



抗 β 2GPI抗体促进巨噬细胞摄取oxLDL加速动脉粥样硬化进展

崔佳, 仇鹏, 赵培, 贾敏

引用本文:

崔佳,仇鹏,赵培,贾敏. 抗 β 2GPI抗体促进巨噬细胞摄取oxLDL加速动脉粥样硬化进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(3): 306-310.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.03.006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

TR3受体激动剂6-mercaptopurine对糖尿病ApoE-/-小鼠NF- κ B p65/CylinD1通路影响及其与抗动脉硬化关系

Effect of TR3 receptor agonist 6-mercaptopurine on NF- κ B p65/CylinD1 pathway in diabetic ApoE-/- mice, and its relationship with anti-arteriosclerosis

蚌埠医学院学报. 2019, 44(9): 1137-1142 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.09.001>

利拉鲁肽通过AMPK/mTOR信号通路诱导自噬改善肝脂肪变性

Liraglutide induces autophagy through AMPK / mTOR signaling pathway and improves hepatocyte steatosis

蚌埠医学院学报. 2022, 47(10): 1336-1341 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.10.002>

血清ICAM-1、hs-CRP及MCP-1与急性脑梗死病人颈动脉斑块性质的相关性

Correlation between serum ICAM-1, hs-CRP and MCP-1 and carotid plaque in patients with acute cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1751-1756 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.028>

白细胞介素-1基因多态性及幽门螺旋杆菌感染与健康中年人群动脉粥样硬化程度的相关性

The relationship between the interleukin-1 gene polymorphism and *Helicobacter pylori* infection, and atherosclerosis in healthy middle-aged population

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1236-1239 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.025>

骨形态发生蛋白2在小鼠模型中诱导破骨细胞活化的机制

Mechanism of the bone morphogenetic protein 2 inducing osteoclast activation in the mouse model

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 18-23 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.005>

抗 β 2GPI 抗体促进巨噬细胞摄取 oxLDL 加速动脉粥样硬化进展

崔佳, 仇鹏, 赵培, 贾敏

[摘要] **目的:** 研究抗 β 2 糖蛋白 I (β 2GPI) 抗体在 apoE 基因敲除 (apoE^{-/-}) 小鼠巨噬细胞摄取功能及动脉粥样硬化之间的关系。**方法:** 将雄性 apoE^{-/-} 小鼠随机分为抗 β 2GPI 抗体组和模型组, 每组 8 只, 均给予高脂饲料喂养 8 周, 其中, 抗 β 2GPI 抗体组小鼠腹腔注射抗 β 2GPI 抗体, 模型组小鼠腹腔注射同等剂量 0.9% 氯化钠溶液稀释的同源对照 IgG 抗体。8 周后解剖小鼠, 分离小鼠主动脉根组织, 行 Movat 染色、免疫组织化学染色, 观察主动脉根部动脉粥样硬化斑块的病理组织学特点; Western blotting 检测主动脉斑块中内质网应激和巨噬细胞的标志蛋白表达; 腹腔巨噬细胞体外培养, 抗 β 2GPI 抗体组和模型组分别加入氧化型低密度脂蛋白 (oxLDL) + 抗 β 2GPI 抗体、oxLDL 刺激 24 h, 观察巨噬细胞摄取 oxLDL 情况。**结果:** Movat 染色显示, 抗 β 2GPI 抗体组小鼠主动脉斑块增多, 斑块面积较大, 胶原纤维、平滑肌纤维含量均减少, 与模型组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。免疫组织化学染色显示, 抗 β 2GPI 抗体组小鼠主动脉根部斑块巨噬细胞面积大于模型组 ($P < 0.05$)。Western blotting 结果显示, 抗 β 2GPI 抗体组小鼠中内质网应激通路标志蛋白 IRE1- α 、p-IRE1- α 、ATF6、GRP-94 及巨噬细胞 CD36 蛋白表达量均高于模型组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。荧光染色结果显示, 抗 β 2GPI 抗体组绿色荧光强度明显强于模型组 ($P < 0.01$)。泡沫细胞油红 O 染色结果显示, 抗 β 2GPI 抗体组存在泡沫细胞且数量明显多于模型组 ($P < 0.01$)。**结论:** 抗 β 2GPI 抗体促进 apoE^{-/-} 小鼠巨噬细胞摄取 oxLDL, 加速泡沫细胞的形成, 并且通过内质网应激促进 CD36 在巨噬细胞中的表达, 加速摄取 oxLDL, 进而促进动脉粥样硬化进展。

