

动脉粥样硬化血管壁的 Warburg 效应

田清 综述, 顾洪丰, 唐小卿 审校

(南华大学医学院神经科学研究所 生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 动脉粥样硬化; Warburg 效应; 炎症

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种以动脉血管壁脂质沉积为病理特征的慢性炎症性疾病。致 As 因素所诱导的血管壁慢性炎症在该疾病的病理进程中起着重要作用。单核细胞/巨噬细胞的能量代谢重新编程与 As 的发生发展密切相关。Warburg 效应是细胞能量代谢的重要方式,该效应可能参与 As 的某些病理过程,如血管平滑肌增殖、内皮细胞功能障碍和炎症等。本文就 As 血管壁的 Warburg 效应进行综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Warburg effect of vessel wall in atherosclerosis

TIAN Qing, GU Hong-Feng, TANG Xiao-Qing

(Institute of Neuroscience & Department of Physiology, Medical College, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Warburg effect; Inflammation

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a kind of chronic inflammatory disease, which characterized by the deposition of lipid in vessel wall. Chronic inflammation of vascular wall induced by As factors plays an important role in the pathophysiological process of the disease. The reprogramming of energy metabolism of monocytes/macrophages is closely related to the occurrence and development of As. Warburg effect is an important way of cell energy metabolism. This effect may be involved in some pathological processes of As, such as vascular smooth muscle proliferation, endothelial cell dysfunction, and inflammation. This article reviews the Warburg effect of the vascular wall in As.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变的发生发展是由脂质蓄积、血管平滑肌细胞增殖、血管壁局部炎症、氧化应激等诸多致病因素共同作用的病理过程。此外,在 As 的病理进程中也发现了明显的能量代谢变化^[1-2]。20 世纪 20 年代初,德国学者 Otto Warburg 发现快速增殖的肿瘤细胞有一个共同能量代谢特征:在氧供正常时依赖糖酵解产生 ATP (Warburg 效应)^[3]。近来的研究发现,活化的巨噬细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞和树突状细胞等免疫细胞,都存在与肿瘤细胞类似的 Warburg 效应^[4]。

最近, Sarrazy 等^[5]发现载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 敲除小鼠的 As 粥样斑块中葡萄糖摄取和有氧糖酵解显著增加。Yamashita 等^[6]也揭示了在兔 As 病变部位中有氧糖酵解的代谢水平增加。上述资料证实, As 病变部位存在显著

的 Warburg 效应,但二者之间的因果关系有待进一步阐明。全基因组微阵列分析结果显示,脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导单核/巨噬细胞等免疫细胞与糖代谢相关酶类基因的表达发生显著性变化^[7]。细胞的糖代谢方式与其功能、状态的变化密切相关,分析 As 病变部位血管壁细胞的糖代谢方式的转变,将有助于深入阐明 As 病变进程中血管壁的免疫/炎症机制。

1 Warburg 效应的主要生化特征及其信号途径

Warburg 效应,亦称为有氧糖酵解,指的是葡萄糖在有氧的情况被代谢生成乳酸的复杂过程,是肿瘤细胞能量代谢方式的一大特征。葡萄糖进入细

[收稿日期] 2018-01-25

[修回日期] 2018-04-02

[作者简介] 田清, 硕士研究生, 研究方向为神经变性的机制及其防治研究, E-mail 为 tianq-usc@qq.com。通讯作者顾洪丰, 医学博士, 副教授, 研究方向为动脉粥样硬化发病的免疫机制, E-mail 为 402741342@qq.com。通讯作者唐小卿, 医学博士, 教授, 研究方向为神经变性的机制及其防治研究, E-mail 为 tangxq-usc@qq.com。

胞在己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2) 等一系列酶的作用下代谢为磷酸烯醇式丙酮酸, 然后由丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 将其代谢为丙酮酸, 丙酮酸的去向决定着细胞的糖代谢途径, 低活性的 PKM2 促使丙酮酸在乳酸脱氢酶 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) 的作用下代谢生成乳酸。此外, 丙酮酸脱氢酶激酶 1 (pyruvate dehydrogenase kinase 1, PDK1) 在多个位点磷酸化丙酮酸脱氢酶使其失活, 抑制丙酮酸的三羧酸循环代谢方式, 进而使之向生成乳酸的方向进行。

