

关注血管钙化的基础和临床研究

齐永芬

(北京大学医学部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)

[栏目主持人简介] 北京大学基础医学院教授, 博士生导师。分子心血管学教育部重点实验室—心血管活性多肽研究组 PI。主要从事心血管疾病发病和防治的基础研究以及心血管活性多肽生理和病理生理意义的研究以及血管钙化发病机制研究。主持过多项国家自然科学基金、教育部博士点博士导师基金和教育部新世纪优秀人才基金。目前担任中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会常务委员、国际动脉粥样硬化学会中国分会理事、中华医学会心血管病分会基础研究组学组成员、中国生理学会应激专业委员会委员。先后以第 1 完成人获北京市科技成果三等奖、教育部科学技术成果二等奖和华夏医学二等奖, 中华医学会科技成果三等奖。2001 年到至今共发表 SCI 论文约 115 篇, 其中第 1 和责任作者论文 52 篇。SCI 论文总引用 1489 次(Web of SCI 检索结果), H-index 为 24。

[关键词] 血管钙化; 机制; 疾病

[摘要] 血管钙化是指羟磷灰石矿物质沉积于血管系统的病理过程, 临床多见于动脉粥样硬化的斑块、糖尿病、衰老及慢性肾功能衰竭、尿毒症的血管及心脏瓣膜, 目前尚缺乏有效的治疗方法。多种机制参与了血管钙化的发生, 包括成骨细胞和破骨细胞的标志分子、血管钙化抑制因子、基质囊泡、微核糖核苷酸、钙磷稳态失衡以及血管旁/自分泌活性因子的功能紊乱、氧化应激、内质网应激以及自噬等均参与血管钙化的发生发展。关注和加强血管钙化的基础研究, 促进血管钙化的临床转化研究对于揭示血管钙化的发病机制和血管钙化相关疾病的防治具有重要意义。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A



Focus on Basic and Clinical Study of Vascular Calcification

QI Yong-Fen

(Laboratory of Cardiovascular Bioactive Molecule, School of Basic Medical Sciences, Peking University & Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education, Beijing 100191, China)

[KEY WORDS] Vascular Calcification; Mechanism; Disease

[ABSTRACT] Vascular calcification is a pathologic process of calcium-phosphate deposition in the vessel wall that has been associated with aging, atherosclerotic plaque, cardiovascular disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, uremic arteriole and cardiac valves. However, there have not effective treatments for vascular calcification. Several of the key mechanisms involve in vascular calcification, such as markers of osteoblast and osteoclast, inhibitors of vascular calcification, matrix vesicles, micro ribonucleic acid, inbalance of calcium and phosphate homeostasis, disorder of vascular paracrine or autocrine factor, oxidant stress and endoplasmic reticulum stress. Focus on basic and translational medicine of vessel calcification and, thereby, reveal mechanism of vascular calcification and reduce cardiovascular risk.

血管钙化是指羟磷灰石矿物质沉积于血管系统的病理过程, 临床多见于动脉粥样硬化的斑块、糖尿病、衰老及慢性肾功能衰竭、尿毒症的血管及

心脏瓣膜。临床和流行病学资料显示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共同临

[收稿日期] 2015-03-10

[修回日期] 2015-04-05

[基金项目] 国家自然科学基金资助(91339203, 81270407)

[作者简介] 齐永芬, 教授, 博士研究生导师, 主要从事血管活性多肽的生理和病理生理意义以及血管钙化发病机制研究, 联系电话为 010-828-5627, E-mail 为 yongfenqi@163.com。

床病理表现,是导致心血管事件的重要危险因素,出现在 80% 血管损伤和 90% 冠脉疾病中。婴儿期血管钙化、尿毒症性小动脉钙化和钙化的瓣膜病可以危及生命。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。近年血管生物学和心血管影像学(如电子光束计算机断层扫描等)的研究发现血管钙化的部位和钙化程度可作为脑卒中、缺血性心脏病的预警指标以及预测Ⅱ型胰岛素非依赖性糖尿病患者心血管死亡率的指标^[1-2]。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。自上世纪 90 年代后期有大量的研究表明血管钙化是一个与骨发育和骨代谢相似的主动的、高度可调控的细胞介导过程。血管钙化时血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、内皮细胞、间充质细胞和造血干细胞相互作用且对各种钙化因素刺激发生反应,激活骨发生信号导致血管钙化的发生。血管钙化发生的关键问题是 VSMC 在各种刺激因素作用下由原来的收缩表型向成骨细胞样表型转化,而细胞表型转化则是细胞生物学的重大科学问题。血管钙化使血管壁僵硬增加,顺应性降低,进而导致心肌缺血、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率和高死亡率的重要因素之一,亦是心脑血管病发生的重要标志分子^[1-2]。本期设立《血管钙化基础和临床研究及其相关进展专辑》专栏,组织国内相关领域基础研究专家和临床专家分别报道其课题组的基础研究或就相关领域最新文献综述了血管钙化的最新进展。

