

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.026>

## 慢性肾脏病血管钙化发病机制的研究进展

徐莹, 李鑫 综述 郝丽荣 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150001)

**[摘要]** 血管钙化(vascular calcification, VC)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者心血管病死率高的主要原因。VC发病机制非常复杂,与肾的排泄功能、内分泌功能减退等相关,如明显的钙磷代谢紊乱、klotho蛋白水平降低、炎症氧化应激和细胞凋亡、钙化抑制因子的减少和尿毒症毒素的累积等。近年来发现的microRNA的调控也与VC密切相关,其中多种过程介导的VC涉及血管平滑肌细胞的转分化。

**[关键词]** 血管钙化;慢性肾脏病;高磷血症;血管平滑肌细胞

## Research progress on pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease

XU Ying, LI Xin, HAO Lirong

(Department of Nephropathy, First Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

**Abstract** Vascular calcification (VC) is the main cause of high cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). The pathogenesis is very complicated, and it is related to the decline of excretory function and endocrine function of the kidney, such as obvious calcium and phosphorus metabolism disorders, decrease of klotho protein, inflammatory oxidative stress and apoptosis, reduction of calcification inhibitory factors, and accumulation of uremic toxins. In addition, the regulation of microRNA discovered in recent years is also closely related to VC, among which VC mediated by multiple processes is involved in the transdifferentiation of vascular smooth muscle cells.

**Keywords** vascular calcification; chronic kidney disease; hyperphosphatemia; vascular smooth muscle cells

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发病率在全球范围内呈增长趋势,进展为终末期肾病的患者也逐渐增多,这给我国医疗卫生事业带来巨大的经济负担<sup>[1]</sup>。心血管疾病是CKD患者的主要死亡原因,其病死率占CKD总病死率的44%~51%<sup>[2]</sup>,而血管钙化(vascular calcification,

VC)是导致CKD患者心血管疾病病死率高的主要原因。VC是指发生在心血管系统的异常矿化,可发生在血管内膜、中膜和心脏瓣膜。CKD患者的VC常发生在包含弹性组织的中膜,这会导致血管壁的顺应性下降,脉率、收缩压和脉压增加,从而导致心血管疾病的发生<sup>[3]</sup>。因此,了解CKD患者

收稿日期 (Date of reception): 2020-05-10

通信作者 (Corresponding author): 郝丽荣, Email: hao\_lirong@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81870503). This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81870503).

VC的发病机制以期临床提供有效的防治方法至关重要。以前普遍认为CKD患者的VC是钙磷酸盐羟基磷灰石的被动沉积,近年来许多研究表明这一过程是由多种机制介导的类似于骨形成的主动过程。

## 1 钙磷代谢紊乱与VC

在CKD中,各种病理因素都参与了VC的发生发展,而矿物质稳态的失调和磷酸盐水平的升高被认为是CKD中VC的关键决定因素<sup>[4]</sup>。高磷酸盐血症是CKD患者常见的离子紊乱,是其发生矿物质骨紊乱的一部分。研究<sup>[5]</sup>表明:高磷酸盐水平能够使血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)发生表型转化,丧失原来的收缩表型转而获得与成骨/软骨细胞相似的特性。正如冉茂霞<sup>[5]</sup>在高磷和腺嘌呤饮食诱导的CKD大鼠VC模型中发现,成骨特异性转录因子runx2的表达水平明显升高,而平滑肌的特异性蛋白如 $\alpha$ -SMA的表达明显下降。这支持高磷诱导的VC中发生了VSMC转分化的结论,而这一过程依赖于III型钠磷共转运体pit-1。Liu等<sup>[6]</sup>在体内外研究中发现:高磷酸盐通过抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )的表达而引起pit-1的表达增加,使细胞磷摄入增多从而诱导VSMC的成骨样分化和VC。最近Shunsuke等<sup>[7]</sup>研究发现pit-2基因敲除小鼠在高磷饮食条件下,动脉钙沉积增多并伴有骨小梁的减少,同时在体外研究发现pit-2的缺乏会增强磷诱导的VSMC的钙化。因此,对pit-1和pit-2的表达调控可能为治疗高磷介导的VC提供新思路。

