

尿毒症心瓣膜钙化发病机制研究进展

陈小妹 综述,张道友 审校

(皖南医学院附属弋矶山医院肾内科,安徽省芜湖市 241001)

[关键词] 尿毒症; 心瓣膜; 钙化; 钙磷代谢; 甲状旁腺激素; 胎球蛋白 A

[摘要] 尿症患者心血管系统钙化发生早且严重,心瓣膜钙化较常见。心脏瓣膜钙化不仅能造成瓣膜狭窄和(或)关闭不全,同时还可引起心脏传导受损,导致心律失常、心室肥厚、心功能不全,甚至猝死等。研究表明多种因素参与了尿毒症的心瓣膜钙化,如钙磷代谢不平衡、甲状旁腺激素、活性维生素 D、炎症、胎球蛋白 A 等。心瓣膜钙化是钙化促进因素与抑制因素不平衡的结果。本文就近年来国内外研究现状作一综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Recent Progress in the Pathogenesis of Cardiac Valve Calcification in Uremia

CHEN Xiao-Mei, and ZHANG Dao-You

(Department of Nephology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China)

[KEY WORDS] Uremia; Cardiac Valve; Calcification; Calcium Phosphate Metabolism; Parathyroid Hormone; Fetuin-A

[ABSTRACT] Cardiovascular calcification happens early and seriously in uremia, of which cardiac valve calcification is relatively common. It can cause not only valve stenosis and (or) incompetence but also arrhythmia, ventricular hypertrophy, cardiac insufficiency, even sudden death, etc. Researches show that many factors were involved in cardiac valve calcification in uremia, such as calcium phosphate metabolism imbalance, parathyroid hormone, vitamin D, inflammation, fetuin-A, etc. Cardiac valve calcification is the imbalance of the results of calcification promoters and inhibition. Its mechanism in recent years is reviewed in this paper.

心血管疾病是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的主要致死原因。在进入透析治疗前,CKD 患者死于心血管事件约占 50% ~ 60%;进入透析治疗时,40% 患者罹患冠心病,其中 22% 患者表现为稳定型心绞痛,18% 患者有过心肌梗死的病史。随着透析技术的改进和促红细胞生成素等药物在临床的应用,透析患者的生活质量不断改善,但透析患者心血管病的死亡率仍是普通人群的 10 ~ 30 倍^[1]。肾脏疾病早期评估计划(KEEP)显示,CKD 患者发生致死或非致死心血管事件的危险远远超过肾病进展的危险^[2],而血管及瓣膜钙化是尿毒症患者心血管疾病的重要危险因素之一。

1 尿毒症心瓣膜钙化特点

尿毒症患者心脏钙化较为常见,心脏瓣膜钙化

不仅能造成瓣膜狭窄和(或)关闭不全,同时还可引起心传导受损,导致心律失常、心室肥厚、心功能不全,甚至猝死等。钙化是机体瓣膜和人造生物瓣膜失效的重要因素之一^[3]。

早在 1910 年 Dewisky 首次描述了二尖瓣环钙化。一组 56 例透析患者的尸检发现 59% 存在心脏钙化,10% 钙化累及传导系统;另一组 92 例血液透析患者中 44% 存在二尖瓣钙化,52% 存在主动脉瓣钙化,而年龄相匹配的正常人群二尖瓣和主动脉瓣钙化率分别只有 10% 和 4%。尿毒症心瓣膜钙化的特点表现为主动脉瓣受累多于二尖瓣,瓣环多于瓣叶,主动脉无冠瓣环钙化多于左和右冠瓣环钙化,二尖瓣后瓣环钙化多于前瓣环钙化。瓣膜钙化最终可使瓣膜活动受限,面积减少,导致瓣口狭窄,使左心房、左心室扩大,导致关闭不全和返流发生。此外,

[收稿日期] 2011-08-31

[作者简介] 陈小妹,硕士研究生,研究方向为慢性肾衰竭发病机制及治疗,E-mail 为 chenxiao80@qq.com。通讯作者张道友,教授,主任医师,E-mail 为 zhangdaoyou_21st@sina.com。

