

[文章编号] 1007-3949(2011)19-07-0621-06

• 文献综述 •

动脉粥样硬化与骨质疏松——从临床到分子

王 玲^{1,2} 综述, 宋滇平², 杨秋萍² 审校

(1. 云南省楚雄州人民医院内分泌科, 云南省楚雄市 675000; 2. 昆明医学院第一附属医院糖尿病科, 云南省昆明市 650032)

[关键词] 动脉粥样硬化; 血管钙化; 骨质疏松

[摘 要] 动脉粥样硬化和骨质疏松都是老年人的常见多发病,严重影响老年人的身心健康,而这两种疾病在临床上常相伴出现。血管钙化是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病、血管损伤、慢性肾病和衰老等普遍存在的病理表现,易导致心肌缺血、左心室肥大和心力衰竭,引发血栓形成、斑块破裂,是心脑血管疾病高发生率和高死亡率的重要因素。近年来许多研究提示动脉粥样硬化、血管钙化和骨质疏松之间存在着共同的危险因素、信号转导途径、分子调控机制,而使其互为因果。本文就它们之间的临床联系及发病机制进行初步探讨,为临床工作提供进一步的综合防治理念。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Vascular Calcification and Osteoporosis: From Clinical Observation Towards Molecular Understanding

WANG Ling^{1,2}, SONG Dian-Ping², and YANG Qiu-Ping²

(1. Department of Endocrinology, Chuxiong Prefecture People's Hospital, Chuxiong, Yunnan 675000; 2. Department of Diabetes, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Vascular Calcification; Osteoporosis

[ABSTRACT] Atherosclerosis and osteoporosis were the most common illnesses of older people, which seriously affected the health of the elderly, and the two diseases often appeared simultaneously in clinical. Atherosclerosis, hypertension, diabetes, vascular injury, chronic kidney disease and pathological aging and so on had the common pathology of vascular calcification. It easily led to myocardial ischemia, left ventricular hypertrophy and heart failure, caused thrombosis, plaque rupture, so it was an important factor for the high incidence and high mortality of cardiovascular and cerebrovascular diseases. Recently many studies suggested that there were the common risk factors, signal transduction pathways, molecular mechanism, leading to causality among atherosclerosis, vascular calcification and osteoporosis. This review on the link between clinical and pathogenesis of preliminary study for clinical work, provides further integrated control concept.

在经过了一个多世纪的观察中,人们发现骨质疏松(osteoporosis, OP)患者常常因合并心肌梗死、中风、猝死而使死亡率明显上升;而有动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的患者也常常合并骨量的丢失,导致骨质疏松性骨折的发生^[1-3]。过去常常认为 As 与 OP 是随年龄增加而出现的退行性改变,但随着对二者长期的临床观察及分子机制的深入研究,人们发现:①二者存在共同的危险因素如衰老、糖尿病、肥胖、高血压、吸烟和饮酒、缺乏体育锻炼等;②

血管细胞中的血管钙化细胞(calcifying vascular cells, CVC)其分子特征与骨生物学特征之间越来越一致和平行,在敲除骨代谢相关基因的动物出现了血管特征性表现,提示它们之间有共同的信号途径、转录因子和细胞外基质的相互作用;③活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及氧化型脂质对血管及骨骼共同影响;④内分泌异常如雌激素的减少、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和维生素 D、降钙素代谢异常;⑤这两个疾病的治疗策略方面也

[收稿日期] 2011-01-18

[基金项目] 云南省自然科学基金(2009CD166)

[作者简介] 王玲,硕士研究生,主治医师,主要从事糖尿病及其慢性并发症机制研究, E-mail 为 wangling12388@163.com。宋滇平,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事糖尿病及其慢性并发症的防治。通讯作者杨秋萍,主任医师,教授,硕士研究生导师,主要从事糖尿病及其慢性并发症的防治, E-mail 为 YQP22@suho.com。

