

本文引用: 姚海鹏, 钱勇江, 王中群. 基于单细胞转录组鉴定动脉粥样硬化自身免疫表征[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(10): 852-860. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.10.004.

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-10-0852-09

基于单细胞转录组鉴定动脉粥样硬化自身免疫表征

姚海鹏, 钱勇江, 王中群

(江苏大学附属医院心血管内科, 江苏省镇江市 212001)

[摘要] **[目的]** 基于单细胞转录组生物信息学方法探讨动脉粥样硬化免疫微环境特征, 挖掘免疫炎症与动脉粥样硬化之间潜在的联系。**[方法]** 从 GEO 数据库中提取单细胞转录组数据集 GSE159677, 可视化分析颈动脉粥样硬化斑块区及其近心端毗邻非斑块区细胞组成成分, 利用 CellChat 整合细胞间通讯网络, 分析细胞间交互作用差异, 识别动脉粥样硬化斑块免疫炎症信号通路差异, 探索动脉粥样硬化免疫微环境中细胞间受体-配体特异性变化通路。**[结果]** 本研究从单细胞测序的视角分析了动脉粥样硬化斑块内的细胞构成和细胞通讯。研究发现, 在动脉粥样硬化斑块的细胞构成中内皮细胞和平滑肌细胞减少, 而 T 细胞、单核细胞、巨噬细胞及软骨细胞明显增加。通过细胞通讯分析, 发现树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞与内皮细胞间的通讯作用及部分细胞与单核细胞间的通讯作用均有显著的改变, 相关信号通路包括 CXCL 家族与 ACRK1、CCL 家族与 ACRK1、MIF 与 CD74 等配体-受体交互。MIF、ANXA1、YFN、RETN、LGALS9 等对单核细胞以及 NAMPT、CCL2、TNFSF12 对内皮细胞的通讯改变在免疫炎症反应调控动脉粥样硬化机制中起着关键作用。**[结论]** 免疫炎症微环境在动脉粥样硬化斑块形成过程中发挥了重要调控作用。

[关键词] 动脉粥样硬化; 免疫炎症; 单细胞测序; 生物信息学

[中图分类号] R392.3;R5

[文献标识码] A

Identification of autoimmune characterization of atherosclerosis based on single cell transcriptome

YAO Haipeng, QIAN Yongjiang, WANG Zhongqun

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[ABSTRACT] **Aim** To explore the characteristics of immune microenvironment of atherosclerosis based on the bioinformatics method of single cell transcriptome, and to explore the potential relationship between immune inflammation and atherosclerosis. **Methods** Single cell transcriptome data set GSE159677 was extracted from the GEO database to visually analyze the cellular components of carotid atherosclerotic plaque and its adjacent non-plaque area. CellChat was used to integrate intercellular communication networks, analyze the difference in intercellular interaction, identify the difference in the immune inflammatory signal pathway of atherosclerotic plaque, and explore the specific change pathway of intercellular receptor-ligand in the atherosclerotic immune microenvironment. **Results** In this study, the cellular composition, and cellular communication in atherosclerotic plaques were analyzed from the perspective of single cell sequencing.

It was found that in the cellular composition of atherosclerotic plaques, endothelial cells and smooth muscle cells decreased, while T cells, monocytes, macrophages, and chondrocytes increased significantly. Through the analysis of cellular communication, it was found that there were significant changes in the communication between dendritic cells, monocytes, macrophages, natural killer cells, and endothelial cells, and between some cells and monocytes, including CXCL family and ACRK1, CCL family and ACRK1, MIF and CD74 and other ligand-receptor interactions. The communication of MIF, ANXA1, YFN, RETN, and LGALS9 to monocytes and the communication of NAMPT, CCL2, and TNFSF12 to endothelial cells play an important role in the immune inflammatory response regulating the development of atherosclerosis.

Conclusion Immune inflammatory microenvironment plays an important role in the formation of atherosclerotic plaque.

[收稿日期] 2022-04-23

[修回日期] 2022-06-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82070455);江苏省自然科学基金项目(BK20201225);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX21_1729)

[作者简介] 姚海鹏, 硕士研究生, 主要研究方向为糖尿病血管钙化的基础与临床, E-mail: 1065968514@qq.com。通信作者 王中群, 博士, 副研究员, 博士研究生导师, 主要研究方向为糖尿病大血管并发症的基础与临床, E-mail: wangtsmc@126.com。

[KEY WORDS] atherosclerosis; immune inflammation; single cell sequencing; bioinformatics

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以大中动脉内皮下间隙脂质沉积及斑块形成为特征的一种病理学改变,是导致心血管疾病的重要病理基础^[1]。As所致的心血管疾病具有高发病率、高死亡率的特点,是目前导致全球死亡的首要疾病^[2]。近年来,越来越多的证据表明,As是一种环境和基因共同作用的慢性炎症性疾病^[3],炎症反应贯穿As发生发展,内皮细胞、淋巴细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞在其发病中起重要作用。但是炎症在As病理生理学中的作用是复杂的,尚不十分清楚。为了研究As的免疫炎症微环境,本研究借助公共数据库上颈动脉内膜剥脱术临床标本的单细胞测序数据,基于单细胞转录组数据,利用生物信息学方法,系统分析As免疫炎症微环境的特异表达以及细胞间通讯差异,解释不同免疫细胞间的交互作用在As发生发展中扮演的角色,为精准化治疗提供理论基础。

1 材料和方法

1.1 数据来源及类型

单细胞转录组数据来源于 Gene Expression Omnibus 数据库,基于 10×Genomics 单细胞转录组测序检测了颈动脉内膜剥脱术患者的活检组织。样本包括颈动脉 As 斑块区(GSM4837523、GSM4837525、GSM4837527)及其近心端毗邻非斑块区(GSM4837524、GSM4837526、GSM4837528)。

1.2 数据整合及降维、聚类

分析数据前,使用 Seurat (3.0.3 版本)进行基于无监督图聚类来分析 scRNA-seq 数据。去除样本间的批次效应,并过滤数据。具体方案:纳入基因数 500~10 000 个 UMI(unique molecular identifiers)、线粒体基因比例<30%的细胞,否则认为低质量细胞,剔除后续分析。将质控后的数据使用 Normalize Data 函数进行标准化,使用 Find Variable Features 函数选择高变基因。利用 Seurat 的相互主成分分析(principal component analysis,PCA)功能进行整合数据。选取前 15 个主成分采用统一流行逼近和投影(uniform manifold approximation and projection,UMAP)的方式可视化降维^[4],并对细胞的占比进行可视化处理^[5]。

