

本文引用: 李丹丹, 梅俊, 周庆兵, 等. 固有免疫介导的炎症反应在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(1): 71-76.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-01-0071-06

· 文献综述 ·

## 固有免疫介导的炎症反应在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展

李丹丹, 梅俊, 周庆兵, 徐凤芹

(中国中医科学院西苑医院老年病研究所, 北京市 100091)

[关键词] 动脉粥样硬化; 炎症反应; 固有免疫; NLRP3 炎性小体

[摘要] 动脉粥样硬化是常见慢性心脑血管疾病的病理基础,其病变始于血管内皮细胞构成的天然屏障功能障碍,由各种损伤因子影响内皮细胞 Caspase-1/Sirt1/AP-1、SREBP2/NOX2/NLRP3、KLF2/FoxP1/NLRP3、NFAT5/NLRP3 等通路信号转导、相关炎症基因表达,激活内皮细胞,继而单核细胞浸润主动脉壁内膜下并分化为巨噬细胞,引起相应内皮激活的固有免疫反应,在 NLRP3/ASC/Caspase-1 炎性小体途径激活后,使促炎症细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18 释放增加,介导下游炎症因子、趋化因子等表达增加,促进动脉粥样硬化炎症反应;血管壁持续慢性炎症反应使血管平滑肌细胞表型转变,促进动脉粥样硬化斑块形成,还使斑块成分发生改变、易损性增加,斑块微钙化则增加了斑块处血管应力,破裂危险增加。本文综述了固有免疫介导的动脉粥样硬化炎症机制研究现状,为动脉粥样硬化抗炎药物研发提供思路以及促进抗动脉粥样硬化研究的实验设计。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of innate immune mediated inflammatory response in pathogenesis of atherosclerosis

LI Dandan, MEI Jun, ZHOU Qingbing, XU Fengqin

(Institute of Geriatrics, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; inflammatory response; innate immunity; NLRP3 inflammatory body

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is the pathological basis of a variety of common chronic cardiovascular and cerebrovascular diseases, which begins with the destruction of the natural barrier formed by the vascular endothelial cells. The main manifestations can change the signal transduction and related inflammatory gene expression of Caspase-1/Sirt1/AP-1, SREBP2/NOX2/NLRP3, KLF2/FoxP1/NLRP3, NFAT5/NLRP3 and thus activating endothelial cells. Then, monocytes infiltrate into the intima of aortic wall and differentiate into macrophages, resulting in an innate immune response in response to endothelial activation. Firstly, cholesterol crystallization in macrophages activates NLRP3/ASC/Caspase-1 inflammatory body pathway under the synergistic effect of other regulatory signals. It can increase the release of pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18, mediate the expression of downstream inflammatory factors and chemokines, and promote the inflammatory response of As. Sustained chronic inflammatory reaction in vascular wall can change the phenotype of vascular smooth muscle cells, promote the formation of as plaque, change the composition of plaque and increase the vulnerability. Plaque microcalcification also increases the vascular stress at the plaque, with consequences that the risk of rupture is increased. In this paper, the research status of inflammatory mechanism of As, mediated by innate immune, can provide ideas for the development of anti-inflammatory drugs and promote the experimental design of anti-inflammatory research.

[收稿日期] 2020-10-27

[修回日期] 2020-12-07

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973679);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)项目(02045006)

[作者简介] 李丹丹,博士研究生,研究方向为中西医结合防治心血管疾病,E-mail 为 yinghuochong\_2017@163.com。通信作者徐凤芹,博士研究生导师,研究方向为中西医结合防治心血管疾病,E-mail 为 doctorxu@aliyun.com。

