

巨噬细胞线粒体自噬与动脉粥样硬化关系的研究进展

马丹^{1,2}, 张明³, 余宇璐^{1,2}, 刘婷婷², 赵国军^{2*}

¹遵义医科大学药学院, 贵州遵义 563000; ²广州医科大学附属清远医院/清远市人民医院心血管内科, 广东清远 511518; ³广州医科大学附属清远医院/清远市人民医院重症医学科, 广东清远 511518

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1371.2025.0528

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 马丹, 张明, 余宇璐, 等. 巨噬细胞线粒体自噬与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(10): 1325-1331.

[收稿日期] 2024-09-05 [录用日期] 2024-11-14 [上线日期] 2025-05-28

[摘要] 线粒体自噬是一种特殊的自噬类型, 可选择性地消除受损的线粒体, 以维持线粒体活性和细胞稳态。近年来, 调控线粒体自噬以维持细胞的正常功能已逐步成为许多疾病的重要防治手段。巨噬细胞是动脉粥样硬化(AS)斑块形成的重要参与者。已有研究显示, 线粒体自噬可通过调节巨噬细胞稳态和生理功能参与AS的发展。本文就线粒体自噬调控巨噬细胞脂质代谢、炎症、衰老、凋亡和焦亡参与AS的机制进行综述, 旨在为线粒体自噬调控AS提供新的理论基础。

[关键词] 线粒体自噬; 巨噬细胞; 动脉粥样硬化

Research progress on the relationship between macrophage mitophagy and atherosclerosis

Ma Dan^{1,2}, Zhang Ming³, Yu Yu-Lu^{1,2}, Liu Ting-Ting², Zhao Guo-Jun^{2*}

¹School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

²Department of Cardiology, ³Department of Critical Care Medicine, Qingyuan Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University/Qingyuan People's Hospital, Qingyuan, Guangdong 511518, China

*Corresponding author, E-mail: zhaoguojun@gzhmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870337), and the Natural Science Foundation of Guangdong Province (2024A1515012850)

[Abstract] Mitophagy is a specific type of autophagy that selectively eliminates damaged mitochondria to maintain mitochondrial activity and cellular homeostasis. In recent years, regulating mitophagy to preserve normal cellular functions has gradually become an important preventive and therapeutic strategy for many diseases. Macrophages are key participants in the formation of atherosclerosis (AS) plaques. Studies have shown that mitophagy may be involved in the development of AS by regulating macrophage homeostasis and physiological functions. This review summarizes the mechanisms by which mitophagy regulates macrophage lipid metabolism, inflammation, senescence, apoptosis and pyroptosis in AS, aiming to provide a new theoretical basis for mitophagy-mediated regulation in AS.

[Key words] mitophagy; macrophages; atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管疾病的主要病理基础, 也是全球范围内心脑血管病患者致残致死的主要危险因素^[1]。AS的发展过程伴随着多种细胞的参与, 如内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞等。其中, 巨噬细胞在AS发展中起着核心作用, 参与早期泡沫细胞形成到晚期AS斑块破裂的AS整个病理过程^[2-3]。线粒体自噬可选择性地去除

或降解细胞中受损和功能失调的线粒体, 以维持线粒体的正常生理功能^[4-5]。有开创性的研究探索了线粒体自噬与AS的关系, 发现在高脂饮食诱导的AS小鼠模型中, 线粒体自噬明显减少可导致细胞凋亡, 提示在AS形成过程中线粒体自噬可能参与并起着重要作用^[6]。本文就线粒体自噬可能通过调节巨噬细胞脂质代谢、炎症、衰老、凋亡和焦亡在AS中发挥

[基金项目] 国家自然科学基金(81870337); 广东省自然科学基金(2024A1515012850)

