

本文引用: 徐芳芷, 窦琳, 沈涛, 等. 免疫细胞在动脉粥样硬化中的代谢重编程现象[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 218-224, 260. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.006.

· 代谢重编程与动脉粥样硬化专栏 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0218-07

## 免疫细胞在动脉粥样硬化中的代谢重编程现象

徐芳芷<sup>1</sup>, 窦琳<sup>1</sup>, 沈涛<sup>1</sup>, 马佳睿<sup>1</sup>, 左惠演<sup>1</sup>, 刘进<sup>2</sup>, 黎健<sup>1</sup>, 黄秀清<sup>1</sup>

(1. 北京医院 国家老年医学中心 国家卫生健康委北京老年医学研究所 国家卫生健康委老年医学重点实验室  
中国医学科学院老年医学研究所, 北京市 100730; 2. 抗性基因资源与分子发育北京市重点实验室  
北京师范大学生命科学学院, 北京市 100875)

**[摘要]** 动脉粥样硬化是以动脉血管壁脂质沉积为特征的慢性炎症性疾病, 其中固有免疫细胞和适应性免疫细胞都参与疾病进程并发挥不同作用。这些免疫细胞的代谢重编程通过调节免疫细胞表型和功能进而调控疾病的进展。文章综述了动脉粥样硬化病程相关的主要免疫细胞的代谢途径变化, 并对这些免疫细胞间代谢重编程的种类和机制进行总结。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 固有免疫细胞; 适应性免疫细胞; 代谢重编程

**[中图分类号]** R541.4

**[文献标识码]** A

### Metabolic reprogramming of immune cells in atherosclerosis

XU Fangzhi<sup>1</sup>, DOU Lin<sup>1</sup>, SHEN Tao<sup>1</sup>, MA Jiarui<sup>1</sup>, ZUO Huiyan<sup>1</sup>, LIU Jin<sup>2</sup>, LI Jian<sup>1</sup>, HUANG Xiuqing<sup>1</sup>

(1. The Key Laboratory of Geriatrics, Beijing Institute of Geriatrics, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing Hospital/National Center of Gerontology of National Health Commission, Beijing 100730, China;  
2. Beijing Key Laboratory of Gene Resource and Molecular Development, College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**[ABSTRACT]** Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease characterized by lipid deposition in the arterial vessel wall, in which both innate and adaptive immune cells are involved in the disease process and play different roles. Metabolic reprogramming of these immune cells modulates disease progression by modulating immune cell phenotype and function. This article reviews the metabolic pathway changes of major immune cells associated with the course of atherosclerosis, and summarizes the types and mechanisms of metabolic reprogramming among these immune cells.

**[KEY WORDS]** atherosclerosis; innate immune cells; adaptive immune cells; metabolic reprogramming

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以动脉内膜形成富含脂质和免疫细胞的斑块为特征的一种病理状态,是动脉壁对内皮细胞损伤产生免疫应答的一种慢性炎症疾病<sup>[1]</sup>。As是缺血性心肌病、心肌梗死、中风等心血管疾病以及一些外周动脉疾病的共同病理基础<sup>[2]</sup>。目前As的发病机制尚未明确,脂质浸润学说、内皮损伤-反应学说、血小板聚集和血栓形成学说、平滑肌克隆学说等从不同角度对其进行了阐述<sup>[1]</sup>。大量研究证实,As的发生发展过程伴随着大量巨噬细胞、T细胞、B细胞等免疫细胞的

浸润,表明在一定程度上As是由多种免疫细胞活化介导的慢性炎症反应。

代谢重编程是细胞代谢发生变化的统称,涉及糖、脂、氨基酸及维生素等多种代谢途径的变化。其概念最早起源于肿瘤细胞糖代谢方式的改变,即Warburg效应。研究发现,与大部分细胞在有氧环境中优先通过氧化磷酸化(oxidative phosphorylation)产能的代谢方式不同,即使在有氧条件下,肿瘤细胞仍优先利用糖酵解来获取大部分能量<sup>[3]</sup>。Warburg效应最初被认为仅在肿瘤细胞中发生,而近期的研

[收稿日期] 2022-06-29

[修回日期] 2022-08-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81770858, 81600618和81770228)

[作者简介] 徐芳芷, 硕士研究生, 研究方向为代谢性疾病的发病机制, E-mail: xufangzhi1024@163.com。通信作者刘进, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为代谢性疾病的发病机制, E-mail: bnu-liujin@126.com。通信作者黄秀清, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为代谢性疾病的发病机制, E-mail: huangxiuqing3768@bjhmoh.cn。

究结果显示在 As 疾病进程中,快速增殖的免疫细胞糖代谢过程发生改变,发生了明显的 Warburg 效应。随后,研究者发现除糖代谢途径发生变化外,这些免疫细胞的多种代谢途径如脂、氨基酸及维生素等也脱离了正常的代谢通路,产生了新的代谢产物或者产生了异常数量的代谢中间产物和代谢产物,参与 As 疾病进程。

目前,随着研究的不断深入,研究人员在不同代谢途径对免疫细胞生长、分化及功能调控等研究中取得重要突破,使得免疫细胞代谢成为免疫领域的新热点。因此,从免疫细胞的代谢重编程入手,对 As 进行全新角度的理解,能帮助我们进一步认识 As 的发病机制,也有利于寻找新的治疗靶点。本文将分别阐述固有免疫和适应性免疫两个细胞亚群在 As 中的作用与其代谢重编程现象。