高磷酸盐除了直接引起VC外,还会引起继发性甲状旁腺功能亢进,增加骨代谢紊乱而间接促进VC。Yamada等<sup>[8]</sup>研究表明:当透析液钙浓度由3.0 mEq/L降至2.75 mEq/L时可减少循环中的钙负荷而预防VC。然而,透析液钙浓度的改变只能使血液透析前基线甲状腺激素较低的患者保持骨转换正常,基线甲状腺激素水平较高的患者在使用低钙透析液1年后出现甲状旁腺激素水平的进一步升高而破坏骨代谢平衡。因此,为预防CKD患者VC和降低心血管病病死率必须采用个体化方法选择透析液钙浓度,最大程度地发挥钙卸载的益处。

## 2 成纤维细胞生长因子-23/klotho蛋白与VC

成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth

factor-23, FGF-23)是一种对血磷和25羟维生素D有重要调控作用的新型因子,主要由骨细胞和成骨细胞分泌。研究<sup>[9]</sup>表明FGF-23主要通过下调肾近端小管钠磷共转运蛋白IIa和IIc来增加肾脏对磷的排泄,同时抑制1- $\alpha$ 羟化酶的活性而减少骨化三醇的合成来调节钙磷水平。此外,FGF-23还能通过丝裂原活化蛋白激酶MARK通道抑制甲状旁腺激素的分泌来调节钙磷水平<sup>[10]</sup>。值得注意的是FGF-23生理作用的发挥需要klotho蛋白的辅助。Klotho蛋白可增加FGF-23与其受体FGFR的亲合力,三者形成复合物共同参与钙磷水平的调节。近年来许多研究表明klotho蛋白具有不依赖于FGF-23的独立抑制VC作用。据报道a-klotho通过失活FGFR1/ERK信号通路来抑制磷诱导的人骨髓源性的间充质干细胞钙化<sup>[11]</sup>。Chang等<sup>[12]</sup>在动物实验中发现:中间蛋白1-53(intermedin1-53)通过上调klotho来减弱CKD大鼠的VC。最近有研究<sup>[13]</sup>发现:klotho抑制VC的作用可能与VSMC成骨样分化有关,klotho缺失可诱导runx2表达增加,从而促进VSMC转分化、增加钙盐沉积,这一过程在CKD早期即可出现。此外,klotho蛋白还具有内皮细胞保护作用,它可与内皮细胞瞬时受体电位通道1(Transient receptor potential channel 1, TRPC1)结合抑制钙内流,保护细胞的完整性从而抑制VC<sup>[14]</sup>。Klotho还能通过抑制氧化应激而减轻VC<sup>[15]</sup>。近年来klotho在抑制VC方面的作用不断被发现,但随着CKD病情进展,尤其是血液透析治疗时,klotho水平明显降低<sup>[16]</sup>。因此,对预防klotho下降、重新激活内源性klotho表达或外源性补充可能成为未来防治VC的研究重点。

## 3 炎症、氧化应激与VC

CKD患者长期存在慢性低度炎症状态,许多研究表明炎症与VC之间存在因果关系<sup>[17]</sup>。CKD患者体内多种炎症标志物和炎症介质(如IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 和MCP-1)都通过各种机制促进VC<sup>[17]</sup>。Liu等<sup>[18]</sup>在临床研究中发现:与对照组相比,C反应蛋白升高的患者组TNF- $\alpha$ 和MCP-1的表达水平显著升高且VC更明显。他还发现炎症组钙化动脉中骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)、骨钙素和I型胶原蛋白(collagen type I, COL1)的表达水平明显上调,提示慢性炎症状态可能促进了VSMC的成骨转化进而促进VC。近来研究<sup>[19]</sup>表明氧化应激也与CKD患者的VC密切相关。Huang等<sup>[19]</sup>研究表明:在血清磷水平正常的早期CKD患

