

· 基础研究 ·

单细胞转录组联合 Bulk 转录组分析筛选急性冠状动脉综合征关键基因

谷春景, 朱昌国, 孟昭昀

摘要: **目的:** 利用单细胞转录组测序 (scRNA-seq) 分析、Bulk 转录组测序 (RNA-seq) 分析、高维加权基因共表达网络分析 (hdWGCNA)、机器学习算法和基因富集分析 (GSEA) 筛选急性冠状动脉综合征 (ACS) 关键基因。**方法:** 下载基因表达数据库 (GEO) 中包含 ACS 和稳定型心绞痛 (SAP) 斑块的 scRNA-seq 测序数据, 筛选差异表达基因 (DEGs), 拟时序分析识别 ACS 发生过程中最早分化的细胞类型, 进行 hdWGCNA, 筛选 ACS 相关的基因模块; 下载包含 ACS 和稳定型冠状动脉疾病 (sCAD) 斑块的 RNA-seq 测序数据, 进行差异分析, 将 scRNA-seq 数据 DEGs、RNA-seq 数据 DEGs 和 hdWGCNA 筛选的模块基因取交集, 筛选 ACS 潜在核心基因; 使用随机森林和支持向量机-递归特征消除筛选 ACS 关键基因并进行 GSEA 富集分析。**结果:** 筛选获得 249 个 scRNA-seq 数据 DEGs, 单核细胞是 ACS 病理过程中最早分化的细胞类型; hdWGCNA 识别出与 ACS 相关的 18 个基因模块, 获得模块基因 3173 个。筛选出 846 个 RNA-seq 数据 DEGs; 交集后获得 51 个 ACS 潜在核心基因。机器学习算法识别出 ACS 的关键基因 CC 基序趋化因子配体 20 (CCL20)。中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 形成、细胞外基质 (ECM) 受体相互作用等信号通路活性与 CCL20 表达水平相关。**结论:** CCL20 是 ACS 的关键基因, 可能是 ACS 治疗的新靶点。NETs 形成和 ECM 受体相互作用等信号通路的活性与 CCL20 表达水平相关, 可能是 CCL20 参与 ACS 发病的关键途径。

关键词: 急性冠状动脉综合征; 基因; 趋化因子 CCL20

文章编号: 1008-0074 (2026) 03-409-07

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Doi: 10.3969/j.issn.1008-0074.2026.03.18

Key genes of acute coronary syndrome screened using single-cell transcriptome combined Bulk transcriptome analysis/GU Chun-jing, ZHU Chang-guo, MENG Zhao-yun//Department of General Medicine, Jinan People's Hospital, Jinan, Shandong, 271100, China

Corresponding author: ZHU Chang-guo, E-mail: 370595213@qq.com

Abstract: **Objective:** We used single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) analysis, Bulk RNA sequencing (RNA-seq), high dimensional weighted gene co-expression network analysis (hdWGCNA), machine learning, and gene set enrichment analysis (GSEA) to identify key genes of acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** We downloaded plaque scRNA-seq data containing ACS and stable angina pectoris (SAP) from Gene Expression Omnibus (GEO) and identify differentially expressed genes (DEGs). The earliest differentiating cell types during ACS development was identified by pseudotime analysis, hdWGCNA was performed to identify the ACS related gene modules. Plaque RNA-seq data containing ACS and stable coronary artery disease (sCAD) were down loaded for differential analysis. ScRNA-seq sample DEGs, RNA-seq sample DEGs, and module genes identified by hdWGCNA were intersected to screen for potential core genes of ACS. Random forest (RF) and support vector machine recursive feature elimination (SVM-RFE) were used to identify key genes of ACS and perform GSEA. **Results:** A total of 249 DEGs were identified in scRNA-seq data, and monocyte was the earliest differentiating cell type during ACS pathological process. A total of 18 ACS related gene modules and 3173 module genes were identified by hdWGCNA, and 846 DEGs were identified in RNA-seq data. After intersection, 51 potential core genes for ACS were obtained. Machine learning algorithms identified C-C Motif Chemokine Ligand 20 (CCL20) as the key gene of ACS. GSEA revealed that activities of signaling pathways such as neutrophil extracellular trapping networks (NETs) formation

收稿日期: 2025-06-04

作者单位: 济南市人民医院全科医学科, 山东 济南 271100

通讯作者: 朱昌国, E-mail: 370595213@qq.com

and extracellular matrix (ECM) receptor interactions were associated with CCL20 expression. **Conclusion:** CCL20 is a key gene of ACS that may be a new target for ACS therapy. The activities of signaling pathways such as NETs formation and ECM receptor interaction correlates with CCL20 expression levels, which may be a key pathway for CCL20 involvement in ACS pathogenesis.

