

本文引用: 程 坤, 顾 宁. 动脉粥样硬化胞葬作用和相关微小 RNA 研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(3): 249-256.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.03.009.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-03-0249-08

· 文献综述 ·

动脉粥样硬化胞葬作用和相关微小 RNA 研究进展

程 坤^{1,2}, 顾 宁²

1. 南京中医药大学, 江苏省南京市 210046; 2. 南京中医药大学附属南京中医院, 江苏省南京市 210022

[摘 要] 动脉粥样硬化是心脑血管疾病发生、发展的主要病理基础。动脉粥样硬化形成中存在巨噬细胞胞葬缺陷。有缺陷的胞葬导致未清除的凋亡细胞堆积, 继发性坏死, 从而导致动脉粥样硬化特征性的坏死核心形成和斑块不稳定。完整的胞葬过程包括识别(“找我”)阶段、吞噬(“吃我”)阶段和后处理反应(吞噬后)阶段。已有报道 miRNA 在动脉粥样硬化胞葬中参与调节关键信号传导和脂质稳态。文章讨论了动脉粥样硬化过程中胞葬的重要作用及胞葬缺陷对动脉粥样硬化的影响, 尤其针对胞葬吞噬阶段“吃我”和“不吃我”信号在动脉粥样硬化全程炎症参与下胞葬缺陷的调节影响、miRNA 在动脉粥样硬化中调节脂质代谢及炎症消退、动脉粥样硬化过程中 miRNA 靶向巨噬细胞的胞葬的微调节作用等方面的研究文献进行综述。

[关键词] 动脉粥样硬化; 胞葬; “不吃我”信号; 微小 RNA

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Advances in research on efferocytosis of atherosclerosis and related microRNAs

CHENG Kun^{1,2}, GU Ning²

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jingsu 210046, China; 2. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jingsu 210022, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is the main pathological basis for the occurrence and development of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Macrophage efferocytosis deficiency exists in the formation of atherosclerosis. Defective efferocytosis leads to the accumulation of uncleared apoptotic cells and secondary necrosis, leading to characteristic formation of necrotic core and plaque instability in atherosclerosis. The complete process of efferocytosis includes recognition (“find me”) stage, phagocytosis (“eat me”) stage, and the post-processing reaction (digestion) stage. It has been reported that miRNA is involved in the regulation of key signal transduction and lipid homeostasis in atherosclerotic efferocytosis. This paper discussed the important role of efferocytosis in the process of atherosclerosis and the influence of efferocytosis defect on atherosclerosis. This review focuses on the regulatory effects of “eat me” and “don’t eat me” signals of efferocytosis in the overall inflammation of atherosclerosis, and meanwhile the regulation of miRNA on lipid metabolism and inflammation regression in atherosclerosis, and the fine tuning of miRNA targeting macrophage efferocytosis in the process of atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; efferocytosis; “don’t eat me” signal; miRNA

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是全球最具致死性的心脏病和脑卒中的罪魁祸首^[1], 其主要特征包括慢性炎症、异常的免疫反应和关键酶参与的脂质代谢紊乱^[2]。巨噬细胞吞噬坏死细胞后, 未被

及时有效清除而堆积造成凋亡性坏死, 直接导致 As 坏死核心形成和斑块不稳定, As 形成中存在巨噬细胞胞葬缺陷^[3]。

[收稿日期] 2023-07-06

[修回日期] 2023-11-04

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81173399); 南京市医学科技发展重点项目(ZKX21060); 南京市中医药科技专项项目(ZYYB202213)

[作者简介] 程坤, 博士研究生, 副主任中医师, 研究方向为中医及中西医结合防治心血管疾病, E-mail: chengkunpipi@163.com。通信作者顾宁, 博士, 主任中医师, 博士研究生导师, 研究方向为中医及中西医结合防治心血管疾病, E-mail: jsguning@163.com。

1 胞葬与 As

人体每天要转换超过 1 000 亿个细胞^[4]。为了维持机体的稳态,凋亡碎片^[5]及其累积相关的炎症后果,通过一种被称为程序性细胞清除或“胞葬作用”(efferocytosis)的吞噬过程被迅速有效地清除。程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)在动脉粥样硬化性心血管疾病中受到了显著的损害^[3]。胞葬是一个多阶段的凋亡细胞清除过程:包括识别(“找我”)阶段、吞噬(“吃我”)阶段和后处理反应

(吞噬后)阶段。胞葬作用将取决于积极的“吃我”和消极的“不吃我”信号的数量和质量(图 1)。健康的细胞通过表达“不吃我”信号 CD31 和 CD47,来保护自己免受吞噬细胞吞噬^[6]。这表明,“吃我”和“不吃我”信号的特异性调节最终决定了吞噬细胞是否清除细胞^[7],吞噬“吃我”阶段是胞葬的重要环节,“吃我”与“不吃我”信号表达异常或失调可能会引起胞葬的缺陷,而影响胞葬过程的信号通路不止这两条,任何一条信号通路中断或受损则会加重 As^[8]。

