



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.004

· 综述与讲座 ·

钙黏蛋白-11:钙化性主动脉瓣疾病的潜在治疗靶点

李鸿德 李君丽 廖延标 陈茂

[摘要] 作为现今最常见的心脏瓣膜病,钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)是患者心源性死亡的主要原因之一。尽管 CAVD 发病机制复杂,细胞/分子特征尚未被清楚表征,一些有前景的治疗靶点却已初现,如钙黏蛋白(CDH)。CDH-11 是一类 Ca^{2+} 依赖性的跨膜蛋白,具有细胞间连接、细胞间通讯、实体组织稳态维持作用。CDH-11 差异高表达是主动脉瓣钙化结节形成的必备条件,因而其参与了多种机制介导的 CAVD 进程。本文旨在综述现阶段研究背景下 CDH-11 在 CAVD 中的表达变化、作用特点及机制途径,并剖析其临床治疗前景。

[关键词] 钙化性主动脉瓣疾病; 钙黏蛋白-11; 瓣膜间质细胞; 瓣膜内皮细胞

[中图分类号] R542.5

[文献标识码] A

随着人口老龄化进程加快,钙化性主动脉瓣疾病(CAVD)已然成为了当今老年人群中最常见的心脏疾病之一,5年内患者发生心力衰竭、主动脉瓣置换或死亡的风险高达80%,是家庭和社会的沉重负担。临床现阶段依然缺乏可阻止或延缓CAVD进展的药物,唯一行之有效的治疗方式仍是主动脉瓣植入术^[1]。但多种并发症如术后永久起搏器植入、终身抗凝、再次手术等问题使得CAVD的治疗仍是临床一大挑战^[2]。因此,剖析CAVD的进展机制并探寻有效的早期缓解其进展的防治新靶点是该领域亟待解决的瓶颈问题,亦是研究重点。

CAVD以脂质沉积、慢性炎症调控及进展性钙化为主要病理进程,以主动脉瓣小叶增厚、瓣环狭窄、左心室机械应力增加为主要病理改变。CAVD发病机制复杂,目前认为血液流体力学异常改变^[3]、细胞外基质(ECM)异常重构^[4]、瓣膜细胞主动成骨分化^[5]、遗传背景差异^[6]均与CAVD进展相关。尽管CAVD与冠心病的危险因素(如高血压、糖尿病和血脂异常)具有相似性^[7-8];但他汀类药物^[9]与依折麦布^[10]并不能延缓CAVD的进程,提示CAVD具有更独特的发病机制,

需要进一步寻找潜在分子靶点。近来研究显示,钙黏蛋白(CDH)家族中钙黏蛋白-11与CAVD的多个进展机制密切相关,如其异常高表达是体外钙化结节形成的必要条件^[11]。若诱导CDH-11过表达,可导致ECM重塑,驱动肌成纤维细胞样表型出现而诱导主动脉瓣钙化^[12];抑制其表达则可延缓主动脉瓣小叶的增厚与钙化^[11]。CDH-11可通过多种途径参与CAVD进展,提示其作为CAVD潜在治疗靶点的可能性。本文对近年来CDH-11在CAVD中作用的研究进展进行综述,并对其介导CAVD进展的分子机制进行总结,以揭示其作为CAVD防治靶点的应用前景,为后续研究及临床治疗提供参考。

一、CDH-11在主动脉瓣中的功能概述

1. 主动脉瓣与CDH概述

主动脉瓣由瓣膜间质细胞(VICs)、瓣膜内皮细胞(VECs)与ECM构成,解剖结构分为3层:靠近主动脉面的胶原纤维层、中间富含糖胺聚糖的海绵层及心室面富有弹性蛋白的心室层。其中VICs在瓣叶的3层结构中均有分布,而VECs则覆盖在与血液接触的瓣叶表面。VECs和VICs的结构完整、细胞间通讯正常对主动脉瓣的组织稳态和功能正常维持至关重要。

具有维持细胞间连接、细胞间通讯、实体组织稳态作用的CDH-11由5个细胞外结构域、1个单跨膜结构域和1个细胞质尾部结构域组成,因缺乏组氨酸-丙氨酸-缬氨酸(HAV)三肽基序和两种保守的N末端色氨酸

