

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0701

文章编号 1671-8852(2026)02-0265-07

干扰素调节因子与动脉粥样硬化的研究进展

赵艺琳 朱丽华

武汉大学人民医院心血管内科 湖北 武汉 430060

摘要 动脉粥样硬化(AS)是一种以大动脉脂质积累和炎症为特征的疾病,其最终可能引发临床并发症,如心肌梗死和中风。其发病机制复杂,涉及多种细胞类型,包括巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等复杂相互作用。干扰素调节因子(IRF)家族成员最初被发现作为转录因子,主要参与宿主防御和干扰素(IFN)基因的转录诱导。近年来的研究表明,IRF 家族成员与动脉粥样硬化的发病机制密切相关。本文将综述 IRF 家族成员在动脉粥样硬化发病机制中的研究进展。

关键词 干扰素调节因子;动脉粥样硬化;巨噬细胞;内皮细胞;平滑肌细胞

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Research progress on interferon regulatory factors and atherosclerosis

ZHAO Yilin, ZHU Lihua

Department of Cardiovascular Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University,
Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Atherosclerosis (AS) is a disease characterized by lipid accumulation and inflammation in large arteries, which can ultimately result in clinical complications such as myocardial infarction and stroke. The pathogenesis of atherosclerosis is complex, involving various cell types, including smooth muscle cells, endothelial cells, and macrophages, which interact in intricate ways. Members of the interferon regulatory factor (IRF) family were initially identified as transcription factors primarily involved in host defense and the transcriptional regulation of interferon (IFN) genes. Recent studies have highlighted the close association between IRF family members and the pathogenesis of cardiovascular diseases. This review summarizes the current research progress on the roles of IRF family members in the pathogenesis of atherosclerosis.

Key Words Interferon Regulatory Factors; Atherosclerosis; Macrophages; Endothelial Cells; Smooth Muscle Cells

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),主要表现为大动脉内脂质沉积和炎症反应。在我国,AS的发病率和死亡率近年来持续攀升。据统计,心血管疾病已成为城乡居民死亡原因中占比最高的疾病,其中在农村和城市,心血管疾病分别占据了死亡原

因的46.74%和44.26%,对公共健康构成了重大威胁^[1]。而AS是其核心病理机制。AS的进程虽然相对缓慢,但显著增加了老年人群的疾病负担。该病的特征包括内膜下脂质积聚、斑块形成、炎性细胞浸润,以及动脉管腔狭窄,这些变化最终可能导致

课题来源:国家自然科学基金资助项目(编号:8157021030)。

作者简介:赵艺琳,女,2000—,医学硕士生,主要从事动脉粥样硬化研究,E-mail:2455862870@qq.com。

通信作者:朱丽华,E-mail:zhulh@whu.edu.cn。

心肌缺血、冠心病和中风。AS 的发病机制复杂,寻找具有特异性的治疗靶点对于心血管疾病的治疗具有重要的临床意义。

AS 是一种多阶段、复杂的慢性炎症性疾病,其发病机制涉及多种细胞类型,包括巨噬细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等。这些细胞通过调控细胞凋亡、氧化应激等途径共同参与了 AS 的发生与发展。内皮细胞作为单层屏障,将血液与血管壁分隔,维持血管稳态。AS 的发生始于内皮细胞功能的受损和脂质的异常沉积。在疾病的初始阶段,内皮细胞通过低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)、清道夫受体(Scavenger Receptor, SR)A I 和 B I 型等介导的转胞吞作用,将低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)颗粒转运并积聚于内皮下间隙。这些积聚的 LDL 分子在氧化应激的作用下转化为氧化型 LDL(ox-LDL)。氧化型 LDL 不仅是 AS 的标志性特征,还可诱导氧化性脂质和炎症介质的积累,触发局部炎症反应。内皮细胞受到激活后,上调黏附分子如 P-选择素、E-选择素、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达^[2]。同时,血流紊乱也会触发内皮细胞上的传感器,激活内皮细胞中的多个剪切应力调节通路,比如 WNT、Notch 等信号通路^[3]。内皮细胞表达的黏附分子和趋化因子会吸引单核细胞迁移至内膜,并分化为巨噬细胞。巨噬细胞通过清道夫受体或聚集脂蛋白的吞噬作用摄取修饰后的内膜脂蛋白,形成富含胆固醇的泡沫细胞。随着巨噬细胞发生凋亡或坏死,其残余物和胆固醇晶体聚集,最终形成 AS 斑块中的坏死核心,进一步削弱斑块稳定性^[4]。在 AS 的病变中,中膜的平滑肌细胞由收缩表型转变为增殖表型,并迁移至内膜,进一步分化为分泌型平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC),产生胶原蛋白以构成纤维帽。谱系追踪研究^[5]表明,平滑肌细胞在病变过程中可进入中间状态,并分化为巨噬细胞样、纤维软骨细胞样或间充质干细胞样细胞,展现出高度的表型可塑性。巨噬细胞样的平滑肌细胞可以继续吞噬 ox-LDL,继而转变为泡沫细胞^[6]。血管平滑肌细胞还通过细胞凋亡和骨软骨分化等机制诱导钙化,进一步促进坏死核心的形成,加剧 AS 病变。随着病变发展,AS 斑块可能因纤维帽变薄、炎症细胞活性增强及基质金属蛋白酶的作用而破裂。斑块破裂后暴露的脂质核心与血液接触,激活血小

