

本文引用: 李红, 方五旺. MRTF-A 在动脉粥样硬化病变中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(10): 916-920.  
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.10.013.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-10-0916-05

## MRTF-A 在动脉粥样硬化病变中的研究进展

李红, 方五旺

(南京中医药大学第二附属医院, 江苏省南京市 210019)

[摘要] 动脉粥样硬化是心血管事件发生的重要因素。相关流行病学调查显示,近几年中国动脉粥样硬化性心血管疾病负担快速而显著增加,给国家公共卫生问题带来重大挑战。心肌素相关转录因子 A(MRTF-A)在动脉粥样硬化发展进程中发挥着重要作用,包括参与炎症反应、促进粥样硬化进程中脂质积聚及促进血管平滑肌细胞表型转化等,探索 MRTF-A 在动脉粥样硬化病变中的研究进展对于寻找新的治疗靶点具有重要意义。文章就 MRTF-A 在动脉粥样硬化病变过程中的作用进行综述,可为冠状动脉粥样硬化的靶向治疗提供参考。

[关键词] 动脉粥样硬化; 心肌素相关转录因子 A; 炎症反应; 脂质积聚; 血管平滑肌细胞表型转化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of MRTF-A in atherosclerotic lesions

LI Hong, FANG Wuwang

(The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210019, China)

[ABSTRACT] Atherosclerosis is an important factor in cardiovascular events. Relevant epidemiological surveys show that the burden of atherosclerotic cardiovascular disease in China has increased rapidly and significantly in recent years, which has brought major challenges to China's public health problems. Myocardin-related transcription factor-A (MRTF-A) plays an important role in the development of atherosclerosis, including participating in inflammatory responses, promoting lipid accumulation, and phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells (VSMC) in the process of atherosclerosis, and exploring the correlation between MRTF-A and atherosclerosis is of great significance for finding new therapeutic targets. This article reviews the role of MRTF-A in the process of atherosclerosis lesions, which can provide a reference for targeted therapy of coronary atherosclerosis.

[KEY WORDS] atherosclerosis; myocardin-related transcription factor-A; inflammation; lipid accumulation; phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells

《中国心血管健康与疾病报告 2020》<sup>[1]</sup>显示,中国心血管病患者率处于持续上升阶段,推算心血管病现患人数约 3.3 亿,其中冠心病约 1 139 万。冠状动脉粥样硬化是导致不良心血管事件的重要病理基础,由于冠状动脉发生粥样斑块硬化变性致使血管腔狭窄或阻塞,从而引起心肌缺血、缺氧或坏死,加速心脏终点事件发生发展。

影响动脉粥样硬化病变的因素主要有炎症反应和脂质积聚<sup>[2]</sup>,其他相关因素包括内皮细胞损伤、巨噬细胞浸润和血管平滑肌细胞表型转换。研究表明,心肌素相关转录因子 A(myocardin-related

transcription factor-A, MRTF-A)参与了动脉粥样硬化病变进程,与冠状动脉疾病的易感性和冠状动脉粥样硬化的严重程度密切相关。深入了解 MRTF-A 在动脉粥样硬化病变过程中的作用,或可为冠状动脉硬化相关性心血管疾病的治疗提供新思路。

### 1 MRTF-A 的结构域及功能

MRTF-A 也称作巨核母细胞白血病 1 基因(megakaryocytic leukemia 1, MAL/MKL1),是一种 SAP(SAF-A/B, Acinus 和 PIAS)结构域蛋白,由

[收稿日期] 2023-04-09

[修回日期] 2023-07-01

[作者简介] 李红,硕士研究生,研究方向为中西医结合防治心血管疾病,E-mail:1622079887@qq.com。通信作者方五旺,博士,教授,博士研究生导师,研究方向为心血管疾病的发病机制及干预,E-mail:fangwuwang@sina.com。

Wang 和同事<sup>[3]</sup>采用心肌相关探针筛选 cDNA 文库时分离得到。人类 MRTF-A 蛋白包含 931 个氨基酸残基。其家族成员还包括心肌素 (myocardin)、心肌素相关转录因子 B (myocardin-related transcription factor-B, MRTF-B), 它们都具有相似的结构域, 包括 RPEL 基序、一个基本结构域、一个富含谷氨酰胺的区域、一个 SAP 结构域、一个亮氨酸拉链区域和一个转录激活域。

