

[文章编号] 1007-3949(2018)26-0201-06

· 文献综述 ·

动脉粥样硬化中巨噬细胞介导胞葬作用的研究进展

廖思聪¹, 于杨², 王大新³, 秦树存²

(1. 中南大学湘雅二医院心血管内科, 湖南省长沙市 410011; 2. 泰山医学院动脉粥样硬化研究所, 山东省泰安市 271000; 3. 江苏省苏北人民医院医学实验研究中心, 江苏省扬州市 225001)

[关键词] 动脉粥样硬化; 胞葬作用; 巨噬细胞; 凋亡

[摘要] 动脉粥样硬化斑块内累积的大量凋亡和坏死细胞是斑块增大、坏死核心形成及斑块破裂的主要原因。生理状态下, 机体通过巨噬细胞等吞噬细胞介导的胞葬作用能及时吞噬和清除凋亡细胞。然而近年来研究表明, 斑块内凋亡细胞的清除速度远远低于生理状态, 其机制与巨噬细胞介导的胞葬功能障碍密切相关。本文综述了巨噬细胞介导的胞葬作用及其功能缺陷在动脉粥样硬化中的研究进展, 期望为动脉粥样硬化性心血管疾病防治提供理论和实验基础。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The research progress on macrophage mediated efferocytosis in atherosclerosis

LIAO Si-Cong¹, YU Yang², WANG Da-Xin³, QIN Shu-Cun²

(1. Department of Cardiology, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha 410011, Hunan, China; 2. Institute of Atherosclerosis, Taishan Medical University, Tai'an 271000, Shandong, China; 3. Medical Experimental Research Center, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Efferocytosis; Macrophage; Apoptosis

[ABSTRACT] The accumulation of a large number of apoptotic and necrotic cells in atherosclerotic plaques is the main cause of plaque enlargement, necrotic core formation and plaque rupture. Apoptotic cells are engulfed and cleared quickly by macrophage and other phagocytes mediated efferocytosis in physiological state. However, recent studies have shown that the clearance rate of apoptotic cells in plaque is far lower than that in physiological state, and its mechanism is closely related to macrophage mediated efferocytosis dysfunction. This review summarizes the research progress of macrophage mediated efferocytosis and its functional defects in atherosclerosis, and hopes to provide theoretical and experimental basis for prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease.

心血管疾病是导致人类死亡的最主要病因, 而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是心血管疾病发生发展最重要的病理基础。As 斑块形成是 As 主要的病理学改变, 而大量凋亡和坏死细胞的累积是其重要的特征之一, 同时也是继发形成坏死核心和斑块破裂的主要原因^[1]。人体内每秒钟约有 10^6 个凋亡或衰老细胞被“处理”, 这一过程称为程序性细胞清除(programmed cell removal, PCR), 又名胞葬作用(efferocytosis), 该过程受多种信号分子的精确调

控。但在 As 斑块内, 胞葬作用仅为生理水平的 1/20 左右, 研究发现这是由于巨噬细胞识别凋亡细胞或巨噬细胞自身功能障碍等多种原因造成的^[2]。因此, 通过激活或再启动机体对斑块内凋亡细胞的清除, 以改善斑块稳定性甚至促进斑块消退, 有可能是未来探索 As 性疾病防治的重要研究方向^[3]。本文就胞葬作用的相关机制及其功能缺陷与 As 发生发展的最新研究作一综述, 为心血管疾病的基础研究及临床治疗提供新的思路。

[收稿日期] 2017-09-22

[修回日期] 2017-10-24

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划培育项目(91539114); 山东省泰山学者岗专项基金项目(ts201511057); 国家重大项目 973 计划项目(2007CB936104)

[作者简介] 廖思聪, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的基础, E-mail 为 15177316828@163.com。通讯作者王大新, 博士, 主任医师, 研究方向为冠心病的防治, E-mail 为 daxinw2002@sina.com。通讯作者秦树存, 博士, 教授, 研究方向为脂蛋白代谢与心脑血管疾病的防治, E-mail 为 13583815481@163.com。

