

# 巨噬细胞在动脉粥样硬化中的作用与机制



周宇恒<sup>1</sup>, 董新年<sup>2</sup>, 李玥潼<sup>1</sup>, 朱顶立<sup>1</sup>, 李立志<sup>1</sup>, 李仔豪<sup>3</sup>, 蒋植成<sup>4</sup>

1. 南通大学杏林学院医学部 (江苏南通 226236)
2. 南京医科大学康达学院临床医学部 (江苏连云港 222000)
3. 南京医科大学附属宿迁第一人民医院康复医学科 (江苏宿迁 223800)
4. 南通大学医学院 (江苏南通 226001)

**【摘要】** 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性炎症性疾病, 是多种心脑血管病的主要病变基础, 也是导致死亡的主要原因之一。巨噬细胞是 AS 斑块中主要的免疫细胞, 且与疾病的进展密切相关, 其生物学特性、表型比例和分泌的细胞因子决定了 AS 斑块的稳定性、大小和病变进展状况, 因此, 巨噬细胞被视为治疗 AS 强有力的靶点。本文从巨噬细胞极化特性、巨噬细胞调控 AS 的潜在分子机制, 及靶向调控巨噬细胞极化对 AS 的影响等方面进行阐述, 以期为更深入研究 AS 发病的分子机制和提高其治疗效果提供理论依据。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 巨噬细胞; 炎症; 极化; 靶点

## The role and mechanism of macrophages in atherosclerosis

ZHOU Yuheng<sup>1</sup>, DONG Xinnian<sup>2</sup>, LI Yuetong<sup>1</sup>, ZHU Dingli<sup>1</sup>, LI Lizhi<sup>1</sup>, LI Zihao<sup>3</sup>, JIANG Zhicheng<sup>4</sup>

1. Faculty of Medicine, Nantong University Xinglin College, Nantong 226236, Jiangsu Province, China

2. Department of Clinical Medicine, Kangda College of Nanjing Medical University, Lianyungang 222000, Jiangsu Province, China

3. Department of Rehabilitation Medicine, Suqian First Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suqian 223800, Jiangsu Province, China

4. Medical School, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Corresponding author: JIANG Zhicheng, Email: 17773757071@163.com

**【Abstract】** Atherosclerosis (AS) is a chronic inflammatory disease, which is the main pathological basis of many cardiovascular and cerebrovascular diseases, and one of the main causes of death. Macrophages are the main immune cells in AS plaques and are closely related to the progression of the disease. Their biological characteristics, phenotype proportion, and secreted cytokines determine the stability, size, and lesion progression of AS plaques. Therefore, macrophages are considered a powerful target for treating AS. This article elaborates on the polarization characteristics of macrophages, the potential molecular mechanisms of macrophage regulation of AS, and the impact of targeted regulation of macrophage polarization on AS, in order to provide theoretical basis for further research on the molecular mechanisms of AS pathogenesis and improve its therapeutic effect.

**【Keywords】** Atherosclerosis; Macrophage; Inflammation; Polarization; Target

DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405049](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405049)

通信作者: 蒋植成, Email: 17773757071@163.com

<https://slyx.whuzhmedj.com/>

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种涉及脂质代谢异常的慢性炎症性疾病, 由于存在针对动脉壁的相关免疫反应, 故其与自身免疫性疾病有一定的相似之处, 其主要病理变化包括血管内膜增厚、脂质异常积累及 AS 斑块生成<sup>[1]</sup>。多数免疫细胞与 AS 的发生发展密切相关, 包括单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞和 T 细胞等。既往研究表明, 巨噬细胞在 AS 进展过程中扮演了不可或缺的角色, 作为 AS 斑块中的主要免疫细胞类型, 巨噬细胞通过极化表达促炎 M1 型和抗炎 M2 型, 参与包括动脉硬化斑块的形成、生长、破裂和伤口愈合等在内的多个过程, 并通过调节炎症进展、AS 斑块稳定性及其周边免疫微环境促进或抑制 AS 的发生发展<sup>[2-3]</sup>。因此, 巨噬细胞对 AS 的进展或消退起到了至关重要的作用, 进一步探究其在 AS 中的具体分子作用机制, 靶向巨噬细胞或调节巨噬细胞极化, 可为未来基于巨噬细胞治疗 AS 和研发新型治疗药物提供依据。

## 1 巨噬细胞的极化

巨噬细胞是人体主要的免疫细胞之一, 在清除病原体、凋亡细胞和细胞碎片中起关键作用。此外, 它们还积极参与组织炎症和再生过程。巨噬细胞极化是指巨噬细胞针对所处环境的不同, 在各种细胞因子诱导下通过改变细胞表型而表现出不同生物学功能的过程<sup>[4]</sup>。促炎 M1 型和抗炎