RPEL 结构域之间的差异影响着心肌素家族成员的亚细胞定位和转录活性, 心肌素位于细胞核中, 而其家族成员 MRTF-A 和 MRTF-B 主要位于细胞质中, 并响应肌动蛋白聚合而转移到细胞核。MRTF-A 的 N 端包含仅由 2 个 PRPEL 重复片段组成的模体, 且 MRTF-A 的结构中并无富含丝氨酸区域, 但具有一个富含脯氨酸区域。这些不同的结构域发挥不同的功能, 碱性结构域与富含谷氨酰胺区域组成一个短的肽序列, 介导 MRTF-A 与血清反应因子 (serum response factor, SRF) 的结合<sup>[4]</sup>。在参与染色质重塑的多种核蛋白中, 可观察到 SAP 结构域, 尽管在心肌蛋白与 SRF 的相互作用中 SAP 结构域不是必需的, 但心肌 SAP 结构域的突变会对部分 SRF 依赖基因靶点的激活产生影响, 表明该结构域在靶基因识别中起作用。心肌的几个共识区域已被证明是转录因子结合的推测位点。MRTF-A 基因的启动子多态性具有较高的转录水平, 与心血管疾病的易感性和冠状动脉粥样硬化的严重程度相关<sup>[5]</sup>。未来的研究可着力于揭示 MRTF-A 家族在心脏转录调节网络中的全部潜力。

## 2 MRTF-A 在动脉粥样硬化中的作用

### 2.1 MRTF-A 参与动脉粥样硬化炎症反应

动脉粥样硬化形成的慢性炎症过程涉及多种不同类型的血管细胞 (如平滑肌细胞和内皮细胞) 和循环免疫细胞 (如巨噬细胞和血小板) 之间的相互作用。动脉粥样硬化初期, 由于血管内稳态调节机制的破坏导致内皮功能障碍<sup>[6]</sup>。即当内皮细胞失去维持内稳态的能力时, 血管壁出现血管收缩、脂质浸润、白细胞黏附、血小板活化和氧化应激等现象, 共同诱导了炎症反应, 从而促进动脉粥样硬化斑块形成。MRTF-A 在不同细胞类型中具有不同的抗炎及促炎特性, 利用其特性, 或可维稳冠状动脉内细胞功能, 抑制其诱导的一系列炎症反应, 对早期预防冠状动脉粥样硬化斑块的形成具有重要意义。

细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 作为一种重要的炎症介质和可靠的炎症标志物, 是诱发局部炎症和血栓形成的重要因素, 在动脉粥样硬化斑块形成的病理过程中起重要作用。内皮细胞中炎症相关基因 (包括 ICAM-1) 的上调是动脉粥样硬化<sup>[7]</sup> 的一个标志性事件。Huang 等<sup>[8]</sup> 研究表明, MRTF-A 介导氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的 ICAM-1 转录, 且 ICAM-1 的转活化与 MRTF-A 乙酰化的动态改变是平行的。在使用抗氧化剂乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC) 处理后, MRTF-A 乙酰化被抑制, 然而沉默赖氨酸去乙酰化酶 (sirtuin-6, SIRT6) 则激活了 MRTF-A 乙酰化。表明 SIRT6 直接与 MRTF-A 相互作用, 调节 MRTF-A 乙酰化。SIRT6 对 MRTF-A 的去乙酰化导致其核排出, 从而抑制了 MRTF-A 对 ICAM-1 启动子的占用。然而 MRTF-A 能否被特定的去乙酰化酶靶向调节, 其可能涉及细胞类型特异性的翻译后修饰机制, 仍待未来进一步研究。

Zhang 等<sup>[9]</sup> 发现, MRTF-A 与磷酸酶和肌动蛋白调节因子 1 (phosphatase and actin regulator 1, PHACTR1) 相互作用可促进 p65 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 的核积累, 从而加重人冠状动脉内皮细胞 (human coronary artery endothelial cell, HCAEC) 中的氧化应激和炎症, 加速动脉粥样硬化进展过程。NF- $\kappa$ B 被认为是氧化应激和炎症激活最重要的通路之一。作为 I $\kappa$ B 磷酸化和降解的结果, p65 易位进入细胞核并促进促炎细胞因子的转录。该团队研究表明, MRTF-A 可以结合 NF- $\kappa$ B p65, MRTF-A 的敲除阻止了 NF- $\kappa$ B p65 的核积累, 且 PHACTR1 和 NF- $\kappa$ B p65 之间的相互作用依赖于 MRTF-A。PHACTR1 在内皮细胞中通过 MRTF-A/p65 通路介导 NF- $\kappa$ B 活性参与氧化应激和炎症。

