



冠状动脉钙化研究的新进展

何贵均 周骐

400016 重庆医科大学附属第二医院心内科

通信作者:周骐,电子邮箱:drzhouqi@126.com

DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.06.021

【摘要】 冠状动脉钙化是一种常见的临床现象,随着广泛应用的新技术,其检出率逐年增高。冠状动脉钙化常见于动脉粥样硬化性疾病、慢性肾脏病和糖尿病患者,通常被认为是动脉粥样硬化的自然进展过程。然而,随着对其发病机制的深入研究,人们对冠状动脉钙化有了新的认识。

【关键词】 冠状动脉钙化; 内皮损伤; 进展

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81370404、91539104)

Novel progress in coronary artery calcification He Guijun, Zhouqi

Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Zhou Qi, Email: drzhouqi@126.com

【Abstract】 With the rapid progress of novel technology, the detection rate of coronary artery calcification has increased year by year. Coronary calcification is generally considered to be a natural progression of atherosclerosis and is common in patients with atherosclerotic disease, chronic kidney disease, and diabetes. However, with the in-depth study of its pathogenesis, people have a new understanding of coronary artery calcification.

【Key words】 Coronary artery calcification; Endothelial injury; Progress

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81370404, 91539104)

冠状动脉钙化是钙盐异常沉积于冠状动脉血管壁的临床现象,随着年龄增长,血管钙化发生率也逐年增加。流行病学研究发现,在70岁以上人群中,93%的男性和75%的女性有不同程度的血管钙化^[1]。冠状动脉钙化通常被认为是动脉粥样硬化的自然进展过程,是其一种常见病理表现形式。而近年来,随着对其发病机制及与临床事件关联性的深入研究,人们对冠状动脉钙化的认识不断更新。本文将对近年冠状动脉钙化研究中的新认识做一综述。

1 血管钙化的结构和特点

血管钙化曾被认为是与衰老相关的退行性疾病的一种表现形式,近来发现血管钙化与骨发育和形成的过程相似,常伴随血管壁细胞成骨样表型转化,是一个可以调节的过程。

根据钙化灶大小,钙化病变可分为极微钙化($0.5\ \mu\text{m} \leq$ 直径 $< 15\ \mu\text{m}$)、斑点状钙化(直径 $\leq 2\ \text{mm}$)、碎片状钙化($2\ \text{mm} <$ 直径 $< 5\ \text{mm}$)和弥漫性钙化(连续钙化 $\geq 5\ \text{mm}$),其中微钙化或点灶状钙化泛指极微和斑点状钙化,大钙化泛指碎片状和弥漫性钙化。

根据血管钙化的位置不同,冠状动脉钙化可分为中膜钙化和内膜钙化。其中,中膜钙化也称 Mönckeberg 型动脉中层硬化症,起始于内弹力膜间隙区,扩展至中膜,可呈同心圆状弥漫分布,常伴随平滑肌细胞成骨样转化的过程,X线检查可见特征性的铁轨征^[2]。动脉中膜钙化常见于小动脉,也可见于主动脉壁,其发生可独立于动脉粥样硬化的过程之外,具有随年龄增长发病率升高的特点。临床上,中膜钙化往往反映冠状动脉硬化程度,使血管壁对生理性刺激的舒缩反应下降,从而影响冠状动脉血流量的正常调节。而内膜钙化则是在粥样斑块进展过程中,由于血管内皮细胞功能失调、氧化应激及炎症等多种因素作用,导致钙磷结晶在粥样斑块的脂质坏死核内沉积并发展的过程。大部分钙盐结晶沉积于近动脉中层的斑块基底部,而接近管腔表面的钙化则可能与斑块稳定性有关。

