

本文引用: 陈焱, 徐清, 周庆志, 等. 残余胆固醇与心血管疾病风险的研究现状[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(7): 640-644. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.07.014.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-07-0640-05

残余胆固醇与心血管疾病风险的研究现状

陈焱^{1,2}, 徐清¹, 周庆志¹, 陈胜岳¹, 吕志博¹, 赵昕¹

(1. 大连医科大学附属第二医院心血管内科, 辽宁省大连市 116027; 2. 锦州医科大学研究生院, 辽宁省锦州市 121000)

[关键词] 残余胆固醇; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 富含甘油三酯脂蛋白; 危险因素

[摘要] 残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)所趋使的残余风险近来被欧美等国家高度重视。相比于传统血脂四项(低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇), RC在动脉粥样硬化性心脏病、支架内再狭窄、主动脉瓣狭窄等多种心血管疾病中有着非常重要的预测价值, 并且这种预测价值是独立于传统血脂四项的。重视及调控残余胆固醇水平对于改善这些心血管疾病患者的预后具有重要意义。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research status of remnant cholesterol and cardiovascular disease risk

CHEN Yan^{1,2}, XU Qing¹, ZHOU Qingzhi¹, CHEN Shengyue¹, LYU Zhibo¹, ZHAO Xin¹

(1. Department of Cardiovascular Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116027, China; 2. Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

[KEY WORDS] remnant cholesterol; coronary atherosclerotic heart disease; triglyceride-rich lipoprotein; risk factors

[ABSTRACT] The residual risk of remnant cholesterol (RC) has been highly valued by Europe and the United States recently. Compared with the traditional four blood lipids (low-density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol), remnant cholesterol has a very important predictive value in various cardiovascular diseases such as atherosclerotic heart disease, in-stent restenosis, and aortic stenosis, and this predictive value is independent of the traditional four blood lipids. Attaching importance to and regulating remnant cholesterol levels is very necessary to improve the prognosis of cardiovascular disease.

近年来,已有不少研究指出对于存在心脏代谢问题的患者而言,即使在严格控制低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平的条件下,患者仍有较高的发生心血管事件的风险^[1]。Khetarpal等^[2]将LDLC控制在目标水平后患者仍出现心血管事件的风险定义为残余风险,并且认为残余风险的主要来源为残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)。这提示对于存在心脏代谢问题的患者在关注传统血脂四项的基础上,也需注意监测RC、RC/高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)比值、非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-

HDL)、载脂蛋白A(apolipoprotein A, ApoA)、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB)、脂蛋白(a)等指标。其中RC这一新兴的血脂指标在动脉粥样硬化性心脏病(arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)中扮演着重要的角色。

1 RC 的介绍

1.1 血脂成分间的相互关系及 RC 的定义

血脂是血液中所有脂质的总称,主要包含胆固醇、甘油三酯(triglyceride, TG)、磷脂及脂肪酸等。由于血脂是不溶于水的,因此在血液中血脂需要与

[收稿日期] 2021-07-07

[修回日期] 2021-11-18

[基金项目] 科技部国家重点研发计划“主动健康和老龄化科技应对”重点专项(2020YFC2004701)

[作者简介] 陈焱, 硕士研究生, 主要研究方向为血脂代谢及冠心病, E-mail: 604780228@qq.com。通信作者赵昕, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为高血压前期及冠心病的介入治疗, E-mail: zx81830@163.com。