1 胞葬作用

胞葬作用主要指吞噬细胞对凋亡细胞的吞噬清除过程,其中的吞噬细胞包括平滑肌细胞等非专职的吞噬细胞,以及巨噬细胞为代表的专职吞噬细胞。机体中巨噬细胞是主要的吞噬细胞,在介导胞葬作用中具有重要的意义。胞葬作用几乎在所有的组织中都存在,是高度保守的过程,需要多种信号分子的相互配合(表1)。根据胞葬信号分子的功能不同,胞葬作用的生理过程分为以下3个阶段,包括:(1)“找我”阶段:趋化因子介导的巨噬细胞招募至凋亡细胞周围;(2)“吃我”阶段:吞噬受体介导的识别和吞噬凋亡细胞;(3)“吞噬后”阶段:巨噬细胞进一步消化降解凋亡细胞残体等相关的后续生物学过程(图1)^[2]。上述3个胞葬阶段相互配合,密不可分,共同完成对凋亡细胞的清除过程。

1.1 “找我”阶段

触发胞葬作用的第一步是吞噬细胞能及时准确找到凋亡细胞,即“找我(find me)”阶段。通常是由凋亡细胞释放的多种能招募巨噬细胞的可溶性趋化因子参与该阶段。目前已知的“找我”信号,包括三磷酸核苷酸ATP和UTP、趋化因子CX3C配体1(chemokine CX3C ligand 1, CX3CL1)、溶血磷脂酰胆碱和鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)等^[4]。胞葬过程中“找我”信号必须依赖多个信号分子的相互作用才能有效发挥其生物学功能,包括吞噬细胞和凋亡细胞的细胞类型、吞噬细胞的功能状态以及凋亡细胞所处的凋亡阶段等^[5]。例如,CX3CL1作为“找我”信号的代表分子,能有效刺激趋化因子CX3C受体1(CX3CR1)阳性巨噬细胞的募集,进而促进后续凋亡细胞的清除过程^[6]。

1.2 “吃我”阶段

在多种趋化因子作用下巨噬细胞“找到”凋亡细胞后,则进入巨噬细胞识别并吞噬凋亡细胞的“吃我(eat me)”阶段。目前已明确磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)是介导“吃我”信号的关键分子。生理状态下PS分布于细胞膜内侧,细胞凋亡时在磷脂转移酶作用下可外翻至细胞膜外侧,而巨噬细胞上多种受体正是通过识别PS信号“吃掉”凋亡细胞^[7]。至今发现有12个胞葬相关的PS受体存在,它们大都在蛋白结构上具有同源性基团,可直接与PS连接发挥作用(如CD300),或者通过识别能连接PS的可溶性调理素间接作用于PS(如S蛋白)^[4,8]。有趣的是在胞葬相关的PS受体中,发现7个人类CD300基因中有3个是PS受体并可

调控胞葬作用,它们分别是CD300A、CD300B和CD300F^[9]。然而,CD300受体对胞葬的调控作用目前尚不明确,因为这些受体介导的是激活还是抑制胞葬作用因胞内信号模式差异而有所不同。例如,CD300F因细胞类型不同具有抑制和促进胞葬的双重作用,在L929成纤维细胞中CD300F可促进吞噬作用,而在J774巨噬细胞中则是抑制吞噬作用,其原因可能与两种细胞中含SH2蛋白酪氨酸磷酸酶1的表达量不同有关^[10]。

1.3 “吞噬后”阶段

巨噬细胞完成对凋亡细胞的吞噬后,凋亡细胞来源的脂质、蛋白以及核酸等负荷在巨噬细胞中急剧增加,胞内的代谢水平可能也将升高一倍。被吞噬的凋亡细胞可激活巨噬细胞内多条代谢信号通路,此外,巨噬细胞也能通过自我激活降解和流出途径以平衡上述额外的代谢负荷,这在调控吞噬细胞后续的吞噬以及免疫反应至关重要^[11-12]。例如凋亡细胞表面的PS,通过上调巨噬细胞中三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)的表达,可促进胞内的胆固醇流出,维持胞内脂质的稳态。有趣的是,坏死细胞表面也表达PS,但并不能触发类似上述的代谢反应^[12]。同时研究发现,胞葬信号的缺失也对后续胞内重要的胆固醇逆向转运途径具有抑制作用^[13],最终可能的后果是促进泡沫细胞的形成,而泡沫细胞被认为是As发生发展中重要的始动因素。

