

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

刘润民, 吴克寒, 杨高伟, 王钰晟, 王好, 芮涛*

江苏大学附属人民医院心血管内科/镇江市心肌疾病临床医学重点实验室, 江苏镇江 212002

[中图分类号] R543.3 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1197.2024.0418

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 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.

[收稿日期] 2023-09-11 [录用日期] 2023-10-20 [上线日期] 2024-04-18

[摘要] 自噬是一种基本的细胞代谢过程, 通过溶酶体清除细胞中受损细胞器、蛋白质聚集体, 为细胞提供能量, 并维持细胞组织稳态。自噬功能受损与多种疾病的病理生理密切相关。在动脉粥样硬化(AS)的发病机制中, 血管细胞的自噬功能失调参与其中, 是AS形成与发展的关键机制之一。包括内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞在内的血管细胞的功能状态、存活或死亡均可影响斑块的形成及稳定性, 从而影响AS的进展。本文综述了自噬与AS的关系, 并详细阐述了在AS过程中, 自噬功能失调对血管细胞功能的影响, 以及线粒体自噬及炎性小体的形成在AS的发生发展过程中所起的作用, 旨在为防治AS提供新的思路。

[关键词] 动脉粥样硬化; 线粒体自噬; 心血管疾病

Research progress on autophagy dysfunction of vascular cells in the pathogenesis of atherosclerosis

Liu Run-Min, Wu Ke-Han, Yang Gao-Wei, Wang Yu-Sheng, Wang Hao, Rui Tao*

Department of Cardiology, Affiliated People's Hospital of Jiangsu University/Zhenjiang Key Clinical Research Laboratory for Myocardial Diseases, Zhenjiang, Jiangsu 212002, China

*Corresponding author, E-mail: tao_rui8@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82172172), and the Establishing Creative Capability Program of Science and Technology Committee of Zhenjiang City (SS2023010)

[Abstract] Autophagy is an essential cellular metabolic process that involves clearance of damaged organelles and protein aggregates in cells through lysosomes, providing energy for cells, and maintaining cellular tissue homeostasis. Impaired autophagy is closely related to the pathophysiology of a variety of diseases. In the pathogenesis of atherosclerosis (AS), the dysfunction of autophagy of vascular cells plays a crucial role in the formation and progression of AS. The functional status, survival or death of vascular cells, including endothelial cells, vascular smooth muscle cells and macrophages, can influence the formation and stability of plaques, thereby affecting the progression of AS. This review summarizes the relationship between autophagy and AS, and details the impact of autophagy dysfunction on vascular cell function in the process of AS, as well as the role of mitophagy and inflammasome in the development of AS, aiming to provide novel insights for the prevention and treatment of AS.

[Key words] atherosclerosis; autophagy; cardiovascular diseases

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种慢性炎症性疾病, 其发病与炎症反应、脂质积累等密切相关^[1]; 其主要特征包括内皮细胞损伤, 血管壁脂质沉积, 单核细胞黏附、迁移、分化为巨噬细胞及泡

沫细胞, 最终导致粥样硬化斑块形成^[2]。随着人口老龄化加剧, AS的发病率逐年上升, 但其发病原因尚未完全清楚。

自噬是一种基本的细胞代谢过程, 通过溶酶体

[基金项目] 国家自然科学基金(82172172); 镇江市创新能力建设计划项目(SS2023010)

[作者简介] 刘润民, 硕士研究生, 主要从事脓毒症心肌病及冠心病方面的研究

[通信作者] 芮涛, E-mail: tao_rui8@163.com

降解包括核酸、蛋白质、脂质、细胞器等分子及亚细胞组分来维持细胞组织稳态^[3-5]，可为细胞重建、再生、修复提供原料^[6]。根据分解物质的不同，自噬分为非选择性自噬及选择性自噬。非选择性自噬是指降解的底物随机，而选择性自噬则依赖于选择性自噬受体，是将特定的细胞内成分诱导到自噬小体、晚期内吞体或溶酶体内降解的过程。选择性自噬包括线粒体自噬、炎性小体自噬、内质网自噬等^[7]。本文综述自噬与AS的关系，并且着重阐述内皮细胞、平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、巨噬细胞中的自噬功能障碍对于AS的影响与最新研究进展，总结线粒体自噬及炎性小体形成在AS发生发展中的作用，旨在为防治AS疾病提供新思路。

