

免疫反应代谢调控：脓毒症研究的新方向

蒋政宇 卞金俊 邓小明

海军军医大学长海医院麻醉学部, 上海 200433

通信作者: 邓小明, Email: deng_x@yahoo.com

【摘要】 免疫代谢是近年来新的研究热点。揭示不同免疫细胞在不同反应阶段的代谢特征, 可为解释众多疾病的发病机制、解决免疫相关性疾病的治疗难点提供新的思路和方向。脓毒症是机体创伤、病原体感染等多种致病因素引起的一种复杂的全身性炎症免疫反应, 免疫细胞在疾病的不同阶段具有不同的代谢及反应特征。这些代谢特征同时又参与调控免疫细胞的增殖、分化和功能。通过分析近年来免疫细胞代谢反应及炎症调控的相关文献, 总结不同免疫细胞亚群免疫反应的代谢调控因素, 以及脓毒症患者免疫细胞代谢的相关特点, 深入了解不同免疫细胞在脓毒症患者中的代谢状态, 以期进一步理解脓毒症免疫紊乱, 特别是免疫麻痹阶段的病理生理学机制, 从而为临床应用免疫代谢治疗提供理论基础。

【关键词】 免疫代谢; 脓毒症; 免疫麻痹

基金项目: 国家自然科学基金(81671939, 81471845); 上海市科委医学引导项目(15411963200); 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(2015ZB0102)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.025

Metabolic regulation of immune responses: new perspective for sepsis research

Jiang Zhengyu, Bian Jinjun, Deng Xiaoming

Department of Anesthesiology, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Deng Xiaoming, Email: deng_x@yahoo.com

【Abstract】 Immune metabolism is an emerging highlight in recent years. Revealing the metabolic characteristics of different immune cells in different responses may provide new perspective and direction for the pathogenesis and therapy of many immune-related diseases. Sepsis is a complex systemic inflammation caused by trauma, infection and other pathogenic factors. The immune cells have different metabolic features at different stages of the disease. These metabolic features are also involved in the regulation of immune cell proliferation, differentiation and function. By summarizing and analyzing the relevant literatures of immune cell metabolism and inflammation regulation in recent years, the metabolic regulatory factors of different immune cell subgroups and the related characteristics of immune cell metabolism in patients with sepsis were summarized. The in-depth understanding of the metabolic state in different immune cells, and the pathophysiological mechanism of septic immune disorders, especially the immune paralysis stage, would provide a theoretical basis for the clinical application of immune metabolic therapy.

【Key words】 Immune metabolism; Sepsis; Immune paralysis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671939, 81471845); Medical Guidance Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (15411963200); Construction Planning of Important Weak Subjects in Shanghai Municipal Health Family Planning System (2015ZB0102)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.025

近年来,随着脓毒症研究的逐渐深入,脓毒症患者体内免疫细胞的代谢调节已经受到越来越多的关注。有研究表明,不同免疫细胞在静息期和反应期均具有不同的代谢特征,免疫细胞的代谢调控对维持免疫细胞功能、控制免疫反应具有积极而直接的作用^[1-2]。因此,了解免疫细胞的代谢特征,特别是脓毒症患者的免疫代谢特点,是研究脓毒症免疫代谢的前提,也是今后免疫代谢治疗应用于脓毒症临床治疗的基础。

1 免疫细胞的代谢特征

尽管不同免疫细胞从静止到激活、从未成熟到成熟均具有不同的代谢特征并受到细胞内外的精密调控,但在整体代谢转换中,它们仍然具有一些相似点。首先,免疫细胞的代谢转换通常是受到信号分子作用后启动的。细胞表面的

众多受体,比如模式识别受体(PRR)、抗原识别受体(AR)、细胞因子受体和共刺激分子,在接收特定信号后,引起下游众多信号通路的激活,调控代谢转换。其中,磷脂酰肌醇激酶/蛋白激酶B-雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt-mTOR)通路被认为是这些信号通路的一个交汇点^[3]。其次,尽管免疫细胞可以通过对代谢酶进行翻译后修饰来实现快速的代谢转换,但长时间的代谢转换仍然依赖相关转录因子的激活来启动整体代谢水平的重编程。并且,不同于肿瘤细胞的重编程过程,免疫细胞在接受到信号后,能快速地在糖酵解等无氧代谢与有氧氧化间转换,以适应变化的机体内环境^[2]。

