

· 年度综述 ·

中国心血管基础研究年度进展 2024

吴智楠 张文程 张运 张澄

山东大学齐鲁医院心内科 络病理论创新转化全国重点实验室 教育部、国家卫健委、
中国医学科学院和山东省心血管重构与功能研究重点实验室, 济南 250012

通信作者: 张澄, Email: zhangle@sdu.edu.cn

【摘要】 该文回顾了 2024 年 1—12 月我国学者在国内外权威杂志发表的心血管基础研究的成果, 这些成果覆盖了心脏发育与再生、心肌损伤与心力衰竭、心律失常、动脉粥样硬化、肺动脉高压与高血压、主动脉瘤与夹层等领域, 旨在总结 2024 年我国心血管基础研究领域取得的主要进展, 同时补充了部分国外学者在本年度的重要研究成果。

【关键词】 心力衰竭; 缺血性心脏病; 肿瘤性心脏病; 动脉粥样硬化; 主动脉瘤; 肺动脉高压

基金项目: 国家自然科学基金(82241203, 82470499, 82430015, 82030051); 山东省自然科学基金重大基础研究项目(ZR2024ZD09, ZR2024ZD23); 泰山学者项目(tstp20240852, ts201511091)

Advances in cardiovascular basic research in China 2024

Wu Zhinan, Zhang Wencheng, Zhang Yun, Zhang Cheng

Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, State Key Laboratory for Innovation and Transformation of Luobing Theory, Key Laboratory of Cardiovascular Remodeling and Function Research of Chinese Ministry of Education, Chinese National Health Commission, Chinese Academy of Medical Sciences and Shandong Province, Jinan 250012, China
Corresponding author: Zhang Cheng, Email: zhangle@sdu.edu.cn

进入 21 世纪以来, 心血管疾病逐渐成为危害人类生命健康的第一杀手。据统计, 我国心血管疾病患病率及死亡率处于上升阶段, 发病总人数达 3.3 亿, 心血管疾病已成为导致城乡居民疾病死亡的首要因素^[1]。本文对我国 2024 年心血管基础研究领域的成果及贡献进行综述, 以期拓宽学术视野, 助力心血管基础研究发展。

一、心脏

1. 心脏发育与再生: Notch 信号通路在心脏发育过程中发挥关键作用, Wang 等^[2]发现 NOTCH1 蛋白可以活化丙酮酸脱氢酶(pyruvate dehydrogenase, PDH)并激活线粒体代谢, 从而参与调控心脏发育的关键过程。该研究证实 NOTCH1 蛋白配体活化后产生的胞内段可与 PDH 的亚基 PDHB 相互作用, 促进三羧酸循环。先天性心脏病患者 NOTCH1 基因 R2263Q(c.6788G>A)突变降低了 NOTCH1 蛋

白与 PDHB 的结合能力, 使其无法有效激活 PDH。而 PDH 激活剂二氯乙酸盐可降低 NOTCH1 基因突变小鼠子代心脏畸形率, 该研究为特定遗传背景的先天性心脏病提供了潜在预防策略。Li 等^[3]证实了内皮细胞中微小 RNA(micro RNA, miRNA)-187 在心脏发育中的关键作用。研究显示, miRNA-187 显著高表达于因法洛四联症流产的胎儿心脏组织的内皮细胞中, 条件性过表达 miRNA-187 的小鼠呈现与人类先天性心脏病相似的心脏缺陷。miRNA-187 可靶向抑制 NIPBL 基因, 进而影响心脏内皮细胞基因的表达和发育, 最终引发心脏发育障碍。该研究为深入理解心脏内皮细胞的发育过程和 miRNA 在心脏发育中的调控机制奠定了基础。

作为终末分化细胞, 心肌细胞的增殖能力极为有限, 受损的心肌细胞死亡后会导致心脏功能单位的永久性丧失。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20250103-00009

收稿日期 2025-01-03 本文编辑 徐天雨

引用本文: 吴智楠, 张文程, 张运, 等. 中国心血管基础研究年度进展 2024[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(4): 429-436. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20250103-00009.

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



准确评估心肌细胞增殖能力是心肌再生研究的首要难题。Yao 等^[4]提出了基于核体积评估心肌细胞核倍性的数学模型,为评估心肌细胞增殖和心肌再生能力提供了新工具。Yang 等^[5]则开发了工程化人源心肌损伤修复类器官模型,通过药物批量筛选发现 Rho 相关螺旋卷曲蛋白激酶信号通路抑制剂 Y27632、Wnt 信号通路激活剂 CHIR99021、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 抑制剂 SB431542 可有效抑制心脏成纤维细胞活化,促进心肌细胞原位修复,为心肌损伤的治疗策略开发提供了新的参考。

2. 心肌损伤与心力衰竭:缺血缺氧、炎症、氧化应激等各类病理刺激都可以导致心脏损伤和心肌细胞死亡,最终诱发心力衰竭等各类心脏疾病。

(1) 缺血性心脏病:缺血性心脏病仍然是全世界死亡和残疾的主要原因。急性心肌梗死给社会带来了巨大的经济负担。Liu 等^[6]通过测序发现,心肌梗死后心肌细胞中含黄素单加氧酶 2 (flavin-containing monooxygenase 2, FMO2) 显著上调。进一步动物实验证实,心肌细胞特异性敲除 FMO2 可导致造模存活心肌细胞数量减少,心功能下降且瘢痕面积增大。而过表达 FMO2 则表现出显著的心脏保护作用。机制研究证实,FMO2 依赖其酶活性,通过 GVSG 基序催化二硫键形成,从而抑制未折叠蛋白反应途径,减轻心肌梗死后心肌细胞死亡和心功能障碍,提示 FMO2 在治疗缺血性心脏病中具有重要治疗潜力。

既往研究证实骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 9 可以减少压力超载导致的心脏纤维化,并改善心脏功能障碍。Duan 等^[7]的研究证实,BMP9 除通过活化激活素受体样激酶 1/SMAD 家族蛋白 1 信号通路促进线粒体 2,4-二烯酰辅酶 A 还原酶 1 表达,并改善心脏线粒体生物学功能及减轻心肌细胞损伤外,还能改善淋巴引流功能,减轻心脏水肿,从而在心肌梗死中发挥保护作用。

