

代谢重编程介导的巨噬细胞极化在痛风中的研究进展



刘心茹[#], 闫瑾[#], 马婧, 李春蕾, 满达夫, 李绘林, 达古拉, 赵静, 王静, 李鸿斌, 侯云霞, 王勇

内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科/自身免疫与风湿病重点实验室/内蒙古自治区风湿病发病机制与免疫诊断重点实验室(呼和浩特 010050)

【摘要】痛风是一种代谢性炎症性疾病,其特征为尿酸钠晶体沉积于关节及周围组织,引发急性或慢性炎症反应,病情进展可导致骨关节不可逆损伤。在痛风急性炎症早期,M1型巨噬细胞分泌大量促炎因子,引起痛风性关节炎急性发作。随炎症进展,M2型巨噬细胞逐渐增多,分泌抗炎因子并促进炎症缓解。巨噬细胞极化受多种代谢途径的调控,M1型巨噬细胞主要依赖糖酵解和磷酸戊糖途径满足三磷酸腺苷 ATP 需求,而 M2 型巨噬细胞则更依赖脂肪酸氧化和氧化磷酸化提供能量,代谢模式改变与其表型、功能调控相关,可促进或延缓痛风发展。因此,调控巨噬细胞极化及其代谢水平,有望成为控制痛风炎症的潜在策略。本研究综述痛风中巨噬细胞代谢重编程对极化的调控作用及相关信号通路的改变,旨在为痛风治疗药物的研发提供参考。

【关键词】痛风;代谢重编程;巨噬细胞极化;糖酵解

【中图分类号】R589.7 **【文献标识码】**A

Research advances in metabolic reprogramming-mediated macrophage polarization in gout

LIU Xinru[#], YAN Jin[#], MA Jing, LI Chunlei, MAN Dafu, LI Huilin, DA Gula, ZHAO Jing, WANG Jing, LI Hongbin, HOU Yunxia, WANG Yong

Department of Rheumatology and Immunology/Key Laboratory of Autoimmunity and Rheumatic Diseases/Key Laboratory of Pathogenesis and Immunodiagnosis of Rheumatic Diseases in Inner Mongolia Autonomous Region, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

[#]Co-first authors: LIU Xinru and YAN Jin

Corresponding authors: HOU Yunxia, Email: hyxnmg@163.com; WANG Yong, Email: wyxjyxy@126.com

【Abstract】Gout is a metabolic inflammatory disease characterized by acute or chronic inflammatory responses caused by monosodium urate crystal deposition in joints and other tissues, which can eventually lead to osteoarticular damage as the disease progresses. In the

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510022

[#]共同第一作者

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金联合基金项目(2023LHMS08032);内蒙古医科大学致远人才项目(ZY20241208);内蒙古医科大学附属医院青年骨干项目(2022NYFYFG001);内蒙古医科大学联合项目(YKD2022LH014;YKD2022LH026;YKD2023LH036);内蒙古自治区高等学校科学技术研究项目(NJZY22633;NJZY23129);内蒙古医科大学教育教学改革研究项目(NYJXGG2022099)

通信作者:侯云霞,博士,副主任医师,Email:hyxnmg@163.com

王勇,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,Email:wyxjyxy@126.com

early stages of acute gouty inflammation, M1 macrophages secrete pro-inflammatory factors to trigger gouty arthritis. As inflammation progresses, M2 macrophages increase, releasing anti-inflammatory factors to alleviate inflammation. The macrophage polarization is regulated by various metabolic pathways. M1 macrophages mainly rely on glycolysis and the pentose phosphate pathway for ATP, while M2 macrophages depend more on fatty acid oxidation and oxidative phosphorylation. These metabolic shifts influence macrophage phenotypes and functions, either promoting or delaying gout development. Therefore, regulating macrophage polarization and its metabolic activity holds promise as a potential strategy for controlling the inflammation associated with gout. This article will review the impact of macrophage metabolic reprogramming on polarization and changes in related signaling pathways in gout, to provide references for the research and development of gout therapeutic drugs.

【Keywords】 Gout; Metabolic reprogramming; Macrophage polarization; Glycolysis

痛风是临床常见的代谢性风湿病，其核心病理特征为尿酸钠（monosodium urate, MSU）晶体沉积于关节及周围组织并引发反复发作的急性炎症，典型症状为关节红肿热痛，常累及第一跖趾关节^[1]。持续的晶体沉积会导致慢性关节炎、关节损伤，最终形成痛风石。

在痛风的病理微环境中，中性粒细胞、巨噬细胞等多种免疫细胞被募集活化，其中巨噬细胞可极化为促炎 M1 型与抗炎 M2 型亚群，分别参与炎症启动与消退^[2]。研究表明，巨噬细胞在极化过程中需要改变其代谢方式来满足不同的功能需求，例如，M1 型巨噬细胞倾向于通过增强糖酵解来快速产生能量，以支持其炎症因子的合成和分泌；而 M2 型巨噬细胞则依赖氧化磷酸化（oxidative phosphorylation, OXPHOS）等途径维持其免疫调节功能。巨噬细胞为适应不同激活状态会特异性调控核心代谢途径，且该代谢调整与自身表型及功能存在紧密关联，这一特征性过程被定义为巨噬细胞代谢重编程^[3]。本文系统综述

