

本文引用: 杨尧, 闫明静, 徐昆, 等. 代谢重编程: 单核/巨噬细胞训练免疫参与动脉粥样硬化的新机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 199-204, 244. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.03.003.

[文章编号] 1007-3949(2023)31-03-0199-06

· 代谢重编程与动脉粥样硬化专栏 ·

代谢重编程: 单核/巨噬细胞训练免疫参与动脉粥样硬化的新机制

杨尧¹, 闫明静^{1,2}, 徐昆¹, 孙升辉¹, 李汶霖¹, 窦琳¹,
黄秀清¹, 唐蔚青¹, 黎健^{1,2}, 沈涛^{1,2}

(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院, 北京市 100730; 2. 北京大学第五临床医学院, 北京市 100730)

[专家简介] 黎健, 教授, 博士研究生导师。国家卫生健康委老年医学重点实验室前任主任, 中国老年医学学会副会长, 中国老年学和老年医学学会老年病学分会主任委员, 中国细胞生物学学会衰老细胞生物学分会副会长, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白分会副会长。主要从事糖脂代谢紊乱、衰老与老年相关疾病发病机制的研究。承担国家 973 课题、国家重大科学研究计划课题、国家重点研发计划课题、国家 863 课题、国家卫生行业科研专项课题和国家自然科学基金课题共 16 项。在 *Mol Cell*、*Nature Communications*、*Cell Research*、*Signal Transduction and Targeted Therapy*、*Proc Natl Acad Sci USA* 等杂志发表了 SCI 论著 110 多篇。



[摘要] 动脉粥样硬化是血管的慢性炎症性疾病, 单核/巨噬细胞的异常活化与动脉粥样硬化的发生发展密切相关。近期研究发现单核/巨噬细胞可以通过训练免疫发生代谢重编程, 促进炎症反应, 加快动脉粥样硬化的进展, 并可以导致心血管意外事件的发生。文章综述了单核/巨噬细胞代谢重编程在训练免疫发生中的作用和机制, 可能为动脉粥样硬化的防治提供新的治疗靶点和方法。

[关键词] 动脉粥样硬化; 训练免疫; 代谢重编程; 表观遗传重编程

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Metabolic reprogramming: a novel mechanism of monocyte/macrophage trained immunity in atherosclerosis

YANG Yao¹, YAN Mingjing^{1,2}, XU Kun¹, SUN Shenghui¹, LI Wenlin¹, DOU Lin¹, HUANG Xiuqing¹, TANG Weiqing¹, LI Jian^{1,2}, SHEN Tao^{1,2}

(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. Peking University Fifth School of Clinical Medicine, Beijing 100730, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammatory disease of artery. Abnormal activation of monocytes/macrophages is closely related to the development of atherosclerosis. Recent studies have found that monocytes/macrophages can undergo metabolic reprogramming by trained immunity, promote inflammatory responses, which accelerate the progression of atherosclerosis and increase cardiovascular incidents. In this review, we discuss the function and mechanisms of metabolic reprogramming of monocytes/macrophages in the trained immunity, which may provide new therapeutic targets and methods for the prevention and treatment of atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; trained immunity; metabolic reprogramming; epigenetic reprogramming

[收稿日期] 2022-06-29

[修回日期] 2022-09-19

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

[作者简介] 杨尧, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病发病机制, E-mail: yangyao405@163.com。通信作者沈涛, 研究员, 研究方向为心血管疾病发病机制, E-mail: shentao4189@bjhmoh.cn。通信作者黎健, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事糖脂代谢紊乱、衰老与老年相关疾病发病机制的研究, E-mail: lijian@bjhmoh.cn。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种血管慢性炎症性疾病,由此引起的多种心脑血管疾病是当今社会最主要的致残致死原因之一。当动脉发生慢性炎症时,体内的先天免疫系统和获得性免疫系统均可激活,其中单核/巨噬细胞的活化对As发生发展具有显著的促进作用。较早的观点认为先天免疫细胞并不具有记忆能力,但随着近年来相关研究的深入,人们发现这些细胞也存在记忆功能,被称为训练免疫(trained immunity)^[1]。

