

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2025.10.011

5-氮杂-2-脱氧胞苷调控巨噬细胞泡沫化的作用和机制研究

郭文通, 杨潇潇, 彭颖, 刘志刚, 韦玲玲

(合肥工业大学 食品与生物工程学院, 安徽 合肥 230601)

摘要:靶向特定基因的DNA甲基化修饰已经成为改善动脉粥样硬化发展的潜在策略,但关于甲基化酶与巨噬细胞泡沫化的关系尚不清晰。文章使用DNA甲基化酶抑制剂5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-Aza)处理小鼠腹腔原代巨噬细胞,分析巨噬细胞泡沫化水平和炎症因子的表达情况;采用siRNA干扰巨噬细胞系J774、RAW264.7细胞的CD36表达,提取巨噬细胞特异性敲除PPAR γ 小鼠腹腔巨噬细胞研究5-Aza调控巨噬细胞泡沫化的作用和机制。结果发现,5-Aza通过上调巨噬细胞CD36的表达、膜定位及mRNA发挥促进巨噬细胞泡沫化的作用,但5-Aza在PPAR γ 敲除的巨噬细胞中对CD36的表达无诱导作用。研究结果表明,5-Aza通过诱导CD36的表达加速巨噬细胞泡沫化,该过程依赖于PPAR γ 。该研究阐述了5-Aza的新功能,为动脉粥样硬化的防治提供新思路。

关键词:5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-Aza);CD36;巨噬细胞泡沫化;PPAR γ ;炎症因子

中图分类号:Q254 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5060(2025)10-1371-07

Effects and mechanism of 5-aza-2-deoxycytidine in regulating macrophage foam cell formation

GUO Wentong, YANG Xiaoxiao, PENG Ying, LIU Zhigang, WEI Lingling

(School of Food and Biological Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230601, China)

Abstract: Targeting DNA methylation modifications at specific genes has emerged as a potential strategy to ameliorate atherosclerosis development, but little is known about the relationship of methylases with macrophage foam cell formation. In this study, 5-aza-2-deoxycytidine(5-Aza) was used to treat primary mouse peritoneal macrophages collected, and the macrophage foam cell formation and inflammatory factors expression were determined. Then CD36 siRNA was used to interfere with the CD36 expression of macrophage J774 and RAW264.7 cells, and the peritoneal macrophages of macrophage specific peroxisome proliferator activated receptor(PPAR γ) knockout mice were extracted to study the role and mechanism of 5-Aza in regulating macrophage foam cell formation. The results revealed that 5-Aza promoted macrophage foam cell formation by enhancing macrophage CD36 expression, membrane localization, and mRNA levels, but 5-Aza had little effect on CD36 levels in PPAR γ knockout macrophages. The results suggest that 5-Aza can promote macrophage foam cell formation by enhancing the expression of CD36, which is mediated by PPAR γ . This study also illustrates the new function of 5-Aza and may provide new strategy for prevention and treatment of atherosclerosis.

Key words: 5-aza-2-deoxycytidine(5-Aza); CD36; macrophage foam cell formation; PPAR γ ; inflammatory factor

收稿日期:2023-04-27;修回日期:2023-05-19

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81803517);中国博士后科学基金资助项目(2020M681914)

作者简介:郭文通(1997—),男,山东菏泽人,合肥工业大学硕士生;

杨潇潇(1990—),女,浙江丽水人,博士,合肥工业大学副教授,硕士生导师,通信作者,E-mail:yangxiaoxiao@hfut.edu.cn.

心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是临床常见的慢性进行性疾病,其发病率在全球范围内呈上升趋势,动脉粥样硬化(AS)是 CVD 的最重要的病理基础之一^[1]。在动脉粥样硬化发展过程中,单核细胞来源的巨噬细胞被血管微环境中的细胞碎片、各类趋化因子以及氧化脂质等因素持续刺激,呈现出不同的细胞活化状态,导致动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞异质性^[2]。巨噬细胞可以进行经典活化和替代活化,其中 M1 型巨噬细胞较易形成促炎表型,表达高水平的促炎细胞因子,而 M2 型巨噬细胞则趋向于抗炎表型^[3]。在正常生理情况下,机体炎症表征往往处于动态平衡状态。当机体器官处于感染损伤状态时,巨噬细胞趋向于 M1 表型,释放促炎因子。为避免组织进一步损伤,巨噬细胞则趋向 M2 表型,分泌抗炎因子来抑制炎症,修复受损组织。