载脂蛋白结合形成特殊的复合物——脂蛋白。临床上常见的 LDLC、HDLc、极低密度脂蛋白胆固醇 (very low-density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、中间密度脂蛋白胆固醇 (intermediate density lipoprotein, IDLC) 都是以脂蛋白的形式存在的。而 RC 是基于所有富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL) 中的胆固醇含量, 即总胆固醇 (total cholesterol, TC) 减去 HDLC 和 LDLC 后, 由空腹状态下 IDL 和 VLDL 中的胆固醇含量与非空腹状态下乳糜微粒 (chylomicron, CM) 中的胆固醇含量所构成。由于大多数人全天都是有规律地进食, 因此非空腹的脂质浓度可能会更好地反映人体血液中平均的脂质水平^[3]。已有研究表明, 尽管空腹 RC 与非空腹 RC 都可以用于预测缺血性心脏病的发生风险, 但非空腹 RC 的预测效能更佳^[4]。TG 主要存在于 CM 和 VLDL 核心中, 二者统称为 TRL。TRL 主要通过脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 的作用, 逐渐水解去除大量 TG、磷脂和载脂蛋白 C, 并经胆固醇酯转移蛋白 (cholesterol ester transfer protein, CETP) 作用, 摄取胆固醇酯与载脂蛋白 E, 形成比其初生前体更小更致密, 但富含载脂蛋白 E 与胆固醇 (酯) 的 CM 残粒与 VLDL 残粒, 即脂蛋白残粒 (remnant lipoprotein, RLP), 这些脂蛋白残粒中的胆固醇含量就是 RC。

1.2 测量与计算

值得注意的是, 目前对 RC 尚无统一的定义。由于大分子的异质性, 在分别使用超速离心、琼脂糖凝胶电泳和免疫分离的研究中, 血浆 RC 水平显著不同, 表明其灵敏度存在差异。测量所得的 RC 为 MRC (measured remnant cholesterol), 尤其是通过上述方法来测量 RC 耗费较大, 无法在临床中推广。2019 年欧洲动脉粥样硬化协会血脂异常管理指南中建议使用 TC 减去 HDLC 及 LDLC 来计算 RC^[5]。计算所得的 RC 为 CRC (calculated remnant cholesterol)。已有研究报道使用 CRC 替代 MRC 是可行的, 尤其是在 TG 水平 > 1.7 mmol/L 时, 且当 TG 处于一定水平时, $MRC = CRC$ ^[6], 只是具体 TG 处于何水平时测量所得的 RC 与实验所获得的 RC 能够相等, 还需要进行更大规模的研究才能够准确得出这一界值。但该研究结果已经证实, 通过计算所得的 RC 完全可以应用于临床之中, 其预测效能不低于测量所得的 RC。

2 RC 致 ASCVD 的机制

越来越多的证据表明, RC 能够汇聚多种促动

脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 因子, 包括单核细胞活化、促炎症细胞因子上调和促血栓形成因子生成增加。虽然 RC 是富含甘油三酯的脂蛋白中的胆固醇含量, 但是 TG 本身不太可能是 As 的原因, 因为 TG 可被体内大多数细胞所降解, 因此不会在斑块中积累。而 TRL 中的胆固醇 (即 RC) 更有可能是导致一系列心血管疾病的主要原因^[7]。

目前对 RC 致 ASCVD 的机制有以下解释: ① RC 也可以像 LDLC 那样进入动脉内膜, 但是速度比 LDLC 慢。由于 TRL 体积较大, 因此进入容易受限制, 当这些 TG 被分解后, 其中的胆固醇便在内膜中蓄积, 导致 As, 最终发展为 CAD^[4]; ② RC 被发现是血浆中主要的氧化脂蛋白, 它不像 LDLC 那样需在体外进一步氧化, 但又与 LDLC 同样具有促炎和促 As 作用; ③ RC 能引起低度炎症^[8], 其机制可能在于 RC 残留物表面的脂蛋白脂肪酶导致游离脂肪酸, 单酰甘油和其他分子的释放, 这些分子都有可能局部损伤及炎症。而且该研究发现 RC 每升高 1 mmol/L, 人体血清中 CRP 水平就会随之升高 37%。这说明 RC 与炎症之间也存在密切的联系, 而低度炎症反应是导致 As 进展的重要原因之一; ④高水平的 RC 可能与内皮损伤后的动脉壁炎症有关, 持续的炎症刺激可能导致血管平滑肌细胞过度增殖及新生内膜增生; ⑤2019 年欧洲动脉粥样硬化协会的在其血脂异常管理指南中指出, 降脂治疗的临床获益可能源于包含 ApoB 脂质颗粒数目的减少, 这其中脂质颗粒数目主要是指 RC 颗粒数目的减少。这也可以在一定程度上解释为何 RC 与多种心血管疾病的发生风险增加有关^[5]。上述关于 RC 的致 ASCVD 机制可以解释接下来其在缺血性心脏病 (ischemic heart disease, IHD)、支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR)、主动脉瓣狭窄等疾病中的致病原因。

