

# 关注血管钙化和骨质疏松共同发病机制

齐永芬

(北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京大学分子心血管学教育部重点实验室, 北京市 100191)

[作者简介] 齐永芬, 北京大学生理学与病理生理学教授。1964年生于湖南, 1987年毕业于南华大学医学院(原衡阳医学院), 2002年获北京大学生理学与病理生理学博士学位。中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员和中国生理学会循环、肾脏专业委员会委员。主要从事心血管疾病发病和防治的基础研究及心血管活性多肽的研究。2005年入选教育部新世纪优秀人才计划。2006年获第六届亚太生理学会青年研究者奖励。主持和完成多项国家自然科学基金、教育部新世纪优秀人才基金、教育部重点基金和 973前期专项基金。近 7年来发表 SCI 研究论文 49篇, 其中第 1作者和责任作者 26篇。发表中文综述 14篇。



[关键词] 血管钙化; 骨质疏松; 机制

[摘要] 老年血管钙化、动脉粥样硬化病人, 慢性肾功能衰竭进行肾透析以及接受维生素 D 和华法林治疗的患者常并存骨质疏松症。近年流行病学、血管和细胞生物学、影像学及治疗学的发展证实血管钙化和骨质疏松具有共同的发病机制。除传统引起血管钙化和骨质疏松的因素外, 基质 Gla 蛋白、骨桥蛋白、Klotho 蛋白、胎球蛋白 A 以及 RANKL/RANK/OPG 系统均参与了血管钙化和骨质疏松的发生发展。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

血管钙化和骨质疏松是老年人常见的疾病。既往研究认为血管钙化是身体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。但近年的研究表明血管钙化是高度可调控的细胞生物学过程, 且老年血管钙化患者往往伴有骨质疏松。流行病学、分子生物学、细胞生物学、遗传学和影像学的研究均表明二者的发病具有共同的机制。

## 1 血管钙化

骨和牙齿之外的非骨性组织发生钙化, 伴或不伴有组织坏死或损伤, 均称为异位钙化。心血管系统的异位钙化包括血管钙化和主动脉瓣膜钙化。血管钙化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, 称为内膜性钙化, 与动脉粥样硬化性病变相关联, 主要发生于脂质条纹形成期, 呈现为小而弥散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, 巨噬细胞及肥大细胞的激活参与早期血管内膜钙化发生。另一种钙化发生于血管中膜, 称为中膜性钙化, 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。中膜钙化主要发生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基质小泡。近年血管生物学的研究和心血管影像学(如电子光束计算机断层扫描等)的进展, 发现血管钙化是患动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病

变、血管损伤和慢性肾病等疾病的病人中普遍存在的临床病理表现。钙化亦常见于心脏瓣膜和心肌。血管钙化增加了血管的硬度, 降低了血管的顺应性, 增加自发的和血管成形术中发生的斑块和血管破裂、以及动脉瘤形成的危险, 亦可造成主动脉狭窄、外周血管堵塞等病变, 易导致心肌缺血、左心室肥大、心力衰竭和脑卒中等心血管事件的发生, 是冠心病、脑卒中和外周血管病等心血管疾病的主要危险因素之一。80% 的血管损伤(肾功能衰竭肾血管损伤和糖尿病所致中小动脉损伤)和 90% 的冠状动脉粥样硬化患者伴有血管钙化, 导致动脉粥样硬化的危险因素如高血脂、高血压、吸烟、糖尿病、肾功能衰竭等都促进动脉钙化的发病。青年血管钙化患者的发病以糖尿病病人多见, 而老年患者以高血脂居多。此外, 血管钙化与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关, 这主要取决于几个方面: 钙化斑块的大小、钙化的部位以及钙化部位受到的机械应激的影响。目前认为钙化的部位和钙化斑块的大小是脑卒中发生和冠心病心血管事件的预警指标。有学者认为动脉钙化程度亦是预测 ①型胰岛素非依赖性糖尿病患者心血管死亡率的最佳指标<sup>[1, 2]</sup>。

既往认为血管钙化是身体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(vascular smooth muscle cell, VSMC)在诱导条件下(炎症因子、转化生长因子- $\beta$ , 25羟化胆固醇、高密度脂蛋白和某些生物活性小分子等)均可转变

[收稿日期] 2009-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金项目(N<sub>o</sub> 30470693, N<sub>o</sub> 30770869)和教育部新世纪优秀人才基金项目(NCET-05-0016)