板和凝血系统,最终导致血栓形成,诱发急性心肌梗死或中风等严重并发症。

干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)是一类转录因子家族,最初被确定是 I 型干扰素及其诱导基因的转录调节因子^[7]。其主要作用是干扰素刺激响应元件(interferon-stimulated response element, ISRE)结合,调节 I 型或 II 型干扰素基因的表达。IRF 家族机制在过去几十年中得到了广泛的研究。IRF 在哺乳动物中由 9 种成员组成,包括 IRF1、IRF2、IRF3、IRF4、IRF5、IRF6、IRF7、IRF8/ICSBP 和 IRF9/ISGF3 γ ^[8]。此外,IRF10 仅存在于鸡,在人类和小鼠中不存在^[9],IRF11 则仅在硬骨鱼中发现。该家族成员均具有保守的氨基端 DNA 结合结构域(DBD),该结构域类似于螺旋-转角-螺旋(HTH)的 DNA 结合域,并包含一个由 5 个规则间隔的色氨酸残基组成的基序^[10]。除 IRF1 和 IRF2 外,其余 IRF 在羧基末端具有保守的 IRF 关联结构域(IAD),该结构域介导 IRF 与其他转录因子或家族成员的相互作用。IRF 的 DBD 识别的共识序列为 AANNGAAA^[11]。大多数 IRF 在病毒感染后通过特定区域的磷酸化被激活,随后发生核易位并执行转录调控功能,若该区域失活,则 IRF 功能丧失。IRF 独特的结构不仅使其能够与 DNA 结合,还可与其他蛋白(如转录激活因子)形成复合物^[12]。研究^[13]表明,IRF 家族是一类多功能转录因子,最初因其在宿主防御中的作用(如先天免疫和适应性免疫)而被发现。IRF 自被发现以来,既往研究都集中在天然免疫细胞(巨噬细胞、NK 细胞)中的作用。近年来,一些研究指出 IRF 家族成员在非免疫细胞中扮演了关键角色,比如:肝细胞、平滑肌细胞、心肌细胞等广泛参与了炎症、心血管疾病、肿瘤等的发生发展。现有研究发现,IRF1、IRF3、IRF5、IRF7、IRF8 和 IRF9 与心血管疾病的发生与发展密切相关。本文就不同的 IRF 家族成员针对免疫细胞(巨噬细胞)或者非免疫细胞(内皮细胞、平滑肌细胞)在 AS 中的调控作用进行综述。

1 IRF1

IRF1 最早于 1998 年被分离鉴定^[14]。IRF1 蛋白半衰期极短,主要在转录水平上受调节^[12]。近年来,研究进一步证实 IRF1 在细胞炎症、凋亡、肿瘤以及 AS 发生发展中发挥重要作用。

