



免疫与代谢: 网络调控、取舍权衡与机体稳态

刘娟宏, 刘峰*

中南大学湘雅二医院, 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 中南大学代谢综合征研究中心, 湖南省心血管代谢医学重点实验室, 长沙 410011

* 联系人, E-mail: liuf001@csu.edu.cn

收稿日期: 2024-03-11; 接受日期: 2024-07-01; 网络版发表日期: 2024-08-22

国家自然科学基金(批准号: 82330025)资助

摘要 生命的维持和延续依赖于两大基本活动: 能量获取与感染防御. 为了应对环境变化带来的生存压力, 生物体不得不通过多样化的生活方式来实现最佳资源分配. 这些生命活动和最佳资源分配策略依靠代谢和免疫系统的协同作用, 二者之间维系着一种精妙的平衡. 这种平衡不仅保障了生物体对外界感染的有效防御, 同时确保了能量转化的高效率, 确保生命体健康状态. 然而, 长期的营养失衡或持续性炎症状态可能会破坏这种平衡, 成为多种代谢性及自身免疫性疾病的病理基础. 因此, 深入理解免疫与代谢之间的相互作用对于阐释和治疗这些疾病具有极其重要的意义. 本综述梳理了免疫系统与代谢系统之间网状交织和取舍权衡的复杂关系, 讨论了免疫细胞如何通过代谢途径调节其功能, 以及代谢状态如何影响免疫应答. 此外, 本综述探讨了肠道微生物群对免疫和代谢平衡的影响, 阐明通过肠道微生物群通过形成肠道菌群-代谢能量-免疫炎症轴从而调控机体的健康稳态. 最后, 我们概述了针对免疫与代谢平衡干预的研究现状和未来展望, 为预防和治疗代谢疾病和自身免疫性疾病提供新视角.

关键词 代谢调控, 免疫调控, 肠道菌群, 取舍权衡, 炎症

免疫(人体针对病原体和外来入侵者的防御机制)和代谢(将食物转化为能量的过程)在生化途径和信号级联的动态网络中存在一种错综复杂和相互作用的紧密关系. 代谢的改变可以深刻影响免疫反应, 比如, 来自食物中的大分子, 如糖类、脂类和氨基酸, 是细胞能量代谢的基础. 这些分子在进入体内后, 通过一系列精细调控的代谢过程被转化为能量. 例如, 糖类在经过糖酵解作用后生成丙酮酸, 进而在有氧条件下进入线粒体进行三羧酸循环, 最终产生ATP. 脂肪酸则通过 β -氧化作用在线粒体中被分解, 释放出大量的电子供应

体, 驱动ATP的合成. 氨基酸的去氨基作用则涉及转移氨基酸, 其骨架部分可以进入糖异生或三羧酸循环中, 同样参与能量的生产. 这些代谢途径不仅是能量产生的核心, 还与免疫细胞的功能调控密切相关. 免疫细胞, 如巨噬细胞和T细胞在激活过程中, 会根据需要改变其代谢状态, 如增加糖酵解或脂肪酸代谢, 以满足能量和生物合成的需求^[1]. 例如, 激活的T细胞增加糖酵解作用, 迅速供应能量以支持其增殖和功能执行^[2]. 此外, 一些代谢中间产物还可以直接作为信号分子, 参与调控免疫反应, 如柠檬酸可以抑制巨噬细胞中的炎症

引用格式: 刘娟宏, 刘峰. 免疫与代谢: 网络调控、取舍权衡与机体稳态. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 2079–2099

Liu J H, Liu F. Immunity and metabolism: network regulation, trade-offs, and homeostasis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 2079–2099, doi: 10.1360/SSV-2024-0056

因子的产生. 因此, 代谢途径能够调控免疫细胞的功能从而调控免疫应答, 与此同时, 免疫应答的调控促使炎症因子的释放又能通过多种分子机制促使代谢的变化. 代谢与免疫系统之间这种微妙复杂的关系也是长期进化的结果, 并随着时间的推移而逐步优化, 以便能更有效地分配能量进行各种生理活动, 以维持机体的稳态和健康. 了解免疫和新陈代谢之间复杂的互动不仅对于揭示人类生理学的复杂性至关重要, 而且对于制定治疗各种代谢和免疫相关疾病的创新策略也至关重要. 本综述将简要总结近年来免疫代谢研究的最新进展, 主要聚焦于免疫和代谢之间的关联、免疫与代谢平衡的调控机制, 以及它们复杂的相互作用如何影响健康和疾病.

1 免疫和代谢的关系

在交响乐的演奏中, 乐队指挥通过对单曲旋律的声调、和声、节奏和动态的精准引导, 塑造出丰富而和谐乐章. 免疫和代谢好比是交响曲中的“旋律”, 而其相互作用则是“交响奏鸣”, 通过两者之间复杂的互动和精确的协调, 共同创造出一个整体稳态, 以应对环境的挑战而保证生命延续(图1). 以下是免疫与代谢之间关系的一些关键方面:

1.1 代谢和免疫为生命延续的主要因素

生命的延续需要能量维持正常生理活动和抵抗外源异物感染, 而代谢和免疫系统在这些活动中起着至关重要的作用. 从生物进化的角度来看, 代谢系统与免疫系统之间紧密交织, 并已共同进化了数百万年. 这两个系统的共同进化提高了生物体对外界环境的适应性, 成为生物体生存的主导力量.

(1) 代谢重编程为免疫细胞提供能量. 在感染或炎症期间, 免疫系统需要大量的能量来支持免疫细胞的增殖、细胞因子的产生以及吞噬等过程. 然而, 由于缺乏足够的营养储存, 免疫细胞只有通过对其微环境中葡萄糖、氨基酸和脂肪酸等摄取的显著增加才能维持这些正常效应. 例如, 幼稚淋巴细胞通常处于相对惰性状态, 主要依赖于ATP能量, 并参与最低水平的细胞生物合成; 而活化淋巴细胞展现出高度活跃的代谢过程, 以支持其迅速地生长、细胞分裂以及诱导相应的效应分子产生的需要. 研究发现, 这两种细胞类型的

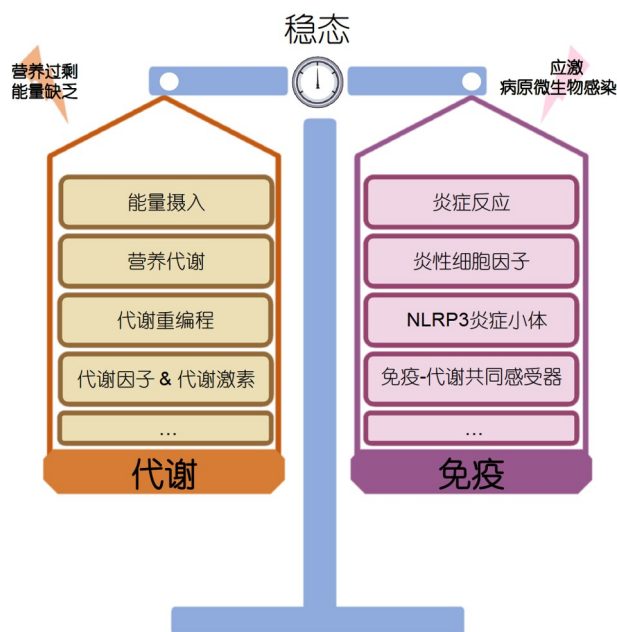


图 1 免疫与代谢的平衡维持机体稳态. 代谢和免疫系统的权衡协调及相互交织是生物长期进化的结果, 也是维持机体稳态重要手段. 免疫系统与代谢系统密切联系, 代谢系统能够通过代谢产物、代谢重编程为免疫系统提供能量并促进免疫细胞的成熟, 又能通过氧化磷酸化以及线粒体代谢反应等反应影响免疫系统. 免疫系统又能通过炎症细胞因子、代谢-免疫共同的感受器和炎症小体等调控机体代谢. 通过免疫与代谢的密切联系从而维持机体的能量的高效利用并提高了生物体对外界环境的适应性, 促进了生命整体的和谐(部分图标来自BioRender.com)

Figure 1 The coordination of immunity and metabolism maintains body homeostasis. The coordination and interweaving of metabolism and the immune system result from long-term evolution, serving as crucial mechanisms to maintain organismal homeostasis. The immune system is intricately linked with the metabolic system. The metabolic system not only provides energy for the immune system through metabolic products and reprogramming but also influences immune functions through processes such as oxidative phosphorylation and mitochondrial metabolic reactions. Conversely, the immune system can regulate metabolism through mechanisms including inflammatory cytokines, receptors shared by the metabolic and immune systems. This close interplay between immunity and metabolism ensures the efficient utilization of energy within the body, enhancing adaptability to external environments and promoting overall biological harmony (created with BioRender.com)

代谢结构存在显著差异: 幼稚淋巴细胞主要通过产生ATP来满足能量需求, 而活化淋巴细胞的代谢途径则被调整, 以确保提供高活性生物合成途径所需的能量和分子^[3]. 这些发现表明在免疫细胞激活期间, 免疫细胞的代谢模式进行了重构, 调整糖酵解、氧化磷酸化等代谢途径之间的动态相互作用, 从而高效利用葡萄糖、氨基酸和脂肪酸为免疫系统提供能量, 以执行其

在宿主防御和组织稳态中的效应功能. 例如, 与静止幼稚T细胞相比, 活跃T细胞具有更大的生物能量和生物合成需求, 以应对大量克隆扩增及其活性功能. 为了满足这些需求, 代谢重编程将T细胞的核心代谢从静止阶段主要的线粒体氧化磷酸化转变为激活时的有氧糖酵解. 有氧糖酵解是一种为了速度而牺牲效率的代谢途径^[3,4]. 虽然与三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA循环)相比, 糖酵解在每个葡萄糖分子中产生的ATP较少, 但有氧糖酵解所涉及的酶促步骤较少, 因此与氧化磷酸化相比, 有氧糖酵解可以在短时间内产生更多的ATP. 更重要的是, 在有氧糖酵解和TCA循环的中间体可以转化为合成蛋白质、核酸和脂质的关键生物合成前体从而提高生物合成速率^[5].

(2) 代谢途径和代谢产物调控免疫细胞的命运和功能. 随着对免疫代谢关系认识的不断深入, 人们也逐渐意识到代谢对免疫细胞激活状态和命运的具有重要影响. 除了为免疫系统提供能量支持, 一些代谢产物或代谢信号通路还在调节免疫应答、影响免疫细胞功能和行为方面发挥着关键作用. 例如, 胰岛素可以影响T细胞的活化^[6], 而糖皮质激素则具有免疫抑制作用^[7].

许多研究表明, 氧化磷酸化可增强免疫细胞存活能力并延长其寿命^[8-10]. 例如, 维持树突状细胞中氧化磷酸化的比例会增加树突状细胞的存活率, 并延长树突状细胞诱导T细胞应答^[11]. 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活的树突状细胞(dendritic cells, DCs)和M1型巨噬细胞参与有氧糖酵解, 但它们也使氧化磷酸化失活, 从而阻断线粒体ATP合成^[12]. 这一反应使得这些细胞将线粒体TCA循环中一些酶和代谢产物用于炎症反应, 但同时也导致了这些细胞更易于凋亡. 在记忆性T细胞中, 促进氧化磷酸化可增强记忆性T细胞形成, 而抑制脂肪酸氧化依赖性氧化磷酸化抑制记忆性T细胞形成^[13,14]. 这些研究表明, 代谢途径的平衡可以改变免疫细胞的命运和功能.

代谢重编程也可以直接影响免疫细胞的激活. 在T细胞的代谢重编程过程中, 糖酵解代谢产物磷酸烯醇丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)促进 Ca^{2+} /NFAT信号传导, 从而促进T细胞活化^[15]. 作为体液免疫的主要效应细胞, B细胞在抗原刺激和疾病微环境下的分化过程中表现出显著的代谢模式改变. 在B细胞的激活过程中, 抗原提呈触发了B细胞的代谢向有氧糖酵解转化, 这个过程中一方面提高B细胞的能量供应效

率, 另一方面通过与相关的信号转导过程进行交互联系促进细胞增殖、克隆扩增和抗体合成^[16-20]. 且有证据证实, 在这个过程中B细胞受体介导的细胞生长^[16]和低亲和力免疫球蛋白 γ Fc区受体II-b(low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-b, Fc γ RIIB)介导的细胞生长抑制^[18]都受到葡萄糖代谢的调控. 除B细胞外, 树突状细胞和巨噬细胞活化过程中代谢模式也呈现出显著的改变^[21,22].