## 1 固有免疫细胞

固有免疫是机体在发育和进化过程中形成的天然免疫防御功能,是一种快速的非特异性反应。研究证明,单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞(dendritic cell, DC)、中性粒细胞、肥大细胞及自然杀伤(nature killer, NK)细胞为主的固有免疫细胞参与了 As 的发生发展<sup>[4]</sup>。

### 1.1 单核/巨噬细胞

单核细胞起源于骨髓中的髓系祖细胞,在血液

中循环,然后经过束缚、滚动、黏附和向内皮下层迁移多个步骤被募集到动脉内膜,在巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)的刺激下,分化为成熟的巨噬细胞<sup>[5]</sup>。单核/巨噬细胞贯穿 As 病理全过程,从早期的泡沫细胞形成到晚期 As 斑块破裂出血,单核/巨噬细胞在 As 的进展中起着核心作用<sup>[6]</sup>。

斑块中的巨噬细胞具有 M1、M2 两种细胞表型。其中,一些巨噬细胞在 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)激动剂,如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、 $\gamma$  干扰素(interferon factor- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )刺激下活化成为 M1 型巨噬细胞,然后通过释放多种炎症细胞因子,以及产生高水平的一氧化氮(nitric oxide, NO)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)等炎症介质来促进炎症反应;而另一些巨噬细胞在白细胞介素(interleukin, IL)-4、IL-13 等刺激下活化成为 M2 型巨噬细胞,然后通过分泌转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )抑制免疫细胞的招募从而抑制炎症反应<sup>[7-8]</sup>。

多项研究显示,巨噬细胞代谢的改变与其功能和可塑性直接相关<sup>[9]</sup>。而代谢重编程作为导致局部组织微环境改变的主要因素,在成熟巨噬细胞的极化中发挥着关键的调控作用。巨噬细胞发生极化后,其糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢、维生素代谢和铁元素代谢均会发生代谢重编程<sup>[10]</sup>(图 1)。

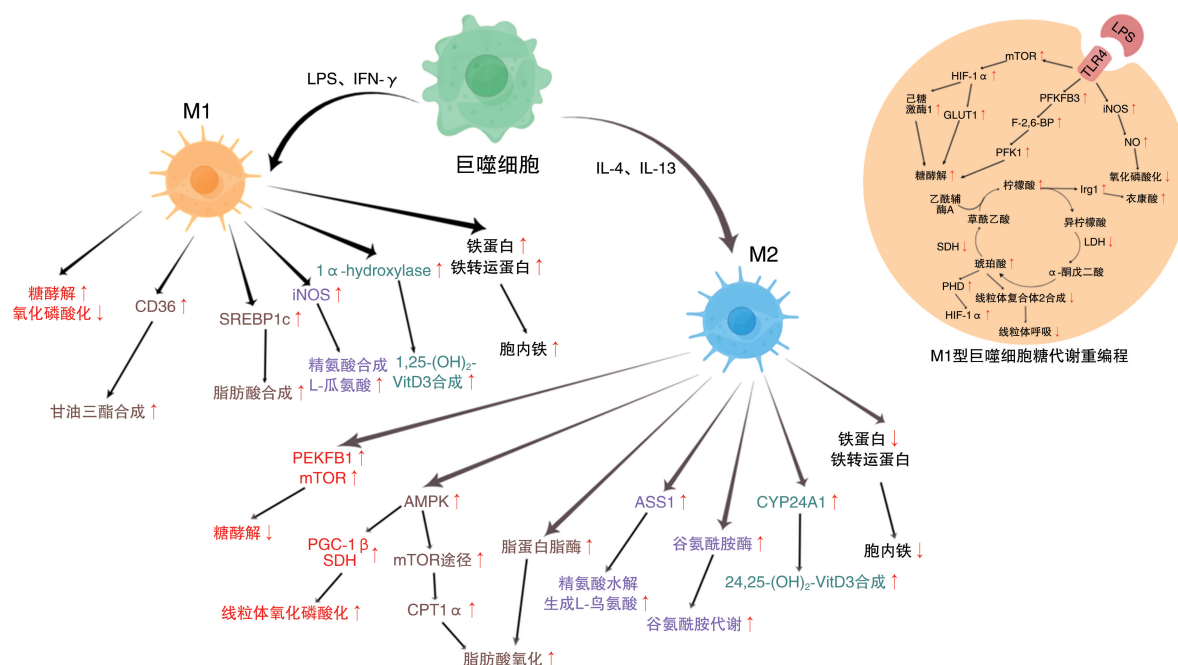


图 1. 巨噬细胞极化过程中代谢重编程的种类及途径

Figure 1. Types and pathways of metabolic reprogramming during macrophage polarization