除了活化的巨噬细胞外,巨噬细胞源性泡沫细胞的形成是动脉粥样硬化的起始条件,也是驱动斑块形成的主要因素^[4]。相关研究表明,氧化态低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein,ox-LDL)的过量摄入和巨噬细胞内胆固醇酯的堆积是血管中泡沫细胞形成的主要诱因^[5]。其中,血管微环境中的修饰性低密度脂蛋白被巨噬细胞摄取是由清道夫受体蛋白介导的^[6]。CD36 是一种糖基化跨膜蛋白,属于 B 类清道夫受体家族。CD36 在单核巨噬细胞中高表达,是修饰性脂蛋白的高度特异性受体,与 ox-LDL 结合后介导其内吞,促进巨噬细胞的脂质堆积,加速泡沫化进程^[7]。相关研究表明,血浆可溶型 CD36(soluble CD36,sCD36)的含量与动脉粥样硬化等多种心血管疾病存在脂质代谢相关性^[8]。另外,CD36 在动脉粥样硬化中被观测到异常表达,而 CD36 缺乏或者药理抑制均可缓解糖尿病性心肌病和动脉粥样硬化的发展^[9]。

DNA 甲基化修饰是一种经典的表观遗传调控机制,其广泛存在于真核生物中,同时也是哺乳动物机体基因表达调控的主要形式^[10]。DNA 甲基化主要发生在 CpG 二核苷酸中胞嘧啶的碳原子上,S-腺苷甲硫氨酸(SAM)作为甲基供体,在 DNA 甲基转移酶的催化作用下形成 5-甲基胞嘧啶(5-MC)^[11]。DNA 甲基化可作为遗传因素、环境因素与多种疾病(动脉粥样硬化、癌症等)之间的分子纽带,通过靶向机体特定基因的甲基化水平,重新启动基因启动子区段,进行特定蛋白的转录和翻译工作,延缓或加速人类疾病的发展^[12]。

5-氮杂-2-脱氧胞苷(5-Aza)是一种特异性的 DNA 甲基转移酶抑制剂,它可以在 DNA 与甲基转移酶之间形成共价结合,有效抑制酶活能力,进而显著钝化酶功能^[13]。相关研究表明 5-Aza 可以激活肿瘤适应性免疫,有效抑制癌症发展^[14]。此外,5-Aza 可以阻断 E1-A 刺激基因的细胞抑制因子(cellular repressor of E1A-stimulated genes,CREG)甲基化,从而抑制氧化低密度脂蛋白诱导的动脉粥样硬化进展^[15]。

CD36 可加速巨噬细胞泡沫化进程,DNA 甲基化修饰在动脉粥样硬化过程中发挥重要调控作用。然而,甲基化酶抑制剂是否作用于 CD36 调控巨噬细胞泡沫化,从而影响动脉粥样硬化进程仍不清楚。因此,本文将着重探讨 5-Aza 与巨噬细胞泡沫化间的关系,并明确其是否通过作用于 CD36 来介导实现。

1 材 料

1.1 实验药品与试剂

RPMI 1640 培养基(货号 01-100-1ACS)、胎牛血清(货号 FBS04-010-1A)均购于 Biological Industries;CD36 多克隆抗体(货号 18836-1-AP)购于 Proteintech;GAPDH 多克隆抗体(货号 sc-47727)购于 Santa Cruz;Lipofectamine[®] RNAi MAX 转染试剂(货号 13778150)购于 Invitrogen;逆转录试剂盒(货号 R123-01)、AceQ qPCR SYBR Green Master Mix(货号 Q111-02)均购于南京诺唯赞生物科技有限公司;4%巯基乙醇酸钠(货号 T0632)购于上海西格玛奥德里奇贸易有限公司;4%多聚甲醛(货号 143174)购于 Biosharp;油红干粉(货号 O8010)购于北京索莱宝科技有限公司;5-Aza(货号 189825)购于上海西格玛奥德里奇贸易有限公司。

1.2 实验材料

J774 细胞和 RAW264.7 细胞均购于 ATCC;巨噬细胞 PPAR γ 特异性敲除小鼠实验室繁殖^[16];野生型 C57BL/6J 小鼠购于江苏集萃药康生物科技有限公司,生产许可证号:SCXX(苏)2019-0008。

