

# 细胞互作在动脉粥样硬化发生发展中的作用

刘莹<sup>1</sup>, 陈雪英<sup>2</sup>, 甘立军<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁医学院附属医院心内科, 山东 济宁

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年6月2日; 发布日期: 2026年6月10日

## 摘要

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)是引发心血管疾病的主要原因, 具有较高的发病率与死亡率, 对全球公共健康构成了严峻挑战。该疾病的发病机制极为复杂, 涉及多种类型的细胞, 包括内皮细胞、平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、血小板等。多种细胞互相作用, 在动脉粥样硬化发生发展过程中发挥重要作用。本文系统综述了动脉粥样硬化发展过程中细胞相互作用的机制, 旨在为动脉粥样硬化相关疾病的临床预防和治疗提供参考。

## 关键词

动脉粥样硬化, 内皮细胞, 平滑肌细胞, 巨噬细胞, 血小板

# The Role of Cellular Interactions in the Initiation and Progression of Atherosclerosis

Ying Liu<sup>1</sup>, Xueying Chen<sup>2</sup>, Lijun Gan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: May 9, 2026; accepted: June 2, 2026; published: June 10, 2026

## Abstract

Atherosclerosis is the primary cause of cardiovascular diseases, characterized by high morbidity and mortality, posing a significant challenge to global public health. The pathogenesis of AS is highly

\*通讯作者。

complex, involving multiple cell types, including endothelial cells, smooth muscle cells, monocytes/macrophages and others. The intricate and dynamic interactions among these cells play a crucial role in the progression of atherosclerosis. This review systematically summarizes the mechanisms underlying cell-cell interactions during the development of atherosclerosis, aiming to provide insights for the clinical prevention and treatment of atherosclerosis-related diseases.

## Keywords

Atherosclerosis, Endothelial Cells, Vascular Smooth Muscle Cells, Macrophages, Platelets

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着人口老龄化问题日益突出, 心血管疾病的发病率和死亡率持续上升。《中国心血管健康与疾病报告 2023 摘要》显示, 2021 年心血管疾病分别占我国农村和城市居民死亡原因的 48.98% 和 47.35% [1]。而动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是多种心血管疾病的共同重要病理基础, 其发生发展机制复杂且尚未完全阐明, 因此深入研究其相关机制具有重要意义。

在动脉粥样硬化进程中, 多种类型细胞通过直接接触、细胞因子分泌及细胞外囊泡传递等方式相互作用, 参与炎症反应、脂质沉积以及斑块形成与破裂等病理过程。因此, 系统解析细胞间相互作用的分子机制并挖掘潜在干预靶点, 对于降低冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的发生风险及改善患者预后具有重要价值。

## 2. 动脉粥样硬化进程中的主要细胞

### 2.1. 内皮细胞

内皮细胞是维持血管稳态的关键细胞, 在调控血管张力、抑制血小板活化、阻止白细胞黏附以及维持血管壁选择性通透性等方面发挥重要作用[2]。在高血压、吸烟和糖尿病等危险因素长期作用下, 内皮细胞发生结构和功能损伤, 导致屏障功能下降、通透性增加, 促进脂质及炎症细胞向内膜下浸润, 进而触发炎症反应和脂质沉积, 推动 AS 形成[3]。此外, 持续性内皮损伤还可诱导内皮-间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT), 使内皮细胞获得间质样表型, 进一步促进血管壁增厚、纤维化及病变进展[4]。

### 2.2. 平滑肌细胞

在正常血管中, 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)主要维持收缩表型, 高表达  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和钙调蛋白结合蛋白(calponin)等标志物, 通过调节血管张力维持血流动力学稳定[5]。而在 AS 进程中, VSMCs 在血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)及多种炎症因子的刺激下发生显著表型转换。这一过程涉及 KLF4、MYOCD、YAP/TAZ 等关键信号通路的调控, 使 VSMCs 获得迁移、增殖和分泌能力, 并由中膜迁移至内膜下参与斑块形成[6]。其中, 泡沫细胞样 VSMCs 不仅加剧脂质沉积, 还可分泌促炎介质[7]; 巨噬细胞样 VSMCs 表现出类

