

巨噬细胞极化与细胞代谢的相互调控

赵清杰¹, 朱琳楠², 丁文军¹, 赵 勇^{2*} (¹中国科学院大学生命科学学院环境与健康实验室, 北京 100049; ²中国科学院动物研究所生物膜与膜生物工程国家重点实验室移植生物学研究组, 北京 100101)

[摘要] 巨噬细胞极化对于机体抵抗病原微生物感染及组织修复等过程中发挥着重要作用。 γ 干扰素 (IFN- γ) 和脂多糖 (LPS) 活化的巨噬细胞称之为经典活化的巨噬细胞 (M1), 而白细胞介素 4 (IL-4) 和 IL-13 诱导巨噬细胞的替代激活 (M2)。巨噬细胞的极化受到细胞代谢调控, M1 型巨噬细胞主要为糖酵解、戊糖磷酸代谢途径供能, 而 M2 型巨噬细胞主要为氧化磷酸化途径参与。本文在总结了巨噬细胞极化对细胞代谢影响的基础上, 重点探讨了糖、脂、氨基酸、铁离子、氧化还原反应等代谢通路对其巨噬细胞表型和功能的调节作用。

[关键词] 细胞代谢; 巨噬细胞极化; 代谢途径; 综述

[中图分类号] R392.12, Q251, G353.11 **[文献标志码]** A

DOI:10.13423/j.cnki.cjcmi.007262

巨噬细胞是先天免疫系统的重要组成部分, 在清除衰老和感染细胞、机体损伤后的组织重塑中起重要作用。巨噬细胞起源于骨髓的单核母细胞, 经分化形成血液的单核细胞, 最终迁移至组织成为成熟的巨噬细胞, 并构建了机体单核吞噬细胞系统。免疫和代谢是高度整合、相互依赖的两个系统, 两者的平衡是维持机体正常状态的关键, 任一功能的障碍都会导致一系列代谢综合症的发生, 其中肥胖、糖尿病、心血管疾病尤为显著。巨噬细胞的代谢与其功能密切相关, 巨噬细胞自身代谢水平的差异影响其极化状态, 继而决定不同的功能^[1]。以下主要就巨噬细胞极化与细胞代谢的关系进行简要叙述。

1 巨噬细胞的亚型及其代谢特点

作为天然免疫系统的重要组成部分, 巨噬细胞具有很强的可塑性, 可以针对外界环境的信号有效作出各种反应。由细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 Th1 细胞分泌的 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 活化的巨噬细胞被称为经典活化的巨噬细胞, 亦称 M1 型巨噬细胞。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 诱导的髓系来源的造血干细胞也为 M1 型巨噬细胞^[1-2]。M1 型巨噬细胞主要分泌促炎症因子, 如白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12)、IL-6、IL-18、IL-23 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 还可促进诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达升高, 分解精氨酸为瓜氨酸和一氧化氮 (nitric oxide, NO), 在机体抵御细胞内病原体的感染中起到重要作用。M1 型巨噬细胞代谢的主要特点包括: 糖酵解水平明显增强; 铁蛋白高表达, 膜铁转运蛋白低表达; 谷胱甘肽水平高; 环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2) 高表达, COX1 低表达; iNOS2 活性增强, 精氨酸酶 1 (arginase 1, Arg1) 活性减弱 (图 1)。

由 Th2 细胞因子 (如 IL-4、IL-13、IL-10) 激活的巨噬细胞称为替代激活的巨噬细胞, 亦称 M2 型巨噬细胞。巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和 IL-4 诱导的髓系来源的造血干细胞为 M2 型巨噬细胞^[1]。M2 型巨噬细胞分泌抑炎细胞因子, 如 IL-10、IL-1 受体拮抗剂, 并高表达甘露糖受体 (CD206)、Arg1、壳多糖酶 3 样分子、抵抗素样分子 α , 在炎症后期由病原微生物造成的组织损伤修复和重塑中起到重要作用^[3-4]。M2 型巨噬细胞代谢的主要特点包括: 脂肪酸氧化水平增强; 铁蛋白低表达, 膜铁转运蛋白高表达; 谷胱甘肽水平低; COX2 低表达, COX1 高表达; iNOS 活性减弱, Arg1 活性增强 (图 1)。