1 自噬对AS的影响

已有研究表明，多种因素[如活性氧(reactive oxygen species, ROS)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、炎性介质、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)]均可诱导自噬，从而参与AS的进展^[8]。轻度细胞应激刺激血管细胞产生轻度适应性自噬^[9]，并通过降解受损的细胞器来促进细胞存活，从而保护血管组织免受氧化应激或炎症的影响，而过度的自噬又会导致炎性因子分泌，加重细胞程序性死亡^[10]。研究显示，自噬可缩小AS斑块面积、稳定斑块，减少脂质沉积与促炎巨噬细胞、血管平滑肌细胞的形成，增加胶原蛋白含量，并减少斑块内的细胞死亡^[11]。而线粒体自噬可通过消除受损的线粒体来控制线粒体的质量及数量，进而在AS中发挥重要作用^[12]。动物及临床研究均在斑块中发现自噬标志物微管相关蛋白1轻链3(microtubule-associated-proteinlight-chain-3, LC3)及p62蛋白，标志着自噬小体形成。p62作为链接LC3与聚泛素化蛋白之间的桥梁，通过泛素信号途径将聚合的蛋白、受损的线粒体及入侵的细菌作为受体转运到自噬小体中，并将其降解。近期研究发现，在重度AS的主动脉内膜内皮细胞中的自噬相关基因(autophagy related gene, ATG)13及LC3的表达水平明显高于无AS的主动脉内膜内皮细胞^[13]。

氧化应激是机体代谢过程中产生的ROS及活性氮(reactive nitrogen species, RNS)过多，氧化系统与抗氧化系统失衡，导致中性粒细胞募集浸润、蛋白酶分泌增多，被认为是炎症进展的关键信号^[14]。在氧化应激期间，自噬缺陷能够诱导AS产生强烈的炎症反应^[15]。因此，增强自噬可抑制慢性血管炎症，进而抑制斑块形成，减少斑块面积，最终达到预防AS的作用^[16]。反之，自噬的抑制或损伤则可加剧炎

症反应^[17]。上述研究表明，自噬是对抗内皮炎症的保护性机制，也是治疗AS及相关心血管疾病的潜在靶点。

2 自噬与AS中血管细胞功能障碍的关系

AS涉及多种因素、多种细胞共同参与。有研究发现，自噬可分解AS斑块中受损的细胞成分，从而对机体发挥保护作用，因此，AS中的自噬被认为是有益的^[18]。通过在细胞色素C释放之前降解受损的线粒体，自噬可防止斑块发生氧化应激而进展为AS^[19]。内皮细胞可通过调节自噬来响应外部的刺激，从而抑制炎症反应及氧化应激。雷帕霉素的预处理可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)，促进细胞的自噬，明显减少VSMC的死亡，从而提高斑块稳定性，提示自噬对VSMC的存活至关重要^[20]。此外，抑制炎症、促进胆固醇外排可改善巨噬细胞的自噬，从而有效延缓AS的进展。

2.1 自噬功能障碍诱发AS中内皮细胞功能障碍 内皮细胞自噬在AS中发挥核心作用。血管壁面剪切应力(wall shear stress, WSS)被认为是调节内皮细胞自噬的重要因素之一，高剪切应力可触发自噬，通过AMPK途径(AMP-activated protein kinase)防止内皮细胞的凋亡、衰老及炎症，限制AS斑块的形成，而低剪切应力可通过激活mTOR抑制自噬^[21]。原发性纤毛可作为机械感应结构蛋白参与感知和机械传递(将机械力转化为生化过程和信号通路的过程)^[22]。动物研究表明，去除内皮纤毛的小鼠会增加炎症基因的表达，并降低内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活性，提示内皮纤毛可抑制动脉粥样硬化的信号传导^[22]。小窝蛋白-1(caveolin-1, Cav-1)是一种膜脂筏(membrane lipid raft, MLR)绞手架蛋白，可与ATG5-ATG12复合物相互作用，调节自噬体的形成。Cav-1缺乏时可增强自噬，从而抑制炎症及巨噬细胞募集^[23]。当内皮细胞中的线粒体自噬功能发生障碍时，自噬功能受损的线粒体在细胞内堆积，进而产生大量ROS，诱导AS的产生^[24]。包括LC3B、ATG5、ATG12在内的自噬相关基因过表达即可明显提高线粒体膜电位，增加三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的产生，进而增强内皮细胞的抗氧化能力。若特异性敲除内皮细胞中的ATG5则加剧内皮细胞凋亡，并加重载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)基因缺乏小鼠的AS进展^[25]。有研究发现，磷酸酯酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)可通过抑制线粒体自噬而促进内皮细胞的凋亡^[26]。

