

PD-1抗动脉粥样硬化的作用机制及研究进展

秦涛¹, 杨彬^{2*}

¹济宁医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月31日

摘要

程序性细胞死亡-1 (PD-1)是一种跨膜蛋白, 被认为是免疫应答的共同抑制因子。动脉粥样硬化会引起冠心病、脑卒中和其他器官发生继发性病变, 严重威胁人们的身体健康。研究发现PD-1抗体可以通过抑制炎症反应、减少氧化应激、抗凝、调脂、降血压、促进糖代谢、调控平滑肌细胞增殖和迁移、减少病理性新生血管数量、保护血管内皮细胞等途径影响动脉粥样硬化进程。查阅近些年相关文献对PD-1抗动脉粥样硬化的作用机制及研究进展作一综述。

关键词

动脉粥样硬化, 程序性细胞死亡-1, 炎症, 氧化应激

The Mechanism and Research Progress of PD-1 in Anti Atherosclerosis

Tao Qin¹, Bin Yang^{2*}

¹Jining Medical University, Jining Shandong

²Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Dec. 28th, 2022; accepted: Jan. 21st, 2023; published: Jan. 31st, 2023

Abstract

Programmed cell death 1 (PD-1) is a transmembrane protein, which is considered to be a co-inhibitor of immune response. Atherosclerosis can cause secondary lesions in coronary heart disease, stroke and other organs, which seriously threaten people's health. The study found that PD-1 antibody can affect the hardening process of arterial atherosclerosis by inhibiting inflammatory reaction,

*通讯作者。

reducing oxidative stress, anticoagulation, regulating lipid, lowering blood pressure, promoting glucose metabolism, regulating the proliferation and migration of smooth muscle cells, reducing the number of pathological new blood vessels, and protecting vascular endothelial cells. The mechanism and research progress of PD-1 in anti atherosclerosis were reviewed by reviewing the relevant literature in recent years.

Keywords

Atherosclerosis (AS), Programmed Cell Death 1 (PD-1), Inflammation, Oxidative Stress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种发生在全身的慢性炎症疾病,病变的部位一般从大中动脉的内膜开始,发生脂肪浸润及复合糖类沉积,进而内膜呈灶状纤维化并出现钙质沉着,形成 AS 斑块,导致血管壁变硬增厚并伴随管腔狭窄。动脉粥样硬化的疾病周期很长,可以引起心、脑、肾等器官发生许多继发性病变[1]。AS 发病机制仍不确定,目前认同内皮损伤学说和脂质渗入学说为主流观点,而遗传因素、抽烟、高血压、高血脂、糖尿病、性别、年龄等因素也能够显著影响 AS 进程。

程序性死亡 1 (PD-1)是 CD28 超家族的蛋白,是一种含有 288 个氨基酸的细胞膜蛋白[2]。PD-1 作为抑制性受体表达于活化的 T 细胞表面,程序性死亡 1 (PD-1)及其两个天然配体 PD-L1 和 PD-L2 负责传递抑制信号,调节 T 细胞活化、耐受和免疫病理之间的平衡。其配体 PD-L1 和 PD-L2 主要表达于抗原提呈细胞。PD-1 与其配体结合后,可抑制 T 细胞的杀伤活性,并下调 T 细胞的反应。PD-1 在免疫细胞中的作用包括诱导和维持外周免疫耐受,保护组织免受免疫攻击,抑制感染免疫和肿瘤免疫[3]。现代研究发现 PD-1 抗体具有抗癌、抗炎、抗氧化、抑制动脉粥样硬化等药理作用。本文旨在讨论 PD-1 抗动脉粥样硬化的作用机制及研究进展。

2. 抑制炎症反应

动脉粥样硬化的每个阶段都存在炎症反应,炎症是机体发生病理变化的关键因素,与炎性细胞因子的表达密切相关[4]。PD-1 抗体可通过调节多种炎症信号通路抑制各种刺激因子如活性氧(ROS)、TNF- α 、内毒素(LPS)、氧化的低密度脂蛋白等引起的血管炎症,其调节作用包括抑制核因子 κ B (NF- κ B)激活、抑制丝裂原激活蛋白激酶 MAPK (ERK, p38MAPK, JNK)和 Janus 激酶(JAK/STAT)的磷酸化,从而减少促炎细胞因子的分泌,更大程度减轻 AS 各阶段的炎症反应[5] [6] [7]。

