卓越医见：脓毒症发生机制与临床治疗 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.004101

脓毒症细胞因子风暴的代谢免疫调控研究进展

鲁永玲，刘 鑫
（陆军军医大学第一附属医院临床医学研究中心，重庆 400038）

【摘 要】脓毒症是由感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍，其早期主要表现为天然免疫细胞过度活化介导的细胞因子风暴，是导致组织损伤与器官功能障碍的核心病理生理机制。近年研究表明，免疫代谢重编程在脓毒症失控性炎症反应和细胞因子风暴的发生发展中发挥关键作用。本文在介绍脓毒症细胞因子风暴特征与机制的基础上，总结脓毒症细胞因子风暴阶段天然免疫细胞代谢重编程特征及机制、代谢重塑与炎症放大的交互节点、代谢与脓毒症脏器损伤的关系以及靶向代谢关键节点的诊疗价值等研究进展，为基于代谢免疫调控的脓毒症精准干预研究提供参考。

【关键词】脓毒症；炎症风暴；代谢免疫；代谢重编程；代谢检查点；治疗靶点
【中图分类号】R631⁺.3 【文献标志码】A

Research advances in immunometabolic regulation of cytokine storm in sepsis

Lu Yongling, Liu Xin
(*Clinical Medical Research Center, The First Affiliated Hospital of Army Medical University*)

【**Abstract**】Sepsis refers to life-threatening organ dysfunction resulting from dysregulated host response to infection, with the main early manifestation of cytokine storm mediated by hyperactivated innate immune cells, which is a core pathophysiological mechanism for tissue injury and organ failure. Recent studies have shown that immunometabolic reprogramming plays a crucial role in the development and progression of uncontrolled inflammation and cytokine storm in sepsis. This article introduces the features and mechanisms of cytokine storm in sepsis and summarizes the research advances in the characteristics and mechanisms of metabolic reprogramming of innate immune cells during cytokine storm, the dynamic interplay between metabolic remodeling and inflammatory cascades, the association between metabolism and sepsis-induced organ damage, and the potential diagnostic and therapeutic implications of targeting critical metabolic nodes, in order to provide a reference for developing precise intervention strategies for sepsis based on immunometabolic regulation.

【**Key words**】sepsis; cytokine storm; immunometabolism; metabolic reprogramming; metabolic checkpoints; therapeutic targets

脓毒症是由感染引起宿主反应失调所致的危及生命的器官功能障碍[1-2]。作为全球重大公共卫生问题，脓毒症的发病率和病死率长期居高不下。2020年发表的1项全球脓毒症疾病负担研究显示，2017年全球脓毒症发病人数接近5 000万，导致约1 100万人死亡，约占全球总死亡人数的20%[3]。最新的系统分析研究显示，在新型冠状病毒感染流行的2021年，全球脓毒症发病人数为1.66亿，死亡人数约2 140万，约占全球总死亡人数的31.5%，均呈现增长[4]。在我国，成人脓毒症发病率为236/10万，相关病死率高达32.0%[5]。脓毒症的病理过程涉及感染、炎症、免疫、凝血及神经内分泌等多系统紊乱，其核心机制在于感染过程中侵入机体的病原体及其结构分子——病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns，PAMPs）被宿主天然免疫细胞的模式识别受体（pattern recognition receptor，PRRs）识别，引发失控性炎症反应及免疫系统紊乱，进而造成多器官功能障碍和全身性病理损害[6]。在脓毒症复杂病理生理过程中，失控性炎症反应及其所致细胞因子风暴是疾病进展的典型表现，也是导致患者多器官功能障碍的核心因素，因而长期成为脓毒症发生机制和干预措施研究的热点问题[7-8]。

近年来免疫代谢领域的研究提示，脓毒症中病原体或PAMPs被宿主PRRs识别后，促发天然免疫细胞发生显著的代谢重塑。该代谢机制一方面维持细胞活化和炎症反应所需的能量和生物合成原料，另一方面通过代谢酶功能转换与

作者介绍：鲁永玲，Email：517273656@qq.com，研究方向：脓毒症的发生机制研究。
通信作者：刘 鑫，Email：liux0704@tmmu.edu.cn。
基金项目：国家自然科学基金面上资助项目（编号：82172133）；重庆市自然科学基金面上资助项目（编号：CSCT2022NSCQ-MSX0214）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260420.1709.004（2026-04-21）

代谢物水平改变，发挥“代谢-炎症”的交互作用，介导细胞因子风暴并加重脏器损伤。上述现象为理解细胞因子风暴的驱动机制提供了全新视角[9]。为此，本文将梳理脓毒症细胞因子风暴阶段天然免疫细胞的代谢特征与重塑规律，介绍代谢重塑与炎症放大的交互节点、代谢紊乱在器官损伤中的作用以及靶向代谢关键环节的诊疗潜力等研究进展。

1 细胞因子风暴与脓毒症的认知演变进展

从本质上看，学界普遍将细胞因子风暴理解为一种机体免疫系统在应对外来抗原（感染）或自身抗原暴露（肿瘤免疫治疗、自身免疫性疾病等）时出现的过度激活状态，并以白细胞介素、趋化因子和干扰素等介质爆发性释放为主要特征[10]。“过犹不及”精准阐释了细胞因子风暴的本质，即适度的炎症反应是宿主防御的必要条件，但当炎症反应在持续刺激下突破了平衡临界点，免疫系统的精密调控就会被打破，导致炎症信号级联放大，形成具有自我放大特征的风暴效应。

脓毒症中发生的细胞因子风暴主要源于宿主天然免疫细胞应对感染所引发的失控性反应，对其理解伴随着脓毒症认知的不断进步。20 世纪前期，学者开始意识到宿主对感染的反应失调是导致脓毒症器官损伤的主要因素[6]。这一突破性认识为后来“全身炎症反应综合征”和“介质病”等脓毒症重要概念的提出奠定了早期基础。1993 年，有团队在研究移植物抗宿主病时，首次使用细胞因子风暴这一术语。随后细胞因子风暴被广泛引入感染与脓毒症研究领域，用于描述病原体触发天然免疫细胞释放多种促炎细胞因子的病理生理现象，并将其与脓毒症中失控性炎症反应、血管内皮损伤和多器官障碍等发生紧密关联[7]。进入 21 世纪，研究者逐步认识到，患者在经历细胞因子风暴的同时往往伴随顽固性免疫抑制状态。这一发现也推动学界对脓毒症的理解由单一的细胞因子风暴向失控炎症与免疫抑制并存而转变，并提出脓毒症异质性和分型等方面的深度思考[11]。近年来研究揭示，细胞因子风暴与免疫抑制均与免疫细胞的代谢重构密切相关，由此推动脓毒症研究进入解析代谢免疫调控机制和寻找代谢靶向干预措施的新阶段。

2 脓毒症中细胞因子风暴发生的经典机制

脓毒症中的细胞因子风暴并非简单的炎症介质过量释放，而是一个涉及炎症信号转导正反馈效应、细胞死亡级联反应以及细胞间互作网络等共同驱动的复杂过程，其主要机制如下：①炎症信号转导层面，天然免疫细胞通过 PRRs 识别病原体或 PAMPs 后，启动核因子 κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路、炎症小体通路、环 GMP-AMP 合酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）/干扰素基因刺激物（stimulator of interferon genes，STING）等一系列炎症相关信号转导机制，从转录水平激活炎症反应[6]。以脓毒症经典致病因子细菌脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）为例，其通过 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4，TLR4）信号通路，激活 NF-κB，促使肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 和白细胞介素（interleukin，IL）-6 等促炎因子的快速表达并大量释放。这些细胞因子又可经其受体再次激活 NF-κB，形成正反馈循环。同时，NF-κB 还可与其他信号分子协同，如促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3，NLRP3）的表达，协同相关信号诱导炎症小体复合物的组装，催化 IL-1β 的成熟与释放，进一步扩大炎症反应范围与强度。②细胞死亡通路层面，细胞因子风暴可导致炎症性细胞死亡通路活化，后者通过促进细胞裂解，介导损伤相关分子模式（damage-associated molecular patterns，DAMPs）大量外泄，DAMPs 与 PAMPs 均可被其特定 PRRs 识别并协同促进炎症反应。其中巨噬细胞主要发生细胞焦亡与坏死性凋亡，在组织局部形成“炎症-细胞死亡-再炎症”循环[12]。中性粒细胞则通过其特有死亡方式 NETosis 释放由染色质和颗粒蛋白组成的网状结构，即胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps，NETs）。NETs 不仅直接损伤内皮细胞，还可激活补体系统，促进免疫血栓形成，进一步加剧炎症反应[13]。此外，近年研究揭示了一种由特定分子复合物泛凋亡小体调控且同时具备焦亡、凋亡和坏死性凋亡关键特征的混合性细胞死亡方式——泛凋亡[14]。在脓毒症中，活化的免疫细胞（如巨噬细胞）一旦发生泛凋亡，可导致 IL-1β、IL-18 和高迁移率族蛋白 1（high mobility group box 1，HMGB1）等促炎细胞因子大量释放，触发更强烈的炎症反应，是驱动细胞因子风暴发展的重要新机制。③细胞互作网络层面，巨噬细胞通过释放 IL-1β、TNF-α 和 IL-8 等介质，招募并活化中性粒细胞；活化的中性粒细胞则通过释放蛋白酶、活性氧和 NETs，反过来为巨噬细胞提供持续激活信号。巨噬细胞与内皮细胞的相互作用可导致血管通透性增加，加重组织水肿与炎症损伤。巨噬细胞与实质细胞（如肝细胞、肺泡上皮细胞）的相互作用通过炎症介质直接诱导细胞死亡[6]。上述天然免疫细胞之间以及免疫细胞与实质细胞之间的对话，通过旁分泌和接触依赖性信号传导等多种模式，协同促进细胞因子风暴形成。

