

血管内皮细胞调控血管平滑肌细胞表型的机制及其在动脉血管疾病中的作用研究进展

高丹^{1,2}, 张信信³, 韩骅¹, 晏贤春¹

¹空军军医大学基础医学院生物化学与分子生物学教研室, 陕西西安 710032; ²西北大学生命科学学院, 陕西西安 710069; ³解放军总医院第八医学中心呼吸与危重医学部, 北京 100091

摘要: 血管内皮细胞 (vascular endothelial cells, VECs) 与血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 在结构上紧密相连, 在功能上互相影响。VECs 可通过直接 (Notch 信号通路) 或间接 (细胞因子、外泌体) 方式调控 VSMCs 表型转变, 以应对缺氧、炎症或异常机械力等刺激并维持血管稳态, 该过程异常是导致动脉粥样硬化、主动脉瘤、主动脉夹层等动脉血管疾病的重要原因。本文将对 VECs 调控 VSMCs 表型转变的机制及其在动脉血管疾病中的作用做一综述。

关键词: 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 动脉血管疾病; 表型转变; 血管稳态

中图分类号: R543.5

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2024)01-0100-06

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.2023.139

引用本文: 高丹, 张信信, 韩骅, 等. 血管内皮细胞调控血管平滑肌细胞表型的机制及其在动脉血管疾病中的作用研究进展 [J]. 解放军医学院学报, 2024, 45 (1): 100-104, 封三.

Research advances in regulation of vascular smooth muscle cell phenotypes by vascular endothelial cells in arterial vascular diseases

GAO Dan^{1,2}, ZHANG Xinxin³, HAN Hua¹, YAN Xianchun¹

¹Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Basic Medical Sciences, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China; ²Faculty of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069, Shaanxi Province, China; ³Department of Respiratory and Critical Care Medicine, the Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: YAN Xianchun. Email: yanxianchun@fmmu.edu.cn

Abstract: Vascular endothelial cells (VECs) and vascular smooth muscle cells (VSMCs) are closely connected and affect each other functionally. VECs can regulate the phenotypic transition of VSMCs directly (Notch signaling pathway) or indirectly (cytokines, exosomes) in respond to external stimuli such as hypoxia, inflammation or abnormal mechanical forces and maintain vascular homeostasis. The abnormal process is an important cause of arterial vascular diseases such as atherosclerosis, aortic aneurysm and aortic dissection. In this paper, the mechanism of VECs regulating phenotypic transformation of VSMCs is reviewed.

Keywords: vascular endothelial cell; vascular smooth muscle cell; arterial vascular disease; phenotype transformation; vascular homeostasis

Cited as: Gao D, Zhang XX, Han H, et al. Research advances in regulation of vascular smooth muscle cell phenotypes by vascular endothelial cells in arterial vascular diseases [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2024, 45 (1): 100-104, inside back cover.

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是一类涉及心脏和血管的疾病, 又称为循环系统疾病。动脉是心血管疾病的高发部位, 根据病变性质, 动脉血管疾病可分为闭塞性疾病和扩张性疾病, 包括动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、主动脉瘤、主动脉夹层 (aortic dissection, AD) 等。据国家心血管疾病中心发布的《中国心血管健康

与疾病报告 2019》显示, 动脉血管疾病是我国人口病理性死亡的首要原因^[1]。因此, 探究动脉血管疾病的细胞与分子调控机制具有重要的理论意义和临床价值。

血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 的表型转变是影响血管稳态和动脉血管疾病进展的关键因素^[2]。研究发现, 多种细胞参与调控 VSMCs 表型转变。血管内皮细胞 (vascular endothelial cells, VECs) 作为血管中的主要细胞, 与 VSMCs 在结构上相邻, 通过配体 (如 Notch 信号配体等)、旁分泌细胞因子、外泌体等直接或间接作用调控 VSMCs 表型转变, 是影响 VSMCs 功能表型的重要因素之一。干预 VECs 来源物质可有

