

维持性血液透析患者血管钙化的研究进展

梁伊凡

延安大学医学院, 陕西 延安

收稿日期: 2023年12月1日; 录用日期: 2023年12月26日; 发布日期: 2024年1月4日

摘要

血管钙化(vascular calcification, VC)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常见的血管病变, 可加重心脏后负荷, 可导致心脏缺血、左室肥厚和心力衰竭, 从而导致透析患者心血管事件的发生率及死亡率的增高。血管钙化根据发生位置主要可分为内膜钙化和中膜钙化。VC在CKD中发病机制复杂, 涉及多种因素和机制, 且临床上尚缺乏有效的VC治疗方法。因此本文将从、流行病学、发病机制、危险因素、诊断及治疗等方面对维持性血液透析患者血管钙化研究加以阐述。

关键词

血管钙化, 慢性肾脏病, 透析

Research Progress on Vascular Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients

Yifan Liang

School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Dec. 1st, 2023; accepted: Dec. 26th, 2023; published: Jan. 4th, 2024

Abstract

Vascular calcification (VC) is a common vascular lesion in patients with chronic kidney disease (CKD), which can exacerbate cardiac afterload, lead to myocardial ischemia, left ventricular hypertrophy, and heart failure, thereby increasing the incidence and mortality of cardiovascular events in dialysis patients. Vascular calcification can be mainly divided into intimal calcification and media calcification based on its location. The pathogenesis of VC in CKD is complex, involving multiple factors and mechanisms, and there is still a lack of effective VC treatment methods in clinical practice. Therefore, this article will elaborate on the study of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients from the perspectives of epidemiology, pathogenesis, risk

文章引用: 梁伊凡. 维持性血液透析患者血管钙化的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 63-70.

DOI: 10.12677/acm.2024.141009

factors, diagnosis and treatment.

Keywords

Vascular Calcification, Chronic Kidney Disease, Dialysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近日, 中国疾病预防控制中心周脉耕、南方医科大学南方医院侯凡凡院士等在 JAMA 内科学子刊 JAMA Internal Medicine 发表的一项研究显示, 2018~2019 年我国有 8200 万慢性肾脏病(CKD)成人患者。CKD、肾功能受损、蛋白尿的患病率分别为 8.2%、2.2%和 6.7%, 但知晓率仅 10%。研究结果显示, 过去十年, 我国的 CKD 患病率下降了 30%, 根据 eGFR 改良 MDRD 公式计算, 由 2009~2010 年的 10.8% 降至目前的 7.6% [1]。但其中仍有相当一部分人群将发展为 ESRD。ESRD 患者死亡率每年仍高于 20%, 致其死亡的首要原因是心血管疾病(CVD), 约占总死亡人数的 60%, 是普通人群的 10~20 倍[2]。冠状动脉钙化(CAC)是 CVD 最常见的病理表现之一, 目前已成为 CKD 患者并发 CVD 及死亡的独立危险因素, 可诱发患者病情加重甚至死亡, CAC 所致患者的死亡率约占 CKD 患者总死亡率的 30%左右[3] [4]。在 CKD 患者中, CAC 的发生非常普遍, 且在各个阶段均存在。

2. 发生机制

最新研究认为, 血管钙化是一个主动的, 且受严格机制调控的、类似于骨质矿化的过程。在 ESRD 患者中可以观察到这种“活跃”的血管钙化的现象。慢性肾脏病患者的血管钙化可发生在动脉的内膜和中膜, 发生在内膜时是以动脉粥样硬化为表现形式, 但多以中膜钙化为主, 又称 monckeberg's 钙化, 其典型病理学特征为弥散于整个中膜层的连续性线样钙化, 组织学表现为血管僵硬增加, 顺应性减退, 但无明显的血管狭窄, 血管内径不受影响。关于慢性肾脏病血管钙化的主要机制有两点: 一是具有成骨潜能的祖细胞在血流或血管壁中聚集并激活, 二是成熟的血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)向成骨/软骨细胞发生表型转化, 弹性蛋白发生降解[5]。同时这些 VSMC 形成类似于骨发生需要的“结节”, 产生骨相关蛋白并形成基质囊泡, 从而导致“矿化”进行。

