

本文引用: 支晨曦, 谢忠成, 李 靓, 等. 中国动脉粥样硬化近三年基础研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(9): 744-752. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.09.002.

· 专家论坛 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-09-0744-09

中国动脉粥样硬化近三年基础研究进展

支晨曦, 谢忠成, 李 靓, 彭田红, 谢 巍

(南华大学衡阳医学院应用解剖与生殖医学研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[专家简介] 谢巍, 医学博士, 留学归国人员, 副教授, 硕士研究生导师, 湖南省解剖科学学会常务理事, 中国生物微量元素分会委员, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白委员会青年委员, 中国病理生理学会会员。主要从事脂代谢疾病发病机制及防治研究。主持或参与国家自然科学基金、湖南省自然科学基金等课题 6 项。以第一作者或通信作者在 *Cell Death & Disease*、*Atherosclerosis* 等专业期刊发表 SCI 论文 16 篇。以副主编参与撰写国家“十三五”规划教材 1 部。

[关键词] 动脉粥样硬化; 程序性死亡; 肠道微生物菌群; 低剪切应力; 非编码 RNA

[摘要] 动脉粥样硬化(As)是一种与心血管疾病密切相关的病理过程, 严重威胁人类健康。近三年来, 中国学者主要致力于 As 模型的构建, 聚焦铁死亡、焦亡、自噬、肠道微生物菌群、外泌体、氧化应激、低剪切应力、非编码 RNA 与 As 的关系, 并进行了大量深入的研究工作。广泛而深入的基础研究为 As 防治策略的选择和药物的研发提供新的思路, 以期实现临床转化。文章就近年来中国学者围绕上述领域对 As 开展的基础研究作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



The progress of the national preclinical research of atherosclerosis in the recent three years

ZHI Chenxi, XIE Zhongcheng, LI Liang, PENG Tianhong, XIE Wei

(Clinical Anatomy & Reproductive Medicine Application Institute, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; programmed death; gut microbiota; low shear stress; non-coding RNA

[ABSTRACT] Atherosclerosis (As) is a pathological process which is tightly related to cardiovascular diseases. Because of its high risks to human health, Chinese scholars have carried out a large number of researches in recent 3 years, which focus on the model and the pathogenesis and risk factors of As, such as ferroptosis, pyroptosis, autophagy, gut microflora, exosomes, oxidative stress, low shear stress, non-coding RNA. Intensive and in-depth preclinical researches provide novel ideas for the selection of prevention and treatment strategies and drug research of As, in order to achieve clinical transformation. This paper reviews the preclinical researches on As conducted by Chinese scholars in recent 3 years.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种发生于血管壁的慢性炎症性病理变化, 以脂质沉积和免疫细胞浸润为特征^[1], 所导致的冠心病、心肌梗死、中风等心脑血管急性事件严重威胁人类生命健康^[1-2]。随着中国社会人口结构和生活方式的改变, 由 As 引发的心脑血管疾病的发病率和致死率逐

年攀升^[3], 其发病及风险因素复杂, 控制困难^[4], 因此, 深入研究 As 的发病机制、积极探求新型治疗策略具有重要意义和价值。多年来, 中国学者紧密围绕 As 发生机制及病变过程, 在血管内皮细胞受损、血管炎症反应、泡沫细胞形成、脂质代谢紊乱、斑块破裂与血栓形成等领域开展了大量卓有成效的

[收稿日期] 2022-01-21

[修回日期] 2022-04-20

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81800386); 湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ30020); 湖南省卫生健康委科研课题立项资助项目(202101021784)

[作者简介] 支晨曦, 硕士研究生, 研究方向为脂代谢疾病发病机制及防治, E-mail: 1509978525@qq.com。通信作者谢巍, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂代谢疾病发病机制及防治, E-mail: 2510004188@qq.com。

研究。近三年,尤其以细胞铁死亡与焦亡、自噬、肠道微生物菌群、外泌体、氧化应激反应、低剪切应力以及非编码 RNA 等研究视角,探讨与 As 的关系。至此,本文将我国学者近三年围绕 As 的基础研究工作概况和进展作简要回顾。

1 动脉粥样硬化模型研究

1.1 复合动物模型

建立优良的动物模型是研究 As 的基础。改进 As 病理模型制备方法,使动脉粥样硬化斑块模型更符合人动脉粥样硬化斑块特点及进展,能提高人们对动脉粥样硬化性心血管疾病病理生理过程的认识。急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)主要是以冠状动脉粥样硬化斑块侵蚀后斑块破裂,继发血栓形成成为病理特征的临床综合征^[5]。李枚娟等^[6]用液氮温控气体合并高脂饮食的方法在兔左颈总动脉建立了粥样硬化易损斑块模型,为 ACS 研究提供了可靠稳定的动物模型。由于猪的心血管系统和生理机能与人类类似,是一种理想的 As 模型动物^[7],但存在模型建立周期长、建模结果不理想等缺点^[8]。基于机械损伤机制,潘嘉祥等^[9]采用球囊扩张挤压术联合高脂喂养短时间内成功构建巴马小型猪动脉粥样硬化模型,为开展相关研究提供了有力支持。动脉粥样硬化斑块内新生血管具有高渗透性特点,炎症细胞以及血浆成分进入斑块内,是斑块不稳定和破裂的重要因素^[10],然而,促进心肌梗死区血管新生,建立有效的侧支循环又是抗心肌梗死发生的有效方式^[11]。蔡宏文等^[12]通过高脂喂养 ApoE^{-/-}小鼠并皮下注射异丙肾上腺素成功建立心肌缺血和 As 斑块内血管新生的双靶点模型,为深入探讨不同病理环境下血管新生对 As 的影响与机制,以及为后期药物干预提供了较好的动物平台。

1.2 泡沫细胞模型

单核巨噬细胞源性泡沫细胞及血管中膜平滑肌细胞源性泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块中的标志性病理细胞,建立稳定可靠的泡沫细胞模型对 As 研究具有重要意义。研究者通过调控泡沫细胞炎症反应及脂质蓄积,在细胞分子水平上探究动脉粥样硬化性疾病的分子机制^[13-14]。梁长青等^[15]发现血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)可通过抑制血管平滑肌细胞中 ATP 结合盒转运体 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I, SR-B I)蛋白表达抑制胆固醇外流,加速肌源性泡沫细

胞形成。罗坤等^[16]在探究银杏叶提取物对泡沫细胞影响的研究中,用氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)和糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)联合诱导人单核细胞 THP-1 建立了更稳定的泡沫细胞模型。