代谢过程中产生的代谢物, 如乳酸盐、琥珀酸盐和衣康酸盐, 可以作为调节免疫细胞行为和功能的信号分子. 例如, TCA循环中间产物琥珀酸有助于炎症巨噬细胞中低氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α)蛋白的稳定从而促进促炎细胞因子——白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)的表达^[23]. HIF-1 α 还可以促进髓系细胞中具有免疫抑制作用的分子的表达, 包括miR-210和程序性死亡配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)^[24,25]. 琥珀酸还可以通过连接琥珀酸受体1来增加树突状细胞的趋化性, 从而增强树突状细胞诱导的T细胞应答, 从而发挥促炎作用^[9,26]. 胞质内的柠檬酸盐也可以被代谢产生重要的炎症介质, 如活性氧(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列腺素^[23,27,28]. 另外, 枸橼酸还可以代谢为具有重要抗菌功能的衣康酸. 这些代谢因子复杂地调节免疫反应, 影响了免疫细胞的激活、分化和效应功能, 维持了免疫系统与代谢系统动态相互作用从而维持整体健康.

1.2 免疫通过炎症影响代谢变化

免疫系统的核心职能之一是抵抗感染并保护机体免受外部威胁, 而炎症作为这一免疫过程的关键组成部分, 在调节免疫细胞活动、清除病原体、促进组织修复等方面发挥着重要作用. 这些复杂的生理活动既是对外部威胁的及时回应, 也在恢复机体平衡和功能方面发挥关键作用. 在维持免疫系统稳定性的同时, 炎症在代谢领域中扮演着重要的角色. 炎症与代谢之间的复杂关系不仅限于单一的因果关系, 而是涉及多个细胞类型、信号通路和分子因子的交织调控.

在炎症状态下, 免疫系统释放的细胞因子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)和C-反应蛋白等, 直接或间接地影响代谢过程. 这些因子可在脂肪组织、肝脏和肌肉等器官

中引发炎症反应, 导致代谢活性的调整. 举例而言, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)通过抑制胰岛素信号传导通路影响胰岛素抵抗和葡萄糖代谢^[29,30], 同时炎症状态下的体内能量需求增加, 脂肪酸和糖类等代谢产物的释放也得到相应调整, 以满足免疫系统的能量需求.

此外, 炎症还参与调节脂质代谢和蛋白质代谢, 对整体代谢的平衡产生深远影响. 免疫系统与代谢的交互作用不仅限于炎症过程中的直接调控, 还包括免疫细胞对脂质代谢产物的感知和响应. 这种复杂的交互关系进一步突显了免疫系统在维持整体代谢平衡中的关键性作用.

1.3 代谢与免疫的取舍权衡

生物体进化过程中的本质便是在有限的资源下生存和繁衍. 在进化过程中, 感染和食物压力是哺乳动物所面临的最为严重的挑战, 而最佳资源分配策略解释了生物生活方式的多样性^[31]. 针对不利环境, 如缺乏生物体所需的东(营养物和其他资源), 或者可能拥有生物体不需要的东(病原体、捕食者、毒素等), 生物分别采用休眠和防御策略予以应对环境. 休眠(或静止)是一种能量保存状态, 能够提高自身对环境应激源的抵抗力, 允许在营养匮乏的情况下生存. 而防御是消耗能量的过程, 可以防止病原体等敌对因素的侵害, 比如在强烈的炎症反应中, 免疫系统释放大(炎症因子, 这些因子能激活整个身体的免疫细胞, 同时也影响代谢途径, 使得能量更多地被用于支持免疫功能而不是其他代谢过程^[31]).

休眠能够促进能量的节约, 提高对环境应激源的耐受力, 防御则是消耗能量, 激发针对病原体和其他不利环境因素的保护性反应. 因此, 为了应对环境压力, 机体的宿主防御系统和代谢系统不得不做出某种抉择. 换言之, 机体将根据面对的生存压力对免疫和代谢反应进行取舍权衡^[32], 这种权衡关系是为了优化生存和繁衍而必须的取舍. 比如在感染、炎症或应激状态等威胁状态下, 免疫系统需要激活从而有效地抵抗外部威胁, 而这个过程需要大量的能量和资源, 此时机体会限制其他生理过程如生长、繁殖以及代谢系统对能量和营养的需求, 以确保免疫系统的有效运作, 从而维持整体的生理平衡^[33]. 这种代谢与免疫的取舍权衡并非单向的牺牲, 而是生物体在漫长进化历史中

面对生理性和病理性压力的适应性选择, 是保持整体的生理平衡的最佳动态策略. 在强烈的炎症反应中, 免疫系统释放大(炎症因子, 这些因子能激活整个身体的免疫细胞, 同时影响代谢途径, 使得能量更多地被用于支持免疫功能而不是其他代谢过程(如生长、繁殖或储存), 这便是免疫与代谢之间的取舍^[31]. 在慢性低级炎症状态(如肥胖引起的炎症)可以导致胰岛素抵抗, 进而影响葡萄糖的代谢. 这种情况下, 免疫系统的活性增加了抵抗病原微生物的能力, 提高生存几率的同时是以增加代谢疾病的风险为代价. 这些现象均体现了宿主防御系统与代谢健康之间的权衡. 这种取舍权衡是在漫长的进化过程中形成的结果, 是适应环境和提高生存机会的策略.

免疫系统的主要功能是识别并清除病原体和异常细胞, 以维护机体的内部稳态^[34], 而代谢系统则负责供给能量和营养物质来维持细胞功能. 在感染和疾病状态下, 机体必须在有效防御病原体的同时, 确保代谢过程的有效进行. 此时, 机体将根据面对的生存压力对免疫和代谢反应进行取舍权衡, 机体这种权衡可能导致某些生物学过程受到抑制, 以优先满足另一过程的需求. Chawla团队^[35]发现, 在22°C环境下, LPS诱导的小鼠的基础代谢率、活动量以及适应性产热均显著下降, 这表明在这种情况下, LPS诱导的免疫激活通过减少所有的维持代谢程序来进行能量保存从而满足免疫系统的能量需求, 并且这种额能量节约能够提高小鼠细菌感染的组织耐受能力提高生存率. 当免疫激活时, 机体会将能量优先分配给免疫系统, 从而可能导致代谢系统中其他重要过程的抑制, 如免疫细胞激活过程中分泌的炎症因子TNF- α 可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase, MEK), 细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)并增加细胞内的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)来刺激脂肪分解^[36], 抑制脂肪酸合成酶和甘油-3磷酸脂酶的活性来抑制脂肪组织和肝脏中脂质的合成^[37], 从而促使脂肪组织、肝脏和肌肉组织中的脂质从组织中释放出来以满足免疫细胞的能量需求^[37,38]. 这些研究成果为宿主防御系统和代谢系统之间的取舍权衡提供了强而有力的证据. 总之, 免疫与代谢之间的取舍权衡体现了生物体在应对复杂环境时, 在能量分配和维持免疫防御之间的平衡, 是应对生存和适应的科学决策, 是维持

生物体内环境稳态和提高对应激源耐受的最佳策略。

2 免疫和代谢的相互作用与调控机制

2.1 共同的进化基础

从进化保守的角度来看, 免疫系统与代谢系统之间的密切关系反映了这两个系统在生物进化过程中对环境压力的适应性反应。在物种生存的基本需求中, 耐受饥饿和有效地应对感染至关重要。然而, 构建保护性免疫反应会消耗显著的生物能量^[39-41]。从代谢学的视角看, 机体在抵抗病原体的同时, 必须维护代谢稳定性, 这两者之间的需求存在本质的竞争。这种竞争构成了免疫和代谢之间的基本权衡, 并要求两系统之间实现精密的整合与调控。这种整合不仅是生理上的挑战, 也是确保机体适应性和生存的关键。免疫和代谢系统的关键成分在低等生物^[41]的解剖共定位有力地说明了这一概念。

在进化过程中, 免疫系统和代谢系统从相同的祖先结构发展而来, 体现在它们的功能单元上有着共通的起源。果蝇的脂肪体展示了早期的免疫和代谢功能, 这些功能后来在哺乳动物中演化成更为专化的器官, 如肝脏和免疫细胞^[42,43]。脂肪体在果蝇中既负责储存能量也参与免疫反应^[44,45], 类似于哺乳动物中肝脏的代谢功能和脂肪组织的免疫调节作用。在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)中, 免疫和代谢功能由同一器官控制, 即脂肪体(图2)。在高等生物中, 代谢器官(如肝脏和脂肪组织)的结构组织中, 代谢和炎症之间的密切关联也很明显。代谢器官除了与免疫系统密切联系相互协调外, 还通过定植的免疫细胞和代谢细胞, 如脂肪细胞^[41]密切联系(图2)。这一进化模式突出了免疫和代谢系统之间深刻的相互联系和相互作用, 为理解它们在维持生物体健康中的角色提供了重要视角。

免疫系统和代谢系统之间的相互作用继续在进化过程中发展, 形成了复杂的调控网络。免疫系统与代谢系统的密切关系也体现在共享信号分子、受体和转录因子等, 从而确保了免疫和代谢系统能够高效协作, 以适应不断变化的外部环境和内部需求。

2.2 共享激素和信号通路调控

在长期的进化过程中, 生物的免疫和代谢为了维持平衡和调节高度统一, 通过共享共同的激素和信号

通路调控免疫与代谢的相互作用, 以达到维护机体平衡的目的。如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)受体TLR2和TLR4, 它们通过可识别细胞壁的脂蛋白和脂多糖来对抗病原体, 也能感知营养信号如脂肪酸来调控代谢过程^[39-41,46]。此外, 既往研究证实, 与代谢相关的信号通路也对免疫应答产生影响。例如, 瘦素、脂联素等脂肪因子能够参与免疫功能的调控^[41,47], 又比如, 过氧化物酶体增殖物激活受体、肝X受体家族成员具有抑制炎症的功能^[41]。这些机制均表明, 代谢过程中的营养素可以触发炎症反应, 既往大量的研究又证实病原体激活的免疫炎症通过多种分子机制影响代谢过程^[41], 这种相互调节和网络交织的调控对于维持能量稳态和免疫系统的正常功能至关重要, 也是免疫与代谢密切交织的具体表现^[39-41]。

(1) 共享激素调控。胰岛素。胰岛素是一种对新陈代谢至关重要的激素, 在各种情况下出现的高血糖管理中起着不可或缺的作用。然而随着研究的进一步深入, 人们发现代谢的关键激素——胰岛素也是一种免疫调节激素。胰岛素的抗炎作用在进化上是保守的且在临床中被证实。在严重炎症损伤(III度烧伤面积超过30%)的大鼠模型中, 胰岛素治疗可显著抑制循环中TNF- α 、IL-6和高迁移率族蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)等促炎因子^[48]。在猪脓毒症模型中, 高胰岛素-血糖钳夹抑制LPS刺激下TNF和IL-6等炎症因子的释放^[49]。而在2型糖尿病患者中, 胰岛素可以抑制外周单核细胞的多种Toll样受体, 如TLR1, TLR2, TLR4和TLR9的转录^[50]。此外, 胰岛素可以减轻自身反应性免疫病理如哮喘的炎症^[51], 同时也是炎症性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)长期缓解的独立预测因素^[52], 这些研究充分表明了胰岛素的抗炎作用。除了胰岛素的抗炎作用, 最近新的证据也表明, 胰岛素在调节免疫应答方面扮演着重要的角色。胰岛素能够影响效应性T细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)以及调节性T细胞的功能。例如, 用胰岛素处理NK细胞可促进干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ)的表达, 并增加对人肝星状细胞的细胞毒性^[53]。胰岛素还可以增强固有免疫系统的应答, 促使免疫细胞向淋巴主导的免疫反应分化。例如, 缺乏胰岛素受体的小鼠表现出向髓系分化的多能细胞增加, 而淋巴样细胞水平降低^[54], 促进了髓源性免疫细胞(如中性粒细胞和巨噬细胞)的分化, 在免疫反应过程中, 炎症介质也能通过直

