

本文引用: 吴浩, 解天茗, 李晓晖, 等. 钙化悖论: 血管钙化与骨质疏松症共存的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(3): 264-270. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.03.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2026)34-03-0264-07

## 钙化悖论: 血管钙化与骨质疏松症共存的研究进展

吴浩<sup>1</sup>, 解天茗<sup>2</sup>, 李晓晖<sup>3</sup>, 李莹<sup>1</sup>

1. 中南大学湘雅三医院, 2. 中南大学湘雅医学院, 湖南省长沙市 410013; 3. 中南大学湘雅药学院, 湖南省长沙市 410078

[摘要] 钙化是指钙盐在机体组织中异常沉积的病理过程, 包括生理性钙化和异位钙化两大类: 前者为正常生理现象, 常见于牙齿和骨骼的发育与成熟; 后者则是钙盐沉积于非骨组织的病理状态, 以血管、心肌等部位受累最为典型。临床研究表明, 血管钙化(VC)与骨质疏松症(OP)密切相关, 这一相互影响的病理现象被称为“钙化悖论”。目前, 二者共存的机制尚未完全阐明, 但已明确存在多重共同的影响因素, 包括钙磷代谢紊乱、慢性炎症反应、激素水平失衡和肠道菌群失调等。此外, VC和OP可以相互调节, 促进彼此的发生和发展。一方面, VC可导致血管管腔狭窄, 进而影响骨组织的血液灌注, 减少骨基质合成; 另一方面, 骨细胞分泌的各类调节因子和基质囊泡, 不仅可调控骨矿化进程, 还可通过诱导血管平滑肌细胞(VSMC)向成骨样细胞表型转化, 从而促进VC。深入研究“钙化悖论”的潜在分子机制, 有望为研发同步改善骨骼和血管健康的药物干预提供新的思路与靶点。

[关键词] 血管钙化; 骨质疏松症; 血管平滑肌细胞; 骨调节因子; 炎症因子

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress on the calcification paradox: coexistence of vascular calcification and osteoporosis

WU Hao<sup>1</sup>, XIE Tianming<sup>2</sup>, LI Xiaohui<sup>3</sup>, LI Ying<sup>1</sup>

1. The Third Xiangya Hospital of Central South University, 2. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410013; 3. Xiangya School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha, Hunan 410078

[ABSTRACT] Calcification refers to the pathological process of abnormal deposition of calcium salts in body tissues, which includes two main categories: physiological calcification and ectopic calcification. The former is a normal physiological phenomenon, commonly observed in the development and maturation of teeth and bones; the latter, however, is a pathological condition where calcium salts deposit in non-osseous tissues, most typically affecting blood vessels and the myocardium. Clinical studies have shown that vascular calcification (VC) is closely related to osteoporosis (OP), and this mutually influential pathological phenomenon is referred to as the “calcification paradox”. Currently, the mechanisms underlying their coexistence have not been fully elucidated, but it is well-established that multiple common influencing factors exist, including disorders of calcium and phosphorus metabolism, chronic inflammatory responses, hormonal imbalances, and gut microbiota dysbiosis. Furthermore, VC and OP can regulate each other, promoting the occurrence and progression of both conditions. On the one hand, VC can lead to narrowing of the vascular lumen, thereby affecting blood perfusion in bone tissues and reducing bone matrix synthesis. On the other hand, various regulatory factors and matrix vesicles secreted by bone cells can not only regulate the process of bone mineralization but also promote VC by inducing the phenotypic transdifferentiation of vascular smooth muscle cells (VSMC) into osteoblast-like cells. In-depth research into the underlying molecular mechanisms of the “calcification paradox” holds promise for providing new insights and therapeutic targets for developing drug interventions that simultaneously improve bone and vascular health.

[KEY WORDS] vascular calcification; osteoporosis; vascular smooth muscle cells; bone regulatory factor; inflammatory factor

[收稿日期] 2025-06-05

[修回日期] 2025-07-22

[基金项目] 湖南省自然科学基金面上项目(2025JJ50501); 湖南省高层次卫生人才-医学学科带头人项目(20240304031); 湖南省卫生健康重点课题(20255006)

[作者简介] 吴浩, 硕士, 临床检验师, 研究方向为血管钙化, E-mail: 1309617645@qq.com。通信作者李莹, 博士, 副研究员, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为血管钙化, E-mail: lydia0312\_2000@163.com。

