

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230607.1441.004\(2023-06-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230607.1441.004(2023-06-07))

HIF-1 介导的自噬在慢性肾脏病血管钙化中的研究进展*

尧 鹏¹, 江玉波¹ 综述, 任思冲², 王少清^{1△} 审校

(1. 成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院肾内科, 成都 610051;

2. 成都医学院第一附属医院肾内科, 成都 610000)

[摘要] 血管钙化是慢性肾脏病患者的主要心血管风险因素, 会增加慢性肾脏病患者的全因致死率。对于慢性肾脏病患者, 长期的矿物质代谢紊乱、信号通路异常激活、激素水平改变及表观调控遗传异常基因表达等因素均会加速血管钙化。而血管平滑肌细胞的表型转换在血管钙化过程中发挥关键作用。自噬作为一种普遍存在的细胞内分解代谢过程, 已被证实与血管平滑肌细胞的表型转换、凋亡有密切联系。低氧诱导因子-1 (HIF-1) 作为机体重要的转录因子, 在低氧状态下可被上调并诱导下游靶基因 BNIP3 蛋白增加, 促进自噬小体形成, 从而改善心肌缺血的程度, 增强心肌保护。HIF-1 介导的自噬可能是慢性肾脏病血管钙化的药物干预和治疗的新型靶点。

[关键词] 缺氧诱导因子-1; 自噬; 血管平滑肌; 血管钙化; 慢性肾脏病; 综述

[中图分类号] R692.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)20-3177-05

Research progress of HIF-1-mediated autophagy in vascular calcification in chronic kidney disease*

YAO Peng¹, JIANG Yubo¹, REN Sichong², WANG Shaoqing^{1△}

(1. Department of Nephrology, Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu, Sichuan 610051, China; 2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] Vascular calcification is the major cardiovascular risk factor for chronic kidney disease, which will increase all-cause mortality in patients with chronic kidney disease. For patients with chronic kidney disease, long-term mineral metabolism disorders, abnormal activation of signaling pathways, changes in hormone levels and epigenetic abnormal gene expression will accelerate vascular calcification. Phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells plays a key role in the vascular calcification. Autophagy, as a ubiquitous intracellular catabolic process, has been proved to be closely related to phenotypic transformation and apoptosis of vascular smooth muscle cells. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) as an important transcription factor in the body, which induces the increase in the downstream target gene BNIP3 protein after being up-regulated under hypoxia, promoting the formation of autophagosomes, thereby improving the degree of myocardial ischemia injury and enhancing myocardial protection. Therefore, HIF-1-mediated autophagy may be a new target for drug intervention and treatment of vascular calcification in chronic kidney disease.

[Key words] hypoxia-inducible factor-1; autophagy; vascular smooth muscle; vascular calcification; chronic kidney disease; review

近年来, 全球范围内慢性肾脏病平均发病率逐年增加, 其并发的心血管疾病已成为慢性肾脏病及血液透析患者死亡发生的主要病因, 引起越来越多的关注^[1]。在慢性肾脏病中, 血管钙化是心血管疾病的非

传统高危因素, 并显示出重要的病理表现。研究发现, 血管钙化的发生、发展与慢性肾脏病的进展、病程呈正相关, 因此, 血管钙化在慢性肾脏病患者心血管疾病的发生中占有重要地位^[2]。钙磷代谢紊乱、激素

* 基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(818039672); 四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题(2021022); 四川省医学会(青年创新)科研课题项目(S20060); 中关村肾病血液净化创新联盟 CKD 青年研究基金项目(NBP1A20QC0202); 成都医学院科研基金一般项目(CYZYB20-22)。 作者简介: 尧鹏(1990—), 主治医师, 在读硕士研究生, 主要从事慢性肾脏病血管钙化相关研究。 △ 通信作者, E-mail: wowosasa2003@163.com。