3. 危险因素

研究发现传统危险因素, 如性别、年龄、长透析龄、高血压、糖尿病、血脂异常、高半胱氨酸血症等传统危险因素已无法完全解释 MHD 患者出现冠脉钙化的原因, 一些非传统危险因素开始被广泛关注, 如钙磷代谢紊乱(高钙、高磷)、高甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)血症、炎症状态、氧化应激等[6] [7]。

3.1. 血镁异常

除了钙磷代谢的紊乱, 在越来越多透析患者中发现了血镁代谢的异常, 低镁血症的发生率可高达 18% [8]。血清镁每下降 1 mg/dl, 血管钙化的风险将增加 71.6% [9]。低镁血症可增加透析患者心血管死亡的

风险[10]。动物实验中也发现提高血清镁离子浓度可以延缓冠脉钙化进展[11]。镁离子有拮抗钙离子的作用,因此可能抑制钙离子的内流,减少钙化的发生,有体外研究推测了血清镁抑制冠脉钙化的机制:抑制 Wnt/ β -catenin 通路活性并逆转血管平滑肌细胞的成骨转化[12]。Montes 等[13]的动物试验观察到高磷酸盐可诱导 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,使 β -catenin 易位到细胞核内,Frizzled-3 基因表达增加,Dkk-1 基因表达下调(Dkk-1 基因是 Wnt/ β -catenin 通路的特异性拮抗剂)。但是补充镁后可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,显著降低成骨素转录因子 Cbfa-1 和 Osx 的表达,上调钙化抑制因子 MGP 和骨保护素 (osteoprotegerin, OPG),从而减轻血管钙化。用 siRNA 沉默 TR-PM7 可致 Wnt/ β -catenin 信号通路激活。补镁可增加或维持 TR-PM7 的活性,下调骨钙素的表达和骨形态发生蛋白-2 (bonemorphogeneticprotein, BMP-2)的活性,增加钙化抑制因子-骨桥蛋白(osteoponyin)、骨形态发生蛋白-7 (bonemorphogeneticprotein, BMP-7)和 MGP 的表达,从而抑制血管钙化。

3.2. 尿酸异常

尿酸水平过高或过低都与透析患者心血管死亡风险增加明显相关[14]。动物实验表明,高尿酸血症可以促进 VSMC 向成骨/软骨样细胞转分化,进而加剧血管钙化的发生[15]。田芳等人的研究也表明,维持性血液透析患者的高尿酸水平血管钙化的发生呈正相关[16]。近些年发现血尿酸是反映维持性血液透析患者营养状况的一个良好指标,尿酸有抗氧化功能,基于大样本的 DOPPS 研究提出,低尿酸水平与 HD 患者全因死亡率及心血管死亡相关,但是未提及低尿酸水平与冠脉钙化的发生及进展是否相关,相关机制有待进一步研究[17]。

3.3. 糖尿病

合并糖尿病的 CKD 患者是冠脉钙化的高危人群[18]。与无糖尿病组相比,糖尿病组患者有更高的冠脉钙化患病率和更高的 CACS。高血糖和胰岛素抵抗导致血管平滑肌细胞的成骨分化[19]。高血糖通过多种机制影响血管钙化,包括氧化应激、晚期糖基化终产物和内皮功能障碍。这些因素导致活性氧(ROS)的增加,诱导细胞表型从血管平滑肌向骨细胞转移[20]。体外研究表明,高血糖可引起动脉壁中层骨基质蛋白如骨形态发生蛋白 BMP-2 和 BMP-4 的表达[21]。

3.4. 血脂异常

血脂异常是 MHD 患者长期并发症之一,可能与透析过程清除体内水溶性小分子左旋肉碱,且应用肝素透析时,脂肪酶的释放减少有关[22]。MHD 患者冠脉钙化的发生及发展与高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)降低、低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL)升高、甘油三酯(Triglyceride, TG)升高有关[23][24]。导致低 HDL 血症的原因可能与 ESRD 患者卵磷脂转移酶减少,成熟障碍及营养不良有关。HDL 可以抑制细胞的自发成骨分化和矿化,可以通过抑制 VSMC 的转分化来预防血管钙化;近年有研究发现, MHD 患者的 HDL 可以发生结构和功能的改变,其对心血管的保护作用被削弱,具体机制仍在探索中[25][26]。LDL 可以促进 VSMC 钙化,主要是由于脂质过氧化作用[27]。

