

外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与透析患者冠状动脉钙化的关系

赵文曼¹, 方味味¹, 李丹丹¹, 李欢², 刘桂凌¹

(安徽医科大学第二附属医院 1. 肾脏内科, 2. 医学影像科, 安徽省合肥市 230601)

[关键词] 冠状动脉钙化; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 危险因素

[摘要] **目的** 通过透析患者资料分析该人群冠状动脉钙化(CAC)的危险因素,探讨中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)对CAC的预测价值。**方法** 采用横断面调查方法,对163例透析患者(包括血液透析102例,腹膜透析61例)进行回顾性研究,根据多层螺旋CT评估结果,采用Agatston冠状动脉钙化积分(CACS)进行冠状动脉钙化程度的评估,将透析患者分成无钙化组59例(CACS 0~10分)和钙化组104例(CACS≥11分)。对两组患者的NLR、年龄、透析龄、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)、白蛋白(Alb)、血红蛋白、血清肌酐等指标进行统计学比较。应用Spearman相关性分析得出与CAC相关的因素,二元Logistic回归分析CAC发生的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线探讨NLR对CAC的预测价值。**结果** 163例透析患者中CAC总检出率为63.8%。钙化组NLR显著高于无钙化组($P<0.001$)。将钙化组分为轻度钙化组(CACS 11~400分)和重度钙化组(CACS>400分),两组间NLR差异无统计学意义。Spearman相关性分析显示NLR与CAC显著相关($r=0.403, P<0.001$)。二元Logistic回归分析结果显示年龄($OR=1.069, P<0.001$)、透析龄($OR=1.024, P<0.001$)、糖尿病($OR=15.871, P=0.012$)、NLR($OR=1.720, P=0.001$)是CAC的危险因素。ROC曲线分析结果显示,NLR与年龄的联合指标预测透析患者发生CAC时,曲线下面积为0.810(95%CI 0.739~0.880, $P<0.001$),显著高于NLR(0.742, 95%CI 0.666~0.818, $P<0.001$)和年龄(0.754, 95%CI 0.674~0.834, $P<0.001$)单独分析时的曲线下面积。**结论** 高龄、透析龄和高水平NLR的透析患者发生CAC的风险较高,且NLR与年龄的联合指标对CAC的发生有着较好的预测价值。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The relationship between the ratio of neutrophil to lymphocyte and the coronary artery calcification in dialysis patients

ZHAO Wenman¹, FANG Weiwei¹, LI Dandan¹, LI Huan², LIU Guiling¹

(1. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China;

2. Department of Medical Imaging, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

[KEY WORDS] coronary artery calcification; neutrophil/lymphocyte ratio; risk factors

[ABSTRACT] **Aim** To explore the value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) in predicting CAC by analyzing the risk factors of coronary artery calcification (CAC) in dialysis patients. **Methods** 163 dialysis patients (including 102 hemodialysis patients and 61 peritoneal dialysis patients) were retrospectively studied using a cross-sectional survey method. Based on the Agatston's coronary calcification score (CACS), the patients were divided into two groups: non-calcification group (CACS 0~10), and calcification group (CACS≥11). NLR, age, dialysis history, levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), calcium, phosphorus, total parathyroid hormone (iPTH), albumin (Alb), hemoglobin, and serum creatinine were calculated and compared between the two groups. Spearman corre-

[收稿日期] 2020-04-10

[修回日期] 2020-06-15

[基金项目] 安徽省卫计委适宜技术推广项目(2018-TG04)

[作者简介] 赵文曼, 硕士研究生, 研究方向为终末期肾脏疾病的诊断与治疗, E-mail 为 18325343757@163.com。通信作者 刘桂凌, 硕士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为肾脏疾病的诊治及终末期肾脏疾病的替代治疗, E-mail 为 guilingliu369@163.com。

lation was used to analyze the factors related to CAC, binary Logistic regression analysis was used to evaluate the risk factors of CAC, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to explore the predictive value of NLR for CAC.