此外，在基因表达中起关键调节作用的

microRNA 也在 AS 的发病机制中发挥作用。在动物模型中, 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)引发的自噬被 miR-214-3p 过表达抑制, 其机制是 miR-214-3p 通过直接靶向作用于 ATG3 的 5'端非翻译区(5'-UTR)而发挥作用^[27]。另外, miR-5-5p 的核输入信号可被 *Mex3a* 或 *ATG126* 的缺失阻断, 加重内皮细胞凋亡, 并加剧 AS^[28]。上述研究均反映了内皮细胞在抑制细胞凋亡及延缓 AS 病情进展方面具有潜在的作用。

2.2 自噬功能影响 AS 中 VSMC 的表型转化 VSMC 维持着血管张力及结构的完整性, 其结构与功能的改变会影响血管的基本功能。VSMC 参与 AS 早期纤维帽、晚期不稳定性斑块的形成过程^[29]。因此, 抑制 VSMC 增殖可预防冠状动脉支架植入后再狭窄、急性冠状动脉综合征、高血压性心脏病等一系列的临床疾病^[30]。

人类抗原 R(human antigen R, HuR)是一种广泛存在的 RNA 结合蛋白, 可与 AMPK α 1 及 AMPK α 2 结合, 从而增加其稳定性及基因表达^[31]。有报道称, 特异性敲除 VSMC 的 *HuR* 后, p-AMPK 及 LC3 II 水平降低, p62 水平升高, 造成自噬缺陷, 进而导致斑块形成及斑块不稳定^[31]。VSMC 及泡沫细胞的死亡不利于维持斑块稳定, 而自噬则减弱了这种不稳定因素^[32]。此外, TNF- α 与血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)也可促进 VSMC 自噬, 进而稳定斑块^[33]。与健康人的 VSMC 相比, 从颈动脉斑块标本中分离的 VSMC 中自噬明显增强^[34]。当自噬缺陷时, 斑块不稳定性明显增加, 管壁内侧破坏, 动脉瘤形成, 可使 VSMC 死亡并加重 AS^[35]。此外, 在 *ApoE* 基因缺陷的小鼠中, VSMC 的自噬刺激胆固醇外排并抑制脂质沉积及坏死核心的形成^[36], 提示 VSMC 的自噬对脂质代谢亦有调节作用。在 AS 过程中, VSMC 表型从收缩型转变为合成型, 表型转换可促进 VSMC 的迁移、增殖及泡沫细胞的形成^[37]。自噬可能在 VSMC 的表型转化中发挥关键作用, 因此促进表型转化的各种刺激, 如 ROS、脂质氧化、代谢应激, 也与自噬有关^[38]。一些能够诱导自噬发生的因素, 如 PDGF、骨桥蛋白等均可促进收缩表型的转换, 并刺激 VSMC 的增殖及迁移; 而抑制自噬可促进 VSMC 维持收缩表型, 并防止过度增殖^[39]。有研究发现, 在 *ApoE* 基因缺陷小鼠的 VSMC 中, PI3K/AKT/mTOR 通路激活 P2RY12 受体可抑制自噬, 从而促进 VSMC 表型的转变, 最终导致 AS 的发生^[40]。总之, 自噬是防止 VSMC 衰老、死亡的保障机制, 但自噬的过度激活可能会通过触发 VSMC 向合成型转变, 最终加重 AS。

