

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.05.037

血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 水平与维持性血液透析患者血管钙化的关系研究*

洪 慧¹ 李 军² 帅 欢¹ 周 芳¹ 张 林^{3Δ}

(1 湖南中医药高等专科学校附属第一医院 / 湖南省直中医医院肾内科 湖南 株洲 412000;

2 中南大学湘雅二医院肾内科 湖南 长沙 410011; 3 湖南师范大学附属长沙医院肾内科 湖南 长沙 410006)

摘要 目的:探讨血清骨硬化蛋白(Sclerostin)、骨桥蛋白(OPN)、Klotho 蛋白、骨形态发生蛋白 7(BMP-7)水平与维持性血液透析患者血管钙化的关系。**方法:**选取 2018 年 4 月~2020 年 4 月期间我院收治的 109 例维持性血液透析患者,经 CT 检查患者的血管钙化情况分为钙化组(48 例)和非钙化组(61 例),另选同期在我院进行体检的健康志愿者 50 例为对照组,对各组血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 水平进行检测对比。分析维持性血液透析患者血管钙化的影响因素。**结果:**钙化组、非钙化组血清 Sclerostin、OPN 水平高于对照组且钙化组以上指标水平高于非钙化组($P<0.05$),钙化组、非钙化组血清 Klotho 蛋白、BMP-7 水平低于对照组且钙化组以上指标水平低于非钙化组($P<0.05$)。经单因素分析显示,维持性血液透析患者血管钙化与血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 有关($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析显示,血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 是维持性血液透析患者血管钙化发生的影响因素($P<0.05$)。**结论:**维持性血液透析患者通常伴随着血清 Sclerostin、OPN 水平升高,Klotho 蛋白、BMP-7 水平降低,且血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 是其血管钙化的影响因素,临床工作中应结合以上因素对此类患者进行针对性干预,预防其血管钙化的发生。

关键词:维持性血液透析;血管钙化;骨硬化蛋白;骨桥蛋白;Klotho 蛋白;骨形态发生蛋白 7

中图分类号:R459.5;R692 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)05-972-05

The Relationship between Serum Levels of Sclerostin, Osteopontin, Klotho and Bone Morphogenetic Protein 7 and Vascular Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients*

HONG Hui¹, LI Jun², SHUAI Huan¹, ZHOU Fang¹, ZHANG Lin^{3Δ}

(1 Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine/Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan, 412000, China; 2 Department of Nephrology, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410011, China; 3 Department of Nephrology, Changsha Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha, Hunan, 410006, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum levels of osteosclerostin (Sclerostin), osteopontin (OPN), Klotho protein, bone morphogenetic protein (BMP)-7 and vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. **Methods:** 109 cases of maintenance hemodialysis patients treated in our hospital from April 2018 to April 2020 were selected, the calcification of the patients was divided into calcification group (48 cases) and non calcification group (61 cases) according to the CT examine, and 50 healthy subjects were selected as the control group. Serum levels of sclerostin, OPN, Klotho protein and BMP-7 were detected and compared in each group. To analyze the influencing factors of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. **Results:** Serum levels of Sclerostin and OPN in calcification group and non calcification group were higher than those in control group and the above indexes in calcification group were higher than those in non-calcification group ($P<0.05$). The levels of serum Klotho protein and BMP-7 in the calcification group and non calcification group were lower than those in the control group, and the levels of above indicators in the calcification group were lower than those in the non calcification group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that vascular calcification in maintenance hemodialysis patients was related to serum Sclerostin, OPN, Klotho protein and BMP-7 ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum Sclerostin, OPN, Klotho protein and BMP-7 were the influencing factors of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients ($P<0.05$). **Conclusion:** Maintenance hemodialysis patients are usually accompanied by increased serum levels of Sclerostin and OPN, decreased levels of Klotho protein and BMP-7, and serum Sclerostin, OPN, Klotho protein and BMP-7 are the influencing factors of their vascular calcification. In clinical work, targeted intervention should be carried out in

* 基金项目:湖南省卫生计生委基金项目(B20180473)

作者简介:洪慧(1985-),女,硕士,副主任医师,从事腹膜透析与血液透析方面的研究,E-mail:honghui1985yiyi@126.com

Δ 通讯作者:张林(1974-),男,博士,副主任医师,从事血液净化方面的研究,E-mail:zhanglin397639438@126.com

(收稿日期:2020-08-28 接受日期:2020-09-24)

combination with the above factors to prevent the occurrence of vascular calcification in such patients.

