

· 前沿进展 ·

## 巨噬细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展

黄影, 朱丽华

**【摘要】** 动脉粥样硬化 (AS) 是心血管疾病的主要病理基础, 而巨噬细胞、淋巴细胞、血管内皮细胞及平滑肌细胞等在 AS 的发生发展过程中发挥着重要作用。近年来, 关于巨噬细胞自噬及 miRNA 对巨噬细胞的活性调节作用等在 AS 发生发展过程中作用的研究报道较多。本文主要综述了巨噬细胞在 AS 中作用的研究进展。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 泡沫细胞; 自噬; Toll 样受体; 综述

**【中图分类号】** R 543.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.05.001

黄影, 朱丽华. 巨噬细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (5): 1-4. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

HUANG Y, ZHU L H. Progress on the role of macrophages in atherosclerosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (5): 1-4.

### Progress on the Role of Macrophages in Atherosclerosis HUANG Ying, ZHU Li-hua

1. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Cardiovascular Research Institute of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: ZHU Li-hua, E-mail: [tracymed@126.com](mailto:tracymed@126.com)

**【Abstract】** Atherosclerosis (AS) is the main pathological basis of cardiovascular disease, macrophages, lymphocytes, vascular endothelial cells and smooth muscle cells play important roles in the genesis and development of AS. In recent years, researches about role of macrophage autophagy and miRNA in regulating activity of macrophages in the genesis and development of AS are common. This paper reviews the progress on the role of macrophages in AS.

**【Key words】** Atherosclerosis; Macrophages; Foam cells; Autophagy; Toll-like receptors; Review

动脉粥样硬化 (AS) 是由内皮损伤、脂质沉积、单核细胞浸润及泡沫细胞、脂纹、斑块形成等一系列病理改变而导致的慢性病变, 目前关于其发病机制的学说众多, 其中较公认的为慢性血管炎症学说。近年研究表明, 巨噬细胞内皮下迁移及泡沫细胞形成, 斑块内局部巨噬细胞增殖、聚集及凋亡在 AS 的发生发展过程中具有重要作用。本文主要综述了巨噬细胞在 AS 中作用的研究进展。

### 1 巨噬细胞在 AS 中的作用

在 AS 早期, 内膜中的巨噬细胞吞噬并脂化游离脂质以免游离脂质对胞膜造成损伤, 防止游离脂质在内皮下过度沉积或进一步刺激内膜而引发炎症反应, 但随着胞内脂质流进与流出失衡, 脂质超负荷的巨噬细胞出现凋亡, 导致邻近巨噬细胞发挥胞葬作用以清除凋亡细胞, 同时释放白介素 10 (IL-10) 及转化生长因子  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等抗炎因子, 进而促进炎症消退, 抑制 AS 进展。在 AS 进展期, 巨噬细胞大量增殖、聚集, 但由于此阶段的巨噬细胞无胞葬作用而导致凋亡细胞不能被有效

清除、泡沫细胞大量聚集并出现坏死, 最终造成坏死核形成及扩大。此外, 巨噬细胞分泌的大量炎性递质还可引发斑块炎症反应或影响斑块稳定性, 如基质金属蛋白酶 (MMPs) 可降解纤维帽并抑制平滑肌细胞 (SMCs) 合成胶原, 导致斑块破裂并引发心血管事件等。

