

# 巨噬细胞免疫代谢与动脉粥样硬化的研究进展

陈羽斐, 沈伟, 施海明

(复旦大学附属华山医院心内科, 上海市 200040)

[关键词] 巨噬细胞; 免疫代谢; 动脉粥样硬化

[摘要] 巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块的起始、进展阶段直至斑块破裂中起核心作用, 改变代谢途径是决定巨噬细胞功能和疾病进展的关键因素。本文阐述了动脉粥样硬化斑块微环境的核心因素如何影响巨噬细胞代谢变化以及代谢变化如何反过来改变巨噬细胞的免疫效应和组织修复功能, 并探讨利用免疫代谢调节疾病中巨噬细胞反应的挑战和机遇。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Advances in studies on macrophage immunometabolism and atherosclerosis

CHEN Yufei, SHEN Wei, SHI Haiming

(Department of Cardiology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[KEY WORDS] macrophage; immunometabolism; atherosclerosis

[ABSTRACT] Macrophages play central roles in the initiation, growth, and ultimately rupture of atherosclerotic plaques. Altered metabolism is the key feature that dictates macrophage function and subsequent disease progression. This review explores how the core factors of plaque microenvironment shape the metabolic rewiring of macrophages in atherosclerosis as well as how these metabolic shifts in turn alter the immune-effector and tissue-reparative functions of macrophage. Finally, this review offers insight into the challenges and opportunities of using immune metabolism to modulate macrophage responses in disease.

巨噬细胞是机体固有免疫系统中的重要细胞成分, 起到免疫哨兵的作用, 协助维持组织内稳态。巨噬细胞可以在胚胎组织中自我更新, 也可来源于循环单核细胞, 循环单核细胞可渗入组织并根据其微环境进行分化。无论其来源如何, 巨噬细胞具有显著的可塑性, 能够根据组织微环境改变其功能表型, 从而执行宿主防御和组织修复所必需的一系列不同的功能。这些功能包括吞噬凋亡细胞和病原体、分泌免疫效应分子和生长因子, 以及重塑细胞外基质。为了实现这些功能, 巨噬细胞需要生成大量营养物质和生物介质以提供细胞活化所需的能量及原料<sup>[1]</sup>。近来研究发现, 代谢途径和代谢中间产物的改变是免疫细胞内在协调的核心<sup>[2]</sup>。

为进一步深入理解影响巨噬细胞激活和炎症表型的代谢途径如何受到动脉粥样硬化斑块中微环境因素的影响、免疫代谢在炎症反应中的作用,

以及不同的代谢途径是否可以成为动脉粥样硬化治疗干预的目标, 本综述将从上述切入点, 系统阐述巨噬细胞免疫代谢在动脉粥样硬化进程中所扮演的角色和作用。

## 1 巨噬细胞与免疫代谢

免疫和代谢是机体生存最基本的需求。在长期的进化过程中, 各种生物都形成了代谢和免疫反应的共同通路。因此, 免疫反应和代谢调节高度统一, 功能上相互依赖, 这种免疫和代谢之间的相互作用可以被看作机体稳态调节的核心机制<sup>[3]</sup>。免疫代谢就是在免疫和代谢相互联系的基础上, 研究免疫细胞的功能与细胞内能量代谢途径之间的关系, 以及在疾病中的调控作用<sup>[4]</sup>。免疫代谢对巨噬细胞功能的发挥具有指向性意义。各种代谢途径

[收稿日期] 2019-03-27

[修回日期] 2019-05-28

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81673701, 81573710)

[作者简介] 陈羽斐, 硕士研究生, 研究方向为冠心病与炎症反应, E-mail 为 13818401823@163.com。通信作者沈伟, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病与血管新生, E-mail 为 drshenwei@aliyun.com。