1.3 数字模型

动脉硬化仿真模型是一种通过整合机械因素(如剪切应力)和生物因素(如泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖等)等 As 相关数据构建的新型虚拟模型,可分析甚至预测 As 的发生发展^[17-18]。Guo 等^[19]建立了一个充分耦合脂质沉积、单核巨噬细胞招募以及血管新生等数据的多维数学模型,并与没有加入血管新生数据的模型进行比较,发现斑块内新生血管影响 As 斑块脂质核心以及炎症微环境的形成,提示拮抗斑块内血管新生是 As 治疗的可靠策略。

1.4 模型评估

动脉粥样硬化指数(atherosclerosis index, AI)=[总胆固醇(total cholesterol, TC)-高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)]/HDLC,是国际医学界评价动脉粥样硬化程度的可靠指标之一,可预测动脉病变程度,也是多数动脉粥样硬化性疾病文献报道中的常用标准^[20]。然而,As 作为一种全身性的复杂病变,单一血清学指标评价方式存在缺陷,联合分子生物学、病理组织学和影像学等技术,从斑块的大小、数量、阶段及位置对 As 模型进行综合评价更为客观^[21]。超声分子成像(ultrasound molecular imaging, UMI)是一种有效评价 As 病变程度的无创技术。通过模拟 As 起始过程血管壁招募白细胞的机制, Yan 等^[22]将细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)抗体和唾液酸化路易斯-X 抗原(sialyl Lewis X, sLex)整合至单一微泡(microbubbles, MB)表面,建立 VCAM-1/ICAM-1/P-selectin-targeted MB-VIS 体系,改善 MB 在大血管中黏附能力不足的缺陷,超声成像信号显著增强,为 As 的早期诊断和疗效评估提供可靠的影像学方法。近年来,光声成像(photoacoustic tomography, PAT)生物技术迅速发展,结合光学和超声技术优势,可精确量化评估生物体结构变化及重要生物信息^[23]。Xie 等^[24]研发了一种抗 CD36 修饰半导体聚合纳米颗粒(anti-CD36 decorated semiconducting polymer nanoparticles, PBD-CD36NP)的新型 PAT 信号探针,通过靶向标

记 As 炎症细胞中的炎症信号分子 CD36,进而量化 CD36⁺细胞所在区域,系统评估 As 动物模型中动脉斑块的病变程度。为了预测斑块易损性,降低动脉粥样硬化性心血管疾病死亡率, Ma 等^[25]建立了比率型半导体聚合物纳米颗粒(ratiometric semiconducting polymer nanoparticle, RSPN)。RSPN 与细胞内 O₂ ·⁻反应,产生增强的光信号,通过光声成像系统分析反映易损斑块的氧化应激水平。从 As 病变及斑块形态特征、细胞表型、分子结构多维度多视角,结合新型生物材料积极探索开发可靠而稳定的生物成像技术,系统评估病变进程,将是 As 基础研究飞跃发展的主要基石。

2 动脉粥样硬化发病机制研究

2.1 细胞铁死亡与 As

铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化物(lipid peroxide, LPO)蓄积而致不可逆的非凋亡细胞死亡形式^[26]。现有证据表明,铁死亡参与 As 的起始与转归,并发挥了重要作用^[27-28]。刘洋等^[29]在高脂喂养 ApoE^{-/-}的 As 模型小鼠及 ox-LDL 诱导泡沫细胞形成过程中发现, As 小鼠主动脉组织内铁死亡相关基因 GPX4、SLC7A11 表达降低,且泡沫细胞内 Fe²⁺、活性氧(reactive oxygen species, ROS)、脂质过氧化物丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著升高,谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平下降,提示铁死亡可能参与 As 发展。He 等^[30]发现丹参酮IIA(tanshinone IIA, TSA)可通过上调人冠状动脉内皮细胞中红系衍生核因子 2 相关因子 2(nuclear factor erythroid 2-related factor-2, NRF2)的表达,减少细胞内 ROS 含量,从而发挥对内皮细胞的抗氧化保护作用,抑制 As 病理进程。Li 等^[31]将内皮祖细胞源性胞外囊泡(endothelial progenitor cells-secreted extracellular vesicles, EPC-EV)与人冠状动脉内皮细胞共培养,发现 EV 中的微小 RNA-199a-3p(microRNA-199a-3p, miR-199a-3p)可通过靶向作用于特异性蛋白 1(specificity protein 1, SP1),抑制内皮细胞铁死亡,且给予 ApoE^{-/-}小鼠尾静脉注射 EPC-EV 有效延缓了其胸主动脉粥样硬化的形成。在探究二陈汤合桃红四物汤防治 As 的机制中,何信用等^[32]发现二陈汤合桃红四物汤下调 p53 mRNA 的同时, SLC7A11、GPX4、FTH1 mRNA 的表达也显著升高,且 As 小鼠体内氧化应激水平得到明显改善,提示二陈汤合桃红四物汤的抗 As 作用可能与 p53/SLC7A11 介导的铁死亡通路有关。

2.2 细胞焦亡与 As

细胞可通过识别自身受损状态而引发程序性死亡,包括凋亡、坏死性凋亡、焦亡等^[33]。焦亡是一种炎性细胞死亡形式,激活的炎性小体通过半胱天冬酶 1(Caspase-1)或半胱天冬酶 4、5、11(Caspase-4/5/11)将消皮素 D(Gasdermin D, GSDMD)的 C 端阻遏域(C-terminal repressor domain, C-terminal RD)和 N 端孔形成域(N-terminal pore-forming domain, N-terminal PFD)剪切分离, PFD 在胞膜聚集并介导膜孔形成,导致细胞死亡和崩解,随即细胞内炎性介质和免疫源性内容物释放,进一步加重炎症反应^[34-35]。已有研究表明焦亡细胞通过释放炎症因子促进 As 的形成,并与斑块不稳定性相关^[36]。

