

# The Mechanisms of Vascular Calcification

Yating Gao<sup>1</sup>, Fan Fan<sup>1</sup>, Yiwen Wang<sup>1</sup>, Huan Liu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Technology, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Department of Pathophysiology, Institute of Basic Medical Science, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Email: liuhn1213@163.com

Received: Feb. 5<sup>th</sup>, 2020; accepted: Feb. 19<sup>th</sup>, 2020; published: Feb. 27<sup>th</sup>, 2020

---

## Abstract

Vascular calcification is recognized as an active and highly regulated complex pathological process that is similar to skeletal bone formation, mainly manifested by increased vascular wall stiffness and decreased compliance. Vascular calcification contributes to high morbidity and mortality of cardiovascular disease. In this paper, the classification and pathological features of vascular calcification are introduced in detail, and the related mechanism of vascular calcification is expounded.

## Keywords

Vascular Calcification, Vascular Smooth Muscle Cell, Mechanism

---

# 血管钙化的发生机制

高雅婷<sup>1</sup>, 樊帆<sup>1</sup>, 王怡雯<sup>1</sup>, 刘焕<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西安医学院医学技术系, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院基础医学部病理生理学教研室, 陕西 西安

Email: liuhn1213@163.com

收稿日期: 2020年2月5日; 录用日期: 2020年2月19日; 发布日期: 2020年2月27日

---

## 摘要

血管钙化是与骨发育相似的、主动的、高度可调控的复杂病理过程, 主要表现为血管壁僵硬增加和顺应性降低, 是心血管疾病高发病率和高死亡率的重要原因。本文详细介绍了血管钙化的分类、病理特点, 并对血管钙化的相关机制进行阐述。

文章引用: 高雅婷, 樊帆, 王怡雯, 刘焕. 血管钙化的发生机制[J]. 自然科学, 2020, 8(2): 55-59.

DOI: 10.12677/ojns.2020.82009

## 关键词

血管钙化, 血管平滑肌细胞, 机制

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

人体中的钙主要以羟磷灰石结晶的形式存在于骨组织中, 当羟磷灰石在血管壁发生异位沉积时, 称为血管钙化。既往研究认为, 血管钙化是机体钙磷代谢失衡所致的钙盐沉积于血管壁的被动过程。近年大量研究表明, 血管钙化是与骨发育相似的、主动的、高度可调控的复杂病理过程。血管钙化主要表现为血管壁僵硬增加和顺应性降低, 伴随高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、慢性肾病和衰老等普遍存在, 可导致心肌缺血、左心室肥大和心力衰竭, 是心脑血管疾病高发病率和高死亡率的重要原因之一[1]。一项社区调查数据显示, 在年龄高于 70 岁的人群中, 男性血管钙化率为 90% 以上, 女性达到 67%。另外, 一项历时十年跟踪调查的大样本分析数据显示, 血管钙化人群的心血管疾病死亡率是无血管钙化人群的 3.94 倍[2]。

## 2. 血管钙化的分类和病理特点

一般情况下, 根据钙盐沉积部位的不同将血管钙化分为: 内膜钙化、中膜钙化和心脏瓣膜钙化[3]。内膜钙化与动脉粥样硬化密切相关, 在内膜有小而弥散的羟磷灰石结晶沉积, 呈点状、局限性分布, 常伴有炎症、脂质代谢异常以及骨化生性改变, 而斑块周围的血管组织结构正常。此种类型的血管钙化常出现在主动脉、颈动脉等大动脉管壁。中膜钙化也称为 Mönckeberg's 硬化, 常见于高血压、糖尿病、慢性肾病和衰老等, 是临床上比较常见的钙化类型。中膜钙化主要表现为羟磷灰石结晶在平滑肌细胞周围分布或沿弹力层呈线性分布, 常出现在股动脉和胫动脉等中小动脉管壁。心脏瓣膜钙化的发生与机械应激和炎症反应有关, 瓣膜出现斑点状钙盐沉积, 伴随瓣膜的纤维化和炎症细胞浸润[4]。

血管钙化会引起血管壁僵硬增加和顺应性降低, 亦会引起收缩压负荷增加和心肌灌注减少等不良的血液动力学改变。已有研究证实, 血管钙化引起的血管僵硬增加也会进一步影响动脉的压力感受性反射[5]。血管钙化引起的收缩压、脉压增加, 会进一步导致心肌缺血、左心室肥大、左心室负荷量增加, 心肌需氧量增加。另外, 血管钙化也可引起血管发生重塑性改变, 出现动脉壁增厚、管腔狭窄、斑块不稳定和斑块破裂[6] [7]。

