

· 综述 ·

动脉粥样硬化细胞学机制的研究进展

张萌萌(综述), 曲璇*(审校)

(陕西中医药大学基础医学院医学生物学教研室, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心血管疾病发生发展的病理基础,其病变初期包括脂质条纹、纤维斑块、粥样斑块等,甚至还会发生复合病变、血栓破裂等情况,严重危害人类心血管健康。AS的发病机制涉及很多,包括炎症学说、脂代谢异常、内皮损伤学说以及平滑肌细胞克隆等,在其形成过程中,内皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞是其发生发展的重要因素,包括内皮功能受损,平滑肌细胞表型转化,巨噬细胞极化以及胞葬作用等。虽然目前有很多治疗AS的药物,但目前治疗和预防AS仍是一大难点。本文综述了内皮细胞、平滑肌细胞,单核/巨噬细胞在动脉粥样硬化进展中的作用及机制,希望可以作为预防和治理AS的潜在治疗靶点。

[关键词] 动脉粥样硬化;内皮细胞;平滑肌细胞;单核/巨噬细胞 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.06.017

[中图分类号] R543.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)06-0730-05

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和其他脂质沉积在破损的动脉内皮下引起的一种慢性炎症性疾病^[1]。斑块的形成是其重要生理特征,在病理条件下,血液循环系统通过与血管壁中的各种细胞(内皮细胞、单核/巨噬细胞和血管平滑肌细胞)相互作用,促进了AS的形成^[1]。尽管目前通过靶向AS相关的炎症或脂蛋白代谢通路取得了一定的治疗效果,但新的治疗策略仍有待于提出。因此,了解AS形成过程中的细胞学机制,能够深入探寻病变发生发展中的潜在检测手段及治疗靶点,对于防治心血管疾病具有重要意义。本文就关于AS内皮、巨噬、平滑肌三大细胞机制综述如下。

1 内皮细胞与AS

血管内皮细胞是扁平的单层上皮细胞,是血管健康的守护者,并且能够维持血管的张力,调节血压,调节凝血和抗凝进而保持血液正常流动,维持血管的长期通畅,是限制循环单核细胞浸润内膜的第一层防御^[2-3]。血管内皮功能受损会导致内皮依赖性舒张障碍,增强氧化应激反应,增加血管通透性,

使内皮细胞代谢异常进而诱发炎症反应,内皮由此被激活,被激活的内皮细胞不仅可以上调黏附分子和趋化因子的表达水平,还可以介导循环中单核细胞的募集,促使其浸润到内膜,继而转变为巨噬细胞吞噬氧化后的低密度脂蛋白和一些脂质,由此产生泡沫细胞^[3],并逐步发展形成粥样斑块。

1.1 血管内皮功能障碍 血管内层的内皮细胞是液体和生物分子的运输屏障。正常的内皮细胞呈静止状态,具有抗炎、抗增殖、抗凋亡、抗脂质浸润、抗白细胞黏附和迁移、抗血栓形成、和抑制糖酵解等特征^[4],且内皮细胞对流体剪应力非常敏感,血管流体剪应力是由黏性流体的流动在表面产生的摩擦力的切向分量,是机体稳态的关键性决定因素,动脉血管中的不同血流模式可以改变血管内皮细胞的适应性表型,从而影响血管内皮细胞的功能,并与AS早期病变的形成直接相关^[5]。血管层流剪应力可以通过诱导内皮细胞产生一些促进血管扩张的因子,如内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)维持血管内皮静息状态和血管稳态,并下调编码黏附分子和趋化因子的促AS基因,如血管细胞黏附分子1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),对AS具有保护作用^[6],而内皮功能障碍则会导致内皮细胞处于病理状态,促进AS的发生和发展,介导血栓形成加速血管疾病。

1.2 介导白细胞黏附和迁移 随着AS相关内皮-VCAM-1的发现,血管黏附分子对单核白细胞和淋

[收稿日期] 2024-06-03

[基金项目] 陕西省自然科学基金基础研究计划——面上项目 (2024JC-YBMS-720)

[作者简介] 张萌萌(1998—),女,山东济宁人,陕西中医药大学医学硕士研究生,从事心血管疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: quxuan519@163.com

