

营养代谢分子发挥脓毒症营养治疗和免疫调节作用的研究进展

刘田恬^{1,2,3} 张育才^{1,2,3} 王春霞^{1,2,3,4}

¹上海交通大学附属儿童医院重症医学科,上海 200062; ²上海交通大学儿科危重病研究所,上海 200062; ³上海交通大学医学院儿童感染免疫与重症医学研究院,上海 200062; ⁴上海市儿童医院临床研究中心,上海 200062

通信作者:王春霞,Email:wangcx@shchildren.com.cn

【摘要】 脓毒症病理机制复杂,涉及病原体侵入、炎性因子释放、凝血机制紊乱和微循环功能障碍导致组织代谢紊乱及器官功能衰竭。近年来,免疫代谢理念的提出引发了人们对脓毒症营养治疗和免疫干预研究的持续关注。营养代谢分子包括氨基酸、脂肪酸和糖类代谢物,其不仅是营养成分,还是固有免疫和适应性免疫的调节因子;游离脂肪酸受体和AMP依赖的蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)信号通路是脂肪酸及糖代谢分子启动免疫调节的主要途径。本文就营养代谢分子在脓毒症营养治疗和免疫调节方面的研究进展进行综述,以期对脓毒症辅助代谢治疗提供新方向。

【关键词】 脓毒症; 免疫代谢; 氨基酸; 脂肪酸; 糖代谢分子

基金项目: 上海市自然科学基金(19ZR1442500)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210326-00445

Research progress on the roles and mechanisms underlying metabolic molecules involved in nutrition therapy and immune regulation in sepsis

Liu Tiantian^{1,2,3}, Zhang Yucui^{1,2,3}, Wang Chunxia^{1,2,3,4}

¹Department of Critical Care Medicine, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; ²Institute of Pediatric Critical Care, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; ³Institute of Pediatric Infection, Immunity and Intensive Care Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China; ⁴Clinical Research Unit, Shanghai Children's Hospital, Shanghai 200062, China

Corresponding author: Wang Chunxia, Email: wangcx@shchildren.com.cn

【Abstract】 The pathology of sepsis is extremely complex. Pathogen invasion, inflammatory factors secretion, coagulation disorder and microcirculation disturbance lead to metabolic disorder and organ dysfunction. In recent years, immunometabolism has aroused continuous attention in aspect of nutrition therapy and immune intervention for sepsis. Nutrition metabolites include amino acids, fatty acids, and glucose metabolites, which are not only the nutritional ingredients, but also the regulators of innate immune and adaptive immune. Fatty acids and glucose metabolites are involved in regulation of immune response mainly via free fatty acid receptors and AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR) signaling pathway. Here, we summarized the research progress on the roles of nutrition metabolites in nutrition therapy and immune regulation during sepsis, which could provide a new direction for the development of metabolic therapy for sepsis.

【Key words】 Sepsis; Immunometabolism; Amino acid; Fatty acid; Glucose metabolites

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai of China (19ZR1442500)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210326-00445

脓毒症是宿主对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。脓毒症具有高发病率和高病死率的特点,是全球危重症患者的主要死亡病因之一^[1]。虽然早期炎性因子“风暴”导致器官损伤,后期免疫抑制与预后不良紧密相关,但是炎性因子抗体疗法及静脉注射免疫球蛋白等并未能显著降低脓毒症病死率。2020年“拯救脓毒症运动”儿童脓毒性休克国际指南提出:细胞能量耗竭是诸多脓毒症治疗方式失败的潜在原因,脓毒症代谢治疗(营养治疗和免疫干预)是必要的^[2]。现就营养代谢分子在脓毒症营养治疗和免疫调节方面的最新研究进展进行综述,以期对脓毒症辅助代谢治疗提供新思路。

