

本文引用: 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 张莎, 吴弘. 血管壁细胞在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 85-92. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.01.012.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-01-0085-08

· 文献综述 ·

## 血管壁细胞在动脉粥样硬化中的作用研究进展

努尔柯孜·阿卜杜合力力, 张莎, 吴弘

海军军医大学附属长海医院心内科, 上海市 200433

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是动脉壁慢性炎症性病变,血管壁细胞在As的发生、发展过程中发挥重要的作用。血管内皮细胞(VEC)作为血管平滑肌细胞(VSMC)和血管腔之间的半透性屏障,其损伤是As的初步阶段。VSMC通过表型转化产生斑块中的许多细胞表型,包括巨噬细胞样细胞、泡沫细胞、间充质干细胞样细胞等,进一步参与As的发生。成纤维细胞是血管外膜的主要成分,病理状态下成纤维细胞转化为肌成纤维细胞参与As的发生。本文综述了血管壁细胞参与As的机制及其潜在的治疗靶点,为As治疗提供新的思路。

[关键词] 血管平滑肌细胞; 血管内皮细胞; 血管外膜细胞; 动脉粥样硬化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of vascular wall cells in atherosclerosis

NUERKEZI Abuduhelili, ZHANG Sha, WU Hong

Department of Cardiology, Changhai Hospital, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a chronic inflammatory arterial wall injury process, and vessel wall cells play an important role in the occurrence and development of As. Vascular endothelial cell (VEC) act as a semi-permeable barrier between vascular smooth muscle cell (VSMC) and vascular lumen, and its injury is the initial stage of As. In addition, Through phenotypic transformation, VSMC could transform into many cell phenotype of the plaques, including macrophage, foam cell, mesenchymal stem cell and so on, and these cells further involved in the occurrence of As. Fibroblast is the main component of vascular adventitia, in pathological conditions, fibroblast differentiate into myofibroblast and participate in the occurrence of As. In this article, we will review the involvement of vascular wall cells in the mechanism of As and its potential therapeutic targets for the treatment of As, which provide new therapeutic ideas for As.

[KEY WORDS] vascular smooth muscle cell; vascular endothelial cell; vascular adventitial cell; atherosclerosis

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发病机制较复杂,至今未完全阐明,血管壁细胞是参与As发生的细胞群之一<sup>[1-2]</sup>,在As进程中的作用日益引起关注,其主要包括血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、血管外膜细胞。VEC是一种半透性屏障,其功能障碍及过度凋亡可促进As; VSMC主要通过表型转化参与As的发生发展;成纤维细胞在病理状态下转化为肌成纤维细胞,通过促进外膜炎症发挥促As的作用。现对血管壁细胞在As的研究进展进一步阐述,从而探讨As治疗的新方向。

### 1 VEC与As

#### 1.1 糖萼脱落与As

糖萼(glycocalyx, GCX)是血管内皮腔表面覆着的一种带负电荷的异质多糖,其主要成分包括糖胺聚糖和蛋白聚糖,其中糖胺聚糖包括硫酸乙酰肝素(heparan sulfate, HS)、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)等。GCX作为血管内皮与血浆之间的天然屏障,主要起调节血管通透性、调节炎症反应、转导血管机械剪切力、释放一氧化氮(nitric oxide, NO)扩张血管等作用<sup>[3]</sup>。研究发现,在ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模型中,As形成、

[收稿日期] 2023-10-18

[修回日期] 2024-03-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81760076, 82070419)

[作者简介] 努尔柯孜·阿卜杜合力力, 硕士研究生, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病, E-mail: 3445775378@qq.com。  
通信作者吴弘, 博士, 教授, 研究方向为冠心病、心力衰竭基础研究与临床诊治, E-mail: doctorwh777@qq.com。

内皮功能障碍与 GCX 的丢失同时发生<sup>[4]</sup>。GCX 脱落导致 VEC 暴露在各种危险因素下,血管通透性增加、血管张力降低。Kang 等<sup>[5]</sup>发现大鼠腹主动脉内皮细胞的 GCX 降解,可使穿透血管壁的水和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 显著增加。GCX 作为物理屏障,生理情况下通过掩盖黏附受体(如血管细胞黏附分子、细胞间黏附分子以及整合素),限制白细胞、血小板与血管壁的粘附,从而发挥抗 As 的作用<sup>[6]</sup>。HS 是 GCX 中最丰富的糖胺聚糖。Delgadillo 等<sup>[7]</sup>用酶去除透明质酸和 HS,构建 GCX 损伤的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 模型,发现 GCX 受损可促进黏附分子的表达,使白细胞粘附及 VEC 通透性增加。

Patil 等<sup>[8]</sup>发现膳食补充与 HS 相似的海洋多糖、硫酸鼠李糖,能显著减少 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠模型中 As 病变形成,其表明通过膳食补充 GCX 类似物可以改善 GCX 功能,并且具有抗 As 作用。另有研究证明,基质金属蛋白酶通过切割黏结蛋白聚糖 (syndecan) 的蛋白质核心,使表层中 syndecan 结合的 HS 减少,损害 VEC GCX 的完整性,促进 As<sup>[9]</sup>。因此抑制特定的基质金属蛋白酶,可能减轻 GCX 的破坏,保持内皮功能完整性,进而达到抗 As 的目的。HA 是另外一种糖胺聚糖。Nagy 等<sup>[10]</sup>观察到在小鼠模型中抑制 HA 的合成可促进白细胞粘附、炎症反应,进而促进 As 进展。综上所述,GCX 脱落通过影响内皮细胞功能促进 As,因此,保持血管内皮细胞 GCX 完整性是预防 As 的重要环节,也是 As 治疗的潜在靶点(图 1)。通过药物减轻 GCX 各种成分(如 HS、HA) 的损伤,保持血管内膜完整,可能是预防 As 的方向。