[关键词] 动脉粥样硬化; 抗 β 2 糖蛋白 I 抗体; 巨噬细胞

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.03.006

Anti- β 2GPI antibody promotes uptake of oxLDL by macrophages to accelerate the progression of atherosclerosis

CUI Jia, QIU Peng, ZHAO Pei, JIA Min

(Department of Laboratory, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang Hebei 050051, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the role of anti- β 2-glycoprotein I (β 2GPI) antibody in the relationship between macrophage uptake and atherosclerosis in apoE knockout (apoE^{-/-}) mice. **Methods:** The male apoE^{-/-} mice were randomly divided into the anti- β 2GPI antibody group and model group, with 8 mice in each group, and fed with high-fat diet for 8 weeks. The mice in the anti- β 2GPI antibody group were intraperitoneally injected with anti- β 2GPI antibody, and the mice in the model group were intraperitoneally injected with the same dose of homologous control IgG antibody diluted with 0.9% sodium chloride solution. After 8 weeks, the mice were dissected, and the aortic root tissues were isolated for Movat staining and immunohistochemical staining to observe the histopathological characteristics of atherosclerotic plaques in the aortic root; Western blotting was used to detect the expression of marker proteins of endoplasmic reticulum stress and macrophage in aortic plaques; the peritoneal macrophages were cultured in vitro, the anti- β 2GPI antibody group and model group were stimulated with oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) plus anti- β 2GPI antibody and oxLDL for 24 hours, respectively, to observe the uptake of oxLDL by macrophages. **Results:** Movat staining showed that the aortic plaque increased, the plaque area was larger, and the contents of collagen fibers and smooth muscle fibers were decreased in the anti- β 2GPI antibody group compared with the model group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). Immunohistochemical staining indicated that the area of macrophages in the aortic root plaque in the anti- β 2GPI antibody group was larger than that in the model group ($P < 0.05$). The results of Western blotting displayed that the expression levels of marker proteins of endoplasmic reticulum stress pathway such as IRE1- α , p-IRE1- α , ATF6, GRP-94 and macrophage CD36 protein were higher than those in the model group ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). The results of fluorescence staining showed that the green fluorescence intensity in the anti- β 2GPI antibody group was significantly stronger than that in model group ($P < 0.01$). The results of oil red O staining of foam cells showed that foam cells existed in the anti- β 2GPI antibody group and the number of foam cells was significantly higher than that in the model group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The anti- β 2GPI antibody promotes the uptake of oxLDL by macrophages in apoE^{-/-} mice, accelerates the formation of foam cells, and increases the expression of CD36 in macrophages through endoplasmic reticulum stress to accelerate the uptake of oxLDL, thus promoting the progression of atherosclerosis.