1.1 巨噬细胞分型 受不同环境因子刺激, 巨噬细胞可分化为具有不同功能和细胞表面标记的亚型。在体外模型系统中, 巨噬细胞主要分化为经典活化 M1 型和选择活化 M2 型, 其中 M1 型巨噬细胞是一种促炎性巨噬细胞, 在干扰素  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 介导下, 脂多糖 (LPS) 可与 M1 型巨噬细胞表面 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合, 并通过核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路表达多种炎性递质, 如白介素 1 (IL-1)、白介素 6 (IL-6)、白介素 12 (IL-12)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 及单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 等, 进而引发或加重炎症反应, 促进 AS 进展; M2 型巨噬细胞是一种抗炎性巨噬细胞, 在白介素 4 (IL-4)、白介素 13 (IL-13)、免疫复合物 (IC) 及激素 (GC) 等作用下, 单核细胞分化成 M2 型巨噬细胞并被激活, 继而抑制促炎因子释放并分泌抗炎因子, 如 IL-10 及 TGF- $\beta$  等, 发挥抗炎作用, 参与组织重构及修复, 抑制 AS 进展。此外, IL-4 和 IL-13 还可促进 M1 型巨噬细胞分化为 M2 型巨噬细胞; 活化的过氧

1. 430060 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院心内科

2. 430060 湖北省武汉市, 武汉大学心血管病研究所

通信作者: 朱丽华, E-mail: [tracymed@126.com](mailto:tracymed@126.com)

化物酶体增殖物激活受体 (PPAR- $\gamma$ ) 信号通路可抑制 M1 型巨噬细胞及其所致炎症, 调控单核细胞向 M2 型巨噬细胞转化<sup>[1]</sup>。人和小鼠 AS 早期和进展期均存在 M1 型和 M2 型巨噬细胞, 且 M1 型与 M2 型巨噬细胞存在相互转化现象, 这可能与 PPAR- $\gamma$  调控巨噬细胞分化密切相关。

目前, 并没有充分证据证明 M2 型巨噬细胞究竟会促进 AS 进展还是会抑制 AS 进展。有研究表明, AS 进展期斑块中 M1 型巨噬细胞主要分布于斑块肩部, 这可能与斑块不稳定性有关, 而 M2 型巨噬细胞主要分布于血管外膜处, 这可能与斑块中新生血管形成及斑块破裂风险增加有关<sup>[2]</sup>, 提示 M1 型和 M2 型巨噬细胞与 AS 进展有关; 也有研究表明, M2 型巨噬细胞主要分布于斑块稳定部位, 在斑块不稳定部位 M1 型巨噬细胞主要标记物及 Th1 相关因子表达增加<sup>[3]</sup>, 提示 M2 型巨噬细胞与斑块稳定性相关, 而斑块内 M1 型与 M2 型巨噬细胞的比例在 AS 进展过程中具有重要作用。除 M1 型和 M2 型巨噬细胞外, 巨噬细胞受不同刺激因子作用还会分化为 Mhem 巨噬细胞群、Mox 巨噬细胞群、M (hb) 细胞群及 M4 型巨噬细胞群等, 而血小板因子 4 (CXCL-4) 诱导单核细胞分化的 M4 型巨噬细胞与冠状动脉斑块不稳定性有关, 提示 M4 型巨噬细胞会在一定程度上促进 AS 进展<sup>[4]</sup>。目前, 不同分型巨噬细胞在 AS 中的作用尚不十分清楚, 仍需进一步研究证实。

