

糖尿病与血管钙化

王宓 综述, 左力 审校

(北京大学人民医院肾内科, 北京市 100045)

[关键词] 糖尿病; 血管钙化; 心血管疾病

[摘要] 血管钙化是糖尿病患者的一个常见并发症, 包括血管内膜钙化和中膜钙化, 呈进展性, 是糖尿病患者心血管疾病及全因死亡的预测因子。糖尿病血管钙化是多种促进和抑制钙化的因素参与的细胞介导的主动调节过程, 高血糖、胰岛素抵抗、肾脏疾病、炎症、骨相关蛋白表达异常等多种因素与其相关。对于糖尿病血管钙化, 目前尚无有效的治疗手段, 及时评价和控制血管钙化的危险因素, 进行合理的预防性治疗非常重要。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Diabetes and Vascular Calcification

WANG Mi, and ZUO Li

(Department of Nephrology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100045)

[KEY WORDS] Diabetes; Vascular Calcification; Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] Vascular calcification is a common complication in diabetic patients, which includes intimal calcification and medial calcification. Vascular calcification is usually progressive and a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality in these patients. Vascular calcification in diabetics is an active, highly regulated, cell-mediated process involved in various promoters and inhibitors. Various factors play a significant role in vascular calcification, including hyperglycemia, insulin resistance, kidney disease, inflammation, abnormal bone-associated protein, etc. There is no effective treatment for vascular calcification in diabetics at present. It is very important to evaluate and control risk factors of vascular calcification and provide preventive therapy for patients with diabetes.

血管钙化(vascular calcification, VC)是糖尿病(包括1型及2型糖尿病)患者的一个常见并发症, 是导致其心血管疾病发生及死亡的重要原因。血管钙化是糖尿病、慢性肾脏病、衰老、动脉粥样硬化等疾病共同的病理生理过程, 糖尿病患者的血管钙化是由多因素参与的主动的调节过程。本文就糖尿病血管钙化的发生率、发病机制及危险因素、对患者预后的影响等进行综述。

1 糖尿病血管钙化的发生率

1型糖尿病患者中<30岁的年轻人冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)发生率为18%, 40岁达50%, 而非糖尿病人群中<30岁的年

轻人冠状动脉钙化(CAC)发生率仅为1%, 40岁为27%^[1]。101名17~28岁的1型糖尿病患者CAC发生率为10.9%。199名30~55岁的1型糖尿病患者中, 女性和男性CAC发生率分别为47%和52%。70名平均年龄54岁的无症状2型糖尿病患者, 冠状动脉钙化积分>10的占56%, 严重钙化(钙化积分>400)的占19%^[2]。416名有症状的患者中, 43%的2型糖尿病患者有严重的CAC(钙化积分>400), 而非糖尿病患者为29%^[3]。在无症状的40岁以下的患者中, CAC积分>0的糖尿病患者和非糖尿病患者分别为43%和24%, CAC积分 \geq 100的分别为12%和2.5%^[4]。

现有研究发现肾损伤程度相似的糖尿病患者较无糖尿病的肾病患者血管钙化发生率及程度明

[收稿日期] 2015-01-20

[修回日期] 2015-03-10

[基金项目] 北京大学人民医院研究与发展基金(ROB2013-13)

[作者简介] 王宓, 博士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病、慢性肾脏病-矿物质和骨异常(包括血管钙化), E-mail为miquen@163.com。通讯作者左力, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为慢性肾脏病、血液净化, E-mail为ZuoLiMD@hotmail.com。

显增加。Kramer^[5]及 Qunibi 等^[6]分别对慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)3~5 期非透析患者进行的研究显示:糖尿病 CKD 患者冠状动脉钙化(CAC)发生率为 54%~93%,而非糖尿病 CKD 患者冠状动脉钙化(CAC)发生率为 25%~54%。我们既往进行的 CKD3~5 期非透析患者的研究发现,糖尿病患者动脉(包括腹主动脉、髂动脉、股动脉及手指动脉)钙化的发生率为 75.0%,而非糖尿病患者为 26.4%。

