



耿晶, 厦门大学生命科学学院博士后, 在站期间获中国科学技术协会“青年人才托举工程”项目、国家自然科学基金青年科学基金、中国博士后科学基金面上项目和特别资助项目资助。耿晶博士主要从事Hippo信号通路在免疫细胞增殖、分化和疾病发生中的功能机制研究。通过建立基因编辑、细菌或病毒感染和自身免疫性疾病等多种动物模型, 深入探讨该信号通路相关蛋白调节免疫细胞生物学功能和调控机制, 为临床治疗提供潜在的分子靶标。近五年内以第一作者发表两篇*Nat Immunol*封面文章, 受到同领域专家广泛评论和关注。



周大旺, 厦门大学生命科学学院教授、院长。科技部重点研发计划项目首席科学家、国家杰青基金项目获得者和教育部“长江学者奖励计划”特聘教授。长期从事Hippo信号通路在细胞增殖、分化和组织的稳态维持中分子机制和生物学功能研究。近五年以通讯作者在*Cancer Cell*、*Developmental Cell*、*Nat Immunol*、*Science Transl Med*、*J Exp Med*等期刊上发表论文多篇。工作被多个*Nature Reviews*刊物进行专题评述, 总引用为2 000余次。

<https://life.xmu.edu.cn/2015/0320/c3730a73852/page.htm>



陈兰芬, 厦门大学生命科学学院教授, 获国家自然科学基金委优秀青年基金、重点项目和科技部重点研究计划等项目的资助。课题组主要从事Hippo信号通路在免疫应答与调节及疾病发生中的功能机制研究。揭示该通路失活导致的炎症、感染、肿瘤和自身免疫性疾病的致病机理, 为临床治疗提供潜在的分子靶标。近五年内以通讯作者在*Nat Immunol*、*Nat Commun*、*Cancer Cell*、*Cell Rep*等杂志上发表多篇论文, 被*Nature Reviews*的多个综述刊物进行专题评论。

<https://life.xmu.edu.cn/2016/0516/c3730a73889/page.htm>

免疫细胞代谢及其功能调节研究进展

耿晶* 李佳薪 念诚 杨冰莹 周大旺* 陈兰芬*

(厦门大学生命科学学院, 细胞应激生物学国家重点实验室, 厦门 361102)

摘要 免疫系统是维持机体正常生长发育和生存的重要组成部分之一, 而物质和能量代谢在种类多样的免疫细胞维持自身和机体稳态过程中是不可或缺的。不同代谢物对免疫细胞会产生不同的生物学效应, 同时代谢组失衡也与免疫细胞功能紊乱互为因果, 从代谢组学视角深入研究免疫细胞失调的内在机制已经成为近些年免疫学研究的新热点。该文将从不同代谢物对免疫细胞的增殖、分化或功能影响的角度进行阐述, 希望能找到相关代谢通路或分子来调控免疫细胞增殖、分化或

国家自然科学基金(批准号: 81790254、31625010、U1505224、81830046、31600698)、国家重点研发项目(批准号: 2017YFA0504502)、中国博士后科学基金(批准号: 2016M602072、2017T100470)和中国科协“青年人才托举项目”(批准号: 2017QNRC001)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0592-2880305, E-mail: jgeng18@xmu.edu.cn; dwzhou@xmu.edu.cn; chenlanfen@xmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81790254, 31625010, U1505224, 81830046, 31600698), the National Key R&D Program of China (Grant No.2017YFA0504502), China Post-doctoral Science Foundation (Grant No.2016M602072, 2017T100470), Young Elite Scientist Sponsorship Program by CAST (Grant No.2017QNRC001)

*Corresponding authors. Tel: +86-592-2880305, E-mail: jgeng18@xmu.edu.cn; dwzhou@xmu.edu.cn; chenlanfen@xmu.edu.cn

网络出版时间: 2019-08-06 16:25:21

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190806.1625.004.html>

功能,这将有助于我们更加深刻理解免疫学现象和分子机制,并对免疫系统相关疾病的治疗或预防发挥潜在的指导作用。

关键词 免疫细胞; 代谢物; 免疫代谢; 调控机制

Immune Cell Metabolism and Its Regulation

Geng Jing*, Li Jiaxin, Nian Cheng, Yang Bingying, Zhou Dawang*, Chen Lanfen*

(State Key Laboratory of Cellular Stress Biology, School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361102, China)

Abstract The immune system defends against pathogens and maintains tissue homeostasis throughout the life of the organism. These diverse functions require precise control of cellular metabolic pathways. Studies over the past decade have elucidated the molecular basis for how extracellular signals control the uptake and catabolism of nutrients in quiescent and activated immune cells. Here, we discuss these findings and provide a general framework for understanding how metabolism fuels and regulates the proliferation, differentiation and function of immune cells. A better understanding of the function of metabolites in immune cells that control these transitions might provide new insights into modulating immunity in infection, cancer, or inflammatory disorders.

Keywords immune cells; metabolites; immunometabolism; regulatory mechanisms

种类多样的免疫细胞是哺乳动物中重要的组成部分,其遍布于免疫器官乃至全身各处,发挥着维持各组织器官稳态、抵御病原体入侵等作用。与机体其他细胞不同,免疫细胞对机体信号分子变化极其敏感且反应迅速,从识别抗原、调节表面受体表达、克隆扩增、分泌大量效应分子到募集或浸润到特定组织往往只需要数十小时。而在免疫应答之后,大量的效应细胞则需要走向凋亡或回到休眠状态,以促进创伤修复或为二次应答做准备^[1-3]。

生物体对于能量和营养物质的代谢几乎贯穿着整个生命过程,从细胞的发育、增殖、分化到成体组织中各类细胞之间功能稳态的维持无一不存在着持续不断合成和分解代谢的过程^[1]。代谢的最终目的是在特定时间和空间,由特定信号分子调控特定细胞进行摄取、储存、合成、利用特定物质或能量,以满足正常生命活动需求。在生物体中,免疫系统需要持续感受、识别和应答环境中的“自我”和“非我”物质。这需要大量的能量和代谢中间物来满足生物合成需求,从而完成增殖、分化以及效应功能的执行。其胞内信号转导状态和代谢谱与静息态时截然不同,而发生改变的代谢中间物和代谢谱又会进一步调控免疫细胞的表型和功能。然而目前我们对免疫细胞代谢机制及其与功能相关性的认识还不

够深入^[4]。因此,免疫细胞的代谢通路和代谢产物如何影响免疫细胞功能逐渐成为近年免疫学研究热点,如果能找到相关代谢通路或分子来调控免疫细胞增殖、分化或功能,将有助于我们更加深刻理解免疫学基础理论和分子机制,并对免疫系统相关疾病的治疗或预防提供潜在的指导作用。