3 RC 在各类心血管疾病中的研究进展

3.1 非空腹 RC 是导致 IHD 心脏病的独立危险因素

一项纳入 73 513 例丹麦人, 经过 34 年随访, 终点为 IHD 的大规模前瞻性临床研究发现^[9], 非空腹 RC 每升高 1 mmol/L, IHD 的风险将增加 2.8 倍, 且这一结果与 HDLC 的水平无关。另一项采取孟德尔随机化的方法对存在 ApoA5 基因遗传变异的高甘油三酯血症的患者进行研究, 试图明确高甘油三酯血症中 RC 水平的上升是否与心肌梗死相关。所得到的结论与观察性研究一致, 与基因变异有关的非

空腹 RC 每升高 1 倍, 患者心肌梗死风险增加 2.23 倍^[10]。在诊断为心肌梗死和缺血性卒中的个体中, RC 每下降 0.8 mmol/L 可将二级预防中的复发性主要不良心脏事件(major adverse cardiovascular event, MACE)的发生风险降低 20%。同时有研究表明对于糖尿病前期的患者而言, 如果其 RC 水平明显升高, 那么其发生复发性 MACE 的风险要高于高水平 RC 伴糖尿病的患者^[11]。无论是观察性研究还是遗传性研究, 都为非空腹 RC 升高导致 IHD 的结局提供了确切的依据, 且这种致病风险似乎比传统意义上的 LDLC 更高。

3.2 RC 是 ISR 的强有力预测因子

以往大量临床研究都在观察 LDLC 与 ISR 的关系。通过严格规范的降脂治疗也极大改善了经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)术后患者的预后。可即使将 LDLC 控制在理想标准的前提下, ISR 的发生率依然在 3%~20% 之间, 这就提示在 ISR 的发生因素中, 仍有其他危险因素未被发现。随着 RC 对 As 及 CAD 的影响逐渐被重视, 已有部分研究着眼于 RC 与 ISR 之间的关系。一项纳入 2 701 例 CAD 合并 2 型糖尿病的观察性队列研究表明, RC 是 ISR 发生的独立危险因素^[12]。但该项研究的患者均合并有糖尿病, 而糖尿病本身也是导致 ISR 的重要因素。另一项纳入 612 例经过 6~24 个月随访的研究同样也证实了 RC 升高是导致 ISR 的独立危险因素, 且该研究还将 RC 合并糖尿病组与 RC 不合并糖尿病组进行了亚组分析, 结果表明, RC 合并糖尿病的患者其发生 ISR 的风险为 4.154 倍, 而 RC 无糖尿病的患者其发生 ISR 的风险为 4.455 倍, 这也更加证实了 RC 在 ISR 的进展中发挥着重要的作用^[11]。目前认为 RC 导致 ISR 的机制和原因与其导致 As 进展相同。行 PCI 术采用药物洗脱支架的患者其发生 ISR 的主要原因为新内膜增生及炎症反应。而已有研究表明 RC 可上调炎症因子的释放, 同时这些胆固醇颗粒可以在动脉内膜中进一步沉积, 促使 As 进展及引发再狭窄的发生。支架内再狭窄是影响 CAD 患者预后及增加患者经济负担的重要原因。尽管在药物洗脱支架时代, 支架内再狭窄的发生率相比于金属裸支架时代已有明显的下降, 但是其发生率仍然在 10% 左右。而且 ISR 一旦发生, 多数患者都需要进行再次手术, 但无论是单纯的球囊扩张还是再次置入支架, 似乎都难以达到最满意的治疗效果。因此在置入支架后通过监测患者 LDLC 及 RC 的数值变化对于降低 ISR 的发生风险, 显著改善患者的预后状况具有重

