

高糖饮食与炎症性疾病研究进展*

张伟^{1,2}, 马骁^{1,2}, 程浩^{1,2}, 张敦房^{1,2△}

1. 四川大学华西医院 生物治疗科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室(成都 610041)

【摘要】 高糖饮食会引起胰岛素耐受、糖尿病和非酒精性脂肪肝等多种疾病。近年来,随着对高糖饮食相关研究的深入,研究者们陆续发现和阐明了其对自身免疫性疾病和感染性疾病等炎症性疾病的影响。本综述通过总结目前关于高糖饮食与炎症性疾病相关的研究进展,指出以高葡萄糖和高果糖摄入为代表的高糖饮食可能是慢性炎症性疾病恶化的重要诱导因素,并归纳了高糖饮食导致炎症性疾病恶化的调控机制。笔者认为,开展广泛的临床研究和真实世界研究,并深入揭示高葡萄糖饮食和高果糖饮食在免疫调节中的差异性,是未来的重点研究方向和亟待解决的关键科学问题。

【关键词】 高糖饮食 葡萄糖 果糖 自身免疫性疾病 慢性炎症

Research Progress in High-Sugar Diet and Inflammatory Diseases ZHANG Wei^{1,2}, MA Xiao^{1,2}, CHENG Hao^{1,2}, ZHANG Dun-fang^{1,2△}. 1. Department of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: izdf@163.com

【Abstract】 High-sugar diet causes various diseases, including insulin resistance, diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In recent years, as researchers probe deeper and deeper into issues concerning high-sugar diet, the impact of high-sugar diet on inflammatory diseases such as autoimmune diseases and infectious diseases has been gradually uncovered and clarified. In this review, we summarized the current research progress on high-sugar diet and inflammatory diseases, and suggested that a high-sugar diet based on high intake of glucose and fructose may be an important factor inducing the exacerbation of chronic inflammatory diseases such as autoimmune diseases. Moreover, we also summarized the regulatory mechanisms through which high-sugar diet induces exacerbation of inflammatory diseases. In addition, we stated that conducting extensive clinical research and research in real-life settings and pursuing thorough investigation to reveal the different involvement of high-glucose diet and high-fructose diet in immune regulation are the key scientific issues that need urgent solutions in the future.

【Key words】 High-sugar diets Glucose Fructose Autoimmune diseases Chronic inflammation

以葡萄糖为代表的已糖,是机体生命活动所需能量的主要来源,对维持生物体的生命活动不可或缺^[1]。随着社会的发展和饮食结构的改变,人们通过饮食摄入的添加糖大量增加^[2-3]。食品中的添加糖主要包括果糖、葡萄糖、果葡糖浆(high fructose corn syrup, HFCS)、蔗糖和麦芽糖等^[3-6]。HFCS是果糖和葡萄糖的混合物;蔗糖在消化道内会被分解为葡萄糖和果糖;麦芽糖则会被分解为两分子葡萄糖。因此,高糖饮食主要是指葡萄糖和果糖的大量摄入。大量的研究已经证实,长期的高糖饮食会引发多种疾病,如肥胖、胰岛素耐受、糖尿病和非酒精性脂肪肝等^[7-8]。不仅如此,近期的一项临床研究发现,含糖饮料的消费量与成年人总死亡率呈正相关关系^[9];另有多项临床研究和临床前研究证明,大量摄入含糖饮料和

HFCS会促进人和小鼠多种肿瘤的发生和生长^[10-14],并能诱导精神疾病相关的行为表现^[15]。

近几十年来,自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)等慢性炎症性疾病的发病率越来越高,但其原因尚不明确。目前的研究认为,个体的遗传易感性和环境因素都与其发病密切相关^[16-17]。尽管饮食结构的改变被认为与AID发病率的升高密切相关,但相较于高盐摄入对AID的影响^[18-19],高糖饮食对AID的影响及其机制直到近几年才得以揭示^[20-21]。本文就高糖饮食对AID和感染性疾病等慢性炎症性疾病的影响进行综述,归纳高糖饮食促进炎症反应的调节机制,通过总结目前的研究进展,指出高糖饮食可能是AID等炎症性疾病恶化的重要诱导因素。同时,我们也强调了糖类的合理膳食对维持机体免疫稳态的重要性,并探讨了未来的重点研究方向和亟待解决的关键科学问题。

