

结核分枝杆菌感染中缺氧诱导因子-1 α 对巨噬细胞能量代谢的调控作用研究进展

李朝威¹, 徐军发^{1,2}, 郑碧英¹

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82270013)

作者单位: 1. 广东医科大学医学技术学院检验医学研究所, 东莞 523808; 2. 广东医科大学附属东莞第一医院检验医学中心, 东莞 523710

第一作者: 李朝威, 医学硕士, 初级检验师, 研究方向: 结核感染免疫机制。E-mail: L1174517912@163.com

通信作者: 郑碧英, 医学博士, 副教授, 研究方向: 结核感染免疫机制。E-mail: zby88kr@gdmu.edu.cn

[摘要] 巨噬细胞作为机体免疫系统的重要组成部分, 其通过能量代谢直接影响宿主体内清除结核分枝杆菌(Mtb)的能力。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)通过影响巨噬细胞内的能量代谢途径来调控细胞对 Mtb 的免疫应答, 在巨噬细胞抗结核免疫中起着重要作用。该文对 Mtb 感染中 HIF-1 α 对巨噬细胞能量代谢的调控作用研究进展作一综述。

[关键词] 结核分枝杆菌; 缺氧诱导因子-1 α ; 巨噬细胞; 能量代谢; 信号通路; 治疗靶点

[中图分类号] R 392.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2024)05-0581-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.05.20

Advances in the regulatory effect of hypoxia-inducible factor-1 α on energy metabolism of macrophages during *Mycobacterium tuberculosis* infection LI Chaowei¹, XU Junfa^{1,2}, ZHENG Biying¹. 1. Institute of Laboratory Medicine, College of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. Laboratory Medicine Center, the First Dongguan Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Dongguan 523710, China

[Abstract] Macrophages, as an important component of the body's immune system, directly affect the host's ability to clear *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) through energy metabolism. Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) regulates the immune response to Mtb by influencing the energy metabolism pathway in macrophages, and plays an important role in the anti-tuberculosis immunity of macrophages. This paper reviews advances in the regulatory effect of HIF-1 α on energy metabolism of macrophages during Mtb infection.

[Key words] *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb); Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α); Macrophage; Energy metabolism; Signaling pathway; Therapeutic target

肺结核是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)引起的呼吸系统传染性疾病, 是导致成年人死亡的重要原因之一^[1]。《结核分枝杆菌耐药相关基因突变目录及其临床应用指南》指出, 含耐药基因结核菌株导致临床常规抗结核药物疗效减弱^[2]。这种耐药性的产生使得结核病的预防和治疗面临着严峻的挑战。Mtb 能通过多种机制干预宿主的免疫反应, 如抑制巨噬细胞杀菌能力和逃避 T 细胞免疫监视, 从而导致疾病的持续感染和传播^[3]。因此, 研究 Mtb 感染相关的病原学机制和免疫调控机制, 对于 Mtb 感染的预防和治疗十分重要。缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)-1 α 是响应低氧环境变化的关键转录因子, 它在宿主的免疫应答中发挥着重

要作用。HIF-1 α 通过促进免疫细胞的代谢重编和炎症反应, 参与对 Mtb 的免疫应答过程^[4-5]。研究证实了 HIF-1 α 在 Mtb 感染中调控巨噬细胞的能量代谢和免疫功能方面的重要作用^[6]。本文通过综合现有的研究成果, 探讨 Mtb 感染中 HIF-1 α 对巨噬细胞能量代谢的调控作用。

1 HIF-1 α 的基本结构和功能

HIF-1 α 作为 HIF 家族中研究最为广泛的亚基之一, 在细胞对缺氧环境的应答中发挥着关键作用。其表达广泛分布于人体各组织, 并且其活性和稳定性受到氧气水平的直接调控, 是细胞适应缺氧环境变化的关键调节因子^[7]。在细胞核内, HIF-1 α 与 HIF-1 β 结合形成活性的 HIF-1 复合体, 该复合体能够特异性

