

本文引用: 王 佳, 彭蒙娜, 高 洁, 等. 血管平滑肌细胞表型转化与动脉粥样硬化血管重塑[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(3): 269-276. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.03.012.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-03-0269-08

· 文献综述 ·

血管平滑肌细胞表型转化与动脉粥样硬化血管重塑

王 佳, 彭蒙娜, 高 洁, 徐格林

南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)神经内科, 江苏省南京市 210002

[摘 要] 动脉粥样硬化是一种慢性血管病变,其早期表现为血管内膜增生和斑块形成,晚期可因斑块受侵蚀后破裂而引发血管事件。动脉粥样硬化进程中,动脉中膜的血管平滑肌细胞(VSMC)扮演着血管重塑的关键角色,其表型转化对维持血管内稳态具有重要影响。囿于方法学限制,既往对 VSMC 功能的认识有限;随着谱系追踪技术和单细胞测序技术的飞速发展,近年来 VSMC 在动脉粥样硬化过程中的作用得以深入探索。本文总结了近年来新兴的 VSMC 的研究方法,并针对 VSMC 表型转化在血管重塑中的作用和机制进行了综述。

[关键词] 血管平滑肌细胞; 表型转化; 谱系追踪; 斑块稳定

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Atherosclerotic vascular remodeling induced by phenotypic switching of vascular smooth muscle cell

WANG Jia, PENG Mengna, GAO Jie, XU Gelin

Department of Neurology, Jinling Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School (General Hospital of Eastern Theater Command), Nanjing, Jiangsu 210002, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic vascular disease, whose early manifestations are vascular intimal hyperplasia and plaque formation, and the late vascular events can be caused by plaque rupture after erosion. In the process of atherosclerosis, vascular smooth muscle cell(VSMC) in the arterial media play a key role in vascular remodeling, and their phenotype conversion has an important impact on maintaining vascular homeostasis. Due to methodological limitations, the previous understanding of VSMC function is limited; With the rapid development of lineage tracing and single-cell sequencing technology, the role of VSMC in atherosclerosis has been deeply explored in recent years. This paper summarizes the emerging research methods of VSMC in recent years, and reviews the literature on the roles and mechanisms of phenotypic switching of VSMC in vascular remodeling.

[KEY WORDS] vascular smooth muscle cell; phenotypic switching; lineage tracing; plaque stability

血管在应对外界刺激和损伤时,会发生结构和功能上的适应性变化,这一过程被称为重塑。动脉粥样硬化、高血压、动脉瘤等病理状态均可引发血管重塑^[1-2]。动脉粥样硬化不仅影响血管壁的形态结构,还会改变血管壁的组织和细胞构成^[3]。这种血管重塑可表现为管壁增厚、管腔改变、组织钙化、斑块破裂等多种形态^[2,4]。血管形态和结构的改变会影响腔内血流动力特征,进而影响血管事件的发生风险^[5]。因此研究动脉粥样硬化性血管重塑的

发生机制对建立有效的心脑血管疾病防治策略具有重要意义。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)在血管重塑中起关键作用,本文总结了近年来 VSMC 新兴的研究方法,并综述了 VSMC 表型转化在血管重塑中的作用和机制。

1 血管平滑肌细胞与血管重塑

VSMC 位于动脉中膜,是动脉壁中存在最多的

[收稿日期] 2024-01-25

[修回日期] 2024-03-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82171330,82201476);江苏省卓越博士后计划(2022ZB748)

[作者简介] 王佳,博士研究生,研究方向为心脑血管疾病研究,Email:jadewjia@163.com。通信作者徐格林,博士,主任医师,研究方向为心脑血管疾病研究,Email:gelinxu@nju.edu.cn。

细胞,在维持血管结构完整性方面发挥着重要作用^[6]。成熟分化的 VSMC 可被诱导去分化,其收缩蛋白表达量减少,并出现异常增殖、迁移,而分泌能力明显增强^[7]。VSMC 表型转化的原本作用是通过增加细胞外基质成分修复受损血管,但失调的 VSMC 表型转化通过将 VSMC 转化为纤维软骨细胞、巨噬细胞样细胞等表型,加重病理性血管重塑,促进斑块破裂并引发血栓形成,最终导致心肌梗死或脑梗死等血管事件发生^[8]。

2 血管平滑肌细胞的研究方法

尽管 VSMC 募集引发的动脉粥样硬化病变理论是最早的核心理论之一,但近几十年来,其重要性被炎症和脂质作用的研究所掩盖。此外,VSMC 的研究在技术层面也颇具挑战性。当细胞去分化后,VSMC 失去其特异性的收缩标志物,变得难以辨认,因此在体内研究如何标记 VSMC 谱系是一个重要问题^[9]。随着方法学的进步与完善,VSMC 的研究重新得到了重视。VSMC 的研究得益于体内谱系追踪技术的发展、表观遗传标志识别的应用以及单细胞测序(single cell sequencing, SCS)、空间转录组学(spatial transcriptomic, ST)的普及^[10](表 1)。