似巨噬细胞的特征,持续分泌炎症因子并招募免疫细胞[8];成骨样或软骨样 VSMCs 则参与血管钙化,削弱血管弹性[9]。值得注意的是,VSMCs 在 AS 中并非仅具有促动脉粥样硬化作用,它还可通过分泌胶原和弹性蛋白形成纤维帽、稳定斑块,并通过分泌 TGF- $\beta$  发挥抗炎效应[10]。

### 2.3. 单核/巨噬细胞

在 AS 进程中,单核细胞在黏附分子介导下定向迁移至内膜下间隙,并分化为具有高度异质性的巨噬细胞。巨噬细胞通过上调 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)和清道夫受体(scavenger receptors, SRs)等模式识别受体,一方面激活炎症信号通路,另一方面通过清道夫受体 A1 (scavenger receptor class A1, SR-A1)和分化簇 36 (cluster of differentiation 36, CD36)等受体摄取 ox-LDL 形成泡沫细胞,构成脂质核心[11]。巨噬细胞在 AS 中表现出显著的表型多样性。促炎的 M1 型巨噬细胞通过分泌肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等细胞因子和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs),加剧炎症反应和细胞外基质降解;抗炎的 M2 型巨噬细胞则通过分泌白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)和 TGF- $\beta$  促进组织修复和纤维帽稳定。巨噬细胞还可极化为其他特殊亚型,如 Mox 型、Mhem 型和 M4 型等。这些亚型在炎症反应、脂质摄取与清除以及斑块稳定性等方面具有独特作用:Mox 型巨噬细胞在氧化应激条件下被诱导,参与抗氧化防御;Mhem 型巨噬细胞在红细胞吞噬过程中发挥作用;M4 型巨噬细胞则与神经免疫调节相关[12]。

### 2.4. 血小板

在 AS 进程中,血小板既参与炎症反应和血管新生,又承担止血与促血栓形成等功能。当血管内皮受损时,血小板迅速聚集于损伤部位并启动止血程序,这一过程有助于局部血管修复。然而,血小板激活并非完全有益,其还可诱导脂质沉积和炎症反应,推动 AS 斑块形成与发展。血小板的持续激活和聚集还可导致斑块不稳定,一旦斑块破裂,暴露的脂质核心和基质成分将进一步吸引血小板聚集并形成血栓,从而显著增加急性心血管事件的发生风险[13]。

## 3. 动脉粥样硬化进程中的细胞相互作用

### 3.1. 内皮细胞与单核/巨噬细胞相互作用

内皮细胞与单核/巨噬细胞之间的相互作用是动脉粥样硬化(AS)发生发展的关键环节之一。高脂血症、高血糖及氧化应激等危险因素可诱导内皮细胞活化,使其结构和功能状态发生显著改变。活化后的内皮细胞表面 E-选择素、P-选择素、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)及血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)等黏附分子表达上调,从而增强单核细胞在内皮表面的滚动、黏附及跨内皮迁移,促进炎症反应启动和斑块形成[14][15]。除直接细胞接触外,内皮细胞可分泌白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎介质、上调单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)等趋化因子的表达并分泌细胞外囊泡 (extracellular vesicles, EVs)促进单核细胞募集,影响单核/巨噬细胞的分化和功能状态[16][17]。

与此同时,单核/巨噬细胞亦可通过多种途径加重内皮损伤,进一步放大炎症反应。其中,NF- $\kappa$ B 信号通路在这一过程中具有重要作用。例如,巨噬细胞来源囊泡中的 miR-4532 可通过下调 SP1 并激活 NF- $\kappa$ B p65 信号通路,损伤人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)功能,使内皮素-1 (ET-1)、ICAM-1 和 VCAM-1 表达增加,同时降低内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)表达,从而加剧单核细胞募集和泡沫细胞形成[18];巨噬细胞产生的 27-羟基胆固醇可与内皮细胞中的雌激素受体  $\alpha$  (estrogen receptor  $\alpha$ , ER $\alpha$ )结合,诱导 septin 11 解离并激活 NF- $\kappa$ B 信号,破坏内皮细胞

