

CH25H和25-HC与冠状动脉性心脏病

张姿霄, 张爱文*

承德医学院附属医院心脏内科, 河北 承德

收稿日期: 2024年12月17日; 录用日期: 2025年1月11日; 发布日期: 2025年1月21日

摘要

冠状动脉性心脏病(coronary artery disease, CAD)显著影响着我国居民的健康, 也给全球医疗带来巨大的经济负担。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是CAD的病理基础。胆固醇-25-羟化酶(cholesterol 25-hydroxylase, CH25H)是一种参与脂质代谢的酶, 它可以将胆固醇催化生成25-羟基胆固醇(25-hydroxy-cholesterol, 25-HC), 而25-HC是众所周知的胆固醇的氧化产物, 即氧甾醇。既往的研究表明CH25H和25-HC在调节胆固醇的代谢、炎症反应、AS以及免疫反应和抗病毒感染等方面发挥多种作用。近年来越来越多的研究聚焦于CH25H和25-HC与AS和CAD的相关性。因此本文就CH25H和25-HC在AS和CAD中已知的作用机制简单作一综述。

关键词

胆固醇-25-羟化酶, 25-羟基胆固醇, 动脉粥样硬化, 冠状动脉性心脏病

CH25H and 25-HC in Coronary Artery Disease

Zixiao Zhang, Aiwen Zhang*

Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde Hebei

Received: Dec. 17th, 2024; accepted: Jan. 11th, 2025; published: Jan. 21st, 2025

Abstract

Coronary artery disease (CAD) significantly affects the health of Chinese residents and imposes a huge economic burden on global healthcare. Atherosclerosis (AS) is the pathological basis of CAD. Cholesterol 25 hydroxylase (CH25H) is an enzyme involved in lipid metabolism. It catalyzes the conversion of cholesterol into 25-hydroxycholesterol (25-HC), which is a well-known oxidation product of cholesterol. Previous studies have shown that CH25H and 25-HC play multiple roles in regulating

*通讯作者。

文章引用: 张姿霄, 张爱文. CH25H 和 25-HC 与冠状动脉性心脏病[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1040-1045.
DOI: 10.12677/acm.2025.151139

cholesterol metabolism, inflammatory response, AS, immune response, and antiviral infection. In recent years, more and more research has focused on the correlation between CH25H and 25-HC with AS and CAD. Therefore, this article provides a brief overview of the known mechanisms of action of CH25H and 25-HC in AS and CAD.

Keywords

Cholesterol 25-Hydroxylase (CH25H), 25-Hydroxycholesterol (25-HC), Atherosclerosis (AS), Coronary Artery Disease (CAD)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. CH25H 的概述

胆固醇-25-羟化酶(cholesterol 25-hydroxylase, CH25H)是一种内质网(Endoplasmic reticulum, ER)相关糖蛋白,属于氧化还原酶家族,由人和小鼠细胞中的 298 个和 272 个氨基酸组成,CH25H 主要定位于 ER 和高尔基体,CH25H 是一个分子小家族的成员,它利用二铁辅因子催化疏水底物的羟基化[1]。CH25H 以胆固醇和分子氧为底物,以 NADPH 为辅因子催化生成 25-羟基胆固醇(25-hydroxycholesterol, 25-HC),一种氧甾醇[2]。氧甾醇是胆固醇的氧化衍生物,具有不同于母体胆固醇的生物学特性。胆固醇过量在 AS 因果关系已得到充分证明,并且内源性促炎性氧甾醇与 AS 有关[2]。CH25H 表达和 25-HC 产生与器官或组织的炎症和免疫状况密切相关。在正常情况下,CH25H 在造血细胞、上皮细胞和内皮细胞(EC)、巨噬细胞和淋巴器官中低水平表达,25-HC 在血液和大多数组织中的水平较低甚至检测不到[1]。CH25H 在疾病环境中的多个组织(如肝脏、肺、结肠、肠道、脑、肾脏、脾脏、心脏、胸腺、皮肤和肌肉)中上调[2]。细胞内 25-HC 含量主要由 CH25H 活性决定;因此,CH25H 的调节在 25-HC 生产中非常重要。CH25H 是一种高度动态调节的酶,尤其是在炎症条件下[1]。CH25H 已被鉴定为干扰素(IFN)刺激的基因,并且 CH25H 的表达受到脂多糖(LPS)、IFN、LXR、病毒感染和 Toll 样受体(TLR)激活的强烈诱导,导致 25-HC 浓度升高[1]。表明 CH25H 的代谢和炎症途径之间存在联系。

