

· 综述 ·

炎症调控蛋白在骨-血管轴中作用的研究进展[△]

丁屹甲, 满振涛, 李伟*

(山东第一医科大学附属省立医院骨关节科, 山东济南 250021)

摘要: 骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 与冠状动脉粥样硬化型心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 是严重威胁中老年人健康的两种疾病。骨骼中的钙丢失增加而血管壁中的钙沉积增多, 骨骼与血管壁中就产生了钙化矛盾。而炎症在此过程的发生发展中发挥着重要作用, 二者在主要发病机制方面可能存在共性, 即炎症因子机制。本文通过现代分子生物学视角下深入探索炎症在骨质疏松及冠心病的可能机制, 总结了近年来基于炎症角度出发针对骨血管轴的可行解决方案。

关键词: 骨质疏松, 冠心病, 骨血管轴, 炎症, 调控蛋白

中图分类号: R318 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-8478 (2025) 03-0244-05

Research progress in role of inflammatory regulatory proteins on the bone-vascular axis // DING Yi-jia, MAN Zhen-tao, LI Wei. Department of Bone and Joint Surgery, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, Shandong, China

Abstract: Osteoporosis (OP) and coronary atherosclerotic heart disease (CAHD) are two diseases that seriously threaten the health of middle-aged and elderly people. The more calcium loss from the bones increases, the more calcium deposits in the blood vessel wall, resulting in a calcification paradox between the bone and the blood vessel wall. Inflammation plays an important role in the occurrence and development of this process, and there may be a commonality-inflammatory factor mechanism in the main pathogenesis of the two. In this review, we explore the possible mechanisms of inflammation in osteoporosis and coronary heart disease from the perspective of modern molecular biology, and summarize the feasible solutions for the bone-vascular axis from the perspective of inflammation in recent years.

Key words: osteoporosis, coronary heart disease, bone-vascular axis, inflammation, regulatory proteins

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 和冠状动脉粥样硬化型心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease, CAHD) 是老年人发病率和死亡率均较高的两种原发性疾病。许多横向和纵向研究证明了骨矿物质密度与动脉粥样硬化负荷之间存在独立且反向的关系, 且这种关系不能单纯用时间老化本身来解释。这种骨矿化受损伴随血管钙化的矛盾现象称之为骨-血管轴, 也被叫做钙化悖论^[1, 2]。二者除了在发病风险上有关联外, 还具有众多共同的危险因素, 例如高血压、糖尿病、吸烟、酗酒和低水平体力活动^[3]。在一项基于人群的队列研究中, Chen 等^[4]显示骨质疏松症患者患冠心病的风险更高。同样, 骨密度低的个体在冠状动脉疾病的出现中具有更高的发病率和死亡率, 与年龄或传统心血管风险因素的存在无关^[5]。在临床上, OP 作为一种隐性骨疾病更是容易被忽视, 经常得不

到充分的诊断和治疗^[6]。因此, OP 和 CAHD 倾向于影响同一患者的致病机制值得仔细研究。本文通过详细综述炎症在两种疾病中的共通作用机制, 总结了当前相关调控蛋白在骨血管轴中的作用特点及其最新研究进展。

1 炎症在 OP 中的作用

OP 是一种破骨细胞骨吸收和成骨细胞骨形成之间的失衡导致骨稳态破坏所造成的退行性骨疾病, 其特征是骨量低、骨组织结构恶化和骨强度受损, 骨折易感性增加^[7]。骨骼是一种动态组织, 它遵循 2 个相反且协调的过程不断重塑。骨吸收细胞 (称为破骨细胞) 会暂时分解旧骨, 而其他骨形成细胞 (称为成骨细胞) 正在用新组织取代旧骨^[8]。目前越来越多的证

DOI:10.20184/j.cnki.Issn1005-8478.110713

[△]基金项目:山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR2022MH222);国家重点研发计划项目(编号:2023YFB4606700)