既往研究表明,IRF1在AS中通过发挥其转录因子的作用促进了疾病进展。在巨噬细胞中,GUO等^[15]研究发现IRF1通过促进METTL3的表达提高了巨噬细胞中circ_0029589的m6A修饰水平,从而抑制circ_0029589的表达,促进巨噬细胞的焦亡。与此同时,SHAPOURI-MOGHADDAM等^[16]研究指出M1型巨噬细胞在AS进展中能够分泌高水平的促炎因子。多组学测序结果显示,IRF1在M1型巨噬细胞中表达丰度最高,并且调控了90种基因的表达,这些基因主要参与了巨噬细胞的炎症反应和病毒防御^[17],这表明IRF1在M1型巨噬细胞极化过程中起到关键作用。ZAFAR等^[18]研究发现,CITED2作为细胞炎症的内在负调节因子,负向调控IRF1。CITED2与STAT1竞争结合TAZ1形成转录复合物,抑制CITED2会增加STAT1在IRF1启动子的募集,从而增加炎症水平。此外,IRF1可以通过诱导巨噬细胞iNOS表达和NO合成进而改变细胞表型^[19]。JEONG等^[20]发现,心肌梗死后,5-氮杂胞苷增强IRF1的SUMO化,抑制其转录活性,降低iNOS活性,促进巨噬细胞向抗炎表型转变,从而发挥保护作用。

AS的损伤应答学说认为,内皮损伤引起内皮通透性增加、白细胞黏附、脂质积累及炎症因子表达上调,从而加速动脉粥样硬化进程。IRF1作为转录因子在AS炎症发展中起重要作用,其中VCAM-1作为内皮细胞表面表达的黏附分子,在早期病理性炎症中显著上调,能够显著促进淋巴细胞募集^[21-22]。早期研究^[21]表明,促炎因子(如TNF和白细胞介素1)通过NF- κ B通路调控VCAM-1的转录。后续研究^[22]显示,存在非NF- κ B的途径可以激活VCAM-1。研究证实IRF1可结合VCAM-1基因启动子区域,诱导VCAM-1的表达。甲硫咪唑和丹参酮II A这两种药物被证实可抑制这一过程^[23-24]。此外,多种刺激可通过调节内皮细胞中IRF1的表达与活性影响VCAM-1的调控。例如,高脂血症患者促动脉粥样硬化的脂蛋白可通过IRF1作用增加VCAM-1表达,从而提升AS风险^[25]。血浆渗透压变化也可抑制内皮细胞中IL-1 β 或TNF- α 诱导的IRF1依赖性VCAM-1转录^[26]。既往研究^[27]发现,共济失调素10(Ataxin-10)可与IRF1结合,抑制其转录活性,从而降低内皮细胞中VCAM-1的表达水平。同时,研究^[28]发现,促动脉粥样硬化脂蛋白颗粒会激活内质网应激PERK/eIF2 α /CHOP通路,进一步研究表明此通路可上调IRF1依赖性的

VCAM-1转录水平。此外,ZHANG等^[29]研究表明,IL-33通过促进ERK1/2的磷酸化抑制IRF1的表达,从而减少VCAM-1的转录,发挥保护作用。PENG等^[30]研究发现,mTOR在内皮细胞中时间依赖性激活IRF1,IRF1通过上调caspase1转录促进细胞凋亡,同时抑制细胞周期蛋白D3表达,从而阻碍细胞周期进程。此外,IRF1作为转录因子,参与调控平滑肌细胞的细胞周期。在血管成形术后再狭窄的新生内膜形成中,IRF1会负性调控平滑肌细胞的增殖,导致其G₁期细胞周期停滞,并诱导CDK抑制剂p21的表达,同时抑制丝裂原介导的细胞迁移^[31]。此外,IRF1还参与平滑肌细胞的凋亡诱导,ICE是诱导淋巴细胞和成纤维细胞凋亡的关键酶。IRF1的上调可增加ICE基因的表达从而诱导细胞凋亡,相反,IRF2则表现出抑制的作用^[32-33]。研究^[34]表明,IRF1在平滑肌细胞迁移与血管重塑的关键事件中也起重要作用。缺氧作为血管重塑的重要病理过程,会下调IRF1的表达及其DNA结合活性,削弱其转录因子功能。此外,在血管平滑肌细胞中,研究^[35]发现瘦素通过促进IRF-1结合THBS1启动子远端的特异性调节元件并与CREB形成复合物,共同驱动血管平滑肌细胞中TSP-1的转录上调。