2.3 自噬功能障碍诱导巨噬细胞形成 巨噬细胞是

免疫应答过程中的关键细胞, 主要通过损伤相关分子模式(damage associated molecular patterns, DAMPs)及病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)激活^[41]。巨噬细胞吞噬细胞碎片、入侵病原体形成自噬体并与溶酶体结合, 参与病原体的识别、吞噬、降解^[42]。巨噬细胞中的自噬能够通过抑制氧化应激、炎症、泡沫细胞的形成而在 AS 中发挥重要作用。转录因子 EB(transcription factor EB, TFEB)在巨噬细胞中过表达, 可逆转自噬功能障碍、减少斑块负荷、稳定斑块。调节 TFEB 的表达可使其与蛋白苜氯素 1 关联自噬相关关键调节因子(Beclin 1-associated autophagy-related key regulator, Barkor)结合增强, 并募集 VPS34-Beclin-1 复合物, 促进自噬, 从而抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞^[43]。TFEB 还通过上调抗氧化因子的基因表达而增强抗氧化能力^[44]。三氧化二砷诱导的 TFEB 的核易位可促进自噬, 从而预防 AS^[45]。miR-761 可通过 mTOR/自噬激活激酶 1(ULK1)途径调节自噬, 抑制炎症细胞因子的产生及泡沫细胞的形成^[46]。而沉默信息调节因子 6(silent information regulator 6, SIRT6)过表达则引起巨噬细胞自噬, 抑制细胞凋亡, 从而减少巨噬细胞向泡沫细胞转换, 并稳定 AS 斑块^[47]。此外, SIRT1 的表达上调, 也可通过增强与前额箱转录因子 O1(forkhead transcription factor O1, FoxO1)之间的相互作用, 减少泡沫细胞的形成^[45]。巨噬细胞在不同刺激因子下主要极化成两种亚型, 经典活化型(M1)及替代活化型(M2), 这两种亚型分别表现为促炎及抗炎作用, 二者间的平衡在调节组织损伤与修复过程中发挥着重要作用。线粒体自噬损伤导致 ROS 产生增加, 激活 M1 型巨噬细胞, 后者可促进坏死核心及不稳定性斑块形成, 从而导致 AS 发生, 而 M2 型巨噬细胞则可抑制泡沫细胞转化^[48]。有研究发现, 雷帕霉素抑制 mTOR 通路, 致使 M2 型向 M1 型极化, 产生促炎因子, 诱导自噬, 抑制泡沫细胞形成, 但不影响脂质积累, 可抑制早期 AS; 芬戈莫德(Fingolimod hydrochloride, FTY720)诱导泡沫细胞通过自噬途径转化为 M2 型巨噬细胞, 可缓解晚期 AS^[49]。在巨噬细胞中, 脂质激活真核翻译起始因子 2 α 激酶(eukaryotic initiation factor-2 α , eIF2 α)可诱导线粒体离子肽酶 1(lon peptidase 1, LONP1)产生, 降解磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的激酶 1(PTEN-induced kinase 1, PINK1), 并阻断 PINK1/E3 泛素连接酶(Parkin)通路介导的线粒体自噬途径, 导致氧化应激、炎症激活、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)分泌, 最终促进 AS 的进展^[50](图 1)。

