

糖尿病与血管钙化

周业波, 陆峥飞 综述, 齐永芬 审校

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京市 100191)

[关键词] 糖尿病; 血管钙化; 高糖血症; 高胰岛素血症

[摘要] 糖尿病病人广泛存在血管钙化, 包括血管内膜钙化和中膜钙化。血管钙化是糖尿病病人心血管疾病发病率和死亡率的主要独立危险因素。血糖升高及糖基化终末产物增加、高胰岛素血症、氧化应激、脂质代谢紊乱、炎症、细胞凋亡和骨调节蛋白表达异常等是糖尿病患者易诱发血管钙化的主要因素, 与血管钙化的发生发展密切相关。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

糖尿病病人发生动脉钙化指数显著高于非糖尿病病人。目前血管钙化被认为是糖尿病病人心血管疾病发病率和死亡率的主要独立危险因素。糖尿病病人血管钙化包括血管内膜钙化和中膜钙化, 内膜钙化主要与动脉粥样硬化病变相关, 糖尿病病人可伴有严重的冠状动脉钙化, 属于典型的内膜钙化。中膜钙化主要发生在大动脉无炎性细胞浸润和脂质沉积的环境中, 或由内膜钙化累及中膜发展为中膜钙化, 其程度是预测 2 型胰岛素非依赖性糖尿病患者心血管事件死亡率、脑卒中、截肢的最佳指标。临床研究和流行病学调查均显示, 钙化与动脉粥样硬化、糖尿病、心力衰竭等预后密切相关。糖尿病可伴有高糖血症及其糖基化终末产物 (advanced glycation endproducts, AGE) 的增加、高胰岛素血症、氧化应激、脂质代谢紊乱、炎症、细胞凋亡、骨调节蛋白表达异常、血管局部自分泌和旁分泌紊乱等。其中, 高糖血症、高胰岛素血症、氧化应激、脂质代谢紊乱和炎症是诱发糖尿病状态下血管钙化发生的主要因素, 并在体外研究得到证实。此外, 遗传因素以及各因素间相互作用也与血管钙化的发生发展密切相关。本文着重对糖尿病状态下易影响血管钙化发生发展的因素及某些因素的作用机制进行综述。

1 血管钙化的组织学改变

既往认为血管钙化是由于身体钙磷代谢失衡, 导致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。近年来血管影像学 and 细胞生物学研究表明血管钙化的形成过程是一个与骨发育相似的主动的、高度可调控的生物学过程^[1], 也是一个多病因、多途径、

多种机制参与的复杂过程, 如调控血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 向成骨细胞/软骨细胞表型分化的因素失衡、氧化应激、炎症、细胞凋亡、骨调节蛋白表达异常、高钙血症、高磷血症、脂蛋白代谢紊乱等都可以参与血管钙化的发生发展, 血管钙化特征是: 血管局部钙磷乘积的增加, 基质囊泡的出现, 细胞内碱性磷酸酶表达和活性均增加, 各种与骨分化相关蛋白 (骨桥蛋白, 骨钙素, 基质 Gla 蛋白等) 的改变, 以及血管细胞发生成骨样细胞或软骨样细胞表型转化等。但血管钙化的确切机制还不清楚, 目前认为参与血管钙化形成的机制主要有: (1) 血管壁参与成骨作用因子的激活; (2) 抑制成骨作用因子的丢失; (3) 骨代谢异常; (4) 矿物质代谢的紊乱^[2]。机制的不明确导致临床上仍然缺乏有效防治血管钙化的方案和措施。

2 糖尿病状态下血管钙化的特点

糖尿病血管内膜钙化与高脂血症和动脉粥样硬化相关, 主要发生于脂质条纹形成期, 表现为小而弥散分布的羟基磷灰石晶体沉积, 并形成与生理性骨发育类似的细胞内基质小泡。糖尿病是影响冠状动脉钙化常见的和主要的危险因素, 糖尿病病人发生冠状动脉钙化比非糖尿病病人显著增加, 属于典型的内膜钙化^[3]。内膜钙化的形成主要与炎症细胞、炎症细胞释放的因子、脂质紊乱、细胞凋亡、氧化应激以及 VSMC 向内膜迁移增殖并发生表型转化等因素有关。内膜钙化也可以累及中膜发展为中膜钙化。糖尿病中膜钙化又称 Mönckeberg 钙化, 其主要特点是在无炎性细胞浸润及脂质沉积的环境中, 动脉中膜的弹力层出现线性沉积的羟基磷灰石晶体, 也可广泛见于健康老年人下肢周围血管, 尿毒症和慢性肾病患者。中膜钙化 (糖尿病病人下肢动脉钙化) 可以预测内膜钙化/冠状动脉钙化的发生。中膜钙化的发生主要与 VSMC 的表型转换、骨调节蛋白表达及其参与的钙化调节有关。但血管钙化的发生确切机制目前仍不清楚。多因素回归分析显示血糖控制程度决定糖尿病患者血管钙化的发生和发展, 并且糖化血红蛋白值 (hemoglobin A1c, HbA1c) 每增加 1%, 发生钙化的风险就增加 2.1 倍^[4]。糖