[作者简介] 马丹, 硕士研究生, 主要从事心血管方面的研究

[通信作者] 赵国军, E-mail: zhaoguojun@gzhmu.edu.cn

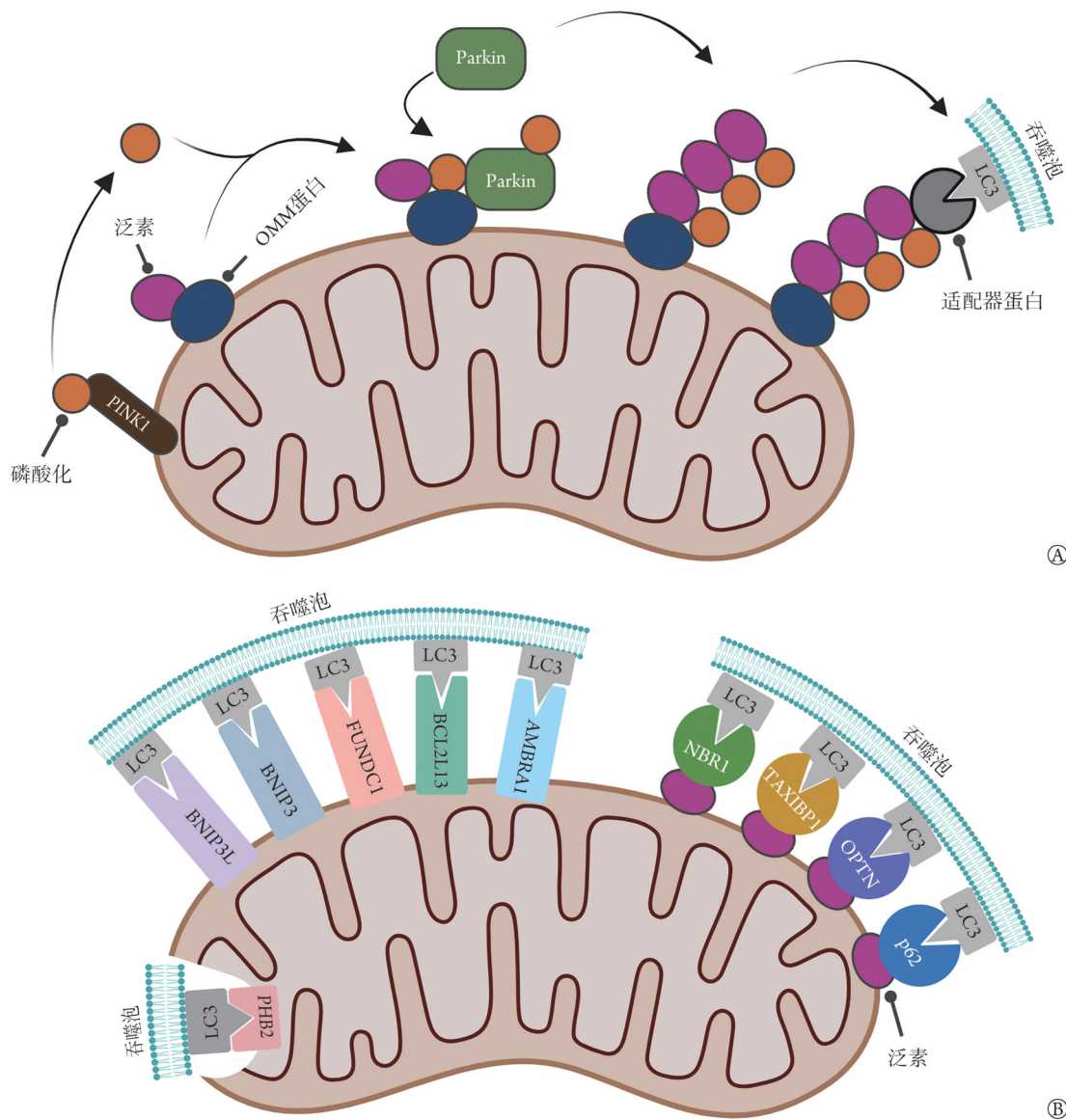
作用的研究进展进行综述, 以期为AS的预防和治疗寻找更多的策略。

1 线粒体自噬机制

线粒体自噬机制主要包括两种: 一种是由PTEN诱导假定激酶1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin信号通路介导; 另一种主要由线粒体自噬受体介导(图1)。

1.1 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬 PINK1/

Parkin 途径是线粒体自噬的经典途径。PINK1 与 Parkin 相互作用, 共同调节线粒体自噬过程, 从而维持线粒体的质量。当线粒体功能正常时, PINK1 被转运到线粒体内膜中并降解。然而, 当线粒体膜电位降低, 线粒体受损时, PINK1 进入线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上^[7]。PINK1 在 OMM 上积累并稳定后, 能发生自磷酸化并激活。Parkin 是一种 E₃ 泛素连接酶, 可被线粒体上的 PINK1 激活,



OMM. 线粒体外膜; PINK1. PTEN 诱导假定激酶1; LC3. 微管相关蛋白1轻链3; BNIP3L. BCL-2 相互作用蛋白3样; BNIP3. BCL-2 相互作用蛋白3; FUNDC1. FUN14 结构域1; BCL2L13. BCL-2 样蛋白13; AMBRA1. Beclin1 调控的自噬激活分子; NBR1. BRCA1 旁基因1 蛋白; TAXIBP1. 人类T细胞白血病病毒1型; OPTN. 视神经蛋白; p62. 整合体1; PHB2. 阻抑素2。A. PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬。由于线粒体膜电位降低和线粒体损伤, PINK1 在 OMM 上聚集并激活; Parkin 被 PINK1 激活, 在 OMM 蛋白上形成泛素链; 泛素链被 PINK1 磷酸化并募集自噬适配器蛋白与 LC3 相互作用, 启动线粒体自噬。B. 受体介导的线粒体自噬。线粒体外膜受体蛋白(如 BNIP3L、BNIP3、FUNDC1 等)和线粒体内膜受体蛋白(PHB2)可与 LC3 直接结合; 线粒体外膜受体蛋白如 p62、OPTN、TAXIBP1 等在激活的 PINK1/Parkin 作用下同时与泛素和 LC3 结合, 促进线粒体自噬。该图采用 BioRender 软件绘制

