

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.022

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.022>

· 综述 ·

## 内皮细胞在血管钙化进程中的作用

杨晶<sup>1</sup>, 赵衡<sup>2</sup> 综述 刘江华<sup>1</sup> 审校

(南华大学附属第一医院 1. 内分泌科; 2. 放射科, 湖南 衡阳 421001)

**[摘要]** 血管钙化为糖尿病、高血压、终末期肾病等所致血管病变的共同病理基础, 是心血管事件发生的独立危险因素。目前普遍认为血管钙化是与骨矿化类似的、受细胞与基因主动调控的生物过程, 因而阐明参与血管钙化的发病机制具有显著的临床意义。最近研究发现, 在病理状态下内皮细胞可通过调节自身状态及周围微环境参与血管钙化的发生, 明确钙化细胞来源与作用可为血管钙化防治提供新的途径。

**[关键词]** 内皮细胞; 血管; 钙化

## Role of endothelial cells participating in vascular calcification

YANG Jing<sup>1</sup>, ZHAO Heng<sup>2</sup>, LIU Jianghua<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology; 2. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang Hunan 421001, China)

**Abstract** Vascular calcification is a common pathological basis of vasculopathy caused by many chronic diseases—such as atherosclerosis, diabetes mellitus, and end-stage renal disease. And it is well recognized that it is an active process resembling bone mineralization and is often regulated by cells and genes. Accordingly, there is a prominent clinic significance to clarify the pathogenesis of vascular calcification. Recent advances have identified that endothelial cells are involved in vascular calcification through regulating their own state and the surrounding microenvironment under pathological conditions. It can provide new control measures to prevent vascular calcification, when the source and function of calcified cells is clear.

**Keywords** endothelial cells; vasculature; calcification

血管钙化是钙磷矿物质在血管壁异常沉积所致, 是一个受细胞与基因主动调节的过程, 血管细胞向成骨样转化是其发生的关键环节。最新研究表明内皮细胞本身可通过内皮-间充质转化 (endothelial-mesenchymal transition, EndMT) 获

得成骨样分化潜能, 也可通过释放信号分子、细胞因子及囊泡等促进血管平滑肌细胞发生成骨样转化及钙化, 还可通过诱导血管新生促进血管钙化, 因此对于内皮细胞的相关研究又成为目前血管钙化防治领域的一个新热点。

收稿日期 (Date of reception): 2019-04-10

通信作者 (Corresponding author): 刘江华, Email: [jianghua990@126.com](mailto:jianghua990@126.com)

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81170807, 81873651)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81170807, 81873651).

## 1 EndMT 促进血管钙化

### 1.1 内皮细胞与 EndMT

上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是癌症细胞转移的重要机制,它可以诱导癌症细胞失去黏附能力、获得间充质特性促使肿瘤细胞向远处转移<sup>[1]</sup>。在多种生理病理环境中内皮细胞也可发生类似的转化,即EndMT<sup>[2]</sup>。当发生EndMT时,内皮细胞所表达的VE-cadherin/CD31等特异性标志物会显著降低。相反,FSP-1/ $\alpha$ -SMA等间质特异性标志物的表达则会上升。同时内皮细胞失去其黏附能力并诱导细胞骨架向长梭形改变,而新形成的间质细胞则具有高度侵袭和迁移的能力。因此当发生EndMT时,内皮细胞通常先去分化成为间质细胞获得多分化潜能,后因细胞所处微环境不同分化为各种细胞系。

### 1.2 EndMT 与血管钙化

进行性肌肉骨化症(fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)是一种遗传性疾病,其致病原因是ALK2(ACVR1)基因发生显性杂合突变,导致ALK2受体组成性激活,在急性炎症诱发下广泛软组织发生异位骨化和软骨化<sup>[3]</sup>。EndMT所致异位钙化是FOP的一个重要病理生理进程,而经EndMT的内皮细胞则是其异位骨和软骨的主要细胞来源<sup>[4]</sup>。在冠状动脉粥样硬化、糖尿病及慢性肾脏病等疾病的血管异位钙化组织中炎症也普遍存在,且在糖尿病小鼠模型中,主动脉中BMP2, BMP4, ALK1, ALK2, ALK4表达增加,且RUNX2, Osterix等钙化相关蛋白及钙质也相应增加<sup>[5]</sup>。可见内皮细胞能通过EndMT参与血管异位钙化的发生。

