

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.10.040

慢性肾脏病 - 矿物质和骨代谢紊乱导致血管钙化的分子机制研究进展*

施晴波 端颖 邱郁梅 徐静 何伟春[△]

(南京医科大学第二附属医院 江苏 南京 210003)

摘要:慢性肾脏病 - 矿物质和骨代谢紊乱(CKD-MBD)所导致的血管钙化是增加 CKD 患者发生心血管事件的独立危险因素。钙磷平衡的破坏、氧化应激的增加、钙化抑制剂的丢失、RANKL 表达的增加等均被认为与 CKD 患者血管钙化的发生有关。此外,受损的骨质能够进一步扰乱血清钙磷和甲状旁腺激素水平,从而促进 CKD 患者发生血管钙化。磷结合剂和双膦酸盐类药物是目前治疗 CKD-MBD 所致的血管钙化是治疗的常用方法,可以改善骨质疏松以及血管钙化。本文就近年来 CKD-MBD 血管钙化发生机制的研究进展进行了综述。

关键词:慢性肾脏病 - 矿物质和骨代谢紊乱;血管钙化;骨质疏松;Runx2;RANKL

中图分类号:R692.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)10-1996-05

Research Progress of Molecular Mechanisms of Vascular Calcification in CKD-MBD*

SHI Qing-bo, DUAN Ying, QIU Yu-mei, XU Jing, HE Wei-chun[△]

(The 2nd Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210003, China)

ABSTRACT: Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)-induced vascular calcification has been proved to be an independent risk factor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease (CKD). Impaired calcium and phosphate homeostasis, increased oxidative stress, loss of calcification inhibitors and increased expression of RANKL are related to the vascular calcification in CKD. Additionally, impaired bone may be implicated in the pathogenesis of vascular calcification through perturbing serum calcium/phosphate and parathyroid hormone, thus contributing to increased vascular calcification in CKD. Therapeutic approaches for CKD, such as phosphate binders and bisphosphonates, have been shown to ameliorate bone loss as well as vascular calcification. This article reviews recent progress of the pathogenesis of vascular calcification in CKD-MBD.

Key words: CKD-MBD; Vascular calcification; Bone loss; Runx2; RANKL

Chinese Library Classification(CLC): R692.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)10-1996-05

前言

慢性肾脏病中合并存在的血管钙化与骨代谢障碍已经被 KDIGO(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)定义为慢性肾脏病 - 矿物质和骨代谢紊乱(CKD-MBD),其涵盖了进行性肾脏疾病中所出现的一系列异常症状,包括血清钙、磷、甲状旁腺激素(PTH)和维生素 D 水平的变化,骨转化、矿化、骨量、骨线性生长或骨强度异常以及软组织和动脉病理性钙化三个方面^[1]。其中,CKD-MBD 导致的血管钙化和心血管疾病密切相关,是 CKD 患者心血管事件增加的独立危险因素^[2]。血管钙化可发生在 CKD 阶段,其发生率在 CKD3 期为 25%,CKD4 期为 35%。进入透析后,超过 50%的 CKD 患者存在血管钙化^[3]。现在研究表明血管钙化并不是简单的钙磷被动沉积的过程,而是一个由细胞介导的主动调节过程 -- 血管平滑肌细胞(VSMC)经历

分子改变和骨形成的表型转化。在 CKD 的患者和动物模型中,骨量减少和血管钙化增加这两个相反的过程是同时发生的,表明在组织特异性的微环境中,骨和血管的矿化受不同的内在信号所调控^[4]。目前,导致血管钙化的确切机制以及骨代谢异常对血管钙化的作用尚未阐明。本文综述了机体尿毒症因素和骨代谢紊乱在 CKD 血管钙化发病机制中的作用。

1 慢性肾脏病血管钙化的特点

血管钙化根据不同的病理变化可分为内膜钙化和中层钙化,CKD 患者最常见的钙化类型是中层钙化,也称为 Monckeberg 钙化。其主要特点是在无炎性细胞浸润及脂质沉积的环境中,动脉中膜的弹力层出现线性沉积的羟基磷灰石晶体钙。在透析患者中,中层钙化和血透持续时间及钙磷代谢紊乱密切相关^[5]。中层钙化常导致动脉硬化和血管顺应性的降低,损害血管

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(31571169)

作者简介:施晴波(1991-),硕士研究生,主要研究方向:慢性肾脏病及其并发症的发生机制与干预措施,
电话:18360866700, E-mail: 570201550@qq.com

[△] 通讯作者:何伟春, E-mail: heweichun@njmu.edu.cn

(收稿日期:2017-04-30 接受日期:2017-05-27)