痛风中巨噬细胞的极化特点、代谢重编程模式及相关信号通路的调控机制，为解析痛风免疫病理机制、探索潜在治疗靶点提供理论依据。

1 巨噬细胞极化与痛风

1.1 巨噬细胞极化

巨噬细胞具有高度可塑性，可在不同微环境刺激下极化为促炎的 M1 型巨噬细胞和抗炎的 M2 型巨噬细胞。其中，M1 型巨噬细胞可被脂多糖、干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 等刺激并激活，分泌白介素 1β (IL- 1β) 和 IL-6 等多种促炎细胞因子；也可产生大量活性氧和活性氮，吞噬并清除衰老、受损和退化的细胞。相比之下，M2 型巨噬细胞主要被 IL-4 和 IL-13 激活，分泌大量的 IL-10 来抑制炎症反应，并分泌精氨酸酶（arginase, ARG）和转化生长因子 β ，促进组织修复和重塑^[4]（图 1）。M2 型巨噬细胞因激活条件不同分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 四个亚型，其中 M2a 型和 M2c 型均具有抗炎修复功能，M2b

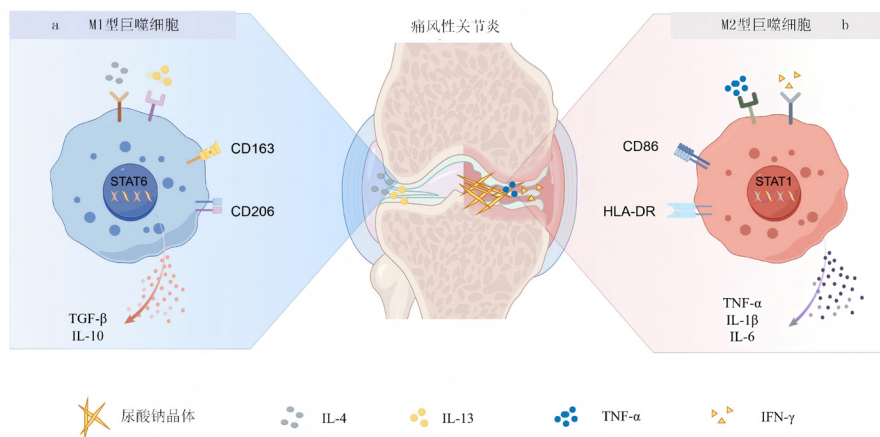


图1 痛风性关节炎中的巨噬细胞极化

Figure 1. Macrophage polarization in gouty arthritis

注：图片由Figdraw软件绘制。

型兼具促炎及抗炎功能，而 M2d 型则主要参与肿瘤进展。此外，调节型，M4 型、Mox 型和 Mhem 型等新型巨噬细胞亚型的陆续发现，进一步拓展了巨噬细胞领域的研究^[5]。

1.2 痛风中的巨噬细胞极化

近年来，巨噬细胞极化在痛风发病机制中的作用逐渐明确。在大鼠急性痛风性关节炎模型中，巨噬细胞先向 M1 型极化，随后向 M2 型转化，并伴随炎症消退，该极化转变被认为是痛风具有自限性的关键机制之一^[2]。Liu 等^[6]认为 CX3Cr1⁺ 巨噬细胞是 MSU 晶体诱导炎症的启动者与驱动者，亚衬里层 RELM α ⁺CD163⁺CD206⁺ 巨噬细胞可能在炎症早期介导痛风自发缓解。慢性痛风期以 M2 型巨噬细胞为主导，痛风石患者滑膜组织中 ARG1 表达水平显著高于诱导型一氧化氮合酶（iNOS），抗炎因子 IL-37 呈高表达，促炎因子 IL-1 β 仅在局部表达，提示 M2 型巨噬细胞可通过分泌抗炎因子维持低水平炎症状态。同时，M2 型巨噬细胞经 ARG1 介导的代谢通路生成鸟氨酸，参与痛风石周围组织的修复与重塑^[2]。在痛风中，巨噬细胞极化受缺氧、巨噬细胞来源、细胞因子及相关信号通路等多种因素调控，M1/M2 极化状态的动态失衡是痛风发生与进展的关键环节^[7]。

2 巨噬细胞代谢与痛风

2.1 巨噬细胞代谢

巨噬细胞的代谢适应是其功能可塑性和表型极化的核心调控因素，对宿主防御、组织稳态及免疫调控具有重要作用，其代谢产物也可通过调控代谢酶或信号分子影响自身代谢，参与病理过程。与静息状态巨噬细胞相比，M1、M2 等活化亚型会发生代谢重编程，为巨噬细胞提供功能所需能量，并决定其适配特定生理功能的表型特征。重编程涉及的关键途径包括糖代谢、脂质代谢及氨基酸代谢，且不同活化型途径特征存在显著差异^[8]。M1 型巨噬细胞主要依赖糖酵解和磷酸戊糖途径（pentose phosphate pathway, PPP）满足其三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）需求，并表现出三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle, TCA）和线粒体 OXPHOS 功能受损，而 M2 型巨噬细胞则更依赖脂肪酸氧化（fatty acid oxidation, FAO）和 OXPHOS 提供能量^[9]。Wang 等^[10]研