### 1.3 内皮细胞经 EndMT 向成骨转化

血管矿化主要是通过不同细胞及不同细胞因子的相互作用而发生,但最终依赖于成骨谱系细胞合成矿化基质并使其钙化。研究<sup>[6-7]</sup>发现:在主动脉钙化斑块的发生和进展中,炎症因子(如TNF- $\alpha$ , IL-6)和TGF- $\beta$ 家族配体(包括BMPs)在钙化斑块中同时出现,炎症因子TNF- $\alpha$ 和IL-6可诱导人主动脉内皮细胞发生EndMT,使BMP2表达下降,经非经典SMAD信号通路促进由BMP9刺激的成骨反应。研究<sup>[8]</sup>发现:动脉粥样硬化刺激物oxLDL可通过减少血管内皮细胞保护性自噬反应使内皮细胞功能紊乱从而促进动脉粥样硬化斑块进展。此外,oxLDL和BMP6能促进内皮细胞去分

化,并诱导内皮细胞向成骨样转化从而促进矿化发生<sup>[9]</sup>;在小鼠动脉粥样硬化斑块中,BMP活性增加同样促使内皮细胞向间质转化导致钙化形成<sup>[10]</sup>。因此内皮细胞可能是血管钙化发生的细胞来源。

## 2 内皮细胞相关旁分泌途径促进血管钙化

内皮细胞不仅可以通过EndMT调节血管钙化的发生,还可通过参与多种细胞因子对平滑肌细胞等的调节过程来促进钙化的发生发展。

### 2.1 细胞因子与血管钙化

动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,常于分支动脉和弯曲动脉中不稳定剪切力相关的易损区域发生,当内皮细胞暴露于机械应力时可使BMP2等促成骨相关因子表达上调,同时还可调节血管间质细胞的其他成骨相关因子的表达<sup>[11]</sup>。BMP2是一种强效的骨诱导剂,在动脉粥样硬化斑块中可以通过诱导血管平滑肌细胞向成骨样转变促进钙化发生。用TNF- $\alpha$ 和oxLDL处理人冠状动脉内皮细胞后,可以观察到BMP2表达上调,这说明内皮细胞可能参与动脉粥样硬化的进展,如钙化发生<sup>[12]</sup>。血管相关并发症在终末期肾病患者中很常见,硫酸吲哚(indoxyl sulfate, IS)是一种膳食蛋白质衍生的尿毒症毒素,可导致血管平滑肌细胞和内皮细胞功能障碍。有研究<sup>[13]</sup>发现:IS和无机磷酸盐可以通过诱导内皮细胞产生和释放IL-8,导致血管钙化抑制剂OPN表达明显下调,从而通过改变促钙剂-抑钙剂之间的平衡促进血管平滑肌细胞钙质沉积。另外,在尿毒症疾病中,IS可诱导内皮细胞发生氧化应激招募中性粒细胞并通过IL-8诱导引发炎症<sup>[14]</sup>,有利于异位钙化的形成。

在动脉粥样硬化钙化斑块中OPG与RANKL均有表达,但RANKL的表达与钙化区域相关<sup>[15]</sup>,且RANKL影响钙化很有可能是通过诱导单层内皮细胞产生和释放促成骨细胞旁分泌信号来实现的<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>发现:将人主动脉内皮细胞与血管平滑肌细胞非接触共培养时,向流过人主动脉内皮细胞的腔内循环培养基中加入RANKL可以促进内皮细胞产生和释放BMP-2,而通过检测培养基和人主动脉血管平滑肌中成骨相关基因的表达和碱性磷酸酶的活性发现血管平滑肌的成骨反应显著增强,但用RANKL直接处理人主动脉血管平滑肌时则没有相应的成骨活性增强的表现。将从自发性高血压小鼠中分离的内皮细胞与血管平滑肌细胞共培养可增加平滑肌细胞中钙质沉积、ALP活性及钙

化相关蛋白表达, 内皮细胞中MMP2/MMP9表达上调可能促使血管平滑肌细胞的钙化发生<sup>[18]</sup>。因此, 在疾病背景下, 内皮细胞可通过作用于周围血管细胞发挥促钙化作用。

