

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.19.007
文章编号: 1005-8982 (2024) 19-0044-07

综述

线粒体DNA激活的先天免疫在动脉粥样硬化中的研究进展*

郑峻萌, 王婷婷, 陈玉善, 沈祥丽, 卢明凯, 尚莎莎, 宗永华, 解金红
[河南中医药大学第一附属医院 心脏中心/国家区域(中医)心血管诊疗中心,
河南 郑州 450000]

摘要: 线粒体是细胞能量制造和生物合成的控制中心。近年来,越来越多的研究强调了线粒体作为免疫调节因子的作用。功能失调的线粒体可释放线粒体DNA(mtDNA)或其他线粒体成分到细胞质或细胞外,激活机体的免疫炎症。动脉粥样硬化(AS)是一种发生在大动脉或中动脉的多因素慢性炎症疾病,可引起多种心脑血管并发症,严重危害人类的生命健康。最新研究发现,AS血管中mtDNA释放增加并伴随免疫炎症的激活。该文对mtDNA在AS血管炎症中的作用机制进行全面总结,深入讨论AS中功能失调的线粒体释放的mtDNA通过哪些模式识别受体PRRs诱导血管的免疫炎症,以期AS的防治提供新的策略和靶点。

关键词: 动脉粥样硬化; 线粒体DNA; 模式识别受体; 炎症

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Research progress of innate immunity activated by mitochondrial DNA in atherosclerosis*

Zheng Jun-meng, Wang Ting-ting, Chen Yu-shan, Shen Xiang-li, Lu Ming-kai,
Shang Sha-sha, Zong Yong-hua, Xie Jin-hong

[Heart Center/National Regional (Traditional Chinese Medicine) Cardiovascular Diagnosis and Treatment Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China]

Abstract: Mitochondria are the control centers of the cell's energy production and biosynthesis. Recently, more and more studies have emphasized the role of mitochondria as immune regulatory factors. Dysfunctional mitochondria release mitochondrial DNA (mtDNA) and other mitochondrial components into the cytoplasm or beyond the cell, where they then activate the immune inflammatory response. Atherosclerosis (AS) is a multi-factor chronic disease occurring in the great artery or middle artery, which can cause a variety of cardiovascular and cerebrovascular complications and seriously endanger human life and health. Recent studies have found that there is the release of mtDNA and its activation of immune inflammation in the blood vessel wall of AS. This review provides a comprehensive summary of the mechanism of action of mtDNA in vascular inflammation of AS, and further discusses which pattern recognition receptors (PRRs) can recognize mtDNA released by dysfunctional mitochondria to promote immune inflammation of blood vessels in AS. These provide new strategies and targets for

收稿日期: 2024-03-18

* 基金项目: 国家重点研发计划(No: 2020YFC2004706); 国家自然科学基金(No: 82004311); 河南省中医药科学研究专项课题(No: 2019JDZX2044、2022JDZX026、2024ZY2026); 河南省卫生健康委国家中医药传承创新专项课题(No: 2023ZXZX1001)

[通信作者] 解金红, E-mail: xiejinhong01@163.com; Tel: 13674968859

the prevention and treatment of AS.

Keywords: atherosclerosis; mitochondrial DNA; pattern recognition receptors; inflammation

线粒体是需氧真核细胞存活的关键细胞器, 在细胞代谢、钙稳态、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成、细胞周期调控及细胞信号转导等过程中发挥重要作用^[1]。当细胞受到代谢或环境的压力时, 线粒体发生结构和功能紊乱, 此时, 细胞可以通过多种修复途径来保证线粒体的正常结构与功能。当这些修复措施失败后, 线粒体会释放线粒体损伤相关分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs), 触发机体的免疫炎症反应^[2]。线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 是一种重要的线粒体 DAMPs, 可被多种模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别^[3]。动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是一种发生于动脉血管壁的慢性炎症疾病, 尽管其治疗方法的进步已经明显改善了心血管疾病的预后, 但仍然存在很大的残余风险, 且与其未明确的治疗靶点相关^[4]。因此, 研究 mtDNA 在 AS 中的具体作用机制, 对了解 AS 的发生、发展及预后具有重要意义。

