引用本文:朱忠祥,许炜,蒋宗焰,等.骨质疏松症与血管钙化的相关性研究进展[J].安徽医药,2022,26(10):1909-1914.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.10.001.**

◇综述◇

骨质疏松症与血管钙化的相关性研究进展

朱忠祥[1],许炜[1],蒋宗焰[1],张清[1],李岩[2]

作者单位:[1]武汉市普仁医院放射科,湖北 武汉 430080;

[2]南昌大学第二附属医院影像中心,江西 南昌 330006

通信作者:张清,男,主任医师,教授,硕士研究生导师,研究方向为心胸、骨肌影像诊断,Email:2214785240@qq.com

基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(20195254);武汉市卫健委科研基金项目(WX18D01)

摘要: 骨质疏松症(OP)是以骨的微结构破坏、骨量减少、脆性增加、易发生骨折为特征的全身代谢性骨病。血管钙化(VC)是动脉粥样硬化的主要表现形式,是心血管疾病的主要病理基础。OP与VC的影响因素众多且复杂,该研究将从两方面讨论OP与VC的相关性:在临床上,老龄化、雌激素水平降低、血脂异常、高血糖、甲状旁腺激素上升、维生素D3下降可导致OP的同时也可促进VC;在共同分子作用机制层面,骨保护素(OPG)、骨形态发生蛋白(BMP)、基质Gla蛋白(MPG)、Klotho因子(Klotho)、胎球蛋白-A(FITUIN-A)表达抑制可导致OP同时也可促进VC,而Wnt信号通路(Wnt)表达增加、骨桥蛋白(OPN)表达下降可以改善OP但是会导致VC。

关键词: 骨质疏松; 衰老; 雌激素类; 高脂血症; 血管钙化

Study on the relationship between osteoporosis and vascular calcification

ZHU Zhongxiang[1],XU Wei[1],JIANG Zongyan[1],ZHANG Qing[1],LI Yan[2]

Author Affiliations:[1]Department of Radiology,Wuhan Puren Hospital, Wuhan, Hubei 430080,*China;[2]Image Center of the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi* 330006,*China*

Abstract: Osteoporosis (OP) is a systemic metabolic bone disease characterized by the destruction of bone microstructure, decreased bone mass, increased fragility and susceptibility to fractures. Vascular calcification (VC) is the main manifestation of atherosclerosis and the main pathological basis of cardiovascular disease. The influencing factors of osteoporosis and vascular calcification are numerous and complex. In this review, we will discuss the relationship between osteoporosis and vascular calcification from two aspects: clinically, aging, decreased estrogen levels, dyslipidemia, high Increased blood sugar, parathyroid hormone, and decreased vitamin D3 can lead to osteoporosis and promote vascular calcification; at the level of common molecular mechanisms, inhibition of the expression of OPG, BMP, MPG, Klotho, and FITUIN-A can lead to osteoporosis at the same time. It can also promote vascular calcification, while increased Wnt expression and decreased OPN expression can improve osteoporosis but lead to vascular calcification.

Key words: Osteoporosis; Aging; Estrogens; Hyperlipidemias; Vascular calcification

骨质疏松症(osteoporosis,OP)是成骨减少、破骨增加,骨微结构变化及骨量下降,导致骨脆性和骨折易感性增加的一种疾病。目前中国有9 000万OP病人。OP病人的数量超过了心肌梗死、中风和癌症病人的数量[1]。动脉粥样硬化是心血管疾病的主要病理基础,血管钙化(vascular calcification,VC)是其主要表现之一。VC是血管中矿物质的病理沉积,可以使血管僵硬,血管顺应性降低。VC是心血管疾病病人死亡率的危险因素[2]。

许多临床研究证实了VC与骨质疏松性骨折风险之间的关系,以及OP与心血管事件之间的关系。Zhang[3]发现,女性VC与骨密度和骨质疏松有关,VC组脊柱骨密度和髋部骨密度均显著低于对照组,VC病人的腰椎和髋部骨密度水平较低,OP的风险及骨折易感性增加。一项基于16 294名病人的人群队列研究表明,心力衰竭与导致骨丢失加速和骨折风险增加的因素有关,而髋部骨折增加了四倍[4]。Anderson等[5]在长达10年的病例随访中,发现OP病人钙补充剂的使用与冠状动脉钙化(CAC)之间存在显著相关性,补充钙剂可能是CAC的独立影响因素。但是一项2016年的荟萃分析又发现,在健康成人中,每日补钙与心血管事件或死亡率增加之间没有关联[6],OP病人钙剂补充对VC的影响仍然存在争议。以上说明,研究老年性OP和VC二者之间的相关性机制,对于解决一些临床用药安全及公共健康问题至关重要。这篇综述中,我们将从临床致病

