

综述

巨噬细胞及脂噬在胆固醇代谢和动脉粥样硬化中的作用

孙雪妮, 许浩, 彭妙茹, 赵元淑, 吴欣恬, 许小洋*

(广州医科大学基础医学院, 广州 511436)

摘要: 随着全球经济的快速增长和西方饮食习惯的普及, 动脉粥样硬化性心血管疾病的发病率和死亡率在现代社会中逐年上升。胆固醇代谢失衡被广泛认为是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要致病因素。作为免疫系统中的关键细胞, 巨噬细胞在胆固醇代谢中的作用受到越来越多的关注。这些细胞不仅直接参与胆固醇的代谢过程, 还通过脂噬作用维持胆固醇稳态, 在动脉粥样硬化的发生与进展中扮演着至关重要的角色。本文综述了巨噬细胞及脂噬在胆固醇代谢及动脉粥样硬化中的作用机制, 旨在深化对动脉粥样硬化性心血管疾病的理解, 并为其治疗提供理论依据。

关键词: 巨噬细胞; 脂噬; 胆固醇代谢; 动脉粥样硬化

The role of macrophages and lipophagy in cholesterol metabolism and atherosclerosis

SUN Xueni, XU Hao, PENG Miaoru, ZHAO Yuanshu, WU Xintian, XU Xiaoyang*

(School of Basic Medical Sciences, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China)

Abstract: With the rapid growth of the global economy and the increasing prevalence of Western dietary habits, the morbidity and mortality of atherosclerotic cardiovascular disease are escalating annually in modern society. Dysregulation of cholesterol metabolism is widely recognized as a significant pathogenic factor in atherosclerotic cardiovascular diseases. As pivotal cells of the immune system, macrophages have garnered significant attention for their role in cholesterol metabolism. These cells not only directly participate in cholesterol metabolism but also maintain cholesterol homeostasis through lipophagic mechanisms, playing a central role in the initiation and progression of atherosclerosis. This review examines the mechanisms of macrophages and lipophagy in cholesterol metabolism and atherosclerosis, aiming to deepen the understanding of atherosclerotic cardiovascular disease and provide a theoretical basis for its therapy.

Key Words: macrophage; lipophagy; cholesterol metabolism; atherosclerosis

随着人民生活水平的提高, 动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)不仅成为成人中常见的疾病, 还成为主要的死亡原因之一。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据统计显示, 自2000年以

来, 缺血性心脏病的死亡人数显著增加, 增加幅度达到270万人, 到2021年达到了910万人, 占全球总死亡人数的13%^[1,2]。尽管已识别出多种ASCVD的风险因素, 低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平的升高

收稿日期: 2025-01-14

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金面上项目(2021A1515011335)

第一作者: E-mail: 2101888986@qq.com

*通信作者: E-mail: xiaoyang-xu@gzhu.edu.cn

仍是其核心致病因素之一^[3]。ASCVD的病理基础是动脉粥样硬化,是以慢性炎症为特征的血管病变,主要表现为脂质在血管内膜的沉积及斑块形成^[4,5]。随着时间的推移,这些斑块逐渐增大,导致血管腔变窄,从而增加心血管事件(如心脏病发作和脑卒中)的发生风险。

动脉粥样硬化的发生始于血管内皮细胞的损伤,导致低密度脂蛋白胆固醇在血管内膜下沉积,引发内皮功能障碍。此后,内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞会分泌活性氧(reactive oxygen species, ROS),促使低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL)转化为氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, Ox-LDL)。氧化产物通过上调细胞黏附因子的表达,促进单核细胞向斑块部位迁移并分化为巨噬细胞。巨噬细胞通过清道夫受体吞噬Ox-LDL,导致胆固醇和脂质在其内部积聚;当胆固醇的排泄受到抑制时,这些物质进一步在巨噬细胞内积聚,最终形成泡沫细胞^[6]。然而,泡沫细胞在动脉粥样硬化的各个阶段(从早期病变到晚期斑块稳定)都扮演着关键角色^[7,8]。有研究发现,巨噬细胞及脂噬在泡沫细胞形成中发挥了重要作用^[9]。

目前,治疗动脉粥样硬化的主要药物集中于调脂类药物,这些药物的作用机制主要是通过降低总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglycerides, TG)水平来改善血脂异常。尽管他汀类药物在降脂治疗中取得了一定疗效,但在使用过程中出现了一些不良反应,如肌肉毒性和肝脏毒性,这在一定程度上限制了其长期应用的安全性和广泛性^[10]。此外,部分患者在使用标准剂量的他汀类药物时,疗效未能达到预期,可能与目前对动脉粥样硬化斑块形成及调控机制的认知不足密切相关^[11]。因此,深入了解巨噬细胞脂噬在胆固醇代谢中的机制,不仅有助于揭示动脉粥样硬化的病理机制,还为相关疾病的治疗提供了潜在靶点。

