

能量代谢与炎症免疫研究进展

张 颖 付 好

摘 要 细胞代谢对细胞免疫行为具有重要影响。慢性炎症性疾病中,能量代谢为免疫系统激活过程供应足够的能量以保障免疫功能的正常发挥。有氧糖酵解在内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞的免疫活动中至关重要。免疫细胞的激活、炎症组织中营养供应的减少以及缺氧会激活能量代谢途径一系列信号通路,而能量代谢相关信号持续激活将导致免疫耐受性下降甚至加重慢性炎症。炎症失控将激活代谢程序,导致持续的慢性炎症和代谢疾病后遗症,提示能量代谢驱动慢性炎症、能量代谢可能成为潜在的炎症治疗靶标。

关键词 能量代谢 免疫 调控 炎症

中图分类号 R593

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.002

免疫细胞生命活动消耗大量能量,细胞功能与细胞代谢关系密切。免疫细胞基本生理功能的维持和特殊生物学活动都依赖于能量供应。免疫细胞阳离子转运、大分子合成和发挥效应等关键过程均需要三磷酸腺苷(triphosphadenine, ATP)形式的能量。缺乏足够的能量供应直接影响免疫细胞功能,提示能量代谢过程可能成为免疫相关疾病治疗的重要目标。本文综述了免疫细胞代谢与生命活动的特点及代谢障碍对免疫功能的影响,旨在从能量代谢角度揭示免疫细胞执行相应效应功能的机制,为慢性炎症性疾病提供代谢结合免疫调节和治疗的策略。

一、免疫细胞的能量代谢

免疫细胞生命活动所需能量由自由能提供,ATP是自由能的主要直接供体。ATP主要通过糖酵解和氧化磷酸化合成,用于阳离子运输和大分子合成等过程,质子动力(Δp)表示ATP合成和消耗相关化学反应能量。免疫细胞内环境中氧化磷酸化并不能完全偶合。线粒体中未与ATP偶合的质子表现出被动渗透性,又称“质子泄漏”。20%~50%的 Δp 转化为“质子泄漏”伴随热量产生,可能与体温维持、增加代谢反应对效应物的敏感度、减少有害自由基和调节碳通量等功能有关。

免疫细胞主要通过糖酵解过程产生能量来维持

管家基因功能、运动迁移、抗原加工和递呈、激活、发挥抗体合成、细胞毒性和调节等特定免疫功能。据推算静息状态下白细胞需 5.5×10^{11} mol/d ATP以供自身合成蛋白质和正常生命活动所需,激活的免疫细胞如中性粒细胞、树突状细胞(dendritic cells, DCs)、M1型巨噬细胞相比静息状态下消耗ATP增加1.3~1.5倍^[1]。免疫细胞在不同的功能状态下代谢不同,活化状态下的免疫细胞糖酵解程度甚于线粒体氧化磷酸化,但活化的免疫细胞寿命较短以避免持续活化状态导致的组织持续损伤。而静息状态下免疫细胞以线粒体氧化磷酸化为主以维持细胞膜正常膜电位。因此,细胞代谢方式与细胞的状态和生存相辅相成。

二、免疫细胞营养代谢相关通路

免疫细胞静息状态下主要通过三羧酸循环(tricarboxylic acid, TCA)进行糖、脂类和蛋白质代谢转化。感染、应激等刺激后机体迅速产生大量ATP以抵御内环境的改变,免疫细胞功能受到多种代谢通路的调控,深入了解免疫相关代谢通路有助于加深对免疫相关代谢需求的理解。

常见的细胞营养传感器包括丝氨酸/苏氨酸激酶Akt1~Akt3、AMP活化蛋白激酶(AMP activates protein kinase, AMPK)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),上述传感器通过传递能量相关信号维持内环境稳态^[2]。Akt通过促进葡萄糖转运蛋白定位至细胞质膜以增加葡萄糖摄取,并诱导限速糖酵解酶己糖激酶和磷酸果糖激酶活性,增加糖酵解速率。活化的Akt随后激活mTOR。mTOR是一种进化保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,感知并整合多种激活物(如生长因子和营养

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82070572, 81770554, 81570501)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院消化内科