随着整体预期寿命延长带来的人口老龄化,中国的疾病负担转变为以慢性、非传染性和老年性疾病为主,其中心血管疾病仍是中国居民死亡的首要病因<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)占泛血管疾病病理改变的95%<sup>[2]</sup>,是常见慢性心脑血管疾病的病理基础。而动脉粥样硬化并非一个现代病,西方自亚里士多德时期解剖学的出现及发展为认识动脉粥样硬化奠定了基础。1990年Ross<sup>[3]</sup>在“内皮损伤学说”基础上重新提出了“炎症学说”,自此奠定了其在动脉粥样硬化发病机制研究中的主流地位。目前多认为动脉粥样硬化为一种环境和基因共同作用而形成的慢性炎症性疾病,其病理根源涉及脂质代谢失衡、氧化应激引起动脉血管细胞免疫适应性不良反应<sup>[4-5]</sup>,包括脂质代谢紊乱导致的血脂异常引发免疫炎症反应<sup>[6]</sup>和过度的氧化应激与炎症反应形成恶性循环<sup>[7-8]</sup>。

固有免疫和适应性免疫反应与动脉粥样硬化的发生发展的相关性日益被人们揭示<sup>[9]</sup>,为以调节免疫炎症反应为抗动脉粥样硬化的研究方向提供了可行性。固有免疫是机体的第一道防御屏障,在动脉粥样硬化发病中单核来源的巨噬细胞是具有免疫哨兵作用的重要细胞成分之一,主要通过表达的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)识别结合损伤相关分子模式(danger-associated molecular pattern, DAMP)或病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular, PAMP),激活体内免疫应答,不同亚型巨噬细胞在不同的细胞因子刺激下分泌不同的炎症因子,介导炎症反应。为了深入了解炎症反应在动脉粥样硬化中的作用机制,本文首先对内皮细胞激活机制进行介绍,然后介绍固有免疫导致的炎症反应在动脉粥样硬化中的发病机制。本文仅综述了固有免疫介导的炎症反应在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展,适应性免疫介导的炎症反应在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展将另作综述。

## 1 固有免疫反应上游阶段——内皮细胞激活

生理状态下,单层内皮细胞以各种连接紧密衬于血管表面构成血管内膜,发挥重要的天然屏障作用<sup>[10]</sup>。自由基、脂质累积、异常的血流变等各种损伤因素导致内皮细胞激活、内皮功能紊乱、血管通透性增加。

一方面,血管内皮细胞表面低密度脂蛋白受体

(low density lipoprotein receptor, LDLR)可特异性识别低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)颗粒上的载脂蛋白B100(apolipoprotein B100, ApoB100), LDLR通过胞吞作用参与血浆中主要的胆固醇转运到细胞中发生氧化修饰成为氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)<sup>[11]</sup>。另一方面,血浆中ox-LDL可与内皮细胞表面凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)结合进入内皮细胞<sup>[12]</sup>。目前研究认为,ox-LDL主要生物活性脂质成分——溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)由磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)裂解释放产生,具有免疫原性,可激活内皮细胞<sup>[13]</sup>。研究表明,内皮细胞激活后可分泌释放血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、趋化因子配体16(chemokine ligand 16, CXCL16)等,这些细胞因子是单核/巨噬细胞、中性粒细胞沿血管表面滚动、在活化的内皮细胞处发生黏附的关键一步<sup>[14]</sup>。此后,单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)进一步诱导黏附的单核细胞浸润动脉壁内膜下并分化为巨噬细胞,引起相应内皮激活的固有免疫反应<sup>[15]</sup>。

除此之外,多个研究也表明高血压会增加血管分叉处内皮细胞的血流剪切应力,与血管壁脂质累积共同引起动脉血管内皮激活后的炎症反应<sup>[16]</sup>,其机制涉及SREBP2/NOX2/NLRP3、KLF2/FoxP1/NLRP3通路激活<sup>[17-18]</sup>;有实验还研究了高盐摄入导致的高渗应激对动脉粥样硬化病变的影响,发现NFAT5/NLRP3通路参与了内皮激活过程,并推测NFAT5和ROS生成之间可能存在正反馈回路,且血管紧张素Ⅱ和其他促炎症因子可以促进NFAT5表达及核转位作用,激活下游炎症通路,造成动脉粥样硬化病变<sup>[19]</sup>。

