

[36] Hu YL, Xu L, Wang XH, et al. Changes before and after COVID-19 pandemic on the personal hygiene behaviors and incidence of peritonitis in peritoneal-dialysis patients: a multi-

center retrospective study[J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(2): 411-419. DOI: 10.1007/s11255-021-02924-5.

(收稿日期:2021-07-27)

微炎症状态在慢性肾脏病血管钙化中作用研究进展

于平^{1,2} 邹春波²

¹大连医科大学研究生院,大连 116044;²泰州市人民医院肾内科,泰州 225300

通信作者:邹春波,Email:shilz123@yeah.net



开放科学

(资源服务)

标识码(OSID)

【摘要】 目前,中国的慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)发病率逐年增加。血管钙化(vascular calcification,VC)作为CKD患者心血管不良状态的主要原因之一,其并未具有完全明确的形成机制,而微炎症状态与VC的形成密切相关,其主要通过单核吞噬细胞系统激活、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素、C反应蛋白、炎症指标比值等释放参与VC的发生、发展。

【关键词】 慢性肾脏病;血管钙化;微炎症;血管平滑肌细胞

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.09.014

Research advances on the role of microinflammatory state in vascular calcification in chronic kidney disease

Yu Ping^{1,2}, Zou Chun-bo²

¹Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Department of Nephrology, People's Hospital, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Zou Chun-bo, Email: shilz123@yeah.net

【Abstract】 The annual incidence of chronic kidney disease (CKD) is rising rapidly in China. It causes a high economic burden on health system. Vascular calcification (VC) is one of the major causes of cardiovascular adverse events in CKD patients. The formation mechanism of VC has not been completely elucidated. Microinflammatory state is closely correlated with the formation of VC. The activation of monocyte phagocyte system, the releases of tumor necrosis factor α , interleukin, C-reactive protein and ratio of inflammatory parameters may participate in the occurrence and development of VC.

【Key words】 Chronic kidney disease; Vascular calcification; Microinflammation; Vascular smooth muscle cells

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2022.09.014

目前,在中国慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的发病率有逐渐增高的趋势。由于其早期症状不典型,若未予及时的诊治,进展成终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)则不可避免。ESRD是指由多种危险因素导致的肾脏结构或功能异常达3个月以上,并且对健康造成影响的一种疾病,表现为至少间隔90d分别2次测量估算肾小球滤过率 $<15\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ (有或没有肾损害标志)^[1]。ESRD患者用于维持生命最重要的治疗手段之一便是维持性血液透析(maintenance hemodialysis,MHD),给卫生系统造成了高昂的经济负担^[2],MHD患者会由于心

血管疾病而导致病死率增加。据有关调查结果显示,MHD患者年病死率超过20%,比普通人群平均高30倍,而血管钙化(vascular calcification,VC)则是导致这一不良结局的主要原因^[3]。VC是指心血管系统中出现了异常钙化。既往研究普遍认为,这些钙化来源于钙和磷酸盐的沉积。近年来发现,VC是一个受微炎症等多种因素调控的骨化过程。因此,及时预防CKD患者血管钙化的发生显得尤为重要。

一、CKD患者VC形成机制

VC可发生在内膜和中膜,内膜钙化与脂质代谢异常有

关,故此多发生在动脉粥样硬化的晚期,其发展状态与动脉粥样硬化进展息息相关,而中膜钙化会由于动脉硬化导致依从性降低,从而导致缺血时血管扩张受损,并增加心血管死亡的风险,中层钙化多与衰老、糖尿病、ESRD 有关^[4]。在 CKD 患者体内 2 种类型钙化可明显表达并同时存在,导致患者心血管病死率增加^[5]。目前,对于 VC 形成机制并未有明确的认知,普遍认为它不能被视为一个孤立的病理过程,主要集中于以下几个方面:血管平滑肌表型转化及诱导凋亡、钙磷代谢紊乱、自噬、微炎症与氧化应激、钙化促进因子与抑制因子失衡等^[6]。

