

DOI: 10.3724/cbls.2026127

CSTR: 32203.14.cbls.2026127

文章编号: 1004-0374(2026)09-1634-12



张英梅, 复旦大学附属中山医院心内科副主任; 教授、主任医师、研究员、博士生导师。获得国家自然科学基金杰出青年基金、优秀青年基金及教育部青年长江学者项目资助。主要从事冠心病的诊疗及代谢性综合征心肌线粒体损伤和保护研究。发表SCI收录论文120余篇, 其中以第一作者或通讯作者(含共同)在*Nat Rev Cardiol*、*Circulation*、*Circ Res*、*Sci Adv*、*Nat Commun*等期刊发表SCI论文80余篇, 其中IF>10分20余篇。Elsevier高被引学者, H index 55。先后以第一负责人承担科技部重点研发计划1项, 国家自然科学基金6项。先后荣获树兰医学青年奖、中源协和生命医学创新突破奖、东方新星奖, 以及第三届国之名医青年新锐称号。主编英文专著两部, 现任*Biochim Biophys Acta-Mol Basis Dis*、*Cardiovasc Diagn Ther*、*Biomed Res*杂志编委。

泛素化修饰在动脉粥样硬化发生发展中的作用

季可盈, 张英梅*

(复旦大学附属中山医院, 上海 200032)

摘要: 动脉粥样硬化(AS)是心血管疾病的核心病理基础, 其高发病率与高死亡率已构成全球重大公共卫生负担, 深入挖掘其病理调控机制并探寻新型治疗靶点具有重要的理论与临床意义。泛素化修饰作为关键的翻译后修饰, 通过泛素蛋白酶体系统精准调控蛋白质的稳定性、定位及功能活性, 广泛参与AS的发生发展进程。本文系统综述了泛素化修饰在AS病理进程中的调控机制, 重点阐述其通过调控清道夫受体、低密度脂蛋白受体、胆固醇外流蛋白等关键分子参与脂质代谢紊乱与泡沫细胞形成, 以及通过靶向NF- κ B信号通路、调控NLRP3炎症小体激活介导血管炎症反应的核心机制, 同时探讨泛素化相关分子作为AS诊断生物标志物的潜力及临床挑战。现有研究提示, 部分泛素化分子可能具有潜在的临床应用价值, 可能成为未来重要的候选生物标志物。目前, 相关证据仍主要来源于细胞和动物实验, 其临床有效性与安全性仍需通过大样本、多中心研究进一步验证。未来需强化机制研究和临床研究的连接, 推进检测技术标准化, 以促进研究成果向临床转化, 提升AS的精准诊疗水平。

关键词: 泛素化修饰; 动脉粥样硬化; 脂质代谢; 泡沫细胞; 炎症反应; 生物标志物; 靶向治疗

中图分类号: Q51; R54

文献标识码: A

The role of ubiquitination in the pathogenesis and progression of atherosclerosis

Ji Ke-Ying, ZHANG Ying-Mei*

(Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

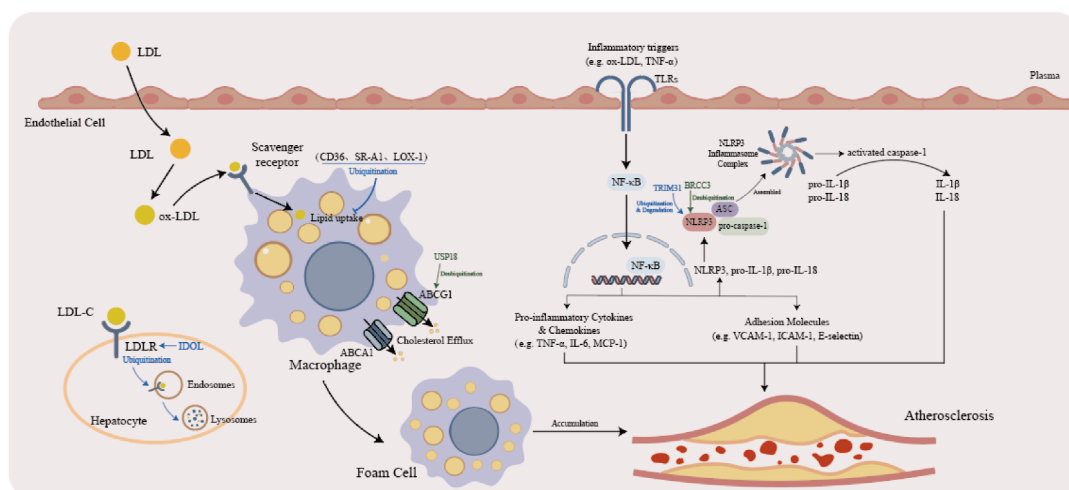
Abstract: Atherosclerosis (AS) constitutes the primary pathological substrate of cardiovascular diseases (CVDs). Given its high global morbidity and mortality, AS imposes a substantial burden on public health systems and socioeconomic development. Although current therapeutic strategies, such as lipid-lowering statins and antiplatelet agents, can partially mitigate the risk of adverse cardiovascular events, approximately 20%-30% of patients still exhibit residual risk, and existing interventions fail to reverse established atherosclerotic plaques, which remain a major trigger of acute CVD events. Thus, deciphering the intricate pathological regulatory mechanisms underlying AS progression and identifying novel, effective therapeutic targets and early

收稿日期: 2026-02-12; 修回日期: 2026-07-21

基金项目: 国家杰出青年科学基金项目 (82425005)

*通信作者: E-mail: zhang.yingmei@zs-hospital.sh.cn

diagnostic biomarkers are of profound theoretical significance and urgent clinical imperative. Ubiquitination, a pivotal and highly conserved post-translational modification in eukaryotes, precisely modulates the stability, subcellular localization, and functional activity of target proteins via the ubiquitin-proteasome system (UPS). Accumulating evidence has corroborated that ubiquitination serves as a key regulatory node across all stages of AS, offering a promising frontier for clinical intervention. This review aims to systematically synthesize and update the regulatory roles and molecular mechanisms of ubiquitination in AS pathogenesis, focusing on its involvement in core pathological processes and potential clinical translational value. Specifically, we elaborate on how ubiquitination orchestrates lipid metabolic disorders and foam cell formation. We highlight how key receptors and transporters are targeted by specific E3 ubiquitin ligases and deubiquitinating enzymes (DUBs), including the degradation of LOX-1 by TRIM31, the stabilization of CD36 by USP14/UCHL1, and the negative feedback of LDLR by IDOL or RNF130. Conversely, we discuss protective pathways such as LTN1-mediated K63-linked ubiquitination of ABCA1 and USP18-mediated deubiquitination of ABCG1, both of which preserve cholesterol efflux. Additionally, we dissect the regulatory role of ubiquitination in vascular inflammation, analyzing how the Rnd3/TRAF6 and MVP/TRAF6 axes constrain the NF- κ B pathway, and how NLRP3 inflammasome activation is directly controlled by TRIM31-mediated degradation or triggered by BRCC3-mediated deubiquitination. Based on current evidence, we propose that while ubiquitination-related molecules (e.g., RNF128, Peli1, TRIM25) hold considerable promise as diagnostic biomarkers and therapeutic targets, several critical bottlenecks must be addressed. Currently, evidence is predominantly confined to preclinical models, and clinical translation faces challenges such as low cell-type specificity and a lack of high-throughput, standardized detection methods. To bridge this gap, future research should prioritize multi-center prospective validation and leverage multi-omics integration. Crucially, innovative pharmacological strategies should be explored, such as drug repurposing (e.g., Remdesivir targeting TRAF6 K63-ubiquitination) and the development of substrate-domain competitive peptides (e.g., FBXW2-P3). Advancing these technological and translational frameworks will be essential to elevate personalized medicine and precision workflows for AS, ultimately mitigating the global burden of CVDs.