表1. 胞葬相关信号

Table 1. Efferocytosis-related signals

项 目	参与成分
“找我”信号	ATP、UTP、CX3CL1、S1P等
“吃我”信号	S蛋白、PS、低密度脂蛋白受体相关蛋白1、钙网蛋白、MER酪氨酸激酶、清道夫受体B1等
“不吃我”信号	CD47、信号调节蛋白α
桥接分子	乳脂球膜蛋白8、生长停滞特异性蛋白6、补体因子C1q

2 胞葬的抗动脉粥样硬化作用

胞葬生理过程对维持机体稳态具有重要作用。As人群和动物模型的研究都发现,有效的胞葬功能可减缓As进展并降低斑块易损性。巨噬细胞是血管组织中主要的吞噬细胞,在As病变内能通过多种信号途径有效维持胞葬功能,进而发挥抗As的作用。

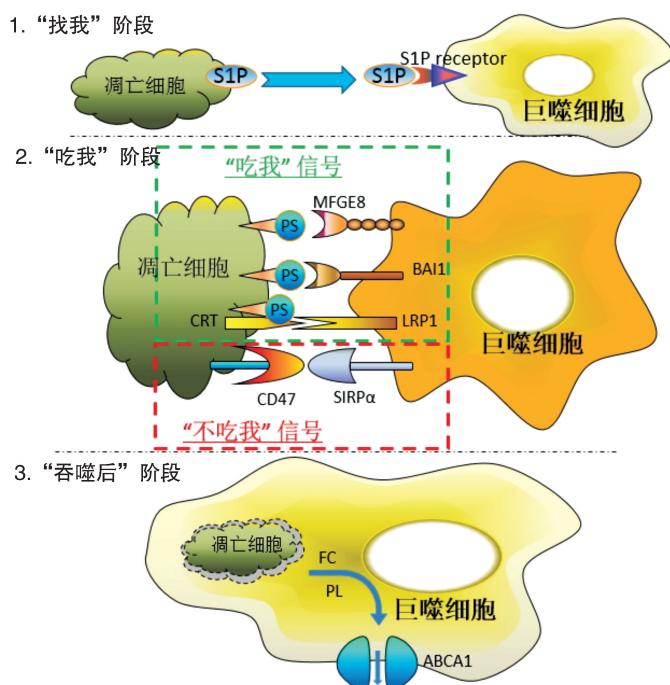


图 1. 胞葬的生理过程 BAI1: 脑特异性血管生成抑制因子 1 (brain-specific angiogenesis inhibitor 1); CRT: 钙网织蛋白 (calreticulin); FC: 游离胆固醇 (free cholesterol); LRP1: 低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low density lipoprotein receptor-related protein 1); MFGE8: 乳脂肪球表皮生长因子 8 (milk fat globule epidermal growth factor 8); PL: 磷脂 (phospholipid); SIRP α : 信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α)。

Figure 1. Physiological process of efferocytosis

MER 酪氨酸激酶 (Mer tyrosine kinase, Mertk) 对维持胞葬作用预防 As 病变发展具有重要作用^[2]。Mertk 在巨噬细胞上表达, 通过桥接分子生长停滞特异性蛋白 6 (growth arrest specific protein 6, Gas6) 介导对凋亡细胞的吞噬。Thorp 等^[14]研究发现, 与对照组相比, 伴有 Mertk 受体的一个酪氨酸激酶缺陷 (tyrosine kinase-defective Mertk receptor, MertkKD) 的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 敲除小鼠, As 斑块病变处的坏死核心面积增大, 且凋亡细胞数量增多, 表明胞葬功能缺陷。Ait-Oufella 等^[15]在低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 敲除小鼠内移植了 Mertk 缺陷的骨髓后也得到类似的结果。值得一提的是, Mertk 在心肌梗死后清除凋亡的心肌细胞过程中也具有重要作用, 小鼠模型中 Mertk 缺陷后可促进心肌病的发生^[16]。总之, 上述研究提示 Mertk 是维持正常胞葬作用的关键分子, 可能对预防 As 早期斑块形成具有重要作用。