1. 微炎症概述 CKD 患者依靠血液透析技术,并不能将体内的代谢毒素全部排出,体内细胞因子以及毒素的沉积导致机体产生大量炎性递质,炎性递质通过机体的免疫系统和补体系统的激活,引起体内微炎症状态的持续存在,主要表现为白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子释放及单核吞噬细胞系统激活^[7]。CKD 患者体内氧化应激增强,产生大量活性氧自由基,促进机体微炎症产生释放炎症介质,二者相互促进、相互影响,共同参与调控 VC 进展^[8]。

2. 微炎症与 VC 关系 (1)CRP:CRP 作为一种结构和功能可以发生变化的动态反应蛋白,主要由肝细胞分泌,在炎症感染过程的急性期,主要由 IL-6 作用于负责诱导 CRP 转录的基因,在慢性炎症中也存在持续升高的 CRP^[9]。研究发现,在 MHD 患者 VC 组中 CRP 表达较对照组显著增高,其中 CRP 与 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 浓度呈显著正相关,CRP 通过促进血管平滑肌向成骨样细胞表型转化参与 VC 形成^[10]。一氧化氮(nitric oxide, NO)具有血管舒张功能,CRP 通过抑制 NO 生成以及利用,促进泡沫细胞增多,进而促进 VC 形成,CRP 还可以通过刺激内皮细胞产生黏附因子维持斑块稳定^[11]。CRP 还反向通过炎症状态刺激 IL-6、内皮素等释放,参与 VC 发生。此外,一项基于人群的研究表明,CKD 患者甲状旁腺激素升高可导致肾性骨营养不良和加速 VC,CRP 与甲状旁腺激素水平升高和病死率增加相关^[12]。因此,CRP 通过多种途径参与 VC 形成,但并不具备特异性。(2)IL:IL 是一类在炎症反应中可发挥重要作用的细胞因子,一些细胞因子可通过促进血管平滑肌细胞矿化和向成骨细胞分化等趋化 VC 发生^[13]。目前研究发现,IL 分为促炎性 IL (IL-1 β 、IL-8、IL-6、IL-18)、抗炎性 IL (IL-37、IL-35、IL-2) 和性质未定(IL-17)3 类。IL-1 联合 TNF- α 通过影响血管壁中核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)受体配体激活蛋白(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)及骨保护素(osteoprotegerin, OPG)的功能,导致 VC 发生,同时 RANKL 也可以反向上调 IL 的表达^[14],二者还可以通过 cAMP、BMP2-JNK 信号通路参与 VC^[15]。抗炎性细胞因子 IL-37 的相对分子质量为 24 000,属于 IL-1 细胞因子家族的一种,是由 caspase-1 处理过的前体蛋白产生,释放 IL-37 的成熟形态。IL-37 包括 5 种亚型(IL-37a-e),作为具有细胞内和细胞外功能