PD-1 抗体可以通过调节巨噬细胞进而抑制机体的炎症反应。巨噬细胞由 M1 表型和 M2 表型组成, M1 型巨噬细胞使促炎因子的产生增多,导致生物体发生炎症反应;而 M2 型巨噬细胞作用相反,通过提高抗炎细胞因子 IL-10 的含量并抑制促炎因子分泌,发挥抗炎作用。AS 斑块中细胞因子表达水平会影响巨噬细胞的表达,PD-1 抗体可以通过抑制 NF- κ B 通路从而降低炎性细胞因子的表达,使 M1 型巨噬细胞含量减少;还可以显著抑制 MAPK/NF- κ B 级联信号通路的活性,使巨噬细胞由促炎因子表型向抗炎因子表型转化[8]。动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,PD-1 抗体可以通过调节炎症信号通路和巨噬细胞变换来使促炎因子的分泌减少,抗炎因子的表达增加,从而抑制机体炎症反应,延缓 AS 进程。

3. 抑制氧化应激

动脉粥样硬化现在被认为是一种慢性炎症性疾病。过量活性氧的产生导致的氧化应激已成为动脉粥样硬化的一个关键、最终的共同机制。活性氧(Reactive oxygen species, ROS)是一组小的活性分子,在调节各种细胞功能和生物过程中发挥着关键作用。尽管对血管稳态至关重要,但 ROS 的不受控产生与血管损伤有关。内源性抗氧化剂充当检查点,以避免 ROS 的这些不良后果,氧化剂/抗氧化剂机制的失衡导致氧化应激状态[9]。越来越多的证据表明,评估抗氧化剂补充剂的临床试验未能改善动脉粥样硬化。目前的研究集中于专门针对线粒体 ROS 的新型 ROS 清除剂、新型基于纳米技术的药物递送系统、基因治疗和抗 miRNA。目前正在开发抑制 Ox-LDL 效应的合成 LOX-1 调节剂。PD-1 抗体可通过提高细胞活力及其黏附和迁移能力调节细胞内氧化剂和抗氧化剂的平衡,具有多效性抗氧化作用。以确定选择性靶向动脉粥样硬化氧化应激的新治疗方式[10]。PD-1 抗体可分别通过抑制 NADPH 氧化酶 p67 亚基活性和刺激线粒体内膜解偶联蛋白 2 分泌,有效降低 NADPH 氧化酶和线粒体系统表达的 ROS [11],也可通过抑制 HMGB1-TLRs-NF- κ B 信号通路,减少细胞内炎症因子和 ROS 的过表达,阻止 AS 进展[12]。PD-1 抗体对线粒体有保护作用,为 PD-1 抗体抗 AS 的研究提供了新方向。研究显示,可通过活性氧生成、线粒体膜电位损伤、线粒体形态变化等评估线粒体功能,从而减轻 AS。进一步研究氧化应激对内皮细胞线粒体功能损伤的具体机制,将为线粒体功能的药物针对性干预提供有力依据,且更利于研究 PD-1 抗体相关线粒体保护的潜在靶点[13]。LDL 氧化为 Ox-LDL 后被平滑肌细胞和巨噬细胞吞噬是 AS 发生的关键,PD-1 抗体可有效抑制该过程,可能是促进了一氧化氮合酶(eNOS)产生 NO,NO 能够抑制 LDL 氧化,使泡沫细胞形成减少[14]。综上,PD-1 抗体主要通过清除氧自由基、保护线粒体,减少泡沫细胞,增加抗氧化酶的活性来抑制 AS 的氧化应激反应。

