

张心仪,蔡宏文. 神经纤毛蛋白-1在动脉粥样硬化中的作用机制研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(4): 97-103.

Zhang XY, Cai HW. Research progress on mechanisms of neuropilin-1 in atherosclerosis [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(4): 97-103.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.04.010

神经纤毛蛋白-1在动脉粥样硬化中的作用机制研究进展

张心仪¹, 蔡宏文^{2*}

(1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 杭州 310053; 2. 浙江省中医院心血管内科, 杭州 310006)

【摘要】 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病的主要病理基础,对其进程的干预对于冠心病的预防和治疗具有重要意义。神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP1)属于neuropilin受体家族,与包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)在内的多种生长因子关系密切。NRP1通过其在血管生成、炎症反应和血管内皮壁面剪切应力感受等过程中发挥的重要作用影响AS进程。因此,深入探索NRP1在AS中的作用机制,开发针对NRP1的靶向治疗策略,将为AS的诊断和治疗提供新的思路。

【关键词】 动脉粥样硬化;神经纤毛蛋白-1;血管内皮生长因子;转化生长因子 β ;壁面剪切应力

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)04-0097-07

Research progress on mechanisms of neuropilin-1 in atherosclerosis

ZHANG Xinyi¹, CAI Hongwen^{2*}

(1. the First Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China.

2. Department of Cardiology, Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006)

【Abstract】 Atherosclerosis is the main pathological basis of coronary heart disease, and is thus of great importance in terms of the prevention and treatment of coronary heart disease. Neuropilin-1 (NRP1), a member of the neuropilin receptor family, is closely associated with various growth factors, including vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor- β (TGF- β). NRP1 influences the progression of atherosclerosis through its crucial roles in angiogenesis and inflammatory responses, and sensing of wall shear stress on the vascular endothelium. This review thus explores the mechanisms underlying the role of NRP1 in atherosclerosis and the development of NRP1-targeted therapeutic strategies, to provide new insights into the diagnosis and treatment of atherosclerosis.

【Keywords】 atherosclerosis; neuropilin-1; vascular endothelial growth factor; transforming growth factor-beta; wall shear stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81973579)。

[作者简介] 张心仪(2001—),男,在读硕士研究生,研究方向:冠心病基础与临床。E-mail:zhangxinyi4202@163.com

[通信作者] 蔡宏文(1978—),男,博士,主任医师,硕士生导师,研究方向:冠心病基础与临床。E-mail:chwzju2002@163.com

冠心病作为全球范围内最常见的循环系统疾病之一,近年来发病率持续上升,给我国社会经济造成了巨大负担。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病的主要病理基础,干预 AS 进程对防治冠心病具有重要意义。在 AS 发生发展中,内皮细胞的炎症损伤导致的功能障碍与新生血管影响斑块稳定性被重点关注。神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP1)通过调控血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)等信号传导间接调控 AS 进程。最近,NRP1 还被发现参与对血管内皮壁面剪切应力的响应。本文拟对 NRP1 在 AS 的调控机制的研究现状及进展作一综述。

1 NRP1 概述

神经纤毛蛋白是分子量 130~140 kDa 的非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白,分为 NRP1 和 NRP2。NRP1 和 NRP2 分别由独立染色体上的两个不同基因 10p12 和 2q34 编码,其氨基酸序列同源率为 44%。NRP1 于 1987 年在非洲爪蟾中作为一种被称为 A5 的黏附分子而首次被发现,其首先被确认为神经轴突导向因子 3(Semaphorin3, Sema3)的特异性受体,随后也被发现能与多种生长因子及受体结合^[1-2]。NRP1 在血管生成过程中能响应不同的配体以调节一系列下游信号通路,因此在血管的发育中被广泛研究^[3]。NRP1 的分子量为 130 kDa,由 923 个氨基酸组成,其跨膜形式由 17 个外显子编码,基本结构分为 3 个区域,分别为长的 N 端细胞外结构域,单程跨膜结构域和短的细胞质结构域。细胞外结构域又分为 3 个子域,分别为 2 个 CUB 结构域(a1/a2 结构域)、2 个凝血因子 V/VIII 结构域(b1/b2 结构域)和 MAM 结构域(c 结构域)^[4]。

