

本文引用: 陈 诚, 张 钺, 彭 瑜, 等. 血管平滑肌细胞表型的成骨转换与血管钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(7): 627-633. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.07.011.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-07-0627-07

· 文献综述 ·

血管平滑肌细胞表型的成骨转换与血管钙化

陈 诚¹, 张 钺^{2,3}, 彭 瑜^{2,3}, 牛小伟^{2,3}

1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州市 730000; 2. 兰州大学第一医院心内科, 甘肃兰州市 730000;

3. 兰州大学第一医院心脏中心, 甘肃兰州市 730000

[摘 要] 血管钙化是血管壁中钙盐沉积的过程, 导致血管硬化和失去弹性。它通常发生在中老年人, 尤其是患有动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和慢性肾脏疾病等疾病患者。血管钙化是一个主动的过程, 其中平滑肌细胞的成骨转换是重要事件之一。这些细胞在钙化过程中释放钙离子, 导致钙盐的沉积, 形成钙化斑块。血管钙化受多种因素调节, 包括高磷、高钙水平及氧化应激、机械应力等。此外, 中医药研究在减轻血管钙化方面显示出潜力, 例如灵芝孢子粉和其衍生物, 三七、黄芩素、根皮素、雷公藤甲素等。这些研究为进一步理解和干预血管钙化提供了重要的证据, 并揭示了一些潜在的抑制因子, 可以作为未来治疗血管钙化的研究方向。

[关键词] 动脉粥样硬化; 血管钙化; 血管平滑肌细胞; 血管平滑肌细胞成骨转换

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

Osteogenic transition of vascular smooth muscle cells phenotype and vascular calcification

CHEN Cheng¹, ZHANG Zheng^{2,3}, PENG Yu^{2,3}, NIU Xiaowei^{2,3}

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Cardiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 3. Heart Center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

[ABSTRACT] Vascular calcification refers to the process of calcium salt deposition in the blood vessel wall, leading to vascular stiffening and loss of elasticity. It commonly occurs in middle-aged and elderly individuals, especially those with chronic conditions such as atherosclerosis, hypertension, diabetes, and chronic kidney disease. Vascular calcification is an active process, and one of the key events is the transdifferentiation of smooth muscle cells into osteoblast-like cells. These cells release calcium ions during the calcification process, leading to calcium salt deposition and the formation of calcified plaques. Vascular calcification is regulated by various factors, including high levels of phosphate and calcium, oxidative stress, and mechanical stress. Traditional Chinese medicine research has shown potential in attenuating vascular calcification, with substances such as Ganoderma lucidum spore powder and its derivatives, Panax notoginseng, baicalin, geniposide, and triptolide. These studies provide important evidence for further understanding and intervention in vascular calcification and reveal potential inhibitory factors that could be explored for future treatments.

[KEY WORDS] atherosclerosis; vascular calcification; vascular smooth muscle cell; osteogenic transition of vascular smooth muscle cell

血管钙化是指在血管壁中钙盐沉积的过程, 导致血管壁硬化和失去弹性。血管钙化通常发生在中老年人群中, 尤其是那些患有动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和慢性肾脏疾病等慢性疾病的患者。

它被认为是血管老化和疾病进展的标志之一^[1-2]。越来越多的证据表明血管钙化是一个主动的过程, 部分是由血管壁内血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)转分化而驱动^[3-4]。VSMC 在血

[收稿日期] 2023-10-13

[修回日期] 2023-12-03

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82000277 和 82060807)资助

[作者简介] 陈诚, 硕士研究生, 研究方向为冠心病防治及缺血再灌注损伤, E-mail: chencheng1@163.com。通信作者张钺, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病与炎症反应, E-mail: zhangccu@163.com。

管钙化的发病过程中发挥着关键作用,特征性变化之一是内膜内平滑肌细胞的积累,由功能失调的内皮细胞和(或)炎症细胞产生的生长因子、蛋白水解剂和细胞外基质蛋白的联合作用会诱导平滑肌细胞从中膜中迁移并发生表型转换^[5]。在成骨转换的过程中,成骨/骨软骨细胞样 VSMC 可以产生骨基质蛋白并释放钙离子,这导致了钙盐的沉积。其次,VSMC 还可以通过产生促钙化的细胞因子、释放细胞外基质、加剧炎症反应等过程促进血管钙化的发展^[6-7]。

