

DOI: 10.12037/YXQY.2025.06-13

细胞焦亡与血管新生在动脉粥样硬化中的研究进展

宫荣荣¹, 蔡宏文² (1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院心血管内科, 浙江 杭州 310006)

【摘要】 血管新生是指内皮细胞在原有微静脉的基础上, 通过增殖、分化和迁移, 以芽生或者套叠的形式生成新的毛细血管的过程。动脉粥样硬化斑块内的新生血管会严重影响斑块的稳定性, 抑制斑块内血管新生已成为动脉粥样硬化防治研究的新方向。在细胞焦亡的过程中, 炎症因子的激活会影响内皮细胞的功能, 促进新生血管管腔的形成和重塑。而新血管形成后通过改变氧分压和营养供应等环境因素, 会加剧炎症反应, 推动动脉粥样硬化进一步发展。因此细胞焦亡与血管新生相互影响、紧密相关, 本文就二者之间的关系进行综述, 以期对动脉粥样硬化的治疗提供新思路。

【关键词】 动脉粥样硬化; 细胞焦亡; 血管新生; 内皮细胞; 炎症

Research advances in cellular pyroptosis and neovascularization in atherosclerosis

Gong Rongrong¹, Cai Hongwen² (1. Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, Zhejiang, China; 2. Zhejiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China)

Corresponding author: Cai Hongwen, E-mail: chwjz2002@163.com

【Abstract】 Neovascularization is the process by which endothelial cells generate new capillaries in the form of sprouting or nesting on the basis of the original microvessels through proliferation, differentiation and migration. Neovascularization within atherosclerotic plaques can seriously affect the stability of plaque, and inhibition of intra-plaque neovascularization has become a new direction on the prevention and treatment research of atherosclerosis. During the process of cellular pyroptosis, the activation of inflammatory factors affects the function of endothelial cells and promotes the formation and remodeling of the neovascular lumen. And the formation of new blood vessels exacerbates the inflammatory response by altering environmental factors such as oxygen partial pressure and nutrient supply, driving further development of atherosclerosis. Therefore, pyroptosis and neovascularization are closely related to each other, and this article reviews the relationship between the two, with a view of providing new ideas for the treatment of atherosclerosis.

【Key words】 Atherosclerosis; Cellular pyroptosis; Neovascularization; Endothelial cell; Inflammation

Fund Programs: National Natural Science Foundation of China(81973579)

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种慢性进行性疾病, 会导致冠心病、心肌梗死和脑卒中等临床并发症, 严重威胁人类的生命健康。据统计, AS 主要发生在老年人群中, 尽管其发病率在一些国家中有所下降, 但仍然是全球范围内的主要死亡原因^[1]。AS 是指脂质斑块沉积在中动脉或大动脉的动脉壁上, 导致血流量减少或血液流出受阻的疾病。AS 过程中内皮细胞损伤, 致使脂质蓄积和泡沫细胞形成, 进一步引发炎症介质释放和血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 迁移增殖, 加剧斑块不稳定。AS

被视为一种慢性无菌性炎症。细胞焦亡 (pyroptosis) 作为一种高度受调控的程序性细胞死亡过程, 不仅参与炎症启动还会级联放大炎症反应, 深入影响 AS 的发生和发展。AS 斑块内血管新生 (neovascularization) 从现存的滋养血管系统中产生, 主要发生于 AS 斑块的基底部分及肩部, 斑块内新生血管大多发育不成熟, 没有完整基底膜且通透性较大, 极易导致炎症细胞及各种活性物质进入斑块, 诱发斑块破裂出血, 引发急性血栓形成^[2]。因此, 斑块内血管新生是 AS 不稳定斑块形成的关键, 阐明细胞焦亡与血管新生之间的关系