1 糖和能量代谢对免疫细胞的影响

在各类免疫细胞识别、排除抗原及与机体其他细胞相互调节,共同维持机体内环境稳定过程中,维持其代谢稳态显得尤为重要,而其中能量代谢是维持免疫细胞活性的重要基础^[5]。ATP是细胞内能量的主要供体,它主要由糖酵解和氧化磷酸化产生。大多数细胞通过糖酵解将葡萄糖分解为丙酮酸,然后在线粒体中通过三羧酸循环(TCA)将丙酮酸氧化成二氧化碳,在电子传递链上通过氧化磷酸化产生大部分ATP。脂肪酸和氨基酸等也可以降解为丙酮酸、乙酰辅酶A或三羧酸循环的其他中间体,以维持ATP生成。免疫细胞需要能量用于维持基本的细胞功能以及特定的免疫功能,如运动、抗原加工和呈递、初级细胞的激活和效应、抗体合成、细胞的毒性调节功能等^[6]。

葡萄糖是免疫细胞重要的能量来源,免疫细胞

利用葡萄糖产生ATP和代谢中间产物。免疫细胞的活化也与葡萄糖的利用有关, 通常是通过增加葡萄糖转运蛋白Glut1的表达量来促进免疫细胞的活化, Glut1表达量上调的模式在不同类型的免疫细胞中有所不同。早期研究表明, 免疫细胞中葡萄糖摄取和分解代谢对大分子合成、提供能量和碳源等方面都至关重要^[7-9]。据报道, 淋巴细胞的葡萄糖利用率很高, 并且大部分消耗的葡萄糖被代谢为乳酸^[10]。糖酵解活性增强的现象并不局限于淋巴细胞, 这一现象在巨噬细胞和中性粒细胞也有发现^[11]。除葡萄糖外, 其他原料也可以被淋巴细胞使用, 例如谷氨酰胺、酮体和脂肪酸, 而葡萄糖是淋巴细胞最重要的营养物质^[12]。

葡萄糖主要以下列几种方式为淋巴细胞提供能量: 葡萄糖可作为产生ATP的主要底物; 葡萄糖可以提供碳源用于合成其他物质, 例如核酸和磷脂; 葡萄糖还可以通过磷酸戊糖途径代谢产生NADPH。处于静息状态的淋巴细胞对葡萄糖需求很低, 大部分ATP通过氧化磷酸化获得, 而淋巴细胞在激活后葡萄糖代谢明显增强。这一过程对于生长和增殖以及产生由活化的免疫细胞表达的蛋白质是必要的^[13-14]。葡萄糖代谢在活化的T细胞中显著升高, 从静息状态转变为活化的T细胞导致细胞内从分解代谢转变为合成代谢, 其中ATP用于从较为简单的中间体产生复杂的大分子^[7]。即使在氧气充足的情况下, 活化的淋巴细胞在很大程度上通过上调有氧糖酵解来快速产生ATP, 在淋巴细胞活化期间葡萄糖代谢受阻会阻碍细胞的生长与活化^[15]。有研究报道, 这一代谢过程的转变由多种信号通路共同调节: Akt可以直接上调糖酵解通路中的酶或者激活下游的雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)来增强糖酵解; mTOR可以增强缺氧诱导因子HIF-1 α 的活性, 而HIF-1 α 在转录水平上调有氧糖酵解酶的编码, 也可以直接调节葡萄糖转运蛋白Glut1和乳酸脱氢酶LDHA, 还可以与丙酮酸激酶PKM2相互作用^[16]。此外, 果糖-1,6-二磷酸酶(fructose 1,6-bisphosphatase, FBP)可以激活PKM2从而促使其激活和四聚体的形成^[16]。

中性粒细胞占白细胞总数的50%~60%, 是早期应答病原体感染的主要免疫细胞。早在20世纪50年代, 就有研究发现, 中性粒细胞主要是利用葡萄糖糖酵解来促进其呼吸爆发(respiratory burst)^[17]。

中性粒细胞中的线粒体密度低且抑制氧化磷酸化不会改变其耗氧率也很好契合这一观点^[18-19]。Warburg代谢是活化的中性粒细胞合成NADPH以支持其呼吸爆发的主要方式。首先, 糖酵解的分支磷酸戊糖途径允许细胞从葡萄糖的分解代谢中产生NADPH。然后, 中性粒细胞采用TCA循环与苹果酸-天冬氨酸穿梭步骤相结合的方式使谷氨酰胺转化为苹果酸。随后, 通过NADP⁺依赖的苹果酸酶1(malic enzyme 1, Me1)将苹果酸氧化以快速产生丙酮酸和NADPH。因此, 糖酵解和谷氨酰胺代谢途径为杀微生物提供了快速产生NADPH的手段^[20-21]。虽然糖酵解和谷氨酰胺酶的重要性已在中性粒细胞杀死微生物的过程中得到确认, 但对其中参与调节反应的因子仍然知之甚少。HIF-1 α 与缺氧条件下中性粒细胞对各种细菌的转录反应有关。由缺氧或感染诱导的HIF-1 α 转录激活Glut1和糖酵解酶磷酸甘油酸激酶PGK, 导致中性粒细胞中糖酵解代谢的增强^[22]。除调节糖酵解代谢外, HIF-1 α 还调控中性粒细胞中许多抗菌因子的表达, 如丝氨酸蛋白酶、弹性蛋白酶和组织蛋白酶^[23]。现也有研究表明, 嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞可能存在相似的代谢程序^[24-25]。

虽然一个世纪以前就发现糖酵解在巨噬细胞的炎症反应中具有重要作用, 但其重要性最近才逐渐得到重视^[26]。初步研究表明, 与中性粒细胞相似, 活化的巨噬细胞具有高葡萄糖和谷氨酰胺摄取率及乳酸产生率, HIF-1 α 也是巨噬细胞中糖酵解的重要调节因子^[27]。

如上所述, 细胞内ATP是确保细胞存活、增殖和代谢功能的重要能量来源^[28]。然而, 在应对如缺氧、细胞凋亡、坏死或炎症等情况下, ATP可以从细胞内释放到细胞外微环境中^[29-31]。ATP释放到细胞外主要有两种机制: 坏死细胞通过丧失细胞膜完整性被动释放ATP以及正常细胞通过转运蛋白通道或胞吐作用释放^[32]。这种通过转运蛋白释放的ATP主要涉及通道蛋白和间隙连接蛋白^[33], 已经有许多细胞类群被报道可以释放ATP, 例如血小板、淋巴细胞和肥大细胞等^[34-36]。然而, 这些细胞外的ATP能否作为信号分子诱导抗炎或促炎反应, 主要取决于它结合受体的类型或细胞外ATP的浓度^[37]。细胞外的ATP还对特异性免疫反应有影响, 研究发现, 胞外ATP可以激活表达P2X7的T细胞, 抑制调节性

