

线粒体功能障碍与血管钙化发生的研究进展

丁姝颖 于子翔 马依彤

(新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】 血管钙化是在衰老、动脉粥样硬化、慢性肾脏病和糖尿病中普遍存在的病理现象。线粒体 DNA 损伤、高磷酸盐浓度和线粒体自噬异常等均可通过改变线粒体功能影响血管钙化的发生和发展。目前线粒体功能障碍在血管钙化过程中的作用机制尚未完全明确, 现探讨线粒体功能障碍在调控血管钙化中的作用和相关机制, 为临床治疗血管钙化提供思路。

【关键词】 血管钙化; 血管平滑肌细胞; 线粒体功能障碍

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.03.014

Mitochondrial Dysfunction and the Development of Vascular Calcification

DING Shuying, YU Zixiang, MA Yitong

(Heart Center of The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China)

【Abstract】 Vascular calcification is a prevalent pathological phenomenon in senescence, atherosclerosis, chronic kidney disease and diabetes mellitus. Mitochondrial DNA damage, alterations in the mitochondrial microenvironment and abnormal mitochondrial autophagy can affect the occurrence and development of vascular calcification by altering mitochondrial function. The role of mitochondrial dysfunction in the process of vascular calcification has not been fully elucidated yet. In this paper, we will explore the role of mitochondrial dysfunction and related mechanism in regulating vascular calcification, and provide therapeutic ideas for clinical treatment of vascular calcification.

【Keywords】 Vascular calcification; Vascular smooth muscle cell; Mitochondrial dysfunction

血管钙化是钙、磷以羟基磷灰石的形式在血管壁上异位沉积的现象, 根据血管钙化发生部位进行分类, 动脉钙化可分为内膜钙化和中膜钙化, 前者主要与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 有关, 而动脉中膜钙化常在衰老和慢性肾脏病、糖尿病等慢性疾病的晚期病理变化中观察到^[1-2]。血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 是构成动脉的主要成分, 对维持血管系统的生理功能起着关键作用, 也是参与血管钙化的主要细胞。VSMC 的表型转化、凋亡和细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 的释放等, 都会促进血管钙化的发生, 使血管顺应性降低, 导致舒张功能不全和心力衰竭^[3-4]。

线粒体被誉为是细胞的能量代谢工厂, 线粒体内膜上的 4 种蛋白质复合物参与构成氧化呼吸链, 也称电子传递链 (electron transport chain, ETC)。电子在 ETC 上通过氧化还原反应进行传递, 将无机磷酸盐 (Pi) 连接到腺苷二磷酸上, 转化为腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP), 逐级释放出能量, 以维持细胞功能^[5]。除了为机体各种生命活动提供能量

外, 线粒体还参与细胞分化、细胞凋亡、细胞信息传递等过程, 贯穿细胞生长发育过程^[6]。因此稳定的线粒体功能是维持细胞稳态的前提。

本综述将讨论线粒体功能障碍在血管钙化中的调控机制, 为临床治疗血管钙化提供思路。

1 血管钙化的机制

目前, 越来越多的证据^[7]表明, 血管钙化过程与骨形成中软骨骨化相类似, 都是由细胞介导调控的过程。涉及血管钙化的细胞主要有 VSMC、血管内皮细胞、周细胞和巨噬细胞等, 其中 VSMC 在维持和重构血管的细胞外基质中发挥着重要作用, 并且在受到环境因素和生长因子的刺激下表现出表型转化的能力, 即从收缩型 VSMC 向成骨型 VSMC 转化^[8]。收缩型 VSMC 是一类终末分化细胞, 其增殖与迁移性低, 参与构成正常血管中膜, 调节血管张力和顺应性以及维持血压动态稳定, 并在血管出现损伤和血栓形成期间维持血管稳态^[8]。相反, 成骨型 VSMC 是一类去分化细胞, 表现出强大的增殖和迁移能力, 同时伴随着收缩功能的丧失。目前, 血管钙化的全部机制尚不清楚,

