

# 人体心血管系统中磷酸盐矿物矿化作用

李康<sup>1</sup>, 唐国栋<sup>1</sup>, 杨重庆<sup>2</sup>, 鲁安怀<sup>3</sup>, 秦善<sup>3</sup>, 王长秋<sup>3</sup>

(1. 北京医院 心内科, 北京 100730; 2. 北京医院 病理科, 北京 100730; 3. 北京大学 地球与空间科学学院, 北京 100871)

**摘要:** 人体心血管系统中矿化作用表现为含钙磷酸盐形成过程的钙化作用, 常见的是瓣膜钙化和大动脉与冠状动脉的血管钙化。本文主要简述人体心血管系统中钙化特征及其医学认识, 旨在从矿物学与病理学交叉学科的角度, 研究心血管系统矿化作用特征与疾病诊疗间的关系, 为心血管系统钙化的早期诊断与治疗开辟一条新路。

**关键词:** 心血管系统; 钙化; 矿物学特征; 诊疗方法

中图分类号: P578.92; P579

文献标识码: A

文章编号: 1000-6524(2009)02-0191-07

## Biomineralization of phosphate in the cardiovascular system of the human body

LI Kang<sup>1</sup>, TANG Guo-dong<sup>1</sup>, YANG Chong-qing<sup>2</sup>, LU An-huai<sup>3</sup>, QIN Shan<sup>3</sup> and WANG Chang-qiu<sup>3</sup>

(1. Department of Cardiology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 2. Department of Pathology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 3. School of Earth and Space Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract:** Biomineralization in the cardiovascular system of the human body is mainly characterized as calcifications with the formation of calcium phosphates, which are commonly composed of the valvular heart as well as aortic and coronary artery calcifications. Based on calcification features of the cardiovascular system and the medicinal understanding in this aspect, this paper focuses on the relationship between the cardiovascular calcification and the disease diagnosis and treatment with the purpose of developing a new method for the early diagnosis and treatment of the cardiovascular calcification from the angle of the cross-discipline of mineralogy and pathology.

**Key words:** cardiovascular system; calcification; mineralogical characteristics; methods for diagnosis and treatment of disease

生物矿化作用是一种普遍的自然现象。由于其重要性认识的不断深入, 在过去短短的 20 多年间, 生物矿化作用已经蓬勃发展成为一个极具活力的研究领域, 并取得了令人瞩目的进展 (Mann, 1983; Lowenstam and Weiner, 1989; Simkiss and Wilbur, 1989; Bäuerlein, 2001; Dove *et al.*, 2003; 崔福斋, 2007)。作为在矿物与生命界面上的一个交叉学科, 生物矿化作用架起了生物学与地球科学之间的桥梁。事实上, 生命活动中矿化作用是联系有机界和无机界的重要途径之一, 开展生物矿化作用研究, 无疑能够提升对无机界与有机界交叉领域的认识水平 (鲁安怀, 2007)。

人体是一个庞大而复杂的有机系统, 人体内的矿化作用也是普遍存在的。人体中的矿化产物即人体矿物, 是人体本身与周围环境共同协调作用的结果, 它们的存在形式以及状态, 对人类的自身健康具有重要的影响。但是, 当前人们对人体矿物的了解还比较肤浅, 对多数人体矿物的形成、生长机理以及与疾病的关系尚不十分清楚。从这个角度而言, 深入研究病理性矿化产物的特征和矿化机理, 不仅有助于了解疾病的致病原因和发展过程, 而且可以为与矿化有关的疾病诊疗提供新方法和新技术 (秦善等, 2008)。

收稿日期: 2009-01-22; 修订日期: 2009-02-06

作者简介: 李康 (1975-), 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事心血管临床及基础研究, E-mail: likang\_md@yahoo.com.cn; 通讯作者: 鲁安怀, E-mail: ahlu@pku.edu.cn。

人体心血管系统中矿化作用,常表现为含钙磷酸盐形成过程的钙化作用。本文从矿物学和病理学角度,对人体心血管系统中矿化特征,尤其是含钙磷酸盐矿物矿化作用的医学认识进行系统的论述,旨在发展心血管系统矿化作用矿物学特征与疾病诊疗关系的研究。

## 1 心血管系统中钙化作用的表现

人体心血管系统中的钙化主要包括瓣膜钙化和动脉血管钙化(图1),后者包括大动脉钙化和冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)。CAC

与冠心病之间存在着有机联系,是判断冠状动脉粥样硬化的可靠指标,检出CAC可以为早期诊断冠心病和预测冠心病的发生提供一个可靠的依据,是目前心血管领域研究的热点之一。