1.2 AS 进展中巨噬细胞的增殖 巨噬细胞的增殖、聚集在 AS 早期和进展期病变及其并发症发生发展过程中均具有重要作用。AS 病变处存在巨噬细胞、SMCs、内皮细胞及淋巴细胞等增殖现象, 其中以巨噬细胞增殖为主。在 AS 早期, 巨噬细胞主要来源于对血液中单核细胞的招募及 AS 病变处巨噬细胞局部增殖<sup>[5]</sup>; 在 AS 进展期, 巨噬细胞主要来源于斑块内局部巨噬细胞增殖, 而斑块内局部巨噬细胞增殖是导致 AS 进展的主要原因<sup>[6]</sup>。研究表明, 以纳米微粒为载体的辛伐他汀可抑制小鼠 AS 进展期斑块中巨噬细胞增殖, 迅速减轻斑块炎症且巨噬细胞重塑表型良好<sup>[7]</sup>。脾酪氨酸激酶 (Syk) 是一种细胞内信号蛋白, Syk 激活后参与骨髓单核细胞的增殖分化、黏附及渗入内膜过程。Syk 抑制剂 fostamatinib 可通过干预粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 及白介素 3 (IL-3) 而抑制骨髓单核细胞增殖、单核细胞黏附内皮并促进单核细胞分化为巨噬细胞, 但其对 AS 进展期斑块中巨噬细胞增殖及聚集等无影响<sup>[8]</sup>。细胞周期调节药物可导致 p53 失活并促进 AS 进展, 而转录因子锌指蛋白 184 (Zfp148) 可通过抑制 p53 活性而促进 AS 病变处巨噬细胞增殖。实验研究表明, Zfp148 缺失的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠及 p53 和载脂蛋白 E 双基因敲除小鼠体内磷酸化 p53 水平升高, AS 病变处巨噬细胞增殖减少, AS 进展受到抑制<sup>[9]</sup>。细胞周期相关蛋白 BubR1 是调节细胞分裂的重要蛋白分子, BubR1 低表达的突变小鼠 AS 斑块中巨噬细胞聚集减少, 巨噬细胞增殖及 AS 进展延缓<sup>[10]</sup>。

1.3 AS 进展中巨噬细胞泡沫化 在巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞过程中, ATP 结合盒转运子 (ABCA1、ABCG1) 及巨噬细胞表面清道夫受体 (SRs) 发挥着重要作用。巨噬细胞可

通过激活 Ca<sup>2+</sup> 信号通路而增加 ABCA1 和 ABCG1 的表达, 进而参与胞质内载脂蛋白 A1 的逆向转运及高密度脂蛋白 (HDL) 合成, 抑制游离胆固醇在巨噬细胞内沉积及 AS 进展。OGURA 等<sup>[11]</sup> 研究发现, 泛素-蛋白酶体系统 (UPS) 抑制剂可通过促进体内外巨噬细胞 ABCA1 和 ABCG1 的表达而促进脂质流出增加, 进而抑制 AS 进展; 清道夫 A 型受体 (SR-A) 或 CD36 主要通过吞噬脂质而参与泡沫细胞的形成及凋亡, 促进巨噬细胞炎症基因表达、坏死核扩大, 进而促进 AS 进展。MÄKINEN 等<sup>[12]</sup> 研究结果显示, 在 RNA 分子水平上干扰巨噬细胞表面 SR-A 或 CD36 的表达可使高脂喂养的小鼠 AS 病变处泡沫细胞形成减少, 而清道夫 B 型受体 (SR-B) 具有与 ATP 结合盒转运子相似的作用, 可促进巨噬细胞脂质流出。瞬时受体电位锚蛋白 1 (TRPA1) 信号通路是一种非选择性阳离子通道, 主要表达于感觉神经元, 少量表达于内皮细胞, 可参与调节心血管功能。TRPA1 基因缺失或经 TRPA1 抑制剂预处理的载脂蛋白 E 基因敲除小鼠巨噬细胞内氧化修饰型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 沉积加重, 三酰甘油和胆固醇含量升高<sup>[13]</sup>, 提示 TRPA1 信号通路激活后具有一定的抑制脂质沉积作用。目前, 已有研究证实 TRPA1 抑制剂可通过下调 ABCA1 和 ABCG1 的表达而减少巨噬细胞中胆固醇的流出, 但其对 SRs 的表达及 SRs 介导的脂质吞噬过程无影响, 因此并不会抑制泡沫细胞形成。总之, 巨噬细胞吞噬脂质及脂质流进与流出失衡可导致泡沫细胞形成及 AS 进展。

