

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.08.008
文章编号: 1005-8982 (2023) 08-0043-07

动脉粥样硬化专题·综述

巨噬细胞程序性死亡在动脉粥样硬化中的研究进展*

张皓南¹, 任博文¹, 纪元浩¹, 谷佳鑫², 郑子琦², 刘文秀²

(1. 哈尔滨医科大学, 黑龙江 哈尔滨 150081; 2. 哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 动脉粥样硬化 (AS) 是大多数心血管疾病的主要病理基础, 是一种由于脂质沉积、泡沫细胞形成等多种因素诱发的慢性无菌性炎症过程。巨噬细胞作为 AS 病变的主要免疫细胞群, 在所有阶段都发挥着关键作用。因此, 调控巨噬细胞活动可能成为调节 AS 进程的有效方法。近年来, 随着对细胞程序性死亡的研究逐渐深入, 巨噬细胞程序性死亡在 AS 的发生、转归过程中的重要作用逐渐成为热点。巨噬细胞程序性死亡是由胞内相关基因调控的分子程序所介导的死亡过程, 包括凋亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡、铁死亡及 PARP-1 依赖性细胞死亡等。该文对巨噬细胞程序性死亡的基本机制及其各种程序性死亡间的相互作用在 AS 中的研究进展进行综述, 为 AS 的防治提供新策略。

关键词: 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 细胞程序性死亡

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Advance on the roles of programmed cell death of macrophages in atherosclerosis*

Zhang Hao-nan¹, Ren Bo-wen¹, Ji Yuan-hao¹, Gu Jia-xin², Zheng Zi-qi², Liu Wen-xiu²

(1. Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China; 2. The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Atherosclerosis (AS), a chronic and aseptic inflammatory process induced by various factors such as lipid deposition and foam cell formation, is the main pathological basis of most cardiovascular diseases. As the major immune cells in AS lesions, macrophages play a key role in all stages of AS. Thus, modulating the activity of macrophages may be an effective way to intervene the progression of AS. In recent years, with the gradual deepening of the research on programmed cell death, the critical roles of programmed cell death of macrophages in the occurrence and outcome of AS have gradually become a hot topic. Programmed cell death of macrophages is a death process mediated by genetically controlled molecular events, and it includes apoptosis, pyroptosis, autophagy, necroptosis, ferroptosis, parthanatos, and among others. In this review, we summarize the fundamental mechanism underlying programmed cell death of macrophages and the advance on the roles of interactions among all forms of programmed cell death in AS, with a view to providing new strategies for the prevention and treatment of AS.

Keywords: atherosclerosis; macrophage; programed cell death

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是大多数心血管疾病的主要病理基础。自 20 世纪 80 年代以来,

收稿日期: 2022-07-01

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81700318); 大学生创新创业训练计划项目 (No: S202110226068, No: 202210226120)

[通信作者] 刘文秀, E-mail: hitlqn@126.com; Tel: 0451-85555723

我国AS性心血管疾病发病率不断上升,其中以AS性心脏病和缺血性脑卒中为主要类型^[1]。AS的特征性病理表现为大中型动脉血管壁出现富含纤维和脂质沉积的斑块。而巨噬细胞在AS斑块形成、破裂及血栓并发症形成的各个环节均发挥关键作用。随着对细胞程序性死亡的研究愈发深入,巨噬细胞在AS发病过程中的研究热点不再局限其可塑性及表型。越来越多的研究表明,巨噬细胞程序性死亡的多种模式,如凋亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡、铁死亡和PARP-1依赖性细胞死亡等在AS的病变进展过程中发挥着重要作用。本文就巨噬细胞程序性死亡在AS中的相关研究进展进行综述,从而为研究巨噬细胞程序性死亡作为AS防治靶点的可能性提供依据。

