

• 综 述 •

脂质代谢在系统性红斑狼疮发病机制中的作用研究进展

宋守花^{1,2}, 朱振明³, 曹坤宇¹综述, 鞠吉雨^{1△} 审校

1. 山东第二医科大学基础医学院, 山东潍坊 261053; 2. 青州市中医院检验科, 山东青州 262500;

3. 青州市中医院针灸六科, 山东青州 262500

摘 要: 系统性红斑狼疮(SLE)是一种病因复杂、临床表现多样的慢性自身免疫性疾病,其发病机制复杂,临床治疗效果尚不理想。脂质是生物活性代谢物的前体,也是细胞膜的主要成分,对信号转导、基因调控和细胞活化具有直接和间接的调节作用。脂质是 SLE 患者血清中变化最为显著的生物标志物之一,文章就 SLE 中脂质代谢的异常表现、脂质代谢与免疫细胞功能的调节及可能的治疗应用进行综述,为 SLE 的诊疗提供新思路。

关键词: 系统性红斑狼疮; 脂质代谢异常; 发病机制; 自身免疫性疾病

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.012

中图法分类号: R593.241

文章编号: 1673-4130(2025)21-2633-06

文献标志码: A

Research progress on the role of lipid metabolism in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

SONG Shouhua^{1,2}, ZHU Zhenming³, CAO Kunyu¹, JU Jiyu^{1△}

1. Basic Medical Sciences, Shandong Second Medical University, Weifang, Shandong 261053, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Qingzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingzhou,

Shandong 262500, China; 3. Sixth Department of Acupuncture and Moxibustion, Qingzhou

Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingzhou, Shandong 262500, China

Abstract: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune disease with complex etiology and diverse clinical manifestations. Its pathogenesis is complex, and the clinical treatment effect is not yet ideal. Lipids are precursors of bioactive metabolites and components of cell membranes, exerting direct and indirect regulatory effects on signal transduction, gene regulation, and cell activation. Furthermore, lipids are one of the most significantly changing biomarkers in the serum of SLE patients. This article reviews the abnormal manifestations of lipid metabolism in SLE, the regulation of lipid metabolism and immune cell function, and possible therapeutic applications, providing new ideas for the diagnosis and treatment of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; abnormal lipid metabolism; pathogenesis; autoimmune disease

系统性红斑狼疮(SLE)是一种复杂的自身免疫性疾病,其特征是自身免疫紊乱和慢性炎症,可造成患者多组织和器官的损伤,甚至危及患者生命。除了传统意义的遗传、环境、性激素等因素外,近年来代谢异常成为研究 SLE 发病机制的重要关注方向之一。血脂异常是 SLE 患者和动物模型中常见异常实验室诊断指标,与疾病活动密切相关。脂质代谢广泛参与免疫应答的各个环节,在 SLE 发病机制研究及临床治疗方面具有重要的价值^[1]。本文旨在总结脂质代谢在 SLE 发病机制中的作用,为通过靶向免疫细胞中的脂质代谢来治疗 SLE 提供新的策略和启示。

1 SLE 中的脂质代谢异常

脂质由一系列不溶于水的分子组成,由脂肪和类

脂构成。脂肪即甘油三酯,类脂包括固醇及其酯、磷脂和糖脂等。脂类不但是人体的重要能源物质,也是生物膜和细胞器的重要组成部分,同时也可以作为第二信使参与细胞信号的转导。脂质代谢的调节,包括脂质吸收、脂肪生成、脂肪分解等过程,对细胞稳态的维持非常关键。系统性红斑狼疮患者的血脂异常,主要特征是血浆低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)水平升高,高密度脂蛋白(HDL)水平降低。对女性 SLE 患者的研究发现血浆 TG 水平是 SLE 女性患者颈动脉粥样硬化的独立预测因子^[2]。低 HDL 水平是 SLE 患者最常见的血脂异常之一^[3]。载脂蛋白 A1(ApoA1)是 HDL 的主要蛋白质部分,可以稳定对氧磷酶-1(PON-1),从而保护 LDL 免受氧

△ 通信作者, E-mail: jujiyu@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20250804.1236.002\(2025-08-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20250804.1236.002(2025-08-04))

