

# Runx2/Osx 通路在慢性肾衰竭高磷血症导致的血管钙化中的表达及作用

王悦 李长红

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江 佳木斯 154000

**【摘要】**：慢性肾脏病（CKD）引起的血管疾病、心血管并发症是重大的公共卫生问题，矿物质和骨代谢异常（CKD-MBD）是主要诱因，血管中膜钙化是其典型病理表现，也是心血管不良事件的独立危险因素。高磷血症是促使钙化的重要可控因素，它会促使血管平滑肌细胞（VSMCs）发生成骨样表型转变，而这种转变的实质就是 Runx2/Osx 转录级联反应被过度激发。高磷通过多种细胞内信号通路上调 Runx2，从而启动成骨相关基因的表达，促进 VSMCs 推动血管壁矿化。本文将对这个通路在这一过程中所起的传导、作用以及调控机制进行系统的阐述，给相关研究提供理论上的借鉴。

**【关键词】**：慢性肾脏病，高磷血症，血管钙化，Runx2，Osx，信号通路

DOI:10.12417/2705-098X.26.11.069

## 1 慢性肾脏病中的磷酸盐代谢和血管钙化

### 1.1 CKD 中磷酸盐代谢紊乱的进程

磷酸盐代谢异常是 CKD 的主要紊乱之一。显著的高磷血症发生在 CKD 进展过程的较晚阶段，通常在 CKD4 期及以后<sup>[1]</sup>。然而，适应性的反馈调节机制，特别是高浓度的甲状旁腺激素（PTH）和成纤维细胞生长因子-23（FGF23），早于高磷血症的发生，这一机制在疾病早期促进肾脏磷酸盐排泄，维持血磷值处于正常范围<sup>[2]</sup>。钙和无机磷酸盐平衡是通过肾脏、甲状旁腺、骨骼和胃肠道施加的复杂功能的协调来维持的<sup>[3]</sup>。

磷酸盐稳态是通过调节肠道对膳食磷酸盐的摄取、肾对超滤磷酸盐的重吸收以及细胞内磷酸盐在细胞外和骨储存池之间的转移来确定的<sup>[4]</sup>。磷酸盐是维持骨骼健康的主要因素之一，磷酸盐缺乏会导致骨病变，如特定单基因疾病患者，导致孤立性肾磷酸盐消耗综合征<sup>[5]</sup>。

高磷血症本身通常是无症状的。但与高磷血症相关的疾病主要是获得性结构或功能的结果异常，包括血管钙化，这会导致骨折以及心血管死亡和全因死亡率明显升高。有研究表明，血清磷水平每增加 1 mg/dL 与肾衰竭风险增加（风险比，1.36;95%CI, 1.20-1.55）和死亡率（风险比，1.20;95%CI, 1.05-1.37）独立相关，血磷每升高 0.32 mmol/L，死亡风险增加 23%。

### 1.2 高磷血症诱导血管钙化的核心病理机制

血管钙化并非被动沉积，而是血管平滑肌细胞（VSMCs）在慢性肾脏病（CKD）相关的高磷环境下发生的主动、可调控的生物学过程。其核心启动环节是 VSMCs 的表型转换，即从具有收缩功能的细胞“去分化”为具有成骨或软骨细胞特征的细胞。

高磷环境通过多种方式被 VSMCs 感知：一方面，磷酸盐可通过 III 型钠依赖性磷酸盐协同转运蛋白（Pit-1）进入细胞；

另一方面，细胞外形成的钙磷纳米晶体或钙化蛋白颗粒（CPPs）可被细胞内存取，在溶酶体中溶解并释放信号。这些信号最终汇聚于上调核心成骨转录因子的表达，其中 RUNX2 被视为“主开关”。RUNX2 的激活会进一步驱动其下游靶基因（如 Osx）的表达，并抑制平滑肌细胞特异性标志物（如  $\alpha$ -SMA, SM22- $\alpha$ ）的表达，从而启动成骨样转分化程序。

高磷诱导的转分化过程由一张极其复杂的细胞内信号通路网络精密调控。该网络包含多个关键通路，它们之间存在广泛的串扰：

（1）Pit-1 的下游信号：Pit-1 不仅负责磷的转运，其本身也能激活 ERK1/2 MAP 激酶通路，直接促进 RUNX2 的表达。

（2）Wnt/ $\beta$ -Catenin 通路：高磷可激活此经典成骨通路。活化的  $\beta$ -Catenin 入核后，能直接上调 RUNX2 和 Pit-1 的基因表达，形成正反馈循环，放大成骨信号。

