

glia M1 polarization[J]. Neurochem Res, 2020, 45 (5): 1180-1190.

[20] CHEN Y, LI J , MA B T, et al. MSC-derived exosomes promote recovery from traumatic brain injury via microglia/macrophages in rat[J]. (Albany NY), 2020, 12(18): 18274-18296.

[21] 赵婧,杨帆. 多层螺旋计算机断层扫描在颅脑损伤患者中的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(12): 52-55.

[22] 刘素萍. 增强 CT 扫描中碘对比剂相关不良反应影响因素及护理对策[J]. 黑龙江医学, 2022, 46(13): 1643-1645.

[23] GUEDES V A, DEVOTO C, LEETE J, et al. Extracellular vesicle proteins and microRNAs as biomarkers for traumatic brain injury[J]. Front eurol, 2020, 11: 663.

[24] NI H, YANG S, SIAW-DEBRAH F, et al. Exosomes derived from bone mesenchymal stem cells ameliorate early inflammatory responses following traumatic brain injury [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 14.

[25] ADUGNA D G, ARAGIE H, KIBRET A A, et al. Therapeutic application of stem cells in the repair of traumatic brain injury[J]. Stem Cells Cloning, 2022, 15: 53-61.

[26] 石燕红,陶勇. 外泌体在眼科的研究进展[J]. 中华眼科医学杂志, 2021, 11(3): 183-187.

[27] ZHAO C, DENG Y, HE Y, et al. Decreased level of exosomal miR-5121 released from microglia suppresses neurite outgrowth and synapse recovery of neurons following traumatic brain injury [J]. Neurotherapeutics, 2021, 18 (2): 1273-1294.

[28] ZYA B , ZHA B , THA B , et al. Neuron-derived exosomes with high miR-21-5p expression promoted polarization of M1 microglia in culture[J]. Brain Behavior Immunity, 2020, 83: 270-282.

[29] SHARMA P, MESCI P, CARROEU C, et al. Exosomes regulate neurogenesis and circuit assembly [J]. Proceed NatioAcad Sci, 2019, 116(32): 16086-16094.

[30] SONG Y, LI Z, HE T, et al. M2 microglia-derived exosomes protect the mouse brain from ischemia-reperfusion injury via exosomal miR-124 [J]. Theranostics, 2019, 9 (10): 2910-2923.

[31] WILLIAMS A M, BHATTI U F, BROWN J F, et al. Early single-dose treatment with exosomes provides neuroprotection and improves blood-brain barrier integrity in swine model of traumatic brain injury and hemorrhagic shock[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2020, 88(2): 207-218.

(收稿日期: 2022-10-16 修回日期: 2023-03-08)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 13. 028

ABCA1 在动脉粥样硬化细胞死亡调控中的作用及研究进展*

唐红悦¹, 邢晨皓¹综述, 张明明^{2△} 审校

1. 河北北方学院研究生学院, 河北张家口 075000; 2. 河北省人民医院临床医学研究中心, 河北石家庄 050051

摘 要: 动脉粥样硬化(AS)是一种以脂质积聚和炎症为特征的疾病,是冠心病和心肌梗死的病理基础。在 AS 发展过程中会出现多种形式的细胞死亡,包括胞葬、细胞焦亡与自噬,调控细胞死亡进程可能延缓 AS 过程。三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)A1 是细胞内胆固醇外流的关键介质,在胆固醇逆向转运中生成高密度脂蛋白。目前,越来越多研究发现,细胞死亡与 AS 密切相关,但具体机制尚未阐明。该文综述了 ABCA1 调控细胞死亡,如胞葬、细胞焦亡和自噬对 AS 的影响。

关键词: 动脉粥样硬化; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 胞葬; 细胞焦亡; 自噬

中图法分类号: R543. 5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2023)13-1945-05

Research progress on role of ABCA1 in regulation of cell death in atherosclerosis*