NRP1 作为一种多功能受体,由多种细胞类型表达,包括神经元、内皮细胞、平滑肌细胞、心肌细胞和免疫细胞等,其生理作用是在神经轴突生长、血管新生、肿瘤发展、免疫应答中调节各配体的活性以诱导细胞内信号,并主要通过 VEGF、TGF- β 等多种配体相互作用来介导细胞内信号传导。近年来,NRP1 在肿瘤生物学、神经退行性疾病及病毒感染(如 SARS-CoV-2 入侵)中的

病理作用受到广泛关注,成为潜在的治疗靶点,靶向 NRP1 的药物研发也在逐步推进^[5-6]。此外,NRP1 在心血管病领域扮演多重角色,如通过促进心肌成纤维细胞的活化和细胞外基质的过度沉积,加剧心肌纤维化的进展^[7]。NRP1 在 AS 中的作用主要涉及斑块形成、内皮细胞迁移和血管重塑等过程。首先,NRP1 通过调节血管平滑肌细胞的迁移和增殖影响斑块的形成。其次,通过调节 TGF- β 信号通路和剪切应力响应,NRP1 有助于维持内皮细胞的稳态,减少炎症反应,从而对 AS 起到保护作用。再者,它还通过与 VEGF 相互作用,调控内皮细胞的迁移和血管生成,这是 AS 早期内皮修复和新生血管形成的关键过程。目前的一些研究显示 NRP1 有望成为 AS 治疗中的潜在靶点,但针对 NRP1 的治疗策略仍需要考虑到其在不同细胞类型中的多种功能^[8]。

2 NRP1 参与 AS 斑块形成

2.1 AS 斑块形成的炎症因素

AS 是一种慢性系统性炎症疾病,其特征是血脂和炎症免疫细胞在血管内膜的积累。AS 斑块的炎症过程通常始于内皮细胞功能障碍,导致低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)进入血管壁并氧化为 ox-LDL,触发局部的炎症反应。巨噬细胞吞噬 ox-LDL 形成泡沫细胞,释放促炎细胞因子,进一步加剧炎症^[9]。在此过程中,Semaphorins、TGF- β 这些细胞因子成为间接调控炎症的因素。Semaphorins 是一类最初在神经系统中发现的轴突引导分子,最近发现其在调控免疫反应和炎症过程中发挥着复杂的作用。Sema4D 和 Sema7A 分别通过促进血小板活化和白细胞黏附加剧了 AS 的发展;相反,Sema3A 能够抑制白细胞滚动、黏附和迁移到亚内皮层,减少炎症反应,从而抑制 AS 的发展^[10]。TGF- β 是循环系统中一种重要的细胞因子,通过调节脂质聚集、炎细胞浸润及血管平滑肌和内皮功能等,参与调控 AS 的发生^[11]。在血管内膜,TGF- β 信号通路激活后引发内皮-间质转化导致内皮功能障碍,而内皮 TGF- β 受体敲除可使促炎症黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达以及白细胞浸润减少,降低高胆固醇血症条件下斑块进展的速度,并诱导已建立的 AS 病变的消退^[12]。在血管外膜

处, TGF- β 诱导成纤维细胞转化为肌成纤维细胞, 从而使其可迁移至受损的血管内膜处, 参与血管外膜炎症反应及血管重构^[13]。另一方面, TGF- β 是诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 形成和维持其功能的关键因子^[14]。Tregs 在心血管炎症疾病的解决中发挥着关键作用, Tregs 数量的增加是 AS 斑块收缩的一个共同特征^[15]。因此, TGF- β 在 AS 中具有双向调节作用, 激活不同下游通路可选择性促进或抑制炎症表达。