## 2 固有免疫反应阶段——炎症反应过度激活

内皮细胞活化后触发的固有免疫介导炎症反应造成动脉粥样硬化长期慢性炎症状态。巨噬细胞作为固有免疫的主要场所,其表达识别DAMP的PRR,如膜结合吞噬性识别受体清道夫受体(scavenger receptor, SR)、Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)等是介导免疫信号转导的第一步。目前研究表明,ox-LDL、脂肪酸结晶、胆固醇结晶、坏死

细胞成分均可作为 DAMP 在巨噬细胞识别后启动的固有免疫清除过程中,可通过诱导各种炎症细胞启动炎症反应发挥致动脉粥样硬化作用。

### 2.1 NLRP3 介导的炎症反应的中心环节

多个研究表明,胞质溶胶模式识别受体——NOD 样受体家族核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)介导的 NLRP3 炎性小体途径是动脉粥样硬化炎症反应的中心环节。细胞内累积的脂肪酸<sup>[20-21]</sup>、胆固醇结晶<sup>[22]</sup>等被胞质溶胶模式识别受体 NLRP3 识别,NLRP3 形成二聚体自我激活,相继与下游带有胱天蛋白酶募集结构域(Caspase recruitment domain, CARD)和热蛋白结构域(pyrin domains, PYD)的 ASC 复合物结合,再激活 CARD 和 Caspase-1 组成的复合物,形成炎性小体 NLRP3/ASC/Caspase-1 的结构后则激活 Caspase-1,发挥裂解促炎症因子前体的作用,促进炎症反应。动物实验表明,Caspase-1 基因缺陷或应用 Caspase-1 抑制剂后小鼠血清白细胞介素 1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白细胞介素 18 (interleukin-18, IL-18)水平降低,动脉粥样硬化病变程度下降,阐明了 Caspase-1 活化是免疫反应引起动脉粥样硬化炎症最直接的一步<sup>[14]</sup>。而研究发现,Caspase-1 活化的过程需要经过 NLRP3/ASC/Caspase-1 通路激活,使无活性的炎症因子前体在活化的 Caspase-1 剪接下成为有活性的促炎症细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-18,继而引起下游白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor, M-CSF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)分泌增多,促进炎症反应<sup>[23]</sup>。

### 2.2 NLRP3 介导的炎症反应的始动环节

TLR 是参与动脉粥样硬化形成中炎症反应的膜结合模式识别受体,主要通过介导信号转导产生多种促炎症因子而放大炎症反应,完成对脂质、凋亡细胞等的清除。Duewell 等<sup>[23]</sup>首次阐明了 TLR/NF- $\kappa$ B-NLRP3/ASC/Caspase-1 通路激活在促炎症因子形成中的重要作用。现有研究发现抑制 TLR/NF- $\kappa$ B 通路,可以降低炎症因子释放<sup>[24]</sup>;而 TLR/MyD88/IKK/NF- $\kappa$ B 通路激活不仅介导 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子前体转录表达,还可上调 NLRP3 转录,共同完成 NLRP3 炎性小体途径介导的炎症反应,因

此将 TLR/MyD88/IKK/NF- $\kappa$ B 通路激活称为 NLRP3/ASC/Caspase-1 途径的“启动”阶段<sup>[25]</sup>。除此之外,有研究发现在动脉粥样硬化进展期病变处 Caspase-1、IL-18、p38 $\delta$  MAPK、CCL5 等 12 个基因表达上调,提示 p38 $\delta$  MAPK 途径也可介导 NLRP3/ASC/Caspase-1 途径的启动阶段而促进炎症因子前体的表达<sup>[26]</sup>。