2 实验方法

2.1 小鼠腹腔巨噬细胞的提取与培养

小鼠腹腔注射 4%巯基乙醇酸钠 3 mL,5 d 后安乐处死小鼠;在超净工作台内,使用酒精对小鼠腹部进行消毒,随后向小鼠腹部注射 10 mL 无

菌 PBS,使用注射器回收小鼠腹腔中的细胞悬液;将收集到的细胞悬液进行低速离心(800 r/min, 3 min),使用 RPMI 1640 完全培养基将细胞重悬,培养 2 h 后去除未贴壁细胞,之后置于完全培养基中稳定培养 2 d,随后加药处理。

2.2 油红 O 染色

将 0.5 g 油红 O 干粉溶于 100 mL 异丙醇中,搅拌过夜;将油红 O 原液进行过滤,室温保存备用。使用时,将油红 O 染液再次过滤。巨噬细胞处理结束后,弃去培养基并用 PBS 洗涤,加入 4% 多聚甲醛将细胞固定 30 min;用 PBS 清洗 2 次,加入过滤好的油红 O 染液室温下反应 50 min,60% 异丙醇进行脱色,超纯水清洗后进行苏木素复染,返蓝晾干后进行拍照分析。

2.3 细胞免疫荧光分析

将巨噬细胞均匀分布于铺好片的 24 孔板中,按照实验方案进行药物处理,处理结束后,使用 4% 多聚甲醛对细胞进行固定;PBS 清洗后,用 2% BSA 室温封闭 2 h,弃去 BSA 封闭液,随后加入 anti-CD36 抗体,4 °C 孵育过夜;一抗回收后,PBS 洗涤,加入 FITC-goat anti-rabbit IgG 抗体,二抗室温孵育 2 h;二抗回收后,滴加 DAPI 染液,室温孵育 10 min。结束后使用防荧光淬灭封片剂进行封片,避免气泡的产生,干燥后使用激光扫描共聚焦显微镜(confocal laser scanning microscope, CLSM)进行图像采集。

2.4 siRNA 转染

使用 Lipofectamine[®] RNAi MAX 转染试剂对相应细胞进行敲低转染,转染时间为 24 h,之后更换为完全培养基进行稳定培养,后续再进行加药处理。

2.5 蛋白质印迹法

处理好的细胞使用预制细胞裂解液进行冰浴裂解处理。收集细胞裂解液,高速低温离心(12 000 r/min, 10 min, 4 °C),吸取 EP 管中上层蛋白液,并采用 BCA 法测定蛋白浓度,计算蛋白混样体系。混样结束后,进行蛋白电泳和转膜,按照目的蛋白的分子量进行剪膜,随后进行牛奶封闭、一抗过夜、二抗孵育,PBST 洗涤后进行 ECL 孵育、曝光处理。

2.6 RNA 提取与实时荧光定量 PCR 分析

细胞处理结束后,使用 RNA 提取试剂裂解细胞进行总 RNA 的提取,进行 RNA 纯化和浓度测定,构建反转体系将 RNA 反转录为 cDNA,使用 SYBR green PCR master mix 和目的基因引物构

建扩增反应体系,进行实时荧光定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)分析,检测相应基因 mRNA 表达。本实验所用引物的序列见表 1 所列。

表 1 引物序列

基因名称	引物信息
<i>mCD36</i>	F TTTCTCTGACATTTGCAGGTCTA
	R AAAGGCATTGGCTGGAAGAA
<i>mIL-1β</i>	F GACCTTCCAGGATGAGGACA
	R AGCTCATATGGGTCCGACAG
<i>mIL-6</i>	F GAGGATACCACTCCCAACAGACC
	R AAGTGCATCATCGTTGTTTCATACA
<i>mGAPDH</i>	F ACCCAGAAGACTGTGGATGG
	R ACACATTGGGGGTAGGAACA

2.7 数据统计与分析

数据来自至少 3 组独立实验,数值以平均值±标准差表示。所有数据均采用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析,采用单向方差分析(ANOVA)和 t 检验进行统计分析,* 表示 $P < 0.05$; ** 表示 $P < 0.01$; *** 表示 $P < 0.001$ 。