基金项目: 新疆维吾尔自治区天山英才培养计划项目 (2022TSYCLJ0001)

通信作者: 马依彤, E-mail: myt-xj@163.com

但 VSMC 的表型转化和 EV 的释放是血管钙化的两个主要行为学特点^[7-9]。

收缩型 VSMC 起着保持血管张力并承受机械剪切应力的作用,因此维持 VSMC 功能稳定是必要的。在血管钙化的发展过程中,活性氧(reactive oxygen species, ROS)的异常累积、氧化应激损伤和钙、磷浓度失衡等各种因素会刺激成骨相关转录因子如 Runt 相关转录因子 2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)的表达,从而促进 VSMC 由收缩表型向成骨表型的转化^[10-11]。其他钙化相关的转录因子如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨形态发生蛋白 2 和骨钙素等的表达均呈上升趋势,而如平滑肌蛋白 22- α 、 α 平滑肌肌动蛋白等收缩型 VSMC 的特异性蛋白的表达均呈下降趋势^[12]。综上所述,VSMC 收缩表型的特异性标志物平滑肌蛋白 22- α 和 α 平滑肌肌动蛋白与成骨表型标志物(Runx2、ALP 和骨形态发生蛋白 2)之间的不平衡,为血管钙化的发生和发展提供了细胞基础。

2 线粒体功能障碍导致血管钙化的机制

线粒体作为细胞的能量代谢工厂,功能发生故障时,ATP 生成减少,ROS 生成增加,刺激 VSMC 发生表型转化并释放 EV,同时释放的 EV 为钙化过程提供物质基础,也可作为细胞外钙、磷沉积的平台,使沉积的羟基磷灰石进一步向外延展,刺激细胞凋亡^[6-13]。此外,凋亡细胞释放与 EV 结构类似的基质囊泡和凋亡小体,进一步促进钙的累积并加速血管钙化^[14]。因此,线粒体 DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)损伤、高磷酸盐浓度和线粒体自噬异常等可使线粒体功能发生损伤的机制均能导致血管钙化。

2.1 mtDNA 的损伤

mtDNA 是线粒体内独立编码的双链环状 DNA 分子,由 mtDNA 编码合成的呼吸链复合物(复合物 I、II、III 和 IV)参与构成完整的 ETC,并进行电子的传递,生成 ATP。因此,若 mtDNA 出现损伤,如 mtDNA 发生碱基突变或 DNA 聚合酶 γ (DNA polymerase γ , Pol γ)损伤等都可能影响 ETC 的结构和功能,引起氧化磷酸化异常和能量缺乏,导致血管钙化^[15]。

2.1.1 mtDNA 损伤导致血管钙化

线粒体内由 *POLG* 基因编码的 Pol γ 是线粒体中唯一负责对 mtDNA 进行复制和校正的酶^[15-16]。这也导致 mtDNA 稳定性降低,容易发生碱基突变或缺失,且因损伤修复系统较为简单,当 Pol γ 出现损伤后 mtDNA 较难得到修复。为了确定 Pol γ 突变是否促进血管钙化,Yu 等^[17]建立了缺乏 Pol γ 活性的 PolG^{-/-}/ApoE^{-/-}小鼠模型,发现与 Pol γ 活性正常的 PolG^{+/+}/

ApoE^{-/-}小鼠相比,缺乏 Pol γ 活性的 PolG^{-/-}/ApoE^{-/-}小鼠表现出广泛的 mtDNA 损伤和氧化磷酸化缺陷,以及更严重的冠状动脉钙化斑块。Wang 等^[18]也证实,在外源性钙化刺激条件下的小鼠主动脉血管中,VSMC 线粒体中的 Pol γ 会增强 p53 的募集以及与其相互作用,从而稳定线粒体功能,并最终抑制钙化。而当 Pol γ 发生 D257A 突变时再与 p53 结合,导致 Pol γ -p53 复合体对钙化刺激的应答能力无法进一步增强,mtDNA 出现严重损伤,最终因线粒体功能障碍出现血管钙化。