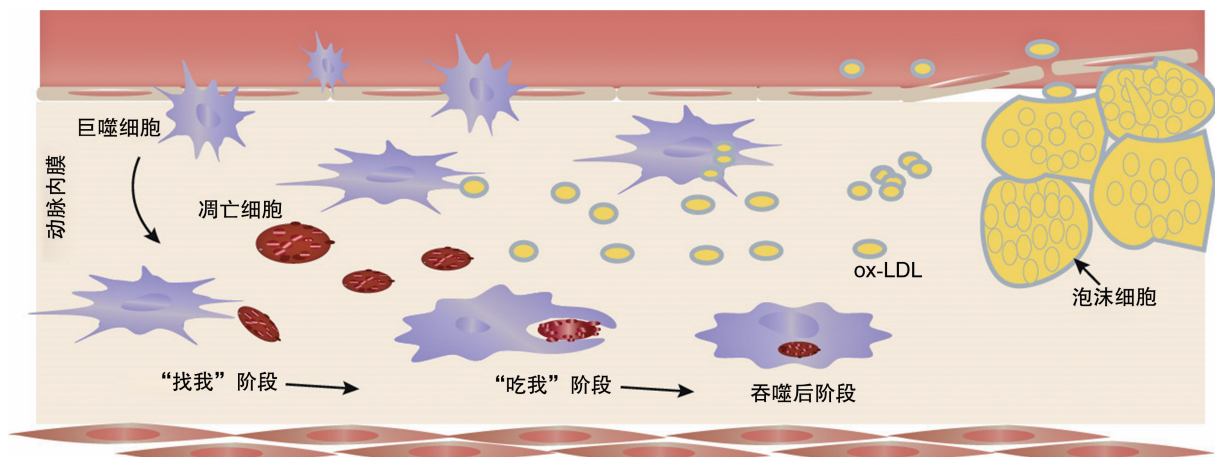


图 1. 动脉粥样硬化过程中胞葬过程

Figure 1. Efferocytosis in As

2 胞葬与“吃我”信号

在吞噬阶段,被研究最多的是吞噬细胞识别凋亡细胞的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS),包括 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白受体 1(T cell immunoglobulin mucin receptor 1, TIM1)等,及通过桥接分子间接识别酪氨酸激酶原癌基因酪氨酸激酶重组蛋白(recombinant C-Mer proto oncogene tyrosine kinase, MerTK)等,向下游胞葬信号传导以增强肌动蛋白的重塑和吞噬杯的形成^[9]。Thorp 等^[10]研究表明,关键的“吃我”分子,如 MerTK,可以被去整合素金属蛋白酶 17(a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)等蛋白酶降解,这些蛋白酶在炎症条件下上调,从而降解为可溶性酪氨酸激酶,它是内源性“吃我”配体的竞争性抑制剂,从而加剧了胞葬的缺陷。有缺陷的胞葬作用导致未清除的凋亡细胞的继发性坏死,故促进炎症消退可以增强胞葬作用并减少斑块易损性^[11]。这说明 As 过程中,炎症与胞葬缺陷相互促进,最终形成了 As 特征性坏死核心和

斑块易损性;胞葬过程不是简单地吞噬凋亡细胞,而是具有抗炎、促进机体组织修复的过程。

3 胞葬与“不吃我”信号

胞葬吞噬过程中抗吞噬的“不吃我”信号主要是 CD47/信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α)信号轴,正常细胞上表达的 CD47 与巨噬细胞上的 SIRP α 结合,这种相互作用导致 SIRP α 细胞质结构域的酪氨酸磷酸化避免被吞噬。Kojima 等^[12]研究发现,CD47 主要位于 As 斑块坏死核心,炎症因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)可直接上调 CD47 分子的表达,而使凋亡细胞未被及时清除、坏死,加剧局部炎症反应。机制研究^[13]表明 TNF- α 依赖性信号传导是 CD47 上调的关键驱动因素,通过超增强子(superenhancer, SE)驱动 CD47 过表达以逃避免疫监视。剂量范围研究可能表明,预防 As 所需的循环抗 CD47 抗体的剂量低于肿瘤学研究中使用的剂量(抗体必须穿透通常

血管化不良的肿瘤),并且在血管内剂量下不会诱发贫血^[12]。白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 可能是 CD47 的另一个上游调节因子。Gardai 等^[14] 的研究结果相反,正常情况下经历程序性细胞死亡的细胞会迅速下调 CD47,同时上调钙网蛋白 (calreticulin, CALR),从而确定这些细胞有效且需要清除。也有研究表明^[15],CD47 缺乏对 As 的主要影响与斑块中的胞葬无关,而是由于自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞的失调和活化,而抗 CD47 抗体 (MIAP410) 可导致脾肿大和 T 细胞的活化,从而导致 As 加重。Singla 等^[16] 研究发现 SIRP α 和 CD47 主要共定位于斑块区域的 CD68⁺ 区域,在人类 As 动脉中的表达增加^[16],使全身 SIRP 突变和骨髓细胞源性的 SIRP α 缺陷小鼠免受 As 的影响,而骨髓细胞中 CD47 的选择性缺失会促进 As 病变的形成。可以看出,CD47/SIRP α 在 As 中过表达。Jarr 等^[17] 证明了阻断 SIRP α 的下游信号分子含 SH2 结构域的蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (SH2-containing tyrosine phosphatases-1, SHP-1) 更精确地靶向 CD47/SIRP α 轴,为抗 SIRP α 抗体的研究提供了证据。综上,CD47/SIRP α 的阻断可能增强巨噬细胞的吞噬能力,促进胞葬发挥抗 As 作用。