### 1.1 心脏瓣膜钙化作用

心脏瓣膜钙化作用是老年人心脏瓣膜退行性病变的特征性改变,发病率随年龄增长而增加,在老年人中发病率仅次于高血压、冠心病(Hisar *et al.*, 2002),是引起心力衰竭、心律失常、晕厥的重要原因之一,多发生于主动脉瓣及二尖瓣,很少累及右心瓣膜,可以单独存在,也可以和其他心血管病并存。

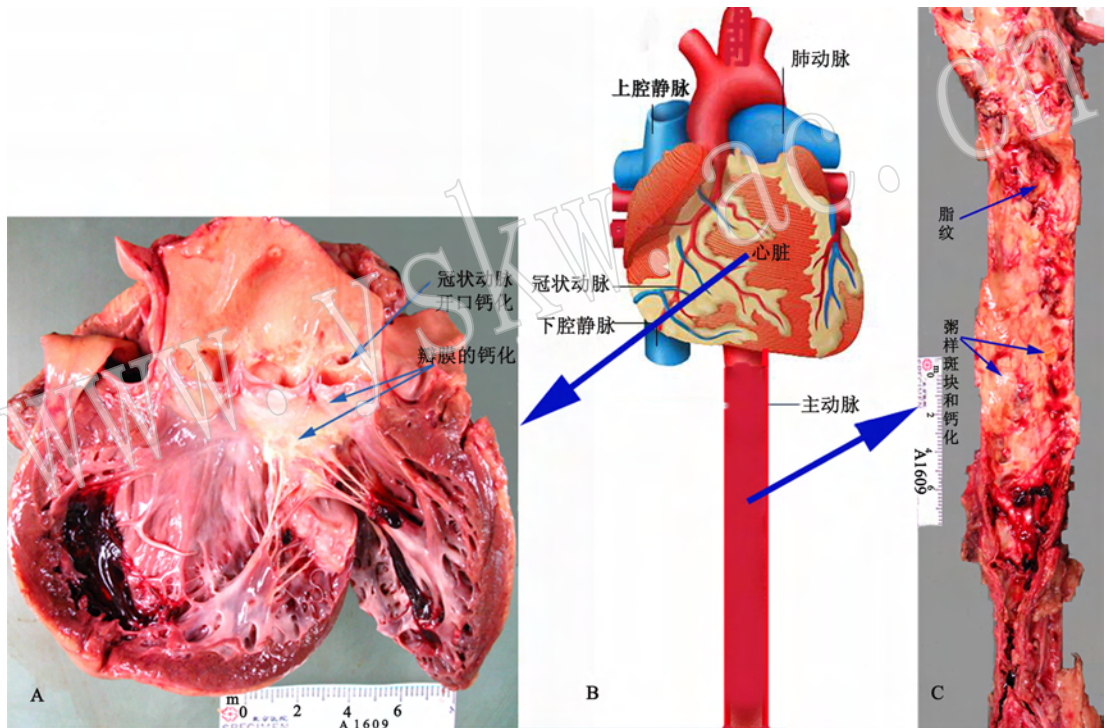


图1 人体心血管系统中的钙化

Fig. 1 Calcification in the human cardiovascular system

A—心脏剖面图,显示冠状动脉开口处和瓣膜(包括主动脉瓣和二尖瓣)钙化;B—心脏结构和主要大血管系统;C—主动脉剖开图,显示主动脉内膜广泛的脂纹和粥样硬化斑块及与动脉粥样硬化斑块相关的钙化

A—sectional view of the heart, showing calcification in orifice of coronary artery and valves (composed of aortic valve and mitral valve); B—constitution of the heart and the main great vessels; C—sectional view of aorta, showing extensive fatty streaks, atherosclerotic plaques and the calcification associated with these plaques

### 1.2 动脉血管钙化作用

动脉血管钙化作用是动脉粥样硬化、高血压、糖尿病血管病变、血管损伤、慢性肾病和衰老等普遍存在的病理表现(图2),属病理性钙化,主要表现为血管壁僵硬增加和顺应性降低。近年来的研究证实动脉血管钙化的发生并非单纯钙磷的被动沉积,而

是一种类似于生理性矿化的主动的、可逆的、受到高度调控的过程。其特征包括基质小泡的出现、细胞内碱性磷酸酶活性增加、各种与骨分化相关蛋白的出现以及血管细胞发生成骨细胞样表型的转化等。根据发生的机制不同,动脉血管钙化可分为内膜钙化和中膜钙化。内膜钙化如动脉粥样硬化性钙化。

中膜钙化又称为 Monckerberg's 硬化, 常见于糖尿病、慢性肾功能衰竭及衰老的血管, 独立于动脉粥样硬化病变存在。一项大规模、多种族的人群筛查发现, 在 45 岁以上的人中, 三分之一存在血管钙化 (Bild *et al.*, 2005)。临床研究和流行病学调查均显示, 钙化与动脉粥样硬化、糖尿病、心力衰竭等疾病

