

# 基于细胞程序性死亡相关基因的动脉粥样硬化预测模型研究

胡志, 杜亚娟, 邵晖, 丁怡铭, 唐永华

西安交通大学第一附属医院心内科, 陕西 西安 710061

**【摘要】** 目的 建立基于细胞程序性死亡(PCD)方式及其相关基因对动脉粥样硬化的预测模型。方法 整合 18 种 PCD 类型, 构建 PCDScore, 通过 ROC 曲线分析筛选曲线下面积(AUC)值>0.8 的关键 PCD 类型。结合 Lasso 回归和差异表达分析筛选核心基因, 基于多个 GSE 数据集构建并验证预测模型。对 GSE159677 数据集进行单细胞测序分析。结果 坏死性凋亡对动脉粥样硬化具有最强的预测能力(AUC=0.84); 分化簇 38(CD38)、颗粒酶 B(GZMB)、角蛋白 8(KRT8)是与动脉粥样硬化显著相关的核心基因; 预测模型在训练集和验证集表现出良好的预测性能; 三种基因在 B 细胞、T 细胞、NK 细胞等免疫细胞中表达差异显著。结论 坏死性凋亡与动脉粥样硬化的联系最为密切, 基于 CD38、GZMB 及 KRT8 的动脉粥样硬化风险预测模型性能稳定可靠, 具备潜在临床应用价值。

**【关键词】** 动脉粥样硬化; 细胞程序性死亡; 分化簇 38; 颗粒酶 B; 角蛋白 8

**【中图分类号】** R543.5

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2025)06-0045-08

**Study on the prediction model of atherosclerosis based on programmed cell death-related genes** HU Zhi, DU Ya-juan, SHAO Hui, DING Yi-ming, TANG Yong-hua *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China*

**【Abstract】** **Objective** To establish a prediction model for atherosclerosis (AS) based on programmed cell death (PCD) and its related genes. **Methods** Eighteen PCD types were integrated to construct PCDScore, and key PCD types with an AUC value greater than 0.8 were screened by ROC curve analysis. Lasso regression and differential expression gene (DEG) analysis were combined to screen core genes. The prediction model was constructed and validated based on multiple GSE datasets. Single-cell sequencing analysis was performed on the GSE159677 dataset. **Results** Necroptosis had the strongest predictive ability for AS (AUC = 0.84). Cluster of differentiation 38 (CD38), granzyme B (GZMB), and keratin 8 (KRT8) were core genes significantly associated with AS. The prediction model showed good prediction performance in the training set and validation set. The three genes were differentially expressed in immune cells such as B cells, T cells, and NK cells significantly. **Conclusions** Necroptosis is most closely related to AS. The AS risk prediction model based on CD38, GZMB, and KRT8 is stable and reliable. It has potential clinical application value.

**【Key words】** Atherosclerosis; Programmed cell death; Cluster of differentiation 38; Granzyme B; Keratin 8

心血管疾病为全球死亡率最高的疾病<sup>[1]</sup>, 其中动脉粥样硬化的全球发病率仍然呈现逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>。另外, 全球年轻人(20~54岁)动脉粥样硬化相关疾病患病率情况同样不容乐观, 截至到2019年, 患病率已达到7.3%<sup>[3]</sup>。在中国, 动脉粥样硬化患病率在老年人中高达92%<sup>[4]</sup>。因此, 动脉粥样硬化的准确诊断及治疗已成为刻不容缓的问题。细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)是一种高度调控的细胞死亡形式, 对机体稳态、发育、免疫调节与肿瘤清除具有核心意义<sup>[5]</sup>。近年来, 随着科技的发展以及人们对分子生物学领域认知的加深, 被发现的PCD类型越来越多。目前, 已经被人们研究的类型主要包括免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death)<sup>[6]</sup>、内吞性细胞死亡(entotic cell death)<sup>[7]</sup>、铁死亡(ferroptosis)<sup>[8]</sup>、溶酶体相关死亡(lysosome)<sup>[9]</sup>、坏死性凋亡(necroptosis)、焦亡(py-

roptosis)、凋亡(apoptosis)<sup>[10]</sup>、自噬(autophagy)<sup>[11]</sup>、内陷凋亡(entosis)<sup>[12]</sup>、失巢凋亡(anoikis)<sup>[13]</sup>、铜死亡(cuproptosis)<sup>[14]</sup>、碱死亡(alkalipoptosis)、甲基化诱导死亡(methuosis)、氧化凋亡(oxeiptosis)<sup>[15]</sup>、PARP 依赖死亡(parthanatos)<sup>[16]</sup>、副凋亡(paraptosis)<sup>[17]</sup>、中性粒细胞胞外陷阱死亡(NETosis)<sup>[18]</sup>、网络细胞死亡(netotic cell death)<sup>[19]</sup>。目前, PCD在动脉粥样硬化中的研究较为成熟, 研究人员揭示了多种程序性死亡在动脉粥样硬化中的作用及机制。例如, 氧化低密度脂蛋白能够通过诱导 E 蛋白(gasdermin E, GSDME)的表达进一步促进细胞焦亡的发生, 从而促进动脉粥样硬化的进展<sup>[20]</sup>。另外, 多种 PCD 方式的交互作用也能影响动脉粥样硬化的发展, 研究发现, 缺氧诱导因子-1α能够诱导自噬的抑制和铁死亡的发生, 从而加剧动脉粥样硬化的程度<sup>[21]</sup>。该结果为未来针对 HIF-1α为靶标设计针对动脉粥样硬化的药物提供了理论支持。尽管目前已经有大量研究阐述 PCD 在动脉粥样硬化中的作用, 但是基于 PCD 基因建立的动脉粥样硬化风险预测模型

甚少。本研究旨在通过结合机器学习、单细胞测序与 ssGSEA 开发一种预测动脉粥样硬化发生的风险模型,为准确诊断动脉粥样硬化提供新的方法及策略。

## 1 资料与方法

**1.1 PCD 基因集的获取** 本研究于 2025 年 2 月 1 日至 2025 年 5 月 30 日进行。收集 18 种 PCD 和关键调控基因,包括 580 个与细胞凋亡相关基因,367 个自噬相关基因,7 个碱死亡相关基因,338 个失巢凋亡相关基因,19 个铜死亡相关基因,15 个内吞性细胞死亡相关基因,87 个铁死亡相关基因,34 个免疫原性细胞死亡相关基因,220 个溶酶体相关死亡相关基因,101 个坏死性凋亡相关基因,8 个网络细胞死亡相关基因,24 个中性粒细胞胞外陷阱死亡相关基因,5 个氧化凋亡相关基因,52 个焦亡相关基因,9 个 PARP 依赖死亡相关基因,66 个副凋亡相关基因,8 个甲基化诱导死亡相关基因和 23 个内吞性细胞死亡相关基因。基因集来源于 <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04468-x>。