收稿日期: 2023-02-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82103446; 32270966); 陕西省高校科协青年人才托举计划 (20210301)

作者简介: 高丹, 女, 硕士。研究方向: 血管生物学。Email: gaodan@163.com

通信作者: 晏贤春, 男, 博士, 副教授。Email: yanxianchun@fmmu.edu.cn

效抑制疾病状态下的 VSMCs 表型转变,从而达到治疗动脉血管疾病的目的。深入了解 VECs 对 VSMCs 表型的调控机制具有重要的理论意义和临床应用价值,本文将对这一机制的研究进展及其在动脉血管疾病中的作用进行综述。

1 VSMCs 表型转变的基本概念

VSMCs 是血管壁中膜的主要成分也是维持血管稳态的重要因素。VSMCs 表型具有高度可塑性,可通过表型转变应对细胞外的信号刺激^[3],有助于血管系统的生长、重塑和修复,但也可能诱发动脉血管疾病。随着单细胞组学技术的广泛应用,VSMCs 的表型在不同因素作用下可表现为至少 6 种状态^[4-5],大体上分为收缩表型和合成表型,由收缩表型转化为合成表型的过程称为表型转变^[6]。

在生理状态下,VSMCs 表现为高度分化的收缩状态,发挥控制和维持血管的张力和弹性的作用^[7]。收缩型 VSMCs 呈典型的纺锤状,增殖和迁移能力较弱,细胞仅分泌少量的细胞外基质^[8]。合成型 VSMCs 处于低分化或未分化状态,增殖和迁移能力较强,分泌大量细胞外基质和细胞因子,导致血管结构和功能紊乱、炎症反应增强^[9],进而促进 AS 等疾病进展^[10]。在病理状态下,损伤血管中的 VSMCs 由收缩型去分化为合成型,以修复血管损伤,在修复完成后,细胞又转变为收缩型,维持血管稳态。

2 VECs 在维持血管稳态中发挥重要作用

VECs 位于血管壁内侧,是维持血管结构和功能稳态的重要因素,主要发挥以下作用:1) 形成选择性的内膜屏障^[11],防止大分子的聚集;2) 参与调节血管的新生和发育^[12];3) 分泌血管活性因子,调节血管张力;4) 合成和分泌促凝血因子和纤溶物质,维持正常的血流循环。

3 VECs 来源物质是调控 VSMCs 功能表型的关键因素

VECs 与 VSMCs 在血管中紧密相邻,二者在功能上相互影响。前期研究表明,VECs 通过配受体结合、细胞因子、外泌体等直接或间接的方式调控 VSMCs 的功能表型。

3.1 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一条介导相邻细胞间相互作用的高度保守的信号通路。在哺乳动物体内,

Notch 信号通路主要由 Notch 配体、Notch 受体和细胞内下游效应器分子组成,其中 Notch 配体包括 Delta-like 1、3、4 (Dll1、3、4) 以及 Jagged 1、2 五种,Notch 受体包括 Notch 1~4 四种^[13]。近年来,研究证明 Notch 信号在血管生成以及稳态维持中发挥关键调控作用^[14]。研究发现,VECs 可通过细胞表面 Notch 配体 Jagged1 与 VSMCs 中 Notch3 受体结合,抑制 VSMCs 由收缩表型向合成表型的转变^[15]。体外共培养实验表明,VECs 中 Jagged 1 与 VSMCs 中 Notch 3 受体结合并诱导整合素 $\alpha\beta3$ 下游信号通路活化,使 VSMCs 黏附于 VECs 基底膜,进而促进血管成熟。过度激活 VECs 中的 Notch 信号可使 VSMCs 由收缩表型转化为迁移能力较强的合成表型,进而促使新生小鼠视网膜中 VSMCs 的募集^[16]。以上研究都证明 Notch 信号通过介导 VECs 对 VSMCs 的调控在血管成熟和稳态过程中起至关重要的作用。