1 线粒体 DAMPs

1937 年, 克雷布斯反复提出发现了线粒体与细胞生物能量学之间的联系, 此后人们又相继发现了线粒体在氧化应激、类固醇生物合成、细胞增殖凋亡及炎症反应等生物过程中的作用^[5]。线粒体是一种不断经历着融合和裂变的高度动态细胞器, 线粒体生物发生和自噬降解是调节线粒体含量和保持线粒体稳态的关键过程^[6]。由于含有低甲基化的 CpG 基序和存在于原核生物中的心磷脂 (Cardiolipin, CL), 线粒体成了高度免疫原性细胞器。当各种有害刺激导致线粒体稳态失衡时, mtDNA、线粒体 ROS (mitochondrial ROS, mitoROS)、线粒体转录因子 A、线粒体 N-甲酰肽等多种线粒体成分被释放到细胞质, 作为免疫刺激物激活 PRRs^[7-8]。Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors, NLRs)、视黄酸诱导基因样受体、C 型凝集素受体等多种 PRRs 均在线粒体相关的炎症反应中发挥重要作用^[9]。本文主要讨论 mtDNA 诱导的免疫炎症在 AS 中的作用机制。

2 mtDNA 的结构与功能

人的 mtDNA 是大小为 16 569 bp 的环状双链分子, 负责编码电子传递链的 13 种多肽、线粒体核糖体中的 2 种 rRNA 及 22 种 tRNA。应激状态下, 线粒体动力学失衡、膜电位降低, 导致线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放, 最终 mtDNA 从线粒体基质释放到细胞质^[10]。COLLINS 等^[11]于 2004 年首次发现了 mtDNA 的促炎功能。临床研究表明, AS 患者血浆中的 mtDNA 浓度明显高于健康对照人群, 且血浆中游离的循环 mtDNA 水平与血管弹性呈负相关^[12-13]。血浆中游离的 mtDNA 可预测 AS 的发生风险, 其可能是 AS 有用的生物标志物^[14]。然而也有研究认为, 全血来源的 mtDNA 拷贝数与 AS 的发生无直接因果关系^[15]。XIE 等^[16]研究发现, 使用氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 干预内皮细胞 (endothelial cells, EC) 后, Gasdermin E (GSDME) 活化并导致 mtDNA 向胞质释放, 进而激活 EC 炎症。吸烟是 AS 的独立危险因素, KOBAYASHI 等^[17]研究发现, 使用香烟烟雾提取物干预人脐静脉内皮细胞后, 细胞的 mtDNA 和核 DNA (nDNA) 发生氧化损伤并在细胞质中积累, 并且白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 α 等炎症细胞因子的表达增加, 消耗 mtDNA 后, IL-6 等炎症因子的表达减少。以上证据表明, 病理条件下的 mtDNA 异常分布被感知识别后可作为炎症启动信号因子介导 AS 中的血管炎症。另外, 有相反的实验结果表明, 血浆 mtDNA 拷贝数与心血管疾病患者中伴随年龄增长的内皮功能障碍呈负相关^[18], 猜想该结果可能与衰老时伴随的线粒体生物合成功能受损有关。血浆 mtDNA 拷贝数与 AS 之间的关系有待进一步证实。

3 mtDNA 激活 PRRs 诱导 AS 中的炎症反应

PRRs 广泛定位于各种细胞的细胞膜、细胞质及内体膜中, 是一类可识别外来病原相关分子模式

或异常自身 DAMPs 的受体^[19]。胚胎干细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)等均有 PRRs 的表达, Toll 样受体 9 (toll-like receptors 9, TLR9)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体、黑色素瘤缺乏因子 2 (absent in melanoma 2, AIM2) 受体和 DNA 感受器环磷酸鸟苷-磷酸腺苷合成酶 (cyclic

guanosine monophosphate-adenosine monophosphate synthase, cGAS) 是 mtDNA 激活机体免疫炎症的主要受体分子。有研究显示, mtDNA 通过激活 PRRs 介导 AS 中的血管炎症, 对其相关通路的深入研究可能为 AS 提供有效的治疗策略^[20]。本文主要总结 mtDNA 激活几种 PRRs 诱导的免疫炎症反应在 AS 中的相关进展。见图 1。

