

本文引用: 张奕乐, 苏明, 危当恒. MBOAT2 诱导血管内皮细胞线粒体自噬障碍及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(7): 633-639. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.07.005.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-07-0633-07

• 实验研究 •

MBOAT2 诱导血管内皮细胞线粒体自噬障碍及其机制

张奕乐, 苏明, 危当恒

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 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001

[摘要] **[目的]** 探讨膜结合 O-酰基转移酶结构域蛋白 2(MBOAT2)对血管内皮细胞线粒体自噬的影响及其作用机制。**[方法]** 采用 Western blot 检测人动脉粥样硬化斑块组织中 MBOAT2 蛋白表达水平;构建 MBOAT2 过表达的人脐静脉内皮细胞模型,采用 Western blot、透射电镜、JC-1 染色、MitoSOX Red 染色、mRFP-GFP-LC3 双荧光及免疫荧光染色等方法,观察 MBOAT2 过表达对线粒体损伤、线粒体自噬、线粒体 DNA(mtDNA)胞质释放及环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cGAS)-干扰素基因刺激蛋白(STING)信号通路激活的影响,并采用 cGAS 特异性抑制剂 RU.521 进行干预,以验证 cGAS-STING 信号通路在线粒体损伤及线粒体自噬障碍中的作用。**[结果]** 与对照组相比,人动脉粥样硬化斑块组织中 MBOAT2 蛋白表达水平升高 70.7% ($P<0.05$);MBOAT2 过表达后,人脐静脉内皮细胞中 MIC60、ATP5L 及 ATP5I 的表达水平分别下调 15.6%、18.9% 和 25.8% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),同时伴随线粒体超微结构异常、膜电位下降及线粒体活性氧(mtROS)水平升高;PINK1、Parkin、LC3 II 及 p62 蛋白表达水平分别升高 53.7%、53.8%、54.9% 和 112.1% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),黄色自噬小体与红色自噬溶酶体的数量均增加;此外,cGAS 蛋白表达水平升高 121%,TANK 结合激酶 1(TBK1)磷酸化水平升高 52.5% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且可观察到 mtDNA 向胞质释放。与 MBOAT2 过表达组相比,经 RU.521 干预后,cGAS 蛋白表达水平降低 58.4%,TBK1 磷酸化水平降低 64.7%;PINK1、Parkin、LC3 II/LC3 I 比值及 p62 分别下降 44.1%、53.4%、44.7% 和 65.0% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。同时,黄色自噬小体与红色自噬溶酶体的数量均减少,mtROS 水平降低,线粒体嵴结构损伤有所减轻。**[结论]** MBOAT2 通过诱导血管内皮细胞发生线粒体自噬障碍,进而激活 mtDNA-cGAS-STING 信号通路。**[关键词]** 膜结合 O-酰基转移酶结构域蛋白 2; 血管内皮细胞; 线粒体自噬障碍; cGAS-STING 信号通路 **[中图分类号]** R5;R363 **[文献标识码]** A

MBOAT2 induces mitophagy dysfunction in vascular endothelial cells and its mechanism

Zhang Yile, Su Ming, Wei Dangheng

Institute of Cardiovascular Disease, University of South China & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, Hengyang, Hunan 421001, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 2 (MBOAT2) on mitophagy in vascular endothelial cells and its mechanisms. **Methods** Western blot was used to detect MBOAT2 protein expression in human atherosclerotic plaques. A human umbilical vein endothelial cell model with MBOAT2 overexpression was established. Western blot, transmission electron microscopy, JC-1 staining, MitoSOX Red staining, mRFP-GFP-LC3 dual-fluorescence staining and immunofluorescence staining were employed to assess the effects of MBOAT2 overexpression on mitochondrial injury, mitophagy, cytosolic mtDNA release, and activation of the cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)-stimulator of interferon genes (STING) signaling pathway. In addition, the cGAS specific inhibitor RU.521 was used for intervention to verify the role of the cGAS-STING signaling pathway in mitochondrial injury and mitophagy dysfunction. **Results** Compared with the control group, the expression of MBOAT2 protein in human atherosclerotic plaques increased by 70.7% ($P<0.05$). After overexpression of MBOAT2, the expression levels of

[收稿日期] 2026-04-11

[修回日期] 2026-04-18

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(31870937);湖南省自然科学基金面上项目(2024JJ5339)

[作者简介] 张奕乐,硕士研究生,研究方向为动脉粥样硬化发病机制及其防治,E-mail:2582752603@qq.com。通信作者危当恒,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制及其防治,E-mail:weizhonghua99@126.com。