**1.2 PCDScore 计算与 PCD 筛选** PCDScore 使用 R 包“GSVA”的“ssGSEA”方法计算这些基因的富集分数。基于 PCDScore, 使用 ROC 曲线计算曲下面积 AUC,筛选 AUC 值  $>0.8$  的 PCD。

**1.3 候选 PCD 的核心基因筛选** 基于 AUC 值  $>0.8$  的 PCD 相关基因,通过“glmnet”包筛选 Lasso 算法,lambda min = 0.0259844 筛选基因,以及 Case 与 Control 组的差异分析( $|\log_{2}FC| > 0.5$  and padj  $< 0.05$ )得到差异基因,对两者取交集为核心基因。

**1.4 风险预测模型的构建** 采用多变量逻辑回归分析建立预测模型, GSE43292 数据集用作发现队列, GSE100927 用作验证队列。通过构建列线图,并使用 ROC 曲线、校准曲线评估模型预测能力。

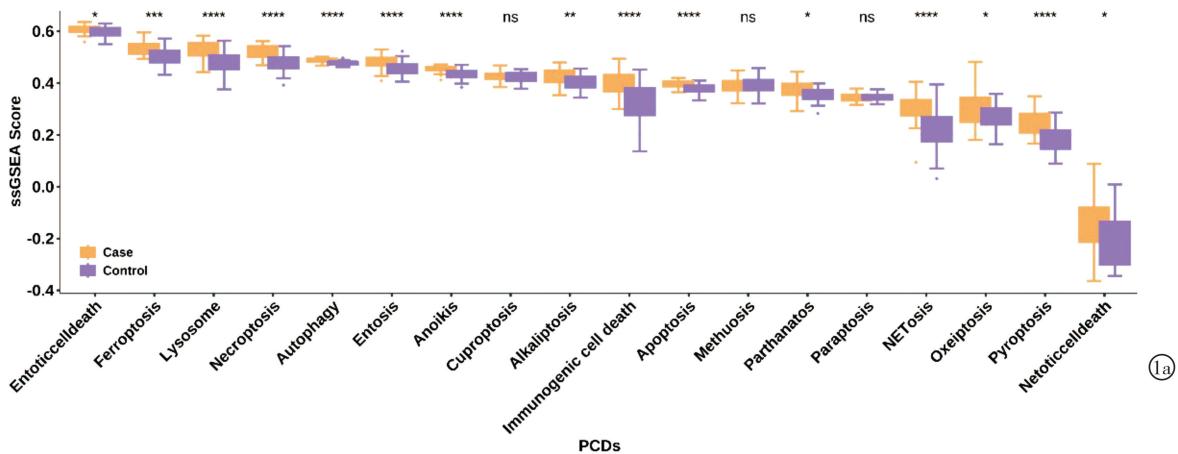
**1.5 单细胞数据分析** 使用 Seurat 软件包处理 GSE159677 单细胞转录组数据。首先,对单细胞数

据进行质量控制,过滤出低质量的细胞。去除核糖体基因表达百分比大于 20% 和红细胞基因表达百分比高于 3% 的细胞。Normalize Data 函数用于归一化单细胞数据,Find Variable Features 函数用于寻找高变基因,Scale Data 函数用于对高变基因进行归一化。利用高变基因进行主成分分析,通过 Find Neighbors 和 Find Clusters 函数对细胞进行聚类。细胞类型注释基于文献: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36224302/>。

**1.6 统计学方法** 所有的统计分析采用 R v4.2.1。采用单因素方差分析或 *t* 检验来比较不同组之间的结果。变量之间的关系分析采用皮尔逊相关系数,其中  $|r| = 0.3$  为具有相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 坏死性凋亡对动脉粥样硬化的预测效能分析** ssGSEA 分析得到的 ssGSEAScore 揭示了 PCD 方式与动脉粥样硬化之间的关系。首先,对疾病组和正常组中的 ssGSEA 分数进行比较,发现内吞性细胞死亡、铁死亡、溶酶体相关死亡、坏死性凋亡、自噬、内陷凋亡、失巢凋亡、碱死亡、免疫原性细胞死亡等 15 种 PCD 在疾病组和正常组间均存在显著差异,且疾病组得分均高于正常组。仅有铜死亡、甲基化诱导死亡及副凋亡在正常组和疾病组中的得分没有显著差异(图 1a)。热图显示多种 PCD 方式之间显著相关,例如失巢凋亡与凋亡显著正相关,铜死亡与碱死亡显著负相关(图 1b)。这表明在动脉粥样硬化疾病中,存在多种 PCD 方式的协同或拮抗关系。ROC 曲线展示不同 PCD 的 ssGSEA Score 对动脉粥样硬化的预测能力。结果显示,免疫原性细胞死亡、凋亡、细胞焦亡、溶酶体相关死亡、坏死性凋亡的 AUC 分数均大于 0.8,其中坏死性凋亡分数最高(0.84),甲基化诱导死亡分数最低(0.52)(图 1c 和 1d)。



