

## 慢性肾脏病患者血管钙化相关生物学标志物

谢海英<sup>1</sup>, 李青华<sup>1</sup>, 何剑零<sup>1</sup>, 包国祥<sup>2</sup>, 黄迪华<sup>3</sup>

(绍兴市人民医院 1. 肾内科, 2. 检验科, 3. 内分泌科, 浙江省绍兴市 312000)

[关键词] 生物标志物; 慢性肾脏病; 血管钙化

[摘要] 血管钙化是慢性肾脏病患者心血管死亡的主要原因, 是患者死亡率强有力的预测因子。随着慢性肾脏病的进展, 血管钙化发生率不断增加。因此需要找到预测血管钙化的生物标志物, 用来预测未来心血管事件发生率和致死率, 进行相应干预, 改善患者预后。现已有不少关于慢性肾脏病患者血管钙化生物标志物的相关研究, 文章就这些生物标志物进行了简要的综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Biomarkers of vascular calcification in patients with chronic kidney disease

XIE Haiying<sup>1</sup>, LI Qinghua<sup>1</sup>, HE Jianling<sup>1</sup>, BAO Guoxiang<sup>2</sup>, HUANG Dihua<sup>3</sup>

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Clinical Laboratory, 3. Department of Endocrinology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

[KEY WORDS] biomarkers; chronic kidney disease; vascular calcification

[ABSTRACT] Vascular calcification (VC) is associated with an increased cardiovascular morbimortality in chronic kidney disease (CKD). The prevalence of VC increases steadily through the stages of chronic kidney disease. Well-designed clinical trials are urgently needed to test the potential value of these biomarkers as a guide for interventions targeting VC now. This review gives a brief overview of the circulating biomarkers of vascular calcification in CKD patients.

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发病率逐年上升。心血管疾病是影响 CKD 患者预后的最重要因素, 是患者死亡的最主要原因, 而血管钙化(vascular calcification, VC)则是引起 CKD 患者发生心血管疾病的关键危险因素<sup>[1]</sup>。CKD 患者比一般人群更常伴有血管钙化, 钙化多位于动脉中膜并伴有中膜厚度增加。随着肾脏病进展, 钙化发生率不断增加。血管钙化与动脉粥样硬化斑块数量、心肌梗死和心脏骤停等发生都呈密切相关, 不管在 CKD 患者还是一般人群中, 都会导致死亡率大大增加<sup>[2]</sup>。因此我们需要找到能够预测血管钙化的生物标志物, 用来预测未来心血管事件发生率和致死率, 并进行相应干预, 改善患者预后。本文就 CKD 患者血管钙化相关生物标志物做一简要的综述, 其中高磷血症和高甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)对血管钙化影响最显著, 两者相互影响, 是重要的预测因子。

### 1 无机磷酸盐

无机磷酸盐是目前研究最多的生物标志物之一。高磷血症与 CKD 患者的血管钙化直接相关, 它能够通过多种途径启动和促进血管钙化的发生。升高的血磷能够直接作用于血管平滑肌细胞, 通过诱导平滑肌细胞分化为类成骨/软骨细胞、促进细胞凋亡及激活氧化应激和炎症反应等推进血管钙化。高磷血症还可间接加重血管钙化, 血磷升高可间接促进 PTH 分泌增加, 肾功能减退时肾小管对高血浆 PTH 的反应能力降低, 进而肾脏排磷发生障碍, 使得磷在体内蓄积, 钙磷代谢紊乱, 最终导致高磷血症、继发性甲状旁腺功能亢进等, 这是高磷血症诱导 CKD 血管钙化发生的主要间接机制。在一些 CKD 患者的研究也已证明高血磷与心血管事件和死亡率密切相关<sup>[3-4]</sup>。不仅如此, 即使正常高值的血清磷酸盐浓度也与 CKD 患者乃至肾功能正常

[收稿日期] 2018-03-12

[修回日期] 2018-04-25

[基金项目] 绍兴市公益性技术应用研究计划项目(2015B70050, 2017B70028)

[作者简介] 谢海英, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病和肾透析, E-mail 为 xiaoxia399@aliyun.com。

