

巨噬细胞增殖和凋亡与动脉粥样硬化

陈孔^{1,2} 综述, 曾高峰², 唐朝克¹ 审校

(1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 生命科学研究中心,

2. 南华大学附属第二医院心内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 巨噬细胞增殖; 细胞凋亡; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种由动脉壁脂质沉积所引发的一种病理生理过程,与巨噬细胞介导的慢性炎症反应高度相关。As早期,巨噬细胞通过吞噬作用清除斑块中修饰脂蛋白、细胞碎片和死亡细胞,限制斑块生长。随着病程进展,斑块中巨噬细胞凋亡增多且清除功能下降,引起继发性细胞坏死和炎症反应,促成不稳定斑块形成。巨噬细胞增殖和凋亡与As发生发展密切相关。本文主要针对巨噬细胞增殖和凋亡对As发生发展的影响做一综述,为As防治提供理论依据。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Macrophage Proliferation and Apoptosis on Atherosclerosis

CHEN Kong^{1,2}, ZENG Gao-Feng², and TANG Chao-Ke¹

(1. Institute of Cardiovascular Research, Key Laboratory for Atherosclerosis of Hunan Province, Life Science Research Center, University of South China, 2. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Macrophage Proliferation; Apoptosis; Atherosclerosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a pathological and physiological process triggered by lipid deposition in arterial wall, and is highly correlated with chronic inflammatory reaction mediated by macrophages. In early stage of atherosclerosis, macrophage limits disease progression by phagocytizing modified lipoproteins, cellular debris and dead cells. As the disease progresses, macrophages apoptosis increases and efferocytosis defective causes the secondary necrosis and inflammatory reaction, thus promotes the formation of unstable plaques. Macrophage proliferation and apoptosis are closely related to atherosclerosis. Therefore, this article focuses on macrophage proliferation and apoptosis on atherosclerosis, providing the theoretical basis for atherosclerosis prevention and control.

动脉粥样硬化性心血管疾病是目前世界范围内人类发病和死亡的主要原因之一。血脂异常、高血压、胰岛素抵抗和吸烟等危险因素损伤血管内皮,导致内皮功能障碍,为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发生始动环节。受损血管内皮细胞募集单核细胞至内膜下,单核细胞浸润并分化为巨噬细胞,通过清道夫受体吞噬过多氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),转变为泡沫细胞,形成最早的As病变脂质条纹。荷脂的巨噬细胞能分泌许多生长因子及炎症介质,促进斑块生

长及炎症反应;因此巨噬细胞对As发生发展起重要作用。众多因素控制斑块中巨噬细胞数量,包括单核细胞浸润、巨噬细胞增殖和凋亡、单核细胞/巨噬细胞迁移。传统观点认为粥样斑块中巨噬细胞主要来源于血液,但有新近研究表明,巨噬细胞局部增殖是斑块巨噬细胞主要来源^[1],提示巨噬细胞增殖和凋亡与As发生发展密切相关。本文主要针对巨噬细胞增殖和凋亡对As发生发展的影响作一综述,以期As防治提供新的靶点及作用途径。

[收稿日期] 2014-04-28

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81170278, 8107022, 81370377);湖南省自然科学基金衡阳联合基金(10JJ9019)

[作者简介] 陈孔,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化防治, E-mail 为 642556937@qq.com。通讯作者曾高峰,博士,主任医师,教授,硕士研究生导师, E-mail 为 qichingnudou@tom.com。通讯作者唐朝克,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化防治, E-mail 为 tangchaoke@qq.com。