Pellizzari等^[2]发现,在As病理生理过程中,当单核/巨噬细胞受到训练免疫后,其糖、脂肪酸、氨基酸、胆固醇和脂蛋白的代谢方式明显改变。单核/巨噬细胞通过改变代谢方式促进了As的发生和进展。这些代谢改变与肿瘤细胞代谢的方式相似。在肿瘤的发生发展中,肿瘤细胞能够通过改变代谢从缺乏营养的微环境中获取能量和必需的营养物质以维持细胞活性并产生代谢产物,这个过程被称为代谢重编程^[3]。而As发生时,单核/巨噬细胞的训练免疫导致的代谢重编程与肿瘤有很多相似之处,并且参与了As的发生和发展,发挥了重要的病理生理作用。

1 先天性免疫细胞的训练免疫与代谢重编程

半个多世纪以来,免疫学领域将机体的免疫过程分为先天性免疫与获得性免疫。曾经认为先天性免疫反应迅速,但是不具有特异性,不能形成免疫记忆。而获得性免疫具有特异性,并且可以形成免疫记忆^[1]。近期研究发现将植物和无脊椎动物暴露于某些微生物组分后,当再次暴露于这些相同的刺激时,它们对抗感染产生的非特异性免疫作用会明显增强。2021年Katzmarski等^[4]发现小鼠全身感染白色念珠菌后体内的先天性免疫细胞“被训练”,这些细胞发生代谢重编程和表观遗传学改变。有趣的是,这些小鼠的子代受到内毒素感染时表现出更强的免疫反应,与此同时,它们的代谢和表观遗传学发生类似的变化,提示哺乳动物也存在训练免疫,并且可以遗传。

先天性免疫对再次感染做出适应性反应这一现象证明先天性免疫存在记忆作用,这种免疫作用具有两种表现形式:训练免疫和免疫耐受(tolerance)。训练免疫是先天性免疫细胞暴露于某些微生物组分或免疫刺激时,代谢改变和表观遗传学改变,当“被训练”的细胞再次受到相同刺激时可

发生更快、更强的反应^[5]。在机体中,接种卡介苗或者感染白色念珠菌后产生的免疫作用均被证实是通过训练免疫完成的,该过程可对机体产生非特异性保护作用。在接种卡介苗后,机体单核细胞可以通过训练免疫形成免疫增强和持续的表型^[6]。卡介苗对非结核分枝杆菌的感染也具有保护作用,可诱导单核细胞代谢重编程。此时,细胞代谢方式与未活化的单核细胞明显不同,其糖代谢发生了显著的改变,由有氧化转变为无氧糖酵解^[7]。其他研究发现小鼠感染真菌后,机体产生的单核细胞发挥非特异性免疫作用,可以避免真菌的再次感染。这是因为真菌细胞壁 β 葡聚糖成分可诱导这些细胞“被训练”,经过训练免疫的免疫细胞发生了代谢重编程^[8-9]。

很多研究表明,免疫细胞的表观遗传学改变与训练免疫过程密切相关。表观遗传学改变是基于非基因序列改变所致基因表达水平发生变化,并且对细胞记忆和可塑性产生很大的影响,这一改变称为表观遗传重编程。染色质蛋白修饰可参与这一过程^[10]。上文提到的卡介苗诱导单核细胞重编程这一现象,是通过细胞核中组蛋白修饰完成的^[7,11],这说明表观遗传重编程可以将免疫细胞的基因表达与代谢的改变联系起来。近期研究发现组蛋白修饰在动脉粥样斑块形成和破裂过程中发挥重要作用。表观修饰可以通过改变基因的表达,促进单核/巨噬细胞的分化、M1/M2极化,同时也参与泡沫细胞形成^[12]。当细胞发生了长期的表观遗传重编程,细胞的基因表达和代谢途径持续改变,可以产生更加强烈的炎症反应^[13]。在As疾病的进展过程中,单核/巨噬细胞发生代谢重编程和表观重编程,可以促进As的发生和发展。

2 单核/巨噬细胞在动脉粥样硬化中发生代谢重编程

多项研究证明,将单核细胞短暂地暴露于As相关炎症因子后,细胞“被训练”,进而可以通过代谢和表观遗传重编程形成长期的促炎表型。“被训练”的单核细胞受到单核细胞趋化蛋白1(macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)的招募进入血管内膜,分化为巨噬细胞。这些细胞增加促As细胞因子和趋化因子的产生,如白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和趋化因子CXC配体16(chemokine CXC ligand 16, CXCL16)。此外,白细胞分化抗原36