相互交织,用于产生能量,产生细胞维持和增殖所必需的物质,并调节细胞信号传导<sup>[5]</sup>。它们相互联系并调节巨噬细胞活化和效应功能。

### 1.1 巨噬细胞的能量代谢

葡萄糖、脂肪酸和氨基酸是细胞生命活动的三大能量来源,它们分别通过糖酵解、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation,FAO)和谷氨酰胺代谢等不同的代谢途径产生丙酮酸、乙酰辅酶 A 及  $\alpha$ -酮戊二酸等。在氧气充足的条件下,糖酵解产生的丙酮酸可通过氧化脱羧形成乙酰辅酶 A,随后进入线粒体,通过三羧酸循环和电子传递链而产生腺嘌呤核苷三磷酸(Adenosine triphosphate,ATP),同时,细胞也可以通过利用其他的底物,如谷氨酸盐、脂肪酸等来补充三羧酸循环;在缺氧的情况下,细胞主要通过糖酵解分解葡萄糖,并最终生成乳酸盐来产生 ATP<sup>[6]</sup>。此外,除了糖酵解和三羧酸循环途径外,磷酸戊糖途径(pentose-phosphate pathway,PPP)也可通过转化葡萄糖产生核糖核酸用于合成核苷酸和 NADPH,并产生抗氧化剂、一氧化氮和活性氧(reactive oxygen species,ROS)为细胞的生命活动提供能量<sup>[7]</sup>。

### 1.2 巨噬细胞的代谢表型

各种代谢途径在巨噬细胞活化过程中相互依赖,以协同完成各种细胞效应的功能。多年来,体外和体内激活巨噬细胞,以及其代谢和效应功能的研究,主要集中在两种活化表型:I 型巨噬细胞(M1)和 II 型巨噬细胞(M2)<sup>[8]</sup>。近年来,在动脉粥样硬化斑块中还发现了第 3 种表型,M(ox)巨噬细胞<sup>[9]</sup>。

**1.2.1 M1 型巨噬细胞** 又称为经典激活的巨噬细胞,可由脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)和干扰素- $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )刺激激活。M1 型巨噬细胞的代谢特点是葡萄糖摄取增加,无氧糖酵解增强,没有明显的氧化磷酸化过程,类似于高增殖性肿瘤细胞的 Warburg 效应<sup>[1]</sup>。在糖酵解过程中,三羧酸循环中间产物琥珀酸累积,琥珀酸可以进一步诱导缺氧诱导因子 1 $\alpha$ (hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )表达,使得促炎细胞因子(如 TNF、IL-1 等)分泌增加,直接影响免疫应答<sup>[10]</sup>。M1 型代谢途径还在以下方面发生改变:①磷酸戊糖途径增强:通过增加葡萄糖中间产物 6-磷酸葡萄糖/6-磷酸果糖,下调碳水化合物激酶,增加 NADPH 的合成量<sup>[11]</sup>。从磷酸戊糖途径中获得的 NADPH 对于胆固醇代谢和脂肪酸合成至关重要,有助于细胞行使吞噬功

能<sup>[12]</sup>。②脂肪酸吸收增强:通过清道夫受体包括 SR-A、CD36、SR-BI、LOX-1 以增强脂肪酸摄取,增加脂质积聚并减少甘油三酯分解,形成泡沫细胞<sup>[13-14]</sup>。③氨基酸代谢改变:谷氨酰胺诱导 IL-1 分泌,而精氨酸则通过诱导一氧化氮合酶表达,从而产生一氧化氮,发挥抗菌的作用,也是血管扩张、血管生成和胰岛素分泌的信号<sup>[15]</sup>。

**1.2.2 M2 型巨噬细胞** 又称为替代激活的巨噬细胞,可被细胞因子 IL-4、IL-13 等激活。M2 型巨噬细胞在活化时的耗氧量明显增加,主要依赖于脂肪酸氧化和氧化磷酸化途径,发挥抗炎及促进组织损伤修复的作用<sup>[16]</sup>。通过溶酶体脂肪酶,使脂质分解,补充三羧酸循环,并增加了氧化磷酸化,从而使巨噬细胞持续向 M2 型极化<sup>[17]</sup>。但是 FAO 在 M2 型巨噬细胞的具体作用最近受到质疑,研究表明,抑制 FAO 途径或缺乏脂肪酸摄取所必需的 CPT2 酶,不会改变 M2 巨噬细胞表型<sup>[18-19]</sup>。值得注意的是,M2 型巨噬细胞依赖葡萄糖来驱动氧化磷酸化,抑制糖酵解后可下调 IL-4 基因表达<sup>[20]</sup>。在氨基酸代谢方面,谷氨酰胺流入 TCA 循环促进 M2 型极化。此外,精氨酸代谢产生 L-鸟氨酸,可被分解成多胺和 L-脯氨酸,促进巨噬细胞增殖和胶原蛋白产生,用于组织修复<sup>[21]</sup>。