**1.1.1 糖代谢重编程** 糖代谢是巨噬细胞获取能量最主要的方式,其中 M1 型巨噬细胞通过维持高效的糖酵解以清除入侵机体的微生物,而 M2 型巨噬细胞则通过氧化磷酸化获取能量参与组织损伤修复与重塑。

一方面,M1 型巨噬细胞活化时,脂多糖与细胞表面 TLR4 结合,激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR),mTOR 通过促进含有 5'-末端寡嘧啶(5'-terminal oligopyrimidine,5'-TOP)信号的 mRNA 翻译来介导缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-induced factor-1 $\alpha$ ,HIF-1 $\alpha$ )表达的增加。并且,mTOR 复合物中的成分 Raptor 能通过位于 HIF-1 $\alpha$  中的 mTOR 信号模体与 HIF-1 $\alpha$  相互作用,从而增加 HIF-1 $\alpha$  蛋白活性。HIF-1 $\alpha$  是调控糖酵解代谢的关键蛋白,它能上调糖酵解途径中的关键酶己糖激酶 1 和葡萄糖转运体 1(glucose transporter-1, GLUT1)的表达;它能诱导乳酸脱氢酶表达,从而催化丙酮酸产生乳酸,进一步限制三羧酸(tricarboxylic acid,TCA)循环中乙酰辅酶 A(acetoacetyl coenzyme A,Acetyl-CoA)的产生;它能增加丙酮酸脱氢酶激酶的表达,从而抑制丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase,PDH),进一步抑制丙酮酸形成 Acetyl-CoA。HIF-1 $\alpha$  蛋白还能促进 IL-1 $\beta$  的转录,从而促进炎症反应。同时,脂多糖与 TLR4 结合后上调诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS),增加 NO 产量,并通过亚硝酸化作用抑制线粒体电子传递链中的靶蛋白,从而抑制氧化磷酸化。另外脂多糖与 TLR4 结合后会上调 6-磷酸果糖激酶 2/果糖-2,6-二磷酸酶 3(6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 1,PFKFB3)的表达,从而增加代谢物果糖-2,6-二磷酸(fructose-2,6-bisphosphate,F-2,6-BP)的水平,进而激活糖酵解酶——6-磷酸果糖 1 激酶(6-phosphofructokinase1,PFK1),以增加糖酵解代谢<sup>[11]</sup>。

另一方面,M1 型巨噬细胞活化后,TCA 循环中异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase,IDH)表达显著降低、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase,SDH)受到抑制,使 TCA 循环发生两次中断<sup>[12-13]</sup>。IDH 下调使得柠檬酸盐的生成大量增加,从而使 M1 型巨噬细胞高度表达免疫反应基因 1 (immune responsive gene 1,Irg1),Irg1 催化 TCA 循环中间体顺乌头酸生成具有抗微生物及抗炎特性的衣康酸<sup>[14]</sup>。而 SDH 下调使得琥珀酸盐的产生大量增加,以及线粒体呼吸链复合体 II 合成减少从而导致线粒体呼

吸下降<sup>[15]</sup>。大量积累的琥珀酸盐进入胞质后抑制脯氨酸羟化酶(prolyl hydroxylase,PHD)降解,从而抑制 HIF-1 $\alpha$  降解<sup>[16]</sup>。同时,大量积累的琥珀酸盐还会在线粒体中抑制线粒体呼吸链复合体 I 从而导致 ROS 增加,从而进一步抑制胞质中的 PHD<sup>[17]</sup>。

与 M1 型巨噬细胞相反,M2 型巨噬细胞主要表达 PFKFB1,PFKFB1 是 PFKFB2 的同工酶,它具有比 PFKFB2 更高的双磷酸酶活性,因此它可以更容易地将果糖-2,6-二磷酸分解成果糖-6-磷酸,从而降低糖酵解的反应速率<sup>[18-19]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase,AMPK)在 M2 型巨噬细胞中活化增加,AMPK 诱导过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\beta$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\beta$ ,PGC-1 $\beta$ )并且诱导 SDH 活性增加,从而促进线粒体氧化磷酸化。此外,M2 型巨噬细胞还可以通过激活 Akt 通路,诱导干扰素调节因子 4(interferon regulatory factor 4,IRF4)表达增加以减少糖酵解<sup>[20]</sup>。

**1.1.2 脂代谢重编程** 对 M1 型与 M2 型巨噬细胞进行基因组学分析比较,发现差异基因富集于脂代谢调控通路,表明脂代谢重编程参与了巨噬细胞的极化过程<sup>[21]</sup>。由上可知,由于 M1 型巨噬细胞 TCA 循环发生中断,M1 型巨噬细胞会将过多的脂肪酸以甘油三酯和胆固醇酯的形式储存在脂滴中;同时通过上调脂肪酸转运蛋白 CD36 表达以增加脂肪酸的摄取,促进甘油三酯合成<sup>[22]</sup>,并且上调固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element binding protein-1c,SREBP1c)增加脂肪酸合成酶基因的表达,促进脂肪酸合成<sup>[23]</sup>。然而,M2 型巨噬细胞主要依赖于脂肪酸氧化提供能量。研究显示,AMPK 直接磷酸化 mTOR 中的结节性硬化症复合物(tuberous sclerosis complex,TSC)2 和 Raptor 蛋白,从而抑制 mTOR 复合物 1 的活性,继而磷酸化 Acetyl-CoA 羧化酶 2(acetyl CoA carboxylase 2,ACC2),使线粒体外膜局部表达肉碱棕榈酰转移酶(carnitine palmitoyltransferase,CPT)1 $\alpha$ ,增加脂肪酸  $\beta$  氧化代谢<sup>[10,24]</sup>。反之,脂多糖会降低 AMPK 活性,使 M1 型巨噬细胞中 AMPK 低表达。另外,M2 型巨噬细胞活化时还会分泌脂蛋白脂肪酶摄入外源性脂肪,帮助脂肪酸氧化代谢。

**1.1.3 氨基酸代谢重编程** 氨基酸是胞内合成代谢的重要原料之一。Chen 等<sup>[25]</sup>研究发现 M2 型巨噬细胞高表达谷氨酰胺酶,表明 M2 型巨噬细胞谷氨酰胺代谢明显增强,而谷氨酰胺能够广泛地进入 TCA 循环和己糖胺途径,促进 M2 型巨噬细胞极