巴细胞具有选择性黏附的作用^[7]。循环白细胞黏附于内皮单层并迁移是 AS 发生的关键^[7]。循环白细胞通过与内皮细胞建立瞬时选择素介导的相互作用而沿着血管壁系结和滚动^[8]。由于体内的血液不断流动,白细胞与血管内皮细胞的黏附作用是在血液流动产生的剪切力作用下进行的,因此白细胞和内皮细胞之间的黏附作用由局部血流调节。研究^[7]表明,血管内皮层流与循环白细胞与内皮细胞的黏附减少有关,这一过程涉及抑制内皮细胞中黏附分子和趋化蛋白,如 VCAM-1 和 MCP-1 的表达。相反,层流改变的流动紊乱能够促进白细胞的结合和转运,从而导致白细胞在动脉中的积聚并促进 AS 的形成^[6]。研究^[6]证明血管剪切力参与整合素介导的白细胞阻滞,被阻滞的白细胞则会迁移到血管内皮,促进 AS 的进一步发展。

1.3 抗凝活性 健康的血管内皮细胞与血液接触不会使得血小板黏附或形成凝块,这不是一个被动的现象。血小板在静止状态下通过血管树循环,直到需要为止。因此,血管内皮作为抗凝和抗血栓形成的边界层,能产生直接调节血小板活性的活性物质^[9],能介导心血管疾病的形成和发展。

前列环素是一种从血管内皮细胞释放以响应剪切力的血小板聚集抑制剂^[10]。血管扩张剂 NO 的释放是内皮细胞抗血小板聚集特性的原因^[11]。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)也是血管内皮细胞通过分泌调节蛋白从而介导调节抗凝活性的原因之一,其升高与血管内皮细胞受损的情况呈正相关。研究已确定血栓调节蛋白是调节凝血和血栓形成的关键角色,通过与蛋白相互作用响应剪切力以灭活某些凝血因子,从而发挥抗凝血活性^[9]。KLF 样转录因子 2(Kruppel-like factor 2, KLF2)是内皮细胞响应稳定血流的关键,是 AS 保护性血流敏感转录因子,其介导的血栓调节蛋白上调是动脉中重要的保护性抗血栓和抗 AS 机制^[12]。血栓调节蛋白在血管内皮以特异性、大小依赖性和无滞后的方式被机械力可逆地调节^[13]。而在炎症状态下,被激活的内皮细胞高表达促凝活性,进而促进 AS 的形成,加速血栓的形成。

1.4 调节血管平滑肌的表型转化 由于内皮细胞并不单独存在于血管壁中,因此内皮细胞与血管壁中的其他细胞之间存在相互作用,这些细胞之间的相互作用对于维持血管功能非常重要,不仅存在于生理过程中也存在于病理状态中。研究表明,内皮细胞不仅在结构上与平滑肌细胞紧密相连,在功能上也与平滑肌细胞互相影响,血管平滑肌细胞可以

与内皮细胞形成肌内皮连接,平滑肌细胞可以通过这种连接接受由内皮细胞释放的血流剪应力诱导的信号,平滑肌细胞也表现出对内皮细胞的反馈控制^[6,13]。内皮细胞还可以分泌外泌体和 NO、转化生长因子 β 等细胞因子调节血管平滑肌的转化^[6],从而调节血管平滑肌的表型转化和增殖迁移,进而影响 AS 的形成和发展。

2 血管平滑肌细胞与 AS

正常的动脉血管壁由内膜、中膜和外膜构成,其中中膜主要由血管平滑肌细胞构成^[14]。平滑肌细胞具有维持血管正常收缩功能与调节血管张力的作用,而平滑肌细胞的异常增殖和迁移以及表型转化贯穿 AS 的形成和发展过程,并且与 AS 的预后也具有密不可分的关系^[14]。生理情况下,平滑肌细胞收缩力较强,并且增殖和迁移能力较低,而在病理状况下,平滑肌细胞表型调节,包括更多的增殖状态、收缩力的丧失、蛋白聚糖合成的增加,进而增加斑块的形成^[14]。

2.1 平滑肌细胞表型转化 血管平滑肌细胞通过收缩能力控制血管的管径和血管的张力,低增殖且有较低的合成活性。当血管损伤或局部环境发生变化时^[15],平滑肌细胞的表型会发生转化,比如分化为巨噬细胞样表型、泡沫细胞样表型、成骨细胞样表型等表型,促进 AS 的发生和发展^[14]。

