

· 综 述 ·

慢性肾脏病血管钙化中西医治疗进展

柳诗意 张 宁

临床流行病学资料显示,截至 2012 年,我国慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患病率已达 10.8%,约为 1.2 亿人^[1],CKD 已经成为我国重要的公共卫生问题。在引起终末期肾脏病(end-stage renal disease,ESRD)患者众多死亡原因中,因心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)而致死的约占总死亡人数的 50%,CVD 已成为 CKD 患者的首位致死原因^[2]。血管钙化(vascular calcification,VC),作为动脉粥样硬化的标志事件及心血管事件病死率的预测指标,在 CKD 中十分常见^[3]。VC 的出现所引起的动脉硬化增加和冠状动脉灌注不足直接导致了心肌肥厚和心肌梗死事件的发生。长时间行血液透析的年轻患者较同龄肾功能正常人群发生冠状动脉钙化(coronary artery calcification,CAC)的概率增加了 10 倍^[4]。而且,随着肾小球滤过率的降低 CAC 加重,这一关系也得到进一步研究^[5]。心血管事件的传统危险因素如糖尿病、高血压、高脂血症和衰老并不能完全解释 CKD 患者中的动脉粥样硬化和动脉钙化的高流行趋势。CKD 患者的其他非传统危险因素如高磷血症、含钙磷结合剂使用所引起的钙过量、治疗继发性甲状旁腺功能亢进使用大剂量活性维生素 D 以及透析龄的延长,均在动脉钙化疾病进展中起重要作用^[6,7]。

由于 VC 所带来的 CKD 病死风险显著增加,因此,降低 CKD 患者 VC 发病风险将变得非常重要。本文就降低 VC 危险因素的西医治疗药物及中医药治疗作一综述。

1 VC 的西医治疗现状

目前,西医对于 CKD 中 VC 的治疗策略主要包括不含钙磷结合剂、小剂量维生素 D、钙受体激动剂、双磷酸盐制剂和硫代硫酸钠(sodium thiosulfate,STS)的使用。

1.1 磷结合剂的使用 高磷血症在 ESRD 相关病理改变中起重要作用。尽管血磷在很多细胞和生理功能方面发挥重要作用,但伴有磷蓄积的肾功能受损而引起的骨和矿物质代谢异常以及 VC 是肾脏病学家眼中的一大难题。高磷血症所致的 CVD 病死率的上升部分也与这些人群有 VC 倾向有关^[8]。因此,磷结合剂的使用成为维持 CKD 血磷稳态治疗中一项重要策略。磷结合剂的目的是结合饮食中所摄入的磷并增加其在粪便中的排泄。含钙磷结合剂如碳酸钙、醋酸钙已被作为一种磷结合剂而广泛应用。但在过去的数十年中,越来越多的证据表明含钙磷结合剂中的钙摄入量与 VC 的严重程度密切相关,因此限制了其使用^[7]。但包括司维拉姆、碳酸镧、钙-镁合剂以及离子磷结合剂在内的新型磷结合剂的发现,克服了以上含钙磷结合剂的缺点。

1.1.1 碳酸司维拉姆 司维拉姆是一种离子交换树脂,现已作为含钙磷结合剂的替代品用于 VC 的治疗。在血液透析患者,司维拉姆减轻了 CAC 进展及动脉钙化^[9,10]。在两项针对偶尔行血液透析患者的 RCT 研究中发现,应用钙片治疗的患者较应用司维拉姆治疗的患者有更高的死亡风险^[3,11]。然而,另一项针对应用司维拉姆治疗的血液透析患者的研究却并未表现出生存率方面的获益^[12]。在未行血液透析治疗的 CKD 人群中,为控制血磷在正常范围而接受司维拉姆治疗的患者较应用钙剂的患者有更高的生存率^[13]。最近一项比较含钙磷结合剂与司维拉姆对透析患者 CAC 影响的 Meta 分析显示,含钙磷结合剂较司维拉姆在血磷下降程度方面能够带来 0.17 mg/dL 的获益,但司维拉姆却能明显降低患者的冠状动脉钙化评分和主动脉钙化评分,并且服用司维拉姆组患者高钙血症发生率明显低于含钙磷结合剂组;在住院率和心血管事件病死率方面两者差异无统计学意义^[14]。

1.1.2 碳酸镧 碳酸镧是一种地球稀有元素,在结合磷方面其作用与铝相当并优于司维拉姆。临床研究表明,碳酸镧能够降低透析患者 VC 的进展^[15]。在一项应用碳酸镧治疗透析患者的临床研究中并未表明生存率的提高,但在年龄 >65 岁亚组人群中发现,接受碳酸镧较标准治疗有更高的生存率^[16]。在肾移