Key words: ubiquitination; atherosclerosis; lipid metabolism; foam cells; inflammatory response; biomarkers; targeted therapy

1 引言

1.1 动脉粥样硬化的临床意义

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种以脂质沉积、炎症浸润、斑块形成为核心特征的慢性血管性疾病,其病变主要累及全身大中动脉^[1]。随着病程进展,斑块逐渐增大或突然破裂可诱发血栓形成,进而导致急性心脑血管事件^[2]。当前,全球心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)发病率和死亡率仍然处于较高水平,美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发布的《2025年心脏病和卒中统

计数据更新情况说明书》显示,2021年全球心血管疾病死亡人数达1 941万,而患病人数已增至6.1206亿^[3]。这一数据表明,心血管疾病仍是全球公共卫生领域的重要负担。AS作为多种心血管疾病的主要病理基础,其导致的冠心病、脑梗死等并发症约占全球死亡原因的1/3,给公共卫生体系带来沉重负担^[4]。尽管他汀类药物、抗血小板制剂等常规治疗可降低心血管事件风险,但仍有20%~30%的患者存在残余风险,且现有药物在逆转既有斑块方面的效果有限,因此亟需探索新的病理调控机制与治疗靶

点^[5]。深入探究AS的发生发展机制,寻找有效的诊断标志物和治疗靶点,对于降低AS相关疾病的发病率和死亡率具有重要的临床意义和社会价值。

1.2 泛素化修饰概述

泛素化修饰是真核生物体内一种重要的翻译后修饰方式,主要通过泛素蛋白酶系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)实现对蛋白质命运的精准调控^[6]。UPS主要由泛素(ubiquitin, Ub)、泛素激活酶E1(ubiquitin-activating enzyme)、泛素结合酶E2(ubiquitin-conjugating enzyme)、泛素连接酶E3(ubiquitin-ligase enzyme)、26S蛋白酶体以及去泛素化酶(deubiquitinating enzymes, DUBs)组成(图1)。其级联催化过程为:E1在ATP供能下激活泛素分子,随后激活的泛素分子转移至E2上,最后在E3的催化作用下,泛素分子与靶蛋白特定氨基酸残基(通常为赖氨酸残基)共价结合,形成泛素化修饰的靶蛋白^[7]。泛素化修饰的核心功能包括调控蛋白质的降解、参与细胞信号转导、调控基因转录、维持细胞内环境稳态等^[8]。其中,蛋白质的降解是UPS最主要的功能之一,泛素化修饰的靶蛋白可被26S蛋白酶体特异性识别并降解,从而快速清除细胞内异常折叠、功能异常或功能冗余的蛋白质^[9]。

根据靶蛋白上结合的泛素分子链连接方式的不同,泛素化修饰可分为多种类型,不同类型的泛素化修饰具有不同的生物学功能。常见的泛素化类型包括K48连接型、K63连接型、K11连接型、K29连接型、K33连接型以及线性泛素化等^[10]。其中,K48连接

型泛素化是最常见的一种类型,通常被认为主要介导靶蛋白的蛋白酶体降解^[11,12];K63连接型泛素化则主要参与细胞信号转导、DNA损伤修复、炎症反应等过程,一般不介导蛋白质降解^[13,14];K11连接型泛素化主要参与细胞周期调控^[15];线性泛素化则在免疫信号转导和炎症反应中发挥重要作用^[16]。

1.3 泛素化与动脉粥样硬化的关联

近年来,随着分子生物学技术的发展,泛素化修饰被认为在AS发生发展过程中发挥重要的调控作用,为解析AS的复杂病理机制提供了全新视角。AS的核心病理过程包括脂质代谢紊乱、血管炎症反应、泡沫细胞形成、斑块形成与破裂等,而这些过程均受到泛素化修饰的精密调控^[17]。首先,在脂质代谢紊乱过程中,泛素化修饰可调控低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)、清道夫受体等关键蛋白的表达和功能,影响脂质的摄取、转运和代谢^[18];其次,在血管炎症反应中,泛素化修饰可调控核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等炎症相关信号通路的激活,参与炎症细胞的浸润和炎症因子的释放^[19];同时,在泡沫细胞形成过程中,泛素化修饰可调控巨噬细胞对脂质的摄取和降解,影响泡沫细胞的形成和清除^[20]。此外,泛素化修饰相关的酶类(如E3连接酶、DUBs)在AS病变组织中存在异常表达,进一步证实了泛素化修饰与AS的密切关联。基于上述研究进展,系统梳理泛素化修饰在AS中的作用机制,并探讨其作为潜在的诊断与干预靶点的

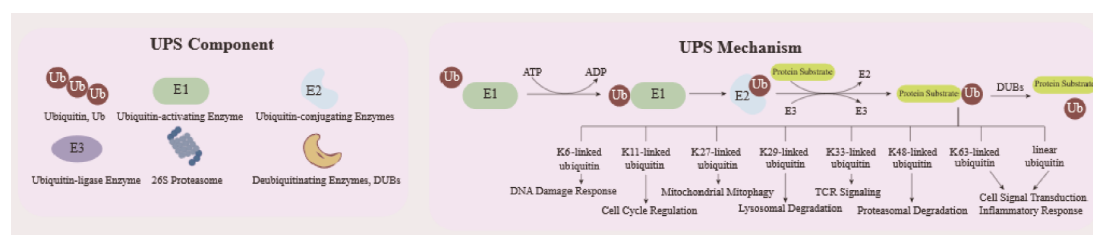


图1 泛素蛋白酶体系统(UPS)的组成及其催化与功能机制

泛素-蛋白酶体系统主要由泛素、泛素激活酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素连接酶(E3)、26S蛋白酶体以及去泛素化酶组成。其核心级联反应为:在ATP供能下,E1首先激活泛素分子,随后将其转移至E2;最终,在E3的特异性催化下,泛素分子与靶蛋白的特定氨基酸残基共价结合,完成靶蛋白的泛素化修饰。基于泛素链连接方式的差异,泛素化修饰呈现出高度的多样性,介导不同的生物学效应。

Figure 1 Composition, catalytic, and functional mechanisms of the ubiquitin-proteasome system (UPS)

The ubiquitin-proteasome system (UPS) is mainly comprised of ubiquitin, E1 activating enzymes, E2 conjugating enzymes, E3 ligases, the 26S proteasome, and deubiquitinating enzymes. This core cascade initiates with the ATP-dependent activation of ubiquitin by E1, followed by its transfer to E2. Ultimately, E3 specifically catalyzes the covalent conjugation of ubiquitin to specific amino acid residues on the target protein, achieving substrate ubiquitination. Driven by variations in ubiquitin chain linkages, this modification displays profound diversity, thereby mediating distinct biological outcomes.

