

本文引用: 唐勤伟, 谭昊宇, 刘立明. 血管钙化相关 microRNA 研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(1): 80-86.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.01.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-01-0080-07

血管钙化相关 microRNA 研究进展

唐勤伟, 谭昊宇, 刘立明

中南大学湘雅二医院心血管外科, 湖南省长沙市 410000

[摘要] 血管钙化是多种疾病的病理基础, 主要机制是钙磷的异常沉积。微小核糖核酸(miRNA)是一类短小的非编码 RNA 分子, 参与基因的转录与翻译过程。研究发现, 在高磷、高糖环境或慢性肾脏病的病理条件下, miRNA 的表达会出现变化。这些变化通过不同的信号通路, 影响血管平滑肌细胞的成骨化转变以及成骨标志物的表达, 进而促进或抑制血管钙化的进程。miRNA 有望成为治疗血管钙化的靶点或者反映血管钙化水平的标志物。本文旨在总结 miRNA 调控血管钙化的机制通路和相关成果, 为 miRNA 和血管钙化研究提供参考。

[关键词] 微小核糖核酸; 血管钙化; 血管平滑肌细胞

[中图分类号] R5;R363

[文献标识码] A

Research progress of microRNA related to vascular calcification

TANG Qinwei, TAN Haoyu, LIU Liming

Department of Cardiovascular Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410000, China

[ABSTRACT] Vascular calcification is the pathological basis of multiple diseases, and its main mechanism is the abnormal deposition of calcium and phosphorus. MicroRNAs (miRNA) are a class of short non-coding RNA molecules that participate in the processes of gene transcription and translation. Studies have shown that miRNA expression is altered under pathological conditions such as hyperphosphatemia, hyperglycemia, or chronic kidney disease. These alterations, via different signaling pathways, affect the osteogenic transdifferentiation of vascular smooth muscle cells and the expression of osteogenic markers, and thus promote or inhibit the progression of vascular calcification. miRNA hold promise as therapeutic targets for vascular calcification or biomarkers reflecting the level of vascular calcification. This paper aims to summarize the mechanism pathways and relevant achievements of miRNA in regulating vascular calcification, providing a reference for the research on miRNA and vascular calcification.

[KEY WORDS] microRNA; vascular calcification; vascular smooth muscle cell

血管钙化往往伴随着糖尿病、慢性肾病、心脑血管疾病等基础性疾病, 作为一种异位病理性钙化过程, 核心机制是钙磷在血管壁的异常沉积, 进而导致血管壁的顺应性下降, 僵硬增加, 从而血流阻力增加, 影响组织器官的供血供氧, 是心脑血管疾病的诱因^[1]。血管钙化主要分为内膜钙化、中膜钙化和外膜钙化。内膜钙化与血管内膜的脂质沉积密切相关, 且与动脉粥样硬化发生联系紧密。外膜钙化主要发生于血管外膜层及周围结缔组织, 是一类受炎症反应与多种信号通路调控的矿化过程, 进而影响血管壁正常结构。中膜钙化多涉及血管

平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的成骨化转变, 钙磷沉积会触发这一成骨样转化过程, 激活 MSH 同源同框物(MSH homeobox 2, Msx2)和 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)等转录因子, 进而调控骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP2)、骨桥蛋白 2(osteopontin2, OPN2)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等成骨相关蛋白的表达, 促使细胞发生成骨样表型转化^[2]。成骨样表型转化是血管钙化的重要过程之一, 其过程涉及多种信号通路和分子调控网络, 这种表型转化不仅加速了血管壁

[收稿日期] 2024-12-11

[修回日期] 2025-03-06

[基金项目] 湖南省科技创新计划项目(2021JC0003)

[作者简介] 唐勤伟, 硕士研究生, 研究方向为心脏瓣膜病, E-mail: 13973588689@163.com。通信作者刘立明, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心脏瓣膜病和心房颤动, E-mail: liulimingjia@csu.edu.cn。