3 脓毒症细胞因子风暴阶段天然免疫细胞的代谢重编程特征

天然免疫细胞具有高度可塑性与极化特征，该过程依赖于高于生理水平的能量和物质供应，需依赖代谢调控机制的广泛动员。在脓毒症发生发展进程中，天然免疫细胞的炎症反应与代谢重塑相互调控、互为因果。一方面感染因素与炎症信号共同诱导天然免疫细胞发生全面的代谢重编程，以维持能量与生物合成底物的需求。另一方面，代谢模式的重塑可导致代谢酶活性与亚细胞定位的变化，引发代谢产物的异常积累，进而反向影响促炎信号分子和转录因子的表达与活性，介导对炎症反应的反馈性调控[9]。

3.1 基础代谢模式的主要改变

脓毒症中的细胞因子风暴，反映机体为控制感染而动员免疫防御的过程。该过程依赖于免疫细胞的快速增殖分化

和脂质、蛋白质等介质的大量合成，对物质与能量的需求较大。代谢重编程层面，一方面表现为物质合成代谢的持续增加，另一方面因能量失衡和线粒体功能障碍，导致饥饿反应激活，引发能量代谢模式的快速转换，具体表现为糖酵解广泛增强、脂肪动员和骨骼肌蛋白分解[9]。糖代谢方面，最显著的特征是有氧糖酵解的增强和氧化磷酸化的抑制。病原体或PAMPs可通过激活缺氧诱导因子（hypoxia inducible factor，HIF）-1α和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR），增加葡萄糖摄取转运，上调己糖激酶2（hexokinase 2，HK2）、6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2，6-二磷酸酶3（6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2，6-biphosphatase 3，PFKFB3）以及乳酸脱氢酶A（lactate dehydrogenase A，LDHA）等的表达，促使免疫细胞优先利用糖酵解途径快速供能。该过程产生的大量乳酸以及因三羧酸循环中断所致的琥珀酸堆积，均可稳定HIF-1α并形成“代谢-炎症”的正反馈循环[9,15]，此外，PAMPs可导致AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5’-monophosphate（AMP）-activated protein kinase，AMPK]的抑制和可诱导一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）的活化，则通过抑制线粒体呼吸链中的蛋白活性，阻断氧化磷酸化过程，进一步促进糖酵解反应[16]。脂代谢方面则变化更为复杂，一方面脂肪分解增加导致游离脂肪酸水平升高，另一方面因脂肪酸β-氧化供能途径缺陷，进一步加重脂肪酸蓄积。该缺陷主要与脓毒症中过氧化物酶体增殖物激活受体α（peroxisome proliferator-activated receptor α，PPARα）表达下调有关。此外，脓毒症中髓系细胞触发受体2（triggering receptor expressed on myeloid cells 2，TREM2）的表达上调会抑制肉碱棕榈酰转移酶1a（carnitine palmitoyltransferase 1a，CPT1a）介导的脂肪酸氧化，导致线粒体能量代谢障碍[17]。甾醇调节元件结合转录因子1则通过驱动脂滴积聚与内质网应激，其导致的游离脂肪酸堆积可经TLR4/NF-κB通路促进IL-6和IL-8等炎症因子的释放，损伤线粒体膜结构，诱导活性氧（reactive oxygen species，ROS）爆发，进而放大炎症风暴[18]。此外，炎症还可引发自由基生成，造成膜脂质过氧化，促进炎症小体活化，引发天然免疫细胞死亡，参与炎症反应的自我放大。氨基酸代谢方面，代谢重编程的主要表现包括谷氨酰胺分解代谢的增强，为巨噬细胞极化提供生物合成底物，有利于炎症反应的持续与扩大，与此同时，亮氨酸、缬氨酸等关键支链氨基酸的生成增加，部分替代酰基受体，参与谷氨酰胺合成[19]。此外，色氨酸代谢通过吲哚胺2，3-双加氧酶1-犬尿酸-芳香烃受体轴，精氨酸代谢则通过影响可诱导型一氧化氮合酶2/一氧化氮（nitric oxide，NO）与精氨酸酶1的平衡，也参与对天然免疫细胞炎症表型与功能状态的精细调控[20-21]。

3.2 细胞层面的主要特征

脓毒症细胞因子风暴阶段，天然免疫细胞代谢的核心特征是切换至以糖酵解为主要供能方式。其中单核巨噬细胞的代谢重编程主要与其极化表型有关。在LPS和干扰素γ（interferon，IFN）-γ的刺激下，巨噬细胞发生M1型极化，其代谢模式从氧化磷酸化转向有氧糖酵解，该转换主要受HIF-1α调控，以介导三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）快速释放并为促炎细胞因子合成提供前体物质[22]。中性粒细胞中也观察到糖酵解通量显著增强，为其趋化与杀菌功能提供能量支持。若其糖酵解机制受到抑制，则可导致炎症反应减弱和免疫抑制表型出现[23]。糖酵解也与中性粒细胞的特殊死亡模式NETosis及其所致的NETs形成有关。在脓毒症状态下，糖酵解不仅为NETosis提供能量，还通过增加还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate hydrogen，NADPH）的当量，为NETosis不可或缺的上游介质-ROS的产生提供反应底物，形成“糖酵解-ROS-NETosis”调控轴，促进NETs形成，进一步放大细胞因子风暴的效应。研究发现，增加糖酵解关键酶PFKFB3的活性可促进中性粒细胞糖酵解代谢流和NETs形成[24]。反之，葡萄糖缺乏条件下，中性粒细胞无法响应佛波酯等刺激以产生ROS和进行NETosis[25]。另有研究显示糖酵解旁路途径——磷酸戊糖途径通过生成NADPH以维持NADPH氧化酶（NADPH oxidase，NOX）的活性，促进ROS的大量生成，也参与介导NETosis，支持其趋化、ROS爆发等与细胞因子风暴形成有关的关键功能[26]。树突状细胞（dendritic cell，DC）的代谢转换同样影响其炎症反应与免疫活性。研究发现，LPS刺激诱导DC细胞表达iNOS，所产生的NO可抑制线粒体呼吸链复合物的亚硝基化修饰，进而干扰氧化磷酸化，上调有氧糖酵解，促进炎症与免疫应答[27]。反之，当有氧糖酵解受到干扰，其活性也受到抑制。如长链非编码RNA Lnc-Dpf3可通过抑制HIF-1α活性及LDHA活性，限制糖酵解水平，防止DC过度迁移与炎症反应失控[28]。

3.3 代谢重编程的主要机制

脓毒症中的代谢重编程是感染因素和炎症因素共同驱动的细胞主动适应过程。其可能机制如下：①mTOR-HIF-1α轴的关键作用。脓毒症微环境中的缺氧、耗能以及炎症信号均可活化mTOR并稳定HIF-1α，进而上调葡萄糖转运体与糖酵解相关基因，驱动有氧糖酵解。与此同时，HIF-1α抑制线粒体生物合成与氧化磷酸化功能，导致乳酸积聚并稳定HIF-1α，进而形成正反馈循环，持续促进糖酵解反应[29]。②LPS等脓毒症致病因子还可直接抑制线粒体呼吸链功能，启动糖酵解模式切换。糖酵解增强所产生的ROS作为重要信号分子，可促进NLRP3炎症小体的组装与活化。使用糖酵解抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖（2-deoxy-D-glucose，2-DG）则可阻断从线粒体呼吸抑制到炎症小体激活的系列转换过程，抑制炎症反应[30]。③免疫调节分子和炎症细胞因子本身也对代谢重编程具有反馈性调节作用。例如，转化生长因子-β通过mTOR-c-MYC通路上调糖酵解关键酶肝型磷酸果糖激酶（phosphofructokinase liver type，PFKL），促进巨噬细胞向糖酵解代谢模式转变[31]。此外，信号传导和转录激活因子3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）可稳定CPT1a，促进脂肪酸氧化，增强炎症反应并加重脓毒症[32]。