1 细胞程序性死亡基本机制

1.1 细胞凋亡

细胞凋亡是指机体细胞受到生理或病理性刺激后,为维持细胞内环境稳态,在有关基因的调控下发生的一种程序性死亡模式。细胞凋亡在形态学上常表现为核染色质于核膜聚集、固缩,进而出现胞膜起泡、胞浆浓缩及凋亡小体形成。细胞凋亡的分子机制主要包括细胞应激激活线粒体途径诱导凋亡,以及通过激活细胞表面的死亡受体(death receptor, DR)触发细胞凋亡两种途径。其中,线粒体途径是线粒体膜间蛋白细胞色素C释放到细胞质中触发凋亡蛋白酶激活因子1,活化Caspase-9导致DNA片段化从而诱导细胞凋亡。DR途径则通过肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体1、TNF相关凋亡诱导配体、FAS受体等,促进接头蛋白募集及FAS相关死亡域蛋白结合,激活Caspase-8,进而诱导细胞凋亡^[2]。目前巨噬细胞凋亡的分子机制研究广泛,其中凋亡途径的上游调控正逐渐成为热点。研究证实CD137信号激活及Smad泛素化调节因子1通过p38 MAPK丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路介导的线粒体凋亡途径诱导巨噬细胞凋亡^[3-4]。

1.2 细胞焦亡

细胞焦亡最早见于感染革兰阴性菌的巨噬细胞中,在形态学及分子机制上介于凋亡和坏死之间。其分子机制主要包括Caspase-1依赖的经典焦

亡途径和Caspase-4、Caspase-5、Caspase-11依赖的非经典途径^[5]。在细胞焦亡经典途径中,炎症小体发挥重要作用,其中Nod样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)是最常见的炎症小体之一。NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白ASC和pro-Caspase-1经活化、组装,组成典型NLRP3炎症小体。活化的Caspase-1促进pro-白细胞介素1 β (Interleukin 1 β , IL-1 β)、pro-IL-18向IL-1 β 、IL-18转化,并通过切割Gasdermin蛋白家族的GSDMD促进NT-GSDMD释放,形成环状低聚物并在细胞膜上形成小孔,造成IL-1 β 、IL-18等细胞因子释放以及细胞死亡。最新的报道显示,当经典NLRP3途径被阻断时,ATP可通过Caspase-3/GSDME轴诱导巨噬细胞焦亡^[6]。而顺铂和阿霉素也可通过Caspase-3/GSDME轴介导的巨噬细胞焦亡而表现出较强心脏毒性^[7],而调控Caspase-3/GSDME轴所诱导的巨噬细胞焦亡或许可成为药物治疗的新靶点。

1.3 细胞自噬

细胞自噬是一种进化保守的亚细胞过程,是指在外界环境影响下,胞内蛋白及受损细胞器等被输送到溶酶体进行降解,从而实现细胞器循环再利用的自我消化过程^[8],主要包括伴侣介导的自噬、微自噬和巨自噬三种形式,其中巨自噬是维持胞内稳态的主要自噬降解形式。早期自噬常表现为核固缩、高尔基体及内质网等细胞器肿胀,进而出现胞浆空泡化并形成大量自噬小体,自噬小体与溶酶体融合并最终裂解。自噬的调控常涉及多种上游信号调控通路,目前研究最多的是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)和磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositide 3-kinase, PI3K)通路,其他调控信号也通过这两条通路发挥作用^[9]。EVANS等^[10]发现通过增强转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)可维持巨噬细胞高自噬水平,而TFEB还能刺激参与内吞和吞噬作用的基因,有助于清除凋亡细胞,降低病变的复杂性。核因子- κ B相关因子2(nuclear factor κ B related factor 2, Nrf2)可调节细胞自噬所涉及的部分基因,诱导巨噬细胞自噬,发挥细胞保护作用^[11]。

1.4 坏死性凋亡

坏死性凋亡是一种在凋亡受抑制的条件下激活的、非依赖Caspase途径的细胞程序性死亡模式。

形态学上,主要以胞体增大、细胞器肿胀、细胞膜破裂及细胞内容物溢出为特征。坏死性凋亡可被DR配体和诱导DR配体表达的刺激激活,胞内外信号通过受体相关蛋白1(receptor interacting protein kinase 1, RIPK1)激活RIPK3和混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL),诱导MLKL膜易位形成阳离子通道,导致膜破裂和损伤相关模式分子分泌,诱导炎症反应^[12]。研究表明,巨噬细胞的表型差异或许会影响坏死性凋亡的诱导,即相比于M2型,M1型巨噬细胞更易发生坏死性凋亡,引发炎症^[13]。

