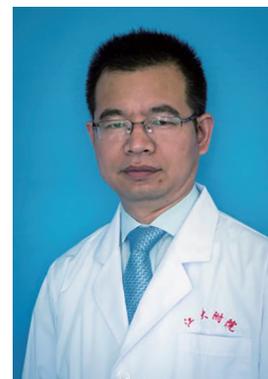


防治血管钙化, 依然任重道远

王中群^{1,2}, 孙振²

(1.江苏省原子医学研究所, 江苏省无锡市 214063; 2.江苏大学附属医院心内科, 江苏省镇江市 212001)

[栏目主持人简介] 王中群, 心血管内科学博士, 江苏大学附属医院心内科副研究员, 博士研究生导师, 心内科实验室主任, 镇江市心血管病临床医学研究中心副主任, 国家自然科学基金项目评审专家。中国动脉粥样硬化专业委员会胆固醇逆向转运专家组成员, 中国药理学会表观遗传药理学专业委员会委员, 中国中药协会心血管药物研究专业委员会委员, 中国脂质与脂蛋白专业委员会青年委员, 江苏省中西医结合学会理事, 江苏省“六大人才高峰”高层次人才, 江苏省 333 人才工程中青年科学技术带头人, 江苏省青年医学人才, 镇江市“169 工程”学术技术带头人, 国内外多家知名杂志特约审稿人。主要研究方向为糖尿病大血管并发症尤其是动脉粥样硬化和血管钙化的基础与临床, E-mail 为 wangtsmc@aliyun.com。先后主持国家自然科学基金面上项目 2 项、江苏省自然科学基金面上项目 1 项、江苏省卫生健康委员会科研项目 2 项及其他各级课题 7 项。以第一作者或通信作者名义发表科研论文 60 余篇, 参与编写专著 6 部、教材 4 本, 作为副主编编写 1 本, 授权国家发明专利 1 项, 获得省市成果 2 项。每年招收心内科方向博士研究生 1 名、硕士研究生 2~3 名。



[关键词] 血管钙化; 靶向干预; 骨-血管轴

[摘要] 血管钙化是一个类似于骨、软骨形成且有多因素参与和调控的主动生物学过程。目前临床上对血管钙化的主要治疗策略仍然局限于机械治疗。但随着研究的深入, 针对血管钙化的靶向干预已经有越来越多的尝试和探索, 包括单纯的化学药物例如磷酸盐结合剂、焦磷酸盐和双膦酸盐、硫代硫酸盐等以及基于 OPG/RANK/RANKL 信号、破骨细胞等的靶向性干预。但这些干预策略均存在不同程度的缺陷和发展瓶颈, 如何能够有效溶解吸收羟基磷灰石结晶、无定形钙沉积, 逆转血管壁钙化表型的正常回归, 并能充分兼顾骨-血管轴的双向平衡, 仍前途漫漫、任重道远。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Prevention and treatment of vascular calcification, still a long way to go

WANG Zhongqun^{1,2}, SUN Zhen²

(1. Jiangsu Institute of Nuclear Medicine, Wuxi, Jiangsu 214063, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

[KEY WORDS] vascular calcification; target intervention; bone-vessel axis

[ABSTRACT] Vascular calcification is an active biological process similar to bone and cartilage formation with multiple regulatory factors involved in. At present, the main clinical treatment strategy for vascular calcification is still limited to mechanical therapy. However, with the progress of research, there have been more and more attempts and explorations for targeted interventions for vascular calcification, including chemical drugs such as phosphate binders, pyrophosphates and bisphosphonates, thiosulfates and targeted intervention in OPG/RANK/RANKL signaling, osteoclasts, etc. However, these intervention strategies have different degrees of defects and development bottlenecks. How to effectively dissolve and absorb hydroxyapatite crystals and amorphous calcium deposits, reverse the progression of vascular wall calcification phenotype and return to normal, and fully take into account the bi-directional balance of bone-vessel axis, is still tough work a-

[收稿日期] 2018-12-04

[修回日期] 2018-12-10

[基金项目] 卫生部核医学重点实验室、江苏省分子核医学重点实验室开放课题项目(KF201504); 国家自然科学基金项目(81770450、81370408); 江苏省“六大人才高峰”项目(WSN-044); 江苏省青年医学人才项目(QNRC2016836); 镇江市心血管病临床医学研究中心项目(SS2018008)

head and a long way to go.