舒张功能,从而导致心律失常和猝死。

CKD 患者也可发生动脉粥样硬化内膜钙化^[5],内膜钙化斑块的产生和脂质及脂蛋白内膜下沉积有关。脂质及脂蛋白刺激固有免疫和适应性免疫反应,诱导内皮细胞和血管平滑肌细胞表达炎性分子,从而刺激单核细胞/巨噬细胞浸润^[6]。因此,在动脉粥样硬化病变中,炎症、脂质氧化和纤维基质分泌的增加能加速血管钙化,最终会导致动脉粥样硬化斑块破裂。对于有血管钙化的 CKD 患者而言,无论是动脉粥样硬化内膜钙化还是独立于动脉粥样硬化的中层钙化,与无血管钙化的 CKD 患者相比,心血管死亡率均明显升高^[5]。

2 骨质疏松与血管钙化

一项为期 2 年的队列研究显示 CKD 患者血管钙化的发展与骨密度降低呈负相关,并且和骨折的发生率和死亡率密切相关^[7]。一项回顾性分析表明冠状动脉钙化评分与骨密度和头发钙含量呈负相关^[8]。针对 CKD 大鼠模型的研究显示血管钙化和骨皮质的丢失密切相关^[9]。这些研究提示 CKD 中骨细胞和血管细胞的矿化存在着反向调控的分子机制。然而,目前对于这两个系统之间的联系还知之甚少,揭示两者联系机制的研究将为动脉钙化发病机制提供理论基础。

3 CKD 血管钙化的发生机制

CKD 血管钙化的分子机制尚未完全阐明。高磷血症、甲状旁腺功能亢进、氧化应激的增加、钙化抑制剂的减少等都可以导致血管钙化。在分子水平,相关研究已经证实了 Runx 相关转录因子 2(Runx2)是血管钙化必要的调节因子。Runx2 是 Runx 家族中调节成骨细胞分化和软骨细胞成熟的关键转录因子^[10],在正常的血管中不表达,但在 CKD 患者的动脉中表达^[11],提示 Runx2 在 CKD 相关的血管钙化发生中发挥重要作用。在 CKD 中,Runx2 受全身性尿毒症因素所诱导,包括高浓度的钙磷水平、氧化应激的增加、钙化抑制剂等,再通过复杂的信号级联对钙化过程的多个层面进行调控。

3.1 骨转化和甲状旁腺激素的改变

骨骼作为钙和磷酸盐的主要储备区对维持机体的矿物质平衡至关重要。矿物质代谢受损能增加心血管死亡风险。甲状旁腺功能亢进引起的骨源性磷释放和肾单位受损所致的磷排泄障碍,导致 CKD 患者严重的高磷血症。高浓度血磷进一步刺激甲状旁腺激素(PTH)的分泌,形成恶性循环。目前研究表明 PTH 是一个多系统的尿毒症毒素,其水平的增高与血透患者的血管钙化有关。尿毒症血清对血管平滑肌细胞钙化的影响与血清 PTH 水平呈正相关^[12]。因此,CKD 患者受损的骨矿化可能通过调节 PTH 浓度和破坏钙磷稳态,最终导致系统性矿物质代谢紊乱,促进血管钙化的发展。高磷血症也会导致 FGF23 升高,在其辅助因子 Klotho 蛋白协助下抑制肾脏对磷酸盐的重吸收,促进尿磷排泄。但到了 CKD 终末期,随着残存肾单位的进一步损失及肾脏 Klotho 表达减少,FGF23 无法实现对血磷的有效调节,导致血磷增高,加重血管钙化。

CKD 患者骨代谢的受损包括高转化型骨病和基于骨重塑的动力缺失性骨病。动力缺失性骨病中,由于骨形成率低不能增加钙负荷。近年来,接受维持性血液透析的 ESRD 患者动力

缺失性骨病发生率明显升高,与透析治疗过程中过多使用含钙的磷结合剂、骨化三醇,或应用高钙透析液过度抑制 PTH 有关。在 CKD 小鼠模型中,骨形成率的减少与高磷血症和血管钙化有关,通过 BMP-7 治疗可增强骨磷酸盐沉积,从而降低血磷水平和抑制血管钙化^[13]。高转化型骨病是 CKD 患者骨代谢障碍的最常见形式,主要表现为应对血清高水平 PTH 而加速骨重塑。PTH 通过增加成骨细胞产生的核因子- κ B 受体活化因子配体(RANKL)促进破骨细胞形成来激活骨重吸收。RANKL 是破骨细胞生成的主调节因子。CKD 中 PTH 促进的骨重建导致骨源性血清磷和钙的释放增加,通过双膦酸盐或 RANKL 抗体抑制骨重吸收能阻止血管钙化^[14],表明高转化型骨病与血管钙化发展相关。