对 AS 的防治具有重要的临床意义。

1 细胞焦亡

1.1 细胞焦亡

细胞焦亡又称细胞炎性坏死,是一种新发现的依赖于含半胱氨酸的天冬氨酸特异性蛋白酶 1 (cysteine aspartate specific protease-1, caspase-1) 的独特的细胞程序性死亡方式。不同于细胞凋亡和自噬,焦亡以引发剧烈炎症反应为特征^[3]。细胞焦亡包括 2 种激活途径:在经典的细胞焦亡信号激活途径中,炎症小体发挥重要作用,其中核苷酸结合寡核苷酸结合域样受体蛋白 3 (nucleotide binding oligonucleotide binding domain like receptor protein 3, NLRP3) 是最常见的炎症小体, NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase-recruitment domain, ASC) 和 caspase-1 组装成 NLRP3 炎症小体,活化焦亡蛋白 D (gasdermin D, GSDMD),引起细胞膜穿孔,细胞肿胀、破裂,进而发生细胞焦亡,大量释放白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18),触发剧烈的炎症反应^[4]。非经典途径则是通过 caspase-4/5/11 的激活直接触发细胞焦亡。活化的 caspase-11 不仅可以通过诱导 GSDMD 细胞膜孔形成,而且还能通过泛连接蛋白-1 (pannexin-1) /三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) /嘌呤能离子通道型 7 受体 (P2X purinoceptor 7, P2X7) 通路,介导 NLRP3/ASC/caspase-1 激活,促进 IL-1 β 成熟和释放,诱导细胞炎症反应。此外, caspase-3 还能通过裂解参与过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 诱导的大鼠胚胎心肌细胞 (H9C2) 细胞焦亡,这种细胞焦亡也被称作凋亡样焦亡。

1.2 细胞焦亡的影响因素

1.2.1 促细胞焦亡因素 大量研究表明,吸烟对 AS 的影响与内皮细胞 (endothelial cell, EC) 介导的炎症有关,尼古丁会影响核因子 κ B p65 亚基 (nuclear factor kappa B subunit p65, NF- κ B p65) 介导的 NLRP3 转录,通过组蛋白脱乙酰酶 6 (histone deacetylase 6, HDAC6) /NF- κ B/NLRP3 信号转导轴诱导巨噬细胞焦亡。实验发现,前蛋

白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9 型 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 能通过细胞色素 C 还原酶复合体亚基 1 (ubiquinol-cytochrome C reductase core protein 1, UQCRC1) /活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 通路诱导血管内皮细胞焦亡,且 PCSK9 与 NLRP3 炎症小体之间的相互作用能够形成一个正反馈循环,共同驱动炎症反应和脂质积累,这为 AS 的研究提供了新的思路^[5-6]。低剪切应力会引发线粒体功能障碍,驱动 NLRP3 炎症小体激活,通过甲基胞嘧啶双加氧酶 2 (ten-eleven translocation 2, TET2) /琥珀酸脱氢酶复合体铁硫亚基 B (succinate dehydrogenase B, SDHB) /ROS 通路诱导血管内皮细胞焦亡,成为促进斑块形成的关键力学因素^[7]。此外, Wnt/ β -连环蛋白 (catenin) 通路 with NLRP3 炎症小体之间还存在内源性串扰,可以放大炎症反应,导致内皮功能障碍,是参与 AS 多个环节的重要通路之一。进一步研究显示, G 蛋白偶联受体 124 (G protein-coupled receptor 124, GPR124) 能通过激活该通路,促进 NLRP3 炎症小体激活和 GSDMD 焦亡信号的转导。来源于人脐带间充质干细胞的外泌体 miR-100-5p 同样可以通过该通路抑制嗜酸性粒细胞的迁移、促进细胞焦亡并抑制炎症反应,从而延缓 AS^[8]。An 等^[9]发现含 IQ 基元 GTP 酶激活蛋白 1 (IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1),能够调节线粒体功能、影响 EC 活性并诱导其焦亡,这可能为 AS 的潜在机制提供了新的见解。另外,其他相关影响因素,如 miR-125a-5p 等也在细胞焦亡中发挥着一定作用。

