

# 巨噬细胞自噬在动脉粥样硬化中作用的研究进展

王斌驿<sup>1</sup>, 李菲菲<sup>1</sup>, 吴东方<sup>2</sup>, 喻红<sup>1</sup>

(1. 武汉大学基础医学院 湖北省发育源性疾病重点实验室, 湖北省武汉市 430071;

2. 武汉大学中南医院药理学部, 湖北省武汉市 430071)

[关键词] 自噬; 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 胆固醇外流; 炎症

[摘要] 动脉粥样硬化(As)所致心脑血管疾病在全球的罹患率及致死率名列前茅, 严重威胁人类健康。血脂紊乱和氧化炎症等状态使血管内膜下巨噬细胞对胆固醇的多进少出, 导致胞内积聚大量脂滴(LDs), 演变为泡沫细胞, 成为 As 斑块形成的中心环节。自噬是细胞一种保护性物质降解途径, 基础性自噬有利于细胞的物质代谢平衡, 但自噬缺陷或异常则使细胞清除能力下降, 引发代谢应激、氧化、炎症及细胞死亡等, 与 As 斑块发生发展密切相关。本文就巨噬细胞自噬在胆固醇代谢、炎症、氧化应激、凋亡等方面的作用作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Research progress of macrophage autophagy in atherosclerosis

WANG Binyi<sup>1</sup>, LI Feifei<sup>1</sup>, WU Dongfang<sup>2</sup>, YU Hong<sup>1</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Wuhan University, Hubei Provincial Key Laboratory of Developmentally Originated Disease, Wuhan, Hubei 430071, China; 2. Department of Pharmacy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430071, China)

[KEY WORDS] autophagy; atherosclerosis; macrophages; cholesterol efflux; inflammation

[ABSTRACT] Cardiovascular and cerebrovascular diseases caused by atherosclerosis are the leading cause of morbidity and mortality worldwide, which has a great harm to human health. Macrophages under the vascular intima would uptake more cholesterol and efflux less in the state of dyslipidemia, oxidation and inflammation, leading to the accumulation of a large number of lipid droplets (LDs) and formation of foam cells, as a key step in the development of atherosclerotic plaques. Autophagy serves as a conserved degradation process to contribute to cellular metabolism homeostasis. With autophagy deficiency or abnormality, the ability of cell self-clearing decreases, leading to metabolic stress, oxidation, inflammation and cell death, which has a close relationship with atherosclerosis. This review focuses on the role of macrophage autophagy in cholesterol metabolism, inflammation, oxidative stress and apoptosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)所致的冠心病、中风等心脑血管疾病已成为发展及发达国家严重危害人类健康的“头号杀手”。As 的发生发展与氧化应激、炎症和血脂紊乱均密切相关, 单核巨噬细胞在血管内膜下摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL), 导致胆固醇的多进少出而积聚大量脂滴(lipid droplets, LDs), 演变为泡沫细胞, 已公认是 As 斑块发生发展的标志<sup>[1]</sup>。

正常细胞存在自噬(autophagy), 一种胞内异常蛋白、受损细胞器、储存脂滴等成分经自噬溶酶体

的特殊降解途径。根据降解物与溶酶体结合途径不同, 自噬可分为巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。目前研究最多的是巨自噬, 在饥饿和某些激素等因素刺激下, 首先在降解物周围形成双层的杯状分隔膜, 并逐渐延伸成完全包绕的自噬体, 进一步与溶酶体融合成自噬溶酶体后, 利用溶酶体内的多种水解酶降解内容物。基础性自噬可及时清除多余或受损物质, 并能重新利用降解产物, 有助于维持细胞物质平衡、结构稳定与

[收稿日期] 2018-07-28

[修回日期] 2018-12-24

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670423;81570417)

[作者简介] 王斌驿, 研究方向为动脉粥样硬化分子机制与防治, E-mail 为 923775049@qq.com。通信作者喻红, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化分子机制与防治, E-mail 为 yu.hong@whu.edu.cn。