T(Treg)细胞的分化和功能,并诱导其向 T_H17 细胞分化、促进白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)的产生;同时ATP还可以促进吞噬细胞中NLRP3炎症小体的活化,从而释放大量的IL-1和IL-18,进一步加剧炎症的发生^[38-41]。

由此可见,能量代谢与免疫细胞密切相关,彼此存在复杂的相互调节网络。能量代谢产物及中间代谢物不仅可以影响免疫细胞的分化和功能,而且在多个环节参与调控机体的免疫应答来维持免疫细胞代谢稳态,另外对于维持机体内其他细胞的代谢平衡也具有重要作用。

2 脂代谢对免疫细胞的影响

脂类代谢物包括磷脂、脂肪酸和胆固醇等,其中关于脂肪酸代谢对免疫细胞影响的研究尤为广泛。在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)诱导单核细胞分化成巨噬细胞的过程中,固醇调节元件结合转录因子1c(sterol regulatory element-binding protein-1, SREBP-1c)的表达显著上调,导致其下游靶基因如超长链脂肪酸延伸酶6(elongase of very long chain fatty acids 6, *ELOVL6*)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, *SCD*)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, *FAS*)等脂肪酸合成代谢中的酶表达升高,诱导脂肪酸大量合成,从而促进单核细胞向巨噬细胞分化,若在巨噬细胞中抑制脂肪酸的合成则会让巨噬细胞具有更像单核细胞的形态结构^[42]。Stefan Freigang等^[43]采用体内外实验表明,细胞内油酸的升高,能够诱导巨噬细胞产生IL-1 α ,从而导致炎症的发生。有趣的是,这种炎症的产生却不依赖于NLRP3炎症小体。这些研究表明,脂肪酸的合成与巨噬细胞的分化及其功能息息相关。脂肪酸的氧化还起着维持效应T细胞与调节性T细胞之间平衡的作用^[44]。在调节性T细胞中,主要以脂肪酸氧化等来提供能量,而在效应T细胞中,脂肪酸氧化则会被抑制,可能原因是效应T细胞需要快速增殖,而脂肪酸氧化提供的能量虽然高效却耗时,进而转变其代谢模式,若是利用PD-1来促进脂肪酸氧化过程中限速酶CPT1A的表达,则会加强效应T细胞的脂肪酸氧化,同时其干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的分泌也会明显下降,意味着其肿瘤杀伤能力的减弱^[45]。以上研究表明,脂肪酸的氧化在T细胞的分化以及行

使功能过程中也起到了关键作用。脂肪酸代谢还影响其他免疫细胞的功能,如脂肪酸代谢在调节树突状细胞(dendritic cells, DCs)的功能中扮演了关键角色,脂肪酸的从头合成是DCs在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激活化中所必需的,花生四烯酸的脂质代谢产物还参与中性粒细胞介导的吞噬杀伤等免疫反应^[46]。

免疫细胞的胆固醇代谢近年逐渐成为免疫代谢领域研究热点。胆固醇的合成主要由SREBP调控。Seung-Soon Im等^[47]用三种小鼠模型证明, SREBP-1 α 在免疫应答中起重要作用,当SREBP-1 α 缺失情况下, caspase-1不会被激活, IL-1的分泌也会减少,同时在巨噬细胞中SREBP-1 α 还直接转录调控Nlrp1 α ,而Nlrp1 α 是炎症小体的重要组成成分。胆固醇的受体LXR在M2型巨噬细胞中发挥着重要功能^[48],胆固醇与LXR结合后,激活LXR并且抑制NF- κ B的活性,从而抑制巨噬细胞产生IL-1、IL-18等炎症因子。研究表明,在T细胞的增殖过程中,胆固醇的合成明显增加,这是因为合成和利用胆固醇作为构建细胞质膜的基础材料是不可或缺的^[48]。

Andreas Bietz等^[49]发现,胆固醇合成的限速酶——HMG CoA还原酶(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase, HMG CoA reductase)被抑制后DNA的合成速率也会降低,这意味着胆固醇代谢在T细胞激活过程中发挥着重要作用。非常有趣的是,在T细胞中胆固醇本身可以作为信号分子来传递信号,胆固醇通过与TCR结合参与T细胞的发育过程^[50]。

近年来对溶血磷脂酸LPA与免疫细胞代谢的研究也越来越多。有文章报道, LPA调控细胞迁移、增殖等^[51]。当受到胞外酶或者自毒素刺激时,淋巴结附近的血管内皮细胞和一些基质细胞能诱导产生LPA,通过淋巴细胞表面LPA受体与LPA结合,从而完成信号的传递,刺激淋巴细胞的迁移^[51]。还有研究表明, LPA能激活小鼠的未成熟的树突状细胞,其中溶血磷脂酸受体3(lysophosphatidic acid receptor 3, LPAR3)起了十分重要的作用^[52]。

综上所述,脂类代谢对免疫细胞具有十分重要的作用,脂类代谢所涉及到的能量与物质影响着生物体的方方面面,在免疫细胞中,大部分效应性的免疫细胞中脂类的合成会被抑制,而与此相反,在调节性的免疫细胞中会偏向于脂类的合成(表1)。

表1 不同免疫细胞的主要代谢方式
Table 1 Different metabolic features of immune cells

细胞类型 Type	细胞亚型 Cell subtypes	主要代谢方式 Main ways of energy metabolism			
		Glycolysis	OXPPOS	FAO	Gultaminolysis
T cells	Naive T cells	▼	▲	▲▲	▼
	T _H 1 cells	▲▲	▼	▼	▲
	T _H 2 cells	▲▲	▼	▼	▲
	T _H 17 cells	▲▲	▼	▼	▲
	Tr _{eg} cells	▼	▼	▲▲	▼
	Memory T cells	▼	▼	▲▲	▼
	Cytotoxic T cells	▲▲	▼	▼	▲
B cells	pro-B cell	▲▲	▼	▼	▲
	Immature B cell	▲▲	▼	▼	▲
	Mature B cell	▲▲	▼	▼	▲
Innate immune cell	Dendritic cells (resting)	▼	▲▲	▼	▼
	Dendritic cells (active)	▲▲	▼	▼	▼
	Macrophages (M1)	▲▲	▼	▼	▼
	Macrophages (M2)	▼	▲▲	▲▲	▼
	Neutrophils	▲▲	▼	▼	▼
	NK cells	▲▲	▼	▼	▲

▲▲: 主要代谢方式; ▲: 次要代谢方式; ▼: 既非主要也非次要代谢方式。
▲▲: major metabolic pathway; ▲: minor metabolic pathway; ▼: neither major nor minor.

