

急性肺损伤中肺泡巨噬细胞极化调控机制的研究进展

王盛¹ 郑莉² 吕欣¹

¹ 同济大学附属上海市肺科医院麻醉科, 上海 200433; ² 安徽医科大学附属阜阳医院麻醉科, 安徽阜阳 236000

通信作者: 吕欣, Email: xinlv@126.com

【摘要】 急性肺损伤(ALI)是临床常见的危重症,病死率很高。肺泡巨噬细胞(AMs)极化失衡在ALI炎症的发生发展中具有重要作用。研究巨噬细胞极化的调控方式与机制,可以为临床上防治ALI提供更多的理论依据。近年来研究表明,表观遗传学及免疫代谢微环境可调控巨噬细胞极化,影响ALI的免疫炎症反应。本文就巨噬细胞极化、表观遗传学与免疫代谢调控巨噬细胞极化及巨噬细胞极化与ALI之间的关系等相关研究进展进行综述,从而明确调控巨噬细胞极化对ALI的作用和意义,为临床防治ALI提供新思路。

【关键词】 急性肺损伤; 巨噬细胞极化; 表观遗传学; 免疫代谢

基金项目: 国家自然科学基金(81871601)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200426-00335

Research progress on polarization regulation mechanism of alveolar macrophages in acute lung injury

Wang Sheng¹, Zheng Li², Lyu Xin¹

¹ Department of Anesthesiology, Shanghai Pulmonary Hospital of Tongji University, Shanghai 200433, China; ² Department of Anesthesiology, Fuyang Hospital of Anhui Medical University, Fuyang 236000, Anhui, China

Corresponding author: Lyu Xin, Email: xinlv@126.com

【Abstract】 Acute lung injury (ALI) is a common clinical critical disease, with a high mortality. The imbalance of alveolar macrophage (AMs) polarization plays an important role in the occurrence and development of ALI inflammation. The study of the regulation mode and mechanism of macrophage polarization can provide more theoretical basis for clinical prevention and treatment of ALI. In recent years, it has been found that epigenetics and immune metabolic microenvironment can affect the macrophage polarization and the immune inflammatory response of ALI. In this review, the progress of macrophage polarization, epigenetics and immune metabolism regulating macrophage polarization, the relationship between macrophage polarization and ALI were summarized, so as to clarify the effect and significance of regulating macrophage polarization on ALI, and provide new ideas for the prevention and treatment of ALI in clinic.

【Key words】 Acute lung injury; Macrophage polarization; Epigenetics; Immune metabolism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81871601)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200426-00335

急性肺损伤(ALI)是一种常见的危重症,由多种直接或间接因素引起,包括脓毒症、肺炎、创伤、急性胰腺炎和胃内容物吸入等。脓毒症是导致ALI最主要的原因。ALI的主要病理生理特征是弥漫性肺泡损伤、肺水肿及过度的炎症反应,其临床特征主要是肺顺应性降低、低氧血症和呼吸困难,严重时可能发展成急性呼吸窘迫综合征(ARDS)^[1-2]。肺保护性通气、液体疗法和神经肌肉阻滞剂等措施在临床治疗ALI中取得了一定疗效,但ALI病死率仍高达40%,死因多为炎性介质导致多系统器官衰竭^[3-5]。因此,减轻ALI/ARDS患者的严重急性炎症反应对降低病死率尤为重要。

肺泡巨噬细胞(AMs)是维持肺部免疫稳态的关键,其极化失衡可以促进炎症反应的发生,在ALI的发生发展中扮演着重要角色。AMs具有极好的可塑性,容易受表观遗传学和免疫代谢微环境等因素的影响,促使AMs极化为具有不同功能表型的巨噬细胞^[6]。利用AMs的这种特性,可以抑制炎症反应或者促进抑炎反应,对治疗ALI有巨大的潜力。如何有效调控巨噬细胞极化、抑制级联扩大的炎症反应,是目前ALI治疗研究的热点问题。所以,通过阐述巨噬细胞极化、