1.3 细胞间通讯分析

运用 Single R 对细胞进行自动注释后,将数据导入 CellChat 分析,可视化整合细胞通讯网络。使用圆图、热图显示任意两个细胞组之间的交互数量

或交互强度。

1.4 数据分析平台及统计学分析

采用 R 语言(4.2.0 版本)编程以及 R 包 ggplot 2 进行可视化处理, $P<0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫炎症细胞亚群的识别

应用 scRNA-seq 分析了 3 例行颈动脉内膜剥脱术的患者颈动脉 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区的细胞差异,将单细胞测序数据进行数据归一化、降维分析、聚类分析,然后将所有细胞分为 15 个细胞簇。包括 B 细胞、T 细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞、粒系-巨噬系祖细胞、髓系祖细胞、单核细胞、CD34⁻前体 B 细胞等 11 个免疫细胞簇,也包括软骨细胞、成骨细胞、平滑肌细胞、组织干细胞等其他细胞簇(图 1)。

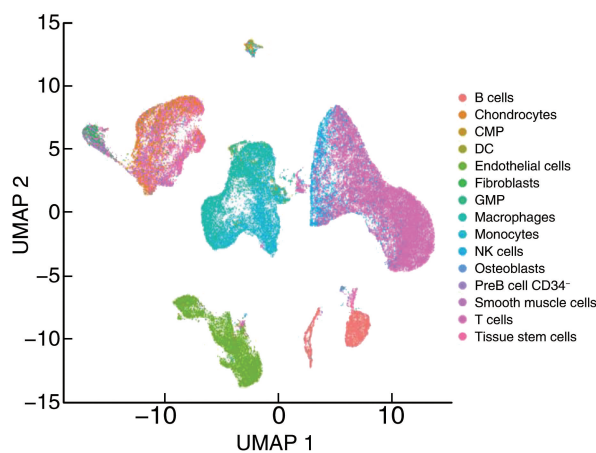


图 1. 单细胞转录组数据降维图

CMP 为髓系祖细胞,DC 为树突状细胞,NK cell 为自然杀伤细胞,GMP 为粒系-巨噬系祖细胞,preB cell CD34⁻为 CD34⁻前体 B 细胞。

Figure 1. Dimensionality reduction map of single cell transcriptome data

2.2 As 斑块区与其近心端毗邻非斑块区细胞聚集差异

不同样本来源的细胞簇所占比例不同,表现出个体差异(图 2)。进一步对颈动脉 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区中的细胞进行分析,发现 As 斑块区中的单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、软骨样细胞的构成有显著的上升,而内皮细胞、成纤维样细胞、平滑肌细胞及组织干细胞的比例有显著的下降(图 3 和图 4)。这说明在颈动脉斑块中,存在着更加活

跃的免疫炎症反应,也提示免疫细胞参与 As 进展,对其发展起着重要作用。

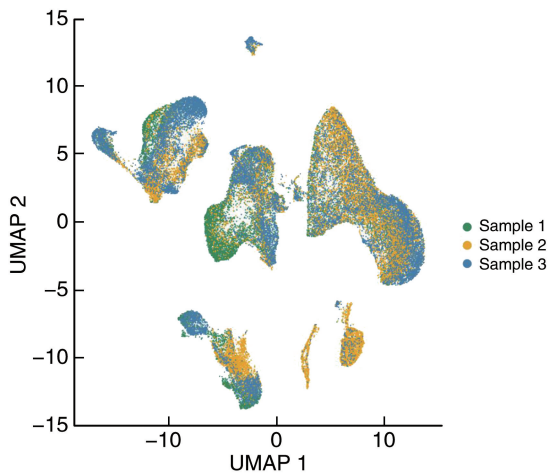


图 2. 各患者样本单细胞转录组降维图

Figure 2. Dimensional reduction map of single cell transcriptome of each patient sample

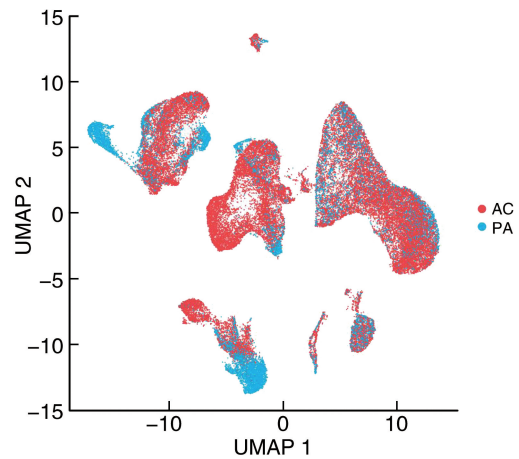


图 3. 动脉粥样硬化斑块区及其近心端毗邻非斑块区单细胞转录组降维图

AC 为 As 斑块区,PA 为近心端毗邻非斑块区。

Figure 3. Dimensional reduction map of single cell transcriptome in the atherosclerotic plaque area and its proximal adjacent non-plaque area