Key words: Maintenance hemodialysis; Vascular calcification; Sclerostin; Osteopontin; Klotho protein; Bone morphogenetic protein 7

Chinese Library Classification(CLC): R459.5; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)05-972-05

前言

对于慢性肾衰竭患者而言维持性血液透析治疗是目前临床上应用最为广泛的方法,具体是采用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命,延长其生命周期^[1,2]。但是长期的维持性血液透析治疗也会给患者带来一定的负面影响,引起较多的并发症^[3,4]。常见的并发症有患者在维持性血液透析治疗期间出现的营养失衡、水电解质平衡紊乱、睡眠障碍等。根据相关报道显示^[5,6],维持性血液透析患者由于血透的影响心血管系统受到一定程度的损伤,表现为血管壁僵硬性增加,顺应性降低等现象,在临床上称之为血管钙化。血管钙化的发生,进一步增加了患者心血管事件发生的风险,是导致心肌梗死、心肌缺血、心力衰竭、心律失常等事件发生的主要原因之一。因此,探究维持性血液透析治疗的患者血管钙化发生的影响因素和机制,对于预防心血管恶性事件的发生和降低此类患者血管钙化发生率有重要意义^[7,8]。既往的研究表明^[9,10],在维持性血液透析患者体内有多种生物标记蛋白水平如血清骨硬化蛋白(Sclerostin)、骨桥蛋白(OPN)、Klotho蛋白、骨形态发生蛋白7(BMP-7)出现异常表达,而这些标记蛋白均与血管结构功能有一定的关联,但是否参与到维持性血液透析患者的血管钙化还鲜有相关的研究报道^[11]。为此,在本研究中对维持性血液透析患者的血清 Sclerostin、OPN、Klotho蛋白、BMP-7水平进行检测,并分析各标记蛋白与患者血管钙化形成的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年4月~2020年4月期间我院收治的109例维持性血液透析患者为研究对象,纳入标准:①患者经诊断均为慢性肾衰竭患者;②患者精神状态正常,能够配合研究的进行;③患者能够耐受维持性血液透析治疗;④患者知情同意本研究。排除标准:①患者合并其他肾脏功能疾病;②并发全身炎症性疾病患者;③中途自愿退出本研究的患者;④临床资料缺失或不完善的患者。109例患者中男性60例、女性49例,年龄43~71岁,平均年龄(55.67±10.98)岁,吸烟史患者15例,饮酒史患者22例,慢性肾衰竭病程2~8年,平均病程(4.99±2.18)年,经CT检查患者的血管钙化情况分为钙化组:48例、非钙化组61例,另选取同期在我院进行体检的健康志愿者50例为对照组,其中男性27例、女性23例,年龄41~68岁,平均年龄(54.12±10.23)岁,经健康检查各项生命体征指标正常,无肾脏疾病史。患者及志愿者性别构成、年龄对比差异无统计学意义($P>0.05$),可比性佳。研究方案经本院伦理学委员会审查通过。

1.2 实验方法

所有患者入院后及对照组志愿者体检当日采集空腹肘静脉血约4 mL,加入到含有乙二胺四乙酸二钠的抗凝管中,采用NX3型台式多功能高速离心机(德国索福公司)进行离心处理,

转速3000 r/min、离心半径8 cm、离心10 min 分离得到血清样本;采用酶联免疫吸附试验法检测血清 Sclerostin、OPN、Klotho、BMP-7蛋白水平,检测仪器为 Varioskan LUX270 型多功能酶标仪(美国热电公司),试剂盒均购于上海晶抗生物工程有限公司;采用BK400全自动生化分析仪(山东博科医疗器械有限公司)及其配套试剂盒检测血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)水平;操作方法严格按照仪器操作规程、试剂盒说明书要求进行。

1.3 评价方法

收集患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、透析时间、基础疾病史,血脂指标:LDL-C、HDL-C、TC、TG,肾功能指标:血清BUN、Scr,血清Sclerostin、OPN、Klotho蛋白、BMP-7水平。