MIC60, ATP5L and ATP5I in human umbilical vein endothelial cells were downregulated by 15.6%, 18.9% and 25.8%, respectively ($P<0.05$ or $P<0.01$), accompanied by abnormal mitochondrial ultrastructure, decreased membrane potential and increased mitochondrial reactive oxygen species (mtROS); the expression levels of PINK1, Parkin, LC3 II and p62 proteins increased by 53.7%, 53.8%, 54.9% and 112.1%, respectively ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the number of yellow autophagosomes and red autolysosomes increased; in addition, the expression level of cGAS protein increased by 121%, the phosphorylation level of TANK-binding kinase 1 (TBK1) increased by 52.5% ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the release of mtDNA into the cytoplasm was observed. Compared with the MBOAT2 overexpression group, after RU.521 intervention, the expression level of cGAS protein decreased by 58.4% and the phosphorylation level of TBK1 decreased by 64.7%; PINK1, Parkin, LC3 II/LC3 I ratio and p62 decreased by 44.1%, 53.4%, 44.7% and 65.0%, respectively ($P<0.05$ or $P<0.01$). At the same time, the number of yellow autophagosomes and red autolysosomes decreased, the level of mtROS decreased, and the damage to mitochondrial cristae structure was alleviated. **Conclusion** MBOAT2 induces mitophagy dysfunction in vascular endothelial cells, thereby activating the mtDNA-cGAS-STING signaling pathway.

[**KEY WORDS**] membrane-bound O-acyltransferase domain-containing 2; vascular endothelial cell; mitophagy dysfunction; cGAS-STING signaling pathway

动脉粥样硬化是冠心病、缺血性脑卒中等缺血性心脑血管疾病的重要病理生理学基础。血管内皮细胞损伤与功能障碍是动脉粥样硬化发生发展的早期关键事件^[1]。线粒体在血管内皮细胞中不仅参与能量代谢,还在氧化应激调节、炎症信号转导及细胞稳态维持等方面发挥着关键作用^[2]。多种病理刺激可导致内皮细胞线粒体损伤,进而诱导内皮功能障碍^[3-5]。线粒体自噬障碍会削弱细胞对受损线粒体的质量控制与清除能力,导致受损线粒体持续累积^[6-7]。受损线粒体的累积不仅会促进线粒体活性氧(mitochondrial reactive oxygen species, mtROS)的过量生成,还可诱导线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)释放入胞质,进而触发环鸟苷酸-腺苷酸合酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)/干扰素基因刺激蛋白(stimulator of interferon genes, STING)信号通路并加剧炎症反应,最终加重内皮细胞损伤^[8]。

膜结合 O-酰基转移酶结构域蛋白 2(membrane bound O-acyltransferase domain-containing 2, MBOAT2)是一种膜相关蛋白。已有研究发现,三甲胺 N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)可上调血管内皮细胞中 MBOAT2 的表达,进而促进内皮细胞损伤及动脉粥样硬化发展,提示 MBOAT2 可能是血管内皮细胞损伤的重要调节因子^[9]。鉴于线粒体自噬在动脉粥样硬化内皮损伤中具有重要作用,本研究旨在探讨 MBOAT2 对血管内皮细胞线粒体自噬的影响及其作用机制,以期对动脉粥样硬化的防治提供新的理论依据。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和仪器

人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endo-

thelial cell, HUVEC)购自中国科学院;LV-MBOAT2 病毒和阴性对照病毒购自上海吉凯基因科技股份有限公司;DMEM 高糖培养基、胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)和胰蛋白酶购自 Gibco 公司;JC-1 线粒体膜电位检测试剂盒和 MitoSOX Red 染色液购自碧云天生物技术有限公司;Hoechst 33342 和 DAPI 溶液购自 Solarbio 公司;cGAS 抑制剂 RU.521 购自 MCE 公司;兔抗 MBOAT2 购自 Abcam 公司;兔抗线粒体接触位点和嵴组织系统亚基 60(mitochondrial contact site and cristae organizing system subunit 60, MIC60)、三磷酸腺苷合酶 F0 亚基 g(ATP synthase F0 subunit g, ATP5L)、三磷酸腺苷合酶 F0 亚基 e(ATP synthase F0 subunit e, ATP5I)、PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced kinase 1, PINK1)、Parkin 蛋白、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3)、p62 蛋白/隔离体 1(sequestosome 1, SQSTM1/p62)及 cGAS 购自 Proteintech 公司;兔抗磷酸化 TANK 结合激酶 1(phosphorylated TANK-binding kinase 1, p-TBK1)购自 Selleck 公司;兔抗 TANK 结合激酶 1(TANK-binding kinase 1, TBK1)购自 Abmart 公司;兔抗线粒体转录因子 A(mitochondrial transcription factor A, mtTFA)购自戴格生物科技有限公司;荧光二抗和 Western blot 二抗购自 Proteintech 公司;增强型化学发光液(enhanced chemiluminescence, ECL)购自亚科因生物公司。

1.2 细胞培养、慢病毒转染及分组

将 HUVEC 培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基中,置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中常规培养。取对数生长期细胞,分别感染阴性对照慢病毒和 MBOAT2 过表达慢病毒,感染后经嘌呤霉素筛选获得稳定转染细胞。细胞分组:①LV-NC 组:细胞

