

## 白介素在血管钙化作用机制中的研究进展

张菲菲<sup>1</sup> 周子皓<sup>1</sup> 王芳<sup>2</sup>

(1. 南京医科大学第一临床医学院, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学第一附属医院心血管内科, 江苏 南京 210029)

**【摘要】** 血管钙化(VC)的发病机制与慢性炎症密切相关,大量炎症因子参与 VC 发生和发展的病理生理过程。白介素(IL)是一大类常见细胞因子,在炎症反应和免疫调节中起重要作用,其中在 VC 过程中起重要作用的有 IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎因子,也有 IL-10 和 IL-35 等抗炎因子,不同的 IL 之间相互作用,调控 VC 的机制较为复杂。现结合 IL 与 VC 的新近研究进展,对 VC 过程中起重要作用的 IL 成员进行阐述。

**【关键词】** 血管钙化;白介素;炎症因子

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.04.018

## Mechanism of Interleukin in Vascular Calcification

ZHANG Feifei<sup>1</sup>, ZHOU Zihao<sup>1</sup>, WANG Fang<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

**【Abstract】** The pathogenesis of vascular calcification(VC) is closely related to chronic inflammation. A large number of inflammatory factors are involved in the pathophysiological process of VC. Interleukin(IL) is one of the most common cytokines, which plays an important role in the inflammatory reaction and immune regulation. Among them, pro-inflammatory factors such as IL-1 and IL-6, and anti-inflammatory factors such as IL-10 and IL-35 play an important role in the VC. Different IL interacts with each other and the mechanism of regulating VC are more complicated. Based on the research progress of interleukin and vascular calcification, this article reviews the interleukin members which play an important role in the process of VC.

**【Key words】** Vascular calcification; Interleukin; Inflammatory factors

血管钙化(vascular calcification, VC)是矿物质在血管中的病理性沉积,其与心血管疾病的死亡率高度相关,任何动脉壁中的钙化都会使死亡和心血管事件的风险增加 3~4 倍,尤其是在患有糖尿病和慢性肾脏病的高危患者中<sup>[1]</sup>。造成 VC 的原因包括慢性炎症、代谢和遗传等,其中慢性炎症扮演了极其重要的角色。众多炎性细胞及炎症因子参与了这个过程,如巨噬细胞、单核细胞、白介素(interleukin, IL)-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等,但炎症反应诱发及介导 VC 的分子机制尚未完全阐明。IL 驱动 VC 的过程可通过介导内皮细胞或血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的成骨转化,诱导 VSMC 衰老等发挥作用<sup>[2-3]</sup>(表 1)。因此,阐明 IL 家族成员在 VC 中的作用对临床治疗心血管疾病及其他

VC 相关疾病具有重大意义。

### 1 促炎性 IL

#### 1.1 IL-1 $\beta$

IL-1 $\beta$  是促进 VC 的重要因子。2017 年的一项回顾性临床试验表明,在动脉粥样硬化患者和糖尿病患者钙化的冠状动脉中 IL-1 $\beta$  水平升高,这些患者的冠状动脉钙负荷与血清 IL-1 $\beta$  水平呈正相关,且心源性猝死的发生率也随之增加<sup>[4]</sup>,这一结果表明 IL-1 $\beta$  可作为冠状动脉疾病患者的生物标志物与钙化风险和心血管终点的预测指标<sup>[5]</sup>。体外细胞实验发现,IL-1 $\beta$  可与 TNF- $\alpha$  共同诱导人主动脉内皮细胞发生间充质转化,这是内皮细胞特征丧失和成纤维细胞表型获得的过程,最终导致其成为具有成骨潜能的细胞,有助于 VC<sup>[6]</sup>。巨噬细胞释放 IL-1 $\beta$  诱导 VSMC 发生成骨转

基金项目:国家自然科学基金(81971533)

通信作者:王芳, E-mail: wangfangheart@njmu.edu.cn

化后, VSMC 会反过来刺激巨噬细胞产生更多的 IL-1 $\beta$ , 形成正反馈加速 VSMC 的成骨转化, 促进 VC 的发生<sup>[4]</sup>。近年的研究发现细胞衰老在 VC 中发挥重要作用, 其中 IL-1 $\beta$  参与了这一过程。作为终末期肾病患者 VC 的重要生物标志物, IL-1 $\beta$  在血管内侧平滑肌中高表达, 高水平的 IL-1 $\beta$  通过激活核因子  $\kappa$ B