炎性小体 Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptors protein 3, NLRP3)的激活致血管内皮细胞焦亡,从而促进 As 的发生发展。Bai 等^[37]发现 miR-302c-3p 通过直接靶向抑制 NLRP3 表达,从而逆转人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)焦亡表型。Zeng 等^[38]在 ox-LDL 诱导的血管内皮细胞中发现 miR-125a-5p 在转录后水平抑制甲基胞嘧啶双加氧酶 2(tetramethylcytosine dioxygenase 2, TET2)的表达,导致细胞内 DNA 甲基化异常、线粒体功能障碍、ROS 生成增多以及核因子 κB(nuclear factor-κB, NF-κB)激活,促进促炎因子白细胞介素 1β(interleukin-1β, IL-1β)和白细胞介素 18(IL-18)的释放,细胞发生焦亡。胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)通过促进胰岛素分泌并抑制胰高血糖素分泌,治疗 2 型糖尿病,但其对内皮细胞的抗炎作用机制仍不明确。陈小兰等^[39]发现 GLP-1 通过促进 miR-22 表达,抑制 ox-LDL 诱导的 NLRP3 炎症小体激活,抗 HUVEC 焦亡。陈金晖等^[40]发现 GLP-1 类似物利拉鲁肽可通过抑制 NF-κB/NLRP3 介导的主动脉内皮细胞焦亡,减轻模型小鼠 As 的病变程度。

2.3 细胞自噬与 As

细胞自噬是一种细胞内成分被转移至溶酶体进行降解和循环的分子途径,可以选择性地对胞质内损伤的细胞器、外来病原体、错误折叠的蛋白质等进行溶酶体降解^[41]。已有研究表明选择性自噬有助于 As 斑块的稳定,而自噬功能受损则会加速 As 斑块的形成^[42]。因此,探究选择性自噬具体机制与转化已成为越来越多研究者们所关注的热点。

赵金理等^[43]在研究成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF21)与泡沫细胞胆固醇流出的关系时发现, FGF21 通过促进自噬加速人

源巨噬细胞 THP-1 胆固醇流出,抑制巨噬细胞泡沫化,为 FGF21 在抗 As 的临床应用提出新的理论。以 As 为主要病理特征的血管并发症是糖尿病患者致死的重要病因。石文姣等^[44]在给予糖尿病小鼠自噬激活剂雷帕霉素灌胃干预后发现,小鼠主动脉组织中氧化应激和凋亡水平降低,血管内膜损伤减轻。苯并(a)芘(benzo(a) pyrene, BaP)作为环境有机污染物多环芳烃(polycyclic aromatic hydrocarbon, PAH)类物质对心血管系统具有毒害作用,但具体机制未明。赵冬婷等^[45]发现经 BaP 毒染后的 HUVEC 自噬小体溶酶体融合关键蛋白突触融合蛋白 17(syntaxin 17, STX17)和溶酶体关联膜蛋白 2(lysosomal associated membrane protein 2, LAMP2)的表达降低,自噬小体与溶酶体融合受阻,并证实 PAH 通过抑制 HUVEC 自噬流,促进 As 形成。

2.4 肠道微生物菌群与 As

已有研究表明肠道微生物菌群与动脉粥样硬化性心血管疾病密切相关^[46]。肠道微生物菌群可通过编码人类基因组不编码的酶来调控体内脂质代谢^[47],而免疫异常导致的菌群紊乱与失调则可通过促进血浆单核细胞、嗜中性粒细胞增殖以及炎症因子水平升高,加剧体内炎症反应^[48]。

鞭毛细菌会分泌鞭毛蛋白, Yiu 等^[49]通过给予 ApoE^{-/-}小鼠口服鞭毛蛋白,激活 Toll 样受体 5(Toll-like receptor 5, TLR5),致使小鼠体内肝脏载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1, ApoA1)和 HDL 的合成增加,明显改善 As。切除卵巢的 ApoE^{-/-}小鼠会发生肝脂代谢异常、高脂血症以及明显的 As 斑块形成, Meng 等^[50]通过将正常饮食喂养的 C57BL/6 小鼠粪便移植到去卵巢高脂喂养的 ApoE^{-/-}小鼠体内,其脂质代谢情况和 As 病变程度都得到明显改善。丁酸盐是肠道菌群产生的一种代谢产物, Du 等^[51]通过向 ApoE^{-/-}小鼠行丁酸盐灌胃实验发现,丁酸盐逆转高脂喂养诱导的肠道微生物多样性下降的表型,并显著改善肝脂肪变性和 As 损伤程度。氧化三甲胺(trimethylamine-N-oxide, TMAO)是另一肠道微生物菌群的代谢产物,研究表明 TMAO 含量与 As 严重程度正性相关^[52-53]。李天翔等^[54]在探讨替米沙坦对 As 小鼠肠道菌群及其代谢产物 TMAO 影响的实验中发现,替米沙坦在改善小鼠 As 的同时,小鼠肠道内 TMAO 产生菌的丰度下降,血浆 TMAO 水平下调,进一步明确肠道菌群及其代谢产物与 As 的关系。

2.5 外泌体与 As

外泌体是由多类型细胞分泌,直径为 40~100 nm 的脂质双分子层膜囊泡。释放到循环系统中的外泌体

被其他细胞吸收后,通过在受体细胞中释放多种蛋白、脂质以及核酸,从而外源性调控细胞的增殖分化、生物活性、基因表达以及免疫应答等功能^[55]。

近年来,研究者们发现外泌体在细胞间的通信作用影响 As 的发生发展^[56]。Zhu 等^[57]将经尼古丁诱导培养后的巨噬细胞(nicotine-treated macrophages, NM)与 VSMC 共培养,发现 VSMC 表现出更强的迁移和增殖能力。进一步的动物实验发现,存在于斑块中的 NM 源性外泌体(nicotine-treated macrophages-derived exosomes, NM-Exos)通过进入 VSMC 并释放 miR-21-3p 靶向抑制磷酸酶-张力蛋白同源基因(phosphatase and tension homologue, PTEN)表达,从而促进 VSMC 的增殖和迁移,加速斑块形成。Xie 等^[58]提取野生型小鼠和高脂饮食诱导肥胖型小鼠内脏脂肪组织源性外泌体(visceral adipose tissue derived exosomes, VAT-Exos)和皮下脂肪组织源性外泌体(subcutaneous adipose tissue derived exosomes, SAT-Exos),并分别与鼠源巨噬细胞 RAW264.7 共培养发现,两种类型小鼠体内的 VAT-Exos 均可通过下调 ABCA1 表达,抑制胆固醇外流,促进巨噬细胞源性泡沫细胞形成。同时, VAT-Exos 还通过上调 NF- κ B-p56 磷酸化水平,促进巨噬细胞 M1 表型转化和促炎细胞因子的分泌。张帆等^[59]发现 As 患者血清外泌体中 miR-141-3p 的表达明显上调,并利用生物信息分析与 qRT-PCR 技术证实 miR-141-3p 通过下调细胞凋亡相关基因 PTEN,抑制血管内皮细胞的凋亡,发挥抗 As 作用。

