DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240403

3-羟基丁酸通过促进巨噬细胞M1向M2极化减轻脓毒症肝损伤

胡敬娟，邓凡，孙琦舜，闵玥，冯思远，伍玲，陈晓枫，刘克玄*

（南方医科大学南方医院麻醉科，广东 广州 510515；
广东省精准麻醉与围术期器官保护重点实验室，广东 广州 510515）

【摘要】目的 探讨代谢物3-羟基丁酸（3HB）对盲肠结扎穿刺（CLP）诱导的脓毒症小鼠模型的治疗效果及其机制。**方法** 将雄性C57BL/6J小鼠分为Sham组、CLP组、CLP+3HB组。评估小鼠生存率、肝组织病理形态学损伤、血清中ALT和AST含量及肝组织炎症因子IL-1β和IL-6的mRNA表达。之后用氯磷酸脂质体清除巨噬细胞，探讨其在3HB治疗中的作用，将雄性C57BL/6J小鼠分为CLP组、CLP+3HB组、CLP+PBS-Lipro组、CLP+Clo-Lipro组和CLP+3HB+Clo-Lipro组。分析腹腔巨噬细胞M1和M2表型、肝损伤及炎症因子表达。**结果** 3HB显著提高脓毒症小鼠生存率，减轻肝损伤，降低ALT、AST及IL-1β和IL-6表达。3HB促进脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞M1向M2极化，而清除巨噬细胞则加重脓毒症肝损伤，并逆转3HB的保护作用。**结论** 3HB通过促进巨噬细胞M1向M2极化，减轻脓毒症肝损伤，其作用依赖于巨噬细胞参与，该研究为临床上脓毒症肝损伤的治疗提供新的思路和潜在的干预策略。

【关键词】脓毒症肝损伤；3-羟基丁酸；巨噬细胞极化

中图分类号：R631　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096−8965（2024）04−0022−06

3-Hydroxybutyrate alleviates septic liver injury by promoting macrophage polarization from M1 to M2

Hu Jingjuan, Deng Fan, Sun Qishun, Min Yue, Feng Siyuan, Wu Ling, Chen Xiaofeng, Liu Kexuan*

(Department of Anesthesiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China;
The Key Laboratory of Precision Anesthesia & Perioperative Organ Protection, Guangzhou 510515, Guangdong, China)

【Abstract】Objective To investigate the therapeutic effects and underlying mechanisms of the metabolite 3-hydroxybutyrate (3HB) in a cecal ligation and puncture (CLP)-induced sepsis model in mice. **Methods** Male C57BL/6J mice were divided into three groups: Sham, CLP, and CLP+3HB groups. The survival rate, liver histopathological damage, serum levels of Alanine Transaminase(ALT) and Aspartate Aminotransferase(AST), and hepatic mRNA expression of inflammatory cytokines IL-1β and IL-6 were evaluated. Subsequently, macrophages were depleted using clodronate liposomes (Clo-Lipro) to explore their role in 3HB treatment. Male

收稿日期：2024-10-16；**修回日期：**2024-11-15

基金项目：广东省基础与应用基础研究基金项目（2024A1515010534）；国家自然科学基金重点项目（82330067）；国家自然科学基金面上项目（82172141）

通信作者：刘克玄（1970-），男，湖北天门人，研究员，主任医师，教授，博士研究生导师，主要从事围术期肠损伤及脓毒症方面的研究，E-mail：liukexuan705@163.com

C57BL/6J mice were divided into five groups: CLP, CLP+3HB, CLP+PBS-Lipro, CLP+Clo-Lipro, and CLP+3HB+Clo-Lipro. Peritoneal macrophage polarization (M1 and M2 phenotypes), liver injury, and inflammatory cytokine expression were analyzed. **Results** Treatment with 3HB significantly improved the survival rate of septic mice, alleviated liver injury, and reduced levels of ALT, AST, IL-1β, and IL-6. 3HB promoted the polarization of macrophages from M1 to the M2 phenotype in septic mice, while macrophage depletion exacerbated liver injury in septic mice and reversed the protective effects of 3HB. **Conclusion** 3HB alleviates septic liver injury by promoting macrophage polarization from M1 to M2. This effect is dependent on the participation of macrophages, providing new insights and potential intervention strategies for the clinical treatment of septic liver injury.