图 1 M1 型、M2 型巨噬细胞代谢过程的主要特点

收稿日期: 2014-09-04; 接受日期: 2015-01-04

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973) (2010CB945301, 2011CB710903); 国家自然科学基金(Y311701132, C81130055)

作者简介: 赵清杰(1988-), 女, 辽宁大连人, 硕士研究生

Tel: 15652803718; E-mail: zhaqingjie11@ucas.ac.cn

* 通讯作者, 赵 勇, E-mail: zhaoy@ioz.ac.cn

2 糖代谢与巨噬细胞功能的关系

不同极化状态的巨噬细胞糖代谢方式各异。IFN- γ 和 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 激活的巨噬细胞通过无氧糖酵解提供能量,该过程中 6-磷酸果糖-2 激酶(6-phosphofructo-2-kinase, PFK2) 由肝型 PFK2(liver-type PFK2, L-PFK2) 向泛布性 PFK2(ubiquitous PFK2, uPFK2) 转变,继而产生更多的果糖-2,6-二磷酸促进反应的进行^[2],而 IL-4 刺激的巨噬细胞糖代谢过程与之相反^[5](表 1)。这种差异可能与细胞功能不同有关: M1 型巨噬细胞往往与对抗感染直接相关,这些细胞需要快速杀菌活性,而且一般受伤组织处微环境为缺氧状态,因此无氧糖酵解是满足 M1 型巨噬细胞能量需要最直接、最佳的选择^[6]。相反, M2 型极化与组织重塑、修复、伤口愈合相关,这些活动需要细胞内持续的能量供给,所以有氧糖酵解更适合满足 M2 型巨噬细胞的需求^[7]。

在戊糖磷酸途径中,碳水化合物激酶样蛋白(carbohydrate kinase-like protein, CARKL) 作为景天庚酮糖激酶,催化景天庚酮糖生成 7-磷酸景天庚酮糖(7-phosphate sedoheptulose, S7P)。LPS 刺激巨噬细胞会促进核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 调节的细胞因子(IL-6、TNF- α) 分泌并抑制 CARKL 的表达。M1 型巨噬细胞中 CARKL 的低表达使得戊糖磷酸途径代谢增加,耗氧率(oxygen consumption rate, OCR) 降低,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽增加。而 IL-4 刺激的 M2 型巨噬细胞中 CARKL 表达水平与未活化巨噬细胞相似,戊糖磷酸途径代谢减少,OCR 和糖酵解过程与未极化细胞水平相似^[8](图 2)。

表 1 巨噬细胞亚群代谢的主要特点

	关键代谢通路	关键酶	转录因子	CARKL	功能
M1 型巨噬细胞	无氧糖酵解、戊糖磷酸途径	uPFK2	HIF-1 α	低	促炎反应、杀菌作用
M2 型巨噬细胞	有氧糖酵解、氧化磷酸化	L-PFK	STAT6、PGC-1 β	高	抑炎反应、组织重塑

LPS 促进会导致巨噬细胞内“Warburg 效应”的发生: 线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS) 水平降低,无氧糖酵解过程增强。LPS 通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和 NF- κ B 通路提高缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 基因转录水平,并伴随 TLR4 依赖的脯氨酰羟化酶 mRNA 水平的降低^[9]。LPS 诱导的 OXPHOS 降低导致三羧酸循环中间代谢产物的累积,尤其是琥珀酸分泌明显增加。琥珀酸可以从线粒体转移到胞内,抑制脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD) 酶活性,通过增加 HIF-1 α 的稳定性促进 HIF-1 α 的增加^[10-11]。巨噬细胞特异缺失 HIF-1 α 导致 IL-1 β 表达降低,从而使小鼠对 LPS 诱导的内毒素休克不敏感,死亡率较野生型小鼠低。但 HIF-1 α 的缺失不影响其他炎症因子的表达,如 TNF- α 和 IL-6^[9]。该研究为解释宿主防御反应及天然免疫疾病提供了新机制^[11]。