存在密切的联系。随着人们对这两个看似矛盾、但常在同一机体发生的疾病的机制进一步了解,对 As/OP 综合征防治也将不断地深入。

1 临床流行病学资料

一项年龄超过 65 岁妇女的前瞻性研究^[4]显示,通过调整危险因素如糖尿病、高血压、吸烟、年龄和较少的体育锻炼之后,股骨颈的骨密度(bone mineral density, BMD)每下降 1.3 倍,冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)的死亡率则增加。一项回顾性分析研究^[2]表明偏低骨密度可作为 CAD 的独立预测因素,其优势比[OR 5.6, 95% CI 2.6 ~ 12.0, $P < 0.0001$]超过了其他危险因素。同样在通过对 554 名患者长达 25 年的 Framingham Heart 研究^[5]显示,22.4% 的女性和 13.3% 的男性掌骨皮质骨出现骨量减少,而冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACS)女性增加为 8 倍,男性为 6 倍,并且女性掌骨皮质骨量的改变与主动脉钙化呈负相关。Jorgensen 等^[6]对 2733 名女性(年龄 55 ~ 74 岁,随访观察 6 年)的研究中,通过血管超声检测颈动脉粥样硬化,发现颈动脉的粥样斑块发生率明显与低骨密度相关,并在调整年龄因素后,有颈动脉粥样硬化斑块的女性发生骨质疏松性骨折的相对风险高于那些无颈动脉粥样硬化斑块的女性[RR = 1.7, 95% CI: 1.0 ~ 2.7]。

2 动脉粥样硬化与骨质疏松之间的潜在联系

As 是冠心病、脑卒中和外周血管疾病等心血管疾病的病理生理基础,大量的回顾性研究显示 As 发生较早,并且在中年和老年人群中普遍存在,但流行病学调查结果却显示,虽然 As 发生率较高,但是并不是导致大多数患者的最终死亡原因,As 斑块的存在并不能完全解释心血管疾病终点事件的发生及导致的不良后果。如心肌梗死是由于不稳定性斑块的直接破裂参与和侵蚀导致,而不是由 As 斑块大小或数量的多少决定。

在 As 斑块中一个占优势的成分为钙矿化物的沉积即血管钙化(vascular calcification, VC),这是 As 及不稳定性斑块的标志。如同 As,动脉钙化发生较早并随年龄的增加而加速。较多的临床资料已经证明血管钙化是脑卒中发生和冠心病事件的预警指标,尤其对于 2 型糖尿病患者是心血管死亡的最佳

指标^[1,7]。血管钙化是指发生于心血管系统软组织内不适当的生物矿化,其病理类型有两种,一种为动脉粥样性内膜钙化,类似于软骨内成骨;另一种是发生于血管中膜的钙化,称为“Monckebergs”硬化,独立于 As 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,多与膜内成骨有关。

在血管钙化和 OP,衰老、糖尿病、高血压、肥胖、吸烟和饮酒、缺乏体育锻炼都是危险因素。Kruger 等在 1999 年提出血管钙化和 OP 在共同危险因素下体内钙平衡遭到破坏,钙大量从骨中释放,在体液因子作用下大量的钙随血液循环沉积在心血管和心瓣膜等处,同时促进钙化性血管细胞向成骨样细胞转化,导致血管钙化的形成,骨量减少加速了 OP 的发生。而 Bagger 等^[8]认为 As 和 OP 发生的另外一个机制是由于共同的危险因素影响下,骨骼中动脉发生 As,血流灌注不足,导致了代谢异常。

3 共同的内源性分子基础

我们知道骨重建过程中受一系列细胞因子、信号分子和周围环境因素的影响和控制,其中 BMP/Smads 和 Wnt/ β -catenin、OPG/RANKL/RANK 相关的信号传导途径在整个过程中扮演重要角色,同样这些信号相关途径也在血管钙化中发挥重要作用。

3.1 诱导骨形成信号转导途径

在骨髓间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)分化、增殖为成骨细胞(osteoblast, OB)的过程中,骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号转导途径有中枢性作用。BMP 首先与其 II 型受体结合,此后 II 型受体磷酸化 I 型受体的 GS 区,后者进一步磷酸化 Smads 蛋白,Smads 蛋白进入核内与相关转录因子核心结合蛋白(Cbfa1/Runx2)和 Osterix(Osx)相互作用从而影响成骨相关基因的转录。