**1.2.3 M(ox)巨噬细胞** 在动脉粥样硬化斑块中还存在第三种巨噬细胞表型,称为 M(ox)<sup>[16]</sup>。在动脉硬化微环境中,氧化磷脂大量积聚,诱导转录因子——核因子 E2 相关因子 2(Nuclear Factor E2-related Factor 2, Nrf2)启动,并伴随一系列氧化还原调控基因的上调,如血红素加氧酶、谷胱甘肽还原酶和合成酶、以及硫氧还蛋白还原酶,从而导致 M(ox)表型的形成。M(ox)巨噬细胞比 M1 或 M2 型巨噬细胞吞噬和迁移能力更弱,在斑块中持续存在,并分泌 IL-1 $\beta$ ,发挥促炎作用<sup>[22]</sup>。晚期斑块中各型巨噬细胞的含量不同,约 40% 为 M1 型(CD86<sup>hi</sup>),20% 为 M2 型(CD206<sup>+</sup>),30% 为 M(ox)巨噬细胞<sup>[9]</sup>。目前,M(ox)的代谢途径尚未明确,氧化磷脂可能通过激活 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)影响 M(ox)的代谢<sup>[23]</sup>。

### 1.3 巨噬细胞免疫代谢的影响因素

**1.3.1 Toll 样受体(TLR)激动剂和病原体** 使用 TLR4 以外的 TLR 激动剂或全微生物裂解物的研究表明,M1 型巨噬细胞的 Warburg 代谢不是对致病性刺激的普遍反应<sup>[24]</sup>。用 TLR2 配体(P3C)、TLR3 配体(poly(I:C))或大肠杆菌、金黄色葡萄球菌或结核分枝杆菌的裂解物体外刺激人单核细胞可诱

导糖酵解和氧化磷酸化增加<sup>[24]</sup>。这些代谢反应与特定的功能活动有关;用 2-脱氧葡萄糖阻断糖酵解,抑制对 LPS 和 P3C 应答的 IL-1 产生,而用鱼藤酮阻断氧化磷酸化,则仅降低 P3C 诱导产生 IL-1<sup>[24]</sup>。

**1.3.2 细胞因子** 细胞因子也可诱导刺激单核细胞和巨噬细胞改变免疫代谢。除了 IL-4,细胞因子 IL-13 也促巨噬细胞向 M2 极化,增加脂肪酸氧化和氧化磷酸化<sup>[25]</sup>。用髓系生长因子(M-CSF 或 GM-CSF)刺激巨噬细胞可增强其摄取葡萄糖。M-CSF 和 GM-CSF 诱导的巨噬细胞代谢对细胞因子分泌、吞噬功能和细胞迁移的功能影响尚待确定。IFN- $\gamma$  可单独促单核细胞增强糖酵解和乳酸的产生<sup>[26]</sup>。此外,IL-10 通过抑制激酶 mTOR、调节葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporters 1, GLUT-1) 易位以抑制糖酵解、促进功能失调的线粒体的有丝分裂来促进巨噬细胞发挥抗炎作用<sup>[27]</sup>。

**1.3.3 维生素 D** 维生素 D 与心血管疾病、代谢性疾病、感染等多种疾病的发生发展有关。在高糖情况下,维生素 D 的活性形式 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 可通过 VDR-PPAR $\gamma$  通路促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型极化,增加有氧氧化<sup>[28]</sup>。另外,在糖尿病肾病中,维生素 D 不仅降低了巨噬细胞浸润而且抑制了 M1 型活化,减少足细胞损伤<sup>[29]</sup>。

除了上述 TLR 激动剂、病原体、细胞因子和维生素 D 之外,非编码 RNA (miRNA、lncRNA 和 circRNA) 可靶向调控巨噬细胞极化通路中的关键蛋白而影响巨噬细胞极化状态,改变巨噬细胞的能量代谢,是目前的研究热点之一<sup>[30]</sup>。

综上所述,不同的影响因素在体外刺激巨噬细胞效应不同,表明巨噬细胞对环境刺激的反应需要通过特定的代谢途径以实现其不同的功能。不同的微生物刺激、内源性配体和组织微环境信号改变皆会导致巨噬细胞特异和复杂的代谢改变。尽管这些体外巨噬细胞代谢反应的研究已经使人们认识到代谢改变调节巨噬细胞的炎症功能的多重性和复杂性,但体内巨噬细胞同时受到多种刺激,需要协调各代谢途径。

## 2 巨噬细胞前体的代谢改变

动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞的主要前体来源于骨髓和脾脏的单核细胞。外周循环中的单核细胞在体内受到各种病理刺激,改变其代谢和功能,从而使单核细胞进入动脉壁前具有促炎功能。