化;与之相反,M1 型巨噬细胞较少依赖谷氨酰胺代谢<sup>[12]</sup>。还有研究表明精氨酸分解代谢重编程可调控巨噬细胞活化。其中,M1 型巨噬细胞上调 iNOS,催化精氨酸合成 NO、L-瓜氨酸,发挥抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用<sup>[26]</sup>;M2 型巨噬细胞上调精氨酸琥珀酸合成酶 1 (argininosuccinate synthetase 1, ASS1),催化精氨酸水解生成 L-鸟氨酸。随后,L-鸟氨酸代谢生成多胺、脯氨酸调控巨噬细胞增殖、胶原合成和组织重建过程<sup>[27]</sup>。

**1.1.4 维生素代谢重编程** 维生素是细胞生长、发育和代谢所必需的微量物质,具有调节物质代谢的功能。大量研究表明维生素 D 代谢重编程参与了巨噬细胞的活化<sup>[28]</sup>。在 M1 型巨噬细胞中,IFN- $\gamma$  使 25-羟维生素 D3-1 $\alpha$  羟化酶 (25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase, 1 $\alpha$ -hydroxylase) 表达增加,催化维生素 D 合成有活性的 1,25-二羟维生素 D3 (1,25-dihydroxyvitamin D3, 1,25-(OH) $_2$ -VitD3),从而诱导巨噬细胞表达抗菌肽,以增强细胞免疫防御能力;而在 M2 型巨噬细胞中,IL-4 促进维生素 D-24-羟化酶 (vitamin D-24-hydroxylase, CYP24A1) 表达,催化维生素 D 合成无活性的 24,25-二羟维生素 D3 (24,25-dihydroxyvitamin D3, 24,25-(OH) $_2$ -VitD3)。

**1.1.5 铁元素代谢重编程** 作为人体重要的微量元素,铁元素代谢也与巨噬细胞的活化相关。在 M1 型巨噬细胞中,铁蛋白表达升高而铁转运蛋白表达降低,使得胞内铁含量增加,从而促进促炎性细胞因子 TNF- $\alpha$  表达;与之相反,在 M2 型巨噬细胞中,铁蛋白表达减少而铁转运蛋白表达增高,使得胞内铁含量降低,从而抑制促炎性细胞因子和 iNOS 的表达<sup>[29]</sup>。

综上所述,作为 As 中最重要也是研究最透彻的免疫细胞,巨噬细胞在极化为 M1 型和 M2 型后,通过多种途径调节糖、脂、氨基酸、维生素和铁代谢,分别参与 As 病程中的促炎和抑炎反应。

## 1.2 其他固有免疫细胞

目前,巨噬细胞在 As 中的代谢重编程现象得到广泛关注,而其他固有免疫细胞虽然也在 As 病程中发挥了重要作用,但其在 As 中的代谢重编程现象研究较少。

**1.2.1 树突状细胞** 作为专职的抗原提呈细胞,DC 负责将抗原信息提呈给 T 细胞并启动抗原特异性的 T 细胞免疫应答,在 As 过程中能发挥炎症放大作用。血液中 DC 在巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage-stimulating factor, M-CSF) 刺激下,增强黏附和迁移能力,浸润进入斑块,尤其是斑块肩部

破裂处,这表明 DC 与斑块破裂相关<sup>[30]</sup>。研究证实,糖代谢重编程在 DC 的活化过程中扮演重要角色,而活化的 DC 会进一步改变脂代谢以影响细胞功能。

静息状态下,DC 主要依赖于线粒体氧化磷酸化供能;而激活后的 DC 氧化磷酸化减弱,以糖酵解作为主要的产能方式<sup>[31]</sup>。Krawczyk 等<sup>[32]</sup>研究表明,TLR4 激活磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinases B, PKB) 信号通路并拮抗氧化磷酸化中的关键酶 AMPK,阻断氧化磷酸化途径。

Wu 等<sup>[33]</sup>在研究中观察到,以大量分泌 I 型干扰素为特征的浆细胞样 DC 活化时脂肪酸氧化水平显著增强。Everts 等<sup>[34]</sup>研究发现在被脂多糖活化的 DC 中脂肪酸合成减弱,导致内质网及高尔基体的囊泡运输减少,进而使细胞因子合成下降,削弱了 DC 抗原提呈能力。

**1.2.2 中性粒细胞** 中性粒细胞是外周血中最多的细胞,是固有免疫中防止病原体传播最重要的效应细胞。在 As 早期,中性粒细胞在斑块内聚集,促进内皮细胞死亡,增强免疫细胞的浸润和活化,从而促进脂质核心形成。此外,中性粒细胞在斑块的破裂中发挥了重要作用。存在于中性粒细胞中的髓过氧化物酶,一方面氧化低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL),帮助巨噬细胞转化为泡沫细胞;另一方面产生次氯酸促进内皮细胞凋亡,引起组织因子 (tissue factor, TF) 表达上调,从而使斑块扩大。并且中性粒细胞表面巨噬细胞 1 抗原 (macrophage-1 antigen, Mac-1) 表达上调,结合内皮细胞表面的 P-选择素,促进中性粒细胞与血管黏附,分泌蛋白酶消化组织,从而进一步增强白细胞募集至斑块处,增加斑块的不稳定性<sup>[35]</sup>。