1 脓毒症与免疫细胞代谢异常

脓毒症发生发展伴随机体代谢紊乱,最终导致器官功能障碍。近五年来,脓毒症免疫代谢备受关注,改善免疫细胞代谢紊乱有望为治疗脓毒症带来新的希望。

1.1 脓毒症代谢紊乱与器官功能障碍: 脓毒症早期应激激素和促炎因子诱导糖异生及胰岛素抵抗,表现为应激性高血糖^[3];随后,糖酵解、肝糖原分解和脂解作用增强,脂肪酸氧化增强,肌肉组织蛋白质分解,出现恶病质倾向^[4];最终,多器官功能障碍时,细胞代谢表现为适应性速率减慢。

1.2 脓毒症免疫细胞内代谢紊乱与免疫功能失调: 抗炎与促炎反应在脓毒症进展中同时存在,免疫细胞代谢途径与炎

症反应状态(促炎或抗炎)紧密相关^[5]。脓毒症早期,先天免疫细胞内氧化磷酸化转换为葡萄糖摄取和糖酵解增加,呈高炎症状态。乳酸是糖酵解的产物,是诱导巨噬细胞 M1 极化,发挥促炎作用的主要调节因子^[6]。脓毒症急性期巨噬细胞糖酵解由缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)介导;免疫耐受时, HIF-1 α 通路受抑制,促进代谢途径由糖酵解向脂肪酸 β 氧化转换,抗炎反应增强;该过程受 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR)、转录因子、代谢物质及激酶等调节^[5]。精准检测代谢物种类和水平有望成为评估脓毒症免疫状态的潜在新方法。

2 脓毒症相关外周血代谢谱

脓毒症的代谢病理机制表现为高度异质性,代谢组学技术的发展为解析其复杂机制提供了技术手段。血浆代谢图谱检测显示,与健康志愿者相比,脓毒症患者表现为脂质代谢增强,能量代谢和氨基酸代谢(除色氨酸代谢增强)减弱^[7]。一项针对脓毒症患者的前瞻性观察性研究显示,与存活组相比,死亡组血中组氨酸浓度升高,天冬酰胺和脯氨酸浓度降低;而合并休克时表现出精氨酸、赖氨酸、丝氨酸、缬氨酸和色氨酸降低,组氨酸和苯丙氨酸升高^[8],但以上氨基酸与脓毒症严重程度及预后的关联仍需大样本临床研究验证。Khaliq 等^[9]通过对比脓毒症与非脓毒症危重患者血浆脂质代谢谱差异提出了维持细胞脂质代谢产物水平“安全范围”这一理念,血浆脂质代谢产物水平偏离这一“安全范围”与脓毒症病死率有关。最新基于儿童脓毒症血浆代谢组学的研究显示,核黄素、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、异鼠李糖、甘氨酸、甘露糖和谷氨酸在脓毒症患儿血清中显著升高,而脂类代谢物(磷脂酰乙醇胺、磷脂酰肌醇、磷脂酰胆碱、磷脂醇、磷脂酰甘油)、寡肽、硫酸吡啶酮和糖类代谢物 L-岩藻糖-1-磷酸盐血清水平显著降低;通路富集分析揭示脂肪酸代谢可能在脓毒症发病机制中发挥重要作用^[10]。动物干预实验的代谢组学数据分析证实,血必净可通过改善能量代谢、葡萄糖和氨基酸代谢紊乱来缓解盲肠结扎穿孔术 (cecal ligation and puncture, CLP) 致脓毒症模型大鼠的肝肾损伤,死亡率显著下降^[11]。一项纳入 127 例脓毒症患者的单中心前瞻性研究显示,血必净可抑制外周血炎性介质如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),增加 CD14⁺ 单核细胞人白细胞 DR 抗原 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 表达,进而发挥免疫调理作用,改善预后^[12]。代谢组学揭示了脓毒症发生发展中代谢图谱的变化,营养支持治疗虽已形成共识,但是营养分子以及代谢途径关键调控因子的营养干预作用和机制值得深入关注。