表观遗传学与免疫代谢调控巨噬细胞极化以及巨噬细胞极化与ALI之间的关系,有助于为防治ALI提供更多的选择。

1 巨噬细胞极化

巨噬细胞是一种重要的免疫细胞,在器官发育、宿主防御、急慢性炎症、组织内稳态和重建等各种生理病理过程中均发挥着不可或缺的作用^[7]。在肺部,AMs约占90%以上,主要有两种来源:一种是自胚胎发育的常驻AMs,另一种是循环血单核细胞招募至肺泡,即转化的巨噬细胞。AMs具有很好的可塑性,在受到微生物、受损组织和正常组织等多种组合信号的刺激后,可以分化成具有不同表型和功能的细胞,这个过程称为巨噬细胞极化。根据不同表型和功能,可以将巨噬细胞分为经典活化巨噬细胞(M1型)和替代活化巨噬细胞(M2型)^[6]。 γ -干扰素(IFN- γ)、脂多糖(LPS)、粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等可刺激巨噬细胞向M1型极化。M1型巨噬细胞可分泌大量促炎因子,如TNF- α 和白细胞介素(IL-1 β 、IL-6、IL-12),还会产生活性氮中间体和活性氧(ROS)中间体,参与一氧化氮(NO)释放和ROS合成^[8],在增强巨噬细

胞抗菌作用的同时,也会促进炎症发生,延缓周围细胞增殖,甚至造成组织损伤^[9]。细胞因子(IL-4、IL-10和IL-13)、糖皮质激素及免疫蛋白复合物等均可以推动巨噬细胞极化为M2型。M2型巨噬细胞高度表达精氨酸酶-1(Arg-1),这与刺激组织修复和细胞生长有关,同时也会产生大量抗炎因子如IL-10等,负性调节炎症细胞因子的产生^[10]。

2 巨噬细胞极化相关调控机制

2.1 表观遗传学调控巨噬细胞极化:表观遗传学是指在不变DNA序列的情况下,通过DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA(ncRNA)等多种方式调控基因表达的学科^[11]。表观遗传学在调节巨噬细胞活化和极化中具有重要作用,目前已经明确3种主要表观遗传学机制,包括DNA甲基化、组蛋白修饰和ncRNA,这些机制有助于M1型和M2型极化过程中细胞信号及基因表达的改变。

2.1.1 DNA甲基化:DNA甲基化主要发生在胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸上,并由DNA甲基转移酶(DNMT)介导,去甲基化过程中的关键酶则是DNA双加氧酶TET蛋白^[11]。有研究表明,DNMT1可以通过催化动脉粥样硬化保护性Krüppel样因子4(KLF4)启动子区域的DNA甲基化而下调KLF4的表达,促进M1型巨噬细胞激活,骨髓DNMT1缺乏则可抑制M1型极化,从而减轻动脉粥样硬化的形成,并抑制斑块炎症的发生^[12]。此外,DNA去甲基化诱导了巨噬细胞极化调节因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达和M2型巨噬细胞的极化^[13]。

2.1.2 组蛋白修饰:组蛋白修饰是指组蛋白可能经历不同的表观遗传变化的过程,包括甲基化、乙酰化、磷酸化、泛素化和小泛素样修饰物(SUMO化)修饰,这些变化与转录激活或抑制有关。组蛋白乙酰化转移酶(HATS)与组蛋白去乙酰化酶(HDAC)分别介导组蛋白赖氨酸的乙酰化和去乙酰化^[14]。HDAC3通过抑制小鼠骨髓基质细胞中的IL-4和小鼠腹腔巨噬细胞中转化生长因子- β (TGF- β)的产生,负向调节M2型极化^[15]。此外,HDAC3还可以促进LPS诱导的小鼠骨髓源性巨噬细胞(BMDM)中的M1型极化^[16]。有学者报道,组蛋白乳酸化在M1型巨噬细胞活化后期可促进M2样表型的诱导,从而促进伤口愈合^[17]。