3.4 代谢重编程的动态变化与异质性特征

脓毒症中天然免疫细胞的代谢重塑呈现典型的动态变

化，不同阶段具有明显差异。①超急性期（早期过度炎症阶段）。此阶段，以细胞因子风暴为特征，宿主处于“疾病抵抗”状态。循环单核细胞及组织巨噬细胞代谢重编程主要表现为有氧糖酵解和磷酸戊糖途径增强，同时限制线粒体氧化磷酸化和脂肪酸氧化，以支持快速 ATP 生成和合成基础物质供应，促进活性氧生成与促炎细胞因子释放，从而迅速应对感染、清除病原体。该阶段代谢以合成代谢为主，伴随 mTOR 信号活化，驱动免疫细胞增殖与活化。②免疫抑制期（中后期适应阶段）。随着病程进展，宿主进入以“疾病耐受”为主的免疫抑制状态。此时天然免疫细胞的代谢表现为糖酵解受抑制、线粒体呼吸功能下降、耗氧量减少，并常伴有 mTOR 信号障碍及整体能量代谢失调。这种低代谢表型虽有助于限制过度炎症导致的组织损伤、促进修复，但也削弱了免疫细胞的杀菌功能与病原清除能力，导致机体抗菌防御下降。此外，一些特殊部位的巨噬细胞在感染或脓毒症中表现出伴随自身分化成熟的代谢动态变化。如肠道蠕虫感染后对腹腔巨噬细胞的代谢轨迹分析显示，未成熟的腹腔巨噬细胞表现出高度分解代谢特征，即糖酵解和脂肪酸氧化相关代谢酶的高表达，而伴随腹腔巨噬细胞的成熟，合成代谢标志物逐步增加。上述动态转变赋予腹腔巨噬细胞一定的代谢灵活性，以维持 ATP 合成并减轻组织微环境代谢压力[33]。

尽管经典的瓦博格效应是公认的天然免疫细胞炎性活化的核心代谢表现，但近来研究发现，天然免疫细胞的代谢重塑仍然存在一定的异质性，主要表现在以下方面：①不同来源巨噬细胞发生代谢重编程的能力存在差异，且该差异可能与其微环境有关。如 1 项关于肠道蠕虫感染后不同组织巨噬细胞的代谢研究显示，肠道、脾脏和肝脏巨噬细胞具有更高的糖脂代谢酶表达水平。肺泡巨噬细胞和脑小胶质细胞则表现出更低的糖酵解能力。而对同一组织中不同来源的巨噬细胞进行对比研究发现，单核细胞来源的浸润型巨噬细胞相较于组织驻留型巨噬细胞，则表现出更为显著的代谢重塑和免疫应答能力[33]。另有研究报道，经 LPS 处理后，骨髓来源巨噬细胞与巯基乙酸盐诱导的腹腔巨噬细胞会呈现出不同的代谢重塑现象。其中，骨髓来源巨噬细胞会产生典型的 Warburg 效应，而经脂多糖刺激的腹腔巨噬细胞，其代谢特征表现为糖酵解与氧化磷酸化过程均显著增强[34]。②不同刺激物介导单核/巨噬细胞代谢重编程的作用存在差异。TLR4 配体 LPS 可诱导经典的 Warburg 效应（糖酵解增强，氧化磷酸化降低），而其他 TLR 的配体或完整微生物刺激则促进人单核细胞中糖酵解和氧化磷酸化的同步激活，提示不同微生物所具有的信号多样性可能造成了免疫细胞代谢反应的异质性[35]。③不同极化表型的巨噬细胞具有代谢差异。巨噬细胞可分为经典活化（M1）和替代活化（M2）两种极化表型，炎症刺激（LPS+IFNγ）可诱导经典激活的 M1 极化表型，其代谢模式以糖酵解和磷酸戊糖途径增加为主。相比之下，IL-4 刺激可诱导替代激活的 M2 极化表型，维持相对较高的脂质和氨基酸转运体表达，因而有利于脂质和氨基酸代谢[36]。

综上，脓毒症中代谢重塑并非伴随现象或免疫激活的被动结果，而可能是驱动、维持及调控炎症反应的主动机制。代谢变化与免疫细胞活化之间构建了一个“代谢-炎症正反馈循环”的调控模式。该现象有助于解释为何脓毒症炎症呈“风暴”式失控，同时也为干预研究提供了潜在靶点。此外，代谢异质性与动态性的特征与脓毒症免疫状态的变化高度契合。这也意味着脓毒症患者的异质性是代谢与免疫反应的混合体。当前关于脓毒症异质性的研究正在兴起，后续研究有必要将代谢异质性纳入表型异质性进行综合分析。

4 脓毒症中天然免疫细胞代谢通路与炎症反应的主要交互点

4.1 代谢调控枢纽与感受器

当病原体入侵引发脓毒症后，天然免疫细胞被迅速动员，胞内 mTOR、HIF-1α 和 AMPK 等关键分子作为细胞营养、能量与代谢途径的主要感受器与调控枢纽，其活性与功能发生显著改变，一方面响应细胞对物质与能量的代谢需求，另一方面通过改变代谢谱（代谢产物和代谢酶等）参与对免疫应答（促炎/抗炎）的精细调控。其中 mTOR 和 HIF-1α 在脓毒症细胞因子风暴阶段活性显著增加，而 AMPK 活性则受到抑制，导致细胞出现以有氧糖酵解为核心特征的代谢转换，为细胞因子风暴的发生提供必要的能量和物质基础。①HIF-1α 作为哺乳动物最广泛表达的 HIF 亚型，是调控急性缺氧适应反应和代谢重编程的核心转录因子，在偶联天然免疫细胞营养、代谢与炎症反应中发挥关键转录调控作用。脓毒症所致的感染、炎症和组织缺氧等信号可协同增加 HIF-1α 蛋白稳定性，进而通过以下方式整合代谢与炎症信号。一是上调葡萄糖转运蛋白 1 和磷酸果糖激酶、LDHA 等糖酵解关键酶的基因表达，激活糖酵解反应，一方面为免疫细胞活化提供能量和生物合成底物，另一方面通过乳酸和琥珀酸堆积形成代谢-炎症反馈调节[15,23]。二是上调精氨酸代谢和磷酸戊糖途径的代谢酶表达，通过介导 NO 和氧自由基生成，增强下游促炎信号[15]。三是直接上调 NLRP3 炎症小体组成蛋白的信使核糖核酸（messenger ribonucleic acid，mRNA）表达，促进 IL-1β 和 IL-18 的生成，诱发细胞焦亡，加剧炎症反应[15]。由此可知，HIF-1α 的功能是将外部刺激（缺氧、感染）和内部状态（代谢物水平）整合，是决定免疫细胞处于静息、适度激活还是过度炎症（风暴）状态的关键开关。针对这一开关的干预可抑制脓毒症细胞因子风暴，如外源性乙酸盐经酰基辅酶 A 合成酶短链家族成员 2（acyl-CoA synthetase short-chain family member 2，ACSS2）转化为乙酰辅酶 A 后，能促进 HIF-1α 的羟化降解，进而抑制 NF-κB p65 活化，发挥抗炎效应[37]。同样，生长分化因子 15（growth differentiation factor 15，GDF-15）可通过抑制 HIF-1α/LDHA 通路，减少乳酸生成并下调黏附分子表达，减轻脓毒症肺血管炎症和渗漏[38]。②mTOR 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。作为重要的营养与能量感受枢纽，mTOR 主要响应生长因子和氨基酸等营养信号，也可被 PAMPs 或炎症介质激活，促进糖酵解和生物合成过程，为免疫细胞增殖和炎症因子合成提供物质基础。mTOR 主要通过以下机制发挥代谢免疫

