

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.12.011

文章编号: 1005-8982 (2023) 12-0072-07

临床研究·论著

腹主动脉钙化患者AAC评分与TGF- β_1 、MCP-1、骨密度的关系*

叶林¹, 史晨辉¹, 闫小龙², 孙昊昊², 任谦², 王维山¹

(1. 石河子大学医学院第一附属医院 骨科中心, 新疆 石河子 832002;

2. 石河子大学医学院 预防医学系, 新疆 石河子 832002)

摘要: 目的 探讨腹主动脉钙化(AAC)患者血管钙化程度与转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)水平、骨密度的相关性。**方法** 前瞻性选取2021年5月—2022年3月石河子大学医学院第一附属医院收治的401例AAC患者。依据AAC评分将患者分为无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组, 分别有107、107、98和89例。双能X射线检测骨密度T值, 酶联免疫吸附试验检测血浆中TGF- β_1 和MCP-1表达, 分析AAC评分与TGF- β_1 、MCP-1水平及骨密度T值的相关性。**结果** 轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组年龄高于无钙化组($P < 0.05$); 无钙化组、轻度钙化组体质量指数高于重度钙化组($P < 0.05$), 无钙化组与轻度钙化组、中度钙化组体质量指数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 中度钙化组、重度钙化组高血压、冠心病患病率高于无钙化组($P < 0.05$), 无钙化组与轻度钙化组高血压、冠心病患病率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组TGF- β_1 高于无钙化组($P < 0.05$), 重度钙化组高于轻度钙化组、中度钙化组($P < 0.05$); 轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组MCP-1高于无钙化组($P < 0.05$), 中度钙化组高于轻度钙化组($P < 0.05$), 轻度钙化组与重度钙化组MCP-1比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组骨密度异常检出率高于A组(45.8%)($P < 0.05$), 中度钙化组、重度钙化组高于轻度钙化组。有序多分类Logistic回归分析结果显示: 年龄、有高血压、骨密度T值降低是影响血管钙化的危险因素($P < 0.05$)。Pearson分析结果显示: AAC评分与TGF- β_1 、MCP-1、年龄呈正相关($r = 0.245$ 、 0.126 和 0.651 , 均 $P < 0.05$), 与骨密度T值、BMI、呈负相关($r = -0.385$ 和 -0.168 , 均 $P < 0.05$), 与碱性磷酸酶、血钙、血磷、白蛋白无相关性($r = 0.065$ 、 0.008 、 -0.071 和 0.053 , 均 $P > 0.05$)。**结论** 低骨密度、高龄、血浆TGF- β_1 、MCP-1水平升高有可能作为血管钙化的危险因素, 可一定程度上预测血管钙化的风险。

关键词: 腹主动脉钙化; 转化生长因子 β_1 ; 单核细胞趋化蛋白MCP-1; 骨密度

中图分类号: R543.1

文献标识码: A

Association of AAC score with TGF- β_1 , MCP-1 and bone mineral density in patients with abdominal aortic calcification*

Ye Lin¹, Shi Chen-hui¹, Yan Xiao-long², Sun Hao-hao², Ren Qian², Wang Wei-shan¹

(1. Orthopaedic Center, The First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China; 2. Department of Preventive Medicine, Medical College, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

Abstract: Objective To investigate the association of the degree of vascular calcification with the levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and bone mineral density

收稿日期: 2022-08-10

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 82160423)

