

不要低估血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化斑块形成中的作用

温进坤

(河北医科大学神经与血管生物学教育部重点实验室, 河北省石家庄市 050017)

[专家简介] 温进坤, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 河北医科大学神经与血管生物学教育部重点实验室主任。兼任国务院学位委员会中西医结合学科评议组成员, 中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会副主任委员。主要从事血管稳态与重构的分子调控研究。近年主持完成 973 子课题 2 项、国家自然科学基金课题 10 余项, 在《Circ Res》、《Cell Res》、《Hypertension》、《Arterioscler Thromb Vasc Biol》等 SCI 期刊上发表论文 80 多篇, SCI 论文累计被引频次 1500 多次, 单篇被引最高频次 103 次, 获省部级以上科技奖励 10 项。

[关键词] 动脉粥样硬化; 血管平滑肌细胞; 斑块形成; 作用机制

[摘要] 血管内皮细胞、平滑肌细胞(SMC)和巨噬细胞共同参与动脉粥样硬化(As)斑块形成。近年研究表明, SMC 来源的细胞占 As 斑块中细胞总数的 70% 以上。As 斑块中的 SMC 通过分泌细胞因子促进自身的增殖、迁移和炎症反应, 通过旁分泌激活单核/巨噬细胞并将其募集到 As 损伤部位, 同时通过其细胞膜表面表达的脂蛋白受体摄取脂质形成泡沫细胞。SMC 在 As 斑块形成中扮演十分重要的角色, 应进一步深化对 SMC 在 As 发生发展中的作用及作用机制的研究。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A



Role of vascular smooth muscle cells in atherogenesis should not be underestimated

WEN Jinkun

(Key Laboratory of Neural and Vascular Biology, Ministry of Education, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; vascular smooth muscle cells; plaque formation; mechanism research

[ABSTRACT] Vascular endothelial cells, macrophages, and smooth muscle cells (SMC) participate in atherogenesis. Recent studies show that as many as 70% of all cells in atherosclerotic lesions are smooth muscle cells-derived. Inflammatory cytokines and immune modulators secreted by smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque promote smooth muscle cell proliferation, migration and inflammatory response, and activate and recruit macrophages to the atherosclerotic lesions in a autocrine or paracrine manner. Moreover, smooth muscle cells in atherosclerotic lesions express receptors for lipid and can take up modified lipoproteins, leading to a massive accumulation of cholesterol esters and the formation of foam cells in the atherosclerotic plaque. Thus, smooth muscle cells play a key role in the formation of atherosclerotic plaque, the role and mechanism of action of smooth muscle cells in the atherosclerotic plaque pathogenesis need to be further studied.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)属于慢性炎症性疾病, 是全球发病率和死亡率最高的疾病之一。一般认为, 绝大多数的冠状动脉综合征是由不稳定性斑块破裂所引起^[1]。因此, 揭示 As 斑块形成的分子和细胞机制对于在 As 出现临床事件之前制定防治该病进展的策略至关重要。

大量研究表明, As 斑块形成是循环因素与血管

壁中的各种细胞, 包括内皮细胞、淋巴细胞、单核/巨噬细胞和平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)相互作用的结果^[2-3]。近年的研究显示, 在 As 斑块内含有的各种细胞中, SMC 来源的细胞占 70% 左右^[1,4]。一方面, SMC 增殖、迁移和合成细胞外基质(extracellular matrix, ECM)导致 As 早期损伤的形成; 第二方面, SMC 分泌的促炎、促增殖细胞因子通

过自分泌或旁分泌的方式激活 SMC 并将巨噬细胞募集到损伤部位;第三方面,SMC 可通过其细胞膜表面表达的脂蛋白受体摄取脂质,形成肌源性泡沫细胞。因为 SMC 形成的泡沫细胞不能脱离 As 斑块,中膜和内膜 SMC 摄取的过量脂质导致斑块进展及破裂。尽管 SMC 在 As 斑块形成中扮演着重要角色,但人们对 SMC 在 As 斑块形成中的作用,特别是对脂质摄取的研究远不如对巨噬细胞的研究。

