

本文引用: 萧云, 喻思扬, 黄琨, 等. 载脂蛋白 A1 结合蛋白对血管新生及心血管疾病的作用研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 714-720. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0714-07

载脂蛋白 A1 结合蛋白对血管新生及心血管疾病的作用研究进展

萧云, 喻思扬, 黄琨, 陈佳伟, 应如

南昌大学第一附属医院心血管内科, 江西省南昌市 330000

[摘要] 血管新生是动脉粥样硬化(As)斑块发展的关键环节, 抑制血管新生有助于斑块稳定并降低相关心血管事件风险。载脂蛋白 A1 结合蛋白(A1BP)是一种重要的分泌蛋白, 越来越多的研究表明, 其在血管新生的调控中发挥重要作用。该文旨在阐述 A1BP 对血管新生及心血管疾病的作用机制, 为心血管疾病的临床治疗提供新的思路。

[关键词] 载脂蛋白 A1 结合蛋白; 血管新生; 动脉粥样硬化; 心血管疾病

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Research progress on the role of apolipoprotein A1 binding protein in angiogenesis and cardiovascular diseases

XIAO Yun, YU Siyang, HUANG Kun, CHEN Jiawei, YING Ru

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330000, China

[ABSTRACT] Angiogenesis is a key link in the development of atherosclerotic plaques. Inhibiting angiogenesis contributes to plaque stabilization and reduces the risk of related cardiovascular events. Apolipoprotein A1 binding protein (A1BP), an important secretory protein, has been shown in a growing body of research to play a significant role in the regulation of angiogenesis. This article aims to elucidate the mechanisms of action of A1BP on angiogenesis and cardiovascular diseases, thereby providing new perspectives for the clinical treatment of cardiovascular diseases.

[KEY WORDS] apolipoprotein A1 binding protein; angiogenesis; atherosclerosis; cardiovascular diseases

心血管疾病已成为全球范围内严重威胁人类健康的主要疾病之一, 血管新生在其发生发展中发挥关键作用。载脂蛋白 A1 结合蛋白(apolipoprotein A1 binding protein, A1BP)作为一种重要的分泌蛋白, 近年来在心血管疾病领域的研究中引起了广泛关注, 尤其在血管新生这一复杂的生理病理过程中, A1BP 展现了其独特的调控作用。本文将从 A1BP 的基本特性、血管新生与心血管疾病的联系以及 A1BP 在血管新生中的影响和作用机制等方面进行综述, 旨在探讨 A1BP 在心血管疾病预防和治疗中的潜在价值。

1 载脂蛋白 A1 结合蛋白的基本特性

A1BP 是一种分泌蛋白, 其编码基因为 APOA1BP

(已更名为 NAXE)位于 1 号染色体长臂 21 区, 在全身广泛表达, 其中肾脏、心脏、肝脏、甲状腺、肾上腺及睾丸组织中表达水平最高^[1]。A1BP 属于 YjeF N 末端结构域蛋白家族, 由 288 个氨基酸残基组成, 以同源二聚体形式存在, 其亚基具有类似 Rossmann 折叠结构, 提示潜在的核苷酸结合功能。此外, A1BP 表面存在一个大型双腔结构域, 可能是其酶活性的位点^[2]。研究证实, A1BP 具有 NAD(P)H 水合物差向异构酶活性, 可特异性催化 R-NAD(P)HX 转化为 S-NAD(P)HX^[3]。

A1BP 存在于线粒体及胞外空间。线粒体 A1BP 通过调节酮类和脂质代谢参与能量稳态维持, A1BP 基因敲除可显著升高酮体(3-羟基丁酸)和脂质代谢物(胆固醇、 α -亚麻酸以及脱氧胆酸)水平^[4]。胞外 A1BP 参与高密度脂蛋白(high density

[收稿日期] 2024-10-12

[修回日期] 2024-12-31

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82200363); 江西省卫生健康委科技计划项目(202130208)

[作者简介] 萧云, 硕士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化的机制研究, E-mail: xiaoyun5347@163.com。通信作者应如, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为动脉粥样硬化的机制研究, E-mail: yingru2005@163.com。

lipoprotein, HDL) 的代谢, 其通过与载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 结合, 调控胆固醇代谢及抑制血管新生。ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 是一种重要的胆固醇转运蛋白, 可促进胞内的胆固醇跨膜转运至 ApoA1。A1BP 亚基中第 115 ~ 123 位氨基酸序列是其与 ApoA1 结合的重要位点, 可通过增强 ApoA1 与巨噬细胞膜上 ABCA1 的结合, 促进胆固醇外流并抑制泡沫细胞形成^[5]。