1.1 中性粒细胞: 中性粒细胞是机体对抗感染等外来入侵的首先反应细胞,占据了白细胞总数的50%~60%。在感受到感染信号后,胞质中的还原型辅酶II氧化酶(NOX)复合物

被迅速激活,产生大量过氧化氢(H_2O_2)以杀灭病原体^[4]。在这个过程中,中性粒细胞主要通过糖酵解反应提供能量^[4-5],抑制糖酵解反应可显著降低中性粒细胞的杀菌作用^[6]。研究表明,细胞对谷氨酰胺的摄入对于细胞吞噬杀菌同样具有重要作用^[7]。其主要机制是:一方面,葡萄糖通过磷酸戊糖途径产生大量还原型辅酶Ⅱ(NADPH);另一方面,谷氨酰胺通过进入三羧酸循环(TCA)产生苹果酸盐,进一步氧化生成NADPH和丙酮酸。两个反应同时为中性粒细胞NOX系统提供NADPH以维持其杀菌作用。

中性粒细胞的这种代谢转换被证明与细胞内缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的激活有关^[8]。HIF-1 α 通常在感染和缺氧时被激活,能选择性促进葡萄糖转运蛋白1(Glut1)及磷酸甘油激酶的激活,进而促进中性粒细胞的糖酵解反应^[9]。而在“呼吸爆发”之后,中性粒细胞线粒体失去功能,释放细胞色素C并启动细胞凋亡^[10]。至此,中性粒细胞通过其代谢转换,实现了从快速激活、抵抗感染到最终凋亡的过程。尽管这一结论在嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞中尚未得到完全证实,但现有研究确已提示在这些粒细胞中存在类似的代谢反应^[11-12]。

1.2 巨噬细胞:巨噬细胞作为机体对抗感染的第一道防线,对维持免疫稳态具有重要作用^[13]。未成熟的巨噬细胞可在病原相关分子模式[PAMPs,例如脂多糖(LPS)]或细胞因子[例如 γ -干扰素(IFN- γ)]的刺激下分化为M1型巨噬细胞,并产生大量的炎性细胞因子和活性氧簇(ROS),从而杀灭病原体^[14];也可在白介素(IL-4和IL-13)的作用下分化为M2型巨噬细胞,参与抗寄生虫反应,促进肉芽肿和瘢痕组织的生成^[15]。

与中性粒细胞类似,M1型巨噬细胞同样具有高摄入葡萄糖和谷氨酰胺的特性,以糖酵解反应为主,并生成大量乳酸,为细胞产生NADPH和ROS提供基础^[16]。同时,HIF-1 α 激活可促进糖酵解相关酶和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的转录^[8]。但不同于中性粒细胞的是,线粒体功能在M1型巨噬细胞中具有重要作用。在长时间的IFN- γ 刺激下,M1型巨噬细胞存在活跃的线粒体基因转录^[17]。进一步研究表明,这些活跃转录主要来源于Toll样受体(TLR1、TLR2和TLR4)信号的调控并促进线粒体内部产生ROS,即线粒体来源活性氧簇(mROS),在溶酶体吞噬泡形成后,TLRs信号促进线粒体募集在吞噬泡周围,利用产生的mROS杀灭细菌^[18]。因此,线粒体及线粒体信号对M1型巨噬细胞免疫功能具有重要作用。

与M1型巨噬细胞不同的是,M2型巨噬细胞主要利用有氧氧化功能,细胞具有更高的脂肪酸代谢活性和线粒体密度^[19]。在TLRs通路的调控下,细胞内信号转导和转录激活因子6(STAT6)激活,并进一步促进下游转录因子转录,后者又促进了脂肪酸 β -氧化、线粒体生物合成和有氧氧化的相关酶类活性增强,以维持细胞代谢^[19-20]。

1.3 树突细胞(DCs):DCs同样受由HIF-1 α 介导的TLRs通路的代谢调控^[21]。在DCs接受抗原信号而分化成熟的过

程中,糖酵解的激活及对脂酸氧化和线粒体功能的抑制是必须的,并且后两者的抑制显得更为重要^[21-22]。这种转换促进了DCs细胞共刺激分子的表达和细胞因子的产生,对后续激活T细胞具有重要作用。