3.2 细胞因子

细胞因子的分泌是 VECs 调控 VSMCs 功能表型的重要方式。VECs 可释放多种细胞因子,如一氧化氮 (nitric oxide, NO)、血小板来源生长因子 B (platelet derived growth factor B, PDGF-B)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等,这些细胞因子在调控 VSMCs 功能表型中发挥不同作用^[17]。

一氧化氮是一种内皮依赖性血管舒张因子。内皮细胞中 NO 由 Ca^{2+} 依赖的一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 合成后扩散至 VSMCs,通过激活可溶性鸟苷环化酶诱导血管松弛^[18]。大量证据表明 VECs 释放出的 NO 具有重要的抗 AS 作用,如 NO 可有效抑制 VSMCs 的增殖、迁移以及细胞外基质的合成^[19]。Huang 等^[20]发现,尿胰蛋白酶抑制剂通过调控 Akt/eNOS/NO/cGMP 信号通路抑制了 PDGF-BB 诱导的 VSMCs 合成表型,从而维持 VSMCs 的收缩表型。

PDGF-B 是一种较强的促有丝分裂因子,一般由 VECs、VSMCs 和巨噬细胞产生。PDGF-B 通过与 VSMCs 表面的 PDGFR 受体结合,促使 ERK1/2、蛋白激酶 B (Akt)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 或 JAK2/ERK 磷酸化增加,使 G1 期细胞周期停滞,降低 SMA、钙调蛋白和 MHC,并增加 OPN 表达,从而启动 VSMCs 自噬并促进其向合成表型转变^[21-22]。在血管壁重构过程中,VECs 可通过分泌 PDGF-B 调控 VSMCs 的迁移和增殖能

力^[23]。但在不同条件下, PDGF-B 发挥的作用不同, 如在 VECs 在低剪切应力刺激下, PDGF-B 表达水平升高, 并促进了 VSMCs 由收缩向合成型转变, 表现为增殖、迁移、凋亡能力增强以及合成表型相关基因表达增加, 这一过程是血管壁紊乱的重要因素。而在内皮细胞特异性 GATA-6 缺失小鼠的动脉损伤模型中, PDGF-B 是 GATA-6 的直接靶基因, VECs 中 GATA-6 缺失导致 PDGF-B 的表达降低, 使小鼠新生内膜中的钙调蛋白和 α -SMA 表达水平显著降低, 从而抑制 VSMCs 的增殖和迁移, 使 VSMCs 由合成表型转化为收缩表型, 促进新生内膜的形成^[24]。

TGF- β 信号转导与胚胎发生过程中的血管发育以及成熟血管稳态的维持有关。人的 TGF- β 超家族包括 3 种 TGF- α 亚型、激活素、GDFs 和 BMP。TGF- β 超家族的 I 型和 II 型受体在 VSMCs 中高表达, 抑制 VSMCs 表型转变^[25-26]。Lu 等^[27] 利用 VECs-VSMCs 共培养体系证明, VECs 来源 TGF- β 1 促进 VSMCs 向子宫内血管系统募集, 并通过 Smad 途径或不同的 miRNA 调节转录因子的表达, 使 VSMCs 分化为更具收缩性的表型^[28], 从而促进子宫内新生血管成熟。

人肝素结合性表皮生长因子 (human heparin binding epidermal growth factor like growth factor, HBEGF) 是表皮生长因子超家族中的新成员, 也是一种旁分泌或自分泌的生长因子和黏附分子^[29], 对肝素有较强的亲和性。HBEGF-EGFR1/2 可介导 Ang-1 促进 VECs 对 VSMCs 的募集能力, 并促进 VSMCs 由收缩表型转变转化为迁移能力较强的合成表型。