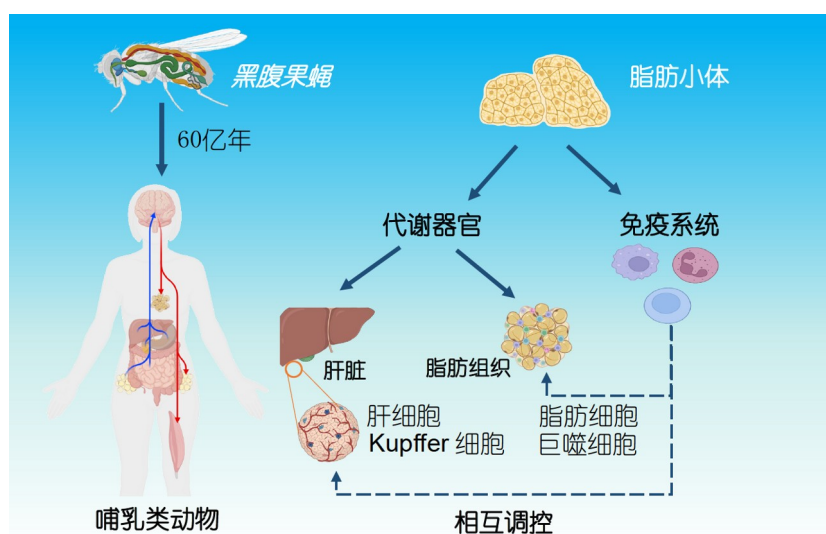


图 2 免疫和代谢的共同进化与协调互作。在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)中, 脂肪组织、肝脏和造血系统都组织在一个功能单位中, 被称为“脂肪体”。在哺乳动物中, 营养物质和病原体感知系统已进化为不同的器官, 如代谢器官(如肝脏和脂肪组织)与免疫系统。但代谢细胞(如肝细胞和脂肪细胞)与免疫和炎症效应细胞(如库普弗细胞(Kupffer cells)、脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)、淋巴细胞和树突状细胞)之间的密切解剖接近和功能整合仍被保留。因此, 代谢细胞除了与定植的免疫细胞如 Kupffer 细胞、ATMs、淋巴细胞和树突状细胞相互作用密切联系外, 又能与免疫系统进行功能整合, 相互调控。这种发育遗传是免疫和代谢反应系统之间密切联系的进化基础(部分图标来自BioRender.com)

Figure 2 Coevolution and coordination of immune and metabolic responses. In *Drosophila melanogaster*, adipose tissue, the liver, and the hematopoietic system are organized within a single functional unit known as the “fat body”. In mammals, systems for nutrient and pathogen sensing have evolved into distinct organs, such as metabolic organs (e.g., liver and adipose tissue) and the immune system. However, the close anatomical proximity and functional integration between metabolic cells (e.g., hepatocytes and adipocytes) and immune and inflammatory effector cells (such as Kupffer cells, adipose tissue macrophages (ATMs), lymphocytes, and dendritic cells) are preserved. Thus, metabolic cells are not only closely associated with resident immune cells like Kupffer cells, ATMs, lymphocytes, and dendritic cells but also functionally integrated with the immune system, allowing mutual regulation. This developmental and genetic architecture underlies the close connection between immune and metabolic response systems, serving as an evolutionary basis for their interaction (created with BioRender.com)

接或间接的机制调节血清胰岛素水平, 这说明胰岛素在抵御感染期间被免疫系统利用来进行免疫调节, 是一种真正的免疫调节激素。

瘦素. 瘦素是由脂肪组织分泌的脂肪因子, 在中枢能量代谢调控中具有至关重要的作用。除了调控能量平衡, 瘦素还在能量代谢和免疫系统的交互中发挥关键作用。瘦素调控了固有免疫和获得性免疫。在固有免疫中, 瘦素通过增强肥大细胞的迁移能力和存活率来调节肥大细胞的活性和功能。瘦素还通过直接和间接机制增加中性粒细胞的趋化和氧自由基如过氧化氢和超氧化物的分泌, 从而调节中性粒细胞的活性和功能。此外, 瘦素可以增加单核/巨噬细胞的吞噬作用、自然杀伤细胞的杀伤能力、嗜酸性粒细胞的迁移能力以及未成熟树突状细胞的迁移能力和抗原提呈能力。并且, 研究证实瘦素能够刺激炎症细胞因子(包括IL-1 β , IL-6, IL-8)和趋化因子的释放。在适应性免疫中,

瘦素通过降低T细胞的凋亡率来影响T细胞的生成、成熟和存活。在记忆性T细胞中, 瘦素通过增加IFN- γ 的分泌促进T辅助1型细胞免疫应答的转变, 并促进T辅助17型细胞免疫应答。在B细胞中, 瘦素能激活B细胞分泌细胞因子如白介素6、白介素10和肿瘤坏死因子以及免疫球蛋白G2 α 和迟发型超敏反应的产生。除了以上提及的激素, 一些脂肪因子, 如脂联素和抵抗素也能够共同调节代谢和免疫系统^[55]。

糖皮质激素. 机体的免疫反应是一种压力反应, 糖皮质激素则是一种压力性激素。糖皮质激素允许身体通过调节代谢通量来对身体或情绪压力做出充分的反应, 以支持那些对生物体的直接生存至关重要的过程, 因此糖皮质激素也能同时调节代谢系统和免疫系统。正如其名称一样, 糖皮质激素能维持禁食期间血糖水平, 从而对抗胰岛素的作用。此外, 糖皮质激素促进脂肪组织中脂肪的水解和肌肉组织中蛋白质的分解释放

能量. 因此, 病理性增加的循环皮质醇浓度会导致代谢异常特征, 如中心性肥胖、胰岛素抵抗和血脂异常^[56]. 糖皮质激素在代谢调节中扮演关键角色外, 其对炎症反应调控也具有显著影响. 糖皮质激素通过阻止免疫细胞向炎症反应中心迁移, 干扰白细胞、内皮细胞和成纤维细胞的功能, 抑制免疫反应中体液因子的生成和功能等多种途径调控了免疫反应^[57]. 因此, 糖皮质激素被广泛用于治疗各种炎症和免疫相关疾病^[58]. 口服糖皮质激素是治疗多种急性和慢性炎症性疾病最广泛使用的药物, 包括慢性阻塞性肺病、炎症性皮肤病和类风湿性关节炎. 因此糖皮质激素也是免疫系统和代谢系统共同调节的激素之一.

(2) 共享信号通路. 代谢和免疫的相互作用并非单行道, 代谢和免疫的调节和平衡在多个层次上存在交叉, 除了共享激素, 还存在很多信号传导途径和细胞因子, 如参与代谢调节的免疫信号通路天然的衔接免疫与代谢的网络调控(图3), 而代谢通路又通过代谢重编程以及调控免疫细胞的活化从而形成复杂且又有序的免疫与代谢的网络调控. 这些信号在调节免疫细胞功能和维持代谢稳定中扮演着双重角色, 在调节细胞的能量平衡、生长、分化以及对内外环境变化的应答中起着核心作用, 表明了免疫与代谢的网状调控, 也提示通过调节这些信号通路的激活/下调是调控炎症和改善代谢状态的潜在手段.

cGAS-STING信号通路. 环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是一种胞浆内DNA感应器, 主要参与识别细胞内的外源的DNA(如病毒DNA、细菌DNA或自体损伤引起的DNA释放)触发免疫应答. cGAS通过合成二级信使环鸟苷酸-腺苷酸(cyclic GMP-AMP, cGAMP), 激活干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING), 从而触发下游通路, 引发干扰素的产生和炎症反应.

近年来的研究进展揭示cGAS-cGAMP-STING通路在先天免疫监视的传统角色外, 亦在肥胖诱导的代谢功能障碍中发挥重要作用, 表明该信号通路在免疫与代谢调控的交互作用中扮演着重要的作用. 本课题组一直致力于代谢与免疫交织的调控的领域研究, 我们的研究首次揭示了cGAS-cGAMP-STING信号通路的激活参与了肥胖介导的慢性炎症的产生, 在肥胖的状态下, 脂肪组织中线粒体失调导致线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的释放, 而胞浆中异常存在

的mtDNA则能触发cGAS-cGAMP-STING通路的激活, 进一步激发无菌性炎症, 继而引起致胰岛素抵抗和代谢功能障碍^[59]. 最近研究表明, 在肥胖状态下, 代谢压力导致胰腺 β 细胞中的线粒体DNA发生泄漏, 显著激活了细胞浆中cGAS-STING信号通路, 进而加速胰岛 β 细胞的衰老并触发胰岛素抵抗^[60]. 有趣的是, cGAS的缺乏显著缓解了高脂饮食引起的小鼠血糖不耐受^[60]. 进一步的机制研究揭示, cGAS可通过一条非STING依赖的途径下调胰岛 β 细胞的增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein beta, CEBP β)抑制胰岛 β 细胞的增殖^[61]. 而STING敲除小鼠虽显著改善了高脂饮食诱发的胰岛素抵抗和糖耐量异常, 却因STING缺失干扰了配对盒基因6(paired box 6, PAX6)的表达和定位, 引起胰岛 β 细胞功能障碍^[62]. 这些研究结果不仅突显了cGAS-STING通路在调节糖代谢中的关键作用, 还揭示了其在维持糖代谢稳态中的复杂双向调节功能.

不仅限于肥胖, 诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化等代谢性疾病中, 由代谢异常引发的线粒体功能障碍和脂质代谢失衡亦能激活cGAS信号通路, 从而诱发炎症反应^[63]. 进一步研究表明, cGAS-cGAMP-STING信号通路的激活能够引起磷酸二酯酶PDE3B/PDE4的活性提升, 导致cAMP水平和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)信号传导的降低, 抑制了米色和棕色脂肪的产热功能^[64]. 同时, STING的激活也被报道能促进脂肪酸氧化、降低脂质合成进而影响能量平衡与代谢途径^[65,66]. 这些发现不仅证实了cGAS作为先天免疫监视机制中的关键分子通过无菌性炎症参与胰岛素抵抗和代谢功能障碍的调控, 也首次揭示了cGAS-STING通路在调节产热和能量消耗中的负面作用, 彰显了cGAS在维护体内能量稳态方面的复杂功能. 综上所述, cGAS-STING通路作为链接细胞内感应与代谢的桥梁, 其在调控免疫与代谢交互作用中的重要性不容忽视.

IKK/NF- κ B信号通路. 核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)以其在免疫、炎症和肿瘤发生中的作用而闻名^[67-69]. 过去几年的几项研究强调了其在代谢病理中的核心作用^[39-41]. NF- κ B在代谢和炎症中的参与表明了代谢与免疫的交织调控. NF- κ B是一个关键的转录因子, 调控炎症反应、免疫应答以及细胞存活. I κ B激酶(I κ B kinase, IKK)复合体位于细胞因子受体, Toll样受体和代谢应激感受器诱导的信号的下游, 并控制NF- κ B调节的炎症基因, 如TNF- α , IL-1 β 和IL-6

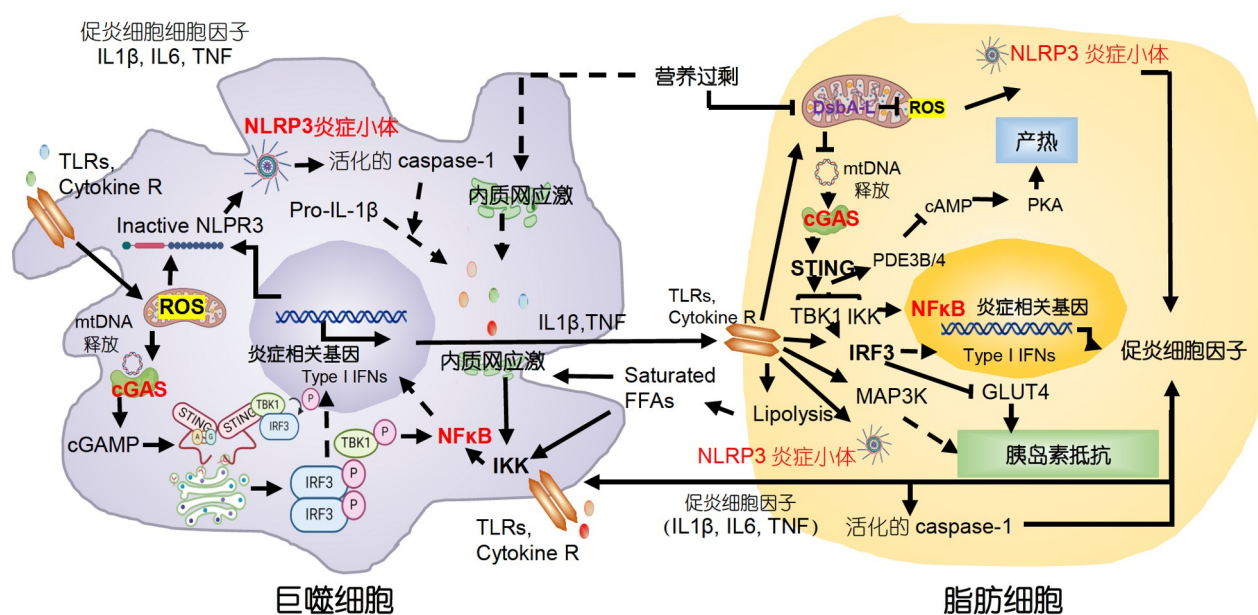


图3 免疫和代谢的网络调控。代谢系统与免疫系统密切联系, 图描述了脂肪细胞和巨噬细胞共享的炎症和代谢信号网络, 这些信号通路网络介导了这些细胞之间连续的、动态的交叉通信, 以及IKK/NF-κB, cGAS-STING, NLRP3-炎症小体信号通路在调控和协调这些网络中的核心定位(部分图标来自BioRender.com)

