

本文引用: 徐睿妍, 李雯, 柳新娜, 等. 成纤维细胞生长因子 2 通过抑制 TET2/UQCRH 表达拮抗血管平滑肌细胞凋亡和促进其增殖[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(10): 843-849. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.10.003.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-10-0843-07

· 实验研究 ·

成纤维细胞生长因子 2 通过抑制 TET2/UQCRH 表达拮抗血管平滑肌细胞凋亡和促进其增殖

徐睿妍¹, 李雯¹, 柳新娜¹, 姚童^{1,2}, 屈顺林¹, 危当恒¹, 王佐¹, 姜志胜¹, 李国华¹

1. 南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学附属第七医院 湖南省荣军优抚医院, 湖南省长沙市 410000

[摘要] **[目的]** 探讨 10-11 转位蛋白 2(TET2)/泛醌细胞色素 C 还原酶铰链蛋白(UQCRH)轴在成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)抑制血管平滑肌细胞(VSMC)凋亡中的作用。**[方法]** 正常培养的 VSMC 分为对照组、FGF-2 组、FGF-2+成纤维细胞生长因子受体(FGFR)泛抑制剂 LY2874455 组。TET2 基因过表达(OETET2)或 UQCRH 基因过表达(OEUQCRH)的 VSMC 分为对照组、FGF-2 组、OETET2+FGF-2 组或 OEUQCRH+FGF-2 组。采用 Hoechst33342 和 PI 染色检测细胞凋亡, CCK-8 实验检测细胞增殖, Western blot 检测凋亡相关蛋白 pro-Caspase-3、cleaved Caspase-3、Bax、Bcl-2 及 TET2、UQCRH 表达水平。运用 NCBI、methprimer 网站预测分析 UQCRH 基因启动子 CpG 岛位点。**[结果]** FGF-2 可抑制 VSMC 凋亡、促进其增殖, 下调促凋亡相关蛋白 cleaved Caspase-3、Bax 和 TET2、UQCRH 表达, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达(与对照组相比, $P<0.05$), 但不影响 pro-Caspase-3 表达(与对照组相比, $P>0.05$), LY2874455 可对抗 FGF-2 的作用(与 FGF-2 组相比, $P<0.05$)。TET2 或 UQCRH 过表达可逆转 FGF-2 对 VSMC 抗凋亡、促增殖的作用, 促进促凋亡相关蛋白表达上调, 抗凋亡蛋白表达下调(与 FGF-2 组相比, $P<0.05$)。UQCRH 基因启动子区域存在 3 个 CpG 岛。过表达 TET2 能上调 FGF-2 处理的 VSMC 中 UQCRH 表达(与 FGF-2 组相比, $P<0.05$)。**[结论]** FGF-2 通过抑制 TET2 和 UQCRH 表达, 减少 VSMC 凋亡, 促进其增殖。**[关键词]** 成纤维细胞生长因子 2; 10-11 转位蛋白 2; 泛醌细胞色素 C 还原酶铰链蛋白; 细胞凋亡; 细胞增殖**[中图分类号]** R5; R363 **[文献标识码]** A

Fibroblast growth factor-2 inhibits vascular smooth muscle cell apoptosis and promotes its proliferation by suppressing the TET2/UQCRH expression

XU Ruiyan¹, LI Wen¹, LIU Xinyuan¹, YAO Tong^{1,2}, QU Shunlin¹, WEI Dangheng¹, WANG Zuo¹, JIANG Zhisheng¹, LI Guohua¹

1. Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. The Seventh Affiliated Hospital, University of South China & Hunan Provincial Veterans Administration Hospital, Changsha, Hunan 410000, China

[ABSTRACT] **Aim** To explore the role of the ten-eleven translocation 2 (TET2)/ubiquinol-cytochrome C reductase hinge protein (UQCRH) axis in the inhibition of vascular smooth muscle cell (VSMC) apoptosis by fibroblast growth factor-2 (FGF-2). **Methods** Cultured VSMCs were divided into control group, FGF-2 group, and FGF-2+fibroblast growth factor receptor (FGFR) pan-inhibitor LY2874455 group. VSMCs overexpressing TET2 (OETET2) or UQCRH (OEUQCRH) were divided into control group, FGF-2 group, and OETET2+FGF-2 or OEUQCRH+FGF-2 group. Hoechst33342 and PI staining were used to detect cell apoptosis, CCK-8 assay was employed to measure cell proliferation, and Western blot was used to examine the expression levels of apoptosis-related proteins pro-Caspase-3, cleaved Caspase-3, Bax, Bcl-2, as well as TET2 and UQCRH. The NCBI and methprimer websites were utilized for predicting and analyzing

[收稿日期] 2024-01-19

[修回日期] 2024-04-12

[基金项目] 湖南省自然科学基金面上项目(2022JJ30502); 湖南省教育厅科研项目(20B493)

[作者简介] 徐睿妍, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail: lauraryan@foxmail.com. 通信作者李国华, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化发病机制与防治, E-mail: ghli@usc.edu.cn.