## 1.2 抑制糖酵解与 As

VEC 中 80% 的 ATP 是通过糖酵解途径产生的,抑制糖酵解可引起 VEC 功能障碍,从而促进 As 的发生<sup>[11]</sup>。VEC 的糖酵解受 miR-143 的调控,Xu 等<sup>[12]</sup>研究发现与正常动脉相比,As 斑块标本中 miR-143 上调,同时发现 miR-143 过表达靶向抑制己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2),进而抑制糖酵解,导致 VEC 功能障碍,加剧 As 进展。由此可见,miR-143 的过度表达与 VEC 功能障碍相关,而增强糖酵解可以减轻 As 中的 VEC 功能障碍。Yang 等<sup>[13]</sup>发现 As 易发区域 VEC 中 AMP 活化的蛋白质激酶  $\alpha 1$  (AMP-activated protein kinase  $\alpha 1$ , AMPK  $\alpha 1$ ) 表达增加,通过腺苷磷酸活化蛋白激酶催化亚基  $\alpha 1$  (protein kinase AMP-activated  $\alpha 1$ , PRKA $\alpha 1$ )/缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )/糖

酵解/内皮增殖信号通路预防小鼠 As,其机制是 PRKA $\alpha 1$ /AMPK $\alpha 1$  信号通路促进 HIF-1 $\alpha$  表达,诱导糖酵解酶的转录,最终使 VEC 中糖酵解增加。研究表明,PRKA/AMPK 介导的内皮细胞糖酵解增加可抑制 As 的进展。

糖酵解可以减轻 VEC 功能障碍,但过度糖酵解可诱导 VEC 过度增殖,刺激新生血管形成,损害 VEC 单层屏障功能,加速 As 的进展。6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3, PFKFB3) 是糖酵解过程中的关键酶,可上调 VEC 的糖酵解,促进 VEC 的增殖和迁移,从而刺激新生血管形成,使斑块不稳定<sup>[14]</sup>。3-(3-吡啶基)-1-(4-吡啶基)-2-丙烯-1-酮是一种 PFKFB3 阻滞剂,已被证明通过阻断 PFKFB3 表达,减少 VEC 的糖酵解,抑制其增殖和迁移,减少新生血管形成,从而稳定 As 斑块<sup>[15]</sup>。牙周炎和 As 之间的联系已被证明。具核梭形杆菌是牙周炎的常见病原体,其可影响肝细胞糖酵解。Zhou 等<sup>[16]</sup>发现具核梭形杆菌通过激活肝细胞中磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路诱导糖酵解和脂肪生成,加剧 As。因此研究者推测,阻断肝细胞中该信号通路或减少具核梭杆菌感染,可调节脂质代谢及糖酵解,有助于缓解 As。总之,糖酵解增强可以减轻 As 中的内皮功能障碍,但糖酵解过度可促进 VEC 的增殖和迁移,从而加快 As 斑块中新生血管的形成,使斑块不稳定(图 1)。Wang 等<sup>[11]</sup>分析了 As 患者 VEC 中糖酵解促进或抑制 As 进程的相关靶点,为 As 机制研究提供了方向和建议。

## 1.3 氧化应激与 As

研究发现低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化修饰、高血糖、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 介导的氧化应激和低剪切力应激,可诱导 VEC 凋亡;雌激素和 NO 等,可抑制 VEC 凋亡<sup>[17-18]</sup>。凋亡是 VEC 不可逆性损伤的一种方式,大量 VEC 凋亡,导致 VEC 功能障碍,进而促进 As。因此,有效抑制氧化应激诱导的 VEC 凋亡对 As 的治疗具有重要的临床意义,为抗 As 药物的开发提供了可行的方向。研究发现,多种因素诱导的 VEC 凋亡是由 PI3K/PKB 信号通路介导的<sup>[19]</sup>。PI3K/PKB 是调节核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的上游基因。Nrf2/血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1) 信号通路

作为氧化应激反应中不可缺少的信号通路,参与抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等过程,是 As 治疗的重要靶点之一<sup>[20]</sup>。Nrf2/HO-1 信号通路的激活使 VEC 免受氧化应激诱导的损伤,从而减缓 As 的进展<sup>[21]</sup>。Zhang 等<sup>[22]</sup>发现苯丙酮类、黄酮类、萜类等药物可减轻氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)、同型半胱氨酸、高血糖和血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)等诱导氧化应激所致的 VEC 细胞凋亡,其主要机制与激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关。