1 高糖饮食加重炎症性疾病

大量证据显示,高糖饮食可以加重炎症性肠病

* 国家自然科学基金(No. 82171829)、四川省科学技术厅国际港澳台科技创新合作项目(No. 2022YFH0100)、四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程项目(No. ZYYC21012)和中央高校基本科研业务费专项资金(No. 20822041E4084)资助

△ 通信作者, E-mail: izdf@163.com

(inflammatory bowel disease, IBD)、实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)、非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、银屑病等炎症性疾病^[21-24],并促进脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反应^[25]。此外,有研究发现,不仅长期的高果糖饮食可以诱导肝脏、脂肪组织和中枢神经系统的慢性炎症^[23, 26-27],仅提供两周的高果糖饮食,就可以在小鼠大脑海马体中诱导显著的炎症反应^[28]。以下主要总结了研究较多的高糖饮食与IBD和多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)的关系。

1.1 高糖饮食加重IBD

2019年,高葡萄糖摄入被发现可以加重IBD的发展^[21]。研究人员发现,高葡萄糖饮食会通过促进Th17细胞的分化,加剧小鼠结肠炎的发生和发展。不仅如此,高葡萄糖和高果糖摄入还会通过改变肠道微生物组成,增加肠道中的黏液降解菌*Akkermansia muciniphila*和*Bacteroides fragilis*的丰度,使肠道微生物分泌更多的黏液降解酶,加剧结肠黏液层的侵蚀,使肠道通透性增加,并减少肠道中的短链脂肪酸,加剧小鼠肠道内中性粒细胞的浸润^[29-31]。另一方面,抑制Th17细胞的分化,或使用抗生素处理抑制降解结肠黏液层的肠道菌群的活动,则可以逆转高糖饮食引起的IBD加重,从而印证了高糖饮食可以通过影响T细胞免疫和肠道菌群稳态,加剧IBD的疾病发展^[21, 29]。不仅如此,将高糖饮食处理的小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠肠道内,也增加了受体小鼠的IBD易感性,提示高糖饮食对肠道免疫稳态的影响,可能会通过微生物组影响密切接触的其他个体^[29]。

1.2 高糖饮食加重MS

尽管高糖饮食对MS的影响尚未在临床研究中被证实,但目前已经在MS的疾病模型(即EAE模型)中,发现高葡萄糖和高蔗糖饮食可以加重EAE的疾病进展^[21-22]。此两项研究都发现高糖摄入增加了EAE小鼠中Th17细胞的比例,使脑和脊髓的神经炎症加重,但两项研究从不同的致病机制对高糖饮食的有害作用进行了研究和印证:一方面,高糖饮食可以直接作用于CD4⁺ T细胞,通过诱导T细胞分化为Th17细胞,从而增加EAE小鼠中Th17细胞的比例^[21];另一方面,高糖饮食通过改变肠道微生物组的菌落结构,继而刺激了Th17细胞的分化,并加剧了EAE的病症^[22]。

1.3 高糖饮食加重其他炎症性疾病

除对IBD和MS的影响外,高糖饮食还被证明可以加重甚至诱发NASH^[23]、银屑病相关的皮炎和关节炎^[24]、脂肪组织慢性炎症^[26]、大脑海马体等神经炎症^[27-28]等。已

有的研究发现,高糖饮食在银屑病动物模型中会加重白细胞介素(interleukin, IL)-17介导的炎症,并影响肠道微生物组稳态^[24],但高糖饮食对各种慢性炎症的长期影响和对这些疾病治疗预后的影响,尚需要进行广泛和深入的研究。