Results The total detection rate of CAC in 163 dialysis patients was 63.8%. NLR was higher in calcification group ($n=104$) than that in non-calcification group ($n=59$) ($P<0.001$). Patients with calcification were divided into mild calcification group (CACS 11~400) and severe calcification group (CACS>400), there was no difference in NLR between the two subgroups. Spearman correlation analysis showed that the NLR was significantly correlated with CAC ($r=0.403$, $P<0.001$). Binary Logistic regression analysis showed that age (OR=1.069, $P<0.001$), dialysis age (OR=1.024, $P<0.001$), diabetes (OR=15.871, $P=0.012$) and NLR (OR=1.720, $P=0.001$) were risk factors for CAC. ROC curve analysis results showed that when using the combined index of NLR and age to predict CAC in dialysis patients, the area under the curve was 0.810 (95% CI 0.739~0.880, $P<0.001$), which was significantly higher than NLR (0.742, 95% CI 0.666~0.818, $P<0.001$) and age (0.754, 95% CI 0.674~0.834, $P<0.001$) when analyzed separately under the curve.

Conclusion Dialysis patients with advanced age and high levels of NLR have a higher risk of CAC, and the combination of NLR and age has a better predictive value for the occurrence of CAC.

心血管事件是导致终末期肾脏病患者死亡的首要病因,占其全因死亡率的近60%^[1]。而血管钙化是透析患者发生动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管事件的重要危险因素。血管钙化的危险因素除传统的高血压、高脂血症和糖尿病等外,炎症状态、骨矿物疾病、氧化应激和免疫反应等非传统因素也可导致透析患者血管钙化发生。近年研究发现以高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等为代表的炎症因子和炎症指标在反映机体炎症状态中发挥着越来越重要的作用。中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil/lymphocyte ratio, NLR)是一种近年来新提出的炎症指标,其容易获取并且可较为稳定反应机体炎症状态,近年来在肿瘤、心血管疾病及炎症性肠病等疾病预后的评估中越来越受重视^[2-4]。

炎症状态促进血管钙化形成,而血管钙化可导致透析患者心血管事件的发生率及全因死亡率增加^[5-6]。血管钙化的评估常用方法有多层螺旋CT评估冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)、颈部血管彩超评估颈动脉斑块及腹部侧位X线片评估腹主动脉钙化等。改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)指南^[7]指出电子束CT及多层螺旋CT(multi-layer spiral computed tomography, MSCT)检查发现存在心血管钙化可明确诊断。现临床上多应用MSCT检测大动脉血管钙化,被认为是动脉钙化(包括冠状动脉)评估的金标准。本研究应用MSCT评估冠

状动脉钙化的检出率,并参照Agatston的冠状动脉钙化积分^[8](coronary artery calcification score, CACS)进行CAC的评估,旨在探讨NLR与CAC之间的关系,为临床评估透析患者CAC提供一个经济且方便获取的指标。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2018年10月—2019年6月在安徽医科大学第二附属医院肾内科规律随访治疗的透析患者163例。纳入标准:①明确诊断慢性肾脏病5期且18岁 \leq 年龄 \leq 75岁的患者;②稳定透析时间3月或以上患者;③同意接受MSCT检查的患者。排除标准:①近3个月内出现感染的患者;②半年内使用激素或免疫抑制剂治疗的患者;③自身免疫性疾病或血液病患者;④肿瘤患者;⑤急性心力衰竭患者;⑥MSCT扫描心动尾影、呼吸尾影及噪声较大导致各冠状动脉走行辨别困难的患者。此研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准(伦理批号:PJ-YX2019-013)。

1.2 一般资料及实验室检查

从医疗病历中获取患者性别、年龄、透析龄、体质指数(body mass index, BMI)、透析方式、原发病及磷结合剂使用情况等资料。所有患者空腹8 h后,于清晨清醒状态下取样。取样标本用于测定中性粒细胞计数、血小板计数、淋巴细胞计数、hs-CRP、降钙素原(procalcitonin, Pct)、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、

白蛋白 (albumin, Alb)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血清肌酐、尿酸、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 等。计算 NLR (NLR=中性粒细胞计数/淋巴细胞计数); 计算血小板/淋巴细胞比值 (platelet/lymphocyte ratio, PLR; PLR=血小板计数/淋巴细胞计数); Alb<40 g/L 时, 血钙以如下公式进行校正: 校正钙 (mmol/L)=实测血钙 (mmol/L)+0.02×(40-Alb)。