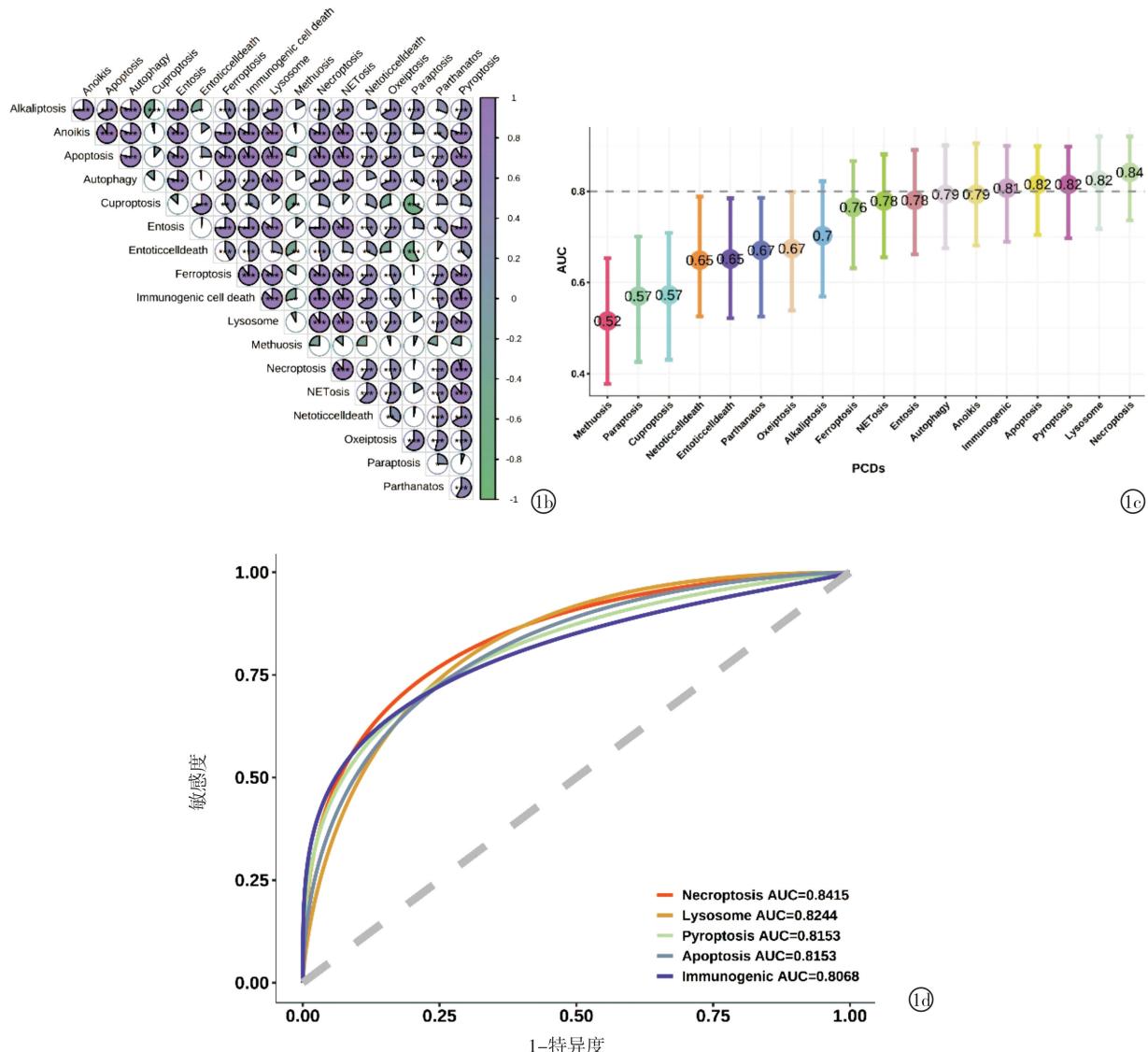


图 1 不同 PCD 方式与动脉粥样硬化的相关性 a: 每种 PCD 在疾病组中与正常组中的 ssGSEA Score 差异; b: 不同 PCD ssGSEA 相关性热图;c: 不同 PCD 的 ROC 曲线;d: AUC > 0.8 的 PCD 的 ROC 曲线 \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ ; ns: 不显著

## 2.2 CD38、GZMB 及 KRT8 为泛凋亡核心基因

结合 Lasso 回归分析(图 2a), Lasso 交叉验证(图 2b), 及 DEG 分析得到了与动脉粥样硬化相关差异表达基因, 其中高表达基因 107 个, 低表达基因 16 个(图 2c)。最后, 对 Lasso 分析及 DEG 分析基因进行交集处理, 得到 3 个交集基因, 分别是 CD38、GZMB 及 KRT8(图 2d)。

**2.3 构建基于 CD38、GZMB 和 KRT8 的预测模型**  
 通过构建预测模型并对其性能进行检测, 探讨 CD38、GZMB 及 KRT8 是否能够预测动脉粥样硬化的发生。首先, 采用单因素逻辑回归模型分析每个基因与动脉粥样硬化发病的关联强度及显著性, 结果显示, CD38 和 GZMB 的 OR 值远大于 1, 提示这两个基因高表达显著增加动脉粥样硬化发病的风险, 可能是促病的危险因素, 而 KRT8 的 OR 值显著小于 1, 提示其高表达降低动脉粥样硬化发病的风

险, 可能是保护因素。并且 3 个基因的  $P$  值均  $< 0.01$ , 表明结果可信度高(图 3a)。多因素逻辑回归模型同样验证了 CD38 和 GZMB 在动脉粥样硬化中起促进作用, 而 KRT8 可能具有抑制作用(图 3b)。然后, 将 GSE43292 数据集作为训练集, GSE100927 数据集作为验证集建立了预测模型。列线图显示, CD38 和 GZMB 轴范围数值从左到右递增, KRT8 轴范围数值从左到右递减, 再次表明了 CD38 和 GZMB 与疾病发生的正向关联, KRT8 与疾病发生的负向关联(图 3c)。对训练集和验证集进行了校准后(图 3d 和 3e), 检测预测模型的灵敏度, 结果显示训练集及验证集 AUC 值均大于 0.8(训练集 = 0.8753; 验证集 = 0.8299), 表明该模型具有较好的灵敏度(图 3f)。最后, 对训练集和验证集中 CD38、GZMB 及 KRT8 的表达进行了分析。结果显示, 在训练集中, KRT8 在疾病组中的表达低于正常组, CD38 和