通信作者:付好,教授,博士生导师,电子信箱:futureyu@hust.edu.cn

物质),同时是蛋白质翻译过程关键调节剂以及细胞生长、增殖的主要效应物^[3]。

目前已发现 mTOR 调控免疫细胞增殖和协调细胞代谢等多个生物过程,快速适应细胞内外环境以维持免疫细胞的迁移、细胞因子合成分泌、吞噬和增殖等免疫效应是满足高度苛刻的代谢需求的先决条件。mTOR 包括两种复合体, mTORC1 和 mTORC2, mTORC1 调控多种代谢途径,包括糖酵解、磷酸戊糖途径和脂质从头生物合成途径。嗜中性粒细胞和单核-吞噬细胞表面的 Toll 样受体(toll-like receptor, TLR)相关配体、脂多糖和 IL-4 等均可激活 mTORC1/mTORC2,促进 PI_3K 并向 mTORC1/mTORC2 募集^[4,5]。GTPaseRab8a 将 $PI_3K\gamma$ 募集到巨噬细胞表面 TLR,随后磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI_3K)产生第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP_3),通过磷酸化苏氨酸 308 募集并触发丝氨酸-苏氨酸激酶 Akt,最终 PI_3K 诱导活化 mTORC2 并磷酸化 AKT 蛋白上的丝氨酸 473 以完全激活 Akt,实现 $PI_3K/Akt/mTOR$ 通路对上述代谢途径的调控^[6]。

目前研究表明,细胞表面受体在周围环境中 ATP 充足时可激活 mTORC1,胞内溶酶体上 mTORC1 能感知氨基酸的浓度。M2 型巨噬细胞极化期间,氨基酸饥饿程度以剂量依赖性方式抑制 IL-4 对 mTORC1 的激活。调节性 T 细胞诱导树突状细胞氨基酸代谢酶表达以减少微环境中的氨基酸浓度,进而抑制 T 淋巴细胞 mTORC1 激活并促进调节性 T 细胞分化^[7]。 $PI_3K/Akt/mTOR$ 途径通过调节适应一系列效应反应维持蛋白质合成、细胞生长、代谢、自噬等基本生命过程。

AMPK 是进化保守、代谢相关重要信号通路蛋白激酶,在能量缺乏和缺氧等 AMP 与 ATP 转换率高时被激活,促进糖酵解等产能过程,下调合成代谢等耗能过程,为机体应急环境中减少能量耗损^[8]。

三、免疫细胞生命活动与能量代谢

代谢自由能的分配涉及整个机体,局部能量储存不足将首先体现在心脏、脑和肾脏等耗能大的重要脏器。免疫系统在感染等不利因素刺激后激活时会富含能量的底物定向运输到指定地点维持足够的能量供应,即能量吸引反应。

1. 分裂、迁移和吞噬:免疫细胞的大部分活动依赖于细胞能量供应,包括特定免疫功能 ATP 消耗,例

如迁移、胞质分裂、吞噬作用等运动功能、抗原加工和递呈、信号传递、启动、维持等激活功能和抗体合成、细胞毒性、调节等效应功能。免疫细胞运动时重排肌球蛋白系统细胞骨架过程需要大量 ATP^[9]。白细胞在跨内皮迁移时通常伴随内皮细胞胞质钙浓度的增加,提示肌球蛋白轻链 ATP 依赖性磷酸化可能影响内皮屏障功能和细胞骨架。

2. 抗原加工和抗原递呈:抗原加工和抗原递呈过程同样依赖能量。蛋白酶体降解细胞质和病毒蛋白,同时产生与主要组织相容性复合物 I 类分子结合的抗原肽。底物蛋白协同 ATP 与多聚泛素共价连接,去泛素化时 ATP 脱落。多聚蛋白组装过程和泛素偶联物的降解均依赖于 ATP。降解途径中的主要靶向信号为 K48 连接多聚泛素链,由 26S 蛋白酶体 19S 调节复合物中特定因子识别,底物由 20S 催化复合物降解。20S 蛋白酶体管腔过小导致天然蛋白质无法到达,19S 调节器以 ATP 依赖性方式识别泛素化底物蛋白,并在穿入 20S 核心降解之前解离和展开 20S 蛋白酶体^[10]。