印记基因是指仅一方亲本来源的同源基因表达,而来自另一亲本的不表达。Kou 等^[8]发现,在成年小鼠的正常组织器官中,印记基因 PW1 只有父源等位基因表达,母源等位基因处于沉默状态。但在心脏缺血性损伤后,PW1 母源等位基因被激活,2 条等位基因表达水平显著上调,且均主要表达于梗死区成纤维细胞中。进一步研究表明,成纤维细胞中 PW1 基因母本印记的丢失可能与印记控制区 DNA 甲基化水平降低有关。PW1 基因可通过靶向调控嘌呤核苷酸从头合成途径中的关键酶——磷酸核糖甲酰甘氨酸合酶,影响嘌呤核苷酸的合成,从而调控 ECM 基因的表达水平。该研究揭示了 PW1 基因在心脏缺血性损伤后纤维化进程中的重要作用,为临床治疗缺血性心脏病提供了新的潜在靶点。

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 通过开通罪犯血管以挽救梗死心肌,是心肌梗死的主要治疗手段,但相当一部分患者术后仍然残留心肌损伤,即心肌缺血再灌注损伤,严重影响心肌梗死后冠状动脉再通的治疗效果,是心肌梗死后发生心力衰竭的重

要原因。Yang 等^[9]的研究提示,ALDH2 基因缺失通过内质网应激/微粒体谷胱甘肽 S-转移酶 2/白三烯 C4 信号介导中性粒细胞胞外诱捕网形成,进而加重心肌缺血再灌注损伤。抗哮喘类药物普仑司特可通过靶向白三烯 C4 受体以减轻心肌缺血再灌注损伤,该药物在 ALDH2 敲除小鼠中效果更佳,提示普仑司特在治疗心肌缺血再灌注损伤,尤其在携带 ALDH2 rs671 突变基因患者中有应用前景。

Zhang 等^[10]的研究证实,急性心肌梗死患者血浆中受体相互作用蛋白激酶 3 (receptor interact protein kinase 3, RIPK3) 浓度与主要不良心血管事件 (major adverse cardiovascular events, MACEs) 的发生呈正相关,是 PCI 术后 MACE 风险分层的重要生物标志物。同时揭示了 RIPK3 作为损伤相关分子模式在细胞外的新功能,证实 RIPK3 通过激活钙-钙调素依赖性蛋白激酶 II 信号通路加剧心肌缺血再灌注损伤。这一发现为心肌梗死患者 PCI 术后的 MACE 风险分层与防治提供了新视角,为心肌缺血再灌注损伤及其并发症的治疗提供了有潜力的新靶点。

(2) 扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM): DCM 是导致心力衰竭和心脏移植的重要原因之一,其致病因素包括遗传性和获得性 2 大类,包括基因突变、感染、免疫反应和能量代谢异常等。

Nie 等^[11]对 DCM 患者的心脏组织进行转录组测序,发现长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 胆碱激酶 β 发散转录物 (choline kinase beta divergent transcript, CHKB-DT) 在患者心脏组织中的表达水平明显下降。敲低 CHKB-DT 可影响心肌细胞能量代谢,降低心肌细胞收缩力,引起小鼠心脏扩张和心力衰竭。研究证实,CHKB-DT 影响 ALDH2 基因表达,减少代谢物 4-羟基壬烯醛的清除,最终导致心肌细胞代谢异常和凋亡。此外,该团队的另一项研究显示,lncRNA 扩张型心肌病抑制转录本 (dilated cardiomyopathy repressive transcript, DCRT) 在 DCM 患者心脏组织中的表达水平明显下降,DCRT 敲除会导致心肌细胞线粒体形态及功能紊乱,引起小鼠自发性心腔扩大、心功能降低和心脏重塑,过表达 DCRT 可抵抗主动脉弓缩窄引起的心功能下降和心脏重塑^[12]。机制上,DCRT 表达水平降低可促进聚嘧啶束结合蛋白 1 对还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸——泛醌氧化还原酶核心亚基 S2,进行外显子跳跃剪接,产生新的短转录本 (NDUFS2-S),NDUFS2-S 在抑制氧化磷酸化的同时增加线粒体活性氧生成。DCRT 过表达可以抑制 NDUFS2-S 生成,从而改善心肌收缩功能。Chen 等^[13]利用优化的单细胞核 RNA 测序方法对人类心脏的细胞组成及其转录调控网络进行深入研究,并在成纤维细胞亚群分析中发现了新的心脏纤维化相关转录调节因子——PKNOX2,通过体内外对其进行过表达和敲除实验确定 PKNOX2 是新的抑制纤维化的转录因子,为临床上治疗心力衰竭及心肌纤维化提供了新角度和潜在治疗靶点。

(3) 心力衰竭:心力衰竭是多种心血管疾病的终末阶段,其 5 年生存率约为 45.5%,低于大部分恶性肿瘤。



Amrute 等^[14]通过对人类和小鼠心脏进行多组学分析,绘制出详细的细胞图谱,发现成纤维细胞活化蛋白 α /骨膜蛋白(F9)亚群为一种潜在的致病细胞,在急性心肌梗死和慢性心力衰竭心脏中富集。研究表明,TGF- β 和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 是成纤维细胞接收的强烈预测信号。IL-1 β 特异性地在CCR2⁺单核细胞、巨噬细胞以及经典树突状细胞中表达,并可与梗死区域的成纤维细胞,尤其是F9成纤维细胞共定位。研究证实,心力衰竭中免疫细胞与成纤维细胞之间的存在交互作用关系,针对IL-1 β 的单克隆抗体可抑制心脏瘢痕组织的进展,保护小鼠的心脏功能并提升心脏泵血能力。

交感-肾上腺素系统在维持机体正常生理功能中发挥重要作用。然而,长期的交感-肾上腺素系统过度激活所介导的 β -肾上腺素受体下游信号通路紊乱也是导致心力衰竭发生发展的关键原因。Jiang 等^[15]的研究证实,交感-肾上腺素系统能够动态调控心脏蛋白质相分离,并鉴定出了 β -肾上腺素受体信号通路潜在的调控分子,即信号接头蛋白HIP-55。研究表明,敲除HIP-55可促进由于长期交感神经过度激活所致心力衰竭的进展,而心脏特异性过表达HIP-55可抑制心力衰竭进展。HIP-55在细胞内形成凝集体并发生动态融合,表明HIP-55能发生相分离且受S269/T291位点的磷酸化调控。进一步实验显示,HIP-55通过动态相分离抑制 β 2肾上腺素受体/P38丝裂原活化蛋白激酶信号通路的过度激活,在心力衰竭过程中发挥保护作用。该研究为心力衰竭的药物开发提供了理论基础和新靶点。