的细胞因子^[16]。然而,最开始 IL-37 被认为是促进动脉粥样硬化因子,因为吉庆伟^[17]研究发现主要来源于单核巨噬细胞,IL-37b 在形成动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞中浓度升高,由此推断 IL-37 可能参与调控动脉粥样硬化形成。但很快另一项研究发现通过给予糖尿病小鼠重组治疗,对小鼠体内动脉粥样硬化斑块起到明显改善的效果,提示在动脉粥样硬化产生的过程中 IL-37 起到抑制作用^[18]。另一研究表明,在外周血单个核细胞中使用小干扰 RNA 抑制 IL-37 的合成可增加促炎介质的产生,进一步验证了 IL-37 是具有抗炎作用的细胞因子^[19]。OPG 是一种钙化抑制剂,一项研究表明,与轻度冠状动脉硬化组相比,重度冠状动脉硬化组患者中血清 IL-37 显著升高,IL-37 与 OPG 浓度呈正相关,表明 IL-37 升高目的是缓解动脉钙化^[20]。在一项 200 例患者研究中进一步验证了这一说法,在重度冠状动脉钙化患者中 IL-37 水平显著升高,表明抗炎细胞因子 IL-37 与冠状动脉高钙化水平相关^[21]。IL-37 可能通过减少泡沫细胞形成、促炎细胞因子,减少内皮细胞上氧化低密度脂蛋白的摄取和黏附分子的表达以及减少巨噬细胞浸润,通过负调节机制来抑制动脉粥样硬化中的炎症^[22]。IL-37 在树突状细胞内通过双重方式发挥作用,可直接在细胞内发挥抗炎作用或作为一种调节因子被释放,IL-37 通过下调主要组织相容性复合物 II 和 CD86 以诱导 Treg 激活,进而促进 IL-10 表达,抑制 VC 进展和通过转化生长因子 β 刺激胶原沉积以稳定斑块^[23]。IL-37 在血管平滑肌内表达,通过减缓动脉粥样硬化斑块中的胶原降解,抑制细胞凋亡来维持斑块稳定^[24]。因此,对于 IL-37 检测可为 VC 提供一定诊断依据,但 IL-37 应用于临床上 VC 的治疗仍需进一步研究。

3. 单核吞噬细胞(mononuclear phagocyte, MP) MP 系统在特异性免疫应答的诱导与调节中起着关键的作用,是一类主要的抗原提呈细胞,主要包括巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞^[25]。研究表明,在动脉粥样硬化病变中,血管壁内聚集大量活化的巨噬细胞和钙沉积,活化的巨噬细胞参与钙化的不同阶段^[26]。既往研究表明,处于 CKD1~5 期患者动脉粥样硬化斑块中均存在较高的巨噬细胞浸润,主要存在于钙化的动脉内膜中^[27]。一方面,体外活化巨噬细胞通过增强血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)中骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)的表达,同时引起抑制 BMP-2 成骨信号传导的基质 Gla 蛋白(matrix gla protein, MGP)的表达显著下降,进而与 VSMC 相互作用共同参与调控钙化斑块形成。另一方面,VSMC 显著增强巨噬细胞中 IL-1 β 的表达,这可能反过来加速 VSMC 介导的成骨信号表达,促进 VSMC 转化成为成骨细胞表型,进而共同参与 VC 发展^[28]。当组织损伤刺激巨噬细胞活化时也会产生高水平的半胱氨酸蛋白酶、MGP 和细胞因子,加速了胶原和弹性蛋白的水解破坏,进而引起 VSMC 和斑块稳定性发生变化^[29]。巨噬细胞诱导 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-8 的产生增加,进而刺激内皮细胞的激活和单核细胞的募集,引起 VC^[30]。CKD 患者病程中存在高磷酸盐血症和高钙血症等

矿物质失衡,促进巨噬细胞释放含有大量S100A9和膜联蛋白V的基质囊泡,二者相互作用,加速了CKD患者VC形成^[31]。研究表明,VC的形成通常伴随着VSMC以及巨噬细胞释放成骨基质囊泡^[32],巨噬细胞释放的基质囊泡可以释放促进钙化相关因子,并可以增加钙沉积和碱性磷酸酶活性。除经典活化的巨噬细胞外,免疫激活的单核细胞/巨噬细胞也可能通过不完全分化成破骨细胞而导致心血管钙化,使破骨细胞维持低吸收钙的潜力^[33]。巨噬细胞通过不同的极化分型参与VC发生,M1和M2巨噬细胞极化的不平衡会影响炎症反应的强度。Rogers等^[34]研究发现,巨噬细胞通过影响促进破骨细胞骨吸收相关基因抗酒石酸酸性磷酸酶的表达,进而导致破骨细胞功能受损,引起VC发生。既往研究发现,M1型巨噬细胞具有促炎性,参与了动脉粥样硬化早期内膜钙化的形成^[31]。因此,对于巨噬细胞进行及时干预可能延缓VC的进展。