3 氨基酸代谢对免疫细胞的影响

早在1936年,Robertson等^[53]通过喂养含酪蛋白饲料的大鼠发现,其抵抗感染的能力高于喂食植物蛋白饲料的大鼠,由此提出,饲料中不同的氨基酸组成可以影响动物抵抗感染的能力。随着人类对免疫学理论认识的不断加深,氨基酸对免疫功能影响的研究也逐渐深入。例如,Belokrylov等^[54]早期发现,天冬氨酸、谷氨酰胺、胱氨酸、丝氨酸和苏氨酸等促进骨髓T淋巴细胞的成熟与分化,其中天冬氨酸的作用最为显著。

谷氨酰胺在巨噬细胞和淋巴细胞中的含量很高,可参与不同的代谢反应^[55-56]。体外研究表明,谷氨酰胺具有免疫刺激功能,是淋巴细胞增殖所必需的,但其作用部位尚不清楚。Yaqoob等^[55]研究发现,谷氨酰胺能够活化淋巴细胞,尤其是影响IL-2的产生和IL-2受体表达。在T细胞有丝分裂原蛋白A(Con A)和各种浓度的谷氨酰胺存在下培养大鼠或小鼠脾淋巴细胞,随着培养基中谷氨酰胺浓度增加,IL-2浓度增加,并且表达IL-2受体和转铁蛋白受体的细胞比例增加。此外,巨噬细胞分泌IL-1及吞噬细胞的能力也依赖于培养基中的谷氨酰胺浓度,因此,谷氨酰胺可能在淋巴细胞激活过程中提供早期信号。体内研究表明,谷氨酰胺可能通过转录后途径减少人肠黏膜的促炎细胞因子的产生,并且可用于调节细

胞因子产生失调导致的炎症病症。Coëffier等^[56]通过禁食志愿者一定条件下的十二指肠活组织检查后,分析发现,谷氨酰胺可以经过非肠途径,即在不刺激肠道免疫系统的情况下,维持肠道稳态。

Barbul^[57]和Vissek^[58]早期实验表明,精氨酸无论是通过正常膳食添加或静脉输入的方法,都能起到特异性增强细胞免疫功能的作用。精氨酸主要通过两种代谢途径参与免疫调控,第一种代谢途径是精氨酸酶途径,即精氨酸转化为尿素和鸟氨酸并进一步生成多胺。另一种代谢途径是一氧化氮(nitric oxide, NO)合成途径,此途径受II型NO合成酶和诱导型NO合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)调控,而iNOS由炎症刺激物诱导生成。精氨酸产生的NO对巨噬细胞吞噬杀伤具有重要作用。研究表明,受到LPS和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)刺激的巨噬细胞可进一步诱导精氨酸转运体CAT-2和iNOS的表达^[59]。

苏氨酸是免疫球蛋白中最丰富的一种必需氨基酸,其与肠代谢密切相关。作为肠道表面分泌的黏液糖蛋白的一种组成成分,苏氨酸可被用来当作抵抗病菌和病毒入侵的天然屏障。Law等^[60]发现,足够的膳食苏氨酸对肠道黏液的产生至关重要,而体外补充苏氨酸也可以改善口腔苏氨酸缺乏症的大部分症状。

在机体利用先天免疫系统对抗病原菌感染的过程中, 脯氨酸代谢起着至关重要的作用。Tang等^[61]发现, 脯氨酸分解代谢酶的调节影响宿主对细菌病原体铜绿假单胞菌的易感性, 其依赖于脯氨酸分解代谢控制活性氧(reactive oxygen species, ROS)稳态和随后的SKN-1活化, SKN-1是调节外源生物应激反应和病原体防御的关键性转录因子。该研究结果揭示了动物如何利用单一氨基酸的代谢来抵御病原体, 并将脯氨酸分解代谢鉴定为先天免疫信号的组成部分。

此外, 支链氨基酸(branched-chain amino acids, BCAAs)也被证明与免疫调节有关。20世纪70年代中期和80年代, 首次研究评估了BCAAs——亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸等的免疫调节能力。证据表明, BCAAs可以直接促进免疫细胞功能、帮助恢复受损的免疫系统以及改善癌症和肝脏疾病的营养状况^[62]。支链氨基酸也可以在脓毒症或创伤患者的治疗中发挥作用改善临床结果和生存, 特别是亮氨酸, 是哺乳动物mTOR的激活剂^[63]。Bonvini等^[64]提到BCAAs激活mTOR主要与促炎症相关, 其在临床实践中对败血症和炎症的治疗能够起到很好的作用。

氨基酸代谢影响免疫细胞活化和炎症反应, 氨基酸缺乏严重时将导致疾病。因此, 在应激和炎症反应下, 可以通过外源途径补充特殊氨基酸如谷氨酰胺、精氨酸和苏氨酸等, 增强机体防御体系。

4 肿瘤代谢物对免疫细胞的影响

1927年, Otto Warburg等^[65]发现, 肿瘤细胞消耗葡萄糖的速率为正常细胞的20倍左右, 这表现出肿瘤细胞与正常细胞显著不同的代谢表型。但随着癌基因的发现, 学界观点逐渐认为肿瘤是一种基因缺陷疾病。而近年代谢物组学的蓬勃发展则重新让人们认识到肿瘤其实也是一种代谢性疾病。

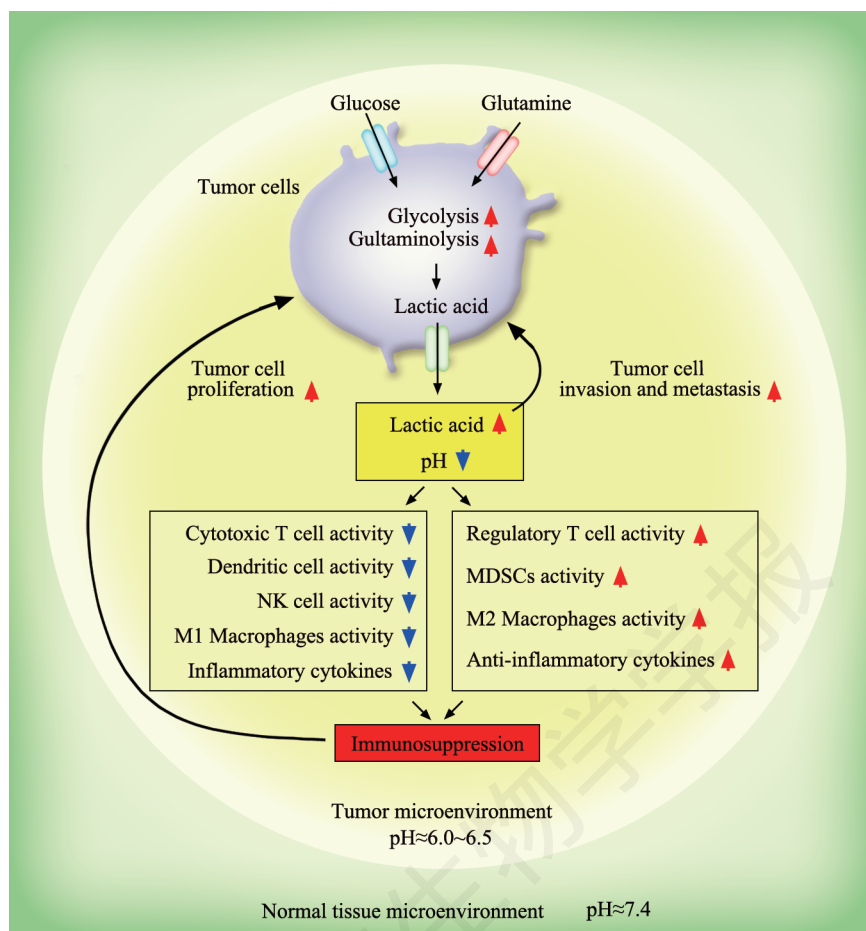
肿瘤代谢产物包括多种有机酸、乳酸、葡萄糖和氨基酸等, 首个被发现的致癌代谢物是2-羟基戊二酸(2-hydroxyglutaric acid, 2-HG), 有研究表明, 异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase-1, *IDH-1*)和*IDH-2*基因的突变体在继发性弥漫性胶质瘤中表达显著升高, 导致其可以高效地将异柠檬酸转化为D-2-羟基戊二酸(D-2-HG)并在肿瘤微环境中累积, 抑制活化的T细胞迁移, 增殖和细胞因子分泌, 从而促进了肿瘤的发生^[66]。