[通信作者] 王维山, Tel: 13399931115

(BMD) in patients with abdominal aortic calcification (AAC). **Methods** A total of 401 AAC patients admitted to the First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University from May 2021 to March 2022 were prospectively selected. According to the AAC score, the patients were divided into non-calcification group (107 cases), mild calcification group (107 cases), moderate calcification group (98 cases) and severe calcification group (89 cases). The T-score of BMD was measured via dual-energy X-ray absorptiometry, and the plasma levels of TGF- β_1 and MCP-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlations of AAC scores with levels of TGF- β_1 and MCP-1 and T-scores were analyzed. **Results** The age of patients in the mild calcification group, moderate calcification group and severe calcification group was higher than that in the non-calcification group ($P < 0.05$). The body mass index of patients in the non-calcification group and the mild calcification group was higher than that in the severe calcification group ($P < 0.05$), while there was no difference in the body mass index among patients in the non-calcification group, mild calcification group and moderate calcification group ($P > 0.05$). The prevalence of hypertension and that of coronary heart disease in the moderate calcification group and severe calcification group were higher than those in the non-calcification group ($P < 0.05$), whereas there was no difference in the prevalence of hypertension and that of coronary heart disease between the non-calcification group and the mild calcification group ($P > 0.05$). The level of TGF- β_1 in the mild calcification group, the moderate calcification group and the severe calcification group was higher than that in the non-calcification group ($P < 0.05$), while that in the severe calcification group was even higher relative to that in the mild calcification group and the moderate calcification group ($P < 0.05$). The level of MCP-1 in the mild calcification group, the moderate calcification group and the severe calcification group was higher than that in the non-calcification group ($P < 0.05$), while that in the moderate calcification group was even higher than that in the mild calcification group ($P < 0.05$). In contrast, the level of MCP-1 was not different between the mild calcification group and the severe calcification group ($P > 0.05$). The frequency of abnormal BMD in the mild calcification group, the moderate calcification group and the severe calcification group was higher than that in the non-calcification group ($P < 0.05$), and that in the moderate calcification group and the severe calcification group was even higher compared with the mild calcification group ($P < 0.05$). The ordinal Logistic regression analysis revealed that advanced age, the presence of hypertension and lower BMD were risk factors for vascular calcification ($P < 0.05$). The Pearson correlation analysis demonstrated that the AAC score was positively correlated with the levels of TGF- β_1 and MCP-1 and age ($r = 0.245, 0.126$ and 0.651 , all $P < 0.05$), but was negatively correlated with the T-score of BMD and body mass index ($r = -0.385$ and -0.168 , both $P < 0.05$). However, the AAC score was not correlated with the levels of alkaline phosphatase, blood calcium, blood phosphorus and albumin ($r = 0.065, 0.008, -0.071$ and 0.053 , all $P > 0.05$). **Conclusions** Low BMD, advanced age, and elevated plasma levels of TGF- β_1 and MCP-1 may be risk factors for AAC and predict the risk of AAC to a certain extent.

Keywords: abdominal aortic calcification; TGF- β_1 ; MCP-1; bone mineral density

血管钙化与骨质疏松的相关性被越来越多的临床研究所证实,两者关系密切^[1-3]。有研究发现血管损伤过程中,血管内皮细胞以及局部炎症细胞激活转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1), 活性 TGF- β_1 激活单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 诱导间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 经血液循环迁移至血管损伤处,参与生理修复,而过量的活性 TGF- β_1 则导致病理性血管狭窄^[4]。同时有动物实验也表明,血管钙化小鼠的活性 TGF- β_1 在血液中表达升高,诱导 MSCs 通过血液循环迁移至血管钙化处,向成骨细胞分化,导致细胞外基质钙盐沉积,并导致骨髓中松质骨表面成骨细胞显著减少,骨量下

降^[5]。有临床研究发现,血管与骨的重塑在生物学上有许多共同成分参与,如骨桥蛋白 (Osteopontin, OPN)、TGF- β 、MCP-1 等^[6-8]。这些生物化学物质在维持血管与骨的正常生理功能方面起着至关重要的作用,但血管钙化与骨质疏松共同发病机制目前仍不清楚。有研究表明,TGF- β_1 主要通过激活其下游通道中 MCP-1 发挥诱导作用,参与招募并诱导骨髓中 MSCs 迁移至血管病灶并向成骨样细胞分化,最终导致血管钙化与骨质疏松同时发生^[9]。血管钙化患者外周血液中是否 TGF- β_1 、MCP-1 表达水平升高,是否诱导及募集 MSCs 通过血液循环迁移至血管损伤处导致血管钙化,同时引起骨髓中松质骨表面成骨细胞减少而导致骨量减少,国内外鲜有报道。本