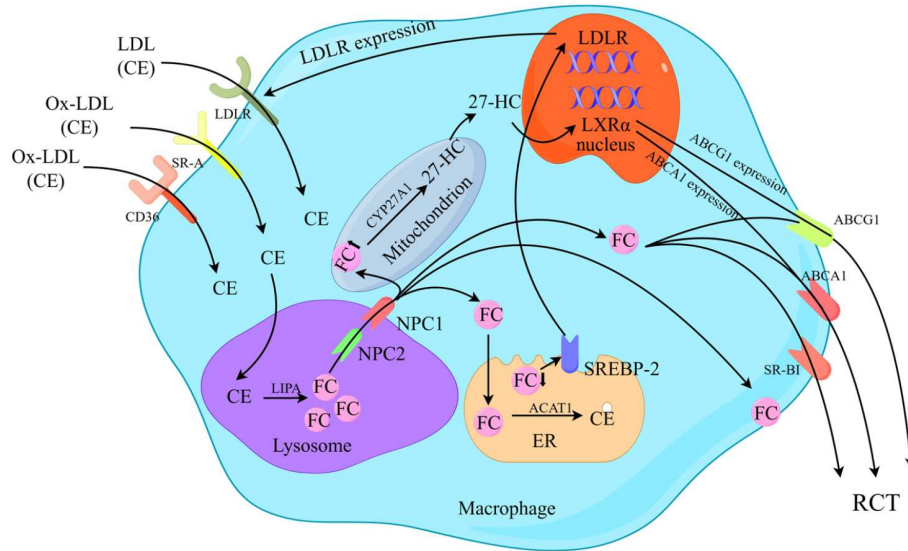
1 巨噬细胞与胆固醇代谢

胆固醇在细胞膜稳定性、类固醇激素合成以及整体代谢平衡中发挥了核心作用。巨噬细胞作为免疫系统的重要组成部分,通过调节胆固醇的摄

取、转运和排泄,维持体内胆固醇的平衡^[12]。胆固醇在体内的运输主要依赖低密度脂蛋白和高密度脂蛋白^[13]。外源性胆固醇通过低密度脂蛋白受体介导的内吞作用进入细胞,随后在溶酶体中,由酸性脂肪酶(lysosomal acid lipase, LIPA)水解为游离胆固醇。在正常溶酶体功能下,游离胆固醇通过溶酶体膜上的尼曼-匹克病C型1蛋白(Niemann-Pick type C1 protein, NPC1)和尼曼-匹克病C型2蛋白(Niemann-Pick type C2 protein, NPC2)转运至其他细胞器,如高尔基体、内质网、线粒体。在内质网中,胆固醇通过胆固醇酰基转移酶1(cholesterol acyltransferase 1, CAT1)催化,与脂肪酸重新酯化为胆固醇酯。此外,溶酶体释放的胆固醇还可以直接整合入细胞膜的磷脂双层,或通过ATP结合盒转运蛋白A家族成员1(ATP-binding cassette subfamily A member 1, ABCA1)和ATP结合盒转运蛋白G家族成员1(ATP-binding cassette subfamily G member 1, ABCG1)介导的胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT)途径被转运至细胞外^[14,15]。因此,巨噬细胞在胆固醇的摄取、代谢和排泄中发挥了关键作用,这些过程对于维持胆固醇的整体代谢平衡至关重要(图1)。

1.1 溶酶体胆固醇转运的关键蛋白质

NPC1和NPC2是与溶酶体相关的蛋白质,通过协同作用调节胆固醇的转运和排出^[16]。NPC1位于溶酶体膜上,包含氨基末端域(amino-terminal domain, NTD)、中腔域(middle luminal domain, MLD)和C-端域(C-terminal domain, CTD)以及13个跨膜域(transmembrane domain, TM)^[17]。胆固醇首先与NPC2结合,暴露其羟基端,并与NPC1的NTD表面口袋特异性结合;随后,胆固醇通过“逆转”机制进入NTD,以疏水侧朝向膜的方式穿过中央隧道,并从NTD转移至跨膜甾醇感应结构域(sterol-sensing domain, SSD),参与胆固醇的运输。Qian等^[18]通过系统的结构表征研究,揭示了低pH环境在胆固醇从NPC2转运至NPC1跨膜域过程中的分子机制。此外,有研究表明,溶酶体相关膜蛋白-2(lysosomal-associated membrane protein-2, LAMP-2)能够直接结合胆固醇,或通过NPC2转运的胆固醇相互作用,参与胆固醇的运输^[19]。这些发现为理解胆固醇转运的分子基础提供了重要



SR-A: 清道夫受体A类1型; LDLR: 低密度脂蛋白受体; SR-B I: 清道夫受体B类 I 型; LIPA: 酸性脂肪酶; LXRα: 肝X受体α; CAT1: 胆固醇酰基转移酶1; CYP27A1: 细胞色素P450家族27亚家族A成员1; SREBP-2: 固醇调节元件结合蛋白2; 27-HC: 27-羟基胆固醇; NPC1: 尼曼-皮克病C型1蛋白; NPC2: 尼曼-皮克病C型2蛋白; ABCA1: ATP结合盒转运蛋白A家族成员1; ABCG1: ATP结合盒转运蛋白G家族成员1

图1 巨噬细胞胆固醇代谢途径

的见解。

溶酶体整合膜蛋白-2(lysosomal integral membrane protein-2, LIMP-2)是一种高度糖基化的Ⅲ型跨膜蛋白,主要定位于溶酶体膜,属于清道夫受体CD36超家族;质膜上的清道夫受体B类 I 型(scavenger receptor class B type I, SR-B I)和CD36同属该家族^[20]。CD36和SR-B I 介导脂质的摄取和转运,参与胆固醇、磷脂和三酰甘油的代谢和运输^[21]。LIMP-2具有类似SR-B I 的腔体结构,Heybrock等^[22]通过分子建模、交联实验、微量热分析和细胞实验,证实了溶酶体溶脂素家族中的促鞘脂活化蛋白(sphingolipid activator proteins, SAPs)与LIMP-2的腔内结构域结合,促进胆固醇进入LIMP-2的疏水隧道,进而介导溶酶体胆固醇的输出。此外,LIMP-2缺失会影响固醇调节元件结合蛋白-2(sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2)介导的胆固醇调节及LDL受体水平,但其在溶酶体胆固醇转运中的具体机制和信号传导途径仍需进一步研究。Sakane等^[23]通过综合生化检测和荧光定量检测发现,LIMP-2也参与了自噬过程。这些结果表明,LIMP-2在胆固醇代谢中发挥了重要作用。