4. 炎症指标比值 CKD患者体内存在微炎症状态时,免疫系统被激活,多种炎症因子释放引起体内中性粒细胞数目增多和淋巴细胞数目减少。炎症因子等刺激巨核细胞增多,进而引起血小板数量增多,共同促进VC进展^[35]。此外,活化的中性粒细胞可增加活性氧代谢产物、髓过氧化物酶和基质金属蛋白酶的分泌^[36],这些介质可以粘附在内皮细胞上,促进早期动脉粥样硬化的形成和粥样斑块的不稳定^[37]。透析前中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NRL)是血液透析患者全因死亡率的一个新的、强有力的短期预测指标^[38]。已有研究表明,NRL作为微炎症指标在肿瘤、心血管疾病、缺血性脑卒中表达,可对于该类疾病的发生、发展以及结果进行预测^[39]。Turkmen等^[40]研究表明,通过NRL可以对于MHD患者冠状动脉以及胸主动脉钙化进行预测。日本一个单中心队列研究显示,在糖尿病肾脏疾病引起的MHD患者中,NRL在1年生存率方面的预测优于其他通用生物标志物^[38]。一项研究表明,在接受血液透析治疗 ≥ 6 个月的MHD患者中,NRL与TNF- α 呈正相关^[41]。另一项研究比较了62例同样接受血液透析治疗 ≥ 6 个月的MHD患者的NRL和血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR),研究表明,与PLR < 139 的患者相比,PLR ≥ 140 的MHD患者的NLR、IL-6和TNF- α 水平显著升高^[42]。与NIR相似,PLR作为非特异性炎症指标,PLR水平升高可能代表血小板过度活化和淋巴细胞减少。王云丹等^[43]研究表明,PLR与MHD患者心脏瓣膜钙化的严重程度相关。既往研究表明,当PLR ≥ 83.18 时,CKD 1~5期患者的5年全因死亡率随着PLR增加逐年升高,表明PLR可能是预测CKD患者5年全因死亡率的潜在生物标志物^[44]。研究发现,高水平NRL是MHD患者全因死亡率的危险因素,而PLR水平升高可能比NRL更有效地预测心血管疾病病死率^[45]。邢文秀等^[47]研究发现,在腹膜透析患者腹主动脉钙化评估方面,NRL较PLR有较好的诊断价值。单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte-to-HDL-cholesterol ratio, MHR)作为新兴炎症反应标志物,与机体内血管壁炎症反应及氧化应激密切相关,单

核细胞来源于髓样祖细胞,内皮细胞促进单核细胞转化为巨噬细胞,巨噬细胞通过摄取脂质颗粒引起大量脂质沉积,进而形成泡沫细胞,最终发展成为典型的动脉粥样硬化斑块^[47]。高密度脂蛋白胆固醇将体内脂质逆向运送至肝脏,减少体内脂质堆积,还可通过抑制单核细胞激活、活化降低机体炎症反应^[48]。既往研究表明,MHR与患者动脉粥样硬化有关,用于评估患者冠心病患病率情况^[49]。最新研究表明,在CKD患者中,MHR > 0.3478 组较MHR < 0.3478 组生存率明显降低,提示高水平MHR增加CKD患者心血管不良事件死亡风险^[50]。与CRP等非特异性炎症指标相比,NRL、PLR、MHR等炎症比值指标,对于CKD患者VC的评估哪项最具有特异性目前仍无定论,需要进一步深入研究。