CpG island sites in the UQCRH gene promoter. **Results** FGF-2 could inhibit VSMC apoptosis, promote proliferation, downregulate apoptosis-related proteins cleaved Caspase-3, Bax, TET2, and UQCRH expression, and upregulate anti-apoptotic protein Bcl-2 expression (compared with control group, $P < 0.05$). However, it did not affect pro-Caspase-3 expression (compared with control group, $P > 0.05$). LY2874455 could counteract the effects of FGF-2 (compared with FGF-2 group, $P < 0.05$). Overexpression of TET2 or UQCRH could reverse the anti-apoptotic and pro-proliferative effects of FGF-2 on VSMC, with upregulation of apoptosis-related protein expression and downregulation of anti-apoptotic protein expression (compared with FGF-2 group, $P < 0.05$). The UQCRH gene promoter region contained three CpG islands. Overexpression of TET2 could upregulate UQCRH expression in VSMC treated with FGF-2 (compared with FGF-2 group, $P < 0.05$). **Conclusion** FGF-2, by inhibiting TET2 expression and UQCRH expression, reduces VSMC apoptosis and promotes its proliferation.

[**KEY WORDS**] fibroblast growth factor-2; ten-eleven translation 2; ubiquinol-cytochrome C reductase hinge protein; cell apoptosis; cell proliferation

血管内膜增生是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等血管损伤性疾病发生发展的病理特征^[1]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增殖和凋亡与As的发生发展密切相关^[2]。在众多调节VSMC凋亡与增殖的因素中,成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)作为一种多功能细胞生长因子^[3],被证实抑制VSMC凋亡、促进其增殖中起重要作用^[4]。本研究使用蛋白互作预测工具提示FGF-2与10-11转位蛋白2(ten-eleven translation 2, TET2)可相互作用。TET2是一种内源性DNA去甲基化酶,可促进基因表达,其表达缺失可加重As等心血管疾病的发生发展^[5-6]。研究发现,磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB, 或称Akt)通路激活可抑制TET2表达,减少心肌细胞凋亡^[7]。然而目前尚不清楚FGF-2能否通过下调TET2表达从而影响VSMC的凋亡与增殖。泛醌细胞色素C还原酶铰链蛋白(ubiquinol-cytochrome C reductase hinge protein, UQCRH)是线粒体呼吸链细胞色素bc1复合物6,可以通过增强线粒体电子传递,维持细胞正常凋亡^[8],其表达下调与自身基因高度甲基化相关^[9]。本研究通过生物信息学预测发现TET2的去甲基化作用可调控UQCRH表达,但FGF-2能否通过TET2调节UQCRH表达,影响VSMC凋亡与增殖目前并不清楚。本研究旨在阐明FGF-2抑制TET2/UQCRH表达,减少VSMC凋亡,促进其增殖,为寻找血管损伤性疾病的潜在治疗靶点提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 细胞系与主要试剂

DMEM高糖培养基购自Gibco公司;特级胎牛

血清购自Biological Industries公司;人重组FGF-2(18 kDa)、Caspase-3一抗、Bax一抗、Bcl-2一抗、TET2一抗、GAPDH一抗购自Proteintech公司;UQCRH一抗购自Abcam公司;山羊抗兔IgG二抗、山羊抗鼠IgG二抗购自Abiowell公司;Hoechst33342、PI购自Solarbio公司;Annexin V-APC/PI双染细胞凋亡检测试剂盒购自凯基生物公司;TET2过表达慢病毒购自吉凯基因公司;UQCRH过表达质粒购自丰晖生物公司;Lipo6000TM转染试剂购自碧云天公司。

1.2 细胞培养及处理

VSMC用含有10%胎牛血清的DMEM高糖培养基,在37℃、5%CO₂条件下培养。待细胞长至80%融合后同步化24h,加0.05 g/L的FGF-2处理24h(后续FGF-2处理均采用该条件),或加50 nmol/L的成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)泛抑制剂LY2874455预处理15 min后,再加入FGF-2处理24h,实验分组为:对照组、FGF-2组、FGF-2+LY2874455组。转染TET2基因过表达慢病毒构建TET2过表达的VSMC模型,转染UQCRH基因过表达质粒建立UQCRH过表达的VSMC模型,分别加入FGF-2处理24h,按实验分组开展后续实验。