作者简介:丁屹甲, 硕士研究生, 研究方向:运动医学, (电子信箱)dyj5116@163.com

*通信作者:李伟, (电子信箱)greatli2000@163.com

据表明,炎症应激随着年龄和/或绝经而增加,并且缺乏雌激素通常伴随活性氧(reactive oxygen species, ROS)和白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子的增加,促炎因子又进一步刺激 ROS 的产生,形成局部的正向循环^[9]。此外还有文献表明,循环炎症因子与骨质疏松具有双向因果关系。循环炎症因子白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、巨噬细胞炎性蛋白-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β , MIP-1 β)和皮肤 T 细胞吸引趋化因子(cutaneous T cell-attracting chemokine, CTACK)水平升高,以及肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)和巨噬细胞炎性蛋白-1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)水平降低与骨质疏松风险降低相关^[10]。事实上,炎症通过阻止成骨细胞的分化、诱导破骨细胞的分化和活性、增强骨细胞凋亡以及增加破骨细胞分化因子(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的表达等多种途径深度参与 OP 的发展^[11]。

2 炎症在 CAHD 中的作用

CAHD 是全球主要死亡原因,由动脉粥样硬化血栓性血管闭塞引起,导致心肌进行性缺血(稳定型或不稳定型心绞痛)、急性心肌梗死和心脏骤停^[12]。动脉粥样硬化是冠心病的病因,是以巨噬细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞相互作用为特征的慢性炎症过程,其中免疫机制与代谢危险因素相互作用,引发、传播和激活动脉树中的病变^[13]。大量证据表明,尽管使用他汀类药物和其他药物有效降低了低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C),但高风险甚至低风险患者仍可能反复发生心血管事件^[14]。所以尽管在冠心病的剩余风险中存在各种病理生理过程的影响,不受控制的持续性炎症在动脉粥样硬化形成的各个阶段起着基础和联系作用^[15]。炎症不仅对动脉粥样硬化的进展很重要,而且是血管钙化的重要触发因素。Abdelbaky 等^[16]的研究中,分析了 137 例间隔 1~5 年接受正电子发射断层扫描/计算机断层扫描的患者。结果表明,基线时增加的炎症信号与随后主动脉壁相应节段的血管钙化相关。而在 Menini 等^[17]的研究中,对 62 例颈动脉内膜切除术后获得的颈动脉斑块进行斑块不稳定性、钙化类型、炎症标志物和骨生成标志物的评估。

该研究表明,与具有大钙化的稳定斑块相比,具有微钙化的不稳定斑块中晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end product, CRP)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)和 TNF- α 的表达更高。这表明炎症在血管钙化乃至微钙化发生的过程中持续发挥着调控作用,进而增加斑块进展的风险。

3 炎症在骨血管轴中的作用

OP 与 CAHD 的潜在机制包括骨和血管钙化、雌激素缺乏、血浆同型半胱氨酸浓度升高、脂质过氧化和持续的低度炎症过程。特别是炎症刺激和血管钙化,与两种疾病之间的联系紧密相关^[18],在骨血管轴中发挥着关键的桥梁作用。

长期以来,炎症被认为是动脉粥样硬化的标志^[19],最近有研究发现,炎症与人类和动物心血管系统中的成骨和血管内膜钙化相关。将靶向巨噬细胞或钙磷酸盐矿物质的荧光探针同时给予动脉粥样硬化小鼠,发现巨噬细胞与斑块中的成骨活性一致,能够作为成核灶启动微钙化^[20]。研究还确定了在动脉粥样硬化形成的早期阶段,单核细胞/巨噬细胞、淋巴细胞和树突细胞会浸润到动脉粥样硬化病变中。这些细胞产生促炎细胞因子和调节分子,诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)凋亡或转分化成骨软骨形成表型,这两者都有助于斑块中的矿物质沉积^[21]。事实上,在骨修复过程中也会发生必要的早期炎症反应。因此,炎症通过促进成骨生长因子的表达在骨化和血管钙化中起激活作用,并且在炎症消退时,释放的因子能够有效刺激矿化。因此,血管钙化不是一种被动沉积,而是一个高度组织化、严格调控化的主动过程,在调节上更类似于骨矿化的机制^[22],而炎症在其中扮演着重要角色。

目前认为,血管钙化的过程主要由 VSMCs 驱动,既往认为 VSMC 向内膜的迁移和在内膜内的增殖有助于初始动脉粥样硬化斑块的形成,并且在晚期,它们形成纤维帽以稳定脆弱的斑块^[23]。而现在越来越多的证据表明,这种细胞响应于局部微环境中的有害刺激后发生表型转变,使其具有显著的成骨分化可塑性,并在介导动脉粥样硬化的所有阶段中发挥核心作用^[24]。