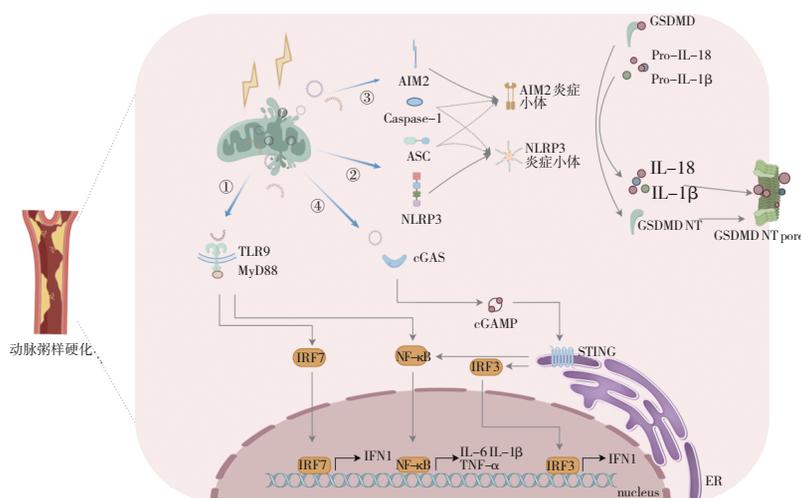


图 1 mtDNA 激活 PRRs 诱导 AS 中炎症反应的作用机制

3.1 TLR9 信号通路

TLR9 是 TLRs 家族的一员, 属于 I 型跨膜糖蛋白, 主要存在于浆细胞、树突状细胞、B 细胞和巨噬细胞中。TLR9 由胞外富含亮氨酸重复域 (leucine rich repeats, LRRs)、跨膜区和细胞质 Toll/IL-1 受体结构域组成, 主要定位于内质网 (endoplasmic reticulum, ER)、内体、溶酶体等细胞内膜区, 是第一个发现的能够识别包含未甲基化 CpG 基序 DNA 的受体^[21]。LRRs 识别胞质中的 DNA 后与髓样分化因子 88 结合, 进而激活干扰素调节因子 7 (interferon regulatory factor 7, IRF7)/I 型干扰素 (Interferon I, IFN-I) 或核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路, 促进 IL-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 等炎症细胞因子的表达和分泌^[10, 22]。

mtDNA 可激活 TLR9 受体诱导机体的免疫炎症反应。有研究者使用 ox-LDL 干预 EC 后, 发现 EC 中 mitoROS 生成增多、线粒体膜电位降低并且胞质中 mtDNA 释放增多, 进而激活 TLR9/NF- κ B 和

NLRP3/半胱天冬酶 -1 (cysteinyl aspartate specific proteinase-1, Caspase-1) 通路^[23]。正常情况下, mtDNA 作为一种致炎因子, 不能逃避自噬和脱氧核糖核酸酶 II (deoxyribonuclease II, DNase II) 的降解, 从自噬中逃脱的 mtDNA 会引发组织炎症。ZHANG 等^[24]发现, AS 患者血浆和斑块中的 LL37-mtDNA 复合物含量升高, 该复合物对 DNase II 的降解具有抵抗力, 导致 mtDNA 从自噬中逃脱并激活 TLR9; 此外, 其还发现 LL37-mtDNA 复合物加重了载脂蛋白 E 基因缺陷 (ApoE^{-/-}) 小鼠的 AS 病变, 使用针对该复合物的抗体治疗可以减轻小鼠的动脉病变。LL37-mtDNA 复合物是 AS 形成的关键介质, 可能会是一个有前途的治疗靶点。LI 等^[25]使用电子烟蒸汽干预 ApoE^{-/-} 小鼠后, 发现小鼠的 AS 病变加重并伴随 TLR9 的表达升高; 其还发现, 从电子烟提取物干预的巨噬细胞中分离的胞质 mtDNA 可以激活细胞中的 TLR9, 使用 TLR9 抑制剂后巨噬细胞中炎症细胞因子的表达减少; 此外, 其还在电子烟吸烟者的股动脉斑块中发现 TLR9 表达增强, 以

上表明 mtDNA 激活 TLR9 介导的免疫炎症在 AS 的进展中发挥重要作用。

然而, 也有相反的实验研究结果显示, TLR9 具有抗 AS 的作用。KOULIS 等^[26]使用双基因敲除小鼠模型观察主动脉窦 AS 病变的发展, 结果显示, TLR9 功能丧失的 ApoE^{-/-}小鼠中脂质沉积加重, 且 AS 斑块的大小增加了 33%, 巨噬细胞、树突状细胞和 IFN- α 在小鼠的脉管系统中显著积累。使用 TLR9 激动剂 (CpG-ODN1668) 干预后, 小鼠 AS 病变明显减轻, 表明 TLR9 功能的丧失加剧了 ApoE^{-/-}小鼠的 AS 病变。有研究认为, TLR9 的冲突作用可能是由于其配体寡脱氧核苷酸剂量或浓度的差异, 因为 AS 的发展需要慢性持续炎症的触发因素^[27]。因此, 小鼠模型和实验方法之间的差异可能会导致实验结果不同, 需要进一步研究来阐明 TLR9 与 AS 之间的关系。

