

高磷血症致慢性肾脏病血管钙化的研究及治疗进展

石凯峰¹ 张 宁¹ 刘世巍¹ 柳诗意¹ 李韶菁²

(1 中国中医科学院望京医院, 北京, 100102; 2 中国中医科学院中药研究所, 北京, 100700)

摘要 血管钙化是心血管疾病中最常见的病理表现, 已经成为慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)的主要死亡原因, 也是慢性肾脏病心血管疾病高发的独立危险因素, 高磷血症是慢性肾脏病的常见并发症, 高磷可通过多种机制或途径参与血管钙化的发生发展, 与慢性肾脏病心血管死亡率密切相关, 本文就高磷血症引起血管钙化的机制及中西医治疗作一综述。

关键词 慢性肾脏病; 高磷血症; 血管钙化; 治疗

Progresses and Research in the Treatment of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease Induced by Hyperphosphatemia

Shi Kaifeng¹, Zhang Ning¹, Liu Shiwei¹, Liu Shiyi¹, Li Shaojing²

(1 Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100102, China; 2 Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

Abstract Cardiovascular disease has become the leading cause of death among patients with chronic kidney disease (CKD), and vascular calcification is the most commonly seen pathological change. Vascular calcification is an independent risk factor in cardiovascular disease induced by CKD. Hyperphosphatemia is a common complication of chronic kidney disease. High phosphorus can participate in the development of vascular calcification through a variety of mechanisms or pathways. And it is closely related to the mortality of patients with CKD and cardiovascular. In this paper, the vascular calcification mechanism caused by hyperphosphatemia and its treatment in western medicine and Traditional Chinese medicine are reviewed.

Key Words Chronic kidney disease; Hyperphosphatemia; Vascular calcification; Treatment

中图分类号: R692 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.02.056

CKD 是世界性的威胁公共健康的主要疾病之一, 心血管疾病(Cardiovascular Disease, CVD) 作为 CKD 的主要并发症, 已成为 CKD 患者的主要死亡原因之一。血管钙化(Vascular Calcification, VC) 是其最主要的病理表现, 存在于 CKD 的各个阶段, 并且随着肾功能恶化逐渐加重, 成为终末期肾脏病(End-stage Renal Disease, ESRD)。患者心血管事件发生和死亡的独立危险因素^[1]。大量流行病学表明年龄、吸烟等传统因素, 以及钙磷代谢紊乱、甲状旁腺功能亢进、炎症反应等非传统因素都是 CKD 患者血管钙化和 CVD 发生的危险因素^[2]。而 CKD 患者钙磷代谢异常出现的高磷血症, 是 CKD 血管钙化发生和发展的主要危险因素。我们主要就高磷血症致 CKD 血管钙化机制及治疗做一综述。

1 CKD 血管钙化的特点

血管钙化是磷酸钙盐沉积在心血管系统软组织

的异位钙化, 绝大多数以羟基磷灰石的形式存在, 包括血管钙化和主动脉瓣膜钙化, CKD 患者血管钙化可以分为内膜钙化和中膜钙化。内膜钙化仅局限于斑块, 病变与炎症反应、脂质沉积有关^[3], 可致管壁变硬、管腔狭窄, 最终阻塞血管, 造成缺血性坏死。中膜钙化又称 Monckeberg's 硬化, 整条动脉受累, 病变主要在内弹力层, 表现为动脉中膜的内弹力层出现线性沉积的羟基磷灰石晶体钙^[4], 相比内膜钙化其发生无炎症反应细胞和脂质的沉积。中膜钙化致血管僵硬, 顺应性降低, 研究表明动脉中层钙化是 ESRD 患者心血管死亡的重要预测因素^[5]。内膜钙化和中膜钙化在 CKD 患者中可独立出现, 但在 CKD-5 期患者中 2 种钙化同时存在, 且均与终末期死亡率的增高关系密切。

2 高磷血症与 CKD 血管钙化关系

高磷血症是 CKD 患者的常见的主要并发症。

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81273747)

作者简介: 石凯峰(1985. 11—), 男, 中国中医科学院望京医院, 中国中医科学院中药研究所, 博士研究生, 研究方向: 肾脏病的中医药防治研究, E-mail: 148375812@qq.com

通信作者: 张宁(1963. 09—), 女, 博士, 博士研究生导师, 教授, 主任医师, 肾病内分泌科主任, 研究方向: 肾脏病的中医药防治研究, E-mail: znice3927@126.com