另外,高同型半胱氨酸血症引起的氧化应激,可增加 ROS 的产生,降低内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的表达,减少血管内皮源性 NO 的产生,使血管舒张功能受损;同时,产生的 ROS 增加细胞内钙离子浓度,消耗更多 ATP,增加线粒体负担,从而诱导 VEC 凋亡,促进 As<sup>[23-24]</sup>。研究发现,绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯是绿茶中的抗氧化剂,可通过增强沉默信息调节因子 2 相关酶 1(silent information regulator factor 2 related enzyme 1, SIRT1)/AMPK 信号通路和 PKB/eNOS 信号通路,抑制同型半胱氨酸诱导的 VEC 凋亡,发挥抗 As 的作用<sup>[25]</sup>。Chen 等<sup>[26]</sup>在高葡萄糖条件下敲低 HUVEC 中热休克蛋白 27(heat shock protein 27, HSP27),发现 HSP27 可通过 PI3K/PKB 信号通路和胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)信号通路磷酸化抑制高葡萄糖诱导的细胞凋亡;同时发现, HSP27 可以通过多种途径抑制多种致 As 因子诱导的细胞凋亡,从而抑制 As 的进展。研究证实,柚皮苷通过抑制 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)信号通路,抑制 ox-LDL 触发的 HUVEC 凋亡和炎症反应,由此可见,柚皮苷可能对内皮损伤相关疾病有治疗作用,如 As<sup>[27]</sup>。以上研究结果证实,氧化应激可通过多种途径诱导 VEC 凋亡,从而促进 As。因此,抑制氧化应激,保护 VEC 功能可能是 As 治疗中值得继续探索的方向(图 1)。

#### 1.4 VEC 死亡与 As

1.4.1 VEC 自噬与 As 研究发现,在各种 VEC 损伤诱导 As 中,上调 VEC 自噬可以保护其免于凋亡,抑制 As;而 VEC 自噬缺陷会提高血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1 和 P-选择素的水平,从而促进巨噬细胞浸润和泡沫细胞形成。低剪切应力条件下,VEC 的自噬缺陷导致其凋亡、炎症、衰老,加剧 As<sup>[28-30]</sup>。动脉壁剪切应力被认为是调节 VEC 自噬的重要因素之一,高剪切应力触发保护性

自噬,通过防止 VEC 凋亡、衰老和炎症来抑制 As 斑块的形成;而低剪切应力是一种潜在的促 As 因子,可通过激活 mTOR 信号通路来抑制自噬<sup>[31]</sup>。自噬过程受到自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)的严格调控。研究发现,小窝蛋白 1 可与 ATG5-ATG12 复合物相互作用,并调节自噬体的形成;同时,小窝蛋白 1 缺陷可促进 VEC 自噬和自噬流增加,并通过减弱 VEC 对促 As 细胞因子的激活,抑制炎症和巨噬细胞募集来发挥抗 As 的作用<sup>[32]</sup>。miR-214-3p 通过直接靶向 ATG5 的 3'-UTR 来调节 ox-LDL 诱导的 VEC 自噬<sup>[33]</sup>。Xiao 等<sup>[34]</sup>证实白介素-37(interleukin-37, IL-37)通过增强自噬减轻 As 内皮细胞的炎症和凋亡,同时发现自噬抑制剂 3-甲基腺嘌呤可抑制 IL-37 对 VEC 的保护作用。研究表明,miR-103 通过抑制 B 淋巴细胞瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)/腺病毒 E1B 19kDa 相互作用蛋白 3(adenovirus E1B 19kDa-interacting protein 3, BNIP3)信号通路,促进终末期自噬,保护 VEC 免受氧化应激损伤<sup>[28]</sup>。芍药苷是一种 HSP 诱导化合物,普遍存在于芍药科植物中。研究者发现,芍药苷通过增强 HUVEC 的自噬,减弱 ox-LDL 诱导的细胞凋亡和黏附分子表达<sup>[29]</sup>。

然而,有一项研究表明,应激诱导 VEC 自噬过度激活,导致细胞凋亡增加,而抑制应激诱导的过度自噬可抑制 VEC 凋亡并减轻 As 病变;重组血栓调节蛋白可抑制应激诱导的 VEC 自噬过度激活,保护 VEC,并减轻了 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的 As<sup>[35]</sup>。以上研究结果表明,自噬缺陷会通过促进炎症细胞粘附及 VEC 凋亡发挥促进 As 的作用,但是自噬过度激活可能通过诱导 VEC 凋亡促进 As(图 1)。通过调控自噬保护 VEC 功能,可能是治疗 As 的方向之一。

1.4.2 VEC 焦亡与 As 细胞焦亡是一种不同于细胞凋亡和坏死的程序性细胞死亡。细胞焦亡与炎症小体的激活密切相关,并伴随着大量促炎因子的快速释放(如 IL-1 $\beta$  和 IL-18)<sup>[36]</sup>。研究发现 VEC 焦亡导致一系列 As 相关事件,包括血管通透性增强、VEC 黏附分子表达、单核细胞的粘附和聚集以及 VSMC 的迁移和增殖<sup>[37]</sup>。由核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3(nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3)炎症小体刺激的经典炎症小体信号通路是典型的焦亡途径,研究发现该炎症小体在 VEC、VSMC 中广谱表达<sup>[38]</sup>。据报道,与正常个体相比,As 患者中炎症小体相关基因 NLRP1 和 IL-1 $\beta$  的表达明显上调;其中 IL-1 $\beta$  通