循环中单核细胞的水平,与动脉粥样硬化的进展密切相关。在动脉粥样硬化环境中,胆固醇稳态失衡、慢性炎症以及交感神经系统的激活,多种因素导致单核细胞生成增多<sup>[31]</sup>。

动物实验观察到单核细胞和造血前体细胞对葡萄糖的摄取增加,有助于增强单核细胞生成。抑制 GLUT-1,或增加高密度脂蛋白水平,可减少小鼠单核细胞增殖。GLUT-1 的上调依赖于白介素受体 IL-3R 的信号传导,促进线粒体利用糖酵解底物,加速细胞增殖<sup>[32]</sup>。

从动脉粥样硬化患者分离的单核细胞也有相似的代谢改变。LPS 和 IFN- $\gamma$  体外刺激后,单核细胞分泌促炎因子 IL-6 和 IL-1,并在分化为巨噬细胞后,仍维持其促炎表型<sup>[31]</sup>。与健康人群相比,从动脉粥样硬化患者分离的单核细胞,经 LPS 与 IFN 刺激后,耗氧率更高,糖酵解产能增加。并且,单核细胞葡萄糖摄取增强与线粒体产生 ROS、氧化应激和随后的炎症信号呈正相关。在分子水平层面,单核细胞通过葡萄糖-ROS -PKM2 -STAT3 途径,利用线粒体呼吸链产生 ROS,诱导氧化还原酶 PKM2,激活转录因子 STAT3,转录促炎细胞因子 IL-6 和 IL-1 $\beta$ <sup>[31]</sup>。

临床前和临床研究皆证明循环中的单核细胞被招募到斑块之前,糖酵解和氧化磷酸化水平增高,使其具有促炎功能。

## 3 巨噬细胞免疫代谢与斑块微环境

随着动脉粥样硬化的进展,不同时期斑块不同的微环境因素会影响巨噬细胞的代谢和功能。动脉粥样硬化斑块的环境受高脂血症、氧化应激、缺氧和细胞死亡的影响。此外,糖尿病、高血糖、以及其他可加速动脉粥样硬化的并发症,也是影响巨噬细胞代谢的主要因素。微环境信号是巨噬细胞代谢重组和炎症反应的重要驱动因素,影响疾病的进展。

### 3.1 巨噬细胞代谢表型与摄取脂蛋白功能

巨噬细胞清除动脉壁脂蛋白后,胆固醇负荷使细胞迁徙能力下降,泡沫化巨噬细胞持续促进动脉壁慢性炎症反应。氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 可促巨噬细胞糖酵解产能,分泌炎症因子<sup>[33]</sup>。通过清道夫受体对 ox-LDL 的摄取导致细胞内胆固醇晶体成核,破坏溶酶体稳定,损害胆固醇和脂肪酸代谢,激活 NLRP3 炎症小



体并产生 IL-1,致斑块内巨噬细胞代谢紊乱<sup>[34]</sup>。因此,泡沫细胞具有 M1 型巨噬细胞的多种特征,包括糖酵解产能、TLR4 激活和 IL-1 产生。

斑块巨噬细胞在疾病的进展和退行过程中动态调节其功能表型。具有 M1 表型的巨噬细胞存在于早期动脉粥样硬化病变中,并且随着斑块进展,逐渐增多。而在动脉粥样硬化消退过程中,M2 巨噬细胞比例显著增加<sup>[35-36]</sup>。M2 巨噬细胞脂质积累少,脂肪酸代谢水平高,具有抗炎抗纤维化的特性,抑制动脉粥样硬化进展。

各种微环境信号,使得斑块中很可能存在离散的不同巨噬细胞表型。由于从斑块中很难分离巨噬细胞(通常是通过消化主动脉,但会改变细胞的代谢状态)以及技术上的局限性,目前除了细胞表面标记之外,对于斑块巨噬细胞的代谢表型的标记受限。单细胞成像技术的完善可以帮助识别、理解不同时期、不同空间分布的斑块巨噬细胞的代谢表型,为通过改变其表型提供新的干预动脉粥样硬化的策略。

### 3.2 巨噬细胞的胆固醇储存和流出

生理状态下,巨噬细胞吸收的脂蛋白被输送到晚期溶酶体室,通过溶酶体蛋白将游离胆固醇输送到细胞质中,之后通过细胞膜运出或进入内质网储存为脂滴。在晚期斑块中,巨噬细胞内积累大量游离胆固醇,表明胆固醇代谢已失衡。过量的游离胆固醇积累会损害细胞膜,并导致内质网和线粒体中的代谢过程失调。