3.2 NLRP3 信号通路

NLRP3 炎症小体是一种存在于细胞质的蛋白复合体, 属于 NLRs 家族, 由传感器 (NLRP3)、衔接分子凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和半胱天冬酶-1 前体组成, 通常存在于单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、树突状细胞及许多非造血细胞中。NLRP3 是一种三联蛋白, 包含一个 N 端吡啶结构域 (pyrin domain, PYD)、一个中央核苷酸结合寡聚结构域和一个 C 末端富含亮氨酸的重复序列结构域^[28]。NLRP3 炎症小体组装后, 可激活 GSDMD 和 IL-1 家族, 引起细胞焦亡和炎症^[29]。研究发现, NLRP3 炎症小体激活会诱导血管中 VSMC 和成纤维细胞的增殖, 并促进炎症因子释放, 最终导致血管通透性增加、动脉壁增厚钙化及 AS 斑块形成^[30]。

氧化的 mtDNA 是 NLRP3 识别的首选, 8-氧代鸟嘌呤 DNA 糖基化酶 1 (8-oxoguanine DNA glycosylase 1, OGG1) 负责清除细胞中的氧化 DNA 损伤。有研究发现, 人类 AS 斑块中 mtDNA 损伤增多, AS 小鼠中存在 OGG1 的缺失, 且胞质中氧化 mtDNA 增多, 并伴随 NLRP3 炎症小体的激活和细胞凋亡^[31]。NAKAHIRA 等^[32]发现, 巨噬细胞中自噬蛋白的耗竭会导致功能失调的线粒体积累和 mtDNA 的胞质易位, 易位至胞质中的 mtDNA 进一步促进炎症因子分泌。然而, NLRP3 炎症小体的激活也可能发生在线粒体损伤和 mtDNA 释放之

前^[33]。需要进一步研究来澄清这些相互矛盾的实验结果, 以便更好地了解 NLRP3 炎症小体与 mtDNA 之间的关系。

3.3 AIM2 信号通路

AIM2 属于干扰素诱导的 HIN-200 蛋白家族成员, 具有 PYD 结构域和羧基末端寡核苷酸/寡糖结合 (HIN) 结构域。AIM2 通过其 HIN 结构域识别双链 DNA (dsDNA) 后, 释放其 PYD 结构域与 ASC 结合, 随后 ASC 募集 Caspase-1 并形成多蛋白复合物 AIM2 炎症小体, 最终导致成熟的促炎细胞因子释放和细胞焦亡^[33]。胞质 DNA 可以以序列非依赖性诱导 AIM2 寡聚化并形成 AIM2 炎症小体^[34]。有研究发现, 巨噬细胞中的 AIM2 炎症小体被激活后通过驱动细胞焦亡加剧 AS 的进展^[35]。XU 等^[36]发现, 线粒体损伤导致 mtDNA 释放并激活 AIM2 炎症小体, 抑制 mtDNA 的合成可以减轻 AIM2 炎症小体的活化和细胞焦亡。另有研究发现, AS 的晚期阶段有大量的 dsDNA 在细胞外积累, AIM2 与晚期 AS 斑块中沉积的 dsDNA 呈平行增加, 抑制 AIM2 后 AS 斑块的稳定性增强^[37]。

3.4 cGAS 信号通路

cGAS 是一种胞质 DNA 感受器, 在各种细胞中普遍存在, 通过结合胞质内异常定位的自身 DNA 或外源 DNA 而发生活化。cGAS 是一个约含 520 个氨基酸的相对分子质量为 60 kD 的核酸转移酶, 其氨基端含有一个包括锌指结合区域的高度保守的 Mab21 结构域, 具有直接识别结合 DNA 和介导 cGAS 二聚化的活性^[38]。DNA 以长度依赖性 with cGAS 结合后形成稳定的 cGAS 二聚体活性构象, 随后诱导产生第二信使环状鸟苷酸-腺苷酸 (cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate, cGAMP)。干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 是一个驻留在 ER 膜上的进化保守的跨膜蛋白, STING 被 cGAMP 激活后从 ER 转移到高尔基体, 从而调控 IFN- γ 和其他细胞因子的表达。此外, STING 还能激活 NF- κ B, 使其形成 NF- κ B 二聚体并转移到细胞核, 进而促进 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子的合成与释放^[39]。