[收稿日期] 2009-01-09 [修回日期] 2009-03-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (30470693, 30871013) 和教育部新世纪优秀人才基金项目 (NCET20520016)。

[作者简介] 周业波, 博士研究生, 研究方向为糖尿病与血管钙化, 联系电话为 010-82802851, E-mail 为 zhouyebol11@yahoo.com.cn。陆峥飞, 博士研究生, 研究方向为心血管活性肽与心血管疾病, E-mail 为 lubinx@163.com。通讯作者齐永芬, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管活性肽与心血管疾病, 联系电话为 010-82802851, E-mail 为 yongfenq@163.com。

尿病血管病变主要集中在心脏、肾脏、下肢、视网膜等处的小动脉,钙化增加了血管硬度、降低了血管顺应性,是冠心病、脑卒中和外周血管病等的主要危险因素之一,并且有学者认为动脉钙化程度尤其是中膜钙化是预测2型糖尿病非依赖性糖尿病患者心血管事件死亡率的最佳指标。

3 糖尿病状态下影响血管钙化发生发展的主要因素及其作用机制

糖尿病的发病机制主要有两个环节,即胰岛 β 细胞分泌胰岛素相对不足和周围组织的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),其中IR在糖尿病病理生理机制中占主要地位。糖尿病状态下所产生的高血糖及其糖基化终末产物、高胰岛素血症、氧化应激、脂质代谢紊乱、炎症、细胞凋亡、骨调节蛋白表达异常、血管局部自分泌和旁分泌紊乱等都是血管钙化发生的重要诱发因素。此外,遗传因素以及各因素间相互作用等也与血管钙化的发生发展密切关系。

3.1 高血糖

高血糖是VSMC向成骨样细胞转变的促进因子。Chen等^[5]在牛VSMC上用高浓度葡萄糖(25 mmol/L)处理后发现细胞中钙沉积增加,同时成骨细胞核结合因子 $\alpha 1$ (core binding factor $\alpha 1$, Cbfa1)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和骨钙素(osteocalcin, OC)的表达均比对照组显著增加,骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein-2, BMP2)表达增加,蛋白激酶C抑制剂可阻断高糖所致的上述作用。高浓度葡萄糖也可与糖尿病状态下的某些因素产生协同作用,促进血管钙化。糖尿病导致血管壁组织处于缺氧状态,在缺氧状态下,高浓度葡萄糖处理能使大鼠VSMC³H胸腺嘧啶核苷摄入量及骨桥蛋白(osteopontin, OPN)在转录和蛋白表达水平都比正常血糖(5 mmol/L)缺氧组明显增加^[6]。

3.2 高胰岛素血症及其相关因子

2型糖尿病病人血浆胰岛素水平明显升高。Gopalakrishnan等^[7]报道,在高浓度葡萄糖条件下,胰岛素能够促进大鼠骨髓基质细胞向成骨细胞分化。葡萄糖含量49.5 mmol/L时,0.6 mg/L的胰岛素浓度,能使大鼠骨-骨髓基质细胞的³H胸腺嘧啶核苷摄入量、局部胶原蛋白分泌、ALP活性和钙化结节数均明显增加。在离体培养大鼠VSMC研究显示,胰岛素能以剂量依赖的方式减弱高磷酸盐(2 mmol/L)环境所诱导的VSMC钙化。当选择性地使用磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)和有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路抑制剂(wormannin, PD98059),胰岛素对高磷酸盐诱导钙化的保护作用不但消失,甚至加重了VSMC钙化^[8]。Olesen等^[9]用高浓度胰岛素(1 U/L)处理经 β -甘油磷酸(β -glycerophosphate)诱导人VSMC钙化,18 d后发现钙含量比对照组高近2倍,而骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的mRNA水平仅为无胰岛素处理钙化细胞的55%,该结果提示2型糖尿病产生的高胰岛素可通过减少OPG合成而加速钙盐在VSMC内的沉积。此外,胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor-1, IGF1)和胰岛淀粉样肽(又称胰淀素)在胰岛

