

高磷诱导血管平滑肌细胞钙化的干预研究进展

于思明 郭丹丹 代丽娟 裴春鹏 董柏涵

黑龙江中医药大学 哈尔滨 150040

〔摘 要〕血管平滑肌细胞的成骨样分化是血管钙化的关键环节,高磷诱导血管平滑肌细胞钙化是被采用较多的研究方法,现对这一领域的干预研究进展综述如下。

〔关键词〕血管平滑肌细胞;钙化;高血磷;干预研究

〔中图分类号〕R589.5 〔文献标识码〕A 〔文章编号〕2095-7165 (2021) 04-192-02

〔基金项目〕黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2019H112);黑龙江省中医药科研项目 (ZHY2020-121)

血管平滑肌细胞 (VSMC) 是动脉中膜的主要细胞,在慢性肾脏病 (CKD) 常见的钙磷代谢紊乱等因素刺激下, VSMC 发生表型转化,收缩蛋白平滑肌 (SM) 和 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 表达下调,从收缩表型转变为合成表型,向成骨细胞转分化,分泌大量的骨相关蛋白,并最终形成血管钙化。细胞谱系示踪技术证实 VSMC 在钙化过程中可分化为成骨样细胞^[3], VSMC 的成骨样分化也被认为是血管钙化的关键环节。目前临床上对 CKD 血管钙化虽无公认有效的干预方法,但对于 VSMC 钙化的体外实验研究已进行了许多有益的探索,高磷、高钙、氧化型低密度脂蛋白 (Ox-LDL)、糖基化终末产物 (AGEs)、硅巴因等均可诱导 VSMC 钙化,在诸多因素中,高磷血症为血管钙化的始动因素,高磷诱导 VSMC 钙化是被采用较多的研究方法,现综述如下。

1 microRNA

microRNA 是长度为 18 ~ 25 个核苷酸的非编码 RNA,它通过促进 mRNA 的降解或抑制其翻译来抑制蛋白质的编码基因,在 VSMC 成骨转化过程中也发挥着重要的作用,虽然目前只有极少部分的 microRNA 被证实参与了血管钙化,用于靶向治疗的 microRNA 筛选需要更多研究来确定,但仍有可能成为未来治疗的新靶点。

VSMC 暴露于高磷 (HP) 和 (或) 高钙环境下会导致钙化增加,与成骨信号通路有关。周薇等^[1] 研究显示,高磷可诱导大鼠 VSMC 钙化,可能是通过抑制 miR-30b 表达、促进细胞表型转化实现的。

2 赖氨酸甲基转移酶 SET8

SET8 可甲基化 TWIST、p53 等非组蛋白,具有参与调控细胞增殖、凋亡及转分化的作用。张东雪等^[2] 进行原代 VSMCs 培养,将细胞随机分为正常组和高磷组 (10mmol/L β -甘油磷酸),采用脂质体转染法进一步验证 SET8 在 VSMC 凋亡中的作用。结果显示 SET8 可以抑制血管钙化,其机制之一可能为通过促进 AKT 活化,抑制 Caspase-3 的表达,从而抑制 VSMC 凋亡,进而参与调控高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化。

3 果糖-2, 6-二磷酸酶 3 抑制剂

果糖-2, 6-二磷酸酶 3 (fructose-2, 6-biphosphatase 3, PFKFB3) 是糖酵解的关键酶。有研究发现乳酸可通过抑制 BNIP3 加速 VSMC 的成骨表型转变,提示 PFKFB3 对糖代谢途径的作用可能影响 VC 进展。3-P0 是一种 PFKFB3 选择性小分子抑制剂,它可以通过抑制 PFKFB3 降低糖酵解水平,减少肺动脉高压引起的血管重构,并通过减少

肺血管平滑肌细胞 (PASMC) 凋亡发挥血管保护作用。牛津等^[3] 通过高磷诱导 SD 大鼠 VSMC 钙化模型,观察 PFKFB3 抑制剂 3-P0 对高磷 (β -GP) 诱导的 VSMC 钙化程度和表型转化相关蛋白的影响,以及 3-P0 对高磷诱导的 VSMC 糖代谢相关蛋白 PFKFB3、己糖激酶 II (hexokinase, HK II)、等指标表达的影响。结果显示,PFKFB3 抑制剂 3-P0 可能通过降低 PFKFB3 表达抑制糖酵解水平,从而抑制了高磷诱导的 VSMC 的钙化。

4 氯化锂 (LiCl)

