

DOI: 10.13376/j.cbls/2014097

文章编号: 1004-0374(2014)07-0696-07

影响主动脉平滑肌细胞迁移的因素

范丽娟^{1,2}, 张 燕², 尹 苗^{1*}, 王长法^{2*}

(1 山东师范大学生命科学学院, 济南 250014; 2 山东省农业科学院奶牛研究中心, 济南 250100)

摘 要: 平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 的迁移对血管发育、动脉粥样硬化和术后再狭窄等起到关键性的作用。主要从激发 VSMC 迁移的关键炎性细胞因子、细胞间相互作用的核心成员、microRNA、细胞骨架和上述各因素的迁移信号通路这几方面来综述 VSMC 的迁移。

关键词: 血管平滑肌细胞; 迁移; 影响因素

中图分类号: Q463 **文献标志码:** A

Influencing factors of vascular smooth muscle cell migration

FAN Li-Juan^{1,2}, ZHANG Yan², YIN Miao^{1*}, WANG Chang-Fa^{2*}

(1 College of Life Science, Shandong Normal University, Jinan 250014, China; 2 Dairy Cattle Research Center, Shandong Academy of Agricultural Science, Jinan 250100, China)

Abstract: The migration of vascular smooth muscle cell (VSMC) plays a key role in vascular development, atherogenesis and restenosis. Here, we review recent progresses made toward the key inflammatory cytokines triggering VSMC migration, key players between cell-matrix and cell-cell contacts, microRNA, cytoskeleton and signaling pathway events of each factor mediating VSMC migration, which are characteristics as influence factors of VSMC migration.

Key words: vascular smooth muscle cells; migration; influencing factor

平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 是血管壁的基质细胞, 主要位于血管的中膜层, 周围由细胞外基质包围。在血管发育和血管受损时的组织修复过程中 VSMC 的迁移是正常的, 但病理过程中的 VSMC 迁移对高血压、糖尿病、动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄等病变发生起着很大的负面作用。VSMC 异常迁移会发生收缩型 (分化型) 的静息态与合成型 (未分化型) 的增殖态两种表型的转化^[1]。VSMC 受到损伤时内膜的完整性受到破坏, 使血小板和各种炎性因子在损伤处聚集释放产生各种促生长因子、蛋白水解酶和细胞外基质等, 诱导 VSMC 表型转化并向内膜迁移。在动物 VSMC 的迁移模型中, VSMC 的迁移可分成两个阶段: 首先是血管中层 VSMC 表型发生转变, 位于管壁上相对稳定的细胞开始增生, 紧接着细胞从血管中层通过内部弹性板层迁移至内膜并再次增殖, 形成新生内膜^[2]。VSMC 迁移受到多方面因素影响,

明确这些因素的调控机理及其信号通路对血管发育、动脉粥样硬化和术后再狭窄等血管疾病具有重要的指导意义。本文拟从一些重要的细胞外刺激因子、细胞组分、microRNA、细胞骨架及其参与的信号转导通路来综述 VSMC 迁移的影响。

1 VSMC释放的细胞因子对VSMC迁移的影响

VSMC 的迁移受多种诱导因子协调影响, 其中血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 作为最低限度的促生长因子, 其趋化活性、血管收缩活性和促分裂活性启动并加速了 VSMC 迁移; 血管紧张素 II (angiotensinII, AngII) 是主要的

收稿日期: 2014-01-15; 修回日期: 2014-03-15

基金项目: 山东省中青年科学家科研奖励基金计划项目 (BS2011SW049)

*通信作者: E-mail: yinmiao@sdnu.edu.cn (尹苗); wcf1967@yahoo.com.cn (王长法)

