

血管钙化与骨质疏松发病的共同危险因素

窦清惠¹ 吴卫东² 刘俊明³

中图分类号: R543.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)11-1004-06

摘要: 血管钙化是血管性疾病的主要危险因素,骨质疏松患者亦常伴有血管钙化。国内外的研究显示二者存在共同的机制及危险因素。促进血管钙化的因素包括血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病、肾功能衰竭等;阻止或延缓血管钙化的因素有:基质谷氨酰胺蛋白、骨保护素、骨桥蛋白、高密度脂蛋白以及血管活性因子等。本文二者的共同机制和危险因素进行综述,为二者的发病机制及防治研究提供进一步的理论依据。

关键词: 血管钙化; 骨质疏松; 危险因素

The common risk factors for angiosteosis and osteoporosis DOU Qinghui¹, WU Weidong², LIU Junming³. ¹Department of Dermatology, Xinjiang Productive and Constructive Corps Hospital; ²Xinjiang Eminnongjiushi Hospital; ³Department of Cardiology, Xinjiang Productive and Constructive Corps Hospital; Urumqi 830002, China

Corresponding author: WU Weidong, E-mail: WWDZXP@163.com

Abstract: Objective Angiosteosis is the major risk factor for vascular diseases. Osteoporosis patients often suffer from vascular calcification. Both domestic and international studies show that angiosteosis and osteoporosis share some common mechanisms and risk factors. Factors promoting vascular calcification include dyslipidemia, hypertension, smoking, diabetes, and renal failure. Factors preventing and delaying vascular calcification include matrix glutamic acid protein, osteoprotegerin, osteopontin, and high-density lipoprotein. This paper reviews the common mechanism and risk factors for both diseases, and offers theoretical evidence for further study on mechanism and prevention for angiosteosis and osteoporosis.

Key words: Angiosteosis; Osteoporosis; Risk factor

血管壁上钙过量沉积称为血管钙化。血管钙化是动脉粥样硬化、糖尿病、肾病、衰老、高血压等多种疾病的病理生理基础,是心血管疾病的主要危险因素。骨质疏松症是一种以骨量减少,骨的微结构退化,骨强度减低,脆性增加,骨折发生率增高为特征的系统性骨骼疾病。

两者均为老年性疾病,过去认为除了年龄差异外,二者没有质的联系,但是近年的研究已经改变了传统观念,近期的研究结果显示:动脉钙化和骨密度下降以及骨质疏松性骨折相关,骨质疏松与血管钙化之间存在密切的联系,而与年龄无关,很多疾病包括冠心病可能是骨质疏松的危险因素,促进骨质疏

松的发生、发展。骨质疏松和动脉硬化两者关系密切,即可互为因果,也可受某一共同因素的影响。无论老年或青年一旦发生动脉钙化则意味着发生骨质疏松以及骨质疏松性骨折的危险性增大,同时骨质疏松患者常伴有血管钙化。但是骨质疏松与动脉钙化相关联的共同机制尚不清楚。本文通过对骨质疏松及血管钙化的共同危险因素进行综述,为二者的发病机制及防治研究提供进一步的理论依据。

1 血管钙化的机制

1.1 血管钙化是老年化导致的血管退行性变化,多发生于大动脉和中动脉管壁的内膜和中膜

发生于血管内膜者,称为血管内膜性钙化,与动脉粥样硬化性病变更相关,主要发生于脂质条纹形成期,呈现为小而弥漫分布的羟基磷灰石晶体钙沉积,并形成与生理性骨发育类似的细胞内基质小泡;另一种钙化发生于血管中膜,称为血管中膜性钙化,

