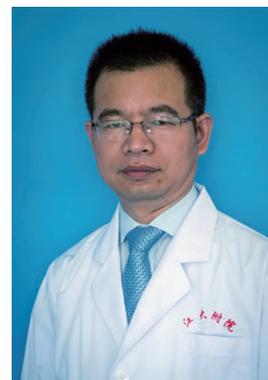


## 关注血管钙化的起源、演进与转归研究

王中群<sup>1</sup>, 李丽华<sup>2</sup>

(江苏大学附属医院 1. 心内科, 2. 病理科, 江苏省镇江市 212001)

[栏目主持人简介] 心血管内科学博士, 江苏大学附属医院心内科副研究员, 博士研究生导师, 心内科实验室主任, 镇江市心血管病临床医学研究中心副主任, 国家自然科学基金项目评审专家。中国动脉粥样硬化专业委员会胆固醇逆向转运专家组成员, 中国中药协会心血管药物研究专业委员会委员, 中国脂质与脂蛋白专业委员会青年委员, 江苏省中西医结合学会理事, 江苏省“六大人才高峰”高层次人才, 江苏省 333 人才工程中青年科学技术带头人, 江苏省青年医学人才, 镇江市“169 工程”学术技术带头人, 国内外多家知名杂志特约审稿人。从事动脉粥样硬化的基础与临床研究 16 年, 熟练掌握心内科常见病的诊治。先后主持国家自然科学基金面上项目 2 项、江苏省自然科学基金面上项目 1 项、江苏省卫计委项目 2 项及其他各级课题 7 项。以第一作者/通信作者名义发表科研论文 60 余篇, 参与编写专著 6 部、教材 4 本, 副主编 1 部, 授权国家发明专利 1 项, 获得省市成果 2 项。每年招收心内科方向博士研究生 1 名、硕士研究生 2~3 名。



[关键词] 血管钙化; 起源; 演进; 转归

[摘要] 血管钙化是动脉壁间叶细胞尤其是平滑肌细胞在各种病理因素作用下转分化为成骨成软骨细胞表型, 介导钙盐异常沉积在血管壁的过程, 包括内膜钙化、中膜钙化及瓣膜钙化等多种病理类型。随着我国老龄化趋势的不断加剧, 尤其是糖尿病、动脉粥样硬化及慢性肾脏病等的患病率持续走高, 由其衍生的血管钙化正在逐渐演变为影响我国人民健康的一个关键疾病谱。为此, 本文从血管钙化的起源、演进及转归, 尤其是转归过程中的骨与血管、主动与被动、内膜钙化与中膜钙化、微钙化与大钙化以及自噬、内质网应激和非编码 RNA 等争议和热点问题入手, 进行了系统阐述, 希冀通过本文和专栏内多位专家以及一直奋战在钙化领域内广大同仁的共同努力, 一起推动血管钙化基础与临床研究的前行。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

### Focus on the origin, evolution and prognosis of vascular calcification

WANG Zhongqun<sup>1</sup>, LI Lihua<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] vascular calcification; origin; evolution; prognosis

[ABSTRACT] Vascular calcification is a process of arterial wall mesenchymal cells, especially smooth muscle cells, transforming into the phenotype of chondroblast and osteoblast under the effect of various pathological factors. It mediates the process of abnormal calcium deposition in the vascular wall. Vascular calcification includes various pathological types such as intimal calcification, medial calcification, and valve calcification. With the increase of aging population, especially the prevalence rate of diabetes, atherosclerosis as well as chronic kidney disease continues to rise, the vascular calcification derived from which is gradually becoming a key disease spectrum affecting the health of our people. For that reason, the thesis starts from the origin, evolution and prognosis of vascular calcification, systematically discusses some con-

[收稿日期] 2018-10-14

[修回日期] 2018-10-24

[基金项目] 国家自然科学基金(81770450, 81370408); 江苏省“六大人才高峰”项目(WSN-044); 江苏省青年医学人才项目(QNRC2016836); 镇江市心血管病临床医学研究中心项目(SS2018008)

[作者简介] 王中群, 博士, 副研究员, 博士研究生导师, 主要研究方向为动脉粥样硬化基础与临床, E-mail 为 wangtsmc@aliyun.com。

roversial and hotspot issues in the process of prognosis such as bone and blood vessel, active and passive, intimal and medial calcification, microcalcification and macrocalcification, autophagy, endoplasmic reticulum stress and non-coding RNA. It hopes to promote the advancement of basic and clinical research on vascular calcification through the joint efforts of experts who devote in the calcification.