综上,高糖饮食可以加重消化道炎症、神经炎症、肝脏炎症、皮肤炎症、脂肪组织炎症等多种炎症性疾病。但是,目前已有的研究主要集中于动物疾病模型,针对高糖饮食对人体炎症性疾病影响的临床研究和真实世界研究,是未来研究的重点和难点。

2 高糖饮食的促炎机制

目前,高糖饮食促进炎症反应的机制尚未被完全阐明,因此,需要进行系统的深入研究。已有的证据显示,高葡萄糖饮食主要影响机体的获得性免疫反应,加剧T细胞和B细胞介导的免疫反应^[21, 32];而高果糖饮食主要影响机体的固有免疫反应,加剧巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cells, DCs)介导的免疫反应^[25, 33]。此外,高糖饮食还影响肠道微生物组的平衡和稳定^[34],并破坏肠道屏障的完整性^[35],从而加剧肠道炎症的发生。

2.1 高葡萄糖饮食促进T细胞和B细胞介导的炎症反应

淋巴细胞包括T细胞和B细胞,是获得性免疫的主要执行者^[36]。2019年,高葡萄糖饮食会加重IBD和EAE的疾病进展被发现和揭示^[21]。此项研究发现,高葡萄糖水平并不会增强CD4⁺ T细胞有氧糖酵解水平,而是通过诱导CD4⁺ T细胞的线粒体产生更多活性氧(reactive oxygen species, ROS),增加的ROS会将CD4⁺ T细胞周围的非活性状态的转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)活化为具有生物学功能的TGF- β ;在IL-6丰富的炎症环境中,活化的TGF- β 诱导了Th17细胞的大量分化,从而加剧了AID的进展^[21]。尽管有氧糖酵解的增加是支持幼稚T细胞分化为效应T细胞的必要条件^[37],但此项发现证明,高糖饮食可以通过不依赖于糖酵解的分子调控通路促进AID的恶化。

此外,另一项研究发现,高糖饮食可增加脾脏、肠系膜淋巴结和派氏集合淋巴结中B细胞的比例,并在使用钥孔血蓝蛋白刺激后,增加抗原特异性免疫球蛋白G的生成^[32]。进一步的研究发现,高糖饮食中的葡萄糖(而不是果糖)促进了骨髓中B淋巴细胞的生成,高葡萄糖通过增加糖酵解和氧化磷酸化驱动了B细胞发育,并通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路减少了B细胞早期发育中的细胞凋亡,从而增加了脾脏和淋巴结中的B细胞比例^[32]。

2.2 高果糖饮食促进巨噬细胞和DCs介导的炎症反应

巨噬细胞和DCs是固有免疫的重要执行者^[36]。JONES等^[25]发现,在使用LPS诱导单核细胞和巨噬细胞炎症的条件下,果糖可以使人单核细胞和小鼠骨髓来源的巨噬细胞进行代谢重组,使人单核细胞和小鼠骨髓来源的巨噬细胞出现谷氨酰胺代谢依赖,显著增加其三羧酸循环的水平,继而增加了单核细胞和巨噬细胞中IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子的合成。小鼠体内实验证实,连续饲喂质量分数为10%的葡萄糖和果糖混合溶液两周,会增高小鼠血清中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的水平^[25],证明了果糖除引起代谢性疾病继而引发炎症外,还可以直接影响巨噬细胞的代谢,从而加重巨噬细胞相关的炎症。

在另一项研究中,研究人员发现,与高葡萄糖培养相比,高果糖培养的人DCs会分泌更多的IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子;并且,将高果糖处理过的DCs与T细胞进行共培养,会在DCs分泌的TNF- α 的诱导下,使T细胞分泌更多的干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)^[33]。进一步的机制研究揭示,短期的高果糖暴露会引起晚期糖基化终产物的形成,从而促进了DCs中核因子- κ B的活化,继而增加了促炎细胞因子的分泌;而长时间的高果糖暴露,则会引起DCs糖酵解水平的增加,这种代谢重组支持了DCs的促炎细胞因子分泌,显示了果糖调控巨噬细胞活化和细胞因子分泌的机制具有复杂性^[33]。