4. 抗血小板聚集和血栓形成

血液是红细胞、白细胞、血小板和蛋白质大分子在血浆中的浓缩悬浮体。在上述血液元素中,血小板是正常止血和病理性血栓形成的关键成分[15]。血液处于高凝状态的主要原因是凝血和纤溶系统的失衡,在 AS 早期阶段,炎症导致内皮激活,进而可能刺激血小板附着。这会促进动脉粥样硬化进展并发生血栓性疾病。PD-1 抗体能够抑制血小板聚集和活化,从而发挥抗血栓形成作用。生理流动条件下血小板聚集的机制是一个复杂的多步骤过程,需要几个不同的血小板受体协同作用。血小板与胶原在血管内皮损伤部位的相互作用包括粘附、活化、血小板颗粒含量的分泌,最后聚集。胶原以外的其他激动剂,如纤维蛋白原、vWF 和活化血小板释放的可溶性激动剂(血栓素 A2 (TXA2)和 ADP)参与血小板聚集[16]。PD-1 抗体抑制血栓素(TXA2)形成和钙离子传导,从而减少血小板聚集;抑制胶原蛋白和血小板受体的结合来减少血小板活化[17]。血小板聚集在血栓形成过程中,血小板可促进凝血反应,PD-1 抗体可抑制血小板中可溶性磷脂酶 A2,减少花生四烯酸产生,代谢产物血栓烷 A2、前列腺素 D2 和前列腺素 E2 等减少,血小板聚集也相应减少。血栓烷 A2 是一种成熟的血小板聚集刺激剂,而前列腺素 D2 可触发环腺苷酸的形成,这是刺激血小板抑制的主要途径之一[18]。PD-1 抗体可以减少促炎细胞因子的产生和血管内皮中的 TF 表达,避免启动凝血级联反应,还可以通过提高组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)表达水平促进溶栓,防治血栓[19]。PD-1 抗体主要通过抑制血小板的聚集和活化、抑制凝血级联反应及促进血栓溶解,从而减少 AS 过程中的血栓形成。

5. 调节脂质代谢

动脉粥样硬化的另一个机制是脂质积累,通常与脂质代谢改变和高胆固醇血症有关。循环修饰低密度脂蛋白(LDL)水平升高是已知的心血管疾病危险因素。动脉粥样硬化病变发展的早期称为“脂肪纹”,

是血管壁中以泡沫细胞为特征的细胞内脂质堆积区域,其中包括血管平滑肌细胞(VSMCs)和 T 淋巴细胞。如果内皮的慢性损伤持续存在,脂肪条纹可进一步发展为动脉粥样硬化病变[20]。在 PD-1 连接时,活化的 T 细胞无法参与糖酵解或氨基酸代谢,但脂肪酸 β -氧化(FAO)的速率增加。PD-1 通过增加 CPT1A 的表达和诱导脂肪分解来促进内源性脂质的 FAO,如脂肪酶、脂肪分解标志物甘油的升高和脂肪酸的释放[21]。施用 ROS 清除剂或 NF- κ B 抑制剂可改善小鼠的葡萄糖和脂质代谢紊乱[22]。PD-1 抗体可降低转录因子 NF κ B 的活性,共同效应为减少炎性物质、脂质代谢的产生。细胞中的胰岛素抵抗和代谢功能障碍在代谢综合征和 2 型糖尿病的发展中起主要作用。抑制 PD1,促进细胞的脂肪酸氧化和糖吸收,加强胰岛素的糖原异生作用,抑制肝糖原生成,调节脂肪酸氧化[23]。PD-1 抗体可以有效减少巨噬细胞对 ox-LDL 摄取,并显著增加胆固醇的外流,胆固醇的摄取和逆向转运主要是由清道夫受体(SR)和 ATP 结合盒转运体(ABC)介导的。研究证明 PD-1 抗体可通过抑制 TLR4/NF- κ B/信号通路、激活 AMPK,促进肝 X 受体(LXR)活化并与 ABCA1 启动子靶向结合,上调巨噬细胞膜上 ABCA1 表达,有助于胆固醇的外流[24] [25]。综上,PD-1 抗体主要通过抑制脂质的吸收和合成,促进脂肪分解代谢来降低血脂,调节巨噬细胞对脂质的摄取和转运,从而减少脂质沉积,发挥其抗 AS 作用。

6. 调节糖代谢

磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/v-akt 小鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物(akt)、丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和 AMP 激活蛋白激酶(AMPK)通路的下调对葡萄糖稳态至关重要,通常会导致肥胖和糖尿病。因此,这些途径应该是治疗靶点。PD-1 抗体可激活 Akt 信号通路,进而明显改善大鼠的血脂水平[26]。胰岛素信号转导网络和其成分的生化特性已被广泛研究。PD-1 抗体激活 PI3K/AKT、MAPK 和 AMPK 信号,调节葡萄糖代谢稳态。此外,研究在转基因小鼠中已经证明蛋白激酶信号传导的特异性调节可以有效改善葡萄糖稳态防止肥胖、获得性胰岛素抵抗和糖尿病。新陈代谢相关的细胞功能,如葡萄糖运输、脂肪生成、糖原合成和糖异生由激酶控制不完全在胰岛素信号内起作用转导网络[27]。PD-1 抗体还抑制糖原合酶激酶(GSK)-3 β ,增加肝糖原含量,并通过减少糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-P)的表达抑制糖异生,增加葡萄糖利用和糖原合成[28]。