血管钙化是动脉壁间叶细胞尤其是平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)在各种病理因素作用下转分化为成骨成软骨细胞表型,介导钙盐异常沉积在血管壁的过程,包括内膜钙化、中膜钙化及瓣膜钙化等多种病理类型<sup>[1-2]</sup>。有鉴于近年来血管钙化在糖尿病、动脉粥样硬化、慢性肾脏病等多种疾病发展中的作用越来越受到认可和重视,特组织本领域相关专家结合各自的工作基础阐述血管钙化的起源、演进与转归,组成“血管钙化专栏”,希冀为奋战在该领域的广大基础与临床专家梳理出解决钙化难题的切入点,为制定血管钙化防治策略奠定新的理论与实验基础。

## 1 研究血管钙化的重要性和紧迫性

临床流行病学研究显示 80% 的血管损伤和 90% 的冠心病患者伴有血管钙化,导致动脉粥样硬化的危险因素如血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病、慢性炎症状态、衰老等均可促进血管钙化的形成与发展<sup>[3]</sup>。在美国,与无血管钙化的糖尿病患者相比,合并血管钙化的糖尿病患者死亡率增加 1.5 倍,冠状动脉疾病增加 1.6 倍,蛋白尿增加 2.4 倍,视网膜病变增加 1.7 倍,截肢增加 5.5 倍<sup>[4]</sup>。在我国,截至 2017 年底,我国 60 岁以上老年人口有 2.41 亿人,占总人口 17.3%;预计到 2050 年,我国老年人口将达到 4.8 亿,约占届时全球老年人口的四分之一。已知随着年龄的增加尤其是衰老的发生,会出现骨骼中钙丢失、血管壁钙过量沉积的骨-血管轴钙化异常。有证据显示,死亡年龄大于 45 岁的人中有 87% 存在血管钙化,而小于 45 岁死亡的人中只有 25% 存在血管钙化;40~49 岁人群中冠状动脉钙化患病率为 50%,60~69 岁人群中冠状动脉钙化患病率为 80%<sup>[5-6]</sup>。新近由 6814 例志愿者参与的多中心跨区域的动脉粥样硬化流行病学调查显示,白种人和中国人的血管钙化检出率分别高达 70.4% 和 59.2%;钙化积分大于 300 的人群发生急性心肌梗死、急性左心力衰竭、心源性猝死等主要心血管事件的风险明显高于钙化积分为 1~100 的人群<sup>[7]</sup>。来自 30 项研究覆盖 218080 个患者的 Meta 分析认为血管钙化是增加心血管风险的一个标记物。由此可见,血管

钙化已经成为影响人类健康尤其是我国人民健康的重要疾病谱,深入阐明其来源、演进及相应转归机制对临床防治心脑血管不良事件具有重要意义。

## 2 血管钙化的起源与演进

关于血管钙化的起源,目前的观点主要倾向于巨噬细胞和 SMC 释放凋亡小体、坏死碎片尤其基质小泡(matrix vesicle, MV)是形成血管壁异位钙沉积的关键环节。MV 是一种位于细胞外基质,直径 30~300 nm 的膜镶嵌微颗粒。现有的研究证实 MV 从矿物形成细胞或发生表型分化的血管壁 SMC 以出芽的方式释放到细胞外基质,并与细胞外基质蛋白相互作用,使  $\text{Ca}^{2+}$  大量涌入 MV 内,为羟基磷灰石结晶提供物质基础,启动矿化或异位钙化过程<sup>[8-9]</sup>。利用有限元数学模型进行的测算显示,斑块纤维帽内 MV 来源的微钙化可将纤维帽周向应力增加至 600 kPa,远超纤维帽破裂所需的临界阈值(300 kPa),这为 MV 聚集融合形成钙沉积晶核并进而形成微钙化、诱发斑块破裂提供了最好的证据。进一步地,三维胶原水凝胶与多模态成像研究提示,SMC 源性 MV 的成核与生长有如下阶段<sup>[8]</sup>:①单个 MV 聚集;②多个 MV 富集;③MV 融合;④矿物成熟,微钙化形成。当不受胶原及炎症影响时,微钙化可作为大钙化形成的前体。利用 2 种钙示踪剂注射 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,高脂饮食 20 周后主动脉斑块出现微钙化,23 周后微钙化演变成为大钙化<sup>[8]</sup>。因此,可以认为 MV 释放/富集、微钙化形成、大钙化形成是血管钙化演进的 3 个典型阶段;MV 是微钙化及大钙化共同的来源,在微钙化形成及其与大钙化的相互转化过程中发挥了关键作用<sup>[8-9]</sup>。