2.2 NRP1 调节炎症信号传导

NRP1 通过其 a1/a2 结构域结合 Sema3 家族成员^[16]。在软骨细胞中, Sema3A 通过抑制 Akt、ERK 和 NF- κ B 等炎症相关通路, 减少炎症基因表达, 进而发挥抗炎作用^[17]。干扰 NRP-1 会减弱 Sema3A 过表达对脂多糖诱导的炎症、凋亡和细胞外基质降解的改善作用, 表明 NRP-1 在 Sema3A 发挥抗炎作用中起着协同作用^[18]。然而在角质形成细胞中, NRP1 的表达与角质形成细胞的增殖状态密切相关, 当 NRP1 与 Sema3A 结合时, 可以促进 NF- κ B 从细胞质中的抑制状态释放出来, 激活 NF- κ B 信号通路, 从而调节与细胞增殖和炎症反应相关的基因表达^[19]。因此, NRP1 的多向调节机制可由不同细胞类型所决定。

NRP1 作为 TGF- β 的高亲和力受体介导血管内皮细胞炎症与平滑肌细胞的增殖、迁移。一般来说 TGF- β 以非活性状态存在于细胞内, 是一个活性 TGF- β 分子和一个潜伏相关肽 (latency associated peptide, LAP) 组成的较长的前体肽。LAP 通过保持 TGF- β 1 处于潜伏状态, 使 TGF- β 1 免受过早降解, 确保其在需要的时间和地点被激活^[20]。NRP1 是潜伏和活性 TGF- β 1 的高亲和力受体, 其 b1 结构域中带负电荷的裂缝能与 LAP 的氨基末端结合, 体外实验证实了 NRP1 能够通过结合 LAP-TGF- β 1, 将传统的 CD4⁺CD25⁻T 细胞 (非调节性 T 细胞) 转化为具有调节性 T 细胞活性的细胞, 这意味着 NRP1 在 Tregs 的分化中可能起到关键作用, 从而协助炎症解决^[21]。然而, NRP1 的表达也促进了 CD4⁺T 细胞在主动脉中的募集, 这些细胞可能通过产生促炎细胞因子如 IFN- γ , 从而加剧 AS 的进展^[22]。

NRP1 可以作为调节 TGF- β 信号传导的正或

负调节因子而发挥作用。首先, NRP1 作为 TGF- β 的受体, 可以通过直接结合 TGF- β 或激活其潜伏形式, 改善 TGF- β 配体对其受体的呈递。WANG 等^[23]发现 NRP1 在心脏和血管平滑肌细胞中通过调控线粒体的稳态发挥心脏保护作用, NRP1 通过促进 TGF- β /Smad2 信号传导来抑制 PPAR γ 和 PGC1 α 的表达, 进而控制炎症反应, NRP1 缺失与降低 TGF- β 通路的下游效应物的表达有关。其次, 非内皮细胞中 NRP1 通过结合 TGF- β 受体复合物, 提高受体对 TGF- β 的亲合力或增强 TGF- β 受体的稳定性, 从而促进 TGF- β 受体的活化以及其下游信号的传导, 如 NRP1 通过与 TGF- β R2 结合, 促进 Smad 信号传导, 诱导内皮间质转化^[24]。在没有 TGF- β 1 的情况下 NRP1 可以将 TGF- β R1 和 TGF- β R2 连接在一起, 形成一个桥梁, 这种桥接作用有助于受体复合体的形成, 并增加信号传导的效率^[25]。另一方面, 在内皮细胞中情况则完全相反, NRP1 通过稳定细胞间连接中的血管内皮钙黏蛋白 (VE-cadherin, VE-cad) 抑制 TGF- β 信号, 这种抑制作用有助于防止内皮细胞的激活和炎症反应。BOSSEBOEUF 等^[26]通过体内外的双重实验, 利用血流动力学模拟并进行炎症反应监测, 发现 NRP1 能在层流下促进 VE-cad 与 p120 catenin 的结合, 从而维持黏附连接的完整性, 并与 TGF- β R2 形成复合物, 抑制 TGF- β 下游信号传导。NRP1 的下调会促进炎症附着蛋白的表达并诱导白细胞与内皮相互作用, 从而增加内皮的活性和炎症, 表明内皮 NRP1 能发挥抗炎作用抑制 AS 发生^[25]。在载脂蛋白缺乏的高脂血症小鼠中, 遗传性缺乏 NRP1 的内皮细胞增加了白细胞滚动和 AS 斑块的沉积也证实了这一点^[26]。