3 结果与分析

3.1 5-Aza 对巨噬细胞泡沫化的促进作用

巨噬细胞源性泡沫化是动脉粥样硬化发展过程的主要特征。为了探究 5-Aza 对巨噬细胞泡沫化进展的影响,本实验使用不同浓度的 5-Aza 处理小鼠腹腔原代 48 h,加入 ox-LDL(50 ng/mL)处理 3 h。药物处理结束后,对巨噬细胞进行油红 O 染色,结果如图 1 所示。

从图 1 可以看出,5-Aza 能够明显刺激巨噬细胞脂滴累积,促进其泡沫化进展,且这一作用存在浓度依赖性。

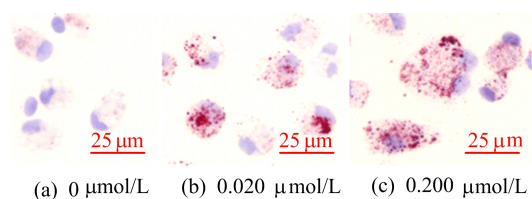


图 1 不同浓度 5-Aza 促进巨噬细胞泡沫化情况

3.2 5-Aza 对巨噬细胞炎症水平表达的促进

单核细胞在被血管微环境中的诱导因子持续

刺激,形成不同活化状态的巨噬细胞,其中 M1 型巨噬细胞往往表达高水平的促炎细胞因子。慢性炎症是动脉粥样硬化的重要促进因素之一^[17]。为了探究 5-Aza 对巨噬细胞炎症表型的影响,本实验进一步使用 5-Aza 处理小鼠原代腹腔巨噬细胞,随后提取细胞总 RNA,进行 qRT-PCR 分析,结果如图 2 所示。

从图 2 可以看出,5-Aza 的处理能够明显上调炎症因子 IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 水平,表明其促进了巨噬细胞的炎症水平。

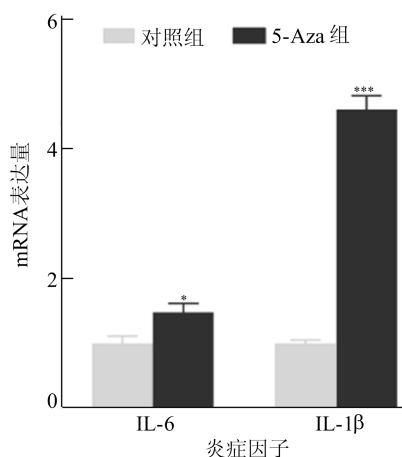


图 2 5-Aza 促进巨噬细胞炎症因子的表达结果

3.3 5-Aza 对 CD36 蛋白表达的促进

大量氧化胆固醇的摄入和堆积诱导巨噬细胞发生泡沫化,而这一过程的发生离不开 CD36 的脂质转运作用。为了探究 5-Aza 促进巨噬细胞泡沫化是否与 CD36 有关,本实验使用不同浓度的 5-Aza 和不同时间处理巨噬细胞系 J774、RAW264.7 细胞,实验结束后,提取细胞的总蛋白并检测 CD36 的表达,结果如图 3 所示。

从图 3 可以看出,CD36 的蛋白表达随着 5-Aza 浓度的升高而增加。这一结果与图 1 的实验结果相一致,随着 5-Aza 作用浓度的增加,CD36 在巨噬细胞膜上的表达也增加,其摄取的氧化性胆固醇和长链脂肪酸的量也随之增加,加重了巨噬细胞泡沫化。此外,CD36 的蛋白表达随着 5-Aza 作用时间的延长而逐渐被上调。结果表明,5-Aza 能以浓度和时间依赖方式促进巨噬细胞 CD36 的蛋白表达。

CD36 是一种膜蛋白,为了进一步明确 5-Aza 对巨噬细胞膜表面 CD36 的促进作用,本实验通过免疫荧光染色对 5-Aza 诱导处理后的巨噬细胞进行染色分析,结果如图 4 所示。

