

本文引用: 程增为, 胡司淦. 富含 Gla 蛋白参与冠状动脉钙化机制的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(1): 88-92.
DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.01.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-01-0088-05

富含 Gla 蛋白参与冠状动脉钙化机制的研究进展

程增为, 胡司淦

(蚌埠医学院第一附属医院心血管内科, 安徽省蚌埠市 233004)

[摘要] 冠状动脉钙化在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中较为常见, 目前对其发生、发展及形成机制尚不清楚。富含 Gla 蛋白(GRP)是新近发现的维生素 K 依赖性蛋白, 研究表明 GRP 通过与矿物质结合发挥抑制钙化晶体的形成及成熟、参与基质 Gla 蛋白-胎球蛋白 A 钙化的抑制途径、阻断钙化诱导剂的信号通路及抗炎作用, 起到抑制血管钙化的作用。本文就 GRP 参与冠状动脉钙化机制的研究进展进行综述, 为冠状动脉钙化的预防、治疗提供新的方向。

[关键词] 冠状动脉钙化; 维生素 K 依赖性蛋白; 富含 Gla 蛋白

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the mechanism of Gla-rich protein involvement in coronary artery calcification

CHENG Zengwei, HU Sigan

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China)

[ABSTRACT] Coronary artery calcification is commonly seen in patients with coronary atherosclerotic heart disease, but the mechanism of its happening, development, and formation is less known. Gla-rich protein (GRP) is a newly discovered vitamin K-dependent protein. Studies have shown that GRP inhibits the formation and maturation of calcified crystals by binding to minerals, participates in the inhibition pathway of matrix Gla protein-fetuin-A calcification, blocks the signaling pathway of calcification inducers and has an anti-inflammatory effect, thus playing a role in inhibiting vascular calcification. In this paper, the research progress of GRP's participation in the mechanism of coronary artery calcification will be conducted in the hope of providing a new direction for the prevention and treatment of coronary artery calcification.

[KEY WORDS] coronary artery calcification; vitamin K-dependent protein; Gla-rich protein

冠状动脉钙化是指以钙磷复合物形式存在的矿物质异常沉积在冠状动脉血管壁, 在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中较常见, 对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的预后和不良心血管事件的发生风险有较好的预测价值^[1]。尽管近几十年来对冠状动脉钙化的发生和发展的分子机制进行了大量研究, 但仍不清楚。富含 Gla 蛋白(Gla-rich protein, GRP)是新近发现的维生素 K 依赖性蛋白(vitamin K-dependent protein, VKDP)家族成员中的一种, 其可通过与矿物质结合来抑制钙化晶体形成与成熟、参与基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)-胎球

蛋白 A(Fetuin A)钙化的抑制途径、阻断骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)钙化诱导剂的信号通路及抗炎作用, 起到抑制血管钙化的作用。本文对 GRP 参与冠状动脉钙化机制的研究进展进行综述, 为冠状动脉钙化的预防、治疗提供新的方向。

1 GRP 生物学特性

2008 年 Viegas 等^[2]从鲟鱼软骨中首次分离出 GRP, 其相对分子质量为 10.2 kDa, 包含 74 种氨基

[收稿日期] 2022-07-22

[修回日期] 2022-09-26

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2021A0818)

[作者简介] 程增为, 硕士研究生, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail: 569048795@qq.com。通信作者胡司淦, 硕士, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail: siganhu@126.com。

酸,其中 16 种是 γ -羧基谷氨酸 (γ -carboxyglutamic acid, Gla) 残基,具有很高的电荷密度(36 个负电荷、16 个正电荷、20 个净负电荷),不溶于 pH 为中性的溶液,在人体内发现的 GRP 具有 15 个 Gla 残基,是已知蛋白中 Gla 残基含量最高的。GRP 是 VKDP 中的一种,其同源物呈现出所有 VKDP 特有的保守特征,特别是非常保守的 Gla 结构域,提示 GRP 是一种新的脊椎动物特异性羧化蛋白。虽然在鲟鱼中,GRP 主要存在于软骨组织中,但在哺乳动物中的骨骼、软骨、皮肤、心血管系统和结缔组织中均有发现^[2-3]。