成骨/骨软骨细胞样 VSMC 是典型的促进血管钙化的平滑肌细胞表型,表现出成骨/骨软骨细胞的特征。这种细胞表型转换是血管钙化过程中的重要事件之一。VSMC 从收缩表型到成骨/骨软骨细胞样表型变化的特征是钙化囊泡的发育、矿化抑制分子的下调以及易于钙化的基质的形成^[8]。在 VSMC 成骨转换的过程中,VSMC 收缩标志物如 α -平滑肌

肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)等的表达逐渐下调,而成骨细胞表面标志物如骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein,BMP)、Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2,Runx2)、骨黏蛋白(osteopontin)等的表达逐渐上调(图 1)^[9]。在形态上,成骨/骨软骨细胞样 VSMC 相较于正常的 VSMC,细胞体积通常增大,并且变得扁平,这可能与细胞内骨基质的合成和沉积有关。它们通常具有突出的细胞突起或伪足,这些突起可能参与细胞-细胞相互作用、胞外基质附着和迁移过程。最为主要的是钙盐会在细胞内和细胞外沉积,形成钙化斑块或结构,使血管壁出现钙化现象^[10]。在功能上,成骨/骨软骨细胞样 VSMC 具有合成和分泌骨基质蛋白的能力,可以合成胶原蛋白、骨钙素、骨糖蛋白等成分,并沉积在细胞外,形成类似于骨组织的结构^[5]。

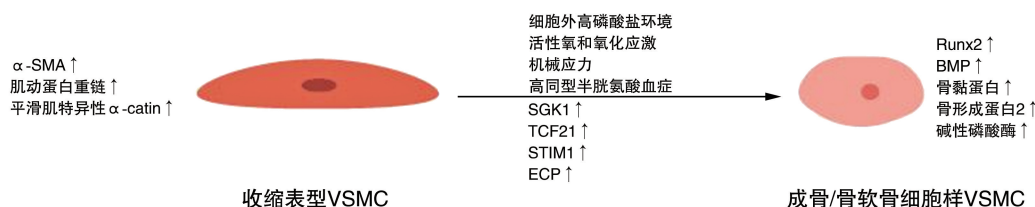


图 1. VSMC 的成骨表型转换

Figure 1. Osteogenic phenotype switching of VSMC

1 诱导成骨转换的因素

VSMC 去分化为成骨细胞样细胞,是血管钙化的起始阶段。而 VSMC 主要且最早是向成骨/软骨细胞谱系转化^[11]。促进 VSMC 成骨转换的代谢因素包括高磷、高钙水平和氧化应激、活性氧(reactive oxygen species,ROS)、机械应力等,而这些因素常常相互作用促进 VSMC 的成骨转换^[12-13]。高磷酸盐环境是血管钙化的主要原因,它常见于钙磷代谢紊乱的慢性肾脏疾病患者。此外,香烟中的尼古丁也可以激活烟碱样乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 和 $\alpha 3$,这会增加细胞内 Ca^{2+} 浓度并通过增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 5(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidases 5, Nox5) 活性进而启动 VSMC 的成骨转变^[14]。

1.1 高磷、高钙水平

高磷、高钙所诱导的 VSMC 成骨表型转换,其特征在于钙化囊泡形成、矿化抑制分子的下调以及易

于钙化的基质形成^[8]。细胞外囊泡(extracellular vesicle,EV)是物质转运和细胞间信号传递的重要转运蛋白,高水平的磷酸盐会导致磷酸钙晶体加载到 EV 中。当 VSMC 从收缩表型转变为成骨细胞样表型时,这会促使 EV 的释放并将其转变为钙化状态。钙化的 EV 含有较少的钙化抑制剂,一旦释放到细胞外基质(extracellular matrix,ECM)中,这些 EV 往往会在胶原蛋白稀疏的区域聚集,形成微钙化并激活 VSMC 的成骨转换^[15-16]。在磷转运过程中,钠磷协同转运蛋白 NaPi-3 是 VSMC 中的主要磷转运蛋白^[17]。细胞外高磷水平会刺激 NaPi-3 的高表达,从而增强对磷酸盐的吸收和转运。这导致了细胞内磷酸盐浓度的增加,刺激了成骨细胞样 VSMC 表型的转换及骨基质的合成。与此同时,NaPi-3 的过度活化会导致细胞内 ATP 水平升高,从而激活磷酸酶活性,增加细胞内无机磷酸盐的含量,进一步促进 VSMC 成骨转换的过程^[18]。