[收稿日期] 2020-02-14 [修回日期] 2020-05-08

[作者单位] 河北省人民医院 检验科, 河北 石家庄 050051

[作者简介] 崔佳(1980-), 女, 主管技师。

[Key words] atherosclerosis; anti- β 2-glycoprotein I antibody; macrophage

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是威胁人类健康的慢性心血管疾病之一,是一种由多种因素引起的血管性疾病,AS 的发生发展过程受慢性炎症和免疫机制的调控,已经成为全国乃至全球致死率较高的疾病之一^[1-2]。AS 是以高脂血症和血管内斑块形成为主要特征的慢性疾病。传统致 AS 因素如高血压、高血糖、高血脂、肥胖等不能准确评价并解释 AS 的发生机制,有关 AS 的自身免疫因素近年来受到广泛关注^[3-5]。许多自身免疫性疾病如抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)等常伴有 AS 的并发,甚至会加速 AS 的进展,其中抗 $\beta 2$ 糖蛋白 I 抗体(anti- $\beta 2$ -glycoprotein I antibody, 抗 $\beta 2$ GP I 抗体)是 APS 主要致病性抗体,其可以与其相应抗原 $\beta 2$ GP I 结合形成复合物,加速巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL),促进泡沫细胞的形成,加速 AS 的进展^[6-7]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是各种原因导致的细胞内质网功能紊乱使蛋白质错误折叠、未折叠蛋白堆积等发生的病理过程,适度的 ERS 可以对机体起到保护作用,但是过度的 ERS 则会引起内环境紊乱,导致一系列疾病的发生,相关研究^[7-8]证实 ERS 与 AS 的发生有关,抗 $\beta 2$ GP I 抗体与 ERS 的关系如何? 是否通过 ERS 的激活而导致巨噬细胞源性泡沫细胞形成而加速动脉粥样硬化的进展? 本研究探讨抗 $\beta 2$ GPI 抗体对 apoE 基因敲除(apoE^{-/-})小鼠巨噬细胞摄取功能、ERS 以及 AS 间的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物与主要试剂 6~8 周龄雄性 apoE^{-/-}小鼠购自北京维通利华实验动物有限公司,饲养于河北省人民医院临研中心 SPF 级动物房,每笼 5 只,体质量(19±3)g。人血浆 $\beta 2$ GP I、兔多克隆抗人 $\beta 2$ GP I 抗体及兔多克隆同源对照 IgG 抗体由河北省人民医院实验室制备;oxLDL 购自北京协生生物科技有限公司;IRE1- α 、p-IRE1- α 、ATF6、GRP-94、CD36、GAPDH 抗体均购自 Abcam 公司;BCA 蛋白定量试剂盒、Movat 试剂盒购自北京索莱宝生物有限公司;高脂饲料购自宁波鼠一鼠二实验动物饲料有限公司;DAB 显色液:北京中杉金桥公司;HRP 标记山羊抗兔抗体:南京生兴生物技术有限公司;NBD-胆固醇:美国 Sigma 公司;RPMI 1640 培养基:美国 Gibco 公司;胎牛血清:美国 Hyclone 公

司;硫乙醇酸盐肉汤:碧迪医疗器械有限公司。

1.2 实验仪器 石蜡切片机购自 Leica 公司;酶标仪购自美国 Bio-Rad 公司;电泳仪及转膜仪购自北京六一仪器厂;超净工作台、恒温培养箱购自赛默飞世尔科技有限公司;显微镜购自德国 Leica 公司;IVC 独立通风系统购自美国 Allentown 公司。

1.3 动物造模及分组 将 24 只小鼠适应性普通饲料饲养 1 周后,随机分成模型组和抗 $\beta 2$ GPI 抗体组,每组 8 只,模型组腹腔注射 0.9% 氯化钠溶液稀释后的同源对照 IgG 抗体,抗 $\beta 2$ GPI 抗体组腹腔注射抗 $\beta 2$ GPI 抗体,分均给予高脂饲料喂养,实验周期为 8 周。余下 8 只小鼠也用高脂饲料喂养,用于腹腔巨噬细胞的提取。

1.4 病理切片及染色 各组小鼠脱颈处死后,快速分离主动脉,留取一部分 -80℃ 冻存,用于 Western blotting 检测,另一部分甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋后进行切片, Movat 染色,免疫组织化学染色观察主动脉根部斑块的病理形态。切片脱蜡至水,水洗 3 次,每次 5 min,高压修复后水洗 3 次,每次 5 min,加入 3% 过氧化氢室温 30 min,水洗 3 次,每次 5 min,2% 牛血清白蛋白(BSA)封闭 30 min,加 CD68(1:800)放入湿盒 4℃ 过夜,第 2 天,水洗 3 次,每次 5 min,加入二抗(1:400)室温 50 min,水洗 3 次,每次 5 min,DAB 显色,镜下控制显色时间,苏木素染核,水洗,流水冲洗 10 min 反蓝,晾干封片。

1.5 Western blotting 将各组小鼠冻存的主动脉根部从 -80℃ 冰箱取出,冰上研磨提取蛋白,按照 BCA 蛋白测定试剂盒说明书操作,SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,随后转膜,用 5% BSA 的室温封闭 2 h,加入 IRE1- α 、ATF6、GRP-94、CD36 抗体(稀释浓度均为 1:1 000)4℃ 孵育过夜后用 TBST 在摇床上洗 3 次,每次 15 min,加入相应的二抗,室温孵育 2 h,TBST 洗后成像拍照。