作者单位: 830002 新疆乌鲁木齐, 1. 窦清惠, 新疆生产建设兵团医院 皮肤科; 2. 新疆额敏农九师医院; 3. 新疆生产建设兵团医院 心内科

通讯作者: 吴卫东 新疆额敏农九师医院, Email: wwdzxp@163.com

它独立于动脉粥样硬化病变存在,主要发生于衰老、糖尿病和尿毒症等病理状态下的血管。血管钙化增加了血管的硬度,降低了血管的顺应性,增加自发的斑块和血管破裂、以及动脉瘤形成的危险,易导致心肌缺血、左心室肥大、心力衰竭和中风等心血管事件的发生,是冠心病,中风和外周血管病等的主要危险因素之一。80%的血管损伤和90%的冠状动脉疾病的患者伴有血管钙化,导致动脉粥样硬化的危险因素如血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病、肾功能衰竭等均促进动脉钙化发病。青年血管钙化患者的发病以糖尿病患者多见,而老年患者以血脂异常居多。有学者认为动脉钙化程度是预测Ⅱ型胰岛素非依赖性糖尿病患者心血管死亡率的最佳指标。因此我们推测血管钙化与骨代谢异常的共同机制可能包括:首先是血管平滑肌细胞转化成为成骨样细胞;继之成骨样细胞产生胶原和非胶原的基质蛋白,它们成为随后发生矿化的核心;最后当促进钙化的动力超过矿化抑制剂的作用,核心便开始矿化。

1.2 血管钙化的形成类似于骨发生过程

既往认为血管钙化是钙磷代谢失衡所致的钙盐沉积于细胞和组织间的被动过程;作为与衰老伴行的退行性病变是血管老化的标志。近年血管钙化的细胞分子机制研究结果表明,血管钙化形成过程是一个与骨发育相似的主动的、可预防和可逆转的高度可调控的生物学过程。血管的管壁细胞包括管周细胞、成纤维细胞、内皮细胞、肥大细胞、吞噬细胞、尤其是血管平滑肌细胞(VSMCs)在诱导条件下(炎症因子、转化生长因子- β , 25-羟化胆固醇和高密度脂蛋白等)均可转变为具有合成和分泌功能的成骨细胞样表型,能合成和分泌多种骨形成蛋白如碱性磷酸酶、骨形态发生蛋白、骨桥蛋白(OPN)、骨连接素和骨钙蛋白等,在细胞外基质或胞质中形成钙结节。在啮齿类动物,至少3个条件是骨质疏松和血管钙化共存的前提:成骨抑制因子缺乏,饮食中必需脂肪酸的缺乏和高脂血症。老年血管钙化患者,慢性肾功能衰竭进行肾透析以及接受维生素D和華法林治疗的患者常并存骨质疏松症。晚期肾脏疾病血管钙化的发生与继发的甲状旁腺功能亢进,钙磷代谢紊乱以及维生素D和華法林的治疗有关(華法林是一种广泛应用的抗凝剂,它可以阻断依赖维生素K的羧化反应,因而阻断了两种参与组织矿质化的蛋白质如骨钙素和基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(MGP)的功能)。目前有证据表明MGP结合并抑制骨形成蛋白-2(BMP-2)的功能。因此在缺乏

MGP的大鼠,BMP-2的活性得到发挥,高活性BMP-2可以诱导血管中膜细胞向成骨细胞分化,导致细胞表型的转变。

微血管周细胞位于微血管基底膜内皮周围,是成体组织中极少数仍保持多能性的细胞,是多种间充质细胞,如成骨细胞和平滑肌细胞的来源,体外表现成骨细胞特点,分泌骨基质。微血管周细胞单克隆抗体3G5可从牛动脉平滑肌细胞(BASMC)中分离到一类细胞亚群,它们可产生钙化结节导致自发性钙化,称为钙化血管细胞(CVC),主要存在于内膜中。这类细胞比正常BASMC大而呈星状,表达 α -平滑肌肌动蛋白(actin)和 β -非平滑肌actin,分泌多种细胞外成分,与微血管周细胞相似。CVC是周细胞向成骨细胞转化的中间环节,CVC与成骨细胞的共同点是质膜上都表达碱性磷酸酶,分泌I型胶原、骨桥蛋白、骨钙蛋白和骨连蛋白,因此特定血管平滑肌细胞亚群在刺激下由收缩型变为分泌型,呈现成骨细胞表型,是血管钙化形成的基础。这类细胞对生长因子敏感,可迁移、分裂、合成胞外基质,刺激主要来源于侵入血管壁的单核-巨噬细胞分泌的细胞因子或被损伤激活的血小板,转化生长因子- β 、25-羟化胆固醇促进其钙化。CVC还在粥样硬化和动脉再狭窄损伤中起关键作用。此外,血管的平滑肌细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞和肥大细胞亦可在氧化脂质、炎症和机械损伤等刺激后被活化为成骨细胞样表型,局部骨基质成纤维细胞有利于骨生长、骨折后的修复,然而在血管瓣膜和动脉,血管肌成纤维细胞则导致心血管的钙化。