1.1 Warburg 效应的主要生化特征

机体除了依靠线粒体氧化磷酸化获取能量外, Warburg 效应也能合成 ATP 以维持生命体的各项生理过程^[8]。在单位葡萄糖内, Warburg 效应过程合成的 ATP 远低于线粒体氧化磷酸化。然而, 由于 Warburg 效应的糖代谢速率远远高于线粒体氧化磷酸化, 所以两种代谢方式单位时间内 ATP 的合成量不相上下。正是基于固有的动力学差异, 细胞更倾向于依赖 Warburg 效应获取能量, 特别是在竞争有限葡萄糖情况下, Warburg 效应更具有优势, 更能满足细胞的能量需求。

此外, Warburg 效应促进糖原、蛋白质以及脂质等生物大分子的合成, 在细胞的增殖分化中发挥着重要作用^[9]。葡萄糖在细胞内被 HK2 磷酸化后进入磷酸戊糖途径, 生成的还原型辅酶 II 用于核苷酸、脂肪酸的合成。丙酮酸在代谢为乙酰辅酶 A 的过程会产生许多中间产物, 其可用于其他生物大分子物质的合成。此外, Warburg 效应中间产物也是一些氨基酸的直接前体物, 如 3-磷酸甘油用于合成丝氨酸、甘氨酸, 这两种氨基酸都与核苷酸的合成密切相关。因此, Warburg 效应通过促进细胞的生物合成, 进而对细胞增殖起调控作用。

1.2 Warburg 效应的主要信号通路

磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 Akt/雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是调控 Warburg 效应的主要信号通路^[10]。PI3K 通过激活上调葡萄糖转运体 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 的表达, 增加细胞对葡萄糖的摄取, 并通过内化作用维持细胞表面 GLUT1 的水平。活化的 Akt 上调 HK2 的表达, 进而通过磷酸化修饰激活磷酸果糖激酶 2 (phosphofructokinase-2, PFK2) 催化果糖-2,6-二磷酸产生。mTOR 是 PI3K-Akt 信号通路的下游, 其释放的 mTOR 复合体 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 在能量代谢方面发挥着重要的调控作用。mTOR 通过上调 PKM2 的表达发挥其正向调控 Warburg 效应的

作用。

低氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 是促进能量代谢从氧化磷酸化转变为有氧糖酵解过程的另一信号通路^[10]。它能直接作用于 GLUT, 提高 GLUT1 的转录水平, 加速糖酵解过程。一方面, HIF-1 直接作用于糖酵解相关酶和 LDHA, 促进 Warburg 效应的发生; 另一方面, HIF-1 通过上调 PDK 的表达降低丙酮酸脱氢酶的活性, 阻止丙酮酸向三羧酸循环方向进行, 而转向生成乳酸的方向进行。PI3K 的激活、低氧均能上调 HIF-1 的活性, 促进 Warburg 效应。

腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate active protein kinase, AMPK) 是平衡 ATP 产生和消耗的细胞能量感应器, 负性调控 Warburg 效应^[11]。当 AMPK 被激活, 机体脂质、碳水化合物、核糖核酸以及蛋白质等物质的合成过程以及其他消耗 ATP 的生物过程都将关闭, 同时脂肪酸氧化等代谢过程开启。通过抑制 mTORC1, AMPK 不仅阻碍了核糖核苷酸的生物合成, 还降低了 HIF-1 的表达, 进而调控糖酵解酶, 发挥其负性调控 Warburg 效应的作用。

2 天然免疫细胞的 Warburg 效应

As 病变血管壁内的天然免疫细胞主要包括单核/巨噬细胞、树突状细胞、B 淋巴细胞等, 其介导的免疫/炎症应答是决定 As 的发生、发展与转归的关键因素。而天然免疫细胞的能量代谢已成为影响机体免疫/炎症应答的重要机制, 并由此形成了一门新兴的学科: 免疫代谢学 (immunometabolism)。近年来发现, 这些激活的免疫细胞都表现出类似于肿瘤细胞的 Warburg 效应。