1.2.2 抑制细胞焦亡因素 抑制细胞焦亡相关因素的研究中, Zeng 等^[10]发现一种含有二亚硫酸脲的化合物 MCC950,是 NLRP3 炎症小体高度选择性抑制剂,能基于调节蛋白质翻译或 NLRP3、ASC、酪蛋白酶-1、IL-1 β 、IL-18 和 GSDMD 的翻译后修饰,抑制高脂饮食的载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 敲除小鼠和氧化低密度脂蛋白诱导的人单核细胞白血病细胞系 (human monocytic leukemia cell line, THP-1) 中的 NLRP3 炎症小体和巨噬细胞激活,抑制细胞焦亡,延缓 AS

斑块形成。基因研究表明,丝氨酸蛋白酶抑制因子家族A成员3(serpina3)能通过NF- κ B信号通路在细胞增殖、迁移和炎症细胞因子的表达中发挥作用;细胞迁移诱导蛋白(cemip)可以激活Wnt- β -catenin信号通路调节AS过程中VSMC的增殖和迁移;血小板反应素-1(thrombospondin-1, Thbs1)参与调节斑块坏死核心的形成和炎症;Lum有助于胶原纤维生成,骨桥蛋白(secreted phosphoprotein 1, SPP1)加剧AS晚期的钙化^[11]。此外,miR-33、miR-155、miR-200a与miR-181a、miR-16-5p等均可以通过抑制NLRP3炎症小体相关蛋白发挥抗巨噬细胞焦亡作用^[12]。研究者还发现白藜芦醇不仅可以通过抑制NLRP3炎症小体活化和caspase-1裂解来抑制细胞焦亡,也能通过AS的NLRP3/雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)通路促进自噬,具有潜在抗AS的价值^[13]。秋水仙碱作为非选择性NLRP3炎症小体抑制剂,也已被证实可有效降低AS血栓形成风险。

2 血管新生

2.1 血管新生

血管新生是指在动脉壁或斑块内部形成的新血管。在AS过程中,斑块内供氧不足,刺激血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等促血管生成因子分泌增加并在局部积聚,发生EC增殖,产生新血管^[14]。

2.2 血管新生的影响因素

2.2.1 促血管新生因素 在参与血管新生过程的众多因素中,缺氧是基本原因。在缺氧状态下缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)作为胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(Ak strain transforming, Akt)信号转导通路的一部分,能增加VEGF表达。有研究显示,硫化氢与一氧化氮(nitric oxide, NO)的相互作用,可以调节HIF-1 α 和VEGF依赖性的血管生成,刺激缺

血性血管重塑^[15]。

各种生长因子也对血管新生发挥重要作用。其中主要包括多肽类[如VEGF、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、血管生成素(angiopoietin, Ang)等]、低分子质量非肽类[如趋化因子、脂类等]以及肝素、铜离子络合物等未定性因子。其中VEGF、Ang、FGF、HGF是目前研究的热点。VEGF主要通过血管内皮生长因子受体2(vascular endothelial growth factor receptor-2, VEGFR-2)的介导,激活PI3K促使Akt发生磷酸化,引起EC迁移及微血管网络形成。有研究在VEGF-B转基因小鼠的心肌模型中发现,过度表达VEGF-B能促进发育过程中中心内膜源性冠状血管的形成和心内膜下心肌细胞的增殖^[16]。Ang亚型之一Ang-2,通过与酪氨酸激酶受体-2(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains-2, Tie-2)的结合,减少内皮细胞和前内皮细胞的相互作用并降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM),具有促VSMC迁移和刺激血管生长的作用^[17]。Riela等^[18]进一步发现铜和Ang之间的相互作用能够调节Ang诱导的血管生成反应和生物功能,降低蛋白质的核糖核酸降解酶活性及其核易位,促进新血管生成。并降低斑块不稳定性,通过NO依赖性途径防止缺血或再灌注引起的心肌障碍。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)主要影响细胞外基质ECM的重塑和血管管壁的支撑,实验发现胶原酶MMP1a的基因缺失致使斑块中单核细胞和巨噬细胞含量明显减少,ApoE(-/-)小鼠主动脉的总体斑块负担减少了50%^[19]。此外,FGF可以构建ECM并支持血管,其中碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)能够直接刺激EC释放基底膜降解酶,对EC具有趋化性。HGF作为一种EC有丝分裂原,有刺激血管生成,减少炎症、组织纤维化的作用,且已在多种动物研究中得到证明,但其具体作用机制仍待进一步探究。