钙化是指钙盐在组织中的沉积过程。正常情况下,生理性钙化仅发生于牙齿和骨骼,而发生于其他组织的钙盐沉积则称为异位钙化。血管钙化(vascular calcification, VC)是一种系统性血管疾病,可累及多个器官和系统,与心血管疾病、慢性肾脏病等密切相关。值得注意的是,VC 常与骨质疏松症(osteoporosis, OP)共存,呈现骨量减少与 VC 程度加剧的关联现象。这种共存现象提示二者可能具有共同的遗传背景和分子信号机制,以及相似的危险因素,如糖尿病、更年期状态、慢性肾脏病、肥胖和吸烟等。二者的共存显著增加了心肌梗死、脑卒中、心力衰竭和脆性骨折等严重临床事件的风险,已成为重要的公共卫生问题。因此,深入研究 VC 与 OP 共存的发病机制,对于临床协同防治这两种疾病具有重要意义。

## 1 骨质疏松症和血管钙化共存的临床证据

1968 年, Dent 等<sup>[1]</sup> 在一项研究中,首次报告了 OP 与腹主动脉钙化(abdominal aortic calcification,

AAC)之间的关联。此后,多项观察性研究进一步证实了 OP 与 VC 共存的临床现象。例如,在 Framingham 心脏研究中,经过对 364 名女性和 190 名男性长达 25 年的随访发现,女性的第二掌骨相对皮质面积平均下降 22.4%,同时其 AAC 评分增加 8 倍;男性则表现为第二掌骨相对皮质面积平均下降 13.3%,AAC 评分增加 6 倍<sup>[2]</sup>。另一项研究发现,较低的骨密度(bone mineral density, BMD)与更高的 AAC 风险显著相关:BMD 每增加一个单位,个体 AAC 评分降低 0.17,发生钙化和严重钙化的风险分别降低 9% 和 16%<sup>[3]</sup>。然而,也有研究显示出不一致的结果<sup>[4]</sup>。因此,有学者采用随机效应模型分析了 AAC 与 BMD 以及骨折风险的关系,研究结果提示 AAC 与较低的全髌关节、股骨颈和腰椎 BMD 相关,且 AAC 人群的骨折风险显著增加,尤其是在脊椎、非脊椎和髌部骨折方面<sup>[5]</sup>。更多的流行病学证据总结于表 1。综上所述,骨骼系统健康与 VC 之间存在相关性,但这种相关性是否受未测量的混杂因素影响,以及二者是否存在共同的发病机制,仍需进一步研究。

表 1. OP 和 VC 的相关临床研究  
Table 1. Relevant clinical studies of OP and VC

| 研究                             | 入组人数  | 研究结论                             |
|--------------------------------|---|----------------------------------|
| Framingham 心脏研究 <sup>[2]</sup> | 女性 364 人;男性 190 人(28 ~ 62 岁)                | 女性的骨质流失程度与 AAC 进展呈显著正相关          |
| 健康、衰老和身体成分研究 <sup>[6]</sup>    | 共 3 075 人(68 ~ 80 岁)                        | 男性 BMD 与男性亚临床周围动脉疾病相关            |
| MESA 研究 <sup>[7]</sup>         | 946 名女性(平均年龄 65.5 岁);<br>963 名男性(平均年龄 64 岁) | 较低的 BMD 与更高的冠状动脉钙化风险及 AAC 评分相关   |
| Meta 分析和系统综述 <sup>[8]</sup>    | 17 篇文献,共 1 235 人                            | 低 BMD 与冠状动脉钙化的发生率和严重程度较高相关       |
| NHANES 研究 <sup>[3]</sup>       | 1 461 名男性,1 504 名女性[年龄<br>(57.19±11.50)岁]   | 低 BMD 与较高的 AAC 评分和严重的 AAC 风险增加有关 |
| Rotterdam 研究 <sup>[9]</sup>    | 582 名男性;694 名女性,均>55 岁                      | 女性人群中,BMD 降低与较高的冠状动脉钙化发生率显著相关    |

## 2 骨-血管轴的矿化

矿化是指钙、磷等无机离子以羟基磷灰石[Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>]的形式,在有机基质(主要为 I 型胶原及非胶原蛋白)中定向沉积,最终形成坚硬矿化组织的主动、可调控的生物学过程。骨骼与血管系统之间存在密切联系,它们共享一套高度保守的矿化调控程序,可被视为同一“骨-血管轴”在不同组织中的表现形式。骨骼作为一种特殊的结缔组织,