(cluster of differentiation 36, CD36)、A 类 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class A type I, SR-AI) 和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) 表达上调, 使细胞吞噬更多修饰后的脂蛋白, 如氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)^[14]。同时胆固醇转运蛋白 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1) 表达下调, 导致巨噬细胞内胆固醇外流减少, 最终造成泡沫细胞的形成^[15]。该过程是由代谢重编程与表观遗传重编程共同介导的, 说明训练免疫可以促进 As 的进展^[16]。

巨噬细胞是免疫学中的重要细胞, 受到微生物感染或处于不同的微环境中时可以极化为 M1 和 M2 两种不同类型^[17]。巨噬细胞受到脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等刺激而激活时, 细胞活化为 M1 型巨噬细胞, 这种类型的巨噬细胞具有高吞噬和杀菌的能力。若巨噬细胞受到细胞因子 IL-4、IL-13 等与寄生虫相关的感染刺激后, 可分化为 M2 型巨噬细胞。巨噬细胞向 M1 型极化是抵抗细菌感染的关键, 该过程通过糖酵解途径获得能量。而巨噬细胞向 M2 型极化可参与组织修复和伤口愈合, 该过程通过氧化代谢对细胞提供能量^[18]。外周血中单核细胞受到 As 病变部位趋化因子的招募后, 可以进入斑块内部分化为 M1 型巨噬细胞, 从而促进 As 进展^[19]。

“被训练”的单核/巨噬细胞发生代谢重编程具有以下特点: 细胞的代谢会倾向于糖酵解而不是氧化磷酸化; 脂肪酸合成增加, 脂肪酸氧化被抑制; 胆固醇合成增加; 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生物利用度降低以及谷氨酰胺代谢失调。这些代谢特点使单核细胞更容易分化为促炎表型。

2.1 糖代谢改变

糖酵解在细胞训练免疫过程中具有重要作用。有研究表明, 向小鼠体内注射卡介苗, 在卡介苗诱导的训练免疫过程中, 葡萄糖代谢是单核/巨噬细胞的主要产能方式。将“被训练”的免疫细胞与未经训练的细胞相比, 前者的葡萄糖消耗与乳酸生成均显著增加, 该结果表明单核细胞训练免疫过程中糖酵解明显增强^[7]。真菌细胞壁 β -葡聚糖成分通过诱导免疫细胞训练免疫, 使小鼠骨髓来源的巨噬细胞糖代谢方式发生改变, 其中糖酵解和氧化代谢持续增强, 产生抗感染的表型。很多研究发现肿瘤

细胞中存在 Warburg 效应 (细胞氧化代谢失调, 糖酵解与耗氧量之比增加)^[20], 而 M1 型巨噬细胞中的糖代谢改变与这一效应相似, 即细胞消耗更多的葡萄糖、释放更多的乳酸并且降低耗氧量。最近的一些研究发现, 训练免疫在很大程度上取决于糖酵解率, 通过 β 葡聚糖“训练”的单核细胞激活可以使糖酵解通量增加, 并且可以在这些细胞中观察到经典的 Warburg 效应^[21-22]。活化的巨噬细胞通过摄取大量的葡萄糖, 并分泌更多的细胞因子, 促进炎症反应的发生。

在 As 发生发展过程中, 单核细胞受到促炎因素刺激 (例如 LPS 或 ox-LDL) 向 M1 型巨噬细胞活化时, 糖代谢方式会倾向于糖酵解。促炎核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 上调缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 和葡萄糖转运体 1 (glucose transporter-1, GLUT1) 的表达, 从而促进细胞对葡萄糖的摄取量来满足细胞功能的需要。同时 As 斑块中有较多缺氧区, 当巨噬细胞处于缺氧环境时, HIF-1 α 激活并启动糖酵解, 抑制细胞氧化磷酸化, 导致糖酵解通量增加^[23]。

糖酵解中间产物葡糖-6-磷酸可以促进磷酸戊糖途径 (pentose phosphate pathway, PPP) 激活, 从而快速生成巨噬细胞激活时所需的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 和核糖。NADPH 通过 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 将电子转移到氧气分子中, 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 造成蛋白质和脂肪酸氧化^[24]。同时, 线粒体中大量 ROS 生成会抑制电子传递链中的复合体 II 活性, 从而导致琥珀酸大量积累, 最终使糖酵解酶和 IL-1 β 表达上调^[25-26] (图 1)。