高磷是促进 ESRD 患者血管钙化的关键因素之一^[6],故与并发心血管疾病的 CKD 患者的死亡率密切相关。高血磷可直接刺激甲状旁腺细胞的增殖,促进 PTH 合成,加剧对维生素 D 和 PTH 抵抗,从而发生高转运性骨病,引发成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23)的高表达,促进 CKD 患者血管钙化。Raggi 等^[7]研究发现血磷水平与冠状动脉钙化的程度呈正相关,其浓度每增加 0.32 mmol/L (1 mg/dL),冠状动脉钙化加重的程度相当于增加 2.5 年的血透时间,证明血磷是预测动脉钙化的独立危险因素。动物实验表明^[8],以高磷饮食饲养 7/8 肾切除的 CKD 小鼠 8 周后,主动脉中层有钙盐沉积。STEITZ 等^[9]的实验证明,提高培养液磷的浓度,可以剂量和时间依赖性的诱导平滑肌细胞标记物如 SM22 的消失及成骨蛋白如 Cbfa1/Runx2 和骨钙素表达的增加,引起血管平滑肌细胞 (VSMC) 表型成骨样改变。

3 高磷血症致 CKD 血管钙化的分子机制

3.1 III 型钠磷共转运子 (Pit-1) 血磷进入细胞内主要通过钠磷协同转运子 (NaPi), 钠磷协同转运子是机体调节磷浓度的重要蛋白。目前已知的 3 种类型钠磷协同转运子分别称之为 Napi- I、NaPi- II 和 NaPi- III, 其中 NaPi- III 包括 Pit-1 和 Pit-2, 对磷有高度的亲和力, 是转运磷进入血管平滑肌细胞的主要蛋白。

RealTimePCR 技术发现, III 型钠依赖的磷酸盐转运蛋白 Pit-1, 可抑制磷酸诱导平滑肌细胞钙化, 并且在人血管平滑肌细胞中, Pit-1 作为主要的磷转运体, 其表达远高于 Pit-2 的表达, 而其他类型的钠磷协同转运子在人血管平滑肌细胞中并不表达^[10]。体外研究表明^[11] 血管平滑肌细胞的钠磷协同转运子 Pit-1 被细胞外高磷激活后, 被转运进入细胞内, 诱导血管平滑肌细胞 Cbfa-1 及其下游转录靶基因的表达, 从而启动血管钙化。Giacheli 等^[12] 研究发现高磷诱导 VSMC 丢失平滑肌细胞标志分子如平滑肌 22 α (SM22 α) 和表达成骨细胞转录因子-Runx2/Cbfa1 时, III 型钠磷共转运子 (Pit-1) 的表达也同时增加, 提示 Pit-1 在慢性肾脏病血管钙化中其关键作用。

3.2 线粒体氧化应激 近来研究发现多种机制参与血管钙化的过程中, 活性氧 (ROS) 的蓄积-即氧化应激损伤与血管钙化有密切联系。慢性肾功能不全的患者高磷血症会引起细胞发生氧化应激损伤, 细胞内 ROS 产生增加^[13]。Yamada 等^[14] 在尿毒症大鼠血管钙化模型中研究发现氧化应激和高磷血症与

动脉膜钙化有关, 并确认氧化应激在血管钙化灶的堆积与血管钙化进行性加重呈正相关。众多学者认为高磷通过氧化应激导致血管钙化与成骨分化转录因子 (Runx2) 有密切关系, Byon 等^[15] 体外实验表明, H₂O₂ 能够引起 VSMCs 由收缩型向成骨样细胞的表型转变, 是与成骨分化的关键转录因子 Runx2 的表达有关, 上调 Runx2 表达而促进钙化的发生, 而 Runx2 基因敲除能够抑制血管钙化, 说明活性氧诱导的血管钙化依赖于 Runx2 的调节。以上表明氧化应激在高磷诱导 VSMCs 表型转换中具有重要作用。