2 IRF3

IRF3是DNA和RNA病毒先天免疫反应的关键调控因子。研究^[36]表明,与其他IRF相比,IRF3通常以无活性形式存在于细胞质中。受刺激后,IRF3经磷酸化修饰转位至细胞核,诱导I型干扰素及干扰素诱导基因的转录表达。近年来,大量研究证实,IRF3在AS的发生发展中发挥了重要作用。在巨噬细胞中,IRF3参与了AS中的巨噬细胞焦亡过程。GSDMD蛋白是巨噬细胞焦亡的关键调控分子,通过诱导线粒体穿孔和mtDNA泄漏激活cGAS-STING-TBK1信号通路,促进IRF3和NF- κ B的磷酸化,增强促炎细胞因子的转录表达^[37]。在内皮细胞中,IRF3同样是一个重要的促炎基因转录因子。OKON等^[38]发现,IRF3缺陷小鼠的动脉病变核心体积减小,伴随巨噬细胞浸润减少及脂质含量降低,主要机制是IRF3作为转录因子,其缺陷减少了内皮细胞上的ICAM-1和VCAM-1的转录和分泌,进而减弱了巨噬细胞浸润。XING等^[39]研究发现,核转运蛋白KPNA2是IRF3核易位的调控分

子。抑制 KPNA2 能够阻断 IRF3 的核易位,进而缓解内皮细胞的功能障碍及炎症反应。此外,代谢应激条件下,内皮细胞的炎症与活化也与 IRF3 密切相关。在棕榈酸诱导的内皮细胞活化过程中,激活的 STING 能够与 IRF3 结合,导致 IRF3 的磷酸化及核易位。随后,活化的 IRF3 与 ICAM-1 启动子结合,诱导单核细胞与内皮细胞的黏附,这一过程进一步推动了 AS 的发生发展^[40]。

3 IRF5

既往研究表明,IRF5 在多种疾病的发病机制中发挥了重要作用。多项研究发现,IRF5 与自身免疫性疾病的易感性密切相关,包括类风湿关节炎(RA)、系统性硬化症、多发性硬化(MS)、炎症性肠病和系统性红斑狼疮(SLE)。早期研究^[41]揭示,IRF5 是 MyD88 依赖性 TLR 信号通路的关键介质,能够诱导多种促炎性细胞因子的产生,如 I 型 IFN、IL-6、TNF- α 、IL-12 和 IL-23。近年来,IRF5 在心血管疾病中的作用逐渐受到关注。在 AS 研究中,IRF5 对巨噬细胞功能的调控具有关键作用。既往研究显示,主动脉 CD11c⁺巨噬细胞是巨噬细胞中唯一在动脉粥样硬化形成过程中代表性增加的亚群。SENEVIRATNE 等^[42]的研究表明,在坏死核心区域,IRF5 作为转录因子直接调控巨噬细胞的 CD11c⁺基因进而维持坏死核心,同时 IRF5 会抑制胞吐调节基因(Itgb3、Mfge8)促进斑块形成,这些结果表明 IRF5 有助于坏死核心形成。同样,EDS-FELDT 等^[43]的研究进一步证实,IRF5 与 CD11c⁺巨噬细胞功能密切相关。IRF5 敲除的小鼠表现出更小的坏死核心和更少的 CD11c⁺巨噬细胞浸润,提示 IRF5 不利于 AS 的斑块稳定性。此外,LEIPNER 等^[44]研究发现,髓系细胞特异性 IRF5 敲除的小鼠,其斑块结构向稳定表型发展,且伴随炎症水平的显著降低和胞吐作用的增强,这与之前的研究结果一致。从遗传学角度来看,一项临床研究^[45]发现,IRF5 基因位于 7 号染色体上,具有高度多态性,其五种单倍型均能增加早发冠状动脉疾病的风险。此外,研究^[46]显示,在巨噬细胞中,miR-22 通过靶向作用抑制 IRF5 表达,而抑制 miR-22 则导致 IRF5 表达上调,进一步加重 AS 相关炎症。以上研究表明,IRF5 可以调节动脉粥样硬化形成过程中的关键巨噬细胞亚群,抑制 IRF5 可能成为稳定斑块和治疗 AS 的潜在靶点。