瓣环钙化又可成为感染性心内膜炎的易发因素,瓣膜、瓣环钙化区也易导致血栓形成。心脏瓣膜钙化已作为反映全身异位钙化程度的重要标志^[4]。瓣膜钙化对于心血管死亡率是独立的、有重要意义的预测因子,它和其他的动脉粥样硬化并发症显示更严重的疾病和更坏的后果。

2 尿毒症心瓣膜钙化发病机制

尿毒症患者心血管钙化的相关因素已有许多研究,传统危险因素有:老年、高血压、糖尿病、吸烟、超重、不健康的饮食、缺乏体力活动、血脂异常等;非传统危险因素有:矿物质代谢紊乱,特别是高磷、内分泌[甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、PTH相关肽、维生素D、雌激素等]异常、透析龄、大剂量钙盐的治疗、慢性炎症以及其他因素(如使用磷结合剂、肝素)等。以前认为,钙化是钙磷乘积增高后的被动沉积,而近年来,细胞分子机制研究表明^[5],心血管钙化形成过程是一个与骨发育相似的主动的、可逆转的、高度可调控的生物学过程。主要特征是血管平滑肌细胞发生骨样变化的主动调节过程,其中细胞凋亡、基质小泡、碱性磷酸酶、脂质以及炎性细胞均参与了心脏瓣膜钙化过程。心瓣膜钙化是钙化促进因素与抑制因素不平衡的结果。

2.1 钙化促进因素

2.1.1 钙磷代谢 流行病学资料和临床资料显示尿毒症患者心血管钙化与钙磷代谢异常有关,在体内其他因素稳定的条件下,异位钙化的发生与钙磷乘积相关。既往研究证实,钙磷乘积($Ca \times P$)值超过一定的临界值时容易出现转移性钙化。钙磷乘积 $>72 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 的死亡危险较 $42 \sim 52 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 的患者增加34%。钙磷乘积与冠状动脉钙化积分呈正相关^[6]。同时,有研究指出,即使短时间的钙磷沉积升高也可导致心脏瓣膜钙化^[7]。钙磷乘积高的维持性血透(maintenance hemodialysis, MHD)患者死亡率高。此外,临床观察到,钙磷乘积与瓣膜钙化发生和进展有关^[8]。

2.1.2 高磷血症 慢性肾脏病患者残余肾功能减退,肾脏排泄磷的能力降低,而进食高蛋白饮食,也易造成磷的潴留,有研究显示,在MHD患者中,81%的患者存在高磷血症。血磷增高是心血管病死亡的独立危险因素,血磷每增高 10 mg/L (0.32 mmol/L),死亡危险性增加23%^[9]。血液透析患者血磷 $>65 \text{ mg/L}$ ($>2.10 \text{ mmol/L}$)者,猝死或者冠心

病死亡的危险性增加34%。Raggi等^[10]对205例MHD患者的资料分析表明,高磷血症是血管钙化特别是冠状动脉钙化的独立危险因素。高血磷也是CKD患者死亡风险的一个独立危险因素。尿毒症患者的血清在体外也可诱导平滑肌细胞向成骨样细胞转化而出现钙化^[11]。高磷通过如下生物学效应促进钙化:①增加成骨基因的表达和减少平滑肌特异基因的表达,即血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的特异性标记物SM22 α 和 α -肌动蛋白(α -actin)的表达下降,而骨钙素、骨桥接素和转录因子核心结合因子1(cbfa-1)及cbfa-4等的表达增加,进而引起平滑肌细胞的矿化,从而导致心血管钙化。②刺激潜在的矿化成核分子的分泌,如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、钙结合蛋白和细胞外基质,从而促进血管平滑肌异位钙化的发生。临床上通过控制高磷血症可以减轻冠状动脉及主动脉的血管钙化。Achinger等^[12]对透析患者12个月的观察研究中发现控制高磷血症明显改善左室重量指数。