水平明显改变、细胞通路异常激活及表观遗传调控异常等因素在参与介导慢性肾脏病血管钙化过程起重要作用。血管钙化过程是类似骨化现象所引起的一组慢性或复杂细胞生物病理过程,其基本组织学特征为多钙化,会以一种疏松透明的钙盐结晶线胶样物形式沉积固定在人体正常的心血管系统,包括血管内膜、中膜钙化及心脏瓣膜钙化。目前,研究认为血管钙化可能是血管平滑肌细胞的血管钙化抑制因子功能失衡,以及继发血管钙化的促进作用因子结构紊乱和代谢失衡两者共同作用的结果。其在病理表现及病理生理机制中,主要表现为血管平滑肌细胞表型的转化、凋亡和自噬等一系列过程^[3-4]。

血管平滑肌细胞起源于骨髓基质干细胞,是位于血管中膜的一种高度特化细胞,作为血管重要的组成部分,为血管提供结构支撑作用并使其具有收缩功能。血管平滑肌细胞具有极强的表观重塑能力,在受损伤状态下,可迅速转化为成骨型细胞^[5]。在正常缺血状态作用下,其均以相对高的生长速率增殖,并同时表达多种独特类型的肌肉收缩蛋白(平滑肌- α -肌动蛋白链、平滑肌细胞肌球蛋白重链蛋白、钙调结合蛋白),能在血管损伤部位缺血修复、应答等血流动力学机制改变处理,或在各种缺血性疾病状态时进行血管功能重塑,分化成一种成骨样细胞表型,从而分泌细胞外自泌体,增殖、迁移细胞至损伤之处并进行细胞修复,同时诱导形成钙基质,合成钙化蛋白并诱导钙磷沉积^[6]。最近研究证实,来源于血管平滑肌细胞和间充质基质细胞的成骨细胞受自噬调节^[7-8],并通过多种信号机制促进血管壁钙化信号的转化。血管平滑肌的自噬缺失会加重动脉粥样硬化和再狭窄。肾脏细胞自噬能力在控制多种主要肾脏疾病产生和机体代谢功能中发挥了重要作用,肾脏自噬作用对于维持人类肾脏稳态、结构平衡和免疫功能恢复至关重要^[9]。肾细胞中的自噬调节会影响适应性和先天性免疫细胞反应,改善肾脏疾病内环境,从而防止免疫细胞浸润,减少肾损伤。自噬作为降解细胞质成分中溶酶体的一个有效途径,参与多种非病理过程。

缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible a factor-1, HIF-1)可保护机体功能不受缺氧影响,尤其在重要器官缺氧情况下,可通过调控靶基因来维持机体的供氧和需氧水平,从而保持所有细胞的氧稳态^[10]。HIF-1介导的线粒体自噬是细胞在低氧条件下维持线粒体功能稳定的关键内在机制,而在心脏病和糖尿病肾病中,HIF-1的表达则会发生改变。一项研究以原发性糖尿病细胞为研究对象,结果发现直接激活线粒体受损部位的基因,可上调 HIF-1 α 蛋白表达,进一步激活并促进线粒体下游的靶器官基因 Bcl-2 腺病毒/E1B 19-kDa 相互作用蛋白 3(Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3, BNIP3)的表达,最终启动线粒体细胞自噬,后者可及时自行有效清除正常线粒

体的受损部分,避免线粒体产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)对线粒体膜电位进行持续攻击,从而使线粒体功能保持稳定,改善机体功能^[11]。另外,一项以糖尿病肾病模型为研究对象的研究结果提示,上调 HIF-1 可激活心肌细胞和肾小球细胞的线粒体自噬,从而缓解糖尿病导致的心脏和肾脏功能损伤^[12]。尽管越来越多的研究证明自噬在心血管疾病中发挥保护作用,但是 HIF-1 介导的线粒体自噬在慢性肾脏病血管钙化的分子机制尚不清楚。因此,本文综述了 HIF-1 与慢性肾脏病血管钙化的相关机制,以期慢性肾脏病血管钙化的治疗提供新思路。

