PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
2025，52(6)：1574~1586
www.pibb.ac.cn

运动诱导的代谢重塑对免疫功能的调控作用*

王惠国[1,2]　杨高源[1,2]　谢仙燕[1,2]　王　钰[1,3]　李自燕[1,3]　朱　琳[1,3]**
([1] 广州体育学院运动与健康学院，广州 510500；[2] 广州体育学院体卫融合创新发展研究中心，广州 510500；
[3] 广州体育学院粤港澳大湾区体育科学创新研究中心，广州 510500)

摘要　本文聚焦运动诱导的代谢重塑（包括糖、脂、蛋白质代谢）对免疫功能的调控作用。在糖代谢方面，规律运动通过改善整体糖稳态，如提高胰岛素敏感性、降低晚期糖基化终末产物积累，从而直接缓解高血糖状态下的免疫功能障碍和慢性炎症。同时，运动中产生的乳酸不仅作为能量底物，更作为信号分子通过pH变化、G蛋白偶联受体81（GPR81）受体激活及组蛋白乳酸化修饰等途径，对免疫细胞功能发挥双向调节作用。此外，运动还通过调控AMPK-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）和低氧诱导因子1α（HIF-1α）等关键代谢信号通路，直接影响免疫细胞（如T细胞、巨噬细胞）的代谢、分化及效应功能。在脂代谢方面，运动通过减少体脂、优化脂肪组织微环境（如促进抗炎M2型巨噬细胞极化）、调节脂肪因子（如增加脂联素、减少瘦素）分泌以及改善循环血脂谱（如降低促炎性游离脂肪酸、提升高密度脂蛋白抗炎功能），从而系统性地抑制炎症反应，改善免疫监视。在蛋白质代谢方面，运动诱导的热休克蛋白（heat shock proteins，HSPs）表达可发挥细胞保护及免疫信号调节功能，骨骼肌分泌的多种肌细胞因子直接作为免疫调节信号作用于免疫细胞，关键氨基酸（如谷氨酰胺、精氨酸、支链氨基酸）代谢途径的改变则直接影响免疫细胞的能量供应、生物合成能力及信号转导过程，进而塑造免疫应答特性。本文旨在归纳“运动-代谢-免疫”交互调控网络的复杂性与关键分子节点，为深入理解运动促进免疫健康的生物化学机制提供综合视角。

关键词　运动，糖代谢，脂代谢，蛋白质代谢，免疫功能
中图分类号　R392，Q7　　**DOI**：10.16476/j.pibb.2025.0158　　**CSTR**：32369.14.pibb.20250158

运动诱导的代谢重塑是机体在运动刺激下，通过动态调整糖、脂质、氨基酸代谢通路、代谢物水平、酶活性及信号通路，实现能量供需平衡和代谢稳态维持的生物学过程。近年来，随着代谢组学和蛋白质组学等高通量技术的发展，运动诱导的代谢变化及其对免疫功能的影响逐渐成为运动生理学、代谢组学与免疫学交叉领域的研究热点。例如，随着单细胞多组学和代谢流示踪技术的快速发展，运动诱导的代谢重塑对免疫细胞亚群特异性功能的影响逐渐明晰。利用单细胞RNA测序揭示了耐力运动后骨骼肌分泌的肌细胞因子如何特异性调控脂肪组织中M2型巨噬细胞的极化[1]。通过代谢组学分析，发现运动诱导的乳酸代谢变化与T细胞记忆形成密切相关，为运动促进长期免疫适应提供了新证据[2]。

运动不仅改变全身及局部组织的代谢微环境，还通过乳酸、酮体、短链脂肪酸等关键代谢物，AMP活化的蛋白质激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）、低氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）等信号通路，以及线粒体适应性重塑和运动因子释放，重塑免疫细胞的代谢程序，调控其活化、增殖、分化、效应功能及记忆形成，进而影响炎症反应、抗原提呈能力及病原体抵抗力。深入理解“运动-代谢-免疫”调控网络的相互作用机制，对于揭示运动促健康效应的生物化学基础具有重要意义。本文系统梳理运动诱导的代谢重塑及其对免疫细胞功能与免疫稳态影响的研究进展，总结关键代谢

* 广东省普通高校自然科学类重点项目（2024ZDZX2063）和体卫融合健康促进创新发展研究中心（2024TSZK017）资助。
** 通讯联系人。
Tel：020-38024413，E-mail：11251@gzsport.edu.cn
收稿日期：2025-04-10，接受日期：2025-05-15

物、信号通路的调控机制，为理解运动对免疫稳态的调控作用提供更全面的视角。

1 运动诱导的糖代谢重塑对免疫功能的影响

1.1 运动通过重塑糖代谢改善高血糖导致的免疫功能损伤

1.1.1 高血糖通过多种机制损害免疫功能

高血糖会抑制中性粒细胞的趋化性、吞噬能力和活性氧类（reactive oxygen species，ROS）的生成，从而降低其抵抗细菌感染的能力[3]。高血糖促进巨噬细胞向促炎的M1表型极化，同时抑制其有效的吞噬和杀菌活性[4]。高血糖还会干扰淋巴细胞（包括T细胞和B细胞）的正常增殖、分化和功能发挥[5]。高血糖可导致蛋白质发生非酶糖基化，产生晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGEs）。AGEs的细胞表面受体（the receptor of advanced glycation endproducts，RAGE）在多种免疫细胞（包括巨噬细胞、单核细胞、T细胞、树突状细胞）表面表达[6]。AGEs-RAGE的结合触发复杂的下游信号级联反应。这些信号通路的激活最终导致多种促炎细胞因子，如肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor，TNF-α）、白介素-6（interleukin-6，IL-6）和趋化因子（如单核细胞趋化蛋白1（monocyte chemotactic protein-1，MCP-1））的转录和释放增加，同时上调RAGE自身的表达，形成一个“AGEs-RAGE-炎症”的正反馈循环，从而加剧和维持全身性或局部的慢性炎症状态[7]。

1.1.2 运动改善高血糖导致的免疫功能损伤

规律性运动通过提高全身胰岛素敏感性和葡萄糖转运蛋白（glucose transporter，GLUT）4的表达与活性，重塑糖代谢，促进骨骼肌葡萄糖摄取，从而降低血糖水平和血糖波动幅度，以减轻糖毒性对免疫系统造成的损害。例如，运动有助于恢复高血糖抑制的中性粒细胞的趋化性、吞噬功能及ROS生成能力，增强其抗感染能力[8]。其次，运动通过优化糖代谢，有助于逆转高血糖驱动的巨噬细胞向M1促炎表型的过度极化，促进其向更平衡或抗炎的表型转化，并改善其吞噬和杀菌效率[9]。此外，运动介导的血糖改善显著减少AGEs的生成速率[10-11]，从而打破了“AGEs-RAGE-炎症”的恶性循环[7]。因此，运动通过重塑全身糖代谢，缓解了高血糖对免疫系统的多重损害，恢复和维持了免疫细胞的正常功能。

1.2 运动诱导乳酸生成及其对免疫细胞的双重调节作用

1.2.1 乳酸作为免疫信号分子的新认识

剧烈或长时间运动期间，骨骼肌糖酵解速率急剧增加，导致乳酸大量产生并释放到血液中，血乳酸浓度可从静息时的1~2 mmol/L升高至20~30 mmol/L[12]。乳酸曾被视为糖酵解过程中的“代谢废物”和疲劳的标志物。近年来的研究揭示，乳酸是一种活跃的信号分子，通过乳酸化信号发挥免疫调节作用[13]。最新的研究结果显示，运动恢复期产生的乳酸通过组蛋白乳酸化（如H3K18la）不仅调控巨噬细胞M2极化相关基因的表达，还影响调节性T细胞（regulatory T cells，Treg cell）的免疫抑制功能，提示乳酸在运动诱导的长期免疫适应中发挥关键作用[14]。运动诱导的乳酸水平变化对免疫功能的影响具有双重性，既可抑制也可支持免疫反应，其具体作用取决于乳酸浓度、作用的免疫细胞类型。