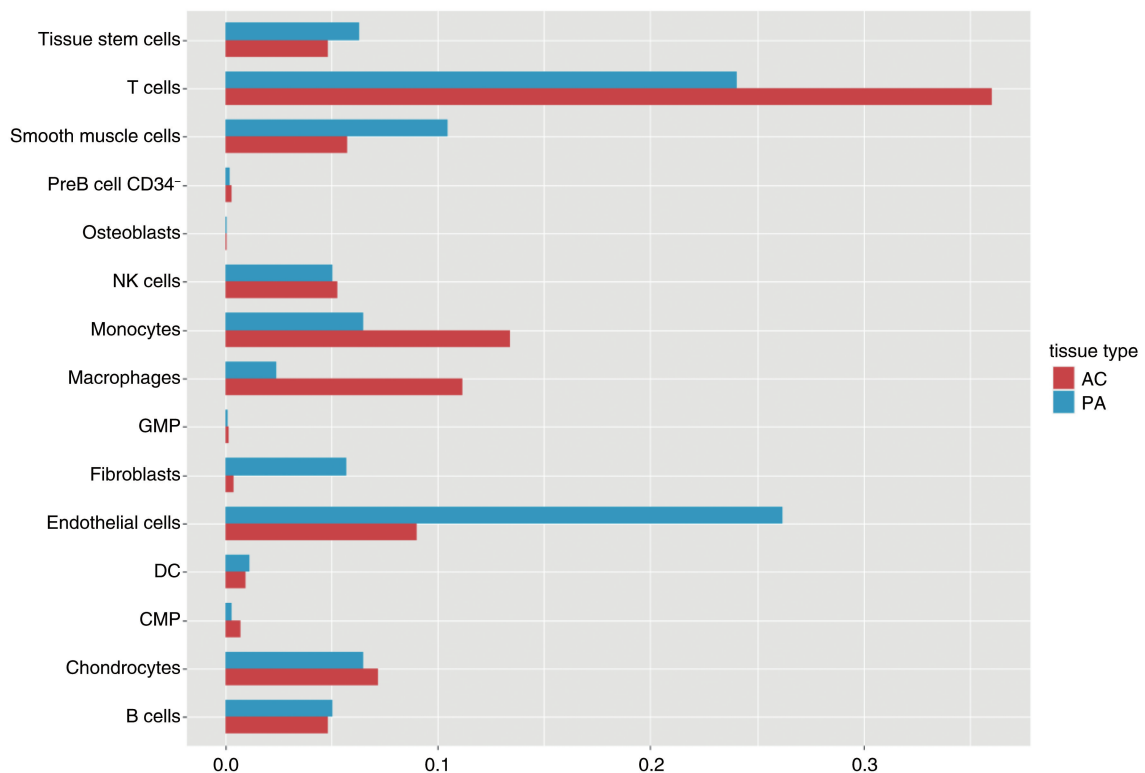


图 4. 各细胞簇在动脉粥样硬化斑块区及其近心端毗邻非斑块区所占比例柱状图

AC 为 As 斑块区,PA 为近心端毗邻非斑块区,CMP 为髓系祖细胞,DC 为树突状细胞,NK cell 为自然杀伤细胞,GMP 为粒系-巨噬系祖细胞,preB cell CD34⁻为 CD34⁻前体 B 细胞。

Figure 4. Histogram of the proportion of each cell cluster in the atherosclerotic plaque area and its proximal adjacent non-plaque area

2.3 As 斑块中免疫炎症细胞间的交互作用

基于细胞间通讯差异分析,颈动脉 As 斑块区平滑肌细胞与其他细胞亚群间存在广泛的交互作用,

这其中与单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞的交互作用最为明显。进一步分析细胞间交互强度差异,发现内皮细胞与自然杀伤细胞、单核

细胞、T 细胞的交互强度明显高于其他细胞间的交互强度,这提示了 As 斑块中免疫炎症细胞间通讯作用明显上调。成骨细胞在细胞亚群中的比例较低,交互数量也是广泛下调的;内皮细胞与单核细胞、自然杀伤细胞、T 细胞间的交互强度明显升高(图

5A 和 5B)。为了进一步探究 As 斑块区免疫炎症细胞间的通讯变化,对 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区总交互数量进行比较,发现 As 斑块区平滑肌细胞与巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞的交互数量仍较多(图 5C 和图 6A)。

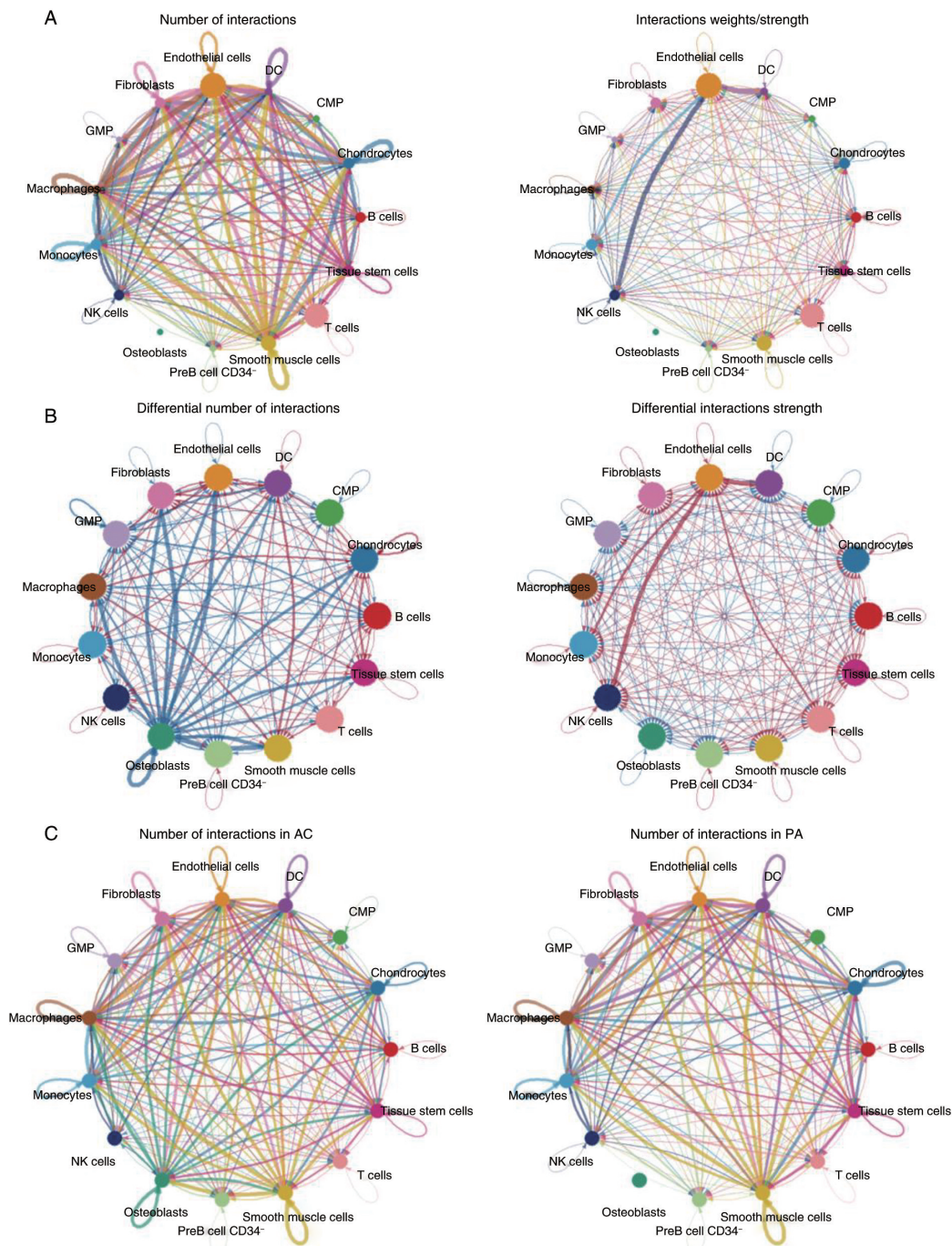


图 5. 动脉粥样硬化斑块区及其近心端毗邻非斑块区细胞通讯网络

A 为细胞间交互作用数量(左)和强度(右)圆图,圆的大小和细胞数量成正比,边缘宽度表示交互数量/强度大小;B 为不同细胞亚群间交互作用数量(左)和强度(右)变化圆图,红色线条表示上调,蓝色线条表示下调;C 为 As 斑块区(左)及其近心端毗邻非斑块区(右)细胞间交互数量圆图。