的 CKD 患者心血管事件和死亡率呈明显正相关<sup>[5]</sup>。高磷血症可作为血管钙化的预测因子之一。

## 2 甲状旁腺激素

随着 CKD 进展,可出现不同程度的 PTH 增高。高 PTH 具有潜在毒性,会促使血管平滑肌细胞向成骨样细胞转化,可能引起血管钙化、动脉瓣膜钙化、动脉硬化及软组织钙化等,增加心血管疾病和全因死亡风险,可作为心血管系统的独立危险因素<sup>[6]</sup>。在 CKD 患者骨量异常与血管钙化的研究中也发现,PTH 升高和骨密度(bone mineral density, BMD)低下是非透析 CKD 患者血管钙化的危险因素<sup>[7]</sup>。当 PTH 水平 $>1\ 000\ \text{ng/L}$ 时,切除患者的甲状旁腺,其心脏质量及功能明显好转<sup>[8]</sup>。不仅在肾功能异常患者,即使在肾功能正常人群,正常上限的 PTH 水平也会显著增加慢性心血管疾病并发症的发生率<sup>[9]</sup>。PTH 可用来预测 CKD 患者血管钙化和心血管疾病风险。

## 3 成纤维细胞生长因子 23

成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)主要由成骨细胞分泌,是钙磷代谢的重要调节因子,在 CKD 患者中,与血管钙化密切相关。在终末期肾病患者中,血清 FGF23 的浓度可达健康人群上限值 20 倍以上。不仅在透析患者中,FGF23 与主动脉钙化严重程度相关<sup>[10]</sup>,在 CKD 其他各期,FGF23 水平也与血管钙化独立相关<sup>[11]</sup>。血清 FGF23 和 Klotho 蛋白水平与左心室扩大和肥厚密切相关,是心脏风险因素<sup>[12]</sup>。血清 FGF23 升高与终末期肾病患者心血管事件的发生率以及死亡率显著相关<sup>[13]</sup>。FGF23 有可能成为血管钙化的潜在生物标志物及治疗靶点,目前还需更多的研究来进一步证实。

## 4 骨桥蛋白

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种由 314 个氨基酸组成的分泌型磷酸化糖蛋白,在各种组织和器官中均可合成,特别是骨组织和上皮细胞。它可与多种配体结合,参与骨基质矿化和重吸收过程。它是人类动脉粥样硬化斑块的成分之一。在动脉粥样硬化斑块、钙化的瓣膜中发现大量 OPN 存在,表明它参与了动脉硬化的过程,而且量的多少与动

脉硬化和钙化的严重程度密切相关。目前推测 OPN 在钙化斑块处的高表达是防止血管钙化进一步发展的一种保护性反应,在 CKD 患者中可用来预测血管钙化<sup>[14-15]</sup>。但也有肾脏病患者相关的研究中未能发现 OPN 与血管钙化之间的关系<sup>[16]</sup>。因此,目前研究仅能表明 OPN 与 CKD 患者血管钙化弱相关,用来预测血管钙化尚不可靠。

## 5 护骨素

护骨素(osteoprotegerin, OPG)属于可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员,是一种破骨细胞活化剂的可溶性受体,由成骨细胞、内皮细胞及血管平滑肌细胞产生,在抗血管钙化中发挥了不可替代的作用,是一个调节血管钙化的重要因子。一些研究者提出在 CKD5 期患者中,高水平的护骨素与血管钙化及心血管疾病的死亡率密切相关,它可用来预测血管钙化<sup>[13-14]</sup>,并作为终末期肾病患者心血管事件发生和全因死亡率的预测指标<sup>[17-18]</sup>。但迄今为止相关的研究还较少,在其他 CKD 患者中,血清护骨素水平与血管钙化是否相关以及能否作为预测因子有待进一步的临床研究来证实。

## 6 基质 Gla 蛋白

基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)是一种维生素 K 依赖性循环蛋白,主要分布在软骨、骨髓和动脉壁。MGP 是体内研究中发现的第一个血管钙化抑制因子,通过影响细胞分化,与钙、磷离子形成复合物等途径调节钙化过程。MGP 基因多态性对终末期肾病患者动脉粥样硬化的进程和临床预后有着重要影响<sup>[19]</sup>。MGP 有多种异构体,不同的异构体与血管钙化相关性也不同,其中 ucMGP 与血管钙化呈负相关<sup>[20-21]</sup>。检测时需要进一步区分各种异构体,开发该生物标志物在临床研究中的潜力。

## 7 焦磷酸盐

焦磷酸盐(pyrophosphate, PPI)是羟基磷灰石结晶形成的主要抑制物,是一种重要的内源性血管钙化抑制因子。CKD 患者血浆焦磷酸盐的含量与血管钙化的程度呈负相关<sup>[22-23]</sup>,且不受透析、炎症及营养状态等影响。血液透析患者体内焦磷酸盐水平远低于正常。慢性肾衰竭患者碱性磷酸酶活

