

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.07.001

❖ 基础医学研究 ❖

ALOX15B 对巨噬细胞转化为泡沫细胞的影响及机制研究

黄蓉¹, 胥正敏¹, 赵陪麟^{2,3}, 赵敏¹, 胡莞玲¹, 雍熙⁴

(川北医学院, 1. 药学院; 2. 神经疾病研究所; 3. 临床医学院; 4. 附属医院血管外科, 四川 南充 637000)

【摘要】目的: 探讨脂氧合酶 15B (ALOX15B) 异常对巨噬细胞转化为泡沫细胞的影响并初步探究其作用机制。**方法:** 选取 12 例动脉粥样硬化患者为研究对象, 采用油红 O 和免疫组化分析斑块组织中 ALOX15B 的表达水平与病理特征的关系。分别采用 shRNA 和 CRISPR/Cas9 技术构建 ALOX15B 下调 (shALOX15B) 和上调 (oeALOX15B) 巨噬细胞系。采用氧化低密度脂蛋白构建泡沫细胞, 油红 O 染色检测细胞中的脂质含量; Western blot 检测 ALOX15B 和缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的蛋白水平; RT-qPCR 分析炎症因子 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 的 mRNA 水平。**结果:** 动脉粥样硬化斑块由泡沫细胞堆积形成。ALOX15B 在斑块组织中低表达。油红 O 染色结果显示, ALOX15B 下调显著增加巨噬细胞中脂质含量。与对照组相比, ALOX15B 下调的巨噬细胞中 HIF-1 α 蛋白表达水平和促炎因子 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 mRNA 水平均显著增加; 抗炎因子 IL-10 的 mRNA 水平明显降低。ALOX15B 上调能拮抗 ALOX15B 下调导致的异常变化。缺氧处理 oeALOX15B 细胞可逆转异常变化的 HIF-1 α 和炎症因子 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 水平。**结论:** 动脉粥样硬化组织中 ALOX15B 异常低表达, ALOX15B 可能通过调控 HIF-1 α 来影响巨噬细胞转化为泡沫细胞。

【关键词】 脂氧合酶 15B; 缺氧诱导因子 1 α ; 巨噬细胞; 炎症因子

【中图分类号】 R966

【文献标志码】 A

Effects and mechanism of ALOX15B on the transformation of macrophages into foam cells

HUANG Rong¹, XU Zheng-min¹, ZHAO Pei-lin^{2,3}, ZHAO Min¹, HU Wan-ling¹, YONG Xi⁴

(1. School of Pharmacy; 2. Institute of Neurological Diseases; 3. School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College; 4. Department of Vascular Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of lipoxygenase 15B (ALOX15B) on the transformation of Ana-1 macrophages into foam cells and its mechanism. **Methods:** 12 patients with atherosclerosis were selected as the research subjects. The relationship between the level of ALOX15B and pathological features was analyzed by Oil Red O staining and immunohistochemical methods. shRNA and CRISPR/Cas9 techniques were used to construct ALOX15B down-regulated cells (shALOX15B) and ALOX15B up-regulated cells (oeALOX15B), respectively. Foam cells were obtained by treating macrophages with oxidized low-density lipoproteins. The Oil Red O staining was used to detect the intracellular lipid accumulation. Western blot was used to detect the protein levels of ALOX15B and HIF-1 α . The mRNA levels of inflammatory factors NF- κ B, IL-1 β , IL-6 and IL-10 were analyzed by RT-qPCR. **Results:** Atherosclerotic plaques were formed by the accumulation of foam cells. ALOX15B expression was decreased in atherosclerotic plaque compared with normal blood vessels. Oil Red O staining revealed that ALOX15B deficiency significantly increased lipid accumulation in macrophages. Compared with the shRen group, the expression of HIF-1 α protein and the mRNA levels of pro-inflammatory factors NF- κ B, IL-1 β and IL-6 in shALOX15B cells were significantly increased, while the IL-10 was significantly decreased. ALOX15B upregulation can reverse the changes caused by ALOX15B deficiency. Hypoxic treatment of oeALOX15B cells could reverse the abnormally changed levels of HIF-1 α and inflammatory factors NF- κ B, IL-1 β , IL-6, and IL-10. **Conclusion:** ALOX15B is abnormally low expressed in atherosclerotic tissues. ALOX15B may affect the transformation of macrophages into foam cells by regulating HIF-1 α .

