝组织进行 miRNA 和 mRNA 测序及基因集富集分析发现, MSC 治疗后 TCA 循环信号通路被激活,伴随肝脏 M2 型巨噬细胞比例增多,减轻了肝细胞损伤。Maheshwari 等^[25]将 MSC 输注给 ACLF 小鼠后, F4/80⁺ 肝脏巨噬细胞数量增加,其吞噬作用和 OXPHOS 水平明显恢复,减少了肝损

伤,并促进了肝细胞再生。一项关于急性胰腺炎的研究发现,修饰后的脂肪干细胞通过释放 EV,特异性靶向 M1 型巨噬细胞,调节巨噬细胞脂质代谢和能量产生,从而减少胰腺 β 细胞的铁死亡^[28],虽然相关内容在肝衰竭研究中并无报道,但同以炎症风暴为核心机制的两种疾病,可能潜在共同的调控通路。还有研究证实,大黄素可通过抑制 NF- κ B 活化干扰巨噬细胞糖酵解代谢,减少促炎因子释放,抑制肝衰竭的发生发展^[29]。综上,基于巨噬细胞可塑性和多功能性的特点,靶向巨噬细胞代谢重编程,抑制相关炎症因子和趋化因子的产生,有望成为 ACLF 的潜在治疗策略。

3 小结与展望

肝脏作为机体碳水化合物、蛋白质和脂质代谢的主要场所,在维持机体代谢稳态过程中发挥重要作用,而 3 大营养物质代谢异常变化及其交互影响共同参与调控巨噬细胞活化,介导 ACLF 炎症状态和组织损伤修复。通过调节巨噬细胞代谢重编程,实现巨噬细胞 M1 型极化向 M2 型极化,对减轻 ACLF 炎症反应和促进损伤修复具有重要意义。当然,基于代谢重编程为靶点的调控策略用于治疗肝衰竭尚存在不少挑战,包括代谢调控的复杂性、技术手段的限制、研发有效调控代谢状态药物的困难性等。此外,目前针对巨噬细胞代谢重编程的研究大多集中在体外细胞水平,少量临床或动物模型研究虽然明确代谢重编程可能干扰肝衰竭的发生和预后,但由于代谢重编程与巨噬细胞极化和免疫炎症因子交互影响的复杂网络干扰,结论尚不一致。因此,未来亟需进一步明确不同细胞、分子之间的交互调控作用,并在动物体内及临床试验中验证。相信随着巨噬细胞代谢重编程多方面、跨学科的深入研究,未来通过调控巨噬细胞代谢重编程实现巨噬细胞极化状态精确调控,将为改善 ACLF 患者预后带来新的策略和希望。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 肖滢负责查阅文献,撰写文章;马路园、董世龙负责文章修改;王亚东、赵彩彦负责指导立题,文章审校与修改。

参考文献:

- [1] TREBICKA J, HERNAEZ R, SHAWCROSS DL, et al. Recent advances in the prevention and treatment of decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the role of biomarkers[J]. Gut, 2024, 73(6): 1015-1024. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330584.
- [2] PIANO S, MAHMUD N, CARACENI P, et al. Mechanisms and treat-

