

- 24 Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, *et al.* Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-1 trial[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 55
- 25 Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, *et al.* FDA approval summary: ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. *Oncologist*, 2020, 25(2): e328-e334
- 26 Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, *et al.* Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(19): 1800-1810
- 27 Zhou Z, Ren L, Zhang L, *et al.* Heightened innate immune responses in the respiratory tract of COVID-19 patients[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6): 883-890
- 28 La Rosee F, Bremer HC, Gehrke I, *et al.* The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation[J]. *Leukemia*, 2020, 34(7): 1805-1815
- 29 Vannucchi AM, Sordi B, Moretini A, *et al.* Compassionate use of JAK1/2 inhibitor ruxolitinib for severe COVID-19: a prospective observational study[J]. *Leukemia*, 2021, 35(4): 1121-1133
- 30 Cao Y, Wei J, Zou L, *et al.* Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(1): 137-146

(收稿日期: 2021-04-01)

(修回日期: 2021-09-07)

血管平滑肌细胞外泌体在血管钙化中的作用

侯淑洁 张勉 王贺林

摘要 血管钙化是糖尿病、慢性肾脏疾病、动脉粥样硬化等疾病中的常见病理改变,但其形成机制仍不明确。血管平滑肌是血管的重要组成部分,它不仅起到支撑和结构的作用,在血管损伤或血流动力学改变时还会发生表型转化,分泌外泌体、增殖、并迁移到损伤处进行修复。外泌体作为细胞自主向外分泌的微囊泡结构,参与众多生理、病理过程的调控,不同类型的细胞通过旁分泌等方式将外泌体分泌到体液或各种微环境中,并在邻近区域或远处细胞中发挥作用。目前越来越多的研究证实外泌体参与了血管钙化的形成,尤其是血管平滑肌来源的外泌体在此过程中发挥了重要作用。血管平滑肌来源的外泌体在释放、参与矿化过程中受到钙、磷酸盐、胶原纤维以及多种基因的调控和其他因素的影响。本文主要综述血管平滑肌来源的外泌体参与血管钙化的主要机制以及影响血管平滑肌来源的外泌体参与钙化的因素本文对此进行综述。

关键词 血管钙化 外泌体 血管平滑肌

中图分类号 R543

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.033

血管钙化在糖尿病、慢性肾脏疾病和动脉粥样硬化等疾病中常见^[1]。研究表明,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)来源的外泌体在血管钙化的过程中发挥了重要作用,研究外泌体在血管钙化中的作用机制对于心血管疾病的防治有重要意义。

一、外泌体

外泌体首次由 Johnstone 在体外培养网织红细胞时发现,与网织红细胞成熟为红细胞的过程相关。外

泌体在核内体网络中形成,部分晚期核内体靶向与质膜融合后将包含的 30~100nm 囊泡至细胞外腔,成为外泌体。外泌体是细胞外的生物信息载体之一,可以向靶细胞转运多种类型的功能性转录,进而引起受体细胞表型改变^[2]。不同类型的细胞通过旁分泌等方式将外泌体分泌到体液或各种微环境中,并在邻近区域或远处细胞中发挥作用^[3]。外泌体在临床中的应用价值很大,研究表明,循环系统中外泌体内长链非编码 RNA 可以作为早期检测和监测胃癌进展的生物标志物^[4]。可根据外泌体中蛋白表达的差异筛选潜在的药物靶标蛋白^[5]。起源于血管内皮细胞的病理性外泌体、基质细胞和巨噬细胞在血管钙化中发挥重要作用。因此外泌体不仅参与炎症、增生、血栓形成、血管活性反应等生理病理过程,还能促进血管钙化。

二、血管钙化

血管钙化是矿物质在血管系统中的病理沉积,导

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81700995)

作者单位:710032 西安,军事口腔医学国家重点实验室、国家口腔疾病临床医学研究中心、陕西省口腔疾病国际联合研究中心、中国人民解放军第四军医大学口腔医院口腔解剖生理学教研室(侯淑洁、张勉),医疗康复科(王贺林);710032 西安,中国人民解放军第四军医大学基础医学院二大队八队(侯淑洁)