【Key words】 Lipoxygenase 15B; HIF-1 α ; Macrophages; Inflammatory factors

基金项目: 四川省科技计划项目 (2023NSFSC1575); 大学生创新创业项目 (S202410634100, XJ202310634319); 川北医学院校级重点培育项目 (CBY21-ZD05)

作者简介: 黄蓉 (1995 -), 女, 硕士, 助教。E-mail: HR2021010D@nsmc.edu.cn

通讯作者: 雍熙。E-mail: yongxi@nsmc.edu.cn

动脉粥样硬化是一种脂质沉积在血管内膜、伴有脂质代谢紊乱和炎症反应的疾病,是心血管疾病的根本诱因之一^[1-2]。多种刺激可打破机体的脂质代谢平衡或诱发炎症反应,从而导致动脉粥样硬化和高脂血症等疾病的发生^[3-4]。单核细胞来源的巨噬细胞过度摄取氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)形成泡沫细胞,泡沫细胞沉积于血管壁内膜形成粥样硬化斑块^[5]。且泡沫细胞促使血管内膜发生炎症反应,炎症反应进一步促进泡沫细胞形成,加剧了动脉粥样硬化的发展^[6]。泡沫细胞是该病独特的临床病理学特征。因此抑制泡沫细胞形成和调节炎症反应是抗动脉粥样硬化病变和抑制动脉粥样硬化斑块进展的主要策略。

脂氧合酶 15B (lipoxygenase 15B, ALOX15B) 是一种脂质代谢相关的基因,参与调节细胞的胆固醇平衡并影响动脉粥样硬化的进程^[7]。有研究^[8]表明, ALOX15B 通过脂质过氧化、ERK1/2 和 SREBP2 来调控巨噬细胞胆固醇稳态。此外, ALOX15B 在哮喘、肿瘤、银屑病和动脉粥样硬化等炎症性疾病中表达水平有明显变化^[9],表明 ALOX15B 与炎症介质关系密切。但 ALOX15B 对泡沫细胞形成的影响作用机制尚不明确。因此,本研究通过短发夹 RNA (shRNA) 和规律成簇的间隔短回文重复序列/Cas9 蛋白 (CRISPR/Cas9) 基因编辑技术联合分子生物实验探究 ALOX15B 在动脉粥样硬化组织中的表达情况,并观察 ALOX15B 对小鼠巨噬细胞系 Ana-1 细胞转化为泡沫细胞的影响及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 1 月至 2025 年 2 月于川北医学院附属医院收治并接受手术治疗的 12 例动脉粥样硬化患者为研究对象,收集患者术中切除的动脉粥样硬化病变组织及正常血管(正常血管取自病变组织周围 5 cm 处)组织暂存于 -80 ℃ 用于后续检测。纳入标准:(1)手术前 1 个月未接受其他治疗且未使用过降脂药;(2)术后经病理诊断为动脉粥样硬化疾病。排除标准:(1)处于抗动脉粥样硬化药物治疗期;(2)存在判断存疑的病理亚型;(3)患有影响脂质代谢的其他疾病;(4)病历资料不完整的患者。此项研究经本校附属医院的医学伦理委员会批准通过(2024ER23-1),研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 油红 O 染色 临床样本采用常规 OCT 包埋、徕卡冰冻切片机切片 8 μm。切片和 Ana-1 细胞于 4 % 多聚甲醛中固定 10 min,分别用 H₂O 和 60 %

异丙醇洗 2 min,油红 O 染液浸染 15 min,60 % 异丙醇分化 5 s。苏木素复染 2 min 后用水反蓝 30 s。甘油明胶封片,光学显微镜拍照观察,用 Image J 分析结果。

1.2.2 免疫组化染色 冰冻切片用 4 % 多聚甲醛固定 10 min。Triton X-100 透化切片,3 % 过氧化氢孵育 10 min,5 % BSA 封闭 20 min,滴加 ALOX15B 抗体(见表 1)于 4 ℃ 过夜孵育。次日加入 HRP 标记的山羊抗兔抗体于室温孵育 20 min,DAB 显色,苏木素复染 2 min 后用中性树脂封片。光学显微镜拍照观察,用 Image J 分析结果,以棕褐色的细胞着色为阳性结果。

1.2.3 构建 ALOX15B 异常表达的细胞系和泡沫细胞模型 Ana-1 小鼠巨噬细胞系购自博士德生物工程有限公司,细胞用含 10 % 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基培养,培养条件为 5 % CO₂、37 ℃。待细胞长到对数生长期,用靶向 ALOX15B 的病毒原液进行感染细胞。病毒感染 48 h 后,分别使用遗传霉素(G418)和嘌呤霉素(Puromycin)筛选 ALOX15B 下调(shALOX15B)和 ALOX15B 上调(oeALOX15B)的细胞系,通过 Western blot 检测细胞中 ALOX15B 的表达水平以确认转染成功。50 μg/mL ox-LDL(广州奕元生物技术有限公司, #Cat: YB002)诱导细胞 48 h 以构建泡沫细胞模型,通过油红 O 染色来确认构建成功。

