



免疫代谢与血管重塑-高同型半胱氨酸血症的作用

王宪*, 冯娟

北京大学基础医学院生理学与病理生理学系, 教育部分子心血管重点实验室, 北京 100191

* 联系人, E-mail: xwang@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2021-06-30; 接受日期: 2021-10-19; 网络版发表日期: 2022-04-29

国家自然科学基金(批准号: 91439206, 91739303)资助

摘要 机体由于遗传缺陷造成甲硫氨酸代谢障碍或代谢其的肾脏转硫途径不足所导致的高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)是心血管疾病的独立危险因素。免疫细胞高度依赖氧化代谢, 其线粒体的致病突变阈值较低, 对应激致病因子的反应更敏感。当应对免疫原刺激引起防御反应时可诱发代谢重塑的适应性反应。如果过度反应即引起代谢异常, 后者反馈引起免疫系统重塑, 称为免疫代谢。近年来, 本课题组连续报道了HHcy通过引起细胞缺氧和代谢应激, 分别诱导高代谢率的T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞、脂肪细胞以及血小板等的代谢重塑, 显著增加膜磷脂的分解和脂质代谢产物蓄积, 特别是膜磷脂分解为致炎活性的溶血磷脂酰胆碱和其下游多不饱和脂肪酸对膜磷脂的氧化和糖基化修饰增加, 最终加速脂肪组织慢性炎症和动脉粥样硬化及其并发症的发生。另一方面这些细胞通过增加线粒体 β 氧化或脂肪产热, 均可明显减少Hcy和高脂引起的上述病变。应用膜磷脂分解抑制剂、AMPK激酶激动剂或过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR α)的激动剂均明显改善免疫代谢和血管慢性炎症。因此, 改善免疫代谢是早期预防和治疗代谢性心血管疾病的重要新策略。

关键词 氨基酸, 免疫代谢, 高同型半胱氨酸, 炎症免疫, 动脉粥样硬化

2020年12月9日, 世界卫生组织公布2019年全球疾病和危险因素负担报告, 指出1990~2019年, 心血管病患病率几乎翻倍。2019年全球死亡人数中, 1/3死于心血管疾病。中国是心血管疾病死亡人数最多的国家。其原因可能是随着我国经济快速增长及人民生活水平的提高, 饮食结构和生活习惯迅速发生改变, 营养过剩相关代谢性疾病, 如肥胖、糖尿病等患病率急剧增加, 严重威胁国民健康和经济发展。已知脂代谢紊乱是冠心病、脑卒中等心血管疾病的首要发病危险因素。动脉粥样硬化是心血管疾病的共同病理基础, 其基本特

征是动脉斑块、内膜下脂质沉积和多种炎性免疫细胞浸润等。但是传统的降脂等措施不能起到理想的治疗效果, 因此继续寻找引起心血管病发病的残余风险是十分必要的^[1]。

机体由于遗传缺陷造成甲硫氨酸(蛋氨酸)代谢障碍或/和分解代谢其的肾脏转硫途径不足均引起血浆中同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)水平升高(大于15 $\mu\text{mol/L}$), 即高同型半胱氨酸血症(hyperhomocysteinemia, HHcy)。已知HHcy是心血管病发病的独立危险因素。亚裔人群因为甲硫氨酸和叶酸循环的中间关键

引用格式: 王宪, 冯娟. 免疫代谢与血管重塑-高同型半胱氨酸血症的作用. 中国科学: 生命科学, 2022, 52: 740-747

Wang X, Feng J. Immunometabolism and vascular remodeling-role of hyperhomocysteinemia (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2022, 52: 740-747, doi: 10.1360/SSV-2021-0232

酶亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)存在单核苷酸多态性, 以及特殊烹饪方式引起代谢酶辅助因子叶酸的丢失更容易引起 HHcy. 此外, 中老年由于肾脏功能逐渐降低, 肾脏Hcy的分解代谢相关酶胱硫醚 β -合酶(cystathionine β -synthase, CBS)和胱硫醚 γ -裂解酶(cystathionine γ -lyase, CSE)活性逐渐降低等, 也是引起HHcy发病的重要原因. 中国流行病学调查结果表明, 高血压人群中75%合并有HHcy. 血浆Hcy水平增高可作为疾病早期预警信号, 其致病机制虽然已经有很多研究报道, 但是还有很多关键机制没有搞清^[2].