1 HIF-1 和肾脏疾病

HIF-1 是异源二聚体,由 α 亚基(HIF-1 α)和 β 亚基(HIF-1 β)组成,其中,HIF-1 α 是 HIF-1 的功能性亚基,对氧浓度敏感,随氧浓度的变化在细胞内聚积和降解。在体内正常代谢及氧气正常的条件下,HIF-1 α 可被脯氨酸羟化酶蛋白(prolyl hydroxylase domain, PHD)直接识别,并被激活而发生羟基化,后者与 E3 泛素连接酶蛋白相连接,并被肿瘤细胞凋亡抑制酶蛋白(von hippel-lindau tumor suppressor, VHL)识别、降解;而在低氧环境影响下,胞核组织内线粒体对 PHD 酶原的氧化合成反应活性则受到一定程度的抑制,不能完全通过羟化途径使少量 HIF-1 α 被 VHL 识别和氧化降解,因而使少量的 HIF-1 α 在细胞质线粒体结构中迅速氧化积累,可再转移至细胞核内并直接与体内 HIF-1 β 形成 HIF-1 的二聚体。HIF-1 随后与靶基因的 DNA 所形成的低氧化反应元件(hypoxia response element, HRE)相结合,调控下游靶基因转录和翻译的激活,从而对抗低氧对细胞产生的损伤^[10]。

HIF-1 除了可抵抗低氧对细胞带来的损伤,还可进入细胞核促进糖代谢、线粒体功能和细胞增殖等相关调控基因的表达。在缺氧条件下,HIF-1 表达上调可促进线粒体自噬,维持机体内环境稳态。在肾脏疾病中,上调的 HIF-1 可激活肾小球细胞的线粒体自噬,并缓解肾脏功能损伤^[12-14]。

2 HIF-1、自噬与血管钙化

血管钙化是慢性肾脏病常见的并发症,血管钙化的程度和组织解剖类型是慢性肾脏病致死率指标之一。血管平滑肌细胞的表型转化是血管钙化的发生机制之一。已有研究发现,自噬在血管钙化中发挥着重要作用,其潜在机制涉及电解质失衡、氧化应激和脂质代谢异常等^[15-17]。在早期心脏疾病中,自噬性细胞死亡可引起基质囊泡释放、吸引炎症细胞并引发瓣膜钙化。但是,大多数研究都表明,自噬可通过基质囊泡的释放来有效消除由高磷酸盐诱导的血管平滑肌细胞钙化。在血管钙化过程中,血管平滑肌细胞直接或通过合成中间型来收缩表型,转化为成骨/软骨表型^[18]。目前已知的相关信号通路包括 ER α 、 β -连

蛋白、HIF-1 α /PDK4、p62、miR30b、BECN1、mTOR、SOX9、GHSR/ERK、AMPK、弹性蛋白^[19-22]。血管平滑肌细胞成骨分化对血管钙化至关重要。

2.1 自噬通过抑制细胞凋亡影响血管钙化

研究证明,凋亡细胞可构成沉积磷酸钙晶状体附着^[23]。凋亡小体形成附着使已死亡血管平滑肌细胞中的磷灰石成核,这证实血管钙化促进凋亡的重要性,表明细胞凋亡可能是启动血管平滑肌细胞钙化过程的机制^[24]。在人类和动物模型中,相关研究均将凋亡和血管平滑肌细胞钙化相联系。例如,在人类和动物动脉粥样硬化斑块中均发现大量凋亡细胞^[25],提示凋亡可通过释放病灶中的凋亡小体及血管钙化的成核位点促进基质钙化。在尿毒症钙化模型中,凋亡与血管平滑肌细胞钙化呈正相关,且常发生在钙化之前。通过在细胞外基质(engine control module, ECM)上累积高浓度钙,最终可导致钙化。在高磷酸盐诱导的血管钙化中,抑制钙沉积可通过抑制细胞凋亡和增强自噬来实现,许多激素分子均具有关键作用^[26-29]。例如褪黑素通过与 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路相关的自噬刺激,保护血管平滑肌细胞免于凋亡,并减轻由 β -GP 诱导的血管平滑肌细胞钙化^[27]。上述机制依赖于 Atg7/mTOR 介导的自噬途径和 Wnt/ β -连环蛋白信号的抑制^[28]。在高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化模型中,柠檬酸铁通过抗凋亡作用在已建立的钙化血管平滑肌细胞上诱导自噬^[29],其自噬和凋亡的相关作用与铁诱导 GAS6/AXL 合成的积极调节有关。