2.1.3 ncRNA:微小RNA(miRNA)是一类长度约22个核苷酸的微小ncRNA,具有调节基因表达的能力。相关研究证实,miR-9、miR-127、miR-125b和miR-155可以促进M1型极化,而miR-34a、miR-124、miR-125a-5p、miR-132、miR-146a、miR-223和miR-let-7c则可以诱导M2型极化^[18]。miR-146a是一种针对Toll样受体4(TLR4)信号转导的抗炎miRNA,转染miR-146a可通过下调AMs中TNF- α 的表达,从而抑制LPS诱导的炎症反应^[19]。在盐酸诱导野生型小鼠肺损伤模型中,巨噬细胞过表达miR-146a可抑制M1型巨噬细胞中一氧化氮合酶(NOS)的活性,并促进M2型极化,改善盐酸诱导的肺损伤^[20]。而长链非编码RNA(lncRNA)NIFK-AS1则可通过靶向下调miR-146a表达,从而抑制巨噬细胞向M2型极化^[21]。此外,Zhang等^[22]应用环状RNA(circRNA)芯

片比较了IFN- γ 和LPS诱导的M1型巨噬细胞与IL-4诱导的M2型巨噬细胞的circRNA表达谱,结果显示,在M1型与M2型巨噬细胞中有189个circRNA差异表达。另有研究表明,与假手术组相比,在盲肠结扎穿孔术(CLP)致ALI组中,上调的circRNA可以负性调控能促进抗炎反应和M2型极化的miRNA^[23]。由此可见,circRNA和lncRNA与miRNA之间的交互作用对调控巨噬细胞极化有着十分重要的作用。

2.2 免疫代谢调控巨噬细胞极化:巨噬细胞的激活和极化都伴随细胞代谢途径变化,通常被描述为代谢重编程^[24]。通过调控免疫代谢影响巨噬细胞极化,可能是治疗ALI的新方向。

2.2.1 糖代谢:M1型巨噬细胞主要以糖酵解为主要供能方式^[25]。通过激活丙酮酸激酶M2(PKM2)来抑制糖酵解,可以减少LPS诱导的M1型巨噬细胞极化^[26]。在体外实验中发现,存在糖酵解抑制剂的情况下,巨噬细胞保持着可塑性,但去除抑制剂后,巨噬细胞则恢复M1型极化状态^[27]。研究表明,缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)在LPS诱导巨噬细胞M1型极化过程中起到关键作用^[28];而 α -酮戊二酸(α -KG)可以破坏HIF-1 α 的稳定性,抑制M1型极化,还可以通过促进Jumonji结构域包含蛋白3(Jmjd3)依赖的M2基因表达,激活M2型极化^[29]。此外,M1型巨噬细胞中三羧酸循环(TCA循环)有多次中断,最终会导致衣康酸的产生,而衣康酸可以通过直接调节琥珀酸脱氢酶(SDH)的激活,促进巨噬细胞向M2型极化^[25]。

以往认为糖酵解与M2型极化是独立存在的,但Huang等^[30]发现,抑制IL-4刺激的BMDM中糖酵解表达可钝化M2激活标记的表达,证实糖酵解对M2型极化有一定的促进作用。Wang等^[31]也发现,2-脱氧葡萄糖(2-DG)抑制糖酵解的同时,间接损害了氧化磷酸化(OXPHOS),减弱了M2型巨噬细胞的激活;但是他们也发现了一种抑制糖酵解但不抑制OXPHOS的葡萄糖类似物,即半乳糖,它并不影响M2型极化。在M2型巨噬细胞中,糖酵解的功能可能是为OXPHOS提供“燃料”,除非OXPHOS受到影响,否则抑制糖酵解不会影响M2型极化。

2.2.2 脂质代谢:脂肪酸氧化(FAO)为巨噬细胞向M2型极化提供了重要的能量来源^[32]。FAO主要由PPAR γ 诱导,而PPAR γ 是巨噬细胞向M2型极化的关键分子^[33]。研究表明,使用线粒体肉碱棕榈酰转移酶1的抑制剂etomoxir来阻断FAO,可以抑制IL-4诱导的M2型巨噬细胞活化^[34]。脂肪酸合成酶(FAS)是脂肪酸生物合成的关键酶,可以促进M1型极化。还有研究者发现,巨噬细胞中FAS缺失可以阻止小鼠脂肪巨噬细胞募集和炎症的发生^[35-36]。很明显,FAS和FAO分别引起巨噬细胞向M1型及M2型极化。然而有蛋白质组学研究显示,人类巨噬细胞似乎并不依赖FAO来实现M2型极化,而是通过糖异生供能^[37]。