1.6 小鼠腹腔巨噬细胞提取 将余下的 8 只小鼠随机分为抗 $\beta 2$ GPI 抗体组和模型组,腹腔注射巯基乙酸肉汤 2 mL,3 d 后脱颈处死,75% 乙醇浸泡 5 min,无菌打开腹腔,PBS 冲洗提取巨噬细胞置于离心管中,1 200 r/min 离心 5 min,弃上清,加入适量红细胞裂解液,1 200 r/min 离心 5 min,弃上清,加入 RPMI 1640 培养基(含 20% 胎牛血清),吹打混匀,接种于 6 孔板中,每孔约 4×10^6 个细胞,4 h 后观察细胞贴壁情况,换液去除未贴壁细胞,培养 24 h 后,接种于 6 孔板,PBS 洗涤 1 遍,制作细胞爬片,抗

β 2GPI 抗体组与模型组分别加入 oxLDL (50 μ g/mL) + 抗 β 2GPI 抗体 (100 μ g/mL)、oxLDL (50 μ g/mL) 刺激 24 h 后, PBS 洗涤 1 遍, 加入 10 μ mol/L NBD-胆固醇 (绿色荧光) 孵育, PBS 洗涤 2 遍, 加入 DAPI (红色荧光) 染核, 45 min 后, 收取细胞爬片进行荧光照相, 测定荧光强度, 反映巨噬细胞的吞噬功能。

1.7 油红 O 染色 制作细胞涂片, 加入固定液固定, 浸染配制好的油红 O 工作液中 10 ~ 15 min, 放入 60% 异丙醇中漂洗 20 ~ 30 s, 流水冲洗, 放入蒸馏水稍清洗, 苏木素染细胞核 1 ~ 2 min, 自来水冲洗, 晾干, 封片, 显微镜下观察泡沫细胞。

1.8 统计学方法 采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 小鼠主动脉根部内 AS 斑块形态变化 Movat 染色显示, 抗 β 2GPI 抗体组小鼠主动脉斑块增多, 斑块面积较大, 胶原纤维、平滑肌纤维含量均减少, 与模型组相比差异有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见图 1、表 1)。

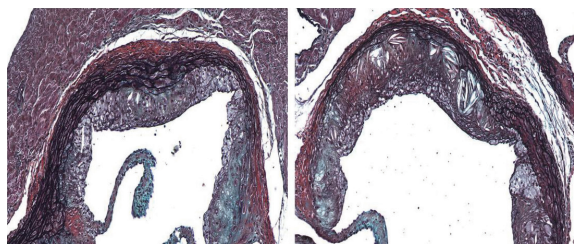


图1 小鼠主动脉根部切片Movat染色

表 1 2 组主动脉根部斑块面积及成分比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	斑块面积/ μ m ²	胶原纤维/ μ m ²	平滑肌纤维/ μ m ²
模型组	8	8 256.32 \pm 3 319.60	5 763.98 \pm 337.82	5 576.77 \pm 268.93
抗 β 2GPI 抗体组	8	10 387.28 \pm 2 894.34	3 980.32 \pm 436.78	3 265.55 \pm 2 238.60
<i>t</i>	—	1.37	9.14	2.90
<i>P</i>	—	<0.05	<0.01	<0.05

2.2 2 组小鼠主动脉根部巨噬细胞浸润程度比较 免疫组织化学染色显示, 抗 β 2GPI 抗体组小鼠主动脉根部斑块巨噬细胞面积为 (8 130.59 \pm 818.21) μ m², 大于模型组的 (6 819.85 \pm 1 285.10) μ m² ($t = 2.43, P < 0.05$) (见图 2)。

2.3 2 组小鼠 ERS 通路标志蛋白、巨噬细胞 CD36 蛋白的表达情况 抗 β 2GPI 抗体组小鼠中 ERS 通路标志蛋白 IRE1- α 、p-IRE1- α 、ATF6、GRP-94 及巨

噬细胞 CD36 蛋白表达量均高于模型组 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见图 3、表 2)。