2 冠状动脉钙化和冠状动脉狭窄的关系

冠状动脉钙化曾被认为是冠状动脉粥样硬化的一种表现形式,血管钙化和管腔狭窄也容易被联系在一起。临床上



相对于无症状患者,冠状动脉钙化更常见于有症状的冠心病患者;同时,来源于尸检的研究发现,冠状动脉钙化程度确实与粥样硬化负荷有关^[2]。因此,早期的研究多认为冠状动脉钙化可以作为预测斑块负荷和心血管事件的指标,冠状动脉零钙化也曾被用于排除阻塞性冠心病^[3]。然而,冠状动脉钙化虽然常见于粥样硬化斑块,钙化积分预测冠状动脉狭窄的敏感性高,但特异性却很低^[4]。研究发现,冠状动脉钙化严重程度与冠状动脉狭窄程度之间并非直线相关,钙化和狭窄是相对独立的两种病变,冠状动脉钙化程度高的患者,冠状动脉血流不一定受很大影响^[5-6]。

3 冠状动脉钙化预测心血管事件发生的价值

传统的动脉粥样硬化危险因素,包括血脂紊乱、高血压、糖尿病、肥胖、吸烟、缺少运动等,在预测冠心病发生率方面的价值早已被广泛接受。然而,上述因素在评估心血管事件发生率方面却并不十分理想。研究发现,传统的危险因素仅能预测 60%~65% 的心血管事件风险,但临床上约 35%~40% 没有危险因素的患者也经历过心血管事件^[5];而在首次发生急性心肌梗死但平时无症状的患者中,75% 未被重视,也常常未接受过他汀等药物治疗。传统危险因素预测心血管事件的局限性促使人们去研究冠状动脉钙化能否辅助提高预测无症状患者心血管事件的价值。多项研究均表明,独立于传统危险因素,冠状动脉钙化是一个更好的预测全因死亡和心血管事件的指标^[7]。

然而,也不能夸大冠状动脉钙化在预测心血管事件中的作用。随着影像学检查的进步和证据积累,血管钙化在斑块稳定性和继发血管事件中的作用尚存争议。近期, Yoon 等^[8]研究发现,有症状者冠状动脉钙化积分高,由此推测钙化积分可用于对患者症状的预测。同时, Yamamoto 等^[9]研究发现,钙化积分大于 100 时心血管死亡及卒中风险增加,故推测钙化积分可用于中远期心血管风险的评估。也有研究发现,急性冠状动脉综合征患者中无血管钙化的患者明显多于有钙化的人群,同时急性心肌梗死患者冠状动脉钙化评分与粥样斑块内炎症活性呈负相关,故有学者认为内膜钙化也可能是一种机体自我保护和防御机制,钙化可能通过稳定斑块从而减少急性冠状动脉综合征发生^[2,6]。也有研究认为,斑块的稳定性与内膜钙化的大小和形态有关。粗大钙化可能有助于斑块稳定,而多发性点灶状微钙化由于改变了粥样斑块与周围组织的应力平衡,反而更易导致斑块破裂,相关证据来自对冠心病猝死患者的病理研究,70% 的破裂斑块中有斑点状钙化,而常规的影像学检查仅能发现直径大于 15 μm 的钙化,对于微钙化或点状钙化分辨率不足可能是限制临床判断的主要原因。

4 血管损伤与冠状动脉钙化

作为动脉粥样硬化发生机制重要假说之一的“血管损伤反应学说”一直为人们所重视。内皮损伤不仅能触发动

脉粥样硬化过程,还能通过释放凋亡小体及包含细胞碎片的基质囊泡等物质启动血管内膜和中膜钙化^[10]。Iyemere 等^[11]研究发现,血管损伤后平滑肌细胞由收缩表型转换成合成表型、迁移至血管损伤部位、增生并分泌基质等成分形成纤维帽,从而使富含脂质、促凝的斑块核心与血液隔离。通常这个过程完成后,平滑肌会恢复收缩表型,但如果损伤刺激持续存在时,平滑肌就可能转换为成骨、软骨或脂肪细胞表型,启动钙化的过程。Chellan 等^[12]发现,酶修饰的低密度脂蛋白诱导冠状动脉平滑肌细胞及泡沫细胞,并介导其迁移和成骨细胞基因谱的表型转换诱导钙化形成。任何形式的血管损伤,都有引起炎症和免疫反应的可能,在损伤部位附近往往也会发现 T 细胞、单核细胞和巨噬细胞等成分,它们可能也参与了血管钙化的调节。