2.2 线粒体自噬逆转血管钙化的线粒体紊乱

目前,细胞自噬包括 3 种形式,即巨自噬、微自噬和分子伴侣介导自噬。根据自噬识别被降解物的特异性,还可分为选择性自噬和非选择性自噬,线粒体自噬属于选择性自噬,主要清除受损的线粒体,减少由 ROS 在细胞内累积引起的细胞功能受损,以维持细胞稳态。线粒体毒性诱导后,受损的线粒体被包裹在双层膜结构中形成自噬体,自噬体被溶酶体进一步降解,通过积累促进结晶,形成磷酸钙晶状体或血管钙化斑块^[30]。在血管平滑肌细胞钙化过程中,乳酸可损伤线粒体功能,诱导氧化应激和凋亡。乳酸通过核受体亚家族 4A1(nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1, NR4A1)上调促进动力蛋白相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, DRP1)相关的线粒体分裂,而 NR4A1 通过 p53 调节磷酸化抑制自噬通量,通过 BNIP3 介导有丝分裂。DRP1 和 BNIP3 的调节与病理斑块中的 NR4A1/DNA、PKcs/p53 通路相关^[31]。BNIP3 介导有丝分裂吞噬可部分逆转线粒体紊乱、过度氧化应激和增强的细胞凋亡。在乳酸存在时,其对血管平滑肌细胞钙化起保护作用^[32]。在某种程度上,这种现象表明自噬/丝裂吞噬可通过去除受损的线粒体来避免凋亡途径的激活。自噬和凋亡作

为两个关键的分解代谢过程,有助于维持细胞和组织的稳态^[33-34]。与自噬密切相关的凋亡可能被认为是自噬未能重建生理平衡的结果。自噬可促进细胞存活,但在某些条件下,自噬也可通过促进细胞凋亡而导致坏死。自噬在促进细胞凋亡或抑制细胞凋亡中发挥作用^[34]。

2.3 ROS 是线粒体功能障碍的核心

研究表明,ROS 是血管钙化进展过程中线粒体功能障碍的核心。某些可清除 ROS 的天然膳食、天然非膳食和合成抗氧化化合物已被用于临床试验测试^[34-35]。ROS 的产生与融合、裂变的线粒体超微结构变化密切相关。线粒体融合、分裂与线粒体功能障碍的生理指标有关,包括线粒体膜电位丧失、呼吸和氧化磷酸化减少、向糖酵解代谢转变和线粒体 ROS 加速。DRP1 是线粒体裂变的关键调节因子,主要于人颈动脉钙化区域中被发现^[36]。体外研究表明,二甲双胍和褪黑激素等化合物通过抑制 DRP1 诱导的线粒体裂变来消除血管钙化^[36]。二甲双胍还通过抑制 DRP1 介导的线粒体裂变来抑制糖尿病加速的动脉粥样硬化^[37]。推测二甲双胍对糖尿病加速动脉粥样硬化中的线粒体功能具有下列影响:(1)通过抑制氧化还原穿梭酶线粒体甘油磷酸脱氢酶,从而阻止糖原异生葡萄糖的产生;(2)通过抑制线粒体复合物 I 减弱线粒体 ROS 的产生;(3)通过抑制 DRP1 介导的线粒体裂变。