活化血管的生物活性物质, 能够加速血管修复和伤口愈合。它们在调控病理激发过程中具有重要的指导作用。

1.1 PDGF及其介导的VSMC迁移

PDGF 是损伤处的巨噬细胞和血小板释放的强效细胞因子。PDGF 家族 (PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D) 形成的两种同型二聚体 AA 和 BB 型起到强有丝分裂原和化学趋化剂的作用, 使血管平滑肌、成纤维细胞、胶质细胞和巨噬细胞表达高亲和性受体, 能够放大 PDGF 最初的增殖信号, 从而调节 VSMC 的增殖和迁移。此因子在正常动脉中无表达, 但在动脉粥样硬化和血管成形术后引起的内皮细胞损伤中都有上调。试验表明, PDGF-BB 是通过活化转录因子 4 (transcription factor 4, ATF-4) 并诱导细胞外基质糖蛋白中的固生蛋白 -C (tenascin-C, TN-C) 的表达来激活黏着斑复合物, 从而促进 VSMC 迁移^[3]。PDGF-BB 还通过和 PDGF 受体结合, 下调收缩型钙调蛋白和 α -肌动蛋白的表达, 上调成型骨桥蛋白和波形蛋白的表达, 使 VSMC 发生表型转化, 促进迁移^[4]。与正常血管壁相比, 动脉粥样硬化病变过程中所有的 PDGFs, 特别是 A 和 B 的表达量增加, 其相应受体 PDGFR- α 和 PDGFR- β 在 VSMC 中表达量也增加。小鼠颈动脉结扎手术后发现, VSMC 上 PDGF 和 PDGFR- β 表达量减少, 且内膜积累显著减弱。对鼠成纤维母细胞研究发现, 低浓度 PDGF (1 ng/mL) 可促进 VSMC 迁移, 而高浓度 PDGF (大于 5 ng/mL) 则促进 VSMC 的增殖。此外, PDGF 还能调节必要的细胞组分和细胞外基质, 如胶原、纤连蛋白、黏蛋白、透明质酸和胶原酶等进行组织重构, 促进 VSMC 迁移^[5]。因此, PDGF 作为最低限度的生长因子在 VSMC 迁移中发挥着重要的作用。

PDGF 受体和配体结合后, 受体自身发生的二聚体化和自磷酸化保证了 PDGF 各种功能的发挥。在一些特殊氨基酸残基存在的情况下, 磷酸化的酪氨酸残基和胞内信号分子 Src 同源区 2(SH2) 相互作用, 激活其他一些重要信号分子, 如 PDGFR- α 作用产生的磷脂酰肌醇 3-激酶 P58 亚基 (PI3K)、接头蛋白 (Crk) 和连接蛋白 (Shc); PDGFR- β 作用产生 Src 同源体 Shc、Ras-丝裂原活化蛋白激酶 (Ras-MAPK)、Ras GTP-激活酶 (RAS-GAP)、生长因子结合蛋白 2/7 (Grb-2/7) 和磷脂酶 C (PLC- γ) 等。其中 MAPK 信号激活基因转录, 刺激细胞生长、分化和迁移; PI3K 信号的效应蛋白是丝氨酸 / 苏氨酸

激酶包括 Akt/PKB、PKC 家族和 Rho 家族的 GTP-ases 等, 促进肌动蛋白组装, 指导细胞运动, 刺激细胞生长和抑制凋亡; PLC- γ 导致细胞内钙离子的移动和 PKC 的激活, 促进细胞生长和迁移。这些信号分子还会进一步激活下游更远的信号分子, 如细胞分裂素活化蛋白激酶 (ERKs 和 JNKs) 和黏着斑激酶 (FAK) 等这些信号进入细胞核后刺激一系列早期应答基因来调控 PDGF 介导的细胞迁移过程^[6](图 1)。

1.2 AngII及其介导的VSMC迁移

AngII 对动脉粥样硬化和血管成形术后再狭窄等病理过程起到关键性的作用, 它是一种血管活性物质, 通过肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 强烈收缩血管, 进而影响血管功能状态和内皮功能, 促进 VSMC 细胞的迁移和增殖, 是一种常用的细胞迁移增殖诱导剂。AngII 可以刺激醛固酮的产生, 所产生的醛固酮又反过来促进 AngII 型受体 (AT₁R) 的表达, AngII 受体能与 RAAS 协同调节血管收缩及促炎性和促纤维化分子的表达, 增强 VSMC 的迁移信号。Guo 等^[7]研究表明, 在气囊大鼠颈动脉损伤致内膜增厚过程中, AngII 能显著促进 Stim1 和 Orai1 的表达, 进而通过介导钙库操纵性钙内流 (store-operated calcium entry, SOCE) 对 VSMC 的迁移增殖和内膜加速增厚产生重要影响。AngII 可通过激活蛋白水解酶从而调节 VSMC 早期增殖、迁移和收缩所必需的 Na/H 交换体 -1 (NHE-1), 还可通过介导 NADPH 氧化酶 -1 (Nox-1) 来源的活性氧 (ROS) 生成及氧化还原信号, 诱导非典型的钙黏蛋白 Fat1 的表达, 使血管重构^[8]。Hsu 等^[9]用 AngII 的拮抗剂 B 型钠尿肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 对 VSMC 的迁移进行干预, 发现它抑制了 G₀/G₁ 阶段的细胞周期进程, 减弱了细胞内钙超载, 并且降低了 ROS 的生成。此外, AngII 还可作为一种生长因子, 诱导其他促炎性细胞因子的表达, 协同促进 VSMC 细胞迁移和增殖的过程。