(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/p53/p21 通路诱导 VSMC 的衰老和成骨转化, 最终导致 VC<sup>[7]</sup>。还有研究表明 IL-1 $\beta$  的产生也可促进内皮细胞衰老<sup>[8]</sup>。目前已了解慢性低度炎症在 VC 过程中起重要作用, 同时这也是细胞衰老的重要特征, 探究细胞衰老到 VC 过程中炎症因子的作用, 有助于对钙化的进一步了解以及防治。

表 1 IL 与 VC

IL	主要来源	性质	作用
IL-1 $\beta$	多种细胞	促炎	促 VC
IL-6	单核巨噬细胞	促炎	促 VC
IL-8	巨噬细胞	促炎	促 VC
IL-17	T 细胞	促炎	根据特定环境而定
IL-18	巨噬细胞	促炎	促 VC
IL-10	多种细胞	抗炎	尚不明确
IL-24	多种细胞	抗炎	存在争议
IL-35	多种细胞	抗炎	减轻动脉粥样硬化
IL-37	多种细胞	抗炎	保护血管

## 1.2 IL-6

IL-6 主要由单核巨噬细胞产生。IL-6 高血清水平常伴随心血管疾病高死亡率, 可作为冠状动脉疾病的死亡风险评估因子。VC 的过程通常涉及内皮细胞或 VSMC 的成骨转化, IL-6 与骨保护/破坏的相关因子参与了这一过程。有研究表明, IL-6 是 NF- $\kappa$ B 受体激活蛋白配体 (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL)、NF- $\kappa$ B 受体激活蛋白和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的强诱导剂, 且 RANKL 也可上调 IL-6 的表达<sup>[9]</sup>。2018 年 Lee 等<sup>[10]</sup> 研究发现 Toll 样受体 2 在动脉粥样硬化中促钙化的作用, Toll 样受体 2 通过上调 IL-6 介导 RANKL 异常表达进而诱导 VSMC 钙化和软骨分化。Kurozumi 等<sup>[11]</sup> 第一次提出炎症因子 IL-6 可强烈诱导人 VSMC 成骨转化, 在慢性炎症相关的 VC 中具有一定作用。IL-6 通过与可溶性 IL-6 受体 (sIL-6R) 结合激活 p-STAT3, 提高 Runt 相关转录因子 2、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 以及骨桥蛋白的表达。除此之外, Xu 等<sup>[12]</sup> 发现在 60 例终末期肾病患者中, 有 56 例患者血清 IL-6 和磷酸盐水平升高, 且其中有一半人存在心血管钙化, IL-6 和磷酸盐过载可能促进终末期肾病患者的 VC。除 IL-1 $\beta$  外, IL-6 也可促进 VSMC 衰老相关的钙化。进一步的研究表明, IL-6 可通过激活 IL-6/sIL-6R/STAT3/P53/P21 通路诱导终末期肾病患者血管平滑肌衰老相关的 VC, 且抗衰老剂减轻 VC。细胞衰老有关的钙化的具体机制值得科研人员去进一步探索。

## 1.3 IL-8

趋化因子是一种可诱导细胞发生定向迁移的小细胞因子或信号蛋白, 可使白细胞转移至损伤部位引发炎症反应。IL-8 作为趋化因子家族的成员之一, 可作为冠心病患者和终末期肾病患者临床预后的独立预测因子<sup>[13]</sup>。近年来发现, IL-8 是血管内皮细胞和 VSMC 功能的重要调节因子。在患有慢性肾脏疾病时, 无机磷和吡啶硫酸酯等尿毒症毒素会诱导内皮细胞 IL-8 的表达和分泌<sup>[14]</sup>。而 IL-8 则会诱导人 VSMC 的钙化, 且以一种浓度依赖性方式增强钙化。但 IL-8 诱导钙化的机制不是促进 VSMC 的成骨分化, 而是通过阻遏钙化抑制因子骨桥蛋白的表达驱动 VC。

越来越多的趋化因子被证明在 VC 或动脉粥样硬化的生理过程中扮演着重要的角色, 但针对 IL-8 与 VC 的研究还比较少, 除遏制骨桥蛋白, IL-8 是否还通过其他途径刺激 VSMC 以及内皮细胞来促进 VC, 需科研工作者继续挖掘, 为心血管疾病的治疗提供新的思路及靶点。