【**Keywords**】Sepsis liver injury; 3-Hydroxybutyrate; Macrophase polarization

脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍，具有很高的发病率和死亡率[1-2]。肝是维持宿主体内平衡的关键器官，在宿主防御活动中起重要作用，是脓毒症损伤最重要的“靶”器官之一[3]，而脓毒症肝损伤则严重影响脓毒症的预后[4]。临床上尚未成功开发出有针对性的治疗脓毒症肝损伤的有效药物，因此，寻找新的治疗方法和预防策略对于减轻脓毒症肝损伤和提高生存患者生活质量具有重要意义。

3-羟基丁酸（3-Hydroxybutyrate，3HB）由肝通过脂肪酸β-氧化产生，在能量缺乏状态下作为哺乳动物大脑、心脏和骨骼肌的替代能源。3HB作为一种新的代谢物，逐渐受到广泛关注，研究[5-9]表明，低浓度的3HB在神经退行性疾病、酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化和缺血再灌注等不同疾病中具有治疗作用。研究[10]发现，3HB皮下给药可改善脓毒症存活小鼠的学习认知障碍，外源性3HB钠盐干预可改善脓毒症引起的肌无力[11]，但关于3HB在脓毒症肝损伤中的作用尚未见报道。

巨噬细胞作为重要的免疫细胞，在脓毒症的发展过程中发挥关键作用。研究[12-13]表明，巨噬细胞通过不同的极化状态在炎症反应中发挥不同的作用。其中，M1型巨噬细胞主要产生促炎因子以应对初期感染，而M2型巨噬细胞则在炎症消退和组织修复中起重要作用。因此，调节巨噬细胞的极化状态可能对改善脓毒症的预后具有重要意义。3HB作为一种内源性代谢产物，具有调节免疫反应的潜在作用。研究[14]显示，3HB可通过调节巨噬细胞的功能，促使巨噬细胞从促炎的M1型向抗炎的M2型极化转变，进而有效改善炎症反应。然而，关于3HB是否能通过促进M2型巨噬细胞极化影响脓毒症肝损伤，尚未见相关报道。本研究从巨噬细胞极化的角度探索代谢物3HB在脓毒症肝损伤中的作用和作用机制，有望为脓毒症肝损伤的治疗提供新的思路和潜在的干预策略。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

6~8周SPF级别C57BL/6J雄性小鼠，体质量20~25 g，购买和饲养于南方医科大学南方医院实验动物中心。所有动物的饲养和操作均按照《南方医科大学南方医院实验动物管理办法》和《南方医科大学南方医院动物实验伦理审查指南》标准进行管理（伦理编号：IACUC-LAC-20220616-006）。所有小鼠均在实验前经适应性喂养1周，可自由进食饮水。

1.1.2 主要试剂

3HB钠盐购于美国Sigma公司；逆转录酶试剂盒购买于东洋纺（上海）生物科技有限公司；SYBR Green荧光染料试剂盒购买于翌圣生物科技（上海）股份有限公司；丙氨酸氨基转移酶（Alanine Aminotransferase，ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（Aspartate Aminotransferase，AST）试剂盒购买于南京建成生物工程研究所；脂质体购买于翌圣生物科技（上海）股份有限公司；F4/80抗体、CD206抗体和CD11C抗体均购买于Invitrogen eBioscience公司；CD45抗体购买于BD Bioscience公司。