（3）NF- $\kappa$ B 通路：此通路是炎症反应的核心，同样被高磷激活。血清和糖皮质激素诱导激酶 1（SGK1）可通过磷酸化 IKK $\alpha$ / $\beta$  来激活 NF- $\kappa$ B，进而诱导 RUNX2 及其上游激活剂 MSX2 的表达，连接了矿物质代谢与炎症反应。

（4）炎症因子与 BMP-2 信号：高磷环境能诱导 VSMCs 自身产生白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）及骨形态发生蛋白-2（BMP-2）等促炎和成骨因子。这些因子通过自分泌/旁分泌方式，进一步激活上述 NF- $\kappa$ B、Wnt/ $\beta$ -catenin 等通路，形成恶性循环，加速钙化进程。

（5）PI3K/AKT 通路：在高磷的条件下，PI3K/AKT 信号通路被激活，进而上调小鼠血管平滑肌细胞中 RUNX2 的表达；而使用 AKT 抑制剂阻断该通路后，RUNX2 的表达则随之下降。

（6）AMPK：高细胞外 Pi 水平可下调 VSMCs 中生长停止特异性基因 6（Gas6）及其受体酪氨酸激酶 Axl 的表达，抑制 Gas6/Axl/Akt 抗凋亡信号通路的激活，诱导抗凋亡蛋白 Bcl2

的失活及促凋亡蛋白 Bad 的激活，导致 VSMCs 细胞凋亡。AMPK 被认为是 Gas6 表达的重要上游调控因子。研究显示，AMP 激活蛋白激酶（AMPK）可抑制 VSMCs 的钙化，当细胞外 Pi 水平升高时，AMPK 活性降低。

转分化后的 VSMCs 不仅改变自身基因表达，还通过多种方式主动为血管壁的钙化创造有利条件：

（1）分泌钙化基质囊泡：VSMCs 释放富含钙、磷和碱性磷酸酶（ALPL）的细胞外囊泡。ALPL 能降解内源性钙化抑制剂——无机焦磷酸盐，从而解除对矿物晶体生长的抑制。

（2）细胞外基质重塑：VSMCs 增加基质金属蛋白酶（如 MMP2, MMP9）的表达和活性，降解弹性纤维等正常基质成分，同时促进胶原合成与交联，为羟基磷灰石晶体的沉积提供“支架”。

（3）细胞凋亡：高磷可诱导 VSMCs 凋亡。凋亡细胞释放的凋亡小体可作为矿物沉积的核心，并加剧局部微环境的破坏。

## 2 血管钙化的病理特征与 VSMCs 表型转化

### 2.1 血管钙化的病理类型

CKD 相关的血管钙化在病理类型上主要表现为代谢性中膜钙化，其发生机制和病理特征有别于动脉粥样硬化病变中常见的内膜钙化。中膜钙化的核心环节是 VSMCs 发生成骨样转分化，并分泌具有钙化潜能的细胞外基质。此种钙化类型与衰老、糖尿病、高血压、骨质疏松及 CKD 等多种病理状态密切相关。

中膜钙化在早期可能不伴有明显的血管腔狭窄，但其主要危害在于引发血管壁硬化，导致血管顺应性下降，进而增加心脏后负荷。这些改变显著提升了心肌缺血、心力衰竭等心血管并发症的发生风险。从组织学角度看，血管中膜主要由 VSMCs 和富含弹性纤维的细胞外基质构成。在钙化过程中，VSMCs 向成骨样细胞分化的程序与骨骼形成相似，涉及 BMP2、Osx 及碱性磷酸酶（ALP）等成骨相关基因的激活，最终导致羟基磷灰石结晶在中膜层异常沉积。

### 2.2 VSMCs 成骨样转分化的核心地位

在血管钙化的启动阶段，VSMCs 的表型转化具有核心地位。其最显著的细胞学标志是收缩型标志物（如 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和 SM22 $\alpha$ ）的表达下调，同时成骨系列转录因子（如 Runx2）的表达显著上调。这一转变标志着细胞从“收缩态”向“成骨态”演化。