低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 对预防 As 病变发生发展同样至关重要。Yancey 等^[17]将 LRP1 缺陷小鼠的骨髓移植至 $LDLR^{-/-}$ 小鼠后, 发现加速 As 斑块形成, 坏死核心面积增大, 病变处残存的凋亡细胞增多, 提示 LRP1 对维持正常胞葬功能具有重

要影响, LRP1 功能异常可能直接促进 As 的病变发展。事实上, LRP1 协同其共受体 CRT 通过作用于 PS, 进而连接补体因子 C1q 可增强对凋亡细胞的吞噬功能。而 Yancey 等^[18]此前报道, 骨髓源性巨噬细胞 LRP1 缺陷后, 在不导致整体脂质水平失衡的情况下, 可引起白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL1 β)、IL-6 以及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达上调, 促进血管炎症反应, 同时也可导致胞葬作用显著受损和巨噬细胞凋亡增加, 以及坏死核心累积增加。总之, LRP1 对调控巨噬细胞凋亡以及胞葬的平衡具有重要影响, 在预防 As 早期病变形成中可能发挥重要作用。

清道夫受体 B I (scavenger receptor class B type I, SR-B I) 属于 HDLR 的成员之一, SR-B I 在减少斑块内炎症反应及促进凋亡细胞清除方面具有重要作用。Tao 等^[19]发现 SR-B I 能直接作用于凋亡细胞表面 PS, 激活磷酸肌醇 3 激酶和 Rac1 的下游信号, 对调控胞葬机制具有重要影响。而巨噬细胞 SR-B I 敲除后其胞葬功能受损, 并能进一步导致包括 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 在内的炎症因子表达上调, 以及转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β) 等抗炎因子的表达下调。此外, 发现 $ApoE^{-/-}$ 小鼠巨噬细胞中 SR-B I 缺失可明显加速 As

病变的发生发展,并观察到病变处累积的凋亡细胞增多,坏死核心增大以及纤维帽变薄。体外药物激活 Rac1 能纠正巨噬细胞 SR-B I 缺陷引起的胞葬受损,这也提示受损的 SR-B I 信号可能会影响其他胞葬途径。有研究也间接证实了上述可能性,巨噬细胞 SR-B I 缺失后发现炎症因子高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1) 的表达增高,并能进一步降低 Rac1 的活性,造成胞葬功能降低^[20]。总之,SR-B I 介导的胞葬功能是机体自身抗 As 重要的生物学机制。

细胞外信号调节激酶 5 (extracellular signal-regulated kinase 5, ERK5) 是丝裂原活化蛋白激酶家族之一,对维持巨噬细胞胞葬功能和预防 As 病变进展具有重要的意义^[21]。最近的研究证实 ERK5 能调控巨噬细胞中多种吞噬受体以及桥接分子的表达,包括 Mertk、C1q、Gas6 等,能显著增强巨噬细胞介导的胞葬功能。在 LDR 敲除小鼠中,发现 ERK5 失活能导致斑块内坏死核心增加。有趣的是,体外培养的巨噬细胞经他汀类药物干预后能提高 ERK5 活性,表明他汀类药很可能通过激活 ERK5 信号途径提高吞噬功能,这也间接提示他汀类药物的心血管保护效应可能与调控 ERK5 介导的胞葬功能进而发挥抗 As 的作用有关。此外,ERK5 信号激活也能促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型转化^[21]。总之,目前的研究发现 ERK5 信号通过增强巨噬细胞胞葬功能以及减少炎症反应等途径,对限制 As 发生发展具有关键性作用。