1.2.4 缺氧处理细胞 用 10 μmol/L 缺氧诱导因子 1α(HIF-1α)脯氨酰羟化酶抑制剂(DMOG)(Cayman Chemical, #Cat: 71210)干预 ALOX15B 上调的 Ana-1 细胞,同时将细胞置于 94 % N₂、5 % CO₂ 和 1 % O₂ 的混合气体中培养 24 h。通过 Western blot 检测细胞中 HIF-1α 的表达水平以确认缺氧诱导成功。

1.2.5 Western blot 检测 细胞用 RIPA 强裂解液裂解后,离心取上清蛋白,加入 5 × Loading buffer 涡旋混匀,100 ℃ 加热变性后得到蛋白样品。10 % SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白后,将蛋白转移至 PVDF 膜上,PVDF 膜用 5 % BSA 封闭,于 4 ℃ 过夜孵育一抗 ALOX15B、HIF-1α 和 β tubulin,次日加入二抗在室温下孵育 1 h。采用化学发光显影,结果用 Image J 分析。见表 1。

1.2.6 RT-qPCR 检测 使用 RNAiso Plus 试剂(Takara, Cat: #9109)从细胞中提取 RNA,并使用 RevertAid First Strand cDNA 合成试剂盒(Thermo Fisher Scientific, Cat: #K1622)将 RNA 逆转录为 cDNA。RT-qPCR 操作按照常规步骤进行。RT-qPCR 引物购自擎科生物有限公司。见表 2。

表 1 用于免疫组化和 Western blot 检测的抗体		
抗体	品牌	货号
15-Lox-2	Novus	#NBP2-92668
HIF-1α	正能生物	#340462
β tubulin	Thermo Fisher Scientific	#MA5-16308
Goat anti-Mouse IgG (H+L), HRP	Thermo Fisher Scientific	#31430
Goat anti-Rabbit IgG (H+L), HRP	Thermo Fisher Scientific	#31460

表 2 用于 RT-qPCR 的引物	
引物	引物序列
βactin	正向:5'-ATGGAGGGGAATACAGCCC-3'
	反向:5'-TTCTTTGCAGCTCCTTCGTT-3'
NF-κB	正向:5'-AACTGGACCTCAGTGACAATAC-3'
	反向:5'-CTGAGTCTCCCAAGGCATTT-3'
IL-10	正向:5'-GCTCTTACTGACTGGCATGAG-3'
	反向:5'-CGCAGCTCTAGGAGCATGTG-3'
IL-6	正向:5'-TAGTCCTTCCTACCCCAATTTC-3'
	反向:5'-TTGGTCCTTAGCCACTCCTTC-3'
IL-1β	正向:5'-GGCAGGCAGTATCACTCATT-3'
	反向:5'-GAAGGTGCTCATGTCCTCATC-3'

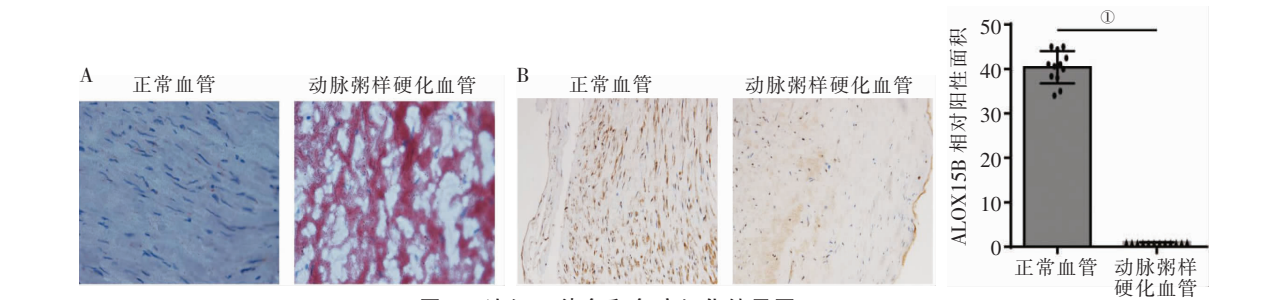


图 1 油红 O 染色和免疫组化结果图 (n=12)
A.正常血管和动脉粥样硬化组织的油红 O 染色结果(×40);B. 正常血管和动脉粥样硬化组织的 ALOX15B 免疫组织化学染色(×20)和 ALOX15B 的相对蛋白表达量。①P<0.001。