Figure 3 Network regulation of immune and metabolic responses. The metabolic system is closely linked to the immune system, and we have described the shared inflammatory and metabolic signaling networks between adipocytes and macrophages. These networks mediate continuous and dynamic cross-communication between these cells, with the IKK/NF-κB, cGAS-STING, and NLRP3 inflammasome signaling pathways playing central roles in regulating and coordinating these networks (created with BioRender.com)

的表达。炎症细胞因子也会诱导脂肪细胞的脂肪分解, 释放游离脂肪酸, 从而触发巨噬细胞和脂肪细胞上的TLRs, 从而通过激活IKK/NF-κB和c-Jun N末端激酶-丝裂原活化蛋白激酶信号通路(c-Jun N-terminal kinase/mitogen-activated protein kinase signaling pathway, JNK-MAPK信号通路)放大炎症。因此IKK/NF-κB通路在免疫细胞激活和炎症因子的产生中起着核心作用。

近年来的研究进一步证实IKK/NF-κB信号通路是连接代谢和炎症关键^[39-41]。无论是由细胞内还是细胞外信号诱导, 胰岛素抵抗或胰岛β细胞功能障碍的大部分代谢应激信号都能集中于NF-κB活化激酶IKKβ(图3)和其他主要炎症激酶JNK丝裂原活化蛋白激酶MAPK^[40]。在肥胖个体中, 肝细胞或者是脂肪细胞中NF-κB被激活, 进而促进巨噬细胞募集、激活、代谢应激或细胞因子诱发的炎症信号, 从而通过胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRSs)的直接丝氨酸磷酸化来干扰胰岛素受体信号传导^[39-41,70]。IKK/NF-κB通路不仅通过减弱外周胰岛素敏感性影响葡萄糖代谢, 还通过干扰胰岛的中枢代谢网络发挥作用。NF-

κB通路通过促进代谢应激, 诱发炎症因子的分泌, 促使胰岛β细胞衰竭和损伤, 削弱β细胞的代偿性胰岛素生成的能力, 导致糖耐量异常并最终进展为2型糖尿病^[40,41]。此外, 该通路也参与了调控食欲和能量摄入。高脂饮食引起内质网应激, 激活下丘脑内侧基底节IKKβ/NF-κB通路, 导致炎症和中枢瘦素信号受损, 增加食物摄入最终致使体重增加^[71,72]。炎症刺激和营养过剩时, 还能上调脂肪细胞IKKε, 减少氧化磷酸化和产热等能量消耗反应, 最终导致体重增加^[39,73]。由此可见, IKK/NF-κB信号通路参与了多种代谢通路的调节。

过去20年的多项重要研究强调了IKK/NF-κB通路在诱导和维持炎症状态中的关键作用, 而炎症状态是肥胖和2型糖尿病等代谢性疾病的基础, 这表明NF-κB是协调免疫和代谢的重要分子之一。另外, NF-κB作为炎症信号通路的经典因子, 又通过直接参与调控糖酵解和呼吸的细胞网络来调节能量稳态, 这些证据充分表明了营养(代谢)和病原体感应(免疫)系统的密切整合和共同进化^[41]。

NLRP3-炎性小体信号通路. 固有免疫系统作为宿主的第一道防线, 触发适应性免疫反应. 该系统通过生殖细胞系编码的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)启动下游炎症级联反应以应对伤害性刺激. PRRs分布于细胞膜和细胞质, 在启动固有免疫和获得性免疫中发挥重要作用. NOD样受体(NOD-like receptors, NLR)家族作为胞质中重要的PRR, 在炎症反应中发挥重要作用, 近年来受到广泛关注. NLRs家族激活多种下游信号, 促进炎症小体组装和炎症反应^[74]. NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)及其组装的炎症小体对于促炎细胞因子IL-1 β 和白细胞介素-18(interleukin-18, IL-18)的成熟和分泌至关重要. 在免疫过程中, NLRP3炎性小体通过识别宿主内部的危险信号(如ATP、尿酸晶体和脂肪酸)以及病原体相关分子模式, 促进IL-1 β 和IL-18的成熟和释放, 进而激发强烈的免疫应答^[75], 目前已经成为最受关注的炎症小体. 参与了各种炎症性疾病的病理过程^[76-78].

NLRP3作为炎症因子信号通路参与代谢的交织的重要介质主要表现为以下两个方面. 一方面, NLRP3-炎症小体作为纽带衔接了免疫与代谢的重要传感器. 线粒体作为联系先天免疫和代谢的重要亚细胞器, 也是NLRP3炎症小体激活的重要介质. 最公认的机制是细胞应激期间线粒体ROS(mitochondrial ROS, mtROS)的生成增加^[79], 氧化mtDNA释放到细胞质^[80], 以及通过心磷脂募集NLRP3而激活^[81]. NLRP3的活化则直接促进促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18的成熟和分泌进而影响糖代谢和胰岛素抵抗^[82], 进而与肥胖、2型糖尿病和动脉粥样硬化等代谢性疾病的发展密切相关^[83,84]. 例如, 高脂饮食可导致脂肪酸水平升高和线粒体功能障碍, 进而激活NLRP3炎性小体, 促进IL-1 β 的分泌, 引起胰岛素抵抗和炎症反应, 最终促进代谢性疾病的发展^[85]. 另一方面, 多种代谢途径汇聚成为NLRP3炎症小体的有效调节因子, 因此NLRP3又成为体内细胞代谢激活免疫炎症的关键识别器, NLRP3被认为是细胞稳态的传感器^[86]. 例如, 在糖代谢方面, 葡萄糖可调节NLRP3炎症小体. 在高糖的内皮细胞中, E74样ETS转录因子3的表达增加, 而赖氨酸甲基转移酶8的表达降低, 导致微管亲和力调节激酶4(microtubule affinity-regulating kinase, MARK4)的上调^[87]. MARK4通过微管依赖机制激活NLRP3炎症

小体^[88]. 此外, 高糖条件下的人近端肾小管细胞增加CD36水平, 导致代谢从脂肪酸氧化转变为糖酵解, 从而促进mtROS生成和NLRP3炎症小体活化^[89]. 在脂代谢方面, 脂肪酸棕榈酸和神经酰胺的积累通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-自噬-mtROS信号通路激活NLRP3炎症小体^[90,91]. 不仅糖脂代谢, 嘌呤代谢以及三羧酸循环均可调控NLRP3炎症小体的激活/抑制^[92], 这些研究表明, NLRP3-炎症小体在炎症、自身免疫和代谢性疾病的发生发展中起着至关重要的作用^[93-95].

固有免疫系统、炎症、代谢和代谢性疾病之间的相互作用揭示了一种复杂而交织的关系. 炎症小体, 尤其是NLRP3炎症小体, 是连接这些过程的关键介质. 炎症小体的激活触发促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18的释放, 并通过细胞焦亡导致细胞死亡. NLRP3炎症小体的激活受多种信号网络的复杂调控. 线粒体功能障碍-mtROS的产生以及代谢信号通路将细胞的生物能学和代谢状态与通过NLRP3炎症小体激活的细胞焦亡、炎症和固有免疫功能联系起来, 表明炎症和代谢失衡之间存在直接联系, 也提示调节NLRP3炎性小体的活性可以作为调控炎症和改善代谢状态的潜在手段^[96].

mTOR信号通路. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通过调节蛋白质合成^[97]、脂肪酸合成^[98,99]、脂质代谢^[100]和自噬过程^[101]影响代谢稳态^[102]. 在免疫系统中, mTOR对T细胞的激活和分化至关重要^[103]. 因此, mTOR通路也是连接免疫细胞活化与代谢调节的关键枢纽.

mTOR信号通路通过其两种主要复合物哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物2(mammalian target of rapamycin complex 2, mTORC2)行使其功能^[100]. mTORC1感应氨基酸、葡萄糖、生长因子和能量状态等信号, 促进蛋白质和脂质合成, 同时抑制自噬, 以支持细胞生长和增殖. 具体而言, 氨基酸通过Ras相关GTP酶(Ras-related GTPases, Rag GTPases)将mTORC1招募至溶酶体膜上, Ras同源富含脑蛋白GTP酶(Ras homolog enriched in brain GTPase, Rheb GTPase)直接激活mTORC1^[104,105]. 在溶酶体表面, mTORC1可以与激活剂Rheb接触. mTORC1激活后, 通过直接磷酸化核糖体蛋白S6激酶1/2(ribosomal protein S6 kinase 1/2, S6K1/2)、真核翻译起始因子

4E结合蛋白1(eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1)、转录因子EB、磷脂酰二酸磷酸酶1(phosphatidic acid phosphatase 1, Lipin1)、UNC-51样激酶1和生长因子受体结合蛋白10等底物来调节核糖体生物发生、帽依赖性翻译、溶酶体生物发生、脂质合成、自噬和产热^[102,106-108]。当细胞能量水平低时, AMPK被激活, 通过结节性硬化症复合物1和2(tuberous sclerosis complex 1 and 2, TSC1/2复合物)抑制Rheb, 从而抑制mTORC1活性^[109]。生长因子, 如胰岛素通过AKT介导的TSC2磷酸化而激活mTORC1^[110]。反之, mTORC2则通过PI3K生成的磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3)激活AKT, 并通过AKT的Ser473位点进一步激活其下游信号, 促进代谢活动^[111,112]。

在免疫系统中, mTOR信号通路同样发挥着至关重要的作用。mTORC1调控T细胞和B细胞的分化、增殖和功能, 通过调节糖酵解和氧化磷酸化等代谢途径, 为效应T细胞提供能量和生物合成前体, 促进其分化和功能^[113,114]。例如, mTORC1通过调控HIF-1 α 和c-Myc信号促进效应T细胞的代谢重编程, 从而增强其功能^[115]。mTORC2在NK细胞和DCs的发育和功能中发挥着关键作用, 通过调节AKT信号维持NK细胞的存活和细胞毒性, 并通过调控细胞骨架重组影响DCs的迁移和抗原提呈能力^[116]。

mTOR信号通路在代谢和免疫系统之间的交叉调控中起着桥梁作用。代谢状态和营养信号通过mTOR通路影响免疫细胞的功能和命运, 例如, 高脂饮食导致的肥胖通过mTORC1的过度激活影响T细胞和B细胞功能, 引发慢性炎症^[117]。研究表明, 肥胖相关的慢性炎症与脂肪组织中的巨噬细胞和T细胞的mTORC1过度激活密切相关^[118]。此外, 免疫细胞的激活和功能需求反过来调节细胞代谢状态。T细胞激活后通过mTORC1调控糖酵解和脂质代谢, 为其提供能量和合成前体^[103]。最新研究还发现, mTOR在调节肠道微生物群与宿主免疫系统的相互作用中也发挥重要作用, mTORC1的活性可以影响肠道屏障功能和炎症反应, 从而影响全身代谢健康^[119]。例如, Wu等人^[120]发现, mTORC1通过调控肠上皮细胞的自噬和炎症反应, 影响肠道微生物的组成和功能, 进而调节宿主的代谢状态。

mTOR信号通路的异常调控与多种代谢和免疫疾病, 如糖尿病、肥胖、癌症、自身免疫性疾病以及衰

老等密切相关^[121,122]。例如, mTORC1在肥胖或者高脂饮食喂养的啮齿动物中高度激活, 而在糖尿病中, mTORC1的过度激活又会导致胰岛 β 细胞功能失调和胰岛素抵抗^[123]。尽管mTOR在细胞代谢和免疫调控中的重要性已经得到广泛认可, 但其具体机制仍在不断揭示中。未来的研究应进一步探索mTOR信号通路的上下游调控因子及其相互作用, 以便更全面地理解细胞生长和代谢调控的基本原理, 还为相关疾病的治疗提供了新的靶点和策略。

除上述免疫-炎症信号通路衔接了免疫与代谢的复杂而交织的关系外, 许多代谢信号将通过调控免疫细胞的免疫重编程活免疫细胞的活化从而形成免疫与代谢的网络调控。AMPK是细胞内主要的能量感应器, 它在低能量的状态下被激活并通过促进能量产生的途径和抑制能量消耗的过程来恢复能量平衡^[124,125]。AMPK能够调节免疫细胞, 包括T细胞、B细胞和巨噬细胞的活化和功能。当细胞能量水平低时, AMPK激活并促使细胞采取节能措施, 如增加脂肪酸氧化从而减少T细胞增殖^[126]。这种调节有助于确保免疫细胞在能量有限的条件下仍能有效执行其功能。因此AMPK对于调节免疫细胞的功能、抑制炎症反应以及维持代谢稳态具有重要作用。PI3K/Akt信号通路是连接免疫与代谢的关键桥梁^[127]。在免疫反应中, 该通路通过促进T细胞和B细胞的活化与增殖, 以及调控巨噬细胞的功能, 发挥着至关重要的作用。在代谢方面, PI3K/Akt通路对胰岛素信号的传递至关重要, 调节葡萄糖的摄取和利用, 以及脂肪和蛋白质的合成, 显示了其在维持全身代谢稳定中的重要性^[128]。因此, PI3K/Akt通路是连接免疫与代谢的重要纽带, 其平衡状态对于维持健康至关重要^[127]。Janus激酶(Janus kinase, JAK)和信号转导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)通路是细胞响应细胞外信号, 特别是多种细胞因子和生长因子的主要途径。JAK/STAT信号通路在调节免疫细胞的发育、分化及其功能中发挥重要作用^[129]。此外, 该通路还参与调控脂肪生成、胰岛素敏感性等代谢过程, 是免疫与代谢相互作用的另一条关键路径。

总之, 免疫系统与代谢过程的交互作用是通过一系列复杂且相互关联的信号通路实现的, 包括细胞外信号的传导、细胞内代谢途径的调节, 以及转录水平上的调控。这些相互作用不仅对维持机体的健康状态

至关重要,也在疾病的发生发展中发挥着关键作用.通过进一步的研究,我们有望揭示更多关于调控免疫与代谢交织的细节,为治疗代谢性疾病和免疫相关疾病提供新的策略和靶点.