性增加,会导致焦磷酸不足,血管钙化显著增加<sup>[24]</sup>。焦磷酸盐是近年来新发现的参与调节血管钙化的因子,也成为该研究领域的一大热点,但其与CKD患者血管钙化的发生关系仍未完全清楚,能否成为血管钙化的生物标志物,能否以此建立起血管钙化的又一防治策略,成为该领域未来研究方向之一。

## 8 胎球蛋白 A

胎球蛋白 A (fetuin-A, FA) 广泛存在于细胞外液,是一种由肝脏细胞分泌的血浆糖蛋白,具有多种生物学功能,与胰岛素抵抗、血管钙化、骨代谢调节、蛋白酶活性调控及炎症免疫应答等多个环节有关。研究发现,CKD患者血清低胎球蛋白 A 水平与血管钙化发生及严重程度之间有明确相关性<sup>[25]</sup>。Schoppet 等<sup>[26]</sup>研究发现,低血清胎球蛋白 A 水平可导致终末期肾脏病患者血管钙化等心血管疾病的发生风险增加。FGF23 和胎球蛋白 A 是早期 CKD 患者冠状动脉钙化的独立危险因素<sup>[27]</sup>。但是,有研究得出不同结论。Roos 等<sup>[28]</sup>在对冠心病患者长达 6 年的随访研究发现,胎球蛋白 A 水平与高甘油三酯外的其他传统心血管危险因素无相关性,也不可用来预测进展期动脉粥样硬化患者的心血管事件风险,在 CKD 患者中是否也会有一样的结论,目前尚不明确。总的来说,目前知识只能说明循环胎球蛋白 A 可能与 CKD 患者的血管钙化相关。

## 9 镁离子

镁离子是维持和调节细胞功能所必需的电解质,在许多酶反应中起辅助作用,对心脏节律、矿物质代谢和钙化起调节作用。肾脏是镁的主要排泄器官,在镁平衡中起着重要作用,而血镁浓度对 CKD 患者也有重要影响。慢性肾脏病患者冠状动脉钙化与血清镁水平密切相关<sup>[29]</sup>。镁可以抑制血管钙化,CKD 患者的镁与心血管预后之间的关系越来越受到关注<sup>[30]</sup>。Sakaguchi 等<sup>[31]</sup>发现低镁血症是心血管疾病的风险因素,与血液透析患者的心血管及非心血管疾病的死亡率均显著相关。低镁血症可能是 CKD 患者过早死亡的独立危险因素,而血清镁水平轻度升高的患者可能比镁水平低者有更高的生存率<sup>[32]</sup>。因此,血镁水平与 CKD 患者血管钙化和心血管疾病的相关程度能否作为预测因子,补充镁剂能否降低血管钙化发生率及终点事件需更多高质量的随机对照试验来证实。

## 10 维生素 D

维生素 D 属于脂溶性维生素,在人体中主要由皮肤合成,少量由食物中获得。活性维生素 D 的生理功能包括:调节钙磷代谢及骨代谢,调节细胞增殖分化,调节免疫,调节甲状旁腺及甲状旁腺激素合成与分泌,降低尿蛋白保护肾脏等作用。研究发现血清维生素 D 和甲状旁腺激素是中国老年人群心力衰竭的独立危险因素<sup>[33]</sup>,动物试验和临床观察结果均显示维生素 D 可有效减少血管钙化的发生<sup>[34]</sup>。一项关于维生素 D 治疗的荟萃分析显示补充维生素 D 可以显著减少 CKD 患者心血管死亡的风险<sup>[35]</sup>。但目前缺乏更多的实验室及临床证据来支持维生素 D 缺乏对于 CKD 患者血管钙化、心血管系统的直接影响。因此,我们能否将维生素 D 作为血管钙化的生物标志物还需要更多基础和临床实验的证实。

## 11 胱抑素 C

胱抑素 C 是一种低分子量的分泌性蛋白质,是反映肾小球滤过功能的一个理想指标。它作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,与同型半胱氨酸、组织蛋白酶等互相作用,参与动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管疾病的病理过程。近年来,许多学者将目光转向胱抑素 C 在心血管疾病方面的作用。胱抑素 C 与 CKD 患者冠状动脉钙化程度和心血管死亡率密切相关<sup>[36-37]</sup>。国内相关研究极少,需进一步探索胱抑素 C 与血管钙化的相关性,进一步研究它能否作为监测和改善慢性肾脏病患者血管钙化的观察指标之一。

