

本文引用: 胡凤丽, 王鹏飞, 陆梅, 等. 血管纤维化的分子机制及研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(3): 271-276. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.03.011.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-03-0271-06

· 文献综述 ·

血管纤维化的分子机制及研究进展

胡凤丽¹, 王鹏飞¹, 陆梅², 张新金²

1. 河北医科大学研究生院, 河北省石家庄市 050000; 2. 云南大学附属医院心血管内科, 云南省昆明市 650000

[摘要] 血管纤维化是心血管疾病进展的核心病理过程, 其特征为血管壁中细胞外基质 (ECM) 的异常沉积与重塑, 最终导致血管弹性丧失、血流动力学紊乱及终末器官损伤。该过程涉及血管平滑肌细胞 (VSMC) 表型转化、内皮-间质转化 (EndMT) 及炎症纤维化网络激活, 其机制包括多细胞交互、信号通路串扰及表观遗传调控。本文系统综述了血管纤维化的病理生理基础、关键的分子及信号网络, 结合当前研究现状, 探讨了潜在治疗靶点与临床转化挑战, 并对未来发展方向进行了展望。

[关键词] 血管纤维化; 细胞外基质; 内皮-间质转化; 分子机制; 靶向治疗

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Molecular mechanism and research progress of vascular fibrosis

HU Fengli¹, WANG Pengfei¹, LU Mei², ZHANG Xinjin²

1. Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Yunnan University, Kunming, Yunnan 650000, China

[ABSTRACT] Vascular fibrosis is the core pathological process of cardiovascular disease progression, which is characterized by abnormal deposition and remodeling of extracellular matrix (ECM) in the vascular wall. This results in the loss of vascular elasticity, hemodynamic derangement, and end-organ damage. This process involves the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cell (VSMC), endothelial-mesenchymal transition (EndMT), and activation of inflammatory-fibrotic networks. The mechanisms include multicellular interactions, signaling pathway crosstalk, and epigenetic regulation. This article systematically reviews the pathophysiological basis, key molecules and signaling networks of vascular fibrosis, discusses potential therapeutic targets and clinical translation challenges based on current research status, and provides an outlook on future development directions.

[KEY WORDS] vascular fibrosis; extracellular matrix; endothelial-mesenchymal transition; molecular mechanism; targeted therapy

依据全球疾病负担研究, 自 1990 年以来, 心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的发病率与死亡率呈持续上升态势^[1]。在过去十年里全球 CVD 死亡人数增加了 12.5%。CVD 是全球范围内导致死亡和残疾的主要原因, 对个人、家庭和医疗系统造成了巨大的经济和社会压力^[2]。血管纤维化是多种 CVD (如高血压、动脉粥样硬化、糖尿病血管病变) 的共同病理终点^[3], 而且能通过影响血管功能和心肌血液供应, 直接或间接地导致心脏功能受

损。尽管已有大量研究揭示了血管纤维化在心脏病理中的重要性, 但其具体分子机制和潜在治疗靶点仍需进一步探索, 尤其是目前尚无特异性抗血管纤维化的治疗方案, 因此深入探究血管纤维化的分子机制并加深其与心脏病理关系的理解, 对于开发靶向干预策略和改善患者预后具有重要意义。本文聚焦于血管纤维化的病理生理基础、关键的分子及信号网络 (图 1), 希望为未来血管纤维化靶向干预提供思路。

[收稿日期] 2025-04-27

[修回日期] 2025-07-05

[基金项目] 河北省重点研发计划项目 (223777148D)

[作者简介] 胡凤丽, 博士, 研究方向为心血管病, E-mail: 1026843851@qq.com。通信作者张新金, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管病, E-mail: zxjgry2004@sina.com。