3 调控免疫与代谢的平衡的器官

免疫系统和代谢系统具备共同的进化起源,在黑腹果蝇(*Drosophila melanogaster*)中,免疫和代谢功能由同一器官即脂肪体控制.在高等生物中,代谢器官(如肝脏和脂肪组织)的结构特征也直接印证了代谢和免疫之间的密切关联.在高等生物中,调控免疫和代谢的器官主要包括肝脏、肠道、脂肪组织和骨髓.

肝脏不仅是一个关键的代谢器官,在免疫调控中也具有重要地位,肝脏通过同时也通过多种机制和信号通路实现了代谢和免疫之间的紧密联系.在代谢方面,肝脏通过糖异生、糖原合成和分解、脂肪酸合成和氧化等过程调控全身代谢,合成和分泌多种代谢激素和蛋白质,如胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)和载脂蛋白,这些代谢活动直接影响免疫细胞的功能和反应^[130].肝脏还通过复杂的信号通路调控免疫代谢,例如,肝脏的mTORC1信号通路不仅调控脂质合成和葡萄糖代谢,还影响免疫细胞功能^[104].肝脏通过代谢和免疫功能的紧密联系,调控全身的代谢和免疫平衡.例如,慢性乙型肝炎病毒感染促使肝脏中的免疫细胞,如库普弗(Kupffer)细胞和肝脏T细胞,通过分泌炎症因子和直接杀伤感染细胞,试图清除病毒,但持续的炎症反应也会导致肝脏损伤和代谢失调^[104].另外,肝脏的慢性炎症状态也与多种代谢疾病密切相关,如非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD),库普弗细胞在NAFLD发展过程中起重要作用,它们在脂肪积累时被激活,释放炎症因子,进一步促进肝脏的脂肪沉积和炎症^[131].总之,肝脏通过代谢和免疫功能的紧密联系,调控全身的代谢和免疫平衡.

脂肪组织作为一个活跃的内分泌器官不仅储存能量,还分泌多种细胞因子和激素,如瘦素、脂联素和多种炎症因子(如TNF- α 和IL-6),这些分子在调节食欲、能量平衡和炎症反应中起重要作用.因此,脂肪组织在调控免疫与代谢平衡中也扮演着关键角色.脂肪组织分泌的瘦素既能作用于下丘脑调控食欲和能量消耗,

又能增强T细胞的功能和细胞介导的免疫反应^[132].脂联素在增加胰岛素敏感性的同时又能抑制NF- κ B信号通路减少炎症反应^[133].此外,研究表明,在肥胖小鼠模型中,脂肪组织中TNF- α 水平显著升高,导致全身性胰岛素抵抗,而通过抑制TNF- α 信号可以显著改善胰岛素敏感性^[134].此外,肥胖相关的慢性炎症也会通过影响其他代谢器官,如肝脏和肌肉,进一步加剧代谢紊乱.总之,脂肪组织通过其分泌的多种激素和细胞因子,调控免疫反应和代谢平衡,其功能失调不仅会引发代谢紊乱,还会导致一系列免疫相关疾病^[135].

除了肝脏和脂肪组织,肠道菌群作为机体面对外界环境与内分泌调控的中枢在维护宿主免疫与代谢平衡中也扮演了核心角色.通过形成肠道菌群-代谢能量-免疫炎症轴,为免疫与代谢的交织提供了重要的纽带(图4).一个健康的肠道微生物群落具有丰富的类群多样性、复杂的微生物基因丰富度和稳定的微生物组功能核心^[136].肠道微生物群通过其代谢活动产生的关键分子——短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFAs),直接参与调节宿主的能量利用和储存,同时通过影响肠道黏膜的屏障功能和调节免疫细胞的功能,进而影响全身的免疫反应和炎症状态.这些分子作为信号介质,能够激活肠道以外的免疫细胞,促进全身免疫平衡和炎症调控,进而影响宿主的代谢状态,维护免疫与代谢的交织.

在免疫调节方面,肠道菌群通过直接影响食物的消化吸收和能量摄取,从而间接影响免疫系统的功能^[137].肠道菌群也通过模式识别受体(如Toll样受体)与免疫细胞(包括树突状细胞和巨噬细胞)的直接交互,促进宿主免疫系统的成熟以及适应性免疫反应的发展^[138].肠道菌群还能通过发酵宿主无法直接消化的膳食纤维产生,如丁酸、丙酸和乙酸等短链脂肪酸,一方面作为能量来源和信号分子调节宿主的脂质代谢、胆汁酸循环,另一方面直接作用于肠道上皮细胞,促进其增殖和分化,增强肠道黏膜屏障的完整性,阻止病原微生物的入侵^[139],直接影响肠道免疫细胞的功能,从而维持肠道免疫的平衡^[140].除短链脂肪酸外,肠道菌群的自身代谢产物、毒素、多肽、核酸以及囊泡结构在免疫调控中也发挥着重要的作用.例如,肠道菌群的色氨酸分解代谢产物通过与芳香烃受体结合,增强肠上皮屏障功能并调节免疫应答^[141].肠道菌群产生的毒素脂多糖作为内毒素通过TLR4受体激活先天免疫反应,

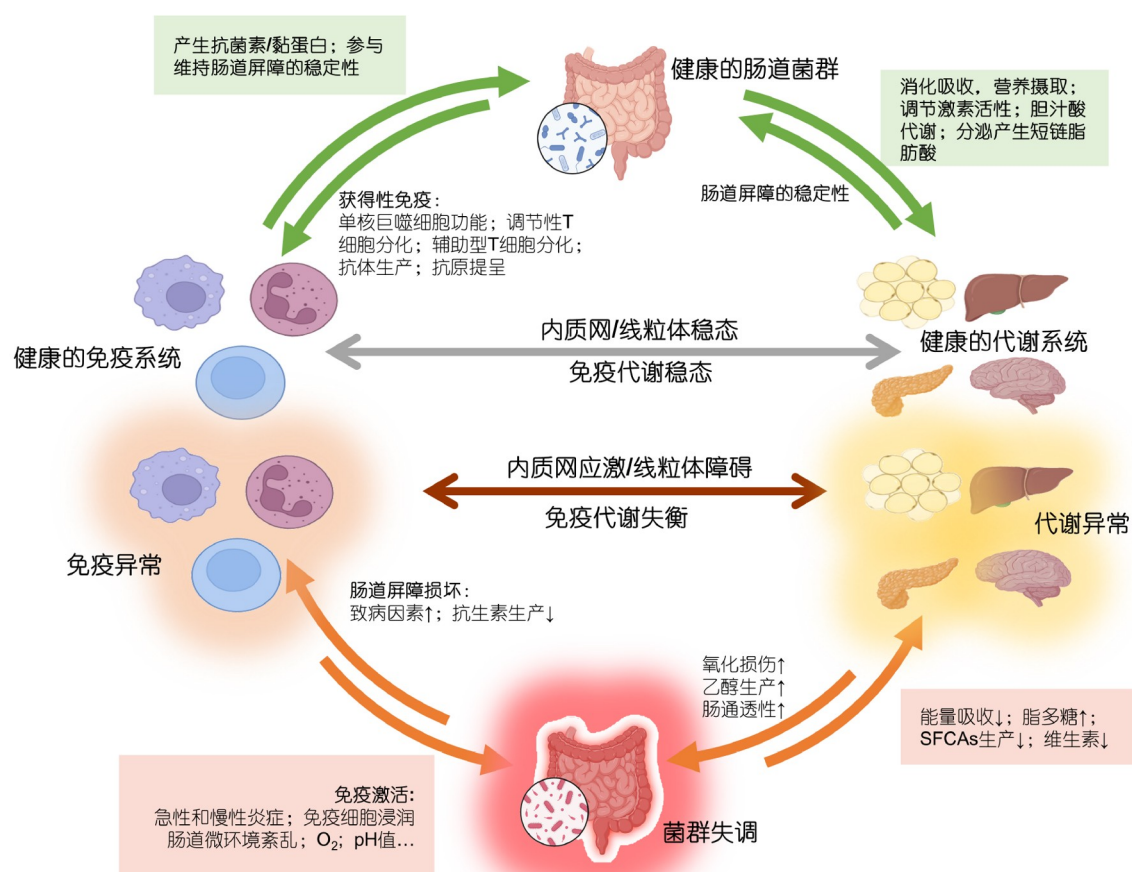


图 4 肠道菌群调控免疫与代谢的平衡。肠道菌群在维护宿主免疫与代谢平衡中扮演了核心角色。健康的肠道微生物群落能为代谢提供能量,通过代谢活动以及激素调节等多种机制维持代谢系统的稳态,而代谢系统的稳态又能增强免疫系统的功能继而维持肠道黏膜的正常屏障功能最终促进了肠道菌群的平衡。失衡的肠道菌群通过脂多糖分泌增加、短链脂肪酸分泌减少、干扰胆汁酸代谢、破坏肠道通透性等多种机制引起代谢系统的紊乱导致胰岛素抵抗、氧化应激水平增加,线粒体代谢失衡等反应。这些变化通过信号通路肠道以外的免疫细胞,促进免疫细胞激活和炎症因子释放,而免疫炎症的增加又能进一步影响肠道菌群的失调从而形成恶性循环(部分图标来自BioRender.com)

Figure 4 Gut microbiota regulates the balance between immunity and metabolism. The gut microbiota plays a pivotal role in maintaining the balance between host immunity and metabolism. A healthy gut microbial community can provide energy for metabolism. Through bile acid metabolism, hormone regulation and other pathways, it maintains the homeostasis of the metabolic system. The stable state of the metabolic system enhances the function of the immune system, which in turn maintains the normal barrier function of the intestinal mucosa, thereby sustaining the stability of the gut microbiota. The imbalance of the gut microbiota can lead to metabolic disorders through various mechanisms, such as increased secretion of LPS, reduced secretion of short-chain fatty acids, interference with bile acid metabolism, and disruption of intestinal permeability. These changes can result in insulin resistance, elevated oxidative stress levels, and mitochondrial metabolic imbalance (created with BioRender.com)

从而诱导全身性炎症反应。肠道菌群的核酸,包括细菌DNA和RNA,也能通过相应的受体(如TLR9和RIG-I)激活宿主的免疫反应。细菌DNA中的CpG基序是TLR9的强效激动剂,能够激活B细胞和浆细胞,促进抗体的生成^[142]。此外,细菌RNA能够通过RIG-I样受体(retinoic acid inducible gene-I-like receptors, RLRs)激活抗病毒免疫反应,增强宿主的抗感染能力^[143]。肠道菌群的细菌外膜囊泡含有多种生物活性分子,如蛋白质、

脂质和毒素,能够与宿主细胞相互作用,调节免疫反应和细胞信号传导^[144]。

在代谢调节方面,肠道微生物群通过发酵宿主不能消化而可发酵的复杂多糖,转化为一系列关键的代谢产物,同时促进厚实的肠黏液层形成和增强肠道屏障功能。通过这种发酵作用,肠道微生物不仅产生单糖、氨基酸、蛋白质等基本营养素,满足自身能量需求,同时也为宿主提供约5%~10%的日常能量需求^[145]。