1.4 统计学分析

以SPSS 23.0处理实验数据。计数资料以[(n)%]表示,比较实施 χ^2 检验。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验,多组间对比采用单因素方差分析+LSD-t检验。影响因素分析采用单因素及多因素Logistic回归分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组各蛋白水平对比

钙化组、非钙化组血清 Sclerostin、OPN 水平高于对照组且钙化组以上指标水平高于非钙化组($P<0.05$),钙化组、非钙化组血清 Klotho 蛋白、BMP-7 水平低于对照组且钙化组以上指标水平低于非钙化组($P<0.05$),见表1。

2.2 维持性血液透析患者血管钙化影响因素的单因素分析

经单因素分析显示维持性血液透析患者血管钙化与年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、透析时间、基础疾病史、血脂指标、肾功能指标无关($P>0.05$),与血清 Sclerostin、OPN、Klotho、BMP-7 有关($P<0.05$),见表2。

2.3 维持性血液透析患者血管钙化影响因素的多因素 Logistic 分析

以维持性血液透析患者血管钙化为因变量,以表2中有统计学差异的因素为自变量建立多因素 Logistic 回归分析模型,赋值见表3。经多因素 Logistic 回归分析显示血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 是维持性血液透析患者血管钙化发生的影响因素($P<0.05$),见表4。

3 讨论

近些年,随着肾脏疾病的发病率逐渐升高,维持性血液透析在延续肾功能衰竭、终末期肾脏病患者的生命周期方面发挥了重要作用^[12]。但是维持性血液透析在治疗过程中也会伴随着一些严重并发症的发生,其中血管钙化是维持性血液透析患者

表 1 钙化组、非钙化组和对照组各蛋白水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of protein levels in calcification group, non calcification group and control group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Sclerostin($\mu\text{g/L}$)	OPN(g/L)	Klotho protein(ng/L)	BMP-7(pg/L)
Calcification group	48	241.87 $\pm$ 29.93 ^{##}	199.23 $\pm$ 22.65 ^{##}	287.11 $\pm$ 30.09 ^{##}	0.76 $\pm$ 0.41 ^{##}
Non calcification group	61	188.11 $\pm$ 19.98 [*]	134.12 $\pm$ 18.27 [*]	329.21 $\pm$ 38.76 [*]	1.39 $\pm$ 0.52 [*]
Control group	50	98.18 $\pm$ 12.32	73.12 $\pm$ 9.93	412.34 $\pm$ 42.33	2.17 $\pm$ 0.57
F		23.982	20.761	21.094	15.263
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with control group, ^{*} $P<0.05$; compared with non calcification group, ^{##} $P<0.05$.

表 2 影响血管钙化发生的单因素分析

Table 2 Analysis of single factors affecting the occurrence of vascular calcification

Factors	Calcification group(n=48)	Non calcification group(n=61)	t/ χ^2	P
Gender	Male	28(58.33%)	0.375	0.541
	Female	20(41.67%)		
Age(year)	56.28 $\pm$ 10.23	55.01 $\pm$ 9.98	0.652	0.516
Smoking history	8(16.67%)	7(11.48%)	0.639	0.435
Drinking history	11(22.92%)	11(18.03%)	0.398	0.528
Course of disease(year)	5.19 $\pm$ 2.02	4.87 $\pm$ 1.98	0.830	0.408
Duration of dialysis treatment(month)	18.23 $\pm$ 6.78	17.10 $\pm$ 6.10	0.914	0.363
Based on the history	Yes	23(47.92%)	1.333	0.248
	No	25(52.08%)		
TC(mmol/L)	3.98 $\pm$ 1.76	3.79 $\pm$ 1.59	0.591	0.556
TG(mmol/L)	1.89 $\pm$ 0.87	1.80 $\pm$ 0.82	0.554	0.581
HDL-C(mmol/L)	1.68 $\pm$ 0.82	1.76 $\pm$ 0.89	0.482	0.631
LDL-C(mmol/L)	2.41 $\pm$ 0.97	2.24 $\pm$ 1.05	0.868	0.388
BUN(mmol/L)	7.89 $\pm$ 2.19	7.65 $\pm$ 2.08	0.584	0.560
Scr($\mu\text{mol/L}$)	98.23 $\pm$ 10.89	96.91 $\pm$ 10.17	0.652	0.516
Sclerostin($\mu\text{g/L}$)	241.87 $\pm$ 29.93	188.11 $\pm$ 19.98	11.214	0.000
OPN(g/L)	199.23 $\pm$ 22.65	134.12 $\pm$ 18.27	16.615	0.000
Klotho protein(ng/L)	287.11 $\pm$ 30.09	329.21 $\pm$ 38.76	6.196	0.000
BMP-7(pg/L)	0.76 $\pm$ 0.41	1.39 $\pm$ 0.52	6.876	0.000

