

综述

多聚磷酸盐的双重免疫调节功能：促炎与抗炎作用

石廷玉^{1,2}, 梁洪馨¹, 刘绪^{1,2}, 彭璇¹, 王嘉军¹, 宋添力^{1*}¹湖北民族大学医学部, 湖北恩施 445000; ²硒资源研究与生物应用湖北省重点实验室, 湖北恩施 445000

[中图分类号] R392.3; R392.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2025.0922

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 石廷玉, 梁洪馨, 刘绪, 等. 多聚磷酸盐的双重免疫调节功能:促炎与抗炎作用[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(12): 1594-1607.

[收稿日期] 2025-05-30 [录用日期] 2025-07-18 [上线日期] 2025-09-22

[摘要] 多聚磷酸盐(polyP)是血液中一种具有促血栓形成和免疫调节功能的分子。在分子水平, polyP既具有促炎活性, 又具有抑制补体的功能, 其促炎活性表现为增加促炎介质缓激肽的释放和血栓性炎症的产生, 激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Wnt/ β -catenin和核因子 κ B(NF- κ B)信号途径, 以及放大核细胞因子[高迁移率族蛋白1(HMGB1)和组蛋白H4(H4)]的促炎信号途径, 因此polyP抑制剂可能作为抗炎药物治疗或预防在感染、受伤和(或)各种其他条件下由polyP导致的炎症反应。polyP可通过抑制经典途径、凝集素途径和补体终末途径中的某些阶段从而抑制补体活性, 在保护活化的内皮细胞免受补体激活所致破坏的同时, 保留补体的促血栓和促炎特性。在细胞水平, polyP调节免疫细胞的作用与其长度相关, 血小板来源的polyP(短链)具有激活免疫细胞的活性, 而细菌来源的polyP(长链)却具有完全相反的抑制作用并促进细菌的免疫逃逸, 因此在人类巨噬细胞中采用药物阻断polyP参与的信号途径将促进杀灭巨噬细胞摄入的病原体, 这为治疗细胞内感染微生物如结核分枝杆菌相关疾病提供了新的药物靶点。本文综述了polyP在分子和细胞水平的免疫调节作用, 旨在为深入探究其机制并推动其未来临床转化应用提供参考。

[关键词] 多聚磷酸盐; 抗炎; 促炎; 补体; 免疫逃逸**Dual immunoregulatory effects of polyphosphates: pro-inflammatory and anti-inflammatory effects**Shi Ting-Yu^{1,2}, Liang Hong-Xin¹, Liu Xu^{1,2}, Peng Xuan¹, Wang Jia-Jun¹, Song Tian-Li^{1*}¹Medical School of Hubei Minzu University, Enshi, Hubei 445000, China²Hubei Key Laboratory of Selenium Resources Research and Biological Application, Enshi, Hubei 445000, China

*Corresponding author, E-mail: boiler001@126.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82460396, 81801979), and the General Project of Hubei Provincial Key Laboratory of Occurrence and Intervention of Rheumatic Diseases (PT022011)

[Abstract] Polyphosphate (polyP) is a molecule in the blood that has the functions of promoting thrombosis and immune regulation. At the molecular level, polyP has both pro-inflammatory activity and complement inhibitory function. The pro-inflammatory activities of polyP are manifested by increasing the release of pro-inflammatory mediator bradykinin and the production of thromboinflammation, activating mammalian target of rapamycin (mTOR), Wnt/ β -catenin, and nuclear factor kappa-B (NF- κ B) signaling pathways, as well as amplifying the pro-inflammatory signaling pathways of nuclear cytokines [high mobility group box 1 (HMGB1) and histone H4 (H4)]. Therefore, polyP inhibitors may be used as anti-inflammatory drugs to treat/prevent the inflammatory response caused by polyP under infection, injury, and/or various other pro-inflammatory conditions. PolyP can inhibit complement activity by suppressing certain stages in the classical pathway, lectin pathway, and terminal pathway of complement, which is beneficial for protecting activated endothelial cells from damage caused by complement activation, while simultaneously retaining the prothrombotic and proinflammatory properties of complement. At the cellular level, the role of polyP in regulating immune cells is related to its length. Platelet-derived polyP (short chain) has the activity to activate immune cells, while bacterial-derived polyP (long chain) has the completely opposite inhibitory effect and promotes bacterial immune evasion. Therefore, blocking

[基金项目] 国家自然科学基金(82460396, 81801979); 风湿性疾病发生与干预湖北省重点实验室一般项目(PT022011)**[作者简介]** 石廷玉, 博士研究生, 主要从事多聚磷酸盐的生物学功能研究**[通信作者]** 宋添力, E-mail: boiler001@126.com

these signaling pathways involving polyP in human macrophages with drugs will facilitate killing pathogens ingested by macrophages, providing a new drug target for the treatment of intracellular microbial infections such as *Mycobacterium tuberculosis*-related diseases. This article reviews the immunomodulatory effects of polyP at both the molecular and cellular levels, in order to further exploring its mechanism and promoting its potential future usability in clinical applications.

[Key words] polyphosphate; anti-inflammation; pro-inflammation; complement; immune escape

多聚磷酸盐(polyphosphate, polyP)是由多个磷酸根通过类似于三磷酸腺苷(ATP)中的高能磷酸键连接而成的线性分子^[1]。微生物在遭遇饥饿等环境压力时会在细胞内积累polyP^[2],某些病原菌还会将细胞内合成的polyP转运到细胞外,如分枝杆菌^[3]和脑膜炎奈瑟菌^[4]。polyP可分为长链polyP和短链polyP。微生物来源的polyP,其长度约几百至上千个磷酸根,通常称为长链polyP^[2];而来源于哺乳动物血小板的polyP,其长度在60~100个磷酸根^[5],被称为短链polyP。在血小板的致密颗粒中,polyP含量丰富,当血小板被激活后则将其释放到细胞表面和(或)进入血液循环^[1]。在肥大细胞和嗜碱性粒细胞中,含有与血小板polyP大小类似的polyP,并可在脱颗粒时释放^[6]。外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)包括淋巴细胞、单核细胞和树突状细胞中也含有polyP^[7-8]。最近研究证实,polyP在骨矿化^[9]、细胞增殖^[10]、细胞凋亡^[11]、肿瘤转移^[12]、血液凝固^[13]和免疫调节方面起重要作用,而其中涉及血液凝固和炎症反应的两种途径则存在交汇,且某些病理阶段的路径相同。本文对polyP在免疫调节方面的作用及涉及的分子机制进行综述,以为促进polyP在该领域的研究及其潜在临床应用提供参考。

1 polyP的促炎作用

1.1 polyP激活接触途径发挥促炎作用

1.1.1 接触途径 接触途径中发挥作用的因子包括丝氨酸蛋白酶原酶[又称凝血因子XII(FXII)]、血浆前缓激肽释放酶、高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HK)和C1脂酶抑制剂(C1 esterase inhibitor, C1-INH),后者是FXII和激肽释放酶的主要抑制剂^[14]。此外,FXIIa的底物FXI虽然不是典型的接触途径中发挥作用的因子,但从其功能和导致的结果来看仍然可归属于接触途径^[15]。

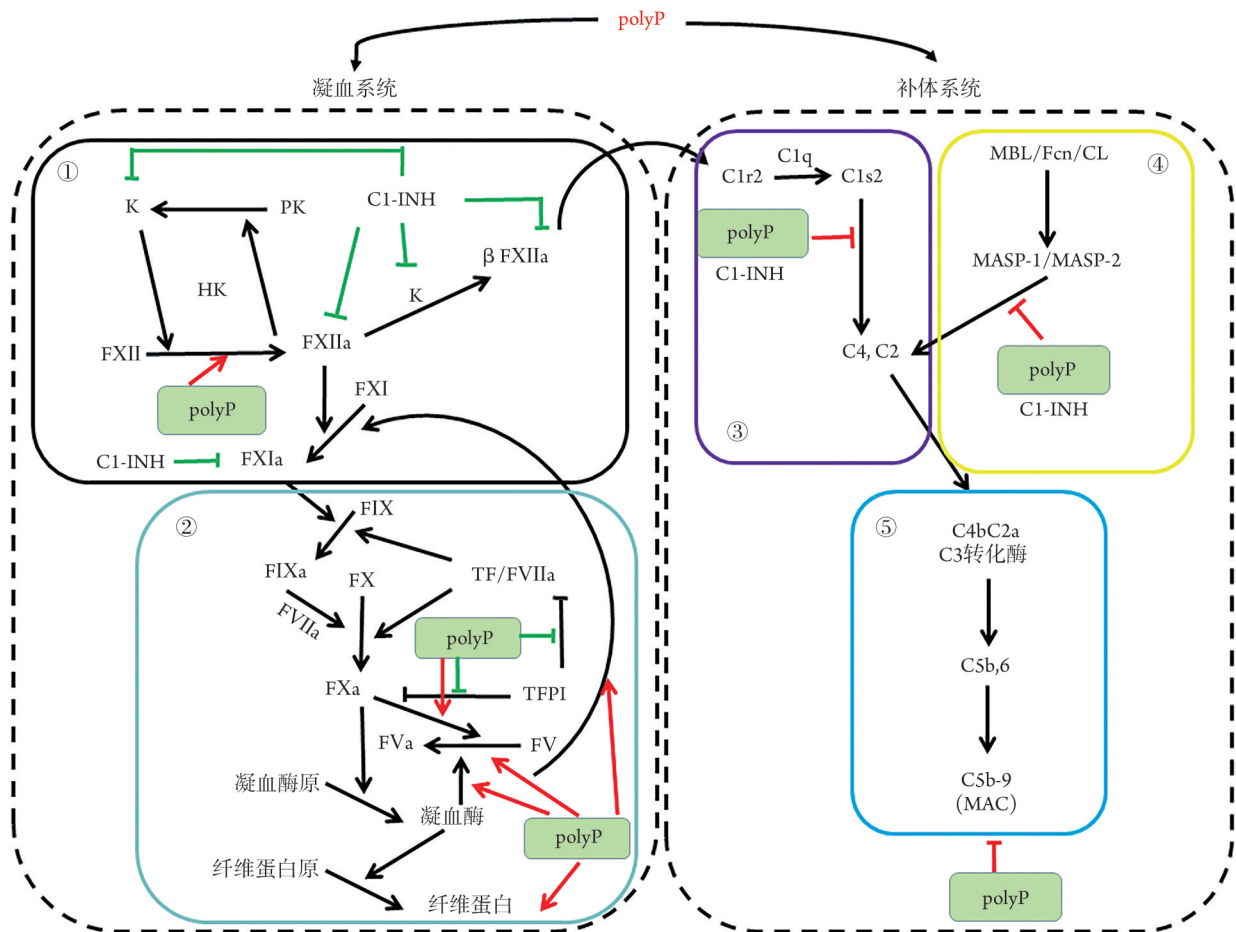
接触途径得名于FXII独特的激活机制,即FXII通过与负电荷表面接触(结合)导致FXII构象改变从而发生激活。在接触途径激活的过程中可产生微量的FXIIa,其通过蛋白水解反应将缓激肽释放酶活化为激肽释放酶,后者反过来又进一步激活FXII和裂解HK产生缓激肽(bradykinin)^[14](图1)。缓激肽是一种强效促炎介质,能破坏血管屏障的完整性、增加血管渗漏^[16],还能刺激巨噬细胞释放嗜中性粒细胞、