GRP 在转录后被维生素 K 所修饰,参与肝外组织的各种生理和病理过程。维生素 K 在人体内进行维生素 K 循环代谢,在这个循环中,维生素 K 有三种表达形式,分别是醌(K)、维生素 K 氢醌(KH₂)和维生素 K 环氧化物(KO),首先 K 被还原为 KH₂,然后 KH₂ 在环氧合酶的作用下被氧化成 KO,最后 KO 被维生素 K 环氧化物还原酶(vitamin K oxidoreductase, VKOR)还原为 KH₂。VKDP 是含有谷氨酸(Glu)残基的蛋白质,在关键酶 γ -谷氨酰羧化酶(γ -glutamyl carboxylase, GGCX)及其辅助因子 KH₂、二氧化碳和氧的作用下,被催化生成 Gla。VKDP 中可以转化的 Glu 残基通常位于一个被称为 Gla 结构域的氨基酸区域,而 VKDP 羧化后形成的 Gla 结构域是其生物学功能的关键位置(图 1)。

GRP 已被认为是成骨分化的负调节因子,是细胞外基质中有效的钙调节器,可作为结缔组织中软组织钙化的潜在抑制剂^[2-3]。近年来,通过免疫组织化学和体外研究证实 GRP 在病理性钙化部位存在高水平的积聚,并具有直接结合碱性磷酸钙晶体的能力^[3-5],且 γ -羧化 GRP 的受损与病理性钙化相关疾病密切相关,如骨关节炎^[4]和某些癌症^[5]等,但其具体机制仍不清楚。

2 冠状动脉钙化

根据冠状动脉钙化的位置不同,可分为内膜钙化和中膜钙化。内膜钙化与动脉粥样硬化斑块的形成密切相关,其产生的机制是慢性动脉炎症导致脂质堆积、巨噬细胞浸润、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)迁移增殖和细胞外基质蛋白功能障碍。这些不稳定和破裂斑块形成于冠状动脉内壁,导致冠状动脉粥样硬化性心脏病。内膜钙化类似于长骨的软骨内骨形成(软骨化生)。虽然钙化启动不需要特定的细胞参与,但病变的进

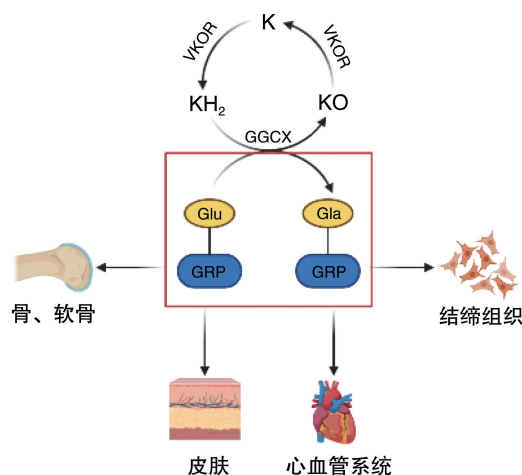


图 1. GRP 的修饰和组织分布

Figure 1. Modification and tissue distribution of GRP

展可能是由软骨样细胞驱动的,并与炎症细胞因子的表达有关。这些炎症细胞因子由组织巨噬细胞和泡沫细胞产生,通过氧化脂蛋白发挥有害作用,同时也是动脉粥样硬化斑块形成过程中的反应产物。中膜钙化在没有血管狭窄的情况下也可以发生,与衰老、糖尿病、高血压、骨质疏松症和慢性肾脏病密切相关^[6],会导致血管壁僵硬,从而发生流体力学改变。血管壁中膜由 VSMC 和富含弹性纤维蛋白的细胞外基质组成,当发生中膜钙化时, VSMC 分化为成骨样细胞的过程类似于骨形成,并与 BMP-2、MSX2 (MSH Homeobox 2) 和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)等基因有关^[7],近年来的研究发现, VSMC 分化为成骨样细胞的过程被证实是始于钙沉积^[8],而钙沉积的产生与体内激素调节异常导致的一系列反应有关,如钙化抑制剂减少,氧化剂或内质网应激增加, VSMC 信号转导、凋亡和 DNA 损伤相关的钙磷稳态紊乱。