脂质转运蛋白 ABCA1 和 ABCG1 是维持胞内胆固醇稳态和促进胆固醇逆向转运至肝脏的关键。这个过程依赖于线粒体持续提供 ATP,推动转运蛋白将游离胆固醇和磷脂跨膜运出<sup>[37]</sup>。增加线粒体生物发生或功能能够促进巨噬细胞中的胆固醇流出。动脉粥样硬化斑块巨噬细胞中的 miR-33 是抑制线粒体功能、胆固醇流出和脂肪酸氧化的纽带。斑块中 miR-33a 和 miR-33b 的上调<sup>[37-38]</sup>,调控多种基因表达,包括线粒体发生和功能的基因(Pparg1a、Slc25a3、Pdk4 和 Nrf1)<sup>[37]</sup>、细胞内胆固醇转运和外排的基因(人 NPC1;小鼠 OSBPL6、ABCA1 和 Abcg1)<sup>[39]</sup>、自噬和脂质分解代谢(ATG5、ATG12、LC3B 和 LAMP1)<sup>[39]</sup>和脂肪酸氧化的基因(HADHB、CPT1A、CROT 和 PRKAA1)<sup>[40]</sup>。此外,其他一些 miRNAs 如 miR-148a、miR-758、miR-10b 与 miR-27 等通过作用于 ABCA1 mRNA,调控脂质转运蛋白的表达和功能<sup>[41-43]</sup>。miRNAs 通过提高血高密度脂蛋白胆固醇水平、促进巨噬细胞胆

固醇流出和转运、增强线粒体功能、减少巨噬细胞向炎症表型极化而发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[44]</sup>。

### 3.3 氧化应激和缺氧

氧化应激和炎症反应相互影响,相辅相成,加速斑块发展。在动脉粥样硬化过程中,巨噬细胞通过线粒体氧化代谢、NADPH 氧化酶、一氧化氮合酶等产生 ROS。巨噬细胞的抗氧化反应是降低细胞 ROS 水平,保护线粒体和其他细胞器、蛋白质和核酸免受氧化损伤的关键;然而,抗氧化基因的转录和抗氧化剂谷胱甘肽的线粒体转运在斑块巨噬细胞中被抑制,放大了动脉壁的炎症反应。例如,巨噬细胞的 NADPH 氧化酶产生的 ROS 增加动脉壁泡沫细胞形成<sup>[45]</sup>。此外,作为电子传递链的副产物,过量的 ROS 可损伤线粒体 DNA、蛋白质和脂质。由此可见,降低巨噬细胞线粒体氧化应激可以抑制斑块炎症反应<sup>[46]</sup>。

除了细胞氧化应激,斑块微环境中的氧供需不平衡导致斑块缺氧,也是动脉粥样硬化形成的关键因素<sup>[47]</sup>。由于细胞代谢需求的增加与斑块内的扩散距离增加,产生局部缺氧<sup>[48]</sup>。斑块低氧微环境中,巨噬细胞高表达 HIF-1 $\alpha$ ,与血管生成和斑块出血有关。

氧化应激和缺氧因素共同驱动巨噬细胞增强糖酵解,产生促动脉粥样硬化介质,如 ox-LDL 和促炎细胞因子<sup>[49]</sup>。HIF-1 $\alpha$  转录因子的激活,诱导表达 GLUT-1 和糖酵解酶,并限制氧化磷酸化<sup>[50]</sup>。缺氧应答元件中的基因还编码多种炎症蛋白,如 TLR2、TLR4 和 IL-1,协调炎症反应。因此,巨噬细胞 HIF-1 $\alpha$  通路的激活,在调节代谢和炎症反应方面起关键作用。在富含巨噬细胞的斑块中,HIF-1 $\alpha$  高表达 GLUT1,提示糖酵解增强,IL-1 表达升高<sup>[51]</sup>。HIF-1 $\alpha$  还可抑制胆固醇流出,增加巨噬细胞内脂质含量,进一步加剧斑块巨噬细胞中胆固醇的积累<sup>[52-53]</sup>。综上所述,缺氧是动脉粥样硬化进展中巨噬细胞表型的驱动因素,HIF-1 $\alpha$  激活和糖酵解增加是这种病理反应的核心。