调控作用，一是激活下游底物蛋白 p70 核糖体蛋白 S6 激酶，上调 HIF-1α 的表达，二者协同激活糖酵解，增强天然免疫细胞炎症水平和免疫功能[39]。二是抑制细胞自噬促进炎症反应。mTOR 激活可抑制细胞自噬，这一变化可促进免疫细胞的死亡和炎症因子释放，加剧细胞因子风暴[40]。反之，抑制 mTOR 可促进自噬，限制过度炎症。如免疫相关鸟苷三磷酸酶 M 蛋白通过与 E3 泛素连接酶分子三基序蛋白 21 互作，抑制蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt/PKB）/mTOR 信号，增强自噬，抑制炎症，进而缓解肺损伤[41]。三是通过与炎症信号通路产生交互作用。如 mTOR 通路可与 STAT3 交互，在脓毒症急性肾损伤中驱动炎症和凋亡表型[42]。另有研究表明，干扰素 γ（interferon γ，IFNγ）也可通过磷脂酰肌醇-3 激酶/Akt 通路活化 mTOR，增强 Warburg 效应（代谢重编程），恢复脓毒症免疫抑制模型中脾脏细胞对 LPS 刺激的细胞因子的释放能力[43]。③AMPK 作为细胞能量与代谢稳态的感受器，主要通过感知低能量水平（AMP/ATP 比值）维持磷酸化活性状态。脓毒症中，AMPK 可直接干扰糖酵解酶活性，抑制糖酵解反应，减轻炎症强度[44]。AMPK 也可直接抑制 mTOR 活化，阻断 mTOR 的促炎作用[45]。AMPK 还可增强线粒体生物合成与线粒体自噬，维持线粒体稳态并减少 ROS 生成，稳定炎症细胞，抑制炎症反应。在血管功能保护方面，AMPK 也发挥着重要作用。内皮糖萼的脱落会削弱 AMPK 磷酸化，上调血管生成素-2 的表达，加剧血管渗漏和器官损伤[46]。

4.2 代谢酶

代谢酶通过其酶活功能和非经典非酶作用，参与脓毒症细胞因子风暴的多重调控。经典酶活功能方面，HK2 作为糖酵解的第一限速酶，在脓毒症中研究报道最多。如脓毒症相关脑病中，免疫检查点蛋白-含 V 型免疫球蛋白结构域的 T 细胞活化抑制因子的下调可解除对 E3 连接酶 TRIM28 的抑制，进而介导 HK2 发生 K63 连接的多聚泛素化，增强其稳定性并驱动小胶质细胞向促炎表型极化[47]。相反，Kruppel 样因子 14（Kruppel-like factor 14，KLF14）通过抑制 HK2 的转录表达，降低糖酵解水平和抑制脓毒症炎症反应[48]。OTU 去泛素化酶 1 则可抑制 HK2 的 K63 位点泛素化修饰，促使其从线粒体解离，触发内质网钙离子外流和线粒体脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA），进而激活 NLRP3 炎症小体[49]。丙酮酸激酶 M2（pyruvate kinase isozyme type M2，PKM2）和 LDHA 作为糖酵解通路下游的关键酶，同样深度参与脓毒症炎症反应。如 PKM2 可促进乳酸生成，激活真核翻译起始因子 2α 激酶 2（eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 2，EIF2AK2），驱动 NLRP3 和黑色素瘤缺乏因子 2（absent in melanoma 2，AIM2）炎症小体的组装与活化[50]。辣椒素则可通过结合 PKM2 的 Cys424 和 LDHA 的 Cys84 位点，抑制二者酶活性，干扰糖酵解，发挥其抗炎作用[51]。三羧酸循环中的代谢酶也参与天然免疫细胞的炎症反应调控。如顺乌头酸脱羧酶 1 催化衣康酸生成。后者可通过抑制琥珀酸脱氢酶（succinate dehydrogenase，SDH）活性以减少线粒体活性氧生成。衣康酸还可抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶、果糖二磷酸醛缩酶 A 和 LDHA 等多个糖酵解关键酶，从源头上阻断炎症相关的代谢重编程[52]。代谢酶通常还具有独立于催化活性的非经典功能，直接参与信号转导和炎症调控。如磷酸甘油酸激酶 1 可不依赖于其糖酵解酶活性，而是作为蛋白激酶直接磷酸化 NLRP3，进而招募泛素特异性肽酶 14，共同促进 NLRP3 炎症小体激活[53]。此外，脂肪酸代谢酶酰基辅酶 A 合成酶短链家族成员 2 也可通过激活 KLF5/NF-κB 通路，促进炎症小体活化和细胞焦亡[37]。

4.3 代谢物

脓毒症中琥珀酸、乳酸和衣康酸等小分子代谢物已不再是单纯的能量代谢中间体，而可作为信号分子或蛋白质翻译后修饰底物，广泛参与炎症反应的精细调控。琥珀酸作为三羧酸循环代谢产物，在脓毒症免疫代谢中具有双重效应。①琥珀酸积累可稳定 HIF-1α 并促进 IL-1β 等炎症因子产生，发挥促炎作用[54]。②神经递质 GABA 衍生的琥珀酸可通过激活赖氨酸特异性脱甲基酶 1 的组蛋白去甲基化酶，增加组蛋白甲基化并上调细胞凋亡促进因子和双特异性磷酸酶 2 的表达，进而抑制 NLRP3 炎症小体组装。该研究还发现，琥珀酸可竞争性抑制 α-酮戊二酸通过羟戊二酸脱氢酶生成修饰底物，减少线粒体蛋白琥珀酰化修饰，增强氧化磷酸化和稳定线粒体功能，增强细胞对炎症的耐受能力[55]。乳酸作为糖酵解终产物，在脓毒症缺氧和高代谢状态下大量积累，其对炎症的调节也具有双向性。①乳酸具有抗炎活性，可通过特异性受体 G 蛋白偶联受体 81 激活 AMPK 通路，促使转录共激活因子 yes 相关蛋白磷酸化并滞留于胞质，抑制其与核内 NF-κB 的协同作用，最终下调巨噬细胞中 TNF-α 和 IL-6 等促炎因子表达[56]。②乳酸可介导乳酸化修饰，促进炎症反应。如组蛋白 H3K18 位点的乳酸化修饰（histone H3 lysine 18 lactylation，H3K18la）可激活 Ras 同源基因家族蛋白 A/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶信号通路并上调 TNF-α 和 IL-6 等促炎因子表达，促进脓毒症小鼠肾功能障碍[57]。在脓毒症小鼠急性肺损伤模型中，组蛋白 H3K18la 与早期生长反应因子 1 的转录因子可发生同步乳酸化，二者协同促进基质金属蛋白酶 9 的表达，导致内皮糖萼降解和毛细血管渗漏[58]。衣康酸是公认的内源性抗炎小分子代谢物，可作为 SDH 的竞争性抑制剂，阻断琥珀酸氧化，减少线粒体活性氧产生，进而干扰 HIF-1α/IL-1β 促炎反应轴[59]。衣康酸还可通过烷基化修饰 NLRP3 和 gasdermin D 蛋白，抑制炎症小体激活和细胞焦亡[59]。其衍生物 4-辛基衣康酸（4-octyl itaconate，4-OI）也可烷基化 STING 分子，抑制其磷酸化和二聚化，负调控 cGAS-STING 通路介导的炎症反应[60]。此外，通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（Kelch like ECH associated protein 1，Keap1）-核因子（红细胞衍生 2）相关因子 2（nuclear factor E2-related factor，Nrf2）抗氧化通路，衣康酸还可遏制脓毒症中与炎症反应交织的氧化应激反应，从其他层面抑制细胞因子风暴[59]。

综上，脓毒症中天然免疫细胞代谢与炎症之间存在错综复杂的交互网络，代谢组件（枢纽、酶、代谢物）从传统的能量供应者，被重新定义为驱动、放大及精细调控炎症反应的核心信号分子与调控者。这标志着对脓毒症病理的理解从“细

胞因子风暴”深入到“代谢-炎症风暴”层面，形成从枢纽层（HIF-1α、mTOR、AMPK）到信号转导层（代谢酶）再到信号执行层（代谢物）的完整体系。值得注意的是，代谢免疫与炎症交互网络极为复杂，且具有双向或多重效应，增加了干预和调控的难度，其机制主要在于：①代谢分子天然具有功能多样性，如乳酸和琥珀酸等代谢物，既参与糖代谢途径，为炎症反应提供能量和物质，也可直接结合蛋白质等生物大分子，介导翻译后修饰或活性调控，增强或干预炎症反应进程，其中特别是翻译后修饰机制，可影响多种促炎/抗炎相关基因转录，发挥多样乃至相反的调控作用[54,56]；②代谢分子对炎症的双向调控作用与其浓度水平、细胞类型和免疫微环境有关。如乳酸在生理浓度下可促进T细胞增殖与干性，维持巨噬细胞的训练免疫和自噬功能，而在高浓度的免疫抑制微环境中则倾向于发挥抗炎和免疫抑制作用[56]；③代谢酶的构象动态变化可影响其亚细胞定位或酶活性，进而发挥促炎或抗炎作用，如PKM2的四聚体主要存在于胞浆中，具有促炎作用，而二聚体则倾向于由胞浆转位入核，促进巨噬细胞M2型极化（抗炎表型）[50]。当前，学术界已普遍认可乳酸和琥珀酸等代谢分子的双向作用，并将其归因于细胞代谢系统应对特定微环境以精细调控免疫应答的体现。后续研究的关键在于解析这种条件依赖性背后可能存在的分子开关，以实现精准的代谢免疫干预。

