

早期生长反应因子 1 与动脉粥样硬化

赵春 综述, 黄春 审校

(福建医科大学附属协和医院干部病房, 福建省福州市 350001)

[关键词] 早期生长反应因子 1; 动脉粥样硬化; 血管炎症

[摘要] 早期生长反应因子 1 (Egr-1) 参与多种疾病的病理生理过程, 包括细胞增殖分化及凋亡、炎症反应、血栓形成、细胞外基质的合成和降解以及 DNA 修复等。近年来, Egr-1 在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用日渐受到关注, 本文就其促动脉粥样硬化的可能机制作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Early Growth Response 1 and Atherosclerosis

ZHAO Chun, and HUANG Chun

(Department of Geriatrics, Union Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China)

[KEY WORDS] Early Growth Response 1; Atherosclerosis; Vascular Inflammation

[ABSTRACT] Early growth response 1 (Egr-1) is involved in a variety of pathophysiological changes, including cell proliferation differentiation and apoptosis, inflammation, synthesis and degradation of extracellular matrix, and DNA repair, and so on. In recent years, accumulating evidences show that Egr-1 is over-expressed during the development of atherosclerosis. This article will review some literatures on the mechanisms of atherosclerosis involved with Egr-1.

早期生长反应因子 (early growth response 1, Egr-1), 又称神经生长因子可诱导因子 (nerve growth factor inducible factor, NGFI-A), Krox-24, Zif26, Tis8, 它是一种锌指状的早期转录因子, 属于立早基因家族中一员。在人类, Egr-1 基因位于人第五条染色体上, 含有 2 个外显子, 编码约 3.3 kb 的成熟 mRNA, 翻译成 80-82 kDa 含有 533 个氨基酸的 Egr-1 蛋白^[1-2]。

由于 Egr-1 蛋白的广泛表达, 其作用也受到不同领域的关注。对 Egr-1 的研究涉及多种疾病, 如肿瘤发生、心肌梗死、动脉粥样硬化、阿尔兹海默病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、硬皮病等^[3-9]。深入探讨疾病机制的研究进一步显示 Egr-1 参与多种病理生理过程如细胞增殖、分化及凋亡^[10], 炎症反应^[4]、血栓形成^[11]、细胞外基质的降解和合成^[12]、DNA 修复^[13]等。在血管内皮细胞、平滑肌细胞和单核-巨噬细胞中, 多种致动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的理化刺激如高血脂、高血压、吸烟等可

诱导 Egr-1 的高表达。Harja 等^[14]观察到与单纯 apoE 敲除小鼠相比, apoE 及 Egr-1 双基因敲除小鼠主动脉根部动脉硬化斑块面积明显减少, 到 24 周时仅为对照组的 1/7, 且各种炎性分子的表达也明显减少。另外 Albrecht 等^[15]学者的实验将 Egr-1^{-/-}小鼠骨髓移植入 LDL^{-/-}小鼠体内, 经过 26 周高脂饮食喂养, 与对照组相比, 移植入 Egr-1^{-/-}小鼠骨髓的实验组小鼠主动脉窦处形成明显的粥样斑块及脂质中心, 这些实验提示 Egr-1 可能参与动脉粥样硬化斑块的病理形成过程。以下我们就 Egr-1 的表达调控及其参与 As 发病的可能机制做一综述。

1 Egr-1 基因的诱导表达及可能调控机制

诱导 Egr-1 过度表达的因素有很多, 常见的有以下几类: (1) 生长因子类, 如内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素 1、纤维母细胞生长因子 (fibroblast growth factor,

[收稿日期] 2014-01-14

[基金项目] 福建省医学创新课题 (2009-CXB-18)

[作者简介] 赵春, 硕士研究生, 主要从事动脉粥样硬化研究。通讯作者黄春, 副教授, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化, E-mail 为 hchun03@126.com。