因此,在固有免疫细胞的代谢调控中,通过TLRs信号通路激活下游HIF-1 α 进行代谢调控较为普遍,这也为后续开发代谢调节药物奠定了基础。

1.4 T细胞:幼稚型CD4⁺T细胞的主要代谢方式是线粒体的有氧氧化和脂酸代谢,在胞外信号(例如IL-7)刺激下,细胞Glut1表达上调,线粒体代谢活跃,而在无胞外信号的刺激下,细胞则走向凋亡^[23]。

幼稚型CD4⁺T细胞在接受刺激成熟信号后(例如抗CD3、抗CD28),糖酵解、磷酸戊糖途径和谷氨酰胺分解代谢迅速激活^[24],由CD28信号介导的Akt通路的激活进一步促进了Glut1的上调^[25],使得细胞有足够原料进行无氧代谢。此外,由CD3信号介导的细胞外信号调节激酶/丝裂素活化蛋白激酶(ERK/MAPK)通路激活,促进依赖谷氨酰胺的T细胞增殖分裂^[26]。因此,幼稚型CD4⁺T细胞的增殖和成熟分别由谷氨酰胺及葡萄糖的代谢因素决定。

目前,有关幼稚型CD4⁺T细胞成熟后分化的代谢调控的研究主要集中在mTOR信号方面,其主要调控细胞由有氧代谢转化为以糖酵解为主的无氧代谢。在mTOR信号缺失的情况下,细胞主要分化为调节型T细胞(Treg),介导免疫抑制反应;而在mTOR信号存在时,又分化为两种复合体,决定T细胞的后续命运。mTOR复合体1(mTORC1)的激活促进细胞分化为辅助性T细胞(Th1和Th17),后续再由HIF-1 α 决定分化路径;mTORC2的激活则促进细胞分化为Th2细胞^[27-28]。

幼稚型CD8⁺T细胞作为细胞毒作用的效应细胞,主要代谢方式为无氧代谢,依赖谷氨酰胺和葡萄糖。而在幼稚型CD8⁺T细胞分化为记忆亚群时,细胞代谢转换为以脂酸和线粒体代谢为主的有氧代谢,再次遇到抗原激活时则进行相反的转变^[29]。

2 脓毒症患者的免疫代谢特征

在脓毒症早期,患者体内抗感染反应激活,免疫细胞均呈现从线粒体依赖的有氧氧化向以糖酵解为主的无氧代谢转换,从而应对其快速的能量需求^[30]。过去曾认为造成这种转变的是局部组织缺血,氧供应减少,使细胞被迫转换为无氧糖酵解^[31],但此理论无法解释全身性炎症在无休克症状时所出现的无氧代谢转换,因此,更进一步的学说认为,全身性炎症同样是机体无氧代谢的“触发器”^[30]。针对脓毒症早期患者白细胞的研究结果表明,白细胞在对抗重症感染时,糖酵解和磷酸戊糖途径明显激活,TCA循环的相关酶表达下降^[32]。其中,磷酸戊糖途径的葡萄糖消耗比由1.3%上升至30.0%^[33],反应产物以NADPH为主,较少生成核酸等产物^[34]。在对抗感染阶段,细胞主要通过以下几种途径发挥作用^[32]:①减少糖酵解产物进入TCA循环而由丙酮酸合成乳酸;②降低TCA相关酶类的表达;③上调Glut等基

因支持糖酵解及磷酸戊糖途径;④减少代谢中间产物参与生物合成的比例。

在进一步的研究中, Cheng 等^[35]利用脓毒症患者外周血单核细胞(PBMCs)分析发现,在脓毒症感染早期,体内 PBMCs 中的 mTOR-HIF-1 α 通路明显上调,无氧代谢激活,且该结果与体外免疫细胞代谢的结果一致。提示脓毒症患者早期抗感染代谢以无氧代谢为主。

在脓毒症后期,机体反馈性抗炎机制使脓毒症患者快速进入更为复杂的免疫抑制阶段,即免疫麻痹阶段^[36]。在这一阶段中,机体免疫系统对感染呈现无应答或低应答状态,具有极高的病死率。已有研究报道,脓毒症后期患者体内发生线粒体功能障碍^[37]和氧化还原反应失衡^[38]。但有研究表明,此阶段机体实际处于多重代谢障碍的状态,不仅脂酸、有氧代谢受到明显抑制,而且细胞的糖酵解等无氧代谢也呈现低反应状态,细胞中 mTOR 表达下调,乳酸生成量降低;而在康复的脓毒症患者体内,这种多重代谢障碍的状态则得以逆转^[35]。

以上研究均证明,在脓毒症的不同时期,患者体内的代谢状况截然不同,早期抵抗感染时以无氧代谢为主,而进入免疫麻痹期时,机体出现了多重代谢障碍,细胞能量供应受阻。因此,如何在早期对脓毒症患者进行代谢支持,在后期及时纠正代谢障碍,应是今后脓毒症治疗的重点之一。