3 营养代谢分子的营养治疗和免疫调节作用

3.1 氨基酸与脓毒症

3.1.1 氨基酸代谢紊乱特征: 脓毒症患者血清氨基酸代谢谱变化与蛋白质分解增强、合成减少有关。氨基酸代谢紊乱是机体应激反应的重要体现,即支链氨基酸 (branched-chain amino acid, BCAA) 通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 诱导胰岛素

抵抗, BCAA 以及精氨酸通过磷脂酰肌醇 3 激酶 / 蛋白激酶 B/mTOR 和 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路抑制糖脂生物合成^[13]。基于氨基酸与糖脂代谢的交互调节作用,氨基酸有望成为脓毒症患者潜在的营养治疗调节剂。

3.1.2 氨基酸的营养调节作用: 氨基酸营养治疗可以补充机体缺乏的氨基酸,改善氮平衡。然而,多项高质量随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 结果显示,早期给予外源性氨基酸并不能使危重患者获益^[14-16],甚至有研究表明,早期补充氨基酸存在风险,潜在机制与氨基酸经 AMPK/mTOR 途径抑制肝脏和肌肉细胞自噬有关^[17]。Luiking 等^[18]针对脓毒性休克患者的一项随机双盲安慰剂对照平行研究显示,延长静脉注射 L-精氨酸的时间 (72 h) 不能改善局部血流灌注和器官功能。故氨基酸补充时机和临床营养价值均需进一步证实。

3.1.3 氨基酸的免疫调节作用: 除营养治疗功能外,氨基酸的免疫调节作用近年来愈发受到重视,其中氨基酸调控巨噬细胞功能最为常见。BCAA 可以抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞一氧化氮的产生,抑制诱导型一氧化氮合酶以及促炎细胞因子 IL-6 和环氧化酶 2 的 mRNA 表达,起到抗炎作用^[19]。谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 是巨噬细胞吞噬和分泌活性的必要营养素,脓毒症发生发展中免疫细胞对 Gln 的需求增加导致 Gln 缺乏,从而导致免疫抑制; IL-4 可依赖核受体过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 促进 Gln 代谢而引起巨噬细胞的替代激活^[20]。Ser 是 LPS 诱导巨噬细胞 IL-1 β mRNA 表达所必需的,抑制 Ser 从头合成关键酶磷酸甘油酸脱氢酶 (phosphoglycerate dehydrogenase, PHGDH) 可以有效提高内毒素血症小鼠的存活率^[21],提示饮食中减少 Ser 含量联合 PHGDH 抑制剂可能会改善脓毒症高炎症状态。

氨基酸对淋巴细胞也有免疫调节作用。给 8~14 日龄大鼠腹腔注射 L-精氨酸和 L-瓜氨酸后上调 NAD⁺ 依赖的组蛋白去乙酰化酶 Sirtuin1 (SIRT1) 进而上调叉头样转录因子 3 (forkhead box P3, FOXP3), 刺激辅助性 T 细胞 0 (helper T cell 0, Th0) 分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β), TGF- β 与受体结合,进而增加调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 分泌 IL-10 和 TGF- β (仅 L-瓜氨酸)^[22]。在 CLP 致脓毒症小鼠模型中,早期 (CLP 后 3 h) 和晚期 (CLP 后 10 h) 给予 Gln 可显著抑制脓毒症引起的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞程序性死亡受体 1 (programmed cell death-1, PD-1) 表达增强^[23]; 用 Gln 预处理 2 周可使 CLP 小鼠 (72 h 处死) 诱导更平衡的血液 Th 细胞极化 (Th1/Th2 比值升高), 维持 T 细胞数量, 防止脾脏 CD4⁺ T 细胞凋亡^[24], 提示 Gln 改善免疫功能与 T 细胞数量、分型和功能密切相关,但具体的信号通路 / 分子机制仍需进一步研究。