总之, NRP1 与 TGF- β 相互作用的细胞背景在决定下游信号传导结果中起着关键作用。在血管平滑肌细胞和心肌细胞中, NRP1 是 TGF- β 信号传导的正调节因子; 而在内皮细胞中, NRP1 作为 TGF- β 信号传导的负调节因子而发挥作用。内皮细胞功能障碍和平滑肌细胞增殖、迁移均发生在 AS 的早期阶段, 导致慢性炎症环境。靶向 NRP1 调控 TGF- β 信号传导使内皮细胞具有抗炎特性, 有助于防治 AS 病变进展。

3 NRP1 参与 AS 斑块血管重塑

3.1 AS 中的血管损伤与血管新生

血管损伤通常始于 AS 早期,导致 LDL 渗透、氧化及泡沫细胞形成,激发局部炎症并加速斑块的形成。随着斑块的增大和不稳定性增加,斑块可能破裂并进一步引发血栓形成,损害血管。而血管新生则是斑块内部微血管的形成,它在初期促进斑块内的养分和氧气供应,但过度新生的脆弱血管容易破裂,导致斑块出血并加剧炎症反应,增加血管闭塞的风险,所以斑块中的新生血管增加了斑块的不稳定性^[27]。VEGF 普遍被认为具有增加血管通透性和促进血管形成等作用,其中 VEGF-A 起介导血管生成的主要作用从而成为治疗 AS 的靶点,NRP1 通过调节 VEGF 参与血管重塑^[28]。VEGF-A 通过激活血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)-2,引发 VEGFR-2 的自磷酸化,进而启动多种信号分子的招募,通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路诱导内皮一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的活化,其生成的 NO 有助于促进内皮细胞增殖和迁移,抑制血小板聚集和凝血,同时引起血管舒张,降低 AS 的发生风险^[29]。然而,这一过程也可能增加新生血管的生成,病理性新生血管可加速 AS 斑块的发展,增强斑块的不稳定性,甚至诱发 AS 斑块破裂^[27]。

3.2 NRP1 调节 VEGF 信号传导

NRP1 作为 VEGF 的共受体促进血管生成信号传导,参与动脉内皮功能调节。NRP1 或直接与促血管生成因子如 VEGF-A 结合,或与酪氨酸激酶受体 VEGFR-1、VEGFR-2 结合形成复合物,这种结合均有助于增强 VEGF-A 诱导的血管内皮细胞迁移和 VEGF 信号效应分子如 Akt、ERK1/2 和 p38 MAPK 激酶的磷酸化^[30]。NRP1 与 VEGF 及其同源物的相互作用主要通过其 b1 和 b2 结构域实现,其中 b1 是关键;NRP1 与 VEGF 受体结合则通过 c 结构域的 PDZ 蛋白实现,NRP1 分子发生二聚化和多聚化后与 VEGF 受体络合,从而作为 VEGF 的共受体,增强 VEGF 受体激活后的信号传导^[16]。与 NRP1 的相关性研究目前主要集中于 VEGF-A 和 VEGFR-2,最近也有文献报道