存活。

研究发现,巨噬细胞自噬异常与 As 斑块的发生发展密切相关<sup>[2]</sup>。巨噬细胞自噬基因 Atg5 敲除后,增强了细胞凋亡率及 NADPH 氧化酶介导的氧化应激<sup>[3]</sup>,也在细胞培养液中检测到 IL-1 $\beta$  水平的升高,炎症加剧<sup>[4]</sup>;在 LDL 受体缺陷 (LDL receptor deficient, LDLR<sup>-/-</sup>) 小鼠模型上巨噬细胞 Atg5 缺陷可使进展期 As 斑块坏死面积增大,加剧炎症和氧化应激,促进了斑块不稳定性<sup>[3]</sup>。而在 ApoE 缺陷 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠进展期 As 斑块中发现 P62 增加,证实自噬被过度诱导,呈明显失功能状态。本文将综述巨噬细胞自噬在 As 病理过程中的作用及调节机制,以及目前靶向巨噬细胞自噬的药物治疗。

## 1 巨噬细胞脂噬与胆固醇外流

血管壁巨噬细胞泡沫化形成的主要原因是胆固醇的进出失衡。巨噬细胞内吞的脂蛋白进入溶酶体,降解后过多的游离胆固醇可被酯化而储存于 LDs 中。LDs 是细胞胆固醇的动态贮存器,从 LDs 中释放储存的胆固醇是细胞胆固醇外流的第一步,也是胆固醇逆向转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 的关键起始环节,可利于胞内蓄积的胆固醇运输到肝脏,减少泡沫细胞的形成。目前认为,自噬参与 LDs 的分解,其介导细胞胆固醇外流在维系胆固醇平衡中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。研究发现,自噬相关基因 (autophagy-related gene, ATG) 缺陷的小鼠,其巨噬细胞清除胆固醇的能力受损,而用雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of Rapamycin, mTOR) 抑制剂,可上调巨噬细胞自噬水平,改善胆固醇外流,降低主动脉 As 斑块中胆固醇的含量,可有效维持细胞胆固醇平衡、阻止 As 的发生发展<sup>[6]</sup>。

相关研究揭示了巨噬细胞 LDs 自噬过程<sup>[7-9]</sup>: 储存的 LDs 通过自噬囊泡运输,与溶酶体结合形成自噬溶酶体,LDs 中的胆固醇酯 (cholesteryl ester, CE) 被溶酶体酸性脂肪酶 (lysosomal acid lipase, LAL) 水解为游离胆固醇,再经 ATP 结合转运盒 1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导从细胞中外流出,此自噬介导的特异性脂质降解过程也称为脂噬。目前研究发现通过自噬途径产生的游离胆固醇主要由 ABCA1 外排,但并不影响 ABCA1 表达<sup>[10]</sup>。

巨噬细胞脂噬过程可受到多环节的调节。首先,细胞可感受 LDs 含量而启动自噬体形成,这一早期过程的发生可能与自噬体的某些特定蛋白质

相关。当细胞 LDs 含量升高时,自噬体蛋白微管相关蛋白轻链 3 (microtubules associated protein light chain 3, LC3) 可结合在 LDs 表面,在原位形成限制膜,使 LDs 的一部分被分离,并在自噬相关因子协助下形成自噬体<sup>[11]</sup>。Ouimet 等<sup>[7]</sup>在实验中发现 LC3-II 随脂质含量增加而升高的现象,解释了巨噬细胞可通过感受胞内 LDs 的变化而调节自噬通量。其次,自噬溶酶体形成并利用溶酶体酶降解脂质是脂噬后期的关键环节,溶酶体在其中扮演重要角色。已发现,转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 可通过调控自噬诱导和溶酶体相关靶基因 (如 LAL) 的生物合成,促进自噬流<sup>[12]</sup>,一旦 TFEB 缺陷,可造成细胞 LDs 的积累。另有报道,自噬体与溶酶体融合的过程是由一种新型自噬体诱捕蛋白——可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体 (soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptors, SNAREs) 介导的<sup>[13]</sup>。此外研究证实,多种自噬信号途径的调节对胆固醇荷载下的巨噬细胞胆固醇外流具有重要影响,如 Wip1 磷酸酶 (Atm 依赖性信号传导的负调控因子) 缺陷可抑制小鼠的巨噬细胞转化为泡沫细胞<sup>[14]</sup>; mTOR 可通过抑制 ULK1 自噬信号而增强巨噬细胞泡沫化过程<sup>[15]</sup>。