表 3 赋值情况

Table 3 Assignment

Factors	Variables	Assignment
Vascular calcification	Y	Occur=1, Not occurred=0
Sclerostin	X1	$\geq 200\mu\text{g/L}$ =1, $<200\mu\text{g/L}$ =0
OPN	X2	$\geq 150\text{g/L}$ =1, $<150\text{g/L}$ =0
Klotho protein	X3	$<300\text{ng/L}$ =1, $\geq 300\text{ng/L}$ =0
BMP-7	X4	$<1\text{pg/L}$ =1, $\geq 1\text{pg/L}$ =0

长时间治疗后引起的一种血管并发症,表现为血管壁僵硬、顺应性降低,而且血管钙化点可存在于血管的各个部位,会增加患者恶性心血管事件的发生风险^[13-14]。而目前对于维持性血液透析患者治疗期间血管钙化形成机制的研究尚未完全明确,其

形成过程较为复杂,既往的报道显示多种细胞因子、生物标记蛋白参与到血管钙化的形成过程^[15-16]。因此,通过检测患者血清生物标记蛋白水平探究维持性血液透析患者血管钙化的发生机制和影响因素有着重要意义,对于此类患者治疗期间血管钙

表 4 影响血管钙化发生的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of multiple factors influencing the occurrence of vascular calcification

Variables	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Sclerostin	0.390	0.289	3.982	1.209(1.013~1.511)	0.005
OPN	0.317	0.313	8.109	1.109(1.023~1.487)	0.001
Klotho protein	0.482	0.254	6.187	1.234(1.118~1.598)	0.002
BMP-7	0.512	0.409	4.912	1.331 (1.119~1.698)	0.004

化的预防有一定参考价值。

本研究显示钙化组、非钙化组血清 Sclerostin、OPN 水平高于对照组且钙化组以上指标水平高于非钙化组,钙化组、非钙化组血清 Klotho 蛋白、BMP-7 水平低于对照组且钙化组以上指标水平低于非钙化组,表明在维持性血液透析患者血管钙化的形成中,伴随着血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 水平的异常改变,初步推断以上指标与血管钙化发生存在着一定的关联。Sclerostin 是骨细胞特异性分泌的一种糖蛋白,是调节骨相关信号通路抑制蛋白,因为血管钙化与骨形成是一个类似的过程,Sclerostin 可能是通过参与维持性血液透析患者的骨-血管轴代谢而导致患者机体矿物质和骨异常,进而通过对相关信号通路的抑制使自身在血管钙化组织中的表达增加^[17,18]。OPN 是一种糖基化蛋白,广泛存在于机体的各个细胞中,能够诱导骨组织和骨基质相连,进而可对骨基质的矿化以及重吸收过程产生重要作用^[19]。并且 OPN 还可参与介导细胞黏附、增殖和迁移以及肿瘤发展等多种病理生理过程,进而有可能影响到血管钙化的形成过程^[20]。Klotho 蛋白则是机体中调节钙磷代谢平衡态的一个重要蛋白标记物,因为血管钙化是钙盐在血管处的沉积,钙磷不平衡释放有直接关系,Klotho 蛋白可通过调节血管内钙磷盐的平衡状态,进而避免血管钙化的形成,因此在血管钙化患者中 Klotho 蛋白呈现低表达^[21,22]。BMP-7 为骨形成蛋白家族中的一员,是骨形成和发挥机体正常肾脏功能的保护性蛋白,当机体的 BMP-7 水平降低会导致骨代谢紊乱,机体的血清钙磷水平增加,进一步导致机体钙磷盐平衡的紊乱,进而诱发血管钙化的形成,因此在维持性血透患者血清中 BMP-7 处于较低水平^[23-25]。通过单因素及多因素 Logistic 回归分析可得,血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 是维持性血液透析患者血管钙化发生的影响因素,进一步表明血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 与血管钙化形成的密切关联。因此,通过对血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 表达水平的研究,对于维持性血液透析患者血管钙化的预防提供了一定参考,也为维持性血液透析患者血管钙化发生机制的深入研究提供了思路。