Liu 等^[19]的研究表明,血管钙化与 mtDNA 的异常甲基化有关。线粒体中存在的与 DNA 甲基转移酶 1 同型的线粒体 DNA 甲基转移酶 1,可与线粒体的 D 环控制区结合并形成 5-甲基胞嘧啶,进而影响 mtDNA 的表达^[20]。mtDNA 甲基转移酶 1 催化 mtDNA 中的 D 环甲基化,特异性抑制 mtDNA 基因表达,造成 VSMC 线粒体功能障碍,最终导致平滑肌细胞收缩功能的丧失^[19]。mtDNA 突变的积累所导致线粒体功能障碍,在 mtDNA 突变小鼠中表现出明显的氧化应激,ATP 产生减少,细胞凋亡,最终导致血管钙化发生^[21]。

2.1.2 氧化应激导致血管钙化

线粒体功能损伤导致的氧化应激可直接参与血管钙化过程。ROS 或高磷酸盐等血管钙化诱导因子,往往会对线粒体结构和功能造成损伤,诱导线粒体释放细胞色素 C 并激活内源性凋亡途径,进一步促进 VSMC 发生表型转化和基质囊泡的释放。当 mtDNA 损伤导致 ETC 电子传递效率低下时,生成过量的 ROS,ATP 生成减少,氧化应激随即发生^[22]。在氧化应激期间,大量烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶被激活,而烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是催化 ROS 产生的主要酶,生成的 ROS 可进一步促进其他来源的 ROS 产生,结果导致体内大量 ROS 聚集,最终通过磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/Runx2 信号通路上调 Runx2 的表达,促进 VSMC 发生表型转化^[23]。受到刺激的 VSMC 向成骨型 VSMC 转化并释放 EV,这些包含有较高 ALP 活性的 EV,进一步促进羟基磷灰石在血管壁上沉积,加速血管钙化进程^[24]。ROS 通过上调钙化相关的转录因子如 ALP 活性以促进 VSMC 的表型转化,加速血管钙化,同时生成的 ROS 还可攻击 Pol γ ,导致 mtDNA 损伤,线粒体中 ETC 出现异常,进一步导致 ROS 的生成增加^[25]。此外,过量的 ROS 使线粒体动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)的活性增加,造成线粒体融合和裂变的失衡,影响线粒体功能并导致细胞凋亡,凋亡细胞释放的 EV 沉积在血管壁上,进一步促进血管钙化的发展^[26]。

线粒体是一种动态变化的细胞器,受高度保守的鸟苷三磷酸蛋白酶家族调节并不断进行着分裂、融合,从而完成线粒体内膜和线粒体外膜的重塑^[27]。视神经萎缩蛋白 1 和 Drp1 是线粒体融合和分裂所需的两种关键蛋白,线粒体融合/分裂之间的平衡被打破将导致细胞凋亡。Cui 等^[28]通过 Pi 处理的 VSMC 发现, Pi 诱导产生的 ROS 可促进 Drp1 表达,导致线粒体过度分裂成碎片状,线粒体功能障碍和结构受到严重破坏,最终造成 VSMC 凋亡和钙化发生。Cui 等^[28]还发现槲皮素可通过抑制 Drp1 的表达从而抑制线粒体分裂,通过减少 VSMC 凋亡来抑制血管钙化。Wang 等^[29]也证实,通过敲低 Drp1 可改变线粒体的能量代谢进程以减少 ROS 的生成,抑制 VSMC 的表型转化。而研究^[30-31]发现 50 $\mu\text{mol/L}$ 的线粒体分裂抑制剂 1 可完全抑制细胞中的 Drp1 活性,当 VSMC 向成骨表型转化时, Drp1 的表达增加,通过使用线粒体分裂抑制剂 1 可达到抑制 Drp1 的活性从而抑制由线粒体过度分裂导致的血管钙化。由此可知,氧化应激诱导的线粒体结构受损和功能障碍是发生血管钙化的重要因素,稳定的线粒体形态和功能有望成为干预血管钙化的理想靶点。