通过心肌内注射表达 RNA 干扰 (RNA interference, RNAi) 的腺病毒介导的 RNAi 沉默靶向 CD47,

内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 激活导致的氧化应激减弱,可诱导抗氧化活性,从而减少体内心肌缺血再灌注损伤 (myocardial ischemia/reperfusion injury, MIRI),具有心肌保护作用^[18]。基于 RNAi 治疗的应用可能会有助于减少再灌注诱导的心肌损伤和预防 MIRI^[18]。

4 microRNA 对 As 及胞葬的影响

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种长约 19~25 nt、进化上保守的单链非编码小 RNA,可与靶基因 mRNA 的 3'非编码区 (3'UTR) 结合,降解或抑制翻译,转录后微调基因表达^[19]。同一 miRNA 靶向同一调控网络中的多个基因,多个 miRNA 也可以调控一个基因。越来越多的研究揭示了某些 miRNA 在 As 中高度表达,起着平衡 As 斑块进展和消退的作用,参与病理生理细胞效应、分子信号通路调节关键信号的传导,是脂质稳态途径的重要转录后调节剂^[20]。

目前相关文献中 As 中影响胞葬作用的 miRNA 有 miR-34a、miR-33、miR-126、miR-148b 和 miR-155 等^[21] (表 1 和图 2)。

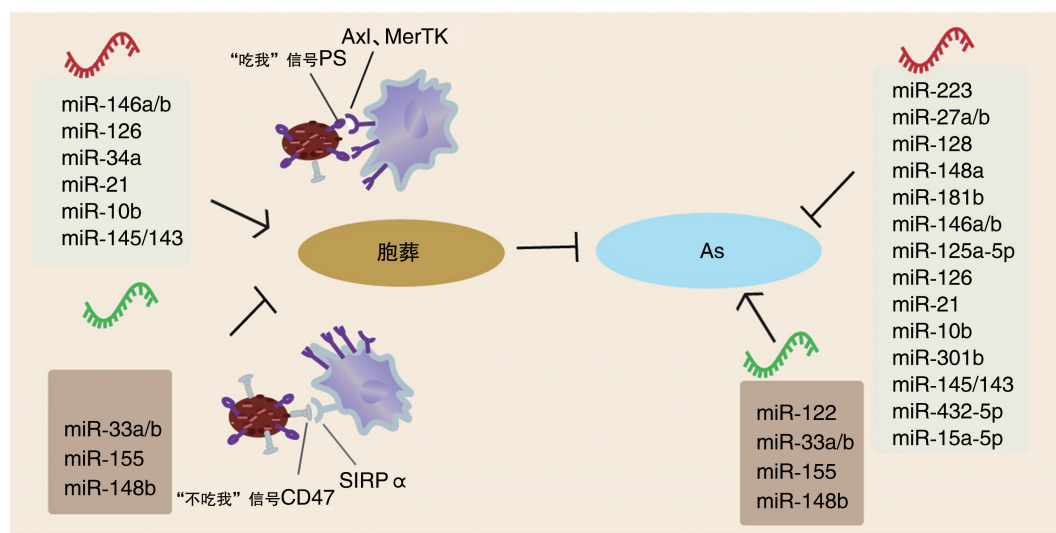


图 2. 文献报道的动脉粥样硬化胞葬相关的 miRNA

Figure 2. Reported miRNA related efferocytosis of As

(1) miR-122: 在小鼠和非洲绿猴模型中,抑制 miR-122 的表达,可降低血浆胆固醇的水平^[22-23]。

(2) miR-33: Feinberg 等^[20] 总结了 miR-33 能调节胆固醇、脂肪酸合成/摄取,减少胆固醇向载脂蛋

白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 外排,具有逆向转运胆固醇、抗炎作用,其作用靶点是 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)、固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol-regulatory element

binding protein 1, SREBP1) 和 SREBP2。Price 等^[24]研究证明, miR-33 缺失的巨噬细胞促进胆固醇流出, 减少脂肪酸氧化, 为巨噬细胞供能, 维持 M1 促炎表型, 这可能是抗 miR-33 减轻 As 的主要机制。而在全身性低密度脂蛋白受体基因缺陷 (low density lipoprotein receptor gene deficient, LDLR^{-/-}) 小鼠 miR-33 缺失则会引起肥胖、胰岛素抵抗和高脂血症。miR-33 调节炎症和胞葬作用的同时仍需评估其对全身肥胖和胰岛素抵抗的负面作用^[24]。