氨基酸为脓毒症免疫治疗提供了新思路,但目前单一氨基酸的脓毒症免疫调节以动物和细胞实验研究为主,尚需深入开展临床研究。

3.2 脂肪酸类代谢分子与脓毒症

3.2.1 脂代谢紊乱特征:脓毒症引起脂代谢紊乱表现为三酰甘油、极低密度脂蛋白和乳糜微粒含量升高;总胆固醇含量降低,转运胆固醇的脂蛋白,即低密度脂蛋白和高密度脂蛋白降低^[25-26]。脓毒症期间免疫系统激活会造成能量剥夺状态,脂肪组织脂解作用增强,血液中游离脂肪酸含量增加。脂肪酸氧化主要由 PPAR α (由 NR1C1 基因编码)控制,脓毒症肝功能障碍可使 PPAR α 水平快速下降,导致脂肪酸过量增加^[27]。根据碳链的长短,构成代谢网络中的游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 分为长链脂肪酸 (long-chain fatty acid, LCFA)、中链脂肪酸 (medium-chain fatty acid, MCFA) 和短链脂肪酸 (short-chain fatty acid, SCFA)。

3.2.2 脂肪酸的免疫调节作用:FFA 不仅是一种能源,而且是一组 G 蛋白耦联受体 (G protein-coupled receptor, GPCR) 的天然配体,被称为游离脂肪酸受体 (free fatty acid receptor, FFAR),调节炎症反应。目前研究显示,FFAR1 (GPR40) 被长链饱和脂肪酸激活,FFAR4 (GPR120) 和 GPR84 被中链不饱和脂肪酸激活,而 FFAR3 (GPR41) 和 FFAR2 (GPR43) 被 SCFA 激活,如乙酸盐、丁酸盐和丙酸盐。炎症相关性疾病 (包括哮喘、结肠炎和某些肿瘤疾病) 的慢性炎症与代谢物感应及免疫调节密不可分,特别是 FFA^[28],故近年来 FFAR 被认为是针对代谢和炎症性疾病开发新药的新靶点。

除 FFAR 作用途径外, Körner 等^[29]认为富含 ω -3 脂肪酸的脂质乳剂 (ω -3 enriched lipid emulsion, ω -3⁺ LE) 通过 5-脂氧合酶和 12/15 脂氧合酶暂缓中性粒细胞浸润,降低促炎介质水平,减少经典单核细胞而增加非经典单核细胞/巨噬细胞招募,最终促进胞葬作用。一项纳入 9 个 RCT 共 322 例脓毒症患者的 Meta 分析显示,入院 48 h 内早期肠外给予 ω -3 脂肪酸后 C-反应蛋白下降,而 IL-10 快速增加,可显著降低脓毒症病死率;但 9 个 RCT 中的干预方案、治疗时间和 ω -3 脂肪酸浓度存在差异,仍需进一步研究^[30]。此外,花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 直接与 TLR4 共受体髓样分化因子 2 结合,阻止饱和脂肪酸或 LPS 激活 TLR4 介导的促炎反应^[31]。SCFA (如丁酸钠) 可以激活 Treg 细胞活性,缓解皮肤微生物感染导致的过激炎症反应^[32];而且 SCFA 对小鼠脓毒症脑病发挥保护作用,可降低脑内 IL-1 β 和 IL-6 水平^[33]。AA 和 SCFA 的脓毒症免疫调节机制及临床有效性仍需深入研究。

3.3 糖代谢分子与脓毒症

3.3.1 糖代谢紊乱特征:脓毒症时糖酵解和磷酸戊糖途径活性升高,然而 TLR 激活引起己糖胺生物合成途径活性减弱,终产物尿苷-二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺 (uridine diphosphate N-acetylglucosamine, UDP-GlcNAc) 通过 O-GlcNAc 转移酶修饰减弱,进而促进丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (receptor interacting protein serine/threonine kinases, RIPK1/RIPK3) 相互作用,加剧下游炎症和坏死信号以及细胞因子“风暴”,从而引起过度的先天免疫系统激活^[34]。当葡萄糖限制时,糖酵解中间体 1,6-二磷酸果糖浓度下降激活 AMPK,负性调