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970325、82170375);成都市科技局重点研发项目(2021-YF08-00121-GX);中华医学会心血管病学分会临床研究专项基金资助项目(CSCF2020B04);华西博士后研发基金资助项目(2018HXBH0018)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院心内科 心脏瓣膜病研究室
通讯作者:陈茂, E-mail: chenmao@scu.edu.cn

蛋白,被分类为Ⅱ型经典 CDH,亦为目前已知的唯一可介导细胞-细胞/细胞-基质黏附的 CDH。CDH-11 最早在小鼠成骨细胞中被发现^[13],因此亦被称作成骨细胞 CDH。相关研究在人的胎盘、脑、肺脏和心脏中检测到 CDH-11 的 mRNA 转录物,但其在人体的组织分布暂无确切结论^[14]。CDH-11 可通过 P120 连环蛋白与 β -连环蛋白、 α -连环蛋白结合,进而与细胞骨架结合,在相邻细胞间形成同源二聚体继而发挥作用^[15],如驱动肌成纤维细胞样表型出现、促进间充质细胞成骨分化,促进软骨成骨。

2. CDH-11 与 VECs

覆盖于瓣叶表面的 VECs 能够感受血流动力学、转导机械信号,通过改变趋化因子分泌影响 VICs 信号传导。功能完好的 VECs 有助于维持 VICs 处于静息状态,内皮功能障碍通常是 CAVD 的早期迹象。主动脉瓣开放时,心室面 VECs 处于单向层流的高剪切应力环境;瓣膜关闭时,主动脉面 VECs 则暴露于振荡性的低剪切应力中。持续的低振荡血流动力学模式极易导致 VECs 受损,使其失去抑制 VICs 向肌成纤维细胞分化的能力,发生瓣膜钙化^[16]。这可能是钙化最先发生于瓣叶主动脉侧的原因。

CDH-11 通过连环蛋白锚定在 VECs 肌动蛋白细胞骨架上,具有 ECM 同亲型结合特性,能够维持内皮细胞单层完整性。且在生理情况下,处于单向层流条件下的心室面 VECs 中 CDH-11 表达低于处于低振荡流模式下的主动脉面 VECs。这一特点可能是钙化起始于主动脉侧的机制,Jonhson 等^[16]以胶原收缩试验验证了这一结果,与 VICs-VICs 共培养组相比,主动脉侧 VECs-VICs 共培养组胶原收缩程度远强于心室面 VECs-VICs 共培养组。Butcher 等^[17]亦发现,作为机械敏感性蛋白,相较于静态,CDH-11 在层流应力中表达升高。由此可知,正常情况下 CDH-11 有助于维持 VECs 功能完整,其异常高表达则可能与 CAVD 进程相关。

3. CDH-11 与 VICs

VICs 是瓣膜中的主要细胞群,静息状态下呈成纤维细胞样表型,主要分泌适度的 ECM 维持瓣膜稳态^[18],其成为活化表型包括肌成纤维细胞样 VICs 及成骨细胞样 VICs 驱动了 CAVD 进展,并导致其后的瓣膜钙化和狭窄。如前所述,CDH-11 异常高表达的内皮细胞共培养促进了 VICs 肌成纤维活化程度^[16]。据报道,瓣膜中 CDH 与整合素相互作用介导的细胞-细胞黏附和细胞-基质黏附对于维持瓣膜完整性至关重要^[12]。在瓣膜发育过程中,胚胎早期时 CDH-11 可表达于主动脉瓣的分化源头一心室流出道心内膜垫的间

充质细胞,但在胚胎晚期及出生后则仅表达于瓣膜内皮细胞^[19]。同样,健康人群主动脉瓣中也仅在内皮细胞中观察到 CDH-11 表达,但在高脂饮食诱导的小鼠主动脉瓣钙化组织和钙化的人主动脉组织中,则可出现 CDH-11 的重新表达^[19]。

综上所述,除胚胎发育早期与 CAVD 病变的主动脉瓣,CDH-11 仅表达于 VECs 而非 VICs;VICs 高表达 CDH-11 往往伴随主动脉瓣钙化,这一特殊现象提示 CDH-11 与 CAVD 的密切关联性;CDH-11 与 CAVD 如何相关及其是否可作为 CAVD 的前景性治疗靶点有待进一步研究。