单核细胞和嗜碱性粒细胞趋化因子^[17],还可以直接刺激嗜中性粒细胞发生移行^[18]。因此更准确地说,接触途径可称为激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system),后者与多种人类疾病的急慢性炎症有关^[19]。

接触途径是激活凝血级联反应的主要途径之一。研究发现缺乏FXII的小鼠不会形成血栓^[20],并表现出对感染的免疫应答缺陷^[21],表明接触途径的主要生理功能并不是止血,而是形成血栓和宿主对病原菌的防御反应。与此观点一致的不少证据表明,很多微生物来源的激活因子如细菌表面蛋白^[22]及脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)^[23]等也均可激活接触途径。

1.1.2 polyP激活接触途径导致促炎、血栓炎症和对病原菌的免疫防御 polyP可导致促炎介质的产生。研究发现,polyP可通过特异性结合接触途径关键蛋白,形成稳定的polyP-蛋白复合物^[24-25],从而显著提升接触途径的激活效率^[5,24]。polyP为接触途径中的蛋白自活化和相互激活提供了模板,呈典型的链长依赖性特征:(1)短链polyP(血小板来源)具有基础激活能力^[5,24,26],可有效促进缓激肽生成^[26-27]。类似地,存在于肥大细胞和嗜碱性粒细胞酸钙体中的短链polyP也可导致血浆中产生更多的缓激肽^[6]。小鼠模型研究显示,此类polyP能诱导血管通透性增高,且在FXII基因敲除或缓激肽B2受体缺陷型小鼠中该效应完全消失^[5]。(2)长链polyP(细菌来源)则表现出极强的接触途径激活能力^[26-27](图1),其激活接触途径产生的激肽也是大肠杆菌感染引起脓毒症和脓毒症休克最重要的组分^[28]。

polyP可促进血栓性炎症形成。有研究发现,血小板可促进炎症性血管进程,如动脉粥样硬化斑块的形成和发展^[29]。而polyP是血小板激活后释放的介质之一^[5],其可激活接触途径^[30]并通过FXIa、FXa或凝血酶加速激活FV^[31],也可作为凝血酶的辅因子参与FXI的激活,并增强FXI的自活化^[32]。此外,polyP整合进纤维凝块可改变凝块的强度,导致凝块更坚固和对纤维蛋白溶解的抗性增强^[26,33]。polyP通过对具有强效抗凝血功能的组织因子途径抑制子(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)的抑制作用来促进血液的凝固^[26](图1)。研究发现,polyP可激活接触途径并最终导致血栓形成^[34]。事实上,基础和临床数据表明血栓与炎症之间存在内在联系且共享很



polyP. 多聚磷酸盐; PK. 前激肽释放酶; K. 激肽释放酶; MAC. 攻膜复合物; HK. 高分子量激肽原; C1-INH. C1脂酶抑制剂; MBL. 甘露糖结合凝集素; Fcn. 纤维胶原素; CL. 胶原凝素; MASP-1/2. 甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶-1/2; TF. 组织因子; 左、右的虚线框分别表示凝血系统和补体系统。在凝血系统中, 黑色实线框表示接触途径①, 浅绿色实线框表示凝血系统中其他部分②。在补体系统中, 紫色实线框表示经典途径③, 黄色实线框表示凝集素途径④, 蓝色实线框表示终末途径⑤。①polyP通过接触途径触发炎症反应。polyP可导致FXII发生构象改变产生FXIIa, 后者再激活前激肽释放酶成为激肽释放酶和(或)激活FXI成为FXIa。激肽释放酶能进一步裂解FXIIa从而产生 β FXIIa, 或者也可能激活C1r而促进补体激活。C1-INH通过抑制FXIIa、 β FXIIa和激肽释放酶而减缓该途径。②polyP对凝血的调节作用。polyP除了通过激活接触途径触发炎症反应外, 还会触发凝血反应, 并通过FXa、凝血酶或FXIa加速激活FV, 与纤维蛋白相互作用, 以及抑制TFPI活性等方式从而调节凝血系统。在补体系统中, C1s裂解C4和C2产生C4b2a(C3转化酶), 从而导致C5b, 6复合物的形成, 最终产生C5b-9(MAC)。③polyP抑制补体经典途径。polyP通过直接与C1-INH相互作用并靶向结合到蛋白酶C1s上, 从而促进C1-INH的这种抑制作用。④polyP抑制补体凝集素途径。polyP增强C1-INH与MASP2的相互作用, 干扰补体因子C4和C4b结合的C2的切割, 以及C3转化酶C4b2a的形成。⑤polyP抑制补体的终末途径。polyP导致C5b, 6复合物不稳定, 因此抑制补体系统MAC的裂解能力

图1 polyP调节凝血系统和补体系统

Fig.1 Schematic diagram of polyP regulating coagulation system and complement system

多关键作用机制^[35]。血栓形成过程可促进炎症反应, 从而导致血栓性炎症^[36]。血栓性炎症对于急性缺血性休克和脓毒症非常重要, 如血小板通过释放polyP介导嗜中性粒细胞在ST段抬高型心肌梗死中形成嗜中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)^[37]。NETs在炎症介导的血栓性疾病中起着重要作用^[38]。polyP在介导NETs形成中的作用详见后文“polyP对嗜中性粒细胞的作用”。另外, 长链polyP激活接触途径还可导致血小板的消耗, 从而导致脓毒症诱导的血栓形成和炎症反应^[39]。

polyP介导的FXII凝血途径可限制细菌的感染。接触途径导致的凝血起始于FXII与阴离子表面结合, 使其转化为活性形式的FXIIa。在典型的级联反应中, FXIIa通过其底物FXI导致纤维蛋白产生。而缺失FXII或缓激肽释放酶则不能发生由接触途径导致的凝血^[40]。polyP在血液凝固级联反应中的多个阶段参与凝血的调节(图1)。肺炎链球菌和金黄色葡萄球菌感染与激活凝血相关, 而带有纤维蛋白沉积的脓肿壁是葡萄球菌和链球菌感染的典型特征, 有助于细菌捕获和宿主防御^[41]。Nickel等^[42]研究FXII缺陷

小鼠的肺炎链球菌肺部感染和金黄色葡萄球菌皮肤感染,发现FXII相关的凝血缺陷可增加细菌感染的扩散的严重程度。相反, polyP-FXII-FXI轴介导的纤维蛋白的形成可维持脓肿壁的完整性并促进细菌感染的局限化。以上研究结果表明, polyP介导的FXII凝血的生理学功能为防御细菌感染。

接触系统和补体系统密不可分^[43]。除缓激肽的产生外, 激肽释放酶还可直接激活补体成分C3和C5^[44], FXIIa也可启动经典的补体级联反应^[45-46](图1), 而polyP可抑制补体系统的活性。

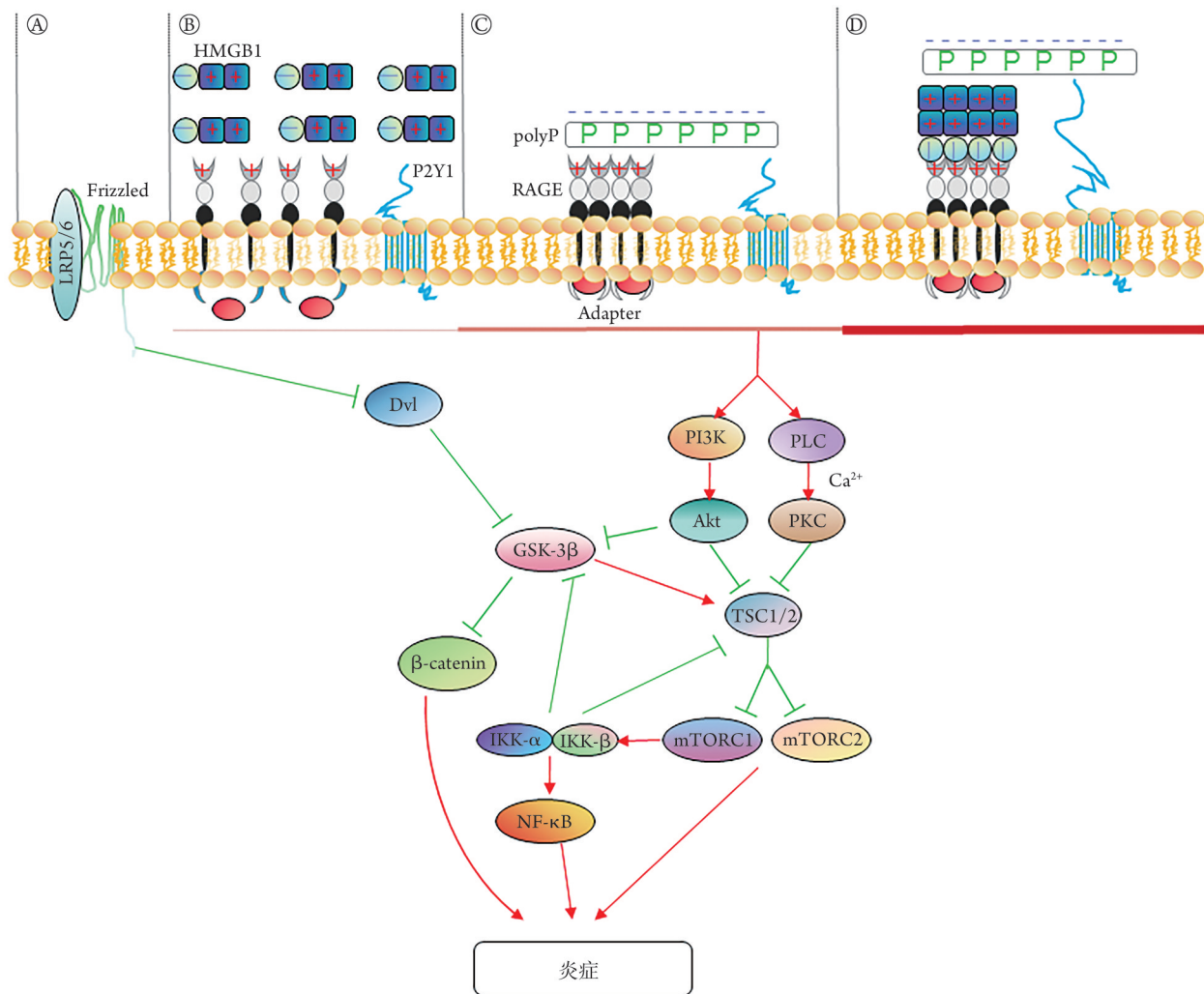
1.2 polyP与晚期糖基化末端产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)和P2Y1受体结合激活各种信号通路触发炎症反应 RAGE是天然免疫的重要信号分子, 涉及炎症反应的发生和维持。RAGE属于模式识别受体, 可识别具有负电荷的配体如晚期糖基化末端产物(advanced glycation end products, AGEs)修饰的蛋白、淀粉样纤维等^[45]。P2Y1受体(1972年提出嘌呤可能作为细胞外信号分子, 后来将识别ATP和ADP的受体命名为P2。到1994年将P2受体家族分为P2X离子型和P2Y代谢型受体, 目前已发现人类中存在8个P2Y型受体^[46])作为嘌呤受体之一, 能特异性识别ADP和ATP, 对多种生理过程包括血小板聚集和神经信号传递等具有重要作用^[47]。Holmstrom等^[48]发现, 在哺乳动物大脑中polyP通过与RAGE和P2Y1受体结合, 起到星形胶质细胞信号递质的作用; 他们还发现polyP可与内皮细胞上的RAGE和P2Y1受体结合, 导致上游调节性结节性硬化复合物(tuberous sclerosis complex 1/2, TSC1/2)的磷酸化依赖性失活, 从而激活核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、Wnt/ β -catenin信号通路^[49-51]。而内皮细胞活化可导致多种储存的和新合成的效应分子释放或表达, 从而调节炎症反应^[52-53]。Biswas等^[54]发现, polyP₇₀可与RAGE和P2Y1浓度依赖性诱导内皮细胞上血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF)的释放和血小板串(platelet string)的形成以促进血栓形成和炎症途径。以上研究为认识polyP在mTOR、Wnt/ β -catenin和NF- κ B之间错综复杂的交叉通信网络中的关键作用提供了新的见解。