化。与对照组相比, SLE 患者的 PON-1 芳基酯酶活性和总 HDL 抗氧化能力明显降低。所有 HDL 亚组分水平和 HDL 抗氧化能力均与 PON-1 芳基酯酶活性呈正相关, 与疾病活动性, 以及所检测的炎症标志物(如 hsCRP 和 IL-6)呈负相关^[3-4]。SLE 患者的氧化 LDL (ox-LDL) 水平增高。ox-LDL 既是 SLE 氧化应激和炎症反应的产物, 又通过促进内皮损伤和自身免疫应答加剧疾病进展。RICARDO 等^[5]从 SLE 患者体内获取了循环 LDL 颗粒, 发现活动期患者的 LDL 比非活动性患者的 LDL 更易致动脉粥样硬化, 并具有更强的诱导内皮细胞迁移能力。SLE 患者的载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 C(ApoC)、载脂蛋白 D(ApoD)、载脂蛋白 E(ApoE)和载脂蛋白 L1(ApoL1)水平也高于健康对照者^[6]。

近年来随着脂质组学的广泛应用, 多种与 SLE 有关的脂质成分被筛查出来。

1.1 血浆凝溶胶蛋白 一项有关 SLE 缓解期和发作期患者血浆的 HDL 组分研究表明, 与健康对照者相比, 非活动性 SLE 患者的血浆凝溶胶蛋白(pGSN)水平下降, 活动性 SLE 患者的 pGSN 水平下降更加明显, SLE 患者 pGSN 与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平呈显著正相关, 提示血脂异常与疾病活动性之间存在关联^[7]。

1.2 鞘脂 鞘脂是细胞膜的重要组成部分, 包括神经酰胺、1-磷酸鞘胺醇(S1P)、鞘胺醇、鞘磷脂及鞘糖脂等多种成分。代谢组学研究结果表明, SLE 患者的鞘脂水平明显升高, 包括神经酰胺、神经酰胺磷酸肌醇和大多数二酰基甘油类, SLE 患者外周血单核细胞(PBMC)的脂质组学分析发现, 与健康对照者相比, SLE 患者的溶血磷脂显著增加、缩醛磷脂减少, 磷脂酰丝氨酸及脂质过氧化的最终产物 4-羟基烯醛增加^[8]。高效液相色谱-串联质谱法的研究发现, 活动性 SLE 患者的血清神经酰胺和三甲胺 N-氧化物(TMAO)水平显著升高^[9-10]。

1.3 磷脂 ZHANG 等^[11]对 133 例 SLE 患者和 30 例健康对照者进行了代谢组学和脂质组学的研究, 发现了 13 种差异代谢产物, 其中溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)和 3, 4-二羟基扁桃醛诊断 SLE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.946、0.939 和 0.903。采用正向逐步回归的方法选择差异代谢物和脂质, 由 DHEAS、苯甲酸、2-甲基丁酰甘氨酸和叶酸组成的组合区分健康对照者和 SLE 患者, 诊断 AUC 为 0.998, 灵敏度为 0.987, 特异度为 1.000, 10 倍交叉验证也显示 AUC 为 0.988。由溶血磷脂酰胆碱(LPC)、磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)组成的脂质组合来区分活动性 SLE 和非活动性 SLE, 诊断 AUC 为 0.767, 灵敏度为 0.691, 特异度为 0.687, 10 倍交叉验证显示 AUC 为 0.751。除了区分

活动性和非活动性 SLE 以外, 不同的脂质代谢组合也可以用于不同器官受累的 SLE 患者诊断, 如肾脏、皮肤、血液等。

1.4 氧固醇 氧固醇是一类重要的胆固醇衍生物, SLE 患者的血浆氧固醇水平升高, 尤其是 7 α , 25-二羟基胆固醇(7 α -25-OHC)。7 α -25-OHC 可以招募免疫细胞促进 SLE 疾病进展。有研究表明, 狼疮皮肤病变中的氧固醇也异常增加。皮肤成纤维细胞可特异性表达胆固醇-25-羟化酶(CH25H)和胆固醇-25 α 7 羟化酶(CYP7B1)介导 7 α -25-OHC 的产生, 白细胞介素(IL)-1 β 可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)和核因子(NF)- κ B-p65 途径促进成纤维细胞中 CH25H 和 CYP7B1 的表达上调。7 α -25-OHC 通过 GPR183 促进免疫细胞迁移, 促进狼疮局部的病变^[12]。

