

T 细胞代谢重编程调控动脉粥样硬化进程的作用及机制研究

常姝烨 安恬慧 王朝晖

(华中科技大学同济医学院附属协和医院老年科,湖北 武汉 430000)

【摘要】 动脉粥样硬化是多种心血管疾病的病理学基础,而 T 细胞则是其发生发展过程中的重要免疫细胞。T 细胞可极化成不同的表型,在动脉粥样硬化发展过程中发挥相应的功能,如 Th1 和 Th17 细胞具有促炎作用,而 Th2 和 Treg 细胞具有抑炎作用,不同的 T 细胞亚群比例和功能失衡也是动脉粥样硬化斑块形成与发展的重要原因。在不同的微环境中代谢重编程通过调节代谢途径来改变 T 细胞的分化方向,进而改变动脉粥样硬化的发展方向。现就 T 细胞在动脉粥样硬化中的促炎与抑炎作用做一综述,重点介绍促炎性或抑炎性 T 细胞的代谢重编程对动脉粥样硬化的调控及其 mTOR 和 AMPK 信号转导的分子机制。

【关键词】 动脉粥样硬化;T 细胞;代谢重编程;信号通路

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.09.010

Role and Mechanism of T Cell Metabolic Reprogramming in Regulation of Atherosclerosis Progression

CHANG Shuye, AN Tianhui, WANG Zhaohui

(Department of Geriatrics, Union Hospital Tongji Medical College Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, Hubei, China)

【Abstract】 Atherosclerosis is the pathological basis of a variety of cardiovascular diseases, and T cells are important immune cells in the process of its development. T cells can be polarized into different phenotypes and play corresponding roles in the development of atherosclerosis. For example, Th1 and Th17 cells have pro-inflammatory effects, while Th2 and Treg cells have anti-inflammatory effects. The proportion and functional imbalance of different T cell subsets are also important reasons for the formation and development of atherosclerotic plaques. Metabolic reprogramming changes the differentiation direction of T cells by regulating metabolic pathways in different microenvironments, thereby changing the development direction of atherosclerosis. This article reviews the proinflammatory and anti-inflammatory roles of T cells in atherosclerosis, focusing on the regulation of atherosclerosis by metabolic reprogramming of proinflammatory/anti-inflammatory T cells and the molecular mechanisms underlying mTOR and AMPK signaling.

【Keywords】 Atherosclerosis; T cell; Metabolic reprogramming; Signal pathway

缺血性心脑血管病(如冠状动脉粥样硬化性心脏病、急性心肌梗死和脑卒中等)是中国致死率、致残率最高的疾病之一,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是其最为重要的病理学基础。有研究^[1]证实,AS 既是一种代谢性疾病,也是一种慢性炎症性疾病。T 细胞中辅助性 T 细胞(helper T cell, Th 细胞)和调节性 T 细胞(T regulatory cell, Treg 细胞)在介导 AS 炎症反应中发挥了关键作用,如 Th1 和 Th17 细胞具有促炎作用,Th2 和 Treg 细胞却具有抑炎作用^[2]。研究表明,Th1/Th17、Th2/Treg 细胞形成的促炎或抑炎反应的平衡方向,决定着 AS 进展或逆转的方向。

在 AS 疾病中, T 细胞具有高度的表型可塑性,其

细胞分化取决于微环境(如高脂血症、高血糖、缺氧、氧化应激、凋亡和细胞坏死等)的变化^[3-4]。多项研究^[4]表明,当 T 细胞处于缺氧和高糖环境中,会激活细胞中的糖酵解程序,使其更多地向 Th1 和 Th17 细胞方向分化;而当处于氧气充足、高血脂等环境时,则会激活氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)、脂肪酸氧化(fatty acid oxidation, FAO)等程序,细胞更多地向 Th2 和 Treg 细胞方向分化。近年免疫代谢领域将这种可以改变关键代谢途径的过程称之为“代谢重编程”,其可调节 Th1/Th17 细胞和 Th2/Treg 细胞的分化方向^[5]。换言之,代谢重编程是 AS 斑块内 T 细胞向促炎性或抑炎性细胞分化的内在核心驱动力,决