TANG Hongyue¹, XING Chenhao¹, ZHANG Minmin^{2△}

1. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. Clinical Medicine Research Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Atherosclerosis (AS) is a disease characterized by lipid accumulation and inflammation, which is the pathological basis of coronary heart disease and myocardial infarction. Various forms of cell death may occur during the development of AS, including efferocytosis, pyroptosis and autophagy. The regulation of cell death process may delay the process of AS. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) is a key mediator in the efflux of intracellular cholesterol, and high density lipoprotein is generated in the reverse transport of

* 基金项目: 河北省财政厅政府资助临床医学人才培养项目(2020009)。
△ 通信作者, E-mail: zhangmm197612@126. com。

cholesterol. At present, more and more studies have found that cell death is closely related to the AS, but the specific mechanism has not been clarified. This article reviews the effects of ABCA1 on AS by regulating cell death, such as efferocytosis, pyroptosis and autophagy.

Key words: atherosclerosis; Atp-binding cassette transporter A1; efferocytosis; pyroptosis; autophagy

大中型动脉血管壁的脂质堆积与炎症反应是动脉粥样硬化(AS)较为明显的特征^[1]。AS 的危险因素之一是高胆固醇血症,而三磷酸腺苷结合盒转运体(ABC)A1 可以介导胆固醇与载脂蛋白 A-I(apoA-I)结合,产生高密度脂蛋白(HDL)^[2-4]。此过程是 ABCA1 的主要功能,也是血液中 HDL 合成的关键步骤^[5]。细胞死亡是一种受控制的生物过程,包括紧密结构的信号级联和分子机制,与细胞意外死亡有很大的不同,其涉及各种病理机制^[6]。ABCA1 与细胞死亡(细胞焦亡、胞葬、自噬)之间的相互作用可进一步影响斑块的稳定性,因此,ABCA1 调控细胞死亡的机制在 AS 的预防和治疗中起着枢纽作用。现将 ABCA1 调控细胞死亡,如细胞焦亡、胞葬、自噬等对 AS 的影响综述如下,以期 AS 的研究提供有效的参考依据。

1 ABCA1 的结构与功能

ABCA1 是一条含有 2 261 个氨基酸,50 个外显子的多肽链,属于 ABC 家族成员,该转运体家族包含两个核苷酸结合域和两个跨膜区,它们利用 ATP 水解的能量运输底物。ABCA1 包括细胞质区域和两个较大的细胞外结构域,细胞质区域主要包含核苷酸结合域和调节结构域,这两个结合域是最保守元件,此外两个较大的细胞外结构域对于 apoA-I 的结合很重要,apoA-I 与 ABCA1 细胞外结构域结合后有助于细胞膜释放多余的磷脂与游离胆固醇,并与 apoA-I 结合产生 HDL 前体以此清除多余的胆固醇^[7-10]。当 apoA-I 与 ABCA1 结合后可激活信号分子 Janus 激酶 2(JAK2),活化的 JAK2 可进一步增加二者的相互作用,加速脂质外排。

ABCA1 基因位于 9 号染色体,具有高度多态性。ABCA1 的内含子、外显子或启动子区域发生基因突变会影响 ABCA1 的功能。ABCA1 纯合子发生基因突变会导致丹吉尔病的发生^[11-12],该病的特征是 HDL 完全缺失。杂合子突变会导致家族性 HDL 缺乏症,该病患者血清胆固醇水平降低、胆固醇沉积于巨噬细胞内,患 AS 风险增加。因此,ABCA1 对于 HDL 的合成至关重要,ABCA1 介导的磷脂、胆固醇外流是 HDL 合成的第 1 步^[13]。

2 ABCA1 与 AS

炎症反应与胆固醇沉积是 AS 的两大特征。在预防 AS 方面,胆固醇外排能力更为重要,而在控制胆固

醇排出方面 ABCA1 是关键。在东亚国家,黄芩素是一种广泛使用的酚类黄酮类化合物。有研究表明,黄芩素通过上调 ABCA1、ABCG1、肝 X 受体 α (LXR α)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)的表达,促进胆固醇流出,并抑制脂质积累。黄芩素还降低了巨噬细胞肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-6 的分泌和表达^[14]。ZHANG 等^[15]发现,在体内实验中,辛酸可以减轻经脂多糖处理的小鼠体内的炎症反应,并增强 ABCA1 与 JAK2/信号传导及转录激活蛋白 3 表达,使 TNF- α 、核因子(NF)- κ B mRNA 表达降低。有研究发现,槲树素作为一种黄酮成分可通过下调巨噬细胞内 TNF- α /NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用,此外,槲树素通过下调 SR-A1 mRNA 从而上调 B 类清道夫受体和 ABCA1 表达进而促进胆固醇外流^[16]。