1.3 Western blot 检测

用RIPA裂解液进行细胞裂解,离心提取总蛋白,采用BCA蛋白定量试剂盒检测样本蛋白浓度,SDS-PAGE凝胶电泳、转膜,5%脱脂奶粉封闭2~4h或4℃过夜,加入不同一抗进行抗体杂交,TBST洗3次,每次10 min,再加入与一抗对应种属来源的二抗孵育2h,TBST洗3次,每次10 min,用ECL化学发光剂,全自动化学发光成像分析系统显影,采用Image J软件对条带光密度值进行统计学分析。

1.4 CCK-8 检测细胞增殖

将细胞悬液接种至96孔板中,每组6个复孔,

每孔终体积为 100 μL 。将细胞培养 12 h 或过夜。处理结束后向每孔加入 10 μL CCK-8 溶液, 孵育 2 h, 使用酶标仪检测 450 nm 波长的吸光度值(OD 值), 根据试剂盒说明书中的公式计算细胞增殖率。

1.5 Hoechst33342/PI 双染检测细胞凋亡

选取生长状态良好的细胞, 制成细胞悬液, 均匀接种于 6 孔板, 待细胞差不多铺满孔时, 加入相应处理因素。处理结束后用 PBS 洗涤细胞 2~3 次, 避光环境下进行后续操作。每孔加入 Hoechst33342 溶液 1 mL, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温孵育 20~30 min。吸去染料, PBS 洗涤细胞 3 次。每孔加入 PI 工作液 1 mL, 在室温摇床上孵育 10~20 min。吸去染液, PBS 洗涤细胞 3 次, 在荧光显微镜下观察, 拍照记录结果。

1.6 TET2 基因过表达慢病毒转染

采用本实验室构建好的 TET2 基因过表达慢病毒进行转染^[10]。将生长状态良好的细胞制成单细胞悬液, 均匀接种在 6 孔板, 待细胞贴壁为 30% 左右时进行慢病毒转染。吸去 6 孔板中培养基, 加入 2.5 mL 无血清 DMEM 高糖培养基。根据 MOI 值, 每孔加入适量体积的 TET2 基因过表达慢病毒和 100 μL 病毒转染增强液, 轻轻混匀培养 12 h 或过夜, 将培养基更换为完全培养基继续培养, 检测转染效率, 进行后续实验。

1.7 UQCRH 基因过表达质粒构建与转染

采用 pcDNA3.1-EGFP 构建人 UQCRH 基因过表达质粒。将细胞均匀接种于 6 孔板培养, 细胞密度达到 70%~80% 后换成新鲜无抗生素的完全培养基。取两个离心管分别加入 125 μL DMEM 高糖培养基, 其中一个离心管加入过表达质粒 2.5 μg , 轻轻混匀。另一个离心管加 Lipofectamine 2000 转染试剂 5 μL , 轻轻混匀, 室温静置 5 min。将含有过表达质粒的培养液轻轻加入含转染试剂的培养液, 轻轻混匀, 室温静置 5 min。每孔均匀加入混合培养液 250 μL , 6 h 后更换新鲜的完全培养基, 继续培养 24~48 h, 检测转染效率, 开展后续实验。

1.8 生物信息学分析

利用 Home-Gene-NCBI 网站 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=>) 查找目的基因及其基因启动子序列, 然后将基因启动子序列复制下来, 进入基因甲基化分析网站寻找 CpG 岛 (<http://www.urogene.org/cgi-bin/methprimer/methprimer.cgi>)。

1.9 统计学分析

实验数据都以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用组间 t 检验(Student's t), 三组或多组之间的比较采用单

因素方差分析(one-way ANOVA), 进一步的两两比较采用 Tukey 显著性差异检验, 以 GraphPad Prism 8 统计软件进行结果分析, $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 FGF-2 抑制 VSMC 凋亡, 促进其增殖

Hoechst33342 和 PI 染色结果显示, FGF-2 组 VSMC 凋亡水平显著减少, 与对照组相比, 促凋亡相关蛋白 cleaved Caspase-3、Bax 分别降低了 47.37% 和 35.66%, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达升高了 86.77%, 而 LY2874455 可拮抗 FGF-2 的上述作用(均 $P < 0.05$), pro-Caspase-3 表达不受影响($P > 0.05$)。CCK-8 结果显示, 与对照组相比, FGF-2 组 VSMC 增殖率升高了 6.46%, 而 LY2874455 能逆转 FGF-2 的促增殖作用($P < 0.05$; 图 1)。结果表明, FGF-2 能显著抑制 VSMC 凋亡, 促进其增殖。

2.2 FGF-2 下调 VSMC 的 TET2 和 UQCRH 表达

Western blot 结果表明, FGF-2 组 TET2 和 UQCRH 的蛋白表达分别较对照组降低 34.09% 和 40.43%, LY2874455 逆转了 FGF-2 的作用($P < 0.05$, 图 2)。这些结果提示, FGF-2 抗 VSMC 凋亡和促其增殖作用, 可能与抑制 TET2 和 UQCRH 的表达有关。