3.3 外泌体

外泌体 (exosomes, EXO) 是一种直径为 40 ~ 160 nm 的细胞外囊泡, 可包裹不同的功能性细胞溶质成分 (如 miRNA 和 mRNA 等), 是介导细胞间通讯的重要媒介^[30]。

在生理状态下, VECs 释放的外泌体中包含 miR-143 和 miR-145, 这两种 miRNA 是正常血管壁中高表达的 miRNA, 也是维持 VSMCs 收缩功能必需的因素。在血管损伤反应中, 受损动脉中 miR-143、miR-145 表达水平显著降低, VSMCs 发生表型转变。Fontaine 等^[31] 利用 VECs-VSMCs 共培养模型发现 miR-539 可通过外泌体从 VECs 转移至 VSMCs, 促使 VSMCs 由收缩表型转变为增殖能力较强的合成表型。近期研究发现, 小鼠主动脉 ECs 来源的外泌体 circHIPK3 通过 miR-106a-

5p/Foxo1/Vcam1 调控轴促进高糖诱导的 VSMCs 增殖, 并抑制其凋亡^[32]。VECs 来源外泌体包裹的 miR-342-5p 通过 Akt 信号通路促进心肌细胞增殖、迁移和侵袭, 此过程中 miR-342-5p 通过抑制由胱天蛋白酶 9 和 c-Jun N-末端激酶 2(Jnk2) 介导的心肌细胞凋亡信号来调节心脏保护作用, 并增强了缺血心脏中的存活信号 (p-Akt)^[33]。近期, 我们课题组发现 miR-342-5p 在 VSMCs 中可通过下调 FOXO3 负反馈调控 Notch 信号, 从而促进 VSMCs 由收缩表型向分泌表型转变, 提示 VSMCs 功能表型可能受 VECs 来源外泌体中的 miR-342-5p 调控^[34]。

除了 miRNA, VECs 来源外泌体中还包含有其他分子, 如 LncRNA、蛋白质等。Li 等^[35] 发现, 激活 CD137 诱导 VECs 来源外泌体中的 TET2 蛋白水平降低, 提高 VSMCs 的增殖和迁移能力, 促进 VSMCs 由收缩表型转变为合成表型。另一项研究发现, 氧化低密度脂蛋白处理的 HUVEC 来源外泌体 (ox-LDL-Exo) 携带 LncRNA - LINC01005, 通过调节 miR-128-3p - KLF4 信号通路促进 VSMCs 表型转变; 反之, LINC01005 被抑制时, ox-LDL-EXO 对 VSMCs 表型转变的促进作用减弱^[36]。此外, Boyer 等^[37] 发现 VECs 来源的外泌体可以通过携带的高迁移率族蛋白 B1 调节 VSMCs 表型转变。以上研究表明, VECs 来源外泌体可携带多种不同物质调控 VSMCs 表型转变。

4 VECs 调控 VSMCs 表型在动脉血管疾病进展中发挥重要作用

VECs 与 VSMCs 的功能既相辅相成又相互制约。生理状态下, 两者相互作用可维持血管稳态; 疾病状态下, VECs 在外界刺激下分泌物发生改变, 可促进 VSMCs 表型转变, 从而造成 AS、主动脉瘤、AD 等动脉血管疾病进展。

4.1 动脉粥样硬化

AS 是一种由脂质驱动的炎症性疾病^[38]。AS 病变从脂质、复合糖类积聚和血栓形成开始, 之后纤维组织增生, 钙质沉着, 动脉中层逐渐钙化, 最终导致动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄。有证据表明, VSMCs 从收缩表型向合成表型的转变有助于 AS 的进展^[39], 且人类 AS 斑块中存在的外泌体多由 VECs 和 VSMCs 共同分泌。此外, Wang 等^[40] 发现内皮来源外泌体中的 miR-92a 介导 VECs-VSMCs 通讯促进动脉硬化。miR-92a 在 VECs 中高度表达, 诱导 VECs 功能障碍, 并通过