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、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<sup>[1,2]</sup>。

## 2 骨质疏松

骨质疏松症是老年人的常见病,尤其多见于绝经期及绝经后的妇女和长期服用糖皮质激素的患者。骨质疏松症的特征是骨量减少,骨的微结构退化,骨强度降低,脆性增加,骨折发生率增高的系统性骨骼疾病。老化、慢性炎症、吸烟、糖尿病、雌激素缺乏、低维生素 C、维生素 D 和维生素 K 血症、氧化脂质、自由基、糖皮质激素的长期使用以及肾功能衰竭等多种因素单独或相互作用导致骨质疏松的发生、骨密度下降和骨折风险增大<sup>[3]</sup>。

## 3 血管钙化与骨质疏松

近年大量流行病学资料表明老年血管钙化、动脉粥样硬化病人,慢性肾功能衰竭进行肾透析以及接受维生素 D 和华法林治疗的患者常并存骨质疏松症。Kiel 在一项为期 25 年的调查中发现女性掌骨皮质骨的丢失与动脉粥样硬化血管钙化密切相关;而另一项对 2 348 名绝经后妇女横断面研究表明血管钙化是低骨密度和骨折风险增加的强的预警指标,而与年龄无关。Naves 等<sup>[4]</sup>对 624 名 50 岁以上的西班牙人进行的前瞻性调查研究亦表明无论男女,血管钙化的发生与骨质疏松性骨折的发生呈正相关,血管钙化的进展程度和腰椎骨矿物质密度 (bone mineral density, BMD) 的下降率呈正相关。Tanko 等<sup>[5]</sup>对 963 名 60~85 岁女性的调查研究显示股骨 BMD 与胸主动脉的钙化程度呈显著负相关。事实上,在绝经后的女性动脉粥样硬化血管钙化与骨丢失相平行,骨骼中骨丢失的同时血管中有骨的形成。表明血管钙化与骨质疏松具有共同的发病机制。近年遗传学研究发现一种具有抗衰老活性的循环多肽 Klotho 其基因启动子区的核苷酸多态性与绝经后女性的骨质疏松发生密切相关,且是冠状动脉疾病的危险因素;而另一调节血管钙化与骨质疏松的骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG), 是破骨细胞因子 NF- $\kappa$ B 受体激活物配体 (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL) 的诱饵受体,其启动子区核苷酸多态性在易骨折的病人中十分常见,亦增加冠状动脉疾病发生的危险性<sup>[6,7]</sup>。所有这些均说明血管钙化与骨质疏松这一矛盾现象的发生具有共同的发病机制。

## 4 血管钙化与骨质疏松的共同发病机制

既往的研究显示与老化相关的机制、吸烟、糖尿病、雌激素缺乏、低维生素 C、维生素 D 和维生素 K 血症、氧化脂质和自由基生成增多以及肾功能衰竭等均参与了血管钙化与骨质疏松的发生发展。近年来血管影像学、细胞生物学、遗传学和分子生物学的发展以及血管钙化动物模型和针对血管钙化的药物治疗均证实上述因素外,近年发现的一些骨调