2.2 ALOX15B 下调对巨噬细胞转化为泡沫细胞的影响

课题组采用 shRNA 敲低 Ana-1 巨噬细胞中的 ALOX15B 基因,对照组为 shRen, ALOX15B 下调组为 shALOX15B。Western blot 验证结果显示,shA-LOX15B 组中 ALOX15B 的表达水平低于 shRen 组 ($P < 0.01$) (图 2A)。采用 ox-LDL 构建泡沫细胞模型,油红 O 染色结果显示,shALOX15B 组的红染脂质明显多于 shRen 组 ($P < 0.05$) (图 2B)。在分子水平上检测 HIF-1α 和细胞炎症介质的水平,相比于 shRen 组,shALOX15B 组中 HIF-1α 蛋白表达量和促炎因子 NF-κB、IL-1β、IL-6 mRNA 水平增加,而抗炎因子 IL-10 mRNA 水平明显降低 ($P < 0.05$) (图 2C 和 2D)。

2.3 ALOX15B 上调对巨噬细胞转化为泡沫细胞的影响

课题组采用 CRISPR / Cas9 技术上调巨噬细胞中的 ALOX15B 基因,对照组为 scramble, ALOX15B

1.3 统计学分析

数据用 GraphPad Prism 6.0 软件进行统计分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示。两组数据之间用非配对双尾 t 检验,多组间采用单因素方差分析进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动脉粥样硬化斑块和正常血管组织中 ALOX15B 的表达情况

对 12 对临床样本进行油红 O 染色,镜下观察到,正常血管由紧密整齐且有序排列的内皮细胞组成,而动脉粥样硬化斑块里面充满了油红 O 着色的泡沫细胞,且排列疏松。免疫组化染色结果显示,与正常血管相比,ALOX15B 在动脉粥样硬化斑块中的表达水平明显降低 ($P < 0.001$)。见图 1。

上调组为 oeALOX15B。Western blot 结果显示,oe-ALOX15B 细胞中 ALOX15B 的表达水平高于 scramble 组 ($P < 0.001$) (图 3A)。油红 O 染色结果显示,oeALOX15B 组中脂质含量与 scramble 组无统计学差异 (图 3B)。进一步分析 HIF-1α 和炎症因子的水平,发现相比于 scramble 细胞,oeALOX15B 细胞中的 HIF-1α 蛋白表达水平以及促炎因子 IL-1β 和 IL-6 mRNA 水平减少 ($P < 0.05$),而 oeALOX15B 细胞中 IL-10 的表达水平高于 scramble 细胞 ($P < 0.05$); ALOX15B 上调组和对照组的 NF-κB mRNA 表达水平无统计学差异 (图 3C 和 3D)。

2.4 缺氧处理 oeALOX15B 细胞对炎症因子的影响

课题组用 HIF-1α 脯氨酰羟化酶抑制剂 (DMOG) 和低氧浓度 (1% O_2) 培养条件联合处理 oeALOX15B 细胞。Western blot 结果显示,缺氧处理细胞可以恢复 oeALOX15B 组中异常降低的 HIF-1α 蛋白水平 (图 4A)。而且能逆转 oeALOX15B 细胞中异常变化的炎症因子 mRNA 水平 (图 4B)。