的钙盐沉积,还进一步加剧血管僵硬并导致血管功能障碍^[3]。然而,尽管对血管钙化的机制研究已取得一定的进展,但其确切的病理生理过程仍未完全阐明。因此,未来应进一步聚焦于血管钙化的分子生物学机制研究,以期开发出有效的预防措施和治疗策略。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一类由 19~25 个核苷酸组成的非编码 RNA 分子,在基因表达调控中发挥着不可或缺的作用。初级 miRNA 通常长度为数百个核苷酸,来源于非编码区或编码区的内含子,经核糖核酸酶 III 酶与 DiGeorge 综合征临界区基因 8 构成的多蛋白复合体加工形成前体 miRNA^[4];前体 miRNA 由细胞核转运至细胞质后,被另一种核糖核酸酶 III 酶 Dicer-I 进一步加工为 miRNA 双链体,随后解离为两条单链——5' 端碱基配对稳定的链称为“乘客链”,大多会被降解;5' 端碱基配对不稳定的链则称为“引导链”,可与特定信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)结合,通过引导 mRNA 降解或抑制 mRNA 翻译^[5],精细调控数百至数千个基因的表达水平,是构建复杂遗传网络的关键元件之一。近年来,miRNA 在疾病发生发展中的作用受到广泛关注,尤其在肿瘤学领域,其作为潜在治疗靶点已展现出巨大潜力^[6],同时还参与糖尿病、肝炎、冠状动脉硬化、血管钙化、皮肤病等多种病理过程。miRNA 参与血管钙化的机制主要包括以下几方面:一是直接调控血管钙化相关分子(如 Runx2、Msx2、BMP2)的表达。在炎症、氧化应激等促钙化因素作用下,miRNA 的表达水平发生改变,进而影响 Runx2、BMP2 等钙化相关因子的表达,最终调控血管钙化进程。二是调节 VSMC 的分化表型,通过下调 VSMC 收缩蛋白(如平滑肌 α -肌动蛋白、平滑肌肌球蛋白重链)的表达,改变 VSMC 的分化状态,从而影响血管钙化。三是参与钙磷代谢稳态的维持。例如通过调节外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 的表达影响磷酸盐代谢,进而参与血管钙化的调节。四是通过细胞外囊泡发挥作用。VSMC 分泌的细胞外囊泡中含有多种 miRNA,囊泡内的蛋白质(包括钙化调节蛋白、基质与细胞骨架蛋白、氧化应激相关蛋白及其他血清蛋白)本身与血管钙化过程相关,而囊泡中的部分 miRNA 还可通过影响细胞凋亡、新生血管生成等途径调控血管钙化。此外,血浆中存在的 miRNA 也对血管钙化具有一定影响。另有大量研究表明,miRNA 可调控破骨细胞分化,而破骨细胞参与的骨形成过程与血管钙化机制相似,因此 miRNA 可能通过这一途径间接参

与血管钙化的调节^[7-8]。

本文将重点介绍与血管钙化相关的 miRNA 及其最新的作用机制研究成果,为相关领域的研究提供参考和借鉴。

1 miR-29 与血管钙化

miR-29 家族由 miR-29a、miR-29b 及 miR-29c 构成,该家族与糖代谢密切相关。miR-29a 和 miR-29b 是血管钙化复杂调控网络中的主要组成部分。在间充质细胞中,miR-29a 能够负反馈调节 Wnt 通路,抑制 VSMC 的成骨样转化以及钙化因子 Runx2 的表达,抑制血管钙化^[9]。除了在 VSMC 中,miR-29-5p 可以通过抑制血小板源生长因子 BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB),进而抑制 VSMC 增殖和迁移,并起到抑制血管钙化的作用^[10]。另一方面,miR-29b-3p 能够通过下调激活素受体 II A 和连环蛋白结合蛋白 1 等钙化抑制因子的表达,降低 Runx2 和 Msx2 的表达,从而抑制血管钙化^[11]。值得注意的是,高磷血症和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)等病理状态下,miR-29a/b 表达水平下降,这进一步加剧了血管钙化的病理过程,其作用机制是通过抑制凝血酶敏感蛋白 7 或基质金属蛋白酶等因子的活性来实现的^[12]。miR-29c-3p 在胃肠道肿瘤中发挥部分调控作用^[13],尽管其在血管钙化中的具体作用尚未完全阐明,但考虑到 miR-29 家族成员之间功能的相似性和复杂性,未来研究有望揭示 miR-29c 在血管钙化调控中的潜在机制。

2 miR-30 与血管钙化

miR-30 主要家族成员包括 miR-30a、miR-30b、miR-30c、miR-30d 和 miR-30e,该家族与骨骼发育和骨肉瘤转移相关^[14]。近来越来越多的研究发现 miR-30 家族参与血管钙化。Runx2 和 Smad 1 是可促进成骨基因表达的转录因子。研究发现 miR-30 家族可以通过结合 Runx2 和 Smad 1 上游的靶点,抑制二者的表达,进而下调 OPN、ALP 等相关成骨基因的表达水平,从而改善血管钙化^[15]。在系统性肥大增生患者以及肿瘤患者中,肥大细胞释放的外泌体能够运输 miR-30a 和 miR-23a,下调 Runx2 和 Smad 1/5 的信号表达,从而改善血管钙化^[16]。间充质干细胞可以迁移到血管壁并分化为成骨细胞,是血管钙化过程中成骨样分化的主要细胞来源。

