

本文引用: 王蕊, 柴三葆, 齐永芬. 内源性生物活性小分子与血管钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 1-8.  
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.01.001

[文章编号] 1007-3949(2025)33-01-0001-08

· 专家论坛 ·

## 内源性生物活性小分子与血管钙化

王蕊<sup>1,2,3</sup>, 柴三葆<sup>4</sup>, 齐永芬<sup>1,2,3</sup>

1. 北京大学基础医学院心血管生物活性分子实验室, 2. 北京大学血管稳态与重构国家重点实验室, 3. 北京大学医学部基础医学院病原生物学系, 北京市 100083; 4. 北京大学国际医院内分泌科, 北京市 102206

[专家介绍] 齐永芬, 教授, 北京大学基础医学院博士研究生导师, 血管稳态与重构国家重点实验室 PI。主要从事心血管疾病发病和防治的活性多肽机制研究。目前担任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会副主任委员和生物活性小分子专业委员会委员; 中国生理学会应激生理学专业委员会委员。曾主持科技部前期研究专项、国家自然科学基金重大研究计划/重点项目、10 多项国家自然科学基金面上项目、教育部重点项目和教育部新世纪优秀人才项目以及北京市自然科学基金项目。先后以第 1 完成人获教育部科学技术成果二等奖、华夏医学二等奖、中华医学科技奖三等奖和北京市科技成果三等奖。发表多篇 SCI 研究论文, H-指数为 39。作为副主编或编委参与编写多部教材。



[摘要] 内源性生物活性小分子具有分子量小、生物活性高、免疫原性小、合成代谢迅速等特点, 在维持血管稳态中发挥重要作用。血管钙化(VC)是体内钙磷在血管壁的异常沉积。内源性生物活性小分子如心血管活性多肽、脂肪因子及气体分子等通过多种机制参与 VC 的进程。本文综述内源性生物活性小分子与 VC 的发生发展及其相关机制的研究进展。

[关键词] 血管钙化; 内源性生物活性小分子; 心血管活性多肽; 脂肪因子; 气体分子

[中图分类号] R363.1; R5

[文献标识码] A

### Endogenous bioactive small molecules and vascular calcification

WANG Rui<sup>1,2,3</sup>, CHAI Sanbao<sup>4</sup>, QI Yongfen<sup>1,2,3</sup>

1. Laboratory of Cardiovascular Bioactive Molecule, School of Basic Medical Sciences, Peking University, 2. State Key Laboratory of Vascular Homeostasis and Remodeling, Peking University, 3. Department of Pathogen Biology, School of Basic Medical Sciences, Peking University Health Science Center, Beijing 100083, China; 4. Department of Endocrinology and Metabolism, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China

[ABSTRACT] Endogenous bioactive small molecules are characterized by low molecular weight, high biological activity, low immunogenicity, and rapid synthesis and metabolism, play a pivotal role in maintaining vascular homeostasis. Vascular calcification (VC) is an abnormal deposition of calcium and phosphorus in the vessel wall. Endogenous bioactive small molecules such as cardiovascular bioactive peptides, adipokines and gaseous molecules participate in the process of VC through various mechanisms. This review summarises the advances in relationship between endogenous bioactive small molecules and the occurrence, development, and related mechanisms of VC.

[KEY WORDS] vascular calcification; endogenous bioactive small molecule; cardiovascular bioactive peptide; adipokine; gaseous molecule

血管钙化(vascular calcification, VC)是钙磷在血管壁的异常沉积, 临床多见于动脉粥样硬化的斑块和糖尿病、衰老及慢性肾脏病、尿毒症患者的血

管及心脏瓣膜。VC是心脑血管事件(心肌梗死、脑卒中等)重要且独立的危险因素和预警指标<sup>[1-2]</sup>。既往研究认为 VC 是钙磷在血管壁的被动沉积过

[收稿日期] 2024-03-29

[修回日期] 2024-06-04

[基金项目] 国家自然科学基金项目(32271153, 31872790); 北京市自然科学基金项目(7232226)

[作者简介] 王蕊, 博士研究生, 研究方向为心血管疾病发病和防治的机制, E-mail: 2211110021@bjmu.edu.cn。通信作者齐永芬, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病发病和防治的生物活性多肽机制研究, E-mail: yongfenqi@163.com。

程,近年血管影像学 and 细胞分子生物学的发展证实 VC 是与骨发育类似,主动、可预防和可逆转的高度可调控的细胞分子生物学过程<sup>[1,3]</sup>。VC 时,血管细胞尤其是血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)向成骨细胞样转化,这是一个复杂、多因素影响的过程,多种机制参与了 VC 的发生发展,如钙磷代谢紊乱、骨发育相关调节蛋白失衡、细胞凋亡、基质囊泡形成、炎症、非编码 RNA、外泌体、氧化应激和内质网应激等<sup>[2]</sup>。近年研究发现血管组织局部旁分泌/自分泌的生物活性小分子在 VC 的发生和发展中具有极其重要的调节作用<sup>[4]</sup>。心血管活性多肽如肾上腺髓质素(adrenomedullin, ADM)及其超家族成员 ADM2、中介素(intermedin, IMD)和血管紧张素(1-7)[angiotensin (1-7), Ang(1-7)]等可抑制 VC 的形成;而具有收缩血管、升高血压作用的心血管活性多肽如血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)及内源性激素醛固酮等则可加速 VC 的进展。此外,血管周围细胞产生的脂肪因子如瘦素(leptin, LP)、鸢尾素(Irisin)、爱帕琳肽(apelin),气体分子如一氧化氮(nitric oxide, NO)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)、硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)和二氧化硫(sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>)等亦可通过多种机制参与 VC 的调节。本文就内源性生物活性小分子与 VC 的发生发展及其相关机制研究进展进行综述。