者和CKD大鼠模型中, 氧化应激与VC同时存在, 并且发现取自于氧化应激状态而血清磷水平正常的CKD2-3期患者的血清可直接诱导原代VSMC的钙沉积, 表明氧化应激在CKD早期就可介导VC。最近Chang等<sup>[20]</sup>研究发现: 循环中的尿毒症毒素触发了血管的氧化应激, 而导致管壁弹性纤维的断裂, 并表明这是CKD患者VC事件的始动环节。氧化性弹性纤维蛋白损伤于CKD早期出现, 这种损伤会使血管壁对循环中的矿物质防御机制丧失, 而导致血管壁钙磷酸盐的沉积, 从而促进VSMC的转分化、凋亡和最终不可修复的VC。

## 4 细胞凋亡、自噬与VC

细胞凋亡是一种程序性的细胞死亡。据报道<sup>[21]</sup>, 细胞凋亡也是VC的关键环节。细胞外高磷酸盐水平会促进VSMC凋亡, 而且凋亡小体的形成与磷酸盐诱导的VSMC表型转化之间存在密切的相互作用。收缩型VSMC为应对细胞外环境的改变而转换为成骨表型, 并分泌基质囊泡避免钙超载, 相反无法分化的VSMC发生凋亡, 形成凋亡小体作为钙磷晶体的成核结构从而启动钙化过程<sup>[21]</sup>。自噬是一种内源性的保护反应, 最近Bianca等<sup>[22]</sup>在体外研究中发现高磷诱导的VC过程中存在自噬作用, 在使用自噬阻断剂(如3-methyladenin)后, VC明显增加。相反, 使用雷帕霉素增加自噬可使体内VC明显减少。这表明自噬对VC具有明显的保护作用。最近Ciceri等<sup>[23]</sup>发现: 柠檬酸铁可通过抑制凋亡增强自噬来阻止高磷诱导的钙沉积。因此, 对凋亡和自噬的调控可能为VC的防治提供新策略。

## 5 钙化抑制因子

CKD患者VC的发病机制十分复杂, 不仅仅受钙磷紊乱、炎症、氧化应激、凋亡等因素的影响, 局部和全身性钙化抑制剂的质量和数量的变化也决定着VC的发展和进程。在CKD中, 已发现一些内源性钙化抑制因子[包括胎球蛋白-A(fetain-A, FA)、焦磷酸盐(pyrophosphate, PPI)、基质Gla蛋白(matrix-gla protein, MGP)和镁(magnesium, Mg)]的表达和功能的变化在VC的发展中起重要作用。

### 5.1 FA

FA是由肝细胞生成的一种重要的钙化抑制因子。在一项针对76名血液透析患者进行的横断面研究<sup>[24]</sup>中发现: FA水平越高, VC的程度越轻。存在

于细胞外液中的FA可被VSMC内化整合到基质囊泡中, 结合并稳定矿物质防止其生长同时抑制VSMC凋亡而阻止VC。FA还可以与羟基磷灰石结合形成钙蛋白颗粒(calciprotein particles, CPPs), 从而促进其从细胞外液中清除抑制骨外矿化的扩展<sup>[25]</sup>。

### 5.2 PPI

PPI是体内重要的钙化抑制剂, 能与钙晶体高效结合并阻止其生长而抑制VC。尿毒症中蛋白质氨基甲酸酯化的增加导致了磷酸二酯酶1的下调, 使PPI生成减少<sup>[26]</sup>, 而组织非特异性碱性磷酸酶的表达增多会使PPI降解增加, 这些因素均减弱了PPI对VC的抑制作用。此外, 有报道<sup>[27]</sup>称, 人和小鼠口服PPI容易吸收且能在假性黄瘤小鼠模型和婴儿全身动脉钙化中起抑制作用。因此, 稳定PPI的水平可能对CKD患者的VC起重要的保护作用。