2 脂质代谢与免疫细胞的功能调节

SLE 患者的主要特征是针对自身抗原免疫耐受缺失, 机体产生大量抗自身成分尤其是细胞核成分的抗体, 沉积于身体各处, 导致各种组织细胞的损伤。脂质代谢失调会改变 SLE 中的免疫细胞功能, 从而影响疾病的进程。

2.1 脂质代谢与 T 细胞 在 SLE 的发病过程中, CD4⁺ T 细胞亚群发挥了重要作用。脂质代谢可影响 T 细胞的分化及功能发挥。

2.1.1 脂肪酸 乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)是从头脂肪酸合成中的关键酶, 可将乙酰辅酶 A 转化为丙二酸单酰辅酶 A。有研究表明, 靶向 ACC1 抑制早期脂肪酸的合成能够抑制初始 CD4⁺ T 细胞分化为辅助性 T 细胞(Th)1 和 Th17, 促进调节性 T 细胞(Treg 细胞)的产生^[13]。脂肪酸合成酶(FASN)在 ACC1 下游发挥作用, 催化乙酰辅酶 A 和丙二酸单酰辅酶 A 转换为长链饱和脂肪酸。抑制 FASN 的表达可减少 Th17 细胞的分化, 增加 Th1 细胞的产生, 但并不影响 Treg 细胞的分化^[14]。

2.1.2 鞘糖脂 鞘糖脂(GSL)由嵌入细胞膜外层的神经酰胺骨架和伸向细胞外的糖基组成。脂筏中富含胆固醇和 GSL, 是 T、B 细胞活化和关键免疫效应分子相互作用的区域。GSL 的表达变化可影响一系列 T 细胞功能, 包括 T 细胞受体(TCR)介导的信号传导、细胞凋亡和受体分子的再循环和内吞作用。脂筏中 GSL 水平减少会减弱 CD4⁺ T 细胞 TCR 信号传导、细胞因子生成及向 Th17 细胞的分化^[15]。研究表明, SLE 患者的 T 细胞中 GSL 合成增加, 特别是乳糖神经酰胺、球三糖神经酰胺(Gb3)和单唾液酸四己糖神经节苷脂(GM1)水平显著升高。SLE 患者 GSLs 升高与肝脏 X 受体 b(LXRb)表达增加有关。LXR 拮抗剂能抑制 GSL 的生物合成, 下调活化 B 细胞产生抗双链 DNA(dsDNA)抗体的能力, 恢复 T 细胞的正

常应答^[16]。

2.1.3 磷脂酸 SLE 患者和 SLE 自发小鼠模型中 CD4⁺CD8⁺ T(DNT) 细胞均增加, DNT 细胞扩增与 mTORC1 通路激活相关。在候选代谢物中, 磷脂酸 (PA) 水平升高可促进 mTORC1 下游靶标 p-S6 的表达, 使产生 IL-17A 的 DNT 细胞扩增。同样, SLE 患者循环 DNT 细胞比例升高与疾病活动性和蛋白尿相关, 体外 PA 刺激后 IL-17A 分泌增加^[17]。

2.2 B 细胞 B 细胞的异常激活与分化及致病性自身抗体的产生被认为在 SLE 的免疫发病机制中起关键作用。脂质代谢与 B 细胞的活化、抗体产生均密切相关。在 SLE 动物模型中, 高脂血症通过诱导自身免疫 CXCR3⁺ 滤泡辅助 T 细胞 (Tfh) 促进 B 细胞中自身抗体的产生^[18]。

2.2.1 脂筏 与 T 细胞类似, SLE 患者的 B 细胞脂筏也有明显的改变。与健康对照者相比, SLE 患者 B 细胞脂筏染色较大, 脂筏存在异常易位, 脂质筏中 CD45 异构体的相对分子质量较低, BCR 抗原接触区中 Lyn 水平较低等, 这些变化与 B 细胞的自发增殖增加、抗 dsDNA 自身抗体和细胞因子的产生有关^[4]。