- ment approaches for ACLF[J]. *Liver Int*, 2025, 45(3): e15733. DOI: 10.1111/liv.15733.
- [3] GUILLIAMS M, SCOTT CL. Liver macrophages in health and disease[J]. *Immunity*, 2022, 55(9): 1515-1529. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.08.002.
- [4] ZHANG Y, WU DS, TIAN XL, et al. From hepatitis B virus infection to acute-on-chronic liver failure: The dynamic role of hepatic macrophages[J]. *Scand J Immunol*, 2024, 99(3): e13349. DOI: 10.1111/sji.13349.
- [5] GAO CC, BAI J, HAN H, et al. The versatility of macrophage heterogeneity in liver fibrosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 968879. DOI: 10.3389/fimmu.2022.968879.
- [6] XIAO Y, LU J, XU SY, et al. Metabolic differences among patients with cirrhosis using Q exactive hybrid quadrupole orbitrap mass spectrometry technology[J]. *J Proteome Res*, 2024, 23(12): 5352-5359. DOI: 10.1021/acs.jproteome.4c00437.
- [7] ZHANG IW, CURTO A, LÓPEZ-VICARIO C, et al. Mitochondrial dysfunction governs immunometabolism in leukocytes of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(1): 93-106. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.08.009.
- [8] KORF H, du PLESSIS J, van PELT J, et al. Inhibition of glutamine synthetase in monocytes from patients with acute-on-chronic liver failure resuscitates their antibacterial and inflammatory capacity[J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1872-1883. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316888.
- [9] ZHANG Y, TIAN XL, LI JQ, et al. Mitochondrial dysfunction affects hepatic immune and metabolic remodeling in patients with hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(8): 881-900. DOI: 10.3748/wjg.v30.i8.881.
- [10] RAO JH, 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325150.
- [11] MA JW, WEI KK, LIU JW, et al. Glycogen metabolism regulates macrophage-mediated acute inflammatory responses[J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 1769. DOI: 10.1038/s41467-020-15636-8.
- [12] CUI YX, CHEN JH, 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] HAN ZY, SHEN YH, YAN YQ, et al. Metabolic reprogramming shapes post-translational modification in macrophages[J]. *Mol Aspects Med*, 2025, 102: 101338. DOI: 10.1016/j.mam.2025.101338.
- [14] ZHANG Y, TAN WT, WANG XB, et al. Metabolic biomarkers significantly enhance the prediction of HBV-related ACLF occurrence and outcomes[J]. *J Hepatol*, 2023, 79(5): 1159-1171. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.07.011.
- [15] LIU PS, WANG HP, LI XY, et al. α -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [16] YU ZJ, LI JJ, REN ZG, et al. Switching from fatty acid oxidation to glycolysis improves the outcome of acute-on-chronic liver failure[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(7): 1902996. DOI: 10.1002/advs.201902996.
- [17] BOSMANS LA, van TIEL CM, AARTS SABM, et al. Myeloid CD40 deficiency reduces atherosclerosis by impairing macrophages' transition into a pro-inflammatory state[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(5): 1146-1160. DOI: 10.1093/cvr/cvac084.
- [18] LIU PS, CHEN YT, LI XY, et al. CD40 signal rewires fatty acid and glutamine metabolism for stimulating macrophage anti-tumorigenic functions[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(3): 452-462. DOI: 10.1038/s41590-023-01430-3.
- [19] ZHANG QY, SONG QL, LIU S, et al. Integrated transcriptomic and metabolomic analysis reveals the metabolic programming of GM-CSF-and M-CSF-differentiated mouse macrophages[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1230772. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1230772.
- [20] MAO YX, SHI D, LI G, et al. Citrulline depletion by ASS1 is required for proinflammatory macrophage activation and immune responses[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(3): 527-541. e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2021.12.006.
- [21] YAN JW, 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.
- [22] YANG Y, NI M, ZONG RB, et al. Targeting Notch1-YAP circuit reprograms macrophage polarization and alleviates acute liver injury in mice[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2023, 15(5): 1085-1104. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.002.
- [23] SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ MB, TÉLLEZ É, CASULLERAS M, et al. Reduced plasma extracellular vesicle CD5L content in patients with acute-on-chronic liver failure: Interplay with specialized pro-resolving lipid mediators[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 842996. DOI: 10.3389/fimmu.2022.842996.
- [24] PENG B, LI H, LIU K, et al. Intrahepatic macrophage reprogramming associated with lipid metabolism in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 419. DOI: 10.1186/s12967-023-04294-1.
- [25] MAHESHWARI D, KUMAR D, JAGDISH RK, et al. Bioenergetic failure drives functional exhaustion of monocytes in acute-on-chronic liver failure[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 856587. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856587.
- [26] MAIWALL R, BAJPAI M, CHOUDHURY AK, et al. Therapeutic plasma-exchange improves systemic inflammation and survival in acute-on-chronic liver failure: A propensity-score matched study from AARC[J]. *Liver Int*, 2021, 41(5): 1083-1096. DOI: 10.1111/liv.14806.
- [27] LI ZH, WANG JY, LI XL, et al. Mesenchymal stem cell-regulated miRNA-mRNA landscape in acute-on-chronic liver failure[J]. *Genomics*, 2023, 115(6): 110737. DOI: 10.1016/j.ygeno.2023.110737.
- [28] GAO YH, MI NN, WU WX, et al. Transfer of inflammatory mitochondria via extracellular vesicles from M1 macrophages induces ferroptosis of pancreatic beta cells in acute pancreatitis[J]. *J Extracell Vesicles*, 2024, 13(2): e12410. DOI: 10.1002/jjev.2.12410.
- [29] XUE JH, CHEN F, WANG J, et al. Emodin protects against concanavalin A-induced hepatitis in mice through inhibiting activation of the p38 MAPK-NF- κ B signaling pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(4): 1557-1570. DOI: 10.1159/000373971.

收稿日期: 2025-04-25; 录用日期: 2025-06-10

本文编辑: 王亚南

引证本文: XIAO Y, MA LY, DONG SL, et al. Mechanism and treatment prospects of macrophage metabolic reprogramming in regulating acute-on-chronic liver failure[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(12): 2656-2660.

肖滢, 马路园, 董世龙, 等. 巨噬细胞代谢重编程调控慢加急性肝衰竭的机制与治疗前景[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(12): 2656-2660.