谱系追踪技术利用 Cre/loxP 系统来追踪体内标记细胞的命运(图 1)。Cre 重组酶能够特异性地识别并结合到 loxP 位点,当目标基因两侧嵌入同向的 loxP 位点时,Cre 重组酶会介导这两个 loxP 位点间的序列发生重组,从而实现目标基因片段的敲除。谱系追踪技术在此基础上,使用外源性药物他莫昔芬实现了对 Cre 重组酶时间上的调控^[11]。为了追踪斑块中的 VSMC 的起源,有研究也采用谱系追踪技术^[12]。

利用 VSMC 的表观遗传学特征,可以作为一种标记 VSMC 的方法。具体来说,VSMC 具有特异性基因启动子区域组蛋白的表观修饰,这使得我们能够在组织切片上通过原位杂交技术来标记 VSMC 谱系^[13]。组蛋白 H3 赖氨酸 4 二甲基化(histone H3 lysine 4 dimethylation, H3K4me2)是富集在 VSMC 特异性基因上的组蛋白修饰,不论 VSMC 特异性基因是否表达,H3K4me2 都稳定地保留在 VSMC 特异性基因启动子区域。通过临近连接技术(PLA)与原位杂交技术(ISH)的结合,可以检测靶向 VSMC 特异性标记肌球蛋白重链 11(myosin heavy chain 11, MYH11)启动子的生物素标记探针与该位点上的

H3K4me2 的接近性。如果组织学切片上呈现阳性结果,则表明 MYH11 存在 H3K4me2 的表观遗传修饰,染色呈阳性的细胞即为 VSMC 细胞^[14-15]。此处 MYH11 是 VSMC 特异性标志,与转胶蛋白(transgelin, TAGLN)、 α -SMA 等其他 VSMC 特异性标志物同理。

SCS 和 ST 也为 VSMC 的表型转化提供了研究思路^[16]。SCS 可对单个细胞的基因表达进行高通量分析,揭示细胞群体中的异质性和功能多样性,描述细胞动态变化的过程。当前研究通过应用 SCS 联合谱系追踪技术,对健康及病变的动脉血管组织进行了深入的表型和转录组分析,成功鉴定出表型转化后的 VSMC 亚型,并对其调控机制进行了进一步的探究^[17-20]。ST 可分析组织切片上的细胞分布,直观显示斑块细胞的组成和分布情况^[21-22]。SCS 结合 ST 可以在空间上分析斑块的特定亚群及其基因表达特征,这有望更直观地揭示斑块中 VSMC 的分布,并进行机制研究^[23]。

得益于方法学的支持,VSMC 表型转化在血管重塑中的作用和机制得以深入研究。

3 血管平滑肌细胞表型转化机制

收缩型 VSMC 呈现长梭形特征,其内部的肌动蛋白丝排列得极为整齐。而在发生表型转化后,合成型 VSMC 的形态转变为短梭伪足型,肌动蛋白丝排列紊乱、密度降低,同时特异性收缩型蛋白的表达也相应下调。关于 VSMC 表型转化发生的机制,目前普遍认为其依赖于心肌素相关转录因子(myocardin-related transcription factor, MRTF)/血清应答因子(serum response factor, SRF)/CArG 信号通路、G/C 阻遏元件以及表观遗传调控。转录共激活因子心肌素家族 MRTF(包括 MYOCD、MRTF-A/MKL1 和 MRTF-B/MKL2)、转录因子(SRF)与启动子中顺式调控元件 CArG 特异性结合,从而维持 VSMC 的收缩表型^[24]。多种因素共同作用于 MRTF/SRF/CArG 信号通路,参与调控 VSMC 表型转化的信号通路见表 2。G/C 阻遏元件是存在于大多数 VSMC 收缩型蛋白的特异性基因启动子上的保守 DNA 序列。一些转录因子能够结合 G/C 阻遏元件,从而抑制 VSMC 特异性基因的转录^[25]。近年来,表观遗传机制在 VSMC 参与的因应性血管重塑中取得重要进展^[26-27]。组蛋白修饰 H3K4me2 作为 VSMC 的表观遗传特征,已被用于 VSMC 谱系的组织切片的原位

标记。DNA 的甲基化也能影响 VSMC 的增殖和分化。降低收缩特异性标志物启动子区域的甲基化水平,可以改善 VSMC 的表型转化^[28]。VSMC 的转录组学机制已经得到了深入的研究,最近,Li 等^[29]