潜力,不仅有助于深化对AS发生发展机制的认识,更为开发新型精准防治策略提供了科学依据。

2 泛素化调控动脉粥样硬化的核心机制

2.1 泛素化修饰调控脂质代谢紊乱与泡沫细胞形成

AS的发生发展是多因素、多环节参与的复杂病理过程,其中,脂代谢紊乱被公认为疾病核心环节,主要表现为不同细胞内脂质摄取、转运、降解等环节的失衡^[21]。在此过程中,巨噬细胞过度摄取脂质并转化为泡沫细胞,是AS早期病变形成的关键标志^[22]。

近年来研究表明,泛素化修饰作为重要的翻译后修饰,在调节脂质代谢中发挥关键的“调控枢纽”作用。它通过影响脂质代谢通路中关键蛋白的稳定性、亚细胞定位及功能活性,参与调控脂质代谢紊乱进程,并直接驱动泡沫细胞形成,被认为是AS脂质异常沉积的核心调控环节^[17]。

从整体机制层面来看,泛素化对脂质代谢的调控主要体现在三个方面:调控清道夫受体介导的脂质摄取、调控低密度脂蛋白受体介导的胆固醇清除,以及调控胆固醇外流相关转运蛋白的稳定性。这三大维度的协同调控共同维持细胞内胆固醇平衡,其失衡构成AS发生发展的重要分子基础(图2)。

2.1.1 调控清道夫受体的泛素化修饰

研究表明,清道夫受体家族是巨噬细胞识别并

摄取氧化低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)的核心分子,其在细胞膜上的表达丰度与空间定位直接决定脂质摄取效率,而泛素化修饰是调控该家族蛋白功能的关键方式,通过“泛素化-去泛素化”的动态平衡精准调控不同亚型清道夫受体的功能,进而影响AS的发生与进展^[23]。具体而言,巨噬细胞等炎症细胞通过CD36、SR-A1、LOX-1等清道夫受体摄取ox-LDL,导致细胞内脂质大量沉积,进而转化为泡沫细胞;而清道夫受体B类成员1(SR-B1)作为高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)的特异性受体,主要参与逆向胆固醇转运,发挥抑制泡沫细胞形成和抗AS的作用。

在促AS的清道夫受体调控中,氧化低密度脂蛋白受体LOX-1的泛素化降解是重要的保护机制。TRIM31作为E3泛素连接酶,可与LOX-1相互作用,参与AS进程调控^[24]。TRIM31特异性识别LOX-1的胞质域,并催化其Lys12处发生K48型泛素化修饰,促进LOX-1经蛋白酶体途径降解,降低细胞膜表面LOX-1的表达水平。鉴于LOX-1是介导ox-LDL内吞的关键受体,其降解可直接抑制巨噬细胞对ox-LDL的摄取、泡沫细胞形成以及相关炎症反应,在整体上发挥延缓AS的保护作用。

SR-A1作为A类清道夫受体,其功能调控依赖去泛素化酶的作用。去泛素化酶USP9X被发现可

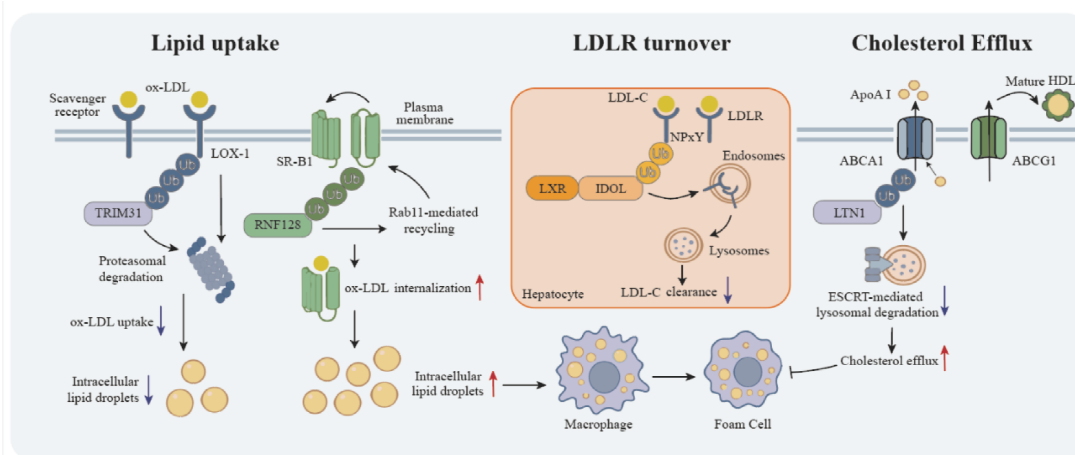


图2 泛素化修饰调控脂质代谢紊乱与泡沫细胞形成

泛素化修饰通过调节清道夫受体介导的脂质摄取、促进低密度脂蛋白受体介导的胆固醇清除、维持胆固醇外流相关转运蛋白的稳定性影响脂质代谢,干预动脉粥样硬化的病理进程。

Figure 2 Ubiquitination regulation of lipid metabolism disorders and foam cell formation

Ubiquitination modification influences lipid metabolism by regulating scavenger receptor-mediated lipid uptake, promoting low-density lipoprotein receptor-mediated cholesterol clearance, and maintaining the stability of cholesterol efflux-related transporters, thereby intervening in the pathological progression of atherosclerosis.

特异性调控SR-A1的泛素化修饰过程^[25]。具体而言,USP9X能够去除SR-A1的Lys27位点的K63型多聚泛素链,抑制SR-A1的细胞表面内化过程,减少ox-LDL的内吞。该过程降低巨噬细胞内脂质沉积水平,并抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化,从而发挥抗AS作用。

在CD36的泛素化调控网络中,去泛素化酶的动态调控作用是影响其功能活性及动脉粥样硬化进程的关键环节。研究表明,CD36功能缺失或下游信号通路受阻,可显著减弱巨噬细胞对ox-LDL的内化能力,从而导致泡沫细胞形成减少,但其与ox-LDL的初始结合能力并未受到显著影响^[26,27]。去泛素化酶USP14与UCHL1均被证实是CD36稳定性的正向调控因子。在分子机制层面,USP14可通过介导CD36的去泛素化修饰,提高其蛋白稳定性,进而增强巨噬细胞对ox-LDL的脂质摄取能力,促进泡沫细胞的形成^[28]。UCHL1可结合CD36的胞内域,特异性地去除其表面的K48型多聚泛素链,阻断蛋白酶体降解途径,从而显著增强CD36蛋白的稳定性及膜定位水平。功能研究进一步表明,抑制或敲低UCHL1可显著增加CD36的泛素化水平,加速其降解,进而抑制巨噬细胞对ox-LDL的摄取及后续的泡沫细胞形成;反之,UCHL1的过表达则能增强CD36介导的脂质摄取功能^[29]。上述研究表明,USP14与UCHL1虽为不同的去泛素化酶,但均通过增强CD36稳定性、促进脂质摄取加剧AS进展,这一调控模式进一步完善了CD36的泛素化调控网络。

与上述促AS受体不同,抗AS受体SR-B1的泛素化修饰呈现促AS的效应。近年研究提示,E3泛素连接酶RNF128特异性表达于巨噬细胞,且表达水平随斑块发展逐渐上调^[30]。RNF128作为定位于内体循环的单一跨膜蛋白,可通过其胞内或胞外PA结构域结合SR-B1的胞外域,并催化SR-B1C端Lys478位点的K63型泛素化修饰。该修饰可促进Rab11介导的SR-B1的膜循环并增强ox-LDL内吞,从而加速动脉粥样硬化进展。

2.1.2 调控低密度脂蛋白受体的泛素化修饰

LDLR是维持机体胆固醇稳态的核心分子,可通过介导低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)的内吞清除,有效降低血浆LDL-C水平^[31]。血浆LDL-C水平升高是脂质代谢紊乱的核心特征,也是驱动AS的关键危险因素。

近年来研究证实,泛素化修饰作为关键的翻译后调控机制,在LDLR的稳态调控中发挥核心的负向调节作用,通过影响LDLR的丰度与功能影响脂质代谢,进而参与AS的发生发展。

