

自身免疫性疾病中的免疫调节和代谢重编程机制及干预策略的研究进展

侯雪婷, 鲍计章

(上海中医药大学附属市中医医院, 上海 200071)

摘要: 自身免疫性疾病是一类由免疫系统错误攻击自身组织和器官而导致的慢性疾病。其特点是自身反应性 T 细胞和 B 细胞的异常活化、自身抗体的产生以及持续的组织炎症。常见的如类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、免疫性血小板减少症等, 可导致多器官功能损害。近年研究发现, 这些疾病中的免疫细胞呈现显著的代谢重编程。代谢重编程是指细胞或组织在不同的微环境下调整代谢途径, 以适应生存需求的过程。自身免疫性疾病的代谢重编程主要表现为由氧化磷酸化向糖酵解的转变。这种代谢改变不仅为细胞活化提供能量, 还直接影响其免疫抑制及免疫调节作用。基于此, 研究者开发了多种代谢调控策略, 如糖酵解抑制剂和 mTOR 通路抑制剂等, 为自身免疫性疾病的诊断和治疗提供了新思路。这一领域的进展有望改善患者预后, 推动个体化治疗的实现。

关键词: 免疫调节; 代谢重编程; 自身免疫性疾病; 个体化治疗

中图分类号: R593.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2026)01-0104-08

1 前言

1.1 自身免疫性疾病(autoimmune disease, AID)

AID 是一类由免疫系统异常识别并攻击机体自身组织而引发的慢性疾病^[1-2]。其具有较高的发病率, 一般来说, 女性比男性更容易受到影响, 尤其是生育期的女性。具体患病率在不同地区、人群、疾病中存在显著差异。AID 的发病机制复杂, 核心病理特征涉及 T 细胞、B 细胞、DC、巨噬细胞、中性粒细胞和 NK 细胞等多种免疫细胞的功能异常及其复杂的相互作用网络, 涉及血液、神经、消化、内分泌、皮肤、肌肉骨骼在内的多个生理和免疫系统中的多个环节^[3], 包括系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid

arthritis, RA)、系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc)、强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)、干燥综合征、原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等疾病。多数情况下, AID 无法治愈, 只能通过临床治疗使症状得到控制(表 1)。

这类疾病的治疗目标是缓解症状、控制自身免疫反应, 保持身体抵抗疾病的能力。传统治疗方式包括非甾体抗炎药及免疫抑制剂(如糖皮质激素、环孢素)等, 易使患者受到感染, 需要终身治疗。即使目前单克隆抗体也投入使用, 但是均不能解决免疫耐受的丧失^[4]。鉴于现有方案的局限性, 且目前大量研究表明免疫细胞的功能与其代谢状态密切相关, 免疫与代谢重编程已成为当前研究热点, 因此探索以代谢重编程为核心的新兴免疫治疗策略显得尤为迫切。

1.2 代谢重编程与免疫调节 代谢重编程是指细胞为适应内环境或外界环境变化而对代谢状态进行动态调整, 广泛存在于细胞增殖、分化、应激反应及肿瘤发生、发展等多种生理病理过程中, 涉及糖酵解、三羧酸循环、氧化磷酸化、脂肪酸代谢、氨基酸代谢等核心代谢途径, 反映了细胞能量和生物合成物分配的重新平衡。

收稿日期: 2025-05-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82474405); 上海市 2023 年度“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目(23Y11921300); 上海市中医医院未来计划-院级青年名医项目(WLJH2021ZY-MZY033); 上海市中医医院未来计划-中医药科技发展项目(WL-XJRY-2021004K); 中国民族医药学会科研项目(2020ZY366-440401); 第六批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函[2025]256 号)

作者简介: 侯雪婷(1997-), 女, 硕士生, 主要从事中医药治疗临床血液病的机制研究

通信作者: 鲍计章(E-mail: xyzsbjz@126.com)

表 1 AID 种类

发病系统	疾病
系统性(多系统)AID	RA、SLE、SSc、皮肌炎
内分泌系统	1型糖尿病、格雷夫斯病、桥本氏甲状腺炎、艾迪生病
消化系统	IBD(溃疡性结肠炎、克罗恩病)、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性胰腺炎
皮肤系统疾病	银屑病、白癜风、脱发性斑秃、寻常型天疱疮、大疱性类天疱疮
血液系统疾病	ITP、自身免疫性溶血性贫血、恶性贫血、自身免疫性中性粒细胞减少症
神经系统疾病	MS、重症肌无力、格林-巴利综合征、视神经脊髓炎、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病
肌肉骨骼系统	RA、银屑病关节炎、AS
泌尿系统	抗肾小球基底膜肾炎、IgA 肾病、狼疮性肾炎(属于 SLE 表现之一)、膜性肾小球肾炎、自身炎症性肾小球肾炎