HIF-1 α 表达水平增加提示患者 HIF-1 转录调节相关基因表达增加,血管内皮干细胞生长因子 A(vascular endothelial growth factor A, VEGF-A)和葡萄糖转运调节蛋白-1(glucose transporter type 1, GLUT1)及其他某些转录物的特异性表达减少,包括肌动蛋白 α 酶 2、Calponin 蛋白 1、平滑肌蛋白酶 22 和肌球蛋白重链酶 11 等,触发血管平滑肌细胞转分化。有研究发现,缺氧促进磷酸盐诱导血管平滑肌的钙化,上调的 HIF-1 促进无机磷酸盐诱导血管平滑肌的成骨转分化。而靶向抑制 HIF-1 α 可阻止由缺氧引起的钙化^[38]。上述研究表明,HIF-1 α 参与控制许多慢性肾脏病者肾小球血管钙化病变组织的形成、代谢进程,并可直接促进肾脏血管钙化变性的细胞发生、发展过程。

然而,HIF-1 可介导自噬的发生,在血管钙化中亦发挥保护作用。HIF-1 α /PDK4 介导的自噬蛋白通路可防止由晚期核糖基化酶终产物诱导血管平滑肌细胞的钙化。HIF-1 表达随着慢性肾脏病进展或病程改变,若上调 HIF-1 表达,肾小球细胞中的线粒体自噬增强,细胞质内没有损坏线粒体或多余受损的线粒体将被完全清除,细胞质内过度活性需氧簇细胞生成减少,线粒体维持稳态,对肾脏提供保护作用^[12-14]。HIF-1、自噬及血管钙化的关系仍不明确,还需要进一步探索。

3 小结与展望

在一定条件下,抑制血管钙化可减缓慢性肾脏病的疾病进程,而在某种程度上,自噬可减缓血管钙化的发生、发展。HIF-1 介导的线粒体自噬在肾脏疾病中起到了一定的保护作用,但其在调控慢性肾脏病血管钙化的机制和信号通路仍需要进一步研究。

参考文献

- [1] VERVLOET M, COZZOLINO M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? [J]. *Kidney Int*, 2017, 91(4): 808-817.
- [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] REN S C, NAN M, SI Y, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: an update [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(3): 673-697.
- [4] HENAUT L, CHILLON J M, KAMEL S, et al. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3): 233-250.
- [5] FRISMANTIENE A, PHILIPPOVA M, ERNE P, et al. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity [J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 48-64.
- [6] ZHANG M J, ZHOU Y, CHEN L, et al. An overview of potential molecular mechanisms involved in VSMC phenotypic modulation [J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 145(2): 119-130.
- [7] CAFFARELLI C, MONTAGNANI A, NUTI R, et al. Bisphosphonates, atherosclerosis and vascular calcification: update and systematic review of clinical studies [J]. *Clin Interv Aging*, 2017, 12: 1819-1828.
- [8] KRAMANN R, GOETTSCH C, WONGBOONJIN J, et al. Adventitial MSC-like cells are progenitors of vascular smooth muscle cells and drive vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Cell Stem Cell*, 2016, 19(5): 628-642.
- [9] TANG C, LIVINGSTON M J, LIU Z, et al. Autophagy in kidney homeostasis and disease [J]. *Nature Rev Nephrol*, 2020, 16(9): 489-508.
- [10] SEMENZA G L, PRABHAKAR N R. The role of hypoxia-inducible factors in carotid body (patho) physiology [J]. *J Physiol*, 2018, 596(15): 2977-2983.
- [11] 杨龙. HIF-1 调控线粒体自噬恢复七氟醚后处理减轻糖尿病心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [12] SADA K, NISHIKAWA T, KUKIDOME D, et al. Hyperglycemia induces cellular hypoxia through production of mitochondrial ROS followed by suppression of aquaporin-1 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0158619.
- [13] SHU S, WANG Y, ZHENG M, et al. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in kidney injury and repair [J]. *Cells*, 2019, 8(3): 207.
- [14] JIANG N, ZHAO H, HAN Y, et al. HIF-1 α ameliorates tubular injury in diabetic nephropathy via HO-1-mediated control of mitochondrial dynamics [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(11): e12909.
- [15] CICERI P, ELLI F, BRAIDOTTI P, et al. Iron citrate reduces high phosphate-induced vascular calcification by inhibiting apoptosis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 93-101.
- [16] LIAO L, ZHUANG X, LI W, et al. Polysaccharide from Fuzi protects against Ox-LDL-induced calcification of human vascular smooth muscle cells by increasing autophagic activity [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 5109-5115.
- [17] QIAO L, ZHANG X, LIU M, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque stability by improving autophagy and lipid metabolism in macrophage foam cells [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 727.
- [18] 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.
- [19] PENG Y Q, XIONG D, LIN X, et al. Oestrogen inhibits arterial calcification by promoting autophagy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-14.
- [20] YANG R, ZHU Y, WANG Y, et al. HIF-1 α /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.
- [21] 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.
- [22] LIANG Q H, JIANG Y, ZHU X, et al. Ghrelin