平滑肌细胞的表型转化既包括收缩型平滑肌细胞也包括去分化的合成状态^[16]。在生理情况下,正常的平滑肌细胞的表型为收缩型,能够表达平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SM-MHC)等收缩蛋白基因^[17]。当处于 AS 易发因素下,平滑肌细胞的收缩标志物则会被下调甚至被抑制表达,由收缩型转化为合成表型,表型转化期间^[16],平滑肌细胞的形态和结构都会发生相应的改变。从形态上观察,平滑肌细胞从原来的长梭形状或是纺锤形状改变成菱形或是上皮样。从结构上观察,收缩型平滑肌细胞胞质内有较丰富的肌纤维,但是合成表型的平滑肌细胞胞质内肌纤维变少、粗面内质网显著增多,并合成增加了平滑肌细胞的细胞器,增强了平滑肌细胞的增殖能力和迁移能力。此外,平滑肌细胞也会合成并分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM),ECM 同样也会影响平滑肌细胞的迁移,也能进一步促进 AS 斑块的发生发展^[14]。由此说明,平滑肌细胞的表型转化和异常迁移对 AS 的形成和发展具有关键作用。

2.2 平滑肌细胞迁移 在斑块形成过程中,平滑肌

细胞向内膜迁移,然后增殖并形成纤维帽^[18]。平滑肌细胞在炎症因子的刺激下,会分泌多种趋化因子和细胞黏附因子,使平滑肌细胞异常增殖、迁移,加重病变区域的炎症反应,导致斑块不稳定性增加、血管狭窄等加重病变。此外,在ECM中会沉积 β -淀粉样蛋白1-40(amyloid- β , A β 1-40),A β 1-40也会浸润到平滑肌细胞层。A β 1-40在ECM中的沉积减少了血管平滑肌细胞与基膜的黏附作用,会使平滑肌细胞发生迁移,也可以使平滑肌细胞中炎症因子升高,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)表达水平升高,进而使平滑肌细胞的迁移能力增加。此外,平滑肌细胞分泌的促炎细胞因子不仅可以促进炎症细胞迁移和平滑肌细胞DNA的合成和增殖,还能够被其他炎症因子介导,促进炎症细胞的进一步浸润,影响斑块的稳定性,加速AS的病变^[19]。

2.3 血管钙化(vascular calcification, VC) VC是指羟基磷灰石沉积于血管壁的过程^[20],会降低血管顺应性,使血管壁发生硬化,进行性的钙化和内皮功能障碍会引起血栓闭塞,随之发生缺血性损伤,使心脑血管疾病并发症发生的概率大大增加。正常的平滑肌细胞能够分泌钙化抑制剂从而避免血管钙化的发生,而在斑块形成过程中,平滑肌细胞会上调多种成骨转录因子的表达,而上调的这些转录因子,又会升高成骨和软骨生成蛋白表达水平^[21],使平滑肌细胞去分化表型转变为成骨样表型,使血管发生钙化。此外,内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)也可以调控平滑肌细胞成骨表型转化,从而调控VC的形成和发展^[22]。AS斑块病变区域发生钙化使得斑块稳定性下降,进而增加了血栓破裂的可能性。

2.4 平滑肌细胞凋亡与坏死 平滑肌细胞死亡发生在AS斑块中,包括凋亡、坏死等。凋亡在早期斑块中较少,但会随着病变的进展而增加,由于凋亡指数不能测量凋亡率或凋亡细胞的清除效率,仅仅可以标记坏死细胞,鉴于这些限制,不同平滑肌细胞表型的凋亡的影响和发生率大多未知^[16]。坏死是一种受调控的细胞死亡机制,其亚型包括受体相互作用蛋白激酶1(protein kinases 1, PK1)和蛋白激酶3(protein kinases 3, PK3)调控的坏死性凋亡和以脂质过氧化产物积累和铁代谢衍生的致命量的活性氧为特征的铁凋亡^[23]。AS中的坏死会由各种刺激引发,细胞能量耗竭、细胞内钙水平升高等情况都会导致病变区域细胞的坏死,凋亡的平滑肌细胞也会导致继发性坏死,斑块内细胞坏死通过释放促炎介质