1.2 逆向胆固醇转运

逆向胆固醇转运(reverse cholesterol transport,

RCT)是高密度脂蛋白将外周组织中的胆固醇转运至肝脏以进行代谢或排泄的过程,有助于维持体内胆固醇的平衡^[24,25]。青箱苷是一种从青箱中提取的天然皂苷类化合物。Diao^[26]发现,青箱苷通过上调ABCA1/ABCG1来促进Ox-LDL诱导的RAW264.7巨噬细胞中的胆固醇外流,从而抑制泡沫细胞形成和胆固醇积累。此外,研究表明,定期跑步机训练通过提升血清中β-羟丁酸水平,促进胆固醇转运体(如ABCA1、ABCG1和SR-B I)的蛋白质表达,从而减少脂质积累和泡沫细胞形成,降低动脉粥样硬化风险^[27]。因此,通过促进胆固醇的转运及增强胆固醇转运体的表达,能够有效抑制胆固醇的积累和泡沫细胞的形成,从而减少动脉粥样硬化的发生。

2 巨噬细胞溶酶体与胆固醇代谢

巨噬细胞中的溶酶体胆固醇水解在维持机体新陈代谢平衡和调节炎症方面发挥着关键作用。巨噬细胞的溶酶体功能受损导致胆固醇或其他物质在体内积累可能引发多种罕见的遗传性代谢疾病,这些疾病统称为溶酶体贮积病(lysosomal storage diseases, LSD)。LSD是一类由于溶酶体中特定酶的缺乏或功能异常引起的遗传性疾病^[28]。然而,巨噬细胞转化为泡沫细胞的过程以及动脉粥样硬

化发展的分子机制与溶酶体贮积病的发病机制(如溶酶体酶或转运体功能失常)具有高度相似性。因此,巨噬细胞的溶酶体功能在脂质代谢和动脉粥样硬化的进展中扮演了关键角色。

溶酶体是一个酸性细胞器,内含约60种水解酶,扮演着维持细胞内环境平衡、降解废物和处理外来物质的关键角色^[29]。溶酶体功能失调与多种疾病密切相关,包括肿瘤、炎症性疾病、免疫功能异常、神经退行性疾病及代谢性疾病^[30]。在动脉粥样硬化的进展中,溶酶体功能失调通过调节泡沫细胞形成、炎症反应及内皮细胞损伤等过程,促进疾病的发展^[31]。

LIPA是一种关键的酸性水解酶,负责分解细胞溶酶体内的脂质。在人类和小鼠中,LIPA缺乏症与严重的血脂异常、肝脾肿大以及动脉粥样硬化密切相关^[32]。Viaud等^[33]观察到,LIPA抑制会导致巨噬细胞内25-羟基胆固醇和27-羟基胆固醇生成减少,并引发线粒体相关膜缺陷、Nod样受体蛋白3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)通路激活及Rac1蛋白(Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1)降解,导致肝X受体 α 介导的胆固醇外流途径失活,从而抑制胆固醇的外流。研究发现,CD38基因缺失导致巨噬细胞溶酶体功能障碍,进而减少溶酶体依赖性游离胆固醇的外流,促进泡沫细胞形成及动脉粥样硬化的进展^[34]。此外,研究表明,烟酸可以通过CD38/烟酸腺苷二磷酸(nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, NAADP)信号通路有效促进巨噬细胞中溶酶体游离胆固醇的外流,从而发挥抗动脉粥样硬化的积极作用^[35]。这些发现揭示了巨噬溶酶体功能失调在心血管疾病中的重要作用,并指出了可能的治疗靶点。

3 脂噬在动脉粥样硬化中的作用

目前,关于动脉粥样硬化形成的主要学说包括脂质浸润学说、血管内皮损伤学说、炎症反应学说、血栓形成学说、氧化应激学说以及遗传学说。然而,血脂代谢异常导致的泡沫细胞形成与聚集被认为是动脉粥样硬化斑块形成的重要环节,其中胆固醇外流受阻和胆固醇流出不足是关键因素^[36]。研究表明,在动脉粥样硬化的早期阶段,巨噬细胞通过脂质自噬(脂噬)机制有效地降低细胞

内脂质积累,并促进胆固醇的外流,进而减少泡沫细胞的形成^[37]。随着动脉粥样硬化发展,自噬流的增强有助于抑制NLRP3炎症小体的激活,减轻M1型巨噬细胞的极化反应,从而对动脉粥样硬化的发展产生调控作用^[38]。然而,在动脉粥样硬化的晚期阶段,脂噬功能的失调可能引起脂质代谢的紊乱,进而影响巨噬细胞的存活与凋亡,促进斑块的不稳定性,最终导致斑块破裂,进一步加剧病理变化的进展^[39]。因此,脂噬在动脉粥样硬化的不同阶段发挥着至关重要的作用,但其具体机制尚需进一步深入研究,以便为相关疾病的预防和治疗提供理论依据。

3.1 脂噬

自噬是细胞在外界刺激(如缺氧、饥饿或药物)下,通过自我降解机制维持内环境稳定的过程^[40]。自噬的起始阶段涉及双层膜结构——吞噬泡(phagophore)的形成,该结构负责包裹需降解的蛋白质聚集体、脂滴和细胞器。自噬过程通常包括三个主要阶段:起始、延伸和成熟,最终形成自噬体。随后,自噬体与溶酶体融合,形成自噬溶酶体。在自噬溶酶体内,溶酶体中的水解酶降解自噬体内的膜结构和底物,产生可供细胞再利用的代谢产物^[41]。在哺乳动物中,自噬主要分为三种类型:巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬。脂噬是通过自噬机制清除细胞内脂质的过程。在巨噬细胞中,脂滴通过脂噬与溶酶体融合,并在酸性脂肪酶的作用下被水解为游离胆固醇。随后,游离胆固醇通过胆固醇逆转运途径被排出细胞外^[42]。