脂筏 (lipid raft, LR) 是富含胆固醇和鞘磷脂的膜结构域, 参与信号转导和蛋白转运。A1BP 通过促进胆固醇外流破坏质膜上的 LR 结构, 进而调控细胞信号通路。Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 是识别病原体和损伤信号的受体, 其激活可以引发炎症反应, A1BP 选择性清除靶细胞质膜上过量的胆固醇, 导致 TLR4 相关的、富含胆固醇的 LR 表达减少, 进而抑制下游的炎症信号通路^[6-7]。在神经系统中, A1BP 通过调控小胶质细胞 TLR4 炎症信号通路及线粒体动力学, 拮抗阿尔茨海默病相关的氧化应激和神经退行性病变^[8]。线粒体 A1BP 通过其 N 端结构域与 E3 泛素连接酶、线粒体融合蛋白 1 (mitofusion 1, MFN1) 和 MFN2 相互作用, 促进 MFN1 和 MFN2 泛素化, 驱动线粒体自噬、抑制炎症反应和减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 从而缓解氧化应激对线粒体的损伤^[9]。综上所述, A1BP 通过调节胆固醇代谢、抑制炎症反应、促进线粒体自噬及抑制氧化应激等多重途径, 尤其凭借其独特的亚细胞定位与分子结构特性, 在血管新生调控中发挥重要作用。

2 血管新生

2.1 血管新生概述

血管新生指在既存的血管网络基础上形成新生血管的过程^[10]。其发生方式及功能具有多样性, 主要包括: 出芽式血管新生即通过内皮细胞迁移增殖增加微血管密度; 套叠式血管新生即通过血管内横向分割扩大血管表面积; 血管融合即通过毛细血管网络整合增加血流量; 血管新生拟态即非内皮细胞参与形成脉管样结构^[11]。这些方式在不同条件下可以动态转化和协同作用, 参与胚胎发育、组织再生及各种生理和病理进程。血管新生过程受多个信号通路精密调控, 包括血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、Notch、Wnt/ β -catenin、血管紧张素 1/2 (angiotensin 1/2,

Ang1/2)/Tie2 及磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 等信号通路。这些信号通路在血管新生的不同阶段发挥调控作用, 而 VEGF 信号通路在其中发挥主导作用, 通过降解血管基底膜并构建足细胞环、驱动内皮细胞出芽以及调控新生血管网络的构建和成熟等环节, 实现对血管新生过程的精密调控^[12-13]。

2.2 血管新生对心血管疾病的影响

2.2.1 血管新生参与动脉粥样硬化斑块内出血

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种以动脉内膜脂质沉积为始动因素, 最终形成粥样斑块阻塞血管的病理过程, 是冠心病和脑梗死等致命性心脑血管疾病的主要病因。脂质沉积、炎症反应和氧化应激共同促进 As 进展。其中, 氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 可以激活多种炎症介质并促进泡沫细胞形成。急性冠脉综合征是全球主要的死亡原因, 通常由 As 斑块破裂引发, 导致血小板迅速聚集和血栓形成, 进而阻塞冠状动脉。研究表明, 约 75% 的急性冠状动脉事件和约 60% 的症状性颈动脉疾病由 As 斑块破裂所致^[14]。斑块内出血 (intraplaque hemorrhage, IPH) 被认为是斑块破裂的主要诱因之一^[15]。

斑块内血管新生是 IPH 发生的重要结构基础。新生血管形成是由巨噬细胞主导的, 对斑块内缺氧和炎症等病理环境的代偿反应。巨噬细胞有两种表型: M1 型由干扰素和脂多糖活化, 分泌促炎因子; M2 型由 Th2 型细胞因子诱导产生, 具有抗炎作用。氧化应激、炎症反应以及某些促血管生成因子共同参与血管新生调控, 其中, 氧化应激通过增加 ROS 和 ox-LDL 的水平, 促进炎症因子表达并激活 VEGF, 促进血管新生。然而, 新生血管基底膜不连续, 内皮细胞间紧密连接稀少, 通透性高且结构脆弱, 易加剧斑块的不稳定性, 增加心血管事件风险。一项针对重度颈动脉粥样硬化的研究发现, IPH 的发生与 CD68⁺巨噬细胞浸润程度呈正相关, 同时代表新生血管形成的 CD31 也在斑块中高表达^[16]。斑块内血管新生的过程受多种生长因子和信号通路调控, 如 VEGF、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 家族以及 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导及转录活化因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和 Notch 信号通路^[17-18]。最新研究表明, 促红细胞生成素可通过 PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

(mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路促进 As 斑块内血管新生^[19]。这些因子和通路相互作用,共同调控血管新生的过程。

2.2.2 血管新生参与心血管疾病的治疗 斑块内血管新生是 As 进程中的关键环节,其异常增生和结构的不稳定性,对斑块进展及心血管事件的发生具有重要影响。因此,抗血管新生策略有望通过抑制 IPH 形成、延缓斑块进展以及稳定现有斑块,为 As 相关心血管疾病的治疗提供新途径。例如,三七皂苷 R1 通过抑制 Ang1-Tie2/PI3K-Akt 旁分泌信号通路,调节周细胞-内皮细胞的相互作用,进而抑制斑块内新生血管形成,发挥稳定斑块的作用^[20]。值得注意的是,血管新生在心血管疾病中亦有积极作用,促进有功能的冠状动脉分支或侧支循环形成,可恢复心肌缺血区血供,达到治疗冠心病的目的。川芎-赤芍药可以多靶点、多途径的差异化调节冠心病血管新生,一方面可促进有益血管新生以缓解心肌缺血,另一方面则抑制斑块内血管新生以对抗 As,其具体作用机制仍有待阐明^[21]。此外,血管生成细胞因子基质细胞衍生因子 1 α (stromal cell-derived factor-1 α , SDF-1 α) 被证实可改善心功能,用于缺血性心脏病的治疗^[22]。羟基红花黄色素 A 则通过激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)/VEGF-A/Notch1 信号通路,促进血管新生,减轻心肌缺血再灌注损伤^[23]。另一方面,声动力疗法通过产生 ROS 调控相关信号通路,可促进脂质外流、调节免疫反应、诱导巨噬细胞凋亡以及抑制斑块内炎症,从而有效抑制异常血管新生,最终减少斑块形成和破裂风险,降低心血管事件发生率^[24]。总之,血管新生在心血管疾病治疗中展现出双向调节作用:抑制斑块内血管新生有助于稳定斑块,而促进缺血心肌区域血管新生则能缓解心肌缺氧,减少心肌损伤。

3 A1BP 对血管新生的影响及机制

3.1 A1BP 通过促进胆固醇外流和抑制炎症反应来抑制血管新生

A1BP 具有抑制新生血管形成的作用,深入探究其抑制机制对心血管疾病(尤其是冠心病)的治疗具有重要意义。多项研究通过体外实验、离体实验及斑马鱼模型证实,A1BP 与 ApoA1 结合,可增强 HDL 与内皮细胞的最大结合能力,并加速 HDL 在质膜上的吸附-解离速率,进而提升内皮细胞胆固醇流出效率。该过程导致 LR 含量减少,干扰血管内

皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 的二聚化,最终抑制 VEGF 诱导的血管新生^[25]。同时,A1BP 还能增强 ApoA1 与巨噬细胞膜上 ABCA1 的结合,促进巨噬细胞胆固醇外流,抑制血管新生及炎症反应,进而稳定 As 斑块并降低心血管事件风险^[26]。A1BP 通过促进胆固醇外流调节 LR 并影响信号通路传导,这一调节作用可能不完全依赖于胆固醇外流的效率或者 ABCA1 的存在。最近一项研究表明,A1BP 可与磷脂酰肌醇 3-磷酸 (Phosphatidylinositol 3-phosphate, PI3P) 相互作用,增加细胞分裂周期蛋白 42 的丰度与活化,并诱导细胞骨架重排,此过程伴随 LR 丰度下降,提示 PI3P 依赖的细胞骨架重排可能参与 A1BP 调控 LR 的机制^[27]。在不同的环境下,HDL 可通过不同的经典信号通路双向调节血管新生:既可增强缺氧诱导的血管新生,也可抑制炎症驱动的血管新生。其中,cAMP 响应元件结合蛋白 3 调控因子 (cAMP-responsive element binding protein 3 regulatory factor, CREBRF) 和三联基序蛋白 2 (tripartite motif containing protein 2, TRIM2) 两个基因的表达在介导血管新生中发挥重要作用^[28]。A1BP 影响血管新生的具体机制或可由这两个基因出发切入探索。此外,关于 A1BP 能否通过提升 HDL 水平促进缺氧诱导的血管新生,仍有待进一步研究。