通讯作者:张勉,副教授,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:zhangmian1986@aliyun.com;王贺林,电子信箱:921441502@qq.com

致血管壁弹性降低和血管结构完整性受损。血管钙化影响广泛,它不仅是正常衰老的一部分,也与动脉粥样硬化、糖尿病、某些遗传疾病和肾脏疾病有关,目前临床上仍无有效的血管钙化治疗方法^[6]。通常根据钙化物在血管中沉积部位不同将其分为内膜钙化和中膜钙化(也称 monckeberg 内侧钙化)。内膜钙化与脂质沉积和炎性细胞浸润密切相关,在粥样硬化病变中常见。而内侧钙化显著表现为 VSMCs 转化为成骨样细胞。内侧钙化是一个主动的生物调节过程,类似于骨形成,可导致血管硬度增加和血管顺应性降低。血管钙化原因复杂,包括 VSMCs 的不稳定性增加、钙/磷酸盐调控失常、弹性蛋白的降解、破骨细胞的分化和凋亡等^[7]。来自 VSMCs、基质细胞和巨噬细胞的外泌体是心脏瓣膜和动脉粥样硬化斑块钙化的重要介质。

三、血管平滑肌细胞及其外泌体可参与血管钙化

1. 血管平滑肌与钙化: VSMCs 为血管提供结构支持并使其具有收缩功能,在健康成人血管中,它们以极低的速率增殖,并表达独特的收缩蛋白。在血管损伤的修复、应答血流动力学改变时的血管重塑,或在各种疾病状态时,它们会去分化为一种合成表型,从而分泌外泌体、增殖、并迁移到损伤处进行修复。这个过程被称为表型转换,通常为血管病变的第一步。血管系统的一些病变与 VSMCs 的表型转化有关,如动脉粥样硬化、再狭窄和钙化等^[8]。

VSMCs 是血管钙化的关键因素。收缩型 VSMCs 向骨/软骨成型 VSMCs 的表型转换过程伴随着调节细胞外基质矿化的骨特异性蛋白的表达。骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein - 2, BMP - 2) 是成骨的主要调节因子,结合 BMP 受体并激活 SMAD 信号,从而导致骨/软骨生成转录因子如 RUNX2、Osterix 的表达和活性增加,这些转录因子控制矿化调节因子的表达,如组织非特异性碱性磷酸酶 (tissue non - specific alkaline phosphatase, TNAP)、骨钙素、骨桥蛋白、骨保护素和骨涎蛋白^[9]。应激信号可以通过多种机制诱发 VSMCs 凋亡增加和外泌体释放,进而促进钙化,此时外泌体内成分改变,基质 γ - 羧基谷氨酸蛋白 (matrix gla protein, MGP) 等天然钙化抑制剂明显减少^[10]。

2. 血管平滑肌来源的外泌体与钙化: Tanimura 在 1983 年的研究表明,基质小泡 (matrix vesicles, MVs) 样结构参与动脉粥样硬化病变的钙化以及动脉内侧钙化。在解剖患有动脉粥样硬化的人、兔、鸡的主动

脉中,发现 MVs 源自内膜中的细胞成分,主要源自 VSMCs。Kapustin 等^[11]利用 alexa488 标记的胎球蛋白 A 研究了 MVs 的生物发生在 VSMCs 钙化中的调控和作用,并将 MVs 明确识别为外泌体。在长期的应激和矿物质失衡状态下,VSMCs 可以转化为合成表型,而外泌体的分泌是合成表型 VSMCs 的一个重要特征,而后将其转化为钙化状态。该过程最可能的途径是激活鞘磷脂磷酸二酯酶 3 (sphingomyelin phosphodiesterase 3, SMPD3) 和细胞骨架重构。细胞外钙水平升高引起 VSMCs 外泌体组成和磷脂酰丝氨酸、膜联蛋白 A6 (annexin a6, AnxA6) 和基质金属蛋白酶 - 2 的积累发生显著变化,从而使外泌体变成一个钙化的病灶。VSMCs 释放的钙化外泌体是形成微钙化的最小分子。材料成像技术显示,VSMCs 衍生的钙化外泌体在向细胞外基质释放时,容易在胶原稀疏的区域聚集形成微钙化,大的钙化则是由微钙化累积而成,并逐渐形成成熟的矿物质。胶原蛋白作为支架来引导生长过程中钙化的形状和大小^[12]。