巨噬细胞中脂质聚集被认为是导致斑块不稳定的主要因素, 正常的自噬机制能够限制巨噬细胞对

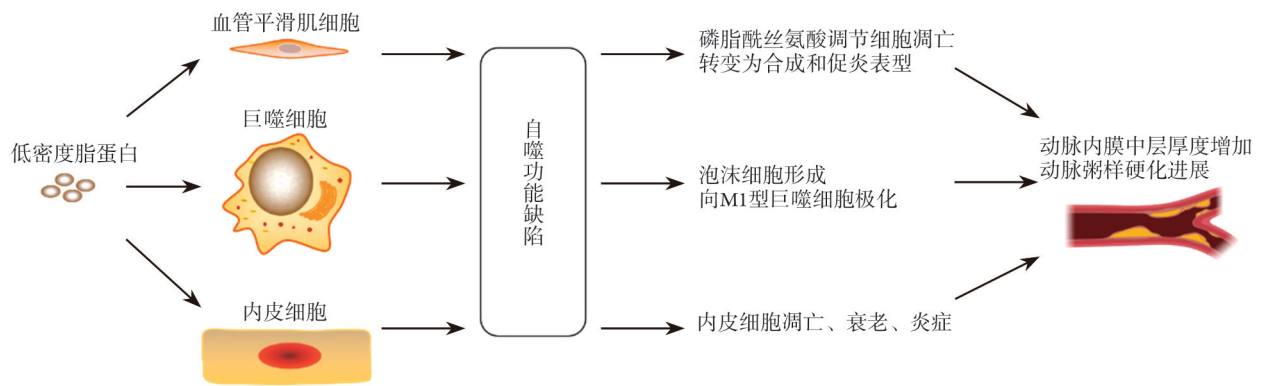


图1 自噬功能失调与动脉粥样硬化的机制图解

Fig.1 Mechanism of autophagy dysfunction and atherosclerosis

脂质的摄取。ATG7基因缺陷小鼠通过增加巨噬细胞LDL摄取及促进泡沫细胞形成而表现出对AS的易感性^[51]。此外,乙醛脱氢酶2(aldehyde dehydrogenase-2, ALDH2)与AMPK相互作用,干扰溶酶体功能,影响自噬,从而抑制溶酶体中的胆固醇水解,并促进脂质沉积及泡沫细胞形成。而低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)可通过与AMPK的相互作用阻断ALDH2的作用^[52]。

3 线粒体自噬及炎性小体的形成与AS的关系

有研究发现, p62缺乏会导致AS斑块中巨噬细胞的核苷酸结合寡聚化结构域受体蛋白3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)炎性小体积聚、炎性小体清除受损、IL-1 β 分泌增加,从而加速AS的进程^[53]。巨噬细胞中的NLRP3炎性小体可诱导RAS超家族高度同源的小G蛋白(Ra1B)的激活,进而触发线粒体自噬,消除活化的炎性小体,从而缓解炎症反应^[54-55]。此外, NLRP3抑制剂MCC950可通过抑制MAPK、mTOR通路发挥相应的自噬调控作用。NLRP3炎性小体也可通过溶酶体相关膜蛋白2A(lysosomal-associated membrane protein 2A, LAMP-2a)介导的自噬途径降解,或者通过PINK1-Parkin通路、p53来激活Sestrin1及Sestrin2基因,进而上调AMPK等调控因子的表达,诱导自噬发生,从而防止NLRP3炎性小体的过度激活^[56]。当自噬缺陷时, NLRP3炎性小体过度激活,下游炎性因子大量产生,可促进血管炎症及AS进展^[57]。因此, NLRP3炎性小体有望成为AS的治疗靶点。

4 总结与展望

综上所述, AS中存在血管细胞自噬功能失调。自噬可通过降解细胞碎片来保护斑块免受氧化应激;自噬的过度刺激或缺乏均可导致血管细胞死亡及斑

块不稳定,包括促进炎症及脂质堆积。目前对于自噬的研究越来越深入,已成为预防、治疗AS的关键途径之一。但是由于选择性自噬的种类繁多,不同类型的细胞自噬调节对AS的发展有不同的影响,在AS中的作用机制也较为复杂,通过选择性自噬来调节AS疾病的发展仍需进一步研究。

【参考文献】

- [1] 陈宇恒,王正龙.长链非编码RNA在动脉粥样硬化"损伤-应答"中的作用机制研究进展[J].解放军医学杂志,2022,47(6):614-624.
- [2] Mineo C. Lipoprotein receptor signalling in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(7): 1254-1274.
- [3] 张晓爽,杨丽丽,解雅英.丙泊酚调控自噬机制的研究进展[J].医学新知,2023,33(1):68-73.
- [4] 王保棋,徐鹏,范红结,等.细胞自噬与血脑屏障的关系研究进展[J].解放军医学杂志,2022,47(5):518-523.
- [5] Ikeda S, Zablocki D, Sadoshima J. The role of autophagy in death of cardiomyocytes[J]. J Mol Cell Cardiol, 2022, 165: 1-8.
- [6] Deng ZQ, Li XT, Blanca Ramirez M, et al. Selective autophagy of AKAP11 activates cAMP/PKA to fuel mitochondrial metabolism and tumor cell growth[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(14): e2020215118.
- [7] Lacombe A, Scorrano L. The interplay between mitochondrial dynamics and autophagy: from a key homeostatic mechanism to a driver of pathology[J]. Semin Cell Dev Biol, 2024, 161/162: 1-19.
- [8] Zhu L, Wu GJ, Yang XY, et al. Low density lipoprotein mimics insulin action on autophagy and glucose uptake in endothelial cells[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 3020.
- [9] Ajoalabady A, Tuomilehto J, Lip GYH, et al. Deciphering the role of autophagy in heart failure[J]. Cardiol Plus, 2021, 6(2): 92-101.
- [10] Tuo Q, Zhang S, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications[J]. Med Res Rev, 2022, 42(1): 259-305.
- [11] Lin L, Zhang M, Zhang L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 809955.
- [12] Han R, Liu YT, Li SH, et al. PINK1-PRKN mediated mitophagy: differences between *in vitro* and *in vivo* models[J]. Autophagy, 2023, 19(5): 1396-1405.