众多研究表明, AngII 主要通过以下几个信号通路调控 VSMC 迁移。(1) MAPK 通路。AngII 可以激活 VSMC 中的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 也可以在 Ca²⁺ 和 c-Scr 的作用下激活 c-Jun 氨基末端蛋白激酶 (C-JNK)、细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated protein kinase, ERK) 和脾源性酪氨酸激酶 (SYK), 从而促进 VSMC 的迁移。此外, P38-MAPK 在 VSMC 迁移中也起到很重要的作用。(2) 核转录因子 (NF)- κ B 通路。AngII 可以和 VSMC

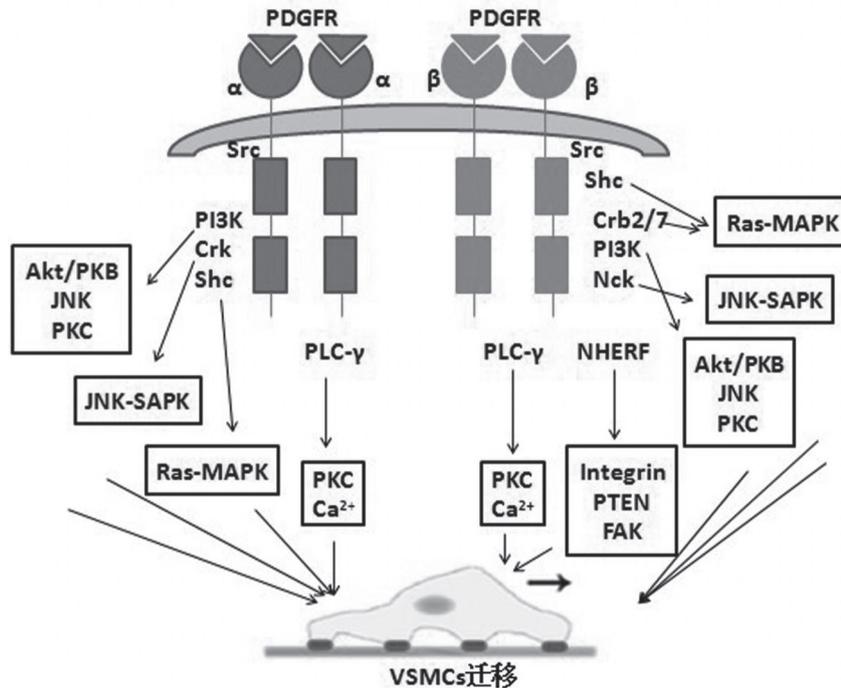


图1 PDGF介导VSMC迁移的信号转导通路^[6]

上的 AT₁R 结合, 激活转录因子 (NF)- κ B 通路, 从而使大量生长因子和炎症因子表达, 促进 VSMC 迁移。(3) 磷脂酶 C(PLC) 通路。PLC 可以增加 Ca²⁺ 含量, 也可以激活 PKC 的活性, 从而引起 VSMC 的收缩。(4) 通过激活 PI3K/Akt 通路以及 JAK/STAT 通路促进 VSMC 的迁移^[10]。此外, 各通路间既有拮抗又有促进作用, 使 AngII 充分发挥作用。AngII 还通过 AT₁R 途径和表皮生长因子受体 (EGFR) 途径介导 VSMC 迁移^[11](图 2)。

2 细胞外基质以及细胞间相互作用的其他核心关键成员对VSMC迁移的影响

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 作为细胞存在和相互联系的环境和媒介, 对 VSMC 提供支架和附着位点, 并且介导各种分子, 如基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 和瘦素 (Leptin) 等引发 VSMC 黏附和迁移。对 VSMC 迁移的一系列生物物理学事件的机理还不是很清楚, 本部分主要对以下分子进行阐述。

2.1 ECM及其介导的VSMC迁移

ECM 围绕在 VSMC 周围, 为 VSMC 提供机械支撑和结构完整性, 包含纤维连接蛋白 (FN)、层黏连蛋白 (LN)、IV 型胶原蛋白 (ColIV) 和骨桥蛋白等成分, 可作为生长因子, 诱导 VSMC 迁移。研究

表明, VSMC 通过与 ECM 成分黏附和解离的精细调控来促进其迁移, 其中 FN 和 LN 影响 ECM 与 VSMC 的黏附和迁移, ColIV 提供迁移张力, 骨桥蛋白作为合成型 VSMC 的标志物, 普遍存在于血管病变中, 且含量丰富, 因而 ECM 尤其是基底膜 (BM) 是 VSMC 迁移过程中必须要克服的生理屏障。对玻片倒扣法迁移试验中培养的大鼠肺大动脉平滑肌细胞 (PASMCs) 进行划伤 8 h、12 h 和 24 h 后发现, LN 和 BM 基质中 PASMCs 的数量显著增加^[11]。当血管受到损伤时, 损伤部位的 VSMC 和内皮细胞均能合成并分泌促生长因子 (肿瘤坏死因子、白细胞介素和碱性成纤维细胞生长因子等), 促进基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 和 VSMC 骨桥蛋白基因的表达, 从而加快了 VSMC 从中膜向内膜的迁移^[12]。