1 SMC 表型转化

与骨骼肌和心肌细胞不同,SMC 表型具有可塑性。在胚胎发育过程中,SMC 伴随着血管成熟从合成型/胚胎型(亦称未分化型)转变为收缩型/成熟型(亦称分化型);在炎症、氧化应激、血流切应力等各种因素引起血管内皮损伤或体外培养的 SMC 受到生长因子刺激时,SMC 又从收缩型转变为合成型,即发生表型转化,获得再增殖能力,并在增殖的同时合成与分泌大量细胞因子和 ECM。SMC 表型转化及随之发生的增殖、迁移及 ECM 合成是 As 斑块形成、血管成形术后再狭窄和高血压血管重构的细胞病理学基础(图 1)。

SMC 表型受一组基因的协同控制,例如,SMC 通过表达 SM α -actin、SM-MHC、SM22 α 、calponin 等收缩蛋白基因(以下称 VSMC 分化基因)而使细胞处于收缩表型(分化型);当血管内膜受损时,SMC 通过下调其分化基因表达而使细胞去分化为合成表型(去分化型)^[5]。SMC 分化基因表达受转录因子血清效应因子(serum response factor, SRF)及心肌/平滑肌特异的辅助因子 myocardin 和 MRTF(myocardin-related transcription factor)的调节,结合在 SMC 分化基因顺式元件(CArG)上的 SRF 作为募集 myocardin/MRTF 的平台,将 myocardin/MRTF 招募到 CArG 元件上,形成对 SMC 分化基因特异的转录激活复合物(图 1),由此复合物激活 SMC 分化基因的表达^[6]。本世纪以来,锌指转录因子 KLF4(Krüppel-like factor 4)在细胞去分化、体细胞重编程中的作用浮出水面^[7]。研究发现,KLF4 既可通过与 SMC 分化基因启动子区的 TCE 元件(TGF- β control element, DNA 序列为 CACCC,简称 TCE)直接结合激活 SMC 分化基因转录,又可通过与 SRF 相互作用,起稳定 CArG-SRF/myocardin 转录激活复合物的作用^[8-9],从而实现 CArG-SRF 和 TCE-KLF4 对 SMC 分化基因表达的协同调节。

近年发现,一些 microRNA(miRNA)在转录后水

平上正性或负性调节 SMC 分化基因表达^[10-11],例如,miR-133 和 miR-145/143 通过靶向抑制 SMC 分化基因转录阻抑因子(如 KLF5、Elk-1 和 CamKII δ)促进 α -actin 等 SMC 分化基因表达(图 1);相反,miR-21 和 miR-221/222 通过靶向抑制细胞生长阻抑因子(如 PTEN、c-Kit、p27、p57)促进 SMC 表型转化(去分化)。我们实验室证实,miR-146a 与 KLF4 之间形成反馈环协同调节 α -actin 等 SMC 分化基因表达^[12]。最近,我们又发现一个直接靶向 α -actin 基因 3' 非编码区并抑制其表达的 microRNA—miR-548f-5p。更为重要的是,我们在 SMC 中发现第一个具有生物学功能的环状 RNA(circRNA),因为该 circRNA 由 α -actin 基因(Acta2)外显子 5~9 环化而成,因此我们将其称为 circActa2。circActa2 作为 miRNA 的海绵与 miR-548f-5p 相互作用,解除 miR-548f-5p 对 α -actin 基因表达的阻抑^[13]。

与位于血管中膜的 SMC 不同,表型转化后迁移到内膜的 SMC 除收缩蛋白基因表达减少外,其增殖及合成 ECM、蛋白酶、细胞因子的能力显著增强^[2,5],对致 As 因素,包括细胞因子^[14]、ROS^[15]、剪应力^[16]和脂质^[17]刺激的敏感性增加,同时,表达较高比例的 VLDL、LDL 和清道夫受体,成为启动 As 斑块形成的“沃土”^[2]。