四、血管平滑肌细胞来源外泌体的影响因素

1. 钙与磷酸盐的影响: 为了应答矿物质代谢失调,血管平滑肌会发生适应性改变,包括外泌体的释放。电子显微镜观察在血管细胞外基质中,不断沉积的类似外泌体结构的小囊泡内含有钙磷的结晶。这些适应性改变最终造成了 VSMCs 的凋亡和异常钙化。细胞外钙水平升高可诱导 VSMCs 衍生的外泌体矿化。蛋白质组学显示,VSMCs 来源的外泌体与软骨细胞来源的 MVs 有相似之处,包括丰富的钙结合蛋白,即膜联蛋白 A2、AnxA5 和 AnxA6, AnxA6 在外泌体膜上的定位不同,其功能也有所差异^[13]。带有 AnxA5 和 TNAP 的外泌体与矿化血管平滑肌细胞产生的天然胶原蛋白基质结合 AnxA6 可穿过质膜,在体内的血管钙化部位也很丰富,而针对 AnxA6 的小干扰 RNA 可以降低 VSMCs 矿化^[14]。除了 AnxA6 之外,钙诱导的磷脂酰丝氨酸暴露于外泌体表面,从而提供了羟氧化钾磷灰石的成核位点。与在软骨细胞基质囊泡中观察到的协调信号转导反应相反,VSMCs 外泌体的矿化是细胞内钙稳态紊乱的病理反应,导致抑制剂消耗和 AnxA6 - 磷脂酰丝氨酸成核复合物的形成。该研究表明维持正常血钙水平、减少短暂性高钙血症的发作对心血管疾病患者,尤其是慢性肾病患者,具有很重要预防血管钙化的意义。

VSMCs 和成骨细胞具有相似的间充质来源,在

病理压力下, VSMCs 可以表现出成骨样表型。在高磷酸盐血液环境(如慢性肾脏疾病)或炎症驱动的动脉粥样硬化中, VSMCs 上调成骨分化基因的表达, 并释放富含促钙化生物学标志物的外泌体^[15]。高磷酸盐血症能够降低循环系统中细胞外矿化抑制分子胎球蛋白-A 和 MGP 蛋白的水平, 但 VSMCs 外泌体中促进细胞外矿化的 TNAP 和 AnxA2、AnxA6 的含量则升高, 活性 TNAP 可导致磷酸增加, 并减少焦磷酸等矿化抑制剂的含量。钙化性外泌体的形成始于细胞内一系列的转运过程, 分拣蛋白(sortilin)作为一种特殊的转运蛋白, 在 VSMCs 分泌的钙化性外泌体形成中起关键作用。

sortilin 将 TNAP 转运到 VSMCs 衍生的外泌体中, 从而增加外泌体的钙化潜能。研究表明钙化外泌体的形成过程中, sortilin 通过反式高尔基体(trans-golgi network, TGN)来运输, 经过磷酸化, 结合 TNAP 形成胞内体, 经过了核内的 Rab11 途径到达细胞膜表面特定的小凹蛋白 1。在此过程中, sortilin/TNAP 复合物就会进入外泌体, 从而增强外泌体的促钙化的作用。Nε-羧甲基赖氨酸不仅影响从 VSMCs 释放外泌体, 而且还影响 sortilin 进入外泌体, 从而促进糖尿病性动脉粥样硬化^[16]。这一发现可能为针对性预防糖尿病血管钙化提供新的策略。此外, 正常血管在对照和高 P 培养基中均未见囊泡标志物 AnxA6 阳性, 但在高 Ca + P 培养基中培养后在中膜中可见少量点状阳性区域。而透析血管在对照中呈斑片状弥散染色, 在高 P 的培养基中阳性区域增加, 在高 Ca + P 的培养基中阳性区域最大, 这表明病变血管在高钙高磷同时存在的条件下诱导沉积的外泌体最多, 最易发生钙化^[17]。