血管钙化是一个类似于骨、软骨形成且有多因素参与和调控的主动生物学过程,是高血压、糖尿病、慢性肾脏病、动脉粥样硬化等疾病晚期不良事件的重要推手,严重影响人类健康,增加国民经济负担^[1-2]。由于血管钙化的主要成分羟基磷灰石结晶高度不可溶,目前临床上对于血管钙化的主要治疗策略仍然局限于机械治疗,例如轻中度冠状动脉钙化予以经皮冠状动脉介入术和切割球囊,重度钙化予以冠状动脉旋磨或冠状动脉旁路移植术^[3-4]。但随着研究的深入,针对血管钙化的靶向干预已经有越来越多的尝试和探索。为此,继上期专栏阐述血管钙化的起源、演进与转归后,本期特向相关钙化领域专家组稿以重点阐述其靶向干预及防治,希冀为血管钙化的基础与临床研究搭建一座转化的桥梁,并推动血管钙化防治研究的健康快速发展。

1 骨矿代谢相关的干预和治疗

1.1 磷酸盐结合剂

终末期肾病等病理状态下高水平的磷酸盐可促进血管钙化。磷酸盐结合剂可通过与饮食中磷酸盐结合形成不溶性复合物并最终将其以粪便的形式排泄至体外,达到降低磷酸盐的目的,这对不能维持正常磷酸盐稳态的透析终末期肾病患者有一定益处^[5]。磷酸盐结合剂主要有两种:含钙结合剂,如醋酸钙;无钙结合剂,如碳酸镧和碳酸酯。尽管这两类结合剂都能有效调节磷酸盐水平,但对血管钙化的影响却截然不同。含钙磷酸盐结合剂促进血管钙化的发生和进展,而无钙磷酸盐结合剂则减慢其进展。鉴于两种磷酸盐结合剂在血管钙化中的不同作用,使得含钙磷酸盐结合剂的应用受到了很大限制,而无钙磷酸盐结合剂包括碳酸镧、司维拉姆和碳酸酯以及钙-镁合剂、铁基磷酸盐结合剂、离子磷结合剂等在内的新型磷结合剂则得到了一定的发展。但不管哪一种磷酸盐结合剂,其在防治血管钙化中的临床疗效和不良反应(发热、呕吐等消化道反应,重金属蓄积,对75岁以上女性主动脉瓣、胸主动脉钙化和55岁以下女性血管钙化的反向影响)都还需要大规模多中心的循证医学研究来证实。

1.2 基于维生素D及其受体的干预

维生素D可在多种代谢途径(包括矿物质代谢)中发挥作用,维生素D受体主要介导前者的细胞学作用。活性维生素D及其受体激动剂最初被

用于慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进症和维生素D缺乏病的治疗,除降低血清甲状旁腺激素外还可促进钙磷的肠道吸收功能,过量服用可导致钙磷稳态失衡。该类物质包括骨化三醇及其相关衍生物,已有的人群横断面研究显示,生理剂量的维生素D饮食摄入与血管钙化无关;但尿毒症动物实验的研究却出现两个不同的结果:大剂量应用会引起动脉粥样硬化,而低剂量应用可预防血管钙化的发生。进一步的机制研究认为,活性维生素D及其受体激动剂可上调血清Klotho(一种磷酸盐激素)水平与血管壁骨桥蛋白的表达,而Klotho与骨桥蛋白可抑制钙化的发生,因此,这也解释了低剂量维生素D及其受体激动剂对血管钙化的拮抗作用^[6]。大剂量应用后加速钙化进展的原因有可能是全身性钙磷蓄积的结果,而不是其对血管壁的局部作用结果。

1.3 基于钙受体的相关干预

钙是促进羟基磷灰石形成的起始步骤,钙浓度的微小变化对体外血管钙化的形成都会产生深远影响。因此,维持血钙浓度在一个较低浓度的正常范围对防治血管钙化很重要。钙受体激动剂包括拟钙剂可通过与甲状旁腺中的钙受体结合而抑制PTH分泌但并不升高血钙^[7]。已有的基础研究显示,拟钙剂是目前治疗尿毒症大鼠继发性甲状旁腺功能亢进和减少血管钙化的最新方法。临床研究证实,血透患者用维生素D受体激动剂治疗并辅以拟钙剂可以有效减缓前者造成的血管钙化,而且这种保护作用可能主要体现在冠状动脉钙化的延迟。但基于已有研究尚不能明确拟钙剂在非慢性肾脏病患者中的钙化保护作用。而且,在一项对3883例血透患者进行的5年随访研究中,并未观察到钙受体激动剂对患者总生存率和心血管事件方面的明显受益。因此,基于钙受体的相关干预临床效果也需要进一步观察。