3 胞葬缺陷与动脉粥样硬化

在人和小鼠 As 病变进展期,发现巨噬细胞介导的胞葬功能明显缺陷,斑块中坏死核心的形成以及纤维帽变薄也与胞葬缺陷相吻合,这可能与 As 病变长期处于慢性炎症状态有关^[3]。有效的胞葬作用能防止继发性细胞坏死以及死亡细胞释放炎性因子和毒性分子^[22],同时,包括 LRP1、SR-B I 和 Mertk 等多种胞葬途径通过抗炎和抗凋亡信号也能减少炎症反应。因此,As 形成过程中局部或系统的病变可逐渐损害胞葬作用,而胞葬缺陷会引起继发性坏死、后续炎症反应以及自身免疫反应,从而在 As 病变持续进展和胞葬功能受损之间形成恶性循环^[23]。随着 As 病变的逐渐进展巨噬细胞产生大量的活性氧,脂质如 LDL 的氧化可产生大量氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)。ox-LDL 通过与凋亡细胞竞争吞噬受体 (如 SR-B I) 和

桥接分子 (如 MFGE8) 降低胞葬功能^[23]。此外,ox-LDL 还可增加 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 的表达并增强其信号功能,导致促炎因子如 TNF- α 和 IL-1 β 分泌增加,并减少 TGF- β 等抗炎因子的合成,同时 TLR4 可进一步下调 LRP1 的表达,进而损害胞葬功能^[24-25]。研究表明一个胞葬信号途径的破坏就足以引发 As 斑块病变,而炎症等多种途径都可能导致胞葬功能缺陷。例如,炎症信号分子 HMGB1 在人体 As 斑块中表达上调^[26],且 HMGB1 可通过多种机制损害胞葬作用。胞外分泌的 HMGB1 同时作用于整合素 $\alpha v \beta 3$ 和 PS,可明显阻断胞葬信号途径,而 HMGB1 表达降低则可部分恢复巨噬细胞的胞葬功能^[27-28]。总之,As 中胞葬缺陷与斑块内炎症反应密切相关。

As 发生发展过程中斑块内巨噬细胞的胞葬功能受损可能与多种内外因素的干扰有关。例如,斑块处巨噬细胞表面吞噬相关受体在 As 病程中可逐渐脱落,进而降低巨噬细胞的吞噬能力^[29]。目前已报道存在脱落现象的吞噬受体包括 Mertk、CD36 和 LRP-1 等^[30]。在 As 斑块中发现缺氧也能降低胞葬作用,尽管其具体机制尚不明确,但在 As 进展期斑块组织确实处于缺氧的病理状态^[31]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制基因 2B (cyclin-dependent kinase inhibitor 2B, CDKN2B) 是已知明确的人类心血管疾病危险基因,能调控 CRT 的表达,而后者是通过补体 C1q 连接凋亡细胞 LRP1 的共受体,对调控胞葬功能具有重要作用。总之,As 斑块中 CDKN2B 的表达下调与 CRT 水平下降以及胞葬功能受损密切相关^[12]。

除上述提及的“找我”和“吃我”信号在胞葬机制中具有重要作用外,机体也存在“不吃我 (do not eat me)”的信号以维持细胞稳态。生理状态下在细胞凋亡时这种“不吃我”信号将随之减弱,但在 As 形成过程中“不吃我”信号反而增强,这种信号异常在 As 进展期尤为明显。2016 年 Kojima 等^[32] 发表于《自然》杂志的研究表明,斑块中“不吃我”信号分子 CD47 表达上调主要位于凋亡的巨噬细胞和平滑肌细胞,且集中表达在坏死核心处。CD47 分子通过作用于吞噬细胞上的特异性受体 SIRP α ,可阻止凋亡细胞被吞噬细胞所吞噬,进而斑块中残存的大量凋亡细胞可能进一步发展为坏死核心。在 As 发生发展中,病变组织处于一种慢性炎症状态,炎症因子 TNF- α 可上调 CD47 分子的表达,而 CD47 介导的“不吃我”信号增强,促使凋亡细胞不能被及时清除,甚至坏死加剧局部炎症反应,这一恶性循环

可能是造成 As 斑块不稳定性的主要原因。更值得一提的是,研究人员在多个 As 模型中应用特异性的 CD47 抗体,发现都能使 As 病变和坏死核心面积明显缩小^[32]。因此,通过抑制 CD47 信号重新激活 As 病变处的胞葬机制,将很可能是未来新的抗 As 治疗靶标。

