

本文引用: 何猛, 戎旻. 肠源性尿毒症毒素与血管钙化机制进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(1): 75-84. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.01.011.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-01-0075-10

· 文献综述 ·

肠源性尿毒症毒素与血管钙化机制进展

何猛, 戎旻

上海交通大学医学院附属第一人民医院肾内科, 上海市 200080

[摘要] 作为慢性肾脏病(CKD)常见的并发症,血管钙化(VC)显著增加了 CKD 并发心血管疾病(CVD)的发生率和死亡率。随着 CKD 病程进展和肾小球滤过率(GFR)的下降,某些无法有效被滤过和排出的溶质蓄积于体内形成尿毒症毒素,导致各种并发症发生并增加死亡率。肠源性尿毒症毒素(GUT)是由肠道菌群将肠道内的物质分解发酵所产生的代谢物,在 CKD 患者的病程和预后中具有重要的影响,并在 VC 的发生和发展的过程中扮演着重要角色。通过调节宿主肠道微生物群来改变尿毒症毒素水平,可以预防并治疗 VC。本文将阐述几种常见的 GUT 包括小分子、中分子和蛋白结合的毒素等,通过调节宿主的炎症反应、氧化应激、信号通路等影响 VC 发生发展的具体机制,可能有助于为通过调节尿毒症毒素水平辅助治疗 VC 提供思路。

[关键词] 尿毒症毒素; 血管钙化; 慢性肾脏病; 肠道菌群

[中图分类号] R692.5;R5

[文献标识码] A

Advances in the study of gut-derived uremic toxins and vascular calcification

HE Meng, RONG Shu

Department of Nephrology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

[ABSTRACT] As a common complication of chronic kidney disease (CKD), vascular calcification (VC) significantly increases the incidence of CKD-complicated cardiovascular disease (CVD) and mortality. As chronic kidney disease advances and the glomerular filtration rate (GFR) declines, certain solutes, incapable of efficient filtration and elimination, amass within the body, coalescing into uremic toxins which instigate a spectrum of complications, ultimately intensifying mortality rates. Gut-derived uremic toxins (GUT), products of intestinal flora metabolizing and fermenting intestinal substances, significantly influence the trajectory and prognosis of CKD patients, exerting a pivotal role in the genesis of VC. Manipulating uremic toxin levels by modulating the host gut microbiota emerges as a potential means to prevent and manage VC. This discourse delves into elucidating the precise mechanisms through which various commonplace GUT—encompassing small molecules, macromolecules, and protein-bound toxins—impact the evolution of VC. This impact is predominantly observed through their modulation of the host's inflammatory response, oxidative stress, and signaling pathways. These insights offer a potential avenue for the modulation of uremic toxin levels, positing a novel adjunctive therapeutic approach for managing VC.

[KEY WORDS] uremic toxins; vascular calcification; chronic kidney disease; intestinal flora

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常伴有矿物质代谢及内分泌功能紊乱,因此血管钙化(vascular calcification, VC)是其常见的心血管系统并发症。由于 VC 会降低血管顺应性,增加血管硬度,影响血流动力学参数,促进高血压、心脏肥

大、心肌缺血和外周动脉疾病进展,因此 CKD 患者并发 VC 的发病率和死亡率非常高。研究显示,CKD 患者并发 VC 所致的死亡率占总死亡率的 30% 左右^[1]。由于肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低,尿毒症毒素因排泄减少而蓄积于体

[收稿日期] 2023-11-21

[修回日期] 2024-01-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81970636);上海市第一人民医院临床研究创新团队建设项目(CTCCR-2021B09)

[作者简介] 何猛,硕士研究生,研究方向为血管钙化,E-mail:hm1987997410@163.com。通信作者戎旻,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向为血管钙化,E-mail:sophiars@126.com。

内,同时由于CKD患者膳食纤维的摄入减少并使用抗生素等原因,会改变肠道内环境,引起菌群种类、数量、分布失调,导致肠源性尿毒症毒素(gut-derived uremic toxin, GUT)大量生成。而GUT水平与VC的严重程度密切相关,其对动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、血管炎症及VC都有不利的影响,其在VC发病机制中更是不可或缺的。因此,本文旨在全面综述GUT与VC之间的作用机制,为未来VC的诊断和治疗提供新的理论基础和研究方向。

1 CKD患者VC的发病机制

VC是CKD患者并发心血管系统疾病和死亡最主要的影响因素,是一个复杂、高度调节的生物过程,主要表现为 Ca^{2+} 和磷酸盐在血管内膜和中膜的沉积^[2]。VC发生率在慢性肾功能不全队列(chronic renal insufficiency cohort, CRIC)中高达65%,而在终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)人群中高达74%^[3]。VC分为中膜钙化和内膜钙化两种主要病理方式,前者多出现在CKD早期阶段,无炎症或脂质异常而易引发心功能障碍,后者多由巨噬细胞和脂质物质在CKD中晚期于血管内膜沉积,可能诱发冠状动脉缺血^[4]。VC加重了CKD病情,增加了心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生率,因此早期积极防治VC对于控制疾病和提高生活质量至关重要。

CKD患者体内升高的血磷通过Ⅲ型钠磷协同转运子1(type Ⅲ sodium-dependent phosphate co-transporter-1, Pit-1)进入血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)内,上调成骨细胞样标志物如Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, Runx2)、骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)等的表达,并下调收缩型标志物如平滑肌22 α (smooth muscle 22 α , SM22 α)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)等表达,诱导VSMC表型从收缩型转化为成骨细胞或触发细胞凋亡,失去其合成钙化抑制剂的能力,同时伴随着细胞外囊泡的释放,促进钙聚集并形成钙结晶^[5]。而CKD患者体内的炎症因子又可促进Pit-1的表达,加速钙磷酸盐进入VSMC^[6]。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的升高会引起血钙浓度升高,促进VSMC凋亡并抑制细胞自噬,继而促进基质囊泡的分泌,引发钙化^[7]。CKD患者体内

氧自由基可激活内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),增强转录因子X-盒结合蛋白1(X-box binding protein-1, XBP-1)表达,结合Runx2启动子后增强基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)的表达,继而启动并促进VSMC钙化,而减少氧自由基的生成能有效延缓钙化^[8]。