2. CH25H 与胆固醇代谢

细胞胆固醇稳态对细胞存活至关重要,主要由甾醇调节因子结合蛋白(SREBP)和肝脏 X 受体(LXR)的调节,CH25H 和 25-HC 被认为是通过对 SREBP 和 LXR 的调节来维持胆固醇稳态的重要调节因子[3]。SREBP 促进 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR)的表达和随后的胆固醇合成[4],而 CH25H 将胆固醇转化为 25-HC,而 25-HC 已被证明通过抑制 SREBP 前体的蛋白水解对胆固醇合成具有负调控作用,阻止胆固醇合成所需的转录事件。而 25HC 本身可以激活 CH25H 表达,建立一个正反馈回路。25-HC 作为 LXR 的配体,可进入细胞核诱导 CH25H、ATP 结合盒转运蛋白 G1 (ABCG1)、ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1)、胆固醇磺基转移酶-2B1b (SULT2B1b)和干扰素 γ (IFN- γ)表达,活化的 IFN- γ 可通过反馈调节增强 CH25H 的表达[3],CH25H 增加随后促进 25-HC 的产生,这表明 25HC 不仅可以调节脂质代谢稳态,还可以通过 LXR 通路调节 IFN γ 介导的免疫反应[1]。另外,在胆固醇过高的情况下,25-HC 与跨膜 ER 蛋白 - 胰岛素诱导基因 2 (INSIG2)蛋白结合形成 SREBP/INSIG2/SCAP 复合物,这些复合物保留在 ER 上,不能转运到高尔基体,导致细胞内甾醇代谢失调[3]。在肝脏代谢方面,CH25H 缺乏减少了

LXR α 调节的胆固醇外排, 增加了 SREBP-2 介导的胆固醇的合成, 并增加了 NLRP3 炎症小体蛋白的表达[3]。炎症应激会破坏肝脏 SREBP-2 介导的 LDLR 和 HMG-CoA 还原酶反馈调节, 导致肝细胞中胆固醇积累加剧[4]。总之, 细胞内胆固醇的高浓度会增加 25-HC 的产生, 这反过来又通过两种不同的分子机制降低了 HMGCR 水平, 从而降低了胆固醇合成。通过阻断 SCAP/SREBP-2 通路, 25-HC 还阻断了 LDL 摄取[1]。因此, 增加 25-HC 合成导致胆固醇合成和摄取减少。产生的 25-HC 还可以通过抑制 SREBP 来增强 IL-8、IL-6 和巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)的表达并抑制 IL1- β 的产生[3]。但是值得注意的是过量的 25-HC 会对产生细胞毒性作用, 导致细胞凋亡或坏死过程死亡。不仅如此 25-HC 还会对血管壁产生促炎作用, 导致内皮功能障碍、氧化应激增加和促炎细胞因子产生。