3.2 SR-B I 与脂噬

清道夫受体B类 I 型(scavenger receptor class B type I, SR-B I)在胆固醇代谢和动脉粥样硬化的发生与进展中发挥了关键作用。SR-B I 通过促进肝脏中高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的代谢及胆固醇的逆向转运,发挥保护作用,减缓动脉粥样硬化的进展^[43]。研究表明,在动脉粥样硬化的晚期阶段,SR-B I 通过促进巨噬细胞脂噬过程,限制坏死核心的形成,从而增强斑块的稳定性^[20]。Tao等^[44]采用基因敲除技术探讨了SR-B I 在自噬调控中的作用,发现SR-B I 通过增强过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome

proliferator-activated receptor alpha, PPAR α)的激活调节转录因子EB(transcription factor EB, TFEB)表达, 进而调控自噬相关蛋白的表达, 如液泡蛋白分选34(vacuolar protein sorting 34, VPS34)和Beclin-1。这一机制不仅有助于脂质的清除, 还能延缓动脉粥样硬化的进展。这些研究揭示了SR-B I 在巨噬细胞自噬中的新功能, 并为动脉粥样硬化的预防和治疗提供了新的靶点。

3.3 选择性自噬与脂噬

选择性自噬依赖于泛素等标记物以及选择性自噬受体(selective autophagy receptors, SARs), 这些标记和受体能够识别并标记细胞内的特定细胞器、蛋白质聚集体或有害物质, 将其引至自噬体进行降解和回收。脂噬是选择性自噬的一种特定形式, 主要涉及脂质的清除和代谢过程。Robichaud等^[45]通过质谱技术鉴定了巨噬细胞泡沫细胞中的脂滴蛋白质组, 并识别了多个脂噬因子, 包括结构蛋白(如脂蛋白2)、代谢酶(如长链酰基辅酶A合成酶)和中性脂肪酶(如含脂质磷脂酶结构域蛋白2)。他们在使用油酸处理巨噬细胞时, 观察到脂滴生成伴随选择性自噬受体p62、NBR1、OPTN、泛素及微管相关蛋白轻链-3(microtubule-associated protein-light chain-3, LC3)的定位。这表明巨噬细胞泡沫细胞中的脂滴与选择性自噬受体、泛素化机制及自噬相关蛋白密切相关。Liang等^[46]研究表明, 自噬阻断可通过p62/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)/肝X受体 α (liver X receptor alpha, LXR α)信号通路调控ABCA1和ABCG1介导的胆固醇外流。这为自噬及p62作为动脉粥样硬化治疗新靶点的应用提供了理论依据。

3.4 其他相关蛋白与脂噬

C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白9(C1q/tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9)作为一种新型的脂肪因子, 已被证实能够减缓心血管疾病的进展。Zeng等^[47]发现, CTRP9通过上调泛素特异性肽酶22(ubiquitin-specific peptidase 22, USP22)的表达, 进而维持去乙酰化酶1(sirtuin 1, Sirt1)的蛋白质水平, 从而促进巨噬细胞自噬, 减少脂质积累。该研究结果表明, CTRP9能够通过调控自噬过程, 积极参与细胞内胆固醇代谢的调节, 进而

在动脉粥样硬化等相关疾病的治疗中具有潜在的应用前景。Li等^[48]在人冠状动脉、小鼠主动脉病变和泡沫细胞中发现, 趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor 4, CXCR4)和p62的表达水平上调, 而LC3- II /LC3- I 比值下调。进一步的实验表明, CXCR4敲除通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/mTOR信号通路, 促进巨噬细胞自噬的发生, 从而减轻动脉粥样硬化并延缓冠状动脉疾病进程。一项研究发现, 西式饮食喂养的低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠动脉粥样硬化斑块中, 富含亮氨酸的五肽重复序列蛋白(leucine-rich pentatricopeptide repeat-containing protein, LRPPRC)显著增加; 在用氧化低密度脂蛋白处理的小鼠腹腔巨噬细胞和RAW264.7细胞中, LRPPRC也上调, 其机制为LRPPRC通过mTOR信号通路抑制自噬, 进而促进泡沫细胞的形成^[49]。这一机制可能在动脉粥样硬化的发生与发展中发挥重要作用。鞘氨醇激酶2(sphingosine kinases 2, SphK2)负责将鞘氨醇磷酸化为鞘氨醇-1-磷酸。Ishimaru等^[50]的研究表明, SphK2在自噬体和溶酶体介导的细胞内脂滴降解过程中发挥着关键作用。甲基转移酶3(methyltransferase 3, METTL3)是N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰甲基转移酶复合体的催化核心, 通过催化mRNA上的m6A修饰, 在调控基因表达和细胞功能中发挥关键作用。Yu等^[51]发现, 生物碱化合物Leonurine能通过增强METTL3介导的AKT1S1稳定性, 激活自噬过程, 从而有效减少脂质积累。这些发现为动脉粥样硬化的治疗提供了新的思路。

3.5 自噬相关蛋白与动脉粥样硬化

自噬相关基因(autophagy-associated gene, ATG)编码的多种特定蛋白在自噬泡的成熟、延伸以及自噬体与溶酶体的融合过程中发挥着关键作用。这些关键蛋白包括Beclin-1(BECN1)、ATG7、ATG8(LC3- II /LC3- I)、ATG5-ATG12复合物、ATG14等。自噬-溶酶体降解系统功能的受损会导致细胞内脂质的积累, 从而促进动脉粥样硬化斑块的形成。槲皮素是一种天然类黄酮化合物, 具有抗炎、抗衰老以及调节脂质代谢的功能。Cao等^[52]的研究表明, 槲皮素通过上调LC3- II /LC3-

I 比值和Beclin-1表达增强自噬,从而减少细胞内脂质积累。这一机制有效抑制了Ox-LDL诱导的RAW264.7巨噬细胞泡沫细胞形成,并减缓了动脉粥样硬化的进程。此外,Zhang等^[53]通过腺病毒介导的ATG14过表达研究发现,增强ATG14的表达能够改善载脂蛋白基因敲除小鼠斑块中巨噬细胞的自噬功能,减轻p62的积累,并抑制炎症反应,同时上调调节性T细胞的数量,从而有效缓解动脉粥样硬化的病变。这些研究揭示,自噬相关蛋白在改善巨噬细胞自噬功能以及减轻动脉粥样硬化方面具有重要作用。

