© 2026 国际老年医学杂志编辑部 © 2026 Editorial Office of *International Journal of Geriatrics*

血管平滑肌细胞代谢重编程在血管钙化发生发展中的研究进展*

张 月 宋 微 李叶舟 张昊宇 姜 涛**
吉林大学中日联谊医院血管外科，吉林 长春 130021

[摘 要] 血管钙化是钙盐在血管壁异常沉积，导致血管变硬、弹性下降，是老年人群常见的血管病理改变，常伴随动脉粥样硬化、高血压、糖尿病和慢性肾脏病等疾病，是老年患者心血管不良事件的重要危险因素。血管平滑肌细胞（VSMCs）的表型转化是血管钙化发生发展的关键环节，病理刺激可促使 VSMCs 重新分配底物利用和能量生成方式，形成以糖酵解增强、脂质代谢失衡、氨基酸代谢偏移及鞘脂信号异常为特征的代谢重编程。本文在系统梳理相关研究的基础上，重点阐述上述代谢重编程在 VSMCs 成骨样转化及血管钙化发生发展中的作用，并讨论相关代谢靶点的潜在干预价值，为理解代谢重编程驱动血管钙化的机制提供新思路和新方向。

[关键词] 血管钙化；血管平滑肌细胞；代谢重编程；糖代谢；脂代谢
doi：10.3969/j.issn.1674-7593.2026.06.020

Research progress on metabolic reprogramming of vascular smooth muscle cells in the development and progression of vascular calcification

Zhang Yue, Song Wei, Li Yezhou, Zhang Haoyu, Jiang Tao**
Department of Vascular Surgery, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China
** Corresponding author: Jiang Tao, email: t_ Jiang@jlu.edu.cn

[**Abstract**] Vascular calcification is characterized by the abnormal deposition of calcium salts in the vascular wall, resulting in increased vascular stiffness and reduced elasticity. It is a common vascular pathological change in the elderly and is frequently associated with atherosclerosis, hypertension, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and other diseases, and is an important risk factor for adverse cardiovascular events in elderly patients. Phenotypic transition of vascular smooth muscle cells (VSMCs) is a key event in the development and progression of vascular calcification. Under pathological stimuli, VSMCs undergo metabolic reprogramming through alterations in substrate utilization and energy metabolism, which is mainly characterized by enhanced glycolysis, dysregulated lipid metabolism, altered amino acid metabolism, and abnormal sphingolipid signaling. Based on a systematic review of the relevant literature, this article focuses on the roles of the aforementioned metabolic reprogramming in the osteogenic transition of VSMCs and the development of vascular calcification, and discusses the potential interventional value of related metabolic targets, so as to provide new insights into the mechanisms by which metabolic reprogramming promotes vascular calcification.

[**Key words**] Vascular calcification; Vascular smooth muscle cells; Metabolic reprogramming; Glucose metabolism; Lipid metabolism

随着人口老龄化加速，血管钙化作为老年人群常见的血管病理改变也越来越受关注。血管钙化可发生于冠状动脉、主动脉及外周动脉等血管床，导致血管顺应性下降和动脉僵硬度增加[1]。流行病学研究显示，慢性肾脏病患者的冠状动脉钙化发生率较高，且钙化负担与心血管事件及死亡风险相关[2]。目前认为，血管钙化并非单纯的钙盐被动沉积，而是血管壁细胞主动参与的病理性重塑过程，其中血管平滑肌细胞（Vascular smooth muscle cells，VSMCs）成骨样转化是关键环节[3]。同时，VSMCs 的代谢状态可随细胞表型变化而重塑，可能参与促钙化表型的形成和维持[4]。因此，本文综述了糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢及鞘脂代谢重编程在血管钙化中的作用机制和干预进展，以阐明与血管钙化相关的老年常见疾病的发病机制，为后续老年疾病的防治和科学研究提供依据。

1 血管钙化与 VSMCs 成骨样转化

血管钙化是在多种长期刺激下形成的主动过程，慢性炎症、氧化应激、代谢紊乱、慢性肾脏病和异常血流动力学是主要影响因素[5]。VSMCs 是这一过程中最重要的效应细胞之一。钙化早期阶段，VSMCs 中 α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth

收稿日期：2026-06-29 修回日期：2026-07-19 录用日期：2026-07-19
* 吉林大学横向科研项目（2026YX0009）
** 通信作者：姜 涛，电子邮箱 t_ Jiang@jlu.edu.cn

muscle actin，α-SMA）、平滑肌 22α 蛋白（Smooth muscle protein 22 α，SM22α）等收缩相关标志物表达逐渐下降，而核心结合因子 α1（Core-binding factor α 1，Cbfa1）/Runt 相关转录因子 2（Runt-related transcription factor 2，Runx2）等成骨相关蛋白的转录增强，表明细胞正在从维持血管收缩状态，转向更容易产生矿化基质的状态[6]。随着细胞表型的改变，VSMCs 释放含有碱性磷酸酶、钙结合蛋白与磷脂酰丝氨酸的基质囊泡，而当基质 Gla 蛋白等内源性矿化抑制因子的表达降低或生物功能受损时，在囊泡内部常形成磷酸钙晶体，并沿细胞外基质扩展，最后形成钙化灶[7]。

促使 VSMCs 发生成骨样转化的外界因素较多，其中高磷、高钙微环境是体外诱导 VSMCs 矿化的常用条件，可促进囊泡介导的钙化过程[8]。内质网应激和钙稳态紊乱也可通过影响蛋白折叠、线粒体钙负荷以及成骨转录因子的稳定性，加速 VSMCs 表型的转化[9]。此外，当机械牵张超过生理范围时，异常机械牵张可通过 Piezo 型机械敏感性离子通道蛋白 1（Piezo type mechanosensitive ion channel component 1，Piezo1）/骨形态发生蛋白 2（Bone morphogenetic protein 2，BMP2）等信号放大 VSMCs 促钙化反应，提示血流动力学改变与细胞代谢状态可能共同影响钙化进程[1]。

总之，钙磷代谢紊乱及异常力学刺激等多种因素相互作用，共同驱动 VSMCs 成骨样表型转化并促进血管钙化。然而，这些刺激并不是孤立发生的，它们常与 VSMCs 自身的代谢状态相互影响，而这些代谢变化可能是连接外界刺激和钙化结果的重要中间环节。

2 VSMCs 代谢重编程在血管钙化中的作用

VSMCs 代谢重编程，是指在病理刺激下，VSMCs 对底物利用、能量生成和代谢通路分配进行重新调整的现象。由于代谢网络具有高度交叉性，某一代谢物或酶的改变并不必然代表单向因果关系；只有在干预该节点后能够改变钙化表型，并在体内模型中得到验证时，才更能支持其驱动作用。现有证据显示，糖酵解增强、线粒体氧化磷酸化受限、脂质蓄积、氨基酸代谢偏移和鞘脂信号异常，均可能参与 VSMCs 成骨样转化及钙化进展。

2.1 糖代谢在血管钙化中的作用

在血管钙化相关代谢研究中，糖代谢证据相对集中。多种钙化刺激可促进 VSMCs 的葡萄糖摄取和糖酵解，增加乳酸生成，并伴随线粒体氧化磷酸化受损，这种状态与肿瘤细胞常见的 Warburg 效应相似。VSMCs 的代谢模式可随细胞表型改变而发生重塑，当其由静息收缩表型向增殖、迁移或成骨样表型转变时，糖酵解增强与线粒体氧化磷酸化异常往往同时出现[4]。从葡萄糖代谢角度对现有证据进行归纳后发现，糖酵解途径、磷酸戊糖途径及己糖胺生物合成途径均可参与 VSMCs 功能调控，其中糖酵解与血管钙化的关联最为密切[10]。值得注意的是，缺氧诱导因子-1α（Hypoxia-inducible factor 1 α，HIF-1α）/丙酮酸脱氢酶激酶 4（Pyruvate dehydrogenase kinase 4，PDK4）轴在血管钙化过程中可能发挥不同的调控作用。在晚期糖基化终产物诱导的 VSMCs 钙化模型中，HIF-1α/PDK4 通路激活可增强自噬，降低 Runx2 表达并减轻钙化[11]。提示其介导的自噬激活可能具有一定的保护作用。另一方面，晚期糖基化终产物还可通过氧化应激激活 HIF-1α/PDK4 信号，从而抑制 PDK4，降低 Runx2 的表达、碱性磷酸酶活性及钙沉积[12]。该过程中葡萄糖消耗、乳酸生成及线粒体呼吸均受到抑制，提示 PDK4 激活可伴随葡萄糖代谢障碍。此外，在 β-甘油磷酸诱导的 VSMCs 钙化模型中，PDK4 升高可伴随糖酵解增强，并通过损害线粒体和溶酶体功能、抑制转录因子 EB 核转位及阻断自噬通量而加重钙沉积[13]。上述研究表明，PDK4 可能通过影响代谢重编程和自噬稳态参与 VSMCs 钙化的发生发展。