1.3 钙代谢异常

来自于骨组织的钙离子作为动脉粥样硬化形成的关键沉着于动脉中膜成为动脉硬化的组成成分之一。在骨内存在着骨吸收和骨形成两种过程,骨吸收过程中,钙离子从骨内向细胞外液移动;骨形成过程中,钙离子从细胞外液移向骨内,血中钙离子浓度受各种激素的调节而被控制在一定水平。有学者认为骨质疏松和动脉钙化是体内钙平衡遭到破坏,钙在体液因子的作用下大量从骨释放随血液循环沉积在血管和心瓣膜等处。钙离子对动脉的各种功能有重要的作用,它可增加内皮细胞的通透性,促进动脉中膜细胞或巨噬细胞向内膜移动,促进内皮细胞增值,促进中膜细胞分泌胶原或弹性硬蛋白,促进脂蛋白进入细胞内等。另外,钙离子是内皮细胞迟缓、与收缩有关的细胞运动、脂蛋白与细胞膜受体结合等所必需的,故钙离子在血管壁的过剩是引起内皮细

胞损害的原因。

2 相关生化因子

2.1 OPG/RANK

OPG 是一种可抑制破骨细胞(OC)形成的分泌型糖蛋白,属可溶性肿瘤坏死因子受体,主要有组织中的平滑肌细胞和血管内皮细胞生成,在心血管系统、骨、肾脏、肺等多种组织中均有表达,可阻止 OC 终末分化、抑制成熟的 OC 的功能,诱导 OC 的凋亡,降低血钙,上调骨密度。在 OC 分化的微环境中,OPG 由成骨细胞/基质细胞分泌,与其表面的高亲和位点结合,抑制破骨细胞的形成,属破骨细胞分化的负性调节因子。

RANKL 属肿瘤坏死因子受体配体超家族成员,以可溶性的蛋白水解形式释放出来,在单核/巨噬细胞、OB、骨髓干细胞、T、B 淋巴细胞中均有表达。RANK 是 RANKL 发挥促 OC 分化作用的唯一靶信号受体,其主要功能是在 OC 及其祖细胞表面与 RANKL 结合,直接促进 OC 的分化,活化,成熟及阻止 OC 凋亡。RANK 基因缺损的小鼠,表现为 OC 障碍,出现严重的骨质疏松症,而 RANK 过度表达,则出现 OC 数量明显增加,骨吸收加快。在 OB 上细胞内细胞黏附分子-1(ICAM)诱导 RANK 的 mRNA 的表达,同时减少胶原蛋白-1 的 mRNA 表达从而降低 OB 的活性,刺激可溶性的胞间 ICAM 的前 OC 诱导可溶性 OC 的活性增加。这一研究表明 RANK 在骨的动力平衡过程中起双重作用,即增加 OC 活性降低 OB 的代谢活性。

在生理和病理情况下,OB/ST 细胞表面表达的 RANKL 和巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)一起促进单核细胞向破骨细胞分化成熟,OPG 作为受体,能够阻断 RANKL 和 RANK 的结合,抑制破骨细胞分化,使骨吸收减少,骨量增加。实验发现 OPG 转基因(OPG +/+)小鼠血中 OPG 水平升高,伴之全身骨量增加,破骨细胞数量减少可能是骨量增加的主要原因;而 OPG 基因剔除小鼠不仅出现破骨细胞数量增加,严重骨质疏松表现外,还同时伴有多发性主动脉和肾动脉钙化,且动物模型血管受累的部位与动脉钙化患者血管钙化的部位非常一致。小鼠体内 OPG/RANKL 之间的比率失衡可引起骨量流失和骨质疏松,OPG 基因剔除小鼠血清钙磷浓度和野生型小鼠比较没有明显差别,这表明小鼠动脉钙化的主要原因并非钙磷代谢异常。此后实验发现将 OPG 基因剔除小鼠与 OPG 转基因鼠杂交则完全阻

