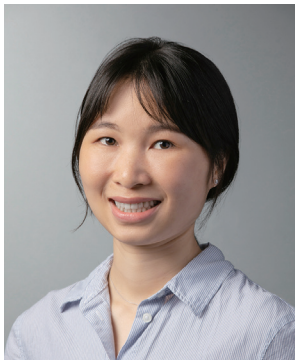
DOI: 10.11844/cjcb.2026.11.0002
中国细胞生物学学报 Chinese Journal of Cell Biology 2026, 48(11): 2507–2520 CSTR: 32200.14.cjcb.2026.11.0002

· 实验室介绍 ·



陈美欣博士, 博士生导师, 特聘研究员, 长期致力于宿主免疫代谢网络与病原感染领域的研究。陈美欣博士团队利用代谢物识别器等工具揭示宿主代谢物衣康酸介导的抗菌通路, 率先揭示衣康酸的双向转运蛋白为MCT1与MCT4, 取得系列原创研究成果。相关研究获得国家自然科学基金及省市级科研项目等多项资助。以第一作者或通信作者身份于*Science*、*Molecular Cell*、*Advanced Science*、*Nature Communications*等期刊发表成果。

宿主代谢物驱动的免疫调控及其抗菌作用

廖旭杰[1, 2, 3] 李成蹊[1, 2, 3] 葛礼涛[3] 孟庆才[3] 陈美欣[3]*
([1]深圳医学科学院, 深圳 518132; [2]西湖大学, 杭州 310030; [3]深圳湾实验室传染病研究所, 深圳 518132)

摘要 细菌感染可诱导宿主中糖酵解、三羧酸循环、脂肪酸代谢等核心代谢反应发生变化。宿主在感染过程中发生的代谢重编程(metabolic reprogramming)可与免疫反应有机整合, 从而高效防御细菌感染, 形成免疫代谢反应(immunometabolism)。许多研究已揭示相关代谢产物通过精密调节细胞因子表达、溶酶体形成等生理过程发挥间接的抗菌免疫功能。目前, 亦有研究揭示代谢产物靶向细菌且发挥直接抗菌功能。鉴于宿主代谢通路的高度复杂性及感染微环境的动态异质性, 宿主代谢产物与抗菌免疫反应之间的交叉调控机制仍有待系统明确。结合该实验室的相关研究, 该文将深入讨论宿主来源代谢产物在免疫过程中的功能及其前沿进展, 为抗菌干预策略的设计与优化提供重要参考。

关键词 宿主代谢物; 免疫代谢; 细菌感染; 抗菌策略

Host Metabolites-Mediated Antibacterial Activity and Its Potential Applications

LIAO Xujie[1,2,3], LI Chengxi[1,2,3], GE Litao[3], MENG Qingcai[3], CHEN Meixin[3]*
([1]*Shenzhen Medical Academy of Research and Translation, Shenzhen 518132, China*; [2]*Westlake Univeristy, Hangzhou 310030, China*; [3]*Institute of Infectious Diseases, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China*)

Abstract Bacterial infection induces extensive changes in core metabolic pathways, including glycolysis, the tricarboxylic acid cycle, and fatty acid metabolism. Metabolic reprogramming is a hallmark of host responses to infection, whereby cellular metabolism is dynamically reshaped and functionally integrated with immune signaling to enhance defense against bacterial pathogens, a process broadly referred to as immunometabolism. A substantial

收稿日期: 2026-06-15 接受日期: 2026-10-10
*通信作者。E-mail: chenmx@szbl.ac.cn
Received: June 15, 2026 Accepted: October 10, 2026
*Corresponding author. E-mail: chenmx@szbl.ac.cn

body of work has shown that metabolic intermediates can indirectly contribute to antibacterial immunity by fine-tuning key cellular processes such as cytokine production and lysosomal biogenesis. More recently, emerging evidence suggests that certain metabolites can also act directly on bacterial targets, thereby exerting intrinsic antimicrobial effects. Despite these advances, the crosstalk between host metabolism and antibacterial immunity remains incompletely understood, largely owing to the complexity of metabolic networks and the dynamic heterogeneity of the infection microenvironment. Building on findings from their own work, this review provides an overview of the roles of host-derived metabolites in antibacterial immunity, highlights recent advances in the field, and offers perspectives to inform the design and optimization of antimicrobial strategies.

Keyword host metabolites; immunometabolism; bacterial infection; antibacterial strategies

1 感染与免疫代谢

近年来，宿主细胞代谢在防御细菌感染中的作用及其分子机制已成为感染免疫领域的重要研究方向。事实上，关于宿主感染及其代谢调控之间关系的研究可追溯至较早时期。1934年的研究已涉及感染背景下机体微量元素代谢的调控[1]。1940年，已有研究关注葡萄糖代谢与细菌感染之间的关系[2]。1986年，相关研究发现激活的小鼠巨噬细胞中葡萄糖、谷氨酰胺及长链脂肪酸等代谢产物发生显著变化，提示免疫细胞在静息与激活状态下存在显著不同的代谢特征[3]。其中，糖酵解水平及整体代谢通量的提升被认为是巨噬细胞活化的重要代谢标志之一。随后的一系列研究进一步揭示了免疫反应与代谢重编程之间的紧密联系。例如，在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激下，单核细胞对葡萄糖摄取量的增加可促进促炎性细胞因子白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)的产生，表明代谢产物能够直接影响机体免疫效应[4]。

肿瘤研究领域提出的Warburg效应(Warburg effect)也为理解细胞免疫代谢提供了重要理论基础[5]。该现象表明，即使在氧气充足条件下，细胞仍倾向于通过糖酵解获取能量。这一代谢特征随后被广泛应用于解释活化免疫细胞中的代谢重编程现象，并推动了免疫代谢(immunometabolism)概念的发展。进入20世纪末及21世纪初时，随着多组学技术，尤其是代谢组学技术的快速发展，细胞代谢与免疫调控之间的关联研究得到显著推进[6]。越来越多的证据表明，细胞代谢不仅承担维持能量供应和生物合成的基础功能，其代谢酶及代谢产物还可调控免疫过程。相较于传统意义上的生物学作用，许多代谢产物在免疫代谢领域被赋予了新的生物学功能[7-8]。

在感染免疫研究中，早期对于代谢产物抗菌功能的认识主要集中于活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等分子，它们能够通过非特异性机制抑制病原菌生长。近年来，越来越多的代谢产物被证实具有明确的免疫调节功能[9]。例如，衣康酸、柠檬酸及富马酸等代谢产物不仅参与细胞代谢过程，还可作为信号分子调控炎症反应，或直接作用于病原菌，从而影响宿主抗感染过程[8]。这些发现进一步拓展了感染免疫与细胞代谢交叉研究的内涵，并推动了免疫代谢成为当前生命科学领域的重要前沿方向之一。在本综述中，我们将重点讨论核心代谢通路中关键代谢产物在宿主抗菌免疫中的功能及其作用机制。基于经典代谢通路所获得的研究认识，有望为探索尚未充分研究的代谢分支及其潜在免疫调节功能提供新的思路，从而进一步加深对代谢与免疫复杂相互作用机制的理解。

2 三羧酸循环与细菌感染

三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)是由Hans Krebs于20世纪30年代提出的细胞核心代谢反应，该重要发现亦获得了诺贝尔奖[10]。三羧酸循环主要在线粒体内进行，通过氧化分解乙酰辅酶A(acetyl-CoA)生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)和还原型黄素腺嘌呤二核苷酸($FADH_2$)[11]。NADH和$FADH_2$所携带的高能电子随后进入电子传递链(electron transport chain, ETC)，驱动氧化磷酸化过程并促进ATP合成，从而为细胞存活、增殖及功能维持提供能量支持。近年来的研究进一步表明，三羧酸循环中的多种代谢产物不仅参与能量代谢调控，还在宿主免疫应答过程中发挥重要的免疫调节作用，提示三羧酸循环在免疫系统功能维持与调控中同样具有关键地位[12]。

2.1 柠檬酸

柠檬酸(citrate)是三羧酸循环的第一个代谢产物。目前研究指出, 柠檬酸具有调控炎症反应与直接抗菌的生物功能。较早研究发现, 从线粒体转运出来的柠檬酸在LPS激活的信号通路中发挥关键作用, 至少参与调控活性氧(ROS)、一氧化氮(NO)以及前列腺素的产生[13]。同时, 有研究提示1 g/kg柠檬酸可能作为一种损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)激活巨噬细胞, 并促进LPS诱导的C57BL/6小鼠急性肺损伤[14]。在C57BL/6J小鼠饲料中加入柠檬酸(40 mg/kg)后, 促炎性标志物IL-1β、IL-6和TNF-α表达上调, 而抗炎性标志物IL-4、IL-10和EGF表达下调[15]。然而, 在THP-1细胞中, 1 mmol/L或6 mmol/L柠檬酸可上调或下调LPS刺激后的*TNF-α/IL-8*的mRNA表达水平[16]。在标准组织培养基(钙离子: 0.4 mmol/L)中, 低浓度的柠檬酸(1 mmol/L)可提高*TNF-α/IL-8*的mRNA水平, 而较高浓度的柠檬酸(6 mmol/L)则抑制*TNF-α/IL-8*的mRNA表达。在补充额外钙离子(1.4 mmol/L)的培养基中, 1 mmol/L和6 mmol/L的柠檬酸均可提高*TNF-α/IL-8*的mRNA水平。这提示了柠檬酸的抗炎或促炎功能依赖于感染微环境。