近年来的研究发现, 整合素和黏着斑激酶 (FAK) 是 ECM 介导迁移的主要信号分子。在整合素的作用下, VSMC 和 ECM 黏附在一起, 随着细胞质的流动, 黏附面积不断扩大, VSMC 不断向前迁移。FAK 定位于黏着斑, 是整合素信号途径中连接整合素与下级信号分子的媒介。整合素和骨架蛋白连接可促进黏着斑的形成: 首先, 募集 FAK、Src、酪氨酸激酶等其他信号转导分子; 其次, FAK/Src 自磷酸化, 激活下游 MAPK 通路和 IP-3 通路等, 进而引发级联磷酸化反应, 将整合素的信号向下游

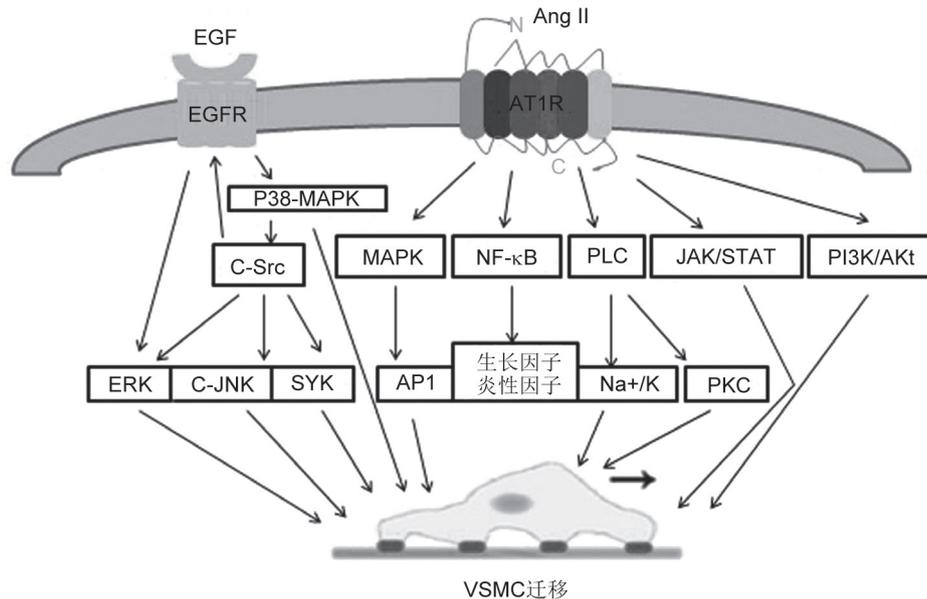


图2 AngII介导VSMC迁移的最新信号转导通路

传递, 引起 VSMC 的变形、收缩和迁移^[13]。

2.2 基质金属蛋白酶及其介导的VSMC迁移

MMPs 由 VSMC 和巨噬细胞产生, 是锌离子依赖性内肽酶组成的促进细胞外基质降解和重塑的蛋白酶家族。损伤等环境因素诱导 MMPs 表达, MMPs 又会改变 VSMC 生存的基质环境, 促进 VSMC 表型的转化。VSMC 正常迁移时, MMP 的活性被 MMP 抑制剂 (TI-MP) 抑制从而保持在一定水平; VSMC 异常迁移时, 血管重构导致 MMP 活性上调可通过降解 ECM 成分 (明胶、纤黏连蛋白、胶原等) 和调节生物活性分子来参与 VSMC 迁移^[14]。在血管上表达的 MMPs 包括 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7、MMP-8、MMP-9、MMP-12 和 MMP-13。体外 3D 胶原蛋白 I 系统发现, 上调 MMP-1 使血管损伤和高血压中的间质流动加快, 促进 VSMC 迁移。在 MMP-1 缺失的转基因小鼠中, VSMC 的迁移减弱和胶原蛋白的沉积减少, 减缓了内膜增厚。Pauly 等研究表明, MMP-2 能通过降解基底膜 (BM) 介导 VSMC 发生迁移。MMP-3 和 MMP-7 是一种基质溶素, 促进 VSMC 迁移, 但过表达 MMP-3, 会产生抑制作用。还有研究表明, MMP-3 启动子的多态性易使个体患心血管疾病。小鼠试验表明, 体内颈动脉结扎手术 28 d 后敲除 MMP-3 会导致新生内膜的形成降低 75%, 体外 VSMC 迁移划伤试验发现, 敲除 MMP-3 能使 VSMC 的迁移减弱 59%^[15]。此外, MMP-3 又可激活 MMP-9 的前体, 会引发