作为甲硫氨酸的代谢中间产物, Hcy广泛参与体内生理和病理生理过程, 包括促进细胞自噬、凋亡和氧化应激等. 本课题组系列研究成果提示HHcy致病的炎症免疫机制非常重要, 因血管内皮细胞更易于受损, 促进了固有免疫系统的巨噬细胞和适应性免疫系统的T和B淋巴细胞增殖和迁移进入损伤血管, 释放多种致炎细胞因子以及增加线粒体依赖的炎性小体激活^[3~5]. 虽然免疫系统的这一防御反应在发病早期有一定的清除血管损伤废物的积极作用, 但是其过度炎症反应最终反而引起血管内皮和平滑肌细胞表型改变, 进一步加重血管损伤^[6~8], 这些结果已经得到国际同行公认. 最近已有多组学人群队列深度纵向分析研究显示, 免疫和炎症途径是随着年龄增长而改变的主要途径之一^[9]. 因此深入认识HHcy致炎症免疫的发病机制并寻找有效的精准干预新靶点都具有非常重要的意义.

1 免疫和代谢交互调节参与机体应激损伤

近年来, 随着肿瘤免疫中代谢重塑的机制日益被关注, 免疫细胞激活的代谢重编程和调控机制及其在心血管疾病发病中的意义亟待深入认识. 本文集中关注了在HHcy促进炎症免疫发病过程中, 内外环境代谢重塑在其中的作用和地位.

代谢除了传统的能量代谢和生物合成作用以外, 近年来已知不同类型免疫细胞及其不同细胞亚群处于不同状态下, 如致炎或抗炎时, 都具有不同类型的代谢模式. 一方面, 免疫细胞识别细胞内外危险信号和经过其相应受体引起细胞内代谢途径激活和代谢物变化调控免疫功能; 另一方面, 代谢途径及代谢物直接调控免疫功能和命运, 包括通过调控基因表达及其表观遗传

修饰, 称之为“免疫代谢”^[10]. 由于免疫是机体的主要防御机制, 需要快速代谢适应, 两者有着共同的刺激-感应-反应-效应, 以及该效应可以通过正反馈或负反馈增强或降低刺激源, 两者协同配合才完成机体应对内外环境变化引起的稳态调节^[11].

已知多种应激致病因素引起机体组织和细胞结构和功能的改变, 与生物膜的变化密切相关. 生物膜的作用除了分隔与屏障外, 还参与全部生命活动. 生物膜由多种脂质、蛋白质、糖类和金属离子组成. 生物膜脂主要由磷脂、糖脂和类固醇组成. 磷脂在生物膜中含量较高. 磷脂可分为甘油磷脂(phosphoglyceride, PL)和鞘磷脂(sphingomyelin, SM). 膜脂在机体中代谢活跃, 在生物膜中除起结构作用、通过其流动性及一端的极性调节蛋白质功能外, 膜脂分子还积极参与调控细胞生长、分化、凋亡、信号转导及免疫功能等生命过程. 许多结合在膜上的酶和转运蛋白, 都受到膜脂双层的组分与性质改变的影响. 膜脂组分变化的原因可能与膜脂代谢改变有一定关系. 膜脂代谢包括脂合成与降解、入胞与出胞转移、脂交换蛋白的活性, 以及脂转移后的修饰等多个方面和多种过程, 例如, 膳食的新脂肪酸通过膜磷脂的原位合成及膜磷脂乙酰链的转换并入膜磷脂, 不仅改变膜的结构, 而且也影响膜蛋白的性质和功能. 又如, 免疫细胞活化过程有十余个蛋白质参与, 需要与膜脂相互作用才能完成^[12].

2 HHcy放大高脂致动脉粥样硬化作用的免疫炎症

本课题组系列工作曾证明, HHcy加速动脉粥样硬化早期斑块形成, 其机制主要是促进多种致炎免疫细胞(固有和适应性免疫)浸润至病变血管^[13]. 为了进一步精准分析其特征, 通过对HHcy ApoE^{-/-}早期动脉粥样硬化小鼠主动脉浸润免疫细胞进行单细胞RNA测序共鉴定出6类13群不同的免疫细胞. 与传统高脂喂养的动物相比, 其B细胞是该动脉粥样硬化血管局部含量最丰富的免疫细胞群. 其中高表达II类主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex II, MHC II)的抗原呈递B细胞亚群增加最为明显, 从而增强对CD4⁺ T细胞的激活; 而高脂喂养引起的血管局部则以巨噬细胞增加为主. 进一步的机制研究提示, Hcy上调B细胞MHC II表达是通过细胞核内PKM2-

CREB1-CITA调控轴起作用的. 此项研究为理解HHcy致病特异性, 以及为什么HHcy加速动脉粥样硬化发病需要高脂为背景提供了直接证据和潜在干预的新靶点(Ma等人, 未发表结果).