研究通过收集石河子大学医学院第一附属医院收治的401例患者腰椎X射线侧位片并腹主动脉钙化(aorta abdominalis calcification, AAC)评分,检测血浆TGF- β_1 、MCP-1表达水平及骨密度、一般资料、生化资料等指标,旨在探讨血管钙化程度与骨密度、TGF- β_1 、MCP-1水平之间的关系,血管钙化与一般资料、生化资料间的关系,为血管钙化与骨质疏松共同发病机制寻找依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取2021年5月—2022年3月石河子大学医学院第一附属医院收治的401例AAC患者。依据AAC评分将患者分为无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组,分别有107、107、98和89例。纳入标准:①经DR 3000 X射线机(美国KODAK公司)行腰椎X射线侧位检查。②自愿受试,签署知情同意书。排除标准:①合并有恶性肿瘤;②有严重肝、肾疾病;③有急性、慢性感染;④伴单个或多个脏器纤维化;⑤伴系统性血管炎;⑥伴活动性自身免疫性疾病;⑦伴神经胶质细胞瘤;⑧伴慢性阻塞性肺气肿;⑨伴服用影响骨代谢的各种药物;⑩拒绝行骨密度检查。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者姓名、年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病、高血压、冠心病等一般资料。入院后24 h内空腹抽取静脉血,以全自动生化分析仪(AU5800型,美国贝克曼公司)检测血钙、血磷、白蛋白及碱性磷酸酶。本研究经医院医学伦理审查委员会的批准(No: KJX-2021-046-01)。

1.2.2 AAC评分及分组 由同一位检验丰富的专业影像学医生对患者腰椎X射线侧位片进行盲法阅片及评分。观察患者腹主动脉条形高密度及纵向线状钙化影,使用Kauppila半定量积分法^[10]评估AAC水平,根据腹主动脉前后壁各节段(L₁~L₄)钙化斑块的长度,计算AAC积分。评分标准:无钙化计0分;钙化范围小于动脉壁长度1/3计1分;钙化范围为动脉壁长度的1/3~2/3计2分;钙化范围大于动脉壁长度的2/3计3分,满分24分。根据AAC积分将患者分为

无钙化组(AAC=0分)、轻度钙化组(AAC>0~4分)、中度钙化组(AAC>4~15分)、重度钙化组(AAC>15分),分别有107、107、98和89例。

1.2.3 骨密度(bone mineral density, BMD)检测 采用美国Norland公司生产的DPX-NT双能X射线骨密度测量仪检测患者腰椎1~4节段及左侧髋关节的BMD。选取最低T值作为患者的骨密度T值。根据2017年原发性骨质疏松症的分类诊断标准^[11]:骨量正常(≥ -1.0),骨量减少($> -2.5 \sim < -1.0$)、骨质疏松(≤ -2.5),其中骨量减少和骨质疏松合称为骨密度异常。

1.2.4 血浆TGF- β_1 、MCP-1水平测定 患者入院次日晨起抽取空腹静脉血3 mL,置于EDTA抗凝管中,4℃、3 000 r/min离心10 min,分离出上清血浆,置于-80℃冰箱冷冻保存待测。血浆TGF- β_1 、MCP-1分别由中国联科生物科技有限公司生产的TGF- β_1 -ELISA试剂盒、MCP-1-ELISA试剂盒检测表达水平。按照试剂盒说明书检测各孔450 nm和570 nm波长处吸光度值,绘制标准曲线,计算各指标相应质量浓度。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,两两比较用SNK-*q*检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验,两两比较采用 χ^2 分割法;相关性分析用Pearson法;影响因素的分析采用多因素有序多分类Logistic回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般资料比较

各组患者年龄、BMI、高血压、冠心病比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步两两比较显示,轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组年龄高于无钙化组($P < 0.05$);无钙化组、轻度钙化组BMI高于重度钙化组($P < 0.05$),无钙化组与轻度钙化组、中度钙化组BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);中度钙化组、重度钙化组高血压、冠心病患病率高于无钙化组($P < 0.05$),无钙化组与轻度钙化组高血压、冠心病患病率比较,差异无统计学意义($P >$

0.05)。见表 1。

2.2 各组患者血浆 TGF- β_1 、MCP-1 及骨密度异常率比较

各组患者血浆 TGF- β_1 、MCP-1 及骨密度异常率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。进一步两两比较显示, 轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组 TGF- β_1 高于无钙化组 ($P < 0.05$), 重度钙化组高于轻度钙化组、中度钙化组 ($P < 0.05$); 轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组 MCP-1 高于无钙化组 ($P < 0.05$), 中度钙化组高于轻度钙化组 ($P < 0.05$), 轻度钙化组与