过增加 VEC 黏附分子的合成以及促进 VSMC 增殖来调节 As 斑块的进展<sup>[39]</sup>。早期研究证明抑制细胞焦亡可以减轻 As<sup>[40]</sup>。另一项研究表明, NLRP3 炎症小体的下调可减少 ox-LDL 诱导的单核细胞粘附和泡沫细胞形成<sup>[41]</sup>。研究者提出, 抑制 VEC 焦亡可能是小分子化合物(如他汀类药物和褪黑素)抗 As 作用的潜在机制<sup>[42]</sup>。据报道, 肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )可增加 THP-1 单核细胞与 HUVEC 的粘附, 进而诱导 HUVEC 炎症反应和焦亡; 而 ApoM 和鞘氨醇-1-磷酸复合物通过 PI3K/PKB 信号通路减轻 TNF- $\alpha$  诱导的 VEC 损伤和炎症反应<sup>[43]</sup>。除了自噬、焦亡外, 研究证实, 抑制铁死亡可以通过减轻小鼠主动脉内皮细胞的脂质过氧化和内皮功能障碍来抑制 As<sup>[44]</sup>。

## 2 VSMC 与 As

### 2.1 VSMC 表型转化与 As

弥漫性内膜增厚 (diffuse intimal thickening, DIT) 被认为是 As 发生的前兆。DIT 由 VSMC、蛋白多糖和弹性蛋白组成, 其中 VSMC 由收缩型 VSMC 发生表型转化, 转化成具有增殖功能的分泌型 VSMC<sup>[45]</sup>。分泌型 VSMC 可迁移入内膜, 异常增殖并分泌大量细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 及炎症因子(如 IL-1, TNF- $\alpha$  等), 而 ECM 的变化又会影响 VSMC 的增殖及迁移, 进一步促进 As 斑块的形成和斑块内免疫炎症反应; 此外, 分泌型 VSMC 还具有向巨噬细胞、成骨细胞、软骨样细胞等转化的能力, 参与 As 斑块的钙化<sup>[46]</sup>。研究发现, 硫氧还蛋白结合蛋白通过抑制骨形态发生蛋白的信号传导, 从而抑制 VSMC 向成骨细胞样转化<sup>[47]</sup>。Grzesiak 等<sup>[48]</sup>发现, 富含亮氨酸  $\alpha$ -2 糖蛋白 1 (leucine-rich  $\alpha$ -2 glycoprotein 1, LRG1) 在小鼠和人类的晚期钙化斑块的新生内膜中积累; 此外, 研究者证明 LRG1 能够促进 VSMC 的转化, 可能与促进斑块钙化有关。

大量研究表明, VSMC 的表型转化受多种因素的调控, 如非编码 RNA。Wen 等<sup>[49]</sup>证明 miR-139-5p 可负性调节心肌素表达并下调收缩型 VSMC 标记基因的表达。Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 是泡沫细胞形成、VSMC 表型转化、巨噬细胞极化、内皮细胞炎症、淋巴细胞分化和细胞增殖的关键调节因子<sup>[50]</sup>。研究证实, 上调 miR-449a 可降低 KLF4 的表达, 抑制 VSMC 的表型转化及降低其增殖和迁移能力, 增加 As 斑块的稳定性<sup>[51]</sup>。另外, Chen 等<sup>[52]</sup>发现了一种新的蛋白质,

FAM172A, 其通过抑制 KLF4 表达来抑制 VSMC 从收缩表型向分泌表型的转化, 增加 As 斑块的稳定性。同时, 内皮素 1 通过调节内源性二氧化硫/天门冬氨酸氨基转移酶信号通路诱导 VSMC 表型转化, 促进 VSMC 的增殖和迁移<sup>[53]</sup>。由此可见, 在 As 早期, VSMC 通过表型转化调节自身的增殖、迁移及凋亡进而参与 As 的发生发展; 此外, VSMC 的表型转化受多种因素的调控, 如非编码 RNA、KLF4 等, 抑制其表型转化, 可能是预防 As 发生的新的研究方向。

### 2.2 纤维帽与 As

对心脏猝死患者的冠状动脉病变的病理学研究证实纤维帽的完整性对于斑块稳定至关重要, 其中纤维帽主要由 VSMC 和 ECM 组成。有研究证实分泌型 VSMC 产生 ECM 形成纤维帽, 稳定斑块<sup>[53]</sup>。因此, 在 As 晚期, 斑块破裂与 VSMC 数量呈负相关, 而 VSMC 数量由 VSMC 的增殖、迁移和死亡决定。早期研究发现, 腺病毒介导的 p53 基因转移可促进 VSMC 凋亡和纤维帽变薄<sup>[54]</sup>。早期 As 中细胞死亡可能会减轻炎症反应, 然而, 晚期 As 中持续的炎症和细胞死亡可能会促进坏死核的形成, 从而使斑块不稳定<sup>[41]</sup>。总之, As 晚期, VSMC 对斑块稳定发挥关键作用, 其数量与斑块破裂呈负相关, 因此, 在 As 晚期, 提高 VSMC 的存活率, 可能是稳定斑块的潜在治疗方向。