SR 是巨噬细胞表面另外一种膜结合吞噬性识别受体,研究表明,SR-A 的亚型 MARCO 和 SR-B 的亚型 CD36 均可以识别、吞噬 ox-LDL 和凋亡细胞,再通过细胞内 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, NOX) 和超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 介导的呼吸爆发产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 对病原体进行清除<sup>[27]</sup>。NOX 激活需要 Phox 和小 G 蛋白 Rac 分子组成复合物而实现,若其产生过多或者不足则会导致巨噬细胞内脂质等成分累积而形成泡沫细胞,促进动脉粥样硬化形成。研究表明,NLRP3 炎性小体形成后还可以上调 CD36 表达, M-CSF 可以促进 SR-A 表达,促进 ox-LDL 摄取,正反馈促进炎症反应,增加动脉粥样硬化的炎症病变<sup>[28]</sup>。

三磷酸腺苷结合盒转运体 A1/G1 (ATP-binding cassette transporter A1/G1, ABCA1/G1)介导的胆固醇流出功能正常是巨噬细胞免疫调节功能正常的前提之一,其基因缺陷或功能异常会使巨噬细胞中胆固醇累积形成胆固醇结晶,也是 NLRP3 炎性小体激活的始动信号<sup>[29]</sup>;另外,酯酰辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 (acyl coenzyme A: cholesterol acyltransferase, ACAT1)介导的胆固醇酯化与胆固醇酯水解酶 (cholesterol ester hydrolase, CEH)介导的水解失衡或者 HDL 功能障碍均会影响巨噬细胞胆固醇蓄积水平,介导的促炎症反应上调,促进动脉粥样硬化形成和发展。而 HDL 被发现还具有抑制 NLRP3 炎性小体产生、IL-1 $\beta$  表达的作用<sup>[30]</sup>,但其具体机制有待研究。

### 2.3 NLRP3 介导的炎症反应的其他调控机制

关于胆固醇结晶引起 NLRP3 炎性小体形成的机制,有研究认为在动脉粥样硬化斑块中发现的中性粒细胞外捕获网 (neutrophil extracellular traps, NET)在 NLRP3 炎性小体形成中有重要作用。中性粒细胞作为固有免疫中高效应细胞,在免疫反应早期即可活化、产生 NET,同时产生高浓度的 ROS、丰富的颗粒酶,共同引起动脉粥样硬化发病中的内皮功能破坏、泡沫细胞形成和慢性炎症反应。目前明确认为 NLRP3 炎性小体途径激活尚需其他信号调



节,如胆固醇结晶介导的溶酶体损伤、 $\text{Cl}^-$ 外流<sup>[31]</sup>、 $\text{K}^+$ 外流、 $\text{Ca}^{2+}$ 内流、线粒体功能障碍、线粒体 ROS 的产生是引起 NLRP3 炎性小体介导的促炎症反应启动和激活的重要机制。最近的一项研究表明,不同的 NLRP3 激活剂均可以通过高尔基体结构改变诱导 NLRP3 募集到反式高尔基体 d TGN, d TGN 充当 NLRP3 聚集的场所并介导 ASC 聚合,随后激活下游信号级联反应<sup>[32]</sup>。

#### 2.4 NLRP1 介导的炎症反应

随着炎症机制在动脉粥样硬化发病中的研究进展, NLRP1 炎性小体在动脉粥样硬化中的作用被人们所熟知。NLRP1 与 NLRP3 结构类似、功能相近,有多项研究发现阿司匹林、他汀等防治动脉粥样硬化的干预措施可下调 NLRP1 的表达,并表明干预固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP)的表达可能是下调 NLRP1 表达的因素<sup>[33-34]</sup>。SREBP 是哺乳动物体内参与调节细胞内脂质水平的转录因子,有研究表明 SREBP1 是 NLRP1 上游重要的调控因子, SREBP2 是 NLRP3 上游调控因子,通过抑制 SREBP 表达能够抑制 NLRP 表达,降低体内炎症水平<sup>[35]</sup>。