M2 型是巨噬细胞极化谱主要表现的两个极端细胞表型。M1 型巨噬细胞又称炎性巨噬细胞, 其可被干扰素  $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子诱导产生, 并分泌多种促炎细胞因子, 如 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12) 和白细胞介素-23 (interleukin-23, IL-23) 等, 持续促进炎症发展<sup>[5]</sup>。反之, M2 型巨噬细胞又称抗炎巨噬细胞, 具有中和 M1 型巨噬细胞引发的炎症反应的作用。M2 型巨噬细胞主要由白细胞介素-4 (interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-13 (interleukin-13, IL-13) 和白细胞介素-1b (interleukin-1b, IL-1b) 诱导产生, 具有参与组织修复和纤维化、吞噬病原体、促进血管生成以及分泌细胞因子, 如白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)、IL-12 和转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等多种生物学作用<sup>[6]</sup>, 见图 1。生理状况下, M1 型和 M2 型巨噬细胞数量的动态平衡在维持机体正常免疫功能中具有重要作用。研究表明, 巨噬细胞在 AS 斑块浸润数量, 以及它们的极化状态和不同表型的相对比例对 AS 的发生发展起到至关重要的作用<sup>[7]</sup>。因此, 调节斑块中的巨噬细胞极化和表型比例对研究 AS 发生进展的具体病理机制以及为临床治疗提供潜在干预靶点具有重要意义。

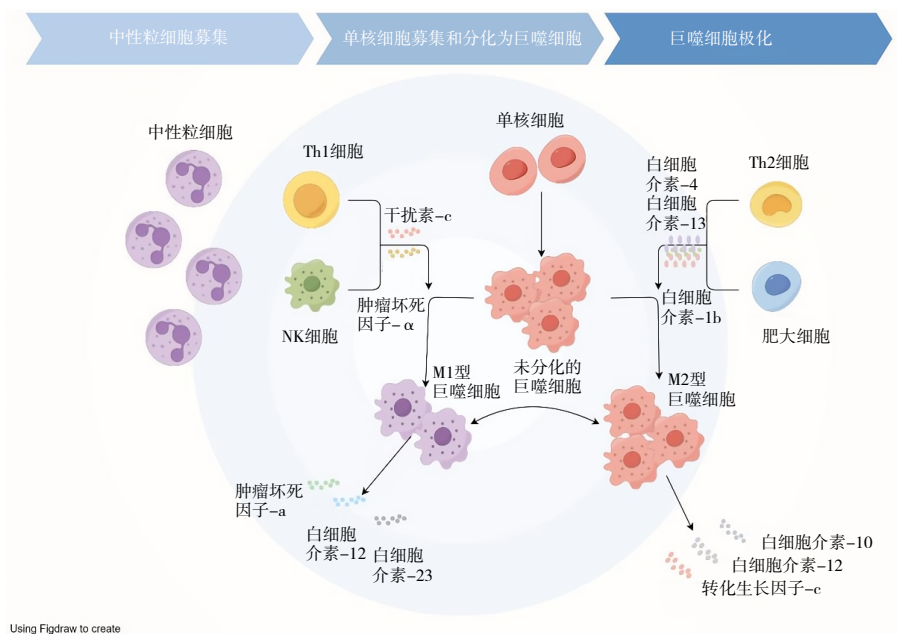


图1 巨噬细胞极化及分泌示意图

Figure 1. Schematic diagram of macrophage polarization and secretion

## 2 巨噬细胞在AS中的作用

### 2.1 M1型巨噬细胞在AS中作用

在 AS 中, 不同巨噬细胞表型位于 AS 斑块的不同部位, M1 型巨噬细胞是斑块梗死区和易发破裂区的主要表型细胞, 而 M2 型巨噬细胞在血管外膜及炎症消退的稳定斑块区占主导地位<sup>[8]</sup>。巨噬细胞极化表型受 AS 斑块微环境的影响, AS 斑块区域富含的脂质及其衍生物可调节巨噬细胞的极化分型。研究表明, 胆固醇结晶可诱导巨噬细胞极化为 M1 型, M1 型巨噬细胞可以激活 NLRP3 炎性小体, 促进炎症进展, 并释放白细胞介素 -1 (interleukin-1, IL-1) 和白细胞介素 -8 (interleukin-8, IL-8), 促进 AS 形成<sup>[9]</sup>。斑块中氧化低密度脂蛋白的不断累积可诱导 M2 型巨噬细胞向 M1 型转化、血管内皮细胞的损伤, 并增加促炎细胞因子白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8 和单核细胞趋化蛋白 -1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 的分泌, M1 型巨噬细胞数量的增加、内皮细胞的损伤和促炎因子分泌增加是导致 AS 斑块破裂的主要驱动因素<sup>[10]</sup>。与之相似, IL-12 诱导极化产生的 M1 型巨噬细胞可以产生 CD40, CD40 已被证实与颈 AS 病变的严重程度及潜在的心血管并发症呈正相关关系, 斑块中 CD40 和 CD40L 水平不仅与血管重构直接相关, 而且通过诱导内皮细胞活化增强粘附分子表达, 促进内皮细胞上 vWF 蛋白多体的形成和血小板 - 白细胞聚集体形成, 进一步促进血管炎症进展<sup>[11]</sup>。因此, CD40 和 CD40L 都具有直接参与 AS 进展的作用。此外,