肽产物通过抗原加工相关转运蛋白复合物(transporters associated with antigen processing, TAP)介导 ATP 依赖性过程从细胞质转运到内质网腔中。TAP 包括 TAP_1 和 TAP_2 ,均为 ATP 结合转运蛋白。抗原递呈细胞摄取抗原后,II 类分子递呈抗原在细胞内加工成可与 II 类分子结合的肽,成为 II 类肽复合物转运至细胞表面。细胞内抗原的加工受内体酸化变化调控,具体机制可能与调节蛋白酶活性和蛋白质解折叠的 ATP 依赖性质子泵有关。氢离子维持内体酸化的 ATP 酶活性,内体酸化缺陷的细胞处理外来抗原的能力明显降低,提高内体 pH 值药物如氯化铵和氯喹将有效抑制 MHC II 类分子向 B 淋巴细胞递呈抗原肽。

3. 激活:淋巴细胞活化耗能过程包括但不限于磷脂周转、离子信号、细胞骨架、基因转录以及大分子合成。 $Na^+ - K^+ - ATPase$ 消耗 ATP 逆浓度梯度将钠离子泵出细胞并将钾离子泵入细胞。当淋巴细胞受到刺激时, $Na^+ - K^+ - ATPase$ 运行速率相比静息状态下迅速增加 2~3 倍以维持充足 ATP 供应抵御内环境的应激状态。 $Ca^{2+} - ATPase$ 也有类似的发现,刀豆蛋白 A 刺激钙泵后消耗 ATP 占总耗氧量的 15%,表明通过质膜泵送钙离子需要大量处于活化状态的 ATP^[11]。

4. 发挥效应:免疫细胞发挥效应过程可能是最重

要的能量消耗者。在缺氧、应激和组织损伤后,活化的血小板、内皮细胞、抗原刺激的免疫细胞会释放大量的 ATP 进入细胞外成为胞外 ATP (extracellular ATP, ATP_e)。ATP_e 激活几乎表达于所有固有和适应性免疫细胞质膜表面的嘌呤受体,如巨噬细胞膜表达的 P_2Z 嘌呤受体,增加膜通透性进而诱导细胞死亡。卡介苗感染的人类巨噬细胞暴露于 ATP_e 将引发巨噬细胞死亡同时杀死细胞内细菌;同样在炎症反应过程中损伤或凋亡细胞释放的 ATP_e,激活 P_2Z 受体后启动不可逆的细胞内死亡机制。此外,ATP_e 可能通过胞外蛋白激酶介导 T 淋巴细胞表面蛋白的磷酸化,从而在调节细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T cell, CTL) 与其靶细胞之间的裂解相互作用中发挥作用。综上,胞外 ATP 介导的 P_2Z 受体可能调节微生物感染后巨噬细胞的凋亡清除^[12, 13]。

5. 巨噬细胞代谢重编程: Otto Warburg 提出肿瘤代谢在氧浓度正常情况下糖酵解占主导,而非进入 TCA 和氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS),即 Warburg 效应^[13, 14]。多种刺激物如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、TLR₃ 配体和 I 型干扰素等均可以诱导活化巨噬细胞代谢类型从氧化磷酸化转换为糖酵解以快速适应炎症环境的能量需求。目前研究发现, LPS 诱导巨噬细胞中 Warburg 代谢的主要机制涉及上调 iNOS 表达促进 NO 产生抑制线粒体电子传递链中的关键酶进而抑制氧化磷酸化;激活 mTOR,增加下游效应分子缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor 1 α , HIF-1 α) 表达及抑制 AMPK、减少脂肪酸 β -氧化和抑制线粒体的生物学行为^[15]。天然免疫细胞受到刺激后同样依赖于糖酵解中间体以满足细胞高能量需求。与 TCA 循环比较,糖酵解途径产生 ATP 虽低效,但能在细胞摄取葡萄糖能力高时快速被诱导,且活化的巨噬细胞糖酵解途径促进线粒体 ROS 等杀菌性更强分子共同抵御不利环境。

巨噬细胞主要表现为两种不同表型, M1 型为典型巨噬细胞,可被 IFN- γ 、LPS 等激活,表现为强杀死微生物特性并加重组织炎症损伤,与炎症性肠病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等慢性炎症性疾病发生、发展密切相关^[16]。M2 型为替代活化巨噬细胞, IL-4 和蠕虫感染等因素刺激 M2 型的分化,在寄生虫感染和过敏性疾病发病中起核心作用^[17]。M1 型巨噬细胞表现出糖酵解驱动的促炎特性, M2 型与氧化磷酸化驱动的抗炎过程相关,巨噬细胞可通过微