巨噬细胞受到训练免疫, 与未激活状态的巨噬细胞相比, 糖代谢方式发生改变, 由有氧化转变为糖酵解, 同时, 氧化磷酸化受到抑制。其中, 糖酵解可快速为细胞活化提供大量能量。随着巨噬细胞活化, 膜表面 GLUT1 增加, 细胞将摄取更多的葡萄糖进行糖酵解获得能量。糖酵解在为细胞供能的同时可以上调 PPP, 生成 NADPH 和核糖。NADPH 使细胞的线粒体生成 ROS, 进而导致琥珀酸的积累, 最终使糖酵解酶和 IL-1 β 生成增加。而核糖可进入细胞核中促进组蛋白修饰, 使细胞发生表观遗传重编程。当“被训练”的细胞进入粥样斑块缺氧部位时, NF- κ B 上调, 激活 HIF-1 α , 进而上调 GLUT1 表达, 最终增加糖酵解通量。

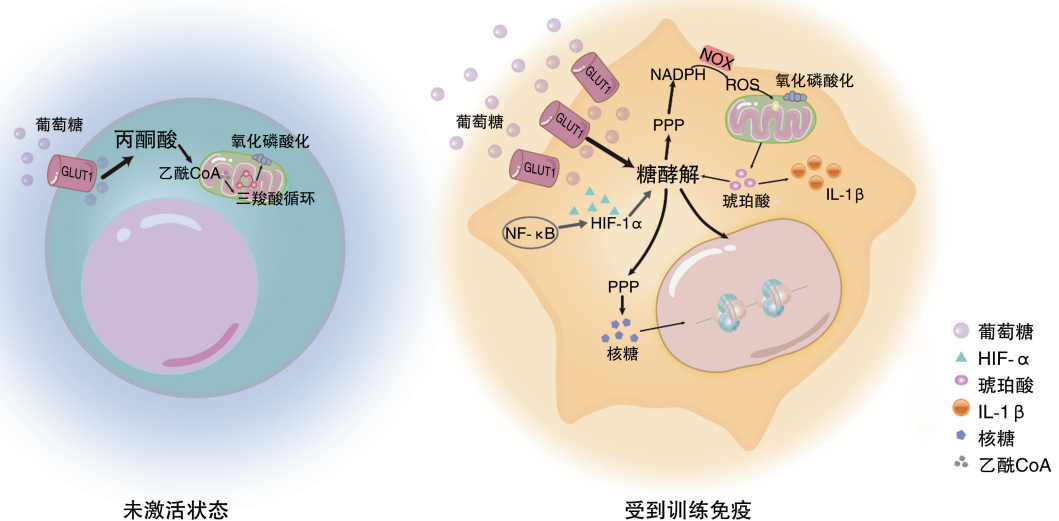


图 1. 单核/巨噬细胞受到训练免疫时糖代谢改变

Figure 1. Altered glucose metabolism in monocytes/macrophages trained immunity

2.2 脂肪酸代谢改变

巨噬细胞的激活与代谢重编程密切相关,脂代谢在 M1 型巨噬细胞的激活过程中具有重要的作用。M1 型巨噬细胞主要是依靠糖酵解和脂肪酸合成提供能量,产生炎症反应杀死外来病原体。其中,脂肪酸可作为炎症介质的前体^[27]。早期实验已经证明, ox-LDL 刺激巨噬细胞后可使细胞产生 ROS,随后 IL-1 β 产生,该物质上调固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein-1, SREBP-1) 表达并提高其活性。SREBP-1 主要通过上调脂肪酸合成酶的水平以增加脂肪酸的合成,使先天性免疫细胞内的脂质平衡受到破坏^[28]。

在 M2 型巨噬细胞减轻炎症和组织修复的过程中,细胞代谢方式倾向于脂肪酸氧化和氧化磷酸化。在细胞内,肉毒碱棕榈酰转移酶 (carnitine palmitoyl transferase-1, CPT-1) 将长链脂肪酸转运到线粒体中进行脂肪酸氧化,当 CPT-1 过表达时会增加脂肪酸氧化率,减少炎症细胞因子表达^[29]。在小鼠 As 早期病变中,过表达的 CPT-1 氧化棕榈酸酯会影响线粒体呼吸链,生成大量 ROS,提示线粒体代谢可能参与脂肪酸氧化和炎症过程^[24]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 基因通过上调脂肪酸转运蛋白 CD36,进而增强脂肪酸的摄取和脂肪酸氧化,与 IL-4 共同抑制促炎信号通路^[15]。