GZMB 在疾病组中的表达高于正常组(图 3g),在验

证集中呈现相似的表达趋势(图 3h)。

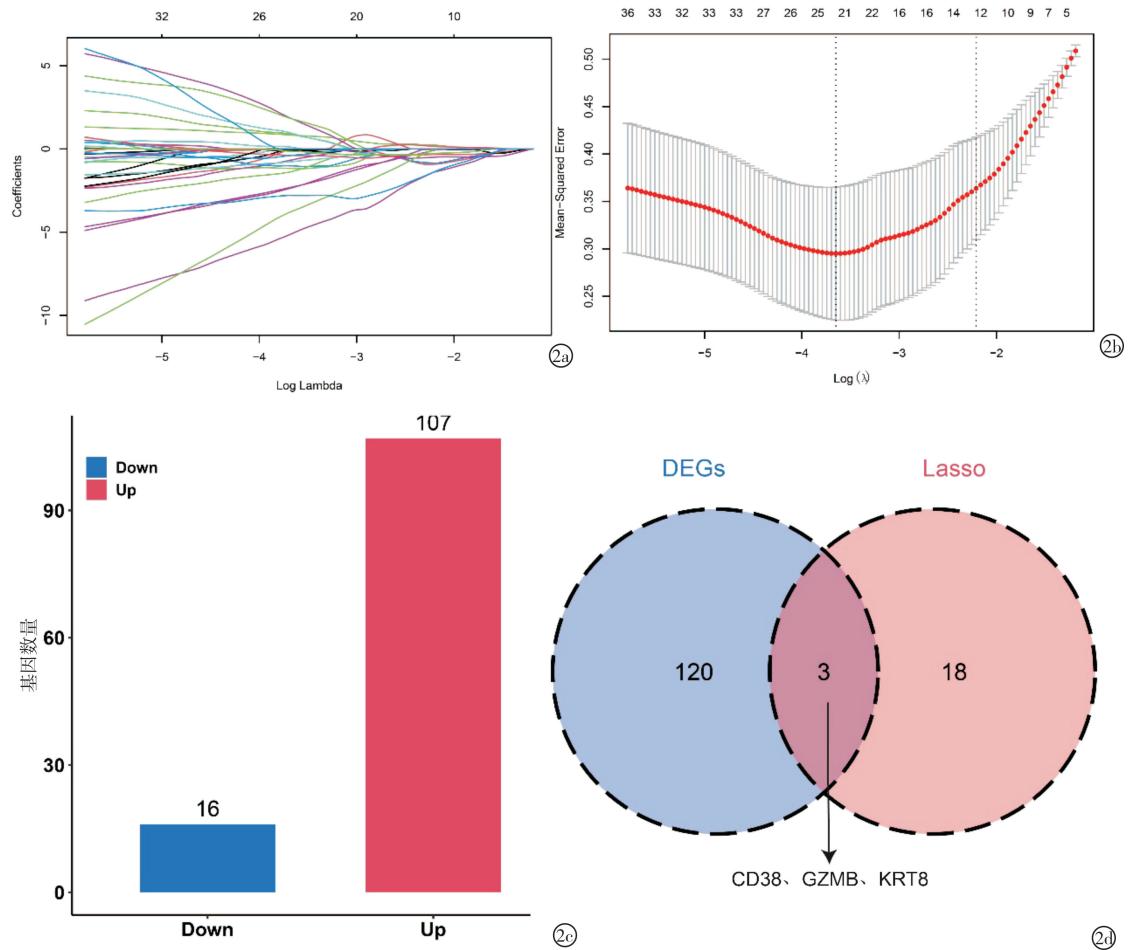
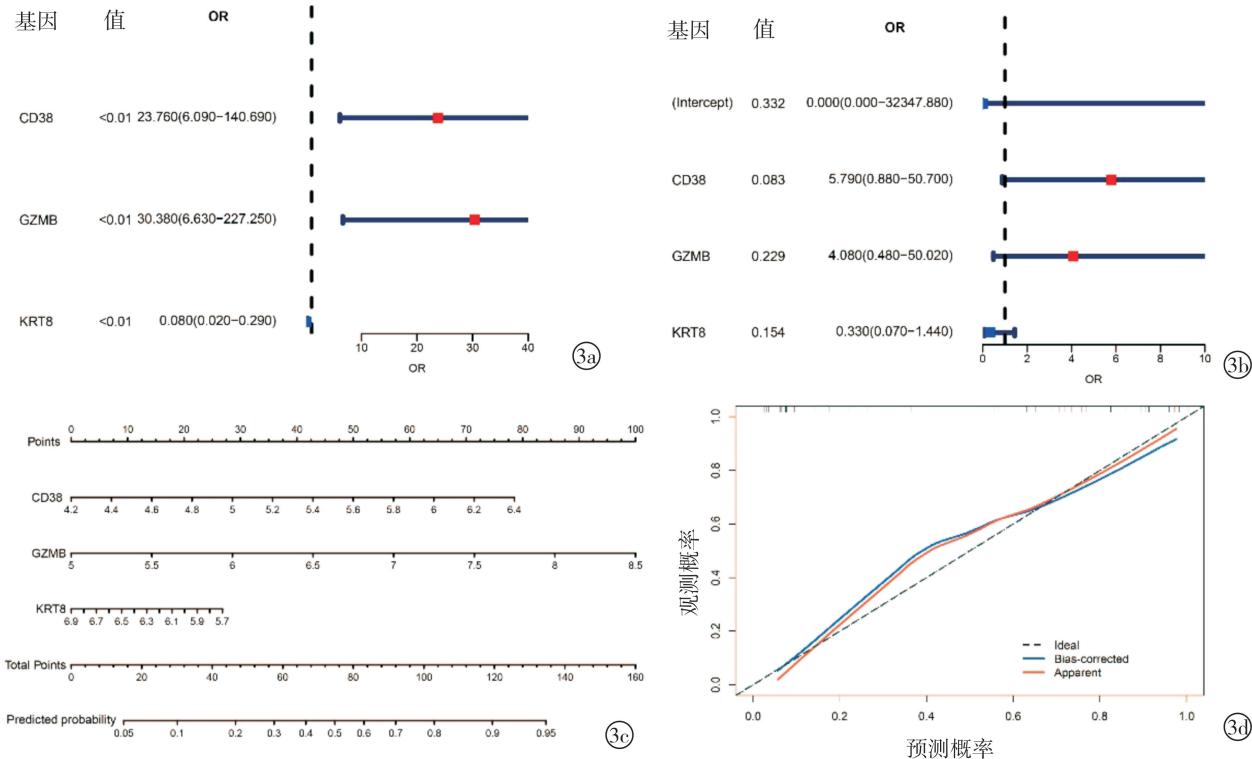


图 2 泛凋亡核心基因的筛选 a;Lasso 回归(Lasso Regression)系数路径图;b;Lasso 交叉验证(Lasso CV)结果图;c:差异基因数量;d;Lasso 与 DEG 交集韦恩图