5 影响血管钙化发生的因素

5.1 剪切应力和内皮损伤与修复

剪切应力来源于血流与血管内膜之间的摩擦,是血液粘度、剪切速率和血管壁综合作用的结果。剪切应力能促进斑块的形成和进展,内皮细胞表面的机械受体能感知血管腔血流剪切力的变化,通过细胞骨架将剪切力刺激传导至细胞核,进而触发信号级联反应,涉及炎症、粘附分子、活性氧及一些酶类的变化,打破内皮细胞稳态、促进斑块形成和钙化。而斑块纤维帽的形态、成分和羟磷灰石沉积部位等也可显著改变局部血管剪切应力。与厚纤维帽相比,羟磷灰石沉积于薄纤维帽形成点状钙化时,局部的剪切应力能增加 47.5%^[13]。而斑块破裂也容易发生在剪切应力高的部位,如软斑块和钙化斑块相接处。另一方面剪切力可促进诱导血管内皮修复, Kutikhin 等^[14]研究显示,单向层流剪切应力可显著促进循环内皮祖细胞向内皮损伤部位的归巢,诱导内皮祖细胞的抗血栓形成和抗动脉粥样硬化表型,增加其在体外形成毛细血管管的能力,并增强内皮祖细胞分化为成熟内皮细胞。

5.2 氧化应激

氧化应激常见于高血压、糖尿病、血脂紊乱、吸烟等情况,是引起内皮损伤的重要原因。氧化应激常常表现为糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)增多,临床上最常检测的指标即糖化血红蛋白。AGEs 与其受体 RAGE 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,促进血管钙化^[2,15]。AGEs 和 RAGE 不仅受血糖调节,还受血脂调节,氧化低密度脂蛋白与血管钙化、斑块形成和斑块破裂的关系也有较多研究。Farrar 等^[16]研究发现,氧化应激反应时血管内皮细胞肿瘤坏死因子 α 及超氧化物急性增加,并且增加内皮型一氧化氮合酶和血管内皮钙蛋白含量,由此推测氧化应激是促进血管钙化的因素。

5.3 基因和遗传因素

不同种族动脉钙化易感性的差异提示基因和遗传因素在血管钙化发生中起一定作用,如与非裔美国人相比,白人更易发生动脉钙化^[2]。在高血压发生风险高的个体中,

血管钙化的发生往往与调节胶原的基因、骨形成蛋白受体 1A、基质金属蛋白酶 9 和骨桥蛋白等基因相关,而这些基因均参与了血管钙化的形成。在一些少见的遗传性疾病,如涉及 *ENPP1*、*ABCC6*、*NTSE* 等变异时,也会引起血管钙化^[17]。Divers 等^[18] 研究发现,位于染色体上的 2q22.1, 6p22.3, 9q31.2, 16p13.3 及 18q12 基因与冠状动脉钙化密切相关。

5.4 饮食和环境

饮食与血管钙化的发生和严重程度有关。水果和蔬菜中含有大量的镁、叶酸、维生素 K 及抗氧化物。CARDIA 研究发现,在年轻时多摄入水果蔬菜能延缓 20 年后冠状动脉钙化的进展^[19]。富含水果、蔬菜、鱼油的地中海饮食不仅有益于预防冠状动脉钙化,还能降低心肌梗死、心力衰竭和全因死亡率。反式脂肪酸、糖和高同型半胱氨酸能增强氧化应激、促进血管钙化,而血清同型半胱氨酸浓度超过 12 $\mu\text{mol/L}$ 是预测血管钙化的因素。绿茶中的儿茶素对血管钙化也有保护作用。