## 1.4 IL-17

IL-17 是由免疫细胞 CD4+T 细胞的亚型 Th17 细胞分泌的一种促炎症细胞因子, 参与人体众多炎症性和自身免疫性疾病。关于 IL-17 与血管疾病的研究目前大多集中在动脉粥样硬化, 而 VC 作为动脉粥样硬化的一种病理现象, 可由多种免疫细胞分泌的促炎症因子的刺激引起。许多研究表明, IL-17 作为一种促炎

症细胞因子在动脉粥样硬化中扮演着重要的角色,其在动脉粥样硬化中的多功能性仍存在争议,因为 IL-17 对动脉粥样硬化的促进或抑制取决于特定的细胞组织和免疫环境。

Orejudo 等<sup>[15]</sup>研究表明 IL-17A 具有直接的血管作用,其作用机制似乎与诱导 VSMC 肥大和表型改变有关,但关于 VC 方面的研究目前较少。最新关于 IL-17 促 VC 的研究是基于川崎病患者的冠状动脉钙化<sup>[16]</sup>。体外研究表明,同时给予 IL-17 和  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ )诱导蛋白-10 可触发患者冠状动脉平滑肌细胞钙化,此过程通过诱导 Runt 相关转录因子 2、ALP 等成骨转化因子的表达得以实现,IL-17 和 IFN- $\gamma$  诱导蛋白-10 单独处理时,二者均不能诱导钙化发生。它们是如何相互作用诱导钙化的还有待研究,同时在正常人体内是否也存在类似的钙化诱导机制也有待研究。近期一项关于 IL-17 和 IFN- $\gamma$  与原代成骨细胞的早期分化及钙化的研究表明,用 IL-17 和 IFN- $\gamma$  直接对原代成骨细胞进行处理并未发现细胞数量增加,当使用 IL-17 和 IFN- $\gamma$  诱导培养基处理原代成骨细胞时,成骨细胞表现出高活性的 ALP 以及骨钙素和 OPG 基因的高表达,但 IL-17 和 IFN- $\gamma$  却对成骨细胞的钙化起抑制作用<sup>[17]</sup>。IL-17 在 VC 中扮演的角色目前尚不清楚,具体是抑制钙化还是促进钙化,以及何种环境下 IL-17 对钙化作用发生改变,都需进一步研究。

### 1.5 IL-18

IL-18 是一种促炎细胞因子,主要由巨噬细胞合成并释放,VSMC 也能释放 IL-18<sup>[18]</sup>。在 VC 方面,IL-18 的研究相对较少。Zhang 等<sup>[19]</sup>的研究发现,IL-18 单独作用时不会引起原代大鼠 VSMC VC 和血管壁细胞的成骨转化,而在 VC 的诱导条件下,IL-18 可加速钙化和促进 VSMC 的成骨分化。M 型瞬时受体电位是  $Mg^{2+}$  和  $Ca^{2+}$  的可渗透离子通道,与人类成骨细胞的增殖和迁移有关。IL-18 通过 EPK1/2 信号通路激活 M 型瞬时受体电位,促进  $\beta$ -甘油磷酸酯( $\beta$ -glycerophosphate,  $\beta$ -GP)诱导的 VSMC 的钙化和成骨分化。Schelski 等<sup>[18]</sup>也发现 IL-18 可增强磷酸盐诱导的 VSMC 的骨/软骨转分化和钙化,通过上调血清和糖皮质激素激酶诱导 VSMC 的成骨分化,糖皮质激素激酶是在钙化过程中起关键作用的调控因子。不同的是,他们发现单独用 IL-18 处理原代人主动脉 VSMC 可诱导成骨转化,这与 Zhang 团队的研究成果不一致,可能是由于种属差异导致的不同结果,有待进一步探究。

## 2 抗炎性 IL

### 2.1 IL-10

IL-10 是一种由多源性细胞分泌的抗炎症细胞

因子,人体内的 IL-10 主要由辅助性 T 细胞和单核巨噬细胞分泌。作为抗炎细胞因子的 IL-10 在 VC 中的功能尚未明确。Huo 等<sup>[20]</sup>发现动脉粥样硬化患者外周血 IL-10 表达显著低于正常人外周血中的水平。同时也有研究指出动脉粥样硬化患者体内分泌 IL-10 的调节性 B 淋巴细胞的数量较正常人少,且与炎症状况呈负相关<sup>[21]</sup>。以上研究结果从侧面说明患者外周血 IL-10 水平不足可能是导致钙化的原因之一。也有研究对 IL-10 在 VC 中的功能提出异议,最直接的证据来自 IL-10 敲除的小鼠模型。Sage 等<sup>[22]</sup>构建了一个具有 IL-10 B 淋巴细胞特异性缺乏症低密度脂蛋白缺乏的小鼠模型,经过 8 周高脂饮食后,与对照组低密度脂蛋白缺乏的小鼠对比发现:两组小鼠除动脉粥样硬化斑块的大小外,斑块的组成及动脉硬化的程度均无差别,指出调节性 B 淋巴细胞分泌的 IL-10 在小鼠动脉粥样硬化的发展中不是必需的。最新一项包含多种族 930 例患动脉粥样硬化成人的调查报告也指出:在未患临床心脏病的个体中,IL-10 水平的高低似乎与是否发生心血管疾病无关,且是亚临床冠状动脉粥样硬化的不良标志<sup>[23]</sup>。因此,IL-10 作为一种抗炎因子在 VC 中的具体功能还存在争议,需进一步明确。