在已鉴定的调控因子中,E3泛素连接酶IDOL是该通路中最具特征性的调节因子,其表达水平受肝X受体(liver X receptors, LXR)的直接转录调控,是胆固醇稳态负反馈调节的关键节点^[32,33]。在功能上,IDOL通过其FERM结构域识别LDLR胞质尾的NPxY基序,并催化其泛素化降解,从而负反馈抑制LDL内吞。在结构上,IDOL的N端F3b亚结构域介导其与膜磷脂及LDLR的结合,而C端RING结构域则通过促进IDOL二聚化增强其催化活性。随后,IDOL与E2结合酶协同作用,将泛素分子转移至LDLR的特定位点,形成K48或K63连接的多聚泛素链^[34]。这两种泛素链均可介导LDLR经内体-溶酶体途径降解,最终降低细胞膜表面LDLR的丰度,减少外源性胆固醇的摄取^[35]。同时,IDOL具备精密自控机制,可通过RING结构域催化自身FERM-F3c亚域的赖氨酸残基泛素化,引发自身蛋白酶体降解,实现对自身活性的负反馈调节^[36]。此外,人类全基因组关联研究也提示,IDOL基因变异与血浆LDL-C水平相关,其血浆水平与AS斑块严重程度呈正相关,表明IDOL具备作为AS风险评估生物标志物的潜力^[37]。

除IDOL外,文献明确指出RNF130是一种新型LDLR特异性E3泛素连接酶,其调控作用不依赖LXR通路,构成LDLR泛素化调控的另一重要分支^[38]。与IDOL不同,RNF130通过泛素化修饰LDLR促使其远离细胞膜重新分布。这种空间定位的改变降低了肝细胞表面LDLR的可用性,而非直接减少受体总蛋白量。体内实验进一步证实,过表达RNF130可降低肝脏LDLR水平并升高血浆LDL-C,而通过反义寡核苷酸(ASO)、基因敲除或AAV-CRISPR等方式干扰RNF130表达,可显著增加肝脏LDLR丰度并降低血浆LDL-C。这些结果提示RNF130通过调控LDLR介导的脂质代谢参与AS进程,其异常激活是高胆固醇血症及AS的潜在诱因,为AS的靶向干预提供了新的候选靶点。

2.1.3 调控胆固醇外流蛋白的泛素化修饰

除LDLR介导的血浆LDL-C清除外,巨噬细胞内胆固醇的外流平衡也是维持脂质稳态的关键环节。细胞内胆固醇流出依赖三磷酸腺苷结合盒转运体

A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)和三磷酸腺苷结合盒转运体G1(ATP-binding cassette transporter G1, ABCG1),其中,ABCA1将胆固醇转运至载脂蛋白A1(apolipoprotein A1, ApoA1),ABCG1则介导胆固醇向成熟HDL颗粒转运,促进HDL进一步成熟^[39]。二者协同刺激胆固醇排出,从而减少泡沫细胞形成和减缓动脉粥样硬化的进展^[40]。泛素化修饰通过调控ABCA1和ABCG1的降解途径,维持其蛋白稳定性,进而保障胆固醇外流功能,抑制泡沫细胞形成。

ABCA1是目前研究最深入的胆固醇外流蛋白之一,可通过介导细胞内胆固醇与ApoA1的转运,启动胆固醇的逆向转运,是维持外周组织胆固醇稳态的核心分子^[41]。泛素化修饰对ABCA1的调控主要依赖E3泛素连接酶介导的蛋白降解或稳定性调节。最新研究发现,E3泛素连接酶Listerin(LTN1)可通过靶向ABCA1的泛素化修饰正向调控胆固醇外流^[42]。LTN1是一种含RING结构域的E3泛素连接酶。研究表明,其表达水平随AS进展逐步上调,这在小鼠及人类斑块组织的巨噬细胞中均得到验证。机制上,LTN1可与ABCA1的NBD1和RD2结构域特异性结合,催化ABCA1的Lys1884位点和Lys1957位点发生K63位泛素化修饰,这种修饰可抑制ABCA1通过ESCRT-溶酶体途径降解,从而维持其蛋白稳定性。实验进一步证实,巨噬细胞特异性敲除LTN1会导致ABCA1表达显著下调,胆固醇外流能力受损,脂质沉积增加,加剧ApoE^{-/-}小鼠斑块进展;而过表达LTN1则可增强胆固醇外流,维持脂质代谢平衡,抑制泡沫

细胞形成,减缓AS进展,且这一调控作用严格依赖LTN1的E3泛素连接酶活性与ABCA1的介导作用。

去泛素酶USP18被证实可通过调控胆固醇转运蛋白ABCG1的稳定性在AS中发挥保护作用^[43]。研究表明,USP18能直接与ABCG1相互作用,并通过去泛素化抑制其经泛素-蛋白酶体途径降解,从而增强ABCG1蛋白稳定性。实验证实,在巨噬细胞中敲低USP18会显著增加ABCG1的泛素化水平,抑制胆固醇向HDL的外流,促进脂质蓄积和泡沫细胞形成;而在ApoE^{-/-}小鼠模型中,USP18的敲低增大了主动脉斑块面积和加剧了脂质沉积,并伴随斑块内ABCG1表达的下降。同时,USP18对胆固醇外流的调控作用依赖于其对ABCG1的去泛素化活性,且不影响ABCA1、CD36或SR-A1等脂质代谢相关蛋白的表达。

2.2 泛素化修饰调控血管炎症反应

血管壁的慢性炎症反应被认为是驱动AS斑块由稳定向不稳定转变的关键病理基础。在病变进展过程中,血管内皮细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞在炎症刺激或损伤信号作用下被激活,分泌多种促炎细胞因子,从而放大大局炎症反应。泛素化修饰通过调控炎症信号通路中关键分子的稳定性及活性,在不同泛素链类型的介导下对相关信号通路发挥正向或负向调控作用,从而在炎症反应中呈现精细化调控特征(图3)。

2.2.1 靶向NF-κB通路的泛素化调控

NF-κB是一类广泛存在于真核细胞中的转录因子,在调控炎症反应、免疫应答、细胞增殖与凋亡等多种生理病理过程中发挥核心作用,在动脉粥样硬

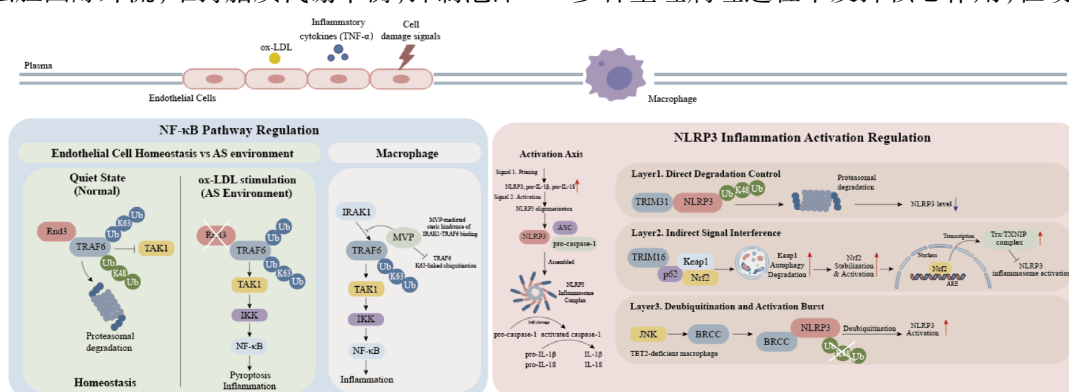


图3 泛素化修饰调控血管炎症反应

泛素化修饰通过靶向NF-κB通路或调控NLRP3炎症小体激活,调控血管炎症,从而干预动脉粥样硬化进展。

Figure 3 Ubiquitination regulation of vascular inflammatory responses

Ubiquitination modification regulates vascular inflammation by targeting the NF-κB pathway or modulating NLRP3 inflammasome activation, thereby intervening in the progression of atherosclerosis.