感染阴性对照慢病毒;②LV-MBOAT2 组:细胞感染 MBOAT2 过表达慢病毒;③LV-MBOAT2+RU.521 组:细胞在 LV-MBOAT2 组基础上给予 RU.521 处理 24 h。

1.3 Western blot 检测蛋白表达

收集各组 HUVEC,弃去培养上清,经预冷 PBS 洗涤 3 次后,加入 RIPA 裂解液于冰上裂解,提取细胞总蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度。取等量(15 μ g)蛋白进行 SDS-PAGE 电泳,随后转移至 PVDF 膜;经无血清蛋白封闭液室温封闭后,加入按说明书比例稀释的 MBOAT2、MIC60、ATP5I、ATP5L、PINK1、Parkin、LC3、P62、cGAS、p-TBK1、TBK1 及 GAPDH 相应一抗,于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜;次日用 TBST 洗膜 3 次,加入相应二抗于室温孵育 1~2 h,采用 ECL 试剂显影。使用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值,计算各目的蛋白的相对表达量。

1.4 MitoSOX Red 染色法检测 mtROS 水平

取各组处理后的 HUVEC 接种于 24 孔板,待细胞贴壁后用 PBS 洗涤;将 MitoSOX Red 储液按说明书稀释配制为工作液,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min;弃去染色液后,用 PBS 洗涤 2 次,随后加入以 PBS 按 1:1 000 稀释的 Hoechst 33342 染色液充分覆盖细胞,37 $^{\circ}$ C 避光孵育 10 min,PBS 洗涤 2~3 次后,于荧光显微镜下观察并拍照。

1.5 JC-1 荧光染色检测线粒体膜电位

取各组处理后的 HUVEC 接种于共聚焦小皿中,待细胞贴壁后弃去培养液,根据线粒体膜电位检测试剂盒说明书配制 JC-1 染色工作液,于 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min,弃去染色液,用 PBS 洗涤 2~3 次以去除未结合的探针,随后加入适量汉克平衡盐溶液(Hank's balanced salt solution, HBSS)覆盖细胞,在荧光显微镜下观察并采集图像。

1.6 免疫荧光检测 mtDNA 与线粒体共定位

将各组处理后的 HUVEC 接种于共聚焦培养皿中,待细胞贴壁后弃去培养基,用 PBS 轻柔洗涤 2~3 次。根据说明书配制线粒体荧光探针 MitoTracker 工作液,于 37 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min 以标记线粒体;孵育结束后弃去染色液,再用 PBS 洗涤 3 次。随后用 4% 多聚甲醛固定细胞,PBS 洗涤后以 0.1% Triton X-100 于室温透膜,并用免疫染色封闭液室温封闭 1 h。封闭完成后加入 mtTFA 一抗,4 $^{\circ}$ C 避光孵育过夜;次日用 PBS 洗涤 3~5 次,加入相应荧光标记二抗,室温避光孵育 1 h。染色结束后,在激光共聚焦显微镜下采集图像。

1.7 人体标本

本研究所用主动脉标本均取自尸检病例。纳

入标准为年龄>18 岁,且无慢性炎症性疾病或自身免疫性疾病病史;排除标准为已知存在慢性感染、系统性炎症或恶性肿瘤者。于死亡后 24 h 内取主动脉弓组织标本,保存于液氮中。所有操作均在南华大学司法鉴定中心完成。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,并经南华大学伦理委员会批准(批准号:20260057)。

1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism 10 软件进行统计分析,实验结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MBOAT2 在人动脉粥样硬化斑块组织中的表达升高

为明确 MBOAT2 在人动脉粥样硬化病变中的表达,本研究采用 Western blot 检测动脉粥样硬化患者尸检动脉斑块组织中 MBOAT2 的蛋白表达。结果显示,与正常血管组织相比,动脉粥样硬化斑块组织中 MBOAT2 蛋白表达水平升高 70.7% ($P<0.05$;图 1),提示 MBOAT2 可能参与动脉粥样硬化的病变过程。

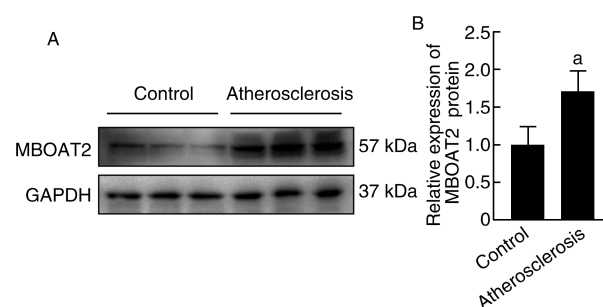


图 1. MBOAT2 在人动脉粥样硬化斑块组织中的表达升高

A、B 为 Western blot 检测正常动脉组织、动脉粥样硬化斑块组织中 MBOAT2 蛋白表达水平及定量分析。 $n=3$ 。

a 为 $P<0.05$,与对照组比较。

Figure 1. Elevated MBOAT2 expression in human atherosclerotic plaques

2.2 MBOAT2 过表达诱导血管内皮细胞线粒体损伤

Western blot 检测结果显示,与对照组相比,MBOAT2 过表达后线粒体嵴相关蛋白 MIC60 及 ATP 合酶相关亚基 ATP5L、ATP5I 的表达水平分别降低 15.6%、18.9% 和 25.8% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。透射电镜观察显示,MBOAT2 过表达组线粒体出现

