

脂肪酸代谢对T细胞活化的调控作用研究

陶悦^{1,2}, 邝莹², 陈垒²

(1. 赣南医科大学基础医学院; 2. 赣南医科大学中药药理江西省重点实验室, 江西 赣州 341000)

摘要:近年来,免疫代谢已成为一个新的研究领域,旨在探讨代谢与免疫之间的相互关系。大量研究表明,为了满足与增殖、活化和特定功能相关的能量需求,T细胞在分化过程中会重编程其代谢模式。例如,效应T细胞的增殖与分化需要启动脂肪酸合成代谢,而调节性T细胞和记忆T细胞的分化与成熟则主要依赖于脂肪酸氧化代谢。脂肪酸不仅是细胞膜的重要组成部分,在生物学过程中也发挥多种功能。本文总结了脂肪酸代谢的2个关键过程(脂肪酸合成和脂肪酸氧化)对T细胞增殖、分化和功能的调控作用,以期为临床自身免疫性疾病的干预提供新靶点和新策略。

关键词:T细胞;免疫代谢;脂肪酸代谢;分化与功能

中图分类号:R96 **文献标志码:**A **文章编号:**2097-7174(2026)08-0743-08

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.08.009

Study on the regulatory role of fatty acid metabolism in T cell activation

TAO Yue^{1,2}, KUANG Ying², CHEN Lei²

(1. School of Basic Medicine, Gannan Medical University; 2. Key Laboratory of Jiangxi for Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract:In recent years, immunometabolism has emerged as a new research field aimed at exploring the interrelationship between metabolism and immunity. Extensive research has shown that to meet the energy demands associated with proliferation, activation and specific functions, T cells reprogram their metabolic patterns during differentiation. For instance, the proliferation and differentiation of effector T cells require the activation of fatty acid synthesis metabolism, while the differentiation and maturation of regulatory T cells and memory T cells primarily rely on fatty acid oxidation metabolism. Fatty acids are not only essential components of cell membranes but also play multiple roles in biological processes. This review summarizes the regulatory roles of two key processes in fatty acid metabolism (fatty acid synthesis and fatty acid oxidation) in T cell proliferation, differentiation, and function, with the aim of providing new targets and strategies for the intervention of clinical autoimmune diseases.

Key words:T cell; Immunometabolism; Fatty acid metabolism; Differentiation and function

T细胞是适应性免疫系统的重要组成部分,同时充当效应器和调制器。初始T细胞通过克隆扩增启动免疫应答,在清除病原体后,一部分效应细胞转化为记忆T细胞,以应对再次感染^[1-3]。T细胞数量减少或活性丧失会导致T细胞功能缺陷,机体无法对感染产生完全的免疫应答,从而引发严重的免疫缺陷疾病,提示免疫代谢在T细胞生物学功能中

具有重要意义。T细胞激活后最显著的代谢变化是有氧糖酵解上调,通过快速提供能量和为生物大分子合成提供前体物质,促进T细胞的活化与增殖^[4]。其中,PI3K-Akt信号轴是诱导Glut1表达和糖酵解代谢的关键信号通路^[4-6]。同时,代谢中间体的生成也能调节关键信号分子的活性。例如,糖酵解中间体能改变RNA结合蛋白的活性和蛋白翻译后的糖基

基金项目:国家自然科学基金地区项目(82260803);江西省自然科学基金项目(20252BAC200581)

通信作者:陈垒,男,博士,副教授,研究方向:中药抗炎与免疫药理学研究。E-mail:kuangsunlight@163.com

化修饰,并激活腺苷酸活化蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)^[7-9]。因此,代谢重编程不仅与能量和底物合成有关,还密切参与信号传导和表观遗传调控。

脂肪酸代谢对T细胞分化具有重要影响,脂肪酸是细胞膜的重要组成部分,对于维持细胞完整性具有重要意义。脂肪酸是能量储存的重要形式,能量需求对于静息状态和激活状态下的细胞都必不可少。尽管谷氨酰胺和葡萄糖是2种主要能量来源,脂肪酸也可以通过脂肪酸氧化为细胞代谢提供能量^[10]。此外,脂肪酸代谢中间体也可以充当信号传导介质或蛋白修饰的底物,参与多种信号通路的传导。例如,脂肪酸氧化产生的乙酰辅酶A可通过组蛋白乙酰化修饰,调控相应基因的转录和表达。本文总结了脂肪酸代谢调控T细胞活化和分化的最新研究进展,主要包括脂肪酸合成代谢和脂肪酸氧化代谢,并着重强调了干预脂肪酸代谢对于T细胞分化和功能以及T细胞介导的适应性免疫应答的影响。本文可为脂肪酸代谢调控T细胞的作用机制提供新的见解,同时也为临床自身免疫性疾病的干预提供新靶点与新策略。