2.3 FGF-2 通过下调 TET2 表达, 减少 VSMC 凋亡, 促进其增殖

在过表达 TET2 (OETET2) 的 VSMC 中加入 FGF-2 处理, 观察 FGF-2 对 VSMC 凋亡和增殖的影响。发现与 FGF-2 组相比, OETET2 + FGF-2 组 VSMC 凋亡增多; TET2、cleaved Caspase-3、Bax 表达分别增加 48.64%、44.74% 和 47.92%, Bcl-2 表达减少 31.54% (均 $P < 0.05$); VSMC 增殖降低了 27.6% ($P < 0.05$; 图 3)。这些结果表明, FGF-2 通过下调 TET2 的表达, 减少 VSMC 凋亡, 促进其增殖。

2.4 FGF-2 通过下调 UQCRH 表达, 减少 VSMC 凋亡, 促进其增殖

在 UQCRH 基因过表达(OEUQCRH)的 VSMC 中加入 FGF-2 处理, Hoechst33342/PI 双染发现, UQCRH 逆转了 FGF-2 抗 VSMC 凋亡的作用。Western blot 结果显示, UQCRH 过表达组 cleaved Caspase-3、Bax 表达分别较 FGF-2 组增加 165.66% 和 41.57%, 抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达降低 48.81% (均 $P < 0.05$)。CCK-8 检测结果发现, UQCRH 过表达组

VSMC 增殖较 FGF-2 组降低 35.77% ($P < 0.05$; 图 4)。这些结果表明, FGF-2 通过下调 UQCRH 的表达, 抑制 VSMC 凋亡, 促进其增殖。

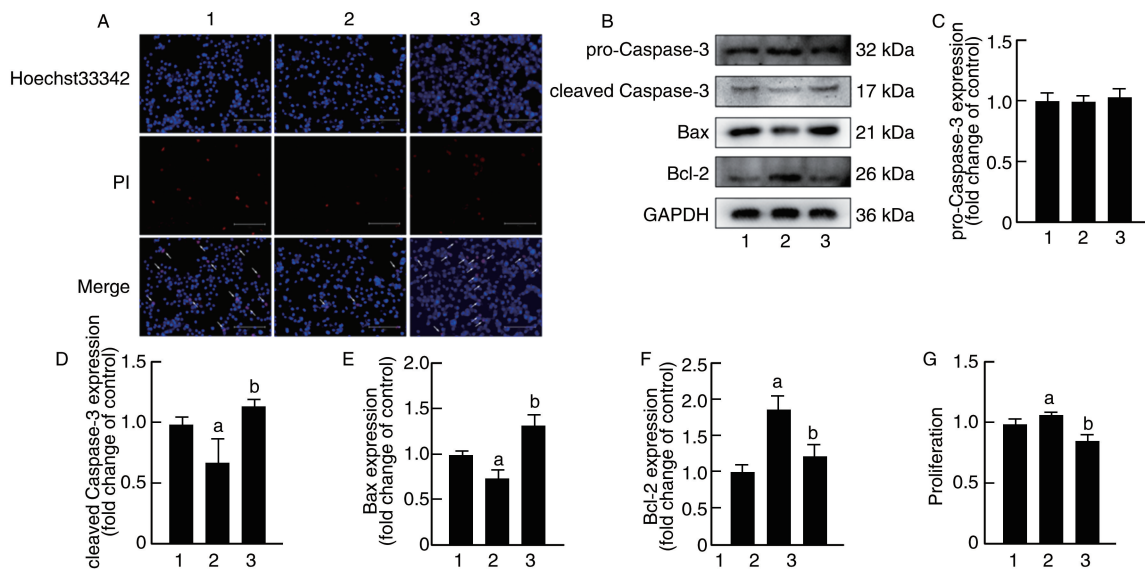


图 1. FGF-2 对 VSMC 凋亡与增殖的影响

A 为 Hoechst33342/PI 观察 VSMC 凋亡情况 (Scale bar = 150 μ m); B ~ F 为 Western blot 检测凋亡相关蛋白表达水平 ($n=3$); G 为 CCK-8 检测 VSMC 增殖情况 ($n=6$)。1 为对照组, 2 为 FGF-2 组, 3 为 FGF-2+LY2874455 组。
a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与 FGF-2 组相比。