的发生发展密切相关。

## 2 心血管系统中钙化作用病因

### 2.1 心脏瓣膜钙化作用病因研究现状

心脏瓣膜钙化病因目前尚不清楚, 绝经后女性,

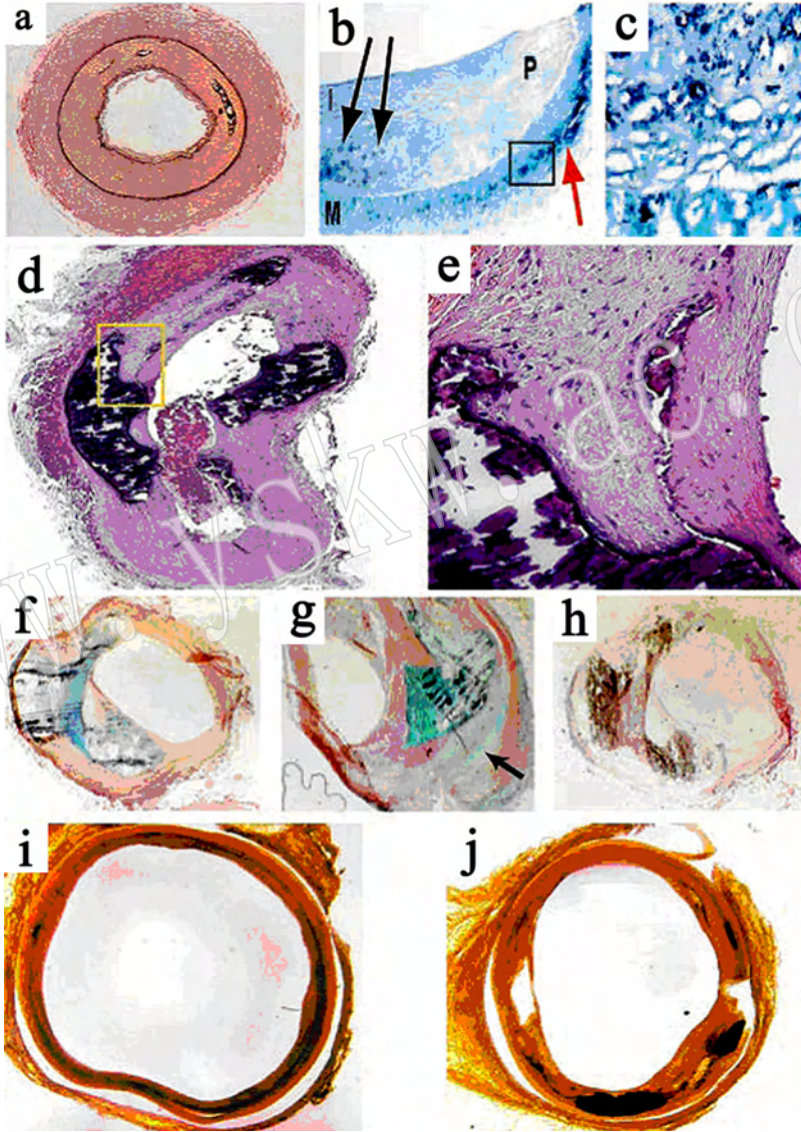


图2 人体心脏动脉钙化的组织学标本(据 Doherty 等,2004)

Fig. 2 Histological examples of human arterial calcification(after Doherty *et al.*, 2004)

a—显示动脉中膜同心性钙化 (Verhoeff-van-Gieson 染色); b—发生于动脉中膜 (M, 红箭头) 和内膜 (I) 斑块 (P, 黑箭头) 中的钙化 (蓝黑色区); c—b 图框区的放大图 (MacNeal's 四色染色法); d—显示中膜弹力纤维钙化和钙盐沉积, 内膜并无明显斑块形成; e—为图 d 中框区的放大图; f~h—人内膜斑块中形成的典型钙化 (如 g 图中箭头所示) (Goldner's-Masson 三色染色法); i, j—主要发生于内膜的环形钙化 (von Kossa 染色, 钙为黑色)

a—arteries exhibiting concentric medial arterial calcification (Verhoeff-van-Gieson stain); b—calcification (black) in the media (red arrow) and in an intimal plaque (black arrow) of an artery, the boxed area in panel b is magnified in panel c (I, intima; P, plaque; M, media); d and e—the human arterial specimen shown in panel d (with boxed area enlarged in e), which demonstrates mineralization of medial elastic fibers and areas of large calcium deposits in the absence of significant intimal plaque; f~h—typical well-developed calcification within intimal human plaques (g, arrow, Goldner's-Masson trichrome staining); i and j—circumferential calcification, largely intimal (von Kossa stain, calcium is black)