巨噬细胞向 M1 型极化还可能受到 AS 斑块中缺氧状态的影响。Feng 等的研究证实, 缺氧诱导因子 -1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 能够激活核转录因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 增加一氧化氮合酶表达, 导致巨噬细胞表型向 M1 型分化, 促进血管炎症进展<sup>[12]</sup>。另有文献报道, 多不饱和脂肪酸具有明显抗 AS 作用, 机制可能与其调节巨噬细胞抗炎作用有关<sup>[13-14]</sup>。其中, 亚油酸可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 抑制巨噬细胞向 M1 型细胞极化, 并显著抑制炎症因子 NF- $\kappa$ B、CC 趋化因子配体 -2 (chemokine ligand-2, CCL-2) 和环氧化酶 -2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 等相关促炎基因的表达, 从而减缓 AS 进展<sup>[15]</sup>。此外, 多不饱和脂肪酸还能够对饱和脂肪酸介导的 AS 起到抑制作用。宋玮等在一项研究中观察中药茺菀丸对小鼠 AS 的影响, 结果显示, 持续对小鼠给药茺菀丸 12 周后, 低剂量组和高剂量组 AS 斑块占比明显低于对照组, 具体机制为茺菀丸主要通过 PPAR $\gamma$  / NF- $\kappa$ B 信号轴靶向调控 TNF- $\alpha$ 、IL-4 和 IL-6 等细胞因子的表达, 抑制巨噬细胞向 M1 型分化和炎症进展, 减少脂质堆积, 从而发挥治疗 AS 的作用<sup>[16]</sup>。调控 M1 型表达的生物分子/药物在 AS 中的效应总结见表 1。抑制巨噬细胞向促炎 M1 型分化或下调激活 M1 型的相关细胞因子的分泌, 对减缓 AS 进展具有重要意义, 未来还需进一步研究 M1 型巨噬细胞调控 AS 的具体分子机制, 以加速相关治疗药物或方法应用于临床治疗。

表1 调控M1型表达的生物分子/药物在AS中的效应总结

Table 1. Summary of effects of biomolecules/drugs regulating M1-type expression in AS

生物分子/药物	巨噬细胞M1型调控	生物学效应
胆固醇结晶 <sup>[9]</sup>	促进M1型表达	促进血管炎症进展, 降低AS斑块稳定性
氧化低密度脂蛋白 <sup>[10]</sup>	促进M2型极化为M1型	损伤血管内皮细胞, 促进AS斑块破裂
IL-12 <sup>[11]</sup>	促进M1型表达	促进AS斑块进展
HIF-1 $\alpha$ <sup>[12]</sup>	促进M1型表达	促进血管炎症进展
亚油酸 <sup>[15]</sup>	抑制M1型表达	抑制血管炎症进展, 减缓AS进展
茺菀丸 <sup>[16]</sup>	抑制M1型表达	抑制血管炎症进展, 减少脂质堆积

### 2.2 M2型巨噬细胞在AS中的作用

不同形式的胆固醇酯可能通过不同机制调节

巨噬细胞向 M2 表型极化。亚油酸是 AS 斑块中的主要胆固醇酯, 其氧化后可以通过激活 TGF- $\beta$  信

号通路诱导巨噬细胞向 M2 型极化, M2 型巨噬细胞数量的增加有利于 AS 斑块消退<sup>[17]</sup>。共轭亚油酸和二十二碳六烯酸也被发现具有诱导巨噬细胞向抗炎 M2 表型极化的作用, 从而促进 AS 斑块消退, 机制上可能与 Toll 样受体 4 (toll-like receptors4, TLR4) 相关信号通路的激活及抑制炎症进展有关<sup>[18]</sup>。另有研究证实, 在病变早期, 存在于斑块内的 M2 型巨噬细胞主要通过释放胶原蛋白及增强对凋亡细胞的清除作用来维持 AS 斑块稳定性, 延缓疾病进展<sup>[19]</sup>。一项针对小鼠 AS 模型的体内研究发现, 随着疾病逐渐消退, 病变区内 M2 型巨噬细胞的标记物含量明显增加, 而 M1 型巨噬细胞的标记物含量则明显下降<sup>[20]</sup>。此外, 含高水平 M2 型巨噬细胞的斑块病变区的炎症反应明显低于含高水平 M1 型巨噬细胞的斑块, 且斑块中的胆固醇浓度更低, 疾病恢复更快<sup>[21]</sup>。在 AS 的发展过程中, M1/M2 型巨噬细胞比值通常是动态变化的, 且两种亚型细胞之间可以相互转化。Gong 等通过离体再极化实验发现, 在 IL-4 诱导下, M1 型巨噬细胞可以极化为 M2 型, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和干扰素-g (interferon-g, IFN-g) 诱导下, M2 型可以极化为 M1 型, 提示巨噬细胞从 M1 型向 M2 型分化可能通过促进纤维化和血管生成, 以此进行组织修复、促进炎症消退并提高 AS 斑块的稳定性<sup>[22]</sup>。沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是 sirtuin 类蛋白中的一员, 在巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞中具有保护 AS 的作用, 其通过 SIRT1/核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2) / 谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4)