MMP-9 降解 VSMC 合成的基质成分。除引起基质降解, MMP-9 可改变细胞基质结构连结特性, 增强非活化和蛋白水解依赖方式的迁移。MMP-9 也会和整合素结合促进 VSMC 的迁移。在动脉闭塞的小鼠体内, 敲除 MMP-9 会损害 VSMC 的迁移和内膜的形成。MMP-9 和 MMP-2 可介导 PDGF 产生 VSMC 迁移的部分刺激效应^[16]。MMPs 的激活和表达可以使 VSMC 和 ECM 对血管的形成、重塑和再生进行调控, 因此, 近些年 TI-MMP 的合成和开发对血管疾病的治疗提供了潜在新方法。

在 VSMC 迁移之前, MMPs 从 VSMC 的基底膜处分离, 介导 VSMC 表面钙黏素的释放, 使得转录调节器 β -catenin 移动, 促进 VSMC 的迁移。另外, MMPs 引起的细胞外基质重构也使迁移信号从细胞表面的整合素受体传递到黏着斑, 使停留在 G_0 期的分化型 VSMC 过渡到准备迁移的 G_1 期^[17]。MMPs 也会通过降解 BMs 间接地促进一系列新的 ECM 和整合素的相互作用, 从而导致 FAK 活化, 增强 VSMC 迁移。此外, 原有 ECM 蛋白的裂解会暴露出隐藏的整合素结合位点, 也会加快迁移速度, 但 MMPs 如何具体激活一系列的信号途径还有待研究^[18]。

2.3 瘦素(Leptin)及其介导的VSMC迁移

Leptin 是由肥胖基因编码合成、脂肪组织分泌的一种含 167 个氨基酸的多肽激素。近年来国内外研究表明, Leptin 与动脉粥样硬化等血管疾病相关, 但引发机理研究得还比较少。细胞移行试验证明不

同浓度的 Leptin 处理大鼠主动脉 VSMC 后, VSMC 发生显著移行, 且移行程度随着 Leptin 浓度的梯度增加而逐渐增加^[19]。Leptin 可激活血管紧张素-内皮素系统, 上调与细胞迁移相关激素和 Leptin 受体的合成, 对 VSMC 的迁移产生影响。此外, Leptin 还具有促有丝分裂原的活性, 从而影响基质的重塑和 VSMC 的迁移, 也可通过产生促增殖和促纤维化细胞因子等局部产物刺激 VSMC 的增殖和迁移^[20]。Leptin 也可促进细胞从 G₁ 期进入 S 期, 激活 ERK1/2、核 NF- κ Bp65 来促进 VSMC 的迁移^[21]。

Leptin 的 4 种短型受体 (Ob-Ra、Ob-Rc、Ob-Rd 和 Ob-Rf) 和 VSMC 迁移有关, Leptin 受体被激活后能激发一系列胞内信号, 如酪氨酸激酶 (JTK)、有丝分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、蛋白激酶 C (PKC) 和 PI3K/Akt 等, 还能促进 AngII 的表达, 最终影响 VSMC 的迁移。Huang 等^[22] 研究表明, 与 VSMC 结构无关的 PI-3K 抑制剂 (曼青霉素和 LY294002) 具有完全抑制 VSMC 迁移的作用。但瘦素如何具体激活一系列的信号途径还有待于深入研究。

3 MicroRNA及其介导的VSMC迁移

MicroRNA(简称为 MiRNA) 作为分子开关与靶基因的 3' 非翻译区 (UTR) 结合, 负调控基因表达, 对 VSMC 的分化和迁移产生影响。到目前为止, 发现有很多内皮 miRNA 影响 VSMC 的迁移。miR-145/143 作为一个基因簇存在, 其中 miR-145 是成熟的 VSMC 中表达量最丰富的 miRNA, 参与血管内膜增生的形成。试验表明, 敲除 miR-145、miR-21 和 miR-221 会促进 PDGF 诱导的 VSMC 迁移^[23]。体内和体外试验表明, miR-145/143 会抑制 VSMC 迁移过程中伪足的形成。此外还发现, 调节伪足形成的 PDGF 受体 (α -PDGFR)、蛋白激酶 C ϵ 和肌成束分别是 miR-145 和 miR-143 作用的靶蛋白^[24]。除 miR-145/143 基因簇外, 还有其他 miRNA 也会影响 VSMC 的迁移, 如 miR-29 会抑制细胞外基质相关蛋白的合成^[25], AngII 通过下调 miR-181 的表达诱导合成型 VSMC 中骨桥蛋白的表达^[26], miRNA-638 通过靶向孤核受体 (NOR1) 抑制 PDGF-BB 诱导的细胞迁移^[27]; 过表达 miR-1/133 会通过调控靶基因 KLF4 和 SP-1 抑制 VSMC 迁移和增殖^[28]; Yu 等^[29] 发现, miRNA let-7d 可直接靶向 KRAS, 从而抑制 VSMC 迁移和增殖; Zhang 等^[30] 证明, miR-208 可下调靶基因 P21, 从而促进胰岛素诱导的 VSMC 迁移。