肿胀,线粒体嵴排列紊乱,部分线粒体可见空泡样改变。JC-1 染色结果显示,与对照组相比,MBOAT2 过表达组 JC-1 的红色荧光减弱,绿色荧光增强,绿/红荧光比值升高 85.2%。MitoSOX Red 染色结果显

示,MBOAT2 过表达组红色荧光增强(图 2)。上述结果表明,MBOAT2 过表达可通过下调线粒体嵴相关蛋白表达、降低线粒体膜电位及升高 mtROS 水平,诱导血管内皮细胞线粒体损伤。

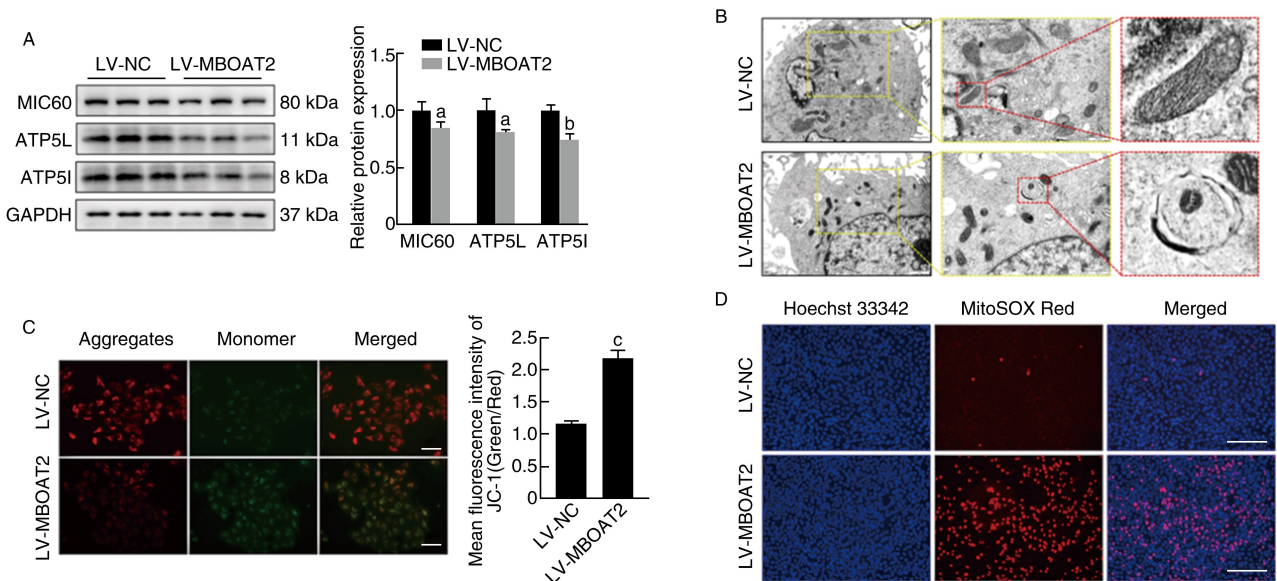


图 2. MBOAT2 过表达诱导血管内皮细胞线粒体损伤

A: Western blot 检测血管内皮细胞中 MIC60、ATP5L、ATP5I 的表达水平及定量分析;B: 血管内皮细胞的透射电镜图像,红色虚线框内为放大区域,Bar=500 nm;C: JC-1 荧光染色检测血管内皮细胞线粒体膜电位变化及定量分析,Bar=150 μ m;D: MitoSOX Red 染色检测 mtROS 水平,细胞核经 Hoechst 33342 染色,Bar=300 μ m。

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, c 为 $P<0.001$, 与 LV-NC 组比较。

Figure 2. MBOAT2 overexpression induces mitochondrial injury in vascular endothelial cells

2.3 MBOAT2 过表达诱导血管内皮细胞线粒体自噬障碍

Western blot 检测结果显示,与对照组相比,MBOAT2 过表达组 PINK1、Parkin、LC3 II 及 p62 蛋白表达水平分别升高 53.7%、53.8%、54.9% 和 112.1% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。mRFP-GFP-LC3 双荧光实验结果显示,MBOAT2 过表达后,细胞内黄色斑点与红色斑点的数量均显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$;图 3)。上述结果表明,MBOAT2 过表达可促进内皮细胞自噬体形成,同时伴随自噬降解障碍。

2.4 MBOAT2 过表达促进血管内皮细胞中 mtDNA 胞质释放并激活 cGAS-STING 信号通路

Western blot 检测结果显示,与对照组相比,MBOAT2 过表达组的 cGAS 蛋白表达水平升高 121%,TBK1 磷酸化水平升高 52.5% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。免疫荧光染色结果显示,对照组 mtDNA 信号与线粒体定位一致;而 MBOAT2 过表达组的线粒体呈现明显碎片化,且部分 mtDNA 脱离线粒体定位,在胞质区域呈弥散分布(图 4)。上述结果表明,