心肌细胞线粒体功能障碍是导致心力衰竭的关键病理机制,但临床上缺乏能够有效恢复心肌细胞线粒体功能的治疗措施。Zhang 等^[16]的研究显示,由甲基转移酶样蛋白4(methyltransferase-like protein 4, METTL4)催化的N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenine, 6mA)甲基化是调控心肌细胞线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)转录和线粒体功能稳态的关键线粒体基因组表观遗传学修饰类型。在心力衰竭病理刺激下,p53/METTL4/mtDNA 6mA轴过度活化可导致心肌细胞mtDNA转录阻滞和线粒体功能障碍,进而驱动心力衰竭的发生发展。纠正mtDNA中过度的6mA甲基化等线粒体基因组表观遗传修饰异常是恢复心肌细胞线粒体功能和治疗心力衰竭的全新思路。Mang 等^[17]发现,在心力衰竭患者和小鼠心力衰竭模型中,中性粒细胞胞外诱捕网水平升高,血管性血友病因子通过溶质载体家族44成员2促进中性粒细胞生成中性粒细胞胞外诱捕网,破坏心肌细胞线粒体功能稳态,诱导心肌细胞凋亡并加速心力衰竭进展。机制实验证实,中性粒细胞胞外诱捕网通过中性粒细胞弹性蛋白酶/Toll样受体4途径抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α ,从而阻碍线粒体的生物发生过程。因此,靶向血管性血友病因子/溶质载体家族44成员2/中性粒细胞胞外诱捕网轴为心力衰竭治疗提供了新思路。

Jia 等^[18]鉴定出了心力衰竭进展中一个新的重要调控因子——RNA解旋酶DDX5,并明确了其在维持心脏功能

中的关键作用。心肌细胞中,DDX5通过调控钙-钙调素依赖性蛋白激酶II δ 亚基的可变剪接过程,维持细胞钙稳态和心肌细胞功能。该研究进一步丰富了可变剪接参与心力衰竭进展的理论体系,为寻求心力衰竭的有效干预靶点提供新思路。He 等^[19]通过系统性筛查,鉴定出心肌特异的核糖体结合lncRNA,命名为CARDINAL。CARDINAL通过降低DRG1蛋白稳定性抑制翻译过程,从而改善心肌肥厚。该研究揭示了核糖体结合lncRNA对核糖体翻译功能的调控作用,也为今后寻找心力衰竭的新治疗靶点提供了思路。

对于终末期心力衰竭患者,心脏移植是终极治疗手段。心脏移植排斥反应是导致心脏移植预后不佳的最主要原因。Zhang 等^[20]的研究提示,肝脏通过前蛋白转化酶枯草溶菌素9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)/CD36信号通路是调控心脏移植排斥反应的新机制。在心脏移植排斥反应过程中,肿瘤坏死因子 α 和干扰素 γ 通过转录因子SREBP2协同促进肝细胞中PCSK9的表达,导致血清PCSK9水平升高。PCSK9通过抑制CD36的表达和脂肪酸的摄取,促进巨噬细胞炎症分化和效应T细胞增殖,上述发现为心脏移植排斥反应治疗提供新靶点。Cui 等^[21]的研究显示,通过清除程序化死亡分子阳性细胞,能够促进外周克隆清除并增强免疫耐受,提示开发靶向程序化死亡分子阳性细胞的新型免疫疗法在防治心脏移植排斥反方面具有重要意义。Zhu 等^[22]对高龄供体心脏移植效果欠佳的原因进行分析,结果显示供体心脏中的冷诱导RNA结合蛋白在心脏移植的低温心肌保护过程中发挥关键作用,在心脏停搏液中加入冷诱导RNA结合蛋白激动剂可明显降低高龄供体心脏移植过程中的铁死亡水平,改善移植后心脏功能。该研究对于改善高龄供体心脏移植效果和扩大供体心脏的年龄选择标准具有重要临床意义。

3. 心律失常:心房颤动(房颤)是最常见的心律失常,具有高发病率和死亡率。房颤的进展是多因素共同作用的结果,包括心房电重构和结构重构、自主神经失衡、钙离子处理改变、代谢异常和遗传因素等。Li 等^[23]的研究显示,房颤患者血浆中内源性多肽Spexin含量降低,且其水平与年龄呈负相关。Spexin在房颤患者体内表达下降与甘丙肽受体2/cAMP响应元件结合蛋白/钾内向整流通道亚家族J成员2/肌脂蛋白信号轴有关。在心房肌细胞中,Spexin通过激活甘丙肽受体2抑制钾内向整流通道亚家族J成员2及肌脂蛋白的转录。因此,增加血液循环中Spexin水平可能成为房颤防治新策略,Spexin/甘丙肽受体2/cAMP响应元件结合蛋白信号轴是治疗房颤的潜在靶点。

胆碱能系统是以乙酰胆碱作为神经递质,介导神经电信号传递的复杂系统,该系统的与神经及肌肉疾病高度相关。在传统认知里,心脏中不存在胆碱能系统。然而,Xie 等^[24]发现心脏中存在完整的内源性胆碱能系统,可有效介导心室心肌细胞之间的电脉冲传导,该系统失衡会导致致命性室性心律失常。这一发现揭示了心脏电脉冲扩布的新模式,为心律失常的防治提供了体系化的潜在干预靶点,开



辟了心律失常研究领域的新方向。

4. 心脏瓣膜病: 钙化性主动脉瓣疾病是影响心脏瓣膜功能最常见的原因, 其特征是主动脉瓣小叶增厚、纤维化和矿化, 该病死亡率随年龄增长呈现指数级升高。Han 等^[25]发现了与瓣膜钙化进展相关的 piwi 相互作用 RNA——AVCAPIR。AVCAPIR 在钙化的主动脉瓣膜组织及经历成骨分化诱导的人瓣膜间质细胞中上调, AVCAPIR 可与 N6-甲基腺苷去甲基化酶 FTO 结合并抑制其活性, 导致 CD36 信使 RNA (message RAN, mRNA) 高甲基化。高甲基化的 CD36 mRNA 可被 N6-甲基腺苷阅读蛋白 IGF2BP1 识别, 进而增强促进 CD36 RNA 的稳定性和表达水平。上调的 CD36 蛋白在细胞内与促瓣膜钙化的 PCSK9 蛋白结合, 不仅稳定了 PCSK9 蛋白的结构, 还促进了其表达水平, 最终导致主动脉瓣钙化。