2.2.1 VSMC 自噬与 As VSMC 自噬可参与调节其增殖、迁移和表型转化, 从而影响 As 的病理过程<sup>[55]</sup>。研究发现, VSMC 特异性 HuR 敲除引起的自噬缺陷, 可促进斑块形成和斑块不稳定<sup>[56]</sup>。尽管 VSMC 特异性自噬缺陷导致 VSMC 死亡增加, 促进 As 斑块破裂, 但是 VSMC 的自噬对 VSMC 存活有双重作用。各种刺激如 7-酮胆固醇、醛固酮和过多的游离胆固醇可诱导 VSMC 的自噬, 从而促进 VSMC 的存活, 稳定 As 斑块<sup>[57]</sup>。相反, 由骨桥蛋白 (osteopontin, OPN)、Ang II 和尼古丁引起的自噬则加速 VSMC 的死亡, 进一步加快 As 病变进展<sup>[58]</sup>。研究报道, 尼古丁介导的 VSMC 自噬通过烟碱型乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)/ROS/核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 信号通路触发 VSMC 表型转化并加速 As<sup>[58]</sup>。

2.2.2 VSMC 焦亡与 As 除自噬外, VSMC 的焦亡也与 As 斑块形成有关。VSMC 的焦亡可引发炎症反应, 从而破坏纤维帽, 使斑块不稳定, 最终增加急性心血管事件的发生率<sup>[59]</sup>。NLRP3 炎症小体通过高迁移率组蛋白 B1 (high-mobility group protein box1, HMGB1), 促进 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中 VSMC 来源的

泡沫细胞的形成,被认为是介导 As 进展的关键信号分子<sup>[60]</sup>。抑制高脂饮食的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠中的 NLRP3 炎症小体,会减少促炎细胞因子并增加斑块中的 VSMC 和胶原蛋白,从而使斑块稳定<sup>[61]</sup>。此外,研究表明,牙龈卟啉单胞菌的脂多糖 (porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide, Pg-LPS) 可促进 VSMC 焦亡和 As 的不稳定,在 As 的发生和发展中发挥重要作用;阻断环状 RNA 丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酶 PP1- $\gamma$  催化亚基 (circular RNA serine/threonine-protein phosphatase PP1- $\gamma$  catalytic subunit, circRNA PPP1CC) 通过抑制 HMGB1/Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9)/黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体 (absent in melanoma 2 inflammasome, AIM2) 信号通路减轻 Pg-LPS 诱导的 VSMC 焦亡和 As<sup>[62]</sup>。在晚期斑块中,VSMC 的增殖促进纤维帽形成并有助于斑块稳定性。综上所述,作为斑块中 VSMC 细胞死亡的一种形式,细胞焦亡削弱了纤维帽形成并促进斑块破裂。

### 3 血管外膜细胞与 As

成纤维细胞是外膜的主要成分,正常情况下,血管外膜成纤维细胞 (adventitial fibroblast, AF) 处于静止的未分化状态,在病理状态下可被激活,发生表型转化、增殖、迁移并合成分泌多种细胞因子,参与 As 发生、发展<sup>[63]</sup>。当受到损伤、缺氧、炎症等刺激时,AF 可以被转化生长因子  $\beta$ 1 等激活后转化为

肌成纤维细胞 (myofibroblast, MF), MF 与 VSMC 具有相似的特征,可迁移、增殖,穿过破损的中膜参与新内膜的形成,是导致 As 形成和经皮冠状动脉支架植入术后再狭窄的主要因素之一。楚玉峰等<sup>[64]</sup>发现 Ang II 可通过激活 AF 中的 Ras 同源基因家族成员 A (Ras homologous gene family member A, RhoA)/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK) 信号通路,参与血管 AF/MF 表型转化。此外,研究发现, E1A 激活基因阻遏子 (cellular repressor of E1A-stimulated genes, CREG) 通过阻断 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 信号通路,抑制 Ang II 诱导的小鼠 AF 向 MF 的转换,同时减弱其增殖和迁移能力,提示 CREG 参与维持 AF 表型。因此,CREG 可能通过调节 AF 的表型转化、增殖和迁移来参与血管损伤后的病理过程,有望成为防治血管重塑相关疾病的新靶点<sup>[65]</sup>。此外,AF 在血管疾病的早期阶段产生 ROS,ROS 通过增加黏附分子的表达,促进外膜的新生血管形成,最终导致白细胞进一步渗入血管壁,促进炎症的发生,加剧 As。此外,活化的 AF 分泌促炎细胞因子和趋化因子,其中包括参与单核细胞激活的细胞因子 IL-6,以及单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)。研究发现,Ang II 诱导 AF 同时分泌 IL-6 和 MCP-1,最终导致单核细胞的募集,进而增强 AF 的激活<sup>[66]</sup>。以上研究证实,血管外膜成纤维细胞在 As 的发生发展中发挥重要作用 (图 1)。