因雌激素缺乏较易发生骨质疏松,造成骨钙异位沉积而致瓣膜钙化,说明年龄及性别因素是心脏瓣膜钙化不可逆转的危险因素。高血压患者高速血流冲击瓣膜,引起组织变性、纤维组织增生、脂肪浸润或引起胶原断裂形成间隙,有利于钙盐沉积,加速了钙化的过程。压力的影响是瓣膜钙化的原因之一,这可以解释为何左心瓣膜钙化的发生率明显高于右心瓣膜。由于老年人维生素 D 缺乏,甲状旁腺激素分泌增加,钙离子从骨组织向软组织迁移,易形成瓣膜钙化。另外,终末期肾病、钙磷代谢异常、内皮功能障碍、代谢综合征等可能在瓣膜钙化过程中发挥作用。Fujita (1985) 和 Shiraki 等 (1988) 研究发现,骨矿含量随年龄增加而减少,软组织钙沉着也随之增加,钙从骨骼向软组织迁徙,因而提出“异位钙化”学说。细胞凋亡、基质小泡、碱性磷酸酶、脂质以及炎性细胞均参与其过程 (刘丽, 2004)。还有人提出瓣膜钙化并非被动形成,而是与大动脉和周围的小动脉粥样硬化有类似的炎性反应,其病变过程包括脂质沉积、巨噬细胞和淋巴细胞浸润以及细胞基底膜的断裂破坏,是残存瓣膜或胶原细胞分泌细胞外基质钙化沉积的结果 (王士雯等, 2000)。

## 2.2 动脉血管钙化作用病因研究现状

目前研究结果显示动脉血管钙化是一个多病因、多途径的复杂过程,涉及多种机制,如调控血管平滑肌细胞向成骨细胞/软骨细胞表型分化的因素失衡、氧化应激、细胞凋亡等 (Son and Akishita, 2007), 研究者提出了骨形成蛋白调节学说、细胞控制学说、凋亡体基质囊泡学说和氧化应激学说等多种假说,但这些学说均不能完全说明血管细胞向骨细胞表型转化的机制。

动脉血管钙化过程中存在平滑肌细胞表型的转变 (Iyemere *et al.*, 2006), 从主动脉壁培养的平滑肌细胞具有表达软骨形成、平滑肌形成标记等多种潜能。Balica 等 (1997) 研究发现,培养的内膜平滑肌细胞可部分出现钙化,当它们失去表达平滑肌特异标记时就分化为成骨样细胞,这表明在钙化抑制因子减少或刺激因子增加的情况下,部分平滑肌细胞转变为成骨样细胞,从而完成了钙化过程中细胞表型的转变。Watson 等 (1994) 研究发现两个促进动脉粥样硬化的蛋白 TGF- $\beta$ 1 和 25-羟基胆甾醇可以促进平滑肌细胞在体外的钙化,同样,雌激素和血管内信号分子 cAMP 和 MAP 激酶可以促进钙化中的血管细胞

(CVC) 钙化; N-3 脂肪酸抑制 CVC 钙化, 而 p38-MAPK 和 PPAR- $\gamma$  途径 (Abedin *et al.*, 2006) 和瘦素通过增加碱性磷酸酶活性促进成骨细胞分化和 CVC 钙化。

Collett 和 Canfield (2005) 新近提出了血管生成和动脉血管钙化可能存在潜在关系的假说,他们认为,在炎症信号的作用下,成骨信号或成骨前体细胞可能通过侧枝血管转运到血管壁,侧枝血管允许多能外膜成肌纤维细胞或周细胞进入粥样硬化内膜或中膜并在骨形态发生蛋白 (BMPs) 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 等骨信号蛋白的作用下分化为成骨样细胞。

体外培养的平滑肌细胞在暴露于高无机磷酸盐的条件下也能够发生钙化并表达成骨样表型 (Jono *et al.*, 2000)。高糖水平通过增加 Cbfa1 和 BMP-2 表达促进这一过程,而骨桥蛋白和无机焦磷酸盐 (PPi) 则可抑制这一过程。人类钙化斑块内发现的基质蛋白 (包括弹力蛋白前体、弹力蛋白降解产物和核心蛋白多糖) 可以在体外促进平滑肌细胞钙化 (Simionescu *et al.*, 2005)。Basalyga 等 (2004) 研究发现外膜或中膜炎性细胞分泌的基质金属蛋白酶 (MMP) 可以引起中膜弹力蛋白的降解,其降解产物释放后作为趋化因子再作用于炎症细胞,从而形成了一个循环: MMP 介导弹力蛋白降解,炎症因子得到补充,进一步有促进 MMP 的分泌,抑制 MMP 的活性可以中断这一循环并阻止炎症细胞的浸润。