3 脓毒症免疫代谢治疗的应用靶点

目前,已有不少研究者利用现有的有关免疫代谢的研究结果治疗脓毒症及重症感染病例,并取得了一系列令人振奋的成果。

3.1 对糖酵解无氧代谢的干预:免疫细胞通过分泌众多细胞因子发挥作用,而细胞因子的产生又依赖于细胞内代谢的调控。有研究提示,糖酵解中的 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GADPH)不仅能催化代谢反应,其本身也是 IFN- γ 、IL-2 等重要细胞因子 mRNA 的结合蛋白,在糖酵解反应活跃时主要参与代谢反应而不与 mRNA 结合,由此使细胞因子的翻译不受抑制^[39]。Assmann 和 Finlay^[1]提出了可以基于这个理论开发 GADPH 与 RNA 解离的药物,即使在脓毒症后期糖酵解反应减弱时,GADPH 也不会抑制细胞因子的翻译,从而发挥作用。

另一项研究表明,当糖酵解反应低下时,细胞内磷酸烯醇式丙酮酸(PEP)浓度降低,使得 Ca²⁺ 大量进入内质网,后者将降低活化 T 细胞核因子(NFAT)活性,进而影响 T 细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)活性^[40]。Ho 等^[41]利用重组技术,将原本在免疫细胞中不表达的羧基酶-1(PCK-1)激酶转入 T 细胞中,顺利重建了在低葡萄糖、低糖酵解反应下 T 细胞的 PEP 水平和细胞的 T 细胞受体(TCR)反应。

此外,糖酵解中的另一种酶 MPB-1 [烯醇化酶(enolase)的一种翻译物变体]能够抑制 Treg 细胞中叉头样蛋白 3(Foxp3)E2 片段的构建,研究者认为调控酶的表达能抑制 Treg 细胞参与的免疫抑制反应^[42]。

3.2 对免疫代谢途径和通路的干预:琥珀酸盐(succinate)

是 TCA 循环中由 α -酮戊二酸反应得到的并由琥珀酸脱氢酶催化分解的产物。研究表明,感染时,TCA 循环抑制导致琥珀酸盐累积,是促进 HIF-1 α 转录并稳定其翻译产物的必须环节,而 HIF-1 α 的顺利激活则是众多免疫细胞实现代谢转换及功能的前提^[43]。在细胞内人为增加琥珀酸盐浓度,有望改善脓毒症免疫麻痹期免疫细胞的代谢状态,逆转免疫细胞的功能障碍。

此外, Cheng 等^[35]利用 IFN- γ 治疗脓毒症免疫麻痹患者时发现,IFN- γ 可以激活 mTOR 信号通路,部分改善细胞的代谢状态。患者接受 IFN- γ 干预后, PBMCs 的糖酵解反应增强,乳酸生成量增加,细胞因子分泌增多。这也提示对 mTOR 信号通路的调控有望成为脓毒症免疫代谢治疗的新的靶点。

4 展望

随着研究的不断深入,人们逐渐认识到脓毒症时机体存在着促炎和抑炎两种矛盾但共存的免疫状态,单一阻断某一类型反应对脓毒症治疗收效甚微^[44]。越来越多的研究者关注到代谢因素对自体免疫细胞的影响,例如糖代谢对 M1 型和 M2 型巨噬细胞的分化具有关键调控作用^[45-46],以及脂肪酸代谢对维持 M2 型巨噬细胞的功能具有重要作用^[47]。这些结果都提示免疫代谢调控在脓毒症复杂的免疫反应中具有重要的作用和意义。了解免疫细胞的代谢调控机制及特点将为临床解决免疫功能紊乱等疾病提供新的思路 and 方向。在不断研究解决脓毒症不同阶段免疫紊乱的特点和应对手段时,免疫代谢的理论及研究结果将为临床医生开辟新的思路和“战场”,为进一步完善脓毒症患者代谢支持提供更多的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献 C1(1.8)Q2(1.16)Q3(1.22)