素抵抗和代谢综合症患者中均有升高,可能成为血管钙化的影响因素。IGF1和其受体在血管有大量表达,并且研究报道IGF1可以通过ERK和PI3K激酶途径促进牛主动脉平滑肌细胞的一个亚群-钙化血管细胞向成骨样细胞分化,而作为与胰岛素共分泌肽-胰岛淀粉样肽,在促进骨质形成和抑制骨质吸收方面也有作用,胰岛淀粉样肽基因缺陷的小鼠呈低骨容量表型且骨质重吸收增强。

3.3 氧化应激

糖尿病病人比非糖尿病病人抗氧化应激能力降低,抗氧化应激能力的降低与HbA1c和糖尿病的持续时间有关。糖尿病时,高血糖、高胰岛素、AGE、尿酸、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等多种代谢产物均能产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)。研究证实ROS可以诱导平滑肌细胞凋亡和基质囊泡的产生,二者参与钙化的发生发展。持续高血糖引起体内多种蛋白质非酶糖基化及由此形成的晚期AGE剂量和时间依赖地促进血管周细胞的钙化,上调ALP和OPN等成骨细胞分化标志物mRNA的水平。Chen等^[10]用AGE和牛血清白蛋白处理牛视网膜周细胞(bovine retinal pericyte, BRP)4 d发现AGE能剂量依赖地促进BRP凋亡,进而影响糖尿病患者视网膜病变,并使细胞凋亡蛋白酶caspase-3活性增高、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性和Bcl-2/Bax(凋亡相关蛋白,间接反应细胞凋亡的趋势)比例降低。AGE的这一促凋亡作用能够被外源性的SOD所抑制。细胞外基质胶原可以参与钙化的形成,并且经葡萄糖氧化修饰的胶原可以促进离体2型糖尿病人胸廓内动脉中膜钙化的形成,钙沉积明显增加。近期Li等^[11]在体外用oxysterol cholestane-3 α , 5 α , 6 β -triol(Triol)诱导产生的ROS可促进大鼠平滑肌细胞钙化,加入抗氧化剂维生素C和维生素E之后, Triol导致的钙质沉积、ALP水平和凋亡小体数量都显著减少。高尿酸血症是动脉粥样硬化疾病重要危险因素,在台湾2型糖尿病人研究认为血中尿酸水平的升高是糖尿病病人外周血管疾病-中膜钙化显著的、独立的危险因素。同型半胱氨酸可以促进大鼠动脉平滑肌细胞钙化,并可以刺激氧化应激的发生。这些结果表明氧化应激与糖尿病血管钙化发生发展密切相关。

3.4 脂代谢紊乱

体外实验表明脂质过氧化的氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)促进VSMC钙化,而高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)抑制钙化。在糖尿病高糖状态下,ox-LDL具有促As和血管中膜钙化的作用。Mody等^[12]用微ox-LDL处理牛VSMC 4 d后,ALP活性比对照组增加了2.4倍,加入抗氧化剂Trolox能剂量依赖地抑制微ox-LDL所导致的ALP活性增加。在体研究表明高脂饮食能够促进维生素D所导致的大鼠血管壁钙盐沉积和ALP活性提高,并且大鼠血浆中的总胆固醇、ox-LDL和超氧阴离子含量增加,而高脂饮食的促钙化作用能被降胆固醇药物辛伐他汀和抗氧化剂维生素E所拮抗^[13]。