血管钙化的发生与个体所处的环境也有关。汽车尾气和环境污染使人们对 $\text{PM}_{2.5}$ 的认识逐渐加深,近期研究发现吸入 $\text{PM}_{2.5}$ 能促进血管内皮损伤、促进冠状动脉钙化进展^[20]。实验研究中,砷暴露能促进大鼠主动脉钙化,与促进磷酸盐介导的钙沉积有关。

5.5 感染

人们在肺炎衣原体感染的平滑肌细胞发现了钙化,通过注射腺病毒相关的载体能诱导小鼠主动脉钙化。Longenecker 等^[21] 研究发现,感染人类免疫缺陷病毒的患者存在血管钙化的几率更高,因此推测这与 CD14、高敏 C 反应蛋白、纤维蛋白原及钙化密切相关。然而,钙化到底是易于使炎症加重的原因,还是促使感染局限的自我防御反应尚存争议。

5.6 药物

药物也是影响血管钙化的一个因素。以维生素 K 拮抗剂华法林及他汀类药物为代表,华法林是心血管病患者常用的抗凝药,然而有研究表明其能促进动脉钙化,可能与华法林间接促进氧化应激有关^[22-23]。越来越多研究表明,运用他汀治疗的患者可出现冠状动脉钙化,且剂量越大钙化越严重,但他汀导致血管钙化的机制尚不明确^[24]。

5.7 年龄和性别

随着年龄增长,冠状动脉钙化明显增加,其在性别方面也存在明显差异。另外,年轻男性和女性的罪犯血管形态相似,而在男性病变血管随着年龄的增长更容易破裂,但斑块成分在女性中保持不变^[25]。Coutinho 等^[26] 研究发现,较低的动脉顺应性与女性冠状动脉斑块和钙化的负担有较大相关性,但男性则不然。

6 冠状动脉钙化的逆转及干预

血管钙化曾被认为是动脉粥样硬化的亚临床表现形式,人们曾一度对他汀类药物逆转血管钙化寄予希望。Okuyama 等^[27] 推测,这可能与他汀减少辅酶 Q10 和血红

素 A,从而影响线粒体功能有关。

氧化应激是冠状动脉钙化形成的重要因素之一,因维生素 K 能增强内源性抗氧化酶活性,故其在冠状动脉钙化消退中的作用引起了人们的关注。已有临床研究表明,补充维生素 K2 能减轻老年人冠状动脉钙化进展和颈动脉内膜及中膜厚度。然而,对于患有心血管病的患者,补充维生素 K 可能会干扰凝血级联过程,从而限制了它的应用。目前还未发现治疗心血管疾病的药物能同时延缓血管钙化进展。邵娟等^[28] 用血管紧张素 II 受体 1 阻断剂氯沙坦治疗大鼠主动脉钙化,发现治疗后大鼠主动脉中骨形成蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2) 和 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 的 mRNA 和蛋白表达显著下降,因此推测氯沙坦可降低动脉钙化形成。Sun 等^[29] 研究发现,微小 RNA-302b 可调节 BMP-2/RUNX2/Osterix 通路,改善钙磷代谢而抑制血管钙化。Luong 等^[30] 用重组人 Fibulin-3 蛋白处理原代人主动脉平滑肌细胞后发现,碱性磷酸酶活性及成骨和软骨形成标志物 MSX2、CBFA1、SOX9 和 ALPL 的 mRNA 表达均显著降低,故推测可通过补充 Fibulin-3 蛋白逆转血管钙化。

已有证据表明,激素替代治疗能减少冠状动脉钙化,但其却增加乳腺癌、卒中和肺梗死的风险,并不是一个理想的治疗方式。对于甲状腺亢进的患者切除甲状腺能使血管钙化消退,也不适用于大多数无甲状腺亢进的普通患者。针对慢性肾脏病患者,一项荟萃研究发现了一种非钙性磷酸盐结合剂——Sevelamer,能在降低磷酸盐的同时减轻透析患者动脉钙化,可能与其减轻尿毒症的毒性有关^[31]。然而,目前尚不清楚 Sevelamer 能否减轻非肾脏病患者的血管钙化。治疗骨质疏松的二磷酸盐能抑制动物动脉钙化,但在人体上的作用尚未证实。