3.5. 骨及矿物质代谢指标异常

MHD 患者常合并骨及矿物质代谢紊乱,主要表现为高磷血症、高钙血症、高 iPTH 水平、高成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast growth factor 23, FGF23)水平。在慢性肾脏疾病中,高磷可刺激由成骨转录因子 osterix 激活介导的脉管系统中的成骨细胞转录程序,导致血管钙化[28]。持续高磷状态会导致血管钙化不断进展[29]。由于 iPTH 参与调节钙磷代谢,90%的 MHD 患者合并继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT),表现为 iPTH 水平升高[30]。在血管平滑肌细胞及内皮细胞中均可发现 iPTH

受体, iPTH 可能是影响动脉功能的众多复杂因素之一, 特别是大中型动脉, 过高的 iPTH 可导致内皮功能障碍, 从而与高血压、充血性心力衰竭和心血管死亡等心血管事件紧密相关[31]。有研究也证实, iPTH 水平越高, 冠脉钙化积分越高, 冠脉钙化程度越重, 钙化进展速度越快[32]。因此控制钙、磷、iPTH 水平对延缓冠脉钙化进展至关重要。

1) FGF-23 是由骨细胞及成骨细胞合成并分泌, 可作用于多种组织或器官, 主要靶器官是肾、肠和骨, 是磷和维生素 D 代谢的重要调节剂。肾小球滤过率下降、FGF23 清除的减少、Klotho 蛋白的表达减少、高磷的刺激及 SHPT 均是导致 FGF23 升高的原因[33]。在早期 CKD 患者中 FGF23 即可升高, 且随着肾功能的恶化而进行性升高, 可达正常人的 100~1000 倍, 其升高甚至早于血磷的升高, 因此对早期预测 CKD-MBD 的发生有重要意义。越来越多的研究发现, FGF23 与冠脉钙化进展密切相关, 其升高是冠脉钙化进展的独立预测因子。原因可能有: 升高的 FGF23 破坏了慢性肾脏病患者肾-骨-甲状旁腺轴的平衡, 可导致左心室肥厚及心血管钙化; 动物实验表明, FGF23 可以通过激活 FGF 受体 4, 直接刺激肝细胞产生炎症因子, 使机体长期处于慢性炎症状态; FGF23 与血脂密切相关, 其与 HDL 呈负相关, 与 TG 呈正相关, 在合并代谢综合征的患者中, 患者的 FGF23 水平显著升高[34] [35]。

2) 血清可溶性 klotho 蛋白降低是 CACS 进展的独立危险因素[36]。血清可溶性蛋白即 sKlotho (sKL), 是一种抑制衰老的基因。研究表明, 随着肾功能的恶化, sKL 的浓度越来越低, sKL 的缺乏可以导致慢性肾脏病的软组织钙化[37]。sKlotho 作为 FGF23 的辅助因子, 可以激活细胞外信号调节激酶, 并刺激成骨细胞生成 FGF23, 促进尿磷排泄, 同时, sKlotho 可以直接抑制肾脏钠磷共转运蛋白, 进一步降低血磷, 因此低 sKlotho 患者常伴有高磷血症, 进一步加速冠脉钙化的进展[38]。此外, 低 sKlotho 水平还可以通过影响高血压、糖尿病等传统危险因素来加速冠脉钙化的进展。低 sKlotho 可以增加过氧化物诱导的内皮细胞凋亡, 降低血管内皮细胞活性, 并升高酶 caspase-3 和 caspase-9 的活性, 加速高血压的进展; 通过调节胰岛素/胰岛素样生长因子-1 (Insulin Growth Factor-1, IGF-1)信号通路, 提高糖尿病发病率[39] [40]。