3.5 炎症

糖尿病患者血清中C反应蛋白(C-reactive protein

CRP)、白细胞介素 6 (interleukin-6 IL-6) 和肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的平均水平分别比非糖尿病患者高 57%、22% 和 60%^[14]。CRP 作为一种炎症反应蛋白, 是慢性炎症感染最敏感和特异的指标。研究报道 CRP 水平与大动脉和手部血管内膜及中膜的钙化正相关, CRP 大于 1.0 mg/L 的患者与 CRP 不大于 1.0 mg/L 的患者相比发生大动脉钙化的风险为 2.7 倍, 发生手部动脉钙化的相对风险为 2.2 该结果提示炎症与血管钙化之间存在联系; 糖尿病病人患者血清 IL-6 水平与糖尿病冠状动脉钙化有相关性; TNF- α 是机体炎症反应和免疫应答反应的主要调节因子, TNF- α 浓度升高是 2 型糖尿病的特点之一。在体外用 TNF- α (10 μ g/L) 处理牛 VSMC 3 d 发现其由平滑肌细胞表型转变为成骨细胞样表型。TNF- α 尚能以剂量依赖的方式促进 ALP 的表达, TNF- α 连续处理 10 d 后 VSMC $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 摄入显著高于对照组, 说明 TNF- α 可能是糖尿病状态下导致血管钙化的炎症因子之一。定量给与 TNF- α 的中和性抗体 infliximab 虽然不能缓解高脂所造成糖尿病低密度脂蛋白受体敲除小鼠的肥胖、高胆固醇血症和高糖血症, 但却能使大动脉 BMP2, Mx2 (一种转录因子) 等促钙化因子表达下调和钙沉积减少, 其中动脉钙沉积的增加是经过 Mx2-Wnt 信号级联反应所调节^[15]。此外, 可溶性白细胞介素 2 受体 (soluble interleukin-2 receptor sIL2r) 是炎症的一个特异指标, Wadwa 等^[16]研究表明它可以作为 1 型糖尿病冠状动脉钙化进展的标志。

3.6 细胞凋亡

细胞凋亡在多种疾病, 包括糖尿病及其并发症发生过程中起着重要作用。现已证实, 糖尿病状态下多种组织的细胞凋亡明显增加, 使 2 型糖尿病患者发生心血管并发症的风险增加。细胞凋亡一直以来被认为是血管钙化发生的机制之一, 细胞凋亡或坏死后的降解产物 (凋亡小体和基质囊泡) 是血管钙化的起始点。在离体培养 28 d 的人 VSMC 发现形成自发结节的凋亡小体中发现钙盐沉积, 并且这些部位 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 的摄入明显增加^[17]。在体动物实验也表明, 球囊拉伤的家兔主动脉细胞坏死和凋亡的中膜区域很早 (术后 2~4 d) 发生钙化。范利等^[18]探讨老年糖尿病患者下肢股动脉粥样硬化程度更重, 钙化范围更大, 平滑肌细胞 Bax 染色为强染色, 说明糖尿病患者下肢动脉钙化严重程度与平滑肌细胞凋亡有密切关系。

3.7 骨调节蛋白 (胶原蛋白和非胶原蛋白) 表达异常

胶原蛋白作为基质最为丰富的成分胶原蛋白, 目前已知有 19 种, I 型和 II 型胶原主要在骨、软骨组织表达, 同时 X 型胶原也有少量表达。它们为血管钙化提供细胞外基质并诱导细胞的相关功能来调节矿化, 可通过结合羟基磷灰石结晶并促进其沉积、结合碱性磷酸酶, 增强其活性加速钙沉积。如 I 型胶原能促进成骨细胞的增殖、粘附和维持其成骨表型; 矿化过程中, I 型和 X 型胶原合成逐渐增加, 它们通过细胞表面的锚定蛋白 V 来调节软骨细胞的钙化, 并可以结合羟基磷灰石结晶。此外, 研究发现 IL-4 诱导的病理性矿化中, V 型胶原起着重要作用。与骨/软骨组织不同, 正常血管

中的胶原以 I 型、II 型和 III 型为主, 主要由平滑肌细胞合成分泌, 但钙化血管也可高表达 III 型胶原。体外实验也发现血管平滑肌细胞钙化时, I 型胶原合成增加了近 3 倍, 而 III 型胶原的表达减少了约 70%, 进一步的研究证明 I 型胶原可以促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞分化, 从而促进血管钙化的发生; 相反, III 型胶原则可通过抑制其表型的改变从而减弱钙化的发生。在糖尿病人的发生血管钙化的血管组织学切片中可以明显观察到 I 型胶原的表达, 并且糖尿病病人血管 I 型胶原蛋白的表达也明显增加。在糖尿病病人下肢动脉血管中膜组织阿新蓝染色也可发现 III 型胶原强表达, 尤其胶原糖基化修饰增强后, 钙化会明显加重。