信号轴促进 M2 型巨噬细胞而抑制 M1 型巨噬细胞的增加, 并改善 AS 斑块的炎症微环境, 从而抑制炎症进展, 发挥抗 AS 作用<sup>[23]</sup>。Luo 等体外研究发现, 天然皂素 Araloside C 可以使暴露于氧化低密度脂蛋白中的 RAW264.7 巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞极化, 增加自噬体数量, 调节自噬相关蛋白的表达, 从而减少小鼠 AS 斑块面积, 起到抑制 AS 进展的作用<sup>[24]</sup>, 其作用机制与 Araloside C 靶向调节 sirt1 蛋白表达水平有关, sirt1 蛋白表达水平增加可以进一步促进自噬增加和巨噬细胞 M2 型极化, 提示 Araloside C 有望成为靶向调节巨噬细胞极化和改善 AS 治疗效果的药物。间充质干细胞衍生外泌体被证实具有缓解 AS 的潜力。Ma 等研究发现, 含有 miRNA-21a-5p 的间充质干细胞来源的外泌体, 通过靶向调控 Krüppel 样因子 6 (Krüppel like factor 6, KLF6) 和细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase1/2, ERK1/2) 信号轴促进巨噬细胞向 M2 型极化, 调控 M1/M2 型巨噬细胞比例, 减少巨噬细胞浸润和 AS 斑块面积, 从而减缓 AS 发展, 提示间充质干细胞衍生的外泌体可能是一种治疗 AS 的潜在方法<sup>[25]</sup>。调控 M2 型表达的生物分子在 AS 中的效应总结见表 2。巨噬细胞极化与 AS 的发生发展密切相关, M1 型巨噬细胞具有促炎作用, 主要介导加速了 AS 的发展; M2 型巨噬细胞主要具有促进损伤修复和抑制炎症进展的作用, 并在一定程度上抑制 AS 进展。斑块区 M1/M2 型巨噬细胞比例失衡对 AS 的发展具有重要影响, 调节巨噬细胞极化表型可能成为治疗 AS 的潜在干预靶点。

表2 调控M2型表达的生物分子在AS中效应总结

Table 2. Summary of effects of biomolecules regulating M2-type expression in AS

生物分子	巨噬细胞M2型调控	生物学效应
共轭亚油酸、二十二碳六烯酸 <sup>[18]</sup>	促进M2型表达	抑制炎症进展
白细胞介素-4 <sup>[22]</sup>	促进M1型极化为M2型	抑制AS斑块进展
LPS、IFN-g <sup>[22]</sup>	促进M2型极化为M1型	促进炎症进展
SIRT1 <sup>[23]</sup>	促进M2型表达	改善AS斑块炎症微环境, 抑制炎症进展
Araloside C <sup>[24]</sup>	促进M2型表达	抑制AS进展
miRNA-21a-5p <sup>[25]</sup>	促进M2型表达	抑制AS进展

### 3 巨噬细胞与AS治疗

#### 3.1 生物分子

由于 M1 型和 M2 型巨噬细胞在调控炎症方面具有相反作用,因此巨噬细胞极化表型改变,特别是抑制 M1 型表达、促进 M2 型表达可能对 AS 斑块进展起到明显的抑制作用。Panhuis 等发现藏红花中的活性成分藏红花素可以通过靶向激活蛋白激酶相关信号通路,诱导大鼠模型中冠状 AS 斑块中巨噬细胞表型向 M2 型转变<sup>[26]</sup>。原儿茶酸是一种黄酮醇,其对 AS 具有显著保护作用。研究证实,原儿茶酸可以通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol3-kinase, PI3-K) - 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 Akt) 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制 STAT6 蛋白磷酸化和促进 PPAR $\gamma$  激活,诱导大鼠模型中 M2 型巨噬细胞数量增加,提高 AS 斑块稳定性<sup>[27]</sup>。白藜芦醇是一种植物源性多酚类化合物,研究发现,白藜芦醇可以抑制 mTOR 蛋白诱导的 M2 型巨噬细胞自噬,而过度自噬是导致细胞死亡和 AS 斑块不稳定的主要原因,这提示白藜芦醇在抗 AS 中发挥重要作用<sup>[28]</sup>。

过敏毒素 C3a 受体 (anti-c3a receptor, C3aR) 及其相关信号通路在多种炎症疾病中发挥保护作用。Wei 等通过实验发现, C3aR 在 AS 发展中同样具有保护作用,并揭示 C3aR 通过 C3a/C3aR 信号轴介导抗炎反应和促进 M2 型巨噬细胞极化,从而在 AS 中发挥保护作用<sup>[29]</sup>。Krüppel 样因子 4 (krüppel-like factor4, KLF4) 是参与细胞生长、分化和增殖的重要转录因子,已被证实调节心血管疾病中发挥重要作用。Li 等发现 KLF4 通过调节胆固醇-25-羟化酶 (cholesterol-25-hydroxylase, Ch25h) 和肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 表达,并激活 KLF4/Ch25h/LXR 信号通路,从而增加胆固醇在血管中的逆向运输及巨噬细胞向 M2 表型极化,并降低炎症因子引发的全身性炎症反应,进一步防止 AS 斑块进展<sup>[30]</sup>。此外,研究表明, miRNA-494-3p、miRNA-216a 和 miRNA-27b 分子在 AS 斑块中表达明显增加,并通过抑制翻译过程或增强 mRNA 降解负调控基因表达,调节巨噬细胞极化,此过程不仅有利于减少 AS 斑块的形成,且增加了斑块的稳定性<sup>[31]</sup>。