外泌体转运到 VSMCs, 以促进 VSMCs 的增殖、迁移和凋亡, 进而加重 AS 进程^[41]。在动物模型中, 降低 miR-92a 表达水平可减轻 VECs 功能障碍和 AS。除了 miR-92a, 近期研究还发现其他多种 VECs 来源 miRNA 参与调控 AS 进展^[35-36], 表明外泌体中 miRNA 在 AS 中发挥重要作用, 提示这些 miRNA 具有作为 AS 等动脉血管疾病的潜在治疗靶点和生物标志物应用于临床的可能性。

在成熟血管中, VSMCs 通过激活 BMP2 依赖性 Notch1 信号与 VECs 连接, 以协调染色质重塑和 VSMCs 表型转变, 从而使 VECs 应对损伤并再生, 维持血流和血管稳态^[42]。此外, VECs 中 Notch 信号通路的失活也与 AS 的保护作用有关。

4.2 主动脉瘤

动脉瘤是由于动脉壁的病变或损伤, 形成动脉壁局限性或弥漫性扩张的表现, 可发生于动脉系统的任何部位, 以主动脉瘤最为常见。主动脉瘤病发过程中, 细胞外基质、弹性蛋白和动脉中层被降解, 导致血管壁张力降低, 血管完整性被破坏^[43]。其中腹主动脉瘤 (progression of abdominal aortic aneurysm, AAA) 中的血管炎症与炎症细胞、VECs、VSMCs、ECM 的相互作用密切相关。研究表明, 在 TNF- α 处理的人主动脉内皮细胞可通过分泌细胞因子作用于 VSMCs。这些细胞因子促进 VSMCs 由收缩表型向合成表型转变, 继而上调 VSMCs 中 MMP-9 的表达水平, 促进弹性蛋白的降解, 加重 AAA 疾病进展^[44]。Filiberto 等^[45]发现 VECs 特异性泛连接蛋白 (pannexin 1, Panx-1)/ATP 释放可以通过 P2Y2 受体激活 VSMCs, 诱导 VSMCs 由收缩表型向合成表型转变, 并促进胞内 Ca²⁺ 释放和血管重塑, 促进血管炎症和 AAA 的进展; 反之, 阻断 Panx-1 可显著抑制白细胞迁移、主动脉炎症和重塑, 减轻 AAA 的形成。由此可见, VECs 对 VSMCs 功能表型的调控机制在主动脉瘤治疗中有着重要的理论意义和临床应用价值。

4.3 主动脉夹层

AD 指主动脉腔内的血液从主动脉内膜撕裂处进入主动脉中膜, 使中膜分离, 沿主动脉长轴方向扩展形成主动脉壁的真假两腔分离状态^[46]。且 VECs 依赖活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的亲环蛋白 A 分泌是 VECs-ROS 调节主动脉壁结构成分对 AD 易感性的重要信号机制。研究者利用内皮细胞特异性 Nox2 转基因 (Nox2 transgenic, Nox2 Tg) 小鼠模型, 发现 Nox2 Tg 小鼠原代 VECs 通过分泌 ROS 依赖性亲环蛋白 A, 激活原代

VSMCs, 并使 VSMCs 中 Erk1/2 磷酸化, VSMCs Erk1/2 磷酸化是与人类动脉疾病相关的 VSMCs 激活的标志, 可通过促进 VSMCs 由收缩表型向合成表型的转变, 加重 AD 进展。

5 结语和展望

VECs 与 VSMCs 良好的通讯是血管系统正确形成和功能稳定的基础, 也是一个复杂的生理过程。前期研究发现 VECs 通过分泌外泌体和细胞因子, 如 NO、TGF- β 、HBEGF 等或 Notch 信号通路来调控 VSMCs 表型转变, 影响血管重塑过程, 进而在动脉血管疾病, 如 AS、主动脉瘤^[47]、AD 中发挥重要作用, 因此研究 VECs 对 VSMCs 表型转变的调控在探索动脉血管疾病的机制中十分必要。然而目前对 VECs 调控 VSMCs 表型的机制和功能研究还面临一些问题, 如 VECs 是否通过其他物质影响 VSMCs 的功能和表型, 这一调控过程对血管的其他功能是否有影响等。随着单细胞组学和空间转录组学等高通量技术的不断涌现, 对 VECs 与 VSMCs 通讯机制的研究也会更加深入, 期待为动脉血管疾病的临床治疗提供新的方向和策略。