1.2.2 高浓度乳酸的免疫抑制效应

在急性剧烈运动导致乳酸浓度迅速升高（通常>10 mmol/L）的酸性微环境下，乳酸主要呈现出对免疫功能的抑制作用[15]，这一免疫抑制效应主要表现为pH依赖性抑制和G蛋白偶联受体81（G protein-coupled receptor 81，GPR81）介导的抑制。

a. pH依赖性抑制。乳酸积累导致的局部组织或血液pH值下降，而酸性微环境可直接损害效应T细胞和自然杀伤（natural killer，NK）细胞的细胞毒性功能（如抑制穿孔素/颗粒酶释放）、增殖能力以及关键细胞因子（如γ干扰素（interferon-γ，IFN-γ））的产生[16]。这种效应被认为是肿瘤微环境中免疫逃逸的重要机制之一，也可解释力竭性运动后观察到的短暂免疫抑制现象或称“开窗期”，这种短暂抑制能有助于限制运动引起的过度炎症反应，避免组织损伤[17]。

b. GPR81介导的抑制。乳酸是GPR81的内源性配体[18]。GPR81广泛表达于多种免疫细胞表面，包括巨噬细胞、树突状细胞（dendritic cells，DCs）和部分T细胞亚群。高浓度乳酸与GPR81结合后，通过激活抑制性G蛋白，抑制腺苷酸环化酶活性，导致细胞内环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）水平下降。在巨噬细胞和DCs中，cAMP水平的降低能够抑制Toll样受体（Toll-like receptors，TLRs）等模式识别受体诱导

的促炎细胞因子（如IL-12、TNF-α）的产生，从而发挥抗炎作用[19]。因此，运动中一过性升高的乳酸能通过GPR81信号通路，抑制先天性淋巴细胞（innate lymphoid cell，ILC）的过度活化，促进炎症的及时消退。

1.2.3 生理浓度乳酸的免疫支持与调节作用

当乳酸处于生理浓度范围（1~5 mmol/L）时，它不再是抑制信号，而是转变为对特定免疫细胞功能的支持者或调节作用[20]。

a. 能量底物。某些具有抗炎、组织修复或记忆功能的免疫细胞亚群，如M2型巨噬细胞、Treg细胞以及部分记忆T细胞，表达高水平的乳酸转运蛋白（如单羧酸转运蛋白1（monocarboxylate transporters 1，MCT1））和乳酸脱氢酶B（lactate dehydrogenase B，LDHB），能高效地摄取乳酸并将其转化为丙酮酸，随后进入线粒体三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TAC）进行氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS），产生ATP[21-22]。因此，在运动恢复期或特定微环境中，乳酸可作为这些免疫细胞的重要替代燃料，支持其存活、功能维持和记忆形成，慢性运动训练能增强这些细胞利用乳酸的能力[23]。

b. 组蛋白乳酸化调控。细胞内乳酸能够在组蛋白赖氨酸残基上形成一种新的翻译后修饰——组蛋白乳酸化[14]。有研究表明，在细菌感染或缺氧诱导的巨噬细胞中，由糖酵解产生的乳酸驱动的组蛋白乳酸化（如H3K18la）能够激活与M2型巨噬细胞相关的基因的表达，从而推动巨噬细胞由促炎（M1）向抗炎/修复（M2）表型转变[21]。这意味着，运动（特别是在恢复期）产生的大量乳酸能通过这种表观遗传机制，直接重塑免疫细胞的功能表型，促进炎症消退和组织修复。

因此，运动诱导的乳酸升高对免疫系统的影响是双向的。急性高乳酸能通过pH降低和GPR81信号产生短暂的免疫抑制效应，控制炎症。同时，乳酸作为能量来源和信号分子（通过乳酸化），又能够支持特定免疫细胞亚群的功能，促进适应性免疫反应和组织修复。

1.3 运动通过AMPK-mTOR信号轴调控糖代谢影响免疫细胞功能状态

AMPK是细胞内重要的能量感受器，能够感知细胞内AMP/ATP比值的变化。运动过程中，肌肉细胞ATP大量消耗，AMP/ATP比值升高，导致AMPK迅速激活[24]。研究表明，AMPK在免疫细胞中广泛表达并发挥重要作用：AMPK激活能够抑制巨噬细胞的促炎极化（M1），促进抗炎极化（M2）[25]；AMPK激动后能够抑制树突状细胞成熟和促炎细胞因子分泌，降低T细胞活化[26]。因此，运动诱导的AMPK激活可影响免疫细胞的活化状态和功能。

AMPK的下游重要靶点之一是mTOR。mTOR信号通路在细胞代谢、增殖、生长和分化过程中发挥关键作用。mTORC1复合物通过感知营养物质（如葡萄糖、氨基酸）和生长因子信号，促进糖酵解和蛋白质合成，支持细胞快速增殖和效应功能[27]。在免疫细胞中，mTORC1活性增强与促炎细胞（如效应T细胞、M1巨噬细胞）活化密切相关，而mTORC1抑制则促进免疫细胞向抗炎或调节性表型（如Treg细胞、M2巨噬细胞）转化[28]。运动诱导的AMPK激活能够直接抑制mTORC1活性，从而降低免疫细胞的促炎表型，促进抗炎或免疫调节表型的形成[29]。例如，长期规律运动能够降低肥胖小鼠脂肪组织巨噬细胞mTORC1活性，促进巨噬细胞向抗炎M2表型转化，改善胰岛素抵抗和炎症状态[30]。此外，运动诱导的AMPK-mTOR信号轴变化也能调控T细胞代谢重塑，促进记忆T细胞和Treg细胞的生成，维持免疫稳态[31]。因此，运动通过AMPK-mTOR信号轴调控免疫细胞糖代谢，影响免疫细胞的活化状态和功能。这种代谢信号通路的调控是运动发挥免疫调节作用的重要机制之一。

1.4 运动通过HIF-1α介导的糖酵解重塑对免疫的调控

运动过程中，肌肉组织氧耗增加，局部组织氧分压降低，导致HIF-1α激活[32]。HIF-1α激活后可诱导糖酵解关键酶（如己糖激酶（hexokinase，HK）、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）、丙酮酸激酶（pyruvate kinase M2，PKM2））和葡萄糖转运蛋白（如GLUT1）的表达，促进糖酵解代谢[33]。近年来研究发现，HIF-1α在免疫细胞的代谢重塑和功能调控中发挥关键作用[34]。

在免疫细胞中，HIF-1α介导的糖酵解代谢重塑与细胞的活化状态密切相关。效应T细胞（如辅助性T细胞17（T helper cell 17，Th17细胞））和促炎巨噬细胞（M1）在活化过程中表现出明显的糖酵解增强，这种代谢特征依赖于HIF-1α的激活[35-36]。HIF-1α通过诱导糖酵解相关基因表达，支持免疫细胞快速增殖和促炎功能的发挥[37]。然

而，长期规律运动诱导的HIF-1α激活具有不同的免疫调节效应。研究表明，运动诱导的短暂HIF-1α激活能促进免疫细胞的代谢适应性，增强免疫监视功能，而长期规律运动则通过降低基础状态下HIF-1α的过度激活，防止免疫细胞过度促炎极化，维持免疫稳态[38]。例如，长期有氧运动能够降低肥胖动物脂肪组织巨噬细胞中HIF-1α表达，减少糖酵解代谢，促进巨噬细胞向抗炎M2表型转化，改善胰岛素敏感性和炎症状态[39-40]。因此，运动通过HIF-1α介导的糖酵解代谢重塑，调控免疫细胞的活化状态和功能。

运动背景下，AMPK-mTOR信号通路与HIF-1α之间存在复杂且动态的交互调控网络。其中，AMPK与mTOR主要围绕细胞能量状态进行拮抗调节：AMPK作为能量亏损的感应器被运动激活，进而抑制mTOR的促合成功能，优先保障能量供给。而HIF-1α作为关键的氧感受器，主要响应运动引发的局部低氧信号而被稳定和激活。尽管功能侧重不同，但AMPK-mTOR信号通路与HIF-1α之间存在直接或间接的交叉调控，例如，AMPK活性影响HIF-1α的表达或活性[41]，mTOR则可调控HIF-1α的翻译（但受活化AMPK的限制）[42]。反过来，HIF-1α可通过诱导发育与DNA损伤响应调节因子1（regulated in development and DNA damage response 1, REDD1）等机制反馈抑制mTOR，协调低氧下的能量分配[43]。最终，AMPK-mTOR轴与HIF-1α共同调控着运动适应中的关键下游过程，如能量代谢重塑、血管生成以及线粒体稳态。