2.2 高磷酸盐导致血管钙化

在氧化磷酸化过程中, Pi 是参与合成 ATP 的底物之一,在调节线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 和维持 ROS 浓度的稳定中起着关键作用。在 Pi 诱导的血管钙化中, MMP 逐步降低并伴随着细胞内 ATP 水平的降低^[32]。Kim 等^[33]的研究也证实, Pi 使 MMP 降低、ATP 合成减少、ROS 生成增多,进而促进了线粒体膜通透性转换孔的开放和细胞色素 C 的释放。细胞色素 C 进入胞质后与凋亡蛋白酶激活因子 1 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 相互作用,形成凋亡复合体,进而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3,启动半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶级联反应,促使细胞凋亡和钙化的发生^[33]。此外,细胞色素 C 由线粒体进入胞质后,ETC 发生解偶联,并上调促凋亡蛋白 Bax 的表达水平,最后导致线粒体外膜破裂发生细胞凋亡,凋亡细胞释放的凋亡小体含有高浓度 Ca^{2+} ,最终沉积在细胞外基质上导致钙化^[34]。随着磷酸盐浓度升高,膜发生去极化使线粒体膜上电压门控 Ca^{2+} 通道开放,大量 Ca^{2+} 内流,触发线粒体膜通透性转换孔的开放,促使细胞色素 C 释放到细胞基质中,发生细胞凋亡,促进血管钙化^[35]。同样,高磷酸盐浓度的刺激使 MMP 发生改变并激活核因子 κB 信号通路,促进氧化应激,使 VSMC 发生表型转化,最终导致血管钙化的发生^[36]。

Nguyen 等^[37]发现, Pi 还可通过激活磷酸盐转运

蛋白 1/2 增加 Pi 的摄取,磷酸盐转运蛋白 1/2 将胞质中的 Pi 向线粒体中转运,使线粒体中 pH 值发生改变,胞浆碱化,并不断促进 Pi 向线粒体基质中移动。随着线粒体摄取 Pi 的速度增加,ROS 的产生也随之增加,同时 Runx2 表达进一步增强,ALP 活性升高,有利于形成血管钙化发生的环境,促进 VSMC 向成骨型转化^[35-38]。Lee 等^[16]的研究也证实该过程,通过使脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1/氧化还原因子-1 过表达可有效地抑制 VSMC 中由 Pi 诱导的 Runx2 和磷酸盐转运蛋白 1 的表达,从而达到抑制血管钙化的目的。此外,过表达的 Bax 通过与 Bcl-2 形成异二聚体,可以拮抗 Bcl-2 的保护效应从而促进细胞凋亡,而脱嘌呤/脱嘧啶核酸内切酶 1/氧化还原因子-1 可通过抑制 Bax 的表达进而抑制血管钙化。Cui 等^[28]发现槲皮素可通过抑制由 Pi 诱导的氧化应激,从而减少 VSMC 凋亡来抑制血管钙化。因此, Pi 对于调节线粒体中 MMP 与 ROS 的稳定起着关键作用。

2.3 线粒体自噬异常

自噬是一种保守的细胞内降解方式,线粒体自噬作为选择性自噬的一种,特异性地识别并清除衰老或受损的线粒体,是维持线粒体稳态的重要机制^[39]。线粒体过度分裂导致的线粒体结构及氧化磷酸化异常通常会导致细胞内线粒体自噬的过度激活。在 Zhu 等^[40]的研究中,采用乳酸诱导大鼠 VSMC 钙化,通过激活自噬相关抑制因子,如核受体亚家族 4A 组成员 1 及其下游的信号通路,通过核受体亚家族 4A 组成员 1/DNA 依赖蛋白激酶催化亚基/p53 信号通路诱导 Drp1 介导的线粒体分裂并抑制 B 淋巴细胞瘤-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 相关的线粒体自噬,导致线粒体膜通透性转换孔开放、膜通透性发生改变、MMP 降低、启动内源性凋亡途径,促进钙化发生。