炎症反应通过诱导趋化因子分泌、减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 产生及增强血栓形成潜力驱动 As 进展。靶向炎症可抑制斑块内血管新生并稳定斑块。炎症反应激活巨噬细胞,促进其合成和分泌多种血管生成因子。研究表明,A1BP 下调会促进 PENT 诱导激酶 1 (PENT-induced kinase 1, PINK1) 蛋白降解,减少线粒体自噬,导致巨噬细胞线粒体代谢紊乱并诱导其向 M1 促炎表型转化。骨髓特异性 A1BP 缺失会增加巨噬细胞浸润和炎症反应。反之,A1BP 通过促进 PINK1 依赖的线粒体自噬和调控 M1/M2 巨噬细胞极化,降低 As 斑块内炎症水平,进而可能抑制斑块内血管新生及稳定粥样斑块,发挥抗 As 作用^[29-30]。此外,A1BP 还可通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,降低促炎因子的分泌和表达,抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的巨噬细胞炎症反应^[31]。促进胆固醇外流本身也具有抗炎效应,A1BP 可通过减少 TLR4 相关的 LR,抑制下游炎症信号通路。

γ -分泌酶是一个负责切割多种膜蛋白的酶复合体。A1BP 可触发 γ -分泌酶从 LR 向非 LR 区域重新定位,促进 Notch 切割并激活 Notch 信号通路,从而产生抑制血管新生的效应^[32]。虽然缺氧可以诱发血管新生以代偿组织供氧不足,但最新研究发现,在缺氧条件下,A1BP 可通过调节胆固醇代谢抑制 HIF-1 α 信号通路介导的血管新生^[33]。

综上所述,A1BP 对血管新生具有抑制作用,其作用机制具有多重性。A1BP 通过促进胆固醇外流降低 LR 水平,干扰 VEGFR2,抑制 VEGF 信号通路;也可通过影响 γ -分泌酶在 LR 的定位,进而激活 Notch 信号通路以抑制血管新生;还可通过 PINK1 依赖的线粒体自噬、M1/M2 巨噬细胞极化以及 MyD88/MAPK/NF- κ B 信号通路,显著抑制炎症反应,间接影响血管新生(图 1A 和图 1B)。

3.2 内质网应激可能参与 A1BP 调节血管新生的过程

内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)是细胞内质网中蛋白质折叠和修饰功能紊乱时所引发的一种细胞应激反应,其核心调控机制主要涉及肌醇需求酶 1 (inositol requiring enzyme 1,IRE1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase,PERK) 和转录激活因子 6 (activating transcription factor 6,ATF6) 信号通路。这些信号通路通过感知内质网中的未折叠蛋白,激活特定的激酶和转录因子,进而调控蛋白质合成、降解及折叠相关基因的表达^[34]。ERS 与血管新生之间存在复杂的双向调控关系,既可促进亦可抑制血管新生。在 ERS 状态下,内质网上的三大关键效应器被激活,包括剪接的 X-box 结合蛋白 1 (spliced X-box binding protein 1,XBP-1S)、ATF4 以及经过剪接的 ATF6。这些效应器作用于下游的血管生成因子,如 VEGF、白细胞介素 8 (interleukin-8,IL-8)、IL-6 等,从而驱动血管新生^[35]。其中,ERS 中 IRE1 α 可以通过其激酶活性激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase,JNK) 或 κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of nuclear factor κ B kinase,IKK) 信号通路诱导炎症反应发生,并通过 X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1,XBP1) 的剪接和受调控的 IRE1 依赖性 RNA 降解 (regulated IRE1 dependent RNA decay,RIDD) 机制上调促炎细胞因子肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、IL-6 和 IL-1 β 的表达;而 PERK 信号通路可促进 ATF4 的选择性翻译,驱动 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein,CHOP) 上调内质网氧化还原酶 1 α (endo-

plasmic reticulum oxidoreductase 1 α ,ERO1 α) 基因表达,诱导 ROS 产生,进而引发炎症反应^[36-38]。A1BP 作为一种重要的抗炎因子,可能通过调控 ERS 影响炎症反应,进而干预冠心病斑块内血管新生的进程。此外,当未折叠蛋白反应 (unfolded protein responses,UPR) 过度激活时,ERS 亦可损伤内皮功能,通过促进细胞凋亡等途径负向调节血管新生^[39-40]。