Wnt 蛋白是一类分泌性的富含半胱氨酸的糖基化蛋白,可在多种细胞中表达,包括神经元、星形胶质细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)及心内膜细胞等。近年来认为,经典的 Wnt 信号系统同样在成骨细胞的发育及分化过程中扮演重要角色^[9,10]。在 Wnt 蛋白的经典信号途径中,当 Wnt 蛋白与其受体卷曲蛋白(frizzled, Fz)结合后,进一步与辅助受体即低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6(LDL receptor related protein, LRP5/6)结合形成复合物,Fz 可进一步作用于胞质蓬乱蛋白(Dsh 或 Dvl),从而使 β -catenin 在细胞质中积累,并

进入细胞核,与一种具有双向调节功能的转录因子即 T 细胞因子(T cell factor/lymphoid enhancer factor,TCF/LEF)相互作用,调节下游靶基因的转录和表达。Wnt 信号通路基因敲除和转基因鼠模型表明经典 Wnt 信号通路调节成骨细胞的分化、骨基质的形成及矿化等环节,并影响破骨细胞的发生和骨吸收^[9]。

核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand,RANKL)与核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B,RANK)结合对破骨细胞(osteoblast,OC)分化、融合、活化和存活是非常关键的。骨保护素(osteoprotegerin,OPG)主要由成骨细胞前体和间质细胞产生,它可阻断 RANKL 与 RANK 结合从而封闭成骨细胞诱导的破骨细胞前体分化、存活与融合,诱导破骨细胞凋亡。转基因小鼠过度表达 OPG(出生后转基因被激活)出现严重的骨质疏松症,类似于 RANKL 和 RANK 基因敲除小鼠的表现,但没有后两种动物模型中所观察到的免疫异常,反之 OPG 基因敲除小鼠出生时表现正常,但逐渐出现严重的 OP 征象^[11]。

3.2 血管成骨的信号转导途径

1994 年 Demer 等在体外从牛主动脉平滑肌细胞中克隆出一种特殊细胞亚群,该细胞在体外培养中可自发形成细胞结节并钙化,被命名为血管钙化细胞,后来 Demer 及其小组进一步证明该细胞亚群是一类具有多向分化潜能的间充质细胞,是源于中胚层的 MSC 以及泡沫细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白胆固醇后分化为血管钙化细胞,包括 VSMC、巨噬细胞及肥大细胞、成纤维细胞、树枝样血管细胞、周皮细胞等,这些细胞的表型发生成骨样转化,能自发形成基质小泡,并同时分泌高水平的碱性磷酸酶(ALP)、I 型胶原和骨钙素,表达骨桥蛋白(OPN)、骨结合素的 mRNA,导致羟基磷灰石沉积、血管钙化发生。

目前关于 BMP 信号途径在血管钙化中的作用已经逐渐明确。在血管发生 As 的过程中,由于局部的组织缺氧、应激、氧化型脂质、慢性炎症导致肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF- α)的增多,使血管内皮细胞、VSMC、泡沫细胞的 BMP 表达增加。BMP2 和(或)BMP4 与受体形成复合物,磷酸化 Smad1/Smad5/Smad8,进一步磷酸化的 Smad 激活其下游信号转导,上调核转录因子 Cbfa1/Runx2 和 Osx,使上述细胞发生成骨样表型改变^[12]。BMP II 型受体突变导致家族性肺动脉高压综合征出现,大约有 50% 的患者肺动脉组织病理血管检查中存在

不常见的肺血管钙化^[13];并且在先天性婴幼儿肺动脉高压中,也存在肺动脉钙化^[14]。表明这些疾病涉及到了钙的调节及稳态,并且这两种血管病变的同时出现也支持 BMP 信号转导与血管钙化的相关性。Smad6 最重要的功能是抑制 BMP 信号,Smad6^{-/-}小鼠显示出主动脉流出道软骨性化生和广泛的血管钙化,提示 Smad 蛋白在心血管钙化的潜在功能^[12]。