1.5 铁死亡

铁死亡是铁依赖的毒性脂质活性氧簇的聚集和多不饱和脂肪酸的消耗所诱发的一种新型程序性死亡模式。形态学上,主要表现为胞膜完整性破坏、线粒体萎缩及线粒体嵴减少甚至消失。铁死亡的分子途径主要包括以下三种:①通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)抑制小分子过氧化物和某些脂质过氧化物降解,抑制脂质过氧化,诱导铁死亡;②通过抑制胱氨酸谷氨酸转运受体降低谷胱甘肽胞内水平,导致过氧化物酶活性降低,细胞抗氧化能力下降,最终导致铁死亡;③通过p53介导的铁死亡,p53基因可抑制编码胱氨酸谷氨酸转运受体的基因表达^[14]。CUI等^[15]发现,经铁死亡激活剂RSL3处理的巨噬细胞,可通过高表达Nrf2抵抗细胞铁死亡并抑制炎症。

1.6 PARP-1依赖性细胞死亡

PARP-1依赖性细胞死亡是一种基于DNA损伤及PARP-1激活的程序性细胞坏死形式。形态学上,既不会导致质膜破裂或肿胀,也不会诱导凋亡小体和自噬小体的形成^[16]。当环境中DNA损伤相关理化因素或氧化应激副产物损伤DNA时,如损伤较轻,PARP-1会激活并募集DNA损伤修复蛋白来修复,而广泛的DNA损伤会导致PARP-1过度活化,从而催化PAR聚合物形成。PAR聚合物与细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)结合并介导线粒体释放AIF。AIF与细胞质中的巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)相互作用形成AIF/MIF复合物,MIF通过其核酸酶活性将基因组DNA切割成大规模片段,诱导

PARP-1依赖性细胞死亡^[17]。XUE等^[18]发现厄洛替尼通过抑制巨噬细胞表面Toll样受体4的表达以拮抗脂多糖诱导的PARP-1依赖性细胞死亡。

2 巨噬细胞程序性死亡与AS

2.1 巨噬细胞凋亡与AS

巨噬细胞凋亡在AS的斑块进展、斑块稳定性维持中发挥关键作用。AS病变早期,巨噬细胞常以胞吞作用吞噬并脂化游离脂质,减轻内皮下脂质沉积,减少继发性坏死并可发挥胞葬作用清除凋亡细胞,从而提高斑块的稳定性。在病变进展期,当斑块内巨噬细胞的吞噬能力降低或因凋亡导致其绝对数量减少,残存巨噬细胞胞内脂质超负荷时,凋亡细胞无法及时清除,会诱发继发性坏死并加重斑块周围炎症反应^[19]。研究表明,AS斑块破裂患者的血清免疫相关GTP酶家族M蛋白(immunity-related GTPase family M protein, IRGM)水平显著高于非斑块破裂组患者和健康志愿者,进一步的机制研究发现,通过敲除IRGM/Irgm1基因可抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成和MAPK信号转导,从而抑制巨噬细胞凋亡,而巨噬细胞凋亡会进一步降低甘油三酯及胆固醇晶体比例,增加斑块胶原纤维含量(斑块稳定性评估指标),进而使斑块稳定性增加^[20],这表明巨噬细胞凋亡可影响AS晚期粥样斑块的稳定性,提示针对巨噬细胞凋亡信号上游进行调控,或许可以控制AS斑块进展,起到保护作用。MicroRNA在巨噬细胞凋亡调节中发挥重要作用,microRNA155、microRNA124-3p等均可通过调节下游信号通路,调节巨噬细胞凋亡,在AS中发挥潜在的治疗作用。其中,microRNA-124-3p过表达可通过抑制p38 MAPK信号通路表达,抑制巨噬细胞增殖并促进其凋亡,减轻AS早期病变。而microRNA-155可通过靶向p85 α Akt途径,减弱氧化型低密度脂蛋白介导的巨噬细胞细胞凋亡,增加晚期病变中斑块的稳定性^[21-22]。另外,ANANDAN等^[23]报道可通过抑制促炎细胞因子亲环素活化Caspase-3启动凋亡线粒体途径诱导巨噬细胞凋亡,显著减少巨噬细胞凋亡,而巨噬细胞凋亡可刺激形成AS晚期病灶的坏死核心,并与斑块破裂密切相关。因此通过抑制巨噬细胞凋亡可促进AS晚期病变消退并降低斑块破裂风险。综上所述,通过抑制进展期