Key words: Acute coronary syndrome; Genes; Chemokine CCL20

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 是一系列心血管疾病的统称, 包括非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛, 以心肌缺血为主要特征^[1]。据统计, 每年有超过 700 万人被确诊为 ACS^[2]。75 岁以上的患者约占所有住院 ACS 患者的 30% - 40%, 大多数 ACS 相关死亡发生在这部分人群中^[3]。ACS 主要病理特点包括重度动脉粥样硬化斑块负荷、管壁钙化、血管迂曲等, 富含脂质的动脉粥样硬化斑块破裂被认为是 ACS 的主要原因^[4]。胸痛是 ACS 患者的主要症状, 部分患者可出现下颌及腹部疼痛, 或伴有恶心和呕吐^[5]。冠状动脉造影是诊断 ACS 的金标准, 经皮冠状动脉介入治疗是 ACS 的主要干预措施, 但术后主要心血管不良事件等并发症严重影响患者的预后^[6,7]。随着组学技术的快速发展, 单细胞转录组测序 (single cell RNA sequencing, scRNA-seq) 和 Bulk 转录组测序 (Bulk RNA sequencing, RNA-seq) 在心血管疾病中的应用愈加广泛^[8]。本研究拟通过 scRNA-seq 和 RNA-seq 数据分析, 挖掘 ACS 发病的机制, 为 ACS 的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 基因表达数据获取

从 GEO 数据库 (Gene Expression Omnibus, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>) 下载 scRNA-seq 数据集 GSE184073^[9] 和 RNA-seq 数据集 GSE236610^[10]。GSE184073 包含 1 例 ACS 患者和 1 例稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 患者冠状动脉粥样硬化斑块的 scRNA-seq 测序数据; GSE236610 包含 13 例稳定型冠状动脉疾病 (stable coronary artery disease, sCAD) 和 14 例 ACS 患者的冠状动脉粥样硬化斑块 RNA-seq 测序数据。

1.2 scRNA-seq 数据质量控制

利用 R 语言 “Seurat” R 包读取 GSE184073 数据集 ACS 和 SAP 样本测序数据并进行质量控制, 质量控制条件: (1) 每个细胞包含的基因数多于

200 个、且少于 5000 个; (2) 线粒体基因表达比例 <15%; (3) 血红蛋白基因表达比例 <5%。使用 “harmony” 数据包去除各样本间的批次效应。

1.3 scRNA-seq 细胞类型注释和差异表达基因 (differential expressed genes, DEGs) 筛选

筛选 scRNA-seq 数据前 3000 个高变基因进行主成分分析, 将主成分的数量调整为 15 个, 采用 t 分布随机邻域嵌入 (T-distributed stochastic neighbor embedding, TSNE) 图对细胞分群进行可视化降维。使用 R 语言 “harmony” 和 “FindAllMarker” 函数进行降维和标记基因识别和组间 DEGs 筛选, 登录 CellMarker 2.0 数据库 (<http://117.50.127.228/CellMarker/>), 使用标记基因检索, 对各亚群细胞进行手动注释。

1.4 拟时序分析

使用 R 语言 “Monocle2” 数据包对 scRNA-seq 进行拟时序分析。使用 “plot cell trajectory” 函数来可视化各细胞亚群的分化轨迹, 筛选 ACS 病变中最早分化的细胞类型。

1.5 scRNA-seq 高维加权基因共表达网络分析 (high dimensional weighted gene correlation network analysis, hdWGCNA)

使用 “hdWGCNA” 数据包对拟时序分析中筛选出的最早分化的细胞类型进行分析, 根据基因的表达模式将其分为不同的模块, 识别出与该细胞类型高度相关基因的模块, 提取高度相关基因模块中的基因。

1.6 RNA-seq 数据质量控制与 DEGs 筛选

使用 R 语言 “limma” 数据包对 GSE236610 数据集数据进行标准化处理。以 $|\log_2 FC| > 1$ 、校正后 $P < 0.05$ 为标准, 筛选样本组间 DEGs, 使用火山图和热图进行可视化。