MBOAT2 过表达可促进血管内皮细胞中 mtDNA 释放至胞质,并激活 cGAS-STING 信号通路。

2.5 cGAS-STING 信号通路参与 MBOAT2 诱导的血管内皮细胞线粒体损伤及线粒体自噬障碍

Western blot 检测结果显示,与 MBOAT2 过表达组相比,经 RU.521 处理后,cGAS 蛋白表达水平降低 58.4%,TBK1 磷酸化水平降低 64.7% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);同时,PINK1、Parkin 蛋白表达水平分别降低 44.1% 和 53.4%,LC3 II/LC3 I 比值降低 44.7%,p62 蛋白表达降低 65.0% ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。mRFP-GFP-LC3 双荧光结果显示,与 MBOAT2 过表达组相比,经 RU.521 处理后,黄色斑点和红色斑点的数量均有所减少。MitoSOX Red 染色结果显示,与 MBOAT2 过表达组相比,经 RU.521 处理后红色荧光强度明显减弱。透射电镜观察显示,与 MBOAT2 过表达组相比,经 RU.521 处理后,线粒体肿胀、嵴断裂及空泡样改变均有所减轻(图 5)。上述结果提示,cGAS-STING 信号通路可能参与 MBOAT2 诱导的血管内皮线粒体损伤及线粒体自噬障碍。

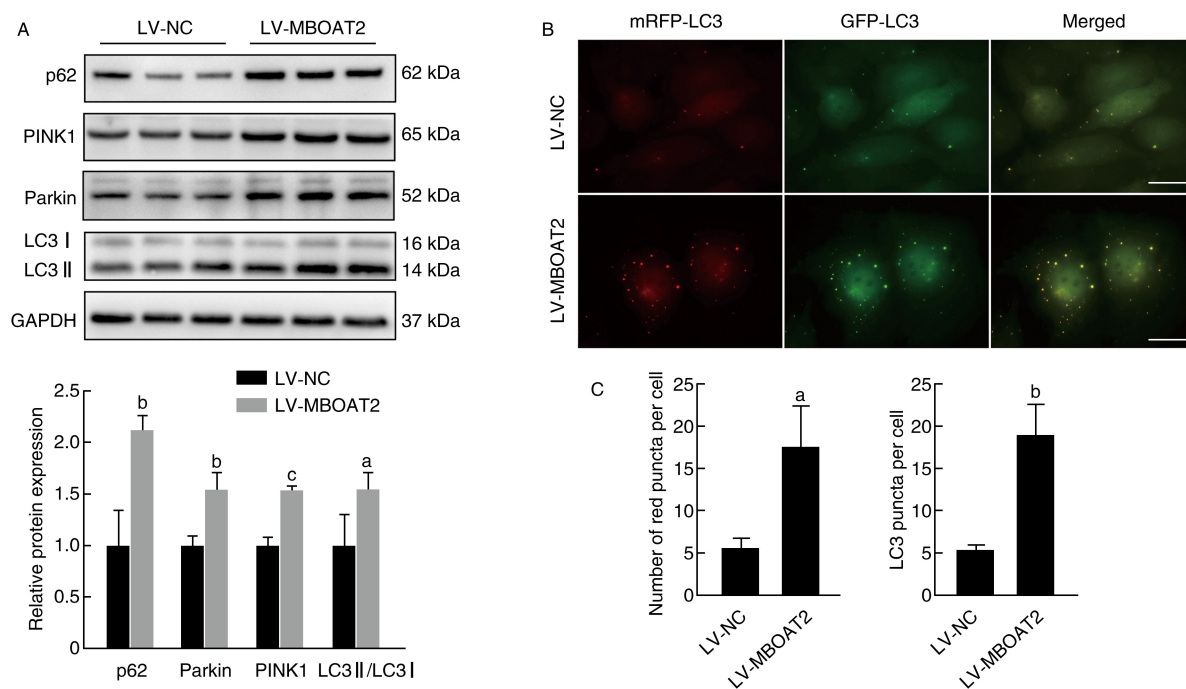


图 3. MBOAT2 过表达诱导血管内皮细胞线粒体自噬障碍

A: Western blot 检测血管内皮细胞中 PINK1、Parkin、LC3 II 及 p62 蛋白表达水平及定量分析; B: 细胞转染 mRFP-GFP-LC3 后, 通过荧光显微镜观察细胞内荧光斑点分布, Bar=20 μ m; C: 黄色斑点和红色斑点的数量统计。n=3。
a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, c 为 $P<0.001$, 与 LV-NC 组比较。

Figure 3. MBOAT2 overexpression induces mitophagy dysfunction in vascular endothelial cells