了 NRP1 与 VEGF-B、VEGFR-1 的作用机制。

NRP1 与 VEGF-A 结合可增强 VEGFR-2 激活后的信号传导,发挥血管生成作用。抑制 NRP1 与 VEGF-A 的结合可作为治疗癌症的潜在靶点,并已被用于开发新型抗癌药物^[31]。然而对 AS 治疗来说,精确调控 NRP1 和 VEGF-A 的活性,以确保在减少病理性血管生成的同时,不妨碍血管的修复和再生能力,平衡血管生成与斑块稳定则可能极具挑战。VEGF-B 能够通过激活 Akt 信号通路保护心肌细胞,减少缺血再灌注损伤,VEGF-B 衍生肽类可以作为心肌保护剂,用于治疗心肌梗死或其他形式的缺血性心脏病^[32]。最近研究发现,VEGF-B 衍生的含有 C 端精氨酸的肽表现出对 NRP1 的 b1 结构域的强结合能力,且亲和力高于相应的 VEGF-A 区域,为 VEGF-B/NRP1 信号通路的研究提供了新思路^[33]。VEGF 受体在细胞表面和细胞内分布不均匀,细胞表面的 VEGFR-1 百分比非常低,而 VEGFR-2 在细胞内外是平衡的,这影响了两者与 NRP1 的结合效率^[34]。选择性消除 VEGF-NRP1 结合的突变小鼠系虽然降低了 VEGFR-2 表面表达却仍具有正常血管系统,表明在 VEGF 介导的血管发育中,NRP1 的功能是相对独立的,NRP1 作为 VEGFR2 的共受体,通过控制 VEGFR2 在细胞表面的量来调控血管生成^[35]。SHARMA 等^[36]通过对表达不同受体的小鼠胚胎内皮细胞的培养,发现 NRP1 与 VEGFR-2 的结合可能是由内皮糖蛋白(endoglin, ENG)的桥接形成三聚体复合物而实现的,ENG 和 NRP1 对于 VEGF-A 介导的 VEGFR2 和 ERK1/2 磷酸化至关重要,实现了血管生成信号传导的最大效应。同时,NRP1 直接与 VEGFR-1 相互作用,但这种相互作用与 NRP1 对 VEGF-A 的结合竞争,不会增强 VEGFR-1 的激活,靶向 NRP1 与 VEGFR-1 结合可发挥抗血管生成活性^[37]。

综上所述,NRP1 可以放大 VEGF 的生物学效应,并在促进血管生成、内皮细胞迁移和增殖等过程中发挥作用。在生理情况下,这些功能对于维持心血管稳态至关重要;在病理情况下,这种作用也可能增加血管通透性,导致脂质、炎症因子和免疫细胞更容易进入血管壁,促进 AS 的形成。

4 NRP1 参与 AS 血管内皮壁面剪切应力的响应

4.1 壁面剪切应力在 AS 斑块中的作用

血管内皮细胞与血液直接接触,因此感知不同的血流模式,血液流动对血管壁产生的摩擦力称为壁面剪切应力。AS 的特征是脂质在动脉壁内的沉积、局部炎症反应、内皮功能的损伤、动脉壁结构的改变以及斑块的形成和破裂等,且好发于动脉分叉及弯曲处。斑块处的血流动力学变化也会影响其稳定性,过大的机械应力可加速纤维帽的破裂。血管内皮的屏障功能是维持血管内稳态的关键,复杂血流动力学通过改变内皮通透性影响细胞内外侧的物质交换^[38]。壁面剪切应力的改变影响血管功能,通过白细胞黏附迁移、血栓形成、脂质积聚和内皮-间充质转化,介导 AS 的发生发展^[39]。一般认为,长期暴露于低剪切应力和振荡的剪切应力会导致内皮细胞功能障碍发挥致 AS 作用,而高剪切应力则维持血管内皮稳态发挥 AS 保护作用。然而在 AS 斑块进一步发展时,高剪切应力同时可以通过诱导纤维帽变薄促进易损斑块的形成并加速已形成斑块的破裂^[40]。