3.3 FGF-23/Klotho 成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23)-Klotho 轴与血管钙化关系的研究近年来显著增多。FGF-23 是一种磷调节因子, 主要由骨细胞、成骨细胞表达。FGF23 在慢性肾脏病的早期既有升高, 到后期升高更加明显^[16]。FGF23 可直接下调钠依赖性磷酸盐协同转运蛋白 II a, IIc (Na/Pi II a, IIc) 表达, 促进磷的排泄; 同时 FGF23 通过抑制 1- α 羟化酶活性, 减少 1, 25-二羟维生素 D3 (1, 25-(OH)₂D₃) 的合成, 进而减少肠道对磷的吸收^[17]。Klotho 蛋白主要表达于肾脏、甲状旁腺, 可以调节钙磷代谢, 并且参与维持血管健康, klotho 蛋白的变化与血管钙化等心血管的损害密切相关^[18]。Kuro Su 等^[19] 研究发现, Klotho 蛋白可调节钙磷代谢平衡和维生素 D 代谢, 膜型 Klotho 蛋白能够与 FGF23 受体 (fibroblastic growth factor-23 receptor, FGFR) 结合, 作为 FGF23 的辅助受体调节磷酸盐代谢。Hu 等^[20] 研究显示, Klotho 表达不仅是肾损伤的早期标志物, 也是 CKD 血管钙化的重要影响因素, Klotho 基因过表达的 CKD 小鼠可增强尿磷排泄, 减少异位钙化。Klotho/FGF23 是心血管疾病的重要调节因子, 通过增加 Klotho 蛋白的表达和降低 FGF23 的表达, 来及早干预 Klotho/FGF23 的变化, 改善慢性肾脏病患者的高磷血症, 从而减少心血管疾病的发生^[21]。

3.4 细胞凋亡与 CKD 血管钙化 细胞凋亡是血管钙化主要发生机制之一, 近来研究发现, 基质囊泡作为 VSMC 发生凋亡或坏死后的降解产物, 是血管钙化的起始环节^[22]。基质囊泡具有很高的碱性磷酸酶 (ALP) 活性, 在 CKD 高磷血症的环境刺激下, 更容易释放富含 ALP 的囊泡, 同时基质囊泡还能结合细胞外的基质蛋白从而启动血管钙化过程^[23]。体外研究的结果表明^[24] 凋亡早于 VSMC 钙化的发生, 说明 VSMC 凋亡小体是钙化的成核中心, 调控 VSMC 凋亡可直接影响其钙化的程度。在众多研究

中还发现氧化应激损伤可造成线粒体膜电位的崩解、内质网肿胀和溶解,进而造成细胞发生程序性死亡-凋亡,且大量研究证实凋亡与 VSMCs 钙化形成密切相关。体外研究表明^[25],在培养的人 VSMCs 中,高磷能够影响 VSMC 线粒体的代谢途径从而促进 VSMCs 凋亡;随着高磷环境中 ROS 的不断增多,介导了凋亡的发生,ROS 可以直接引起促凋亡的关键因子 tBid 促使 Bax/Bak 发生齐聚反应和插入线粒体膜,使线粒体膜通透性转运孔(MPT)开放,线粒体的跨膜电位降低,使 Cyt c 从线粒体释放至胞液中,并在结合凋亡酶激活因子 Apaf-1 (Apoptotic Protease Activating Factor-1),形成多聚体复合物,启动 caspase 级联反应,再激活下游 caspase-3,从而引起细胞凋亡。ROS 可以激活基因程序来引起凋亡,如 Bax 基因、P53 基因以及 FAS 基因等。王红蕊等^[26]在高磷可诱导 VSMC 的凋亡的试验中,加入 Caspase 的广谱抑制剂 ZVAD-FMK,发现可以抑制细胞钙化,且与 ZVAD-FMK 呈剂量依赖性。证实了血管平滑肌细胞的钙化与细胞凋亡之间存在密切联系,提示高磷可通过诱导 VSMCs 凋亡而引起并加重细胞钙化。

3.5 细胞自噬与 CKD 血管钙化 细胞自噬(Autophagy)是真核细胞对外源性刺激如营养缺乏、低氧、氧化应激等的一种细胞降解生物学过程,它是一种诱导细胞主动性死亡的程序^[27],从粗面内质网的无核糖体附着区脱落的双层膜,弯曲延伸将细胞器等降解产物包裹,然后形成环形密闭的球状结构,形成成熟的自噬体,完成自噬过程^[28],同时 LC3 蛋白被激活由 LC3-I 切割成为 LC3-II,LC3-II 是自噬小体成熟的标志蛋白。自噬体与溶酶体融合形成自噬溶酶体^[29],自噬体内膜被溶酶体酶降解,自噬体中的成分被降解送到胞质中,供细胞重新利用。细胞自噬的研究是目前心血管研究领域的热点之一,有关 VSMCs 自噬是否参与血管钙化还未有明确定论。徐明江等^[30]研究发现血磷浓度达到 2 时,可过度激活的 NF- κ B 信号,进一步加重高磷诱导的平滑肌细胞钙沉积。而另一方面,发现高磷引起线粒体超氧阴离子产生增加,可以促进平滑肌细胞发生自噬;而抑制自噬后,可增加基质囊泡的释放,其含有高活性的碱性磷酸酶,加速血管钙化的发生和发展。说明高磷诱导平滑肌细胞自噬可以拮抗血管平滑肌细胞的钙化。同时腺嘌呤所诱导的 CKD 大鼠血管钙化的实验数据也证实了自噬能够部分缓解高磷所诱导的大动脉中层钙化。陆立鹤等^[31]研究发现氧化低密