产生的短链脂肪酸,如丁酸、丙酸和乙酸,不仅是宿主能量转换过程的关键底物,而且通过多种机制调节能量代谢和脂质储存^[146]。例如,丁酸盐和丙酸盐通过促进厌食激素和瘦素的合成发挥抗肥胖效应^[147,148],肠道菌群变化可以引发乙酸产量增加,这一改变不仅可以促进脑肠肽的分泌增加食欲,还增强了葡萄糖刺激下的胰岛素释放最终影响了脂质代谢^[149]。醋酸、丁酸和丙酸等SCFAs与肠内分泌的L细胞上表达的G蛋白偶联受体结合,进一步诱导胰高血糖素样肽1和肽YY的分泌,从而导致能量消耗增加^[150]、食物摄入减少^[151],改善葡萄糖代谢和胰岛素分泌^[152]。此外,肠道微生物还能将原发性胆汁酸转化为一系列次级胆汁酸,通过激活多种受体,如法尼酯X受体、G蛋白偶联受体,进而调节葡萄糖代谢^[153,154]。肠道微生物产生的琥珀酸作为一种重要的中间产物,在胰岛素抵抗和炎症中扮演着重要的角色^[23,155,156],尽管其详细机制仍待进一步阐明。综合而言,这些研究强调了肠道微生物与宿主代谢之间复杂的相互作用及其对维持代谢健康的重要性。

肠道微生物群通过多种机制,包括影响全身炎症、调节免疫反应、促进能量获取以及维持肠道屏障的稳定性,来调控宿主的免疫与代谢平衡。肠道微生物与宿主代谢和免疫状态之间的相互作用是双向的。作为最古老的生态系统之一,肠道菌群在不同个体之间展现出显著的多样性。在代谢或免疫状态发生变化时,肠道菌群的组成和功能也随之改变,包括菌群多样性的减少、特定微生物群的增加,以及菌群代谢产物的变化。这些改变的肠道微生物群通过多种途径直接或间接促使了宿主免疫和代谢平衡的紊乱。因此,肠道菌群失衡既可以视为代谢和免疫状态变化的原因,也可以视为其结果。

在炎症条件下,免疫细胞对肠腔内微生物的攻击会直接改变菌群组成^[157,158]。炎症反应也会促进肠道血管的扩张和血流量的增加,从而提高肠道的氧气浓度,随着免疫细胞的活化,又会消耗大量的氧气导致肠腔内的氧浓度的变化,使得一些条件需氧菌得以快速增长,从而引起肠道菌群的失衡^[159,160]。在此过程中,肠道细胞和免疫细胞的代谢活动改变产生的大量活性氧以及其他酸性代谢产物(如乳酸)降低肠道的pH值,促使某些促炎微生物的增长,影响肠道微生物群落的结构^[159,161],导致这些微生物产生更多炎症因子和毒素穿透肠壁,加剧肠道和全身的炎症状态,形成恶性

循环。肥胖和胰岛素抵抗等代谢改变通过炎症反应直接或间接地影响肠道环境,同时宿主代谢产物的改变也能直接或通过与微生物的相互作用影响肠道菌群。例如,在高血糖状态下,高血糖通过调控GLUT2依赖的肠上皮细胞的转录重编程以及改变紧密连接和黏附连接完整性来改变肠屏障通透性^[162],进而影响肠道菌群的生态平衡。胆汁酸通过促进胆汁酸代谢菌的生长和抑制其他胆汁敏感菌的生长来塑造肠道菌群^[163]。此外,胆汁酸还通过FXR产生间接作用,通过诱导炎症因子(如一氧化氮合成酶和IL-18)的转录,从而通过免疫系统影响肠道微生物群^[164]。

肠道菌群的变化还与宿主遗传背景、饮食习惯、生活方式和环境因素紧密相连,这些因素共同决定了肠道微生物群落的组成和功能,进而影响宿主的代谢健康状态^[165]。综上,肠道菌群在宿主免疫与代谢调控中扮演了不可或缺的角色,构成了免疫与代谢之间交互作用的重要桥梁。肠道菌群通过多种机制与宿主的代谢与免疫形成了彼此独立又相对平行的网状调控机制从而维持宿主的代谢平衡和免疫稳态。肠道菌群这一复杂的相互作用网络不仅增进了我们对宿主-微生物相互作用复杂性的理解,也为开发针对免疫与代谢疾病的新型治疗策略提供了基础。

4 免疫与代谢失衡: 疾病与治疗前景

免疫细胞依赖于精确的代谢调节来满足其功能需求,而代谢状态的改变又可以显著影响免疫反应的强度和性质。代谢和免疫反应之间的精妙平衡可能会因长期的营养不均衡或持续性的炎症反应而受到破坏。从果蝇到哺乳动物,长期接触病原体,机体的代谢会受到破坏。在营养不良和饥饿的情况下,机体的免疫功能又会被削弱从而降低感染后的存活率^[41]。此外,能量过剩引起的炎症反应也会降低免疫力^[39,41,166,167]。过往大量的研究证实,炎症反应在代谢调控中扮演着关键的角色,这种紧密和动态的相互作用是维持机体生理平衡的关键,其失衡是导致多种疾病的发生和发展的重要原因。在现代医学研究领域,阐明免疫与代谢之间的错综复杂的关系已被证明是理解和应对多种疾病如自身免疫性疾病、代谢性疾病、某些癌症以及神经退行性疾病等的发病机制的关键,同时也为开发创新治疗方法提供了新思路。

研究表明, 免疫细胞的活动密切依赖于其代谢状态, 而代谢途径的异常变化可以引起免疫平衡的失调, 促进疾病的发展^[38,168]。基于这些发现, 治疗策略正逐渐从单一的免疫调节或代谢调整转向综合治疗, 以期同时调控免疫和代谢途径。在癌症治疗领域, 抗PD-1/PD-L1等治疗通过增强免疫系统对癌细胞的识别和攻击在肿瘤免疫治疗方面取得了显著的临床突破。然而该免疫治疗在实体瘤中有效率低且长期持续性的单一使用容易引发免疫耐受, 最新研究发现, 可以通过联合代谢调节剂抑制特定的代谢途径或调节营养物质的可用性, 从而恢复免疫细胞的活性并增强其对癌细胞的攻击能力^[169]。例如对于抗PD-1/PD-L1抗体治疗耐受的肺癌和胰腺癌, 通过补充NAD⁺前体可逆转这两种肿瘤对免疫治疗的耐药性, 通过PD-L1和NAD⁺前体补充联合治疗显著促进了CD8⁺ T细胞的浸润, 增强了PD-L1抗体的抗肿瘤作用^[170]。胆固醇O-酰基转移酶1抑制剂阿瓦西米布通过阻断胆固醇酯化增加胆固醇水平提高T细胞的效应功能和增殖能力从而提高抗肿瘤效果^[171]。研究发现, 阿瓦西米布可以联合PD-1抑制剂从而根治黑色素瘤^[171,172]。在代谢性疾病的治疗领域, 联合使用调节性T细胞和抗CD20抗体的免疫治疗显著延长了1型糖尿病儿童中胰岛β细胞的生存时间^[173]。降糖药物二甲双胍可以通过下调NF-κB和IL-1B的mRNA水平从而增加胰岛素的敏感性^[174]。口服抗CD3⁺葡萄糖神经酰胺通过诱导IL-10和TGF-β的产生从而改善ob/ob小鼠的空腹血糖水平并能改善葡萄糖水平的改善、内脏脂肪组织炎症和肝脂肪变性^[169]。这些研究体现了免疫治疗策略在代谢性疾病如2型糖尿病中的潜在应用价值, 未来可以继续探索2型糖尿病如何通过调节免疫反应来改善代谢功能。

随着对这一领域深入研究, 预计将开发出更多针对性强、效果显著的治疗方案, 为患者提供更为精准的医疗服务。因此理解免疫细胞在不同代谢状态下的

功能变化, 以及代谢途径如何影响免疫反应, 为设计新的治疗策略提供了基础。未来的治疗可能包括开发能够特异性调节免疫细胞代谢的药物, 以增强其抗病原能力或抑制自身免疫反应, 从而对抗自身免疫疾病和癌症。同时, 通过调整代谢途径来改善免疫调节, 为治疗代谢性疾病如2型糖尿病和肥胖症提供了新思路。此外, 结合免疫疗法和代谢干预的综合治疗策略, 如使用免疫检查点抑制剂配合代谢调节剂, 可能为癌症治疗带来突破^[172]。随着对免疫与代谢相互作用机制的深入理解, 未来治疗将更加注重于通过恢复或维持免疫与代谢之间的正常相互作用来防治疾病, 实现真正的精准医疗。

5 总结

免疫与代谢之间的相互作用是一种动态而复杂的关系, 其交织体现在多个层面。免疫和代谢的相互作用在维护机体平衡与和谐, 生命体整体健康等方面起着至关重要的作用。最近的研究突显了代谢过程对免疫细胞激活、功能和命运决定的深远影响。此外, 免疫应答也可以影响代谢途径, 二者之间存在着一种取舍权衡的关系, 以确保最佳的能量平衡以支持免疫活动。免疫与代谢之间的这种双向交流对于发挥有效的免疫应答并适应代谢挑战至关重要。

在未来的研究中, 通过整合代谢组学、蛋白组学和基因组学等多组学数据, 研究人员有望揭示免疫与代谢交织的分子机制以及在不同疾病中的更为详细的画面。单细胞测序和代谢分析等技术的进步将为我们提供宝贵的见解, 揭示这种关系的复杂性。此外, 了解免疫与代谢相互作用失调如何导致各种疾病, 包括代谢紊乱、自身免疫疾病和癌症, 将为新的治疗策略的开发铺平道路。最终, 揭示免疫与代谢相互作用的复杂性有望改善人类健康并应对各种疾病。

参考文献

- 1 Ghesquière B, Wong B W, Kuchnio A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease. *Nature*, 2014, 511: 167–176
- 2 Buck M D, O'Sullivan D, Pearce E L. T cell metabolism drives immunity. *J Exp Med*, 2015, 212: 1345–1360
- 3 Donnelly R P, Finlay D K. Glucose, glycolysis and lymphocyte responses. *Mol Immunol*, 2015, 68: 513–519
- 4 Vander Heiden M G, Cantley L C, Thompson C B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 2009, 324: 1029–1033

- 5 Patsoukis N, Bardhan K, Weaver J, et al. The role of metabolic reprogramming in T cell fate and function. *Curr Trends Immunol*, 2016, 17: 1–12
- 6 Tsai S, Clemente-Casares X, Zhou A C, et al. Insulin receptor-mediated stimulation boosts T cell immunity during inflammation and infection. *Cell Metab*, 2018, 28: 922–934.e4
- 7 Zen M, Canova M, Campana C, et al. The kaleidoscope of glucocorticoid effects on immune system. *Autoimmun Rev*, 2011, 10: 305–310
- 8 Six E, Lagresle-Peyrou C, Susini S, et al. AK2 deficiency compromises the mitochondrial energy metabolism required for differentiation of human neutrophil and lymphoid lineages. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e1856
- 9 Rivadeneira D B, Caino M C, Seo J H, et al. Survivin promotes oxidative phosphorylation, subcellular mitochondrial repositioning, and tumor cell invasion. *Sci Signal*, 2015, 8: ra80
- 10 Maryanovich M, Zaltsman Y, Ruggiero A, et al. An MTCH2 pathway repressing mitochondria metabolism regulates haematopoietic stem cell fate. *Nat Commun*, 2015, 6: 7901
- 11 Amiel E, Everts B, Fritz D, et al. Mechanistic target of rapamycin inhibition extends cellular lifespan in dendritic cells by preserving mitochondrial function. *J Immunol*, 2014, 193: 2821–2830
- 12 Pearce E L, Pearce E J. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence. *Immunity*, 2013, 38: 633–643
- 13 Pearce E L, Walsh M C, Cejas P J, et al. Enhancing CD8 T-cell memory by modulating fatty acid metabolism. *Nature*, 2009, 460: 103–107
- 14 Sukumar M, Liu J, Ji Y, et al. Inhibiting glycolytic metabolism enhances CD8⁺ T cell memory and antitumor function. *J Clin Invest*, 2013, 123: 4479–4488
- 15 Ho P C, Bihuniak J D, Macintyre A N, et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses. *Cell*, 2015, 162: 1217–1228
- 16 Doughty C A, Bleiman B F, Wagner D J, et al. Antigen receptor-mediated changes in glucose metabolism in B lymphocytes: role of phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the glycolytic control of growth. *Blood*, 2006, 107: 4458–4465
- 17 Ashman R F, Peckham D, Stunz L L. Fc receptor off-signal in the B cell involves apoptosis. *J Immunol*, 1996, 157: 5–11
- 18 Woodland R T, Fox C J, Schmidt M R, et al. Multiple signaling pathways promote B lymphocyte stimulator-dependent B-cell growth and survival. *Blood*, 2008, 111: 750–760
- 19 Dufort F J, Bleiman B F, Gumina M R, et al. Cutting edge: IL-4-mediated protection of primary B lymphocytes from apoptosis via Stat6-dependent regulation of glycolytic metabolism. *J Immunol*, 2007, 179: 4953–4957
- 20 Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols A G, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells. *J Immunol*, 2014, 192: 3626–3636
- 21 Møller S H, Wang L, Ho P C. Metabolic programming in dendritic cells tailors immune responses and homeostasis. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19: 370–383
- 22 Wculek S K, Dunphy G, Heras-Murillo I, et al. Metabolism of tissue macrophages in homeostasis and pathology. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19: 384–408
- 23 Tannahill G M, Curtis A M, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . *Nature*, 2013, 496: 238–242
- 24 Noman M Z, Janji B, Hu S, et al. Tumor-promoting effects of myeloid-derived suppressor cells are potentiated by hypoxia-induced expression of miR-210. *Cancer Res*, 2015, 75: 3771–3787
- 25 Noman M Z, Desantis G, Janji B, et al. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 α , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation. *J Exp Med*, 2014, 211: 781–790
- 26 Rubic T, Lametschwandner G, Jost S, et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*, 2008, 9: 1261–1269
- 27 Mills E, O'Neill L A J. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*, 2014, 24: 313–320
- 28 Cordes T, Michelucci A, Hiller K. Itaconic acid: the surprising role of an industrial compound as a mammalian antimicrobial metabolite. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 451–473
- 29 Feinstein R, Kanety H, Papa M Z, et al. Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*, 1993, 268: 26055–26058
- 30 Hotamisligil G S, Murray D L, Choy L N, et al. Tumor necrosis factor α inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 4854–4858