功能,增强对巨噬细胞的招募能力,形成促炎正反馈[19];巨噬细胞还可通过分泌 MD-1 诱导中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成来激活 NF- $\kappa$ B 通路,上调内皮细胞中 ICAM-1 和 VCAM-1 等炎症分子的表达,从而加剧斑块不稳定性[20]。

基于上述机制,多种干预策略可通过影响内皮细胞与单核/巨噬细胞相互作用来延缓 AS 进展。例如,细胞因子 IL-33 可通过 ERK1/2-IRF1-VCAM-1 信号轴抑制内皮细胞中 VCAM-1 的表达,从而减少单核细胞募集,减缓 AS 进程[21]。MEK1/2 抑制剂可激活内皮细胞中的 miR-126-3p,减少单核细胞黏附和浸润,从而抑制 AS 发展[22]。蛋白酶体抑制剂硼替佐米也可削弱内皮细胞与单核细胞之间的炎症信号传导,从而延缓病变进程[23]。

### 3.2. 内皮细胞和血管平滑肌细胞相互作用

内皮细胞与 VSMCs 分别构成血管内膜和中膜,两者相互作用共同影响 AS 的发生发展。内皮细胞与 VSMCs 可通过直接接触进行信息交流,例如,内皮细胞表面的 Jagged1 与相邻细胞的 Notch 受体结合后,可激活相关信号通路并影响 VSMCs 分化:较高的 Jagged1-Notch 活性有助于维持 VSMCs 收缩表型,而活性降低则与合成表型相关[24]。Jagged1 缺失还可抑制内皮细胞中 N-钙黏蛋白及整合素  $\beta$  3 的表达,延迟内皮细胞扩散和迁移,从而产生一定抗 AS 效应[25]。此外,内皮细胞和 SMCs 也通过缝隙连接蛋白(如 Cx37、Cx40、Cx43)进行直接接触来影响 AS 的进展[26]。

内皮细胞与 VSMCs 还可通过多种细胞因子相互作用。内皮细胞能够释放多种血管舒张因子和收缩因子,调节 VSMCs 增殖与迁移,维持血管张力平衡并通过血流动力学机制影响 AS。舒张因子如一氧化氮(NO)、一氧化碳(CO)和前列腺素 I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)可通过改变细胞内 cGMP 或 cAMP 水平,抑制 VSMCs 增殖和迁移,并维持血管舒张状态。而收缩因子如血管紧张素 II (Ang II)和内皮素(ET)则通过与相应受体结合,介导血管收缩和炎症反应,促进 VSMCs 表型转化及增殖[27]。生长因子对 AS 发展同样具有重要调节作用。血小板衍生生长因子 B (PDGF-B)作为 GATA-6 的靶基因,其异常表达可促使 VSMCs 由收缩表型转向合成表型,增强其增殖和迁移能力,推动血管病变进展[28]。另外,一些因子通过影响内皮细胞和平滑肌细胞的炎症反应来影响 AS。例如,内皮功能障碍时神经肽 Y (NPY)升高,通过增加炎症细胞趋化性放大血管炎症,触发平滑肌泡沫细胞形成,加速 AS 进程[29]。

细胞外囊泡携带 miRNA 等多种功能性分子,参与内皮细胞和平滑肌细胞互作,影响 AS。内皮细胞来源囊泡可将 miR-126 传递给 VSMCs,抑制其增殖和迁移,减少新内膜形成,从而发挥抗 AS 作用[30];内皮细胞还可通过囊泡向 VSMCs 传递 miR-204-5p,既可防止内皮细胞凋亡,又能减轻 VSMCs 钙化,延缓 AS 进程[31]。血管中过表达 miR-22 减少了 VSMC 增殖、迁移,并抑制新生内膜形成[32]。而硫酸吡啶酯上调内皮细胞和平滑肌细胞中 miR-34a 的表达[33],高浓度无机磷酸盐诱导内皮细胞的外泌体 miR-670-3p 被平滑肌细胞吸收后靶向 IGF-1 [34],这些过程促使平滑肌细胞表型转换、增殖、钙化,从而推进 AS 的发展。