1.2.1 polyP激活mTOR信号途径 mTOR是丝氨酸-苏氨酸激酶, 至少由两种不同的蛋白复合物组成, 即哺乳动物雷帕霉素复合物1(mammalian target of rapamycin complexes 1, mTORC1)和mTORC2^[55]。mTOR信号转导的精细调节对许多发育和生理过程至关重要, 其失调与急性和慢性炎症性疾病的发病机制有关^[56]。polyP可激活乳腺癌细胞中的mTOR,

从而激活增殖信号通路^[57]。Hassanian等^[49]研究polyP在细胞和动物模型中调节mTOR信号转导的作用, 发现长链polyP₇₀₀和血小板来源的polyP通过与内皮细胞上的RAGE和P2Y1受体相互作用, 以磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/serine/threonine protein kinase, PI3K/Akt)和磷脂酶C/蛋白激酶C/细胞外信号调节激酶(phospholipase C/protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase, PLC/PKC/ERK)途径依赖的方式磷酸化上游负调节子TSC1/2并导致其失活, 从而激活mTORC1和mTORC2。此外, mTORC1的一个亚基PRAS-40(the proline-rich Akt substrate of 40 kD)可负调节mTORC1的活性, 而polyP和Akt都可导致mTORC1底物PRAS-40磷酸化, 从而激活mTORC1途径^[55]。因此, 除TSC1/2依赖性激活mTORC1外, polyP也可通过Akt依赖性磷酸化PRAS-40激活mTORC1途径。

1.2.2 polyP激活Wnt/ β -catenin信号途径 由于polyP能调节mTOR信号转导^[49], 而Wnt/ β -catenin信号途径中关键负调节子糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β)能通过激活TSC1/2导致mTOR信号途径失活, 这表明两个信号网络之间在调节代谢和促炎信号应答时存在交叉通信^[58-59]。一旦Wnt蛋白表达并与Frizzled受体家族结合后, GSK-3 β 被磷酸化而失活(GSK-3 β 参与 β -catenin的降解, GSK-3 β 的失活会导致完整的 β -catenin进入细胞核, 从而与特定的转录因子结合, 诱导Wnt/ β -catenin靶基因的表达^[60]), 从而导致mTOR和Wnt/ β -catenin信号通路的激活^[59-60]。Wnt/ β -catenin信号途径具有免疫调节功能, 该途径发生异常时, 可刺激许多参与肿瘤发展的Wnt靶基因如Cyclin D1的表达^[61]及慢性炎症的激活^[62]。

Hassanian等^[51]发现, polyP₇₀通过与RAGE和P2Y1受体结合, 以PI3K/Akt和PLC/PKC/ERK依赖的方式, 导致GSK-3 β 磷酸化而失活, 从而激活Wnt/ β -catenin信号途径。polyP激活GSK-3 β /Wnt/ β -catenin信号转导的机制尚不清楚。众所周知, 各种Wnt配体与Frizzled受体家族结合时, 该途径被激活, 通过磷酸化灭活GSK-3 β , 并导致完整的 β -catenin移向细胞核和诱导Wnt/ β -catenin蛋白靶基因的转录^[60]。而Hassanian等^[51]报道, polyP可通过多个步骤影响GSK-3 β /Wnt/ β -catenin信号转导, 而不需要Wnt蛋白结合其特定的Frizzled受体。如图2所示, polyP与RAGE和P2Y1受体结合, 以PI3K/Akt和PLC/PKC依赖性方式, 通过至少两种不同的机制激活GSK-3 β /Wnt/ β -catenin信号途径: (1)polyP介导的Akt激活可导致GSK-3 β 的磷酸化依赖性抑制, 从而导致完整的



polyP. 多聚磷酸盐; HMGB1. 高迁移率族蛋白1; RAGE. 晚期糖基化终末产物受体; TSC1/2. 结节性硬化症1/2; GSK-3. 糖原合成酶激酶3; Dvl. Dishevelled; LRP5/6. 低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6; mTORC1. 哺乳动物雷帕霉素蛋白靶点复合物1; PI3K. 磷脂酰肌醇3激酶; PLC. 磷脂酶C; PKC. 蛋白激酶C; Akt. 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶; IKK. NF- κ B抑制刺激酶; NF- κ B. 核因子 κ B; A. 众所周知, 当不同的Wnt配体与Frizzled受体家族结合时, 该途径被激活, 从而通过磷酸化灭活GSK-3 β , 并导致完整的 β -catenin移向细胞核和诱导Wnt/ β -catenin蛋白靶基因的转录。B. HMGB1与RAGE受体带正电荷的N端结构域结合, 在内皮细胞(或天然免疫细胞)中引发促炎信号反应, 这可通过HMGB1的酸性C末端发生。然而, 启动该信号转导需要相对高浓度的核细胞因子, 因为HMGB1和H4也都带高度正电荷。C、D. polyP通过与RAGE和P2Y1受体相互作用, 以PI3K/Akt和PLC/PKC/ Ca^{2+} 依赖性的方式抑制TSC1/2激活mTORC1和mTORC2。TSC1/2复合体是mTOR的负调节因子, 因此Akt和(或)PKC对TSC1/2复合体的磷酸化依赖性失活会激活mTORC1和mTORC2。polyP通过相同的机制介导IKK- α/β 的磷酸化依赖性激活, 从而激活NF- κ B。而polyP与RAGE和P2Y1的相互作用以PI3K/Akt和PLC/PKC依赖性方式, 可通过至少两种不同的机制激活GSK-3/Wnt/ β -catenin信号转导: (1)polyP介导的Akt激活可致GSK-3 β 的磷酸化依赖性抑制, 从而导致 β -catenin的稳定; (2)polyP通过激活IKK α/β 可下调GSK-3 β 的活性, 从而稳定 β -catenin。HMGB1和H4(图中未展示)可显著促进这些信号反应。酸性polyP与任一核蛋白带正电残基的相互作用中和了这些残基的基本电荷, 从而消除它们与RAGE带正电配体结合结构域的排斥相互作用, 并增强它们对受体的亲和力

图2 polyP通过与RAGE和P2Y1受体结合介导mTOR、Wnt/ β -catenin和NF- κ B信号转导途径

Fig.2 PolyP mediates mTOR, Wnt/ β -catenin, and NF- κ B signaling pathways by binding to RAGE and P2Y1 receptors

β -catenin进入细胞核, 诱导基因的表达; (2)polyP通过激活NF- κ B抑制刺激酶(inhibitor of nuclear factor κ B kinase, IKK)的 α/β 亚基而下调GSK-3 β 的活性, 从而稳定 β -catenin蛋白并最终导致 β -catenin诱导基因的表达。

1.2.3 polyP激活NF- κ B信号途径 有研究表明, 血小板来源的polyP能激活NF- κ B信号途径, 上调血管

细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和E-选择蛋白的表达, 并促进单核THP-1细胞黏附到polyP激活的内皮细胞上^[63]。polyP调节NF- κ B的作用可能是作为第二信使直接与细胞表面受体结合介导的, 也可能类似于肝素通过隔离促炎介质和(或)将其内化到细胞质中而调节

NF- κ B 通路^[64-65]。而 Dinarvand 等^[50]发现, polyP 激活 NF- κ B 信号途径是由 RAGE 和 P2Y1 受体所介导。

此外, 抑制 NF- κ B 信号途径可明显抑制 polyP 对 mTORC1 的激活, 类似地, 雷帕霉素也可抑制 polyP 对 NF- κ B 活性的影响, 表明在内皮细胞中 polyP 可调节 NF- κ B 和 mTORC1 信号途径, 从而将 NF- κ B 炎症信号途径和 mTOR 代谢调节途径连接起来^[49](图 2)。由于核蛋白在炎症性疾病中的重要作用以及 polyP 在细胞中的广泛存在, polyP 可能通过激活 RAGE 和 mTORC1/2 信号通路对代谢和炎症性疾病的发病机制和并发症起重要作用, 包括严重的脓毒症、糖尿病、心血管疾病和癌症。在各种细胞应激、损伤和促炎条件下, 血小板和其他细胞可将高水平的 polyP 和核蛋白释放到血液循环中^[66]。polyP 可通过激活血液系统中的 mTOR 和 RAGE 通路而加剧这些病理生理过程。此外, polyP 介导的 RAGE 促炎信号不仅激活 mTOR 和 NF- κ B 通路, 而且通过显著放大线粒体产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)来诱导凋亡性氧化应激^[50,67]。因此, polyP 有效激活血管内皮细胞中 RAGE 和 mTORC1/2 信号网络的能力会极大地破坏正常的细胞功能。不仅如此, Hassanian 等^[51]发现, polyP 还可介导 NF- κ B 与 Wnt/ β -catenin 信号之间的交叉通信。总之, mTOR、Wnt/ β -catenin 和 NF- κ B 信号通路之间是相互关联的, polyP 可介导它们之间的交叉通信, 从而触发炎症反应。