AS 病变中的巨噬细胞凋亡,可以在一定程度上抑制斑块进展并稳定晚期斑块,发挥 AS 保护作用。

2.2 巨噬细胞焦亡与 AS

早在 2010 年 DUEWELL 等^[24]就报道了氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)及胆固醇晶体通过诱导溶酶体损伤激活 NLRP3 炎症小体,进而释放 IL-1 β 等炎性介质诱发剧烈炎症反应,这提示巨噬细胞焦亡诱发的炎症反应与 AS 密切相关。最新研究显示,尼古丁可通过 HDAC6/NF- κ B/NLRP3 信号通路诱导 AS 中巨噬细胞焦亡,加剧 AS 进展^[25]。另外,WANG 等^[26]首次发现多溴二苯醚醌类代谢物暴露会通过 CD36 介导脂质积累,并导致 NLRP3 炎症小体活化和巨噬细胞焦亡,进而加剧 AS。这些研究结果提示,巨噬细胞焦亡在 AS 进展中发挥重要作用,但巨噬细胞的这种死亡形式是否影响 AS 形成早期及如何发挥作用仍不清楚,尚待进一步研究证实。WANG 等^[27]研究发现,AS 斑块破裂导致的心肌梗死可引起小鼠左心室 NLRP3 炎症小体、细胞焦亡、NF- κ B 信号的激活,通过抑制 CLEC5A 基因表达,显著抑制以上过程,从而降低恶性事件的发生率。由此可知,通过抑制巨噬细胞焦亡,减轻其相关炎症反应,可缓解 AS 进展,并降低 AS 相关性心血管疾病恶性事件发生概率。

2.3 巨噬细胞自噬与 AS

巨噬细胞自噬参与 AS 早期斑块中泡沫细胞的形成,KUMAR 等^[28]研究发现,AS 可通过 VitD3-VDR-PTPN6 VitD3/VDR/PTPN6 轴调节自噬,缓解巨噬细胞向泡沫细胞转变,从而减少 AS 斑块的形成。如前所述,调控 mTOR 和 PI3K 通路可调节巨噬细胞自噬过程。而近期的一些新进展显示,通过作用于 mTOR 相关上游信号通路发挥促进巨噬细胞自噬作用,进而影响 AS 进展和斑块稳定性,如类黄酮和二甲双胍均被证实可通过 KLF2-MLKL 信号通路促进巨噬细胞自噬,预防 AS 的发生并可增强斑块稳定性^[29-30]。TFEB 可通过激活巨噬细胞自噬和促进溶酶体生物合成预防 AS,针对其机制的最新研究^[31],报道了巨噬细胞清道夫受体 BI 型通过 Class III PI3K III 类复合物的募集作用实现自噬调节,而三氧化二砷也已被证实,可通过 ROS 诱导的 TFEB 核易位促进巨噬细胞自噬,并减少了早期的 AS 病变^[32]。由此可见,调控巨噬细胞自噬或许可成为预防 AS 发生及抑制 AS 病变演进的新方法。