1 巨噬细胞活化与动脉粥样硬化

巨噬细胞受内膜下局部微环境信号刺激,活化为具有不同功能表型的亚型,包括经典活化巨噬细胞(classically activated macrophage, CAM;即 M1 型巨噬细胞)和选择性活化巨噬细胞(alternatively activated macrophage, AAM;即 M2 型巨噬细胞)^[2]。M1 型巨噬细胞由于干扰素 γ 以及脂多糖等诱导,以分泌促炎因子为主,发挥促炎功能;M2 型巨噬细胞由白细胞介素 4 以及白细胞介素 13 等诱导,以修复组织、抗炎作用为主。在特殊信号诱导下,巨噬细胞两种细胞表型可以相互转化。两种巨噬细胞亚型功能各异,对 As 的影响在不同阶段各自占优势^[3]。As 起始阶段,斑块中巨噬细胞以 M2 型为主,通过增加甘露糖受体、转化生长因子 β 、白细胞介素 10 和精氨酸酶表达及分泌,抑制炎症反应,限制斑块生长。随着病程进展,斑块中 M1 型巨噬细胞占主导,分泌大量肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1 β 和白细胞介素 6 等炎性因子,参与炎症反应,促进 As 发展^[4]。M1 型巨噬细胞还可以分泌大量基质金属蛋白酶,降解细胞外基质,降低斑块稳定性。同时有实验表明易损斑块肩部聚集有大量巨噬细胞且主要为 M1 型^[5]。诱导巨噬细胞抗炎表型能降低斑块炎症程度,抑制 As^[6]。本课题组实验发现肝 X 受体激动剂可以明显抑制巨噬细胞肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 和白细胞介素 1 β 的分泌,降低斑块炎症,为肝 X 受体激动剂抗 As 提供了理论依据^[7]。越来越多实验证据表明巨噬细胞数量及炎症表型能影响斑块发生发展^[8]。上述结果提示巨噬细胞既受局部微环境作用,同时也能影响局部炎症状态,对于调节粥样斑块发生发展及斑块稳定性有重要作用。

2 巨噬细胞增殖与动脉粥样硬化

人、兔和鼠粥样斑块中,早已证实巨噬细胞明显增殖。新近研究表明动脉粥样斑块中巨噬细胞并非完全来源于单核细胞,而是主要依靠自身局部增殖。细胞增殖受多种因素调节,我们在此主要就抑癌基因、生长抑制基因和骨髓生长因子对巨噬细胞增殖及 As 的影响予以介绍,阐述巨噬细胞增殖与 As 的联系。

2.1 抑癌基因、生长抑制基因对巨噬细胞增殖与动脉粥样硬化的影响

通过研究基因敲除鼠,观察巨噬细胞增殖对 As

的影响。载脂蛋白 E 敲除(apolipoprotein E knock-out, ApoE-KO)鼠 p27kip1 失活,增加斑块内巨噬细胞增殖,促进 As^[9]。ApoE-KO 鼠巨噬细胞特异性视网膜母细胞瘤蛋白(retinoblastoma protein, pRb)缺乏,斑块内巨噬细胞增殖增加,促进斑块生长^[10]。ApoE-KO 鼠促凋亡蛋白 p53 失活增加内膜下巨噬细胞增殖,As 斑块面积变大,而 p53 正常骨髓植入 p53 和 ApoE 双敲除鼠,内膜下巨噬细胞增殖减少,抑制斑块形成^[11]。将 p53 敲除骨髓植入低密度脂蛋白受体敲除(low density lipoprotein receptor knock-out, LDLR-KO)鼠,巨噬细胞增殖及斑块脆性增加,促进 As^[12]。上述实验结果提示 p27kip1、pRb、p53 抑癌基因缺乏,巨噬细胞增殖增多,促进 As 发生发展。

研究表明人类 As 发生风险与染色体 9p21 靠近 Ink4/Arf 区域的许多单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)相关。Ink4/Arf 区域含有生长抑制基因 CDKN2A(编码 p16Ink4a; ARF; 编码人 p14Arf、鼠 p19Arf)和 CDKN2B(编码 p15Ink4b)。有研究证明,在白细胞中,染色体 9p21 上与 As 风险相关的 SNP 和 Ink4/Arf 表达之间存在相关性^[13],提示 Ink4/Arf 表达可能与 As 发生相关。实验证明 CDKN2B 表达下调增加 As 斑块面积^[14]。Kuo 等^[15]把 p16Ink4a/p19Arf 单倍缺失表达的骨髓移植到 LDLR-KO 鼠,斑块内巨噬细胞增殖增多,促进 As,提示 p16Ink4a/p19Arf 缺乏促进巨噬细胞增殖及 As 发展。