2.1 巨噬细胞的 Warburg 效应

细胞糖代谢不仅是细胞的能量来源, 代谢的中间产物还发挥着其他许多重要的生物学作用。研究发现, 不同表型巨噬细胞的糖代谢方式存在差异。LPS/干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 激活的 M1 型巨噬细胞糖代谢主要通过有氧糖酵解, 而白细胞介素 4 (interleukin 4, IL-4)/IL-13 诱导的 M2 型巨噬细胞糖代谢主要依赖氧化磷酸化途径^[12]。Warburg 效应的中间代谢产物通过调节戊糖磷酸途径及脂肪酸合成途径合成多种氨基酸和脂肪酸, 以促进巨噬细胞的增殖。虽然, 以 Warburg 效应为主要能量代谢方式的巨噬细胞也能进行三羧酸循环, 但由于柠檬酸和琥珀酸代谢障碍, 致使二者在巨噬细胞内堆积, 这些堆积的琥珀酸通过激活 HIF-1 α 诱导促炎症因子 IL-1 β 的生成与释放^[13]。

文献资料证实,单核细胞/巨噬细胞在 LPS、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)等致 As 因素作用下,其糖代谢方式以 Warburg 效应为主^[12]。在巨噬细胞能量代谢向有氧糖酵解方式转换的过程中,病原体相关模式分子 LPS 或损伤相关模式分子 ox-LDL、高迁移率蛋白 1 等与巨噬细胞膜表面的 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)结合,诱使巨噬细胞向 M1 型极化, M1 型巨噬细胞的葡萄糖代谢途径由原来的氧化磷酸化转化为有氧糖酵解^[14]。M1 型极化的巨噬细胞通过激活核因子 κ B 上调 HIF-1 α 的表达,继而增加单核/巨噬细胞上的 GLUT1 数量,促进细胞对葡萄糖的摄取,进一步增强 Warburg 效应。研究发现,在 As 小鼠模型血管壁上的巨噬细胞, HIF-1 α 介导的糖酵解相关酶 GLUT1、HK2、6-磷酸果糖-2 激酶/果糖-2,6-双磷酸酶(PFKFB3)等的基因表达增加,这表明巨噬细胞 Warburg 效应增强。这些活化的巨噬细胞摄取大量的葡萄糖进行糖酵解,并释放大量的炎症因子^[15-16]。另有研究证实,在单核细胞 HIF-1 α 基因敲除的 LDLR^{-/-}小鼠中, As 病变面积显著减少,巨噬细胞 GLUT1 的表达降低,这提示抑制巨噬细胞的 Warburg 效应可减轻 As 病变^[15]。

除了诱导巨噬细胞的 M1 型极化外, Warburg 效应对巨噬细胞向血管壁的迁移可能有着重大影响。HIF-1 α 通过诱导 PDK1 促进巨噬细胞向血管壁迁移^[17]。在 Warburg 效应中, PDK1 催化丙酮酸转化为乳酸。而 HIF-1 α 诱导巨噬细胞向血管壁迁移这一作用能被 2-脱氧葡萄糖(Warburg 效应抑制剂)所逆转,这提示 Warburg 效应在血管壁上的巨噬细胞浸润、迁移过程中起着重要作用。

Warburg 效应还可能对 As 斑块内巨噬细胞的增殖起着关键作用。最近的研究发现, As 内的巨噬细胞中有很一部分来源于斑块内的巨噬细胞增殖,而不是通过浸润到斑块内的循环单核细胞分化而来^[18]。值得注意的是,有氧糖酵解中生成的中间产物为巨噬细胞的增殖提供生物合成所需的氨基酸、蛋白质、RNA 和 DNA 等元素。核苷酸合成的增加对于激活巨噬细胞增殖过程中 DNA 的复制至关重要。这提示 Warburg 效应可促进斑块内的巨噬细胞增殖。

新近的研究表明,有症状 As 患者单核细胞表达的有氧糖酵解相关基因显著升高,如 HK2、PFKFB3 和 PKM1 等^[19]。Shirai 等^[20]的研究表明,冠状动脉疾病患者的循环单核细胞对葡萄糖的摄取明显增加,且其在体内分化成的巨噬细胞摄取葡萄糖能力依然很高;PKM2 在这些巨噬细胞中的表达也相应

增加;PKM2 通过促进巨噬细胞转录因子信号转导和转录活化因子 3 的磷酸化,使其生成与释放的 IL-6 和 IL-1 β 水平升高,导致这些巨噬细胞向 M1 型转换。

目前,对 As 患者中有氧糖酵解增加的循环单核细胞来源尚不清楚。然而,有证据表明,造血干细胞和祖细胞(hematopoietic stem and progenitor cell, HSPC)的有氧糖酵解已经显著增加。在 As 斑块、脾脏和 ApoE^{-/-}小鼠 As 模型的骨髓中,葡萄糖的摄取明显增加^[5];HSPC 中的耗氧量和细胞增殖也显著升高。此外,胆固醇流出转运子 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和 ABCG1 缺陷小鼠骨髓中的 HSPC 也过度增殖^[21]。随后的研究表明,细胞内的胆固醇蓄积上调 GLUT1 的表达,促进有氧糖酵解^[22]。