巨噬细胞处于斑块缺氧区时,缺氧条件激活 HIF-1 α ,促进功能失调的内皮细胞中的 CXCL1 表达,造成更多的单核细胞黏附^[30]。此外,在缺氧状

态下,巨噬细胞内脂肪酸积累增加,促使甘油三酯在病变部位积累,导致巨噬细胞转变为泡沫细胞。

2.3 氨基酸代谢改变

氨基酸代谢也参与了巨噬细胞代谢重编程,并且与血管的病理改变直接相关。在 As 的早期阶段,氨基酸代谢时产生副产物 NO,对疾病的进展起到重要作用。L-精氨酸是 NO 的前体,利用内皮细胞中的一氧化氮合酶 (NO synthase, NOS) 合成 NO。内皮细胞释放 NO 进入血管中,可以维持血管的舒张,减少血小板聚集、抑制白细胞黏附和血管平滑肌细胞增殖^[31]。在 As 早期阶段,血管的血流紊乱区域的氧化应激增强,NO 生物利用度降低,造成血管内皮损伤和早期斑块的形成^[32]。

NO 的异常增高会造成细胞毒性。当 NO 与氧自由基反应时产生活性氮,如过氧亚硝酸盐,可以使细胞坏死或凋亡。As 组织中产生较多活性氧自由基,与 NO 反应生成大量过氧亚硝酸盐,导致血管发生很强的氧化损伤。激活的 M1 型巨噬细胞在 As 病变部位会优先介导诱导型一氧化氮合酶 (inducible-NOS, iNOS) 表达,因此这些部位过氧亚硝酸盐大量生成,造成血管内皮损伤以及血管内的脂蛋白生成 ox-LDL,促进血管壁炎症反应,加速 As 进展^[33]。

巨噬细胞发生代谢重编程和表观遗传重编程时,谷氨酰胺代谢对细胞活化和免疫应答具有协同效应。谷氨酰胺分解时产生 α -酮戊二酸并进入三羧酸循环中,通过脱氢酶的作用产生琥珀酸。 α -酮戊二酸/琥珀酸的比率可以调节巨噬细胞分化方

向,比率低时可以激活经典的促炎 M1 型巨噬细胞活化;然而,比率高时可以参与 M2 型巨噬细胞脂肪酸氧化,抑制炎症^[34]。有实验证明脂多糖可以导致谷氨酰胺代谢增强,进而使琥珀酸在细胞内大量积累。琥珀酸造成促炎细胞因子增加,可以作为内源性危险信号^[35]。并且在免疫细胞受到 β 葡聚糖诱导的训练免疫后,谷氨酰胺代谢上调,在免疫激活中起到重要的调节作用^[36]。

2.4 胆固醇和脂蛋白代谢改变

胆固醇是体内最重要的甾醇,有助于维持细胞膜的稳定性,是胆汁酸、维生素 D 和类固醇激素的前体。体内的胆固醇主要从饮食中获得,通过从头合成途径生成。然而,当循环低密度脂蛋白胆固醇水平增高时,可以使血管内膜下修饰化脂蛋白沉积,诱导免疫细胞分化和代谢重编程^[37]。最新研究发现,胆固醇结晶可以使巨噬细胞极化为 M1 表型,使巨噬细胞糖代谢向糖酵解转变,进一步促进 As 的发展^[38]。因此,胆固醇稳态失衡对 As 发生发展也具有重要的调节作用^[39]。

一些经过修饰的脂蛋白具有很高的促炎效应,其中以 ox-LDL 的作用最为明显。在 As 斑块形成的过程中,巨噬细胞摄取 ox-LDL 成为泡沫细胞,同时分泌大量促炎因子和趋化因子,并产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP),导致 As 斑块稳定性降低。此外, M1 型巨噬细胞激活后也会产生大量 MMP,促进斑块纤维帽的溶解。体外细胞实验发现,巨噬细胞清道夫受体 CD36 与 ox-LDL 结合后,激活 ox-LDL/CD36 信号通路,可募集多个跨膜和细胞内分子伴侣,导致细胞的线粒体代谢重编程。通过上调依赖该通路的 GLUT1 表达,诱导线粒体的糖代谢途径从氧化磷酸化转换为糖酵解^[40]。最近有研究发现肝 X 受体抑制剂可阻断 ox-LDL 诱导的细胞代谢重编程,主要表现为细胞的糖酵解基因表达明显降低,提示肝 X 受体抑制剂也具有调节细胞糖酵解和抑制炎症的作用,可能用于 As 的治疗^[41]。