3 小结

综上所述, mtDNA 损伤、钙盐和磷酸盐超载以及线粒体自噬异常等一系列因素对线粒体功能的调控都会影响血管钙化的发生和发展。线粒体功能障碍诱导的血管钙化是一个涉及多种因素的复杂过程,未来针对线粒体功能障碍的各种治疗方案对于防治血管钙化和改善患者预后都至关重要。针对线粒体功能相关分子的研究都可能成为预防和治疗血管钙化的有效策略。

参考文献

- [1] Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification—New insights into its mechanism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2685.
- [2] Tesaro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(5):471-482.

- [3] 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.
- [4] Weber T, Chirinos JA. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(43):3847-3854.
- [5] Bartolók-Suki E, Imsirovic J, Nishibori Y, et al. Regulation of mitochondrial structure and dynamics by the cytoskeleton and mechanical factors[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1812.
- [6] Luan Y, Luan Y, Yuan RX, et al. Structure and function of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes (MAMs) and their role in cardiovascular diseases[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:4578809.
- [7] Liberman M, Marti LC. Vascular calcification regulation by exosomes in the vascular wall[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 998:151-160.
- [8] Hortells L, Sur S, St Hilaire C. Cell phenotype transitions in cardiovascular calcification[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5:27.
- [9] Furmanik M, Chatrou M, van Gorp R, et al. Reactive oxygen-forming Nox5 links vascular smooth muscle cell phenotypic switching and extracellular vesicle-mediated vascular calcification[J]. *Circ Res*, 2020, 127(7):911-927.
- [10] Zhang ZY, Wang N, Qian LL, et al. Glucose fluctuations promote aortic fibrosis through the ROS/p38 MAPK/Runx2 signaling pathway[J]. *J Vasc Res*, 2020, 57(1):24-33.
- [11] Tóth A, Balogh E, Jeney V. Regulation of vascular calcification by reactive oxygen species[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(10):963.
- [12] Choi Y, Kim MH, Yang WM. Promotion of osteogenesis by Sweroside via BMP2-involved signaling in postmenopausal osteoporosis[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(12):7050-7063.
- [13] Wang P, Zhang N, Wu B, et al. The role of mitochondria in vascular calcification[J]. *J Transl Int Med*, 2020, 8(2):80-90.
- [14] Li T, Yu H, Zhang D, et al. Matrix vesicles as a therapeutic target for vascular calcification[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10:825622.
- [15] El-Hattab AW, Craigen WJ, Scaglia F. Mitochondrial DNA maintenance defects[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(6):1539-1555.
- [16] Lee KM, Lee EO, Lee YR, et al. APE1/Ref-1 inhibits phosphate-induced calcification and osteoblastic phenotype changes in vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10):2053.
- [17] Yu E, Calvert PA, Mercer JR, et al. Mitochondrial DNA damage can promote atherosclerosis independently of reactive oxygen species through effects on smooth muscle cells and monocytes and correlates with higher-risk plaques in humans[J]. *Circulation*, 2013, 128(7):702-712.
- [18] Wang P, Wu B, You S, et al. DNA polymerase gamma recovers mitochondrial function and inhibits vascular calcification by interacted with p53[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(1):409-425.
- [19] Liu YF, Zhu JJ, Yu Tian X, et al. Hypermethylation of mitochondrial DNA in vascular smooth muscle cells impairs cell contractility[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1):35.
- [20] Tajima S, Suetake I, Takeshita K, et al. Domain structure of the Dnmt1, Dnmt3a, and Dnmt3b DNA methyltransferases[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2022, 1389:45-68.
- [21] Facchinello N, Laquatra C, Locatello L, et al. Efficient clofilium tosylate-mediated rescue of POLG-related disease phenotypes in zebrafish[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1):100.