究发现 OXPHOS 功能正常时，单纯抑制糖酵解不会影响 M2 型巨噬细胞的活化。谷氨酰胺是糖酵解减少时 TCA 循环的关键替代碳源，可支撑 OXPHOS 和 ATP 生成，这也是 M2 不依赖糖酵解的核心机制。此外，免疫代谢研究表明，多种代谢中间产物可通过反馈调节机制参与巨噬细胞的极化过程。例如，柠檬酸、琥珀酸可促进巨噬细胞 M1 型极化，而 α -酮戊二酸、苹果酸等有助于 M2 型极化^[11]。

2.1.1 糖代谢

糖代谢指生物体内糖类物质的合成、分解及转化过程，其主要途径包括糖酵解、TCA 循环、OXPHOS 等。生理状态下，葡萄糖代谢主要通过线粒体有氧氧化途径完成，免疫细胞在 Toll 样受体（TLR）配体或促炎细胞因子激活后，其代谢方式会由 OXPHOS 主导转变为有氧糖酵解主导^[12]。M1 型巨噬细胞糖酵解的调控机制依赖缺氧诱导因子-1 α （HIF-1 α ）/PKM2 轴，其通过激活己糖激酶（HK）、磷酸果糖激酶 1（PFK1）、丙酮酸脱氢酶激酶 1（PDK1）等关键代谢酶增强糖酵解，同时一氧化氮（NO）损伤线粒体 OXPHOS 功能，进一步促进糖酵解，快速产生 ATP 以满足急性炎症状态的能量需求。乳酸作为糖酵解的重要代谢产物，可通过 HIF-1 α 依赖的表观修饰来增强 IL-1 β 和 iNOS 等促炎因子的表达，同时抑制线粒体功能以维持糖酵解优势，促进巨噬细胞向 M1 型极化。在抗炎修复阶段，乳酸通过其受体 GPR81 激活抗炎信号通路，抑制 NF- κ B 通路及促炎细胞因子分泌，诱导巨噬细胞向 M2 型抗炎表型极化，推动免疫抑制与组织修复^[13]。传统观点认为，OXPHOS 被抑制是 M1 型巨噬细胞激活的必要条件，但最新研究发现，巨噬细胞代谢表型具有可塑性，线粒体信号可独立于 OXPHOS 调控炎症反应，该发现为免疫代谢研究提供了新思路^[14]。此外，不同于 M1、M2 亚型，Mox 型巨噬细胞由氧化磷脂刺激诱导形成，主要依赖 PPP 维持其抗氧化功能^[15]。

2.1.2 脂质代谢

脂质代谢在 M1 型和 M2 型巨噬细胞活化过程中具有重要调控作用。M1 型巨噬细胞可合成脂肪酸，并将其作为脂质介质及炎症相关因子的合成前体，这种代谢重编程模式是巨噬细胞应对急性炎症刺激实现快速激活的关键适应性机制。

M2型巨噬细胞主要介导炎症消退与组织修复,其功能维持高度依赖FAO供能,同时FAO也支撑其抗炎表型的稳定表达^[16]。此外,花生四烯酸(arachidonic acid, AA)代谢是脂质代谢的重要分支,AA可直接激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ),而PPAR- γ 的激活会抑制OXPHOS过程,从而抑制M2极化。相反,AA代谢产物前列腺素E₂,则通过抑制PPAR- γ 的表达与转录活性,并增强线粒体OXPHOS,进而驱动M2型巨噬细胞极化。这两条代谢途径动态平衡,精准调控炎症反应的不同阶段^[17]。胆固醇代谢也是脂质代谢的重要组成部分,胆固醇-25-羟化酶表达升高导致25-羟基胆固醇积累,从而激活溶酶体AMP激酶并调控代谢重编程,进而诱导M2型巨噬细胞的极化,其机制与STAT6磷酸化及ARG-1、CD206等标志物表达相关^[18]。

2.1.3 氨基酸代谢

氨基酸代谢对免疫细胞,尤其是巨噬细胞的极化和功能具有重要调控作用。其中,甘氨酸代谢可抑制巨噬细胞M1型极化,丝氨酸代谢可促进M1型巨噬细胞分泌IL-1 β ^[19-20]。

琥珀酸对巨噬细胞极化的效应并不固定,细胞内琥珀酸蓄积主要驱动巨噬细胞向M1型促炎表型极化,而胞外琥珀酸可通过琥珀酸受体1双向调控极化,其调控方向取决于具体微环境特征^[21]。 α -酮戊二酸作为谷氨酰胺分解的关键代谢产物,不仅通过FAO及组蛋白去甲基化酶介导的表观遗传重编程,促进巨噬细胞M2型极化,还可抑制NF- κ B通路,并通过调控自身与琥珀酸的比例,抑制M1型巨噬细胞的过度活化^[22]。此外,