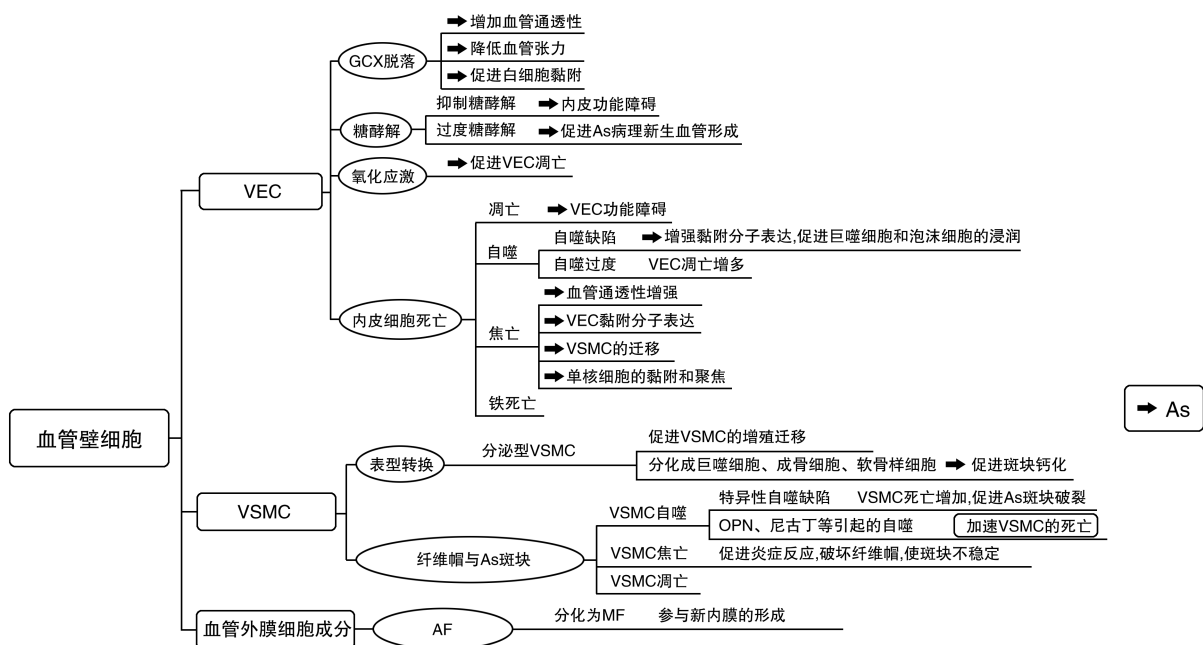


图 1. 血管壁细胞与 As  
Figure 1. Vascular wall cells and As

## 4 结语与展望

As 机制复杂,不同血管壁细胞在 As 各个阶段发挥着关键作用。VEC 损伤是 As 发展的初步事件;VSMC 在 As 的不同阶段发挥不同作用,在 As 早期通过过度增殖诱导斑块形成,而在晚期病变中通过加强纤维帽形成促进斑块稳定;AF 作为血管外膜的主要成分,分化成 MF,促进外膜炎来促进 As 的发生。通过消除或减弱诱导 VEC 损伤及死亡的因素,抑制 As 早期 VSMC 及 AF 的表型转化,并提高 As 晚期 VSMC 的存活来稳定斑块,可能是未来治疗 As 继续努力的方向。

### [参考文献]

- [1] BU L L, YUAN H H, XIE L L, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20): 15160.
- [2] 于富洋, 杨胜昌, 吉恩生. 血管外膜在低氧性血管重塑中的作用[J]. *生理学报*, 2018, 70(2): 211-216  
YU F Y, YANG S C, JI E S. The role of adventitia in hypoxic vascular remodeling [J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2018, 70(2): 211-216.
- [3] DABAGH M, JALALI P, BUTLER P J, et al. Mechano-transmission in endothelial cells subjected to oscillatory and multi-directional shear flow [J]. *J R Soc Interface*, 2017, 14(130): 20170185.
- [4] CANCEL L M, EBONG E E, MENSAH S, et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 136-146.
- [5] KANG H, YANG J, ZHANG W, et al. Effect of endothelial glycocalyx on water and LDL transport through the rat abdominal aorta [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(4): H1724-H1737.
- [6] WAUTIER J L, WAUTIER M P. Vascular permeability in diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3645.
- [7] DELGADILLO L F, LOMAKINA E B, KUEBEL J, et al. Changes in endothelial glycocalyx layer protective ability after inflammatory stimulus [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320(2): C216-C224.
- [8] PATIL N P, GÓMEZ-HERNÁNDEZ A, ZHANG F, et al. Rhamnan sulfate reduces atherosclerotic plaque formation and vascular inflammation [J]. *Biomaterials*, 2022, 291: 121865.
- [9] SIEVE I, MÜNSTER-KÜHNEL A K, HILFIKER-KLEINER D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 26-33.
- [10] NAGY N, FREUDENBERGER T, MELCHIOR-BECKER A, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis accelerates murine atherosclerosis: novel insights into the role of hyaluronan synthesis [J]. *Circulation*, 2010, 122(22): 2313-2322.
- [11] WANG R, WANG M, YE J, et al. Mechanism overview and target mining of atherosclerosis: endothelial cell injury in atherosclerosis is regulated by glycolysis (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(1): 65-76.
- [12] XU R H, LIU B, WU J D, et al. miR-143 is involved in endothelial cell dysfunction through suppression of glycolysis and correlated with atherosclerotic plaques formation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(19): 4063-4071.
- [13] YANG Q, XU J, MA Q, et al. PRKAA1/AMPK $\alpha$ 1-driven glycolysis in endothelial cells exposed to disturbed flow protects against atherosclerosis [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4667.
- [14] DE BOCK K, GEORGIADOU M, SCHOORS S, et al. Role of PFKFB3-driven glycolysis in vessel sprouting [J]. *Cell*, 2013, 154(3): 651-663.
- [15] SCHOORS S, DE BOCK K, CANTELMO A R, et al. Partial and transient reduction of glycolysis by PFKFB3 blockade reduces pathological angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2014, 19(1): 37-48.
- [16] ZHOU L J, LIN W Z, MENG X Q, et al. Periodontitis exacerbates atherosclerosis through Fusobacterium nucleatum-promoted hepatic glycolysis and lipogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8): 1706-1717.
- [17] SU Q, WANG Y, YANG X, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress apoptosis by estrogen protects human umbilical vein endothelial cells through the PI3 Kinase-Akt signaling pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4568-4574.
- [18] GRESELE P, MOMI S, GUGLIELMINI G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166: 300-312.
- [19] SHEU M L, HO F M, YANG R S, et al. High glucose induces human endothelial cell apoptosis through a phosphoinositide 3-kinase-regulated cyclooxygenase-2 pathway [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(3): 539-545.
- [20] FIORELLI S, PORRO B, COSENTINO N, et al. Activation of Nrf2/HO-1 pathway and human atherosclerotic plaque vulnerability: an *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Cells*, 2019, 8(4): 356.
- [21] ZHANG J, CAI W, FAN Z, et al. MicroRNA-24 inhibits the oxidative stress induced by vascular injury by activating the Nrf2/Ho-1 signaling pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290: 9-18.
- [22] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/