4 IRF8

IRF8 是一种关键的转录因子,在髓系细胞(包括树突状细胞、单核细胞、巨噬细胞)的发育和成熟中起到至关重要的作用,并在这些细胞对细胞因子和促炎刺激(如 IFN- γ 、IFN- β 、LPS)的激活过程中发挥重要功能。近些年来研究表明在 AS 中,IRF8 主要参与髓系细胞的特异性调控。一方面,有研究^[47]报道 IRF8 在造血细胞中的缺失会导致造血细胞表现出慢性粒细胞性白血病样表型,同时增加中性粒细胞在病变中的积累和凋亡,扩大坏死核心,进而加剧 AS 病变的进展。另一方面,FANG 等^[48]研究报道 IRF8 的表达受到免疫相关 GTP 酶(Irgm1)的调控,Irgm1 的缺失会抑制 IRF8 的表达,进而减少 M1 型巨噬细胞的浸润及其促炎功能,从而延缓 AS 斑块的形成和发展。上述研究表明 IRF8 在调节 AS 的进展和缓解中发挥双重作用。另有研究^[49]指出,在树突状细胞中,IRF8 的敲除会改变树突状细胞亚群的组成,减少滤泡辅助性 T 细胞和生发中心 B 细胞的反应,进而抑制 AS 的进展。此外,KE 等^[50]的研究表明,IRF8 是 AS 患者肠道菌群相关的巨噬细胞基因。单细胞分析显示,IRF8 在肠道菌群相关的巨噬细胞中特异性表达,并在斑块中呈现上调趋势。这项研究揭示了 IRF8 可能作为连接肠道菌群和心血管疾病的关键角色,为探索两者的关联提供了新方向。

5 IRF7 和 IRF9

目前关于 IRF7 与 IRF9 在 AS 中研究并没有直接报道,但相关文献显示,IRF7 和 IRF9 在巨噬细胞、平滑肌细胞中有相关的功能影响。研究报道,干扰素调节因子 7(IRF7)是调控 I 型干扰素的关键转录因子,对于固有免疫和病毒防御至关重要。IRF7 的激活受到多种途径的调控,包括 Toll 样受体(TLRs)和 RIG-I 样受体(RLRs),IRF7 在刺激后会被磷酸化并转运至细胞核,在那里它会与其他共激活剂形成复合物,从而诱导 IFN 基因的转录。这些途径对于病毒免疫反应至关重要。此外,翻译后修饰,如磷酸化和泛素化,在 IRF7 激活和稳定性中也发挥着重要作用^[51]。SENATUS 等^[52]研究报道,在糖尿病的 AS 模型中,敲除巨噬细胞中的 IRF7 减弱了促炎因子 TNF- α 、Nos2、IL-6 和 CCL2 的产生,并且下调了细胞中的胆固醇,这表明 IRF7 可以参与炎症与脂质的代谢。在平滑肌细胞中,IRF7 的过表

达减轻了血管损伤诱导的血管平滑肌细胞(VSMC)增殖和内膜增生,而IRF7敲低加剧了这种表型。进一步的研究^[53]发现,IRF7通过IRF7和ATF3的直接相互作用抑制ATF3诱导的增殖细胞核抗原(PCNA)表达和平滑肌增殖。IRF9是干扰素信号转导中的关键分子,参与I型(IFN- α 、IFN- β)、II型和III型干扰素的细胞内信号转导。IRF9的活化可能调控炎症相关基因的表达,从而影响疾病的进展^[54]。在血管平滑肌细胞中,IRF9通过直接结合SIRT1启动子区域的ISRE,抑制SIRT1的表达,从而促进VSMC的增殖和新内膜的形成^[55]。此外,LI等^[56]研究表明,IRF9在血管平滑肌细胞表型调节中发挥重要作用,miR-17的敲低可直接上调IRF9的表达,促进平滑肌细胞的增殖和迁移。这些研究为其在AS中的潜在作用提供了新视角。