2.3 高糖饮食影响肠道微生物组

除直接影响免疫细胞的活化、分化和功能,高糖摄入还被证明可以影响小鼠肠道微生物组,继而加重炎症反应^[22, 24, 29, 38]。近期的一项研究发现,葡萄糖、果糖和蔗糖的大量摄入增加了肠道中的黏液降解菌*Akkermansia muciniphila*和*Bacteroides fragilis*的丰度,引起了小鼠结肠黏液层的侵蚀,从而加剧了小鼠结肠炎的疾病进展;而在无菌条件下,高糖饮食则不会引起结肠炎的恶化^[29]。这些发现印证了高糖饮食引起的肠道微生物组改变在结肠炎恶化中的关键作用。另一项研究也发现,高果糖饮食会破坏肠道屏障并增加肠道的通透性,导致内毒素血症,血液中游离的LPS等内毒素到达肝脏后诱导了巨噬细胞TNF- α 的表达,从而加速了肝脏中果糖向脂肪酸的转变过程,因而加重了NASH^[38]。此外,有报道称,高葡萄糖诱导的EAE加重也与小鼠肠道微生物组改变有关^[22]。这些发现显示,高糖饮食引起的微生物组改变和血液中LPS等内毒素的增加,也是高糖饮食促进炎症性疾病加重的重要原因。

综上所述,高糖饮食可以通过糖代谢相关信号通路和不依赖糖代谢的信号通路,对免疫反应和免疫细胞产生多方面的复杂影响。但是,截至目前,针对高葡萄糖饮食和高果糖饮食在免疫调节方面的差异及其分子机制,尚未进行深入研究。此外,高糖饮食对肠道微生物组的影响和调控机制也未被阐明。

3 总结与展望

随着以高葡萄糖饮食和高果糖饮食为代表的高糖饮食与炎症性疾病的关系被揭示,我们对高糖饮食带来的有害影响有了更全面的理解。目前已经证明,高糖饮食除了会导致肥胖与糖尿病等代谢相关疾病,对AID等炎症性疾病和恶性肿瘤的发展都具有促进作用^[10, 21]。当前,仍有很多关键问题需要进行深入研究,包括:①高糖饮食在幼年期、老年期等不同年龄阶段对免疫系统的影响差异及其机制;②高葡萄糖与高果糖在免疫调控方面的差异及其机制;③高糖诱导的免疫环境改变是否参与了高糖饮食的促癌过程;④高糖饮食与糖尿病对机体免疫调控的差异。不仅如此,近年来,短期限制饮食对免疫系统稳态的促进作用被广泛揭示^[39, 40],而糖类摄入的改变是否参与了限制饮食对免疫稳态的调控过程尚需进行研究。此外,研究发现超生理水平的甘露糖摄入可以抑制机体的炎症反应^[41-43],对其调控机制进行深入研究,可以更好的揭示糖类摄入与免疫系统稳态的相互关系。尽管如此,已有的研究已经揭示了高糖饮食对免疫稳态和炎症性疾病具有诸多不利影响,丰富了我们饮食与AID等炎症性疾病相互关系的认识,提示了通过合理膳食调节免疫系统稳态的可能性,对改善人类健康状况意义重大。

综上所述,以高葡萄糖和高果糖摄入为特征的高糖饮食,不仅可以诱发肥胖、糖尿病、NASH等代谢性疾病,也是AID、感染性疾病等慢性炎症性疾病加重的诱导因素。因此,深入研究糖类摄入与AID等慢性炎症性疾病的关系,探索改善人类免疫系统健康状况的合理膳食,具有重要的研究意义和社会价值。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] MITA M, ITO M, HARADA K, et al. Green fluorescent protein-based glucose indicators report glucose dynamics in living cells. *Anal Chem*, 2019, 91(7): 4821-4830.
- [2] POWELL E S, SMITH-TAILLIE L P, POPKIN B M. Added sugars intake across the distribution of US children and adult consumers: 1977-2012. *J*