## 1 VC 的分类

血管壁钙化主要发生在内膜及中膜。内膜钙化(intimal calcification, IC)与动脉阻塞和动脉粥样硬化斑块破裂有关,多发生在脑动脉、颈动脉、冠状动脉、主动脉、肾动脉和四肢外周动脉,其形成与脂质沉积和炎症细胞浸润有关。慢性动脉炎症导致脂质聚集,随后巨噬细胞浸润以及 VSMC 迁移增殖并摄取脂质转化为泡沫细胞,致使细胞外基质蛋白功能障碍,导致内膜微钙化沉积的形成<sup>[5]</sup>。中膜钙化(medial calcification, MC)与血管硬化、收缩期高血压和脉搏速率增加有关,是一种全身性血管病变,导致心脏舒张功能障碍和心力衰竭加重。MC 以血管中膜弥漫性钙化为特征, VSMC 在受到刺激时转化为成骨细胞样细胞,在血管中膜层产生钙化沉积物,导致血管壁硬化。MC 可发生于多种疾病如慢性肾脏病、糖尿病、高血压和维生素 D 过多症及衰老等。其形成机制与 VSMC 的损伤和死亡、机

械应力、细胞衰老、氧化应激和线粒体功能障碍等相关<sup>[2]</sup>。MC 通常与 IC 共存。在存在 MC 的情况下,血管代偿扩张阶段可能会过早中断。MC 促进血管内向重塑更早开始,从而加速管腔狭窄。

## 2 内源性生物活性小分子与 VC

### 2.1 心血管活性多肽与 VC

心血管活性多肽因其结构简单、分子量小、组织分布广泛和生物效应多样等特点,在维持血管稳态方面发挥了重要作用。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是维持血压及水电解质平衡的内分泌系统,其不仅通过经典内分泌途径,还通过旁/自分泌途径参与 VC 的发生发展。ADM 及 IMD 通过抑制 VSMC 成骨细胞样转化,延缓 VC 发展。

2.1.1 RAAS 与 VC RAAS 由肾素、血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)、血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)、Ang(1-7)及醛固酮组成。肾素将 AGT 转化为 Ang I,随后 Ang I 被 ACE 裂解生成 Ang II, Ang II 通过结合 Ang II 1 型(angiotensin II type 1, AT1)和 Ang II 2 型(angiotensin II type 2, AT2)两种 G 蛋白偶联受体发挥作用。Ang II 刺激肾上腺皮质分泌醛固酮,醛固酮通过作用于盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)发挥作用。ACE2 是与 ACE 同源的锌金属蛋白酶,ACE2 可将 Ang II 直接转化为 Ang(1-7)。或由 Ang I 先水解生成 Ang(1-9), Ang(1-9)进而被 ACE 切割,产生 Ang(1-7)。然而,ACE2 与 Ang II 的亲和力比 Ang I 高 400 倍,因此 Ang(1-7)主要由 ACE2 作用 Ang II 产生,通过与 Mas 受体结合发挥作用(图 1)。

①Ang II 与 VC。Ang II 通过与不同受体结合介导不一样的生物学效应,Ang II 与 AT1 受体结合促进 VC,而与 AT2 受体结合抑制 VC。AT1 受体在脉管系统中广泛表达<sup>[6]</sup>。Osako 等<sup>[7]</sup>经体内和体外研究发现,Ang II 是激活血管中细胞核因子 κB 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor κB ligand, RANKL)的关键因子,激活的 RANKL 通过上调丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路增加 VSMC 中 ACE 和 AT1 受体的表达,与肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)协同促进 VSMC 成骨细胞样转化、成骨蛋白表达及成骨信号通路的