1.2 活性氧和氧化应激

ROS 及氧化应激可以减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的生物活性或产生过多的自由基, 导致 NO 浓度下降。而 NO 是重要的血管舒张因子, NO 降低可导致血管紧张, 并且过多的氧自由基会导致 DNA 损伤, 引起 VSMC 的应激反应, 进而启动 VSMC 成骨转变。氧化应激还可以诱导 VSMC 的凋亡, 从而释放细胞内的骨基质相关蛋白, 促进 VSMC 向成骨细胞样表型的转换和血管钙化的发生^[19]。

1.3 机械应力

机械应力在 VSMC 向成骨表型转换中也发挥着重要的作用。VSMC 主要是通过感受器感受细胞外基质的刚度、剪切力、压力等^[20-23]。细胞外基质的刚度增加可以传递机械应力到 VSMC, 通过 DDR1 感受器感受并传递信号调节 DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 表达来调节细胞表型。DNMT1 是 DNA 甲基转移酶, 负责 DNA 甲基化修饰^[24]。在高刚度的基质环境中, 活化的 DDR1 通过调节 DNMT1 的表达和活性, 导致细胞内部的 DNA 甲基化水平增加, 进而诱导激活多个炎症相关基因的表达, 包括细胞黏附分子、炎症介质和细胞凋亡相关因子等, 加剧 VSMC 的炎症反应^[25]。高基质刚度也可以激活经典的 RhoA 信号通路, 促进 VSMC 的迁移和肌动蛋白的重组^[26]。Ngai 等^[27]的研究发现, 当基质硬度增加时, DDR1 能够感知到这种变化, 并通过激活 RhoA 信号通路, 进而促进细胞收缩和胶原基质的合成, 增加细胞外基质的硬度和钙盐沉积, 加速血管钙化的发生。此外, DDR1/RhoA 轴还参与调节炎症反应, 进一步促进血管钙化的发生。RhoA 也可以激活 Hippo/YAP 通路, Hippo/YAP 通路在动脉粥样硬化中参与调控 VSMC 的表型转变。Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 的活性增加可以抑制 VSMC 的收缩蛋白基因表达, 并促进骨软骨样基因的表达, 导致细胞向骨软骨样表型转变^[28]。转录辅助因子 YAP 和 TAZ 是 Hippo 信号通路的关键组分, 同时也受到 DDR1 和 RhoA 信号的调节^[29]。当细胞受到机械应力刺激、细胞外基质刚度增加、剪切力或压力变化时, YAP 和 TAZ 会发生核转位, 进入细胞核并与转录因子相互作用, 调节基因表达^[30]。我们认为这种机械应力诱导的 YAP/TAZ 核转位是 VSMC 对外部力学环境的适应和响应。