乳酸是最具代表性的肿瘤相关代谢物之一, 在肿瘤细胞生长过程中, 由于Warburg效应, 癌细胞分泌大量的乳酸到细胞外, 使微环境pH下降(图1)^[67], 而当肿瘤微环境中的乳酸含量过高时, 不仅T细胞的增殖能力会被抑制, 而且乳酸还会阻止T细胞释放IL-2和IFN等细胞因子, 从而显著减弱杀伤性T细胞的杀伤效果^[68]。乳酸在树突状细胞的分化过程也发挥着重要作用, 当乳酸升高时, 抑制树突状细胞分泌CD-1a, 并且树突状细胞会朝着肿瘤相关树突状细胞(tumor-associated dendritic cells, TADC)分化^[69]。Potzl等^[70]发现, 如果事先用乳酸处理NK细胞而降低其杀伤能力, 这就说明, 乳酸对NK细胞的杀伤功能也具有一定的调控作用。同样在巨噬细胞中, 也有研究表明乳酸可以通过激活ERK/STAT3信号通路诱导M2型巨噬细胞的产生, 从而促进肿瘤的发生发展^[70](图1)。

吲哚胺2,3-双加氧酶1(indole-amine-2,3-dioxygenase-1, IDO1)的底物色氨酸以及产物犬尿氨酸也是近年研究较为广泛的肿瘤代谢物之一^[71]。临床证据发现, 在多种人类癌症中IDO1的表达显著上调, 可能是由于IDO1与CTLA-4的相互调节作用, 在调节性T细胞中, CTLA-4的表达会促进IDO1的表达, 同时IDO1的表达又促进了CTLA-4的表达, 两者的相互促进导致了免疫逃逸^[72]。还有研究表明, IDO1在调节性T细胞中能上调PD-1的表达, 从而进一步增强免疫逃逸^[73]。

5 肠道代谢物和神经代谢物对免疫细胞的影响

代谢系统和免疫细胞之间的相互作用在多种炎症性疾病中起关键作用, 而胆酸作为胆汁的关键组分之一, 是脂类代谢中重要的调节物, 除此之外, 胆酸还发挥着激素调节作用, 可以通过激活多种受体发挥复杂的生理和病理功能。Guo等^[74]发现, 胆汁酸可以通过抑制NLRP3炎症小体从而改善炎症性疾病, 包括脂多糖诱导的全身性炎症、明矾诱导的腹膜炎症和II型糖尿病相关的炎症, 揭示了脂代谢通路蛋白参与炎症性疾病发生发展的新机制。胆汁酸通过TGR5-cAMP-PKA来抑制NLRP3炎症小体激活, 胆汁酸受体TGR5激活PKA激酶进而直接磷酸化NLRP3 291位点的丝氨酸, 进而导致NLRP3的泛素化。此外, 体内结果也表明, 胆汁酸和TGR5活化阻



▲: 升高; ▼: 降低。
▲: rising ; ▼: reducing.

图1 乳酸在调节免疫细胞功能和促进免疫抑制中的作用

Fig.1 The role of lactic acid in regulating immune cell function and promoting immunosuppression

断了NLRP3炎性体依赖性炎症^[74]。

来自日本的研究人员Yoshimoto等^[75]使用化学致癌物诱导的肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)小鼠模型研究了衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP)对肥胖相关癌症的影响。高脂喂食的肥胖小鼠与正常喂食的健康小鼠在未接受化学致癌物质诱导时, 肿瘤发生几率差异不显著, 但受化学致癌物质诱导, 所有的肥胖小鼠体内都形成了肝癌, 且肝脏星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)中检测到较高水平的SASP荧光, 而只有5%的健康小鼠体内形成了癌症。这些研究表明, 微生物菌群通过发出某些信号改变微环境, 促进了癌症发生, HSC则是这些信号的重要传感器。膳食或遗传性肥胖增强HCC形成并增加HSC中衰老标志物(包括细胞周期抑制剂和SASP细胞因子)的表达与SASP促进肥胖相关HCC的特定作用相

一致, 编码SASP上游调节因子的IL-1的缺失导致肥胖小鼠中SASP细胞因子水平降低和HCC生长受损, 但不影响衰老相关的细胞周期停滞。这种致癌作用依赖于肥胖诱导的革兰氏阳性肠道微生物的积累和脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)产生增加, 脱氧胆酸是一种二级胆汁酸和细菌代谢产物, 同时也是SASP的触发因子, 与肝脏肿瘤的发生有关。相比之下, DCA刺激HSC的衰老并且促进抗生素治疗的肥胖小鼠HCC的发展, 表明DCA的肠肝循环通过诱导SASP, 促进肥胖相关的肿瘤发生。此外, 在非酒精性脂肪性肝病患者的HCC肿瘤附近检测到HSC衰老和SASP存在的证据, 提示了这一途径可能导致人类与肥胖相关的肝癌发生^[75]。

肠道微生物被称为人类的“第二基因组”, 其结构、组成和状态与宿主健康息息相关。这些微小的生命体之所以会产生如此大的影响, 其中一个重

要的原因是: 它们会分泌次级代谢产物进入血液循环。有研究发现, 肠道微生物中的一个特定细菌——生孢梭菌(*Clostridium sporogenes*)会将色氨酸分解并分泌次级代谢产物吲哚丙酸(indolepropionic acid, IPA)进而导致中性粒细胞、单核细胞和记忆T细胞大量活化以及炎症性肠病的发生^[76]。