3.2 钙磷水平的升高

高浓度的钙磷乘积是血管钙化的主要危险因素,但钙磷乘积的水平主要取决于血磷浓度而非血钙,表明高磷血症在血管钙化中的重要作用。Linefsky^[15]等对 6814 例不伴有心血管疾病人群的研究表明血磷水平升高与主动脉瓣钙化的患病率显著增高相关。甚至在正常范围内,相对较高的血磷水平已被证实和心血管事件和死亡风险的增加相关^[16]。高磷血症刺激内皮细胞释放能减少 annexin II 分泌的内皮细胞膜微粒,从而增加活性氧的产生,增强炎症反应,导致内皮细胞凋亡。CKD 中,高磷血症和高钙血症等矿物质代谢的异常,促进 VSMC 成骨反应的进程,从而导致动脉钙化^[17]。Li^[18]等证实高磷诱导血管平滑肌细胞钙化是通过激活 III 型钠-磷协同转运蛋白(type III sodium-dependent phosphate co-transporter),通过上调 Runx2 的表达实现,且上调 Runx2 能充分诱导 VSMC 钙化。因此,高磷和高钙诱导 VSMC 中 Runx2 的上调能促进血管钙化。

3.3 氧化应激的增加

越来越多的证据表明 CKD 患者中存在氧化应激的增加。Koleganova^[19]等发现 CKD 患者主动脉钙化区域 4-羟基壬烯酸(4-HNE)和其它氧化应激相关标志物水平的升高,4-HNE 是氧化应激和脂质过氧化反应的主要产物之一,而体内外实验均表明氧化应激增强与 CKD 血管钙化发展密切相关。一项前瞻性研究显示^[20]全身氧化应激的增加与绝经后妇女髋部骨折的风险增加有关,进一步证明体内氧化应激与骨密度存在负相关。四甲基吡啶是一种抗氧化剂,在尿毒症动物模型中能抑制血管钙化的进展,这表明尿毒症诱导的氧化应激可促进 CKD 血管钙化的发展,而调控氧化应激也是预防血管钙化的重要途径^[21]。过氧化氢作为细胞渗透性的活性氧参与细胞内信号的调控。Byon^[22]等发现过氧化氢可呈剂量依赖性地促进 VSMC 由收缩型向成骨细胞表型转换,且上调 Runx2 的表达,而抑制由过氧化氢激活的丝氨酸/苏氨酸激酶信号通路可以阻断 Runx2 的表达和血管钙化。NADPH 氧化酶是许多非吞噬细胞生成 ROS 的主要酶体。NADPH 氧化酶通过局部调节细胞分化和炎症相关基因的表达参与血管钙化。Martin^[23]等发现糖尿病小鼠主动脉 NADPH 氧化酶活性明显高于正常对照小鼠,通过上调 Runx2 表达诱导血管平滑肌细胞钙化。Muteliefu^[24]等发现硫酸吡啶酚可通过上调 NADPH 氧化酶 4(Nox4)刺激人主动脉平滑肌细胞(HASMCs)中 ROS 的产生,并诱导 HASMCs 中的成骨细胞特异性蛋白如碱性磷酸酶(ALP)和骨桥蛋白(OPN)的表达。

而用 siRNA 敲除 NADPH 氧化酶 4 后可以抑制其诱导产生 ROS 和 ALP 及 OPN mRNA 的表达,提示 NADPH 氧化酶经调控 VSMC 向成骨样细胞分化过程参与血管钙化。氧化应激通过上调 Runx2 表达诱导 VSMC 钙化,这是通过抑制 Runx2 泛素化来增加 Runx2 的转录活性,从而激活 Akt/FOXO1/3 信号轴来调控的。

3.4 钙化抑制剂的减少

CKD 患者钙磷水平的增加,血清中钙化抑制剂包括胎球蛋白 A 和焦磷酸的相应减少,可能导致血管钙化的增加。胎球蛋白 A 和焦磷酸的作用可能与其对钙磷代谢的调节直接相关。血清胎球蛋白 A 是一种主要由肝细胞分泌入血的多功能糖蛋白,能与钙结合形成稳定的胶体钙蛋白颗粒,是一种很强的钙磷沉积抑制剂,对异位钙化有较强抑制作用。研究表明胎球蛋白 A 在血管钙化主动调节过程中占钙磷沉积抑制作用的 50% 以上^[25]。胎球蛋白 A 可以被 VSMC 摄取,通过基质小泡的释放分泌从而抑制基质小泡引起的磷酸钙成核,而磷酸钙成核能导致血管钙化的发生。在一个横断面研究中,与对照组相比,较低的血清胎球蛋白 A 水平与绝经后妇女骨密度下降有关^[26]。对 CKD 患者而言,增加胎球蛋白 A 可以防止骨量的丢失和抑制血管钙化^[26]。Mattinzoli D^[27]等的研究表明胎球蛋白 A 也可由成骨细胞分泌,并首次证实 FGF23 可以调节成骨细胞分泌胎球蛋白 A。因为 FGF23 和胎球蛋白 A 在骨和心血管病理上都发挥着重要作用,这无疑为 CKD-MBD 患者的治疗提供了一个新的研究方向。