1.2 实验方法

1.2.1 构建盲肠结扎穿刺（Cecal ligation and Puncture，CLP）脓毒症小鼠模型

采用异氟烷呼吸麻醉小鼠，待小鼠麻醉后，将其固定。剃除小鼠腹部毛发，75%酒精消毒腹部皮肤后沿腹中线剪开1~2 cm，分离表皮和肌层，找到盲肠，在盲肠距末端3/4处用4-0号外科可吸收性缝合线结扎。结扎后使用1.2×38 TWLB型号针头在盲肠盲端横穿扎孔，挤出少量肠内容物，避免黏附至切口。逐层缝合肌肉层和皮肤。术后每只小鼠皮下注射1 mL 37℃预热的生理盐水补液复苏。

假手术（Sham）组仅行开腹，不进行盲肠结扎和穿刺操作。

1.2.2 实验设计与分组

（1）探讨3HB在脓毒症肝损伤中的作用：将6~8周C57BL/6J小鼠随机分为①Sham组；②CLP组：小鼠腹腔注射PBS溶液1 h后，建立CLP模型；③CLP+3HB组：小鼠腹腔注射100 mg/kg 3HB钠盐溶液1 h后，建立CLP模型。实验1：观察3HB对脓毒症小鼠生存率的影响，每组20只；实验2：术后12 h麻醉小鼠，再分别对小鼠心脏采血，取肝组织待检，每组n=6~8只。

（2）巨噬细胞清除实验：将6~8周C57BL/6J小鼠随机分为①CLP组；②CLP+3HB组；③CLP+PBS-Lipro组：腹腔注射200 μL空脂质体48 h后，建立CLP模型；④CLP+Clo-Lipro组：腹腔注射200 μL氯膦酸脂质体48 h后，建立CLP模型；⑤CLP+3HB+Clo-Lipro组：腹腔注射200 μL氯膦酸脂质体48 h后，再通过腹腔注射100 mg/kg 3-羟基丁酸钠盐溶液，1 h后建立CLP模型。每组n=6~8只。

1.2.3 肝组织常规病理形态学评估

首先将采集的肝组织置于4%的多聚甲醛溶液中固定48 h，脱水、石蜡包埋和切片（厚度为4 μm），然后进行苏木精-伊红（Hematoxylin-Eosin，HE）染色。最后参照评分标准对肝组织病理学损伤进行评分[15]。从每个样品（n=6只）中随机选取8张图像，在200×倍率下使用奥林巴斯荧光显微镜（Olympus，日本）拍摄。

1.2.4 生化指标检测

取解剖小鼠心脏采血离心后的血清，按照ALT和AST检测试剂盒的说明书步骤操作。

1.2.5 腹腔巨噬细胞流式分析

腹腔巨噬细胞的收集方法参照文献[15]，通过向腹腔注射4 mL生理盐水收集腹膜巨噬细胞，然后轻轻揉搓小鼠腹部约2 min，以促进液体在腹腔内流动，收集腹腔灌洗液，以1 000 r/min离心10 min，去除上清液，进行流式实验。对于细胞内细胞因子染色，巨噬细胞单细胞悬液用佛波酯和离子霉素在37℃刺激5 h。在孵育第1 h后加入Brefeldin A。细胞在4℃下以600 r/min离心沉降，并用MACS缓冲液洗涤，然后用CD16/CD32抗体在冰上孵育15 min，以阻断非特异性抗体结合。细胞表面用抗小鼠F4/80抗原FITC、APC-Cy7抗小鼠CD45、APC抗小鼠CD206、PE抗小鼠CD11C染色。将$F4/80^+CD45^+$细胞标记巨噬细胞，其中$F4/80^+CD45^+CD206^+CD11C^-$细胞被标记为M2型巨噬细胞，$F4/80^+CD45^+CD206^-CD11C^+$细胞被标记为M1型巨噬细胞。流式细胞仪分析在FACS Calibur（BD Biosciences，美国）仪器上进行，并使用FlowJo软件分析。