2.2.2 脂肪酸 mTOR 可以激活 SREBP-1c, 促进脂肪酸和胆固醇合成相关基因的表达。B 细胞中 mTOR 信号的过度激活也与浆母细胞数量增加和 SLE 活动有关。有证据表明, mTORC1 通路在狼疮非典型记忆 B 细胞 (AtMs) 中显著激活, 阻断 mTORC1 信号可显著降低 AtMs 的终末分化。用 mTOR 抑制剂治疗狼疮易感小鼠可抑制生发中心形成、减少浆细胞数量并降低疾病活动性^[19]。SLE 患者体内 B 细胞肌醇需要酶 1a 与 B 细胞脂质沉积量成正比, 该酶可以通过调节与脂肪酸合成相关的辅酶来控制浆细胞分化^[20]。Omega-3 脂肪酸可改变免疫细胞的免疫应答^[21]。SLE 患者补充 Omega-3 脂肪酸可以减少自身抗体的产生和免疫复合物的沉积, 并抑制干扰素和趋化因子基因表达^[22]。膳食中的短链脂肪酸可以持续调节 B 细胞分化, 从而影响狼疮易感小鼠中 T 细胞依赖性和非依赖性抗体的产生^[23]。因此, 补充特定脂肪酸可以通过影响 B 细胞应答来减弱狼疮疾病活动。与 T 细胞类似, FASN 的表达也能影响 B 细胞的功能。相关研究表明, rmIL-17B 可下调 FASN 介导的脂质代谢而抑制 B 细胞 Toll 样受体 (TLR) 和干扰素 (IFN) 通路的激活。此外, 与健康对照者相比, SLE 患者的 B 细胞 FASN 表达水平更高, IL-17RB 水平更低^[24]。CD36 具有信号转导和脂肪酸转运的双重功能。在 SLE 中, CD36 介导的脂肪酸摄取导致 B 细胞中线粒体的氧化磷酸化增强。因此, 抑制脂肪酸氧化可降低自身反应性 B 细胞反应并改善狼疮小鼠的疾病。抑制 B 细胞中 CD36 的表达阻碍自身免疫诱导期间脂质摄取和自身反应性 B 细胞的

分化。脾脏成纤维网状细胞产生的乙酰胆碱通过 CD36 促进脂质内流和自身反应性 B 细胞的产生^[25]。

2.2.3 胆固醇 给 ApoE/LXRb 缺陷小鼠喂食含胆固醇饮食会导致小鼠狼疮样表现, 而 CD11C⁺ 细胞中 LXRb 缺陷会导致 B 细胞增殖^[4]。

2.3 巨噬细胞 巨噬细胞是重要的抗原提呈细胞, 在调节免疫应答方面发挥了重要作用, 同时巨噬细胞通过清道夫受体 (如 SR-A、CD36) 摄取 ox-LDL 或者 FASN 和 ACC1 从头合成脂肪酸或者通过 SREBP 调节胆固醇的代谢。SLE 患者的巨噬细胞具有更高的脂质摄取能力^[4]。

2.3.1 脂肪酸和磷脂 长链酰基辅酶 A 合成酶 1 (ACSL1) 催化长链脂肪酸转化为酰基辅酶 A。SLE 的特征之一是血浆中 I 型干扰素 (IFN-I) 水平升高。IFN- α 可以促进巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取, 进而促进泡沫细胞的生成。IFN-I 通过其干扰素- α/β 受体诱导巨噬细胞中的 ACSL1 表达, 增加巨噬细胞中完全饱和磷脂酸的积累, 同时保护细胞免受饱和脂肪酸诱导的细胞死亡^[26]。硝基脂肪酸是由代谢和炎症反应产生的活性脂质, 可以调节巨噬细胞分化和黏附内皮细胞的过程及其趋化性^[27]。在 Fc γ RIIB 基因敲除的狼疮易感小鼠模型中发现巨噬细胞细胞膜中的磷脂水平较高, 导致 B 细胞对脂多糖 (LPS) 刺激不敏感^[28]。