2 As 损伤部位的 SMC 和 As 斑块中来源于 SMC 的巨噬细胞和间充质干细胞产生大量细胞因子和黏附分子,导致单核/巨噬细胞黏附、激活及浸润

用 SMC 表达黄色荧光转基因的 As 小鼠模型(Myh11-CreER^{T2} ROSA floxed STOP eYFP ApoE^{-/-})对 SMC 进行谱系示踪的研究结果显示,用基于对 SMC 标志蛋白(如 α -actin 和 SM22 α)进行免疫荧光染色的传统方法在 As 斑块内所检出的 SMC 来源的细胞不足 80%,显示巨噬细胞和间充质干细胞(mesenchyma stem cell, MSC)等其他细胞谱系表型的细胞不能被检出^[1]。这篇发表在《Nature Medicine》上的文章报道,As 斑块内来源于 SMC 的巨噬细胞样细胞占 30%、间充质干细胞样细胞占 7%、肌成纤维细胞样细胞占 12%、介于巨噬细胞样和间充质干细胞样之间的细胞占 32%~51%。此外,这项研究还证明,在 As 斑块内,36%的巨噬细胞标志蛋白(LGALS3)染色呈阳性的细胞带有黄色荧光,由此说明,在以前认为是巨噬细胞的细胞中,实际上有 1/3 左右来源于 SMC

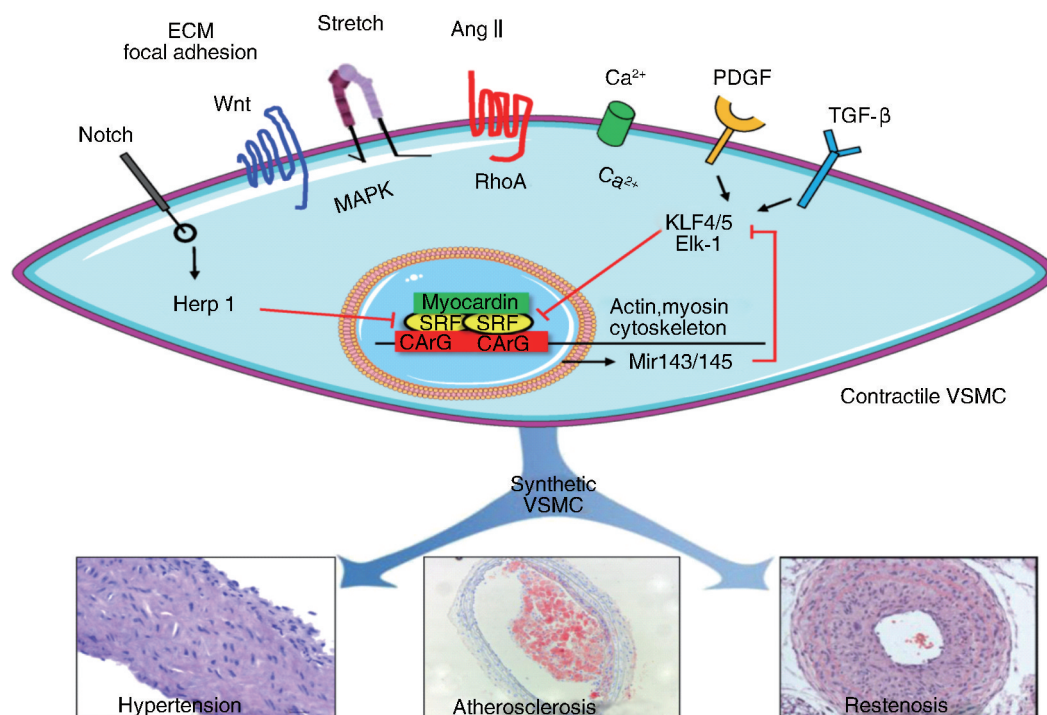


图 1. SMC 表型转化的调节机制及其相关疾病

Figure 1. Regulatory mechanism of SMC phenotypic switching and proliferative vascular diseases involving SMC phenotypic transformation