2.2 骨髓生长因子对巨噬细胞增殖与动脉粥样硬化的影响

机体中,骨髓生长因子包括巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor, M-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)等,它们对骨髓细胞增殖起重要作用^[16]。M-CSF 能促进巨噬细胞增殖、分化、存活。动物 As 斑块中, M-CSF 表达增多,提示 M-CSF 参与 As。有实验发现 ApoE-KO 鼠 M-CSF 缺乏, As 受抑制^[17]。另外, M-CSF 处理股动脉内膜受损 ApoE-KO 鼠,促进内膜斑块形成,且斑块内细胞主要来源骨髓^[18]。以上实验结果提示 M-CSF 可能通过刺激巨噬细胞增殖,促进 As 发展。然而也有实验证明 M-CSF 能减少高胆固醇血症兔主动脉壁胆固醇沉积,抑制 As 发生发展,可能是由于 M-CSF 能促进荷脂巨噬细胞胆固醇流出,提示 M-CSF 对巨噬细胞及 As 作用的复杂性。

GM-CSF 在 As 中的作用目前尚无定论。实验

显示 LDLR-KO 鼠注射 GM-CSF 显著增加新生粥样斑块中巨噬细胞增殖,且增殖能被抗 GM-CSF 抗体所抑制^[19]。另有实验表明 LDLR-KO 鼠缺乏 GM-CSF 能降低粥样斑块面积^[20]。还有体外实验证明 ox-LDL 诱导巨噬细胞增殖依赖于 GM-CSF 的产生,抑制 GM-CSF 能阻断 ox-LDL 诱导的巨噬细胞增殖^[21]。Yano 等^[22]实验发现曲格列酮能通过抑制 GM-CSF 从而抑制巨噬细胞增殖,部分解释了该药抗 As 的机制。上述实验结果提示 GM-CSF 能增加巨噬细胞增殖,促进 As,抑制 GM-CSF,能阻断巨噬细胞增殖,有抗 As 作用。但在 ApoE-KO 鼠,实验发现无论 GM-CSF 缺乏^[23]或补充 GM-CSF 都能促进 As^[24]。在高脂血症兔,GM-CSF 能减少 As 发生^[25]。出现以上不同实验结果,或许是因实验模型及实验方法不同所致。为了阐明 As 中 GM-CSF 的作用,需要更深入的研究。

3 巨噬细胞凋亡与动脉粥样硬化

巨噬细胞凋亡贯穿 As 发生发展始终。Gautier 等^[26]证明巨噬细胞凋亡在病变早期抑制 As,晚期则促进 As。As 早期,吞噬细胞(以 M2 型巨噬细胞为主)能通过胞葬作用(efferocytosis)快速将凋亡细胞清除,阻止继发性细胞坏死及炎症反应,抑制斑块生长。随着病变发展,胞葬作用逐渐缺失,凋亡的巨噬细胞、血管平滑肌细胞不能得到有效清除,继发坏死,释放细胞内各种蛋白酶和其它有毒物质,促成斑块坏死核心形成。因此,As 晚期大量巨噬细胞凋亡将导致不稳定斑块形成。胞葬作用缺失的原因,有实验表明与斑块 CDKN2B 表达下调有关^[14],也有证据提示与 M2 型巨噬细胞对 ox-LDL 的脂毒性较敏感导致细胞凋亡增多相关^[27]。总之,巨噬细胞凋亡对 As 有重要影响。

3.1 巨噬细胞凋亡对动脉粥样硬化的影响

利用不同动物模型研究巨噬细胞凋亡对 As 的影响。p53 敲除骨髓植入 ApoE*3-Leiden 转基因鼠,巨噬细胞凋亡降低,斑块面积显著增加^[28]。p21Cip1 是一种重要的细胞周期负调控蛋白,作为 p53 一个作用靶点,它参与细胞生长、分化、衰老及死亡过程。实验证明 ApoE-KO 鼠敲除 p21Cip1,巨噬细胞凋亡增多,As 受抑制^[29]。以上实验结果提示巨噬细胞凋亡可能有抑制 As 发生发展的作用。但另有实验表明 ApoE-KO 鼠敲除 p21Cip1 促进 As 进展^[30],这或许是 As 不同时期,巨噬细胞凋亡所起

作用不同的表现。Shaposhnik 等^[31]实验发现,动脉壁源性 M-CSF 缺乏促进巨噬细胞凋亡,减少斑块巨噬细胞数量,抑制 As,提示巨噬细胞凋亡或许要影响到巨噬细胞数量才能表现出抑制 As 作用。