1 脂肪酸合成与T细胞活化

1.1 脂肪酸合成对CD4⁺效应T细胞的调控

CD4⁺T细胞在活化过程中,可通过代谢重编程,诱导脂肪酸从头合成,从而满足自身对物质和能量的需求^[11]。脂肪酸合成的第一个关键步骤是在细胞质内将乙酰辅酶A转化为丙二酰辅酶A。该反应由乙酰辅酶A羧化酶1(Acetyl-CoA carboxylase 1, ACC1)催化,其是脂肪酸合成的限速酶,对脂肪酸的合成至关重要。乙酰辅酶A通过柠檬酸-丙酮酸循环从线粒体转运到细胞质,在ACC1的催化下,乙酰辅酶A与二氧化碳反应生成丙二酰辅酶A,通过缩合、还原、脱水和再次还原等步骤,每次反应延长两个碳原子,最后生成软脂酸。细胞质中的脂肪酸合酶(Fatty acid synthase, FASN)只能合成到十六碳软脂酸,更长碳链脂肪酸的合成需要通过线粒体或内质网中的酶系统进行加工。不饱和脂肪酸含至少一个碳碳双键,去饱和酶在特定位置催化双键形成,生成单不饱和与多不饱和脂肪酸。

脂肪酸合成调控CD4⁺T细胞向Th17细胞分化^[12],Th17细胞分化依赖脂肪酸从头合成。通过

ACC特异性抑制剂或基因敲除T细胞的*Acaca*阻断ACC1所介导的脂肪酸从头合成,能够下调柠檬酸-丙酮酸循环中乙酰辅酶A的生成,减少NADPH进入三羧酸循环,从而抑制Th17细胞的分化^[12],并有效减轻Th17细胞介导的自身免疫性结肠炎反应^[13]。还有研究证明,脂肪酸合成对免疫应答中细胞因子分泌也有一定的影响。使用ACC1特异性抑制剂Soraphen A抑制脂肪酸的从头合成,会导致Th17细胞产生的细胞因子IL-22和IL-17A减少,从而减弱机体的防御能力^[13]。用促炎细胞因子IL-23和IL-1 β 作用于Th17细胞,能上调脂肪酸合酶(Fatty acid synthase, FASN)和ACC1的表达,导致Th17细胞产生更强的炎症表型^[14]。研究表明,羟基积雪草酸能通过调节PPAR γ /AMPK/ACC1信号通路,促进AMPK的激活并抑制结肠中ACC1的表达,从而恢复Th17细胞与Treg细胞之间的平衡,改善葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎^[15]。

mTORC1-PPAR γ 通路对于活化的CD4⁺T细胞的脂肪酸摄取至关重要,PPAR γ 直接结合并诱导小鼠与人CD4⁺T细胞中与脂肪酸摄取相关的基因上调。在激活的CD4⁺T细胞中,mTORC1通过诱导PPAR γ 的表达和激活SREBP1来控制脂肪酸的摄取和生物合成程序,促进CD4⁺T细胞增殖^[16]。桑色素可通过激活PPAR γ 反式抑制特异性蛋白1的转录活性,从而抑制FASN的表达,限制脂肪酸合成和Th17细胞的分化,有效改善小鼠关节炎^[17]。除了Th17细胞,脂肪酸合成也影响其他的CD4⁺T细胞的分化和功能。研究证实,长链脂肪酸如癸酸、月桂酸在合成过程中,可通过p38-MAPK途径增强Th1细胞分化,加重实验性变态反应性脑脊髓炎(Experimental allergic encephalomyelitis, EAE)小鼠的病理损伤^[18]。*Acaca*基因敲除会影响mTORC1-ACC1介导的脂肪酸合成,从而抑制Th2细胞分化以及IL-5的分泌,削弱其诱导嗜酸性粒细胞介导气道炎症的能力^[19]。