除了通过调控宿主微环境间接影响病原菌外, 越来越多的数据表明, 柠檬酸还可直接作用于细菌, 干扰其关键生理过程并发挥抗菌活性。柠檬酸钠(15~250 mg/mL)直接抑制多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的生长与复制, 其中包括多种被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为抗微生物耐药性重点关注的细菌种类, 如金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, MRSA)、大肠杆菌(*Escherichia coli*)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*)以及铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等[17]。透射电子显微镜的观察结果显示, 柠檬酸钠可致使肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)发生破裂[18]。以柠檬酸(约29 mg/mL)为核心原料制备的柠檬酸基聚合物(citrate-based polymers)具有内在抗菌活性, 这种特性使其在无需引入抗生素或其他传统杀菌剂的情况下即可抑制细菌生长, 这表明柠檬酸基聚合物适用于伤口敷料、组织工程以及其他需要抗菌性能的潜在医学应用[19]。细菌内源柠檬酸(1~15 mmol/L)通过调控金黄色葡萄球菌的CcpE和Fur, 影响中心碳代谢、铁稳态及毒力因子表达。其中“citrate-CcpE-pycA”轴调控天冬氨酸合成, 从而降低金黄色葡萄球菌在小鼠中的代谢适应性和致病性[20]。尽管在外源补充柠檬酸的实验体系中, 相关研究证实柠檬酸具有抗菌活性, 但值得注意的是, 在不同研究体系中, 研究者所使用的柠檬酸浓度不尽相同, 在宿主细胞与小鼠实验中, 研究者分别使用浓度为1~6 mmol/L或40~1 000 mg/kg。在直接与细菌孵育的实验体系中, 研究者所使用浓度为15~250 mg/mL。后续应该系统比较不同浓度柠檬酸在不同研究场景下的抗菌或免疫调节功能的差异。同时, 宿主内源性柠檬酸是否能够直接介导抗菌作用, 仍有待进一步明确。

2.2 琥珀酸

琥珀酸(succinate)通过多种机制调控免疫反应, 其在免疫中的作用研究被认为是免疫代谢领域的重要进展之一[7]。此外, 最近研究指示, 琥珀酸亦可被细菌直接利用而促进细菌感染。在细胞外, 琥珀酸可作为配体结合G蛋白偶联受体–琥珀酸受体1(succinate receptor 1, SUCNR1), 激活下游信号通路并调控巨噬细胞的效应功能(该研究外源添加1 mmol/L琥珀酸, 探究其摄取过程)[21]。在细胞内, 琥珀酸发生积累并通过线粒体外排参与信号调控: 琥珀酸能够稳定缺氧诱导因子-1α(hypoxia-inducible factor-1α, HIF-1α), 随后通过促进IL-1β的产生在炎症过程中发挥重要调控作用(该文章建立研究内源琥珀酸的实验体系; 同时通过外源添加琥珀酸二乙酯开展相关研究)[22]。琥珀酸还可作为琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)的底物被氧化, 从而驱动线粒体复合物I产生线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)(该文章建立研究内源琥珀酸的实验体系; 同时外源添加5 mmol/L琥珀酸开展相关研究)[23]。在生理条件下, 肠腔和粪便中的琥珀酸浓度通常维持在较低水平, 即1~3 μmol/L[24]。然而, 在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者中, 粪便中的琥珀酸水平显著升高, 可达到数百μmol/L, 甚至mmol/L级别。异常升高的琥珀酸被认为具有促炎作用: 一方面, 它能够增强巨噬细胞和肠上皮细胞的炎症反应; 另一方面, 在体内实验中发现, 琥珀酸可通过调控免疫细胞功能加重结肠炎, 其机制包括抑制调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)中FOXP3的表达, 同时促进IL-17的表达, 从而促进炎症反应的发生和发展[24]。

与此同时，感染过程中积累的琥珀酸不仅是宿主免疫调控的重要信号分子，也可成为病原菌可利用的代谢底物，从而进一步影响宿主与病原菌互作。巨噬细胞内积累的内源琥珀酸可被鼠伤寒沙门菌(*Salmonella* enterica serovar Typhimurium, *S*. Typhimurium)感知，进而激活沙门氏菌的III型分泌系统并增强细菌对抗菌药物的耐受性[25]。缺失琥珀酸摄取转运蛋白DcuB的沙门氏菌在巨噬细胞内以及小鼠体内的存活能力均受损(该文章建立研究内源琥珀酸的实验体系；且外源添加10 mmol/L琥珀酸开展相关研究)[25]。沙门氏菌能够劫持感染后巨噬细胞的代谢重编程，将其作为信号以诱导自身毒力和维持其在胞内的生存。后续研究发现，沙门氏菌虽可利用琥珀酸(10 mmol/L)作为碳源，但其琥珀酸利用的过程受到细菌自身严格抑制。机制上，沙门氏菌的RNA结合蛋白CspC抑制琥珀酸代谢，并受OxyS拮抗；同时，细菌中Fe-S簇调控蛋白IscR通过抑制转运蛋白DctA的表达限制底物摄取；此外，核糖操纵子阻遏蛋白RbsR是RpoS介导完全抑制“琥珀酸利用”所必需的[26]。沙门氏菌通过多层级、冗余的调控网络精细控制琥珀酸的利用，实现沙门氏菌对不同感染生态位的代谢适应[26]。

在常规小鼠的肠道微生物群中，琥珀酸的浓度较低，但在抗生素处理或化学性肠道蠕动紊乱后，其水平会短暂升高。艰难梭菌(*Clostridioides difficile*)将肠道共生菌多形拟杆菌(*Bacteroides thetaiotaomicron*)发酵终产物琥珀酸转化为丁酸。不能利用琥珀酸的艰难梭菌突变体则在生存竞争中处于劣势(该文章建立研究内源琥珀酸的实验体系；且外源添加0.1%~1.0%琥珀酸开展相关研究)[27]。然而，也有研究指出，在抗生素处理的小鼠中，可产生琥珀酸的肠道细菌可显著降低艰难梭菌感染所致的发病率和死亡率；而在缺失能响应肠道细菌刺激的簇状细胞(tuft cell, TC)关键转录因子POU2F3的小鼠(*Pou2f3*$^{-/-}$)中，这种保护作用消失。进一步表明，该效应依赖于大肠中簇状细胞通路(该文章建立研究内源琥珀酸的实验体系)[28]。综上，琥珀酸并不仅仅是代谢中间产物，而是连接宿主代谢、免疫应答与病原菌代谢适应的重要信号分子，其在感染中的作用具有显著的情境依赖性。一方面，琥珀酸可调控宿主免疫和肠上皮功能；另一方面，病原菌可感知或利用琥珀酸以调节自身代谢、毒力及生存，而细菌来源的琥珀酸亦可通过激活簇状细胞等宿主防御通路发挥保护作用。因此，深入解析不同感染微环境下琥珀酸的来源、转运及感知机制，以及其介导的“宿主–共生菌–病原体”代谢互作，对于理解琥珀酸调控感染结局的机制具有重要意义。

2.3 富马酸

富马酸(fumarate)长期以来在肿瘤代谢研究中受到广泛关注，近年来其在免疫反应中的功能逐渐受到重视[29]。富马酸具有免疫调控与直接抗菌功能，是连接宿主免疫代谢重编程和病原体代谢适应的重要代谢枢纽。在富马酸水合酶(fumarate hydratase, FH)缺失的情况下，富马酸的积累会抑制c-Fos(AP-1转录因子组分)的激活以及*IL-10*的转录，从而引起促炎性细胞因子异常升高[29]。研究发现，在巨噬细胞中，线粒体RNA(mitochondrial RNA, mtRNA)可激活细胞内RNA传感器(该文章建立研究内源富马酸的实验体系，且外源添加20~100 μmol/L富马酸衍生物开展相关研究)[30]；而在肾上皮细胞中，mtDNA则以囊泡形式从线粒体中释放，进而激活cGAS-STING信号通路(该文章建立研究内源富马酸的实验体系，且外源添加约400 μmol/L富马酸衍生物开展相关研究)[31]。而在巨噬细胞和肾上皮细胞中，富马酸水合酶缺失均可通过促进线粒体核酸释放而驱动I型干扰素反应[30-31]。

富马酸在宿主防御细菌感染过程中具有多层面的生物学功能。在直接抗菌作用方面，中性的富马酸衍生物富马酸二甲酯(dimethyl fumarate, DMF)以及酸性的富马酸均被证实具有抑菌活性，而结构相近的琥珀酸二甲酯(dimethyl succinate)则不具备该效应(该文章主要通过外源添加0.1~10 mmol/L富马酸及其衍生物与细菌共培养研究其抗菌功能)[32]，提示富马酸相关结构具有特异性的抗菌潜力。进一步研究表明，富马酸的异常积累可介导细菌死亡，例如，在结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)中，富马酸酶(fumarase, Fum)缺失导致的富马酸积累通过诱导蛋白质半胱氨酸残基的琥珀酰化(succination)引发代谢毒性，从而产生杀菌效应(该文章研究敲除细菌中富马酸利用相关酶，探究富马酸的抗菌功能，同时外源添加12.5~500.0 mmol/L富马酸开展相关研究)[33]。富马酸亦参与细菌关键代谢节点的调控。在肠出血性大肠杆菌(enterohemorrhagic *Escherichia coli*, EHEC)中，琥珀酸脱氢酶通过重塑

富马酸代谢调控毒力因子TnaA表达, 进而影响细菌致病性。此外, 在特定条件下, 富马酸的抗菌效应可进一步增强。酸性环境显著增强富马酸对单核细胞增生李斯特菌(*Listeria monocytogenes*)的抑菌作用, 这一效应不仅源于弱酸的经典胞内解离机制, 还与富马酸调节谷氨酸脱羧酶系统(glutamate decarboxylase system, GAD)及相关酸耐受通路相关(该文章外源添加约10 mmol/L富马酸与细菌共培养开展相关研究)[34]。