3. CH25H 和 25-HC 与炎症反应

炎症反应毫无疑问是慢性疾病进展和并发症的主要驱动力。作为一种调节胆固醇代谢的关键因子, CH25H 和 25-HC 在炎症反应方面发挥了重要作用。既往研究表明 25-HC 可以促进炎症细胞因子的表达和合成, 这大部分密切依赖于 NF- κ B 和 ERK1/2 通路的激活[5] [6]。在流感感染模型中, 发现 CH25H 缺乏可以保护小鼠免受炎症诱导, 可能的机制是 25-HC 通过诱导转录因子激活蛋白-1 (AP-1)成分(Jun 原癌基因(JUN)和 FBJ 骨肉瘤癌基因(FOS))的募集以及 TLR 反应基因亚群的启动子放大炎症信号[7]。在一项动物研究中发现 25-HC 还可以通过激活类维生素 A 相关孤儿受体 α (ROR α)从而促进炎症介质的表达[8] Wang F 等人研究了视网膜诱导基因 I (RIG-I)信号在介导 AS 炎症中的作用, 发现 RIG-I 可以在巨噬细胞和 ECs 中诱导 25-HC, RIG-I 通过与下游分子线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)、转化生长因子 β 活化激酶 1(TAK-1)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK/ERK/P38/JNK), 结合来转导 25-HC 的信号, 从而激活转录因子如 NF- κ B 和 AP-1 的表达诱导 IL-8 的产生[9]。在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者中, CH25H 在肺泡巨噬细胞和肺泡细胞中的表达升高, 可能与中性粒细胞炎症相关, 但在这项研究中并未阐明 25-HC 诱导的中性粒细胞炎症的转录因子介导机制[10]。Russo L 等人在饮食诱导的肥胖模型中发现 CH25H 的整体缺乏可减少脂肪组织炎症, 还报道了 25-HC 水平与体重指数相关, 在该项研究中指出 CH25H 激活 LPS 经典促炎刺激途径促进 TNF- α 等基因的表达, 并且在脂肪细胞中诱导 IL6、IL1b 的表达[11]。Zhou S 等人在致病性分枝杆菌感染的小鼠模型中发现 CH25H 被诱导上调, 我们还发现在分枝杆菌感染期间 CH25H 的缺失减少了泡沫细胞的形成, 减轻了小鼠的病理反应, 表明 CH25H 在一定程度上可以参与泡沫细胞的形成[12]。以上研究均支持 25-HC 促进体内炎症的观点。

4. CH25H 和 25-HC 与细胞凋亡

25-HC 引起的 ER 应激似乎在这种氧甾醇介导的促进细胞凋亡作用中起关键作用。在一项动物实验中发现中性胆固醇酯水解酶 1 (Nceh1)缺乏会导致小鼠动脉粥样硬化病变的加速生长, 其潜在机制可能涉及 Nceh1 的缺陷增加了 25-HC 在 ER 中的积累而激活 ER 应激信号和细胞凋亡[13]。另有研究发现 25-HC 可能通过氧甾醇结合蛋白相关蛋白 8 (ORP8)诱导细胞的 ER 应激和细胞凋亡[14]。Zhong W 等人发现在巨噬细胞中, 氧甾醇结合蛋白相关蛋白 4L (ORP4L)共表达并与 G α q/11 和磷脂酶 C-(PLC-) β 3 形成复合物。ORP4L 促进 PLC β 3 激活、IP3 产生和 Ca²⁺从 ER 中释放。通过这种机制, ORP4L 通过 Ca²⁺介导的 c-AMP 反应元件结合蛋白转录调节维持抗凋亡 Bcl-XL 表达, 从而保护巨噬细胞免于细胞凋亡。然而, 过量的 25-HC 会将这些 ORP4L/G α q/11/PLC β 3 复合物分解, 从而降低 PLC β 3 活性、IP3 产生和 Ca²⁺释放, 导致巨噬细胞凋亡[15]。

5. CH25H 和 25-HC 与内皮功能障碍

内皮功能障碍也会影响 AS 的进展, 25-HC 在 ECs 中发挥多种作用, 包括促进炎症、增加氧化应激

和影响内皮屏障完整性[16][17]。25-HC 降低了 VE-钙粘蛋白水平和内皮完整性, 这种现象的可能机制之一是 Wnt/ β -catenin 信号传导[18]。在人脐血管内皮细胞(HUVEC)中, 25-HC 可以增加活性氧(ROS)的产生, 并诱导 DNA 单链断裂(SSB), 以及对嘌呤和嘧啶的氧化损伤来影响 ECs 损伤[17]。25-HC 可以通过解偶联和抑制内皮 NO 合酶(eNOS)活性以及诱导 ECs 凋亡来损害 ECs 的功能[16]。25-HC 还通过降低 Bcl-2 表达和增加裂解的 caspase-9 和裂解的 caspase-3 表达以及 caspase-3 活性来增强 ECs 凋亡[19]。