促进斑块的易感性,加剧了斑块的不稳定性^[24]。

3 单核/巨噬细胞与AS

巨噬细胞是由骨髓中造血干细胞产生的,是人体抵抗病原的第一道防线,分布于全身以维持组织稳态,也在机体的免疫防御、免疫自稳和免疫监视中发挥重要作用^[25]。在AS斑块的背景下,由于内皮黏附分子的表达和内膜下脂质的存在,巨噬细胞不断摄取氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)并募集到斑块易发部位,形成AS^[25]。病理性的内膜增厚便主要取决于巨噬细胞的聚集和泡沫细胞的形成,另外,斑块巨噬细胞的另一个来源,即局部增殖的巨噬细胞,也可以促进AS斑块的形成^[26]。

3.1 巨噬细胞极化 巨噬细胞是一种可塑性很强的细胞,可调节癌症和自身免疫性疾病等多种病理情况。巨噬细胞具有异质性,并且该特性贯穿AS的形成过程^[27]。在斑块内微环境因子或炎症因子的刺激下,巨噬细胞呈现不同的极化状态^[27]。研究显示不论是人还是小鼠体内斑块中均有两种及以上的巨噬细胞表型。M1和M2是两种经典的巨噬细胞表型,M1巨噬细胞,是一种典型的活化促炎表型,M1高表达的促炎表型能促进斑块生长并且增加斑块的不稳定性。巨噬细胞的M2表型由于其抗炎表征所以在AS的进展中起预防作用,能减少斑块大小并增强斑块稳定性。细胞的不同表型存在于AS斑块的不同位置。M1和M2表型在早期和晚期AS病变中均被发现。M1和M2型巨噬细胞也在纤维帽中被检测到,且有较多的M1型巨噬细胞聚集在不稳定的斑块中,而稳定斑块中M2巨噬细胞的比例相对较高,但随着病变的发展,M2巨噬细胞的数量减少^[28]。由此可见,调节巨噬细胞极化有助于改善AS。

3.2 巨噬细胞凋亡与坏死 AS斑块中有胆固醇以及由泡沫细胞、胶原蛋白、平滑肌细胞等形成的坏死部位,这是巨噬细胞凋亡、自噬和胞葬功能产生障碍所致^[29]。在AS形成早期,凋亡的巨噬细胞可以使免疫系统激活,并感知受损部位释放的信号,以分泌抗炎因子的方式修复受损病变区域,使得病变减轻。而在病变后期,脂质大量堆积在细胞质,胞膜表面的吞噬受体发生脱落,使得细胞的吞噬能力下降,还会产生与巨噬细胞竞争识别凋亡细胞的分子,从而减少对凋亡细胞的清除,因此,在晚期AS斑块中,凋亡的巨噬细胞聚集并分泌基质降解酶,诱导继发性坏死^[29]。继发性坏死一直被视为一个不受控制的

过程,会导致凋亡细胞完全溶解,加剧 AS 病变, TNF- α 、oxLDL 和 γ 干扰素等在巨噬细胞内的分泌也会触发巨噬细胞坏死,进一步促进 AS 斑块的形成,导致巨噬细胞凋亡加速,继而加重粥样斑块的不稳定性^[29]。因此,介导巨噬细胞的凋亡和坏死在斑块形成和发展过程中起着重要作用。

3.3 巨噬细胞自噬 巨噬细胞自噬是巨噬细胞通过降解自身细胞器、蛋白质或其他物质清理不必要的细胞结构,从而维持细胞稳态,调节免疫反应应答的一种过程^[30]。通过巨噬细胞自噬,不仅可以调控炎症调节因子的分泌和释放,还能帮助机体清除炎症介质,如细胞因子、炎症体、坏死细胞等^[31]。