巨噬细胞依赖性炎症在动脉粥样硬化形成中同样起着至关重要的作用。An 团队<sup>[10]</sup> 通过建立 MRTF-A 转基因小鼠系动物模型, 并将 MRTF-A 转基因小鼠与经典的动脉粥样硬化小鼠模型载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E knocked-out, ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠进行杂交, 发现 MRTF-A 通过促进病变巨噬细胞的局部积累促进动脉粥样硬化进展。在近期的另一项研究中也发现, MRTF-A 可增强巨噬细胞诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 启动子活性, iNOS 作为巨噬细胞产生的重要促炎介质之一, MRTF-A 以 p65 依赖的方式与 iNOS

启动子结合<sup>[11]</sup>。并将组蛋白 H3K4 甲基转移酶 ASH2 招募到 iNOS 启动子上,促使组蛋白甲基化并激活 iNOS 转录。国内研究团队也通过模拟心肌缺血再灌注损伤模型发现,沉默或抑制 MRTF-A 促进 iNOS 转录相关的组蛋白修饰,包括组蛋白 H3K4 甲基化和 H3 乙酰化水平,MRTF-A 能与组蛋白乙酰转移酶 Tip60 (H4K16 特异乙酰转移酶)结合并修饰 iNOS 启动子周围的染色体结构,从而促进 iNOS 的转录和表达<sup>[12]</sup>。提示 MRTF-A 可能同时募集不同的组蛋白修饰酶来调节巨噬细胞中促炎因子 iNOS 的转录激活,并可能影响慢性炎症等疾病状态下巨噬细胞的表型。在以后的研究中,可进一步揭示 MRTF-A 依赖的细胞特异性转录组。

上述研究结果表明 MRTF-A 在冠状动脉内皮细胞中具有促炎作用,而另一部分研究则阐释了 MRTF-A 的抗炎特性。MRTF-A 同时具有促炎及抗炎特性并不矛盾。在 Liu 等<sup>[13]</sup>的研究中发现,MRTF-A 在人冠状动脉平滑肌细胞和人类完整的动脉中具有抗炎作用,而在内皮细胞和单核细胞中,MRTF-A 几乎没有抗炎活性。提示 MRTF-A 的抗炎特性具有细胞类型依赖性。在人冠状动脉平滑肌细胞中强制表达心肌蛋白后,RNA 测序显示炎症抑制是 MRTF 的共同特性,在同一家族的个体共激活剂之间只有适度的效果差异。进一步研究显示,MRTF-A 抗炎作用的机制可能涉及其结合并隔离 RelA 蛋白,导致炎症信号单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的抑制。而通过沉默 SRF 观察 MRTF-A 对其余炎症介质的影响,表明了 MRTF-A/SRF 信号通路是抑制白细胞介素 8 (interleukin-8, IL-8) 表达的关键。

## 2.2 MRTF-A 促进平滑肌细胞脂质积累

动脉粥样硬化是一种脂质驱动的慢性炎症性疾病,在其病变进展中,由于血管壁脂质的沉积,从而导致脂质负载的动脉粥样硬化斑块形成。充满脂质的泡沫细胞在内膜中的积累被认为是动脉粥样硬化斑块的标志,并主导动脉粥样硬化的发展。近年,在小鼠谱系追踪实验中发现,斑块中高达 70% 的泡沫细胞来自平滑肌细胞<sup>[14]</sup>。此前,在人类冠状动脉粥样硬化的研究中也发现,至少 50% 的泡沫细胞来源于平滑肌细胞<sup>[15]</sup>,表明平滑肌细胞在动脉粥样硬化中的核心作用。MRTF-A 则通过多种机制促进血管平滑肌细胞脂质负载,从而加重冠状动脉粥样硬化脂质沉积,形成早期粥样硬化斑块。