中性粒细胞主要以糖酵解途径供能,并且通过形成中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NET) 来诱捕并杀灭细菌;有研究显示,中性粒细胞在分化过程中糖酵解和自噬能力下降,而在 NET 过程中葡萄糖摄取增加,糖酵解能力增强<sup>[36]</sup>。但 Jeon 等<sup>[37]</sup>则认为中性粒细胞是通过特定的代谢途径来调节其效应器功能,如利用糖酵解为趋化供能、利用糖酵解和 TCA 为脱颗粒供能、利用磷酸戊糖途径生成 ROS,而不是像其他免疫细胞一样通过代谢重编程确保其分化为不同的细胞亚型。目前尚未有研究在 As 模型中去证实中性粒细胞发生了明显的代谢重编程现象,因此这值得我们进一步

探索。

**1.2.3 肥大细胞** 肥大细胞广泛分布于全身组织,是一种高效的固有免疫细胞。血管周围组织存在着少量肥大细胞,在 As 斑块病程中,肥大细胞数量增加,主要存在于动脉内膜和外膜处。肥大细胞通过在其细胞表面表达趋化因子受体 2 和斑块内表达趋化因子配体 11,使肥大细胞被募集到斑块内近微血管处。多种介质将肥大细胞激活后,肥大细胞脱颗粒时释放组胺和蛋白酶,降解斑块纤维帽中胶原,使微血管渗漏、破裂,从而导致斑块内出血,甚至导致斑块破裂<sup>[38]</sup>。

肥大细胞主要通过糖酵解和氧化磷酸化为细胞发育和发挥功能提供能量。大量研究证明,IgE 介导的肥大细胞通过增强糖酵解和线粒体呼吸实现脱颗粒和释放组胺;当缺乏葡萄糖时,这些肥大细胞则上调氧化磷酸化以补偿糖酵解能量产生不足。而非 IgE 介导的肥大细胞则通过人体中的 Mas 相关 G 蛋白偶联受体(Mas related G protein coupled receptors,MRGPR) X1/X2 上调葡萄糖代谢并显著上调磷酸戊糖途径以完成脱颗粒作用<sup>[39]</sup>。然而,还没有研究发现肥大细胞在 As 中发生了代谢重编程,这有待进一步研究阐述。

**1.2.4 自然杀伤细胞** NK 细胞起源于骨髓淋巴样干细胞,是一种不依赖抗体和补体直接杀伤靶细胞的固有免疫细胞。As 斑块内存在少量 NK 细胞,VanderLaan 等和 Subramanian 等<sup>[40-41]</sup>在不同的 As 小鼠模型中发现,NK 细胞选择性缺失会导致小鼠血浆胆固醇水平升高、As 斑块面积增大以及脂质代谢障碍和炎症反应加剧。但是 NK 细胞在 As 过程中所发挥的具体作用和机制尚不明确,部分研究推测 NK 细胞可能通过穿孔素颗粒酶、细胞毒性、氧化应激和细胞凋亡等作用,参与 As<sup>[42]</sup>。

静息状态下,NK 细胞主要利用氧化磷酸化获取能量;而激活后,NK 细胞糖酵解增强参与供能<sup>[43]</sup>,同时糖酵解增强还可以上调 NK 细胞颗粒酶 B 和 IFN- $\gamma$  的表达,从而增强 T 淋巴细胞免疫应答<sup>[44]</sup>。

简言之,除巨噬细胞外,多种固有免疫细胞都出现了代谢重编程现象,并参与 As 进程。DC 通过减弱氧化磷酸化和脂肪酸合成过程、增强糖酵解和脂肪酸氧化过程,参与 As 斑块破裂过程;中性粒细胞通过调节糖酵解来发挥不同功能,从而帮助巨噬细胞转化为泡沫细胞并扩大 As 斑块形成;不同物质介导的肥大细胞通过不同途径糖代谢调节肥大细胞,使其参与 As 斑块内出血和破裂过程;NK 细胞

通过增强糖酵解供能,但其在 As 的作用尚不明确。

## 2 适应性免疫细胞

适应性免疫是指体内抗原特异性 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞接受抗原刺激后,自身活化、增殖、分化为效应细胞,产生一系列生物学效应的过程,具有高度特异性、持久性和记忆性。研究发现,As 斑块中含有 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、滤泡辅助性 T 细胞和 B 细胞,它们在 As 斑块的形成中发挥着重要作用<sup>[45]</sup>。

### 2.1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞在胸腺中发育成熟,是早期被募集到 As 斑块之中的细胞之一。斑块中 CD4<sup>+</sup>T 细胞含量丰富,可分化为辅助性 T 细胞 1(T helper cells 1, Th1)、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)参与 As 病程进展;而 CD8<sup>+</sup>T 细胞在斑块中含量较少,且在 As 中功能尚不明确。Th1 通过分泌促炎因子,如 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12,激活单核/巨噬细胞和 DC,促进 As 中的炎症反应,从而增加斑块不稳定性<sup>[46]</sup>;Th2 细胞通过分泌抑炎因子,如 IL-5、IL-10、IL-13,来平衡由 Th1 导致的促 As 效应<sup>[47]</sup>;Th17 在 As 病程中的作用尚存在争议,在不同的动物模型中显示出促进炎症反应和稳定斑块两种不同的作用<sup>[48]</sup>;Treg 通过分泌抑炎因子来抑制促炎细胞的募集和激活,或者表达抑制性表面分子来促进效应 T 细胞凋亡,从而实现抑制免疫反应的作用<sup>[49]</sup>。