Huang 等^[26]通过对人主动脉瓣膜样本进行单细胞测序和分析, 全面揭示了瓣膜间质细胞在病理状态下的转化过程, 并鉴定出 lumican 这一关键分子在钙化性主动脉瓣疾病中发挥促钙化作用。进一步通过细胞分子生物学实验, 利用转基因小鼠模型证实, lumican 通过促进细胞糖酵解过程造成乳酸堆积, 进而触发组蛋白乳酸化修饰, 最终导致瓣膜间质细胞成骨样病变, 这一发现为瓣膜钙化治疗提供了新靶点。

5. 肿瘤心脏病: 随着居民平均寿命的不断增加, 全球肿瘤发病率持续上升。肿瘤和心血管疾病之间存在诸多共同危险因素, 如年龄、肥胖、吸烟与饮酒等, 肿瘤患者自身的慢性炎症及血液高凝状态可导致心血管不良事件发生率上升。现阶段, 心血管疾病已成为肿瘤患者非肿瘤致死的首要原因, 肿瘤心脏病学也成为当下广受关注的新兴学科。阿霉素等蒽环类药物广泛用于治疗恶性肿瘤, 其最致命及突出的副作用为心肌损伤。Xie 等^[27]的研究揭示了解联蛋白和金属蛋白酶 17 在阿霉素心肌病中作用。阿霉素刺激后, 心肌细胞中金属蛋白酶 17 表达及酶活性上调, 促进可溶性肿瘤坏死因子 α 脱落及肿瘤坏死因子相关受体 3 表达增加。后者与 TGF- β 活化激酶 TAK1 结合并促进其自磷酸化, 激活下游丝裂原活化蛋白激酶通路, 促进心肌细胞凋亡。该研究为阿霉素心肌病的预防和治疗提供了新靶点。

Zhou 等^[28]通过单细胞测序技术发现化疗后心肌细胞能量代谢显著紊乱, 荷瘤小鼠化疗后血浆中 IL-1 α 水平显著升高, 心肌细胞特异性 IL-1 α 受体敲除可减轻化疗所致心脏损伤。该研究阐明了肿瘤、化疗与心脏的相互作用关系, 从全新的角度阐释了蒽环类化疗药物的心脏毒性机制, 对于预防和缓解化疗所致心脏损伤具有临床意义。Bao 等^[29]联合单细胞测序与单细胞核测序技术, 发现磷脂酰乙醇胺结合网格蛋白组装蛋白 PICALM 在阿霉素诱导的心肌病小鼠模型, 以及接受化疗后发生心脏毒性的患者心肌细胞中上调, 通过调节心肌细胞内 β -淀粉样蛋白 40 的生成, 加剧阿霉素所引起的心脏毒性。实验结果显示, 抑制 PICALM 可有效缓解阿霉素诱导的心肌损伤。该研究为临床上诊断和治疗

阿霉素心肌病提供了新方向。

一直以来, 心脏是心血管基础研究的重中之重, 2024 年中国科研人员在缺血性心脏病、心力衰竭、心脏瓣膜病等方面取得了一系列研究进展, 揭示了 ALDH2 基因、RIPK3、METTL4 等分子在心脏病理生理进程中的关键作用, 为临床治疗提供了新的方向和思路。同济大学陈义汉团队首次证实心脏中存在完整的胆碱能系统, 开辟了心律失常研究领域的新方向。值得关注的是, 在心脏移植及肿瘤性心脏病等新兴领域, 中国团队也做出了突出贡献。华中科技大学夏家红团队发表的系列研究, 为心脏移植排斥反应的防治提供了新方案。此外, 上海交通大学张浩课题组在内的多个团队针对化疗相关心脏损伤进行探索, 为肿瘤心脏病基础研究贡献中国力量。

二、血管

1. 动脉粥样硬化: 动脉粥样硬化作为一种慢性炎症疾病, 以大动脉及中等动脉的巨噬细胞脂质沉积为主要特征。深入理解泡沫细胞形成的分子机制对于开发更有效的动脉粥样硬化治疗新策略具有重要意义。Ma 等^[30]的研究揭示了巨噬细胞中的 Gs α 蛋白在动脉粥样硬化中的功能作用。他们发现, 环肽 cpGN13 可通过抑制 Gs α 蛋白的激活, 阻止泡沫细胞的形成并延缓动脉粥样硬化进展, 提示以 Gs α 蛋白为靶点的药物具有潜在的治疗动脉粥样硬化的前景。

大量证据表明, 胆固醇在动脉粥样硬化发展中起因果性作用, 部分机制涉及核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3/IL-1 β 通路激活, 但关于胆固醇过量引发炎症性斑块形成的具体机制尚不清楚。Takaoka 等^[31]通过构建动物模型, 观察到早期的高胆固醇水平可加速动脉粥样硬化斑块进展, 并通过队列研究的数据证实了这一结论。研究结果表明, 早期的间歇性高脂饮食通过影响血管驻留巨噬细胞的功能状态, 从而加速动脉粥样硬化斑块进展, 该研究强调了早期控制高脂血症的重要性, 对于临床上制定有效的治疗策略具有重要价值。Lavillegrand 等^[32]的研究也表明, 交替高脂饮食模型能够加速动脉粥样硬化进程, 这一过程依赖于 IL-1 β 介导的中性粒细胞祖细胞重编程。实验结果显示, 使用抗 IL-1 β 中和抗体或炎性小体抑制剂能够有效阻断交替高脂饮食诱导的动脉粥样硬化病理过程。

Li 等^[33]的研究显示, 在衰老的血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 中, 肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1 (热休克蛋白 90 分子伴侣的线粒体亚型) 的特征性峰值异常表达, 并伴随核仁周边大量染色质重排。以此为切入点, 该团队发现了肿瘤坏死因子受体相关蛋白 1/组蛋白脱乙酰基酶 3/H4K12 乳酸化新型修饰轴, 通过调节代谢重编程, 诱导衰老相关分泌表型基因的染色质微环境及表观遗传重塑, 促进 VSMCs 衰老和动脉粥样硬化。该研究提示, 染色质作为信号整合平台, 能够接受代谢重编程过程中产生的乳酸信号, 通过代谢重编程-染色质重塑表观遗传对话, 为延缓 VSMCs 衰老和动脉粥样硬化进程的临床治疗提供新思路。