VEGF 本身可通过诱导 ROS 产生触发 ERS 和自噬,进而促进血管新生。研究表明,Rho/Rac 鸟嘌呤核苷酸交换因子 2 (Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor 2,ARHGEF2) 是 ERS 的一个新型下游效应因子,其介导的 ARHGEF2/内皮素 1 (endothelin-1,ET-1) 信号通路可促进血管新生^[41]。近年研究指出,ERS 与胆固醇代谢有着密切的联系,衣霉素处理人脐静脉内皮细胞诱导的 ERS 可刺激胆固醇合成和 Wnt/ β -catenin 信号通路的上调,导致内皮细胞功能障碍^[42]。谷胱甘肽 S 转移酶 α 4 (glutathione S transferase- α 4,GST- α 4) 通过抑制 ERS 减轻高脂血症诱导的血管内皮细胞增殖^[43]。在脂质超载的巨噬细胞模型中,参莲提取物通过促进溶酶体酸性脂肪酶-肝 X 受体 α (lysosomal acid lipase-liver X receptor α ,LAL-LXR α) 介导的胆固醇外流,显著缓解 ERS^[44]。鉴于胆固醇代谢的多个关键步骤(如合成和酯化)在内质网中进行,其失调可诱发 ERS,因此调节胆固醇稳态可能是缓解 ERS 的潜在策略。一项体外实验研究为 HDL 抑制 ERS 提供了依据: HDL 通过激活 Smoothed (一种信号通路受体) 抑制 ERS 诱导的胰岛 β 细胞凋亡^[45]。A1BP 与 ApoA1 结合后,不仅能抑制 ERS,还能抑制 CD36 介导的巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取及泡沫细胞的形成,A1BP、ApoA1 和 ABCA1 三者协同作用可产生更强的血管保护效应^[46]。综合 A1BP 对 HDL 功能、胆固醇外流效率、胆固醇代谢调控以及抗炎活性的积极影响,A1BP 很可能通过抑制 ERS 进而抑制血管新生(图 1C)。

4 总结与展望

斑块内血管新生易导致 IPH 并促进不稳定斑块进展。因此,靶向抑制血管新生对于稳定斑块和延缓 As 发展具有独特的价值。A1BP 是一种具有多种生物学功能的分泌蛋白,其与胆固醇代谢、炎症反应和血管新生密切相关,可通过调节血管新生影响心血管疾病的进展。现有研究表明,A1BP 抑

