



• 新进展 •

(扫描二维码查看原文)

巨噬细胞代谢重编程在肺动脉高压发病机制及治疗中作用的研究进展

康世威, 宫小薇, 袁雅冬

【摘要】 肺动脉高压是一组以肺血管阻力进行性增高为特征的临床和病理生理综合征, 严重威胁人们的身心健康。巨噬细胞是肺动脉高压病变血管周围浸润的主要免疫炎症细胞, 在肺动脉高压发病机制中发挥着重要作用。在肺动脉高压发生发展过程中存在局部细胞糖、脂及氨基酸代谢途径的重编, 而巨噬细胞能够感知免疫微环境变化, 通过调控自身能量代谢与极化而延缓肺动脉高压病情进程。本文就巨噬细胞代谢重编程在肺动脉高压发病机制及治疗中作用的研究进展进行综述, 以期为肺动脉高压的免疫代谢治疗提供有价值的参考。

【关键词】 肺动脉高压; 巨噬细胞; 代谢重编程; 极化

【中图分类号】 R 541.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.057

康世威, 宫小薇, 袁雅冬. 巨噬细胞代谢重编程在肺动脉高压发病机制及治疗中作用的研究进展 [J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2022, 30 (3) : 137-140. [www.syxnf.net]

KANG S W, GONG X W, YUAN Y D. Research progress of effect of macrophage metabolic reprogramming in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (3) : 137-140.

Research Progress of Effect of Macrophage Metabolic Reprogramming in the Pathogenesis and Treatment of Pulmonary Hypertension KANG Shiwei, GONG Xiaowei, YUAN Yadong

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: YUAN Yadong, E-mail: yuanyd1108@163.com

【Abstract】 Pulmonary hypertension is a group of clinical and pathophysiological syndroms characterized by progressive increasing in pulmonary vascular resistance, which is detrimental to human health and well-being. Macrophages are the main immune cells infiltrating the vascular lesions in pulmonary hypertension, and play an important role in the pathogenesis of pulmonary hypertension. Local reprogramming of glucose, lipid, and amino acid metabolism occurs during the progression of pulmonary hypertension. And macrophages may sense the changes in the immune microenvironment and affect the progression of pulmonary hypertension by regulating their energy metabolism and polarization. This article reviews the research progress of effect of metabolic reprogramming of macrophages in the pathogenesis and treatment of pulmonary hypertension, in order to provide valuable reference for the immunometabolic therapy in pulmonary hypertension.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; Macrophages; Metabolic reprogramming; Polarization

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是指由多种异源性疾病和不同发病机制所致肺血管结构或功能改变, 进而引起肺血管阻力和肺动脉压力升高的临床综合征^[1]。研究表明, 普通人群PH发生率约为1%, 年龄>65岁人群PH发生率高达10%, 左心疾病、肺部疾病、低氧是其常见诱因^[2]。PH发病机制复杂, 研究认为, PH患者免疫功能失调可能早于肺血管重构出现, 且PH与异常的免疫细胞聚集密切相关^[3]。研究显示, 巨噬细胞是PH患者病变血管周围最主要的炎症细

胞^[4]。因此, 巨噬细胞清除剂——氯膦酸盐脂质体可通过选择性清除肺泡巨噬细胞而减轻慢性低氧性PH症状^[5]。代谢重编程是机体通过感知局部代谢产物、炎症因子等的变化重新编排自身代谢途径、整合代谢体系, 以维持自身生长发育的过程。代谢重编程参与并影响疾病的发展与转归。近年随着免疫细胞代谢与功能的相关研究不断深入, 代谢重编程成为PH研究的新方向。本文就巨噬细胞代谢重编程在PH发病机制及治疗中的作用进行综述, 以期为PH的免疫代谢治疗提供参考。

1 巨噬细胞在PH发病机制中的作用

PH患者的肺血管丛状病变内可见大量巨噬细胞、T淋巴细胞、B淋巴细胞、树突状细胞等浸润, 且单核细胞、巨噬细胞常与PH严重程度及疾病进展相关^[6]。FLORENTIN等^[7]进行的动物实验发现, PH动物外周血单核细胞数量增多, 且肺