6. CH25H 与动脉粥样硬化

甾醇代谢和炎症通路之间的串扰已被证明会显著影响 AS 的发展。既往的研究发现 25-HC 在泡沫细胞形成中发挥作用, 并诱导人动脉粥样硬化斑块在单核细胞/巨噬细胞中分泌促炎细胞因子和趋化因子, IL-1、IL-6、IL-8、CCL5 和 M-CSF。CH25H 是促进巨噬细胞分化为泡沫细胞的关键参与者, 介导巨噬细胞中脂滴的积累以触发 AS 形成的开始[20]。25-HC 通过可以促进炎症细胞因子的产生、泡沫细胞的形成、增加基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达, 并通过氧化作用导致血管功能障碍[20][21]参与 AS 的发病机制。但 25-HC 在 AS 中的作用仍不清楚, 有研究表明 CH25H 缺乏加速了 AS, Krüppel 样因子 4 (KLF4) 反式激活 CH25H 和 LXR, 从而促进 ECs 与巨噬细胞之间的协同作用, 防止 AS 易感性[22]。但另一项得出结论指出通过 ATF3 介导的 CH25H 表达抑制降低 25-HC, 防止泡沫细胞形成和 AS, ATF3 缺陷小鼠由于 CH25H 表达增加而表现出 AS 病变的增强[20]。Canfrán-Duque A 等人研究发现 25-HC 在人类冠状动脉粥样硬化病变中积聚, 并且 CH25H 在斑块中的促炎性巨噬细胞中表达, 巨噬细胞衍生的 25-HC 可以通过自分泌和旁分泌作用加速 AS 进展, 促进斑块不稳定, 也可以放大载脂巨噬细胞的炎症反应并抑制 VSMCs 在斑块内的迁移, 还可以通过修饰质膜中可接近的胆固醇库来增强载脂巨噬细胞的炎症反应, 从而改变 Toll 样受体 4 (TLR4) 信号传导, 促进核因子- κ B (NF- κ B) 介导的促炎基因表达, 并增加细胞凋亡易感性, 在这项研究中指出这些作用独立于 25-HC 介导的 LXR 或 SREBP 转录活性的调节[23]。另外, 众所周知血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是一种血管活性肽激素, Ang II 产生过多可以对脉管系统产生不利影响, 在 VSMCs 中 Ang II 促进了 CH25H 的上调, 该过程主要依赖于 AT1R 和随后的 $G_{q/11}$ 激活以及 p38 MAPK 的参与, 表明 CH25H 参与了血管损伤的发病机制[24]。AS 斑块形成的另一个标志是 VSMCs 的表型改变和血管钙化, 而这些过程也可以由 25-HC 促进[24][25]。VSMCs 凋亡在症状斑块中很明显, 既往研究表明 25-HC 通过增加 Ca^{2+} 诱导细胞凋亡[26]。因此, CH25H 与 AS 和 CAD 中的作用值得进一步探讨。

7. 总结与展望

既往研究表明 CH25H 和 25-HC 作为调节脂质代谢的中间介质也参与了炎症反应, 这使得脂质代谢和炎症反应之间建立了密切的联系。大量基础研究和动物实验已经证实了 CH25H 与 AS 和 CAD 存在相关性, 因此 CH25H 可能成为 AS 的潜在生物标志物和治疗靶点。但是 CH25H 在 AS 中的作用机制很复杂, 目前还需要大量基础实验和动物研究来探索具体的影响机制。

参考文献

- [1] Zhao, J., Chen, J., Li, M., Chen, M. and Sun, C. (2020) Multifaceted Functions of CH25H and 25HC to Modulate the Lipid Metabolism, Immune Responses, and Broadly Antiviral Activities. *Viruses*, **12**, Article 727. <https://doi.org/10.3390/v12070727>
- [2] Zmysłowski, A. and Szterk, A. (2017) Current Knowledge on the Mechanism of Atherosclerosis and Pro-Atherosclerotic Properties of Oxysterols. *Lipids in Health and Disease*, **16**, Article No. 188. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0579-2>
- [3] Saito, H., Tachiura, W., Nishimura, M., Shimizu, M., Sato, R. and Yamauchi, Y. (2023) Hydroxylation Site-Specific and Production-Dependent Effects of Endogenous Oxysterols on Cholesterol Homeostasis: Implications for SREBP-2 and