二、结语

动脉粥样硬化晚期尤其是斑块及VC形成是CKD患者的特征表现,导致患者心血管疾病发病率及病死率增高,因此对于VC形成机制以及标记物的研究显得尤为重要。CKD患者VC形成是一个受多种炎症介质调控的过程,巨噬细胞通过:(1)释放各种炎症介质;(2)促进VSMC向成骨细胞表型转化;(3)基质囊泡形成;(4)不同极化分型;(5)单核细胞/巨噬细胞不完全分化破骨细胞共同调控VC发生。IL-37具有抗炎保护作用,可减轻VC发生,对于IL-37检测具有重要意义。传统炎症标记物CRP、NRL及PLR已经被广泛应用于CKD患者,然而这些传统标志物有其局限性,CRP的预测价值受多种因素影响不具有特异性^[51]。MHR作为新兴炎症指标,在VC方面预测价值需进一步研究。尽管NLR、PLR在CKD患者VC中的有效性被广泛研究,但仍需要更多关于CKD患者的准确性数据。对于CKD患者VC和炎症之间的信号通路及标志物的探索是一个巨大的挑战,临床实践中需要一种更简单、更方便、更有用的标记物。因此,探索新的生物标志物、有效的早期治疗和给予预防干预措施是下一步工作重点。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Forbes A, Gallagher H. Chronic kidney disease in adults: assessment and management[J]. Clin Med (Lond), 2020, 20(2): 128-132. DOI:10.7861/clinmed.eg.20.2
- [2] Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(7): e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765.
- [3] Grams ME, Coresh J, Segev DL, et al. Vascular disease, ESRD, and death: interpreting competing risk analyses[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(10): 1606-1614. DOI: 10.2215/CJN.03460412.
- [4] Chen NX, Moe SM. Vascular calcification: pathophysiology and risk factors[J]. Curr Hypertens Rep, 2012, 14(3): 228-237. DOI: 10.1007/s11906-012-0265-8.
- [5] Campean V, Neureiter D, Varga I, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure[J]. Kidney Blood Press Res, 2005, 28(5/6): 280-289. DOI: 10.1159/000090182.