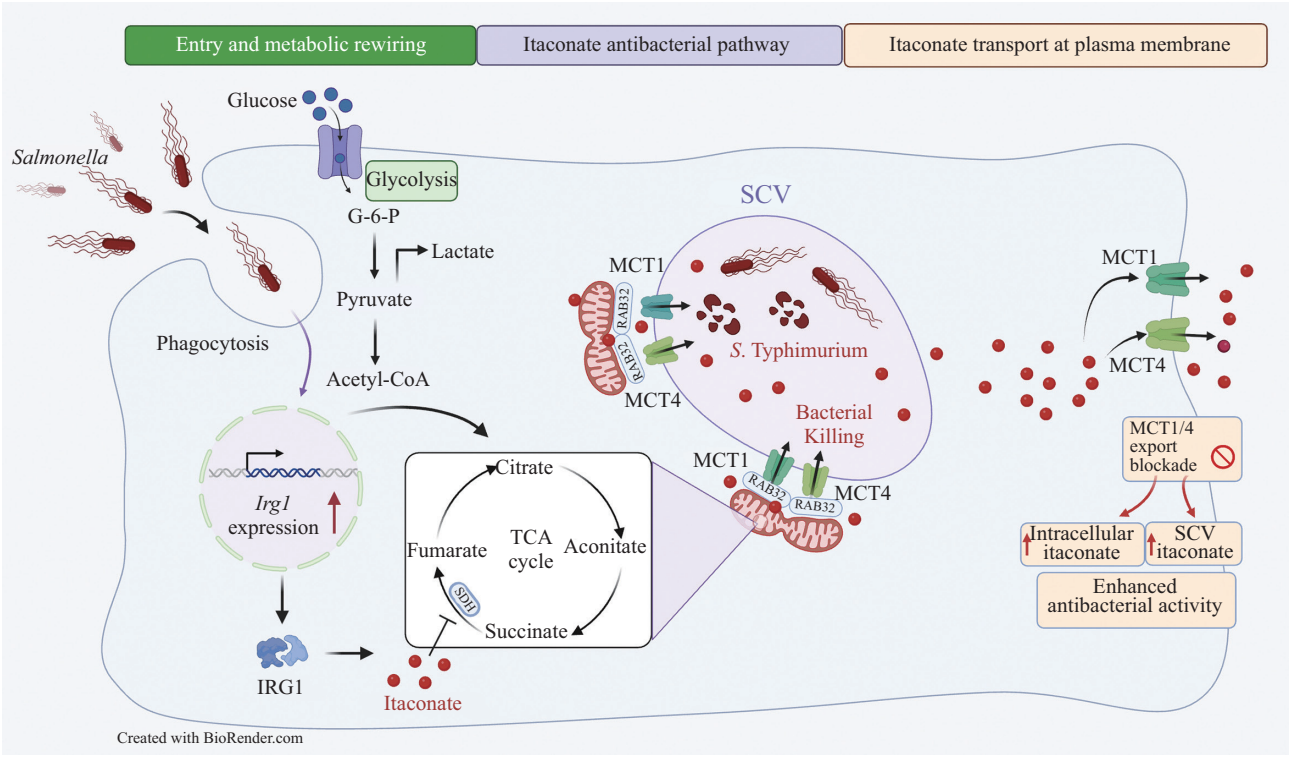
在宿主与病原菌互作层面, 宿主来源的富马酸亦可对病原细菌施加代谢压力。例如, 在慢性肺部感染中, 宿主产生的富马酸及衣康酸可抑制金黄色葡萄球菌的核心代谢过程; 而细菌则依赖自身富马酸酶对富马酸进行代谢重编程, 以维持代谢稳态及生物被膜形成, 从而促进其适应与持续感染(该文章通过构建无法利用富马酸的细菌突变株探究富马酸的功能, 同时外源添加约10 mmol/L富马酸开展相关研究)[35]。与此同时, 富马酸衍生物还可通过调控宿主反应间接影响感染进程, 例如富马酸衍生物DMF通过抑制细胞焦亡(pyroptosis)减轻假中间葡萄球菌(*Staphylococcus pseudintermedius*)感染所致的细胞损伤(该研究主要通过外源添加约200 μmol/L富马酸衍生物DMF开展相关研究)[36]。综上, 富马酸的免疫调控与抗菌功能也具有明显的情境依赖性。在不同条件下, 富马酸可在免疫信号调控、宿主细胞保护、细菌代谢胁迫与直接杀菌之间发挥功能。因此, 解析不同感染微环境中富马酸的时空积累特征及其与宿主和病原体代谢状态的关系, 将是理解其如何决定感染结局的关键。

2.4 衣康酸

衣康酸(itaconate)最早由Samuel Baup于1836年在加热柠檬酸时分离获得; 随后, Gustav Crasso于1840年提出顺式乌头酸(*cis*-aconitate)是其直接前体, 并将其命名为衣康酸[37]。Hans Krebs在建立三羧酸循环时未将衣康酸纳入经典通路[38]; 当前认为衣康酸并非三羧酸循环的中间体, 而是来源于该通路顺式乌头酸的衍生代谢物[39]。在炎症或感染条件下, 三羧酸循环发生功能性重编程, 柠檬酸经顺乌头酸积累后, 在顺式乌头酸脱羧酶[*cis*-aconitate decarboxylase, ACOD1; 又称IRG1(immune-responsive gene 1)]催化下生成衣康酸[40]。衣康酸通过抑制病原细菌的关键代谢通路、重塑宿主代谢及调控炎症和抗氧化信号等多个机制发挥生理功能。

衣康酸是经典的宿主巨噬细胞来源抗菌代谢物, 可在小GTP酶RAB32(调控胞内囊泡运输)及丝/苏氨酸激酶LRRK2(leucine-rich repeat kinase 2)调控下, 通过单羧酸转运体MCT1/SLC16A1与MCT4/SLC16A3介导转运至含菌液泡, 并在胞内病原体周围形成局部富集, 从而发挥抗菌作用(该研究建立研究内源衣康酸的实验体系, 且外源添加衣康酸为0.5~4.0 mmol/L)[41-43](图1)。此外, MCT1与MCT4可在细胞质膜上转运衣康酸。抑制MCT1/4介导的衣康酸外分泌则可有效地提高宿主细胞中的衣康酸浓度, 并可能增强宿主细胞的抗菌功能(图1)。衣康酸通过共价修饰或竞争性抑制作用阻断细菌关键代谢途径[39]: 其一, 直接抑制乙醛酸循环核心酶异柠檬酸裂解酶(isocitrate lyase, ICL)的表达, 削弱细菌利用脂肪酸或乙酸等替代碳源的能力; 其二, 干扰甲基柠檬酸循环中甲基柠檬酸裂解相关酶(如PrpB/PrpD体系)的表达, 阻断丙酸代谢通路; 其三, 通过靶向嘌呤从头合成通路的起始酶谷氨酰胺-PRPP酰胺转移酶PurF, 抑制IMP生成, 并进一步抑制GMP合成相关的guaB/guaA(IMP脱氢酶/GMP合成酶)的表达, 导致核苷酸池耗竭(该研究主要通过外源添加10~30 mmol/L衣康酸于细菌培养体系开展研究)[44]。此外, 衣康酸还可通过对细菌半胱氨酸残基的烷基化修饰影响细菌蛋白的表达, 从整体上重塑细菌中心碳代谢网络(该研究主要通过外源添加5~40 mmol/L衣康酸于细菌培养体系开展研究)[45]。这些作用共同构成其“代谢抑制型抗菌”机制, 使衣康酸能够在不依赖经典抗生素靶点的情况下限制胞内细菌复制。

除直接抗菌效应外, 衣康酸亦是重要的内源性免疫调节分子[46]。在抗炎与免疫调控过程中, 衣康酸介导的翻译后修饰, 包括半胱氨酸衣康酸化修饰与赖氨酸衣康酰化修饰(K-itaconylation)[47], 在其调节蛋白功能上发挥关键作用[37]。例如, 衣康酸可烷基化KEAP1关键半胱氨酸残基, 稳定转录因子NRF2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2), 诱导抗氧化与细胞保护基因表达(该文章建立研究内源衣康酸的系统开展研究, 同时通过外源添加62.5~125.0 μmol/L衣康酸衍生物开展相关研究)[48]。衣康酸还能直接修饰多种代谢相关蛋白, 包括糖酵解关键酶甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)(该研究主要研究衣康酸衍



沙门氏菌感染诱导巨噬细胞中的IRG1(ACOD1)蛋白显著表达。IRG1随后定位于线粒体中将三羧酸循环中的乌头酸转生成衣康酸。所产生的衣康酸可通过抑制SDH而抑制三羧酸循环(绿色框标注部分, entry and metabolic rewiring)。此外, 衣康酸被转运至含沙门氏菌的液泡中发挥杀菌功能或被转运至细胞外调控其他生理过程。在衣康酸的细胞内运输过程中, 小GTP结合蛋白酶RAB32促进线粒体与定位含菌液泡的单羧酸转运体MCT1/MCT4相互作用, 促使宿主细胞质中的衣康酸从线粒体转运至含沙门氏菌的液泡中; 随后, 衣康酸在液泡中富集并直接靶向杀伤沙门氏菌(紫色框标注部分, itaconate antibacterial pathway)。有趣的是, 单羧酸转运体MCT1/MCT4也定位在细胞质膜上转运衣康酸。通过小分子抑制剂靶向抑制MCT1/MCT4的转运活性可高效地提高巨噬细胞内的衣康酸浓度, 促进巨噬细胞中衣康酸介导的抗菌效应(黄色框标注部分, itaconate transport at plasma membrane)。宿主代谢物衣康酸相关抗菌调控的机制发现提示了宿主抗菌免疫代谢物相关靶点在干扰与防御细菌感染性疾病中具有重要潜力。

Salmonella infection induces the expression of IRG1 (ACOD1), which localizes to mitochondria and catalyzes the conversion of *cis*-aconitate, a TCA cycle intermediate, into itaconate. Itaconate inhibits SDH (succinate dehydrogenase), thereby modulating TCA cycle activity (entry and metabolic rewiring, green box). Itaconate is also transported to *Salmonella*-containing vacuoles, where it exerts antibacterial activity, or released extracellularly to regulate other physiological processes. RAB32, a small GTPase, facilitates interactions between mitochondria and MCT1/MCT4 on *Salmonella*-containing vacuoles, promoting itaconate delivery to these compartments. The accumulated itaconate directly targets and kills *Salmonella* (itaconate antibacterial pathway, purple box). MCT1 and MCT4 are also expressed at the plasma membrane, where they mediate itaconate transport. Pharmacological inhibition of MCT1/MCT4 increases intracellular itaconate levels and enhances itaconate-mediated antibacterial activity in macrophages (itaconate transport at plasma membrane, yellow box). These findings highlight host immunometabolic pathways as potential therapeutic targets for combating bacterial infections.