3.6 自噬相关信号通路 with 动脉粥样硬化

自噬过程极其复杂,受到多种信号通路的调控,其中包括AMPK、Unc-51样激酶1(Unc-51-like autophagy activating kinase 1, ULK1)、mTOR和TFEB等。AMPK作为关键的能量传感器,在维持细胞能量平衡方面发挥着重要作用,并在自噬过程中扮演了核心角色^[54]。AMPK通过磷酸化ULK1来促进自噬的启动,同时磷酸化PI3KC3参与隔离膜的形成,调控自噬体的生成,并通过Sirt1通路促进自噬体与溶酶体的融合^[55]。Day等^[56]发现,口服的高选择性AMPK β 1激活剂PF-06409577能够在骨髓源性巨噬细胞中激活AMPK,促进ULK1的磷酸化,从而增强自噬和脂肪酸氧化。这些发现表明,靶向巨噬细胞中的AMPK β 1可能是一种有效的动脉粥样硬化治疗靶点。

TFEB是一种基本螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, bHLH)亮氨酸拉链转录因子,属于小眼症家族(microphthalmia family of transcription factor, MiT/TFE)。该家族还包括小眼症相关转录因子(microphthalmia-associated transcription factor, MITF)、转录因子E3(transcription factor E3, TFE3)和转录因子EC(transcription factor EC, TFEC)^[57]。作为自噬和溶酶体生物发生的关键调节因子,TFEB通过结合*CLEAR*基序来调控相关基因的表达^[58]。菠萝蛋白酶是一种存在于菠萝中的半胱氨酸蛋白酶。Chen等^[59]发现,AMPK/TFEB信号通路在菠萝蛋白酶介导的抗高脂血症、抗氧化和抗炎作用中可能发挥了关键作用,这可能有助于改善动脉粥样硬化。

mTOR是细胞代谢的主要调节器,存在于两个

不同的复合物中:mTOR复合物1(mTORC1)和mTOR复合物2(mTORC2)。mTORC1通过直接作用于自噬相关信号通路(如ULK1复合物)来调节自噬。在营养充足时,mTORC1通过磷酸化ULK1(自噬起始复合物的关键激酶)来抑制其活性,从而阻止自噬的启动;当营养不足时,mTORC1的抑制作用减弱,ULK1活性恢复,进而促进自噬^[60]。高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化的独立危险因素。Yang等^[61]发现,同型半胱氨酸可能通过AMPK-mTOR-TFEB信号通路抑制巨噬细胞自噬,从而促进动脉粥样硬化的发生和发展。这一发现为揭示同型半胱氨酸导致的动脉粥样硬化的机制提供了新的视角。

4 药物干预与脂噬途径

目前,治疗动脉粥样硬化的主要药物包括他汀类药物、胆固醇吸收抑制剂和贝特类药物,其作用主要是调节血脂、降低总胆固醇和甘油三酯水平。然而除了传统的血脂调节作用,这些药物还通过激活或抑制特定的脂噬信号通路,调节巨噬细胞功能,进而影响动脉粥样硬化的进展。因此,深入探讨这些药物在脂噬途径中的作用机制及其临床应用前景对于推动动脉粥样硬化治疗策略的创新具有重要意义。

4.1 降脂药物与脂噬

他汀类药物作为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase, HMG-CoA)还原酶抑制剂,通过减少胆固醇合成来减缓动脉粥样硬化的进展。Zheng等^[62]发现,阿托伐他汀通过上调AMPK的磷酸化水平,同时下调mTOR的磷酸化,进而促进脂噬作用,减少脂质积累并促进胆固醇外流,从而有效抑制泡沫细胞的形成。此外,另一项研究发现,瑞舒伐他汀通过抑制PI3K/AKT/mTOR通路,增强巨噬细胞自噬通量,改善自噬的启动与发展,从而调节脂质积累和巨噬细胞极化,发挥抗动脉粥样硬化的作用^[63]。

前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)抑制剂是一种新型降胆固醇药物,它能够减少动脉粥样硬化,而不显著改变全身血脂水平^[64,65]。Yang等^[66]发现,PCSK9抑制剂通过增强自噬,显著减少高脂

饮食小鼠的氧化应激、脂质沉积和斑块面积, 然而自噬抑制剂氯喹削弱了PCSK9抑制剂的这些效果。在体外实验中, PCSK9抑制剂可增强THP-1衍生巨噬细胞的自噬, 并显著降低氧化应激和炎症反应。综上所述, PCSK9抑制剂通过提升自噬水平, 能够有效缓解动脉粥样硬化过程中的氧化应激和炎症反应。这一机制的深入研究为动脉粥样硬化治疗策略的优化提供了理论依据, 并进一步强调了靶向脂噬治疗在临床应用中的潜在价值。

4.2 降糖药物与脂噬

降糖药物主要用于控制糖尿病患者的血糖水平, 从而减少糖尿病相关的并发症, 如心血管疾病、肾脏病、视网膜病和神经病变。除了降糖效果, 这些药物还通过多种机制改善血管内皮功能、减少炎症、减轻体重, 并改善心脏功能, 从而减缓动脉粥样硬化的发展并降低心血管事件的风险。卡格列净(canagliflozin, CAN)是一种口服钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2)抑制剂。Chen等^[67]在载脂蛋白E缺失小鼠模型中发现, CAN通过AMPK/ULK1/Beclin-1信号通路促进巨噬细胞的自噬, 增强胆固醇外流, 从而抑制动脉粥样硬化的进展。另一方面, 二甲双胍作为治疗2型糖尿病的首选药物, 已被广泛证明具有显著的心血管益处^[68]。研究发现, 二甲双胍通过调节Krueppel样因子2(Krueppel-like factor 2, KLF2)的表达, 增强自噬作用, 抑制泡沫细胞形成和细胞凋亡, 从而有效保护载脂蛋白E缺失小鼠免受高脂饮食诱导的动脉粥样硬化^[69]。这些研究揭示了降糖药物通过调节自噬机制对抗动脉粥样硬化的潜在新机制。