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81273747);中国中医科学院博士研究生创新人才培养基金资助项目(No.CX201506)

作者单位:中国中医科学院望京医院肾病内分泌科(北京 100102)

通讯作者:张宁, Tel: 010 - 84739029, E-mail: znice3927 @

126.com

DOI:10.7661/j.cjim.20170721.191

植患者,碳酸镧可以通过降低其体内纤维母细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) 水平进而减轻其 VC 的进展^[17]。但亦有研究发现,服用碳酸镧的 ESRD 患者表现出发热、厌食、呕吐等消化道症状,胃及十二指肠活检表现为弥漫的组织细胞增生症,伴有胞内外源性嗜碱性物质的沉积,在电镜下发现,这些沉积物可能为碳酸镧重金属颗粒。当终止碳酸镧治疗后,上述症状及胃肠组织细胞增生症得到改善^[18]。碳酸镧最大生物学效应的发挥在于吞咽前应充分咀嚼。目前已研发出口服剂型来针对有咀嚼困难的患者。

1.1.3 醋酸钙-碳酸镁合剂 细胞内外的镁离子,在防止炎症和氧化应激中起重要作用。镁离子浓度下降与内皮功能损伤、血管痉挛和动脉粥样硬化形成密切相关^[19]。有研究观察到,镁离子低于正常水平的血液透析和腹膜透析患者 VC 严重程度明显升高^[20]。体内和体外实验均表明,提高镁离子浓度后可上调钙化抑制蛋白的表达从而防止 VC^[21, 22]。在一项对 204 例血透患者 24 周随访的研究中发现,欧洲所生产的含钙镁的磷结合剂(含醋酸钙 435 mg/碳酸镁 235 mg),在降低血磷方面与司维拉姆一样有效,且未使离子钙增加的不良反应。在该项试验中,所有患者在透析液中均兑入 0.5 mm 镁离子,并未发现明显的不良反应^[23]。而且一项针对 7 例血液透析患者的小型临床观察发现,在应用钙镁磷结合剂 18 个月, CAC 钙化评分维持在较稳定水平^[24]。

1.1.4 铁基磷酸盐结合剂 最近,美国 FDA 批准使用的铁基磷酸盐结合剂为氢氧化亚铁(以前称为 PA21, 现叫做 Velporo), 它同碳酸司维拉姆具有相同的降低血磷的效果^[25]。近期一项研究比较了腺嘌呤诱导的 CKD 血管钙化大鼠在应用氢氧化亚铁、碳酸镧和碳酸司维拉姆后发现,三者改善高磷血症及降低 iPTH 的效果相似,但只有氢氧化亚铁能够降低大鼠与 VC 有关的血清 FGF-23 水平,且氢氧化亚铁减轻胸主动脉与腹主动脉钙化的能力优于碳酸镧及碳酸司维拉姆^[26]。亦有研究表明,在尿毒症大鼠,氢氧化亚铁的使用能够防止 VC 的进展^[27]。当然,关于铁基磷酸盐结合剂的研究在未来几年中很值得期待。

1.2 活性维生素 D 活性维生素 D 是最早用于 CKD 患者继发性甲状旁腺功能亢进症治疗的药物,此类药物除能降低血清甲状旁腺激素(PTH 水)平外,还能够促进钙和磷在肠道的吸收因而加重高钙血症和高磷血症。活性维生素 D 的原体药物主要为骨化三醇或 1,25(OH)₂D₃。骨化三醇最相关的衍生物为 α 骨

化三醇(1-α 羟化维生素 D₃)和度骨化三醇(1-α 羟化维生素 D₂)。与原始复合物相似,α 骨化三醇和度骨化三醇都能够促成高钙血症和高磷血症的发生,尤其是在大剂量使用时。帕立骨化三醇和 19-非-1,25(OH)₂VD₂ 也用于 CKD 中继发性甲状旁腺功能亢进症的治疗。帕立骨化三醇会特异性地作用于甲状旁腺上的维生素 D 受体,而对肠道维生素 D 受体作用较弱^[28]。在尿毒症动物实验中,骨化三醇和度骨化三醇均导致了动脉钙化的增加,而帕立骨化三醇并未表现出该作用^[29]。然而,当给予大剂量骨化三醇和帕立骨化三醇时,都会引起不同程度的动脉粥样硬化。在这项研究中,低剂量的骨化三醇和帕立骨化三醇似乎对 VC 起到一定的预防作用^[30]。也有研究发现,维生素 D 对血管壁的直接作用似乎是积极的。活性维生素 D 能够刺激动脉壁上 klotho 基因与骨桥蛋白(osteopontin)表达,此两者均有一定的防止 VC 作用^[31]。这项研究或许能够解释低剂量维生素 D 对 VC 的保护作用。与应用活性维生素 D 有关的 VC 的进展,是全身性钙磷蓄积的结果,而不是其对血管壁的局部作用结果。因此,或许低剂量维生素 D 并未使得钙磷载量增加,因而对 VC 有预防作用。