自身反应性 T 细胞、B 细胞等效应细胞在激活过程中发生显著的代谢重编程^[5-6]。它们由静止状态下依赖氧化磷酸化代谢供能,转变为高度依赖糖酵解获取 ATP 和生物合成前体物质,以满足快速增殖分化和大量效应分子产生的需求^[7]。在这一过程中,转录因子如 c-Myc、HIF-1 α 等上调了糖酵解相关酶如 HK2、PFK 等的表达,同时 PI3K/Akt/mTOR 等信号通路持续被激活,维持自身反应性细胞处于高糖酵解状态。因此,有针对性地干预这些代谢节点,抑制自身反应性细胞的糖酵解水平,有望降低其激活和增殖能力,从而缓解自身免疫攻击带来的组织损伤。例如, KAT6A 通过表观遗传调控 CD4⁺ T 细胞的葡萄糖代谢重编程,促进其增殖和自身免疫反应。靶向 KAT6A 可能抑制 CD4⁺ T 细胞在 AID 中的作用,为相关疾病的治疗提供新靶点^[8]; Pik3ip1 表达缺失导致 T 细胞氧化磷酸化减少和糖酵解增强,从而促进炎症反应,并以 HIF-1 α 依赖的方式进一步加剧最初发病的 AID^[9]。线粒体呼吸功能的衰退和类似 Warburg 效应的糖酵解重编程是 T 细胞终末耗竭的代谢标志^[10]。研究者发现,激活磷酸戊糖途径或能使抗肿瘤 CD8⁺ T 细胞更可能保持一种不成熟、干性样的前体状态;将 T 细胞的代谢重编程与标准的抗癌免疫检查点抑制剂疗法相结合或能大大改善动物模型和从人类肿瘤样本中生长的肿瘤“类器官”对肿瘤的控制^[11]。

目前研究形势表明代谢重编程与多种疾病密切相关。基因突变和微环境异质性是导致不同肿瘤细胞的代谢重编程显著差异的原因,而且因其高度依赖于少数关键点和调控因子,精准干预这些靶点有望成为新型治疗策略^[12]。事实上,一些代谢酶抑制剂(如二羟酸脱氢酶抑制剂链霉素)和信号通路调节剂(如 mTOR 抑制剂西罗莫司)已应用于肿瘤等疾病的临床治疗。

免疫调节则是机体调控免疫细胞功能状态的过程。免疫细胞是机体防御感染和肿瘤的关键效应细胞。当感受到 PAMP、危险相关分子模式或肿瘤特异性抗原等危险信号时,免疫细胞被激活并伴有一系列分子及细胞水平变化,包括细胞因子分泌、增殖、迁移、抗原呈递、杀伤靶细胞等,以协调其功能状态,发挥免疫监视和效应作用。

近年研究发现,免疫细胞激活不仅改变其功能状态,还伴有显著的代谢重编程过程^[13]。静息状态下,免疫细胞主要依赖线粒体氧化磷酸化供能。一旦被活化,就需通过提高糖酵解率(即使在有氧条件下也呈现“Warburg 效应”^[14])、增强谷氨酰胺代谢(补充三羧酸循环)、诱导核苷酸合成(提供 DNA/RNA 合成原料)及重塑线粒体动力学,并精细调控关键代谢调节因子(如 HIF-1 α 、mTOR、AMPK 等),从而获取所需的能量和合成前体,以支持增殖分化及效应分子产生。由此可见,免疫和代谢在 AID 中的相互作用^[15],其过程存在共享关键分子和通路,免疫细胞代谢动态变化反映其功能状态,为免疫监视和干预提供新靶点。

AID 以及其他免疫代谢慢性疾病的发病机制涉及免疫与代谢的复杂相互作用。深入阐明免疫调节与细胞代谢的内在关联及其在不同疾病中的作用机制和调控网络,对疾病的预防、精准诊断和靶向治疗具有重要的指导意义。目前,调节免疫—代谢交叉网络已被认为是一个潜在的重要疾病干预靶点,通过对这一复杂网络的调控,有望实现对自身免疫反应以及其他免疫代谢失衡性疾病的有效治疗。

本综述聚焦于免疫调节和代谢重编程的临床意义,深入探讨代谢重编程在 AID 发生、发展过程中的作用机制,旨在为进一步揭示免疫—代谢网络紊乱与疾病进程的内在联系提供理论基础,从而为相关疾病的预防和治疗策略的开发提供新的思路。