目前临床研究表明 CKD 患者血浆焦磷酸盐的含量与血管钙化程度呈负相关,且不受透析、炎症及营养状态的影响^[28],这表明焦磷酸盐在 CKD 血管钙化中的作用。焦磷酸盐可作为一种生物螯合剂,通过化学黏附作用结合于羟磷灰石结晶的表面抑制羟磷灰石结晶的生长,进而抑制钙结节的产生。焦磷酸盐的环境能防止高磷诱导的成骨细胞分化和血管平滑肌细胞钙化,可能是通过减少羟磷灰石结晶的形成而实现的。间歇性腹腔注射外源性焦磷酸钠可显著降低尿毒症大鼠血管钙化的发生率和钙化程度^[29]。双磷酸盐作为一种人工合成的焦磷酸盐类似物,在体内与骨中的羟基磷灰石相结合,且可在骨表面长期保留,能在破骨细胞进行骨吸收活动时被其摄取,并能通过抑制细胞重要代谢途径而抑制破骨细胞的功能,从而减少骨量的丢失^[30]。因此,双磷酸盐、焦磷酸酯的非水解类似物被广泛应用于治疗血管钙化和骨质疏松症。

3.5 RANKL 表达的增加

在骨代谢微环境中,成骨细胞可表达骨保护素(OPG)及 RANKL。RANK 由破骨细胞表达,其作为 RANKL 发挥促破骨细胞分化作用的唯一受体,通过在破骨细胞及其祖细胞表面与 RANKL 结合,直接刺激破骨细胞分化、成熟以及抑制破骨细胞凋亡。Darnay^[31]等发现剔除 RANK 基因的小鼠由于缺乏破骨细胞表现为严重骨硬化,表明 RANKL/RANK 对破骨细胞分化起着正性调节作用。OPG 是一种分泌性糖蛋白,可作为受体阻断 RANKL 与 RANK 结合,从而抑制破骨细胞分化成熟,促进其凋亡,减慢骨吸收过程。在老年血透患者中,血清 OPG 与 PTH 和血磷水平呈正相关,与胎球蛋白 A 水平呈负相关^[32]。在 CKD5 期患者中,高水平的血清 OPG 与 RANKL 和 PTH 呈正

相关,与骨吸收标志物 TRAP5b 呈负相关^[33]。这些临床研究证实了血清 RANKL 和它的假性受体 OPG,与 CKD 血管钙化呈正相关。RANKL 和 OPG 在调控 CKD 血管钙化中的作用机制仍是未知的。然而,目前积累的数据已经表明这个关键破骨细胞调节系统与心血管病理学之间存在关联。第一个支持 OPG 在血管钙化与骨质疏松的联系中的作用的证据源于使用 OPG 基因敲除小鼠。Bucay^[34]等的研究表明 OPG 缺乏的小鼠可出现血管钙化、骨密度下降和骨折风险的升高。而重组 OPG 治疗能显著降低 OPG 基因缺乏小鼠的血管钙化^[35]。Rinotas^[36]等的研究表明 RANKL 转基因小鼠中,RANKL 的表达增加可导致骨质疏松和软组织钙化。Morony^[37]等也证实过表达 RANKL 能加重转基因小鼠的血管钙化,而在这些转基因小鼠使用 RANKL 抗体-地诺单抗(denosumab),可有效降低骨质疏松症和动脉钙化。Denosumab 是一种完全人重组单克隆抗体,可作为 OPG 类似物直接抑制 RANKL。在临床研究中,denosumab 能有效增加患有骨质疏松症的绝经后妇女的骨密度,降低骨折风险,减轻主动脉钙化评分(AC) < 6 患者的血管钙化,但对于 AC ≥ 6 (严重)的患者,则能加重血管钙化^[38]。动物实验表明对于注入人 RANKL 基因的小鼠,denosumab 能有效减轻其主动脉壁的动脉钙化^[37]。Denosumab 对患者血管钙化的保护作用仍需要更多的实验研究去阐明,也需要更多研究来了解 RANKL/OPG 在调节骨形成和血管钙化方面的不同分子机制。