巨噬细胞经常出现在处于缺氧状态的组织中,如脂肪组织、肿瘤组织,并且缺氧状态明显影响巨噬细胞功能^[12]。HIF-1 α 作为缺氧状态下调控巨噬细胞功能的重要分子,可以

通过诱导相关酶和转录子的表达,促进糖酵解和戊糖磷酸途径,从而影响巨噬细胞生物学功能^[5,13]。同时,HIF-1 α 可以促进巨噬细胞促炎基因的表达、增强吞噬能力,影响抗菌肽和颗粒酶的产生,在炎症反应中起重要作用。HIF-1 α 的缺失会使巨噬细胞杀菌能力降低,促炎细胞因子分泌减少^[6,9]。研究发现,HIF-1 α 有助于在 LPS 刺激或缺氧条件下合成 iNOS 和提高其他缺氧反应元件(hypoxia response elements, HRE) 依赖的酶转录活性^[14](图 2)。

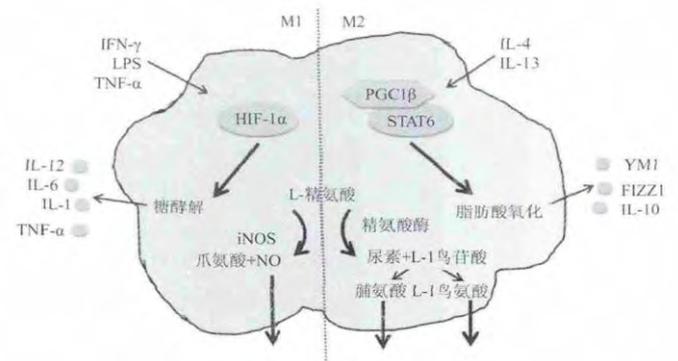


图 2 M1 型、M2 型巨噬细胞主要代谢过程

3 脂代谢与巨噬细胞功能的关系

近来脂类组学的研究证实,脂代谢与巨噬细胞活化有关^[15],脂代谢可以通过调节膜流动性有助于巨噬细胞吞噬,并为该过程提供能量。然而,在胆固醇吸收过剩时,巨噬细胞的胆固醇代谢异常导致一系列病理学改变: 巨噬细胞内丰富的内质网膜和游离胆固醇促进胆固醇酰基转移酶(cholesterol acyltransferase 1, ACAT1) 酯化反应,进而导致更多游离胆固醇产生,增加通过脂筏引起的炎症信号,尤其是 TLR 信号和 NF- κ B 信号^[16-18]。TLR 起始的信号通路引起巨噬细胞脂类代谢发生改变,TLR 激动剂促进二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸合成非典型类花生酸类物质,在 M2 型巨噬细胞组织损伤修复过程中产生具有抑炎作用的脂质调节剂,如消解素(resolvin) 和保护素^[19-20]。

脂肪酸吸收和脂肪酸氧化水平在 IL-4 刺激的 M2 型巨噬细胞中明显升高,而在 M1 型巨噬细胞中受到抑制^[21](图 2)。人巨噬细胞极化与神经鞘脂调节子、鞘氨醇、神经酰胺水平相关。组织学方法分析发现, M1 型与 M2 型巨噬细胞的分布不同, M1 型巨噬细胞常分布在脂质含量丰富的部位。小鼠体外动脉粥样硬化实验结果显示, M1 型巨噬细胞促进斑块的形成, M2 型巨噬细胞可以缓解斑块造成的炎症反应^[22]。

花生四烯酸通路可以在炎症反应中合成促炎脂质调节剂,如前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2) 和 PGD2,花生四烯酸是细胞核内肝 X 受体(liver X receptor, LXR) 的配体之一, LXR 可以阻止花生四烯酸重塑 TLR4 效应元件,从而抑制 TLR4 激活的巨噬细胞活化,因此花生四烯酸抑炎效应是部分依赖于 LXR 途径起作用的^[23-24]。人类 M1 型和 M2 型巨噬细胞与花生四烯酸通路相关酶的表达水平是不同的: IFN- γ /LPS 刺激的 M1 型巨噬细胞高表达 COX2, 低表达 COX1、白三烯 A4 水解酶、凝血氧烷 A 合酶 1、花生四烯酸-5-