止了主动脉钙化和骨质疏松的发生,提示 OPG 在血管钙化和骨质疏松症中的关键作用。

Browner 等对 490 例绝经后妇女的前瞻性调查发现,糖尿病患者的 OPG 水平比非糖尿病患者高 30%,并与心血管死亡率增加有关。在 OPG 相对较高的 1/5 病人中,其心血管死亡率的相对危险度增加了四倍,这个结果说明了 OPG 在动脉钙化、粥样硬化情况下的代偿性自身防御机制。其研究亦支持 OPG 可能是联系骨质疏松和动脉粥样硬化的重要因素。

2.2 Klotho

Klotho 是一种肽类激素,Klotho 有抗氧化、保护内皮细胞抗凋亡的作用,是血管形成和发生中不可缺少的因素。通过与细胞表面受体结合,抑制酪氨酸磷酸化而发挥作用。Klotho 基因敲除的小鼠生命周期缩短,表现为进行性加重的动脉中层钙化和严重的骨质疏松,当通过转基因使敲除小鼠过表达 Klotho,这些骨和血管的症状却能得到缓解。组织形态学分析显示 Klotho 基因敲除小鼠成骨细胞前体减少、骨基质形成数量减少、破骨细胞形成亦减少,且骨保护蛋白 OPG 表达上调,为骨质疏松低转化型。在日本绝经后女性研究中发现 Klotho 启动子区域的 G395A 的多态性同时也是冠状动脉疾病的高危因素,由此提示 Klotho 基因多态性可能是骨质疏松和血管钙化的共同遗传学基础。

2.3 OPN

骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)属多功能的分泌型钙结合磷酸化糖蛋白,是一种介导细胞-细胞和细胞-基质之间相互作用的蛋白,最早从骨基质中分离出来,是主要的骨非胶原基质蛋白,能与组织中的羟磷灰石紧密结合,参与调节骨钙的沉积;促进骨吸收,其过度表达可能通过抑制具有增强钙化和骨形成作用的 BMP-2(骨形成蛋白-2)减少骨的矿化。差异显示技术表明骨桥蛋白是血管平滑肌细胞表型转化的标志基因,其表达决定了血管平滑肌细胞的表型;动物研究发现 OPN 缺乏的卵巢切除小鼠骨量丢失严重,可能是由于细胞表面的 $\alpha v \beta$ 整合蛋白和 CD44(破骨细胞连接到骨所必需的一种透明质酸受体)活性受损导致破骨细胞功能改变,从而使骨吸收降低。OPN 也存在于动脉壁中,是人体血管细胞外基质的主要成分,在血管损伤后新生内膜中的表达明显上调,而且能促进血管平滑肌细胞和外膜细胞的增殖、迁移。但 OPN 对动脉壁钙化是起促进作用还是起限制作用尚未明了。骨桥蛋白反义核苷酸

通过阻止血管平滑肌细胞由 G0/G1 期向 S 期推进,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖,进而抑制血管内膜增生。在临床研究发现冠状动脉疾病者的钙化动脉硬化斑块中存在高浓度的 OPN,可能是 OPN 的代偿性升高,该结果进一步支持 OPN 在血管钙化过程中发挥作用。