静息状态下,初始 T 细胞仅需要相对较少的葡萄糖、氨基酸和脂肪酸进行氧化磷酸化、脂肪酸氧化以及谷氨酰胺代谢,从而维持基本的能量和最小的替代生物合成需求。而激活后,T 细胞通过 T 细胞受体信号传导激活 PI3K/PKB/mTOR 途径,上调 GLUT、糖酵解相关代谢酶和氨基酸转运蛋白表达,导致活化的效应 T 细胞会大量增加糖酵解和谷氨酰胺代谢<sup>[50]</sup>。值得注意的是,Treg 细胞仍然表达低水平的 GLUT1,以氧化磷酸化和线粒体脂肪酸氧化为主要代谢方式<sup>[51]</sup>。同样,由于记忆 T 细胞长期存活并维持静息状态,其代谢方式未发生明显改变<sup>[52]</sup>。

### 2.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞通过分泌抗体和细胞因子来提高免疫应答,并充当 T 细胞的抗原呈递细胞。B 细胞可细分为 B1 细胞和 B2 细胞,B1 细胞又可分为 B1a 细胞和 B1b 细胞。B1a 细胞能产生抗 ox-LDL 的 IgM 抗体来阻断巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取从而阻止泡沫细胞产生,还能产生凋亡细胞抗原以去除 As

斑块中的凋亡细胞<sup>[53]</sup>;B1b 细胞在 As 中的作用尚不明确,但有研究显示其通过产生 IgA 延缓 As 进程<sup>[54]</sup>;B2 细胞则是通常意义上的 B 细胞,成熟后分化为浆细胞,大量研究表明 B2 细胞具有促 As 作用,但具体机制尚不明晰<sup>[55]</sup>。

目前关于 B 淋巴细胞代谢重编程的研究较少,但 Caro-Maldonado 等<sup>[56]</sup>通过实验证明:脂多糖或抗原刺激引起的 B 细胞活化后,GLUT1 蛋白表达上调,使糖酵解代谢增强;由淋巴细胞刺激因子介导的慢性刺激则会使 B 细胞以有氧糖酵解和葡萄糖转运蛋白依赖的代谢途径为主要代谢方式,从而增加抗体的合成。

### 3 小 结

As 进程中,固有免疫和适应性免疫细胞均参与其中,并展现出不同的代谢格局,发挥不同作用。因此,深入理解不同免疫细胞在 As 中的作用及其在不同状态下代谢途径的改变,不仅有利于进一步探索 As 的病理机制,而且为寻找 As 及其相关心脑血管疾病的治疗新方案提供线索。

### 4 展 望

近年来,免疫细胞代谢重编程成为了医学界新的研究热点,其主要思路是从代谢和免疫学科交叉的角度去阐述疾病发生机制。本综述总结了目前关于参与 As 进程的免疫细胞代谢重编程的种类和机制,这些研究中对免疫细胞代谢研究主要在体外完成。然而,在 As 发展过程中免疫细胞必须处于特定的微环境中。因此,推进体内示踪剂分析等专业实验技术的发展,进一步推动体内水平的免疫细胞代谢研究,将为更精确了解免疫细胞代谢途径提供依据。尽管学术界已经证实多种固有免疫和适应性免疫细胞在 As 中的作用,然而目前研究更多集中于巨噬细胞,其余免疫细胞的代谢重编程过程关注较少。其次,在代谢重编程过程中较多研究对糖代谢重编程进行深入探讨,而其他代谢方式如氨基酸代谢、铁代谢重编程等还十分有限,这有待研究人员进行进一步探索发现。研究显示代谢重编程可以调节免疫细胞表型和功能,因此,干预免疫细胞代谢重编程有望成为一种极具潜力的 As 治疗策略。虽然我们期待在数个选择性靶向细胞代谢重编程形式中寻找影响 As 的代谢靶标,但由于免疫细胞种类多样性以及高度可塑性,在此方面的应用还存在

挑战。

### [参考文献]

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] ROY P, ORECCHIONI M, LEY K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(4): 251-265.
- [3] FAUBERT B, SOLMONSON A, DEBERARDINIS R J. Metabolic reprogramming and cancer progression[J]. Science, 2020, 368(6487): eaaw5473.
- [4] 何欣,顾宁. 免疫细胞与动脉粥样硬化斑块研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(7): 629-634.  
HE X, GU N. The research progress between immune cells and atherosclerotic plaques[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(7): 629-634.
- [5] MORONI F, AMMIRATI E, NORATA G D, et al. The role of monocytes and macrophages in human atherosclerosis, plaque neoangiogenesis, and atherothrombosis[J]. Mediators Inflamm, 2019. DOI: 10.1155/2019/7434376.
- [6] TABAS I, LICHTMAN A H. Monocyte-macrophages and T cells in atherosclerosis[J]. Immunity, 2017, 47(4): 621-634.
- [7] LIN P, JI H H, LI Y J, et al. Macrophage plasticity and atherosclerosis therapy[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 679797.
- [8] XU H, JIANG J, CHEN W, et al. Vascular macrophages in atherosclerosis[J]. J Immunol Res, 2019. DOI: 10.1155/2019/4354786.
- [9] GEERAERTS X, BOLLI E, FENDT S M, et al. Macrophage metabolism As therapeutic target for cancer, atherosclerosis, and obesity[J]. Front Immunol, 2017, 8: 289.
- [10] WANG S, LIU R, YU Q, et al. Metabolic reprogramming of macrophages during infections and cancer[J]. Cancer Lett, 2019, 452: 14-22.
- [11] KELLY B, O'NEILL L A. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity[J]. Cell Res, 2015, 25(7): 771-784.
- [12] JHA A K, HUANG S C, SERGUSHICHEV A, et al. Network integration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization[J]. Immunity, 2015, 42(3): 419-430.
- [13] GROH L, KEATING S T, JOOSTEN L A, et al. Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis[J]. Semin Immunopathol, 2018, 40(2): 203-214.
- [14] HOOFTMAN A, LAJ O. The immunomodulatory potential of the metabolite itaconate[J]. Trends Immunol, 2019, 40(8): 687-698.
- [15] LAUTERBACH M, HANKE J E, SEREFIDOU M, et al. Toll-like receptor signaling rewires macrophage metabolism and promotes histone acetylation via ATP-citrate Lyase[J]. Immunity, 2019, 51(6): 997-1011.
- [16] PESCE J T, RAMALINGAM T R, MENTINK-KANE M M, et al. Arginase-1-expressing macrophages suppress Th2 cytokine-driven inflammation and fibrosis[J]. PLoS Pathog, 2009, 5(4): e1000371.
- [17] DRÖSE S. Differential effects of complex II on mitochondrial ROS