图1　宿主蛋白MCT1/MCT4/RAB32在巨噬细胞中将线粒体代谢产物衣康酸转运至含沙门氏菌液泡

Fig.1　Host proteins MCT1/MCT4/RAB32 transport the mitochondrial metabolite itaconate to *Salmonella*-containing vacuoles in macrophages

生物4-OI, 所使用4-OI浓度约为500 μmol/L)[49]和醛缩酶A(fructose-bisphosphate aldolase A, ALDOA)(该文章主要研究天然衣康酸, 使用衣康酸浓度为0.25~20.00 mmol/L, 在宿主巨噬细胞水平开展相关研究)[50]从而降低糖酵解通量并重塑细胞能量代谢。衣康酸还可烷基化并抑制JAK1(Janus kinase 1)活性, 调节细胞因子信号转导并限制M2型巨噬细胞极化(该文章研究了天然衣康酸及其衍生物4-OI, 使用衣康酸浓度约为5 mmol/L, 所使用4-OI浓度为31.25~500 μmol/L)[51]。除了直接修饰蛋白外, 衣康酸还可作为α-KG竞争性代谢物抑制TET(ten-eleven translocation)家族DNA双加氧酶活性, 降低5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)水平, 通过表观遗传重编程进一步抑制炎症相关基因表达(该文章使用研究内源衣康酸的实验体系, 同时外源添加3 mmol/L衣康酸开展相关实验)[52]。综上, 衣康酸在感染与炎症背景下通过

“代谢重编程–效应分子生成–靶向调控”模式发挥作用, 其兼具直接抑制细菌代谢与限制宿主炎症反应的双重功能, 已成为连接免疫代谢与宿主防御机制的重要枢纽分子。值得注意的是, 目前许多研究衣康酸修饰细菌蛋白的实验采用的外源衣康酸的浓度较高(20 mmol/L), 这明显高于宿主细胞实验或宿主细胞内源中的衣康酸浓度。未来可进一步解析衣康酸在不同细胞类型、亚细胞区室和感染时相中的真实浓度及动态变化, 进而区分其直接抗菌作用与宿主免疫调节作用。

3 糖酵解与细菌感染

3.1 糖酵解

糖酵解是细胞质中将葡萄糖分解为丙酮酸的核心碳代谢途径, 其主链由十步连续酶促反应组成, 包括三种重要的限速酶, 即己糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶[53-54]。该途径不仅可以产生ATP和NADH, 还可以形成葡萄糖-6-磷酸(glucose 6-phosphate, G-6-P)、果糖-1,6-二磷酸(fructose 1,6-bisphosphate, FBP)、甘油醛-3-磷酸(glyceraldehyde 3-phosphate, GAP)、3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3-PG)、磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)和丙酮酸等代谢产物。这些分子可进入磷酸戊糖途径、氨基酸代谢、脂质合成和核苷酸合成等通路执行其相应功能[54-55]。近年来, 糖酵解相关代谢物不再只被认为是供能底物或合成前体, 而被认为是连接宿主免疫代谢重编程与病原菌环境适应的代谢信号。一方面, 糖酵解代谢物参与宿主免疫代谢重编程过程, 调控巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞等免疫细胞的吞噬、趋化、细胞因子释放和抗原递呈等抗菌反应[54-57]; 另一方面, 它们可作为碳源、电子受体或环境线索, 调节病原菌定植、生物膜形成、毒力表达以及其对抗菌药物的响应[56-60]。因此, 糖酵解代谢产物的功能具有明显的情境依赖性, 其在不同组织、细胞类型及感染阶段可能呈现不同甚至相反的生物学效应, 因此需要明确其具体功能和机制。

3.2 乳酸

乳酸(lactate)是丙酮酸经乳酸脱氢酶还原生成的三碳有机酸, 在生理pH下主要以乳酸盐形式存在。哺乳动物细胞的乳酸生成过程会将NADH重新氧化为NAD^+, 从而维持糖酵解过程中NAD^+的含量[53,59]。在静息状态下, 血液乳酸通常为1.5~3.0 mmol/L, 但在缺氧、炎症或快速增殖状态下, 血液乳酸的含量可明显升高(大于20 mmol/L)[61], 因此其可作为宿主糖酵解反应增强的信号。乳酸是连接能量代谢、表观遗传调控和免疫反应的重要免疫代谢物, 既可调控免疫细胞募集、训练性免疫和炎症平衡, 也可作为病原菌的代谢底物和环境信号影响其定植、毒力及感染适应。因此, 乳酸被视为具有潜在干预价值的代谢物之一[58-59]。

在宿主抗菌免疫过程中, 乳酸不仅作为细胞内代谢终产物存在, 还可充当重要的细胞间信号分子。研究表明, 乳酸(1 mmol/L)可通过组蛋白乳酸化参与免疫细胞的训练性免疫形成, 从而增强单核细胞或巨噬细胞对细菌和真菌感染的免疫应答能力[60,62]。此外, 通过接种卡介苗(bacille calmette-guérin, BCG)诱导的先天免疫记忆也与乳酸生成和长期组蛋白乳酰化有关, 提示乳酸可把短期代谢变化转化为较持久的表观遗传状态[62]。同时, 宿主发生炎症时骨髓中性粒细胞可通过释放乳酸(约370 μmol/L)来激活内皮细胞GPR81信号, 并诱导G-CSF、CXCL1和CXCL2等细胞因子表达, 促进中性粒细胞从骨髓进入外周血液循环[63]。以上研究表明, 乳酸可以在特定条件下作为免疫细胞功能的代谢信号以支持抗菌免疫细胞的募集、记忆和抗菌反应。乳酸还可能通过抑制炎症反应或调控免疫细胞分型参与感染进程。乳酸(10 mmol/L)可经定位于线粒体膜的单羧酸转运蛋白MCT1进入巨噬细胞线粒体, 促进巨噬细胞向抗炎M2型极化, 从而降低炎症反应强度[64]; 乳酸(10 mmol/L)还可通过促进组蛋白乳酸化, 上调核受体亚家族4组A成员1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, *NR4A1*)免疫抑制相关基因的表达来抑制巨噬细胞的促炎因子的转录以降低炎症反应[65]。综上所述, 乳酸是感染过程中连接能量代谢、表观遗传调控和免疫细胞功能的重要代谢分子。其既可促进抗菌免疫细胞募集、训练性免疫形成和病原菌的清除, 也可通过诱导免疫细胞向抗炎表型转化, 限制过度炎症反应, 从而防止宿主稳态失衡。

在细菌感染过程中, 乳酸也可作为病原菌感染适应的营养底物或环境信号。在宿主炎症相关肠道菌群失调中, 结肠上皮细胞来源的乳酸(高达1.1 mmol/kg)可提高大肠杆菌的适应能力[58]。同时, 宿主来源*L*-乳酸(20 mmol/L)可提高沙门氏菌的*L*-乳酸

脱氢酶基因(*L*-lactate dehydrogenase, *lldD*)的转录水平, 并增强其在肠道感染过程中的定植能力[66]。乳酸(30 mmol/L)还可上调沙门氏菌从头嘌呤合成相关基因的表达, 抑制生物膜形成并激活三型分泌系统(type III secretion system, T3SS), 增强其侵袭能力和毒力[67]。在胞内感染中, 沙门氏菌T3SS的效应因子SteE也可借助宿主来源*L*-乳酸(3 mmol/L)进一步驱动巨噬细胞M2型极化, 从而为沙门氏菌在细胞内的复制与生长创造有利条件[68]。乳酸的功能同样具有明显的浓度、细胞类型和感染阶段依赖性: 在较低至中等浓度(0.3~3.0 mmol/L)下, 乳酸主要作为代谢信号, 促进中性粒细胞募集及单核/巨噬细胞训练性免疫; 随着乳酸浓度(10~30 mmol/L)持续升高, 其作用更偏向调节巨噬细胞状态、促进M2型极化和限制过度炎症; 而在感染后期或病原菌建立感染生态位后, 乳酸又可被细菌利用或感知, 促进代谢适应、定植和毒力。因此, 乳酸并非单纯的促炎或抗炎因子, 而是随浓度、作用细胞及感染阶段变化, 在宿主免疫调控与病原菌适应之间发生功能偏移。

3.3 丙酮酸

丙酮酸(pyruvate)是由磷酸烯醇式丙酮酸在丙酮酸激酶催化下生成的三碳α-酮酸, 是糖酵解主链的终末代谢产物[53,57]。丙酮酸调控病原菌代谢适应、毒力表达及抗生素敏感性, 并影响宿主氧化还原稳态, 在宿主与病原菌代谢互作和抗感染防御中发挥多靶点的调控作用[69]。丙酮酸可进入线粒体, 经丙酮酸脱氢酶复合体的催化下转化为乙酰辅酶A进入三羧酸循环, 或为脂肪合成提供碳源[70-71]。丙酮酸也可在丙酮酸羧化酶作用下生成草酰乙酸(oxaloacetic acid, OAA), 参与糖异生和补充三羧酸循环中间产物[72]。缺氧或糖酵解增强时, 丙酮酸还可被乳酸脱氢酶还原为乳酸, 以维持NAD^+再生和糖酵解持续进行[73-74]。因此丙酮酸可作为连接糖酵解、三羧酸循环、乳酸生成、丙氨酸代谢、糖异生和脂质合成的核心代谢枢纽。