3.6. 钙结合蛋白 S100A12 升高

钙结合蛋白 S100A12 作为预测 HD 患者 CVD 的新型生物标志物, 是晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的配体之一, 主要由中性粒细胞分泌和表达, 参与机体的一系列炎症性、代谢性及肿瘤性疾病的病理生理过程。HD 患者中 S100A12 的浓度高于健康患者。即使在调整了其它炎症指标的混杂因素(如白细胞、C 反应蛋白后, 血清 S100A12 水平仍是血管内膜、中膜厚度的重要独立决定因素[41]。Joseph Gawdzik 等人的动物实验发现, 在表达人 S100A12 半合子的慢性肾脏病小鼠模型中发现了更为显著的血管钙化, 相关成骨标志物也升高, 得出 S100A12 增强了鼠脉管系统中 CKD 触发的成骨作用这一结论, 细胞实验提示 S100A12 介导的钙化过程取决于氧化应激的产生, 可能是通过涉及 RAGE 和 NADPH-氧化酶 Nox1 的途径[42]。

4. 血管钙化的诊断

多种成像技术已被应用于完整组织中早期 VC 的体外分析。如高分辨率微型计算机断层扫描, 其空间分辨率远高于临床 CT 扫描, 以及使用双磷酸盐共轭近红外荧光探针进行断层扫描, 检测微钙化和大钙化[43]。许多无创和有创成像技术已被用于评估无法取样和体外组织学分析的部位(冠状动脉、颈动脉、主动脉血管等)的 VC。在临床研究方面, 这些研究主要涉及某些动脉(如冠状动脉)或钙化瓣膜疾病的动脉粥样硬化负荷的评估和分期, 主要的成像方式包括 X 线平片、超声、透视、双能 X 射线吸收仪(DXA)、CT 和磁共振成像(MRI)。电子束 CT 和多层螺旋 CT 目前被认为是识别和定量心血管钙化的金标准[43]。然而, CT 成像的费用以及带来的辐射暴露和潜在危害也应计入考虑中。X 线平片检查较 CT 成像辐射大

大减少,但与 CT 相比缺乏灵敏度和定量准确性。冠状动脉计算机断层造影比标准的非对比 CT 具有更高的时空分辨率,可以更详细地评估斑块组成,但由于含碘造影剂的干扰,在识别和定量钙沉积方面价值有限[44]。DXA 可以同时测量腹主动脉钙化和骨密度。经皮超声成像为诊断浅表动脉(如股动脉、颈动脉、腘动脉、胫骨)的晚期中膜 VC 提供了方法[45]。研究表明,融合 PET-CT 可以检测微钙化,并可能在标准 CT 技术检测到宏观钙化之前提供钙化斑块状态的高度相关信息,但还需要进一步验证[44]。

5. 血管钙化的治疗

目前认为,血管钙化不同于骨关节及软组织的转移性钙化,一旦形成,即使肾移植也难以将其逆转。但采取必要的措施预防或延缓心血管钙化的发生,或同等条件下减弱钙化的程度是有可能的。近年来在治疗药物上取得了一些进展,如开发了不含钙的磷结合剂,新型的维生素 D 类似物以及拟钙剂西那卡塞,这些药物为 CKD 患者心血管钙化的治疗提供了契机。

5.1. 磷结合剂

磷代谢异常是目前 CKD 疾病研究中的热点问题, GFR 下降后,血磷排泄障碍,起初肾小管代偿性排磷增加,失代偿后血磷逐渐升高。升高的血磷不仅与心血管钙化相关,而且与 CKD 患者的不良预后有关。治疗透析患者高磷血症的方法包括限制饮食磷的摄入、充分透析和使用磷结合剂。常用的磷结合剂可以大致划分为含钙磷结合剂和不含钙磷结合剂,2003 年美国肾脏基金会·肾脏病临床实践指南(NKF.K/DOQI)推荐,对严重钙化的患者限制含钙磷结合剂的使用。2009 年的 KDIGO 指南建议,对已经出现心血管钙化的患者限制含钙磷结合剂的剂量。

5.2. 拟钙剂

继发性甲状旁腺功能亢进导致 iPTH 升高,进而引发钙、磷、骨代谢异常是 CKD-MBD 的重要组成部分,高 iPTH 血症直接或间接参与了 CKD 患者的心血管钙化。针对 iPTH 升高的治疗包括应用活性维生素 D 及其类似物、手术切除增生的甲状旁腺腺瘤、口服拟钙剂,如西那卡塞。

5.3. 维生素 D 受体激动剂

基础研究发现非选择性维生素 D 受体激动剂(VDRAs)骨化三醇具有剂量依赖性的诱导血管钙化的作用,而选择性 VDRAs 则没有这种量效关系,如帕立骨化醇,与骨化三醇相比可以减少血管钙化[46] [47]。但是当剂量更小时,二者似乎都可以通过恢复 klotho 蛋白和骨桥蛋白表达对血管钙化发挥保护作用[48]。