图1 线粒体自噬机制

Fig.1 Mechanisms of mitophagy

进而泛素化 OMM 上的蛋白。在 E₃ 泛素连接酶如膜相关锌指蛋白 5 的作用下, 单泛素链的末端可再次与另一个泛素分子结合, 形成泛素链。激活的 PINK1 可磷酸化泛素链, 磷酸化的泛素链在 OMM 上累积触发自噬适配器蛋白的募集, 启动线粒体自噬。这些自噬适配器蛋白包括视神经蛋白、螯合体 1 (sequestosome 1, p62)、52 kD 核点蛋白和 Tax1 结合蛋白 1 等, 它们能够识别并结合受损线粒体上的泛素化蛋白, 与吞噬泡上的微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3) 相互作用, 并促进自噬机制对受损线粒体的选择性吞噬和降解(图 1A)^[8]。

1.2 受体介导的线粒体自噬 除了 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬外, 多种线粒体自噬受体也可介导线粒体自噬, 这些受体主要包括 BCL-2 相互作用蛋白 3 样 (BCL-2 interacting protein 3 like, BNIP3L)、BCL-2 相互作用蛋白 3 (BCL-2 interacting protein 3, BNIP3) 和 FUN14 结构域 1 (FUN14 domain containing 1, FUNDC1) 等^[7,9]。

BNIP3L 是一种 OMM 蛋白, 可通过同源结构域 3 蛋白结构域直接与 LC3 结合并诱导线粒体自噬^[10-11]。BNIP3L 参与红细胞成熟过程中的线粒体清除, 其缺乏可导致网织红细胞中线粒体清除缺陷, 从而导致红系前体的代偿性扩张、贫血和红系髓系增生^[12]。与 BNIP3L 类似, BNIP3 也位于 OMM 上, 并包含一个可与 LC3 结合的 BH3 结构域。BNIP3L 和 BNIP3 都属于 BCL-2 家族的亚家族, 它们具有高度同源性^[13]。BNIP3 在线粒体中通过跨膜结构域激活二聚体, 从而促进 LC3 与 BNIP3 二聚体中的 LC3 相互作用区基序结合, 诱导线粒体自噬^[14]。FUNDC1 是一种普遍表达的 OMM 蛋白, 在缺氧条件下, 其也可作为线粒体自噬受体发挥作用。具体机制为: 磷酸甘油酸变位酶 5 使 FUNDC1 的 Ser13 去磷酸化, 并介导其与 LC3 的结合, 从而促进线粒体自噬^[15]。

此外, 其他线粒体受体也参与了线粒体自噬调控, 包括 BCL-2 样蛋白 13、FK506 结合蛋白 8、阻抑素 2、心磷脂, 以及线粒体自噬受体 Beclin1 调控的自噬激活分子、人类 T 细胞白血病病毒 1 型和 BRCA1 旁基因 1 蛋白(图 1B)^[16]。