- production and their relation to cardioprotective pre-and postconditioning[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1827(5): 578-587.
- [18] VIOLA A, MUNARI F, SÁNCHEZ-RODRÍGUEZ R, et al. The metabolic signature of macrophage responses[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1462.
- [19] SOTO-HEREDERO G, GÓMEZ D M, GABANDÉ-RODRÍGUEZ E, et al. Glycolysis: a key player in the inflammatory response[J]. *FEBS J*, 2020, 287(16): 3350-3369.
- [20] MING-CHIN L K, ACHUTHAN A A, DE SOUZA D P, et al. Type I interferon antagonism of the JMJD3-IRF4 pathway modulates macrophage activation and polarization[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(3): 110719.
- [21] VAN DEN BOSSCHE J, O'NEILL L A, MENON D. Macrophage immunometabolism: where are we(going)? [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(6): 395-406.
- [22] CHEN Y, YANG M, HUANG W, et al. Mitochondrial metabolic reprogramming by CD36 signaling drives macrophage inflammatory responses[J]. *Circ Res*, 2019, 125(12): 1087-1102.
- [23] LI H, XIAO Y, TANG L, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein promotes palmitate-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 81.
- [24] YANG Y, WANG J, GUO S, et al. Non-lethal sonodynamic therapy facilitates the M1-to-M2 transition in advanced atherosclerotic plaques via activating the ROS-AMPK-mTORC1-autophagy pathway[J]. *Redox Biol*, 2020, 32: 101501.
- [25] CHEN J, ZHOU R, LIANG Y, et al. Blockade of lncRNA-ASLNCS5088-enriched exosome generation in M2 macrophages by GW4869 dampens the effect of M2 macrophages on orchestrating fibroblast activation[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12200-12212.
- [26] 杨雪, 杨勇. 代谢重编程对巨噬细胞的可塑性和功能的影响[J]. *药学研究*, 2019, 38(8): 481-485.
- YANG X, YANG Y. Metabolic reprogramming of macrophages and its functional effects[J]. *J Int Pharm Res*, 2019, 38(8): 481-485.
- [27] FERNANDES T L, GOMOLL A H, LATTERMANN C, et al. Macrophage: a potential target on cartilage regeneration[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 111.
- [28] SASSI F, TAMONE C, D'AMELIO P. Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656.
- [29] VOGT A S, ARSIWALA T, MOHSEN M, et al. On iron metabolism and its regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4591.
- [30] NAM J H, LEE J H, CHOI S Y, et al. Functional ambivalence of dendritic cells: tolerogenicity and immunogenicity[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4430.
- [31] YU Q, DONG L, LI Y, et al. SIRT1 and HIF1 $\alpha$  signaling in metabolism and immune responses[J]. *Cancer Lett*, 2018, 418: 20-26.
- [32] KRAWCZYK C M, HOLOWKA T, SUN J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation[J]. *Blood*, 2010, 115(23): 4742-4749.
- [33] WU D, SANIN D E, EVERTS B, et al. Type I interferons induce changes in core metabolism that are critical for immune function[J]. *Immunity*, 2016, 44(6): 1325-1336.
- [34] EVERTS B, AMIEL E, HUANG S C, et al. TLR-driven early glycolytic reprogramming via the kinases TBK1-IKK  $\epsilon$  supports the anabolic demands of dendritic cell activation[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(4): 323-332.
- [35] DÖRING Y, SOEHNLEIN O, WEBER C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 736-743.
- [36] KUMAR S, DIKSHIT M. Metabolic insight of neutrophils in health and disease[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2099.
- [37] JEON J H, HONG C W, KIM E Y, et al. Current understanding on the metabolism of neutrophils[J]. *Immune Netw*, 2020, 20(6): e46.
- [38] PERTIWI K R, DE BOER O J, MACKAAIJ C, et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis[J]. *J Pathol*, 2019, 247(4): 505-512.
- [39] MENDOZA R P, FUDGE D H, BROWN J M. Cellular energetics of mast cell development and activation[J]. *Cells*, 2021, 10(3): 524.
- [40] VANDERLAAN P A, REARDON C A, CABANA V G, et al. Invariant natural killer T-Cells and total CD1d restricted cells differentially influence lipid metabolism and atherosclerosis in low density receptor deficient mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4566.
- [41] SUBRAMANIAN S, GOODSPEED L, WANG S, et al. Deficiency of invariant natural killer T cells does not protect against obesity but exacerbates atherosclerosis in LDLR<sup>-/-</sup> mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 510.
- [42] GETZ G S, REARDON C A. Natural killer T cells in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(5): 304-314.
- [43] DRUMMER C, SAAOUD F, SHAO Y. Trained immunity and reactivity of macrophages and endothelial cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(3): 1032-1046.
- [44] DONNELLY R P, LOFTUS R M, KEATING S, et al. mTORC1-dependent metabolic reprogramming is a prerequisite for NK cell effector function[J]. *J Immunol*, 2014, 193(9): 4477-4484.
- [45] 李兆钰, 马度芳, 王永成, 等. 免疫细胞亚群平衡在动脉粥样硬化中的机制与中医药调节作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 737-741.
- LI Z Y, MA D F, WANG Y C, et al. Research progress on the mechanism of immune cell subsets balance in atherosclerosis and the regulatory role of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9): 737-741.
- [46] KYAW T, BOBIK A. Early adaptive CD4<sup>+</sup> T-cell immunity in atherosclerosis goes local[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(2): 253-255.
- [47] KASSEM K M, ALI M, RHALEB N E. Interleukin 4: its role in hypertension, atherosclerosis, valvular, and nonvalvular cardiovascular diseases[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(1): 7-14.
- [48] AKHAVANPOOR M, AKHAVANPOOR H, GLEISSNER C A, et al. The two faces of interleukin-17a in atherosclerosis[J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(7): 863-873.