环境信号的变化进行代谢重塑^[21, 22]。代谢重编程对巨噬细胞的亚型和功能调节及巨噬细胞相关疾病的具体机制仍需要进一步研究。

四、能量缺乏对免疫功能的影响

细胞内合成、运输、膜插入和释放等过程对免疫调节过程均需要 ATP,上述过程对细胞内能量水平的干扰极其敏感^[18]。一项研究使用黏噻唑人工逐步减少 ATP 供应的条件下研究胸腺细胞中 ATP 消耗过程,通过专门抑制 ATP 并测量耗氧量的即时变化来量化耗能过程中发现,刀豆蛋白 A 刺激的细胞中存在一系列耗能反应,蛋白质和核酸等大分子生物合成对 ATP 供应最敏感,其次是钠循环,跨质膜的钙循环^[19]。蛋白质合成能量供应非常敏感,但离子传输过程对 ATP 供应不太敏感,线粒体质子泄漏对能量供应最不敏感。这种层次结构意味着当细胞被剥夺能量供应时,对特定免疫功能至关重要的过程在更早的阶段将受损。

免疫细胞能量代谢障碍与炎症相关疾病密切相关。脓毒症休克晚期阶段表现为线粒体功能、细胞能量储存和氧气供应不足等能量代谢异常。淋巴因子合成能力、巨噬细胞的细胞毒性降低和抗原递呈异常等因素导致患者表现出明显的免疫抑制,线粒体能量代谢异常和抗氧化应激反应影响脓毒症患者的预后,靶向线粒体可能为未来脓毒症的治疗提供新的思路^[20]。损伤组织中的缺氧环境加重细胞死亡和组织损伤,同时机体的中心代谢从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解,导致组织乳酸堆积,进一步加重炎症^[21]。代谢相关脂肪性肝病 (metabolic associated fatty liver disease, MAFLD) 是典型的代谢综合征的肝脏表现,目前已有研究提示核受体和其他非生物钟转录因子作为脂质代谢的调节因子参与 MAFLD 发病机制,49 个核受体基因中 20 个在肝脏中表现出昼夜节律,提示肝脏新陈代谢与生物钟之间存在联系^[22]。综上所述,代谢调控的失调与多种炎症相关疾病密不可分,调控代谢同时为疾病的治疗提供重要的方向。

五、展 望

免疫相关细胞需要足够的能量来维持细胞完整性和基础代谢。免疫细胞大部分特定免疫功能直接或间接使用 ATP 或其他高能三磷酸核苷。这种能量供应对于免疫细胞运动、抗原加工和递呈以及效应器功能等过程至关重要,上述过程都可能成为免疫治疗的重要靶点。通过强调药物对免疫细胞能量代谢的影响,研究者可能提出一种更完整的方法分析和描述

调节免疫功能的治疗策略。调节代谢同时也是对巨噬细胞功能的一种修复,靶向免疫细胞的代谢治疗可能为未来的免疫治疗提供有前景的靶点。

参考文献

- 1 Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, *et al.* Energy regulation and neuroendocrine – immune control in chronic inflammatory diseases[J]. J Intern Med, 2010, 267 (6): 543 – 560
- 2 Van den Bossche J, O'Neill LA, Menon D. Macrophage immunometabolism; where are we (going)? [J]. Trends Immunol, 2017, 38 (6): 395 – 406
- 3 Neshat MS, Mellinshoff IK, Tran C, *et al.* Enhanced sensitivity of PTEN – deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 (18): 10314 – 10319
- 4 Fukao T, Tanabe M, Terauchi Y, *et al.* PI3K – mediated negative feedback regulation of IL – 12 production in DCs[J]. Nat Immunol, 2002, 3 (9): 875 – 881
- 5 Lorne E, Zhao X, Zmijewski JW, *et al.* Participation of mammalian target of rapamycin complex 1 in Toll – like receptor 2 – and 4 – induced neutrophil activation and acute lung injury[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2009, 41 (2): 237 – 245
- 6 Luo L, Wall AA, Yeo JC, *et al.* Rab8a interacts directly with PI3Kgamma to modulate TLR4 – driven PI3K and mTOR signalling [J]. Nat Commun, 2014, 5: 4407
- 7 Cobbold SP, Adams E, Farquhar CA, *et al.* Infectious tolerance via the consumption of essential amino acids and mTOR signaling[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (29): 12055 – 12060
- 8 Steinberg GR, Carling D. AMP – activated protein kinase; the current landscape for drug development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18 (7): 527 – 551
- 9 Rai A, Vang D, Ritt M, *et al.* Dynamic multimerization of Dab2 – Myosin VI complexes regulates cargo processivity while minimizing cortical actin reorganization [J]. J Biol Chem, 2021, 296: 100232
- 10 Goux O, Tanaka K, Goldberg AL. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes [J]. Annu Rev Biochem, 1996, 65: 801 – 847
- 11 Lewis RS, Cahalan MD. Potassium and calcium channels in lympho-