机制、共同分子作用机制方面讨论OP与VC的相关性。

1 OP与VC常见的临床致病机制

1.1 老龄化 流行病学研究表明,老年人心血管疾病和OP并存[7]。老龄化是这两种情况的高风险因素[8]。进行性骨丢失是衰老过程中发生的一种生理事件。而且,动脉粥样硬化被认为是衰老过程的标志。它的患病率和发病率在老年人中增加,导致大多数心脏病发作和中风,显著提高发病率和死亡率[9]。

衰老导致线粒体功能障碍和活性氧生成增加[10],反过来,不同来源的活性氧可能有助于血管老化,如NADPH氧化酶、黄嘌呤氧化酶、非偶联内皮型一氧化氮合酶,以及线粒体DNA突变增加[11]。有实验表明,在细胞衰老相关疾病的动物模型中,动脉粥样硬化晚期一氧化氮表达增加[12]。红细胞产生和释放的一氧化氮可能调节平滑肌细胞的成骨分化和VC[13]。衰老是OP与VC共同影响因素。

1.2 雌激素水平 在另一项针对45名绝经后妇女的研究中,骨密度正常的妇女的冠状动脉钙评分为42分,OP的妇女为222分,表明冠状动脉粥样硬化风险较高的妇女的骨密度较低[14]。

绝经前妇女VC疾病的发病率较低,但绝经后妇女VC疾病的发病率稳步上升。绝经后卵巢滤泡活动的停止引起的雌激素缺乏是妇女逐渐骨质流失的主要原因[15]。雌激素的减少在更年期会引起促氧化状态,导致活性氧不能及时清除,诱导了氧化应激反应的发生,导致骨吸收增加,也是动脉硬化和心血管事件的重要危险因素[16]。

由于动脉粥样硬化导致的血流量减少可能损害骨内血液循环,导致骨密度损失[17]。以上表明,雌激素缺乏,都可能在OP和VC的发病机制中发挥关键作用。

1.3 吸烟 吸烟会增加VC及OP的风险。在暴露于雪茄烟提取物后,骨祖细胞和成骨样细胞对血小板衍生生长因子BB(PDGF-BB)和纤维粘连蛋白的趋化反应受到抑制[18]。Tamaki等[19]认为吸烟会增加人群患OP,并认为吸烟对骨密度的影响与一个人吸烟的时间长短和每天吸烟的数量有关。

有研究发现,未吸烟病人骨髓间充质干细胞体外扩增所达到的细胞数量多于吸烟病人,说明吸烟可能影响成骨的分化过程[20]。

1.4 高血糖 2型糖尿病病人血清TSH、FT3水平与冠心病发病风险之间存在关联,而低密度脂蛋白胆固醇水平为冠心病病人冠脉硬化狭窄程度的独立影响因素[21]。

Bandeira等[22]发现糖尿管病人患OP概率明显增加,OP与髂动脉钙化的显著相关性,尤其是65岁以上老年人。高血糖激活C反应蛋白和血管平滑肌细胞核因子kb,高水平的高敏C反应蛋白可能反映了高水平的促炎细胞因子(IL-1、IL-6和TNF)[23],这些因素可能导致糖尿病外周动脉疾病。

1.5 血脂异常 动脉粥样硬化性疾病是脂质在动脉管壁沉积的炎症和自身免疫反应[24]。实验证明低密度脂蛋白胆固醇会促进成骨细胞的凋亡、增强破骨细胞增生,进而血脂水平的上升增加了骨吸收,引起骨丢失[25]。高脂血症能上调多种炎性因子的表达,抑制了成骨细胞活性,并促进成骨细胞向脂肪细胞分化,增强破骨细胞生成及骨吸收增加,就导致了OP[26]。