2.4 2 组小鼠腹腔巨噬细胞吞噬 oxLDL 向泡沫细胞转化情况 荧光染色结果显示, 抗 β 2GPI 抗体组绿色荧光强度明显强于模型组 ($P < 0.01$); 泡沫细胞油红 O 染色结果显示, 抗 β 2GPI 抗体组存在泡沫细胞且数量明显多于模型组 ($P < 0.01$) (见图 4、表 3)。

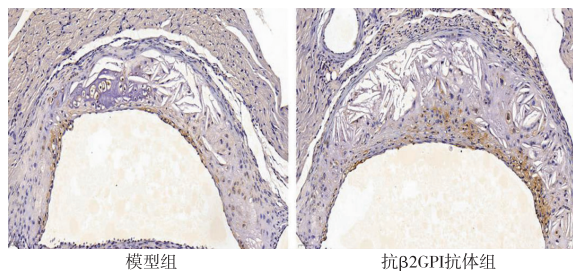
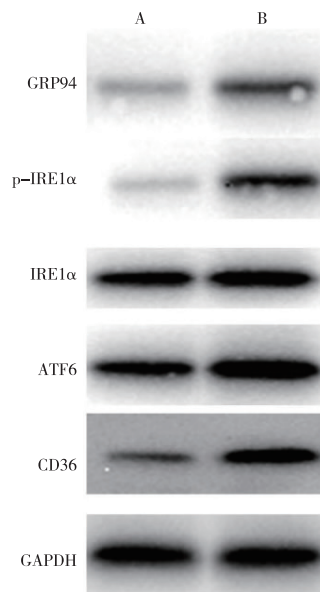


图2 CD36标记巨噬细胞免疫组织化学染色



A: 模型组; B: 抗 β 2GPI 抗体组

图3 2组小鼠ERS通路蛋白及CD36表达情况

表 2 2 组小鼠 ERS 通路蛋白及 CD36 蛋白表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	IRE1- α	p-IRE1- α	ATF6	GRP-94	CD36
模型组	8	1.22 \pm 0.53	1.01 \pm 0.34	1.07 \pm 0.62	0.89 \pm 0.46	1.00 \pm 0.75
抗 β 2GPI 抗体组	8	2.11 \pm 0.85	1.48 \pm 0.54	1.68 \pm 0.52	1.61 \pm 0.43	1.71 \pm 0.75
<i>t</i>	—	2.51	2.08	2.13	3.23	1.89
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.05

表 3 2 组泡沫细胞胆固醇流出比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	绿色荧光强度	泡沫细胞量
模型组	8	100.87 \pm 16.15	0.35 \pm 0.09
抗 β 2GPI 抗体组	8	131.97 \pm 8.94	0.71 \pm 0.13
<i>t</i>	—	3.36	4.46
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01

3 讨论

AS 的发生有很多原因,AS 也是许多心血管疾病的病理基础。许多研究^[10-12]证实,AS 的发生发展与慢性炎症和自身免疫反应密切相关。相关研究^[11,13]显示,低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、oxLDL 等多种脂质成分参与 AS 的发展,被认为是 AS 的独立危险因素。临床研究发现,许多自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、APS 等的发生常伴发动脉粥样硬化,或者加速 AS 的发生,导致较高的发病率和死亡率^[14-16]。这些自身免疫性疾病与 AS 发病机制之间的文献报道表明, β 2GPI 是 APS 中最主要的自身抗原,其能与致动脉粥样硬化因子 oxLDL 结合,形成稳定的 oxLDL/ β 2GPI 复合物,促进巨噬细胞摄取 oxLDL,转变成泡沫细胞,加速自身免疫介导的动脉粥样硬化进程。相关研究^[17]证实 oxLDL 还可在巨噬细胞衍生泡沫细胞形成过程中诱导 ERS,ERS 的激活发生在 AS 病变的各个阶段,因此,本研究展开了对抗 β 2GPI 抗体与 apoE^{-/-} 小鼠 AS 的研究。