地识别并结合到 DNA 上的缺氧反应元件,从而激活一系列涉及血管生成、能量代谢、细胞存活等关键生物过程基因的转录^[8]。HIF-1 α 不仅能促进细胞代谢从有氧呼吸向无氧糖酵解转变,以维持细胞在缺氧条件下的能量供应^[9],还可以通过激活多种血管生成相关因子的表达,促进新生血管形成,从而改善人体组织的缺氧状态^[10-11]。HIF-1 α 在肿瘤的发展中扮演着重要角色。许多肿瘤利用 HIF-1 α 介导的缺氧响应机制来促进肿瘤细胞生长、血管生成以及代谢重编,以适应肿瘤微环境中的低氧环境^[12-13]。因此,HIF-1 α 被视为肿瘤治疗的潜在靶点。HIF-1 α 在缺血性疾病、慢性炎症和其他一些缺氧相关疾病中也发挥着作用^[14-16]。在活动性肺结核患者中,肉芽组织常常出现干酪样坏死,破坏肺部组织的完整性,其坏死程度与疾病严重状态密切相关^[17]。在肉芽肿内部,由于细胞的代谢活跃和结构复杂的原因,通常形成一个相对缺氧的环境,促使 HIF-1 α 的稳定和激活^[18-20]。因此,HIF-1 α 的活性调控和功能不仅对于细胞自身的生存和代谢至关重要,还在宿主免疫应答中发挥关键作用,特别是在低氧环境下,如结核肉芽肿内部。

2 Mtb 感染中巨噬细胞能量代谢改变

巨噬细胞是机体免疫系统中具有高度异质性的细胞群体,其在维持机体生理稳态和免疫调控中发挥着重要作用^[21]。糖酵解是巨噬细胞获取能量的主要途径之一。在此过程中,葡萄糖在细胞质内被分解为丙酮酸,同时生成两分子的腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)。相较于线粒体氧化磷酸化,糖酵解过程中 ATP 产出的效率较低,但是这一过程对提供生物合成所需的关键代谢中间产物(如核糖和氨基酸等)十分重要。这些物质影响巨噬细胞的代谢适应和功能执行^[22]。糖酵解过程还与磷酸戊糖途径密切相关,该途径产生的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)不仅是多种生物合成反应的必需因子,还包括 NADPH 氧化酶在内的一些关键酶的底物,这些酶通过产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)参与病原体杀灭,对巨噬细胞的杀伤功能起着关键的作用^[23]。因此,糖酵解和相关代谢途径不仅是巨噬细胞的能量供应来源,也是巨噬细胞执行多种免疫功能的基础。Mtb 感染可引起巨噬细胞内一系列复杂的代谢重编^[21],其中包括糖酵解过程的增强和线粒体氧化磷酸化作用的相对抑制,是巨噬细胞为适应病原体侵袭而采取的生存策略。这些代谢变化的双相特性有助于研究

巨噬细胞的免疫响应机制^[24]。转录因子 HIF-1 α 和过氧化物酶体 γ 的激活和抑制不仅调节巨噬细胞的代谢路径,还影响其功能状态,包括炎症因子产生和细胞存活能力,以及清除 Mtb 的效能^[24]。Mtb 感染可导致巨噬细胞代谢途径向有氧糖酵解转变,乳酸生成增多,从而改变巨噬细胞的新陈代谢并提高其杀伤 Mtb 的能力。然而,Mtb 能够通过巨噬细胞的代谢重编来减少乳酸和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的产生^[25],从而抑制巨噬细胞的免疫反应。Mtb 感染还会导致巨噬细胞内包括 NADPH、肌酸、磷酸肌酸、谷胱甘肽等多种代谢物水平升高^[8]。Mtb 感染引起的巨噬细胞能量代谢重编揭示了宿主和病原体之间复杂的关系。巨噬细胞通过促进糖酵解并抑制线粒体氧化磷酸化来适应病原体侵袭的能量需求。Mtb 通过改变巨噬细胞内部的代谢状态来抑制宿主的免疫反应。这种病原体对宿主代谢的调控证实了 Mtb 能够利用巨噬细胞的代谢适应和免疫逃逸来促进其生存和传播。这对理解 Mtb 的致病机制以及开发新的结核病治疗策略提供了重要视角。