非胶原蛋白包括骨形成蛋白、含 Gla 羧基谷氨酸残基蛋白、骨桥蛋白等, 广泛见于管壁组织及钙化的动脉粥样硬化斑块中, 提示心血管系统的异位钙化是与正常骨发育相类似的、主动的和高度可调控的过程。骨形成蛋白是诱导骨和软骨生成有效的生长因子。在体外用高浓度葡萄糖处理牛平滑肌细胞观察到, BMP2 的分泌量分别比对照组显著增加^[5]。张铭等^[19]测定 23 例糖尿病患者血浆中 BMP2 含量均值为 80.4 ng/L, 显著高于非糖尿病患者的 40.7 ng/L, 提示高血糖可能通过提高 BMP2 的水平来促进血管钙化; 基质 Gla 蛋白 (matrix gla protein, MGP) 是一种分泌蛋白, 在血管中膜中几乎均由 VSMC 表达。研究证实 MGP 基因敲除小鼠出现严重的动脉钙化和软骨组织钙化, 且出生后 2 个月内多数死于胸主动脉或腹主动脉破裂。MGP 抑制作用的机制可能与其能够抑制钙盐沉积和羟基磷灰石晶体的增长、结合 BMP2 有关。有关数据显示从 2 型糖尿病患者中膜钙化的血管中分离的 VSMC 的 MGP mRNA 表达水平仅为正常血管的 50%, 该结果表明 MGP 表达异常在 2 型糖尿病造成的血管钙化中起一定作用。OPN 是一种分泌型糖基化磷蛋白, 在骨、软骨、肾、蜕膜和胎盘等组织中广泛表达, OPN 能抑制羟基磷灰石结晶的生长。用致糖尿病高脂饮食喂养 LDL 受体缺失小鼠后发现, 血管中膜、内膜和瓣膜中存在广泛钙质沉积, 大动脉中成骨细胞相关基因 Mx2 和 OPN 表达上调。采用给高脂饮食 2 月大鼠注射链脲霉素的方法制造糖尿病模型, 给予糖尿病组华法林和维生素 K 处理 3 周后, 糖尿病组股动脉钙化率明显高于对照组, 且 ALP 和 OPN 的含量显著增高^[20]; 核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand, RANK-L) 和 OPG 都是与 TNF 相关的蛋白, 并且在平滑肌细胞内 TNF- α 可以调节 OPG 的生成, 其可作为重要的炎症因子, 广泛表达于单核细胞和激活的 T 细胞。OPG/RANK-L 信号通路在调节平滑肌细胞表达骨基质蛋白方面起重要作用。研究表明 OPG 具有抑制血管钙化的作用, 离体研究证明在人血管平滑肌细胞高胰岛素可以加速钙沉积, 但 OPG 合成却是降低的。然而 2 型糖尿病患者血浆中 OPG 水平是升高的, 说明 OPG 的表达是受多因素调节的。并且研究报道血浆 OPG 是预言冠状动脉钙化强有力因子。王慎田等^[21]研究报道血清 OPG 水平与糖尿病大血管并发症相关联, 推测 OPG 可能在 2 型糖尿病慢性血管并发症的发生中起一定作用。调节磷代谢的两个关键

酶 ALP 和磷酸二酯酶 1 (phosphodiesterase-1, PC1) 与糖尿病血管钙化密切相关, ALP 可以水解焦磷酸盐释放无机磷增加血管局部磷浓度, 加速钙磷在细胞和组织中的沉积诱导钙化结节的形成, 在糖尿病病人钙化的动脉中显著升高。PC1 能够通过产生无机焦磷酸水解 ALP 达到抑制钙化的效果, PC1 基因的缺陷会使无机焦磷酸的抑制作用丧失, 导致一种罕见的特发性婴儿动脉硬化症, 表现为大动脉中膜广泛钙化和 VSMC 增殖。然而 Maddux 等^[22]对转基因鼠的研究发现, PC-1 过度表达的转基因鼠与对照组相比产生明显的餐后高血糖症 (100 mg/dL) 和高胰岛素血症 (约高于对照组 5 倍) 参与胰岛素抵抗的发生, 二者的相互反应可能与胰岛素抵抗和血管钙化的发生密切相关^[23]。