而不是来源于髓样细胞^[1]。这个实验室也用流式细胞仪分析鉴定 As 斑块内来源于 SMC 的细胞。他们发现,大量 SMC 来源的细胞表达多种巨噬细胞和造血细胞的标志物。特别是,黄色荧光标记的细胞共表达单核/巨噬细胞标志物 ITGAM (CD11b) 和成熟巨噬细胞标志物 F4/80,同时,黄色荧光标记的细胞也共表达单核/巨噬细胞标志物 ITGAM 和树突状细胞标志物 ITGAX (CD11c)。另外,还有 13% 的黄色荧光标记的细胞共表达间充质干细胞标志物 SCA1 和 ENG (CD105)^[1]。这些研究结果不仅说明,As 斑块内的 SMC 可转变成巨噬细胞、间充质干细胞、肌成纤维细胞和树突状细胞等多种不同表型的细胞,而且意味着 As 斑块形成的复杂性及 SMC 在斑块形成中的重要性。

表型发生转化的 SMC 能够产生 PDGF、TGF- β 、IFN γ 、MCP-1 等多种细胞因子,这些细胞因子不但促进 SMC 增殖及诱导 ECM 成分的合成,而且损伤血管内皮细胞功能,导致白细胞激活,进一步加重炎症反应^[2]。

一般认为,只有血管内皮细胞能够直接与单核/巨噬细胞相互作用,但是,用电子显微镜和免疫组化染色对人 As 斑块进行分析的结果显示,SMC 与单核/巨噬细胞也能直接接触^[18]。SMC 与单核/巨噬细胞之间的相互作用由内皮细胞和 SMC 表达

的多种黏附分子,包括 ICAM-1、VCAM-1 和 CX3CL1 (fractalkine) 所介导。既往研究证明, VCAM-1 和 ICAM-1 在健康人的血管中膜 SMC 中不表达, As 损伤诱导表达的 VCAM-1 和 ICAM-1 介导内皮细胞与单核细胞以及内皮细胞与淋巴细胞之间的相互作用^[19]。进一步研究发现,这两种黏附分子也以同样的机制介导 SMC 与白细胞的相互作用,并且 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达与巨噬细胞浸润同时进行^[20],表明 As 损伤部位的 SMC 在单核/巨噬细胞募集及浸润方面发挥重要作用。

CX3CL1 是趋化因子受体 CX3CR1 的配体,与 ICAM-1 和 VCAM-1 不同,CX3CR1 在 SMC 表达,在内皮细胞不表达^[21]。在对氧化型脂质进行响应时,CX3CR1 在单核细胞中的表达被上调,促使单核细胞与 SMC 结合,并在 As 损伤部位聚集^[22]。同样,健康人血管中膜 SMC 不表达 CX3CL1,但在 As 斑块内的 SMC 中,其表达显著上调。在与单核细胞孵育前,封闭 SMC 表面的 CX3CL1 能有效抑制单核细胞与 SMC 之间的黏附,CX3CR1 基因敲除能减少单核细胞在 As 损伤部位的聚集^[23]。

关于巨噬细胞浸润的机制,我们实验室发现,在浸润到入血管损伤部位的血管壁组织的巨噬细胞中,锌指转录因子 *KLF5* 表达显著上调。利用巨

噬细胞特异性 KLF5 基因敲除小鼠 (KLF5^{-/-}小鼠) 进行进一步研究的结果表明,在 KLF5^{-/-}小鼠,浸润进血管壁的巨噬细胞显著减少。细胞迁移分析结果证实,KLF5^{-/-}巨噬细胞的迁移能力降低。基因芯片分析显示,细胞运动相关基因 Myo9b 是受 KLF5 直接调控的靶基因,Myo9b 通过与 F-actin、cortactin、vinculin 和 Tks5 互作形成 podosome,促进细胞迁移。在巨噬细胞中,KLF5 通过上调 Myo9b 表达而促进 podosome 形成。研究证实,在 KLF5 敲低的巨噬细胞中,细胞迁移所依赖的 RhoA-GTP 水平降低,KLF5 诱导合成的 Myo9b 负性调节 RhoA 信号,KLF5、Myo9b 和 RhoA 共同调节巨噬细胞的 podosome 形成和细胞迁移^[24]。