2.4 巨噬细胞坏死性凋亡与 AS

坏死性凋亡是一种依赖于 RIPK1/RIPK3/MLKL 轴诱导的细胞程序性死亡模式,研究表明通过调节巨噬细胞坏死性凋亡可一定程度上控制 AS 进展。报道显示,AS 斑块不稳定者体内 RIPK1、RIPK3 的表达可出现明显上调,而 RIPK1 可同时参与凋亡及坏死性凋亡途径,因此相比较而言,坏死性凋亡途径的下游介质 RIPK3 和 MLKL 或许具有更高的特异性。近年来的研究主要围绕下调 RIPK3 和 MLKL 表达,抑制巨噬细胞坏死性凋亡,以延缓 AS 进程^[33-34]。有报道显示,通过利用坏死性凋亡抑制剂 Necrostatin-1 可显著缩小 AS 不稳定斑块大小^[35],而二氢丹参酮 I 也表现出了与 RIPK3 抑制剂相类似的巨噬细胞坏死性凋亡抑制作用,从而延缓 AS 进程^[36]。有趣的是,COLIJN 等^[37]发现,巨噬细胞和内皮细胞中的 RIPK3 或许可发挥 AS 保护作用,这可能与 RIPK3 抑制巨噬细胞中单核细胞趋化因子-1 的表达和内皮细胞选择素 E 的表达有关,推测 RIPK3 并没有在 AS 中引起坏死性凋亡。目前普遍认为巨噬细胞坏死性凋亡会导致 AS 病变进展,而针对其下游介质如 RIPK3 的部分报道却表现出与之相反的结果,可见对坏死性凋亡的分子机制研究仍有待深入,靶向巨噬细胞坏死性凋亡或许可成为治疗 AS 的新途径。

2.5 巨噬细胞铁死亡与 AS

AS 斑块中的微血管破裂后,巨噬细胞吞噬受损红细胞,巨噬细胞发生铁超载,干扰素 γ 暴露增多,炎症反应加剧,导致斑块稳定性降低。AS 斑块内出血、铁沉积、脂质过氧化等特征性改变均可导致铁超载^[34],提示 AS 与铁死亡密切相关。研究报道显示,一氧化氮合酶/一氧化氮可以替代 GPX4 作为一种抗铁死亡物质,抑制巨噬细胞脂质过氧化,而巨噬细胞对 GPX4 抑制剂的敏感性与其有关^[38],提示可以通过调控一氧化氮合酶/一氧化氮减少巨噬细胞铁死亡,减轻炎症反应对 AS 的影响。晚期斑块内的微血管更易受损并继发斑块内出血,该区域内的巨噬细胞发生铁死亡,抑制铁依赖性脯氨酰羟化酶活性,促进斑块内血管生成,提高血管通透性,提高斑块不稳定性^[39]。综上所述,目前对于巨噬细胞铁死亡在 AS 中的相关研究还不甚全面,仍有较大的研究空间。