M1和M2型巨噬细胞均能利用精氨酸,但代谢途径不同:M1型巨噬细胞通过iNOS将精氨酸转化为NO和瓜氨酸,从而驱动和增强炎症反应;而M2型巨噬细胞则通过上调精氨酸酶活性,将精氨酸转化为鸟氨酸,用于合成在细胞增殖和组织修复中起关键作用的多胺^[23]。两种代谢路径的竞争性调控,动态维持炎症与组织修复的平衡。此外,代谢中间体还可通过调控表观遗传修饰(如组蛋白乙酰化/甲基化、DNA去甲基化)决定巨噬细胞极化方向(表1)^[11]。

2.2 痛风中巨噬细胞代谢特点

葡萄糖转运体1(GLUT1)作为巨噬细胞葡萄糖转运的主要限速蛋白,其过表达可增加葡萄糖摄取及糖酵解,为M1型巨噬细胞糖酵解提供充足原料^[24]。Renaudin等^[25]进一步证实,通过沉默GLUT1剥夺巨噬细胞葡萄糖或抑制糖酵解,可有效阻断MSU诱导的NLRP3炎性小体激活及IL-1 β 产生。JUN作为激活蛋白-1家族的重要转录因子,当MSU刺激巨噬细胞后,JUN会上调葡萄糖转运体SLC2A1和糖酵解相关基因的表达,从而促进葡萄糖摄取和糖酵解,使巨噬细胞中乳糖等糖酵解产物浓度升高;同时,JUN还会激活氨基酸转运体(如SLC1A5、SLC38A2)和氨基酸代谢相关基因,导致巨噬细胞内及培养上清液中谷氨酸、甘氨酸、色氨酸等氨基酸浓度发生显著变化^[26]。此外,线粒体丙酮酸载体失活会导致糖酵解重编程,抑制丙酮酸进入线粒体参与OXPHOS,进而促进乳酸生成。而乳酸可通过激活双链RNA依赖性蛋白激酶,促进NLRP3炎性小体激活,从而增加糖尿病患者并发痛风的风

表1 巨噬细胞极化代谢中间体介导的表观遗传调控机制及表型驱动

Table 1. Metabolic intermediates-mediated epigenetic regulatory mechanisms and phenotypic driving in macrophage polarization

代谢中间体	表观遗传修饰机制	关键调控分子/信号	表型
乙酰-CoA	组蛋白乙酰化(HATs激活)	NF- κ B、IL-6、TNF- α 基因启动子区组蛋白 \rightarrow 促炎基因激活	M1促炎
α -酮戊二酸	组蛋白去甲基化(JMJD3)、DNA去甲基化(TET2)	去除IRF4基因启动子区H3K27me3 \rightarrow 上调IRF4 \rightarrow 激活M2抗炎基因	M2抗炎
SAM	蛋白质精氨酸甲基化	PPAR- γ (PRMT1调控 \rightarrow M2分化); MHCI(PRMT5调控 \rightarrow 抗原呈递)	M2抗炎 M1抗原呈递
NAD ⁺	组蛋白去乙酰化(SIRT2) 组蛋白去琥珀酰化(SIRT5)	NF- κ B(SIRT2去乙酰化) 糖酵解酶(SIRT5修饰)	M2抗炎 M1代谢维持
乳酸	组蛋白乳酸化、HDACs抑制	IL-10基因启动子区组蛋白乳酸化	M1向M2转换, 炎症消退

注: HATs.组蛋白乙酰转移酶; JMJD3.含JmJc结构域蛋白3; TET2.Ten-eleven转位酶2; IRF4.干扰素调节因子4; H3K27me3.组蛋白H3第27位赖氨酸三甲基化; SAM.S-腺苷甲硫氨酸; PRMT1/5.蛋白质精氨酸甲基转移酶1/5; PPAR- γ .过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; MHCI.主要组织相容性复合体II; NAD⁺.烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; SIRT2/5.沉默信息调节因子2相关酶2/5; HDACs.组蛋白去乙酰化酶。

险^[27]。MSU 诱导产生的中性粒细胞胞外陷阱可上调巨噬细胞中糖酵解关键酶 HK-2 的表达，增强糖酵解代谢，进而促进巨噬细胞向 M1 型极化，增加 IL-1 β 等促炎因子释放^[28]。M1 型巨噬细胞极化及其代谢重编程是调控 IL-1 β 释放的关键上游机制，也是痛风急性发作的核心病理环节。伏欣奇拜单抗（Firsekibart）作为新型抗 IL-1 β 单克隆抗体，在预防和治疗痛风急性发作的临床研究中，相较于秋水仙碱等传统药物，展现出更佳的疼痛缓解效果及更低的复发风险^[29]。但仅依靠下游 IL-1 β 靶向治疗，难以阻断 M1 型巨噬细胞代谢重编程介导的 IL-1 β 持续产生，因此，上游调控联合下游靶向的双重干预，是痛风精准治疗的潜在方向。