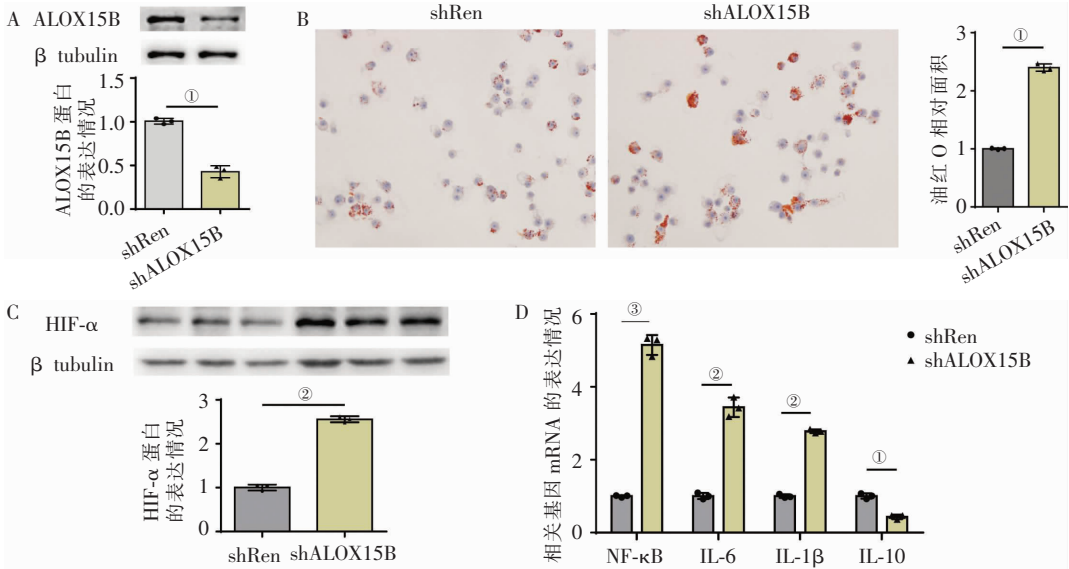


图 2 ALOX15B 下调对 Ana-1 巨噬细胞转化为泡沫细胞的影响($n=3$)

A. Western blot 检测 shALOX15B 巨噬细胞中 ALOX15B 蛋白的相对表达量;B. ALOX15B 下调细胞的油红 O 染色结果($\times 100$);C. Western blot 检测 shALOX15B 细胞中 HIF-1 α 的相对蛋白表达量;D. RT-qPCR 检测 ALOX15B 下调细胞中 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 mRNA 水平。① $P<0.05$;② $P<0.001$;③ $P<0.0001$ 。

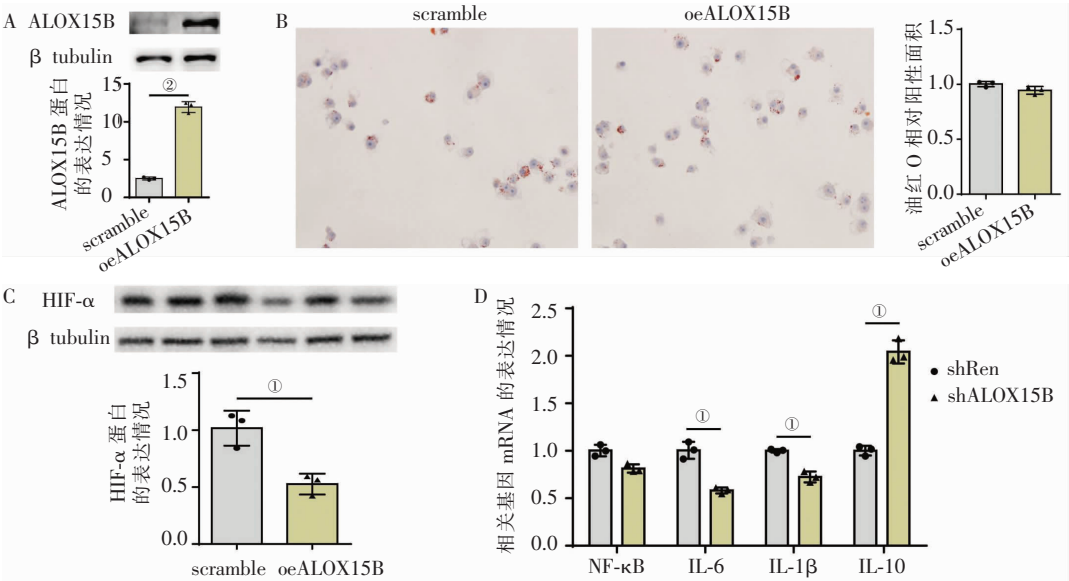


图 3 ALOX15B 上调对 Ana-1 巨噬细胞转化为泡沫细胞的影响($n=3$)

A. Western blot 检测 oeALOX15B 巨噬细胞中 ALOX15B 蛋白的相对表达水平;B. ALOX15B 上调细胞的油红 O 染色结果 ($\times 100$);C. Western blot 检测 oeALOX15B 细胞中 HIF-1 α 的相对蛋白表达量;D. RT-qPCR 检测 oeALOX15B 细胞中 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 mRNA 水平。① $P<0.05$;② $P<0.0001$ 。