通过结合使用 Ribo-seq 和 RNA-seq,探究了 VSMC 表型转化中的翻译调控机制,首次揭示了 VSMC 表型转化受翻译水平调控的现象。

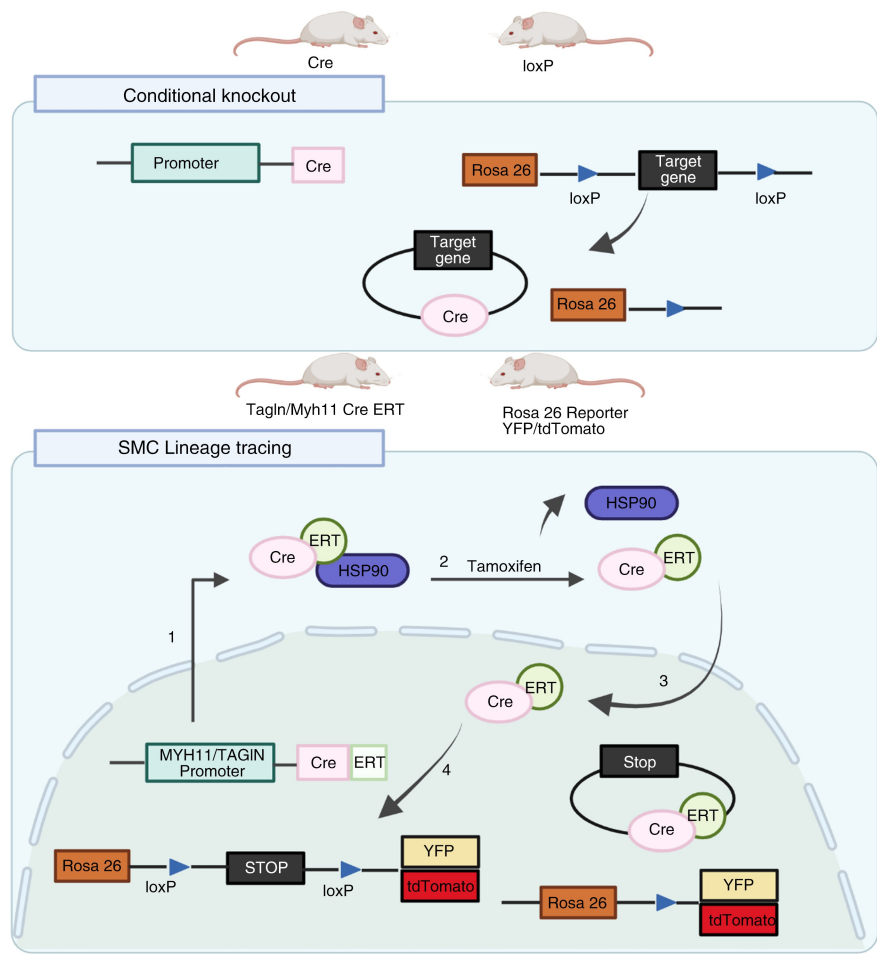


图 1. Cre/Loxp 条件敲除及 VSMC 谱系追踪技术基本原理

条件敲除技术需构建两种小鼠模型:一种是携带细胞特异性启动子的 Cre 鼠,另一种是携带目标基因的 Rosa26 敲入鼠。谱系追踪技术需构建两种小鼠模型:一种是携带平滑肌特异性标志物启动子的 Cre-ERT 鼠,另一种是 Rosa26 Reporter 鼠(如 R26R-YFP、R26R-tdTomato 等,这些小鼠在 Rosa26 位点的定点插入 loxP-STOP-loxP-YFP/tdTomato 序列)。在诱导剂 Tamoxifen 的作用下,Cre-ERT 入核调控荧光基因的表达,使得特定标记的 VSMC 恒表达 YFP 或 tdTomato 等荧光,从而实现 VSMC 的标记。Promoter:启动子;Cre:Cre 重组酶,一种能够识别并重组 loxP 位点的酶;Rosa26:Rosa26 位点,位于小鼠 6 号染色体,是常用外源基因表达的安全位点之一;loxP:可被 Cre 重组酶识别的特定 DNA 序列;ERT:雌激素受体的一种突变形式;HSP90:热休克蛋白 90 (heat shock protein 90);Tamoxifen:他莫昔芬;YFP:黄色荧光蛋白 (yellow fluorescent protein);tdTomato:红色荧光蛋白。

Figure 1. Basic principles of Cre/Loxp conditional knockout and VSMC lineage tracing technology

4 血管平滑肌细胞表型转化与血管重塑

VSMC 去分化和再分化的方向决定了斑块的性质以及血管重塑的类型,涵盖了内膜增厚、血管钙化、斑块形成和斑块破裂等现象。病变机制的研究存在一定的局限性,传统观点认为 VSMC 经历了广泛的表型调控。然而,近年来的研究揭示了斑块中

的 VSMC 具有异质性,并指出这种异质性与 VSMC 的发育谱系密切相关。

4.1 内膜增厚

VSMC 的增殖与迁移是动脉粥样硬化内膜增厚的关键因素^[2,30]。病理性内膜增厚 (pathological intimal thickening, PIT) 是动脉粥样硬化的初期阶段,当血管危险因素导致血管内皮细胞功能障碍时,单