胆碱能抗炎通路(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)是近年发现的存在于神经系统与免疫系统之间发挥炎症调节作用的重要通路。当机体遭受免疫刺激时, 人体感受器通过中枢神经系统激活迷走神经, 引起乙酰胆碱递质的释放, 乙酰胆碱与免疫细胞上乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs)结合, 参与细胞增殖活化及炎症反应的调节。这条“胆碱能抗炎通路”能高效地抑制多种促炎因子的生成和释放, 最终抑制炎症反应, 为临床研究各种抗炎手段提供了思路。一系列动物实验发现, 使用胆碱能受体激动剂或直接刺激迷走神经, 炎症因子如TNF- α 、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、IL-1和IL-6的表达明显降低, 对败血症、结肠炎、风湿性关节炎和肥胖症等疾病模型有治疗作用^[77-78]。值得一提的是, 胆碱能受体根据其天然生物碱的药理反应分为毒蕈碱型乙酰胆碱受体(muscarinic acetylcholine receptor, mAChR)和烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor nAChR), mAChR属于G-蛋白偶联受体家族, nAChR属于配体门控的离子通道受体家族。人类的nAChR存在16种不同亚单位($\alpha 1 \sim 10$ 、 $\beta 1 \sim 4$ 、 γ 、 δ), 其中 $\alpha 7$ nAChR表达于多种免疫细胞如单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞, 它由5个相同的亚基构成, 活化可引起钙离子内流。例如在单核-巨噬细胞中, 体外实验证明, LPS刺激巨噬细胞可上调 $\alpha 7$ nAChR的表达^[79]。烟碱能抑制LPS刺激巨噬细胞炎症因子分泌, 降低TNF- α 、IL-6和HMGB1等^[80]。Middlebrook等^[81]在短期和长期烟碱处理大鼠T淋巴细胞后, 发现烟碱抑制单核淋巴细胞对刀豆蛋白(concanavalin A, ConA)的增殖反应, 加入nAChR的拮抗剂后可以阻断该现象, 表明nAChR参与了T细胞增殖^[81]。

6 结语与展望

目前免疫细胞代谢组学是相关领域的研究热点, 越来越多的研究表明, 调节不同的代谢途径将决

定免疫细胞的命运。本文讨论了不同代谢通路和代谢中间物对免疫细胞增殖、分化和迁移及分泌细胞因子、趋化因子、炎症因子过程的影响。免疫细胞自身通常缺乏营养物质的储备, 为满足上述过程中其对能量和代谢中间物的需求, 免疫细胞必须依赖微环境中的物质和能量。所以, 局部微环境中各种代谢中间物的水平对免疫细胞的命运发挥了至关重要的作用。无论是巨噬细胞、树突状细胞等固有免疫细胞还是T细胞等适应性免疫细胞, 都在身体各组织中不断地感应外部刺激、启动特异性免疫应答或免疫耐受反应。以树突状细胞为例, 即使是同一亚型的树突状细胞, 在不同组织中其基因表达和表面标志物具有很大的异质性, 反映了其独特的抗原提呈和与效应淋巴细胞结合的能力。

有氧糖酵解、线粒体氧化磷酸化和脂肪酸 β 氧化在调节固有和适应性免疫应答方面具有关键作用。通常有氧糖酵解途径是炎性和快速增殖的免疫细胞的主要代谢方式; 而许多非炎性和非快速增殖的免疫细胞, 例如M2型巨噬细胞、Treg细胞和记忆性T细胞, 则表现出对脂肪酸 β 氧化途径的依赖性。为什么细胞在选择有氧糖酵解途径与脂肪酸 β 氧化途径之间会延伸出相反的免疫反应和调节功能? 一些观点认为, 产生炎性和快速增殖的免疫细胞选择有氧糖酵解途径是因为需要大量的代谢中间物用于生物合成和分泌; 而M2型巨噬细胞或Treg细胞等耐受性细胞多生活于营养物质相对缺乏的组织微环境中, 因此ATP生成效率至关重要。另外一些观点认为, 产生炎性和快速增殖的免疫细胞增殖期间需要脂肪酸合成形成的脂质来构建细胞膜, 而记忆性免疫细胞等生长缓慢, 生物合成需求相对较少, 因此以分解代谢为主。改变能量代谢谱能否能够在一定程度上实现对同类免疫细胞活性和功能的调节? 因此积极探索在局部微环境中免疫细胞的代谢水平和代谢谱, 不仅有助于深刻解读免疫细胞应答“自我”和“非我”物质的深层机制, 同时也能够为免疫系统疾病、代谢系统疾病和恶性肿瘤等寻求可能的更为有效的分子靶标。

参考文献 (References)

- 1 Murray PJ, Rathmell J, Pearce E. SnapShot: Immunometabolism. *Cell Metab* 2015; 22(1): 190.
- 2 Ghesquiere B, Wong BW, Kuchnio A, Carmeliet P. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease. *Nature* 2014;