AC 为 As 斑块区,PA 为近心端毗邻非斑块区,CMP 为髓系祖细胞,DC 为树突状细胞,NK cell 为自然杀伤细胞,GMP 为粒系-巨噬系祖细胞,preB cell CD34⁻为 CD34⁻前体 B 细胞。

Figure 5. Cell communication network in the atherosclerotic plaque area and its proximal adjacent non-plaque area

通过绘制细胞间通讯热图(图 6B),发现成骨细胞交互作用下降最为明显,而巨噬细胞交互作用数量变化最大。但各细胞亚群的基础量差别较大,数量变化差异不能很好地解释细胞交互作用的差异,所以相对于细胞间交互作用数量变化差异,交互作用强度差异可以更好地反映 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区细胞间通讯差异。交互作用强度变化热图显示,内皮细胞与 T 细胞、单核细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞等免疫炎症细胞的交互强度明显上调,其中内皮细胞与树突状细胞的交互作

用上调最为明显。通过对细胞间交互强度差异分析发现,As 斑块区的免疫炎症细胞间交互作用广泛上调,其中内皮细胞的交互作用变化最明显。内皮细胞作为血管壁的重要组成结构,其功能障碍是早期 As 进展的标志,可作用于平滑肌细胞,从而产生纤维斑块,斑块周围的炎症细胞又可调节内皮细胞表型转化,使得斑块破裂,进一步加重 As 进展。本研究发现,内皮细胞和树突状细胞之间存在密切联系,其细胞间通讯作用可以调节免疫微环境,从而推动 As 的发展。

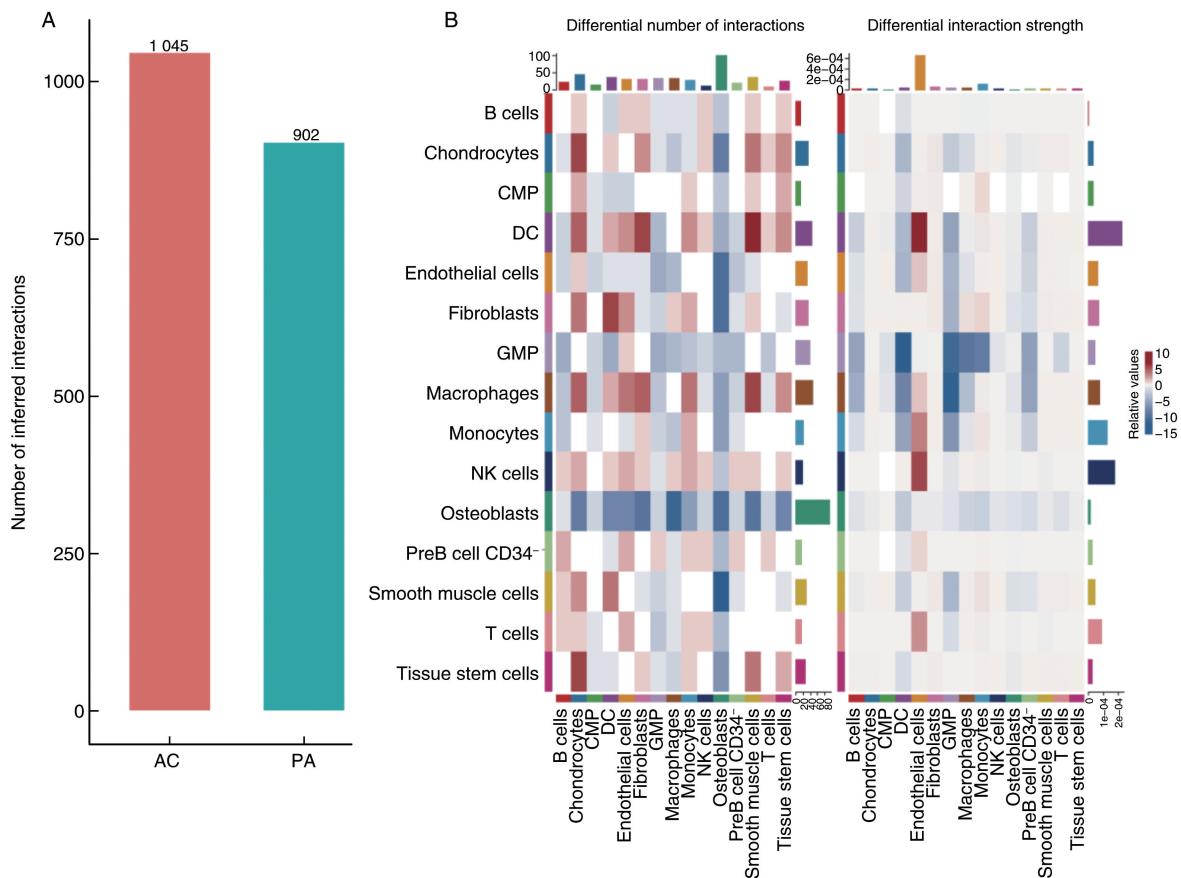


图 6. 动脉粥样硬化斑块区及其近心端毗邻非斑块区交互差异

A 为 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区细胞间交互数量柱状图, B 为细胞间通讯数量(左)和通讯强度(右)差异热图。红色表示上调信号,蓝色表示下调信号。AC 为 As 斑块区, PA 为近心端毗邻非斑块区, CMP 为髓系祖细胞, DC 为树突状细胞, NK cell 为自然杀伤细胞, GMP 为粒系-巨噬系祖细胞, preB cell CD34⁻ 为 CD34⁻ 前体 B 细胞。

Figure 6. Interaction differences between atherosclerotic plaque area and its proximal adjacent non-plaque area