1.3 冠状动脉钙化评估方法

所有患者应用 MSCT (型号为 Philips iCT Brilliance 256) 进行胸部扫描, 符合纳入标准的患者加扫钙化积分序列 (心率>75 次/min 的患者, 前瞻性采集 45% 心动周期的数据; 心率<75 次/min 的患者则采集 75% 心动周期的数据)。将所有的数据传输到飞利浦 IntelliSpace Portal 工作站, 并由专业的放射科医师进行统一评分。根据 Agatston 等^[8] CACS 方法定义钙化组: 无钙化组为 CACS 0~10 分, 钙化组为 CACS≥11 分; 其中钙化组又可分为轻度钙化组 (CACS 11~400 分) 和重度钙化组 (CACS>400 分)。

1.4 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析, 正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布计量资料用 *M* (Q1, Q3) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验; 各变量与 CAC 的相关性采用 Spearman 相关性分析; 二元 Logistic 回归模型进行 CAC 相关危险因素分析; 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 NLR 对 CAC 的预测价值。P<0.05 被认为有统计学差异。

2 结果

2.1 入选人群的一般资料

本研究共纳入透析患者 163 例, 年龄 34~65 岁。其中血液透析 102 例, 占 62.6%; 腹膜透析 61 例, 占 37.4%。用 MSCT 评估冠状动脉钙化结果显示 163 例患者中发生 CAC 的有 104 例 (63.8%), 包括轻度钙化 59 例及重度钙化 45 例。有 140 例 (85.9%) 合并高血压, 24 例 (14.7%) 合并糖尿病。原发病包括: 慢性肾小球肾炎 90 例 (55.2%), 高血压肾病 27 例 (16.6%), 糖尿病肾病 20 例 (12.3%), 多囊肾 8 例 (4.9%), 尿酸性肾病 2 例

(1.2%), 梗阻性肾病 2 例 (1.2%), 缺血性肾病 2 例 (1.2%), 其他不明原因的有 12 例 (7.4%)。

2.2 钙化组与无钙化组一般资料及实验室指标

按照 CACS 将患者分为无钙化组和钙化组并进行比较, 结果表明钙化组的年龄、透析龄、糖尿病患病率、Hb、hs-CRP、NLR、PLR 及 Pct 明显高于无钙化组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。但两组患者性别、高血压患病率、BMI、血液透析、校正钙、血磷、血清肌酐、白蛋白、TC、TG、尿酸、iPTH 等差异无统计学意义 (表 1)。将钙化组进一步分为轻度钙化组与重度钙化组进行亚组比较时, 仅发现重度钙化组的透析龄 [84 (54, 114) 月比 60 (12, 96) 月, $P=0.019$]、校正钙 [(2.4±0.2) mmol/L 比 (2.2±0.2) mmol/L, $P=0.001$] 明显高于轻度钙化组, 而年龄、hs-CRP、NLR、PLR 及 Pct 等指标无统计学差异。

2.3 CAC 与各临床指标的相关性分析

以发生 CAC 为因变量, 将可能影响 CAC 的指标作为自变量进行 Spearman 相关性分析, 结果表明年龄、透析龄、糖尿病、Hb、hs-CRP、Pct、NLR、PLR 与 CAC 发生有关 (表 2)。

2.4 CAC 的危险因素分析

以 CAC 为因变量, 将年龄、透析龄、糖尿病 (有糖尿病=1, 无糖尿病=0)、Hb、hs-CRP、Pct、NLR、PLR 作为自变量进行二元 Logistic 回归分析, 结果表明年龄 ($OR=1.069, P<0.001$)、透析龄 ($OR=1.024, P<0.001$)、糖尿病 ($OR=15.871, P=0.012$)、NLR ($OR=1.720, P=0.001$) 是 CAC 的独立危险因素 (表 3), 其中 NLR 每增加一个单位, CAC 发生风险增加至原来的 1.720 倍。

2.5 NLR 对 CAC 的诊断效能

以是否发生“CAC”为状态变量, 以 NLR、年龄、透析龄、糖尿病为检验变量绘制 ROC 曲线, 分别计算 NLR、年龄、透析龄、糖尿病及 NLR 与年龄联合指标在 CAC 患者中的 ROC 曲线下面积, 结果表明 NLR 和年龄的曲线下面积分别为 0.742 (95% CI 0.666~0.818, $P<0.001$)、0.754 (95% CI 0.674~0.834, $P<0.001$), NLR 与年龄联合指标的 ROC 曲线下面积为 0.810 (95% CI 0.739~0.880, $P<0.001$; 图 1), 糖尿病的 ROC 曲线下面积为 0.597 (95% CI 0.511~0.684, $P=0.039$), 透析龄的 ROC 曲线下面积为 0.661 (95% CI 0.576~0.746, $P=0.001$)。