综上,多种生物分子可以通过不同机制调控巨噬细胞极化,从而影响 AS 的发展,虽然目前这些生物分子还未实际临床应用,但它们为通过调控巨噬细胞极化,减少 AS 斑块的形成、面积和增强斑块稳定性等方面提供了新的研究思路。

#### 3.2 治疗性药物

除上述生物分子外,研究发现,包括常规西药和中药在内的许多药物均具有调节巨噬细胞极化的作用,深入探究这些药物的具体作用机制,可为预防和治疗 AS 提供新思路<sup>[32-33]</sup>。冠心康作为临床上常用的心血管药物,具有扩张血管、改善冠状动脉血流量等作用。研究表明,冠心康可以通过靶向激活细胞外信号调节蛋白激酶 5 (extracellular regulated protein kinase 5, ERK5) /NRF2 信号轴,抑制 LPS 和氧化低密度脂蛋白诱导的巨噬细胞铁死亡,而铁死亡的发生常伴有巨噬细胞向 M1 型极化<sup>[34]</sup>。研究证实,冠心康在调控巨噬细胞铁死亡、抑制炎症进展和维持 AS 斑块稳定性等方面具有重要作用<sup>[35]</sup>。半乳糖凝集素 (galectin, Gal) 是一组动物凝集素,可以特异性地与  $\beta$ -半乳糖苷结合,在细胞凋亡、损伤修复和炎症反应等生理病理过程中起关键作用。研究发现, Gal-3 在调节巨噬细胞向 M2 型极化方面具有显著作用,并可减少脂质聚集和延缓 AS 斑块进展<sup>[36]</sup>。VX765 是一种公认的 Caspase-1 抑制剂,其同样被发现具有抗 AS 和抗炎作用,机制上可能与抑制 Caspase-1 介导的 IL-1 $\beta$  分泌有关,并以此抑制促炎 M1 型巨噬细胞分化,增强抗炎 M2 型巨噬细胞分化<sup>[37]</sup>。利伐沙班是一种新型口服抗凝剂,已被证实可以通过抑制 FXa 因子诱导的蛋白酶激活受体-2 (proteinase activated receptor-2, PAR-2) /Akt/ HIF-1 $\alpha$  信号通路来抑制 M1 型巨噬细胞极化<sup>[38]</sup>。西格列汀是一种广泛用于治疗 2 型糖尿病的药物,已被证实可通过基质细胞衍生因子-2 (stromal cell-derived factor-1, SDF-2) / C-X-C 型趋化因子受体-1 (C-X-C motif chemokine receptor-1, CXCR-1) 信号传导通路促进巨噬细胞向 M2 型极化,从而减轻早期 AS 病变<sup>[39]</sup>。此外,一些能够诱导巨噬细胞自噬的药物和化合物,如辛伐他汀、橙皮苷、小檗碱和熊果酸,也被认为在减少 AS 病变方面发挥积极作用<sup>[40-41]</sup>。上述研究均表明,西药和中药在内的许多药物无论是活性单体成分还是混合化合物,均可通过多种信号

通路影响巨噬细胞的极化, 从而影响 AS 的发生发展, 但其具体作用机制仍有待进一步研究。

### 3.3 靶向药物递送

巨噬细胞以不同表型参与了 AS 整个过程, 因此将其作为 AS 治疗靶点尤为重要, 由于巨噬细胞具有吞噬特性, 可以内吞纳米或微米大小的颗粒, 这使其有望成为强有力的药物传递系统, 从而达到靶向治疗 AS 的作用<sup>[42-44]</sup>。CD36 蛋白和 A 类清道夫受体 (class A scavenger receptor, SR-A) 主要负责调控 AS 中巨噬细胞对 LDL 的摄取, 磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine, PS) 可以特异性靶向巨噬细胞 CD36 受体。Jiang 等使用一种双功能纳米平台发现, 利用 PS 修饰 Rhdl 蛋白 (重组高密度脂蛋白) 形成纳米颗粒, 并装载匹伐他汀、过氧化物酶和 SR-A 后, 可以正反馈促进 CD36 受体表达, 进一步增加巨噬细胞对纳米颗粒的摄取和对脂质的处理能力, 研究还发现, 通过纳米颗粒给药 4 周后, 药物在 AS 斑块中积累增加 3.3 倍; 给药 3 个月后, 斑块面积减少 65.8%, AS 进展得到显著控制<sup>[45]</sup>。另一项研究发现, 姜黄素负载含 PS 的纳米脂质载体可有效抑制巨噬细胞脂质积累和炎症激活, 与单独使用姜黄素或磷脂酰丝氨酸相比, 效果更佳, 提示选择性给药在 AS 治疗中具有较好的前景<sup>[46]</sup>。因此, 进一步探究基于巨噬细胞的靶向药物递送平台对靶向治疗 AS 和提高临床治疗药物疗效具有重要意义。