1.2.6 实时荧光定量PCR实验方法

使用TRIZOL试剂提取小鼠肝组织中的总RNA，按照逆转录酶试剂盒（TOYOBO，日本）说明进行cDNA的合成。随后，在ABI Q6实时PCR系统上采用SYBR Green检测方法进行实时荧光定量PCR反应。以*18S*作为内参，相关基因的引物序列分别为：*18S*正向引物(5'-3')：CGATCCGAGGGCCTCACTA，反向引物(5'-3')：AGTCCCTGCCCTTTGTACACA；IL-1β正向引物(5'-3')：GGTCAAAGGTTTGGAAGCAG，反向引物(5'-3')：TGTGAAATGCCACCTTTTGA；IL-6正向引物(5'-3')：ACCAGAGGAAATTTTCAATAGGC，反向引物(5'-3')：TGATGCACTTGCAGAAAACA。

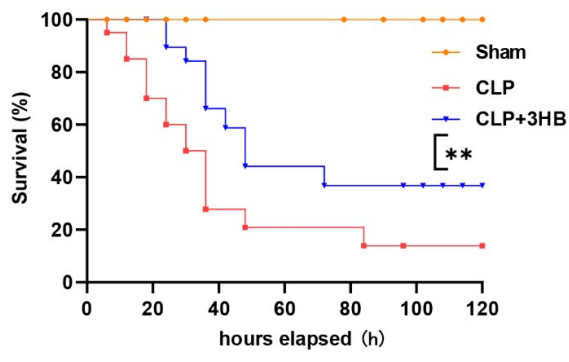
1.2.7 统计分析

采用GraphPad Prism8软件完成数据统计分析。数据以中位数和四分位数表示。多组间比较采用单因素方差分析（Tukey's test校正），生存曲线采用Log-rank检验。P<0.05被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3HB预处理提高脓毒症小鼠生存率

采用3HB钠盐对小鼠进行1 h预处理后，建立CLP模型，以观察3HB对CLP小鼠生存率的影响。图1生存曲线结果显示，与Sham组相比，CLP组小鼠生存率显著下降，表明CLP手术成功诱导了小鼠脓毒症。而与未经处理的CLP组相比，接受



建模后每6 h监测1次生存状态，直到120 h。**与CLP组比较，P<0.05（Log-rank检验），每组n=20只。

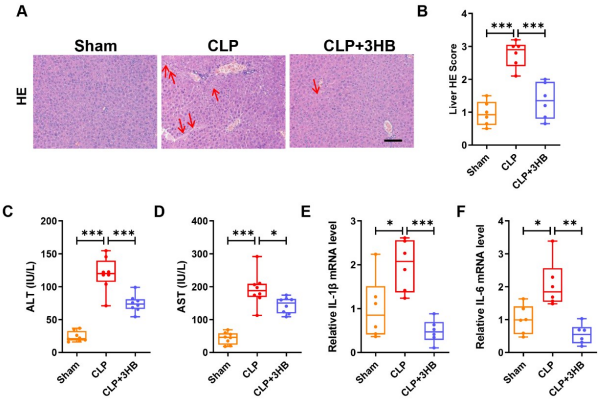
图1 小鼠生存率

Figure 1 Survival rate of mice

3HB钠盐预处理的脓毒症小鼠生存率明显提高，表明3HB预处理对小鼠脓毒症具有显著的保护作用。

2.2 3HB预处理减轻脓毒症小鼠肝损伤

进一步探讨3HB对脓毒症肝损伤的影响。肝组织HE染色结果图以及肝组织形态学损伤评分见图2A，2B。与Sham组相比，CLP组小鼠的肝组织出现了显著的病理变化：肝细胞明显肿胀，肝小叶内可见大量炎性细胞浸润，肝索结构紊乱，并伴随出血现象。而3HB钠盐预处理后，CLP诱导的肝损伤得到了明显改善，各种形态学损伤的程度显著减轻。与Sham组相比，CLP组小鼠血清中ALT和AST的含量显著增加，而3HB预处理能有效降低CLP小鼠血清中ALT和AST的含量，表明3HB对脓毒症小鼠的肝功能具有保护作用（见图2C，2D）。同时，与Sham组相比，CLP组小鼠肝组织中炎症因子IL-1β和IL-6的mRNA表达水平明显上调，而3HB预处理能够明显下调这些炎症因子的表达（见图2E，2F），表明3HB能够显著减轻脓毒症引起的肝损伤。