基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划 (20160127)

050000河北省石家庄市, 河北医科大学第二医院呼吸与危重症医学二科

通信作者: 袁雅冬, E-mail: yuanyd1108@163.com

组织中CC趋化因子配体2 (CC chemokine ligand 2, CCL2)、C-X3-C趋化因子配体1 (CX3C chemokine ligand 1, CX3CL1)等单核细胞趋化因子及间质巨噬细胞数量也明显增多,而通过基因敲除或药物抑制CCL2、CX3CL1表达可减轻肺组织巨噬细胞浸润程度,减少肺小血管重构。

研究发现,巨噬细胞具有高度可塑性及异质性,其可对不同阶段的炎症反应做出各种反应,分化为不同表型,调控机体炎症反应进程^[8]。巨噬细胞M1型/M2型极化失衡可诱发并促进如PH、动脉粥样硬化^[9]、类风湿关节炎^[10]、肿瘤^[11]等多种疾病进展。M1型巨噬细胞是由辅助性T细胞1产生的干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子等刺激分化而成,其可分泌多种促炎因子如白介素 (interleukin, IL)-6、IL-12、IL-18、IL-23及肿瘤坏死因子 α ,进而起到吞噬病原体及抗肿瘤的作用,但亦会抑制周围组织细胞增殖,引发组织损伤。M2型巨噬细胞是由辅助性T细胞2产生的IL-4、IL-10、IL-13等刺激分化而成,其可分泌抗炎因子如IL-10、IL-1受体拮抗剂,促进细胞增殖、创口愈合及组织修复,在炎症后期具有重要作用。研究表明,氧浓度变化、不同细胞及生长因子的合成与释放可促进巨噬细胞募集与极化,生成并分泌I型胶原、白三烯B4、 α 平滑肌肌动蛋白、血小板反应蛋白1、细胞表面趋化因子受体2、细胞表面趋化因子受体5等细胞因子,进而导致肺血管内皮损伤,促进平滑肌细胞增殖及细胞外基质生成,造成难以逆转的血管重构^[12]。

2 巨噬细胞代谢重编程在PH发病机制中的作用

机体免疫系统与代谢系统高度整合、相互关联。巨噬细胞极化及功能的改变常伴随自身代谢的重编程,而代谢模式的改变会进一步影响其生物学功能及PH的发生发展。PH患者巨噬细胞的免疫、代谢变化主要包括糖代谢、脂代谢及氨基酸代谢,明确巨噬细胞代谢重编程机制可为PH治疗方案的制定提供参考。

2.1 糖代谢 糖代谢是葡萄糖、糖原等在人体内代谢的复杂过程,是机体细胞维持生命活动的主要能量来源。早在1925年,VAUPEL等^[13]发现肿瘤细胞在代谢过程中会消耗大量葡萄糖,将代谢产物乳酸排出细胞外,在氧气充足条件下也可通过糖酵解途径代谢葡萄糖,此过程称为有氧糖酵解,即“Warburg效应”。1970年, HARD^[14]首次发现活化的巨噬细胞的糖酵解水平升高,同时氧化磷酸化代谢及ATP水平明显降低,表现出类似肿瘤细胞的“Warburg效应”。近年研究发现,PH患者体内巨噬细胞存在“Warburg效应”,通过调节多种信号如活化缺氧诱导因子1 α (hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1 α)、下调小窝蛋白1表达或调节骨形态构建蛋白2型受体 (bone morphogenetic protein receptor 2, BMPR2) 基因变异等而诱导肺动脉内皮细胞、平滑肌细胞功能障碍及异常增殖,进而导致PH病情加重^[15]。

在M1型、M2型巨噬细胞中,前者是通过有氧糖酵解及戊糖磷酸途径供能,而后者则通过氧化磷酸化及脂肪酸氧化获取能量^[8]。相比氧化磷酸化途径,糖酵解途径在产能速度及生物合成上更具优势^[16]。研究发现,PH早期较易受局部免疫