1.2.4 polyP 与细胞因子协同放大其促炎功能 由于在细胞分析中需要高浓度的 polyP₇₀(50 μ mol/L)才能触发促炎信号, 因此血小板来源的 polyP 促炎作用的生理学意义并不清楚^[50]。细胞外的核蛋白如组蛋白[特别是组蛋白 H4(histone H4, H4)]和高迁移率族蛋白 1(high mobility group box 1, HMGB1)作为细胞外因子在炎症失调的致病机制中发挥重要作用^[68]。这些因子主要由天然免疫细胞在应对外伤和(或)细菌内毒素时释放到血管内^[69], 通过与血小板和血管内皮细胞上的 RAGE 受体相互作用触发促炎信号级联反应, 在促凝血和促炎反应中起到重要作用^[45,70]。在血小板的致密颗粒中储存有丰富的 HMGB1 和 polyP, 一旦被激活就会分泌到血液循环中^[30,66]。Dinarvand 等^[50]发现, polyP 与 H4 和 HMGB1 在促炎方面具有协同作用, polyP₇₀能与这两种蛋白高亲和力结合, 并通过与 RAGE 和 P2Y1 受体的相互作用, 最终激活 Ca²⁺ 信号途径和 NF- κ B 途径, 从而显著增强促炎信号(图 2); 他们用阈值浓度(0~20 nmol/L)的 HMGB1 和低浓度(1~5 μ mol/L, 该浓度不具有活性)的 polyP₇₀ 处理内皮细胞, 结果显示, 仅 2.5 μ mol/L polyP₇₀(其浓度远低于发挥功能的浓度)即可明显增强低浓度 HMGB1 的炎症作用; 类似地, 在 2.5 μ mol/L polyP 的

条件下, 仅 0.4 μ mol/L 的 H4(约 5 μ g/ml, 不具有活性)即可显著诱导有效的炎症反应。更为重要的是, 长链 polyP 的这种协同作用更为强烈。仅 2~3 nmol/L 的 HMGB1 和纳摩尔浓度的 polyP₇₀₀(类似于细菌来源的 polyP 大小)形成的复合物就能引起内皮细胞内非常强烈的促炎信号^[50]。低浓度 polyP₇₀(2.5 μ mol/L)和纳摩尔浓度的核细胞因子表现出的这种协同促炎作用具有重要的生理学意义, 因为在感染、损伤和(或)其他促炎条件下, 当炎症和促凝血途径被激活时, 低浓度的这些因子均存在于血液循环系统中^[30,66], 从而通过协同作用引起炎症反应。

Dinarvand 等^[50]提出一种桥连接机制来解释 polyP 放大核蛋白的促炎作用。已知 RAGE 由胞外配体识别和结合所需的结构域、跨膜螺旋和细胞内的结构域组成, 通常至少 4 个 RAGE 分子在细胞膜上并排形成多聚体, 配体分子(HMGB1 或 H4)与受体结合稳定了受体的多聚体装配, 从而驱动细胞内的结构域共定位并与细胞内的衔接分子结合激活各种信号级联, 最终诱导促炎分子的产生^[45]。HMGB1 分子的两端分别携带负电荷和正电荷, 需要多个 HMGB1 分子的负电荷端与 RAGE 带正电荷的配体结合域结合, 才能稳定 RAGE 分子的多聚体, 并驱动细胞内的结构域共定位, 这导致 HMGB1 分子之间的正电荷相互排斥。polyP 作为阴离子聚合物可同时结合多个 HMGB1 分子, 通过 polyP 的桥连接作用稳定 RAGE 的四聚体或寡聚体形式, 从而稳定 RAGE 信号转导所需的受体装配; RAGE 多聚体的形成使受体的细胞质尾部相互靠近, 致使该结构域能够与负责启动下游信号转导的衔接分子协同作用^[45]。最终, polyP 与 HMGB1 或 H4 形成的二元复合物通过桥连接作用与 P2Y1 受体结合并增加它们与其特定细胞表面 RAGE 受体的亲和力^[50](图 2)。polyP 介导的桥连接作用也可增加细胞表面的配体(HMGB1 或 H4)密度, 从而放大信号。不仅如此, polyP 通过桥连接作用稳定受体后可诱导正反馈环, 从而增加 RAGE 的表达并进一步放大信号转导^[45]。

polyP 介导的信号放大作用在细菌感染期间可能更为强烈, 因为补体介导的细菌裂解可能释放长链 polyP 分子, 这些分子可结合更多的核细胞因子, 从而通过受体桥连接和聚集显著放大促炎反应^[30]。这些发现可能对解释严重脓毒症期间 polyP 介导的全身炎症反应以及细菌感染如何战胜免疫系统具有重大意义。基于 Dinarvand 等^[50]的实验数据, 他们假设微量的细菌 polyP 像海绵一样将具有高促炎活性的核细胞因子(在炎症和凝血过程中大量存在于血液循环中)集中在血管和先天免疫系统的细胞表面, 从而通过聚集激活 RAGE 受体, 并通过桥连接稳定它们。

这种失控的免疫反应可解释严重脓毒症快速死亡和高病死率的特点。这一理论可为治疗急性和慢性促炎并发症(包括严重脓毒症)指示新的治疗靶点。

2 polyP抑制补体系统的活性

凝血途径和补体系统具有协同调节作用,可限制失血、消除病原体 and 受损细胞并促进伤口愈合^[43]。虽然看起来它们并不相同,但事实上具有很多交叉途径,且高度整合^[71-72]。补体系统包括30多个可溶的或与膜结合的蛋白,具有处理与危险相关的分子模式受体,有助于天然免疫和适应性免疫^[73-74]。补体可通过凝集素途径、经典途径或替代途径激活。三条途径最终都导致C3转化酶形成,之后所有的组分与活化过程均相同,称为补体的终末途径。补体的激活能在多个步骤中被下调,这可确保补体高度局限化和短暂的、恰当的响应,以避免宿主受到不必要的损伤。调节补体活性的因子在获得性或遗传性上的改变通常与疾病有关,表现为不同程度的血栓形成。因此,揭示这些途径的调节机制可为药物开发提供新的策略^[75-77]。

2.1 polyP通过经典途径和凝集素途径抑制补体激活

在补体系统中,C1-INH是经典途径和凝集素途径的重要负调节子,其可抑制经典途径中丝氨酸蛋白酶C1s(经典途径的起始丝氨酸蛋白酶)和C1r的活性^[78];抑制凝集素途径中的甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)相关丝氨酸蛋白酶(MBL-associated serine proteases, MASP)-1和MASP-2,干扰与补体因子C4和C4b结合的C2的切割,以及C3转化酶C4b2a的形成^[79]。与其他丝氨酸蛋白酶伴侣一样,肝素等多聚阴离子能促进C1-INH与C1s的相互作用。polyP是一种天然存在的多聚阴离子。Wijeyewickrema等^[80]发现,polyP能与C1-INH结合,并以长度和浓度依赖方式促进C1-INH对C1s的抑制,从而抑制C1s介导的C4和C2的切割,最终抑制C1s对经典途径的激活;而且,C1-INH可直接与C1s的丝氨酸蛋白酶结构域相互作用,其相互作用速率因polyP的存在而增加约90倍^[80]。初步研究表明,polyP也可增强C1-INH与MASP2的相互作用^[80],而polyP对C1r的这种作用很弱^[81]。在细胞培养系统中,polyP通过经典途径和凝集素途径显著抑制C4d沉积在内皮细胞上^[80]。此外,polyP介导的接触途径激活可能触发经典的补体系统(图1),增强炎症反应,诱导吞噬细胞向感染区移行并刺激适应性免疫应答^[82]。但仍需要更深入的研究来揭示这些发现与通过一种或多种补体激活途径调节补体的相关性。

polyP和C1-INH共定位于活化的血小板中,提示它们的相互作用具有生理相关性^[80];也表明这些

分子可相互作用,从而共同抑制宿主细胞表面的补体激活。因此,这一过程被干扰可能会导致疾病。患有致密颗粒储存不足疾病如Hermansky-Pudlak综合征^[83]的患者,其血小板polyP水平低^[84],这可能是他们具有出血倾向的原因之一^[5];不仅如此,他们还要遭受严重的肺纤维化和炎症病变。这种严重的炎症反应可能是多诱因的,而polyP减少导致polyP与C1-INH之间的相互作用发生改变,导致不受控制的补体激活造成组织损伤是其重要原因之一。总之,polyP是C1s与C1-INH相互作用的天然辅因子,也是补体激活的重要调节因子。这些发现不仅推动了补体生物学的基础认知,更为炎症性疾病新疗法的开发提供了新的见解。

2.2 polyP抑制补体的终末途径

在polyP聚集的脑膜炎奈瑟菌中,细菌对补体介导的杀伤作用具有抗性,表明polyP可能有助于细菌逃避补体介导的杀伤作用^[85]。同样,外源添加polyP能抑制补体介导的细菌杀伤作用。因此,细菌中的polyP可能是一种克服宿主天然免疫的武器^[3]。Kimura等^[86]验证了polyP是补体和凝血之间桥梁的假设。Wat等^[87]发现,polyP以浓度依赖性、长度依赖性和离子螯合非依赖性的方式显著抑制补体系统的终末途径。polyP结合并破坏C5b,6的稳定性,最终干扰膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的有效组装及与膜的结合。这些发现揭示了一种调节补体的新机制,进一步难证了凝血与补体之间的复杂关系^[87]。

polyP抑制补体激活的机制仍不清楚,作为一种阴离子聚合物,其螯合了二价金属离子^[88]。补体的启动和激活直至C5转化酶的形成都取决于镁离子和钙离子的存在。Wat等^[87]研究表明,polyP对终末途径的影响与离子无关,其能与C1-INH、补体因子B和补体因子H结合,但不与补体因子D、补体因子I或C3b结合。未来还需要更多的研究揭示polyP抑制补体激活的作用机制。

2.3 polyP在抑制补体活性中的生理学意义及潜在应用前景

相对于促凝血和促炎特性,polyP在抑制补体活性中的生理意义并不确定;推测人体中polyP与C1-INH的协同作用可以保护宿主。C1-INH由内皮细胞合成并存在于内皮细胞表面^[89]。在健康个体的血液中由活化细胞释放的低浓度polyP^[90]可与内皮细胞上的C1-INH结合形成C1-INH:polyP复合物,从而能够招募并中和靶蛋白酶[如C1s和(或)MASP2]。同样的,细胞表面存在的polyP也能抑制宿主细胞表面MAC的产生,从而保护活化的内皮细胞免受补体激活导致的破坏,同时保留其促血栓和促炎特性。这种作用机制也可能适用于其他细胞。polyP在血小板中含量丰富,并在活化后释放^[91]。C1-INH也存在