另外,作为转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员之一,BMP-2与其受体结合后通过激活间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)/Smad蛋白通路,促进Runx2-Smad复合物生成,上调Runx2表达,继而激活成骨相关转录因子Osterix,促进成骨细胞样转化^[9]。同时BMP-2也可以激活Runx2的上游调控因子同源盒转录因子3和同源盒转录因子5,从而介导成骨细胞样转化及VC的转录调控途径^[10]。促进CKD小鼠体内的BMP-2基因的表达可以加速钙化过程,而抑制其表达则会减少钙化的形成。在CKD患者中胎球蛋白-A、基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(matrix gla protein, MGP)和焦磷酸盐等具有保护血管免受钙和磷影响而抑制VC的作用。作为血管内膜的主要组成,血管内皮细胞在CKD患者炎症等刺激因素下发生转化并生成多种活性物质,以及释放囊泡,促进细胞间通信,导致VC^[11]。

2 GUT与VC

GUT包括小分子毒素如磷酸盐、三甲胺氧化物(trimethylamine N-oxide, TMAO)、肌酐、尿素氮等;中分子毒素如成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)、PTH、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end product, AGE)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素(interleukin, IL)如IL-1 β 、IL-6和IL-18等;以及蛋白结合的尿毒症毒素(protein-bound uremic toxin, PBUT)如硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)、对甲酚硫酸酯(p-cresyl sulfate, PCS)、吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)等^[12],均通过影响自噬途径导致内皮细胞功能障碍^[13],促进VSMC的转化和凋亡、氧化应激、与局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的相互作用等对VC的发生和发展起关键作用^[14]。其中,PBUT由于与蛋白质结合,相对分子量较大,难以被透析清除,似乎是VC持续存在并加重其严重程度的主要驱动力(表1)。

表 1 GUT 与 VC 机制
Table 1 Mechanisms of GUT and VC

分类	分子量	包含	影响 VC 机制	参考文献
小分子尿毒症毒素	分子量<500 kDa, 容易被血液透析清除	磷酸盐	Wnt ↑、Mx2 ↑、β-catenin ↑、TCF-1 ↑、Runx2 ↑、BMP-2 ↑、NF-κB ↑、SGK1 ↑、Klotho ↓、SM22α ↓、α-SMA ↓	[15-17]
		TMAO	Runx2 ↑、BMP-2 ↑、NLRP3 ↑、NF-κB ↑、MAPK ↑、ERK ↑、IL-1β ↑、Ca ²⁺ ↑、ROS ↑、MDA ↑、SIRT3 ↓、SOD2 ↓	[18-20]
中分子尿毒症毒素	分子量>500 kDa, 仅能被腹膜透析、高通量透析器清除	TNF-α、IL-1、AGE	NF-κB ↑、Wnt-3a/7a ↑、Mx2 ↑、Osterix ↑、AGE ↑、Klotho ↓	[21-22]
蛋白结合的尿毒症毒素	溶质本身分子量不大, 但是与蛋白结合后, 形成大分子物质, 传统透析难以将其清除	IS	NF-κB ↑、AT1R ↑、MV ↑、Pit-1 ↑、BMP-2 ↑、Dil4/Notch ↑、MAPK ↑、P21/P27/P53 ↑、PI3K/PKB ↑、ICAM-1 ↑、MCP-1 ↑、Nrf2 ↓、AT2R ↓、NO ↓、ALP ↓	[23-28]
		PCS	NF-κB ↑、AT1R ↑、MV ↑、Nrf2 ↓、AT2R ↓	[23, 29]

注: Mx2: 肌节同源盒基因同系物 2 (muscle segment homeobox homolog 2); β-catenin: β-连环蛋白; TCF-1: 转录因子 T 细胞因子 1 (transcription factor T cell factor-1); NF-κB: 核因子 κB (nuclear factor-κB); SGK1: 血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶 1 (serum and glucocorticoid-induced protein kinase 1); Klotho: 克洛托基因; NLRP3: 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase); ERK: 细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase); ROS: 活性氧簇 (reactive oxygen species); MDA: 丙二醛 (malondialdehyde); SIRT3: 沉默信息调节因子 3 (sirtuin 3); SOD2: 超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2); AT1R: 血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor); MV: 微囊泡 (microvesicle); Dil4: Delta 样配体 4 (delta-like ligand 4); Notch: 分隔基因; PI3K: 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase); PKB: 蛋白激酶 B (protein kinase B); ICAM-1: 细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1); MCP-1: 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1); Nrf2: 核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2); NO: 一氧化氮 (nitric oxide); ALP: 碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase)。

3 小分子尿毒症毒素

3.1 磷酸盐

血清磷酸盐水平升高是导致 CKD 人群中 VC 高患病率的原因^[22]。队列研究表明, 血清磷酸盐水平升高与 CKD 患者死亡率增加和 VC 加速进展独立相关^[30]。磷酸盐诱导的 VSMC 成骨细胞样转化模型已广泛用于 VC 的研究^[31]。磷酸盐通过 Pit-1 进入 VSMC 后激活 Wnt/Msx2 通路, 促使下游的 β-catenin 表达并转入核内与 TCF-1 结合, 同时也可以上调 Runx2、Wnt/β-catenin、BMP 和 NF-κB 的表达, 以及抑制 Klotho 表达^[15]并下调 SM22α 和 α-SMA 表达促进 VSMC 的成骨细胞样转化^[16]。VSMC 的转化受到磷酸盐的影响, 高磷酸盐会诱导 VSMC 凋亡并抑制其自噬, 同时凋亡小体也与 VSMC 这种转化密切相关。VSMC 转化为成骨细胞样时会释放基质囊泡以防止钙超载^[7], 而未能完成转化的 VSMC 会形成凋亡小体, 成为钙磷晶体的核心结构, 从而触发钙化过程。因此, 调控凋亡和自噬或成为预防 VC 的新策略。另外, 磷酸盐可以增加 SGK1 表达, 激活 NF-κB 通路并促进单核细胞和巨噬细胞浸润, 促进 VSMC 的成骨细胞样转化^[32], 而抑制 SGK1 基因表达可能延缓或消除 VC。