微环境影响,机体巨噬细胞主要通过糖酵解途径减少耗氧,产生大量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS),促进炎症因子释放及平滑肌细胞增殖;PH后期,机体巨噬细胞主要通过AMP活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 诱导自身向M2型方向极化,促进肺血管重构^[17]。巨噬细胞的糖酵解途径较复杂,涉及多条信号通路,主要包括HIF-1 α 、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、一氧化氮 (nitric oxide, NO)、ROS等相关糖酵解途径,各信号通路间又相互联系并交错成网,共同调控PH的发生发展。

2.1.1 HIF-1 α 相关糖酵解途径 HIF-1 α 是低氧状态下调控巨噬细胞功能及糖酵解的关键蛋白,能够调控血管舒缩及血管生成相关基因的表达^[18]。研究证实, HIF-1 α 活性增强可通过上调葡萄糖转运蛋白1而增强机体对葡萄糖的摄取能力,并促进6-磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸3、M2型丙酮酸激酶、丙酮酸脱氢酶激酶-1表达,从而促进糖酵解及乳酸合成^[19]。另有研究表明,减少氧化磷酸化可抑制细胞钾通道活性,导致细胞去极化及细胞内钙离子堆积,引起肺血管收缩,同时引起T细胞核因子活化,促进肺动脉平滑肌细胞增殖和肺血管重构^[20]。由此可见, HIF-1 α 是低氧引起糖酵解的关键分子,通过诱导相关酶和转录因子的表达而调控巨噬细胞功能及代谢,进而影响PH进程。

2.1.2 iNOS、NO相关糖酵解途径 LPS、IFN- γ 等炎症因子可介导Toll样受体活化,并与病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 结合而刺激巨噬细胞向M1型极化,同时促进iNOS、NO产生增多,破坏线粒体电子传递链,抑制线粒体呼吸链氧化磷酸化。NO可在抑制线粒体呼吸链的同时促进ROS产生,提高HIF-1 α 活性,进而加重线粒体功能障碍及糖酵解水平,促进肺血管局部炎症反应及肺血管重构^[18]。由此可见, iNOS、NO可通过抑制巨噬细胞氧化磷酸化水平而调控糖代谢水平。

2.1.3 ROS相关糖酵解途径 M1型巨噬细胞在炎症中由于线粒体呼吸链衰减、氧化磷酸化代谢水平降低,生成大量的ROS,进而促进炎症因子释放。研究表明,ROS在PH发生发展中起重要作用,其可促进HIF-1 α 蛋白及炎症因子表达上调,进而参与巨噬细胞糖代谢重编程,清除ROS有利于抑制LPS诱导的巨噬细胞糖酵解增强和炎症启动,进而改善肺血管重构^[21]。由此可见, ROS可通过诱导HIF-1 α 生成、增加糖酵解相关蛋白表达而在糖酵解过程中发挥重要作用。

2.1.4 其他糖酵解途径 研究表明,若M1型巨噬细胞中AMPK表达下降,可导致细胞氧化磷酸化水平降低^[22],而AMPK活性增加可调控M1型巨噬细胞向M2型巨噬细胞极化,抑制炎症因子生成,减弱肺血管局部免疫炎症反应与抑制平滑肌细胞增殖^[23]。此外,核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和磷脂酰肌醇3/蛋白激酶B等信号传导通路也参与巨噬细胞代谢重编程^[24]。

2.2 脂代谢 脂代谢与巨噬细胞活化相关,能够通过调节巨噬细胞膜的流动性而发挥吞噬功能,并为该过程提供能量^[25]。机体脂代谢过程主要包括脂肪酸合成与脂肪酸氧化。研究发现,细胞内脂质蓄积、脂肪酸氧化减少是导致肺血管