于血小板中，分泌并沉积在活化的血小板细胞膜上^[92]。尽管最初位于单独的颗粒中，但血小板活化导致polyP和C1-INH在血小板内外共定位^[80]。因此，活化血小板上的高水平polyP可通过增强C1-INH的抑制特性和干扰终末途径^[87]，抑制补体激活，从而保护宿主细胞免受天然免疫的破坏，同时允许血小板促进止血血栓形成和炎症反应。值得注意的是，polyP也与补体因子H^[87]结合，其作用可能类似于C1-INH，覆盖并保护宿主细胞^[93]免受补体激活、转化酶组装和MAC结合导致的损伤。因此，polyP的缺乏可能会导致疾病。事实上，这种现象在患有致密颗粒储存不足疾病^[83]的患者中较为明显，这类患者的血小板polyP水平低^[84]，并表现为出血素质和继发于过度炎症的器官功能障碍。

polyP是一种天然存在且易于合成的多聚阴离子，其可抑制补体活化的特性具有潜在的临床应用前景，但也存在挑战。根据长度、剂量和配方，polyP的全身使用可能会引起血栓形成的风险。然而，在小鼠模型中，polyP可对内毒素诱导的脓毒症提供保护作用^[94]。因此可设想使用polyP治疗多种补体激活过度的疾病。Conway^[95]对polyP在预防年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)中的作用进行了有限的体内研究。AMD是失明的常见原因，补体过度激活是其主要致病因素^[96]。在激光诱导的AMD小鼠模型中，玻璃体内注射polyP可抑制病理性新生血管和补体沉积，其程度与目前使用的抗VEGF靶向疗法相似，且未观察到polyP的不良反^[95]；该研究结果为进一步探索polyP的使用提供了理论依据。

3 polyP对免疫细胞的调节作用

polyP的生理学作用通常是长度依赖性的，如长链polyP通过接触途径触发凝血的能力是短链polyP的数千倍^[5,15-16]。同样，polyP对免疫细胞的调节作用也与长度相关，血小板来源的短链polyP具有激活免疫细胞的活性，而细菌来源的长链polyP则具有完全相反的抑制作用。

3.1 血小板来源的polyP对免疫细胞的激活作用

3.1.1 中性粒细胞

中性粒细胞是一种多形核白细胞，在炎症、先天免疫和血栓形成中起至关重要的作用，是首批被招募到炎症部位的白细胞之一^[97]。血小板和中性粒细胞的相互作用对损伤或感染的早期反应至关重要^[98]。血小板来源的polyP是介导这些相互作用和激活中性粒细胞活性的介质。

血小板的polyP可诱导中性粒细胞的募集和聚集。Ghosh等^[99]发现，缺乏肌醇六磷酸激酶1 (inositol hexakisphosphate kinase 1, Ip6k1)的小鼠来源

的血小板中polyP水平非常低，表明Ip6k1可催化小鼠体内polyP的合成；这为研究血小板polyP的功能提供了遗传背景。细菌感染可诱导中性粒细胞聚集，而中性粒细胞-血小板聚集物(neutrophil-platelet aggregates, NPAs)又能促进中性粒细胞聚集^[100]。Hou等^[101]发现，在血小板而非中性粒细胞中缺乏Ip6k1时，才会在Ip6k1缺陷小鼠的细菌性肺炎模型中表现出中性粒细胞聚集和NPA形成减少的现象。他们还在体外系统中研究了血小板polyP在中性粒细胞聚集和NPA形成减少中的可能作用，采用来自野生型和Ip6k1缺陷背景的纯化血小板和中性粒细胞来评估中性粒细胞对LPS刺激时的聚集反应；结果显示，当缺乏Ip6k1的血小板与野生型或Ip6k1缺陷的中性粒细胞一起孵育时，LPS不能诱导NPA形成；外源性添加polyP后，LPS则恢复了诱导NPA形成能力^[101]。与之相似，体内研究发现，将polyP注射到Ip6k1缺陷小鼠体内可恢复LPS诱导的NPA形成和中性粒细胞积聚^[101]。以上结果表明，在细菌感染时血小板polyP可诱导中性粒细胞的募集和聚集。与之类似，在小鼠阴囊内注射polyP可增强其提睾肌微血管中的中性粒细胞募集^[102]。Du等^[102]发现，免疫中和P-选择素或抗P-选择素糖蛋白配体-1后能显著减少polyP诱导的中性粒细胞滚动、黏附和迁移，而免疫中和抗膜活化复合物-1和抗淋巴细胞功能抗原-1能减少中性粒细胞的黏附和移行，但不影响其滚动。目前还不清楚导致这种现象的具体机制。在中性粒细胞迁移的体外模型中，polyP对人类中性粒细胞具有化学趋化作用^[103]。这些结果进一步表明，polyP是中性粒细胞募集和聚集的有效诱导剂。

血小板的polyP还能调节中性粒细胞形成NETs，这种调节过程又称为中性粒细胞的炎性细胞死亡(NETosis)。中性粒细胞除具有吞噬作用外，还能产生由DNA、组蛋白和颗粒物质组成的NETs^[97]。NETs可结合和杀死细菌、降解毒力因子，从而阻止细菌传播^[98]。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)可介导活化血小板与中性粒细胞结合，导致中性粒细胞活化和NETs形成^[104]。Chrysanthopoulou等^[37]发现，血小板来源的polyP可介导血小板和中性粒细胞相互作用，并触发人类中性粒细胞形成NETs。NETs是自噬发生的重要一步^[105]，而mTOR是自噬的关键负调节因子，失活的mTOR可诱导自噬发生^[106]。polyP可抑制中性粒细胞的mTOR信号转导，从而促进自噬和NETosis^[37]。以上结果提示，血小板polyP在一定程度上通过调节NETs的形成来介导血栓性炎症，其在NETs形成的调节中起着重要作用。

3.1.2 单核细胞

单核细胞是一类起源于骨髓的白

细胞,与中性粒细胞一样来源于共同的髓系祖细胞^[107]。从骨髓释放到外周血中的单核细胞可以成熟为炎性(或募集)巨噬细胞、特化树突状细胞、破骨细胞和纤维细胞^[108]。与中性粒细胞类似,polyP也可改变单核细胞的迁移、募集和活性,并促进单核细胞分化。

纤维细胞是一种单核细胞来源的细胞,具有炎性巨噬细胞的特性和组织重塑能力的成纤维细胞特性,在先天免疫、伤口愈合和纤维化疾病中发挥作用^[109]。Suess等^[103]发现,活化血小板释放的一种因子增强了人PBMCs的纤维细胞分化,其被polyP外切酶(exopolyphosphatase,PPX)处理后不再具有诱导纤维细胞分化的活性,用人工合成的polyP(与血小板的polyP大小类似)处理PBMCs可增加纤维细胞的数量。血小板来源的polyP还可诱导成纤维细胞向另一种密切参与伤口愈合过程的肌成纤维细胞分化^[110]。这些发现提示,polyP不仅在对伤口愈合至关重要的凝血方面具有重要作用,而且在诱导促伤口愈合的细胞类型分化方面也具有潜在作用。

不利的是,这种作用也可能导致纤维化的发展。如同在某些纤维化病变中所见,若血小板被持续招募和激活,polyP可能会导致慢性炎症反应,最终促纤维化形成^[111]。类似地,在原发性肺纤维化病变中血小板与单核细胞的结合显著增加,而且血小板活性增加^[112]。因此,polyP可能是来自血小板的、促纤维化病变的信号。

3.1.3 巨噬细胞 巨噬细胞在宿主炎症反应、组织修复和稳态中起至关重要的作用^[113-114]。细胞外空间的polyP影响巨噬细胞的功能并作为免疫调节因子起作用。Ito等^[115]在体外研究polyP(与血小板的polyP大小类似)在巨噬细胞对LPS反应中的作用;用LPS处理THP-1源性巨噬细胞会促进其表达炎性细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6,而polyP能显著增强这种作用;其作用机制与polyP增强LPS与巨噬细胞表面TLR4的结合有关。

3.2 细菌来源的polyP对免疫细胞的抑制作用并促进细菌的免疫逃逸

3.2.1 对免疫细胞的抑制作用 微生物来源的polyP对免疫细胞具有抑制作用。Terashima-Hasegawa等^[94]发现,平均长度为150个磷酸根(polyP(大于血小板和肥大细胞来源的polyP)可通过抑制巨噬细胞募集至肝脏和肺,从而预防组织损伤,提高LPS诱导的脓毒症模型小鼠的存活率;在体外实验中,用polyP处理的巨噬细胞对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)诱导的趋化性、肌动蛋白极化以及p38和c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)磷酸化没有反应。这些结果表明,长链polyP可

作为免疫抑制剂。值得注意的是,Roewe等^[116]在研究长链polyP在大肠杆菌诱导的脓毒症中的作用时,发现长链polyP可增高大肠杆菌诱导的小鼠的死亡率,同时增加其腹腔内的细菌数量;提示长链polyP可抑制单核细胞成熟,减少单核细胞和巨噬细胞募集,并减弱单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞对大肠杆菌的吞噬作用。上述两个课题组的研究结果在表面上看似矛盾:前一个实验结果显示polyP可提高脓毒症模型小鼠的存活率,而后面一项实验结果中的polyP则提高大肠杆菌诱导的脓毒症小鼠的死亡率;但事实上,这些结果都表明长链polyP具有抑制炎症反应、减弱免疫细胞的抗微生物活性。

3.2.2 促进微生物的免疫逃逸 polyP对免疫细胞的抑制作用可促进微生物的免疫逃逸。寄生虫如克氏锥虫(*Trypanosoma cruzi*)在酸钙体中含有摩尔水平的polyP,这对于其抵抗宿主的压力条件和持留感染非常重要^[117]。同样地,细胞外polyP可促进盘基网柄菌(*Dictyostelium discoideum*)吞噬的大肠杆菌和耻垢分枝杆菌的存活^[3]。盘基网柄菌以细菌为食,其追踪和吞噬微生物的分子机制与吞噬细胞类似^[118],因此推测polyP在巨噬细胞吞噬与细菌存活于吞噬体中具有类似作用。事实上,细胞外polyP可促进被巨噬细胞吞噬的大肠杆菌和耻垢分枝杆菌的存活^[3]。结核分枝杆菌在被免疫细胞摄入后,能通过抑制吞噬体成熟和杀伤作用而存活更长时间,从而导致潜伏感染^[3]。polyP激酶1(polyphosphate kinase 1, PPK1)是很多细菌中促进polyP合成的主要酶,其活性为催化ATP上的末端磷酸根转移到polyP上^[119]。结核分枝杆菌ppk1缺陷菌在被巨噬细胞摄取后存活率降低^[120-121]。将降解polyP的PPX添加到人类巨噬细胞和结核分枝杆菌的共培养物中也能增强巨噬细胞对摄入的细菌的杀死作用,推测结核分枝杆菌可能会分泌polyP以提高被摄入后的存活率^[3]。另外,笔者和其他研究者均发现,耻垢分枝杆菌ppk1突变菌产生polyP的能力降低,在感染的巨噬细胞中存活率降低^[3,122];提示polyP与细菌免疫逃逸之间存在潜在的联系。