5.4. 针对 FGF23 的治疗

尽管 ESRD 患者血清 FGF23 升高是否造成血管钙化还存在争议,FGF23 是 CKD.MBD 发病机制中的重要环节,降低异常升高的血清 FGF23 水平,对减轻心血管钙化可能有临床意义。

5.5. 镁

体外研究显示,镁可能通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号,以剂量依赖性地抑制磷酸盐诱导的 VSMCs 钙化,并且可以阻止羟基磷灰石晶体的生长[49]。一项随机对照试验发现,在 CKD 患者中, MgO 组的 CAC 评分中位数变化明显小于对照组(11.3%比 39.5%),而口服吸附剂 AST-120 组和对照组之间 CAC 评分的百分比变化没有显著差异。说明氧化镁,不是 AST-120,似乎对减缓 CAC 进展有效[50]。

5.6. 其他药物

由于维生素 K 缺乏在 ESRD 患者中较为普遍,且维生素 K 拮抗剂(如华法林)可能通过上调未羧化的

基质 Gla 蛋白和骨钙素促进血管钙化。啮齿类动物研究表明, 补充维生素 K2 能减少血管钙化, 但缺乏临床研究证据, 已有前瞻性的 RCT 研究正在评估补充维生素 K 对血管钙化进展的影响。

6. 小结

尽管目前有很多关于如何克服 VC 的研究, 但 VC 病理生理学的复杂性和多样性阻碍了最佳药物靶点的发现和药物的开发。进一步深入了解血管钙化机制可能会引发多种类型治疗药物的开发, 从而改善血液透析患者的心血管结局。

参考文献

- [1] 郑梦莹. 我国预估有 8200 万成人患慢性肾脏病知晓率仅 10% [J]. 中华医学信息导报, 2023, 38(5): 14-14.
- [2] Sharaf El Din, U.A., Salem, M.M. and Abdulazim, D.O. (2016) Vascular Calcification: When Should We Interfere in Chronic Kidney Disease Patients and How? *World Journal of Nephrology*, **5**, 398-417. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i5.398>
- [3] 苏凯杰. 慢性肾病患者的胰岛素抵抗与心血管并发症[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(6): 653-657.
- [4] Cozzolino, M., Mazzaferro, S., Pugliese, F. and Brancaccio, D. (2008) Vascular Calcification and Uremia: What Do We Know? *American Journal of Nephrology*, **28**, 339-346. <https://doi.org/10.1159/000111827>
- [5] Disthabanchong, S. (2012) Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis and Clinical Implication. *World Journal of Nephrology*, **1**, 43-53. <https://doi.org/10.5527/wjn.v1.i2.43>
- [6] Fang, K., Chen, Z., Liu, M., Peng, J. and Wu, P. (2015) Apoptosis and Calcification of Vascular Endothelial Cell under Hyperhomocysteinemia. *Medical Oncology*, **32**, Article No. 403. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0403-z>
- [7] Liu, J., Ma, K.L., Gao, M., Wang, C.X., Ni, J., Zhang, Y., Zhang, X.L., Liu, H., Wang, Y.L. and Liu, B.C. (2012) Inflammation Disrupts the LDL Receptor Pathway and Accelerates the Progression of Vascular Calcification in ESRD Patients. *PLOS ONE*, **7**, e47217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047217>
- [8] Yang, X., Soohoo, M., Streja, E., Rivara, M.B., Obi, Y., Adams, S.V., Kalantar-Zadeh, K. and Mehrotra, R. (2016) Serum Magnesium Levels and Hospitalization and Mortality in Incident Peritoneal Dialysis Patients: A Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*, **68**, 619-627. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.03.428>