基金项目:国家自然科学基金(82101662)

通信作者:王朝晖, E-mail: wwwzh129@163.com; 安恬慧, E-mail: tianhuan90@hust.edu.cn

定着 AS 的命运和功能以及 AS 进展或逆转的方向。

现就 T 细胞在 AS 中的促炎与抑炎作用做一综述,并重点探究 T 细胞代谢重编程在调节 AS 发生发展中的关键作用及其分子机制,回顾免疫代谢这一新兴且富有潜力的领域在治疗 AS 中的新进展。

1 AS 中促炎性/抑炎性 T 细胞的作用

1.1 促炎性 T 细胞促进 AS 进程

T 细胞是 AS 斑块中重要的组成成分,约占所有细胞的 10%。Th1 细胞是斑块中含量最多的细胞^[6],通过分泌促炎因子如 γ 干扰素、白细胞介素(interleukin, IL)-2 等促进 AS 进展^[7]。与无症状 AS 患者相比,近期发生脑卒中患者的斑块中 Th1 更丰富,提示 Th1 可能介导了 AS 斑块的进展甚至破裂^[8]。Th17 细胞同样具有促炎及促进 AS 进展的作用,这主要通过分泌其特征性的细胞因子 IL-17 和 IL-6 等来实现^[9-10]。与稳定型心绞痛患者和健康个体相比,不稳定型心绞痛或急性心肌梗死患者的 Th17 细胞数量增多^[11]。

1.2 抑炎性 T 细胞延缓 AS 进程

Th2 细胞主要通过分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等实现抗炎及延缓甚至逆转 AS 进展的作用^[12]。Treg 细胞能分泌 IL-10 和转化生长因子 β 等抑炎因子^[13],在 AS 中具有强大的保护作用。有研究^[14]证实,急性冠脉综合征患者的 Treg 细胞数量减少,并且减少的程度与 AS 斑块的稳定性呈负相关。另外,血液中较低的 Treg 细胞比率,预示着较高的主要不良心血管事件发生率。

2 T 细胞代谢重编程调控 AS 的进程

“代谢重编程”这一概念最早来源于肿瘤细胞,其描述的是细胞在受到外界环境刺激时可通过改变其代谢途径来增强或减弱合成反应,同时赋予细胞新的功能,是细胞分化、增殖和获得效应功能的关键^[15]。最近研究^[16]表明,代谢重编程也同样存在于 AS 中。作为 AS 的重要免疫细胞,在不同的细胞微环境中, T 细胞通过代谢重编程改变 T 细胞的极性,从而影响 AS 进展/逆转的方向。

2.1 T 细胞的主要代谢途径

与体内大多数细胞代谢类似, T 细胞代谢途径通常包括糖酵解途径、OXPHOS、三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TAC)、磷酸戊糖途径(pentose-phosphate pathway, PPP)、FAO、脂肪酸合成(fatty acid synthesis, FAS)和氨基酸代谢等。

糖酵解途径和 OXPHOS 作为在细胞内提供腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)的两个主要途径,在机体的生长发育过程中发挥着巨大作用。在生理条件下,细胞主要通过 OXPHOS 来进行葡萄糖代谢,而糖酵解途径仅在缺氧条件下才会被激活。在氧气

充足的情况下,细胞通过 OXPHOS 途径将丙酮酸产生乳酸的这一方式称为“瓦博格效应”^[17]或有氧糖酵解。糖酵解同时也提供了许多其他代谢途径的代谢中间体^[18]。作为糖酵解途径的第一个产物,葡萄糖-6-磷酸可转化为果糖-6-磷酸以产生丙酮酸,用于合成糖原,或穿梭在 PPP 中合成嘌呤和嘧啶。一旦葡萄糖转化为丙酮酸,它就可可在细胞质中被乳酸脱氢酶还原为乳酸,或者通过丙酮酸脱氢酶转化为乙酰辅酶 A 并导入线粒体以推动 TAC。此外, PPP 产生核糖-5-磷酸为体内合成各种核苷酸和核酸提供原料。同时, PPP 产生的大量烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,可为各种代谢反应提供氢气^[19]。