3.2 TMAO

富含胆碱和磷脂酰胆碱的食物在结肠菌群的作用下生成三甲胺, 随后经由门静脉吸收并在肝脏黄素单加氧酶 (flavin-containing monooxygenases, FMO), 主要为 FMO3 的作用下转变为 TMAO^[33]。左旋肉碱, 富含于红肉中, 可通过肠道微生物的作用直接转化成 TMAO。研究发现, 有主动脉钙化的患者相对于无钙化患者 TMAO 水平更高, 并且血清 TMAO 浓度与主动脉钙化呈正相关^[18]。在 CKD 动物模型中, TMAO 增加 VSMC 成骨细胞样转化相关蛋白如 Runx2 和 BMP-2 表达, 促进 VSMC 的表型转化和成骨分化, 这与 NLRP3 炎性小体和 NF-κB 信号通路的激活有关^[18]。

在 CKD 大鼠中, TMAO 通过增加 VSMC 中的 NLRP3 蛋白的表达和上调 NF-κB 信号通路, 激活内皮细胞 MAPK 信号通路、ERK 信号通路, 导致促炎基因如 IL-1β 的释放增加, 促进细胞内储存的 Ca²⁺ 释放增加, 从而推动 VC 和促进 VSMC 的成骨细胞样转化^[18]。研究表明 IL-1β 被证实为调节 VC 的重要因子, 其通过上调黏附分子表达在促进脂质斑块的发展中起重要作用, 而阻断 IL-1β 表达可减少 VC^[34]。TMAO 诱导 NF-κB 通路的磷酸化, 活化内皮细胞中 NLRP3 炎性小体^[35], 增加 ROS 尤其是线

粒体 ROS (mitochondrial reactive oxygen species, mROS) 的产生,并增强 p65 NF- κ B 核定位,最终促进促炎因子释放,加速 VC 发生。在使用 NF- κ B 抑制剂吡咯烷二硫代甲酸铵 (pyrrolidinedithiocarbamate, PDTC) 后,VSMC 中 NLRP3 和 IL-1 β 的蛋白表达降低,并明显减缓了 TMAO 诱导的 VSMC 的成骨细胞样转化和钙化。参与调节能量产生和 mROS 体内平衡的 SIRT3 能够直接结合线粒体抗氧化酶 SOD2,并使其脱乙酰化,增加 SOD2 活性,继而减少 ROS 产生,抑制 NLRP3 炎性小体并下调 IL-1 β 和 IL-18,对肾脏线粒体损伤具有保护作用^[36]。研究证明 TMAO 通过激活 NLRP3 蛋白抑制 SIRT3/SOD2/

mROS 信号通路促进血管炎症,诱导细胞内 ROS 和 MDA 产生,继而导致半胱天冬酶-1 的活化,加速 VC 的发生发展^[20]。mROS 的化学清除剂 2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧自由基 (2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxy, TEMPO) 能够有效抑制 TMAO 诱导的 NLRP3 激活。在体内外 TMAO 都能显著抑制 SIRT3 表达和 SOD2 活性。相反, SIRT3 过表达能显著消除 TMAO 诱导的 SOD2 抑制和 NLRP3 炎性小体激活,从而抑制内皮细胞中由 TMAO 引起的炎症。这些结果表明 TMAO 通过 NF- κ B 信号通路活化 NLRP3 炎性小体,抑制 SIRT3/SOD2/mtROS 信号通路促进促炎因子如 IL-1 β 的产生来诱导 VSMC 钙化。

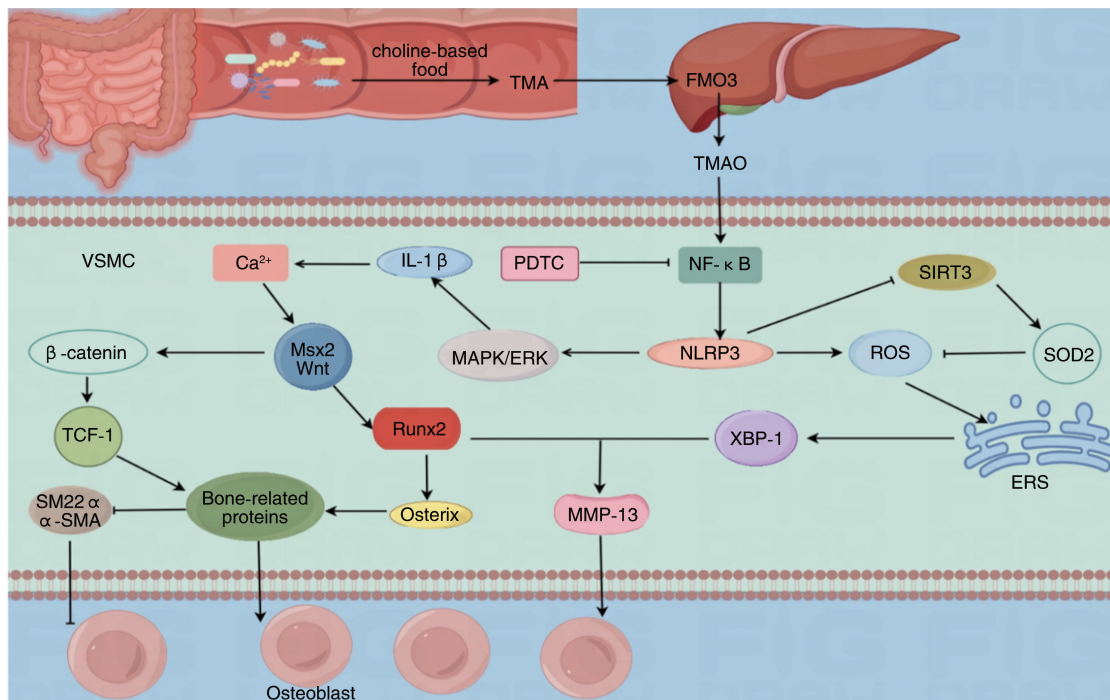


图 1. TMAO 促进 CKD 患者发生 VC 机制

Figure 1. Mechanisms by which TMAO promotes the development of VC in patients with CKD