- 31 Stearns S C. The Evolution Of Life Histories. Oxford: Oxford University Press, 1998. 72–90
- 32 Wang A, Luan H H, Medzhitov R. An evolutionary perspective on immunometabolism. [Science](#), 2019, 363: eaar3932
- 33 Dingle H. The Evolution of Life Histories. Berlin, Heidelberg: Springer, 1990. 267–289
- 34 Ernst L, Casals E, Italiani P, et al. The interactions between nanoparticles and the innate immune system from a nanotechnologist perspective. [Nanomaterials](#), 2021, 11: 2991
- 35 Ganeshan K, Nikkanen J, Man K, et al. Energetic trade-offs and hypometabolic states promote disease tolerance. [Cell](#), 2019, 177: 399–413.e12
- 36 Zhang H H, Halbleib M, Ahmad F, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. [Diabetes](#), 2002, 51: 2929–2935
- 37 Patton J S, Shepard H M, Wilking H, et al. Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 1986, 83: 8313–8317
- 38 Hotamisligil G S. Inflammation and metabolic disorders. [Nature](#), 2006, 444: 860–867
- 39 Baker R G, Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. [Cell Metab](#), 2011, 13: 11–22
- 40 Solinas G, Karin M. JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction. [FASEB J](#), 2010, 24: 2596–2611
- 41 Hotamisligil G S, Erbay E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. [Nat Rev Immunol](#), 2008, 8: 923–934
- 42 Søndergaard L. Homology between the mammalian liver and the *Drosophila* fat body. [Trends Genet](#), 1993, 9: 193
- 43 Leclerc V, Reichhart J. The immune response of *Drosophila melanogaster*. [Immunol Rev](#), 2004, 198: 59–71
- 44 Rusten T E, Lindmo K, Juhász G, et al. Programmed autophagy in the *Drosophila* fat body is induced by ecdysone through regulation of the PI3K pathway. [Dev Cell](#), 2004, 7: 179–192
- 45 Tong Q, Dalgin G, Xu H, et al. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. [Science](#), 2000, 290: 134–138
- 46 Kawai T, Akira S. TLR signaling. [Semin Immunol](#), 2007, 19: 24–32
- 47 Lago R, Gómez R, Lago F, et al. Leptin beyond body weight regulation—current concepts concerning its role in immune function and inflammation. [Cell Immunol](#), 2008, 252: 139–145
- 48 Zhu Z, Hu T, Wang Z, et al. Anti-inflammatory and organ protective effect of insulin in scalded MODS rats without controlling hyperglycemia. [Am J Emergency Med](#), 2018, 36: 202–207
- 49 Brix-Christensen V, Andersen S K, Andersen R, et al. Acute hyperinsulinemia restrains endotoxin-induced systemic inflammatory response. [Anesthesiology](#), 2004, 100: 861–870
- 50 Ghanim H, Mohanty P, Deopurkar R, et al. Acute modulation of Toll-like receptors by insulin. [Diabetes Care](#), 2008, 31: 1827–1831
- 51 Ghanim H, Green K, Abuaysheh S, et al. Suppressive effect of insulin on the gene expression and plasma concentrations of mediators of asthmatic inflammation. [J Diabetes Res](#), 2015, 2015: 1–7
- 52 Valentini L, Wirth E K, Schweizer U, et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. [Nutrition](#), 2009, 25: 172–181
- 53 Amer J, Salhab A, Nouredin M, et al. Insulin signaling as a potential natural killer cell checkpoint in fatty liver disease. [Hepatol Commun](#), 2018, 2: 285–298
- 54 Xia P, Wang S, Du Y, et al. Insulin-InsR signaling drives multipotent progenitor differentiation toward lymphoid lineages. [J Exp Med](#), 2015, 212: 2305–2321
- 55 Trayhurn P, Wood I S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. [Br J Nutr](#), 2004, 92: 347–355
- 56 Mattsson C, Olsson T. Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. [Curr Med Chem](#), 2007, 14: 2918–2924
- 57 Boumpas D T, Chrousos G P, Wilder R L, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. [Ann Intern Med](#), 1993, 119: 1198–1208
- 58 Cupps T R, Fauci A S. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. [Immunol Rev](#), 1982, 65: 133–155
- 59 Bai J, Liu F. The cGAS-cGAMP-STING pathway: a molecular link between immunity and metabolism. [Diabetes](#), 2019, 68: 1099–1108
- 60 Hu H, Zhao R, He Q, et al. cGAS-STING mediates cytoplasmic mitochondrial-DNA-induced inflammatory signal transduction during accelerated senescence of pancreatic β -cells induced by metabolic stress. [FASEB J](#), 2022, 36: e22266
- 61 Cai Z, Yang Y, Zhong J, et al. cGAS suppresses β -cell proliferation by a STING-independent but CEBP β -dependent mechanism. [Metabolism](#), 2024, 157: 155933
- 62 Qiao J, Zhang Z, Ji S, et al. A distinct role of STING in regulating glucose homeostasis through insulin sensitivity and insulin secretion. [Proc](#)

- [Natl Acad Sci USA](#), 2022, 119: e2101848119
- 63 Ma X M, Geng K, Law B Y K, et al. Lipotoxicity-induced mtDNA release promotes diabetic cardiomyopathy by activating the cGAS-STING pathway in obesity-related diabetes. [Cell Biol Toxicol](#), 2023, 39: 277–299
 - 64 Bai J, Cervantes C, He S, et al. Mitochondrial stress-activated cGAS-STING pathway inhibits thermogenic program and contributes to overnutrition-induced obesity in mice. [Commun Biol](#), 2020, 3: 257
 - 65 Yu Y, Liu Y, An W, et al. STING-mediated inflammation in Kupffer cells contributes to progression of nonalcoholic steatohepatitis. [J Clin Invest](#), 2019, 129: 546–555
 - 66 Yang T, Qu X, Wang X, et al. The macrophage STING-YAP axis controls hepatic steatosis by promoting the autophagic degradation of lipid droplets. [Hepatology](#), 2023, doi: 10.1097/HEP.0000000000000638
 - 67 DiDonato J A, Mercurio F, Karin M. NF- κ B and the link between inflammation and cancer. [Immunol Rev](#), 2012, 246: 379–400
 - 68 Perkins N D. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer. [Nat Rev Cancer](#), 2012, 12: 121–132
 - 69 Hayden M S, Ghosh S. Shared principles in NF- κ B signaling. [Cell](#), 2008, 132: 344–362
 - 70 Gao Z, Hwang D, Bataille F, et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor κ B kinase complex. [J Biol Chem](#), 2002, 277: 48115–48121
 - 71 Ozcan L, Ergin A S, Lu A, et al. Endoplasmic reticulum stress plays a central role in development of leptin resistance. [Cell Metab](#), 2009, 9: 35–51
 - 72 Zhang X, Zhang G, Zhang H, et al. Hypothalamic IKK β /NF- κ B and ER stress link overnutrition to energy imbalance and obesity. [Cell](#), 2008, 135: 61–73
 - 73 Chiang S H, Bazuine M, Lumeng C N, et al. The protein kinase IKK ϵ regulates energy balance in obese mice. [Cell](#), 2009, 138: 961–975
 - 74 Chou W C, Jha S, Linhoff M W, et al. The NLR gene family: from discovery to present day. [Nat Rev Immunol](#), 2023, 23: 635–654
 - 75 Molina-López C, Hurtado-Navarro L, García C J, et al. Pathogenic NLRP3 mutants form constitutively active inflammasomes resulting in immune-metabolic limitation of IL-1 β production. [Nat Commun](#), 2024, 15: 1096
 - 76 Higashikuni Y, Liu W, Numata G, et al. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload. [Circulation](#), 2023, 147: 338–355
 - 77 Shahzad K, Fatima S, Khawaja H, et al. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease. [Kidney Int](#), 2022, 102: 766–779
 - 78 de Carvalho Ribeiro M, Iracheta-Vellve A, Babuta M, et al. Alcohol-induced extracellular ASC specks perpetuate liver inflammation and damage in alcohol-associated hepatitis even after alcohol cessation. [Hepatology](#), 2023, 78: 225–242
 - 79 Zhou R, Yazdi A S, Menu P, et al. A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. [Nature](#), 2011, 469: 221–225
 - 80 Shimada K, Crother T R, Karlin J, et al. Oxidized mitochondrial DNA activates the NLRP3 inflammasome during apoptosis. [Immunity](#), 2012, 36: 401–414
 - 81 Cassel S L, Elliott E, Iyer S S, et al. Cardiolipin provides a platform for caspase-1 activation and NLRP3 inflammasome assembly. [J Allergy Clin Immunol](#), 2016, 137: AB72
 - 82 Vandanmagsar B, Youm Y H, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. [Nat Med](#), 2011, 17: 179–188
 - 83 Sharma B R, Kanneganti T D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. [Nat Immunol](#), 2021, 22: 550–559
 - 84 Masters S L, Dunne A, Subramanian S L, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome by islet amyloid polypeptide provides a mechanism for enhanced IL-1 β in type 2 diabetes. [Nat Immunol](#), 2010, 11: 897–904
 - 85 Strowig T, Henao-Mejia J, Elinav E, et al. Inflammasomes in health and disease. [Nature](#), 2012, 481: 278–286
 - 86 Liston A, Masters S L. Homeostasis-altering molecular processes as mechanisms of inflammasome activation. [Nat Rev Immunol](#), 2017, 17: 208–214
 - 87 Wang J, Shen X, Liu J, et al. High glucose mediates NLRP3 inflammasome activation via upregulation of ELF3 expression. [Cell Death Dis](#), 2020, 11: 383
 - 88 Li X, Thome S, Ma X, et al. MARK4 regulates NLRP3 positioning and inflammasome activation through a microtubule-dependent mechanism. [Nat Commun](#), 2017, 8: 15986
 - 89 Hou Y, Wang Q, Han B, et al. CD36 promotes NLRP3 inflammasome activation via the mtROS pathway in renal tubular epithelial cells of