在病原菌感染过程中, 丙酮酸可来源于宿主细胞代谢、细菌代谢、组织损伤和感染微环境中的营养变化[75-76]。然而, 现有研究更多强调丙酮酸对细菌代谢适应和毒力表型的调控作用。艰难梭菌(*Clostridioides difficile*)可通过膜蛋白CstA摄取胞外丙酮酸(在脱氧胆酸存在的情况下, 最低25 mmol/L), 并诱导生物膜的形成, 这可能是实现其在肠道中持续滞留的重要机制之一[77]。类似现象在金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌中亦有报道, 且通过外源酶促反应消耗外源丙酮酸(最高10 mmol/L)可诱导金黄色葡萄球菌与铜绿假单胞菌既有的成熟生物膜发生分散, 从而增强抗生素对其的杀伤效果[78]。除了作为营养底物之外, 丙酮酸还可作为信号分子被细菌感知。坎氏弧菌(*Vibrio campbellii*)存在特异性的胞外丙酮酸(最低500 μmol/L)感知系统(由膜整合型LytS类组氨酸激酶BtsS与LytTR类响应调节蛋白BtsR构成), 同时配合丙酮酸摄取蛋白BtsU实现丙酮酸的响应与转运; 缺失以上基因可显著降低菌株的毒力与感染能力[79]。在金黄色葡萄球菌中, 丙酮酸(约2%)也作为中心碳代谢产物重塑其整体代谢通量并增强其致病性[80]; 同时, 该菌株还编码多种亚型丙酮酸转运蛋白, 以支持其能在不同环境条件下对丙酮酸(0.5 mmol/L)的利用能力[81]。以上研究表明, 丙酮酸可以作为宿主和病原菌代谢互作中的关键分子: 它一方面为病原菌提供代谢底物, 另一方面可作为感染微环境变化的信号分子, 驱动病原菌在宿主内实现定植、生物膜形成、毒力表达和抗菌药物应答。

在抗感染治疗策略方面, 丙酮酸也被视为调控细菌对抗生素药物反应敏感性的重要因子。研究表明, 外源丙酮酸(2.5 mmol/L)可促进庆大霉素进入耐药型溶藻弧菌(*Vibrio alginolyticus*)细胞内从而增强其杀菌效果, 并提出这一现象可能与“丙酮酸循环”的代谢机制有关[82]。此外, 丙酮酸(5 mmol/L)也可调节细菌谷胱甘肽代谢, 降低细菌清除活性氧的能力, 增强多重耐药型迟钝爱德华菌(*Edwardsiella tarda*)对氨基糖苷类药物的敏感性[83]。

综上所述, 在宿主细胞和感染微环境中, 较低水平的丙酮酸主要参与能量供给和氧化还原平衡, 并可改变细菌对抗生素的应答; 当局部丙酮酸大量积累时, 则可能被病原菌直接摄取或感知, 进一步重塑碳代谢通量, 促进生物膜形成、定植和毒力表达。因而, 其功能在很大程度上取决于丙酮酸的局部供给量、病原菌的代谢能力以及感染所处的生态位: 在宿主代谢调节和药物干预背景下更偏向影响细菌的代谢状态和药物敏感性, 而在肠道等营养底物丰富的感染环境中, 则更可能被病原菌“劫持”, 转化为支持持续感染的代谢资源。

尽管乳酸和丙酮酸等糖酵解代谢产物已得到较为系统的研究, 但仍有大量中间代谢产物在细菌

感染及毒力调控中的作用尚未得到充分验证。例如, 磷酸戊糖途径(pentose phosphate pathway, PPP)是细胞生成NADPH的关键代谢通路。然而, 关于该代谢途径在感染过程中对宿主免疫功能调控机制及其对宿主与病原菌互作的具体影响在现阶段仍缺乏系统性的探究。此外, 现有研究多集中于单一病原或特定实验模型, 目前, 尚缺乏对相关代谢产物在不同菌种、感染阶段及宿主生态位中的共性与差异的系统性比较。因此, 在未来的研究中, 有必要对代谢产物在感染过程中的功能进行更为全面和深入的探究。

4 脂质代谢与细菌感染

脂肪酸(fatty acids, FA)是一类含有羧基(carboxylic acid group)的有机化合物, 通常由一条较长的脂肪族烃链和末端羧基组成[84]。其脂肪族链是直链或支链结构, 并根据是否含有碳碳双键分为饱和脂肪酸和不饱和脂肪酸。脂肪酸广泛存在于生物体内, 是脂质的重要组成成分, 在能量储存、细胞膜结构维持等多种生理过程中发挥关键作用。近年来, 研究表明, 脂肪酸不仅是宿主抵御细菌感染的重要效应分子, 还在作为传统抗生素的潜在替代方案及辅助治疗策略方面展现出应用前景[84-85]。

4.1 短链脂肪酸

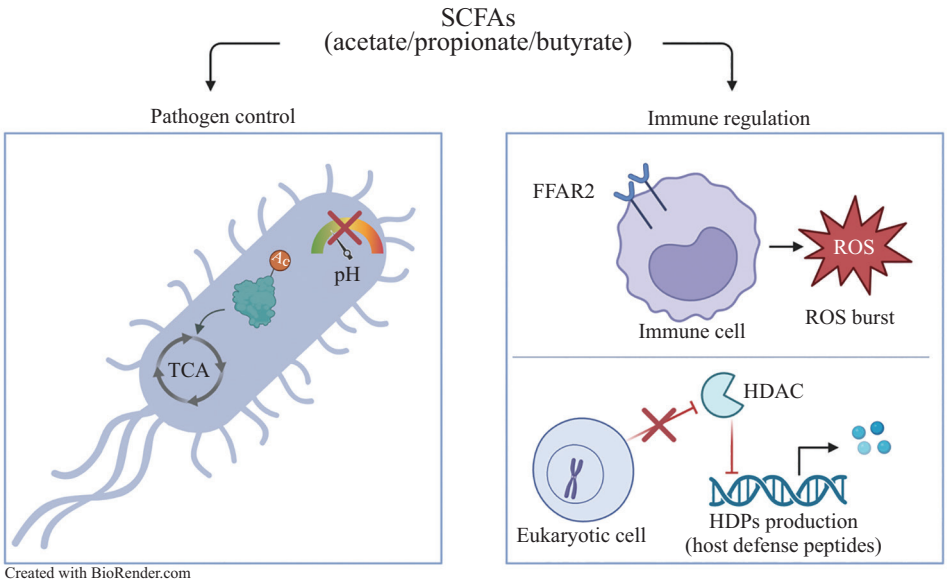
短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)是肠道微生物菌群发酵膳食纤维产生的有机化合物, 主要包括乙酸(acetate)、丙酸(propionate)和丁酸(butyrate), 其中乙酸含量最高, 其次为丙酸和丁酸; 此外, 还包括少量异丁酸(isobutyrate)、戊酸(valerate)和异戊酸(isovalerate)等支链短链脂肪酸[86]。短链脂肪酸在肠道内浓度可达mmol/L水平(末端回肠中13 mmol/L; 大肠中100 mmol/L; 小肠中乙酸60 mmol/L、丁酸12 mmol/L、丙酸3 mmol/L)[87]。短链脂肪酸可通过调控病原菌代谢和毒力、增强宿主免疫反应及维持免疫稳态, 在宿主抗感染防御中发挥多种调控作用[88]。研究发现, 肠道菌群来源的SCFAs, 尤其是丁酸(10 mmol/L), 可酰化沙门氏菌SPI-1毒力调控因子HilA的关键赖氨酸位点, 进而影响HilA的DNA结合能力及SPI-1相关基因的表达, 降低细菌对上皮细胞的侵袭能力及抑制其在体内的播散[89]。相应地, HilA多位点酰化缺失突变株对丁酸及肠道菌群介导的抑制作用表现出一定耐受性。此外, 在沙门氏菌中, 丙酸(20 mmol/L丙酸钠)处理可提高多种代谢酶的丙酰化水平, 从而抑制三羧酸循环活性及细菌胞内复制[90]。SCFAs(乙酸4.75 mmol/L)还可通过扰乱胞内pH稳态诱导代谢应激并抑制细菌生长[91]。

除直接作用于细菌外, 短链脂肪酸还可通过调控宿主免疫反应增强抗感染能力[92]。FFAR2是短链脂肪酸(乙酸:丙酸:丁酸约为60:20:20, 血液中约为90:5:5)的重要受体, 在肠上皮细胞以及中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等免疫细胞中广泛表达[92]。研究表明, FFAR2识别短链脂肪酸(10 mmol/L)后可增强宿主对肺炎克雷伯菌、啮齿柠檬酸杆菌(*Citrobacter rodentium*)和金黄色葡萄球菌等病原菌的防御能力, 其机制涉及趋化因子释放、吞噬功能增强及活性氧(ROS)生成增加[92-93]。此外, FFAR2的激活还可通过“肠–肺轴”和“肠–肝轴”影响远端器官的免疫稳态, 提示其免疫调节作用并不限于肠道局部[93]。另外, 乙酸、丙酸和丁酸在诱导宿主防御肽(host defense peptides, HDPs)表达方面具有协同作用, 联合补充可降低肠道细菌定植水平[94-95]。

上述研究提示, 短链脂肪酸的作用更取决于其组成、局部浓度以及所处的宿主–菌群生态位: 在肠道内较高浓度的短链脂肪酸(数十至百mmol/L)可直接作用于病原菌, 通过胞内酸化、蛋白酰化等方式抑制代谢、生长和毒力, 而进入低浓度的循环系统或远端组织后, 则更多依赖FFAR2等受体作用于中性粒细胞、单核/巨噬细胞及上皮细胞, 促进趋化、吞噬和ROS生成等宿主防御。因此, 在肠道局部感染早期, 短链脂肪酸更偏向直接限制病原菌定植和侵袭; 而在持续感染或远端器官感染中, 则更多体现其通过肠–肺、肠–肝轴调节系统性免疫的作用。同时, 不同短链脂肪酸并非完全等效, 乙酸以丰度和受体信号为主, 丙酸和丁酸则更突出对细菌代谢及毒力的直接抑制, 最终共同形成由局部高浓度直接抑菌向低浓度系统性免疫调节转变的功能特征(图2)。