6 总结与展望

IRF家族在AS的发生和发展中具有重要作用。IRF家族在动脉粥样硬化中可以调控巨噬细胞的功能,直接参与到动脉粥样硬化的进展。具体而言,IRF1、IRF3、IRF5和IRF8调控巨噬细胞的极化和炎症因子转录,其中IRF1和IRF3还参与巨噬细胞的焦亡和表型变化,IRF5则调节巨噬细胞的胞吐过程。此外,研究显示,在非免疫细胞方面,IRF1在内皮细胞中调控VCAM-1的转录和细胞凋亡,IRF3参与内皮细胞中炎症因子的产生和ICAM-1的转录。在平滑肌细胞中,IRF1主要影响细胞的增殖、迁移及细胞周期调控。这些研究揭示了IRF家族在动脉粥样硬化中的多维度调节功能。尽管尚无直接证据表明IRF7和IRF9与动脉粥样硬化进展相关,但是研究显示,IRF7与IRF9均参与调节了血管损伤后的平滑肌细胞的增殖,IRF7则参与了巨噬细胞的促炎反应和脂质代谢。这些研究表明IRF7与IRF9在平滑肌细胞和巨噬细胞中的功能调节作用提示其可能通过影响这些细胞的行为间接参与动脉粥样硬化的发生发展。这一机制值得未来进一步深入探讨。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] ZHANG X, SESSA W C, FERNÁNDEZ-HERNÁNDO C. Endothelial transcytosis of lipoproteins in atherosclerosis[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5:130.
- [3] MCQUEEN A, WARBOYS C M. Mechanosignalling pathways that regulate endothelial barrier function[J]. Curr Opin Cell Biol, 2023, 84:102213.
- [4] TABAS I, BORNFELDT K E. Intracellular and intercellular aspects of macrophage immunometabolism in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2020, 126(9):1209-1227.
- [5] PAN H, XUE C, AUERBACH B J, et al. Single-cell genomics reveals a novel cell state during smooth muscle cell phenotypic switching and potential therapeutic targets for atherosclerosis in mouse and human[J]. Circulation, 2020, 142(21):2060-2075.
- [6] BASATEMUR G L, JØRGENSEN H F, CLARKE M C H, et al. Vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16(12):727-744.
- [7] NEGISHI H, TANIGUCHI T, YANAI H. The interferon (IFN) class of cytokines and the ifn regulatory factor (IRF) transcription factor family[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2018, 10(11):a028423.
- [8] ANTONCZYK A, KRIST B, SAJEK M, et al. Direct inhibition of IRF-dependent transcriptional regulatory mechanisms associated with disease[J]. Front Immunol, 2019, 10:1176.
- [9] SUZUKI Y, YASUIKE M, KONDO H, et al. Molecular cloning and expression analysis of interferon regulatory factor 10 (IRF10) in Japanese flounder, *Paralichthys olivaceus*[J]. Fish Shellfish Immunol, 2011, 30: 67-76.
- [10] MOGENSEN T H. IRF and STAT transcription factors - from basic biology to roles in infection, protective immunity, and primary immunodeficiencies[J]. Front Immunol, 2019, 9:3047.
- [11] ZHOU H, TANG Y D, ZHENG C. Revisiting IRF1-mediated antiviral innate immunity[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2022, 64:1-6.
- [12] TANIGUCHI T, OGASAWARA K, TAKAOKA A, et al. IRF family of transcription factors as regulators of host defense[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19: 623-655.
- [13] TAMURA T, YANAI H, SAVITSKY D, et al. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis[J]. Annu Rev Immunol, 2008, 26:535-584.
- [14] FENG H, ZHANG Y B, GUI J F, et al. Interferon regulatory factor 1 (IRF1) and anti-pathogen innate im-