重构及右心室肥厚的重要代谢改变^[26]。

脂肪酸合成是机体通过一系列代谢反应合成脂质的过程。受LPS及相关炎症因子刺激, M1型巨噬细胞CD36的表达水平增加, 可摄取大量脂肪酸并以三酰甘油及胆固醇的形式储存于细胞中, 同时脂质分解代谢水平降低, 最终导致细胞脂质蓄积, 加重局部炎症反应^[27]。一项动物实验发现, 野百合碱诱导的PH大鼠的肺组织脂肪酸合酶表达与活性增加, 右心室中M1型巨噬细胞CD36表达水平升高, 进而致使机体脂肪酸增加、脂肪酸氧化减少^[28], 而抑制脂肪酸合成可上调氧化磷酸化水平, 进而抑制肺动脉平滑肌细胞增殖, 改善肺血管重构及右心室肥厚^[29]。

脂肪酸氧化是脂质水解产生的甘油和脂肪酸经充分氧化而生成二氧化碳、水及能量的过程。右心室壁厚度与相关酶的表达受细胞脂肪酸氧化影响, 减少脂肪酸氧化、增加葡萄糖氧化有利于延缓PH病情进展^[26]。研究发现, 脂肪酸氧化抑制剂曲美他嗪及雷诺嗪可明显改善肺动脉束扎模型大鼠的右心室功能^[30]。由此可见, 巨噬细胞脂质代谢重编程与肺血管重构及右心室肥厚的发生发展密切相关。

2.3 氨基酸代谢 氨基酸代谢主要包括精氨酸及谷氨酰胺代谢, 二者共同参与、影响机体免疫功能, 并通过诱导巨噬细胞极化来影响疾病进展。在PH相关巨噬细胞中, iNOS及精氨酸酶-1(arginase-1, ARG-1)主要负责调控精氨酸代谢^[31]。精氨酸可在iNOS的作用下生成具有灭菌作用的NO及瓜氨酸, 其中瓜氨酸可参与尿素循环, 促进细胞增殖、分裂^[32]。M2型巨噬细胞可诱导ARG-1催化精氨酸代谢而生成鸟氨酸和脲氨酸, 促进胶原合成、细胞增殖及组织重构。谷氨酰胺能够参与三羧酸循环及己糖胺途径, 并上调IL-4而诱导M2型巨噬细胞极化。研究发现, 谷氨酰胺分解过程包括谷氨酸及氨的生成, 二者可共同促进三羧酸循环产生ATP、细胞含碳骨架的合成及细胞增殖^[33]。

3 巨噬细胞代谢重编程为PH提供新的治疗靶点

巨噬细胞表型转换及能量代谢模式改变是导致PH的重要发病机制, 靶向代谢治疗可能会改善PH患者预后。丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂二氯乙酸能够增加丙酮酸脱氢酶表达并促进丙酮酸在线粒体中的氧化磷酸化作用, 抑制“Warburg效应”, 减轻巨噬细胞募集与活化, 逆转PH。CCL2抑制剂转导的间充质干细胞/间充质基质细胞可减少促炎型M1型巨噬细胞极化及IL-6等细胞因子表达, 进而延缓PH病情进展。铁是细胞代谢的必须微量元素, 而铁稳态失衡与PH相关。缺铁饮食可导致低氧诱导因子上调、线粒体复合物I活性下降、丙酮酸脱氢酶激酶1等糖酵解酶表达上调, 进而调控巨噬细胞表型转换。此外, 谷氨酰胺代谢、线粒体氧化应激、钙离子稳态、内质网应激等代谢途径均与PH相关, 其作用机制相互影响、相互制约, 但上述领域尚处于起步阶段, 相关药物的诞生与上市仍面临诸多挑战。

4 小结

PH是一组以肺血管阻力增高及肺血管重构为特点的难治性疾病。目前大量研究认为以巨噬细胞为代表的免疫炎性代谢参与PH的发生发展。巨噬细胞受免疫微环境影响而分化为

不同功能亚群, 同时伴随自身葡萄糖、脂肪酸、氨基酸等代谢方式的重编程, 多种代谢途径相互影响、相互制约, 而针对代谢通路的特异性治疗有助于延缓PH病情进展。由于PH机体代谢改变与肿瘤存在相似性, 故肿瘤的免疫代谢疗法可为PH治疗提供借鉴。基因组学、转录组学及代谢组学研究的不断进展亦为代谢新靶点的发现提供新的思路。如何利用代谢理论深入剖析、解释PH的病理生理学改变, 加速PH患者巨噬细胞代谢药物的研发与上市, 为患者制定个体化、精细化的诊疗方案仍是未来待解决和完善的问题。