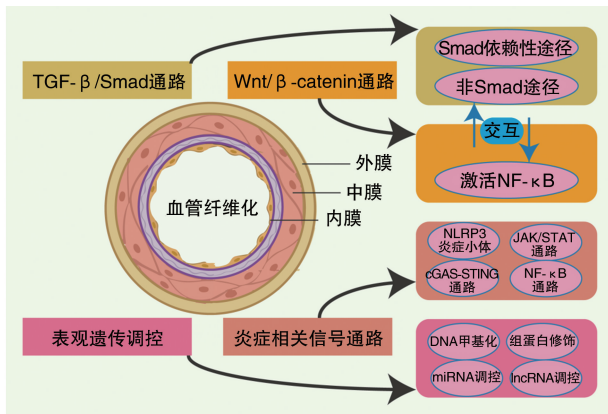


图 1. 血管纤维化的分子机制及研究进展

TGF- β : 转化生长因子 β (transforming growth factor- β); Smad: Smad 蛋白 (smad-and mad-related protein); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor- κ B); NLRP3: NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3); JAK: 酪氨酸激酶 (janus kinase); STAT: 信号转导与转录激活因子 (signal transducers and activators of transcription); cGAS-STING: 环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白 (cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes)。

Figure 1. Molecular mechanism and research progress of vascular fibrosis

1 血管纤维化结构变化及病理生理机制

血管壁由三层膜结构构成,其中包括由内皮细胞 (endothelial cell, EC) 组成的内膜、由血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 组成的中膜,以及由结缔组织与成纤维细胞相互作用而形成的外膜^[4]。其中成纤维细胞参与血管壁细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白的产生和沉积,并通过表达不同亚型胶原影响纤维化过程^[5]。虽然血管纤维化与组织纤维化都涉及 ECM 的异常沉积,但它们的细胞来源和病理表现存在差异。组织纤维化常由成纤维细胞及相关间充质干细胞主导,且往往表现为相应组织器官的功能障碍 (肝硬化、肺纤维化等)^[6]。而血管纤维化主要涉及 VSMC 及 EC,往往导致血管僵硬、动脉粥样硬化和高血压等表现^[7]。以上这些差异反映了血管纤维化在机制及临床表现的独特性,也为针对性治疗提供了理论基础。

1.1 ECM 异常沉积

ECM 是细胞赖以生存的内部环境,富含胶原蛋白、弹性蛋白、糖胺聚糖、蛋白多糖及纤维连接蛋白、层粘连蛋白等^[8-9]。在纤维化进程中,ECM 胶原蛋白过度沉积 (尤其是 I 型和 III 型胶原蛋白),致使血管壁僵硬程度升高。而弹性蛋白含量的减少以及弹性纤维的断裂会降低血管的弹性。此外,基质金

属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和组织型金属蛋白酶抑制剂通过影响 ECM 降解和合成调控血管纤维化^[10]。其中, MMP-2 和 MMP-9 活化后会促进胶原蛋白沉积,进而加剧纤维化;而 MMP-1 和 MMP-13 则主要参与胶原蛋白的降解过程^[11]。

1.2 血管细胞表型转化

1.2.1 EC EC 可以通过内皮-间质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 直接参与纤维化过程^[12]。肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 已被证明为 EndMT 的驱动因子^[13]。EC 发生 EndMT 时,血管内皮钙黏蛋白、紧密连接蛋白 5 和血小板内皮细胞黏附分子的表达水平降低;与此同时,间质标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -smooth muscle actin, α -SMA) 和纤维连接蛋白的表达上调^[12]。此外 EC 能通过分泌内皮素 1 等促纤维化因子参与纤维化过程,并且分泌炎症因子和趋化因子招募免疫细胞,进一步加剧纤维化^[14]。