### 3 固有免疫反应下游阶段——炎症反应对动脉粥样硬化斑块的影响

生理状态下,机体的血管平滑肌由收缩型血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)和 I、III 型胶原、弹性蛋白、蛋白聚糖组成的细胞外基质构成,有助于维持血管功能和张力。收缩型 VSMC 仍具有可塑性,会随环境因素的改变发生代偿性调节<sup>[36-37]</sup>。长期慢性炎症环境则使调节功能紊乱,引起 VSMC 表型转换,一方面具有高增殖、高迁移、高合成作用的合成型 VSMC<sup>[38]</sup>增多,形成初始的动脉粥样硬化斑块,病变后期迁移到主动脉新生内膜,逐步诱导形成斑块的外层纤维帽结构导致血管重构<sup>[39]</sup>。另一方面,合成型 VSMC 分泌细胞外基质蛋白酶和细胞因子<sup>[40]</sup>增加并相互作用,影响斑块稳定性。而迁移到内膜下的单核细胞分化为巨噬细胞吞噬胆固醇后成为泡沫细胞,构成斑块的脂质核心。目前,有实验发现斑块中 75%~81% 的泡沫细胞由 VSMC 衍生而来<sup>[41-42]</sup>,另有研究表明这种病理改变是由于 VSMC 去分化后还可以获得单核细胞特性成为另外一种表型,能够以巨噬细胞摄取胆固醇的方式发生泡沫化,促进动脉粥样硬化

形成<sup>[43]</sup>。

随着慢性炎症的持续存在,单核细胞受到 M-CSF 和 GM-CSF 的作用、淋巴细胞受到 IL-2 的作用持续进入病变部位并分化为巨噬细胞,吞噬 ox-LDL、凋亡细胞碎片等,干扰素  $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN $\gamma$ ) 会激活巨噬细胞诱导其发生凋亡成为病变斑块的核心成分。最近有研究发现, LPC 等成分还可以诱导巨噬细胞和内皮细胞形成 NLRP3 炎性小体而诱发细胞焦亡,使斑块坏死核心的成分更加复杂,炎症反应持续扩大<sup>[13]</sup>。而活化的巨噬细胞、T 细胞产生的大量炎症细胞因子、血管活化因子等导致 VSMC 凋亡共同使纤维帽结构变薄,斑块易损性增加<sup>[44-46]</sup>。除此之外,研究发现各种炎症因子、ox-LDL 或过氧化氢通过 Akt/成骨细胞转录因子 Runx2 介导的信号通路诱导 VSMC 向成骨细胞分化,形成纤维帽内的表面微钙化<sup>[47-48]</sup>,增加了局部应力和斑块破裂的风险。肥大细胞作为固有免疫的细胞成分之一,其可在 LPC 等成分激活作用下,分泌、活化蛋白水解酶等降解细胞外基质中的胶原成分、纤维帽内的主要蛋白成分,诱导动脉粥样硬化斑块失稳定<sup>[49]</sup>。

持续慢性炎症反应使 VSMC 表型转变促进动脉粥样硬化斑块形成,还使斑块成分发生改变、易损性增加,斑块微钙化则增加了斑块处血管应力,总之,使动脉粥样硬化病变加重,斑块破裂危险增加。

### 4 结 语

动脉粥样硬化是常见心血管疾病的病理基础,炎症机制贯穿其发病始终。本文从内皮细胞活化后引发机体固有免疫激活,抗炎、致炎反应失衡引发炎症反应过度激活,慢性炎症反应引起 VSMC 功能紊乱、血管壁动脉粥样硬化斑块形成等方面进行了综述,丰富了固有免疫介导的动脉粥样硬化炎症反应机制的系统认识,希望动脉粥样硬化炎症机制的深入研究可为动脉粥样硬化抗炎药物治疗的研究提供借鉴。