作者贡献: 康世威进行文章的构思与设计、可行性分析, 文献/资料的整理, 撰写论文, 负责文章的质量控制; 宫小薇进行文献/资料收集, 负责修订论文; 袁雅冬负责文献的审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组, 中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会, 全国肺栓塞与肺血管病防治协作组, 等.中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021版) [J].中华医学杂志, 2021, 101 (1) : 11-51. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201008-02778.
- [2] HOEPER M M, HUMBERT M, SOUZA R, et al. A global view of pulmonary hypertension [J]. Lancet Respir Med, 2016, 4 (4) : 306-322. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
- [3] 樊勇, 郝燕捷.免疫细胞在肺动脉高压发病机制中的研究进展 [J].中国循环杂志, 2018, 33 (3) : 302-304. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.03.026.
- [4] JIA D L, BAI P Y, WAN N F, et al. Niacin attenuates pulmonary hypertension through H-PGDS in macrophages [J]. Circ Res, 2020, 127 (10) : 1323-1336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.316784.
- [5] ŽALOUDÍKOVÁ M, VYTÁŠEK R, VAJNEROVA O, et al. Depletion of alveolar macrophages attenuates hypoxic pulmonary hypertension but not hypoxia-induced increase in serum concentration of MCP-1 [J]. Physiol Res, 2016, 65 (5) : 763-768. DOI: 10.33549/physiolres.933187.
- [6] XIAO G F, ZHUANG W, WANG T J, et al. Transcriptomic analysis identifies Toll-like and Nod-like pathways and necroptosis in pulmonary arterial hypertension [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24 (19) : 11409-11421. DOI: 10.1111/jcmm.15745.
- [7] FLORENTIN J, COPPIN E, VASAMSETTI S B, et al. Inflammatory macrophage expansion in pulmonary hypertension depends upon mobilization of blood-borne monocytes [J]. J Immunol, 2018, 200 (10) : 3612-3625. DOI: 10.4049/jimmunol.1701287.
- [8] ARORA S, DEV K, AGARWAL B, et al. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases [J]. Immunobiology, 2018, 223 (4/5) : 383-396. DOI: 10.1016/j.imbio.2017.11.001.
- [9] LIU Y, WANG X, PANG J, et al. Attenuation of atherosclerosis by protocatechuic acid via inhibition of M1 and promotion of M2