脂肪氧化酶(arachidonate 5-lipoxygenase, ALOX5),胆固醇前体浓度高;而IL-4刺激的巨噬细胞高表达 ALOX15和COX1(图2)。同时,24-脱氢胆固醇还原酶(24-dehydrocholesterol reductase, DHCR24)催化合成花生四烯酸,在高脂饮食喂养的小鼠体内抑制DHCR24的表达导致巨噬细胞M1型激活^[25]。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)是一种配体依赖的转录子,作为脂肪酸受体调节葡萄糖和脂代谢,可分为PPAR α 、PPAR δ 、PPAR γ 3个亚群,其中PPAR α 、PPAR γ 在人和小鼠单核巨噬细胞中广泛表达,并抑制巨噬细胞内促炎基因的表达。因此,PPAR被普遍认为是阻止巨噬细胞M1型极化,有关PPAR γ 对M2型巨噬细胞极化的影响近年来才逐渐被发现^[21]。PPAR γ 影响巨噬细胞M2型极化主要是在转录水平上促进脂肪酸 β -氧化和线粒体生成^[26]。Arg1是M2型巨噬细胞的标志,PPAR γ 可以与PPAR γ 辅助活化因子1 β (PPAR γ coactivator-1 β , PGC-1 β)共同作用直接调节Arg1的表达水平。与之类似,正常小鼠脂肪组织实验发现,无论体内或体外髓系特异性敲除PPAR γ 都会阻碍巨噬细胞M2型激活,降低Arg1的表达^[26-28]。由于线粒体功能的损伤,高脂饮食喂养髓系敲除PPAR γ 的小鼠更倾向于出现肥胖、胰岛素抵抗等^[28]。IL-4刺激同样诱导巨噬细胞PPAR δ 的转录,协同信号转导子和转录激活子6(signal-transducer and activator of transcription 6, STAT6)促进M2型巨噬细胞活化。与PPAR γ 不同的是,PPAR δ 并非M2型巨噬细胞氧化代谢必需的^[26, 29-30]。研究发现,STAT6和PPAR γ 共同调控会影响脂肪酸氧化相关基因的转录,导致巨噬细胞倾向于发展成M2型,代谢水平由糖酵解转向脂肪酸氧化^[26, 30-32]。M2型巨噬细胞在IL-4、IL-13、PPAR γ 激动剂的作用下可以提高胰岛素敏感性。

PGC-1 β 是PPAR的转录共刺激因子,增加与脂肪酸氧化相关基因的表达,促进细胞进行氧化磷酸化(图2)。IL-4激活的巨噬细胞M2型极化过程中,脂肪酸代谢水平显著提高,脂肪酸氧化和吸收、线粒体数目增加,主要由于IL-4激活转录因子STAT6,进而诱导PGC-1 β 生成(图2)。细胞内过表达PGC-1 β 会促进巨噬细胞M2型极化,缓解与巨噬细胞相关的炎症反应。相反,条件性敲除PGC-1 β 基因会抑制细胞内氧化磷酸化水平以及M2型巨噬细胞功能,极大地促进了LPS激活的M1型炎症反应^[7]。

4 氨基酸代谢与巨噬细胞功能的关系

在巨噬细胞中,L-Arg的细胞内代谢主要受2种酶调节:iNOS和Arg1。iNOS催化L-Arg成为NO和L-瓜氨酸。NO起到杀菌作用,L-瓜氨酸在尿素循环中进一步被利用(图2)。Arg1可以催化L-Arg生成鸟氨酸和脲氨酸,促进胶原合成、细胞增殖及组织重塑中多聚胺的形成。在小鼠实验中发现,IL-4刺激的M2型巨噬细胞Arg1活性升高,但目前人类巨噬细胞中并没有发现类似结果(图2)。此外,半胱氨酸、色氨酸、L-精氨酸来源的代谢产物可能参与髓系细胞的免疫调节作用。