1.3 AID 的代谢重编程 AID 中普遍存在代谢重编程^[16-17]。其主要表现为糖酵解增强, 氧化磷酸化减弱; 脂肪酸氧化受抑, 脂质合成增加; 谷氨酰胺等氨基酸利用增加; ATP 生成方式改变, 能量需求增加。

SLE 是一种复杂的全身性自身免疫疾病^[18], 表现为自身抗体积累、全身炎症和多器官免疫复合物沉积^[19], 从而激活 DC, 进而激活 B、T 细胞, 导致 IFN-1 过表达, 促进自身反应性 B 细胞和 Th17 分化并抑制 Treg 的功能^[20]。在 SLE 患者中, T 细胞和 B 细胞的代谢异常与疾病活动度密切相关。现大部分研究认为 T 细胞, 尤其是 CD4⁺ T 细胞表现出显著的代谢重编程, 这些代谢变化导致 T 细胞过度活化, 产生大量自身抗体(通过辅助 B 细胞)和促炎细胞因子。针对这个现象, 有研究者用地塞米松脂质体整合 MSC(Dexlip-MSCs)延长了地塞米松脂质体在体内的循环时间, 抑制了 CD4⁺ T 细胞增殖, 并抑制相关促炎介质(IFN- γ 和 TNF- α)^[21], 去甲螯素作为一种很有前途的治疗药物, 可能通过靶向 T 细胞治疗 SLE^[22]等。此外, SLE 患者的 T 细胞中 mTORC1 通路的异常激活导致糖酵解增强, 这与疾病活动度呈正相关。同时, B 细胞也表现出代谢异常, 如糖酵解和氧化磷酸化均增强, 这促进了其异常活化和自身抗体的产生。值得注意的是, 这些代谢改变兼具指示、干预与评估价值: 它们既是疾病活动度的反映, 也是潜在的治疗靶点。因此, 代谢指标的变化有望成为评估疾病进展和预测疗效的有效生物标志物。

ITP 是一种自身免疫性出血性疾病, 是常见的血液系统疾病之一。患者不出血或者轻微到重度出血, 偶尔还会导致血栓的形成, 病情变化不一, 反应出了该病复杂的病理生理学特点。失调的高反应性免疫细胞的应答, 涉及整个免疫系统, 导致血小板和巨核细胞被破坏。这些细胞包括 Treg、调节性 B 细胞、髓源性抑制细胞、DC 等^[23]。其核心特征之一是产生靶向血小板表面抗原的 IgG 型自身抗体^[24], 而这些抗体的产生与异常的 T 细胞反应密切相关, 其中 T 细胞的代谢重编程在疾病的发生和发展中起着重要作用^[25]。特别是 Th1 和 Th17, 表现出明显的代谢重编程, 包括糖酵解增强、谷氨酰胺代谢上调以及脂肪酸氧化改变等特征。这种代谢重编程不仅为 T 细胞的异常活化和增殖提供了能量支持, 还直接影响了它们的功能。增强的糖酵解有助于 Th1 产生 IFN- γ , 而谷氨酰胺代谢的上调

则与 Th17 的 IL-17 产生有关, 这些细胞因子都参与了对血小板的免疫攻击。此外, 代谢重编程还影响了效应 T 细胞与 Treg 之间的平衡, 导致免疫耐受破坏。因此, 靶向这些代谢通路的治疗策略, 如抑制糖酵解或调节氨基酸代谢, 可能为 ITP 的治疗提供新的思路。研究表明, 使用代谢抑制剂如 2-DG 可以有效抑制 T 细胞的异常活化^[26]。同时, 监测 T 细胞代谢状态的变化可能成为评估免疫疗法, 预测治疗反应的新型生物标志物^[16,27]。

ITP 的致病机制与 SLE 等系统性 AID 的致病机制重叠^[28]。一项 Meta 分析表明, ITP 患者未来患 SLE 的风险很高, 女性 ITP 患者发生 SLE 的相对风险更高^[29]。

此外, 在免疫性疾病 RA 的发病机制中, 滑膜、软骨和骨骼组织中有大量浸润的炎症细胞^[30], 这些免疫细胞释放大量促炎因子如 TNF- α 、IL-6 等, 并招募其他免疫细胞进入关节^[31], 最终导致关节软骨和骨质破坏^[32]。有研究表明, 通过对关节炎部位葡萄糖代谢重编程, 可以有效调控关节炎的发展, 在 RA 治疗中展现出了巨大潜力^[33]。综上所述, 免疫细胞代谢失衡在 RA 发病机制中扮演关键角色, 为 RA 的治疗开辟新的思路。