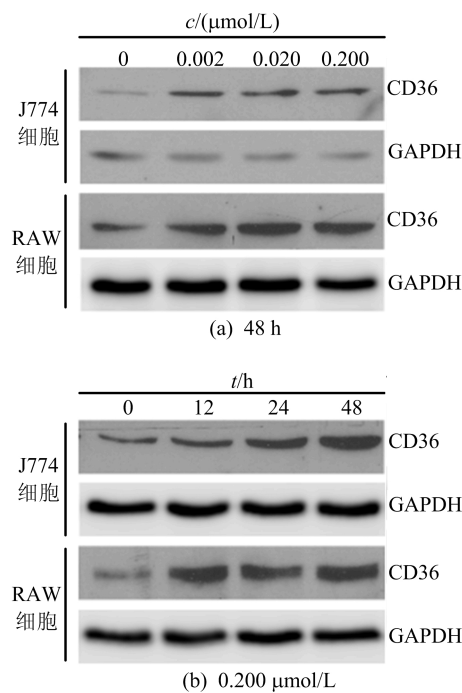


图 3 5-Aza 促进 CD36 的蛋白表达

从图 4 可以看出,5-Aza 显著提高了巨噬细胞膜上 CD36 的荧光强度,促进了其在细胞膜上的积累。结果表明,5-Aza 能够直接促进巨噬细胞中 CD36 的蛋白水平,进而发挥促进巨噬细胞泡沫化进展的作用。

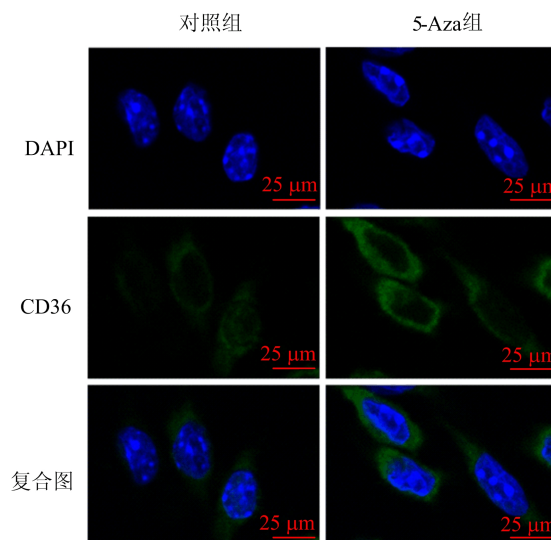


图 4 5-Aza 促进 CD36 在巨噬细胞膜上的积累

3.4 5-Aza 促进细胞泡沫化对 CD36 表达的依赖

上述实验结果表明,5-Aza 可以显著促进 CD36 在巨噬细胞膜表面的表达,进而促进了巨噬细胞的摄取脂质,诱导巨噬细胞释放更多的细胞炎症因子,加速其泡沫化进程。为了明确这一过程是否依赖于 CD36 的表达,本实验采用 siR-

NA 方法对 CD36 进行敲减,分析 CD36 缺失 5-Aza 是否还能调控巨噬细胞的泡沫化水平,结果如图 5 所示。由图 5 可知,5-Aza 以剂量依赖的方式显著促进巨噬细胞内的脂质堆积,而 CD36 缺失后,5-Aza 的这一作用消失了。结果表明,5-Aza 促进巨噬细胞泡沫化进展依赖 CD36 的表达。