目前多数研究提示血管钙化的发生多由以下四种机制参与:(1) 动脉粥样硬化中炎症细胞死亡可释放凋亡小体和坏死碎片,这些凋亡小体和坏死碎片可以作为磷酸钙晶体形成的成核位点^[9];(2) 局部释放的基质小泡或循环成核复合物,可作为钙复合物结晶的场所;(3) 钙化抑制剂的局部表达减少;(4) 周细胞和(或) VSMC 的分化诱导骨形成^[10]。组织蛋白酶 K、成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23)、Klotho、BMP-2、ALP、Runx2 被认为是促钙化因子,同时体内也存在诸如骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、MGP、胎球蛋白 A、焦磷酸盐、骨形态发生蛋白 7 等钙化抑制因子,这些促钙化因子和

钙化抑制因子的平衡决定了是否发生钙化。

3 GRP 参与冠状动脉钙化的机制

3.1 直接与矿物质结合抑制钙化晶体形成及成熟

MGP 和骨钙素 (osteocalcin, OCN) 是重要的血管钙化调节因子,其 Gla 残基可与钙离子或钙晶体结合。Murshed 等^[11]研究发现,VKDP 中 Gla 残基具有金属结合能力,既可与凝血因子表面结合的 Ca^{2+} 配对,也可与钙化细胞外基质中的主要矿物成分羟基磷灰石 (hydroxyapatite, HA) 晶体相结合。在鲟鱼细胞外基质脱矿过程中选择性提取 GRP,其 Gla 结构域能与钙化晶体相结合,而且在哺乳动物中,GRP 与软骨基质中的蛋白聚糖结合,同样是通过 Gla 结构域与钙桥结合实现的,这与 Gla 结构域在凝血因子中的功能类似^[2]。GRP 中含有丰富的 Gla 残基,具有巨大的钙结合潜力,其可以作为钙螯合剂,在心血管系统的钙稳态中发挥抑制钙化作用,并参与 VSMC 衍生细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV) 钙化^[12]。

3.2 参与 MGP-Fetuin A 钙化抑制系统,发挥抑制钙化作用

近年来的研究表明,异位矿物质沉积是一个高度复杂的过程,在此过程中有多个相互关联的全身性和局部性因素参与^[13]。钙化病变发生的特点有抗钙化机制丧失、VSMC 分化、慢性炎症、细胞外基质重塑增加以及 EV 释放等。除了传统的心血管危险因素外,尿毒症环境中矿物质代谢紊乱,如钙、磷和钙磷乘积升高,也是导致慢性肾脏病患者血管钙化发生和心血管死亡率增加的原因之一。此外,正常人血清中的钙和磷也接近过饱和,必须存在抑制机制来防止骨外钙化。循环中的 Fetuin A 矿物质复合物也被称为钙蛋白颗粒 (calcioprotein particle, CPP),主要由钙磷矿物质、Fetuin A 和钙调节蛋白组成,具有抑制异位钙化作用。Fetuin A 通过结合小簇钙和磷酸盐,能有效地抑制异位钙化,阻止钙化的生长、聚集和沉淀,CPP 中所含的 Fetuin A 和其他蛋白质被认为是矿物质伴侣,对不溶于血液中的矿物质起到稳定、运输和循环的作用^[14]。CPP 以两种不同的表型存在,原发 CPP 和继发 CPP,在形状、功能和直径上都不相同,在体外,继发 CPP 能够诱导 VSMC 钙化、表达和释放肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),因此有望成为一种新的血管钙化生物标志物 and 治疗的潜在靶点。

GRP 是循环 CPP 和 EV 的重要组成成分^[15]。Viegas 等^[12]研究发现 GRP 的钙化抑制作用主要依赖于其 γ -羧化状态,而 γ -羧化 GRP 则具有与 MGP 和 Fetuin A 相似的抑制钙化的作用。有研究从健康人血清中去除 EV,血管钙化明显增加,表明循环中的 EV 含有更高水平的 GRP 和 Fetuin A,构成了一个强大的抗钙化系统,能够在系统和组织水平上调节矿物质的形成^[15]。GRP 在非钙化性 EV 中负载,在钙负载的囊泡中缺失,这也表明 GRP 是一种与 EV 矿化过程高度相关的重要矿化抑制因子,此外,在血管钙化部位发现 GRP-MGP-Fetuin A 复合体,是 EV 的重要组成成分,EV 可能是通过 GRP-MGP-Fetuin A 复合体结合起到抑制钙化的作用,形成一个有效的钙化抑制系统^[16]。