AID 发生、发展的关键环节之一是自身反应性免疫细胞的代谢重编程形成的高糖酵解状态。在此状态下, 自身反应性 T 细胞和 B 细胞大量激活并浸润到靶器官, 释放多种促炎因子, 最终导致组织损伤。调控这些细胞的代谢状态已成为研究热点。特别是通过代谢重编程促进调节性免疫细胞增殖与功能增强, 被认为是一条极具潜力的新型治疗途径。这种策略可以在不完全抑制免疫系统的情况下, 选择性地恢复免疫稳态, 减轻炎症反应, 保护靶器官, 为 AID 的精准治疗提供新的思路和靶点。

2 代谢调控药物

2.1 小分子化合物 小分子化合物是调控免疫和代谢重编程的重要策略, 主要包括代谢酶抑制剂和代谢信号通路调节剂两大核心类别, 同时转录因子调节剂和代谢底物拮抗剂作为重要补充也显示出了显著的治疗潜力。代谢酶抑制剂能够精准靶向关键代谢节点, 如糖酵解途径抑制剂(六磷酸果糖激酶抑制剂、己糖激酶抑制剂)、乳酸代谢相关抑制剂(单羧酸转运蛋白 MCT1 抑制剂 AZD3965)、谷氨酰胺代谢抑制剂(谷氨酰胺脱氢酶抑制剂)等。信号

通路小分子调节剂则调控上游代谢信号转导, 包括 PI3K-AKT-mTOR 通路调节剂 (PI3K、AKT、mTOR 抑制剂)^[34]、HIF-1 α 通路调节剂 (HIF-1 α 抑制剂或激活剂) 等 (表 2)。

目前, 基于上述代谢重编程在 AID 中的关键作用, 众多靶向代谢通路的药物已被开发并应用于临床实践。单羧酸转运蛋白 MCT1 抑制剂 AZD3965 (用于乳酸同向转运蛋白)^[35]、吡啶胺-2, 3-双加氧酶 IDO1 抑制剂 Indoximod/Epacadostat (用于犬尿氨酸合成)^[36]、CD73 抑制剂 Oleclumab (用于腺苷转化)^[37]、异柠檬酸脱氢酶 IDH1/2 抑制剂 Enasidenib/Ivosidenib (用于 2-HG 生产)^[38] 和环氧合酶 COX-2 抑制剂 Celecoxib (用于 PGE2 积累)^[7-8], 正在评估或批准用于靶向癌症代谢, 旨

在提高现有疗法的疗效^[39]。TP53 突变和 PLC 中的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活通过上调相关糖酵解酶来促进“Warburg 效应”^[10-11], 针对上游信号节点的小分子化合物也是重要的治疗靶点 (表 3)。

这些调节代谢的化合物通过精准干预代谢酶或信号节点, 能够重塑细胞的代谢状态和功能表现。它们在肿瘤、AID 及代谢性疾病等多个领域中展现出了显著的治疗应用前景, 有望成为新型靶向治疗药物。然而, 代谢重编程机制的复杂性也给临床带来了极大挑战。例如, 部分肿瘤细胞在接受如酪氨酸激酶抑制剂后, 其代谢谱的改变会抑制抗肿瘤免疫反应^[40]。这种双刃剑效应需要更为精细的干预策略。

表 2 信号通路调节剂类小分子化合物临床试验概况

化合物类别	代表化合物	靶点	作用机制	适应症	临床试验阶段	试验状态	主要挑战	NCT 编号
PI3K 抑制剂	Alpelisib (PIQRAY/Vijoice)、Idelalisib	PI3K α / PI3K δ	PI3K-AKT-mTOR 通路抑制	HR ⁺ /HER2 ⁻ 乳腺癌, CLL 等血液瘤	已批准/ III 期	部分上市	高血糖、皮疹等毒副作用管理	NCT02437318 NCT01569295
AKT 抑制剂	Capivasertib, Ipatasertib	AKT	AKT 激酶活性抑制	实体瘤	II/III 期	进行中	胃肠道毒性、高血糖, 选择性与耐受性待优化	NCT01992952 NCT02301988
mTOR 抑制剂	Everolimus, Temsirolimus	mTOR	mTOR 信号通路抑制	肾癌、神经内分泌肿瘤	已批准	上市	耐药机制	NCT00410124 NCT00474786
HIF-1 α 调节剂	多种在研化合物	HIF-1 α	缺氧反应调节	实体瘤	I/II 期	早期研究	靶点选择性较低	/