Scr 是 PDGF 信号转导的关键媒介, PDGF 可

降低 miR-145 的表达, Scr 也可直接下调 miR-145, 如用抑制剂 SU6656 抑制 Scr 家族激酶活性可以恢复 miR-145/143 的表达水平^[31]。Scr 介导伪足形成的关键是抑制 P53 基因的表达, 一旦 PDGF 被激活, Scr 就会抑制 P53 进而阻碍细胞周期进程。此外, 增加 P53 的表达量还可以激活 miR-145/143 的表达。所以 PDGF 通过与 Scr 和 P53 抑制剂作用, 下调 miRNA 的表达, 诱导伪足的形成, 从而增加丝裂原活性并促进 VSMC 迁移^[32]。

4 细胞骨架及其介导的VSMC迁移

细胞骨架包括微丝 (又叫肌动蛋白丝)、微管和中间丝。细胞表面受体受到刺激后, 体内和体外的细胞迁移转化成内部信号引起一系列的重构使细胞骨架的结构发生改变。早期的信号使肌动蛋白聚合, 引起细胞前缘的突出物以趋化性或黏合性向细胞外基质迁移, 同时后缘细胞骨架开始重构、黏着斑吸附能力降低, 细胞内肌动蛋白为细胞收缩提供动能, 重构所需的细胞器和马达蛋白被结合到细胞骨架上, 共同推动 VSMC 向前迁移^[33]。在 VSMC 迁移过程中, 不仅需要黏着斑和肌动蛋白丝的重构, 还需要中间丝和微管的重构。中间丝对迁移过程中维持 VSMCs 三维完整性具有重要作用, 而微管通过重构能在 VSMC 的前后缘之间传递信号组分, 从而促进向前迁移的 VSMC 发生表型转化和降低黏着斑的黏合度^[34]。进一步研究表明, 用紫杉醇处理微丝后能抑制 VSMC 的迁移^[34]。可见 VSMC 的迁移与其骨架结构的改变是密不可分的。

细胞骨架的调控是通过受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 激活众多的信号组分实现信号级联放大的, 其中重要的信号组分包括磷脂酶 C (PLC)、小 G 蛋白、Src、PI3K 等。近年来的研究表明, 小 G 蛋白家族成员中的 Cdc42、Rac1 和 RhoA 在细胞骨架的调控中发挥至关重要的作用, 其中 Cdc42 促进丝状伪足的形成, Rac1 调节板装伪足的生成和膜皱缩, RhoA 则促进黏着斑连接和张纤维的装配。在一些列信号交联调控下, 牵引力通过黏着斑传递到基质, 使肌动蛋白发生聚合, 促使 VSMC 向刺激物延伸板状伪足, 进而促进其迁移^[35] (图 3)。