1.7 潜在标记基因筛选

将 scRNA-seq 数据筛选获得的 DEGs、RNA-seq 数据筛选获得的 DEGs 以及 hdWGCNA 筛选的模块基因取交集, 筛选 ACS 潜在的标记基因。

1.8 机器学习筛选 ACS 核心基因和基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GSEA) 富集

分析

使用随机森林 (random forest, RF) 和支持向量机 - 递归特征消除 (support vector machine - recursive feature elimination, SVM - RFE) 筛选 ACS 核心基因并进行 GSEA 富集分析。

1.9 统计学处理

采用主成分分析法对单细胞数据进行线性降维并去除批次效应; 使用倍数变化法筛选 RNA - seq 数据中的 DEGs; RF 分析中使用自助采样法随机抽取数据; SVM - RFE 分析中使用线性核函数法实现

数据的分类分析。

2 结果

2.1 scRNA - seq 数据质量控制

过滤死亡细胞、双细胞等异常数据, 经 Harmony 算法去批次处理, 共得到 2791 个细胞。ACS 组样本细胞 1720 个, SAP 组样本细胞 1071 个 (图 1A)。筛选 3000 个高变基因, 用于细胞类型识别和分群分析 (图 1B)。

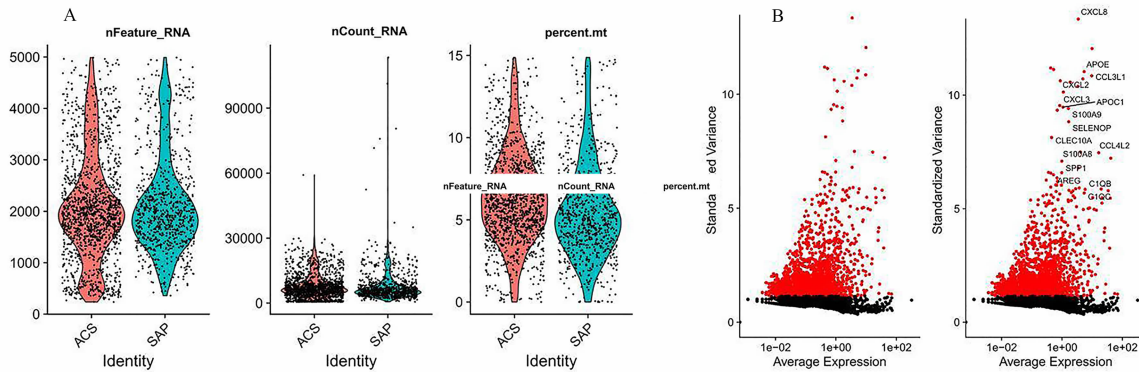


图 1 scRNA - seq 数据质量控制和高变基因筛选

注: ACS: 急性冠状动脉综合征, SAP: 稳定型心绞痛。A: 筛选总基因数 200~5000、线粒体基因比例 <15% 的细胞; B: 筛选 3000 个高变基因。

2.2 细胞分群和注释

获得 120 个差异表达上调 DEGs、129 个差异表达下调 DEGs。将细胞聚类划分成 4 个亚群, 亚群 0 注释为 T 细胞 (T cell), 亚群 1 注释为巨噬细胞

(macrophage), 亚群 2 注释为单核细胞 (monocyte), 亚群 3 注释为 B 细胞 (B cell) (图 2A - B)。ACS 样本中, B 细胞、单核细胞占比高于 SAP 样本, T 细胞占比低于 SAP 样本 (图 2C)。