### 5.3 MGP

MGP是由软骨细胞和VSMC分泌的一种细胞外基质蛋白, 对循环中的羟基磷灰石具有很高的亲和力。研究<sup>[28]</sup>表明MGP存在于CPPs和VSMC释放的基质囊泡中, 抑制钙磷晶体的成熟从而抑制VC。MGP还可以与BMP-2结合, 阻止VSMC的成骨样分化。然而, 功能性MGP是一种维生素K依赖性蛋白。CKD患者尤其是进展为终末期者常伴有营养不良性维生素K缺乏而导致非功能性MGP增多, 加重了VC和管壁僵硬。近来有研究<sup>[29]</sup>发现: CKD患者补充维生素D和K2与单独补充维生素D相比, 颈动脉内膜厚度显著降低。这表明外源性补充维生素K可能对CKD患者VC的防治提供新方法。

### 5.4 Mg

Mg对VC的保护作用引起了肾病界的关注。临床研究<sup>[30]</sup>表明: 终末期肾病患者低血Mg与VC的高发病率相关。以前有研究<sup>[31]</sup>表明: Mg通过Mg转运蛋白瞬时受体电位阳离子通道亚家族成员7(Mg transporter transient receptor potential cation channel subfamily M member 7, TRPM7)抑制wnt/ $\beta$ -catenin信号通路并下调VSMC中pit-1表达而抑制VSMC成骨样分化和钙化。有趣的是, 最近Ter Braake等<sup>[32]</sup>研究发现: 外源性补充Mg可以通过抑制动脉炎症和基质重塑而有效抑制klotho基因敲除小鼠的动脉钙化, 但同时发现Mg的补充会促进骨质疏松的发生。因此, 还需进一步研究来证明Mg的补充对抑制CKD患者VC的安全性及有效性。

## 6 MiRNA与VC

MiRNA是非编码的小RNA,其主要作用是通过诱导mRNA裂解或损害mRNA翻译来对基因表达进行转录后调节。近年来miRNA在VC中的作用引起了人们的兴趣。据报道,一些miRNA作为表观遗传调控因子在VC中起重要作用。Zhang等<sup>[33]</sup>研究表明miR-29b可以抑制尿毒症毒素硫酸吡啶酚诱导的runx2和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达,而使用miR-29b拮抗剂后runx2和OPN表达增多。同时在体外研究中证明miR-29b通过负调控wnt7/β-catenin信号通路抑制VC的发展。最近一项临床研究<sup>[34]</sup>发现:合并VC的血透患者比无VC的患者具有更高水平的miR-29a/b和miR-223,且发现miR-29a的水平与VC严重程度相关。还有研究<sup>[35]</sup>表明:miR-34a通过直接下调AX1和STR1而抑制细胞增殖和诱导衰老来促使VSMC矿化,进而导致VC。此外,还有一些miRNA存在于细胞外囊泡中参与细胞间信息传递,如miR-143/145通过外泌体转运调节VSMC转分化<sup>[36]</sup>。由此可见,miRNA在VC的发展中扮演者重要角色,但是鉴于此过程调控的复杂性以及所涉及的miRNA种类繁多,未来则需要更多的研究来确定用于靶向治疗的最佳候选miRNA。

## 7 其他与VC相关的因素

目前新的研究<sup>[5]</sup>显示低氧诱导因子1(hypoxia inducible factors 1, HIF-1)与VC密切相关。冉茂霞<sup>[5]</sup>在CKD大鼠钙化模型中发现:HIF-1α水平明显升高且与主动脉钙化严重程度呈正相关,同时表明HIF-1α可能通过HIF-1α-VEGFA-Notch1信号通路的激活促进VC。同种异体移植炎症因子1(allograft inflammatory factor-1, AIF-1)是调节免疫反应和各种炎症反应的关键调节因子。近年来有研究<sup>[37]</sup>发现AIF-1可能参与了VC过程,正常情况下血管平滑肌细胞并不表达AIF-1,但在外因刺激后快速表达,诱导细胞周期蛋白和骨架蛋白表达,导致细胞迁移和表型转化。Albiero等<sup>[38]</sup>通过向Apoe<sup>-/-</sup>小鼠体内注射骨髓钙化细胞(myeloid calcifying cells, MCC)发现:MCC通过旁分泌作用过表达AIF-1促进动脉粥样硬化钙化灶形成。然而AIF-1参与VC的具体机制还没有文献报道。