## 12 同型半胱氨酸

肾脏是清除血浆及代谢同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 的主要脏器,70% 的 Hcy 经肾脏排泄,Hcy 代谢的有关酶类均在肾组织内。当肾功能受损,可使酶的缺乏或活性丧失时,导致 Hcy 代谢受阻,血浆中 Hcy 累积,引起高 Hcy 血症。CKD 患者高 Hcy 血症能够抑制血管内皮细胞生长,刺激血管平滑肌增生并促进单核细胞浸润,从而导致动脉粥样硬化斑块形成<sup>[38]</sup>。临床研究表明高 Hcy 血症是血管钙化的重要危险因素,在血管钙化中起着重要作用<sup>[38]</sup>。目前高 Hcy 血症在 CKD 患者心血管疾病的作用尚未被很多肾脏科医师所认识,对这一危

险因素的研究也相对较少,需进一步研究其在血管钙化等心血管疾病中的预测价值。

### 13 碱性磷酸酶

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是一种磷酸单酯酶,主要来自于肝脏和骨骼,也有一部分源于肾、小肠、胎盘等。既往认为 ALP 是肾性骨营养不良的生物标志物。近年来,有更多试验来研究 ALP 在心血管疾病方面的应用。Haarhaus 等<sup>[39]</sup>对 ALP 在肾脏和心脏疾病中血管钙化、炎症和内皮功能失调等方面的作用进行了综述,ALP 有四种同工酶,其中非组织特异性 ALP(TNALP)在血管中过表达能诱导血管钙化、心脏肥厚和死亡,与 CKD 患者和 2 型糖尿病患者的内血管表型非常类似,在血管钙化中具有关键的调节作用。ALP 能否成为 CKD 患者血管钙化独立预测因素需要进一步的临床研究支持。

综上所述,目前认为高磷血症、高 PTH 是 CKD 患者血管钙化的重要预测因子;FGF23、焦磷酸盐、OPN、OPG、MGP、维生素 D 等目前还在研究阶段,已有许多研究表明与血管钙化相关,参与血管钙化的过程,是日益关注的研究焦点和干预治疗靶点;Hcy、ALP、镁离子等之前未被重视,现在发现与肾脏病患者心血管疾病非常相关,将来可能成为潜在的生物标志物。血管钙化是一个复杂的过程,目前发现多种机制参与了血管钙化的发生发展,包括成骨细胞和破骨细胞的标志分子、血管钙化抑制因子、基质囊泡、钙磷稳态失衡以及血管旁/自分泌活性因子的功能紊乱等<sup>[40]</sup>。在所有的临床研究中,年龄是一个关键因素,目前还没有发现强有力的生物标志物能超越传统的危险因素诸如年龄等来预测血管钙化。虽然很多生物标志物与血管钙化仅是弱相关,但可能是干预治疗的有用靶点或者可用来监测药物疗效,从而防止或减轻血管钙化风险的发生。例如,FGF23 可以用来监测 CKD 患者降磷治疗的疗效;MGP 可用来解释为什么维生素 K 缺乏可以引起血管钙化,也能用来监测同组人群维生素 K 干预治疗是否有效;对于血清镁水平较低的维持性血液透析患者,通过提高透析液镁浓度或增加富镁饮食,有可能降低心血管事件的发生率。当然,还需要更多设计良好的临床试验来进一步证明这些生物标志物的价值。

#### [参考文献]

[1] Rong S, Qiu X, Jin X, et al. Risk factors for heart valve calcification

in chronic kidney disease [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(5): e9804.

- [2] Renneberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, et al. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5: 185-197.
- [3] Mizuiri S, Nishizawa Y, Yamashita K, et al. Coronary artery calcification score and common iliac artery calcification score in non-dialysis CKD patients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2018, 23(9): 837-845.
- [4] Bundy JD, Chen J, Yang W, et al. Risk factors for progression of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease: the CRIC study [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 53-60.
- [5] Adeney KL, Siscovick 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.
- [6] Zhao FL, Zhang YZ, Tai GX, et al. Serum parathyroid hormone as a potential novel biomarker of coronary heart disease [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2014, 18(10): 670-674.
- [7] 张小红, 陈财铭, 万建新. 非透析慢性肾脏病患者骨量异常与血管钙化的危险因素 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33(2): 100-105.
- [8] Agarwal G, Nanda G, Kapoor A, et al. Cardiovascular dysfunction in symptomatic primary hyperparathyroidism and its reversal after curative parathyroidectomy: results of a prospective case control study [J]. *Surgery*, 2013, 154(6): 1394-1403.
- [9] Buizert PJ, van Schoor NM, Simsek S, et al. PTH: a new target in arteriosclerosis [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10): E1583-E1590.
- [10] Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18: 217-223.
- [11] Desjardins L, Liabeuf S, Renard C, et al. FGF23 is independently associated with vascular calcification but not bone mineral density in patients at various CKD stages [J]. *Osteoporos Int*, 2011, 7: 2017-2025.
- [12] Gan L, Zhou Q. Correlations of FGF23 and Klotho with cardiovascular injury in chronic kidney disease patients [J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2017, 42(9): 1058-1065.
- [13] Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease [J]. *JAMA*, 2011, 305(23): 2432-2439.
- [14] Abdel-Azeez HA, Al-Zaky M. Plasma osteopontin as a predictor of coronary artery disease: association with echocardiographic characteristics of atherosclerosis [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24: 201-206.
- [15] Bozic M, Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, et al. Combination of biomarkers of vascular calcification and sTWEAK to predict cardiovascular events in chronic kidney disease [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 270: 13-20.
- [16] Barreto DV, Lenglet A, Liabeuf S, et al. Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117(4): c363-372.