在线粒体中,除了葡萄糖可进入到 TAC 中产生能量外,其他底物如脂肪酸也可进入到 TAC 中。FAO 是脂肪酸降解的关键过程,该过程产生的乙酰辅酶 A 参与 TAC。相反,乙酰辅酶 A 通过柠檬酸-丙酮酸循环从线粒体返回细胞质,可在一系列酶促反应中生成脂肪酸^[20]。

2.2 促炎性/抑炎性 T 细胞代谢重编程调控 AS 的进程

T 细胞活化后会快速增殖为不同的细胞亚型,当促炎性 T 细胞或抑炎性 T 细胞发生葡萄糖及脂质代谢重编程时,会直接影响 AS 的进展方向。现主要对促炎性 Th1/Th17 细胞、抑炎性 Th2/Treg 细胞进行阐述。

2.2.1 促炎性 T 细胞代谢重编程对 AS 的调控

活化的 Th1 和 Th17 细胞具有较高的葡萄糖摄取和代谢能力。实验^[21]表明,在受到各种炎症刺激后,机体内的 Th1 和 Th17 细胞的糖酵解速率增加,而 Th1 和 Th17 细胞的糖酵解速率不同, Th17 细胞的糖酵解速率更高,且能产生更多的乳酸。如前文所述,丙酮酸可被乳酸脱氢酶还原为乳酸,也可通过丙酮酸脱氢酶转化为乙酰辅酶 A,而丙酮酸脱氢酶激酶 1(pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1)可对丙酮酸脱氢酶进行负调控,进而促进糖酵解、增加乳酸的生成。Th17 细胞的 PDK1 活性更高,故其糖酵解速率更高。此外, Th17 细胞的分化也依赖于 PDK1 活性^[21]。

有研究^[22]表明, AS 中 T 细胞的促炎表型部分是由于增加 OXPHOS 向有氧糖酵解的转换而介导的。AS 斑块的特征是存在局部缺氧区域。在缺氧条件下,低氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)稳定并激活糖酵解途径、抑制 Th1 功能^[23]。另有研究^[24]发现,糖酵解过程中 HIF-1 α 的活化促进了炎症性 Th17 细胞的分化,从而加剧炎症过程。

正常生理状态下,乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA

carboxylase, ACC) 作为 FAS 过程中的关键酶, 可将乙酰辅酶 A 转化为丙二酰辅酶 A。T 细胞的激活和增殖已被证明需要胆固醇或其衍生物来构建细胞膜, 并通过结合不同的转录因子作为信号来促进细胞事件^[25]。缺乏驱动 FAS 的 ACC1 的 T 细胞无法分化为 Th17 细胞而分化为 Treg 细胞^[26]。有小鼠研究^[26]表明, 抑制 ACC1 的同时也抑制了 Th17 细胞的产生。

胆固醇沉积是 AS 发生发展中很重要的一环, 高胆固醇血症可导致 T 细胞向 Th1 细胞方向分化。有研究^[27]显示高胆固醇血症情况下, Th1 细胞分化增加, Treg 细胞分化受阻。此外, 过多的摄入胆固醇也会促进 Th17 细胞分化^[28]。过量摄取长链脂肪酸可增加 Th1 和 Th17 细胞的分化和增殖^[29]。另有研究^[30]表明, 他汀类药物通过降低胆固醇水平会限制 Th17 细胞分化, 同时促进 Th2 细胞分化。