尽管未见基于 As 病变中胞葬作用机制的转化医学研究,但一项相关研究证实他汀类药物通过增强胞葬作用能改善促 As 的相关疾病进程及预后。慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是 As 较常见的危险因素^[33-34], COPD 患者肺内巨噬细胞介导的胞葬功能显著下降,而服用他汀类药物的 COPD 患者肺内胞葬功能明显高于未服用他汀类药物组人群^[35]。除此之外,该研究还表明,有吸烟习惯的 COPD 患者的胞葬功能较不吸烟或已戒烟 COPD 患者明显下降,他汀类药物能有效改善这一现象。上述研究提示胞葬功能缺陷是 COPD 等慢性炎症性疾病的特点和重要病理生理学机制,而包括 As 等慢性炎症性疾病患者在服用他汀类药物后心血管事件发生率明显降低,除与目前已知的降血脂效应有关外,很可能也与他汀类药物恢复或增强胞葬作用密切相关。

4 结语与展望

As 是一种全身性慢性炎症疾病,发病机制相当复杂,至今尚未完全阐明其病理生理机制。胞葬在生物进化中是维持机体稳态的一种相当保守的生物学功能,近年来逐渐认识到胞葬功能缺陷在 As 的发生发展中具有重要地位,为心血管疾病的防治提供新的研究方向及转化的可能性^[36-37]。相信随着今后有关胞葬功能的研究不断深入,以胞葬功能调控 As 的转归无论在基础研究还是临床应用可能都将大有前景。总之,为进一步明确胞葬作用在 As 中病理生理学机制,推动基于胞葬机制的新型抗 As 药物研发,还有待更多科研人员在未来开展更广泛深入的研究。

[参考文献]

- [1] Hansson GK, Libby P, Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability[J]. *J Intern Med*, 2015, 278(5): 483-493.
- [2] Kojima Y, Weissman IL, Leeper NJ. The role of efferocytosis in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2017, 135 (5): 476-489.
- [3] Poon IKH, Lucas CD, Rossi AG, et al. Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(3): 166-180.
- [4] Elliott MR, Koster KM, Murphy PS. Efferocytosis signaling in the regulation of macrophage inflammatory responses [J]. *J Immunol*, 2017, 198(4): 1 387-394.
- [5] Elliott MR, Ravichandran KS. The dynamics of apoptotic cell clearance [J]. *Dev Cell*, 2016, 38(2): 147-160.
- [6] Sokolowski JD, Mandell JW. Phagocytic clearance in neurodegeneration [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178 (4): 1 416-428.
- [7] Segawa K, Nagata S. An apoptotic 'eat me' signal: Phosphatidylserine exposure [J]. *Trends Cell Biol*, 2015, 25 (11): 639-650.
- [8] Penberthy KK, Ravichandran KS. Apoptotic cell recognition receptors and scavenger receptors [J]. *Immunol Rev*, 2016, 269(1): 44-59.
- [9] Voss OH, Tian L, Murakami Y, et al. Emerging role of CD300 receptors in regulating myeloid cell efferocytosis [J]. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2(4): e964 625.
- [10] Tian L, Choi SC, Murakami Y, et al. p85 alpha recruitment by the CD300f phosphatidylserine receptor mediates apoptotic cell clearance required for autoimmunity suppression [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1): 3 146.
- [11] Han CZ, Ravichandran KS. Metabolic connections during apoptotic cell engulfment [J]. *Cell*, 2011, 147 (7): 1 442-445.
- [12] Fond AM, Lee CS, Schulman IG, et al. Apoptotic cells trigger a membrane-initiated pathway to increase ABCA1 [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(7): 2 748-758.
- [13] 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.
- [14] Thorp E, Cui D, Schrijvers DM, et al. Mertk receptor mutation reduces efferocytosis efficiency and promotes apoptotic cell accumulation and plaque necrosis in atherosclerotic lesions of ApoE^{-/-} mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(8): 1 421-428.
- [15] Ait-Oufella H, Pouresmail V, Simon T, et al. Defective mer receptor tyrosine kinase signaling in bone marrow cells promotes apoptotic cell accumulation and accelerates atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(8): 1 429-431.
- [16] Wan E, Yeap XY, Dehn S, et al. Enhanced efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes through myeloid-epithelial-reproductive tyrosine kinase links acute inflammation resolution to cardiac repair after infarction [J]. *Circ Res*, 2013, 113(8): 1 004-012.
- [17] Yancey PG, Ding Y, Fan D, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1 prevents early atherosclerosis by