2　运动诱导的脂代谢重塑对免疫功能的影响

2.1　运动通过重塑脂肪组织免疫微环境缓解炎症状态

在肥胖状态下，特别是内脏脂肪的过度积累，会导致脂肪组织功能失调，表现为脂肪细胞肥大、缺氧、死亡增加，以及免疫细胞（尤其是巨噬细胞）的大量浸润和M1型极化[44]。这些活化的脂肪组织巨噬细胞（adipose tissue macrophages, ATMs）和功能紊乱的脂肪细胞本身会大量分泌促炎细胞因子，如TNF-α、IL-6、MCP-1等，形成脂肪组织的局部炎症微环境，并释放入循环，导致系统性的慢性低度炎症[45-46]。

长期规律运动，特别是耐力运动结合抗阻训练，是减少体脂含量，尤其是内脏脂肪的有效手段[47]。研究表明，规律运动能够减少肥胖个体脂肪组织中巨噬细胞的总浸润量，并且促进M1型（促炎）巨噬细胞向M2型（抗炎/修复）巨噬细胞的表型转换[48]。例如，一项针对肥胖小鼠的研究发现，为期8周的自主跑轮运动显著降低了附睾脂肪组织中F4/80$^+$CD11c$^+$ M1型巨噬细胞的比例，同时增加了F4/80$^+$CD206$^+$ M2型巨噬细胞的比例，并伴随着脂肪组织中TNF-α和IL-6 mRNA表达的下调[49]。人体研究也观察到类似趋势，肥胖或超重个体运动训练后其皮下脂肪组织活检样本中，与M1表型相关的基因（如*CD68*、*CD11c*）表达减少，而与M2表型相关的基因（如*CD163*、*IL-10*）表达增加[50]。此外，运动还能通过减轻脂肪组织的缺氧状态，从而进一步抑制炎症信号的启动[51]。国内研究也证实，太极拳等中等强度运动能够有效降低肥胖老年女性血清中的TNF-α和IL-6水平，改善其炎症状态，这部分归因于对脂肪组织炎症的抑制作用[52]。综上，运动通过直接减少脂肪量，并主动重塑脂肪组织的免疫细胞组成和细胞因子分泌，抑制源自脂肪组织的慢性炎症，这是其发挥系统性免疫调节作用的重要途径。

2.2　运动通过调节脂肪因子分泌改善免疫细胞功能

脂肪细胞分泌的生物活性物质统称为脂肪因子（adipokines），它们作为信号分子，在能量代谢、胰岛素敏感性、食欲控制以及免疫调节中发挥着复杂作用[53]。运动能够显著改变多种关键脂肪因子的循环水平和/或组织表达，从而介导其免疫调节效应。

脂联素（adiponectin）主要由脂肪细胞分泌，是最具代表性的抗炎和胰岛素增敏脂肪因子[54]。肥胖个体中脂联素水平通常较低，而规律运动，特别是长期耐力训练，已被广泛证明能够提高循环脂联素浓度[55]。脂联素通过其受体（AdipoR1和AdipoR2）在多种免疫细胞（包括巨噬细胞、T细胞、B细胞、树突状细胞）上发挥作用。在巨噬细胞中，脂联素能够通过激活AMPK和PPARα/γ信号通路，促进M2型极化，抑制内毒素（endotoxin）诱导的TNF-α和IL-6产生，并增强吞噬作用和IL-10的分泌[56]。脂联素还可抑制T细胞的增殖和活化，并促进Treg细胞的功能[57]。因此，运动诱导的脂联素升高，为机体提供了重要的内源性抗炎和免疫调节信号。与脂联素相反，瘦素（leptin）主要由脂肪细胞分泌，其水平与体脂量呈

正相关。瘦素通常被认为是促炎因子，能够促进单核/巨噬细胞的活化和细胞因子产生，诱导Th1细胞介导的免疫反应，抑制Treg细胞的发育和功能[58]。在肥胖状态下，常出现高瘦素血症和瘦素抵抗。规律运动，特别是伴随体重下降的运动，通常能够降低循环瘦素水平[59]。瘦素水平的降低有助于减轻其对免疫系统的促炎驱动。例如，一项对超重/肥胖成年人进行的为期12周的有氧运动干预研究显示，运动组血清瘦素水平显著下降，同时伴随着C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）等炎症标志物的降低[60]。此外，运动还影响其他脂肪因子，如抵抗素（resistin）和趋化素（chemerin）等[51]。总之，运动通过重塑脂肪因子的分泌谱，特别是提高抗炎的脂联素水平和降低促炎的瘦素水平，直接调节免疫细胞的行为，进一步强化了其抗炎和免疫稳态维持作用。

2.3 运动通过优化循环血脂直接影响免疫细胞功能

除了脂肪因子，血液循环中的脂质分子本身，包括游离脂肪酸（free fatty acid，FFA）、甘油三酯（triglyceride，TG）和脂蛋白也是重要的免疫调节信号。代谢紊乱时常见的血脂异常（如高FFA、高TG、低高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL））与免疫失调和慢性炎症密切相关[61-62]。运动通过优化循环脂质，直接影响免疫细胞功能。

a. FFA。循环中FFA水平升高会产生脂毒性并驱动炎症反应。不同类型FFA在免疫调控中的效应差异显著。饱和脂肪酸（saturated fatty acid，SFA）如棕榈酸具有强烈的促炎能力，而不饱和脂肪酸（unsaturated fatty acid，UFA）作用较为复杂。例如，单不饱和脂肪酸（monounsaturated fatty acid，MUFA）的代表油酸，整体上对炎症的影响较SFA弱，有研究认为MUFA可通过部分替代细胞膜中的SFA，降低膜依赖性信号途径的促炎潜能，或发挥有限的抗炎作用，但其效应不及多不饱和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid，PUFA）显著[63]。PUFA根据结构分为Omega-6（n-6）和Omega-3（n-3）两大类，二者在免疫调节中往往表现为拮抗关系。n-6 PUFA中的花生四烯酸是多种促炎性类花生酸前体，但部分n-6代谢产物也表现出抗炎或促消退活性。n-3 PUFA则以其抗炎和促炎症消退特性而备受关注。虽然急性运动会短暂升高FFA供能，但长期规律运动能显著提高组织对FFA的利用能力，有效降低空腹及餐后FFA水平，特别是减少促炎性SFA[64]。这种适应减少了免疫细胞暴露于高浓度促炎FFA的风险。运动改善胰岛素敏感性进而降低基础FFA是减轻肥胖相关慢性炎症的关键机制之一。研究证实，规律运动可降低肥胖人群血清FFA浓度，并伴随炎症标志物（CRP、IL-6）下降[65-66]。

b. HDL。HDL具有多重免疫调节功能：中和内毒素，阻止TLR4激活；抑制单核细胞向内皮的黏附和迁移；直接调节单核/巨噬细胞功能，抑制其炎症反应，减少TNF-α产生，促进IL-10释放；通过促进巨噬细胞胆固醇流出（经ATP结合盒转运体A1（ATP-binding cassette transporter A1，ABCA1）/ATP结合盒转运体G1（ATP-binding cassette transporter G1，ABCG1）），防止其转化为促炎的“泡沫细胞”[67]。有氧运动和耐力运动是提升循环HDL水平的有效非药物手段[68]。更重要的是，运动不仅增加HDL浓度，还能改善其质量和功能，如增强胆固醇流出能力（cholesterol efflux capacity，CEC）和抗氧化能力（如提高对氧磷酶1（paraoxonase 1，PON1）活性）[69]。这强化了机体的内源性抗炎防御。

c. TG。循环中TG水平升高会对免疫功能产生显著的负面影响。首先，富含TG的脂蛋白（如极低密度脂蛋白（very low-density lipoprotein，VLDL）及其残粒）可被单核细胞和巨噬细胞等先天免疫细胞识别并摄取诱发脂毒性（lipotoxicity）。高TG血症常伴随氧化应激增强和内皮功能障碍，进一步加剧全身性低度炎症状态，为免疫细胞功能紊乱创造了不良微环境。规律性的体育锻炼，特别是中等强度的有氧运动，已被证实是有效降低循环TG水平的重要非药物干预手段[68]。运动可通过多种机制实现TG的降低，包括增加骨骼肌对脂肪酸的摄取和氧化利用，减少肝脏VLDL-TG的合成与分泌，以及改善胰岛素敏感性从而优化整体脂质代谢。因此，通过运动干预降低血浆TG浓度，可以直接减轻脂质过载对免疫细胞的直接促炎刺激和脂毒性压力[70]。

综上，运动通过直接优化循环脂质谱来调节免疫功能，运动降低潜在促炎的FFA（特别是SFA）和TG水平，同时提高具有多重抗炎和免疫调节功能的HDL的水平及改善其功能质量。这些改变共同塑造了一个更有利于免疫稳态、减少慢性炎症风险的循环脂质环境。