## 4 小结

AS 的发生发展涉及复杂的病理过程, 巨噬细胞亚型比例失衡是 AS 进展的重要驱动因素, 鉴于巨噬细胞在 AS 中的重要作用, 选择性调节巨噬细胞极化, 促进巨噬细胞表型向抗炎亚型转化, 并通过铁死亡、自噬和焦亡等途径调控巨噬细胞死亡, 有望成为预防和治疗 AS 的有效途径。由于巨噬细胞极化及其对 AS 的调控过程中涉及丰富的信号通路, 因此, 进一步研究相关信号通路并以关键信号通路作为切入点研发相关靶向药物, 发展 AS 靶向治疗具有较为广阔的前景。但目前仍有许多问题亟待解决: 首先, 巨噬细胞表型的区分仍不够详细, 未来应进一步区分巨噬细胞不同极化表型, 并探究不同极化表型的生物学功能及其在 AS 中的具体作用机制; 其次, 巨噬

细胞作为 AS 治疗靶点方面的研究较分散, 且目前仍缺乏较全面的数据证实基于巨噬细胞治疗 AS 的安全性和有效性, 未来有待进一步探究; 最后, 除巨噬细胞外, AS 的发展还涉及许多其他细胞, 未来还需进一步研究 AS 斑块中巨噬细胞与其他细胞之间的潜在联系。

### 参考文献

- 1 Roger VL, Sidney S, Fairchild AL, et al. Recommendations for cardiovascular health and disease surveillance for 2030 and beyond: a policy statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e104-e119. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000756](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000756).
- 2 Liu X, Guo JW, Lin XC, et al. Macrophage NFATc3 prevents foam cell formation and atherosclerosis: evidence and mechanisms[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(47): 4847-4861. DOI: [10.1093/eurheartj/ehab660](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab660).
- 3 刘梦华, 程序, 赵梦竹, 等. 血府逐瘀胶囊对动脉粥样硬化小鼠巨噬细胞极化的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(12): 54-61. [Liu MH, Cheng X, Zhao MZ, et al. Effect of Xuefu Zhuyu Capsules on polarization of macrophages in mice with atherosclerosis[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2024, 30 (12): 54-61.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20240714](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20240714).
- 4 Weivoda MM, Bradley EW. Macrophages and bone remodeling[J]. *J Bone Miner Res*, 2023, 38(3): 359-369. DOI: [10.1002/jbmr.4773](https://doi.org/10.1002/jbmr.4773).
- 5 Orecchioni M, Ghosheh Y, Pramod AB, et al. Macrophage polarization: different gene signatures in M1(LPS+) vs. classically and M2(LPS-) vs. alternatively activated macrophages[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1084. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01084](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01084).
- 6 Yunna C, Mengru H, Lei W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877: 173090. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.173090](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090).
- 7 Canfrán-Duque A, Rotllan N, Zhang X, et al. Macrophage-derived 25-hydroxycholesterol promotes vascular inflammation, atherogenesis, and lesion remodeling[J]. *Circulation*, 2023, 147(5): 388-408. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059062](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059062).
- 8 Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis[J].