但是,不论是 MV 还是凋亡小体、坏死碎片亦或其他细胞外囊泡都只是为血管钙化提供了一个无定形磷酸钙富集的微环境,如果要进一步使无定形磷酸钙发生重塑形成晶体的羟基磷灰石尚需间叶细胞转向分化为成骨成软骨细胞表型。本期“血管钙化专栏”颜建云教授课题组<sup>[10]</sup>重点阐述了参与调控血管钙化的细胞来源:血管 SMC、内皮细胞、周细胞、巨噬细胞、祖细胞等,认为血管壁 SMC 成骨分化是血管钙化的关键环节,但病理条件下内皮间充质

转化后内皮细胞亦可具备成骨样分化的潜能。迄今为止,血管壁 SMC 和内皮细胞是公认的成骨样分化细胞的两大来源。随着谱系示踪和显微切割、电镜等现代形态学及遗传分子生物学技术的发展,循环或组织内的干/祖细胞以及血管壁周细胞也已经加入到血管钙化的细胞成骨分化阵营。进一步明确不同细胞间的相互作用以及细胞成骨分化这一血管钙化始动环节的信号调控机制等对于理解血管钙化的机制十分必要,这可为血管钙化的防治提供可靠的实验依据和指导意义。

### 3 血管钙化转归中的几个关键问题

#### 3.1 骨与血管的耦联

研究证实,原发性骨质疏松症患者的骨密度降低与显著的血管钙化相关;而且,随着衰老的进行,骨骼中钙丢失与心血管系统中钙沉积相伴行,临床上称之为骨-血管轴钙化异象。结合既有研究,原发性骨质疏松症和血管钙化很可能具有共同的病理生理学基础<sup>[2,11]</sup>。支持证据包括:①流行病学水平:外周动脉(颈动脉或下肢动脉)钙化的患者约 63% 存在腰椎骨密度降低,93% 存在股骨近端骨密度降低;进一步发现沉积在主动脉瓣和二尖瓣瓣环中的钙主要来自脊柱丢失的钙;②组织学水平:骨保护素敲除小鼠发生骨质疏松症同时也形成严重的血管钙化;虽然血清钙磷水平没有显著变化,但骨钙和骨磷明显减少,减少的钙磷沉积在血管壁;③细胞和分子水平:相同的分子和信号通路参与原发性骨质疏松症和血管钙化,骨代谢相关分子如碱性磷酸酶、基质 Gla 蛋白、骨钙素、骨桥蛋白、I 型胶原和炎性细胞因子如白细胞介素 1、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子以及脂质代谢相关的分子如氧化型低密度脂蛋白,都参与调节了原发性骨质疏松症的骨密度和血管钙化的钙沉积;④骨与血管都受到机械微环境的调节:适当的机械刺激或运动可以延缓原发性骨质疏松症和血管钙化的进展,机械微环境的异常变化促进血管钙化和骨质疏松症的进展,钙从骨骼到血管的迁移可能是由机械微环境的变化所启动。但机械微环境对骨与血管影响的病理生理基础仍存在一些争议:①研究人员尚未清晰地了解原发性骨质疏松症和血管钙化之间的相关耦联特征,也未了解骨或血管中局部机械微环境的变化;②骨细胞和血管壁细胞对机械微环境变化的反应,以及骨细胞和血管壁细胞的细胞间机械信号传导的协调机制尚不清楚;③虽然骨代谢相关分子、炎症细