要价值。

3.3 RC 是导致主动脉瓣狭窄的独立危险因素

主动脉瓣狭窄是最常见的心脏瓣膜疾病, 在 80 岁以上的老年人群中其发病率近乎达到 10%^[13]。一项纳入了哥本哈根 108 559 例丹麦白种人的前瞻性队列研究通过测定其血浆 TG、RC 及 16 种遗传变异基因, 中位随访时间 8.7 年, 结果表明在经过多因素 Cox 回归后, 与 RC 水平 <0.5 mmol/L 的患者相比, RC 水平在 0.5~0.9 mmol/L、1.0~1.4 mmol/L、1.5~1.9 mmol/L、以及 ≥2.0 mmol/L 的患者其风险比为 1.06、1.31、1.43、1.48, 遗传性分析也与观察性研究的结论一致^[14]。这可能是由于富含甘油三酯脂蛋白中的胆固醇颗粒浸润到主动脉瓣内膜中损伤了血管内皮的功能, 还有可能是由于 RC 引发的炎症反应导致主动脉瓣钙化。这项大规模的前瞻性队列研究证实了高水平的 RC 是促进主动脉瓣狭窄发生的重要因素之一。

3.4 RC 能加快高血压病的进展速度

既往研究证实血压正常的人群若伴有高水平的 RC, 那么其 10 年后发生高血压的风险会明显增加^[15]。其发生机制可能如下: ①TRL 可能会通过内外两种不同方式来促进醛固酮的分泌及表达, 进而促进高血压的发生^[16-19]。例如 TRL 可诱导脂肪细胞分泌瘦素及脂联素等激素来促进醛固酮分泌, 同时其自身的氧化颗粒也可以直接促进醛固酮的分泌; ②TRL 经过修饰后形成比其初生前体更小、更致密的 RLP, 其中的胆固醇含量即为 RC。RLP 可以直接损害动脉血管的舒张功能^[20-21], 另一方面其也会诱导炎症反应, 刺激收缩性因子的产生^[8, 22]; ③前已述 RC 会通过一系列反应促进 As 进展且其致 As 的速度更快。因此当人体血管发生粥样硬化性改变后, 心脏不得不以更高的收缩力及更大的搏出量才能满足这些血管所支配器官的血液供应, 这样自然也会导致人体血压升高。

4 控制 RC 的药物治疗方案与未来干预

目前临床降脂治疗的重点仍放在降低 LDLC 上。已有的降脂药物包括他汀类、胆固醇吸收抑制剂、贝特类、烟酸类、PCSK9 抑制剂等, 但对于降低 RC 的治疗方案并无统一的定论。部分临床随机对照试验表明, 辛伐他汀与依折麦布联合使用, 相比于单独使用辛伐他汀而言, 可以在更大程度上降低 RC 水平^[23]。REDUCEIT 试验^[24]显示, 空腹 TG 为 135~499 mg/dL 的高危患者在接受乙基二十碳五