2.1.3 高钙血症和活性维生素D的使用 高钙血症见于38%的透析患者。临床研究观察到高钙血症与MHD患者血管钙化及心血管疾病死亡相关。有研究指出,近10~20年,当含钙的磷结合剂(碳酸钙和醋酸钙)成为主要的降磷药物后,加重了转移性钙化的发生,增加了异位钙化发生率,特别是当它们与维生素D合用并且同时使用含钙浓度较高的透析液时。体外研究显示,高钙而磷正常条件下也可以诱发VSMC发生钙化。吴胜英等^[13]研究证实给维生素D₃和尼古丁诱导大鼠血管钙化模型外源性补充葡萄糖酸钙提高血钙,改变血钙和血磷水平,结果发现血管钙化程度加重。研究提示钙促进VSMC钙化的机制之一是上调细胞膜上的钠特异性的磷协同转运体(Na/Pi cotransporter, NPC)的表达。长时间暴露于高浓度的钙离子中可以提高VSMC中Pit-1(Ⅲ型NPC)的mRNA的合成,并增加ALP的表达,下调基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(matrix Gla protein, MGP)的表达,从而促进钙化的发生。如果血钙高于目标值,应该对可能引起血钙升高的治疗方案进行调整,如减少或停用含钙的磷结合剂,减少或停用维生素D制剂,应用低钙血液透析液等。

活性维生素D是治疗继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT)的主要药物。Mathew等^[14]研究显示适量骨化三醇能纠正甲状旁腺功能亢进,具有一定的抵抗血管钙化作用,而超剂量骨化三醇能刺激血管钙化。其机制包括促进

胃肠道钙、磷吸收,使磷与其结合剂的亲和力下降导致高钙血症及高磷血症,同时还可以直接影响血管平滑肌钙调节系统,通过抑制内源性 PTH 相关蛋白的生成和释放导致钙化的发生。然而曾有对 MHD 患者的观察性研究^[15]表明,维生素 D 治疗可以使总死亡率和心血管疾病死亡率降低,因此活性维生素 D 在血管钙化中的作用目前不十分明确,是否与应用剂量和时机相关有待进一步研究。

2.1.4 甲状旁腺激素 大量实验研究表明继发性甲状旁腺功能亢进引起的甲状旁腺激素水平升高与尿毒症心脏病变有关。曹学森等^[16]报道心脏瓣膜钙化与全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)水平呈正相关。Neves 等^[17]研究证实高浓度外源性甲状旁腺激素对肾功能正常和肾功能衰竭小鼠的血管中膜钙化均有促进作用。国外曾有研究证实心肌细胞上有 PTH 受体,而 PTH 介导的钙负荷的增加是其心脏毒性效应的原因。由于长期暴露于高 PTH 的环境,细胞外钙内流增加及胞内钙外流减少所导致的心肌细胞内钙基础水平升高,使线粒体的氧化磷酸化失去耦联抑制脂肪酸的氧化,使心肌 ATP 产生减少,Na⁺/K⁺-ATP 酶活性降低,Na⁺-Ca²⁺交换减少,钙外流受阻,心肌钙含量增加,从而抑制心肌细胞代谢和功能,同时大量钙在心肌及血管壁中沉积,也将影响心脏功能。

2.1.5 高血压及糖脂代谢紊乱 尿毒症患者在开始 MHD 时高血压发生率为 80%~90%,是血透患者动脉粥样硬化、左室肥厚和心衰的主要原因。迄今认为,钠水潴留仍是血透患者高血压的主要原因。除容量外,其他因素包括缩血管因子过多、舒血管因子缺乏或血管舒张反应异常,内毒素蓄积抑制一氧化氮,损害内皮依赖的血管舒张作用。另外,缺血性肾病常导致难治性高血压。高血压使体循环压力增高,心脏后负荷增大,容易引起胶原纤维断裂,暴露的位点可以和钙结合而引起钙盐沉积,造成瓣膜钙化。由于受内皮损伤、脂质沉积等因素诱导,大量巨噬细胞及少量 T 淋巴细胞通过黏附分子在瓣膜病变处浸润聚集。巨噬细胞和肥大细胞(巨噬细胞吞噬脂质转化形成)分泌糜蛋白酶、组织蛋白酶等活性酶,降解瓣膜中正常胶原纤维和弹性纤维,破坏瓣膜结构;炎症细胞释放大量细胞因子促进间质细胞和成纤维细胞增生,引起胞外间质重构,促进钙化形成。