5 小结与展望

VSMC 的迁移发生在血管发育、动脉粥样硬化和血管损伤等过程中。VSMC 的正常和病理迁移会

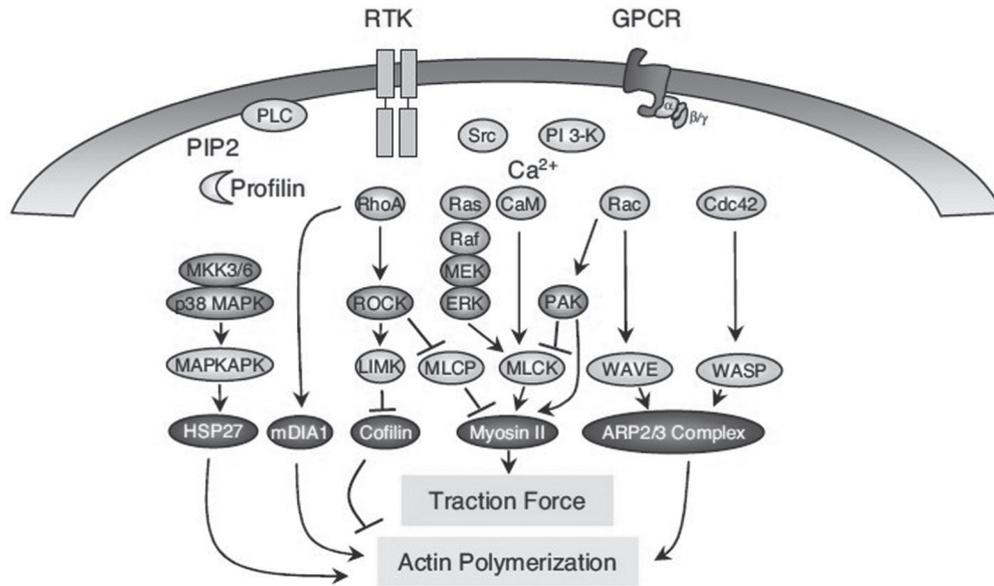


图3 细胞骨架信号介导VSMC迁移的信号转导通路^[35]

产生一些信号分子, 如炎症细胞因子、生命所必需的胺类和细胞外基质组分等, 这些信号分子失控使 VSMC 表型转化。主要的信号通路也会被激活, 发生信号转导级联反应, 激活细胞骨架的重构, 改变细胞对基质的黏着度, 激活动力蛋白, 调控 VSMC 迁移, 导致血管疾病发生。引发 VSMC 迁移的信号转导通路复杂, 且相互交联, 如 AngII 可通过上调 VSMC 中的低密度脂蛋白受体 - 相关蛋白 1 (LRP-1) 的表达, 来激活基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 的活性, 降解细胞外基质, 促进小鼠主动脉 VSMC 的迁移; AngII 还可诱导人类 VSMC 中 Leptin 的表达, 并相互调控 VSMC 迁移; 最新研究还表明, 这些因素的促迁移作用与 NADPH 氧化酶 (Nox) 来源的活性氧 (ROS) 触发的氧化应激相关, 是 VSMC 迁移引起内膜增厚的介质。研究这些因子的作用机理和信号通路的最终目标是通过调节机制的深刻理解, 发现新的干预措施, 使得一些疾病得到预防和控制。miRNA 是近几年的研究热点, 在疾病治疗中掌握 miRNA 和靶基因的调控机制, 对分子水平上预防和治疗疾病起到很重要的作用。

深入研究 VSMC 迁移调控机制, 研究其在血管疾病发生发展中所起的作用, 可以对疾病治疗提供新思路。目前大部分关于 VSMC 迁移的研究是通过构建体外稳定基质来研究 2D 扁平的 VSMC, 而随着成像技术和血管组织生物工程技术的发展以及 3D 技术在细胞迁移方面的应用, 将 VSMC 嵌入

3D 基质来研究圆梭状的 VSMC, 将对 VSMC 行为相关的研究获得更多的认识, 这些方法也会对体内 VSMC 能动行为提供深刻理解。

[参 考 文 献]

- [1] Cersosimo E, Xu X, Musi N. Potential role of insulin signaling on vascular smooth muscle cell migration, proliferation, and inflammation pathways. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(4): 652-7
- [2] Chang S, Song S, Lee J. Phenotypic modulation of primary vascular smooth muscle cells by short-term culture on micropatterned substrate. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88089
- [3] Malabanan KP, Sheahan AV, Khachigian LM. Platelet-derived growth factor- κ B mediates cell migration through induction of activating transcription factor 4 and tenascin-C. *Am J Pathol*, 2012, 180(6): 2590-7
- [4] Salabei JK, Cummins TD, Singh M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress. *Biochem J*, 2013, 451(3): 375-88
- [5] Pellet-Many C, Frankel P, Evans IM, et al. Neuropilin-1 mediates PDGF stimulation of vascular smooth muscle cell migration and signalling via p130Cas. *Biochem J*, 2011, 435(3): 609-18
- [6] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*, 2008, 22(10): 1276-312
- [7] Guo RW, Yang LX, Li MQ, et al. Stim1-and Orai1-mediated store-operated calcium entry is critical for angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *Cardiovasc Res*, 2012, 93(2): 360-70