5 铁离子代谢与巨噬细胞功能的关系

目前研究发现,小鼠和人类巨噬细胞中铁离子代谢水平因M1和M2型极化状态不同而异^[33-34]。M1型巨噬细胞高表达铁离子贮存型蛋白如铁蛋白,高表达血红素吸收相关分子CD163和CD94,低表达铁离子输出型蛋白如膜铁转运蛋白。M1型巨噬细胞的铁离子保留模式有助于抑菌和杀伤肿瘤。相反,M2型巨噬细胞低表达铁蛋白,高表达膜铁转运蛋白。M2型巨噬细胞的铁离子输出模式有利于进行免疫调节,促进组织重塑和细胞增殖,因此,铁离子对于巨噬细胞极化有着广泛的生理与病理学意义^[35]。

6 氧化还原代谢与巨噬细胞功能的关系

M1和M2型巨噬细胞分别处于“还原”和“氧化”状态。M1型巨噬细胞重要特征之一是活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成,利于对抗细菌所需要的快速、有力反应特性。有关M2型巨噬细胞氧化还原代谢的研究甚少,因此主要总结了M1型巨噬细胞氧化还原的特点。M1型巨噬细胞ROS产生增加部分是由于呼吸链的衰减,而糖酵解的增加是为了满足细胞内合成反应所需的ATP和维持线粒体膜潜能,防止细胞发生凋亡。与之一致的是,炎性基因的表达也促进葡萄糖吸收和糖酵解的增加,而戊糖磷酸途径中大量产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸可以调节ROS造成的损伤。此外,巨噬细胞内线粒体募集吞噬了细菌的吞噬小体也会促进ROS的增加,提高巨噬细胞的杀菌能力^[36]。TLR2和TLR4信号通路激活使得TNF受体相关因子6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)招募到线粒体,TLR3和TLR9信号的激活使线粒体表面受体蛋白Toll信号通路中进化保守的中介分子(evolutionarily conserved signaling intermediate in Toll pathways, ECSIT)激活。而TRAF6和ECSIT两种蛋白均是ROS产生所必需的^[5, 36]。

7 结语

巨噬细胞作为机体免疫系统的重要组成部分,其显著特征是表型和功能上的异质性。M1型巨噬细胞倾向于通过糖酵解、戊糖磷酸途径提供能量,M2型巨噬细胞主要通过氧化磷酸化供能。但是,我们对细胞代谢与巨噬细胞极化的相互调控机制的了解仍甚少,有待探究。该领域研究有利于我们深入理解巨噬细胞代谢和功能的相互关系,并必将为巨噬细胞相关疾病的诊治提供新思路和新策略。

参考文献:

- [1] Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease[J]. Nat Med, 2012, 18(3): 363-374.
- [2] Rodriguez-Prados JC, Traves PG, Cuenca J, et al. Substrate fate in activated macrophages: a comparison between innate, classic, and alternative activation[J]. J Immunol, 2010, 185(1): 605-614.
- [3] Ckless K, Lampert A, Reiss J, et al. Inhibition of arginase activity enhances inflammation in mice with allergic airway disease, in association with increases in protein S-nitrosylation and tyrosine