## 2 巨噬细胞自噬与炎症

巨噬细胞参与血管壁炎症反应,As 各个阶段的炎性细胞因子和趋化因子均能促进 As 病变斑块的发生发展,在 As 这一慢性炎症性疾病的病程中起着重要作用。巨噬细胞可受炎症因子如巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony stimulating factor, M-CSF) 等刺激而迁移和增殖; ox-LDL 等刺激由 CD36-TLR4-TLR6 介导,导致胞内胆固醇含量增加,并能激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 产生促炎细胞因子和趋化因子<sup>[16]</sup>, 激活更多细胞参与炎症反应; 其次,巨噬细胞分泌的多种炎症因子,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等,可引发 As 斑块的进一步炎症反应及细胞死亡。

有研究发现,自噬可直接靶向细胞内 pro-IL-1 $\beta$ , 从而抑制 IL-1 $\beta$  的产生和分泌,因此自噬在炎症反应中起着关键作用<sup>[4]</sup>, 同时,单核巨噬细胞释放干扰素  $\gamma$  (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、TNF- $\alpha$  等细胞因子,也可对自噬起调节作用。NLRP3 是 As 中与自噬关系最为密切的炎性体,As 斑块中胆固醇结晶可活化

NLRP3 后促进 IL-1 $\beta$  的分泌,加速 As 的发展<sup>[17]</sup>;而自噬可负向调节炎性体活化,从去除炎性体激活内源信号到隔离和降解炎性体组分均体现多种作用。自噬可清除受损线粒体,减少应激下 ROS 的产生而抑制 NLRP3 激活,或通过其泛素化来捕获和降解 NLRP3 炎性体的组装复合物而调节其活性<sup>[18]</sup>。但也有研究得出了不同的结果,Dupont 等<sup>[19]</sup>发现,基础自噬抑制 IL-1 $\beta$  分泌,而诱导的自噬增强 IL-1 $\beta$  分泌,这可能与自噬诱导时来自 IL-1 家族的另一种炎性体依赖细胞因子 IL-18 的分泌增强相关。

通过使用自噬诱导作用的 mTOR 抑制剂或 AMPK 激活剂,可降低炎症反应而影响 As 斑块。Shi 等<sup>[20]</sup>通过饥饿和 mTOR 抑制剂雷帕霉素处理增强巨噬细胞自噬,减少了 IL-1 $\beta$  的分泌。在家兔模型中,用 Akt 抑制剂、雷帕霉素及 mTOR-siRNA 处理后,PI3K/Akt/mTOR 信号传导途径被阻断,激活巨噬细胞自噬,显著降低炎症反应,增强了斑块的稳定性<sup>[21]</sup>。

### 3 巨噬细胞自噬与氧化应激

细胞的基础性自噬可以通过降解细胞内氧化受损的成分、清除功能失调的线粒体等,降低氧化应激带来的细胞损伤。而氧化应激条件下也可以通过多种机制诱导自噬。Liao 等<sup>[3]</sup>证实,使用促进细胞凋亡的氧化应激和内质网应激的诱导剂可引起自噬水平的升高而促进细胞存活。在 As 病理进展的晚期,自噬失功能,巨噬细胞诱导机体的氧化系统,如 NADPH 氧化酶等,产生活性氧(reactive oxygen species,ROS),加剧 As 的病理进程<sup>[22]</sup>。有实验报道,巨噬细胞 ATG5 缺陷的 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠在 As 晚期表现出氧化应激增强,加速了 As 斑块发展<sup>[23]</sup>。这些结果表明巨噬细胞自噬和氧化应激的密切相关性及在 As 斑块发生发展中的重要作用。

### 4 巨噬细胞自噬与细胞死亡

细胞凋亡和自噬性细胞死亡对斑块的稳定性起关键作用,两者并不是相互独立的过程,在 As 进程中可起相互协同或拮抗作用。在 As 的早期病变中,因脂质超负荷而异常的巨噬细胞能通过凋亡被清除,自噬可协同该过程而降低炎症反应、阻抑斑块发展;而晚期病变中巨噬细胞凋亡会引起周围细胞的继发性坏死及炎症反应,易致斑块破裂,引发急性临床事件,而自噬可消耗泡沫细胞内的脂质,