重度钙化组 MCP-1 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 轻度钙化组、中度钙化组、重度钙化组骨密度异常检出率高于 A 组 (45.8%) ($P < 0.05$), 中度钙化组、重度钙化组高于轻度钙化组。见表 2。

2.3 影响血管钙化的有序多分类 Logistic 回归分析

以无钙化、轻度钙化、中度钙化及重度钙化组作为反应变量, 将年龄、体重指数、高血压、冠心病、TGF- β_1 和 MCP-1 作为自变量。以无钙化组作为对照组, 进行有序多分类 Logistic 回归分析, 结果显示: 年龄、有高血压、骨密度 T 值降低是影响血管钙化的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 各组患者一般资料比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病 例(%)	高血压 例(%)	冠心病 例(%)
无钙化组	107	27/80	56.27 \pm 11.31	25.36 \pm 3.63	19(17.8)	32(29.9)	19(17.8)
轻度钙化组	107	41/66	66.53 \pm 9.07	25.44 \pm 3.23	25(23.4)	46(43.0)	18(16.8)
中度钙化组	98	29/69	73.89 \pm 7.89	24.58 \pm 3.19	25(25.5)	59(60.2)	39(39.8)
重度钙化组	89	32/57	80.79 \pm 6.30	23.62 \pm 2.93	31(34.8)	51(57.3)	40(44.9)
χ^2/F 值		5.095	135.890	6.438	7.760	23.898	30.855
P 值		0.165	0.000	0.000	0.051	0.000	0.000

组别	血钙/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血磷/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	碱性磷酸酶/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
无钙化组	2.20 \pm 0.22	1.15 \pm 0.09	88.24 \pm 30.28	41.40 \pm 5.43
轻度钙化组	2.20 \pm 0.09	1.11 \pm 0.16	88.42 \pm 29.35	41.16 \pm 8.52
中度钙化组	2.17 \pm 0.17	1.10 \pm 0.19	83.61 \pm 32.03	39.47 \pm 8.81
重度钙化组	2.20 \pm 0.13	1.09 \pm 0.24	95.05 \pm 44.31	37.72 \pm 8.44
χ^2/F 值	0.885	0.538	1.768	0.412
P 值	0.449	0.241	0.153	0.718

表 2 各组患者血浆 TGF- β_1 、MCP-1 及骨密度异常率比较

组别	n	TGF- β_1 /(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	MCP-1/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	骨密度异常 例(%)
无钙化组	107	495.36 \pm 261.62	209.27 \pm 79.87	49(45.8)
轻度钙化组	107	618.47 \pm 389.49	264.45 \pm 142.94	70(65.4)
中度钙化组	98	605.41 \pm 316.28	288.30 \pm 143.74	78(79.6)
重度钙化组	89	751.27 \pm 283.26	259.35 \pm 137.54	79(88.8)
χ^2/F 值		10.529	7.172	48.817
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 腹主动脉钙化 AAC 评分与各指标的 Pearson 相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示: AAC 评分与 TGF- β_1 、MCP-1、年龄呈正相关 ($r = 0.245$ 、 0.126 和 0.651 , $P = 0.000$ 、 0.012 和 0.000), 与骨密度 T 值、BMI

呈负相关 ($r = -0.385$ 和 -0.168 , $P = 0.000$ 和 0.001), 与碱性磷酸酶、血钙、血磷、白蛋白无相关性 ($r = 0.065$ 、 0.008 、 -0.071 和 0.053 , $P = 0.197$ 、 0.870 、 0.157 和 0.293)。

表 3 影响血管钙化的有序多分类 Logistic 回归分析参数

组别	自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
轻度钙化组	截距	-6.987	1.656	0.000	-	-	-
	年龄	0.102	0.018	0.000	1.108	1.070	1.147
中度钙化组	截距	-10.907	2.083	0.000	-	-	-
	年龄	0.176	0.022	0.000	1.192	1.143	1.244
	有高血压	0.866	0.412	0.036	2.377	1.060	5.332
重度钙化组	截距	-20.477	2.92	0.000	-	-	-
	年龄	0.311	0.032	0.000	1.365	1.283	1.452
	骨密度 T 值	-0.515	0.174	0.003	0.598	0.425	0.840