1.4 AS 进展中巨噬细胞的胞葬与凋亡 巨噬细胞、SMCs 及内皮细胞凋亡参与 AS 坏死核的形成, 其中以巨噬细胞凋亡为主。在 AS 早期, 吞噬大量脂质的巨噬细胞逐渐出现凋亡, 而巨噬细胞凋亡与病变范围缩小及斑块形成延缓密切相关, 这是周围巨噬细胞通过胞葬作用清除凋亡细胞、减少病变处炎症细胞数量及炎症因子释放的结果。胞葬作用是一种机体自我保护机制, 可能与巨噬细胞中酪氨酸激酶 (MerTK) 受体有关。动物实验研究表明, MerTK 受体突变可导致进展期 AS 小鼠巨噬细胞胞葬作用缺失, 进而促进凋亡细胞聚集及坏死斑块形成, 导致 AS 进展<sup>[14]</sup>。体外实验研究表明, 巨噬细胞吞噬凋亡细胞时 ERK5 活性依赖性信号通路介导的胞葬作用增强, 有利于抑制 AS 进展, 敲除 ERK5 基因后, 巨噬细胞胞葬作用减弱, AS 病变处炎症范围扩大<sup>[15]</sup>。巨噬细胞 TLR4 可通过激活还原型辅酶 II (NADPH) 氧化酶和去整合素-金属蛋白酶 17 (ADAM17) 信号通路而促进巨噬细胞 MerTK 受体脱落, 继而导致巨噬细胞胞葬作用减弱<sup>[16]</sup>, 但其主要出现在人 AS 进展期, 在 AS 早期不明显。在 AS 进展期, 斑块炎症、脂质氧化及代谢改变可诱导巨噬细胞内内质网产生应激反应, 而应激内质网激活后可通过一系列展开蛋白反应 (UPR) 信号通路而增加促凋亡蛋白 CEBP 同源蛋白 (CHOP) 的表达, 进而促进巨噬细胞凋亡<sup>[17]</sup>, 且巨噬细胞凋亡机制可能与应激内质网中 Ca<sup>2+</sup> 释放入胞质有关。此外, 氧化磷脂或脂蛋白还可通过激活 CD36、Toll 样受体 2 (TLR2) 和 STAT1 信号通路而促进巨噬细胞凋亡、炎症因子释放及坏死核形成, 最终导致 AS 进展。

1.5 AS 进展中巨噬细胞的自噬 自噬是指细胞内衰老蛋白及受损细胞器转运至溶酶体进行降解及再利用的代谢过程,其是细胞维持存活的自我保护机制。近年研究发现,内膜下巨噬细胞自噬与 AS 及心血管疾病等有关。LIU 等<sup>[18]</sup>研究表明,AS 早期巨噬细胞自噬增多,可抑制脂质在内皮下沉积及脂质进入巨噬细胞,进而抑制巨噬细胞凋亡及 AS 进展;在 AS 进展期,巨噬细胞自噬减少或缺失可导致 AS 病变处炎性反应、氧化应激反应加剧及斑块坏死,造成 AS 进展。此外,巨噬细胞自噬还可促进 AS 斑块中受损的巨噬细胞修复、抑制巨噬细胞凋亡并增强邻近巨噬细胞对凋亡细胞的胞葬作用。在高脂喂养的低密度脂蛋白基因敲除的进展期 AS 小鼠中,ATG5 缺失的巨噬细胞自噬受抑制,NADPH 氧化酶介导的应激反应增强,巨噬细胞凋亡增多,胞葬作用减弱,最终导致 AS 进展<sup>[19]</sup>。有研究表明,PI3K/AKT/mTOR 信号通路受抑制可导致巨噬细胞自噬增强,促进促炎因子分泌及巨噬细胞凋亡,进而减缓巨噬细胞在 AS 斑块处聚集,抑制 AS 进展<sup>[20]</sup>。WANG 等<sup>[21]</sup>通过生物信息学分析及双荧光素酶基因检测发现,高脂饮食可诱导 miR-384-5p 表达上调并与 Bectlin-1mRNA 上的 3'-UTR 结合,进而抑制 Bectlin-1mRNA 转录及巨噬细胞自噬,导致 AS 进展。总之,自噬是近年来医学领域研究热点之一,增强巨噬细胞自噬能力可能为 AS 的有效治疗提供新方向。