7. 抑制平滑肌细胞增殖和迁移

动脉粥样硬化斑块的形成和治疗后血管再狭窄的主要原因是动脉平滑肌细胞(ASMC)的增殖和迁移。VSMC 是血管壁的主要组成部分,在 AS 发生过程中起着至关重要的作用。AS 的发生、发展是 VSMC 增殖和凋亡之间的平衡不断改变的过程。尽管由于 VSMC 的过度增殖能导致内膜增生,从而加速 VSMC 凋亡,这可能是一种有益的代偿机制,然而对小鼠血管中膜和内膜的 VSMCs 进行凋亡诱导后发现:在平滑肌蛋白 22 α -人白喉毒素受体/Apo E-/-小鼠 AS 斑块中出现纤维帽变薄、胶原和基质丢失、细胞碎片堆积和内膜炎症等现象。这说明 VSMC 凋亡与 AS 斑块的不稳定性密切相关[29]。平滑肌细胞的迁移能力与基质金属蛋白酶(MMP)系统有关,PD-1 抗体能够显著降低 MMP-1 和 MMP-9 在机体内的表达和活性,抑制平滑肌细胞的迁移[30]。研究发现 PD-1 抗体可以减弱 NF- κ B 的活性,减少自发性高血压大鼠 VSMC 中炎症小体 NLRP3 的表达量,进而抑制其增殖和迁移[31]。PD-1 抗体抑制 VSMC 的增殖和迁移的机制主要是通过抑制合成型 VSMC 的表达来实现的,这对减少 AS 斑块的形成和预防治疗后血管腔再狭窄有重要意义。

8. 保护内皮细胞

内皮损伤 - 反应学说是目前最为公认的动脉粥样硬化发病机制之一,而内皮细胞损伤则是动脉粥样

硬化形成的起始步骤。内皮细胞通透性改变后, 低密度脂蛋白(Low Density Lipoprotein, LDL)形成氧化型低密度脂蛋白(Oxidized Low Density Lipoprotein, ox-LDL), 是驱动泡沫细胞形成的关键因素。内皮细胞功能障碍引发血管内促炎倾向。受损的内皮细胞释放炎症因子增多, 导致平滑肌细胞增殖, 单核细胞趋化形成巨噬细胞, 吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞, 后者分泌的细胞因子进一步加剧炎症、氧化应激和血小板激活黏附, 终致粥样硬化斑块形成。氧化应激还能活化炎症因子, 加重内皮细胞损伤, 引起胶原合成减少、纤维帽变薄和斑块失稳, 诱发急性血栓事件[32]。PD-1 抗体能够有效抑制炎症和氧化应激反应, 减少各种因素引起的炎性细胞因子和 ROS 的过度表达, 同时诱导 eNOS 产生适宜的 NO, 改善血管功能障碍, 保护血管内皮功能[31]。在体外及体内试验发现同时上调 PD-1 表达并增加活性氧(ROS)水平。PD-1 信号通路的阻断降低了线粒体 H₂O₂ 和总细胞 ROS 水平, 以 PD-1 为信号为动力使 ROS 增加, 主要靠脂肪酸的氧化, 用依托莫西治疗消除了 PD-1 阻断后 ROS 水平的变化。此外, PD-1 驱动的 ROS 变化对于确定细胞对后续代谢抑制的敏感性至关重要。同时阻断 PD-1 诱导 NO 的产生和内皮组织依赖的血管舒张作用。另外, 实验结果表明, PD-1/PD-L1 抑制剂是减少细胞凋亡[33] [34] [35]。由此可知, PD-1 抗体主要通过影响机体血糖, 抗炎、抗氧化、促进氧化应激状态下的血管内皮细胞舒张, 减少血管内皮损伤, 影响 AS 进展。

综上所述, PD-1 抗体可以通过减少炎症和氧化应激、抗凝、改善脂肪代谢、促进糖代谢、调控平滑肌细胞增殖和迁移、保护内皮细胞等途径延缓动脉粥样硬化进程, 具体机制还有待进一步的研究完善。但价格稍高、来源不充分, 故临床应用不广泛。在 PD-1 抗体的进一步研究中, 应该更注重经济利益和提取源关系, 在保证药物安全的前提下降低成本, 使其广泛运用于疾病的临床治疗, 有望成为未来研究的一个新方向。