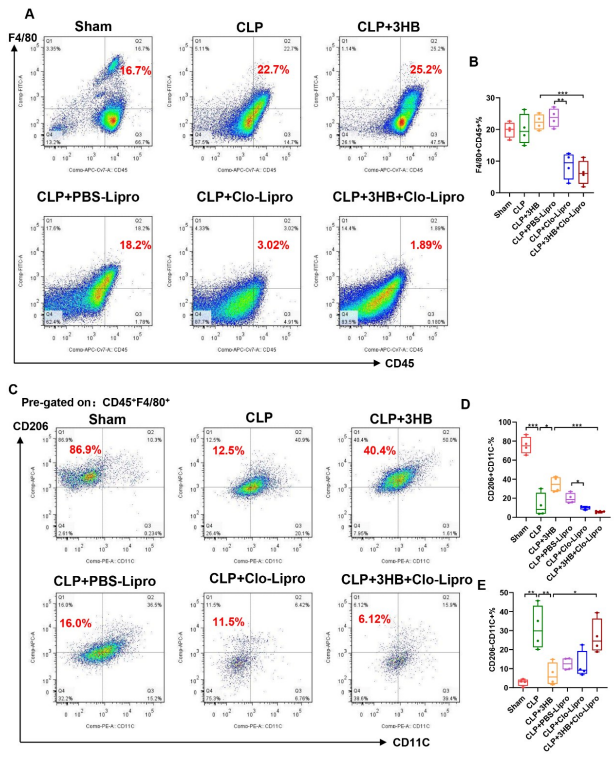
A：小鼠肝组织HE染色图，200×，标尺：100 μm，n=6只；B：小鼠肝组织病理形态学损伤评分，n=6只；C、D：小鼠血清中ALT和AST含量，n=6~8只；E，F：小鼠肝组织炎症因子IL-1β和IL-6的mRNA表达，n=6~8只。*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

图2 3HB减轻脓毒症小鼠肝损伤

Figure 2 3HB alleviates liver injury in septic mice

2.3 3HB促进脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞M1向M2极化

巨噬细胞作为重要的免疫细胞，在脓毒症发展过程中发挥关键作用。3HB作为一种内源性代谢产物，具有调节免疫反应的潜在作用。本研究从巨噬细胞的角度探讨3HB减轻脓毒症肝损伤的作用机制。本实验使用氯磷酸盐脂质体（Clodronate Liposomes，Clo-Lipro）清除体内巨噬细胞。首先，流式细胞术结果（见图3A，3B）显示，在Sham组、CLP组和CLP+3HB组中腹腔巨噬细胞含量（F4/80$^+$CD45$^+$%）无显著差异。然而，在使用Clo-Lipro处理后腹腔巨噬细胞含量（F4/80$^+$CD45$^+$%）显著减少，表明Clo-Lipro清除了体内的巨噬细胞。与Sham组相比，CLP组小鼠腹腔M2型巨噬细胞含量（CD206$^+$CD11C$^-$%）显著降低，而M1型巨噬细胞含量（CD206$^-$CD11C$^+$%）显著增加（见图3C-3E）。值得注意的是，3HB预处理能够明显逆转脓毒症小鼠M2型和M1型巨噬细胞含量变化。此外，与CLP+3HB组相比，CLP+3HB+Clo-Lipro组小鼠的M2型巨噬细胞含量显著降低，而M1型巨噬细胞含量增多，进一步提示，3HB促进脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞M1向M2极化。