2.2.2 抑炎性 T 细胞的代谢途径对 AS 的调控

Th2 细胞相较于其他亚型, 具有最强的糖酵解作用, 能表达最多的葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, Glut) 1。多项实验^[31]表明, Th2 细胞的分化似乎更依赖于脂质代谢。在体外, Treg 细胞在初始 T 细胞分化时通过上调 Glut1 和 Glut3 来增加葡萄糖的摄取和消耗。然而, 糖酵解可促进 Treg 细胞的增殖和迁移, 但降低了 Treg 细胞中叉头框蛋白 P3 抗体的表达, 从而限制了 Treg 细胞的免疫抑制功能^[32]。AS 斑块产生的 HIF-1 α 可上调糖酵解, 使 Treg 细胞的抑炎作用受到

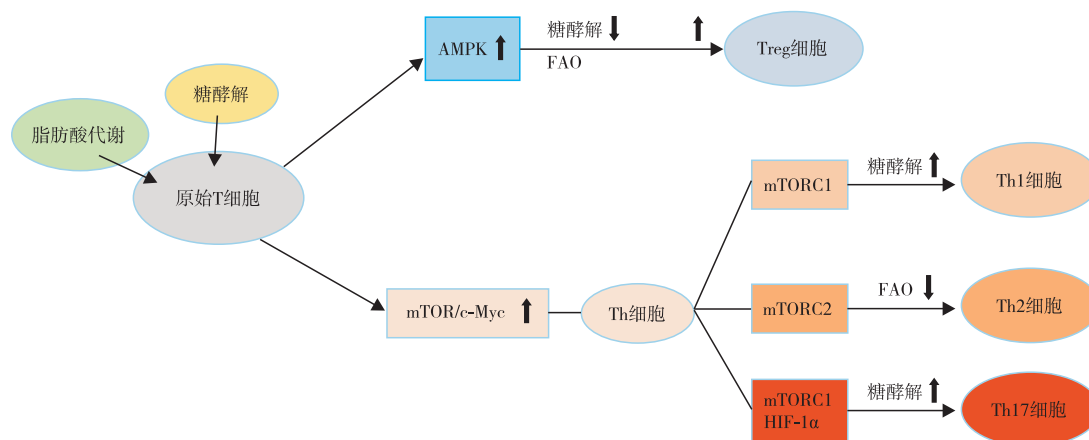
抑制, 加速 AS 的进展。而 HIF-1 α 缺乏则会阻止这一过程, 从而增强 Treg 细胞的抑制功能^[33]。

与其他 T 细胞亚群相比, Treg 细胞表现出较突出的脂质代谢能力。如小鼠通过角鲨烯给药后膜胆固醇富集, 与此同时, 外周 T 细胞含量增加, 通过脂筏内 IL-1 受体拮抗剂、IL-2 受体拮抗剂和 IL-1 受体拮抗剂亚基的共定位以及增强的信号转导器、转录激活剂 4 和转录激活剂 5 磷酸化来促进 Th2 细胞分化。然而, 这种胆固醇富集并不影响 Treg 细胞的抑制功能^[34]。AS 中胆固醇代谢失衡是其重要的病理学基础, 当胆固醇大量蓄积于细胞内, 具有抑炎效应的 Treg 细胞将会转化为促炎性 T 细胞来促进 AS 的进展^[25]。

Th2 细胞可特异性表达过氧化物酶体增殖物激活受体 γ , 并能在 Th2 细胞分化程序后期调节脂肪酸代谢^[31]。有研究^[35]表明, 他汀类药物通过降低胆固醇水平会限制 Th17 细胞分化, 同时促进 Th2 细胞分化, 进而延缓 AS 的发展。

2.3 促炎性/抑炎性 T 细胞代谢重编程的关键分子机制

细胞的代谢过程会涉及到多种信号转导通路, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 和 AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是 T 细胞代谢重编程调控 AS 进程的关键分子, 具有重要的功能和作用 (见图 1)。