- [6] Rysz J, Franczyk B, Lawiński J, et al. Oxidative stress in ESRD patients on dialysis and the risk of cardiovascular diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(11): 1079. DOI: 10.3390/antiox9111079.
- [7] Kyriakidis NC, Cobo G, Dai L, et al. Role of uremic toxins in early vascular ageing and calcification[J]. *Toxins*, 2021, 13(1): 26. DOI: 10.3390/toxins13010026.
- [8] Ha CM, Park S, Choi YK, et al. Activation of Nrf2 by dimethyl fumarate improves vascular calcification[J]. *Vasc Pharmacol*, 2014, 63(1): 29-36. DOI: 10.1016/j.vph.2014.06.007.
- [9] Bogner JR. C-reaktives Protein (CRP) : Serie Laborparameter, Folge 1 [C-reactive protein]. *MMW Fortschr Med*, 2021, 163(5): 52-53. DOI:10.1007/s15006-020-9504-0.
- [10] Jun JE, Lee YB, Lee SE, et al. Elevated serum uric acid predicts the development of moderate coronary artery calcification independent of conventional cardiovascular risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272: 233-239. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.014.
- [11] 薛骏, 杨海春, 李铭新等. 炎症在尿毒症血管病变中的作用及其机制[J]. *中华肾脏病杂志*, 2001(6): 404-407. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2001.06.011.
Xue J, Yang HC, Li MX, et al. Role of inflammation in the vascular lesions of uremic patients and its mechanism[J]. *Chin J Nephrol*, 2001(6): 404-407. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2001.06.011.
- [12] Cheng SP, Liu CL, Liu TP, et al. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults[J]. *Mediat Inflamm*, 2014, 2014: 709024. DOI: 10.1155/2014/709024.
- [13] Ceneri N, Zhao LN, Young BD, et al. Rac2 modulates atherosclerotic calcification by regulating macrophage interleukin-1 β production[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 328-340. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308507.
- [14] Dellegrottaglie S, Sanz J, Rajagopalan S. Molecular determinants of vascular calcification: a bench to bedside view[J]. *Curr Mol Med*, 2006, 6(5): 515-524. DOI: 10.2174/156652406778018653.
- [15] Tintut Y, Patel J, Parhami F, et al. Tumor necrosis factor- α promotes in vitro calcification of vascular cells via the cAMP pathway[J]. *Circulation*, 2000, 102(21): 2636-2642. DOI: 10.1161/01.cir.102.21.2636.
- [16] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(3): 127-147. DOI: 10.1684/ecn.2011.0288.
- [17] 吉庆伟. 白介素-37b与动脉粥样硬化的基础与临床研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12(5): 474-477. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.02.
Ji QW. IL-37b and atherosclerosis: from bench to bedside[J]. *Chin J New Clin Med*, 2019, 12(5): 474-477. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2019.05.02.
- [18] Chai M, Ji QW, Zhang HT, et al. The protective effect of interleukin-37 on vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice with diabetes[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2015, 35(7): 530-539. DOI: 10.1089/jir.2014.0212.
- [19] Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1014-1022. DOI: 10.1038/ni.1944.
- [20] Chai M, Zhang HT, Zhou YJ, et al. Elevated IL-37 levels in the plasma of patients with severe coronary artery calcification [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(5): 285-291. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.013.
- [21] Chai M, Zhang HT, Zhou YJ, et al. Elevated IL-37 levels in the plasma of patients with severe coronary artery calcification [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14(5): 285-291. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.05.013.
- [22] Zhou PT, Li QQ, Su SW, et al. Interleukin 37 suppresses M1 macrophage polarization through inhibition of the Notch1 and nuclear factor kappa B pathways[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 56. DOI: 10.3389/fcell.2020.00056.
- [23] Rudloff I, Cho SX, Lao JC, et al. Monocytes and dendritic cells are the primary sources of interleukin 37 in human immune cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(4): 901-911. DOI: 10.1189/jlb.3MA0616-287R.
- [24] Liu J, Lin J, He S, et al. Transgenic overexpression of IL-37 protects against atherosclerosis and strengthens plaque stability [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(3): 1034-1050. DOI: 10.1159/000487344.
- [25] Miah M, Goh I, Haniffa M. Prenatal development and function of human mononuclear phagocytes[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 649937. DOI: 10.3389/fcell.2021.649937.
- [26] Burgmaier M, Milzi A, Dettori R, et al. Co-localization of plaque macrophages with calcification is associated with a more vulnerable plaque phenotype and a greater calcification burden in coronary target segments as determined by OCT [J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205984. DOI: 10.1371/journal.pone.0205984.
- [27] Yoshida H, Yokoyama K, Yaginuma T, et al. Difference in coronary artery intima and media calcification in autopsied patients with chronic kidney disease[J]. *Clinical nephrology*, 2011, 75(1): 1-7. DOI: 10.2379/CN106401.
- [28] Ikeda K, Souma YK, Akakabe Y, et al. Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(1): 39-44. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.045.
- [29] Li RS, Mittelstein D, Lee J, et al. A dynamic model of calcific nodule destabilization in response to monocyte- and oxidized lipid-induced matrix metalloproteinases[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 302(4): C658-C665. DOI: 10.1152/ajpcell.00313.2011.
- [30] Nadra I, Mason JC, Philippidis P, et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? [J]. *Circ Res*, 2005, 96(12): 1248-1256. DOI: 10.1161/01.RES.0000171451.88616.c2.
- [31] New SEP, Goettsch C, Aikawa M, et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques[J]. *Circ Res*, 2013, 113(1): 72-77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301036.
- [32] Chistiakov DA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, et al. Calcifying matrix vesicles and atherosclerosis[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7463590. DOI: 10.1155/2017/7463590.
- [33] Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation[J]. *Nature*, 2003, 423(6937): 337-342. DOI: 10.1038/nature01658.