A，B：流式细胞术分析小鼠腹腔巨噬细胞的F4/80+CD45+%；C–E：通过流式细胞术分析小鼠腹腔巨噬细胞的M1型和M2型表达。每组n=4只。

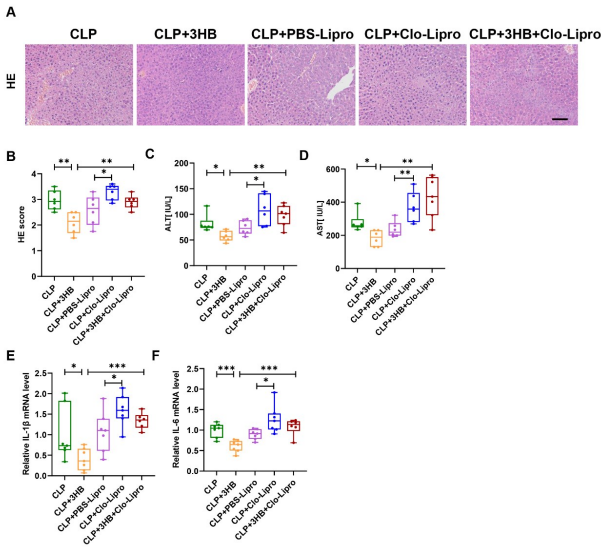
图3 巨噬细胞流式结果图

Figure 3 Flow cytometric analysis of macrophage phenotypes

2.4 巨噬细胞耗竭逆转3HB对脓毒症肝损伤的保护作用

与CLP+PBS-Lipro组相比，Clo-Lipro处理显著加重脓毒症小鼠肝组织的病理形态学损伤，并且逆转了3HB对脓毒症小鼠肝组织病理形态学损伤的保护作用（见图4A，4B）。此外，Clo-Lipro处理显著增加了小鼠血清中ALT和AST的含量（见图4C，4D），并且逆转了3HB降低CLP小鼠血清

中ALT和AST含量的作用。同时，Clo-Lipro处理显著上调了肝组织炎症因子IL-1β和IL-6的mRNA表达，并且逆转了3HB下调这些炎症因子表达的作用（见图4E，4F）。上述结果表明Clo-Lipro通过清除巨噬细胞，显著加重了小鼠的脓毒症肝损伤，并且逆转了3HB对脓毒症肝损伤的保护作用，提示3HB发挥其保护作用依赖于巨噬细胞的存在。



A：小鼠肝组织HE染色图，200×，标尺：100 μm，n=6只；B：小鼠肝组织病理形态学损伤评分，n=6只；C，D：小鼠血清中ALT和AST含量，n=6~8只；E，F：小鼠肝组织炎症因子IL-1β和IL-6的mRNA表达，n=6~8只。

图4　巨噬细胞耗竭逆转3HB保护小鼠脓毒症肝损伤作用

Figure 4　Macrophage depletion reverses the protective effects of 3HB on septic liver injury in mice

3　讨论

脓毒症诱导的肝损伤严重影响患者的预后。然而，尽管对脓毒症病理生理机制的研究取得了显著进展，但是临床仍主要集中在抗感染和器官支持疗法上。针对脓毒症肝损伤的有效治疗药物尚未成功开发。本研究发现，代谢物3HB预处理能够显著提高脓毒症小鼠的生存率，并有效减轻小鼠脓毒症肝损伤，这一发现具有重要的临床意义。进一步实验表明，3HB能够促使脓毒症小鼠腹腔巨噬细胞M1向M2极化。更重要的是，通过Clo-Lipro清除巨噬细胞，不仅会加重小鼠的脓毒症肝损伤，还会逆转3HB对脓毒症肝损伤的保护作用。这一结果提示，3HB发挥其保护作用的关键在于巨噬细胞的存在。本研究阐述了3HB通过促进巨噬细胞M1向M2极化减轻脓毒症肝损伤的作用和作用机制，为脓毒症肝损伤的治疗提供了新的理论依据和方向。