### 3.4 免疫记忆和代谢调节

虽然代谢调节是巨噬细胞激活反应的固有部分,但最近研究发现在“学习”先天免疫反应中代谢调节发挥重要作用。在先天免疫记忆的过程中,无论是在体外还是在体内,暴露于急性或慢性刺激的巨噬细胞,都可以通过修饰其遗传物质,从而对刺激产生一种“学习”的反应。这些记忆反应通常表现为细胞的促炎功能,部分受代谢机制的变化调

节<sup>[54]</sup>。近来研究表明,先天免疫记忆也调节无菌性炎症疾病状态(如动脉粥样硬化)的代谢和效应。致病性刺激后存在两种先天免疫记忆反应:免疫“耐受”反应和免疫“训练”反应。耐受和训练两种不同反应与其代谢途径有关,并可调节其抗炎或促炎的功能。

(1)免疫“耐受”反应:在初次 LPS 刺激后,免疫细胞会对再次刺激产生抑制反应。发生免疫耐受的巨噬细胞表现出从糖酵解到氧化磷酸化的代谢转换,组蛋白脱乙酰酶的激活,炎症基因转录抑制<sup>[55]</sup>。

(2)免疫“训练”反应:免疫训练导致巨噬细胞炎症反应增强。葡聚糖诱导的“训练”反应,通过激活 mTOR-HIF1 $\alpha$  通路,使得代谢途径从氧化磷酸化转变为需氧糖酵解。训练后的巨噬细胞增强葡萄糖代谢、谷氨酰胺分解和胆固醇合成<sup>[56-57]</sup>。

他汀类药物可抑制由葡聚糖引起的免疫训练,从而钝化了 LPS 刺激后细胞因子产生的上调和糖酵解的增加,抑制炎症反应<sup>[58]</sup>。此外,鉴于 CANTOS 试验的最新发现,用 IL-1 $\beta$  单克隆抗体靶向治疗,可降低急性心梗患者的心血管事件再发率<sup>[59]</sup>。在心血管疾病中阻断 IL-1 $\beta$  信号转导的有益作用可能来源于改变其前体细胞的代谢途径,减轻炎症反应。因此针对 IL-1 $\beta$  在巨噬细胞免疫训练中的作用为治疗动脉粥样硬化提供一个新的方向。

#### 4 总结与展望

巨噬细胞处在动脉粥样硬化斑块的动态微环境中,其功能的发挥受到许多因素的影响,其中能量代谢途径在巨噬细胞发挥其免疫效应功能的过程中起到非常重要的作用。理解巨噬细胞在动脉粥样硬化进展各个阶段中代谢特征的变化,以及代谢变化对于疾病进展的影响十分重要。利用斑块巨噬细胞代谢的可塑性来重新平衡炎症反应和恢复保护性免疫功能可能是未来疾病研究的新方向。

巨噬细胞与免疫代谢之间仍存在着许多未知,巨噬细胞的代谢途径比较繁多,能量代谢又是怎样影响巨噬细胞功能的发挥也有待深入研究。在动脉粥样硬化的进展和退行过程中,更好地理解活化巨噬细胞的特异性代谢变化,对于寻找新的治疗方法具有重要的意义。改变代谢中间体或通路的小分子靶向药物,可能作为操纵巨噬细胞炎症反应的潜在工具,为预防和治疗动脉粥样硬化性疾病开辟新的途径。