据 Gautier 等^[26]实验结果,提示巨噬细胞凋亡在 As 不同阶段所产生的影响不同。实验表明将促凋亡蛋白 Bax 敲除骨髓植入 LDLR-KO 鼠,早期斑块中巨噬细胞凋亡减少,增加斑块面积^[32]。另有报道^[33]指出,抗凋亡蛋白 Fortilin 能抑制 Bax 诱导的巨噬细胞凋亡,促进巨噬细胞增殖,加速 As 发展。还有实验发现 ApoE-KO 鼠 p19Arf 缺乏,早期斑块巨噬细胞及血管平滑肌细胞凋亡减少,粥样斑块面积增加^[34]。Arai 等^[35]实验证明 ApoE-KO 鼠凋亡抑制因子 6 失活,早期斑块中巨噬细胞凋亡增加,显著抑制 As 进展。以上实验结果均提示早期病变中巨噬细胞凋亡能抑制 As。实验证明 ApoE-KO 鼠脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白失活,晚期斑块中巨噬细胞凋亡减少,粥样斑块变小^[36]。也有实验表明 ApoE-KO 鼠 CHOP/GADD153(growth arrest and DNA damage 153)失活,晚期斑块巨噬细胞凋亡减少,斑块坏死程度减轻,As 受抑制^[37]。上述实验提示,As 晚期巨噬细胞凋亡降低斑块稳定性,促进 As 发展。

巨噬细胞凋亡促使晚期粥样斑块坏死核心形成,增加斑块脆性及血栓性事件风险,但巨噬细胞凋亡的具体机制尚未被阐明。有研究表明内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)与自噬(autophagy,AP)功能紊乱参与巨噬细胞凋亡。

3.2 内质网应激对巨噬细胞凋亡及动脉粥样硬化的影响

As 发生发展中,ERS 介导血管炎症反应和内皮功能障碍,诱导巨噬细胞和血管平滑肌细胞凋亡,促使脂质核心形成。ERS 有两个主要特征,即内质网腔内未折叠或错误折叠蛋白聚集和钙离子平衡紊乱。持续 ERS 导致一些相关蛋白活化,包括活化转录因子 6、肌醇依赖酶 1 和蛋白质激酶 R 样内质网激酶,这些蛋白激活导致内质网未折叠蛋白累积,内质网功能开始出现障碍。为恢复内质网正常功能,未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)开始启动。ERS 持续过长,或适应性反应失效,细胞凋亡随之发生。UPR 失效导致细胞凋亡的一个关键物质是转录因子 CHOP,它促使内质网释放钙离子和半胱氨酸蛋白酶,同时激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II(calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMK II)。CaMK II 激活将诱导细胞表面死亡受体 Fas 表达增多,同时活化线粒体死

亡途径、信号转导与转录激活因子 1 和还原型辅酶 II 氧化酶,促进细胞凋亡^[38]。As 模型鼠 CHOP 缺乏,巨噬细胞凋亡减少,斑块坏死减轻,As 受抑制。ERS 特异性阻断剂 4-苯基丁酸钠能够显著抑制 As^[36]。综上所述,持续过长的 ERS 导致巨噬细胞凋亡增多,促进 As,而阻断 ERS 能减少巨噬细胞凋亡,抑制 As。

3.3 自噬对巨噬细胞凋亡及动脉粥样硬化影响

近年研究发现,巨噬细胞 AP 对 As 发生发展有重要影响。AP 是一种保守进化的分解代谢通路,将长半衰期蛋白以及受损细胞器运送至溶酶体系统降解,是维持细胞结构、功能的重要机制。哺乳动物中,AP 可以分为 3 种方式:巨自噬(macro AP)、微自噬(micro AP)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated AP)。巨自噬通常简称为 AP,是指在饥饿、细胞分化及正常生长调节等因素刺激下,胞质内形成直径为 300~900 nm、由双层脂膜围绕被降解物的自噬体,然后自噬体与溶酶体融合,降解其内容物的过程。在 As 早期,基础水平巨噬细胞 AP 具有抗 As 作用,As 晚期巨噬细胞 AP 功能失调或缺失促进血管炎症、氧化应激、斑块坏死^[39]。Liao 等^[40]实验发现,巨噬细胞自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, ATG5) 缺失,增加晚期斑块巨噬细胞凋亡、氧化应激和斑块坏死,促进 As。另有实验表明巨噬细胞 ATG5 缺失,斑块白细胞介素 1 β 表达明显升高,斑块面积增大。提示巨噬细胞 AP 功能紊乱可诱导巨噬细胞凋亡,加剧血管炎症,促进 As 发展。