1.4 其他诱导 VSMC 成骨转换的因素

近年来, 研究人员也发现了多种因素和分子对血管钙化起到促进作用。高同型半胱氨酸血症 (hy-

perhomocysteinaemia, HHcy) 已被证实与心血管疾病相关, 包括: 高血压、主动脉瘤和夹层、冠心病等。先前的研究已经证明 HHcy 可以通过抑制抗氧化剂的活性, 并激活 Nox, 进而产生超氧阴离子, 引起 ROS 的积累^[31]。产生的 ROS 进一步激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的转录活性, 导致促炎基因和血管炎症的表达。最近 Zhu 等^[32]的研究发现 HHcy 可以通过促进 Krüppel 样转录因子 4 (Krüppel-like transcriptional factor 4, KLF4) 的表达进而激活转录因子 Runx2 来诱导血管钙化。一项临床研究也证实同型半胱氨酸与血管钙化患病率之间存在关联, 并证明了同型半胱氨酸作为冠状动脉和冠状动脉外血管钙化发生率和进展的生物标志物的新潜在作用^[33]。血清和糖皮质激素调节激酶 1 (serum and glucocorticoid-regulated kinase 1, SGK1) 已被证实可在高血压、心室肥大、心肌纤维化以及心律失常等方面产生负面作用, 同时 SGK1 还可以通过影响巨噬细胞和 VSMC 迁移来促进动脉粥样硬化^[34]。近期研究表明, SGK1 在血管钙化中扮演关键调节角色, 它通过激活 NF- κ B 来促进血管钙化, 因此, 抑制 SGK1 可能有助于减轻血管钙化^[35]。另一个重要因素是转录因子 21 (transcription factor 21, TCF21), 它在人和小鼠的动脉粥样硬化斑块中高表达, 促进血管钙化, 通过增强白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的表达和下游信号传导及转录激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的活化^[36]。此外, 基质相互作用分子 1 (stromal interaction molecule 1, STIM1) 也是一个关键因子, 位于内质网膜上, 它在细胞内调节钙平衡。STIM1 缺乏会导致钙稳态受损, 从而激活 VSMC 中的钙信号传导, 增加内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)。ERS 的抑制减弱了 STIM1 诱导的蛋白葡萄糖酰胺修饰, 从而促进 VSMC 的成骨转换和钙化^[37]。最后, 关于嗜酸性粒细胞释放阳离子蛋白 (eosinophil cationic protein, ECP) 对血管钙化的研究发现, ECP 可以通过 BMPR-1A/1B/Smad-1/5/8/Runx2 信号通路促进 VSMC 钙化和动脉粥样硬化的发生^[38]。这些因素共同揭示了血管钙化的复杂调控网络。

2 影响 VSMC 成骨转换的研究进展

细胞外高磷酸盐是促进 VSMC 成骨转换的主要因素, 因此阻止其诱导的信号传导通路可能对减缓血管钙化具有重要作用。研究人员已经发现了多

个关键位点,可以有效地抑制这一过程。首先,抑制线粒体转磷蛋白是一种有希望的策略,因为它能够减弱血管钙化。其次,抑制 Runx2、Wnt/ β -catenin 信号通路以及 BMP 信号也被证明可以有效地抑制 VSMC 成骨转换,从而有助于减轻血管钙化的发展。此外,在研究 ROS 和氧化应激引发的 VSMC 成骨转换过程中,抑制 NF- κ B 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和磷脂酰

肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/PKB) 途径等关键位点也显得至关重要(表 1)。

最后,中医药对于对抗血管钙化的潜力也备受瞩目,因为它们可能提供一种有效的方法来减弱血管钙化。这些研究方向为应对血管钙化问题提供了多个有前景的方法(表 2)。

表 1. 改善血管钙化的实验研究

Table 1. Experimental study to improve vascular calcification

因子	研究年份	关键因素	结论	信号通路
人脐静脉内皮细胞来源的小细胞外囊泡 ^[39]	2022	细胞外囊泡	晚期糖基化终产物刺激的人脐静脉内皮细胞中分离的小细胞外囊泡富含阻断 Smad1/5/9 信号通路抑制血管钙化	骨形态发生蛋白受体 1B、Smad1/5/9 通路
表皮生长因子受体 ^[40]	2023	细胞外囊泡	表皮生长因子受体抑制调节结构蛋白 Caveolin-1 运输并阻碍钙化细胞外囊泡的形成,从而防止血管钙化	结构蛋白 Caveolin-1
线粒体磷酸盐载体 ^[41]	2023	细胞外高磷酸盐环境	抑制线粒体磷酸盐载体对磷的转运会阻断由高磷酸盐诱导的血管钙化	细胞外调节激酶 1/2
Txnip ^[42]	2023	细胞外高磷酸盐环境	Txnip 基因敲除的小鼠钙化和胶原含量沉积显著增加	BMP 信号通路
基底膜蛋白 Nidogen-2 ^[43]	2022	细胞外高磷酸盐环境	基底膜蛋白 Nidogen-2 通过与 LGR4 结合,减弱 VSMC 的成骨转换	Wnt/ β -catenin 信号通路
β 羟基丁酸 ^[44]	2022	氧化应激	降低组蛋白脱乙酰化酶 9 的表达,进而减弱 VSMC 的成骨转换	NF- κ B 通路、Wnt/ β -catenin 通路
Apelin-13 ^[45]	2020	ROS	拮抗血管钙化	MAPK、PI3K/PKB 通路