作者贡献 高丹: 文献构思, 文章撰写; 晏贤春、韩骅: 指导修改文章; 张信信: 查阅文献, 文献解读。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

- 1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要 [J]. *心脑血管病防治*, 2020, 20 (5): 437-450.
- 2 Zhuge YZ, Zhang JA, Qian FY, et al. Role of smooth muscle cells in Cardiovascular Disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16 (14): 2741-2751.
- 3 Chakraborty R, Chatterjee P, Dave JM, et al. Targeting smooth muscle cell phenotypic switching in vascular disease [J]. *JVS Vasc Sci*, 2021, 2: 79-94.
- 4 Grootaert MOJ, Bennett MR. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis: time for a re-assessment [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117 (11): 2326-2339.
- 5 Miano JM, Fisher EA, Majesky MW. Fate and state of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2021, 143 (21): 2110-2116.
- 6 李玉霞, 高瑀家, 宋佳新, 等. 血管平滑肌细胞表型转换与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2021, 50 (2): 17-19.
- 7 Swiatlowska P, Sit B, Feng Z, et al. Pressure and stiffness sensing together regulate vascular smooth muscle cell phenotype switching [J]. *Sci Adv*, 2022, 8 (15): eabm3471.
- 8 Dong KZ, Shen J, He XQ, et al. CARMN is an evolutionarily conserved smooth muscle cell-specific lncRNA that maintains contractile phenotype by binding myocardin [J]. *Circulation*,