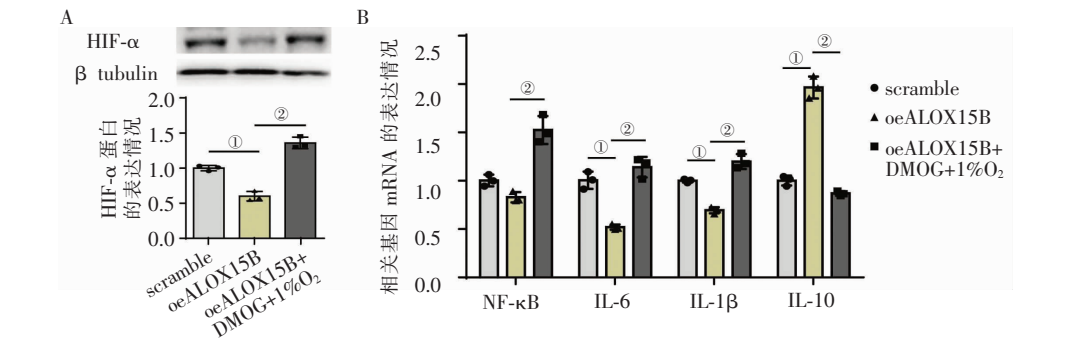


图 4 缺氧对 oeALOX15B 细胞中炎症因子的影响($n=3$)

A. Western blot 检测巨噬细胞中 HIF-1 α 蛋白的相对表达水平;B. RT-qPCR 检测各组 NF- κ B、IL-1 β 、IL-6 和 IL-10 mRNA 水平。① $P<0.05$;② $P<0.05$ 。

3 讨论

动脉粥样硬化作为引起心血管疾病的主要病因之一,其发病机制较为复杂,明确其发生发展的分子机制是亟须解决的问题。目前主流的机制学说是脂质紊乱和炎症浸润学说^[10-11]。巨噬细胞是一种炎性细胞,在动脉粥样硬化疾病发病过程中,巨噬细胞转变为泡沫细胞是促进动脉粥样硬化发展的关键驱动因素^[12]。提示抑制泡沫细胞形成是改善动脉粥样硬化的一种有效的途径。

ALOX15B 是脂氧合酶家族中的一种酶^[13],具有多种生理病理功能,参与动脉粥样硬化、炎症、皮肤病和肿瘤等疾病^[14]。本研究通过对 12 例动脉粥样硬化患者的病变区域和正常血管进行油红 O 染色和免疫组化分析,检测结果显示,正常血管由内皮细胞组成,内皮细胞排列整齐有序;而动脉粥样硬化斑块中几乎为载满脂质的泡沫细胞。此外,相比于正常血管,斑块中的 ALOX15B 蛋白表达水平显著减少。上述结果提示,ALOX15B 可能对动脉粥样硬化相关疾病的发生发展及预后具有重要意义,其机制可能是通过影响泡沫细胞的形成。

ALOX15B 主要在生物活性脂质介质合成与代谢中发挥作用,并参与巨噬细胞的许多功能,包括巨噬细胞摄取和排出胆固醇^[15-16]。本研究采用 shRNA 和 CRISPR / Cas9 基因编辑技术分别构建 ALOX15B 下调和 ALOX15B 上调的 Ana-1 巨噬细胞系,通过油红 O 染色发现,ALOX15B 异常会影响巨噬细胞的脂质代谢平衡,ALOX15B 下调促使巨噬细胞中 ox-LDL 累积,从而形成泡沫细胞;ALOX15B 上调可以逆转 ALOX15B 下调导致的脂质累积,抑制泡沫细胞形成。说明 ALOX15B 异常影响巨噬细胞向泡沫细胞转化,这与之前文献报道一致^[15-17],但其分子机制尚不明确,需进一步探究。

动脉粥样硬化病变区域呈缺氧状态,缺氧微环境促使缺氧诱导因子 HIF-1 α 稳定持续的表达^[18-19]。HIF-1 α 是细胞内主要的氧气感受介质,在动脉粥样硬化病变过程中有重要的调节作用。有研究报道,抑制脂肪细胞的 HIF-1 α 可以通过抑制神经酰胺以发挥抗动脉粥样硬化的作用^[20]。本研究通过 Western blot 分析发现,ALOX15B 下调使泡沫细胞的 HIF-1 α 蛋白表达水平增加,而 ALOX15B 上调减少了 HIF-1 α 蛋白水平。提示 HIF-1 α 是动脉粥样硬化的危险因子,ALOX15B 可抑制泡沫细胞中的 HIF-1 α 水平。