2.3.2 氧固醇 SLE 患者的血浆氧固醇水平升高, 尤其是 7 α -25-OHC。7 α -25-OHC 与巨噬细胞上的受体 Epstein-Barr 病毒诱导基因 2 (EBI2) 结合后可抑制 STAT 激活, 以及 IFN- β 、趋化因子和细胞因子的产生。重要的是, SLE 患者和小鼠活化 T 细胞产生的 IFN- γ 能显著减少单核细胞/巨噬细胞中 EBI2 的表达。巨噬细胞 EBI2 表达缺失后会产生更高水平的趋化因子和细胞因子, 从而募集和激活髓系细胞以及 T、B 淋巴细胞, 从而加重四甲基十五烷诱导的 SLE。总之, 通过感知氧固醇 7 α -25-OHC, 巨噬细胞中的 EBI2 可以调节固有和适应性免疫反应, 这可用作 SLE 的潜在诊断标志物和治疗靶点^[29]。

2.4 树突状细胞 树突状细胞是机体重要的免疫细胞, 担负着抗原提呈和免疫调节功能。树突状细胞可以感知细胞因子、危险信号和脂质种类, 如饱和脂肪酸和 ox-LDL。脂质水平的改变或脂质的刺激可以调节树突状细胞的功能。LDL 和 ox-LDL 可以促进树突状细胞产生 IL-6, 而 IL-6 反过来又通过调节 Th17 极化和致炎功能来增强对自身免疫性疾病的易感性。ATP 结合盒转运蛋白 A1 和 G1 (ABCA1/G1) 可以促进 HDL 介导的胆固醇流出。树突状细胞特异性 ABCA1/G1 缺乏会增强 T 细胞活化和 Th1、Th17 的极化。线粒体丙酮酸输入和脂肪酸的合成对 IFN 激活的浆细胞样树突状细胞中 FAO 的增加很重要, 这些

脂质代谢的变化是 PPAR α 依赖的,对细胞和细胞因子功能至关重要^[30]。从组织到引流淋巴结(dLN)的迁移树突状细胞(mig-DC)对于指导适应性免疫反应至关重要。甲羟戊酸途径的中间体法呢基焦磷酸(FPP)在患有 SLE 的小鼠的 mig-DC 中水平增高。FPP 通过协调蛋白质香叶基香叶基化和线粒体重塑来促进 dLN 中 mig-DC 存活和生发中心反应^[31]。

3 脂质代谢与 SLE 治疗

脂质代谢失调,尤其是在关键效应细胞(如 T 细胞、B 细胞和固有免疫细胞)中,对 SLE 的发病机制和进展产生复杂的影响。因此,调节机体脂质代谢可对 SLE 的治疗提供新的思路。药物调节脂质代谢对免疫应答的影响见表 1。

传统他汀类药物可降低胆固醇和 LDL、提高 HDL 水平,抑制炎症反应,在 SLE 的辅助治疗中可发挥作用。辛伐他汀是甲羟戊酸途径的化学抑制剂,可恢复 mig-DC 中的线粒体功能并改善 SLE 小鼠的全身症状^[31]。GSL 是脂筏的重要组成部分,在免疫细胞激活信号转导方面发挥重要作用。N-丁基脱氧诺吉霉素(米格鲁特)可抑制 GSL 的合成,抑制 Th1 和 Th17 应答,促进 M2 极化^[32]。最近研究发现,CD38 通过以 Sirtuin 1 依赖的方式上调 B4GALNT1,将 T

细胞 GSL 谱从 GM3 转变为 GM2,GM2 表达升高可以通过增加 PLC γ 1-IP3 通路的 Ca²⁺ 流量引起内质网应激^[34]。这项研究表明 CD38 可以通过控制细胞膜 GSL 脂质组成来影响 CD4⁺ T 细胞中的钙稳态,从而抑制 IL-2 产生。使用生物制剂或小分子药物抑制 CD38 有望使 SLE 患者受益。阿尼福鲁单抗可抑制 IFN- I 受体,改善胆固醇外排能力(CEC),降低肿瘤坏死因子(TNF)和 IL-10 的水平,对 SLE 有积极治疗效果^[33]。氧化应激对 Treg 细胞和线粒体功能有重大影响,这二者都与 SLE 发病机制有关。特别是,AMP 活化蛋白激酶(AMPK)在介导氧化应激对脂质代谢的影响方面发挥着重要作用,具体是通过促进脂肪酸氧化并通过调节乙酰辅酶 A 羧化酶抑制从头脂肪酸生成^[36]。在 SLE 中,AMPK 激活可通过炎症小体 NLRP3 抑制炎症反应^[37];临床常用药二甲双胍可激活 AMPK,抑制 B 细胞的分化,从而降低自身免疫反应并减轻器官炎症。因此,AMPK 在 SLE 发病机制和潜在治疗策略中都具有关键作用^[38]。Omega-3 多不饱和脂肪酸,在调节炎症和脂质代谢方面发挥着关键作用,补充 Omega-3 可降低活跃患者的疾病活动^[35]。