- [17] Lin F, Wang G, Koh JL, et al. In vivo and noninvasive three-dimensional patellar tracking induced by individual heads of quadriceps[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, 36(1): 93-101.
- [18] Elsaheed AM, Ibrahim AH, Ali AA. Matrix metalloproteinase 2 and osteoprotegerin as new markers of increased atherosclerotic risk in Egyptian patients with chronic kidney disease[J]. *Egypt J Immunol*, 2017, 24(1): 153-164.
- [19] Karsli Ceppioglu S, Yurdun T, Canbakan M. Assessment of matrix Gla protein, Klotho gene polymorphisms, and oxidative stress in chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2011, 33(9): 866-874.
- [20] Cranenburg EC, Brandenburg VM, Vermeer C, et al. Uncarboxylated matrix Gla protein (ucMGP) is associated with coronary artery calcification in haemodialysis patients[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101: 359-366.
- [21] Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, et al. The circulating inactive form of matrix Gla protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification[J]. *J Vasc Res*, 2008, 45: 427-436.
- [22] Azpiazu D, Gonzalo S, González-Parra E, et al. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Nephrologia*, 2018, 38(3): 250-257.
- [23] O'Neill WC, Sigrist MK, McIntyre CW. Plasma pyrophosphate and vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 187-191.
- [24] Lomashvili KA, Garg P, Narisawa S, et al. Upregulation of alkaline phosphatase and pyrophosphate hydrolysis: potential mechanism for uremic vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(9): 1024-1030.
- [25] Mehrotra R. Emerging role for fetuin-A as contributor to morbidity and mortality in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(2): 137-140.
- [26] Schoppet M, Rauner M, Benner J, et al. Serum fetuin-A levels and abdominal aortic calcification in healthy men - the STRAMBO study[J]. *Bone*, 2015, 79: 196-202.
- [27] Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(10): 1780-1786.
- [28] Roos M, von Eynatten M, Heemann U, et al. Serum fetuin-A, cardiovascular risk factors, and six-year follow-up outcome in patients with coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(12): 1666-1672.
- [29] Sakaguchi Y, Hamano T, Nakano C, et al. Association between density of coronary artery calcification and serum magnesium levels among patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0163673.
- [30] 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). doi: 10.3390/nu9020112.
- [31] Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Hypomagnesemia is a significant predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality in patients undergoing hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(1): 174-181.
- [32] Massy ZA, Drüeke TB. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification, atherosclerosis and survival[J]. *Clin Kidney J*, 2012, 5(Suppl 1): i52-i61.
- [33] Li Y, Chen C, Liu HL, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and heart failure in a Chinese elderly population [J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(1): 30-40.
- [34] Lau WL, Leaf EM, Hu MC, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1261-1270.
- [35] Zheng Z, Shi H, Jia J, et al. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 199.
- [36] Muslimovic A, Tulumovic D, Hasanspahic S, et al. Serum cystatin C - marker of inflammation and cardiovascular morbidity in chronic kidney disease stages 1-4 [J]. *Mater Sociomed*, 2015, 27(2): 75-78.
- [37] Ruiz-Salas A, Cortés-Rodríguez M, Alegre-Bayo N, et al. Relationship between cystatin C and coronary artery calcification in patients with intermediate cardiovascular risk[J]. *Med Clin (Barc)*, 2014, 143(12): 535-538.
- [38] 侯凡凡, 王骏. 重视高同型半胱氨酸血症在慢性肾脏病患者心血管并发症中的作用[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2012, 21(2): 148-149.
- [39] Haarhaus M, Brandenburg V, Kalantar-Zadeh K, et al. Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(7): 429-442.
- [40] 齐永芬. 关注血管钙化的基础和临床研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(5): 433-436.

(此文编辑 许雪梅)