促进细胞存活,减少斑块破裂的风险。

现普遍认为,适度的自噬有利于细胞存活,对 As 起防御作用。有研究发现,通过调节自噬,可以减少溶酶体膜通透性(lysosomal membrane permeabilization,LMP)和脂质积累而预防由 7-氧甾醇诱导的巨噬细胞凋亡,并且发现自噬流随 As 晚期斑块的病变进展而降低,证明自噬对细胞存活的保护主要存在于 As 早期<sup>[24]</sup>,Liao 等<sup>[3]</sup>经 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠实验证明,自噬可降低斑块中巨噬细胞凋亡并减少受损细胞,而自噬缺陷则增加了晚期 As 斑块面积。另一方面,过度诱导自噬也会引起巨噬细胞炎症反应,促进细胞自噬性死亡<sup>[25]</sup>。在晚期 As 斑块中,泡沫细胞 p62 高表达聚集在胞质,提示过度刺激引发自噬功能紊乱,最终导致炎症活化而促细胞死亡<sup>[26]</sup>。目前对于自噬性细胞死亡的分子机制并不是很清楚,大多集中在 Beclin1 依赖性自噬与自噬体的形成上。但毫无疑问的是,自噬的调控将会是对抗 As 进展中血管壁细胞死亡和斑块坏死的有效靶点。

### 5 巨噬细胞自噬的信号通路与调控

#### 5.1 自噬的信号通路

在自噬的整个过程中,有许多自噬相关基因参与调控。mTOR 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,充当生长因子,是细胞营养和能量状态的中心传感器,自噬调节的核心<sup>[13]</sup>。mTOR 存在于两个不同的复合物 TORC1 和 TORC2 中,TORC1 可整合多个来自上游途径的信号,抑制 ATG1(ULK1),阻断自噬体的形成。mTOR 信号通路对 As 的发生发展具有重要的调控作用,其在早期激活具有抗 As 作用,在中晚期则起不利作用<sup>[27]</sup>。现研究发现,细胞自噬主要涉及两个经典信号途径<sup>[28]</sup>,在巨噬细胞脂质稳态和炎症等方面均发挥重要的调控作用。在营养充足的情况下,mTORC1 通过 I 类 PI3K-PKB(也称为 Akt)途径整合上游信号,抑制自噬。在饥饿、炎症氧化等其他刺激下,Class III PI3K-Beclin1 复合物被活化,Beclin1/Bcl-2 复合体被破坏,其促进 ATG12-ATG5-ATG16L 复合物和 ATG8 / LC3 的组装,诱导自噬。AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)可抑制 mTORC1 活性,可作为自噬的正调控因子,已公认。另有研究发现,Ras 在自噬调节中具有双向作用:它通过激活 PI3K-Akt-mTORC1 途径抑制自噬,同时它可能通过 Raf-1-MEK1/2-ERK1/2 途径诱导自噬。



## 5.2 巨噬细胞自噬通路的调控

在As斑块形成中,巨噬细胞的脂质进出失衡是病变的核心机制,从脂噬通路角度调节脂质分解代谢和胆固醇外流速度,减少胞内脂质负荷,或许可能成为抗As的新策略。目前已研究了多种转录因子对自噬通路相关分子的调控,进而调节细胞脂噬与脂质代谢水平,对As的发生发展产生重要影响。

TFEB是与自噬有关的最重要的转录因子,它通过几种自噬和溶酶体基因的表达水平来调控自噬体的生物发生、底物靶向和溶酶体降解,对自噬发挥最全面的调控作用。正常情况下,细胞TFEB被mTORC1、ERK和PKC磷酸化,处于低转录活性状态;饥饿或应激条件下,mTORC1可被抑制,引发TFEB低磷酸化水平、核易位而激活其转录活性,从而促进相关靶基因的表达<sup>[29]</sup>,如LAL即是TFEB的靶标之一,TFEB活化可促进脂质的溶酶体降解。此外,TFEB控制PGC1 $\alpha$ 和PPAR $\alpha$ 的表达,也调节脂质分解代谢<sup>[10]</sup>。

甾醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element-binding proteins, SREBP)是膜结合转录因子家族,其通过激活含有脂质代谢的甾醇应答元件基因来调节自噬和脂质稳态,自噬与脂质稳态在进化过程中高度保守,具有部分共同调节通路,且自