有报道称, AS 患者外周血中的 cGAS 转录水平与对照人群相比明显升高, 并且在高脂饮食喂养的 ApoE^{-/-}小鼠的 AS 斑块中发现 cGAS 表达升高, 且

其表达水平与脂质沉积和斑块面积呈正相关^[40]。cGAS 通过 TLR、IRF 和 IFN 的协同炎症信号转导促进 AS 的发展^[41]。BI 等^[42]发现,氧化应激诱导线粒体损伤后,mtDNA 释放到胞质并激活 cGAS/STING 信号通路,触发 VSMC 中的 IFN- γ 反应,诱导 VSMC 发生表型转换,导致斑块纤维帽变薄,阻断 IFN- γ 反应后斑块的脆弱性明显减弱。XIE 等^[16]的一项研究发现,GSDME 可以调节 EC 中 mtDNA 的释放和干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)通路的激活,使用 STING 激动剂后 GSDME 的缺乏对于 AS 血管 EC 炎症的抑制作用被部分抵消。PHAM 等^[43]在 AS 模型小鼠的主动脉巨噬细胞中观察到了损伤的 mtDNA 及 STING 通路的激活,STING 基因缺失可减少主动脉弓斑块中巨噬细胞的积累、炎症因子的分泌和脂质的沉积。IQ 结构域 GTP 酶活化蛋白 1(IQ domain GTPase-activating protein 1, IQGAP1)是一种重要的支架蛋白,在 EC 活性、线粒体功能、ROS 生成和细胞信号传导的调控中发挥重要作用。CHENG 等^[44]的研究表明,IQGAP1 可以促进氧化应激和 mtDNA 的释放,激活 NLRP3 炎症小体和 cGAS/STING 信号通路。研究发现,香烟烟雾提取物干预会导致 mtDNA 和 mtDNA 片段在 EC 胞质溶胶中积聚,进而激活 STING 途径,使 IL-6 合成增多^[14]。LIU 等^[45]在研究中使用 mtDNA 定向激活 cGAS/STING 通路后诱导 EC 发生了内皮-间充质转化。然而,细胞凋亡期间外流的 mtDNA 并不激活 cGAS,这是由于细胞凋亡中的效应 Caspase 通过水解 cGAS,特异性地拮抗 cGAS/STING 信号通路,这种双重调控机制决定了线粒体在应激中启动促炎类型的细胞死亡还是免疫沉默^[46]。探索 mtDNA 和 cGAS 在 AS 中的潜在作用机制,可能为 AS 的治疗提供新的方向。

4 结论与展望

线粒体功能障碍是多种疾病发生的核心,mtDNA 是众多炎症反应通路的主要贡献者。尽管如此,学者们对线粒体相关免疫炎症在疾病中的作用尚未完全了解。mtDNA 与 AS 中血管壁炎症的关系复杂且多样,本文总结了 AS 中 mtDNA 激活先天免疫的多种途径。然而,关于 mtDNA 的释放过程、PRRs 被激活的先后顺序及多个 PRRs 通路之间

的相互作用关系仍不明确,需要更进一步的研究来验证其具体机制。此外,mtDNA 的检测对于评估线粒体功能至关重要,但其预测能力及其与疾病严重程度的关系尚不清楚。血浆 mtDNA 可能作为新的临床生物标志物用于预测 AS 的治疗和预后,应被视为未来新的疾病评估及治疗目标。以 PRRs 为靶点设计的药物可能用于治疗 AS 等炎症疾病,因此,揭示 mtDNA 的释放、感应及其介导免疫炎症的具体机制,对 AS 中线粒体病因学的研究及 AS 中靶向 mtDNA 药物的开发至关重要。

参 考 文 献 :