1.2 脂肪酸合成对Treg细胞的调控 Treg细胞的分化和功能也受脂肪酸合成的调控。如前文所述,通过ACC1特异性抑制剂或基因敲除T细胞*Acaca*阻断ACC1,在抑制Th17细胞分化和增殖的同时也能促进Treg细胞的分化^[12]。脂肪酸结合蛋白(Fatty acid-binding protein, FABP)是促进脂质摄取和胞内运输所需的脂质伴侣家族,其家族成员FABP5在

T细胞中高表达。FABP5对Treg细胞线粒体的完整性至关重要,抑制Treg细胞中的FABP5会使线粒体DNA(mtDNA)释放并介导cGAS-STING依赖性I型IFN的信号传导,从而增加调节性细胞因子IL-10的产生,增强Treg细胞的抑制作用^[20]。也有研究表明,在饱和脂肪酸转化为单不饱和脂肪酸的过程中,FASN介导的棕榈酸酯合成是TCR诱导Treg细胞功能成熟所必需的条件,FASN特异性缺陷会抑制Treg细胞在肿瘤微环境中的功能成熟^[21]。短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs)主要由乙酸、丙酸和丁酸组成,是胃肠道内不可降解碳水化合物和蛋白质发酵产生的代谢终产物,具有促进Treg细胞分化和抑制肠道炎症的作用^[22-23]。小白菊内酯通过上调肠道微生物合成的SCFAs,上调结肠中Treg细胞比例,介导肠黏膜中Treg/Th17细胞的功能平衡,有效改善结肠炎症^[24]。脂肪酸合成对Treg细胞的调控受到不同基因及不同酶类的影响会产生不同的结果,确切的机制还有待进一步研究。

1.3 脂肪酸合成对CD8⁺效应T细胞的调控

CD8⁺T细胞增殖受mTOR信号通路介导的脂肪酸合成的调控^[25]。mTOR通路通过调节关键代谢转录因子的转录活性,在T细胞分化过程中发挥重要作用。用mTORC1抑制剂雷帕霉素抑制mTORC1激活的活性,或在mTOR相关调节蛋白缺失的条件下,CD8⁺T细胞中脂肪酸合成被有效抑制^[26]。mTORC1的重要组成部分Raptor的缺失会使T细胞脂质生物合成受损,以及脂质合成相关的2个关键调节因子甾醇调节元件结合蛋白1(Sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP1)和甾醇调节元件结合蛋白2(Sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP2)的表达水平下降^[26-28]。SREBP在响应CD8⁺T细胞增殖中发挥重要作用。病毒感染期间,通过敲除SREBP裂解激活蛋白使SREBP失活,会抑制脂肪酸合成与积累,减少病毒感染期间CD8⁺T细胞克隆扩增,削弱其抗病毒免疫效应^[27]。

1.4 脂肪酸合成对记忆T细胞的调控 初始T细胞通过抗原刺激和共刺激信号激活后进行克隆扩增,分化为效应T细胞和记忆T细胞。在效应T细胞转化为记忆T细胞的过程中,脂肪酸合成也发挥着重要的调控作用。早期效应阶段,阻断脂肪酸合成可以促进记忆T细胞的生成。同样,下调记忆T细胞中*Acaca*基因及其他一些与脂肪酸合成相关基因

的表达,可以促进记忆性Th1细胞和Th2细胞的形成。ACC1的基因缺失和抑制其功能都能增强抗原特异性记忆CD4⁺T细胞的形成,同时维持其表达标志性细胞因子的能力。也能增强小鼠寄生虫感染期间记忆T细胞的形成^[29],使记忆T细胞表现出更强的组织驻留特性,更有效地抵抗寄生虫感染。记忆前体标志物的鉴定对疫苗开发和过继性免疫治疗方法开发具有重要价值^[29]。研究表明,脂肪酸合成调节慢性感染中CD4⁺T细胞中的记忆T细胞和效应T细胞的早期分化。只有在T细胞激活时抑制脂肪酸合成,疟疾中CD4⁺记忆T细胞(Tmem)才会减少,而在Tmem存活期间抑制脂肪酸合成则不会使Tmem减少。激活时抑制脂肪酸合成会使效应T细胞增殖,有效降低寄生虫血症高峰期,而在慢性非急性感染早期抑制脂肪酸合成,会增加Tmem的线粒体体积^[30]。