IL-37 作为炎症抑制因子，可下调糖酵解（乳酸、甘油醛-3-磷酸）、TCA 循环（柠檬酸、琥珀酸）及 PPP 的中间产物，减少氨基酸和寡肽水平，从而支持 M2 极化的代谢需求，该策略有望成为慢性痛风治疗的潜在靶点^[30]。S100A 家族蛋白可促进不饱和脂肪酸运输，以及 AA 向白三烯的转化，进而诱导促炎细胞因子的产生，为痛风炎症的发生和发展提供必要条件^[31]。综上，巨噬细胞在 MSU 等刺激下会发生以糖酵解增强为核心的代谢重编程，涉及氨基酸和脂肪酸代谢变化，通过代谢重编程抑制巨噬细胞的促炎活性可能是治疗痛风的一种新策略。此外，离子代谢与维生

素代谢同样能够调控巨噬细胞极化^[32]，但这两种代谢方式在痛风中的具体作用机制有待深入研究。总之，巨噬细胞代谢重编程是一个多代谢途径相互交叉的过程，明确痛风状态下巨噬细胞代谢重编程的具体机制，可为痛风疾病的临床干预提供全新的思路与靶点（图 2）。

3 巨噬细胞代谢相关信号通路

3.1 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路在巨噬细胞的代谢和极化过程中发挥重要作用。MSU 经细胞表面蛋白激活 TLRs，并通过髓样分化因子 88 传递信号激活 NF- κ B，促进促炎细胞因子的转录和分泌，NF- κ B 在 NLRP3 炎症小体的协同下促使细胞因子转化，其核转位启动多种炎症介质表达，促进痛风发作^[33]。研究表明，糖酵解作为脂多糖诱导巨噬细胞焦亡的关键代谢途径，其调控作用可通过 AMPK/SIRT1/NF- κ B 信号通路介导^[34]。急性炎症期 NF- κ B 激活可诱导 HIF-1 α 表达，通过增强糖酵解酶的表达维持 M1 型巨噬细胞的能量供应^[35]。NF- κ B 不仅参与糖代谢通路的调控，还能影响氨基酸代谢通路。NF- κ B 可促进谷氨酰胺酶（GLS）表达并增强谷氨酰胺分解，进而支持 M1 型巨噬细胞的促炎表型；抑制 NF- κ B 则下调 GLS 表达，减少谷氨酰胺利用，促进 M2 型抗炎代谢，从而实现巨噬细胞极化及炎症反应的精

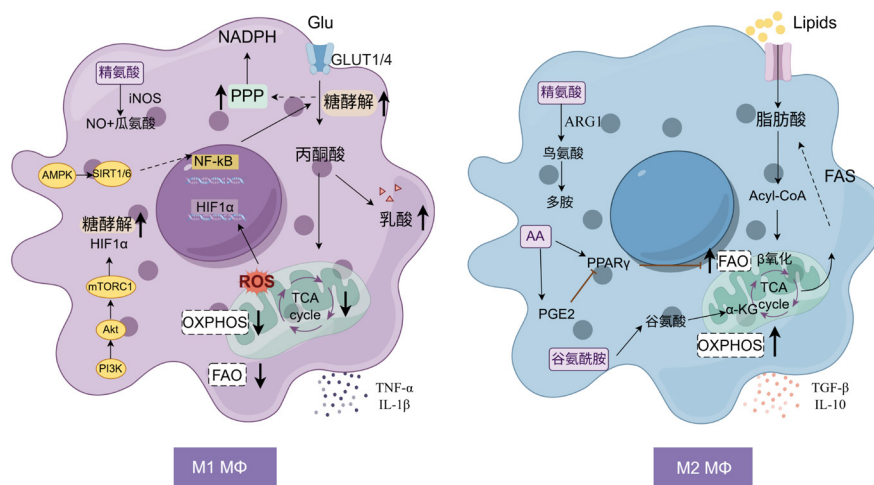


图2 M1与M2型巨噬细胞的代谢重编程及关键信号通路对比

Figure 2. Comparison of metabolic reprogramming and key signaling pathways between M1 and M2 macrophages

注：图片由Figdraw软件绘制；NO，一氧化氮；iNOS，诱导型一氧化氮合酶；AMPK，AMP活化蛋白激酶；mTORC1，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1；NF- κ B，核转录因子 κ B；SIRT1/6，沉默信息调节因子1/6；HIF-1 α ，缺氧诱导因子-1 α ；PI3K，磷脂酰肌醇3激酶；FAO，脂肪酸氧化；OXPHOS，氧化磷酸化；PPP，磷酸戊糖途径；ARG-1，精氨酸酶1；AA，花生四烯酸；PGE₂，前列腺素E₂；PPAR- γ ，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ； α -KG， α -酮戊二酸；FAS，脂肪酸合酶；NADPH，还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸；GLUT1/4，葡萄糖转运蛋白1/4。

细调控^[36]。研究显示,痛风患者 CD14 单核细胞中 NF- κ B 信号通路活性显著升高,且脂肪酸代谢与 NF- κ B 信号显著相关,提示该通路与脂肪酸代谢等途径协同参与痛风的炎症反应^[31]。