炎症参与动脉粥样硬化疾病的整个阶段,是促进动脉粥样硬化发展的重要因素之一,且大量炎症

因子参与动脉粥样硬化发展,形成复杂的炎性反应网络,并且是药物治疗后残余风险的重要危险因素^[21-22]。在动脉粥样硬化初期,IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子激活 NF- κ B 信号通路,NF- κ B 信号通路通过增加血管内皮细胞中的 ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 等黏附因子,吸引单核细胞为主的炎性细胞募集到血管内皮,单核细胞形成巨噬细胞后不断摄取氧化的脂质,最终转变为泡沫细胞,加剧动脉粥样硬化斑块形成^[23-25]。相反,包括 IL-10 在内的抗炎因子可抑制炎症反应,减缓炎症发展,从而保护动脉粥样硬化^[26]。另外,ALOX15B 与巨噬细胞分泌炎性分子直接相关^[27]。课题组从 mRNA 水平上检测 ALOX15B 异常表达的巨噬细胞中 IL-1 β 、IL-6、NF- κ B 和 IL-10 炎症因子水平的变化,RT-qPCR 结果显示,ALOX15B 下调增加了 Ana-1 细胞中促炎因子 IL-1 β 、IL-6 和 NF- κ B 的 mRNA 表达水平,降低抗炎因子 IL-10 的水平;而 ALOX15B 上调对炎症因子影响与 ALOX15B 下调相反。说明 ALOX15B 可以抑制泡沫细胞中的炎症反应。

HIF-1 α 主要通过刺激 NF- κ B 和促炎细胞因子的产生而引起机体的炎症反应,反过来也是正确的^[28-29]。本课题组之前的研究^[30]结果显示,HIF-1 α 通过诱导细胞焦亡促进巨噬细胞中脂质累积和小鼠动脉粥样硬化斑块形成。结合课题组上述结果,提示 ALOX15B 下调促使泡沫细胞形成可能是 ALOX15B 通过提高 HIF-1 α 蛋白水平而增加炎症因子导致的。本研究进一步采用细胞挽救实验来验证这种预测。使用脯氨酰羟化酶抑制剂 DMOG 和含 1% O₂ 的低氧气体来培养 oeALOX15B 细胞。Western blot 结果显示,缺氧处理后,ALOX15B 上调导致的 HIF-1 α 以及炎症因子 IL-1 β 、IL-6、NF- κ B 和 IL-10 的异常变化得到逆转。这表明 ALOX15B 可能通过抑制 HIF-1 α 以减缓泡沫细胞形成。

综上,ALOX15B 表达水平在动脉粥样硬化病变组织中异常低,且表现出与泡沫细胞形成有关。ALOX15B 可能是通过减少 HIF-1 α 改善了炎症微环境,从而抑制巨噬细胞转化为泡沫细胞。

参考文献

[1] He L, Chen Q, Wang L, *et al.* Activation of Nrf2 inhibits atherosclerosis in APOE-/-mice through suppressing endothelial cell inflammation and lipid peroxidation [J]. Redox Biology, 2024, 74: 103229.

[2] Huang HC, Wang TY, Rousseau J, *et al.* Biomimetic nanodrug targets inflammation and suppresses YAP/TAZ to ameliorate atherosclerosis [J]. Biomaterials, 2024, 306: 122505.

[3] Huang R, Sun Y, Liu R, *et al.* ZeXieYin formula alleviates atherosclerosis by inhibiting the MAPK/NF- κ B signaling pathway in