- [8] Bruder-Nascimento T, Chinnasamy P, Riascos-Bernal DF, et al. Angiotensin II induces Fat1 expression/activation and vascular smooth muscle cell migration via Nox1-dependent reactive oxygen species generation. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 66: 18-26
- [9] Hsu JH, Liou SF, Yang SN, et al. B-type natriuretic peptide inhibits angiotensin II-induced proliferation and migration of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Pediatr Pulmonol*, 2013[Epub ahead of print]
- [10] Wang F, Wang GQ, Xue F, et al. Migratory properties of vascular smooth muscle cells on extracellular matrix: a study on inverted coverslip migration assay. *Acta Physiol Sin*, 2013, 65(2): 135-42
- [11] Mugabe BE. Angiotensin II-induced migration of vascular smooth muscle cells is mediated by p38 mitogen-activated protein kinase-activated c-Src through spleen tyrosine kinase and epidermal growth factor receptor transactivation. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(1): 116-24
- [12] Zhu TX, Lan B, Meng LY, et al. ECM-related gene expression profile in vascular smooth muscle cells from human saphenous vein and internal thoracic artery. *J Cardiothorac Surg*, 2013, 8: 155-63
- [13] Li G, Hu Y, Jia P, et al. Integrin $\beta 3$ pathway mediated connective tissue growth factor-induced proliferation, migration and extracellular matrix deposition of pulmonary arterial smooth muscle cells. *Chn J Pediatr*, 2011, 49(12): 895-900
- [14] Newby AC. Matrix metalloproteinase inhibition therapy for vascular diseases. *Vascul Pharmacol*, 2012, 56(5-6): 232-44
- [15] Chen QS, Jin M, Yang F, et al. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 928315
- [16] Adiguzel E, Hou G, Sabatini PJ. Type VIII collagen signals via $\beta 1$ integrin and RhoA to regulate MMP-2 expression and smooth muscle cell migration. *Matrix Biol*, 2013, 32(6): 332-41
- [17] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. *Physiol Rev*, 2005, 85(1): 1-31
- [18] Newby AC. Metalloproteinases and vulnerable atherosclerotic plaques. *Trends Cardiovasc Med*, 2007, 17(8): 253-8
- [19] Zeidan A, Paylor B, Karly J, et al. Actin cytoskeleton dynamics promotes leptin-induced vascular smooth muscle hypertrophy via RhoA/ROCK- and phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B-dependent pathways. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1110-6
- [20] Akoum S, Cloutier I, Tanguay JF. Vascular smooth muscle cell alterations triggered by mice adipocytes: role of high-fat diet. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19(12): 1128-41
- [21] Trovati M, Doronzo G, Barale C, et al. Leptin and vascular smooth muscle cells. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(4): 625-34
- [22] Huang F, Xiong XF, Wang HB, et al. Leptin-induced vascular smooth muscle cell proliferation via regulating cell cycle, activating ERK1/2 and NF- κ B. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2010, 42(5): 523-31
- [23] Albinsson S, William CS. Can microRNAs control vascular smooth muscle phenotypic modulation and the response to injury. *Physiol Genomics*, 2011, 43(10): 529-33
- [24] Elia L, Quintavalle M, Zhang J, et al. The knockout of miR-143 and -145 alters smooth muscle cell maintenance and vascular homeostasis in mice: correlates with human disease. *Cell Death Differ*, 2009, 16(12): 1590-8
- [25] Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac conduction. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 907-12
- [26] Remus EW, Lyle AN, Weiss D, et al. MiR181a protects against angiotensin II-induced osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 168-74
- [27] Li P, Liu Y, Yi B, et al. MicroRNA-638 is highly expressed in human vascular smooth muscle cells and inhibits PDGF-BB-induced cell proliferation and migration through targeting orphan nuclear receptor NOR1. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(1): 185-93
- [28] Chen J, Yin H, Jiang Y, et al. Induction of microRNA-1 by myocardin in smooth muscle cells inhibits cell proliferation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(2): 368-775
- [29] Yu ML, Wang JF, Wang GK, et al. Vascular smooth muscle cell proliferation is influenced by let-7d microRNA and its interaction with KRAS. *Circ J*, 2011, 75(3): 703-9
- [30] Zhang Y, Wang Y, Wang X, et al. Insulin promotes vascular smooth muscle cell proliferation via microRNA-208-mediated downregulation of p21. *J Hypertens*, 2011, 29(8): 1560-8
- [31] Cheng Y, Liu X, Yang J, et al. MicroRNA-145, a novel smooth muscle cell phenotypic marker and modulator, controls vascular neointimal lesion formation. *Circ Res*, 2009, 105(2): 158-66
- [32] Quintavalle M, Elia L, Condorelli G, et al. MicroRNA control of podosome formation in vascular smooth muscle cells *in vivo* and *in vitro*. *J Cell Biol*, 2010, 189(1): 13-22
- [33] Sun Z, Parrish AR, Hill MA, et al. N-cadherin, a vascular smooth muscle cell-cell adhesion molecule: Function and signaling for vasomotor control. *Microcirculation*, 2014, 21(3): 208-18
- [34] Yamin R, Morgan KG. Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. *J Physiol*, 2012, 590(Pt 17): 4145-54
- [35] Gerthoffer WT. Mechanisms of vascular smooth muscle cell migration. *Circ Res*, 2007, 100(5): 607-21