#### [参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] RICCO J B. Pan vascular medicine: integrated clinical management[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2003, 25(4): 372.
- [3] ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective

- for the 1990s[J]. *Nature*, 1993, 362(6423): 801-809.
- [4] JUKEMA R A, AHMED T A, TARDIF J C. Does low-density lipoprotein cholesterol induce inflammation? If so, does it matter? Current insights and future perspectives for novel therapies[J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 197.
  - [5] CHIVA-BLANCH G, BADIMON L. Cross-talk between lipoproteins and inflammation: the role of microvesicles[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2059.
  - [6] LACY M, ATZLER D, LIU R, et al. Interactions between dyslipidemia and the immune system and their relevance as putative therapeutic targets in atherosclerosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 193: 50-62.
  - [7] SALAZAR G. NADPH oxidases and mitochondria in vascular senescence[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1327.
  - [8] KONIOR A, SCHRAMM A, CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ M, et al. NADPH oxidases in vascular pathology[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(17): 2794-2814.
  - [9] 谭强, 郑国学, 郑江华. 调节性 T 细胞在动脉粥样硬化发生机制中作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(9): 823-828.
  - [10] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 1-6.
  - [11] QUINN M T, PARTHASARATHY S, FONG L G, et al. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(9): 2995-2998.
  - [12] AKHMEDOV A, ROZENBERG I, PANENI F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(40): 2839-2848.
  - [13] CORRÊA R, SILVA L, RIBEIRO D, et al. Lysophosphatidylcholine induces NLRP3 inflammasome-mediated foam cell formation and pyroptosis in human monocytes and endothelial cells[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2927.
  - [14] YING Y, LI X Y, SHA X J, et al. Early hyperlipidemia promotes endothelial activation via a Caspase-1-sirtuin 1 pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(4): 804-816.
  - [15] GREBE A, HOSS F, LATZ E. NLRP3 inflammasome and the IL-1 pathway in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2018, 122(12): 1722-1740.
  - [16] FRANCK G, EVEN G, GAUTIER A, et al. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(11): 928-937.
  - [17] XIAO H, LU M, LIN T Y, et al. Sterol regulatory element binding protein 2 activation of NLRP3 inflammasome in endothelium mediates hemodynamic-induced atherosclerosis susceptibility[J]. *Circulation*, 2013, 128(6): 632-642.
  - [18] ZHUANG T, LIU J, CHEN X, et al. Endothelial Foxp1 suppresses atherosclerosis via modulation of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Circ Res*, 2019, 125(6): 590-605.
  - [19] MA P, ZHA S, SHEN X, et al. NFAT5 mediates hypertonic stress-induced atherosclerosis via activating NLRP3 inflammasome in endothelium[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 102.
  - [20] KARASAWA T, TAKAHASHI M. Saturated fatty acid crystals activate NLRP3 inflammasome[J]. *Aging*, 2019, 11(6): 1613-1614.
  - [21] FREIGANG S, AMPENBERGER F, WEISS A, et al. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling elicits inflammasome-independent IL-1 $\alpha$  and sterile vascular inflammation in atherosclerosis[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(10): 1045-1053.
  - [22] KARASAWA T, TAKAHASHI M. The crystal-induced activation of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis[J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 18.
  - [23] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals that form early in disease[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1357-1361.
  - [24] 胡洋, 潘韵铮, 李庆菊, 等. 丹酚酸 B 通过抑制 NLRP3 炎性小体 priming 阶段减轻缺氧诱导大鼠心肌细胞损伤[J]. *中国药理学通报*, 2020(2): 210-215.
  - [25] HORNUNG V, LATZ E. Critical functions of priming and lysosomal damage for NLRP3 activation[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(3): 620-623.
  - [26] RAJAMÄKI K, MÄYRÄNPÄÄ M I, RISCO A, et al. p38 $\delta$  MAPK: a novel regulator of NLRP3 inflammasome activation with increased expression in coronary atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1937-1946.
  - [27] LIU W, YIN Y, ZHOU Z, et al. OxLDL-induced IL-1 $\beta$  secretion promoting foam cells formation was mainly via CD36 mediated ROS production leading to NLRP3 inflammasome activation[J]. *Inflamm Res*, 2014, 63(1): 33-43.
  - [28] CHEN L, YAO Q, XU S, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome attenuates foam cell formation of THP-1 macrophages by suppressing ox-LDL uptake and promoting cholesterol efflux[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 382-387.
  - [29] WESTERTEP M, FOTAKIS P, OUIMET M, et al. Cholesterol efflux pathways suppress inflammasome activation, NETosis, and atherogenesis[J]. *Circulation*, 2018,