核细胞浸润至内膜,转化为巨噬细胞并吞噬脂质,这一过程中分泌的细胞因子促使 VSMC 从中膜迁移至内膜,并开始增殖。目前,靶向增殖和迁移的 VSMC 仍是研究的热点。近期研究揭示了蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferase 5, PRMT5) 在心血管疾病中的关键作用,包括其促进血管内膜增生的机制。研究者通过构建 SMC-PRMT5-KO (条件敲除) 血管损伤小鼠模型,证实了 PRMT5 能够与 Krüppel 样因子 4 (Krüppel-like factor 4, KLF4) 结合,并对 KLF4 进行甲基化。这一过程通过抑制 SRF 与 CArG-box 的结合,进而影响 VSMC 特异性基因的表达。因此 PRMT5 可作为疾病治疗的潜在靶点^[31]。Ma 等^[3]筛选出 ADAMTS-7 表位肽制成短肽疫苗,该疫苗能靶向抑制软骨寡聚基质蛋白 (cartilage oligomeric matrix protein, COMP) 的降解。这种策略可有效抑制 VSMC 的迁移,从而改善小鼠颈动脉结扎模型中的内膜增厚情况,并抑制动脉粥样硬化的发生和发展。目前,针对 VSMC 增殖和迁移的其他靶点仍在持续研究中。

最新的研究发现 VSMC 具有异质性,仅部分 VSMC 发生克隆性增殖。Misra 等^[12]利用谱系追踪技术发现,人类和小鼠血管斑块中存在着一类祖细胞样表型的 VSMC,最先形成纤维帽,随后迁移至斑块核心并下调特异性标志物的表达。Wang 等^[15]利用谱系追踪技术和原位杂交邻近连接试验证实了人类和小鼠血管斑块中存在克隆性增殖的 VSMC。研究发现该类细胞表达干细胞标志物 Sca1,并进一步揭示了 Sca1⁺VSMC 克隆性增殖的 VSMC 高表达 C3 补体,这一现象触发了由旁分泌引起的巨噬细胞炎症反应和自分泌引起的 VSMC 增殖。深入探究 VSMC 类群中这类具有克隆性增殖能力的细胞特征,将有望开发出靶向该类细胞的治疗方法。

4.2 血管钙化

血管钙化是动脉粥样硬化等心血管疾病重要的病理过程^[32]。内膜钙化与斑块负荷相关,而中膜钙化导致血管壁僵硬,增加血管硬度,降低血管顺应性,进而引发多种心血管并发症,如高血压和主动脉瓣狭窄^[33]。

VSMC 的可塑性是血管钙化的主要机制之一,VSMC 通过重编程和转分化为成骨或软骨表型^[34]。骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 是成骨分化过程中的主要调节因子,它通过与 BMP 受体结合并激活 Smad 信号通路,促进骨/软骨生成转录因子如 RUNX2 和 Osterix 的表达和活

性增加,从而促进成骨转化^[35]。Pan 等^[18]利用 VSMC 谱系追踪技术与 SCS 手段,在人颈动脉及冠状动脉粥样硬化斑块内发现,血管组织中的 VSMC 能部分转化为 SEM 中间过渡态细胞 (涵盖干细胞、内皮细胞及单核细胞特性)。SEM 细胞具有多能性,可作为其余 VSMC 衍生细胞的中间体/前体,进而转化为纤维软骨细胞。这种转化过程表现为 VSMC 标志物的下调以及纤维软骨相关基因 Fn1、Col1a1、Col1a2 的表达上调。有研究采用 SCS 方法验证了 SEM 中间过渡态细胞的存在,并发现硫氧还蛋白相互作用蛋白抑制了 VSMC 的骨/软骨细胞表型转化,进而抑制了动脉粥样硬化中斑块的钙化^[34]。

此外,胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 的释放也是促进血管钙化的重要因素之一。研究表明,NADPH 氧化酶 5 (NADPH oxidase 5, NOX5) 促进 VSMC 发生表型转化,去分化后的细胞更容易发生钙化。其具体机制是 NOX5 产生的氧化应激有助于去分化的 VSMC 释放 EV,这些 EV 能够介导 Ca²⁺ 进入 VSMC,从而提高细胞内 Ca²⁺ 的浓度^[33]。Faleeva 等^[36]最新研究证实,SRY 相关的高迁移率族框 9 (SRY-box transcription factor 9, SOX9) 通过促进含有促钙化因子的 EV 释放,从而促进血管钙化和血管老化。血管钙化是判断动脉粥样硬化严重程度的指标之一,其潜在的分子机制尚待进一步探索^[37]。

4.3 斑块稳定性

多数研究指出,斑块内的 VSMC 在发生表型转化后,会迁移至病变区域并形成“纤维帽”,这一过程促进了细胞外基质的沉积,进而增强了纤维帽的稳定性,有利于斑块的稳固。关于 VSMC 维持斑块稳定性的研究机制最近仍有新发现。Hartmann 等^[17]发现,敲除 VSMC 透明质酸合成酶 3 基因,可增强过渡状态 VSMC 表型转化,促进细胞外基质的胶原沉积。

泡沫细胞的积累是构成不稳定性斑块的重要因素。传统观点认为,脂质泡沫细胞来源于巨噬细胞。然而近年来的研究发现,动脉粥样硬化中的泡沫细胞并不完全来源于巨噬细胞,有 30% ~ 70% 的泡沫细胞是由脂质浸润的 VSMC 经过增殖迁移至内膜,随后吸收脂质,最终转化为泡沫细胞表型。这类细胞被称为 VSMC 衍生的巨噬细胞样泡沫细胞^[38-39]。这类细胞使收缩性标志物下调,转而表达 CD68、Mac2、Lgals3 等巨噬细胞标志物。VSMC 来源的泡沫细胞中 ABCA1 的表达下调,其吞噬功能较