表 3 代谢酶抑制剂类小分子化合物临床试验概况

化合物名称	靶点	作用机制	适应症	临床试验阶段	试验状态	主要疗效终点	备注	NCT 编号
AZD3965	MCT1	乳酸同向转运蛋白抑制	实体瘤	I/II 期	进行中	安全性、耐受性、PK/PD	联合用药研究	NCT01791595
Indoximod	IDO1	犬尿氨酸合成抑制	多种恶性肿瘤	I/II 期	已完成部分	免疫应答增强、OS	与免疫检查点 (如抗 PD-1/PD-L1 抗体) 抑制剂联用	NCT01042535
Epacadostat	IDO1	犬尿氨酸合成抑制	转移性黑色素瘤等	III 期	部分试验终止	PFS、OS	与 pembrolizumab 联用效果有限	NCT02752074
Oleclumab	CD73	腺苷转化抑制	实体瘤	I/II 期	进行中	肿瘤缓解率、免疫激活	单药及联合治疗	NCT02503774
Enasidenib	IDH2	2-HG 生产抑制	急性髓系白血病	已批准	上市	完全缓解率	2017 年 FDA 批准用于 IDH2 突变 AML	NCT01915498
Ivosidenib	IDH1	2-HG 生产抑制	急性髓系白血病	已批准	上市	完全缓解率	2018 年 FDA 批准用于 IDH1 突变 AML	NCT02074839
Celecoxib	COX-2	PGE2 积累抑制	多种癌症	II/III 期	多项完成	联合治疗增效	已批准抗炎药, 用于肿瘤辅助治疗	NCT01150045

此外, 转录因子调节剂, 尤其是针对 c-Myc 的抑制剂, 正成为 AID 代谢调控研究的新热点^[41]。c-Myc 作为关键的代谢调控转录因子, 在免疫细胞的代谢重编程中发挥重要作用。目前, 多种 c-Myc 抑制剂正在开发中, 如小分子抑制剂 10058-F4 和 JQ1 等^[42-43], 这些抑制剂通过干扰 c-Myc 的转录活性或蛋白稳定性, 可显著影响自身反应性 T 细胞和 B 细胞的代谢状态和功能。尽管大多数研究仍处于

临床前阶段, 但初步结果显示这些药物在 SSc 和 SLE 等疾病模型中具有潜在的治疗效果。代谢底物拮抗剂是另一类重要的代谢调控药物, 其中 6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸(DON)是一种被广泛研究的谷氨酰胺类似物^[44]。DON 通过抑制谷氨酰胺代谢, 显著影响 T 细胞的活化和效应功能。此外, 一些氨基酸代谢抑制剂, 如精氨酸酶 BCT-100 等, 也在 AID 的治疗研究中显示出潜力(表 4)。

表 4 转录因子调节剂及代谢底物拮抗剂临床试验概况

化合物名称	靶点	作用机制	适应症	临床试验阶段	试验状态	研究重点	发展前景
10058-F4	c-Myc	干扰 c-Myc 转录活性	AID	临床前	基础研究	免疫细胞代谢调控	需要进一步优化
JQ1	BET 家族 (BRD2/3/4)	BET 蛋白抑制, 间接调控 c-Myc	血液肿瘤、AID	I 期	进行中	代谢重编程与免疫调节	具有临床转化潜力
DON	谷氨酰胺代谢	谷氨酰胺类似物竞争抑制	T 细胞介导性疾病	临床前	基础研究	T 细胞活化抑制	毒性问题需解决

因此, 基于现有研究基础, 未来研究应重点关注如何利用纳米技术提高药物的靶向递送效率, 使药物更精准地作用于目标细胞或组织。深入探索多靶点协同调节代谢网络, 最大化治疗效果的同时减少系统性不良反应^[45-46]。这种整合性的研究思路将为代谢调控治疗策略的临床转化提供更坚实的科学基础。

2.2 中药疗法 中药在代谢重编程方面具有重要的潜在影响, 可通过调节能量代谢、脂质代谢、氧化应激、炎症反应、作用于核受体以及调控肠道菌群等多种机制发挥作用, 影响代谢相关过程, 为治疗代谢性疾病提供潜在的中医疗法。现代研究表明, 一些传统中药可以通过调控巨噬细胞极化和代谢重编程, 在多种炎症性疾病中发挥强大的抗炎作用^[47]。例如清肺口服液可以通过调节脂肪酸依赖性巨噬细胞极化来抑制小鼠模型中 RSV 诱导的肺部炎症^[48]。此外, 滋补解毒类中药可以通过改善肠道菌群和宿主代谢重编程来缓解实验性结肠炎^[49]。青蒿素及其衍生物抑制许多受体偶联信号通路, 并最终导致 NF- κ B 的抑制, 从而调节细胞因子、趋化因子和免疫受体^[50]。新型合成青蒿素衍生物(SM934)已被测试用于治疗各种实验性自身免疫和炎症模型, 并取得较好效果^[51]。