在影响新生血管的相关信号通路的研究中,除已经熟知的VEGF、JAK/STAT和Notch通路外,Wnt/ β -catenin通路也已被证实能诱导EC表

达促血管生成因子,并通过调控下游靶基因周期蛋白 D1 (cyclin D1) 等诱导 EC 增殖迁移。1-磷酸鞘氨醇受体 1 (sphingosine-1-phosphate receptor 1, S1PR1) 是内皮稳态的基本介质,研究表明平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) β -catenin C-末端信号通过激活 S1pr1 启动子和诱导血管 VSMC 中的 S1PR1 表达,能促进血管重塑,增强动脉损伤后的 SMC 增殖和新内膜形成,并证实 E7386 在动物模型中可通过降低 S1PR1 表达延缓 AS 发展^[20]。在晚期 AS 斑块和不稳定 AS 斑块的血栓物质中,研究人员还发现经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路拮抗剂 Dickkopf 相关蛋白 1 (Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1, DKK1) 与冠状动脉 AS 和钙化呈独立相关,并被确定为心脏事件的危险因素之一^[21]。另外,细胞迁移诱导透明质酸结合蛋白 (cell migration-inducing hyaluronan-binding protein, CEMIP) 也能通过激活该通路,调节 VSMC 在 AS 中的增殖和迁移。

其他各种代谢途径,如糖酵解、脂肪酸氧化和氨基酸代谢也有一定的促血管新生的作用。例如,趋化素 (chemerin) 作为一种多功能脂肪因子能刺激 VSMC 增殖以及颈动脉内膜增生介导新血管的形成;人血清来源的外泌体具有抑制巨噬细胞炎症的作用,通过上调血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM1) 发挥促血管生成作用;G 蛋白亚基 α_2 (Gai2) 则是通过激活活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFAT) 在 EC 中的过表达来诱导形成新血管。LincRNA-p21 与 miR-221 结合后能负调控 SIRT1 的表达,增强 PCSK9 的去乙酰化;miR-126 可以通过调控 PI3K/Akt 通路,发挥促细胞增殖和迁移的作用。

2.2.2 抑制血管新生因素 血管新生的抑制因素包括血管新生抑制素、血小板反应蛋白-1 (thrombospondin-1, TSP-1)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、内皮抑素、MMPs 抑制剂、血小板因子 4 (platelet factor, PF4)、色素上皮衍生生长因子、血管生成抑制因子等。首先,血管新生抑制素可以选择性调控 E-选择素的表达,通过与 bFGF 的竞争,抑制 EC 增

殖,防止病理性血管生成。实验指出,血管抑素-1 (angiostatin-1) 可减少斑块不稳定性,并通过 NO 依赖性途径防止缺血或再灌注引起的心肌功能障碍。而 TSP-1 作为 ECM 中的基质细胞蛋白,是一种内源性血管新生抑制剂,在阻断血管生成因子介导的内皮细胞增殖的同时,能加强 VSMC 对 PDGF 所形成的增殖和迁移反应。一项 TSP-1 与 AS 相关性的临床研究发现 TSP-1 与颈动脉内膜中层厚度高度相关,推测 TSP-1 可能是高血压患者 AS 易感性增加的关键标志物^[22]。而 TGF- β 1 与新生血管也有着密切联系,当其处于正常水平时能够促进损伤修复,一旦超出正常范围则会导致纤维化。微小核糖核酸 (microRNA) 相关研究发现,miR-126 能抑制 VEGF 通路的负调节因子,miR-200 则通过靶向 IL-8 和 CXC 基序趋化因子 1 (C-X-C motif chemokine 1, CXCL1) 等抑制新血管生成。