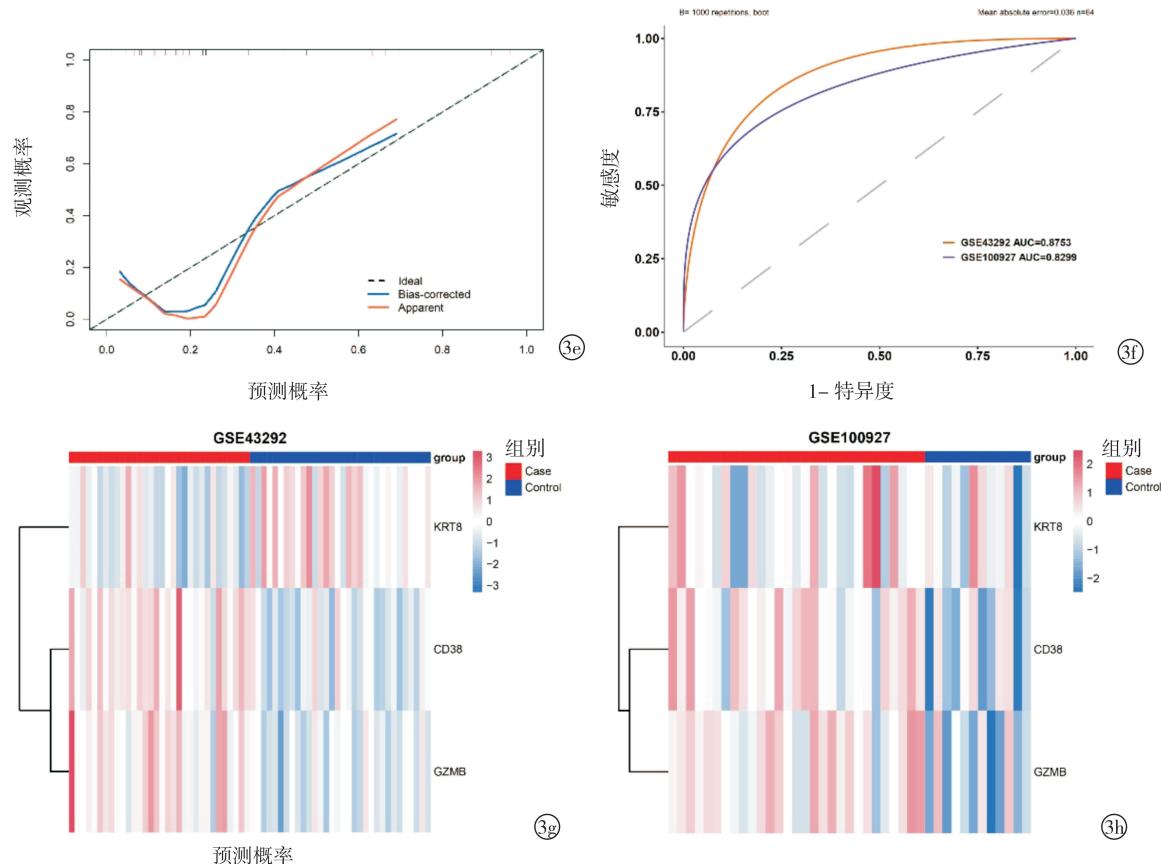
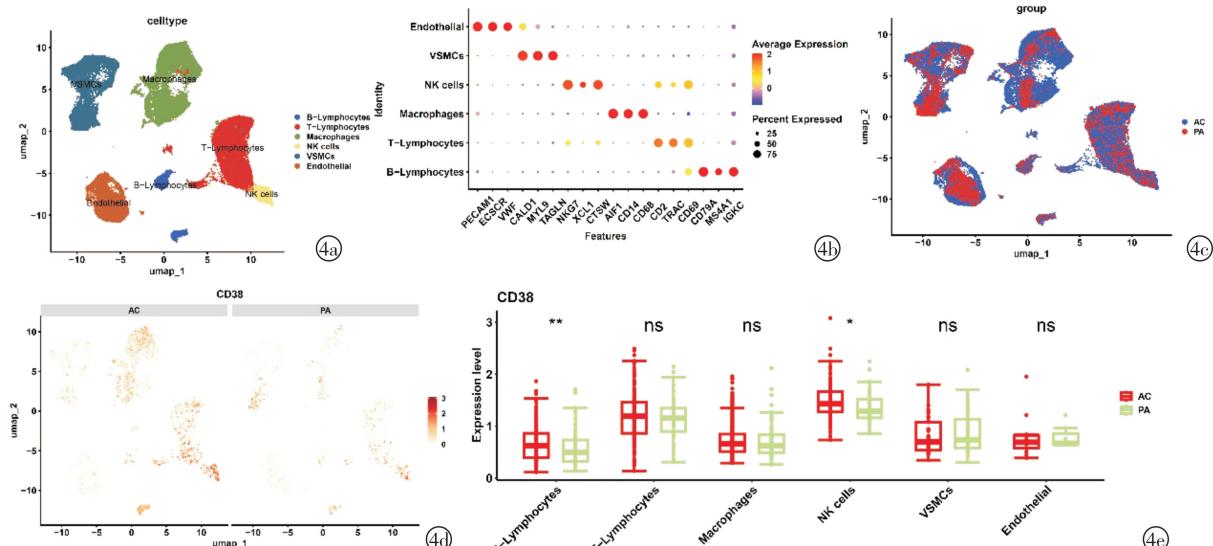


图 3 构建基于 CD38、GZMB 和 KRT8 的预测模型 a: 单因素逻辑回归图;b: 多因素逻辑回归图;c: 训练集列线图;d: 训练集校准曲线;e: 验证集校准曲线;f: 训练集与验证集 ROC 曲线;g: CD38、GZMB 和 KRT8 基因在训练集中的表达热图;h: CD38、GZMB 和 KRT8 基因在验证集中的表达热图

**2.4 CD38、GZMB 和 KRT8 的单细胞分析** 为了进一步探究 CD38、GZMB 和 KRT8 在动脉粥样硬化中的作用, 基于 GSE159677 数据集对这 3 个基因进行了单细胞分析。首先, 细胞注释分析结果显示, 该数据集主要由 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞、NK 细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞组成(图 4a)。另外, 对这些细胞的 Marker 基因进行了识别和分析(图 4b)。此外, 正常组和疾病组在上述细胞中