2 巨噬细胞线粒体自噬在 AS 中的作用

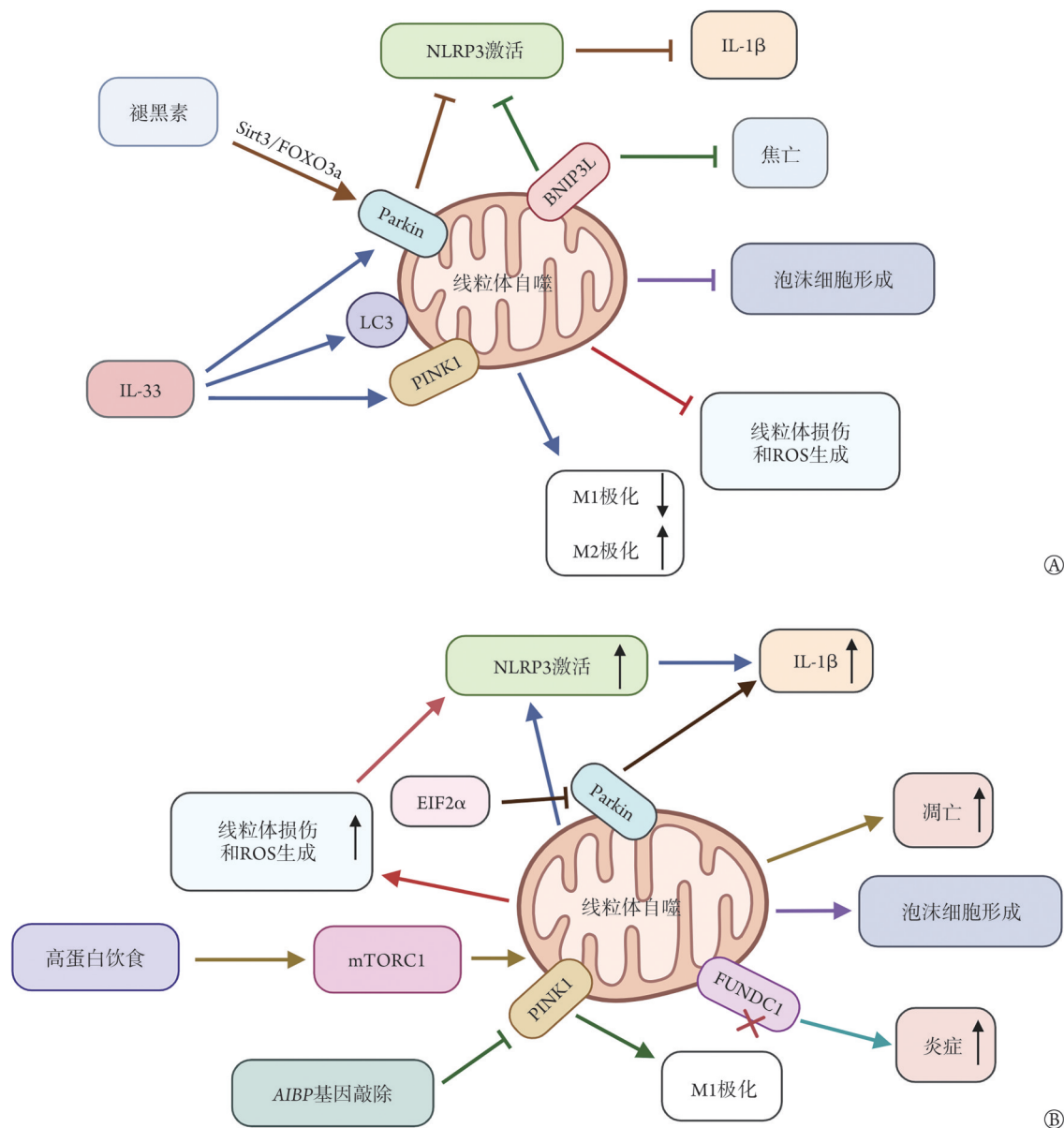
AS 的发展往往伴随着多种病理生理学改变, 包括炎症、脂质代谢改变和氧化应激等^[17-18]。巨噬细胞在其中起着推动作用。越来越多的证据显示, 线粒体自噬与 AS 进程中巨噬细胞状态的调控有关(图 2)^[19-20]。上调线粒体自噬不仅可抑制巨噬细胞形成泡沫细胞、稳定 AS 斑块, 还可通过去除功能失调的线粒体和降低细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 浓度来

抑制巨噬细胞炎症、凋亡等, 从而延缓 AS 的进展^[21-22]。相反, 当线粒体自噬受到抑制时, 细胞内线粒体功能发生障碍, 细胞稳态遭到破坏, 随后通过巨噬细胞脂质代谢、炎症、衰老、凋亡和焦亡促进 AS 的发生发展(表 1^[23-36])。

2.1 巨噬细胞线粒体自噬与脂质代谢 在 AS 病变中, 巨噬细胞中常常伴随着脂质代谢的变化。在炎症细胞因子和氧化低密度脂蛋白刺激下, 单核细胞分化成巨噬细胞, 导致细胞内脂质蓄积和泡沫细胞形成, 大量的 ROS 生成和炎症加剧^[37]。过度的脂质积累可损害线粒体自噬^[6]。最终, 巨噬细胞功能遭到损害, 推动了易损 AS 斑块破裂。事实上, 巨噬细胞线粒体自噬与其脂质代谢之间的关系在既往研究中已经被证实^[25]。脂质激活的真核起始因子 2 α 信号通路阻断了 Parkin 介导的线粒体自噬, 导致巨噬细胞发生更严重的线粒体氧化应激并加重 AS 斑块中的炎症反应^[23]。FUNDC1 缺失加速了高脂肪饮食诱导的小鼠白脂肪组织重塑, 脂肪组织的巨噬细胞浸润、炎症和线粒体自噬受损^[24]。

上调自噬可调节巨噬细胞脂质代谢而起到抗 AS 的作用。有研究发现, 使用岩藻黄素诱导的自噬可调节脂质代谢, 并恢复棕榈酸酯介导的线粒体功能障碍, 从而减轻巨噬细胞中游离脂肪酸的不良影响^[25]。值得注意的是, 除高脂饮食诱导的疾病模型外, 在高蛋白饮食诱导的小鼠模型中, 巨噬细胞线粒体自噬也受到哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 转导信号的抑制, 增加 AS 的风险, 提示合理膳食对改善高危人群细胞线粒体功能具有重要意义^[33]。

2.2 巨噬细胞线粒体自噬与炎症 巨噬细胞诱导的炎症是 AS 进展的重要原因。正常情况下, 巨噬细胞主要存在两种极化状态: M1(促炎)型和 M2(抗炎)型^[38]。巨噬细胞的极化类型影响 AS 的进展和消退。M1 型巨噬细胞被线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 和线粒体 ROS 激活, 吞噬作用增强, 产生促炎细胞因子。M2 型巨噬细胞受到白细胞介素-4 (IL-4) 或 IL-10 的刺激, 参与免疫应答、抗炎、血管生成和组织重塑^[39]。线粒体自噬缺陷可使巨噬细胞中的炎症因子分泌水平升高, 加剧炎症反应^[40]; 还可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 调节线粒体自噬从而产生抗炎作用^[41]。载脂蛋白 A-I 结合蛋白是巨噬细胞自噬的新型调节因子, 其缺失可导致线粒体代谢紊乱, 促进 PINK1 裂解而减少线粒体自噬的形成, 导致巨噬细胞向 M1 促炎表型转换, 从而促进 AS 的发展^[26]。IL-33 与巨噬细胞线粒体自噬和极化有关, 因此可能具有调节 AS 进展的潜力。IL-33 可刺激 ROS 的产生,