2.4 As 斑块中特异性免疫炎症信号通路

通过比较每个信号通路的信息流来识别保守和环境特异的信号通路,该信息流由推断网络中所有细胞群之间的通信概率之和定义。结果发现, ANGPT、GALECTIN、TWEAK、TGF- β 、PETIOSTIN、GRN、PAR、IL1、MK 在 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区中皆有表达,信息流预测显示巨噬细胞迁移

抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 在 As 斑块区中高度活跃,而在非斑块区无富集,这提示 MIF 参与调控的免疫炎症通路可能是 As 发生的特异性信号通路(图 7)。既往文献报道配体 MIF 及其多亚基受体 CD74/CD44 主要介导来自炎症的信号传导,其在 As 斑块中的特异性富集可能为免疫炎症相关 As 的分子机制研究提供更多理论依据。

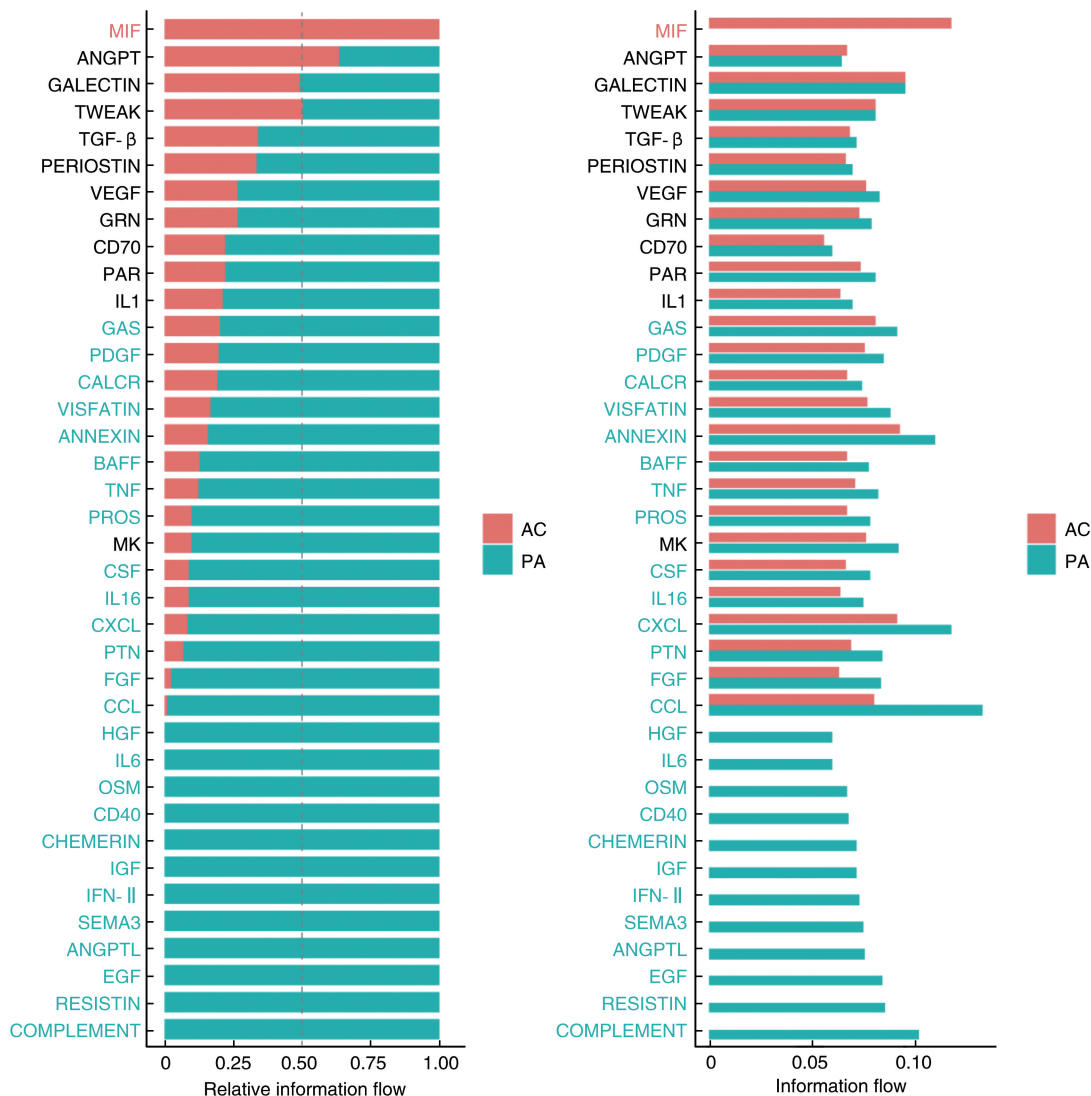


图 7. 动脉粥样硬化斑块区及其近心端毗邻非斑块区细胞通讯网络中整体信息流差异

左图为 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区中各因子百分比堆叠柱状图,右图为 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区中各因子柱状图;红色信号表示在 As 斑块区富集,蓝色信号表示在近心端毗邻非斑块区富集,黑色信号表示在 As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区有同样富集。AC 为 As 斑块区,PA 为近心端毗邻非斑块区,CMP 为髓系祖细胞,DC 为树突状细胞,NK cell 为自然杀伤细胞,GMP 为粒系-巨噬系祖细胞,preB cell CD34⁻为 CD34⁻前体 B 细胞。

Figure 7. Differences in overall information flow in cellular communication networks in the atherosclerotic plaque area and its proximal adjacent non-plaque area

2.5 As 斑块中免疫炎症细胞间受体-配体差异性表达

为了进一步分析细胞间交互作用差异,绘制了受体-配体对上调、下调气泡图。结果发现,As 斑块区及其近心端毗邻非斑块区中内皮细胞与 T 细胞、树突状细胞、单核细胞、自然杀伤细胞之间受体-配体变化存在较大差异, TNF-TNFRSF1B、IFNG-(IFNGR1 + IFNGR2)、CD40LG-(ITGA5 + ITGB1)、RETN-CAP1、IGF1-(ITGA6 + ITGB4)、CCL8-ACKR1、CCL18-ACKR1、CCL13-ACKR1、ADM-CALCR、OSM-(LIFR+IL6ST)、TNF-TNFRSF1B 等信号通路在近心端毗邻非斑块区中明显下调,而在 As 斑块区中未见