## 2.3 冠状动脉血管钙化作用诊治意义

CAC 是冠状粥样硬化病变中一个有调控的主动性过程,贯穿于粥样硬化的整个过程,对于冠心病的诊治有重要的意义。

CAC 一般发生于血管壁有粥样硬化的病变处,但冠状动脉钙化程度与动脉粥样硬化管腔狭窄严重程度之间不一定呈线性关系,但两者之间又有一定联系。Mauter 等 (1994) 研究显示 CAC 积分诊断管腔狭窄的敏感性和特异性均高,能预测冠状动脉狭窄程度。Kitamura 等 (2005) 也认为冠状动脉钙化与管腔狭窄的严重程度明显相关。林芙君等 (2007) 研究发现随着冠状动脉狭窄程度的增加, CAC 成分虽有增高趋势,但差异并无统计学意义,提示 CAC 积分与冠状动脉狭窄程度并不一定呈平行关系。此外,临床实践中冠脉 CT 提示明显钙化的患者冠状动脉造影正常的情况也不少见。虽然钙化与冠状动脉粥样硬化狭窄的关系尚无定论,但多数研究发现钙化

能够稳定斑块,减少斑块破裂而出现急性冠脉事件。Bostrom(2005)的研究就证实,钙化可以稳定斑块并限制其生长。Beckman等(2001)发现急性冠脉综合征患者病变处钙化相对少见,从而证实了钙化稳定斑块的作用。

新近一项大样本研究(Budoff *et al.*, 2007)显示,冠状动脉钙化的检测对于心肌梗死、猝死等冠脉事件的发生具有独立于传统危险因素的预测价值。因而,冠状动脉钙化的检测就具有重要的临床意义,目前应用最为普遍的是影像学方法(图3),包括电子

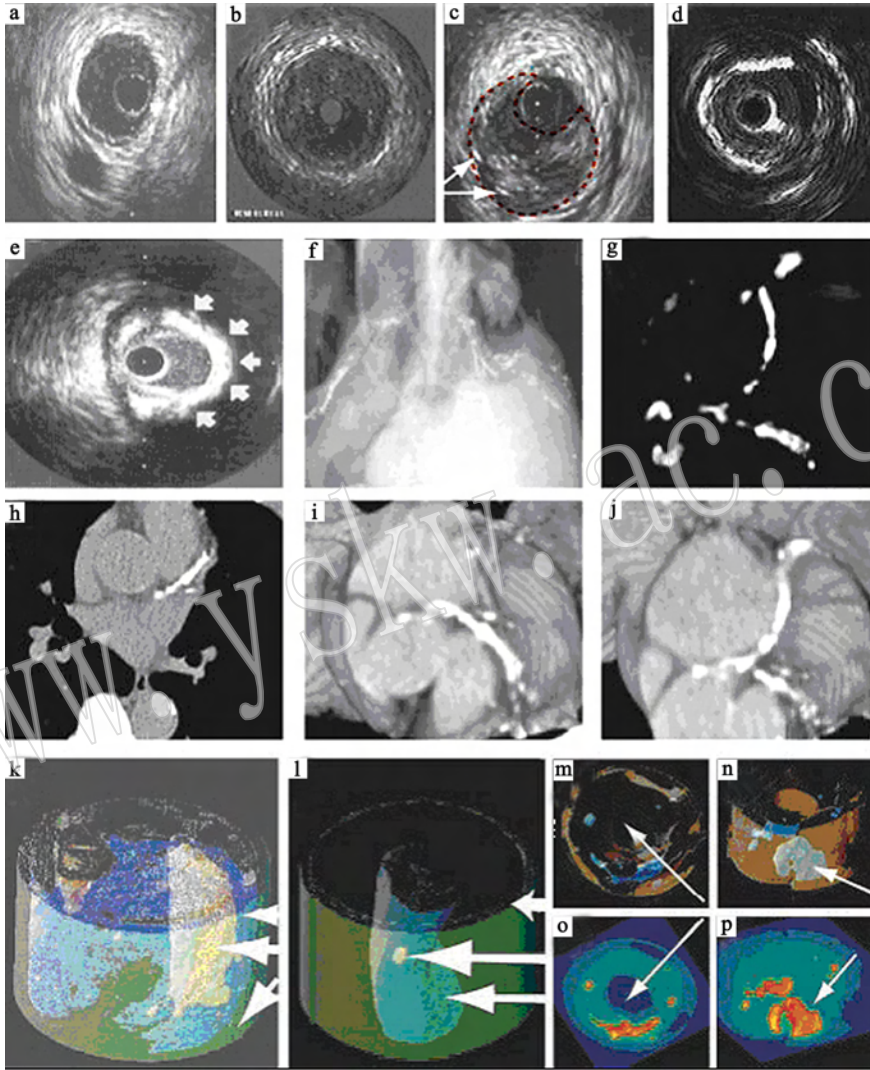


图3 通过不同成像技术所显示的心脏动脉钙化(据 Doherty 等,2004)