Figure 1. The effect of FGF-2 on apoptosis and proliferation of VSMC

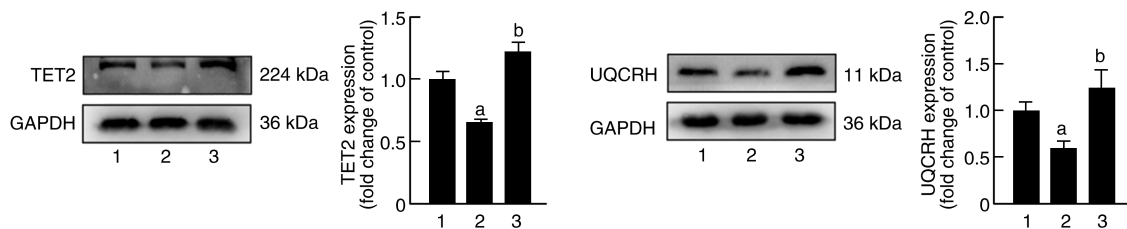


图 2. FGF-2 对 VSMC 的 TET2 和 UQCRH 表达的影响 ($n=3$)

1 为对照组, 2 为 FGF-2 组, 3 为 FGF-2+LY2874455 组。a 为 $P < 0.05$, 与对照组相比; b 为 $P < 0.05$, 与 FGF-2 组相比。

Figure 2. The effect of FGF-2 on the expression of TET2 and UQCRH in VSMC ($n=3$)

2.5 TET2 促进 FGF-2 处理的 VSMC 中 UQCRH 表达

生物信息学分析发现, UQCRH 基因启动子上有 3 个 CpG 岛, 表明 UQCRH 基因启动子上有潜在的 DNA 甲基化调控位点。在 TET2 基因过表达 (OETET2) 的 VSMC 中加 FGF-2 处理, UQCRH 表达较 FGF-2 组上调 38.83% ($P < 0.05$; 图 5)。这一结果提示, TET2 可以促进 UQCRH 的表达。

3 讨论

血管内膜增生是 As 等心血管疾病的重要病理基础^[1], 也是血管损伤后自我修复的一种代偿方

式, 但是持续的血管内膜增生将导致血管狭窄甚至闭塞, 引起严重后果^[11]。VSMC 凋亡减少、增殖异常是血管内膜增生的重要原因^[1,12]。本研究观察了 FGF-2 对 VSMC 凋亡与增殖的影响及 TET2/UQCRH 轴在其中的作用。研究发现, FGF-2 通过抑制 TET2 的表达, 下调 UQCRH 的表达, 减少 VSMC 凋亡, 促进其增殖。

FGF-2 具有较强的抗细胞凋亡与促细胞增殖作用^[13-14], 通过调节线粒体功能发挥抗凋亡作用^[15]。最近研究表明, FGF-2 在心肌细胞的缺氧再灌注损伤及非酒精性脂肪性肝病体外模型细胞、皮肤成纤维细胞、VSMC 的凋亡中起重要拮抗作用^[4,16-18]。本研究显示, FGF-2 可显著减少 VSMC 凋亡, 并促进其

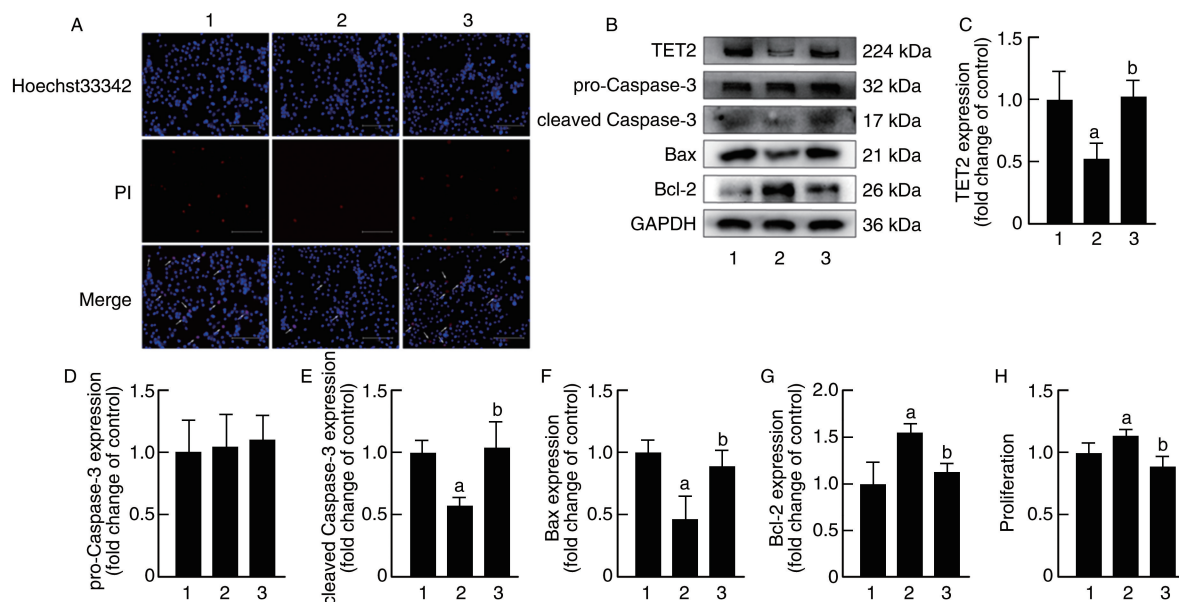


图 3. TET2 过表达增加 FGF-2 处理的 VSMC 凋亡并抑制其增殖

A 为 Hoechst33342/PI 检测 VSMC 凋亡情况 (Scale bar=150 μ m); B~G 为 Western blot 检测凋亡相关蛋白及 TET2 表达水平 ($n=3$);