1.2.2 VSMC 在血管纤维化过程中 VSMC 能由收缩型向合成型转化^[15],并且能向成纤维细胞样细胞转分化^[16]。收缩型 VSMC 主要通过表达 α -SMA 和平滑肌蛋白 22 α (smooth muscle protein 22 alpha, SM22 α) 维持血管张力^[15]。但在病理因素 (如炎症因子、氧化应激和机械应力等) 的诱导下, α -SMA、SM22 α 的表达降低,同时 I 型胶原蛋白 α 1 链 (collagen type I alpha 1 chain, COL1A1) 以及骨膜蛋白 (periostin, POSTN) 呈高表达。此外,胶原 I/III 和纤维连接蛋白的合成增加,进而引发血管纤维化。研究表明, SM22 α 缺陷的小鼠通过与经典转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 信号通路相互作用,加剧血管纤维化, SM22 α 是预防血管纤维化的潜在治疗靶点^[17]。

最近研究发现 VSMC 向成纤维样细胞表型转分化能促进动脉粥样硬化斑块破裂后的修复和稳定,减少斑块破裂后不完全修复所造成的级联损伤反应^[16]。大鼠模型研究表明,血管紧张素 II 1 型受体自身抗体可促使 VSMC 细胞表型发生转化,从而引发血管纤维化^[18]。此外,近年研究通过单细胞 RNA 测序发现,小鼠动脉损伤模型中存在高表达 POSTN 和 COL1A1 等基因的 VSMC 亚群,这一亚群细胞的比例与纤维化程度呈正相关^[19]。而且在人类动脉粥样硬化斑块中,研究者同样发现了类似的促纤维化 VSMC 亚群^[19]。

1.2.3 成纤维细胞及周细胞 在血管纤维化进程中,会出现成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化。

肌成纤维细胞可大量分泌胶原蛋白和弹性蛋白,从而推动纤维化的发展^[20]。此外,成纤维细胞能够分泌 TGF- β 、血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子等促纤维化因子加剧纤维化^[21]。而且成纤维细胞通过表达不同胶原亚型基因参与调节 ECM 蛋白的产生和沉积,进而影响纤维化过程。

周细胞通过与 EC 相互作用,影响血管的稳定性。在病理条件下,血管周细胞能够分化为肌成纤维细胞。研究发现,在微血管损伤模型中,整合素 $\beta 1$ (integrin-beta 1, ITG- $\beta 1$) 对微血管内皮细胞的旁分泌信号通路起到调控作用,进而诱导周细胞分化为肌成纤维细胞,最终导致组织纤维化^[22]。

1.2.4 免疫细胞 免疫细胞能直接或间接激活成纤维细胞,在血管纤维化的发生和发展中扮演重要角色^[23]。其中巨噬细胞是血管纤维化的关键免疫细胞,首先其通过分泌 TGF- β 、IL-1 β 等促纤维化因子影响血管纤维化^[24]。其次,这些因子促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化,进而导致 ECM 合成及沉积^[24]。而且巨噬细胞的极化状态对血管纤维化有显著影响,M1 型巨噬细胞能分泌促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 直接激活肌成纤维细胞,并通过分泌趋化因子招募成纤维细胞,促进纤维化^[7,25]。而在炎症后期被激活的 M2 型巨噬细胞通过分泌抗炎细胞因子和促纤维化因子,促进组织重塑和纤维化^[7,25]。研究发现在缺氧条件下,缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 可以促进巨噬细胞向 M2 型极化,从而引起血管纤维化^[26]。此外, HIF-1 α 能够促进调节性 T 细胞的积聚,进而抑制细胞毒性 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活性,加重血管纤维化^[26]。

2 关键信号通路及靶向潜能

2.1 TGF- β /Smad 通路

不同细胞来源的 TGF- β 可能发挥着不同的作用,巨噬细胞产生的 TGF- β 通常表现出伤口愈合和促纤维化活性,调节性 T 细胞来源的 TGF- β 则起抗炎和抗纤维化的作用^[27]。TGF- β 能通过 Smad 蛋白(sma-and mad-related protein, Smad) 依赖性途径及非 Smad 途径发挥作用,Smad 依赖性途径时激活 COL1A1 和 α -SMA 的转录^[28]。而非 Smad 途径中,TGF- β 促进 VSMC 增殖和 EC 的迁移和侵袭,影响 ECM 重塑,进一步加剧纤维化反应^[29]。研究发现 TGF- β 受体 I 型激酶抑制剂 Galunisertib