4 中分子尿毒症毒素

中分子尿毒症毒素,同样对 CKD 和 CVD 的发病率产生重要影响。研究证明, TNF- α 可以增加 Pit-1 的表达促进磷酸盐的摄取并通过上调 NF- κ B 和 Wnt-3a/7a 表达,激活 Msx2 和 Osterix 等早期成骨细胞样转化信号促进 VSMC 钙化,且该过程在抗炎治疗后是可逆的^[22]。此外 TNF- α 可以通过上调 ERK/激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1)/核磷蛋白 c-Fos 信号通路表达和小分子核糖核酸 (microRNA) 失调,促进 VSMC 生物矿化,从而加重 VC^[31]。VC 风险评估的重要因子 FGF-23,调控肾小

管减少磷酸盐的排泄导致血清磷酸盐浓度升高,继而影响钙磷平衡^[37]。表达于肾小管上皮细胞的 Klotho 蛋白作为 FGF-23 信号传导相关的共刺激受体能够调节其功能而产生抗钙化作用,当 Klotho 表达下降后可促进 VSMC 钙化的发展。FGF-23 已被证明通过改变磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)/钙调神经磷酸酶/核因子激活因子信号通路和维生素 D 信号通路,增加心血管事件发生的风险并促进 VC 的发生^[38]。由于 GFR 下降及氧化应激状态, AGE 水平增高,其与 β -catenin 结合后通过 p38/MAPK 和 Wnt/ β -catenin 信号通路促进 VSMC 成骨细胞样转化并触发 VSMC 凋亡而表现出 VC 诱导能力^[22],用

AGE 抑制剂可以预防糖尿病大鼠的 VC^[39]。这些 GUT 共同导致 CKD 和 ESRD 患者的血管病变,尤其是 VC。

5 蛋白结合的尿毒症毒素

PBUT 如 IS、PCS 能显著增加 CKD 患者 VC,同时加重 ESRD 患者中 VC 的严重程度^[40]。通常,肠道细菌将色氨酸代谢为吲哚,被肠道吸收后在肝脏中进一步生成为 IS,而芳香族氨基酸在肠道细菌作用下代谢为酪氨酸、苯丙氨酸和对甲酚,并在肝脏中转化为 PCS^[41]。在 CKD 患者中 IS、PCS 的含量和 VC 之间呈正相关。暴露于 IS 和 PCS 能刺激主动脉和外周动脉钙化,且与对照组相比,其主动脉壁中的钙含量增加了 10 倍,同样在颈动脉和股动脉中也观察到钙含量显著增加。在 CKD 患者中,GUT 如 IS、PCS 上调了调节炎症的转录因子 NF- κ B 的表达并下调了控制抗氧化防御的转录因子 Nrf2 的表达^[23],对肝细胞、心肌细胞和肾小管细胞显示出直接的细胞毒性作用。Opdebeeck 等^[42]发现长期暴露于 IS 和 PCS 后,血管壁中能观察到炎症反应和凝血途径活化,IS 增加了 VSMC 对血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 的敏感性,并且这种现象也与 IS 诱导的氧化应激有关。IS 和 PCS 还可以促进 VSMC 的迁移和增殖,这是 VC 发展中的关键细胞事件。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 过度激活 RAAS 轴和增加 NF- κ B 受体激活因子配体 (receptor activator of nuclear factor κ B ligand, RANKL),导致内皮细胞和 VSMC 损伤,是诱导 VC 的公认因素。AT1R 在介导 RAAS 和 RANKL 相互作用中至关重要。IS 和 PCS 能够激活 CKD 患者的 RAAS 轴,并上调介导 RAAS 和 RANKL 相互作用的 AT1R 表达和下调 AT2R 表达,继而在血管损伤、重塑和 VC 中发挥作用。Shimizu 等^[43]研究发现 IS 通过诱导氧化应激来增强 Ang II 对 VSMC 的损伤作用。此外,IS 和 PCS 都可能在 CKD 大鼠的动脉中引发内皮功能障碍和明显的钙化^[44]。一方面,IS 在 VSMC 中产生氧化应激,并通过增加 MV 释放参与 VSMC 炎症反应。另一方面,PCS 也促进 MV 的释放,导致血管稳态失调。MV 有望成为 VC 生物标志物和治疗靶标的发展方向,用于预防 CKD 患者发生 VC 的风险^[29]。

研究发现 IS 和 PCS 促进内皮细胞释放的 MV,其中含有多种 microRNA,能诱导其他内皮细胞凋亡和衰老、促进 VSMC 成骨细胞样转化、损伤血管内皮

细胞增殖能力并激活炎症反应^[45]。microRNA 可以促进或抑制相应 mRNA 的降解来调控靶基因的表达^[46]。由于其对基因表达的重要影响,microRNA 现在被认为可能成为疾病的生物标志物 and 治疗的靶点,甚至可以被用作治疗药物。在病理性钙化中,多种 microRNA 如 miR-126、miR-143、miR-145 和 miR-223 及其靶基因在 CKD 和 VC 形成过程中发挥作用。当与 VSMC 一起培养时,IS 诱导内皮细胞释放的 MV 增强促钙化蛋白基因的表达,并刺激 VSMC 的体外钙化^[29]。在对 CKD 大鼠体外 VSMC 培养模型的研究中发现,miR-125b 和 miR-378a-3p 可能参与 IS 诱导 VC 的发病机制^[47]。