(3) miR-155: 有研究^[25]报道了氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导巨噬细胞中 miR-155 的表达和释放, YY1/组蛋白去乙酰化酶 2/4 (histone deacetylase 2/4, HDAC) 复合物负调控 miR-155 的表达, 抑制 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成。Lee 等^[26]发现核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 在炎症条件下通过上调 miR-155 而负调控 eNOS 的表达。体内实验表明^[27], miR-155 的缺失降低趋化因子配体 2 (chemokine ligand 2, CCL2) 的表达, 从而减少单核细胞向 As 斑块的募集。此外, miR-155 直接抑制 B 细胞淋巴瘤 6 (B cell lymphoma 6, Bcl6) 的表达, 携带 miR155^{-/-} 巨噬细胞的小鼠中, 沉默 Bcl6 可增强斑块形成和 CCL2 表达。以上表明 miR-155 有促进动脉粥样硬化炎症作用。

(4) miR-148a: 全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 荟萃分析显示, miR-148a 参与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 和 ABCA1 胆固醇转运蛋白的表达。在高脂肪饮食喂养的 C57BL/6J 和载脂蛋白 E 敲除 (ApoE^{-/-}) 小鼠中, miR-128-1 或 miR-148a 参与脂质运输和代谢的蛋白质的肝脏表达改变, 并调节血液胆固醇和甘油三酯的水平^[28]。

(5) miR-223: miR-223 可以抑制胆固醇的合成, 促进胆固醇的外排^[29]。靶向 Pknox1 抑制巨噬细胞的促炎途径激活, 抑制饮食诱导的脂肪组织炎症及全身胰岛素抵抗^[30]。

(6) miR-27: 单核细胞中过表达 miR-27a 通过下调细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated kinase, ERK) 抑制剂 Sprouty2 在单核细胞中的表达, 来促进 ERK 磷酸化, 增强 IL-10 分泌。表明 miR-27a 对乙醇诱导的单核细胞的活化和极化有调节作用^[31]。通过 RNA 测序和高脂小鼠模型, 人肝脏 miR-27b 调节包括 Angptl3 和 Gpm 等关键脂质代谢基因表达。miR-27b 及其靶基因在血脂异常和 As 小鼠模型中呈负向改变^[32]。

(7) miR-128: 用锁定核酸反义寡核苷酸抑制

miR-128-1 增加了小鼠肝脏 LDLR 的表达和 LDL 清除率, 调节血糖、血脂代谢, 被预测为 LDLR 可能的靶标^[28]。

(8) miR-148: miR-148a 负向调控 LDLR 表达, 抑制后降低血浆 LDL 水平, 还靶向参与脂质和能量代谢的其他基因如 ABCA1 和腺苷单磷酸活化蛋白激酶 α 1 (AMP-activated protein kinase α 1, AMPK α 1) 表达调控^[28]。Zhang 等^[33]首次证明 hsa-miR-148b 通过靶向血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 中的热休克蛋白 90 (heat shock protein 90, HSP90) 具有抗增殖和迁移功能, 与健康对照组相比, As 患者斑块中的 hsa-miR-148b 显著下调, HSP90 是 VSMC 中 hsa-miR-148b 的直接靶点。

(9) miR-181: 有研究通过建立 ApoE^{-/-} 小鼠 As 模型, 揭示了内皮细胞 NF- κ B 信号调控动脉壁的促炎基因表达, 促进了 As 的发病^[34]。miR-181 家族通过控制下游信号通路 NF- κ B, 以及与内皮细胞激活和免疫细胞稳态相关的靶标, 在动脉粥样硬化炎症中发挥核心作用^[35]。

(10) miR-125: miR-125a-5p 可能在一定程度上调控 ox-LDL 刺激单核/巨噬细胞的促炎反应、脂质摄取和氧化固醇结合蛋白相关蛋白 9 (oxysterol-binding protein-related protein 9, ORP9) 的表达^[36]。

(11) miR-146: 有证据表明^[37] miR-146 负向调控炎症, miR-146 的新靶点 HuR 通过抑制 eNOS 的表达来促进内皮活化。过表达 miR-146a 会抑制内皮细胞的激活, 而在体外敲低 miR-146a/b 或在小鼠体内 miR-146a 缺失则激活内皮细胞活化。miR-146 抑制促炎 NF- κ B 通路以及 MAP 激酶通路和下游早期生长反应蛋白 (early growth response protein, EGR) 转录因子。有研究^[38]提出 mi-146a 是 NF- κ B 信号传导的关键负调节因子, ApoE 通过提高单核细胞和巨噬细胞中 miR-146a 的水平发挥减弱单核/巨噬细胞活化和抗 As 作用。