- LXR. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article ID: 102733. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102733>
- [4] Zhao, L., Chen, Y., Tang, R., Chen, Y., Li, Q., Gong, J., *et al.* (2011) Inflammatory Stress Exacerbates Hepatic Cholesterol Accumulation via Increasing Cholesterol Uptake and De Novo Synthesis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**, 875-883. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06560.x>
- [5] Lemaire-Ewing, S., Berthier, A., Royer, M.C., Logette, E., Corcos, L., Bouchot, A., *et al.* (2008) 7 β -Hydroxycholesterol and 25-Hydroxycholesterol-Induced Interleukin-8 Secretion Involves a Calcium-Dependent Activation of C-Fos via the ERK1/2 Signaling Pathway in THP-1 Cells. *Cell Biology and Toxicology*, **25**, 127-139. <https://doi.org/10.1007/s10565-008-9063-0>
- [6] Pokharel, S.M., Shil, N.K., GC, J.B., Colburn, Z.T., Tsai, S., Segovia, J.A., *et al.* (2019) Integrin Activation by the Lipid Molecule 25-Hydroxycholesterol Induces a Proinflammatory Response. *Nature Communications*, **10**, Article No. 1482. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09453-x>
- [7] Gold, E.S., Diercks, A.H., Podolsky, I., Podyminogin, R.L., Askovich, P.S., Treuting, P.M., *et al.* (2014) 25-Hydroxycholesterol Acts as an Amplifier of Inflammatory Signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 10666-10671. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404271111>
- [8] Tran, T., Lee, G., Huh, Y.H., Chung, K., Lee, S.Y., Park, K.H., *et al.* (2023) Disruption of Cholesterol Homeostasis Triggers Periodontal Inflammation and Alveolar Bone Loss. *Experimental & Molecular Medicine*, **55**, 2553-2563. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01122-w>
- [9] Wang, F., Xia, W., Liu, F., Li, J., Wang, G. and Gu, J. (2011) Interferon Regulator Factor 1/Retinoic Inducible Gene I (IRF1/RIG-I) Axis Mediates 25-Hydroxycholesterol-Induced Interleukin-8 Production in Atherosclerosis. *Cardiovascular Research*, **93**, 190-199. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr260>
- [10] Sugiura, H., Koarai, A., Ichikawa, T., Minakata, Y., Matsunaga, K., Hirano, T., *et al.* (2012) Increased 25-Hydroxycholesterol Concentrations in the Lungs of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respirology*, **17**, 533-540. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02136.x>
- [11] Russo, L., Muir, L., Geletka, L., Delproposto, J., Baker, N., Flesher, C., *et al.* (2020) Cholesterol 25-Hydroxylase (CH25H) as a Promoter of Adipose Tissue Inflammation in Obesity and Diabetes. *Molecular Metabolism*, **39**, Article ID: 100983. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.100983>
- [12] Zhou, S., Zhang, D., Li, D., Wang, H., Ding, C., Song, J., *et al.* (2024) Pathogenic Mycobacterium Upregulates Cholesterol 25-Hydroxylase to Promote Granuloma Development via Foam Cell Formation. *iScience*, **27**, Article ID: 109204. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.109204>
- [13] Sekiya, M., Yamamuro, D., Ohshiro, T., Honda, A., Takahashi, M., Kumagai, M., *et al.* (2014) Absence of Nceh1 Augments 25-Hydroxycholesterol-Induced ER Stress and Apoptosis in Macrophages. *Journal of Lipid Research*, **55**, 2082-2092. <https://doi.org/10.1194/jlr.m050864>
- [14] Li, J., Zheng, X., Lou, N., Zhong, W. and Yan, D. (2016) Oxysterol Binding Protein-Related Protein 8 Mediates the Cytotoxicity of 25-Hydroxycholesterol. *Journal of Lipid Research*, **57**, 1845-1853. <https://doi.org/10.1194/jlr.m069906>
- [15] Zhong, W., Pan, G., Wang, L., Li, S., Ou, J., Xu, M., *et al.* (2016) ORP4L Facilitates Macrophage Survival via G-Protein-Coupled Signaling. *Circulation Research*, **119**, 1296-1312. <https://doi.org/10.1161/circresaha.116.309603>
- [16] Gorzelak-Pabiś, P., Broncel, M., Pawlos, A., Wojdan, K., Gajewski, A., Chałubiński, M., *et al.* (2022) Dabigatran: Its Protective Effect against Endothelial Cell Damage by Oxysterol. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **147**, Article ID: 112679. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112679>
- [17] Woźniak, E., Broncel, M., Bukowska, B. and Gorzelak-Pabiś, P. (2020) The Protective Effect of Dabigatran and Rivaroxaban on DNA Oxidative Changes in a Model of Vascular Endothelial Damage with Oxidized Cholesterol. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 1953. <https://doi.org/10.3390/ijms21061953>
- [18] Pawlos, A., Broncel, M., Woźniak, E., Markiewicz, Ł., Piastowska-Ciesielska, A. and Gorzelak-Pabiś, P. (2023) SGLT2 Inhibitors May Restore Endothelial Barrier Interrupted by 25-Hydroxycholesterol. *Molecules*, **28**, Article 1112. <https://doi.org/10.3390/molecules28031112>
- [19] Ou, Z., Chen, J., Dai, W., Liu, X., Yang, Y., Li, Y., *et al.* (2016) 25-Hydroxycholesterol Impairs Endothelial Function and Vasodilation by Uncoupling and Inhibiting Endothelial Nitric Oxide Synthase. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **311**, E781-E790. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00218.2016>
- [20] Gold, E.S., Ramsey, S.A., Sartain, M.J., Selinummi, J., Podolsky, I., Rodriguez, D.J., *et al.* (2012) ATF3 Protects against Atherosclerosis by Suppressing 25-Hydroxycholesterol-Induced Lipid Body Formation. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 807-817. <https://doi.org/10.1084/jem.20111202>
- [21] Poli, G., Biasi, F. and Leonarduzzi, G. (2013) Oxysterols in the Pathogenesis of Major Chronic Diseases. *Redox Biology*, **1**, 125-130. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2012.12.001>
- [22] Li, Z., Martin, M., Zhang, J., Huang, H., Bai, L., Zhang, J., *et al.* (2017) Krüppel-Like Factor 4 Regulation of Cholesterol-25-Hydroxylase and Liver X Receptor Mitigates Atherosclerosis Susceptibility. *Circulation*, **136**, 1315-1330.