多种机制参与了血管钙化的发生,包括成骨细胞和破骨细胞的标志分子如Ⅰ型胶原、骨钙素、骨形态发生蛋白、NF- κ B 受体活化因子及其配体以及骨保护素等调节血管钙化发生发展;血管钙化抑制因子如骨保护素、骨桥蛋白、无机焦磷酸盐、 γ -羧基谷氨酸基质蛋白、胎球蛋白-A 等的缺失参与血管钙化的发生发展^[3-4]。基质囊泡(matrix vesicle)是由增殖的软骨细胞或骨细胞浆膜形成的独立于细胞外的细胞器。基质囊泡的膜含有丰富的磷脂,具有富集钙离子生成无定形磷酸钙并进一步转化为磷灰石的作用。胚胎骨、软骨及牙本质中的矿物质均通过基质囊泡在细胞外形成。近年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。VSMC 在各种致钙化因素刺激下受损,基质囊泡从受损的活的或即将死亡的 VSMC 中释放出来,并含有 ALP 活性,形成易于碱性

钙磷沉积的微环境,并含有大量的钙和磷,基质囊泡结合细胞外的基质蛋白启动血管的钙化^[4]。核糖核苷酸、(micro ribonucleic acid, microRNA)是一段由 22 个核苷酸组成的单链非编码 RNA,是一种基于基因水平的调节因子。MicroRNA 能与目的 mRNAs 的互补序列相结合,并发挥抑制转录或使目的 mRNAs 降解的作用。一个单独的 microRNA 可以作用于多个基因位点,发挥广泛的转录调节作用;多个 microRNA 也可以各自作用于一条通路的不同位点来发挥共同作用。microRNA 在调节血管功能及血管钙化的发生过程中也发挥着调节作用。一些 microRNA 可以抑制血管钙化的发生,如 microRNA-133a、microRNA-125b、microRNA-204、microRNA-30b/30e、microRNA-26a、microRNA-141、microRNA-29a/b、microRNA-29a/b 等抑制血管和动脉瓣膜钙化的发生。一些 microRNA 则促进血管钙化的发生。在 klotho 突变(kl/kl)小鼠动脉中膜中 microR-135a*, microR-762, microR-714, 和 microR-712* 表达增加,并伴随着 Ca^{2+} 流出受阻,导致胞内钙离子浓度增加,而在给与 microRNA 抑制剂后可以减轻 VSMC 的钙化程度,胞内钙离子浓度也随之降低,表明 microRNA 可以通过作用于钙离子转运体破坏钙离子的转运并进而影响胞内钙离子浓度,从而促进血管钙化的发生。MicroRNA 还可以通过影响平滑肌细胞的表型转变促进血管钙化的发生,如 microRNA-143/145 可以通过促进 VSMC 的分化以及抑制其增殖,使其表型发生转变,促进血管钙化的形成^[5]。此外,钙磷稳态失衡以及血管旁/自分泌活性因子的功能紊乱、等均参与血管钙化的发生发展^[6]。本期齐永芬教授课题组报道在离体培养的 VSMC 上同型半胱氨酸通过促进内质网应激反应导致血管平滑肌细胞凋亡,促进平滑肌细胞由收缩型向成骨样细胞表型转化,从而导致血管钙化的发生和发展^[7]。滕旭副教授课题组报道在维生素 D3 肌注和尼古丁灌胃(VDN)制备的大鼠在体血管钙化模型上,慢性间歇性低压低氧通过抑制内质网应激和抑制 VSMC 向成骨样细胞表型转化改善大鼠血管钙化^[8]。因此,关注和加强血管钙化发病机制的研究对于防治血管钙化、新药的研发具有重要意义。

血管钙化是多种慢性疾病的共同临床病理表现。血管钙化以冠状动脉和主动脉最为常见,冠状动脉钙化还是动脉粥样硬化的标志,并反映冠状动脉硬化的程度,钙化的动脉壁不能对生理性刺激做