Luo 等^[17]发现,在人骨髓间充质干细胞成骨转化过程中,miR-30b-5p 表达水平下调,而 B 细胞淋巴瘤 6 (B-cell lymphoma-6, Bcl-6) 的表达水平上升;抑制 miR-30b-5p 的表达可显著逆转 Bcl-6 所介导的抑制效应,表明 miR-30b-5p 通过靶向调控 Bcl-6 来抑制人骨髓间充质干细胞的成骨转化。同时研究发现,在高磷诱导的血管平滑肌钙化过程中,miR-30b 可显著下调转录因子 SRY 盒相关转录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, SOX9) 的表达;同时,它通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路,促进自噬特异性标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 的表达,还可通过抑制基质金属蛋白酶的表达调控自噬,发挥抑制血管钙化的作用^[18]。敲除 miR-30c 可促进 Runx2 表达,miR-30c 通过直接靶向 Runx2 调控血管钙化^[19]。miR-30a 和 miR-30d 可负向调节血管内皮细胞 (endothelial cell, EC) 的血管内皮间质转化,减少骨祖细胞的生成,并通过下调 BMP2 或炎症因子的表达,抑制细胞成骨样转化,从而抑制血管钙化^[20]。Ding 等^[21]通过小鼠实验发现,miR-30e 可靶向胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2),降低骨髓间充质干细胞和人主动脉血管平滑肌细胞的成骨样转化能力,抑制成骨相关基因的表达,改善血管钙化。

3 miR-34 与血管钙化

miR-34 家族主要包括 miR-34a/b/c。Gatsiou 等^[22]通过检测 221 例人外周血 miR-34 家族的表达情况,来评估患者心血管疾病发生的风险。研究发现,miR-34 家族的表达水平与动脉粥样硬化呈正相关,并且与血管钙化相关性较高。衰老是血管钙化的诱因,衰老相关分泌因子 (senescence-associated secretory phenotype, SASP) 的分泌与衰老显著相关。SASP 包括白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。Zuccolo 等^[23]发现在人主动脉平滑肌细胞 (human-aortic smooth muscle cell, HASMC) 中,miR-34a 可促进几种 SASP 因子特别是 IL-6 的分泌,进而促进细胞成骨化改变,从而促进血管钙化。程和 Badi 等^[24-25]证实,机体衰老能够上调 miR-34a 的表达,而敲除 miR-34a 则可促进下游的沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1) 和 AXL 受体酪氨酸激酶 (AXL receptor tyrosine kinase, AXL) 的表达,同时使

Runx2、SOX9 以及衰老因子 P16、P21 的表达均下降,并增强自噬作用,吞噬衰老细胞,最终减轻血管钙化程度。Lin 等^[26]研究发现,miR-34b 具有抑制血管钙化的作用,其机制为通过靶向作用于 Notch1,抑制 VSMC 的表型转化,进而实现对血管钙化的抑制。在高磷诱导的 CKD 小鼠钙化模型中,miR-34b 上游的 CpG 位点呈现高度甲基化状态,这一变化会抑制 miR-34b 的转录过程。此外,miR-34c 可通过血小板源生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor- β , PDGFR- β)/SIRT1 通路抑制 PDGF-BB 二聚体,进而抑制 HASMC 的表型转化与增殖,并促进细胞凋亡,最终发挥抑制血管钙化的效应^[27]。

4 miR-125 与血管钙化

miR-125 家族中的 miR-125a-5p 和 miR-125b 已被证实与血管钙化密切相关。Gareri 等^[28]研究发现,miR-125a-5p 主要参与 VSMC 的增殖与迁移调控,其作用机制为 miR-125a-5p 可靶向抑制 E26 转化特异性转录因子 1 (E26 transformation-specific transcription factor-1, EST-1),进而通过调控 PDGF-BB 的表达,实现对 VSMC 增殖与迁移的抑制,最终发挥抑制血管钙化的效应。值得注意的是,在高磷环境下,miR-125a-5p 对移植血管钙化的抑制作用会显著减弱。miR-125b 主要参与血管钙化炎症反应阶段。Villeneuve 等^[29]发现 miR-125b 能够负向调控染色质组蛋白 H3 赖氨酸-9 甲基转移酶,抑制血管钙化的炎症反应。Goetsch 等^[30]发现 miR-125b 能够在血管钙化早期阶段抑制 VSMC 成骨化改变,但在高脂诱导条件下,miR-125b 表达逐渐下降,血管钙化逐渐加重。成骨细胞特异基因的作用机制可能与靶向成骨细胞特异基因 SP7 相关。Wen 等^[31]研究表明,高磷刺激会使 miR-125b 表达降低、EST-1 表达升高,致使血管钙化标志物表达上调,最终加速血管钙化的发生发展。