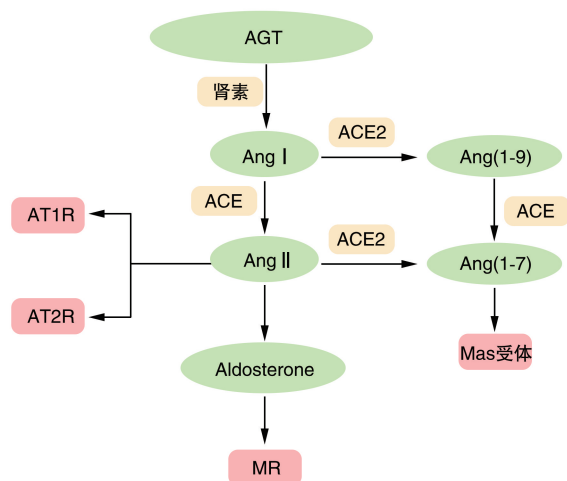


图 1. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的结构

Figure 1. The structure of the RAAS

上调,加速 VC 的进展。Jeong 等<sup>[8]</sup>研究发现,Ang II 与 AT1 受体结合可激活晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 与其配体高分子量基团盒 1 (high-molecular-weight group box 1, HMGB1) 结合,进而通过上调下游信号通路蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)/ERK/核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)/p38-激活蛋白 1 (activator protein 1, AP1), 诱导成骨细胞转录因子 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, Runx2) 和成骨相关转录因子 (osterix, Osx) 表达, 导致成骨基因如骨联素和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 表达增加, 促进 VC 的进展。连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43) 是血管细胞表达最为丰富的连接蛋白, 其通过增强 Runx2 活性, 促进 VC 进展。Li 等<sup>[9]</sup>研究发现, ACE 抑制剂卡托普利通过抑制钙化动脉中 Cx43 的表达减轻 VC, 其机制可能与降低 ERK 活性、p38 的磷酸化水平以及 RANKL 信号通路的活性有关。与 AT1 受体介导的 Ang II 促进 VC 的作用相反, Kukida 等<sup>[10]</sup>研究发现, 在腺嘌呤和高磷酸盐饮食诱导的小鼠钙化模型中, 平滑肌细胞特异性 AT2 受体过表达小鼠的 VC 程度低于野生型和 AT2 敲除小鼠, 其机制可能是通过部分激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ), 而核受体 PPAR $\gamma$  是 VC 的抑制因子, AT2 受体激活可诱导 AT2 受体相互作用蛋白 1 (AT2-receptor interacting protein 1, ATIP1) 入核与 PPAR $\gamma$  结合, 从而促进 PPAR $\gamma$  活性。

②Ang(1-7)与 VC。Ang(1-7)具有抑制 VC 的

作用。在体外钙化模型中, Ang(1-7)处理能够逆转 VSMC 收缩表型标志物 (包括  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白、平滑肌 22 $\alpha$  和钙调蛋白) 表达水平的降低, 并通过降低骨相关蛋白如骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 和骨钙素的表达来延缓 VSMC 成骨细胞样转化<sup>[11]</sup>。同时, Ang(1-7)还可以降低钙化血管中的 ALP 活性和钙沉积, 缓解 VC 大鼠的血流动力学障碍。Ang(1-7)抑制 VSMC 成骨细胞样转化至少部分通过抑制 ACE/Ang II/AT1 信号通路的转导, Ang(1-7)已被证明是一种有效的 VC 抑制剂, 可抵消 Ang II 在促 VC 中的不利作用<sup>[12]</sup>。

③醛固酮与 VC。醛固酮通过激活 MR, 诱发氧化应激、炎症、内皮功能障碍等病理过程, 进而促进 VC 的进展<sup>[13]</sup>。Alesutan 等<sup>[14]</sup>研究发现, 醛固酮通过促进 VSMC 向成骨细胞样转化来加速 VC 进展。临床研究发现, 原发性醛固酮增多症患者比对照组具有更明显的 VC<sup>[15]</sup>。原发性醛固酮增多症患者比原发性高血压患者更容易患心血管疾病和死亡, 这主要归因于醛固酮的过量产生及其对血管损伤产生的影响<sup>[16]</sup>。此外, Wu 等<sup>[17]</sup>实验研究发现, 在肌肉注射维生素 D3 加口服尼古丁诱导的大鼠动脉钙化模型中, 钙化血管中醛固酮的水平比对照组高 80%, 而使用醛固酮受体拮抗剂螺内酯可显著改善这种变化。Zhang 等<sup>[18]</sup>研究发现, 与单纯钙化模型大鼠相比, 给予醛固酮干预后 VC 明显加重。这些结果表明醛固酮是一种参与 VC 进程的重要内源性激素。机制上, 醛固酮可能通过抑制 AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 介导的自噬来促进 VC 的进展<sup>[19]</sup>。

2.1.2 ADM 与 VC ADM 是一种由 52 个氨基酸残基组成的内源性血管舒张肽, 具有强大而持久的降血压作用, 亦可参与多种病理生理的调节, 如舒张血管、促进新生血管形成和组织修复等, 是机体内重要的心血管保护物质。Wang 等<sup>[20]</sup>研究发现, 外源性给予 ADM 可有效降低高血压大鼠的血压, 并改善血管重塑和动脉硬化; 进一步研究发现, ADM 可能是通过激活 AMPK 信号通路进而发挥抑制 VSMC 的炎症、氧化应激和 VC 的作用。同样, Hu 等<sup>[21]</sup>研究发现, ADM 可抑制氧化低密度脂蛋白诱导的内皮功能障碍。Zhou 等<sup>[22]</sup>前期研究同样发现, ADM 可以通过调控 VSMC 表型转化减轻果糖诱导的胰岛素抵抗大鼠 VC。Cai 等<sup>[23]</sup>研究发现, 在维生素 D3 加尼古丁诱导的大鼠主动脉钙化模型中, ADM 处理大大降低了 VC, 其机制是通过激活环磷

酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路上调骨桥蛋白的表达。

**2.1.3 IMD 与 VC** IMD 是一种新发现的心血管活性多肽。人 IMD 基因编码由 148 个氨基酸残基组成的 IMD 前体肽原 (prepro-IMD), 通过蛋白水解作用, prepro-IMD 可以产生 3 个 IMD 活性片段: IMD1-47、IMD8-47 和 IMD1-53<sup>[24]</sup>。IMD 可抑制多种疾病 (如慢性肾脏病、糖尿病) 及衰老相关的 VC。Cai 等<sup>[25]</sup> 在维生素 D3 和尼古丁诱导的大鼠 VC 模型上研究发现, IMD 通过上调内源性 VC 抑制剂基质 Gla 蛋白 (matrix Gla protein, MGP) 表达和 MGP 的  $\gamma$ -羧化抑制 VC。Ren 等<sup>[26]</sup> 研究发现, IMD1-53 通过抑制内质网应激改善高同型半胱氨酸促进的动脉粥样硬化性 VC。Chen 等<sup>[27]</sup> 研究发现, IMD1-53 通过上调抗衰老蛋白  $\alpha$ -Klotho 和沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 的表达减轻慢性肾脏病 VC 和衰老相关的 VC。IMD1-53 还可以通过激活 cAMP/PKA 信号通路抑制葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter, GLUT1) 的表达来缓解糖尿病 VC<sup>[28]</sup>。同时, Zhang 等<sup>[29]</sup> 在细胞水平研究发现, IMD1-47 通过调节 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路抑制高磷酸盐诱导的 VSMC 钙化。Bao 等<sup>[30]</sup> 的临床研究发现, 与纳入的健康对照受试者相比, 维持性血液透析患者的血清 IMD 水平显著降低; 该研究还进一步对维持性血液透析患者进行了腹主动脉 Kauppila 评分, 结果显示 Kauppila 评分  $\geq 4$  分的患者血清中 IMD 水平代偿性升高, 这提示代偿性 IMD 升高可能是维持性血液透析患者发生 VC 的独立危险因素。

## 2.2 脂肪因子与 VC

血管壁由内膜、中膜和外膜 3 层结构组成。外膜作为血管最外层的疏松结缔组织, 有大量脂肪组织包裹。近年来多项研究发现, 血管周围脂肪组织以旁/自分泌的方式分泌多种脂肪因子如 LP、Irisin 及 Apelin 等, 参与 VC 的发生发展。

**2.2.1 LP 与 VC** LP 是由 167 个氨基酸组成的蛋白质类激素。LP 主要由脂肪组织中的白色脂肪细胞分泌, 通过作用于 LP 受体发挥作用。在中枢, LP 发挥抑制食欲的作用, 机制是通过抑制内向整流钾通道来兴奋基底外侧杏仁核主神经元<sup>[31]</sup>; 在外周, LP 的作用主要与胰岛素抵抗、炎症反应、氧化应激、动脉粥样硬化和血栓形成等有关。Parhami 等<sup>[32]</sup> 于 2001 年首次在体外实验中发现 LP 呈剂量

依赖性促进牛主动脉平滑肌细胞钙化。随后, Zeadin 等<sup>[33]</sup> 研究发现, LP 外源性干预可显著加重 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 VC 进展。同时, Iribarren 等<sup>[34]</sup> 及 Szulc 等<sup>[35]</sup> 临床研究发现, 循环 LP 水平与冠状动脉钙化和腹主动脉钙化严重程度呈正相关, 提示 LP 在 VC 的发生发展中具有重要作用。Chai 等<sup>[36]</sup> 研究发现, 2 型糖尿病患者下肢动脉钙化的程度与患者血浆 LP 水平呈正相关; 在  $\beta$ -磷酸甘油和氯化钙诱导建立的人 VSMC 钙化模型中, LP 通过活化磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 信号通路上调 BMP-2 和 Runx2 的表达, 促进 VSMC 表型转化, 诱导 VC。综上所述, 这些结果表明 LP 调节 VSMC 的成骨细胞样转化和钙化促进 VC, 其具体调控机制仍需进一步探明。

**2.2.2 Irisin 与 VC** Irisin 是 Boström 等人<sup>[37]</sup> 于 2012 年发现的由 112 个氨基酸组成的肽类激素, 其由 PPAR $\gamma$  协同激活因子 1 $\alpha$  调控, 经 III 型纤连蛋白结构域结合蛋白 5 裂解产生。Irisin 主要来源于脂肪和肌肉组织, 通过内分泌及旁/自分泌途径作用于多种组织器官, 包括脂肪组织、骨骼肌、肝脏和中枢神经系统等。

血清 Irisin 是心力衰竭患者心血管死亡率的预测因子, 同样也是预测冠状动脉和颈动脉粥样硬化的标志物<sup>[38]</sup>。在主动脉钙化的血液透析患者中, 血清 Irisin 水平较低。血清 Irisin 水平降低还与腹膜透析患者腹主动脉钙化增加有关<sup>[39]</sup>。Hisamatsu 等<sup>[40]</sup> 及 Wang<sup>[41]</sup> 等研究发现, 血清 Irisin 水平与主动脉瓣钙化水平及冠状动脉钙化水平呈负相关。这表明循环 Irisin 浓度与 VC 之间存在潜在关系。进一步研究表明, 在慢性肾脏病进展中, Irisin 促进 AMPK/动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1) 信号通路的激活, 降低 Drp1 表达及其向线粒体的易位, 并抑制线粒体裂变, 减轻线粒体功能障碍, 减少慢性肾脏病相关的氧化应激, 抑制 VSMC 向成骨细胞样转化从而抑制 VC<sup>[42]</sup>。Pang 等<sup>[43]</sup> 研究发现, Irisin 还通过激活自噬和抑制慢性肾脏病中核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体剪切激活介导的 VSMC 焦亡来防止 VC 的进展。

**2.2.3 Apelin 与 VC** Apelin 是由 APLN 基因编码的生物活性肽, 是 Apelin 受体 (Apelin receptor, APJ) 的内源性配体, 具有保护心血管的作用。APLN 基因编码具有 77 个氨基酸的 Apelin 前体 (pre-Apelin), pre-Apelin 可被切割为不同的肽段, 分