6-磷酸果糖激酶 2/果糖-2，6-二磷酸酶 3（6-Phosphofructokinase 2/fructose-2，6-bisphosphatase 3，PFKFB3）是调控糖酵解通量的重要酶，其在钙化 VSMCs 和钙化动脉组织中的表达明显升高。抑制或敲低 PFKFB3 可降低细胞糖酵解水平，减轻高磷诱导的成骨样转分化，并缓解维生素 D_3 诱导的小鼠血管钙化[14]。该研究较直接地支持 PFKFB3 介导的糖酵解增强具有促钙化作用。该过程可能与叉头框蛋白 O3（Forkhead box O3，FoxO3）表达变化及乳酸积累有关，表明糖酵解通量升高和乳酸过度生成可能参与 VSMCs 成骨样表型的形成。这些结果表明，糖酵解通量上升和乳酸堆积可能直接推动 VSMCs 向成骨样状态转变。

此外，HIF-1α 相关转录调控也可连接糖酵解增强与 VSMCs 成骨样转化。蛋白精氨酸甲基转移酶 3（Protein arginine methyltransferase 3，PRMT3）介导的 HIF-1α 甲基化可提高糖酵解相关基因表达，促进乳酸生成；而敲低 PRMT3 后，糖酵解活性下降，VSMCs 成骨样转化也随之减轻[15]。该结果提示，表观遗传调控可能是糖酵解改变影响 VSMCs 钙化的重要上游环节。

综上所述，VSMCs 糖代谢重编程主要表现为葡萄糖摄取增加、糖酵解增强、乳酸积累和线粒体氧化磷酸化受损，而 HIF-1α/PDK4、自噬、PFKFB3/FoxO3/乳酸以及 PRMT3/HIF-1α 等通路虽然切入点不同，但都指向同一个问题：糖代谢异常会把线粒体损伤、氧化应激、自噬障碍和成骨样转化联系在一起。可见，糖代谢改变不仅为钙化细胞提供能量和中间产物，也可通过乳酸、活性氧和 HIF-1α 等分子继续放大促钙化信号。它更像是钙化进程中的主动参与者，而不是单纯伴随现象。

2.2 脂代谢在血管钙化中的作用

VSMCs 可摄取被修饰的脂蛋白并形成泡沫细胞，其胆固醇外排能力相对不足，提示脂质摄取与外排失衡是 VSMCs 脂质蓄积的重要基础[16]。该变化不仅参与动脉粥样硬化的发生，也可能通过改变细胞膜、线粒体和细胞外微环境提高钙化易感性。

在氧化脂质刺激下，脂毒性可通过氧化应激、线粒体功能障碍和铁死亡促进钙化；其中，氧化的磷脂 1-棕榈酰-2-（5′-氧代戊酰基）-sn-甘油-3-磷酸胆碱可通过诱导氧化应激和线粒体功能障碍，抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4（Glutathione peroxidase 4，GPX4）/溶质载体家族 7 成员 11（Solute carrier family 7 member 11，SLC7A11），触发 VSMCs 铁死亡，进而加重血管钙化[17]。乙酰化低密度脂蛋白还可促进成骨样分化，并抑制 VSMCs 清除凋亡小体，使其成为钙化成核位点[18]。这些结果提示，脂质代谢异常对钙化的影响并非单一的脂质堆积，而是脂毒性、细胞死亡和矿化成核共同作用的结果。

脂质代谢紊乱会影响线粒体钙稳态和脂肪酸分解。高浓度胆固醇可诱发 VSMCs 线粒体钙超载，削弱脂肪酸 β-氧化，并最终促进细胞内脂质堆积[19]。泡沫细胞来源研究显示，VSMCs 可贡献动脉粥样硬化病变中的相当部分的泡沫细胞。人与小鼠的动脉病变起点不同，人动脉常伴随弥漫性内膜增厚，脂质可较早沉积于深层 VSMCs 周围，而小鼠 VSMCs 通常需由中膜迁移至内膜后再逐渐泡沫化[20]。上述研究提示胆固醇外排障碍可能是跨物种较为一致的机制。

总之，脂代谢异常可通过多条路径影响 VSMCs，包括胆固醇摄取与外排失衡、修饰脂蛋白沉积、线粒体损伤、脂肪酸氧化障碍，以及炎症激活和细胞死亡等，而氧化磷脂、胆固醇和修饰脂蛋白并不只是能量底物或储存物，它们也能作为信号因子改变细胞状态，从而导致脂质蓄积、炎症反应和矿化环境相互促进，共同推动血管钙化。