胆固醇外排障碍导致的脂质沉积、炎症反应与 ABCA1 具有密切联系,研究 ABCA1 相关信号通路可能为预防和治疗 AS 提供新的思路。在 AS 发展过程中会出现细胞死亡,其死亡形式包括凋亡、自噬、焦亡、胞葬、铁死亡等,了解其中的机制及与 ABCA1 之间的联系可为 AS 提供新的治疗思路。

3 在 AS 中 ABCA1 与细胞死亡相互作用的机制

3.1 在 AS 中 ABCA1 与胞葬的联系

3.1.1 胞葬与 AS 的关系 人体内细胞通过清除受损、功能失调、老化的细胞维持正常发育、组织稳态或生理功能。为了有效地清除这些死亡细胞,吞噬细胞会在胞葬过程中发挥作用。胞葬即清除凋亡细胞(ACs)的过程^[17]。该过程是高度保守的生理过程,需要吞噬细胞与 ACs 协同完成。胞葬可清除斑块组织内的 ACs,促进抗炎性细胞因子的产生,并减少促炎症介质的释放。若胞葬被抑制,这些死亡细胞(凋亡泡沫细胞和斑块)释放的有毒物质可能会促进炎症发展和组织坏死。细胞内的炎症会扩散至斑块,导致斑块坏死并扩大,斑块稳定性下降。由此可见胞葬对 AS 的重要性。

3.1.2 ABCA1 与胞葬相互作用的机制 在胞葬的 3 个阶段中 ABCA1 发挥着重要作用。在招募阶段,溶血卵磷脂(LPC)作为“找到我”信号的第 1 个因子和主要形式,是通过 Ca^{2+} 非依赖性磷脂酶 A2 水解 ACs 膜上的磷脂酰胆碱释放出来的^[18]。在细胞凋亡过程中 LPC 信号的释放取决于 ABCA1 表达,ABCA1 通

过调控 LPC 的释放影响胞葬,进而调控凋亡细胞的清除,预防炎症反应。在识别阶段,膜连蛋白 A1 (ANXA1)是识别阶段的生物标志物。有证据表明 ANXA1 具有抗炎反应^[19-20]、促进细胞吞噬和清除、减少胆固醇水平、清除凋亡细胞等作用。在巨噬细胞和内分泌细胞中,ANXA1 的分泌需要 ABCA1,ABCA1 抑制剂格列本脲可阻断 ANXA1 的分泌^[21]。此外,缺血再灌注损伤中,神经节细胞层 ABCA1 的泛素化和降解增加,导致 ANXA1 分泌减少,而 ANXA1 分泌减少可造成视网膜炎症和视网膜神经节细胞凋亡^[22]。总之,ABCA1 可通过与多种胞葬因子相互作用调控胞葬,从而达到清除 ACs,减轻炎症反应,预防 AS 的目的。

3.2 在 AS 中 ABCA1 与细胞焦亡的相互作用机制

3.2.1 细胞焦亡与 AS 细胞焦亡是一种新型的细胞程序化死亡形式,氧化应激和炎症等危险信号刺激细胞并诱导细胞内炎性小囊泡的形成,随之激活天冬半胱氨酸酶-1(caspase-1),后者反过来介导促炎症因子的成熟和释放。炎症性囊泡包含核苷酸结合寡聚化结构域受体家族(NLRP3)、黑色素瘤缺失 2 (AIM2)、Pyrin 结构域(Pyrin 和 HIN 结构域)等。NLRP3 因在细胞焦亡中起着重要作用而备受关注,其作为 caspase-1 的上游可激活 caspase-1。活化的 caspase-1 一方面可以激活细胞因子 IL-1 β 和 IL-18,还能将焦孔素 D(GSDMD)裂解为 GSDMD N 端片段(GSDMD-N),加速膜孔的形成和质膜破坏。细胞质内容和炎症因子的释放导致细胞肿胀和细胞焦亡^[23]。