3HB是一种生酮饮食或饥饿的情况下在肝中产生的小型有机分子。研究[10,11-19]表明，3HB能够减轻脓毒症引起的肺损伤、肾损伤、肌无力和认知功能障碍。但3HB在脓毒症肝损伤中的作用尚未见报道。本研究发现，术前1 h给予100 mg/kg的3HB钠盐处理对小鼠脓毒症肝损伤具有显著的保护作用。在人类中，3HB在低浓度下耐受良好，浓度过高会导致酮症酸中毒和死亡。事实上，过量补充酮盐存在一定风险，因为大量钠和酮酸的积累可能导致中毒，尤其是在清除和/或缓冲能力不足的情况下。此外，在非危重疾病情况下，过量摄入钠会对脑血管造成不良后果，并导致肾功能障碍和体液潴留[19-20]。研究[21]发现，给小鼠每天灌服150 mg的3HB-Na（最有效剂量）能有效防止脓毒症引起的小鼠肌无力，更高剂量的3HB-Na并未进一步增强对肌无力的影响甚至加重。脓毒症肝损伤患者，由于肝功能受损，能量代谢可能受到影响，补充3HB钠盐可提供额外的能量来源，调节酮体平衡。

脓毒症，作为一种严重的全身性炎症反应，其肝损伤的预后通常不佳，死亡率很高。此外，间充质干细胞也可通过调节巨噬细胞极化减轻脓毒症诱导的肝损伤[22]。而3HB作为一种具有调节巨噬细胞代谢状态、影响其极化和功能的代谢物，显示出重要的生物学作用。使用Clo-Lipro清除巨噬细胞，发现不仅会加重小鼠的脓毒症肝损伤，还会逆转3HB对脓毒症肝损伤的保护作用，进一步说明3HB减轻小鼠脓毒症肝损伤依赖巨噬细胞的参与。此外，外源性3HB钠盐通过激活巨噬细胞GPR109α受体促进巨噬细胞自噬性，进而减轻由脓毒症诱导的急性肺损伤[18]。各种疾病特异性的临床前研究中，3HB代谢物显示出对器官损伤的保护作用，其潜在机制可能涉及减少炎症、细胞凋亡、氧化应激和纤维化等多个方面[5]。关于3HB促进M1向M2极化以及具体的分子机制本研究没有深入探讨，后续将通过基因表达谱分析、信号通路抑制剂实验和基因敲除等手段，深入探究3HB作用的分子机制。关于3HB减轻脓毒症肝损伤的具体作用机制，本研究只是提供了一种潜在的可能性。未来需要更深入的基础和临床研究全面解析3HB在脓毒症肝损伤中的多层次生物学效应。

总体而言，本研究创新性地发现，3HB通过促进巨噬细胞M1向M2极化，从而减轻脓毒症肝损伤的作用和作用机制，为脓毒症肝损伤的治疗提供

了新的理论依据，也为开发基于酮体的新型免疫调节药物提供了潜在的方向。

参考文献

[1] ANGUS D C, VAN DER POLL T. Severe sepsis and septic shock[J]. The New England Journal of Medicine, 2013, 369(9): 840-851.

[2] SEYMOUR C W, GESTEN F, PRESCOTT H C, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 376(23): 2235-2244.

[3] STRNAD P, TACKE F, KOCH A, et al. Liver-guardian, modifier and target of sepsis[J]. Nature Reviews: Gastroenterology, Hepatology, 2017, 14(1): 55-66.

[4] SAVIO L E B, DE ANDRADE MELLO P, FIGLIUOLO V R, et al. CD39 limits P2X7 receptor inflammatory signaling and attenuates sepsis-induced liver injury[J]. Journal of Hepatology, 2017, 67(4): 716-726.