3 Mtb 感染中 HIF-1 α 对巨噬细胞能量代谢的影响

研究表明,Mtb 感染初期巨噬细胞主要的代谢变化包括糖酵解通量的增加和线粒体氧化磷酸化的下调,并伴随着 HIF-1 α 表达的上调。这一现象与肿瘤微环境中的“Warburg 效应”类似^[26],即宿主先天性免疫细胞和适应性免疫细胞的激活伴随着生物能量途径从氧化磷酸化到糖酵解的转变。HIF-1 α 通过促进糖酵解代谢和限制线粒体的有氧呼吸,调控巨噬细胞的能量代谢,以适应低氧环境和炎症条件^[24]。在对 Mtb 感染小鼠骨髓源性巨噬细胞转录组测序中显示,Mtb 感染可导致 HIF-1 α 表达的上调^[27]。其中 HIF-1 α 表达与关键糖酵解酶的表达变化相一致,这些酶包括葡萄糖转运蛋白 1、葡萄糖转运蛋白 6、己糖激酶 1、己糖激酶 2、肝型磷酸果糖激酶以及乳酸转运蛋白等^[24]。这些酶的激活加速了葡萄糖转化为乳酸,为巨噬细胞提供了必要的能量支持。HIF-1 α 还通过直接调控乳酸脱氢酶-A 的表达,影响细胞内丙酮酸水平,从而影响 Mtb 在细胞内的存活^[28]。一项研究发现,Mtb 感染的小鼠可产生过量的硫化氢,导致 HIF-1 α 水平降低,抑制糖酵解和 IL-1 β 、IL-6 以及 IL-12 炎症因子的表达,促进了 Mtb 的存活^[29]。在小鼠坏死性肺结核模型中,IL-17 通过负向调控 HIF-1 α 的表达以及乳酸浓度水平,影响糖酵解的代谢转变,限制结核性肉芽中的缺氧和坏死^[30]。糖酵解代谢和脂质代谢在生物过程中密不可分。HIF-1 α 可通过促进糖酵解,增加

甘油三酯的合成,促进巨噬细胞内部脂滴的形成。此外,HIF-1 α 还可能通过抑制脂肪酸的线粒体 β 氧化和氧化磷酸化,进一步强化巨噬细胞的促炎反应^[31]。一项药物研究证明了莫利司他对 HIF-1 α 的稳定作用能够调节巨噬细胞功能,抑制 Mtb 的生长,这与 HIF-1 α 调控巨噬细胞能量代谢密切相关^[32]。以上研究结果证实了 HIF-1 α 在调节 Mtb 感染中巨噬细胞能量代谢的重要作用及其对糖酵解通路的影响。通过增强糖酵解并减少线粒体氧化磷酸化,巨噬细胞能够适应 Mtb 感染带来的缺氧和高炎症环境。然而,在促进糖酵解的同时可能会导致甘油三酯合成增加,为 Mtb 提供逃避宿主免疫监视的机会。

4 HIF-1 α 调控巨噬细胞能量代谢的分子机制

HIF-1 α 在调控巨噬细胞能量代谢方面发挥着重要作用,其作用机制涉及多个分子通路的调节。HIF-1 α 通过激活特定的下游信号通路,如 AMP 激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路来调控巨噬细胞的能量代谢类型。AMPK 作为细胞能量代谢的关键调节因子,在能量供应不足时被激活,促进能量产生并抑制能量消耗。研究表明,AMPK/HIF-1 α 通路调节巨噬细胞的能量代谢具有抗关节炎的效果^[33]。这表明了 AMPK/HIF-1 α 通路不仅调节巨噬细胞能量代谢,而且对于炎症性疾病的调控有潜在作用。PI3K/Akt 信号通路是细胞生存、增殖、代谢的关键调节通路,而 mTOR 作为 PI3K/Akt 通路的下游效应因子,与细胞的代谢和生长直接相关。HIF-1 α 通过 PI3K/Akt/mTOR 通路影响巨噬细胞的代谢重编。有研究表明,在感染和癌症中巨噬细胞的代谢重编涉及 PI3K/Akt、HIF 和 AMPK 信号通路^[34]。这些通路的交互作用推动了巨噬细胞从氧化磷酸化向糖酵解转变。除此之外,HIF-1 α 通过上调糖酵解关键酶(如葡萄糖转运体、己糖激酶、乳酸脱氢酶)的表达来增强糖酵解过程。HIF-1 α 还通过激活丙酮酸脱氢酶激酶 1 来抑制丙酮酸的线粒体氧化,减少线粒体的有氧呼吸,以适应缺氧环境^[35]。HIF-1 α 可调节脂质代谢,在肥胖相关的脂肪组织巨噬细胞中,HIF-1 α 的激活增强了糖酵解并维持了 IL-1 β 的产生^[35]。脂质代谢对于巨噬细胞在免疫功能上的调节起着重要作用。HIF-1 α 对脂质代谢的动态调节能够直接影响巨噬细胞的极化,即从促炎的 M1 型巨噬细胞向抗炎的 M2 型巨噬细胞的转变^[36]。巨噬细胞不同类型之间