众所周知,活性氧(ROS)和氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)是 AS 的重要影响因素。而有研究表明,ROS 与 ox-LDL 可直接激活 NLRP3,诱发细胞焦亡^[24]。AFRASYAB 等^[25]发现,NLRP3 炎性小体与急性冠脉综合征患者冠状动脉粥样硬化的严重程度及预后有关。BURGER 等^[26]也观察到在颈动脉内膜切除术患者的颈动脉粥样硬化斑块中,NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 上调。以上研究表明,对细胞焦亡信号通路或焦亡机制进行干预可能成为预防 AS 的重要措施。

3.2.2 ABCA1 与细胞焦亡的相互作用机制 有研究表明,当骨髓细胞敲除 ABCA1 基因后 IL-1 β 和 IL-18 表达水平增加,胆固醇积累从而激活 NLRP3 小体^[27]。当 LDLR^{-/-}小鼠敲除 ABCA1 基因,并敲除 NLRP3 或 caspase-1/11 后 AS 斑块面积减少。结果表明 ABCA1 能通过抑制 NLRP3/caspase-1 通路减少炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 分泌,而抑制 NLRP3/caspase-1 通路可有效缓解 AS 的发生和发展。

有研究表明,TLR4/NF- κ B 信号通路可激活 NL-

RP3 炎性小体,随之上调炎性小体的成分包括非活性 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18;凋亡相关点样蛋白、NLRP3 和前 caspase-1 组装成多蛋白复合体^[28]。另一项研究表明,NF- κ B 是 GSDMD 的重要转录因子^[29],而 GSDMD 是细胞焦亡的关键因子,在细胞焦亡过程中,活化的 caspase-1 会切割并分离 GSDMD-N 和 C 端,GSDMD-N 会在细胞膜表面形成微小孔隙,导致促炎物质大量释放以及细胞肿胀。有研究表明,NF- κ B 的激活可能与巨噬细胞中 ABCA1 的表达和胆固醇外排有关^[30],NF- κ B 信号激活抑制剂显著阻断了 ox-LDL 对 ABCA1 表达的抑制,促进了巨噬细胞来源的泡沫细胞中的胆固醇外排,表明在 ox-LDL 作用下,NF- κ B 信号作为 ABCA1 的上游通路,被 ox-LDL 激活,抑制 ABCA1 的表达,阻碍胆固醇反向运输,加重细胞泡沫程度。

LIU 等^[31]发现,TNF- α 可增强细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1 和 caspase-1 的表达,并引起血管内膜单核细胞浸润,诱导炎症反应和内皮细胞变性,这对 AS 的病程有重要影响。另有实验表明,TNF- α 可上调血管内皮细胞(VEC)中的 NLRP3,促进 NLRP3 炎性体的组装,促进 pro-IL-1 β 转化为成熟 IL-1 β 。NLRP3 的敲除阻止了 TNF- α 诱导的 NLRP3 炎性体激活^[32]。以上结果表明,TNF- α 可直接上调 NLRP3,促进炎症因子释放,诱导细胞焦亡。重要的是,有研究表明,ABCA1 通过与 apoA-I 结合可降低巨噬细胞和 VEC 中的 TNF- α 和 IL-6 水平^[33]。总之,ABCA1 可能通过抑制 TNF- α 表达阻止 NLRP3 炎性囊泡组装,抑制炎症因子 pro-IL-1 β 的成熟,从而减少细胞焦亡、预防 AS。ABCA1/TNF α /NLRP3 信号通路可能与细胞焦亡有关,可作为治疗 AS 潜在的靶点。