3 巨噬细胞程序性死亡的相互作用与AS

在AS进展的全过程中,巨噬细胞程序性死亡的多种模式均可发挥关键性作用。其中,在AS病变的不同发展阶段,巨噬细胞凋亡对AS病变进展发挥双向作用,而其他形式的巨噬细胞程序性死亡多加剧AS炎症反应。研究显示,AS病变中的多种巨噬细胞程序性死亡形式间存在着相互作用的分子机制。其中,AS病变中巨噬细胞自噬对于细胞焦亡、细胞凋亡的调节机制有较多的研究报道,如LIU等^[40]发现,经ox-LDL诱导的巨噬细胞焦亡可在自噬抑制剂氯喹的阻断作用下,导致自噬底物蛋白p62大量积累,加剧Nrf2及其下游活性酶血红素加氧酶1的表达,导致Caspase-1、GSDMD、IL-1 β 和IL-18表达增加,进而加剧巨噬细胞焦亡。这也提示,AS病变中的巨噬细胞自噬或可对焦亡起到负性调节作用。而PENG等^[41]将上述结果归结为Nrf2的抗氧化作用受到氯喹自噬抑制剂的影响,激发其对ROS的活化效应,导致巨噬细胞铁死亡的发生,因而降低了AS晚期斑块的稳定性,可见巨噬细胞程序性死亡的多种形式存在着分子途径上的交叉,或可相互协同加剧AS病变内的炎症反应。AS早期病变中,巨噬细胞自噬或可对凋亡进行调节,XIAO等^[42]通过体外试验建立巨噬细胞凋亡模型,发现7-酮胆固醇可通过MAPK/NF- κ B信号通路介导巨噬细胞凋亡并伴随线粒体损伤,而这种线粒体凋亡途径可被自噬激活剂雷帕霉素改善,但被自噬抑制剂3-甲基腺嘌呤加剧,这表明巨噬细胞自噬在调节线粒体介导的细胞凋亡和抑制AS易损斑块内坏死核心的形成方面或发挥重要作用。研究巨噬细胞程序性死亡的上游信号调控,或许也可为揭示其相互作用机制提供新视角,如microRNA-33通过抑制转录因子FOXO3抑制AS中的巨噬细胞自噬,降低其AS保护作用^[43],而FOXO3又会受到microRNA-30c-5p调节,抑制AS晚期病变内的巨噬细胞凋亡,增强AS斑块稳定性^[43-44],提示巨噬细胞程序性死亡的上游信号途径也存在交集,其作用机制相互对立又有联系,而目前多数针对巨噬细胞程序性死亡间的相互作用机制研究仍处于基础研究阶段。如LIU等^[45]发现,泛素特异性蛋白酶19可通过增加巨噬细胞自噬流,从而抑制NLRP3炎症小体的活化,促进巨噬细胞向M2型转化,抑制炎症反应,这一机制在AS中是否存在

仍待进一步研究证实。据WU等^[46]报道,自噬mTOR通路中的蛋白激酶UNC-51样激酶1可对坏死性凋亡相关蛋白RIPK1的结构域进行多位点磷酸化修饰,进而对坏死性凋亡产生负性调节作用,说明自噬对坏死性凋亡也存在着一定的调节机制。目前已有相对较多的研究揭示了AS中细胞自噬、细胞凋亡及细胞焦亡的相互作用机制,而AS中巨噬细胞其他程序性死亡形式的相互作用机制,目前仍鲜有报道,可作为研究的新角度进行发掘。综上所述,巨噬细胞程序性死亡的不同模式间或存在广泛的途径交叉及相互作用机制,通过调节单一模式或许可对其他程序性死亡模式产生间接调控作用,针对其分子机制研究或可成为AS防治的新靶点。

4 总结

AS发生、发展过程中涉及多种巨噬细胞程序性死亡模式,包括巨噬细胞凋亡、焦亡、自噬、坏死性凋亡和铁死亡等,其在AS中的存在形式多样,且存在相互联系。深入了解与研究巨噬细胞程序性死亡,有助于阐明AS及相关心血管疾病的分子机制,揭示其在AS发病中的角色,为防治AS寻找新方向、新靶点。

参 考 文 献 :

- [1] 赵冬. 新中国成立70年来我国人群血脂流行病学研究回顾与进展[J]. 中国医药, 2019, 14(10): 1441-1444.
- [2] BOADA-ROMERO E, MARTINEZ J, HECKMANN B L, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(7): 398-414.
- [3] XU Y, ZHANG Y, XU Y, et al. Activation of CD137 signaling promotes macrophage apoptosis dependent on p38 MAPK pathway-mediated mitochondrial fission[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2021, 136: 106003.
- [4] GUO J, QIU X, ZHANG L, et al. Smurf1 regulates macrophage proliferation, apoptosis and migration via JNK and p38 MAPK signaling pathways[J]. Mol Immunol, 2018, 97: 20-26.
- [5] GAO J N, CHEN X T, WEI P C, et al. Regulation of pyroptosis in cardiovascular pathologies: role of noncoding RNAs[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 25: 220-236.
- [6] ZENG C Y, LI C G, SHU J X, et al. ATP induces caspase-3/gasdermin E-mediated pyroptosis in NLRP3 pathway-blocked murine macrophages[J]. Apoptosis, 2019, 24(9-10): 703-717.
- [7] MAI F Y, HE P Y, YE J Z, et al. Caspase-3-mediated GSDME activation contributes to cisplatin- and doxorubicin-induced