3 细胞焦亡与血管新生的相互关系

除了缺氧及生长因子等因素会引发血管新生外,炎症更是血管新生的另一重要条件。当炎症与应激发生后,聚集的炎症细胞会释放某些促血管生成因子,促使蛋白水解酶释放增加血管通透性,使血管内皮与基底膜之间的连接松懈,为血管新生提供有利条件。在 AS 的早期阶段,病变中的细胞,如 EC、VSMC 和免疫细胞等,受到病原体、损伤信号或炎症因子的刺激发生焦亡,细胞焦亡过程中释放的大量炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1 β 等,激活巨噬细胞和内皮细胞,扩大病变的炎症状态,进一步造成脂质沉积,导致局部缺氧。缺氧信号通过刺激 EC 表达促血管生成因子,如 VEGF、bFGF 等,使附近血管中的 EC 激活以产生蛋白酶降解血管周围的 ECM,诱导 EC 迁移和分化,引发功能性的 ECM 沉积与周细胞的聚集,最终形成新的脉管系统。新生血管形成后会诱导血液中的分子和细胞涌入,为炎症反应提供营养和氧气,支持炎症的持续进行,且进一步渗透到斑块中,加剧斑块的不稳定。

3.1 细胞焦亡对血管新生的影响

细胞焦亡能够促进血管新生。细胞焦亡过程

中释放的炎症因子会使 EC 连接的通透性增加,引起血清蛋白沉积并形成临时基质,引发促血管生成的炎症细胞黏附和反式迁移。从机制上讲,斑块内的炎症反应主要是通过巨噬细胞的介导来发挥促血管新生作用,促血管生成因子如 PDGF、TGF- β 、FGF 等,均来自于细胞焦亡过程中巨噬细胞的分泌,且这些细胞多由局部血管壁的心脏祖细胞(cardiac progenitor cell, CPC)或 VSMC 的表型转换发育而来,在炎症介导的血管生长和重塑过程中,CPC 衍生的细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)能重新进入细胞周期、进行增殖和重新填充早期血管结构。CPC-EVs 表面吸附的蛋白质,如 VEGF、Ang-1,通过作用于关联蛋白和共分离蛋白双重机制,激活 VEGFR-2 和 Tie 2 受体,促进新血管生成^[23]。

细胞焦亡过程中相关基因和信号通路,如 NLRP3 炎症小体、IL-8、TNF- α 等也可参与调控血管发生。Xie 等^[24]在临床研究发现,不稳定斑块患者的 NLRP3、IL-1 β 和 IL-18 蛋白表达水平明显高于稳定斑块患者和健康受试者,证实了外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)中的 NLRP3 炎症小体与斑块巨噬细胞浸润和新血管形成呈正相关。IL-8 诱导的中性粒细胞胞外陷阱通过激活巨噬细胞中的 NF- κ B 信号转导能加重 AS^[25]。巨噬细胞炎症因子 IL-1 β 通过自分泌 STAT3 和 NF- κ B 介导的促血管生成 VEGF-A 转录,同样能发挥促进血管生成作用^[26]。TNF- α 是具有广泛的生物学活性的多功能炎性细胞因子,在 AS 中能充分发挥其破坏性作用,GSDMD 对 TNF- α 诱导的 VSMC 焦亡和 Ang-2 诱导的血管重塑均有着直接影响作用。

3.2 血管新生对细胞焦亡的影响

新生血管不仅为斑块提供氧气、脂蛋白及一些营养物质,支持脂质核心的扩张和白细胞的流入,还会大量分泌黏附分子促进白细胞活化,激活巨噬细胞,刺激炎症介质释放并加剧炎症反应^[27]。在 AS 过程中,斑块内新生血管的形成炎症细胞进入斑块提供通道,炎症细胞激活斑块肩部的巨噬细胞,促使其分泌 MMPs 或胶原酶,消化对斑块稳定性有保护作用的纤维帽,使纤维帽