明显变化。TNFSF12-TNFRSF12A、CCL2-ACKR1、CCL3-ACKR1、VEGFB-VEGFR1 等信号通路只在 As 斑块区中明显上调。这提示 As 斑块形成与多种细胞及因子共同参与的错综复杂的免疫炎症反应紧密关联。横向比较发现,ANXA1 介导的单核细胞和 NAMPT 介导的内皮细胞交互存在一个广泛的减弱。相对于非斑块区,CCL2、TNFSF12 介导的内皮细胞以及 MIF 介导的单核细胞在 As 斑块区中普遍上调,提示这些介导调控免疫炎症细胞的配体在 As 发展过程中起着重要作用。

本研究发现趋化因子在 As 斑块区广泛上调,但

与其他趋化因子不同,CCL2-ACKR1 介导的免疫炎症反应只在 As 斑块区上调,而在非斑块区几乎没有

表达,提示这可能是调控免疫炎症反应从而导致的 As 特异性信号通路(图 8 和图 9)。

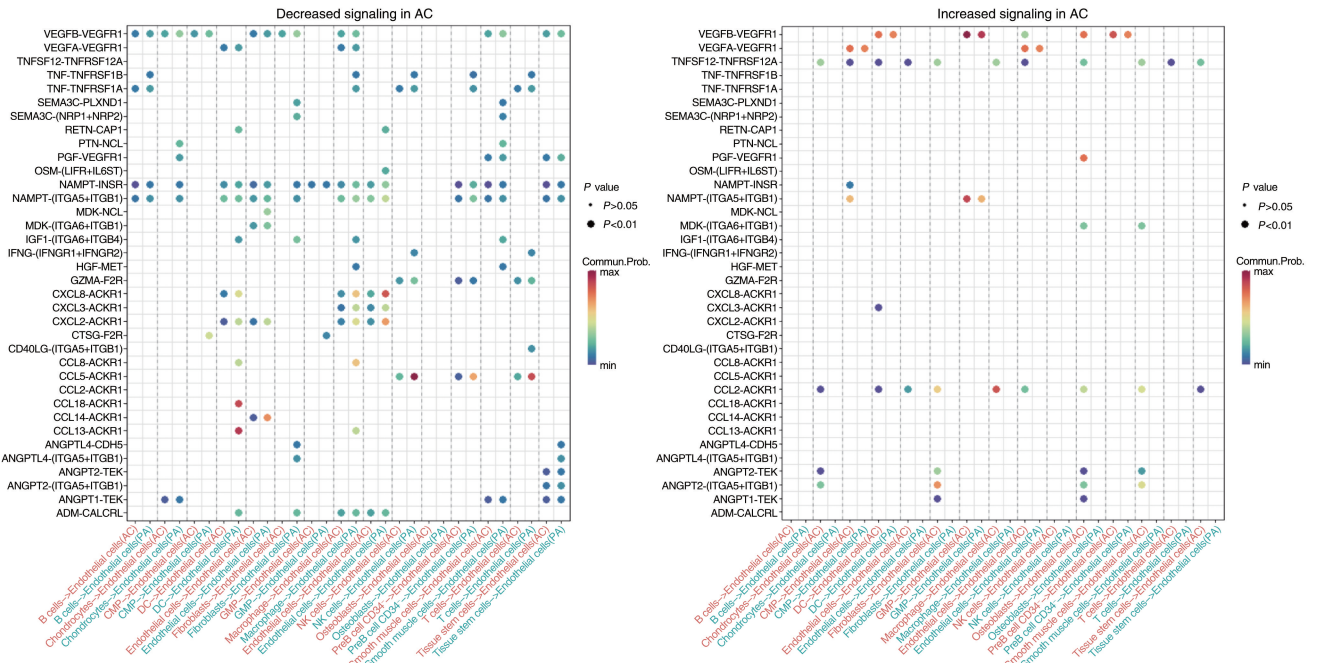


图 8. 比较动脉粥样硬化斑块中内皮细胞与其他细胞间配体-受体变化差异

左图为 As 斑块区中内皮细胞下调的配体-受体轴,右图为 As 斑块区中内皮细胞上调的配体-受体轴。

AC 为 As 斑块区,PA 为近心端毗邻非斑块区,CMP 为髓系祖细胞,DC 为树突状细胞,NK cell 为自然杀伤细胞,

GMP 为粒系-巨噬系祖细胞,preB cell CD34⁻ 为 CD34⁻ 前体 B 细胞。

Figure 8. Comparison of ligand-receptor changes between endothelial cells and other cells in atherosclerotic plaques