-
- <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.027462>
- [23] Canfrán-Duque, A., Rotllán, N., Zhang, X., Andrés-Blasco, I., Thompson, B.M., Sun, J., *et al.* (2023) Macrophage-derived 25-Hydroxycholesterol Promotes Vascular Inflammation, Atherogenesis, and Lesion Remodeling. *Circulation*, **147**, 388-408. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.122.059062>
- [24] Kovács, K.B., Szalai, L., Szabó, P., Gém, J.B., Barsi, S., Szalai, B., *et al.* (2023) An Unexpected Enzyme in Vascular Smooth Muscle Cells: Angiotensin II Upregulates Cholesterol-25-Hydroxylase Gene Expression. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3968. <https://doi.org/10.3390/ijms24043968>
- [25] Dong, Q., Chen, Y., Liu, W., Liu, X., Chen, A., Yang, X., *et al.* (2020) 25-Hydroxycholesterol Promotes Vascular Calcification via Activation of Endoplasmic Reticulum Stress. *European Journal of Pharmacology*, **880**, Article ID: 173165. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173165>
- [26] Appukuttan, A., Kasseckert, S.A., Kumar, S., Reusch, H.P. and Ladilov, Y. (2013) Oxysterol-Induced Apoptosis of Smooth Muscle Cells Is under the Control of a Soluble Adenylyl Cyclase. *Cardiovascular Research*, **99**, 734-742. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt137>