2.6 氧化应激与 As

氧化应激为细胞内抗氧化系统失衡所导致的 ROS 爆发性增长。过量的 ROS 既可靶向性作用细胞内的生物活性分子,又可作为第二信使激活细胞内的炎症与程序性死亡通路,从而对细胞造成不可逆损伤^[60]。已有研究表明,氧化应激可促进 As 发生发展^[61-62],制备具有抗氧化和清除 ROS 能力的药物是 As 防治研究的重点策略^[63]。

Zhou 等^[64]研究发现敲除 ApoE^{-/-}小鼠脂周蛋白 5(perlipin5, Plin5)基因后,主动脉组织中 ROS 生成增多,As 斑块程度加重。而进一步增加 Plin5 表达可明显逆转 ox-LDL 诱导的细胞氧化应激表型。实验进一步证明 Plin5 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶途径抑制细胞氧化应激,从而发挥抗 As 作用。Guo 等^[65]发现卵磷脂类胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)缺失的老年仓鼠血浆中的 MDA 和脂质 ROS 水平显著升高,且与 As 病变程度

正相关。在探究虾青素对氧化应激状态下人主动脉平滑肌细胞(human aorta smooth muscle cell, HA-SMC)的影响实验中,马于林等^[66]发现虾青素作为一种抗氧化剂,通过下调 HA-SMC 内过氧化氢诱导的 ROS 水平,增强了 HA-SMC 自噬,减少其凋亡的发生,从而发挥对氧化应激状态下 HA-SMC 的保护作用。单线态氧(singlet oxygen, $1O_2$)是一种激发态氧分子,在细胞内的过量积累会对细胞造成不可逆损伤。有研究者制备了一种光激活纳米复合物葡聚糖/二氢卟吩 e6 (glucan/chlorin e6, Glu/Ce6)通过 Glu 识别泡沫细胞上 dectin-1 受体,将 Ce6 转运至胞内,并在激光照射下产生 $1O_2$,诱导泡沫细胞膜损伤和凋亡,有望成为全新的抗 As 靶向分子药物^[67]。

2.7 低剪切应力与 As

血液流动会对血管产生一种称为剪切应力的摩擦力,此力的变化会引发血管的生物学改变和诱导趋化因子的释放^[68]。动脉的分支和弯曲处因常暴露于扰动的剪切应力和复杂的血流动力模式而成为 As 斑块发生的常见区域^[69],已有文献报道剪切应力与血管的功能、发育以及血管性疾病的发生相关^[70-71]。稳定($10 \sim 20 \text{ dyn/cm}^2$)和高($>25 \text{ dyn/cm}^2$)剪切应力通过维持血管内皮细胞活性发挥抗 As 作用,而低剪切应力($1 \sim 5 \text{ dyn/cm}^2$)则会导致内皮功能紊乱,促进 As 相关基因表达上调,As 发展加剧^[68,72]。

张凯等^[73]发现,苦瓜蛋白可通过下调 As 小鼠斑块内 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达逆转低剪切应力诱导的内皮细胞损伤表型,还可通过抑制低剪切应力区域皮内皮向间充质转化的趋势,共同发挥抗 As 作用。赵一蔚等^[74]发现人脐静脉细胞株 EA.hy926 在 4.14 dyn/cm^2 的低剪切应力条件下,细胞内 Piezo1 的表达量最低,提示 Piezo1 参与了低剪切应力介导的 As 形成。Xu 等^[75]观察到在低剪切应力作用下, HUVEC 内 miR-181-5p 的表达下降,与信号转导和转录激活因子 3(signal transduction and transcriptional activation factor 3, STAT-3) 3' UTR 端的结合减少,STAT-3 表达增加, NLRP3 炎性小体介导的细胞焦亡途径激活,促进 As 发生。谢艳辉等^[76]通过流体力学(computational fluid dynamics, CFD)技术模拟狭窄冠状动脉血流动力,预测分析冠状动脉粥样硬化性中度狭窄患者 1 年后狭窄加重与稳定患者组的血流动力学指标,发现血流涡流数目和壁面切应力(wall shear stress, WSS)存在明显统计学差异,提示涡流与 WSS 可能为 As 早期起始发生的关键危险因素。

2.8 非编码 RNA 与 As

国内学者以表观遗传学为研究视角,对长链非编

码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)、环状 RNA(circular RNA, circRNA)和非编码单链 RNA(miRNA, miRNA)等非编码 RNA 在动脉粥样硬化性心血管疾病中的作用及机制进行了较为深入研究^[77]。

lncRNA 是长度超过 200 单位核苷(nucleotide, nt)且不具备编码蛋白能力的转录本^[78]。Bian 等^[79]用 shRNA 下调 HUVEC 内 lncRNA-NORAD 表达发现, ox-LDL 诱导的细胞凋亡和衰老进一步加重,并且促炎因子 VCAM、ICAM、IL-8 mRNA 表达增加。Guo 等^[80]发现 lncRNA-FA2H-2 通过与混合谱系激酶结构域样蛋白(mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)基因启动子相互作用,降低 MLKL 蛋白表达,促进细胞自噬,减少炎症发生,提示 lncRNA-FA2H-2 可作为改善 As 的潜在靶点。刘丹等^[81]发现 lncRNA-n342721 在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者与非冠心病(non-coronary heart disease, non-CHD)患者之间存在差异表达, T 细胞过表达 lncRNA-n342721 会上调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6,并下调 IL-10、肝 X 受体 β (liver X receptor- β , LXR- β)、ABCA1、ATP 结合盒转运体 G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1)的水平,表明 lncRNA-n342721 通过促进 T 细胞的炎症反应以及抑制胆固醇流出,加速病程发展。

circRNA 是一种共价封闭且不具备 5'→3'极性的环状分子,已有文献报道, circRNA 参与 As 病理调控^[82]。Kong 等^[83]发现 circ-Sirt1 可在胞质中与 NF- κ B 亚基 p65 直接作用,抑制其入核,进而抑制 VSMC 炎症表型的转化;同时 circ-Sirt1 还可与 miR-132/212 结合,阻遏其对 Sirt1 基因的抑制作用,促进 Sirt1 基因表达,诱导核内 p65 去乙酰化而失活,延缓 As 的发生。核转录因子叉头盒蛋白 O1(forkhead box protein O1, FOXO1)可与 G1/S-特异性周期蛋白 D1(cyclin D1)的启动子结合,促进 cyclin D1 的表达。Yang 等^[84]鉴定了一种新型 circRNA-CHFR,他们发现 circRNA-CHFR 可通过海绵吸附作用限制 miR-370 与 FOXO1 的结合,证实 circRNA-CHFR 通过 miR-370/FOXO1/cyclinD1 轴介导了 VSMC 的增殖和迁移。张晗等^[85]发现随着 ox-LDL 处理浓度增加,小鼠巨噬细胞 circCDR1as 表达水平降低,且 miR-7a-5p 含量升高,并证实 circCDR1as 可通过海绵吸附 miR-7a-5p,调控巨噬细胞泡沫化,进而影响 As 发生。