- Acad Nutr Diet, 2016, 116(10): 1543–1550.
- [3] FOX M K, GEARAN E C, SCHWARTZ C. Added sugars in school meals and the diets of school-age children. *Nutrients*, 2021, 13(2): 471.
- [4] DAS U N. Sucrose, fructose, glucose, and their link to metabolic syndrome and cancer. *Nutrition*, 2015, 31(1): 249–257.
- [5] RIPPE J M, ANGELOPOULOS T J. Sucrose, high-fructose corn syrup, and fructose, their metabolism and potential health effects: What do we really know? *Adv Nutr*, 2013, 4(2): 236–245.
- [6] KOVALSKYS I, CAVAGNARI B M, FAVIERI A, *et al*. Total and added sugars consumption in Argentina: Their contribution to daily energy intake Results from Latin American Study of Nutrition and Health (ELANS). *Nutr Diet*, 2019, 76(3): 313–320.
- [7] MOREIRA P I. High-sugar diets, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2013, 16(4): 440–445.
- [8] GEIDL-FLUECK B, HOCHULI M, NEMETH A, *et al*. Fructose- and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: A randomized controlled trial. *J Hepatol*, 2021, 75(1): 46–54.
- [9] MALIK V S, LI Y, PAN A, *et al*. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation*, 2019, 139(18): 2113–2125.
- [10] GONCALVES M D, LU C, TUTNAUER J, *et al*. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science*, 2019, 363(6433): 1345–1349.
- [11] HUR J, OTEGBEYE E, JOH H K, *et al*. Sugar-sweetened beverage intake in adulthood and adolescence and risk of early-onset colorectal cancer among women. *Gut*, 2021, 70(12): 2330–2336.
- [12] CHAZELAS E, SROUR B, DESMETZ E, *et al*. Sugary drink consumption and risk of cancer: Results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ*, 2019, 366: 12408[2021-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6614796/>. doi: 10.1136/bmj.l2408.
- [13] LEUNG C Y, ABE S K, SAWADA N, *et al*. Sugary drink consumption and subsequent colorectal cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(4): 782–788.
- [14] LEUNG C Y, ABE S K, SAWADA N, *et al*. Sugary drink consumption and risk of kidney and bladder cancer in Japanese adults. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21701.
- [15] HIRAI S, MIWA H, TANAKA T, *et al*. High-sucrose diets contribute to brain angiopathy with impaired glucose uptake and psychosis-related higher brain dysfunctions in mice. *Sci Adv*, 2021, 7(46): eabl6077[2021-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8580307/>. doi: 10.1126/sciadv.abl6077.
- [16] WANG L, WANG F S, GERSHWIN M E. Human autoimmune diseases: A comprehensive update. *J Intern Med*, 2015, 278(4): 369–395.
- [17] JULIA V, MACIA L, DOMBROWICZ D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(5): 308–322.
- [18] WU C, YOSEF N, THALHAMER T, *et al*. Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature*, 2013, 496(7446): 513–517.
- [19] KLEINWIEFELD M, MANZEL A, TITZE J, *et al*. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*, 2013, 496(7446): 518–522.
- [20] GALGANI M, MATARESE G. The sweet kiss breaching immunological self-tolerance. *Trends Mol Med*, 2019, 25(10): 819–820.
- [21] ZHANG D, JIN W, WU R, *et al*. High glucose intake exacerbates autoimmunity through reactive-oxygen-species-mediated TGF-beta cytokine activation. *Immunity*, 2019, 51(4): 671–681.
- [22] CAO G, WANG Q, HUANG W, *et al*. Long-term consumption of caffeine-free high sucrose cola beverages aggravates the pathogenesis of EAE in mice. *Cell Discov*, 2017, 3: 17020[2021-12-10]. <https://www.nature.com/articles/celldisc201720>. doi: 10.1038/celldisc.2017.20.
- [23] NOVELLE M G, BRAVO S B, DESHONS M, *et al*. Impact of liver-specific GLUT8 silencing on fructose-induced inflammation and omega oxidation. *iScience*, 2021, 24(2): 102071[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102071>.
- [24] SHI Z, WU X, SANTOS ROCHA C, *et al*. Short-term western diet intake promotes IL-23-mediated skin and joint inflammation accompanied by changes to the gut microbiota in mice. *J Invest Dermatol*, 2021, 141(7): 1780–1791.
- [25] JONES N, BLAGIH J, ZANI F, *et al*. Fructose reprogrammes glutamine-dependent oxidative metabolism to support LPS-induced inflammation. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1209.
- [26] PEKTAS M B, KOCA H B, SADI G, *et al*. Dietary fructose activates insulin signaling and inflammation in adipose tissue: Modulatory role of resveratrol. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 8014252[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1155/2016/8014252>.
- [27] PATKAR O L, MOHAMED A Z, NARAYANAN A, *et al*. A binge high sucrose diet provokes systemic and cerebral inflammation in rats without inducing obesity. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11252.
- [28] CIGLIANO L, SPAGNUOLO M S, CRESCENZO R, *et al*. Short-term fructose feeding induces inflammation and oxidative stress in the hippocampus of young and adult rats. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 2869–2883.
- [29] KHAN S, WALIULLAH S, GODFREY V, *et al*. Dietary simple sugars alter microbial ecology in the gut and promote colitis in mice. *Sci Transl Med*, 2020, 12(567): eaay6218.
- [30] FAJSTOVA A, GALANOVA N, COUFAL S, *et al*. Diet rich in simple sugars promotes pro-inflammatory response via gut microbiota alteration and TLR4 signaling. *Cells*, 2020, 9(12): 2701.
- [31] LAFFIN M, FEDORAK R, ZALASKY A, *et al*. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12294.
- [32] TAN J, NI D, WALI J A, *et al*. Dietary carbohydrate, particularly glucose, drives B cell lymphopoiesis and function. *iScience*, 2021, 24(8): 102835[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.102835>.
- [33] JAISWAL N, AGRAWAL S, AGRAWAL A. High fructose-induced metabolic changes enhance inflammation in human dendritic cells. *Clin Exp Immunol*, 2019, 197(2): 237–249.