3.2 mTOR 相关通路

mTOR (哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛参与淋巴细胞增殖、免疫细胞活化、自噬以及脂质和葡萄糖代谢的调控^[37]。mTOR 可与不同结合蛋白形成 mTORC1 和 mTORC2 两种复合体,二者在细胞内有不同的定位和生物学功能。在糖代谢调控中,mTORC1 通路通过激活 HIF-1 α 与 c-MYC 介导巨噬细胞糖酵解激活及促炎表型极化。HIF-1 α 可诱导葡萄糖转运体与糖酵解酶(如 PDK1)表达,限制丙酮酸进入 TCA 循环以增强有氧糖酵解,c-MYC 协同参与糖酵解基因表达。mTORC2 主要通过磷酸化 AKT Ser473 位点,间接调控 mTORC1 激活及下游糖代谢^[38-39]。在脂质代谢中,mTORC1 通过激活转录因子固醇调节元件结合蛋白,上调脂肪酸合成酶、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 等关键酶,驱动脂肪酸和胆固醇合成。mTORC2 通过 AKT 磷酸化促进脂肪酸转运体 CD36 和 FATP1 的膜转位,增强细胞对脂肪酸的摄取^[40]。在氨基酸代谢中,mTORC1 通过 MYC 和环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 2 等转录因子,调节谷氨酰胺代谢相关酶的表达和活性,从而促进谷氨酰胺代谢。谷氨酰胺代谢产物减少时可激活 mTORC2,其通过调控 GFAT1 表达及己糖胺生物合成途径,维持细胞代谢稳态^[41]。研究发现,体外 MSU 刺激可诱导单核巨噬细胞 mTOR 高表达并促进 IL-1 β 分泌^[42]。抑制 mTOR 及其下游效应因子 S6 蛋白磷酸化,可使巨噬细胞从糖酵解向 OXPHOS 代谢转变,从而缓解痛风性关节炎发作^[43]。

3.3 HIF-1 α 相关通路

HIF-1 α 是调控细胞氧稳态的核心转录因子,其通过上调 GLUT1 以及 HK2、乳酸脱氢酶 A、PFK 等糖酵解酶以加速糖酵解过程,维持细胞高代谢状态以满足炎症因子合成的能量需求^[44]。急性痛风发作时,MSU 与巨噬细胞 TLR4 结合可阻断 TCA 循环并导致琥珀酸堆积。过量的琥珀酸会抑制脯氨酰羟化酶活性,阻碍 HIF-1 α 羟基化降解过程,使 HIF-1 α 稳定富集并启动转录,进而显著上调 IL-1 β 表达水平,最终放大炎症反

应^[45]。在炎症环境中,HIF- α 可与 JAK-STAT 通路形成正向调控环路。JAK-STAT 激活可进一步稳定 HIF-1 α 蛋白,进而上调糖酵解相关基因,促进葡萄糖摄取与乳酸分泌;同时,PPP 氧化阶段被抑制,其关键限速酶葡萄糖 6 磷酸脱氢酶表达下调,导致还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸生成减少、氧化应激水平升高^[46]。在痛风炎症中,真菌代谢产物毛壳素可通过抑制 HIF-1 α 表达并下调 HK2,从而阻断糖酵解介导的炎症因子合成,减轻 MSU 诱导的炎症反应^[47]。综上,HIF-1 α 可与多条信号通路交互作用,精准调控糖代谢重编程,在痛风炎症的发生与进展中发挥重要作用。

4 靶向巨噬细胞代谢重编程治疗痛风的现状

痛风急性炎症阶段,巨噬细胞会发生代谢重编程,以满足炎症活化状态下能量与生物合成需求,而代谢重塑可进一步驱动巨噬细胞 M1 型极化,形成代谢炎症正反馈环路并加剧炎症损伤。因此,靶向调控炎症阶段巨噬细胞异常代谢,已成为痛风防治领域的新兴研究方向。载秋水仙碱纳米颗粒通过与 AHNAK 蛋白特定结构域结合,抑制巨噬细胞 M1 型极化并诱导 M2 型极化,从而减轻痛风性关节炎的关节肿胀^[48]。Ma 等^[43]构建的巨噬细胞膜包被的褪黑素脂质体,可抑制 mTOR 通路降低糖酵解水平并增强 OXPHOS,有效减轻急性痛风小鼠关节肿胀及炎症水平。

此外,国内研究团队也在研究中药对巨噬细胞代谢的调控作用,发现部分中药能干预巨噬细胞代谢。例如,祛浊通痹汤通过抑制 GLUT1、PFK1、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 和乳酸脱氢酶等关键酶的表达,阻断巨噬细胞糖酵解途径,从而改善痛风相关代谢异常^[49]。红景天苷通过抑制巨噬细胞中环氧化酶-2、5-脂氧合酶和细胞色素 P4504A 的 mRNA 及蛋白表达,减少其介导的 AA 代谢产物产生,从而缓解痛风性关节炎炎症^[50]。此外,穿山龙总皂苷也可通过调控 AA 代谢通路,逆转促炎代谢产物介导的 M1 型极化,促进巨噬细胞向 M2 型极化,进而减轻痛风性关节炎炎症水平^[51]。