1.6 巨噬细胞与 Toll 样受体 (TLRs) TLRs 是一种跨膜受体蛋白,其中 TLR4 是 TLRs 家族重要成员之一,存在于人体多种免疫细胞(如巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞、淋巴细胞)中,在 AS 发生发展过程中具有重要作用。在内源性配体如 ox-LDL 或外源性配体如 LPS 作用下,巨噬细胞膜上 TLR4 活化并激活 NF- $\kappa$ B 或干扰素调节因子 3 (IRF3),促进巨噬细胞分泌促炎因子(如 IL-1、IL-12、TNF- $\alpha$  等)及胞内脂质沉积,导致 AS 进展;此外,上述促炎因子还可通过刺激巨噬细胞表达 TLR4 而促进巨噬细胞吞噬脂质,形成巨噬泡沫细胞,进而导致 AS 进展。研究表明,TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路激活后可促进巨噬细胞基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 表达升高并导致纤维帽降解,斑块不稳定性增加<sup>[22]</sup>;NF- $\kappa$ B 抑制剂可通过抑制 LPS 介导的巨噬细胞表面 TLR4 激活而抑制 AS 进展<sup>[23]</sup>。此外,TRL4 信号通路激活还可增加 Fas 死亡信号通路的细胞凋亡分子表达,促进斑块中巨噬细胞凋亡及斑块破裂。

1.7 巨噬细胞与微小 RNA (miRNA) miRNA 是一系列非编码微小 RNA,存在于从病毒到动植物等各种生物体基因中,可通过与靶向 mRNA 的 3'-UTR 结合而导致 mRNA 降解并抑制相关基因的表达。近年研究表明,miRNA 可通过调控巨噬细胞、SMCs 和内皮细胞功能而影响 AS 进展<sup>[24]</sup>。miR-155 主要在 AS 病变处巨噬细胞和 SMCs 中表达,而 miR-155 上调可抑制 Bcl-6 表达,促进单核-巨噬细胞向促炎型巨噬细胞分化并释放炎性因子,促进 AS 进展<sup>[25]</sup>。HORIE 等<sup>[26]</sup>研究表明,miR-33 可抑制小鼠巨噬细胞脂质流出及 HDL 合成,促进其血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平下降并抑制 AS 进展,而 miR-33 基因敲除小鼠血清 HDL-C 水平升高,可导致 AS 进

展。WANG 等<sup>[27]</sup>研究表明,miR-223 可通过抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路而减少巨噬细胞内脂质沉积及炎性因子分泌,进而抑制 AS 进展。此外,miRNA-146a、miRNA-467a、miRNA-24 及 miRNA-124a 等主要通过 NF- $\kappa$ B 信号通路而间接调节促炎或抑炎因子的表达,参与 AS 炎症的调控,进而影响 AS 的发生发展。

## 2 小结与展望

巨噬细胞参与 AS 的多个环节,巨噬细胞分型,巨噬细胞增殖、自噬及其分泌的炎性递质,泡沫细胞形成等在 AS 发生发展过程中发挥着重要作用,但目前巨噬细胞在 AS 发生发展中的具体作用机制仍未完全明确,分析总结如下:(1)超强的可塑性和异质性使 AS 斑块中的巨噬细胞在多种因素刺激下分化出不同细胞表型,而不同分型的巨噬细胞在 AS 发生发展过程中具有不同作用,其中 M2 型巨噬细胞属抗炎性巨噬细胞,控制 M2 型巨噬细胞定向分化可能成为治疗 AS 的新靶点,但目前正确鉴别巨噬细胞分型仍存在一定困难;(2)近年来关于巨噬细胞自噬对 AS 影响的研究报道较多,AS 进展期巨噬细胞自噬能下降可导致细胞凋亡及坏死核扩大,因此提高 AS 进展期巨噬细胞自噬能力可为延缓斑块破裂及防止心血管并发症的发生提供新方向;(3)miRNA 可在分子水平上调控基因表达及转录,而关于 miRNA 的研究是目前研究热点之一,相信随着研究的进一步深入,miRNA 或可能成为新的心血管疾病治疗靶点之一。