- APOE^{-/-}mice to attenuate vascular inflammation and increase plaque stability [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2024, 327: 117969.
- [4] Wen J, Sun H, Yang B, *et al.* Long-term polystyrene nanoplastic exposure disrupt hepatic lipid metabolism and cause atherosclerosis in ApoE^{-/-}mice [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, 466: 133583.
- [5] Ma C, Li Y, Tian M, *et al.* Gsα regulates macrophage foam cell formation during atherosclerosis [J]. *Circulation Research*, 2024, 134 (7): e34 – e51.
- [6] Attiq A, Afzal S, Ahmad W, *et al.* Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2024, 966: 176338.
- [7] Tsai WC, Gilbert NC, Ohler A, *et al.* Kinetic and structural investigations of novel inhibitors of human epithelial 15-lipoxygenase-2 [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2021, 46: 116349.
- [8] Benatzky Y, Palmer MA, Lütjohann D, *et al.* ALOX15B controls macrophage cholesterol homeostasis via lipid peroxidation, ERK1/2 and SREBP2 [J]. *Redox Biology*, 2024, 72: 103149.
- [9] Benatzky Y, Palmer MA, Brüne B. Arachidonate 15-lipoxygenase type B: regulation, function, and its role in pathophysiology [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 1042420.
- [10] Zhang Y, Zhang XY, Shi SR, *et al.* Natural products in atherosclerosis therapy by targeting PPARs: a review focusing on lipid metabolism and inflammation [J]. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2024, 11: 1372055.
- [11] Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, *et al.* Atherosclerosis: a comprehensive review of molecular factors and mechanisms [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2025, 26 (3): 1364.
- [12] Teng D, Wang W, Jia W, *et al.* The effects of glycosylation modifications on monocyte recruitment and foam cell formation in atherosclerosis [J]. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2024, 1870 (3): 167027.
- [13] Palmer MA, Benatzky Y, Brüne B. Murine Alox8 versus the human ALOX15B ortholog: differences and similarities [J]. *Pflügers Archiv*, 2024, 476 (12): 1817 – 1832.
- [14] Li X, Xiong W, Wang Y, *et al.* p53 activates the lipoxygenase activity of ALOX15B via inhibiting SLC7A11 to induce ferroptosis in bladder cancer cells [J]. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 2023, 103 (5): 100058.
- [15] Snodgrass RG, Zezina E, Namgaladze D, *et al.* A novel function for 15-lipoxygenases in cholesterol homeostasis and CCL17 production in human macrophages [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 1906.
- [16] Fang W, Liu J, Zhang F, *et al.* A novel cholesterol metabolism-related ferroptosis pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Discover Oncology*, 2024, 15 (1): 7.
- [17] Kobe MJ, Neau DB, Mitchell CE, *et al.* The structure of human 15-lipoxygenase-2 with a substrate mimic [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289 (12): 8562 – 8569.
- [18] Wang X, Liu X, Wu W, *et al.* Hypoxia activates macrophage-NLRP3 inflammasome promoting atherosclerosis via PFKFB3-driven glycolysis [J]. *FASEB Journal*, 2024, 38 (15): e23854.
- [19] Ting KKY, Yu P, Dow R, *et al.* Cholesterol accumulation impairs HIF-1α-dependent immunometabolic reprogramming of LPS-stimulated macrophages by upregulating the NRF2 pathway [J]. *Scientific Reports*, 2024, 14 (1): 11162.
- [20] Wang P, Zeng G, Yan Y, *et al.* Disruption of adipocyte HIF-1α improves atherosclerosis through the inhibition of ceramide generation [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022, 12 (4): 1899 – 1912.
- [21] Yang S, Min X, Hu L, *et al.* RFX1 regulates foam cell formation and atherosclerosis by mediating CD36 expression [J]. *International Immunopharmacology*, 2024, 130: 111751.
- [22] Doran AC. Inflammation resolution; implications for atherosclerosis [J]. *Circulation Research*, 2022, 130 (1): 130 – 148.
- [23] Zhao Y, Shao C, Zhou H, *et al.* Salvianolic acid B inhibits atherosclerosis and TNF-α-induced inflammation by regulating NF-κB/NLRP3 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155002.
- [24] Huang Z, Shen S, Han X, *et al.* Macrophage DCLK1 promotes atherosclerosis via binding to IKKβ and inducing inflammatory responses [J]. *EMBO Molecular Medicine*, 2023, 15 (5): e17198.
- [25] Xing Y, Lin X. Challenges and advances in the management of inflammation in atherosclerosis [J]. *Journal of Advanced Research*, 2025, 71: 317 – 335.
- [26] Park HS, Abd El-Aty AM, Jeong JH, *et al.* Capmatinib suppresses LPS-induced interaction between HUVECs and THP-1 monocytes through suppression of inflammatory responses [J]. *Biomedical Journal*, 2023, 46 (2): 100534.
- [27] Danielsson KN, Rydberg EK, Ingelsten M, *et al.* 15-Lipoxygenase-2 expression in human macrophages induces chemokine secretion and T cell migration [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 199 (1): 34 – 40.
- [28] Bouhamida E, Morciano G, Pedriali G, *et al.* The complex relationship between hypoxia signaling, mitochondrial dysfunction and inflammation in calcific aortic valve disease: insights from the molecular mechanisms to therapeutic approaches [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24 (13): 11105.
- [29] Siques P, Pena E, Brito J, *et al.* Oxidative stress, kinase activation, and inflammatory pathways involved in effects on smooth muscle cells during pulmonary artery hypertension under hypobaric hypoxia exposure [J]. *Frontiers in Physiology*, 2021, 12: 690341.
- [30] Guo W, Huang R, Bian J, *et al.* Salidroside ameliorates macrophages lipid accumulation and atherosclerotic plaque by inhibiting Hif-1α-induced pyroptosis [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2025, 742: 151104.

(收稿日期: 2025 – 03 – 01

修回日期: 2025 – 04 – 21)