4.3 天然药物与脂噬

近年来, 天然药物因其独特的生物活性和较少的不良反应, 在动脉粥样硬化的预防和治疗中显示出广泛的潜力, 受到了越来越多的关注。天麻素作为天麻中的主要活性成分, 以其显著的神经保护作用而闻名。研究发现, 天麻素通过AMPK-叉头框蛋白O1(forkhead box O1, FOXO1)-TFEB信号轴促进溶酶体生成和自噬, 改善巨噬细胞的胆固醇外流, 减少脂质积累, 并防止泡沫细胞的形成^[70]。HYQT是一个融合了中西医理论的改良方剂, Li等^[71]发现, HYQT通过mTORC1/TFEB/

ABCA1-SR-B I 信号轴调节胆固醇外流, 抑制巨噬细胞泡沫细胞形成, 从而降低心血管风险。

Gypenoside是一种从五叶参中提取的皂苷类化合物, 具有抗氧化和抗炎等生物学活性。Hui等^[72]研究发现, Gypenoside通过增强Sirt1-FOXO1介导的自噬通量, 抑制泡沫细胞的形成, 从而减缓动脉粥样硬化的进展。丹参作为传统药用植物, 其药理活性广泛应用于改善心血管疾病。Ko等^[73]通过对丹参提取物进行550兆帕高静压处理, 发现该处理能够通过促进自噬有效抑制Ox-LDL诱导的RAW264.7巨噬细胞泡沫细胞形成, 并显著增强溶酶体活性。进一步的实验结果显示, 该处理还显著减少了高胆固醇饮食喂养的载脂蛋白E基因敲除小鼠体内动脉粥样硬化斑块的形成。芦丁是一种类黄酮化合物, 广泛存在于荞麦、苹果、葡萄等植物中, 具有显著的抗炎、抗氧化、抗过敏和抗病毒特性, 且在多种健康问题的治疗中展现了潜在的应用价值。Li等^[74]研究表明, 芦丁能够通过诱导自噬和调节PI3K/AKT信号通路, 抑制氧化低密度脂蛋白介导的巨噬细胞炎症以及泡沫细胞的形成。这些研究表明, 天然药物通过调节自噬过程、促进胆固醇外流及抑制泡沫细胞的形成, 可能为动脉粥样硬化的治疗提供新的潜在靶点与治疗策略。然而, 这些发现仍需进一步通过临床和动物实验验证其效果和安全性。

5 展望与未来

动脉粥样硬化是全球心血管疾病的主要致病因素, 其发病率在发达国家和发展中国家均呈上升趋势。在这一过程中, 巨噬细胞发挥了关键作用, 尤其是在胆固醇代谢方面。巨噬细胞通过脂噬机制在胆固醇的清除和代谢中发挥重要作用, 但其具体的分子机制和调控路径仍不完全清楚。因此, 未来的研究应聚焦以下几个方面: 首先, 深入探讨不同巨噬细胞亚型(如M1型和M2型)在胆固醇代谢与动脉粥样硬化中的功能差异。M1型和M2型巨噬细胞在炎症反应中的作用截然不同, 研究其在动脉粥样硬化中作用的差异将有助于揭示疾病的具体机制及潜在治疗靶点。其次, 脂噬在动脉粥样硬化不同阶段的作用机制尚未完全明确。动脉粥样硬化的发生发展分为多个阶段, 包括早期的

脂质条纹形成、中期的斑块不稳定以及晚期的斑块破裂。未来的研究应利用先进的分子生物学技术和动物模型,系统解析脂噬在这些不同阶段中的作用机制,从而为制定阶段性治疗策略提供理论依据。最后,靶向巨噬细胞脂噬的治疗策略可能为减缓动脉粥样硬化提供新的方向。例如,通过基因编辑技术调控巨噬细胞中与脂噬相关的基因表达,或开发小分子药物激活脂噬途径,促进胆固醇的清除与代谢。这些研究将不仅有助于揭示动脉粥样硬化的新型病理机制,还将推动新治疗方法的开发,从而提高动脉粥样硬化及相关疾病的预防和治疗效果。

作者贡献声明:

孙雪妮:设计综述框架,起草论文;

许 浩:协助文献筛选,并参与综述内容的规划与组织;

彭妙茹:提供主题相关意见,参与文献讨论与分析;

赵元淑:论文修改;

吴欣恬:协助文献分析;