3 Hcy引起致炎免疫细胞糖酵解介导的脂质蓄积及其脂毒性

已知免疫细胞属于高度依赖氧化代谢的组织细胞之一. 其线粒体的致病突变阈值较低, 对应激致病因子反应更敏感. 本课题组报道了HHcy激活T淋巴细胞, 但是与肿瘤患者免疫代谢引起杀伤性T淋巴细胞功能抑制不同, HHcy使得CD4⁺ T淋巴细胞的糖酵解和氧化磷酸化同时被上调. 高通量糖-脂代谢组学结果揭示, Hcy增加T淋巴细胞糖酵解限速酶丙酮酸激酶(pyruvatekinase M2, PKM2)表达和糖代谢介导的脂肪酸摄取(依赖细胞膜上CD36蛋白高表达)和合成均明显增加, 最终多种脂质代谢中间产物蓄积, 使得T细胞膜受体活化, 其共刺激因子CD28上膜和共抑制因子CTLA4分子内化进入细胞内含体. 此时细胞调控合成代谢的Akt-mTOR信号通路激活, 而调控分解代谢的AMPK减少, 导致致炎免疫细胞持续活化^[14-16]. 其代谢的分子调控机制是内质网感知细胞外Hcy的刺激, 首先发生应激响应, 通过细胞骨架重排而缩短与线粒体的距离, 高储备在内质网的钙离子被释放进入线粒体, 引起线粒体钙超载, 最终导致依赖线粒体的糖-脂代谢重塑, 介导其增殖和分泌炎性细胞因子和炎性小体增多^[17]. 随后在体回输敲除PKM2的T淋巴细胞或利用PKM2酶活性抑制剂紫草素(shikonin, SKN)均可缓解HHcy加速的小鼠血管慢性炎症和动脉粥样硬化的发生和发展, 由此揭示HHcy促进动脉粥样硬化免疫炎症发病的新机制^[18,19].

本课题组^[3]曾在国际上首先报道Hcy促进小鼠B淋巴细胞增殖和致炎性抗体IgG产生增多. 随即进一步发现HHcy促进B淋巴细胞活化并分泌的致病性抗体具有其抗原特异性, 即抗磷脂结合蛋白 β 2GPI的特异性抗体. 其致病新机制是糖代谢介导的脂质代谢重塑, 特别是B细胞中磷脂分解增加, 磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)和磷脂酰乙醇胺(phosphatidyl ethanolamine, PE)及其糖基化结合蛋白作为抗原引起致炎性特异性的抗体增加. 该致病性抗体通过与巨噬细胞内毒

素受体TLR4(Toll-like receptor 4)结合形成复合物, 继而促进巨噬细胞和血管内皮细胞自身免疫性炎症, 引起细胞外基质分解, 促进动脉瘤的发病. 如果利用先天B细胞发育不良(μ MT)小鼠或应用B细胞单克隆抗体(抗CD20单抗, 利妥昔单抗)清除成熟B淋巴细胞, 均可以明显减轻HHcy引起的动脉粥样硬化和动脉瘤的发病. 临床上已知以抗磷脂结合蛋白抗体增加为特征的抗磷脂综合征病人由于增加免疫记忆功能, 促进了血管靶器官对其他危险因素, 如病毒或细菌等抗原引起血管损伤和微血管血栓的形成明显增加(二次打击学说). 因此本课题组提出HHcy这一机制可能参与了它易于引起脑卒中和肾损伤的发病, 需要提醒临床关注这一新的诊断标志物及采用相应的代谢性干预新策略^[20,21].

本课题组曾首先报道了HHcy诱导M1型巨噬细胞快速募集到缺氧的脂肪组织介导了其慢性炎症和胰岛素抵抗发生和发展, 其机制是Hcy刺激M1巨噬细胞中调控糖酵解代谢的重要转录因子缺氧诱导因子1(hypoxia-inducible factor 1 α , HIF1 α)激活和膜磷脂分解及致炎活性的溶血性卵磷脂(lyso-phosphatidylcholine, LPC)生成增多, 引起了NLRP3炎性小体增加^[15,22]. 进一步, 通过构建髓系细胞特异性敲除HIF1 α 小鼠并诱导其主动脉夹层的发生, 发现该小鼠主动脉夹层的发生率和死亡率均明显降低(72.7% vs. 14.3%; 死亡率36.4% vs. 7%); 血管弹力板的断裂减少. 机制是这些巨噬细胞出现代谢重塑, 线粒体内延胡索酸水解酶的表达减少, 增加细胞内代谢物延胡索酸蓄积, 从而通过蛋白修饰作用上调巨噬细胞HIF1 α 的蛋白稳定表达, 促进炎性细胞因子IL-1 β 的分泌; 同时促进其靶基因蛋白水解酶ADAM17的表达增加, 进而促进TNF α 剪切成熟, 放大巨噬细胞炎症反应, 增加细胞外基质降解. 特异性巨噬细胞HIF1 α 敲除可以降低血管炎症和减轻小鼠主动脉夹层的发生^[23]. 这些结果提示干预免疫细胞糖酵解可能成为防治血管严重炎症损伤的重要新靶点.