LiCl 是糖原合成酶激酶-3 (GSK-3 β) 的特异性抑制剂,有研究显示 VSMC 钙化常伴随 GSK-3 β 蛋白表达的上调,但 GSK-3 β 蛋白对 VSMC 钙化的作用尚不明确。Wnt/ β -catenin 信号通路是骨诱导信号级联的主要内容和血管钙化的重要调节因子,在 Wnt 信号通路中,GSK-3 β 受到 Wnt 信号的抑制。ANKH 基因负责细胞内外无机焦磷酸盐的转运,是调节细胞内外焦磷酸盐 (pyrophosphate, PPi) 浓度稳态平衡的关键基因。冯璐等^[4] 采用含有高浓度无机磷的培养基诱导细胞钙化,建立 VSMC 钙化模型,观察 LiCl 对 VSMC 钙化的影响。结果显示, LiCl 预处理显著上调细胞上清中 PPi 的含量和平滑肌细胞 ANKH 基因的表达水平,同时明显减轻高磷诱导的平滑肌细胞的钙化;而敲低 ANKH 则加重了高磷诱导的 VSMC 钙化。由此推论 LiCl 可能通过上调 ANKH 基因的表达,将细胞内的 PPi 转运至细胞外,从而减轻高磷对血管平滑肌细胞钙化的诱导作用。

5 β -羟丁酸 (BHB)

BHB 来源于肝脏,约占体内的酮体总量的 70%。近年研究发现 BHB 不仅是一种辅助性能量载体,而且具有细胞信号传递功能,且具有抗血管衰老等多方面的保护作用。黄洁平等^[5] 分离野生型 C57BL/6 小鼠胸主动脉制备动脉环模拟在体研究,离体分离小鼠原代主动脉平滑肌细胞,均采用高磷 (Pi) 诱导钙化。

结果显示高磷组 VSMC 出现明显钙化,BHB 干预组的 VSMC 钙化显著改善,与动脉环钙化趋势一致。

6 中性神经鞘磷脂酶 (nSMase)

nSMase 属于神经鞘磷脂水解酶家族成员,包含 nSMase1、nSMase2 和 nSMase3,可水解鞘磷脂生成神经酰胺 (ceramide, Cer),调节细胞凋亡、生长和炎症反应等生物学过程。梁青春等^[6] 采用人血管平滑肌细胞钙化体外模型,用高磷高钙诱导血管平滑肌细胞钙化。分别用鞘磷脂酶抑制

(下转第 195 页)

4.3 肝肠循环阻断药物

以往选择琼脂以及活性炭等，目前选择微生态制剂，例如蒙脱石散等能降低肠道重吸收未结合胆红素，进而降低血清中的胆红素水平。

4.4 金属卟啉类

近年来，采取锡-中卟啉等金属卟啉类药物在新生儿黄疸的治疗中有着重要作用。锡卟啉属于血红素转变成胆红素系列反应中的限速酶，能使胆红素产生减少，进而对血清中的胆红素水平起到降解作用。田晓曦^[7]等发现，腺苷蛋氨酸可使新生儿的胆红素水平迅速下降，属于高胆红素血症治疗中一种安全且可靠的药物。

5 其他治疗

有研究显示^[8]，新生儿游泳联合抚触可降低胆红素的吸收，加快新生儿黄疸消退，有助于促进新生儿身心发育。

6 小结

新生儿黄疸作为儿科一类常见病，会对新生儿健康及生命产生严重影响，已经受到了临床广泛重视。及时开展有效合理治疗对避免新生儿病情加重、促进其早日康复具有重要意义。该病治疗属于一个综合性的治疗过程，积极进行文中所述治疗的同时还应开展病因治疗，并做好各项护理工作，确保热量和水分供给，对低血糖以及酸中毒等核黄疸高危因素开展及时纠正，以防采取引发溶血或者肝酶活性抑制药物。因此，应采取创伤少、疗效佳、具备临床价值和社会效益的

疗法开展有效治疗。

[参考文献]