5 miR-126 与血管钙化

miR-126 能够介导血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC) 和内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPC) 的增殖、分化和迁移来修复损伤的血管和维持血管稳态。Meng 等^[32]研究发现,糖尿病患者体内 miR-126 的表达水平显著下降;而当 miR-126 过表达时,可显著增强糖尿病患者 EPC 的增殖与迁移能力,并抑制其凋亡。进一步研究表

明,miR-126 主要通过下调靶基因 Spred-1 发挥作用,该基因是 Ras 原癌基因(Rat sarcoma,Ras)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)信号通路的细胞内抑制剂。除此之外,miR-126 还能够通过 Ras/ERK/血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)和磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)/蛋白激酶 B,PKB/Akt/内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)两条信号通路,调控 VEC 的功能。Fan 等^[33]在高脂喂养的小鼠动脉粥样硬化模型中观察到,miR-126 的表达水平出现明显下降;而过表达 miR-126 则可有效抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的表达,进而阻遏小鼠胸主动脉钙化的形成。其作用机制在于,miR-126 可通过与鞘氨醇-1-磷酸受体 2(sphingosine-1-phosphate receptor 2,S1PR2)相结合,发挥抑制血管炎症的效应,最终实现对血管钙化的抑制作用。Jansen 等^[34]研究发现,内皮微粒可将 miR-126-3p 递送至 VSMC 中。进入细胞内的 miR-126-3p 通过抑制低密度脂蛋白受体相关蛋白 6(low density lipoprotein receptor-related protein 6,LRP6)的表达,调控 VSMC 的异常增殖与迁移;与此同时,经内皮微粒处理后的 VSMC 中,LRP6 及其下游信号分子 β -catenin 的表达水平显著降低,最终起到减轻血管钙化的作用。

6 miR-145 与血管钙化

miR-145 从细胞表型转化、炎症等多个方面调控血管钙化。Zhao 等^[35]研究发现,miR-145 可通过抑制 TGF- β 受体 II 的表达,选择性调控 TGF- β 信号通路下游与基质合成相关的基因,不仅能够抑制细胞外基质(extracellular matrix,ECM)的积累和纤维化进程,同时还可有效阻遏由 TGF- β 诱导的血管钙化。Carrillo-López 等^[36]研究发现,在 CKD 小鼠的主动脉组织中,miR-145 与 α 肌动蛋白 mRNA 的表达水平显著降低,同时伴随钙沉积明显增加。进一步机制研究表明,miR-145 可通过抑制成骨细胞转录因子 Osterix 和 Runx2 的转录,减少钙盐沉积,并抑制 VSMC 向成骨样表型转化。该研究还发现,维生素 D 能够抑制 CKD 状态下 miR-145 的表达,这使其成为相关疾病潜在的治疗靶点。Fernández-Villabrille 等^[37]用高磷饮食构建小鼠血管钙化模型,发现模型小鼠体内 miR-145 与 α 肌动蛋白的表达水平均显著下降,这一变化最终导致 VSMC 丧失其收缩表型,并向成骨样细胞表型发生转化。此外,该研

究还证实,血清中 miR-145 的浓度与血管钙化程度呈负相关,提示 miR-145 有望成为血管钙化诊断的潜在生物标志物。Tang 等^[38]以 Klotho 基因突变小鼠为实验对象构建血管钙化模型,通过 RNA 测序(RNA sequencing,RNAseq)技术检测发现,钙化主动脉组织中 miR-145 与 miR-378 的表达水平显著下调,与此同时,BMP 信号通路中的关键分子 BMP2 与 Smad1 的表达也出现降低。进一步功能验证显示,在 Klotho 基因突变小鼠体内过表达 miR-145 和 miR-378 能够显著减轻主动脉钙化程度,并且有效抑制 BMP 信号通路的激活。