2.2 树突状细胞的 Warburg 效应

树突状细胞的激活依赖于 Warburg 效应, Warburg 效应调控树突状细胞的功能。在 As 发展的早期,激活的树突状细胞作为抗原提呈细胞,是导致斑块不稳定性的因素之一。静息状态的树突状细胞的糖代谢途径主要依赖于线粒体氧化磷酸化;而激活后的树突状细胞氧化磷酸化途径受阻,转化为以 Warburg 效应为主。TLR4 介导树突状细胞的激活及在有氧糖酵解中起着关键作用。研究表明,TLR4 通过 PI3K-Akt/mTOR 信号途径促使活化的树突状细胞的能量代谢方式转换为 Warburg 效应,而抗炎因子 IL-10 是树突状细胞激活的抑制剂,能够对抗 TLR4 诱导的树突状细胞能量转换^[23]。此外,抑制 mTOR 也能够降低 Warburg 效应水平,进而减弱树突状细胞的抗原提呈功能^[24]。

2.3 淋巴细胞的 Warburg 效应

能量代谢在 B 淋巴细胞激活与功能中发挥着重要的调节作用。B 淋巴细胞也存在于 As 病变区,且不同亚型的 B 淋巴细胞对 As 病变起着不同的作用^[25]。LPS 或者抗原刺激激活 B 淋巴细胞,其乳酸产量和氧消耗量处于平衡状态,并伴有 GLUT1 表达的上调;运用淋巴细胞刺激因子给予 B 淋巴细胞慢性刺激,使得 Warburg 效应增加,进而增加 B 淋巴细胞合成抗体的功能;体内外实验均证明,抑制 Warburg 效应可阻碍 B 淋巴细胞的分化以及减少其抗体的生成与释放^[26]。

3 血管壁内继发性免疫细胞(T 淋巴细胞)的 Warburg 效应

当机体受到病原体入侵时,继发性免疫细胞的

能量代谢方式由最初的氧化磷酸化快速转换为 Warburg 效应。T 淋巴细胞是介导继发性免疫反应的主要细胞,其功能状态也同样受葡萄糖代谢方式的影响,Warburg 效应是 T 细胞活化的标志^[27-28]。当静息状态的 T 细胞被激活,PI3K 通过上调 GLUT1 加速 Warburg 效应;GLUT1 基因敲除能够有效的抑制 T 细胞的活化^[29]。二氯乙酸盐通过下调 PDK1 的表达抑制 Warburg 效应,从而促进 T 细胞分化为具有抗炎效应的调节性 T 细胞,同时阻止 T 细胞分化为促炎效应的 Th17 细胞^[30]。此外,HIF-1 α 介导的 Warburg 效应促进 T 细胞分化为促炎性 Th17 细胞,加剧炎症反应^[31]。T 细胞通过 TLR1 和 TLR2 调控 PI3K-Akt-mTOR 信号途径以增强 Warburg 效应,继而促使 T 淋巴细胞向调节性 T 细胞的分化^[32]。

最新的研究发现,Warburg 效应还可通过转录后调节机制、表观遗传学修饰等方式调控 T 细胞的功能与分化。甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate,GAPDH)是调节 Warburg 效应的关键酶。IFN- γ 是 T 细胞特异性释放的促炎症因子,其常作为反应 T 细胞效应功能的检测指标。GAPDH 通过与 IFN- γ mRNA 的 3' 非翻译区结合促进 IFN- γ 的蛋白表达,最终增加 IFN- γ 的释放,表明 Warburg 效应通过转录后调控机制影响 T 细胞的功能^[33]。LDHA 通过维持高水平的乙酰辅酶 A 促进 IFN- γ 的组蛋白乙酰化和基因转录;条件性敲除 T 细胞 LDHA 能够保护小鼠免受 IFN- γ 诱导的免疫损伤^[34]。这些证据表明 Warburg 效应通过表观遗传学机制调控 T 细胞的分化。