NLRP3. 含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3; IL. 白细胞介素; Sirt3. 沉默信息调控因子; FOXO3a. 叉头框蛋白 O3a; BNIP3L. BCL-2 相互作用蛋白 3 样; LC3. 微管相关蛋白 1 轻链 3; PINK1. PTEN 诱导假定激酶 1; ROS. 活性氧; mTORC1. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1; AIBP. 载脂蛋白 A-1 结合蛋白; EIF2 α . 真核起始因子 2 α ; FUNDC1. FUN14 结构域蛋白 1. A. 激活线粒体自噬。线粒体自噬在不同的作用下被激活, 可抑制巨噬细胞的炎症反应、焦亡、泡沫细胞形成、M1 型极化减少、M2 型极化增加等, 从而起到抗 AS 的作用; B. 线粒体自噬缺陷。线粒体自噬缺陷及线粒体损伤可导致巨噬细胞炎症反应、凋亡增加, 使巨噬细胞向 M1 型分化, 泡沫细胞形成增加, 促进 AS 的发展。该图采用 BioRender 软件绘制

图 2 巨噬细胞线粒体自噬在动脉粥样硬化(AS)中的作用

Fig.2 Role of macrophage mitophagy in atherosclerosis (AS)

通过 AMPK 信号通路上调 PINK1、Parkin 和 LC3 的表达以激活线粒体自噬, 从而降低 M1 巨噬细胞相关细胞因子 CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)和肿瘤坏死因子的产生, 同时增加 M2 巨噬细胞相关细胞因子 C-C 基序趋化因子配体 22(CCL22)的产生^[27]。

近年来, 随着对炎症小体研究的深入, 含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3(NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)作为一种新的炎症小体传感器蛋白, 被发现可通过与 ASC 和 caspase-1 形成寡聚体复合物而被激

活^[42]。AS 中巨噬细胞 NLRP3 炎症小体的激活已被广泛证实^[43]。PTB 结构域和亮氨酸拉链基序 1 是一种多功能内体信号转导接头蛋白, 其缺失可损害线粒体自噬, 导致受损的线粒体产生 ROS 和 mtDNA 积累, 进而触发巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体过度激活^[28]。在 AS 进程中, 平衡 NLRP3 炎症小体与线粒体自噬的关系能够维持细胞与线粒体的稳态。褪黑素治疗可明显降低 AS 斑块大小和易损性。Ma 等^[29]发现, 褪黑素可增加沉默信息调节因子 3 的活性。又

表1 线粒体自噬在巨噬细胞中的调控作用
Tab.1 Regulation role of mitophagy in macrophages

病理变化	处理因素	线粒体自噬机制	作用	参考文献
脂质	脂质激活的真核起始因子2 α	阻断 Parkin	线粒体氧化应激和炎症	[23]
	FUNDC1 基因敲除	FUNDC1 缺陷	加速高脂肪饮食诱导的小鼠的白脂肪组织重塑, 脂肪组织的巨噬细胞浸润、炎症	[24]
	岩藻黄素诱导	增加 PINK1、Parkin、BNIP3 和 p-AMPK 的表达	调节脂质代谢、减轻巨噬细胞中游离脂肪酸诱导的炎症	[25]
炎症	载脂蛋白 A-I 结合蛋白基因敲除	PINK1 水平降低	巨噬细胞向 M1 型促炎表型极化, 进一步促进 AS 的发展	[26]
	白细胞介素-33 诱导	上调 PINK1、Parkin 和 LC3 的表达	降低 M1 相关细胞因子 CXCL10 和肿瘤坏死因子的产生; 增加 M2 相关细胞因子 CCL22 的产生	[27]
	PTB 结构域和亮氨酸拉链基序 1 基因敲除	下调线粒体自噬	线粒体产生 ROS 和 mtDNA 的积累, NLRP3 炎症小体过度激活	[28]
	褪黑素	激活沉默信息调控因子/叉头框蛋白 O3a/Parkin	减弱 NLRP3 炎症小体的激活, 延缓 AS 疾病的进展	[29]
	VX765	限制 caspase-1 对 Parkin 的裂解	阻断 NLRP3 炎症小体的组装和激活	[30]
衰老	鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 1 下调	降低 Parkin 蛋白水平, p62 和 LC3 蛋白积累	线粒体功能障碍、氧化应激、炎症和炎症应激期间的衰老	[31]
	PINK1 过表达和 mTOR 抑制剂 Torin-1 联合治疗	上调 PINK1	恢复线粒体自噬流, 减弱 STING 的活化, 减缓衰老	[32]
凋亡	高蛋白饮食	激活 mTORC1	加剧功能失调线粒体的积累, 诱导 AS 脂质代谢异常和巨噬细胞凋亡	[33]
焦亡	BNIP3L	上调 BNIP3L	抑制氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞焦亡	[34]
	佛手内酯	增加 LC3-II 的表达和 LC3 与线粒体的共定位	抑制巨噬细胞焦亡	[35]
	蒿氨酸	促进 PINK1/Parkin	缓解脂多糖诱导的巨噬细胞焦亡	[36]