4 Hcy促进免疫细胞源外泌体膜脂成分改变而介导受体细胞异常和血管病变

如上所述, Hcy使得免疫细胞膜磷脂和脂肪酸蓄积增加, 此外还发现Hcy还使得免疫细胞外排的外泌

体的膜脂中磷脂和鞘磷脂成分明显增加。Hcy刺激T淋巴细胞外泌体中依赖糖酵解关键酶PKM2的多种膜脂代谢物显著增加, 包括磷脂和鞘磷脂, 其中中长链的神经酰胺的水平升高最为显著。其意义是Hcy一方面引起T细胞释放更多的膜脂组成改变的外泌体, 使得其更容易进入其受体B细胞, 促进免疫细胞间通讯, 增加受体B细胞致炎的抗体分泌; 另一方面鞘磷脂还可能改变外泌体中某些致病蛋白定位和活性, 从而介导受体细胞功能异常。选用纳米量子点(quantum dot, QD)作为载体, 对其表面进行抗体修饰, 使其携带与B淋巴细胞结合的抗CD19抗体和与外泌体结合的抗CD63抗体, 形成纳米复合物, 实现外泌体对B淋巴细胞在体靶向干预。结果显示, PKM2缺失T细胞来源外泌体能够明显减少受体B淋巴细胞致病性IgG的产生, 进而减轻HHcy促发的动脉粥样硬化^[24]。

5 免疫细胞外环境: 脂肪组织失能是免疫细胞功能异常的关键

除了免疫细胞本身代谢重塑以外, 免疫细胞所处外环境也是调节免疫细胞功能多样性的关键。已知脂肪组织是重要的脂代谢器官。脂肪组织分为白色、棕色和米色脂肪。机体能量过剩将首先储存于白色脂肪细胞内, 导致脂肪细胞增生和肥大, 以满足储存大量甘油三酯的要求。同时白色脂肪组织内由于相对缺氧和慢性炎症逐渐发展为胰岛素抵抗。功能失调的脂肪组织因胰岛素抵抗而引起脂解增加, 甘油三酯分解为甘油和脂肪酸, 游离脂肪酸释放入血, 加重高脂血症。棕色脂肪和米色脂肪细胞为产热细胞, 它们将脂肪酸氧化产生的能量以热能的形式释放到体外, 从而增加脂肪消耗。因此维持脂肪组织合成和分解代谢平衡不仅对维持全身脂代谢稳态而且对免疫细胞的促炎和抗炎外环境平衡都十分重要, 已知脂质代谢异常导致异位沉积到肝脏、肾脏和血管是加剧高血压、动脉粥样硬化等血管损伤的重要病理生理学基础^[25]。

近期研究发现, HHcy诱导白色脂肪中与M1型巨噬细胞相互作用介导了慢性炎症反应, 脂肪组织中HIF1 α 激活和膜磷脂分解增多, 引起了脂肪组织NLRP3炎性小体增加, 同时致炎的脂肪因子如抵抗素和细胞因子(如TNF α 和IL-6)等释放增加均在脂肪组织胰岛素抵抗及其血管损伤发病中发挥了重要作用。另

一方面, HHcy使得具有抗炎活性M2型巨噬细胞和脂肪因子如脂联素及肾上腺髓质素(adrenomedullin 2, ADM2)水平则显著降低, 因此引起脂肪组织功能紊乱^[22,26~29]。

本课题组发现新的脂肪因子ADM2一方面作用于巨噬细胞, 下调巨噬细胞膜清道夫受体表达, 抑制氧化型低密度脂蛋白的摄取和泡沫细胞形成; 另一方面ADM2选择性激活脂肪HIF2 α 信号和增加HIF2 α 稳定性, 促进脂肪细胞神经酰胺分解酶ACER2的表达, 减少了鞘磷脂神经酰胺生成和血浆胆固醇水平; 还使分解代谢关键酶AMPK激活和诱导脂肪组织米色化和产热相关基因的表达, 使得米色脂肪细胞线粒体数量及有氧呼吸功能增强, 脂肪酸 β 氧化增加, 从而减轻血管局部炎症和动脉粥样硬化以及脂肪肝。由此可见, 转录因子HIF1 α 与HIF2 α 之间的阴阳平衡对巨噬细胞和脂肪细胞相互作用的稳态起着非常关键的作用^[30~34]。