2 脂肪酸氧化与T细胞活化

2.1 脂肪酸氧化对CD4⁺效应T细胞的调控 当细胞处于低葡萄糖水平状态时,脂肪酸氧化成为ATP主要来源。脂肪酸在线粒体基质中经过 β -氧化代谢分解,产生的ATP分子数量是葡萄糖或氨基酸分解代谢产生的两倍以上^[31]。脂肪酸氧化首先依赖脂肪酸转运体将外源性脂肪酸转入细胞质并活化生成脂酰辅酶A。随后脂酰辅酶A通过线粒体外膜上的肉碱棕榈酰转移酶I(Carnitine palmitoyltransferase, CPT1)催化转化为脂酰肉碱进入线粒体。在线粒体内,脂酰肉碱脱去肉碱再次转化为脂酰辅酶A进入 β 氧化循环,分解产生乙酰辅酶A,直到完全氧化。脂肪酸氧化产生的乙酰辅酶A通过三羧酸循环彻底氧化生成CO₂和H₂O,同时释放大量能量。研究表明,脂肪酸氧化对T细胞的分化与功能起着重要的调控作用。当PD-1交联时,活化的T细胞无法进行糖酵解和氨基酸代谢,而显著增加脂质分解,并上调内源性脂肪酸氧化代谢,导致效应T细胞的功能受损。使用PI3K和MEK1/2激酶选择性抑制剂能抑制糖酵解代谢,并上调脂肪酸氧化限速酶CPT1的表达,增加脂肪酸氧化代谢率,产生与PD-1相同的效应^[32]。用CPT1a抑制剂Etomoxir预处理T细胞,会阻止内源性和外源性脂肪酸转运到线粒体中进行氧化,从而减少IL-2介导的T细胞分化和效应T细胞的数量^[33]。小鼠给药

Etomoxir 后,其气道中 T 细胞会减少,其中 Th2 细胞的减少最为显著^[18]。

脂肪酸氧化过程中产生的 n-3 多不饱和脂肪酸可以通过促进 CD4⁺ T 细胞向 Th2 细胞极化,调节 Th1/Th2 细胞的平衡^[34]。n-3 多不饱和脂肪酸通过降低转录因子 ROR γ t 和 STAT3 的表达,以及细胞因子 IL-6R 和 IL-23R 的表达,抑制 Th17 细胞的极化,从而改善炎症性疾病^[35]。还有研究表明,n-3 多不饱和脂肪酸可以抑制肥胖小鼠结肠炎中 Th1/Th17 细胞以及炎症性巨噬细胞亚群的表达,并重新调节炎症性基因表达谱,改善小鼠结肠炎^[36]。n-3 多不饱和脂肪酸的内源性脂质代谢产物特异性炎症消散因子通过下调其关键转录因子 T-bet 和 RORC,抑制初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1 和 Th17 细胞,同时通过 GPR32 受体增强 Foxp3⁺ Treg 细胞的功能,有效改善慢性炎症^[37]。有研究表明,PPAR α 激动剂 Pemafibrate 可以增强脂肪酸氧化,抑制 Th17 细胞功能,减轻 Th17 细胞介导的自身免疫性疾病^[21]。

2.2 脂肪酸氧化对 Treg 细胞的调控 有研究发现,硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 (Stearoyl-CoA desaturase, SCD1) 引起的脂肪酸去饱和是 Treg 细胞分化和维持自身免疫平衡的重要因素^[38]。当 T 细胞 SCD1 缺失时,会继发增强脂肪甘油三酯脂酶的催化作用,促进甘油三酯和磷脂酰胆碱的水解,从而释放二十二碳六烯酸 (Docosahexaenoic acid, DHA)。而脂肪甘油三酯脂酶依赖的 DHA 可通过激活 PPAR γ 促进 Treg 细胞的分化,减轻 EAE 的病理损伤^[38]。罗格列酮也可通过 PPAR γ 激动剂上调 CD36/CPT1 介导的脂肪酸氧化,增加 T β R II/IL-2R α 在细胞表面的滞留,增强 TGF- β /SMADS 和 IL-2/STAT5 信号的激活,从而促进 UDP-N-乙酰葡萄糖胺/糖基化,上调 Treg 细胞的增殖与免疫抑制效应^[39]。肥胖小鼠体内长链游离脂肪酸 (Long-chain fatty acids, LCFAs) 水平升高,导致线粒体氧化应激和功能障碍。PPAR γ ⁺ Treg 细胞能够减弱 IL-17 介导的炎症效应,从而维持皮肤的免疫耐受和稳定状态,减弱肥胖引起的小鼠皮肤炎症^[40]。