注: c-Myc, 髓细胞增生原癌基因; mTORC, 哺乳动物雷帕霉素复合物。

图1 AMPK 和 mTOR 调节 T 细胞的分化和功能

2.3.1 mTOR

在 T 细胞分化成熟过程中, 哺乳动物雷帕霉素复合物 (mTOR complex, mTORC) 1 和 mTORC2 的机制靶点是细胞代谢的关键调节因子^[36], 其中 mTORC1 的激活, 可增强糖酵解代谢、加快细胞生长^[37]。刺激 T 细胞抗原受体后, mTORC1 和髓细胞增生原癌基因 (cellular myelocytomatosis oncogene, c-Myc) 通过增强 Glut1 和

CD98 的表达来促进葡萄糖和氨基酸的摄取。在 T 细胞激活后, 线粒体的生物合成通过过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 来介导。同时, 细胞也会增加丝氨酸的获取, 丝氨酸通过线粒体丝氨酸羟甲基转移酶的代谢来上调非典型谷氨酸半胱氨酸连接酶的表达, 而胱氨酸的摄取则促进谷胱甘肽的合成。谷胱甘肽限制复合物 III 中活性氧的积累可促进 T 细胞

活化。钙的输入导致活化 T 细胞核因子和 AMPK 的激活,后者可能限制 mTOR 的激活以保持 T 细胞的分化潜力。在第一次分裂过程中,糖酵解调节剂 mTOR1 和 c-Myc 的不对称遗传导致两个子细胞的 T 细胞命运不同。活化的 AMPK 限制了 ACC1 的活性,而过氧化物酶体增殖物激活受体表达的增加导致 FAS 上调,从而调节活化后的脂肪酸代谢^[38]。

T 细胞分化成不同的细胞亚群具有不同的作用和代谢需求,而 mTOR 信号转导及其对代谢重编程的调节对 T 细胞的代谢具有较为重要的作用。如 Th 细胞中的 Th1 和 Th17 细胞亚群依赖于 mTORC1 信号转导的选择性调节,Th2 细胞亚群则依赖于 mTORC2 信号转导的选择性调节,而抑制 mTOR 使 T 细胞分化为表达叉头框蛋白 P3 抗体的 Treg 细胞^[39]。

2.3.2 AMPK

AMPK 复合物是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,是体内的能量代谢传感器。AMPK 通过两种不同的信号通路被 T 细胞抗原受体信号激活。第一种是依赖肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 的激活途径:当细胞内 AMP/ATP 比例增高时,AMPK 则被激活,并且可通过促进分解代谢和抑制合成代谢来补充 ATP 的产生^[40]。第二种是钙输入介导的钙调磷酸酶激活途径以及 Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶的下游激活途径^[41]。

在 T 细胞活化过程中,许多上游调节因子可调节 AMPK 活性,从该激酶发出的信号可影响许多下游过程,因此将 AMPK 置于 T 细胞代谢重塑的中心。AMPK 活化可抑制糖酵解和 FAS。在早期 T 细胞活化中,细胞内钙离子的增加可激活 AMPK,限制 mTOR 信号转导,阻止下游介质的活化并可防止糖酵解合成代谢的早期参与^[42]。缺乏 AMPK 的 T 细胞对糖酵解的依赖性增加以及细胞在葡萄糖消耗时线粒体不能重新接合,均支持这一观点^[43]。

人们普遍认为 AMPK 能促进 Treg 细胞的分化^[44]。AMPK 在 LKB1 缺陷型 T 细胞中活性降低,可导致糖酵解代谢增加、FAO 代谢降低。同样在 LKB1 缺陷的 T 细胞中,当没有炎症发生时,会优先分化为 Th1 和 Th17 细胞^[45]。总体而言,内环境对 T 细胞亚群代谢状态和功能的影响需更多研究来进一步证实。

3 总结与展望

综上,目前关于 AS 与 T 细胞的研究均提示不同的 T 细胞亚群在 AS 中发挥着不同的作用,如 Th1/Th17 细胞的促炎性作用和 Th2/Treg 细胞的抗炎作用。近年,越来越多关于代谢重编程的研究证实,细胞代谢途径与分化和功能之间存在着紧密联系。另