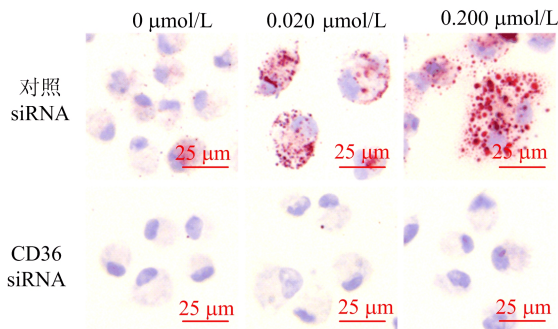


图 5 5-Aza 促进巨噬细胞泡沫化进展依赖 CD36 的表达

3.5 5-Aza 促进 CD36 的 mRNA 水平

为了进一步探究 5-Aza 调控 CD36 的机制。本实验使用 5-Aza 对巨噬细胞进行诱导处理,检测 CD36 的 mRNA 水平,结果如图 6 所示。

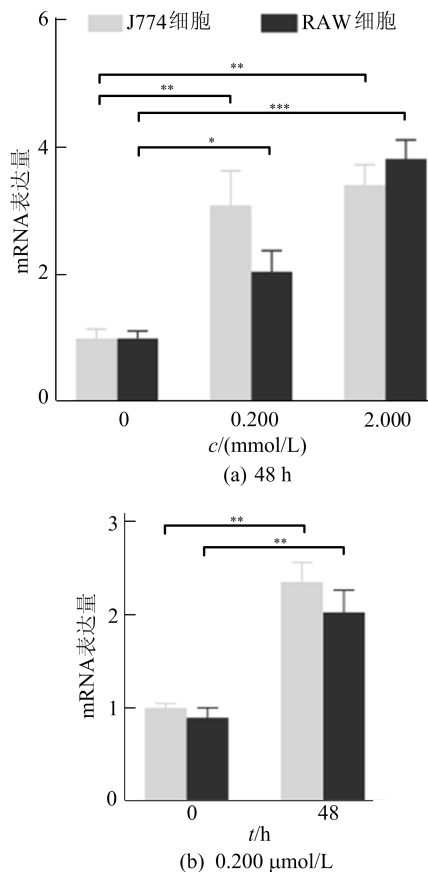


图 6 5-Aza 促进 CD36 的 mRNA 水平

从图 6 可以看出,5-Aza 通过以剂量和时间依赖的方式促进 J774 和 RAW264.7 细胞中 CD36 的 mRNA 表达,这一趋势与蛋白水平相一致。结果表明,5-Aza 通过促进 CD36 的转录而上调 CD36 的蛋白表达。

3.6 5-Aza 由 PPAR γ 途径调控 CD36 水平

PPAR γ 是 CD36 的重要转录因子,能促进 CD36 的转录和翻译^[18]。为进一步阐明 5-Aza 调控 CD36 的潜在作用机制,本实验分别从 PPAR $\gamma^{\text{fllox/fllox}}$ 小鼠(野生型对照小鼠)和巨噬细胞 PPAR γ 性敲除小鼠中提取原代腹腔巨噬细胞,然后使用 5-Aza 对 2 种小鼠巨噬细胞进行诱导处理。实验结束后,提取巨噬细胞总蛋白并通过蛋白质印迹实验对 CD36 的表达进行分析,结果如图 7 所示。从图 7 可以看出,CD36 的蛋白表达水平在 PPAR γ 敲除的原代巨噬细胞中显著抑制。进一步的实验结果显示,5-Aza 对 CD36 的上调作用在 PPAR γ 敲除的原代巨噬细胞中也消失了。结果表明,5-Aza 促进 CD36 的表达依赖于 PPAR γ 途径的介导。

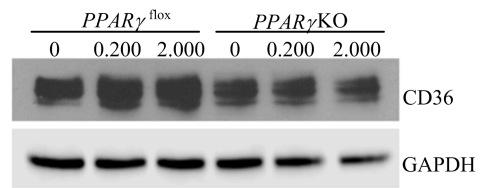


图 7 5-Aza 促进 CD36 表达所依赖的 PPAR γ 途径

4 讨 论

动脉粥样硬化与多种心血管疾病密切相关,对人类生命健康产生巨大威胁^[19]。在动脉粥样硬化的发展过程中,吞噬了大量脂质的巨噬细胞发展为泡沫细胞,沉积于动脉内膜,构成斑块的脂质核心^[20]。巨噬细胞泡沫化是动脉粥样硬化发生的先决条件和发展的驱动因素。CD36 作为一种细胞膜受体,能介导氧化性脂质和长链脂肪酸的摄入,在巨噬细胞泡沫化过程中发挥至关重要的作用^[21]。此外,相关研究表明,CD36 作为 PPAR γ 的靶基因之一,PPAR γ 的激活能够刺激巨噬细胞 CD36 的表达进而介导巨噬细胞对 ox-LDL 的摄入,诱导巨噬细胞的泡沫化^[22]。

动脉粥样硬化在发展过程中受遗传因素和环境因素的共同调控,本质上属于表观遗传疾病^[23]。DNA 甲基化修饰作为脉粥样硬化与环

境、遗传因素之间的分子纽带,靶向特定基因启动子区段可以实现基因对疾病的有益调控^[24]。相关研究表明,*zeste* 基因增强子同源物 2(histone methyltransferase enhancer of *zeste* homolog 2, EZH2)可以促进 ATP 结合转运蛋白 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)启动子区段的甲基化,从而加速巨噬细胞的泡沫化进程。因此,实现 ABCA1 启动子区段的甲基化抑制,可以有效改善动脉粥样硬化的发展^[25]。此外,在非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)中,高脂饮食降低了 *PPAR γ* 的 DNA 启动子中的胞嘧啶甲基化水平,诱导其发生去甲基化,促进下游靶基因的表达,加速 NAFLD 发展^[26]。因此,*PPAR γ* 启动子的靶向抑制可以作为 NAFLD 防治的潜在策略之一。