4 小结

针对斑块巨噬细胞的探讨是目前 As 研究领域的焦点^[41]。新近研究表明巨噬细胞局部增殖是 As 病变中巨噬细胞的主要来源,巨噬细胞增殖与凋亡对 As 发生发展起重要作用,但巨噬细胞调节 As 发生发展的具体机制尚未阐明。有证据表明早期巨噬细胞吞噬凋亡细胞,阻止继发性细胞坏死,能限制局部炎症反应和斑块进展。然而,巨噬细胞吞噬脂蛋白、凋亡细胞和细胞碎片也会降低斑块稳定性。目前尚不清楚巨噬细胞增殖及凋亡在 As 各个阶段所起的作用孰好孰坏,也许增殖与凋亡影响到巨噬细胞数量与功能才是决定结果的关键。有实验显示,巨噬细胞虽在早期有限制 As 作用,但晚期巨噬细胞大量凋亡则加剧 As。再者,巨噬细胞本身是一种炎症细胞,它的参与或许加剧了血管炎症反

应,因此巨噬细胞的净效应可能是促进 As。显然,要确定调节斑块中巨噬细胞增殖与凋亡是否有治疗价值,需要更深入地了解 As 中巨噬细胞增殖与凋亡所起的作用及其作用机制,为 As 防治提供理论突破点。

[参考文献]

- [1] Robbins CS, Hilgendorf I, Weber GF, et al. Local proliferation dominates lesional macrophage accumulation in atherosclerosis[J]. Nat Med, 2013, 19(9): 1166-172.
- [2] 周宪宾,姚成芳. 巨噬细胞 M1/M2 极化分型的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(10): 956-960.
- [3] Pello OM, Silvestre C, De Pizzol M, et al. A glimpse on the phenomenon of macrophage polarization during atherosclerosis[J]. Immunobiology, 2011, 216(11): 1172-176.
- [4] Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhlel MA, et al. Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPAR gamma and LXR alpha pathways[J]. Circ Res, 2011, 108(8): 985-995.
- [5] Stoger JL, Gijbels MJ, van der Velden S, et al. Distribution of macrophage polarization markers in human atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2012, 225(2): 461-468.
- [6] Wolfs IM, Stoger JL, Goossens P, et al. Reprogramming macrophages to an anti-inflammatory phenotype by helminth antigens reduces murine atherosclerosis[J]. FASEB J, 2014, 28(1): 288-299.
- [7] 赵国军,汤石林,田国平,等. 肝 X 受体激动剂 T0901317 对脂多糖诱导的 THP-1 巨噬细胞炎症因子释放的影响及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(7): 594-598.
- [8] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(10): 709-721.
- [9] Diez-Juan A, Perez P, Aracil M, et al. Selective inactivation of p27 (Kip1) in hematopoietic progenitor cells increases neointimal macrophage proliferation and accelerates atherosclerosis[J]. Blood, 2004, 103(1): 158-161.
- [10] Boesten LS, Zadelaar AS, van Nieuwkoop A, et al. Macrophage retinoblastoma deficiency leads to enhanced atherosclerosis development in ApoE-deficient mice[J]. FASEB J, 2006, 20(7): 953-955.
- [11] Mercer J, Figg N, Stoneman V, et al. Endogenous p53 protects vascular smooth muscle cells from apoptosis and reduces atherosclerosis in ApoE knockout mice[J]. Circ Res, 2005, 96(6): 667-674.
- [12] Merched AJ, Williams E, Chan L. Macrophage-specific p53 expression plays a crucial role in atherosclerosis development and plaque remodeling[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23(9): 1608-614.
- [13] Holdt LM, Teupser D. Recent studies of the human chromosome 9p21 locus, which is associated with atherosclerosis in human populations[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32(2): 196-206.