由多种细胞和基质组成。细胞成分包括骨细胞、成骨细胞(osteoblast, OB)和破骨细胞(osteoclast, OC),基质成分包括胶原纤维、蛋白多糖和羟基磷灰石结晶。骨的矿化特指钙、磷等无机盐转化为羟基磷灰石结晶并与有机质结合,形成成熟骨组织的过程,这一过程对于维持骨骼健康至关重要。OP 患者即存在矿化失衡,表现为骨骼中的矿物质含量降低,导致骨骼硬度和抗压力下降,骨折风险增加。

骨的矿化主要由 OB 调控。OB 通过分泌类骨

基质成分,调节钙离子和磷酸根离子的浓度,诱导骨矿化的发生。同时,OB通过调控OC的活性来影响骨吸收,从而影响骨矿化<sup>[10]</sup>。骨的矿化过程受到钙磷水平、降钙素、甲状旁腺激素和维生素D等多种因子和激素的精密调节。这些因子和激素同样也在VC中发挥重要作用,为理解“钙化悖论”提供了潜在的共同机制基础。

VC是异位矿化的典型形式,表现为羟基磷灰石结晶在血管壁上的异常沉积。传统上它被视为是一种被动的钙盐沉积过程,但现已明确,这是一个主动且高度调控的病理生理过程。根据钙化发生部位的不同,将其分为内膜钙化、中膜钙化、外膜钙化和钙化防御四种类型,其中内膜与中膜钙化最为常见,其起源、组织学特征和临床后果各不相同<sup>[11]</sup>。

内膜钙化主要发生在动脉粥样硬化斑块内,其过程始于血管内皮功能障碍和皮下脂蛋白的积聚。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)可从中膜迁移到内膜并发生异常增殖。在炎症刺激及表观遗传学调控的双重作用下,VSMC发生凋亡,同时释放含有钙和磷酸盐的囊泡,进而形成羟基磷灰石结晶的成核中心<sup>[12-14]</sup>。此类囊泡最终在内膜诱导骨样基质沉积,构成易损斑块的核心,当富含脂质和钙化成分的动脉粥样硬化斑块发生破裂时,可能引发心肌梗死或脑卒中等急性血栓事件<sup>[15-16]</sup>。由此可见,内膜钙化是高血栓风险斑块的重要生物学标志。与之不同,中膜钙化常引发动脉僵硬度增加,其病灶以弥漫性结节形式分布于平滑肌层,且与2型糖尿病、代谢综合征、慢性肾脏病以及高血压等疾病密切相关<sup>[17-19]</sup>。在高磷、高钙及炎症因子等刺激下,VSMC从收缩表型转化为成骨样表型,特异性表达碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨钙素(osteocalcin, OCN)及骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)等成骨相关标志物,与此同时,凋亡细胞释放的钙磷复合物被基质囊泡捕获并发生矿化,最终导致血管壁弹性丧失、顺应性下降,从而加剧动脉硬化进程。

### 3 骨质疏松症与血管钙化存在共同影响因素

OP与VC存在诸多共同的影响因素,包括年龄、性别、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟及缺乏运动等。这些因素可通过多种机制调控钙磷代谢、慢性炎症反应、性激素水平、肠道微生态和表观遗传修饰,且涉及多种细胞类型、信号分子和生物活性

因子的协同作用<sup>[20-21]</sup>。

慢性肾脏病患者常并发继发性甲状旁腺功能亢进,导致钙磷代谢紊乱,进而引发VC和OP<sup>[22]</sup>。钙磷代谢紊乱可直接诱导VSMC向成骨样细胞表型转化,并通过热动力学机制促进羟基磷灰石结晶在细胞外基质中沉积,加重基质矿化程度<sup>[18,23]</sup>。此外,钙磷代谢紊乱还可通过促进VSMC凋亡,进一步推动VC进程<sup>[24]</sup>。继发性甲状旁腺功能亢进亦可通过降低维生素D水平和激活炎症反应等机制,作用于核因子 $\kappa$ B受体活化因子(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B, RANK)/核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)/骨保护素(osteoprotegerin, OPG)及Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路,进而影响骨吸收过程并抑制骨形成<sup>[25]</sup>。同时,该病还可调控基质金属蛋白酶的表达,引起血管内皮功能障碍,从而促进VC的发展<sup>[26-27]</sup>。