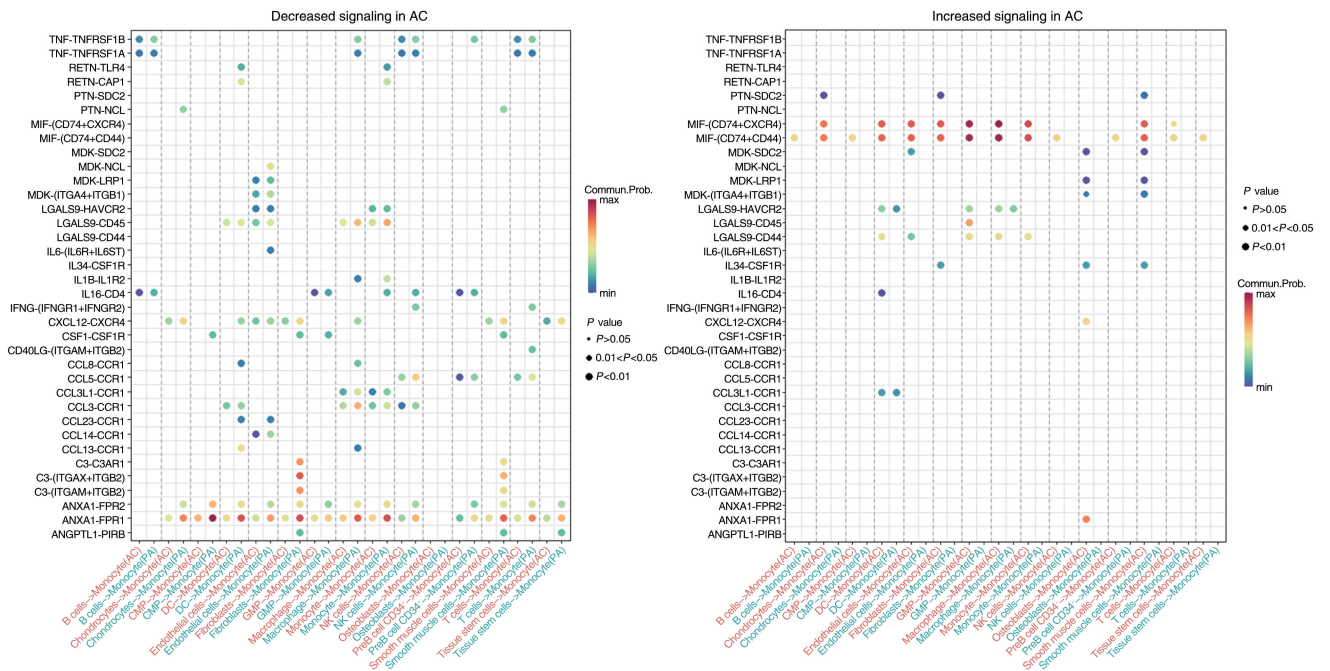


图 9. 比较动脉粥样硬化斑块中单核细胞与其他细胞间配体-受体变化差异

左图为 As 斑块区中单核细胞下调的配体-受体轴,右图为 As 斑块区中单核细胞上调的配体-受体轴。

AC 为 As 斑块区,PA 为近心端毗邻非斑块区,CMP 为髓系祖细胞,DC 为树突状细胞,NK cell 为自然杀伤细胞,

GMP 为粒系-巨噬系祖细胞,preB cell CD34⁻ 为 CD34⁻ 前体 B 细胞。

Figure 9. Comparison of ligand-receptor changes between monocytes and other cells in atherosclerotic plaques

3 讨论

当前,越来越多的研究证实免疫炎症反应在 As 发生发展中起着关键作用,炎症既是 As 重要的起始因素,也是 As 斑块不断进展,乃至破裂的促进因素。在血管黏附因子的作用下,单核细胞转化成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬过多的脂质形成泡沫细胞,泡沫细胞堆积过多从而形成脂质条纹,促进斑块不稳定发生和动脉硬化演化。但目前对于 As 炎症机制尚不十分清楚,本研究利用 scRNA-seq 为更好地理解这种疾病的基本机制开辟了新途径。

研究发现,As 斑块中 MIF 信号通路明显上调,作为炎症介导因子的 MIF,通过促进 T 细胞和单核细胞募集,从而激活免疫炎症信号通路,将巨噬细胞转化为泡沫细胞,同时增强胶原酶表达和基质降解,导致 As 斑块不稳定^[6]。一项动物实验研究报告,在正常情况下血管内皮细胞中 MIF 的 mRNA 表达呈弱阳性,不能检测到 MIF 蛋白表达,而在 As 斑块处 MIF 表达显著增高^[7]。相反,将小鼠的载脂蛋白基因和 MIF 基因双重敲除后,As 斑块退缩变小^[8]。MIF 已被证实是颅内 As 的独立危险因素,且与其狭窄程度呈正相关^[9]。

MIF 促进 As 的机制可能在于与其特异性靶分子 Jab-1 结合形成复合物,激活活化蛋白 1,调控相关基因转录,进而参与免疫炎症信号转导^[10-11]。既往对 MIF 参与的信号通路研究发现,这些途径常聚在丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)和核因子 κ B(NF- κ B) 信号通路,也受表观遗传调控^[12]。MIF 通过触发其细胞表面受体 CD74^[13]和抑制硫氧还蛋白结合蛋白(TXNIP)^[14]来诱导 NF- κ B 通路。也可以通过与配体复合物结合(如 CXCR4)发挥作用,从而促进 As 发展。既往研究发现,MIF 细胞因子家族中的 D-DT 与 MIF 同样可以结合 CD74,但不具有与趋化因子受体 CXCR2 结合的基序。本研究发现,MIF 与 CD74 和 CXCR4 复合物相结合,激活免疫炎症反应从而加速 As 斑块形成,这为进一步了解 As 的病理生理过程具有重要参考价值,为靶向调控 As 斑块进展提供新的实验理论依据。

基于对内皮细胞通讯分析发现,趋化因子对病灶的单核细胞和内皮细胞都有影响。既往有研究发现,当趋化因子 CCL2、CCL5、CCL8 和 CXCL9 下调后,As 斑块变小、巨噬细胞聚集减少以及斑块中的胶原蛋白和平滑肌细胞增多使得斑块更加稳

定^[15]。当使用 CCR2/5 小分子受体拮抗剂 RS102982、Met-RANTES 后,同样可以缩小斑块,抑制巨噬细胞聚集^[16]。既往研究证明趋化因子 CCL2 具有促炎和抗炎的双重作用^[17]。CCL2 可以通过 CCR2 诱导内皮细胞增殖和迁移^[18],同时诱导促炎因子的表达和募集巨噬细胞,在病变形成中发挥作用^[19],这与本研究发现 CCL2 在斑块的內皮细胞中明显上调的结果相一致,但鲜有研究证实 CCL2-ACKR1 信号通路调控 As 进展。ACKR1 可与 CD82 相互作用,通过上调 p21 和下调 TBX2^[20]来抑制肿瘤细胞增殖并诱导衰老。同时,ACKR1 通过隔离 CXCL1、CXCL5 和 CXCL8 参与血管生成的调控^[21]。在转基因小鼠工程过表达 ACKR1 内皮细胞(通过前内皮素启动子/增强剂),ACKR1 有降低 ELR+CXC 趋化因子^[22]的促血管生成特性。ACKR1 调控 As 斑块研究较少,其下调在 ApoE^{-/-} As 模型中似乎有保护作用,但仅与细胞因子和趋化因子表达以及 T 细胞亚群和炎性巨噬细胞含量的适度变化有关。

另一个值得关注的是,NAMPT、ANXA1 在 As 斑块的各细胞亚群中广泛下调,提示可能通过抑制炎症免疫反应从而延缓 As 发生。研究发现,当发生免疫炎症反应时,ANXA1 能够与 FPR 结合,使受体失敏,抑制中性粒细胞和单核细胞的迁移,从而减少白细胞在感染部位的聚集^[23]。NAMPT 对 As 的作用一直有不同的结论,有文献^[24]报道 NAMPT 在对抗氧化应激时起到保护血管平滑肌细胞的作用,但也有研究证实 NAMPT 在巨噬细胞中有促进炎症作用^[25]。当 NAMPT 下调,可通过 PPAR α -LXR α -ABCA1/G1 通路促进胆固醇流出和巨噬细胞 RCT 来发挥抗 As 作用,这表明 NAMPT 具有稳定 As 斑块、延缓 As 进展的作用。本研究发现,在斑块组织中 NAMPT 普遍下调,具体调控机制仍需要进一步的研究证实。结合本研究,以上的关键分子有可能通过结合单核细胞、内皮细胞的特异性受体参与 As 的具体病理过程。