化等慢性炎症性疾病的发生发展中具有关键调控意义^[44]。静息状态下,NF- κ B以无活性的二聚体形式与抑制蛋白I κ B结合,锚定于细胞质中;当受到ox-LDL、炎症因子等外界刺激时,I κ B激酶(IKK)复合物被激活,磷酸化并降解I κ B,释放的NF- κ B二聚体转入细胞核内,结合下游靶基因启动子区域,驱动炎症因子、趋化因子及炎症小体相关分子等的转录表达^[45,46]。在此级联反应中,泛素化修饰通过调控NF- κ B通路关键分子的激活、降解或定位,精细调控通路的激活强度与持续时间^[47]。

在内皮细胞的炎症调控中,E3泛素连接酶TRAF6是连接上游受体与下游激酶轴的核心节点。Zhang等^[48]发现,在动脉粥样硬化环境下,ox-LDL的刺激会导致内皮细胞中Rnd3的表达下调,且Rnd3的缺失解除了其对TRAF6的抑制作用。机制上,Rnd3作为TRAF6的内源性调节因子,能够直接与TRAF6的RING指结构域结合,产生双重效应:一方面,Rnd3通过抑制TRAF6的K63型多聚泛素化,阻断TAK1-IKK-NF- κ B信号轴的级联激活,进而抑制NLRP3炎症小体活化及细胞焦亡;另一方面,Rnd3促进了TRAF6的K48位连接的多聚泛素化,介导其通过蛋白酶体途径降解。因此,Rnd3这种将TRAF6从“促炎性K63修饰”向“降解性K48修饰”转化的平衡转化机制,有效抑制了NF- κ B通路的过度激活,对于抑制内皮细胞焦亡、维持血管内皮稳态具有重要意义。

除了内皮细胞,巨噬细胞内的NF- κ B通路同样受到泛素化系统的严密监控。Ben等^[49]的研究鉴定出MVP是巨噬细胞中NF- κ B炎症通路的一个关键内源性抑制因子。MVP能够与TRAF6相互作用,该相互作用通过空间位阻效应干扰TRAF6与上游信号分子IRAK1的结合,从而抑制其被招募。TRAF6的寡聚化是其自身泛素化激活的关键步骤,而MVP的结合有效阻止了这一过程,从而抑制了TRAF6的K63连接的多聚泛素化及其后续的激酶活性。功能研究进一步证实,过表达MVP或其 α -螺旋结构域足以抑制TRAF6介导的IKK-NF- κ B信号通路激活,并减轻巨噬细胞的炎症反应。这一机制清晰地表明,MVP是TRAF6泛素化激活过程的一个直接约束分子,为开发针对巨噬细胞炎症的干预手段提供了理论支撑。

2.2.2 调控NLRP3炎症小体激活的泛素化

核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3,

NLRP3)作为一种细胞质蛋白,可以招募ASC和前caspase-1共同形成炎症小体^[50]。炎症小体通过引发和激活两步促进前体caspase-1裂解为活性形式,后者进一步加工前体白介素(interleukin,IL)-1 β 和前体IL-18为活性细胞因子,加剧巨噬细胞浸润与泡沫细胞形成^[51]。

首先,泛素化修饰可通过诱导核心蛋白降解直接调控NLRP3的活性状态。其中,E3泛素连接酶TRIM31已被证明通过N端RING结构域与NLRP3的PYD结构域结合,借助其E3连接酶活性直接诱导了NLRP3的K48型泛素化,调控NLRP3炎症小体的激活^[52]。

其次,泛素化系统还通过调控上游转录因子的稳定性,实现对NLRP3激活的间接干预。与TRIM31的直接作用不同,TRIM16展现了一种更为复杂的调控逻辑。TRIM16能够诱导Keap1的自噬降解,间接激活核因子E2相关因子2(Nrf2),从而抑制Nrf2的泛素化并维持其稳定性^[53]。同时,已有研究证实Nrf2可通过调控Trx/TXNIP复合物来抑制NLRP3炎症小体的激活,提示TRIM16可能通过调控Nrf2通路间接影响NLRP3炎症小体的激活。这种间接调控模式体现了泛素化系统如何通过跨通路的信号级联,在细胞稳态层面干预AS的病理进程。

最后,去泛素化过程触发NLRP3炎症小体的激活。Yalcinkaya等^[54]发现,在TET2缺失的巨噬细胞中,JNK信号通路被激活,而这一信号的关键下游效应是去泛素酶BRCC3的活化。活化的BRCC3可直接结合NLRP3蛋白,并催化移除其分子上的泛素链,使NLRP3转变为活化状态,从而启动caspase-1介导的IL-1 β 等强效炎症因子的成熟与释放。因此,BRCC3介导的去泛素化过程,揭示了炎症反应如何从稳态调控转向病理失衡,是连接慢性炎症与急性事件的关键节点。

表1总结了泛素化修饰调控动脉粥样硬化的核心机制。

3 泛素化修饰在动脉粥样硬化中的临床转化前景

3.1 泛素化相关生物标志物在AS诊断与预后评估中的应用前景

AS的早期诊断与预后评估是降低心血管事件风险的关键。近年来研究表明,泛素化调控分子及其

表1 泛素化修饰调控动脉粥样硬化核心机制汇总表
Table 1 Summary of ubiquitination regulation in the core mechanisms of atherosclerosis

调控环节	关键分子	酶类型	作用底物	泛素链类型	细胞	对AS影响	作用机制
脂质代谢	TRIM31	E3	LOX-1	K48	巨噬细胞	抑制	促进LOX-1降解,减少ox-LDL摄取
	USP9X	DUB	SR-A1	K63	巨噬细胞	抑制	抑制受体内化,减少脂质沉积
	USP14/UCHL1	DUB	CD36	K48	巨噬细胞	促进	稳定CD36蛋白,增加泡沫细胞形成
	RNF128	E3	SR-B1	K63	巨噬细胞	促进	促进受体膜循环,增加ox-LDL内吞
	IDOL	E3	LDLR	K48/K63	肝细胞	促进	介导LDLR溶酶体降解,升高血浆LDL-C
	RNF130	E3	LDLR	-	肝细胞	促进	改变LDLR空间分布,降低膜表面丰度
	LTN1	E3	ABCA1	K63	巨噬细胞	抑制	稳定ABCA1,增强胆固醇逆向转运
	USP18	DUB	ABCG1	K48	巨噬细胞	抑制	减少ABCG1降解,促进胆固醇外流
血管炎症	Rnd3/TRAF6	调节/E3	TRAF6	K63→K48	内皮细胞	抑制	促使TRAF6由K63转向K48降解,抑制焦亡
	MVP/TRAF6	调节/E3	TRAF6	K63	巨噬细胞	抑制	空间位阻干扰IRAK1招募,阻断NF-κB激活
	TRIM31	E3	NLRP3	K48	巨噬细胞	抑制	直接介导NLRP3降解,抑制炎症小体活化
	TRIM16	调节	Keap1/Nrf2	K48	-	抑制	诱导Keap1降解以稳定Nrf2,间接抑制NLRP3
	BRCC3	DUB	NLRP3	-	巨噬细胞	促进	去除NLRP3泛素化修饰,触发炎症小体激活