3.3 阻断 BMP-2 钙化诱导信号通路

BMP-2 是一种有效的钙化诱导剂和 VSMC 成骨与软骨分化调节因子,可促使磷酸盐流入细胞。BMP-2 作用于细胞表面受体,使途径限制型 SMAD (SMAD1 和 SMAD5) 磷酸化,信号转导到细胞质中。磷酸化 SMAD 与 SMAD4 形成异源二聚体,并转移至细胞核中,直接与 DNA 相结合,导致基因表达发生变化,如 Runx2、OCN 和 ALP 表达水平上调。此外,BMP-2 已被证明可诱导 β -连环蛋白的积累,而 β -连环蛋白可在磷酸盐诱导的 VSMC 钙化中激活 Runx2 的表达。BMP 和 Wnt 信号通路在钙化的 VSMC 中被共同激活,SMAD1 和 β -连环蛋白在其中相互作用并共同调节其基因表达。此外,最近研究表明,高选择 BMP 抑制剂 DMH1 (dorsomorphin homologue 1) 通过抑制 BMP-2 来抑制磷酸诱导的人主动脉平滑肌细胞成骨分化^[17],在磷酸盐处理的 GRP^{-/-} VSMC 中,SMAD1/5/8 磷酸化和 β -连环蛋白、Runx2 及其下游靶标 ALP、OCN 和 OPN 的表达增加。

研究表明,GRP 通过与 BMP-2 结合,抑制 BMP-SMAD 信号通路,VSMC 的钙化以及骨或软骨形成基因的表达下调,起到抑制血管钙化作用^[18]。也有研究显示,外部添加的 BMP-2 降低了软骨细胞中 GRP 的表达^[19],也提示 BMP-2 信号与 GRP 之间存在相互作用。除此之外,在成骨细胞中,GRP 受 Runx2 和 Osterix 的直接转录调控^[20],但在 VSMC 中尚未被证实。Willems 等^[18]提出了 GRP 抑制血管钙化的模型,当 VSMC 暴露在高浓度磷酸盐的细胞外环境时,骨/软骨分化是通过增加 BMP-2-SMAD 信号来启动的,GRP 可以通过抑制这一信号通路,抵消高磷酸产生的影响,从而减少血管壁钙化(图 2)。

3.4 GRP 的抗炎作用

研究表明 GRP 参与了骨关节炎的炎症过程,在软骨细胞和滑膜细胞中起到抗炎作用^[21]。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,血管的病理性钙化与炎症反应密切相关,该类患者动脉粥样硬化血管存在广泛的淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞等炎症细胞浸润。在钙化性主动脉瓣疾病中的泡沫巨噬细胞中检测到 GRP,并以淋巴细胞和浆细胞浸润为特征,单核细胞和巨噬细胞是该过程中的关键参与者。GRP 作为连接钙磷矿化和炎症过程的中介因子,可能不是完全由矿化事件所介导^[22],使用 THP-1 单核细胞/巨噬细胞细胞系作为研究对象,在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 和 HA 的炎症刺激下,GRP 表达上调,导致 TNF- α 、PGE2、IL-1 β 以及转录因子 NF- κ B 表达下调,此外,GRP 过表达则能抵消 LPS 或 HA 刺激 THP-1 所诱导的炎症反应 (图 2)。这些结果表明 GRP 具有抗炎作用,不仅作为外源性炎症因子也作为一种内源性因子参与炎症反应机制并提供保护作用^[23-24],而并非炎症反应的产物。钙化和炎症网络反应相互交叉,巨噬细胞在该过程中起到中介作用,巨噬细胞通过释放促炎细胞因子、前列腺素和 (或) 生成成骨因子而对基质降解和钙化起关键作用^[25-26],巨噬细胞在血管壁内的聚集与钙沉积相互影响,并在动脉粥样硬化的发展和血管钙化的启动过程中具有重要的作用^[27]。活化淋巴细胞分泌的 GRP,可以促进 VSMC 向骨软骨分化,增加成骨细胞样因子的表达,减少矿化抑制剂的产生,最终导致钙矿物质沉积增加。另一方面,在早期微钙化的形成过程中被证明与巨噬细胞的募集有关,在钙化炎症病理性发展过程中巨噬细胞刺激促炎细胞因子的产生,从而影响 VSMC 的分化。此外,GRP 通过减少巨噬细胞分泌细胞因子的产生而发挥抗炎作用,从而导致组织和细胞水平的细胞分化和钙化事件减少^[28-30]。