综上所述,维持性血液透析患者通常伴随有血清 Sclerostin、OPN 水平升高,Klotho 蛋白、BMP-7 水平降低,且血清 Sclerostin、OPN、Klotho 蛋白、BMP-7 是其血管钙化的影响因素,临床工作中应结合以上因素对此类患者进行针对性干预,预防其血管钙化的发生。

参考文献(References)

[1] Kataruka M, Gupta S, Ramchandran R, et al. Incidence and Risk Factors for Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Seroconversion in

End-Stage Renal Failure Patients on Maintenance Hemodialysis [J]. J Clin Exp Hepatol, 2020, 10(4): 316-321

[2] Iyengar R, Franzese J, Gianchandani R. Inpatient Glycemic Management in the Setting of Renal Insufficiency/Failure/Dialysis[J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(10): 75

[3] Dai L, Lu C, Liu J, et al. Impact of twice- or three-times-weekly maintenance hemodialysis on patient outcomes: A multicenter randomized trial[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(20): e20202

[4] Lim JH, Park Y, Yook JM, et al. Randomized controlled trial of medium cut-off versus high-flux dialyzers on quality of life outcomes in maintenance hemodialysis patients[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7780

[5] 韩建芳, 李丽华, 王宁宁, 等. 维持性血液透析患者慢性肾脏病矿物质和骨异常患病情况调查及血管钙化的危险因素分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 953-956, 965

[6] Nikoueinejad H, Einollahi B, Akbari H, et al. The study of relationship between serum levels of soluble VEGF receptor-1 and soluble Fibrinogen-like protein 2 with delayed graft function after kidney transplantation[J]. Transplantation, 2018, 102(12): 781-786

[7] 庄兰艮, 葛晓旭, 杨青青, 等. 血清骨标志物与 2 型糖尿病患者心血管疾病风险的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 29(10): 22-26

[8] Ossareh S, Rayatnia M, Vahedi M, et al. Association of Serum Fetuin-A with Vascular Calcification in Hemodialysis Patients and Its' Impact on 3-year Mortality [J]. Iran J Kidney Dis, 2020, 14 (6): 500-509

[9] 廖彦昭, 陈圳炜. 维持性血透患者桡动脉钙化与骨桥蛋白、骨保护蛋白和骨形态发生蛋白-2 相关性分析[J]. 数理医药学杂志, 2018, 31 (6): 803-805

[10] Chen A, Sun Y, Cui J, et al. Associations of sclerostin with carotid artery atherosclerosis and all-cause mortality in Chinese patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 264

[11] 张洋洋, 陈宇, 杨佩钊, 等. 维持性血液透析患者血管钙化和血清骨硬化蛋白的相关因素 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (23): 3917-3920

[12] van Vliet S, Skinner SK, Beals JW, et al. Dysregulated Handling of Dietary Protein and Muscle Protein Synthesis After Mixed-Meal Ingestion in Maintenance Hemodialysis Patients [J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(6): 1403-1415

[13] Haroon SW, Tai BC, Ling LH, et al. Treatment to reduce vascular calcification in hemodialysis patients using vitamin K (Trevasc-HDK): A study protocol for a randomized controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(36): e21906

[14] Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. Relationship of matrix Gla protein and vitamin K with vascular calcification in hemodialysis