- 511(7508): 167-76.
- 3 Zeng H, Chi HB. Metabolic control of regulatory T cell development and function. *Trends Immunol* 2015; 36(1): 3-12.
 - 4 Norata GD, Caligiuri G, Chavakis T, Matarese G, Netea MG, Nicoletti A, *et al.* The cellular and molecular basis of translational immunometabolism. *Immunity* 2015; 43(3): 421-34.
 - 5 Buttgerit F, Burmester GR, Brand MD. Bioenergetics of immune functions: fundamental and therapeutic aspects. *Immunol* 2000; 21(4): 192-9.
 - 6 Fox CJ, Hammerman PS, Thompson CB. Fuel feeds function: Energy metabolism and the T-cell response. *Nat. Rev. Immunol* 2005; 5(11): 844-52.
 - 7 Hume DA, Radik JL, Ferber E, Weidemann MJ. Aerobic glycolysis and lymphocyte transformation. *Biochem J* 1978; 174(3): 703-9.
 - 8 Straub RH, Cutolo M, Buttgerit F, Pongratz G. Energy regulation and neuroendocrine-immune control in chronic inflammatory diseases. *J Intern Med* 2010; 267(6): 543-60.
 - 9 Tollefsbol TO, Cohen HJ. Culture kinetics of glycolytic enzyme induction, glucose utilization, and thymidine incorporation of extended-exposure phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *J Cell Physiol* 1985; 122(1): 98-104.
 - 10 Palmer CS, Ostrowski M, Balderson B, Christian N, Crowe SM. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions. *Front Immunol* 2015; 6: 1.
 - 11 Newsholme P, Curi R, Gordon S, Newsholme EA. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages. *Biochem J* 1986; 239(1): 121-5.
 - 12 Curi TC, De Melo MP, De Azevedo RB, Zorn TM, Curi R. Glutamine utilization by rat neutrophils: presence of phosphate-dependent glutaminase. *Am J Physiol* 1997; 273(4): C1124-9.
 - 13 Newsholme P. Why is L-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection? *J Nutr* 2001; 131(9): 2515S-22S,23S-4S.
 - 14 Frauwirth KA, Thompson CB. Regulation of T lymphocyte metabolism. *J Immunol* 2004; 172(8): 4661-5.
 - 15 Calder PC. Fuel utilization by cells of the immune system. *Proc. Nutr Soc* 1995; 54(1): 65-82.
 - 16 Lv L, Li D, Zhao D, Lin RT, Chu YJ, Zhang H, *et al.* Acetylation targets the M2 isoform of pyruvate kinase for degradation through chaperone-mediated autophagy and promotes tumor growth. *Mol Cell* 2011; 42(6): 719-30.
 - 17 Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, Pearce EL. Metabolic instruction of immunity. *Cell* 2017; 169(4): 570-86.
 - 18 Sbarra AJ, Karnovsky ML. The biochemical basis of phagocytosis. I. Metabolic changes during the ingestion of particles by polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 1959; 234(6): 1355-62.
 - 19 Fossati G, Moulding DA, Spiller DG, Moots RJ, White MR, Edwards SW. The mitochondrial network of human neutrophils: role in chemotaxis, phagocytosis, respiratory burst activation, and commitment to apoptosis. *J Immunol* 2003; 170(4): 1964-72.
 - 20 Borregaard N, Herlin T. Energy metabolism of human neutrophils during phagocytosis. *J Clin Invest* 1982; 70(3): 550-7.
 - 21 Kirchner T, Moller S, Klinger M, Solbach W, Laskay T, Behnen M. The impact of various reactive oxygen species on the formation of neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm* 2012; 2012(1): 849136.
 - 22 Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303(5663): 1532-5.
 - 23 Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE, Forster I, Pawlinski R, Mackman N, *et al.* HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* 2003; 112(5): 645-57.
 - 24 Peachman KK, Lyles DS, Bass DA. Mitochondria in eosinophils: functional role in apoptosis but not respiration. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(4): 1717-22.
 - 25 Peyssonnaud C, Datta V, Cramer T, Doedens A, Theodorakis EA, Gallo RL, *et al.* HIF-1alpha expression regulates the bactericidal capacity of phagocytes. *J Clin Invest* 2005; 115(7): 1806-15.
 - 26 Kempner W. The nature of leukemic blood cells as determined by their metabolism. *J Clin Invest* 1939; 18(3): 291-300.
 - 27 Venge P, Moberg L, Bjornsson E, Bergstrom M, Langstrom B, Hakansson L. Mechanisms of basal and cytokine-induced uptake of glucose in normal human eosinophils: relation to apoptosis. *Respir Med* 2003; 97(10): 1109-19.
 - 28 Newsholme P, Gordon S, Newsholme EA. Rates of utilization and fates of glucose, glutamine, pyruvate, fatty acids and ketone bodies by mouse macrophages. *Biochem J* 1987; 242(3): 631-6.
 - 29 Gallucci S, Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system. *Curr Opin Immunol* 2001; 13(1): 114-9.
 - 30 Bours MJ, Swennen EL, Di Virgilio F, Cronstein BN, Dagnelie PC. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacol Ther* 2006; 112(2): 358-404.
 - 31 Oronsky BT, Oronsky N, Fanger GR, Parker CW, Caroen SZ, Lybeck M, *et al.* Follow the ATP: tumor energy production: a perspective. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14(9): 1187-98.
 - 32 Faas MM, Saez T, de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: The Yin and Yang in immune responses? *Mol Aspects Med* 2017; 55(1): 9-19.
 - 33 Lazarowski ER. Vesicular and conductive mechanisms of nucleotide release. *Purinerg Signal* 2012; 8(3): 359-73.
 - 34 Dean GE, Fishkes H, Nelson PJ, Rudnick G. The hydrogen ion-pumping adenosine triphosphatase of platelet dense granule membrane. Differences from F1F0- and phosphoenzyme-type ATPases. *J Biol Chem* 1984; 259(15): 9569-74.
 - 35 Tokunaga A, Tsukimoto M, Harada H, Moriyama Y, Kojima S. Involvement of SLC17A9-dependent vesicular exocytosis in the mechanism of ATP release during T cell activation. *J Biol Chem* 2010; 285(23): 17406-16.
 - 36 Lohman AW, Billaud M, Isakson BE. Mechanisms of ATP release and signalling in the blood vessel wall. *Cardiovasc Res* 2012; 95(3): 269-80.
 - 37 Anderson P, Rohlich P, Slorach SA, Uvnas B. Morphology and storage properties of rat mast cell granules isolated by different methods. *Acta physiologica Scandinavica* 1974; 91(2): 145-53.
 - 38 Corthay A. How do regulatory T cells work? *Scand J Immunol* 2009; 70(4): 326-36.
 - 39 Schenk U, Frascoli M, Proietti M, Geffers R, Traggiai E, Buer J, *et al.* ATP inhibits the generation and function of regulatory T cells through the activation of purinergic P2X receptors. *Sci Signal* 2011; 4(162): ra12.
 - 40 Jacob F, Perez Novo C, Bachert C, Van Crombruggen K. Purinergic signaling in inflammatory cells: P2 receptor expression,