3.2.3 促进细菌免疫逃逸的分子机制 巨噬细胞通过信号途径感知细菌来源的polyP。细胞外polyP可促进盘基网柄菌吞噬的大肠杆菌和耻垢分枝杆菌的存活^[3],表明存在一种信号转导途径感知细胞外polyP或吞噬体中细菌分泌的polyP,从而促进细菌的免疫逃逸。Roewe等^[116]使用大肠杆菌来源的LPS和合成的polyP对巨噬细胞进行处理,结果发现长链polyP能有效结合到CD11⁺bF4/80⁺巨噬细胞表面,并能够被巨噬细胞摄取后进入内体膜腔中;如预先用硫酸葡聚糖与巨噬细胞孵育后,polyP不再与巨噬细

胞结合。硫酸葡聚糖和 polyP 都是一种阴离子聚合物,能够与巨噬细胞表面的正电荷分子结合。因此,硫酸葡聚糖能抑制 polyP 与巨噬细胞结合,表明 polyP 与巨噬细胞的最初相互作用依赖于静电相互作用。在非免疫细胞中 RAGE 和 P2Y1 是 polyP 的受体^[48]。为了检测 polyP 调节免疫细胞是否依赖于这些受体, Roewe 等^[116]将 *Rage*^{-/-}和 *P2y1*^{-/-}巨噬细胞与野生巨噬细胞对比,发现 polyP 并不需要 RAGE 和 P2Y1 受体的作用。Suess 等^[123]发现,在盘基网柄菌中,细胞外的 polyP 可能被 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled polyP receptor, GPCR)GrlD 所感知,并提高大肠杆菌的存活率^[3];表明 polyP 通过某种和(或)多种信号通路来抑制巨噬细胞对摄入细菌的杀死作用。Rahman 等^[124]报道,除 GrlD 外,在盘基网柄菌中的 polyP 信号通路还需要 AdcB(能与 GPCR 相互作用的 arrestin 样蛋白)、Ip6k、RacE(Rho GTPase 的组分)和 Lst8(TOR 的成分)等分子的参与;在缺乏这些成分的细胞中, polyP 无法抑制巨噬细胞对摄入细菌的杀死作用。感知 polyP 通路的蛋白组分在人类细胞中具有同源蛋白,因此在人类巨噬细胞中用药物阻断这些通路会更快杀死摄入的病原体如结核分枝杆菌以减少其滞留性,从而缩短治疗时间。

polyP 可调节巨噬细胞的表型。Roewe 等^[116]通过转录组测序发现,长链 polyP 单独处理巨噬细胞可导致 749 个基因明显下调和 736 个基因明显上调,而 polyP 与 LPS 同时处理巨噬细胞可导致 814 个基因明显上调和 1083 个基因明显下调;生物信息学分析这些差异表达基因发现,长链 polyP 影响的细胞途径包括细胞对 IL-4 和干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)的应答反应、巨噬细胞分化和白细胞活化的调节等。长链 polyP 能调节这些途径,表明巨噬细胞的极化受长链 polyP 的影响。巨噬细胞通常被分为 M1 和 M2 两种表型^[125]。在正常的防御感染的免疫应答反应中, LPS 促进巨噬细胞极化为 M1 型^[126];但长链 polyP 更倾向于促进 LPS 激活的巨噬细胞表达 M2 相关基因,而抑制 M1 相关基因的表达。与 M1 表型相关的一个重要基因是一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)基因,其 mRNA 丰度能被长链 polyP 显著抑制,而且细胞内的 iNOS 蛋白及其产物 NO 水平相应降低^[116]。笔者也发现,耻垢分枝杆菌的 *ppk1* 突变菌感染的巨噬细胞抗炎因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , PPAR- γ)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)的表达减少,而促炎因子 IL-6 和 TNF- α 的表达增加,表明 polyP 可能调节巨噬细胞从 M1 型转化为 M2 型^[122]。Li 等^[127]发现,植物乳酸杆菌来源的 polyP 也可抑制巨噬细胞的 M1 极化,以及标志物如 NO、ROS、iNOS 和环加

氧酶-2 等的产生,并通过调节炎症因子的产生抑制炎症进展。与之类似,Harada 等^[128]还发现,在小鼠腹膜巨噬细胞中 polyP 能通过下调 iNOS mRNA 水平,抑制 LPS 诱导 iNOS 的表达和 NO 的释放,降低巨噬细胞的杀菌能力。此外,耻垢分枝杆菌积聚的细胞外 polyP 可抑制巨噬细胞吞噬体酸化和溶酶体活性,从而抑制对摄入细菌的降解;敲除其 *ppk1* 会降低巨噬细胞摄入的 polyP 水平,并降低耻垢分枝菌的存活率,而在 GrlD 敲除的巨噬细胞中 polyP 的这些作用会失效^[3]。

polyP 可重塑 LPS/TLR4 激活的巨噬细胞对 IFN-I 的响应。转录组测序分析表明长链 polyP 对 LPS/TLR4 激活的巨噬细胞中的 IFN 反应有很强的影响^[116]。事实上,长链 polyP 导致的差异表达基因中多数为 IFN 调节基因(占总差异表达基因的 64.3%),其中主要的是 IFN-I 调节基因,且大多数表现为下调。长链 polyP 剂量依赖性地抑制促炎因子 C-X-C 基序趋化因子配体 10(C-X-C motif chemokine ligand 10, CXCL10)的释放。此外,长链 polyP 可抑制 CD11^bF4/80⁺巨噬细胞中 LPS 诱导的 STAT1^{Y701}的磷酸化,降低诱导 IFN-I 表达的重要因素——磷酸化-STAT1^{Y701}与 STAT1 的比率。除降低 IFN- β 的释放外,长链 polyP 也可抑制巨噬细胞对 IFN- β 的响应。当用 IFN- β 刺激巨噬细胞时,长链 polyP 可显著抑制巨噬细胞中 IFN 调节基因如 *Cxcl10*、*iNOS* 和 *Msc4a4c* 的表达^[116]。总之, polyP 是独特的 STAT1 依赖性 IFN 应答调节剂。

polyP 干扰巨噬细胞的抗原提呈。巨噬细胞的一个重要功能是抗原提呈。在 LPS 单独处理的巨噬细胞及 LPS 和长链 polyP 共同处理的巨噬细胞中,主要组织相容性抗原复合物(major histocompatibility complex, MHC)途径相关基因如 *Nlr5*、*Ciita* 和 *Rfx5* 表达上调;体内和体外实验表明,长链 polyP 可抑制 LPS 诱导的 CD11^bF4/80⁺巨噬细胞表面表达 MHC II 恒定链,共刺激蛋白 CD80 和 CD86 的表达也有降低^[116]。因此,细菌 polyP 似乎模糊了天然免疫与适应性免疫之间的界限。

总之,长链 polyP 通过 GrlD、AdcB、Ip6k、RacE 和 Lst8 等信号途径识别后,转移到巨噬细胞内体膜腔中,通过抑制 STAT1 磷酸化,从而抑制 LPS/TLR 诱导的 IFN- β 释放和减少 IFN 应答,影响多种 IFN 调节基因的表达,包括 *CXCL10* 和 MHC,促进巨噬细胞极化为 M2 型和干扰巨噬细胞的抗原提呈等,在多个不同水平干扰巨噬细胞的免疫应答反应,从而为微生物逃避宿主免疫防御提供了一种途径。

4 总结与展望

polyP 的生理学功能仍需要深入研究,其功能具

有长度依赖性,如长链 polyP 激活接触途径的能力比血小板来源的 polyP 强数千倍^[5,24,26-27]。类似地, polyP 与 HMGB1 核细胞因子的协同促炎作用也具有长度依赖性,长链 polyP₇₀₀ 比短链 polyP₇₀ 的协同作用强^[50]。不仅如此, polyP 的功能还与长度呈相反的关系。如短链 polyP 可激活免疫细胞,而长链 polyP 却抑制免疫细胞的活性。哺乳动物组织和细胞中存在不同长度的 polyP(从 2~5000 个磷酸根)^[129],短链 polyP₆₀₋₁₀₀ 存在于人类血小板中^[5],更长链的 polyP₁₀₀₋₆₀₀ 存在于特殊类型的细胞和组织中,如人类成纤维细胞的溶酶体^[130];在啮齿动物脑和细胞系如 HEK293 中存在的 polyP 长度主要在 800 个磷酸根^[129],在 PC3 细胞中的 polyP 长度超过 650 个磷酸根^[131]。与核酸和蛋白不同, polyP 不具有序列多样性,其完全是由相同的磷酸根通过高能磷酸键聚合而成的线性分子。polyP 这种通过长度多样性来实现其不同功能的方式或许是一种新的信息携带方式,对其深入研究具有重要意义。此外, polyP 的功能具有空间依赖性。polyP 在不同细胞中的功能也不相同,如在乳腺癌细胞和内皮细胞中, polyP 可激活 mTOR^[57],而在中性粒细胞中, polyP 则抑制 mTOR 的信号^[37]。类似地,在血管中, polyP 通过激活接触途径导致缓激肽产生,从而破坏血管屏障的完整性和增加血管的渗漏^[16];然而在肠道中, polyP 能显著诱导结肠上皮细胞表达紧密连接蛋白如闭合带-1(zonula occludens, ZO-1)、闭合蛋白(occluding)和连接黏附分子 1(junction adhesion molecule1, JAM1)等,阻止肠道渗漏,改善肠道屏障功能^[132-133]。不仅如此, polyP 的功能还具有时间依赖性和浓度依赖性^[54,80]。未来仍需要更多的研究来揭示 polyP 这些看似矛盾的作用,以更好地理解 polyP 如何同时具有对宿主细胞的局部保护作用,又能在其他部位诱导促炎/促凝血作用,为更好地利用 polyP 提供理论基础。