在 AS 斑块的巨噬细胞中,氧化低密度脂蛋白和脂质等可以诱导自噬,氧化低密度脂蛋白和脂质可以选择性的激活脂质吞噬,脂质吞噬是一种选择性自噬,能将脂滴靶向溶酶体,用于泡沫细胞中的降解^[32]。巨噬细胞自噬发生障碍则会促进巨噬细胞凋亡和坏死,增加 AS 斑块的不稳定性。巨噬细胞自噬增强,能够减少脂滴、减少脂质的堆积,还可以介导沉默调节蛋白 1 活化使巨噬细胞表型转变为 M2 型^[33],减少斑块形成。研究表明,调节巨噬细胞自噬可以使巨噬细胞脂肪分解,减小泡沫细胞的体积。在 AS 形成过程中,巨噬细胞自噬的增加,能够减缓泡沫细胞的形成,减轻大量炎症因子的释放,从而加强 AS 斑块的稳定性,减少血栓破裂的风险。

3.4 胞葬作用 巨噬细胞的吞噬作用在机体防御中发挥重要作用,能够特异性识别并吞噬凋亡的细胞和细胞碎片,即所谓的“巨噬细胞胞葬”^[34]。胞葬作用先由凋亡细胞产生“find me”分子,包括核苷酸、膜脂(如磷酸鞘氨醇)、趋化因子等吸引吞噬细胞。吞噬细胞受体直接与凋亡细胞“eat me”配体,包括磷脂酰丝氨酸、钙网蛋白、氧化低密度脂蛋白等相互作用或间接通过细胞外桥接分子激活各种信号级联^[34]使其开始吞噬,为了避免清除掉正常组织中非凋亡的细胞,需要释放“don't eat me”信号,因此,在凋亡细胞表面“eat me”和“don't eat me”两种信号的协同作用,才能够避免健康的细胞被吞噬细胞吞噬消除,影响机体的正常运行^[35]。当巨噬细胞吞噬凋亡的细胞后,迅速增加了细胞内容物,使巨噬细胞免疫代谢压力也迅速增大,因此巨噬细胞可以通过加强胆固醇代谢和抗炎介质的释放,进而持续性吞噬和降解凋亡的巨噬细胞和细胞碎片^[36]。由此可见,巨噬细胞的胞葬作用能迅速有效地清除凋亡细胞对改善 AS 至关重要。

4 总结与展望

AS 一直是心血管疾病之首,发病机制涉及脂代谢、氧化应激、糖酵解、炎症、内皮功能障碍等,且随着社会经济的发展以及不良的作息习惯,发病率也呈逐年上升趋势,致病因素也越发广泛,对心血管的健康造成了很大危害,严重威胁人类的生活健康。目前除他汀类药物和一些靶向药物,AS 的防治防守依然是心血管疾病的攻克难题,因此 AS 的发病机制依然需要深入研究。参与 AS 的细胞有很多,包括内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等,本文根据炎症学说从 AS 的发病源头总结了参与 AS 过程的内皮细胞、平滑肌细胞、单核/巨噬细胞的发病机制,希望能为 AS 的防治提供新的治疗策略及理论基础。

[参考文献]

- [1] Hong CG, Florida E, Li H, et al. Oxidized low-density lipoprotein associates with cardiovascular disease by a vicious cycle of atherosclerosis and inflammation: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 9: 1023651.
- [2] Amersfoort J, Eelen G, Carmeliet P. Immunomodulation by endothelial cells—partnering up with the immune system? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(9): 576-588.
- [3] Björkegren JLM, Lusis AJ. Atherosclerosis: recent developments[J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [4] Gallo G, Savoia C. New insights into endothelial dysfunction in cardiometabolic diseases: Potential mechanisms and clinical implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2973.
- [5] Luciano M, Versaavel M, Vercruyse E, et al. Appreciating the role of cell shape changes in the mechanobiology of epithelial tissues[J]. *Biophys Rev (Melville)*, 2022, 3(1): 011305.
- [6] Cheng H, Zhong W, Wang L, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114198.
- [7] Singh V, Kaur R, Kumari P, et al. ICAM-1 and VCAM-1: gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 548: 117487.
- [8] Mussbacher M, Schossleitner K, Kral-Pointner JB, et al. More than just a monolayer: The multifaceted role of endothelial cells in the pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(6): 483-492.
- [9] Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation[J]. *Cell Tissue Resh*, 2022, 387(3): 391-398.
- [10] Siniarski A, Gąsecka A, Starczyński M, et al. Prostacyclin analogues decrease platelet aggregation but have no effect on thrombin generation, fibrin clot structure, and fibrinolysis in