- 2021, 144 (23): 1856-1875.
- 9 Shi N, Mei XH, Chen SY. Smooth muscle cells in vascular remodeling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (12): e247-e252.
- 10 Green ID, Liu RJ, Wong JLL. The expanding role of alternative splicing in vascular smooth muscle cell plasticity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (19): 10213.
- 11 Li Q, Kou XT, Qin XL, et al. BMP-4 impedes endothelial cell migration in neointimal hyperplasia via FoXO-3 specific modulation of reactive oxygen species [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 351: 9-17.
- 12 Hooglugt A, Klatt O, Huvencers S. Vascular stiffening and endothelial dysfunction in atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2022, 33 (6): 353-363.
- 13 Alabi RO, Farber G, Blobel CP. Intriguing roles for endothelial ADAM10/Notch signaling in the development of organ-specific vascular beds [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98 (4): 2025-2061.
- 14 Akil A, Gutiérrez-García AK, Guenter R, et al. Notch signaling in vascular endothelial cells, angiogenesis, and tumor progression: an update and prospective [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 642352.
- 15 Baeten JT, Lilly B. Notch signaling in vascular smooth muscle cells [M]//*Advances in Pharmacology*. Amsterdam: Elsevier, 2017: 351-382.
- 16 Zhao XC, Zhang TM, Yan YQ, et al. Notch signaling regulates vessel structure and function via Hspg2 [J]. *Gene*, 2022, 826: 146439.
- 17 Bonacina F, Da Dalt L, Catapano AL, et al. Metabolic adaptations of cells at the vascular-immune interface during atherosclerosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 77: 100918.
- 18 Liu TM, Schroeder H, Power GG, et al. A physiologically relevant role for NO stored in vascular smooth muscle cells: a novel theory of vascular NO signaling [J]. *Redox Biol*, 2022, 53: 102327.
- 19 Mierke J, Christoph M, Augstein A, et al. Influence of caveolin-1 and endothelial nitric oxide synthase on adventitial inflammation in aortic transplants [J]. *Kardiol Pol*, 2020, 78 (2): 124-130.
- 20 Huang C, Huang WH, Wang R, et al. Ulinastatin inhibits the proliferation, invasion and phenotypic switching of PDGF-BB-induced VSMCs via akt/eNOS/NO/cGMP signaling pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 5505-5514.
- 21 Han JH, Park HS, Lee DH, et al. Regulation of autophagy by controlling Erk1/2 and mTOR for platelet-derived growth factor-BB-mediated vascular smooth muscle cell phenotype shift [J]. *Life Sci*, 2021, 267: 118978.
- 22 Zhao ZM, Wang Y, Li SH, et al. HSP90 inhibitor 17-DMAG effectively alleviated the progress of thoracic aortic dissection by suppressing smooth muscle cell phenotypic switch [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (1): 509-518.
- 23 Xiang YL, Li LH, Xia S, et al. Cullin3 (CUL3) suppresses proliferation, migration and phenotypic transformation of PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cells and mitigates inflammatory response by repressing Hedgehog signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (2): 9463-9472.
- 24 Zhuang T, Liu J, Chen XL, et al. Cell-specific effects of GATA (GATA zinc finger transcription factor family) -6 in vascular smooth muscle and endothelial cells on vascular injury neointimal formation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (5): 888-901.
- 25 Low EL, Baker AH, Bradshaw AC. TGF β , smooth muscle cells and coronary artery disease: a review [J]. *Cell Signal*, 2019, 53: 90-101.
- 26 You W, Hong YM, He HW, et al. TGF- β mediates aortic smooth muscle cell senescence in Marfan syndrome [J]. *Aging*, 2019, 11 (11): 3574-3584.
- 27 Lu QS, Sun DQ, Shivhare SB, et al. Transforming growth factor (TGF) β and endometrial vascular maturation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 640065.
- 28 Lim WW, Corden B, Ng B, et al. Interleukin-11 is important for vascular smooth muscle phenotypic switching and aortic inflammation, fibrosis and remodeling in mouse models [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 17853.
- 29 Kim S, Subramanian V, Abdel-Latif A, et al. Role of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in oxidative stress-associated metabolic diseases [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020, 18 (4): 186-196.
- 30 Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blanco-Colio LM. Cellular crosstalk between endothelial and smooth muscle cells in vascular wall remodeling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (14): 7284.
- 31 Fontaine M, Herkenne S, Ek O, et al. Extracellular vesicles mediate communication between endothelial and vascular smooth muscle cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23 (1): 331.
- 32 Wang SH, Shi M, Li J, et al. Endothelial cell-derived exosomal circHIPK3 promotes the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by high glucose via the miR-106a-5p/Foxo1/Vcam1 pathway [J]. *Aging*, 2021, 13 (23): 25241-25255.
- 33 Hou ZX, Qin XH, Hu YY, et al. Longterm exercise-derived exosomal miR-342-5p: a novel exerkin for cardioprotection [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (9): 1386-1400.
- 34 Wen T, Duan YY, Gao D, et al. miR-342-5p promotes vascular smooth muscle cell phenotypic transition through a negative-feedback regulation of Notch signaling via targeting FOXO3 [J]. *Life Sci*, 2023, 326: 121828.
- 35 Li B, Zang GY, Zhong W, et al. Activation of CD137 signaling promotes neointimal formation by attenuating TET2 and transferring from endothelial cell-derived exosomes to vascular smooth muscle cells [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 121: 109593.
- 36 Zhang ZL, Yi DS, Zhou JM, et al. Exosomal LINC01005 derived from oxidized low-density lipoprotein-treated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cell phenotypic switch [J]. *Biofactors*, 2020, 46 (5): 743-753.
- 37 Boyer MJ, Kimura Y, Akiyama T, et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles alter vascular smooth muscle cell phenotype through high-mobility group box proteins [J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9 (1): 1781427.
- 38 Huynh DTN, Heo KS. Role of mitochondrial dynamics and mitophagy of vascular smooth muscle cell proliferation and migration in progression of atherosclerosis [J]. *Arch Pharm Res*, 2021, 44 (12): 1051-1061.
- 39 Pan HZ, Xue CY, Auerbach BJ, 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.
- 40 Wang C, Wu HY, Xing YM, et al. Endothelial-derived extracellular microRNA-92a promotes arterial stiffness by regulating phenotype changes of vascular smooth muscle cells [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1): 344.
- 41 Hu HJ, Garcia-Barrio M, Jiang ZS, et al. Roles of perivascular adipose tissue in hypertension and atherosclerosis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34 (9): 736-749.
- 42 Miyagawa K, Shi MY, Chen PI, et al. Smooth muscle contact