1.6 甲状旁腺激素(PTH) PTH对骨转换有矛盾的影响:PTH分泌的长期升高可以抑制成骨细胞活性并增加骨吸收,而间歇性PTH给药增加骨形成。

在血管系统中,甲状旁腺素激活PKA,诱导VC。肿瘤坏死因子或腺苷酸环化酶激活物(forskolin)可以诱导成骨细胞分化和血管细胞矿化[27]。PTH通过与PTH1受体结合并涉及细胞内信号通路,如蛋白激酶A和丝裂原活化蛋白激酶通路,对成骨细胞起作用。在动物实验中,Forskolin诱导成骨细胞分化标志物(OPN、OPG、ALP、BSPII和骨钙素)和转录因子runx2的表达[28]。

1.7 维生素D3(vitamin D3,VD3) Barbu等[29]发现,72名OP的妇女25-羟维生素D3[25(OH)VD3]水平非常低,中值小于30 μg/L,表明大多数受试者血清25(OH)VD3水平不足,25(OH)VD3可被一些专业部门视为OP鉴别诊断的常规检查。

25(OH)VD3作为VD3的活性形式,直接作用于骨组织和肾脏,促进骨钙动员和加强肠道钙吸收,可以促进成骨过程。有研究表明25(OH)VD3与VC的病理发生有关。在对大鼠的动物研究中,高剂量的25(OH)VD3导致VC[30]。

显而易见,避免临床相关的危险因素,戒烟、控制好血糖、血脂等因素,对OP及VC能起到一定的防治作用。

2 OP与VC的分子作用机制

2.1 RANKL-RANK-OPG通路 越来越多的证据表明RANK/RANKL/OPG在骨代谢、VC和心血管疾病之间起重要作用。在心力衰竭的实验模型中,与未发生心力衰竭的受试者相比,缺血和非缺血心肌中骨保护素(OPG)的mRNA表达均显著增加,提示OPG在心肌对心力衰竭的代谢适应中可能起着重要作用。在梗死后心力衰竭大鼠模型中,心

肌内的OPG/RANK/RANKL轴似乎被激活，这意味着RANKL/RANK相互作用在该心脏病的发病机制中可能发挥作用[31]。

OPG释放增加与心血管风险增加有关，提示血管损伤引起的OPG水平升高与心力衰竭保护机制有关。循环OPG水平可作为急性或慢性心脏代谢性疾病病人心血管疾病的独立生物标志物，从而改善预后[32]。

OPG与RANKL结合，阻止其与RANK的相互作用，抑制破骨细胞分化[33]，减少骨量丢失，使骨量增加，而且具有抗肿瘤作用[34]，RANKL和RANK在免疫系统的细胞上表达，特别是B细胞和活化的T淋巴细胞，参与了类风湿关节炎等自身免疫性疾病及某些肿瘤的发病机制。一种Jak1/2的抑制剂baricitinib通过抑制成骨细胞RANKL的表达来抑制破骨细胞的生成[35]，从而增加骨量。

2.2 Wnt信号通路 Wnt信号传导对成骨细胞分化和骨形成至关重要，尤其是Wnt-β-catenin通路对骨代谢的作用[36]。β-catenin基因敲除引起的wnt信号通路的抑制将影响骨形成[37]，导致骨量降低。dickkopf相关蛋白1(dkk-1)是Wnt信号传导的一种抑制剂，在66例OP病人中发现dkk-1表达增加，用唑来膦酸治疗后dkk-1降低到健康人的水平[38]。

在小鼠的体外研究中，msx2上调Wnt3a和Wnt7a，阻断dkk-1对Wnt信号传导的抑制作用，导致成骨增加及VC增加。dkk-1治疗后msx2的成骨和动脉粥样硬化作用会发生逆转[39]。Wnt信号通路表达上调可以增加骨量，但是可能加重VC。

2.3 骨形态发生蛋白(BMP) BMP是tgfβ超家族的成员，它诱导间充质细胞向成骨细胞系分化，是促进成骨细胞分化的重要生长因子。BMP在全身动脉中发挥促炎症和氧化作用。研究证实在动脉粥样硬化病变中BMP显著上调。其中BMP-2和MSX2的上调与VC增加有关，高脂饮食可上调血管外膜细胞中MSX1和MSX2的表达[40]。BMP-4的上调与动脉粥样硬化和高血压有关，而BMP-4信号的中断与肺动脉高压有关。BMP拮抗剂(包括follistatin、noggin和mgp)在血管内皮细胞中表达，调节血管壁BMPs活性。在患有CKD的小鼠中，BMP-7治疗可显著减少主动脉钙化和纠正高磷血症[41]。