3.3 在 AS 中 ABCA1 与自噬的相互作用机制

3.3.1 自噬与 AS 自噬是一种保守的细胞死亡过程,通过溶酶体消化、降解和回收细胞内蛋白质和受损的细胞器。有证据表明,自噬在 AS 斑块中被激活,并在 AS 的发展过程中发挥保护作用。血管平滑肌细胞内自噬适度激活与细胞存活相关,并促进稳定的斑块表型,以对抗 AS 斑块中的细胞应激^[34]。在缺氧、ROS 增多的条件下,会引发溶酶体降解细胞内细胞器和蛋白质,该过程由一系列自噬相关基因执行。自噬过程受多种信号通路调控,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)。目前认为,在 AS 早期细胞受到内外刺激时,如 ROS、ox-LDL,自噬被激活并降解受损物质,以及时清除 ACs 而发挥预防 AS 的关键作用。但在 AS 晚期,细胞自噬功能也相应受损,不能及时清除 ACs,并会使细胞对凋亡刺激物的敏感性增加,使斑块不稳定。以上研究表明自噬在 AS 发展中起着重要作

用,若自噬受损会造成 AS 进一步加重。

3.3.2 ABCA1 与自噬的相互作用机制 LIANG 等^[35]发现,用雷帕霉素(RAPA)作为自噬激活剂,3-甲基腺嘌呤(3-MA)和氯喹(CQ)作为自噬抑制剂检测自噬阻断状态的人巨噬细胞 THP-1。治疗组 ABCA1、ABCG1 和 LXR α 的表达均增加,泡沫细胞内胆固醇流出增加。此外,泡沫细胞中的总胆固醇和游离胆固醇水平降低。经 RAPA 治疗后泡沫细胞的形成明显减少。而 3-MA 或 CQ 处理后出现相反的结果。这些结果提示,自噬可促进细胞内胆固醇外排,减少泡沫细胞形成,而在自噬阻断过程中进一步抑制自噬可能会产生相反的效果。另一项研究表明,RAPA 预防 AS 的作用机制是通过抑制胆固醇吸收,并上调 ABCA1 表达而增加胆固醇外排^[36]。CASTELLA 等^[37]发现,抑制磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/mTOR 通路可增加 LXR α 和 ABCA1 的表达,间接说明自噬可促进细胞胆固醇外流。LIANG 等^[35]发现,自噬激活可上调 THP-1 衍生泡沫细胞中 ABCA1、ABCG1 及其上游转录因子 LXR α 的表达,从而促进胆固醇从泡沫细胞流出,抑制自噬会导致相反的结果。

4 小 结

ABCA1 不但在促进胆固醇外流和抗炎作用中发挥着重要作用,还与细胞死亡的多种类型之间存在联系。细胞死亡受信号级联反应控制,其中有多种细胞因子参与。细胞死亡有多种类型,包括自噬、凋亡、胞葬、细胞焦亡等。本文根据近年来的研究综述了胞葬、细胞焦亡和自噬与 ABCA1 相互作用以及对 AS 的影响。这些相互作用与 AS 斑块的形成以及稳定性密切相关,因此,靶向 ABCA1 与胞葬、细胞焦亡、自噬之间的信号通路对预防 AS 以及促进斑块稳定是必要的。现阶段,关于胞葬、细胞焦亡、自噬在 AS 发展过程中的诸多相关分子是否发挥作用及作用机制尚不清楚。胞葬、细胞焦亡、自噬中的相关分子均与 ABCA1 有关,但具体的调节机制需要进一步验证。希望更多的研究关注 ABCA1 介导的细胞坏死,以及胆固醇外排和抗炎作用,并确定 AS 的新治疗靶点。

参考文献

[1] QIAO L, MA J, ZHANG Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2021, 129(12): 1141-1157.

[2] LI L, LI R, ZACHAREK A, et al. ABCA1/ApoE/HDL Signaling pathway facilitates myelination and oligodendrogenesis after stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4369.

[3] LIU M, MEI X, HERSCOVITZ H, et al. N-terminal mutation of apoA-I and interaction with ABCA1. reveal mechanisms of nascent HDL biogenesis[J]. *Lipid Res*,

2019, 60(1): 44-57.