慢性低强度非特异性炎症激活是诱发OP和VC的另一个重要共同因素。研究表明,炎症因子可以影响骨代谢过程,激活OC并促进骨吸收,最终导致OP。例如,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、IL-6和IL-8等炎症因子,能够调节骨重塑进程、激活OC,并推动OP的发展<sup>[28]</sup>。炎症因子对VC的作用机制主要表现为:炎症因子释放及单核巨噬细胞、T细胞等免疫炎症细胞活化,通过不同信号通路直接或间接促进VSMC的表型转化<sup>[29]</sup>。

肠道菌群作为人体的“第二大基因组”,与多种疾病的发生发展密切相关,其代谢产物三甲胺N-氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)已成为心血管疾病领域的研究热点。TMAO由肠道菌群代谢胆碱和磷脂酰胆碱生成,其水平升高与动脉粥样硬化及心肌梗死等心血管疾病密切相关。研究表明,TMAO可通过核因子 $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/NOD样受体蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)信号通路促进细胞焦亡,增加IL-1 $\beta$ 等炎症因子释放,进而诱导VSMC表型转化<sup>[30]</sup>。此外,TMAO还可促进OC分化,与OP的发生发展密切相关,提示其在“钙化悖论”中可能具有潜在的调控作用<sup>[31]</sup>。丁酸作为肠道菌群代谢产生的最丰富的短链脂肪酸之一,近年来被证实可通过“肠-骨轴”与“肠-血管轴”对OP和VC发挥双向调控作用。研究显示,500 $\mu$ M的丁酸能够抑制RANKL诱导的OC分化,同时,丁酸能够竞争性抑制甘油醛-3-磷酸脱氢酶-2的乳酸化修饰,下调Runt相关转录因子2

(Runt related transcription factor 2, Runx2)/骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 信号通路, 从而减轻主动脉瓣钙化<sup>[32-33]</sup>。

维生素 K<sub>2</sub> (vitamin K<sub>2</sub>, VitK<sub>2</sub>) 是一类脂溶性维生素, 可通过激活 OCN 和基质 Gla 蛋白等维生素 K 依赖性蛋白, 调控钙在骨骼和血管组织中的分布。此外, VitK<sub>2</sub> 还可通过抑制 VSMC 的表型转化和凋亡, 进一步抑制 VC 进程。临床研究表明, 补充 VitK<sub>2</sub> 有助于改善骨量, 并可延缓 VC 的发生发展<sup>[34]</sup>。同时, 微小 RNA 在钙代谢中的重要作用也备受关注, 特定的微小 RNA (如 miR-302b) 可通过调控 BMP-2/Runx2/成骨细胞特异性转录因子 (Osterix, Osx) 信号通路, 影响 VSMC 的表型转化及骨代谢进程, 从而在“钙化悖论”中发挥关键调控作用<sup>[35]</sup>。

#### 4 骨质疏松症与血管钙化相互调节

VC 是一个与骨形成高度相似的过程, 经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路是成骨分化的核心调控开关, 在骨髓间充质干细胞和早期成骨前体细胞中, 可通过 Wnt3a 和 Wnt10b 等配体介导  $\beta$ -catenin 入核, 进而上调 Runx2、Osx、ALP 和骨基质蛋白的表达, 驱动成骨分化进程。与此同时, 在慢性肾脏病、糖尿病或动脉粥样硬化等病理状态下, 高磷环境与氧化应激可诱导 VSMC 表达 Wnt3a 和 Wnt7b 等配体, 激活  $\beta$ -catenin/Runx2/ALP 信号通路, 触发 VSMC 向成骨样细胞表型转化, 诱导羟基磷灰石结晶沉积, 最终导致 VC。动物实验研究提示, 抑制  $\beta$ -catenin 信号通路虽可减轻动脉钙化程度, 但会伴随骨量下降, 这一现象再次印证该信号通路在骨代谢与 VC 中的双向核心调控作用<sup>[36]</sup>。

VC 可通过“骨-血管轴”产生双向病理效应: 一方面, VC 会导致血管僵硬增加和管腔狭窄, 进而影响骨组织的血流灌注, 减少 BMP-2 和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 等骨合成调节因子的分泌, 最终导致骨形成能力下降, 临床上表现为股骨胫骨矿物质流失和骨折风险增加; 另一方面, 上述骨合成调节因子在 VC 进程中同样发挥重要作用<sup>[17,37]</sup>。BMP 是转化生长因子  $\beta$  超家族的成员, 其中 BMP-2、BMP-6 和 BMP-9 等亚型可通过激活 Runx2、Smad、Osx 和 ALP 等靶分子, 促进 VSMC 表型转化和 VC<sup>[38]</sup>。而 BMP-7 则通过诱导 Smad6/7 表达来抑制这一过程<sup>[39]</sup>。