此外, 有研究还证实血管的钙化扩张是从钙化的 VSMCs 延伸到邻近的正常细胞, 该过程通过外泌体诱导的细胞信号改变而实现。利用慢性肾脏病大鼠 VSMCs 中分离出的外泌体, 与正常小鼠的 VSMCs 共同培养, 可见正常小鼠的 VSMCs 作为受体细胞对小泡的内吞作用。外泌体还可通过诱导受体 VSMCs 的细胞信号改变和受体细胞的表型改变来加速受体 VSMCs 的钙化。此外, 只有 VSMCs 来源的外泌体可以诱导受体正常的 VSMCs 内钙离子浓度、NADPH 氧化酶-1(nadph oxidase 1, NOX1)和抗氧化超氧化物歧化酶-2 的含量升高。细胞内钙离子浓度的增加一方面是由于内质网的释放, 另一方面是部分归因于 NOX1 和丝裂原激活蛋白激酶类(MEK1 和 Erk1/2)

信号的激活, 因为抑制这两种途径都会阻止受体 VSMCs 细胞内钙离子的增加。相反, 从培养基中分离的外泌体对细胞内钙离子浓度或 MEK1 信号没有影响, 也没有诱导钙化。但这些外泌体确实增加了 Erk1/2 和 NOX1 的表达, 阻断 NOX 活性进一步抑制了外泌体诱导的受体 VSMCs 钙化加速, 表明这种抑制具有潜在的治疗作用^[18]。

2. 胶原纤维对外泌体释放的调节作用: 胶原纤维能够结合和引导外泌体钙化。VSMCs 衍生的钙化外泌体一旦释放到细胞外基质中, 倾向于聚集在胶原稀疏的区域形成微钙化, 而大钙化由微钙化堆积而成, 逐渐形成成熟矿物。将 VSMCs 在促钙化条件下的胶原蛋白水凝胶体系内进行培养, 模拟动脉粥样硬化病变的各个时期, 发现胶原蛋白作为支架可以引导生长过程中产生的钙化点的形状和大小。动脉中的 I 型和 III 型胶原纤维, 则能与外泌体膜结合并介导其在细胞外基质中的钙化传播。胶原纤维也可能在 VSMCs 内的表型改变和外泌体形成中发挥作用。盘状结构域受体-1(discoidin domain receptor, DDR-1)是一种胶原受体, 它通过感受细胞外胶原成分变化调节 VSMCs 表型, 缺乏 DDR-1 的 VSMCs 会增加胶原生成、外泌体释放和矿物质沉积^[19]。研究证实, DDR-1 通过转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)途径调节 VSMCs 的胶原沉积和钙化外泌体的释放, 而在动脉粥样硬化中, 胶原积累和钙化是动脉粥样硬化斑块稳定性的主要决定因素^[20]。因此, DDR-1 与 TGF-β 通路相互作用对动脉粥样硬化斑块形成及其细胞外基质稳态机制具有重要意义^[21]。I 型胶原蛋白序列中特定的六氨基酸重复序列(six-amino-acid repeat, GFOGER)参与了 I 型胶原纤维与外泌体上表达的整合素的相互作用, 可以降低 VSMCs 来源的外泌体中与钙化有关蛋白的含量, 从而抑制钙化^[22]。