(LY2157299), 能通过减少胶原蛋白合成和促进 ECM 降解发挥抗纤维化作用^[30]。在 I 期临床试验中,未检测到 Galunisertib 存在严重心脏毒性,但全面抑制 TGF- β 信号通路或许会引发免疫抑制等严重不良反应^[31]。最近有研究发现高糖通过激活 EndMT 促进纤维化,而使用 TGF- β 抑制剂能改善 EndMT^[32]。

2.2 Wnt/ β -catenin 通路

Wnt/ β -catenin 信号通路在血管纤维化过程中,通过调控细胞增殖、分化及 ECM 沉积发挥关键作用。 β -catenin 通过与转录因子相结合,启动细胞周期蛋白 D1、MMP-9 等基因的转录过程,进而促进 VSMC 的增殖^[33]。此外, Wnt/ β -catenin 通路与 TGF- β 通路之间存在复杂交互作用,这种交互作用可能通过共同调控纤维化相关基因靶点,进而形成促纤维化正反馈^[34]。而且 Wnt/ β -catenin 可激活核因子 κB (nuclear factor-kappa B, NF- κB) 通路,促进巨噬细胞浸润及促纤维化细胞因子释放,进一步驱动成纤维细胞向肌成纤维细胞转化^[34]。一些研究证实,小分子抑制剂(如 ICG-001、XAV939 等)能靶向 Wnt/ β -catenin 通路发挥抗纤维化作用^[35-36]。

2.3 炎症相关信号通路

炎症因子如 TNF- α 和 IL-13 可以显著影响成纤维细胞的胶原蛋白合成,通过抑制这些炎症因子的作用或其下游信号通路可以有效减轻纤维化^[37]。此外,NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体激活会生成活性 IL-1 β , 进而诱导 TGF- β 和 PDGF 释放,激活 VSMC 和成纤维细胞,形成促纤维化的正反馈循环^[38]。研究发现, NLRP3 抑制剂 MCC950 在减轻炎症同时能抗心肌纤维化^[39]。最近研究发现,脂肪间充质干细胞来源的外泌体能调控心脏成纤维细胞自噬和 NLRP3 炎症小体平衡,减轻心肌梗死后心肌纤维化程度^[40]。另外研究证实,IL-11 中和抗体能减轻炎症反应,并且抑制成纤维细胞活化^[41]。托法替尼是一种酪氨酸激酶(janus kinase, JAK) 抑制剂,不仅能抑制炎症因子和促纤维化因子的信号传导,还能抑制成纤维细胞的活化和增殖,减少胶原蛋白和其他 ECM 成分的合成^[42]。

NF- κB 是炎症反应中的关键转录因子,能够被多种炎症信号激活,促进炎症细胞因子的表达,从而加剧纤维化^[43]。研究证实,沉默调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 通过影响 NF- κB 的核转位,发挥抗炎和抗纤维化作用^[44]。而环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激蛋白(cyclic GMP-AMP

synthase-stimulator of interferon gene, cGAS-STING) 通路激活能够驱动持续性炎症反应, 促进血管纤维化^[45]。

2.4 表观遗传调控

表观遗传学通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑和非编码 RNA 等方式调控基因表达^[46]。TGF- β 启动子区低甲基化可能导致 TGF- β 的持续高表达, 从而加剧纤维化^[47]。而十一易位蛋白 2 (ten-eleven translocation 2, TET2) 通过介导 DNA 去甲基化促进促纤维化基因表达^[48]。含 Jumonji 结构域蛋白 3 (Jumonji domain containing-3, JMJD3) 是一种特异性组蛋白去甲基化酶, 能够催化组蛋白 H3K27me3 (H3 第 27 位赖氨酸三甲基化) 的去甲基化, 进而抑制 TGF- β 信号通路的激活。抑制 JMJD3 会导致 TGF- β 1、Smad3 表达增加, 进而加剧纤维化^[49]。此外, 组蛋白乙酰化和甲基化等修饰能够调控成纤维细胞的活化和 ECM 沉积^[46]。组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 通过调控基因表达和细胞功能, 在纤维化过程中发挥重要作用。HDAC 抑制剂通过调节基因表达和蛋白质功能, 表现出良好的抗炎及抗纤维化潜力^[50]。