- [9] Ishimura, E., Okuno, S., Yamakawa, T., Inaba, M. and Nishizawa, Y. (2007) Serum Magnesium Concentration Is a Significant Predictor of Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Magnesium Research*, **20**, 237-244.
- [10] Sakaguchi, Y., Fujii, N., Shoji, T., Hayashi, T., Rakugi, H., Iseki, K., Tsubakihara, Y., Isaka, Y. and Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy (2014) Magnesium Modifies the Cardiovascular Mortality Risk Associated with Hyperphosphatemia in Patients Undergoing Hemodialysis: A Cohort Study. *PLOS ONE*, **9**, e116273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116273>
- [11] Kircelli, F., Peter, M.E., Ok, E.S., Celenk, F.G., Yilmaz, M., Steppan, S., Asci, G., Ok, E. and Passlick-Deetjen, J. (2012) Magnesium Reduces Calcification in Bovine Vascular Smooth Muscle Cells in a Dose-Dependent Manner. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 514-521. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr321>
- [12] Montes de Oca, A., Guerrero, F., Martinez-Moreno, J.M., Madueño, J.A., Herencia, C., Peralta, A., Almaden, Y., Lopez, I., Aguilera-Tejero, E., Gundlach, K., Büchel, J., Peter, M.E., Passlick-Deetjen, J., Rodriguez, M. and Muñoz-Castañeda, J.R. (2014) Magnesium Inhibits Wnt/ β -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLOS ONE*, **9**, e89525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089525>
- [13] 陈西霞, 张凌, 王勇, 等. 低镁血症加重慢性肾脏病患者心血管钙化的病理机制[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(7): 594-598.
- [14] Hsu, S.P., Pai, M.F., Peng, Y.S., Chiang, C.K., Ho, T.I. and Hung, K.Y. (2004) Serum Uric Acid Levels Show a "J-Shaped" Association with All-Cause Mortality in Haemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, 457-462. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg563>
- [15] 宋哲, 赵阳, 王宪, 徐明江. 慢性肾功能衰竭继发高尿酸血症促进血管钙化[J]. 生理学报, 2016, 68(6): 709-715.
- [16] 田芳, 李浩, 刘雪梅, 等. 维持性血液透析患者血尿酸与冠脉钙化的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(4): 324-326.
- [17] Latif, W., Karaboyas, A., Tong, L., Winchester, J.F., Arrington, C.J., Pisoni, R.L., Marshall, M.R., Kleophas, W., Levin, N.W., Sen, A., Robinson, B.M. and Saran, R. (2011) Uric acid Levels and All-Cause and Cardiovascular Mortality in the Hemodialysis Population. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 2470-2477.