- [1] MONGELLI A, MENGOZZI A, GEIGER M, et al. Mitochondrial epigenetics in aging and cardiovascular diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1204483.
- [2] ALI M A, GIOSCIA-RYAN R, YANG D L, et al. Cardiovascular aging: spotlight on mitochondria[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 326(2): H317-H333.
- [3] NISHIMOTO S, SATA M, FUKUDA D J. Expanding role of deoxyribonucleic acid-sensing mechanism in the development of lifestyle-related diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 881181.
- [4] SUZUKI K, KINOSHITA D, YUKI H, et al. Higher noncalcified plaque volume is associated with increased plaque vulnerability and vascular inflammation[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2024, 17(1): e015769.
- [5] JACOBS H T. A century of mitochondrial research, 1922-2022[J]. *Enzymes*, 2023, 54: 37-70.
- [6] MURPHY M P, O'NEILL L A J. A break in mitochondrial endosymbiosis as a basis for inflammatory diseases[J]. *Nature*, 2024, 626(7998): 271-279.
- [7] 李佳敏,房智超,王树楷,等.线粒体功能障碍及线粒体自噬异常在急性胰腺炎中的作用[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(12): 58-64.
- [8] YE J J, HU X D, WANG Z W, et al. The role of mtDAMPs in the trauma-induced systemic inflammatory response syndrome[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1164187.
- [9] GANDO S, LEVI M, TOH C H. Trauma-induced innate immune activation and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2024, 22(2): 337-351.
- [10] LI D, YANG S J, XING Y W, et al. Novel insights and current evidence for mechanisms of atherosclerosis: mitochondrial dynamics as a potential therapeutic target[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 673839.
- [11] COLLINS L V, HAJIZADEH S, HOLME E, et al. Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces *in vivo* and *in vitro* inflammatory responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 75(6): 995-1000.

- [12] HEFTI E, BLANCO J G. Mitochondrial DNA heteroplasmy in cardiac tissue from individuals with and without coronary artery disease[J]. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal*, 2018, 29(4): 587-593.
- [13] JYLHÄVÄ J, LEHTIMÄKI T, JULA A, et al. Circulating cell-free DNA is associated with cardiometabolic risk factors: the health 2000 survey[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 268-271.
- [14] UEDA K, SAKAI C, ISHIDA T, et al. Cigarette smoke induces mitochondrial DNA damage and activates cGAS-STING pathway: application to a biomarker for atherosclerosis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(2): 163-180.
- [15] LIU X, SUN X B, ZHANG Y K, et al. Association between whole blood-derived mitochondrial DNA copy number, low-density lipoprotein cholesterol, and cardiovascular disease risk[J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(20): e029090.
- [16] XIE S Y, SU E Y, SONG X Y, et al. GSDME in endothelial cells: inducing vascular inflammation and atherosclerosis via mitochondrial damage and STING pathway activation[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2579.
- [17] KOBAYASHI Y, SAKAI C, ISHIDA T, et al. Mitochondrial DNA is a key driver in cigarette smoke extract-induced IL-6 expression[J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(1): 88-101.
- [18] LI K B, DAI M J, SACIROVIC M, et al. Leukocyte telomere length and mitochondrial DNA copy number associate with endothelial function in aging-related cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1157571.
- [19] de GAETANO A N, SOLODKA K, ZANINI G, et al. Molecular mechanisms of mtDNA-mediated inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2898.
- [20] ZANINI G, SELLERI V, LOPEZ DOMENECH S, et al. Mitochondrial DNA as inflammatory DAMP: a warning of an aging immune system? [J]. *Biochem Soc Trans*, 2023, 51(2): 735-745.
- [21] NI H, WANG Y N, YAO K, et al. Cyclical palmitoylation regulates TLR9 signalling and systemic autoimmunity in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1.
- [22] ZHU B, WANG T B, WEI X X, et al. CpG DNA-triggered upregulation of TLR9 expression affects apoptosis and immune responses in human plasmacytoid dendritic cells isolated from chronic hepatitis B patients[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2023, 129(2): 330-337.
- [23] ZENG Y, YAN WANG C, XU J, et al. Overexpression of retinoid X receptor beta provides protection against oxidized low-density lipoprotein-induced inflammation via regulating PGC1 α -dependent mitochondrial homeostasis in endothelial cells[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 188: 114559.
- [24] ZHANG Z Y, MENG P, HAN Y J, et al. Mitochondrial DNA-LL-37 complex promotes atherosclerosis by escaping from autophagic recognition[J]. *Immunity*, 2015, 43(6): 1137-1147.
- [25] LI J L, HUYNH L, CORNWELL W D, et al. Electronic cigarettes induce mitochondrial DNA damage and trigger TLR9 (toll-like receptor 9) -mediated atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): 839-853.
- [26] KOULIS C, CHEN Y C, HAUSDING C, et al. Protective role for Toll-like receptor-9 in the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(3): 516-525.
- [27] KROGMANN A O, LÜSEBRINK E, STEINMETZ M, et al. Proinflammatory stimulation of toll-like receptor 9 with high dose CpG ODN 1826 impairs endothelial regeneration and promotes atherosclerosis in mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146326.
- [28] VANDE WALLE L, LAMKANFI M. Drugging the NLRP3 inflammasome: from signalling mechanisms to therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(1): 43-66.
- [29] TUMURKHUU G, SHIMADA K, DAGVADORJ J, et al. Ogg1-dependent DNA repair regulates NLRP3 inflammasome and prevents atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 119(6): e76-e90.
- [30] SHAO X Q, ZENG W R, WANG Q, et al. Fufang Zhenzhu Tiaozhi (FTZ) suppression of macrophage pyroptosis: key to stabilizing rupture-prone plaques[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117705.
- [31] WARD G A, MCGRAW K L, ABBAS-AGHABABAZADEH F, et al. Oxidized mitochondrial DNA released after inflammasome activation is a disease biomarker for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(8): 2216-2228.
- [32] NAKAHIRA K, HASPEL J A, RATHINAM V A K, et al. Autophagy proteins regulate innate immune responses by inhibiting the release of mitochondrial DNA mediated by the NALP3 inflammasome[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(3): 222-230.
- [33] XU Z, KOMBE KOMBE A J, Deng S, et al. NLRP inflammasomes in health and disease[J]. *Mol Biomed*, 2024, 5(1): 14.
- [34] WANG B, BHATTACHARYA M, ROY S, et al. Immunobiology and structural biology of AIM2 inflammasome[J]. *Mol Aspects Med*, 2020, 76: 100869.
- [35] BIRD L. Taking AIM2 at atherosclerotic plaques[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 341.
- [36] XU L, ZHOU J Y, CHE J H, et al. Mitochondrial DNA enables AIM2 inflammasome activation and hepatocyte pyroptosis in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2021, 320(6): G1034-G1044.
- [37] PAULIN N, VIOLA J R, MAAS S L, et al. Double-strand DNA sensing aim2 inflammasome regulates atherosclerotic plaque vulnerability[J]. *Circulation*, 2018, 138(3): 321-323.
- [38] CHEN C, XU P L. Cellular functions of cGAS-STING signaling[J]. *Trends Cell Biol*, 2023, 33(8): 630-648.
- [39] ZHOU J L, ZHUANG Z, LI J M, et al. Significance of the cGAS-STING pathway in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13316.
- [40] 陆观凤. cGAS 通过调控炎症信号促进巨噬细胞 M1 表型转化介导动脉粥样硬化的进展[D]. 武汉: 华中科技大学, 2021: 000319.