巨噬细胞差,导致对病变部位的脂质和细胞碎片清除不足,从而加剧病变核心的形成,导致不稳定性斑块的形成^[39-40]。Wu 等^[41]在动脉粥样硬化小鼠模型中发现,F-actin 结合蛋白 Drebrin 能够显著抑制由胆固醇负荷引起的 VSMC 向泡沫细胞的转化,因此,靶向提高 VSMC 中 Drebrin 表达可能会改善动脉粥样硬化的进展,并通过抑制 VSMC 向泡沫细胞的转化来增强斑块的稳定性。

关于 VSMC 在斑块稳定性方面的研究存在两面性。当前迫切需要深入分析 VSMC 的异质性,并针对更细分的 VSMC 群体进一步探索其功能特性和作用机制。Wirka 等^[42]通过对动脉粥样硬化小鼠模型和冠状动脉粥样硬化患者的斑块组织进行 SCS 分析,揭示了 VSMC 的纤维细胞表型。进一步发现转录因子 21(transcription factor 21,TCF21)与 VSMC 的表型转化密切相关,TCF21 通过促进 VSMC 向成纤维细胞表型转化,增加病灶中纤维帽内的成纤维肌细胞数量,从而起到稳定斑块的作用。Pan 等^[18]研究中识别的 SEM 细胞(干细胞、内皮细胞、单核细胞),具有多能性。这些细胞能够分化为促炎性的巨噬细胞样细胞,其特征不在于表达标志物如 Lgals3,与不稳定的斑块形成相关;同时,它们也能分化为合成细胞外基质的“合成型”细胞,对保护性纤维帽的形成起到促进作用。Zhai 等^[43]通过单细胞转录组学测序对动脉粥样硬化模型小鼠的斑块进行研究,结果显示,VSMC 具有双向转化潜能:既可转化为有助于斑块稳定的表型,也可转化为对斑块稳定性不利的表型。进一步研究发现,CD68⁺VSMC 产生的细胞外陷阱(extracellular trap,ET)会促使 VSMC

向不利于斑块稳定的有害表型转化。这表明靶向 CD68⁺VSMC 产生的 ET,可能是一种改善动脉粥样硬化病变的有效策略。Mosquera 等^[16]对 22 个 SCS 文库进行了综合分析,验证了表型转化过渡性细胞可以转化为纤维肌细胞或巨噬细胞样细胞。他们进一步筛选并验证了纤维肌细胞 VSMC 标志物(LTBP1 和 CRTAC1),这些标志物被用作动脉粥样硬化进展的生物标志物。

综上所述,目前关于 VSMC 表型转化对斑块稳定性的确切作用仍未形成一致结论。在维持斑块稳定性方面,VSMC 经过表型转化后,会促进细胞外基质的沉积,进而转化为纤维肌细胞或纤维软骨细胞,从而加强纤维帽的结构。然而,另一方面,当 VSMC 转化为泡沫细胞,则会加速斑块的破裂。近年来,识别出 VSMC 转化后的中间状态细胞,已成为新的研究热点。为了治疗的转归,仍需进一步深入研究其作用及机制。

5 展 望

VSMC 表型转化会影响血管的内稳态,在血管重塑方面发挥重要作用。由于斑块中 VSMC 的起源、发展及其参与疾病发展的机制尚不清晰,目前所有批准的治疗方法均针对疾病的危险因素,如高血压,糖尿病,高脂血症等,而非直接针对构成病变的细胞本身。随着谱系追踪技术和 SCS 技术的发展,我们对 VSMC 的认识将变得更加深入,这也为后续的疾病机制研究和靶向治疗策略提供重要方向。

表 1. 血管平滑肌细胞研究方法对比
Table 1. Comparison of research methods for VSMC

血管平滑肌细胞 研究方法	研究原理	方法特征	参考文献
谱系追踪技术	Cre-loxp 重组酶系统,他莫昔芬	从基因编辑的层面给 VSMC 谱系带上 荧光标记	[11-13]
表观遗传标志识别	检测 DNA 和组蛋白尾部之间的分子距离,若距 离小于 40nm,则在组织学切片上显示阳性结果	在组织切片上原位标记 VSMC 谱系	[14-15]
SCS	对单个细胞的基因表达进行高通量分析,通过细 胞聚类、注释和拟时序分析等描述细胞的动态 变化	联合谱系追踪技术,可描述 VSMC 谱系 的转录组学特征	[17-20]
SCS 联合 ST	SCS 将组织分离成数百或数千个单独的细胞,将 丢失细胞原有的空间位置信息,ST 可分析组织切 片上的细胞分布	在空间上分析斑块的特定亚群和基因 表达特征,更直观展示斑块中 VSMC 的 分布	[44-45]