5.1 IS

随着 GFR 降低,IS 作为关键的 PBUT,在 CKD 患者中蓄积,血浆 IS 浓度可能高出健康人数百倍,是 VC 的重要风险因素^[48]。Bouabdallah 等^[49]证明,在体外用 IS 可诱导 VSMC 钙化。过量的 IS 通过增加 Pit-1 的表达促进磷流入 VSMC,诱导氧化应激和炎症反应并增加自由基生成,引起肾细胞和组织损伤,同时导致 VSMC 中 BMP-2 和骨保护素的表达增加以及钙含量增加,促进磷诱导的 VSMC 钙化和成骨细胞样转化^[50]。在体外培养的 VSMC 和 5/6 肾切除的 SD 大鼠中 IS 也增加了 Klotho 的胞嘧啶-鸟嘌呤 (cytosine-guanine, CpG) 超甲基化和 Klotho 的表观遗传修饰,从而促进 VC^[51]。通过抑制 Wnt/ β -catenin 途径,miR-29b 和 miR-125b 能对 VC 发挥抑制作用^[15]。Zhang 等^[52]发现 IS 能够促进 miR-29b 和 miR-125b 在 ESRD 患者的桡动脉以及主动脉 VSMC 中表达。另外在 CKD 小鼠模型中发现,IS 可通过 Dll4/Notch 信号通路刺激促炎巨噬细胞加速 As 形成和 VC^[25]。IS 通过调节 MAPK、P21/P27/P53 以及 PI3K/PKB 信号通路诱导 VSMC 增殖、衰老并促进 VSMC 向成骨细胞样转化^[26],同时,IS 通过上调 NF- κ B 信号通路促进血管内皮细胞中 ICAM-1 和 MCP-1 的表达,降低 NO 的生物利用度,促进血栓形成和氧化应激^[27]。此外,IS 还可以通过 N⁶-甲基腺苷 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 调节促进 VC^[53]。

IS 能促进成骨细胞对 PTH 的抗性,抑制间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 向成骨细胞分化并抑制成骨细胞增殖、骨矿化、ALP 活性以及骨形成相关基因的表达。在成骨细胞分化的过程中,高浓度 GUT 如 PCS 或 IS 处理 MSC,导致 I 型胶原表达下调,ALP 活性降低并使 MSC 矿化^[28]。这些结果表明了 GUT 对骨生成的负面影响,尽管尚未完

全阐明潜在的机制,但已认识到 CKD 背景下 GUT 促进 PTH 对骨生成的抵抗作用。在 CKD 的实验模型中,IS 和其他 GUT 能改变骨成分,并与骨特异性 ALP 呈负相关,与 PTH 无关^[54]。此外,IS 水平升高促进 24-羟化酶活性,导致 25-羟维生素 D 和维生素 D 降解,从而降低骨化三醇水平^[55]。

5.2 PCS

PCS 是源自酪氨酸/苯丙氨酸在肠道微生物脱氨脱羧代谢后产生的一种分子^[56]。PCS 在 CKD 患者体内浓度是健康人体内浓度的数十倍。长期 PCS 喂养的 CKD 大鼠主动脉和外周动脉钙化速度加快,并伴有凝血级联反应激活和炎症加重,表明这些信号通路参与了 PCS 诱导的动脉钙化^[44]。而在对 5/6 肾切除 ApoE^{-/-}小鼠研究中发现,PCS 水平的增加能促进 As 斑块形成^[57]。此外,PCS 能导致 MMP 和组织金属蛋白酶抑制剂之间的平衡紊乱,从而引发斑块不稳定的情况^[58]。Sun 等^[59]证明 PCS 能够通过激活 RAAS 系统诱导上皮-间质转化导致肾损伤。Jing 等^[57]证明,血清 PCS 通过诱导炎症因子和增加 ROS 的产生触发单核细胞-血管内皮细胞相互作用并导致 VSMC 中的氧化应激。而在体外,PCS 可能作为促骨生成和促钙化毒素发挥作用^[60]。

6 通过调节尿毒症毒素改善 VC 的策略

鉴于绝大多数尿毒症毒素起源于肠道,长期以来,改变微生物群组成和代谢一直被认为是控制 GUT 的有效策略。调整益生元、益生菌、改变饮食成分、使用抗生素或补充氨基酸酮类似物可能通过影响微生物群来影响 GUT 的部分合成和吸收^[61]。在胃肠道中原位清除毒素或阻止其吸收是一种实用且潜在的策略,可以减少 GUT 的存在,从而延缓和治疗 CKD 引起的 VC。

6.1 改变饮食方式

作为 GUT 代谢底物的来源,高膳食蛋白质的摄入会加速肾功能恶化,而低蛋白饮食不仅能保护肾功能,而且还减少 GUT 的产生^[62]。研究表明,低蛋白饮食结合酮酸类似物补充剂可能会减少晚期 CKD 患者的 GUT 产生^[63]。在 CKD 患者中,适量增加膳食中动物蛋白和纤维含量也有助于调节菌群结构,可明显降低血浆中 IS 和 PCS 的水平^[64]。另外严格控制血清磷酸盐水平可通过减少继发性甲状旁腺功能亢进、磷酸钙产物和血管细胞中的活性矿化蛋白沉积来降低 VC^[65]。长期减少毒素的饮食方法可能会引起营养不良,因此这仍然是一个需要

探索尝试的方法策略。

6.2 肠道生态调节剂

肠道生态调节剂包括:①益生菌:如双歧杆菌、乳酸菌和链球菌等活菌,可产生细菌素,抑制病原菌的增殖,通过阻断受体减少炎症反应,并参与免疫反应,从而改善肠道屏障功能及肠道菌群失衡,最终使 VC 得到有效的改善。②益生元:如菊粉、低聚果糖、低聚半乳糖、低聚木糖等不易被消化的碳水化合物,可促进肠道内益生菌如双歧杆菌和乳杆菌等有益菌增殖,同时抑制其他种类的细菌增殖。③合生元:益生菌和益生元的混合制剂。研究表明,利用肠道生态调节剂可以降低血液透析患者体内 PCS 和 IS 水平,并改善炎症状态和降低氧化应激的生物标志物水平^[66]。

6.3 使用抗生素

抗生素通过抑制肠道微生物群方式降低 TMAO 水平,并且伴随着 Runx2 和 BMP-2 蛋白表达的降低而延缓主动脉钙化^[67]。因此通过调节肠道微生物组成来降低 TMAO 水平可能是治疗 CKD 中 VC 的潜在方法,在未来的研究中,开发针对特异性参与 TMAO 合成的肠道微生物群的抗生素对于治疗 CKD 中的 VC 是理想的方向。

6.4 吸附剂吸附尿毒症毒素

通过口服活性炭吸附剂或化合物结合剂,结合吸附 GUT,减少肠道毒素的吸收,有利于减少 CKD 患者并发症。临床研究表明,口服活性炭吸附剂克里美净(AST-120),能够抑制 IS 和 PCS 前体在肠道内的吸收,可显著降低血浆 IS 和 PCS 水平^[29],并降低蛋白尿和缩短透析治疗时间,延缓 CKD 进展。另外聚磷酸盐结合剂如碳酸镧和 Sevelamer 也可结合 GUT 改善炎症和血脂异常,延缓 CKD 和 ESRD 患者的冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC),并适度降低脉搏波传导速度以及 CKD 患者的死亡率^[68]。