此前已有研究发现,在小鼠的动脉粥样硬化病变中,MRTF-A 的表达增加。缺乏 MRTF-A 的模型

小鼠主动脉脂质积累减少,提示 MRTF-A 可能在体内泡沫细胞形成中起作用。MRTF-A 作为 SRF 的机械敏感共激活因子,它激活肌动蛋白组织和平滑肌细胞分化等细胞事件相关基因的表达。Alajbegovic 等<sup>[16]</sup>进一步研究表明 MRTF-A 过表达通过多种机制促进人冠状动脉平滑肌细胞转化为脂质负载的泡沫细胞,包括提高低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 水平、增强液相胞饮作用和减少脂质外流。在人冠状动脉平滑肌细胞中,使用腺病毒载体过表达 MRTF-A,腺病毒转导导致 MRTF-A 蛋白表达增加 5 倍,mRNA 水平相关分析发现 MRTF-A 与人冠状动脉和主动脉中的低密度脂蛋白比值显著相关,其 MRTF-A 过表达导致人冠状动脉平滑肌细胞中未修饰低密度脂蛋白比值增加 5 倍,LDLR 蛋白水平升高 4 倍,在 CCG1423 抑制 MRTF-A 活性后,LDLR 蛋白水平显著降低<sup>[16]</sup>。研究表明 MRTF-A 是 LDLR 转录的直接调控因子。MRTF-A 过表达引起的脂质积累至少部分依赖于 LDLR 表达的增加。

An 等<sup>[10]</sup>最近的一项研究表明,MRTF-A 也可能调节非平滑肌细胞的脂质摄取。在 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的巨噬细胞中,MRTF-A 的特异性表达增加加剧了动脉粥样硬化,导致更大的坏死核心和广泛的脂质沉积。

以上研究证明了 MRTF-A 作为血管平滑肌细胞脂质稳态的重要调节剂,其对促进平滑肌泡沫细胞表型的脂质积累有直接影响。但目前对于平滑肌细胞如何变成泡沫细胞的相关研究仍有限。考虑脂质积累在冠状动脉粥样硬化进程中的重要影响,深入研究 MRTF-A 与其相关的作用机制,有望将 MRTF-A 作为抑制血管脂质积累的新治疗靶点。

## 2.3 MRTF-A 促进血管平滑肌细胞的表型转化

平滑肌细胞是动脉粥样硬化斑块发展的重要细胞类型。随着动脉粥样硬化斑块的发展,内膜平滑肌细胞发生表型调节,其特征是细胞增殖和迁移增加,细胞外基质和炎症因子分泌增多,平滑肌收缩力下降<sup>[17]</sup>。早期研究发现,通过诱导 MRTF-A 表达,可维持去分化血管平滑肌细胞响应细胞外刺激所必需的 SRF 活性,且有助于血管重构过程中血管平滑肌细胞的表型调节,表明 MRTF-A 是治疗血管疾病的潜在治疗靶点<sup>[18]</sup>。而 MRTF-A 在平滑肌细胞表型转换中作用的潜在机制,主要与相关信号通路的协调作用有关。

平滑肌细胞表型受一系列复杂的环境因素和信号通路调控,这些信号通路最终控制驱动平滑肌

细胞特异性基因表达的转录因子网络。Liao 等<sup>[19]</sup>研究表明,肌动蛋白解聚因子 (destrin, DSTN) 在平滑肌细胞中高度表达,其调控机制与驱动平滑肌细胞分化标记基因表达的机制相似。通过全基因组分析发现,DSTN 以平滑肌选择性的方式被调节,控制 DSTN 在平滑肌细胞中表达的转录机制。其中研究发现,DSTN 表达的调控区域可被 MRTF-A 激活的平滑肌细胞选择性增强子调节,DSTN 的缺失,增强了 MRTF-A 核定位和平滑肌细胞标记基因的表达,从而抑制了平滑肌细胞的迁移和增殖。表明 DSTN 协同 MRTF-A 在平滑肌细胞表型调节中起着重要的作用。

Zhang 等<sup>[20]</sup>研究发现,组蛋白去乙酰化酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) 可对 MRTF-A/SRF 轴和平滑肌细胞可塑性地调控。平滑肌细胞致病性表型为获得性表型,包括增殖/迁移、炎症和去分化,已被认为是内膜发育的关键致病事件。HDAC6 抑制剂可以减轻上述所有致病性平滑肌细胞表型,且增加了 MRTF-A 的乙酰化和总蛋白水平。MRTF-A 是一种强大的辅助因子,其位于细胞质,可转移到细胞核,MRTF-A 被 G 肌动蛋白隔离在胞质中,当 G 肌动蛋白聚合成 f 肌动蛋白丝时,MRTF-A 被释放出胞质,游离的 MRTF-A 能够转运到细胞核中结合 SRF,从而激活平滑肌细胞标记基因的转录。