Fig. 3 Arterial calcification as detected by various imaging modalities (after Doherty *et al.*, 2004)

a ~ e: 血管内超声成像技术显示的冠状动脉; a—正常冠状动脉; b—动脉粥样硬化的冠状动脉, 但无钙化现象; c—同动脉粥样硬化斑块(断线标出的区域)相关的中度钙化(箭头); d, e—重度钙化的冠状动脉; f—尸检中的心脏成像, 冠状动脉3个主要分支的近段明显钙化; g ~ j—CT等更现代的成像技术所显示的动脉钙化; i 和 j—对钙化的动脉进行三维重建; k ~ p—体外放射成像分析显像技术显示的动脉钙化; k—人动脉斑块内的钙化, 箭头分别指示动脉壁(上)、钙化区(中)和标本支架(下); l—隐静脉分流移植术, 箭头指示为标本支架(上)、钙化区(中)和血管壁(下); m ~ p—同步加速器断层成像技术所显示的动脉钙化在立体三维结构上的差异; m 和 o 中箭头指示血管管腔; n 和 p 中箭头指示钙化区

a ~ e— intravascular ultrasound images of human coronary arteries; a—normal artery; b—an atherosclerotic artery with no calcification; c—moderate calcification (arrows) in association with a large atherosclerotic plaque (dashed red region); d and e—heavily calcified arterial plaque; f—a radiograph of a heart taken at autopsy, the proximal sections of all three major coronary arteries are outlined by calcification; g ~ j—more modern radiographic imaging methods include CT; i and j—three-dimensional reconstruction of images; k ~ p—arterial calcification revealed by in vitro radiographic analytic imaging methods; k—arterial calcification in plaques, with arrows indicating the arterial wall (top arrow), calcium deposits (middle arrow), and the sample holder (bottom arrow); l—a saphenous vein bypass graft, with arrows indicating the arterial wall (bottom arrow), calcium deposits (middle arrow), and the sample holder (top arrow); m ~ p—variations in volumetric three-dimensional rendering methods with synchrotron tomographic images, with arrows indicating the vessel lumen in m and o and calcium deposits in n and p

束 CT、多层螺旋 CT 和血管内超声,其中以 CT 应用最为广泛,美国心脏病学会基金会(ACCF)和美国心脏学会(AHA)也介绍了通过 CT 检测冠状动脉钙化积分在评估整体心血管风险和评价胸痛患者中的应用(Greenland *et al.*, 2007)。但目前 CT 检测钙化的标准尚未完善,血管内超声价格昂贵,且不能很好定位,都限制了其应用。反映钙化的血清学指标主要是 C 反应蛋白(CRP),但其并无特异性。

### 3 心血管系统中钙化作用与诊疗性研究

正是由于钙化作用导致的心血管系统疾病是常见的临床疾病,并可能伴随有其他器官的病变,如心瓣膜钙化经常见于肾病患者,血管钙化与动脉粥样硬化、糖尿病、高血压和肾病都密切相关(Proudfoot and Catherine, 1998; Jeziorska and Mccollum, 1998)。显然,这类钙化作用都是对人体健康是有害的。需要指出的是,关于心血管系统钙化的研究,目前主要以生物医学为主,而从物相组成等矿物学角度的研究还很薄弱。

矿物学方法初步研究结果表明,心脏瓣膜钙化灶中的矿物相是一个含有多相磷酸钙的混合体系,主要成分是磷酸八钙和碳羟磷灰石,矿物呈纳米柱状晶簇或不规则团块状产出,且含有高达 4.5% 的 SiO<sub>2</sub> 杂质(Gilinskaya *et al.*, 2003; Hujairi *et al.*, 2004)。这些纳米尺度的磷酸盐矿物与骨骼和牙齿中的碳羟磷灰石很类似,但对其集合体结构的了解还不甚深入。而 CAC 的主要成分是羟磷灰石,病理检查发现粥样硬化斑块中央为含有无定形胆固醇晶体、羟磷灰石的坏死区(宋彬等, 2000)。

纳米细菌是最小的细胞壁细菌,近十几年来才发现于人类的血液中(Tedeshi *et al.*, 1989)。纳米细菌的钙化可导致多种疾病的产生,包括血管钙化和结石的产生,尤其是肾结石和胆结石,被认为是与纳米细菌的钙化直接相关(McLaughlin *et al.*, 2002)。纳米细菌的钙化产物多为碳羟磷灰石,一般而言其结晶程度较差,颗粒在纳米级别,很难识别其单晶体形态。