在血管纤维化进程中, 微小 RNA (microRNA,

miRNA) 通过对关键信号通路和靶基因的调控, 对血管纤维化产生影响。其中, miR-21 在心脏纤维化中的高表达与疾病的进展紧密相关, 抑制 miR-21 的表达可减轻心脏纤维化^[51]。miR-29 家族 (包括 miR-29a、miR-29b 和 miR-29c) 通过靶向调控 ECM 相关基因表达, 抑制纤维化进程^[52]。此外, miR-221 和 miR-222 能够促进 VSMC 增殖^[53]。

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) H19 可通过海绵吸附作用结合 miR-29b, 从而解除其对胶原合成的抑制^[54]。肺腺癌转移相关转录本 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 在血管纤维化中通过激活 TGF- β /Smad 通路, 促进 VSMC 增殖和 ECM 沉积^[55]。生长抑制特异性基因 5 (growth arrest-specific 5, GAS5) 可与 miR-21 结合, 抑制 TGF- β /Smad 信号通路的活化, 进而减轻纤维化^[56]。INK4 位点反义非编码 RNA (antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL) 能够介导组蛋白 H3K27me3 修饰, 使抗纤维化基因沉默; 此外, 它还可通过激活 TGF- β /Smad 信号通路, 上调胶原蛋白和纤维连接蛋白的表达, 进而导致 ECM 过度沉积^[57-58]。表 1 总结了纤维化病理生理过程中关键分子的作用功能及其靶向策略。

表 1. 血管纤维化病理生理过程中的关键分子

Table 1. Key molecules in the pathophysiological process of vascular fibrosis

分子	作用	机制	靶向策略
TGF- β	促纤维化	激活 Smad2/3, 驱动 VSMC 表型转化和 ECM 合成	抑制剂 (Galunisertib)
β -catenin	促纤维化	促进 VSMC 增殖	抑制剂 (ICG-001、XAV939)
NLRP3	促纤维化	炎症小体组件, 介导 IL-1 β 成熟与释放	抑制剂 (MCC950)
ITG- β 1	促纤维化	诱导周细胞向肌成纤维细胞转化	抑制剂
HDAC	促纤维化	促成纤维细胞活化	抑制剂
MALAT1	促纤维化	促进 VSMC 增殖和 ECM 沉积	抑制剂
ANRIL	促纤维化	上调 TGF- β 通路并促进胶原 (COL1A1/COL3A1) 表达	抑制剂
miR-21	促纤维化	抑制 PTEN, 激活 PI3K/Akt 通路, 促进 VSMC 增殖和纤维化	拮抗剂
miR-29b	抗纤维化	抑制 COL1A1、COL3A1 和 ELN 表达	模拟物
SIRT1	抗纤维化	去乙酰化组蛋白, 抑制促纤维化基因转录	激活剂
JMJD3	抗纤维化	去 H3K27me3 修饰抑制 TGF- β 1	激活剂
GAS5	抗纤维化	结合 miR-21, 抑制 TGF- β /Smad 信号通路	激活剂
H19	抗纤维化	解除对 miR-29b 吸附, 恢复对胶原合成的抑制作用	抑制剂

注: PTEN: 磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog); PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); Akt: 蛋白激酶 B (protein kinase B); ELN: 弹性蛋白 (elastin)。

3 小结与展望

血管纤维化的病理表型研究正从单一分子机制朝着多细胞交互及信号通路网络调控分析迈进。

其中, TGF- β /Smad、Wnt/ β -catenin 和炎症纤维化轴作为核心调控枢纽, 同时研究还发现了一些关键分子可作为潜在干预靶点。然而, 由于血管纤维化的病理机制极为复杂, 涉及多种细胞类型和信号通路