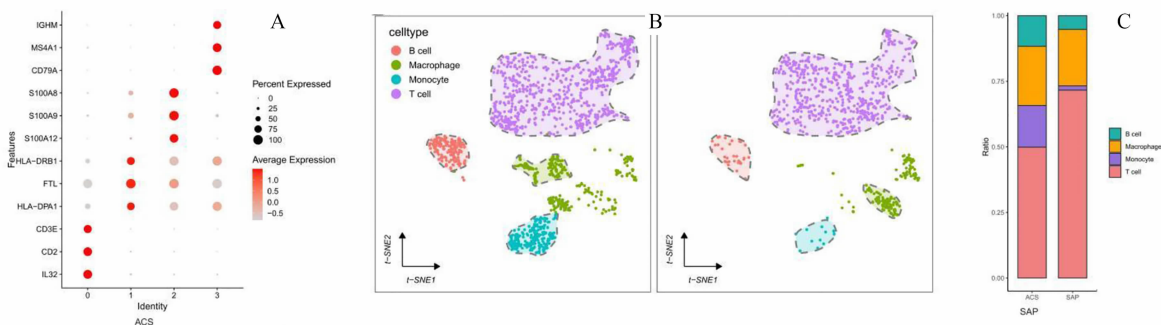


图 2 细胞聚类和注释

注: ACS: 急性冠状动脉综合征, SAP: 稳定型心绞痛。A: 各细胞亚群特征基因表达气泡图; B: 注释后各细胞亚群分布; C: 两组样本各类型细胞比例柱状图。

2.3 拟时序分析

拟时序分析结果显示, 随着时间的推移, 细胞

分化轨迹为右下到左上 (图 3A); 单核细胞为最早分化的细胞亚群 (图 3B)。

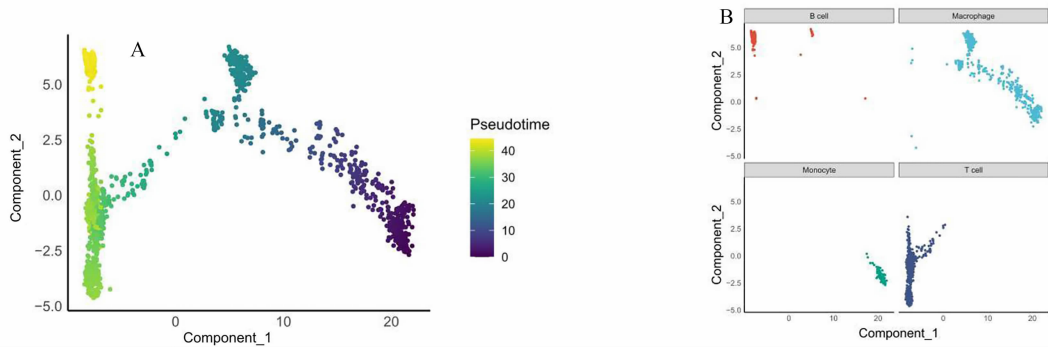


图 3 拟时序分析

注：A：拟时序分析轨迹图；B：各细胞亚群拟时序分析轨迹图。

2.4 hdWGCNA

hdWGCNA 分析单核细胞功能，筛选最优软阈值为 14 (图 4A)，聚类获得 18 个基因模块 (图 4B)。

Monocyte - M2、Monocyte - M6、Monocyte - M11 ~ M18 模块中的基因与单核细胞功能呈正相关 (图 4C - D)；整理获得各模块的核心基因共 3173 个。

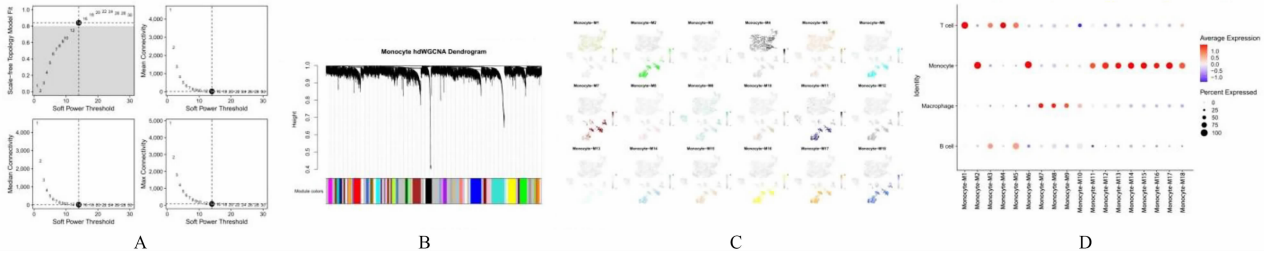


图 4 单核细胞 hdWGCNA

注：hdWGCNA：高维加权基因共表达网络分析。A：筛选最优软阈值为 14；B：hdWGCNA 剪切树状图，筛选出 18 个模块；C：各基因模块与单核细胞功能相关性评价，颜色越深，代表相关性越高；D：各基因模块与不同细胞亚群的相关性，红色代表正相关，紫色代表负相关。