度脂蛋白通过上调血管平滑肌细胞成骨分化转录因子如 cbfa1 及自噬调节基因 Beclin1 的表达诱导钙化,而用自噬抑制剂 3-MA 干预后,能明显减轻细胞钙化的程度,同时抑制 cbfa1 的表达,研究认为氧化低密度脂蛋白诱导血管钙化的可能与 Beclin 1 基因的表达,平滑肌细胞自噬的发生密切相关。自噬与平滑肌细胞的关系及分子机制仍需进一步的阐明。

3.6 钙化抑制因子与钙化促进因子的失衡 近年来研究认为血管钙化过程是类似于骨/软骨样改变的主动调节过程,当促进钙化的危险因素如钙磷乘积的增加,高磷血症等超过了抑制钙化因子的作用时,核心便开始矿化^[32]。这种钙化激活和钙化抑制的调节,有不同的相关因子参与,其中钙化促进因子包括:骨生成的重要调节因子。其中, BM P-2 为一种重要促进的血管钙化因素,其可以诱导 MSX-2 的表达促进 VSMC 向成骨细胞分化^[33]。BM P-7 可以抑制血管平滑肌细胞成骨细胞表型转化;核心结合因子(Cbfa1)即 Runx2,被认为是成骨细胞分化过程中的特异性转录因子,能直接调节骨基质主要成分的表达。钙化抑制因子有:基质 Gla 蛋白(MGP)是成骨细胞的标志分子,可显著减少血管壁钙沉积及羟基磷灰石的堆积,抑制 VSMCs 的成骨样转化^[34];骨桥蛋白(OPN)是血管钙化的诱导性抑制剂,磷酸化后的 OPN 可抑制羟基磷灰石结晶的形从而减轻平滑肌细胞钙化的程度;骨保护素(OPG)的抑制作用可能与 RANK/RANKL 系统有 OPG/RANKL/RANK 系统能使骨吸收和骨形成达到一种动态平衡;胎球蛋白-A(Fetuin-A)广泛大量存在于细胞外液中,占血清钙磷沉积抑制作用的 50%^[35],它通过拮抗转化生长因子- β 作用以及抑制胰岛素受体酪氨酸激酶而阻碍羟基磷灰石形成。

4 中西医治疗概况

4.1 西医治疗概况 鉴于 CKD 患者血管钙化的高死亡率,羟基磷灰石沉积在血管内弹力层高度不溶性的特点,决定了血管钙化的早期预防和钙化危险因素的纠正尤为重要。目前大多数治疗方案侧重于抑制血管钙化的发生或延缓血管钙化的进展。主要措施有:1)饮食控制,CKD 患者每天磷的摄入量为 0.6~0.9 g,在保证蛋白质摄入的同时减少磷的摄入;2)纠正高磷血症包括含钙磷结合剂(如醋酸钙、碳酸钙)和不含钙磷结合剂(如碳酸镧、司维拉姆)的合理应用;3)活性维生素 D₃ 的合理应用,包括传统维生素 D 药物(骨化三醇、阿法骨化醇)等,新一代的类维生素 D 药物(帕立骨化醇、马沙骨化醇),

近年来研究发现,新型拟钙剂盐酸西那卡塞可与甲状旁腺中的钙敏感受体结合,减少PTH的分泌,降低血清钙磷水平,使PTH控制在合理范围之内;4)对于严重的甲状旁腺功能亢进,经维生素D冲击治疗无效的情况下,可行甲状旁腺切除术以降低血管疾病所致的死亡率;5)纠正脂质代谢紊乱及慢性炎症反应状态,降低LDL水平将有助于防治血管钙化的发生发展;6)充分透析,通过增加透析时间和次数,降低透析液钙浓度,来提高透析的充分性,可选择每日透析(5~6次/周,1.5~2.5 h/次)或夜间透析(5~7晚/周,每晚6~8 h)增加血磷和尿毒素的排出^[36]。