噬PI3K/Akt/mTORC1通路可调节SREBP/SCAP途径<sup>[30-31]</sup>。SREBP似乎与自噬途径可以双向调控。自噬基因LC3B、ATG4B和ATG4D已被鉴定为SREBP-2的靶基因,并且显示这些靶基因在甾醇消耗期间由SREBP-2诱导活化,表明LDs是由SREBPs调控的新脂质来源<sup>[32]</sup>。甾醇消耗特异性诱导自噬被认为与As发生相关。

有研究报道,P53也是自噬的转录调控因子,P53可通过抑制SREBPs和调控甘油三酯与胆固醇生物合成主要转录因子的活性,从而抑制脂质的生物合成<sup>[33]</sup>。最近发现P53直接调节几种自噬基因的表达,如ATG7、ATG4、ULK1和UVRAG<sup>[34]</sup>,这提示P53可能通过诱导自噬和脂肪酸氧化参与脂噬。

FOXO是另一种转录因子家族,可以通过脂噬通路调节脂质代谢<sup>[35]</sup>。在核易位时,FOXO3结合几种自噬基因的启动子,包括FOXO3a亲自噬活性的主要介质BNIP3,BNIP3可与Bcl-2相互作用,促进其与Beclin1的解离,诱导自噬。活化的FOXO与核受体PPAR $\alpha$ 和PGC1 $\alpha$ 结合,诱导糖异生,FA氧化和酮体生成,从而调节脂质代谢。