中药在多种疾病的治疗中展现出了显著的代谢调节作用, 为代谢重编程研究提供了丰富的资源和独特的视角。研究表明, 中药复方及其活性成分能够有效调节缺血性心脏病相关的代谢紊乱, 改善心肌能量代谢状态^[52]。在呼吸系统方面, 部分中药能够通过代谢重编程相关的信号通路来发挥治疗作用, 如止咳散通过调控花生四烯酸代谢通路, 抑制慢性支气管炎的炎症进程^[53]。

中药在肿瘤治疗领域具有独特优势。中药及其复方具有多通路、多靶点、多组分抗肿瘤药理特性, 能够综合调控肿瘤细胞的代谢网络。与单靶点的西药相比, 中药通过整体调节代谢平衡, 不仅能够介导肿瘤细胞代谢重编程, 还能降低不良反应风险^[54]。这种系统性的代谢调控模式, 为肿瘤的综合治疗提供了新的思路和可能性。

2.3 生物制剂和营养调控 免疫细胞需协调能量代谢与功能激活, AMPK 和 mTOR 信号通路作为营养感应的核心枢纽, 在能量匮乏时促使细胞偏向氧化磷酸化, 在营养充足时则促进合成代谢^[55], 维持免疫稳态。生物制剂如单克隆抗体、重组细胞因子等可精准干预免疫代谢过程, 部分已应用于肿瘤治疗, 而未来它们在 AID 的代谢调控中也具有广阔前景。

营养调控则是通过生酮饮食、间歇性禁食和其他特殊饮食模式调节饮食成分和摄入模式, 重塑机体和细胞的代谢状态, 影响肿瘤细胞生存和免疫细胞功能, 在多种疾病中展现出了潜在应用价值, 但不同方案的适用人群、作用机制和临床获益仍需进一步评估。

3 小结

免疫调节与代谢重编程为 AID 研究提供了新的见解, 有助于理解疾病机制, 推动新型治疗策略的开发。但其作为新兴治疗策略, 仍面临提高靶向特异性和避免影响正常代谢过程的挑战。未来应充分探索代谢调控与其他治疗模式的协同机制, 加快新型给药系统和智能决策系统的临床转化应用, 发掘其在疾病诊疗中的应用潜能。

参考文献

- [1] Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut microbiota regulation of T cells during inflammation and autoimmunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2019, 37: 599-624.
- [2] Li H, Boulougoura A, Endo Y, *et al.* Abnormalities of T cells in systemic lupus erythematosus: new insights in pathogenesis and therapeutic strategies[J]. *J Autoimmun*, 2022, 132: 102870.
- [3] Deng Q, Luo Y, Chang C, *et al.* The emerging epigenetic role of CD8⁺ T cells in autoimmune diseases: a systematic review[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 856.
- [4] Gammon JM, Jewell CM. Engineering immune tolerance with biomaterials[J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(4): e1801419.
- [5] Li J, Zhao M, Luo W, *et al.* B cell metabolism in autoimmune diseases: signaling pathways and interventions[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1232820.
- [6] Thumsi A, Swaminathan SJ, Mangal JL, *et al.* Vaccines prevent reinduction of rheumatoid arthritis symptoms in collagen-induced arthritis mouse model[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2023, 13(7): 1925-1935.
- [7] Schnell A, Littman DR, Kuchroo VK. Th17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 19-29.
- [8] Fu J, Huang S, Wang B, *et al.* Lysine acetyltransferase 6A maintains CD4⁺ T cell response *via* epigenetic reprogramming of glucose metabolism in autoimmunity[J]. *Cell Metab*, 2024, 36(3): 557-574.e10.
- [9] Xie W, Fang J, Shan Z, *et al.* Regulation of autoimmune disease progression by Pik3ip1 through metabolic reprogramming in T cells and therapeutic implications[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(39): eabo4250.
- [10] Wu H, Zhao X, Hochrein SM, *et al.* Mitochondrial dysfunction promotes the transition of precursor to terminally exhausted T cells through HIF-1 α -mediated glycolytic reprogramming[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 6858.
- [11] Markowitz GJ, Ban Y, Tavaréz DA, *et al.* Deficiency of metabolic regulator PKM2 activates the pentose phosphate pathway and generates TCF1⁺ progenitor CD8⁺ T cells to improve immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(10): 1884-1899.
- [12] Martínez-Reyes I, Chandel NS. Cancer metabolism: looking forward[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(10): 669-680.
- [13] Zhang H, Li S, Wang D, *et al.* Metabolic reprogramming and immune evasion: the interplay in the tumor microenvironment[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 96.
- [14] Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Science*, 2009, 324(5930): 1029-1033.
- [15] Ferreira C, Vieira P, Sá H, *et al.* Polyphenols: immunonutrients tipping the balance of immunometabolism in chronic diseases[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1360065.
- [16] Spiljar M, Kuchroo VK. Metabolic regulation and function of T helper cells in neuroinflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5): 581-598.
- [17] Liu M, Zhang J, Pinder BD, *et al.* WAVE 2 suppresses mTOR activation to maintain T cell homeostasis and prevent autoimmunity[J]. *Science*, 2021, 371(6536): eaaz4544.
- [18] Xing Z, Gao S, Zheng A, *et al.* Promising roles of combined therapy based on immune response and iron metabolism in systemic lupus erythematosus[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112481.
- [19] NF- κ B inducing kinase is a therapeutic target for systemic lupus erythematosus - PMC[EB/OL]. [2024-11-19]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5766581/>.
- [20] Wang X, Xia Y. Anti-double stranded DNA antibodies: origin, pathogenicity, and targeted therapies[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1667.
- [21] Ma W, Che J, Chen W, *et al.* Dexamethasone-integrated mesenchymal stem cells for systemic lupus erythematosus treatment *via* multiple immunomodulatory mechanisms[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(20): 13249-13265.
- [22] Du LJ, Feng YX, He ZX, *et al.* Norcantharidin ameliorates the development of murine lupus *via* inhibiting the generation of IL-17 producing cells[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(6): 1521-1533.
- [23] Li Q, Marcoux G, Hu Y, *et al.* Autoimmune effector mechanisms associated with a defective immunosuppressive axis in

- immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Autoimmun Rev*, 2024, 23(12): 103677.
- [24] Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, *et al.* The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity [J]. *Blood*, 2009, 113(26): 6511-6521.
- [25] Wei Y, Hou M. T cells in the pathogenesis of immune thrombocytopenia [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(Suppl 1): S13-S15.
- [26] Repas J, Frlic T, Snedec T, *et al.* Physiologically achievable concentration of 2-deoxy-D-glucose stimulates IFN- γ secretion in activated T cells *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10384.
- [27] Yang JM, Zhang N, Luo T, *et al.* TCellSI: a novel method for T cell state assessment and its applications in immune environment prediction [J]. *Imeta*, 2024, 3(5): e231.
- [28] Fanouriakis A, Bertsias G, Boumpas DT. Population-based studies in systemic lupus erythematosus: immune thrombocytopenic *Purpura* or 'blood-dominant' lupus? [J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(6): 683-684.
- [29] Pamuk ON, Ali SM, Hasni S. Development of systemic lupus erythematosus in patients with immune thrombocytopenic *Purpura*: a systematic meta-analysis [J]. *Autoimmun Rev*, 2023, 22(4): 103297.
- [30] Li C, Zheng X, Hu M, *et al.* Recent progress in therapeutic strategies and biomimetic nanomedicines for rheumatoid arthritis treatment [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(8): 883-898.
- [31] Harber KJ, Nguyen TA, Schomakers BV, *et al.* Adenine is an anti-inflammatory metabolite found to be more abundant in M-CSF over GM-CSF-differentiated human macrophages [J]. *Immunol Lett*, 2024, 265: 23-30.
- [32] Edilova MI, Akram A, Abdul-Sater AA. Innate immunity drives pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Biomed J*, 2021, 44(2): 172-182.
- [33] Wang Q, Ren J, Lin X, *et al.* Inflammatory stimulus-responsive polymersomes reprogramming glucose metabolism mitigates rheumatoid arthritis [J]. *Biomaterials*, 2025, 312: 122760.
- [34] Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and cellular metabolism are mutual determinants in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(12): 744-757.
- [35] Halford SER, Jones P, Wedge S, *et al.* A first-in-human first-in-class (FIC) trial of the monocarboxylate transporter 1 (MCT1) inhibitor AZD3965 in patients with advanced solid tumours [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(15_suppl): 2516.
- [36] Girithar HN, Staats Pires A, Ahn SB, *et al.* Involvement of the kynurenine pathway in breast cancer: updates on clinical research and trials [J]. *Br J Cancer*, 2023, 129(2): 185-203.
- [37] Bendell JC, LoRusso P, Overman MJ, *et al.* Safety and efficacy of the anti-CD73 monoclonal antibody (MAB) oclelumab ± durvalumab in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC), pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), or EGFR-mutant non-small cell lung cancer (EGFRm NSCLC) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): 9047.
- [38] DiNardo CD, Stein AS, Stein EM, *et al.* Mutant isocitrate dehydrogenase 1 inhibitor ivosidenib in combination with azacitidine for newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(1): 57-65.
- [39] Stine ZE, Schug ZT, Salvino JM, *et al.* Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(2): 141-162.
- [40] Lin JJ, Shaw AT. Resisting resistance: targeted therapies in lung cancer [J]. *Trends Cancer*, 2016, 2(7): 350-364.
- [41] Zhuang JJ, Liu Q, Wu DL, *et al.* Current strategies and progress for targeting the "undruggable" transcription factors [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(10): 2474-2481.
- [42] Xu D, Wang B, Chen PP, *et al.* C-Myc promotes tubular cell apoptosis in ischemia-reperfusion-induced renal injury by negatively regulating c-FLIP and enhancing FasL/Fas-mediated apoptosis pathway [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(8): 1058-1066.
- [43] Yang Q, Xiao Y, Liu Q, *et al.* Carrier-free small-molecule drug nanoassembly elicits chemoimmunotherapy *via* co-inhibition of PD-L1/mTOR [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(7): 4543-4555.
- [44] Pillai R, Papagiannakopoulous T. DON of hope: starving pancreatic cancer by glutamine antagonism [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(3): 349-350.
- [45] Zhou Y, Yuan J, Xu K, *et al.* Nanotechnology reprogramming metabolism for enhanced tumor immunotherapy [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(3): 1846-1864.
- [46] Zhou J, Hu Y, Cao Y, *et al.* A Lactate-Depleting metal organic framework-based nanocatalyst reinforces intratumoral T cell response to boost anti-PD1 immunotherapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 660: 869-884.
- [47] Chen S, Zeng J, Li R, *et al.* Traditional Chinese medicine in regulating macrophage polarization in immune response of inflammatory diseases [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117838.
- [48] An L, Lu M, Xu W, *et al.* Qingfei oral liquid alleviates RSV-induced lung inflammation by promoting fatty-acid-dependent M1/M2 macrophage polarization *via* the Akt signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115637.
- [49] Li T, Gao X, Yan Z, *et al.* Correction: understanding the tonifying and the detoxifying properties of Chinese medicines from their impacts on gut microbiota and host metabolism: a case study with four medicinal herbs in experimental colitis rat model [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 109.