2.4 基质gla蛋白(MGP) MGP是一种维生素K依赖性小蛋白，在骨骼、心脏和血管内等多种组织中均有表达。它由软骨细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞和成纤维细胞合成[42]。MGP以羧基化形式与骨形态发生蛋白(BMP-2)结合，从而阻断BMP-2的成骨特性，是人体VC的抑制剂。要使MGP具有生物活性，必须经历维生素K的羧化和磷酸化。维生素K2通过促进成骨细胞分化、上调成骨细胞中特定基因的转录等不同途径发挥其对骨转换的合成代谢作用[43]。OP和VC与维生素K2缺乏密切相关。在补充维生素K拮抗剂或维生素K缺乏的心血管系统中，血管平滑肌细胞转化为成骨样细胞[44]，血管发生钙化。

2.5 Klotho因子 Klotho因子是一种循环肽激素，Klotho缺陷小鼠显示破骨细胞生成减少，破骨细胞生成抑制剂骨保护素(OPG)表达上调[45]。靶向缺失klotho的小鼠寿命短，表现出许多早衰特征，他们还表现出严重的OP和进行性动脉粥样硬化并伴有内侧钙化[46]。

尽管使用不同的细胞、物种或方法对Klotho水平的发现存在差异[47]，Klotho的生物学效应抑制衰老，但是Klotho随着年龄的衰老而减少[48]，Klotho对VC的保护作用可能是通过影响氧化应激信号来实现的。许多研究表明，Klotho调节线粒体功能，增加抗氧化生成，NADPH氧化酶活性和内皮一氧化氮合酶活性。

2.6 骨桥蛋白(OPN) 骨桥蛋白是一种丰富的酸性非胶原性骨基质糖蛋白，OPN与基质结合可增强破骨细胞的附着[49]。敲除小鼠的OPN的靶向性缺失表明，OPN的缺失导致破骨细胞功能受损，从而减少了骨丢失。

OPN是VC的抑制剂，基因编码OPN的基因缺陷小鼠比单独缺乏MGP的小鼠表现出更广泛的VC[50]。虽然骨桥蛋白缺乏对骨丢失有保护作用，但它加重了MGP缺乏小鼠的动脉钙化。血清OPN和OPG水平在颈动脉狭窄和冠心病病人中升高，并随着疾病活动度的增加而升高[51]，OPN直接抑制体外培养牛主动脉平滑肌和主动脉瓣钙化[52]。OPN可以减少骨丢失但加重动脉钙化，OPN对OP和VC不具有协同作用。

2.7 胎球蛋白-A(FITUIN-A) FITUIN-A主要在肝脏产生。当FITUIN-A暴露在高钙和磷酸盐浓度下时，可以抑制血液中磷酸钙晶体的生长，从而防止其组织沉积。其他可能发生动脉钙化的钙化抑制剂包括骨桥蛋白和Klotho等蛋白质[53-54]。

此外，胎球蛋白-A并作为调理素促进内吞作用，从而有利于清除不溶性钙残留[55]。FITUIN-A缺乏的dba/2小鼠的广泛异位钙化导致动脉高压、肾功能衰竭、严重蛋白尿、继发性甲状旁腺功能亢进和继发性骨骼改变。这些小鼠的骨骼是骨质减少，破骨细胞数量增加[56]。低胎血素A病人血清中游离磷酸含量高，这可能影响骨代谢和VC[57]。

基础研究和实验动物表明,动脉组织的钙化在一个有组织的、受调控的过程,其机制类似于骨矿化。动脉壁中的矿物沉积,羟基磷灰石,与骨中发现的矿物相同,结构上排列有小梁,钙化沉积中可见腔隙[58]。在维生素D诱导的VC模型中,其他骨吸收抑制剂(双磷酸盐、选择性破骨细胞抑制剂V-H+ATPase)也有类似的作用,这进一步证实了骨吸收增强与VC之间的联系[59]。最后,老龄化可能对骨代谢和血管完整性产生不利影响,Klotho、激素或抗氧化剂可能抑制增龄对骨骼和血管系统的影响。对Klotho作用机制的进一步研究可能会明确临床相关的途径,并与胰岛素信号和磷酸盐处理进行交互作用。