- 138(9): 898-912.
- [30] SHRIDAS P, DE BEER M C, WEBB N R. High-density lipoprotein inhibits serum amyloid A-mediated reactive oxygen species generation and NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(34): 13257-13269.
- [31] GREEN J P, YU S, MARTÍN-SÁNCHEZ F, et al. Chloride regulates dynamic NLRP3-dependent ASC oligomerization and inflammasome priming[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(40): E9371-E9380.
- [32] CHEN J, CHEN Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation[J]. *Nature*, 2018, 564(7734): 71-76.
- [33] 王波, 喻思扬, 刘洋, 等. SREBP1在阿托伐他汀抑制NLRP1炎性体表达中的作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(12): 1805-1808.
- [34] 喻思扬, 王燕, 曾高峰, 等. 阿托伐他汀通过下调NLRP1炎性体表达抑制IL-1 $\beta$ 和IL-18的释放[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(5): 863-868.
- [35] 喻思扬, 曾高峰, 刘洋, 等. 阿托伐他汀对脂多糖诱导的THP-1巨噬细胞炎症因子分泌的影响及机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(7): 663-667.
- [36] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 540-550.
- [37] PERRY L, RUDNICK A. Molecular mechanisms regulating myogenic determination and differentiation[J]. *Front Biosci*, 2000, 5: D750-767.
- [38] MAJESKYMARK W. Vascular smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36: 82-86.
- [39] MEIXIAOHANCHENSHI-YOU N S. Smooth muscle cells in vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39: 247-252.
- [40] GOMEZ D, SWIATLOWSKA P, OWENS G K. Epigenetic control of smooth muscle cell identity and lineage memory[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(12): 2508-2516.
- [41] FEIL S, FEHRENBACHER B, LUKOWSKI R, et al. Transdifferentiation of vascular smooth muscle cells to macrophage-like cells during atherogenesis[J]. *Circ Res*, 2014, 115(7): 662-667.
- [42] WANG Y, DUBLAND J A, ALLAHVERDIAN S, et al. Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in ApoE (apolipoprotein E)-deficient mouse atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(5): 876-887.
- [43] WANG D, YANG Y, LEI Y, et al. Targeting foam cell formation in atherosclerosis: therapeutic potential of natural products[J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(4): 596-670.
- [44] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118: 692-702.
- [45] DURHAMANDREW L, SPEERMEI Y, Marta, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 590-600.
- [46] SHANKMANLAURA S, GOMEZ D, A, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. *PubMed*, 2015, 21(6): 628-637.
- [47] HARMANJENNIFER L, JØRGENSENHILLE F. The role of smooth muscle cells in plaque stability: therapeutic targeting potential[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(19): 3741-3753.
- [48] Hutcheson J D, Goettisch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of extracellular vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques[J]. *Nat Mater*, 2016, 15(3): 335-343.
- [49] 李玉洁, 阮从潇, 杨庆, 等. 血管外膜肥大细胞激活介导的不稳定斑块模型建立及参莲片的干预[J]. *药学报*, 2016, 51(8): 1263-1270.
- (此文编辑 文玉珊)