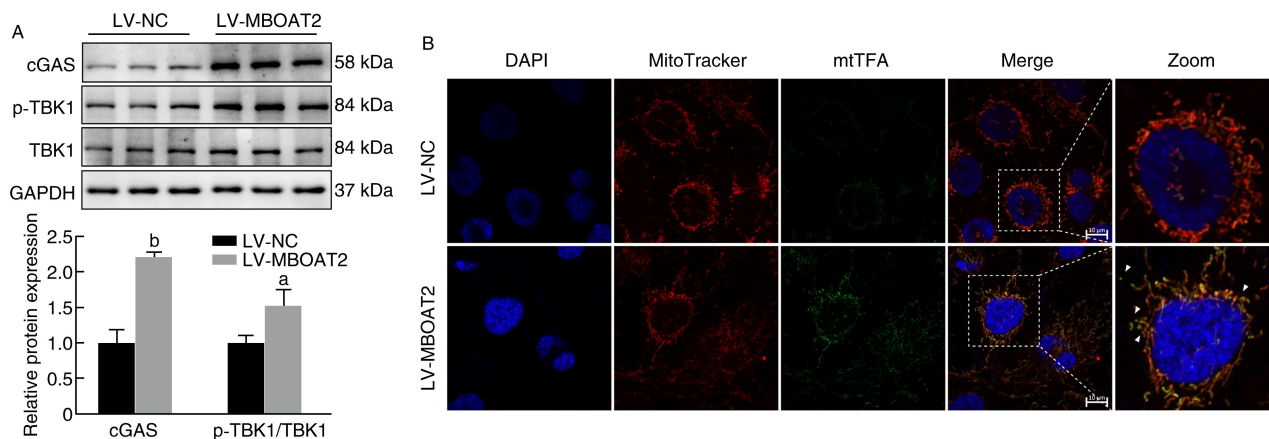


图 4. MBOAT2 过表达促进血管内皮细胞中 mtDNA 释放并激活 cGAS-STING 信号通路

A: Western blot 检测血管内皮细胞中 cGAS、TBK1、p-TBK1 蛋白表达水平及定量分析; B: 对血管内皮细胞进行 mtTFA (mtDNA 定位标记) 和 MitoTracker (线粒体标记) 免疫荧光染色, 通过共聚焦显微镜观察; 其中 DAPI 用于细胞核染色 (蓝色), 白色箭头指示胞质中 mtDNA 的弥散分布。Bar=10 μ m。n=3。a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$, 与 LV-NC 组比较。

Figure 4. MBOAT2 overexpression promotes mtDNA release and activates the cGAS-STING signaling pathway in vascular endothelial cells

3 讨论

动脉粥样硬化本质上是一种以血管壁慢性炎症和脂质代谢紊乱为特征的进行性疾病, 血管内皮功能障碍被认为是其病变发生的早期关键环节。

近年来, 越来越多研究表明, 线粒体不仅是能量代谢的核心场所, 更是调控内皮炎症与损伤的重要枢纽。mtROS 水平升高、膜电位下降, 以及线粒体动力学失衡、线粒体自噬功能紊乱等, 均与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[10]。