4.2 长链多不饱和脂肪酸

长链多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)主要包括ω-6家族的花生四烯酸(arachidonic acid, AA, C20:4)和ω-3家族的二十碳五烯酸(EPA, C20:5)及二十二碳六烯酸(DHA, C22:6)[96]。长链多不饱和脂肪酸(32~1 024 mg/L)是宿主与病原菌互作中的重要脂质代谢因子, 可直接限制病原菌生长, 并通过其代谢产物协调炎症消退和宿主防御[97-98]。PUFAs及部分单不饱和脂肪酸的抗菌作用



短链脂肪酸(SCFAs, acetate/propionate/butyrate)是调节细菌代谢与宿主抗感染反应的重要分子。一方面, 乙酸(acetate)可进入细菌胞中, 并引起细菌内酸阴离子积累与胞内酸化。当乙酸的摄取超过细菌阴离子外排及胞内稳态维持能力时, 乙酸通过调节细菌三羧酸循环等代谢通路而影响细菌代谢适应性, 继而降低病原菌的适应性与存活能力; 此压力对不同细菌中的调节程度取决于菌株、酸的种类以及细菌自身的代谢和耐酸机制(左图)。另一方面, SCFAs还能够通过宿主细胞上的FFAR2受体调节宿主先天免疫反应。例如, SCFAs与FFAR2互作可增强中性粒细胞的抗菌反应, 并促进巨噬细胞对病原菌的吞噬和清除。除受体介导的信号外, SCFAs成员丁酸(butyrate)具有较强的表观遗传调节作用, 可通过抑制组蛋白去乙酰化酶改变抗菌相关基因的转录状态, 促进宿主防御肽等抗菌分子的表达。综上, SCFAs在病原菌和宿主两个层面调节感染进程。SCFAs既直接干扰病原菌的胞内稳态和代谢, 又通过受体信号及表观遗传调控增强宿主的吞噬、杀菌和屏障防御能力, 是具有潜力的抗菌靶点(右图)。

SCFAs (short-chain fatty acids: acetate/propionate/butyrate) regulate bacterial metabolism and host antimicrobial defenses. Acetate enters bacterial cells, causing intracellular acidification and metabolic disruption, thereby reducing pathogen fitness and survival (left panel). SCFAs also activate host FFAR2 signaling to enhance neutrophil antimicrobial activity and macrophage phagocytosis, while butyrate inhibits HDACs (histone deacetylases), promoting antimicrobial gene expression. Thus, SCFAs combat infection by disrupting bacterial metabolism and enhancing host immunity and barrier defense (right panel).

图2 短链脂肪酸通过调控细菌代谢、宿主受体及表观遗传机制协同调节病原体适应性与宿主免疫(图片由BioRender.com制作)

Fig.2 Short-chain fatty acids coordinate pathogen adaptation and host immunity through metabolic, receptor-mediated, and epigenetic mechanisms (created with BioRender.com)

与其脂肪酸结构密切相关。相较于饱和脂肪酸, 含有双键的脂肪酸具有更高的分子柔性, 更易插入细菌膜并影响膜稳定性。研究表明, 在多重耐药鲍曼不动杆菌(*acinetobacter baumannii*)中, 花生四烯酸(AA)和二十二碳六烯酸(DHA)(125 μmol/L)可整合至细菌膜磷脂, 扰乱膜脂有序排列, 增强膜通透性并破坏跨膜质子梯度, 从而抑制细菌代谢和生长, 其中DHA作用更为明显[99-100]。此外, 棕榈油酸(palmitoleic acid, C16:1Δ9)[75~400 μmol/L, 受环境pH和碳源显著影响, 在pH5.5的酸性条件下, 其MIC(minimum inhibitory concentration)值会大幅升高, 抗菌能力减弱]对金黄色葡萄球菌具有较强杀菌活性, 而结构相近的油酸(oleic acid, C18:1Δ9)作用较弱[101]。其原因可能与棕榈油酸在细菌内代谢较慢、易以游离形式积聚于膜中并诱导膜去极化及胞内物质泄漏有关。进一步研究发现, 壁磷壁酸(wall teichoic acids)可降低脂肪酸插膜作用, 提示细菌细胞壁结构会影响其对脂肪酸的敏感性。

除直接作用于细菌膜外, 长链多不饱和脂肪酸还可通过其代谢产物调节宿主免疫反应[102]。专一性促炎症消退介质(specialized pro-resolving mediators, SPMs)包括脂氧素(lipoxins)、消退素(resolvins)、保护素(protectins)和巨噬细胞素(maresins)等, 由花生四烯酸及ω-3长链多不饱和脂肪酸在炎症条件下经脂氧合酶途径生成。与传统抗炎机制不同, SPMs主要参与炎症消退及组织修复过程。在感染过程中, SPMs可促进巨噬细胞清除凋亡中性粒细胞和病原体, 并减轻过度炎症造成的组织损伤。研究显示, 补

充ω-3脂肪酸可提高体内SPMs水平, 并与白细胞功能增强及炎症反应减轻相关[102]。

然而, 细菌也可通过多种机制降低脂肪酸的抗菌效果。例如, 细菌可利用相关酶系和外排泵对抗菌性脂肪酸进行解毒和外排, 同时还可将外源脂肪酸作为能量来源或膜脂合成底物加以利用[84]。因此, 如何在体内有效发挥脂肪酸的抗菌活性, 同时避免或减弱细菌的适应性解毒反应, 仍是值得进一步研究的问题。

综上所述, 长链多不饱和脂肪酸的作用主要取决于脂肪酸种类、局部浓度以及感染部位的细胞和微环境: 在较高局部浓度(几十至数百μmol/L)下, 花生四烯酸、二十二碳六烯酸等可直接插入细菌膜, 破坏膜完整性并干扰能量代谢, 因此在感染早期或细菌负荷较高时更偏向发挥直接抑菌作用; 而在宿主免疫细胞中, 长链多不饱和脂肪酸则更多作为炎症介质的前体, AA偏向参与炎症启动, ω-3长链多不饱和脂肪酸则可进一步生成消退素、保护素和巨噬细胞素等促炎症消退介质, 促进巨噬细胞清除病原体和凋亡细胞、减轻组织损伤。因此, 长链多不饱和脂肪酸的功能会随感染进程由直接作用于病原菌, 逐渐转向通过脂质介质调控宿主炎症消退和组织修复, 而细菌膜结构、环境pH及脂肪酸组成又决定其实际抗菌功能。

5 结语与展望

宿主免疫代谢的研究为防治炎症性自身免疫疾病与感染性疾病提供了新的理论框架和干预策略[103]。已有研究表明, 衣康酸、乳酸、丙酮酸及脂肪酸等宿主代谢产物不仅是细胞代谢网络的重要组成部分, 还可通过直接抑制病原菌生长与调节宿主免疫反应等多种途径调节宿主与病原菌互作[37,41,48]。然而, 现有研究仍存在若干值得进一步关注的科学问题。

第一, 除乳酸、丙酮酸和衣康酸等研究较为深入的代谢产物外, 磷酸戊糖途径等代谢通路产生的中间代谢物是否具有直接或间接的抗菌免疫功能, 仍缺乏系统研究。未来可进一步解析宿主代谢产物潜在的抗菌作用及其分子机制。第二, 进一步关注代谢物在宿主亚细胞区室中的特征, 并探究代谢物的局部浓度、细胞器定位等特征与其抗菌效应的内在关联。我们应避免将体外高浓度代谢物的效应简单外推至体内感染环境。第三, 同一种代谢物在不同病原菌中的作用可能具有显著差异。细菌调节自身代谢、降解酶、外排泵以及膜脂重塑等机制以适应宿主代谢环境的能力存在差异。因此, 未来有必要比较不同病原菌对相同代谢物的敏感性、利用方式及适应机制。相关研究可进一步明确代谢物与病原菌之间的特异性互作规律。第四, 探究代谢物的抗菌作用与现有抗生素之间是否存在协同效应是推动免疫代谢研究向临床转化的重要策略之一。未来研究可在抗生素与宿主代谢物抗菌研究的基础上, 评估不同类别抗生素与宿主代谢物联合应用的抗菌潜力。解析两者协同或增敏的分子机制, 从而探索降低抗生素使用剂量、增强抗菌疗效及延缓耐药性产生的新策略。

本研究拟整合代谢组学、免疫学分析及多种感染模型, 系统解析宿主代谢物与病原菌代谢适应之间的动态互作, 揭示不同病原菌、感染阶段及宿主生态位中的共性与特异性机制。在此基础上, 探究衣康酸等具有抗菌潜力的代谢物的抗菌策略, 并研发其与抗生素的联合干预策略, 有望形成区别于传统抗生素模式的新型抗感染策略。

参考文献 (References)

[1] Sandberg M, Perla D. The metabolism of copper and iron in splenectomized rats free from *Bartonella muris* infection [J]. Journal of Experimental Medicine, 1934, 60(3): 395-402.

[2] Parfentjev I A, Cross M. The effects of the injection of glucose upon experimental staphylococcal infection in mice [J]. The Journal of Immunology, 1940, 38(2): 137-141.

[3] Newsholme P, Curi R, Gordon S, et al. Metabolism of glucose, glutamine, long-chain fatty acids and ketone bodies by murine macrophages [J]. Biochemical Journal, 1986, 239(1): 121-125.

[4] Orlinska U, Newton R C. Role of glucose in interleukin-1β production by lipopolysaccharide-activated human monocytes [J]. Journal of Cellular Physiology, 1993, 157(1): 201-208.