- [41] LU G F, CHEN S C, XIA Y P, et al. Synergistic inflammatory signaling by cGAS may be involved in the development of atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 5650-5673.
- [42] BI X J, DU C H, WANG X M, et al. Mitochondrial damage-induced innate immune activation in vascular smooth muscle cells promotes chronic kidney disease-associated plaque vulnerability[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(5): 2002738.
- [43] PHAM P T, FUKUDA D, NISHIMOTO S, et al. STING, a cytosolic DNA sensor, plays a critical role in atherogenesis: a link between innate immunity and chronic inflammation caused by lifestyle-related diseases[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4336-4348.
- [44] AN C, SUN F, LIU C, et al. IQGAP1 promotes mitochondrial damage and activation of the mtDNA sensor cGAS-STING pathway to induce endothelial cell pyroptosis leading to atherosclerosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110795.
- [45] LIU Q, CHENG Z, HUANG B, et al. Palmitic acid promotes endothelial-to-mesenchymal transition via activation of the cytosolic DNA-sensing cGAS-STING pathway[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2022, 727: 109321.
- [46] RONGVAUX A, JACKSON R, HARMAN C C D, et al. Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA[J]. *Cell*, 2014, 159(7): 1563-1577.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 郑峻萌, 王婷婷, 陈玉善, 等. 线粒体DNA激活的先天免疫在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(19): 44-50.

Cite this article as: ZHENG J M, WANG T T, CHEN Y S, et al. Research progress of innate immunity activated by mitochondrial DNA in atherosclerosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(19): 44-50.