4.2 NRP1 参与感受壁面剪切应力

NRP1 在促进内皮和血管稳态中起着关键作用。在内皮细胞中,存在各类感知剪切应力的机械感受复合物以调节血管重构,如由血小板内皮细胞黏附分子-1、VE-cad 和 VEGFR2 组成的分子复合物。MEHTA 等^[41]发现了一种新型剪应力感受器导向受体神经丛蛋白 D1 (plexin D1, PLXND1),其在内皮细胞中具有重要作用,且能够通过两种不同的分子构象实现作为配体或力感受器的双重功能。PLXND1 与 NRP1 和 VEGFR2 形成多聚体机械感受复合物,该复合物在短期暴露于层流剪切应力下传导信号,能够激活包括 Akt、ERK1/2 和 eNOS 在内的关键信号通路,这些信号通路对于维持血管内皮的稳态、促进抗炎转录因子的表达以及抑制炎症基因的激活至关重要,进而有助于血管健康和 AS 的预防。此外,PLXND1/NRP1/VEGFR2 复合物还可以感受振荡剪切应力诱导 M1 巨噬细胞极化,分泌炎症细胞因子和基质金属蛋白酶,参与调节 AS 斑

块位点的特异性分布^[42],这解释了 AS 优先发生在血流紊乱分叉处的现象。同时,BOSSEBOEUF 等^[26]发现,暴露于生理的、AS 保护的剪切应力会增加内皮细胞中 NRP1 的表达并促进内皮细胞对层流剪切流方向的调整,从而发挥保护性的、抗炎症的层流的效应。暴露于高剪切应力层流中,NRP1 作为黏附连接的一部分,增加和 VE-cad 的相互作用,促进了内皮细胞黏附连接的稳定性,阻止内皮细胞活化,发挥抗 AS 作用。总之,这些新的研究表明 NRP1 在维持内皮细胞屏障功能和血管稳态中起着关键作用,这些机械感受信号有助于保护血管内皮免受 AS 的侵害。

5 结语

AS 是全球范围内主要的心血管疾病致死原因之一,研究 AS 的发生机制对于实现更精确的疾病干预具有重要意义。NRP1 在 AS 的发生和进展中扮演着重要角色,其与不同配体之间的相互作用已初见端倪。NRP1 通过与 VEGF、TGF- β 配体及其受体的单独或联合调控作用以及与 PLXND1 结合形成机械感受复合物,间接调控 AS 中的血管生成和炎症反应,贯穿了 AS 斑块的形成到稳定。总体而言,NRP1 单独作用 VEGF、TGF- β ,分别发挥内皮增殖与抗炎作用,NRP1 结合 Sema3A 在 AS 炎症反应中的具体作用尚不明确。而从结合位点上看,NRP1 的 b1 结构域含关键氨基酸,能同时介导 VEGFA 和 TGF- β 1 并由此发挥联合调控作用,这一过程释放下游调控因子如 Akt,激活 eNOS 产生关键血管舒张因子,保护内皮细胞,改善 AS,但也存在促进病理性新生血管生成的风险。因此,靶向 NRP1 发挥 AS 保护和抗炎功能需考虑其产生的总体影响,某些功能的意外抑制将对组织和血管稳态有害。然而,目前有关 NRP1 的研究主要聚焦于肿瘤学,直接调控 AS 的相关研究较少。靶向 NRP1 有望成为一种早期干预 AS 的治疗策略或评估 AS 严重程度的有效手段。据此,仍需进一步进行细胞及动物实验,深入挖掘 NRP1 在不同细胞背景下的具体机制,特别是其在血管内皮、平滑肌细胞和免疫细胞中的作用,从而为开发有效的以 NRP1 为靶点的药物提供更为坚实的理论依据。

参考文献:

- [1] TAKAGI S, TSUJI T, AMAGAI T, et al. Specific cell surface labels in the visual centers of xenopus laevis tadpole identified using monoclonal antibodies [J]. *Dev Biol*, 1987, 122(1): 90-100.
- [2] RAIMONDI C, BRASH J T, FANTIN A, et al. NRP1 function and targeting in neurovascular development and eye disease [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 52: 64-83.
- [3] GIOELLI N, NEILSON L J, WEI N, et al. Neuropilin 1 and its inhibitory ligand mini-tryptophanyl-tRNA synthetase inversely regulate VE-cadherin turnover and vascular permeability [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4188.
- [4] BROZ M, KOLARIĆ A, JUKIĆ M, et al. Neuropilin (NRPs) related pathological conditions and their modulators [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8402.
- [5] CANTUTI-CASTELVETRI L, OJHA R, PEDRO L D, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity [J]. *Science*, 2020, 370(6518): 856-860.
- [6] ZHAO Z, WANG J, LIU M, et al. Neuropilin-1-target self-assembled peptide nanoparticles contribute to tumor treatment by inducing pyroptosis [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 413.
- [7] MATILLA L, ARRIETA V, JOVER E, et al. Soluble St2 induces cardiac fibroblast activation and collagen synthesis *via* neuropilin-1 [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1667.
- [8] LI Y, LI D, LIN J, et al. Proteomic signatures of type 2 diabetes predict the incidence of coronary heart disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2025, 24(1): 120.
- [9] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis—from experimental insights to the clinic [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 589-610.
- [10] NAKANISHI Y, KANG S, KUMANOGOH A. Axon guidance molecules in immunometabolic diseases [J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1): 5.
- [11] LI X, WANG J, WU C, et al. microRNAs involved in the TGF- β signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112499.
- [12] CHEN P Y, QIN L, LI G, et al. Endothelial TGF- β signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(9): 912-926.
- [13] 韩淑娟, 王春森, 李玉洁, 等. 血管外膜炎症在动脉粥样硬化中的作用及研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(9): 114-119, 126.
- HAN S X, WANG C M, LI Y J, et al. Role and research advances of vascular adventitial inflammation in atherosclerosis [J]. *Chin J Comp Med*, 2019, 29(9): 114-119, 126.
- [14] 周凤华, 程赛博, 张宇, 等. 黄连解毒汤通过调节性 T 细胞产生抗动脉粥样硬化作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(3): 233-238.
- ZHOU F H, CHENG S B, ZHANG Y, et al. Anti-atherosclerotic effect of a Chinese medicine, Huanglian Jiedu Decoction, mediated by regulatory T cells [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2016, 24(3): 233-238.
- [15] SHARMA M, SCHLEGEL M P, AFONSO M S, et al. Regulatory T cells license macrophage pro-resolving functions during atherosclerosis regression [J]. *Circ Res*, 2020, 127(3): 335-353.
- [16] PELLET-MANY C, FRANKEL P, JIA H, et al. Neuropilins: structure, function and role in disease [J]. *Biochem J*, 2008, 411(2): 211-226.
- [17] SUMI C, HIROSE N, YANOSHITA M, et al. Semaphorin 3A inhibits inflammation in chondrocytes under excessive mechanical stress [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 5703651.
- [18] ZHANG H, LU Y, WU B, et al. Semaphorin 3A mitigates lipopolysaccharide-induced chondrocyte inflammation, apoptosis and extracellular matrix degradation by binding to Neuropilin-1 [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 9641-9654.
- [19] NAGY N. NRP1 activates NF- κ B signaling pathway and initiates proliferation in keratinocytes [J]. *Int J Genomic Med*, 2013, 1(1): 1000102.
- [20] LI Y, FAN W, LINK F, et al. Transforming growth factor β latency: a mechanism of cytokine storage and signalling regulation in liver homeostasis and disease [J]. *JHEP Rep*, 2022, 4(2): 100397.
- [21] GLINKA Y, PRUD' HOMME G J. Neuropilin-1 is a receptor for transforming growth factor beta-1, activates its latent form, and promotes regulatory T cell activity [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(1): 302-310.
- [22] GADDIS D E, PADGETT L E, WU R, et al. Neuropilin-1 expression on CD4 T cells is atherogenic and facilitates T cell migration to the aorta in atherosclerosis [J]. *J Immunol*, 2019, 203(12): 3237-3246.
- [23] WANG Y, CAO Y, YAMADA S, et al. Cardiomyopathy and worsened ischemic heart failure in SM22- α cre-mediated neuropilin-1 null mice: dysregulation of PGC1 α and mitochondrial homeostasis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(6): 1401-1412.
- [24] DING Z, DU W, LEI Z, et al. Neuropilin 1 modulates TGF- β 1-induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(2): 531-543.
- [25] CHIKH A, RAIMONDI C. Endothelial Neuropilin-1: a multifaced signal transducer with an emerging role in inflammation and atherosclerosis beyond angiogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(1): 137-150.