miRNA 为小分子单链 RNA,长度约 $19 \sim 25 \text{ nt}$,

可在转录后水平沉默目的基因表达,发挥基因调控作用^[86]。Su 等^[87]发现 miR-181a-5p 和 miR-181a-3p 在 ApoE^{-/-}小鼠以及冠状动脉疾病患者的血浆中表达均有所下降,经 miR-181a-5p 和 miR-181a-3p 处理的 ApoE^{-/-}小鼠,其斑块大小以及 As 病变程度都得以缓解。实验进一步证明,miR-181a-5p 和 miR-181a-3p 阻碍了单核细胞与血管内皮细胞的相互作用,并分别靶向作用于磷酸化转化生长因子 β 活化激酶结合蛋白 2 (transforming growth factor- β -activated kinase 1 binding protein2, TAB2) 和 NF- κ B 必需调节蛋白 (NF- κ B essential modulator, NEMO), 协同抑制 NF- κ B 炎症信号通路的激活^[87]。VSMC 的异常增殖促进了血管性疾病的发展,而血管损伤和代谢异常会促进平滑肌细胞由收缩表型向高度增殖和迁移的合成表型转化^[88-89]。Feng 等^[90]发现 miR-93 可加速球囊受损颈动脉内皮新生,并通过直接抑制线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 表达,促进 VSMC 的增殖和迁移。

3 小 结

随着多领域多学科联合研究的不断深入,我们对 As 的认知已经不再仅停留于表型特征和简单的病理机制。本文就我国学者近三年对 As 的研究进行了整理归纳,总结了铁死亡、焦亡、肠道微生物菌群、外泌体、氧化应激、低剪切应力以及非编码 RNA 对 As 发生发展的影响,有望为临床 As 防治提供新策略。

尽管我国学者在 As 模型的建造上探索出了多种改进方法,但 ApoE^{-/-}联合高脂喂养动物模型仍是主流,目前全新模型构建仍未突破。细胞焦亡、氧化应激中 NLRP3 炎性小体激活以及 ROS 调控失衡,促进 As 发展的具体机制随着研究的深入已逐渐端倪,但能否联合其他细胞因子或途径对其进行调控仍不得而知。铁死亡作为一种新型细胞死亡形式是未来探求 As 治疗靶点以及药物研发极具潜力的研究领域。外泌体与低剪切应力已被证实可有效影响 As,但其在研发动脉粥样硬化性疾病防治或药物应用仍存在差距。随着基因组学和生物信息学的发展以及高通量测序技术的大量应用,非编码 RNA 对于生物进程的调控以及诸多疾病发生发展的重要性日益凸显。尽管我国学者在这些与 As 密切关系的研究领域取得了一定成就和长足进步,但距其临床应用尚需更深入的探索。

【参考文献】

- [1] POLLER W C, NAHRENDORF M, SWIRSKI F K. Hematopoiesis and cardiovascular disease[J]. *Circ Res*, 2020, 126(8): 1061-1085.
- [2] 祝昀辉, 周晓菲, 余路阳. 蛋白翻译后 SUMO 化修饰在动脉粥样硬化中的作用与机制[J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2019, 25(3): 406-414.
- [3] ZHU Y H, ZHOU X F, YU L Y. Role and mechanism of post-translational SUMOylation in atherosclerosis[J]. *J Shanghai Univ Nat Sci*, 2019, 25(3): 406-414.
- [4] VIRANI S S, ALONSO A, APARICIO H J, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8): e254-e743.
- [5] DU X, PATEL A, ANDERSON C S, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China and opportunities for improvement; JACC international[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(24): 3135-3147.
- [6] 王培培, 孙亚慧, 吴豪, 等. 非冠状动脉粥样硬化引发急性冠脉综合征临床研究进展[J]. *心脏杂志*, 2020, 32(4): 418-422.
- [7] WANG P P, SUN Y H, WU H, et al. Clinical research progress of acute coronary syndrome caused by non coronary heart disease[J]. *Chin Heart J*, 2020, 32(4): 418-422.
- [8] 李枚娟, 林杉镜, 王预立, 等. 应用液氮损伤建立兔动脉粥样硬化易损斑块模型的研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(3): 343-345.
- [9] LI M J, LIN S Y, WANG Y L, et al. Establishment of rabbit model of atherosclerosis vulnerable plaques by using liquid nitrogen injury[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2020, 12(3): 343-345.
- [10] FANG B, REN X, WANG Y, et al. Apolipoprotein E deficiency accelerates atherosclerosis development in miniature pigs[J]. *Dis Model Mech*, 2018, 11(10): dmm036632.
- [11] ISHII A, VIÑUELA F, MURAYAMA Y, et al. Swine model of carotid artery atherosclerosis: experimental induction by surgical partial ligation and dietary hypercholesterolemia[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(9): 1893-1899.
- [12] 潘嘉祥, 张哲, 尹妮, 等. 高脂喂饲联合机械损伤术建立巴马小型猪冠状动脉粥样硬化模型[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3): 1207-1212.
- [13] PAN J X, ZHANG Z, YIN N, et al. Establishment of coronary atherosclerosis model in Bama miniature pig by high-fat diet combined with mechanical injury[J]. *Chin J Trad Chin Med Pharm*, 2020, 35(3): 1207-1212.
- [14] PERROTTA P, EMINI V B, VAN DER VEKEN B, et al. Pharmacological strategies to inhibit intra-plaque angiogenesis in atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112: 72-78.
- [15] WANG N, LIU C, WANG X, et al. Hyaluronic acid oligosaccharides improve myocardial function reconstruction and angiogenesis against myocardial infarction by regulation of macrophages[J]. *Theranostics*, 2019, 9(7): 1980-1992.
- [16] 蔡宏文, 陈晨, 李家英, 等. 心肌缺血和动脉粥样硬化斑块血管新生双靶点小鼠模型的建立[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(2): 32-36.
- [17] CAI H W, CHEN C, LI J Y, et al. Establishment of a dual-target mouse model of angiogenesis in myocardial ischemia and atherosclerotic plaque[J]. *Chin J Comparative Med*, 2019, 29(2): 32-36.
- [18] 许莉莉, 丁素玲, 张伟伟, 等. STAT4 基因敲除通过 miR-9 促