FGF), 如 FGF-1、FGF-2、bFGF、转化生长因子(trans-forming growth factor β , TGF- β)、表皮生长因子(epi-dermal growth factor, EGF)、胰岛素样生长因子等;(2)激素与类激素,如雌激素、甲状腺激素、糖皮质激素、内皮素、血管紧张素 II、去甲肾上腺素等;(3)血清、细菌内毒素等;(4)此外,其他各种应激包括氧化应激、缺血再灌注、缺氧、细胞内钙离子浓度改变等都能刺激 Egr-1 的产生^[16-19]。受 Egr-1 调控的靶基因范围也很广, Fu 等^[20]学者利用基因微阵列技术检测血管内皮细胞 Egr-1 依赖性的基因表达谱,他们发现过表达 Egr-1 后,血管内皮细胞有 300 多种基因的表达发生 3 倍以上的改变(229 种上调, 74 种下调)。这些基因包括转录调节因子、细胞信号蛋白、细胞周期调控蛋白、生长因子、细胞因子以及离子通道蛋白等。而调控 Egr-1 的细胞内信号通路目前主要集中在蛋白激酶 C-丝裂原激活的蛋白激酶(PKC-MAPK)通路上,有实验表明炎症因子刺激、高糖、缺血、缺氧和血管损伤等应激均可通过 PKC-MAPK 通路上调 Egr-1 的表达量,但不同的刺激因素激活的 PKC 及 MAPK 亚型各不相同^[21-25]。

2 Egr-1 参与 As 的可能机制

2.1 Egr-1 与血管炎症反应

之前, As 一直被认为是一种单纯的慢性脂质沉积疾病,近年来的研究显示 As 的病理过程其实是一富含胆固醇的脂质物参与的、由环境和基因型调控的炎症反应。各种危险因素导致内膜损伤、内皮细胞功能紊乱及炎症因子的释放是 As 病变早期的关键病理生理环节。高脂应激尤其是氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)可诱发内皮细胞功能损伤并介导细胞粘附分子、炎症趋化因子表达和其他促炎症介质的上调,是外源性分子和炎症细胞浸润血管壁的前提,也是 As 发病的始动环节^[26]。

McCaffrey 等^[27]用 cDNA 芯片及 RT-PCR 技术比较人颈动脉粥样硬化斑块纤维帽和临近斑块的血管内皮细胞,发现 Egr-1 在斑块中表达比临近内皮高出 5 倍。同样 Harja 及其同事观察不同周龄(6、8、10、14、26 周)的 apoE^{-/-}小鼠血管壁中 Egr-1 表达情况,发现与野生型同种背景小鼠比较, Egr-1 从第八周开始呈时间依赖性增高趋势,且主要表达在平滑肌细胞及单核细胞中,而 Egr-1 的下游炎症因子单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、白细胞介素 1 β (Interleukin1 β , IL-

1 β)、细胞间粘附因子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管间粘附因子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的表达也同步上调。此外,与 apoE^{-/-}小鼠比较, apoE、Egr-1 双敲除小鼠血管壁中 MCP-1、IL-1 β 、ICAM-1、VCAM-1 等炎症因子明显减少,提示 Egr-1 可能通过调控其下游炎症基因的表达而影响 As 的发生和发展^[14]。

2.2 Egr-1 与血管细胞增殖

成熟的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)处于分化状态,呈收缩表型,当其受到刺激后会从原来的收缩表型向合成表型转变,分裂增殖能力增强。VSMC 的稳态受到内皮细胞分泌的调节因子的影响,多种物理、化学因素可以刺激内皮细胞 Egr-1 表达上调^[28, 29],一方面促进内皮细胞自身的增殖分化及迁移,另一方面促使内皮细胞分泌细胞因子,而这些细胞因子在 VSMC 表型转化中也起重要作用。血小板源性生长因子 β (platelet derived growth factor β , PDGF- β)、转化生长因子- α (TGF- α)以及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是几种主要的促进血管平滑肌细胞表型转换及增殖的因子,而这些因子的表达都受 Egr-1 的调控。

早在 1999 年, Santiago 等^[30]就在球囊血管成形术后的大鼠中观察到血管平滑肌细胞的增殖能力受到 Egr-1 的调节。随后 Fahmy、Han 等又用 Egr-1 特异性脱氧核酶, siRNA、Egr-1 特异性诱饵寡核苷酸(oligonucleotides, ODNs)从不同水平抑制 Egr-1 的表达,再次验证 Egr-1 在血管平滑肌的增殖中的重要转录调控作用^[31-33]。另外 Egr-1 参与多种因素如吸烟、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang-II)刺激、胰岛素生长因子、血小板源生长因子等诱发的平滑肌增殖,而这一作用作用可以被姜黄素或转录阻遏因子 Mnt 所抑制^[34-37]。Wu 等^[31]将 Egr-1 特异性脱氧核酶 ED5 导入原代培养的血管平滑肌细胞中,发现 ED5 可以通过抑制细胞周期蛋白 CD1 及 TGF- β 1,使细胞处于 G₀/G₁ 期,抑制细胞进入 S 期从而抑制细胞的增殖,这说明 Egr-1 可能通过上调 CD1 及 TGF- β 促进 VSMC 的增殖。邓迎秋等^[38]在大鼠主动脉损伤模型中观察到,与假手术组相比,实验组大鼠血管中膜面积及厚度均明显增加,同时实验组血液中增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)及 Egr-1 水平也较对照组明显增高,提示 Egr-1 可能通过调节 PCNA 水平促进血管平滑肌细胞增殖,而近期有实验观察到用 ED5 不仅可抑制大鼠平滑肌细胞表达还可抑制 PCNA 的表达,进