- [1] Assmann N, Finlay DK. Metabolic regulation of immune responses: therapeutic opportunities [J]. J Clin Invest, 2016, 126 (6): 2031-2039. DOI: 10.1172/JCI83005.
- [2] Ganeshan K, Chawla A. Metabolic regulation of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 609-634. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120236.
- [3] Odegaard JI, Chawla A. The immune system as a sensor of the metabolic state [J]. Immunity, 2013, 38 (4): 644-654. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.04.001.
- [4] Segal AW. How neutrophils kill microbes [J]. Annu Rev Immunol, 2005, 23: 197-223. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115653.
- [5] Valentine WN, Beck WS. Biochemical studies on leucocytes. I. Phosphatase activity in health, leucocytosis, and myelocytic leucemia [J]. J Lab Clin Med, 1951, 38 (1): 39-55.
- [6] Weisdorf DJ, Craddock PR, Jacob HS. Granulocytes utilize different energy sources for movement and phagocytosis [J]. Inflammation, 1982, 6 (3): 245-256. DOI: 10.1007/BF00916406.
- [7] Furukawa S, Saito H, Inoue T, et al. Supplemental glutamine augments phagocytosis and reactive oxygen intermediate production by neutrophils and monocytes from postoperative patients *in vitro* [J]. Nutrition, 2000, 16 (5): 323-329. DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00228-8.
- [8] Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, et al. HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation [J]. Cell, 2003, 112 (5): 645-657. DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00154-5.
- [9] Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, et al. HIF-1 α expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes [J]. J Clin Invest, 2005, 115 (7): 1806-1815. DOI: 10.1172/JCI23865.