(12) miR-126: 有报道^[39] miR-126 介导趋化因子配体 12 (CXC chemokine ligand 12, CXCL12) 的产生, miR-126 在凋亡小体中富集, 抑制 G 蛋白信号传导调节因子 16 (一种 G 蛋白偶联受体信号传导抑制剂), 从而触发自动调节反馈回路, 增加 CXCL12 的产生, CXCL12 及其受体 CXCR4 抵抗细胞凋亡, 并募集祖细胞。有研究^[40]表明暴露于高糖 (high glucose, HG) 的巨噬细胞降低了 miR-126 的表达, ADAM9 的表达相应增加。双荧光素酶报告基因检测结果证实 ADAM9 3'UTR 含有 miR-126 靶点。抑制 ADAM9 可减少高糖诱导的 MerTK 蛋白水解, 导

致可溶性酪氨酸激酶脱落和 MerTK 功能的丧失。过表达 miR-126 可减弱高糖诱导的巨噬细胞胞葬损伤。此外,与正常心脏相比,人类糖尿病心脏 miR-126 表达较低,ADAM9 表达相应增加。提示糖尿病可能损害凋亡心肌细胞 (apoptotic cardiomyocyte, ACM) 的胞葬功能,而增强胞葬可能会减轻糖尿病引起的炎症和促进损伤后心脏修复。

(13) miR-34a: 有研究^[41]表明 miR-34a 既在具有不同微生物暴露潜力的特定组织环境中负向微凋巨噬细胞胞葬作用,也受胞葬调节。miR-34a 是一种 p53 依赖的肿瘤抑制因子,miR-34a 抑制胞葬作用是通过降低 Axl[一种已知识别凋亡细胞 (apoptotic cell, AC) 的受体酪氨酸激酶] 和去乙酰化酶沉默信息调节因子 T1 的表达来介导的。表明 miR-34a 抑制胞葬,有促 As 作用。

(14) miR-301b: miR-301b 可能通过靶基因 KLF3 抑制山羊肌内脂肪细胞分化,过表达 miR-301b 抑制山羊肌内前体脂肪细胞分化,同时 KLF3 表达水平下调,干扰 miR-301b 促进山羊肌内前体脂肪细胞分化,KLF3 表达水平上调^[42]。

(15) miR-21: 研究表明^[43] ApoE^{-/-}小鼠中 miR-21 的基因缺失改变了淋巴细胞抗原 6 复合物 (lymphocyte antigen 6 complex, Ly-6C) 低表达细胞 (Ly-6Clo) 非经典单核细胞的稳态,并有助于限制早期 As,晚期保护作用的丧失很可能是由于与局部有效胞葬作用受损相关的过度炎症细胞凋亡。

(16) miR-10b: Li 等人研究^[44]发现,膳食原儿茶酸 (protocatechuic acid, PCA) 通过 miR-10b/KLF4/MerTK 途径促进巨噬细胞持续胞葬作用。

(17) miR-143/145: 小鼠血管平滑肌细胞中维持血管平滑肌细胞分化转录因子 Myocardin 或 miR-143/145 的表达可以预防和逆转胆固醇负荷引起的

表型变化。胆固醇负荷下调 miR-143/145 促使平滑肌细胞向巨噬细胞样细胞分化,促进胞葬作用^[45]。

(18) miR-432-5p: miR-432-5p 通过降解 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 激活 Nrf2/SLC7A11 轴,抑制缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞脂质过氧化和铁死亡^[46]。

(19) miR-15a-5p: 有研究^[47]表明人类和实验性动脉粥样硬化血管样本中 miR-15a-5p 显著降低,miR-15a-5p 降低可能参与激活 NF-κB 途径及 VSMC 对 ox-LDL 的摄取增加,从而导致炎症和 As 进展。

(20) miR17/20a/106a: Zhu 等^[48]揭示了 miR17/20a/106a 是巨噬细胞炎症反应的激活剂,抑制巯基乙酸引发的小鼠腹腔巨噬细胞中的 miR-17/20a/106a 会导致 SIRPα 在转录后水平上调,从而减少各种炎症细胞因子的分泌和炎症反应,包括吞噬作用、趋化性和迁移。

(21) miR-378a 和 miR-149: Ye 等^[49]揭示了长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 心肌梗死相关转录本 (myocardial infarction associated transcript, MIAT) 在体内诱导 As 斑块的不稳定性。MIAT 作为一种 miRNA 海绵,通过海绵吸收 miR-149-5p,正向调节抗吞噬分子 CD47 的表达,巨噬细胞 MIAT/miR-149-5p/CD47 通路敲低增加了凋亡巨噬细胞的清除率,并减弱了坏死斑块的形成,是 As 坏死斑块发展的关键因素。miR-378a 和 miR-149-5p 通过 CD47 调节参与 As^[49-50]。Chen 等^[50]研究发现 ApoE^{-/-}小鼠 CD47 表达水平增加,其与内膜病变和 As 斑块形成有关。ox-LDL 诱导的巨噬细胞中 miR-378a 的过表达降低了 ApoE^{-/-}小鼠的 SIRPα 水平,并刺激腹腔巨噬细胞的吞噬活性。miR-378a 还可以触发 TNF-α 和 IL-6 的分泌。