- [13] Chen PS, Wang KC, Chao TH, *et al.* Recombinant thrombomodulin exerts anti-autophagic action in endothelial cells and provides anti-atherosclerosis effect in apolipoprotein E deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3284.
- [14] Cho K, Choi SH. ASK1 mediates apoptosis and autophagy during oxLDL-CD36 signaling in senescent endothelial cells[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2840437.
- [15] Shemiakova T, Ivanova E, Grechko AV, *et al.* Mitochondrial dysfunction and DNA damage in the context of pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(6): 166.
- [16] Meng Q, Pu L, Lu Q, *et al.* Morin hydrate inhibits atherosclerosis and LPS-induced endothelial cells inflammatory responses by modulating the NFκB signaling-mediated autophagy[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100: 108096.
- [17] Guo FX, Wu Q, Li P, *et al.* The role of the LncRNA-FA2H-2-MLKL pathway in atherosclerosis by regulation of autophagy flux and inflammation through mTOR-dependent signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1670-1687.
- [18] Xu J, Kitada M, Ogura Y, *et al.* Relationship between autophagy and metabolic syndrome characteristics in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 641852.
- [19] Schrijvers DM, de Meyer GRY, Martinet W. Autophagy in atherosclerosis: a potential drug target for plaque stabilization[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(12): 2787-2791.
- [20] 郭文莉, 卢志远, 黎凡, 等. 雷帕霉素通过促进细胞自噬抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖活性效应[J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2022, 8(1): 12-20.
- [21] Yuan P, Hu QY, He XM, *et al.* Laminar flow inhibits the Hippo/YAP pathway via autophagy and SIRT1-mediated deacetylation against atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 141.
- [22] Wang Z, Gao X, Zhang J, *et al.* Primary Cilia and atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 640774.
- [23] Zhang XB, Ramírez CM, Aryal B, *et al.* Cav-1 (caveolin-1) deficiency increases autophagy in the endothelium and attenuates vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6): 1510-1522.
- [24] Zhu WZ, Yuan YJ, Liao GN, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8): 837.
- [25] Razani B, Feng C, Coleman T, *et al.* Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(4): 534-544.
- [26] Li P, Wang J, Zhao X, *et al.* PTEN inhibition attenuates endothelial cell apoptosis in coronary heart disease via modulating the AMPK-CREB-Mfn2-mitophagy signaling pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(5): 4878-4889.
- [27] Wang J, Wang WN, Xu SB, *et al.* MicroRNA-214-3p: a link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(3): e12973.
- [28] Santovito D, Egea V, Bidzhekov K, *et al.* Noncanonical inhibition of caspase-3 by a nuclear microRNA confers endothelial protection by autophagy in atherosclerosis[J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(546): eaaz2294.
- [29] Grootaert M, Moulis M, Roth L, *et al.* Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [30] Gao X, Wang Z, Chen A, *et al.* Plasma small extracellular vesicle carried miRNA-501-5p promotes vascular smooth muscle cell phenotypic modulation-mediated In-stent restenosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6644970.
- [31] Liu SS, Jiang XX, Cui XR, *et al.* Smooth muscle-specific HuR knockout induces defective autophagy and atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4): 385.
- [32] Chen ZZ, Ouyang CX, Zhang HZ, *et al.* Vascular smooth muscle cell-derived hydrogen sulfide promotes atherosclerotic plaque stability via TFEB (transcription factor EB)-mediated autophagy[J]. *Autophagy*, 2022, 18(10): 2270-2287.
- [33] Son SJ, Rhee KJ, Lim J, *et al.* Triglyceride-induced macrophage cell death is triggered by caspase-1[J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(1): 108-113.
- [34] Yu EPK, Reinhold J, Yu HX, *et al.* Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(12): 2322-2332.
- [35] Osonoi Y, Mita T, Azuma K, *et al.* Defective autophagy in vascular smooth muscle cells enhances cell death and atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2018, 14(11): 1991-2006.
- [36] Michiels CF, Kurdi A, Timmermans JP, *et al.* Spermidine reduces lipid accumulation and necrotic core formation in atherosclerotic plaques via induction of autophagy[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251: 319-327.
- [37] Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: an updated review[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(1): 21-30.
- [38] Tai S, Hu XQ, Peng DQ, *et al.* The roles of autophagy in vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 211: 1-6.
- [39] Salabei JK, Cummins TD, Singh M, *et al.* PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress[J]. *Biochem J*, 2013, 451(3): 375-388.
- [40] Pi S, Mao L, Chen J, *et al.* The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 980-1000.
- [41] Napodano C, Carnazzo V, Basile V, *et al.* NLRP3 inflammasome involvement in heart, liver, and lung diseases-a lesson from cytokine storm syndrome[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16556.
- [42] Deehan M, Lin WW, Blum B, *et al.* Intracellular density of Wolbachia is mediated by host autophagy and the bacterial cytoplasmic incompatibility gene *cifB* in a cell type-dependent manner in *Drosophila melanogaster*[J]. *mBio*, 2021, 12(1): e02205-e02220.
- [43] Kumar S, Nanduri R, Bhagyaraj E, *et al.* Vitamin D3-VDR-PTPN6 axis mediated autophagy contributes to the inhibition of macrophage foam cell formation[J]. *Autophagy*, 2021, 17(9): 2273-2289.
- [44] Chen FF, Zhan JY, Yan XQ, *et al.* FGF21 alleviate lower limb ischemia/reperfusion: involvement of TFEB mediated autophagy restoration and antioxidant response in microvascular endothelial cell[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 349.
- [45] Fang SH, Wan X, Zou XY, *et al.* Arsenic trioxide induces macrophage autophagy and atheroprotection by regulating ROS-dependent TFEB nuclear translocation and AKT/mTOR pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 88.
- [46] Wang C, Yang W, Liang XF, *et al.* MicroRNA-761 modulates foam