- diabetic kidneys. [Cell Death Dis](#), 2021, 12: 523
- 90 Camell C D, Nguyen K Y, Jurczak M J, et al. Macrophage-specific *de novo* synthesis of ceramide is dispensable for inflammasome-driven inflammation and insulin resistance in obesity. [J Biol Chem](#), 2015, 290: 29402–29413
- 91 Wen H, Gris D, Lei Y, et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. [Nat Immunol](#), 2011, 12: 408–415
- 92 Ortega M A, De Leon-Oliva D, García-Montero C, et al. Reframing the link between metabolism and NLRP3 inflammasome: therapeutic opportunities. [Front Immunol](#), 2023, 14: 1232629
- 93 Anand P K, Malireddi R K S, Kanneganti T D. Role of the Nlrp3 inflammasome in microbial infection. [Front Microbio](#), 2011, 2: 12
- 94 Anand P K. Lipids, inflammasomes, metabolism, and disease. [Immunol Rev](#), 2020, 297: 108–122
- 95 Hamilton C, Tan L, Miethke T, et al. Immunity to uropathogens: the emerging roles of inflammasomes. [Nat Rev Urol](#), 2017, 14: 284–295
- 96 Próchnicki T, Latz E. Inflammasomes on the crossroads of innate immune recognition and metabolic control. [Cell Metab](#), 2017, 26: 71–93
- 97 Wang X, Proud C G. The mTOR pathway in the control of protein synthesis. [Physiology](#), 2006, 21: 362–369
- 98 Mao Z, Zhang W. Role of mTOR in glucose and lipid metabolism. [Int J Mol Sci](#), 2018, 19: 2043
- 99 Caron A, Richard D, Laplante M. The roles of mTOR complexes in lipid metabolism. [Annu Rev Nutr](#), 2015, 35: 321–348
- 100 Cai H, Dong L Q, Liu F. Recent advances in adipose mTOR signaling and function: therapeutic prospects. [Trends Pharmacol Sci](#), 2016, 37: 303–317
- 101 Kim Y C, Guan K L. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. [J Clin Invest](#), 2015, 125: 25–32
- 102 Yu Y, Yoon S O, Poulgiannis G, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling. [Science](#), 2011, 332: 1322–1326
- 103 Powell J D, Delgoffe G M. The mammalian target of rapamycin: linking T cell differentiation, function, and metabolism. [Immunity](#), 2010, 33: 301–311
- 104 Laplante M, Sabatini D M. mTOR signaling in growth control and disease. [Cell](#), 2012, 149: 274–293
- 105 Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. [Cell](#), 2017, 168: 960–976
- 106 Hsu P P, Kang S A, Rameseder J, et al. The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. [Science](#), 2011, 332: 1317–1322
- 107 Magnuson B, Ekim B, Fingar D C. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. [Biochem J](#), 2012, 441: 1–21
- 108 Huang K, Fingar D C. Growing knowledge of the mTOR signaling network. [Semin Cell Dev Biol](#), 2014, 36: 79–90
- 109 Inoki K, Corradetti M N, Guan K L. Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease. [Nat Genet](#), 2005, 37: 19–24
- 110 Manning B D, Cantley L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream. [Cell](#), 2007, 129: 1261–1274
- 111 Sarbassov D D, Guertin D A, Ali S M, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. [Science](#), 2005, 307: 1098–1101
- 112 Oh W J, Jacinto E. mTOR complex 2 signaling and functions. [Cell Cycle](#), 2011, 10: 2305–2316
- 113 Pollizzi K N, Powell J D. Integrating canonical and metabolic signalling programmes in the regulation of T cell responses. [Nat Rev Immunol](#), 2014, 14: 435–446
- 114 Powell J D, Pollizzi K N, Heikamp E B, et al. Regulation of immune responses by mTOR. [Annu Rev Immunol](#), 2012, 30: 39–68
- 115 Viel S, Besson L, Marotel M, et al. Regulation of mTOR, metabolic fitness, and effector functions by cytokines in natural killer cells. [Cancers](#), 2017, 9: 132
- 116 Sinclair L V, Rolf J, Emslie E, et al. Control of amino-acid transport by antigen receptors coordinates the metabolic reprogramming essential for T cell differentiation. [Nat Immunol](#), 2013, 14: 500–508
- 117 Gregor M F, Hotamisligil G S. Inflammatory mechanisms in obesity. [Annu Rev Immunol](#), 2011, 29: 415–445
- 118 Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. [Nat Immunol](#), 2014, 15: 423–430
- 119 Blaser M J. The microbiome revolution. [J Clin Invest](#), 2014, 124: 4162–4165
- 120 Wu X, Wu Y, He L, et al. Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. [J Cancer](#), 2018, 9: 2510–2517

- 121 Cornu M, Albert V, Hall M N. mTOR in aging, metabolism, and cancer. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23: 53–62
- 122 Liu G Y, Sabatini D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 183–203
- 123 Ben Sahra I, Regazzetti C, Robert G, et al. Metformin, independent of AMPK, induces mTOR inhibition and cell-cycle arrest through REDD1. *Cancer Res*, 2011, 71: 4366–4372
- 124 Imamura K, Ogura T, Kishimoto A, et al. Cell cycle regulation via p53 phosphorylation by a 5'-AMP activated protein kinase activator, 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1- β -ribofuranoside, in a human hepatocellular carcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287: 562–567
- 125 Jones R G, Plas D R, Kubek S, et al. AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2005, 18: 283–293
- 126 Hardie D G. AMP-activated protein kinase—an energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev*, 2011, 25: 1895–1908
- 127 Fruman D A, Chiu H, Hopkins B D, et al. The PI3K pathway in human disease. *Cell*, 2017, 170: 605–635
- 128 Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*, 2017, 169: 381–405
- 129 O'Shea J J, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*, 2012, 36: 542–550
- 130 Heymann F, Tacke F. Immunology in the liver—from homeostasis to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13: 88–110
- 131 Osborn O, Olefsky J M. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*, 2012, 18: 363–374
- 132 Ou M Y, Zhang H, Tan P C, et al. Adipose tissue aging: mechanisms and therapeutic implications. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 300
- 133 Ouchi N, Parker J L, Lugus J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 85–97
- 134 Uysal K T, Wiesbrock S M, Marino M W, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF- α function. *Nature*, 1997, 389: 610–614
- 135 Guilherme A, Virbasius J V, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 367–377
- 136 Consortium H M P. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012, 486: 207–214
- 137 Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031
- 138 Honda K, Littman D R. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*, 2016, 535: 75–84
- 139 Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, et al. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 2016, 165: 1332–1345
- 140 Yoon J H, Do J S, Velankanni P, et al. Gut microbial metabolites on host immune responses in health and disease. *Immune Netw*, 2023, 23: e6
- 141 Gasaly N, de Vos P, Hermoso M A. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: a focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Front Immunol*, 2021, 12: 658354
- 142 Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 2000, 408: 740–745
- 143 Yoneyama M, Kikuchi M, Matsumoto K, et al. Shared and unique functions of the DExD/H-Box helicases RIG-I, MDA5, and LGP2 in antiviral innate immunity. *J Immunol*, 2005, 175: 2851–2858
- 144 Ellis T N, Kuehn M J. Virulence and immunomodulatory roles of bacterial outer membrane vesicles. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2010, 74: 81–94
- 145 Jumpertz R, Le D S, Turnbaugh P J, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 58–65
- 146 Abdul Rahim M B H, Chilloux J, Martinez-Gili L, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol*, 2019, 56: 493–500
- 147 Lin H V, Frassetto A, Kowalik Edward J. J, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE*, 2012, 7: e35240
- 148 Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 1045–1050
- 149 Perry R J, Peng L, Barry N A, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 2016, 534: 213–217
- 150 Flint A, Raben A, Rehfeld J F, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 on energy expenditure and substrate metabolism in humans. *Int J Obes*, 2000, 24: 288–298

- 151 Batterham R L, Cowley M A, Small C J, et al. Gut hormone PYY3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature*, 2002, 418: 650–654
- 152 Holz G G, Kiihtreiber W M, Habener J F. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature*, 1993, 361: 362–365
- 153 Ridlon J M, Kang D J, Hylemon P B. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *J Lipid Res*, 2006, 47: 241–259
- 154 Fiorucci S, Mencarelli A, Palladino G, et al. Bile-acid-activated receptors: targeting TGR5 and farnesoid-X-receptor in lipid and glucose disorders. *Trends Pharmacol Sci*, 2009, 30: 570–580
- 155 MacDonald M J, Fahien L A, Mertz R J, et al. Effect of esters of succinic acid and other citric acid cycle intermediates on insulin release and inositol phosphate formation by pancreatic islets. *Arch Biochem Biophys*, 1989, 269: 400–406
- 156 Mills E L, Pierce K A, Jedrychowski M P, et al. Accumulation of succinate controls activation of adipose tissue thermogenesis. *Nature*, 2018, 560: 102–106
- 157 Sekiro I, Gill N, Jogova M, et al. *Salmonella* SPI-1-mediated neutrophil recruitment during enteric colitis is associated with reduction and alteration in intestinal microbiota. *Gut Microbes*, 2010, 1: 30–41
- 158 Gill N, Ferreira R B R, Antunes L C M, et al. Neutrophil elastase alters the murine gut microbiota resulting in enhanced *Salmonella* colonization. *PLoS ONE*, 2012, 7: e49646
- 159 Winter S E, Thiennimitr P, Winter M G, et al. Gut inflammation provides a respiratory electron acceptor for *Salmonella*. *Nature*, 2010, 467: 426–429
- 160 Jennewein J, Matuszak J, Walter S, et al. Low-oxygen tensions found in *Salmonella*-infected gut tissue boost *Salmonella* replication in macrophages by impairing antimicrobial activity and augmenting *Salmonella* virulence. *Cell Microbiol*, 2015, 17: 1833–1847
- 161 Hughes E R, Winter M G, Duerkop B A, et al. Microbial respiration and formate oxidation as metabolic signatures of inflammation-associated dysbiosis. *Cell Host Microbe*, 2017, 21: 208–219
- 162 Thaïss C A, Levy M, Grosheva I, et al. Hyperglycemia drives intestinal barrier dysfunction and risk for enteric infection. *Science*, 2018, 359: 1376–1383
- 163 Wahlström A, Sayin S I, Marschall H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab*, 2016, 24: 41–50
- 164 Inagaki T, Moschetta A, Lee Y K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 3920–3925
- 165 Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19: 55–71
- 166 Karagiannides I, Pothoulakis C. Obesity, innate immunity and gut inflammation. *Curr Opin Gastroenterol*, 2007, 23: 661–666
- 167 Vijay-Kumar M, Aitken J D, Carvalho F A, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-Like receptor 5. *Science*, 2010, 328: 228–231
- 168 Donath M Y, Shoelson S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 98–107
- 169 Li X, Wenes M, Romero P, et al. Navigating metabolic pathways to enhance antitumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16: 425–441
- 170 Lv H, Lv G, Chen C, et al. NAD⁺ metabolism maintains inducible PD-L1 expression to drive tumor immune evasion. *Cell Metab*, 2021, 33: 110–127.e5
- 171 Yang W, Bai Y, Xiong Y, et al. Potentiating the antitumour response of CD8⁺ T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature*, 2016, 531: 651–655
- 172 Pavlova N N, Thompson C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab*, 2016, 23: 27–47
- 173 Zieliński M, Żalińska M, Iwaszkiewicz-Grześ D, et al. Combined therapy with CD4⁺CD25^{high}CD127[−] T regulatory cells and anti-CD20 antibody in recent-onset type 1 diabetes is superior to monotherapy: randomized phase I/II trial. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24: 1534–1543
- 174 Xu X, Lin S, Chen Y, et al. The effect of metformin on the expression of GPR109A, NF-κB and IL-1β in peripheral blood leukocytes from patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47: 556–562

Immunity and metabolism: network regulation, trade-offs, and homeostasis

LIU JuanHong & LIU Feng

The Second Xiangya Hospital of Central South University, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Metabolic Syndrome Research Center, Key Laboratory of Cardiometabolic Medicine of Hunan Province, Changsha 410011, China

The sustenance of life fundamentally hinges on two essential activities: energy acquisition and defense against infections. To cope with the survival pressure caused by environmental changes, organisms have to achieve optimal resource allocation through lifestyle diversity. These life activities and optimal resource allocation strategies rely on the synergy of metabolism and the immune system, which maintain an exquisite balance. The homeostasis between immunity and metabolism not only ensures an effective barrier against external pathogens but also secures the high-efficiency conversion of energy, pivotal for maintaining healthy. However, this delicate balance can be compromised by prolonged nutritional imbalances or sustained inflammatory states, serving as the pathological foundation for a spectrum of metabolic and autoimmune diseases. Thus, unraveling the complex interactions between immunity and metabolism is paramount for the elucidation and therapeutic management of these diseases. This review navigates through the intricate interactions and trade-offs between the immune and metabolic systems, discussing how immune cells regulate their functions through metabolic pathways and the impact of metabolic states on immune responses. Furthermore, it examines the role of the gut microbiota in influencing the immune-metabolic equilibrium, delineating how the gut microbiome orchestrates the body's health homeostasis through the gut flora-metabolic energy-immune inflammation axis. In conclusion, we provide an overview of current research and future directions in interventions targeting the immune-metabolic balance, offering new perspectives for the prevention and treatment of metabolic diseases and autoimmune disorders.

metabolic regulation, immune regulation, gut microbiota, trade-offs, inflammation

doi: [10.1360/SSV-2024-0056](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0056)