控 mTOR 复合物 1 信号,抑制炎症 T 细胞和自然杀伤细胞反应,促进 Treg 分化;磷酸烯醇丙酮酸减少,减少 Ca²⁺ 信号转导和活化 T 细胞核因子转录因子的活化,导致 T 细胞活化缺陷^[35],提示糖代谢调控剂可为脓毒症免疫治疗提供新的思路。

3.3.2 糖代谢产物的免疫调节作用:免疫细胞激活依赖于糖酵解,糖酵解产物乳酸被认为是机体缺氧、严重程度或休克的代谢标志物。近年来研究表明,乳酸也是脓毒症发生发展中引起免疫抑制的重要代谢物质;脓毒症合并急性肾损伤时,乳酸激活 PD-1/程序性死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 诱导淋巴细胞凋亡,导致免疫抑制;而封闭乳酸或 PD-1/PD-L1 受体或将为改善脓毒症免疫抑制带来新的治疗措施^[36]。尽管乳酸表现出免疫抑制特性,但脓毒症时高乳酸血症原因复杂,监测乳酸、探究其生理机制仍需重点关注。

除了糖代谢产物自身的免疫调节功能,糖代谢调节分子药物对机体免疫炎症的作用也日益受到重视。Meta 分析显示,糖尿病合并脓毒症患者入院前使用二甲双胍可有效降低病死率,具有器官保护功能^[37];二甲双胍通过激活 AMPK 增强中性粒细胞趋化性来提高细菌杀伤能力^[38]。新型糖代谢调节剂去乙酰化酶 SIRT1 通过直接调控单核/巨噬细胞核转录因子- κ B p65 去乙酰化抑制 TNF- α 和 IL-1 β 转录;促进巨噬细胞由激活到抑制表型转换发挥抗炎特性,有望成为脓毒症免疫治疗靶点^[39]。糖代谢不仅支持机体基本生命活动,也是免疫细胞发挥免疫功能的基础,是脓毒症免疫稳态调节的重要因素。

4 总结与展望

综上所述,脓毒症发生发展中伴随严重机体代谢紊乱,代谢组学数据的信息解读为脓毒症辅助代谢治疗提供了理论基础。氨基酸、脂肪酸以及糖类代谢物不仅是重要的营养代谢分子,也参与固有免疫和适应性免疫调控,进而影响炎症反应及器官功能状态。营养代谢分子的临床应用不断精细化和多样化,其免疫支持功能愈发受到重视;营养代谢分子作为脓毒症辅助代谢治疗的临床价值仍需高质量临床试验加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [2] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21 (2): e52–e106. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002198.
- [3] Treskes N, Koekkoek WAC, van Zanten ARH. The effect of nutrition on early stress-induced hyperglycemia, serum insulin levels, and exogenous insulin administration in critically ill patients with septic shock: a prospective observational study [J]. *Shock*, 2019, 52 (4): e31–e8. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001287.
- [4] 李盼, 马莉. 持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征发病机制及诊疗的新进展 [J/OL]. *中华重症医学电子杂志 (网络版)*, 2020, 6 (3): 318–321. DOI: 10.3877/ema.j.issn.2096-1537.