别为 Apelin-13、Apelin-16、Apelin-17、Apelin-19 和 Apelin-36。其中,Apelin-13 是最具有生物活性的肽段。Apelin/APJ 系统广泛分布于心血管系统,它在高血压、冠心病、心力衰竭、心房颤动和动脉粥样硬化等心血管疾病的发生发展中起着重要作用。Apelin 受体激动剂 MM07 可逆转血管重塑,改善肺动脉高压<sup>[44]</sup>。另外,Apelin/APJ 系统已被证明可有效抑制 VSMC 钙化及成骨细胞样转化。Apelin 通过激活 ERK 和 PI3K/PKB 信号通路减弱主动脉瓣间质细胞的成骨细胞样转化<sup>[45]</sup>。Han 等<sup>[46]</sup>研究发现,Apelin 通过抑制Ⅲ型钠磷协同转运子-1(type Ⅲ sodium-dependent phosphate cotransporter-1, Pit-1)表达进而抑制 VSMC 的成骨细胞样转化来改善 VC。Li 等<sup>[47]</sup>研究发现,Apelin 通过与 APJ 受体结合然后激活 PKB 信号通路抑制内质网应激来改善 VC。同时,Apelin-13 还可以通过抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的 DNA 损伤和调节 MAPK 和 PI3K/PKB 信号通路来减轻高葡萄糖诱导的小鼠主动脉 VSMC 钙化<sup>[48-49]</sup>。

### 2.3 气体分子与 VC

一氧化氮(nitric oxide, NO)是第一个在心血管系统中被发现具有多功能的内源性气体分子,随后机体产生的一氧化碳(carbon monoxide, CO)、硫化氢(hydrogen sulfide, H<sub>2</sub>S)以及二氧化硫(sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>)也相继被发现。气体分子具有分子量小,能自由穿过细胞膜并迅速扩散的特点,广泛参与血管稳态的调节。研究表明,NO、H<sub>2</sub>S 及 SO<sub>2</sub> 等内源性气体分子通过多种途径抑制 VC 的进展,提示靶向气体分子或可成为抑制 VC 的新途径,具有客观的临床转化前景。

**2.3.1 NO 与 VC** NO 是一种内源性、多功能的生物信号分子,由一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)催化产生。NOS 有三种亚型,即神经型一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)或称 NOS1、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)或称 NOS2 和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)或称 NOS3。其中,eNOS 存在于内皮细胞中,发挥调节动脉血流和调控血管舒张的作用。研究发现,eNOS 敲除小鼠主动脉中的钙沉积增加,主动脉钙化明显加重,氧化应激标志物的表达增加<sup>[50]</sup>。Van 等<sup>[51]</sup>在慢性肾脏病 VC 时观察到基础 NO 水平下降。内皮功能障碍导致内皮细胞 eNOS 来源的 NO 释放减少,进而加重华法林诱导的小鼠及大鼠动脉

中膜钙化<sup>[52-53]</sup>。Majumdar 等<sup>[54]</sup>研究发现,NO 通过 USP9X(一种去泛素化酶)的 S-亚硝基化来激活 Notch 信号通路,从而防止主动脉瓣钙化。在植入 NO 的血管移植物中,NO 持续释放可显著抑制移植血管的钙化发生。其中,NO 主要对分布在钙化区域的血管细胞的凋亡起抑制作用,持续释放 NO 可显著减少血管细胞的成骨细胞样转化<sup>[55]</sup>。这提示制备具有 NO 释放特性的异种血管移植物可有效解决因移植后 VC 导致的移植失败,在临床转化方面具有巨大的前景。此外,Gogiraju 等<sup>[56]</sup>研究发现,红细胞参与控制血管 NO 的生物利用度,红细胞中的精氨酸酶-1 缺失通过增强平滑肌细胞中 S-亚硝基谷胱甘肽还原酶(S-nitrosoglutathione reductase, GSNOR)表达和 NO 信号传导促进 VC。

**2.3.2 CO 与 VC** CO 是一种由血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)分解代谢血红素产生的气体分子。除了具有抗炎、抗凋亡和舒张血管的作用外,还可以通过抑制冠状动脉平滑肌细胞的增殖来抑制冠状动脉粥样硬化的形成,从而有助于预防冠状动脉阻塞性疾病的发生。据研究报告,血红素介导的核转录因子红系 2 相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)/HO-1 信号通路激活可减轻瓣膜间质细胞的钙化及慢性肾脏病小鼠的 VC<sup>[57-58]</sup>。Zhang 等<sup>[59]</sup>研究报告,大鼠钙化血管中 HO/CO/环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路发生显著变化;与对照组相比,其钙化血管中 HO-1 活性、CO 含量及 cGMP 含量均显著降低,提示 HO/CO/cGMP 信号通路的转导在 VC 的形成和发展中受到了抑制。但关于钙化血管中血红素/HO/CO/cGMP 信号通路下调的机制仍需进一步探明。

