

血管钙化发病机制研究新进展

齐永芬

(北京大学基础医学院生物活性小分子研究室 分子心血管学教育部重点实验室, 北京市 100191)

[关键词] 血管钙化; 骨形态发生蛋白; 基质囊泡

既往认为血管钙化是机体钙磷代谢失衡所致的钙盐沉积于组织间的被动过程。研究血管钙化发病新机制对于临床防治血管钙化具有重要的意义。近 10 年来血管钙化发病机制研究取得了重要进展:①既往认为成骨细胞和破骨细胞的标志分子仅仅作为判断骨生成或骨质疏松的标志分子,近年的研究发现成骨细胞和破骨细胞的标志分子亦参与血管钙化的发生发展。如 I 型胶原是骨基质的基本成分,是钙化基质囊泡的内在成分,缺乏会使骨失去弹性导致脆骨病;骨形态发生蛋白(BMP)是转化生长因子超家族成员,其中 BMP-2 和 BMP-4 能够诱导动物或人体间充质细胞分化为骨、软骨等组织。动脉粥样硬化斑块中发现 BMP-2 和 BMP-4,且 BMP-2 可促进肌成纤维细胞的钙化;骨保护素(OPG)基因缺陷小鼠出现严重骨质减少及非致死性的主动脉及肾动脉中膜钙化,动脉组织钙含量显著增加。②血管组织局部旁分泌/自分泌的活性因子在血管钙化的发生和发

展中亦具有重要的调节作用。如血管内皮细胞产生的甲状旁腺素相关肽 (PTHrP) 可调节血管细胞和成骨细胞的钙磷代谢, 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调节。血管局部分泌的具有舒张血管、降低血压作用的小分子活性多肽如 C 型利钠利尿肽、肾上腺髓质素、Ghrelin、Intermedin、Cortistatin 等亦可抑制大鼠血管和血管平滑肌细胞 (VSMC) 的钙化; 而血管局部分泌的具有收缩血管、升高血压的小分子活性肽如血管紧张素 II 和内皮素等则可促进整体和离体 VSMC 的钙化。③基质囊泡形成是 VSMC 钙化的关键环节。近年来大量研究证实动脉中膜细胞凋亡或坏死后的降解产物基质囊泡是血管钙化的始动环节或起始点。④内质网应激诱导的凋亡参与血管钙化的发生。动物和离体细胞实验均发现钙化时内质网应激诱导的细胞凋亡被激活, 抑制内质网应激则显著减轻血管钙化。⑤血管钙化的细胞来源具有多样性。钙化的血管细胞、VSMC、周细胞以及循环血来源的间充质细胞、血管壁内的间充质干细胞、位于内皮基底膜和外膜的间充质干细胞亦可在致钙化因素作用下转分化为成骨样细胞, 是血管钙化的细胞来源。

[基金项目] 国家自然科学基金(30871013)和教育部新世纪优秀人才基金(NCET-05-0016)资助

[作者简介] 齐永芬, 教授, 博士研究生导师。

(此文编辑 文玉珊)