基于内皮细胞和平滑肌细胞互作机制的研究,多种治疗策略正在探索中。例如,温心方干预的人脐静脉内皮细胞外泌体可上调人主动脉血管平滑肌细胞中 miR-145 的表达,通过靶向 WNT2B 及抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,调控平滑肌细胞向收缩型转化,抑制其增殖和迁移,减轻血管内膜增生,从而发挥防治冠状动脉粥样硬化的作用[35]。

### 3.3. 单核/巨噬细胞与平滑肌细胞相互作用

单核/巨噬细胞和 VSMCs 均可分泌多种细胞因子和趋化因子通过旁分泌方式作用于对方调节其功能和表型。巨噬细胞分泌的 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等因子不仅能影响平滑肌细胞的增殖、凋亡和分泌功能,还能

通过增加 BMP-2 等成骨基因的表达、降低 MGP 等抑制成骨信号分子的表达, 激活成骨信号通路, 从而促进平滑肌细胞的成骨分化和钙化, 推动 AS 病变进程[36]。此外, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子还能刺激平滑肌细胞合成和分泌 MCP-1 等趋化因子, 吸引更多的巨噬细胞聚集, 形成正反馈调节机制, 进一步加速炎症反应和钙化过程[37]。

平滑肌细胞与巨噬细胞之间也通过细胞外囊泡进行互作。巨噬细胞可分泌携带特定 miRNA 的外泌体作用于平滑肌细胞, 调节其增殖、迁移和表型转换。例如, 巨噬细胞分泌的外泌体含 miR-21-3p 通过靶向 PTEN 促进平滑肌细胞增殖和迁移[38]; miR-186-5p、miR-320b 增强平滑肌细胞的活力和侵袭[39][40]; miR-106a-3p 则结合 CASP9 影响平滑肌细胞的增殖和凋亡[41]。另一方面, 平滑肌细胞也可通过外泌体向单核/巨噬细胞传递信号, 如 KLF5 过表达的平滑肌细胞来源的外泌体中高表达 miR-155, 转移到巨噬细胞后诱导内皮损伤并促进动脉粥样硬化[42]。

### 3.4. 血小板与其他细胞相互作用

在 AS 进程中, 血小板和内皮细胞、平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、淋巴细胞等多种细胞相互作用, 参与炎症反应、斑块形成与破裂以及血栓的形成。活化的血小板凭借表面 P-选择素与单核细胞表面 P-选择素糖蛋白配体-1 (PSGL-1) 结合, 促使单核细胞在内皮细胞表面滚动、黏附。在趋化因子引导下, 单核细胞迁移到内皮下并分化为巨噬细胞。血小板通过清道夫受体结合低密度脂蛋白, 释放趋化因子, 推动动脉粥样硬化发展。同时, 血小板介导单核细胞向泡沫细胞转化, 此过程依赖 CD36。Badrnya 等发现, 血小板与单核细胞形成聚集体, 以 CD36 依赖方式促进单核细胞摄取 oxLDL [43]。此外, 血小板激活后, 髓系抑制细胞因子信号转导 3 (SOCS3) 表达上升, 导致炎症相关的细胞因子(如 Il6、Il1b、TNFa 等)生成增多, 推动巨噬细胞向 M1 表型(促炎表型)转变, 加剧炎症反应, 加快斑块生长速度[44]。

血小板通过释放血小板衍生生长因子(PDGF)等因子, 刺激血管平滑肌细胞(VSMC)从血管中膜迁移到内膜, 并在斑块中增殖。PDGF 不仅促进 VSMC 的增殖和迁移, 还诱导其表型从收缩型转变为合成型, 参与纤维帽的形成。然而, 当血小板过度激活时, 会释放大量炎性介质, 如基质金属蛋白酶(MMPs), 包括 MMP-1、MMP-3、MMP-9 等, 这些酶通过降解细胞外基质, 使纤维帽变薄、脆弱, 从而增加斑块破裂的风险。斑块破裂时, 暴露出的胶原等成分会迅速激活血小板, 促使其聚集并形成血栓, 进一步阻塞血管, 可能导致急性心血管事件的发生[45]。