表 1. 部分报道的 miRNA 调节 As 及胞葬作用
Table 1. Reported miRNA for regulating As and efferocytosis

miRNA	作用	靶基因	对 As 的作用	对胞葬的作用	文献来源
miR-122	调节胆固醇、脂肪酸合成	肝脏中表达,不明	促进 As	未见报道	[22-23]
miR-33a/b	调节胆固醇、脂肪酸合成/摄取,减少胆固醇向 ApoA1 外排,逆向转运胆固醇,抗炎作用	ABCA1, SREBP1 和 SREBP2	促进 As	抑制胞葬	[20, 39]
miR-155	激活巨噬细胞 M1 炎表型,促进促炎介质释放	SOCS1, HBPI, BCL6, eNOS	促进 As	抑制胞葬	[25-27]
miR-148b	抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移	HSP90	促进 As	抑制胞葬	[28]

续表

miRNA	作用	靶基因	对 As 的作用	对胞葬的作用	文献来源
miR-223	脂质代谢的转录后调控,抑制巨噬细胞 M1 促炎途径	HMGS1、SC4MOL、SRB1、PKNOX1	抗 As, 升高 HDLC	未见报道	[29-30]
miR-27a	促进巨噬细胞 M2 标志物和 IL-10 分泌	CD206、DC-SIGN 等	抗 As	未见报道	[31]
miR-27b	脂质代谢的转录后调控	PPARG、GMAP	抗 As	未见报道	[32]
miR-128	调节血糖、血脂代谢,被预测为可能靶向 LDLR	ABCA1、SIRT1、胰岛素受体底物 1	抗 As	未见报道	[28]
miR-148a	负调控 LDLR 表达,抑制后降低血浆 LDL 水平	LDLR、ABCA1、AMPKα1	抗 As	未见报道	[28,33]
miR-181b	调节 NF-κB 信号通路,抑制内皮细胞中炎症	未见报道	抗 As	未见报道	[34-35]
miR-125a-5p	减少巨噬细胞中脂质摄取和细胞因子释放	靶向 ORP9	抗 As	未见报道	[36]
miR-146a/b	调节 NF-κB、MAPK 信号通路,内皮和巨噬细胞中均抑制炎症	直接靶向 HuR(抑制内皮型一氧化氮合酶的 RNA 结合蛋白)	抗 As	促进胞葬	[37-38]
miR-126	减少巨噬细胞调控的炎症反应	RGS16、ADAM9	抗 As	促进胞葬	[39-40]
miR-34a	促进巨噬细胞吞噬凋亡细胞	AXL SIRT1	不明确	促进胞葬	[41]
miR-301b	调节血糖、血脂代谢,被预测为可能靶向 LDLR 抑制脂肪细胞分化	KLF3	抗 As	未见报道	[42]
miR-21	抑制炎症反应	Ly-6C	抗早期 As	促进胞葬	[43]
miR-10b	促进细胞外囊泡中转录因子 KLF4 的 miRNA 抑制因子分泌	KLF4、MerTK	抗 As	促进胞葬	[44]
miR-145/143	促进血管平滑肌细胞向巨噬细胞样细胞分化	MYOCD	抗 As	促进胞葬	[45]
miR-432-5p	抑制缺血再灌注损伤诱导的心肌细胞脂质过氧化和铁死亡	Keap1	抗 As	未见报道	[46]
miR-15a-5p	可能参与激活 NF-κB 途径,参与 VSMC 对 ox-LDL 的摄取	IKKα、IKKss、p65	抗 As	未见报道	[47]

5 问题与展望

胞葬作用的机制比较复杂,主要表现在其受体配体繁多、涉及的信号通路难以细化且交互错杂等方面。目前 CD47 信号作为肿瘤治疗靶点已被广泛探索,多种药物在进行临床试验。但由于缺乏临床前研究,CD47 抗体或 SIRPα 抗体在心血管疾病领域研究尚处于初步探索中,存在诸多挑战,同时也是未来探索研究抗 As 的契机。本文讨论了胞葬对 As 发生、进展过程中的重要作用,尤其针对胞葬吞噬阶段 CD47/SIRPα 轴在 As 全程炎症参与下胞葬缺陷的调节影响、miRNA 在 As 中调节脂质代谢及炎症消退、As 过程靶向巨噬细胞的胞葬作用的微调节作用等方面进行了综述。目前 As 研究中关于靶

向巨噬细胞胞葬 CD47/SIRPα 信号轴的 miRNA 报道不多,这可能是未来研究 As 的一个新方向。miRNA 的纳米微粒递送到细胞^[51],尽管可能存在受细胞摄取受损、脱靶毒性、miRNA 半衰期短以及不需要的免疫反应的局限,但克服了基于 miRNA 疗法的局限性,提供了 miRNA 的细胞特异性管理、组织分布,实现了安全递送的可能性^[51-52],为未来 miRNA 更准确调控 As 过程提供了新的依据及具体有效的治疗手段。