二、异常高表达的 CDH-11 介导 CAVD 发展的分子机制

1. CDH-11 通过介导 VICs 出现肌成纤维细胞样表型而参与 CAVD 进程

VICs 肌成纤维细胞样表型出现伴随胶原沉积和 ECM 重塑,过量的胶原沉积导致瓣膜组织的纤维化和硬化^[20],而 CDH-11 可介导 ECM 重塑而参与 CAVD 进程。Sung 等^[12]发现 CDH-11 过表达的 10 月龄小鼠主动脉瓣中即表现出大量的胶原沉积、广泛的 ECM 重塑及显著的瓣叶增厚,伴随着肌成纤维细胞标志物的表达增加,其机制为 CDH-11/RhoA/Rho 关联含卷曲螺旋结合蛋白激酶(ROCK)/Sox9 通路轴的明显激活;与体内研究结果一致,他们在体外培养的猪主动脉 VICs 中亦发现 CDH-11 过表达可诱导其出现明显的肌成纤维细胞活化表型,以细胞迁移率和胶原收缩程度增加为特点,伴随 ROCK 通路活性增加^[12]。甚至,即便不在 VICs 中上调 CDH-11 表达,仅将高表达的 CDH-11 VECs 与 VICs 共培养,亦可驱动 VICs 出现肌成纤维细胞样表型^[16]。上述研究结果均表明 CDH-11 异常表达参与了 CAVD 进程。抑制其表达是否可缓解 VICs 肌成纤维细胞样活化而延缓 CAVD 的进程尚不清楚。Hutcheson 等^[11]使用小干扰 RNA 敲低猪 VICs 中 CDH-11 后发现钙化结节几乎完全消失。且 Clark 等^[21]以 CDH-11 抗体阻断其功能,显著抑制了高脂饮食诱导的主动脉瓣增厚。同样,Wang 等^[22]在猪主动脉 VICs 中发现,予 CDH-11 抗体处理可显著缓解 VICs 的肌成纤维样细胞表型程度,但以小干扰 RNA 敲低 CDH-11 水平未得到相似结论。Bowen 等^[23]发现小鼠全身性的 CDH-11 敲除可抑制 RhoA-GTP 活性而降低 β_1 整合素表达。Bowler 等^[24]发现小鼠 CDH-11 的敲除不仅可使 ECM 胶原沉积与炎症标志物(包括 IL-6)的表达降低,且肌成纤维细胞及成骨样细胞水平均减少。除中和抗体外,以 U0126(一种特异性 MEK1/2 抑制剂,可抑制

CDH-11 表达)降低 CDH-11 表达亦可减少主动脉瓣中的胶原沉积和 ECM 重塑^[11,24]。综上可知,众多研究证实 CDH-11 可通过介导 VICs 出现肌成纤维细胞样表型而参与 CAVD 进程。

2. CDH-11 通过介导 VICs 出现成骨细胞样表型而参与 CAVD 进程

在因瓣膜反流或狭窄而进行外科换瓣手术的患者中,83% 伴有瓣膜钙化^[25]。这与 VICs 在病理条件下激活时,不仅出现肌成纤维细胞样表型,也分化为成骨细胞样表型有关。CAVD 患者的瓣膜中可同时鉴定出成纤维细胞样 VICs 及成骨细胞样 VICs,成骨细胞样 VICs 主要介导钙盐沉积。如上所述,CDH-11 高表达可介导 VICs 向肌成纤维细胞分化而参与 CAVD 进程,CDH-11 表达水平是否与 CAVD 进程中 VICs 成骨细胞样表型有关有待探究。