表 1. 钙化组与无钙化组患者一般资料及实验室指标

Table 1. The general information and laboratory parameters of calcified group and non-calcified group

资料	无钙化组 (n=59)	钙化组 (n=104)	$\chi^2/t/Z$	P
年龄/岁	45(34,54)	55(49,65)	-5.383	<0.001
透析龄/月	25(12,66)	72(21,108)	-3.414	0.001
男性/[例(%)]	42(71.2)	73(70.2)	0.018	0.894
高血压/[例(%)]	53(89.8)	87(83.7)	2.422	0.120
糖尿病/[例(%)]	1(1.7)	23(22.1)	12.502	<0.001
BMI/(kg/m ²)	22.5±3.7	22.7±3.2	-0.426	0.671
血液透析/[例(%)]	32(54.2)	70(67.3)	2.746	0.097
原发病/[例(%)]				
慢性肾炎	34(57.6)	56(53.8)	-	-
高血压肾病	14(23.7)	13(12.5)	-	-
糖尿病肾病	0(0)	20(19.2)	-	-
多囊肾	4(6.8)	4(3.8)	-	-
尿酸性肾病	0(0)	2(1.9)	-	-
梗阻性肾病	0(0)	2(1.9)	-	-
缺血性肾病	0(0)	2(1.9)	-	-
原因不明	1(1.7)	11(10.6)	-	-
Hb/(g/L)	98.1±21.5	106.8±21.8	-2.466	0.015
hs-CRP/(mg/L)	2.4(1.0,5.0)	3.9(1.2,10.0)	-2.050	0.040
NLR	2.6(2.1,3.1)	3.6(2.7,5.1)	-5.132	<0.001
PLR	103.6(81.3,132.0)	134.4(101.3,184.4)	-3.899	<0.001
Pct/(μg/L)	0.2(0.1,0.3)	0.3(0.2,0.5)	-3.087	0.002
校正钙/(mmol/L)	2.2(2.1,2.3)	2.3(2.1,2.5)	-1.602	0.109
血磷/(mmol/L)	1.7(1.4,2.2)	1.7(1.4,2.3)	-0.698	0.485
血清肌酐/(μmol/L)	852(716,1192)	817(644,1049)	-1.321	0.187
白蛋白/(g/L)	35.0±5.4	34.7±5.5	0.347	0.729
TC/(mmol/L)	4.0±0.9	4.0±1.1	0.193	0.847
TG/(mmol/L)	1.1(0.9,1.4)	1.2(0.9,1.6)	-1.243	0.214
尿酸/(μmol/L)	381.2±90.5	355.9±95.4	1.656	0.100
iPTH/(ng/L)	266(154,649)	617(194,1148)	-1.820	0.069
磷结合剂治疗/[例(%)]	8(13.6)	19(18.3)	0.604	0.437

表 2. CAC 与临床指标相关性分析

Table 2. Analysis of the correlation between CAC and clinical indexes

因素	r	P 值
年龄	0.423	<0.001
透析龄	0.248	0.001
糖尿病	0.269	0.001
Hb	0.188	0.016
hs-CRP	0.161	0.040
Pct	0.243	0.002
NLR	0.403	<0.001
PLR	0.306	<0.001

表 3. CAC 危险因素二元 Logistic 回归分析

Table 3. The Logistic regression analysis on the risk factors for CAC in patients

因素	P 值	OR	95% CI
年龄	<0.001	1.069	1.031 ~ 1.109
透析龄	<0.001	1.024	1.013 ~ 1.035
糖尿病	0.012	15.871	1.829 ~ 137.724
NLR	0.001	1.720	1.242 ~ 2.382