1.3 钙受体激动剂 钙受体激动剂能够激活钙敏感受体从而抑制 PTH 的分泌但并不升高血钙。在 CKD 甲状旁腺功能亢进症患者中,钙受体激动剂已成为活性维生素 D 和磷结合剂的一种补充治疗药物。目前,西那卡塞是用于此种治疗目的的唯一钙受体激动剂。有研究发现,在肾切除大鼠,应用活性维生素 D 的同时给予西那卡塞能够减轻大剂量活性维生素 D 所引起的 VC 严重程度^[32]。另外,在对 360 例血液透析患者的 RCT 研究中发现,在低剂量活性维生素 D 和西那卡塞治疗组, CAC 和主动脉瓣钙化的进展速率均较单独大剂量应用活性维生素 D 组明显下降^[33]。西那卡塞亦能够降低患者体内 FGF-23 水平。然而,在一项针对 3 883 例血液透析患者 5 年随访的大型 RCT 研究中,并未观察到患者总生存率和心血管事件方面的明显受益^[34]。

1.4 双磷酸盐类 双磷酸盐是无机焦磷酸盐的合成类似物。它能够抑制骨吸收因而被广泛应用于普通人群骨质疏松症的预防和治疗。无机焦磷酸盐的另一个重要作用是抑制钙磷晶体在骨基质的沉积。在尿毒症大鼠中,每日给予帕米磷酸二钠或依替磷酸钠后能够延缓 CAC 和主动脉钙化的进展^[35]。一项针对高脂血症人群的 RCT 研究展现了每日服用阿托伐他汀和依替磷酸钠在降低胸主动脉和腹主动脉粥样硬化

斑块风险方面的共同作用,发现依替磷酸钠可能在降低腹主动脉钙化斑块方面发挥主要作用,而阿托伐他汀能减轻胸主动脉的非钙化斑块^[36]。

1.5 STS STS 是一种螯合剂和抗氧化剂,在氯化物中毒中非常有效。在沉淀的矿物质中,STS 也有螯合钙的能力,形成一种较草酸钙和磷酸钙溶解力更强的物质——硫代硫酸钙。因此,它的应用已扩展至一些钙化负荷增加的疾病如肾结石、转移性钙化、肿瘤样钙质沉着症。在一项针对 172 例伴有转移性钙化的血透患者的大型观察性研究中发现,STS 静脉注射治疗后可以带来大多数患者的临床获益^[37]。在尿毒症大鼠,肠外给予 STS 能够防止 VC 的进展^[38]。与非治疗组相比,隔周 1 次的 STS 静脉注射治疗 6 个月的血液透析患者能够延缓 CAC 的进展,但也有研究发现其会带来髌骨骨密度下降^[39]。目前,STS 减轻血管钙化的作用机制还不清楚,仍有待于进一步研究。

2 VC 的中医药治疗概况

目前中医学对 VC 的研究较少。VC 和 CKD 矿物质代谢异常 (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) 均为慢性肾功能衰竭 (chronic kidney failure, CKF) 的并发症,即 CKF 患者在骨、矿物质代谢异常的同时发生了 VC,其存在共同的病机特点即瘀血浊毒内蕴,脾肾亏虚。中医学认为,CKF 属“关格”范畴,指各种慢性肾脏疾患发展到后期所导致脾肾亏虚、脏腑功能受损,浊邪壅盛,弥漫三焦的病证。其病机特点为本虚标实,虚实夹杂。张宁认为,CKD-MBD 的发病是在关格本虚标实的基础上,由于肾虚精亏,髓海不足,以致骨失所养;另一方面,浊毒弥漫,损伤筋骨、血脉。由于久病必瘀,又有瘀毒互结,闭阻骨络的病机存在,遂成骨痛、骨痿诸症^[40,41]。而关于 VC 在中医学中并无专门的论述,但根据其临床表现及疾病转归 (动脉硬化、高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病等),VC 可归于中医学的“胸痹”、“脉痹”等范畴。其发病机制与 CKD-MBD 有异曲同工处。浊毒弥漫,瘀血阻滞,瘀毒互结,痹阻血脉的病机存在,遂成“胸痹”、“脉痹”诸症。可见在 VC 的病机中同样存在因虚致瘀,因虚生毒,瘀血浊毒交阻的证候特征。