- secondary necrosis in mouse macrophages[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(5): e12663.
- [8] WU M Y, LU J H. Autophagy and macrophage functions: inflammatory response and phagocytosis[J]. *Cells*, 2019, 9(1): 70.
- [9] CAO W Y, LI J H, YANG K P, et al. An overview of autophagy: mechanism, regulation and research progress[J]. *Bull Cancer*, 2021, 108(3): 304-322.
- [10] EVANS T D, JEONG S J, ZHANG X Y, et al. TFEB and trehalose drive the macrophage autophagy-lysosome system to protect against atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2018, 14(4): 724-726.
- [11] LAZARO I, LOPEZ-SANZ L, BERNAL S, et al. Nrf2 activation provides atheroprotection in diabetic mice through concerted upregulation of antioxidant, anti-inflammatory, and autophagy mechanisms[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 819.
- [12] ZHOU W, YUAN J Y. Necroptosis in health and diseases[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 35: 14-23.
- [13] KOIKE A. Molecular mechanism underlying inflammatory cell death via necroptosis in M1 macrophages[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2020, 140(12): 1427-1432.
- [14] STOCKWELL B R, FRIEDMANN ANGELI J P, BAYIR H, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285.
- [15] CUI Y, ZHANG Z L, ZHOU X, et al. Microglia and macrophage exhibit attenuated inflammatory response and ferroptosis resistance after RSL3 stimulation via increasing Nrf2 expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 249.
- [16] ZHOU Y X, LIU L H, TAO S F, et al. Parthanatos and its associated components: promising therapeutic targets for cancer [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163: 105299.
- [17] ROBINSON N, GANESAN R, HEGEDŰS C, et al. Programmed necrotic cell death of macrophages: focus on pyroptosis, necroptosis, and parthanatos[J]. *Redox Biol*, 2019, 26: 101239.
- [18] XUE Q, LIU X L, CHEN C P, et al. Erlotinib protects against LPS-induced parthanatos through inhibiting macrophage surface TLR4 expression[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 181.
- [19] KOJIMA Y, VOLKMER J P, MCKENNA K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis[J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 86-90.
- [20] FANG S H, SUN S, CAI H X, et al. IRGM/Irgm1 facilitates macrophage apoptosis through ROS generation and MAPK signal transduction: Irgm1^{+/-} mice display increases atherosclerotic plaque stability[J]. *Theranostics*, 2021, 11(19): 9358-9375.
- [21] RUAN Z M, CHU T S, WU L Y, et al. miR-155 inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis in different cell models by targeting the p85 α /AKT pathway[J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(2): 329-343.
- [22] ZHAI C N, CONG H L, HOU K, et al. Effects of miR-124-3p regulation of the p38MAPK signaling pathway via MEKK3 on apoptosis and proliferation of macrophages in mice with coronary atherosclerosis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(7): 803-812.
- [23] ANANDAN V, THANKAYYAN RETNABAI S K, JALEEL A, et al. Cyclophilin A induces macrophage apoptosis and enhances atherosclerotic lesions in high-fat diet-fed hyperglycemic rabbits[J]. *FASEB Bioadv*, 2021, 3(5): 305-322.
- [24] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [25] XU S, CHEN H W, NI H E, et al. Targeting HDAC6 attenuates nicotine-induced macrophage pyroptosis via NF- κ B/NLRP3 pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 1-9.
- [26] WANG Y T, FANG C Y, XU L, et al. Polybrominated diphenyl ether quinone exposure induces atherosclerosis progression via CD36-mediated lipid accumulation, NLRP3 inflammasome activation, and pyroptosis[J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34(9): 2125-2134.
- [27] WANG X, HU Y, WANG Y G, et al. CLEC5A knockdown protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction by suppressing macrophage polarization, NLRP3 inflammasome activation, and pyroptosis[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5): 655-665.
- [28] KUMAR S, NANDURI R, BHAGYARAJ E, et al. Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2273-2289.
- [29] WU H, FENG K, ZHANG C, et al. Metformin attenuates atherosclerosis and plaque vulnerability by upregulating KLF2-mediated autophagy in apoE^{-/-} mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 334-341.
- [30] MA C R, WU H, YANG G Y, et al. Calycosin ameliorates atherosclerosis by enhancing autophagy via regulating the interaction between KLF2 and MLKL in apolipoprotein E gene-deleted mice[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(2): 252-269.
- [31] TAO H, YANCEY P G, BLAKEMORE J L, et al. Macrophage SR-BI modulates autophagy via VPS34 complex and PPAR α transcription of Tfeb in atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(7): e94229.
- [32] FANG S H, WAN X, ZOU X Y, et al. Arsenic trioxide induces macrophage autophagy and atheroprotection by regulating ROS-dependent TFEB nuclear translocation and AKT/mTOR pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 88.
- [33] COORNAERT I, HOFMANS S, DEVISSCHER L, et al. Novel drug discovery strategies for atherosclerosis that target necrosis and necroptosis[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2018, 13(6): 477-488.
- [34] MARTINET W, COORNAERT I, PUYLAERT P, et al. Macrophage death as a pharmacological target in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 306.
- [35] KARUNAKARAN D, GEOFFRION M, WEI L H, et al.