H 为 CCK-8 检测 VSMC 增殖情况 ($n=6$)。1 为对照组, 2 为 FGF-2 组, 3 为 OE-TET2+FGF-2 组。

a 为 $P<0.05$, 与对照组相比; b 为 $P<0.05$, 与 FGF-2 组相比。

Figure 3. Overexpression of TET2 enhances apoptosis and inhibits proliferation of FGF-2-treated VSMC

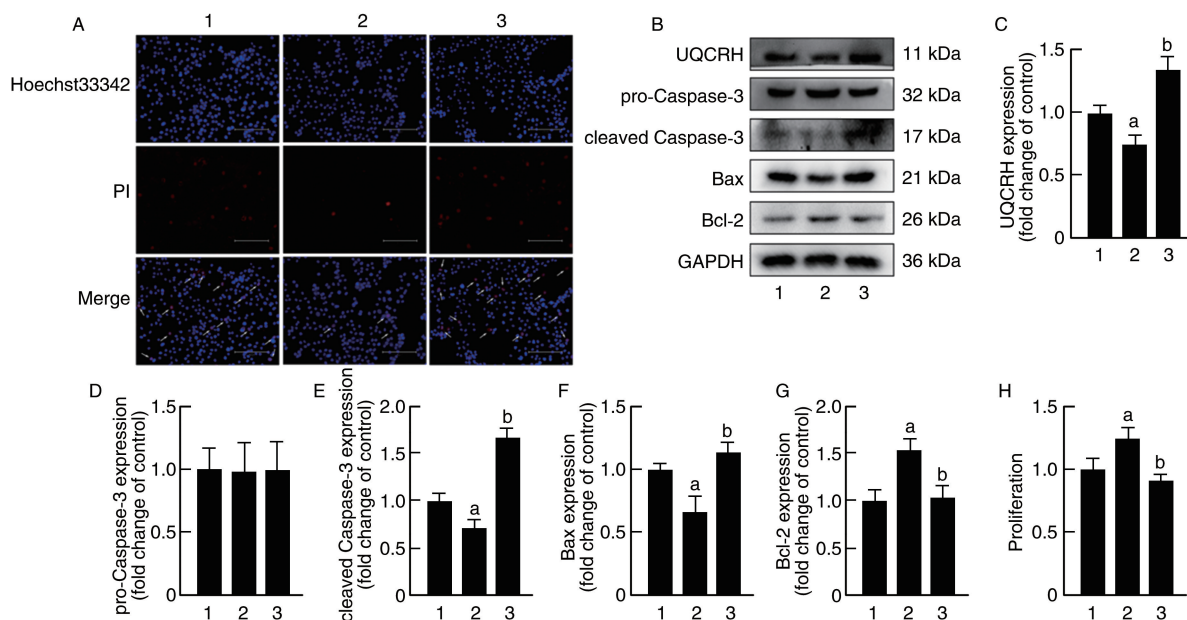


图 4. UQCRH 过表达促进 FGF-2 处理的 VSMC 凋亡并抑制其增殖

A 为 Hoechst33342/PI 检测 VSMC 凋亡情况 (Scale bar=150 μ m); B~G 为 Western blot 检测凋亡相关蛋白及 UQCRH 表达水平 ($n=3$);

H 为 CCK-8 检测 VSMC 增殖情况 ($n=6$)。1 为对照组, 2 为 FGF-2 组, 3 为 OE-UQCRH+FGF-2 组。

a 为 $P<0.05$, 与对照组相比; b 为 $P<0.05$, 与 FGF-2 组相比。

Figure 4. Overexpression of UQCRH promotes apoptosis and inhibits proliferation of FGF-2-treated VSMC

增殖, 而 FGFR 抑制剂 LY2874455 能逆转 FGF-2 的作用。有研究报道, FGF-2 在受损血管的 VSMC 中大量表达, 能抑制 VSMC 凋亡和促进其增殖^[5,19]。本研究结果与这些研究报道一致。此外, 本研究在

观察 FGF-2 抗 VSMC 凋亡和促进其增殖的同时, 发现 TET2 和 UQCRH 表达下调, 提示 FGF-2 抗 VSMC 凋亡和促进其增殖可能与其下调 TET2、UQCRH 的表达有关。