- [1] 高中秋, 黄静, 黄琼, 等. 中医联合光疗治疗新生儿黄疸疗效与经济对比分析[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(1):23-26.
- [2] 王晓娇, 王亚娟, 邵芳, 等. 新生儿黄疸换血疗法对新生儿内环境的影响[J]. 首都医科大学学报, 2016, 37(2):136-140.
- [3] 徐睿霞, 王甫琴, 吴亚臻等. 茵栀黄口服液联合清蛋白治疗新生儿病理性黄疸疗效及安全性研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(4):530-532.
- [4] 陶炳铜. 静脉注射免疫球蛋白联合常规疗法对溶血患儿细胞免疫功能的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(2):202-203.
- [5] 李济云. 低剂量肝酶诱导结合蓝光治疗新生儿黄疸的可行性[J]. 临床医学, 2015, 7(12):108-109.
- [6] 任麦青. 茵栀黄注射液辅助治疗新生儿高胆红素血症的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(20):3420-3421.
- [7] 田晓曦, 张敏. 腺苷蛋氨酸辅助治疗对新生儿黄疸患儿血清转铁蛋白、心肌酶谱及血清胆红素的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2015, 23(8):66-68.
- [8] 张苏红, 徐晓妮, 王亚萍, 等. 抚触护理联合早期游泳对新生儿黄疸的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(17):161-164.

(上接第 192 页)

剂 GW4869 和 siRNA 干扰敲低 nSMase2 处理血管平滑肌细胞, 结果表明 nSMase2/ceramide 促进高磷高钙诱导的 VSMC 钙化, 提示 nSMase2/ceramide 可能参与慢性肾病血管钙化的过程。

7 钙离子拮抗剂

Sievers 等观察到钙离子拮抗剂氨氯地平能明显延缓动脉粥样硬化的发展, 但对其是否能对血管钙化产生作用尚不清楚。肖云等^[7]用高磷、高钙诱导 VSMC 建立体外血管钙化模型, 并采用左旋氨氯地平进行干预, 结果显示左旋氨氯地平能减少高钙和高磷诱导的血管平滑肌细胞钙含量, 同时能降低 OPN mRNA 和蛋白水平的表达, 提示左旋氨氯地平参与了血管钙化的保护, 其机制可能与调节 OPN 表达有关。

综上所述, 国内外研究者对高磷诱导 VSMC 钙化做了许多有益的探索, 为血管钙化的治疗提供了新思路。新方法。

[参考文献]

- [1] 周薇, 徐金升, 白亚玲, 等. miR-30b 在高磷诱导的大鼠血管平滑肌细胞钙化中的作用[J]. 中国病理生理杂志,

2021, 37(1):54-59.

- [2] 张东雪, 高少辉, 张胜雷. SET8 介导 AKT 信号通路在调控高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化中的作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(3):214-220.
- [3] 牛津, 张敏, 王巧娟, 等. PFKFB3 抑制剂减轻高磷诱导的大鼠血管平滑肌细胞钙化[J]. 心脏杂志, 2021, 33(2):117-122.
- [4] 冯璐, 尹森, 宫环, 等. 氯化锂通过上调焦磷酸水平抑制血管平滑肌细胞钙化[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(3):331-335.
- [5] 黄洁平, 何婉冰, 李智斌, 等. β -羟丁酸对高磷诱导的血管钙化的影响[J]. 岭南急诊医学杂志, 2019, 24(6):517-520.
- [6] 梁青春, 宋艳, 陈燕亭, 等. 中性鞘磷脂酶 2/神经酰胺调节高磷高钙诱导的血管平滑肌细胞成骨样分化和钙化[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(3):329-334.
- [7] 肖云, 何淑怡, 聂双玉, 等. 左旋氨氯地平对高钙、高磷诱导的体外血管平滑肌细胞钙化的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1):155-158.

(上接第 193 页)

et al. Relationship between uterine smooth muscular CPI-17-signal pathway-mediated Ca^{2+} sensitivity changes and uterine atony-induced postpartum haemorrhage[J]. Journal of obstetrics and gynaecology: the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology, 2019, 39(3):302-307.

- [5] 屈俏. 阶段性护理干预对产后出血的影响分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(11):216-218.

[6] 曾碧兰, 陈年芳, 曾新梅, 等. 情绪护理在马来酸麦角新碱治疗子宫收缩乏力产后出血中的效果观察[J]. 临床医学工程, 2019, 26(5):687-688.

- [7] 赵慧霞. 子宫收缩乏力性产后出血的预防、监测、抢救、

护理的对策分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(27):205-205.

- [9] Racial and ethnic disparities in uterotonic administration for uterine atony[J]. Autonomic neuroscience: basic & clinical, 2019, 222S498.

[10] 熊颖. 基于循证医学的综合护理措施在宫缩乏力性产后出血患者中的应用效果[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(56):136, 138.

- [11] 陈应青. 子宫收缩乏力性产后出血的护理体会[J]. 河南外科学杂志, 2014, 20(3):158-159.

[12] 王婷, 陈甜. 针对性护理干预在宫缩乏力性产后出血患者中的应用价值体会[J]. 实用临床护理学电子志, 2020, 5(19):96.