VSMC 中,升高的 Runx2 通过直接结合 RANKL 启动子区域诱导 RANKL 的表达^[39],进而加强 VSMC 钙化。在骨髓巨噬细胞和 VSMC 的共培养中,RANKL 也被发现通过增加巨噬细胞促钙化因子的表达间接促进 VSMC 钙化。在动脉粥样硬化病变中,VSMC 钙化和血管破骨细胞之间存在正相关^[40],与像骨代谢中的作用一样,RANKL 也可通过作用于破骨细胞来调控血管钙化。研究显示抗骨吸收的双磷酸盐类药物也抑制血管钙化。RANKL 调控 CKD 血管钙化的精确作用仍需要进一步的研究以确定。

4 CKD 血管钙化的治疗方法

目前,CKD 血管钙化的治疗方法主要包括磷结合剂,钙敏受体激动剂和焦磷酸类似物。虽然这些药物的疗效不一致,但相关研究已经发现了其有益效果。

4.1 磷结合剂

高磷血症是引起血管钙化的主要因素之一,因此控制血磷水平很重要。司维拉姆是第一个在市场上被推广治疗 CKD 患者高磷血症的非钙含铝磷结合剂。长期随访研究表明司维拉姆可降低维持性血液透析患者血清钙和磷的水平,这与血管钙化抑制剂 Klotho 的表达增加有关^[41]。动物实验也证实司维拉姆能抑制内膜和中层钙化,这和减少氧化损伤有关^[42,43]。碳酸镧是一种不含钙的磷结合剂,主要通过肝脏排泄,在 CKD 患者蓄积的风险较小。体外研究表明碳酸镧能直接抑制高磷诱导的血管平滑肌细胞钙化^[44]。研究显示相比于碳酸钙,碳酸镧对抑制血液透析患者冠状动脉钙化的进展更有效^[45]。含镁的磷结合剂由于其便宜的价格和较小的胃肠道副作用也被人们关注。镁可以抑制磷酸钙结晶形成,缓解高磷诱导的血管钙化。Yusuke Sakaguchi^[46]等对 109 名非透析 CKD 患者的研究显示冠状动脉钙

化密度随着血清镁水平的降低而增加。Tzanakis^[47]等对 59 名血透患者行 12 个月的含镁磷结合剂或含钙磷结合剂治疗后,结果显示含镁磷结合剂治疗组有动脉钙化消退的迹象。但具体的安全使用剂量仍需进一步研究确定,因为过高血清镁水平也是有害的。枸橼酸铁剂作为一种新型的磷结合剂,不仅有降磷作用,而且可以改善 CKD-MBD 患者的贫血症状。且有临床研究表明口服的枸橼酸铁剂与静脉注射铁相比,并不会增加血透患者的氧化应激水平^[48]。这为临床治疗提供了一个新的方案。

4.2 钙敏受体激动剂

钙敏受体激动剂是一种受体结合跨膜蛋白,具有非特异结合模拟钙结构化合物的特点。能模仿甚至增强细胞外钙离子对甲状旁腺细胞的作用。在细胞培养中,通过抑制钙敏感受体导致其失去功能可以加速血管平滑肌的钙化^[49]。相反地,高钙诱导的血管平滑肌细胞钙化能被钙敏受体激动剂 R-568 抑制^[49]。同样,钙敏受体激动剂 R-568 或 AMG641 可以抑制人血管平滑肌细胞钙化,这和钙敏感受体表达增加有关^[50]。西那卡塞是临床上常用的钙敏受体激动剂,长期服用西那卡塞,可抑制血液透析患者腹主动脉钙化的进展,通过调节钙磷水平可以降低血液透析患者的心血管事件和死亡率^[51]。但目前有研究显示增加西那卡塞的治疗剂量与 QT 间期显著延长有关,有导致室性心律失常与猝死的风险^[52]。

4.3 焦磷酸类似物

双膦酸盐类药物作为焦磷酸类似物,通过与羟基磷灰石结合,阻断破骨细胞活化,从而抑制骨重吸收^[37],是治疗骨质疏松最常用的药物。但这些药物在 CKD 患者中的使用是有限制的,因为双膦酸盐都是通过肾脏排泄的,这可能导致 CKD 患者肾脏不良事件的增加。因此,对于 eGFR 小于 35 mL/min/1.7 m² 的患者并不推荐使用^[37]。双膦酸盐类药物在人和动物实验中发现可抑制动脉钙化,其抑制血管钙化的机制尚不完全清楚。在动物研究中,双膦酸盐类药物能有效预防血管钙化^[53,54],但人类研究中的结果却是多元化的。一个对 CKD 3-4 期女性患者的回顾性队列研究表明^[55],双膦酸盐类药物虽然和全因死亡率的风险降低有关,但不能降低心血管事件的风险。伊班膦酸钠无法改善患有骨质疏松老年妇女的主动脉钙化^[56],阿仑膦酸钠并不能延缓 CKD3-4 期患者血管钙化的进展^[57]。因此,双膦酸盐治疗 CKD 患者血管钙化的效果是不一致的,仍需要更多的研究来了解双膦酸盐类药物调控血管钙化的机制。