的转变对机体免疫激活和抑制具有重要意义。除了参与调控以上信号通路外,HIF-1 α 还参与对微小 RNA(micro ribonucleic acid, miR)分子的调控。HIF-1 α 可通过调节 miR-210 和 miR-383 表达,促进巨噬细胞的坏死,影响细胞的能量代谢^[37]。这证明了 HIF-1 α 在调控巨噬细胞能量代谢中的复杂性,涉及的机制不仅包括多个下游信号通路、糖酵解与线粒体呼吸的改变,而且还与其他分子(如微小 RNA)相互作用。未来研究可聚焦于如何精确操控这一转录因子的活性,以促进巨噬细胞对 Mtb 的免疫清除。

5 结语

近年来,针对 Mtb 感染中巨噬细胞能量代谢调控机制的研究呈现出广泛且深入的趋势。HIF-1 α 作为一种调节因子,在细胞生存和代谢过程中发挥着关键作用,并且可能是连接宿主免疫应答与细胞代谢状态之间的重要桥梁。虽然对 HIF-1 α 在 Mtb 感染中巨噬细胞能量代谢调控的研究取得了一定的进展,但是仍存在许多待解决的问题。未来可以深入探究 HIF-1 α 的调节机制,特别是宿主细胞和 Mtb 之间能量代谢与脂质代谢过程相互作用方面。未来的研究可探索 HIF-1 α 对 Mtb 感染引起的巨噬细胞代谢重编的干预效果。同时,利用代谢组学、转录组学和蛋白组学等多种技术相结合,更全面地揭示 Mtb 感染对巨噬细胞代谢的影响,为结核病的治疗和预防提供参考。

参考文献

- [1] Bagechi S. WHO's global tuberculosis report 2022[J]. Lancet Microbe, 2023,4(1):e20.
- [2] 王玉峰,逢宇.世界卫生组织《结核分枝杆菌耐药相关基因突变目录及其临床应用指南》解读[J]. 中国临床新医学,2022,15(10):900-906.
- [3] Chandra P, Grigsby SJ, Philips JA. Immune evasion and provocation by *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Nat Rev Microbiol, 2022,20(12):750-766.
- [4] Akinsulie OC, Shahzad S, Ogunleye SC, et al. Crosstalk between hypoxic cellular micro-environment and the immune system: a potential therapeutic target for infectious diseases[J]. Front Immunol, 2023,14:1224102.
- [5] Infantino V, Santarsiero A, Convertini P, et al. Cancer cell metabolism in hypoxia: role of HIF-1 as key regulator and therapeutic target[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(11):5703.
- [6] Terán G, Li H, Catrina SB, et al. High glucose and carbonyl stress impair HIF-1-regulated responses and the control of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages[J]. mBio, 2022,13(5):e0108622.
- [7] Luo Z, Tian M, Yang G, et al. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022,7(1):218.
- [8] Chen Y, Cattoglio C, Dailey GM, et al. Mechanisms governing target