经典的 Wnt 信号途径在血管钙化中的确切机制没有完全清楚。谈君等^[15]研究表明在糖尿病大鼠钙化血管中,骨形成转录因子 Msx2 和 Wnt3a 表达增高,提示 Msx2 和 Wnt3a 参与血管钙化的发生。目前认为 Wnt 配体涉及到脉管系统的病理性钙化中,包括在体外 VSMC 转分化为成骨样细胞。而且目前的资料提示随年龄而增加的氧化应激,可能是 OP、As、胰岛素抵抗和血脂异常共同的病理分子机制,Wnt 信号途径在这个过程中是起拮抗作用的^[16]。为评价 Wnt/LRP 对血管生物学遗传基础,通过对 LRP-5 和其配体载脂蛋白 E 双重基因突变的小鼠研究,发现同时存在高胆固醇血症、As 和骨量减低的表型^[1];最近明确了 LRP-6 基因的错义突变导致家族性常染色体显性遗传性 CAD 的发生,这个综合征除了存在 CAD 外,还具有代谢综合征和 OP 的临床特征^[17]。所有这些提示 Wnt 信号途径是 OP 和 As 之间的重要联系。

作为体内惟一与定位于成骨细胞膜上的 RANKL 结合的诱饵受体 OPG,不仅由成骨细胞谱系分泌,也可通过心血管系统产生,包括血管的 VSMC 和内皮细胞。OPG^{-/-}小鼠出现多重性骨质疏松性骨折和主动脉及肾动脉钙化^[11]。在一项对 522 名患者的研究^[18]中,显示糖尿病、高血压和 CAD 的患者中 OPG 的血浆水平是增高的,OPG 水平的升高表明了机体对血管损害保护机制代偿不足,这也进一步提示了使用外源性 OPG 治疗患有 OP 和 CAD 患者的潜在可能性。Bakhireva 等^[19]研究表明 OPG 和其配体 RANKL 介导了冠状动脉钙化和 OP 之间的联系,在绝经后妇女使用雌激素,并调整了年龄和其他风险因子后,对于血管钙化与 OP 之间,血浆 OPG 水平和 RANKL 的血浆水平与二者有明显的相关性。这些结果提示 OPG/RANKL 信号途径和心血管钙化之间有复杂的关系。

3.3 钙化防御机制

在生理环境中,钙磷浓度处于一个代谢平衡状态,生物体内存在很多可以抑制钙化沉积、整合或隔离钙磷的蛋白质,抑制细胞外液中自发性钙化的形成。在骨组织内,矿化沉积形成的最后阶段也存在

一种阻断矿化的机制,此阻断机制受时间和空间的精细调控。心血管系统在相同的病理损伤情况下,并不是都发生矿化物的软组织沉积,循环和局部的钙化防御机制的缺陷是钙化发生的另一重要机制。局部和(或)循环的主要钙化抑制因子包括胎球蛋白 A、磷酸二酯酶 1、Klotho 蛋白、基质 Gla-羧基谷氨酰胺蛋白和骨桥蛋白等,定向敲除这些钙化抑制因子相关基因的小鼠,都出现了相应的骨骼和心血管系统的表型改变^[7,20]。

3.4 氧化应激与脂质氧化途径

在 As 与 OP,其共同危险因素如糖尿病、高血压、吸烟和饮酒等导致了氧化应激和大量活性氧的产生。由低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)内大量多价不饱和脂肪酸在过量自由基及其它致氧化因素作用下发生过氧化反应,最后产生丙二醛(malondialdehyde, MDA),MDA 与载脂蛋白 B 中的赖氨酸残基结合产生的化学修饰产物——氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)不但能促进泡沫细胞的形成,而且具有细胞毒性作用。As 斑块内的钙化首先出现于脂质池的中央,脂质池中央的巨噬细胞在 ox-LDL 及 T 细胞产生的细胞因子的诱发下促进血管钙化细胞向成骨性细胞转化,促进钙盐沉积,巨噬细胞活化产生的细胞因子可以继续募集大量单核巨噬细胞浸润,吞噬脂质后成为泡沫细胞,从而引发一种使钙化和坏死不断进展的恶性循环^[21]。一项对于分析血液透析患者 CACS 的研究^[22]显示,血 MAD 和 ox-LDL 水平与 CACS 呈明显正相关,提示脂质过氧化和糖类过氧化可能是血液透析患者冠状动脉钙化的机制之一。