综上所述,从 miRNA 入手寻找调节胞葬的靶标来发挥抗 As 作用有一定的参考价值及临床意义。

[参考文献]

[1] HERRINGTON W, LACEY B, SHERLIKER P, et al. Ep-

- idemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 535-546.
- [2] SOLANKI A, BHATT L K, JOHNSTON T P. Evolving targets for the treatment of atherosclerosis[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 187: 1-12.
- [3] SCHRIJVERS D M, DE MEYER G R Y, KOCKX M M, et al. Phagocytosis of apoptotic cells by macrophages is impaired in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(6): 1256-1261.
- [4] KINCHEN J M, RAVICHANDRAN K S. Phagocytic signaling: you can touch, but you can't eat[J]. *Curr Biol*, 2008, 18(12): R521-R524.
- [5] FADOK V A, BRATTON D L, KONOWAL A, et al. Macrophages that have ingested apoptotic cells *in vitro* inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- β , PGE₂, and PAF[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(4): 890-898.
- [6] POON I K H, HULETT M D, PARISH C R. Molecular mechanisms of late apoptotic/necrotic cell clearance[J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(3): 381-397.
- [7] BARANIECKI Ł, TOKARZ-DEPTUŁA B, SYRENICZ A, et al. Macrophage efferocytosis in atherosclerosis[J]. *Scand J Immunol*, 2023, 97(5): e13251.
- [8] VAN VRÉ E A, AIT-OUFELLA H, TEDGUI A, et al. Apoptotic cell death and efferocytosis in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(4): 887-893.
- [9] MEHROTRA P, RAVICHANDRAN K S. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(8): 601-620.
- [10] 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 δ , and p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(38): 33335-33344.
- [11] KAVURMA M M, RAYNER K J, KARUNAKARAN D. The walking dead: macrophage inflammation and death in atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2017, 28(2): 91-98.
- [12] KOJIMA Y, VOLKMER J P, MCKENNA K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis[J]. *Nature*, 2016, 536(7614): 86-90.
- [13] BETANCUR P A, ABRAHAM B J, YIU Y Y, et al. A CD47-associated super-enhancer links pro-inflammatory signalling to CD47 upregulation in breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14802.
- [14] GARDAI S J, MCPHILLIPS K A, FRASCH S C, et al. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte[J]. *Cell*, 2005, 123(2): 321-334.
- [15] ENGELBERTSEN D, AUTIO A, VERWILLIGEN R A F, et al. Increased lymphocyte activation and atherosclerosis in CD47-deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10608.
- [16] SINGLA B, LIN H P, AHN W M, et al. Loss of myeloid cell-specific SIRP α , but not CD47, attenuates inflammation and suppresses atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(15): 3097-3111.
- [17] JARR K U, YE J Q, KOJIMA Y, et al. The pleiotropic benefits of statins include the ability to reduce CD47 and amplify the effect of pro-efferocytic therapies in atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2022, 1(3): 253-262.
- [18] WANG H B, YANG J, DING J W, et al. RNAi-mediated down-regulation of CD47 protects against ischemia/reperfusion-induced myocardial damage via activation of eNOS in a rat model[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5): 1163-1174.
- [19] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [20] FEINBERG M W, MOORE K J. MicroRNA regulation of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 703-720.
- [21] TAJBAKHSI A, BIANCONI V, PIRRO M, et al. Efferocytosis and atherosclerosis: regulation of phagocyte function by microRNAs[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(9): 672-683.
- [22] ESAU C, DAVIS S, MURRAY S F, et al. miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by *in vivo* antisense targeting[J]. *Cell Metab*, 2006, 3(2): 87-98.
- [23] ELMÁN J, LINDOW M, SCHÜTZ S, et al. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates[J]. *Nature*, 2008, 452(7189): 896-899.
- [24] PRICE N L, ROTLLAN N, CANFRÁN-DUQUE A, et al. Genetic dissection of the impact of miR-33a and miR-33b during the progression of atherosclerosis[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(5): 1317-1330.
- [25] TIAN F J, AN L N, WANG G K, et al. Elevated microRNA-155 promotes foam cell formation by targeting HBP1 in atherogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1): 100-110.
- [26] LEE K S, KIM J, KWAK S N, et al. Functional role of NF- κ B in expression of human endothelial nitric oxide synthase[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448(1): 101-107.
- [27] NAZARI-JAHANTIGH M, WEI Y Y, NOELS H, et al. MicroRNA-155 promotes atherosclerosis by repressing Bcl6 in macrophages[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(11): 4190-4202.
- [28] WAGSCHAL A, NAJAFI-SHOUSHTARI S H, WANG L F, et al. Genome-wide identification of microRNAs regu-