## 2.2 胞外囊泡与血管钙化

血管平滑肌细胞、内皮细胞及巨噬细胞等来源的胞外囊泡在血管钙化发生中发挥了重要作用。内皮细胞损伤是促使粥样硬化病变发生的关键因素之一, 它可以诱使内皮细胞释放外泌体、细胞微泡等胞外囊泡, 胞外囊泡可以将蛋白质、细胞因子、miRNA等转运至靶细胞并影响其功能与表型。用葡萄糖处理内皮细胞后衍生的胞外囊泡以活性氧依赖的方式激活p38, 上调内皮靶细胞中细胞间黏附分子1、血管细胞黏附分子1的表达<sup>[19]</sup>, 它可诱导单核细胞黏附增强炎症反应利于钙化发生。当暴露于炎症刺激时, 血管内皮细胞可将许多炎症相关的miRNA分选至囊泡中。炎症诱导的内皮源性囊泡中的生物活性分子可以靶向血管周细胞增加PDGF-B的表达<sup>[20]</sup>, 而PDGF则可经炎症、氧化应激、成骨表型转变等多方面参与血管钙化的形成<sup>[21]</sup>。

内皮微粒(endothelial microparticles, EMP)源自内皮细胞胞吐过程中细胞质膜的脱落片段。EMP的外层由内皮细胞膜衍生的元件组成, 其内容物包括亲本细胞细胞质的组分。BMP2可能是被包裹的蛋白质之一, 因而炎症诱导的EMP可能有利于血管平滑肌细胞的成骨转化及随后的血管钙化的发生。研究<sup>[22]</sup>发现: TNF- $\alpha$ 可以诱导内皮细胞BMP2表达增多和EMP释放增加, 从而促进血管平滑肌细胞的成骨转化及钙化。而下调内皮细胞BMP2的表达后所释放的EMP则不能诱导平滑肌细胞钙化的形成, 并且经TNF- $\alpha$ 诱导释放的EMP表面还可观察到大量膜联蛋白V的表达。膜联蛋白V是一种磷酸酰丝氨酸配体, 它可与磷酸酰丝氨酸形成复合物诱使羟磷灰石结晶在囊泡位点沉淀, 还可促进钙离子内流<sup>[23]</sup>。这说明EMP在钙化发生中可能发挥2个作用: 为提供钙化所需的BMP2和钙离子; 作为钙化成核位点诱导矿化形成。

## 3 内皮细胞经血管新生促进血管钙化

### 3.1 内皮细胞与血管新生

内皮细胞位于血管和淋巴管的内层, 对维持脉管系统的正常功能至关重要。血管发育过程

中, 协调控制内皮增殖、迁移、极化、分化及细胞间交流对维持功能性血管形态发生至关重要。在成年期内皮细胞主要保持静止状态, 然而一旦受伤或在病理状态下, 它们具有快速启动新生血管形成的能力。共培养内皮细胞与间充质干细胞可诱导血管生成, 除生长因子相关信号通路之外, 内皮细胞代谢改变也可以诱导血管新生<sup>[24]</sup>。

### 3.2 血管新生与血管钙化

新生血管作为物质运输通道有利于血管钙化的发生。骨骼是一种高度血管化的组织, 血管在骨折愈合中发挥重要作用, 它可以提供氧气和营养、传递激素并将炎症信号与炎症细胞运送至受伤部位, 从而促进骨折愈合。且新形成的骨组织血管化不足是骨再生工程亟待攻克的难题, 因此促进再生骨组织中新生血管形成一直是研究的重点<sup>[25]</sup>, 可见血管之于骨再生、修复是必不可少的存在。20世纪80年代, 研究者<sup>[26]</sup>通过影像学研究发现: 在动脉粥样硬化病变中血管新生与异位钙化存在潜在相关性, 内膜增厚及具有明显钙化的区域存在丰富的新生滋养血管网, 且新生血管的程度与疾病的严重程度相关, 而在正常动脉组织中几乎没有发现新生血管; 进一步比较这些病变的组织学、病变内微血管的解剖学位置及影像学图像发现, 尽管并非所有具有新生血管的病变都存在钙化, 但钙化仅能在具有大量新生滋养血管的血管中检测得到。Jeziorska等<sup>[27]</sup>也指出在动脉粥样硬化病变中, 新生血管主要局限在骨沉积周围。在富含脂质的动脉粥样硬化斑块中, 白细胞、巨噬细胞、肥大细胞主要聚集在新生血管周围, 这表明新生血管直接参与炎症细胞募集, 从而通过炎症反应促进疾病发生发展<sup>[28]</sup>。炎症因子既可以诱导BMP2等促钙化发生的细胞因子产生和释放, 也可以下调MGP, PPi等钙化抑制剂的表达, 还可以促进血管平滑肌细胞转分化, 诱导钙磷结晶形成、胞外基质矿化<sup>[29]</sup>, 进而促进异位钙化的发生。