- drives endothelial regeneration by BMP2-Notch1-mediated metabolic and epigenetic changes [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (2): 211-224.
- 43 Hu JX, Li YY, Wei ZH, et al. A reduction in the vascular smooth muscle cell focal adhesion component syndecan-4 is associated with abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11 (12): e605.
- 44 Ramella M, Boccafosci F, Bellofatto K, et al. Endothelial MMP-9 drives the inflammatory response in abdominal aortic aneurysm (AAA) [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9 (12): 5485-5495.
- 45 Filiberto AC, Spinosa MD, Elder CT, et al. Endothelial pannexin-1 channels modulate macrophage and smooth muscle cell activation in abdominal aortic aneurysm formation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1): 1521.
- 46 Zha ZB, Pan YM, Zheng Z, et al. Prognosis and risk factors of stroke after thoracic endovascular aortic repair for stanford type B aortic dissection [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 787038.
- 47 杨睿, 许欢明, 张薛欢, 等. 胸主动脉腔内修复术后血管重塑的血流动力学仿真分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2021, 42 (3): 327-333.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 83 页)

- 16 Zhou JY, Huang DG, Zhu M, et al. Wnt/ β -catenin-mediated heat exposure inhibits intestinal epithelial cell proliferation and stem cell expansion through endoplasmic reticulum stress [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235 (7/8): 5613-5627.
- 17 张雅丽, 孙佳宁, 战晶玉, 等. 连草泻痢胶囊对溃疡性结肠炎大鼠内质网应激及炎症反应的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30 (5): 97-103.
- 18 Ning H, Deng J, Chen F, et al. β -arrestin1 inhibits hypoxic injury-induced autophagy in human pulmonary artery endothelial cells via the Akt/mTOR signaling pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2020, 125: 105791.
- 19 Lei YM, Wan SZ, Liu HL, et al. ARRB1 suppresses the activation of hepatic macrophages via modulating endoplasmic reticulum stress in lipopolysaccharide-induced acute liver injury [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7 (1): 223.

(责任编辑: 孟晓彤)

(上接第 99 页)

- 36 Yu X, Lin J, Xiong JY, et al. Perfusion of brain and viscera using modified retrograde cerebral perfusion for aortic arch surgery [J]. *Perfusion*, 2023, 38 (5): 959-962.
- 37 Ehrlich MP, Hagl C, McCullough JN, et al. Retrograde cerebral perfusion provides negligible flow through brain capillaries in the pig [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 122 (2): 331-338.
- 38 Ikonovic M, Kelly KM, Hentosz TM, et al. Ultraprofound cerebral hypothermia and blood substitution with an acellular synthetic solution maintains neuronal viability in rat hippocampus [J]. *Cryo Letters*, 2001, 22 (1): 19-26.
- 39 Kutcher ME, Forsythe RM, Tisherman SA. Emergency preservation and resuscitation for cardiac arrest from trauma [J]. *Int J Surg*, 2016, 33 (pt b): 209-212.

(责任编辑: 孟晓彤)