[5] Thompson C B, Vousden K H, Johnson R S, et al. A century of the Warburg effect [J]. Nature Metabolism, 2023, 5(11): 1840-1843.

[6] Strelko C L, Lu W, Dufort F J, et al. Itaconic acid is a mammalian metabolite induced during macrophage activation [J]. Journal of the American Chemical Society, 2011, 133(41): 16386-16389.

[7] O'Neill L A, Kishton R J, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists [J]. Nature Reviews Immunology, 2016, 16(9): 553-565.

[8] Rosenberg G, Riquelme S, Prince A, et al. Immunometabolic crosstalk during bacterial infection [J]. Nature Microbiology, 2022, 7(4): 497-507.

[9] Sweet M J, Ramnath D, Singhal A, et al. Inducible antibacterial responses in macrophages [J]. Nature Reviews Immunology,

2025, 25(2): 92-107.
[10] Kornberg H, Williamson D H. Hans Adolf Krebs: 25 August 1900-22 November 1981 [J]. Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society, 1984, 30: 351-385.
[11] Arnold P K, Jackson B T, Paras K I, et al. A non-canonical tricarboxylic acid cycle underlies cellular identity [J]. Nature, 2022, 603(7901): 477-481.
[12] Ryan D G, O'Neill L A J. Krebs cycle reborn in macrophage immunometabolism [J]. Annual Review of Immunology, 2020, 38: 289-313.
[13] O'Neill L A. A critical role for citrate metabolism in LPS signalling [J]. Biochemical Journal, 2011, 438(3): e5-e6.
[14] Duan J X, Jiang H L, Guan X X, et al. Extracellular citrate serves as a DAMP to activate macrophages and promote LPS-induced lung injury in mice [J]. International Immunopharmacology, 2021, 101(Pt B): 108372.
[15] Branco J R, Esteves A M, Leandro J G B, et al. Dietary citrate acutely induces insulin resistance and markers of liver inflammation in mice [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2021, 98: 108834.
[16] Ashbrook M J, McDonough K L, Pituch J J, et al. Citrate modulates lipopolysaccharide-induced monocyte inflammatory responses [J]. Clinical and Experimental Immunology, 2015, 180(3): 520-530.
[17] Lee Y L, Cesario T, Owens J, et al. Antibacterial activity of citrate and acetate [J]. Nutrition, 2002, 18(7/8): 665-666.
[18] Nagaoka S, Murata S, Kimura K, et al. Antimicrobial activity of sodium citrate against *Streptococcus pneumoniae* and several oral bacteria [J]. Letters in Applied Microbiology, 2010, 51(5): 546-551.
[19] Su L C, Xie Z, Zhang Y, et al. Study on the antimicrobial properties of citrate-based biodegradable polymers [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2014, 2: 23.
[20] Chen F, Zhao Q, Yang Z, et al. Citrate serves as a signal molecule to modulate carbon metabolism and iron homeostasis in *Staphylococcus aureus* [J]. PLoS Pathogens, 2024, 20(7): e1012425.
[21] Fremder M, Kim S W, Khamaysi A, et al. A transepithelial pathway delivers succinate to macrophages, thus perpetuating their pro-inflammatory metabolic state [J]. Cell Reports, 2021, 36(6): 109521.
[22] Tannahill G M, Curtis A M, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1β through HIF-1α [J]. Nature, 2013, 496(7444): 238-242.
[23] Mills E L, Kelly B, Logan A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages [J]. Cell, 2016, 167(2): 457-470.e13.
[24] Wang H, Hu D, Cheng Y, et al. Succinate drives gut inflammation by promoting FOXP3 degradation through a molecular switch [J]. Nature Immunology, 2025, 26(6): 866-880.
[25] Rosenberg G, Yehezkel D, Hoffman D, et al. Host succinate is an activation signal for *Salmonella virulence* during intracellular infection [J]. Science, 2021, 371(6527): 400-405.
[26] Wenner N, Zhu X, Rowe W P M, et al. Succinate utilisation by Salmonella is inhibited by multiple regulatory systems [J]. PLoS Genetics, 2024, 20(3): e1011142.
[27] Ferreyra J A, Wu K J, Hryckowian A J, et al. Gut microbiota-produced succinate promotes *C. difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance [J]. Cell Host & Microbe, 2014, 16(6): 770-777.
[28] Kellogg T D, Ceglia S, Mortzfeld B M, et al. Succinate-producing microbiota drives tuft cell hyperplasia to protect against *Clostridioides difficile* [J]. Journal of Experimental Medicine, 2025, 222(1): e20232055.
[29] Peace C G, O'Carroll S M, O'Neill L A J. Fumarate hydratase as a metabolic regulator of immunity [J]. Trends in Cell Biology, 2024, 34(6): 442-450.
[30] Hooftman A, Peace C G, Ryan D G, et al. Macrophage fumarate hydratase restrains mtRNA-mediated interferon production [J]. Nature, 2023, 615(7952): 490-498.
[31] Zecchini V, Paupe V, Herranz-Montoya I, et al. Fumarate induces vesicular release of mtDNA to drive innate immunity [J]. Nature, 2023, 615(7952): 499-506.
[32] Garaude J, Acin-Perez R, Martinez-Cano S, et al. Mitochondrial respiratory-chain adaptations in macrophages contribute to antibacterial host defense [J]. Nature Immunology, 2016, 17(9): 1037-1045.
[33] Ruecker N, Jansen R, Trujillo C, et al. Fumarase deficiency causes protein and metabolite succination and intoxicates *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Cell Chemical Biology, 2017, 24(3): 306-315.
[34] Barnes R H, Karatzas K A G. Investigation into the antimicrobial activity of fumarate against *Listeria monocytogenes* and its mode of action under acidic conditions [J]. International Journal of Food Microbiology, 2020, 324: 108614.
[35] Chen Y T, Liu Z H, Fucich D, et al. Regulation of airway fumarate by host and pathogen promotes *Staphylococcus aureus* pneumonia [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 7050.
[36] Wang Z H, Guo L, Dong P F, et al. Dimethyl fumarate alleviates *Staphylococcus pseudintermedius*-induced cell damage by inhibiting pyroptosis and bacterial virulence [J]. Experimental Eye Research, 2025, 251: 110210.
[37] Ye D, Wang P, Chen L L, et al. Itaconate in host inflammation and defense [J]. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2024, 35(7): 586-606.
[38] Krebs H A. The history of the tricarboxylic acid cycle [J]. Perspectives in Biology and Medicine, 1970, 14(1): 154-170.
[39] Cordes T, Michelucci A, Hiller K. Itaconic acid: the surprising role of an industrial compound as a mammalian antimicrobial metabolite [J]. Annual Review of Nutrition, 2015, 35: 451-473.
[40] Michelucci A, Cordes T, Ghelfi J, et al. Immune-responsive gene 1 protein links metabolism to immunity by catalyzing itaconic acid production [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013, 110(19): 7820-7825.
[41] Meng Q C, Li C X, Cai Y P, et al. Itaconate transport across the plasma membrane and *Salmonella*-containing vacuole via MCT1/4 modulates macrophage antibacterial activity [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 10551.
[42] Chen M X, Sun H, Boot M, et al. Itaconate is an effector of a Rab GTPase cell-autonomous host defense pathway against Salmonella [J]. Science, 2020, 369(6502): 450-455.
[43] Lian H, Park D, Chen M X, et al. Parkinson's disease kinase LRRK2 coordinates a cell-intrinsic itaconate-dependent defence pathway against intracellular *Salmonella* [J]. Nature Microbiol-