### 3.3 促血管生长因子与血管钙化

在血管新生过程中内皮细胞分泌的许多促血管生成因子也对血管异位钙化具有促进作用。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)在生理与病理血管新生中均发挥了关键作用, 成纤维细胞生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)也是一种强效的促血管生成剂, 炎性环

境与FGF2依赖的血管新生密切相关<sup>[30]</sup>, 而炎症因子是血管异位钙化进程中的关键调节因子。

VEGF是主要的血管生成因子和内皮细胞增殖的主要调节因子, 同时也参与调节骨组织的病理生理过程<sup>[31]</sup>。动脉钙化是一种由遗传和环境多因素影响的疾病, 已有研究<sup>[32]</sup>表明遗传与血管钙化的发展密切相关。Mikhaylova等<sup>[33]</sup>发现: VEGF基因多态性可能与动脉钙化有关, 其中VEGF基因多态性与脂质代谢、同型半胱氨酸水平及糖化血红蛋白与空腹血糖均存在显著相关性, 而这些代谢相关因素均是血管钙化发生的危险因素, 因此我们可以从遗传角度和基因水平来推测, 介导血管新生的重要调节因子——VEGF可以调节血管异位钙化。此外, VEGF可以诱导血管平滑肌细胞发生矿化, 并促进BMP对血管平滑肌细胞的促矿化反应。

FGF2作为血管内皮生长因子也可通过刺激细胞增殖与迁移促进血管新生, 在骨形成与骨吸收等过程中同样发挥了重要作用。在人动脉粥样斑块中, 内皮细胞、血管平滑肌细胞及巨噬细胞均可分泌FGF2, FGF2过表达可加速转基因小鼠动脉粥样硬化的发展<sup>[34]</sup>。PDGF-BB与FGF2协同作用促进血管平滑肌细胞由收缩表型向合成表型转化<sup>[35]</sup>, 血管平滑肌细胞失去收缩特性, 生成胶原基质并且形成富含钙磷的基质囊泡以诱导血管壁发生矿化。FGF2作为骨形成的重要调节因子, 通过激活Src, 产生过氧化氢及磷酸化ERK使RUNX2激活, 从而诱导大鼠血管平滑肌细胞向成骨样转化<sup>[36]</sup>。

促血管生长因子可以使体外血管内皮细胞中尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)及其I型抑制因子(PAI 1)表达上调<sup>[37]</sup>, PA系统高表达可以增强某些基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的活性<sup>[38]</sup>。一方面, 斑块中MMPs活性增强可使动脉粥样斑块不稳定; 另一方面, MMPs可使细胞外弹性蛋白降解, 而弹性蛋白降解可使TGF- $\beta$ 高表达, 参与成骨细胞分化并直接加速血管平滑肌钙化<sup>[39]</sup>。此外, 斑块中MMP9增加可诱导诱导型一氧化氮合酶表达<sup>[40]</sup>, 从而使一氧化氮含量增加进而引起DNA损伤并诱导血管平滑肌细胞凋亡<sup>[41]</sup>, 但体外实验<sup>[42]</sup>证明抑制血管平滑肌细胞凋亡可显著降低钙化程度。可见促血管生长因子不仅可以直接调节血管细胞的促钙化作用, 还可以通过间接调节促钙化相关因子促进钙化发生发展。

## 4 结语

由于内皮细胞在血管钙化中也起重要作用,

因此明确血管钙化发生发展过程中内皮细胞相关机制并开发安全有效的抗血管钙化药物有助于推进血管钙化治疗。在尿毒症大鼠模型中, 西那卡塞可缓解主动脉钙化, 同时抑制软骨细胞标志Sox9/COL2A1的表达, 此外还能抑制间充质标志物FSP1/ $\alpha$ -SMA表达上调和内皮标志物CD31表达下调, 因此西那卡塞可能通过抑制EndMT防治尿毒症主动脉钙化发生<sup>[43]</sup>。BMP4活性增强可上调小鼠主动脉内皮细胞中丝氨酸蛋白酶表达, 从而激活内皮细胞中Sox2表达并进一步触发EndMT促进血管钙化形成<sup>[44]</sup>。在短期肾病小鼠模型中, BMP1型受体的小分子抑制剂LDN-193189可防止CKD小鼠内皮功能紊乱及成骨分化<sup>[45]</sup>。BMPs及其受体在调节EndMT发生、内皮细胞向成骨样转化及通过介导炎症因子和促血管生长因子等促进钙化发生的过程中均发挥重要作用, 因此BMPs及其相关受体可能是内皮参与血管钙化进程的关键靶点。