节蛋白和小分子活性物质亦参与了血管钙化和骨质疏松的共同发病:(1)基质 Gla 蛋白 (matrix Gla protein, MGP) 在辅助因子维生素 K 存在下分子内谷氨酸残基羧基化为有活性的  $\gamma$ -羧基谷氨酸基质蛋白,与羟基磷灰石具有高度亲和力,可抑制钙沉积及羟基磷灰石晶体增长从而抑制血管钙化,但 MGP 的这一作用过程可被长效抗凝剂华法林 (维生素 K 拮抗剂) 所抑制。而 MGP 羧基化不完全可导致骨质疏松和血管钙化。动物模型研究发现, MGP-/- 小鼠主动脉及其分支钙化,累及所有的弹性及肌性动脉,羟基磷灰石沉积于动脉中膜的弹力纤维,并侵入附近的胶原纤维,其间细胞呈软骨细胞形态,间质具有软骨基质特性,且 MGP-/- 小鼠出现增生性软骨骨化,增生的软骨细胞肥大而排列不规则,生长板存在严重的软骨内骨化缺陷,从而导致了身材矮小和骨量减少,甚至骨质疏松<sup>[8]</sup>。(2) Klotho 蛋白: Klotho 基因是 1997 年发现的抗衰老的新基因,编码与  $\beta$ -葡萄糖苷酶序列相似的一种膜蛋白,大部分在肾脏和脑组织表达,具有抗氧化应激、抗凋亡、抗衰老和调节钙磷代谢的作用。Klotho-/- 小鼠出现与人类相似的以寿命缩短为特征的衰老过程,包括动脉硬化、不孕、皮肤萎缩、骨质疏松和肺气肿。Klotho-/- 小鼠于出生后 4 周就能产生进行性的动脉粥样硬化过程,随后出现中等大小的肌性动脉的中膜钙化及其内膜增厚,肾脏的小动脉也出现广泛的钙化。Klotho-/- 小鼠成骨细胞凋亡、数量减少、碱性磷酸酶活性降低、矿化基质形成减少、骨形成能力减弱,骨小梁和干骺端出现大量非矿化区,表现出严重的骨质疏松。绝经后女性 klotho 基因多态性与骨密度密切相关<sup>[9,10]</sup>。(3) RANKL/RANK/OPG 系统: NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体 RANKL 对破骨细胞的分化和活化十分重要,是骨吸收的刺激剂。在破骨细胞表面 RANKL 与 RANK 结合,促进前破骨细胞的分化、成活、促进破骨细胞成熟、并抑制其凋亡。骨保护蛋白 (osteoprotegerin, OPG) 是肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 受体基因超家族的成员,在软骨组织及动脉中均有表达,是 RANKL 的诱饵受体,可阻断 RANKL 的作用,抑制破骨细胞前体分化为成熟的破骨细胞。生理状态下产生的 OPG 还能维持内皮细胞的生存,可阻断 RANKL 的作用、降低血管对骨质的重吸收和骨的丢失。OPG-/- 小鼠总的骨密度下降、骨质疏松和骨折发生率升高,尤其是长骨和椎体骨丢失多,可导致进行性跛行,并伴有破骨细胞数量和活性增加,其病变还可以在内源性 OPG 产生的部位出现,而转染 OPG 基因则可完全逆转上述作用。OPG-/- 小鼠亦发生动脉内膜和中膜的钙化,主要在主动脉和肾动脉,两周时即出现,两个月时最明显,可导致动脉瘤的形成,最终导致血管破裂和出血。由于 OPG 能通过 NF- $\kappa$ B 信号途径竞争性抑制 OPG-Ligand (也是 TNF 受体基因超家族的成员之一,有促进破骨细胞分化的功能), OPG 的缺失使其抑制 OPG-L 的作用消失而产生血管钙化<sup>[7,11]</sup>。(4) 骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种分泌型糖基化磷酸蛋白,能与存在于破骨细胞表面的整合素  $\alpha$ v $\beta$ 3 受体结合,酸化局部的微环境,使矿物质溶解,抑制羟基磷灰石结晶的生长,并分泌蛋白酶和水解酶,降解胶原和别的骨基质蛋白,刺激破骨细胞的骨重吸收活

性。OPN抑制血管钙化的作用可能是通过其转录后磷酸化修饰来实现的。OPN-/-小鼠破骨细胞功能异常,活性降低、抑制骨吸收、防止骨的丢失。而MGP和OPN基因双敲除(MGP-/-/OPN-/-)的小鼠在4月龄时动脉钙化的程度比单纯MGP-/-小鼠更严重,动脉弹力层断裂、血管破裂并形成动脉瘤。主动脉 von-Kossa染色和钙化区域的定量分析表明,60周龄 OPN-/-/ApoE-/-小鼠比60周龄 ApoE-/-小鼠具有更广泛的钙化面积<sup>[12]</sup>。(5)胎球蛋白 A (fetuin-A)是一种糖蛋白,对矿物质有高度的亲和力。fetuin-A基因敲除小鼠不仅呈现严重的异位钙化、而且有甲状旁腺功能亢进和骨骼的改变,这些小鼠破骨细胞数量增加,骨质减少<sup>[13]</sup>。近年还特别注意到组织局部活性因子以旁分泌/自分泌方式对血管钙化形成和骨质疏松的调节作用,尤其是一些并不直接参与钙磷代谢调节的血管活性因子亦参与血管钙化和骨质疏松的调节。如肾上腺髓质素可促进大鼠成骨细胞增殖的作用,同时又可以抑制有维生素 D3和尼古丁共同诱导大鼠血管钙化的作用。同样,最近的研究发现脂联素(adiponectin)、Leptin、肿瘤坏死因子、转化生长因子等,分别抑制或促进血管钙化,亦影响成骨和破骨细胞,参与骨质疏松的发病过程<sup>[1,2]</sup>。