一步表明 Egr-1 可能通过调节 PCNA 表达从而促进平滑肌细胞增殖^[39]。

2.3 Egr-1 与动脉粥样斑块的形成

血液中单核细胞向内皮下浸润形成泡沫细胞是动脉粥样硬化病变过程中斑块形成的重要环节,目前有研究证明此过程与 Egr-1 表达相关。Pagel 等^[40]直接用单核细胞与脂多糖 (lipopolysaccharide1, LPS-1) 刺激过的人脐静脉内皮细胞共孵育,发现与无 LPS 刺激组相比,单核细胞与内皮细胞的粘附量明显增多,而此现象与 ERK/EGR-1 的激活相关。Kim 等^[41]则提示单核细胞摄取 ox-LDL 转化为泡沫细胞的过程与 TLR9-MyD88-ERK1/2-EGR-1 的激活有关。

动脉粥样硬化中纤维帽的形成是粥样斑块形成的另一重要特点。如上所述,多种刺激因子可通过 Egr-1 途径增强平滑肌细胞的增殖能力,而处于增殖状态的平滑肌细胞可以分泌大量细胞外基质 (extracellular cell matrix, ECM),如胶原蛋白、弹性蛋白、蛋白多糖等^[42]。这些物质及从内弹力膜迁移来的血管平滑肌细胞正是构成纤维帽的主要成分。徐否^[43]等的体外实验则提示 Egr-1 可通过调节富含半胱氨酸蛋白 61 表达促进平滑肌细胞迁移。VSMC 的迁移除了要受到上述生长因子等的刺激外,还需要有细胞外基质的重构。而细胞外基质的重构至少部分是受金属蛋白酶 (MMP) 的调控。Harja 等^[44]的实验中观察到与同基因背景的 C56BL6 小鼠相比, apoE 敲除的小鼠表达更高的 MMP-2。为研究其中分子机制,他们检测 apoE^{-/-}与 Egr-1^{-/-}、Egr-1^{-/-}小鼠动脉壁中 MMP-2 的表达量及酶活性,发现在双基因敲除小鼠中 MMP-2 表达量及酶活性均有明显降低。另外,Shin^[45]的体外实验也说明在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 的刺激下, Egr-1 结合于 MMP-9 的启动子使其表达活性增强。由此推测在外界刺激下 VSMC 通过 Egr-1 上调金属蛋白酶的表达及活性状态使其细胞外基质减少,更容易迁移到纤维帽部位。

2.4 Egr-1 与血管纤维化

血管纤维化是 As 的一个明显改变,其发生过程包括 VSMC 过度增殖及 ECM 沉积过多而降解减少。Egr-1 可调控 VSMC 增殖能力如前所述,另外, Egr-1 还可通过调控 ECM 促进血管纤维化来加剧 As 发生发展。

TGF- β 因其强大的调控 ECM (如纤连蛋白、胶原蛋白等) 合成作用一直被视为最为重要的纤维化调节因子。之前认为 TGF- β 通过激活一些配体活

化型的转录因子如核因子- κ B (transcription factor, NF- κ B), c-jun and Smad2/3 等来实现其调控作用,现在有研究证明,除此之外,它可直接激活 Egr-1 的从头合成进而调控下游分子的合成^[46]。

As 中出现的血管纤维化与多种危险因素有关,如高血压、高血糖、高血脂和高半胱氨酸等。这些危险因素可诱导血管细胞内分泌功能紊乱,分泌多种促纤维化因子如 Ang- II、TGF- β 、结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF),而这些因子可通过 Egr-1 途径导致 MMP 与金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMP) 平衡失调,使血管壁沉积更多细胞外基质^[12, 47]。