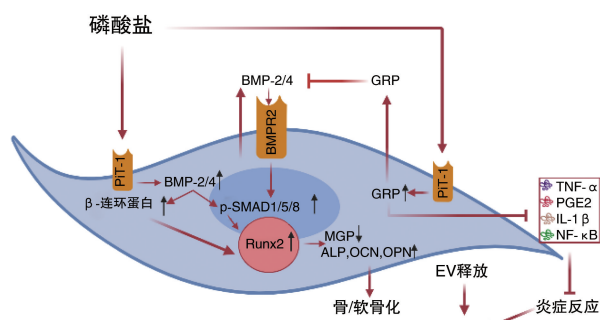


图 2. GRP 抑制血管钙化的机制

Figure 2. Mechanism of GRP inhibiting VC

4 展 望

冠状动脉钙化可通过冠状动脉 CTA、血管内超声和磁共振成像等进行检测,但尚缺乏一种准确、安全、可重复性的临床检测技术。血清 MGP 水平与冠状动脉钙化程度呈负相关,可作为冠状动脉钙化的独立预测因子,同样作为 VKDP 家族中的一员,已有研究表明血清低水平的 GRP 是慢性肾脏病患者发生血管钙化的独立危险因素^[31],但 GRP 能否作为冠状动脉钙化的诊断指标,需要更多临床研究证实。由于冠状动脉钙化形成机制的复杂性,到目前为止还没有获批上市的治疗药物,侵入性经导管治疗和手术是治疗严重冠状动脉钙化的唯一选择。GRP 的表达可减少促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 、PGE2 和 NF- κ B 的产生,从而抑制炎症反应。这一反应机制也许能为冠状动脉钙化抗炎治疗提供新的方向。

综上所述,GRP 可以作为冠状动脉钙化的抑制剂,但相关机制有待进一步阐明,同时需要更多的研究来证明 GRP 能否作为分子生物标志物和 (或) 靶点用于冠状动脉钙化的诊断、预防和治疗。

[参考文献]

- [1] RIFAI M A, BLAHA M J, PATEL J, et al. Coronary artery calcification, statin use and long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease events (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [J]. Am J Cardiol, 2020, 125(6): 835-839.
- [2] VIEGAS C S B, SIMES D C, LAIZÉ V, et al. Gla-rich protein (GRP), a new vitamin K-dependent protein identified from sturgeon cartilage and highly conserved in vertebrates [J]. J Biol Chem, 2008, 283(52): 36655-36664.
- [3] VIEGAS C S B, CAVACO S, NEVES P L, et al. Gla-rich protein is a novel vitamin K-dependent protein present in serum that accumulates at sites of pathological calcifications [J]. Am J Pathol, 2009, 175(6): 2288-2298.
- [4] RAFAEL M S, CAVACO S, VIEGAS C S B, et al. Insights into the association of Gla-rich protein and osteoarthritis, novel splice variants and γ -carboxylation status [J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(8): 1636-1646.
- [5] VIEGAS C S B, HERFS M, RAFAEL M S, et al. Gla-rich protein is a potential new vitamin K target in cancer: evidences for a direct GRP-mineral interaction [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 1-14.
- [6] 孙学娇, 刘乃丰. 关注糖尿病与血管钙化的共同发病机制和临床意义 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 169-174.
SUN X J, LIU N F. Focus on the common pathogenesis and clinical significance of diabetes mellitus and vascular calcification [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(2): 169-174.
- [7] NGUYEN N T, NGUYEN T T, DA L D, et al. Oxidative stress by Ca^{2+} overload is critical for phosphate-induced vascular calcification