- mune responses[J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(1): e1009220.
- [15] GUO M, YAN R, JI Q, et al. IFN regulatory Factor-1 induced macrophage pyroptosis by modulating m6A modification of circ_0029589 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106800.
- [16] SHAPOURI - MOGHADDAM A, MOHAMMADI-AN S, VAZINI H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6425-6440.
- [17] CHU Y B, LI J, JIA P, et al. IRF1- and EGR1-activated transcription plays a key role in macrophage polarization: A multiomics sequencing study with partial validation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99:108072.
- [18] ZAFAR A, PONG N G H, DIAMOND-ZALUSKI R, et al. CITED2 inhibits STAT1-IRF1 signaling and atherogenesis[J]. *FASEB J*, 2021, 35(9):e21833.
- [19] BACHMAIER K, NEU N, PUMMERER C, et al. iNOS expression and nitrotyrosine formation in the myocardium in response to inflammation is controlled by the interferon regulatory transcription factor 1[J]. *Circulation*, 1997, 96(2):585-591.
- [20] JEONG H Y, KANG W S, HONG M H, et al. 5-Azacytidine modulates interferon regulatory factor 1 in macrophages to exert a cardioprotective effect[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:15768.
- [21] LECHLEITNER S, GILLE J, JOHNSON D R, et al. Interferon enhances tumor necrosis factor-induced vascular cell adhesion molecule 1 (CD106) expression in human endothelial cells by an interferon-related factor 1-dependent pathway[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(12):2023-2030.
- [22] HOLVOET P, DAVEY P C, DE KEYZER D, et al. Oxidized low-density lipoprotein correlates positively with toll-like receptor 2 and interferon regulatory factor-1 and inversely with superoxide dismutase-1 expression: Studies in hypercholesterolemic swine and THP-1 cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(7):1558-1565.
- [23] NIZAMUTDINOVA I T, KIM Y M, JIN H, et al. Tanshinone II A inhibits TNF- α -mediated induction of VCAM-1 but not ICAM-1 through the regulation of GATA-6 and IRF-1[J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(4):650-657.
- [24] TAKAHASI K, SUZUKI N N, HORIUCHI M, et al. X-ray crystal structure of IRF-3 and its functional implications[J]. *Nat Struct Biol*, 2003, 10(11):922-927.
- [25] SUN C, ALKHOURY K, WANG Y I, et al. IRF-1 and miRNA126 modulate VCAM-1 expression in response to a high-fat meal[J]. *Circ Res*, 2012, 111(8):1054-1064.
- [26] OCHI H, MASUDA J, GIMBRONE M A. Hyperosmotic stimuli inhibit VCAM-1 expression in cultured endothelial cells via effects on interferon regulatory factor-1 expression and activity[J]. *Eur J Immunol*, 2002, 32(7):1821-1831.
- [27] LI Y, ZHANG Q, LI N, et al. Ataxin-10 inhibits TNF- α -induced endothelial inflammation via suppressing interferon regulatory factor-1[J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021:7042148.
- [28] WANG Y I, BETTAIEB A, SUN C, et al. Triglyceride-rich lipoprotein modulates endothelial vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 expression via differential regulation of endoplasmic reticulum stress[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10):e78322.
- [29] ZHANG Q, FENG S F, CHEN C, et al. IL-33 suppresses the progression of atherosclerosis via the ERK1/2-IRF1-VCAM-1 Pathway[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(3):569-580.
- [30] PENG K, FAN X, LI Q, et al. IRF-1 mediates the suppressive effects of mTOR inhibition on arterial endothelium[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 140:30-41.
- [31] WESSELY R, HENGST L, JASCHKE B, et al. A central role of interferon regulatory factor-1 for the limitation of neointimal hyperplasia[J]. *Hum Mol Genet*, 2003, 12(2):177-187.
- [32] ALNEMRI E S, LIVINGSTON D J, NICHOLSON D W, et al. Human ICE/CED-3 protease nomenclature[J]. *Cell*, 1996, 87(2):171.
- [33] HORIUCHI M, YAMADA H, AKISHITA M, et al. Interferon regulatory factors regulate interleukin-1 β -converting enzyme expression and apoptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *Hypertension*, 1999, 33(1):162-166.
- [34] FLAMANT L, TOFFOLI S, RAES M, et al. Hypoxia regulates inflammatory gene expression in endothelial cells[J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(5):733-747.
- [35] SAHU S, GANGULY R, RAMAN P. Leptin augments recruitment of IRF-1 and CREB to thrombospondin-1 gene promoter in vascular smooth muscle cells in vitro[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(2):C212-C224.
- [36] SHERRY B. The role of interferon regulatory factors in the cardiac response to viral infection[J]. *Viral Immunol*, 2002, 15(1):17-28.
- [37] FAN X, HAN J, ZHONG L, et al. Macrophage-derived GSDMD plays an essential role in atherosclerosis and cross talk between macrophages via the mitochondria - STING - IRF3/NF- κ B axis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(6):1365-1378.
- [38] OKON I, DING Y, ZOU M H. Ablation of interferon regulatory factor 3 promotes the stability of atherosclerotic plaques[J]. *Hypertension*, 2017, 69(3):407-408.