- [34] SICARD J F, LE BIHAN G, VOGELEER P, *et al.* Interactions of intestinal bacteria with components of the intestinal mucus. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 387[2021-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591952/>. doi: 10.3389/fcimb.2017.00387.
- [35] JIN R, WILLMENT A, PATEL S S, *et al.* Fructose induced endotoxemia in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Hepatol*, 2014, 2014: 560620[2021-12-10]. <https://doi.org/10.1155/2014/560620>.
- [36] IWASAKI A, MEDZHITOV R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*, 2015, 16(4): 343–353.
- [37] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI LB J R, *et al.* Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell*, 2013, 153(6): 1239–1251.
- [38] TODORIC J, DI CARO G, REIBE S, *et al.* Fructose stimulated de novo lipogenesis is promoted by inflammation. *Nat Metab*, 2020, 2(10): 1034–1045.
- [39] COLLINS N, HAN S J, ENAMORADO M, *et al.* The bone marrow protects and optimizes immunological memory during dietary restriction. *Cell*, 2019, 178(5): 1088–1101.
- [40] BORDON Y. Fast tracking immunity. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(10): 598.
- [41] ZHANG D, CHIA C, JIAO X, *et al.* D-mannose induces regulatory T cells and suppresses immunopathology. *Nat Med*, 2017, 23(9): 1036–1045.
- [42] TORRETTA S, SCAGLIOLA A, RICCI L, *et al.* D-mannose suppresses macrophage IL-1beta production. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6343.
- [43] ZHANG W, CHENG H, GUI Y, *et al.* Mannose treatment: A promising novel strategy to suppress inflammation. *Front Immunol*, 2021, 12: 756920[2021-12-10]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756920>.

(2021-09-22收稿, 2021-12-16修回)

编辑 余琳