5 结论

CKD-MBD 是一个重要的临床问题,CKD 患者血管钙化的发展与骨密度降低呈负相关,并且和骨折的发生率和死亡率密切相关。血管钙化的严重程度可预测 CKD 患者心血管疾病的死亡率。高磷血症、甲状旁腺功能亢进、FGF23 的增高和氧化应激都能促进骨质疏松和血管钙化。CKD 中骨代谢的紊乱可扰乱血清钙磷水平和 PTH 信号,参与血管钙化的发病。此外,钙磷抑制因子如胎球蛋白-A 和焦磷酸盐的减少进一步增强了血管钙化。在 VSMC 中,一些因素如高钙磷水平和氧化应激,可使 Runx2 表达上调,诱导成骨分化和钙化。RANKL 是破骨细胞的关键调节因子,Runx2 能诱导血清 RANKL 的表达。抗骨吸收的双膦酸盐类药物与 RANKL 抗体能抑制骨质疏松和

血管钙化,提示 RANKL 是血管钙化新的调节因子。

参考文献(References)

- [1] Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: core curriculum 2011[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(6): 1022-1036
- [2] Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors[J]. Curr Hypertens Rep, 2012, 14(3): 228-237
- [3] Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall [J]. Kidney Int, 2017, 91(4): 808-817
- [4] Goodman WG, London G, Amann K, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(3): 572-579
- [5] London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(9): 1731-1740
- [6] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. Nature, 2011, 473 (7347): 317-325
- [7] Rodriguez-Garcia M, Gomez-Alonso C, Naves-Díaz M, et al. Vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(1): 239-246
- [8] Lee SH, Park SJ, Kim KN, et al. Coronary Calcification Is Reversely Related with Bone and Hair Calcium: The Relationship among Different Calcium Pools in Body[J]. J Bone Metab, 2016, 23(4): 191-197
- [9] De Schutter TM, Neven E, Persy VP, et al. Vascular calcification is associated with cortical bone loss in chronic renal failure rats with and without ovariectomy: the calcification paradox [J]. Am J Nephrol, 2011, 34(4): 356-366
- [10] Byon CH, Javed A, Dai Q, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (22): 15319-15327
- [11] Estepa JC, Aguilera-Tejero E, Lopez I, et al. Effect of phosphate on parathyroid hormone secretion in vivo[J]. J Bone Miner Res, 1999, 14 (11): 1848-1854
- [12] Lee SA, Lee MJ, Ryu GW, et al. Low serum intact parathyroid hormone level is an independent risk factor for overall mortality and major adverse cardiac and cerebrovascular events in incident dialysis patients[J]. Osteoporos Int, 2016, 27(9): 2717-2726
- [13] Elmariah S, Delaney JA, O'Brien KD, et al. Bisphosphonate use and prevalence of valvular and vascular calcification in women MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(21): 1752-1759
- [14] Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neill WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients [J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(8): 2495-2500
- [15] Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M, et al. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 331-337
- [16] Sun Y, Byon CH, Yuan K, et al. Smooth muscle cell-specific runx2 deficiency inhibits vascular calcification [J]. Circ Res, 2012, 111(5): 543-552
- [17] Hou YC, Liu WC, Zheng CM, et al. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification [J]. Biomed Res Int, 2017, 10 [Epub ahead of print]