通过病理组织学染色,本研究观察到高脂饲料喂养的小鼠中,抗 β 2GPI 抗体组小鼠主动脉僵硬,斑块较多,Movat 染色显示主动脉斑块形成,且面积增大,胶原纤维、平滑肌纤维含量均减少,而模型组小鼠主动脉斑块较少,胶原纤维、平滑肌纤维含量较多;免疫荧光染色结果观察到抗 β 2GPI 抗体组小鼠主动脉内 CD36 标记的巨噬细胞浸润数量显著增多,CD36 表达量较模型组升高,以上结果显示,抗 β 2GPI 抗体可通过作用于 CD36 标记的巨噬细胞进而引起或加速病理性 AS 的形成。AS 小鼠体内的巨噬细胞可过多地摄取 oxLDL,使其向泡沫细胞转变,沉积在动脉壁,进一步加重血管壁的损伤,加速 AS 的发展。为进一步证实抗 β 2GPI 抗体是如何影响巨噬细胞进而引起或加速 AS 的形成,本研究应用体外培养小鼠腹腔巨噬细胞验证体内实验结果,结果显示,抗 β 2GPI 抗体组 oxLDL + 抗 β 2GPI 抗体刺激引起的巨噬细胞吞噬 oxLDL 增多并且向泡沫细胞转化强于模型组,即单独 oxLDL 刺激巨噬细胞,且抗 β 2GPI 抗体组泡沫细胞数量增多,胆固醇流出较少,堆积在巨噬细胞中,泡沫细胞油红 O 染色显示,抗 β 2GPI 抗体组的泡沫细胞存在并且数量增多,抗 β 2GPI 抗体组 oxLDL + 抗 β 2GPI 抗体刺激引起的巨噬细胞吞噬 oxLDL 增多,向泡沫细胞转化

增多,且巨噬细胞数量增多。巨噬细胞脂质代谢紊乱,吞噬超负荷脂质,胆固醇流出障碍,使脂质类物质在巨噬细胞中大量堆积形成泡沫细胞,是引起 AS 进程中至关重要的一步。基于上述研究结果,推测抗 β 2GPI 抗体可与 AS 的独立危险因素 oxLDL 结合形成稳定的 oxLDL/ β 2GPI 复合物,促进巨噬细胞摄取更多的 oxLDL,减弱胆固醇流出的效应,使脂质在巨噬细胞内沉积,促进巨噬细胞向泡沫细胞转变,加速 AS 的进展。

为了验证巨噬细胞摄取 oxLDL 向泡沫细胞转变过程中 ERS 的变化,本研究采用 Western blotting 检测 ERS 标志蛋白的表达,结果显示,抗 β 2GPI 抗体组 IRE1- α 、p-IRE1- α 、ATF6、GRP-94 小鼠主动脉中表达升高,说明抗 β 2GPI 抗体同时激活了 ERS,促使巨噬细胞表面的清道夫受体 CD36 高表达,巨噬细胞上的清道夫受体已被证明是泡沫细胞形成的关键,巨噬细胞通过表面清道夫受体识别并摄取氧化性低密度脂蛋白,促进泡沫细胞形成,沉积在血管壁,加速 AS 的发展进程。

综上,抗 β 2GPI 抗体可促进 apoE^{-/-} 小鼠巨噬细胞摄取 oxLDL,加速泡沫细胞的形成,并且通过 ERS 促进 CD36 在巨噬细胞中的表达,加速摄取 oxLDL,最终引起或加速 AS 的发展。由于抗 β 2GPI 抗体在 AS 的各个阶段都起着至关重要的作用,因此降低抗 β 2GPI 抗体的含量可能是调控 AS 进程的有效方法之一。

[参 考 文 献]

- [1] ZHANG GT, CAI QQ, ZHOU H, *et al.* OxLDL/ β 2GPI/anti β 2GPI Ab complex induces inflammatory activation via the TLR4/NF κ B pathway in HUVECs [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 23 (2):148.
- [2] OUYANG H, ZHOU H, CHAO HE, *et al.* The oxLDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI antibody complex promotes A7r5 chemotaxis, migration and lipid accumulation [J]. *Chin J Cell Mol Imm*, 2018, 33 (12):1622.
- [3] SIAMON G, MARTINEZ FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions [J]. *Immunity*, 2010, 32 (5):593.
- [4] 黄影, 朱丽华. 巨噬细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 5 (5):6.
- [5] BLIDEN KP, CHAUDHARY R, LOPEZ LUIS R, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein- β 2-glycoprotein I complex but not free oxidized LDL is associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118 (5):673.
- [6] SHUBHANGINI T, SINGH S. Reciprocal upshot of nitric oxide, endoplasmic reticulum stress, and ubiquitin proteasome system in