5 脓毒症多器官损伤的代谢机制

5.1 天然免疫细胞代谢紊乱与内皮损伤/屏障功能障碍

脓毒症发展过程中，天然免疫细胞发生代谢重编程，不仅促发自身的失控性炎症反应，还通过与内皮细胞的互作，导致内皮细胞损伤和微血管屏障功能障碍。研究显示，E3泛素连接酶鼠双微体基因2蛋白能够通过降解iNOS的负调控蛋白，稳定iNOS蛋白并促进NO生成。随后，NO通过S-亚硝基化修饰稳定HIF-1α，介导巨噬细胞糖酵解重编程。这一代谢转变促使巨噬细胞向促炎M1表型极化，释放大量炎症介质，最终损害内皮功能的完整性[61]。此外，活化巨噬细胞中PKM2的表达上调，可与HIF-1α协同激活糖酵解相关基因，导致乳酸大量生成，进而通过乳酸化修饰HMGB1并促进其转运，加剧全身炎症反应并破坏内皮稳定性[61]。中性粒细胞则主要通过其重要促炎机制-NETs的形成与释放，介导内皮损伤。如NETs可通过髓过氧化物酶依赖性机制激活内皮细胞的TLR4/NF-κB信号通路，诱导黏附分子和促炎因子表达，使内皮细胞向促炎、促凝表型转化[62]。NETs还可降解内皮细胞表面的糖萼保护层，增加血管通透性[63]。此外，表达钙粒蛋白的中性粒细胞亚群可通过抑制转录因子Nrf1，下调线粒体复合体I的关键亚基、即NADH：泛醌氧化还原酶亚基A3的表达并影响线粒体代谢，也可破坏内皮屏障完整性[64]。除天然免疫细胞的交互作用外，内皮细胞自身也通过其代谢重塑，优先利用葡萄糖进行糖酵解，以满足其能量需求并适应炎症状态。例如，脓毒症患者肺微血管内皮细胞的单细胞多组学分析显示，以糖酵解上调为主导的代谢重编程，这有助于内皮细胞在低氧条件下维持功能，但也加剧了炎症反应，导致细胞旁通透性的增加和内皮完整性的破坏[65]。糖酵解通路的异常激活还可促进内皮细胞程序性死亡，导致内皮屏障的结构性损伤，削弱细胞间紧密连接，增加血管通透性。在脓毒症模型中，使用糖酵解抑制剂（如2-DG等）可抑制肺血管通透性，增强内皮紧密连接的完整性[66]。综上，脓毒症细胞因子风暴阶段，免疫细胞与内皮细胞均发生代谢重编程，并通过交互作用，加剧内皮损伤，导致屏障完整性破坏。

5.2 天然免疫细胞代谢紊乱诱导脏器实质细胞损伤

天然免疫细胞的代谢重编程通过释放炎症介质和细胞毒性物质，直接或间接导致心、肝、肾等脏器实质细胞的炎性与氧化应激性损伤。心脏损伤方面，脓毒症相关的心肌抑制与巨噬细胞代谢重构密切相关。巨噬细胞通过HIF-1α依赖的糖酵解和NLRP3炎症小体活化，释放IL-1β等促炎因子，直接损伤心肌细胞并抑制其收缩功能[67]。干预研究表明，抑制巨噬细胞HIF-1α信号或糖酵解通路可有效缓解脓毒症相关的心功能障碍。肝脏和肾脏损伤也呈现类似的代谢调控机制。肝脏中，库弗细胞的代谢状态决定其炎症输出特性。成纤维细胞生长因子21可通过诱导自噬降解HIF-1α，抑制库弗细胞糖酵解和促炎活化，减轻对肝细胞的旁分泌损伤[68]。肾脏方面，脓毒症引发的全身炎症可导致肾小管上皮细胞高表达iNOS，产生大量活性氮，引起氧化应激和硝基化损伤，这是导致急性肾损伤的关键机制之一[69]。同样，过度增强的有氧糖酵解导致乳酸堆积，通过抑制AMPK通路活化进而抑制保护性自噬，促进肾小管上皮细胞凋亡，加重肾损伤[70]。

5.3 代谢产物对组织脏器损伤的调控作用

琥珀酸和乳酸等代谢产物在器官中积累并通过特定机制直接参与组织损伤。在肺部，琥珀酸扮演促纤维化角色。LPS刺激下，巨噬细胞大量积累琥珀酸，进而激活内吞作用，促进多泡体形成并释放富含整合素β1的细胞外囊泡。这些囊泡可将整合素β1转移至成纤维细胞，激活其纤维化信号通路，导致胶原蛋白I和纤维连接蛋白表达上调，最终促进脓毒症相关的肺纤维化进程[71]。乳酸则在心肌损伤中发挥作用。高乳酸环境可诱导心肌细胞线粒体脂肪酸β-氧化关键酶羟酰辅酶A脱氢酶三功能多酶复合物亚基α（hydroxyacyl-CoA dehydrogenase trifunctional multienzyme complex subunit alpha，HADHA）发生乳酸化修饰（K166/K728位点）。这种翻译后修饰抑制HADHA酶活性，扰乱脂肪酸氧化，导致ATP生成不足和能量代谢紊乱，直接引起心肌收缩功能障碍[72]。与之相对，衣康酸及其衍生物在多个器官中表现出保护作用。在肺组织，衣康酸通过激活抗氧化主控因子Nrf2，抑制巨噬细胞泛凋亡，减轻急性肺损伤[73]。肝脏中，免疫应答基因1/衣康酸轴同样通过激活Nrf2，抑制NLRP3炎症小体活化和巨噬细胞焦亡，发挥肝细胞保护作用。肠道方面，衣康酸衍生物4-OI通过上调Nrf2并抑制MAPK/NF-κB炎症轴，缓解组织炎症和屏障破坏[74]。内皮系统中，4-OI可通过抑制TLR4/MAPK/NF-κB信号，减少黏附分子表达和VE-钙黏蛋白内化，维持内皮屏障完整性[60]。

脓毒症脏器损伤的代谢机制研究揭示了一条始于免疫细胞代谢重编程、延伸至局部与全身性细胞间通讯紊乱、最终导致特异性器官功能障碍的清晰链条，改变了器官损伤简单归因于“炎症因子损伤”的传统观点，揭示了代谢紊乱在器官损伤中的驱动作用和潜在干预价值。值得关注的是，脓毒症多器官损伤的代谢机制研究，使得器官和组织特异性的问题进一步凸显：①不同代谢物在不同组织中有不同水平和作用，干预策略需具备器官靶向性。②代谢物的功能高度依赖其细胞来源、微环境浓度及靶细胞受体表达，简单或系统性清除某种代谢物可能适得其反；③器官间是否存在通过循环代谢物进行的“远程代谢对话”，如肠肺轴、肠脑轴等通讯机制及其在脓毒症中的作用，值得深入探讨。

6 代谢免疫在脓毒症细胞因子风暴中的诊断与治疗应用前景

对代谢免疫调控机制的深入探索，为脓毒症细胞因子风暴的诊治带来了新思路。诊断层面，传统的代谢相关标志物如炎症因子、乳酸等已被广泛用于评估脓毒症严重程度与预后，而丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase，AST）的升高则主要提示器官损伤。然而，这些经典指标缺乏对患者免疫紊乱特征的预测能力。近年来，代谢组学技术的进展使得研究者能够从脓毒症患者样本中检测出具有诊断与预后价值的新型代谢标志物。荟萃分析显示，氨基酸代谢产物、线粒体代谢产物、溶血磷脂代谢产物等在脓毒症患者血浆中的水平变化，反映免疫细胞内部的代谢重编程状态，其动态变化有望成为评估细胞因子风暴活动度及脓毒症预后的新型敏感指标[75]。