FUNDC1. FUN14 结构域 1; PINK1. PTEN 诱导假定激酶 1; LC3. 微管相关蛋白 1 轻链 3; BNIP3L. BCL-2 相互作用蛋白 3 样; p-AMPK. 磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶; p62. 整合体 1; mtDNA. 线粒体 DNA; ROS. 活性氧; NLRP3. 含 NLR 家族 Pyrin 域蛋白 3; STING. 干扰素基因刺激蛋白; mTOR. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; mTORC1. 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1; CXCL10. CXC 趋化因子配体 10; CCL22. C-C 基序趋化因子配体 22; PTB. 磷酸化酪氨酸结合; VX765. Caspase-1 抑制剂

头框蛋白 O3a 定位于线粒体, 是沉默信息调节因子 3 的下游分子。叉头框蛋白 O3a 可通过改变 Parkin 在转录水平上的表达进而调控线粒体自噬。褪黑素通过上述途径减弱巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体的激活, 减轻炎症, 继而延缓 AS 的疾病进展。VX765 是一种成熟的 caspase-1 抑制剂, 可限制 caspase-1 对 Parkin 的裂解, 并增强线粒体自噬, 从而阻碍 NLRP3 炎症小体的组装和激活^[30]。

2.3 巨噬细胞线粒体自噬与细胞衰老 细胞衰老也是影响巨噬细胞线粒体自噬的重要因素。鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 1 在调节巨噬细胞极化和衰老中发挥重要作用并参与线粒体自噬过程^[44]。下调鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 1 可导致线粒体中 Parkin 蛋白水平降低, p62 和 LC3 蛋白积累, 进而导致线粒体功能障碍、氧化应激、炎症和炎症应激期间的衰老^[31]。此外, 干扰素基因刺激蛋白 (stimulator of interferon genes, STING) 被认为是介导与 AS 和衰老密切相关的炎症的细胞质 DNA 传感器^[45-46]。Zhong 等^[32]的研

究表明, 衰老损害了巨噬细胞线粒体自噬通量, 促使细胞 mtDNA 渗漏到细胞质中, 促进 STING 活化, 从而引起老年无菌性炎症性肝损伤。PINK1 过表达和 mTOR 抑制剂 Torin-1 联合治疗可恢复衰老巨噬细胞的线粒体自噬流, 并减弱 STING 的活化, 延缓衰老^[32]。

2.4 巨噬细胞线粒体自噬与凋亡 在 AS 微环境中, 巨噬细胞凋亡是促进疾病进展的重要因素。氧化低密度脂蛋白干预的巨噬细胞在阻断线粒体自噬后, ROS 含量增高, 细胞凋亡增加, 提示线粒体自噬可能起到抗 AS 的作用^[47]。进一步研究发现, 自噬相关基因 5 是自噬的关键基因, 其缺失可增加晚期病变巨噬细胞的凋亡和氧化应激, 促进斑块坏死^[48]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 是诱导巨噬细胞凋亡的重要蛋白。在高蛋白饮食诱导的小鼠模型中, 巨噬细胞 mTORC1 被激活, 从而导致线粒体自噬受到抑制, 加剧功能失调线粒体的积累及巨噬细胞的脂

质代谢异常和凋亡,促进AS的发展^[33]。以上结果表明巨噬细胞线粒体自噬调控细胞凋亡可能在AS病变中发挥重要作用。

2.5 巨噬细胞线粒体自噬与焦亡 巨噬细胞焦亡是一种依赖于caspase-1激活,导致促炎细胞因子释放的病理生理现象,也是促进AS发展的重要机制之一。研究表明,线粒体自噬可能通过抑制巨噬细胞焦亡发挥作用。BNIP3L是一种调控线粒体自噬的重要蛋白。在AS中,BNIP3L介导的线粒体自噬可能通过减少ROS的产生从而抑制氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞焦亡^[34]。相反,一些干预措施可能缓解巨噬细胞焦亡的影响。例如,佛手内酯通过增加LC3-II的表达和LC3与线粒体的共定位来促进线粒体自噬,维持线粒体稳态,从而抑制焦亡^[35];蒿氨酸促进PINK1/Parkin介导的线粒体自噬来减少细胞内ROS的产生,从而缓解脂多糖诱导的巨噬细胞焦亡^[36]。