2.2.3 氨基酸代谢:M1型巨噬细胞表达NOS,将精氨酸代谢为NO和瓜氨酸。NO可以代谢为更多的活性氮,瓜氨酸则通过瓜氨酸-NO循环重新用于有效的NO合成。而M2型巨噬细胞则表达Arg,将精氨酸水解为鸟氨酸和尿素。Arg

途径限制了精氨酸用于 NO 合成,鸟氨酸本身可进一步进入重要的下游多胺和脯氨酸合成途径,这对细胞增殖和组织修复至关重要^[38]。研究表明,PPAR γ 通过促进谷氨酰胺的氧化来介导 M2 型极化^[39]。M2 型巨噬细胞代谢不完全依赖谷氨酰胺摄取,但可通过谷氨酰胺合成酶(GS)诱导谷氨酸和氨合成谷氨酰胺。GS 在 M2 型巨噬细胞中高度表达,但在 M1 型巨噬细胞中几乎检测不到 GS^[40]。另外,谷氨酰胺进入 TCA 循环是促进 M1 型巨噬细胞琥珀酸合成的主要途径,生成的琥珀酸酯以 IL-1 β 为重要靶点,可稳定 HIF-1 α ^[41]。

3 巨噬细胞极化与 ALI

许多研究表明,巨噬细胞极化是 ALI 发生发展的关键因素。在正常情况下,驻留的 AMs 保持相对静止的状态,通过吞噬清除衰老或凋亡的细胞和致病物质,参与伤口愈合和组织修复等过程^[6]。有研究表明,在铜绿假单胞菌诱导的小鼠 ALI 模型中,驻留的 AMs 在受到刺激后便极化为炎性 M1 型巨噬细胞,随后外周血单核细胞被招募至肺泡并极化为 M1 型,并且 M1 型巨噬细胞在 ALI 早期即达到峰值;与之不同的是,虽然有一小部分独特的 AMs 在 ALI 早期极化为 M2 型,用于平衡促炎环境,但 M2 型巨噬细胞数量在肺损伤缓解阶段才达到峰值^[42]。有研究者进一步指出,在 ALI 早期,肺中 M1 型巨噬细胞的数量远多于 M2 型巨噬细胞,且其分泌的 IL-1 β 、TNF- α 和 ROS 等促炎因子在 ALI 过度炎症反应中起到关键的驱动作用^[43]。由此可见,M1 型巨噬细胞在 ALI 早期起到促进炎症的作用,M2 型巨噬细胞则主要参与了 ALI 后期的炎症消退和组织恢复。

Zhuo 等^[44]研究发现,苯乙酮 3,4-二羟基苯乙基乙醇糖苷(DAG)通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)和 Notch1 信号通路的激活,从而抑制巨噬细胞向 M1 型极化。在脓毒症诱导 ALI 小鼠模型中,DAG 预处理可以明显减少 M1 型巨噬细胞数量,减轻肺损伤,并抑制炎症反应。Wang 等^[45]在经气管内滴入 LPS 诱导 ALI 小鼠模型中发现,miR-155 基因敲除可以使细胞激酶信号抑制因子 1(SCOS1)上调,抑制巨噬细胞向 M1 型极化,减少促炎因子释放,从而保护小鼠免受 LPS 诱导的 ALI 侵害。这些研究都提示,通过抑制 M1 型巨噬细胞极化,可以减轻炎症反应,提高 ALI 存活率。

另外,有研究表明,促进 M2 型巨噬细胞极化,提高抗炎反应,也有助于减轻 ALI 造成的损害。Thangavel 等^[46]研究发现,在 LPS 诱导 ALI 早期,DNMT 抑制剂 5-氮杂 2-脱氧胞苷(Aza)和 HDAC 抑制剂曲古菌素 A(TSA)联合预处理可以使小鼠肺内 M2 型巨噬细胞明显增多,M1 型巨噬细胞显著减少;该研究的体外实验数据显示,Aza 联合 TSA 预处理可抑制 LPS 诱导的 TNF- α 相关的 mRNA 稳定蛋白 Hu 抗原(HuR)和 p38 丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)活化,促进信号转导和转录激活因子 3(STAT3)的磷酸化,并且增加 Bcl-2 蛋白的表达,这说明 Aza 联合 TSA 可能通过抑制 p38MAPK 并且激活 STAT3-Bcl-2 通路抑制 M1 型极化,促进 M2 型极化,从而提高 LPS 致 ALI 小鼠的存活率。本课题组研究发现, α -KG 可以通过增加 PPAR γ 转录和相关脂肪酸