[5] HAN Y M, RAMPRASATH T, ZOU M H. Beta-hydroxybutyrate and its metabolic effects on age-associated pathology[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2020, 52 (4): 548-555.

[6] CHAKRABORTY S, GALLA S, CHENG X, et al. Salt-responsive metabolite, beta-hydroxybutyrate, attenuates hypertension[J]. Cell Reports, 2018, 25(3): 677-689. e674.

[7] LECLERCQ S, LE ROY T, FURGIUELE S, et al. Gut microbiota-induced changes in beta-hydroxybutyrate metabolism are linked to altered sociability and depression in alcohol use disorder[J]. Cell Reports, 2020, 33(2): 108238.

[8] ZHANG S J, LI Z H, ZHANG Y D, et al. Ketone body 3-hydroxybutyrate ameliorates atherosclerosis via receptor gpr109a-mediated calcium influx[J]. Advanced Science, 2021, 8(9): 2003410.

[9] TAJIMA T, YOSHIFUJI A, MATSUI A, et al. Beta-hydroxybutyrate attenuates renal ischemia-reperfusion injury through its anti-pyroptotic effects[J]. Kidney International, 2019, 95(5): 1120-1137.

[10] WANG X, SONG Y, CHEN J, et al. Subcutaneous administration of beta-hydroxybutyrate improves learning and memory of sepsis surviving mice[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(2): 616-626.

[11] GOOSSENS C, WECKX R, DERDE S, et al. Altered cholesterol homeostasis in critical illness-induced muscle weakness: Effect of exogenous 3-hydroxybutyrate[J]. Critical Care, 2021, 25(1): 252.

[12] GUILLIAMS M, MILDNER A, YONA S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes[J]. Immunity, 2018, 49(4): 595-613.

[13] MANTOVANI A, SICA A, LOCATI M. Macrophage polarization comes of age[J]. Immunity, 2005, 23(4): 344-346.

[14] HUANG C, WANG J, LIU H, et al. Ketone body β-hydroxybutyrate ameliorates colitis by promoting M2 macrophage polarization through the STAT6-dependent signaling pathway[J]. BMC Medicine, 2022, 20(1): 148.

[15] HU J, DENG F, ZHAO B, et al. Lactobacillus murinus alleviate intestinal ischemia / reperfusion injury through promoting the release of interleukin-10 from M2 macrophages via Toll-like receptor 2 signaling[J]. Microbiome, 2022, 10(1): 38.

[16] JI L, HE Q, LIU Y, et al. Ketone body β-Hydroxybutyrate prevents myocardial oxidative stress in septic cardiomyopathy [J]. Oxidative Medicine And Cellular Longevity, 2022, 2022: 2513837.

[17] HUANG M, YU Y, TANG X, et al. 3-Hydroxybutyrate ameliorates sepsis-associated acute lung injury by promoting autophagy through the activation of GPR109α in macrophages[J]. Biochemical Pharmacology, 2023, 213: 115632.

[18] KIM M J, KIM Y S, KIM S R, et al. β-hydroxybutyrate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury[J]. Molecular Biology Reports, 2023, 50(11): 8915-8923.

[19] CAPPUCCIO F P. Cardiovascular and other effects of salt consumption[J]. Kidney International Supplements, 2013, 3(4): 312-315.

[20] FARACO G, HOCHRAINER K, SEGARRA S G, et al. Dietary salt promotes cognitive impairment through tau phosphorylation[J]. Nature, 2019, 574(7780): 686-690.

[21] WECKX R, GOOSSENS C, DERDE S, et al. Identification of the toxic threshold of 3-hydroxybutyrate-sodium supplementation in septic mice[J]. BMC Pharmacology & Toxicology, 2021, 22(1): 50.

[22] ZHAO T, ZHONG G, WANG Y, et al. Pregnane x receptor activation in liver macrophages protects against endotoxin-induced liver injury[J]. Advanced Science, 2024, 11(19): e2308771.