Runx2 在此转化过程中扮演主导性调控角色，是成骨细胞分化、骨基质生成及矿化的关键转录因子。它通过启动下游成骨基因（如 Osx、骨钙素、骨桥蛋白等）的表达程序，驱动 VSMCs 的转分化。而 Osx 与 Runx2 之间的相互作用是促进成骨细胞分

化的核心通路。这些转录因子协同调控遗传激活，启动对骨基质沉积和钙化至关重要的蛋白质（如 OCN、ALP）的转录。Runx2 启动成骨细胞分化程序，调控骨基质蛋白基因（如 Col1a1, Spp1）的表达，而 Osx 则确保细胞的成熟和功能。Osx 和 Runx2 形成协同伙伴关系，这种互动涉及基因调控的直接合作。因此，Runx2/Osx 信号通路的异常激活被视为连接 CKD 高磷血症与血管中膜钙化的核心分子桥梁。

## 3 Runx2/Osx 信号通路

### 3.1 Runx2 调控机制

Runx2 作为多种信号通路的“枢纽”，在 VC 进展中扮演核心角色。Runx2 是一种与果蝇蛋白 Runt 同源的骨相关转录因子，属于 Runx 家族的转录因子。Runx2 在软骨细胞、成骨细胞系细胞和胸腺细胞中表达。Runx2 已被证明对成骨细胞分化和骨骼形态发生以及肿瘤形成和进展至关重要。研究表明 Runx2 基因敲除小鼠完全缺乏功能性成骨细胞，这种蛋白质对于成骨细胞与间充质前体的分化以及随后的骨基质矿化至关重要，因为 Runx2 基因敲除小鼠完全缺乏功能性成骨细胞。

### 3.2 Osx 调控机制

Osterix (Osx, 又叫 SP7)，是成骨、软骨细胞中特异性表达的锌指结构转录因子，对于成骨细胞分化起着至关重要的作用，其基因敲除小鼠成骨细胞分化完全停滞，围产期致死且无成骨分化标志物。Osx 缺陷小鼠骨骼表型独特，膜内骨化无矿化基质，软骨内骨化有类钙化软骨的矿化基质，说明软骨细胞肥大不需要 Osx。Osx 在 Runx2 下游，决定成骨细胞终末成熟和功能，在骨骼系统多种细胞中表达，参与骨骼发育和稳态调节；它可以负向调节 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，参与骨形成反馈调节，其启动子的 Runx2 结合元件也佐证了二者之间的下游层级关系。

### 3.3 Runx2/Osx 通路

Runx2/Osx 转录级联是高磷血症驱动 VSMCs 成骨样转分化的重要途径，二者之间存在上下的层次关系并且功能相互促进。Osx 明确在 Runx2 之下，敲除 Osx 的实验结果表明这是一个分子层次。功能上 Runx2 是成骨样转分化“主开关”，启动成骨程序并抑制平滑肌标志物表达；Osx 决定成骨细胞终末成熟，是 Runx2 功能激活的必需因素，二者共同完成骨基质沉积。CKD 高磷血症是通路被激活的重要诱因，它会经由多信号网络上调 Runx2 的表达和活性，进而引发 Osx，促使 VSMCs 发生转分化，并且促使血管壁出现异位矿化，这个途径是联系 CKD 高磷血症和血管中膜钙化的主要分子纽带。

## 4 结语

综上所述，血管钙化是一个由多条信号通路协同调控的复杂病理过程，这些通路间存在串扰，共同构成精细的调控网络。在慢性肾脏病等疾病背景下，高磷、Runx2 被证实是驱动血管

平滑肌细胞向成骨样细胞分化的核心枢纽。因此，未来研究若能更深入地揭示 Runx2/Osx 通路的具体作用机制，不仅能为阐明血管钙化的病理本质提供关键理论依据，更有望为临床干

预，尤其是慢性肾脏病相关性血管钙化的防治，开辟新的药物靶点与治疗策略。

### 参考文献:

- [1] Molony DA, Stephens BW. Derangements in phosphate metabolism in chronic kidney diseases/endstage renal disease: therapeutic considerations[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 Mar; 18(2): 120-31.
- [2] Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD?[J]. *Kidney Int*. 2010; 78(10): 947-949.
- [3] Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options[J]. *Circulation*. 2021; 143(11): 1157-1172.
- [4] Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Aug; 299(2): F285-96.
- [5] Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting[J]. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Nov; 6(11): 657-65.