由此可见,无论 1 型还是 2 型糖尿病患者,无论是否合并肾脏损害,糖尿病患者血管钙化的发生率均高于非糖尿病患者。

2 糖尿病血管钙化的两种形式

作为糖尿病患者普遍存在且快速进展的重要血管并发症,动脉钙化主要有 2 种形式。一种为内膜钙化,与动脉粥样硬化性病变相关,有脂质代谢异常和炎症反应参与,钙化位于粥样斑块内,发生在斑块形成的晚期。此种动脉钙化常出现在较大的动脉,如主动脉、颈动脉等,多呈分散的斑片状沉积,可使管腔狭窄,血流减少,导致组织缺血。另一种为中膜钙化,又称为 Monckeberg's 硬化,发生在动脉中膜,通常在内弹性层,与吞噬脂质的巨噬细胞或内膜增生无关,多见于股动脉、胫动脉等中小动脉。此种钙化主要发生于衰老、糖尿病及尿毒症患者,与动脉粥样硬化斑块形成无关,缺乏炎症细胞和脂质的沉积,钙化呈连续线样,弥散于整个富含弹性胶原的中膜^[7]。动脉钙化可导致血管僵硬、顺应性下降,血流动力学发生变化,收缩压升高、脉压增大,脉搏波速度增加。

糖尿病患者特别是中老年糖尿病患者血管钙化可见于各级动脉的内膜及中膜,中膜钙化在患有糖尿病的年轻 CKD 患者中更突出。

3 糖尿病发生血管钙化的作用机制及危险因素

3.1 糖尿病发生血管钙化的作用机制

糖尿病血管钙化的确切机制目前尚未完全清楚。既往人们认为,血管钙化是血钙磷过饱和和导致的被动沉积。近年来研究发现,血管钙化是一个细胞介导的主动调节过程,在这一过程中,促进和抑制钙化的因素,在系统和(或)局部水平起重要作用。多数学者认为血管钙化与骨骼的矿化相似。

血管钙化可能的发生过程及机制为:某些因素能刺激血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)转分化为成骨样细胞;随后,这些成骨样细胞产生胶原和非胶原的基质蛋白,它们作为随后发生的钙化的核心;进一步,当促进钙化的因素超过了钙化抑制剂的作用,核心便开始钙化^[8]。此外,细胞凋亡等也是血管钙化发生的重要机制之一。

3.2 糖尿病发生血管钙化的危险因素

3.2.1 高血糖 高血糖是血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化的重要促进因子。Chen 等^[9]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 $\alpha 1$, Cbfa $\alpha 1$)、碱性磷酸酶和骨钙素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。研究还发现糖尿病导致血管壁组织处于缺氧状态,在缺氧状态下,高浓度葡萄糖能促进大鼠 VSMC 增殖及骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达。

有研究发现,2 型糖尿病患者基线 CAC 和糖化血红蛋白 >7% 是 CAC 进展的强预测因子。糖尿病控制及并发症试验(the Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)和后续的糖尿病干预及并发症的流行病学研究(epidemiology of diabetes interventions and complications, EDIC)对患者进行了长期随访,发现在患者入选时及整个研究过程中, CAC 均与糖化血红蛋白水平相关^[10]。

3.2.2 胰岛素抵抗 Olesen 等^[11]用高浓度胰岛素(1 U/L)处理经 β -甘油磷酸诱导人 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。

对 1 160 名男性和女性使用稳态模型评估(homeostasis model assessment, HOMA)方程评价胰岛素抵抗情况后发现,在非糖尿病人群中,胰岛素抵抗程度越重 CAC 积分越高。一项 1 632 名非糖尿病人群中所做的研究(动脉粥样硬化的多种族研究)显示, HOMA-IR 与 CAC 相关,而与腹主动脉钙化及胸主动脉钙化无相关性^[12]。另一个临床研究发现,2 型糖尿病患者 HOMA 胰岛素抵抗指数越高 CAC 越重。而在 1 型糖尿病患者中,胰岛素敏感性也与 CAC 呈负相关^[13]。

3.2.3 肥胖 在 1 型糖尿病患者中发现肥胖与

CAC 的存在和进展相关,但 1 型糖尿病患者中其相关性可能较其他人群更为复杂^[14]。315 例成人 1 型糖尿病患者的研究显示 CAC 的存在与肥胖相关的指标(如体重指数及 CT 测量的腹部脂肪)相关,而 CAC 的严重程度不与肥胖相关,甚至女性患者皮下脂肪与 CAC 积分呈负相关^[15]。