- 2020.03.015.
Li P, Ma L. New developments in pathogenesis, diagnosis, and treatment of persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome [J/OL]. *Chin J Crit Care Intensive Care Med (Electronic Edition)*, 2020, 6 (3): 318–321. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2096-1537.2020.03.015.
- [5] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (12): e422–e436. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
- [6] Lu ZQ, Li X, Yang P, et al. Heparin-binding protein enhances NF- κ B pathway-mediated inflammatory gene transcription in M1 macrophages via lactate [J]. *Inflammation*, 2021, 44 (1): 48–56. DOI: 10.1007/s10753-020-01263-4.
- [7] Lin SH, Fan J, Zhu J, et al. Exploring plasma metabolomic changes in sepsis: a clinical matching study based on gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8 (23): 1568. DOI: 10.21037/atm-20-3562.
- [8] Mierzczyńska-Pasierb M, Lipińska-Gediga M, Fleszar MG, et al. Altered profiles of serum amino acids in patients with sepsis and septic shock: preliminary findings [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 691: 108508. DOI: 10.1016/j.abb.2020.108508.
- [9] Khaliq W, Großmann P, Neugebauer S, et al. Lipid metabolic signatures deviate in sepsis survivors compared to non-survivors [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 3678–3691. DOI: 10.1016/j.csbj.2020.11.009.
- [10] Li GB, Hu HR, Pan WF, et al. Plasma metabolic profiling of pediatric sepsis in a Chinese cohort [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 643979. DOI: 10.3389/fcell.2021.643979.
- [11] Jiang Y, Zou LH, Liu SL, et al. GC/MS-based metabolomics approach reveals effects of Xuebijing injection in CLP induced septic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 117: 109163. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109163.
- [12] 王印华, 王宝华, 庞楠, 等. 血必净注射液对脓毒症患者的免疫调节作用 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28 (2): 132–135. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.002.
Wang YH, Wang BH, Pang N, et al. Immunologic intervention of Xuebijing injection in patients with sepsis [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2021, 28 (2): 132–135. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.002.
- [13] Xie F, Liu ZQ, Liu M, et al. Amino acids regulate glycolipid metabolism and alter intestinal microbial composition [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21 (8): 761–765. DOI: 10.2174/1389203721666200219100216.
- [14] Nakamura K, Kihata A, Naraba H, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine complex on muscle volume loss in critically ill patients: a randomized control trial [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44 (2): 205–212. DOI: 10.1002/jpen.1607.
- [15] Ziegler TR, May AK, Hebbard G, et al. Efficacy and safety of glutamine-supplemented parenteral nutrition in surgical ICU patients: an American multicenter randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2016, 263 (4): 646–655. DOI: 10.1097/sla.0000000000001487.
- [16] Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, et al. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40 (6): 795–805. DOI: 10.1177/0148607115618449.
- [17] Gunst J, Vanhorebeek I, Thiessen SE, et al. Amino acid supplements in critically ill patients [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 127–131. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.12.007.
- [18] Luiking YC, Poeze M, Deutz NE. A randomized-controlled trial of arginine infusion in severe sepsis on microcirculation and metabolism [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39 (6): 1764–1773. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.08.013.
- [19] Lee JH, Park E, Jin HJ, et al. Anti-inflammatory and anti-genotoxic activity of branched chain amino acids (BCAA) in lipopolysaccharide (LPS) stimulated RAW 264.7 macrophages [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2017, 26 (5): 1371–1377. DOI: 10.1007/s10068-017-0165-4.
- [20] Blaauw R, Nel DG, Schleicher GK. Plasma glutamine levels in relation to intensive care unit patient outcome [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (2): 402. DOI: 10.3390/nu12020402.
- [21] Rodríguez AE, Duckler GS, Billingham LK, et al. Serine metabolism supports macrophage IL-1 β production [J]. *Cell Metab*, 2019, 29 (4): 1003–1011. e4. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.01.014.