胞因子和脂质代谢相关分子参与钙化进展,但机械微环境的作用还需要进一步明确。

#### 3.2 血管钙化发生的被动与主动

血管钙化是一个复杂的过程,包括主动和被动 2 种机制。主动的血管生物矿化过程是一个由细胞调控的过程,并最终形成排列有序的钙化组织。通过与骨矿化的相似性可以更好地理解主动性血管钙化<sup>[12]</sup>。血管壁 SMC、周细胞、滋养血管壁周细胞样细胞、钙化血管细胞等都可以在病理条件下主动转分化为成骨成软骨细胞,释放 MV。MV 是小的磷脂膜结合纳米粒子,能够富集磷酸盐离子和晶体成核,促进钙盐沉积和重塑。另一方面,被动钙化是一个独立于细胞活动的过程,由钙和磷酸盐离子富集并导致无定形钙化。Demer 等<sup>[3]</sup>认为,85% 以上血管钙化存在被动沉积的成分。胶原蛋白和弹性蛋白原纤维上的钙和磷酸盐沉积符合电荷中和理论。首先,钙离子因对弹性蛋白和胶原蛋白结合位点具有自发亲和力而结合其上;其次,结合在弹性蛋白和胶原蛋白上的正电荷钙离子可吸引募集更多带负电荷的磷酸盐和碳酸根离子,进而电荷中和并沉积形成被动矿化<sup>[12]</sup>。但不论是被动钙化还是主动钙化都受到局部因素的调控,例如主动钙化中钙化促进因子与抑制因子间的平衡机制,被动钙化中组织非特异性碱性磷酸酶和核苷焦磷酸水解酶 3 与无机焦磷酸盐间的平衡机制,且主动钙化机制与被动钙化机制存在相互间的交叉重叠和相互调节。

#### 3.3 内膜钙化与中膜钙化间的关联

内膜钙化与中膜钙化是血管钙化的两大主流病变类型,均是主要由血管壁 SMC 在局部环境因素作用下主动重编程为成骨成软骨表型后介导的系列病理学改变,但两者从好发疾病、驱动机制、临床意义等各方面却又各有不同<sup>[13]</sup>:①中膜钙化好发于 Hutchinson-Gilford 早衰综合征、衰老、慢性肾脏病尤其是晚期尿毒症、糖尿病、系统性红斑狼疮和维生素 D 过多症等。已知的驱动机制包括氧化应激、凋亡、线粒体功能障碍、机械应激、钙化抑制子丢失、尿毒症和衰老等。常见的临床表现为动脉壁僵硬增加,血压升高,脉搏波传导速度增加,心力衰竭,手术并发症增加,全因死亡率增加等,尤其是机械应力作用下中膜 SMC 转分化为成骨成软骨表型,导致内膜中膜层分裂,形成主动脉瘤和夹层。在本期“血管钙化专栏”黄辉教授课题组<sup>[14]</sup>通过对原发性高血压患者的冠状动脉 CT 扫描和 Agatston 评分系统评估分析高血压合并主动脉夹层的血管钙化分布特点,发现降主动脉钙化、主动脉弓钙化与原

发性高血压患者主动脉夹层病变呈正相关,推测中膜钙化可能是高血压促进夹层病变的重要环节,这进一步明确了中膜钙化的危害。②内膜钙化好发于动脉粥样硬化,通常具有高水平的血清促炎因子、高脂血症和/或代谢综合征,而磷酸钙稳态维持良好。已知的驱动机制包括氧化应激、凋亡、线粒体功能障碍、机械应激和炎症,尤其是炎症机制可以说是内膜钙化与中膜钙化最为关键的不同。内膜钙化与动脉粥样硬化斑块负荷密切相关,可预测心肌梗死和卒中等急性心脑血管不良事件;随着研究的深入,近来各国专家已逐渐认同位于斑块纤维帽内的浅表微钙化可通过血管收缩舒张的“砂轮效应”极大增加斑块破裂的几率。综上,内膜钙化与中膜钙化的异同,尽管取得了不少可喜的研究进展,但血管壁 SMC 表型转变的时机、精确驱动机制、关键环节,为何相同的表型转变促进了不同的钙化类型和钙化后果等系列问题尚需不断探索。