在 β 葡聚糖或卡介苗诱导的“被训练”巨噬细胞中胆固醇合成增加,而他汀类药物可以抑制巨噬细胞训练免疫^[36]。在“被训练”的 M1 型巨噬细胞中上调的 SREBP-1 不仅参与脂肪酸合成途径,还通过增加羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR)的表达参与胆固醇合成^[42]。Varghese 等^[28]发现在 ox-LDL 刺激形成的 M1 型巨噬细胞中, SREBP-1 介导的脂肪酸合成和胆固醇合成增加可能与甾醇感受系统紊乱有关。尽管 ox-LDL 水平已经升高,但细胞仍会在转

录和翻译水平上调 SREBP-1,进而合成更多的胆固醇。

3 结语与展望

训练免疫对机体具有很多的有益作用,如抗肿瘤和抗各种感染等。然而,训练免疫也参与许多慢性疾病的发生发展,尤其在单核/巨噬细胞活化和 As 的病理生理过程中发挥重要作用,是该领域研究的最新热点。

在 As 进展过程中,处于骨髓、外周血或斑块内的先天性免疫细胞暴露于各种刺激,其中“被训练”的单核/巨噬细胞的代谢以及表观遗传均出现重编程现象,促使细胞分化为促炎表型。当 M1 型巨噬细胞激活后,细胞内糖、脂肪酸、氨基酸以及胆固醇代谢均发生明显改变。同时,代谢重编程产生的代谢物可以作为表观遗传重编程所需要酶类的供体或辅因子,进一步促进巨噬细胞活化。

在这些代谢方式中,糖酵解对 As 的进展具有决定性作用,提示糖酵解的抑制剂可能具有治疗 As 的潜力。脂肪酸合成与脂肪酸氧化也参与巨噬细胞激活过程,其中脂肪酸合成途径的激活可以加速 As 的发展。氨基酸代谢改变导致 NO 生物利用度降低和血管功能紊乱,并且谷氨酰胺可以打破三羧酸循环,进而产生促进组蛋白甲基化的酶类的辅因子,影响表观重编程。过量修饰性脂蛋白(如 ox-LDL)促进巨噬细胞活化并吞噬 ox-LDL,进而导致泡沫细胞的形成,促进 As 进展。

免疫细胞的训练免疫与代谢重编程是临床 As 研究的热点和难点问题。根据免疫细胞代谢重编程的特点和信号转导机制,可以开发新的针对 As 的治疗靶点和方法,为 As 相关的心脑血管疾病的预防和治疗提供思路。

[参考文献]

- [1] NETEA M G, VAN DER MEER J W. Trained immunity: an ancient way of remembering[J]. Cell Host Microbe, 2017, 21(3): 297-300.
- [2] PELLIZZARI G, HOSKIN C, CRESCIOLI S, et al. IgE re-programs alternatively-activated human macrophages towards pro-inflammatory anti-tumoural states[J]. EBioMedicine, 2019, 43: 67-81.
- [3] HOU P P, LUO L J, CHEN H Z, et al. Ectosomal PKM2 promotes HCC by inducing macrophage differentiation and remodeling the tumor microenvironment[J]. Molecular Cell, 2020, 78(6): 1192-1206.
- [4] KATZMARSKI N, DOMINGUEZ A J, CIROVIC B, et al. Transmission of trained immunity and heterologous resistance to infections across generations[J]. Nat Immunol, 2021, 22(11): 1382-1390.