3 OP与动脉VC的相关疾病的治疗

OP与VC的影响因素众多且复杂,我们发现在临床上,老龄化、雌激素水平降低、血脂异常、高血糖、甲状旁腺激素上升、维生素D3下降可导致OP同时也可促进VC;OPG、BMP、MPG、Klotho、FITUIN-A表达抑制可导致OP同时也可促进VC,而Wnt表达增加、OPN表达下降可以改善骨质疏松但是会导致VC。所以,针对OP的治疗是否有利于动脉钙化或反之亦然的问题还需要进一步研究。Bolland等[60]发现,补充钙剂治疗OP时却增加了心血管事件(包括心肌梗死和中风)发生的风险。

而年龄较大的女性钙补充剂使用者在5年内主动脉钙化的进展明显较高,但骨密度没有显著地增加[61],补钙很可能没有增加骨量却造成了VC。他汀类药物,长期以来被认为能有效降低胆固醇水平和降低心血管风险,在动物实验中被证明能触发骨形成[62],能增加骨密度和降低骨折风险。抗糖尿病药物胰岛素、二甲双胍等药物有抗炎作用,导致C反应蛋白水平下降[63],可延缓血管硬化及改善骨质疏松。高摄入量的维生素k(从绿色、叶状蔬菜、植物油、肉类、奶酪和鸡蛋中)或维生素k的补充被证明可以减少VC的进展,保护冠心病和改善动脉弹性[64]。抗凝剂华法林干扰了生物活性维生素k的有效性,进而干扰了MGP的功能;它抑制了MGP中gla残基的形成,并能引起动脉介质弹性层的快速钙化。与这些机制一致,华法林与心脏瓣膜和冠状动脉钙化增加有关[65]。雌激素替代疗法通过增加MGPmRNA表达阻断BMP成骨途径,绝经后妇女激素替代治疗改善了肱动脉内皮功能,增加了骨密度[66]。在一项前瞻性临床研究中,双磷酸盐抑制OP妇女斑块和腹主动脉钙化评分的进展,而未接受治疗的健康妇女VC的进展,表明双磷酸盐对动脉粥样硬化有保护作用[67]。此外,最新的数据发现,腺苷能抑制OPG的分泌,核酸类物质可能是前体细胞分化的一个重要调节因子,是调节骨形成/吸收和VC的一个局部因素。细胞外核苷酸通过嘌呤类受体传递信号,在骨骼和血管系统中具有重要的调节作用。使用嘌呤类药物治疗OP的研究正在进行中[68]。最近的研究也探讨了细胞外核苷酸对动脉内钙化的影响,并证明了其与骨矿化过程的相似性[69]。CD73的上调与腺苷的过度分泌有关。CD73是多种疾病的重要药物靶点。CD73抑制剂,如腺苷5′-α、β-亚甲基二磷酸,作为一种治疗靶点具有潜在的疾病治疗潜力[70]。综上所述,研究OP与VC的相关性,对于我们提高药物治疗的安全性及有效性,改善人们生活质量,促进人类健康会有很大帮助。

参考文献

[1] HARVEY N, DENNISON E, COOPER C.Osteoporosis: impact on health and economics [J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(2): 99-105.

[2] FAGGIANO P, DASSENI N, GAIBAZZI N, et al.Cardiac calcification as a marker of subclinical atherosclerosis and predictor of cardiovascular events: a review of the evidence[J].European Journal of Preventive Cardiology, 2019, 26(11): 1191-1204.

[3] ZHANG Y.Systematic review and meta-analysis for the association of bone mineral density and osteoporosis/osteopenia with vascular calcification in women[J].Int J Rheum Dis, 2017, 20(2): 154-160.

[4] VAN DIEPEN S, MAJUMDAR SR, BAKAL JA, et al.Heart failure is a risk factor for orthopaedic fracture: a population-based analysis of 16,294 patients[J].Circulation, 2008, 118(19): 1946-1952.

[5] ANDERSON JJ, KRUSZKA B, DELANEY JA, et al.Calcium intake from diet and supplements and the risk of coronary artery calcification and its progression among older adults: 10-year follow-up of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA)[J/OL]. Am Heart Assoc, 2016, 5(10): e003815. DOI: 10.1161/JAHA.116.003815.