糖尿病的发病机制主要有两个环节,即胰岛 β 细胞分泌胰岛素相对不足和周围组织的胰岛素抵抗。研究表明胰岛素抵抗同样是导致冠脉钙化的独

立因素之一^[18]。糖尿病患者的糖化血红蛋白 C (glycosylated hemoglobin, HbA1C)也是心血管钙化的显著预测因子。研究发现 HbA1C 每升高 1%,钙化的危险就升高 2.1 倍^[19]。糖尿病患者的动脉粥样斑块中的(晚期)糖基化终末产物(advanced glycosylation end products, AGEs)形成也可以诱导成骨细胞分化和微血管周细胞对钙沉积,促进血管内皮细胞表达细胞间粘附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞间粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),诱导单核/巨噬细胞的活化和在动脉粥样斑块处聚集。脂质过氧化产物氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)能诱导血管平滑肌细胞转分化,从而促进平滑肌细胞钙化。体外动物实验证实,家兔高脂饮食后即可造成钙化性主动脉瓣狭窄,且这一过程可被阿托伐他汀有效地抑制。此外,在高血压、高血脂和糖尿病组患者血浆中骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2)水平增高,提示高血压、高血脂和糖尿病状态对机体血管内皮细胞造成损伤,诱导 BMP-2 的表达;BMP-2 为一种重要的促心血管钙化因素。

2.1.6 炎症、氧化应激、营养不良等 慢性肾脏病患者多数存在慢性微炎症状态。有研究^[20,21]指出瓣膜钙化是由活化的巨噬细胞和 T 细胞介导的慢性炎症反应过程。慢性炎症反应可促发氧化应激,而氧化应激又可促进炎症反应的发生。CKD 时机体炎症状态激活大量的炎性细胞,产生如白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等炎性介质和细胞因子,促使内皮细胞表面 ICAM-1 及 VCAM-1 分泌、炎性细胞向血管内皮细胞积聚。炎性细胞与血管内皮细胞及平滑肌细胞的相互作用引起血管内皮功能障碍及损伤、平滑肌细胞增殖、泡沫细胞形成,进而出现脂质条纹、粥样斑块、动脉硬化、钙质沉积等。实验表明,单核/巨噬细胞的激活可以增加 VSMC 的 ALP 的活性并促进羟磷灰石结晶的生成,羟磷灰石结晶能促进巨噬细胞释放 TNF- α ,而后者可以促进 VSMC 向成骨细胞分化进而导致钙化的发生。此外,重要的钙化抑制因子胎球蛋白 A 在炎症时下调,低水平胎球蛋白患者临床预后明显差于正常或正常高限者。

C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是由细胞因子诱导肝细胞产生的急性期反应蛋白,是炎症反应的重要标志蛋白。正常情况下以微量形式存在,当机体有炎症、创伤等事件时则会明显增加。在

CKD 心血管并发症中,高 CRP 发生率非常高。CRP 通过以下机制促进动脉硬化:CRP 抑制血管内皮细胞合成一氧化氮(血管舒张因子),诱导泡沫细胞形成从而促进斑块形成,刺激单核细胞合成组织因子而促进血管内凝血和血栓形成,增强内皮细胞表达粘附分子以及诱导表达 IL-6 和内皮素 1(endothelin-1,ET-1)等促进动脉硬化。另外,炎症反应时机体产生炎症因子如 IL-6 参与血管内皮细胞表达的黏附因子相互作用,从而启动钙化。

曹学森等^[16]和 Torun 等^[22]研究显示炎症和营养不良与心脏瓣膜钙化显著相关,瓣膜钙化与 CRP 升高、低白蛋白及低前白蛋白血症有关,营养不良 SGA 评分中-重度营养不良者更易发生。

Torun 等^[22]还强调纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)水平和血液透析患者的心脏瓣膜钙化相关联。高 FIB 使血液粘稠度增加,瓣膜受损的机会增多,瓣膜内皮细胞功能受损可使钙盐容易沉积于内膜下及纤维组织中。血红蛋白(hemoglobin,Hb)水平降低,心输出量代偿性增加,压力和容量负荷增加,诱发及加重瓣膜病变。