综上所述,本研究通过生物信息学分析,基于 CellChat(0.0.1 版)R 包^[26]提供的网络分析和模式识别方法,对 As 斑块中的细胞通讯特点进行了系统分析。关注到 MIF、ANXA1、YNF、RETN、LGALS9 等对单核细胞及 NAMPT、CCL2、TNFSF12 对内皮细胞的通讯改变。虽然还需要进一步的研究,但是这些因子可能为免疫炎症在 As 中的作用研究提供新思路,为调控炎症及干预免疫细胞为靶点抑制 As 及心血管事件的发生提供了更有吸引力的证据。

[参考文献]

- [1] 李清, 杜祥颖. 冠状动脉粥样硬化性心脏病与缺血性脑卒中相关性研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(10): 905-909.
LI Q, DU X Y. Research progress on the relationship between coronary atherosclerotic heart disease and ischemic stroke[J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(10): 905-909.
- [2] ROY P, ORECCHIONI M, LEY K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(4): 251-265.
- [3] LIBBY P, HANSSON G K. From focal lipid storage to systemic inflammation: JACC review topic of the week[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(12): 1594-1607.
- [4] SUN S, ZHU J, MA Y, et al. Accuracy, robustness and scalability of dimensionality reduction methods for single-cell RNA-seq analysis[J]. Genome Biol, 2019, 20(1): 269.
- [5] GERMAIN P L, SONREL A, ROBINSON M D. pipeComp, a general framework for the evaluation of computational pipelines, reveals performant single cell RNA-seq preprocessing tools[J]. Genome Biol, 2020, 21(1): 227.
- [6] HOU J, LIU Y, XUE X, et al. The expression of macrophage migration inhibitory factor and intercellular adhesion molecule-1 in rats with periodontitis and atherosclerosis[J]. Arch Oral Biol, 2019, 107: 104513.
- [7] SHIMIZU T, NISHIHARA J, WATANABE H, et al. Macrophage migration inhibitory factor is induced by thrombin and factor Xa in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2004, 279(14): 13729-13737.
- [8] SCHMITZ C, NOELS H, EL BOUNKARI O, et al. Mif-deficiency favors an atheroprotective autoantibody phenotype in atherosclerosis[J]. FASEB J, 2018, 32(8): 4428-4443.
- [9] 王园春, 张黎军, 任耀鑫, 等. 血清巨噬细胞游走抑制因子水平与颅内动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(1): 55-58.
WANG Y C, ZHANG L J, REN Y X, et al. Correlation between the level of the serum macrophage migration inhibitory factor and intracranial atherosclerosis[J]. Cardio-Cerebrovasc Dis Prevent Treat, 2022, 22(1): 55-58.
- [10] LAI Y C, CHUANG Y C, CHANG C P, et al. Minocycline suppresses dengue virus replication by down-regulation of macrophage migration inhibitory factor-induced autophagy[J]. Antiviral Res, 2018, 155: 28-38.
- [11] ZHAO Q, MEN L, LI X M, et al. Circulating MIF levels predict clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. Can J Cardiol, 2019, 35(10): 1366-1376.
- [12] DINSMORE C J, SORIANO P. MAPK and PI3K signaling: at the crossroads of neural crest development[J]. Dev Biol, 2018, 444 (Suppl 1): S79-S97.
- [13] RICHARD V, KINDT N, DECAESTECKER C, et al. Involvement of macrophage migration inhibitory factor and its receptor (CD74) in human breast cancer[J]. Oncol Rep, 2014, 32(2): 523-529.
- [14] KIM M J, KIM W S, KIM D O, et al. Macrophage migration inhibitory factor interacts with thioredoxin-interacting protein and induces NF- κ B activity[J]. Cell Signal, 2017, 34: 110-120.
- [15] MA S, TIAN X Y, ZHANG Y, et al. E-selectin-targeting delivery of microRNAs by microparticles ameliorates endothelial inflammation and atherosclerosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22910.
- [16] CIPRIANI S, FRANCISCI D, MENCARELLI A, et al. Efficacy of the CCR5 antagonist maraviroc in reducing early, ritonavir-induced atherogenesis and advanced plaque progression in mice[J]. Circulation, 2013, 127(21): 2114-2124.
- [17] DESHMANE S L, KREMLEV S, AMINI S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. J Interferon Cytokine Res, 2009, 29(6): 313-326.
- [18] SALCEDO R, PONCE M L, YOUNG H A, et al. Human endothelial cells express CCR2 and respond to MCP-1: direct role of MCP-1 in angiogenesis and tumor progression[J]. Blood, 2000, 96(1): 34-40.
- [19] FENG C, WANG X, LIU T, et al. Expression of CCL2 and its receptor in activation and migration of microglia and monocytes induced by photoreceptor apoptosis[J]. Mol Vis, 2017, 23: 765-777.
- [20] IIZUMI M, BANDYOPADHYAY S, WATABE K. Interaction of Duffy antigen receptor for chemokines and KAI1: a critical step in metastasis suppression[J]. Cancer Res, 2007, 67(4): 1411-1414.
- [21] SOZZANI S, DEL PRETE A, BONECCHI R, et al. Chemokines as effector and target molecules in vascular biology[J]. Cardiovasc Res, 2015, 107(3): 364-372.
- [22] DU J, LUAN J, LIU H, et al. Potential role for Duffy antigen chemokine-binding protein in angiogenesis and maintenance of homeostasis in response to stress[J]. J Leukoc Biol, 2002, 71(1): 141-153.
- [23] SPURR L, NADKARNI S, PEDERZOLI-RIBEIL M, et al. Comparative analysis of annexin A1-formyl peptide receptor 2/ALX expression in human leukocyte subsets[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(1): 55-66.
- [24] WANG P, XU T Y, GUAN Y F, et al. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide[J]. Cardiovasc Res, 2009, 81(2): 370-380.
- [25] MOSCHEN A R, KASER A, ENRICH B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. J Immunol, 2007, 178(3): 1748-1758.
- [26] JIN S, GUERRERO-JUAREZ C F, ZHANG L, et al. Inference and analysis of cell-cell communication using CellChat[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1088.

(此文编辑 文玉珊)