参考文献

- [1] Libby, P. (2021) The Changing Landscape of Atherosclerosis. *Nature*, **592**, 524-533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- [2] Sharpe, A.H. and Pauken, K.E. (2018) The Diverse Functions of the PD1 Inhibitory Pathway. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 153-167. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.108>
- [3] Han, Y., et al. (2018) Cancer Cell-Intrinsic PD-1 and Implications in Combinatorial Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, 1774. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01774>
- [4] Wolf, D. and Ley, K. (2019) Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **124**, 315-327. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313591>
- [5] Wiktorin, G., et al. (2019) Histamine Targets Myeloid-Derived Suppressor Cells and Improves the Anti-Tumor Efficacy of PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade. *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII*, **68**, 163-174. <https://doi.org/10.1007/s00262-018-2253-6>
- [6] Van Damme, H., Dombrecht, B., Kiss, M., et al. (2021) Therapeutic Depletion of CCR8⁺ Tumor-Infiltrating Regulatory T Cells Elicits Antitumor Immunity and Synergizes with Anti-PD-1 Therapy. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, **9**, e001749. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001749>
- [7] Wang, Y., Liu, S., Yang, Z., et al. (2021) Anti-PD-1/L1 Lead-In before MAPK Inhibitor Combination Maximizes Antitumor Immunity and Efficacy. *Cancer Cell*, **39**, 1375-1387.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.07.023>
- [8] Kiyokawa, J., Kawamura, Y., Ghose, S.M., et al. (2021) Modification of Extracellular Matrix Enhances Oncolytic Adenovirus Immunotherapy in Glioblastoma. *Clinical Cancer Research*, **27**, 889-902. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2400>
- [9] Marchio, P., Guerra-Ojeda, S., Vila, J.M., et al. (2019) Targeting Early Atherosclerosis: A Focus on Oxidative Stress and Inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 8563845. <https://doi.org/10.1155/2019/8563845>
- [10] Khatana, C., Saini, N.K., Chakrabarti, S., et al. (2020) Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2020**, Article ID: 5245308. <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>