7 其他

在高磷条件下,VSMC 分泌的囊泡中 miR-21-5p 的表达水平显著上升;而 miR-21-5p 可靶向作用于 Crim1 基因,进而上调 Runx2 的表达,最终促进血管钙化进程^[39]。miR-204/miR-211 可被 VSMC 摄取,并参与 VSMC 的外泌体旁分泌途径,通过抑制 BMP2 和 Runx2 的表达,发挥抑制血管钙化的作用^[40]。Xu 等^[41]研究发现,褪黑素能够调控 VSMC 的外泌体旁分泌途径,促进 miR-204/miR-211 的表达,以此拮抗血管钙化进程。除此之外,miR-204-5p 还可通过抑制 B 细胞淋巴瘤因子 2(B-cell lymphoma-2,Bcl-2)的表达,抑制 EC 成骨样转变,进而抑制血管钙化^[42]。在 CKD 小鼠模型中,miR-302d-5p 可介导 VEC 的外泌体分泌,并靶向作用于 Wnt3,最终促进血管钙化;褪黑素则能够通过相关受体调控这一过程^[43]。

除上述已明确与血管钙化存在关联的 miRNA 家族外,仍有部分 miRNA 与血管钙化的关系有待进一步深入研究。在高糖条件下,miR-17-5p 的表达水平显著上升,通过抑制转化生长因子 β (transforming growth factor beta,TGF- β)的表达,抑制 VSMC 的成骨样转化,发挥抑制血管钙化的作用^[44]。与之不同,高糖环境中 miR-27a-3p 的表达呈下降趋势,此时 VSMC 内转录激活因子 3(activating transcription factor 3,ATF3)的表达随之升高;miR-27a-3p 可通过靶向抑制 ATF3 的表达,减少钙盐沉积,实现对血管钙化的抑制作用^[45]。此外,miR-32-5p 能够靶向抑制靶基因 GATA 结合蛋白 6(GATA binding protein 6,GATA6)的表达,促进 VSMC 的成骨样转化,从而推动血管钙化进程^[46]。高磷条件下,miR-103a 与 miR-133 的表达下调,二者均在血管钙化进程中发

挥抑制作用。其中,miR-103a 可通过抑制 Runx2 的表达来抑制血管钙化^[47];miR-133 则能够靶向结合 Runx2 的未翻译区域,在转录后水平抑制 Runx2 的表达,从而抑制血管钙化^[48]。在 CKD 小鼠模型中,miR-93、miR-138 和 miR-223-3p 的表达水平下降,它们均参与调控血管钙化过程。具体而言,miR-93 可通过抑制 Wnt/ β -Catenin 通路的活性,改善慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)大鼠的肾功能,进而减轻其血管钙化程度,同时促进肾功能恢复^[49];miR-138 能够抑制 Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 的表达,进而下调 Runx2 的表达水平,发挥促进血管钙化的作用^[50];miR-223-3p 则可阻断 IL-6/STAT3 信号通路,从而阻止 VSMC 的成骨样转化,实现抑制血管钙化的效果^[51]。

8 总结与展望

血管钙化作为众多疾病的病理基础,广泛关联着糖尿病、慢性肾病、心脑血管疾病等一系列病症。miR-29、miR-30 和 miR-34 等已通过实验被证实与血管钙化存在联系(表 1)。miRNA 不仅可以作为反映血管钙化程度以及预测血管钙化预后的指标,而且还可以作为药物的作用靶点,如 miR-145 可以抑制维生素 D 的信号传导而抑制血管钙化,褪黑素可以介导 VSMC 外泌体途径来抑制血管钙化。针对 miRNA 的药物已在研发之中,MGN-2677 是一种针对 miR-143/145 靶点用于治疗血管疾病方面的药物,MGN-4220 是针对 miR-29 靶点用于治疗心肌疾病的药物,但两者都处于临床前研究阶段^[52]。目前 miRNA 类别发现较多,相关研究机制已取得了很大进展,但仍有不足。本综述中,仍有许多血管钙化相关 miRNA 未被详述,原因较多。比如获取人体血管样本时,会受到伦理、技术等条件限制,样本量有限且研究集中于特定人群,难以覆盖全部情况。传统检测技术对低丰度 miRNA 灵敏度低,且难以检测其修饰,新兴技术成本高、操作复杂。miRNA 功能复杂,正常时沉默,特殊条件才被激活,且存在协同或拮抗作用。此外,科研重点集中在热门 miRNA 家族,冷门 miRNA 研究因资金短缺难以开展。针对 miRNA 的血管钙化药物研究较少,原因在于如何精准输送药物到治疗靶点,避免药物产生的不良反应难度较大。未来 miRNA 的研究不仅要在血管钙化机制进行深入研究,同时需要解决药物研发相关问