### 2.2 IL-24

目前对 IL-24 在肿瘤方面的研究较多,而对其在心血管疾病方面的作用还知之甚少。2012 年 Lee 等<sup>[24]</sup>研究称:IL-24 作为抗炎细胞因子可显著抑制  $\beta$ -GP 诱导的 VSMC 钙化。它是通过抑制  $\beta$ -GP 诱导的细胞凋亡和成骨标志物的表达来抑制 VC 的。IL-24 阻断  $\beta$ -GP 诱导的 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的激活,该通路在 VC 的发病机制中起关键作用。在 VC 中,IL-24 可通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径上调 Runt 相关转录因子 2 转录来刺激钙化和成骨标志物的表达。提示 IL-24 抑制 VSMC 钙化与 Wnt/ $\beta$ -catenin 途径失活有关。表明 IL-24 是一种潜在的血管平滑肌钙化治疗剂。且 2013 年 Lee 等<sup>[25]</sup>又发现外源性给药 IL-24 可减弱  $H_2O_2$  处理诱导的小鼠 VSMC 血管炎症和高血压相关基因的表达,提示 IL-24 基因可能是动脉粥样硬化研究的重要候选基因。但 2016 年 Kawada 等<sup>[26]</sup>的研究结果与 Lee 完全相反。他们发现 IL-24 可刺激人主动脉平滑肌细胞发生钙化,在此过程中使骨形态发生蛋白 2 的表达升高,且抗 IL-24 抗体可逆转 IL-24 的作用,这一点表明 IL-24 在人 VSMC 钙化中确实有重要作用<sup>[26]</sup>。但具体环境可能决定了 IL-24 对钙化的不同作用,尤其是在体内环境中其与钙化的关系需大量临床数据去探究验证。

### 2.3 IL-35

IL-35 是 IL-12 细胞因子家族的新成员,自 2007 年发现以来很快成为研究热点。IL-35 可由单核细胞、T 细胞、B 淋巴细胞、Treg 细胞及肿瘤细胞等多种类型的细胞表达,通过激活 JAK-STAT 信号通路参与免疫功能的调节,与转化生长因子  $\beta$  和 IL-10 一样被认为是最重要的三种免疫抑制因子之一,对 IL-35 在自身免疫性疾病和肿瘤疾病中的研究报道较多。目前尚缺乏 IL-35 与 VC 的直接研究数据,但有人发现在 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠模型中,IL-35 可减轻动脉粥样硬化的血管损伤,同时主动脉内膜厚度和斑块都得到明显改善。王庆航等<sup>[27]</sup> 提出 IL-35 抑制动脉粥样硬化的作用可能由于对 IL-10、转化生长因子  $\beta$  和 IL-17 水平的调控。Li 等<sup>[28]</sup> 发现 IL-35 通过抑制内皮细胞激活相关分子细胞间黏附分子-1 的表达,来抑制未刺激的原代人单核细胞与溶血磷脂酰胆碱处理的人主动脉内皮细胞的黏附,还可通过抑制线粒体活性氧的产生抑制内皮细胞激活。目前,IL-35 在动脉粥样硬化中的保护功能已被大多数研究证实,但其在 VC 中的作用还缺乏直接的证据。

### 2.4 IL-37

IL-37 是新近发现的抗炎细胞因子,共有 a~e 五种不同的亚型,IL-37b 是目前研究的热点。IL-37 主要由单核巨噬细胞、树突状细胞、内皮细胞和 VSMC 等分泌,可抑制体内多种促炎细胞因子的表达及增强抗炎细胞因子的活性。众多研究表明 IL-37 在 VC 中具有保护血管的作用。