3 As 斑块中的 SMC 和 SMC 来源的其他细胞摄取脂质转化成泡沫细胞

人、大鼠和家兔 As 斑块中的 SMC 可以表达多种与胆固醇摄取相关的受体,包括 LDL 受体、VLDL 受体、CD36、I 和 II 型清道夫受体以及 CXCL16/SR-PSOX^[2]。研究发现,用高脂饮食诱导家兔 As 模型,清道夫受体在病变部位 SMC 中的表达水平显著升高;SMC 与氧化型 LDL 共孵育也能上调清道夫受体表达,而且,清道夫受体表达上调使 SMC 对乙酰化 LDL(清道夫受体的配体)的摄取增加 30 倍^[25]。体外培养的 SMC 在对 IL-1 β 、TNF- α 和 MCSF 等促 As 细胞因子的应答过程中,LDL 和 VLDL 受体的表达也明显增加^[26]。促 As 细胞因子除了上调这些受体表达外,也增加 LDL 与 SMC 的结合,因而促进泡沫细胞形成。已在体外培养的 SMC 观察到,SMC 膜上的 LDL 受体可以摄取未经修饰的 LDL、乙酰化 LDL、被酶降解的 LDL 和乳糜微粒残余物^[26-28]。在 As 斑块中表达的清道夫受体 CXCL16/SR-PSOX 也能摄取氧化型 LDL 进入人 SMC^[29]。Allahverdian 等^[30]证实,在人冠状动脉 As 损伤部位的泡沫细胞中,至少有 50% 来自 SMC 而不是单核/巨噬细胞;在 As 斑块中,促进胆固醇流出的 ATP 结合盒转运体 A1(ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)在 SMC 中的表达显著减少,但在髓样细胞中 ABCA1 表达不发生变化。因为 SMC 负载脂质后表达巨噬细胞标志物,所以在人的冠状动脉 As 损伤部位,表达巨噬细胞标志物的细胞绝大部分来自 SMC 而不是髓样细胞。这些研究结果提示,在 As 斑块中,SMC 在蓄积胆固醇方面的作用以及转化为巨噬细胞的比例要比过去所认为的更大。

除了摄取胆固醇外,泡沫细胞的形成还与细胞释放过量胆固醇的能力有关^[31-32]。上面已经提及,脂质转运体 ABCA1 介导胆固醇从细胞流出。因为 ABCA1 在 As 斑块 SMC 中的表达被下调,所以 SMC 形成泡沫细胞的部分原因是由于细胞内过量的胆固醇不能通过 ABCA1 所释放。虽然髓样细胞在 As 早期和晚期阶段也表达丰富的 ABCA1,但其在 As 损伤晚期表达并不减少。与 As 损伤早期的 SMC 相比,在 As 损伤晚期的 SMC 中 ABCA1 表达减少^[30],这就较为合理的解释了较大比例的泡沫细胞来源于 SMC 的原因。另外,研究发现,向体外培养的内膜 SMC 中加入外源性氧化型胆固醇能部分恢复 ABCA1 表达^[33],这一实验结果表明,As 损伤晚期的 SMC 在胆固醇转运和氧化型胆固醇生成方面存在一定的缺陷,而氧化型胆固醇对激活肝 X 受体依赖的 ABCA1 表达是必不可少的。鉴于在 As 发生发展的整个过程中,ABCA1 在髓样细胞中的表达没有减少,这就再次说明,SMC 中的胆固醇转运缺陷是胆固醇在 As 斑块中大量蓄积的主要原因。