## 参考文献

- [1] BOUHLEL M A, DERUDAS B, RIGAMONTI E, et al. PPAR $\gamma$  activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties [J]. *Cell Metab*, 2007, 6 (2): 137 - 143. DOI: 10.1016/j.cmet.2007.06.010.
- [2] STÖGER J L, GJIBELS M J, VAN DER VALDEN S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 225 (2): 461 - 468. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.013.
- [3] DE GAETANO M, CREAM D, BARRY M, et al. M1 - and M2 - Type Macrophage Responses Are Predictive of Adverse Outcomes in Human Atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 275. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00275.
- [4] ERBEL C, WOLF A, LASITSCHKA F, et al. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 186 (22): 219 - 225. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.151.
- [5] LHOTÁK Š, GYULAY G, CUTZ J C, et al. Characterization of Proliferating Lesion - Resident Cells During All Stages of Atherosclerotic Growth [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (8). pii: e003945. DOI: 10.1161/JAHA.116.003945.
- [6] MURPHY A J, TALL A R. Proliferating macrophages populate established atherosclerotic lesions [J]. *Circ Res*, 2014, 114 (2):

- 236 – 238. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 113. 302813.
- [ 7 ] TANG J, LOBATO M E, HASSING L, et al. Inhibiting macrophage proliferation suppresses atherosclerotic plaque inflammation [J]. *Sci Adv*, 2015, 1 ( 3 ): pii: e1400223.
- [ 8 ] LINDAU A, HÄRDNER C, HERGETH S P, et al. Atheroprotection through SYK inhibition fails in established disease when local macrophage proliferation dominates lesion progression [J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111 ( 2 ): 20. DOI: 10. 1007/s00395 – 016 – 0535 – 8.
- [ 9 ] SAYIN V I, KHAN O M, PEHLIVANOGLU L E, et al. Loss of one copy of Zfp148 reduces lesional macrophage proliferation and atherosclerosis in mice by activating p53 [J]. *Circ Res*, 2014, 115 ( 9 ): 781 – 789. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 115. 304992.
- [ 10 ] TANAKA S, MATSUMOTO T, MATSUBARA Y, et al. BubR1 Insufficiency Results in Decreased Macrophage Proliferation and Attenuated Atherogenesis in Apolipoprotein E – Deficient Mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 ( 9 ). pii: e004081. DOI: 10. 1161/JAHA. 116. 004081.
- [ 11 ] OGURA M, AYAORI M, TERAOKA Y, et al. Proteasomal inhibition promotes ATP – binding cassette transporter A1 ( ABCA1 ) and ABCG1 Expression and cholesterol efflux from macrophages in vitro and in vivo [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 ( 9 ): 1980 – 1987. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 111. 228478.
- [ 12 ] MÄKINEN P I, LAPPALAINEN J P, HEINONEN S E, et al. Silencing of either SR-A or CD36 reduces atherosclerosis in hyperlipidaemic mice and reveals reciprocal upregulation of these receptors [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88 ( 3 ): 530 – 538.
- [ 13 ] ZHAO J F, SHYUE S K, KOU Y R, et al. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Channel Involved in Atherosclerosis and Macrophage – Foam Cell Formation [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12 ( 7 ): 812 – 823. DOI: 10. 7150/ijbs. 15229.
- [ 14 ] THORP E, CUI D, SCHRIJVERS D M, et al. Merck receptor mutation reduces efferocytosis efficiency and promotes apoptotic cell accumulation and plaque necrosis in atherosclerotic lesions of apoE – / – mice [J]. *Arterioscler Thromb*, 2008, 28 ( 8 ): 1421 – 1428. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 108. 167197.