2014 年 Chai 等<sup>[29]</sup> 第一次发现 IL-37 在小鼠钙化模型中可减轻 VC,IL-37 可上调抗炎因子 IL-10 的表达,并下调促炎因子 IL-18 和 TNF- $\alpha$  的表达,由此猜测 IL-37 可能在 VC 中参与炎症的调节和抗炎的介导。且在给予 IL-37 处理的小鼠体内观察到了 OPG 的升高,而给予抗 OPG 抗体以后,IL-37 对血管的保护作用减小且伴随 ALP 和骨形态发生蛋白 2 的表达增加,表明 IL-37 的血管保护作用部分依赖于 OPG<sup>[30]</sup>。在一项 200 例志愿者参与的临床研究中,观察到严重冠状动脉钙化组的患者血浆 IL-37 水平显著升高,且与钙化程度呈正相关,在此过程中也观察到患者血浆 OPG 水平的升高,且与 IL-37 水平呈正相关<sup>[30]</sup>。近期有研究表明,重组 IL-37 通过 Notch1/NF- $\kappa$ B 途径抑制 M1 型巨噬细胞极化而发挥抗炎作用<sup>[31-32]</sup>。而 IL-37 在 VC 中发挥抗炎作用的具体机制尚不清楚。

### 3 小结与展望

综上所述,慢性炎症是 VC 的重要环节。在此过

程中,各类免疫细胞被体内环境刺激活化并分泌细胞因子。这些细胞因子通过各种受体及信号通路介导内皮细胞和/或 VSMC 的成骨分化及随之而来的钙化。在成骨分化过程中,炎症因子诱导的细胞衰老和内皮细胞及 VSMC 的间充质转化非常关键,抑制细胞衰老和间充质转化可能成为未来治疗 VC 的新靶点。同时具有抗炎作用的细胞因子的研究目前还存在一定争议,但其在动脉粥样硬化中的研究也提供了新的思路。动脉粥样硬化、慢性肾病和糖尿病等与 VC 都存在慢性炎症的作用,所以抗炎是治疗这些慢性疾病的关键。但由于炎症因子的作用比较复杂,在研究过程中会因研究试剂、模型的选择等的差异导致研究结果的不同,所以需科研工作者们更加深入广泛地研究去阐明炎症因子作用的确切途径,为 VC 提供有效的防治措施,降低心血管病的死亡率。

### 参考文献

- [1] Renneberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1): 185-197.
- [2] Han L, Zhang Y, Zhang M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -induced senescence promotes osteoblastic transition of vascular smooth muscle cells [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2): 314-330.
- [3] Awan Z, Denis M, Roubtsova A, et al. Reducing vascular calcification by anti-IL-1 $\beta$  monoclonal antibody in a mouse model of familial hypercholesterolemia [J]. *Angiology*, 2016, 67(2): 157-167.
- [4] Geneti N, Zhao L, Young BD, et al. Rac2 modulates atherosclerotic calcification by regulating macrophage interleukin-1 $\beta$  production [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 328-340.
- [5] Shobeiri N, Bendeck MP. Interleukin-1 $\beta$  is a key biomarker and mediator of inflammatory vascular calcification [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 179-180.
- [6] 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 BMP2 [J]. *J Pathol*, 2019, 247(3): 333-346.
- [7] Han L, Zhang Y, Zhang M, et al. Interleukin-1 $\beta$ -induced senescence promotes osteoblastic transition of vascular smooth muscle cells [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2020, 45(2): 314-330.
- [8] Yin Y, Zhou Z, Liu W, et al. Vascular endothelial cells senescence is associated with NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3) inflammasome activation via reactive oxygen species (ROS)/thioredoxin-interacting protein (TXNIP) pathway [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 84: 22-34.
- [9] Callegari A, Coons ML, Ricks JL, et al. Increased calcification in osteoprotegerin-deficient smooth muscle cells; dependence on receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand and interleukin 6 [J]. *J Vasc Res*, 2014, 51(2): 118-131.
- [10] Lee GL, Yeh C, Wu JY, et al. TLR2 promotes vascular smooth muscle cell chondrogenic differentiation and consequent calcification via the concerted actions of osteoprotegerin suppression and IL-6-mediated RANKL induction [J].

- Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(3):432-445.
- [11] Kurozumi A, Nakano K, Yamagata K, et al. IL-6 and sIL-6R induces STAT3-dependent differentiation of human VSMCs into osteoblast-like cells through JMJD2B-mediated histone demethylation of RUNX2 [J]. Bone, 2019, 124:53-61.
- [12] Xu D, Zeng F, Han L, et al. The synergistic action of phosphate and interleukin-6 enhances senescence-associated calcification in vascular smooth muscle cells depending on p53 [J]. Mech Ageing Dev, 2019, 182:111-124.
- [13] Kienhorst LB, van Lochem E, Kievit W, et al. Gout is a chronic inflammatory disease in which high levels of interleukin-8 (CXCL8), myeloid-related protein 8/myeloid-related protein 14 complex, and an altered proteome are associated with diabetes mellitus and cardiovascular disease [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12):3303-3313.
- [14] 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.
- [15] Orejudo M, Garcia-Redondo AB, Rodriguez-Diez RR, et al. Interleukin-17A induces vascular remodeling of small arteries and blood pressure elevation [J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(5):513-527.
- [16] Chang SF, Liu SF, Chen CN, et al. Serum IP-10 and IL-17 from Kawasaki disease patients induce calcification-related genes and proteins in human coronary artery smooth muscle cells in vitro [J]. Cell Biosci, 2020, 10:36.
- [17] Wang Z, Tan J, Lei L, et al. The positive effects of secreting cytokines IL-17 and IFN- $\gamma$  on the early-stage differentiation and negative effects on the calcification of primary osteoblasts in vitro [J]. Int Immunopharmacol, 2018, 57:1-10.
- [18] Schelski N, Luong TTD, Lang F, et al. SGK1-dependent stimulation of vascular smooth muscle cell osteo-/chondrogenic transdifferentiation by interleukin-18 [J]. Pflugers Arch, 2019, 471(6):889-899.
- [19] Zhang K, Zhang Y, Feng W, et al. Interleukin-18 enhances vascular calcification and osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells through TRPM7 activation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(10):1933-1943.
- [20] Huo Y, Chu Y, Guo L, et al. Cortisol is associated with low frequency of interleukin 10-producing B cells in patients with atherosclerosis [J]. Cell Biochem Funct, 2017, 35(3):178-183.
- [21] Rincón-Arévalo H, Quintero JC, Fortich F, et al. Low frequency of IL-10<sup>+</sup> B cells in patients with atherosclerosis is related with inflammatory condition [J]. Heliyon, 2020, 6(3):e03441.
- [22] Sage AP, Nus M, Baker LL, et al. Regulatory B cell-specific interleukin-10 is dispensable for atherosclerosis development in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(8):1770-1773.
- [23] Goldwater D, Karlamangla A, Merkin SS, et al. Interleukin-10 as a predictor of major adverse cardiovascular events in a racially and ethnically diverse population; Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. Ann Epidemiol, 2019, 30:9-14.
- [24] Lee KM, Kang HA, Park M, et al. Interleukin-24 attenuate  $\beta$ -glycerophosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells by inhibiting apoptosis, the expression of calcification and osteoblastic markers, and the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 428(1):50-55.
- [25] Lee KM, Kang HA, Ko CB, et al. Differential gene expression profiles in spontaneously hypertensive rats induced by administration of enalapril and nifedipine [J]. Int J Mol Med, 2013, 31(1):179-187.
- [26] Kawada S, Nagasawa Y, Kawabe M, et al. Iron-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells through interleukin-24 (IL-24), with/without TNF- $\alpha$  [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):658.
- [27] 王庆航, 陈越峰, 陶琳琳, 等. 白细胞介素 35 对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠炎症及动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(4):334-338.
- [28] Li X, Fang P, Sun Y, et al. Anti-inflammatory cytokines IL-35 and IL-10 block atherogenic lysophosphatidylcholine-induced, mitochondrial ROS-mediated innate immune activation, but spare innate immune memory signature in endothelial cells [J]. Redox Biol, 2020, 28:101373.
- [29] Chai M, Ji Q, Zhang H, et al. The protective effect of interleukin-37 on vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with diabetes [J]. J Interferon Cytokine Res, 2015, 35(7):530-539.
- [30] Chai M, Zhang HT, Zhou YJ, et al. Elevated IL-37 levels in the plasma of patients with severe coronary artery calcification [J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(5):285-291.
- [31] Zhou P, Li Q, Su S, et al. Interleukin 37 suppresses M1 macrophage polarization through inhibition of the Notch1 and nuclear factor Kappa B pathways [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:56.
- [32] Yang Z, Kang L, Wang Y, et al. Role of IL-37 in cardiovascular disease inflammation [J]. Can J Cardiol, 2019, 35(7):923-930.

收稿日期:2020-06-15