#### [参考文献]

- [1] Andrejeva G, Rathmell JC. Similarities and distinctions of cancer and immune metabolism in inflammation and tumors [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(1): 49-70.
- [2] Caputa G, Flachsmann LJ, Cameron AM. Macrophage metabolism: a wound-healing perspective [J]. *Immunol Cell Biol*, 2019, 97(3): 268-278.
- [3] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860-867.
- [4] Mathis D, Shoelson SE. Immunometabolism: an emerging frontier [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 81.
- [5] O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(9): 553-565.
- [6] Stunault MI, Bories G, Guinamard RR, et al. Metabolism plays a key role during macrophage activation [J]. *Mediat Inflamm*, 2018, 2018: 2426138.
- [7] Pearce EL, Pearce EJ. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence [J]. *Immunity*, 2013, 38(4): 633-643.
- [8] Peled M, Fisher EA. Dynamic aspects of macrophage polarization during atherosclerosis progression and regression [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 579.
- [9] Kadl A, Meher AK, Sharma PR, et al. Identification of a novel macrophage phenotype that develops in response to atherogenic phospholipids via Nrf2 [J]. *Circ Res*, 2010, 107(6): 737-746.
- [10] Palsson-Mcdermott EM, Curtis AM, Goel G, et al. Pyruvate kinase M2 regulates Hif-1 $\alpha$  activity and IL-1 $\beta$  induction and is a critical determinant of the Warburg effect in IPS-activated macrophages [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(2): 347.
- [11] Haschemi A, Kosma P, Gille L, et al. The sedoheptulose kinase CARKL directs macrophage polarization through control of glucose metabolism [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(6): 813-826.
- [12] Ecker J, Liebisch G, Englmaier M, et al. Induction of fatty acid synthesis is a key requirement for phagocytic differentiation of human monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(17): 7817-7822.
- [13] 徐永中, 徐绥宁, 李丽华, 等. 清道夫受体 CD36 在 CML 抑制泡沫细胞迁徙中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(12): 1201-1206.
- [14] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.
- [15] Wallace C, Keast D. Glutamine and macrophage function [J]. *Metabolism*, 1992, 41(9): 1016-1020.
- [16] Jha AK, Huang SC, Sergushichev A, et al. Network inte-

- gration of parallel metabolic and transcriptional data reveals metabolic modules that regulate macrophage polarization [J]. *Immunity*, 2015, 42(3): 419-430.
- [17] Huang SC, Everts B, Ivanova Y, et al. Cell-intrinsic lysosomal lipolysis is essential for alternative activation of macrophages [J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(9): 846-855.
- [18] Tan Z, Xie N, Cui H, et al. Pyruvate dehydrogenase kinase 1 participates in macrophage polarization via regulating glucose metabolism [J]. *J Immunol*, 2015, 194(12): 6082-6089.
- [19] Nomura M, Liu J, Rovira II, et al. Fatty acid oxidation in macrophage polarization [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(3): 216-217.
- [20] Van den Bossche J, Baardman J, Otto NA, et al. Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(3): 684-696.
- [21] Boutens L, Hooiveld GJ, Dhingra S, et al. Unique metabolic activation of adipose tissue macrophages in obesity promotes inflammatory responses [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 942-953.
- [22] Yeon SH, Yang G, Lee HE, et al. Oxidized phosphatidylcholine induces the activation of NLRP3 inflammasome in macrophages [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(1): 205-215.
- [23] Halasiddappa LM, Koefeler H, Futerman AH, et al. Oxidized phospholipids induce ceramide accumulation in RAW 264.7 macrophages: role of ceramide synthases [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70002.
- [24] 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.
- [25] Huang SC, Smith AM, Everts B, et al. Metabolic reprogramming mediated by the mTORC2-IRF4 signaling axis is essential for macrophage alternative activation [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 817-830.
- [26] Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJ, et al. Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(4): 406-413.
- [27] Ip W, Hoshi N, Shouval DS, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages [J]. *Science*, 2017, 356(6337): 513-519.
- [28] Zhang X, Zhou M, Guo Y, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D(3) promotes high glucose-induced M1 macrophage switching to M2 via the VDR-PPARgamma signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 157834.
- [29] Zhang XL, Guo YF, Song ZX, et al. Vitamin D prevents podocyte injury via regulation of macrophage M1/M2 phenotype in diabetic nephropathy rats [J]. *Endocrinology*, 2014, 155(12): 4939-4950.
- [30] Aryal B, Suarez Y. Non-coding RNA regulation of endothelial and macrophage functions during atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114: 64-75.
- [31] Shirai T, Nazarewicz RR, Wallis BB, et al. The glycolytic enzyme PKM2 bridges metabolic and inflammatory dysfunction in coronary artery disease [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(3): 337-354.
- [32] Freemerman AJ, Zhao L, Pingili AK, et al. Myeloid slc2a1-deficient murine model revealed macrophage activation and metabolic phenotype are fueled by GLUT1 [J]. *J Immunol*, 2019, 202(4): 1265-1286.
- [33] Li JZ, Cao TH, Han JC, et al. Comparison of adipose- and bone marrow-derived stem cells in protecting against ox-LDL-induced inflammation in M1-macrophage-derived foam cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2660-2670.
- [34] Chen L, Yao Q, Xu S, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome attenuates foam cell formation of THP-1 macrophages by suppressing ox-LDL uptake and promoting cholesterol efflux [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 382-387.
- [35] Lin JD, Nishi H, Poles J, et al. Single-cell analysis of fate-mapped macrophages reveals heterogeneity, including stem-like properties, during atherosclerosis progression and regression [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(4): e124574.
- [36] Mueller PA, Zhu L, Tavori H, et al. Deletion of macrophage low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) accelerates atherosclerosis regression and increases c-c chemokine receptor type 7 (CCR7) expression in plaque macrophages [J]. *Circulation*, 2018, 138(17): 1850-1863.
- [37] Karunakaran D, Thrush AB, Nguyen MA, et al. Macrophage mitochondrial energy status regulates cholesterol efflux and is enhanced by anti-miR33 in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2015, 117(3): 266-278.
- [38] Rayner KJ, Sheedy FJ, Esau CC, et al. Antagonism of miR-33 in mice promotes reverse cholesterol transport and regression of atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2921-2931.
- [39] Ouimet M, Koster S, Sakowski E, et al. Mycobacterium tuberculosis induces the miR-33 locus to reprogram autophagy and host lipid metabolism [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 677-686.
- [40] Davalos A, Goedeke L, Smibert P, et al. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(22): 9232-9237.
- [41] Goedeke L, Rotllan N, Canfran-Duque A, et al. MicroR-