- [11] Wang, Y., Gao, D., Jin, L., *et al.* (2022) NADPH Selective Depletion Nanomedicine-Mediated Radio-Immunometabolism Regulation for Strengthening Anti-PDL1 Therapy against TNBC. *Advanced Science (Weinh)*. e2203788. <https://doi.org/10.1002/adv.202203788>
- [12] Wang, W., Chapman, N.M., Zhang, B., *et al.* (2019) Upregulation of PD-L1 via HMGB1-Activated IRF3 and NF- κ B Contributes to UV Radiation-Induced Immune Suppression. *Cancer Research*, **79**, 2909-2922. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3134>
- [13] Yu, Y.R., Imrichova, H., Wang, H., *et al.* (2020) Disturbed Mitochondrial Dynamics in CD8⁺ TILs Reinforce T Cell Exhaustion. *Nature Immunology*, **21**, 1540-1551. <https://doi.org/10.1038/s41590-020-0793-3>
- [14] Jiménez-Fernández, M., Rodríguez-Sinovas, C., Cañes, L., *et al.* (2022) CD69-oxLDL Ligand Engagement Induces Programmed Cell Death 1 (PD-1) Expression in Human CD4⁺ T Lymphocytes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **79**, 468. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04481-1>
- [15] Park, J.H., Kang, Y.J., *et al.* (2016) Microfluidics for Simultaneous Quantification of Platelet Adhesion and Blood Viscosity. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 24994. <https://doi.org/10.1038/srep24994>
- [16] Ramasamy, I. (2004) Inherited Bleeding Disorders: Disorders of Platelet Adhesion and Aggregation. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **49**, 1-35. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(03\)00117-3](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(03)00117-3)
- [17] Dharmapuri, S., Özbek, U., Lin, J.Y., *et al.* (2020) Predictive Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Advanced Hepatocellular Carcinoma Patients Treated with Anti-PD-1 Therapy. *Cancer Medicine*, **9**, 4962-4970. <https://doi.org/10.1002/cam4.3135>
- [18] Miyata, J., Fukunaga, K., Iwamoto, R., *et al.* (2013) Dysregulated Synthesis of Protectin D1 in Eosinophils from Patients with Severe Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 353-360.e602. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.048>
- [19] Vibhakar, R., Juan, G., Traganos, F., Darzynkiewicz, Z. and Finger, L.R. (1997) Activation-Induced Expression of Human Programmed Death-1 Gene in T-Lymphocytes. *Experimental Cell Research*, **232**, 25-28. <https://doi.org/10.1006/excr.1997.3493>
- [20] Poznyak, A., Grechko, A.V., Poggio, P., *et al.* (2020) The Diabetes Mellitus—Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- [21] Patsoukis, N. (2015) PD-1 Alters T-Cell Metabolic Reprogramming by Inhibiting Glycolysis and Promoting Lipolysis and Fatty Acid Oxidation. *Nature Communications*, **6**, 6692. <https://doi.org/10.1038/ncomms7692>
- [22] He, F., *et al.* (2021) Mitophagy-Mediated Adipose Inflammation Contributes to Type 2 Diabetes with Hepatic Insulin Resistance. *The Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20201416. <https://doi.org/10.1084/jem.20201416>
- [23] Marette, A., Liu, Y. and Sweeney, G. (2014) Skeletal Muscle Glucose Metabolism and Inflammation in the Development of the Metabolic Syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **15**, 299-305. <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9296-6>
- [24] Thomas-Wohlever, J. and Lee, I. (2002) Kinetic Characterization of the Peptidase Activity of *Escherichia coli* Lon Reveals the Mechanistic Similarities in ATP-Dependent Hydrolysis of Peptide and Protein Substrates. *Biochemistry*, **41**, 9418-9425. <https://doi.org/10.1021/bi0255470>
- [25] Dent, P., Booth, L., Roberts, J.L., Poklepovic, A. and Hancock, J.F. (2020) (Curcumin+Sildenafil) Enhances the Efficacy of 5FU and Anti-PD1 Therapies *In Vivo*. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 6862-6874. <https://doi.org/10.1002/jcp.29580>
- [26] Shayan, G., Srivastava, R., Li, J., Schmitt, N., Kane, L.P. Ferris, R.L. (2016) Adaptive Resistance to Anti-PD1 Therapy by Tim-3 Upregulation Is Mediated by the PI3K-Akt Pathway in Head and Neck Cancer. *Oncoimmunology*, **6**, e1261779. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1261779>
- [27] Sundarraj, K., Raghunath, A., Panneerselvam, L. and Perumal, E. (2021) Fisetin Inhibits Autophagy in HepG2 Cells via PI3K/Akt/mTOR and AMPK Pathway. *Nutrition and Cancer*, **73**, 2502-2514. <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1836241>
- [28] Zou, Y., Gan, C.L., Xin, Z., *et al.* (2021) Programmed Cell Death Protein 1 Blockade Reduces Glycogen Synthase Kinase 3 β Activity and Tau Hyperphosphorylation in Alzheimer's Disease Mouse Models. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article ID: 769229. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.769229>
- [29] 杨思琪, 王健, 童兰, 齐灵垚, 陈旭, 蔡琳. 血管平滑肌细胞凋亡对动脉粥样硬化作用的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2021, 46(8): 872-876.
- [30] 王梦楠, 秦宏伟, 郭宁, 宋雪梅, 牛雨晴, 孙孟艳. 姜黄素抗动脉粥样硬化的作用机制及研究进展[J]. 中医学报, 2022, 50(7): 116-120. <https://doi.org/10.19664/j.cnki.1002-2392.220169>
- [31] Theivanthiran, B., Evans, K.S., DeVito, N.C., *et al.* (2020) A Tumor-Intrinsic PD-L1/NLRP3 Inflammasome Signaling

Pathway Drives Resistance to Anti-PD-1 Immunotherapy. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2570-2586. <https://doi.org/10.1172/JCI133055>

- [32] 王玲, 蒲里津. 内皮细胞氧化应激对动脉粥样硬化发病过程的作用机制[J]. 微循环学杂志, 2022, 32(3): 66-70+78.
- [33] Liu, X., Weng, X., Xiao, W., Xu, X., Chen, Y. and Chen, P. (2021) Pharmacological and Genetic Inhibition of PD-1 Demonstrate an Important Role of PD-1 in Ischemia-Induced Skeletal Muscle Inflammation, Oxidative Stress, and Angiogenesis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 586429. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.586429>
- [34] Tkachev, V., *et al.* (2015) Programmed Death-1 Controls T Cell Survival by Regulating Oxidative Metabolism. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, **194**, 5789-5800.
- [35] Jia, L., *et al.* (2021) Programmed Cell Death-1/Programmed Cell Death-Ligand 1 Inhibitors Exert Antiapoptosis and Antiinflammatory Activity in Lipopolysaccharide Stimulated Murine Alveolar Macrophages. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **21**, 400. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9831>