【参考文献】

- [1] Suess PM. Effects of polyphosphate on leukocyte function[J]. *Prog Mol Subcell Biol*, 2022, 61: 131-143.
- [2] Bowlin MQ, Gray MJ. Inorganic polyphosphate in host and microbe biology[J]. *Trends Microbiol*, 2021, 29(11): 1013-1023.
- [3] Rijal R, Cadena LA, Smith MR, et al. Polyphosphate is an extracellular signal that can facilitate bacterial survival in eukaryotic cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(50): 31923-31934.
- [4] Tinsley CR, Manjula BN, Gotschlich EC. Purification and characterization of polyphosphate kinase from *Neisseria meningitidis* [J]. *Infect Immun*, 1993, 61(9): 3703-3710.
- [5] Muller F, Mutch NJ, Schenk WA, et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators *in vivo*[J]. *Cell*, 2009, 139(6): 1143-1156.
- [6] Moreno-Sanchez D, Hernandez-Ruiz L, Ruiz FA, et al. Polyphosphate is a novel pro-inflammatory regulator of mast cells and is located in acidocalcisomes[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34): 28435-28444.
- [7] Lorenz B, Leuck J, Kohl D, et al. Anti-HIV-1 activity of inorganic polyphosphates[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14(2): 110-118.
- [8] 张明,杨经文,李悦,等.热打击单核细胞外泌体高迁移率族蛋白 B1 对内皮细胞炎症的作用[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(6): 670-675.
- [9] Muller WEG, Neufurth M, Wang S, et al. Polyphosphate nanoparticles: balancing energy requirements in tissue regeneration processes[J]. *Small*, 2024, 20(33): e2309528.
- [10] Takado M, Komamura T, Nishimura T, et al. Phosphate uptake restriction, phosphate export, and polyphosphate synthesis contribute synergistically to cellular proliferation and survival[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(12): 105454.
- [11] Borden EA, Furey M, Gattone NJ, et al. Is there a link between inorganic polyphosphate (polyP), mitochondria, and neurodegeneration?[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105211.
- [12] Rai A, Jakob U. Polyphosphate: a cellular Swiss army knife[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2025, 93: 103303.
- [13] Chen R, Huang M, Xu P. Polyphosphate as an antithrombotic target and hemostatic agent[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(33): 7855-7872.
- [14] Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity [J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(3): 427-437.
- [15] Gailani D, Gruber A. Factor XI as a therapeutic target[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(7): 1316-1322.
- [16] Oschatz C, Maas C, Lecher B, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation *in vivo*[J]. *Immunity*, 2011, 34(2): 258-268.
- [17] Sato E, Koyama S, Nomura H, et al. Bradykinin stimulates alveolar macrophages to release neutrophil, monocyte, and eosinophil chemotactic activity[J]. *J Immunol*, 1996, 157(7): 3122-3129.
- [18] Paegelow I, Trzeciak S, Bockmann S, et al. Migratory responses of polymorphonuclear leukocytes to kinin peptides[J]. *Pharmacology*, 2002, 66(3): 153-161.
- [19] Motta G, Juliano L, Shariat-Madar Z. Editorial: Kallikrein-kinin system: insights into a multifunctional system[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1305981.
- [20] Konrath S, Mailer RK, Renne T. Mechanism, functions, and diagnostic relevance of F XII activation by foreign surfaces[J]. *Hamostaseologie*, 2021, 41(6): 489-501.
- [21] Frick IM, Akesson P, Herwald H, et al. The contact system--a novel branch of innate immunity generating antibacterial peptides[J]. *EMBO J*, 2006, 25(23): 5569-5578.
- [22] Ben Nasr A, Olsen A, Sjobring U, et al. Assembly of human contact phase proteins and release of bradykinin at the surface of curl-expressing *Escherichia coli*[J]. *Mol Microbiol*, 1996, 20(5): 927-935.
- [23] Kalter ES, van Dijk WC, Timmerman A, et al. Activation of purified human plasma prekallikrein triggered by cell wall fractions of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*[J]. *J Infect Dis*, 1983, 148(4): 682-691.
- [24] Smith SA, Mutch NJ, Baskar D, et al. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(4): 903-908.
- [25] Caen J, Wu Q. Hageman factor, platelets and polyphosphates: early

- history and recent connection[J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(8): 1670-1674.
- [26] Smith SA, Choi SH, Davis-Harrison R, *et al*. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size[J]. *Blood*, 2010, 116(20): 4353-4359.
- [27] Engel R, Brain CM, Paget J, *et al*. Single-chain factor XII exhibits activity when complexed to polyphosphate[J]. *J Thromb Haemost*, 2014, 12(9): 1513-1522.
- [28] Herwald H, Morgelin M, Olsen A, *et al*. Activation of the contact-phase system on bacterial surfaces--a clue to serious complications in infectious diseases[J]. *Nat Med*, 1998, 4(3): 298-302.
- [29] Ruggeri ZM. Platelets in atherothrombosis[J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1227-1234.
- [30] Morrissey JH, Choi SH, Smith SA. Polyphosphate: an ancient molecule that links platelets, coagulation, and inflammation[J]. *Blood*, 2012, 119(25): 5972-5979.
- [31] Choi SH, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate accelerates factor V activation by factor XI a[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(3): 599-604.
- [32] Choi SH, Smith SA, Morrissey JH. Polyphosphate is a cofactor for the activation of factor XI by thrombin[J]. *Blood*, 2011, 118(26): 6963-6970.
- [33] Mutch NJ, Engel R, Uitte de Willige S, *et al*. Polyphosphate modifies the fibrin network and down-regulates fibrinolysis by attenuating binding of tPA and plasminogen to fibrin[J]. *Blood*, 2010, 115(19): 3980-3988.
- [34] 陈琪邦, 王嘉军, 刘可云, *等*. 多聚磷酸盐的促凝血功能、机制及潜在应用[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(11): 2151-2159.
- [35] von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2007, 100(1): 27-40.
- [36] Schrottmaier WC, Assinger A. The concept of thromboinflammation[J]. *Hamostaseologie*, 2024, 44(1): 21-30.
- [37] Chrysanthopoulou A, Kambas K, Stakos D, *et al*. Interferon lambda1/IL-29 and inorganic polyphosphate are novel regulators of neutrophil-driven thromboinflammation[J]. *J Pathol*, 2017, 243(1): 111-122.
- [38] Stakos DA, Kambas K, Konstantinidis T, *et al*. Expression of functional tissue factor by neutrophil extracellular traps in culprit artery of acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(22): 1405-1414.
- [39] Zilberman-Rudenko J, Reitsma SE, Puy C, *et al*. Factor XII activation promotes platelet consumption in the presence of bacterial-type long-chain polyphosphate *in vitro* and *in vivo*[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1748-1760.
- [40] Kearney KJ, Spronk HMH, Emsley J, *et al*. Plasma kallikrein as a forgotten clotting factor[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2024, 50(7): 953-961.
- [41] Kobayashi SD, Malachowa N, DeLeo FR. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* abscesses[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(6): 1518-1527.
- [42] Nickel KF, Jamsa A, Konrath S, *et al*. Factor XII-driven coagulation traps bacterial infections[J]. *J Exp Med*, 2025, 222(7): e20250049.
- [43] Prydzial ELG, Leatherdale A, Conway EM. Coagulation and complement: key innate defense participants in a seamless web[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918775.
- [44] DiScipio RG. The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein[J]. *Immunology*, 1982, 45(3): 587-595.
- [45] Fritz G. RAGE: a single receptor fits multiple ligands[J]. *Trends Biochem Sci*, 2011, 36(12): 625-632.
- [46] Lovaszi M, Branco Haas C, Antonioli L, *et al*. The role of P2Y receptors in regulating immunity and metabolism[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 187: 114419.
- [47] Burnstock G. Purine and purinergic receptors[J]. *Brain Neurosci Adv*, 2018, 2: 2398212818817494.
- [48] Holmstrom KM, Marina N, Baev AY, *et al*. Signalling properties of inorganic polyphosphate in the mammalian brain[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1362.
- [49] Hassanian SM, Dinarvand P, Smith SA, *et al*. Inorganic polyphosphate elicits pro-inflammatory responses through activation of the mammalian target of rapamycin complexes 1 and 2 in vascular endothelial cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(5): 860-871.
- [50] Dinarvand P, Hassanian SM, Qureshi SH, *et al*. Polyphosphate amplifies proinflammatory responses of nuclear proteins through interaction with receptor for advanced glycation end products and P2Y1 purinergic receptor[J]. *Blood*, 2014, 123(6): 935-945.
- [51] Hassanian SM, Ardeshiryajimi A, Dinarvand P, *et al*. Inorganic polyphosphate promotes cyclin D1 synthesis through activation of mTOR/Wnt/ β -catenin signaling in endothelial cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(11): 2261-2273.
- [52] Murakami M. Signaling required for blood vessel maintenance: molecular basis and pathological manifestations[J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012: 293641.
- [53] Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends[J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2019-2028.
- [54] Biswas I, Panicker SR, Cai X, *et al*. Inorganic polyphosphate amplifies high mobility group box 1-mediated von Willebrand factor release and platelet string formation on endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(8): 1868-1877.
- [55] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 20): 3589-3594.
- [56] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 21-35.
- [57] Wang L, Fraley CD, Faridi J, *et al*. Inorganic polyphosphate stimulates mammalian TOR, a kinase involved in the proliferation of mammary cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(20): 11249-11254.
- [58] Inoki K, Ouyang H, Zhu T, *et al*. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth[J]. *Cell*, 2006, 126(5): 955-968.
- [59] Vigneron F, Dos Santos P, Lemoine S, *et al*. GSK-3 β at the crossroads in the signalling of heart preconditioning: implication of mTOR and Wnt pathways[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 90(1): 49-56.
- [60] Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease[J]. *Cell*, 2006, 127(3): 469-480.
- [61] Vallee A, Guillemin R, Vallee JN. Vasculogenesis and angiogenesis initiation under normoxic conditions through Wnt/ β -catenin pathway in gliomas[J]. *Rev Neurosci*, 2018, 29(1): 71-91.
- [62] Ma B, Hottiger MO. Crosstalk between Wnt/ β -catenin and NF- κ B