2.4 MGP

γ -羧基谷氨酸基质蛋白(Matrix G, la-proteins, MGP)是矿物结合蛋白家族的一部分,包括鲑鱼降钙素(osteocalcin, OCN)在内,其结构中均含有 γ -羧基谷氨酸残基。体内 Mgp 形成过程中维生素 K 起了关键作用,属维生素 K 依赖性蛋白,存在于骨骼、软骨、心脏、肾脏等组织中,是谷氨酸羧化酶的辅酶,可帮助谷氨酸向 γ -羧基谷氨酸(Gla)转化, Gla 残基结合钙后转化为羟基磷灰石晶体,可抑制钙离子在软骨、血管壁和其他软组织发生异常沉积的作用, MGP 的水平越高,则它抑制钙离子异常沉积的作用越强。临床研究显示应用维生素 K 可延缓绝经后女性股骨颈骨量的丢失。另一项研究到绝经后女性维生素 K 低下与骨量减少和腹主动脉粥样硬化钙化有关,在老龄鼠的钙化斑块中可以分离出未羧基化的 MGP。

动物试验显示 Map 基因断裂小鼠在出生后 2 月内即出现严重弥漫性主动脉钙化及主动脉分支破裂出血,从而导致死亡;在骨髓板处亦发生钙化,引起软骨细胞功能障碍,体型矮小,骨量减少并易骨折。在 MGP 缺失或 MGP 未羧基化的情况下, BMP(骨形成蛋白)释放增多引起成骨增加,故推测 MGP 可能通过减少 BMP 来抑制骨和血管的钙化。其他的研究亦支持动脉钙化的多种因素均可通过 MGP 进行调控,如维生素缺乏、MGP 抑制因子释放、BMP-2 的促矿化作用增加等的研究结论。已知维生素 K 依赖蛋白中骨钙素和 MGP 是潜在矿化抑制剂。因此,血管壁局部维生素 K 缺乏可导致骨钙素和 MGP 的非羧基化(非功能性的)形式,从而加速钙盐的沉积。最近,一些研究显示,局部钙浓度或钙盐的高沉积和沉淀将促进 MGP 的合成,可能是为了减少钙化和组织破坏。因此可以推测高水平的循环 MGP 在血管系统中表达并在血管钙化过程中发挥作用的诸多成分,为动脉粥样硬化和骨质疏松发病的生物学基础。

2.5 BMP

骨形成蛋白(Bone morphogenetic proteins, BMP)

除 BMP-1 外构成一个结构和功能相似的多肽因子家族,同属于转化生长因子 β (Transforming growth factor β , TGF β)超家族的成员。骨形成蛋白调节学说认为血管损伤,动脉粥样硬化,以及心脏瓣膜钙化,均含有基质囊泡和骨的所有关键成分,主要有(1)骨形成蛋白:BMPs 是诱导骨和软骨生成的有效的重要的生长因子,在骨形成中具有重要作用,发育中的主动脉和钙化动脉粥样硬化损伤的内皮细胞有 BMPs 的表达;(2)I 型胶原:I 型胶原可促进单核细胞向巨噬细胞转化,导致脂类摄取增加和金属蛋白酶合成。对钙化 I 型胶原使结节形成加速,钙侵入增加,碱性磷酸酶活性增加而加速钙化;(3)BMP 是一种重要的促进血管钙化因素,是一种高效的骨诱导因子,具有控制多种细胞分化的生物学活性,具有诱导成骨与促进成骨细胞分化的能力,主要诱导血管周围游离和未分化的间质细胞和纤维细胞转化为不可逆的骨系细胞,促进骨折愈合,产生软骨和骨组织。BMP-2、BMP-7 可刺激人类的成骨细胞分化。BMP-2 被称为是血管钙化的促动剂,其促细胞分化作用主要是通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 信号通路上调 Runx2 基因的表达和碱性磷酸酶的活性,体外研究显示 Runx2 是骨形成的关键基因,也是成骨细胞形成最早的、最具特异性的指示器。基因的上调出现于体内血管钙化区域,剔除 Runx2 基因可明显降低碱性磷酸酶的活性及降钙素的表达,在钙化过程中, BMP-2 的分泌逐渐增多,而碱性磷酸酶能水解有机磷酸酶,使局部磷酸盐浓度升高,破坏钙化抑制剂,从而启动钙化。此外, BMP-2 通过软骨内骨化即 BMP-2-chf1 信号通路和膜内钙化即 BMP-2-MSX2 信号通路实现血管钙化。BMP 与 MGP 等其它抑制因子的失活物组成复合物从而促进血管钙化。已有实验表明,重组的 BMP-2、BMP-4 可引起异位钙化,而将 BMP-2 注入皮下组织可引起该部位异位钙化,在体外培养的异位组织中加入 BMP-2 能增加其钙化程度,并且促进钙化细胞的骨性分化。BMP-2 也能抵消内皮细胞具有的抑制体外钙化细胞形成钙化结节的作用。