冠状动脉内旋磨作为一种物理治疗方式,因能通过对钙化病变塑形、改善支架通过性和贴壁性,提高经皮冠状动脉介入治疗的成功率而广泛应用于临床。然而,目前尚未发现能有效消退或逆转动脉钙化的药物。而对于动脉钙化在血管疾病发生中究竟是致病性的? 还是保护斑块稳定性的? 目前尚无一致看法,因此冠状动脉钙化是否都需要干预也持不同观点。

综上,作为系统性疾病在动脉血管部位的一种临床表现,冠状动脉钙化受代谢、饮食、遗传甚至环境污染等多种因素影响。然而,目前对冠状动脉钙化的临床意义和发病机制认识尚不够深入,其可发生在冠状动脉狭窄基础上,但与冠状动脉狭窄并无明确的因果关系;同时,在斑块稳定性和心血管事件发生方面,冠状动脉钙化究竟是自我保护性防御还是加重或触发性因素,目前尚存争议。除了病因明确如甲状腺亢进等情况外,临床上并无逆转血管钙化的有效药物治疗方法,而未来如何合理地干预冠状动脉钙化尚有待对钙化形成和发病机制的深入研究。

利益冲突:无



参 考 文 献

- [1] Wong ND, Kouwabunpat D, Vo AN, et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors [J]. *Am Heart J*, 1994, 127(2): 422-430.
- [2] Nicoll R, Henein M. Arterial calcification; A new perspective? [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 11-22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.099.
- [3] De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice [J]. *Eur Heart J*, 2003, 24(17): 1601-1610.
- [4] Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH, et al. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis [J]. *JAMA*, 2006, 296(4): 403-411. DOI: 10.1001/jama.296.4.403.
- [5] Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(2): 315-324.
- [6] Nicoll R, Henein MY. Arterial calcification: friend or foe? [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 322-327. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.110.
- [7] Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients; Euro-CCAD study [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 207: 13-19. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.056.
- [8] Yoon WJ, Crisostomo P, Halandras P, et al. The Use of the Agatston Calcium Score in Predicting Carotid Plaque Vulnerability [J]. *Ann Vasc Surg*, 2019, 54: 22-26. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.08.070.
- [9] Yamamoto H, Kitagawa T, Kunita E, et al. Impact of the Coronary Artery Calcium Score on Mid- to Long-Term Cardiovascular Mortality and Morbidity Measured With Coronary Computed Tomography Angiography [J]. *Circ J*, 2018, 82(9): 2342-2349. DOI: 10.1253/circj. CJ-18-0086.
- [10] Tesouro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification [J]. *J Intern Med*, 2017, 281(5): 471-482. DOI: 10.1111/joim.12605.
- [11] Iyemere VP, Proudfoot D, Weissberg PL, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification [J]. *J Intern Med*, 2006, 260(3): 192-210. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01692.x.
- [12] Chellan B, Rojas E, Zhang C, et al. Enzyme-modified non-oxidized LDL (ELDL) induces human coronary artery smooth muscle cell transformation to a migratory and osteoblast-like phenotype [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 11954. DOI: 10.1038/s41598-018-30073-w.
- [13] Huang H, Virmani R, Younis H, et al. The impact of calcification on the biomechanical stability of atherosclerotic plaques [J]. *Circulation*, 2001, 103(8): 1051-1056.
- [14] Kutikhin AG, Sinitzky MY, Yuzhalin AE, et al. Shear stress; An essential driver of endothelial progenitor cells [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 118: 46-69. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2018.03.007.
- [15] Yamagishi S. Role of advanced glycation end products (AGEs) in osteoporosis in diabetes [J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(14): 2096-2102.
- [16] Farrar EJ, Huntley GD, Butcher J. Endothelial-derived oxidative stress drives myofibroblastic activation and calcification of the aortic valve [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123257. DOI: 10.1371/journal.pone.0123257.