2 直接针对血管钙化的相关干预策略

2.1 焦磷酸盐和双磷酸盐

焦磷酸盐是羟基磷灰石晶体成核和钙化演进的强效内源性抑制剂^[8-9],这方面最直接的例证来自特发性婴儿动脉钙化症—该常染色体隐性遗传病因膜外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶1基因突变导致焦磷酸盐合成减少,患者幼儿时就可出现关节

周围和主动脉的自发性钙化,甚至有患儿刚出生就因重度血管钙化导致高血压危象而死亡。给予尿毒症大鼠腹腔注射焦磷酸盐,可以阻遏血管钙化发生的进程。但焦磷酸盐由于其固有的理化性质,口服无效,注射给药又很容易被水解进而极大限制了其临床疗效,故此近年来开发出了系列不易被水解且毒副作用小的焦磷酸盐类似物双膦酸盐,例如一代的依替膦酸钠,二代的氯膦酸钠、帕米膦酸钠和替鲁膦酸钠等,三代的阿仑膦酸钠、奈立膦酸钠等。这些药物在后续研究中陆续被证明可以防止尿毒症患者的主动脉钙化,但应用剂量远远高于临床用于治疗骨质疏松症的剂量。而且,尽管双膦酸盐为膜外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 缺乏症血管钙化的患者提供了挽救生命的治疗手段,但并未显示出对普通人群冠状动脉或主动脉钙化的保护作用。慢性肾脏病和终末期肾病患者研究也局限于小范围的样本。此外,动物实验证实双膦酸盐治疗剂量对尿毒症大鼠血管钙化带来拮抗作用的同时也抑制了骨形成,并且双膦酸盐的肾脏清除机制导致其在慢性肾脏病和终末期肾病患者体内不断蓄积造成毒性效应。这些都限制了该类药物的进一步应用。

2.2 硫代硫酸盐

硫代硫酸盐最初用于预防肾结石,继之用于治疗小动脉钙化和透析患者的冠状动脉钙化,都取得了一定的成功^[10]。已有的研究显示,硫代硫酸钠安全无毒,可与体内游离钙螯合形成可溶性硫代硫酸钙,从而减少钙盐在软组织如血管的沉积;同时,硫代硫酸钠含有未成对电子,可通过清除自由基而改善血管内皮功能,减少钙化的发生。此外,硫代硫酸钠还可通过诱发患者轻微的酸中毒而减轻血管钙化。但随着研究的深入,一个令人不安的结果发现,长期使用硫代硫酸钠的大鼠骨骼强度出现了进行性的下降。因此,尽管硫代硫酸钠的应用已扩展到钙化负荷增加的肾结石、转移性钙化、肿瘤样钙质沉着症等,但其对骨密度和骨强度的长期影响也不能视而不见,未来大样本不同钙化疾病谱的研究仍需不断深化。

2.3 维生素 K

维生素 K 是一组参与凝血和各种代谢途径的辅助维生素,可以将血管钙化的负性调控子基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)修饰成有活性的羧化形式,使其可结合 Ca^{2+} 和羟基磷灰石结晶,抑制钙在血管壁的沉积;此外,维生素 K 也可通过修饰富 Gla 蛋白(Gla rich protein, GRP)、骨钙素和 Gas6

等维生素 K 依赖性蛋白参与血管钙化的发生发展过程,对拮抗血管钙化具有重要意义^[11]。临床流行病学研究证实,膳食中高剂量维生素 K2 的摄入会降低冠状动脉钙化发生率,而低维生素 K 摄入则与严重的主动脉钙化和高死亡率有关。但纵观已有维生素 K 的临床研究,样本量普遍偏小,其疗效成果仍需要进一步的大数据支持。