- <https://doi.org/10.2215/CJN.00670111>
- [18] Russo, D., Morrone, L.F., Imbriaco, M., Pota, A., Russo, L., Scognamiglio, B. and Sorrentino, R. (2013) Coronary Artery Calcification and Outcomes in Diabetic Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Blood Purification*, **36**, 17-20. <https://doi.org/10.1159/000350580>
- [19] Fadini, G.P., Pauletto, P., Avogaro, A. and Rattazzi, M. (2007) The Good and the Bad in the Link between Insulin Resistance and Vascular Calcification. *Atherosclerosis*, **193**, 241-244. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.05.015>
- [20] Cano-Megías, M., Bouarich, H., Guisado-Vasco, P., Pérez Fernández, M., de Arriba-de la Fuente, G., Álvarez-Sanz, C. and Rodríguez-Puyol, D. (2019) Coronary Artery Calcification in Patients with Diabetes Mellitus and Advanced Chronic Kidney Disease. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (Engl Ed)*, **66**, 297-304. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2018.09.003>
- [21] Chen, N.X., Duan, D., O'Neill, K.D. and Moe, S.M. (2006) High Glucose Increases the Expression of Cbfa1 and BMP-2 and Enhances the Calcification of Vascular Smooth Muscle Cells. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 3435-3442. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl429>
- [22] 孙春晓, 郭兆安. 慢性肾脏病血脂代谢紊乱的影响因素及其机制的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014(6): 546-548.
- [23] Wang, Y.N., Sun, Y., Wang, Y. and Jia, Y.L. (2015) Serum S100A12 and Progression of Coronary Artery Calcification over 4 Years in Hemodialysis Patients. *American Journal of Nephrology*, **42**, 4-13. <https://doi.org/10.1159/000438869>
- [24] Tamashiro, M., Iseki, K., Sunagawa, O., Inoue, T., Higa, S., Afuso, H. and Fukiyama, K. (2001) Significant Association between the Progression of Coronary Artery Calcification and Dyslipidemia in Patients on Chronic Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **38**, 64-69. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.25195>
- [25] Kameda, T., Ohkawa, R., Yano, K., Usami, Y., Miyazaki, A., Matsuda, K., Kawasaki, K., Sugano, M., Kubota, T. and Tozuka, M. (2015) Effects of Myeloperoxidase-Induced Oxidation on Antiatherogenic Functions of High-Density Lipoprotein. *Journal of Lipids*, **2015**, Article ID: 592594. <https://doi.org/10.1155/2015/592594>
- [26] Yamamoto, S., Yancey, P.G., Ikizler, T.A., Jerome, W.G., Kaseda, R., Cox, B., Bian, A., Shintani, A., Fogo, A.B., Linton, M.F., Fazio, S. and Kon, V. (2012) Dysfunctional High-Density Lipoprotein in Patients on Chronic Hemodialysis. *Journal of the American College of Cardiology*, **60**, 2372-2379. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.013>
- [27] Parhami, F., Morrow, A.D., Balucan, J., Leitinger, N., Watson, A.D., Tintut, Y., Berliner, J.A. and Demer, L.L. (1997) Lipid Oxidation Products Have Opposite Effects on Calcifying Vascular Cell and Bone Cell Differentiation. A Possible Explanation for the Paradox of Arterial Calcification in Osteoporotic Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **17**, 680-687. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.4.680>
- [28] Mathew, S., Tustison, K.S., Sugatani, T., Chaudhary, L.R., Rifas, L. and Hruska, K.A. (2008) The Mechanism of Phosphorus as a Cardiovascular Risk Factor in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **19**, 1092-1105. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070760>
- [29] Kurnatowska, I., Grzelak, P., Kaczmarek, M., Stefańczyk, L. and Nowicki, M. (2011) Serum Osteoprotegerin Is a Predictor of Progression of Atherosclerosis and Coronary Calcification in Hemodialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*, **117**, c297-c304. <https://doi.org/10.1159/000321169>
- [30] Block, G.A., Klassen, P.S., Lazarus, J.M., Ofsthun, N., Lowrie, E.G. and Chertow, G.M. (2004) Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **15**, 2208-2218. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000133041.27682.A2>
- [31] Bosworth, C., Sachs, M.C., Duprez, D., Hoofnagle, A.N., Ix, J.H., Jacobs Jr., D.R., Peralta, C.A., Siscovick, D.S., Kestenbaum, B. and de Boer, I.H. (2013) Parathyroid Hormone and Arterial Dysfunction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, **79**, 429-436. <https://doi.org/10.1111/cen.12163>
- [32] Coen, G., Manni, M., Mantella, D., Pierantozzi, A., Balducci, A., Condò, S., DiGiulio, S., Yancovic, L., Lippi, B., Manca, S., Morosetti, M., Pellegrino, L., Simonetti, G., Gallucci, M.T. and Splendiani, G. (2007) Are iPTH Serum Levels Predictive of Coronary Calcifications in Haemodialysis Patients? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **22**, 3262-3267. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm370>
- [33] Yamashita, T., Yoshioka, M. and Itoh, N. (2000) Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **277**, 494-498. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
- [34] Singh, S., Grabner, A., Yanucil, C., Schramm, K., Czaya, B., Krick, S., Czaja, M.J., Bartz, R., Abraham, R., Di Marco, G.S., Brand, M., Wolf, M. and Faul, C. (2016) Fibroblast Growth Factor 23 Directly Targets Hepatocytes to Promote Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **90**, 985-996. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.05.019>