治疗策略上，靶向代谢免疫轴为拮抗细胞因子风暴提供了多样化的干预思路。①内源性代谢物具有天然的免疫调节功能。例如，衣康酸可通过激活 Nrf2 通路，发挥抗氧化和抗炎效应，同时抑制 SDH 的活性并负反馈调节糖酵解，从多个环节抑制炎症小体的激活。肠道菌群来源的代谢物，如短链脂肪酸（丁酸及其衍生物等）也通过诱导抗炎基因的表观遗传重编程，促进巨噬细胞向 M2 表型极化，缓解过度炎症反应。②靶向关键代谢节点的小分子药物或化合物在非临床动物实验中展现出一定的治疗潜力。例如，糖酵解抑制剂 2-DG 通过竞争性抑制己糖激酶活性，可有效降低免疫细胞的糖酵解水平，在脓毒症早期炎症风暴模型中减轻炎症反应和组织损伤。广泛使用的降糖药二甲双胍，其作为 AMPK 激动剂，可通过激活 AMPK，抑制 mTOR 和 NF-κB 信号，在脓毒症实验模型中表现出抗炎与器官保护作用。此外，针对 PKM2、LDHA 等代谢酶的特定抑制剂也被初步发现具有抑制炎症和缓解脓毒症脏器损伤的作用（表 1）。

尽管免疫代谢研究为脓毒症治疗开辟了新视角，但其临床转化仍面临以下挑战：①代谢干预的时间窗难以精准把控。脓毒症的免疫反应具有明显时相特征，与之对应的是代谢模式的高度动态变化，而临床患者入院时间和病情不一，其细胞因子风暴的发生轨迹无法精确判定，导致难以判断代谢干预的启动时机，例如糖酵解抑制剂在炎症风暴阶段可能发挥治疗作用，但在免疫抑制期则可能加剧免疫功能障碍。②靶向干预特定细胞与组织的代谢紊乱难以有效实现。代谢通路普遍存在于所有细胞，脓毒症中不同细胞类型（巨噬细胞、内皮细胞、肝细胞、心肌细胞等）对同一代谢干预的反应可能截然相反，如免疫细胞依赖于糖酵解反应以快速供能，而实质细胞主要通过氧化磷酸化以高效供能，现有代谢干预药物难以实现细胞或组织靶向干预，可能导致效果不佳甚至加重病情。③代谢网络存在代偿或冗余，单靶点代谢药物在体内易诱发代谢重编程的代偿旁路，而联合多靶点干预则可能影响机体所需的正常代谢功能。④临床前模型与患者存在较大差异。临床前研究主要采用均一性较好且代谢功能正常的细胞或动物模型，而临床患者往往合并基础代谢性疾病或已使用代谢调控药物，故临床前研究的疗效可能难以在患者中有效重现。

7 小结与展望

脓毒症中天然免疫细胞的代谢重编程主要从 3 个维度导致炎症失控和细胞因子风暴：细胞层面，巨噬细胞的 M1/M2 极化、中性粒细胞活化以及 DC 细胞的分化均伴随特异性代谢重塑，其中糖酵解通路普遍增强是促炎表型形成的代谢基础。分子层面，HIF-1α、mTOR 等代谢感受器与 HK2、LDHA 等关键代谢酶共同构成调控枢纽，通过整合细胞免疫信号与营养与能量状态形成正反馈环路，放大炎症反应。代谢物层面，琥珀酸、乳酸等传统代谢产物可作为信号分子或蛋白质翻译后修饰底物参与调控炎症反应。

代谢免疫研究的兴起为解析脓毒症免疫病理的关键问

表 1 基于代谢物/代谢调控分子的脓毒症干预研究

干预类型	代表性调控分子	靶点机制	干预作用
内源性代谢物	衣康酸	激活 Nrf2 抗氧化通路；抑制 SDH；负反馈抑制糖酵解	缓解脓毒症肺[76]、肾[77]和内皮损伤[78]
	短链脂肪酸（丁酸）	通过 HDAC 抑制诱导表观遗传重编程，促进 M2 巨噬细胞极化	缓解脓毒症肾损伤[79]、脑病[80]和神经炎症[81]
代谢调控分子	2-DG	竞争性抑制己糖激酶，从头阻断糖酵解反应	减轻脓毒症肾[82]、肺[83]损伤，缓解心脏功能障碍[84]
	PKM2 抑制剂	抑制 PKM2 酶活性，影响糖酵解通量	减轻炎症[85]，缓解脓毒症肺损伤[86]
	LDHA 抑制剂	降低乳酸水平，减弱乳酸化修饰及酸性微环境	缓解脓毒症肺损伤[38,87]
	AMPK 激动剂（二甲双胍）	激活 AMPK 并抑制 mTOR 和 NF-κB 信号，维持线粒体稳态，调控肠道菌群及代谢产物	减轻脓毒症肝[88]、肺[89]和神经[90]损伤

题提供了新思路，但其深化与转化，仍需在以下方面实现突破：①解析代谢重编程的时空演变轨迹。当前研究大多提供疾病特定阶段的静态代谢特征。未来应着力解析代谢状态在脓毒症全周期（从早期高炎症到晚期免疫抑制）及不同器官微环境中的动态演变图谱，同时整合多组学分析与多模态成像技术，回答是否存在决定从“抵抗”向“耐受”转变的关键代谢拐点，以及如何无创、实时监测这一拐点，为分期精准干预提供决策依据等问题。②揭示细胞层面的代谢异质性。脓毒症的代谢反应具有高度细胞类型特异性与功能状态依赖性。未来研究应充分利用单细胞代谢组学与空间代谢组学等前沿技术，揭示同一组织内，促炎巨噬细胞、抗炎巨噬细胞、中性粒细胞、T 细胞以及实质细胞各自独特的代谢状态及其“代谢对话”，回答不同免疫细胞亚群的代谢差异、精细化调控及其相互影响的问题。③探索临床转化的现实路径。为将代谢免疫研究转化为临床可用工具，未来应构建融合经典炎症指标、动态代谢组特征、微生物组数据及临床指标的多维数据模型，用于早期风险分层、预后判断和治疗反应预测。同时，亟需开发更接近临床患者的实验模型用于转化研究，以及适用于危重病床旁的快速、微型化代谢物检测技术用于“代谢分型”，推动代谢调控尽早从实验室概念走向临床决策支持。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 鲁永玲：文献检索、论文撰写；刘鑫：论文设计、论文修改

参 考 文 献

[1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801.

[2] Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International consensus criteria for pediatric sepsis and septic shock[J]. JAMA, 2024, 331(8): 665-674.

[3] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. Lancet, 2020, 395(10219): 200-211.

[4] Gbd GSC. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2021: a systematic analysis[J]. Lancet Glob Health, 2025, 13(12): 2013-2026.

[5] 王伊帆，陈 燕，彭劲民，等. 中国脓毒症流行病学的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志，2023，9(1)：89-94.
Wang YF, Chen Y, Peng JM, et al. Epidemiology of sepsis in China[J]. Chin J Crit Care Intensive Care Med Electron Ed, 2023, 9(1): 89-94.

[6] Meyer NJ, Prescott HC. Sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2024, 391(22): 2133-2146.

[7] You WB. Roles of cytokine storm in sepsis progression: biomarkers, and emerging therapeutic strategies[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1696366.

[8] 陈仲毅，胡时强，刘德伍，等. 严重烧伤感染与细胞因子风暴的研究进展[J]. 中华烧伤与创面修复杂志，2023，39(4)：391-395.
Chen ZY, Hu SQ, Liu DW, et al. Research advances on severe burn infection and cytokine storm[J]. Chin J Burns, 2023, 39(4): 391-395.

[9] Willmann K, Moita LF. Physiologic disruption and metabolic reprogramming in infection and sepsis[J]. Cell Metab, 2024, 36(5): 927-946.

[10] Jarczak D, Nierhaus A. Cytokine storm: definition, causes, and implications[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11740.

[11] 姚咏明，张 卉，董 宁. 脓毒症分型：精准治疗之基石[J]. 中华烧伤与创面修复杂志，2024，40(10)：915-919.
Yao YM, Zhang H, Dong N. Classification of sepsis: the cornerstone for precise treatment[J]. Chin J Burns, 2024, 40(10): 915-919.

[12] Nedeva C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 1011.

[13] 孙炳伟，王逸凡，杨云稀. 中性粒细胞与烧伤脓毒症[J]. 中华烧伤与创面修复杂志，2024(7)：618-624.
Sun BW, Wang YF, Yang YX. Neutrophil and burn sepsis[J]. Chin J Burns Wounds, 2024(7): 618-624.