的分布上均存在差异, 疾病组的表达高于正常组(图 4c)。最后, 通过点图和箱图对 3 个基因的细胞分布情况进行了可视化。CD38 基因正常组和疾病组在 B 淋巴细胞和 NK 细胞中的表达存在显著差异(图 4d 和图 4e), GZMB 基因正常组和疾病组在 T 淋巴细胞中的表达存在显著差异(图 4f 和图 4g), KRT8 基因正常组和疾病组在 T 淋巴细胞中的表达存在显著差异(图 4h 和图 4i)。



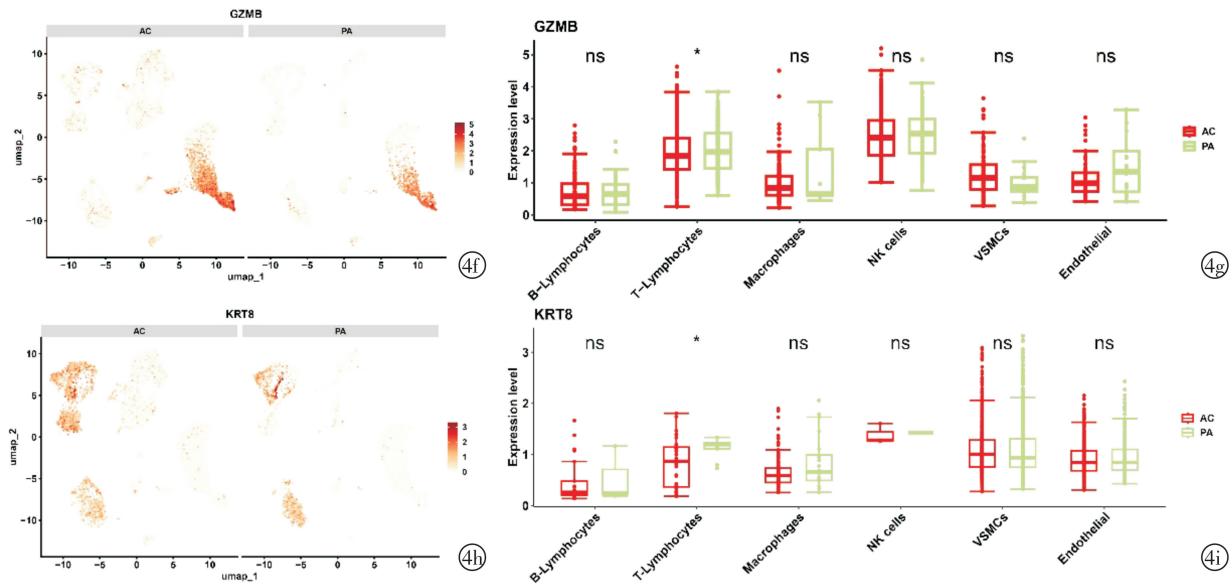


图 4 核心基因的单细胞分析 a:GSE159677 数据集细胞注释图;b:不同细胞的 Marker 基因图;c:疾病组和正常组的细胞组织分布图;d:CD38 基因的表达点图;e:CD38 在各个细胞中疾病组与正常组之间的分布差异;f:GZMB 基因的表达点图;g:GZMB 在各个细胞中疾病组与正常组之间的分布差异;h:KRT8 基因的表达点图;i:KRT8 在各个细胞中疾病组与正常组之间的分布差异 \*  $P < 0.05$  , \*\*  $P < 0.01$  , \*\*\*  $P < 0.001$  ; ns: 不显著

### 3 讨论

心血管疾病作为全球头号疾病杀手,已经严重威胁到人类的生命健康。尽管动脉粥样硬化不会直接导致患者的死亡,但若不及时遏制其发展极有可能导致更严重的后果,例如冠心病、中风等<sup>[22, 23]</sup>。因此,患者的准确诊断和治疗已经成为刻不容缓的问题。近年来,PCD 在动脉粥样硬化中的作用逐渐受到人们的关注。本研究基于 GEO 等公共数据库,并结合机器学习和单细胞分析筛选出泛凋亡核心基因并基于这些基因构建了动脉粥样硬化风险预测模型。

本研究通过 ROC 曲线分析了不同 PCD 方式的预测能力,其中坏死性凋亡的 AUC 值最高,提示其具有最优的预测能力。坏死性凋亡是一种非凋亡的细胞死亡,其发生旨在对病原体进行检测并诱导组织的修复<sup>[10]</sup>。坏死性凋亡的发生机制主要与肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、激活死亡受体<sup>[24]</sup>、Toll 样受体 4/3<sup>[25]</sup>以及胞浆核酸传感器<sup>[26]</sup>等肿瘤坏死受体有关。坏死性凋亡在动脉粥样硬化中的研究日趋成熟,人们认为坏死性凋亡在内皮细胞、平滑肌细胞及巨噬细胞中参与动脉粥样硬化的进展。在内皮细胞中,研究人员发现水通道蛋白 1 通过抑制受体结合丝氨酸苏氨酸激酶 3 和混合谱系激酶结构域假激酶的表达进一步抑制动脉粥样硬化的坏死性凋亡,从而对内皮细胞起到了修护作用<sup>[27]</sup>。在平滑肌细胞中,环状 RNA HIPK3 对动力蛋白相关蛋白 1 的靶向作用能够促进平滑肌细胞的坏死性凋亡,进而促进易损斑块的生成,并诱导动脉粥样硬化的发生<sup>[28]</sup>。在巨

噬细胞方面,研究人员发现 TLR4 与巨噬细胞标记物 CD68 在颈动脉动脉粥样硬化斑块中的分布高度重叠且其表达显著高于对照组,该结果暗示巨噬细胞中可能发生了坏死性凋亡<sup>[29]</sup>。我们的研究结果进一步证实了坏死性凋亡在动脉粥样硬化中的重要作用,并且对于疾病发生的风险具有预测效果,上述结果为我们的后续研究提供了思路和方向。