血小板源性细胞外囊泡在细胞间相互作用中发挥着至关重要的作用, 特别是在调节内皮细胞炎症和巨噬细胞极化方面。研究表明, 血小板源性细胞外囊泡能够通过下调 miR-34a-5p 的表达, 进而调控下游蛋白 Sirt1, 显著影响内皮细胞的炎症反应并调节巨噬细胞的极化[46]。血小板源性细胞外囊泡还携带 miR-223、miR-25-3p、miR-339 和 miR-21 等 miRNAs, 这些 miRNAs 通过调节 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路, 进一步抑制内皮细胞 ICAM-1 的表达, 并抑制血管平滑肌细胞中 PDGFR $\beta$  的表达及 VSMC 增殖, 从而减缓动脉粥样硬化的进展[47][48]。

靶向血小板介导的细胞互作可能成为动脉粥样硬化治疗的新策略。如抑制 CD40L 表达或阻断其与 CD40 结合, 可影响淋巴细胞活化和免疫反应。单克隆抗体阻断 CD40L 在治疗动脉粥样硬化相关疾病中已显示出一定疗效[49]。

## 4. 小结与展望

动脉粥样硬化的发生发展并非由单一细胞或单一信号通路所驱动, 而是内皮细胞、血管平滑肌细胞、单核/巨噬细胞及血小板等多种细胞在特定病理环境中持续相互作用的结果。已有研究表明, 细胞之间可通过直接接触、细胞因子分泌及细胞外囊泡传递等多种方式相互影响, 共同参与炎症放大、脂质沉积、

血管重塑及斑块形成与破裂等过程。值得注意的是，细胞互作既可促进病变进展，也可在一定条件下延缓病变发展，其作用并非固定不变，而是表现出明显的阶段性和情境依赖性。尽管近年来有关 AS 细胞互作的研究取得了较多进展，但仍有一些关键问题尚未完全明确。不同细胞在病变不同时期的具体作用及机制仍缺乏统一认识，尤其是 VSMCs 和巨噬细胞在斑块稳定与破裂中的双重作用，其调控基础仍有待进一步阐明。此外，现有研究多集中于单一分子或单一通路，尚不足以全面解释多细胞、多通路共同参与的复杂调控过程，这在一定程度上也限制了相关机制研究向临床应用的转化。未来研究应更加重视 AS 细胞所处的局部微环境，结合病变进程动态认识不同细胞的功能及其互作机制。随着单细胞测序、空间转录组学等技术的不断发展，未来有望更加深入地揭示 AS 中细胞互作的动态变化规律，为 AS 的精准治疗提供帮助。