VSMC 的表型转变是通过钙化小泡的形成、矿化抑制分子的减少和基质功能的转移来促进的^[25]。在这个过程中,诸多炎症因子参与其中,包括 TNF- α 、IL-1、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、干扰

素-c (interferon-c, IFN-c)。在这些炎症因子中, TNF- α 尤为重要。TNF- α 主要由斑块中的巨噬细胞表达, 有文献表明, 其通过上调垂体特异性转录因子-1 (pituitary adenoma transcription factor-1, Pit-1) 在同种异体大鼠主动脉钙化模型中显现出诱导 VSMC 的表型变化和成骨转化的能力^[26]。此外, TNF- α 能够激活核转录因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 通道, 活化组织非特异性碱性磷酸酶 (tissue non-specific alkaline phosphatase, TNAP), 减少焦磷酸 (pyrophosphoric, PPI) 输出, 降低细胞外 PPI 水平, 且 TNAP 是参与的血管钙化的关键酶^[27, 28]。研究还发现, 当炎症发生时, 炎症因子 TNF- α 和 IL-1 可诱导原代培养的人主动脉内皮细胞向间充质细胞转化, 使骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 受体向成骨分化增敏^[29]。此外, 炎症还通过其他途径调节 VSMC 的分化过程。例如, 由炎症诱导的转化的 VSMC 可以产生过量的基质金属蛋白酶, 这反过来又促进了钙磷晶体的生长^[30]。

4 炎症调控蛋白在骨血管轴中的作用

4.1 骨保护素

骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 被认为在骨血管轴的失调中具有中心作用, 可以与 RANKL 结合, 干扰 RANK-RANKL 相互作用, 通过抑制 RANK-RANKL 二聚体来抑制破骨细胞成熟分化, 从而抑制骨吸收^[31]。对小鼠的初步研究表明, 缺乏 OPG 会导致早期骨质疏松和血管钙化。然而, 其他体外研究表明, OPG 通过增加巨噬细胞浸润和促进血管中膜纤维化而导致全身性和血管特异性炎症^[32]。最近的一项荟萃分析显示, 心血管疾病高风险患者的 OPG 循环水平升高与动脉僵硬度、冠状动脉疾病和心血管危险因素 (高脂血症、糖尿病、高血压和代谢综合征) 相关。虽然 OPG 调节机制仍不确定, 但其作为预测斑块易损性的工具以及作为治疗靶点的潜力值得进一步研究。

4.2 Klotho 蛋白

Klotho 蛋白是另一种与骨血管轴有关的介质, 是主要在肾脏中表达的跨膜蛋白, 并且在较小程度上, 它也在脉管系统和外周血循环细胞 (peripheral blood cycle cells, PBCC) 中被检测到^[33, 34]。据报道, Klotho 蛋白缺陷小鼠显示出严重的骨质疏松症和进行性动脉粥样硬化。最新文献确定了 Klotho 在 PBCC 和血管组织中的表达水平与动脉粥样硬化的进展有明确

的关系^[35]。相关文献证明, Klotho 的循环可溶形式也通过膜蛋白细胞外结构域的蛋白水解切割产生。这种脱落由去整合素-金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloprotease, ADAM) 家族的 2 种金属蛋白酶 ADAM 10 和 ADAM 17 操作^[36]。ADAM 17 还在细胞膜蛋白水解释放 TNF- α 中起关键作用。且可溶性 Klotho 蛋白是对抗心血管疾病的保护因子, 需要进一步的实验研究来深入研究 Klotho 和动脉粥样硬化负担进展之间的相互作用, 这些作用可能通过减少氧化应激和炎症以及维持内皮一氧化氮的产生来介导。