3 运动诱导的蛋白质代谢重塑对免疫功能的影响

3.1 运动诱导热休克蛋白表达上调在免疫调节中的双向作用

急性运动，特别是高强度或离心运动，诱导骨骼肌等组织的蛋白质分解增加和结构损伤，触发应激反应，导致热休克蛋白（heat shock proteins，HSPs）等分子伴侣的表达上调及潜在释放，HSPs主要作为分子伴侣，在细胞内负责蛋白质的正确折叠、转运、修复以及降解错误折叠或受损的蛋白质，维持蛋白质稳态（proteostasis）[71]。

研究表明，单次力竭性运动或高强度运动后，人外周血单核细胞（peripheral blood mononuclear cells，PBMCs）和骨骼肌中HSP70的mRNA和蛋白质水平均会显著升高[72]。这种上调被认为是细胞应对运动应激的适应性反应，有助于保护细胞免受损伤，维持功能。HSP70等分子伴侣在细胞内的保护作用对免疫细胞自身功能的维持至关重要，例如在应激条件下维持淋巴细胞的存活和功能[73]。

HSPs在细胞坏死或压力等特定条件下，可以被释放到细胞外[74]。细胞外HSPs（eHSPs），特别是eHSP70和eHSP60，可以作为损伤相关分子模式或“警报素”，通过与免疫细胞表面的受体（如TLR2、TLR4、CD91、凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1（lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1，LOX-1）等）相互作用，激活固有免疫应答[75-76]。例如，eHSP70可以刺激单核/巨噬细胞和DCs产生促炎细胞因子（如TNF-α、IL-1β、IL-6）、趋化因子，并促进DCs的成熟和抗原呈递能力[77]。这种由eHSPs介导的免疫激活有助于清除运动损伤产生的细胞碎片，并启动组织修复过程。然而，eHSPs的作用也具有双面性，过度或持续的eHSP信号加剧炎症反应[78]。长期规律运动训练能通过提高细胞内HSPs的基础水平和应激诱导能力，增强细胞对应激的耐受性，同时调节eHSPs的释放模式或下游信号通路，从而有助于控制运动后的炎症反应，并能促进对病原体挑战的更有效应答[79]。长期太极拳锻炼可提高血清中HSP70水平，与其改善的免疫功能相关[80]。因此，运动通过影响HSPs的表达与潜在释放，构成了连接肌肉应激与免疫调节的一条重要通路。

3.2 运动诱导的肌肉源性蛋白质信号构成免疫调节网络

运动过程中收缩的骨骼肌作为内分泌器官，合成并分泌多种肌细胞因子（myokines）。这些分子释放入循环系统后，构成了肌肉与免疫系统之间沟通的关键桥梁，形成一个复杂的、具有协同效应的免疫调节网络。

IL-6是这一网络中研究最为深入的成员。与炎症状态下免疫细胞产生的促炎性IL-6不同，运动诱导的IL-6主要源自收缩的肌纤维，其血浆浓度可在长时间运动中急剧升高（可达基础值的100倍以上），且通常独立于或先于典型的促炎标志物（如TNF-α）升高[81]。IL-6扮演着重要的免疫调节角色，运动性IL-6能够显著诱导抗炎细胞因子（如IL-10）和抑制剂（如IL-1受体拮抗剂IL-1ra）的产生，同时主动抑制关键促炎因子（如TNF-α）的合成[82]。这使得IL-6成为限制运动潜在炎症、并介导运动全身性抗炎效应的核心分子之一。

除了IL-6以外，骨骼肌还同时分泌其他肌细胞因子，共同塑造免疫应答的平衡。例如，IL-15在骨骼肌中稳定表达，对NK细胞和$CD8^+$ T细胞这两种关键的抗肿瘤、抗病毒免疫细胞的发育、存活和功能维持至关重要[83-84]，为免疫监视提供了细胞层面的支持。鸢尾素（irisin）由纤连蛋白III型结构域蛋白5（fibronectin type III domain-containing protein 5，FNDC5）裂解产生，运动是其主要诱导因素。除了其熟知的代谢调节作用（促进脂肪棕色化），鸢尾素也被证实具有直接的抗炎活性，例如能够抑制巨噬细胞的过度活化和炎症因子释放[85]。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是骨骼肌是其运动诱导释放的来源之一，其不仅参与神经保护和能量代谢，亦能调节炎症过程，通过影响免疫细胞功能或代谢状态发挥作用[86]。运动可诱导骨骼肌产生成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor 21，FGF21），它通过特定受体通路（FGFR1-Klotho-STAT5）直接作用于巨噬细胞，抑制核因子κB（nuclear factor κB，NF-κB）信号通路，减少IL-6和TNF-α等促炎因子的分泌，同时促进抗炎因子IL-10的表达，展现出明确的抗炎特性[87]。

综上，这个由多种肌细胞因子（包括IL-6、IL-15、鸢尾素、FGF21等）构成的信号网络通过多靶点、多途径的方式共同发挥节作用，使运动能

够更精细、更稳健地调节免疫系统，既能有效控制运动引起的短暂炎症，又能产生长期的全身抗炎和免疫优化效应，对维持免疫稳态和促进适应性免疫至关重要。

3.3 氨基酸代谢重塑对免疫细胞功能的影响

运动会引起全身及局部氨基酸代谢的变化。尤其是关键氨基酸，如谷氨酰胺（glutamine，Gln）、精氨酸（arginine，Arg）、支链氨基酸（branched-chain amino acids，BCAAs）等，其浓度的波动和代谢途径的改变直接调控着免疫细胞的功能[88-89]。

Gln是血液中最丰富的游离氨基酸，Gln对免疫系统至关重要[90]。它是淋巴细胞、巨噬细胞等快速增殖或高度活化免疫细胞优先利用的关键燃料（通过谷氨酰胺酵解供能）和生物合成前体（提供氮/碳合成核苷酸）[91]。此外，Gln是合成关键抗氧化剂谷胱甘肽（glutathione，GSH）的必需底物，对于维持免疫细胞氧化还原稳态和功能至关重要[92]。长时间或力竭性运动后，血浆Gln浓度常显著下降（可达20%~30%），形成所谓的"运动后谷氨酰胺缺乏窗口"[93]。这种Gln水平的降低被认为能暂时性地限制免疫细胞（如淋巴细胞）的增殖能力和功能，与运动员在高强度训练期间观察到的短暂性免疫抑制（例如，易感上呼吸道感染）有关[94]。尽管通过补充Gln改善免疫的证据尚不完全一致，但这明确指出了Gln在运动免疫调节中的核心代谢物地位。

Arg在免疫细胞中的代谢中决定了其功能表型。它是一氧化氮（nitric oxide，NO）和多胺合成的前体。在促炎路径中，受IFN-γ和脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）刺激，诱导型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）高表达，利用Arg大量产生具有杀伤作用的NO[95]；在抗炎/抑制路径中，受IL-4/IL-10刺激，精氨酸酶（arginase 1，Arg1）高表达，将Arg分解为鸟氨酸[96]。更重要的是，Arg1通过消耗局部Arg，造成T细胞所需的Arg缺乏，从而抑制T细胞增殖和功能，发挥免疫抑制作用[97]。急性剧烈运动可通过Arg1上调诱导免疫抑制，而长期规律性中等强度运动则倾向于塑造抗炎环境[98]，能通过优化Arg1/iNOS平衡、减少髓源性抑制细胞（myeloid-derived suppressor cells，MDSC）抑制作用等机制，改善整体免疫调节能力和T细胞功能[99]。

BCAAs包括亮氨酸（Leu）、异亮氨酸（Ile）和缬氨酸（Val）。BCAAs不仅是蛋白质合成的基本单元，更是重要的信号分子和能量底物，直接参与免疫细胞的功能调控。其中，亮氨酸通过激活mTORC1信号通路，在T细胞命运决定中扮演关键角色[100]：mTORC1活性增高倾向于驱动效应T细胞（如Th1、Th17）的分化与功能，而适度抑制则有利于Treg细胞和记忆T细胞的形成[101]。异亮氨酸和缬氨酸是免疫细胞（如活化的淋巴细胞）快速增殖时重要的替代能源，并能作为合成谷氨酰胺等其他关键代谢物的前体[90]。研究证实，缬氨酸的充足供应是T细胞有效增殖的必要条件[88]，而异亮氨酸参与调控B细胞的抗体产生及维持巨噬细胞功能[102]。运动通过诱导BCAAs代谢的整体重塑来施加其免疫调节效应。规律锻炼，特别是耐力训练，能显著上调骨骼肌等组织中BCAA分解代谢的关键酶（如支链氨基酸转氨酶（branched-chain amino acid aminotransferase，BCAT）和支链酮酸脱氢酶复合物（branched-chain ketoacid dehydrogenase complex，BCKDH））的表达和活性[103]。这意味着运动增强了机体分解利用BCAAs的整体能力，导致其在体内的循环浓度、组织分布和代谢通量发生适应性改变，而非仅仅是某种BCAA水平的简单升降。