相关研究发现,相比非钙化瓣膜,钙化人群瓣膜组织中 CDH-11 基因表达水平上调约 50 倍,且 CDH-11 阳性细胞与肌成纤维细胞和成骨样细胞标志物均高度共定位^[11,19]。Sung 等^[12]研究结果表明 CDH-11 可通过激活 RhoA 信号传导增加细胞对机械张力的敏感性,进而促进 VICs 分化为成骨样细胞,导致主动脉钙化并出现狭窄,可由主动脉瓣峰值流速增加、成骨标志物上调及硝酸银/茜素红染色阳性而证明。Vaidya 等^[26]发现转基因小鼠中 CDH-11 过表达可通过 Rac1 调节 runt 相关转录因子 2 (Runx2) 和定位诱导主动脉瓣狭窄。Hutcheson 等^[11]报道,CDH-11 主要为肌成纤维细胞的聚集和钙化提供必要的细胞间张力,因而其高表达是转化生长因子(TGF)- β_1 诱导 VICs 钙化结节出现所必需的。作者认为,TGF- β_1 诱导活化的 VICs 过表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)和 CDH-11 两种机械转导蛋白, α -SMA 的上调导致细胞易于收缩,同时 CDH-11 表达增加使细胞间连接更为紧密,二者协同导致细胞间产生力的不平衡;这种不平衡伴随主动脉瓣正常形变而加剧,导致较弱细胞发生凋亡,并产生聚集体、起始钙化^[27]。

不仅在各种病理刺激诱导的 CAVD 模型中,在遗传背景所致的 CAVD 进程中亦有 CDH-11 的参与。如 NOTCH1 基因现被认为与 CAVD 的进展密切相关,即便其单个杂合无义突变,亦可因失去对 Runx2 的抑制功能而导致患者主动脉瓣严重钙化^[28]。NOTCH1^{+/-} 突变导致鼠主动脉瓣 VICs 中 CDH-11 表达增加,提示 NOTCH1 基因突变背景下所致 CAVD 进程与 CDH-11 存在潜在联系^[11,29]。随后 Clark 等^[19]发现腹腔注射 CDH-11 的靶向阻断抗体 SYN0012 可减轻 NOTCH1 突变所致的主动脉瓣钙化,表现为 6 月龄时小鼠主动脉

瓣 Movat 染色/硝酸银染色标识的瓣膜钙化更少。综上所述,高表达的 CDH-11 可通过介导 VICs 出现成骨细胞样表型而参与 CAVD 进程。

三、靶向 CDH-11 及其下游机制的 CAVD 治疗前景

1. 其他疾病中靶向 CDH-11 研究进展与治疗策略

CDH-11 在纤维化疾病包括肺纤维化、肝纤维化、结肠炎相关纤维化与类风湿关节炎进展中均发挥促进作用^[30]。在心脏中,靶向 CDH-11 亦可抑制 JNK、Smad2/3、ERK1/2 信号通路激活,阻断血管紧张素 II 诱导的心房成纤维细胞分化为肌成纤维细胞^[31]。降低 CDH-11 水平可有效减轻系统性硬化症、类风湿关节炎、肺纤维化等疾病动物模型的症状,亦可改善心肌梗死后的结局^[30]。因此,已有 CDH-11 相关抗体进行临床试验。令人遗憾的是,RG6125(一种抗 CDH-11 单抗) II 期临床试验因其对类风湿性关节炎未显示出优于对照组的疗效而终止^[32]。

2. CAVD 中靶向 CDH-11 的治疗前景

尽管多种分子被发现参与 CAVD 进程,目前临床仍缺乏可延缓 CAVD 进展的分子靶向药物,究其原因与分子在模型中的作用稳定性及其开发的药物能否到达作用位点密切相关。如前所述,绝大多数文献均报道靶向 CDH-11 降低其表达水平或阻断其作用均可抑制 CAVD 进程,因此 CDH-11 已具备分子在模型中的作用稳定性。CDH-11 为单次跨膜受体,这一特性使其具有局部靶向治疗潜力。如下所述,多种靶向 CDH-11 的动物治疗策略均收效甚佳。

以抗体 SYN0012 阻断 CDH-11 功能,可明显缓解 NOTCH1^{+/-} 突变所致主动脉瓣钙化^[21];以 MEK1/2 抑制剂 U0126 抑制 CDH-11 的表达,可减少主动脉瓣中的胶原沉积和 ECM 重塑^[10,23]。除以抗体阻断 CDH-11 作用外,基因水平的干预措施亦可缓解 CAVD 进程,如小鼠全身性 CDH-11 敲除降低了其主动脉瓣钙化程度^[23]。由此可见,靶向 CDH-11 动物治疗策略的有效性提示了以其为靶点进行药物开发的可行性,及其作为靶点药物用于临床试验乃至应用于临床 CAVD 治疗的前景性。