- Cell Mol Life Sci, 2020, 77(10): 1919–1932. DOI: [10.1007/s00018-019-03371-3](https://doi.org/10.1007/s00018-019-03371-3).
- 9 Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357–1361. DOI: [10.1038/nature08938](https://doi.org/10.1038/nature08938).
- 10 Luo X, Zhou X. CircRNA-PTPRA knockdown inhibits atherosclerosis progression by repressing ox-LDL-induced endothelial cell injury via sponging of miR-671-5p[J]. Biochem Genet, 2023, 61(1): 187–201. DOI: [10.1007/s10528-022-10256-x](https://doi.org/10.1007/s10528-022-10256-x).
- 11 Bosmans LA, Bosch L, Kusters PJH, et al. The CD40-CD40L dyad as immunotherapeutic target in cardiovascular disease[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2021, 14(1): 13–22. DOI: [10.1007/s12265-020-09994-3](https://doi.org/10.1007/s12265-020-09994-3).
- 12 Feng X, Du M, Li S, et al. Hydroxysafflor yellow A regulates lymphangiogenesis and inflammation via the inhibition of PI3K on regulating AKT/mTOR and NF- $\kappa$ B pathway in macrophages to reduce atherosclerosis in ApoE $^{-/-}$  mice[J]. Phytomedicine, 2023, 112: 154684. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.154684](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154684).
- 13 Djuricic I, Calder PC. Omega-3 ( $n-3$ ) fatty acid - statin interaction: evidence for a novel therapeutic strategy for atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Nutrients, 2024, 16(7): 962. DOI: [10.3390/nu16070962](https://doi.org/10.3390/nu16070962).
- 14 Kharazmi-Khorassani J, Ghafarian Zirak R, Ghazizadeh H, et al. The role of serum monounsaturated fatty acids (MUFAs) and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) in cardiovascular disease risk[J]. Acta Biomed, 2021, 92(2): e2021049. DOI: [10.23750/abm.v92i2.9235](https://doi.org/10.23750/abm.v92i2.9235).
- 15 Poznyak AV, Nikiforov NG, Starodubova AV, et al. Macrophages and foam cells: brief overview of their role, linkage, and targeting potential in atherosclerosis[J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1221. DOI: [10.3390/biomedicines9091221](https://doi.org/10.3390/biomedicines9091221).
- 16 宋玮, 张钟艺, 王楷, 等. 茺萸丸通过 PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B 信号通路促进巨噬细胞 M2 型极化防治动脉粥样硬化 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(1): 243–250. [Song W, Zhang ZY, Wang K, et al. Zhuyu Pills promote polarization of macrophages toward M2 phenotype to prevent atherosclerosis via PPAR $\gamma$ /NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2024, 49 (1): 243–250.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjmm.20230823.501](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjmm.20230823.501).
- 17 Liu QL, Liu ZX, Wu D, et al. Relationship between polyunsaturated fatty acid metabolism and atherosclerosis[J]. Rev Cardiovasc Med, 2024, 25(4): 142. DOI: [10.31083/j.rcm2504142](https://doi.org/10.31083/j.rcm2504142).
- 18 Quan YZ, Ma A, Ren CQ, et al. Ganoderic acids alleviate atherosclerosis by inhibiting macrophage M1 polarization via TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Atherosclerosis, 2024, 391: 117478. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2024.117478](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117478).
- 19 Chen Y, Waqar AB, Nishijima K, et al. Macrophage - derived MMP-9 enhances the progression of atherosclerotic lesions and vascular calcification in transgenic rabbits[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(7): 4261–4274. DOI: [10.1111/jcmm.15087](https://doi.org/10.1111/jcmm.15087).
- 20 Cai Y, Wen J, Ma S, et al. Huang-Lian-Jie-Du decoction attenuates atherosclerosis and increases plaque stability in high-fat diet-induced ApoE $^{-/-}$  mice by inhibiting M1 macrophage polarization and promoting M2 macrophage polarization[J]. Front Physiol, 2021, 12: 666449. DOI: [10.3389/fphys.2021.666449](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.666449).
- 21 Luo G, Xiang L, Xiao L. Quercetin alleviates atherosclerosis by suppressing oxidized LDL-induced senescence in plaque macrophage via inhibiting the p38MAPK/p16 pathway[J]. J Nutr Biochem, 2023, 116: 109314. DOI: [10.1016/j.jnutbio.2023.109314](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109314).
- 22 Gong M, Zhuo X, Ma A. STAT6 upregulation promotes M2 macrophage polarization to suppress atherosclerosis[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2017, 23: 240–249. DOI: [10.12659/msmbr.904014](https://doi.org/10.12659/msmbr.904014).
- 23 Gao M, Dong L, Yang Y, et al. The anti-atherosclerotic effect of Paeonol against the lipid accumulation in macrophage-derived foam cells by inhibiting ferroptosis via the SIRT1/NRF2/GPX4 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 708: 149788. DOI: [10.1016/j.bbrc.2024.149788](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.149788).
- 24 Luo Y, Lu S, Gao Y, et al. Araloside C attenuates atherosclerosis by modulating macrophage polarization via Sirt1-mediated autophagy[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(2): 1704–1724. DOI: [10.18632/aging.102708](https://doi.org/10.18632/aging.102708).
- 25 Ma J, Chen L, Zhu X, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-21a-5p promotes M2 macrophage polarization and reduces macrophage infiltration to attenuate atherosclerosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin

- (Shanghai), 2021, 53(9): 1227–1236. DOI: [10.1093/abbs/gmab102](https://doi.org/10.1093/abbs/gmab102).
- 26 In Het Panhuis W, Schönke M, Modder M, et al. Time-restricted feeding attenuates hypercholesterolaemia and atherosclerosis development during circadian disturbance in APOE\*3–Leiden.CETP mice[J]. *EBioMedicine*, 2023, 93: 104680. DOI: [10.1016/j.ebiom.2023.104680](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104680).
- 27 Liu Y, Wang X, Pang J, et al. Attenuation of atherosclerosis by protocatechuic acid via inhibition of M1 and promotion of M2 macrophage polarization[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(3): 807–818. DOI: [10.1021/acs.jafc.8b05719](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05719).
- 28 Abd Rahim IN, Mohd Kasim NA, Omar E, et al. Safety evaluation of saffron extracts in early and established atherosclerotic New Zealand white rabbits[J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0295212. DOI: [10.1371/journal.pone.0295212](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295212).
- 29 Wei LL, Ma N, Wu KY, et al. Protective role of C3aR (C3a anaphylatoxin receptor) against atherosclerosis in atherosclerosis-prone mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2070–2083. DOI: [10.1161/ATVBAHA.120.314150](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.314150).
- 30 Li Z, Martin M, Zhang J, et al. Krüppel-like factor 4 regulation of cholesterol-25-hydroxylase and liver X receptor mitigates atherosclerosis susceptibility[J]. *Circulation*, 2017, 136(14): 1315–1330. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027462](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027462).
- 31 van Ingen E, Foks AC, Woudenberg T, et al. Inhibition of microRNA-494-3p activates Wnt signaling and reduces proinflammatory macrophage polarization in atherosclerosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26: 1228–1239. DOI: [10.1016/j.omtn.2021.10.027](https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.10.027).
- 32 Hu G, Yuan Z, Wang J. Autophagy inhibition and ferroptosis activation during atherosclerosis: hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  inhibitor PX-478 alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and suppressing ferroptosis in macrophages[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 161: 114333. DOI: [10.1016/j.biopha.2023.114333](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114333).
- 33 He P, Wang H, Cheng S, et al. Geniposide ameliorates atherosclerosis by regulating macrophage polarization via perivascular adipocyte-derived CXCL14[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 314: 116532. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116532](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116532).
- 34 李斯锦, 陶丽宇, 王怡茹, 等. 冠心康通过激活 ERK5/Nrf2 通路对 ox-LDL 和 LPS 诱导的巨噬细胞铁死亡的影响[J]. *时珍国医国药*, 2024, 35(1): 12–17. [Li SJ, Tao LY, Wang YR, et al. Effect of Guanxinkang on ox-LDL and LPS induced ferroptosis in macrophages by activating ERK5 /Nrf2 pathway[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2024, 35(1): 12–17.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0805.2024.01.03](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0805.2024.01.03).
- 35 王建茹, 张一凡, 毛美娇, 等. 冠心康含药血清通过活化 ERK5 对 ox-LDL 负载的巨噬细胞胞葬作用的影响[J]. *暨南大学学报 (自然科学与医学版)*, 2020, 41(4): 289–302. [Wang JR, Zhang YF, Mao MJ, et al. Effect of Guanxinkang medicated serum on efferocytosis of ox-LDL-loaded macrophages by activating ERK5 in vitro[J]. *Journal of Jinan University (Natural Science & Medicine Edition)*, 2020, 41(4): 289–302.] DOI: [10.11778/J.jdx.2020.04.001](https://doi.org/10.11778/J.jdx.2020.04.001).
- 36 Kane J, Jansen M, Hendrix S, et al. Anti-Galectin-2 antibody treatment reduces atherosclerotic plaque size and alters macrophage polarity[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(6): 1047–1057. DOI: [10.1055/a-1711-1055](https://doi.org/10.1055/a-1711-1055).
- 37 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. DOI: [10.1038/s41419-022-04966-8](https://doi.org/10.1038/s41419-022-04966-8).
- 38 Ma Y, Zhang Y, Qiu C, et al. Rivaroxaban suppresses atherosclerosis by inhibiting FXa-induced macrophage M1 polarization-mediated phenotypic conversion of vascular smooth muscle cells[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 739212. DOI: [10.3389/fcvm.2021.739212](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.739212).
- 39 Zhang X, Wang Z, Li X, et al. Polydatin protects against atherosclerosis by activating autophagy and inhibiting pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116304. DOI: [10.1016/j.jep.2023.116304](https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116304).
- 40 Peng R, Ji H, Jin L, et al. Macrophage-based therapies for atherosclerosis management[J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 8131754. DOI: [10.1155/2020/8131754](https://doi.org/10.1155/2020/8131754).
- 41 赵兴艳, 汤正珍, 岳春, 等. 橙皮苷调控 Jagged1/Notch1 通路对巨噬细胞极化及细支气管炎小鼠肺损伤的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(5): 777–784. [Zhao XY, Tang ZZ, Yue C, et al. Hesperidin regulates Jagged1/Notch1 pathway to promote macrophage



- polarization and alleviate lung injury in mice with bronchiolitis[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2022, 44(5): 777–784.] DOI: [10.3881/j.issn.1000-503X.14888](https://doi.org/10.3881/j.issn.1000-503X.14888).
- 42 Perera B, Wu Y, Nguyen NT, et al. Advances in drug delivery to atherosclerosis: investigating the efficiency of different nanomaterials employed for different type of drugs[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 22: 100767. DOI: [10.1016/j.mtbio.2023.100767](https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100767).
- 43 Togami K, Zhan X, Ishizawa K, et al. Development of LOX-1 antibody modified immuno-liposomes as drug carriers to macrophages in atherosclerotic lesions[J]. *Pharmazie*, 2023, 78(8): 113–116. DOI: [10.1691/ph.2023.3004](https://doi.org/10.1691/ph.2023.3004).
- 44 Chen Y, Wang H, Pan J, et al. Macrophage-targeted ultrasound nanobubbles for highly efficient sonodynamic therapy of atherosclerotic plaques by modulating M1-to-M2 polarization[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 389: 117423. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2023.117423](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117423).
- 45 Jiang C, Qi Z, He W, et al. Dynamically enhancing plaque targeting via a positive feedback loop using multifunctional biomimetic nanoparticles for plaque regression[J]. *J Control Release*, 2019, 308: 71–85. DOI: [10.1016/j.jconrel.2019.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.07.007).
- 46 Wang J, Kang YX, Pan W, et al. Enhancement of anti-inflammatory activity of curcumin using phosphatidylserine-containing nanoparticles in cultured macrophages[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5): 969. DOI: [10.3390/ijms17060969](https://doi.org/10.3390/ijms17060969).

收稿日期: 2024 年 05 月 10 日 修回日期: 2024 年 06 月 19 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 周宇恒, 董新年, 李明潼, 等. 巨噬细胞在动脉粥样硬化中的作用与机制[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(8): 575–583. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405049](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405049).  
Zhou YH, Dong XN, Li YT, et al. The role and mechanism of macrophages in atherosclerosis[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(8): 575–583. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202405049](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202405049).