表 2. 中医药对改善血管钙化的实验研究

Table 2. Experimental study of traditional Chinese medicine on improving vascular calcification

药物	研究年份	结论	通路
灵芝孢子粉及其衍生的三萜 ^[46]	2023	灵芝孢子粉也可以刺激巨噬细胞胆固醇外流,在一定程度上减少泡沫细胞的形成,起到减缓动脉粥样硬化的作用	Runx2、ATP 结合盒转运体 A1/G1
五叶皂苷 ^[47]	2023	五叶皂苷可以通过促进 Nr2 表达来改善氧化应激和调节成骨基因,从而有效抑制 VSMC 钙化	Runx2
白桦脂 ^[48]	2023	白桦脂酸可能通过 RRAGD/mTOR/ULK1 信号通路促进自噬抑制 VSMC 钙化	RRAGD/mTOR/ULK1 信号通路
小檗碱 ^[49]	2022	小檗碱可以通过抑制内质网应激而减弱血管钙化	PKB 信号通路的激活和 ERS 的抑制
小檗碱 ^[50]	2022	小檗碱能减轻高糖诱导的 VSMC 钙化,其机制可能与抑制激活 PERK/ATF4 通路的激活有关	PERK/ATF4 通路
丹酚酸 B ^[51]	2022	丹酚酸 B 可通过激活自噬抑制 VSMC 钙化及向成骨样表型转化	Runx2、OPN 蛋白
丹参酮 II a ^[52]	2022	丹参酮 II a 抑制正常 VSMC 中 NF- κ B 和 β -catenin 信号通路的激活,其可能是治疗血管钙化的潜在药物	NF- κ B 和 β -catenin 信号通路
三七皂苷 ^[53]	2022	抑制平滑肌细胞转化为成骨细胞样细胞进而减弱血管钙化	NF- κ B、Wnt/ β -catenin 信号通路
黄芩素 ^[54]	2022	减弱血管钙化	Runx2、BMP-2、SM22- α 、 α -SMA
根皮素 ^[55]	2022	有效降低内皮损伤标志物 MCP-1 以及促钙化因子 BMP-2 和 NF- κ B 配体受体激活剂的表达,减弱 VSMC 成骨转换及内皮损伤	MCP-1、BMP-2、NF- κ B

续表

药物	研究年份	结论	通路
雷公藤甲素 ^[56]	2020	通过上调 miRNA-204 的水平抑制 BMP-2 和 Runx2 的表达,减轻血管钙化	BMP-2、NF-κB
铁皮石斛多糖 ^[57]	2022	铁皮石斛多糖通过 HO-1 激活抑制细胞凋亡和炎症来减弱血管钙化	上调了 HO-1
人参皂苷 Rb1 ^[58]	2021	Rb1 可以改善血管损伤	Gas6/Axl 信号通路

注:PPAGD;Ras 相关 GTP 结合蛋白 D(Ras-related GTP-binding protein D);mTOR;哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin);ULK1;UNC-51 样激酶 1(UNC-51-like kinase 1);PERK/ATF4;蛋白激酶 R 样内质网激酶/转录因子 4(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase/activating transcription factor 4);MCP-1;单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1);HO-1;血红素加氧酶 1(HEME oxygenase-1)。

3 结论与展望

VSMC 表型转换最初的目的是为了适应性地应对机体内的各种变化,或者是修复血管损伤,然而随着时间的适应性防御,使得表型转换朝着对机体不利的方向发展,造成动脉粥样硬化、血管钙化、动脉瘤、主动脉夹层形成等一系列严重的病理反应。对于表型转换的深入研究是为了更进一步地明确血管钙化的发生机制,进而为血管钙化的预防以及治疗提供方法。驱动 VSMC 表型转换的信号转导通路以及细胞因子为我们提供了潜在的对抗血管钙化的靶点,虽然动物实验验证了这些靶点可行性,但在临床应用中仍需要坚实的证据支持。此外,对于如何精准地调控动脉粥样硬化中 VSMC 的表型转换过程,仍然是未来我们需要更进一步研究的方向。

[参考文献]

[1] CHOW B, RABKIN S W. The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic Meta-analysis [J]. Heart Fail Rev, 2015, 20 (3): 291-303.