- Targeting macrophage necroptosis for therapeutic and diagnostic interventions in atherosclerosis[J]. *Sci Adv*, 2016, 2(7): e1600224.
- [36] ZHAO W W, LI C X, ZHANG H, et al. Dihydroxanthone I attenuates plaque vulnerability in apolipoprotein E-deficient mice: role of receptor-interacting protein 3[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(5): 351-363.
- [37] COLIJN S, MUTHUKUMAR V, XIE J, et al. Cell-specific and athero-protective roles for RIPK3 in a murine model of atherosclerosis[J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(1): dmm041962.
- [38] KAPRALOV A A, YANG Q, DAR H H, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 278-290.
- [39] YANG Z, SHI J H, CHEN L, et al. Role of pyroptosis and ferroptosis in the progression of atherosclerotic plaques[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 811196.
- [40] LIU J R, WANG C, LI J S, et al. Autophagy blockage promotes the pyroptosis of ox-LDL-treated macrophages by modulating the p62/Nrf2/ARE axis[J]. *J Physiol Biochem*, 2021, 77(3): 419-429.
- [41] PENG Q, LIU H H, LUO Z S, et al. Effect of autophagy on ferroptosis in foam cells via Nrf2[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(5): 1597-1606.
- [42] XIAO Q Q, CHE X Y, CAI B, et al. Macrophage autophagy regulates mitochondria-mediated apoptosis and inhibits necrotic core formation in vulnerable plaques[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 260-275.
- [43] CEOLOTTO G, GIANNELLA A, ALBIERO M, et al. miR-30c-5p regulates macrophage-mediated inflammation and pro-atherosclerosis pathways[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(13): 1627-1638.
- [44] OUIMET M, EDIRIWEERA H, AFONSO M S, et al. microRNA-33 regulates macrophage autophagy in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(6): 1058-1067.
- [45] LIU T, WANG L Q, LIANG P P, et al. USP19 suppresses inflammation and promotes M2-like macrophage polarization by manipulating NLRP3 function via autophagy[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(10): 2431-2442.
- [46] WU W X, WANG X J, BERLETH N, et al. The autophagy-initiating kinase ULK1 controls RIPK1-mediated cell death[J]. *Cell Rep*, 2020, 31(3): 107547.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张皓南, 任博文, 纪元浩, 等. 巨噬细胞程序性死亡在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8): 43-49.

Cite this article as: ZHANG H N, REN B W, JI Y H, et al. Advance on the roles of programmed cell death of macrophages in atherosclerosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(8): 43-49.