骨细胞分泌的多种调控因子除作用于骨组织外, 还可作用于血管。OPG 是一种分泌型糖蛋白, 能够通过抑制 RANK 与其配体的结合, 阻断 RANK/RANKL 信号通路, 从而抑制 OC 生成, 减少骨吸收<sup>[10]</sup>。在钙化过程中, VSMC 可表达 RANKL 和 RANK, 促进钙化进程, 而 OPG 则可拮抗该效应。OPG 基因敲除小鼠会同时表现出 OP 和 VC 加重的表型, 且这两种病理改变均可通过注射重组 OPG 得到部分逆转<sup>[40]</sup>。

OCN 是骨组织中含量最丰富的非胶原蛋白之一, 主要由 OB 合成, 在骨基质的形成和矿化过程中发挥重要作用。同时, OCN 也是 VSMC 向成骨样细胞表型转化的晚期标志物, 可通过调控炎症反应、与 RANKL/RANK/OPG 信号通路相互作用以及介导 Wnt 信号通路激活等多种途径, 影响骨代谢及 VC 进程<sup>[41]</sup>。研究表明, Wnt 信号通路在骨形成和 VC 中均具有重要作用。在骨组织中, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路通过调节细胞内  $\beta$ -catenin 的浓度, 调控 OB 的分化和骨形成; 在血管组织中, Wnt 信号通路的激活则会促进 VSMC 向成骨样细胞表型转化, 最终导致 VC。Wnt 信号通路抑制剂 (如 Dkk1) 的表达水平在老年女性中与 VC 程度呈负相关<sup>[42-43]</sup>。

成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23)/Klotho 信号通路是近年来的研究热点, 其在钙磷代谢和“骨-血管轴”调控中发挥重要作用。FGF-23 主要由骨细胞分泌, 可通过抑制肾脏 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的合成和促进磷酸盐排泄, 维持机体钙磷稳态。Klotho 是 FGF-23 的必需受体, 主要在肾脏表达, 参与 FGF-23 的信号传导。研究表明, FGF-23/Klotho 信号通路不仅影响骨矿化过程, 还在 VC 中发挥关键作用, 其具体机制可能与 FGF-23 通过调控 BMP 和 OPG 等骨调节因子的表达, 影响 VSMC 的表型转化和钙化进程有关<sup>[44-46]</sup>。上述信号通路对“骨-血管轴”的具体调控作用见表 2。

#### 5 骨-血管轴从机制到临床的转化

Liu 等<sup>[47]</sup>研究证实, 在 OC 介导的骨吸收过程中, 衰老骨细胞分泌的基质囊泡被释放到骨髓腔中, 并通过血液循环转运至血管组织。这些源自衰老骨细胞的基质囊泡可促进 VSMC 的表型转化, 进而加剧 VC 进程。该研究明确了骨组织和血管系统之间的直接相互作用, 为 OP 和 VC 的协同预防和治疗提供了全新视角, 同时也发掘出潜在的干预靶

点。目前,已有临床试验聚焦于抗 OP 药物对 VC 的影响效应。2013 年一项随机对照试验结果显示,绝经后女性接受双膦酸盐治疗后,其内皮祖细胞中成骨相关基因的表达水平显著下调,且 OPG 的表达也呈现下降趋势,这提示双膦酸盐可能具备抑制 VC 的潜在作用。地舒单抗作为一种靶向治疗药物,可通过阻止 RANKL 与其受体结合,抑制 OC 的增殖、

活化与存活,从而减少骨吸收<sup>[48]</sup>。一项小样本临床观察性研究发现,地舒单抗持续治疗 30 个月后,血液透析患者主动脉弓的钙化程度得到有效降低。然而,也有研究表明,双膦酸盐和地舒单抗对 VC 的发生发展并无显著影响<sup>[49-50]</sup>。鉴于抗 OP 药物在 VC 调控中的作用尚存争议,未来仍需进一步挖掘可同时靶向 VC 和 OP 的特异性治疗靶点。