3 总结与展望

在正常情况下,线粒体自噬对机体具有保护作用,然而,线粒体自噬缺陷使得受损的线粒体不断积累,引起细胞内环境发生改变,导致疾病的发生^[49-52]。相似地,在AS中,巨噬细胞线粒体自噬可通过影响脂质代谢、炎症、衰老、凋亡和焦亡促进AS疾病的发生发展。因此,深入研究巨噬细胞线粒体自噬与AS之间的关系,全面地了解线粒体自噬在AS病变发展和斑块稳定中的作用是必要的。然而,目前的研究仍存在许多问题,如巨噬细胞线粒体自噬的受控途径尚未完全阐明;巨噬细胞线粒体自噬促/抗AS的具体分子机制仍不明确,且其直接相关性仍有待进一步验证;在AS中,巨噬细胞脂质代谢、炎症、衰老、凋亡和焦亡等病理变化与线粒体自噬的关系并未完全阐明,同时,这些病理变化之间是否存在串扰以及这些相互作用对线粒体自噬的影响仍知之甚少;在药物研究方面,目前已知的能通过调节线粒体自噬起到抗AS作用的药物研究,大多数仍处于基础研究阶段,缺乏临床研究报道。因此,仍须深入剖析巨噬细胞线粒体自噬的分子机制和信号通路,进一步提出针对线粒体自噬的修复干预方法,开发新的AS预防和治疗策略。

【参考文献】

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [2] 刘润民,吴克寒,杨高伟,等.血管细胞自噬功能失调在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(10): 1201-1206.
- [3] Blagov AV, Markin AM, Bogatyreva AI, *et al.* The role of macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 522.
- [4] 蔡东红,李青,柯铃铃,等.重症肌无力患者外周血单个核细胞中线粒体自噬和凋亡相关基因表达及其诊断价值[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(2): 481-488.
- [5] Lu Y, Li Z, Zhang S, *et al.* Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766.
- [6] Choi SH, Agatista-Boyle C, Gonen A, *et al.* Intracellular AIBP (apolipoprotein A-I binding protein) regulates oxidized LDL (low-density lipoprotein)-induced mitophagy in macrophages[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): e82-e96.
- [7] D'Arcy MS. Mitophagy in health and disease. Molecular mechanisms, regulatory pathways, and therapeutic implications[J]. *Apoptosis*, 2024, 29(9-10): 1415-1428.
- [8] Lazarou M, Sliter DA, Kane LA, *et al.* The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy[J]. *Nature*, 2015, 524(7565): 309-314.
- [9] 马穰桂,夏志,尚画雨.线粒体自噬相关受体蛋白研究进展[J]. *生理学报*, 2021, 73(6): 1025-1034.
- [10] Youle RJ, Narendra DP. Mechanisms of mitophagy[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(1): 9-14.
- [11] Niemi NM, Friedman JR. Coordinating BNIP3/NIX-mediated mitophagy in space and time[J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(5): 1969-1979.
- [12] Chen M, Sandoval H, Wang J. Selective mitochondrial autophagy during erythroid maturation[J]. *Autophagy*, 2008, 4(7): 926-928.
- [13] Schweers RL, Zhang J, Randall MS, *et al.* NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(49): 19500-19505.
- [14] Hanna RA, Quinsay MN, Orogo AM, *et al.* Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 19094-19104.
- [15] Ma K, Zhang Z, Chang R, *et al.* Dynamic PGAM5 multimers dephosphorylate BCL-xL or FUNDC1 to regulate mitochondrial and cellular fate[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(3): 1036-1051.
- [16] Wang S, Long H, Hou L, *et al.* The mitophagy pathway and its implications in human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 304.
- [17] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8 Suppl): C7-12.
- [18] Grootaert MOJ, Moulis M, Roth L, *et al.* Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [19] Cao Y, Chen X, Pan F, *et al.* Xinmaikang-mediated mitophagy attenuates atherosclerosis via the PINK1/Parkin signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 154955.
- [20] Chang X, Zhou H, Hu J, *et al.* Targeting mitochondria by lipid-selenium conjugate drug results in malate/fumarate exhaustion and induces mitophagy-mediated necroptosis suppression[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(14): 5793-5811.
- [21] Liu X, Tang Y, Cui Y, *et al.* Autophagy is associated with cell fate in the process of macrophage-derived foam cells formation and progress[J]. *J Biomed Sci*, 2016, 23(1): 57.