综上所述, 血管钙化是一种复杂的主动可调节过程, 除经典的血管平滑肌细胞外, 内皮细胞在其发生机制中也发挥着不可或缺的作用。内皮细胞通过向间质转化为钙化发生提供细胞基础; 通过血管新生为钙化区域提供物质运输通道, 并经促血管生长因子促进钙化发生; 此外, 内皮细胞可经多种钙化相关诱导因子及炎症细胞因子加强钙化形成, 并分泌胞外囊泡为钙化提供成核位点。目前对于内皮细胞参与血管钙化进程的研究主要集中在临床前研究阶段, 未来需要进一步推进内皮细胞参与血管钙化相关机制的研究, 从而为血管钙化防治提供更为丰富的理论依据。

## 参考文献

1. Yeung KT, Yang J. Epithelial-mesenchymal transition in tumor metastasis[J]. *Mol Oncol*, 2017, 11(1): 28-39.
2. Cruz-Solbes AS, Youker K. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) and endothelial to mesenchymal transition (EndMT): role and implications in kidney fibrosis[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 60: 345-372.
3. Kaplan FS, Qi S, Vitali L, et al. Skeletal metamorphosis in fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)[J]. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26(6): 521-530.
4. Medici D, Olsen BR. The role of endothelial-mesenchymal transition in heterotopic ossification[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(8): 1619-1622.
5. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, et al. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus[J]. *Circ*

- Res, 2011, 108(4): 446-457.
6. Gisterá A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(6): 368-380.
  7. Sánchez-Duffhues G, García de Vinuesa A, van de Pol V, et al. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMPR2[J]. *J Pathol*, 2019, 247(3): 333-346.
  8. Mollace V, Gliozzi M, Musolino V, et al. Oxidized LDL attenuates protective autophagy and induces apoptotic cell death of endothelial cells: Role of oxidative stress and LOX-1 receptor expression[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 184: 152-158.
  9. Yung LM, Sanchez-Duffhues G, Ten Dijke P, et al. Bone morphogenetic protein 6 and oxidized low-density lipoprotein synergistically recruit osteogenic differentiation in endothelial cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 108(2): 278-287.
  10. Boström KI, Yao J, Guihard PJ, et al. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerotic lesion calcification[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 124-127.
  11. Rutkovskiy A, Lund M, Siamansour TS, et al. Mechanical stress alters the expression of calcification-related genes in vascular interstitial and endothelial cells[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2019, 28(5): 803-811.
  12. Cola C, Almeida M, Li D, et al. Regulatory role of endothelium in the expression of genes affecting arterial calcification[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 320(2): 424-427.
  13. Bouabdallah J, Zibara K, Issa H, et al. Endothelial cells exposed to phosphate and indoxyl sulphate promote vascular calcification through interleukin-8 secretion[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(7): 1125-1134.
  14. Gao H, Liu S. Role of uremic toxin indoxyl sulfate in the progression of cardiovascular disease[J]. *Life Sci*, 2017, 185: 23-29.
  15. Higgins CL, Isbilir S, Basto P, et al. Distribution of alkaline phosphatase, osteopontin, RANK ligand and osteoprotegerin in calcified human carotid atheroma[J]. *Protein J*, 2015, 34(5): 315-328.
  16. Osako MK, Nakagami H, Koibuchi N, et al. Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification[J]. *Circ Res*, 2010, 107(4): 466-475.
  17. Davenport C, Harper E, Forde H, et al. RANKL promotes osteoblastic activity in vascular smooth muscle cells by upregulating endothelial BMP-2 release[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 77(Pt A): 171-180.
  18. Meng F, Zhao Y, Wang B, et al. Endothelial cells promote calcification in aortic smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(6): 2371-2381.
  19. Jansen F, Yang X, Franklin BS, et al. High glucose condition increases NADPH oxidase activity in endothelial microparticles that promote vascular inflammation[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(1): 94-106.
  20. Yamamoto S, Niida S, Azuma E, et al. Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8505.
  21. Ouyang L, Zhang K, Chen J, et al. Roles of platelet-derived growth factor in vascular calcification[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4): 2804-2814.
  22. Buendía P, Montes de Oca A, Madueño JA, et al. Endothelial microparticles mediate inflammation-induced vascular calcification[J]. *Faseb J*, 2015, 29(1): 173-181.
  23. Bakhshian Nik A, Hutcheson JD, Aikawa E. Extracellular vesicles as mediators of cardiovascular calcification[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2017, 4: 78.
  24. Eelen G, de Zeeuw P, Treps L, et al. Endothelial cell metabolism[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 3-58.
  25. Wang X, Lin M, Kang Y. Engineering porous beta-tricalcium phosphate (beta-TCP) scaffolds with multiple channels to promote cell migration, proliferation, and angiogenesis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(9): 9223-9232.
  26. Kamat BR, Galli SJ, Barger AC, et al. Neovascularization and coronary atherosclerotic plaque: cinematographic localization and quantitative histologic analysis[J]. *Hum Pathol*, 1987, 18(10): 1036-1042.
  27. Jeziorska M, McCollum C, Woolley DE. Observations on bone formation and remodelling in advanced atherosclerotic lesions of human carotid arteries[J]. *Virchows Arch*, 1998, 433(6): 559-565.
  28. Jeziorska M, Woolley DE. Neovascularization in early atherosclerotic lesions of human carotid arteries: its potential contribution to plaque development[J]. *Hum Pathol*, 1999, 30(8): 919-925.
  29. Bessueille L, Magne D. Inflammation: a culprit for vascular calcification in atherosclerosis and diabetes[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(13): 2475-2489.
  30. Presta M, Foglio E, Churrua Schuind A, et al. Long pentraxin-3 modulates the angiogenic activity of fibroblast growth factor-2[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2327.
  31. Hu K, Olsen BR. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair[J]. *Dev Dyn*, 2017, 246(4): 227-234.
  32. Wu SS, Lin X, Yuan LQ, et al. The role of epigenetics in arterial calcification[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 320849.
  33. Mikhaylova L, Malmquist J, Nurminskaya M. Regulation of in vitro vascular calcification by BMP4, VEGF and Wnt3a[J]. *Calcif Tissue Int*, 2007, 81(5): 372-381.
  34. Che J, Okigaki M, Takahashi T, et al. Endothelial FGF receptor signaling accelerates atherosclerosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(1): H154-H161.
  35. Chen PY, Simons M, Friesel R. FRS2 via fibroblast growth factor receptor 1 is required for platelet-derived growth factor receptor