表 2. 血管平滑肌细胞表型转化与信号通路

Table 2. Vascular smooth muscle cell phenotypic switching and signaling pathways

信号通路	生物学效应	具体机制	潜在治疗策略	文献
cAMP/PKA	VSMC 收缩型标志物下调, 迁移	P2Y12 受体激活抑制 cAMP/PKA 信号通路诱导 cofilin 去磷酸化, 解聚 F-actin	P2Y12 拮抗剂, 激活 cAMP/PKA 信号通路	[46]
MEKK2/3/MAPK	VSMC 向纤维肌细胞转化	Bestrophin3 缺失会激活 MEKK2/3 的磷酸化, 活化 MAPKs 级联信号	使用 shRNA 或药物抑制 MEKK2/3	[19]
Hippo/YAP	VSMC 收缩型标志物下调, 形态改变, 增殖	HOXA4 与 YAP 竞争 TEAD, 下调 YAP/TEAD 介导的下游转录, 从而抑制 YAP/TEAD 介导的表型转化	使用 YAP/TEAD 的抑制剂 HOXA4	[4]
P13K/Akt/FoxO	VSMC 收缩型标志物下调, 增殖	PCK2 通过 Akt/FoxO 信号通路调节 VSMC 增殖促进血管损伤, PCK2 缺陷模型的损伤股动脉内膜增生显著减弱	PCK2 可作为治疗靶点, 用于预防外周动脉粥样硬化病变介入治疗后的再狭窄	[47]
Notch	VSMC 收缩型标志物下调, 增殖, 迁移	nidogen-2 通过介导 Jagged1/Notch3 信号通路, 维持 VSMC 的收缩表型, 抑制新内膜形成	靶向 nidogen-2 可能为动脉粥样硬化和再狭窄的治疗策略提供思路	[7]
Akt1/mTOR	VSMC 收缩型标志物下调, 增殖, 迁移	Fn-EDA 激活 TLR4 依赖的 Akt1/mTOR 信号通路促进 VSMC 表型转化和内膜增生	特异性 Fn-EDA 抑制剂处理 VSMC, 抑制表型转化并减弱增殖和迁移。	[30]
RhoA/ROCK2, 整合素 β 3/FAK	VSMC 收缩型标志物下调, 迁移	TMEM16A 可能通过抑制 WNK1 从而抑制 RhoA/ROCK2/MLCP/MLC20 和整合素 β 3/FAK 信号通路, 进而抑制 VSMC 的迁移	TMEM16A 可作为 VSMC 迁移相关疾病 (如血管重塑) 的新型治疗靶点。	[48]
EGFR/ERK1/2	VSMC 收缩型标志物下调, 增殖, 迁移	PGC-1 α 可以通过调节 EGFR/ERK1/2/MAPK 信号通路来维持 VSMC 的收缩表型	PGC-1 α 对动脉粥样硬化具有治疗潜力	[49]

注: cAMP: 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate); PKA: 蛋白激酶 A (protein kinase A); MEKK2/3: 丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 2/3 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 2/3); MAPK: 促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase); YAP: Yes 相关蛋白 (yes-associated protein 1); HOXA4: 同源框基因 A4 (homeobox A4); TEAD: 转录增强结构域转录因子 (transcriptional enhancer activator domain); P13K: 磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); PCK2: 磷酸烯醇式丙酮羧激酶 2 (post-phosphoenolpyruvate carboxykinase 2); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin); Fn-EDA: 含有额外结构域 A 的纤维连接蛋白剪接变体 (fibronectin-splice variant containing extra domain A); TLR4: Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4); RhoA: Ras 同源基因家族成员 A (Ras homolog gene family member A); ROCK2: Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 2 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase 2); FAK: 黏着斑激酶 (focal adhesion kinase); MLCP: 肌球蛋白轻链磷酸酶 (myosin light-chain phosphatase); MLC20: 肌球蛋白轻链 (myosin light chain); EGFR: 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor); ERK1/2: 胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2); PGC-1 α : 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α)。

参考文献

- GAN L, LIU D M, LIU J, et al. CD38 deficiency alleviates Ang II-induced vascular remodeling by inhibiting small extracellular vesicle-mediated vascular smooth muscle cell senescence in mice [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 223.
- GONG X, TIAN M, CAO N, et al. Circular RNA circEys2 regulates vascular smooth muscle cell remodeling via splicing regulation [J]. J Clin Invest, 2021, 131(24): e147031.
- MA Z H, MAO C F, CHEN X, et al. Peptide vaccine against ADAMTS-7 ameliorates atherosclerosis and postinjury neointima hyperplasia [J]. Circulation, 2023, 147(9): 728-742.
- KIMURA M, HORIE T, BABA O, et al. Homeobox a4 suppresses vascular remodeling by repressing YAP/TEAD transcriptional activity [J]. EMBO Rep, 2020, 21(4): e48389.
- 薛洁, 耿献辉, 王岩青, 等. 老年冠心病患者颈动脉造影内膜厚度与胱抑素 C、血流动力学变化的关系 [J]. 中国实用医刊, 2020, 47(15): 92-94.
- XUE J, GENG X H, WANG Y Q, et al. Relationship of intima-media thickness measured by carotid angiography with cystatin C and hemodynamic changes in elderly patients with coronary heart disease [J]. Chin J Pract Med, 2020, 47(15): 92-94.
- LIU M J, GOMEZ D. Smooth muscle cell phenotypic diversity [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(9): 1715-1723.
- MAO C F, MA Z H, JIA Y T, et al. Nidogen-2 maintains the contractile phenotype of vascular smooth muscle cells and prevents neointima formation via bridging jagged1-Notch3 signaling [J]. Circulation, 2021, 144(15): 1244-1261.
- WORSSAM M D, LAMBERT J, OC S, et al. Cellular mechanisms of oligoclonal vascular smooth muscle cell expansion in cardiovascular disease [J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(5): 1279-1294.
- BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. Nat Rev