2.5 RNA-seq 数据质量控制和 DEGs 筛选

使用 R 语言“limma”数据包 RNA-seq 数据进行标准化处理并筛选样本组间 DEGs (图 5A -

B)，获得 24880 个基因，筛选出 846 个 DEGs。其中差异表达上调基因 281 个，差异表达下调基因 565 个，绘制 DEGs 火山图和热图 (图 5C - D)。

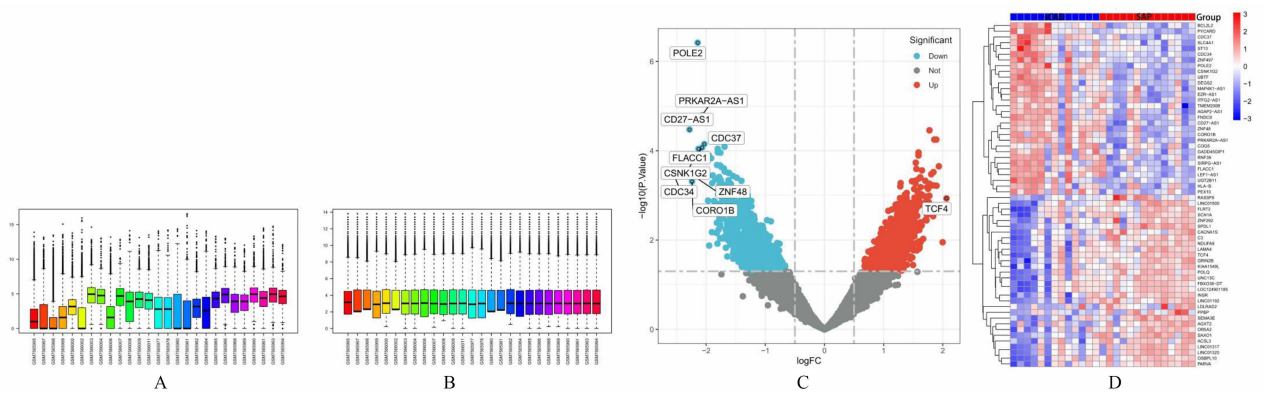


图 5 RNA-seq 数据质控和 DEGs 筛选

注：DEGs：差异表达基因。A：标准化处理前各样本基因表达量柱状图；B：标准化处理后各样本基因表达量柱状图；C：DEGs 火山图；D：DEGs 热图。

2.6 潜在核心基因筛选

将 scRNA-seq 数据筛选获得的 DEGs、RNA-seq 数据分析中获得的 DEGs 以及 hdWGCNA 分

析中与 ACS 表型相关的模块基因取交集，获得表达趋势相同的 ACS 潜在核心基因 51 个，其中表达上调的基因 41 个，表达下调的基因 10 个（图 6）。

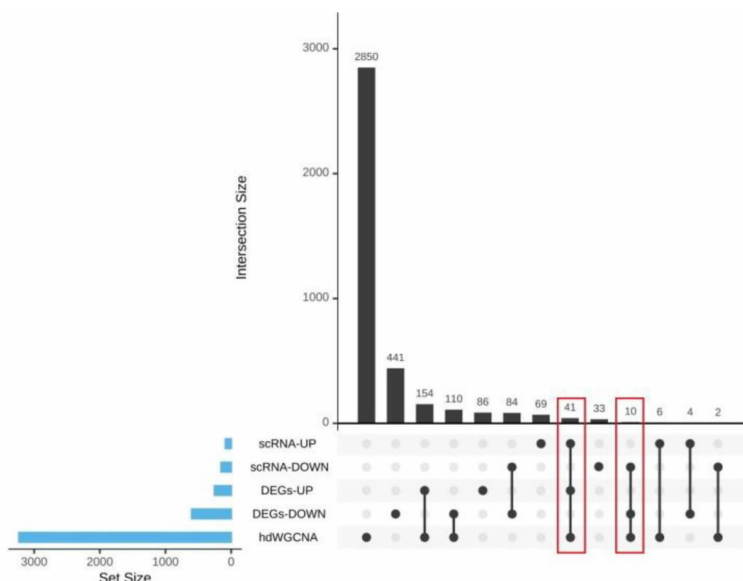


图 6 ACS 潜在核心基因筛选 UP-set 图

注：ACS：急性冠脉综合征。

2.7 机器学习筛选 ACS 关键基因

RF 算法筛选获得 ACS 潜在核心基因 5 个（图 7A-B），SVM-RFE 算法筛选获得 ACS 潜在核心

基因 5 个（图 7C），两种算法取交集，获得 ACS 关键基因 1 个——CC 基序趋化因子配体 20（C-C motif chemokine ligand 20, CCL20）。