3 讨论

临床流行病学研究显示 > 60 岁人群血管钙化比率达 60%，而 > 80 岁的人群血管钙化比率上升到 80%^[12]，有文献报道，死亡年龄 > 45 岁人群中 87% 存在血管钙化，而 < 45 岁死亡人群仅有 25% 存在血管钙化^[13]。本研究结果发现，随着血管钙化程度加重年龄逐渐增大，年龄是血管钙化评分的独立危险因素，Pearson 相关性分析也表明年龄与血管钙化呈正相关。同时本研究结果发现，重度钙化组 BMI 较无钙化组低，可能原因为重度血管钙化患者高龄（年龄 > 80 岁）居多，而高龄患者有研究表明 BMI 通常偏低。大量研究表明，血管钙化与心脑血管疾病呈正相关，本研究结果提示随着血管钙化的加重，患高血压及冠心病的比例上升。有实验证据表明，钙离子可能比磷酸盐更能诱导血管钙化，钙磷升高对血管钙化的诱导作用呈协同效应^[14]，钙离子诱导血管钙化可能是通过促进血管平滑肌细胞基质囊泡的释放和细胞凋亡实现的^[15]，基质囊泡是小的磷脂膜结合纳米粒子，能够富集磷酸盐离子和晶体成核，促进钙盐沉积和重塑，血管钙化是血管细胞外基质钙盐沉积的慢性病理变化。本研究各组血钙、血磷比较无差异，考虑与本研究为横断面研究有关，钙磷代谢紊乱是影响血管钙化的危险因素，不能作为血管钙化分级的指标，长期钙磷代谢紊乱可能导致血管钙化^[16]，本研究为不同程度下血管钙化患者在某一时间点血钙、血磷水平比较，结果显示无差异。碱性磷酸酶是一种在碱性条件下能够分解磷酸二甲苯生成游离的酚和磷酸，广泛分布于人体骨骼、肠、肾和胎盘等组织。其能够通过调节矿化抑制剂焦磷酸的水平促进

血管钙化，目前已被证明是血管钙化病理生理焦磷酸途径中具有促进作用的因子^[17]。有研究表明，血清中碱性磷酸酶水平与冠状动脉钙化和斑块易损性具有相关性，降低碱性磷酸酶的活性能够有效预防血管钙化^[18]。白蛋白值反应患者营养状况，体内白蛋白处于较低水平，钙磷代谢及甲状旁腺激素的分泌都会受阻，而后者与血管钙化有紧密关系，同时也被证明，低白蛋白是血管钙化的危险因素^[19]。

大量研究表明，血管钙化是由异位成骨细胞样细胞聚集，导致血管细胞外基质钙盐沉积的慢性病理变化^[20-22]。目前认为高血脂、高血糖、氧化自由基升高等因素导致血管内皮损伤，释放炎症细胞因子，引起血管内膜、中膜慢性钙盐沉积，最终导致血管钙化^[23-24]，但是血管钙化具体的发生机制并不清楚。有研究表明，组织损伤后，循环血液中的炎症细胞和血小板产生 TGF- β_1 ，并诱导 MSCs 通过血液循环迁移至血管钙化处，向成骨细胞分化，导致细胞外基质钙盐沉积引起血管钙化^[25]。本研究中，TGF- β_1 在轻、中、重度血管钙化组血浆中表达水平显著高于无钙化组，且重度钙化组明显高于轻、中度钙化组，表明 TGF- β_1 水平的升高增加了血管钙化的风险，与上述研究一致，但中度钙化组 TGF- β_1 水平略低于轻度钙化组，分析主要原因可能在于中度钙化组 TGF- β_1 分泌已经开始下降，而重度钙化组因合并骨质疏松患者较多，TGF- β_1 作为骨基质中含量最为丰富的细胞生长因子之一，TGF- β_1 水平又明显升高。

研究发现，MCP-1 与动脉粥样硬化、类风湿性关节炎等以单核细胞浸润为特征疾病的发病机制有关。在小鼠实验中，动脉损伤后第 3 天血液中活性 TGF- β_1 水平升高，1 周时达到 8 倍，2 周时达到 10 倍，