上调脂肪酸氧化代谢可增加总体组蛋白乙酰化水平,即使存在过量葡萄糖,某些组蛋白赖氨酸的乙酰化碳源也有 90% 来自脂肪酸氧化^[41]。H3K27ac 是组蛋白乙酰化的主要形式之一,常位于基因启动子和增强子区域,促进基因的转录激活。

Treg 细胞作为一类特殊的 T 细胞亚群,其表型和功能受 Foxp3 基因的调控。研究发现,Foxp3 有 3 个保守非编码序列 (Conserved non-coding sequences, CNSs),它们作为内含子增强子和启动子一起调控 Foxp3 的转录表达,不同区域的转录活性均受 H3K27ac 的调控。从乌药中分离出的生物碱 Norisoboldine 可以通过促进脂肪酸氧化介导的 H3K27 乙酰化来增强 Treg 细胞的分化和免疫抑制效应^[42]。粉防己碱 (Tetrandrine) 也可以通过增强脂肪酸氧化促进 Foxp3 启动子和 CNS1 区域 H3K27 乙酰化,诱导 Treg 细胞生成^[43]。

饮食对肠道特异性以及中枢神经系统特异性 Th 细胞有直接的影响。LCFAs 是饮食中较为丰富的成分,被怀疑是各种疾病的罪魁祸首。LCFAs 通过 p38-MAPK 途径促进 Th1 和 Th17 细胞的分化和增殖,并损害肠道屏障功能。而 SCFAs 通过抑制 JNK1 和 p38 通路促进肠道 Treg 细胞增殖,可以改善 LCFAs 介导的 Th1 细胞与 Th17 细胞增殖而引起的肠道损伤,并进一步改善 EAE 炎症,减少轴突损伤^[18]。在过敏性哮喘小鼠模型中,使用雷帕霉素抑制 mTOR,会使外源性脂肪酸氧化增加,促进 AMPK 的磷酸化和激活,从而有效促进 Treg 细胞的分化^[44]。在免疫应答过程中,吲哚胺 2,3-双加氧酶 (Indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 在抗原呈递细胞中表达上调,通过激活芳烃受体增加 CPT1 同工酶的表达,导致游离脂肪酸氧化代谢增加,促进 CD4⁺ T 细胞增殖^[45],同时 IDO 也可以通过犬尿氨酸通路降解 mTORC1,促进 Treg 细胞谱系的分化^[46]。锌指蛋白 ZFP335 可通过直接靶向作用于脂肪酸氧化酶 HADHA 的转录表达,从而上调脂肪酸氧化代谢,调控效应 Treg 细胞的分化,建立机体免疫耐受^[47]。还有实验证明芳烃受体激活后,可通过 SKP2/K63 泛素化通路,增强 LKB1 介导的脂肪酸氧化来促进 Treg 细胞的产生,AhR 激动剂可作为 Treg 细胞诱导剂用于防治自身免疫性疾病^[48]。通过 TGF- β 诱导的 Smad2/3 途径可以增加 Treg 细胞中的脂酰辅酶 A 合成酶 (Acyl-CoA synthetase, ACSL) 的表达。ACSL 诱导的 ST2⁺ Treg 细胞可通过抑制 IL-5⁺ CD4⁺ T 细胞来抑制 IL-33 诱导的嗜酸性气道炎症^[49]。

2.3 脂肪酸氧化对 CD8⁺效应 T 细胞的调控 瘦素和 PD-1 通过 STAT3 驱动脂肪酸氧化,抑制 CD8⁺ T 细胞中糖酵解。在自发发展的肥胖小鼠乳腺肿瘤中,

特异性敲除 *Stat3* 基因或者使用脂肪酸氧化抑制剂,能够促进糖酵解和 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤效应^[50]。细胞因子 IL-34 通过诱导 CD36 介导的脂肪酸氧化代谢升高,驱动泡沫样肿瘤相关巨噬细胞的 M2 极化,从而抑制 $CD8^+$ T 细胞介导的抗肿瘤效应导致免疫逃逸,阻断 IL-34-CD36 信号轴可以促进抗肿瘤免疫,与抗 PD-1 疗法产生协同作用^[51]。铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化引起的细胞死亡,受细胞代谢重塑的高度调控。脂肪酸氧化的关键限速酶 CPT1a 与肿瘤相关巨噬细胞产生的 L-肉碱相互作用,在肺癌中驱动铁死亡抵抗和 $CD8^+$ T 细胞的失活,有效抑制铁死亡^[52]。也有研究发现细胞毒性 T 淋巴细胞亚型 9 细胞 (Cytotoxic T lymphocyte subset 9, $CD8^+$ Tc9) 具有独特的脂质代谢程序,可以通过 IL-9/STAT3/脂肪酸氧化途径,上调脂肪酸氧化和线粒体活性,在肿瘤微环境中减少脂质过氧化并减少活性氧诱导的铁死亡^[53]。