- nitration [J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 4255–4264.
- [4] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, et al. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes [J]. *Trends Immunol*, 2002, 23(11): 549–555.
- [5] O’Neill LA, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation [J]. *Nature*, 2013, 493(7432): 346–355.
- [6] Nizet V, Johnson RS. Interdependence of hypoxic and innate immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(9): 609–617.
- [7] Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1 β attenuate macrophage-mediated inflammation [J]. *Cell Metab*, 2006, 4(1): 13–24.
- [8] Blagih J, Jones RG. Polarizing macrophages through reprogramming of glucose metabolism [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 793–795.
- [9] Peyssonnaud C, Cejudo-Martin P, Doedens A, et al. Cutting edge: Essential role of hypoxia inducible factor-1 α in development of lipopolysaccharide-induced sepsis [J]. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7516–7519.
- [10] Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-1 α prolyl hydroxylase [J]. *Cancer Cell*, 2005, 7(1): 77–85.
- [11] 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.
- [12] Murdoch C, Muthana M, Lewis CE. Hypoxia regulates macrophage functions in inflammation [J]. *J Immunol*, 2005, 175(10): 6257–6263.
- [13] Fang HY, Hughes R, Murdoch C, et al. Hypoxia-inducible factors 1 and 2 are important transcriptional effectors in primary macrophages experiencing hypoxia [J]. *Blood*, 2009, 114(4): 844–859.
- [14] Mi Z, Rapisarda A, Taylor L, et al. Synergistic induction of HIF-1 α transcriptional activity by hypoxia and lipopolysaccharide in macrophages [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(2): 232–241.
- [15] Dennis EA, Deems RA, Harkewicz R, et al. A mouse macrophage lipidome [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(51): 39976–39985.
- [16] Zhu X, Owen JS, Wilson MD, et al. Macrophage ABCA1 reduces MyD88-dependent Toll-like receptor trafficking to lipid rafts by reduction of lipid raft cholesterol [J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(11): 3196–3206.
- [17] Mogilenko DA, Orlov SV, Trulioff AS, et al. Endogenous apolipoprotein A-I stabilizes ATP-binding cassette transporter A1 and modulates Toll-like receptor 4 signaling in human macrophages [J]. *FASEB J*, 2012, 26(5): 2019–2030.
- [18] Yvan-Charvet L, Welch C, Pagler TA, et al. Increased inflammatory gene expression in ABC transporter-deficient macrophages: free cholesterol accumulation, increased signaling via Toll-like receptors, and neutrophil infiltration of atherosclerotic lesions [J]. *Circulation*, 2008, 118(18): 1837–1847.
- [19] Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(5): 349–361.
- [20] Serhan CN, Yang R, Martinod K, et al. Maresins: novel macrophage mediators with potent antiinflammatory and proresolving actions [J]. *J Exp Med*, 2009, 206(1): 15–23.
- [21] Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 275–297.
- [22] Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhlel MA, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR γ and LXR α pathways [J]. *Circ Res*, 2011, 108(8): 985–995.
- [23] Ghisletti S, Huang W, Ogawa S, et al. Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPAR γ [J]. *Mol Cell*, 2007, 25(1): 57–70.
- [24] Kidani Y, Bensinger SJ. Liver X receptor and peroxisome proliferator-activated receptor as integrators of lipid homeostasis and immunity [J]. *Immunol Rev*, 2012, 249(1): 72–83.
- [25] Spann NJ, Garmire LX, McDonald JG, et al. Regulated accumulation of desmosterol integrates macrophage lipid metabolism and inflammatory responses [J]. *Cell*, 2012, 151(1): 138–152.
- [26] Odegaard JI, 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.
- [27] Hevener KE, Mehboob S, Boci T, et al. Expression, purification and characterization of enoyl-ACP reductase II, FabK, from *Porphyromonas gingivalis* [J]. *Protein Expr Purif*, 2012, 85(1): 100–108.
- [28] Hevener AL, Olefsky JM, Reichart D, et al. Macrophage PPAR γ is required for normal skeletal muscle and hepatic insulin sensitivity and full antidiabetic effects of thiazolidinediones [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(6): 1658–1669.
- [29] Kang K, Reilly SM, Karabacak V, et al. Adipocyte-derived Th2 cytokines and myeloid PPAR δ regulate macrophage polarization and insulin sensitivity [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 485–495.
- [30] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Red Eagle A, et al. Alternative M2 activation of Kupffer cells by PPAR δ ameliorates obesity-induced insulin resistance [J]. *Cell Metab*, 2008, 7(6): 496–507.
- [31] Szanto A, Balint BL, Nagy ZS, et al. STAT6 transcription factor is a facilitator of the nuclear receptor PPAR γ -regulated gene expression in macrophages and dendritic cells [J]. *Immunity*, 2010, 33(5): 699–712.
- [32] Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219–246.
- [33] Corna G, Campana L, Pignatti E, et al. Polarization dictates iron handling by inflammatory and alternatively activated macrophages [J]. *Haematologica*, 2010, 95(11): 1814–1822.
- [34] Recalcati S, Locati M, Marini A, et al. Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 824–835.
- [35] Cairo G, Recalcati S, Mantovani A, et al. Iron trafficking and metabolism in macrophages: contribution to the polarized phenotype [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(6): 241–247.
- [36] West AP, Brodsky IE, Rahner C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 476–480.