- 进泡沫细胞形成及动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(5): 410-420.
- XU L L, DING S L, ZHANG W W, et al. STAT4 deficiency exacerbates foam cell formation and atherosclerosis via miR-9-dependent pathway in ApoE^{-/-} mice [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(5): 410-420.
- [14] 景 昱, 王宣春. 巨噬细胞内脂质代谢及泡沫细胞形成机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2020, 47(3): 143-147.
- JING Y, WANG X C. Research progress in lipid metabolism and foam cell formation in macrophages [J]. Int J Cardiovasc Dis, 2020, 47(3): 143-147.
- [15] 梁长清, 庄德贞, 高 然. Ang-(1-7)和AngII对肌源性泡沫细胞胆固醇外流的影响[J]. 黑龙江中医药, 2019, 48(6): 179-181.
- LIANG C Q, ZHUANG D Z, GAO R. Effects of Ang-(1-7) and AngII on cholesterol efflux from myogenic foam cells [J]. Heilongjiang J Tradit Chin Med, 2019, 48(6): 179-181.
- [16] 罗 坤, 蔡 琨, 陈 薇. 苗药银杏叶提取物抑制 AGEs 诱导泡沫细胞形成的作用研究 [J]. 中国民族医药杂志, 2020, 26(12): 35-38.
- LUO K, CAI K, CHEN W. Effect of ginkgo biloba extract on ages-induced foam cell formation [J]. Chin J Ethnic Med, 2020, 26(12): 35-38.
- [17] PLEOURAS D S, SAKELLARIOS A I, TSOMPOU P, et al. Simulation of atherosclerotic plaque growth using computational biomechanics and patient-specific data[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17409.
- [18] LIU M, PAN J, CAI Y, et al. Biomechanical models and numerical studies of atherosclerotic plaque [J]. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi, 2020, 37(6): 948-55.
- [19] GUO M, CAI Y, HE C, et al. Coupled modeling of lipid deposition, inflammatory response and intraplaque angiogenesis in atherosclerotic plaque[J]. Ann Biomed Eng, 2019, 47(2): 439-452.
- [20] 王君君, 章 帆, 姜 丰, 等. 动脉粥样硬化指数与血清抗心磷脂抗体及抗 β_2 糖蛋白 1 抗体水平的相关性研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(7): 611-614.
- WANG J J, ZHANG F, JIANG F, et al. Study on the correlation between atherogenic index and serum anti-cardiolipin antibody and anti- β_2 glycoprotein 1 antibody level [J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(7): 611-614.
- [21] 王达洋, 王 显. 小型猪动脉粥样硬化模型研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 410-415.
- WANG D Y, WANG X. Miniature swine models of atherosclerotic disease[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2020, 28(3): 410-415.
- [22] YAN F, SUN Y, MAO Y, et al. Ultrasound molecular imaging of atherosclerosis for early diagnosis and therapeutic evaluation through leucocyte-like multiple targeted microbubbles [J]. Theranostics, 2018, 8(7): 1879-1891.
- [23] CHEN Q, QIN W, QI W, et al. Progress of clinical translation of handheld and semi-handheld photoacoustic imaging [J]. Photoacoustics, 2021, 22: 100264.
- [24] XIE Z, YANG Y, HE Y, et al. In vivo assessment of inflammation in carotid atherosclerosis by noninvasive photoacoustic imaging[J]. Theranostics, 2020, 10(10): 4694-4704.
- [25] MA Y, XU L, YIN B, et al. Ratiometric semiconducting polymer nanoparticle for reliable photoacoustic imaging of pneumonia-induced vulnerable atherosclerotic plaque in vivo [J]. Nano Lett, 2021, 21(10): 4484-4493.
- [26] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [27] LIN X, OUYANG S, ZHI C, et al. Focus on ferroptosis, pyroptosis, apoptosis and autophagy of vascular endothelial cells to the strategic targets for the treatment of atherosclerosis [J]. Arch Biochem Biophys, 2022, 715: 109098.
- [28] OUYANG S, YOU J, ZHI C, et al. Ferroptosis: the potential value target in atherosclerosis [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(8): 782.
- [29] 刘 洋, 孙 岳, 杨安宁, 等. 铁死亡参与高脂饮食诱导的 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化及 ox-LDL 诱导的泡沫细胞形成过程 [J]. 实用医学杂志, 2021, 37(5): 585-590.
- LIU Y, SUN Y, YANG A N, et al. Involvement of ferroptosis in atherosclerosis induced by high-fat diet in ApoE^{-/-} mouse and formation of ox-LDL induced foam cell [J]. J Pract Med, 2021, 37(5): 585-590.
- [30] HE L, LIU Y Y, WANG K, et al. Tanshinone IIA protects human coronary artery endothelial cells from ferroptosis by activating the NRF2 pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 575: 1-7.
- [31] LI L, WANG H, ZHANG J, et al. Effect of endothelial progenitor cell-derived extracellular vesicles on endothelial cell ferroptosis and atherosclerotic vascular endothelial injury [J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 235.
- [32] 何信用, 王俊岩, 宋 囡, 等. 二陈汤合桃红四物汤调控 p53/SLC7A11 介导的氧化损伤及铁死亡抗动脉粥样硬化的作用及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2344-2348.
- HE X Y, WANG J Y, SONG N, et al. Effects and mechanism of Erchen Decoction and Taohong Siwu Decoction on the regulation of p53/SLC7A11 mediated oxidative damage and ferroptosis on atherosclerosis [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 35(5): 2344-2348.
- [33] BEDOUI S, HEROLD M J, STRASSER A. Emerging connectivity of programmed cell death pathways and its physiological implications [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(11): 678-695.
- [34] FRANK D, VINCE J E. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(1): 99-114.
- [35] KOVACS S B, MIAO E A. Gasdermins: effectors of pyroptosis [J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(9): 673-684.
- [36] 曹朝晖, 吴 颢, 胡小波. 细胞焦亡参与动脉粥样硬化形成的分子机制新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(7): 560-565.
- CAO Z H, WU Z, HU X B. Novel advances in the molecular mechanism of pyroptosis involved in atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(7): 560-565.
- [37] BAI B, YANG Y, JI S, et al. MicroRNA-302c-3p inhibits endothelial cell pyroptosis via directly targeting NOD-, LRR-and pyrin domain-containing protein 3 in atherosclerosis [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(9): 4373-4386.
- [38] ZENG Z L, CHEN J J, WU P, et al. OxLDL induces vascular endothelial cell pyroptosis through miR-125a-5p/TET2 pathway [J]. J Cell Physiol, 2019, 234(5): 7475-7491.