本文研究发现,5-Aza 作为甲基化转移酶抑制剂,可通过剂量依赖的方式促进小鼠原代巨噬细胞内脂质积累和炎症因子分泌增加。进一步的研究结果显示,在接受 5-Aza 诱导处理的巨噬细胞系 J774 和 RAW264.7 细胞中,观测到 CD36 的异常表达。通过 siRNA 干扰 CD36 的表达,结果显示 5-Aza 显著促进的巨噬细胞脂质堆积在 CD36 缺失后被显著抑制。在转录水平上,5-Aza 诱导上调 CD36 的表达也被证实。此外,在巨噬细胞 *PPAR γ* 特异性敲除小鼠中发现,巨噬细胞 *PPAR γ* 缺失可以显著抑制 5-Aza 对 CD36 的诱导作用。

综上所述,5-Aza 可能通过 *PPAR γ* 途径来促进下游靶基因 CD36 的上调,增加 CD36 在巨噬细胞膜表面的表达水平,从而吞噬更多的氧化脂质,加速巨噬细胞泡沫化进程。此外,本研究也存在一些局限性,*PPAR γ* 启动子区段的甲基化水平仍需要更进一步的检测,5-Aza 与 *PPAR γ* 的作用关系需要更详细的研究,在未来的研究中需要相应的体内研究来进一步探索 5-Aza、CD36 与动脉粥样硬化之间的关联。

本研究的结果证明了 5-Aza 可能通过 *PPAR γ* 途径促进 CD36 的表达上调,进而促进巨噬细胞向泡沫化转变,5-Aza 的新功能为动脉粥样硬化的防治提供了参考。

参 考 文 献

[1] FAN J, WATANABE T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3):151-160.

[2] SHAPOURI-MOGHADDAM A, MOHAMMADIAN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6425-6440.

[3] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. *Immunology*, 2018, 154(2):186-195.

[4] CHISTIakov D A, MELNICHENKO A A, MYASOEDOVA V A, et al. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(11):1153-1165.

[5] GETZ G S, REARDON C A. Atherosclerosis: Cell biology and lipoproteins [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2020, 31(5):286-290.

[6] TIAN K, XU Y, SAHEBKAR A, et al. CD36 in atherosclerosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 22(10):59.

[7] ZHAO L, VARGHESE Z, MOORHEAD J F, et al. CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis[J]. *Br Med Bull*, 2018, 126(1):101-112.

[8] KHALEEL A A, AL-BARZINJI R M G T. Soluble CD36 concentration in diabetic hypertensive patients with coronary atherosclerosis [J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 68(1):109-116.

[9] ANGIN Y, STEINBUSCH L K, SIMONS P J, et al. CD36 inhibition prevents lipid accumulation and contractile dysfunction in rat cardiomyocytes[J]. *Biochem J*, 2012, 448(1):43-53.

[10] MATTEI A L, BAILLY N, MEISSNER A. DNA methylation: a historical perspective [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(7):676-707.

[11] TAO J, XIA L, CAI Z, et al. Interaction between microRNA and DNA methylation in atherosclerosis[J]. *DNA Cell Biol*, 2021, 40(1):101-115.

[12] DAIY, CHEN D, XU T. DNA methylation aberrant in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:815977.

[13] SEELAN R S, MUKHOPADHYAY P, PISANO M M, et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) on gene expression[J]. *Drug Metab Rev*, 2018, 50(2):193-207.

[14] SHI R, ZHAO K, WANG T, et al. 5-aza-2'-deoxycytidine potentiates anti-tumor immunity in colorectal peritoneal metastasis by modulating abc a9-mediated cholesterol accumulation in macrophages[J]. *Theranostics*, 2022, 12(2):875-890.

[15] LIU Y, TIAN X, LIU S, et al. DNA hypermethylation: a novel mechanism of creg gene suppression and atherosclerogenic endothelial dysfunction [J]. *Redox Biol*, 2020, 32:101444.

[16] YANG X, YAO H, CHEN Y, et al. Inhibition of glutathione production induces macrophage CD36 expression and enhances cellular-oxidized low density lipoprotein (oxLdl) uptake[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(36):21788-21799.

[17] CHEN Y N, HU M R, WNAG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 877:173090.