- [17] Nitschke Y, Rutsch F. Genetics in arterial calcification; lessons learned from rare diseases [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2012, 22(6): 145-149. DOI: 10.1016/j.tcm.2012.07.011.
- [18] Divers J, Palmer ND, Langefeld CD, et al. Genome-wide association study of coronary artery calcified atherosclerotic plaque in African Americans with type 2 diabetes [J]. *BMC Genet*, 2017, 18(1): 105. DOI: 10.1186/s12863-017-0572-9.
- [19] Miedema MD, Petrone A, Shikany JM, et al. Association of Fruit and Vegetable Consumption During Early Adulthood With the Prevalence of Coronary Artery Calcium After 20 Years of Follow-Up: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study [J]. *Circulation*, 2015, 132(21): 1990-1998. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012562.
- [20] Kaufman JD, Adar SD, Barr RG, et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study [J]. *Lancet*, 2016, 388(10045): 696-704. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00378-0.
- [21] Longenecker CT, Jiang Y, Orringer CE, et al. Soluble CD14 is independently associated with coronary calcification and extent of subclinical vascular disease in treated HIV infection [J]. *AIDS*, 2014, 28(7): 969-977. DOI: 10.1097/QAD.000000000000158.
- [22] Poterucha TJ, Goldhaber SZ. Warfarin and Vascular Calcification [J]. *Am J Med*, 2016, 129(6): 635.e1-4. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.11.032.
- [23] Andrews J, Psaltis PJ, Bayturan O, et al. Warfarin Use Is Associated With Progressive Coronary Arterial Calcification: Insights From Serial Intravascular Ultrasound [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2018, 11(9): 1315-1323. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.04.010.
- [24] Andrews J, Psaltis PJ, Bartolo BAD, et al. Coronary Arterial Calcification: A Review of mechanisms, promoters and imaging [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2018, 28(8): 491-501. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.04.007.
- [25] Schoenenberger AW, Urbanek N, Toggweiler S, et al. Ultrasound-assessed non-culprit and culprit coronary vessels differ by age and gender [J]. *World J Cardiol*, 2013, 5(3): 42-48. DOI: 10.4330/wjc.v5.i3.42.
- [26] Coutinho T, Yam Y, Chow BJW, et al. Sex Differences in Associations of Arterial Compliance With Coronary Artery Plaque and Calcification Burden [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(8): pii: e006079. DOI: 10.1161/JAHA.117.006079.
- [27] Okuyama H, Langsoen PH, Hamazaki T, et al. Statins stimulate atherosclerosis and heart failure: pharmacological mechanisms [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2015, 8(2): 189-199. DOI: 10.1586/17512433.2015.1011125.
- [28] 邵娟, 吴攀峰, 吴基良, 等. 氯沙坦抑制大鼠主动脉血管钙化的机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(8): 1060-1064.
Shao J, Wu PF, Wu JL, et al. Mechanism of losartan suppressing vascular calcification in rat aortic artery [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2016, 32(8): 1060-1064.
- [29] Sun WL, Wang N, Xu Y. Impact of miR-302b on Calcium-phosphorus Metabolism and Vascular Calcification of Rats with Chronic Renal Failure by Regulating BMP-2/Runx2/Osterix Signaling Pathway [J]. *Arch Med Res*, 2018, 49(3): 164-171. DOI: 10.1016/j.arcmed.2018.08.002.
- [30] Luong TTD, Schelski N, Boehme B, et al. Fibulin-3 Attenuates Phosphate-Induced Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Inhibition of Oxidative Stress [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(4): 1305-1316. DOI: 10.1159/000489144.
- [31] Wang C, Liu X, Zhou Y, et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133938. DOI: 10.1371/journal.pone.0133938.

(收稿日期:2018-09-17)

(本文编辑:谭潇)