## 3. 血管钙化的机制

### 3.1. 平滑肌细胞由收缩表型向成骨样细胞表型转化

平滑肌细胞是构成动脉壁的主要细胞类型, 在调节血管张力、维持血压动态稳定中发挥重要作用。在基础状态下, 平滑肌细胞呈现收缩表型。在高血压、糖尿病、慢性肾衰肾透析患者的钙化血管以及高钙、高磷等制备的大鼠血管钙化模型中, 平滑肌细胞可由收缩表型向合成表型转化, 最终发展为成骨样细胞表型。体外实验已证实, 在高磷、高糖、炎症因子、氧化应激等钙化刺激因素作用下, 平滑肌细胞表达骨形成相关转录因子如 Runx2、osterix、Msx2, 通过转录调控骨形成相关蛋白如骨钙蛋白、硬化蛋

白、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)-2/4 以及骨矿化关键酶 - 碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的表达, 使成骨样细胞标志蛋白表达增加; 与此同时, 平滑肌细胞收缩表型标志蛋白 SM  $\alpha$ -actin 和 SM 22 $\alpha$  表达减少[1]。Luong 等发现在高磷培养基中培养的人主动脉平滑肌细胞钙盐沉积增加, 细胞获得成骨样细胞表型, 表现为 Runx2 和 Msx2 表达明显增加, ALP 表达也明显增加[8]。另外, 脂代谢紊乱也参与了血管钙化发生发展的过程。有研究发现, 与正常高脂饮食小鼠相比, Runx2 基因敲除后小鼠的血管钙化明显受到抑制[9]。这些实验结果表明, 平滑肌细胞由收缩表型向成骨样细胞表型转化在血管钙化发生发展过程中发挥重要作用。

### 3.2. 血管钙化抑制因子减少

正常情况下, 血管细胞可以表达和分泌钙化抑制因子, 比如基质  $\gamma$ -羧基谷氨酸蛋白(matrix Gla protein, MGP)、焦磷酸盐(pyrophosphate, PPi)、骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、胎球蛋白-A 等。在钙化刺激因素作用下, 这些因子分泌减少从而引起血管钙化。MGP 是一种内源性的钙化抑制因子, 可以通过直接与羟磷灰石结晶结合抑制羟磷灰石的聚合, 也可以通过抑制平滑肌细胞向成骨样细胞表型转化从而抑制血管钙化。大量研究表明, 基因敲除 MGP 可引起广泛的软骨钙化, 也可以引起血管钙化[10]。PPi 主要通过抑制平滑肌细胞向成骨样细胞表型转化以及羟磷灰石结晶的形成从而抑制血管钙化。有研究发现, 慢性透析患者容易发生血管钙化, 其机制可能与代谢产物引起 PPi 迅速降解以及透析过程中 PPi 大量丢失有关[11]。OPG 是肿瘤坏死因子超家族成员, 在正常骨组织和血管均有表达, 作为诱饵受体可以激活细胞核因子- $\kappa$ B 受体活化因子配体(receptor of activator of NF- $\kappa$ B ligand, RANKL), 主要通过 OPG/RANKL/RANK 系统发挥作用。在致钙化因素作用下, OPG 表达减少从而对 RANKL 和 RANK 结合的抑制作用减弱, 进而促进血管钙化的发生与发展[12]。胎球蛋白 A 在循环血液中大量存在, 被平滑肌细胞摄取后储存于基质囊泡中, 主要是通过抑制基质囊泡的释放和羟磷灰石结晶的形成而抑制血管钙化[13]。

### 3.3. 凋亡

细胞凋亡与血管钙化存在密切联系。在高磷、高钙、氧化应激、炎症反应等钙化刺激条件下, 平滑肌细胞发生凋亡, 其凋亡小体类似于基质囊泡, 可释放至细胞外基质, 促进钙磷的沉积。目前, 一般将基质囊泡的释放作为血管钙化的始动环节。基质囊泡富含钙化相关蛋白、钙通道、细胞骨架蛋白和细胞外基质等成份, 并具有 ALP 活性, 它可以富集钙离子和磷酸盐形成无定型磷酸钙, 将其转化为钙磷灰石并沉积于细胞外基质中, 导致血管弹力板结构紊乱, 从而促进血管钙化的发生与发展[14]。