4 SMC 通过旁分泌诱导内皮损伤,促进 As 的发生和发展

As 斑块中的 SMC 除通过自分泌细胞因子促进自身的增殖、迁移和炎症反应外,还可以通过旁分泌方式激活和募集单核/巨噬细胞^[4]。近年研究发现,SMC 分泌的外泌体能够介导 SMC 与血管内皮细胞之间的通讯,将其富含的 microRNA 转移到内皮细胞,并影响内皮细胞的功能^[34]。Climent 等^[35]在不同条件下将 SMC 与血管内皮细胞进行共孵育,观察荧光标记的 microRNA 在两种细胞之间的传递。他们发现,SMC 释放的富含 miR-143/145 的外泌体能够通过一种称为隧道纳米管的细胞膜突起结构传递到内皮细胞,通过抑制内皮细胞增殖及形成血管样结构而调节新生血管的形成。TGF β 和剪应力促进 miR-143/145 从 SMC 向内皮细胞中转移,新生血管形成所必须的己糖激酶 II(HK II)和整合素 β 8(ITG β 8)分别作为 miR-143 和 miR-145 的靶基因,由于其表达下调而影响新生血管的形成。Deng 等^[34]报道,miR-143-3p 在肺动脉高压患者的肺动脉平滑肌细胞中选择性表达上调,肺动脉平滑肌细胞产生的 miR-143-3p 以外泌体的形式传递到肺动脉内皮细胞,并诱导肺动脉内皮细胞增殖和迁移。这些结果充分说明,microRNA 可以作为 SMC 与内皮细胞之间的信使分子,将 SMC 释放的促 As 信号传

递到血管内皮细胞。

的确,我们实验室近期发现,促 As 因子氧化型 LDL 显著上调锌指转录因子 KLF5 在 SMC 中的表达。KLF5 表达的上调可使数十种 microRNA 的表达发生变化。在被 KLF5 上调的 microRNA 中, KLF5 除直接结合到 miR-155 基因启动子上激活其表达外,还能特异地使 miR-155 在 SMC 释放的外泌体中富集 15 倍。重要的是,SMC 分泌的外泌体介导 KLF5 诱导的 miR-155 从 SMC 转移到内皮细

胞。在内皮细胞中,miR-155 靶向抑制内皮紧密连接蛋白 ZO-1 和 claudin-1 表达,破坏内皮细胞之间的紧密连接和内皮屏障的完整性,导致内皮通透性增加和脂质在内皮下沉积(图 2)。此外,我们还证实,从 SMC 传递到血管内皮细胞中的 miR-155 能抑制内皮细胞的增殖、迁移及血管的再内皮化,进一步加重血管内皮的损伤^[36]。阻断外泌体介导的 miR-155 在 SMC 与内皮细胞之间的转移可为 As 防治开辟一条新途径。

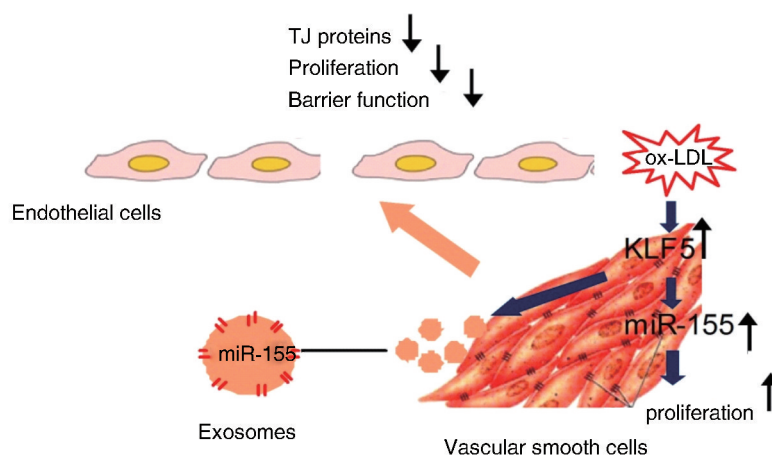


图 2. SMC 分泌的外泌体介导 miR-155 从 SMC 向内皮细胞转移,在内皮细胞中 miR-155 靶向抑制内皮紧密连接蛋白表达
Figure 2. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells decreases tight junction protein expression in endothelial cells