- macrophage polarization [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67 (3) : 807–818.DOI: 10.1021/acs.jafc.8b05719.
- [10] 余芸, 蔡伟伟, 周静, 等.代谢重编程调控巨噬细胞极化及其在类风湿关节炎中的作用 [J]. *药学学报*, 2020, 55 (9) : 2027–2034.DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0386.
- [11] CHENG N, BAI X X, SHU Y X, et al.Targeting tumor-associated macrophages as an antitumor strategy [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 183: 114354.DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114354.
- [12] CHEN S S, YAN D M, QIU A M.The role of macrophages in pulmonary hypertension: pathogenesis and targeting [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106934.DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106934.
- [13] VAUPEL P, SCHMIDBERGER H, MAYER A.The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression [J]. *Int J Radiat Biol*, 2019, 95 (7) : 912–919.DOI: 10.1080/09553002.2019.1589653.
- [14] HARD G C.Some biochemical aspects of the immune macrophage [J]. *Br J Exp Pathol*, 1970, 51 (1) : 97–105.
- [15] PENG H Y, XIAO Y B, DENG X C, et al.The Warburg effect: a new story in pulmonary arterial hypertension [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461: 53–58.DOI: 10.1016/j.cca.2016.07.017.
- [16] BOSE S, ZHANG C, LE A.Glucose metabolism in cancer: the warburg effect and beyond [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1311: 3–15.DOI: 10.1007/978-3-030-65768-0_1.
- [17] VERGADI E, CHANG M S, LEE C J, et al.Early macrophage recruitment and alternative activation are critical for the later development of hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Circulation*, 2011, 123 (18) : 1986–1995.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978627.
- [18] CHEN Y L, GABER T.Hypoxia/HIF modulates immune responses [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (3) : 260.DOI: 10.3390/biomedicines9030260.
- [19] HOUDANE A, BULTOT L, NOVELLASDEMUNT L, et al.Role of Akt/PKB and PFKFB isoenzymes in the control of glycolysis, cell proliferation and protein synthesis in mitogen-stimulated thymocytes [J]. *Cell Signal*, 2017, 34: 23–37.DOI: 10.1016/j.cellsig.2017.02.019.
- [20] HAYABUCHI Y.The action of smooth muscle cell potassium channels in the pathology of pulmonary arterial hypertension [J]. *Pediatr Cardiol*, 2017, 38 (1) : 1–14.DOI: 10.1007/s00246-016-1491-7.
- [21] GRIFFITHS H R, GAO D, PARARASA C.Redox regulation in metabolic programming and inflammation [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 50–57.DOI: 10.1016/j.redox.2017.01.023.
- [22] MENG Z J, JING H J, GAN L, et al.Resveratrol attenuated estrogen-deficient-induced cardiac dysfunction: role of AMPK, SIRT1, and mitochondrial function [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 (6) : 2641–2649.
- [23] ZHOU J, YU Y, YANG X, et al.Berberine attenuates arthritis in adjuvant-induced arthritic rats associated with regulating polarization of macrophages through AMPK/NF- κ B pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 852: 179–188.DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.02.036.
- [24] VERGADI E, IERONYMAKI E, LYRONI K, et al.Akt signaling pathway in macrophage activation and M1/M2 polarization [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (3) : 1006–1014.DOI: 10.4049/jimmunol.1601515.
- [25] BATISTA-GONZALEZ A, VIDAL R, CRIOLLO A, et al.New insights on the role of lipid metabolism in the metabolic reprogramming of macrophages [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2993.DOI: 10.3389/fimmu.2019.02993.
- [26] AGRAWAL V, LAHM T, HANSMANN G, et al.Molecular mechanisms of right ventricular dysfunction in pulmonary arterial hypertension: focus on the coronary vasculature, sex hormones, and glucose/lipid metabolism [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10 (5) : 1522–1540.DOI: 10.21037/cdt-20-404.
- [27] YE G Z, GAO H, WANG Z C, et al.PPAR α and PPAR γ activation attenuates total free fatty acid and triglyceride accumulation in macrophages via the inhibition of Fapt1 expression [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (2) : 39.DOI: 10.1038/s41419-018-1135-3.
- [28] BRITTAINE E L, TALATI M, FESSEL J P, et al.Fatty acid metabolic defects and right ventricular lipotoxicity in human pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2016, 133 (20) : 1936–1944.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019351.
- [29] SINGH N, SHAFIQ M, JAGAVELU K, et al.Involvement of fatty acid synthase in right ventricle dysfunction in pulmonary hypertension [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 383 (2) : 111569. DOI: 10.1016/j.yexcr.2019.111569.
- [30] FANG Y H, PIAO L, HONG Z G, et al.Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90 (1) : 31–43.DOI: 10.1007/s00109-011-0804-9.
- [31] O'NEILL L A J, KISHTON R J, RATHMELL J.A guide to immunometabolism for immunologists [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (9) : 553–565.DOI: 10.1038/nri.2016.70.
- [32] TANG H Y, VANDERPOOL R R, WANG J, et al.Targeting L-arginine-nitric oxide-cGMP pathway in pulmonary arterial hypertension [J]. *Pulm Circ*, 2017, 7 (3) : 569–571.DOI: 10.1177/2045893217728261.
- [33] AKINS N S, NIELSON T C, LE H V.Inhibition of glycolysis and glutaminolysis: an emerging drug discovery approach to combat cancer [J]. *Curr Top Med Chem*, 2018, 18 (6) : 494–504. DOI: 10.2174/15680266180523111351.

(收稿日期: 2021-11-03; 修回日期: 2022-02-15)

(本文编辑: 李越娜)