[14] Wu QQ, Qi SY, Kang ZF, et al. PANoptosis in sepsis: a central role and emerging therapeutic target[J]. J Inflamm Res, 2025, 18: 6245-6261.

[15] Fitzpatrick SF. Immunometabolism and sepsis: a role for HIF?[J]. Front Mol Biosci, 2019, 6: 85.

[16] Wang A, Luan HH, Medzhitov R. An evolutionary perspective on immunometabolism[J]. Science, 2019, 363(6423): eaar3932.

[17] Ming SQ, Li XY, Xiao Q, et al. TREM2 aggravates sepsis by inhibiting fatty acid oxidation *via* the SHP1/BTK axis[J]. J Clin Investig, 2025, 135: e159400.

[18] Zhang YL, Wu FF, Li Y, et al. SREBF1 mediates immunoparalysis of dendritic cells in sepsis by regulating lipid metabolism and endoplasmic reticulum stress[J]. Cell Commun Signal, 2025, 23(1): 286.

[19] Chen Q, Liang X, Wu TZ, et al. Integrative analysis of metabolomics and proteomics reveals amino acid metabolism disorder in sepsis[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 123.

[20] Krupa A, Krupa MM, Pawlak K. Kynurenine pathway-an underestimated factor modulating innate immunity in sepsis-induced acute kidney injury?[J]. Cells, 2022, 11(16): 2604.

[21] Karadima E, Chavakis T, Alexaki VI. Arginine metabolism in myeloid cells in health and disease[J]. Semin Immunopathol, 2025, 47(1): 11.

[22] Cheng SL, Li YF, Sun XL, et al. The impact of glucose metabolism on inflammatory processes in sepsis-induced acute lung injury[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1508985.

[23] Pan TT, Sun SQ, Chen Y, et al. Immune effects of PI3K/Akt/HIF-1α-regulated glycolysis in polymorphonuclear neutrophils during sepsis[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 29.

[24] Liu DD, Xiao M, Zhou J, et al. PFKFB3 promotes sepsis-induced acute lung injury by enhancing NET formation by CXCR4hi neutrophils[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 123: 110737.

[25] Cichon I, Ortmann W, Kolaczkowska E. Metabolic pathways involved in formation of spontaneous and lipopolysaccharide-induced neutrophil extracellular traps (NETs) differ in obesity and systemic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7718.

[26] Lin ZQ, Chen D, Zhang PD, et al. Multi-omics reveal neutrophil heterogeneity in sepsis(Review)[J]. Int J Mol Med, 2025, 56(6): 1-15.

[27] Kelly B, O'Neill LA. Metabolic reprogramming in macrophages

and dendritic cells in innate immunity[J]. Cell Res, 2015, 25(7): 771-784.

[28] Liu J, Zhang XM, Chen K, et al. CCR7 chemokine receptor-inducible lnc-Dpf3 restrains dendritic cell migration by inhibiting HIF-1α-mediated glycolysis[J]. Immunity, 2019, 50(3): 600-615.

[29] Vaupel P, Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. J Physiol, 2021, 599(6): 1745-1757.

[30] Hsu CG, Li WJ, Sowden M, et al. Pnpt1 mediates NLRP3 inflammasome activation by MAVS and metabolic reprogramming in macrophages[J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20(2): 131-142.

[31] Gauthier T, Yao C, Dowdy T, et al. TGF-β uncouples glycolysis and inflammation in macrophages and controls survival during sepsis[J]. Sci Signal, 2023, 16(797): eade0385.

[32] Li RQ, Li XQ, Zhao J, et al. Mitochondrial STAT3 exacerbates LPS-induced sepsis by driving CPT1a-mediated fatty acid oxidation[J]. Theranostics, 2022, 12(2): 976-998.

[33] Heieis GA, Patente TA, Almeida L, et al. Metabolic heterogeneity of tissue-resident macrophages in homeostasis and during helminth infection[J]. Nat Commun, 2023, 14: 5627.

[34] Stienstra R, Netea-Maier RT, Riksen NP, et al. Specific and complex reprogramming of cellular metabolism in myeloid cells during innate immune responses[J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 142-156.

[35] Lachmandas E, Boutens L, Ratter JM, et al. Microbial stimulation of different Toll-like receptor signalling pathways induces diverse metabolic programmes in human monocytes[J]. Nat Microbiol, 2016, 2: 16246.

[36] Zhang K, Jagannath C. Crosstalk between metabolism and epigenetics during macrophage polarization[J]. Epigenetics Chromatin. 2025, 18(1): 16.

[37] Lu J, Hou Y, Liu SX, et al. Acetyl-CoA synthetase 2 induces pyroptosis and inflammation of renal epithelial tubular cells in sepsis-induced acute kidney injury by upregulating the KLF5/NF-κB pathway [J]. Cell Commun Signal, 2024, 22(1): 187.

[38] Kuang XD, Niu ZL, Huang ZY, et al. GDF15 attenuates sepsis-induced acute lung injury by suppressing the HIF-1α/LDHA pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2025, 163: 115198.

[39] Huang ZY, Teng WB, Yao LX, et al. mTOR signaling pathway regulation HIF-1 α effects on LPS induced intestinal mucosal epithelial model damage[J]. BMC Mol Cell Biol, 2024, 25(1): 13.

[40] Kanmani S, Song XM, Kanmani P, et al. Enhancement of autophagy in macrophages *via* the p120-catenin-mediated mTOR signaling pathway[J]. J Immunol, 2024, 212(1 Suppl): S1314-1363.

[41] Guo N, Xia Y, He NN, et al. IRGM inhibits the AKT/mTOR signaling pathway by interacting with TRIM21 to alleviate sepsis-induced acute lung injury[J]. Inflammation, 2025, 48(5): 3282-3299.

[42] Fu Y, Xiang Y, Zha J, et al. Enhanced STAT3/PIK3R1/mTOR signaling triggers tubular cell inflammation and apoptosis in septic-induced acute kidney injury: implications for therapeutic intervention [J]. Clin Sci, 2024, 138(6): 351-369.

[43] Fu XZ, Wang Y. Correction to: Interferon-γ regulates immunosuppression in septic mice by promoting the Warburg effect through the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Mol Med, 2023, 29(1): 110.

[44] Huang J, Liu K, Zhu S, et al. AMPK regulates immunometabolism in sepsis[J]. Brain Behav Immun, 2018, 72: 89-100.

[45] Chen HT, Du PP, Guo R, et al. Artesunate mitigates sepsis-induced acute kidney injury *via* lactate/AMPK/mTOR-regulated autophagy based on multi-omics[J]. Drug Des Dev Ther, 2025, 19: 5911-5928.

[46] Richter RP, Ashtekar AR, Zheng L, et al. Glycocalyx heparan sulfate cleavage promotes endothelial cell angiopoietin-2 expression by impairing shear stress-related AMPK/FoxO1 signaling[J]. JCI Insight, 2022, 7(15): e155010.

[47] Xu YH, Zhu Y, Shi Y, et al. Immune checkpoint VISTA negatively regulates microglia glycolysis and activation *via* TRIM28-mediated ubiquitination of HK2 in sepsis-associated encephalopathy[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(4): 4452-4465.

[48] Yuan Y, Fan GJ, Liu YQ, et al. The transcription factor KLF14 regulates macrophage glycolysis and immune function by inhibiting HK2 in sepsis[J]. Cell Mol Immunol, 2022, 19(4): 504-515.

[49] Jing GQ, Gong HL, Wang H, et al. OTUD1 exacerbates sepsis-associated encephalopathy by promoting HK2 mitochondrial release to drive microglia pyroptosis[J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 154.

[50] Liu ZJ, Le YF, Chen H, et al. Role of PKM2-mediated immunometabolic reprogramming on development of cytokine storm[J]. Front Immunol, 2021, 12: 748573.

[51] Zhang Q, Luo P, Xia F, et al. Capsaicin ameliorates inflammation in a TRPV1-independent mechanism by inhibiting PKM2-LDHA-mediated Warburg effect in sepsis[J]. Cell Chem Biol, 2022, 29(8): 1248-1259.

[52] Shi X, Zhou HP, Wei J, et al. The signaling pathways and therapeutic potential of itaconate to alleviate inflammation and oxidative stress in inflammatory diseases[J]. Redox Biol, 2022, 58: 102553.

[53] Ma ZM, Wu YX, Rao ZB, et al. PGK1 phosphorylates NLRP3 and mediates inflammasome activation independent of its glycolytic activity [J]. Cell Rep, 2025, 44(6): 115785.

[54] Atallah R, Gindlhuber J, Heinemann A. Succinate in innate immunity: linking metabolic reprogramming to immune modulation[J]. Front Immunol, 2025, 16: 1661948.