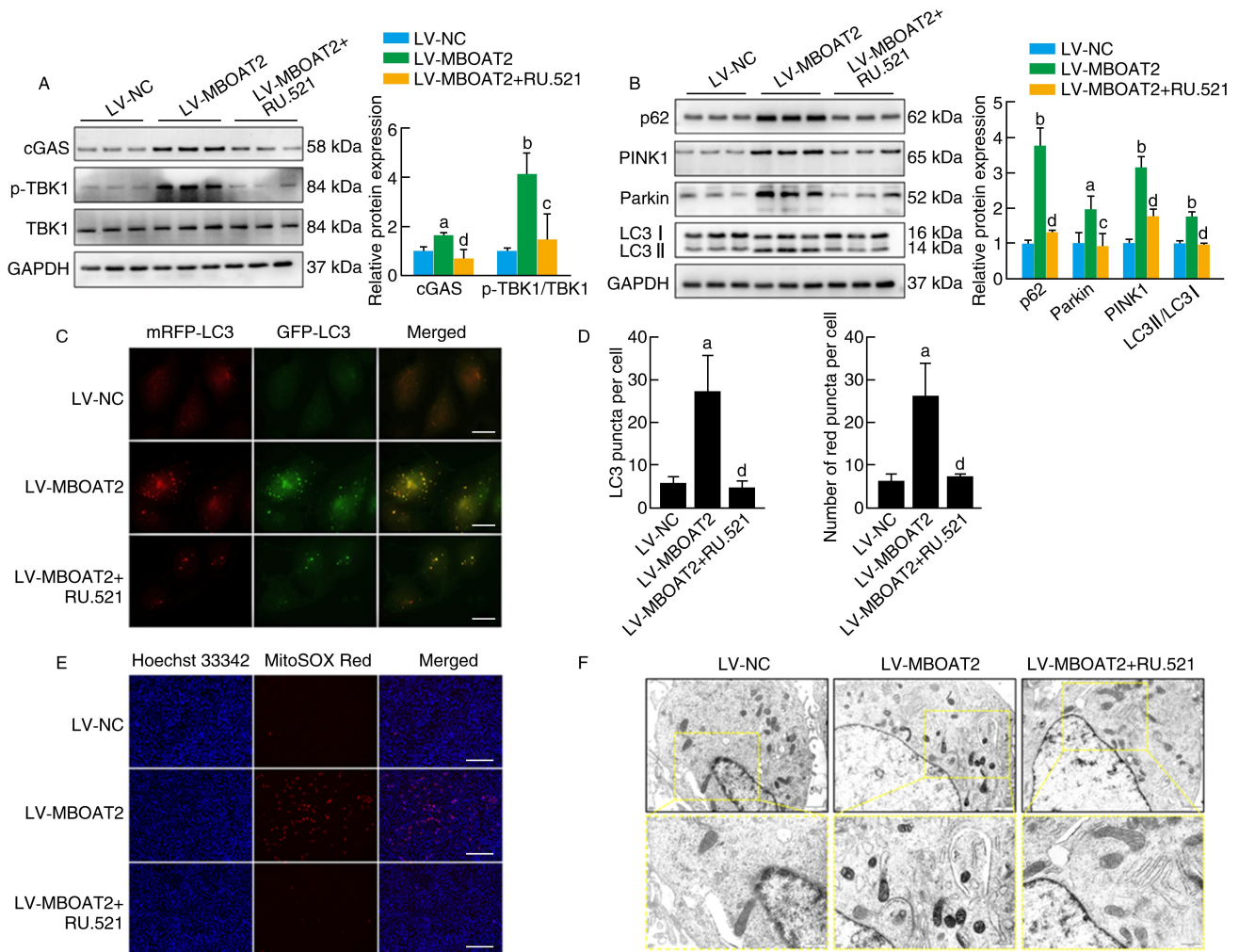


图 5. cGAS-STING 信号通路参与 MBOAT2 诱导的血管内皮细胞线粒体损伤及线粒体自噬障碍

A: Western blot 检测 cGAS-STING 信号通路相关蛋白 cGAS、TBK1、p-TBK1 的表达水平及定量分析; B: Western blot 检测 p62、Parkin、PINK1、LC3 蛋白表达水平及定量分析; C: 细胞转染 mRFP-GFP-LC3 后, 通过荧光显微镜进行观察, Bar=20 μ m; D: 黄色斑点和红色斑点的数量统计; E: MitoSOX Red 染色检测 mtROS 水平, 细胞核经 Hoechst 33342 染色, Bar=300 μ m; F: 透射电镜观察线粒体超微结构变化, 黄色虚线框标示放大区域, 上排 Bar=1 μ m, 下排 Bar=500 nm。n=3。

a 为 $P<0.05$, b 为 $P<0.01$ 与 LV-NC 组比较; c 为 $P<0.05$, d 为 $P<0.01$, 与 LV-MBOAT2 组比较。

Figure 5. The cGAS-STING signaling pathway is involved in MBOAT2-induced mitochondrial injury and mitophagy dysfunction in vascular endothelial cells

本研究在人动脉粥样硬化斑块组织中检测到 MBOAT2 蛋白表达升高, 提示该蛋白与人动脉粥样硬化病变存在相关性。在此基础上, 本研究进一步通过在 HUVEC 中过表达 MBOAT2, 探究其在血管内皮细胞损伤中的作用机制。

线粒体嵴结构的完整性是维持线粒体功能与细胞稳态的重要基础, 其受损常伴随能量代谢障碍及活性氧蓄积。MIC60 作为线粒体接触位点与嵴组织系统 (mitochondrial contact site and cristae organizing system, MICOS) 复合体的核心成分, ATP5L 和 ATP5I 作为 ATP 合酶的相关亚基, 三者均在维持线粒体嵴形态稳定中发挥重要作用。线粒体膜电位是评价

线粒体功能的重要指标, 其下降通常提示线粒体受损, 且常伴随活性氧生成增加^[11-13]。本研究结果显示, MBOAT2 过表达可导致 HUVEC 线粒体嵴相关蛋白表达下调、膜电位降低、mtROS 水平升高及超微结构异常, 进而诱导线粒体损伤。

线粒体受损后, 细胞通常通过线粒体自噬清除受损线粒体, 以维持线粒体质量控制与细胞稳态, 其中 PINK1/Parkin 通路是最为经典的损伤应答途径^[14-15]。本研究结果发现, MBOAT2 过表达可上调 HUVEC 中 PINK1、Parkin、LC3 II 及 p62 的表达水平, 并增加自噬小体与自噬溶酶体的数量, 提示 MBOAT2 过表达会导致线粒体自噬障碍, 进而影响