- search and binding dynamics of hypoxia-inducible factors[J]. *Elife*, 2022,11 : e75064.
- [9] Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor(HIF) : implications for cellular physiology[J]. *J Physiol*, 2021, 599(1) :23 – 37.
- [10] Lim JS, Shi Y, Park SH, et al. Mutual regulation between phosphofruktokinase I platelet isoform and VEGF promotes glioblastoma tumor growth[J]. *Cell Death Dis*, 2022,13(11) :1002.
- [11] Li Y, Ma T, Zhu X, et al. Zinc improves neurological recovery by promoting angiogenesis via the astrocyte-mediated HIF-1 α /VEGF signaling pathway in experimental stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11) :1790 – 1799.
- [12] Shigeta K, Hasegawa M, Hishiki T, et al. IDH2 stabilizes HIF-1 α -induced metabolic reprogramming and promotes chemoresistance in urothelial cancer[J]. *EMBO J*, 2023,42(4) :e110620.
- [13] 张文晨,刘元值,孙文静,等. 血管内皮生长因子-A165b 在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*,2022,20(9) : 839 – 843.
- [14] Zhao M, Wang S, Zuo A, et al. HIF-1 α /JMJD1A signaling regulates inflammation and oxidative stress following hyperglycemia and hypoxia-induced vascular cell injury[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2021,26(1) :40.
- [15] Lee SY, Lee AR, Choi JW, et al. IL-17 induces autophagy dysfunction to promote inflammatory cell death and fibrosis in keloid fibroblasts via the STAT3 and HIF-1 α dependent signaling pathways[J]. *Front Immunol*, 2022,13 :888719.
- [16] 高 聪,付兆臣. 缺氧对恶性肿瘤血管生成拟态影响的研究进展[J]. *中国肿瘤外科杂志*,2019,11(5) :374 – 377.
- [17] Tsenova L, Singhal A. Effects of host-directed therapies on the pathology of tuberculosis[J]. *J Pathol*, 2020,250(5) :636 – 646.
- [18] Hunter L, Ruedas-Torres I, Agulló-Ros I, et al. Comparative pathology of experimental pulmonary tuberculosis in animal models[J]. *Front Vet Sci*, 2023,10 :1264833.
- [19] 王凤儒,张 彤,梁 群. 血清缺氧诱导因子-1 α 和血管内皮生长因子-A 及微小 RNA-210 与急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗后心律失常的关系[J]. *中国心血管病研究*, 2019,17(10) :928 – 933.
- [20] Hu C, Qiu Y, Guo J, et al. An oxygen supply strategy for sonodynamic therapy in tuberculous granuloma lesions using a catalase-loaded nanoplatfrom[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023,18 :6257 – 6274.
- [21] Ahmad F, Rani A, Alam A, et al. Macrophage: a cell with many faces and functions in tuberculosis[J]. *Front Immunol*, 2022,13 : 747799.
- [22] Xu Y, Chen Y, Zhang X, et al. Glycolysis in innate immune cells contributes to autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2022,13 :920029.
- [23] Viola A, Munari F, Sánchez-Rodríguez R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019,10 :1462.
- [24] Shi L, Jiang Q, Bushkin Y, et al. Biphasic dynamics of macrophage immunometabolism during *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *mBio*, 2019,10(2) : e02550 – e02618.
- [25] Ó Maoldomhnaigh C, Cox DJ, Phelan JJ, et al. Lactate alters metabolism in human macrophages and improves their ability to kill *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Front Immunol*, 2021,12 :663695.
- [26] Kim JS, Kim YR, Yang CS. Host-directed therapy in tuberculosis : targeting host metabolism[J]. *Front Immunol*, 2020,11 :1790.
- [27] Rothchild AC, Sissons JR, Shafiani S, et al. MiR-155-regulated molecular network orchestrates cell fate in the innate and adaptive immune response to *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016,113(41) :E6172 – E6181.
- [28] Osada-Oka M, Goda N, Saiga H, et al. Metabolic adaptation to glycolysis is a basic defense mechanism of macrophages for *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Int Immunol*, 2019,31(12) :781 – 793.
- [29] Rahman MA, Cumming BM, Addicott KW, et al. Hydrogen sulfide dysregulates the immune response by suppressing central carbon metabolism to promote tuberculosis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(12) :6663 – 6674.
- [30] Domingo-Gonzalez R, Das S, Griffiths KL, et al. Interleukin-17 limits hypoxia-inducible factor 1 α and development of hypoxic granulomas during tuberculosis[J]. *JCI Insight*, 2017,2(19) :e92973.
- [31] Rosenberg G, Riquelme S, Prince A, et al. Immunometabolic crosstalk during bacterial infection[J]. *Nat Microbiol*, 2022,7(4) :497 – 507.
- [32] Zenk SF, Hauck S, Mayer D, et al. Stabilization of hypoxia-inducible factor promotes antimicrobial activity of human macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Front Immunol*, 2021,12 :678354.
- [33] Yu Y, Cai W, Zhou J, et al. Anti-arthritis effect of berberine associated with regulating energy metabolism of macrophages through AMPK/HIF-1 α pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,87 :106830.
- [34] Wang S, Liu R, Yu Q, et al. Metabolic reprogramming of macrophages during infections and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019,452 :14 – 22.
- [35] Sharma M, Boytard L, Hadi T, et al. Enhanced glycolysis and HIF-1 α activation in adipose tissue macrophages sustains local and systemic interleukin-1 β production in obesity[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1) :5555.
- [36] 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*, 2020,10 :2993.
- [37] Karshovska E, Wei Y, Subramanian P, et al. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) promotes macrophage necroptosis by regulating miR-210 and miR-383[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020,40(3) : 583 – 596.

[收稿日期 2024-03-11][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

李朝威,徐军发,郑碧英. 结核分枝杆菌感染中缺氧诱导因子-1 α 对巨噬细胞能量代谢的调控作用研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2024,17(5) :581 – 584.