4 总结与展望

本文系统地梳理了运动如何通过诱导糖、脂、蛋白质代谢的重塑，对免疫系统功能与稳态进行调控（表1）。在糖代谢层面，规律运动通过改善胰岛素敏感性和减少AGEs积累，有效缓解高血糖相关的免疫抑制与慢性炎症，运动产生的乳酸具有发挥双向免疫调节作用。同时，运动激活的AMPK-mTOR轴和HIF-1α通路，直接调控免疫细胞的代谢选择与功能表型。在脂代谢方面，运动通过减少体脂、重塑脂肪组织微环境来抑制慢性炎症。运动调节脂肪因子分泌，并优化循环血脂，共同营造抑制炎症、促进免疫稳态的脂质环境。在蛋白质与氨基酸代谢方面，运动诱导的HSPs在细胞内保护蛋白质稳态。骨骼肌分泌的多种肌细胞因子构成了肌肉与免疫系统沟通的网络。关键氨基酸的代谢流改变，直接影响免疫细胞的能量、生物合成、信号转导和功能分化。以上研究结果提示，"运动-代谢-免疫"构成了一个复杂的调控网络。

目前，"运动-代谢-免疫"调控中仍存在诸多问题待阐明。首先，当前研究多停留在运动、代谢、免疫三者或者两者之间的关联性分析层面，缺

Table 1 Overview of exercise−metabolism−immunity regulatory mechanisms

表1 运动−代谢−免疫调控机制概览

	关键分子/信号	主要免疫调节作用	涉及免疫细胞
糖代谢	乳酸、AMPK、mTOR、HIF-1α	改善胰岛素敏感性、缓解高血糖损伤、调控T细胞代谢和记忆、双向调节炎症	巨噬细胞、T细胞、NK细胞、树突状细胞
脂代谢	脂联素、瘦素、HDL、FFA、TG	降低体脂、促进抗炎、优化血脂、减少慢性炎症	巨噬细胞、单核细胞、B细胞
蛋白质代谢	HSP、IL-6、IL-15、BCAA、谷氨酰胺、精氨酸	抗炎、促进免疫调节、增强免疫监视、支持免疫记忆	巨噬细胞、T细胞、B细胞、NK细胞
信号网络	AMPK-mTOR、HIF-1α、NF-κB	整合代谢信号、平衡促炎/抗炎、维持免疫稳态	多种免疫细胞协同作用

乏在精确模型中明确特定代谢物或信号通路介导运动免疫效应的确切作用与因果链条。其次，针对运动处方（类型、强度、频率、时长）对不同组织微环境中免疫细胞亚群的代谢重塑影响缺乏系统性比较研究，难以对运动策略做出明确的指导。此外，运动诱导的代谢物（如乳酸）如何通过表观遗传修饰（如组蛋白乳酸化）介导长期免疫适应仍需深入探索。

未来，“运动-代谢-免疫”领域的研究应聚焦于以下几个方向。a. 深化机制解析。利用基因编辑、代谢流示踪、单细胞多组学及高分辨率成像技术，绘制精细的运动诱导代谢物-信号-基因调控网络图谱，明确关键节点与因果关系。b. 系统研究运动处方对免疫微环境的代谢重塑影响。设计多维度的运动干预实验，比较不同运动类型、强度、频率和时长的具体效应。结合代谢组学和免疫组学技术，揭示运动参数如何影响特定免疫细胞亚群（如T细胞、巨噬细胞）的代谢状态和功能，为制定个性化运动策略提供科学指导。c. 深入探索运动诱导代谢物介导长期免疫适应的表观遗传机制。针对运动诱导代谢物（如乳酸、酮体、短链脂肪酸）通过表观遗传修饰（如组蛋白乳酸化、乙酰化、甲基化等）介导长期免疫适应（如训练免疫）的机制尚不明确的问题，未来研究应聚焦于代谢-表观遗传轴的调控网络。利用表观遗传学技术（如染色质免疫沉淀测序（chromatin immunoprecipitation sequencing，ChIP-seq）、染色质转座酶可及性测序（assay for transposase-accessible chromatin with high-throughput sequencing，ATAC-seq））结合代谢流分析，阐明代谢物如何通过修饰组蛋白或DNA甲基化等机制，重塑免疫细胞的基因表达模式，从而实现长期免疫记忆和适应性变化。d. 跨学科整合与临床转化应用。为推动“运动-代谢-免疫”研究的实际应用，未来应加强跨学科合作，整合运动生理学、代谢组学、免疫学及临床医学等多领域资源。通过大规模人群队列研究和临床试验，验证实验室发现的机制在疾病预防和治疗中的有效性，特别是免疫相关疾病中的应用潜力，为运动作为非药物干预手段提供循证依据。

参 考 文 献

[1] Sun S, Ma S, Cai Y, *et al*. A single-cell transcriptomic atlas of exercise-induced anti-inflammatory and geroprotective effects across the body. Innovation (Camb), 2023, **4**(1): 100380

[2] Barbieri L, Veliça P, Gameiro P A, *et al*. Lactate exposure shapes the metabolic and transcriptomic profile of CD8+ T cells. Front Immunol, 2023, **14**: 1101433

[3] Farhan A, Hassan G, Ali S H L, *et al*. Spontaneous NETosis in diabetes: a role of hyperglycemia mediated ROS and autophagy. Front Med (Lausanne), 2023, **10**: 1076690

[4] Al-Rashed F, Sindhu S, Arefanian H, *et al*. Repetitive intermittent hyperglycemia drives the M1 polarization and inflammatory responses in THP-1 macrophages through the mechanism involving the TLR4-IRF5 pathway. Cells, 2020, **9**(8): 1892

[5] Iwai N, Steib C, Marzo A, *et al*. The role of hyperglycemia in CD4 T-cell survival and differentiation. Clin Lab Sci, 2018, **31**(2): 52-58

[6] Cross K, Vetter S W, Alam Y, *et al*. Role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its ligands in inflammatory responses. Biomolecules, 2024, **14**(12): 1550

[7] Dong H, Zhang Y, Huang Y, *et al*. Pathophysiology of RAGE in inflammatory diseases. Front Immunol, 2022, **13**: 931473

[8] Bartlett D B, Slentz C A, Willis L H, *et al*. Rejuvenation of neutrophil functions in association with reduced diabetes risk following ten weeks of low-volume high intensity interval walking in older adults with prediabetes - a pilot study. Front Immunol, 2020, **11**: 729

[9] Silveira L S, Antunes B D, Minari A L A, *et al*. Macrophage polarization: implications on metabolic diseases and the role of exercise. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2016, **26**(2): 115-132

[10] Hooshiar S H, Esmaili H, Taherian A, *et al*. Exercise, advanced glycation end products, and their effects on cardiovascular

disorders: a narrative review. Heart Mind, 2022, **6**(3): 139-150

[11] Rodrigues K L, Borges J P, Lopes G O, *et al*. Influence of physical exercise on advanced glycation end products levels in patients living with the human immunodeficiency virus. Front Physiol, 2018, **9**: 1641

[12] Xue X, Liu B, Hu J, *et al*. The potential mechanisms of lactate in mediating exercise-enhanced cognitive function: a dual role as an energy supply substrate and a signaling molecule. Nutr Metab (Lond), 2022, **19**(1): 52

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

[14] Lu Z, Zheng X, Shi M, *et al*. Lactylation: the emerging frontier in post-translational modification. Front Genet, 2024, **15**: 1423213

[15] Brummer C, Pukrop T, Wiskemann J, *et al*. Can exercise enhance the efficacy of checkpoint inhibition by modulating anti-tumor immunity?. Cancers, 2023, **15**(18): 4668

[16] Díaz F E, Dantas E, Geffner J. Unravelling the interplay between extracellular acidosis and immune cells. Mediators Inflamm, 2018, **2018**: 1218297