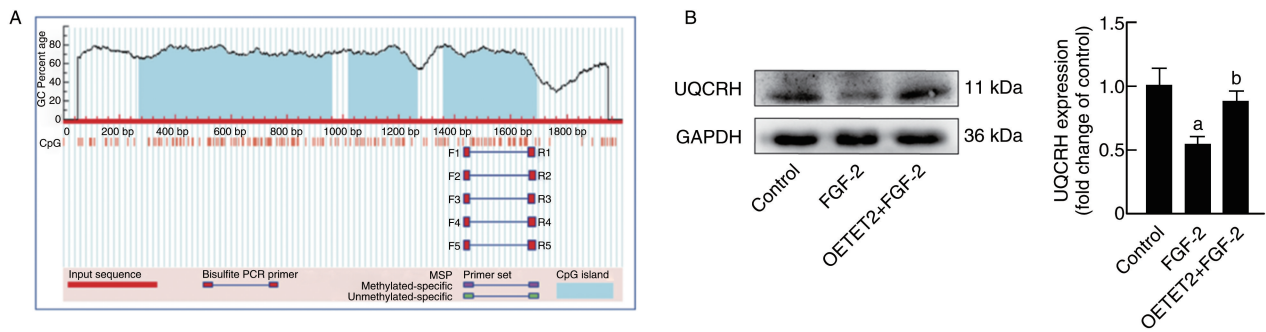


图 5. TET2 对 FGF-2 处理的 VSMC 中 UQCRH 表达的影响

A 为运用 MethPrimer 对 UQCRH 基因启动子 CpG 岛进行预测,发现 UQCRH 基因启动子上有 3 个 CpG 岛;
B 为 Western blot 检测 UQCRH 表达水平($n=3$)。a 为 $P<0.05$,与对照组相比;b 为 $P<0.05$,与 FGF-2 组相比。

Figure 5. The effect of TET2 on the expression of UQCRH in FGF-2-treated VSMC

TET2 可通过基因去甲基化,提高基因羟甲基化水平,促进基因表达。研究表明,TET2 抑制 VSMC 表型转化,改善内皮细胞功能障碍,阻止 As 病变^[20]。Zhuang 等^[21]报道,过表达 TET2 可阻止 VSMC 表型转化、增殖和迁移,抑制 As 中的血管重构。本研究发现,TET2 过表达上调 FGF-2 处理的 VSMC 中 cleaved Caspase-3 和 Bax 表达,下调 Bcl-2 表达,减少细胞增殖;TET2 可逆转 FGF-2 的抗 VSMC 凋亡和促增殖作用。TET2 表达受多种途径调控,其中抑制 PI3K/PKB、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 等信号通路能上调 TET2 的表达^[22]。FGF-2 是否通过激活 PI3K/PKB 或 MAPK 信号通路下调 TET2 表达,仍需进一步探讨。

UQCRH 是线粒体复合物 III 的主要亚基之一,参与调节细胞色素 C1 和细胞色素 C 之间的电子传递反应。本研究发现 UQCRH 过表达使 FGF-2 处理的 VSMC 凋亡增加,增殖减少,表明 UQCRH 可逆转 FGF-2 的作用。在透明细胞肾细胞癌的细胞系中过表达 UQCRH 可诱导细胞凋亡,减缓肿瘤的生长^[8]。本文通过生物信息学预测 UQCRH 基因的启动子存在 3 个 CpG 岛,与 Miyakuni 等^[23]研究结果一致。TET2 可上调 FGF-2 处理的 VSMC 中 UQCRH 表达,提示后者可能受 TET2 的去甲基化调控。然而,FGF-2 处理的 VSMC 中 UQCRH 基因启动子的甲基化水平如何,以及 TET2 是否通过去甲基化作用上调 UQCRH 表达,这些问题有待进一步研究。