- [22] Chang SY, Li YT, Zhu HY, *et al.* Buyang Huanwu Decoction stabilizes atherosclerotic vulnerable plaques by regulating intestinal flora, TLR4-NF- κ B-NLRP3 inflammatory pathway and mitophagy[J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156751.
- [23] Onat UI, Yildirim AD, Tufanli Ö, *et al.* Intercepting the lipid-induced integrated stress response reduces atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(10): 1149-1169.
- [24] Wu H, Wang Y, Li W, *et al.* Deficiency of mitophagy receptor FUNDC1 impairs mitochondrial quality and aggravates dietary-induced obesity and metabolic syndrome[J]. *Autophagy*, 2019, 15(11): 1882-1898.
- [25] Li S, Ren X, Wang Y, *et al.* Fucoxanthin alleviates palmitate-induced inflammation in RAW 264.7 cells through improving lipid metabolism and attenuating mitochondrial dysfunction[J]. *Food Funct*, 2020, 11(4): 3361-3370.
- [26] Duan M, Chen H, Yin L, *et al.* Mitochondrial apolipoprotein A-I binding protein alleviates atherosclerosis by regulating mitophagy and macrophage polarization[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 60.
- [27] Lin YC, Lin YC, Tsai ML, *et al.* IL-33 regulates M1/M2 chemokine expression *via* mitochondrial redox-related mitophagy in human monocytes[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 359: 109915.
- [28] Wu KKL, Long K, Lin H, *et al.* The APPL1-Rab5 axis restricts NLRP3 inflammasome activation through early endosomal-dependent mitophagy in macrophages[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6637.
- [29] Ma S, Chen J, Feng J, *et al.* Melatonin ameliorates the progression of atherosclerosis *via* mitophagy activation and NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9286458.
- [30] Jin Y, Liu Y, Xu L, *et al.* Novel role for caspase 1 inhibitor VX765 in suppressing NLRP3 inflammasome assembly and atherosclerosis *via* promoting mitophagy and efferocytosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 512.
- [31] Qiu X, Guo H, Yang J, *et al.* Down-regulation of guanylate binding protein 1 causes mitochondrial dysfunction and cellular senescence in macrophages[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1679.
- [32] Zhong W, Rao Z, Xu J, *et al.* Defective mitophagy in aged macrophages promotes mitochondrial DNA cytosolic leakage to activate STING signaling during liver sterile inflammation[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(6): e13622.
- [33] Zhang X, Sergin I, Evans TD, *et al.* Author correction: high-protein diets increase cardiovascular risk by activating macrophage mTOR to suppress mitophagy[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(9): 991.
- [34] Peng X, Chen H, Li Y, *et al.* Effects of NIX-mediated mitophagy on ox-LDL-induced macrophage pyroptosis in atherosclerosis[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(7): 1481-1490.
- [35] Luo T, Jia X, Feng W, *et al.* Bergapten inhibits NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis *via* promoting mitophagy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(9): 1867-1878.
- [36] Liu M, Lu J, Yang S, *et al.* Alliin alleviates LPS-induced pyroptosis *via* promoting mitophagy in THP-1 macrophages and mice[J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 160: 112811.
- [37] Vekic J, Stromsnes K, Mazzalai S, *et al.* Oxidative stress, atherogenic dyslipidemia, and cardiovascular risk[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(11): 2897.
- [38] Yunna C, Mengru H, Lei W, *et al.* Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090.
- [39] Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. Macrophage subsets in atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(1): 10-17.
- [40] Orekhov AN, Zhuravlev AD, Vinokurov AY, *et al.* Defective mitophagy impairs response to inflammatory activation of macrophage-like cells[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(1): 111-122.
- [41] Yin W, Xue H, Zhang Y, *et al.* Steroid constituents of *Solidago canadensis* alleviate LPS-induced inflammation *via* AMPK regulated mitophagy/NLRP3 and NF- κ B pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 998: 177512.
- [42] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41: 301-316.
- [43] Yalcinkaya M, Liu W, Xiao T, *et al.* Cholesterol trafficking to the ER leads to the activation of CaMKII/JNK/NLRP3 and promotes atherosclerosis[J]. *J Lipid Res*, 2024, 65(4): 100534.
- [44] Feng S, Man SM. Publisher correction: captain GBP1: inflammasomes assemble, pyroptotic endgame[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(11): 1470.
- [45] Pham PT, Fukuda D, Nishimoto S, *et al.* STING, a cytosolic DNA sensor, plays a critical role in atherogenesis: a link between innate immunity and chronic inflammation caused by lifestyle-related diseases[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(42): 4336-4348.
- [46] Foley JF. Taking the STING out of aging? [J]. *Sci Signal*, 2022, 15(741): eadd7524.
- [47] 刘晓鹏, 崔永春, 唐跃, 等. 线粒体自噬在动脉粥样硬化发生中的作用机制研究[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(z1): 27.
- [48] 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.
- [49] Liu H, Ho PWL, Leung CT, *et al.* Aberrant mitochondrial morphology and function associated with impaired mitophagy and DNML-MAPK/ERK signaling are found in aged mutant Parkinsonian LRRK2R1441G mice[J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3196-3220.
- [50] Ko MS, Yun JY, Baek IJ, *et al.* Mitophagy deficiency increases NLRP3 to induce brown fat dysfunction in mice[J]. *Autophagy*, 2021, 17(5): 1205-1221.
- [51] Luo P, An Y, He J, *et al.* Icaritin with autophagy/mitophagy inhibitors synergistically enhances anticancer efficacy and apoptotic effects through PINK1/Parkin-mediated mitophagy in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2024, 587: 216621.
- [52] Hsu SN, Stephen LA, Phadwal K, *et al.* Mitochondrial dysfunction and mitophagy blockade contribute to renal osteodystrophy in chronic kidney disease-mineral bone disorder[J]. *Kidney Int*, 2025: S0085-2538(25)00085-7.

(责任编辑: 纪方方)