[2] YANG R, ZHU Y, WANG Y, et al. HIF-1α/PDK4/autophagy pathway protects against advanced glycation end-products induced vascular smooth muscle cell calcification [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 517(3): 470-476.

[3] DURHAM A L, SPEER M Y, SCATENA M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 590-600.

[4] AL ALY Z, EDWARDS J C. Vascular biology in uremia: insights into novel mechanisms of vascular injury [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2004, 11(3): 310-318.

[5] TANG H Y, CHEN A Q, ZHANG H, et al. Vascular smooth muscle cells phenotypic switching in cardiovascular diseases [J]. Cells, 2022, 11(24): 4060.

[6] CAI Z J, DING Y, ZHANG M, et al. Ablation of adenosine monophosphate-activated protein kinase α1 in vascular smooth muscle cells promotes diet-induced atherosclerotic calcification *in vivo* [J]. Circ Res, 2016, 119(3): 422-433.

[7] 李敏, 朱奕, 方丽娟, 等. Wnt 信号通路在动脉粥样硬化及血管钙化中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(11): 995-999.

LI M, ZHU Y, FANG L J, et al. Research progress of Wnt signaling pathway in atherosclerosis and vascular calcification [J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(11): 995-999.

[8] REYNOLDS J L, JOANNIDES A J, SKEPPER J N, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2857-2867.

[9] FURMANIK M, CHATROU M, VAN GORP R, et al. Reactive oxygen-forming Nox5 links vascular smooth muscle cell phenotypic switching and extracellular vesicle-mediated vascular calcification [J]. Circ Res, 2020, 127 (7): 911-927.

[10] CAO G M, XUAN X Z, HU J, et al. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease [J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 180.

[11] MONTECUCCO F, VUILLEUMIER N, PAGANO S, et al. Anti-apolipoprotein A-I auto-antibodies are active mediators of atherosclerotic plaque vulnerability [J]. Eur Heart J, 2011, 32(4): 412-421.

[12] JAMINON A, REESINK K, KROON A, et al. The role of vascular smooth muscle cells in arterial remodeling: focus on calcification-related processes [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(22): 5694.

[13] SCHURGERS L J, AKBULUT A C, KACZOR D M, et al. Initiation and propagation of vascular calcification is regulated by a concert of platelet-and smooth muscle cell-derived extracellular vesicles [J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 36.