更加薄弱,从而加剧斑块破裂的风险。有研究发现,在促血管生成因子 Ang-2 诱导的主动脉血管重塑和 TNF- α 诱导的体外模型中,GSDMD 被激活并通过穿孔质膜加剧 IL-1 β 和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)的释放,进而介导主动脉和小鼠主动脉 VSMC 焦亡^[28]。此外,新生血管渗漏还会使血液成分聚集在斑块中,影响氧化和蛋白水解、胆固醇沉积等过程,引发炎症反应。

促血管生成因子通过启动 NF- κ B,也能够促进炎症表达,加剧细胞焦亡进程。Duan 等^[29]发现,HGF 能抑制 NF- κ B-p65 的磷酸化,减少炎症细胞占比,通过抑制侵袭性巨噬细胞的迁移和极化,从而改善 ApoE 小鼠 AS,抑制斑块的进一步形成,有望在基于干细胞的 AS 治疗中发挥更大作用。早期研究证实,促血管生成因子 FGF 和 VEGF 能启动炎症的基本转录因子 NF- κ B 及其下游炎症相关细胞因子表达。具体来说,FGF21 可以通过调节 TET2-UQCRC1 通路来保护线粒体结构和功能,使 ROS 产生减少并抑制 EC 细胞焦亡。新的研究进一步发现,FGF 的同源因子 FHF 同样具备生物活性,可以在表达 FGF 受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)的细胞中触发信号转导,使下游信号传导激活和 FHF-FGFR1 复合物内化,从而发生抗细胞焦亡反应。在长非编码 RNA 的研究中,miR-30c 具有加速降解血管发芽过程中纤维蛋白支架抑制血管生成的作用,而转移相关肺腺癌转录物 1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 则可以通过靶向 miR-30c-5p 的表达间接下调连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43),抑制 TNF- α 诱导的大鼠主动脉内皮细胞焦亡,这从另一角度揭示了二者之间的关系^[30]。此外,抑制血管生成因子 TGF- β 能够通过调节丝氨酸蛋白酶抑制剂 E1 (serpine1) 基因平衡血管生成过程中血管周围纤维蛋白支架的形成与降解,而益母草碱(leonurine)可以通过 TGF- β /SMAD 同源物 2 (Smad2) 信号通路抑制心肌细胞焦亡^[31]。总之,在新血管形成的过程中,微环境的不断改变,使免疫细胞逐渐改变其细胞因子谱,维持了炎症环境。