2.3 氨基酸代谢在血管钙化中的作用

氨基酸代谢研究相对较少，但近年来进展较快。在钙化微环境中，谷氨酰胺代谢较为活跃。谷氨酰胺经谷氨酰胺酶转为谷氨酸后，可生成 α-酮戊二酸，而这些 α-酮戊二酸不仅可进入三羧酸循环，为细胞提供能量和合成原料，而且还承担多种双加氧酶催化反应的辅因子，参与组蛋白和 DNA 去甲基化过程，影响相关成骨基因的表达[21]。谷氨酰胺酶 1 介导的谷氨酸代谢紊乱可通过激活 N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartate receptor，NMDAR）/Ca^{2+}/β-连环蛋白（β-catenin）信号轴，推动动脉钙化进展[22]。支链氨基酸分解可增加组蛋白丙酰化并增强 Runx2 转录，VSMCs 特异性支链氨基酸转氨酶 2 缺失可减轻糖尿病性动脉粥样硬化钙化[23]。

可见，氨基酸代谢的作用不仅限于供能和提供原料，它可通过谷氨酰胺-谷氨酸轴影响钙信号及 β-catenin 活性，并通过支链氨基酸分解介导的组蛋白丙酰化调节成骨基因的表达。总之，与糖代谢和脂代谢相比，氨基酸代谢在血管钙化中的研究仍相对有限，但其可通过代谢物供给及相关修饰连接能量代谢、表观遗传调控与成骨基因表达，可能构成影响 VSMCs 表型转化的重要调控环节，仍有待进一步深入研究。

2.4 鞘脂代谢在血管钙化中的作用

鞘脂代谢作为脂质代谢中的一个特殊分支，既参与细胞膜结构维持，也能调节细胞信号。其中，神经酰胺是鞘脂代谢的核心效应分子，其异常积累时，VSMCs 更容易发生表型变化并出现钙化。神经酰胺生成不仅可促进 VSMCs 成骨样转分化和钙化，而且还可通过诱导氧化应激、线粒体功能障碍和内质网应激，使 VSMCs 凋亡和钙化进一步加重，即神经酰胺可通过多种通路破坏 VSMCs 稳态[24]。此外，不同血管部位对钙化的敏感性并不相同，这可能与局部鞘脂代谢差异有关。颈总动脉和腹主动脉 VSMCs 在收缩能力和钙化敏感性上存在差别，其中，颈总动脉中神经酰胺水平较高，导致 VSMCs 收缩活性下降和钙化敏感性升高[25]。在动脉粥样硬化斑块内，神经酰胺相关通路可促进脂蛋白聚集、泡沫细胞形成和坏死核心扩大，从而间接加强局部促钙化环境[26]。

由此看来，神经酰胺相关鞘脂代谢异常可通过氧化应激、线粒体损伤、内质网应激和斑块微环境变化等途径影响 VSMCs 成骨样转化。其中，不同血管区域的神经酰胺水平不同为解释血管钙化区域的差异提供了较直观的代谢学角度，但相关体内证据仍需进一步证实。

3 小结与展望

VSMCs 代谢重编程参与血管钙化的发生发展，不同代谢通路之间相互交叉，通过氧化应激、线粒体功能障碍、炎症激活及表观遗传调控，共同推动 VSMCs 由收缩表型向成骨样表型转化。其中，糖代谢重编程的证据相对充分；脂质代谢主要体现为脂质摄取与外排失衡、脂毒性及钙化成核增加；氨基酸代谢可连接代谢物变化与表观遗传调控；鞘脂代谢则可能参与不同血管区域和病变环境下的钙化差异。现有研究同时表明，这些代谢变化具有明显的阶段性和情境依赖性，因此不能将单一代谢节点简单视为血管钙化的唯一驱动因素。

靶向 VSMCs 代谢重编程有望抑制其成骨样转化，从而为延缓老年相关血管钙化提供新的治疗策略。后续干预研究应首先明确疾病背景、血管部位和钙化阶段，再选择主导代谢节点；同时应评估全身代谢影响，并发展具有血管壁或 VSMCs 选择性的递送方式。未来应结合单细胞组学、空间代谢组学和体内功能验证，确定不同疾病背景

下真正具有因果作用的代谢节点；同时严格区分基础实验、动物研究和临床证据。只有在明确疗效、安全性和组织选择性的基础上，靶向 VSMCs 代谢重编程才可能转化为可行的抗钙化策略。

参考文献

[1] Tyson J, Bundy K, Roach C, et al. Mechanisms of the osteogenic switch of smooth muscle cells in vascular calcification: WNT signaling, BMPs, mechanotransduction, and EndMT[J]. Bioengineering, 2020, 7(3): 88.