脂肪酸氧化对 $CD8^+$ T 细胞增殖和功能至关重要。肿瘤微环境中的 T 细胞必须通过线粒体脂肪酸氧化分解脂质以提供营养。实体肿瘤微环境会诱导 ACC 活性增强,导致浸润的 $CD8^+$ T 淋巴细胞脂质合成和储存增加,从而无法进行有效的能量合成来执行抗肿瘤功能和存活。抑制 ACC 可以重新激活 $CD8^+$ T 细胞的脂肪酸氧化,延长细胞寿命,从而控制肿瘤^[54]。

2.4 脂肪酸氧化对记忆 T 细胞的调控 研究表明,记忆 T 细胞的形成和维持依赖于脂肪酸氧化。在肿

瘤微环境中,通过脂肪酸氧化,T 细胞可以更好地分化为记忆 T 细胞,发挥抗肿瘤作用,为机体提供长期的免疫保护。组织驻留记忆 $CD8^+$ T 细胞倾向于利用线粒体脂肪酸氧化来支持其寿命和记忆功能^[55],溶酶体酸性脂肪酶在体内的高表达能够促进脂肪酸氧化,从而促进记忆 $CD8^+$ T 细胞的增殖^[56]。敲低癌细胞 *Fabp4* 和 *Fabp5* 可以增加 $CD8^+$ Tm 细胞的脂质摄取,减少凋亡,增强抗肿瘤反应^[57]。

3 小结和展望

综上所述,脂肪酸合成与氧化不仅能够储存能量,还参与免疫细胞发育、分化和功能调控。脂肪酸代谢过程通过大量介质和信号通路调控免疫细胞的激活、效应分化和免疫记忆的形成和维持(图 1)。它们还与病原体感染到自身免疫性疾病等免疫疾病密切相关。因此,阐明脂肪酸代谢在炎症过程中如何影响免疫细胞生物学以及它们如何受不同组织和炎症信号影响非常重要。不同 T 细胞亚群的脂肪酸代谢特征与其功能和分化状态密切相关,脂肪酸合成与氧化对同样的 T 细胞亚群既能存在促进作用也能产生抑制作用。调控脂肪酸代谢可影响 T 细胞命运和效应功能。这些发现为 T 细胞相关疾病治疗提供了新靶点。脂肪酸代谢与 T 细胞之间的联系也为新药开发提供了思路。未来可开发针对脂肪酸代谢的新疗法来治疗免疫疾病,如癌症和自身免疫性疾病。其中,脂肪酸合成已成为癌症治疗的主