3. 其他影响因素: 动脉中层钙化是由 VSMCs 异常释放的外泌体介导, 而细胞分泌的外泌体与溶酶体活性有关。黏质蛋白 1(mucopolin 1, Mcoln1)基因缺失的小鼠 VSMCs 内溶酶体定位异常, 外泌体分泌增多, 这可能是导致动脉内侧钙化的原因之一^[23]。此外, 动脉内侧钙化还与细胞外基质、动脉 VSMCs 中羟基镁的结晶有关, 从而导致动脉顺应性降低。在溶酶体氨基酸鞘磷脂酶(小鼠基因编码: SMPD1)衍生的神经酰胺是否促进 VSMCs 分泌外泌体导致动脉中层钙化的研究中, 发现 SMPD1 转基因小鼠的溶酶体鞘

磷脂酶(小鼠基因编码:SMPD1)衍生的神经酰胺在VSMCs的表型变化和外泌体的释放中起着关键的作用,可能导致内侧钙化的发展^[24]。VSMCs中Asah1基因缺失也会导致动脉中层钙化^[25]。在对外泌体释放的调控途径研究中发现,SMPD3在VSMCs分泌外泌体中起到重要作用,外泌体的分泌是对SMPD3的上调做出反应,其释放受到成骨刺激、细胞因子和生长因子的动态调节。

细胞应激对外泌体的释放有影响,有研究表明细胞自噬与外泌体的释放有关,对细胞自噬进行调节会影响外泌体的释放,CD137-CD137配体信号通路可以通过Rab7分子调控VSMCs自噬从而影响外泌体的分泌^[26]。激活VSMCs中CD137信号通路可以上调T细胞核因子C1在外泌体中的表达从而介导VSMCs钙化^[27]。体外高钙环境可诱导SMPD3的表达促进VSMCs分泌钙化外泌体,该类外泌体具有MGP含量低、羟基磷灰石含量高的特点,从而将矿物沉积初始化为微钙化。外泌体中的miR-204/miR-211介导了VSMC外泌体的旁分泌作用,经褪黑素处理的VSMCs外泌体可以通过miR-204/miR-211以旁分泌、褪黑素-褪黑素膜受体依赖性作用方式减弱VSMCs的成骨分化和衰老^[28]。在高血糖刺激下,血管内皮细胞分泌的外泌体中含有蛋白聚糖和Notch3,调节血管平滑肌细胞的钙化/衰老^[29]。其中Notch3在人脐静脉内皮细胞中通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路调节VSMCs的钙化^[30]。

五、展 望

血管钙化与多种疾病的发生和发展有关,而VSMCs是参与血管钙化的主要细胞,近年来对VSMCs外泌体的研究有利于进一步揭示其参与调节钙化的机制。在血流动力学发生改变或各种疾病状态时,VSMCs产生应激,多种信号通路激活引起外泌体分泌以及外泌体成分含量的变化,进而促进血管钙化。VSMCs基因表达的改变以及钙磷浓度等均会对外泌体参与钙化产生影响。但VSMCs外泌体参与钙化的具体机制和影响因子较为复杂,目前尚未完全明确,有待进一步的研究完善。目前对外泌体参与血管钙化的研究可以为临床上如高血压、动脉粥样硬化、动脉瘤形成、慢性肾脏疾病等疾病的预防和治疗提供更好的靶点和新的治疗策略。

参考文献

1 Li Y, Sun W, Saaoud F, *et al.* MiR155 modulates vascular calcification by regulating Akt-FOXO3a signalling and apoptosis in vascular

smooth muscle cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 535-548

2 Chen X, Liang H, Zhang J, *et al.* Secreted microRNAs: a new form of intercellular communication[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(3): 125-132

3 Camussi G, Deregibus MC, Bruno S, *et al.* Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell-to-cell communication[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(9): 838-848

4 Guo X, Lv X, Ru Y, *et al.* Circulating exosomal gastric cancer-associated long noncoding RNA1 as a biomarker for early detection and monitoring progression of gastric cancer: a multiphase study[J]. *JAMA Surg*, 2020, 155(7): 572-579

5 白海红, 刘龙, 漆璐, 等. 基于血浆外泌体糖蛋白质组特征谱的脑胶质瘤药物靶标蛋白筛选研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(24): 3981-3983