[4] STAMATIKOS A, KNIGHT E, VOJTECH L, et al. Exosome-mediated transfer of anti-miR-33a-5p from transduced endothelial cells enhances macrophage and vascular smooth muscle cell cholesterol efflux[J]. *Hum Gene Ther*, 2020, 31(3/4): 219-232.

[5] CUI X, CHOPP M, ZHANG Z, et al. ABCA1/ApoE/HDL pathway mediates GW3965-induced neurorestoration after stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 459-467.

[6] TANG D L, KANG R, BERGHE T V, et al. The molecular machinery of regulated cell death[J]. *Cell Res*, 2019, 29(5): 347-364.

[7] SUN L, GUO M, XU C, et al. HDL-C/apoA-I ratio is associated with the severity of coronary artery stenosis in diabetic patients with acute coronary syndrome[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 6689056.

[8] ZHENG B, DUFFY D, TRICOOI P, et al. Pharmacometric analyses to characterize the effect of CSL112 on apolipoprotein A-I and cholesterol efflux capacity in acute myocardial infarction patients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(6): 2558-2571.

[9] GILLE A, DUFFY D, TORTORICI M A, et al. Moderate renal impairment does not impact the ability of csl112 (apolipoprotein A-I [human]) to enhance cholesterol efflux capacity[J]. *Clin Pharmacol*, 2019, 59(3): 427-436.

[10] GIBSON C M, KERNEIS M, YEE M K, et al. The CSL112-2001 trial; safety and tolerability of multiple doses of CSL112 (apolipoprotein A-I [human]), an intravenous formulation of plasma-derived apolipoprotein A-I, among subjects with moderate renal impairment after acute myocardial infarction[J]. *Am Heart J*, 2019, 208: 81-90.

[11] MARANGHI M, TRUGLIO G, GALLO A, et al. A novel splicing mutation in the ABCA1 gene, causing. Tangier disease and familial HDL deficiency in a large family[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2): 487-493.

[12] DRON J S, WANG J, BERBERICH A J, et al. Large-scale deletions of the ABCA1 gene in patients with hypoalphalipoproteinemia[J]. *Lipid Res*, 2018, 59(8): 1529-1535.

[13] SRIVASTAVA N, CEFALU A B, AVERNA M, et al. Rapid degradation of ABCA1 protein following cAMP withdrawal and treatment with PKA inhibitor suggests ABCA1 is a short-lived protein primarily regulated at the transcriptional level[J]. *Diabetes Metab Disord*, 2020, 19(1): 363-371.

[14] ZHANG Z Z, YU X H, TAN W H. Baicalein inhibits macrophage lipid accumulation and inflammatory response by activating the PPAR γ /LXR α pathway[J]. *Clin Exp Immunol*, 2022 209(3): 316-325.

[15] ZHANG X S, ZHANG P, LIU Y H, et al. Caprylic acid improves lipid metabolism, suppresses the inflammatory response and activates the ABCA1/p-JAK2/p-STAT3 signaling pathway in C57BL/6J mice and RAW264. 7