## 8 结语

CKD患者VC的发病机制十分复杂,一些危险

因素如钙磷代谢紊乱、尿毒症毒素的累积、FGF-23的增加和klotho的缺乏、炎症、氧化应激和细胞凋亡的增强都与CKD患者的VC密切相关,且这些过程多数涉及VSMC的成骨样转分化。然而,机体通常存在内源性的钙化抑制因子来阻止该过程,但CKD患者中常出现FA水平下降、PPI生成减少或降解增多、MGP活性形式的下降,还有血清Mg的缺乏,这些因素会进一步促进CKD患者VC的发展。此外,近年来发现的miRNA对CKD患者VC的调控作用也十分重要。因此,除了控制尿毒症毒素和钙磷水平、抑制炎症氧化应激等治疗外,维生素K和Mg的补充、PPI的管理、稳定klotho的水平及对miRNA的靶向调控可能作为VC未来的治疗选择,以期降低CKD患者心血管疾病的病死率,改善患者的生活质量。

## 参考文献

1. 苏雨田, 许正锦. 慢性肾脏病流行病学研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2019, 19(12): 177-180.  
SU Yutian, XU Zhengjin. Research progress of epidemiology of chronic kidney disease[J]. The Combination of TCM and Western Medicine Clinical, 2019, 19(12): 177-180.
2. 陈孟华, 田娜. CKD患者心血管疾病的诊治进展[J]. 中国血液净化, 2017, 16(6): 364-366.  
CHEN Menghua, TIAN Na. Advances in the diagnosis and treatment of cardiovascular disease in chronic kidney disease patients[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2017, 16(6): 364-366.
3. Hénaut L, Chillon JM, 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.
4. Palaoian NJ, Giachelli CM. A current understanding of vascular calcification in CKD[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(8): F891-F900.
5. 冉茂霞. HIF-1α信号通路在慢性肾脏病血管钙化中的表达及作用研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2019.  
RAN Maoxia. The expression and function of HIF-1α signal pathway during chronic kidney disease vascular calcification[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2019.
6. Liu L, Liu Y, Zhang Y, et al. High phosphate-induced downregulation of PPARγ contributes to CKD-associated vascular calcification[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018, 114: 264-275.
7. Yamada S, Leaf EM, Chia JJ, et al. PiT-2, a type III sodium-dependent phosphate transporter, protects against vascular calcification in mice with chronic kidney disease fed a high-phosphate diet[J]. Kidney Int,