此外,终末期肾脏病(end-stage renal disease,ESRD)患者透析龄与心脏瓣膜钙化相关^[16,23],主要是由于长年的 MHD 所致的血流动力学改变引起,贫血、动静脉分流以及水份过多,心输出量在血液透析患者中是增加的,即使在瓣膜面积正常的患者,反复的机械性的压力导致了生物弹性物质的疲劳和重新分布,导致了生物弹性物质的微小断裂,最终导致了颤动和钙化,钙化进一步导致了血液涡流,因而造成了一个病态的循环。肾衰竭及血液透析更加重病变的进展。此外,肾衰竭及血液透析心率加快,这导致了循环中瓣膜开合率的增加以及受到血流反复压力冲击的次数增加,这也是因素之一。

2.2 钙化抑制因素

2.2.1 胎球蛋白 A

胎球蛋白 A(fetuin-A)是近年发现的主要的系统钙化抑制物。主要由肝细胞合成和分泌,随后进入循环,聚集于骨骼中,在血液和脑脊液中含有量都比较高,在钙化的骨质中浓度最大。占据血清钙磷沉积抑制作用的 50%。胎球蛋白 A 对异位钙化的抑制作用可能包括:①作为一种高亲和力的钙离子结合蛋白,拥有众多钙离子结合位点,其 N 端富含酸性氨基酸残基,是碱性磷酸钙(basic calcium phosphate,BCP)结合位点,可与 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 形成可溶性的无定形胶体微粒,从而增加其溶解度,抑制血清过饱和的钙磷盐沉积。②胎球蛋白 A 通过与 MGP、钙、磷形成复合物,抑制磷灰石前体的形成

和沉淀从而抑制钙化。③在局部抑制转化生长因子 β 和骨形成蛋白的促钙化作用。试验证明,靶向缺失胎球蛋白基因的大鼠发生严重的多器官钙化,证实胎球蛋白 A 在抑制心血管钙化方面起着非常重要的作用。Mori 等^[24]进行的研究亦证实胎球蛋白 A 水平与颈总动脉钙化有关,胎球蛋白 A 水平持续下降是加速心血管钙化进展的原因之一。Reynolds 等^[25]对血管平滑肌细胞进行培养,证实了胎球蛋白 A 能剂量依赖性的抑制细胞外钙、磷浓度增加诱导的血管平滑肌细胞钙化,并证实了胎球蛋白 A 能抑制凋亡小体和基质囊泡的钙化。Price 等^[26]在高钙培养基中加入胶原蛋白,此胶原蛋白只准许磷灰石晶体进入,而大于 40 kDa 的胎球蛋白 A 则不能进入,结果发现有胎球蛋白 A 存在的位置只有胶原蛋白生长,而无磷灰石晶体,证实了胎球蛋白 A 抑制钙磷沉积的作用。Kirkpantur 等^[27]检测终末期肾病维持性血液透析患者的血清胎球蛋白 A 水平和冠状动脉钙化情况,发现在维持性血液透析患者的冠状动脉斑块体积明显高于对照组,且血清胎球蛋白 A 水平与冠状动脉钙化负相关。胎球蛋白 A 每上升 0.01 g/L,瓣膜钙化的风险则下降 6%。国内亦有研究报道,慢性肾功能衰竭(chronic renal failure,CRF)患者血清胎球蛋白 A 水平明显下降,尤其是合并颈动脉斑块、心脏瓣膜钙化的 CRF 患者下降更明显。Kaden 等^[28]研究也提示,胎球蛋白 A 对无严重肾功能损害人群的瓣膜钙化有保护作用,在钙化狭窄的瓣膜处有异常的胎球蛋白 A 沉积,提示胎球蛋白 A 可能通过直接作用于瓣膜钙化的局部调节心脏瓣膜钙化的发生、发展过程。Komaba^[29]证实了循环中的胎球蛋白 A 通过在尿毒症大鼠血清中形成胎球蛋白复合体而抑制血管钙化。Koos^[30]对 77 例证实有主动脉瓣钙化的非透析患者进行了 7~18 个月随访,通过多因素方差分析发现在年龄、体质量指数、CRP、肾小球滤过率、血脂、糖尿病、吸烟状况和高血压中,只有胎球蛋白 A 水平能显著预测主动脉瓣钙化的进展性。