[17] Campbell J P, Turner J E. Debunking the myth of exercise-induced immune suppression: redefining the impact of exercise on immunological health across the lifespan. Front Immunol, 2018, **9**: 648

[18] Colucci A C M, Tassinari I D, Loss E D S, *et al*. History and function of the lactate receptor GPR81/HCAR1 in the brain: a putative therapeutic target for the treatment of cerebral ischemia. Neuroscience, 2023, **526**: 144-163

[19] Certo M, Llibre A, Lee W, *et al*. Understanding lactate sensing and signalling. Trends Endocrinol Metab, 2022, **33**(10): 722-735

[20] Caslin H L, Abebayehu D, Pinette J A, *et al*. Lactate is a metabolic mediator that shapes immune cell fate and function. Front Physiol, 2021, **12**: 688485

[21] Noe J T, Rendon B E, Geller A E, *et al*. Lactate supports a metabolic-epigenetic link in macrophage polarization. Sci Adv, 2021, **7**(46): eabi8602

[22] Multhoff G, Vaupel P. Lactate-avid regulatory T cells: metabolic plasticity controls immunosuppression in tumour microenvironment. Signal Transduct Target Ther, 2021, **6**(1): 171

[23] Zhou J, Gu J, Qian Q, *et al*. Lactate supports Treg function and immune balance *via* MGAT1 effects on N-glycosylation in the mitochondria. J Clin Invest, 2024, **134**(20): e175897

[24] Kjøbsted R, Hingst J R, Fentz J, *et al*. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. FASEB J, 2018, **32**(4): 1741-1777

[25] Cui Y, Chen J, Zhang Z, *et al*. The role of AMPK in macrophage metabolism, function and polarisation. J Transl Med, 2023, **21**(1): 892

[26] Brombacher E C, Patente T A, van der Ham A J, *et al*. AMPK activation induces RALDH+ tolerogenic dendritic cells by rewiring glucose and lipid metabolism. J Cell Biol, 2024, **223**(10): e202401024

[27] Saxton R A, Sabatini D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. Cell, 2017, **168**(6): 960-976

[28] Collins S L, Oh M H, Sun I H, *et al*. mTORC1 signaling regulates proinflammatory macrophage function and metabolism. J Immunol, 2021, **207**(3): 913-922

[29] Agostini D, Natalucci V, Baldelli G, *et al*. New insights into the role of exercise in inhibiting mTOR signaling in triple-negative breast cancer. Oxid Med Cell Longev, 2018, **2018**: 5896786

[30] Luo W, Zhou Y, Tang Q, *et al*. Modulation of TRIB3 and macrophage phenotype to attenuate insulin resistance after downhill running in mice. Front Physiol, 2021, **12**: 637432

[31] Li Z, Huang Z, Zhang H, *et al*. Moderate-intensity exercise alleviates pyroptosis by promoting autophagy in osteoarthritis *via* the P2X7/AMPK/mTOR axis. Cell Death Discov, 2021, **7**(1): 346

[32] Kang J S, Kim D, Rhee J, *et al*. Baf155 regulates skeletal muscle metabolism *via* HIF-1a signaling. PLoS Biol, 2023, **21**(7): e3002192

[33] Wei X, Hou Y, Long M, *et al*. Molecular mechanisms underlying the role of hypoxia-inducible factor-1 α in metabolic reprogramming in renal fibrosis. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, **13**: 927329

[34] McGettrick A F, O'Neill L A J. The role of HIF in immunity and inflammation. Cell Metab, 2020, **32**(4): 524-536

[35] Zhang J, Yuan Z, Li X, *et al*. Activation of the JNK/COX-2/HIF-1α axis promotes M1 macrophage *via* glycolytic shift in HIV-1 infection. Life Sci Alliance, 2023, **6**(12): e202302148

[36] Dang E V, Barbi J, Yang H Y, *et al*. Control of TH17/Treg balance by hypoxia-inducible factor 1. Cell, 2011, **146**(5): 772-784

[37] Zhang J, Hao L, Li S, *et al*. mTOR/HIF-1α pathway-mediated glucose reprogramming and macrophage polarization by Sini decoction plus ginseng soup in ALF. Phytomedicine, 2025, **137**: 156374

[38] Burtscher J, Pasha Q, Chanana N, *et al*. Immune consequences of exercise in hypoxia: a narrative review. J Sport Health Sci, 2024, **13**(3): 297-310

[39] Guo Q, Li N, Shi H, *et al*. Aerobic exercise prevents high-fat-diet-induced adipose tissue dysfunction in male mice. Nutrients, 2024, **16**(20): 3451

[40] Baek K W, Lee D I, Jeong M J, *et al*. Effects of lifelong spontaneous exercise on the M1/M2 macrophage polarization ratio and gene expression in adipose tissue of super-aged mice. Exp Gerontol, 2020, **141**: 111091

[41] Belapurkar R, Pfisterer M, Dreute J, *et al*. A transient increase of HIF-1α during the G1 phase (G1-HIF) ensures cell survival under nutritional stress. Cell Death Dis, 2023, **14**(7): 477

[42] Huang Z, Teng W, Yao L, *et al*. mTOR signaling pathway regulation HIF-1α effects on LPS induced intestinal mucosal epithelial model damage. BMC Mol Cell Biol, 2024, **25**(1): 13

[43] Li J, Quan C, He Y L, *et al*. Autophagy regulated by the HIF/REDD1/mTORC1 signaling is progressively increased during erythroid differentiation under hypoxia. Front Cell Dev Biol, 2022, **10**: 896893

[44] Li X, Ren Y, Chang K, *et al*. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. Front

Immunol, 2023, **14**: 1153915

[45] Kunz H E, Hart C R, Gries K J, *et al*. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, **321**(1): E105-E121

[46] Zatterale F, Longo M, Naderi J, *et al*. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Front Physiol, 2020, **10**: 1607

[47] Lehmann S, Retschlag U, Oberbach A, *et al*. Visceral fat mass dynamics in a 2-year randomized strength versus ENdurance training trial in people with obesity. Diabetes Obes Metab, 2024, **26**(9): 4087-4099

[48] da Costa Fernandes C J, da Cruz Rodrigues, K C, de Melo D G, *et al*. Short-term strength exercise reduces the macrophage M1/M2 ratio in white adipose tissue of obese animals. Life Sci, 2023, **329**: 121916

[49] Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, *et al*. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue *via* both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. Exerc Immunol Rev, 2010, **16**: 105-118

[50] Auerbach P, Nordby P, Bendtsen L Q, *et al*. Differential effects of endurance training and weight loss on plasma adiponectin multimers and adipose tissue macrophages in younger, moderately overweight men. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, **305**(5): R490-R498

[51] Babaei P, Hoseini R. Exercise training modulates adipokine dysregulations in metabolic syndrome. Sports Med Health Sci, 2022, **4**(1): 18-28

[52] 李小兵. 太极拳运动对2型糖尿病老年患者的氧化应激和炎症水平的影响. 中国老年学杂志, 2013, **33**(21): 5465-5466
Li X B. Chin J Gerontol, 2013, **33**(21): 5465-5466

[53] Clemente-Suárez V J, Redondo-Flórez L, Beltrán-Velasco A I, *et al*. The role of adipokines in health and disease. Biomedicines, 2023, **11**(5): 1290

[54] Jung H N, Jung C H. The role of anti-inflammatory adipokines in cardiometabolic disorders: moving beyond adiponectin. Int J Mol Sci, 2021, **22**(24): 13529

[55] Becic T, Studenik C, Hoffmann G. Exercise increases adiponectin and reduces leptin levels in prediabetic and diabetic individuals: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Med Sci (Basel), 2018, **6**(4): 97

[56] Lovren F, Pan Y, Quan A, *et al*. Adiponectin primes human monocytes into alternative anti-inflammatory M2 macrophages. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, **299**(3): H656-H663

[57] Wilk S, Scheibenbogen C, Bauer S, *et al*. Adiponectin is a negative regulator of antigen-activated T cells. Eur J Immunol, 2011, **41**(8): 2323-2332

[58] Fernández-Riejos P, Najib S, Santos-Alvarez J, *et al*. Role of leptin in the activation of immune cells. Mediators Inflamm, 2010, **2010**: 568343

[59] Lin D, Sturgeon K M, Gordon B R, *et al*. WISER survivor trial: combined effect of exercise and weight loss interventions on adiponectin and leptin levels in breast cancer survivors with overweight or obesity. Nutrients, 2023, **15**(15): 3453