- attenuates the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells through the ERK pathway[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e33126.
- [23] VOELKL J, LANG F, ECKARDT K U, et al. Signaling pathways involved in vascular smooth muscle cell calcification during hyperphosphatemia[J]. *Cell Mol*, 2019, 76(11): 2077-2091.
- [24] GROOTAERT M O J, MOULIS M, ROTH L, et al. Vascular smooth muscle cell death, autophagy and senescence in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 622-634.
- [25] DI M, WANG L, LI M, et al. Dickkopf1 destabilizes atherosclerotic plaques and promotes plaque formation by inducing apoptosis of endothelial cells through activation of ER stress[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(7): e2917.
- [26] CICERI P, ELLI F, BRAIDOTTI P, et al. Iron citrate reduces high phosphate induced vascular calcification by inhibiting apoptosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 254: 93-101.
- [27] CHEN W R, YANG J Q, LIU F, et al. Melatonin attenuates vascular calcification by activating autophagy via an AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1): 111883.
- [28] HE H Q, LAW B Y K, ZHANG N, et al. Bavachin protects human aortic smooth muscle cells against β Glycerophosphate mediated vascular calcification and apoptosis via activation of mTOR dependent autophagy and suppression of β Catenin signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1427.
- [29] CICERI P, FALLEN M, TOSI D, et al. Therapeutic effect of iron citrate in blocking calcium deposition in high Pi calcified VSMCS: role of autophagy and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5925.
- [30] MA W Q, SUN X J, WANG Y, et al. Restoring mitochondrial biogenesis with metformin attenuates β GP induced phenotypic transformation of VSMCSs into an osteogenic phenotype via inhibition of PDK4/oxidative stress mediated apoptosis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 479: 39-53.
- [31] ZHU Y, HAN X Q, SUN X J, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1 regulated mitochondrial fission and BNIP3 related mitophagy[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5): 321-340.
- [32] ZHU Y, JI J J, YANG R, et al. Lactate accelerates calcification in VSMCSs through suppression of BNIP3 mediated mitophagy[J]. *Cell Signal*, 2019, 58: 53-64.
- [33] GUDIPATY S A, CONNER C M, ROSENBLATT J, et al. Unconventional ways to live and die: cell death and survival in development, homeostasis, and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2018, 34: 311-332.
- [34] WANG L, LI X, YANG Z, et al. Autophagy induced by low concentrations of crotonaldehyde promotes apoptosis and inhibits necrosis in human bronchial epithelial cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 167: 169-177.
- [35] KIM H, KIM H J, LEE K, et al. alpha-Lipoic acid attenuates vascular calcification via reversal of mitochondrial function and restoration of Gas6/Axl/Akt survival pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 16: 273-286.
- [36] ROGERS M A, MALDONADO N, HUTCHESON J D, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2017, 121(7): 220-233.
- [37] WANG Q, ZHANG M, TORRES G, et al. Metformin suppresses diabetes-accelerated atherosclerosis via the inhibition of Drp1-mediated mitochondrial fission[J]. *Diabetes*, 2017, 66(1): 193-205.
- [38] MOKAS S, LARIVIERE R, LAMALICE L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 plays a role in phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(3): 598-609.

(收稿日期: 2023-01-15 修回日期: 2023-05-30)

(编辑: 张芃捷)