- [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(6): H1302-H1312.
- [8] SCHURGERS L J, AKBULUT A C, KACZOR D M, et al. Initiation and propagation of vascular calcification is regulated by a concert of platelet-and smooth muscle cell-derived extracellular vesicles [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 36.
- [9] COZZOLINO M, CICERI P, GALASSI A, et al. The key role of phosphate on vascular calcification [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(4): 213.
- [10] 梁英权, 段亚君, 韩际宏. 血管钙化分子机制研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(11): 921-929.
- LIANG Y Q, DUAN Y J, HAN J H. The research progresses on the molecular mechanism for vascular calcification [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(11): 921-929.
- [11] MURSHED M, SCHINKE T, MCKEE M D, et al. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins [J]. *J Cell Biol*, 2004, 165(5): 625-630.
- [12] VIEGAS C S B, RAFAEL M S, ENRIQUEZ J L, et al. Gla-rich protein acts as a calcification inhibitor in the human cardiovascular system [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): 399-408.
- [13] PESCATORE L A, GAMARRA L F, LIBERMAN M. Multifaceted mechanisms of vascular calcification in aging [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(7): 1307-1316.
- [14] ICER M A, YILDIRAN H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health [J]. *Clin Biochem*, 2021, 88: 1-10.
- [15] VIEGAS C, SANTOS L, MACEDO A L, et al. Chronic kidney disease circulating calciprotein particles and extracellular vesicles promote vascular calcification: a role for GRP (Gla-rich protein) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(3): 575-587.
- [16] XIAO H, CHEN J, DUAN L, et al. Role of emerging vitamin K-dependent proteins: growth arrest-specific protein 6, Gla-rich protein and periostin (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 2.
- [17] LIN T, WANG X L, ZETTERVALL S L, et al. Dorsomorphin homologue 1, a highly selective small-molecule bone morphogenetic protein inhibitor, suppresses medial artery calcification [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(2): 586-593.
- [18] WILLEMS B A, FURMANIK M, CARON M M J, et al. Ucma/GRP inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signalling [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4961.
- [19] SURMANN-SCHMITT C, DIETZ U, KIREVA T, et al. Ucma, a novel secreted cartilage-specific protein with implications in osteogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(11): 7082-7093.
- [20] LEE Y J, PARK S Y, LEE S J, et al. Ucma, a direct transcriptional target of Runx2 and osterix, promotes osteoblast differentiation and nodule formation [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(8): 1421-1431.
- [21] CAVACO S, VIEGAS C S, RAFAEL M S, et al. Gla-rich protein is involved in the cross-talk between calcification and inflammation in osteoarthritis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(5): 1051-1065.
- [22] DEMIRCI R, SEVINC C. The relationship between carotid intima media thickness, inflammation and GLA rich protein levels in chronic kidney disease [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 5119-5126.
- [23] VIEGAS C, COSTA R M, SANTOS L, et al. Gla-rich protein function as an anti-inflammatory agent in monocytes/macrophages: implications for calcification-related chronic inflammatory diseases [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e177829.
- [24] VIEGAS C, ARAUJO N, CARREIRA J, et al. Nanoencapsulation of Gla-rich protein (GRP) as a novel approach to target inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 4813.
- [25] COZZOLINO M, FUSARO M, CICERI P, et al. The role of vitamin K in vascular calcification [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019, 26(6): 437-444.
- [26] AZPIAZU D, GONZALO S, GONZALEZ-PARRA E, et al. Role of pyrophosphate in vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2018, 38(3): 250-257.
- [27] KIM Y K, KOOK H. Diverse roles of noncoding RNAs in vascular calcification [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(3): 244-251.
- [28] CHOI S R, LEE Y K, CHO A J, et al. Malnutrition, inflammation, progression of vascular calcification and survival: inter-relationships in hemodialysis patients [J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e216415.
- [29] ANDREWS E S, PERRENOUD L, NOWAK K L, et al. Examining the effects of uric acid-lowering on markers vascular of calcification and CKD-MBD; A post-hoc analysis of a randomized clinical trial [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e205831.
- [30] WILLY K, GIRNDT M, VOELKL J, et al. Expanded haemodialysis therapy of chronic haemodialysis patients prevents calcification and apoptosis of vascular smooth muscle cells *in vitro* [J]. *Blood Purif*, 2018, 45(1-3): 131-138.
- [31] SILVA A P, VIEGAS C, GUILHERME P, et al. Gla-rich protein, magnesium and phosphate associate with mitral and aortic valves calcification in diabetic patients with moderate CKD [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(2): 496.
- (此文编辑 文玉珊)