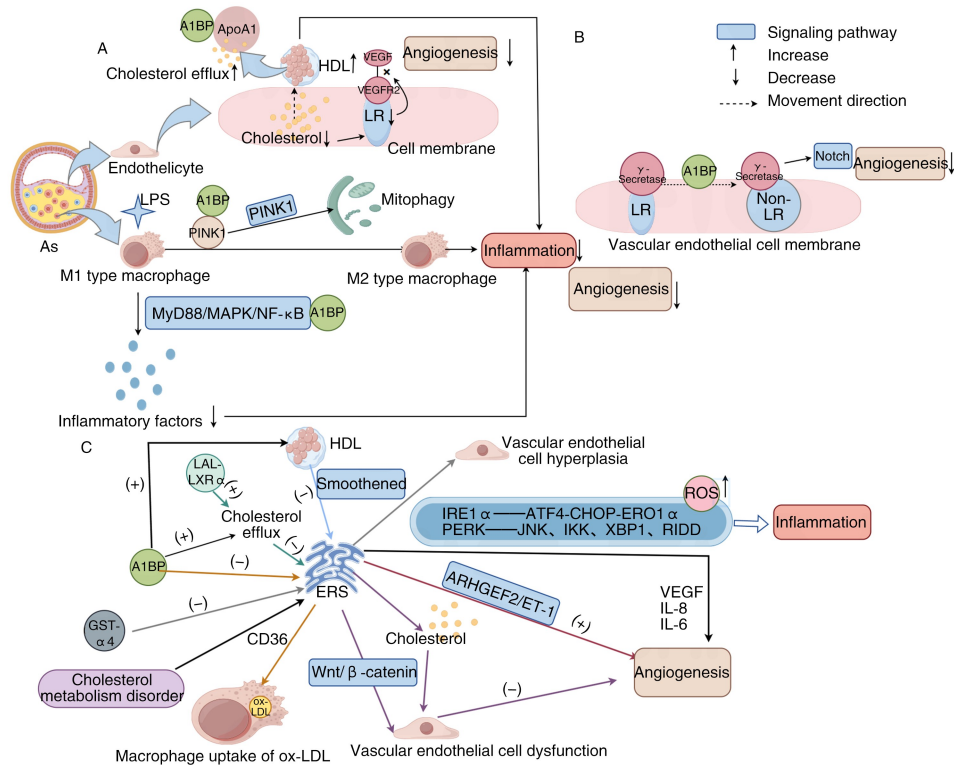


图 1. A1BP 对血管新生的影响机制

A 和 B 为 A1BP 通过促进胆固醇流出和抑制炎症反应来抑制血管新生; C 为 ERS 对胆固醇代谢、炎症反应、血管新生的影响。Angiogenesis: 血管新生; Cholesterol: 胆固醇; Cholesterol efflux: 胆固醇流出; Non-LR: 非脂筏区; Mitophagy: 线粒体自噬; Inflammatory factors: 炎症因子; Inflammation: 炎症; γ -Secretase: γ -分泌酶; M1 type macrophage: M1 型巨噬细胞; M2 type macrophage: M2 型巨噬细胞; Vascular endothelial cell membrane: 血管内皮细胞细胞膜; Vascular endothelial cell dysfunction: 血管内皮细胞受损; Vascular endothelial cell hyperplasia: 血管内皮细胞增殖; Cholesterol metabolism disorder: 胆固醇代谢紊乱; Macrophage uptake of ox-LDL: 巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白; Signaling pathway: 信号通路; Increase: 增加; Decrease: 减少; Movement direction: 移动方向。

Figure 1. Regulatory mechanisms of A1BP on angiogenesis

制血管新生的机制涉及多条复杂信号通路: 通过促进胆固醇外流, 降低 LR 水平, 干扰 VEGFR2 二聚化, 从而抑制 VEGF 诱导的血管新生; 通过影响 γ -分泌酶介导的 Notch 信号通路抑制血管新生; 通过调控 PINK1 依赖的线粒体自噬、M1/M2 巨噬细胞极化以及 MyD88/MAPK/NF- κ B 信号通路, 抑制炎症反应, 间接影响血管新生。此外, ERS 可能参与 A1BP 抑制血管新生的过程, 且此过程可能与胆固醇外流以及抗炎效应有关。然而, ERS 在此过程中的具体作用机制, 以及 A1BP 抑制血管新生的具体分子机制, 仍有待深入阐明。在心血管疾病的治疗策略中, A1BP 在血管新生中的调控作用为 As 的治疗提供了新的视角, 尤其在抑制 IPH 和稳定易损斑块方面潜力显著。深入探究 A1BP 调控血管新生的具体机制, 将有助于开发新型靶点药物来治疗相关疾病。未来的临床试验亟须评估 A1BP 调节剂在心血管疾病治疗中的安全性和有效性, 为心血管疾病的精准干预提供更多选择。

[参考文献]

- [1] RITTER M, BUECHLER C, BOETTCHER A, et al. Cloning and characterization of a novel apolipoprotein A-I binding protein, AI-BP, secreted by cells of the kidney proximal tubules in response to HDL or ApoA-I[J]. Genomics, 2002, 79(5): 693-702.
- [2] JHA K N, SHUMILIN I A, DIGILIO L C, et al. Biochemical and structural characterization of apolipoprotein A-I binding protein, a novel phosphoprotein with a potential role in sperm capacitation[J]. Endocrinology, 2008, 149(5): 2108-2120.
- [3] KREMER L S, DANHAUSER K, HEREBIAN D, et al. NAXE mutations disrupt the cellular NAD(P)HX repair system and cause a lethal neurometabolic disorder of early childhood[J]. Am J Hum Genet, 2016, 99(4): 894-902.
- [4] KIM J D, ZHOU T, ZHANG A, et al. A1BP regulates metabolism of ketone and lipids but not mitochondrial respiration[J]. Cells, 2022, 11(22): 3643.
- [5] ZHANG M, LI L, XIE W, et al. Apolipoprotein A-1 bind-