表 1 药物调节脂质代谢对免疫应答的影响

药物种类	对免疫应答的影响
辛伐他汀	抑制 M1 极化,促进 M2 极化,抑制炎症小体激活,降低 ROS 产生,抑制 Th1/Th17 应答,促进 Treg 分化,恢复 mig-DC 中的线粒体功能
N-丁基脱氧诺吉霉素	抑制鞘脂合成,抑制 Th1/Th17 应答,减少 B 细胞增殖及抗体产生,促进 M2 极化,抑制 M1 极化
CD38 抑制剂	改变 T 细胞膜脂质组成,影响 T 细胞应答
阿尼福鲁单抗	可抑制 IFN- I 受体,改善胆固醇外排能力(CEC),降低 TNF 和 IL-10 的水平
二甲双胍	激活 AMPK,抑制脂肪酸的合成,促进 HDL 的合成,减少炎症因子的释放
Omega-3	抑制 Th1 和 Th17 分化,促进 Treg 分化,促进 M2 分化,抑制炎症因子释放

4 小 结

脂质代谢紊乱是 SLE 患者的一个基本特征,不但增加了 SLE 患者心血管疾病的危险,而且脂质代谢参与了免疫细胞的激活、分化、效应等各种功能,因此调节 SLE 患者的脂质代谢状态可能是 SLE 治疗的重要方向。尽管已经发现有些针对脂质代谢的药物可以使 SLE 患者受益,但是这些药物具体的调控机制尚不完全清楚。因此需要进一步研究以开发针对脂质代谢的新方法来治疗 SLE 患者。鉴于免疫细胞依赖于脂质为其基本活动提供能量和信号,因此研究脂肪生成与免疫细胞的功能的关系至关重要。另外,平衡脂质代谢对免疫细胞和内部环境的影响也是达到治疗目标所要考虑的。各种免疫细胞在脂质代谢方面存在差异性,不同脂质成分就不同免疫细胞功能影响各异,因此发现 SLE 患者不同细胞的异常脂质成分成为

打开这一途径的关键。脂质组学的发展为解决这一问题提供了新的思路,随着新的下一代质谱仪器和生物信息学的进步,脂质生物学被推向代谢研究的前沿^[39]。对脂质代谢调节的了解可能为 SLE 治疗提供新的治疗策略。

参考文献

[1] HISADA R,KONO M. Potential therapies targeting metabolic pathways in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Immunol, 2024, 263: 110224.

[2] FANLO-MARESMa M,CANDÁS-ESTÉBANEZ B,ESTEVE-LUQUE V, et al. Asymptomatic carotid atherosclerosis cardiovascular risk factors and common hypertriglyceridemia genetic variants in patients with systemic erythematosus lupus[J]. J Clin Med, 2021, 10(10): 2218.