- [26] BOSSEBOEUF E, CHIKH A, CHAKER A B, et al. Neuropilin-1 interacts with VE-cadherin and TGFBR2 to stabilize adherens junctions and prevent activation of endothelium under flow [J]. *Sci Signal*, 2023, 16(786): eabo4863.
- [27] DUDLEY A C, GRIFFIOEN A W. Pathological angiogenesis: mechanisms and therapeutic strategies [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(3): 313–347.
- [28] DABRAVOLSKI S A, KHOTINA V A, OMELCHENKO A V, et al. The role of the VEGF family in atherosclerosis development and its potential as treatment targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 931.
- [29] 田静, 马英杰, 王鹏, 等. 血管内皮功能障碍及其评估技术 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(7): 130–140.
TIAN J, MA Y J, WANG P, et al. Vascular endothelial dysfunction and its functional assessment [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(7): 130–140.
- [30] BOSSEBOEUF E, RAIMONDI C. Signalling, metabolic pathways and iron homeostasis in endothelial cells in health, atherosclerosis and Alzheimer's disease [J]. *Cells*, 2020, 9(9): 2055.
- [31] KO J H, KWON H S, KIM B, et al. Preclinical efficacy and safety of an anti-human VEGFA and anti-human NRP1 dual-targeting bispecific antibody (IDB0076) [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 919.
- [32] RÄSÄNEN M, SULTAN I, PAECH J, et al. VEGF-B promotes endocardium-derived coronary vessel development and cardiac regeneration [J]. *Circulation*, 2021, 143(1): 65–77.
- [33] MOTA F, YELLAND T, HUTTON J A, et al. Peptides derived from vascular endothelial growth factor B show potent binding to neuropilin-1 [J]. *Chembiochem*, 2022, 23(1): e202100463.
- [34] SARABIPOUR S, KINGHORN K, QUIGLEY K M, et al. Trafficking dynamics of VEGFR1, VEGFR2, and NRP1 in human endothelial cells [J]. *PLoS Comput Biol*, 2024, 20(2): e1011798.
- [35] GELFAND M V, HAGAN N, TATA A, et al. Neuropilin-1 functions as a VEGFR2 co-receptor to guide developmental angiogenesis independent of ligand binding [J]. *eLife*, 2014, 3: e03720.
- [36] SHARMA S, EHRLICH M, ZHANG M, et al. NRP1 interacts with endoglin and VEGFR2 to modulate VEGF signaling and endothelial cell sprouting [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 112.
- [37] COLOTTI G, FAILLA C M, LACAL P M, et al. Neuropilin-1 is required for endothelial cell adhesion to soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 [J]. *FEBS J*, 2022, 289(1): 183–198.
- [38] MCQUEEN A, WARBOYS C M. Mechanosignalling pathways that regulate endothelial barrier function [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2023, 84: 102213.
- [39] WANG X, SHEN Y, SHANG M, et al. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(8): 1656–1675.
- [40] ZHOU M, YU Y, CHEN R, et al. Wall shear stress and its role in atherosclerosis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1083547.
- [41] MEHTA V, PANG K L, ROZBESKY D, et al. The guidance receptor plexin D1 is a mechanosensor in endothelial cells [J]. *Nature*, 2020, 578(7794): 290–295.
- [42] ZHANG S, ZHANG Y, ZHANG P, et al. Plexin D1 mediates disturbed flow-induced M1 macrophage polarization in atherosclerosis [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17314.

[收稿日期]2024-05-28