BMP-7 在胚胎时期与肾、骨和眼的发生密切相关,在成人主要表达于肾脏,抑制肾小管上皮细胞转化生长因子 β 及其 II 型受体表达。在血管壁存在类成骨细胞,并可能来源于 VSMC, BMP-7 可抑制平滑肌细胞的增殖,并能在体内和体外保持 VSMC 的表型,因此有专家推测慢性肾衰竭患者的血管钙化可能与 BMP-7 的缺失有关。

2.6 TGF- β

转化生长因子 β (Transforming growth factor β , TGF- β) 是一组多功能的多肽类生长因子,可由多种细胞分泌,身体多种组织中均被检测到,通过细胞表面的受体信号转导途径发挥其生物学作用,参与许多重要的生理和病理过程。

TGF- β 是由两个结构相同或相似分子量为 12.5 KD 的亚单位通过二硫键连接而成的碱性蛋白质。TGF- β 生物学作用包括:刺激软骨、骨和性器官形成;在血管形成中起决定作用;抑制上皮生长等。而生长抑制是 TGF- β 特有的性质,TGF- β 对大多数细胞的增殖具有抑制作用。

单核细胞起源的巨噬细胞在动脉粥样硬化斑块中含量丰富,巨噬细胞活化后能分泌基质金属蛋白酶和各种细胞因子,从而对斑块的形成和稳定性造成影响。研究发现 TGF- β 可抑制平滑肌细胞和内皮细胞的增殖和迁移,采用 TGF β_1 、 β_2 、 β_3 的中和抗体阻断 TGF- β 的信号转导,可以加速载脂蛋白 E (Apo-E) 缺陷小鼠动脉粥样硬化的发展。在小鼠 TGF- β 减少高密度脂蛋白 (HDL) 与巨噬细胞和泡沫细胞结合,抑制巨噬细胞吞噬极低密度脂蛋白 (VLDL) 残体或氧化的 VLDL 残体,从而发挥对动脉粥样硬化的保护作用。研究发现动脉粥样硬化患者血清中 TGF- β 的水平较正常水平低,这可能与 Apo-A 的作用有关。在小鼠体内,Apo-A 的表达抑制了 TGF- β 的蛋白水解活化,导致 TGF- β 的活化障碍,从而促进了平滑肌细胞的增殖和随后的脂肪性损伤的发展。另外,在动脉粥样硬化损伤处的克隆化细胞群中发现了 TGF- β II 型受体基因突变或 TGF- β II 型受体分子表达水平降低。以上证据说明 TGF- β 抑制动脉内膜的粥样硬化,进而抑制钙化。

TGF- β 对血管平滑肌细胞 (VSMC) 有促进增殖,抑制凋亡及促进胶原合成的作用。VSMC 合成的 I 型胶原可以促进钙化细胞的钙化。实验证实 TGF- β 可增加体外钙化模型中钙的沉积量,其作用随时间的延长而增加,并持续整个钙化过程;表明 TGF- β 可促进钙化 VSMCs 的钙化过程。TGF- β 的促钙化作用可能与其作用于钙化中具有成骨细胞特性的细胞有关,而非钙化的启动因素。TGF- β 有明显的促进成骨细胞的矿化作用,其对钙化血管模型中的 VSMC 的作用与对成骨细胞的作用相似。在动脉粥样硬化的血管组织中,有些细胞具有向成骨细胞分化的能力,如内膜下的巨噬细胞、肥大细胞及中膜中的钙化血管细胞,他们可以在某种条件下发生