烯酸治疗后,5 年 ASCVD 的相对风险降低了约 25%。但是 TG 的升高只是 RC 升高的标志,TG 本身并非导致 ASCVD 的原因,因为其最终被分解代谢,而不会像胆固醇那样在动脉内膜中沉积,所以这类患者最终是获益于 RC 水平的下降。PCSK9 使得可用的 LDL 受体减少,干扰 LDL 的清除过程。而 VLDL 在人体内只要通过一定时间即可转化为 LDL,这时因 PCSK9 的干扰会导致 VLDL 与 IDL 清除过程受阻,PCSK9 抑制剂可以阻止 PCSK9 对 LDL 受体的影响,进而促进 RLP 的清除,但 PCSK9 抑制剂对于高甘油三酯血症人群的降 TG 效果并不理想^[25]。随着具有高度特异性靶点的新型降脂药物的出现,只通过测定 non-HDL-C 或 ApoB 水平来全面评估所有致 As 胆固醇和脂蛋白是不够的。事实上,准确测量每种致动脉硬化胆固醇组分的相对作用可能对个性化降脂治疗策略至关重要。

5 小 结

越来越多的证据表明 RC 是动脉粥样硬化和 CAD 的重要危险因素。就目前的研究来看,只把降脂治疗的重点放在 LDL-C 上似乎已经无法满足改善 CAD 患者预后及预防不良心脑血管事件发生的需求。RC、non-HDL-C、ApoB、脂蛋白(a)、LDL-P 等指标更能在深层次上反应患者的预后状况及发病风险。虽然 RC 的提出并不能否认 LDL-C 在 As 过程及 IHD 中的关键地位,但是在关注传统脂质四项的基础上,重视 RC 确实可以对患者的临床预后及主要不良心血管事件的预测起到重要作用,这种预测不单单局限于 CAD 本身,还可以评估 CVD 患者的全身风险,如缺血性脑卒中、外周动脉疾病等。控制 RC 对改善 As、IHD、ISR 以及主动脉瓣狭窄等 CVD 具有重要意义。

[参考文献]

- [1] CHAPMAN M J, GINSBERG H N, AMARENCO P, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1345-1361.
- [2] KHETARPAL S A, RADER D J. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): e3-e9.
- [3] NORDESTGAARD B G, LANGSTED A, FREIBERG J J. Nonfasting hyperlipidemia and cardiovascular disease [J]. *Curr Drug Targets*, 2009, 10(4): 328-335.
- [4] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9943): 626-635.
- [5] FRANCOIS M, BAIGENT C, ALBERICO L C, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [J]. *Russian J Cardiol*, 2020, 25(5): 3826.
- [6] CHEN J, KUANG J, TANG X, et al. Comparison of calculated remnant lipoprotein cholesterol levels with levels directly measured by nuclear magnetic resonance [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 132.
- [7] NORDESTGAARD B G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 547-563.
- [8] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A A. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation [J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1298-1309.
- [9] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436.
- [10] JORGENSEN A B, FRIKKE-SCHMIDT R, WEST A S, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1826.
- [11] CAO Y X, ZHANG H W, JIN J L, et al. The longitudinal association of remnant cholesterol with cardiovascular outcomes in patients with diabetes and pre-diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 104.
- [12] QIN Z, ZHOU K, LI Y P, et al. Remnant lipoproteins play an important role of in-stent restenosis in type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention: a single-centre observational cohort study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 11.
- [13] EVEBORN G W, SCHIRMER H, HEGGELUND G, et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study [J]. *Heart*, 2013, 99(6): 396-400.
- [14] KALTOFT M, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2288-2299.
- [15] KASAHARA A, ADACHI H, HIRAI Y, et al. High level of plasma remnant-like particle cholesterol may predispose