5 展 望

As 斑块中绝大部分 SMC 来源的细胞不再表达 SMC 标志物,巨噬细胞标志物染色阳性的细胞也不再是巨噬细胞,甚至不是髓系来源的细胞。此外, SMC 和巨噬细胞标志物染色双阳性的泡沫细胞大部分来源于 SMC 而不是髓样细胞。同时,不同的蛋白质和 mRNA 通过外泌体在细胞间的传递,可以使细胞被动的获得另外一种细胞的标志物,这就更进一步增加了鉴定 As 斑块中细胞来源的复杂性。然而,SMC 增殖似乎并不是 As 斑块形成的主要驱动因素,SMC 迁移的意义也不是十分清楚。尽管 SMC 在 As 斑块形成中的作用尚未完全阐明,但可以断定,SMC 死亡和老化确实有利于 As 斑块形成,并容易造成斑块破裂。下一步应重点在治疗层面上研究如何减少 As 斑块的脂质负荷及增加斑块的稳定性,这种治疗策略的制定取决于正确认识各种细胞在 As 斑块形成和稳定中的作用和贡献。值得注意的是,一些治疗靶点对 As 斑块中的不同细胞具有不

同甚至相反的作用,理想的治疗靶点应该是有利于斑块中的各种细胞。近年他汀类降脂药的应用在很大程度上降低了 As 的发病率,对靶向巨噬细胞或其他免疫调节细胞的抗炎治疗的研究方兴未艾,下一个目标或许是寻找一个促使 SMC 转化为有利表型的治疗策略,以此来增强传统的抗 As 治疗的效果或取代传统的抗 As 治疗。

[参考文献]

- [1] Shankman LS, Gomez D, Cherepanova OA, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. Nat Med, 2015, 21(6): 628-637.
- [2] Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28: 812-819.
- [3] Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2016, 118(4): 692-702.
- [4] Gabunia K, Herman AB, Ray M, et al. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAP1 and reduces oxLDL uptake in VSMC[J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 105: 38-48.
- [5] Owens GK, Kumar MS, Wamhoff BR. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease

- [J]. *Physiol Rev*, 2004, 84: 767-801.
- [6] Pipes GCT, Creemers EE, Olson EN. The myocardin family of transcriptional coactivators: versatile regulators of cell growth, migration, and myogenesis[J]. *Gene Dev*, 2006, 20: 1 545-556.
- [7] Park IH, Zhao R, West JA, et al. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors[J]. *Nature*, 2008, 451: 141-146.
- [8] Suzuki T, Aizawa K, Matsumura T, et al. Vascular implications of the Krüppel-like family of transcription factors [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1135-1141.
- [9] He M, Zheng B, Zhang Y, et al. KLF4 mediates the link between TGF- β 1-induced gene transcription and H3 acetylation in vascular smooth muscle cells[J]. *FASEB J*, 2015, 29(9): 4059-4070.
- [10] Alajbegovic A, Holmberg J, Albinsson S. Molecular regulation of arterial aneurysms; Role of actin dynamics and microRNAs in vascular smooth muscle[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 569.
- [11] Weiser-Evans MCM. Smooth muscle differentiation control comes full circle; The circular noncoding RNA, circActa2, functions as a miRNA sponge to fine-tune α -SMA expression [J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 591-593.
- [12] Sun SG, Zheng B, Han M, et al. miR-146a and Krüppel-like factor 4 form a feedback loop to participate in vascular smooth muscle cell proliferation[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(1): 56-62.
- [13] Sun Y, Yang Z, Zheng B, et al. A novel regulatory mechanism of smooth muscle α -actin expression by NRG-1/circACTA2/miR-548f-5p axis[J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 628-635.
- [14] Autieri MV. Pro- and anti-inflammatory cytokine networks in atherosclerosis[J]. *Vasc Med*, 2012, 2012(6): 329-341.
- [15] Su B, Mitra S, Gregg H, et al. Redox regulation of vascular smooth muscle cell differentiation[J]. *Circ Res*, 2001, 89: 39-46.
- [16] Qi YX, Jiang J, Jiang XH, et al. PDGF-BB and TGF- β 1 on cross-talk between endothelial and smooth muscle cells in vascular remodeling induced by low shear stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(5): 1908-1913.
- [17] Pidkovka NA, Cherepanova OA, Yoshida T, et al. Oxidized phospholipids induce phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vivo and in vitro[J]. *Circ Res*, 2007, 101: 792-801.
- [18] Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14: 840-856.
- [19] Huo Y, Ley K. Adhesion molecules and atherogenesis[J]. *Acta Physiol Scand*, 2001, 173: 35-43.
- [20] Cai Q, Lanting L, Natarajan R. Growth factors induce monocyte binding to vascular smooth muscle cells: implications for monocyte retention in atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287: C707-C714.
- [21] Wong BW, Wong D, McManus BM. Characterization of fractalkine (CX3CL1) and CX3CR1 in human coronary arteries with native atherosclerosis, diabetes mellitus, and transplant vascular disease [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2002, 11: 332-338.
- [22] Barlic J, Zhang Y, Foley JF, et al. Oxidized lipid-driven chemokine receptor switch, CCR2 to CX3CR1, mediates adhesion of human macrophages to coronary artery smooth muscle cells through a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent pathway[J]. *Circulation*, 2006, 114: 807-819.
- [23] Barlic J, Zhang Y, Murphy PM. Atherogenic lipids induce adhesion of human coronary artery smooth muscle cells to macrophages by up-regulating chemokine CX3CL1 on smooth muscle cells in a TNFalpha-NFkappaB-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 19167-19176.
- [24] Ma D, Zheng B, Suzuki T, et al. Inhibition of KLF5-Myo9b-RhoA pathway-mediated podosome formation in macrophages ameliorates abdominal aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2017, 120(5): 799-815.
- [25] Mietus-Snyder M, Gowri MS, Pitas RE. Class A scavenger receptor up-regulation in smooth muscle cells by oxidized low density lipoprotein. Enhancement by calcium flux and concurrent cyclooxygenase-2 up-regulation[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(23): 17661-17670.
- [26] Ruan XZ, Moorhead JF, Tao JL, et al. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1150-1155.
- [27] Klouche M, Rose-John S, Schmiedt W, et al. Enzymatically degraded, nonoxidized LDL induces human vascular smooth muscle cell activation, foam cell transformation, and proliferation[J]. *Circulation*, 2000, 101: 1799-1805.
- [28] Botham KM, Bravo E, Elliott J, et al. Direct interaction of dietary lipids carried in chylomicron remnants with cells of the artery wall: implications for atherosclerosis development[J]. *Curr Pharm Des*, 2005, 11: 3681-3695.
- [29] Wagsater D, Olofsson PS, Norgren L, et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by INF gamma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325: 1187-1193.
- [30] Allahverdian S, Chehrouri AC, McManus BM, 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.
- [31] Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1; a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease [J]. *Physiol Rev*, 2005, 85: 1343-1372.
- [32] 欧翔, 陈凌燕, 周志姣, 等. 血管生成素 1 通过 LXR α 途径调节 THP-1 源性泡沫细胞 ABCA1, ABCG1 表达及胆固醇流出 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(11): 1081-1087.
- [33] Choi HY, Rahmani M, Wong BW, et al. ATP-binding cassette transporter A1 expression and apolipoprotein A-I binding are impaired in intima-type arterial smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2009, 119: 3223-3231.
- [34] Deng L, Blanco FJ, Stevens H, et al. MicroRNA-143 activation regulates smooth muscle and endothelial cell crosstalk in pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ Res*, 2015, 117(10): 870-883.
- [35] Climent M, Quintavalle M, Miragoli M, et al. TGF β triggers miR-143/145 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells, thereby modulating vessel stabilization[J]. *Circ Res*, 2015, 116(11): 1753-1764.
- [36] Zheng B, Yin WN, Suzuki T, et al. Exosome-mediated miR-155 transfer from smooth muscle cells to endothelial cells induces endothelial injury and promotes atherosclerosis[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(6): 1279-1294.