血管炎症驱动的动脉粥样硬化斑块进展可导致管腔狭窄,或引起斑块脱落形成栓子,是脑卒中复发的主要残余风险之一。Liu 等^[34]通过建立脑卒中患者队列,发现脑卒中后受损的脑组织可持续激活机体血管内皮细胞,导致单核细胞等髓系细胞黏附,从而加速脑卒中后动脉粥样硬化进展,增加脑卒中复发风险。在此基础上,该团队提出:通过评估脑卒中患者外周血中 Delta 样配体 1 和锯齿状蛋白 1 水平,可以预测脑卒中后动脉粥样硬化进展的新策略;以及通过靶向血管细胞黏附分子 1 和 Notch1 受体的免疫干预策略,为延缓脑卒中后动脉粥样硬化进展提供了新理念。Xu 等^[35]报道了凝血因子 XII 在炎症中的关键作用,指出凝血因子 XII 能通过激活中性粒细胞,介导体外膜肺氧合相关的炎症反应以及免疫诱导的血管炎症。同时,该团队发现了一种具有临床转化前景的新型凝血因子 XII 单抗抗体,该抗体具有抗血栓和抗炎双重作用,且在使用过程中未观察到明显出血风险,有望成为防治体外膜肺氧合及医用植入材料相关的血栓和炎症并发症、血栓性疾病及血管炎的有效手段。

Lv 等^[36]通过构建多种经遗传修饰的小鼠模型,从分子、细胞和动物模型等多个层面,证实了 CD147 在动脉粥样硬化形成中的作用,并揭示了 CD147 介导的炎症反应与受损的巨噬细胞胞葬功能之间的联系。研究显示,CD147 在斑块动态进展过程中发挥多种作用,包括促进巨噬细胞向促炎表型转化、促进蛋白硝化、诱导晚期凋亡和损伤胞葬功能等。此外,还证实了抗人 CD147 抗体能够通过抗炎和改善炎症状态下的细胞胞葬功能,延缓动脉粥样硬化进展。

血管重构是血管损伤后的重要病理特征,是导致动脉粥样硬化性心血管疾病的关键病理过程。Yu 等^[37]的研究显示,N-乙酰化转移酶 10 可通过 mRNA 上的 N4-乙酰胞嘧啶修饰,发挥促进 VSMC 表型转换及血管重构的作用。通过绘制血管重构过程中 VSMC 的 N4-乙酰胞嘧啶修饰图谱,该团队以整合素 $\beta 1$ 亚基和 I 型胶原 $\alpha 2$ 链为例,阐明了 N-乙酰化转移酶 10 介导的 VSMC 中 mRNA 上的 N4-乙酰胞嘧啶修饰如何促进 VSMC 表型转化,并加剧血管重构的分子机制,为血管重构相关疾病的防治提供了潜在新靶点。

2. 主动脉瘤及主动脉夹层:主动脉瘤是一种危及生命的血管疾病,可引起瘤体破裂和猝死。Guo 等^[38]的研究提示,肝 X 受体 α 通过调控泛素样含 PHD 和环指域蛋白 1/miRNA-26b-3p 通路在主动脉瘤的形成中发挥关键作用。此外,miRNA-26b-3p 可以作为主动脉瘤早期诊断的生物学标志物,这一发现有望优化动脉瘤筛查流程。

Wen 等^[39]的研究提示,转录激活因子 3 (activating transcription factor 3, ATF3) 在主动脉瘤形成过程中表现出空异质性的作用特点。在主动脉瘤患者和由血管紧张素诱导的主动脉瘤小鼠模型的主动脉瘤组织中,ATF3 相对性低表达,而在未成瘤组织中高表达。在主动脉瘤的早期阶段,ATF3 的上调促进了去分化基因 PDGFRB 的转录表达;而在主动脉瘤的进展期,ATF3 的表达下调,抑制抗凋亡基因

BCL2 的转录,进而促进 VSMC 凋亡。此外,核因子 κB /E1A 结合蛋白 P300/Brg 和 Brahma 相关因子/组蛋白 3 第 27 赖氨酸乙酰化信号形成的增强子复合物可募集到 ATF3 启动子区域,从而调节 ATF3 及其下游基因转录。这一过程驱动了 VSMC 的表型转换和细胞凋亡,最终推动主动脉瘤的发生发展。

Wei 等^[40]发现胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 是主动脉瘤的独立危险因素,其受体是主动脉瘤治疗的有效靶点。在此基础上,该团队将材料科学和影像医学技术相结合,开发出一种超声引导下血管局部递送 IGF1 受体拮抗剂的新策略。这一策略可有效干预主动脉瘤的发生和发展,同时能降低全身性递送 IGF1 受体拮抗剂所带来的副作用,为腹主动脉瘤的临床治疗开辟了新途径。

A 型主动脉夹层是一种严重的心血管疾病,发病机制复杂。Wang 等^[41]利用单细胞转录组测序技术,揭示了 A 型主动脉夹层的细胞异质性,提出高表达非典型趋化因子受体 1 (atypical chemokine receptor 1, ACKR1) 的内皮细胞和促炎巨噬细胞亚群是推动该疾病进展的关键因素。通过一系列体内外实验,该团队揭示了一种新的分子机制:即高表达 ACKR1 的内皮细胞通过 ACKR1/核因子 κB /骨桥蛋白 1 信号通路来调节巨噬细胞的迁移和促炎极化,从而促进 A 型主动脉夹层的发生与发展。此外,研究还表明,通过功能和药理学方法靶向 ACKR1 可有效抑制 A 型主动脉夹层进展,并延长 A 型主动脉夹层小鼠的生存期。这一发现为临床评估提供了有希望的新型干预策略。Luo 等^[42]绘制了主动脉夹层进展过程中人升主动脉的细胞图谱,揭示了转录因子激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 在主动脉夹层发病过程中的作用。该研究进一步证实了 TNF 信号通路对氧化磷酸化的抑制作用,该作用可激活 AP-1 并促进 VSMC 表型转换。同时,靶向 AP-1 可以抑制 VSMC 的表型转换,进而缓解胸主动脉夹层的症状。

马方综合征是一种由基因突变引起的遗传性结缔组织疾病,其主要心血管表现为胸主动脉瘤,严重时可引起夹层破裂并危及生命。机械敏感离子通道复合物 1 是机体重要的力感应传感器,分布于 VSMC 中,参与多种心血管系统生理过程的调控,如血压调节和血管发育等。Yang 等^[43]的研究提示,机械敏感离子通道复合物 1/TGF- β 受体 2 信号通路参与马方综合征中胸主动脉瘤的形成,为探索马方综合征胸主动脉瘤的治疗靶点提供了新的可能。

3. 肺动脉高压和高血压:(1)肺动脉高压:肺动脉高压是多种因素共同作用导致肺血管结构和(或)功能改变,引起肺动脉压力显著增高的肺血管疾病。Tang 等^[44]通过研究肺动脉高压动物模型及患者的肺动脉内皮细胞,揭示了去泛素化酶—泛素羧基末端酯酶 L1 在肺动脉高压发生和发展中的关键作用,为肺动脉高压患者带来了新的治疗方法和希望。