出相应的舒缩反应,从而导致冠脉血流量调控失调^[1-2]。临床研究表明在机体没有发生冠状动脉钙化的情况下,未来发生心血管事件的可能性非常低。颈动脉钙化对于评估和预测心肌梗死、脑卒中或死亡以及积极预防和治疗心脑血管疾病亦具有重要的临床意义。在不考虑其他与主动脉弓钙化相关的因素情况下(如年龄、人种、吸烟、饮酒、高血压和糖尿病等),主动脉弓钙化与冠心病增加的危险性密切相关,且无性别差异^[9]。血管组织重塑通常伴有血压增高、细胞外基质的改变以及血管细胞的激活,并提供钙磷沉积于血管壁的微环境。大血管或其分支的钙化可以促进血管组织的硬化,而血管硬化则会进一步促进高血压的产生,特别是随着年龄的增加,这种作用更加明显,主要表现为收缩压增高,舒张压降低,因而脉压增大。高血压和大血管的钙化各自代表了两种相关的过程,并形成了高血压动脉损伤、钙磷沉积和高血压所导致血管壁硬化等组成的恶性循环^[10]。衰老也可以对心血管产生多种影响,衰老可以诱导血管在结构上和功能上产生多种变化,其中最主要的变化是增加中心动脉血管壁的硬化程度,而这主要与细胞外基质重塑有关,如胶原含量及交联的增加,弹性蛋白降解及碎片的增加,以及血管钙化程度的增加。衰老所导致的细胞外基质的重塑是由于血管壁内 VSMC 受到各种衰老相关因素刺激后由收缩型向合成型转变所致,并与血管壁炎症相关。血管钙化是衰老相关的细胞外基质重塑最常见的表现^[11]。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者存在广泛的血管钙化,即使是没有传统心血管疾病危险因素的中青年肾脏透析患者亦有广泛的血管钙化。心血管疾病是慢性肾脏疾病死亡的主要原因。计算机断层扫描发现 4~5 期慢性肾脏疾病患者 80% 有主动脉的钙化,并且其钙化的严重程度可作为心血管事件的预警指标^[12]。慢性肾脏病时继发甲状旁腺功能亢进、钙磷代谢紊乱、以及给予维生素 D 和华法林治疗等均可促进血管钙化的发生。此外,肾透析病人体内缺乏 γ -羧基谷氨酸基质蛋白、胎球蛋白 A 和焦磷酸盐等钙化抑制因子,血管细胞死亡和弹力纤维的降解等均有利于钙磷的沉积^[13]。本期张凌教授课题组报道了肾功能障碍维持性血液透析患者腹主动脉钙化发生率明显高于正常人群。他们发现年龄、高脂血症、高血压、透析龄、高甲状旁腺激素、高超敏 C-反应蛋白、活性维生素 D 和碳酸钙用药史是腹主动脉钙化的危险因素,其中高甲状旁腺激素水平是维持性血液透析患者腹主动脉钙化的

独立危险因素^[14]。钙化的主动脉瓣狭窄是瓣膜置换术的常见指征。随着急性风湿热发病的减少,风湿性心脏病发病率的下降,钙化性主动脉狭窄已成为主动脉瓣膜病的最常见病因。流行病学研究显示主动脉瓣膜病的危险因素与动脉粥样硬化的发病因素相似,如吸烟、性别、高血压、胆固醇水平的升高、肾功能衰竭和糖尿病等。对来自患者人群的描述性研究发现主动脉病的主要标志性特点,包括早期动脉粥样硬化、细胞增殖和成骨细胞标志分子表达。经典的心血管危险因素、遗传因素和瓣膜生物学可能在瓣膜钙化的发展过程中具有重要的作用,而主动脉瓣钙化是主动脉瓣狭窄的主要病因。钙化主动脉瓣的早期病理表现为主动脉瓣硬化,并伴瓣叶增厚、钙化、僵硬所致左心室流出道梗阻。人们不再简单认为瓣膜的磨损是钙化性主动脉瓣狭窄的原因,已经认识到引起主动脉瓣狭窄的病因比较复杂,与动脉粥样硬化的发生机制不仅相关而且有相似之处^[15]。糖尿病是一种多病因的代谢性疾病,其病理特点是慢性高血糖,以及与之相伴随的因胰岛素分泌减少及/或作用缺陷引起的糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。糖尿病患者血管钙化严重程度和部位是预测 2 型胰岛素非依赖性糖尿病患者心血管事件发生率、脑卒中和截肢的最佳指标^[16]。本期刘乃丰^[17]教授课题组重点综述了糖尿病与血管钙化的流行病学现状、糖尿病血管钙化的特点、发病的主要机制及相关危险因素以及防治策略。糖尿病患者血管钙化常表现为动脉粥样硬化斑块中钙化灶和血管中膜钙化并存,虽然内膜和中膜钙化的终点都是羟基磷灰石的形成,但病理生理学的临床意义不同。糖尿病患者发生血管钙化的指数明显升高,主要发生在冠状动脉和下肢血管。糖尿病以高血糖和胰岛素抵抗为主要特征,伴随高级糖基化终末产物的增加、炎症反应、氧化应激、组织低氧、脂质代谢紊乱等各种因素,彼此间相互影响、相互作用,在诱导和加速血管钙化的发生发展过程中起了重要的作用。左力^[18]教授课题组则重点综述了糖尿病血管钙化的发生率、及糖尿病血管钙化的影响因素和发生机制。1 型糖尿病患者中 <30 岁的年轻人冠状动脉钙化(型糖尿病患者中 <30 岁的年轻人冠状动脉钙化白表达异常等多种, CAC)发生率为 18%,40 岁达 50%。糖尿病慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)3~5 期非透析患者 CAC 发生率为 54%~93%,而非糖尿病 CKD 患者 CAC 发生率为 25%~54%。高血糖、胰岛素抵抗、肥胖、心外膜脂肪、肾功能障碍、脂质代谢紊乱以及炎症可