**2.3.3 H<sub>2</sub>S 与 VC** H<sub>2</sub>S 在生物体内主要由胱硫醚 β-合酶(cystathionine β-synthase, CBS)、胱硫醚 γ-裂解酶(cystathionine γ-lyase, CSE)和 3-巯基丙酮酸硫转移酶(3-mercaptosulfurtransferase, 3-MST)三种酶催化生成。在心血管系统,H<sub>2</sub>S 主要经 CSE 催化内源性生成,通过抑制氧化应激、炎症、细胞死亡、细胞增殖及分化等多种病理生理过程维持血管稳态。H<sub>2</sub>S 抑制 VC 受多种机制调控。Zavaczi 等<sup>[60]</sup>研究发现,H<sub>2</sub>S 通过抑制 VSMC 钙化和成骨细胞样转化减缓慢性肾脏病 VC。此外,H<sub>2</sub>S 还可以通过降低 Pit-1 的表达来降低磷酸盐的摄取,通过抑制 Runx2 的核转位来降低 ALP 的活性和骨钙素的分泌进而抑制心脏瓣膜钙化<sup>[61]</sup>。进一步的研究发现,Runx2 的激活及其核转位在钙化条件下由 NF-κB 介

导, H<sub>2</sub>S 可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 激活进而抑制 Runx2 核转位, 从而减轻心脏瓣膜钙化<sup>[62]</sup>。近年来研究发现, 相较于 H<sub>2</sub>S 供体硫化氢钠, 使用较低剂量的靶向线粒体 H<sub>2</sub>S 供体 AP39 (5 nmol/L) 即可通过抑制线粒体分解代谢显著抑制主动脉瓣钙化<sup>[63]</sup>。这提示未来靶向线粒体代谢是进一步探明 H<sub>2</sub>S 抑制 VC 机制的重要方向。

2.3.4 SO<sub>2</sub> 与 VC 内源性 SO<sub>2</sub> 在含硫氨基酸代谢过程中, 由天冬氨酸转氨酶 (aspartate transferase, AST) 催化生成。生理浓度下的 SO<sub>2</sub> 具有降低血压、促进血管舒张、维持正常血管结构和心脏负性肌力等生物学效应。Li 等<sup>[64]</sup> 研究发现, SO<sub>2</sub> 还具有抑制 VC 的作用。在钙化的主动脉中 AST 的 mRNA 水平显著降低, 同时血液中的 AST 活性显著下降, 而外源性补充 SO<sub>2</sub> 可显著抑制 VSMC 的成骨细胞样转化及 VC。进一步研究发现, SO<sub>2</sub> 通过抑制转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )/Smad 蛋白信号通路激活抑制 VC。这些发现表明, 内源性 SO<sub>2</sub> 有望成为一种新的抑制 VC 的内源性气体分子。

### 3 结语与展望

VC 是多种心血管疾病的常见病理基础, 是心血管事件的独立危险因素, 亦是临床上判定动脉粥样硬化性心血管事件和外周血管病发生的标志。内源性生物活性小分子是血管自稳态调节的重要组成部分。不同内源性生物活性小分子在 VC 中的作用不尽相同, 有促进 VC 作用的生物活性小分子, 如 Ang II 和醛固酮; 亦有抑制 VC 作用的生物活性小分子, 如生物活性肽 Ang(1-7)、ADM、IMD、Irisin 和 Apelin 及气体分子 CO、H<sub>2</sub>S、NO 和 SO<sub>2</sub> 等。除此之外, 部分已知的生物活性小分子的片段, 如 Apelin-13、IMD1-53 等, 相较于该生物活性小分子的其他片段, 对 VC 具有更显著的促进或抑制作用。这些生物活性小分子及其活性片段通过不同的信号通路组成了对机体 VC 的调控网络。由此可见, 生物活性小分子的深入研究有助于阐明 VC 更深层、更关键的病理生理机制。除此之外, VC 的发生伴随着血液中生物活性小分子浓度的变化, 预示着生物活性小分子对 VC 的诊断潜力。外源性给予某些生物活性小分子可以有效抑制 VC 进展, 也预示着生物活性小分子对 VC 的治疗前景。目前关于内源性生物活性小分子与 VC 的研究仍相对较少, 进

一步深入挖掘内源性生物活性小分子在 VC 中的作用及其相关机制有助于发现新的预测指标, 寻找新的治疗靶点, 为临床提供新的诊疗思路。

#### [参考文献]

- [1] DEMER L L, TINTUT Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(22): 2938-2948.
- [2] LANZER P, HANNAN F M, LANZER J D, et al. Medial arterial calcification: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78(11): 1145-1165.
- [3] ROGERS M A, AIKAWA E. Cardiovascular calcification: artificial intelligence and big data accelerate mechanistic discovery[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(5): 261-274.
- [4] 赵杰, 齐永芬. 血管外膜旁/自分泌的生物活性多肽及其在血管损伤性疾病中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(10): 837-845.  
ZHAO J, QI Y F. Paracrine/autocrine bioactive polypeptides from vascular adventitia and roles of these peptides in vascular injury diseases[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(10): 837-845.
- [5] YAO H, SUN Z, ZANG G, et al. Epidemiological research advances in vascular calcification in diabetes [J]. *J Diabetes Res*, 2021, 2021: 4461311.
- [6] WORTMANN M, ARSHAD M, HAKIMI M, et al. Deficiency in aim2 affects viability and calcification of vascular smooth muscle cells from murine aortas and angiotensin-II induced aortic aneurysms [J]. *Mol Med*, 2020, 26(1): 87.
- [7] OSAKO M K, NAKAGAMI H, SHIMAMURA M, et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(6): 1287-1296.
- [8] JEONG J, CHO S, SEO M, et al. Soluble RAGE attenuates Ang II-induced arterial calcification via inhibiting AT1R-HMGB1-RAGE axis[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346: 53-62.
- [9] LI M, WANG Z, SHAO J, et al. Captopril attenuates the upregulated connexin 43 expression in artery calcification [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(3): 215-223.
- [10] KUKIDA M, MOGI M, KAN-NO H, et al. AT2 receptor stimulation inhibits phosphate-induced vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(1): 138-148.
- [11] BAI H Y, SHAN B S, JIANG Y N. The protective effects of renin-angiotensin system components on vascular calcification[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(5): 410-418.
- [12] VALENCIA, SHAMOON L, ROMERO A, et al. Angiotensin-(1-7), a protective peptide against vascular aging [J]. *Peptides*, 2022, 152: 170775.
- [13] GAO J, ZHANG K, CHEN J, et al. Roles of aldosterone in vascular calcification: an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 786: 186-193.
- [14] ALESUTAN I, VOELKL J, FEGER M, et al. Involvement of vascular aldosterone synthase in phosphate-induced osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2059.