另外,我们基于 Lasso 与 DEG 分析筛选出泛凋亡核心基因:CD38、GZMB 和 KRT8,并将这 3 个核心基因纳入预测模型的构建,训练集与验证集的 ROC 曲线表明该预测模型具有灵敏的预测效能。CD38 在动脉粥样硬化中的作用仍然存在争议。一方面,CD38 基因敲除的小鼠的胶原沉积显著高于未敲除基因组,而胶原沉积能够促进动脉粥样硬化的进展,因此该实验结果提示 CD38 对疾病的抑制作用<sup>[30]</sup>;另一方面,CD38 能够阻断膳食天然营养素对动脉粥样硬化的保护作用<sup>[31]</sup>。我们的结果表明,CD38 的高表达与动脉粥样硬化的高风险相关,支持其促进疾病发展的作用。GZMB 在多个动脉粥样硬化组织中高表达,且被发现其缺失与疾病改善和患者生存率升高相关<sup>[32, 33]</sup>。机制方面,GZMB 能够加重 CD4<sup>+</sup> 自然杀伤 T 细胞诱导的动脉粥样硬化<sup>[33, 34]</sup>。这与我们的结果一致,即 GZMB 的表达越高,患者患病风险越高。KRT8 在动脉粥样硬化中的研究甚少,仅有研究鉴定出 KRT8 为冠状动脉疾病患者所特有的新型肽<sup>[35]</sup>。我们的研究为 KRT8 降低动脉粥样硬化的患病风险提供了新的证据。

本研究系统性地整合了多种 PCD 方式与动脉粥样硬化的关联,构建了较为稳健的风险预测模型,并验证了关键基因 CD38、GZMB 与 KRT8 的潜在作用,但仍存在以下局限性:其一,所有分析基于公开数据库,缺乏前瞻性临床样本的独立验证,存在样本异质性偏倚的可能;其二,虽然结合了转录组和单细胞数据,但未结合蛋白水平与空间转录组信息,限制了对基因表达空间异质性的深入理解;其三,研究采用的生物信息学方法虽然多样,但部分关键结果缺乏功能实验验证,难以确证其在动脉粥样硬化发生发展中的直接致病机制。因此,后续研究需结合临床样本和功能实验进一步验证本研究发现的可靠性与生物学意义。

综上所述,本研究系统评估了 PCD 在动脉粥样硬化发生中的作用及其潜在机制。通过整合 18 种 PCD 相关基因集,采用 ssGSEA 算法计算 PCDScore,筛选出与动脉粥样硬化显著相关的 PCD 类型,发现坏死性凋亡具有最优的预测能力。进一步结合 Lasso 回归与差异表达分析,筛选出 CD38、GZMB 和 KRT8 三种核心基因。构建的多因素逻辑回归模型在训练集和验证集中均表现出良好的预测性能。单细胞转录组分析显示,三种基因在特定免疫细胞中表达存在显著差异,提示其可能通过调控免疫微环境参与疾病进程。本研究揭示了 PCD 在动脉粥样硬化中的关键作用,并构建了具有临床潜力的预测模型,为疾病机制研究和风险评估提供了新的视角与理论依据。

### 【参考文献】

- [1] 张瑾怡, 张世忠. 心血管疾病与心理疾病流行病学及相关机制研究新进展 [J]. 中国全科医学, 2024, 27(8): 893-899.
- [2] Chen W, Li Z, Zhao Y, et al. Global and national burden of atherosclerosis from 1990 to 2019: trend analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Chinese Medical Journal, 2023, 136(20): 2442-2450.
- [3] Li Z, Yang Y, Wang X, et al. Comparative analysis of atherosclerotic cardiovascular disease burden between ages 20-54 and over 55 years: insights from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. BMC Medicine, 2024, 22(1): 303.
- [4] Fu J, Deng Y, Ma Y, et al. National and provincial-level prevalence and risk factors of carotid atherosclerosis in Chinese adults [J]. JAMA network open, 2024, 7(1): e2351225.
- [5] Tower J. Programmed cell death in aging [J]. Ageing Research Reviews, 2015, 23(Pt A): 90-100.
- [6] Galluzzi L, Vitale I, Warren S, et al. Consensus guidelines for the definition, detection and interpretation of immunogenic cell death [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(1): e000337.
- [7] Florey O, Kim SE, Overholtzer M. Entosis: cell-in-cell formation that kills through entotic cell death [J]. Current Molecular Medicine, 2015, 15(9): 861-866.
- [8] Jiang X, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(4): 266-282.
- [9] Mahapatra KK, Mishra SR, Behera BP, et al. The lysosome as an imperative regulator of autophagy and cell death [J]. Cellular and Molecular Life Sciences : CMLS, 2021, 78(23): 7435-7449.
- [10] Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death [J]. Mol Immunol, 2021, 18(5): 1106-1121.
- [11] Liu S, Yao S, Yang H, et al. Autophagy: Regulator of cell death [J]. Cell Death & Disease, 2023, 14(10): 648.
- [12] Mlynarczuk-Bialy I, Dziuba I, Sarnecka A, et al. Entosis: from cell biology to clinical cancer pathology [J]. Cancers, 2020, 12(9): 2481.
- [13] Taddei ML, Giannoni E, Fiaschi T, et al. Anoikis: an emerging hallmark in health and diseases [J]. The Journal of Pathology, 2012, 226(2): 380-393.
- [14] Wu J, He J, Liu Z, et al. Cuproptosis: Mechanism, role, and advances in urological malignancies [J]. Med Res Rev, 2024, 44(4): 1662-1682.
- [15] Bartoszewska E, Florek K, Zagórski K, et al. Methuosis, alkaliposis, and oxeiptosis and their significance in anticancer therapy [J]. Cells, 2024, 13(24): 2095.
- [16] Yang L, Guttman L, Dawson VL, et al. Parthanatos: mechanisms, modulation, and therapeutic prospects in neurodegenerative disease and stroke [J]. Biochem Pharmacol, 2024, 228: 116174.
- [17] Kunst C, Tümen D, Ernst M, et al. Paraptosis-a distinct pathway to cell death [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(21): 11478.
- [18] Thiam HR, Wong SL, Wagner DD, et al. Cellular mechanisms of NETosis [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2020, 36: 191-218.
- [19] Tang D, Kang R, Berghe TV, et al. The molecular machinery of regulated cell death [J]. Cell Research, 2019, 29(5): 347-364.
- [20] Wei Y, Lan B, Zheng T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis [J]. Nature Communications, 2023, 14(1): 929.
- [21] Hu G, Yuan Z, Wang J. Autophagy inhibition and ferroptosis activation during atherosclerosis: Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  inhibitor PX-478 alleviates atherosclerosis by inducing autophagy and suppressing ferroptosis in macrophages [J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114333.
- [22] Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis [J]. J AM COLL CARDIOL, 2006, 47(8 Suppl): C7-12.
- [23] Libby P. The changing landscape of atherosclerosis [J]. Nature, 2021, 592(7855): 524-533.
- [24] Holler N, Zarz R, Micheau O, et al. Fas triggers an alternative, caspase-8-independent cell death pathway using the kinase RIP as effector molecule [J]. Nature Immunology, 2000, 1(6): 489-495.
- [25] He S, Liang Y, Shao F, et al. Toll-like receptors activate programmed necrosis in macrophages through a receptor-interacting kinase-3-mediated pathway [J]. PROC NATL ACAD SCI USA, 2011, 108(50): 20054-20059.
- [26] Lim J, Park H, Heisler J, et al. Autophagy regulates inflammatory programmed cell death via turnover of RHIM-domain proteins [J]. eLife, 2019, 8: E44452.