### 3.4 微钙化与大钙化间的转归

斑块内不同形态与大小的钙化会诱发不同的临床转归:点灶状微钙化(microcalcification,直径<200 μm)促进斑块破裂和随后急性心肌梗死的形成;弥漫性大钙化(macrocalfication,直径≥200 μm)则稳定斑块,降低血管壁顺应性,促进心力衰竭的发生<sup>[8,15-16]</sup>。已有的研究显示,糖基化终末产物在动脉粥样硬化斑块内的2种受体——糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end product, RAGE)及半乳糖凝集素3(galectin-3, Gal-3)可能在微钙化与大钙化间的转归中发挥了作用<sup>[17-19]</sup>。RAGE主要分布在点灶状微钙化和炎症不稳定斑块;Gal-3则主要表达于大钙化斑块、非炎症斑块及SMC纤维化区域,在炎症易损斑块及点灶状微钙化区域很少见到Gal-3的分布<sup>[17-19]</sup>。体外研究发现Gal-3阻断可使SMC细胞外基质钙化结节的直径变小、数量增加<sup>[18]</sup>。我们前期关于糖尿病ApoE<sup>-/-</sup>小鼠的研究也证实,用shRNA沉默Gal-3后斑块内形成的钙化灶由大钙化转为微钙化,且Gal-3阻断可使RAGE表达明显上调;进一步分离斑块内的MV,发现Gal-3阻断组MV的聚集融合能力减弱,RAGE阻断组MV的聚集融合能力则显著增强;用斑块内分离的MV干预钙化培养基培养的主动脉SMC,14天后细胞外基质钙化灶分布的变化情况与体内结果一致,即阻断RAGE可促进大钙化形成而阻断Gal-3则促进微钙化的出现。综合相关研究可知,糖基化终末产物的两大受体RAGE、Gal-3可能在MV源性微钙化和大钙化形成及转归中发挥了完

全相反的作用,但RAGE、Gal-3具体如何调控MV释放、富集并进而形成2种不同性质的钙化灶,目前的研究仍不明晰。

### 3.5 自噬、内质网应激及非编码RNA

自噬、内质网应激及非编码RNA是近年来研究血管钙化调控机制的学术热点。在自噬与钙化的关系研究中,存在2种观点<sup>[20-21]</sup>:一种观点认为,自噬可通过减少MV的释放而抵抗血管钙化;另一观点则认为自噬促进钙化的形成,例如Rosenthal等<sup>[21]</sup>的研究显示自噬诱导剂处理后分泌的细胞外MV来源于自噬小体,亦即功能异常的自噬小体出胞后可能促进了钙沉积的发生。此外过度自噬还可产生炎症因子及自噬性细胞死亡,这也可进一步促进钙化的形成。因此,自噬究竟是抑制还是促进血管钙化的形成?可能与干预因素、微环境变化及调控自噬的关键分子等有关。本期“血管钙化专栏”严金川教授课题组<sup>[22]</sup>通过细胞实验、动物实验及病毒干预,发现1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可通过Ca<sup>2+</sup>/CaM信号调控HUVEC自噬抑制细胞钙化及小鼠动脉粥样硬化斑块钙化,为自噬的干预因素、调控节点在血管钙化中的作用机制又增加了一个有力佐证。

内质网在细胞内分布广泛,膜面积占细胞所有膜结构的50%,是蛋白质折叠、运输及细胞内钙离子储存的主要场所。已有的研究显示内质网应激可通过介导细胞凋亡而参与血管钙化的发生,但自噬与内质网应激在血管钙化形成演进过程中有无协同或拮抗作用?前述研究尚无法准确答复。本期“血管钙化专栏”滕旭教授课题组<sup>[23]</sup>通过复制大鼠的中膜钙化模型及相关干预,发现内质网应激可激活自噬,而自噬以负反馈调节方式减轻内质网应激,自噬和内质网应激的交互作用对调控血管钙化发生发展发挥重要作用,有可能为钙化的防治提供新的策略和靶点。

非编码RNA种类繁多,其中当属微小RNA(micro RNA, miRNA)和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在血管钙化中的作用研究尤为备受关注。miRNA是长约22 nt的非编码RNA,通过促进mRNA的降解、抑制其翻译进而达到抑制蛋白质编码的目的。尽管miRNA调控血管钙化的机制尚不明晰,但可以明确的是包括SMC成骨分化、循环MV浓度、破骨细胞样细胞的活性及数量等都受到miRNA不同程度调节的遗传重编程。在lncRNA调控血管钙化方面,本期“血管钙化专栏”朱东兴教授课题组<sup>[24]</sup>阐述了HOXAIR、H19以及MALAT1等lncRNA在钙化性主动脉瓣疾病发展中的作用,尤其明

确了 MALAT1 可作为“海绵体”吸附 miR-204, 抑制其表达和活性, 上调 Smad4 及成骨细胞特异性标志基因 ALP、Osteocalcin 等的表达, 从而促进钙化的形成及演变。后续如果能通过高通量测序技术绘制 lncRNA 在血管钙化中的表达谱并结合生物信息学系统分析 lncRNA 在致病基因调控网络中的作用, 将有利于从基因水平上解决血管钙化难题。