[14] PETSOPHONSAKUL P, BURGMAIER M, WILLEMS B,

- et al. Nicotine promotes vascular calcification via intracellular Ca^{2+} -mediated, Nox5-induced oxidative stress, and extracellular vesicle release in vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(9): 2196-2210.
- [15] ZHAO H, LIU H J, LIU Y M, et al. The role of extracellular vesicles in vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 997554.
- [16] KOIDE T, MANDAI S, KITAOKA R, et al. Circulating extracellular vesicle-propagated microRNA signature as a vascular calcification factor in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(4): 415-431.
- [17] LANG F, RITZ E, VOELKL J, et al. Vascular calcification-is aldosterone a culprit? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(5): 1080-1084.
- [18] LI X W, YANG H Y, GIACHELLI C M. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Circ Res*, 2006, 98(7): 905-912.
- [19] QIAO Y. Reactive oxygen species in cardiovascular calcification: role of medicinal plants[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 858160.
- [20] AHMAD P J, TRCKA D, XUE S M, et al. Discoidin domain receptor-1 deficiency attenuates atherosclerotic calcification and smooth muscle cell-mediated mineralization [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(6): 2686-2696.
- [21] JIA L, WANG L H, WEI F, et al. Effects of caveolin-1-ERK1/2 pathway on endothelial cells and smooth muscle cells under shear stress[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(1): 21-33.
- [22] MA B, MELTON E, WIENER R, et al. Age and blood pressure contribute to aortic cell and tissue stiffness through distinct mechanisms [J]. *Hypertension*, 2022, 79(8): 1777-1788.
- [23] DAVIS M J, EARLEY S, LI Y S, et al. Vascular mechanotransduction[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(2): 1247-1421.
- [24] XIE S A, ZHANG T, WANG J, et al. Matrix stiffness determines the phenotype of vascular smooth muscle cell *in vitro* and *in vivo*: role of DNA methyltransferase 1[J]. *Biomaterials*, 2018, 155: 203-216.
- [25] WANG J, XIE S A, LI N, et al. Matrix stiffness exacerbates the proinflammatory responses of vascular smooth muscle cell through the DDR1-DNMT1 mechanotransduction axis [J]. *Bioact Mater*, 2022, 17: 406-424.
- [26] SAWMA T, SHAITO A, NAJM N, et al. Role of RhoA and Rho-associated kinase in phenotypic switching of vascular smooth muscle cells: implications for vascular function[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 358: 12-28.
- [27] NGAI D, LINO M, ROTHENBERG K E, et al. DDR1 (discoidin domain receptor-1)-RhoA (Ras homolog family member A) axis senses matrix stiffness to promote vascular calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(7): 1763-1776.
- [28] ZHENG A C, CHEN Q S, ZHANG L. The Hippo-YAP pathway in various cardiovascular diseases: focusing on the inflammatory response [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 971416.
- [29] NGAI D, MOHABEER A L, MAO A, et al. Stiffness-responsive feedback autoregulation of DDR1 expression is mediated by a DDR1-YAP/TAZ axis [J]. *Matrix Biol*, 2022, 110: 129-140.
- [30] FENG X, LIU P, ZHOU X, et al. Thromboxane A2 activates YAP/TAZ protein to induce vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(36): 18947-18958.
- [31] FU Y, WANG X, KONG W. Hyperhomocysteinaemia and vascular injury: advances in mechanisms and drug targets [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(8): 1173-1189.
- [32] ZHU L L, ZHANG N, YAN R, et al. Hyperhomocysteinemia induces vascular calcification by activating the transcription factor Runx2 via Krüppel-like factor 4 up-regulation in mice [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(51): 19465-19474.
- [33] KARGER A B, STEFFEN B T, NOMURA S O, et al. Association between homocysteine and vascular calcification incidence, prevalence, and progression in the MESA cohort [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(3): e013934.
- [34] BEZZERIDES V J, ZHANG A F, XIAO L, et al. Inhibition of serum and glucocorticoid regulated kinase-1 as novel therapy for cardiac arrhythmia disorders [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 346.
- [35] VOELKL J, LUONG T T, TUFFAHA R, et al. SGK1 induces vascular smooth muscle cell calcification through NF- κ B signaling [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(7): 3024-3040.
- [36] ZHAO X K, ZHU M M, WANG S N, et al. Transcription factor 21 accelerates vascular calcification in mice by activating the IL-6/STAT3 signaling pathway and the interplay between VSMCs and ECs [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(8): 1625-1636.
- [37] ZHANG W P, SUN Y, YANG Y F, et al. Impaired intracellular calcium homeostasis enhances protein O-GlcN acylation and promotes vascular calcification and stiffness in diabetes[J]. *Redox Biol*, 2023, 63: 102720.
- [38] MENG Z J, ZHANG S Y, LI W, et al. Cationic proteins from eosinophils bind bone morphogenetic protein receptors promoting vascular calcification and atherogenesis[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(29): 2763-2783.
- [39] GUO B, SHAN S K, XU F, et al. Protective role of small