许小洋:拟定写作思路,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151-160
- [2] World Health Organization (2024). "The top 10 causes of death." Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [3] Khosravi M, Hosseini-Fard R, Najafi M. Circulating low density lipoprotein (LDL). *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2018, 35(2): 0024
- [4] Wei Y, Lan B, Zheng T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 929
- [5] Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131
- [6] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533
- [7] Li H, Cao Z, Wang L, et al. Macrophage subsets and death are responsible for atherosclerotic plaque formation. *Front Immunol*, 2022, 13: 843712
- [8] Guo X, Li B, Wen C, et al. TREM2 promotes cholesterol uptake and foam cell formation in atherosclerosis. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(5): 137
- [9] Chang X, Feng X, Li S, et al. Taoren Honghua decoction alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and inhibiting the PI3K-AKT signaling pathway to regulate cholesterol efflux and inflammatory responses. *Int Immunopharmacol*, 2025, 144: 113629
- [10] Lagunas-Rangel FA, Liepinsh E, Fredriksson R, et al. Off-target effects of statins: molecular mechanisms, side effects and the emerging role of kinases. *Br J Pharmacol*, 2024, 181(20): 3799-3818
- [11] 于晓东, 杨飞云, 刘美霞. 中西降脂药物治疗动脉粥样硬化研究的现状. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31(3): 387-391
- [12] Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(12): 979-989
- [13] Patel KK, Kashfi K. Lipoproteins and cancer: the role of HDL-C, LDL-C, and cholesterol-lowering drugs. *Biochem Pharmacol*, 2022, 196: 114654
- [14] Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. *Nature*, 2005, 438(7068): 612-621
- [15] Meng Y, Heybrock S, Neculai D, et al. Cholesterol handling in lysosomes and beyond. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(6): 452-466
- [16] Luo J, Jiang L, Yang H, et al. Routes and mechanisms of post-endosomal cholesterol trafficking: a story that never ends. *Traffic*, 2017, 18(4): 209-217
- [17] Davies JP, Ioannou YA. Topological analysis of niemann-pick C1 protein reveals that the membrane orientation of the putative sterol-sensing domain is identical to those of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase and sterol regulatory element binding protein cleavage-activating protein. *J Biol Chem*, 2000, 275(32): 24367-24374
- [18] Qian H, Wu X, Du X, et al. Structural basis of low-pH-dependent lysosomal cholesterol egress by NPC1 and NPC2. *Cell*, 2020, 182(1): 98-111
- [19] Gu J, Geng M, Qi M, et al. The role of lysosomal membrane proteins in glucose and lipid metabolism. *FASEB J*, 2021, 35(10): e21848
- [20] Huby T, Le Goff W. Macrophage SR-B1 in atherosclerotic cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33(3): 167-174
- [21] Vazquez MM, Gutierrez MV, Salvatore SR, et al. Nitro-oleic acid, a ligand of CD36, reduces cholesterol accumulation by modulating oxidized-LDL uptake and cholesterol efflux in RAW264.7 macrophages. *Redox Biol*, 2020, 36: 101591
- [22] Heybrock S, Kanerva K, Meng Y, et al. Lysosomal integral membrane protein-2 (LIMP-2/SCARB2) is involved in lysosomal cholesterol export. *Nat Commun*,

- 2019, 10(1): 3521
- [23] Sakane H, Urabe J, Nakahira S, et al. Involvement of lysosomal integral membrane protein-2 in the activation of autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 533(4): 976-982
- [24] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and reverse cholesterol transport. *Circ Res*, 2019, 124(10): 1505-1518
- [25] Zhang X, Wang K, Zhu L, et al. Reverse cholesterol transport pathway and cholesterol efflux in diabetic retinopathy. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 8746114
- [26] Diao Y. Clematichinenoside AR alleviates foam cell formation and the inflammatory response in Ox-LDL-induced RAW264.7 cells by activating autophagy. *Inflammation*, 2021, 44(2): 758-768
- [27] Xu Z, Zhang M, Li X, et al. Exercise ameliorates atherosclerosis via up-regulating serum β -hydroxybutyrate levels. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3788
- [28] Marques ARA, Saftig P. Lysosomal storage disorders—challenges, concepts and avenues for therapy: beyond rare diseases. *J Cell Sci*, 2019, 132(2): jcs221739
- [29] Yang C, Wang X. Lysosome biogenesis: regulation and functions. *J Cell Biol*, 2021, 220(6): e202102001
- [30] 朱圣宇, 任超, 姚人骐, 等. 溶酶体损伤与细胞死亡: 疾病治疗新靶点. *生理科学进展*, 2021, 52(2): 111-116
- [31] Skeyni A, Pradignac A, Matz RL, et al. Cholesterol trafficking, lysosomal function, and atherosclerosis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2024, 326(2): c473-c486
- [32] Yan C, Lian X, Li Y, et al. Macrophage-specific expression of human lysosomal acid lipase corrects inflammation and pathogenic phenotypes in $lal^{-/-}$ mice. *Am J Pathol*, 2006, 169(3): 916-926
- [33] Viaud M, Ivanov S, Vujic N, et al. Lysosomal cholesterol hydrolysis couples efferocytosis to anti-inflammatory oxysterol production. *Circ Res*, 2018, 122(10): 1369-1384
- [34] Xu X, Yuan X, Li N, et al. Lysosomal cholesterol accumulation in macrophages leading to coronary atherosclerosis in $CD38^{-/-}$ mice. *J Cell Mol Med*, 2016, 20(6): 1001-1013
- [35] Yang S, Zhang F, Li Q, et al. Niacin promotes the efflux of lysosomal cholesterol from macrophages via the CD38/NAADP signaling pathway. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(12): 1047-1054
- [36] Cheng J, Pan W, Zheng Y, et al. Piezocatalytic schottky junction treats atherosclerosis by a biomimetic trojan horse strategy. *Adv Mater*, 2024, 36(19): e2312102
- [37] Francis GA, Razani B. Autophagy in atherosclerosis: not all foam cells are created equal. *Circ Res*, 2022, 130(6): 848-850
- [38] Zhang X, Wang Z, Li X, et al. Polydatin protects against atherosclerosis by activating autophagy and inhibiting pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome. *J EthnoPharmacol*, 2023, 309: 116304
- [39] Pan W, Zhang J, Zhang L, et al. Comprehensive view of macrophage autophagy and its application in cardiovascular diseases. *Cell Prolif*, 2024, 57(1): e13525
- [40] Yu L, Chen Y, Tooze SA. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215
- [41] Kitada M, Koya D. Autophagy in metabolic disease and ageing. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(11): 647-661
- [42] Jeong SJ, Lee MN, Oh GT. The role of macrophage lipophagy in reverse cholesterol transport. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(1): 41-46
- [43] Powers HR, Sahoo D. SR-BI's next top model: structural perspectives on the functions of the HDL receptor. *Curr Atheroscler Rep*, 2022, 24(4): 277-288
- [44] Tao H, Yancey PG, Blakemore JL, et al. Macrophage SR-BI modulates autophagy via VPS34 complex and PPAR α transcription of Tfeb in atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2021, 131(7): e94229
- [45] Robichaud S, Fairman G, Vijithakumar V, et al. Identification of novel lipid droplet factors that regulate lipophagy and cholesterol efflux in macrophage foam cells. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3671-3689
- [46] Liang X, Wang C, Sun Y, et al. p62/mTOR/LXR α pathway inhibits cholesterol efflux mediated by ABCA1 and ABCG1 during autophagy blockage. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(4): 1093-1100
- [47] Zeng M, Yang Y, Wang Z, et al. CTRP9 prevents atherosclerosis progression through changing autophagic status of macrophages by activating USP22 mediated-deubiquitination on Sirt1 *in vitro*. *Mol Cell Endocrinol*, 2024, 584: 112161
- [48] Li F, Peng J, Lu Y, et al. Blockade of CXCR4 promotes macrophage autophagy through the PI3K/AKT/mTOR pathway to alleviate coronary heart disease. *Int J Cardiol*, 2023, 392: 131303
- [49] Xu Z, Li X, Ding Z, et al. LRPPRC inhibits autophagy and promotes foam cell formation in atherosclerosis. *FEBS J*, 2022, 289(23): 7545-7560
- [50] Ishimaru K, Yoshioka K, Kano K, et al. Sphingosine kinase-2 prevents macrophage cholesterol accumulation and atherosclerosis by stimulating autophagic lipid degradation. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18329
- [51] Yu X, Zhang Y, Wang J, et al. Leonurine improves atherosclerosis by activating foam cell autophagy and metabolic remodeling via METTL3-mediated AKT1S1 mRNA stability modulation. *Phytomedicine*, 2024, 134: 155939
- [52] Cao H, Jia Q, Yan L, et al. Quercetin suppresses the progression of atherosclerosis by regulating MST1-