[2] Wang X R, Zhang J J, Xu X X, et al. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 244-256.

[3] Karwowski W, Naumnik B, Szczepański M, et al. The mechanism of vascular calcification-a systematic review [J]. Med Sci Monit, 2012, 18(1): RA1-RA11.

[4] Shi J, Yang Y, Cheng A, et al. Metabolism of vascular smooth muscle cells in vascular diseases[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(3): H613-H631.

[5] Shanahan C M, Crouthamel M H, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate[J]. Circ Res, 2011, 109(6): 697-711.

[6] Steitz S A, Speer M Y, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers[J]. Circ Res, 2001, 89(12): 1147-1154.

[7] Bouderlique E, Tang E, Zaworski J, et al. Vitamin D and calcium supplementation accelerate vascular calcification in a model of pseudoxanthoma elasticum[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2302.

[8] Reynolds J L, Joannides A J, Skepper J N, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2857-2867.

[9] Zhang W, Sun Y, Yang Y, et al. Impaired intracellular calcium homeostasis enhances protein O-GlcNAcylation and promotes vascular calcification and stiffness in diabetes[J]. Redox Biol, 2023, 63: 102720.

[10] Ma Q, Cai Y, Yang Q, et al. Reprogrammed glucose metabolism in vascular smooth muscle cells and its implications for vascular diseases[J]. Pharmacol Res, 2025, 221: 107995.

[11] Yang R, Zhu Y, Wang Y, et al. HIF-1α/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.

[12] Ma W Q, Han X Q, Wang Y, et al. Nε-carboxymethyllysine promotes calcium deposition in VSMCs via intracellular oxidative stress-induced PDK4 activation and alters glucose metabolism[J]. Oncotarget, 2017, 8(68): 112841-112854.

[13] Ma W Q, Sun X J, Zhu Y, et al. PDK4 promotes vascular calcification by interfering with autophagic activity and metabolic reprogramming[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 991.

[14] Chen J, Yu H, Tan X, et al. PFKFB3-driven vascular smooth muscle cell glycolysis promotes vascular calcification via the altered FoxO3 and lactate production[J]. FASEB J, 2023, 37(10): e23182.

[15] Zhou G, Zhang C, Peng H, et al. PRMT3 methylates HIF-1α to enhance the vascular calcification induced by chronic kidney disease[J]. Mol Med, 2024, 30(1): 8.

[16] Liu Y X, Yuan P Z, Wu J H, et al. Lipid accumulation and novel insight into vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. J Mol Med, 2021, 99(11): 1511-1526.

[17] Lu L, Ye Y, Chen Y, et al. Oxidized phospholipid POVPC contributes to vascular calcification by triggering ferroptosis of vascular smooth muscle cells[J]. FASEB J, 2024, 38(7): e23592.

[18] Proudfoot D, Davies J D, Skepper J N, et al. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis[J]. Circulation, 2002, 106(24): 3044-3050.

[19] Zhang Z, Yang F, Wang W, et al. Cholesterol induced-mitochondrial calcium dysregulation facilitates atherosclerosis by promoting lipid accumulation in vascular smooth muscle cells[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1): 129.

[20] Wang Y, Dubland J A, Allahverdian S, et al. Smooth muscle cells contribute the majority of foam cells in ApoE (apolipoprotein E)-deficient mouse atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(5): 876-887.

[21] Fu M, Lan Z, Ye Y, et al. The metabolite alpha-ketoglutarate inhibits vascular calcification partially through modulation of the TET2/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. Kidney Int, 2025, 108(2): 233-252.

[22] Zhou Z, Dong B, He D, et al. GLS1-mediated redundancy in glutamate accelerates arterial calcification via activating NMDAR/Ca^{2+}/β-catenin pathway[J]. Adv Sci, 2025, 12(21): 2414252.

[23] Zhang L, Yang Y, Yuan W, et al. Vascular smooth muscle cell-specific BCAT2 deficiency attenuates diabetic atherosclerotic calcification via histone propionylation [J]. Research, 2026, 9: 1052.

[24] Luong T T D, Tuffaha R, Schuchardt M, et al. Acid sphingomyelinase promotes SGK1-dependent vascular calcification[J]. Clin Sci, 2021, 135(3): 515-534.

[25] Li B, Zhou K, Chen K, et al. Heterogeneity of common carotid artery and abdominal aorta: an angle of sphingolipid metabolism in vascular smooth muscle cells[J]. Biomed Eng Online, 2025, 25(1): 7.

[26] Zhang H, Tan J, Suárez Y, et al. Emerging role of ceramides and other sphingolipids in atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2026, 417: 120774.