题,为血管钙化的预防与治疗提供更好的解决策略。

表 1. 与血管钙化相关的部分 microRNA
Table 1. Part of microRNA associated with vascular calcification

miRNA 分子	下游分子或通路	对血管钙化的影响
miR-17-5p	TGF- β	抑制
miR-21-5p	Runx2	促进
miR-27a-3p	AFT3	抑制
miR-29a	Wnt 信号通路	抑制
miR-29b	激活素受体 II A 和连环结合蛋白	抑制
miR-29c	暂未阐明	暂无
miR-30a	下调 Runx2 和 Smad1	抑制
miR-30b	抑制 Bcl-6	抑制
miR-30c	降低 SOX9,抑制 mTOR 通路	抑制
miR-30d	调节 EC,降低 BMP2 和炎症因子	抑制
miR-30e	IGF2	抑制
miR-32-5p	GATA6	促进
miR-34a	IL-6、SIRT1、ALX	促进
miR-34b	Notch1	抑制
miR-34c	PDGFR- β /SIRT1	抑制
miR-93	Wnt/ β -catenin	抑制
miR-103a	Runx2	抑制
miR-133	Runx2	抑制
miR-125a-5p	EST-1	抑制
miR-125b	SP7	抑制
miR-126	Spred-1	抑制
miR-126-3p	LRP6	抑制
miR-138	TLR3	抑制
miR-145	Runx2 和 Osterix	抑制
miR-204-5p	Bcl-2	抑制
miR-211	BMP2、Runx2	抑制
miR-233-3p	IL-6/STAT3 信号通路	抑制

[参考文献]

- [1] ORTEGA M A, DE LEON-OLIVA D, GIMENO-LONGAS M J, et al. Vascular calcification: molecular networking, pathological implications and translational opportunities[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 275.
- [2] LEE S J, LEE I K, JEON J H. Vascular calcification-new insights into its mechanism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2685.
- [3] 陈诚, 张钰, 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.
CHEN C, ZHANG Z, PENG Y, et al. Osteogenic transition of vascular smooth muscle cells phenotype and vascular calcification[J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(7): 627-633.
- [4] LEE Y, AHN C, HAN J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing[J]. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419.
- [5] BHASKARAN M, MOHAN M. MicroRNAs: history, biogenesis,