- Cardiol, 2019, 16(12): 727-744.
- [10] MATIC L, CHEMALY M, HEDIN U. Smooth muscle cell oligoclonality in vascular disease: same origin, different destinies[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(5): 1100-1102.
- [11] SHEHATA M N, VAN AMERONGEN R, ZEEMAN A L, et al. The influence of tamoxifen on normal mouse mammary gland homeostasis[J]. Breast Cancer Res, 2014, 16(4): 411.
- [12] MISRA A, FENG Z H, CHANDRAN R R, et al. Integrin beta3 regulates clonality and fate of smooth muscle-derived atherosclerotic plaque cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2073.
- [13] CHAPPELL J, HARMAN J L, NARASIMHAN V M, et al. Extensive proliferation of a subset of differentiated, yet plastic, medial vascular smooth muscle cells contributes to neointimal formation in mouse injury and atherosclerosis models[J]. Circ Res, 2016, 119(12): 1313-1323.
- [14] GOMEZ D, SHANKMAN L S, NGUYEN A T, et al. Detection of histone modifications at specific gene loci in single cells in histological sections[J]. Nat Methods, 2013, 10(2): 171-177.
- [15] WANG Y, NANDA V, DIRENZO D, et al. Clonally expanding smooth muscle cells promote atherosclerosis by escaping efferocytosis and activating the complement cascade[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(27): 15818-15826.
- [16] MOSQUERA J V, AUGUSTE G, WONG D, et al. Integrative single-cell meta-analysis reveals disease-relevant vascular cell states and markers in human atherosclerosis[J]. Cell Rep, 2023, 42(11): 113380.
- [17] HARTMANN F, GORSKI D J, NEWMAN A A C, et al. SMC-derived hyaluronan modulates vascular SMC phenotype in murine atherosclerosis[J]. Circ Res, 2021, 129(11): 992-1005.
- [18] PAN H Z, XUE C Y, AUERBACH B J, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human[J]. Circulation, 2020, 142(21): 2060-2075.
- [19] ZHANG T T, LEI Q Q, HE J, et al. Bestrophin3 deficiency in vascular smooth muscle cells activates MEK2/3-MAPK signaling to trigger spontaneous aortic dissection[J]. Circulation, 2023, 148(7): 589-606.
- [20] GARRIDO A M, KAISTHA A, URYGA A K, et al. Efficacy and limitations of senolysis in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(7): 1713-1727.
- [21] SUN J M, SINGH P, SHAMI A N I, et al. Spatial transcriptional mapping reveals site-specific pathways underlying human atherosclerotic plaque rupture[J]. J Am Coll Cardiol, 2023, 81(23): 2213-2227.
- [22] STÅHL P L, SALMÉN F, VICKOVIC S, et al. Visualization and analysis of gene expression in tissue sections by spatial transcriptomics[J]. Science, 2016, 353(6294): 78-82.
- [23] JAIN S, RICK J W, JOSHI R S, et al. Single-cell RNA sequencing and spatial transcriptomics reveal cancer-associated fibroblasts in glioblastoma with protumoral effects[J]. J Clin Invest, 2023, 133(5): e147087.
- [24] 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.
- LI H, FANG W W. Research progress of MRTF-A in atherosclerotic lesions[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(10): 916-920.
- [25] WAMHOFF B R, HOOFNAGLE M H, BURNS A, et al. A G/C element mediates repression of the SM22alpha promoter within phenotypically modulated smooth muscle cells in experimental atherosclerosis[J]. Circ Res, 2004, 95(10): 981-988.
- [26] ALEXANDER M R, OWENS G K. Epigenetic control of smooth muscle cell differentiation and phenotypic switching in vascular development and disease[J]. Annu Rev Physiol, 2012, 74: 13-40.
- [27] CHAKRABORTY R, OSTRIKER A C, XIE Y, et al. Histone acetyltransferases p300 and CBP coordinate distinct chromatin remodeling programs in vascular smooth muscle plasticity[J]. Circulation, 2022, 145(23): 1720-1737.
- [28] FARINA F M, HALL I F, SERIO S, et al. miR-128-3p is a novel regulator of vascular smooth muscle cell phenotypic Switch and vascular diseases[J]. Circ Res, 2020, 126(12): e120-e135.
- [29] LI K, LI B, ZHANG D, et al. The translational landscape of human vascular smooth muscle cells identifies novel short open reading frame-encoded peptide regulators for phenotype alteration[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(8): 1763-1779.
- [30] JAIN M, DHANESHA N, DODDAPATTAR P, et al. Smooth muscle cell-specific fibronectin-EDA mediates phenotypic switching and neointimal hyperplasia[J]. J Clin Invest, 2020, 130(1): 295-314.
- [31] LIU H, DONG X L, JIA K P, et al. Protein arginine methyltransferase 5-mediated arginine methylation stabilizes Kruppel-like factor 4 to accelerate neointimal formation[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(11): 2142-2156.
- [32] 梁英权, 段亚君, 韩际宏. 血管钙化分子机制研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(11): 921-929.
- LIANG Y Q, DUAN Y J, HAN J H. The research progresses on the molecular mechanism for vascular calcification[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(11): 921-929.
- [33] FURMANIK M, CHATROU M, VAN GORP R, et al. Reactive oxygen-forming Nox5 links vascular smooth muscle cell phenotypic switching and extracellular vesicle-mediated vascular calcification[J]. Circ Res, 2020, 127(7): 911-927.
- [34] WOO S H, KYUNG D, LEE S H, et al. TXNIP suppresses the osteochondrogenic switch of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2023, 132(1): 52-71.
- [35] 侯淑洁, 张勉, 王贺林. 血管平滑肌细胞外泌体在血管钙化中的作用[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(11): 146-150.
- HOU S J, ZHANG M, WANG H L. The role of vascular smooth muscle cell exosomes in vascular calcification[J]. J Med Res, 2021, 50(11): 146-150.
- [36] FALEEVA M, AHMAD S, THEOFILATOS K, et al. Sox9 accelerates vascular aging by regulating extracellular matrix composition and stiffness[J]. Circ Res, 2024, 134(3): 307-324.
- [37] HUANG J, PU Y J, ZHANG H S, et al. KLF2 mediates the suppressive effect of laminar flow on vascular calcification by inhibiting endothelial BMP/SMAD1/5 signaling[J]. Circ Res, 2021, 129(4): e87-e100.
- [38] ROBICHAUD S, RASHEED A, PIETRANGELO A, et al. Auto-