- cell formation and inflammation through autophagy in the progression of atherosclerosis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 474(1-2): 135-146.
- [47] Wang T, Sun C, Hu L, *et al.* Sirt6 stabilizes atherosclerosis plaques by promoting macrophage autophagy and reducing contact with endothelial cells[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 120-129.
- [48] Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(10): 709-721.
- [49] Sun RZ, Fan Y, Liang X, *et al.* Rapamycin and FTY720 alleviate atherosclerosis by cross talk of macrophage polarization and autophagy[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1010248.
- [50] 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.
- [51] Nahapetyan H, Moulis M, Grousset E, *et al.* Altered mitochondrial quality control in Atg7-deficient VSMCs promotes enhanced apoptosis and is linked to unstable atherosclerotic plaque phenotype [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 119.
- [52] Zhong S, Li L, Zhang YL, *et al.* Acetaldehyde dehydrogenase 2 interactions with LDLR and AMPK regulate foam cell formation[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 252-267.
- [53] Sergin I, Bhattacharya S, Emanuel R, *et al.* Inclusion bodies enriched for p62 and polyubiquitinated proteins in macrophages protect against atherosclerosis[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(409): ra2.
- [54] 冯同, 高瑕, 王波, 等. 线粒体质量控制失调与特发性肺纤维化的关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(1): 78-83.
- [55] Lin Y, Zeng Y, Zhu Y, *et al.* Plant Rho GTPase signaling promotes autophagy[J]. *Mol Plant*, 2021, 14(6): 905-920.
- [56] Harris J, Deen N, Zamani S, *et al.* Mitophagy and the release of inflammatory cytokines[J]. *Mitochondrion*, 2018, 41: 2-8.
- [57] Li XL, Zhu XJ, Wei YM. Autophagy in atherosclerotic plaque cells: targeting NLRP3 inflammasome for self-rescue[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 15.

(责任编辑: 张小利)