6 Li Y, Sun W, Saaoud F, *et al.* MiR155 modulates vascular calcification by regulating Akt-FOXO3a signalling and apoptosis in vascular smooth muscle cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(1): 535-548

7 Nguyen NT, Nguyen TT, Da Ly D, *et al.* Oxidative stress by Ca²⁺ + overload is critical for phosphate-induced vascular calcification[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6): H1302-H1312

8 Calizo RC, Bell MK, Ron A, *et al.* Cell shape regulates subcellular organelle location to control early Ca²⁺ signal dynamics in vascular smooth muscle cells[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17866

9 Wang Z, Bao HW, Xu YJ. Cnidium lactone prevents bone loss in an ovariectomized rat model through the estrogen- α /BMP-2/Smad signaling pathway[J]. *J Gene Med*, 2020, 22(8): e3198

10 Björklund G, Svanberg E, Dadar M, *et al.* The role of matrix Gla protein (MGP) in vascular calcification[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(10): 1647-1660

11 Kapustin AN, Chatrou ML, Drozdov I, *et al.* Vascular smooth muscle cell calcification is mediated by regulated exosome secretion[J]. *Circ Res*, 2015, 116(8): 1312-1323

12 Aikawa E, Blaser MC. Calcifying extracellular vesicles as building blocks of microcalcifications in cardiovascular disorders[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2021, 41(1): 117-127

13 Veschi EA, Bolean M, Strzelecka-Kiliszek A, *et al.* Localization of Annexin A6 in matrix vesicles during physiological mineralization[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1367

14 Bolean M, Izzi B, van Kerckhoven S, *et al.* Matrix vesicle biomimetics harboring Annexin A5 and alkaline phosphatase bind to the native collagen matrix produced by mineralizing vascular smooth muscle cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2020, 1864(8): 129629

15 Voelkl J, Egli-Spichtig D, Alesutan I, *et al.* Inflammation: a putative link between phosphate metabolism and cardiovascular disease[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(1): 201-227

16 Jing L, Li L, Ren X, *et al.* Role of sortilin and matrix vesicles in N ϵ -carboxymethyl-L-lysine-induced diabetic atherosclerotic calcification[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4141-4151