4.3 硬化蛋白

硬化蛋白是目前靶向治疗骨质疏松的研究热点, 其通过拮抗 Wnt 信号传导负性调节骨形成^[37]。美国食品和药物管理局批准了一种针对硬化蛋白的抗体用于治疗绝经后骨质疏松症, 但对心血管风险提出了警告。硬化蛋白具有很长的 N 端和 C 端区域, 这些区域是高度柔性和完全无序的。剩余的中心残基形成 3 个环, 靶向环 1、靶向环 2 和靶向环 3^[38]。最新的研究发现靶向环 2 和靶向环 3 在硬化蛋白对 Wnt 信号传导和体外成骨潜能的抑制作用中起重要作用。进一步研究表明, 通过基因截短导致的靶向环 3 缺陷的硬化蛋白可以维持硬化蛋白对心血管系统的保护作用, 但会减弱硬化蛋白对骨形成的抑制作用^[39]。这说明硬化蛋白的靶向环 3 可以作为候选功能环, 参与抑制骨形成, 但又对心血管系统影响较小, 这就为解决骨-血管钙化悖论提供了新的解决思路和治疗方向。

4.4 开菲尔肽

此外, 在炎症与脂质氧化应激方面, 诸多报道揭示了高脂血症与骨质疏松症的显著相关性^[40], 这可以部分解释为什么 OP 合并 CAHD 的患者血液中氧化低密度胆固醇 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 明显增加。ox-LDL 被认为是导致动脉粥样硬化的氧化应激和炎症的有效诱导物, 其长期存在将进一步导致动脉壁内出现钙化^[41]。而一种名为开菲尔肽的生物活性肽逐渐成为当下研究的热门之一, 已被证明能够发挥抗氧化、抗炎和免疫调节等诸多功能^[42]。最新研究表明, 开菲尔肽处理高脂饮食的小鼠中, 通过增加高密度脂蛋白, 降低低密度脂蛋白和 ox-LDL 来改善循环脂质谱, 表现为总胆固醇、ox-LDL 以及脂质过氧化终产物的降低和主动脉组织中局部炎症反应减弱^[43]。开菲尔肽可以通过对抗高脂血症、氧化应激和炎症, 阻止动脉粥样硬化血管钙化和骨质疏松症的进展, 这可能是骨血管轴的整体解决方案之一。

综上所述, 随着我国人均寿命不断增长, OP合并CAHD的患者也明显上升, 二病共存的老年患者预后差, 应尽早进行防治。虽然两种疾病在各自领域均已得到重视并进行了深层次研究, 但二者作为整体, 针对骨血管轴的探索仍处于初始阶段, 其具体调控机制仍有待深入阐明。而炎症作为骨质丧失和血管钙化的核心驱动因素, 在骨血管轴中发挥重要作用, 研究其共性的炎性机制将为骨血管轴提供更多新的策略和解决方案, 炎症调控蛋白也有望成为新的治疗靶点, 让更多患者从中受益。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 丁屹甲: 课题设计、实施和论文写作、采集及分析和解释数据; 满振涛: 文章审阅、获取研究经费、提供行政及技术或材料支持、指导和支持性贡献; 李伟: 文章审阅、获取研究经费、提供行政及技术或材料支持、指导和支持性贡献