Li 等<sup>[21]</sup>发现,在动脉粥样硬化发展过程中,可溶性半乳糖苷结合凝集素 3 (lectin-galactose binding-soluble 3, LGALS3) 被激活的平滑肌细胞,平滑肌细胞分化标记基因[包括  $\alpha$  平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)] 表达减少。胆固醇负荷剂量依赖性降低小鼠主动脉平滑肌细胞系细胞中的  $\alpha$ -SMA,且这种胆固醇负荷的抑制作用也发生在  $\alpha$ -SMA 表达的转录共激活剂 MRTF-A 上。该团队通过胆固醇加载刺激小鼠、大鼠和人类平滑肌中脂质代谢主要调节因子甾醇调节元件结合蛋白 1 (sterol-regulatory element binding protein-1 SREBP1) 的表达,发现 SREBP1 正向调控 LGALS3 的表达。而胆固醇诱导平滑肌细胞表型转变,主要表现为高 LGALS3 表达。分析表明,LGALS3 蛋白的升高,抑制了细胞核和细胞质中的 MRTF-A 蛋白的表达。因此,沉默 SREBP1,可促进 MRTF-A 蛋白水平的表达。该研究提供了 LGALS3 和 SREBP1 负调控平滑肌细胞中 MRTF-A 蛋白水平的信息,也表明 MRTF-A 在平滑肌细胞表型转换中作用的潜在机制。

### 3 结语与展望

MRTF-A 在动脉粥样硬化的病理过程中发挥着重要作用,其主要参与炎症反应、脂质积聚及平滑肌细胞表型转换等。深入探索 MRTF-A 与冠状动脉粥样硬化的相关性,或许可为其治疗提供新的治疗靶点和思考方向。尽管目前已有 MRTF-A 参与冠状动脉粥样硬化的研究,但仍存在一些矛盾点,未来需更多的研究揭示 MRTF-A 参与其病理进程的机制。此外,是否存在其他的辅助因子与 MRTF-A 协同作用,或者是否存在涉及 MRTF-A 的其他信号通路均有待进一步的研究。

目前,随着研究的深入,发现 MRTF-A 不仅与动脉粥样硬化病变密切相关,在其他心血管疾病的病变进展中也起着重要作用。表现在,MRTF-A 通过增强自噬反应控制炎症小体的活性,从而抑制缺血再灌注所致心肌损伤<sup>[22]</sup>。冠状动脉微血管病变中,MRTF-A 通过逆转毛细血管网稀疏状态,促进微血管新生<sup>[23]</sup>。MRTF-A 也可通过表观遗传机制激活巨噬细胞中整合素  $\beta 2$  (integrin  $\beta 2$ , ITGB-2) 的转录,介导巨噬细胞与血管内皮细胞的黏附,诱发一系列炎症反应,加重心肌肥厚<sup>[24]</sup>;同时,MRTF-A 可参与调节细胞骨架重塑,影响心肌纤维化<sup>[25]</sup>,由此 MRTF-A 的靶向治疗可能是预防和治疗心力衰竭的潜在方案。除此之外,MRTF-A 在糖尿病心肌病<sup>[26]</sup>及肺动脉高压的治疗<sup>[27]</sup>中也表现出相应的可塑性。深入探索 MRTF-A 在心血管疾病中的作用及分子机制,对于推动临床心血管疾病的治疗具有十分重要的意义。

#### [参考文献]

- [1] 国家心血管病中心. 《中国心血管健康与疾病报告》2020[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(10): 1005-1009. National Center for Cardiovascular Diseases. Annual report on cardiovascular health and diseases in China 2020[J]. J Cardiovasc Pulmon Dis, 2021, 40(10): 1005-1009.
- [2] FUJII S. Atherosclerosis, chronic inflammation, and thrombosis: in search of the missing link in laboratory medicine [J]. Japan J Clin Pathol, 2015, 63(5): 605-611.
- [3] WANG D Z, LI S J, HOCKEMEYER D, et al. Potentiation of serum response factor activity by a family of myocardin-related transcription factors[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(23): 14855-14860.
- [4] MIKHAILOV A T, TORRADO M. In search of novel targets for heart disease: myocardin and myocardin-related transcriptional cofactors [J]. Biochem Res Int, 2012,