- [27] Wang P, Zheng L, Yang Y, et al. AQP1 affects necroptosis by targeting RIPK1 in endothelial cells of atherosclerosis [J]. Vasc Health Risk Manag, 2025, 21:139-152.
- [28] Li X, Yang Y, Wang Z, et al. CircHIPK3 targets DRP1 to mediate hydrogen peroxide-induced necroptosis of vascular smooth muscle cells and atherosclerotic vulnerable plaque formation [J]. J Adv Res, 2025, 69:329-341.
- [29] Neels JG, Gollentz C, Chinetti G. Macrophage death in atherosclerosis: potential role in calcification [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14:1215612.
- [30] Bao JX, Zhang QF, Wang M, et al. Implication of CD38 gene in autophagic degradation of collagen I in mouse coronary arterial myocytes [J]. Frontiers in Bioscience (Landmark edition), 2017, 22 (4): 558-569.
- [31] Wang YJ, Gaul DS, Gorica E, et al. NAD(+) boosting increases atherosclerotic plaques and inflammation in Apoe knockout mice [J]. Atherosclerosis, 2025, 404:119188.
- [32] Zeglinski MR, Granville DJ. Granzymes in cardiovascular injury and disease [J]. Cellular Signalling, 2020, 76:109804.
- [33] Choy JC, McDonald PC, Suarez C, et al. Granzyme B in atherosclerosis and transplant vascular disease: association with cell death and atherosclerotic disease severity [J]. Mod Pathol, 2003, 16 (5): 460-470.
- [34] Li Y, To K, Kanellakis P, et al. CD4+ natural killer T cells potently augment aortic root atherosclerosis by perforin- and granzyme B-dependent cytotoxicity [J]. Circulation Research, 2015, 116 (2): 245-254.
- [35] Mihailovic PM, Lio WM, Herscovici R, et al. Keratin 8 is a potential self-antigen in the coronary artery disease immunopeptidome: A translational approach [J]. PloS One, 2019, 14(2): e0213025.

(收稿日期:2025-05-10;修回日期:2025-07-18)

(本文编辑:侯晓林)

## 《实用医院临床杂志》论文撰写要求

1. 文题:力求简明、醒目,反映文章的主题。中文文题以 20 个汉字以内为宜,必要时可加副标题,题名中应避免使用非公知公用的缩略语、字符、代号及结构式和公式。

2. 作者:作者姓名在文题下按序排列,排序在投稿时确定,在编排过程中不再变更。中国作者姓名的汉语拼音采用姓前名后,中间为空格,姓氏的全部字母大写,复姓连写。外国作者姓名写法遵照国际惯例。作者单位名称(列出科室)、地址及邮编列于作者姓名之下一行。不同单位的作者,在姓名右上角加注不同的阿拉伯数字序号,工作单位序号与作者序号应一致。作者简介附在文后,文章的第一作者可按以下顺序简介:姓名、出生年、性别、民族、籍贯、学历/学位、职称、主要社会兼职及研究方向。

3. 摘要:论著须附中外文摘要,摘要(Abstract)必须包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)四部分,采用第三人称叙述,不用“本文”等主语。中文摘要不超过 300 字。英文摘要应与中文摘要一致,400 个实词左右。

4. 关键词:中外文摘要下分别列关键词。尽量采用美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》的医学主题词表(MeSH)中所列的词。一般列出 2~8 个关键词,各词汇之间空一格,用分号“;”隔开。

5. 文内标题层次:使用国际通用的阿拉伯数字分级连续编号的国际层次序号表示法。不同层次的数字之间用小圆点“.”相隔,末位数字后不加点号,各层次的序号均左顶格起排书写,后空一个字接写标题。

6. 计量单位:参考《中华人民共和国法定计量单位》,并以单位符号表示。血压计量单位使用毫米汞柱(mmHg)。首次出现时用括号加注与 kPa 换算系数。单位符号中表示相除的斜线不能多于一条,如 mg/kg/d 应为 mg/(kg·d)。中药计量单位,1 钱以 3g 计,1 两以 30g 计。

7. 数字:按《出版物上数字用法的规定》。公历世纪、年代、年、月、日、时刻和计数、计量均用阿拉伯数字。书写百分数范围,前一个数字的百分符号不能省略,如:5%~30%,不要写成 5~30%。书写百分数的公差,中心值与公差用圆括号括起,其后写“%”,如:(65±2)%,不得写作“65±2%”。附带尺寸单位的数值相乘,按下列方式书写:4cm×3cm×5 cm,而不用 4×3×5cm<sup>3</sup>。

8. 统计学符号:按《统计学名词及符号》的有关规定书写,常用如下:样本的算术平均数用  $\bar{x}$ (英小斜)表示,不用 X(英大斜)或 M;标准差 s(英小斜),不用 SD;标准误用  $s_x$ (英小斜),不用 SE 或 SEM, t 检验用 t(英小斜);F 检验用 F(英大斜);卡方检验用  $\chi^2$ (希小斜);相关系数用 r(英小斜);自由度用 v(纽)(希小斜);概率用 P(英大斜);样本数用 n(英小斜)。

9. 图表:每幅图分别按其在正文中出现的先后次序连续编码。全文只有 1 幅图时图序写作图 1,只有 1 个表时表序写作表 1。每幅图(表)应冠有图(表)题。说明性的资料置于图(表)下方注释中,并在注释中说明图表中使用的全部非公知公用的缩略语。本刊采用三横线表(顶线、表头线、底线)。线条图应墨绘在白纸上,高宽比例为 5:7 左右。照片图要求有良好的清晰度和对比度。图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在照片上。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。图表中如有引自他刊者,应注明出处。