- [39] 陈小兰, 陶福正, 郑道国, 等. GLP-1 通过 miR-22/NLRP3 途径减轻 ox-LDL 诱导的内皮细胞焦亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(5): 410-416.
- CHEN X L, TAO F Z, ZHENG D G, et al. GLP-1 alleviates ox-LDL-induced endothelial cell pyroptosis via miR-22/NLRP3 pathway [J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(5): 410-416.
- [40] 陈金晖, 陈青青, 梅统, 等. 利拉鲁肽基于 NF- κ B/NLRP3 通路介导的焦亡途径对小鼠动脉粥样硬化的干预作用研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(17): 1835-1840.
- CHEN J H, CHEN Q Q, MEI T, et al. Effect of liraglutide on atherosclerotic mice and its relation with NF- κ B/NLRP3 mediated pyroptosis pathway [J]. Zhejiang Med J, 2021, 43(17): 1835-1840.
- [41] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. EMBO J, 2021, 40(19): e108863.
- [42] QIAO L, MA J, ZHANG Z, et al. Deficient chaperone-mediated autophagy promotes inflammation and atherosclerosis [J]. Circ Res, 2021, 129(12): 1141-1157.
- [43] 赵金理, 孟军, 曾召林, 等. 成纤维细胞生长因子 21 通过诱导自噬促进泡沫细胞胆固醇流出[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(6): 468-474.
- ZHAO J L, MENG J, ZENG Z L, et al. Fibroblast growth factor 21 promotes cholesterol efflux from foam cells by inducing autophagy [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(6): 468-474.
- [44] 石文姣, 袁瑞霞, 郭志新. 糖尿病大鼠主动脉自噬水平的变化及雷帕霉素的干预作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(2): 120-125.
- SHI W J, YUAN R X, GUO Z X. Expression of autophagy level in the aorta of diabetic rats and the intervention effect of rapamycin [J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(2): 120-125.
- [45] 赵冬婷, 彭文仪, 薛盼盼, 等. 苯并(a)芘通过降低突触融合蛋白 17 和溶酶体关联膜蛋白 2 表达抑制人脐静脉内皮细胞自噬流[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(11): 934-940.
- ZHAO D T, PENG W Y, XUE P P, et al. Benzo(a) pyrene blocking up the autophagic flux in human umbilical vein endothelial cell by down-regulating the expressions of syntaxin 17 and lysosomal associated membrane protein 2[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(11): 934-940.
- [46] 王安璐, 李秋忆, 徐浩, 等. 肠道菌群与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 93-98.
- WANG A L, LI Q Y, XU H, et al. Association between gut microbiota and atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(2): 93-98.
- [47] ROWLAND I, GIBSON G, HEINKEN A, et al. Gut microbiota functions; metabolism of nutrients and other food components[J]. Eur J Nutr, 2018, 57(1): 1-24.
- [48] BRANDSMA E, KLOOSTERHUIS N J, KOSTER M, et al. A proinflammatory gut microbiota increases systemic inflammation and accelerates atherosclerosis[J]. Circ Res, 2019, 124(1): 94-100.
- [49] YIU J C, CHAN K S, CHEUNG J, et al. Gut Microbiota-associated activation of TLR5 induces apolipoprotein a1 production in the liver[J]. Circ Res, 2020, 127(10): 1236-1252.
- [50] MENG Q, MA M, ZHANG W, et al. The gut microbiota during the progression of atherosclerosis in the perimenopausal period shows specific compositional changes and significant correlations with circulating lipid metabolites[J]. Gut Microbes, 2021, 13(1): 1-27.
- [51] DU Y, LI X, SU C, et al. Butyrate protects against high-fat diet-induced atherosclerosis via up-regulating ABCA1 expression in apolipoprotein E-deficiency mice [J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(8): 1754-1772.
- [52] VERHAAR B J H, PRODAN A, NIEUWDORP M, et al. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review [J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2982.
- [53] 王焕辉, 王蓓, 覃咏梅, 等. 氧化三甲胺致动脉粥样硬化作用及其防治的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(2): 175-179.
- WANG H H, WANG B, QIN Y M, et al. Research progress on atherosclerosis induced by trimethylamine oxide and its prevention and treatment [J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(2): 175-179.
- [54] 李天翔, 李素娟, 郝祥宇, 等. 替米沙坦在动脉粥样硬化中对肠道菌群及其代谢产物 TMAO 的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(11): 1233-1241.
- LI T X, LI S J, HAO X Y, et al. Effects of telmisartan on intestinal flora and its metabolite TMAO in atherosclerosis [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2020, 25(11): 1233-1241.
- [55] ZHANG J, LI S, LI L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2015, 13(1): 17-24.
- [56] 赵战芝, 姜志胜. 我国动脉粥样硬化基础研究几个热点领域的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(8): 645-654.
- ZHAO Z Z, JIANG Z S. Novel progress in the basic research on atherogenesis by domestic investigators [J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(8): 645-654.
- [57] ZHU J, LIU B, WANG Z, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation [J]. Theranostics, 2019, 9(23): 6901-6919.
- [58] XIE Z, WANG X, LIU X X, et al. Adipose-derived exosomes exert proatherogenic effects by regulating macrophage foam cell formation and polarization[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(5): e007442.
- [59] 张帆, 张聪聪, 程乃萱, 等. 冠心病患者血清外泌体微小核糖核酸-141-3p 对内皮细胞损伤的影响研究[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(3): 223-228.
- ZHANG F, ZHANG C C, CHENG N X, et al. Analysis of miR-141-3p in serum exosome from patients with coronary atherosclerosis disease and effects on vascular endothelial cells[J]. J Cardiovascular Pulmonary Dis, 2021, 40(3): 223-228.
- [60] WANG W, KANG P M. Oxidative stress and antioxidant treatments in cardiovascular diseases [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(12): 1292.
- [61] 肖园元, 李东泽, 贾禹, 等. 地中海饮食通过抗氧化应激抑制动脉粥样硬化血栓形成[J]. 医学综述, 2021, 27(18): 3662-3668.
- XIAO Y Y, LI D Z, JIA Y, et al. Mediterranean diet inhibition of atherosclerotic thrombosis through anti-oxidative stress [J]. Med Recapitulate, 2021, 27(18): 3662-3668.
- [62] 崔柳平, 马迪, 陈盈, 等. 以脂质代谢和氧化应激为靶点的动脉粥样硬化治疗研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(8): 910-915.