除靶向 CDH-11 本身,靶向其下游机制的治疗策略亦初见效果。CDH-11 介导了 RhoA、Rac1、ROCK 等下游分子的激活,而上述分子的激活参与了 CAVD 进程^[12,26]。ROCK 抑制剂 Y27632 可于体外缓解 VICs 钙化^[12]。同样,Rac1 抑制剂 NSC23766 亦可有效阻止 CDH-11 介导的 VICs 钙化,进而在早期阻止主动脉瓣钙化的发生^[26]。此外,成骨条件下以抑制剂 ITX3 靶向 Trio(一种促进 Rac1 活化的 CDH-11 结合伴侣^[33])

也可有效预防 CDH-11 诱导的 VICs 钙化和 Runx2 表达。基于此,以 CDH-11 下游分子为靶点同样具有 CAVD 治疗的前景性。

四、总结与展望

鉴于现今 CAVD 是外科主动脉瓣置换术的主要原因,且临床缺乏可用的缓解/阻断性治疗药物,因而潜在前景性治疗靶点的开发及筛选极其重要。众多被发掘的潜在靶点中,CDH-11 因其在不同学者及操作条件下均表现出的稳定作用(高表达促进主动脉瓣钙化进程,阻断其功能则抑制主动脉瓣钙化进程),因此是一种卓越的药物开发、疾病治疗靶点。但塞来昔布这类抑制环氧化物酶-2 的非甾体类药物具有 CDH-11 的表达抑制性,反而增加猪 VICs 钙化程度的现象引人深思^[34]。尽管后续研究证明塞来昔布诱导猪 VICs 钙化与药物 CDH-11 抑制作用无关,而与糖皮质激素效应激活 MAPK 信号有关^[34]。总结而言,靶向 CHD-11 治疗 CAVD 虽然前景显著,但合适、不良反应更少、形式更多样的药物开发工作仍亟待解决,在药物开发过程中学者们需深思以规避临床试验中的潜在风险。

参 考 文 献

- [1] Moncla LM, Briend M, Bossé Y, et al. Calcific aortic valve disease: mechanisms, prevention and treatment [J]. Nat Rev Cardiol, 2023. [Epub ahead of print]
- [2] Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. Circulation, 2021, 143(5): e35-e71.
- [3] Fernández Esmerats J, Heath J, Jo H. Shear-Sensitive Genes in Aortic Valve Endothelium [J]. Antioxid Redox Signal, 2016, 25(7): 401-414.
- [4] Mabry KM, Lawrence RL, Anseth KS. Dynamic stiffening of poly(ethylene glycol)-based hydrogels to direct valvular interstitial cell phenotype in a three-dimensional environment [J]. Biomaterials, 2015, 49: 47-56.
- [5] Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype [J]. Circulation, 2003, 107(17): 2181-2184.
- [6] Theodoris CV, Li M, White MP, et al. Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency [J]. Cell, 2015, 160(6): 1072-1086.
- [7] Yan AT, Koh M, Chan KK, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study [J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(12): 1523-1532.
- [8] Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis [J]. N Engl J Med, 2013, 368(6): 503-512.
- [9] Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation; measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial [J]. Circulation, 2010, 121(2): 306-314.
- [10] Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis [J]. N Engl J Med, 2008, 359(13): 1343-1356.
- [11] Hutcheson JD, Chen J, Sewell-Loftin MK, et al. Cadherin-11 regulates cell-cell tension necessary for calcific nodule formation by valvular myofibroblasts [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(1): 114-120.
- [12] Sung DC, Bowen CJ, Vaidya KA, et al. Cadherin-11 Overexpression Induces Extracellular Matrix Remodeling and Calcification in Mature Aor-