在 As 中氧化的脂质沉积于血管内皮下间隙,而在有 OP 的骨组织哈佛氏管的内皮下间隙也同样发现脂质沉积。与野生型 C57BL/6 小鼠相比,遗传性高脂血症 ApoE^{-/-}小鼠经高脂饮食喂养后,骨皮质的形成、厚度、密度明显减少^[23]。必需脂肪酸缺乏的小鼠^[24]出现严重的 OP 和进行性的肾动脉和主动脉钙化,类似于老年人中见到的 OP,必需脂肪酸可增加肠道钙吸收和对维生素 D 活性的影响而减少尿钙的排泄,增加骨骼钙的沉积和提高骨强度,加强骨胶原的合成,而骨钙的丢失与主动脉和肾动脉发生异位钙化相关。Mangiafico 等^[25]评价了高胆固醇血症患者与血脂正常的人群,前者的另一个活性氧标志物异构前列素血浆水平是明显升高的,并且合并有骨量减少,其骨性碱性磷酸酶(ALP)和骨钙素水平也是降低的。这些研究提供了 OP 和 As 之间一个共同的生物学联系,并且支持“骨质疏松的脂

质假说”。

4 内分泌激素对骨质疏松和动脉粥样硬化的影响

4.1 雌激素

雌激素通过作用于各种细胞因子包括 TNF- α 、白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)和 IL-6 后,最终通过影响 OPG/RANKL/RANK 系统对骨发挥作用。绝经后雌激素缺乏影响该系统因子的表达从而导致骨丢失,提示雌激素虽然可以作用于成骨细胞,但最终还是要作用于破骨细胞发挥作用。目前的研究已明确,除了骨骼是雌激素的靶器官外,血管也是雌激素的一个重要靶器官,雌激素通过雌激素受体具有抗 As 作用,主要在于其对血管壁的直接作用,另外其还通过对凝血和纤溶系统、抗氧化系统和血管活性分子产生的影响以及对 TNF- α 、IL-1、IL-6 的影响发挥间接作用,雌激素可通过 OPG/RANKL/RANK 途径上调 OPG 的表达而对动脉钙化产生影响^[26]。

4.2 甲状旁腺激素和维生素 D

PTH 和维生素 D 是钙磷平衡的主要调节激素。PTH 促进骨的钙磷释放,促进肾小管钙的重吸收,抑制磷的重吸收,促进肾 1,25-(OH)₂D₃的合成,因此 PTH 可通过多种机制维持血清的钙磷浓度。维生素 D 作用的发挥主要通过其活性代谢物 1,25-(OH)₂D₃,根据血清钙水平的不同而发挥不同的作用,既能有效地促进骨质的重吸收又能有效地促进骨的形成。在 As 严重的区域存在 PTH 过度表达,PTH 能够进入 VSMC 内以促进其生长,PTH 作为炎症细胞因子在 As 的发生中起到促进作用^[1];另外,PTH 也可以促进糖基化终末产物受体(RAGE)及 IL-6 的表达,促进 As 的发展。而 1,25-(OH)₂D₃可通过促进动脉破骨细胞样细胞的发育和功能的发挥而抑制动脉钙化;1,25-(OH)₂D₃通过抑制某些基因启动子的维生素 D 反应元件而抑制钙化,这些基因包括 PTH 相关肽、I 型胶原和骨唾液蛋白基因。