5 结语

本综述系统总结了巨噬细胞代谢重编程在痛

风发生发展中的关键作用,但现有研究多聚焦于单一信号通路或代谢途径,缺乏多机制、多通路交互调控的系统性阐释,难以全面解析巨噬细胞功能的动态调控网络,且多数研究基于体外细胞或动物模型,无法完全模拟人体内复杂的炎症微环境,导致基础研究成果向临床转化存在较大差距。纳米药物在靶向递送方面展现出良好前景,但其生物相容性、体内代谢清除、非特异性免疫干扰等问题仍制约临床应用。尽管面临诸多挑战,靶向巨噬细胞代谢重编程仍为痛风治疗提供了极具前景的新策略。未来研究应着重于多靶点协同调控、靶向递送系统优化及个体化代谢干预,在现有代谢重编程机制基础上拓展新维度,以期为痛风的精准治疗提供更为安全、高效的新思路与新策略。

伦理声明:不适用

作者贡献:研究指导:达古拉、赵静、王静、李鸿斌;文献查阅:马婧、闫瑾、李春蕾、满达夫、李绘林;论文撰写:刘心茹、侯云霞;论文修改和审阅:刘心茹、王勇;基金支持:王勇、侯云霞、赵静

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, et al. Gout[J]. *Lancet*, 2021, 397(10287): 1843–1855.
- Zhao L, Ye WJ, Zhu YF, et al. Distinct macrophage polarization in acute and chronic gout[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10): 1054–1063.
- Liu Y, Xu RY, Gu HY, et al. Metabolic reprogramming in macrophage responses[J]. *Biomarker Research*, 2021, 9(1): 1.
- Abbas S, Saeed M, Hossein V, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425–6440.
- Xiang AC, Zhang AE, Zhou JC, et al. Macrophage metabolism in inflammatory heart disease: new insights and therapeutic implications[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2025, 12: 1664538.
- Liu L, Zhu LJ, Liu MD, et al. Recent insights into the role of macrophages in acute gout[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 955806.
- 郝佳瑶, 黄逸晨, 张娟, 等. 巨噬细胞极化在痛风性关节炎中的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(10): 24–27. [Hao JY, Huang YC, Zhang J, et al. Research progress of macrophage polarization in gouty arthritis[J]. *Journal of Medical Research*, 2022, 51(10): 24–27.]
- Van den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage immunometabolism: where are we (Going)?[J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395–406.
- Guo CY, Islam R, Zhang SC, et al. Metabolic reprogramming of macrophages and its involvement in inflammatory diseases[J]. *EXCLI J*, 2021, 20: 628–641.
- 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. e4.
- Zhang KL, Jagannath C. Crosstalk between metabolism and epigenetics during macrophage polarization[J]. *Epigenetics Chromatin*, 2025, 18(1): 16.
- Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation[J]. *Blood*, 2010, 115(23): 4742–4749.
- Xu BJ, Liu Y, Li N, et al. Lactate and lactylation in macrophage metabolic reprogramming: current progress and outstanding issues[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1395786.
- Ball AB, Jones AE, Nguyen KB, et al. Pro-inflammatory macrophage activation does not require inhibition of oxidative phosphorylation[J]. *EMBO Rep*, 2025, 26(4): 1–21.
- Serbulea V, Upchurch CM, Ahern KW, et al. Macrophages sensing oxidized DAMPs reprogram their metabolism to support redox homeostasis and inflammation through a TLR2-Syk-ceramide dependent mechanism[J]. *Mol Metab*, 2018, 7: 23–34.
- Batista-Gonzalez A, Vidal R, Criollo A, et al. New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2993.
- Xu M, Wang XH, Li YN, et al. Arachidonic acid metabolism controls macrophage alternative activation through regulating oxidative phosphorylation in PPAR γ dependent manner[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 618501.
- Xiao J, Wang S, Chen LL, et al. 25-Hydroxycholesterol regulates lysosome AMP kinase activation and metabolic reprogramming to educate immunosuppressive macrophages[J]. *Immunity*, 2024, 57(5): 1087–1104. e7.
- Gan ZD, Zhang MY, Xie DH, et al. Glycinergic signaling in macrophages and its application in macrophage-associated diseases[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 762564.
- Chen SY, Xia YY, He F, et al. Serine supports IL-1 β production in macrophages through mTOR signaling[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1866.
- Atallah R, Gindlhuber J, Heinemann A. Succinate in innate immunity: linking metabolic reprogramming to immune modulation[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1661948.
- 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.
- 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.
- Freeman 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.
- Renaudin F, Orliaguet L, Castelli F, et al. Gout and pseudo-gout-related crystals promote GLUT1-mediated glycolysis that governs NLRP3 and interleukin-1 β activation on macrophages[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(11): 1506–1514.
- Cobo I, Cheng A, Murillo-Saich J, et al. Monosodium urate crystals regulate a unique JNK-dependent macrophage metabolic and inflammatory response[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(10): 110489.
- Chen LC, Chen YJ, Lin HA, et al. Inactivation of mitochondrial pyruvate carrier promotes NLRP3 inflammasome activation and gout