受损线粒体的清除。

当线粒体自噬通量受阻时,受损线粒体无法被及时清除,会持续产生 mtROS 并释放 mtDNA,进而加剧细胞损伤和炎症反应^[6]。已有研究表明,释放至细胞质中的 mtDNA 可作为内源性危险信号被 cGAS 识别,进而激活 STING-TBK1 信号轴,诱导下游炎症反应^[16]。本研究进一步发现,MBOAT2 过表达可促进 mtDNA 向细胞质释放,并激活 cGAS-STING 信号通路。采用 cGAS 特异性抑制剂 RU.521 干预后,线粒体损伤、自噬异常及 cGAS-STING 信号激活均得到改善,提示 cGAS-STING 不仅介导 MBOAT2 过表达的下流效应,还参与了线粒体损伤加剧及线粒体自噬失衡的病理过程。

本研究仍存在一定局限性,需进一步完善。首先,本研究通过人体动脉粥样硬化标本观察所得结果为后续机制研究提供了基础,但相关发现仍需在更大样本量中进一步验证。其次,本研究主要围绕 MBOAT2 表达升高对血管内皮细胞损伤的影响开展机制探索,后续可结合反向功能验证实验,并进一步明确斑块组织中 MBOAT2 在不同细胞类型中的分布特征,以更全面地评估其作用。最后,本研究主要聚焦下游机制层面的探讨,对 MBOAT2 上游调控机制的认识仍有待深入阐明。

综上,本研究发现 MBOAT2 在人动脉粥样硬化斑块组织中表达升高,进一步强化了其与动脉粥样硬化的相关性证据;同时揭示 MBOAT2 可能通过诱导血管内皮细胞线粒体自噬障碍,促进 mtDNA 胞质释放并激活 cGAS-STING 信号通路,进而加重血管内皮细胞损伤。本研究为动脉粥样硬化相关防治靶点的探索提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] Gimbrone M A J R, García-Cardena G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [2] 郑惠娟,曹运长,张琰,等. 心血管疾病中线粒体功能障碍研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2026, 34(1): 73-79, 86.
Zheng H J, Cao Y C, Zhang Y, et al. Research progress on mitochondrial dysfunction in cardiovascular diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2026, 34(1): 73-79, 86.
- [3] Li R, Ma Y, Wu H, et al. 4-Octyl itaconate alleviates endothelial cell inflammation and barrier dysfunction in LPS-induced sepsis via modulating TLR4/MAPK/NF- κ B signaling [J]. *Mol Med*, 2025, 31(1): 240.
- [4] Chaker A B, Rinaldi L, Gillham O, et al. ATP-binding cassette B8 prevents endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Redox Biol*, 2025, 88: 103903.
- [5] 闫明静,沈涛. 线粒体功能障碍与血管内皮损伤的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(10): 829-837.
Yan M J, Shen T. The research progress on mitochondrial dysfunction and vascular endothelial cell injury [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(10): 829-837.
- [6] Jiang T, Liu E, Li Z, et al. SIRT1-Rab7 axis attenuates NLRP3 and sting activation through late endosomal-dependent mitophagy during sepsis-induced acute lung injury [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(5): 2649-2668.
- [7] Lan T, Shang D, Lin L, et al. Mitochondrial NAD⁺-mediated mitophagy alleviates type I interferon response to the cytosolic mitochondrial DNA [J]. *Autophagy*, 2026, 22(2): 266-284.
- [8] Choudhuri S, Chowdhury I H, Garg N J. Mitochondrial regulation of macrophage response against pathogens [J]. *Front Immunol*, 2021, 11: 622602.
- [9] Yu B, Yuan C, Chen J, et al. TMAO induces pyroptosis of vascular endothelial cells and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice via MBOAT2-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2024, 1869(8): 159559.
- [10] Zhang X, Cheng L, Ma X, et al. Research progress on the mechanisms of cGAS-STING signaling in immune cell infiltration associated with vascular remodeling [J]. *J Transl Med*, 2026, 24(1): 112.
- [11] Stephan T, Brüser C, Deckers M, et al. MICOS assembly controls mitochondrial inner membrane remodeling and crista junction redistribution to mediate cristae formation [J]. *EMBO J*, 2020, 39(14): e104105.
- [12] Colina-Tenorio L, Horten P, Pfanner N, et al. Shaping the mitochondrial inner membrane in health and disease [J]. *J Intern Med*, 2020, 287(6): 645-664.
- [13] Dong T, Zhang Z Q, Sun L H, et al. Mic60 is essential to maintain mitochondrial integrity and to prevent encephalomyopathy [J]. *Brain Pathol*, 2023, 33(4): e13157.
- [14] Pickles S, Vigié P, Youle R J. Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance [J]. *Curr Biol*, 2018, 28(4): R170-R185.
- [15] 吴瑾,陈丽娟,袁东超,等. 线粒体及其蛋白质质量控制失调与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 470-475.
Wu J, Chen L J, Yuan D C, et al. Mitochondria and its protein quality control disorder and atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 470-475.
- [16] Guo Y, Gu R, Gan D, et al. Mitochondrial DNA drives noncanonical inflammation activation via cGAS-STING signaling pathway in retinal microvascular endothelial cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 172.

(此文编辑 文玉珊)