- limiting lesional apoptosis and inflammatory Ly-6C high moncytosis; evidence that the effects are not apolipoprotein E dependent [J]. *Circulation*, 2011, 124(4): 454-464.
- [18] Yancey PG, Blakemore J, Ding L, et al. Macrophage LRP-1 controls plaque cellularity by regulating efferocytosis and Akt activation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(4): 787-795.
- [19] Tao H, Yancey PG, Babaev VR, et al. Macrophage SR-B I mediates efferocytosis via Src/PI3K/Rac1 signaling and reduces atherosclerotic lesion necrosis [J]. *J Lipid Res*, 2015, 56(8): 1449-1460.
- [20] Saddar S, Carriere V, Lee WR, et al. Scavenger receptor class B type I is a plasma membrane cholesterol sensor [J]. *Circ Res*, 2013, 112(1): 140-151.
- [21] Heo KS, Cushman HJ, Akaike M, et al. ERK5 activation in macrophages promotes efferocytosis and inhibits atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2014, 130(2): 180-191.
- [22] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(1): 36-46.
- [23] Linton MF, Babaev VR, Huang J, et al. Macrophage apoptosis and efferocytosis in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Circ J*, 2016, 80(11): 2259-2268.
- [24] Bae YS, Lee JH, Choi SH, et al. Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density lipoprotein: Toll-like receptor 4 and spleen tyrosine kinase-dependent activation of NADPH oxidase 2 [J]. *Circ Res*, 2009, 104(2): 210-218.
- [25] Costales P, Castellano J, Revuelta-Lopez E, et al. Lipopolysaccharide downregulates CD91/low-density lipoprotein receptor-related protein 1 expression through SREBP-1 overexpression in human macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 227(1): 79-88.
- [26] de Souza AW, Westra J, Limburg PC, et al. HMGB1 in vascular diseases: Its role in vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(12): 909-917.
- [27] Friggeri A, Yang Y, Banerjee S, et al. HMGB1 inhibits macrophage activity in efferocytosis through binding to the alpha v beta 3-integrin [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299(6): C1 267-276.
- [28] Liu G, Wang J, Park YJ, et al. High mobility group protein-1 inhibits phagocytosis of apoptotic neutrophils through binding to phosphatidylserine [J]. *J Immunol*, 2008, 181(6): 240-246.
- [29] Novak ML, Thorp EB. Shedding light on impaired efferocytosis and nonresolving inflammation [J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 9-12.
- [30] Gonzalez L, Trigatti BL. Macrophage apoptosis and necrotic core development in atherosclerosis: A rapidly advancing field with clinical relevance to imaging and therapy [J]. *Can J Cardiol*, 2017, 33(3): 303-312.
- [31] Marsch E, Theelen TL, Demandt JA, et al. Reversal of hypoxia in murine atherosclerosis prevents necrotic core expansion by enhancing efferocytosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(12): 545-553.
- [32] Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis [J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 86-90.
- [33] Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? --A multiple cause coding analysis [J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(5): 809-814.
- [34] Mannino DM, Doherty DE, Sonia-Buist A. Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Respir Med*, 2006, 100(1): 115-122.
- [35] Noda N, Matsumoto K, Fukuyama S, et al. Cigarette smoke impairs phagocytosis of apoptotic neutrophils by alveolar macrophages via inhibition of the histone deacetylase/Rac/CD9 pathways [J]. *Int Immunol*, 2013, 25(11): 643-650.
- [36] 黄晓菁, 江立生, 陈颖敏. 巨噬细胞的吞噬功能与动脉粥样硬化斑块的稳定性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(3): 223-226.
- [37] Tabas I. Heart disease: Death-defying plaque cells [J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 32-33.

(此文编辑 曾学清)