- ing protein promotes macrophage cholesterol efflux by facilitating apolipoprotein A-1 binding to ABCA1 and preventing ABCA1 degradation [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 248: 149-159.
- [6] CHOI S, CHOI S H, BASTOLA T, et al. AIBP: a new safeguard against glaucomatous neuroinflammation [J]. *Cells*, 2024, 13(2): 198.
- [7] QIU X, LUO J, FANG L, et al. AIBP, angiogenesis, hematopoiesis, and atherogenesis [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2020, 23(1): 1.
- [8] KIM Y S, CHOI S H, KIM K Y, et al. AIBP controls TLR4 inflammarrafts and mitochondrial dysfunction in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 245.
- [9] CHOI S H, AGATISA-BOYLE C, GONEN A, et al. Intracellular AIBP (apolipoprotein A-I binding protein) regulates oxidized LDL (low-density lipoprotein)-induced mitophagy in macrophages [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(2): e82-e96.
- [10] RISAU W. Mechanisms of angiogenesis [J]. *Nature*, 1997, 386(6626): 671-674.
- [11] DUDLEY A C, GRIFFIOEN A W. The modes of angiogenesis: an updated perspective [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(4): 477-480.
- [12] 向本旭, 刘婷婷, 孙芳玲, 等. VEGF 相关信号通路在血管新生中的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2015(12): 81-86.
- XIANG B X, LIU T T, SUN F L, et al. Advances in research on VEGF-related signaling pathways in angiogenesis [J]. *Chin J Comp Med*, 2015(12): 81-86.
- [13] MANNING D, RIVERA E J, SANTANA L F. The Life cycle of a capillary: mechanisms of angiogenesis and rarefaction in microvascular physiology and pathologies [J]. *Vascul Pharmacol*, 2024, 156: 107393.
- [14] STEFANADIS C, ANTONIOU C K, TSIACHRIS D, et al. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: current perspectives [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005543.
- [15] BREZINSKI M, WILLARD F, RUPNICK M. Inadequate intimal angiogenesis as a source of coronary plaque instability: implications for healing [J]. *Circulation*, 2019, 140(23): 1857-1859.
- [16] BALMOS I A, SLEVIN M, BRINZANIUC K, et al. Intraplaque neovascularization, CD68⁺ and iNOS2⁺ macrophage infiltrate intensity are associated with atherothrombosis and intraplaque hemorrhage in severe carotid atherosclerosis [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(12): 3275.
- [17] 王艳蕾, 颜旭, 刘春华, 等. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(8): 732-736.
- WANG Y L, YAN X, LIU C H, et al. Research progress of angiogenesis in atherosclerotic plaque [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(8): 732-736.
- [18] ZAMANI M, SKAGEN K, LINDBERG B, et al. Relationship between fibroblast growth factor in plasma and carotid plaque neovascularization: a pilot study [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1385377.
- [19] WANG Y, LI Y, LIU D. Erythropoietin promoted intraplaque angiogenesis by PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Tissue Cell*, 2023, 82: 102084.
- [20] LI Y, ZHANG L, YANG W, et al. Notoginsenoside R1 decreases intraplaque neovascularization by governing pericyte-endothelial cell communication via Ang1/Tie2 axis in atherosclerosis [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(8): 4036-4052.
- [21] 袁蓉, 信琪琪, 李芃琪, 等. 川芎-赤芍药对差异性调节冠心病血管新生的研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(1): 209-212.
- YUAN R, XIN Q Q, LI P Q, et al. Effect of Chuanxiong rhizoma-paeoniae radix rubra herb pair on differential regulation of angiogenesis in coronary heart disease [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2023, 18(1): 209-212.
- [22] MULLIS D M, PADILLA-LOPEZ A, WANG H, et al. Stromal cell-derived factor-1 alpha improves cardiac function in a novel diet-induced coronary atherosclerosis model, the SR-B1 Δ CT/LDLR KO mouse [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 395: 117518.
- [23] GE C, MENG D, PENG Y, et al. The activation of the HIF-1 α -VEGFA-Notch1 signaling pathway by hydroxysafflower yellow A promotes angiogenesis and reduces myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 142(Pt A): 113097.
- [24] ZHANG Y, YANG Y, FENG Y, et al. Sonodynamic therapy for the treatment of atherosclerosis [J]. *J Pharm Anal*, 2024, 14(5): 100909.
- [25] FANG L, CHOI S H, BAEK J S, et al. Control of angiogenesis by AIBP-mediated cholesterol efflux [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 118-122.
- [26] ZHU L, PARKER M, ENEMCHUKWU N, et al. Combination of apolipoprotein-A-I/apolipoprotein-A-I binding protein and anti-VEGF treatment overcomes anti-VEGF resistance in choroidal neovascularization in mice [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 386.
- [27] LOW H, MUKHAMEDOVA N, CAPETTINI L D S A, et al. Cholesterol efflux-independent modification of lipid rafts by AIBP (apolipoprotein A-I binding protein) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(10): 2346-2359.
- [28] WONG N K P, CHEUNG H, SOLLY E L, et al. Explo-