- lating cholesterol and triglyceride homeostasis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1290-1297.
- [29] VICKERS K C, LANDSTREET S R, LEVIN M G, et al. MicroRNA-223 coordinates cholesterol homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(40): 14518-14523.
- [30] ZHUANG G Q, MENG C, GUO X, et al. A novel regulator of macrophage activation: miR-223 in obesity-associated adipose tissue inflammation [J]. *Circulation*, 2012, 125(23): 2892-2903.
- [31] SAHA B, BRUNEAU J C, KODYS K, et al. Alcohol-induced miR-27a regulates differentiation and M2 macrophage polarization of normal human monocytes[J]. *J Immunol*, 2015, 194(7): 3079-3087.
- [32] VICKERS K C, SHOUCRI B M, LEVIN M G, et al. MicroRNA-27b is a regulatory hub in lipid metabolism and is altered in dyslipidemia[J]. *Hepatology*, 2013, 57(2): 533-542.
- [33] ZHANG X Q, SHI H, WANG Y L, et al. Down-regulation of hsa-miR-148b inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by directly targeting HSP90 in atherosclerosis[J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(2): 629-637.
- [34] GAREUS R, KOTSAKI E, XANTHOULEA S, et al. Endothelial cell-specific NF-kappaB inhibition protects mice from atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(5): 372-383.
- [35] SUN X H, SIT A, FEINBERG M W. Role of miR-181 family in regulating vascular inflammation and immunity [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(3): 105-112.
- [36] CHEN T, HUANG Z, WANG L, et al. MicroRNA-125a-5p partly regulates the inflammatory response, lipid uptake, and ORP9 expression in oxLDL-stimulated monocyte/macrophages[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 83(1): 131-139.
- [37] CHENG H S, SIVACHANDRAN N, LAU A, et al. MicroRNA-146 represses endothelial activation by inhibiting pro-inflammatory pathways[J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(7): 1017-1034.
- [38] LI K, CHING D, LUK F S, et al. Apolipoprotein E enhances microRNA-146a in monocytes and macrophages to suppress nuclear factor-kB-driven inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2015, 117(1): e1-e11.
- [39] ZERNECKE A, BIDZHEKOV K, NOELS H, et al. Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CX-CL12-dependent vascular protection [J]. *Sci Signal*, 2009, 2(100): ra81.
- [40] SURESH BABU S, THANDAVARAYAN R A, JOLADARASHI D, et al. MicroRNA-126 overexpression rescues diabetes-induced impairment in efferocytosis of apoptotic cardiomyocytes[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36207.
- [41] MCCUBBREY A L, NELSON J D, STOLBERG V R, et al. MicroRNA-34a negatively regulates efferocytosis by tissue macrophages in part via SIRT1 [J]. *J Immunol*, 2016, 196(3): 1366-1375.
- [42] ZHANG H, HE C, LI Y, et al. Regulation of miR-301b on goat intramuscular adipocyte differentiation[J]. *Sheng Wu Ji Shu Tong Bao*, 2022, 38(10): 254-261.
- [43] CHIPONT A, ESPOSITO B, CHALLIER I, et al. MicroRNA-21 deficiency alters the survival of Ly-6C^{lo} monocytes in ApoE^{-/-} mice and reduces early-stage atherosclerosis-brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): 170-177.
- [44] LI Q, LIU X P, DU Y S, et al. Protocatechuic acid boosts continual efferocytosis in macrophages by derepressing KLF4 to transcriptionally activate MerTK[J]. *Sci Signal*, 2023, 16(786): eabn1372.
- [45] VENGRENYUK Y, NISHI H, LONG X C, et al. Cholesterol loading reprograms the microRNA-143/145-myocardin axis to convert aortic smooth muscle cells to a dysfunctional macrophage-like phenotype[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 535-546.
- [46] GENG W, YAN S H, LI X Y, et al. miR-432-5p inhibits the ferroptosis in cardiomyocytes induced by hypoxia/reoxygenation via activating Nrf2/SLC7A11 axis by degrading Keap1[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2023, 2023: 1293200.
- [47] GONZÁLEZ-LÓPEZ P, ÁLVAREZ-VILLARREAL M, RUIZ-SIMÓN R, et al. Role of miR-15a-5p and miR-199a-3p in the inflammatory pathway regulated by NF-κB in experimental and human atherosclerosis [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(8): e1363.
- [48] ZHU D H, PAN C Y, LI L M, et al. MicroRNA-17/20a/106a modulate macrophage inflammatory responses through targeting signal-regulatory protein α [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 132(2): 426-36. e8.
- [49] YE Z M, YANG S, XIA Y P, et al. LncRNA MIAT sponges miR-149-5p to inhibit efferocytosis in advanced atherosclerosis through CD47 upregulation[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 138.
- [50] CHEN W N, LI X M, WANG J Y, et al. miR-378a modulates macrophage phagocytosis and differentiation through targeting CD47-SIRPα axis in atherosclerosis[J]. *Scand J Immunol*, 2019, 90(1): e12766.
- [51] LEE S W L, PAOLETTI C, CAMPISI M, et al. MicroRNA delivery through nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2019, 313: 80-95.
- [52] DASGUPTA I, CHATTERJEE A. Recent advances in miRNA delivery systems[J]. *Methods Protoc*, 2021, 4(1): 10.

(此文编辑 许雪梅)