外,很多关于免疫代谢的研究也证实 T 细胞代谢途径与分化和功能之间有复杂关系,同时靶向调节 T 细胞在自身免疫性疾病及癌症治疗中均有较为突出的进展,但 T 细胞代谢重编程与心血管疾病之间的紧密联系仍在探索中,特别是在 AS 发生发展中需更多的研究来证实 T 细胞代谢重编程的作用,如何通过靶向调节 T 细胞的微环境及代谢过程来预防和治疗 AS 将是新的研究方向。值得注意的是,通过靶向调节 T 细胞代谢的治疗是否会受制于靶向药物对于其他细胞和器官的影响,这也将是靶向调节 T 细胞代谢关键位点药物的关键所在。

参考文献

- [1] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2021, 592 (7855):524-533.
- [2] Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(7):387-401.
- [3] Wik JA, Skålhegg BS. T cell metabolism in infection [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:840610.
- [4] Madden MZ, Rathmell JC. The complex integration of T-cell metabolism and immunotherapy [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(7):1636-1643.
- [5] Aso K, Kono M, Kanda M, et al. Itaconate ameliorates autoimmunity by modulating T cell imbalance via metabolic and epigenetic reprogramming [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):984.
- [6] Chen J, Xiang X, Nie L, et al. The emerging role of Th1 cells in atherosclerosis and its implications for therapy [J]. *Front Immunol*, 2023, 13:1079668.
- [7] Lee S, Bartlett B, Dwivedi G. Adaptive immune responses in human atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23):9322.
- [8] Fernandez DM, Rahman AH, Fernandez NF, et al. Single-cell immune landscape of human atherosclerotic plaques [J]. *Nat Med*, 2019, 25(10):1576-1588.
- [9] Wang F, Li Y, Yang Z, et al. Targeting IL-17A enhances imatinib efficacy in Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):203.
- [10] Zeng J, Li M, Zhao Q, et al. Small molecule inhibitors of ROR γ t for Th17 regulation in inflammatory and autoimmune diseases [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(6):545-562.
- [11] Lin M, Wang B, Wei B, et al. Characteristics, prognostic determinants of monocytes, macrophages and T cells in acute coronary syndrome: protocol for a multicenter, prospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2023, 23(1):220.
- [12] Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(5):317-328.
- [13] Dikiy S, Rudensky AY. Principles of regulatory T cell function [J]. *Immunity*, 2023, 56(2):240-255.
- [14] Wolf D, Gerhardt T, Winkels H, et al. Pathogenic autoimmunity in atherosclerosis evolves from initially protective apolipoprotein B100-reactive CD4⁺ T-regulatory cells [J]. *Circulation*, 2020, 142(13):1279-1293.
- [15] Li YJ, Zhang C, Martincuks A, et al. STAT proteins in cancer: orchestration of metabolism [J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(3):115-134.
- [16] Hinkley H, Counts DA, VonCanon E, et al. T Cells in atherosclerosis: key players in the pathogenesis of vascular disease [J]. *Cells*, 2023, 12(17):2152.
- [17] Zhong X, He X, Wang Y, et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):160.