- [50] Efferth T, Oesch F. The immunosuppressive activity of artemisinin-type drugs towards inflammatory and autoimmune diseases[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(6): 3023-3061.
- [51] Tong X, Chen L, He SJ, *et al.* Artemisinin derivative SM934 in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases; therapeutic effects and molecular mechanisms[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(12): 3055-3061.
- [52] Wang A, Song Q, Li Y, *et al.* Effect of traditional Chinese medicine on metabolism disturbance in ischemic heart diseases[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 329: 118143.
- [53] Dong Y, Liu Y, Tang J, *et al.* Zhisou powder displays therapeutic effect on chronic bronchitis through inhibiting PI3K/Akt/HIF-1 α /VEGFA signaling pathway and reprogramming metabolic pathway of arachidonic acid[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117110.
- [54] Wang D, Wang F, Kong X, *et al.* The role of metabolic reprogramming in cancer metastasis and potential mechanism of traditional Chinese medicine intervention[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113376.
- [55] Hoong CWS, Chua MWJ. SGLT2 inhibitors as calorie restriction mimetics: insights on longevity pathways and age-related diseases[J]. *Endocrinology*, 2021, 162(8): bqab079.

Immunomodulation and metabolic reprogramming: new strategies for autoimmune disease prevention and treatment

HOU Xueting, BAO Jizhang (*Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China*)

Abstract: Autoimmune diseases are chronic conditions characterized by the erroneous attack of immune system towards self-tissues and organs, characterized by abnormal activation of self-reactive T and B cells, production of autoantibodies, and persistent tissue inflammation. Common examples include rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and immune thrombocytopenia, which may lead to multi-organ dysfunction. Recent research progress has revealed significant metabolic reprogramming in immune cells associated with these diseases. Metabolic reprogramming refers to the process in which cells adjust metabolic pathways to adapt to survival needs in different microenvironments. In these diseases, metabolic reprogramming primarily manifests as a shift from oxidative phosphorylation to glycolysis. This metabolic alteration not only provides energy for cell activation but also directly influences their immunosuppressive and immunomodulatory functions. Based on these findings, researchers have developed various metabolic regulatory strategies, such as glycolysis and mTOR pathway inhibitors, offering new approaches for the diagnosis and treatment of autoimmune diseases. Advances in this field hold promise for improving patient prognosis and facilitating the development of personalized therapy.

Key words: immunomodulation; metabolic reprogramming; autoimmune diseases; personalized treatment