4.2 中医治疗概况 中医并无与慢性肾脏病和血管钙化对应一致的疾病,但古代医家对本病早有认识,并作了论述,但据其临床表现、预后转归及发病规律,可归于中医的心悸、胸痹、关格、水气、厥脱等范畴,张宁等^[37]认为慢性肾脏疾患迁延不愈引起脾肾亏虚、久而脏腑受损,浊邪壅盛,弥漫三焦,故将CKD归于“关格”范畴,并在关格本虚标实的基础上,结合了肾性骨病肾元亏虚、瘀浊内阻的症候特点;另一方面,浊毒弥漫,进而损伤筋骨和血脉,认为血管钙化可归于中医学的“胸痹”“脉痹”等范畴。治疗以补肾活血,祛瘀泻浊为原则,改善慢性肾衰继发钙磷代谢异常及血管钙化。慢性肾脏病心血管疾病的发生以心脏的虚损为本,痰浊、瘀血、水气为标,将慢性肾脏病心血管病证型分为心气阴两虚、心阳虚、心阳虚脱、水凌心肺。根据证型辨治:心气阴两虚治宜益气养阴,方用生脉散加炙黄芪;心阳虚治宜益气温阳,方用桂枝甘草汤加红人参、炙黄芪、制附片等;心阳虚脱治宜回阳救逆,方用参附龙牡汤;水凌心肺治宜通心阳泻肺水,方用苓桂术甘汤合葶苈大枣泻肺汤。姜涛等^[38]认为发生慢性肾衰心血管并发症因是肾阳虚衰,失其温煦,痰瘀阻滞损及他脏的表现,治当振奋心肾之阳,补益脾肾,使人体阳气充足,同时当祛痰化瘀,使邪去正安,阻断疾病的恶性循环,临证善用扶肾方合真武汤、柴苓汤、失笑散等化裁。

5 结语

血管钙化是CKD患者心血管事件和死亡的独立危险因素,高磷血症、增加钙磷乘积、脂代谢紊乱、炎症反应及尿毒症血清成分等与血管钙化密切相关。而高磷血症通过多种机制诱导VSMCs发生自噬、凋亡及表型改变,对血管钙化的发生起了重要作用。有效治疗血管钙化是CKD治疗的重要组成部分

分,控制高磷血症及其他危险因素可有效降低血管钙化的发生发展,同时采用中医药的防治手段,发挥中药的优势,从中医角度进行探讨,发现新的有效治疗方法,改善慢肾衰患者的生活质量。

参考文献

- [1] Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification; the killer of patients with chronic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(7): 1453-1464.
- [2] Chen NX, Moe SM. Vascular calcification; pathophysiology and risk factors [J]. Curr Hypertens Rep, 2012, 14(3): 228-237.
- [3] Goodman WG, London G, Amann K, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(2): 572-579.
- [4] Vattikuti R, Towler DA. Osteogenic regulation of vascular calcification; an early perspective [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 286(5): E686-E696.
- [5] London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease; impact on all-cause and cardiovascular mortality [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(9): 1731-1740.
- [6] Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, et al. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD; association with mortality in dialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2005, 46(5): 925-932.
- [7] Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Chertow GM Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2002, 39(4): 695-701.
- [8] Román-García P, Carrillo-López N, Fernández-Martín JL, et al. High phosphorus diet induces vascular calcification, a related decrease in bone mass and changes in the aortic gene expression [J]. Bone, 2010, 46(1): 121-128.
- [9] Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification; upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers [J]. Circ Res, 2001, 89(12): 1147-1154.
- [10] Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification [J]. Circ Res, 2006, 98(7): 905-912.
- [11] Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification [J]. Circ Res, 2000, 87(7): E10-17.
- [12] Giachelli CM. Vascular calcification; in vitro evidence for the role of inorganic phosphate [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(9 Suppl 4): S300-304.
- [13] Roman-Garcia P, Barrio-Vazquez S, Fernandez-Martin JL, et al. Natural antioxidants and vascular calcification; a possible benefit [J]. J Nephrol, 2011, 24(6): 669-672.
- [14] Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, et al. The antioxidant tempol ameliorates arterial medial calcification in uremic rats; important role of oxidative stress in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2): 474-