已知内质网是脂肪细胞感受外界应激并通过非折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)调节细胞代谢与稳态的关键细胞器。脂肪细胞内质网必须行使其独特的功能以适应脂肪代谢相关的蛋白合成及分泌的需求、脂滴形成过程中的能量储存需求, 同时还要感受脂肪细胞中的营养代谢状态并做出适当响应^[35]。因此, 本课题组探讨了HHcy对脂肪内质网应激和脂肪分解的影响, 发现Hcy直接促进白色脂肪细胞依赖HIF1 α 的脂肪分解, 因此甘油和脂肪酸释放增加, 过量脂肪酸作为原料合成脂质异位沉积在血管和肝脏, 增加了其在这些组织的脂毒作用。此外, Hcy还可以改变内质网磷脂这一构成生物膜和脂蛋白的重要成分。其作用的主要机制之一是通过促进白色脂肪内质网特异的促氧化转录因子ERO1 α 的表达和增加其活性, 使得内质网氧化还原失衡, 增加脂滴膜和内质网相互作用蛋白Rab18表达, 介导脂滴水解酶HSL和ATGL的表达, 最终脂解增加引起脂质异位沉积。如果在体给予脂解抑制剂阿莫西林, 阻断脂解过程, 甘油三酯水解则被明显减少, 从而减轻HHcy促进的脂肪肝和动脉粥样硬化^[36]。

已知甘油三酯与生物膜磷脂代谢间存在动态变化过程^[37], 应用临床上降低甘油三酯的PPAR- α 的激动剂非诺贝特明显改善线粒体脂肪酸的 β 氧化, 减少了Hcy引起的淋巴细胞膜磷脂分解和致炎的LPC-FFA的蓄积, 最终减轻慢性炎症和血管组织损伤^[21]。这些研

究结果提示, 改善脂滴稳定性, 减少甘油三酯分解或增加线粒体 β 氧化, 均改善脂肪组织微环境和减少高脂蛋白, 是维持免疫细胞膜结构稳态和防止血管损伤的重要新策略。

6 细胞膜和细胞器膜的结构和功能受磷脂代谢状态的调控

磷脂是一类含磷的脂质, 是构成生物膜和脂蛋白的主要成分, 常与蛋白质、糖脂、胆固醇等其他分子共同构成膜脂双分子层, 形成选择性的渗透屏障, 维持细胞膜系统的结构和功能^[38]。在脂肪细胞、免疫细胞、血管内皮细胞以及血小板的研究中都发现, Hcy显著增加生物膜磷脂PC的分解酶磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)和进一步的分解酶磷脂酶D(phospholipase D, PLD)的表达及活性(它也是分泌蛋白, 又称自分泌运动因子ATX), 因此增加PC水解代谢产物LPC和溶血磷脂酸LPA的水平, 提示Hcy可能引起多种生物膜脂的分解增加。其一方面增加活性磷脂产物均具有致炎作用和促凝血作用; 另一方面生物膜结构损伤可能影响膜的流动性、通透性以及膜上受体和蛋白转运体的功能^[22]。本课题组报道Hcy增加了血管内皮细胞

ATX分泌和依赖RNA甲基转移酶NSun2的蛋白稳定性, ATX可与T淋巴细胞膜上整合素 $\alpha 4$ 相结合, 从而促进T淋巴细胞的募集和迁移-黏附到损伤血管内皮, 加重腹主动脉瘤的发生和发展^[39]。此外, Hcy也引起血小板分泌ATX增加, 与膜上整合素结合, 引起内膜外翻和细胞骨架改变, 促进血小板的二相稳定聚集, 从而加速动脉血栓形成, 应用PLA2或ATX的抑制剂均明显改善Hcy的上述作用, 这些系列工作揭示了HHcy引起膜磷脂PLA2-ATX轴的膜磷脂分解及其产物LPC-LPA-FFA的蓄积, 促进血栓形成^[40]。

7 Hcy引起氧化磷脂增加并促进血管内皮铁死亡和免疫细胞激活

磷脂可通过酶促氧化或非酶促氧化形成氧化磷脂(oxidized phospholipids, OxPLs), 并伴随多种其他氧化产物的生成。多不饱和脂肪酸易被氧化修饰, 形成大量的相关氧化产物。非酶促氧化过程中氧化自由基增加是炎症和血管疾病中磷脂氧化产物增加的重要原因。PLA2这一与动脉粥样硬化和缺血性心脑血管疾病相关的酶能够引起酶促氧化, 在OxPLs的sn-2位切割氧化脂肪酸, 产生游离脂肪酸和LPC等, 发挥促炎和促动脉粥