以LDs为例的巨噬细胞脂噬信号通路及其调节如图1所示。

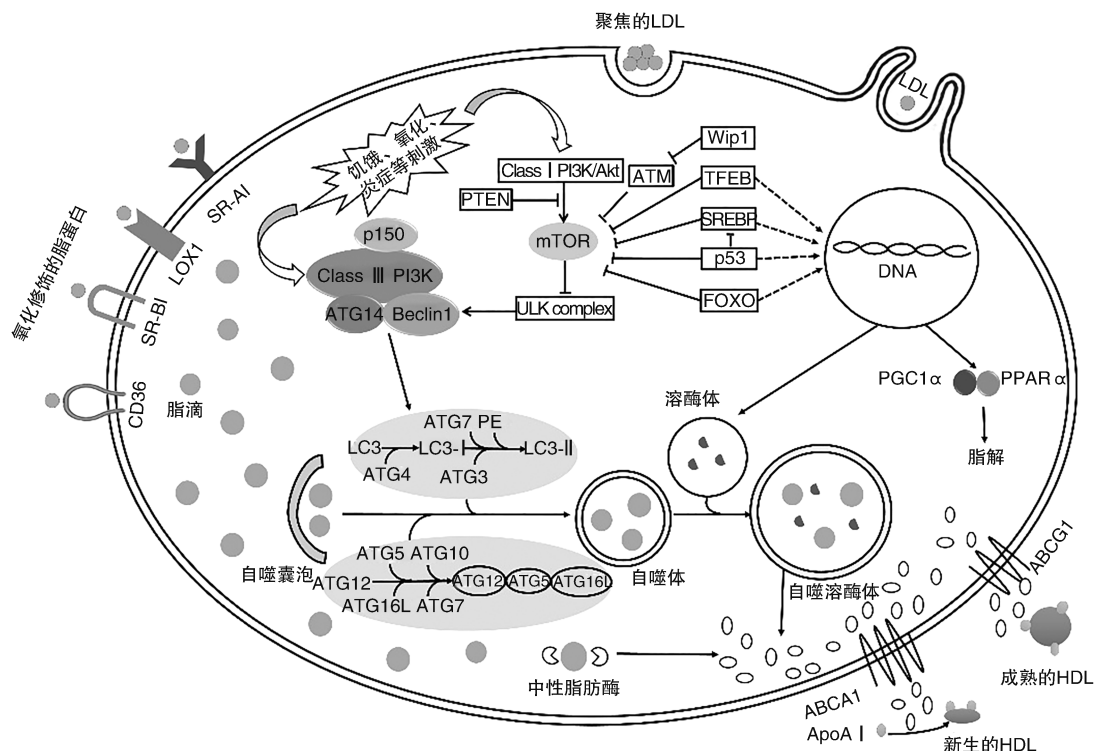


图1. 巨噬细胞脂噬信号通路及其调节

Figure 1. Macrophage lipophagy signal pathway and its regulation

## 6 巨噬细胞自噬的药物干预治疗

巨噬细胞自噬在 As 的发生发展中起着重要的作用,可作为稳定斑块的药物靶标,现已研究发现了多种调节自噬的药物<sup>[36]</sup>。mTOR 抑制剂是研究最多的自噬诱导剂,许多报道都已证实 mTOR 抑制剂或其衍生物对 As 具有保护作用。依维莫司作为 mTOR 抑制剂之一,是研究最多的自噬诱导剂。许多研究表明,依维莫司可以促进斑块稳定性;白藜芦醇是另一种广泛使用的 mTOR 抑制剂,具有抗氧化和抗炎特性,白藜芦醇通过激活 RAW264.7 细胞中 Sirt1 介导的自噬,可促进 ox-LDL 诱导的凋亡和胞葬过程,并对斑块中巨噬细胞炎症表型有调节作用<sup>[37]</sup>。儿茶素(EGCG)则激活巨噬细胞 PI3K III 而激活自噬;小檗碱抗 As 作用也可能部分涉及激活 AMPK/ mTOR 信号通路而诱导自噬、抑制巨噬细胞炎症反应<sup>[38]</sup>;黄连素通过诱导自噬抑制 ox-LDL 诱发的细胞炎症;辛伐他汀可增强 ox-LDL 诱导的巨噬细胞自噬,减少脂质聚集和 As 形成<sup>[39]</sup>;熊果酸作为一种天然的五环三萜类羧酸,其抗 As 潜力表现为有效增强巨噬细胞自噬,促进荷脂巨噬细胞的胆固醇外流,抗炎效应也与 Akt/mTOR 途径失活并抑制脂多糖诱导的 IL-1 $\beta$  分泌有关<sup>[10]</sup>。海藻糖作为巨噬细胞自噬-溶酶体生物合成的诱导剂,增加 P62 富集蛋白聚集体的清除率,从而减少巨噬细胞凋亡和促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ ,抑制 As 的发展<sup>[40]</sup>。因此,诱导巨噬细胞自噬可能是 As 的潜在治疗策略。

## 7 结 语

巨噬细胞在 As 的发生发展中起重要作用,巨噬细胞自噬介导胆固醇外流、炎症、氧化应激、细胞死亡等,与 As 密切相关。尽管 As 中巨噬细胞自噬的保护机制逐渐被人们所认识,但仍有很多的机制尚不清楚。此外,用于 As 防治的各种自噬诱导剂如何应用于临床,以及更多靶向损伤巨噬细胞的自噬诱导剂的开发,需要我们进一步的研究与探索。

### [参考文献]

- [1] Moore KJ, Tabas I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [2] Grootaert MOJ, Roth L, Schrijvers DM, et al. Defective autophagy in atherosclerosis: to die or to senesce[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 7687083.
- [3] 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.
- [4] Razani B, Feng C, Coleman T, et al. Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534-544.
- [5] Jeong SJ, Lee MN, Oh GT. The role of macrophage lipophagy in reverse cholesterol transport[J]. *Endocrinol Metab*, 2017, 32(1): 41-46.
- [6] Martinet W, De Meyer I, Verheye S, et al. Drug-induced macrophage autophagy in atherosclerosis: for better or worse? [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 321.
- [7] Ouimet M, Franklin V, Mak E, et al. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(6): 655-667.
- [8] Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy[J]. *Cell Death Differ*, 2013, 20(1): 3-11.
- [9] Settembre C, Ballabio A. Lysosome: regulator of lipid degradation pathways[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(12): 743-750.
- [10] Leng S, Iwanowycz S, Saaoud F. Ursolic acid enhances macrophage autophagy and attenuates atherogenesis[J]. *J Lipid Res*, 2016, 57(6): 1006-1016.
- [11] Singh R, Cuervo AM. Lipophagy: connecting autophagy and lipid metabolism [J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 282041.
- [12] Settembre C, Di Malta C, Polito VA, et al. TFEB links autophagy to lysosomal biogenesis[J]. *Science*, 2011, 332(6036): 1429-1433.
- [13] Shen HM, Mizushima N. At the end of the autophagic road: an emerging understanding of lysosomal functions in autophagy [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(2): 61-71.
- [14] Le Guezennec X, Brichkina A, Huang YF, et al. Wip1-dependent regulation of autophagy, obesity, and atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(1): 68-80.
- [15] Wang X, Li L, Niu X, et al. mTOR enhances foam cell formation by suppressing the autophagy pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2014, 33(4): 198-204.
- [16] Harris J, Lang T, Thomas JPW, et al. Autophagy and inflammasomes[J]. *Mol Immunol*, 2017, 86: 10-15.
- [17] 喻思扬, 王燕, 刘洋, 等. 炎性体在动脉粥样硬化等心血管疾病中的作用及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(12): 1281-1286.
- [18] Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(5): 443-451.
- [19] Dupont N, Jiang S, Pilli M, et al. Autophagy-based unconventional secretory pathway for extracellular delivery of IL-1 $\beta$ [J]. *EMBO J*, 2011, 30(23): 4701-4711.