间的相互作用,且目前缺少可靠的生物标志物来诊断和监测血管纤维化的进展,这就限制了治疗效果的评估。此外,部分潜在的抗纤维化药物可能会引发严重的不良反应,从而限制了其临床应用。未来研究应聚焦于单细胞多组学、人工智能和精准递送技术,以此开发精准抗纤维化策略,最终实现心血管疾病的逆转治疗。

[参考文献]

- [1] MENSAH G A, MYERS T, SCHMELZER R, et al. Turning data into action: the JACC global burden of cardiovascular diseases and risks interactive tool and resources[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(24): 2610-2613.
- [2] LI Y, HU H, CHU C, et al. Mitochondrial calcium uniporter complex: an emerging therapeutic target for cardiovascular diseases (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2025, 55(3): 40.
- [3] MATEUS GONÇALVES L, PEREIRA E, WERNECK DE CASTRO J P, et al. Islet pericytes convert into profibrotic myofibroblasts in a mouse model of islet vascular fibrosis[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(8): 1564-1575.
- [4] ZHANG X, TIAN H, XIE C, et al. The role and mechanism of vascular wall cell ion channels in vascular fibrosis remodeling[J]. *Channels (Austin)*, 2024, 18(1): 2418128.
- [5] LI W, SU S A, CHEN J, et al. Emerging roles of fibroblasts in cardiovascular calcification[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1808-1816.
- [6] HABIBIE H, ADHYATMIKA A, SCHAAFSMA D, et al. The role of osteoprotegerin (OPG) in fibrosis: its potential as a biomarker and/or biological target for the treatment of fibrotic diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 228: 107941.
- [7] HUA R, GAO H, HE C, et al. An emerging view on vascular fibrosis molecular mediators and relevant disorders: from bench to bed[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1273502.
- [8] PATIL M S, CARTLAND S P, KAVURMA M M. TRAIL signals, extracellular matrix and vessel remodelling[J]. *Vasc Biol*, 2020, 2(1): R73-R84.
- [9] COURBOT O, ELOSEGUI-ARTOLA A. The role of extracellular matrix viscoelasticity in development and disease[J]. *NPJ Biol Phys Mech*, 2025, 2(1): 10.
- [10] GIANNANDREA M, PARKS W C. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(2): 193-203.
- [11] GEERVLIE E, MORENO S, BAIAMONTE L, et al. Matrix metalloproteinase-1 decorated polymersomes, a surface-active extracellular matrix therapeutic, potentiates collagen degradation and attenuates early liver fibrosis[J]. *J Control Release*, 2021, 332: 594-607.
- [12] TESTAI L, BRANCALEONE V, FLORI L, et al. Modulation of EndMT by hydrogen sulfide in the prevention of cardiovascular fibrosis[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6): 910.
- [13] QIAN C, DONG G, YANG C, et al. Broadening horizons: molecular mechanisms and disease implications of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23(1): 16.
- [14] ROMANO E, ROSA I, FIORETTO B S, et al. The contribution of endothelial cells to tissue fibrosis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2024, 36(1): 52-60.
- [15] ASHRAF J V, AL HAJ ZEN A. Role of vascular smooth muscle cell phenotype switching in arteriogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10585.
- [16] ZHAI M, LEI Z, SHI Y, et al. TEAD1-mediated trans-differentiation of vascular smooth muscle cells into fibroblast-like cells contributes to the stabilization and repair of disrupted atherosclerotic plaques[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(5): e2407408.
- [17] SHEN J, JU D, WU S, et al. SM22 α deficiency: promoting vascular fibrosis via SRF-SMAD3-mediated activation of Col1a2 transcription following arterial injury[J]. *Res Sq*, 2024. DOI:10.21203/rs.3.rs-3941602/v1.
- [18] 薛灵霞, 龙瑶琳, 冯佳艳, 等. 血管紧张素 II-1 型受体自身抗体-AT1R-Bmal1 轴促进血管平滑肌细胞表型转换和血管纤维化[J]. *陆军军医大学学报*, 2025, 47(11): 1155-1164.
- XUE L X, LONG Y L, FENG J Y, et al. Angiotensin II type 1 receptor autoantibody-AT1R-Bmal1 axis promotes phenotypic transition of vascular smooth muscle cells and vascular fibrosis[J]. *J Arm Med Univ*, 2025, 47(11): 1155-1164.
- [19] CORTADA E, YAO J, XIA Y, et al. Cross-species single-cell RNA-seq analysis reveals disparate and conserved cardiac and extracardiac inflammatory responses upon heart injury[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1611.
- [20] YOUNESI F S, MILLER A E, BARKER T H, et al. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(8): 617-638.
- [21] ZHAO M, WANG L, WANG M, et al. Targeting fibrosis, mechanisms and clinical trials[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 206.
- [22] YU Y, LENG Y, SONG X, et al. Extracellular matrix stiffness regulates microvascular stability by controlling endothelial paracrine signaling to determine pericyte fate[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(10): 1887-1899.
- [23] BHATTACHARYA M, RAMACHANDRAN P. Immunology of human fibrosis[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(9): 1423-1433.
- [24] ZHOU H Y, SUI H, ZHAO Y J, et al. The impact of inflammatory immune reactions of the vascular niche on organ fibrosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 750509.
- [25] STRIZOVA Z, BENESOVA I, BARTOLINI R, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps-myth or reality? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2023, 137(15): 1067-1093.
- [26] SHI S, OU X, LIU C, et al. Research progress of HIF-1 α on immunotherapy outcomes in immune vascular microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1549276.
- [27] TIE Y, TANG F, PENG D, et al. TGF- β signal transduction: biology, function and therapy for diseases [J]. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 45.
- [28] ZHANG Y, ALEXANDER P B, WANG X F. TGF- β family signaling in the control of cell proliferation and survival [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(4): a022145.