3 基于 OPG/RANK/RANKL 信号和破骨细胞的血管钙化防治策略

骨保护素(osteoprotegerin, OPG)/核因子 κ B 受体活化因子(receptor activator of NF- κ B, RANK)/核因子 κ B 受体活化因子配体(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)系统是骨代谢的关键信号分子。RANKL 与 RANK 结合可促进破骨细胞分化和激活,抑制破骨细胞凋亡,发挥骨吸收功能;OPG 作为 RANKL 的诱饵受体,相当于整个系统的制动器,一旦与 RANKL 竞争结合就会阻断 RANK 与 RANKL 间的相互作用,从而抑制破骨细胞的形成、分化、存活及活性,因此 OPG/RANK/RANKL 是破骨细胞活化的分子基础^[12]。已有的研究显示,OPG 敲除小鼠不仅表现为严重的骨质疏松,也表现为严重的动脉钙化,而 OPG 基因的恢复小鼠则可逆转骨质疏松和动脉钙化的发生。OPG 重组蛋白也可降低 LDLR^{-/-}小鼠动脉钙化的程度。由此可见 OPG/RANK/RANKL 系统似乎起到了骨-血管轴间钙盐转运和再分布的功能,而且不同的干预操作或病理生理状态下钙盐流动的方向也是可变的。因此,针对这一骨-血管耦联的特点进行针对性靶向干预,有可能成为兼顾血管钙化与骨质疏松双向治疗的新切入点。

但是,骨-血管轴钙化异象中破骨细胞或破骨细胞样细胞的作用究竟是什么,可否利用上调机体破骨细胞或破骨细胞样细胞活性而实现治疗血管钙化的目的? 现有的研究似乎仍不能给予明确的答复。既有研究已经明确在人动脉粥样硬化晚期病变及小鼠动脉粥样硬化晚期病变均存在破骨细胞或破骨细胞样细胞,这些细胞多来自斑块内巨噬细胞的转向分化,行使对斑块钙化灶内羟基磷灰石晶体和无定形磷酸钙的酸化、溶解和再吸收,但是否也兼备了或主要行使了与成骨细胞样细胞一起对被动沉积的钙盐或钙晶核进行钙化重塑的功能尚需研究的深入^[13]。因为在骨骼破骨细胞过度活跃会导致骨质流失(骨质疏松症),而在血管破骨细胞

的活性缺乏亦会出现血管钙化,这样一个矛盾的骨-血管耦联使得通过整体给药调节破骨细胞活性从而实现治疗血管钙化目的尝试就会变得非常困难。另有研究显示,选择性敲除血管壁平滑肌细胞 Runx2 后由于 RANKL 表达下降,出现破骨细胞样细胞数量和钙化病变一致减少的结果,也为破骨细胞在血管钙化中的精确作用带来了新的困惑。综上,尽管基于破骨细胞 OPG/RANK/RANKL 系统的靶向干预前景诱人,但单纯基于在体破骨细胞活性的药物开发仍然前途漫漫。

4 其他

针对钙化形成机制某一环节的生物靶向治疗除了前述所及外,尚有活化 T 细胞核因子 c1 (nuclear factor of activated T cell c1, NFATc1) 途径、过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 途径、低氧诱导因子 1α (hypoxia inducible factor- 1α , HIF- 1α) 途径和他汀类药物等作为治疗血管钙化的潜在治疗选择。但这些干预均存在不同的缺陷,例如他汀类药物长期治疗后反而加重了冠状动脉钙化的风险。本期钙化专栏柳景华教授课题组针对他汀类药物在钙化干预中的矛盾结论作了系统阐述,认为:①在体外研究方面,他汀类药物对细胞钙化的具体作用方向可能更多取决于细胞钙化模型建立的方式。当血管平滑肌细胞通过炎症或非炎症方法诱导钙化时,他汀类药物表现出对细胞钙化截然相反的作用;②在临床研究方面,技术的革新提高了研究结果的准确性,因此,新近的他汀类药物促进冠状动脉斑块中的脂质成分向钙化形式转化即他汀类药物促进钙化这样的结论更具有可信性^[14]。

在其他生物靶点的干预策略中,本期专栏刘乃丰教授课题组、何胜虎教授课题组、严金川教授课题组及欧三桃教授课题组也分别进行了系列的探索。刘乃丰教授课题组的研究认为 PPAR γ 受体激活剂罗格列酮可能通过降低糖尿病大鼠糖基化终末产物水平,下调 RAGE 表达,抑制氧化应激反应,进而延缓血管钙化进展^[15]。何胜虎教授课题组则通过体外细胞学实验干预研究进一步证实 PPAR γ 受体激活剂罗格列酮可有效抑制平滑肌细胞钙化的发生^[16]。严金川教授课题组通过体外细胞学病毒干预,发现 CD137 信号可能通分泌体介导平滑肌细胞成骨表型转化及钙化形成, NFATc1 是此过程的关键因子;沉默这一关键因子可能会阻断钙化