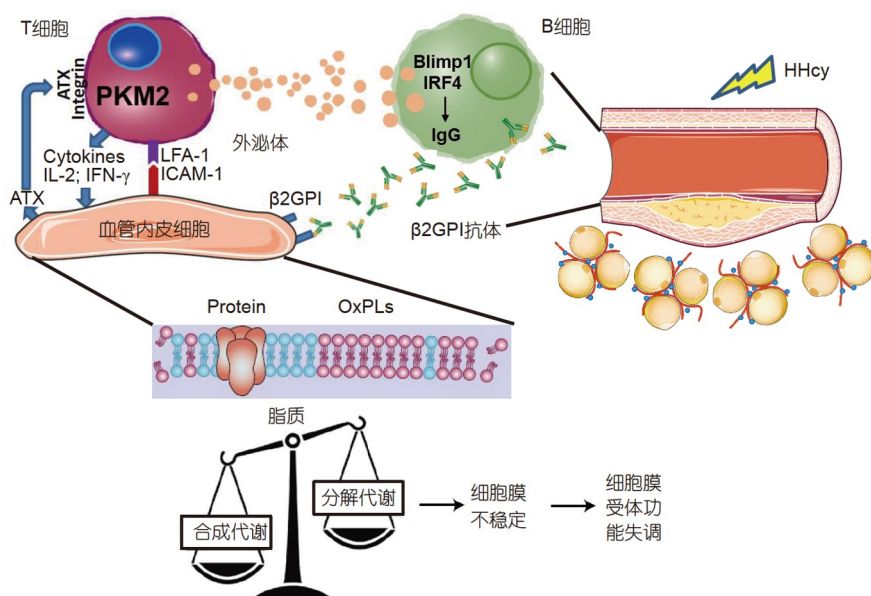


图1 免疫代谢与血管重塑——高同型半胱氨酸血症通过损伤血管细胞膜和促进膜磷脂代谢失衡促进血管免疫炎症的新机制

Figure 1 Immunometabolism and vascular remodeling—the novel mechanisms for HHcy to promote immune inflammation by damaging cell membranes and promoting phospholipid metabolism unbalance in vascular cells

样硬化作用^[38]。继本课题组首次报道HHcy引起B细胞分泌糖基化的抗磷脂结合蛋白抗体增加可以促进巨噬细胞炎性活化后,又发现该抗磷脂抗体还易于沉积在肾性高血压合并HHcy的肾小球内皮细胞上,引起铁死亡发生和脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)、过氧化十二酰(lauroyl peroxide, LPO)积累。代谢组学分析证明, Hcy是通过特异地增加内皮细胞膜氧化磷脂,特别是增加了oxPE/oxPC比例,并减少细胞内抗氧化蛋白GPX4 (glutathione peroxidase 4), xCT等的表达,从而抑制了内皮细胞功能和增加巨噬细胞迁移能力,加速肾性高血压和动脉瘤的发病(Du等人^[39]和Dang等人^[40],未发表结果)。

已知磷脂氧化产物的极性和构象对生物膜的性质及其脂质和蛋白质的相互作用产生重要影响,其出现异常可导致脂蛋白或细胞膜功能障碍,例如OxPLs整合到细胞核的脂膜中,既可以作为配体,也可以引起局部膜的破坏。膜的渗透性和流动性改变,影响膜的

功能,包括受体及其信号转导、膜转运蛋白及离子通道等功能^[38]。本课题组合作研究结果表明, Hcy偏向性激活血管紧张素II的AT1-受体,增加了细胞膜上该受体的反应性,因此促进多种免疫细胞浸润和腹主动脉瘤时的血管损伤^[41]; Hcy还放大传统GPCR(G protein-coupled receptor)受体激动剂引起的血小板聚集反应,其机制是活化了血小板膜上整合素 $\alpha\text{IIb}\beta 3$ 受体^[40]。

8 展望

综上所述见图1。随着研究的深入,以糖基化和氧化磷脂为切入点,通过改善免疫细胞内和外环境中膜脂质代谢微环境,或通过增加细胞内脂肪酸 β 氧化,改善脂质合成和分解代谢的平衡,减少脂质异常沉积和对磷脂的修饰,进而改善HHcy引起的免疫代谢应激,将是减轻动脉粥样硬化及其心脑血管并发症的重要新策略。