2.5 Egr-1 与血栓形成

血栓形成是 As 的继发改变之一,常常导致血管闭塞而引起组织器官缺血坏死。斑块破裂暴露出胶原蛋白是导致血栓形成的直接原因,而具有薄纤维帽及低胶原蛋白的易损斑块更容易发生斑块破裂。易损斑块的另一特点是有大量单核细胞源性巨噬细胞聚集,巨噬细胞分泌大量 MMP,而后者正是降解细胞外基质使得纤维帽变薄、胶原纤维减少的主要酶类。MMP 通过调控细胞外基质蛋白及其相关信号分子来调节管壁祖细胞的募集以及内皮细胞、平滑肌细胞的迁移及浸润,还可以调控血管细胞的增殖及凋亡^[42]。但有学者认为 MMP 对细胞外基质的破坏作用比其对重构的作用更强,这是导致斑块破裂出血的主要原因^[48]。MMP 的分泌存在于血管多种细胞,这些细胞均可在不同刺激下通过激活 PKC β —MAPK—Egr-1 途径上调 MMP 的表达及其酶活性^[25, 44]。还有学者认为除了薄的纤维帽,大的坏死中心也是导致斑块破裂的一个原因。而从外膜向内膜生长的管壁不完整的滋养血管导致斑块内出血则导致坏死中心扩大^[49]。而 Egr-1 在血管再生方面也有重要作用,如上通过 MMP 促进 EC 及 VSMC 的增殖迁移以及祖细胞的募集等。

粥样硬化血栓形成还依赖纤溶系统。纤溶系统除了有降解纤维蛋白及相关凝血因子外,近年来发现其还与组织增殖、细胞黏连、减少细胞外基质、调节生长因子及金属蛋白酶等作用有关。凝血酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor, PAI-1) 是最重要的纤溶系统调节因子。正常情况下, PAI-1 与凝血酶原激活物 (prothrombin activator, PA) 之间保持动态平衡,调节机体正常的凝血、纤溶功能。但当内皮细胞功能受损,大量 PAI-1 被分泌到血液循环中使纤溶系统失活,阻碍上述功能的发挥。而 PAI-1 的表达水平及酶活性同样受到 Egr-1

的调节,张希等^[50]的实验在大鼠颈动脉球囊损伤模型中,用 Egr-1 特异脱氧核酶 ED5 阻断大鼠 Egr-1 表达,可降低血液中 PAI-1 水平及血栓程度,提示 Egr-1 可通过调节 PAI-1 表达从而参与血栓形成。

3 展 望

Egr-1 是一个广泛表达的转录因子,在 As 发生发展过程的多个环节中起重要作用,包括促进血管炎症反应,加速血管细胞增殖,促进血管纤维化及纤维帽的形成,并参与 As 继发性血栓形成。Egr-1 表达上调与上述 As 发生发展各个环节的相关性已经通过 Egr-1 敲除的小鼠或应用外源性 Egr-1 特异性脱氧核酶、siRNA 及 Egr-1 特异性诱饵寡核苷酸 (ODNs) 等干预手段得到证实。然而,目前 Egr-1 上调的上游信号机制尚未阐明。导致内皮功能紊乱的各种诱发因素,包括高脂、高糖、缺氧应激等 As 危险因素,如何通过配体-受体-胞内信号途径激活 Egr-1 及其靶基因的表达,已经成为探讨 As 机制的热点之一。在 As 病理生理变化中参与激活 Egr-1 的上游信号调控分子,有望成为 As 干预的新靶点。

[参考文献]