4 血管壁平滑肌细胞的 Warburg 效应

Warburg 效应能够促进 As 血管壁内血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)的增殖。VSMC 在血管壁内的增殖和聚集是 As 发生发展的一大病理特征^[35]。糖代谢方式直接影响 VSMC 的增殖^[36]。血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)具有诱导 VSMC 增殖的作用。经 PDGF 处理的 VSMC,其葡萄糖的利用率明显增加,有氧糖酵解速率加快;且 PI3K-Akt/mTOR-HIF 信号通路促进 PDGF 诱导的 VSMC 迁移、增殖^[37]。需要指出的是,糖酵解过程产生的多余 ATP 是为了满足 VSMC 增殖过程对能量的需求。Kim 等^[38]发现,在球囊损伤的新生内膜区或者在 PDGF 处理的 VSMC 中,LDHA 的表达显著性上调;RNA 干扰或者草氨酸抑制 LDHA 能够有效地抑制 VSMC 的增殖,

同时逆转 PDGF 对葡萄糖摄取、乳酸生成以及 ATP 释放的促进作用^[39]。因此,抑制 Warburg 效应有望成为阻止 VSMC 增殖和缓解 As 病程的有效措施。

5 血管内皮细胞的 Warburg 效应

Warburg 效应能够改善 As 血管内皮细胞功能障碍。研究证实,血管内皮细胞功能紊乱能够导致脂质的堆积和粥样斑块的形成^[40]。在正常的血管内皮细胞中,有氧糖酵解速率明显增加,miR-134 的水平相对较低。在 As 患者的粥样斑块中,miR-134 的水平明显增加,Warburg 效应关键酶 HK2、LDHA、PKM2 的 mRNA 水平显著降低。更重要的是,过表达 miR-134 能够抑制 Warburg 效应,诱导血管内皮细胞功能紊乱。

6 结 语

本文综述了 As 血管壁的不同类型细胞在静息或者激活等不同状态下的糖代谢途径变化,以及不同的糖代谢方式也相应地影响着细胞的极化、分化、迁移与增殖等过程。目前,Warburg 效应与 As 之间的因果关系尚不明确,有待进一步阐明。深入探讨 As 血管壁细胞的 Warburg 效应产生机制,及该效应对血管壁细胞功能状态的影响,将有助于深化对致 As 血管壁的免疫/炎症机制本质及其调控机制的认识。

[参考文献]

- [1] Chen Z, Liu M, Li L, et al. Involvement of the Warburg effect in non-tumor diseases processes[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2839-849.
- [2] Sliwowski A. Aerobic glycolysis in atherosclerosis[J]. *Acta Medica Polona*, 1969, 10(3): 249-261.
- [3] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191): 309-314.
- [4] 王可,王芳,余红秀. 免疫细胞的代谢重编程及其对免疫功能的影响[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(2): 146-151.
- [5] Sarazy V, Viaud M, Westerterp M, et al. Disruption of Glut1 in hematopoietic stem cells prevents myelopoiesis and enhanced glucose flux in atheromatous plaques of ApoE^{-/-} mice[J]. *Circ Res*, 2016, 118(7): 1062-077.
- [6] Yamashita A, Zhao Y, Matsuura Y, et al. Increased metabolite levels of glycolysis and pentose phosphate pathway in rabbit atherosclerotic arteries and hypoxic macrophage[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e86426.
- [7] Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, et al. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity[J]. *Science*, 2014, 345(6204): 1250-684.