在 2 型糖尿病患者中,肥胖很常见,但其是否与血管钙化独立相关并不明确。

3.2.4 心外膜脂肪 在杰克逊心脏研究中检测了 1 414 名非裔美国患者 CAC 及腹主动脉钙化情况,发现心外膜脂肪每增加一个标准差,糖尿病的几率增加 40%,而 CAC 的几率增加 34%,且独立于内脏脂肪容积^[16]。在 333 名糖尿病患者中,心外膜脂肪容积与基线存在 CAC 及其严重程度以及随访期内 CAC 进展呈显著相关,证实了糖尿病患者的的心外膜脂肪容积是血管钙化的重要危险因素^[17]。

3.2.5 肾脏疾病 随着肾功能的恶化,患者出现钙磷代谢紊乱的几率增高,也会促进患者血管钙化的发生发展。高钙及高磷均可诱导血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化,并可能通过被动的钙磷沉积导致血管钙化。

有研究发现糖尿病非 CKD 患者的冠状动脉钙化积分高于 CKD 3~5 期非糖尿病患者,而伴糖尿病的 CKD 患者随着 CKD 分期进展,冠状动脉钙化发生率也随之增加。一项研究显示伴有肾损害的 2 型糖尿病非透析患者与无肾脏损害的 2 型糖尿病患者相比,CAC 发生率增加(95% 和 59%),且 CAC 积分的中位数明显增高(288 和 10 Agatston 单位)^[18]。我们既往进行的研究显示 CKD3-5 期非透析的糖尿病患者动脉(包括腹主动脉、髂动脉、股动脉及手指动脉)钙化的发生率为 75.0%,CKD5D 期血液透析的糖尿病患者动脉(包括腹主动脉、髂动脉、股动脉及手指动脉)钙化的发生率为 83.3%,且钙化积分高于非透析的糖尿病患者^[19]。

3.2.6 脂质代谢紊乱 体外实验表明氧化型低密度脂蛋白可通过促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化诱导血管钙化,而高密度脂蛋白可通过抑制血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化的途径抑制血管钙化。在糖尿病高糖状态下,氧化型低密度脂蛋白具有进一步促动脉粥样硬化和血管中膜钙化的作用。近期的临床研究显示甘油三酯可独立预测 1 型糖尿病患者的冠状动脉钙化进展^[20]。

3.2.7 炎症 炎症是胰岛素抵抗状态的标志之一,也是一种血管钙化的诱导因子。糖尿病患者血清中 C-反应蛋白、白细胞介素 6(interleukin, IL-6)

和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)的平均水平分别比非糖尿病患者高 57%、22% 和 60%。研究报道 C-反应蛋白水平与大动脉和手部血管内膜及中膜的钙化正相关。体外实验证实 IL-6 及 TNF- α 可诱导血管平滑肌细胞的钙化^[21]。这些炎症过程可能在糖尿病患者中进一步加重,特别是在伴随 CKD 的患者中,在糖尿病血管并发症相关的过度钙沉积中发挥重要的作用。

3.2.8 骨相关蛋白表达异常 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)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^[9]。有研究者测定 23 例糖尿病患者血浆中 BMP2 含量显著高于非糖尿病患者,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)是血管钙化的抑制因子,其抑制血管钙化的机制可能与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 型糖尿病血管钙化中有一定作用。

此外,骨桥蛋白(OPN)、骨保护素(OPG)、核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator for NF- κ B ligand, RANKL)以及胶原蛋白等骨相关蛋白也可能与糖尿病血管钙化相关。例如,有临床研究发现升高的血浆 OPN 是 2 型糖尿病患者 CAC 的独立预测因子^[22]。近期有体外研究发现长期高糖和高磷刺激后低 OPG 水平可以降低 OPG 与 RANKL 的结合,从而促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化^[23]。

3.2.9 其他 胎球蛋白 A 是近年发现的主要的系统钙化抑制物,占抑制血清钙磷沉积作用的 50%,能抑制转化生长因子(transforming growth factor, TGF)和 BMP 的促钙化作用,并具有对抗炎症的作用。Stenvinkel 等发现 CKD 5 期即将开始肾脏替代治疗的患者中合并糖尿病者的胎球蛋白 A 水平较非糖尿病者明显下降。Mehrotra 等发现非透析糖尿病肾病患者(CKD 3~4 期)的胎球蛋白 A 水平与正常白蛋白尿的糖尿病患者相比明显升高,认为可能与糖尿病肾病患者大量蛋白尿导致肝脏合成胎球蛋白 A 增加有关。此外,该研究发现血清胎球蛋白 A 水平与冠状动脉钙化积分之间存在正相关,这与动物试验及终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者的研究相反。研究者认为早期糖