[60] Akbarpour M. The effect of aerobic training on serum adiponectin and leptin levels and inflammatory markers of coronary heart disease in obese men. Biol Sport, 2013, **30**(1): 21-27

[61] MacPherson M E, Skarpengland T, Hov J R, *et al*. Increased plasma levels of triglyceride-enriched lipoproteins associate with systemic inflammation, lipopolysaccharides, and gut dysbiosis in common variable immunodeficiency. J Clin Immunol, 2023, **43**(6): 1229-1240

[62] Bonacina F, Pirillo A, Catapano A L, *et al*. HDL in immune-inflammatory responses: implications beyond cardiovascular diseases. Cells, 2021, **10**(5): 1061

[63] Ravaut G, Légiot A, Bergeron K F, *et al*. Monounsaturated fatty acids in obesity-related inflammation. Int J Mol Sci, 2020, **22**(1): 330

[64] Muscella A, Stefàno E, Lunetti P, *et al*. The regulation of fat metabolism during aerobic exercise. Biomolecules, 2020, **10**(12): 1699

[65] Anderson K C, Liu J, Liu Z. Interplay of fatty acids, insulin and exercise in vascular health. Lipids Health Dis, 2025, **24**(1): 4

[66] 徐磊, 李春艳, 毛彩凤, 等. 运动结合饮食干预对肥胖青少年血清脂肪酸组分和身体成分的影响及其相关性研究. 武汉体育学院学报, 2018, **52**(9): 86-92
Xu L, Li C Y, Mao C F, *et al*. J Wuhan Inst Phys Educ, 2018, **52**(9): 86-92

[67] Grao-Cruces E, Lopez-Enriquez S, Martin M E, *et al*. High-density lipoproteins and immune response: a review. Int J Biol Macromol, 2022, **195**: 117-123

[68] Madan K, Sawhney J P S. Exercise and lipids. Indian Heart J, 2024, **76**(Suppl 1): S73-S74

[69] Ruiz-Ramie J J, Barber J L, Sarzynski M A. Effects of exercise on HDL functionality. Curr Opin Lipidol, 2019, **30**(1): 16-23

[70] Franczyk B, Gluba-Brzózka A, Ciałkowska-Rysz A, *et al*. The impact of aerobic exercise on HDL quantity and quality: a narrative review. Int J Mol Sci, 2023, **24**(5): 4653

[71] Puntschart A, Vogt M, Widmer H R, *et al*. Hsp70 expression in human skeletal muscle after exercise. Acta Physiol Scand, 1996, **157**(4): 411-417

[72] Vardar S A, Doğanlar Z B, Kaya O, *et al*. Different responses of apoptotic, inflammatory and heat shock protein gene expression to a single bout of high-intensity interval exercise between physically active and inactive men. Appl Physiol Nutr Metab, 2021, **46**(7): 743-752

[73] de Lemos Muller C H, Schroeder H T, Rodrigues-Krause J, *et al*. Extra and intra cellular HSP70 levels in adults with and without metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. Cell Stress Chaperones, 2023, **28**(6): 761-771

[74] Muralidharan S, Mandrekar P. Cellular stress response and innate immune signaling: integrating pathways in host defense and inflammation. J Leukoc Biol, 2013, **94**(6): 1167-1184

[75] Taha E A, Ono K, Eguchi T. Roles of extracellular HSPs as biomarkers in immune surveillance and immune evasion. Int J Mol Sci, 2019, **20**(18): 4588
[76] Zhou L, Fang L, Tamm M, *et al*. Extracellular heat shock protein 70 increases the glucocorticoid receptor and dual-specificity phosphatase 1 *via* toll-like receptor 4 and attenuates inflammation in airway epithelial cells. Int J Mol Sci, 2023, **24**(14): 11700
[77] Krause M, Heck T G, Bittencourt A, *et al*. The chaperone balance hypothesis: the importance of the extracellular to intracellular HSP70 ratio to inflammation-driven type 2 diabetes, the effect of exercise, and the implications for clinical management. Mediators Inflamm, 2015, **2015**: 249205
[78] Noble E G, Shen G X. Impact of exercise and metabolic disorders on heat shock proteins and vascular inflammation. Autoimmune Dis, 2012, **2012**: 836519
[79] Belaya I, Suwa M, Chen T, *et al*. Long-term exercise protects against cellular stresses in aged mice. Oxid Med Cell Longev, 2018, **2018**: 2894247
[80] 杨德洪, 魏勇. 外周血白细胞热休克蛋白70mRNA在太极拳运动后的表达. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, **15**(41): 7787-7790
Yang D H, Wei Y. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2011, **15**(41): 7787-7790
[81] Lin W, Song H, Shen J, *et al*. Functional role of skeletal muscle-derived interleukin-6 and its effects on lipid metabolism. Front Physiol, 2023, **14**: 1110926
[82] Docherty S, Harley R, McAuley J J, *et al*. The effect of exercise on cytokines: implications for musculoskeletal health: a narrative review. BMC Sports Sci Med Rehabil, 2022, **14**(1): 5
[83] Farley M J, Bartlett D B, Skinner T L, *et al*. Immunomodulatory function of interleukin-15 and its role in exercise, immunotherapy, and cancer outcomes. Med Sci Sports Exerc, 2023, **55**(3): 558-568
[84] Vahidi S, Zabeti Touchaei A, Samadani A A. IL-15 as a key regulator in NK cell-mediated immunotherapy for cancer: From bench to bedside. Int Immunopharmacol, 2024, **133**: 112156
[85] Tu Y, Liu J, Kong D, *et al*. Irisin drives macrophage anti-inflammatory differentiation *via* JAK2-STAT6-dependent activation of PPARγ and Nrf2 signaling. Free Radic Biol Med, 2023, **201**: 98-110
[86] Charlton T, Prowse N, McFee A, *et al*. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has direct anti-inflammatory effects on microglia. Front Cell Neurosci, 2023, **17**: 1188672
[87] Yu Y, He J, Li S, *et al*. Fibroblast growth factor 21 (FGF21) inhibits macrophage-mediated inflammation by activating Nrf2 and suppressing the NF-κB signaling pathway. Int Immunopharmacol, 2016, **38**: 144-152
[88] Wang W, Zou W. Amino acids and their transporters in T cell immunity and cancer therapy. Mol Cell, 2020, **80**(3): 384-395
[89] Ren W, Liu G, Yin J, *et al*. Amino-acid transporters in T-cell activation and differentiation. Cell Death Dis, 2017, **8**(3): e2655
[90] Cruzat V, Macedo Rogero M, Noel Keane K, *et al*. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. Nutrients, 2018, **10**(11): 1564
[91] Newsholme P, Diniz V L S, Dodd G T, *et al*. Glutamine metabolism and optimal immune and CNS function. Proc Nutrit Soc, 2023, **82**(1): 22-31
[92] Yoo H C, Yu Y C, Sung Y, *et al*. Glutamine reliance in cell metabolism. Exp Mol Med, 2020, **52**(9): 1496-1516
[93] Hiscock N, Pedersen B K. Exercise-induced immunodepression-plasma glutamine is not the link. J Appl Physiol (1985), 2002, **93**(3): 813-822
[94] Lu T L, Zheng A C, Suzuki K, *et al*. Supplementation of L-glutamine enhanced mucosal immunity and improved hormonal status of combat-sport athletes. J Int Soc Sports Nutr, 2024, **21**(1): 2300259
[95] Zhang K, Mishra A, Jagannath C. New insight into arginine and tryptophan metabolism in macrophage activation during tuberculosis. Front Immunol, 2024, **15**: 1363938
[96] Mizuno N, Shiga S, Tanaka Y, *et al*. CDK8/19 inhibitor enhances arginase-1 expression in macrophages *via* STAT6 and p38 MAPK activation. Eur J Pharmacol, 2024, **979**: 176852
[97] Menjivar R E, Nwosu Z C, Du W, *et al*. Arginase 1 is a key driver of immune suppression in pancreatic cancer. Elife, 2023, **12**: e80721
[98] Allen J, Sun Y, Woods J A. Exercise and the regulation of inflammatory responses. Prog Mol Biol Transl Sci, 2015, **135**: 337-354
[99] Karadima E, Chavakis T, Alexaki V I. Arginine metabolism in myeloid cells in health and disease. Semin Immunopathol, 2025, **47**: 11
[100] Yan H, Liu Y, Li X, *et al*. Leucine alleviates cytokine storm syndrome by regulating macrophage polarization *via* the mTORC1/LXRα signaling pathway. eLife, 2024, **12**: RP89750
[101] Zeng H, Cohen S, Guy C, *et al*. mTORC1 and mTORC2 kinase signaling and glucose metabolism drive follicular helper T cell differentiation. Immunity, 2016, **45**(3): 540-554
[102] Lu M, Luo D, Zhang Z, *et al*. Branched-chain amino acid catabolism promotes M2 macrophage polarization. Front Immunol, 2024, **15**: 1469163
[103] Choi B H, Hyun S, Koo S H. The role of BCAA metabolism in metabolic health and disease. Exp Mol Med, 2024, **56**(7): 1552-1559