[6] CHUNG M, TANG AM, FU Z, et al.Calcium intake and cardiovascular disease risk: an updated systematic review and meta-analysis[J].Ann Intern Med, 2016, 165(12): 856-866.

[7] RACHNER TD, KHOSLA S, HOFBAUER LC.Osteoporosis: now and the future[J].Lancet, 2011, 377(9773): 1276-1287.

[8] JAKOB F, SEEFRIED L, SCHWAB M.Age and osteoporosis.effects of aging on osteoporosis, the diagnostics and therapy[J].Internist (Berl), 2014, 55(7): 755-761.

[9] VILLELLA E, CHO JS.Effect of aging on the vascular system plus monitoring and support[J].Surg Clin North Am, 2015, 95: 37-51.

[10] SEBASTIÁN D, PALACÍN M, ZORZANO A.Mitochondrial dynamics: coupling mitochondrial fitness with healthy aging [J]. Trends Mol Med, 2017, 23: 201-215.

[11] DONATO AJ, MACHIN DR, LESNIEWSKI LA.Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease[J].Circ Res, 2018, 123: 825-848.

[12] TESAURO M, MAURIELLO A, ROVELLA V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification[J]. Journal Of Internal Medicine, 2017, 281(5): 471-482.

[13] TZIAKAS DN, CHALIKIAS G, PAVLAKI M, et al. Lysed erythrocyte membranes promote vascular calcification [J]. Circulation, 2019, 139(17): 2032-2048.

[14] MUSSOLINO ME, ARMENIAN HK. Low bone mineral density, coronary heart disease, and stroke mortality in men and women: the third national health and nutrition examination survey[J]. Ann Epidemiol, 2007, 17: 841-846.

[15] LI H, HUANG C, ZHU J, et al. Lutein suppresses oxidative stress and inflammation by nrf2 activation in an osteoporosis rat model [J]. Medical Science Monitor International Medical Journal of Experimental & Clinical Research, 2018, 24: 5071-5075. DOI: 10.12659/MSM.908699.

[16] CERVELLATI C, BONACCORSI G, CREMONINI E, et al. Oxidative stress and bone resorption interplay as a possible trigger for postmenopausal osteoporosis [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 569563.DOI: 10.1155/2014/569563.

[17] SPRINI D, RINI GB, DI STEFANO L, et al. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease [J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2014, 11(2): 117-119.

[18] LIU XG, KOHYAMA T, KOBAYASHI T, et al. Cigarette smoke extract inhibits chemotaxis and collagen gel contraction mediated by human bone marrow osteoprogenitor cells and osteoblast-like cells [J]. Osteoporos Int, 2003, 14(3): 235-242.

[19] TAMAKI J, IKI M, FUJITA Y, et al. Impact of smoking on bone mineral density and bone metabolism in elderly men: the fujiwarakyo osteoporosis risk in men (formen) study[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(1): 133-141.

[20] 杨宇辉,赵文强.冠心病病人自身相关因素对体外扩增后骨髓间充质干细胞数量的影响[J].安徽医药,2020,24(2):352-355.

[21] 李祥.2型糖尿病病人甲状腺相关激素水平与冠心病的关联分析[J].安徽医药,2020,24(2):363-366.

[22] BANDEIRA E, NEVES AP, COSTA C. Association between vascular calcification and osteoporosis in men with type 2 diabetes[J]. J Clin Densitom, 2012, 15: 55-60.

[23] DANDONA P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on C-reactive protein[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(3): 333-342.

[24] LIBBY P, RIDKER PM, MASERI A. Inflammation and atherosclerosis[J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.

[25] ZENG Y, WU J, HE XL, et al. Mechanical microenvironment regulation of age-related diseases involving degeneration of human skeletal and cardiovascular systems [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2019, 148: 54-59.

[26] ILICH JZ, KELLY OJ, KIM Y, et al. Low-grade chronic inflammation perpetuated by modern diet as a promoter of obesity and osteoporo-sis[J]. Arh Hig Rada Toksikol, 2014, 65(2): 139-148.

[27] TINTUT Y, PATEL J, PARHAMI F, et al. Tumor necrosis factor-α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway[J]. Circulation, 2000, 102(21): 2636-2642.