- [1] Sun S, Ning X, Zhai Y, et al. Egr-1 Mediates Chronic Hypoxia-Induced Renal Interstitial Fibrosis via the PKC/ERK Pathway [J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(5): 436-448.
- [2] Pagel JI, Deindl E. Disease progression mediated by egr-1 associated signaling in response to oxidative stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(10): 13 104-117.
- [3] Wang XX, Cheng Q, Zhang SN, et al. PAK5-Egr1-MMP2 signaling controls the migration and invasion in breast cancer cell[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(5): 2 721-729.
- [4] Wang NP, Pang XF, Zhang LH, et al. Attenuation of inflammatory response and reduction in infarct size by postconditioning are associated with down-regulation of early growth response-1 during reperfusion in rat heart[J]. *Shock*, 2014, 41(4): 346-354.
- [5] Blaschke F, Brummer D, Law RE. Egr-1 is a major vascular pathogenic transcription factor in atherosclerosis and restenosis[J]. *Rev Endocr Metab disord*, 2004, 5(3): 249-254.
- [6] Hendrickx A, Pierrot N, Tasiaux B, et al. Epigenetic induction of EGR-1 expression by the amyloid precursor protein during exposure to novelty[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74 305.
- [7] Yu X, Shen N, Zhang ML, et al. Egr-1 decreases adipocyte insulin sensitivity by tilting PI3K/Akt and MAPK signal balance in mice [J]. *EMBOJ*, 2011, 30(18): 3 754-765.
- [8] Chen CZ, Ou CY, Wang RH, et al. Association of Egr-1 and autophagy-related gene polymorphism in men with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Formos Med Assoc*, 2013, Epub ahead of print.
- [9] Bhattacharyya S, Sargent JL, Du P, et al. Egr-1 induces a profibrotic injury/repair gene program associated with systemic sclerosis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e23 082.
- [10] Pagel JI, Deindl E. Early growth response 1--a transcription factor in the crossfire of signal transduction cascades[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2011, 48(4): 226-235.
- [11] Shin IS, Kim JM, Kim KL, et al. Early growth response factor-1 is associated with intraluminal thrombus formation in human abdominal aortic aneurysm [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(9): 792-799.
- [12] Ha YM, Lee DH, Kim M, et al. High glucose induces connective tissue growth factor expression and extracellular matrix accumulation in rat aorta vascular smooth muscle cells via extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2013, 17(4): 307-314.
- [13] Fantini D, Vascotto C, Deganuto M, et al. APE1/Ref-1 regulates PTEN expression mediated by Egr-1 [J]. *Free Radic Res*, 2008, 42(1): 20-29.
- [14] Harja E, Bucciarelli LG, Lu Y, et al. Early growth response-1 promotes atherogenesis: mice deficient in early growth response-1 and apolipoprotein E display decreased atherosclerosis and vascular inflammation[J]. *Circ Res*, 2004, 94(3): 333-339.
- [15] Albrecht C, Preusch MR, Hofmann G, et al. Egr-1 deficiency in bone marrow-derived cells reduces atherosclerotic lesion formation in a hyperlipidaemic mouse model[J]. *Cardiovas Res*, 2010, 86(2): 321-329.
- [16] Pagel JI, Deindl E. Disease progression mediated by Egr-1 associated signaling in response to oxidative stress[J]. *Int J Mole Sci*, 2012, 13(12): 13 104-117.
- [17] Bhindi R, Fahmy RG, McMahon AC, et al. Intracoronary delivery of DNazymes targeting human EGR-1 reduces infarct size following myocardial ischaemia reperfusion[J]. *J pathol*, 2012, 227(2): 157-164.
- [18] Xu Y, Toure F, Qu W, et al. Advanced glycation end product (AGE)-receptor for AGE (RAGE) signaling and up-regulation of Egr-1 in hypoxic macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(30): 23 233-240.
- [19] Ritchie MF, Zhou Y, Soboloff J. WT1/EGR1-mediated control of STIM1 expression and function in cancer cells[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 2 402-415.
- [20] Fu M, Zhu X, Zhang J, et al. Egr-1 target genes in human endothelial cells identified by microarray analysis[J]. *Gene*, 2003, 315: 33-41.
- [21] Windischhofer W, Huber E, Rossmann C, et al. LPA-induced suppression of periostin in human osteosarcoma cells is mediated by the LPA(1)/Egr-1 axis[J]. *Biochimie*, 2012, 94(9): 1 997-2 005.
- [22] Hao F, Tan M, Xu X, et al. Histamine induces Egr-1 expression in human aortic endothelial cells via the H1 receptor-mediated protein kinase Cdelta-dependent ERK activation pathway[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(40): 26 928-936.
- [23] Yan S-F, Harja E, Andrassy M, et al. Protein Kinase C β /Early Growth Response-1 Pathway[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(9