Luo 等^[45]的研究表明,通过抑制苹果酸酶 1,可以有效



调节线粒体中苹果酸-天冬氨酸-NADH 的穿梭,进而平衡氧化磷酸化和糖酵解途径,改善能量代谢。此外,苹果酸酶 1 以三磷酸腺苷依赖的方式促进内皮细胞腺苷的生成,最终达到改善内皮功能紊乱和抑制肺血管重塑的效果,该研究揭示了苹果酸酶 1 影响内皮细胞腺苷代谢,进而参与肺动脉高压发病的新机制。

Shen 等^[46]的研究显示,去泛素化酶 BRCC3 可通过调节 BMP/TGF- β 通路平衡防治肺动脉高压。在肺动脉高压过程中,BRCC3 表达降低可导致 BMP/激活素受体样激酶 2 信号通路功能下调。在肺动脉平滑肌细胞内,BRCC3 通过其 K63 去泛素化酶活性及与 SMURF1 竞争结合 ALK2 这 2 种机制,调节 ALK2 泛素化水平及激酶活性,从而正向调控 BMP 信号,负向调控 TGF- β 信号,有助于 2 条主要信号通路的平衡,从而调控肺动脉高压进程。

Zhang 等^[47]的研究表明,血浆免疫球蛋白 G 岩藻糖是肺动脉高压患者的独立预后因素,血浆免疫球蛋白 G 糖链可为现有的肺动脉高压预后模型增添额外的预测价值,调控相关的靶糖链有望成为肺动脉高压治疗的新策略。

Xiao 等^[48]发现,支链氨基酸的 α -酮酸衍生物可诱导缺氧诱导因子-1 α 发生常氧激活,抑制脯氨酸羟化酶 2 活性,进而增强糖酵解活性并调控肺动脉平滑肌细胞的合成表型转化,参与肺动脉高压等肺血管功能障碍和疾病的发展。

内皮细胞线粒体功能障碍是肺动脉高压的独立致病因素,Pei 等^[49]的研究提示,FUNDC1 蛋白介导的线粒体自噬在肺动脉高压分子机制中扮演重要角色,为肺动脉高压的治疗开辟了新途径,具有重要临床意义。

Li 等^[50]发现,蛋白质赖氨酸甲基转移酶 SMYD2 能够对过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 进行单甲基化修饰,并抑制其核转位和激活,进而诱导线粒体自噬并加速肺动脉平滑肌细胞增殖,推动肺动脉高压的发展。SMYD2 抑制剂 LLY-507 和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂 rosiglitazone 均能有效逆转缺氧诱导的肺动脉高压,为治肺动脉高压的临床防治提供了新视角和潜在靶点。

转运 RNA 及其前体衍生的小 RNA 是一类特殊的非编码小 RNA,它们在转录和翻译水平调控基因表达,并在多种疾病中发挥作用。研究表明,RNA 中的鸟嘌呤(G)可被活性氧化,产生 8-氧鸟嘌呤(o8G),被氧化修饰后,原来的 G-胞嘧啶(C)配对变为 o8G-腺嘌呤(A)配对,进而靶向新的下游基因。Zhang 等^[51]发现,在肺动脉高压的发生过程中存在转运 RNA 衍生的小 RNA 的 o8G 修饰,5o8G(第 5 个位置的 G 被氧化成 o8G)修饰的 tRF-1-AspGTC 通过重新靶向 WNT5A 及 CASP3 蛋白的 mRNA,导致肺动脉平滑肌细胞增殖及凋亡抵抗。此外,他们还证实了 BMP II 型受体-活性氧/5o8G tRF-1-AspGTC/WNT5A 信号环路参与进行性加重肺动脉高压的新机制,抑制 5o8G tRF-1-AspGTC 可以阻断这一信号环路,是肺动脉高压的治疗新策略。同时,该研究为 5o8G tRF-1-AspGTC 作为诊断肺动脉高压的新型血液生物标志物提供了理论依据。

(2)高血压:Wang 等^[52]的研究显示,盐皮质激素受体拮抗剂可有效抑制 Th17 细胞的聚集和分化,进而降低血压,干预盐皮质激素受体及树突状细胞介导的免疫反应在治疗高血压方面有临床应用前景。Bardhan 等^[53]的研究提示,盐摄入通过肠道微生物的色氨酸-吲哚代谢途径影响血压,具有性别特异性。雌性大鼠在高盐状态和血管紧张素转换酶 2 缺乏时,肠道菌群表现出较强的缓冲能力,降低血压升高的风险,而雄性大鼠则表现出较强的易感性。这一发现为未来开发基于性别差异的个性化高血压治疗策略提供了重要依据。Chu 等^[54]的研究揭示了 G 蛋白偶联受体 183(G protein-coupled receptor 183, GPR183)在高血压心肾损伤中的表达变化,阐述了氧化型胆固醇/GPR183 通路在高血压和内皮衰老过程中的作用。GPR183 通过调控环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/cAMP 响应元件结合蛋白通路,抑制昼夜节律蛋白 Per1 表达,促进内皮细胞衰老与损伤,靶向干预上述通路可有效改善高血压心肾损伤,这一发现为治疗高血压及其并发症提供了新策略。Ge 等^[55]的研究揭示了前列环素合酶缺失影响血管内皮依赖性收缩及后续心血管病变的具体调控机制。在前列环素合酶缺失的情况下,血管中的主要前列腺素产物为前列腺素 F2 α 、前列腺素 E2 和前列腺素 D2,而非血栓素 A2。这些产物通过前列腺素受体介导血管内皮依赖性收缩的发生或加重,进而加速高血压、血管重塑和心肌梗死进展。上述发现为相关疾病的防治提供了新的潜在干预靶点。

2024 年,中国科研人员从炎症及代谢等方面对血管疾病进行探索,揭示 Gs α 蛋白、Notch1 受体、凝血因子 II 等靶点在调节炎症反应、治疗动脉粥样硬化等血管疾病方面的应用前景,证明支链氨基酸等代谢物、苹果酸酶等关键酶通过代谢重编程,参与血管重构性疾病进展。此外,上海交通大学卜军队及南京医科大学陈宏山团队等的研究提示,染色质重塑及表观遗传调控在维持血管稳态和调控疾病进展中发挥关键作用,进一步助力血管重构性疾病的基础研究。