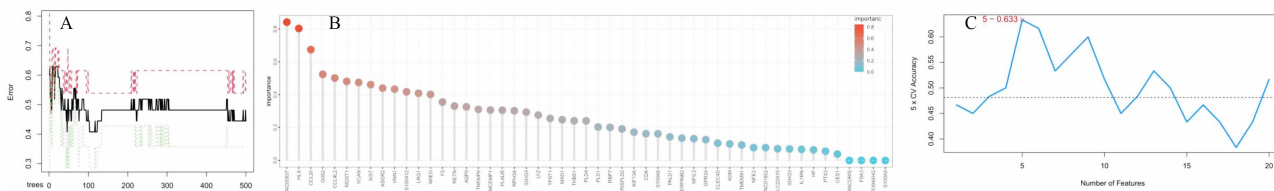


图 7 ACS 关键基因筛选

注：ACS：急性冠脉综合征，RF：随机森林，SVM-RFE：支持向量机-递归特征消除。A：RF 算法筛选 ACS 核心基因；B：各基因 RF 算法重要性棒棒糖图；C：SVM-RFE 算法筛选 ACS 核心基因。

2.8 CCL20 单基因 GSEA 富集分析

选择 CCL20 低表达组和高表达组的结果，根据标准富集分数和 P 值选择最具统计学意义的信号通路进行整合，结果表明，中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular traps, NETs）形成、细胞外基质（extracellular matrix, ECM）受体相互作用等信号通路的活性与 CCL20 表达密切相关（图 8）。

3 讨论

本研究发现，趋化因子 CCL20 是 ACS 的关键驱动基因，其表达与 NETs 形成和 ECM 受体相互作用通路密切相关，提示 CCL20 可能成为 ACS 早期预警及干预治疗的新靶点。

既往研究表明，炎症反应和脂质代谢是动脉粥样硬化形成和发展的重要机制，脂质在动脉管壁的沉积是斑块形成的基础，低密度脂蛋白胆固醇颗粒进入内膜后，被氧化并招募单核细胞、巨噬细胞等

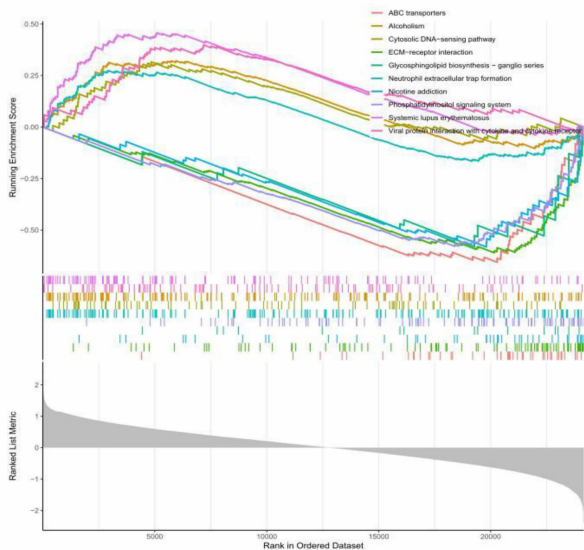


图 8 CCL20 单基因 GSEA 富集分析结果

注：GSEA：基因集富集分析。

免疫细胞的聚集、吞噬，形成泡沫细胞，并诱发炎症反应^[11]。易损斑块是一种特殊类型的动脉粥样硬化斑块，其病理特征包括纤维帽薄、脂质核心大和炎症反应增强等，易损斑块破裂可导致血栓形成和急性心血管事件，是 ACS 发生的关键机制^[12]。