- suppl 1): A47-A55.
- [24] Kong L, Shen X, Lin L, et al. PKC β promotes vascular inflammation and acceleration of atherosclerosis in diabetic ApoE null mice[J]. *Arterioscler Thromb Vascular Biology*, 2013, 33(8): 1 779-787.
- [25] Huang C, Chang JS, Xu Y, et al. Reduction of PKC β activity in smooth muscle cells attenuates acute arterial injury[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 212(1): 123-130.
- [26] 李 蓉, 蔡 辉. 内皮细胞凋亡与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 36(12): 2 649-654.
- [27] McCaffrey TA, Fu C, Du B, et al. High-level expression of Egr-1 and Egr-1-inducible genes in mouse and human atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(5): 653-662.
- [28] Cao Y, Zhang J, Meng X, et al. TNF- α induces early growth response gene-1 expression via ERK1/2 activation in endothelial cells[J]. *Acta Diabe*, 2013, 50(1): 27-31.
- [29] Abdel-Malak NA, Mofarrah M, Mayaki D, et al. Early growth response-1 regulates angiotensin-II-induced endothelial cell proliferation, migration, and differentiation[J]. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(2): 209-216.
- [30] Santiago FS, Atkins DG, Khachigian LM. Vascular smooth muscle cell proliferation and regrowth after mechanical injury in vitro are Egr-1/NGFI-A-dependent[J]. *Am J Pathology*, 1999, 155(3): 897-905.
- [31] Wu Y, Han W, Liu GN. A DNA enzyme targeting Egr-1 inhibits rat vascular smooth muscle cell proliferation by down-regulation of cyclin D1 and TGF- β 1[J]. *Brazil J Med Biology Res*, 2010, 43(1): 17-24.
- [32] Fahmy RG, Khachigian LM. Suppression of growth factor expression and human vascular smooth muscle cell growth by small interfering RNA targeting EGR-1[J]. *J Cellular Biochem*, 2007, 100(6): 1 526-535.
- [33] Han W, Liu GN. EGR-1 decoy ODNs inhibit vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia of balloon-injured arteries in rat[J]. *Life Sci*, 2010, 86(7-8): 234-243.
- [34] Fukuda N. Cigarette smoking induces vascular proliferative disease through the activation of Egr-1[J]. *Cardiovas Res*, 2010, 88(2): 207-208.
- [35] Chen Y, Zheng J, Zhang Y, et al. N-4-tert-butyl benzyl haloperidol chloride suppresses Ca²⁺-dependent Egr-1 expression and subsequently inhibits vascular smooth muscle cell proliferation induced by angiotensin II[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2009, 23(4-6): 295-304.
- [36] Youreva V, Kapakos G, Srivastava AK. Insulin-like growth-factor-1-induced PKB signaling and Egr-1 expression is inhibited by curcumin in A-10 vascular smooth muscle cells[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(3): 241-247.
- [37] Takayanagi T, Eguchi A, Takaguri A, et al. A repressor protein, Mnt, is a novel negative regulator of vascular smooth muscle cell hypertrophy by angiotensin II and neointimal hyperplasia by arterial injury[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 90-93.
- [38] 邓秋迎, 杨 佩, 王大伟, 等. 益心方对球囊损伤后大鼠颈总动脉血管增生的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32: 2 230-233.
- [39] Zhang J, Guo C, Wang R, et al. An Egr-1-specific DNzyme regulates Egr-1 and proliferating cell nuclear antigen expression in rat vascular smooth muscle cells[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(5): 1 371-374.
- [40] Pagel JJ, Ziegelhoeffer T, Heil M, et al. Role of early growth response 1 in arteriogenesis; impact on vascular cell proliferation and leukocyte recruitment in vivo[J]. *Thromb Haemos*, 2012, 107(3): 562-574.
- [41] Kim JS, Park DW, Lee HK, et al. Early growth response-1 is involved in foam cell formation and is upregulated by the TLR9-MyD88-ERK1/2 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(2): 196-200.
- [42] Chen Q, Jin M, Yang F, et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 1-14.
- [43] 徐 否, 刘闰南, 韩 伟. 早期生长反应因子 1 特异诱骗寡核苷酸下调富含半胱氨酸蛋白 61 抑制大鼠血管平滑肌细胞迁移[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 487-493.
- [44] Harja E, Chang JS, Lu Y, et al. Mice deficient in PKC β and apolipoprotein E display decreased atherosclerosis[J]. *FASEB J*, 2009, 23(4): 1 081-091.
- [45] Shin SY, Kim JH, Baker A, et al. Transcription factor Egr-1 is essential for maximal matrix metalloproteinase-9 transcription by tumor necrosis factor α [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(4): 507-519.
- [46] Bhattacharyya S, Wu M, Fang F, et al. Early growth response transcription factors; key mediators of fibrosis and novel targets for anti-fibrotic therapy[J]. *Matrix Biol*, 2011, 30(4): 235-242.
- [47] Lan TH, Huang XQ, Tan HM. Vascular fibrosis in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2013, 22(5): 401-407.
- [48] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture[J]. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 1-31.
- [49] Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, et al. Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression[J]. *Heart, Lung Circ*, 2013, 22(6): 399-411.
- [50] 张 希, 刘闰南, 王泰然, 等. 早期生长反应因子 1 特异脱氧核酶对大鼠颈动脉损伤后纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(6): 503-507.

(此文编辑 李小玲)