## 参考文献

- [1] 刘明波, 何新叶, 杨晓红, 等. 《中国心血管健康与疾病报告 2023》概要(心血管疾病流行及介入诊疗状况) [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2024, 32(10): 541-550.
- [2] Hu, Y., Chen, M., Wang, M. and Li, X. (2022) Flow-Mediated Vasodilation through Mechanosensitive G Protein-Coupled Receptors in Endothelial Cells. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **32**, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.010>
- [3] Hooglugt, A., Klatt, O. and Huveneers, S. (2022) Vascular Stiffening and Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Current Opinion in Lipidology*, **33**, 353-363. <https://doi.org/10.1097/mol.0000000000000852>
- [4] Zhou, K., Tian, K., Yan, B., Gui, D., Luo, W., Ren, Z., et al. (2021) A Promising Field: Regulating Imbalance of EndMT in Cardiovascular Diseases. *Cell Cycle*, **20**, 1477-1486. <https://doi.org/10.1080/15384101.2021.1951939>
- [5] Tang, H., Chen, A., Zhang, H., Gao, X., Kong, X. and Zhang, J. (2022) Vascular Smooth Muscle Cells Phenotypic Switching in Cardiovascular Diseases. *Cells*, **11**, Article 4060. <https://doi.org/10.3390/cells11244060>
- [6] Déglise, S., Bechelli, C. and Allagnat, F. (2023) Vascular Smooth Muscle Cells in Intimal Hyperplasia, an Update. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 1081881. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1081881>
- [7] Bennett, M.R., Sinha, S. and Owens, G.K. (2016) Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation Research*, **118**, 692-702. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.306361>
- [8] Sorokin, V., Vickneson, K., Kofidis, T., Woo, C.C., Lin, X.Y., Foo, R., et al. (2020) Role of Vascular Smooth Muscle Cell Plasticity and Interactions in Vessel Wall Inflammation. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 599415. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599415>
- [9] Tyson, J., Bundy, K., Roach, C., Douglas, H., Ventura, V., Segars, M.F., et al. (2020) Mechanisms of the Osteogenic Switch of Smooth Muscle Cells in Vascular Calcification: WNT Signaling, BMPs, Mechanotransduction, and EndMT. *Bioengineering*, **7**, Article 88. <https://doi.org/10.3390/bioengineering7030088>
- [10] Alonso-Herranz, L., Albarrán-Juárez, J. and Bentzon, J.F. (2023) Mechanisms of Fibrous Cap Formation in Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1254114. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1254114>
- [11] Gruber, E.J., Aygun, A.Y. and Leifer, C.A. (2021) Macrophage Uptake of Oxidized and Acetylated Low-Density Lipoproteins and Generation of Reactive Oxygen Species Are Regulated by Linear Stiffness of the Growth Surface. *PLOS ONE*, **16**, e0260756. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260756>
- [12] Li, H., Cao, Z., Wang, L., Liu, C., Lin, H., Tang, Y., et al. (2022) Macrophage Subsets and Death Are Responsible for Atherosclerotic Plaque Formation. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 843712. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.843712>
- [13] Nording, H., Baron, L. and Langer, H.F. (2020) Platelets as Therapeutic Targets to Prevent Atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **307**, 97-108. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.05.018>
- [14] Mussbacher, M., Schossleitner, K., Kral-Pointner, J.B., Salzmann, M., Schrammel, A. and Schmid, J.A. (2022) More than Just a Monolayer: The Multifaceted Role of Endothelial Cells in the Pathophysiology of Atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports*, **24**, 483-492. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01023-9>
- [15] Bei, Y., Zhang, S., Song, Y., Tang, M., Zhang, K., Jiang, M., et al. (2023) EPSTI1 Promotes Monocyte Adhesion to Endothelial Cells *in Vitro* via Upregulating VCAM-1 and ICAM-1 Expression. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 71-80. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-00923-5>
- [16] Wang, Q., Han, J., Liang, Z., Geng, X., Du, Y., Zhou, J., et al. (2024) FSH Is Responsible for Androgen Deprivation Therapy-Associated Atherosclerosis in Mice by Exaggerating Endothelial Inflammation and Monocyte Adhesion.

- Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **44**, 698-719. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.123.319426>
- [17] Fenyó, I.M. and Gafencu, A.V. (2013) The Involvement of the Monocytes/Macrophages in Chronic Inflammation Associated with Atherosclerosis. *Immunobiology*, **218**, 1376-1384. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.06.005>
- [18] Liu, P., Wang, S., Wang, G., Zhao, M., Du, F., Li, K., *et al.* (2022) Macrophage-Derived Exosomal miR-4532 Promotes Endothelial Cells Injury by Targeting sp1 and NF- $\kappa$ B P65 Signalling Activation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 5165-5180. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17541>
- [19] Yu, L., Xu, L., Chu, H., Peng, J., Sacharidou, A., Hsieh, H., *et al.* (2023) Macrophage-To-Endothelial Cell Crosstalk by the Cholesterol Metabolite 27HC Promotes Atherosclerosis in Male Mice. *Nature Communications*, **14**, Article No. 4101. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-39586-z>
- [20] Cao, Y., Chen, M., Jiao, X., Li, S., Wang, D., Zhan, Y., *et al.* (2024) Neutrophil Extracellular Traps Mediate the Crosstalk between Plaque Microenvironment and Unstable Carotid Plaque Formation. *Experimental & Molecular Medicine*, **56**, 1717-1735. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01281-4>
- [21] Qian, Z., Shaofang, F., Chen, C., Chunhua, S., Nan, W. and Chao, L. (2024) IL-33 Suppresses the Progression of Atherosclerosis via the ERK1/2-IRF1-VCAM-1 Pathway. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **38**, 569-580. <https://doi.org/10.1007/s10557-023-07523-3>
- [22] Yan, Y., Zhu, M., Ma, J., He, X., Yang, X., Xu, H., *et al.* (2022) MEK1/2 Inhibitor Inhibits Neointima Formation by Activating miR-126-3p/ C-X-C Motif Chemokine Ligand 12 (CXCL12)/C-X-C Motif Chemokine Receptor 4 (CXCR4) Axis. *Bioengineered*, **13**, 11214-11227. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2063496>
- [23] Ismawati, I., Romus, I., Mukhyarjon, M. and Muthya, A. (2022) Effect of Proteasome Inhibitor on Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) Expressions in Rat Model of Atherosclerosis. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, **10**, 633-639. <https://doi.org/10.52547/rbmb.10.4.633>
- [24] Karakaya, C., van Turnhout, M.C., Visser, V.L., Ristori, T., Bouten, C.V.C., Sahlgren, C.M., *et al.* (2022) Notch Signaling Regulates Strain-Mediated Phenotypic Switching of Vascular Smooth Muscle Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **10**, Article 910503. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.910503>
- [25] Guo, Q., Huang, F., Qing, Y., Feng, S., Xiao, X., Wang, Y., *et al.* (2020) Decreased Jagged1 Expression in Vascular Smooth Muscle Cells Delays Endothelial Regeneration in Arteriovenous Graft. *Cardiovascular Research*, **116**, 2142-2155. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz333>
- [26] Kielbowski, K., Bakinowska, E. and Pawlik, A. (2023) The Potential Role of Connexins in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 2600. <https://doi.org/10.3390/ijms24032600>
- [27] Vanhoutte, P.M., Shimokawa, H., Feletou, M. and Tang, E.H.C. (2017) Endothelial Dysfunction and Vascular Disease—A 30th Anniversary Update. *Acta Physiologica*, **219**, 22-96. <https://doi.org/10.1111/apha.12646>
- [28] Xiang, Y., Li, L., Xia, S., Lv, J. and Li, X. (2021) 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. *Bioengineered*, **12**, 9463-9472. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1995572>
- [29] Zheng, Y., Wang, W., Li, M., Lin, S. and Lin, H. (2021) Updated Role of Neuropeptide Y in Nicotine-Induced Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article 630968. <https://doi.org/10.3389/fvrm.2021.630968>
- [30] Jansen, F., Stumpf, T., Proebsting, S., Franklin, B.S., Wenzel, D., Pfeifer, P., *et al.* (2017) Intercellular Transfer of miR-126-3p by Endothelial Microparticles Reduces Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Limits Neointima Formation by Inhibiting LRP6. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **104**, 43-52. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.12.005>
- [31] Tian, Z., Ning, H., Wang, X., Wang, Y., Han, T. and Sun, C. (2024) Endothelial Autophagy Promotes Atheroprotective Communication between Endothelial and Smooth Muscle Cells via Exosome-Mediated Delivery of miR-204-5p. *Arteriosclerosis, Thrombosis, & Vascular Biology*, **44**, 1813-1832. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.123.319993>
- [32] Yang, F., Chen, Q., He, S., Yang, M., Maguire, E.M., An, W., *et al.* (2018) miR-22 Is a Novel Mediator of Vascular Smooth Muscle Cell Phenotypic Modulation and Neointima Formation. *Circulation*, **137**, 1824-1841. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027799>
- [33] 陈冰. miR-34a 在硫酸吡啶酚介导心肾综合征心功能损伤中的作用研究[D]: [博士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2014.
- [34] Lin, X., Shan, S., Xu, F., Zhong, J., Wu, F., Duan, J., *et al.* (2022) The Crosstalk between Endothelial Cells and Vascular Smooth Muscle Cells Aggravates High Phosphorus-Induced Arterial Calcification. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 650. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05064-5>
- [35] 李金霞, 付依敏, 许英姿, 等. 温心方含药血清对人脐静脉内皮细胞外泌体及人主动脉血管平滑肌细胞表型转化的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(16): 1691-1699.