- [22] Ferrari M, Stagi S. Oxidative stress in Down and Williams-Beuren syndromes: an overview[J]. *Molecules*, 2021, 26(11):3139.
- [23] Byon CH, Heath JM, Chen Y. Redox signaling in cardiovascular pathophysiology: a focus on hydrogen peroxide and vascular smooth muscle cells[J]. *Redox Biol*, 2016, 9:244-253.
- [24] Li M, Zhu Y, Jaiswal SK, et al. Mitochondria homeostasis and vascular medial calcification[J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 109(2):113-120.
- [25] Sena CM, Leandro A, Azul L, et al. Vascular oxidative stress: impact and therapeutic approaches[J]. *Front Physiol*, 2018, 9:1668.
- [26] Liu Y, Zhu JG, Cheng BC, et al. An association between time-varying serum alkaline phosphatase concentrations and mortality rate in patients undergoing peritoneal dialysis: a five-year cohort study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43314.
- [27] Sabouny R, Shutt TE. Reciprocal regulation of mitochondrial fission and fusion[J]. *Trends Biochem Sci*, 2020, 45(7):564-577.
- [28] Cui L, Li Z, Chang X, et al. Quercetin attenuates vascular calcification by inhibiting oxidative stress and mitochondrial fission[J]. *Vasc Pharmacol*, 2017, 88:21-29.
- [29] Wang L, Yu T, Lee H, et al. Decreasing mitochondrial fission diminishes vascular smooth muscle cell migration and ameliorates intimal hyperplasia[J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 106(2):272-283.
- [30] Chen WR, Zhou YJ, Sha Y, et al. Melatonin attenuates vascular calcification by inhibiting mitochondria fission via an AMPK/Drp1 signalling pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(11):6043-6054.
- [31] Rogers MA, Maldonado N, Hutcheson JD, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition attenuates cardiovascular calcification in the presence of oxidative stress[J]. *Circ Res*, 2017, 121(3):220-233.
- [32] Phadwal K, Vrahnas C, Ganley IG, et al. Mitochondrial dysfunction: cause or consequence of vascular calcification? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:611922.
- [33] Kim H, Kim HJ, Lee K, et al. α -Lipoic acid attenuates vascular calcification via reversal of mitochondrial function and restoration of Gas6/Axl/Akt survival pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(2):273-286.
- [34] Wang J, Zhu P, Li R, et al. Bax inhibitor 1 preserves mitochondrial homeostasis in acute kidney injury through promoting mitochondrial retention of PHB2[J]. *Theranostics*, 2020, 10(1):384-397.
- [35] Nguyen NT, Nguyen TT, Da Ly D, et al. Oxidative stress by Ca^{2+} overload is critical for phosphate-induced vascular calcification[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6):H1302-H1312.
- [36] Al-Aly Z. Phosphate, oxidative stress, and nuclear factor- κ B activation in vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(10):1044-1047.
- [37] Nguyen TT, Quan X, Xu S, et al. Intracellular alkalinization by phosphate uptake via type III sodium-phosphate cotransporter participates in high-phosphate-induced mitochondrial oxidative stress and defective insulin secretion[J]. *FASEB J*, 2016, 30(12):3979-3988.
- [38] Phadwal K, Feng D, Zhu D, et al. Autophagy as a novel therapeutic target in vascular calcification[J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206:107430.
- [39] Bi W, Jia J, Pang R, et al. Thyroid hormone postconditioning protects hearts from ischemia/reperfusion through reinforcing mitophagy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118:109220.
- [40] Zhu Y, Han XQ, Sun XJ, et al. Lactate accelerates vascular calcification through NR4A1-regulated mitochondrial fission and BNIP3-related mitophagy[J]. *Apoptosis*, 2020, 25(5-6):321-340.

收稿日期:2023-05-31