Regulation of Immune Function by Exercise−induced Metabolic Remodeling*

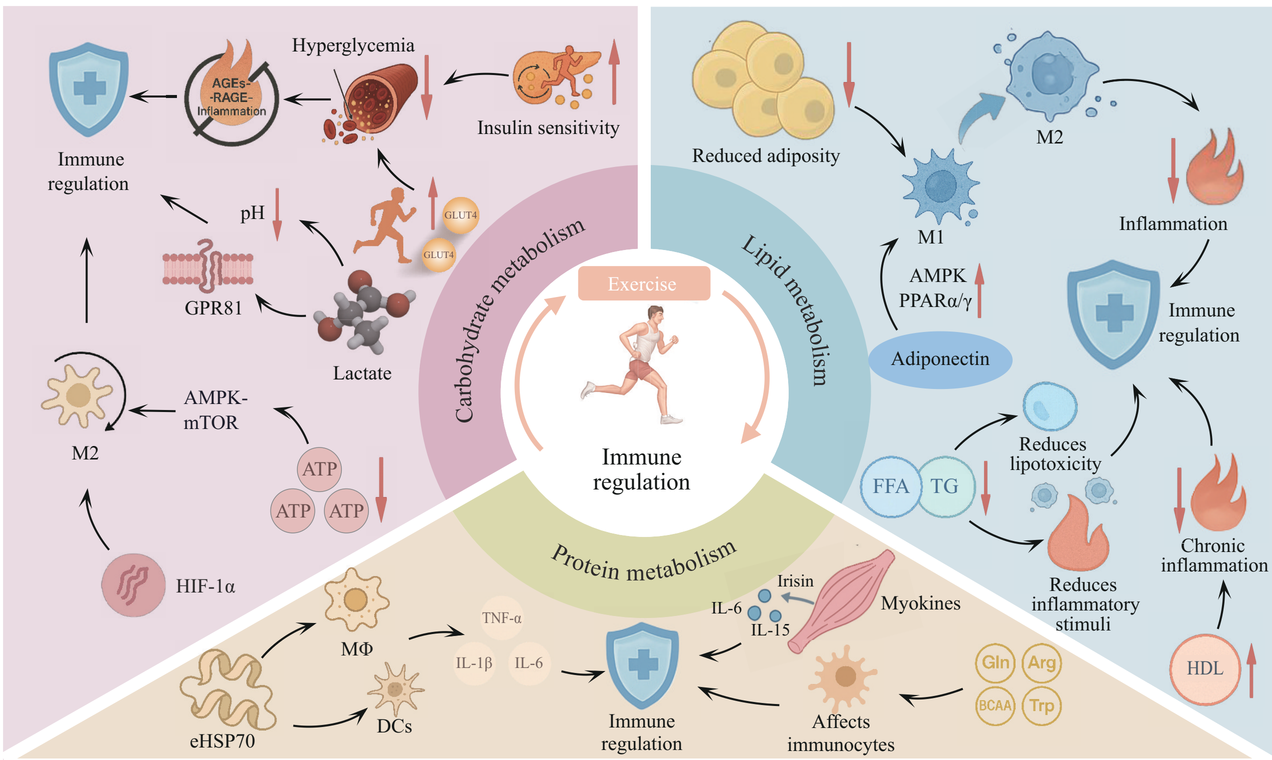
WANG Hui-Guo[1,2], YANG Gao-Yuan[1,2], XIE Xian-Yan[1,2], WANG Yu[1,3], LI Zi-Yan[1,3], ZHU Lin[1,3]**

([1]*School of Sport and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou* 510500, China;

[2]*Research Center for Innovative Development of Sports and Healthcare Integration, Guangzhou Sport University, Guangzhou* 510500, China;

[3]*Innovative Research Center for Sports Science in the Guangdong−Hong Kong−Macao Greater Bay Area, Guangzhou Sport University, Guangzhou* 510500, China)

Graphical abstract



Abstract Exercise-induced metabolic remodeling is a fundamental adaptive process whereby the body reorganizes systemic and cellular metabolism to meet the dynamic energy demands posed by physical activity. Emerging evidence reveals that such remodeling not only enhances energy homeostasis but also profoundly influences immune function through complex molecular interactions involving glucose, lipid, and protein metabolism. This review presents an in-depth synthesis of recent advances, elucidating how exercise modulates immune regulation *via* metabolic reprogramming, highlighting key molecular mechanisms, immune-metabolic

---

* This work was supported by grants from the Key Project of Natural Science in Guangdong Provincial Ordinary Universities (2024ZDZX2063) and the Research Center for Sports-Health Integration and Health Promotion Innovation Development (2024TSZK017).

** Corresponding author.

Tel：86-20-38024413，E-mail：11251@gzsport.edu.cn

Received：April 10，2025 Accepted：May 15，2025

signaling axes, and the authors' academic perspective on the integrated "exercise-metabolism-immunity" network. In the domain of glucose metabolism, regular exercise improves insulin sensitivity and reduces hyperglycemia, thereby attenuating glucose toxicity-induced immune dysfunction. It suppresses the formation of advanced glycation end-products (AGEs) and interrupts the AGEs-RAGE-inflammation positive feedback loop in innate and adaptive immune cells. Importantly, exercise-induced lactate, traditionally viewed as a metabolic byproduct, is now recognized as an active immunomodulatory molecule. At high concentrations, lactate can suppress immune function through pH-mediated effects and GPR81 receptor activation. At physiological levels, it supports regulatory T cell survival, promotes macrophage M2 polarization, and modulates gene expression *via* histone lactylation. Additionally, key metabolic regulators such as AMPK and mTOR coordinate immune cell energy balance and phenotype; exercise activates the AMPK-mTOR axis to favor anti-inflammatory immune cell profiles. Simultaneously, hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) is transiently activated during exercise, driving glycolytic reprogramming in T cells and macrophages, and shaping the immune landscape. In lipid metabolism, exercise alleviates adipose tissue inflammation by reducing fat mass and reshaping the immune microenvironment. It promotes the polarization of adipose tissue macrophages from a pro-inflammatory M1 phenotype to an anti-inflammatory M2 phenotype. Moreover, exercise alters the secretion profile of adipokines—raising adiponectin levels while reducing leptin and resistin—thereby influencing systemic immune balance. At the circulatory level, exercise improves lipid profiles by lowering pro-inflammatory free fatty acids (particularly saturated fatty acids) and triglycerides, while enhancing high-density lipoprotein (HDL) function, which has immunoregulatory properties such as endotoxin neutralization and macrophage cholesterol efflux. Regarding protein metabolism, exercise triggers the expression of heat shock proteins (HSPs) that act as intracellular chaperones and extracellular immune signals. Exercise also promotes the secretion of myokines (*e.g.*, IL-6, IL-15, irisin, FGF21) from skeletal muscle, which modulate immune responses, facilitate T cell and macrophage function, and support immunological memory. Furthermore, exercise reshapes amino acid metabolism, particularly of glutamine, arginine, and branched-chain amino acids (BCAAs), thereby influencing immune cell proliferation, biosynthesis, and signaling. Leucine-mTORC1 signaling plays a key role in T cell fate, while arginine metabolism governs macrophage polarization and T cell activation. In summary, this review underscores the complex, bidirectional relationship between exercise and immune function, orchestrated through metabolic remodeling. Future research should focus on causative links among specific metabolites, signaling pathways, and immune phenotypes, as well as explore the epigenetic consequences of exercise-induced metabolic shifts. This integrated perspective advances understanding of exercise as a non-pharmacological intervention for immune regulation and offers theoretical foundations for individualized exercise prescriptions in health and disease contexts.

Key words exercise, carbohydrate metabolism, lipid metabolism, protein metabolism, immune function

DOI：10.16476/j.pibb.2025.0158 **CSTR**：32369.14.pibb.20250158