- [5] HAJISHENGALLIS G, LI X, MITROULIS I, et al. Trained innate immunity and its implications for mucosal immunity and inflammation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1197: 11-26.
- [6] KLEINNIJENHUIS J, QUINTIN J, PREIJERS F, et al. BCG-induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection[J]. *Clin Immunol*, 2014, 155(2): 213-219.
- [7] ARTS R W, CARVALHO A, LA ROCCA C, et al. Immunometabolic pathways in BCG-induced trained immunity[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(10): 2562-2571.
- [8] QUINTIN J, SAEED S, MARTENS J A, et al. *Candida albicans* infection affords protection against reinfection via functional reprogramming of monocytes[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 223-232.
- [9] WICH M, GREIM S, FERREIRA G M, et al. Functionality of the human antibody response to *Candida albicans*[J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 3137-3148.
- [10] ZHANG Y, SUN Z, JIA J, et al. Overview of histone modification [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1283: 1-16.
- [11] ARTS R J W, MOORLAG S, NOVAKOVIC B, et al. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(1): 89-100.
- [12] XU S, KAMATO D, LITTLE P J, et al. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 15-43.
- [13] CHRIST A, GUNTHER P, LAUTERBACH M A R, et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming[J]. *Cell*, 2018, 172(1-2): 162-175.
- [14] VOLOSHYNA I, TEBOUL I, KASSELMAN L J, et al. Macrophage lipid accumulation in the presence of immunosuppressive drugs mycophenolate mofetil and cyclosporin A[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(9): 787-799.
- [15] WANG D, HIEBL V, SCHACHNER D, et al. Sorafenib A enhances macrophage cholesterol efflux via indirect LXR activation and ABCA1 upregulation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 114022.
- [16] BOUCHAREYCHAS L, DUONG P, PHU T A, et al. High glucose macrophage exosomes enhance atherosclerosis by driving cellular proliferation & hematopoiesis[J]. *iScience*, 2021, 24(8): 102847.
- [17] KIM K W, IVANOV S, WILLIAMS J W. Monocyte recruitment, specification, and function in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 10(1): 15.
- [18] RATH M, MULLER I, KROPF P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 532.
- [19] LIU P S, HO P C. Determining macrophage polarization upon metabolic perturbation[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1862: 173-186.
- [20] PLECITA H L, D'ALESSANDRO A, EL KASMI K, et al. Metabolic reprogramming and redox signaling in pulmonary hypertension [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 967: 241-260.
- [21] STOTHERS C L, BURELBACH K R, OWEN A M, et al. beta-Glucan induces distinct and protective innate immune memory in differentiated macrophages [J]. *J Immunol*, 2021, 207(11): 2785-2798.
- [22] ZHU L, ZHAO Q, YANG T, et al. Cellular metabolism and macrophage functional polarization[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(1): 82-100.
- [23] TAWAKOL A, SINGH P, MOJENA M, et al. HIF-1alpha and PFKFB3 mediate a tight relationship between proinflammatory activation and anaerobic metabolism in atherosclerotic macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1463-1471.
- [24] GROH L, KEATING S T, JOOSTEN L A, et al. Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis[J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(2): 203-214.
- [25] CATALA A, YOUSSEF L A, REISZ J A, et al. Metabolic reprogramming of mouse bone marrow derived macrophages following erythrophagocytosis[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 396.
- [26] 闫明静, 沈涛. 线粒体功能障碍与血管内皮损伤的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 829-837.
- YAN M J, SHEN T. The research progress on mitochondrial dysfunction and vascular endothelial cell injury[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(10): 829-837.
- [27] MORGAN P K, HUYNH K, PERNES G, et al. Macrophage polarization state affects lipid composition and the channeling of exogenous fatty acids into endogenous lipid pools[J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(6): 101341.
- [28] VARGHESE J F, PATEL R, SINGH M, et al. Fisetin prevents oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage foam cell formation[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(5): e729-e737.
- [29] GALVAN-PENA S, O'NEILL L A. Metabolic reprogramming in macrophage polarization[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 420.
- [30] AKHTAR S, HARTMANN P, KARSHOVSKA E, et al. Endothelial hypoxia-inducible factor-1alpha promotes atherosclerosis and monocyte recruitment by upregulating microRNA-19a[J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1220-1226.
- [31] BOGER R H, BODE-BOGER S M, FROLICH J C. Pathogenetic aspects of the L-arginine-NO metabolic pathway in arteriosclerosis and possible therapeutic aspects[J]. *Vasa*, 1996, 25(4): 305-316.
- [32] VAN DER VALK F M, BEKKERING S, KROON J, et al. Oxidized phospholipids on lipoprotein(a) elicit arterial wall inflammation and an inflammatory monocyte response in humans[J]. *Circulation*, 2016, 134(8): 611-624.
- [33] ORECCHIONI M, GHOSHEH Y, PRAMOD A B, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1 (LPS⁺) vs. classically and M2 (LPS⁻) vs. alternatively activated macrophages [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084.
- [34] LIU P S, WANG H, LI X, et al. Alpha-ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(9): 985-994.
- [35] TAVAKOLI S, DOWNS K, SHORT J D, et al. Characterization of macrophage polarization states using combined measurement of 2-deoxyglucose and glutamine accumulation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(10): 1840-1848.
- [36] ARTS R W, 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.