- [18] Bian X, Jiang H, Meng Y, et al. Regulation of gene expression by glycolytic and gluconeogenic enzymes[J]. *Trends Cell Biol*, 2022, 32(9):786-799.
- [19] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative stress in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 38(2):167-197.
- [20] Guertin DA, Wellen KE. Acetyl-CoA metabolism in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2023, 23(3):156-172.
- [21] Almeida L, Dhillon-LaBrooy A, Carriche G, et al. CD4⁺ T-cell differentiation and function: unifying glycolysis, fatty acid oxidation, polyamines NAD mitochondria[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2021, 148(1):16-32.
- [22] Xu R, Yuan W, Wang Z. Advances in glycolysis metabolism of atherosclerosis[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(2):476-490.
- [23] McGettrick AF, O'Neill LAJ. The role of HIF in immunity and inflammation[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(4):524-536.
- [24] Morianos I, Trochoutsou AI, Papadopoulou G, et al. Activin-A limits Th17 pathogenicity and autoimmune neuroinflammation via CD39 and CD73 ectonucleotidases and Hif1- α -dependent pathways[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(22):12269-12280.
- [25] Aguilar-Ballester M, Herrero-Cervera A, Vinué Á, et al. Impact of cholesterol metabolism in immune cell function and atherosclerosis[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):2021.
- [26] Han A, Peng T, Xie Y, et al. Mitochondrial-regulated Tregs: potential therapeutic targets for autoimmune diseases of the central nervous system[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1301074.
- [27] Wang H, Zhang H, Wang Y, et al. Regulatory T-cell and neutrophil extracellular trap interaction contributes to carcinogenesis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Hepatol*, 2021, 75(6):1271-1283.
- [28] Shan J, Jin H, Xu Y. T cell metabolism: a new perspective on Th17/Treg cell imbalance in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1027.
- [29] Wagner A, Wang C, Fessler J, et al. Metabolic modeling of single Th17 cells reveals regulators of autoimmunity[J]. *Cell*, 2021, 184(16):4168-4185. e21.
- [30] Prado DS, Damasceno LEA, Sonogo AB, et al. Pitavastatin ameliorates autoimmune neuroinflammation by regulating the Treg/Th17 cell balance through inhibition of mevalonate metabolism[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 91:107278.
- [31] Kabat AM, Hackl A, Sanin DE, et al. Resident Th2 cells orchestrate adipose tissue remodeling at a site adjacent to infection[J]. *Sci Immunol*, 2022, 7(76):eadd3263.
- [32] Yang J, Chen Y, Li X, et al. Complex interplay between metabolism and CD4⁺ T-cell activation, differentiation, and function: a novel perspective for atherosclerosis immunotherapy[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023. DOI: 10.1007/s10557-023-07466-9.
- [33] Miska J, Lee-Chang C, Rashidi A, et al. HIF-1 α is a metabolic switch between glycolytic-driven migration and oxidative phosphorylation-driven immunosuppression of Tregs in glioblastoma[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(10):110934.
- [34] Song X, Sun X, Oh SF, et al. Microbial bile acid metabolites modulate gut ROR γ^+ regulatory T cell homeostasis[J]. *Nature*, 2020, 577(7790):410-415.
- [35] Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10349):380-390.
- [36] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):183-203.
- [37] Battagioni S, Benjamin D, Wälchli M, et al. mTOR substrate phosphorylation in growth control[J]. *Cell*, 2022, 185(11):1814-1836.
- [38] Li Q, Wang Y, Wu S, et al. CircACC1 regulates assembly and activation of AMPK complex under metabolic stress[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1):157-173. e7.
- [39] Ma J, Hu W, Liu Y, et al. CD226 maintains regulatory T cell phenotype stability and metabolism by the mTOR/Myc pathway under inflammatory conditions[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(10):113306.
- [40] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(4):255-272.
- [41] Lee H, Zandkarimi F, Zhang Y, et al. Energy-stress-mediated AMPK activation inhibits ferroptosis[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(2):225-234.
- [42] Zhao Q, Duck LW, Huang F, et al. CD4⁺ T cell activation and concomitant mTOR metabolic inhibition can ablate microbiota-specific memory cells and prevent colitis[J]. *Sci Immunol*, 2020, 5(54):eabc6373.
- [43] Mayer KA, Smole U, Zhu C, et al. The energy sensor AMPK orchestrates metabolic and translational adaptation in expanding T helper cells[J]. *FASEB J*, 2021, 35(4):e21217.
- [44] Luo Y, Guo J, Zhang P, et al. Mesenchymal stem cell protects injured renal tubular epithelial cells by regulating mTOR-mediated Th17/Treg axis[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:684197.
- [45] Baixauli F, Piletic K, Puleston DJ, et al. An LKB1-mitochondria axis controls T_H17 effector function[J]. *Nature*, 2022, 610(7932):555-561.

收稿日期:2023-12-16

欢迎投稿 • 欢迎订阅