6.5 透析

改善透析器的通量及延长透析时间能提高 GUT 的清除率^[69],继而降低全身炎症因子的循环水平以及促炎和促血栓形成的 microRNA 表达,减少 VSMC 钙化^[70]。此外,使用中等截留膜的扩展透析扩大了膜渗透性的限制,同时提高了大分子溶质清除的选择性^[71],显著降低炎症因子(IL-6 和 TNF- α)的表达^[72]。血液中尿毒症毒素大多通过非共价键可逆地与血清白蛋白结合,但这种结合受温度、pH、血液稀释因子和药物浓度的影响。在血液透析期间,将结合竞争剂布洛芬注入动脉血液,能显著增

加 IS 和 PCS 的透析移除,从而降低它们的血清水平^[73]。此外,有研究发现使用富氢透析液可以促进 IS 从白蛋白结合位点解离,增加游离 IS 的水平,提高 IS 的清除效果^[74]。利用弥散和对流相结合的透析策略似乎有望提高尿毒素的清除率,并增强对 PBUT 的去除能力。因此需要不断探索研究更为有效的血液净化方法,以增加 PBUT 的清除,减少 CKD 并发症和死亡率。

7 选择性抑制 VC 的分子

维生素 K 给药能够逆转华法林诱导的冠状动脉疾病和易损斑块的进展,表明维生素 K 在 VC 发展中起作用^[75]。镁离子也能抑制 VC,在对具有 CAC 风险因素的 3-4 期 CKD 患者补充镁离子后, CAC 进展明显减慢。另外硫代硫酸钠的使用可延缓透析患者 VC 的进展,并改善 CVD 风险因素^[76]。治疗骨质疏松症的抗骨吸收药物双磷酸盐可以抑制血液透析患者 CAC 的进展^[77]。研究表明六磷酸肌醇(SNF472)能够抑制血液透析患者软组织钙化的形成和 CAC 进展^[78]。由于 SNF472 显著减轻了 CAC 和主动脉瓣钙化的进展,且不良反应较少^[78],因此 SNF472 可能是一种有希望的新型治疗方案。另外,芝麻素^[79]、虾青素^[80]等都在 CVD 治疗中显示出了益处,延缓 VC 的进展。

8 展望

肠道菌群在 CKD 患者中的失调导致大量的 GUT 产生并在体内蓄积,加剧了患者的炎症反应和氧化应激,导致肾功能下降和多系统并发症,从而增加患者死亡风险。而 VC 仍然是 CKD 患者并发 CVD 死亡的重要原因之一, GUT 对 VC 有重要影响,因此,针对这些特性为治疗 CKD 患者 VC 提供了一个新的方向。调节肠道微生态和降低肠源性毒素水平的治疗方法,如改变饮食结构以及口服肠道微生态调节剂、毒素吸附剂和使用抗生素等,可能有助于改善炎症状态,延缓肾功能下降,减少死亡率和并发症发生的风险。然而,由于肠道菌群的复杂性以及个体间差异性,相关作用机制仍不十分清楚。因此,需要对人类进行纵向研究,以确定肠道微生物群和 GUT 在 VC 中的确切作用,并推动制定更有效的治疗策略。

[参考文献]

[1] DING N, LV Y, SU H, et al. Vascular calcification in CKD;

new insights into its mechanisms[J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(6): 1160-1182.

[2] VERVLOET M G. Can we reverse arterial stiffness by intervening on CKD-MBD biomarkers? [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(11): 1766-1775.

[3] BUNDY J D, CAI X, SCIALLA J J, et al. Serum calcification propensity and coronary artery calcification among patients with CKD: the CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(6): 806-814.

[4] ZHANG Z, JIANG W, YANG H, et al. The miR-182/SORT1 axis regulates vascular smooth muscle cell calcification *in vitro* and *in vivo* [J]. *Exp Cell Res*, 2018, 362(2): 324-331.

[5] COZZOLINO M, CICERI P, GALASSI A, et al. The key role of phosphate on vascular calcification [J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(4): 213.

[6] KULESZA T, PIWKOWSKA A. The impact of type III sodium-dependent phosphate transporters (Pit 1 and Pit 2) on podocyte and kidney function [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(10): 7176-7185.

[7] VOELKL J, LANG F, ECKARDT K U, et al. Signaling pathways involved in vascular smooth muscle cell calcification during hyperphosphatemia [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(11): 2077-2091.

[8] KISHI S, NAGASU H, KIDOKORO K, et al. Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(2): 101-119.

[9] CHAI S, WAN L, WANG J L, et al. Gushukang inhibits osteocyte apoptosis and enhances BMP-2/Smads signaling pathway in ovariectomized rats [J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 153063.

[10] YANG P, TRONCONE L, AUGUR Z M, et al. The role of bone morphogenetic protein signaling in vascular calcification [J]. *Bone*, 2020, 141: 115542.

[11] HE L, HE W Y, A L T, et al. Lower serum irisin levels are associated with increased vascular calcification in hemodialysis patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(1): 287-295.

[12] EL CHAMIEH C, LIABEU S, MASSY Z. Uremic toxins and cardiovascular risk in chronic kidney disease: what have we learned recently beyond the past findings? [J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14(4): 280.

[13] RODRIGUES S D, SANTOS S S, MEIRELES T, et al. Uremic toxins promote accumulation of oxidized protein and increased sensitivity to hydrogen peroxide in endothelial cells by impairing the autophagic flux [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 523(1): 123-129.