综上,本研究表明,FGF-2 通过抑制 TET2 和 UQCRH 表达,减少 VSMC 凋亡,促进其增殖。从表观遗传学角度为 FGF-2 抗 VSMC 凋亡、促进其增殖的机制提供了新的认识,为血管损伤性疾病的研究和防治提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] ZHANG Y Y, SHI Y N, ZHU N, et al. PVAT targets VSMCs to regulate vascular remodelling: angel or demon [J]. J Drug Target, 2021, 29(5): 467-475.
- [2] 蔡晓东, 刘树迎, 林 宁, 等. 盐酸小檗碱通过抑制 PKC α 磷酸化抑制机械牵张力诱导的血管平滑肌细胞增殖和凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(6): 466-472.
CAI X D, LIU S Y, LIN N, et al. Berberine inhibits proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cell induced by mechanical stretch stress via inhibition of PKC α phosphorylation[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(6): 466-472.
- [3] YU Z L, CAI Z H, ZHENG J T, et al. Serum fibroblast growth factor-2 levels complement vital biomarkers for diagnosing heart failure[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2024, 24(1): 109.
- [4] HU Y, CHEN W, LI C, et al. LncRNA ANRIL facilitates vascular smooth muscle cell proliferation and suppresses apoptosis via modulation of miR-7/FGF2 pathway in intracranial aneurysms[J]. Neurocrit Care, 2022, 36(1): 106-115.
- [5] SHI Y, HUANG X, ZENG Y, et al. Endothelial TET2 regulates the white adipose browning and metabolism via fatty acid oxidation in obesity [J]. Redox Biol, 2024, 69: 103013.
- [6] 陈杰梅, 朱海波. 10/11 易位家族蛋白 2 和羟甲基化修饰在动脉粥样硬化中的作用及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(6): 528-535.
CHEN J M, ZHU H B. The role and mechanism of ten-eleven translocation 2 and hydroxymethylation in atherosclerosis[J]. Chin J of Arterioscler, 2019, 27(6): 528-535.
- [7] XU Y. TET2 expedites coronary heart disease by promoting microRNA-126 expression and inhibiting the E2F3-PI3K-Akt axis[J]. Biochem Cell Biol, 2020, 98(6): 698-708.

- [8] LUO Y, MEDINA BENGTSSON L, WANG X, et al. UQCRH downregulation promotes Warburg effect in renal cell carcinoma cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15021.
- [9] ZADEH F J, AKBARI T, ZAYERI Z D, et al. The role of molecular mechanism of ten-eleven translocation2 (TET2) family proteins in pathogenesis of cardiovascular diseases (CVDs)[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(7): 5503-5509.
- [10] CHEN J J, TAO J, ZHANG X L, et al. Inhibition of the ox-LDL-induced pyroptosis by FGF21 of human umbilical vein endothelial cells through the TET2-UQCRC1-ROS pathway[J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(4): 661-670.
- [11] DÉGLISE S, BECHELLI C, ALLAGNAT F. Vascular smooth muscle cells in intimal hyperplasia, an update[J]. *Front Physiol*, 2023, 13: 1081881.
- [12] LI J, CHEN J, ZHANG F, et al. LncRNA CDKN2B-AS1 hinders the proliferation and facilitates apoptosis of ox-LDL-induced vascular smooth muscle cells via the ceRNA network of CDKN2B-AS1/miR-126-5p/PTPN7[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 340: 79-87.
- [13] PRESTA M, FOGLIO E, CHURRUCA SCHUIND A, et al. Long pentraxin-3 modulates the angiogenic activity of fibroblast growth factor-2 [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2327.
- [14] HE X, LIN Z, NING J, et al. Promoting TTC4 and HSP70 interaction and translocation of annexin A7 to lysosome inhibits apoptosis in vascular endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 12932-12945.
- [15] HAO Y, WU M, WANG J. Fibroblast growth factor-2 ameliorates tumor necrosis factor-alpha-induced osteogenic damage of human bone mesenchymal stem cells by improving oxidative phosphorylation [J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 52: 101538.
- [16] CUI J K, FAN M M, WANG Q W. Curcumin reduces hypoxia/reperfusion injury of cardiomyocytes by stimulating vascular endothelial cells to secrete FGF2[J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2024, 27(14): 2101-2109.
- [17] HOSSEINI S P, FARIVAR S, REZAEI R, et al. Fibroblast growth factor 2 reduces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in *in-vitro* non-alcoholic fatty liver disease model[J]. *Daru*, 2023, 31(1): 29-37.
- [18] PI L, YANG L, FANG B R, et al. LncRNA MALAT1 from human adipose-derived stem cell exosomes accelerates wound healing via miR-378a/FGF2 axis[J]. *Regen Med*, 2022, 17(9): 627-641.
- [19] MAO Y, LIU X Q, SONG Y, et al. Fibroblast growth factor-2/platelet-derived growth factor enhances atherosclerotic plaque stability[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 1128-1140.
- [20] OSTRIKER A C, XIE Y, CHAKRABORTY R, et al. TET2 protects against vascular smooth muscle cell apoptosis and intimal thickening in transplant vasculopathy[J]. *Circulation*, 2021, 144(6): 455-470.
- [21] ZHUANG J, LUAN P, LI H, et al. The Yin-Yang dynamics of DNA methylation is the key regulator for smooth muscle cell phenotype Switch and vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(1): 84-97.
- [22] GOMES A M, PINTO T S, DA COSTA FERNANDES C J, et al. Wortmannin targeting phosphatidylinositol 3-kinase suppresses angiogenic factors in shear-stressed endothelial cells[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(6): 5256-5269.
- [23] MIYAKUNI K, NISHIDA J, KOINUMA D, et al. Genome-wide analysis of DNA methylation identifies the apoptosis-related gene UQCRH as a tumor suppressor in renal cancer[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(3): 732-749.
- (此文编辑 许雪梅)