- HO-1 signaling: an important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. *J Adv Res*, 2021, 34: 43-63.
- [23] OCHOA C D, WU R F, TERADA L S. ROS signaling and ER stress in cardiovascular disease[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 63: 18-29.
- [24] PIGNATELLI P, MENICHELLI D, PASTORI D, et al. Oxidative stress and cardiovascular disease: new insights [J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(4): 713-722.
- [25] PAI P Y, CHOU W C, CHAN S H, et al. Epigallocatechin gallate reduces homocysteine-caused oxidative damages through modulation SIRT1/AMPK pathway in endothelial cells [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49 (1): 113-129.
- [26] CHEN H, LU N, XU C, et al. The role of heat shock protein 27 phosphorylation in the proliferation and apoptosis of human umbilical vein endothelial cells induced by visfatin [J]. *Microvasc Res*, 2019, 121: 30-36.
- [27] ZHAO H, LIU M, LIU H, et al. Naringin protects endothelial cells from apoptosis and inflammation by regulating the Hippo-YAP pathway [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40 (3): BSR20193431.
- [28] WANG Y, SONG X, LI Z, et al. MicroRNA-103 protects coronary artery endothelial cells against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative stress via BNIP3-mediated end-stage autophagy and antipyroptosis pathways[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8351342.
- [29] WANG Y, CHE J, ZHAO H, et al. Paeoniflorin attenuates oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis and adhesion molecule expression by autophagy enhancement in human umbilical vein endothelial cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9291-9299.
- [30] VION A C, KHELOUFI M, HAMMOUTENE A, et al. Autophagy is required for endothelial cell alignment and atheroprotection under physiological blood flow[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(41): E8675-E8684.
- [31] YUAN P, HU Q, HE X, et al. Laminar flow inhibits the Hippo/YAP pathway via autophagy and SIRT1-mediated deacetylation against atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 141.
- [32] ZHANG X, RAMÍREZ C M, ARYAL B, et al. Cav-1 (caveolin-1) deficiency increases autophagy in the endothelium and attenuates vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (6): 1510-1522.
- [33] WANG J, WANG W N, XU S B, et al. MicroRNA-214-3p: a link between autophagy and endothelial cell dysfunction in atherosclerosis [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(3): e12973.
- [34] XIAO S, SONG X, ZHENG M, et al. Interleukin-37 ameliorates atherosclerosis by regulating autophagy-mediated endothelial cell apoptosis and inflammation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110098.
- [35] CHEN P S, WANG K C, CHAO T H, et al. Recombinant thrombomodulin exerts anti-autophagic action in endothelial cells and provides anti-atherosclerosis effect in apolipoprotein E deficient mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3284.
- [36] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018 [J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486-541.
- [37] JIA C, CHEN H, ZHANG J, et al. Role of pyroptosis in cardiovascular diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 311-318.
- [38] WANG Y, LIU X, SHI H, et al. NLRP3 inflammasome, an immune-inflammatory target in pathogenesis and treatment of cardiovascular diseases [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(1): 91-106.
- [39] KHAN R, RHEAUME E, TARDIF J C. Examining the role of and treatment directed at IL-1 $\beta$  in atherosclerosis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20(11): 53.
- [40] ZHANG Y, LI X, PITZER A L, et al. Coronary endothelial dysfunction induced by nucleotide oligomerization domain-like receptor protein with pyrin domain containing 3 inflammasome activation during hypercholesterolemia: beyond inflammation[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2015, 22 (13): 1084-1096.
- [41] BORBOREMA M E A, CROVELLA S, OLIVEIRA D, et al. Inflammasome activation by NLRP1 and NLRC4 in patients with coronary stenosis [J]. *Immunobiology*, 2020, 225(3): 151940.
- [42] PARSAMANESH N, MOOSSAVI M, BAHRAMI A, et al. NLRP3 inflammasome as a treatment target in atherosclerosis: a focus on statin therapy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 146-155.
- [43] LIU Y, TIE L. Apolipoprotein M and sphingosine-1-phosphate complex alleviates TNF- $\alpha$ -induced endothelial cell injury and inflammation through PI3K/AKT signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 279.
- [44] BAI T, LI M, LIU Y, et al. Inhibition of ferroptosis alleviates atherosclerosis through attenuating lipid peroxidation and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 160: 92-102.
- [45] ANDREEVA E R, PUGACH I M, OREKHOV A N. Collagen-synthesizing cells in initial and advanced atherosclerotic lesions of human aorta[J]. *Atherosclerosis*, 1997, 130(1/2): 133-142.