自身钙化,并分泌特征性的骨基质蛋白。这些细胞的存在可能成为 TGF- β 促进动脉钙化基础作用。另外,TGF- β 可能通过调节一些骨化调节因子来影响血管的钙化。比如 TGF- β 可以增强骨保护素 (OPG) 的表达,而 OPG 具有抑制破骨细胞分化成熟,诱导破骨细胞凋亡的作用。OPG 基因缺乏的小鼠会发生严重的骨质疏松和主动脉、肾动脉中层钙化,OPG 基因的恢复能预防骨质疏松和血管钙化。在细胞外基质 (ECM) 降解过程中起主要作用的为基质金属蛋白酶 (MMPs) 和纤溶酶,TGF- β_1 可以通过抑制基质金属蛋白酶 (MMPs) 的表达和促进金属蛋白酶组织抑制剂 (TIMPs) 的合成来抑制 ECM 降解,从而促进钙化。但也有相反的意见,有文献报道 MMPs 在血管中层钙化中起着关键性作用,抑制 MMPs 的活性能减少动脉壁的钙沉积。TGF- β 在体内对血管钙化的影响究竟如何还存在争议,尚需进一步的研究。

血管钙化是心血管疾病的有力预测标记,是动脉粥样硬化和炎症的被动的、退行性变的终末期改变,血管钙化是一个类似于骨形成的可调节的主动过程,可能有骨相关蛋白涉及血管钙化的发生、发展。进一步研究血管钙化与骨质疏松的关系能为动脉钙化的检测、预防和治疗提供新的方法和思路,从而通过干预动脉钙化为有效的临床治疗提供进一步的理论依据。

【参 考 文 献】

- [1] Watson, KE. Pathophysiology of coronary calcification. *J Cardiovasc Risk*, 2000, 7: 93-97.
- [2] Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*, 2009 Sep, 15 (9): 405-416.
- [3] Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *J Am Coll Nutr*, 2010 Sep; 7(9): 528-536.
- [4] Brancaccio D, Bellasi A, et al. Arterial accelerated aging in dialysis patients: the clinical impact of vascular calcification. *Am J Kidney Dis*, 2009 Jul, 7(3): 374-380.
- [5] Papadopoulou AE, Klonaris CN, Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature. *Histol Histopathol*, 2008 Apr, 23(4): 497-506.
- [6] Tran N, Webster TJ. Increased Osteoblast Functions in the Presence of Hydroxyapatite Coated Iron Oxide Nanoparticles. *Acta Biomater*, 2010 Oct 8.
- [7] Bashir A, Mak YT, Sankaralingam S, et al. Changes in RANKL/OPG/RANK gene expression in peripheral mononuclear cells following treatment with estrogen or raloxifene. *Steroids*, 2005 Dec 1, 70(13): 847-855.