- 动脉硬化杂志, 2021, 29(10): 875-878.
- ZHANG Q, LUO Y Y. The relationship between serum ApoB/ApoA1, CK-MB, cTnI levels and the degree of coronary stenosis in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(10): 875-878.
- [23] 王思铭, 张丽华, 白雪珂, 等. 2001-2015 年中国非 ST 段抬高心肌梗死住院患者心机标志物检测的变化趋势[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(5): 3527-3530.
- WANG S M, ZHANG L H, BAI X K, et al. Trends in the detection of cardiac markers in inpatients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2015[J]. Chin J Mol Cardiol, 2020, 20(5): 3527-3530.
- [24] 王建龙, 冯娜娜, 王作兰, 等. 依据肌酸激酶同工酶分层对非 ST 段抬高心肌梗死患者危险评估和住院期间发生主要心血管不良事件的预测价值[J]. 临床荟萃, 2017, 32(1): 54-58.
- WANG J L, FENG N N, WANG Z L, et al. The risk assessment of non-ST-segment elevation myocardial infarction patients and the predictive value of major adverse cardiovascular events during hospitalization based on creatine kinase isoenzyme stratification[J]. Clin Metab, 2017, 32(1): 54-58.
- [25] WANG G M, LI Y, WU S, et al. The combination of creatine kinase-myocardial band isoenzyme and point-of-care cardiac troponin/contemporary cardiac troponin for the early diagnosis of acute myocardial infarction[J]. World J Emerg Med, 2022, 13(3): 163-168.
- [26] 陈晓会, 闫兆红, 闫冰, 等. 瞬时无波形比率(iFR)、微循环阻力指数(IMR)和血流储备分数(FFR)在诊断冠状动脉功能性狭窄中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(5): 870-873.
- CHEN X H, YAN Z H, YAN B, et al. Application of instantaneous waveform-free ratio (iFR), microcirculation resistance index (IMR) and fractional flow reserve (FFR) in the diagnosis of functional coronary stenosis[J]. Chin Lab Diagn, 2020, 24(5): 870-873.
- [27] NELEMAN T, SCOCCIA A, MASDJEDI K, et al. The prognostic value of angiography-based vessel fractional flow reserve after percutaneous coronary intervention: the FAST outcome study[J]. Int J Cardiol, 2022, 359(1): 14-19.
- [28] 黄健雄, 张茗茗. 血管内超声在冠状动脉临界病变中的应用[J]. 浙江临床医学, 2022, 24(1): 98-99.
- HUANG J X, ZHANG M M. Application of intravascular ultrasound in critical coronary lesions[J]. Zhejiang Clin Med, 2022, 24(1): 98-99.
- [29] TRZEPIZUR W, BLANCHARD M, GANEM T, et al. Sleep apnea-specific hypoxic burden, symptom subtypes, and risk of cardiovascular events and all-cause mortality[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(1): 108-117.
- (此文编辑 文玉珊)

(上接第 224 页)

- [49] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(7): 387-401.
- [50] GU M, ZHOU X, SOHN J H, et al. NF- $\kappa$ B-inducing kinase maintains T cell metabolic fitness in antitumor immunity[J]. Nat Immunol, 2021, 22(2): 193-204.
- [51] MACINTYRE A, GERRIETS V A, NICHOLS A G, et al. The glucose transporter GLUT1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function[J]. Cell Metab, 2014, 20(1): 61-72.
- [52] O'SULLIVAN D, VAN DER WINDT G, HUANG SC, et al. Memory CD8<sup>+</sup> T cells use cell-intrinsic lipolysis to support the metabolic programming necessary for development[J]. Immunity, 2018, 49(2): 375-376.
- [53] SAGE A P, TSIANTOULAS D, BINDER C J, et al. The role of B cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(3): 180-196.
- [54] ROY B, BRENNECKE A M, AGARWAL S, et al. An intrinsic propensity of murine peritoneal B1b cells to switch to IgA in presence of TGF- $\beta$  and retinoic acid[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82121.
- [55] CENTA M, JIN H, HOFSTE L, et al. Germinal center-derived antibodies promote atherosclerosis plaque size and stability[J]. Circulation, 2019, 139(21): 2466-2482.
- [56] CARO-MALDONADO A, WANG R, NICHOLS A G, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells[J]. J Immunol, 2014, 192(8): 3626-3636.
- (此文编辑 许雪梅)