- patients[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 770-777
- [15] 贺晓雯, 徐玉祥, 张九芝, 等. 行维持性血液透析治疗的患者血清骨桥蛋白、血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶 9 水平及其与血管钙化的关系[J]. 广西医学, 2020, 42(8): 934-937
- [16] AbouSeif K, Sany D, Elshahawy Y, et al. Association of conjunctival and corneal calcification with vascular calcification among hepatitis-C-seropositive hemodialysis patients [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2016, 27(6): 1168-1181
- [17] Sato M, Hanafusa N, Kawaguchi H, et al. A Prospective Cohort Study Showing No Association Between Serum Sclerostin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3): 1023-1033
- [18] Zeng C, Guo C, Cai J, et al. Serum sclerostin in vascular calcification and clinical outcome in chronic kidney disease[J]. Diab Vasc Dis Res, 2018, 15(2): 99-105
- [19] Lok ZSY, Lyle AN. Osteopontin in Vascular Disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4): 613-622
- [20] 曹倩颖, 周晶晶, 刘小菁, 等. 维持性血液透析患者骨硬化蛋白水平与血管钙化的相关性分析 [J]. 中国血液净化, 2020, 19(2): 103-107
- [21] 杨海, 夏石榴, 钱静. 血液透析患者体内骨硬化蛋白水平与血管钙化程度及骨代谢指标的相关性分析 [J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(2): 187-189
- [22] Yu L, Li M. Roles of klotho and stem cells in mediating vascular calcification (Review)[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(6): 124
- [23] 李大勇, 袁新科, 刘冠兰, 等. 维持性血液透析患者血清 Irisin, BMP-7 水平与血管钙化及钙磷代谢指标的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(12): 681-685
- [24] Pichler G, Haller MC, Kainz A, et al. Prognostic value of bone- and vascular-derived molecular biomarkers in hemodialysis and renal transplant patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(9): 1566-1578
- [25] Lyu B, Banerjee T, Scialla JJ, et al. Vascular Calcification Markers and Hemodialysis Vascular Access Complications [J]. Am J Nephrol, 2018, 48(5): 330-338

(上接第 918 页)

- [26] Rosa AJ, Nascimento RRD. Effects of the cervical headgear in growing Angle Class II malocclusion patients: a prospective study[J]. Dental Press J Orthod, 2020, 25(2): 25-31
- [27] Singh H, Maurya RK, Shukla C, et al. A simplified de novo approach for vector control in facemask therapy [J]. Prog Orthod, 2020, 38(1): 88-90
- [28] Van Der Weijden FN, Hesse D. The effect of pulp inflammation and premature extraction of primary molars on the successor permanent teeth. A retrospective study[J]. Int J Paediatr Dent, 2020, 30(1): 18-26
- [29] 康建颖. 正畸与牙周联合治疗牙周炎对 MMP-8 与 TIMP-I 的影响 [J]. 河南医学高等专科学校学报, 2017, 29(6): 535-536
- [30] Zhang P, Li YJ, Guo LY, et al. Focal adhesion kinase activation is required for TNF- α induced production of matrix metalloproteinase 2 and proinflammatory cytokines in cultured human periodontal ligament fibroblasts[J]. Eur J Oral Ences, 2015, 123(4): 249-253
- [31] Ardani I, Aulanni'am, Diyatri I. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) of COL1A1 and COL11A1 in Class II Skeletal Malocclusion of Ethnic Javanese Patient[J]. Turk J Orthod, 2020, 12: 173-179
- [32] Cadenas De Llano-Pérula M, Ricse E, Fieuws S, et al. Malocclusion, Dental Caries and Oral Health-Related Quality of Life: A Comparison between Adolescent School Children in Urban and Rural Regions in Peru[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(6): 116-119
- [33] 孙丽艳, 邹桂克. 微型种植体支抗正畸对成人安氏 II 类 1 分类错(牙合)畸形患者牙齿咬合力及龈沟液 MMP2, NO 水平的影响[J]. 中国医疗美容, 2020, 10(2): 64-67
- [34] Sinha SP, Shetty A, Nayak USK. The morphology of sella turcica in cleft and non-cleft individuals[J]. Saudi Dent J, 2020, 32(2): 86-92
- [35] Sun L, Wong HM, McGrath CPJ. A cohort study of factors that influence oral health-related quality of life from age 12 to 18 in Hong Kong[J]. Health Qual Life Outcomes, 2020, 18(1): e65
- [36] Taylor KL, Evangelista K. Three-dimensional comparison of the skeletal and dentoalveolar effects of the Herbst and Pendulum appliances followed by fixed appliances: A CBCT study [J]. Orthod Craniofac Res, 2020, 23(1): 72-81