- [35] Mirza, M.A., Alsiö, J., Hammarstedt, A., Erben, R.G., Michaëlsson, K., Tivesten, A., Marsell, R., Orwoll, E., Karlsson, M.K., Ljunggren, O., Mellström, D., Lind, L., Ohlsson, C. and Larsson, T.E. (2011) Circulating Fibroblast Growth Factor-23 Is Associated with Fat Mass and Dyslipidemia in Two Independent Cohorts of Elderly Individuals. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **31**, 219-227. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.214619>
- [36] Zheng, S., Zheng, Y., Jin, L., Zhou, Z. and Li, Z. (2018) Relationship between Serum Soluble Klotho Protein and Coronary Artery Calcification and Prognosis in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Iranian Journal of Public Health*, **47**, 510-518.
- [37] Hu, M.C., Shi, M., Zhang, J., Quiñones, H., Griffith, C., Kuro-o, M. and Moe, O.W. (2011) Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 124-136. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009121311>
- [38] Hum, J.M., O'Bryan, L.M., Tatiparthi, A.K., Cass, T.A., Clinkenbeard, E.L., Cramer, M.S., Bhaskaran, M., Johnson, R.L., Wilson, J.M., Smith, R.C. and White, K.E. (2017) Chronic Hyperphosphatemia and Vascular Calcification Are Reduced by Stable Delivery of Soluble Klotho. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1162-1174. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015111266>
- [39] Ikushima, M., Rakugi, H., Ishikawa, K., Maekawa, Y., Yamamoto, K., Ohta, J., Chihara, Y., Kida, I. and Ogihara, T. (2006) Anti-Apoptotic and Anti-Senescence Effects of Klotho on Vascular Endothelial Cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **339**, 827-832. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.094>
- [40] Utsugi, T., Ohno, T., Ohyama, Y., Uchiyama, T., Saito, Y., Matsumura, Y., Aizawa, H., Itoh, H., Kurabayashi, M., Kawazu, S., Tomono, S., Oka, Y., Suga, T., Kuro-o, M., Nabeshima, Y. and Nagai, R. (2000) Decreased Insulin Production and Increased Insulin Sensitivity in the Klotho Mutant Mouse, a Novel Animal Model for Human Aging. *Metabolism*, **49**, 1118-1123. <https://doi.org/10.1053/meta.2000.8606>
- [41] Mori, Y., Kosaki, A., Kishimoto, N., Kimura, T., Iida, K., Fukui, M., Nakajima, F., Nagahara, M., Urakami, M., Iwasaka, T. and Matsubara, H. (2009) Increased Plasma S100A12 (EN-RAGE) Levels in Hemodialysis Patients with Atherosclerosis. *American Journal of Nephrology*, **29**, 18-24. <https://doi.org/10.1159/000148646>
- [42] Gawdzik, J., Mathew, L., Kim, G., Puri, T.S. and Hofmann Bowman, M.A. (2011) Vascular Remodeling and Arterial Calcification Are Directly Mediated by S100A12 (EN-RAGE) in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, **33**, 250-259. <https://doi.org/10.1159/000324693>
- [43] Nakahara, T., Dweck, M.R., Narula, N., *et al.* (2017) Coronary Artery Calcification: From Mechanism to Molecular Imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **10**, 582-593. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.03.005>
- [44] Wang, Y., Osborne, M.T., Tung, B., *et al.* (2018) Imaging Cardiovascular Calcification. *Journal of the American Heart Association*, **7**, e008564. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008564>
- [45] Smith, E.R., Hewitson, T.D. and Holt, S.G. (2019) Diagnostic Tests for Vascular Calcification. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **26**, 445-463. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.07.001>
- [46] Lopez, I., Mendoza, F.J., Aguilera-Tejero, E., *et al.* (2008) The Effect of Calcitriol, Paricalcitol, and a Calcimimetic on Extraosseous Calcifications in Uremic Rats. *Kidney International*, **73**, 300-307. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002675>
- [47] Cozzolino, M., Staniforth, M.E., Liapis, H., *et al.* (2003) Sevelamer Hydrochloride Attenuates Kidney and Cardiovascular Calcifications in Long-Term Experimental Uremia. *Kidney International*, **64**, 1653-1661. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00284.x>
- [48] Lau, W.L., Leaf, E.M., Hu, M.C., *et al.* (2012) Vitamin D Receptor Agonists Increase Klotho and Osteopontin While Decreasing Aortic Calcification in Mice with Chronic Kidney Disease Fed a High Phosphate Diet. *Kidney International*, **82**, 1261-1270. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.322>
- [49] Oca, A., Guerrero, F., Martinez-Moreno, J.M., *et al.* (2014) Magnesium Inhibits Wnt/ β -Catenin Activity and Reverses the Osteogenic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells. *PLOS ONE*, **9**, e89525. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089525>
- [50] Sakaguchi, Y., Hamano, T., Obi, Y., *et al.* (2019) A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD. *JASN*, **30**, 1073-1085. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018111150>