- CUI L P, MA D, CHEN Y, et al. Advances in treatment of atherosclerosis targeting lipid metabolism and oxidative stress[J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(8): 910-915.
- [63] POZNYAK A V, GRECHKO A V, OREKHOVA V A, et al. Oxidative stress and antioxidants in atherosclerosis development and treatment[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(3): 60.
- [64] ZHOU P L, LI M, HAN X W, et al. Perilipin 5 deficiency promotes atherosclerosis progression through accelerating inflammation, apoptosis, and oxidative stress[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(11): 19107-19123.
- [65] GUO M, LIU Z, XU Y, et al. Spontaneous atherosclerosis in aged LCAT-deficient hamsters with enhanced oxidative stress-brief report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(12): 2829-2836.
- [66] 马于林, 李亚, 彭媛媛, 等. 虾青素对氧化应激下平滑肌细胞自噬与凋亡的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2020, 41(2): 193-198.
- MA Y L, LI Y, PENG Y Y, et al. Effects of astaxanthin on autophagy and apoptosis of smooth muscle cells under oxidative stress[J]. *Med J Wuhan Univ*, 2020, 41(2): 193-198.
- [67] AHN J W, KIM J H, PARK K. In vitro photodynamic effects of the inclusion nanocomplexes of glucan and chlorin e6 on atherogenic foam cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 177.
- [68] DING Z, POTHINENI N, GOEL A, et al. PCSK9 and inflammation: role of shear stress, pro-inflammatory cytokines, and LOX-1[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(5): 908-915.
- [69] CHISTIAKOV D, OREKHOV A, BOBRYSEV Y V. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(2): 382-408.
- [70] SOUILHOL C, SERBANOVIC-CANIC J, FRAGIADAKI M, et al. Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1): 52-63.
- [71] 谭利兰, 罗勇, 肖晨, 等. 低剪切应力与动脉粥样硬化形成研究新进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(5): 432-438.
- TAN L L, LUO Y, XIAO C, et al. New progress in research on low shear stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2019, 27(5): 432-438.
- [72] CHIU J J, CHIEN S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives[J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.
- [73] 张凯, 刘峰涛, 刘亚密, 等. 苦瓜蛋白对低剪切应力下 apoE^{-/-}小鼠内皮-间充质转化的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(3): 443-449.
- ZHANG K, LIU F T, LIU Y M, et al. Effect of momordicin on endothelial-mesenchymal transition in apoE^{-/-} mice under low shear stress[J]. *Chin J Pathophysiol*, 2021, 37(3): 443-449.
- [74] 赵一蔚, 任培乐, 于凤旭, 等. 剪切应力强度对内皮细胞 Piezo1 表达的影响[J]. *中国医学物理学杂志*, 2019, 36(4): 474-478.
- ZHAO Y W, REN P L, YU F X, et al. Effects of shear stress intensity on the expression of Piezo1 in vascular endothelial cells[J]. *Chin J Med Phys*, 2019, 36(4): 474-478.
- [75] XU X, YANG Y, WANG G, et al. Low shear stress regulates vascular endothelial cell pyroptosis through miR-181b-5p/STAT-3 axis[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(1): 318-327.
- [76] 谢艳辉, 祝万洁, 宋恒良, 等. 冠状动脉中度狭窄进行性加重的血流动力学风险因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(11): 1091-1096.
- XIE Y H, ZHU W J, SONG H L, et al. Analysis on hemodynamic risk factors of progressive coronary stenosis exacerbation in patients with moderate coronary artery stenosis[J]. *Chin Circ J*, 2020, 35(11): 1091-1096.
- [77] XU S, KAMATO D, LITTLE P J, et al. Targeting epigenetics and non-coding RNAs in atherosclerosis: from mechanisms to therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 196: 15-43.
- [78] RINN J L, CHANG H Y. Genome regulation by long noncoding RNAs[J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 145-166.
- [79] BIAN W, JING X H, YANG Z, et al. Downregulation of lncRNA NO-RAD promotes ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 6385-6400.
- [80] GUO F X, WU Q, LI P, et al. The role of the lncRNA-FA2H-2-MLKL pathway in atherosclerosis by regulation of autophagy flux and inflammation through mTOR-dependent signaling[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(9): 1670-1687.
- [81] 刘丹, 颜福欣, 郭中州, 等. 血清长链非编码 RNA n342721 在急性心肌梗死患者中的表达及意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 206-216.
- LIU D, YAN F X, GUO Z Z, et al. Expression and significance of serum long noncoding RNA n342721 in patients with acute myocardial infarction[J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(3): 206-216.
- [82] JACKSON A O, REGINE M A, SUBRATA C, et al. Molecular mechanisms and genetic regulation in atherosclerosis[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2018, 21: 36-44.
- [83] KONG P, YU Y, WANG L, et al. circ-Sirt1 controls NF- κ B activation via sequence-specific interaction and enhancement of SIRT1 expression by binding to miR-132/212 in vascular smooth muscle cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(7): 3580-3593.
- [84] YANG L, YANG F, ZHAO H, et al. Circular RNA circCHFR facilitates the proliferation and migration of vascular smooth muscle via miR-370/FOXO1/cyclin D1 pathway[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, 16: 434-441.
- [85] 张晗, 李兴, 杨掌掌, 等. 环状 RNA CDR1as 在小鼠巨噬细胞泡沫化中的作用机制[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(15): 4-7.
- ZHANG H, LI X, YANG S S, et al. Mechanism of circular RNA CDR1as in mice macrophage foaming[J]. *Chin Modern Med*, 2021, 28(15): 4-7.
- [86] LU T X, ROTHENBERG M E. MicroRNA[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(4): 1202-1207.
- [87] SU Y, YUAN J, ZHANG F, et al. MicroRNA-181a-3p and microRNA-181a-3p cooperatively restrict vascular inflammation and atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(5): 365.
- [88] BENNETT M R, SINHA S, OWENS G K. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 692-702.
- [89] SHI J, YANG Y, CHENG A, et al. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(3): H613-H631.
- [90] FENG S, GAO L, ZHANG D, et al. MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation, and neointimal formation through targeting Mfn2[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(12): 2615-2626.

(此文编辑 许雪梅)