- to development of hypertension in normotensive subjects [J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(6): 793-798.
- [16] ARMITAGE J A, BURKE S L, PRIOR L J, et al. Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a high-fat diet[J]. *Hypertension*, 2012, 60(1): 163-171.
- [17] VOGT B, BOCHUD M, BURNIER M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome [J]. *Semin Nephrol*, 2007, 27(5): 529-537.
- [18] BRIONES A M, CAT A N, CALLERA G E, et al. Adipocytes produce aldosterone through Calcineurin-dependent signaling pathways implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction [J]. *Hypertension*, 2012, 59(5): 1069.
- [19] XU J, QU P, DU X, et al. Change in postprandial level of remnant cholesterol after a daily breakfast in Chinese patients with hypertension [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 685385.
- [20] FUNADA J, SEKIYA M, HAMADA M, et al. Postprandial elevation of remnant lipoprotein leads to endothelial dysfunction [J]. *Circ J*, 2002, 66(2): 127-132.
- [21] DOI H, KUGIYAMA K, OHGUSHI M, et al. Membrane active lipids in remnant lipoproteins cause impairment of endothelium-dependent vasorelaxation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19(8): 1918-1924.
- [22] WANG L, GILL R, PEDERSEN T L, et al. Triglyceride-rich lipoprotein lipolysis releases neutral and oxidized FFAs that induce endothelial cell inflammation [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(2): 204-213.
- [23] NAKAMURA T, HIRANO M, KITTA Y, et al. A comparison of the efficacy of combined ezetimibe and statin therapy with doubling of statin dose in patients with remnant lipoproteinemia on previous statin therapy [J]. *J Cardiol*, 2012, 60(1): 12-17.
- [24] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 11-22.
- [25] ROSENSON R S, DAVIGLUS M L, HANDELSMAN Y, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(6): 948-958.
- (此文编辑 秦旭平)

(上接第 579 页)

- [10] 舒刘芳, 姜希娟, 杨琳, 等. 血管平滑肌细胞表型转换对动脉粥样硬化的作用研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(1): 99-102.
- SHU L F, JIANG X J, YANG L, et al. Phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis [J]. *Chin J Arterioscler*, 2018, 26(1): 99-102.
- [11] WANG Y X, WANG J, WANG C, et al. Functional expression of transient receptor potential vanilloid related channels in chronically hypoxic human pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *J Membr Biol*, 2008, 223(3): 151-159.
- [12] PARPAITE T, CARDOUAT G, MAUROUX M, et al. Effect of hypoxia on TRPV1 and TRPV4 channels in rat pulmonary arterial smooth muscle cells [J]. *Pflugers Arch*, 2016, 468(1): 111-130.
- [13] ZHAO L, ZHANG X, KUANG H, et al. Effect of TRPV1 channel on the proliferation and apoptosis in asthmatic rat airway smooth muscle cells [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(7): 283-294.
- [14] TROIDL C, NEF H, VOSS S, et al. Calcium-dependent signalling is essential during collateral growth in the pig hind limb-ischemia model [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(1): 142-151.
- [15] DEWENTER M, VON DER LEITH A, KATUS H A, et al. Calcium signaling and transcriptional regulation in cardiomyocytes [J]. *Circ Res*, 2017, 121(8): 1000-1020.
- [16] WANG C, LI J F, ZHAO L, et al. Inhibition of SOC/Ca²⁺/NFAT pathway is involved in the anti-proliferative effect of sildenafil on pulmonary artery smooth muscle cells [J]. *Respir Res*, 2009, 10(1): 123.
- [17] ZHANG B, CHEN L, BAI Y G, et al. miR-137 and its target T-type CaV3.1 channel modulate dedifferentiation and proliferation of cerebrovascular smooth muscle cells in simulated microgravity rats by regulating calcineurin/NFAT pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(3): e12774.
- [18] GRILLO M A, GRILLO S L, GERDES B C, et al. Control of neuronal ryanodine receptor-mediated calcium signaling by calsenilin [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(1): 525-534.
- [19] PAGIATAKIS C, GORDON J W, EHYAI S, et al. A novel RhoA/ROCK-CPI-17-MEF2C signaling pathway regulates vascular smooth muscle cell gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(11): 8361-8370.
- [20] XU Z L, HAN Y M, LIU J Y, et al. miR-135b-5p and miR-499a-3p promote cell proliferation and migration in atherosclerosis by directly targeting MEF2C [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12276.
- (此文编辑 曾学清)