[14] DUQUE E J, ELIAS R M, Moysés R M A. Parathyroid

- hormone; a uremic toxin[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(3): 189.
- [15] CHAO C T, YEH H Y, YUAN T H, et al. MicroRNA-125b in vascular diseases: an updated systematic review of pathogenetic implications and clinical applications[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 5884-5894.
- [16] LI Z, XU Z, DUAN C, et al. Role of TCF/LEF transcription factors in bone development and osteogenesis[J]. *Int J Med Sci*, 2018, 15(12): 1415-1422.
- [17] BORST O, SCHAUB M, WALKER B, et al. Pivotal role of serum- and glucocorticoid-inducible kinase 1 in vascular inflammation and atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 547-557.
- [18] ZHANG X, LI Y, YANG P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 751-765.
- [19] BENZ K, HILGERS K F, DANIEL C, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of inflammation[J]. *Int J Nephrol*, 2018, 2018: 4310379.
- [20] 任园, 王佐元, 薛骏. 肠源性尿毒素三甲胺-N-氧化物对终末期肾病心血管的损伤机制与治疗靶点探究[J]. *生物医学工程学杂志*, 2022, 39(4): 848-852.
REN Y, WANG Z Y, XUE J. Gut-derived uremic toxin trimethylamine-N-oxide in cardiovascular disease under end-stage renal disease: an injury mechanism and therapeutic target[J]. *J Biomedical Eng*, 2022, 39(4): 848-852.
- [21] KOIKE S, YANO S, TANAKA S, et al. Advanced glycation end-products induce apoptosis of vascular smooth muscle cells: a mechanism for vascular calcification[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(9): 1567.
- [22] HÉNAUT L, MARY A, CHILLON J M, et al. The impact of uremic toxins on vascular smooth muscle cell function[J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(6): 218.
- [23] STOCKLER-PINTO M B, SOULAGE C O, BORGES N A, et al. From bench to the hemodialysis clinic: protein-bound uremic toxins modulate NF- κ B/Nrf2 expression[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(2): 347-354.
- [24] WU Y, HAN X, WANG L, et al. Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell calcification via the JNK/Pit-1 pathway[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(10): 1702-1710.
- [25] NAKANO T, KATSUKI S, CHEN M, et al. Uremic toxin indoxyl sulfate promotes proinflammatory macrophage activation via the interplay of OATP2B1 and Dll4-Notch signaling[J]. *Circulation*, 2019, 139(1): 78-96.
- [26] HE X, JIANG H, GAO F, et al. Indoxyl sulfate-induced calcification of vascular smooth muscle cells via the PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway[J]. *Microsc Res Tech*, 2019, 82(12): 2000-2006.
- [27] TUMUR Z, SHIMIZU H, ENOMOTO A, et al. Indoxyl sulfate upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF- κ B activation[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(5): 435-441.
- [28] KAMPROM W, TAWONSAWATRUK T, MAS-ODDI S, et al. P-cresol and indoxyl sulfate impair osteogenic differentiation by triggering mesenchymal stem cell senescence[J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 744-755.
- [29] ALIQUÉ M, BODEGA G, CORCHETE E, et al. Microvesicles from indoxyl sulfate-treated endothelial cells induce vascular calcification *in vitro* [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2020, 18: 953-966.
- [30] BUNDY J D, 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.
- [31] CHAO C T, YEH H Y, TSAI Y T, et al. Natural and non-natural antioxidative compounds: potential candidates for treatment of vascular calcification[J]. *Cell Death Discov*, 2019, 5: 145.
- [32] SCHELSKI N, LUONG T T D, LANG F, et al. SGK1-dependent stimulation of vascular smooth muscle cell osteo-/chondrogenic transdifferentiation by interleukin-18[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(6): 889-899.
- [33] LV S, WANG Y, ZHANG W, et al. Trimethylamine oxide: a potential target for heart failure therapy[J]. *Heart*, 2022, 108(12): 917-922.
- [34] HÉNAUT L, CHILLON J M, KAMEL S, et al. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Semin Nephrol*, 2018, 38(3): 233-250.
- [35] HE L, YANG W, YANG P, et al. Higher serum trimethylamine-N-oxide levels are associated with increased abdominal aortic calcification in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 2019-2027.
- [36] KLIMOVA N, FEARNOW A, LONG A, et al. NAD⁺ precursor modulates post-ischemic mitochondrial fragmentation and reactive oxygen species generation via SIRT3 dependent mechanisms[J]. *Exp Neurol*, 2020, 325: 113144.
- [37] HYUN Y Y, KIM H, OH Y K, et al. High fibroblast growth factor 23 is associated with coronary calcification in patients with high adiponectin: analysis from the KoreaN cohort study for outcome in patients With Chronic Kidney Disease (KNOW-CKD) study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(1): 123-129.
- [38] KUCZERA P, ADAMCZAK M, WIECEK A. Fibroblast growth factor-23-a potential uremic toxin[J]. *Toxins (Ba-*