- tic Valves [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(8): 1627-1637.
- [13] Okazaki M, Takeshita S, Kawai S, et al. Molecular cloning and characterization of OB-cadherin, a new member of cadherin family expressed in osteoblasts [J]. J Biol Chem, 1994, 269(16): 12092-12098.
- [14] Kawaguchi J, Takeshita S, Kashima T, et al. Expression and function of the splice variant of the human cadherin-11 gene in subordination to intact cadherin-11 [J]. J Bone Miner Res, 1999, 14(5): 764-775.
- [15] Yagi T, Takeichi M. Cadherin superfamily genes: functions, genomic organization, and neurologic diversity [J]. Genes Dev, 2000, 14(10): 1169-1180.
- [16] Johnson CL, Merryman WD. Side-specific valvular endothelial-interstitial cell mechano-communication via cadherin-11 [J]. J Biomech, 2021, 119: 110253.
- [17] Butcher JT, Tressell S, Johnson T, et al. Transcriptional profiles of valvular and vascular endothelial cells reveal phenotypic differences; influence of shear stress [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(1): 69-77.
- [18] Schoen FJ. Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering [J]. Circulation, 2008, 118(18): 1864-1880.
- [19] Zhou J, Bowen C, Lu G, et al. Cadherin-11 expression patterns in heart valves associate with key functions during embryonic cushion formation, valve maturation and calcification [J]. Cells Tissues Organs, 2013, 198(4): 300-310.
- [20] Chen JH, Simmons CA. Cell-matrix interactions in the pathobiology of calcific aortic valve disease: critical roles for matricellular, matricrine, and matrix mechanics cues [J]. Circ Res, 2011, 108(12): 1510-1524.
- [21] Clark CR, Bowler MA, Snider JC, et al. Targeting Cadherin-11 Prevents Notch1-Mediated Calcific Aortic Valve Disease [J]. Circulation, 2017, 135(24): 2448-2450.
- [22] Wang H, Leinwand LA, Anseth KS. Roles of transforming growth factor- β 1 and OB-cadherin in porcine cardiac valve myofibroblast differentiation [J]. FASEB J, 2014, 28(10): 4551-4562.
- [23] Bowen CJ, Zhou J, Sung DC, et al. Cadherin-11 coordinates cellular migration and extracellular matrix remodeling during aortic valve maturation [J]. Dev Biol, 2015, 407(1): 145-157.
- [24] Bowler MA, Bersi MR, Ryzhova LM, et al. Cadherin-11 as a regulator of valve myofibroblast mechanobiology [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018, 315(6): H1614-H1626.
- [25] Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves [J]. Circulation, 2001, 103(11): 1522-1528.
- [26] Vaidya KA, Donnelly MP, Mahmut A, et al. Rac1 mediates cadherin-11 induced cellular pathogenic processes in aortic valve calcification [J]. Cardiovasc Pathol, 2022, 58: 107414.
- [27] Fisher CI, Chen J, Merryman WD. Calcific nodule morphogenesis by heart valve interstitial cells is strain dependent [J]. Biomech Model Mechanobiol, 2013, 12(1): 5-17.
- [28] Garg V, Muth AN, Ransom JF, et al. Mutations in NOTCH1 cause aortic valve disease [J]. Nature, 2005, 437(7056): 270-274.
- [29] Chen J, Ryzhova LM, Sewell-Loftin MK, et al. Notch1 Mutation Leads to Valvular Calcification Through Enhanced Myofibroblast Mechanotransduction [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(7): 1597-605.
- [30] Riley LA, Merryman WD. Cadherin-11 and cardiac fibrosis: A common target for a common pathology [J]. Cell Signal, 2021, 78: 109876.
- [31] Cao W, Song S, Fang G, et al. Cadherin-11 Deficiency Attenuates Ang-II-Induced Atrial Fibrosis and Susceptibility to Atrial Fibrillation [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 2897-2911.
- [32] Finch R, Sostelly A, Sue-Ling K, et al. Results of a Phase 2 Study of Rg6125, an Anti-Cadherin-11 Monoclonal Antibody, in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Anti-Tnfalpha Therapy [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78: 189.
- [33] Kashef J, Köhler A, Kuriyama S, et al. Cadherin-11 regulates protrusive activity in *Xenopus* cranial neural crest cells upstream of Trio and the small GTPases [J]. Genes Dev, 2009, 23(12): 1393-1398.
- [34] Bowler MA, Raddatz MA, Johnson CL, et al. Celecoxib Is Associated With Dystrophic Calcification and Aortic Valve Stenosis [J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(2): 135-143.

(收稿日期: 2023-04-06)

(本文编辑: 余晓曼)