### 3.4. 自噬

细胞自噬是在低氧、营养不足、氧化应激等刺激条件下, 由粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双重膜弯曲延伸, 将细胞器、蛋白质等降解产物包裹, 形成自噬小体。自噬小体与溶酶体融合形成自噬溶酶体, 其内容物被溶酶体酶降解并运送到胞浆中供组织细胞重新利用。近年研究表明, 细胞自噬对血管钙化具有明显的抑制作用。Dai 等研究发现, 在高磷条件下平滑肌细胞钙盐沉积增加、平滑肌细胞内自噬小体增多, 通过敲低自噬相关基因或使用 3-MA 抑制自噬小体形成, 高磷诱导的平滑肌细胞钙化明显加重[15], 提示高磷诱导的细胞自噬可以抑制平滑肌细胞钙化的发生与发展。另外, Liu 等研究发现, 降血脂药物阿托伐他汀可以通过诱导自噬水平升高抑制平滑肌细胞钙化[16]。然而, 有关细胞自噬与血管钙化的机制研究目前仍不全面。

### 3.5. 细胞外基质重塑

细胞外基质是维持血管结构和功能的重要组成部分, 影响细胞的迁移、增殖和分化等功能。在血管

钙化发生和发展的过程, 细胞外基质合成和降解发生改变, 包括胶原纤维含量增加、胶原交联度增加、弹性纤维降解以及羟磷灰石结晶沉积等[17]。胶原是细胞外基质的主要成分, 由平滑肌细胞分泌。在各种致钙化因素作用下, 平滑肌细胞分泌 I 型胶原增多, 增多的 I 型胶原与基质囊泡相互作用促进了羟磷灰石结晶的释放和聚集[18]。弹性蛋白是构成动脉弹性纤维的重要成分, 与胶原共同存在维持血管的弹性。在血管中膜发生钙化时, 弹性蛋白降解, 弹性纤维交联程度降低从而促进羟磷灰石结晶的沉积, 而弹性蛋白降解产物也可以进一步促进平滑肌细胞向成骨样细胞表型转化并加重血管钙化[19]。

#### 4. 展望

血管钙化在临床心血管疾病中是非常普遍的病理现象, 与糖尿病、慢性肾功能衰竭等疾病的死亡率高度相关。目前, 对于血管钙化的发生机制仍未完全研究清楚, 亦缺乏有效的防治措施。因此, 研究血管钙化对防治心血管疾病并降低心血管疾病死亡率具有重要意义。

#### 基金项目

西安医学院大学生创新基金项目(201825056); 博士科研启动基金项目(2017DOC16); 国家自然科学基金项目(81601637); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2016JQ8001)。