综上,2024 年,中国心血管基础研究领域的高水平研究论文大都从临床问题出发,聚焦于发病机制不明、严重危害居民生命健康的疾病。研究者们通过建立临床队列,并融合高通量测序技术、基因编辑动物模型,以及分子生物学、细胞生物学实验技术,筛选在维持心血管稳态和影响疾病进展中关键分子及下游调控机制。现阶段,我国心血管基础研究领域已取得长足进步,2024 年,我国学者在 *Circulation* 等国际知名期刊上发表了众多成果。然而,与国际顶尖水平相比,我们仍有一定差距,存在研究成果向临床转化效率低、速度慢的问题。如何将这些最新的研究成果应用于临床,造福患者,是当前心血管基础研究领域亟待解决的主要问题。期待我国基础科研领域工作者与临床医生通力合作,携手攻克临床难题,并加速实现科研成果的临床转化,为我国医疗卫生事业的发展贡献力量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突



参 考 文 献

- [1] 国家心血管病中心. 中国心血管健康与疾病报告 2023[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2024.
- [2] Wang J, Zhao R, Xu S, et al. NOTCH1 mitochondria localization during heart development promotes mitochondrial metabolism and the endothelial-to-mesenchymal transition in mice[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9945. DOI: 10.1038/s41467-024-54407-7.
- [3] Li C, Tan Z, Li H, et al. Elevated microRNA-187 causes cardiac endothelial dysplasia to promote congenital heart disease through inhibition of NIPBL[J]. *J Clin Invest*, 2024, 135(1): e178355. DOI: 10.1172/JCI178355.
- [4] Yao Z, Bai L, Dou K, et al. Identifying cardiomyocyte ploidy with nuclear area and volume[J]. *Circulation*, 2024, 149(19): 1540-1542. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065507.
- [5] Yang P, Zhu L, Wang S, et al. Engineered model of heart tissue repair for exploring fibrotic processes and therapeutic interventions[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7996. DOI: 10.1038/s41467-024-52221-9.
- [6] Liu Q, Huang J, Ding H, et al. Flavin-containing monooxygenase 2 confers cardioprotection in ischemia models through its disulfide bond catalytic activity[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(24): e177077. DOI: 10.1172/JCI177077.
- [7] Duan Z, Huang Z, Lei W, et al. Bone morphogenetic protein 9 protects against myocardial infarction by improving lymphatic drainage function and triggering DECR1-mediated mitochondrial bioenergetics[J]. *Circulation*, 2024, 150(21): 1684-1701. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065935.
- [8] Kou S, Lu Z, Deng D, et al. Activation of imprinted gene PW1 promotes cardiac fibrosis after ischemic injury[J]. *Circulation*, 2024. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.070738.
- [9] Yang K, Gao R, Chen H, et al. Myocardial reperfusion injury exacerbation due to ALDH2 deficiency is mediated by neutrophil extracellular traps and prevented by leukotriene C4 inhibition[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(18): 1662-1680. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae205.
- [10] Zhang W, Zhang J, Wang Z, et al. Extracellular RIPK3 Acts as a damage-associated molecular pattern to exaggerate cardiac ischemia/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2024, 150(22): 1791-1811. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.068595.
- [11] Nie X, Fan J, Dai B, et al. LncRNA CHKB-DT downregulation enhances dilated cardiomyopathy through ALDH2[J]. *Circ Res*, 2024, 134(4): 425-441. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323428.
- [12] Du H, Zhao Y, Wen J, et al. LncRNA DCRT protects against dilated cardiomyopathy by preventing NDUFS2 alternative splicing by binding to PTBP1[J]. *Circulation*, 2024, 150(13): 1030-1049. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067861.
- [13] Chen L, Li H, Liu X, et al. PBX/Knotted 1 homeobox-2 (PKNOX2) is a novel regulator of myocardial fibrosis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 94. DOI: 10.1038/s41392-024-01804-5.
- [14] Amrute JM, Luo X, Penna V, et al. Targeting immune-fibroblast cell communication in heart failure[J]. *Nature*, 2024, 635(8038): 423-433. DOI: 10.1038/s41586-024-08008-5.
- [15] Jiang Y, Gu J, Niu X, et al. Phosphorylation-regulated dynamic phase separation of HIP-55 protects against heart failure[J]. *Circulation*, 2024, 150(12): 938-951. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067519.
- [16] Zhang F, Zhang L, Hu G, et al. Rectifying METTL4-mediated N(6)-methyladenine excess in mitochondrial DNA alleviates heart failure[J]. *Circulation*, 2024, 150(18): 1441-1458. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.068358.
- [17] Mang G, Chen J, Sun P, et al. Von Willebrand factor exacerbates heart failure through formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37): 3853-3867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae517.
- [18] Jia K, Cheng H, Ma W, et al. RNA helicase DDX5 maintains cardiac function by regulating Camk II δ alternative splicing[J]. *Circulation*, 2024, 150(14): 1121-1139. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064774.
- [19] He X, Yang T, Lu YW, et al. The long noncoding RNA CARDINAL attenuates cardiac hypertrophy by modulating protein translation[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(13): e169112. DOI: 10.1172/JCI169112.
- [20] Zhang X, Xu H, Yu J, et al. Immune regulation of the liver through the PCSK9/CD36 pathway during heart transplant rejection[J]. *Circulation*, 2023, 148(4): 336-353. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.062788.
- [21] Cui J, Xu H, Yu J, et al. Targeted depletion of PD-1-expressing cells induces immune tolerance through peripheral clonal deletion[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(94): eadh0085. DOI: 10.1126/sciimmunol.adh0085.
- [22] Zhu Y, Jiang C, He J, et al. Cirbp suppression compromises DHODH-mediated ferroptosis defense and attenuates hypothermic cardioprotection in an aged donor transplantation model[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(9): e175645. DOI: 10.1172/JCI175645.
- [23] Li D, Liu Y, Li C, et al. Spexin diminishes atrial fibrillation vulnerability by acting on galanin receptor 2[J]. *Circulation*, 2024, 150(2): 111-127. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067517.
- [24] Xie D, Xiong K, Dong N, et al. An endogenous cholinergic system controls electrical conduction in the heart[J]. *Eur Heart J*, 2024: ehae699. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae699.
- [25] Han D, Zhou T, Li L, et al. AVCAPIR: a novel procalcific PIWI-interacting RNA in calcific aortic valve disease[J]. *Circulation*, 2024, 149(20): 1578-1597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065213.
- [26] Huang Y, Wang C, Zhou T, et al. Lumican promotes calcific aortic valve disease through H3 histone lactylation[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(37): 3871-3885. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae407.
- [27] Xie L, Xue F, Cheng C, et al. Cardiomyocyte-specific knockout of ADAM17 alleviates doxorubicin-induced cardiomyopathy via inhibiting TNF α -TRAF3-TAK1-MAPK axis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 273. DOI: 10.1038/s41392-024-01977-z.
- [28] Zhou X, Liu Y, Shen Y, et al. Rescue of cardiac dysfunction during chemotherapy in acute myeloid leukaemia by blocking IL-1 α [J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(25): 2235-2250. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae188.
- [29] Bao M, Hua X, Chen X, et al. PICALM regulating the generation of amyloid β -peptide to promote