- [3] GAÁL K, TARR T, LÖRINCZ H, et al. High-density lipoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1 activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:60.
- [4] SUN W, LI P, CAI J, et al. Lipid metabolism: immune regulation and therapeutic perspectives in systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:860586.
- [5] RODRÍGUEZ-CALVO R, GUARDIOLA M, OLIVA I, et al. Low-density lipoprotein from active SLE patients is more atherogenic to endothelial cells than low-density lipoprotein from the same patients during remission[J]. *Rheumatology*, 2021, 60(2):866-871.
- [6] HUANG X, LUU L D W, JIA N, et al. Multi-platform omics analysis reveals molecular signatures for pathogenesis and activity of systemic lupus erythematosus[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:833699.
- [7] PARRA S, HERAS M, HERRERO P, et al. Gelsolin: a new biomarker of disease activity in SLE patients associated with HDL-c[J]. *Rheumatology*, 2020, 59(3):650-661.
- [8] HU C, ZHANG J, HONG S, et al. Oxidative stress-induced aberrant lipid metabolism is an important causal factor for dysfunction of immunocytes from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 163:210-219.
- [9] LI Y, LIANG L, DENG X, et al. Lipidomic and metabolomic profiling reveals novel candidate biomarkers in active systemic lupus erythematosus[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(3):857-866.
- [10] LIU Y, YANG X. A review on the novel biomarkers of systemic lupus erythematosus discovered via metabolomic profiling[J]. *Front Immunol*, 2024, 15:1443440.
- [11] ZHANG W, ZHAO H, DU P, et al. Integration of metabolomics and lipidomics reveals serum biomarkers for systemic lupus erythematosus with different organs involvement[J]. *Clin Immunol*, 2022, 241:109057.
- [12] CHEN X, OUYANG L, JIA S, et al. Oxysterols contribute to immune cell recruitment in SLE skin lesions[J]. *Arthritis Res Ther*, 2024, 26(1):181.
- [13] BEROD L, FRIEDRICH C, NANDAN A, et al. De novo fatty acid synthesis controls the fate between regulatory T and T helper 17 cells[J]. *Nat Med*, 2014, 20(11):1327-1333.
- [14] YOUNG K E, FLAHERTY S, WOODMAN K M, et al. Fatty acid synthase regulates the pathogenicity of Th17 cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102(5):1229-1235.
- [15] VARSHNEY P, YADAV V, SAINI N. Lipid rafts in immune signalling: current progress and future perspective[J]. *Immunology*, 2016, 149(1):13-24.
- [16] MCDONALD G, DEEPAK S, MIGUEL L, et al. Normalizing glycosphingolipids restores function in CD4⁺ T cells from lupus patients[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2):712-724.
- [17] LI W, TANG X, ZHENG Y, et al. Phosphatidic acid promoting the generation of interleukin-17A producing double-negative T cells by enhancing mTORC1 signaling in lupus[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2024, 76(7):1096-1108.
- [18] RYU H, CHUNG Y. Dyslipidemia promotes germinal center reactions via IL-27[J]. *BMB Rep*, 2018, 51(8):371-372.
- [19] WU C, FU Q, GUO Q, et al. Lupus-associated atypical memory B cells are mTORC1-hyperactivated and functionally dysregulated[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(8):1090-1100.
- [20] ZHANG Y, GUI M, WANG Y, et al. Inositol-requiring enzyme 1 α -mediated synthesis of monounsaturated fatty acids as a driver of B cell differentiation and lupus-like autoimmune disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(12):2314-2326.
- [21] GUTIÉRREZ S, SVAHN S L, JOHANSSON M E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(20):5028.
- [22] KOBAYASHI A, ITO A, SHIRAKAWA I, et al. Dietary supplementation with eicosapentaenoic acid inhibits plasma cell differentiation and attenuates lupus autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:650856.
- [23] SANCHEZ H N, MORONEY J B, GAN H, et al. B cell-intrinsic epigenetic modulation of antibody responses by dietary fiber-derived short-chain fatty acids[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):60.
- [24] XIAO Y, HU Y, GAO Y, et al. IL-17B alleviates the pathogenesis of systemic lupus erythematosus by inhibiting FASN-mediated differentiation of B cells[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(18):e181906.
- [25] ZENG Q, WANG S, LI M, et al. Spleen fibroblastic reticular cell-derived acetylcholine promotes lipid metabolism to drive autoreactive B cell responses[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(5):837-854.
- [26] JAROONWITCHAWAN T, VISITCHANAKUN P, DANG P C, et al. Dysregulation of lipid metabolism in macrophages is responsible for severe endotoxin tolerance in Fc γ RIIB-deficient lupus mice[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:959.
- [27] BARNHART S, SHIMIZU-ALBERGINE M, KEDAR E, et al. Type I IFN induces long-chain acyl-CoA synthetase 1 to generate a phosphatidic acid reservoir for lipotoxic saturated fatty acids[J]. *J Lipid Res*, 2025, 66(1):100730.
- [28] VERESCAKOVA H, AMBROZOVA G, KUBALA L, et al. Nitro-oleic acid regulates growth factor-induced differentiation of bone marrow-derived macrophages[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 104:10-19.
- [29] ZHANG F, ZHANG B, DING H, et al. The oxysterol receptor EBI2 links innate and adaptive immunity to limit IFN response and systemic lupus erythematosus[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(27):e2207108.