- [15] TUERSUN T, LUO Q, ZHANG Z, et al. Abdominal aortic calcification is more severe in unilateral primary aldosteronism patients and is associated with elevated aldosterone and parathyroid hormone levels[J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(12): 1413-1420.
- [16] KANTAUSKAITE M, BOLTEN K, BOSCHHEIDGEN M, et al. Serum calcification propensity and calcification of the abdominal aorta in patients with primary aldosteronism[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 771096.
- [17] WU S Y, YU Y R, CAI Y, et al. Endogenous aldosterone is involved in vascular calcification in rat[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2012, 237(1): 31-37.
- [18] ZHANG X, ZHOU X, HUANG Z, et al. Aldosterone is a possible new stimulating factor for promoting vascular calcification[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, 26(11): 1052-1063.
- [19] GAO J W, HE W B, XIE C M, et al. Aldosterone enhances high phosphate-induced vascular calcification through inhibition of AMPK-mediated autophagy[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(23): 13648-13659.
- [20] WANG H Y, WANG F Z, CHANG R, et al. Adrenomedullin improves hypertension and vascular remodeling partly through the receptor-mediated AMPK pathway in rats with obesity-related hypertension[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3943.
- [21] HU Y, GU X, ZHANG Y, et al. Adrenomedullin, transcriptionally regulated by vitamin D receptors, alleviates atherosclerosis in mice through suppressing AMPK-mediated endothelial ferroptosis[J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(1): 199-211.
- [22] ZHOU Y B, GAO Q, LI P, et al. Adrenomedullin attenuates vascular calcification in fructose-induced insulin resistance rats[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 207(3): 437-446.
- [23] CAI Y, TENG X, PAN C S, et al. Adrenomedullin up-regulates osteopontin and attenuates vascular calcification via the cAMP/PKA signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(10): 1359-1366.
- [24] NI X, ZHANG J, TANG C, et al. Intermedin/adrenomedullin2: an autocrine/paracrine factor in vascular homeostasis and disease[J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57(8): 781-789.
- [25] CAI Y, XU M J, TENG X, et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 85(4): 864-873.
- [26] REN J L, HOU Y L, NI X Q, et al. Intermedin1-53 ameliorates homocysteine-promoted atherosclerotic calcification by inhibiting endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020, 25(3): 251-264.
- [27] CHEN Y, ZHANG L S, REN J L, et al. Intermedin1-53 attenuates aging-associated vascular calcification in rats by upregulating sirtuin 1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(7): 5651-5674.
- [28] ZHANG Y R, LIU S M, CHEN Y, et al. Intermedin alleviates diabetic vascular calcification by inhibiting GLUT1 through activation of the cAMP/PKA signaling pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2023, 385: 117342.
- [29] ZHANG Y, TANG N, ZHOU J. Intermedin1-47 inhibits high phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification by regulating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4): 733.
- [30] BAO J F, SHE Q Y, HU P P, et al. Irisin, a fascinating field in our times[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(9): 601-613.
- [31] BOYLE C A, KOLA P K, ORAECBUNA C S, et al. Leptin excites basolateral amygdala principal neurons and reduces food intake by lepRb-JAK2-PI3K-dependent depression of GIRK channels[J]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(2): e31117.
- [32] PARHAMI F, TINTUT Y, BALLARD A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin[J]. *Circ Res*, 2001, 88(9): 954-960.
- [33] ZEADIN M, BUTCHER M, WERSTUCK G, et al. Effect of leptin on vascular calcification in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(12): 2069-2075.
- [34] IRIBARREN C, HUSSON G, GO A S, et al. Plasma leptin levels and coronary artery calcification in older adults[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(2): 729-732.
- [35] SZULC P, AMRI E Z, VARENNES A, et al. Positive association of high leptin level and abdominal aortic calcification in men—the prospective MINOS study[J]. *Circ J*, 2018, 82(12): 2954-2961.
- [36] CHAI S, CHEN Y, XIN S, et al. Positive association of leptin and artery calcification of lower extremity in patients with type 2 diabetes mellitus: a pilot study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 583575.
- [37] BOSTRÖM P, WU J, JEDRYCHOWSKI M P, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463-468.
- [38] ARCIDIACONO T, MAGNI G, MACRINA L, et al. Serum irisin may predict cardiovascular events in elderly patients with chronic kidney disease stage 3-5[J]. *J Ren Nutr*, 2022, 32(3): 282-291.
- [39] ZHOU S J, WANG X X, TANG W, et al. Lower serum irisin levels are associated with increased abdominal aortic calcification in peritoneal dialysis patients[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(3): 219-226.
- [40] HISAMATSU T, MIURA K, ARIMA H, et al. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: a prospective, population-based study[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 177-182.
- [41] WANG S S, LI J M, HU P, et al. Circulating irisin level as a biomarker for pure aortic stenosis and aortic valve calcification[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2023, 16(2): 443-452.
- [42] WANG P W, PANG Q, ZHOU T, et al. Irisin alleviates vascular calcification by inhibiting VSMC osteoblastic transformation and mitochondria dysfunction via AMPK/Drp1 signaling pathway in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2022, 346: 36-45.
- [43] PANG Q, WANG P, PAN Y, et al. Irisin protects against vascular calcification by activating autophagy and inhibiting NLRP3-mediated vascular smooth muscle cell pyroptosis in chronic kidney disease[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 283.
- [44] WILLIAMS T L, NYIMANU D, KUC R E, et al. The biased apelin receptor agonist, MM07, reverses sugen/hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension as effectively as the endothelin antagonist macitentan[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1369489.