- anthracycline-induced cardiotoxicity[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(32): e2401945. DOI: 10.1002/advs.202401945.
- [30] Ma C, Li Y, Tian M, et al. Gsx regulates macrophage foam cell formation during atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2024, 134(7): e34-e51. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323156.
- [31] Takaoka M, Zhao X, Lim HY, et al. Early intermittent hyperlipidaemia alters tissue macrophages to fuel atherosclerosis[J]. *Nature*, 2024, 634(8033): 457-465. DOI: 10.1038/s41586-024-07993-x.
- [32] Lavillegrand JR, Al-Rifai R, Thietart S, et al. Alternating high-fat diet enhances atherosclerosis by neutrophil reprogramming[J]. *Nature*, 2024, 634(8033): 447-456. DOI: 10.1038/s41586-024-07693-6.
- [33] Li X, Chen M, Chen X, et al. TRAP1 drives smooth muscle cell senescence and promotes atherosclerosis via HDAC3-primed histone H4 lysine 12 lactylation[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(39): 4219-4235. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae379.
- [34] Liu M, Wang D, Qi C, et al. Brain ischemia causes systemic Notch1 activity in endothelial cells to drive atherosclerosis[J]. *Immunity*, 2024, 57(9): 2157-2172.e7. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.07.002.
- [35] Xu P, Zhang Y, Guo J, et al. A single-domain antibody targeting factor XII inhibits both thrombosis and inflammation[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7898. DOI: 10.1038/s41467-024-51745-4.
- [36] Lv JJ, Wang H, Zhang C, et al. CD147 sparks atherosclerosis by driving M1 phenotype and impairing efferocytosis[J]. *Circ Res*, 2024, 134(2): 165-185. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323223.
- [37] Yu C, Chen Y, Luo H, et al. NAT10 promotes vascular remodelling via mRNA ac4C acetylation[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(3): 288-304. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae707.
- [38] Guo X, Zhong J, Zhao Y, et al. LXR α promotes abdominal aortic aneurysm formation through UHRF1 epigenetic modification of miR-26b-3p[J]. *Circulation*, 2024, 150(1): 30-46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065202.
- [39] Wen Y, Liu Y, Li Q, et al. Spatiotemporal ATF3 expression determines VSMC fate in abdominal aortic aneurysm[J]. *Circ Res*, 2024, 134(11): 1495-1511. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324323.
- [40] Wei Y, Jiang H, Li F, et al. Extravascular administration of IGF1R antagonists protects against aortic aneurysm in rodent and porcine models[J]. *Sci Transl Med*, 2024, 16(745): eadh1763. DOI: 10.1126/scitranslmed.adh1763.
- [41] Wang Y, Jia X, Zhang Y, et al. ACKR1(hi)ECs promote aortic dissection through adjusting macrophage behavior[J]. *Circ Res*, 2025, 136(2): 211-228. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325458.
- [42] Luo Y, Luo J, An P, et al. The activator protein-1 complex governs a vascular degenerative transcriptional programme in smooth muscle cells to trigger aortic dissection and rupture[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(4): 287-305. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad534.
- [43] Yang P, Liu H, Wang S, et al. PIEZO1 attenuates Marfan syndrome aneurysm development through TGF- β signaling pathway inhibition via TGFBR2[J]. *Eur Heart J*, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae786.
- [44] Tang H, Gupta A, Morrisroe SA, et al. Deficiency of the deubiquitinase UCHL1 attenuates pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation*, 2024, 150(4): 302-316. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065304.
- [45] Luo Y, Qi X, Zhang Z, et al. Inactivation of malic enzyme 1 in endothelial cells alleviates pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2024, 149(17): 1354-1371. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067579.
- [46] Shen H, Gao Y, Ge D, et al. BRCC3 regulation of ALK2 in vascular smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2024, 150(2): 132-150. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.066430.
- [47] Zhang ZJ, Liu C, Ma JL, et al. Prognostic value of plasma immunoglobulin G N-glycome traits in pulmonary arterial hypertension[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(12): 1092-1103. DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.077.
- [48] Xiao W, Shrimali N, Vigder N, et al. Branched-chain α -ketoacids aerobically activate HIF1 α signalling in vascular cells[J]. *Nat Metab*, 2024, 6(11): 2203. DOI: 10.1038/s42255-024-01171-z.
- [49] Pei Y, Ren D, Yin Y, et al. Endothelial FUNDC1 deficiency drives pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2025, 136(2): e1-e19. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325156.
- [50] Li Y, Wei X, Xiao R, et al. SMYD2-methylated PPAR γ facilitates hypoxia-induced pulmonary hypertension by activating mitophagy[J]. *Circ Res*, 2024, 135(1): 93-109. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323698.
- [51] Zhang J, Li Y, Chen Y, et al. o(8)G site-specifically modified tRF-1-AspGTC: a novel therapeutic target and biomarker for pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2024, 135(1): 76-92. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324421.
- [52] Wang YL, Zhu H, Pan YT, et al. Dendritic cell mineralocorticoid receptor controls blood pressure by regulating T helper 17 differentiation: role of the Plc β 1/4-Stat5-NF- κ B pathway[J]. *Eur Heart J*, 2024. DOI: 10.1093/eurheartj/ehae670.
- [53] Bardhan P, Mei X, Lai NK, et al. Salt-responsive gut microbiota induces sex-specific blood pressure changes [J]. *Circ Res*, 2024, 135(12): 1122-1137. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.325056.
- [54] Chu Q, Li Y, Wu J, et al. Oxysterol sensing through GPR183 triggers endothelial senescence in hypertension[J]. *Circ Res*, 2024, 135(7): 708-721. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324722.
- [55] Ge J, Zhou Y, Li H, et al. Prostacyclin synthase deficiency leads to exacerbation or occurrence of endothelium-dependent contraction and causes cardiovascular disorders mainly via the non-TxA(2) prostanoids/TP axis[J]. *Circ Res*, 2024, 135(6): e133-e49. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.124.324924.