- functional effects, and modulation of inflammatory responses. *Purinerg Signal* 2013; 9(3): 285-306.
- 41 Killeen ME, Ferris L, Kupetsky EA, Falo L, Jr., Mathers AR. Signaling through purinergic receptors for ATP induces human cutaneous innate and adaptive Th17 responses: implications in the pathogenesis of psoriasis. *J Immunol* 2013; 190(8): 4324-36.
 - 42 Ecker J, Liebisch G, Englmaier M, Grandl M, Robenek H, Schmitz G. Induction of fatty acid synthesis is a key requirement for phagocytic differentiation of human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(17): 7817-22.
 - 43 Freigang S, Ampenberger F, Weiss A, Kanneganti TD, Iwakura Y, Hersberger M, *et al.* Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 alpha and sterile vascular inflammation in atherosclerosis. *Nat Immunol* 2013; 14: (10)1045.
 - 44 Ecker J, Liebisch G, Englmaier M, Grandl M, Robenek H, Schmitz G. Induction of fatty acid and phospholipid synthesis is a key requirement for phagocytic differentiation of human monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(17): 7817-22.
 - 45 MacIver NJ, Michalek RD, Rathmell JC. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 2013; 31(1): 259-83.
 - 46 Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, Sari D, Liu BL, Bell LN, *et al.* PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation. *Nat Commun* 2015; 6: 6692.
 - 47 Im SS, Yousef L, Blaschitz C, Liu JZ, Edwards RA, Young SG, *et al.* Linking lipid metabolism to the innate immune response in macrophages through sterol regulatory element binding protein-1a. *Cell Metab* 2011; 13(5): 540-9.
 - 48 Everts B, Amiel E, Huang SCC, Smith AM, Chang CH, Lam WY, *et al.* TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IRK epsilon supports the anabolic demands of dendritic cell activation. *Nat Immunol* 2014; 15(4): 323.
 - 49 Bietz A, Zhu HY, Xue MM, Xu CQ. Cholesterol metabolism in T cells. *Front Immunol* 2017; doi: 10.3389/fimmu.2017.01664.
 - 50 Wang F, Beck-Garcia K, Zorzin C, Schamel WWA, Davis MM. Inhibition of T cell receptor signaling by cholesterol sulfate, a naturally occurring derivative of membrane cholesterol. *Nat Immunol* 2016; 17(7): 844.
 - 51 Takeda A, Umamoto E, Miyasaka M. Lysophosphatidic acid as a regulator of lymphocyte trafficking in the lymph nodes. *Transl Cancer Res* 2015; 4(5): 537-43.
 - 52 Chan LC, Peters W, Xu Y, Chun J, Farese RV, Cases S. LPA(3) receptor mediates chemotaxis of immature murine dendritic cells to unsaturated lysophosphatidic acid (LPA). *J Leukoc Biol* 2007; 82(1): 1193-200.
 - 53 Robertson EC, Tisdall FF. Diet and nutrition: Nutrition and resistance to disease. *Can Med Assoc J* 1939; 40(1): 282-4.
 - 54 Belokrytov GA MI, Sorochinskaja EI. Amino acids as immunogenesis stimulants. *Doklady Akademii nauk SSSR* 1986; 286(2): 471-3.
 - 55 Yaqoob P, Calder PC. Glutamine requirement of proliferating T lymphocytes. *Nutrition* 1997; 13(7/8): 646-51.
 - 56 Coeffier M, Miralles-Barrachina O, Le Pessot F, Lalaude O, Davéau M, Lavoinne A, *et al.* Influence of glutamine on cytokine production by human gut *in vitro*. *Cytokine* 2001; 13(3): 148-54.
 - 57 Barbul A. Arginine: biochemistry, physiology, and therapeutic implications. *Jpen-Parenter Enter* 1986; 10(2): 227-38.
 - 58 Visek WJ. Arginine needs, physiological-state and usual diets: a reevaluation. *J Nutr* 1986; 116(1): 36-46.
 - 59 Rath M, Muller I, Kropf P, Closs EI, Munder M. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: Two competing arginine pathways in macrophages. *Front Immunol* 2014; 5(1): 532.
 - 60 Law GK BR, Adjiri-Awere A, Pencharz PB, Ball RO. Adequate oral threonine is critical for mucin production and gut function in neonatal piglets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292(5): G1293-301.
 - 61 Tang H, Pang S. Proline catabolism modulates innate immunity in *Caenorhabditis elegans*. *Cell Rep* 2016; 17(11): 2837-44.
 - 62 Calder PC. Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc* 2013; 72(3): 299-309.
 - 63 Ananieva EA, Powell JD, Hutson SM. Leucine metabolism in T cell activation: mTOR signaling and beyond. *Adv Nutr* 2016; 7(4): 798S-805S.
 - 64 Bonvini A, Coqueiro AY, Tirapegui J, Calder PC, Rogero MM. Immunomodulatory role of branched-chain amino acids. *Nutr Rev* 2018; 76(1): 840-56.
 - 65 Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 1927; 8(6): 519-30.
 - 66 Zhang L, Sorensen MD, Kristensen BW, Reifemberger G, McIntyre TM, Lin F. D-2-hydroxyglutarate is an intercellular mediator in IDH-mutant gliomas inhibiting complement and T cells. *Clin Cancer Res* 2018; 24(21): 5381-91.
 - 67 Goetze K, Walenta S, Ksiazkiewicz M, Kunz-Schughart LA, Mueller-Klieser W. Lactate enhances motility of tumor cells and inhibits monocyte migration and cytokine release. *Int J Oncol* 2011; 39(2): 453-63.
 - 68 Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 2007; 109(9): 3812-9.
 - 69 Mu X, Shi W, Xu Y, Xu C, Zhao T, Geng B, *et al.* Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization via the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer. *Cell Cycle* 2018; 17(4): 428-38.
 - 70 Potzl J, Roser D, Bankel L, Homberg N, Geishauser A, Brenner CD, *et al.* Reversal of tumor acidosis by systemic buffering reactivates NK cells to express IFN-gamma and induces NK cell-dependent lymphoma control without other immunotherapies. *Int J Cancer* 2017; 140(9): 2125-33.
 - 71 Brand A, Singer K, Koehl GE, Kolitzus M, Schoenhammer G, Thiel A, *et al.* LDHA-associated lactic acid production blunts tumor immunosurveillance by T and NK cells. *Cell Metab* 2016; 24(5): 657-71.
 - 72 Zhai L, Ladomersky E, Lenzen A, Nguyen B, Patel R, Lauing KL, *et al.* IDO1 in cancer: a Gemini of immune checkpoints. *Cell Mol Immunol* 2018; 15(5): 447-57.
 - 73 Fallarino F, Grohmann U, Hwang KW, Orabona C, Vacca C, Bianchi R, *et al.* Modulation of tryptophan catabolism by regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4(12): 1206-12.
 - 74 Guo CS, Xie SJ, Chi ZX, Zhang JH, Liu YY, Zhang L, *et al.* Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity* 2016; 45(4): 944.
 - 75 Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, *et al.* Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver

- cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499(7456): 97-101.
- 76 Dodd D, Spitzer MH, Van Treuren W, Merrill BD, Hryckowian AJ, Higginbottom SK, *et al.* A gut bacterial pathway metabolizes aromatic amino acids into nine circulating metabolites. *Nature* 2017; 551(7682): 648-52.
- 77 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang MH, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405(6785): 458-62.
- 78 Pavlov VA, Ochani M, Yang LH, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Lin XC, *et al.* Selective alpha 7-nicotinic acetylcholine receptor agonist GTS-21 improves survival in murine endotoxemia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35(4): 1139-44.
- 79 Khan MA, Farkhondeh M, Crombie J, Jacobson L, Kaneki M, Martyn JA. Lipopolysaccharide upregulates alpha7 acetylcholine receptors: stimulation with GTS-21 mitigates growth arrest of macrophages and improves survival in burned mice. *Shock* 2012; 38(2): 213-9.
- 80 Wang H, Liao H, Ochani M, Justiniani M, Lin X, Yang L, *et al.* Cholinergic agonists inhibit HMGB1 release and improve survival in experimental sepsis. *Nat Med* 2004; 10(11): 1216-21.
- 81 Middlebrook AJ, Martina C, Chang Y, Lukas RJ, DeLuca D. Effects of nicotine exposure on T cell development in fetal thymus organ culture: arrest of T cell maturation. *J Immunol* 2002; 169(6): 2915-24.