ogy, 2023, 8(10): 1880-1895.
[44] Liu Z, Liu D, Wang C. *In situ* chemoproteomic profiling reveals itaconate inhibits *de novo* purine biosynthesis in pathogens [J]. Cell Reports, 2024, 43(9): 114737.
[45] Beg A Z, Liu Z, Chen Y T, et al. Sequestration of the phagocyte metabolite itaconate by *Pseudomonas aeruginosa* RpoN promotes successful pulmonary infection [J]. Nature Communications, 2025, 17(1): 460.
[46] McGettrick A F, O'Neill L A. Two for the price of one: itaconate and its derivatives as an anti-infective and anti-inflammatory immunometabolite [J]. Current Opinion in Immunology, 2023, 80: 102268.
[47] Liu D Y, Xiao W D, Li H T, et al. Discovery of itaconate-mediated lysine acylation [J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(23): 12673-12681.
[48] Mills E L, Ryan D G, Prag H A, et al. Itaconate is an anti-inflammatory metabolite that activates Nrf2 via alkylation of KEAP1 [J]. Nature, 2018, 556(7699): 113-117.
[49] Liao S T, Han C, Xu D Q, et al. 4-octyl itaconate inhibits aerobic glycolysis by targeting GAPDH to exert anti-inflammatory effects [J]. Nature Communications, 2019, 10(1): 5091.
[50] Qin W, Qin K, Zhang Y L, et al. *S*-glycosylation-based cysteine profiling reveals regulation of glycolysis by itaconate [J]. Nature Chemical Biology, 2019, 15(10): 983-991.
[51] Runtsch M C, Angiari S, Hooftman A, et al. Itaconate and itaconate derivatives target JAK1 to suppress alternative activation of macrophages [J]. Cell Metabolism, 2022, 34(3): 487-501.e8.
[52] Chen L L, Morcelle C, Cheng Z L, et al. Itaconate inhibits TET DNA dioxygenases to dampen inflammatory responses [J]. Nature Cell Biology, 2022, 24(3): 353-363.
[53] Kierans S J, Taylor C T. Glycolysis: a multifaceted metabolic pathway and signaling hub [J]. Journal of Biological Chemistry, 2024, 300(11): 107906.
[54] Demichele E, Buret A G, Taylor C T. Hypoxia-inducible factor-driven glycolytic adaptations in host-microbe interactions [J]. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 2024, 476(9): 1353-1368.
[55] Hu T, Liu C H, Lei M, et al. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions [J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2024, 9(1): 268.
[56] Morita N, Umemoto E, Fujita S, et al. GPR31-dependent dendrite protrusion of intestinal $CX3CR1^{+}$ cells by bacterial metabolites [J]. Nature, 2019, 566(7742): 110-114.
[57] Malla S, Shahreen N, Saha R. Immunometabolism at the crossroads of infection: mechanistic and systems-level perspectives from host and pathogen [J]. Immunometabolism, 2025, 7(4): e00069.
[58] Taylor S J, Winter M G, Gillis C C, et al. Colonocyte-derived lactate promotes *E. coli* fitness in the context of inflammation-associated gut microbiota dysbiosis [J]. Microbiome, 2022, 10(1): 200.
[59] Llibre A, Kucuk S, Gope A, et al. Lactate: a key regulator of the immune response [J]. Immunity, 2025, 58(3): 535-554.
[60] Cai H, Chen X, Liu Y, et al. Lactate activates trained immunity by fueling the tricarboxylic acid cycle and regulating histone lactylation [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 3230.
[61] Fang Y, Li Z, Yang L, et al. Emerging roles of lactate in acute and chronic inflammation [J]. Cell Communication and Signaling, 2024, 22(1): 276.
[62] Ziogas A, Novakovic B, Ventriglia L, et al. Long-term histone lactylation connects metabolic and epigenetic rewiring in innate immune memory [J]. Cell, 2025, 188(11): 2992-3012.e16.
[63] Khatib-Massalha E, Bhattacharya S, Massalha H, et al. Lactate released by inflammatory bone marrow neutrophils induces their mobilization via endothelial GPR81 signaling [J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 3547.
[64] Chen L, Lin Y, Zhu X, et al. MCT1-mediated lactate shuttle to mitochondria governs macrophage polarization and modulates glucose homeostasis by affecting β cells [J]. Advanced Science, 2025, 12(38): e14760.
[65] Shi W, Cassmann T J, Bhagwate A V, et al. Lactic acid induces transcriptional repression of macrophage inflammatory response via histone acetylation [J]. Cell Reports, 2024, 43(2): 113746.
[66] Gillis C C, Winter M G, Chanin R B, et al. Host-derived metabolites modulate transcription of Salmonella genes involved in L-lactate utilization during gut colonization [J]. Infection and Immunity, 2019, 87(4): e01889-18.
[67] Albicoro F J, Bessho S, Grando K, et al. Lactate promotes the biofilm-to-invasive-planktonic transition in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium via the *de novo* purine pathway [J]. Infection and Immunity, 2024, 92(10): e00266-24.
[68] Wang X, Yang B, Ma S, et al. Lactate promotes Salmonella intracellular replication and systemic infection via driving macrophage M2 polarization [J]. Microbiology Spectrum, 2023, 11(6): e02253-23.
[69] Zangari J, Petrelli F, Maillot B, et al. The multifaceted pyruvate metabolism: role of the mitochondrial pyruvate carrier [J]. Biomolecules, 2020, 10(7): 1068.
[70] Guertin D A, Wellen K E. Acetyl-CoA metabolism in cancer [J]. Nature Reviews Cancer, 2023, 23(3): 156-172.
[71] Cronan J E Jr, Waldrop G L. Multi-subunit acetyl-CoA carboxylases [J]. Progress in Lipid Research, 2002, 41(5): 407-435.
[72] Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R, et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health [J]. Mitochondrion, 2014, 17: 76-100.
[73] McEwan A G, Hosmer J, Kappler U. Molecular and cellular biology of bacterial lactate metabolism [J]. Advances in Microbial Physiology, 2025, 87: 299-355.
[74] Nuyttens L, VandeWalle J, Libert C. Sepsis-induced changes in pyruvate metabolism: insights and potential therapeutic approaches [J]. EMBO Molecular Medicine, 2024, 16(11): 2678-2698.
[75] Bhagwat A, Haldar T, Kanojiya P, et al. Bacterial metabolism in the host and its association with virulence [J]. Virulence, 2025, 16(1): 2459336.
[76] Chen Y T, Lohia G K, Chen S, et al. Immunometabolic regulation of bacterial infection, biofilms, and antibiotic susceptibility [J]. Journal of Innate Immunity, 2024, 16(1): 143-158.
[77] Tremblay Y D N, Durand B A R, Hamiot A, et al. Metabolic adaption to extracellular pyruvate triggers biofilm formation in *Clostridioides difficile* [J]. The ISME Journal, 2021, 15(12): 3623-3635.
[78] Goodwine J, Gil J, Doiron A, et al. Pyruvate-depleting conditions induce biofilm dispersion and enhance the efficacy of antibiot-

ics in killing biofilms *in vitro* and *in vivo* [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 3763.

[79] Göing S, Gasperotti A F, Yang Q, et al. Insights into a pyruvate sensing and uptake system in *Vibrio campbellii* and its importance for virulence [J]. Journal of Bacteriology, 2021, 203(20): e00296-21.

[80] Harper L, Balasubramanian D, Ohneck E A, et al. *Staphylococcus aureus* responds to the central metabolite pyruvate to regulate virulence [J]. mBio, 2018, 9(1): e02272-17.

[81] Endres J L, Sarmiento C, Xiao W, et al. *Staphylococcus aureus* encodes four differentially regulated pyruvate transporters [J]. Journal of Bacteriology, 2025, 207(11): e00163-25.

[82] Kuang S F, Xiang J, Chen Y T, et al. Exogenous pyruvate promotes gentamicin uptake to kill antibiotic-resistant *Vibrio alginolyticus* [J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2024, 63(1): 107036.

[83] Xiang J, Tian S Q, Wang S W, et al. Pyruvate abundance confounds aminoglycoside killing of multidrug-resistant bacteria via glutathione metabolism [J]. Research, 2024, 7: 0554.

[84] Kengmo Tchoupa A, Eijkelkamp B A, Peschel A. Bacterial adaptation strategies to host-derived fatty acids [J]. Trends in Microbiology, 2022, 30(3): 241-253.

[85] Mukhopadhya I, Louis P. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and their role in human health and disease [J]. Nature Reviews Microbiology, 2025, 23(10): 635-651.

[86] Zhang S, Dogan B, Guo C, et al. Short chain fatty acids modulate the growth and virulence of pathosymbiont *Escherichia coli* and host response [J]. Antibiotics, 2020, 9(8): 500.

[87] Pearce S C, Weber G J, van Sambek D M, et al. Intestinal enteroids recapitulate the effects of short-chain fatty acids on the intestinal epithelium [J]. PLoS One, 2020, 15(4): e0230231.

[88] Castano-Cerezo S, Bernal V, Post H, et al. Protein acetylation affects acetate metabolism, motility and acid stress response in *Escherichia coli* [J]. Molecular Systems Biology, 2014, 10(11): 762.

[89] Zhang Z J, Pedicord V A, Peng T, et al. Site-specific acylation of a bacterial virulence regulator attenuates infection [J]. Nature Chemical Biology, 2020, 16(1): 95-103.

[90] Tang H, Zhan Z, Liu X, et al. Propionate reduces the viability of *Salmonella enterica* serovar Typhi in macrophages by propionylation of PhoP K102 [J]. Microbial Pathogenesis, 2023, 178: 106078.

[91] Branson S R, Broadbent J R, Carpenter C E. Internal pH and acid anion accumulation in *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* exposed to lactic or acetic acids at mildly acidic pH [J]. Frontiers in Microbiology, 2021, 12: 803271.

[92] Schlatterer K, Peschel A, Kretschmer D. Short-chain fatty acid and FFAR2 activation: a new option for treating infections? [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2021, 11: 785833.

[93] Wu T, Li H, Su C, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids promote LAMTOR2-mediated immune responses in macrophages [J]. mSystems, 2020, 5(6): e00738-20.

[94] Whitmore M A, Li H, Lyu W, et al. Epigenetic regulation of host defense peptide synthesis: synergy between histone deacetylase inhibitors and DNA/histone methyltransferase inhibitors [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 874706.

[95] Liu T Z, Sun Z, Yang Z C, et al. Microbiota-derived short-chain fatty acids and modulation of host-derived peptides formation: focused on host defense peptides [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023, 162: 114586.

[96] Abedi E, Sahari M A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties [J]. Food Science & Nutrition, 2014, 2(5): 443-463.

[97] Czauderna A, Kulkarni G, Bianchi N, et al. Long-chain unsaturated fatty acids released during immune responses stimulate host-microbe trans-kingdom communication [J]. Cell Host & Microbe, 2025, 33(10): 1667-1685.e14.

[98] Desbois A P, Lawlor K C. Antibacterial activity of long-chain polyunsaturated fatty acids against *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* [J]. Marine Drugs, 2013, 11(11): 4544-4557.

[99] Jiang J H, Hassan K A, Begg S L, et al. Identification of novel acinetobacter baumannii host fatty acid stress adaptation strategies [J]. mBio, 2019, 10(1): e02056-18.

[100] Macdermott-Opeskin H I, Wilson K A, O'mara M L. The impact of antimicrobial peptides on the acinetobacter baumannii inner membrane is modulated by lipid polyunsaturation [J]. ACS Infectious Diseases Agents, 2023, 9(4): 815-826.

[101] Parsons J B, Yao J, Frank M W, et al. Membrane disruption by antimicrobial fatty acids releases low-molecular-weight proteins from *Staphylococcus aureus* [J]. Journal of Bacteriology, 2012, 194(19): 5294-5304.

[102] Serhan C N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology [J]. Nature, 2014, 510(7503): 92-101.

[103] Evans V A, O'neill L A J. Lessons from glucocorticoids, metformin, and dimethyl fumarate: could targeting immunometabolism lead to better anti-inflammatory therapies? [J]. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2026, 66(1): 419-440.