[55] Fu J, Han ZY, Wu ZB, et al. GABA regulates IL-1β production in macrophages[J]. Cell Rep, 2022, 41(10): 111770.

[56] Llibre A, Kucuk S, Gope A, et al. Lactate: A key regulator of the immune response[J]. Immunity, 2025, 58(3): 535-554.

[57] Qiao J, Tan Y, Liu HC, et al. Histone H3K18 and ezrin lactylation promote renal dysfunction in sepsis-associated acute kidney injury[J]. Adv Sci, 2024, 11(28): 2307216.

[58] Lu ZQ, Fang P, Li S, et al. Lactylation of histone H3k18 and Egr1 promotes endothelial glycocalyx degradation in sepsis-induced acute lung injury[J]. Adv Sci, 2025, 12(7): 2407064.

[59] Peace CG, O'Neill LAJ. The role of itaconate in host defense and inflammation[J]. J Clin Investig, 2022, 132(2): e148548.

[60] Li WZ, Li YG, Kang JQ, et al. 4-octyl itaconate as a metabolite derivative inhibits inflammation *via* alkylation of STING[J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112145.

[61] Wu KK, Xu XF, Wu MY, et al. MDM2 induces pro-inflammatory and glycolytic responses in M1 macrophages by integrating iNOS-nitric oxide and HIF-1α pathways in mice[J]. Nat Commun, 2024, 15: 8624.

[62] Zhang H, Wang Y, Qu MD, et al. Neutrophil, neutrophil extracellular traps and endothelial cell dysfunction in sepsis[J]. Clin Transl Med, 2023, 13(1): e1170.

[63] Smart L, MacDonald SPJ, Burrows S, et al. Endothelial glycocalyx biomarkers increase in patients with infection during Emergency Department treatment[J]. J Crit Care, 2017, 42: 304-309.

[64] Wang Y, Shi YX, Shao YW, et al. S100A8/A9hi neutrophils induce mitochondrial dysfunction and PANoptosis in endothelial cells *via* mitochondrial complex I deficiency during sepsis[J]. Cell Death Dis, 2024, 15: 462.

[65] Long DD, Lu ZY, Fang B, et al. Single-cell multi-omics reveals SLC2A1-driven glycolytic reprogramming of pulmonary endothelial cells in sepsis-associated lung injury[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2026, 1872(1): 168050.

[66] Gould S, Herron A, Davis J, et al. Control of inflammatory lung injury and repair by metabolic signaling in endothelial cells[J]. Curr Opin Hematol, 2025, 32(3): 157-167.

[67] Sun HJ, Zheng GL, Wang ZC, et al. Chicoric acid ameliorates sepsis-induced cardiomyopathy *via* regulating macrophage metabolism reprogramming[J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155175.

[68] Zhu JJ, Jin ZX, Wang J, et al. FGF21 ameliorates septic liver injury by restraining proinflammatory macrophages activation through the autophagy/HIF-1α axis[J]. J Adv Res, 2025, 69: 477-494.

[69] Molema G, Zijlstra JG, van Meurs M, et al. Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2022, 18(2): 95-112.

[70] Tan CY, Gu J, Li T, et al. Inhibition of aerobic glycolysis alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting lactate/Sirtuin 3/AMPK-regulated autophagy[J]. Int J Mol Med, 2021, 47(3): 19.

[71] Yang WY, Tang R, Zhou Y, et al. Succinic acid-induced macrophage endocytosis promotes extracellular vesicle-based integrin Beta1 transfer accelerating fibroblast activation and sepsis-associated pulmonary fibrosis[J]. Adv Sci, 2025, 12(43): e07411.

[72] Zhang TN, Huang XM, Li L, et al. Lactylation of HADHA promotes sepsis-induced myocardial depression[J]. Circ Res, 2025, 137(4): e65-e87.

[73] 陈梦瑞，谭小华，钟文静，等. 衣康酸通过抑制神经损伤诱导蛋白1介导的质膜破裂减轻脓毒症急性肺损伤巨噬细胞泛凋亡[J]. 中南大学学报(医学版)，2025，50(6)：970-985.

Chen MR, Tan XH, Zhong WJ, et al. Itaconic acid alleviates macrophage PANoptosis in sepsis-associated acute lung injury *via* inhibiting ninjurin-1-mediated plasma membrane rupture[J]. J Cent South Univ Med Sci, 2025, 50(6): 970-985.

[74] Zhou P, Yang L, Li RD, et al. IRG1/itaconate alleviates acute liver injury in septic mice by suppressing NLRP3 expression and its mediated macrophage pyroptosis *via* regulation of the Nrf2 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 135: 112277.

[75] Wang J, Sun YZ, Teng SN, et al. Prediction of sepsis mortality using metabolite biomarkers in the blood: a meta-analysis of death-related pathways and prospective validation[J]. BMC Med, 2020, 18(1): 83.

[76] He RY, Liu BH, Xiong R, et al. Itaconate inhibits ferroptosis of macrophage *via* Nrf2 pathways against sepsis-induced acute lung injury[J]. Cell Death Discov, 2022, 8: 43.

[77] Wang YY, Zhou M, Jiang RY, et al. Pharmacological inhibition of STING-mediated GPX4 autophagic degradation by 4-octyl itaconate ameliorates sepsis-induced acute kidney injury[J]. Apoptosis, 2025, 30(5/6): 1410-1423.

[78] Li R, Ma Y, Wu HR, et al. 4-Octyl itaconate alleviates endothelial cell inflammation and barrier dysfunction in LPS-induced sepsis *via* modulating TLR4/MAPK/NF-κB signaling[J]. Mol Med, 2025, 31(1): 240.

[79] Tian XF, Yuan LY, Zeng YZ. Butyrate attenuates SA-AKI by inhibiting pyroptosis *via* the STING-GSDMD axis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2025, 743: 151143.

[80] Li ZY, Zhang FX, Sun MS, et al. The modulatory effects of gut microbes and metabolites on blood-brain barrier integrity and brain function in sepsis-associated encephalopathy[J]. PeerJ, 2023, 11: e15122.

[81] Zhao LW, Huang Y, Ye ZW, et al. Short-chain fatty acids attenuate sepsis-induced gut dysbiosis and hippocampal neuroinflammation *via* NLRP6 inflammasome activation in mice[J]. Int J Surg, 2026, 112(1): 570-582.

[82] Ji R, Chen W, Wang Y, et al. The warburg effect promotes mitochondrial injury regulated by uncoupling protein-2 in septic acute kidney injury[J]. Shock, 2021, 55(5): 640-648.

[83] Li FY, Liu XQ, Yu Z, et al. 2-Deoxy-D-glucose reshapes the sepsis-trained stressed granulocytes by comprehensive alterations of the transcriptional landscape[J]. Gene, 2025, 972: 149828.

[84] Zheng ZB, Ma H, Zhang X, et al. Enhanced glycolytic metabolism contributes to cardiac dysfunction in polymicrobial sepsis[J]. J Infect Dis, 2017, 215(9): 1396-1406.

[85] Luo P, Zhang Q, Zhong TY, et al. Celastrol mitigates inflammation in sepsis by inhibiting the PKM2-dependent Warburg effect[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 22.

[86] He YY, Xie WL, Zhou HF, et al. Dexmedetomidine alleviates sepsis-induced acute lung injury by inhibiting M1 macrophage polarization *via* inhibition of PKM2-mediated Warburg effect[J]. Biochem Pharmacol, 2025, 241: 117130.

[87] Gong FC, Li RR, Zheng XT, et al. OLFM4 regulates lung epithelial cell function in sepsis-associated ARDS/ALI *via* LDHA-mediated NF-κB signaling[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 7035-7051.

[88] Liang HY, Song H, Zhang XJ, et al. Metformin attenuated sepsis-related liver injury by modulating gut microbiota[J]. Emerg Microbes Infect, 2022, 11(1): 815-828.

[89] Fan SY, Zhao ZC, Liu XL, et al. Metformin mitigates sepsis-induced acute lung injury and inflammation in young mice by suppressing the S100A8/A9-NLRP3-IL-1β signaling pathway[J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 3785-3799.

[90] Qin ZH, Zhou CL, Xiao XC, et al. Metformin attenuates sepsis-induced neuronal injury and cognitive impairment[J]. BMC Neurosci, 2021, 22(1): 78.

（收稿：2025-11-24；修回：2026-04-13；录用：2026-04-16）

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

鲁永玲，刘　鑫. 脓毒症细胞因子风暴的代谢免疫调控研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(6)：770-779.