3.8 脂肪因子与糖尿病血管钙化

近年来研究发现脂肪组织产生的众多细胞因子影响胰岛素的生物学效应, 参与胰岛素抵抗及其相关疾病如代谢综合征、2 型糖尿病的发生、发展。血浆瘦素水平与心血管疾病危险因素如胰岛素抵抗、代谢综合征、动脉粥样硬化密切相关。在 2 型糖尿病病人血浆中瘦素明显增加, Reilly 等^[24]报道血浆瘦素水平与 2 型糖尿病冠状动脉钙化的发生有相关性。并且 Pothan 等^[25]研究证实瘦素可以促进平滑肌细胞增殖和钙化, 因此瘦素可能参与促进糖尿病状态下的血管钙化: 脂联素是一种具有胰岛素增敏作用的脂肪因子, 影响心肌、平滑肌及内皮细胞功能, 参与心肌肥大、心力衰竭、动脉粥样硬化、高血压及血管新生等病理生理过程。1 型糖尿病病人血浆脂联素水平升高, 2 型糖尿病病人血浆脂联素水平明显下降, 可以预测糖尿病患者大血管病变的发生。研究发现脂联素通过生长目的基因 6 (Gas6) 所调节的生存途径抑制 TNF- α 诱导的血管平滑肌细胞钙化, 推测 2 型糖尿病病人血浆脂联素水平的下降可能促进糖尿病状态下血管钙化的发生^[26]。

3.9 糖尿病肾病与血管钙化

糖尿病肾病是糖尿病的一种慢性并发症, 其发生率约为 30% ~ 40%, 糖尿病肾病病人存在广泛血管钙化, 尤其糖尿病肾病血液透析病人血管钙化的发生率显著高于非糖尿病肾病血液透析病人。糖尿病肾病病人伴随钙磷代谢紊乱, 尤其是高糖血症和血浆磷水平的升高与血管钙化的发生发展密切相关。欧三桃等^[27]对糖尿病肾病大鼠研究发现, 肾实质内小动脉在发生血管钙化前就已有 Cbfa1、骨钙素及 OPG 等骨基质蛋白的表达, 其中 Cbfa1 是糖尿病血管钙化的重要转录因子, 也是血管钙化的早期生物学标志。OPG 在糖尿病肾病病程早期表达上调, 后期表达下调, 提示这几种骨基质蛋白在糖尿病肾病血管钙化的不同阶段表达量有所不同。Cbfa1、OC 及 OPG 的表达还与尿蛋白增高、肾功能恶化进展呈正相关, 而发生钙化后会导致动脉顺应性下降, 影响肾小球的血流动力学, 提示肾实质内小动脉血管钙化的发生可能参与了糖尿病肾病的发生发展。Jorsal^[28]和 Mikan^[29]研究报道血浆骨相关蛋白 OPG 与冠状动脉钙化分数呈正相关, 可以预测 1 型糖尿病肾病病人冠状动脉钙化进展、心血管死亡率和肾功能恶化程度; 最近新鉴定可以调节磷代谢的

血浆纤维生长因子-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23), 在糖尿病肾病男性病人, 其水平与动脉中膜钙化呈负相关, 但与其调节磷代谢无相关性; Kumeda 等^[30]研究发现反映血糖控制指标的糖化白蛋白而不是糖化血红蛋白与 2 型糖尿病肾病病人外周血管钙化的发生率密切相关; 丁风华等^[31]研究也证实血清糖化白蛋白浓度与糖尿病患者冠状动脉血管病变数呈显著相关。糖尿病肾病并伴随高血压并发症的未透析病人, 其高血压的严重程度与冠状动脉钙化的发生有很强的相关性, 为糖尿病肾病病人钙化的治疗提供一个靶点。除此之外, 在糖尿病肾病病人, 骨质疏松与血管钙化可同时存在, Jeffcoat^[32]认为 RANKL 和 OPG 信号途径可能同时参与骨质疏松和血管钙化的调节。

3.10 遗传因素与糖尿病血管钙化

糖尿病血管钙化的发生具有种族特异性和家族聚集性, 提示糖尿病血管钙化的发生可能与遗传因素有关, 例如在 Pima 印第安人具有糖尿病的病人, 血管钙化的发生具有家族聚集性, 而 Reaven^[33]等报道西班牙糖尿病病人与非西班牙糖尿病白人相比, 冠状动脉钙化与腹主动脉钙化的发生率明显降低, 并与西班牙人糖尿病心血管发生率降低是一致的, 这些结果说明遗传因素起到一定的作用。此外, 遗传位点的变化也与糖尿病血管钙化的发生有关, 如载脂蛋白 A-IV Gln360His 位点多态性可以预测 1 型糖尿病病人冠状动脉钙化的发展; 与糖尿病易感性有关的基因之一蛋白酪氨酸蛋白激酶-1 基因多态性和 CD40 基因的两个单核苷酸多态性 (rs1535045 和 rs3765459) 也与 1 型糖尿病病人冠状动脉钙化显著相关; Nemoto 等^[34]对日本 91 例 2 型糖尿病患者的研究发现, 冠状动脉钙化分数 (coronary artery calcium score, CACS) > 1 000 的病人中谷胱甘肽过氧化物酶 (Pro197Leu) 出现的频率要显著高于 CACS 小于 1 000 的病人; Han 等^[35]在韩国女性 2 型糖尿病病人中发现瘦素及瘦素受体基因的变化推测与与糖尿病血管钙化发生相关。