表 2. OP 和 VC 的共同信号通路

Table 2. Common signal pathways of OP and VC

| 信号通路                  | OP 的作用          | VC 的作用               | 共同影响  |
|-----------------------|-----------------|----------------------|---|
| Wnt/ $\beta$ -catenin | 促进成骨分化          | 诱导 VSMC 成骨转化         | 抑制 $\beta$ -catenin 信号通路可减轻动脉钙化和骨量下降 <sup>[36]</sup><br>靶向抑制骨硬化蛋白能够激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,发挥改善骨量丢失和 VC 的双重保护作用 <sup>[51]</sup> |
| RANKL/RANK/OPG        | 抑制 OC 活化        | 调节钙化结节形成             | 抗 OP 药物地舒单抗可降低冠状动脉钙化评分 <sup>[50-52]</sup>   |
| BMP/Smad              | BMP-2/7 调控骨基质沉积 | BMP-2 诱导 VSMC 表达 ALP | BMP-9 在骨血管偶联中的双向作用 <sup>[52]</sup>  |
| FGF-23/Klotho         | 调节磷代谢           | 抑制 VC                | VC 患者中,血清 Klotho 降低,Klotho 基因敲除小鼠出现明显骨质疏松,Klotho 基因治疗可同时改善 OP 和 VC <sup>[53]</sup>  |

## 6 小结与展望

VC 与 OP 密切相关,这一现象被称为“钙化悖论”。VC 是冠状动脉粥样硬化、高血压、脑卒中、慢性肾功能不全、糖尿病及外周血管疾病等多种疾病的共同病理生理特征,也是急性心脑血管事件发生的重要危险因素和预警指标。VC 的发病机制复杂,尤其当与 OP 共存时,涉及多种调控因子的改变,但具体的分子机制仍未完全阐明(图 1)。目前,针对 VC 的预防和治疗效果尚不理想,已成为临床治疗中的难点。近年来,骨源性外泌体介导的器官间通信及力学感应机制等新兴研究成果,为解析这一悖论提供了新的视角。然而,当前研究仍面临诸多挑战:在机制研究层面,对特定信号通路调控下外泌体的靶向递送机制认识不足;在技术方法层面,缺乏能精准模拟人类“钙化悖论”复杂病理进程的理想动物模型,其临床早期监测手段也有待完善;在转化应用层面,现有研究多围绕两者的共同危险因素以及相互调节作用展开,尽管已有相关机制的新型转化药物逐步进入临床试验阶段,为 VC 合并 OP 的治疗带来了希望,但仍需突破从基础研究到临床应用的转化瓶颈。未来仍需进一步深化对二者共存机制的研究,借助多组学技术和人工智能等新兴手段,结合类器官模型深入解析骨-血管交互作用的分子网络,开发更接近临床实际的研究模

型和精准监测技术,并研发能够同时靶向骨代谢和血管健康的创新疗法,从而为“钙化悖论”的防治提供更多策略,更好地指导临床实践。

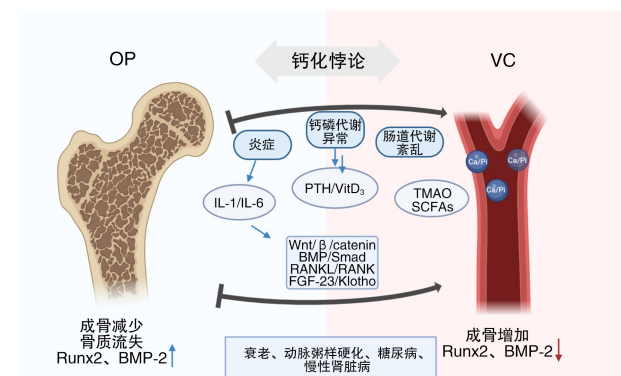


图 1. VC 与 OP 共存的“钙化悖论”机制总结

PTH: 甲状旁腺激素 (parathyroid hormone);  
SCFAs: 短链脂肪酸 (short-chain fatty acids)。

Figure 1. Summary of the mechanisms of “calcification paradox” in the coexistence of VC and OP

### [参考文献]

- [1] DENT C E, ENGELBRECHT H E, GODFREY R C. Osteoporosis of lumbar vertebrae and calcification of abdominal aorta in women living in Durban[J]. Br Med J, 1968, 4(5623): 76-79.
- [2] KIEL D P, KAUPPILA L I, CUPPLES L A, 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