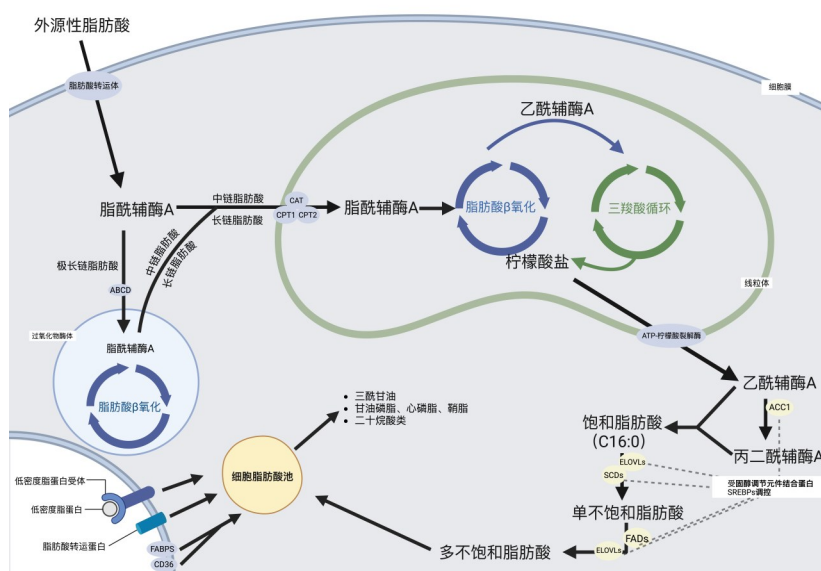


图1 脂肪酸合成与氧化过程

要靶点。由于T细胞的效应功能也依赖于脂肪酸合成和某些情况下的脂肪酸摄取,因此针对脂肪酸代谢的治疗需平衡其对免疫细胞和癌细胞的影响。对于自身免疫性疾病,需进行更多研究,首先应确定不同自身免疫性疾病中脂肪酸代谢失调的特点,以便设计适当的干预措施。总之,进一步阐明脂肪酸代谢如何影响T细胞的命运以及脂肪酸的利用和微环境因素如何影响T细胞功能,将为免疫细胞生物学研究提供进一步的机制见解,并有望为人类各种疾病的治疗提供先进方法。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] Chang J T, Wherry E J, Goldrath A W. Molecular regulation of effector and memory T cell differentiation[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(12): 1104–1115.
- [2] Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35(1): 53–84.
- [3] Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(6): 509–517.
- [4] Glaviano A, Foo A S C, Lam H Y, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 138.
- [5] Fontana F, Giannitti G, Marchesi S, et al. The PI3K/Akt pathway and glucose metabolism: a dangerous liaison in cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(8): 3113–3125.
- [6] Oumeddour D Z, Al-Dalali S, Zhao L, et al. Recent advances on cyanidin-3-O-glucoside in preventing obesity-related metabolic disorders: a comprehensive review[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 729: 150344.
- [7] Hsu C C, Peng D, Cai Z, et al. AMPK signaling and its targeting in cancer progression and treatment[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 85: 52–68.
- [8] Cui Y, Chen J, Zhang Z, et al. The role of AMPK in macrophage metabolism, function and polarisation[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 892.
- [9] Sancak Y, Peterson T R, Shaul Y D, et al. The rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1[J]. *Science*, 2008, 320(5882): 1496–1501.
- [10] Chen Y, Zhang J, Cui W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(6): e20211314.
- [11] Lochner M, Berod L, Sparwasser T. Fatty acid metabolism in the regulation of T cell function[J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(2): 81–91.
- [12] Berod L, Friedrich C, Nandan A, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11): 1327–1333.
- [13] Mamareli P, Kruse F, Lu C W, et al. Targeting cellular fatty acid synthesis limits T helper and innate lymphoid cell function during intestinal inflammation and infection[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(1): 164–176.
- [14] Young K E, Flaherty S, Woodman K M, et al. Fatty acid synthase regulates the pathogenicity of Th17 cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(5): 1229–1235.
- [15] Xu X, Wang Y, Wei Z, et al. Madecassic acid, the contributor to the anti-colitis effect of madecassoside, enhances the shift of Th17 toward Treg cells via the PPAR γ /AMPK/ACC1 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2723.
- [16] Angela M, Endo Y, Asou H K, et al. Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR γ directs early activation of T cells[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(1): 13683.
- [17] Miao Y, Wu X, Xue X, et al. Morin, the PPAR γ agonist, inhibits Th17 differentiation by limiting fatty acid synthesis in collagen-induced arthritis [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2023, 39(4): 1433–1452.
- [18] Haghikia A, JöRg S, Düscha A, et al. Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity via the small intestine [J]. *Immunity*, 2015, 43(4): 817–829.
- [19] Nakajima T, Kanno T, Yokoyama S, et al. ACC1-expressing pathogenic T helper 2 cell populations facilitate lung and skin inflammation in mice [J]. *J Exp Med*, 2021, 218(12): e20210639.
- [20] Field C S, Baixauli F, Kyle R L, et al. Mitochondrial integrity regulated by lipid metabolism is a cell-intrinsic checkpoint for Treg suppressive function [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(2): 422–437. e5.
- [21] Lim S A, Wei J, Nguyen T M, et al. Lipid signalling enforces functional specialization of Treg cells in tumours[J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 306–311.
- [22] Smith P M, Howitt M R, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic T_{reg} cell homeostasis [J]. *Science*, 2013, 341(6145): 569–573.
- [23] Gonçalves P, Araújo J R, Di Santo J P. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease [J]. *Inflamm*