- 485.
- [15] Byon CH, Javed A, Dai Q, et al. Oxidative stress induces vascular calcification through modulation of the osteogenic transcription factor Runx2 by AKT signaling[J]. J Biol Chem, 2008, 283(22): 15319-15327.
- [16] Miyamoto K, Ito M, Tatsumi S, et al. New aspect of renal phosphate reabsorption; the type II sodium-dependent phosphate transporter[J]. Am J Nephrol, 2007, 27(5): 503-515.
- [17] Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2005, 289(6): F1170-1182.
- [18] Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, et al. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives[J]. World J Biol Chem, 2015, 6(4): 351-357.
- [19] Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho[J]. Science, 2005, 309(5742): 1829-1833.
- [20] Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(1): 124-136.
- [21] Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(8): 2433-2438.
- [22] Anderson HC. Molecular biology of matrix vesicles[J]. Clinical orthopaedics and related research, 1995(314): 266-280.
- [23] Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations; a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(11): 2857-2867.
- [24] Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies[J]. Circ Res, 2000, 87(11): 1055-1062.
- [25] Son BK, Kozaki K, Iijima K, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway[J]. Circ Res, 2006, 98(8): 1024-1031.
- [26] 王红蕊, 于青, 郝静, 袁伟杰. 高磷对血管平滑肌钙化的影响及骨保护素干预作用[J]. 中国血液净化, 2009, 8(10): 552-556.
- [27] Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues[J]. Cell, 2011, 147(4): 728-741.
- [28] Dunn WA Jr. Studies on the mechanisms of autophagy: formation of the autophagic vacuole[J]. J Cell Biol, 1990, 110(6): 1923-1933.
- [29] Jia L, Dourmashkin RR, Allen PD, et al. Inhibition of autophagy abrogates tumour necrosis factor alpha induced apoptosis in human T-lymphoblastic leukaemic cells[J]. Br J Haematol, 1997, 98(3): 673-685.
- [30] 徐明江, 王宪. 平滑肌细胞自噬在高磷诱导血管钙化中的作用[A]. 中国生理学会第九届全国青年生理学工作者学术会议论文摘要[C]. 北京: 2011.
- [31] 陆立鹤, 颜建云, 于汇民, 等. 自噬参与氧化性低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞钙化[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2010, 31(6): 772-775.
- [32] Peter A, McCullough. Evaluation and treatment of coronary artery disease in patients with end-stage renal disease[J]. Kidney Int, 2005, 67(95): S51-S58.
- [33] Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification[J]. Circ Res, 2005, 97(2): 105-114.
- [34] Cai Y, Xu MJ, Teng X, et al. Intermedin inhibits vascular calcification by increasing the level of matrix gamma-carboxyglutamic acid protein[J]. Cardiovasc Res, 2010, 85(4): 864-873.
- [35] Mei YS, Giachelli CM. Regulation of cardiovascular calcification[J]. Cardiovascular Pathology, 2004, 13(2): 63-70.
- [36] Achinger SG, Ayus JC. The role of daily dialysis in the control of hyperphosphatemia[J]. Kidney Int, 2005, 67(95): S28-S32.
- [37] 柳诗意, 张宁, 等. 慢性肾脏病血管钙化机制研究进展及中医药研究概况[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 352-356.
- [38] 姜涛, 杨洪涛. 杨洪涛教授运用中医药在腹膜透析治疗中的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(4): 288.

(2016-03-25 收稿 责任编辑: 张文婷)

(上接第 464 页)

- [45] 张宝珍, 张洪来, 张凯, 等. 针刺结合吞咽障碍治疗仪治疗脑卒中后吞咽障碍临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(8): 161-162.
- [46] 贾力, 刘东, 白洁. 颈项针治疗脑卒中后吞咽障碍的临床研究进展[J]. 中国医药指南, 2013, 13(20): 488-489.
- [47] 周湘明, 栗先增, 顾伯林. 项针配合康复训练治疗脑卒中后吞咽障碍临床研究[J]. 中国针灸, 2013, 33(7): 587-590.
- [48] 喻杉, 杨仕年, 任艳珍. 头项针带针康复训练治疗脑卒中后吞咽

障碍疗效观察[J]. 四川中医, 2014, 32(3): 147-149.

- [49] 张焕琨. 舌三针和项三针治疗中风后吞咽困难的临床研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(16): 110-112.
- [50] 高楠, 马海波, 张宪忠, 等. 舌针加吞咽障碍治疗仪治疗中风后吞咽障碍临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2): 265-267.
- [51] 刘琼英. 临床观察祛风通络汤加减配合舌针治疗中风后失语[J]. 中国医药指南, 2014, 12(8): 170-171.

(2016-10-12 收稿 责任编辑: 王明)