## 5 血管钙化和骨质疏松的防治

在目前所有能够阻止动脉钙化进展的药物中,3-羟-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG CoA)还原酶抑制剂可能是最有潜能的药物。HMG CoA还原酶抑制剂可能对血管钙化与骨质疏松并存的病人有特殊的益处。因为HMG CoA还原酶抑制剂还能抑制破骨细胞的形成和骨的再吸收,并促进新骨的生成<sup>[1]</sup>。二磷酸盐是治疗骨质疏松的理想药物,此化合物结合在骨表面,抑制破骨细胞介导的骨吸收。临床上二磷酸盐广泛应用于治疗骨代谢紊乱性疾病包括Paget's病、代谢性骨疾病、高钙血症和绝经后的骨质疏松症。动物实验发现二磷酸盐可完全抑制小鼠血管和心脏钙化<sup>[14]</sup>。此外,以血管活性因子作为防治血管钙化及其并发骨质疏松症新靶点的观点,目前受到实验室和医药公司的高度关注,用以开发新型防治药物。事实上,这些用于治疗血管钙化和骨质疏松的药物的发现和应用亦提示血管钙化和骨质疏松可能具有共同的发病机制。

## 6 结语

临床血管钙化和骨质疏松是多因素的复杂病理过程,受到先天的遗传因素和后天的内外环境因素综合影响,为多种

因子高度调控,如年龄、吸烟、高血压、糖尿病、脂质代谢异常、肥胖、运动量不足、体内激素紊乱或缺乏、钙磷代谢紊乱及慢性炎症等都是发生血管钙化、骨质疏松和导致心血管事件的危险因素。血管钙化和骨质疏松是老年人尤其是老年患有心血管疾病病人常见的疾病,发病率和死亡率均较高。由于二者的发病均与老化、糖尿病、吸烟、缺乏运动和升高的胆固醇有关,且二者发病的共同机制远未阐明,尤其是血管钙化伴骨质疏松者的临床预防和治疗效果尚不理想,有必要关注对血管钙化和骨质疏松发病的共同机制的基础研究。

## [参考文献]

- [1] 齐永芬. 重视对血管钙化的基础研究 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6(5): 358-360
- [2] 段晓辉, 齐永芬, 唐朝枢. 血管钙化动物模型的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(2): 153-157.
- [3] Park JH, Om iN, Iemitsu M, et al. Relationship between arterial calcification and bone loss in a new combined model rat by ovariectomy and vitamin D(3) plus nicotine [J]. *Calcif Tissue Int* 2008, 83(3): 192-201.
- [4] Naves M, Rodriguez-Garcia M, Diaz-Lopez JB, et al. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures [J]. *Osteoporos Int* 2008, 19(8): 1161-166.
- [5] Tank LB, Bagger YZ, Christiansen C. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women [J]. *Calcif Tissue Int* 2003, 73(1): 15-20.
- [6] Kawano K, Ogata N, Chiano M, et al. Klotho gene polymorphisms associated with bone density of aged postmenopausal women [J]. *J Bone Miner Res* 2002, 17(10): 1744-751.
- [7] Choi BG, Vilahur G, Cardoso L, et al. Ovariectomy increases vascular calcification via the OPG/RANKL cytokine signalling pathway [J]. *Eur J Clin Invest* 2008, 38(4): 211-217.
- [8] Shroff RC, Shanahan CM. The vascular biology of calcification [J]. *Semin Dial* 2007, 20(2): 103-109.
- [9] Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast phosphate/calcium metabolism [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006, 15(4): 437-441.
- [10] Kiechl S, Wemer P, Knoflach M, et al. The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006, 4(6): 801-811.
- [11] Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures [J]. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89(9): 4246-253.
- [12] Holbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding [J]. *Osteoporos Int* 2007, 18(3): 251-259.
- [13] Cannata-Anda JB, Rodriguez-Garcia M, Carrillo-Lopez N, et al. Vascular calcifications pathogenesis management and impact on clinical outcomes [J]. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17(12 Suppl 3): S267-S273.
- [14] Toussaint ND, Eklers GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease: balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue [J]. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4(1): 221-233.

(此文编辑 李玲玲)