参考文献

- [1] Hjortnaes J, Butcher J, Figueiredo JL, et al. Arterial and aortic valve calcification inversely correlates with osteoporotic bone remodelling: A role for inflammation [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (16): 19751984. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq237.
- [2] Evenepoel P, Opdebeeck B, David K, et al. Bonevascular axis in chronic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26 (6): 472483. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.09.006.
- [3] Kim JM, Lee WS, Kim J. Therapeutic strategy for atherosclerosis based on bonevascular axis hypothesis [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 206: 107436. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107436.
- [4] Chen SJ, Lin CS, Lin CL, et al. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: A populationbased cohort study [J]. *Medicine*, 2015, 94 (27): E1146. DOI: 10.1097/MD.0000000000001146.
- [5] Khandkar C, Vaidya K, Karimi Galougahi K, et al. Low bone mineral density and coronary artery disease: A systematic review and metaanalysis [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021, 37: 100891. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100891.
- [6] 张炳坤, 张喜善. 骨代谢标志物在骨质疏松症诊治中的应用 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2022, 30 (16): 1483-1486. DOI: 10.3977/j.issn.10058478.2022.16.09.
Zhang BK, Zhang XS. Application of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2022, 30 (16): 1483-1486. DOI: 10.3977/j.issn.10058478.2022.16.09.
- [7] Mohamad NV, ImaNirwana S, Chin KY. Are oxidative stress and inflammation mediators of bone loss due to estrogen deficiency? A review of current evidence [J]. *EndocrMetab Immune Disord Drug Targets*, 2020, 20 (9): 1478-1487. DOI: 10.2174/1871530320666200604160614.
- [8] 欧宇轩, 李根, 朱立新, 等. 骨质疏松症评估方法的研究进展 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2024, 32 (5): 417-421. DOI: 10.3977/j.issn.10058478.2024.05.06.
Ou YX, Li G, Zhu LX, et al. Research progress in osteoporosis assessment methods [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2024, 32 (5): 417-421. DOI: 10.3977/j.issn.10058478.2024.05.06.
- [9] Yi KJ, Kang RM, Zhang YY, et al. Causal relationship between circulating inflammatory factors and osteoporosis: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2024, 28 (6): 223749. DOI: 10.26355/eurrev_202403_35728.
- [10] Chen SJ, Lin CS, Lin CL, et al. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: A populationbased cohort study [J]. *Medicine*, 2015, 94 (27): 1146. DOI: 10.1097/MD.0000000000001146.
- [11] Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein (a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: A european atherosclerosis society consensus statement [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (39): 39253946. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac361.
- [12] Libby P. Interleukin1 beta as a target for atherosclerosis therapy biological basis of cantos and beyond [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70 (18): 22782289. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.028.
- [13] Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis [J]. *J Cardiol*, 2019, 73 (12): 2227. DOI: 10.1016/j.jjcc.2018.05.010.
- [14] Ridker PM, Genest J, Boekholdt SM, et al. Hdl cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the jupiter trial [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9738): 333339. DOI: 10.1016/S01406736 (10)607131.
- [15] Zubirán R, Neufeld EB, Dasseux A, et al. Recent advances in targeted management of inflammation in atherosclerosis: A narrative review [J]. *Cardiol Ther*, 2024, 13 (3): 465491. DOI: 10.1007/s40119024003763.
- [16] Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2013, 6 (5): 747754. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000382.
- [17] Menini S, Iacobini C, Ricci C, et al. The galectin3/rage dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis [J]. *Cardiovas Res*, 2013, 100 (3): 472480. DOI: 10.1093/cvr/cvt206.
- [18] Tjandra PM, Ripplinger CM, Christiansen BA. The heartbone connection: Relationships between myocardial infarction and osteoporotic fracture [J]. *Am J PhysiolHeart Circul Physiol*, 2024, 326 (3): H845H856. DOI: 10.1152/ajpheart.00576.2023.
- [19] Hutcheson JD, Goettsch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of extracellularvesiclederived microcalcification in atherosclerotic plaques [J]. *Nat Mater*, 2016, 15 (3): 33543. DOI: 10.1038/nmat4519.
- [20] New SEP, Goettsch C, Aikawa M, et al. Macrophagederived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques [J]. *Circ Res*, 2013, 113 (1): 727. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301036.
- [21] Belouqui O, Moreno MU, José GS, et al. Increased phagocytic nadph oxidase activity associates with coronary artery calcification in asymptomatic men [J]. *Free Radic Res*, 2017, 51 (4): 389396. DOI: 10.3109/10717513.2017.1311111.