- [18] Turtle KR, Short RA. Longitudinal relationships among coronary artery calcification, serum phosphorus, and kidney function[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(12): 1968-1973
- [19] Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. Arterial calcification in patients with chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(8): 2488-2496
- [20] Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2857-2867
- [21] Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, et al. The antioxidant tempol ameliorates arterial medial calcification in uremic rats: important role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease[J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2): 474-485
- [22] Byon CH, Javed A, Dai Q, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling [J]. J Biol Chem, 2008, 283 (22): 15319-15327
- [23] San Martin A, Du P, Dikalova A, et al. Reactive oxygen species-selective regulation of aortic inflammatory gene expression in Type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(5): H2073-82
- [24] Muteliefu G, Enomoto A, Jiang P, et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24 (7): 2051-2058
- [25] Chinke T, Amendt C, Trindl A, et al. The serum protein alpha2-HS glycoprotein/fetuin inhibits formation in vitro and in mineralizing calvaria cells: a possible role in mineralization and calcium homeostasis [J]. J Biol Chem, 1996, 271(6): 20789-20796
- [26] Sage AP, Lu J, Tintut Y, et al. Hyperphosphatemia-induced nanocrystals upregulate the expression of bone morphogenetic protein-2 and osteopontin genes in mouse smooth muscle cells in vitro[J]. Kidney international, 2011, 79(4): 414-422
- [27] Mattinzoli D, Rastaldi MP, Ikehata M, et al. FGF23-regulated production of Fetuin-A (AHSG) in osteocytes[J]. Bone, 2016, 83: 35-47
- [28] O'Neill WC, Sigrist MK, McIntyre CW. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(1): 187-191
- [29] O'Neill WC, Lomashvili KA, Malluche HH, et al. Treatment with pyrophosphate inhibits uremic vascular calcification [J]. Kidney Int, 2011, 79(5): 512-517
- [30] Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years [J]. Bone, 2011, 49 (1): 2-19
- [31] Darnay BG, Haridas V, Moore PA, et al. Characterization of the intracellular domain of receptor activator of NF-kappaB(RANK). Interaction with tumor necrosis factor receptor-associated factors and activation of NF-kappaB and c-Jun N-terminal kinase [J]. J Biol Chem, 1998, 273(32): 20551-20555
- [32] Lomashvili KA, Narisawa S, Millan JL, et al. Vascular calcification is dependent on plasma levels of pyrophosphate[J]. Kidney Int, 2014, 85 (6): 1351-1356
- [33] Montanez-Barragan A, Gomez-Barrera I, Sanchez-Nino MD, et al. Osteoprotegerin and kidney disease [J]. J Nephrol, 2014, 27 (6): 607-617
- [34] Walsh MC, Choi Y. Biology of the TRANCE axis [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(3-4): 251-263
- [35] Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification [J]. Genes Dev, 1998, 12(9): 1260-1268
- [36] Osako MK, Nakagami H, Shimamura M, et al. Cross-talk of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand signaling with renin-angiotensin system in vascular calcification [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(6): 1287-1296
- [37] Beata Znorko, Ewa Oksztulska-Kolanek, Pawlak K, et al. Does the OPG/RANKL system contribute to the bone-vascular axis in chronic kidney disease? A systematic review Advances in Medical Sciences [J]. Adv Med Sci, 2017, 61(1): 52-64
- [38] Rinotas V, Niti A, Dacquin R, et al. Novel genetic models of osteoporosis by overexpression of human RANKL in transgenic mice [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(5): 1158-1169
- [39] Yang S, Feskanich D, Willett WC, et al. Association between global biomarkers of oxidative stress and hip fracture in postmenopausal women: a prospective study [J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(12): 2577-2583
- [40] Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(8): 3144-3149
- [41] Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, et al. RANKL enhances macrophage paracrine pro-calcific activity in high phosphate-treated smooth muscle cells: dependence on IL-6 and TNF-alpha [J]. J Vasc Res, 2012, 49(6): 510-521
- [42] Lin HH, Liou HH, Wu MS, et al. Long-term sevelamer treatment lowers serum fibroblast growth factor 23 accompanied with increasing serum Klotho levels in chronic haemodialysis patients [J]. Nephrology (Carlton), 2014, 19(11): 672-678
- [43] Tokumoto M, Mizobuchi M, Finch JL, et al. Blockage of the renin-angiotensin system attenuates mortality but not vascular calcification in uremic rats: sevelamer carbonate prevents vascular calcification[J]. Am J Nephrol, 2009, 29(6): 582-591
- [44] Nikolov IG, Joki N, Nguyen-Khoa T, et al. Lanthanum carbonate, like sevelamer-HCl, retards the progression of vascular calcification and atherosclerosis in uremic apolipoprotein E-deficient mice [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(2): 505-513
- [45] Ciceri P, Elli F, Brenna I, et al. Lanthanum prevents high phosphate-induced vascular calcification by preserving vascular smooth muscle lineage markers[J]. Calcif Tissue Int, 2003, 92(6): 521-530
- [46] Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Effects of Magnesium on the Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease: Time for Intervention Studies[J]. Nutrients, 2017, 9(2)
- [47] Tzanakis IP, Stamataki EE, Papadaki AN, et al. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: A pilot study[J]. Int Urol Nephrol, 2014, 46(11): 2199-2205
- [48] Tanaka M, Miyamura S, Imafuku T, et al. Effect of a Ferric Citrate Formulation, a Phosphate Binder, on Oxidative Stress in Chronic Kidney Diseases-Mineral and Bone Disorder Patients Receiving Hemodialysis: A Pilot Study [J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39 (6): 1000-1006