- [29] SHEIKH K A, AMJAD M, IRFAN M T, et al. Exploring TGF- β signaling in cancer progression: prospects and therapeutic strategies[J]. *Onco Targets Ther*, 2025, 18: 233-262.
- [30] MASUDA A, NAKAMURA T, ABE M, et al. Promotion of liver regeneration and anti-fibrotic effects of the TGF- β receptor kinase inhibitor galunisertib in CCl₄-treated mice[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1): 427-438.
- [31] GE R, HUANG G M. Targeting transforming growth factor beta signaling in metastatic osteosarcoma[J]. *J Bone Oncol*, 2023, 43: 100513.
- [32] LI Y, ZHAO Y, SONG L, et al. High glucose levels contribute to vascular fibrosis via the activation of the endothelial-to-mesenchymal transition in periodontitis[J]. *J Periodontol Res*, 2023, 58(2): 225-236.
- [33] XUE Q, WANG X, DENG X, et al. CEMIP regulates the proliferation and migration of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis through the Wnt-beta-catenin signaling pathway[J]. *Biochem Cell Biol*, 2020, 98(2): 249-257.
- [34] VALLÉE A, LECARPENTIER Y, GUILLEVIN R, et al. Interactions between TGF- β 1, canonical Wnt/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(52): 90579-90604.
- [35] HIRAKAWA T, NASU K, MIYABE S, et al. β -catenin signaling inhibitors ICG-001 and C-82 improve fibrosis in preclinical models of endometriosis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20056.
- [36] LV Z, XU H, SI X, et al. XAV-939 inhibits epithelial-mesenchymal transformation in pulmonary fibrosis induced by crystalline silica via the Wnt signaling pathway[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(2): 460-471.
- [37] GILLESBERG F S, PEHRSSON M, BAY-JENSEN A C, et al. Regulation of fibronectin and collagens type I, III and VI by TNF- α , TGF- β , IL-13, and tofacitinib[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1087.
- [38] XU W, HUANG Y, ZHOU R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(4): 341-355.
- [39] GAO R, SHI H, CHANG S, et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor MCC950 reduces myocardial fibrosis and improves cardiac remodeling in a mouse model of myocardial infarction[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 74: 105575.
- [40] 王建军, 李晶, 马旭明, 等. 脂肪间充质干细胞外泌体调控心脏成纤维细胞自噬和 NLRP3 炎症小体平衡抑制心肌梗死后不良室室重塑[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(8): 654-662. WANG J J, LI J, MA X M, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit adverse ventricular remodeling after myocardial infarction by regulating autophagy and NLRP3 inflammasomes balance of cardiac fibroblasts[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(8): 654-662.
- [41] LIM W W, CORDEN B, YE L, et al. Antibody-mediated neutralization of IL11 signalling reduces ERK activation and cardiac fibrosis in a mouse model of severe pressure overload[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(4): 605-613.