- [20] Shi CS, Shenderov K, Huang NN. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 $\beta$  production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13: 255-263.
- [21] 王和峰, 翟成刚, 庞文会, 等. PI3K/ Akt/ mTOR 信号通路在巨噬细胞自噬及动脉粥样硬化斑块不稳定中的作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29 (3): 390-397.
- [22] Violi F, Carnevale R, Loffredo L, et al. NADPH oxidase-2 and atherothrombosis: Insight from chronic granulomatous disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 218-225.
- [23] Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis [J]. *Nature Rev Immunol*, 2010, 10(1): 36-46.
- [24] Li W, Sultana N, Siraj N, et al. Autophagy dysfunction and regulatory cystatin C in macrophage death of atherosclerosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(9): 1664-1672.
- [25] Denton D, Xu T, Kumar S. Autophagy as a pro-death pathway [J]. *Immunol Cell Biol*, 2015, 93(1): 35-42.
- [26] Kavurma MM, Rayner KJ, Karunakaran D. The walking dead: macrophage inflammation and death in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(2): 91-98.
- [27] 胡木, 张永生, 孔柄坛, 等. mTOR 信号通路与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24 (12): 1269-1272, 1278.
- [28] Salabei JK, Conklin DJ. Cardiovascular autophagy: crossroads of pathology, pharmacology and toxicology [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2013, 13(3): 220-229.
- [29] Settembre C, De Cegli R, Mansueto G, et al. TFEB controls cellular lipid metabolism through a starvation-induced autoregulatory loop [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15 (6): 647-658.
- [30] Krycer JR, Sharpe LJ, Luu W, et al. The Akt-SREBP nexus: cell signaling meets lipid metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(5): 268-276.
- [31] Eid W, Dauner K, Courtney KC, et al. mTORC1 activates SREBP-2 by suppressing cholesterol trafficking to lysosomes in mammalian cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(30): 7999-8004.
- [32] Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 408-420.
- [33] Aylon Y, Oren M. The Hippo pathway, p53 and cholesterol [J]. *Cell Cycle*, 2016, 15(17): 2248-2255.
- [34] Kenzelmann Broz D, Spano Mello S, Bieganski KT, et al. Global genomic profiling reveals an extensive p53-regulated autophagy program contributing to key p53 responses [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(9): 1016-1031.
- [35] Lettieri Barbato D, Tatulli G, Aquilano K, et al. FoxO1 controls lysosomal acid lipase in adipocytes: implication of lipophagy during nutrient restriction and metformin treatment [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e861.
- [36] Luo Y, Lu S, Zhou P, et al. Autophagy: an exposing therapeutic target in atherosclerosis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 67(3): 266-274.
- [37] Liu B, Zhang B, Guo R, et al. Enhancement in efferocytosis of oxidized low-density lipoprotein-induced apoptotic RAW264.7 cells through Sirt1-mediated autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(3): 523-533.
- [38] Fan X, Wang J, Hou J, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 92.
- [39] Huang B, Jin M, Yan H, et al. Simvastatin enhances oxidized low density lipoprotein induced macrophage autophagy and attenuates lipid aggregation [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(2): 1093-1098.
- [40] Sergin I, Evans TD, Zhang X, et al. Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15750.

(此文编辑 朱雯霞)