- cells[J]. Biomed Environ Sci, 2022, 35(2): 95-106.
- [16] SHEN W, ANWAIER G, CAO Y, et al. Atheroprotective mechanisms of tilianin by inhibiting inflammation through down-regulating NF- κ B pathway and foam cells formation[J]. Front Physiol, 2019, 10: 825.
- [17] BALLERIE A, LESCOAT A, AUGAGNEUR Y, et al. Efferocytosis capacities of blood monocyte-derived macrophages in systemic sclerosis[J]. Immunol Cell Biol, 2019, 97(3): 340-347.
- [18] SON S, YOON S H, CHAE B J, et al. Neutrophils facilitate prolonged inflammasome response in the DAMP-rich inflammatory milieu[J]. Front Immunol, 2021, 12: 746032.
- [19] LIMA K M, VAGO J P, CAUX T R, et al. The resolution of acute inflammation induced by cyclic AMP is dependent on annexin A1[J]. Biol Chem, 2017, 292(33): 13758-13773.
- [20] GALVAO I, VAGO J P, BARROSO L C, et al. Annexin A1 promotes timely resolution of inflammation in murine gout[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(3): 585-596.
- [21] SEIDEL S, NEYMEYER H, KAHL T, et al. Annexin A1 modulates macula densa function by inhibiting cyclooxygenase 2[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(6): F845-F854.
- [22] XIAO Z, SHEN J, ZHANG L, et al. Therapeutic targeting of noncodingRNAs in hepatocellular carcinoma: recent progress and future prospects[J]. Oncol Lett, 2018, 15: 3395-3402.
- [23] BROZ P, PELEGRIN P, SHAO F. The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3): 143-157.
- [24] TANG Y S, ZHAO Y H, ZHONG Y, et al. Neferine inhibits LPS-ATP-induced endothelial cell pyroptosis via regulation of ROS/NLRP3/Caspase-1 signaling pathway[J]. Inflamm Res, 2019, 68(9): 727-738.
- [25] AFRASYAB A, QU P, ZHAO Y, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary. atherosclerosis in acute coronary syndrome patients[J]. Heart Vessels, 2016, 31(8): 1218-29.
- [26] BURGER F, BAPTISTA D, ROTH A, et al. NLRP3 Inflammasome Activation Controls Vascular Smooth Muscle Cells Phenotypic Switch in Atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 340.
- [27] WESTERTEP M, FOTAKIS P, OUIMET M, et al. Cholesterol efflux pathways suppress inflammasome, activation, netosis, and atherogenesis[J]. Circulation, 2018, 138(9): 898-912.
- [28] LIU Z, GAN L, XU Y, et al. Melatonin alleviates inflammasome-induced pyroptosis through. inhibiting NF- κ B/GSDMD signal in mice adipose tissue[J]. Pineal Res, 2017, 63(1): 10, 1111.
- [29] LEI Q, YI T, CHEN C. NF- κ B-Gasdermin D (GSDMD) axis couples oxidative stress and NACHT, LRR and PYD Domains-Containing Protein 3 (NLRP3) inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis following myocardial infarction[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 6044-6052.
- [30] LI Y, SHEN S, DING S, et al. Toll-like receptor 2 down-regulates the cholesterol efflux by, activating the nuclear factor- κ B pathway in macrophages and may be a potential therapeutic target for the prevention of atherosclerosis[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 198-204.
- [31] LIU Y, TIE L. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- α -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2019, 19(1): 279.
- [32] JIA X, BAI X, YANG X, et al. VCAM-1-binding peptide targeted cationic liposomes containing NLRP3 siRNA to modulate LDL transcytosis as a novel therapy for experimental atherosclerosis [J]. Metabolism, 2022, 135: 155274.
- [33] STAMATIKOS A, DRONADULA N, NG P, et al. ABCA1 overexpression in endothelial cells in vitro. enhances apoAI-mediated cholesterol efflux and decreases inflammation[J]. Hum Gene Ther, 2019, 30(2): 236-248.
- [34] NI H, XU S, CHEN H, et al. Nicotine modulates CTSS (Cathepsin S) synthesis and secretion through regulating the autophagy-lysosomal machinery in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(9): 2054-2069.
- [35] LIANG X, WANG C, SUN Y, et al. p62/mTOR/LXR α pathway inhibits cholesterol efflux mediated by ABCA1 and ABCG1 during autophagy blockage[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 514(4): 1093-1100.
- [36] ZHENG H, FU Y, HUANG Y, et al. mTOR signaling promotes foam cell formation and inhibits foam cell egress through suppressing the SIRT1 signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3315-3323.
- [37] CASTELLA B, KOPECKA J, SCIANCALEPORE P, et al. The ATP-binding cassette transporter A1 regulates. phosphoantigen release and V γ 9V δ 2 T cell activation by dendritic cells[J]. Nat Commun, 2017, 8: 15663.

(收稿日期: 2022-10-16 修回日期: 2023-03-28)