2.2.2 基质 γ -羧基谷氨酸蛋白

基质 γ -羧基谷氨酸蛋白是 Price 等 1985 年在骨组织中分离出的细胞外基质蛋白,是最早发现的钙化抑制物。MGP 能在局部组织强烈抑制钙磷盐的沉积。MGP 含有 γ -羧基谷氨酸(γ -carboxyl glutamic acid, GLA)残基,对钙离子有高度亲和力, MGP 可能通过 GLA 残基结合钙离子来阻止钙磷盐的沉积。此外, MGP 能抑制骨形态发生蛋白 2 诱导的成骨及软骨细胞的分化, BMP-2 为潜在的骨诱导因子,可诱导间充质细胞向

成骨细胞的分化。

2.2.3 骨保护素 骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 是 1997 年 Tsuda 等在人胚胎成纤维细胞 IMR90 的培养基里发现的一种分泌型的糖蛋白,具有抑制破骨细胞形成,活化和上调骨密度的生物学功能。研究表明 OPG 有单体和二聚体两种形式,在组织中大多以二聚体的形式存在。OPG 的 mRNA 广泛存在于肺、心、肾、肝、胃、脑和骨髓等组织中,以及骨髓基质细胞、成骨细胞 (osteoblast, OB)、成纤维细胞、淋巴细胞、动脉平滑肌细胞和内皮细胞中。1998 年, Bucay 等首次发现 OPG 基因剔除的小鼠会发生严重的骨质疏松和主动脉、肾动脉的中层钙化, OPG 基因的恢复能预防骨质疏松和血管钙化。另外曾有研究发现,在华法林和中毒剂量维生素 D 诱导的血管钙化小鼠模型中,给予 OPG 治疗可显著抑制血管钙化,证实了 OPG 的血管保护作用。OPG 抑制血管钙化可能有以下几种机制:OPG 抑制骨吸收可能对于防止血管钙化的发生起积极的作用。另一种机制为 OPG 直接作用于动脉上的细胞,从而促进如 MCP 等钙化抑制剂的表达而抑制血管钙化。另有研究显示,OPG 能够抑制动脉组织的 ALP 活性,抑制血管中层钙化的进一步发展^[31]。

2.2.4 骨桥蛋白 骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 是一种分泌型的磷酸化糖蛋白,约 66 000 bp,介导骨组织细胞和骨基质的连接,参与骨基质矿化和重吸收过程。OPN 是人类动脉粥样硬化斑块的成分之一,在钙化处表达最高。OPN mRNA 的表达量与动脉粥样硬化和钙化的严重程度密切相关。李国刚等^[32]研究证实透析患者血清 OPN 显著增高,与心脏瓣膜钙化呈正相关。有学者推测,OPN 在钙化斑块处的高表达是防止钙化进一步发展的一种保护性反应。OPN 具有与成骨细胞表面上的核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 受体激动剂相似的结构,能占据 NF- κ B 受体激动剂配体的位置从而抑制破骨前体细胞的活化,是体内破骨细胞活化的抑制剂。

综上所述,CKD 患者的心瓣膜钙化发生率高,而且会导致严重的后果。由于心瓣膜钙化是一个多因素参与的病理过程,深入研究瓣膜钙化的危险因素和发病机制,将有助于为心脏瓣膜钙化的防治提供依据。

[参考文献]

[1] 李学旺. 慢性肾脏病患者的心血管合并症[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011; 161-162.