- [14] Kojima Y, Downing K, Kundu R, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitor 2B regulates efferocytosis and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 1 083-097.
- [15] Kuo CL, Murphy AJ, Sayers S, et al. Cdkn2a is an atherosclerosis modifier locus that regulates monocyte/macrophage proliferation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(11): 2 483-492.
- [16] Hamilton JA. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(7):533-544.
- [17] Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice[J]. *Am J Pathol*, 1997, 150(5): 1 687-699.
- [18] Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T, et al. M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice; the critical role of the SDF-1-CXCR4 system[J]. *Arterioscler, Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(2): 283-289.
- [19] Zhu SN, Chen M, Jongstra-Bilen J, et al. GM-CSF regulates intimal cell proliferation in nascent atherosclerotic lesions[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10): 2 141-149.
- [20] Shaposhnik Z, Wang X, Weinstein M, et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor regulates dendritic cell content of atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(3): 621-627.
- [21] Ishii N, Matsumura T, Kinoshita H, et al. Activation of AMP-activated protein kinase suppresses oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(50): 34 561-569.
- [22] Yano M, Matsumura T, Senokuchi T, et al. Troglitazone inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation; impact of the suppression of nuclear translocation of ERK1/2[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 191(1): 22-32.
- [23] Ditiatkovski M, Toh BH, Bobik A. GM-CSF deficiency reduces macrophage PPAR-gamma expression and aggravates atherosclerosis in ApoE-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(10): 2 337-344.
- [24] Haghghat A, Weiss D, Whalin MK, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte macrophage colony-stimulating factor exacerbate atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Circulation*, 2007, 115(15): 2 049-054.
- [25] Shindo J, Ishibashi T, Yokoyama K, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor prevents the progression of atherosclerosis via changes in the cellular and extracellular composition of atherosclerotic lesions in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. *Circulation*, 1999, 99(16): 2 150-156.
- [26] Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage [J]. *Circulation*, 2009, 119(13): 1 795-804.
- [27] Isa SA, Ruffino JS, Ahluwalia M, et al. M2 macrophages exhibit higher sensitivity to ox-LDL-induced lipotoxicity than other monocyte/macrophage subtypes [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 229.
- [28] van Vlijmen BJ, Gerritsen G, Franken AL, et al. Macrophage p53 deficiency leads to enhanced atherosclerosis in APOE*3-Leiden transgenic mice[J]. *Circ Res*, 2001, 88(8): 780-786.
- [29] Merched AJ, Chan L. Absence of p21Waf1/Cip1/Sdi1 modulates macrophage differentiation and inflammatory response and protects against atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2004, 110(25): 3 830-841.
- [30] Akyurek LM, Boehm M, Olive M, et al. Deficiency of cyclin-dependent kinase inhibitors p21Cip1 and p27Kip1 accelerates atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 396(2): 359-363.
- [31] Shaposhnik Z, Wang X, Lusis AJ. Arterial colony stimulating factor-1 influences atherosclerotic lesions by regulating monocyte migration and apoptosis[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(7): 1 962-970.
- [32] Liu J, Thewke DP, Su YR, et al. Reduced macrophage apoptosis is associated with accelerated atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor-null mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(1): 174-179.
- [33] Pinkaew D, Le RJ, Chen Y, et al. Fortilin reduces apoptosis in macrophages and promotes atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 305(10): H1 519-529.
- [34] Gonzalez-Navarro H, Abu Nabah YN, Vinue A, et al. p19(ARF) deficiency reduces macrophage and vascular smooth muscle cell apoptosis and aggravates atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(20): 2 258-268.
- [35] Arai S, Shelton JM, Chen M, et al. A role for the apoptosis inhibitory factor AIM/Spalpa/Ap16 in atherosclerosis development[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(3): 201-213.
- [36] Erbay E, Babaev VR, Mayers JR, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(12): 1 383-391.
- [37] Thorp E, Li G, Seimon TA, et al. Reduced apoptosis and plaque necrosis in advanced atherosclerotic lesions of ApoE^{-/-} and LDLR^{-/-} mice lacking CHOP [J]. *Cell Metab*, 2009, 9(5): 474-481.
- [38] Tabas I, Tall A, Accili D. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression [J]. *Circ Res*, 2010, 106(1): 58-67.
- [39] Maiuri MC, Grassia G, Platt AM, et al. Macrophage autophagy in atherosclerosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 13: 584 715.
- [40] Liao X, Sluimer JC, Wang Y, et al. Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 545-553.
- [41] De Meyer I, Martinet W, De Meyer GR. Therapeutic strategies to deplete macrophages in atherosclerotic plaques[J]. *B J Clin Pharmacol*, 2012, 74(2): 246-263.