显著促进血管钙化的发生发展。

近年血管影像学 and 细胞生物学及分子生物学的研究均认为血管钙化的发生是与骨发育相似的由细胞介导的主动的高度可调控、甚至是可以逆转的过程。影像学的发展对血管钙化的早期及预后判断提供了精确的诊断方法和技术手段。目前针对血管钙化发病的治疗药物如焦磷酸盐, 双磷酸盐, 硫代硫酸盐等均未取得较好的疗效。临床研究结果表明维生素 K 减轻血管钙化同时还能改善部分病人的骨质疏松症, 维生素 K 治疗的耐受性好, 并未引起高凝状态。在目前所有能够阻止动脉钙化进展的药物中, 3-羟-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂他丁类可能是最有潜能的药物, 可以抑制成骨细胞的分化和细胞骨化, 并抑制在体巨噬细胞浸润和骨发生。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效应。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。刘乃丰教授课题组综述控制高血糖及其伴随代谢异常、干预骨矿物质代谢、抗氧化剂对于防治糖尿病血管钙化可能有一定的疗效^[17]。此外, 以血管活性因子如肾上腺髓质素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。因此, 关注和加强血管钙化的基础研究, 促进血管钙化的临床转化研究对于揭示血管钙化的发病机制和血管钙化相关疾病的防治具有重要意义。

[参考文献]

[1] 齐永芬. 关注血管钙化和骨质疏松共同发病机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(4): 253-255.

[2] 齐永芬, 唐朝枢. 血管钙化-血管损伤性疾病的共同病理生理基础 [J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(3): 241-245.

[3] Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 715-723.

[4] Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms [J]. Circ Res, 2013, 112

(7): 1 073-084.

[5] Leopold JA. MicroRNAs regulate Vascular Medial Calcification [J]. Cells, 2014, 3(4): 963-980.

[6] Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate [J]. Circ Res, 2011, 109(6): 697-711.

[7] 侯跃龙, 陆薇薇, 张金胜, 等. 同型半胱氨酸通过内质网应激反应促进大鼠血管平滑肌细胞钙化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 437-442

[8] 李艳青, 杨锐, 金胜, 等. 慢性间歇性低压低氧抑制内质网应激改善大鼠血管钙化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 443-447

[9] Demer LL, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease [J]. Circulation, 2008, 117(22): 2 938-948.

[10] Rattazzi M, Bertacco E, Puato M, et al. Hypertension and vascular calcification: a vicious cycle [J]. J Hypertens, 2012, 30(10): 1 885-893.

[11] Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing [J] Nat Rev Nephrol, 2013, 9(11): 661-670.

[12] Paloyian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(8): F891-900.

[13] Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing [J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(11): 661-670.

[14] 白建梅, 张凌, 金承刚, 等. 规律血液透析患者甲状旁腺激素水平对腹主动脉钙化的效应分析 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 448-452.

[15] Towler DA. Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease [J]. Circ Res, 2013, 113(2): 198-208.

[16] Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives [J]. Eur Heart J, 2014, 35(23): 1 515-525.

[17] 马文琦, 刘乃丰. 糖尿病与血管钙化的基础与临床 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 453-457.

[18] 王宓, 左力. 糖尿病与血管钙化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 458-463.

(此文编辑 李小玲)