#### 4 结语与展望

综上, 随着我国老龄化趋势的不断加剧, 尤其是糖尿病、动脉粥样硬化及慢性肾脏病等的患病率持续走高, 由其衍生的血管钙化在未来数十年内会成为切切实实影响我国人民健康的一个关键疾病谱。血管钙化的起源、演进及转归的精确机制是什么? 转归过程中的主动与被动、内膜钙化与中膜钙化、微钙化与大钙化等这些病理转归的幕后机制是什么? 都需要不断的探寻。尽管基础与临床的多位专家针对血管钙化形成机制中的多个节点进行了多方面卓有成效的干预实验, 也抑制甚至逆转了血管钙化的进展, 但目前研发能够精确靶向血管钙化形成演进环节并应用于临床的药物却依然任重道远, 困难重重。相对于血管钙化可能产生的心肌梗死、脑卒中、心力衰竭、截肢等严重心脑血管后果, 我们对它的重视程度和研究力度都急需新的提高和加速。未来对血管钙化防治策略的研究重点是否应该向破骨细胞生物活性调节剂、骨-血管轴钙化异象双向调节剂方向倾斜? 尚需要钙化领域内的专家同道共同探索, 一起推动血管钙化基础与临床研究的前行。

#### [参考文献]

- [1] 王中群, 刘乃丰. 血管钙化形成与消退机制的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(10): 833-840.
- [2] 王中群, 戴俏武, 邵晨, 等. 血管钙化的骨调控机制新进展[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(1): 78-80.
- [3] Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 715-723.
- [4] Everhart JE, Pettitt DJ, Knowler WC, et al. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes[J]. *Diabetologia*, 1988, 31(1): 16-23.
- [5] Ndiip A, Wilkinson FL, Jude EB, et al. RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(11): 2251-2260.
- [6] Weimin W, Yong H, Junbo G. The diagnosis and treatment of coronary artery calcification of the consensus of Chinese experts (in Chi-

- nese)[J]. *Chin J Interv Cardiol*, 2014, 22: 69-73.
- [7] Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1336-1345.
- [8] Hutcheson JD, Goettsch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of extracellular-vesicle-derived microcalcification in atherosclerotic plaques[J]. *Nat Mater*, 2016, 15(3): 335-343.
- [9] Golub EE. Biomineralization and matrix vesicles in biology and pathology[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(5): 409-417.
- [10] 董谦谦, 颜建云. 血管钙化参与细胞相关研究的新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1111-1115.
- [11] Zeng Y, Wu J, He X, et al. Mechanical microenvironment regulation of age-related diseases involving degeneration of human skeletal and cardiovascular systems[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2017, pii: S0079-6107(17)30175-X. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.09.022. [Epub ahead of print].
- [12] Panh L, Lairez O, Ruidavets JB, et al. Coronary artery calcification: From crystal to plaque rupture[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017, 110(10): 550-561.
- [13] Durham AL, Speer MY, 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.
- [14] 袁要欢, 高明, 陈洁, 等. 原发性高血压患者主动脉夹层钙化特点分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1106-1110.
- [15] Sakaguchi M, Hasegawa T, Ehara S, et al. New insights into spotty calcification and plaque rupture in acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(12): 1915-1922.
- [16] Kelly-Arnold A, Maldonado N, Laudier D, et al. Revised microcalcification hypothesis for fibrous cap rupture in human coronary arteries[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(26): 10741-10746.
- [17] Wang Z, Li L, Du R, et al. CML/RAGE signal induces calcification cascade in diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8(1): 83.
- [18] Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 100(3): 472-480.
- [19] Pugliese G, Iacobini C, Pesce CM, et al. Galectin-3: an emerging all-out player in metabolic disorders and their complications[J]. *Glycobiology*, 2015, 25(2): 136-150.
- [20] Shanahan CM. Autophagy and matrix vesicles: new partners in vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 984-986.
- [21] Rosenthal AK, Gohr CM, Mitton-Fitzgerald E, et al. Autophagy modulates articular cartilage vesicle formation in primary articular chondrocytes[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(21): 13028-13038.
- [22] 杨萍, 崔星钢, 李波, 等. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过 Ca<sup>2+</sup>/CaM 信号调控内皮细胞自噬抑制动脉粥样硬化钙化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1091-1098.
- [23] 李艳青, 付佳, 李彤, 等. 内质网应激与自噬的交互作用对血管钙化的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1099-1105.
- [24] 陈子英, 王思颖, 朱东兴. lncRNAs 与钙化性主动脉瓣疾病的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1116-1118, 1146.

(此文编辑 曾学清)