4.3 降钙素、降钙素基因相关肽

降钙素的主要作用是降低血钙和血磷,通过抑制破骨细胞的活性减少骨吸收。降钙素对成骨细胞的作用是促进其增殖,抑制其凋亡。降钙素基因相关肽(CGRP)是一种作用很强的血管舒张活性肽,具有抑制炎症细胞因子如 TNF- α 和 IL-6 的作用,抑制破骨细胞的分化和形成,与降钙素一样具有降低血钙的作用。研究表明 CGRP 还具有保护心脏使其免受缺血性损伤,重要的是 CGRP 在生物矿化中也

有重要作用。蛙降钙素和人 CGRP 可使碳酸酐酶的活性增加 150%, CGRP 主要通过调节碳酸酐酶的活性调控钙化过程^[27]。

5 药物治疗的共同获益

5.1 他汀类

对于 As 和心血管疾病的患者,他汀类的使用益处已经得到了肯定。而他汀类在骨代谢方面的益处也可独立于调脂作用,他汀类除了直接抑制 3 羟 3 甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶、减少胆固醇的合成外,还间接抑制甲羟戊酸途径中类异戊二烯等中间产物如焦磷酸法呢酯 (FPP)、焦磷酸牛龙牛儿基牛龙牛儿酯 (GGPP) 的合成。在体外研究^[28]显示他汀类可抑制破骨细胞活性,还可通过抑制 BMP 信号途径抑制骨形成。在一项对 19 个研究结果的 Meta 分析^[29]中显示他汀类药物之间不同的亲脂性和亲水性,使它们对骨量产生不同的影响,亲脂性他汀类(洛伐他汀、辛伐他汀)对髌部 (TH) 和股骨颈 (FN) 的骨密度有影响,而亲水性他汀类(阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀)却对髌部和股骨颈的骨密度没有影响。在使用他汀类药物的患者髌部和股骨颈的骨密度与对照组比较明显增高 (大于 0.02SD)。

5.2 二磷酸盐

二磷酸盐是焦磷酸盐的类似物,含有一个碳原子而非氧原子,可抑制草酸钙结晶的形成和聚集,并且结合磷酸钙结晶,抑制其增长、结晶和崩解。其主要的药理作用是抑制骨的重吸收,而广泛用于治疗骨质疏松症。另外,它还能够有效抑制体内的钙化。在动物实验^[30]中二磷酸盐能抑制 As 的发展,并且这个作用独立于血浆钙水平的降低;另外二磷酸盐的保护效应是通过抑制甲羟戊酸途径,减少 FPP 和 GGPP 的形成,导致巨噬细胞凋亡,并通过增加吸收 ox-LDL 和影响细胞复制而阻止泡沫细胞的形成。

5.3 实验性治疗

根据骨与血管的生物学联系,最近一些对于 As 与骨质疏松症双重疗效即可以延缓 As 斑块的形成和增强骨密度的实验性研究已经开始。它们^[28]包括抑制 12/15 脂肪氧合酶、减弱骨钙素的表达、可产生高骨量修饰后的 LRP-5、Wnt 的拮抗剂抑制物、基因重组体 OPG、特立帕肽 (PTH 的 N 末端的 1-34 氨基酸片段,目前证明在对于严重 OP 的小鼠进行同化治疗,可限制主动脉瓣叶的钙化)。

6 结束语

综上所述,许多因素影响着人类 OP 与 As 的生物学联系包括年龄、遗传素质、生活方式、饮食习惯等,联合治疗可以增强骨密度并同时延缓 As 的进程。随着对生物学联系的进一步理解而导致的双重治疗可阻止 As/骨质疏松症的不利影响,并尽可能的提高人类健康、减少发病率及经济花费,为“预防老年病学世纪”的到来提供新的途径。

[参考文献]