- 2018, 94(4): 716-727.
8. Yamada S, Ueki K, Tokumoto M, et al. Effects of lowering dialysate calcium concentration on mineral and bone disorders in chronic hemodialysis patients: conversion from 3.0 mEq/L to 2.75 mEq/L[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(1): 31-39.
  9. Scialla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(5): 268-278.
  10. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2016, 90(6): 1184-1190.
  11. Zhang W, Xue D, Hu D, et al. Secreted klotho protein attenuates osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro via inactivation of the FGFR1/ERK signaling pathway[J]. *Growth Factors*, 2015, 33(5/6): 356-365.
  12. Chang JR, Guo J, Wang Y, et al. Intermedin1-53 attenuates vascular calcification in rats with chronic kidney disease by upregulation of  $\alpha$ -Klotho[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(3): 586-600.
  13. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, et al. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(1): 142-150.
  14. Kusaba T, Okigaki M, Matui A, et al. Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1  $\text{Ca}^{2+}$  channel to maintain endothelial integrity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(45): 19308-19313.
  15. Nakamura K, Miura D, Saito Y, et al. Eicosapentaenoic acid prevents arterial calcification in klotho mutant mice[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0181009.
  16. Zheng S, Zheng Y, Jin L, et al. Relationship between serum soluble klotho protein and coronary artery calcification and prognosis in patients on maintenance hemodialysis[J]. *Iran J Public Health*, 2018, 47(4): 510-518.
  17. Hénaut L, Massy ZA. New insights into the key role of interleukin 6 in vascular calcification of chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(4): 543-548.
  18. Liu J, Zhu W, Jiang CM, et al. Activation of the mTORC1 pathway by inflammation contributes to vascular calcification in patients with end-stage renal disease[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(1): 101-110.
  19. Huang M, Zheng L, Xu H, et al. Oxidative stress contributes to vascular calcification in patients with chronic kidney disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 138: 256-268.
  20. Chang JF, Liu SH, Lu KC, et al. Uremic vascular calcification is correlated with oxidative elastic lamina injury, contractile smooth muscle cell loss, osteogenesis, and apoptosis: the human pathobiological evidence[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 78.
  21. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate[J]. *Circ Res*, 2011, 109(6): 697-711.
  22. Frauscher B, Kirsch AH, Schabhüttl C, et al. Autophagy protects from uremic vascular media calcification[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1866.
  23. Ciceri P, Falleni M, Tosi D, et al. Therapeutic effect of iron citrate in blocking calcium deposition in high pi-calcified VSMC: role of autophagy and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5925.
  24. Muzasti RA, Loesnihari R. High fetuin-A level as a protective factor to abdominal aortic calcification in Indonesian regular hemodialysis patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(5): 721-725.
  25. Holt SG, Smith ER. Fetuin-A-containing calciprotein particles in mineral trafficking and vascular disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(10): 1583-1587.
  26. Mori D, Matsui I, Shimomura A, et al. Protein carbamylation exacerbates vascular calcification[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(1): 72-90.
  27. Dedinszki D, Szeri F, Kozák E, et al. Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification[J]. *EMBO Mol Med*, 2017, 9(11): 1463-1470.
  28. Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, 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.
  29. Aoun M, Makki M, Azar H, et al. High dephosphorylated-uncarboxylated MGP in hemodialysis patients: risk factors and response to vitamin K2, a pre-post intervention clinical trial[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 191.
  30. Molnar AO, Biyani M, Hammond I, et al. Lower serum magnesium is associated with vascular calcification in peritoneal dialysis patients: a cross sectional study[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 129.
  31. Montes de Oca A, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e89525.
  32. Ter Braake AD, Smit AE, Bos C, et al. Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency[J]. *Kidney Int*, 2020, 97(3): 487-501.
  33. Zhang H, Chen J, Shen Z, et al. Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling[J]. *Toxicol Lett*, 2018, 284: 29-36.
  34. Lee CT, Lee YT, Tain YL, et al. Circulating microRNAs and vascular calcification in hemodialysis patients[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(7): 2929-2939.
  35. Badi I, Mancinelli L, Polizzotto A, et al. miR-34a promotes vascular smooth muscle cell calcification by downregulating SIRT1 (Sirtuin 1) and Axl (AXL receptor tyrosine kinase)[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2079-2090.
  36. Chen NX, Kiattisunthorn K, O'Neill KD, et al. Decreased microRNA

- is involved in the vascular remodeling abnormalities in chronic kidney disease (CKD)[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64558.
37. Autieri MV, Kelemen SE, Wendt KW. AIF-1 is an actin-polymerizing and Rac1-activating protein that promotes vascular smooth muscle cell migration[J]. Circ Res, 2003, 92(10): 1107-1114.
38. Albiero M, Rattazzi M, Menegazzo L, et al. Myeloid calcifying cells promote atherosclerotic calcification via paracrine activity and allograft inflammatory factor-1 overexpression[J]. Basic Res Cardiol, 2013, 108(4): 368.

**本文引用:** 徐莹, 李鑫, 郝丽荣. 慢性肾脏病血管钙化发病机制的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(6): 1399-1404. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.026

**Cite this article as:** XU Ying, LI Xin, HAO Lirong. Research progress on pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2021, 41(6): 1399-1404. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.06.026