- [34] Rogers MA, Aikawa M, Aikawa E. Macrophage heterogeneity complicates reversal of calcification in cardiovascular tissues[J]. *Circ Res*, 2017, 121(1): 5-7. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311219.
- [35] Wang XR, Yuan L, Shi R, et al. Predictors of coronary artery calcification and its association with cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2021, 43(1): 1172-1179. DOI: 10.1080/0886022X.2021.1953529.
- [36] Kotani K. Neutrophil/lymphocyte ratio and the oxidative stress burden[J]. *Can J Cardiol*, 2015, 31(3): 365. e9. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.11.026.
- [37] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2016, 109(12): 708-715. DOI: 10.1016/j.acvd.2016.04.002.
- [38] Sato H, Takeuchi Y, Matsuda K, et al. Pre-dialysis neutrophil-lymphocyte ratio, a novel and strong short-term predictor of all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: results from a single-center study[J]. *Ther Apher Dial*, 2017, 21(4): 370-377. DOI: 10.1111/1744-9987.12533.
- [39] Wang XQ, Fan XD, Ji SF, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure patients[J]. *Clin Chimica Acta*, 2018, 485: 44-49. DOI: 10.1016/j.cca.2018.06.021.
- [40] Turkmen K, Ozcicek F, Ozcicek A, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and vascular calcification in end-stage renal disease patients[J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(1): 47-53. DOI: 10.1111/hdi.12065.
- [41] Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(2): 155-159. DOI: 10.3109/0886022X.2011.641514.
- [42] Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients[J]. *Hemodial Int*, 2013, 17(3): 391-396. DOI: 10.1111/hdi.12040.
- [43] 王云丹, 蒋卫杰. hs-CRP、NLR、PLR 与维持性血液透析患者心脏瓣膜钙化的相关性[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(2): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.02.004.
- Wang YD, Jiang WJ. Correlation of hs-CRP, NLR and PLR to cardiac valve calcification in maintenance hemodialysis patients [J]. *J Clin Nephrol*, 2020, 20(2): 109-113. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2020.02.004.
- [44] Zeng MR, Liu Y, Liu FY, et al. J-shaped association of platelet-to-lymphocyte ratio with 5-year mortality among patients with chronic kidney disease in a prospective cohort study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(10): 1943-1957. DOI: 10.1007/s11255-020-02548-1.
- [45] Zhang JL, Lu XX, Wang SX, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor survival in patients with hemodialysis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9958081. DOI: 10.1155/2021/9958081.
- [46] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(9): 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- [47] 邢文秀, 任彩霞, 鹿恩邦, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值对腹膜透析患者腹主动脉钙化的评估价值[J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(1): 38-43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.w20-110.
- Xing WX, Ren CX, Lu EB, et al. Evaluations of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios for abdominal aortic calcification in peritoneal dialysis patients[J]. *Journal of Clinical Nephrology*, 2021, 21(1): 38-43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.w20-110.
- [48] Ganjali S, Gotto Jr AM, Ruscica M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9237-9246. DOI: 10.1002/jcp.27028.
- [49] Zhang MH, Wu SH, Xu S, et al. Impact of monocyte to high-density lipoprotein ratio on the identification of prevalent coronary heart disease: insights from a general population[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(7): 822-829. DOI: 10.1080/00325481.2021.1957265.
- [50] 吴美豪, 曹慧霞, 王丽姣, 等. 单核细胞/高密度脂蛋白比值与慢性肾脏病疾病严重程度及预后的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(7): 567-575. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210202-00086.
- Wu MH, Cao HX, Wang LJ, et al. Relationship between monocyte/high-density lipoprotein ratio and severity and prognosis of chronic kidney disease[J]. *Chin J Nephrol*, 2021, 37(7): 567-575. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210202-00086.
- [51] Ozhan H, Aydin M, Yazici M, et al. Mean platelet volume in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Platelets*, 2010, 21(1): 29-32. DOI: 10.3109/09537100903391023.

(收稿日期:2021-11-12)