- [1] Doherty TM, Fitzpatrick LA, Inoue D, et al. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification [J]. *Endocr Rev*, 2004, 25: 629-672.
- [2] Marcovitz PA, Tran HH, Franklin BA, et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96: 1 059-063.
- [3] Schulz E, Arfai K, Liu X, et al. Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4 246-253.
- [4] Kado DM, Browner WS, Blackwell T, et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: a prospective study [J]. *J Bone Miner Res*, 2000, 15: 1 974-980.
- [5] Kiel DP, Kauppila LI, Cupples LA, et al. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2001, 68: 271-276.
- [6] Jorgensen L, Joakimsen O, Mathiesen EB, et al. Carotid plaque echogenicity and risk of nonvertebral fractures in women: a longitudinal population-based study [J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79: 207-213.
- [7] 段晓辉, 齐永芬, 唐朝枢. 血管钙化动物模型研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (2): 153-157.
- [8] Bagger YZ, Rasmussen HB, Alexandersen P, et al. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis perse [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18: 505-512.
- [9] Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases [J]. *Gene*, 2004, 341: 19-39.
- [10] Rawadi G, Roman-Roman S. Wnt signalling pathway: a new target for the treatment of osteoporosis [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2005, 9: 1 063-077.
- [11] Papadopoul AE, Klonaris CN, Theocharis SE. Role of OPG/RANKL/RANK axis on the vasculature [J]. *Histol Histopathol*, 2008, 23: 497-506.
- [12] Galvin KM, Donovan MJ, Lynch CA, et al. A role for smad6 in development and homeostasis of the cardiovascu-

- lar system [J]. *Nat Genet*, 2000, 24: 171-174.
- [13] Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345: 319-324.
- [14] Farquhar J, Makhseed N, Sargent M, et al. Idiopathic infantile arterial calcification and persistent pulmonary hypertension [J]. *Am J Perinatol*, 2005, 22: 121-125.
- [15] 谈君, 任晓妹, 刘乃丰. 糖尿病大鼠血管中 Msx2 和 Wnt3a 的表达 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18 (3): 173-176.
- [16] Manolagas SC, Almeida M. Gone with the Wnts: beta-catenin, T-cell factor, forkhead box O, and oxidative stress in age-dependent diseases of bone, lipid, and glucose metabolism [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21 (11): 2605-614.
- [17] Mani A, Radhakrishnan J, Wang H, et al. LRP6 mutation in a family with early coronary disease and metabolic risk factors [J]. *Science*, 2007, 315: 1278-282.
- [18] Collins T, Cybulsky MI. NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2001, 107: 255-64.
- [19] Bakhireva LN, Laughlin GA, Bettencourt R, et al. Does osteoprotegerin or receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand mediate the association between bone and coronary artery calcification [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2009-012.
- [20] Hofbauer LC, Brueck CC, Shanahan CM, et al. Vascular calcification and osteoporosis—from clinical observation towards molecular understanding [J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18: 251-259.
- [21] Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 286: E686-E696.
- [22] Ruiz MC, Medina A, Moreno JM, et al. Relationship between oxidative stress parameters and atherosclerotic signs in the carotid artery of stable renal transplant patients [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37: 3796-798.
- [23] Hirasawa H, Tanaka S, Sakai A, et al. ApoE gene deficiency enhances the reduction of bone formation induced by a high-fat diet through the stimulation of p53-mediated apoptosis in osteoblastic cells [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 1020-030.
- [24] Sheweta SA, Khoshhal KI. Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures: role of antioxidants [J]. *Curr Drug Metab*, 2007, 8: 519-525.
- [25] Mangiafico RA, Malaponte G, Pennisi P, et al. Increased formation of 8-iso-prostaglandin F (2alpha) is associated with altered bone metabolism and lower bone mass in hypercholesterolaemic subjects [J]. *J Intern Med*, 2007, 261: 587-596.
- [26] Saika M, Inoue D, Kido S, et al. 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha [J]. *Endocrinology*, 2001, 142: 2205-212.
- [27] Cudennec B, Rousseau M, Lopez E, et al. CGRP stimulates gill carbonic anhydrase activity in molluscs via a common CT/CCRP receptor [J]. *Peptides*, 2006, 27: 2678-682.
- [28] Hamerman D. Osteoporosis and atherosclerosis: biological linkages and the emergence of dual-purpose therapies [J]. *QJM*, 2005, 98: 467-484.
- [29] Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies [J]. *Bone*, 2007, 40: 1581-587.
- [30] Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis [J]. *Gen Pharmacol*, 2000, 35 (6): 287-296.
- (此文编辑 许雪梅)