3.11 其它

影响糖尿病血管钙化的因素本身之间可以相互作用, 在血管平滑肌细胞中, 血管紧张素 ② (angiotensin ② , Ang ②) 能抑制胰岛素信号转导和由胰岛素诱导的糖摄取, 可以增加血浆的胰岛素水平, 导致胰岛素抵抗, 而胰岛素又可以增加 Ang ② 的 1 型受体 AT1 基因的表达, 增强 Ang ② 的作用; 高糖可以增加 Ang ② 的功能通过其 AT1 受体实现; 高糖通过蛋白激酶 C- β 增加诱导性一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, NOS) 的表达影响血管平滑肌细胞一氧化氮的生成; 在大鼠动脉平滑肌细胞, 胰岛素样生长因子 1 可以增加内皮素受体-A 的水平; 同型半胱氨酸可以刺激氧化应激的发生和抑制 NO 的生成, 与糖尿病状态下冠状动脉钙化的发生有相关性; 以上所述的各种因素它们都可以参与血管钙化的调节。所以说糖尿病状态下血管钙化的发生发展是多因素影响的、复杂的、各因素间又可以相互作用的过程。

4 展望

糖尿病患者普遍存在血管钙化, 与糖尿病患者视网膜病

变、糖尿病肾病、糖尿病脑卒中、糖尿病下肢缺血导致的截肢等有密切关系,而且是糖尿病患者心血管疾病发生率和死亡率的重要决定因素。总之,糖尿病状态下血管钙化的发生是复杂的、多因素影响的过程。目前对糖尿病状态下血管钙化的发生机制没有确切的合理解释,需要结合糖尿病本身特点深入研究糖尿病状态下血管钙化的发病机制,将有助于更深刻地认识糖尿病及其心血管并发症的发生和发展,从而对其防治产生积极影响。