参考文献

- 1 Sabatine M S, Giugliano R P, Keech A C, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713–1722
- 2 Huo Y, Li J, Qin X, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China. *JAMA*, 2015, 313: 1325
- 3 Zhang Q, Zeng X, Guo J. Effects of homocysteine on murine splenic B lymphocyte proliferation and its signal transduction mechanism. *Cardiovasc Res*, 2001, 52: 328–336
- 4 Zhang Q, Zeng X, Guo J. Oxidant stress mechanism of homocysteine potentiating Con A-induced proliferation in murine splenic T lymphocytes. *Cardiovasc Res*, 2002, 53: 1035–1042
- 5 Zeng X, Dai J, Remick D G, et al. Homocysteine mediated expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human monocytes. *Circ Res*, 2003, 93: 311–320
- 6 Liu Z, Luo H, Zhang L, et al. Hyperhomocysteinemia exaggerates adventitial inflammation and angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in mice. *Circ Res*, 2012, 111: 1261–1273
- 7 Sun W, Pang Y, Liu Z, et al. Macrophage inflammasome mediates hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 81: 96–106
- 8 Luo Y, Feng J, Xu Q, et al. NSun2 deficiency protects endothelium from inflammation via mRNA methylation of ICAM-1. *Circ Res*, 2016, 118: 944–956
- 9 Ahadi S, Zhou W, Schüssler-Fiorenza Rose S M, et al. Personal aging markers and ageotypes revealed by deep longitudinal profiling. *Nat Med*, 2020, 26: 83–90
- 10 Hotamisligil G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 2017, 542: 177–185
- 11 Buck M D, Sowell R T, Kaech S M, et al. Metabolic instruction of immunity. *Cell*, 2017, 169: 570–586
- 12 Cheng S. Biofilm and Medicine (in Chinese). 3rd ed. Beijing: Peking University Medical Press, 2013 [程时. 生物膜与医学(第三版). 北京: 北京大学医学出版社, 2013]
- 13 Dai J, Li W, Chang L, et al. Role of redox factor-1 in hyperhomocysteinemia-accelerated atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41: 1566–

1577

- 14 Ma K, Lv S, Liu B, et al. CTLA4-IgG ameliorates homocysteine-accelerated atherosclerosis by inhibiting T-cell overactivation in apoE^{-/-} mice. *Cardiovasc Res*, 2013, 97: 349–359
- 15 Pang Y, Li Y, Lv Y, et al. Intermedin restores hyperhomocysteinemia-induced macrophage polarization and improves insulin resistance in mice. *J Biol Chem*, 2016, 291: 12336–12345
- 16 Li J, Zhang Y, Zhang Y, et al. GSNOR modulates hyperhomocysteinemia-induced T cell activation and atherosclerosis by switching Akt S-nitrosylation to phosphorylation. *Redox Biol*, 2018, 17: 386–399
- 17 Feng J, Lü S, Ding Y, et al. Homocysteine activates T cells by enhancing endoplasmic reticulum-mitochondria coupling and increasing mitochondrial respiration. *Protein Cell*, 2016, 7: 391–402
- 18 Lü S, Deng J, Liu H, et al. PKM2-dependent metabolic reprogramming in CD4⁺ T cells is crucial for hyperhomocysteinemia-accelerated atherosclerosis. *J Mol Med*, 2018, 96: 585–600
- 19 Lü S L, Dang G H, Deng J C, et al. Shikonin attenuates hyperhomocysteinemia-induced CD4⁺ T cell inflammatory activation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice by metabolic suppression. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 47–55
- 20 Deng J, Lü S, Liu H, et al. Homocysteine activates B cells via regulating PKM2-dependent metabolic reprogramming. *J Immunol*, 2017, 198: 170–183
- 21 Shao F, Miao Y, Zhang Y, et al. B cell-derived anti-beta 2 glycoprotein I antibody contributes to hyperhomocysteinemia-aggravated abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Res*, 2020, 116: 1897–1909
- 22 Zhang S Y, Dong Y Q, Wang P, et al. Adipocyte-derived lysophosphatidylcholine activates adipocyte and adipose tissue macrophage nod-like receptor protein 3 inflammasomes mediating homocysteine-induced insulin resistance. *Ebiomedicine*, 2018, 31: 202–216
- 23 Lian G, Li X, Zhang L, et al. Macrophage metabolic reprogramming aggravates aortic dissection through the HIF1 α -ADAM17 pathway. *Ebiomedicine*, 2019, 49: 291–304
- 24 Yang J, Dang G, Lü S, et al. T-cell-derived extracellular vesicles regulate B-cell IgG production via pyruvate kinase muscle isozyme 2. *FASEB J*, 2019, 33: 12780–12799
- 25 Gregor M F, Hotamisligil G S. Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*, 2007, 48: 1905–1914
- 26 Li Y, Jiang C, Xu G, et al. Homocysteine upregulates resistin production from adipocytes *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes*, 2008, 57: 817–827
- 27 Jiang C, Zhang H, Zhang W, et al. Homocysteine promotes vascular smooth muscle cell migration by induction of the adipokine resistin. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2009, 297: C1466–C1476
- 28 Li Y, Zhang H, Jiang C, et al. Hyperhomocysteinemia promotes insulin resistance by inducing endoplasmic reticulum stress in adipose tissue. *J Biol Chem*, 2013, 288: 9583–9592
- 29 Zhang H, Zhang S Y, Jiang C, et al. Intermedin/adrenomedullin 2 polypeptide promotes adipose tissue browning and reduces high-fat diet-induced obesity and insulin resistance in mice. *Int J Obes*, 2016, 40: 852–860
- 30 Dai X Y, Cai Y, Sun W, et al. Intermedin inhibits macrophage foam-cell formation via tristetraprolin-mediated decay of CD36 mRNA. *Cardiovasc Res*, 2014, 101: 297–305
- 31 Zhang S Y, Lv Y, Zhang H, et al. Adrenomedullin 2 improves early obesity-induced adipose insulin resistance by inhibiting the class II MHC in adipocytes. *Diabetes*, 2016, 65: 2342–2355
- 32 Lv Y, Zhang S Y, Liang X, et al. Adrenomedullin 2 enhances beiging in white adipose tissue directly in an adipocyte-autonomous manner and indirectly through activation of M2 macrophages. *J Biol Chem*, 2016, 291: 23390–23402
- 33 Zhang S Y, Xu M J, Wang X. Adrenomedullin 2/intermedin: a putative drug candidate for treatment of cardiometabolic diseases. *Br J Pharmacol*, 2018, 175: 1230–1240
- 34 Zhang X, Zhang Y, Wang P, et al. Adipocyte hypoxia-inducible factor 2 α suppresses atherosclerosis by promoting adipose ceramide catabolism. *Cell Metab*, 2019, 30: 937–951.e5
- 35 Hu Y R, Chen Y, Liu Y. Role of endoplasmic reticulum stress response in regulation of adipose tissue metabolism. *Acta Physiol Sin*, 2021, 73: 115–125
- 36 Yan Y, Wu X, Wang P, et al. Homocysteine promotes hepatic steatosis by activating the adipocyte lipolysis in a HIF1 α -ERO1 α -dependent oxidative stress manner. *Redox Biol*, 2020, 37: 101742