- [8] Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NF κ B ligand and tumor necrosis factor- α in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone*, 2002 Feb, 30(2): 340-346.
- [9] Tomiyama K, Maeda R, et al. Relevant use of Klotho in FGF19 subfamily signaling system *in vivo*, 2010 Jan 26, 107 (4): 1666-1671.
- [10] Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev*, 2009 Jan, 8(1): 43-51.
- [11] Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol*, 2007 Jul, 194(1): 1-10.
- [12] Tintut Y, Abedin M, Cho J, et al Regulation of RANKL-induced osteoclastic differentiation by vascular cells. *J Mol Cell Cardiol*, 2005 Aug, 39(2): 389-393.
- [13] Scatena M, Liaw L, Giachelli CM. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007 Nov, 27(11): 2302-2309
- [14] Phan O, Ivanovski O, Nikolov IG Effect of oral calcium carbonate on aortic calcification in apolipoprotein E-deficient (apoE $^{-/-}$) mice with chronic renal failure, *Nephrol Dial Transplant*, 2008 Jan, 23(1): 82-90.
- [15] Koos R, Krueger T, Westenfeld R, et. al Relation of circulating Matrix Gla-Protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost*, 2009 Apr, 101(4): 706-713.
- [16] Osako MK, Nakagami H et al Estrogen inhibits vascular calcification via vascular RANKL system: common mechanism of osteoporosis and vascular calcification. *Circ Res*, 2010 Aug 20, 107(4): 466-475.
- [17] Ishiyama M, Suzuki E, Associations of coronary artery calcification and carotid intima-media thickness with plasma concentrations of vascular calcification inhibitors in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009 Aug, 85(2): 189-196.
- [18] Tanaka K. Clinical significance of close relationship between bone and vasculature *Clin Calcium*, 2001 Apr, 11(4): 392-396.
- [19] Kim JG, Ku SY, Lee DO, et al. Relationship of osteocalcin and matrix Gla protein gene polymorphisms to serum osteocalcin levels and bone mineral density in postmenopausal Korean women. *Menopause*, 2006 May-Jun, 13(3): 467-473.
- [20] Choi BC, Vilahur G, et al Selective estrogen receptor modulation influences atherosclerotic plaque composition in a rabbit menopause model. *Atherosclerosis*, 2008 Nov, 201(1): 76-84.
- [21] Maeda T, Matsunuma A, et al. Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem*, 2004 Jun 1, 92(3): 458-71.
- [22] Eijken M, Swagemakers S et. al The activin A-follistatin system: potent regulator of human extracellular matrix mineralization. *FASEB J*, 2007 Sep, 21(11): 2949-2960.
- [23] Maeda T, Matsunuma A, et al Induction of osteoblast differentiation indices by statins in MC3T3-E1 cells. *J Cell Biochem*, 2004 Jun 1; 92(3): 458-471.
- [24] Bostrom K. Insights into the mechanism of vascular calcification [J]. *Am J Car-Diol*, 2001, 88 (2 suppl 1): 20-22.
- [25] Parhami F, Tintut Y, Patel J K, et al. Regulation of vascular calcification in Atherosclerosis. *Z Kardiol*, 2001, 90 (suppl 3): 27-30.
- [26] Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, et al Association of bone mineral density with polymorphism of the human matrix Gla protein locus in elderly women. *J Bone Miner Metab*, 2000; 18(1): 27-30.
- [27] Kinoshita H, Nakagawa K. et al A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone*, 2007 Feb, 40(2): 451-456.
- [28] Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. The role of apoptosis in the initiation of vascular calcification. *Z Kardiol*, 2001, 90 (suppl 3): 43-46.
- [29] Chang SC, Lin TM, et al. Large-scale bicortical skull bone regeneration using ex vivo replication-defective adenoviral-mediated bone morphogenetic protein-2 gene-transferred bone marrow stromal cells and composite biomaterials. *Neurosurgery*, 2009 Dec, 65(6): 75-81.
- [30] Sotillo Rodriguez JE, Mansky KC, et al, Gopalakrishnan R Enhanced osteoclastogenesis causes osteopenia in twisted gastrulation-deficient mice through increased BMP signaling. *J Bone Miner Res*, 2009 Nov, 24(11): 1917-1926.
- [31] Aranami F, Segawa H Fibroblast growth factor 23 mediates the phosphaturic actions of cadmium. *J Med Invest*, 2010 Feb, 57(1-2): 95-108.
- [32] Murata M, Miwa Y, Sato I. Expression of respiratory chain enzyme mRNA and the morphological properties of mitochondria in the masseter muscles of klotho mutant mice. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 2009 Nov, 86(3): 93-103.

(收稿日期: 2011-09-07)

血管钙化与骨质疏松发病的共同危险因素

作者: [窦清惠](#), [吴卫东](#), [刘俊明](#), [DOU Qinghui](#), [WU Weidong](#), [LIU Junming](#)

作者单位: [窦清惠, DOU Qinghui \(830002新疆乌鲁木齐, 窦清惠, 新疆生产建设兵团医院皮肤科\)](#), [吴卫东, WU Weidong \(新疆额敏农九师医院, 新疆乌鲁木齐, 830002\)](#), [刘俊明, LIU Junming \(新疆生产建设兵团医院心内科, 新疆乌鲁木齐, 830002\)](#)

刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)

年, 卷(期): 2011, 17(11)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201111017.aspx