- 10.1080/10715762.2017.1321745.
- [22] Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification new insights into its mechanism [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (8) : 2685. DOI: 10.3390/ijms21082685.
- [23] Tuttolomondo A. Treatment of atherosclerosis as an inflammatory disease [J]. *Curr Pharm Design*, 2012, 18 (28) : 42654265. DOI: 10.2174/138161212802481246.
- [24] Hutcheson JD, Goetsch C, Bertazzo S, et al. Genesis and growth of extracellular vesicle derived microcalcification in atherosclerotic plaques [J]. *Nat Mater*, 2016, 15 (3) : 335343. DOI: 10.1038/nmat4519.
- [25] Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, et al. The antioxidant tempol ameliorates arterial medial calcification in uremic rats: Important role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27 (2) : 474485. DOI: 10.1002/jbmr.539.
- [26] Piras L, Zuccanti M, Russo P, et al. Association between immune checkpoint inhibitors and atherosclerotic cardiovascular disease risk: Another brick in the wall [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (5) : 2502. DOI: 10.3390/ijms25052502.
- [27] Wang SY, Yu HJ, Gao J, et al. PALMD regulates aortic valve calcification via altered glycolysis and NFκB mediated inflammation [J]. *J Biol Chem*, 2022, 298 (5) : 101887. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101887.
- [28] Goetsch C, Strzelecka-Kiliszek A, Bessueille L, et al. TNAP as a therapeutic target for cardiovascular calcification: a discussion of its pleiotropic functions in the body [J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118 (1) : 8496. DOI: 10.1093/cvr/cvaa299.
- [29] Sánchez-Duffhues G, de Vinuesa AG, 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) : 333346. DOI: 10.1002/path.5193.
- [30] Pan W, Jie W, Huang H. Vascular calcification: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *MedComm*, 2023, 4 (1) : e200. DOI: 10.1002/mco2.200.
- [31] Wang DY, Li Q, Xie CD. The role and mechanism of protein post-translational modification in vascular calcification (Review) [J]. *Exp Ther Med*, 2024, 28 (5) : 419. DOI: 10.3892/etm.2024.12708.
- [32] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification [J]. *Genes Dev*, 1998, 12 (9) : 12601268. DOI: 10.1101/gad.12.9.1260.
- [33] DonateCorrea J, MoraFernández C, MartínezSanz R, et al. Expression of fgf23/klotho system in human vascular tissue [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 165 (1) : 179183. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.08.850.
- [34] MartínNúñez E, PérezCastro A, Tagua VG, et al. Klotho expression in peripheral blood circulating cells is associated with vascular and systemic inflammation in atherosclerotic vascular disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1) : 8422. DOI: 10.1038/s4159802212548z.
- [35] DonateCorrea J, Ferri CM, MartínNúñez E, et al. Klotho as a biomarker of subclinical atherosclerosis in patients with moderate to severe chronic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1) : 15877. DOI: 10.1038/s41598021954884.
- [36] Zhao XY, Han DH, Zhao C, et al. New insights into the role of Klotho in inflammation and fibrosis: molecular and cellular mechanisms [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1454142. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1454142.
- [37] Galea GL, Lanyon LE, Price JS. Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading [J]. *Bone*, 2017, 96: 3844.. DOI: 10.1016/j.bone.2016.10.008.
- [38] Zhuo ZJ, Wan YY, Guan DG, et al. A loop based and AGO incorporated virtual screening model targeting AGO mediated miRNA-mRNA interactions for drug discovery to rescue bone phenotype in genetically modified mice [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7 (13) : 1903451. DOI: 10.1002/advs.201903451.
- [39] Yu YY, Wang LY, Ni SJ, et al. Targeting loop3 of sclerostin preserves its cardiovascular protective action and promotes bone formation [J]. *Nat Commun*, 2022, 13 (1) : 4241. DOI: 10.1038/s41467022319978.
- [40] 王燕, 王宏伟, 陈福莲. 代谢肥胖对雄性大鼠骨代谢影响 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2023, 31 (9) : 833-838. DOI: 10.3977/j. issn. 10058478.2023.09.13.
Wang Y, Wang HW, Chen FL. Effects of metabolic obesity on bone metabolism in male rats [J]. *Orthopedic Journal of China*, 2023, 31 (9) : 833-838. DOI: 10.3977/j. issn.10058478.2023.09.13.
- [41] Papachristou NI, Blair HC, Kalyvoti ES, et al. Western type diet differentially modulates osteoblast, osteoclast, and lipoblast differentiation and activation in a background of APOE deficiency [J]. *Lab Invest*, 2018, 98 (12) : 1516-1526. DOI: 10.1038/s4137401801077.
- [42] Rosa DD, Dias MMS, Grzeskowiak ŁM, et al. Milk kefir: nutritional, microbiological and health benefits [J]. *Nutr Res Rev*, 2017, 30 (1) : 8296. DOI: 10.1017/s0954422416000275.
- [43] Chang GRL, Cheng WY, Fan HC, et al. Kefir peptides attenuate atherosclerotic vascular calcification and osteoporosis in atherogenic diet fed ApoE (/-) knockout mice [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1158812. DOI: 10.3389/fcell.2023.1158812.

(收稿:2024-09-30 修回:2025-01-10)
(同行评议专家: 孙水)
(本文编辑: 宁桦)