• 综 述 •

生理性与病理性脑衰老过程中线粒体相关机制及生物标志物

王雪哲,梁峻菡,于庚辰,陈姿喧 综述,邓玉林[△]审校
北京理工大学医学技术学院,北京 100081

摘 要:衰老是一个由多种因素引发的复杂过程,表现为生理及行为能力的逐渐减退。在各个器官中,大脑尤其易受衰老影响。脑衰老不仅造成老年人认知能力的下降,还会增加神经退行性疾病的风险,导致老年人生活质量下降及社会老龄化负担增加。因此,有必要对生理性和病理性脑衰老的机制及生物标志物进行充分研究,从而及早对脑衰老进行预防、监测和干预。线粒体在生理性和病理性脑衰老过程中发挥关键作用,线粒体相关的脑衰老机制和生物标志物是脑衰老研究的重要方向。文章综述了生理性与病理性脑衰老的主要表现和机制上的区别和联系,总结了线粒体在脑衰老过程中的作用机制,线粒体相关的脑衰老生物标志物,以及针对线粒体的健康衰老干预措施。

关键词:脑衰老; 线粒体; 生物标志物
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.21.013 **中图法分类号:**R741
文章编号:1673-4130(2025)21-2638-010 **文献标志码:**A

Mitochondrial-related mechanisms and biomarkers in the process of
physiological and pathological brain aging

WANG Xuezhe, LIANG Junhan, YU Gengchen, CHEN Zixuan, DENG Yulin[△]
School of Medical Technology, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract: Aging is a complex process triggered by multiple factors, characterized by the gradual decline of physiological and behavioral capabilities. Among various organs, the brain is particularly susceptible to aging effects. Brain aging not only leads to cognitive decline in the elderly but also increases the risk of neurodegenerative diseases, resulting in reduced quality of life and increased social aging burdens. Therefore, it is essential to thoroughly investigate the mechanisms and biomarkers of both physiological and pathological brain aging to enable early prevention, monitoring, and intervention. Mitochondria play a crucial role in both physiological and pathological brain aging processes, making mitochondrial-related mechanisms and biomarkers key research directions in this field. This article reviews the main manifestations and mechanistic differences between physiological and pathological brain aging, summarizes mitochondrial mechanisms in brain aging, identifies mitochondrial-associated biomarkers, and proposes health-promoting, mitochondria-targeting interventions.

Key words: brain aging; mitochondria; biomarker

随着人类年龄的增长,大脑的固有结构和神经生理学发生显著变化,如神经细胞功能改变和突触及神经递质减少,导致老年人感觉和反应迟钝及记忆力减退,这种随年龄增长发生的脑功能下降即脑衰老^[1]。许多途径可导致大脑衰老,包括氧化应激失衡、能量代谢障碍、自噬失调、线粒体功能障碍、神经元钙稳态失调以及炎症反应^[2]。这些因素相互作用,导致中枢神经系统发生年龄相关改变,不仅严重影响认知功能,还会加剧神经退行性疾病的发展^[3]。在大脑衰老的各因素中,线粒体在能量代谢、神经炎症和氧化应激等方面起关键作用,其功能障碍会直接影响突触传递和神经元存活,与年龄相关的神经退行性疾病密切相关^[4]。

有研究显示,60~80 岁的老年人患阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)和多系统萎缩(MSA)等神经退行性疾病的风险急剧增加^[5]。根据全球疾病、伤害和危险因素负担(GBD)研究,神经系统疾病是全球高发病率和死亡率的主要原因,也是亚洲第二大死亡原因,随着人口的增长和老龄化加剧,这一负担会逐年加重^[6]。因此,深入研究脑衰老机制,特别是加强对生理性与病理性脑衰老共同与差异机制的认识,探究生理性与病理性脑衰老的生物标志物,对预防、早期诊断和治疗神经退行性疾病,提高老年人生活质量,促进健康衰老具有重要意义。

1 脑衰老的机制
1.1 生理性脑衰老 生理性脑衰老是指在没有明显

[△] 通信作者, E-mail: deng@bit.edu.cn.
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250814.1652.005\(2025-08-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.r.20250814.1652.005(2025-08-14))