- Bowel Dis, 2018, 24(3): 558–572.
- [24] Liu Y J, Tang B, Wang F C, et al. Parthenolide ameliorates colon inflammation through regulating Treg/Th17 balance in a gut microbiota-dependent manner [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5225–5241.
- [25] Wang R, Dillon C P, Shi L Z, et al. The transcription factor myc controls metabolic reprogramming upon T lymphocyte activation [J]. *Immunity*, 2011, 35 (6) : 871–882.
- [26] Yang K, Shrestha S, Zeng H, et al. T cell exit from quiescence and differentiation into Th2 cells depend on rapTOR-mTORC1-mediated metabolic reprogramming [J]. *Immunity*, 2013, 39(6): 1043–1056.
- [27] Kidani Y, Elsaesser H, Hock M B, et al. Sterol regulatory element – binding proteins are essential for the metabolic programming of effector T cells and adaptive immunity[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(5): 489–499.
- [28] DüVel K, Yecies J L, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(2): 171–183.
- [29] Endo Y, Onodera A, Obata-Ninomiya K, et al. ACC1 determines memory potential of individual CD4⁺ T cells by regulating *de novo* fatty acid biosynthesis [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(2): 261–275.
- [30] Ibitokou S A, Dillon B E, Sinha M, et al. Early inhibition of fatty acid synthesis reduces generation of memory precursor effector T cells in chronic infection[J]. *J Immunol*, 2018, 200(2): 643–656.
- [31] Eaton S, Bartlett K B, Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial β -oxidation[J]. *Biochem J*, 1996, 320(2): 345–357.
- [32] Patsoukis N, Bardhan K, Chatterjee P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation [J]. *Nat Commun*, 2015, 6(1): 6692.
- [33] Loschinski R, Bötcher M, Stoll A, et al. IL-21 modulates memory and exhaustion phenotype of T-cells in a fatty acid oxidation-dependent manner[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(17): 13125–13138.
- [34] Zhang P, Smith R, Chapkin R S, et al. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids modulate murine Th1/Th2 balance toward the Th2 pole by suppression of Th1 development[J]. *J Nutr*, 2005, 135(7): 1745–1751.
- [35] Monk J M, Hou T Y, Turk H F, et al. n3 PUFAs reduce mouse CD4⁺ T-cell *ex vivo* polarization into Th17 cells[J]. *J Nutr*, 2013, 143(9): 1501–1508.
- [36] Monk J M, Hou T Y, Turk H F, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) decrease obesity-associated Th17 cell-mediated inflammation during colitis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49739.
- [37] Chiurchiù V, Leuti A, Dalli J, et al. Proresolving lipid mediators resolvins D1, resolvins D2, and maresin 1 are critical in modulating T cell responses [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(353): 353ra111.
- [38] Grajchen E, Loix M, Baeten P, et al. Fatty acid desaturation by stearoyl-CoA desaturase-1 controls regulatory T cell differentiation and autoimmunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(6): 666–679.
- [39] Miao Y, Zhang C, Yang L, et al. The activation of PPAR γ enhances Treg responses through up-regulating CD36/CPT1-mediated fatty acid oxidation and subsequent N-glycan branching of T β RII/IL-2R α [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 48.
- [40] Sivasami P, Elkins C, Diaz-Saldana P P, et al. Obesity-induced dysregulation of skin-resident PPAR γ ⁺ Treg cells promotes IL-17A-mediated psoriatic inflammation [J]. *Immunity*, 2023, 56(8): 1844–1861. e6.
- [41] McDonnell E, Crown S B, Fox D B, et al. Lipids reprogram metabolism to become a major carbon source for histone acetylation[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(6): 1463–1472.
- [42] Zhang Q, Fang Y, Lv C, et al. Norisoboldine induces the development of Treg cells by promoting fatty acid oxidation-mediated H3K27 acetylation of Foxp3 [J]. *FASEB J*, 2022, 36(4): e22230.
- [43] Fang Y, Zhang Q, Yuan X, et al. Tetrandrine, an immunosuppressive alkaloid isolated from *Steohania tetrandra* S. Moore, induces the generation of Treg cells through enhancing fatty acid oxidation [J]. *Immunology*, 2022, 166(4): 492–506.
- [44] Michalek R D, Gerriets V A, Jacobs S R, et al. Cutting edge: distinct glycolytic and lipid oxidative metabolic programs are essential for effector and regulatory CD4⁺ T cell subsets [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (6) : 3299–3303.
- [45] Eleftheriadis T, Pissas G, Liakopoulos V, et al. IDO decreases glycolysis and glutaminolysis by activating GCN2K, while it increases fatty acid oxidation by activating AhR, thus preserving CD4⁺ T-cell survival and proliferation [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (1) : 557–568.
- [46] Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, et al. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology[J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2394–2401.

(下转第 774 页)