代谢基因的表达来促进 IL-4 诱导的小鼠 AMs(MH-S 细胞) M2 型极化,减轻 LPS 诱导 ALI 小鼠的炎症反应和肺组织病理损伤^[47]。此外,核转录因子 E2 相关因子 2(Nrf2)是一种介导细胞抗氧化的核转录因子,在 ALI 中起到重要的保护作用^[48]。有研究者表明,Nrf2 可以调节 PPAR γ 的表达^[49],而 PPAR γ 可通过诱导 FAO 促进 M2 型极化^[33]。本课题组研究表明,肺损伤时活化 Nrf2 通路可以促进 M2 型巨噬细胞极化,减轻 ARDS 炎症反应^[50]。这提示 Nrf2 或许可以通过调节 PPAR γ 影响免疫代谢微环境,从而调控巨噬细胞极化平衡,起到防治 ALI 的作用,但仍需进一步验证。

4 总结与展望

ALI 是常见的危重症,病死率较高,所以如何防治 ALI 是一个迫切需要解决的临床问题。综上所述,巨噬细胞极化失衡可能在 ALI 的发生发展过程中起到关键作用。在 ALI 早期,通过表观遗传水平与代谢水平调控来促进 M2 型极化或者抑制 M1 型极化,可以有效减轻 ALI 的炎症反应,降低病死率。但是 M2 型巨噬细胞与免疫抑制有关^[6],或许会产生继发感染等问题,也需要注意。需要指出的是,ncRNA 可能通过相互作用来调控巨噬细胞极化,同时巨噬细胞极化过程中的物质代谢尚不清楚,涉及糖、脂肪、氨基酸和维生素等多种物质代谢的改变,需要更多研究来揭示它们是如何调控巨噬细胞极化的。AMs 作为肺保护的一线关键免疫细胞,不同的表型在 ALI 发展过程中发挥不同作用,调控巨噬细胞极化可能是防治 ALI 的重要途径和介入靶点。目前针对 ALI 早期巨噬细胞极化及其调控的研究较多,但关于巨噬细胞极化调控对 ALI 影响的研究尚不多见。因此,如何针对 ALI 不同时期的特点调控巨噬细胞极化平衡,从而保护肺组织,减轻 ARDS,值得进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mokra D, Kosutova P. Biomarkers in acute lung injury [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 209: 52-58. DOI: 10.1016/j.resp.2014.10.006.
- [2] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353 (16): 1685-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa050333.
- [3] Mokra D, Mikolka P, Kosutova P, et al. Corticosteroids in acute lung injury: the dilemma continues [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (19): 4765. DOI: 10.3390/ijms20194765.
- [4] Wang L, Zhang H, Sun L, et al. Manipulation of macrophage polarization by peptide-coated gold nanoparticles and its protective effects on acute lung injury [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, 18 (1): 38. DOI: 10.1186/s12951-020-00593-7.
- [5] Aranda-Valderrama P, Kaynar AM. The basic science and molecular mechanisms of lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Int Anesthesiol Clin*, 2018, 56 (1): 1-25. DOI: 10.1097/AIA.000000000000177.
- [6] Murray PJ. Macrophage polarization [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 541-566. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339.
- [7] Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, et al. M2b macrophage polarization and its roles in diseases [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106 (2): 345-358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
- [8] Arora S, Dev K, Agarwal B, et al. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. *Immunobiology*, 2018, 223 (4-5): 383-396. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.001.
- [9] Yin K, You Y, Swier V, et al. Vitamin D protects against atherosclerosis via regulation of cholesterol efflux and macrophage polarization in hypercholesterolemic swine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35 (11): 2432-2442. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.306132.