- 2012; 973723.
- [5] WU C G, HUANG C. ICAM-1 and MKL-1 polymorphisms impose considerable impacts on coronary heart disease occurrence[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10338-10342.
- [6] SUN H J, WU Z Y, NIE X W, et al. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the link between inflammation and hydrogen sulfide [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1568.
- [7] CHEN P Y, QIN L F, LI G X, et al. Endothelial TGF- $\beta$  signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(9): 912-926.
- [8] HUANG S, SHAO T H, LIU H, et al. SIRT6 mediates MRTF-A deacetylation in vascular endothelial cells to antagonize oxLDL-induced ICAM-1 transcription [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 96.
- [9] ZHANG Z H, JIANG F L, ZENG L X, et al. PHACTR1 regulates oxidative stress and inflammation to coronary artery endothelial cells via interaction with NF- $\kappa$ B/p65[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 180-189.
- [10] AN J B, NARUSE T K, HINOHARA K, et al. MRTF-A regulates proliferation and survival properties of pro-atherogenic macrophages [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 133: 26-35.
- [11] LIN L, ZHANG Q M, FAN H W, et al. Myocardin-related transcription factor a mediates LPS-induced iNOS transactivation [J]. *Inflammation*, 2020, 43 (4): 1351-1361.
- [12] 林琳. MRTF-A 调控巨噬细胞中 iNOS 转录的表观遗传机制研究[D]. 南京: 南京师范大学, 2021.
- LIN L. Epigenetic mechanism of MRTF-A regulating iNOS transcription in macrophages[D]. Nanjing: Nanjing Normal University, 2021.
- [13] LIU L, BANKELL E, RIPPE C, et al. Cell type dependent suppression of inflammatory mediators by myocardin related transcription factors [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 732564.
- [14] WANG Y, DUBLAND J A, ALLAHVERDIAN S, et al. Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in ApoE (apolipoprotein E)-deficient mouse atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (5): 876-887.
- [15] ALLAHVERDIAN S, CHEHROUDI A C, MCMANUS B M, et al. Contribution of intimal smooth muscle cells to cholesterol accumulation and macrophage-like cells in human atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2014, 129 (15): 1551-1559.
- [16] ALAJBEGOVIC A, HOLMBERG J, DAOUD F, et al. MRTFA overexpression promotes conversion of human coronary artery smooth muscle cells into lipid-laden foam cells[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 138: 106837.
- [17] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 540-550.
- [18] MINAMI T, KUWAHARA K, NAKAGAWA Y, et al. Reciprocal expression of MRTF-A and myocardin is crucial for pathological vascular remodelling in mice [J]. *EMBO J*, 2012, 31(23): 4428-4440.
- [19] LIAO K A, RANGARAJAN K V, BAI X, et al. The actin depolymerizing factor destrin serves as a negative feedback inhibitor of smooth muscle cell differentiation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 321(5): H893-H904.
- [20] ZHANG M X, URABE G, LITTLE C, et al. HDAC6 regulates the MRTF-A/SRF axis and vascular smooth muscle cell plasticity[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(6): 782-795.
- [21] LI J, SHEN H T, OWENS G K, et al. SREBP1 regulates Lgals3 activation in response to cholesterol loading[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 892-909.
- [22] ZHONG Z, LUO X Y, XIANG P, et al. MRTF-A alleviates myocardial ischemia reperfusion injury by inhibiting the inflammatory response and inducing autophagy [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(2): 343-359.
- [23] KUPATT C, ZIEGLER T, BÄHR A, et al. Thymosin  $\beta$ 4 and MRTF-A mitigate vessel regression despite cardiovascular risk factors [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109786.
- [24] LIU L, ZHAO Q W, KONG M, et al. Myocardin-related transcription factor A regulates integrin beta 2 transcription to promote macrophage infiltration and cardiac hypertrophy in mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 844-858.
- [25] SOBIERAJSKA K, WAWRO M E, NIEWIAROWSKA J. Oxidative stress enhances the TGF- $\beta$ 2-RhoA-MRTF-A/B axis in cells entering endothelial-mesenchymal transition [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(4): 2062.
- [26] LIU L, SUN K, LUO Y J, et al. Myocardin-related transcription factor A, regulated by serum response factor, contributes to diabetic cardiomyopathy in mice[J]. *Life Sci*, 2023, 317: 121470.
- [27] YU X C, WU M J, MENG Q H, et al. Ligustrazine alleviates pulmonary arterial hypertension in rats by promoting the formation of myocardin transcription complex in the nucleus of pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(8): 1369-1380.

(此文编辑 许雪梅)