- [45] YUAN Z S, ZHOU Y Z, LIAO X B, et al. Apelin attenuates the osteoblastic differentiation of aortic valve interstitial cells via the ERK and PI3-K/Akt pathways [J]. *Amino Acids*, 2015, 47(12): 2475-2482.
- [46] HAN X, WANG L Y, DIAO Z L, et al. Apelin; a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 1-8.
- [47] LI Y, LI Y, LI Y, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress mediates the ameliorative effect of apelin on vascular calcification [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 152: 17-28.
- [48] 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.
- [49] BECK T C, ARHONTOULIS D C, MORNINGSTAR J E, et al. Cellular and molecular mechanisms of MEK1 inhibitor-induced cardiotoxicity[J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(4): 535-548.
- [50] OE Y, MITSUI S, SATO E, et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase accelerates ectopic calcification in uremic mice fed an adenine and high phosphorus diet[J]. *Am J Pathol*, 2021, 191(2): 283-293.
- [51] VAN DEN BERGH G, OPDEBEECK B, NEUTEL C, et al. Towards a better understanding of arterial calcification disease progression in CKD: investigation of early pathological alterations[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(5): 1127-1138.
- [52] VAN DEN BERGH G, VAN DEN BRANDEN A, OPDEBEECK B, et al. Endothelial dysfunction aggravates arterial media calcification in warfarin administered rats [J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22315.
- [53] VAN DEN BERGH G, DE MOUDT S, VAN DEN BRANDEN A, et al. Endothelial contribution to warfarin-induced arterial media calcification in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11615.
- [54] MAJUMDAR U, MANIVANNAN S, BASU M, et al. Nitric oxide prevents aortic valve calcification by S-nitrosylation of USP9X to activate NOTCH signaling[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(6): eabe3706.
- [55] WANG F, QIN K, WANG K, et al. Nitric oxide improves regeneration and prevents calcification in bio-hybrid vascular grafts via regulation of vascular stem/progenitor cells[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(12): 110981.
- [56] GOGIRAJU R, RENNER L, BOCHENEK M L, et al. Arginase-1 deletion in erythrocytes promotes vascular calcification via enhanced GSNO (s-nitrosoglutathione reductase) expression and NO signaling in smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2022, 42(12): e291-e310.
- [57] BALOGH E, CHOWDHURY A, ABABNEH H, et al. Heme-mediated activation of the Nrf2/HO-1 axis attenuates calcification of valve interstitial cells[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(4): 427.
- [58] LU C W, LEE C J, HSIEH Y J, et al. Empagliflozin attenuates vascular calcification in mice with chronic kidney disease by regulating the NFR2/HO-1 anti-inflammatory pathway through AMPK activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(12): 10016.
- [59] ZHANG B H, TANG C S, DU J B. Changes of heme oxygenase-carbon monoxide system in vascular calcification in rats[J]. *Life Sci*, 2003, 72(9): 1027-1037.
- [60] ZAVACZKI E, JENEY V, AGARWAL A, et al. Hydrogen sulfide inhibits the calcification and osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(7): 731-739.
- [61] SIKURA K É, POTOR L, SZERAFIN T, et al. Hydrogen sulfide inhibits calcification of heart valves; implications for calcific aortic valve disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2020, 177(4): 793-809.
- [62] ÉVA SIKURA K, COMBI Z, POTOR L, et al. Hydrogen sulfide inhibits aortic valve calcification in heart via regulating RUNX2 by NF-κB, a link between inflammation and mineralization[J]. *J Adv Res*, 2021, 27: 165-176.
- [63] COMBI Z, POTOR L, NAGY P, et al. Hydrogen sulfide as an anti-calcification stratagem in human aortic valve: altered biogenesis and mitochondrial metabolism of H<sub>2</sub>S lead to H<sub>2</sub>S deficiency in calcific aortic valve disease[J]. *Redox Biol*, 2023, 60: 102629.
- [64] LI Z, HUANG Y, DU J, et al. Endogenous sulfur dioxide inhibits vascular calcification in association with the TGF-β/smad signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(3): 266.

(此文编辑 王颖)