- pulmonary arterial hypertension; PAPA coagulation[J]. *Platelets*, 2022, 33(7):1065-1074.
- [11] Russo I, Barale C, Melchionda E, et al. Platelets and cardioprotection; the role of nitric oxide and carbon oxide[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6107.
- [12] Li S, Xu Z, Wang Y, et al. Recent advances of mechanosensitive genes in vascular endothelial cells for the formation and treatment of atherosclerosis[J]. *Genes Dis*, 2023, 11(3):101046.
- [13] Wang X, Shen Y, Shang M, et al. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8):1656-1675.
- [14] Zhang F, Guo X, Xia Y, et al. An update on the phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(1):6.
- [15] Pan H, Ho SE, Xue C, et al. Atherosclerosis is a smooth muscle cell-driven tumor-like disease[J]. *Circulation*, 2024, 149(24):1885-1898.
- [16] Tang HY, Chen AQ, Zhang H, et al. Vascular smooth muscle cells phenotypic switching in cardiovascular diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(24):4060.
- [17] Rombouts KB, van Merriënboer TAR, Ket JCF, et al. The role of vascular smooth muscle cells in the development of aortic aneurysms and dissections[J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(4):e13697.
- [18] Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction; the PACMAN-AMI randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(18):1771-1781.
- [19] Taylor X, Clark IM, Fitzgerald GJ, et al. Amyloid- β ($A\beta$) immunotherapy induced microhemorrhages are associated with activated perivascular macrophages and peripheral monocyte recruitment in Alzheimer's disease mice[J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18(1):59.
- [20] Mehta A, Vasquez N, Ayers CR, et al. Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(8):757-768.
- [21] Woo SH, Kim DY, Choi JH. Roles of vascular smooth muscle cells in atherosclerotic calcification[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2023, 12(2):106-108.
- [22] Liu A, Chen Z, Li X, et al. C5a-C5aR1 induces endoplasmic reticulum stress to accelerate vascular calcification via PERK-eIF2 α -ATF4-CREB3L1 pathway[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(15):2563-2578.
- [23] Delehouzé C, Comte A, Leon-Icaza SA, et al. Nigratine as dual inhibitor of necroptosis and ferroptosis regulated cell death [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):5118.
- [24] Puylaert P, Zurek M, Rayner KJ, et al. Regulated necrosis in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(11):1283-1306.
- [25] De Meyer GRY, Zurek M, Puylaert P, et al. Programmed death of macrophages in atherosclerosis: mechanisms and therapeutic targets[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(5):312-325.
- [26] Wang B, Tang X, Yao L, et al. Disruption of USP9X in macrophages promotes foam cell formation and atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(10):e154217.
- [27] Hou P, Fang J, Liu Z, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):691.
- [28] Eshghjoo S, Kim DM, Jayaraman A, et al. Macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(5):756.
- [29] Li H, Cao Z, Wang L, et al. Macrophage subsets and death are responsible for atherosclerotic plaque formation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:843712.
- [30] Pan W, Zhang J, Zhang L, et al. Comprehensive view of macrophage autophagy and its application in cardiovascular diseases[J]. *Cell Prolif*, 2024, 57(1):e13525.
- [31] Xu J, Kong L, Oliver BA, et al. Constitutively active autophagy in macrophages dampens inflammation through metabolic and post-transcriptional regulation of cytokine production[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(7):112708.
- [32] Robichaud S, Rasheed A, Pietrangelo A, et al. Autophagy is differentially regulated in leukocyte and nonleukocyte foam cells during atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2022, 130(6):831-847.
- [33] Liu H, Duan C, Yang X, et al. Metformin suppresses calcium oxalate crystal-induced kidney injury by promoting Sirt1 and M2 macrophage-mediated anti-inflammatory activation [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1):38.
- [34] Green DR. The burial; clearance and consequences[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2022, 14(10):a041087.
- [35] Liao CY, Li G, Kang FP, et al. Necroptosis enhances 'don't eat me' signal and induces macrophage extracellular traps to promote pancreatic cancer liver metastasis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):6043.
- [36] Brown GC. Cell death by phagocytosis [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(2):91-102.

(本文编辑:何祯)