3 讨论

本横断面研究通过对 163 例透析患者的资料进

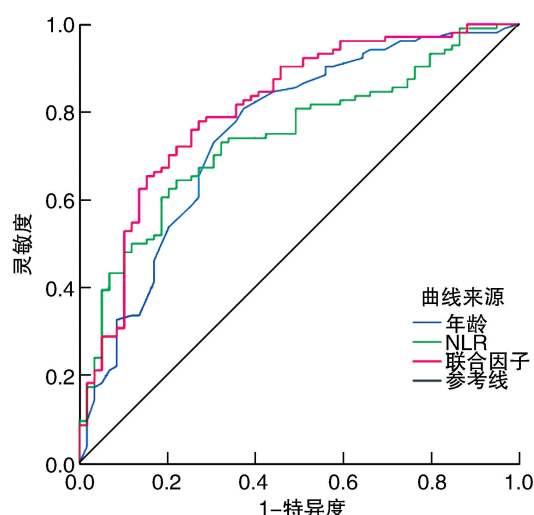


图 1. 透析患者 NLR 和年龄在 CAC 中的 ROC 曲线分析

Figure 1. The ROC curve of NLR and age in CAC of dialysis patients

行分析,结果得到年龄、透析龄、糖尿病及 NLR 与透析患者 CAC 的发生呈明显正相关,即年龄越大、透析时间越长、NLR 越高及患有糖尿病的患者,其 CAC 的检出率越高。另外,我们得到年龄、透析龄、糖尿病及 NLR 是 CAC 的独立危险因素,且年龄联合 NLR 能较为可靠地预测透析患者 CAC 的发生。

CAC 在透析患者中普遍存在且与心血管事件发生率及全因死亡率增加有关^[9-12]。例如,一项随访 7 年的研究发现在 200 例血液透析患者中有 51% 死于心血管事件,且在高 CACS 患者中发现了更高的心血管死亡率及全因死亡率^[9]。在另一个类似样本的前瞻性研究中,Noce 等^[10]使用 Kaplan-Meier 生存分析得出 CACS>400 分组患者的死亡率明显高于 CACS≤400 分组。所以,研究 CAC 发生的危险因素具有重要意义。

本研究发现 NLR 越高 CAC 发生越普遍,且 NLR 与年龄的联合指标对 CAC 的发生有着较好的预测价值。其机制可能有:①中性粒细胞作为一种吞噬细胞,参与了机体内复杂的炎症和免疫反应调控机制^[13-14]。如冠心病患者中性粒细胞在冠状动脉粥样斑块内聚集并分泌大量的炎症因子,同时诱导产生氧自由基,可加重冠状动脉钙化。维持性透析患者处于慢性炎症状态,中性粒细胞在炎症状态下可直接破坏动脉壁组织^[15]。②淋巴细胞是机体免疫应答功能的重要组成成分,在机体炎症状态下淋巴细胞大量凋亡导致低淋巴细胞血症,这使 IL-6、TNF- α 等炎症介质产生增加。以上这些炎症介质可能是氧化应激、高血糖、高血脂、营养不良等多种致

病因的共同作用通道^[16],进而促进血管钙化。因此,中性粒细胞升高和淋巴细胞水平降低组合成单一复合标志物可能会提供更多信息来解释血管钙化的发病机制。但本研究为横断面研究,无法得出 NLR 与 CAC 之间的因果结论。通过对透析患者进行长期随访,可进一步评估 NLR 变化情况与 CAC 进展之间的关系。

本研究显示年龄、透析龄、糖尿病是 CAC 发生的独立危险因素,这与既往研究结果一致。CAC 的患病率随着年龄的增长而增加,其原因可能是衰老促进血管平滑肌细胞向成骨样细胞表型转化、影响钙磷代谢进而促进钙化形成^[17-18]。另外,随着透析龄的增长,透析患者中常见的危险因素如慢性氧化应激、营养不良、毒素蓄积等可加重血管病变。一项随访 5 年的研究^[19]显示高糖化血红蛋白水平能够预测 CAC 的形成,我们的研究也表明糖尿病为 CAC 的危险因素。糖化血红蛋白作为糖基化终产物(advanced glycation end products, AGE),是临床上测试氧化应激的常用指标。糖化血红蛋白与其受体相互作用后,会进一步导致血管内皮释放炎症因子和细胞成骨表型转化,进而促进血管钙化^[20-21]。