尿病肾病患者肝脏对胎球蛋白 A 的上调可能是防止糖尿病肾病早期过度血管钙化的反馈防御机制,而 ESRD 患者的过多的钙化负荷耗竭胎球蛋白 A 系统,引起循环胎球蛋白 A 缺乏,导致血管钙化不断进展的恶性循环^[24]。由于糖尿病肾病患者在 CKD 患者中有其特殊性,且血管钙化的发生率明显高于非糖尿病患者,因此其血管钙化的发生机制、胎球蛋白 A 水平及其相关因素可能与非糖尿病患者也有所不同,尚需进一步的研究。

研究显示,晚期糖基化终末产物、瘦素、脂联素、血管紧张素 II、血清低氧诱导因子-1 α 、氧化应激及遗传因素等也可能参与了糖尿病患者血管钙化的发生发展^[25-27]。

4 糖尿病血管钙化对预后的影响及其临床意义

4.1 糖尿病血管钙化对预后的影响

4.1.1 糖尿病患者的血管钙化与心血管事件

与非糖尿病患者类似,糖尿病患者存在 CAC 及其严重程度能预测未来的心血管事件。

对 128 名 40~80 岁的 2 型糖尿病患者随访 3 年,有中重度 CAC(CAC 积分 ≥ 100)的患者较 CAC 积分 < 100 的患者更容易发生心血管事件(分别为 39% 和 6%)^[28]。在大型前瞻性的 PREDICT 研究对 589 名无心血管疾病的 2 型糖尿病患者平均随访 4 年,观察其是否发生冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)或卒中, CAC 是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的强有力的预测因子,即使轻度 CAC(CAC 积分 11-100)也使心血管疾病风险增加 5.4 倍, CAC 积分 101-1000 的患者风险增加 10 倍以上, CAC 积分超过 1000 的患者心血管事件的风险增加接近 20 倍^[29]。在一项针对低到中度心血管风险[根据 Framingham 风险指数(Framingham risk score, FRS)]的 2 型糖尿病患者的研究发现, CAC 是心血管事件重要的独立预测因子,不论是单独或与 FRS 结合,均有预测价值^[30]。在动脉粥样硬化的多种族研究中,糖尿病患者存在 CAC 可预测心血管事件,重度 CAC(CAC 积分 ≥ 400)的患者较 CAC 积分为零的患者心血管事件的风险增加 6.2 倍^[31]。

针对 1 型糖尿病患者 CAC 与心血管事件的研究相对较少,匹兹堡糖尿病并发症流行病学研究发现,存在 CAC 及 CAC 积分 > 400 与存在冠状动脉疾病相关,预测心肌梗死和阻塞性冠状动脉疾病的敏感性高,且独立于其他危险因素。

4.1.2 糖尿病患者的血管钙化与死亡率

CAC 可预测糖尿病患者的全因死亡率,因此可能是糖尿病患者整体不良预后的显著标志。1 0377 名非 CAD 患者, 903 名患有糖尿病,糖尿病患者 5 年的总死亡率为 3.5%,在校正模型中,糖尿病患者的死亡风险高于非糖尿病患者,存在 CAC 的患者高于无 CAC 的患者,此外,更高的 CAC 积分与更高的死亡率相关,这一点在糖尿病患者中较非糖尿病患者更为显著^[32]。因此,糖尿病患者 CAC 对死亡率风险预测的意义较非糖尿病患者更大。

2013 年的一项系统回顾和 Meta 分析发现, 2 型糖尿病患者 CAC 积分 ≥ 10 能预测全因死亡或心血管事件或二者的复合终点,而在糖尿病这样的高危人群中 CAC 积分 < 10 的患者是风险较低的^[33]。2014 年的一项研究显示 2 型糖尿病患者 CAC 积分和多血管(冠状动脉、颈动脉和腹主动脉)钙化斑块积分分别是全因死亡率和心血管死亡率的最强预测因子^[34]。