- signaling pathway during inflammation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 378.
- [63] Bae JS, Lee W, Rezaie AR. Polyphosphate elicits pro-inflammatory responses that are counteracted by activated protein C in both cellular and animal models[J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(6): 1145-1151.
- [64] Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds[J]. *Thromb Res*, 2008, 122(6): 743-752.
- [65] Lin YZ, Yao SY, Veach RA, *et al.* Inhibition of nuclear translocation of transcription factor NF- κ B by a synthetic peptide containing a cell membrane-permeable motif and nuclear localization sequence [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(24): 14255-14258.
- [66] Maugeri N, Franchini S, Campana L, *et al.* Circulating platelets as a source of the damage-associated molecular pattern HMGB1 in patients with systemic sclerosis[J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(8): 584-587.
- [67] Daffu G, del Pozo CH, O'Shea KM, *et al.* Radical roles for RAGE in the pathogenesis of oxidative stress in cardiovascular diseases and beyond[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 19891-19910.
- [68] Xu J, Zhang X, Pelayo R, *et al.* Extracellular histones are major mediators of death in sepsis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(11): 1318-1321.
- [69] Sama AE, D'Amore J, Ward MF, *et al.* Bench to bedside: HMGB1-a novel proinflammatory cytokine and potential therapeutic target for septic patients in the emergency department[J]. *Acad Emerg Med*, 2004, 11(8): 867-873.
- [70] Esmon CT. Molecular circuits in thrombosis and inflammation[J]. *Thromb Haemost*, 2013, 109(3): 416-420.
- [71] Delvaeye M, Conway EM. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately?[J]. *Blood*, 2009, 114(12): 2367-2374.
- [72] Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation[J]. *Hamostaseologie*, 2010, 30(1): 5-6, 8-9.
- [73] Morgan BP. The complement system: an overview[J]. *Methods Mol Biol*, 2000, 150: 1-13.
- [74] Ricklin D, Lambris JD. Complement-targeted therapeutics[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(11): 1265-1275.
- [75] Gialeli C, Gungor B, Blom AM. Novel potential inhibitors of complement system and their roles in complement regulation and beyond[J]. *Mol Immunol*, 2018, 102: 73-83.
- [76] Harris CL, Pouw RB, Kavanagh D, *et al.* Developments in anti-complement therapy; from disease to clinical trial[J]. *Mol Immunol*, 2018, 102: 89-119.
- [77] Reddy YN, Siedlecki AM, Francis JM. Breaking down the complement system: a review and update on novel therapies[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2017, 26(2): 123-128.
- [78] Ziccardi RJ. Activation of the early components of the classical complement pathway under physiologic conditions[J]. *J Immunol*, 1981, 126(5): 1769-1773.
- [79] Rossi V, Cseh S, Bally I, *et al.* Substrate specificities of recombinant mannan-binding lectin-associated serine proteases-1 and -2[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 40880-40887.
- [80] Wijeyewickrema LC, Lameignere E, Hor L, *et al.* Polyphosphate is a novel cofactor for regulation of complement by a serpin, C1 inhibitor[J]. *Blood*, 2016, 128(13): 1766-1776.
- [81] Sim RB, Arlaud GJ, Colomb MG. Kinetics of reaction of human C1-inhibitor with the human complement system proteases C1r and C1s[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1980, 612(2): 433-449.
- [82] Hassanian SM, Avan A, Ardeshirylajimi A. Inorganic polyphosphate: a key modulator of inflammation[J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15(2): 213-218.
- [83] Hurford MT, Sebastiano C. Hermansky-pudlak syndrome: report of a case and review of the literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2008, 1(6): 550-554.
- [84] Hernandez-Ruiz L, Saez-Benito A, Pujol-Moix N, *et al.* Platelet inorganic polyphosphate decreases in patients with delta storage pool disease[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(2): 361-363.
- [85] Zhang Q, Li Y, Tang CM. The role of the exopolyphosphatase PPX in avoidance by *Neisseria meningitidis* of complement-mediated killing[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(44): 34259-34268.
- [86] Kimura A, Ikeo K, Nonaka M. Evolutionary origin of the vertebrate blood complement and coagulation systems inferred from liver EST analysis of lamprey[J]. *Dev Comp Immunol*, 2009, 33(1): 77-87.
- [87] Wat JM, Foley JH, Krisinger MJ, *et al.* Polyphosphate suppresses complement *via* the terminal pathway[J]. *Blood*, 2014, 123(5): 768-776.
- [88] Akosah Y, Yang J, Pavlov E. Inorganic polyphosphate and ion transport across biological membranes[J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(2): 671-679.
- [89] Schmaier AH, Murray SC, Heda GD, *et al.* Synthesis and expression of C1 inhibitor by human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 1989, 264(30): 18173-18179.
- [90] Brandt S, Krauel K, Jaax M, *et al.* Polyphosphates form antigenic complexes with platelet factor 4 (PF4) and enhance PF4-binding to bacteria[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 114(6): 1189-1198.
- [91] Labberton L, Long AT, Gendler SJ, *et al.* A flow cytometry-based assay for procoagulant platelet polyphosphate[J]. *Cytometry B Clin Cytom*, 2018, 94(2): 369-373.
- [92] Schmaier AH, Smith PM, Colman RW. Platelet C1-inhibitor. A secreted alpha-granule protein[J]. *J Clin Invest*, 1985, 75(1): 242-250.
- [93] Licht C, Pluthero FG, Li L, *et al.* Platelet-associated complement factor H in healthy persons and patients with atypical HUS[J]. *Blood*, 2009, 114(20): 4538-4545.
- [94] Terashima-Hasegawa M, Ashino T, Kawazoe Y, *et al.* Inorganic polyphosphate protects against lipopolysaccharide-induced lethality and tissue injury through regulation of macrophage recruitment[J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 159: 96-105.
- [95] Conway EM. Polyphosphates and complement activation[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2019, 6: 67.
- [96] Clark SJ, Bishop PN. The eye as a complement dysregulation hotspot[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(1): 65-74.
- [97] Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(3): 159-175.
- [98] Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(2): 231-241.
- [99] Ghosh S, Shukla D, Suman K, *et al.* Inositol hexakisphosphate kinase 1 maintains hemostasis in mice by regulating platelet polyphosphate levels[J]. *Blood*, 2013, 122(8): 1478-1486.
- [100] Finsterbusch M, Schrottmaier WC, Kral-Pointner JB, *et al.* Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates[J]. *Platelets*, 2018, 29(7): 677-685.

- [101] Hou Q, Liu F, Chakraborty A, *et al.* Inhibition of IP6K1 suppresses neutrophil-mediated pulmonary damage in bacterial pneumonia[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(435): eaal4045.
- [102] Du F, Wang Y, Ding Z, *et al.* Microvascular mechanisms of polyphosphate-induced neutrophil-endothelial cell interactions *in vivo*[J]. *Eur Surg Res*, 2019, 60(1-2): 53-62.
- [103] Suess PM, China LE, Pilling D, *et al.* Extracellular polyphosphate promotes macrophage and fibrocyte differentiation, inhibits leukocyte proliferation, and acts as a chemotactic agent for neutrophils[J]. *J Immunol*, 2019, 203(2): 493-499.
- [104] Clark SR, Ma AC, Tavener SA, *et al.* Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood[J]. *Nat Med*, 2007, 13(4): 463-469.
- [105] Remijsen Q, Vanden Berghe T, Wirawan E, *et al.* Neutrophil extracellular trap cell death requires both autophagy and superoxide generation[J]. *Cell Res*, 2011, 21(2): 290-304.
- [106] Li MY, Shen HH, Cao XY, *et al.* Targeting a mTOR/autophagy axis: a double-edged sword of rapamycin in spontaneous miscarriage [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 116976.
- [107] Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(12): 953-964.
- [108] Jakubczik CV, Randolph GJ, Henson PM. Monocyte differentiation and antigen-presenting functions[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(6): 349-362.
- [109] Grieb G, Bucala R. Fibrocytes in fibrotic diseases and wound healing [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2012, 1(1): 36-40.
- [110] Suess PM, Smith SA, Morrissey JH. Platelet polyphosphate induces fibroblast chemotaxis and myofibroblast differentiation[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(11): 3043-3052.
- [111] Lindberg U, Svensson L, Hellmark T, *et al.* Increased platelet activation occurs in cystic fibrosis patients and correlates to clinical status[J]. *Thromb Res*, 2018, 162: 32-37.
- [112] Fahim A, Crooks MG, Morice AH, *et al.* Increased platelet binding to circulating monocytes in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Lung*, 2014, 192(2): 277-284.
- [113] Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, *et al.* The role of macrophages in the resolution of inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2619-2628.
- [114] 董勇, 徐菱遥, 华静, 等. 巨噬细胞外泌体 lncRNA HULC 对肝癌细胞迁移、侵袭和转移的影响及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2023, 49(5): 1217-1226.
- [115] Ito T, Yamamoto S, Yamaguchi K, *et al.* Inorganic polyphosphate potentiates lipopolysaccharide-induced macrophage inflammatory response[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(12): 4014-4023.
- [116] Roewe J, Stavrides G, Struve M, *et al.* Bacterial polyphosphates interfere with the innate host defense to infection[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4035.
- [117] Galizzi M, Bustamante JM, Fang J, *et al.* Evidence for the role of vacuolar soluble pyrophosphatase and inorganic polyphosphate in *Trypanosoma cruzi* persistence[J]. *Mol Microbiol*, 2013, 90(4): 699-715.
- [118] Dunn JD, Bosmani C, Barisch C, *et al.* Eat prey, live: dictyostelium discoideum as a model for cell-autonomous defenses[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1906.
- [119] Rao NN, Gomez-Garcia MR, Kornberg A. Inorganic polyphosphate: essential for growth and survival[J]. *Annu Rev Biochem*, 2009, 78: 605-647.
- [120] Singh R, Singh M, Arora G, *et al.* Polyphosphate deficiency in *Mycobacterium tuberculosis* is associated with enhanced drug susceptibility and impaired growth in guinea pigs[J]. *J Bacteriol*, 2013, 195(12): 2839-2851.
- [121] Tiwari P, Gosain TP, Singh M, *et al.* Inorganic polyphosphate accumulation suppresses the dormancy response and virulence in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Biol Chem*, 2019.
- [122] He C, Li B, Gong Z, *et al.* Polyphosphate kinase 1 is involved in formation, the morphology and ultrastructure of biofilm of *Mycobacterium smegmatis* and its survivability in macrophage[J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14513.
- [123] Suess PM, Tang Y, Gomer RH. The putative G protein-coupled receptor GrID mediates extracellular polyphosphate sensing in *Dictyostelium discoideum*[J]. *Mol Biol Cell*, 2019, 30(9): 1118-1128.
- [124] Rahman RJ, Rijal R, Jing S, *et al.* Polyphosphate uses mTOR, pyrophosphate, and Rho GTPase components to potentiate bacterial survival in *Dictyostelium*[J]. *MBio*, 2023, 14(5): e0193923.
- [125] Jablonski KA, Amici SA, Webb LM, *et al.* Novel markers to delineate murine M1 and M2 macrophages[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145342.
- [126] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(11): 723-737.
- [127] Li S, Zheng A, Chen Z, *et al.* *Lactobacillus plantarum*-derived inorganic polyphosphate regulates immune function *via* inhibiting M1 polarization and resisting oxidative stress in macrophages[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2025, 14(4): 428.
- [128] Harada K, Shiba T, Doi K, *et al.* Inorganic polyphosphate suppresses lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in macrophages[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74650.
- [129] Kumble KD, Kornberg A. Inorganic polyphosphate in mammalian cells and tissues[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(11): 5818-5822.
- [130] Ruiz FA, Lea CR, Oldfield E, *et al.* Human platelet dense granules contain polyphosphate and are similar to acidocalcisomes of bacteria and unicellular eukaryotes[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(43): 44250-44257.
- [131] Nickel KF, Ronquist G, Langer F, *et al.* The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2015, 126(11): 1379-1389.
- [132] Takauji S, Konishi H, Fujiya M, *et al.* Polyphosphate, derived from *Lactobacillus brevis*, modulates the intestinal microbiome and attenuates acute pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(11): 3872-3884.
- [133] Alcantara C, Perez M, Huedo P, *et al.* Study of the biosynthesis and functionality of polyphosphate in *Bifidobacterium longum* KABP042 [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 11076.

(责任编辑: 纪方方)