我们的研究表明钙化组与无钙化组血磷及 iPTH 无统计学差异,在最后的回归分析提示 hs-CRP、Pct 不再是 CAC 的危险因素,这与其他研究的结论不一致^[22-23],其原因可能是由于本研究样本量较少,且回顾性研究的干扰因素较多;另外,研究对象不同、统计方法差异及相关药物(磷结合剂及骨化三醇等)的使用也会对结果产生影响。既往研究发现^[24],血液透析患者的 Kt/V 越低腹主动脉钙化指数越高,遗憾的是本研究未纳入 Kt/V 指标,无法说明 Kt/V 是否与 CAC 之间存在关联。

综上所述,透析患者 CAC 检出率高,NLR、透析龄、年龄与 CAC 呈正相关,并对 CAC 的存在有着较好的预测价值,且 NLR 与年龄的联合指标对 CAC 的预测价值更大。与 IL-6、TNF- α 等传统的炎症指标相比,NLR 更容易获取;与冠状动脉造影、冠状动脉 CTA 等检查手段相比,NLR 具有经济、无创等特点,且结合患者年龄的联合指标对 CAC 具有较好的预测价值,值得在透析患者 CAC 的预测中推广应用。临床工作中应重视透析患者的年龄和 NLR 水平,充分评估患者 CAC 风险,并进行综合管理及早期预防心血管事件的发生。

[参考文献]

- [1] Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal dis-

- ease[J]. *Am J Med Sci*, 2003, 325(4): 163-167.
- [2] Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, et al. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 2703518.
- [3] Pine JK, Morris E, Hutchins GG, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(2): 204-211.
- [4] Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 851-860.
- [5] Viegas C, Araújo N, Marreiros C, et al. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in chronic kidney disease (CKD): challenging old concepts with new facts[J]. *Aging*, 2019, 11(12): 4274-4299.
- [6] Rennenberg 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(1): 185-197.
- [7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int*, 2017, 7(Suppl 1): 1-59.
- [8] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15(4): 827-832.
- [9] Shimoyama Y, Tsuruta Y, Niwa T. Coronary artery calcification score is associated with mortality in Japanese hemodialysis patients[J]. *J Ren Nutr*, 2012, 22(1): 139-142.
- [10] Noce A, Canale MP, Capria A, et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in non diabetic Caucasian hemodialysis patients[J]. *Aging*, 2015, 7(4): 269-279.
- [11] Wang XR, Zhang JJ, Xu XX, et al. Prevalence of coronary artery calcification and its association with mortality, cardiovascular events in patients with chronic kidney disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Renal Failure*, 2019, 41(1): 244-256.
- [12] Xie Q, Ge X, Shang D, et al. Coronary artery calcification score as a predictor of all-cause mortality and cardiovascular outcome in peritoneal dialysis patients[J]. *Perit Dial Int*, 2016, 36(2): 163-170.
- [13] Krasniak A, Drozd M, Pasowicz M, et al. Factors involved in vascular calcification and atherosclerosis in maintenance haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(2): 515-521.
- [14] 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.
- [15] Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(1): 1-13.
- [16] Liu J, Ma KL, Gao M, et al. Inflammation disrupts the LDL receptor pathway and accelerates the progression of vascular calcification in ESRD patients[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47217.
- [17] Stenvinkel P, Luttropp K, McGuinness D, et al. CD-KN2A/p16INK4a expression is associated with vascular progeria in chronic kidney disease[J]. *Aging*, 2017, 9(2): 494-507.
- [18] Komaba H, Fukagawa M. Phosphate-a poison for humans? [J]. *Kidney Int*, 2016, 90(4): 753-763.
- [19] Carson AP, Steffes MW, Carr JJ, et al. Hemoglobin A1c and the progression of coronary artery calcification among adults without diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 66-71.
- [20] Nicoll R, Henein M. Arterial calcification: a new perspective? [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 11-22.
- [21] Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(14): 2096-2102.
- [22] Henze LA, Luong TTD, Boehme B, et al. Impact of C-reactive protein on osteo-/chondrogenic transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells[J]. *Aging*, 2019, 11(15): 5445-5462.
- [23] Chen H, Han X, Cui Y, et al. Parathyroid hormone fragments: new targets for the diagnosis and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 9619253.
- [24] Okamoto T, Hatakeyama S, Kodama H, et al. The relationship between poor nutritional status and progression of aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 71.

(此文编辑 许雪梅)