在损伤的小鼠股动脉中也检测到 MCP-1 在同一时间点表达显著增加, TGF- β_1 已被证明能刺激血管平滑肌细胞中 MCP-1 的表达^[4]。在该实验中使用了选择性 MCP-1 受体拮抗剂后血管内膜钙化程度明显降低, 这表明单核细胞趋化蛋白 1 及其受体 CC 趋化因子受体 2 可作为 TGF- β_1 在损伤动脉中的下游靶点, 作为一种局部趋化剂, 负责 MSCs 向损伤血管的迁移和归家^[5]。临床研究也表明血管钙化患者血清中 MCP-1 表达水平是升高^[26]。本研究结果提示, 轻、中及重度钙化组 MCP-1 表达水平较无钙化组显著增高, 与上述研究一致, 但 MCP-1 水平仅在中度钙化组高于轻度钙化组, 在重度钙化组却明显低于轻、中度钙化组, 说明可能受多种因素影响 MCP-1 水平在体内并非随着血管钙化程度加重而持续升高。

研究发现, 血管钙化患者常伴随骨质疏松症, 在排除年龄因素后, 血管钙化与骨质疏松呈正相关。本研究显示血管钙化患者中骨密度值降低的比例更高, 且随着血管钙化程度加重, 骨密度异常比例显著上升, 因骨-血管轴的相关发病机制目前仍然不清。可能原因: ①当血管受到外源性刺激损伤后释放并激活 TGF- β_1 , 进而激活 MCP-1 诱导骨间充质干细胞从骨髓腔经过血液循环迁移至血管病灶并向成骨样细胞分化, 引起血管细胞外基质钙盐沉积及骨髓腔内骨间充质干细胞减少, 最终导致血管钙化及骨质疏松同时出现的病理现象; ②存在共同发病的蛋白、激素、维生素等; 以及密切联系的信号通路, 如 RANKL-RANK-OPG 通路及 Wnt 通路; ③甲状旁腺激素和成纤维细胞生长因子 23 等都与骨密度改变、血管钙化有密切联系。本研究结果发现, 骨密度 T 值降低是影响血管钙化评分的独立危险因素, 同时 Pearson 相关性分析也表明, 血管钙化评分与骨密度 T 值呈负相关, 即血管钙化程度越重, 骨密度 T 值越低, 骨量减少越明显。由此可见, 血管钙化与骨密度有密切的关系, 低骨密度可能提示血管钙化的发生。

本研究也存在一定局限性: ①均为住院患者, 且平均年龄较大, 无基础疾病少, 腰部疾患居多。②为横断面研究, 尚未能论证 TGF- β_1 、MCP-1 水平与血管钙化前后因果关系。③尚未论证血浆 MCP-1 水平升高由 TGF- β_1 水平激活所致。④尚未论证 TGF- β_1 -Ab、MCP-1 抑制剂可以抑制血管钙化的形成。

综上所述, 本研究结果表明血管钙化同时, 常伴

随着骨密度异常, 且随着年龄增高, 钙化程度加重, 外周血液循环中 TGF- β_1 、MCP-1 水平在血管钙化的发生、发展中起着重要的作用。在体内血管损伤后 TGF- β_1 升高是否激活下游通路中的 MCP-1 升高, 两者是否共同诱导 MSCs 由骨髓腔迁移至血管钙化处, 最终是否导致血管钙化和骨质疏松的同时发生仍需进一步研究。

参 考 文 献 :