- [46] 舒刘芳. 血管平滑肌细胞表型转换对动脉粥样硬化的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1): 99-102.  
SHU L F. Phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2018, 26(1): 99-102.
- [47] WOO S H, KYUNG D, LEE S H, et al. TXNIP suppresses the osteochondrogenic Switch of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2023, 132(1): 52-71.
- [48] GRZESIAK L, AMAYA-GARRIDO A, FEUILLET G, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein 1 accumulates in complicated atherosclerosis and promotes calcification[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16537.
- [49] WEN Y, KONG Y, CAO G, et al. Di-n-butyl phthalate regulates vascular smooth muscle cells phenotypic switching by MiR-139-5p-MYOC pathways[J]. Toxicology, 2022, 477: 153279.
- [50] YANG C, XIAO X, HUANG L, et al. Role of kruppel-like factor 4 in atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2021, 512: 135-141.
- [51] CHEN Y, SU X, QIN Q, et al. New insights into phenotypic switching of VSMCs induced by hyperhomocysteinemia; role of endothelin-1 signaling[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 123: 109758.
- [52] CHEN M Y, KE J F, ZHANG Z H, et al. Deletion of Fam172a accelerates advanced atherosclerosis and induces plaque instability[J]. Atherosclerosis, 2021, 333: 39-47.
- [53] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(12): 727-744.
- [54] VON DER THÜSEN J H, VAN VLIJMEN B J, HOEBEN R C, et al. Induction of atherosclerotic plaque rupture in apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice after adenovirus-mediated transfer of p53[J]. Circulation, 2002, 105(17): 2064-2070.
- [55] ZHANG Y Y, SHI Y N, ZHU N, et al. Autophagy: a killer or guardian of vascular smooth muscle cells[J]. J Drug Target, 2020, 28(5): 449-455.
- [56] LIU S, JIANG X, CUI X, et al. Smooth muscle-specific HuR knockout induces defective autophagy and atherosclerosis[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4): 385.
- [57] HE C, ZHU H, ZHANG W, et al. 7-Ketocholesterol induces autophagy in vascular smooth muscle cells through Nox4 and Atg4B [J]. Am J Pathol, 2013, 183(2): 626-637.
- [58] WANG Z, LIU B, ZHU J, et al. Nicotine-mediated autophagy of vascular smooth muscle cell accelerates atherosclerosis via nAChRs/ROS/NF-κB signaling pathway[J]. Atherosclerosis, 2019, 284: 1-10.
- [59] XU Y J, ZHENG L, HU Y W, et al. Pyroptosis and its relationship to atherosclerosis [J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 28-37.
- [60] WANG R, WU W, LI W, et al. Activation of NLRP3 inflammasome promotes foam cell formation in vascular smooth muscle cells and atherogenesis via HMGB1 [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(19): e008596.
- [61] ZHENG F, XING S, GONG Z, et al. Silence of NLRP3 suppresses atherosclerosis and stabilizes plaques in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Mediators Inflamm, 2014, 2014: 507208.
- [62] LIU J, WANG Y, LIAO Y, et al. Circular RNA PPP1CC promotes Porphyromonas gingivalis-lipopolysaccharide-induced pyroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HMGB1/TLR9/AIM2 pathway[J]. J Int Med Res, 2021, 49(3): 300060521996564.
- [63] 阮从潇, 李玉洁, 杨庆, 等. 血管外膜细胞成分影响动脉粥样硬化发生发展研究概述[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(6): 791-794.  
RUAN C X, LI Y J, YANG Q, et al. Effect of adventitia cells on occurrence and development of atherosclerosis [J]. China J Chin Mater Med, 2013, 38(6): 791-794.
- [64] 楚玉峰, 陈闻东, 朱鼎良, 等. RhoA/ROCK 通路参与血管紧张素 II 诱导的血管外膜成纤维细胞表型转化 [J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(6): 493-496.  
CHU Y F, CHEN W D, ZHU D L, et al. RhoA/ROCK signaling pathway is involved in phenotypic differentiation of adventitial fibroblasts induced by angiotensin II [J]. Chin J Hypertens, 2007, 15(6): 493-496.
- [65] 李洋, 韩雅玲, 段岩, 等. CREG 参与调控血管外膜成纤维细胞表型转化 [C]//第 14 届中国南方国际心血管病学术会议专刊. 广州: 中华医学会杂志社, 2012: 291-292.  
LI Y, HAN Y L, DUAN Y, et al. CREG participates in regulating the phenotypic transformation of vascular outer membrane fibroblasts [C]//Special Issue of the 14th Southern China International Cardiovascular Disease Conference. Guangzhou: Journal of the Chinese Medical Association, 2012: 291-292.
- [66] TIEU B C, JU X, LEE C, et al. Aortic adventitial fibroblasts participate in angiotensin-induced vascular wall inflammation and remodeling [J]. J Vasc Res, 2011, 48(3): 261-272.

(此文编辑 王颖)