- [36] Song, X., Song, Y., Ma, Q., Fang, K. and Chang, X. (2023) M1-Type Macrophages Secrete TNF- $\alpha$  to Stimulate Vascular Calcification by Upregulating CA1 and CA2 Expression in VSMCs. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 3019-3032. <https://doi.org/10.2147/jir.s413358>
- [37] Ikeda, K., Souma, Y., Akakabe, Y., Kitamura, Y., Matsuo, K., Shimoda, Y., *et al.* (2012) Macrophages Play a Unique Role in the Plaque Calcification by Enhancing the Osteogenic Signals Exerted by Vascular Smooth Muscle Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **425**, 39-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.045>
- [38] Zhu, J., Liu, B., Wang, Z., Wang, D., Ni, H., Zhang, L., *et al.* (2019) Exosomes from Nicotine-Stimulated Macrophages Accelerate Atherosclerosis through Mir-21-3p/PTEN-Mediated VSMC Migration and Proliferation. *Theranostics*, **9**, 6901-6919. <https://doi.org/10.7150/thno.37357>
- [39] Ren, L., Chen, S., Yao, D. and Yan, H. (2022) OXLDL-Stimulated Macrophage Exosomes Promote Proatherogenic Vascular Smooth Muscle Cell Viability and Invasion via Delivering miR-186-5p Then Inactivating SHIP2 Mediated PI3K/Akt/mTOR Pathway. *Molecular Immunology*, **146**, 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2022.02.018>
- [40] Ren, L., Chen, S. and Liu, W. (2024) OXLDL-Stimulated Macrophages Transmit Exosomal MicroRNA-320b to Aggravate Viability, Invasion, and Phenotype Switching via Regulating PPARC1A-Mediated MEK/ERK Pathway in Proatherogenic Vascular Smooth Muscle Cells. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **262**, 13-22. <https://doi.org/10.1620/tjem.2023.i082>
- [41] Liu, Y., Zhang, W.L., Gu, J.J., *et al.* (2020) Exosome-Mediated miR-106a-3p Derived from ox-LDL Exposed Macrophages Accelerated Cell Proliferation and Repressed Cell Apoptosis of Human Vascular Smooth Muscle Cells. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 7039-7050.
- [42] 尹伟娜. KLF5 介导 miR-155 的表达和分泌以及通心络的干预作用[D]: [硕士学位论文]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [43] Park, Y.M. (2014) CD36, a Scavenger Receptor Implicated in Atherosclerosis. *Experimental & Molecular Medicine*, **46**, e99. <https://doi.org/10.1038/emm.2014.38>
- [44] Barrett, T.J., Schlegel, M., Zhou, F., Gorenchtein, M., Bolstorff, J., Moore, K.J., *et al.* (2019) Platelet Regulation of Myeloid Suppressor of Cytokine Signaling 3 Accelerates Atherosclerosis. *Science Translational Medicine*, **11**, eaax0481. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aax0481>
- [45] Ruddy, J.M., Ikonomidis, J.S. and Jones, J.A. (2016) Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. *Journal of Vascular Research*, **53**, 1-16. <https://doi.org/10.1159/000446703>
- [46] Wei, K., Yu, L., Li, J., Gao, J., Chen, L., Liu, M., *et al.* (2024) Platelet-Derived Exosomes Regulate Endothelial Cell Inflammation and M1 Macrophage Polarization in Coronary Artery Thrombosis via Modulating miR-34a-5p Expression. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 17429. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67654-x>
- [47] Li, J., Tan, M., Xiang, Q., Zhou, Z. and Yan, H. (2017) Thrombin-Activated Platelet-Derived Exosomes Regulate Endothelial Cell Expression of ICAM-1 via MicroRNA-223 during the Thrombosis-Inflammation Response. *Thrombosis Research*, **154**, 96-105. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.04.016>
- [48] Zhan, M., Shi, S., Zheng, X., Chen, W., Sun, L., Zhang, Y., *et al.* (2022) Research Landscape of Exosomes in Platelets from 2000 to 2022: A Bibliometric Analysis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article 1054816. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1054816>
- [49] Tian, S., Wang, Y., Wan, J., Yang, M. and Fu, Z. (2024) Co-Stimulators CD40-CD40L, a Potential Immune-Therapy Target for Atherosclerosis: A Review. *Medicine*, **103**, e37718. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000037718>