- and their evolving role in animal development and disease[J]. *Vet Pathol*, 2014, 51(4): 759-774.
- [6] HO P T B, CLARK I M, LE L T T. MicroRNA-based diagnosis and therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7167.
- [7] LEOPOLD J A. MicroRNAs regulate vascular medial calcification [J]. *Cells*, 2014, 3(4): 963-980.
- [8] AMBROS V. The functions of animal microRNAs [J]. *Nature*, 2004, 431(7006): 350-355.
- [9] KAPINAS K, KESSLER C, RICKS T, et al. MiR-29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(33): 25221-25231.
- [10] DENG H, XU H, LUO Y. Mechanisms of miR-29a-5p involvement in osteogenic phenotype transformation and cellular regulation of vascular smooth muscle and thus influencing calcification in VSMCs in chronic kidney disease [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(7): 123-128.
- [11] JIANG W, ZHANG Z, YANG H, et al. The miR-29b/matrix metalloproteinase 2 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a calcified environment [J]. *Blood Purif*, 2020, 49(5): 524-534.
- [12] DU Y, GAO C, LIU Z, et al. Upregulation of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-7 by miR-29 repression mediates vascular smooth muscle calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(11): 2580-2588.
- [13] LI H, LV J, WANG J, et al. MiR-29c-3p represses gastric cancer development via modulating MEST[J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(5): 549-557.
- [14] HUANG J, LI Y, ZHU S, et al. MiR-30 family: a novel avenue for treating bone and joint diseases? [J]. *Int J Med Sci*, 2023, 20(4): 493-504.
- [15] WU T, ZHOU H, HONG Y, et al. MiR-30 family members negatively regulate osteoblast differentiation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(10): 7503-7511.
- [16] KIM D K, BANDARA G, CHO Y E, et al. Mastocytosis-derived extracellular vesicles deliver miR-23a and miR-30a into pre-osteoblasts and prevent osteoblastogenesis and bone formation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2527.
- [17] LUO Y, ZHOU F, WU X, et al. miR-30b-5p inhibits osteoblast differentiation through targeting BCL6 [J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(6): 630-640.
- [18] XU T H, QIU X B, SHENG Z T, et al. Restoration of microRNA-30b expression alleviates vascular calcification through the mTOR signaling pathway and autophagy [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14306-14318.
- [19] GONG Y, ZHONG Q, XIA Y, et al. Long non-coding RNA MALAT1 sponges miR-30c to promote the calcification of human vascular smooth muscle cells by regulating Runx2 [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2204953.
- [20] LU D, JIANG H, ZOU T, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition: new insights into vascular calcification [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 213: 115579.
- [21] DING W, LI J, SINGH J, et al. miR-30e targets IGF2-regulated osteogenesis in bone marrow-derived mesenchymal stem cells, aortic smooth muscle cells, and ApoE^{-/-} mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(1): 131-142.
- [22] GATSIUO A, GEORGIPOULOS G, VLACHOGIANNIS N I, et al. Additive contribution of microRNA-34a/b/c to human arterial ageing and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 327: 49-58.
- [23] ZUCCOLO E, BADI I, SCAVELLO F, et al. The microRNA-34a-induced senescence-associated secretory phenotype (SASP) favors vascular smooth muscle cells calcification [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4454.
- [24] 程坤, 顾宁. 动脉粥样硬化胞葬作用和相关微小RNA研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2024, 32(3): 249-256.
- CHENG K, GU N. Advances in research on efferocytosis of atherosclerosis and related microRNAs [J]. *Chin J Arterioscler*, 2024, 32(3): 249-256.
- [25] BADI I, MANCINELLI L, POLIZZOTTO A, et al. miR-34a promotes vascular smooth muscle cell calcification by downregulating SIRT1 (sirtuin 1) and Axl (AXL receptor tyrosine kinase) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2079-2090.
- [26] LIN X, LI F, XU F, et al. Aberration methylation of miR-34b was involved in regulating vascular calcification by targeting Notch1 [J]. *Aging*, 2019, 11(10): 3182-3197.
- [27] WAN W F, ZHANG X, HUANG C R, et al. miR-34c inhibits PDGF-BB-induced HAVSMCs phenotypic transformation and proliferation via PDGFR-β/SIRT1 pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(5): 4137-4151.
- [28] GARERI C, IACONETTI C, SORRENTINO S, et al. miR-125a-5p modulates phenotypic switch of vascular smooth muscle cells by targeting ETS-1 [J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(12): 1817-1828.
- [29] VILLENEUVE L M, KATO M, REDDY M A, et al. Enhanced levels of microRNA-125b in vascular smooth muscle cells of diabetic db/db mice lead to increased inflammatory gene expression by targeting the histone methyltransferase Suv39h1 [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2904-2915.
- [30] GOETTSCHE C, RAUNER M, PACYNA N, et al. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(4): 1594-1600.
- [31] WEN P, CAO H, FANG L, et al. miR-125b/Ets1 axis regulates transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells in a high-phosphate environment [J]. *Exp Cell Res*, 2014, 322(2): 302-312.
- [32] MENG S, CAO J T, ZHANG B, et al. Downregulation of microRNA-126 in endothelial progenitor cells from diabetes patients, impairs their functional properties, via target gene Spred-1 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2012, 53(1): 64-72.
- [33] FAN J L, ZHANG L, BO X H. MiR-126 on mice with coronary artery disease by targeting S1PR2 [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(2): 893-904.
- [34] JANSEN F, STUMPF T, PROEBSTING S, et al. Intercellular transfer of miR-126-3p by endothelial microparticles reduces vascular smooth muscle cell proliferation and limits neointima formation by inhibiting LRP6 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 104: 43-52.
- [35] ZHAO N, KOENIG S N, TRASK A J, et al. MicroRNA miR145 regulates TGFBR2 expression and matrix synthesis in vascular

- smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 23-34.
- [36] CARRILLO-LÓPEZ N, PANIZO S, ARCIDIACONO M V, et al. Vitamin D treatment prevents uremia-induced reductions in aortic microRNA-145 attenuating osteogenic differentiation despite hyperphosphatemia[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2589.
- [37] FERNÁNDEZ-VILLABRILLE S, MARTÍN-CARRO B, MARTÍN-VÍRGALA J, et al. MicroRNA-145 and microRNA-486 are potential serum biomarkers for vascular calcification[J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2023, 38(7): 1729.
- [38] TANG Y, SHAH T A, YURKOW E J, et al. MicroRNA profiles in calcified and healthy aorta differ; therapeutic impact of miR-145 and miR-378[J]. *Physiological Genomics*, 2020.
- [39] ZHENG M H, SHAN S K, LIN X, et al. Vascular wall microenvironment: exosomes secreted by adventitial fibroblasts induced vascular calcification[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 315.
- [40] CUI R R, LI S J, LIU L J, et al. MicroRNA-204 regulates vascular smooth muscle cell calcification *in vitro* and *in vivo*[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 96(2): 320-329.
- [41] XU F, ZHONG J Y, LIN X, et al. Melatonin alleviates vascular calcification and ageing through exosomal miR-204/miR-211 cluster in a paracrine manner[J]. *J Pineal Res*, 2020, 68(3): e12631.
- [42] TIAN Z, NING H, WANG X, et al. Endothelial autophagy promotes atheroprotective communication between endothelial and smooth muscle cells via exosome-mediated delivery of miR-204-5p[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(8): 1813-1832.
- [43] SUN W L, WANG N, XU Y. Impact of miR-302b on calcium-phosphorus metabolism and vascular calcification of rats with chronic renal failure by regulating BMP-2/Runx2/Osterix signaling pathway[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(3): 164-171.
- [44] BABA I, MATOBA T, KATSUKI S, et al. EVs-miR-17-5p attenuates the osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells potentially via inhibition of TGF- β signaling under high glucose conditions[J]. *Scientific Reports*, 2024, 14(1): 16323.
- [45] CHOE N, KWON D H, RYU J, et al. miR-27a-3p targets ATF3 to reduce calcium deposition in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 627-639.
- [46] ZHAO Z, LI A, ZENG R, et al. A CEBPB/miR-32-5p/GATA6 axis promotes vascular calcification in type 2 diabetes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2024, 173: 106613.
- [47] HE L, XU J, BAI Y, et al. MicroRNA-103a regulates the calcification of vascular smooth muscle cells by targeting Runt-related transcription factor 2 in high phosphorus conditions[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(3): 1036.
- [48] PANIZO S, NAVES-DÍAZ M, CARRILLO-LÓPEZ N, et al. MicroRNAs 29b, 133b, and 211 regulate vascular smooth muscle calcification mediated by high phosphorus[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 824-834.
- [49] PENG J, QIN C, TIAN S Y, et al. MiR-93 inhibits the vascular calcification of chronic renal failure by suppression of Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(1): 225-235.
- [50] LIU Q, QI H, YAO L. A long non-coding RNA H19/microRNA-138/TLR3 network is involved in high phosphorus-mediated vascular calcification and chronic kidney disease[J]. *Cell Cycle*, 2022, 21(16): 1667-1683.
- [51] HAN Y, ZHANG J, HUANG S, et al. MicroRNA-223-3p inhibits vascular calcification and the osteogenic switch of vascular smooth muscle cells[J]. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100483.
- [52] SEYHAN A A. Trials and tribulations of microRNA therapeutics[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1469.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 79 页)

- [41] SUGIMOTO A, IWATA K, KUROGOSHU R, et al. C-terminus of PIEZO1 governs Ca²⁺ influx and intracellular ERK1/2 signaling pathway in mechanotransduction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 682: 39-45.
- [42] ZHANG Z Y, QIAN L L, WANG N, et al. Glucose fluctuations promote vascular BK channels dysfunction via PKC α /NF- κ B/MuRF1 signaling[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145: 14-24.
- [43] XU H X, CUI S M, ZHANG Y M, et al. Mitochondrial Ca²⁺ regulation in the etiology of heart failure: physiological and pathophysiological implications[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(10): 1301-1309.
- [44] ROMERO-BECERRA R, SANTAMANS A M, FOLGUEIRA C, et al. p38 MAPK pathway in the heart: new insights in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7412.
- [45] TIAN C, GAO L, ZHANG A, et al. Therapeutic effects of Nrf2 activation by bardoxolone methyl in chronic heart failure[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(3): 642-651.
- [46] LI K, JIANG J, SHI Z, et al. Neuroprotective effects of rhodiola sacra on transient global cerebral ischemia through activating AMPK/Nrf2 pathway in rats[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(7/9): 567-591.
- [47] WOO K S, YIP T W C, CHOOK P, et al. Vitamins B-12 and C supplementation improves arterial reactivity and structure in passive smokers: implication in prevention of smoking-related atherosclerosis[J]. *J Nutr Health Aging*, 2021, 25(2): 248-254.
- [48] XIAN H, LIU Y, RUNDBERG NILSSON A, et al. Metformin inhibition of mitochondrial ATP and DNA synthesis abrogates NLRP3 inflammasome activation and pulmonary inflammation[J]. *Immunity*, 2021, 54(7): 1463-1477. e11.
- [49] MI C, QIN X, HOU Z, et al. Moderate-intensity exercise allows enhanced protection against oxidative stress-induced cardiac dysfunction in spontaneously hypertensive rats[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(6): e8009.
- [50] LEE S E, KANG Y C, KIM Y, et al. Preferred migration of mitochondria toward cells and tissues with mitochondrial damage[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15734.
- (此文编辑 许雪梅)