- [2] McCullough PA, Jurkowitz CT, Pergola PE, et al. Independent components of chronic kidney disease as a cardiovascular risk state: Result from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) [J]. Arch Intern Med, 2007, 167(11): S1 122-129.
- [3] Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, et al. Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis [J]. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132(1): 43-47.
- [4] Wang AY, Ho SS, Wang M, et al. Cardiac valvular calcifications a maker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease [J]. Arch Intern Med, 2005, 165(3): 327.
- [5] Hruska KA. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: The links between bone and the vasculature [J]. Semin Nephrol, 2009, 29(2): S156-S165.
- [6] 郭云珊, 袁伟杰, 梅小斌, 等. 冠状动脉钙化对维持性血透患者心脏结构和功能的影响及相关因素评估 [J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(3): 167-171.
- [7] Strozecki P, Odrowaz SG, Manitius J, et al. Cardiac valve calcifications and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients [J]. Renal Failure, 2005, 27(6): 733-738.
- [8] London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial medial calcification in end-stage renal disease: impact on all cause and cardiovascular mortality [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(9): 1 731-740.
- [9] Adeney KL, Siscovik DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(2): 381-387.
- [10] Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(4): 695-701.
- [11] Chen NX. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells [J]. Kidney Int, 2006, 70(6): 1 046-053.
- [12] Achinger SG, Ayus JC. Left ventricular hypertrophy: is hyperphosphatemia among dialysis patients a risk factor? [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(12): S255-S261.
- [13] 吴胜英, 蔡嫣, 薛林, 等. 高钙血症加重大鼠血管钙化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(5): 337-340.
- [14] Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(8): 1 509-519.
- [15] Wolf M, Thadhani R. Vitamin D in patients with renal failure: a summary of observational mortality studies and steps moving forward [J]. J Steroid Biochem Mol Biol,

- 2007, 103(3): 487-490.
- [16] 曹学森, 邹建洲, 滕杰, 等. 维持性血液透析患者主动脉瓣和二尖瓣钙化的危险因素[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(4): 259-265.
- [17] Neves KR, Gracioli FG, Dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(12): 1 262-270.
- [18] Lee KK, Fortmann SP, Fair JM, et al. Insulin resistance independently predicts the progression of coronary artery calcification[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(5): 939-945.
- [19] Moe SM, O'Neill KD, Fineberg N, et al. Assessment of vascular calcification in ESRD patients using spiral CT [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(6): 1 152-158.
- [20] Shuvy M, Ben Yaacov A, Zolotarov L, et al. Beta glycosphingolipids suppress rank expression and inhibit natural killer T cell and CD8⁺ accumulation in alleviating aortic valve calcification [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2009, 22(4): 911-918.
- [21] 孙明珠, 郭永平, 顾乐怡, 等. 白细胞介素6对体外培养人脐动脉平滑肌细胞成骨样转化、钙化的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(7): 548-554.
- [22] Torun D, Sezer S, Baltali M, et al. Association of cardiac valve calcification and inflammation in patients on hemodialysis[J]. *Renal Failure*, 2005, 27(2): 221-226.
- [23] Covic A, Kanbay M, Voroneau L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Clin Sci (lond)*, 2010, 119(3): 111-121.
- [24] Mori K, Shioi A, Ikari Y, et al. Fetuin-A is associate with calcified coronary artery disease[J]. *Coronary Artery Disease*, 2010, 21(5): 281-285.
- [25] Reynolds JL, Skepper JN, McNair R, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-A in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10): 2 920-930.
- [26] Price PA, Toroian D, Lim JE. Mineralization by inhibitor exclusion: the calcification of collagen with fetuin [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(25): 17 092-101.
- [27] Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, et al. Association among serum fetuin-A level, coronary artery calcification and bone mineral densitometry in maintenance hemodialysis patients[J]. *Artif Organs*, 2009, 33(10): 844-854.
- [28] Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis[J]. *Int J Mol Med*, 2007, 20(1): 193-197.
- [29] Komaba H, Fukagawa M. Fetuin-mineral complex: a new potential biomarker for vascular calcification? [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(9): 915-928.
- [30] Koos R, Brandenburg V, Mahnken AH, et al. Association of fetuin-A levels with the progression of aortic valve calcification in non-dialyzed patients [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(16): 2 054-061.
- [31] Orita Y, Yamamoto H, Kohno N, et al. Role of osteoprotegerin in arterial calcification: development of new animal model [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(9): 2 058-064.
- [32] 李国刚, 刘惠兰, 张坤英, 等. 维持性血液透析患者血清 OPN 及 ucMGP 浓度与心血管钙化的关系[J]. 首都医科大学学报, 2009, 30(2): 130-132.
- (此文编辑 曾学清)