CCL20 是一种编码趋化因子的基因，属于 C-C 趋化因子家族，能够吸引特定类型的免疫细胞，特别是表达 CCR6 受体的细胞，在感染和炎症反应的免疫应答中发挥重要作用，能够促进局部免疫反应和炎症反应^[13]。实验研究证实，CCR6 及其配体 CCL20 可促进单核细胞黏附于内皮细胞，并调节单核细胞/巨噬细胞向炎症部位募集，促进动脉粥样硬化^[14]。在症状性颈动脉和冠状动脉斑块中，CCL20 表达上调已得到证实，高脂血症患者血清 CCL20 水平也呈升高趋势，CCL20 水平的升高显著加速淋巴细胞和单核细胞的迁移，同时促进细胞黏附，参与动脉粥样硬化^[15]。

本研究拟时序分析提示，单核细胞是 ACS 发生的始动细胞。Maringanti R^[16] 等构建了动脉粥样硬化血管样结构模型，并与流动的循环细胞共培养，结果显示，泡沫细胞在内皮下积累，循环人急性单核细胞白血病单核细胞系（Tohoku hospital pediatrics-1, THP-1）单核细胞迁移至动脉粥样硬化血管壁，并募集到泡沫细胞核心。另有研究证实，ACS 患者外周血单核细胞中 circARN1 表达升高，颈动脉斑块中 circARN1 的表达升高，且主要在单核细胞和巨噬细胞中表达^[17]。循环中性粒细胞可

黏附于活化的内皮细胞上，并迁移到血管壁中，促进单核细胞募集，影响冠状动脉粥样硬化各个阶段的斑块表型和稳定性，导致斑块内坏死/凋亡细胞积累超过浸润性巨噬细胞和淋巴细胞的胞吞能力，致使 sCAD 患者冠状动脉斑块富含脂质的坏死核心体积相对扩大，增加了 ACS 发生的风险^[18]。上述研究说明，单核细胞的募集是动脉粥样硬化的关键机制之一，可通过影响斑块的稳定性参与 ACS 发病。

富集分析结果显示，在 ACS 样本中，NETs 形成和 ECM 受体相互作用等信号通路的活性与 CCL20 表达密切相关，提示 CCL20 可能调控上述信号通路在 ACS 发病中发挥重要作用。研究发现，中性粒细胞和血小板在斑块破裂部位的相互作用，触发 NETs 形成并激活组织因子、血小板和凝血因子 XI 和 XII 来增强凝血酶的产生，触发内源性和外源性凝血途径，从而加速血栓的产生^[19]。动脉粥样硬化病变中形成的胆固醇晶体可以刺激 NETs 的释放，NETs 又可以驱动巨噬细胞释放细胞炎症因子，放大动脉粥样硬化病变内的炎症反应，促进中性粒细胞迁移到炎症部位，加剧与动脉粥样硬化相关的病理过程^[20]。ECM 是一个复杂的网络，由胶原蛋白、蛋白聚糖和纤连蛋白等多结构域大分子组成，通过与细胞表面受体、蛋白酶、激素和细胞基质相互作用来调节各种细胞功能，通过调节细胞分化、增殖、黏附、迁移和几种信号转导途径，在维持组织稳态中发挥重要作用^[21]。血小板反应蛋白 1 是经典的 ECM 蛋白，研究证实，胰岛素抵抗状态下，平滑肌细胞血小板反应蛋白 1 表达上调，可导致不稳定动脉粥样硬化斑块的形成^[22]。

本研究存在一定的局限性：一是个体差异等因素可能显著影响基因表达谱，且现有数据无法覆盖不同临床表型或病理阶段的斑块特征，本研究结果可能不具有普适性；二是本研究筛选获得的关键基因 CCL20 及其相关的信号通路未得到外部数据集或实验验证，CCL20 能否作为 ACS 治疗的核心靶点有待进一步明确。

综上所述，本研究通过 scRNA-seq 和 RNA-seq 数据分析、hdWGCNA、拟时序分析和机器学习等方法，筛选获得 ACS 的关键基因 CCL20，NETs 形成和 ECM 受体相互作用等核心信号通路可能是 CCL20 参与 ACS 发病的重要途径，为 ACS 发生的机制提供新的参考。

利益冲突：所有作者声明无利益冲突。

参考文献:

- [1] NOHRIA R, VIERA A J. Acute Coronary Syndrome: Diagnosis and Initial Management [J]. *Am Fam Physician*, 2024, 109 (1): 34–42.
- [2] LIN Z, JIA L, YIN D, et al. Current Evidence in the Diagnosis and Management of Coronary Arteritis Presenting as Acute Coronary Syndrome [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48 (2): 101465.
- [3] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2022 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145 (8): e153–e639.
- [4] KOO B K, YANG S, JUNG J W, et al. Artificial Intelligence – Enabled Quantitative Coronary Plaque and Hemodynamic Analysis for Predicting Acute Coronary Syndrome [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2024, 17 (9): 1062–1076.
- [5] FERRY A V, ANAND A, STRACHAN F E, et al. Presenting Symptoms in Men and Women Diagnosed With Myocardial Infarction Using Sex – Specific Criteria [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (17): e012307.
- [6] HAIDER A, BENGS S, LUU J, et al. Sex and gender in cardiovascular medicine: presentation and outcomes of acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (13): 1328–1336.
- [7] 李锦, 王鼎, 朱秋霞, 等. 早发急性冠脉综合征患者急诊 PCI 后住院期间不良预后的危险因素分析 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2024, 33 (6): 653–658.
- [8] XU X, HUA X, MO H, et al. Single – cell RNA sequencing to identify cellular heterogeneity and targets in cardiovascular diseases: from bench to bedside [J]. *Basic Res Cardiol*, 2023, 118 (1): 7.
- [9] EMOTO T, YAMAMOTO H, YAMASHITA T, et al. Single – Cell RNA Sequencing Reveals a Distinct Immune Landscape of Myeloid Cells in Coronary Culprit Plaques Causing Acute Coronary Syndrome [J]. *Circulation*, 2022, 145 (18): 1434–1436.
- [10] WIDLANSKY M E, LIU Y, TUMUSIIME S, et al. Coronary Plaque Sampling Reveals Molecular Insights Into Coronary Artery Disease [J]. *Circ Res*, 2023, 133 (6): 532–534.
- [11] RAPOSEIRAS – ROUBIN S, ROSSELLÓ X, OLIVA B, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77 (24): 3031–3041.
- [12] KOLTE D, YONETSU T, YE J C, et al. Optical Coherence Tomography of Plaque Erosion: JACC Focus Seminar Part 2/3 [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (12): 1266–1274.
- [13] MEITEI H T, JADHAV N, LAL G. CCR6 – CCL20 axis as a therapeutic target for autoimmune diseases [J]. *Autoimmun Rev*, 2021, 20 (7): 102846.
- [14] MANTHEY H D, COCHAIN C, BARNSTEINER S, et al. CCR6 selectively promotes monocyte mediated inflammation and atherogenesis in mice [J]. *Thromb Haemost*, 2013, 110 (6): 1267–1277.
- [15] MYLONAS K S, PEROULIS M, SCHIZAS D, et al. MYD88 and Proinflammatory Chemokines in Aortic Atheromatosis: Exploring Novel Statin Effects [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (11): 9248.
- [16] MARINGANTI R, VAN DIJK C G M, MEIJER E M, et al. Atherosclerosis on a Chip: A 3 – Dimensional Microfluidic Model of Early Arterial Events in Human Plaques [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44 (12): 2453–2472.
- [17] PAN Z, LV J, ZHAO L, et al. CircARCN1 aggravates atherosclerosis by regulating HuR – mediated USP31 mRNA in macrophages [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120 (13): 1531–1549.
- [18] SBRANA S, CECCHETTINI A, BASTIANI L, et al. Association of Circulating Neutrophils with Relative Volume of Lipid – Rich Necrotic Core of Coronary Plaques in Stable Patients: A Substudy of SMARTool European Project [J]. *Life (Basel)*, 2023, 13 (2): 428.
- [19] THÁLIN C, HISADA Y, LUNDSTRÖM S, et al. Neutrophil Extracellular Traps: Villains and Targets in Arterial, Venous, and Cancer – Associated Thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39 (9): 1724–1738.
- [20] GENG X, WANG DW, LI H. The pivotal role of neutrophil extracellular traps in cardiovascular diseases: Mechanisms and therapeutic implications [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117289.
- [21] PERVAIZ N, KATHURIA I, AITHABATHULA R V, et al. Matricellular proteins in atherosclerosis development [J]. *Matrix Biol*, 2023, 120: 1–23.
- [22] LI Q, FU J, PARK K, et al. Insulin receptors in vascular smooth muscle cells regulate plaque stability of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120 (16): 2017–2030.

(责任编辑: 刘 丰)