cytes[J]. Annu Rev Immunol, 1995, 13: 623 – 653

- 12 Redegeld FA, Smith P, Apasov S, *et al.* Phosphorylation of T – lymphocyte plasma membrane – associated proteins by ectoprotein kinases; implications for a possible role for ectophosphorylation in T – cell effector functions [J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1328 (2): 151 – 165
- 13 Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body[J]. J Gen Physiol, 1927, 8 (6): 519 – 530
- 14 赵昆, 时荣臣, 缪洪明. 肿瘤相关巨噬细胞的脂质代谢重编程 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2021, 52 (1): 45 – 49
- 15 Lorsbach RB, Murphy WJ, Lowenstein CJ, *et al.* Expression of the nitric oxide synthase gene in mouse macrophages activated for tumor cell killing. Molecular basis for the synergy between interferon – gamma and lipopolysaccharide [J]. J Biol Chem, 1993, 268 (3): 1908 – 1913
- 16 Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1 – m2 polarization balance[J]. Front Immunol, 2014, 5: 614
- 17 刘美云, 张鹏程, 吕欣. 代谢重编程调控巨噬细胞极化的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (6): 765 – 768
- 18 Ojo EO, Sharma AA, Liu R, *et al.* Membrane bound IL – 21 based NK cell feeder cells drive robust expansion and metabolic activation of NK cells[J]. Sci Rep, 2019, 9 (1): 14916
- 19 Buttgerit F, Brand MD. A hierarchy of ATP – consuming processes in mammalian cells[J]. Biochem J, 1995, 312 (Pt 1): 163 – 167
- 20 Meldrum DR, Ayala A, Chaudry IH. Energetics of lymphocyte " burnout" in late sepsis; adjuvant treatment with ATP – MgCl2 improves energetics and decreases lethality[J]. J Surg Res, 1994, 56 (6): 537 – 542
- 21 Eming SA, Murray PJ, Pearce EJ. Metabolic orchestration of the wound healing response[J]. Cell Metab, 2021, 33 (9): 1726 – 1743
- 22 Li MD, Xin H, Yuan Y, *et al.* Circadian clock – controlled checkpoints in the pathogenesis of complex disease[J]. Front Genet, 2021, 12: 721231

(收稿日期: 2021 – 11 – 21)

(修回日期: 2021 – 11 – 24)

(上接第 150 页)

- 21 王丽美, 肖俐, 支敏, 等. 脂联素对 P. g LPS 刺激下人牙龈成纤维细胞分泌 TNF – α , IL – 6, PGE2 及 MMP – 1 的影响[J]. 现代口腔医学杂志, 2019, 33 (6): 340 – 344
- 22 Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher – Shahri AM, *et al.* An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases[J]. Molecules, 2020, 25 (21): 5218 – 5234
- 23 姜梅, 徐俊仙, 翁庭静. 血清脂联素、超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 – α 联合检测在慢性牙周炎患者早期诊断中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30 (18): 2248 – 2251
- 24 Di Zazzo E, Polito R, Bartollino S, *et al.* Adiponectin as link factor between adipose tissue and cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (4): 839 – 852

- 25 Muruganandan S, Ionescu AM, Sinal CJ. At the crossroads of the adipocyte and osteoclast differentiation programs: future therapeutic perspectives[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (7): 2277 – 2292
- 26 Luo E, Jing H, Bao C, *et al.* Sustained release of adiponectin improves osteogenesis around hydroxyapatite implants by suppressing osteoclast activity in ovariectomized rabbits[J]. Acta Biomaterialia, 2012, 8 (2): 734 – 743
- 27 Vu V, Liu Y, Sen S, *et al.* Delivery of adiponectin gene to skeletal muscle using ultrasound targeted microbubbles improves insulin sensitivity and whole body glucose homeostasis. Am J. Physiol Endocrinol Metab, 2013, 304 (2): E168 – E175

(收稿日期: 2021 – 11 – 22)

(修回日期: 2021 – 12 – 03)