- sel), 2016, 8(12): 369.
- [39] BRODEUR M R, BOUVET C, BOUCHARD S, et al. Reduction of advanced-glycation end products levels and inhibition of RAGE signaling decreases rat vascular calcification induced by diabetes [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e85922.
- [40] ASAMI M, TANABE K, ITO S, et al. Impact of indoxyl sulfate on coronary plaques in patients on hemodialysis [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3): 489-496.
- [41] LAURIOLA M, FARRÉ R, EVENEPOEL P, et al. Food-Derived uremic toxins in chronic kidney disease [J]. *Toxins (Basel)*, 2023, 15(2): 116.
- [42] OPDEBEECK B, MAUDSLEY S, AZMI A, et al. Indoxyl sulfate and p-Cresyl sulfate promote vascular calcification and associate with glucose intolerance [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(5): 751-766.
- [43] SHIMIZU H, HIROSE Y, GOTO S, et al. Indoxyl sulfate enhances angiotensin II signaling through upregulation of epidermal growth factor receptor expression in vascular smooth muscle cells [J]. *Life Sci*, 2012, 91 (5/6): 172-177.
- [44] RODRIGUES F G, ORMANJI M S, HEILBERG I P, et al. Interplay between gut microbiota, bone health and vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(9): e13588.
- [45] GUERRERO F, CARMONA A, OBRERO T, et al. Role of endothelial microvesicles released by p-cresol on endothelial dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10657.
- [46] METZINGER-LE MEUTH V, BURTEY S, MAITRIAS P, et al. microRNAs in the pathophysiology of CKD-MBD: biomarkers and innovative drugs [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(1): 337-345.
- [47] CHAO C T, YEH H Y, TSAI Y T, et al. A combined microRNA and target protein-based panel for predicting the probability and severity of uraemic vascular calcification; a translational study [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(8): 1958-1973.
- [48] LANO G, BURTEY S, SALLÉE M. Indoxyl sulfate, a uremic endotheliotoxin [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12 (4): 229.
- [49] BOUABDALLAH J, ZIBARA K, ISSA H, et al. Endothelial cells exposed to phosphate and indoxyl sulphate promote vascular calcification through interleukin-8 secretion [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34 (7): 1125-1134.
- [50] YIN L, LI X, GHOSH S, et al. Role of gut microbiota-derived metabolites on vascular calcification in CKD [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(3): 1332-1341.
- [51] CHEN J, ZHANG X, ZHANG H, et al. Indoxyl sulfate enhance the hypermethylation of klotho and promote the process of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(10): 1236-1246.
- [52] ZHANG H, CHEN J, SHEN Z, et al. Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 29-36.
- [53] CHEN J, NING Y, ZHANG H, et al. METTL14-dependent m⁶A regulates vascular calcification induced by indoxyl sulfate [J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117034.
- [54] IWASAKI Y, KAZAMA J J, YAMATO H, et al. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease [J]. *Bone*, 2013, 57 (2): 477-483.
- [55] LIU W C, WU C C, HUNG Y M, et al. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453: 1-12.
- [56] ROCCHETTI M T, COSOLA C, RANIERI E, et al. Protein-bound uremic toxins and immunity [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2325: 215-227.
- [57] JING Y J, NI J W, DING F H, et al. p-Cresyl sulfate is associated with carotid arteriosclerosis in hemodialysis patients and promotes atherogenesis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 439-449.
- [58] HAN H, CHEN Y, ZHU Z, et al. p-Cresyl sulfate promotes the formation of atherosclerotic lesions and induces plaque instability by targeting vascular smooth muscle cells [J]. *Front Med*, 2016, 10(3): 320-329.
- [59] SUN C Y, CHANG S C, WU M S. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34026.
- [60] CHANG J F, HSIEH C Y, LIOU J C, et al. Scavenging intracellular ROS attenuates p-Cresyl sulfate-triggered osteogenesis through MAPK signaling pathway and NF- κ B activation in human arterial smooth muscle cells [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(8): 472.
- [61] CHAO C T, LIN S H. Uremic vascular calcification: the pathogenic roles and gastrointestinal decontamination of uremic toxins [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(12): 812.
- [62] MAFRA D, BORGES N, ALVARENGA L, et al. Dietary components that may influence the disturbed gut microbiota in chronic kidney disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 496.
- [63] KOPPE L, CASSANI DE OLIVEIRA M, FOUQUE D. Ketoacid analogues supplementation in chronic kidney disease and future perspectives [J]. *Nutrients*, 2021, 11 (9): 2071.
- [64] CROCI S, D'APOLITO L I, GASPERI V, et al. Dietary strategies for management of metabolic syndrome: role of

- gut microbiota metabolites [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1389.
- [65] RUOSPO M, PALMER S C, NATALE P, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 8(8): CD006023.
- [66] COOPER T E, KHALID R, CHAN S, et al. Synbiotics, prebiotics and probiotics for people with chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 10(10): CD013631.
- [67] JANEIRO M H, RAMÍREZ M J, MILAGRO F I, et al. Implication of trimethylamine N-oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1398.
- [68] BOUMA-DE KRIJGER A, VAN ITTERSUM F J, HOEKSTRA T, et al. Short-term effects of sevelamer-carbonate on fibroblast growth factor 23 and pulse wave velocity in patients with normophosphataemic chronic kidney disease Stage 3 [J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(5): 678-685.
- [69] CORNELIS T, ELOOT S, VANHOLDER R, et al. Protein-bound uraemic toxins, dicarbonyl stress and advanced glycation end products in conventional and extended haemodialysis and haemodiafiltration [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(8): 1395-1402.
- [70] CAVALLARI C, DELLEPIANE S, FONSATO V, et al. Online hemodiafiltration inhibits inflammation-related endothelial dysfunction and vascular calcification of uremic patients modulating miR-223 expression in plasma extracellular vesicles [J]. *J Immunol*, 2019, 202(8): 2372-2383.
- [71] RONCO C. The rise of expanded hemodialysis [J]. *Blood Purif*, 2017, 44(2): I-VIII.
- [72] ZICKLER D, SCHINDLER R, WILLY K, et al. Medium cut-off (MCO) membranes reduce inflammation in chronic dialysis patients—a randomized controlled clinical trial [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169024.
- [73] MADERO M, CANO K B, CAMPOS I, et al. Removal of protein-bound uremic toxins during hemodialysis using a binding competitor [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(3): 394-402.
- [74] TANGE Y, TAKESAWA S, YOSHITAKE S. Dialysate with high dissolved hydrogen facilitates dissociation of indoxyl sulfate from albumin [J]. *Nephrourol Mon*, 2015, 7(2): e26847.
- [75] COZZOLINO M, MAFFEI FACCIOLI F, CARA A, et al. Future treatment of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2023, 24(18): 2041-2057.
- [76] DJURIC P, DIMKOVIC N, SCHLIEPER G, et al. Sodium thiosulphate and progression of vascular calcification in end-stage renal disease patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(1): 162-169.
- [77] NITTA K, AKIBA T, SUZUKI K, et al. Effects of cyclic intermittent etidronate therapy on coronary artery calcification in patients receiving long-term hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(4): 680-688.
- [78] RAGGI P, BELLASI A, BUSHINSKY D, et al. Slowing progression of cardiovascular calcification with SNF472 in patients on hemodialysis: results of a randomized phase 2b study [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): 728-739.
- [79] DALIBALTA S, MAJDALAWIEH A F, MANJIKIAN H. Health benefits of sesamin on cardiovascular disease and its associated risk factors [J]. *Saudi Pharm J*, 2020, 28(10): 1276-1289.
- [80] CHAO C T, YEH H Y, TSAI Y T, et al. Astaxanthin counteracts vascular calcification *in vitro* through an early up-regulation of SOD2 based on a transcriptomic approach [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8530.
- (此文编辑 王颖)