- [8] Schuster S, Boley D, Moller P, et al. Mathematical models for explaining the Warburg effect; a review focussed on ATP and biomass production[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(6): 1 187-194.
- [9] Lunt SY, Vander Heiden MG. Aerobic glycolysis: meeting the metabolic requirements of cell proliferation[J]. *Annu Rev Cell Dev Bi*, 2011, 27(1): 441-464.
- [10] Courtney R, Ngo DC, Malik N, et al. Cancer metabolism and the Warburg effect; the role of HIF-1 and PI3K[J]. *Mol Biol Rep*, 2015, 42(4): 841-851.
- [11] Dandapani M, Hardie DG. AMPK: opposing the metabolic changes in both tumour cells and inflammatory cells? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(2): 687-693.
- [12] 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.
- [13] Tannahill GM, Curtis AM, Adamik J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 beta through HIF-1 alpha[J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [14] 赵清杰, 朱琳楠, 丁文军, 等. 巨噬细胞极化与细胞代谢的相互调控[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(3): 408-411.
- [15] Aarup A, Pedersen TX, Junker N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in macrophages promotes development of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1 782-790.
- [16] Folco EJ, Sheikine Y, Rocha VZ, et al. Hypoxia but not inflammation augments glucose uptake in human macrophages: Implications for imaging atherosclerosis with 18 fluorine-labeled 2-deoxy-D-glucose positron emission tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(6): 603-614.
- [17] Semba H, Takeda N, Isagawa T, et al. HIF-1 alpha-PDK1 axis-induced active glycolysis plays an essential role in macrophage migratory capacity[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11635.
- [18] Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(9): 1 166-172.
- [19] Bekkering S, van den Munckhof I, Nielen T, et al. Innate immune cell activation and epigenetic remodeling in symptomatic and asymptomatic atherosclerosis in humans in vivo[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 228-236.
- [20] 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.
- [21] Murphy AJ, Akhtari M, Tolani S, et al. ApoE regulates hematopoietic stem cell proliferation, monocytosis, and monocyte accumulation in atherosclerotic lesions in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(10): 4 138-149.
- [22] Gautier EL, Westerterp M, Bhagwat N, et al. HDL and Glut1 inhibition reverse a hypermetabolic state in mouse models of myeloproliferative disorders[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(2): 339-353.
- [23] Krawczyk CM, Holowka T, Sun J, et al. Toll-like receptor-induced changes in glycolytic metabolism regulate dendritic cell activation [J]. *Blood*, 2010, 115(23): 4 742-749.
- [24] Doran AC, Lipinski MJ, Oldham SN, et al. B-cell aortic homing and atheroprotection depend on Id3[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1): e1-e12.
- [25] Caro-Maldonado A, Wang R, Nichols AG, et al. Metabolic reprogramming is required for antibody production that is suppressed in anergic but exaggerated in chronically BAFF-exposed B cells[J]. *J Immunol*, 2014, 192(8): 3 626-636.
- [26] Palmer CS, Ostrowski M, Balderson B, et al. Glucose metabolism regulates T cell activation, differentiation, and functions[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 1.
- [27] Patel CH, Powell JD. Targeting T cell metabolism to regulate T cell activation, differentiation and function in disease [J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 46: 82-88.
- [28] Macintyre AN, Gerriets VA, Nichols AG, et al. The glucose transporter Glut1 is selectively essential for CD4 T cell activation and effector function[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(1): 61-72.
- [29] Makita N, Ishiguro J, Suzuki K, et al. Dichloroacetate induces regulatory T-cell differentiation and suppresses Th17-cell differentiation by pyruvate dehydrogenase kinase-independent mechanism [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(1): 43-51.
- [30] Shi LZ, Wang R, Huang G, et al. HIF1 alpha-dependent glycolytic pathway orchestrates a metabolic checkpoint for the differentiation of TH17 and Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2011, 208(7): 1 367-376.
- [31] Gerriets VA, Kishton RJ, Johnson MO, et al. Foxp3 and Toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1 459-466.
- [32] Chang CH, Curtis JD, Maggi LB Jr. et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis [J]. *Cell*, 2013, 153(6): 1 239-251.
- [33] Peng M, Yin N, Chhangawala S, et al. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism[J]. *Science*, 2016, 354(6311): 481-484.
- [34] Ross JS, Stagliano NE, Donovan MJ, et al. Atherosclerosis; a cancer of the blood vessels? [J]. *Am J Clin Pathol*, 2001, 116(Suppl): S97-S107.
- [35] Chiong M, Morales P, Torres G, et al. Influence of glucose metabolism on vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten*, 2013, 42(1): 8-16.
- [36] Xiao Y, Peng H, Hong C, et al. PDGF promotes the Warburg effect in pulmonary arterial smooth muscle cells via activation of the PI3K/AKT/mTOR/HIF-1 alpha signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(4): 1 603-613.
- [37] Weinhouse S. The Warburg hypothesis fifty years later [J]. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol*, 1976, 87(2): 115-126.
- [38] Kim JH, Bae KH, Byun JK, et al. Lactate dehydrogenase-A is indispensable for vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2017, 492(1): 41-47.
- [39] Pircher A, Treps L, Bodrug N, et al. Endothelial cell metabolism: A novel player in atherosclerosis? --Basic principles and therapeutic opportunities [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 247-257.
- [40] Xu RH, Liu B, Wu JD, et al. miR-143 is involved in endothelial cell dysfunction through suppression of glycolysis and correlated with atherosclerotic plaques formation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4 063-071.