- [42] KHANNA D, PADILLA C, TSOI L C, et al. Tofacitinib blocks IFN-regulated biomarker genes in skin fibroblasts and keratinocytes in a systemic sclerosis trial[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(17): e159566.
- [43] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 53.
- [44] YANG Y, LIU Y, WANG Y, et al. Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 831168.
- [45] CANCADO DE FARIA R, SILVA L, TEODORO-CASTRO B, et al. A non-canonical cGAS-STING pathway drives cellular and organismal aging[J]. *bioRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2025.04.03.645994.
- [46] LIU Y, WEN D, HO C, et al. Epigenetics as a versatile regulator of fibrosis[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 164.
- [47] WANG M Y, LIU W J, WU L Y, et al. The research progress in transforming growth factor- β 2[J]. *Cells*, 2023, 12(23): 2739.
- [48] JOSHI K, LIU S, BRESLIN S J P, et al. Mechanisms that regulate the activities of TET proteins[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(7): 363.
- [49] YU C, XIONG C, TANG J, et al. Histone demethylase JMJD3 protects against renal fibrosis by suppressing TGF β and notch signaling and preserving PTEN expression[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 2706-2721.
- [50] LYU X, HU M, PENG J, et al. HDAC inhibitors as antifibrotic drugs in cardiac and pulmonary fibrosis[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019, 10: 2040622319862697.
- [51] KHALAJI A, MEHRTABAR S, JABRAELIPOUR A, et al. Inhibitory effect of microRNA-21 on pathways and mechanisms involved in cardiac fibrosis development[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2024, 18: 17539447241253134.
- [52] CHIOCCIOLI M, ROY S, NEWELL R, et al. A lung targeted miR-29 mimic as a therapy for pulmonary fibrosis[J]. *EBioMedicine*, 2022, 85: 104304.
- [53] CHISTIYAKOV D A, SOBENIN I A, OREKHOV A N, et al. Human miR-221/222 in physiological and atherosclerotic vascular remodeling[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 354517.
- [54] XIE J, HU Y, SUN D, et al. Targeting non-coding RNA H19: a potential therapeutic approach in pulmonary diseases[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 978151.
- [55] XUE Y Z, LI Z J, LIU W T, et al. Down-regulation of lncRNA MALAT1 alleviates vascular lesion and vascular remodeling of rats with hypertension[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(14): 5192-5205.
- [56] JI J, DAI X, YEUNG S J, et al. The role of long non-coding RNA GAS5 in cancers[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 2729-2737.
- [57] RODRÍGUEZ-ESPARRAGÓN F, TORRES-MATA L B, CAZORLA-RIVERO S E, et al. Analysis of ANRIL isoforms and key genes in patients with severe coronary artery disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16127.
- [58] WU W, YU N, CHEN W, et al. ANRIL upregulates TGF β R1 to promote idiopathic pulmonary fibrosis in TGF- β 1-treated lung fibroblasts via sequestering let-7d-5p[J]. *Epigenetics*, 2024, 19(1): 2435682.
- (此文编辑 许雪梅)