- [10] Cheng H, Wang Z, Fu L, et al. Macrophage polarization in the development and progression of ovarian cancers: an overview [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 421. DOI: 10.3389/fonc.2019.00421.
- [11] 王鹤洁, 秦本源, 王媛媛, 等. DNA甲基化与去甲基化调控脂肪沉积的研究进展 [J]. *中国畜牧兽医*, 2019, 46 (2): 519–525. DOI: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2019.02.023.
- [12] Wang HJ, Qin BY, Wang YY, et al. Research advances on DNA methylation and demethylation to regulate adipose deposition [J]. *China Anim Husb Veter Med*, 2019, 46 (2): 519–525. DOI: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2019.02.023.
- [13] Tang RZ, Zhu JJ, Yang FF, et al. DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 11–24. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.01.009.
- [14] Wang X, Cao Q, Yu L, et al. Epigenetic regulation of macrophage polarization and inflammation by DNA methylation in obesity [J]. *JCI Insight*, 2016, 1 (19): e87748. DOI: 10.1172/jci.insight.87748.
- [15] Saradna A, Do DC, Kumar S, et al. Macrophage polarization and allergic asthma [J]. *Transl Res*, 2018, 191: 1–14. DOI: 10.1016/j.trsl.2017.09.002.
- [16] Mullican SE, Gaddis CA, Alenghat T, et al. Histone deacetylase 3 is an epigenomic brake in macrophage alternative activation [J]. *Genes Dev*, 2011, 25 (23): 2480–2488. DOI: 10.1101/gad.175950.111.
- [17] Chen X, Barozzi I, Termanini A, et al. Requirement for the histone deacetylase Hdac3 for the inflammatory gene expression program in macrophages [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (42): E2865–2874. DOI: 10.1073/pnas.1121131109.
- [18] Zhang D, Tang Z, Huang H, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation [J]. *Nature*, 2019, 574 (7779): 575–580. DOI: 10.1038/s41586-019-1678-1.
- [19] Essandoh K, Li Y, Huo J, et al. MiRNA-mediated macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response [J]. *Shock*, 2016, 46 (2): 122–131. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000604.
- [20] 刘芬, 曾振国, 裴成, 等. 转染微小RNA-146a对肺泡巨噬细胞肿瘤坏死因子- α 表达的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (6): 335–338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.005.
- [21] Liu F, Zeng ZG, Nie C, et al. Effect of transfection of microRNA-146a on expression of tumor necrosis factor- α in alveolar macrophages [J]. *Chin Crit Care Med*, 2013, 25 (6): 335–338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.005.
- [22] Vergadi E, Vaporidi K, Theodorakis EE, et al. Akt2 deficiency protects from acute lung injury via alternative macrophage activation and miR-146a induction in mice [J]. *J Immunol*, 2014, 192 (1): 394–406. DOI: 10.4049/jimmunol.1300959.
- [23] Zhou YX, Zhao W, Mao LW, et al. Long non-coding RNA NIFK-AS1 inhibits M2 polarization of macrophages in endometrial cancer through targeting miR-146a [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 104: 25–33. DOI: 10.1016/j.biocel.2018.08.017.
- [24] Zhang Y, Zhang Y, Li X, et al. Microarray analysis of circular RNA expression patterns in polarized macrophages [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 39 (2): 373–379. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2852.
- [25] Bao X, Zhang Q, Liu N, et al. Characteristics of circular RNA expression of pulmonary macrophages in mice with sepsis-induced acute lung injury [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23 (10): 7111–7115. DOI: 10.1111/jcmm.14577.
- [26] Michaeloudes C, Bhavsar PK, Mumby S, et al. Role of metabolic reprogramming in pulmonary innate immunity and its impact on lung diseases [J]. *J Innate Immun*, 2020, 12 (1): 31–46. DOI: 10.1159/000504344.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Suzuki H, Hisamatsu T, Chiba S, et al. Glycolytic pathway affects differentiation of human monocytes to regulatory macrophages [J]. *Immunol Lett*, 2016, 176: 18–27. DOI: 10.1016/j.imlet.2016.05.009.
- [30] Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity [J]. *Cell Res*, 2015, 25 (7): 771–784. DOI: 10.1038/cr.2015.68.
- [31] Liu PS, Wang H, Li X, 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.
- [32] Huang SC, Smith AM, Everts B, et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation [J]. *Immunity*, 2016, 45 (4): 817–830. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.09.016.
- [33] Wang F, Zhang S, Vuckovic I, et al. Glycolytic stimulation is not a requirement for M2 macrophage differentiation [J]. *Cell Metab*, 2018, 28 (3): 463–475. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.08.012.