- phagy is differentially regulated in leukocyte and nonleukocyte foam cells during atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 831-847.
- [39] MIAO G L, ZHAO X, CHAN S L, et al. Vascular smooth muscle cell c-Fos is critical for foam cell formation and atherosclerosis[J]. *Metabolism*, 2022, 132: 155213.
- [40] PI S L, MAO L, CHEN J F, et al. The P2RY12 receptor promotes VSMC-derived foam cell formation by inhibiting autophagy in advanced atherosclerosis[J]. *Autophagy*, 2021, 17(4): 980-1000.
- [41] WU J H, ZHANG L S, NEPLIOUEV I, et al. Drebrin attenuates atherosclerosis by limiting smooth muscle cell transdifferentiation [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(3): 772-784.
- [42] WIRKA R C, WAGH D, PAIK D T, et al. Atheroprotective roles of smooth muscle cell phenotypic modulation and the TCF21 disease gene as revealed by single-cell analysis [J]. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1280-1289.
- [43] ZHAI M, GONG S Y, LUAN P P, et al. Extracellular traps from activated vascular smooth muscle cells drive the progression of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7500.
- [44] LIU X, ZENG Q, YANG H, et al. Single-Nucleus Multiomic Analyses Identifies Gene Regulatory Dynamics of Phenotypic Modulation in Human Aneurysmal Aortic Root[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(22): e2400444.
- [45] BLECKWEHL T, BABLER A, TEBENS M, et al. Encompassing view of spatial and single-cell RNA sequencing renews the role of the microvasculature in human atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2025, 4(1): 26-44.
- [46] NIU X, PI S L, BARAL S, et al. P2Y12 promotes migration of vascular smooth muscle cells through cofilin dephosphorylation during atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): 515-524.
- [47] KO D S, KANG J, HEO H J, et al. Role of PCK2 in the proliferation of vascular smooth muscle cells in neointimal hyperplasia[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(13): 5154-5167.
- [48] ZHENG H Q, LI X L, ZENG X, et al. TMEM16A inhibits angiotensin II-induced basilar artery smooth muscle cell migration in a WNK1-dependent manner [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(12): 3994-4007.
- [49] WEI Z, CHONG H, JIANG Q, et al. Smooth muscle overexpression of PGC1 α attenuates atherosclerosis in rabbits[J]. *Circ Res*, 2021, 129(4): e72-e86.
- (此文编辑 王颖)

(上接第 268 页)

- [31] PÉREZ-BELMONTE L M, SANZ-CÁNOVAS J, GARCÍA DE LUCAS M D, et al. Efficacy and safety of semaglutide for the management of obese patients with type 2 diabetes and chronic heart failure in real-world clinical practice[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 851035.
- [32] MA H, LIN Y H, DAI L Z, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13(3): e061807.
- [33] SANDSDAL R M, JUHL C R, JENSEN S B K, et al. Combination of exercise and GLP-1 receptor agonist treatment reduces severity of metabolic syndrome, abdominal obesity, and inflammation: a randomized controlled trial [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2023, 22(1): 41.
- (此文编辑 王颖)