#### 参考文献

- [1] Leopold, J.A. (2015) Vascular Calcification: Mechanisms of Vascular Smooth Muscle Cell Calcification. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **25**, 267-274. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.10.021>
- [2] Rennenberg, R.J., Kessels, A.G., Schurgers, L.J., van Engelshoven, J.M., de Leeuw, P.W. and Kroon, A.A. (2009) Vascular Calcifications as a Marker of Increased Cardiovascular Risk: A Meta-Analysis. *Vascular Health and Risk Management*, **5**, 185-197. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S4822>
- [3] Durham, A.L., Speer, M.Y., Scatena, M., Giachelli, C.M. and Shanahan, C.M. (2018) Role of Smooth Muscle Cells in Vascular Calcification: Implications in Atherosclerosis and Arterial Stiffness. *Cardiovascular Research*, **114**, 590-600. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy010>
- [4] Shekar, C. and Budoff, M. (2018) Calcification of the Heart: Mechanisms and Therapeutic Avenues. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **16**, 527-536. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1484282>
- [5] Chesterton, L.J., Sigrist, M.K., Bennett, T., Taal, M.W. and McIntyre, C.W. (2005) Reduced Baroreflex Sensitivity Is Associated with Increased Vascular Calcification and Arterial Stiffness. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **20**, 1140-1147. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh808>
- [6] Peres, L.A. and Percio, P.P. (2014) Mineral and Bone Disorder and Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, **36**, 201-207. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140031>
- [7] Avogaro, A. and Fadini, G.P. (2015) Mechanisms of Ectopic Calcification: Implications for Diabetic Vasculopathy. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **5**, 343-352.
- [8] Luong, T.T.D., Schelski, N., Boehme, B., Makridakis, M., Vlahou, A., Lang, F., Pieske, B., Alesutan, I. and Voelkl, J. (2018) Fibulin-3 Attenuates Phosphate-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Inhibition of Oxidative Stress. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **46**, 1305-1316. <https://doi.org/10.1159/000489144>
- [9] Sun, Y., Byon, C.H., Yuan, K., Chen, J., Mao, X., Heath, J.M., Javed, A., Zhang, K., Anderson, P.G. and Chen, Y. (2012) Smooth Muscle Cell-Specific Runx2 Deficiency Inhibits Vascular Calcification. *Circulation Research*, **111**, 543-552. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.267237>
- [10] Bjorklund, G., Svanberg, E., Dadar, M., Card, D.J., Chirumbolo, S., Harrington, D.J. and Aaseth, J. (2018) The Role of Matrix Gla Protein (MGP) in Vascular Calcification. *Current Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180716104159>
- [11] Azpiazu, D., Gonzalo, S., González-Parra, E., Egado, J. and Villa-Bellosta, R. (2018) Role of Pyrophosphate in Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Nefrología*, **38**, 250-257. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.07.005>
- [12] Rochette, L., Meloux, A., Rigal, E., Zeller, M., Cottin, Y. and Vergely, C. (2018) The Role of Osteoprotegerin in the Crosstalk between Vessels and Bone: Its Potential Utility as a Marker of Cardiometabolic Diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, **182**, 115-132. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.015>

- 
- [13] Jahnen-Dechent, W., Heiss, A., Schäfer, C. and Ketteler, M. (2011) Fetuin-A Regulation of Calcified Matrix Metabolism. *Circulation Research*, **108**, 1494-1509. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.234260>
- [14] Kapustin, A.N., Davies, J.D., Reynolds, J.L., McNair, R., Jones, G.T., Sidibe, A., Schurgers, L.J., Skepper, J.N., Proudfoot, D., Mayr, M. and Shanahan, C.M. (2011) Calcium Regulates Key Components of Vascular Smooth Muscle Cell-Derived Matrix Vesicles to Enhance Mineralization. *Circulation Research*, **109**, e1-e12. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.238808>
- [15] Dai, X.Y., Zhao, M.M., Cai, Y., Guan, Q.C., Zhao, Y., Guan, Y., Kong, W., Zhu, W.G., Xu, M.J. and Wang, X. (2013) Phosphate-Induced Autophagy Counteracts Vascular Calcification by Reducing Matrix Vesicle Release. *Kidney International*, **83**, 1042-1051. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.482>
- [16] Liu, D., Cui, W., Liu, B., Hu, H., Liu, J., Xie, R., Yang, X., Gu, G., Zhang, J. and Zheng, H. (2014) Atorvastatin Protects Vascular Smooth Muscle Cells from TGF- $\beta$ 1-Stimulated Calcification by Inducing Autophagy via Suppression of the  $\beta$ -Catenin Pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **33**, 129-141. <https://doi.org/10.1159/000356656>
- [17] Jiang, L., Zhang, J., Monticone, R.E., Telljohann, R., Wu, J., Wang, M. and Lakatta, E.G. (2012) Calpain-1 Regulation of Matrix Metalloproteinase 2 Activity in Vascular Smooth Muscle Cells Facilitates Age-Associated Aortic Wall Calcification and Fibrosis. *Hypertension*, **60**, 1192-1199. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196840>
- [18] Nakano-Kurimoto, R., Ikeda, K., Uraoka, M., Nakagawa, Y., Yutaka, K., Koide, M., Takahashi, T., Matoba, S., Yamada, H., Okigaki, M. and Matsubara, H. (2009) Replicative Senescence of Vascular Smooth Muscle Cells Enhances the Calcification through Initiating the Osteoblastic Transition. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, **297**, H1673-H1684. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00455.2009>
- [19] Simionescu, A., Philips, K. and Vyavahare, N. (2005) Elastin-Derived Peptides and TGF-Beta1 Induce Osteogenic Responses in Smooth Muscle Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **334**, 524-532. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.06.119>