- [34] Mehla K, Singh PK. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5 (12): 822–834. DOI: 10.1016/j.trecan.2019.10.007.
- [35] Odegaard JL, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPAR γ controls alternative activation and improves insulin resistance [J]. *Nature*, 2007, 447 (7148): 1116–1120. DOI: 10.1038/nature05894.
- [36] Malandrino MI, Fucho R, Weber M, et al. Enhanced fatty acid oxidation in adipocytes and macrophages reduces lipid-induced triglyceride accumulation and inflammation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308 (9): E756–769. DOI: 10.1152/ajpendo.00362.2014.
- [37] 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. DOI: 10.1038/nature20117.
- [38] Beld J, Lee DJ, Burkart MD. Fatty acid biosynthesis revisited: structure elucidation and metabolic engineering [J]. *Mol Biosyst*, 2015, 11 (1): 38–59. DOI: 10.1039/c4mb00443d.
- [39] Reales-Calderón JA, Aguilera-Montilla N, Corbí ÁL, et al. Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans* [J]. *Proteomics*, 2014, 14 (12): 1503–1518. DOI: 10.1002/pmic.201300508.
- [40] Rath M, Müller I, Kropf P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 532. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00532.
- [41] Nelson VL, Nguyen HCB, García-Cañaveras JC, et al. PPAR γ is a nexus controlling alternative activation of macrophages via glutamine metabolism [J]. *Genes Dev*, 2018, 32 (15–16): 1035–1044. DOI: 10.1101/gad.312355.118.
- [42] Palmieri EM, Menga A, Martín-Pérez R, et al. Pharmacologic or genetic targeting of glutamine synthetase skews macrophages toward an M1-like phenotype and inhibits tumor metastasis [J]. *Cell Rep*, 2017, 20 (7): 1654–1666. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.07.054.
- [43] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496 (7444): 238–242. DOI: 10.1038/nature11986.
- [44] Johnston LK, Rims CR, Gill SE, et al. Pulmonary macrophage subpopulations in the induction and resolution of acute lung injury [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2012, 47 (4): 417–426. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0090OC.
- [45] Wang L, Wu T, Yan S, et al. M1-polarized alveolar macrophages are crucial in a mouse model of transfusion-related acute lung injury [J]. *Transfusion*, 2020, 60 (2): 303–316. DOI: 10.1111/trf.15609.
- [46] Zhuo Y, Li D, Cui L, et al. Treatment with 3, 4-dihydroxyphenylethyl alcohol glycoside ameliorates sepsis-induced ALI in mice by reducing inflammation and regulating M1 polarization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109012. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109012.
- [47] Wang W, Liu Z, Su J, et al. Macrophage micro-RNA-155 promotes lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice and rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311 (2): L494–506. DOI: 10.1152/ajplung.00001.2016.
- [48] Thangavel J, Samanta S, Rajasingh S, et al. Epigenetic modifiers reduce inflammation and modulate macrophage phenotype during endotoxemia-induced acute lung injury [J]. *J Cell Sci*, 2015, 128 (16): 3094–3105. DOI: 10.1242/jcs.170258.
- [49] Liu M, Chen Y, Wang S, et al. α -ketoglutarate modulates macrophage polarization through regulation of PPAR γ transcription and mTORC1/p70S6K pathway to ameliorate ALI/ARDS [J]. *Shock*, 2020, 53 (1): 103–113. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001333.
- [50] 陈冠楠, 魏娟, 吕欣. Nrf2在ALI中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (3): 270–274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.016.
- [51] Chen GN, Wei J, Lyu X. Research progress of nuclear factor-erythroid 2 related factor 2 in acute lung injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2018, 30 (3): 270–274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.016.
- [52] Kim BR, Lee GY, Yu H, et al. Suppression of Nrf2 attenuates adipogenesis and decreases FGF21 expression through PPAR γ in 3T3-L1 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497 (4): 1149–1153. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.107.
- [53] Wei J, Chen G, Shi X, et al. Nrf2 activation protects against intratracheal LPS induced mouse/murine acute respiratory distress syndrome by regulating macrophage polarization [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500 (3): 790–796. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.04.161.