- [1] GARCÍA-GÓMEZ M C, VILAHUR G. Osteoporosis and vascular calcification: a shared scenario[J]. Clin Investig Arterioscler, 2020, 32(1): 33-42.
- [2] RODRIGUEZ A J, SCOTT D, EBELING P R. Exploring the links between common diseases of ageing-osteoporosis, sarcopenia and vascular calcification[J]. Clin Rev Bone Miner Metab, 2019, 17(1): 1-23.
- [3] XU Z, LIU X G, LI Y Q, et al. Shuxuetong injection simultaneously ameliorates dexamethasone-driven vascular calcification and osteoporosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(3): 197.
- [4] WAN M, LI C J, ZHEN G H, et al. Injury-activated transforming growth factor β controls mobilization of mesenchymal stem cells for tissue remodeling[J]. Stem Cells, 2012, 30(11): 2498-2511.
- [5] WANG W S, LI C J, PANG L J, et al. Mesenchymal stem cells recruited by active TGF β contribute to osteogenic vascular calcification[J]. Stem Cells Dev, 2014, 23(12): 1392-1404.
- [6] SPEER M Y, CHIEN Y C, QUAN M, et al. Smooth muscle cells deficient in osteopontin have enhanced susceptibility to calcification *in vitro*[J]. Cardiovasc Res, 2005, 66(2): 324-333.
- [7] ZHANG F, TSAI S, KATO K, et al. Transforming growth factor-beta promotes recruitment of bone marrow cells and bone marrow-derived mesenchymal stem cells through stimulation of MCP-1 production in vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 2009, 284(26): 17564-17574.
- [8] 施彦龙, 李应福, 谢兴文, 等. BMP/Smads、OPG/RANK/RANKL 信号通路与骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(4): 600-604.
- [9] BABA I, EGI Y, UTSUMI H, et al. Inhibitory effects of fasudil on renal interstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6): 8010-8020.
- [10] KAUPPILA L I, POLAK J F, CUPPLES L A, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study[J]. Atherosclerosis, 1997, 132(2): 245-250.
- [11] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [12] DEMER L L, TINTUT Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification[J]. Arterioscler Thromb

- Vasc Biol, 2014, 34(4): 715-723.
- [13] NDIP A, WILKINSON F L, JUDE E B, et al. RANKL-OPG and RAGE modulation in vascular calcification and diabetes: novel targets for therapy[J]. Diabetologia, 2014, 57(11): 2251-2260.
- [14] SHROFF R C, MCNAIR R, SKEPPER J N, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(1): 103-112.
- [15] SHANAHAN C M, CROUTHAMEL M H, KAPUSTIN A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate[J]. Circ Res, 2011, 109(6): 697-711.
- [16] LIAO C T, ZHENG C M, LIN Y C, et al. Author correction: aberrant serum parathyroid hormone, calcium, and phosphorus as risk factors for peritonitis in peritoneal dialysis patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6515.
- [17] ANDLEEB H, HUSSAIN M, ABIDA EJAZ S, et al. Synthesis and computational studies of highly selective inhibitors of human recombinant tissue non-specific alkaline phosphatase (h-TNAP): a therapeutic target against vascular calcification[J]. Bioorg Chem, 2020, 101: 103999.
- [18] REN Y K, LI X S, WANG S, et al. Serum alkaline phosphatase levels are associated with coronary artery calcification patterns and plaque vulnerability[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2021, 97 Suppl 2: 1055-1062.
- [19] 朱立平. 慢性肾脏病钙磷代谢与营养指标、血镁及血管钙化的相关性分析[D]. 邯郸: 河北工程大学, 2020.
- [20] BARTOLI-LEONARD F, WILKINSON F L, LANGFORD-SMITH A W W, et al. The interplay of SIRT1 and Wnt signaling in vascular calcification[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 183.
- [21] EVENEPOEL P, OPDEBEECK B, DAVID K, et al. Bone-vascular axis in chronic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2019, 26(6): 472-483.
- [22] LEOPOLD J A. Vascular calcification: mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification[J]. Trends Cardiovasc Med, 2015, 25(4): 267-274.
- [23] MCCARTY M F, DINICOLANTONIO J J. The molecular biology and pathophysiology of vascular calcification[J]. Postgrad Med, 2014, 126(2): 54-64.
- [24] LI M O, FLAVELL R A. Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10[J]. Immunity, 2008, 28(4): 468-476.
- [25] 王俊珺, 王本孝, 施燕红, 等. 血清 CD36 及 MCP-1 水平与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. 山东医药, 2018, 58(17): 70-71.
- [26] MAKAROVIĆ S, MAKAROVIĆ Z, STEINER R, et al. Osteoprotegerin and vascular calcification: clinical and prognostic relevance[J]. Coll Antropol, 2015, 39(2): 461-468.

(李科 编辑)

本文引用格式: 叶林, 史晨辉, 闫小龙, 等. 腹主动脉钙化患者 AAC 评分与 TGF- β_1 、MCP-1、骨密度的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(12): 72-78.

Cite this article as: YE L, SHI C H, YAN X L, et al. Association of AAC score with TGF- β_1 , MCP-1 and bone mineral density in patients with abdominal aortic calcification[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(12): 72-78.