- mediated autophagy in ox-LDL-induced RAW264.7 macrophage foam cells. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 6093
- [53] Zhang H, Ge S, Ni B, et al. Augmenting ATG14 alleviates atherosclerosis and inhibits inflammation via promotion of autophagosome-lysosome fusion in macrophages. *Autophagy*, 2021, 17(12): 4218-4230
- [54] Park JM, Lee DH, Kim DH. Redefining the role of AMPK in autophagy and the energy stress response. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2994
- [55] Wang S, Li H, Yuan M, et al. Role of AMPK in autophagy. *Front Physiol*, 2022, 13: 1015500
- [56] Day EA, Townsend LK, Rehal S, et al. Macrophage AMPK β 1 activation by PF-06409577 reduces the inflammatory response, cholesterol synthesis, and atherosclerosis in mice. *iScience*, 2023, 26(11): 108269
- [57] Franco-Juárez B, Coronel-Cruz C, Hernández-Ochoa B, et al. TFEB; beyond its role as an autophagy and lysosomes regulator. *Cells*, 2022, 11(19): 3153
- [58] Dwivedi R, Baindara P. Differential regulation of TFEB-induced autophagy during Mtb infection and starvation. *Microorganisms*, 2023, 11(12): 2944
- [59] Chen CH, Hsia CC, Hu PA, et al. Bromelain ameliorates atherosclerosis by activating the TFEB-mediated autophagy and antioxidant pathways. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 12(1): 72
- [60] Deleyto-Seldas N, Efeyan A. The mTOR-autophagy axis and the control of metabolism. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 655731
- [61] Yang YP, Ren YG, Cai BQ, et al. Homocysteine suppresses autophagy through AMPK-mTOR-TFEB signaling in human THP-1 macrophages. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 79(5): 730-738
- [62] Zheng S, Du Y, Ye Q, et al. Atorvastatin enhances foam cell lipophagy and promotes cholesterol efflux through the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin pathway. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(4): 508-518
- [63] Zhang X, Qin Y, Wan X, et al. Rosuvastatin exerts anti-atherosclerotic effects by improving macrophage-related foam cell formation and polarization conversion via mediating autophagic activities. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 62
- [64] Glerup S, Schulz R, Laufs U, et al. Physiological and therapeutic regulation of PCSK9 activity in cardiovascular disease. *Basic Res Cardiol*, 2017, 112(3): 32
- [65] Ajoolabady A, Pratico D, Mazidi M, et al. PCSK9 in metabolism and diseases. *Metabolism*, 2025, 163: 156064
- [66] Yang J, Ma X, Niu D, et al. PCSK9 inhibitors suppress oxidative stress and inflammation in atherosclerotic development by promoting macrophage autophagy. *Am J Transl Res*, 2023, 15(8): 5129-5144
- [67] Chen H, Teng D, Xu B, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin reduces atherosclerosis by enhancing macrophage autophagy. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(5): 999-1009
- [68] Pulipaka S, Singuru G, Sahoo S, et al. Therapeutic efficacies of mitochondria-targeted esculetin and metformin in the improvement of age-associated atherosclerosis via regulating AMPK activation. *Geroscience*, 2024, 46(2): 2391-2408
- [69] Wu H, Feng K, Zhang C, et al. Metformin attenuates atherosclerosis and plaque vulnerability by upregulating KLF2-mediated autophagy in apoE^{-/-} mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 557: 334-341
- [70] Tao J, Yang P, Xie L, et al. Gastrodin induces lysosomal biogenesis and autophagy to prevent the formation of foam cells via AMPK-FoxO1-TFEB signalling axis. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12): 5769-5781
- [71] Li Y, Pan J, Yu JJJ, et al. Huayu Qutan Recipe promotes lipophagy and cholesterol efflux through the mTORC1/TFEB/ABCA1-SCARB1 signal axis. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8): e18257
- [72] Hui B, Hou X, Liu R, et al. Gypenoside inhibits ox-LDL uptake and foam cell formation through enhancing Sirt1-FOXO1 mediated autophagy flux restoration. *Life Sci*, 2021, 264: 118721
- [73] Ko M, Oh GT, Park J, et al. Extract of high hydrostatic pressure-treated danshen (*Salvia miltiorrhiza*) ameliorates atherosclerosis via autophagy induction. *BMB Rep*, 2020, 53(12): 652-657
- [74] Li B, Ji Y, Yi C, et al. Rutin inhibits Ox-LDL-mediated macrophage inflammation and foam cell formation by inducing autophagy and modulating PI3K/ATK signaling. *Molecules*, 2022, 27(13): 4201