- independent prognostic factor in severe preeclampsia: a matched cohort study[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 5(23): 7-8
- [12] Jayaram P, Mohan M, Lindow S, et al. Postpartum Acute Colonic Pseudo-Obstruction (Ogilvie's Syndrome): A systematic review of case reports and case series [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 2(214): 145-149
- [13] Wen SW, Tan H, Retnakaran R, et al. Pre-gravid predictors of new onset hypertension in pregnancy - Results from a pre-conception cohort study in China [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 12(214): 140-144
- [14] Garmendia ML, Zamudio C, Araya M, et al. Association between prepregnancy obesity and metabolic risk in Chilean premenopausal women 10 y postpartum[J]. *Nutrition*, 2017, 38(8): 20-27
- [15] Patel AB, Prakash AA, Raynes-Greenow C, et al. Description of inter-institutional referrals after admission for labor and delivery: a prospective population based cohort study in rural Maharashtra, India [J]. *BMC Health Serv Res*, 2017, 17(1): 360
- [16] Salimi S, Mohammadpour-Gharehbagh A, Rezaei M, et al. The MDM2 promoter T309G polymorphism was associated with preeclampsia susceptibility [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 5(15): 941-943
- [17] Girchenko P, Lahti J, Czamara D, et al. Associations between maternal risk factors of adverse pregnancy and birth outcomes and the offspring epigenetic clock of gestational age at birth[J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 8(9): 49
- [18] Keepanasseril A, Yadav BK, Maurya DK. Antenatal risk factors associated with need of postpartum antihypertensives in women with preeclampsia in South India: Case control study[J]. *Pregnancy Hypertens*, 2017, 5(8): 42-45
- [19] Ayorinde AA, Bhattacharya S. Inherited predisposition to preeclampsia: Analysis of the Aberdeen intergenerational cohort [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2017, 4(8): 37-41
- [20] Dale AG, Holbrook BD, Sobel L, et al. Hyperparathyroidism in Pregnancy Leading to Pancreatitis and Preeclampsia with Severe Features [J]. *Case Rep Obstet Gynecol*, 2017, 20(17): 6061313
- [21] Wang C, Geng H, Liu W, et al. Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18): e6696
- [22] Verlohren S, Perschel FH, Thilaganathan B, et al. Angiogenic Markers and Cardiovascular Indices in the Prediction of Hypertensive Disorders of Pregnancy[J]. *Hypertension*, 2017, 69(6): 1192-1197
- [23] Spiel M, Salahuddin S, Pernicone E, et al. Placental soluble fms-like tyrosine kinase expression in small for gestational age infants and risk for adverse outcomes[J]. *Placenta*, 2017, 55(52): 10-16
- [24] Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: An Underutilized Window of Opportunity to Improve Long-term Maternal and Infant Health-An Appeal for Continuous Family Care and Interdisciplinary Communication[J]. *Front Pediatr*, 2017, 13(5): 69
- [25] Alma LJ, Bokslag A, Maas AHM, et al. Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2017, 4(2): 88-98
- [26] Salimi S, Farajian-Mashhadi F, Tabatabaei E, et al. Estrogen receptor alpha XbaI GG genotype was associated with severe preeclampsia[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(3): 220-224
- [27] US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for Preeclampsia: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *JAMA*, 2017, 317(16): 1661-1667
- [28] Shen M, Smith GN, Rodger M, et al. Comparison of risk factors and outcomes of gestational hypertension and pre-eclampsia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175914
- [29] Bambrana V, Dayanand CD, Kotur P. Relationship Between Xanthine Oxidase, Ischemia Modified Albumin, Nitric Oxide with Antioxidants in Non Pregnants, Pre and Post-delivery of Normal Pregnants and Preeclampsia [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2017, 32(2): 171-178
- [30] Kolialexi A, Tsangaris GT, Sifakis S, et al. Plasma biomarkers for the identification of women at risk for early-onset preeclampsia[J]. *Expert Rev Proteomics*, 2017, 14(3): 269-276

(上接第 2000 页)

- [49] Alam MU, Kirton JP, Wilkinson FL, et al. Calcification is associated with loss of functional calcium-sensing receptor in vascular smooth muscle cells[J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 81(2): 260-268
- [50] Henaut L, Boudot C, Massy ZA, et al. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(2): 256-265
- [51] Nakayama K, Nakao K, Takatori Y, et al. Long-term effect of cinacalcet hydrochloride on abdominal aortic calcification in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2013, 7: 25-33
- [52] Temiz G, Yalcin AU, Mutluay R, et al. Effects of cinacalcet treatment on QT interval in hemodialysis patients [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 6284[Epub ahead of print]
- [53] Cutini PH, Rauschemberger MB, Sandoval MJ, et al. Avascular action of bisphosphonates: In vitro effect of alendronate on the regulation of cellular events involved in vessel pathogenesis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2016, 100: 83-92
- [54] Kranenburg G, Bartstra JW, Weijmans M, et al. Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 106-115
- [55] Hartle JE, Tang X, Kirchner HL, et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(5): 636-644
- [56] Tanko LB, Qin G, Alexandersen P, et al. Effective doses of ibandronate do not influence the 3-year progression of aortic calcification in elderly osteoporotic women [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(2): 184-190
- [57] Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, et al. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 56(1): 57-68