- Parkinson's disease pathology [J]. *Neuroscientist*, 2020, 27(4): 340.
- [7] 史晓燕, 李京涛. 内质网应激及其对肝纤维化调控作用的研究进展 [J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(11): 865.
- [8] PASQUALE ED, Condorelli G, PASQUALE, CHEVET E. Endoplasmic reticulum stress at the crossroads of progeria and atherosclerosis [J]. *Embo Molecular Medicine*, 2019, 11(4): e10360.
- [9] LARA-GUZMAN OJ, GIL-IZQUIERDO A, MEDINA S, *et al.* Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages [J]. *Redox Biol*, 2018, 15(1): 11.
- [10] ZHOU AX, TABAS IRA. The UPR in atherosclerosis [J]. *Semin Immunopathol*, 2013, 35(3): 321.
- [11] YANG X, YIN M, YU L, *et al.* Simvastatin inhibited oxLDL-induced proatherogenic effects through calpain-1/PPAR γ /CD36 pathway [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2016, 94(12): 1.
- [12] WEINSTOCK A, FISHER EA. Methods to study monocyte and macrophage trafficking in atherosclerosis progression and resolution [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1951: 153.
- [13] WANG D, YANG Y, LEI Y, *et al.* Targeting foam cell formation in atherosclerosis; therapeutic potential of natural products [J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(4): 596.
- [14] HERNANDEZ-TRUJILLO Y, RODRIGUEZ-ESPARRAGON F, MACIAS-RERES A, *et al.* Rosiglitazone but not losartan prevents Nrf-2 dependent CD36 gene expression up-regulation in an *in vivo* atherosclerosis model [J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2008, 7(1): 3.
- [15] 胥亚. TLR4/NF- κ B 通路在 oxLDL/ β 2GPI/anti- β 2GPI 复合物诱导小鼠巨噬细胞泡沫化中的作用探讨 [D]. 镇江: 江苏大学, 2014.
- [16] ZHANG P, ZHOU H, HE C, *et al.* OxLDL/ β 2GPI/ β 2GPI-Ab complex in regulating the phenotypic transformation of A7r5 and the expression of lipid transporters [J]. *Chin J Clin Lab Sci*, 2019, 37(3): 195.
- [17] 杨金伟, 赵灿, 刘秀, 等. 左归降糖舒心方含药血浆对 ox-LDL 诱导小鼠巨噬细胞泡沫化和凋亡的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(3): 96.

(本文编辑 赵素容)

(上接第 305 页)

- [9] ROJO DE LA VEGA M, CHAPMAN E, ZHANG DD. NRF2 and the hallmarks of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21.
- [10] MA JQ, TUERSUN H, JIAO SJ, *et al.* Functional role of NRF2 in cervical carcinogenesis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0133876.
- [11] MA X, ZHANG J, LIU S, *et al.* Nrf2 knockdown by shRNA inhibits tumor growth and increases efficacy of chemotherapy in cervical cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(2): 485.
- [12] ZHANG Q, YANG D. Allicin suppresses the migration and invasion in cervical cancer cells mainly by inhibiting NRF2 [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 1523.
- [13] 毛万丽, 李杰慧, 冉立. 宫颈癌顺铂耐药研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(16): 2927.
- [14] CHUDE CI, AMARAVADI RK. Targeting autophagy in cancer: update on clinical trials and novel inhibitors [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1279.
- [15] DAVIS MA, DELANEY JR, PATEL CB, *et al.* Nelfinavir is effective against human cervical cancer cells *in vivo*; a potential treatment modality in resource-limited settings [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, 10: 1837.
- [16] 阎臻, 付晓瑞, 李新敏, 等. HRAS 基因表达对宫颈癌细胞自噬及凋亡作用及机制 [J]. *青岛大学学报 (医学版)*, 2021, 57(2): 240.
- [17] LI N, ZHANG W. Protein kinase C beta inhibits autophagy and sensitizes cervical cancer HeLa cells to cisplatin [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20160445.
- [18] LIN WM, LI ZG. Blockage of cisplatin-induced autophagy sensitizes cervical cancer cells to cisplatin [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 16905.

(本文编辑 赵素容)