当前有关人体内病理性钙化的研究表明,钙化灶中的物质组成可能含有不同的钙质物相,病变的不同阶段形成物相不同,如卵巢癌和甲状腺癌砂砾体的研究表明,其内部是草酸钙或钙的氟化物,外层则为碳羟磷灰石(杨若晨, 2008)。心血管钙化灶中,

其物相组成也不仅仅是简单的羟磷灰石,而是一个多相混合体系。那么不同物相是否与疾病发展的不同阶段有关?能否通过某种特定矿物相的辨识提示早期病变,甚至揭示病因?这些都是值得深入探讨的重要问题。从矿物学与生物医学相结合的角度出发,如果应用先进的矿物分析技术,通过检测心血管系统钙化灶中特有的物相、成分、结构等矿物学特征,阐明心血管系统矿化的形成机制和影响因素,则可为心血管系统矿化的早期预防和干预治疗开辟一条新路。

### References

- Abedin M, Lim J, Tang T B, *et al.* 2006. N-3 fatty acids inhibit vascular calcification via the p38-mitogen-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathways [J]. *Circ. Res.*, 98: 727 ~ 729.
- Balica M, Bostrom K, Shin V, *et al.* 1997. Calcifying subpopulation of bovine aortic smooth muscle cells is responsive to 17 beta-estradiol [J]. *Circulation*, 95: 1 954 ~ 1 960.
- Basalyga D M, Simionescu D T and Vyavahare N R. 2004. Elastin degradation and calcification in an abdominal aorta injury model: role of matrix metalloproteinases [J]. *Circulation*, 110: 3 480 ~ 3 487.
- Bäuerlein E. 2001. *Biom mineralization* [M]. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH.
- Beckman J A, Ganz J, Creager M A, *et al.* 2001. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses [J]. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.*, 21: 1 618 ~ 1 622.
- Bild D E, Detrano R, Saad M F, *et al.* 2005. Ethnic differences in coronary calcification; the multiethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Circulation*, 111: 1 313 ~ 1 320.
- Bostrom K. 2005. Proinflammatory vascular calcification [J]. *Circ. Res.*, 96: 1 219 ~ 1 220.
- Budoff M J, Shaw L J, Liu S T, *et al.* 2007. Longterm prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25, 253 patients [J]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49: 1 860 ~ 1 870.
- Collett G D M and Canfield A E. 2005. Angiogenesis and Pericytes in the Initiation of Ectopic Calcification [J]. *Circ. Res.*, 96: 930 ~ 938.
- Cui Fuzhai. 2007. *Biom mineralization* [M]. Beijing: Tsinghua University Press (in Chinese).
- Doherty T M, Fitzpatrick L A, Inoue D, *et al.* 2004. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification [J]. *Endocrine Reviews*, 25: 629 ~ 672.
- Dove P M, Weiner S and De Yoreo J J. 2003. *Biom mineralization* [J]. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 54: 1 ~ 381.
- Fujita T. 1985. Calcium and aging [J]. *Calcif Tissue Int.*, 37: 1 ~ 2.
- Gilinskaya L G, Grigorjeva T N, Okuneva G N, *et al.* 2003. Investigation of pathogenic mineralization on phase composition [J]. *Journal of Structural Chemistry*, 44: 622 ~ 631.