4.2 糖尿病血管钙化的临床意义

由于糖尿病患者血管钙化与心血管疾病及死亡率密切相关,因此我们可以使用血管钙化对糖尿病患者进行危险分层。对于存在血管钙化的患者,我们应该对其危险因素进行更为积极的治疗,包括降压、降脂、降糖等治疗。对于糖尿病这种属于 CVD 高危因素的疾病来说,如果未出现血管钙化,那么其发生 CVD 的风险相对较低。

尽管糖尿病患者血管钙化提示 CVD 及死亡风险增加,但其并不能区分斑块是否稳定、是否存在冠状动脉阻塞以及对阻塞的血管是否需要干预,尚需要进一步检查和随访,例如,对于 CAC 积分较高的患者可以进行心肌灌注显像和血管造影明确血管阻塞情况,进行血管内超声了解斑块形态等,从而更好的判断其临床进程^[35]。

5 糖尿病血管钙化的防治

5.1 血糖控制

DCCT 研究后续的 EDIC 研究对患者进行了长期随访,发现强化降糖治疗使 CVD 下降 54%, DCCT 研究中强化降糖治疗与较低的 CAC 积分及更低的严重钙化(CAC 积分 > 200)患者比例相关^[10]。而 2 型糖尿病的研究发现,降低糖化血红蛋白并未降低 CVD 的风险^[36]。RACED 研究纳入 301 名存在 CAC 的患者,强化血糖控制降低了基线 CAC 积分 ≤ 100 患者的 CVD 发生率,但不能降低更高 CAC 积分患

者的心血管事件的发生^[37]。因此,有学者认为在严重动脉粥样硬化发生之前进行严格的血糖控制可能可以降低心血管事件的发生,CAC的筛查可能有助于明确哪些患者将从强化血糖控制中获益,而那些已有严重动脉粥样硬化的患者达到更低的糖化血红蛋白水平可能不能获益反而有害。

5.2 他汀类药物

近期的一项研究发现在无症状的2型糖尿病患者中,未接受他汀类药物治疗的患者CAC进展速度更快,CAC进展增加2型糖尿病患者全因死亡的风险,而他汀类药物降低无CAC进展的2型糖尿病患者的全因死亡率^[38]。纳入了197名糖尿病患者的VADT研究显示,校正了基线CAC和其他混杂因素后,经常使用他汀类药物的患者CAC进展明显快于不常使用他汀类药物的患者^[39]。因此,与非糖尿病患者类似,他汀类药物是否能预防糖尿病患者的血管钙化仍存在争议。

5.3 其他

目前,虽有一些基础研究或小样本的临床研究对RAS阻断剂、磷结合剂、维生素D制剂等对血管钙化的影响进行了探讨,但上述药物是否可以延缓血管钙化的进展均缺乏大规模临床研究证实,尚无定论。

与非糖尿病患者类似,糖尿病血管钙化一旦发生,目前并没有积极有效的干预措施能够延缓甚至逆转该病变,因此血管钙化重在预防,及时评价和控制血管钙化的危险因素,进行合理的预防性治疗非常重要。

6 小结

糖尿病患者血管钙化发生率高,程度重,进展快,是糖尿病患者心血管疾病及全因死亡的预测因子。糖尿病血管钙化是多种促进和抑制钙化的因素参与的细胞介导的主动调节过程。对于糖尿病血管钙化,目前尚无有效的治疗手段,因此应及时对可控的危险因素进行评价并加以控制和纠正,进行更早、成本-效益比更高的预防性治疗。

[参考文献]

[1] Alman AC, Maahs DM, Rewers MJ, et al. Ideal cardiovascular health and the prevalence and progression of coronary artery calcification in adults with and without type 1 diabetes [J]. *Diabetes care*, 2014, 37(2): 521-528.

[2] Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagitsingh AV, et al. Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-

slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes [J]. *Heart*, 2008, 94(3): 290-295.