[18] HAN S W, SIDELL N. Peroxisome-proliferator-activated-receptor gamma (*PPAR γ*) -independent induction of CD36

- in THP-1 monocytes by retinoic acid[J]. *Immunology*, 2002, 106(1):53-59.
- [19] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1):56.
- [20] FARABI L, SINHA S K, LUSIS A J. Roles of macrophages in atherogenesis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:785220.
- [21] REKHI U R, OMAR M, ALEXIOU M, et al. Endothelial cell CD36 reduces atherosclerosis and controls systemic metabolism[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:768481.
- [22] YU M, JIANG M X, CHEN Y L, et al. Inhibition of macrophage CD36 expression and cellular oxidized low density lipoprotein (oxldl) accumulation by tamoxifen: a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ -dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(33):16977-16989.
- [23] XU S, PELISEK J, JIN Z G. Atherosclerosis is an epigenetic disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(11):739-742.
- [24] PRASHER D, GREENWAY S C, SINGH R B. The impact of epigenetics on cardiovascular disease[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(1):12-22.
- [25] LV Y C, TANG Y Y, ZHANG P, et al. Histone methyltransferase enhancer of zeste homolog 2-mediated abca1 promoter DNA methylation contributes to the progression of atherosclerosis[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(6):e0157265.
- [26] LEE J, SONG J H, PARK J H, et al. Dnmt1/Tet2-mediated changes in Cmp methylation regulate the development of nonalcoholic fatty liver disease by controlling the Gbp2-Ppar γ -CD36 axis[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(1):143-157.

(责任编辑 闫杏丽)

(上接第 1370 页)

- [12] LYDIE K. 塑料排水板处理软土地基次固结的数值分析[D]. 北京:北京交通大学, 2019.
- [13] 刘爱民, 梁爱华, 尹长权. 整体式塑料排水板与普通塑料排水板加固效果对比试验[J]. *岩土工程学报*, 2016, 38(增刊1):130-133.
- [14] 李仲鑫. 秸秆排水体真空预压处理高含水率疏浚淤泥固结特性研究[D]. 淮南:安徽理工大学, 2021.
- [15] 王军, 蔡袁强, 符洪涛, 等. 新型防淤堵真空预压法室内与现场试验研究[J]. *岩石力学与工程学报*, 2014, 33(6):1257-1268.
- [16] 梁同好, 严正春, 刘超, 等. 新型排水体麦秸秆真空预压排水室内实验[J]. *岩石力学与工程学报*, 2016, 35(增刊1):3432-3440.
- [17] 冯旭松, 翁佳兴, 宗珊, 等. 小麦秸秆在可降解排水板生产中的应用研究[J]. *南京工程学院学报(自然科学版)*, 2018, 16(1):1-4.
- [18] WANG Y J, WANG Q, WANG N H. The role of rationality and altruism in rural households' acceptance of straw energy utilization: evidence from Northeast China[J]. *Energy Policy*, 2023, 177:113537.
- [19] YIN H J, ZHAO W Q, LI T, et al. Balancing straw returning and chemical fertilizers in China: role of straw nutrient resources[J]. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 2018, 81:2695-2702.
- [20] 曹志宏, 黄艳丽, 郝晋珉. 中国作物秸秆资源利用潜力的多适宜性综合评价[J]. *环境科学研究*, 2018, 31(1):179-186.
- [21] 石祖梁, 王飞, 王久臣, 等. 我国农作物秸秆资源利用特征、技术模式及发展建议[J]. *中国农业科技导报*, 2019, 21(5):8-16.
- [22] 羊勇位. PVA-尾矿砂 ECC 性能研究[D]. 济南:山东大学, 2022.
- [23] 贺勇, 蒋文强, 陈科平, 等. 海因环氧树脂复合黏土-尾矿砂固化体强度特性及微观机制[J]. *中国有色金属学报*, 2022, 32(11):3528-3540.
- [24] 梁志鹏, 孙畅, 毕万利, 等. 高硅型铁尾矿机械活化效果及机理研究[J]. *硅酸盐通报*, 2022, 41(8):2810-2818.
- [25] 侯贺子, 李翠平, 王少勇, 等. 尾矿浓密中泥层沉降速度变化及颗粒沉降特性[J]. *中南大学学报(自然科学版)*, 2019, 50(6):1428-1436.
- [26] 李长辉, 武航, 程国勇, 等. 不同排水板真空预压软土加固对比试验研究[J]. *岩土力学*, 2022, 43(10):2819-2827.

(责任编辑 张淑艳)