- Greenland P, Bonow R O, Brundage B H, *et al.* 2007. ACCFPAHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation clinical expert consensus task force [J]. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 49: 378 ~ 402.
- Hisar I, Iler I M, Yetkin E, *et al.* 2002. Aortic valve calcification: its significance and limitation as a marker for coronary artery disease [J]. *Angiology*, 53: 165 ~ 169.
- Hujairi N M A, Afzali B and Goldsmith D J A. 2004. Cardiac calcification in renal patients: What we do and don't know [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 43: 234 ~ 243.
- Iyemere V P, Proudfoot D, Weissberg P L, *et al.* 2006. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification [J]. *Journal of Internal Medicine*, 260: 192 ~ 210.
- Jeziorska M and Mccollum C. 1998. Calcification in atherosclerotic plaque of human carotid arteries; Association with mast cells and macrophages [J]. *Journal of Pathology*, 185: 10 ~ 17.
- Jono S, McKee M D, Murry C E, *et al.* 2000. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification [J]. *Circ. Res.*, 87: E10 ~ 17.
- Kitamura A, Kobayashi T, Ueda K, *et al.* 2005. Evaluation of coronary artery calcification by multidetector row computed tomography for the detection of coronary artery stenosis in Japanese patients [J]. *J. Epidemiol.*, 15: 187 ~ 193.
- Lin Fujun, Fang Ningyuan, Cheng Jiejun, *et al.* 2007. Coronary calcification and stenosis detected by fast submillimeter multislice spiral computed tomography in elderly hypertensive patients [J]. *Chin. J. Hypertension*, 15: 372 ~ 377 (in Chinese).
- Liu Li. 2004. Progress in pathogenesis of senile degenerative cardiac valve calcification [J]. *Chinese Circulation Journal*, 19: 158 ~ 160 (in Chinese).
- Lowenstam H A and Weiner S. 1989. *On Biomineralization* [M]. New York: Oxford University Press.
- Lu Anhuai. 2007. Mechanisms of environmental response to biomineralization [J]. *Geological Journal of China Universities*, 13(4): 613 ~ 620 (in Chinese with English abstract).
- Mann S. 1983. Mineralization in biological systems [J]. *Structure Bonding*, 54: 125 ~ 174.
- Mauter G C, Mautner S L, Froehlich J, *et al.* 1994. Coronary artery calcification assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation [J]. *Radiology*, 192: 619 ~ 623.
- McLaughlin R W, Vali H, Lau P C K, *et al.* 2002. Are there naturally occurring pleomorphic bacteria in the blood of healthy humans? [J]. *Journal of Clinical Microbiology*, 40: 4 771 ~ 4 775.
- Proudfoot D and Catherine M. 1998. Vascular calcification: new insights into an old problem [J]. *Journal of Pathology*, 185: 1 ~ 3.
- Qin Shan, Lu Anhuai and Wang Changqiu. 2008. The minerals in the human body [J]. *Earth Science Frontiers*, 15(6): 32 ~ 39 (in Chinese).
- Shiraki M, Miyagawa A, Akiguchi I, *et al.* 1988. Evidence of hypovitaminosis D in Patients with mitral ring calcification [J]. *Jpn. Heart. J.*, 29: 801 ~ 808.
- Simionescu A, Philips K and Vyavahare N. 2005. Elastin-derived peptides and TGF-beta1 induce osteogenic responses in smooth muscle cells [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 334: 524 ~ 532.
- Simkiss K and Wilbur K. 1989. *Biomineralization, Cell Biology and Mineral Deposition* [M]. San Diego: Academic Press Inc.
- Son B K and Akishita M. 2007. Mechanism of vascular calcification [J]. *Clin Calcium*, 17: 319 ~ 324.
- Song Bin and Xu Jun. 2000. Coronary calcification: pathophysiological mechanism, radiological evaluation and clinical significance [A]. *Foreign Medical Sciences (Clinical radiological Fascicle)* [C], 5: 268 ~ 273 (in Chinese).
- Tedeschi G G, Amici D and Paparelli M. 1989. Incorporation of nucleosides and amino-acids in human erythrocyte suspensions: possible relation with a diffuse infection of mycoplasmas or bacteria in the L form [J]. *Nature*, 222: 1 285 ~ 1 286.
- Wang Shiwen, Wang Lin and Yu Songtao. 2000. The pathological study on calcific cardiac valve disease in the aged [J]. *Practical Geriatrics*, 14: 283 ~ 286 (in Chinese).
- Watson K E, Bostrom K and Demer L L. 1994. TGF-beta1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast-like vascular cells to calcify [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 93: 2 106 ~ 2 113.
- Yang Ruochen. 2008. *Research of the Characteristics of Mineralization in Several Human Epithelial Tumors* [D]. Peking University (in Chinese).

## 附中文参考文献

- 崔福斋. 2007. *生物矿化* [M]. 北京: 清华大学出版社.
- 林美君, 方宁远, 程杰军, 等. 2007. 快速多层螺旋电脑断层摄影检测老年高血压患者冠状动脉钙化及狭窄 [J]. *中华高血压杂志*, 15: 372 ~ 377.
- 刘丽. 2004. 老年退行性心脏瓣膜病钙化的发病机制研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 19: 158 ~ 160.
- 鲁安怀. 2007. 生命活动中矿化作用的环境响应机制研究 [J]. *高校地质学报*, 13(4): 613 ~ 620.
- 秦善, 鲁安怀, 王长秋. 2008. 人体中的矿物 [J]. *地学前缘*, 15(6): 32 ~ 39.
- 宋彬, 徐隽. 2000. 冠状动脉钙化: 病理生理机制、影像学评价及临床意义 [A]. *国外医学临床放射学分册* [C], 5: 268 ~ 273.
- 王士雯, 王琳, 余颂涛. 2000. 老年钙化性心脏瓣膜病的病理学研究 [J]. *实用老年医学*, 14: 283 ~ 286.
- 杨若晨. 2008. 几种人体上皮肿瘤矿化作用特征研究 [博士论文] [D]. 北京大学.