- (5): 271-276.
- [3] WEI R, ZHANG Y, HUANG M, et al. Associations between bone mineral density and abdominal aortic calcification: results of a nationwide survey[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2024, 34(6): 1488-1495.
- [4] LU H, LARY C W, HODONSKY C J, et al. Association between BMD and coronary artery calcification: an observational and mendelian randomization study[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(4): 443-452.
- [5] GEBRE A K, LEWIS J R, LEOW K, et al. Abdominal aortic calcification, bone mineral density and fractures: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2023, 78(7): 1147-1154.
- [6] FARHAT G N, STROTMEYER E S, NEWMAN A B, et al. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study[J]. *Calcif Tissue Int*, 2006, 79(2): 102-111.
- [7] HYDER J A, ALLISON M A, WONG N, et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the mesa abdominal aortic calcium study[J]. *Am J Epidemiol*, 2009, 169(2): 186-194.
- [8] ZHANG P, YANG L, XU Q, et al. Associations between bone mineral density and coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13: 20406223221086998.
- [9] CAMPOS-OBANDO N, KAVOUI M, ROETERS VAN LENNEP J E, et al. Bone health and coronary artery calcification: the rotterdam study[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 278-283.
- [10] MARTIN T, GOOI J H, SIMS N A. Molecular mechanisms in coupling of bone formation to resorption[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2009, 19(1): 73-88.
- [11] QUAGLINO D, BORALDI F, LOFARO F D. The biology of vascular calcification [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 354: 261-353.
- [12] OTSUKA F, YASUDA S, NOGUCHI T, et al. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2016, 6(4): 396-408.
- [13] LEE S J, LEE I K, JEON J H. Vascular calcification-new insights into its mechanism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2685.
- [14] VOELKL J, LANG F, ECKARDT K U, et al. Signaling pathways involved in vascular smooth muscle cell calcification during hyperphosphatemia[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(11): 2077-2091.
- [15] LEOPOLD J A. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2015, 25(4): 267-274.
- [16] MEHTA A, VASQUEZ N, AYERS C R, et al. Independent association of lipoprotein(a) and coronary artery calcification with atherosclerotic cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(8): 757-768.
- [17] THOMPSON B, TOWLER D A. Arterial calcification and bone physiology: role of the bone-vascular axis [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(9): 529-543.
- [18] JONO S, MCKEE M D, MURRY C E, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification[J]. *Circ Res*, 2000, 87(7): E10-E17.
- [19] SHROFF R, LONG D A, SHANAHAN C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(2): 179-189.
- [20] 黄辉, 张爱华, 陈靖, 等. 血管钙化研究进展和临床实践的共识与争议[J]. *生理学报*, 2022, 74(6): 859-884. HUANG H, ZHANG A H, CHEN J, et al. Consensus and controversy on research progress and clinical practice of vascular calcification[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2022, 74(6): 859-884.
- [21] 陈倩, 唐子淇, 丁银元. 肠道菌群影响代谢性疾病血管钙化的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2025, 33(3): 194-201. CHEN Q, TANG Z Q, DING Y Y. Advances in the influence of the gut microbiota on metabolic disease-related vascular calcification [J]. *Chin J Arterioscler*, 2025, 33(3): 194-201.
- [22] 涂曦文, 彭佑铭, 唐东兴, 等. 维持性血液透析患者血管钙化及相关因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6): 613-616. TU X W, PENG Y M, TANG D X, et al. Analysis of risk factors for vascular calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. *Chin J Arterioscler*, 2015, 23(6): 613-616.
- [23] REYNOLDS J L, JOANNIDES A J, SKEPPER J N, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(11): 2857-2867.
- [24] PROUDFOOT D, SKEPPER J N, HEGYI L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification *in vitro*: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies[J]. *Circ Res*, 2000, 87(11): 1055-1062.
- [25] CANNATA-ANDÍA J B, CARRILLO-LÓPEZ N, MESSINA O D, et al. Pathophysiology of vascular calcification and bone loss: linked disorders of ageing? [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3835.
- [26] WU M, ZHANG J D, TANG R N, et al. Elevated PTH induces endothelial-to-chondrogenic transition in aortic endothelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(3): F436-F444.
- [27] WANG J, ZHOU J J, ROBERTSON G R, et al. Vitamin D in vascular calcification: a double-edged sword? [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 652.
- [28] 卢锋, 陈海啸. 骨质疏松中不同炎症因子的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2022, 12(4): 2590-2604. LU F, CHEN H X. Research progress of different inflammatory factors in osteoporosis[J]. *Adv Clin Med*, 2022, 12(4): 2590-2604.
- [29] SÁNCHEZ-DUFFHUES G, GARCÍA DE VINUESA A, VAN DE POL V, et al. Inflammation induces endothelial-to-mesenchymal transition and promotes vascular calcification through downregulation of BMPR2 [J]. *J Pathol*, 2019, 247(3): 333-346.
- [30] ZHANG X, LI Y, YANG P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 inflammasome and NF- $\kappa$ B signals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.
- [31] ZHAO Y, WANG C, QIU F, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes osteoclast differentiation and oxidative stress by activating NF-