- [10] Fossati G, Moulding DA, Spiller DG, et al. The mitochondrial network of human neutrophils: role in chemotaxis, phagocytosis, respiratory burst activation, and commitment to apoptosis [J]. *J Immunol*, 2003, 170 (4): 1964–1972. DOI: 10.4049/jimmunol.170.4.1964.
- [11] Kominsky DJ, Campbell EL, Colgan SP. Metabolic shifts in immunity and inflammation [J]. *J Immunol*, 2010, 184 (8): 4062–4068. DOI: 10.4049/jimmunol.0903002.
- [12] Peachman KK, Lyles DS, Bass DA. Mitochondria in eosinophils: functional role in apoptosis but not respiration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98 (4): 1717–1722. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1717.
- [13] Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease [J]. *Nature*, 2013, 496 (7446): 445–455. DOI: 10.1038/nature12034.
- [14] Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (11): 723–737. DOI: 10.1038/nri3073.
- [15] Odegaard JI, Chawla A. Alternative macrophage activation and metabolism [J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 275–297. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130138.
- [16] Newsholme P, Curi R, Gordon S, et al. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages [J]. *Biochem J*, 1986, 239 (1): 121–125. DOI: 10.1042/bj2390121.
- [17] Sonoda J, Laganière J, Mehl IR, et al. Nuclear receptor ERR alpha and coactivator PGC-1 beta are effectors of IFN-gamma-induced host defense [J]. *Genes Dev*, 2007, 21 (15): 1909–1920. DOI: 10.1101/gad.1553007.
- [18] West AP, Brodsky IE, Rahner C, et al. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS [J]. *Nature*, 2011, 472 (7344): 476–480. DOI: 10.1038/nature09973.
- [19] Vats D, Mukundan L, Odegaard JI, et al. Oxidative metabolism and PGC-1beta attenuate macrophage-mediated inflammation [J]. *Cell Metab*, 2006, 4 (1): 13–24. DOI: 10.1016/j.cmet.2006.05.011.
- [20] Odegaard JI, Ricardo-Gonzalez RR, Goforth MH, et al. Macrophage-specific PPARgamma controls alternative activation and improves insulin resistance [J]. *Nature*, 2007, 447 (7148): 1116–1120. DOI: 10.1038/nature05894.
- [21] Jantsch J, Chakravorty D, Turza N, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha modulate lipopolysaccharide-induced dendritic cell activation and function [J]. *J Immunol*, 2008, 180 (7): 4697–4705.
- [22] 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. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249540.
- [23] MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes [J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 259–283. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956.
- [24] Wang R, Dillon CP, Shi LZ, et al. The transcription factor Myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation [J]. *Immunity*, 2011, 35 (6): 871–882. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.09.021.
- [25] Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, et al. The CD28 signaling pathway regulates glucose metabolism [J]. *Immunity*, 2002, 16 (6): 769–777. DOI: 10.1016/S1074-7613(02)00323-0.
- [26] Carr EL, Kelman A, Wu GS, et al. Glutamine uptake and metabolism are coordinately regulated by ERK/MAPK during T lymphocyte activation [J]. *J Immunol*, 2010, 185 (2): 1037–1044. DOI: 10.4049/jimmunol.0903586.
- [27] Delgoffe GM, Kole TP, Zheng Y, et al. The mTOR kinase differentially regulates effector and regulatory T cell lineage commitment [J]. *Immunity*, 2009, 30 (6): 832–844. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.04.014.
- [28] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease [J]. *Cell*, 2012, 149 (2): 274–293. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.017.
- [29] Pearce EL, Walsh MC, Cejas PJ, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism [J]. *Nature*, 2009, 460 (7251): 103–107. DOI: 10.1038/nature08097.
- [30] Shalom-Barak T, Knaus UG. A p21-activated kinase-controlled metabolic switch up-regulates phagocyte NADPH oxidase [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277 (43): 40659–40665. DOI: 10.1074/jbc.M206650200.
- [31] Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician in critical care 2: oxygen delivery and consumption in the critically ill [J]. *Thorax*, 2002, 57 (2): 170–177. DOI: 10.1136/thorax.57.2.170.
- [32] Nalos M, Parnell G, Robergs R, et al. Transcriptional reprogramming of metabolic pathways in critically ill patients [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 4 (1): 21. DOI: 10.1186/s40635-016-0094-1.
- [33] Stincone A, Prigione A, Cramer T, et al. The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2015, 90 (3): 927–963. DOI: 10.1111/brv.12140.
- [34] Chen X, Qian Y, Wu S. The Warburg effect: evolving interpretations of an established concept [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 79: 253–263. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.027.
- [35] Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17 (4): 406–413. DOI: 10.1038/ni.3398.
- [36] Ward PA. Immunosuppression in sepsis [J]. *JAMA*, 2011, 306 (23): 2618–2619. DOI: 10.1001/jama.2011.1831.
- [37] Belikova I, Lukaszewicz AC, Favre V, et al. Oxygen consumption of human peripheral blood mononuclear cells in severe human sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35 (12): 2702–2708.
- [38] Chen T, Lin X, Xu J, et al. Redox imbalance provokes deactivation of macrophages in sepsis [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2009, 3 (8): 1000–1009. DOI: 10.1002/prca.200800016.
- [39] Chang CH, Curtis JD, Maggi LB, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis [J]. *Cell*, 2013, 153 (6): 1239–1251. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.016.
- [40] Caraux A, Kim N, Bell SE, et al. Phospholipase C-gamma2 is essential for NK cell cytotoxicity and innate immunity to malignant and virally infected cells [J]. *Blood*, 2006, 107 (3): 994–1002. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2428.
- [41] Ho PC, Bihuniak JD, Macintyre AN, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses [J]. *Cell*, 2015, 162 (6): 1217–1228. DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.012.
- [42] De Rosa V, Galgani M, Porcellini A, et al. Glycolysis controls the induction of human regulatory T cells by modulating the expression of FOXP3 exon 2 splicing variants [J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (11): 1174–1184. DOI: 10.1038/ni.3269.
- [43] Haas R, Cucchi D, Smith J, et al. Intermediates of metabolism: from bystanders to signalling molecules [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41 (5): 460–471. DOI: 10.1016/j.tibs.2016.02.003.
- [44] 马晓春, 陈铭铭. 持续性炎症-免疫抑制分解代谢综合征——ICU 滞留患者炎症、免疫及代谢状态新解读 [J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (9): 514–516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.002.
- Ma XC, Chen MM. Persistent inflammation-immunosuppressive catabolic syndrome: a new explanation on inflammatory, immune- and metabolic situation of the blocked patients in ICU [J]. *Chin Crit Care Med*, 2012, 24 (9): 514–516. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.09.002.
- [45] 王昌理, 薄禄龙, 邓小明. 单核/巨噬细胞代谢在脓毒症中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (4): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- Wang CL, Bo LL, Deng XM. Research progress on metabolism of monocytes and macrophages in sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (4): 381–384. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.04.020.
- [46] 赵清杰, 朱琳楠, 丁文军, 等. 巨噬细胞极化与细胞代谢的相互调控 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31 (3): 408–411.
- Zhao QJ, Zhu LN, Ding WJ, et al. Advances in monocyte/macrophage metabolism in sepsis [J]. *Chin J Cell Molec Immun*, 2015, 31 (3): 408–411.
- [47] 刘嘉婧, 刘荣花, 储以微. 免疫代谢研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33 (1): 148–151. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.01.032.
- Liu JJ, Liu RH, Chu YW. Advances in immune metabolism [J]. *Chin J Immun*, 2017, 33 (1): 148–151. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2017.01.032.