[28] TINTUT Y, PARHAMI F, BOSTRÖM K, et al. cAMP stimulates osteoblast-like differentiation of calcifying vascular cells: potential signaling pathway for vascular calcification [J]. Biol. Chem, 1998, 273(13): 7547-7553.

[29] BARBU CG, ARSENE AL, FLOREA S, et al. Cardiovascular risk assessment in osteoporotic patients using osteoprotegerin as a reliable predictive biochemical marker [J]. Molecular Medicine Reports, 2017, 16(5): 6059-6067.

[30] MIZOBUCHI M, FINCH JL, MARTIN DR, et al. Differential effects of vitamin d receptor activators on vascular calcification in uremic rats [J]. Kidney Int, 2007, 72(6): 709-715.

[31] DI GIUSEPPE R, BIEMANN R, WIRTH J, et al. Plasma osteoprotegerin, its correlates, and risk of heart failure: a prospective cohort study[J]. European Journal Of Epidemiology, 2017, 32(2): 113-123.

[32] 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.

[33] KEARNS AE, KHOSLA S, KOSTENUIK PJ. Receptor activator of nuclear factor κB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease[J]. Endocr Rev, 2008, 29(2): 155-192.

[34] DE GROOT AF, APPELMAN-DIJKSTRA NM, VAN DER BURG SH. The anti-tumor effect of rankl inhibition in malignant solid tumors-a systematic review[J]. Cancer Treat Rev, 2018, 62: 18-28.

[35] MURAKAMI K, KOBAYASHI Y, UEHARA S, et al. A JAK1/2 inhibitor, baricitinib, inhibits osteoclastogenesis by suppressing rankl expression in osteoblasts in vitro[J/OL]. PLoS One, 2017, 12(7): e0181126.DOI: 10.1371/journal.pone.0181126.

[36] KRISHNAN V, BRYANT HU, MACDOUGALD OA, et al. Regulation of bone mass by wnt signaling [J]. Clin. Invest, 2006, 116(5): 1202-1209.

[37] MONROE DG, MCGEE-LAWRENCE ME, OURSLER MJ, et al. Update on wnt signaling in bone cell biology and bone disease [J]. Gene, 2012, 492(1): 1-18.

[38] VOSKARIDOU E, CHRISTOULAS D, XIRAKIA C, et al. Serum dickkopf-1 is increased and correlates with reduced bone mineral density in patients with thalassemiainduced osteoporosis. Reduction post-zoledronic acid administration[J]. Haematologica, 2009, 94(5): 725-728.

[39] SHAO JS, CHENG SL, PINGSTERHAUS JM, et al. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine wnt signals[J]. Clin.Invest, 2005, 115(5): 1210-1220.

[40] TOWLER DA, BIDDER M, LATIFI T, et al. Diet-induced diabetes activates an osteogenic gene regulatory program in the aortas of low density lipoprotein receptordeficient mice[J]. Biol Chem, 1998, 273(46): 30427-30434.

[41] MATHEW S, TUSTISON KS, SUGATANI T, et al. The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD[J]. Am Soc Nephrol, 2008, 19(6): 1092-1105.

[42] ROUMELIOTIS S, DOUNOUSI E, ELEFTHERIADIS T. Association of the Inactive circulating matrix gla protein with vitamin k intake, calcification, mortality, and cardiovascular disease: a review [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(3): 628.

[43] AKBARI S, RASOULI-GHAHROUDI AA. Vitamin k and bone metabolism: a review of the latest evidence in preclinical studies [J]. BioMed Research International, 2018, 2018: 4629383. DOI: 10.1155/2018/4629383.

[44] SCHWALFENBERG GK. Vitamins K1 and K2: The emerging group of vitamins required for human health[J]. J Nutr Metab, 2017,2017:6254836. DOI: 10.1155/2017/6254836.

[45] KAWAGUCHI H, MANABE N, MIYAURA C, et al. Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low-turnover osteopenia[J]. Clin Invest, 1999, 104(3):229-237.

[46] KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing[J]. Nature, 1997, 390(6655):45-51.

[47] CIANCIOLO G, GALASSI A, CAPELLI I, et al. Klotho-fgf23, cardiovascular disease, and vascular calcification: black or white?[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 16(2):143-156.

[48] YAMAZAKI Y, IMURA A, URAKAWA I, et al. Establishment of sandwich elisa for soluble alpha-klotho measurement: age-dependent change of soluble alpha-klotho levels in healthy subjects[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 398(3):513-518.