4 结语

综上所述,细胞焦亡与血管新生在AS的发生发展中存在着较大的关联性。细胞焦亡的炎症过程,通过焦亡清除受损、老化的内皮细胞,不仅能为新细胞生长腾出空间,维持血管结构和功能稳态;且增殖组织中富含的炎症细胞、巨噬细胞以及其他的免疫细胞,能在缺氧条件下释放血管生成因子,诱导周围细胞增殖、迁移,形成新的血管。反之,新生血管通过向炎症部位提供氧气和营养物质,为产生的细胞因子、黏附分子和其他炎症介质提供巨大的表面积,以利于炎症状态的维持。细胞焦亡通过发生炎症反应、泡沫细胞形成等促进AS的发生,血管新生则为其后续进展和并发症的产生提供条件,二者共同加剧了AS的发生发展。因此,如何抑制血管新生,怎样调节各种生长因子间的平衡状态、抑制细胞焦亡和炎症反应对于AS的治疗具有重要作用。目前亟须进一步厘清细胞焦亡和血管新生之间的理论关系,在此基础上进行研究,这些问题才能被更好地解决。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] BJÖRKEGREN JLM, LUSIS AJ. Atherosclerosis: Recent developments [J]. *Cell*, 2022, 185 (10): 1630-1645.
- [2] PERROTTA P, EMINI VESELI B, VAN DER VEKEN B, et al. Pharmacological strategies to inhibit intra-plaque angiogenesis in atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 112: 72-78.
- [3] ZHENG Z, LI G. Mechanisms and therapeutic regulation of pyroptosis in inflammatory diseases and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (4): 1456.
- [4] PAN J, LI Y, GAO W, et al. Transcription factor Sp1 transcriptionally enhances GSDME expression for pyroptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 (1): 66.
- [5] ZENG J, TAO J, XI L, et al. PCSK9 mediates the oxidative lowdensity lipoprotein-induced pyroptosis of vascular endothelial cells via the UQCRC1/ROS pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (4): 53.
- [6] DING Z, WANG X, LIU S, et al. NLRP3 inflammasome via IL-1 β regulates PCSK9 secretion [J]. *Theranostics*, 2020, 10 (16): 7100-7110.
- [7] CHEN J, ZHANG J, WU J, et al. Low shear stress induced vascular endothelial cell pyroptosis by TET2/SDHB/ROS pathway [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 582-591.
- [8] GAO H, YU Z, LI Y, et al. MiR-100-5p in human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes mediates eosinophilic inflammation to alleviate atherosclerosis via the FZD5/Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53 (9): 1166-1176.
- [9] AN C, SUN F, LIU C, et al. IQGAP1 promotes mitochondrial damage and activation of the mtDNA sensor cGAS-STING pathway to induce endothelial cell pyroptosis leading to atherosclerosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110795.
- [10] ZENG W, WU D, SUN Y, et al. The selective NLRP3 inhibitor MCC950 hinders atherosclerosis development by attenuating inflammation and pyroptosis in macrophages [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 19305.
- [11] RAVINDRAN A, HOLAPPA L, NISKANEN H, et al. Translatome profiling reveals Itih4 as a novel smooth muscle cell-specific gene in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120 (8): 869-882.
- [12] ZHAO Z, SUN W, GUO Z, et al. Mechanisms of lncRNA/microRNA interactions in angiogenesis [J]. *Life Sci*, 2020, 254: 116900.
- [13] ZHANG X, WANG Z, LI X, et al. Polydatin protects against atherosclerosis by activating autophagy and inhibiting pyroptosis mediated by the NLRP3 inflammasome [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116304.
- [14] CAI Y, PAN J, LI Z. Mathematical modeling of intraplaque neovascularization and hemorrhage in a carotid atherosclerotic plaque [J]. *Biomed Eng Online*, 2021, 20 (1): 42.
- [15] HSIEH MH, TSAI HW, LIN KJ, et al. An in situ slow-releasing H₂S donor depot with long-term therapeutic effects for treating ischemic diseases [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 104: 109954.
- [16] RÄSÄNEN M, SULTAN I, PAECH J, et al. VEGF-B promotes endocardium-derived coronary vessel development and cardiac regeneration [J]. *Circulation*, 2021, 143 (1): 65-77.
- [17] ÇOBAN M, DURAK BA, KARAKAN MS. Relationship between angiogenic growth factors and atherosclerosis in renal transplantation recipients: A cross-sectional study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2024, 142 (6): e2024120.
- [18] RIELA L, CUCCI LM, HANSSON Ö, et al. A graphene oxide-angiogenin theranostic nanoplatfor for the therapeutic targeting of angiogenic processes: The effect of copper-supplemented medium [J]. *Inorganics*, 2022, 10 (11): 188-188.
- [19] FLETCHER EK, WANG Y, FLYNN LK, et al. Deficiency of MMP1a (matrix metalloprotease 1a) collagenase suppresses development of atherosclerosis in mice; Translational implications for human coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41 (5): e265-e279.
- [20] OLIVEIRA-PAULA GH, LIU S, MAIRA A, et al. The β -catenin C terminus links Wnt and sphingosine-1-phosphate signaling pathways to promote vascular remodeling and atherosclerosis [J]. *Sci Adv*, 2024, 10 (11): 9278.
- [21] XU H, DING Z, CHEN J, et al. Correlation between serum Dickkopf-1 (DKK1) levels and coronary artery stenosis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33 (1):