- NA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels[J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1280-1289.
- [42] Vickers KC, Sethupathy P, Baran-Gale J, et al. Complexity of microRNA function and the role of isomiRs in lipid homeostasis [J]. *J Lipid Res*, 2013, 54 (5): 1182-1191.
- [43] Wang D, Xia M, Yan X, et al. Gut microbiota metabolism of anthocyanin promotes reverse cholesterol transport in mice via repressing miRNA-10b [J]. *Circ Res*, 2012, 111(8): 967-981.
- [44] 代佩, 高奋, 高宏伟, 等. 同型半胱氨酸通过诱导 miR-33 激活 NF- $\kappa$ B 途径上调 RAW264.7 源性泡沫细胞 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1239-1244.
- [45] Vendrov AE, Hakim ZS, Madamanchi NR, et al. Atherosclerosis is attenuated by limiting superoxide generation in both macrophages and vessel wall cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(12): 2714-2721.
- [46] Wang Y, Wang GZ, Rabinovitch PS, et al. Macrophage mitochondrial oxidative stress promotes atherosclerosis and nuclear factor-kappaB-mediated inflammation in macrophages[J]. *Circ Res*, 2014, 114(3): 421-433.
- [47] Sergin I, Evans TD, Bhattacharya S, et al. Hypoxia in plaque macrophages; a new danger signal for interleukin-1beta activation? [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (10): 817-820.
- [48] Aarup A, Pedersen TX, Junker N, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression in macrophages promotes development of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [49] Tawakol A, Singh P, Mojena M, et al. HIF-1alpha and PFKFB3 mediate a tight relationship between proinflammatory activation and anerobic metabolism in atherosclerotic macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1463-1471.
- [50] Corcoran SE, O'Neill LA. HIF-1alpha and metabolic reprogramming in inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 3699-3707.
- [51] Folco EJ, Sukhova GK, Quillard T, et al. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1beta production in activated human macrophages [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (10): 875-883.
- [52] Parathath S, Mick SL, Feig JE, et al. Hypoxia is present in murine atherosclerotic plaques and has multiple adverse effects on macrophage lipid metabolism [J]. *Circ Res*, 2011, 109(10): 1141-1152.
- [53] Aarup A, Pedersen TX, Junker N, et al. Hypoxia-inducible factor-1alpha expression in macrophages promotes development of atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [54] Block T, El-Osta A. Epigenetic programming, early life nutrition and the risk of metabolic disease [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266: 31-40.
- [55] Bai XZ, Zhang JL, Liu Y, et al. MicroRNA-138 aggravates inflammatory responses of macrophages by targeting SIRT1 and regulating the NF-kappaB and AKT pathways [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(2): 489-500.
- [56] Arts RJ, Novakovic B, Ter Horst R, et al. Glutaminolysis and fumarate accumulation integrate immunometabolic and epigenetic programs in trained immunity[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 807-819.
- [57] Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1alpha-mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity [J]. *Science*, 2014, 345 (6204): 1250684.
- [58] Bekkering S, Arts R, Novakovic B, et al. Metabolic induction of trained immunity through the mevalonate pathway[J]. *Cell*, 2018, 172(1-2): 135-146.
- [59] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with Canakinumab for atherosclerotic disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(12): 1119-1131.

(此文编辑 朱雯霞)