[49] GRAVALLESE EM. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system[J]. J Clin Invest, 2003, 112(2):147-149.

[50] SCATENA M, LIAW L, GIACHELLI CM. et al. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(11): 2302-2309.

[51] WATKINS T M. The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability[J]. Yearbook of Vascular Surgery, 2009, 2009: 218-220. DOI: 10.1016/s0749-4041(09)79190-0.

[52] WADA T, MCKEE MD, STEITZ S, et al. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin[J]. Circ Res, 1999, 84(2):166-178.

[53] LOK ZSY , LYLE AN . Osteopontin in vascular disease: friend or foe? [J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2019, 39(4):613-622.

[54] BÄCK M, ARANYI T, CANCELA ML, et al. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: a consensus statement from the cost action eurosoftcalcnet[J]. Frontiers In Cardiovascular Medicine, 2019, 5: 00196. DOI: 10.3389/fcvm.2018.00196.

[55] HEISS A, DUCHESNE A, DENECKE B, et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles[J]. Biol Chem, 2003, 278(15):13333-13341.

[56] SCHAFER C, HEISS A, SCHWARZ A, et al. The serum protein alpha 2-heremans-schmid glycoprotein/fetuin-a is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification[J]. J Clin Invest, 2003, 112(3):357-66.

[57] OSAWA M, TIAN W, HORIUCHI H, et al. Association of alpha2-hs glycoprotein(ahsg, fetuin-a)polymorphism with ahsg and phosphate serum levels[J]. Hum Genet, 2005, 116(3):146-151.

[58] SCHMID K, MCSHARRY WO, PAMEIJER CH, et al. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta[J]. Atherosclerosis, 1980, 37(2):199-210.

[59] PRICE PA, FAUS SA, WILLIAMSON MK, et al. Bisphosphonate-salendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001, 21:817-824.

[60] BOLLAND MJ, GREY A, AVENELL A, et al. Calcium supplements with or without vitamin d and risk of cardiovascular events: reanalysis of the women's health initiative limited access dataset and meta-analysis[J]. BMJ, 2011, 342: d2040. DOI: 10.1136/bmj.d2040.

[61] HULBERT M, TURNER ME, HOPMAN WM, et al. Changes in vascular calcification and bone mineral density in calcium supplement users from the canadian multi-center osteoporosis study (camos)[J]. Atherosclerosis, 2020 ,296:83-90.

[62] MUNDY G, GARRETT R, HARRIS S, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins[J]. Science, 1999, 286(5446):1946-1949.

[63] DANDONA P. Effects of antidiabetic and antihyperlipidemic agents on c-reactive protein[J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(3): 333-342.

[64] SHEA MK, O'DONNELL CJ, HOFFMANN U, et al. Vitamin k supplementation and progression of coronary artery calcium in older men and women[J]. Am Clin Nutr, 2009, 89(6):1799-1807.

[65] SCHURGERS LJ, AEBERT H, VERMEER C, et al. Oral anticoagulant treatment: friend or foe in cardiovascular disease?[J]. Blood, 2004, 104(10):3231-3232.

[66] SUMINO H, ICHIKAWA S, KASAMA S, et al. Relationship between brachial arterial endothelial function and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women[J]. Circ J, 2007, 71(10):1555-1559.

[67] KANAZAWA I, YAMAGUCHI T, HAYASHI K, et al. Effects of treatment with risedronate and alfacalcidol on progression of atherosclerosis in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus accompanied with osteoporosis[J]. Am J Med Sci, 2010, 339(6):519-524.

[68] BURNSTOCK G. Purinergic signalling: therapeutic developments[J]. Frontiers In Pharmacology, 2017, 8: 00661. DOI: 10.3389/fphar.2017.00661.

[69] PATEL JJ, ZHU D, OPDEBEECK B, et al. Inhibition of arterial medial calcification and bone mineralization by extracellular nucleotides: the same functional effect mediated by different cellular mechanisms[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233(4): 3230-3243.

[70] ABDEL-MAGID AF. Inhibitors of CD73 may provide a treatment for cancer and autoimmune diseases[J]. ACS Medicinal Chemistry Letters, 2017, 8(8):781-782.

(收稿日期:2020-05-08,修回日期:2020-05-30)