靶蛋白在反映斑块稳定性、监测疾病进展及预测远期预后方面显示出潜在的应用价值^[55]。

3.1.1 差异表达的泛素化调控分子作为病情监测指标

泛素化相关调控分子在AS病变组织与外周血中的丰度变化,一定程度上能够反映斑块的演进状态。这类分子以E3泛素连接酶为核心代表,其表达水平或功能状态在多项研究中被证明与AS斑块的严重程度及稳定性密切相关。研究发现,AS患者外周血单核细胞中E3泛素连接酶RNF128的表达水平与斑块严重程度呈正相关,且在不稳定斑块患者中显著升高,提示其作为监测斑块易损性的循环标志物的潜力^[30]。与之相对,E3泛素连接酶Peli1的功能缺陷不仅会直接推动血管平滑肌细胞的泡沫化进程、扩大斑块坏死核心面积、削弱纤维帽胶原合成能力,还会诱发促炎细胞因子和趋化因子风暴并重构斑块内免疫细胞亚群组成,最终加剧AS斑块的不稳定性^[56]。此外,Wu等^[57]的研究为TRIM25作为AS诊断和预后评估的潜在循环生物标志物提供了直接证据。该研究发现,TRIM25的表达水平在慢性完全闭塞性冠心病患者的循环血液中显著下调,提示血清TRIM25水平可能与动脉粥样硬化斑块的稳定性或疾病的严重程度相关。其潜在机制可能为,TRIM25通过介导DNA损伤修复蛋白XRCC1的泛素化降解,解除了对PARP1的抑制,进而驱动巨噬细胞向促炎的M1表型极化并诱发其坏死性凋亡,最终加速动脉粥样硬化进展。因此,监测血液中TRIM25的浓度变化可能有助于

评估血管内部的炎症状态和巨噬细胞的死亡水平,从而为识别高风险斑块、预测疾病进程提供新的无创性指标参考。但其临床应用价值仍需在更大样本的人群中进一步验证。总体而言,这些研究提示,差异表达的E3泛素连接酶等分子具有作为AS进展监测指标的潜在价值,但仍需进一步临床研究加以验证。

3.1.2 泛素化修饰产物作为特异性分子标志物

泛素化修饰的靶蛋白片段或泛素链本身也被认为具有作为特异性标志物的研究潜力。例如,巨噬细胞中SR-B1的K63位泛素化修饰产物、NF-κB通路关键分子的泛素化肽段,可通过高精度质谱技术在血液中检测到,其水平变化能够在一定程度上反映斑块内炎症反应与脂质代谢紊乱程度,为AS的早期诊断提供分子依据^[30],但相关检测方法的稳定性及临床适用性仍有待进一步研究。临床研究表明,颈动脉斑块中JAML高表达的AS患者,其远期心血管事件发生率显著升高,结合JAML泛素化修饰水平可能有助于进一步提高风险分层的准确性,指导个体化治疗方案的制定^[58]。然而,该类指标在临床中的预测价值仍需更多前瞻性研究加以验证。

3.1.3 泛素化调控网络在药理干预中的应用价值

泛素化相关分子不仅是诊断的抓手,基于泛素化机制的药理学研究在药物筛选与干预中的价值正日益凸显,还为AS的靶向干预提供了新思路。Zhang等^[59]的研究首次揭示,抗病毒药物瑞德西韦(Remdesivir)能够通过调控转录因子TAL1与TRAF6的相互作用,特异性抑制TRAF6的K63连接

型的多聚泛素化,从而阻断下游NF- κ B信号通路的过度激活。在细胞水平,该药物显著减轻了ox-LDL诱导的内皮细胞活化、单核细胞黏附及活性氧(ROS)生成;在动物模型中,瑞德西韦处理显著降低了ApoE^{-/-}小鼠主动脉根部粥样硬化病变的面积,并伴随血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)等炎症标志物的表达下降。上述结果提示靶向TRAF6的K63泛素化修饰可能具有干预AS的潜在价值。

此外,基于竞争性抑制的生物制剂研发也初见成效。Wang等^[60]的研究揭示,巨噬细胞中的E3连接酶FBXW2通过介导RNA结合蛋白KSRP的K48连接型的多聚泛素化降解,解除其对促炎因子mRNA的稳定性抑制,从而加剧了肥胖相关的胰岛素抵抗和动脉粥样硬化进程。FBXW2的C末端片段(P3)能够竞争性地与KSRP结合,从而阻断其对KSRP的识别和降解,并在动物模型中有效延缓疾病进展。这表明了功能片段竞争性抑制策略,即利用E3连接酶自身的底物识别域来开发治疗性肽段的可行性,为基于泛素化机制的AS靶向治疗提供了新方向。但该策略仍处于实验研究阶段,其临床可行性仍需进一步探索。

3.2 临床应用中的问题

尽管泛素化相关生物标志物在AS诊断与预后

评估中展现出一定的研究潜力,但当前其向临床实践转化仍面临诸多亟待解决的问题(图4)。首先,生物标志物的特异性与诊断阈值尚不明确。AS的发生发展是多因素、多分子协同作用的复杂过程,现有研究发现的泛素化相关分子在高血压、糖尿病等其他心血管危险因素相关疾病中是否存在异常表达尚未完全明晰,且缺乏针对不同人群的特异性诊断阈值,在区分AS与其他疾病及健康状态方面的实际应用价值仍需验证。其次,临床验证证据尚不充分。目前多数研究仍停留在细胞实验和动物模型阶段,临床研究多为小样本、单中心队列研究,缺乏大样本、多中心的前瞻性临床试验验证,其临床外推性仍存在一定局限。再次,检测技术的标准化与普及性不足。泛素化修饰产物的检测多依赖高精度质谱技术,操作复杂、检测成本高、耗时较长,且目前缺乏统一的检测规范与结果解读标准,这在一定程度上限制了其临床推广应用。最后,临床转化的配套体系尚未完善。一方面,缺乏将泛素化相关生物标志物与现有临床指标相结合的联合预测与诊断模型,其在辅助诊断及风险分层中的价值尚需进一步评估;另一方面,针对泛素化相关标志物的临床应用指南尚未制定,临床医生缺乏明确的应用规范与指导,且相关检测试剂的标准化及商业化开发滞后,这些因

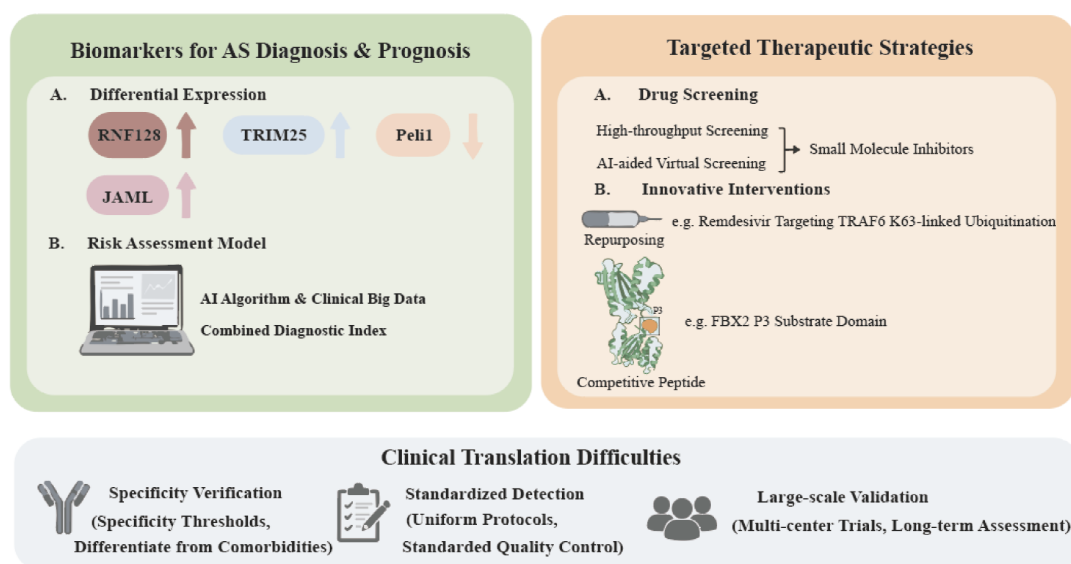


图4 泛素化相关生物标志物临床应用中的问题

泛素化相关生物标志物的表达差异具备重要的临床转化前景,但在实际应用中依旧面临多重瓶颈。

Figure 4 Challenges in the clinical application of ubiquitination-related biomarkers