- development via metabolic reprogramming[J]. *Immunology*, 2023, 169(3): 271–291.
- 28 Tan H, Zhang S, Zhang Z, et al. Neutrophil extracellular traps promote M1 macrophage polarization in gouty inflammation via targeting hexokinase-2[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 224: 540–553.
- 29 Yu YY, Xue Y, Hu JK, et al. Firsekibart as a prophylactic treatment for acute gout flare in participants initiating urate-lowering therapy: a phase 2, randomized, open-label, multicenter, active-controlled trial[J]. *ACR Open Rheumatol*, 2025, 7(11): e70111.
- 30 Zhao L, Zhao TY, Yang X, et al. IL-37 blocks gouty inflammation by shaping macrophages into a non-inflammatory phagocytic phenotype[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(9): 3841–3853.
- 31 Alaswad A, Cabão G, Crişan TO, et al. Integrative analysis reveals the multilateral inflammatory mechanisms of CD14 monocytes in gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2025, 84(7): 1253–1263.
- 32 Zhou SY, Zhu YT, Wu Y, et al. New insights on metabolic reprogramming in macrophage plasticity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 157: 114797.
- 33 Xiao NQ, Xie ZH, He ZY, et al. Pathogenesis of gout: exploring more therapeutic target[J]. *Int J Rheum Dis*, 2024, 27(4): e15147.
- 34 He YN, Wang YT, Jia XB, et al. Glycolytic reprogramming controls periodontitis-associated macrophage pyroptosis via AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110192.
- 35 Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, et al. Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorder[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 1939–1948.
- 36 Zhao TY, Zhang ZD, Li YT, et al. *Brucella abortus* modulates macrophage polarization and inflammatory response by targeting glutaminases through the NF- κ B signaling pathway[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1180837.
- 37 Saxton RA, Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960–976.
- 38 Linke M, Fritsch SD, Sukhbaatar N, et al. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity[J]. *FEBS Lett*, 2017, 591(19): 3089–3103.
- 39 Liu YT, Liang S, Ding R, et al. BCG-induced trained immunity in macrophage: reprogramming of glucose metabolism[J]. *Int Rev Immunol*, 2020, 39(3): 83–96.
- 40 Szwed A, Kim E, Jacinto E. Regulation and metabolic functions of mTORC1 and mTORC2[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 1371–1426.
- 41 Moloughney JG, Kim PK, Vega-Cotto NM, et al. mTORC2 responds to glutamine catabolite levels to modulate the hexosamine biosynthesis enzyme GFAT1[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(5): 811–826.
- 42 Chung YH, Kim DH, Lee WW. Monosodium urate crystal-induced pro-interleukin-1 β production is post-transcriptionally regulated via the p38 signaling pathway in human monocytes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 34533.
- 43 Ma CC, Jiang YY, Xiang Y, et al. Metabolic reprogramming of macrophages by biomimetic melatonin-loaded liposomes effectively attenuates acute gouty arthritis in a mouse model[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 12(7): e2410107.
- 44 Zeng Y, Tao YG, Du GT, et al. Advances in the mechanisms of HIF-1 α -enhanced tumor glycolysis and its relation to dedifferentiation[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2025, 197: 1–10.
- 45 Wang YM, Li W, Zhang TH, et al. Resveratrol alleviates MSU-induced gouty arthritis in rats through inhibition of HIF-1 α - and NLRP3-derived IL-1 β secretion in macrophages[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(7): 28–34.
- 46 Sánchez-Bayuela T, Peral-Rodrigo M, Parra-Izquierdo I, et al. Inflammation via JAK-STAT/HIF-1 α drives metabolic changes in pentose phosphate pathway and glycolysis that support aortic valve cell calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2025, 45(7): e232–e249.
- 47 Wu M, Zhang ML, Ma YW, et al. Chaetocin attenuates gout in mice through inhibiting HIF-1 α and NLRP3 inflammasome-dependent IL-1 β secretion in macrophages[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 670: 94–103.
- 48 Zhang N, Zhao LQ, Li JW, et al. Harnessing nanotechnology for gout therapy: colchicine-loaded nanoparticles regulate macrophage polarization and reduce inflammation[J]. *Biomater Res*, 2024, 28: 0089.
- 49 Wen XH, Lou Y, Song SY, et al. Qu-zhuo-tong-bi decoction alleviates gouty arthritis by regulating butyrate-producing bacteria in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 610556.
- 50 Liu YZ, Tang HL, Liu XX, et al. Frontline science: reprogramming COX-2, 5-LOX, and CYP4A-mediated arachidonic acid metabolism in macrophages by salidroside alleviates gouty arthritis[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(1): 11–24.
- 51 Zhou Q, Sun HJ, Zhang XW. Total saponin fraction of *dioscorea nipponica* makino improves gouty arthritis symptoms in rats via M1/M2 polarization of monocytes and macrophages mediated by arachidonic acid signaling[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(11): 1007–1017.

收稿日期: 2025年10月10日 修回日期: 2025年12月13日
本文编辑: 杨室淤 曹越

引用本文: 刘心茹, 闫瑾, 马婧, 等. 代谢重编程介导的巨噬细胞极化在痛风中的研究进展[J]. 医学新知, 2026, 36(4): 471–478. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510022.

Liu XR, Yan J, Ma J, et al. Research advances in metabolic reprogramming-mediated macrophage polarization in gout[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2026, 36(4): 471–478. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202510022.