17 Shroff RC, McNair R, Skepper JN, *et al.* Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(1): 103-112

- 18 Chen NX, O'Neill KD, Moe SM. Matrix vesicles induce calcification of recipient vascular smooth muscle cells through multiple signaling pathways[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(2): 343 - 354
- 19 Chavez MB, Kolli TN, Tan MH, *et al.* Loss of discoidin domain receptor 1 predisposes mice to periodontal breakdown[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(13): 1521 - 1531
- 20 Krohn JB, Hutcheson JD, Martínez - Martínez E, *et al.* Discoidin domain receptor - 1 regulates calcific extracellular vesicle release in vascular smooth muscle cell fibrocalcific response via transforming growth factor - β signaling [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(3): 525 - 533
- 21 de la Cuesta F, Passalacqua I, Rodor J, *et al.* Extracellular vesicle cross - talk between pulmonary artery smooth muscle cells and endothelium during excessive TGF - β signalling: implications for PAH vascular remodeling[J]. *Cell Commun Signal*, 2019, 17(1): 143
- 22 Mansour A, Darwiche W, Yaker L, *et al.* GFOGER peptide modifies the protein content of extracellular vesicles and inhibits vascular calcification[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 589761
- 23 Bhat OM, Yuan X, Camus S, *et al.* Abnormal lysosomal positioning and small extracellular vesicle secretion in arterial stiffening and calcification of mice lacking mucolipin 1 gene[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1713
- 24 Bhat OM, Yuan X, Cain C, *et al.* Medial calcification in the arterial wall of smooth muscle cell - specific Smpd1 transgenic mice: a ceramide - mediated vasculopathy [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 539 - 553
- 25 Bhat OM, Li G, Yuan X, *et al.* Arterial medial calcification through enhanced small extracellular vesicle release in smooth muscle - specific Asah1 gene knockout mice [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1645
- 26 何阳, 崔星刚, 李波, 等. CD137 - CD137L 信号通路通过 Rab7 分子调控自噬影响小鼠血管平滑肌细胞外泌体分泌 [J]. *中华心血管病杂志*, 2019, 47(10): 829 - 835
- 27 王宁, 崔星钢, 杨萍, 等. CD137 信号通过外泌体传递活化 T 细胞核因子 c1 介导小鼠血管平滑肌细胞钙化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1194 - 1200
- 28 Xu F, Zhong JY, 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
- 29 Li S, Zhan JK, Wang YJ, *et al.* Exosomes from hyperglycemia - stimulated vascular endothelial cells contain versican that regulate calcification/senescence in vascular smooth muscle cells [J]. *Cell Biosci*, 2019, 9: 1
- 30 Lin X, Li S, Wang YJ, *et al.* Exosomal notch3 from high glucose - stimulated endothelial cells regulates vascular smooth muscle cells calcification/aging [J]. *Life Sci*, 2019, 232: 116582
- (收稿日期: 2021 - 03 - 06)
- (修回日期: 2021 - 05 - 22)
- (上接第 136 页)
- 5 Rader DJ, Hovingh GK. HDL and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384(9943): 618 - 625
- 6 Low A, Mak E, Rowe JB, *et al.* Inflammation and cerebral small vessel disease: a systematic review [J]. *Aging Res Rev*, 2019, 53(7): 100916
- 7 Villanueva DLE, Tiongson MD, Ramos JD, *et al.* Monocyte to high - density lipoprotein ratio (MHR) as a predictor of mortality and major adverse cardiovascular events (MACE) among ST elevation myocardial infarction (STEMI) patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: a Meta - analysis [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 55
- 8 Liu H, Liu K, Pei L, *et al.* Monocytetohigh - density lipoprotein ratio predicts the outcome of acute ischemic stroke [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020, 27(9): 959 - 968
- 9 YalinbasYeter D, Eroglu S, Sariakcali B, *et al.* The usefulness of monocytetohigh - density lipoprotein and neutrophiltolymphocyte ratio in diabetic macular edema prediction and early anti - VEGF treatment response [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021, 217(3): 1 - 6
- 10 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(10): 838 - 844
- 11 Amin Al Olama A, Wason JMS, Tuladhar AM, *et al.* Simple MRI score aids prediction of dementia in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2020, 94(12): e1294 - e1302
- 12 Grochowski C, Litak J, Kamieniak P, *et al.* Oxidative stress in cerebral small vessel disease. Role of reactive species [J]. *Free Radic Res*, 2018, 52(1): 1 - 13
- 13 Xiong H, Pamer EG. Monocytes and infection: modulator, messenger and effector [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(2): 210 - 214
- 14 Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, *et al.* Vascular inflammation in cerebral small vessel disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8): 1800 - 1806
- 15 Plaza - Zabala A, Sierra - Torre V, Sierra A. Autophagy and microglia: novel partners in neurodegeneration and aging [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(3): 598
- 16 Hu J, Xi D, Zhao J, *et al.* High - density lipoprotein and inflammation and its significance to atherosclerosis [J]. *Am J Med Sci*, 2016, 352(4): 408 - 415
- 17 王亚男, 刘敬, 孙锦平, 等. 脑小血管病患者认知功能与同型半胱氨酸及高密度脂蛋白水平的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(1): 17 - 19
- 18 Chen X, Wang J, Shan Y, *et al.* Cerebral small vessel disease: neuroimaging markers and clinical implication [J]. *J Neurol*, 2019, 266(10): 2347 - 2362
- 19 Amin Al Olama A, Wason JMS, Tuladhar AM, *et al.* Simple MRI score aids prediction of dementia in cerebral small vessel disease [J]. *Neurology*, 2020, 94(12): e1294 - e1302
- (收稿日期: 2021 - 06 - 06)
- (修回日期: 2021 - 06 - 20)