- ring the roles of CREBRF and TRIM2 in the regulation of angiogenesis by high-density lipoproteins [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): 1903.
- [29] DUAN M, CHEN H, YIN L, et al. Mitochondrial apolipoprotein A-I binding protein alleviates atherosclerosis by regulating mitophagy and macrophage polarization [J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 60.
- [30] 陈海南. AIBP 调控线粒体自噬对巨噬细胞 M1/M2 极化及动脉粥样硬化的影响和机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- CHEN H N. The effect of apolipoprotein A1 binding protein mediated-mitophagy on the macrophage M1/M2 polarization and the progression of atherosclerosis [D]. Hengyang: University of South China, 2019.
- [31] 张敏. AIBP 对 ABCA1 介导的胆固醇流出和动脉粥样硬化的影响及机制 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- ZHANG M. The effects and mechanisms of AIBP on ABCA1-mediated cholesterol efflux and the development of atherosclerosis [D]. Hengyang: University of South China, 2017.
- [32] MAO R, MENG S, GU Q, et al. AIBP limits angiogenesis through γ -secretase-mediated upregulation of notch signaling [J]. *Circ Res*, 2017, 120(11): 1727-1739.
- [33] JIANG Y, LI X, LIU Q, et al. Apolipoprotein A-I binding protein inhibits the formation of infantile hemangioma through cholesterol-regulated hypoxia-inducible factor 1 α activation [J]. *J Invest Dermatol*, 2024, 144(3): 645-658.
- [34] CHEN X, SHI C, HE M, et al. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 352.
- [35] 蔡佳伦, 刘双全. 内质网应激与病理性血管生成相关疾病 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(4): 342-348.
- CAI J L, LIU S Q. Endoplasmic reticulum stress and pathological angiogenesis related diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2021, 29(4): 342-348.
- [36] EUGENE S P, REDDY V S, TRINATH J. Endoplasmic reticulum stress and intestinal inflammation: a perilous union [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 543022.
- [37] ZITO E. ERO1: A protein disulfide oxidase and H₂O₂ producer [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 83: 299-304.
- [38] REN Q, LIU Z, WU L, et al. C/EBP β : the structure, regulation, and its roles in inflammation-related diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115938.
- [39] BINET F, SAPIEHA P. ER stress and angiogenesis [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(4): 560-575.
- [40] DUAN Q, NI L, WANG P, et al. Deregulation of XBP1 expression contributes to myocardial vascular endothelial growth factor- α expression and angiogenesis during cardiac hypertrophy in vivo [J]. *Aging Cell*, 2016, 15(4): 625-633.
- [41] ZHU Y, LIU W, WANG Z, et al. ARHGEF2/EDN1 pathway participates in ER stress-related drug resistance of hepatocellular carcinoma by promoting angiogenesis and malignant proliferation [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 652.
- [42] YE H, LIU Q, WANG Y, et al. The effect of cholesterol efflux on endothelial dysfunction caused by oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5939.
- [43] ZHOU C, ZHONG Y, CHU Y, et al. Glutathione S-transferase α 4 alleviates hyperlipidemia-induced vascular neointimal hyperplasia in arteriovenous grafts via inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 84(1): 58-70.
- [44] NIE C X, DU X K, YANG L N, et al. Shenlian extract protected ox-LDL-loaded macrophages against ER stress by promoting LAL-LXR α mediated cholesterol flux [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116721.
- [45] YALCINKAYA M, KERKSIEK A, GEBERT K, et al. HDL inhibits endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis of pancreatic β -cells in vitro by activation of Smoothed [J]. *J Lipid Res*, 2020, 61(4): 492-504.
- [46] JACKSON A O, RAHMAN G A, LONG S. Apolipoprotein-AI and AIBP synergetic anti-inflammation as vascular diseases therapy: the new perspective [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(8): 3065-3078.

(此文编辑 王颖)