- 168-176.
- [22] LIN HF, WU MN, CHEN CY, et al. Thrombospondin-1 associated with carotid intima-media thickness among individuals with hypertension [J]. J Investig Med, 2024, 72 (3): 279-286.
- [23] ROEFS MT, BAUZÁ-MARTINEZ J, VAN DE WAKKER SI, et al. Cardiac progenitor cell-derived extracellular vesicles promote angiogenesis through both associated-and co-isolated proteins [J]. Commun Biol, 2023, 6 (1): 800.
- [24] XIE W, SHI X, LEE H, et al. The correlation between increased expressions of NLRP3 inflammasome components in peripheral blood mono-nuclear cells and plaque vulnerability in human carotid atherosclerosis [J]. Iran J Public Health, 2023, 52 (1): 147-158.
- [25] AN Z, LI J, YU J, et al. Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF- κ B signaling in macrophages [J]. Cell Cycle, 2019, 18 (21): 2928-2938.
- [26] MANTSOUNGA CS, LEE C, NEVERSON J, et al. Macrophage IL-1 β promotes arteriogenesis by autocrine STAT3-and NF- κ B-mediated transcription of pro-angiogenic VEGF-A [J]. Cell Rep, 2022, 38 (5): 110309.
- [27] LIN A, MIANO JM, FISHER EA, et al. Chronic inflammation and vascular cell plasticity in atherosclerosis [J]. Nat Cardiovasc Res, 2024, 3 (12): 1408-1423.
- [28] FANG Z, WU G, SHENG J, et al. Gasdermin D affects aortic vascular smooth muscle cell pyroptosis and Ang II-induced vascular remodeling [J]. Heliyon, 2023, 9 (6): e16619.
- [29] DUAN H, TAO N, LV L, et al. Hepatocyte growth factor enhances the ability of dental pulp stem cells to ameliorate atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice [J]. World J Stem Cells, 2024, 16 (5): 575-590.
- [30] YANG ZJ, LIU R, HAN XJ, et al. Knockdown of the long noncoding RNA MALAT1 ameliorates TNF- α -mediated endothelial cell pyroptosis via the miR30c5p/Cx43 axis [J]. Mol Med Rep, 2023, 27 (4): 90.
- [31] LI Z, CHEN K, ZHU YZ. Leonurine inhibits cardiomyocyte pyroptosis to attenuate cardiac fibrosis via the TGF- β /Smad2 signalling pathway [J]. PLoS One, 2022, 17 (11): e02752587.

收稿日期: 2024-11-14

修回日期: 2025-02-15

本文编辑: 岑颜 邹晨双

• 征订启事 •

欢迎订阅《保健医苑》

《保健医苑》创刊于 2002 年, 是由国家卫生健康委员会主管、北京医院主办的医学科普杂志, 2024 年入选首批中国科技核心期刊(科普类)。读者对象主要是中央及地方保健对象和广大中老年读者。本刊设有专家访谈、名人访谈、专家指导、医普园地、运动康复、膳食营养等栏目。我们竭诚欢迎知名医疗机构长期从事医疗保健工作、具备丰富临床经验的专家作者针对中老年人日常生活中常见的各种疾病和养生保健等问题撰文投稿, 为广大读者提供多方位的健康指导和保健服务。

文稿不拘文体、格式, 力求通俗易懂, 具备科学性、普及性、实用性、新颖性, 字数 2000 字左右为宜, 投稿时请附上全部作者的资格证明以及第一作者的联系方式, 作者不得超过 2 人。投稿时请紧密围绕自身专业相关内容撰写, 切勿跨执业范围撰稿, 请勿一稿多投。更多内容请关注保健医苑微信公众号。

热爱生命, 关注健康!《保健医苑》杂志愿为您架起健康生命的多彩桥梁, 愿成为医护人员普及健康知识的平台和阵地, 愿成为广大读者和中老年朋友的健康知音!

本刊为月刊, 每月 5 日出版。

投稿邮箱: health-care@163.com

微信公众号: 保健医苑

今日头条号: 保健医苑

通信地址: 北京市东城区大佛寺东街 6 号院 111 室

邮政编码: 100010

联系电话: 010-65242081 010-64012981-8111