通路的传递^[17]。欧三桃教授课题组通过梳理国内外最新关于 HIF- 1α 的文献进展,阐述了其可能通过炎症、氧化应激、凋亡、糖代谢、祖细胞等机制影响血管钙化的发生发展^[18]。这些研究都为血管钙化的靶向性干预提出了新的视角,在后续深入研究中有望出现革命性的血管钙化防治药物。

5 结语与展望

综上,尽管近年来血管钙化在机械治疗尤其是旋磨、切割和准分子激光消融等技术上取得了长足的发展,但在患者远期预后和不良事件发生方面尚需大规模多中心跨民族跨国界的随机对照临床研究来跟踪和证实;而且这种机械治疗是基于晚期钙化的一种被动治疗,因此如何能在钙化病变的早期对极具危险性的点灶状钙化进行积极主动的靶向性药物干预,阻断钙化形成的级联效应,才应该是未来血管钙化防治的重心。但基于目前已有的血管钙化靶向性干预策略的防治疗效,包括单纯的化学药物例如磷酸盐结合剂、焦磷酸盐和双膦酸盐、硫代硫酸盐等以及基于 OPG/RANK/RANKL 信号、破骨细胞和其他血管钙化靶向性治疗的生物学防治策略都存在不同程度的缺陷和发展瓶颈,如何能够有效溶解吸收羟基磷灰石结晶、无定形钙沉积,逆转血管壁钙化表型的正常回归,并能充分兼顾骨-血管轴的双向平衡,仍前途漫漫、任重道远,需要血管钙化基础与临床研究领域的广大学者不断努力、砥砺前行!

[参考文献]

- [1] 王中群, 刘乃丰. 血管钙化形成与消退机制的新进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(10): 833-840.
- [2] 王中群, 戴俏武, 邵晨, 等. 血管钙化的骨调控机制新进展 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(1): 78-80.
- [3] Tomey MI, Kini AS, Sharma SK. Current status of rotational atherectomy [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7: 345-353.
- [4] Bittl JA, Chew DP, Topol EJ, et al. Meta-analysis of randomized trials of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus atherectomy, cutting balloon atherotomy, or laser angioplasty [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43: 936-942.
- [5] Marcuccilli M, Chonchol M, Jovanovich A. Phosphate binders and targets over decades: do we have it right now? [J]. Semin Dial, 2017, 30(2): 134-141.
- [6] Komaba H, Fukagawa M. Vitamin D and secreted Klotho: a long-awaited panacea for vascular calcification? [J]. Kidney Int, 2012, 2(12): 1248-1250.

- [7] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification; an update on mechanisms and challenges in treatment[J]. *Calcif Tissue Int*, 2013, 93(4): 365-373.
- [8] Li Q, Kingman J, Sundberg JP, et al. Dual effects of bisphosphonates on ectopic skin and vascular soft tissue mineralization versus bone microarchitecture in a mouse model of generalized arterial calcification of infancy[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(1): 275-283.
- [9] O'Neill WC, Lomashvili KA. Recent progress in the treatment of vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(12): 1232-1239.
- [10] Chen NC, Hsu CY, Chen CL. The strategy to prevent and regress the vascular calcification in dialysis patients[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 9035193.
- [11] Villa JKD, Diaz MAN, Pizziolo VR, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: A review of mechanisms of action and evidences[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(18): 3959-3970.
- [12] Kiechl S, Werner 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.
- [13] Kurabayashi M. Bone metabolism and cardiovascular function Update. Vascular calcification as a manifestation of bone-vascular axis[J]. *Clin Calcium*, 2014, 24(7): 11-19.
- [14] 史雨晨, 柳景华. 他汀类药物与冠状动脉钙化关系研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1212-1215.
- [15] 任晓妹, 魏芹, 刘乃丰, 等. 罗格列酮对糖尿病大鼠胸主动脉钙化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1201-1205.
- [16] 王亚萍, 何胜虎. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 抑制 TGF β 1 诱导的血管平滑肌细胞钙化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1206-1211.
- [17] 王宁, 崔星钢, 杨萍, 等. CD137 信号通过外泌体传递活化 T 细胞核因子 c1 介导小鼠血管平滑肌细胞钙化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1194-1200.
- [18] 冉茂霞, 欧三桃. HIF-1 α 与血管钙化关系的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(12): 1216-1220.

(此文编辑 文玉珊)