- [ 15 ] HEO K S, CUSHMAN H J, AKAIKE M, et al. ERK5 activation in macrophages promotes efferocytosis and inhibits atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2014, 130 ( 2 ): 180 – 191. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 113. 005991.
- [ 16 ] THORP E, VAISAR T, SUBRAMANIAN M, et al. Shedding of the Mer tyrosine kinase receptor is mediated by ADAM17 protein through a pathway involving reactive oxygen species, protein kinase C $\delta$ , and p38 mitogen – activated protein kinase ( MAPK ) [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286 ( 38 ): 33335 – 33344. DOI: 10. 1074/jbc. M111. 263020.
- [ 17 ] IVANOVA E A, OREKHOV A N. The Role of Endoplasmic Reticulum Stress and Unfolded Protein Response in Atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 ( 2 ). pii: E193. doi: 10. 3390/ijms17020193.
- [ 18 ] LIU X, TANG Y, CUI Y, et al. Autophagy is associated with cell fate in the process of macrophage – derived foam cells formation and progress [J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23 ( 1 ): 57. DOI: 10. 1186/s12929 – 016 – 0274 – z.
- [ 19 ] LIAO X, SLUIMER J C, WANG Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2012, 15 ( 4 ): 545 – 553. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2012. 01. 022.
- [ 20 ] ZHAI C, CHENG J, MUJAHID H, et al. Selective inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling pathway regulates autophagy of macrophage and vulnerability of atherosclerotic plaque [J]. *Plos One*, 2014, 9 ( 3 ): e90563. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0090563.
- [ 21 ] WANG B, ZHONG Y, HUANG D, et al. Macrophage autophagy regulated by miR-384 – 5p – mediated control of Beclin – 1 plays a role in the development of atherosclerosis [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8 ( 2 ): 606 – 614.
- [ 22 ] GARGIULO S, GAMBA P, TESTA G, et al. Relation between TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation by 27 – hydroxycholesterol and 4 – hydroxynonenal, and atherosclerotic plaque instability [J]. *Aging Cell*, 2015, 14 ( 4 ): 569 – 581. DOI: 10. 1111/ acel. 12322.
- [ 23 ] WAN J, SHAN Y, FAN Y, et al. NF- $\kappa$ B inhibition attenuates LPS – induced TLR4 activation in monocyte cells [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14 ( 5 ): 4505 – 4510. DOI: 10. 3892/mmr. 2016. 5825.
- [ 24 ] WEI Y, NAZARI – JAHANTIGH M, NETH P, et al. MicroRNA-126, – 145, and – 155: a therapeutic triad in atherosclerosis? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33 ( 3 ): 449 – 454. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 112. 300279.
- [ 25 ] NAZARI – JAHANTIGH M, WEI Y, NOELS H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122 ( 11 ): 4190 – 4202. DOI: 10. 1172/JCI61716.
- [ 26 ] HORIE T, BABA O, KUWABARA Y, et al. MicroRNA-33 deficiency reduces the progression of atherosclerotic plaque in ApoE – / – mice [J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1 ( 6 ): e003376. DOI: 10. 1161/JAHA. 112. 003376.
- [ 27 ] WANG J, BAI X, SONG Q, et al. miR-223 Inhibits Lipid Deposition and Inflammation by Suppressing Toll – Like Receptor 4 Signaling in Macrophages [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16 ( 10 ): 24965 – 24982. DOI: 10. 3390/ijms161024965.

( 收稿日期: 2017 – 01 – 12; 修回日期: 2017 – 05 – 20 )

( 本文编辑: 鹿飞飞 )