- [3] Ibebuogu UN, Nasir K, Gopal A, et al. Comparison of atherosclerotic plaque burden and composition between diabetic and non diabetic patients by non invasive CT angiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2009, 25(7): 717-723.
- [4] Daga N, Nasir K, Hamirani Y, et al. Prevalence and severity of coronary artery calcium in young persons with diabetes[J]. *J Cardiovasc Comput Tomogr*, 2013, 7(4): 241-247.
- [5] Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 507-513.
- [6] Qunibi WY, Abouzahr F, Mizani MR, et al. Cardiovascular calcification in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(1): 271-277.
- [7] Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media[J]. *Herz*, 2001, 26(4): 245-251.
- [8] Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Circ Res*, 2004, 95(6): 560-567.
- [9] 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.
- [10] Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study[J]. *Diabetes*, 2006, 55(12): 3556-565.
- [11] 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.
- [12] Ong KL, McClellan RL, Rye KA, et al. The relationship between insulin resistance and vascular calcification in coronary arteries, and the thoracic and abdominal aorta: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 257-262.
- [13] Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: The CACTI study[J]. *Diabetes*, 2011, 60(1): 306-314.
- [14] Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, et al. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) study[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(10): 991-996.
- [15] Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Double-edged relationship between adiposity and coronary artery calcification in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Vasc Dis Res*, 2007, 4(4): 332-339.
- [16] Liu J, Fox CS, Hickson D, et al. Pericardial adipose tissue, atherosclerosis, and cardiovascular disease risk factors: the Jackson

- heart study[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1 635-639.
- [17] Yerramasu A, Dey D, Venuraju S, et al. Increased volume of epicardial fat is an independent risk factor for accelerated progression of sub-clinical coronary atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(1): 223-230.
- [18] Riegger T, Conrad S, Schluesener HJ, et al. Immune depression syndrome following human spinal cord injury (SCI): a pilot study [J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 1 194-199.
- [19] Wang M, Wang M, Gan LY, et al. Vascular calcification in maintenance hemodialysis patients [J]. *Blood Purification*, 2009, 28(1): 15-20.
- [20] Bjornstad P, Maahs DM, Wadwa RP, et al. Plasma triglycerides predict incident albuminuria and progression of coronary artery calcification in adults with type 1 diabetes: The coronary artery calcification in type 1 diabetes study[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(6): 576-583.
- [21] Tintut Y, Patel J, Parhami F, Demer LL. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway[J]. *Circulation*, 2000, 102(21): 2 636-642.
- [22] Berezin AE, Kremzer AA. Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229(2): 475-481.
- [23] Kang YH, Jin JS, Seok MS. Long term effect of high glucose and phosphate levels on the OPG/RANK/RANKL/TRAIL system in the progression of vascular calcification in rat aortic smooth muscle cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(2): 111-118.
- [24] Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy; relationship with coronary artery calcification [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(3): 1 070-077.
- [25] Brodeur MR, Bouvet C, Bouchard S, et al. Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85 922.
- [26] van Eupen MG, Schram MT, Colhoun HM, et al. Plasma levels of advanced glycation end products are associated with type 1 diabetes and coronary artery calcification[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 149.
- [27] Li G, Lu WH, Ai R, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1 α and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:52.
- [28] Dayan A, Narin B, Biteker M, et al. Coronary calcium score, albuminuria, and inflammatory markers in type 2 diabetic patients: Associations and prognostic implications[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(1): 98-103.
- [29] Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(18): 2 244-251.
- [30] Lau KK, Wong YK, Chan YH, et al. Prognostic implications of surrogate markers of atherosclerosis in low to intermediate risk patients with Type 2 Diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 101.
- [31] Malik S, Budoff MJ, Katz R, et al. Impact of subclinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2 285-290.
- [32] Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(9): 1 663-669.
- [33] Kramer CK, Zinman B, Gross JL, et al. Coronary artery calcium score prediction of all cause mortality and cardiovascular events in people with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346: f1 654.
- [34] Cox AJ, Hsu FC, Agarwal S, et al. Prediction of mortality using a multi-bed vascular calcification score in the Diabetes Heart Study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 160.
- [35] Snell-Bergeon JK, Budoff MJ, Hokanson JE. Vascular Calcification in Diabetes: Mechanisms and Implications [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 391-402.
- [36] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events; implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials; a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): 187-192.
- [37] Duckworth W, Abairra C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009(2), 360: 129-139.
- [38] Kiramijyan S, Ahmadi N, Isma'eel H, et al. Impact of coronary artery calcium progression and statin therapy on clinical outcome in subjects with and without diabetes mellitus [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 111(3): 356-361.
- [39] Saremi A, Bahn G, Reaven PD, et al. Progression of vascular calcification is increased with statin use in the veterans affairs diabetes trial (VADT) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2 390-392.

(此文编辑 李小玲)