- κB pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16(10): 9251-9263.
- [32] DONG J, SHU G, YANG J, et al. Mechanistic study on the alleviation of postmenopausal osteoporosis by *Lactobacillus acidophilus* through butyrate-mediated inhibition of osteoclast activity[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 7042.
- [33] WANG C, LIU Z, ZHOU T, et al. Gut microbiota-derived butyric acid regulates calcific aortic valve disease pathogenesis by modulating GAPDH lactylation and butyrylation[J]. *Imeta*, 2025, 4(4): e70048.
- [34] AASETH J O, FINNES T E, ASKIM M, et al. The importance of vitamin K and the combination of vitamins K and D for calcium metabolism and bone health: a review[J]. *Nutrients*, 2024, 16(15): 2420.
- [35] WANG Q, PENG F, YANG J, et al. MicroRNAs regulate the vicious cycle of vascular calcification-osteoporosis in postmenopausal women[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 622.
- [36] GAO Y, CHEN N, FU Z, et al. Progress of wnt signaling pathway in osteoporosis[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 483.
- [37] LOWERY J W, ROSEN V. The BMP pathway and its inhibitors in the skeleton[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2431-2452.
- [38] SUN W L, WANG N, XU Y. Impact of miR-302b on calcium-phosphorus metabolism and vascular calcification of rats with chronic renal failure by regulating BMP-2/Runx2/osterix signaling pathway[J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(3): 164-171.
- [39] DAVIES M R, LUND R J, HRUSKA K A. BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(6): 1559-1567.
- [40] ROCHETTE L, MELOUX A, RIGAL E, et al. The role of osteoprotegerin in the crosstalk between vessels and bone: its potential utility as a marker of cardiometabolic diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 115-132.
- [41] RASHDAN N A, SIM A M, CUI L, et al. Osteocalcin regulates arterial calcification via altered Wnt signaling and glucose metabolism[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2): 357-367.
- [42] ABHISHEK SHAH A, CHAND D, AHAMAD S, et al. Therapeutic targeting of Wnt antagonists by small molecules for treatment of osteoporosis[J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 230(Pt 2): 116587.
- [43] LI X, LIU X L, LI X, et al. Dickkopf1 (Dkk1) alleviates vascular calcification by regulating the degradation of phospholipase D1 (PLD1)[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2022, 15(6): 1327-1339.
- [44] GARCÍA-GÓMEZ M C, VILAHUR G. Osteoporosis and vascular calcification: a shared scenario[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2020, 32(1): 33-42.
- [45] LAMPROPOULOS C E, PAPAIOANNOU I, D'CRUZ D P. Osteoporosis--a risk factor for cardiovascular disease? [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2012, 8(10): 587-598.
- [46] VASSALLE C, MAZZONE A. Bone loss and vascular calcification: a bi-directional interplay? [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 86: 77-86.
- [47] LIU J H, CHEN C Y, LIU Z Z, et al. Extracellular vesicles from child gut microbiota enter into bone to preserve bone mass and strength[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(9): 2004831.
- [48] PERIS P, ATKINSON E J, GÖSSL M, et al. Effects of bisphosphonate treatment on circulating osteogenic endothelial progenitor cells in postmenopausal women[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(1): 46-55.
- [49] SUZUKI S, SUZUKI M, HANAFUSA N, et al. Denosumab recovers aortic arch calcification during long-term hemodialysis[J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(3): 605-612.
- [50] KIM H, LEE E J, WOO S, et al. Effect of denosumab on bone health, vascular calcification, and health-related quality of life in hemodialysis patients with osteoporosis: a prospective observational study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(5): 1462.
- [51] DE MARÉ A, OPDEBEECK B, NEVEN E, et al. Sclerostin protects against vascular calcification development in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2022, 37(4): 687-699.
- [52] ZHU D, MACKENZIE N C, SHANAHAN C M, et al. BMP-9 regulates the osteoblastic differentiation and calcification of vascular smooth muscle cells through an ALK1 mediated pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(1): 165-174.
- [53] SHEN J, BIN W, LIN X, et al. Klotho protein: a multifaceted guardian of healthy aging and its therapeutic potential[J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 7251-7270.

(此文编辑 王颖)