参考文献

- [1] Iyer VP, Proudfoot D, Weissberg PL, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification [J]. *J Intern Med*, 2006 **260** (3): 192-210.
- [2] Dellegrottaglie S, Sanz J, and Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view [J]. *Current Molecular Medicine*, 2006 **6** (5): 515-524.
- [3] Rydén L. What are the risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes [J]? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008 **5** (7): 370-381.
- [4] Belovic M, Pandele G, Revista MC, et al. Arterial media calcification in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2008 **112** (1): 21-34.
- [5] Chen NX, Duang D, O'Neill KD, et al. High glucose increases the expression of Cbfa1 and BMP-2 and enhances the calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006 **21** (12): 3435-442.
- [6] Sodhi CP, Phadke SA, Battle D, et al. Hypoxia stimulates osteopontin expression and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells: potentiation by high glucose [J]. *Diabetes*, 2001 **50** (6): 1482-490.
- [7] Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Annakaram J, et al. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages [J]. *Biochem Cell Biol*, 2006 **84** (1): 93-101.
- [8] Wang CC, Sorribas V, Shama G, et al. Insulin attenuates vascular smooth muscle calcification but increases vascular smooth muscle cell phosphate transport [J]. *Atherosclerosis*, 2007 **195** (1): 65-75.
- [9] Olesen P, Nguyen K, Wogensen L, et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol. Calcification of human vascular smooth muscle cells: associations with osteoprotegerin expression and acceleration by high-dose insulin [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007 **292** (2): 1058-064.
- [10] Chen BH, Jiang DY, Tang LS. Advanced glycation end-products induce apoptosis involving the signaling pathways of oxidative stress in bovine retinal pericytes [J]. *Life Sci*, 2006 **79** (11): 1040-048.
- [11] Liu H, Yuan L, Xu S, et al. Cholesterol-3beta-5alpha-6beta-triol promotes vascular smooth muscle cells calcification [J]. *Life Sci*, 2004 **76** (5): 533-543.
- [12] Mody N, Parhami F, Sarafian TA, et al. Oxidative stress modulates osteoblastic differentiation of vascular and bone cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2001 **31** (4): 509-519.
- [13] Tang FT, Chen SR, Wu XQ, et al. Hypercholesterolemia accelerates vascular calcification induced by excessive vitamin D via oxidative stress [J]. *Calcif Tissue Int*, 2006 **79** (5): 326-339.
- [14] Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study [J]. *Rev Diabet Stud*, 2007 **4** (2): 98-104.
- [15] Athyly Z, Shao JS, Lai CF, et al. Aortic Mx2Wnt calcification cascade is regulated by TNF-alpha-dependent signals in diabetic Ldlr-/- mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007 **27** (12): 2589-596.
- [16] Wadwa RP, Kinney GL, Ogden L, et al. Soluble interleukin-2 receptor as a marker for progression of coronary artery calcification in type 1 diabetes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006 **38** (5-6): 996-1003.
- [17] Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies [J]. *Circ Res*, 2000 **87** (11): 1055-062.
- [18] 范利, 杜瑞雪, 李小鹰, 等. 老年下肢动脉粥样硬化在糖尿病患者中的病理特点 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005 **13** (2): 192-194.
- [19] 张铭, 周胜华, 李艳, 等. 高血压、高血脂和糖尿病患者血浆骨形态发生蛋白-2的变化 [J]. *中国高血压杂志*, 2007 **15** (4): 333-334.
- [20] Cline Bouvet WP, Simon Moreau, Denis deBlois. "A new rat model of diabetic macrovascular complication" [J]. *Cardiovascular Research*, 2007 **73** (3): 504-511.
- [21] 王慎日, 陈丽. 2型糖尿病患者血清护骨素水平与大血管并发症的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008 **16** (3): 221-223.
- [22] Maddux BA, Chang YN, Accili D, et al. Overexpression of the insulin receptor inhibitor PC-1/ENPP1 induces insulin resistance and hyperglycemia [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006 **290** (4): 746-749.
- [23] Fadini GP, Pauletto P, Avogaro A, et al. The good and the bad in the link between insulin resistance and vascular calcification [J]. *Atherosclerosis*, 2007 **193** (2): 241-244.
- [24] Reilly MP, Iqbal N, Schutta M, et al. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004 **89** (8): 3872-878.
- [25] Parhami F, Tintut Y, Ballard A, et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin [J]. *Circ Res*, 2001 **88** (9): 954-960.
- [26] Son BK, Akishita M, Iijima K, et al. Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor-alpha on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase [J]. *Endocrinology*, 2008 **149** (4): 1646-653.
- [27] 欧三桃, 黄颂敏, 赵安菊, 等. 糖尿病肾病大鼠肾实质内小动脉钙化及其与骨基质蛋白的关系 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2008 **9** (11): 957-960.
- [28] Jorsal A, Tamow L, Flyvbjerg A, et al. Plasma osteoprotegerin levels predict cardiovascular and all-cause mortality and deterioration of kidney function in type 1 diabetic patients with nephropathy [J]. *Diabetologia*, 2008 **51** (11): 2100-107.
- [29] Miki S, Hamano T, Fujii N, et al. Serum osteoprotegerin as a screening tool for coronary artery calcification score in diabetic pre-dialysis patients [J]. *Hypertension Research-Clinical & Experimental*, 2008 **31** (6): 1163-170.
- [30] Kumeda Y, Inaba M, Shoji S, et al. Significant correlation of glycated albumin, but not glycated haemoglobin, with arterial stiffening in haemodialysis patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Endocrinol*, 2008 **69** (4): 556-561.
- [31] 丁风华, 陆林, 蒲里津, 等. 糖化白蛋白与糖尿病并发症的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008 **16** (2): 138-140.
- [32] Jeffcoat W. Vascular calcification and osteolysis in diabetic neuropathy: is RANK-L the missing link [J]? *Diabetologia*, 2004 **47** (9): 1488-492.
- [33] Reaven PD, Sacks J. Reduced coronary artery and abdominal aortic calcification in Hispanics with type 2 diabetes: investigators for the veterans affairs cooperative study of glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2 [J]. *Diabetes Care*, 2004 **27** (5): 1115-120.
- [34] Nemoto M, Nishimura R, Sasaki T, et al. Genetic association of glutathione peroxidase-1 with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2007 **6**: 23-29.
- [35] Han HR, Ryu HJ, Cha HS, et al. Genetic variations in the leptin and leptin receptor genes are associated with type 2 diabetes mellitus and metabolic traits in the Korean female population [J]. *Clin Genet*, 2008 **74** (2): 105-115.

(此文编辑 李小玲)