- percutaneous coronary interventions; experience at a single center [J]. *Circ J*, 2008, 72(5): 716-721.
- [15] 安新, 赵玫. D-二聚体/纤维蛋白原比值对老年ST段抬高型心肌梗死患者经皮冠状动脉介入治疗术中慢血流/无复流的预测价值 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 799-804.
- AN X, ZHAO M. Predictive value of D-dimer/fibrinogen ratio for slow flow/no-reflow during percutaneous coronary intervention in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 799-804.
- [16] HONG Y J, JEONG M H, CHOI Y H, et al. Impact of plaque components on no-reflow phenomenon after stent deployment in patients with acute coronary syndrome: a virtual histology-intravascular ultrasound analysis [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(16): 2059-2066.
- [17] BARBATO E, CARRIÉ D, DARDAS P, et al. European expert consensus on rotational atherectomy [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11(1): 30-36.
- [18] KIM M C, CHO J Y, JEONG H C, et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no reflow phenomena following percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction [J]. *Korean Circ J*, 2016, 46(4): 490-498.
- [19] CHALIKIAS G, TZIAKAS D. Slow coronary flow: pathophysiology, clinical implications, and therapeutic management [J]. *Angiology*, 2021, 72(9): 808-818.
- [20] SHARMA S K, TOMEY M I, TEIRSTEIN P S, et al. North American expert review of rotational atherectomy [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(5): e007448.
- [21] SAKAKURA K, FUNAYAMA H, TANIGUCHI Y, et al. The incidence of slow flow after rotational atherectomy of calcified coronary arteries; a randomized study of low speed versus high speed [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(5): 832-840.
- [22] SHAVADIA J S, VO M N, BAINEY K R. Challenges with severe coronary artery calcification in percutaneous coronary intervention: a narrative review of therapeutic options [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(12): 1564-1572.
- [23] SAKAKURA K, TANIGUCHI Y, YAMAMOTO K, et al. Modifiable and unmodifiable factors associated with slow flow following rotational atherectomy [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0250757.
- [24] 周俊岭, 冯克福, 陈鸿武, 等. 冠状动脉旋磨术治疗冠状动脉弥漫性钙化病变的有效性及安全性 [J]. *中国临床保健杂志*, 2021, 24(2): 229-232.
- ZHOU J L, FENG K F, CHEN H W, et al. Efficacy and safety of coronary rotational atherectomy in the application of coronary diffuse calcification [J]. *Chin J Clin Healthc*, 2021, 24(2): 229-232.
- [25] MATSUO H, WATANABE S, WATANABE T, et al. Prevention of no-reflow/slow-flow phenomenon during rotational atherectomy: a prospective randomized study comparing intracoronary continuous infusion of verapamil and nicorandil [J]. *Am Heart J*, 2007, 154(5): 994. e1-994. e6.
- [26] SAKAKURA K, TANIGUCHI Y, YAMAMOTO K, et al. Comparison of the incidence of slow flow after rotational atherectomy with IVUS-crossable versus IVUS-uncrossable calcified lesions [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1-9.
- [27] TSUBOKAWA A, UEDA K, SAKAMOTO H, et al. Acute and long-term outcomes of rotational atherectomy in small (<3.0 mm) coronary arteries [J]. *J Interv Cardiol*, 2003, 16(4): 315-322.
- [28] TOMEY M I, KINI A S, SHARMA S K. Current status of rotational atherectomy [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7(4): 345-353.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 204 页)

- [37] 毛惠, 陈薇, 陈临溪, 等. 线粒体内质网结构偶联的蛋白组成和功能 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(9): 776-781.
- MAO H, CHEN W, CHEN L X, et al. Protein composition and function of mitochondrial associated endoplasmic reticulum membranes [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(9): 776-781.
- [38] O'ROURKE S A, NETO N B, DEVILLY E, et al. Cholesterol crystals drive metabolic reprogramming and M1 macrophage polarisation in primary human macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 352: 35-45.
- [39] AGUILAR-BALLESTER M, HERRERO-CERVERA A, VINUE A, et al. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2021.
- [40] 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.
- [41] FINDEISEN H M, VOGES V C, BRAUN L C, et al. LXRalpha regulates oxLDL-induced trained immunity in macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 6166.
- [42] 林洁, 陈玉霞, 章卫平. 肝脏调节胆固醇代谢稳态的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(9): 737-743.
- LIN J, CHEN Y X, ZHANG W P. Progress in liver regulation of cholesterol homeostasis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(9): 737-743.
- (此文编辑 许雪梅)