While the aberrant expression of ubiquitination-associated biomarkers offers valuable clinical translation potential, substantial bottlenecks remain to be addressed in real-world implementation.

素均在不同程度上阻碍了其从基础研究向临床实践的转化进程。

4 总结与展望

本文系统梳理了泛素化修饰在AS发生发展中的核心调控作用及分子机制,并总结了其潜在的临床转化价值。现有研究表明,泛素化修饰作为关键的翻译后调控节点,通过E3泛素连接酶与去泛素化酶等多类分子的协同作用,深度参与AS相关的脂质代谢紊乱、炎症反应等核心病理过程。此外,泛素化相关分子不仅具备成为AS新型生物标志物的巨大潜力,还展现了泛素化机制的靶向干预策略的临床应用前景。尽管泛素化修饰与AS的关联研究已取得重要进展,但从基础研究向临床实践转化仍面临诸多挑战。未来研究需围绕关键调控分子及其网络机制开展系统性探索,推动泛素化修饰由机制解析向临床应用转化。

首先,深化泛素化调控网络的机制解析,突破单一分子研究的局限。当前研究多聚焦于单个泛素化调控分子对特定靶蛋白的作用,未来需系统探索泛素化调控网络的协同作用机制,明确K48、K63等不同泛素化类型在AS斑块形成、进展、破裂等不同病理阶段的特异性调控角色;同时关注泛素化与磷酸化、乙酰化等其他翻译后修饰的交叉调控关系,构建更完整的AS病理调控分子网络图谱。

其次,推进泛素化相关生物标志物的临床验证与技术优化,突破转化瓶颈。一方面,通过开展大样本、多中心的前瞻性临床试验,明确候选生物标志物在不同人群中的特异性表达模式,确立精准的诊断阈值,排除共病因素的干扰;另一方面,突破现有检测技术的局限,开发低成本、高灵敏度的标准化检测方法,建立统一的检测流程、质量控制标准及结果解读规范,推动其临床应用的可行性与规范化发展。

最后,靶向泛素化调控通路的治疗策略仍处于探索阶段,还需强化多学科技术融合,加速靶向治疗研发与转化进程。泛素化机制相关的AS治疗研发需结合生物学、工程学、信息学等多学科技术,具体可从五方面展开:一是构建基于多组学整合的精准靶点验证体系。借助基因组学、蛋白质组学、网络药理学等技术明确特定E3泛素连接酶与去泛素化酶在AS发生发展中的具体作用机制与调控网络,验证其作为治疗靶点的特异性与必要性,为药物研发奠

定基础。二是高效抑制剂与调节剂的开发。在明确靶点后,通过高通量筛选、分子对接及人工智能辅助的虚拟筛选等技术优化具有高选择性和生物活性的小分子抑制剂或调节剂,再利用细胞实验、动物模型深入解析其作用机制。三是严格把控安全性与有效性。在动物模型中开展长期、多剂量范围研究,系统评估药物的不良反应、毒性及治疗窗,确保临床应用的安全性。同时,泛素化系统在体内分布广泛,如何实现药物的靶向递送,是确保临床应用安全性的关键。四是分阶段推进临床试验。在临床前研究取得积极结果后,有序开展Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验,重点评估药物在人体中的代谢动力学特征、安全性及对斑块稳定性的实际改善效果,全面验证泛素化干预策略的临床有效性。五是探索个性化与精准化医疗策略。考虑到不同泛素化调控分子在不同患者AS发病过程中的异质性,需对患者进行精准分类,针对不同亚型制定特异性泛素化调控靶向干预策略,提升治疗精准度。在此基础上,还需同步推进针对不同泛素化分子的靶向药物研发,如针对IDOL、RNF128等促AS的E3泛素连接酶的抑制剂,或基于FBXW2底物识别域的治疗性肽段等。此外,还可以结合临床大数据与AI算法,构建包含USPs在内的泛素化相关生物标志物与现有临床指标的联合诊断模型,提升早期诊断的精准度与预后评估的可靠性。

综上所述,泛素化修饰在AS发生发展中发挥着多层次、网络化的调控作用。未来,只有通过深化泛素化调控网络研究、重点推进E3泛素连接酶与去泛素化酶等核心靶点的靶向开发、强化多学科技术融合、完善转化体系与治理机制,才能推动泛素化机制研究成果向AS精准诊疗实践的高效转化。

参考文献

- [1] Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 2002, 420: 868–74.
- [2] Bos D, Arshi B, van den Bouwhuijsen QJA, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77: 1426–35.
- [3] Martin SS, Aday AW, Allen NB, et al. 2025 heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*, 2025, 151: e41–e660.
- [4] Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks

- 2023 Collaborators. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023. *JACC*, 2025, 86: 2167-243.
- [5] Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2018, 319: 1566-79.
- [6] Ciechanover A. The unravelling of the ubiquitin system. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16: 322-4.
- [7] Komander D, Rape M. The ubiquitin code. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 203-29.
- [8] Dikic I, Schulman BA. An expanded lexicon for the ubiquitin code. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24: 273-87.
- [9] Murata S, Yashiroda H, Tanaka K. Molecular mechanisms of proteasome assembly. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10: 104-15.
- [10] Akutsu M, Dikic I, Bremm A. Ubiquitin chain diversity at a glance. *J Cell Sci*, 2016, 129: 875-80.
- [11] Chau V, Tobias JW, Bachmair A, et al. A multiubiquitin chain is confined to specific lysine in a targeted short-lived protein. *Science*, 1989, 243: 1576-83.
- [12] Thrower JS, Hoffman L, Rechsteiner M, et al. Recognition of the polyubiquitin proteolytic signal. *EMBO J*, 2000, 19: 94-102.
- [13] Deng L, Wang C, Spencer E, et al. Activation of the I κ B kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain. *Cell*, 2000, 103: 351-61.
- [14] Sun LJ, Chen ZJ. The novel functions of ubiquitination in signaling. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16: 119-26.
- [15] Jin J, Xu L, Wang Y, et al. K11-linked polyubiquitination in cell cycle control revealed by a K11 linkage-specific antibody. *Mol Cell*, 2010, 39: 477-84.
- [16] Brazee P, Dada LA, Sznajder JI. Role of linear ubiquitination in health and disease. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54: 761-8.
- [17] Wilck N, Ludwig A. Targeting the ubiquitin-proteasome system in atherosclerosis: status quo, challenges, and perspectives. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21: 2344-63.
- [18] Zou YM, Zhang Y, Li MH, et al. Regulation of lipid metabolism by E3 ubiquitin ligases in lipid-associated metabolic diseases. *Int J Biol Macromol*, 2024, 265: 130961.
- [19] Courtois G, Fauvarque MO. The many roles of ubiquitin in NF- κ B signaling. *Biomedicines*, 2018, 6: 43.
- [20] Loix M, Zelcer N, Bogie JFJ, et al. The ubiquitous role of ubiquitination in lipid metabolism. *Trends Cell Biol*, 2024, 34: 416-29.
- [21] Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 2007, 116: 1832-44.
- [22] Sukhorukov VN, Khotina VA, Chegodaev YS, et al. Lipid metabolism in macrophages: focus on atherosclerosis. *Biomedicines*, 2020, 8: 262.
- [23] Zani IA, Stephen SL, Mughal NA, et al. Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*, 2015, 4: 178-201.
- [24] Zhang J, Yu LW, Yang W, et al. Macrophage-specific E3 ubiquitin ligase TRIM31 reduces atherosclerotic plaque formation by targeting LOX-1. *Circulation*, 2026, 153: 576-96.
- [25] Wang BQ, Tang XN, Yao L, et al. Disruption of USP9X in macrophages promotes foam cell formation and atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2022, 132: e154217.
- [26] Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest*, 2000, 105: 1049-56.
- [27] Rahaman SO, Lennon DJ, Febbraio M, et al. A CD36-dependent signaling cascade is necessary for macrophage foam cell formation. *Cell Metab*, 2006, 4: 211-21.
- [28] Zhang FC, Xia XH, Chai RJ, et al. Inhibition of USP14 suppresses the formation of foam cell by promoting CD36 degradation. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 3292-302.
- [29] Xia XH, Xu Q, Liu MK, et al. Deubiquitination of CD36 by UCHL1 promotes foam cell formation. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 636.
- [30] Liu YP, Zhang XY, Yu LW, et al. E3 ubiquitin ligase RNF128 promotes Lys63-linked polyubiquitination on SRB1 in macrophages and aggravates atherosclerosis. *Nat Commun*, 2025, 16: 2185.
- [31] Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 1986, 232: 34-47.
- [32] Zelcer N, Hong C, Boyadjian R, et al. LXR regulates cholesterol uptake through Idol-dependent ubiquitination of the LDL receptor. *Science*, 2009, 325: 100-4.
- [33] Zhang L, Reue K, Fong LG, et al. Feedback regulation of cholesterol uptake by the LXR-IDOL-LDLR axis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32: 2541-6.
- [34] Calkin AC, Goult BT, Zhang L, et al. FERM-dependent E3 ligase recognition is a conserved mechanism for targeted degradation of lipoprotein receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 20107-12.

- [35] Zhang L, Xu M, Scotti E, et al. Both K63 and K48 ubiquitin linkages signal lysosomal degradation of the LDL receptor. *J Lipid Res*, 2013, 54: 1410–20.
- [36] Martinelli L, Adamopoulos A, Johansson P, et al. Structural analysis of the LDL receptor-interacting FERM domain in the E3 ubiquitin ligase IDOL reveals an obscured substrate-binding site. *J Biol Chem*, 2020, 295: 13570–83.
- [37] Chasman DI, Paré G, Mora S, et al. Forty-three loci associated with plasma lipoprotein size, concentration, and cholesterol content in genome-wide analysis. *PLoS Genet*, 2009, 5: e1000730.
- [38] Clifford BL, Jarrett KE, Cheng J, et al. RNF130 regulates LDLR availability and plasma LDL cholesterol levels. *Circ Res*, 2023, 132: 849–63.
- [39] Yvan-Charvet L, Ranalletta M, Wang N, et al. Combined deficiency of ABCA1 and ABCG1 promotes foam cell accumulation and accelerates atherosclerosis in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3900–8.
- [40] Frambach SJCM, Haas RD, Smeitink JAM, et al. Brothers in arms: ABCA1- and ABCG1-mediated cholesterol efflux as promising targets in cardiovascular disease treatment. *Pharmacol Rev*, 2020, 72: 152–90.
- [41] Rosenson RS, Brewer JHB, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation*, 2012, 125: 1905–19.
- [42] Cao L, Zhang J, Yu LW, et al. E3 ubiquitin ligase Listerin regulates macrophage cholesterol efflux and atherosclerosis by targeting ABCA1. *J Clin Invest*, 2025, 135: e186509.
- [43] An Y, Guo CX, Wang XL, et al. USP18 promotes cholesterol efflux and mitigates atherosclerosis by deubiquitinating ABCG1. *J Cell Mol Med*, 2025, 29: e70320.
- [44] Hoffmann A, Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling. *Immunol Rev*, 2006, 210: 171–86.
- [45] Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*, 2008, 132: 344–62.
- [46] Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF-kB signaling pathways. *Nat Immunol*, 2011, 12: 695–708.
- [47] Chen ZJ. Ubiquitin signalling in the NF-kappaB pathway. *Nat Cell Biol*, 2005, 7: 758–65.
- [48] Zhang Y, Zhu ZR, Cao Y, et al. Rnd3 suppresses endothelial cell pyroptosis in atherosclerosis through regulation of ubiquitination of TRAF6. *Clin Transl Med*, 2023, 13: e1406.
- [49] Ben JJ, Jiang B, Wang DD, et al. Major vault protein suppresses obesity and atherosclerosis through inhibiting IKK-NF-kB signaling mediated inflammation. *Nat Commun*, 2019, 10: 1801.
- [50] Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. *Mol Cell*, 2002, 10: 417–26.
- [51] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature*, 2010, 464: 1357–61.
- [52] Song H, Liu BY, Huai WW, et al. The E3 ubiquitin ligase TRIM31 attenuates NLRP3 inflammasome activation by promoting proteasomal degradation of NLRP3. *Nat Commun*, 2016, 7: 13727.
- [53] Jena KK, Kolapalli SP, Mehto S. TRIM16 controls assembly and degradation of protein aggregates by modulating the p62-NRF2 axis and autophagy. *EMBO J*, 2018, 37: e98358.
- [54] Yalcinkaya M, Liu WL, Thomas LA, et al. BRCC3-mediated NLRP3 deubiquitylation promotes inflammasome activation and atherosclerosis in Tet2 clonal hematopoiesis. *Circulation*, 2023, 148: 1764–77.
- [55] Zhou ZX, Ren Z, Yan BJ, et al. The role of ubiquitin E3 ligase in atherosclerosis. *Curr Med Chem*, 2021, 28: 152–68.
- [56] Burger F, Baptista D, Roth A, et al. The E3 ubiquitin ligase Pelil deficiency promotes atherosclerosis progression. *Cells*, 2022, 11: 2014.
- [57] Wu HX, Gao W, Ma YJ, et al. TRIM25-mediated XRCC1 ubiquitination accelerates atherosclerosis by inducing macrophage M1 polarization and programmed death. *Inflamm Res*, 2024, 73: 1445–58.
- [58] Cui HL, Xie L, Lu HL, et al. Macrophage junctional adhesion molecule-like (JAML) protein promotes NLRP3 inflammasome activation in the development of atherosclerosis. *Cell Death Differ*, 2025, 32: 1763–76.
- [59] Zhang HN, Li RR, Huo QQ, et al. Remdesivir inhibits endothelial activation and atherosclerosis by coupling TAL1 to TRAF6. *J Transl Med*, 2025, 23: 719.
- [60] Wang C, Xu WJ, Chao YL, et al. E3 ligase FBXW2 is a new therapeutic target in obesity and atherosclerosis. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7: 2001800.