- beta-mediated regulation of vascular smooth muscle marker gene expression[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(23): 15980-15992.
36. Nakahara T, Sato H, Shimizu T, et al. Fibroblast growth factor-2 induces osteogenic differentiation through a Runx2 activation in vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 394(2): 243-248.
37. Sueishi K, Yasunaga C, Castellanos E, et al. Sustained arterial injury and progression of atherosclerosis[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1990, 598: 223-231.
38. Brodsky S, Chen J, Lee A, et al. Plasmin-dependent and -independent effects of plasminogen activators and inhibitor-1 on ex vivo angiogenesis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001, 281(4): H1784-1792.
39. Pai AS, Giachelli CM. Matrix remodeling in vascular calcification associated with chronic kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(10): 1637-1640.
40. Sigala F, Savvari P, Lontos M, et al. Increased expression of bFGF is associated with carotid atherosclerotic plaques instability engaging the NF-kappaB pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(9): 2273-2280.
41. Popowich DA, Vavra AK, Walsh CP, et al. Regulation of reactive oxygen species by p53: implications for nitric oxide-mediated apoptosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 298(6): H2192-H2200.
42. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies[J]. *Circ Res*, 2000, 87(11): 1055-1062.
43. Wu M, Tang RN, Liu H, et al. Cinacalcet ameliorates aortic calcification in uremic rats via suppression of endothelial-to-mesenchymal transition[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(11): 1423-1431.
44. Guihard PJ, Yao J, Blazquez-Medela AM, et al. Endothelial-mesenchymal transition in vascular calcification of ins2Akita/+ mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167936.
45. Kajimoto H, Kai H, Aoki H, et al. BMP type I receptor inhibition attenuates endothelial dysfunction in mice with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 128-136.

本文引用：杨晶, 赵衡, 刘江华. 内皮细胞在血管钙化进程中的作用[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 130-135. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.022

**Cite this article as:** YANG Jing, ZHAO Heng, LIU Jianghua. Role of endothelial cells participating in vascular calcification[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(1): 130-135. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.01.022