- [22] Lee YC, Su YT, Liu TY, et al. L-arginine and L-citrulline supplementation have different programming effect on regulatory T-cells function of infantile rats [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2911. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02911.
- [23] Hu YM, Hsiung YC, Pai MH, et al. Glutamine administration in early or late septic phase downregulates lymphocyte PD-1/PD-L1 expression and the inflammatory response in mice with polymicrobial sepsis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42 (3): 538–549. DOI: 10.1177/0148607117695245.
- [24] Hou YC, Wu JM, Chen KY, et al. Effects of prophylactic administration of glutamine on CD4⁺ T cell polarisation and kidney injury in mice with polymicrobial sepsis [J]. *Br J Nutr*, 2019, 122 (6): 657–665. DOI: 10.1017/S0007114519000990.
- [25] 白静, 林瑾, 庄海舟, 等. 脓毒症患者血浆胆固醇水平变化特点及死亡危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (2): 164–168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.015.
Bai J, Lin J, Zhuang HZ, et al. Changes in plasma cholesterol level and risk factors of death in patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (2): 164–168. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.015.
- [26] Trinder M, Boyd JH, Brunham LR. Molecular regulation of plasma lipid levels during systemic inflammation and sepsis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2019, 30 (2): 108–116. DOI: 10.1097/MOL.0000000000000577.
- [27] Van Wyngene L, Vanderhaeghen T, Timmermans S, et al. Hepatic PPAR α function and lipid metabolic pathways are dysregulated in polymicrobial sepsis [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 (2): e11319. DOI: 10.15252/emmm.201911319.
- [28] Alvarez-Curto E, Milligan G. Metabolism meets immunity: the role of free fatty acid receptors in the immune system [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 114: 3–13. DOI: 10.1016/j.bcp.2016.03.017.
- [29] Körner A, Schlegel M, Theurer J, et al. Resolution of inflammation and sepsis survival are improved by dietary Ω -3 fatty acids [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25 (2): 421–431. DOI: 10.1038/cdd.2017.177.
- [30] Wolbrink DRJ, Grundsell JR, Witteman B, et al. Are omega-3 fatty acids safe and effective in acute pancreatitis or sepsis? A systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2020, 39 (9): 2686–2694. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.006.
- [31] Zhang YL, Chen HJ, Zhang WX, et al. Arachidonic acid inhibits inflammatory responses by binding to myeloid differentiation factor-2 (MD2) and preventing MD2/Toll-like receptor 4 signaling activation [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866 (5): 165683. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165683.
- [32] Schwarz A, Bruhs A, Schwarz T. The short-chain fatty acid sodium butyrate functions as a regulator of the skin immune system [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137 (4): 855–864. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.014.
- [33] Liu JM, Jin YJ, Ye YL, et al. The neuroprotective effect of short chain fatty acids against sepsis-associated encephalopathy in mice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 626894. DOI: 10.3389/fimmu.2021.626894.
- [34] Li XH, Gong W, Wang H, et al. O-GlcNAc transferase suppresses inflammation and necroptosis by targeting receptor-interacting serine/threonine-protein kinase 3 [J]. *Immunity*, 2019, 50 (3): 576–590. e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.01.007.
- [35] Kedia-Mehta N, Finlay DK. Competition for nutrients and its role in controlling immune responses [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 2123. DOI: 10.1038/s41467-019-10015-4.
- [36] Xu JJ, Ma XH, Yu KL, et al. Lactate up-regulates the expression of PD-L1 in kidney and causes immunosuppression in septic acute renal injury [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2021, 54 (3): 404–410. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.10.006.
- [37] Liang HY, Ding XF, Li LF, et al. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 50. DOI: 10.1186/s13054-019-2346-4.
- [38] Ismail Hassan F, Didari T, Khan F, et al. A review on the protective effects of metformin in sepsis-induced organ failure [J]. *Cell J*, 2020, 21 (4): 363–370. DOI: 10.22074/cellj.2020.6286.
- [39] Yang YS, Liu Y, He X, et al. ING4 alleviated lipopolysaccharide-induced inflammation by regulating the NF- κ B pathway via a direct interaction with SIRT1 [J]. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98 (2): 127–137. DOI: 10.1111/imcb.12308.