- extracellular vesicles derived from HUVECs treated with AGEs in diabetic vascular calcification[J]. J Nanobio-technology, 2022, 20(1): 334.
- [40] BAKHSHIAN NIK A, NG H H, ASHBROOK S K, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition prevents vascular calcifying extracellular vesicle biogenesis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2023, 324(4): H553-H570.
- [41] THI NGUYEN N, THI NGUYEN T, NGUYEN H T, et al. Inhibition of mitochondrial phosphate carrier prevents high phosphate-induced superoxide generation and vascular calcification[J]. Exp Mol Med, 2023, 55(3): 532-540.
- [42] WOO S H, KYUNG D, LEE S H, et al. TXNIP suppresses the osteochondrogenic switch of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. Circ Res, 2023, 132(1): 52-71.
- [43] CHEN Y F, MAO C F, GU R, et al. Nidogen-2 is a novel endogenous ligand of LGR4 to inhibit vascular calcification[J]. Circ Res, 2022, 131(12): 1037-1054.
- [44] LAN Z R, CHEN A, LI L, et al. Downregulation of HDAC9 by the ketone metabolite β -hydroxybutyrate suppresses vascular calcification[J]. J Pathol, 2022, 258(3): 213-226.
- [45] ZHANG P, WANG A P, YANG H P, et al. Apelin-13 attenuates high glucose-induced calcification of MOVAS cells by regulating MAPKs and PI3K/AKT pathways and ROS-mediated signals[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 128: 110271.
- [46] ZHENG G B, ZHAO Y, LI Z H, et al. GLSP and GLSP-derived triterpenes attenuate atherosclerosis and aortic calcification by stimulating ABCA1/G1-mediated macrophage cholesterol efflux and inactivating Runx2-mediated VSMC osteogenesis[J]. Theranostics, 2023, 13(4): 1325-1341.
- [47] LU X T, LIU X, LIANG E S, et al. Panax quinquefolius saponin inhibits vascular smooth muscle cell calcification via activation of nuclear factor-erythroid 2-related factor 2[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 129.
- [48] 侯焜均, 陈鑫, 曹艳红, 等. 白桦脂酸通过 RRAGD/mTOR/ULK1 促进自噬改善血管平滑肌细胞钙化[J/OL]. 中华中医药学刊, 2023; 1-10[2023-08-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230726.1357.022.html>.
- HOU C J, CHEN X, CAO Y H, et al. Betulinic acid promotes autophagy and improves vascular smooth muscle cell calcification through RRAGD/mTOR/ULK1[J/OL]. Chin Arch Trad Chin Med, 2023; 1-10[2023-08-10]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230726.1357.022.html>.
- [49] LI L Y, ZHENG G, CAO C J, et al. The ameliorative effect of berberine on vascular calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2022, 80(2): 294-304.
- [50] 段书众, 于文会, 张华, 等. 小檗碱通过 PERK-ATF4 通路对高糖诱导的血管平滑肌细胞钙化的改善作用[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3325-3328.
- DUAN S Z, YU W H, ZHANG H, et al. Berberine improves high glucose-induced calcification of vascular smooth muscle cells through the PERK-ATF4 pathway[J]. Chin Trad Pat Med, 2022, 44(10): 3325-3328.
- [51] 林评兰, 吴明, 杨枫, 等. 丹酚酸 B 激活自噬改善高磷诱导血管平滑肌细胞钙化的机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(12): 1192-1196.
- LIN P L, WU M, YANG F, et al. Mechanism of salvianolic acid B attenuated phosphate induced vascular smooth muscle cells calcification through activating autophagy[J]. Chin J Hosp Pharm, 2022, 42(12): 1192-1196.
- [52] 钟慧, 李带瑛, 王苏樱, 等. 丹参酮 IIa 通过 NF- κ B 和 β -catenin 信号通路抑制血管钙化[J]. 生理学报, 2022, 74(6): 949-958.
- ZHONG H, LI D Y, WANG S Y, et al. Tanshinone IIa attenuates vascular calcification through inhibition of NF- κ B and β -catenin signaling pathways[J]. Acta Physiol Sinica, 2022, 74(6): 949-958.
- [53] PING T N, HSIEH S L, WANG J J, et al. Panax notoginseng suppresses bone morphogenetic protein-2 expression in EA.hy926 endothelial cells by inhibiting the noncanonical NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways[J]. Plants (Basel), 2022, 11(23): 3265.
- [54] SULISTYOWATI E, HSU J H, LEE S J, et al. Potential actions of baicalein for preventing vascular calcification of smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*[J]. Int J MolSci, 2022, 23(10): 5673.
- [55] MAO W B, FAN Y J, WANG X, et al. Phloretin ameliorates diabetes-induced endothelial injury through AMPK-dependent anti-EndMT pathway[J]. Pharmacol Res, 2022, 179: 106205.
- [56] PEI Y Q, ZHENG Y Q, DING Y D, et al. Triptolide attenuates vascular calcification by upregulating expression of miRNA-204[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 581230.
- [57] JIANG W S, RUAN W F, WANG Z Q. Dendrobium officinale polysaccharide inhibits vascular calcification via anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in chronic kidney disease[J]. FASEB J, 2022, 36(9): e22504.
- [58] KE S Y, WU L, WANG M, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates age-associated vascular impairment by modulating the Gas6 pathway[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1369-1377.
- (此文编辑 许雪梅)