- 37 Cheng X, Geng F, Pan M, et al. Targeting DGAT1 ameliorates glioblastoma by increasing fat catabolism and oxidative stress. *Cell Metab*, 2020, 32: 229–242.e8
- 38 Zhao M, Liu B Y, Qin S C. Oxidized phospholipids and atherosclerosis. *Acta Physiol Sin*, 2021, 73: 69–81
- 39 Miao Y, Zhao Y, Han L, et al. NSun2 regulates aneurysm formation by promoting autotaxin expression and T cell recruitment. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78: 1709–1727
- 40 Han L, Miao Y, Zhao Y, et al. The binding of autotaxin to integrins mediates hyperhomocysteinemia-potentiated platelet activation and thrombosis in mice and humans. *Blood Adv*, 2022, 6: 46–61
- 41 Li T, Yu B, Liu Z, et al. Homocysteine directly interacts and activates the angiotensin II type I receptor to aggravate vascular injury. *Nat Commun*, 2018, 9: 11

Immunometabolism and vascular remodeling-role of hyperhomocysteinemia

WANG Xian & FENG Juan

*Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Department of Physiology and Pathophysiology,
School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China*

Hyperhomocysteinemia (HHcy), which is caused by genetic defects on methionine metabolism or metabolic defects on trans-sulfuration pathways, is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Immune cells are highly dependent on oxidative metabolism, and their mitochondrial pathogenic mutation threshold is low; therefore, immune cells are more sensitive to multiple stresses. Adaptive responses of metabolic remodeling will be induced when immune cells are under stimulation with immunogenic stimuli. While these responses are overwhelming, abnormally metabolic status will be induced and the immune system will be reshaped. This process is called “immunometabolism”. In recent years, our group has continuously reported that HHcy induces metabolic remodeling of T lymphocytes, B lymphocytes, macrophages, adipocytes and platelets with high metabolic rate by causing cellular hypoxia and metabolic stress. HHcy significantly increases the decomposition of membrane phospholipids into proinflammatory lysophosphatidylcholine and polyunsaturated fatty acids. HHcy also increases the oxidation or glycosylation modification of membrane phospholipids, which ultimately accelerates the chronic inflammation in adipose tissues and blood vessels. On the other hand, these cells can also significantly reduce the above-mentioned pathological changes by increasing mitochondrial β oxidation or thermogenesis. The membrane phospholipid decomposition inhibitors, AMPK kinase agonists or peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR α) agonists can significantly alleviate immunometabolism and chronic vascular inflammation. Therefore, targeting immunometabolism is an important strategy for early prevention and treatment of metabolic cardiovascular diseases.

amino acids, immunometabolism, homocysteine, inflammatory immunity, atherosclerosis

doi: [10.1360/SSV-2021-0232](https://doi.org/10.1360/SSV-2021-0232)