- [39] XING Z, ZHEN Y, CHEN J, et al. KPNA2 Silencing, regulated by E3 ubiquitin ligase FBXW7, alleviates endothelial dysfunction and inflammation through inhibiting the nuclear translocation of p65 and IRF3: A possible therapeutic approach for atherosclerosis[J]. *Inflammation*, 2023, 46(6):2071-2088.
- [40] MAO Y, LUO W, ZHANG L, et al. STING-IRF3 triggers endothelial inflammation in response to free fatty acid-induced mitochondrial damage in diet-induced obesity[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(5): 920-929.
- [41] EAMES H L, CORBIN A L, UDALOVA I A. Interferon regulatory factor 5 in human autoimmunity and murine models of autoimmune disease[J]. *Transl Res*, 2016, 167(1):167-182.
- [42] SENEVIRATNE A N, EDSFELDT A, COLE J E, et al. Interferon regulatory factor 5 controls necrotic core formation in atherosclerotic lesions by impairing efferocytosis[J]. *Circulation*, 2017, 136(12):1140-1154.
- [43] EDSFELDT A, SWART M, SINGH P, et al. Interferon regulatory factor-5-dependent CD11c⁺ macrophages contribute to the formation of rupture-prone atherosclerotic plaques[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(19):1864-1877.
- [44] LEIPNER J, DEDERICHS T S, VON EHR A, et al. Myeloid cell-specific IRF5 deficiency stabilizes atherosclerotic plaques in Apoe^{-/-} mice[J]. *Mol Metab*, 2021, 53:101250.
- [45] POSADAS-SÁNCHEZ R, CARDOSO-SALDAÑA G, FRAGOSO J M, et al. Interferon regulatory factor 5 (IRF5) gene haplotypes are associated with premature coronary artery disease. Association of the IRF5 polymorphisms with cardiometabolic parameters. The genetics of atherosclerotic disease (GEA) mexican study [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3):443.
- [46] WU Z, GENG J, BAI Y, et al. MicroRNA-22 inhibition promotes the development of atherosclerosis via targeting interferon regulator factor 5[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 409(2):112922.
- [47] DÖRING Y, SOEHNLEIN O, DRECHSLER M, et al. Hematopoietic interferon regulatory factor 8-deficiency accelerates atherosclerosis in mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(7):1613-1623.
- [48] FANG S, XU Y, ZHANG Y, et al. Irgm1 promotes M1 but not M2 macrophage polarization in atherosclerosis pathogenesis and development[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 251:282-290.
- [49] CLÉMENT M, HADDAD Y, RAFFORT J, et al. Deletion of IRF8 (interferon regulatory factor 8)-dependent dendritic cells abrogates proatherogenic adaptive immunity[J]. *Circ Res*, 2018, 122(6):813-820.
- [50] KE Y, YUE J, HE J, et al. Integrating machine learning algorithms and single-cell analysis to identify gut microbiota-related macrophage biomarkers in atherosclerotic plaques[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1395716.
- [51] NING S, PAGANO J S, BARBER G N. IRF7: Activation, regulation, modification and function[J]. *Genes Immun*, 2011, 12(6):399-414.
- [52] SENATUS L, LÓPEZ-DÍEZ R, EGAÑA-GORROÑO L, et al. RAGE impairs murine diabetic atherosclerosis regression and implicates IRF7 in macrophage inflammation and cholesterol metabolism[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(13):e137289.
- [53] HUANG L, ZHANG S M, ZHANG P, et al. Interferon regulatory factor 7 protects against vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(5):e001309.
- [54] SUPRUNENKO T, HOFER M J. The emerging role of interferon regulatory factor 9 in the antiviral host response and beyond[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016, 29:35-43.
- [55] ZHANG S M, ZHU L H, CHEN H Z, et al. Interferon regulatory factor 9 is critical for neointima formation following vascular injury[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 5160.
- [56] LI W, DENG P, WANG J, et al. MiR-17 knockdown promotes vascular smooth muscle cell phenotypic modulation through upregulated interferon regulator factor 9 expression[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(12): 1119-1126.

(2024-09-13 收稿)
编辑 孙孝云