2.1 中药复方对 VC 的作用研究 张宁等^[40,41]研究其经验方——补肾活血方 (主要由熟地黄、生黄芪、当归、补骨脂、丹参、大黄等组成) 可能通过上调 OPG/RANK/RANKL 系统中 OPG mRNA 表达,下调 BMP-2/Runx2/Osterix 信号通路蛋白表达抑制腺嘌

呤所致 CKD 大鼠血管钙化。张江蓉等^[42]认为,正常的骨代谢有骨吸收和骨形成两个方面。如骨骼中的钙被析出进入血液后沉积于动脉血管壁即形成血管异位钙化。钙从骨组织中流失导致骨质疏松,而钙沉积于动脉血管壁上则导致血管钙化和动脉硬化。通过复方丹参滴丸干预维生素 D 所诱导的大鼠血管钙化,可以改变钙的沉积部位,使其在血管壁上沉积减少而转运并沉积于骨骼上,这样既抑制了血管钙化又增加了骨的形成。并可使主动脉上的钙化斑块减少或消失。方欣等^[43]应用复方黄连制剂 (黄连、黄芩、黄柏、栀子和甘草) 干预华法令和维生素 D3 诱发大鼠血管中膜钙化,发现血管中膜钙化明显改善,血管壁钙含量显著降低,血管壁骨保护素 (OPG) mRNA 和蛋白也显著增加,推测复方黄连制剂可能通过增加血管壁骨保护素水平,明显改善血管中膜钙化。祝清秀等^[44]观察了自拟通淋汤 (主要由桑寄生、鱼腥草、茯苓、益母草、怀牛膝、泽泻、苍术、滑石、车前子、山药组成) 对临床 100 例尿毒症患者血管钙化因子骨形成蛋白 2 (BMP-2)、OPG 表达及临床疗效的影响,用药 4 周后发现血液透析联合通淋汤组较单纯血液透析组能够明显降低 BMP-2、OPG 表达,但两组总有效率无明显差异。并得出通淋汤口服安全有效,对改善尿毒症患者血管钙化具有重要意义的结论。张旭升等^[45]用麝香保心丸干预维生素 D3 和尼古丁诱导的大鼠血管钙化模型后发现,大鼠主动脉钙化程度减轻,血浆单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 及其受体的表达下调,主动脉钙含量及碱性磷酸酶 (ALP) 活性降低,提示麝香保心丸可抑制血管钙化,可能与其下调 MCP-1 表达和 ALP 活性有关。

2.2 中药有效成分对 VC 的作用研究 陈艳等^[46]发现,利用黄芪皂苷对维生素 D3 和尼古丁制备的血管钙化模型大鼠后,其主动脉钙含量和 ALP 活性降低,血管氧化性损伤及血管平滑肌凋亡均明显减轻,黄芪皂苷可能通过抑制血管平滑肌细胞氧化应激和细胞凋亡而减轻血管钙化。孙钠^[47]用川芎嗪干预维生素 D3 和尼古丁诱导的大鼠 VC 及 β -甘油磷酸盐诱导的血管平滑肌细胞钙化后发现,川芎嗪能有效降低钙化大鼠血管和血管平滑肌细胞 ALP 水平、钙含量和钙沉积,明显上调骨桥蛋白 mRNA 的表达,继而增强拮抗钙化的内源性防御因素,并指出这可能是川芎嗪拮抗动脉钙化作用的重要方式之一。刘国栋等^[48]通过观察白藜芦醇对维生素 D3 和尼古丁诱导的 VC 心脏功能的影响发现,白藜芦醇能有效降低血管钙化大鼠血压和改善心脏功能。推测其降压机制可能是由于其

具有调节血管活性多肽(EO)与一氧化氮(NO)生成,并增强 NO 的活性得以实现的。张明慧等^[49]体外研究发现,白藜芦醇能够抑制高磷高钙诱导的人血管平滑肌细胞(hVSMC)向成骨样细胞转化,白藜芦醇干预后,使细胞内钙含量下降,骨碱性磷酸酶(BAP)、BMP-2、OPG mRNA 表达下降,BMP-2 及 OPG 蛋白表达降低,并与白藜芦醇浓度呈负相关。王秀梅等^[50]在氧化苦参碱干预 β -甘油磷酸盐诱导的人脐静脉平滑肌细胞(HUSMCs)钙化的影响及可能机制研究中发现,氧化苦参碱能够降低细胞钙含量、ALP 活性、骨钙素含量以及细胞培养液中 TGF- β_1 ,细胞内 smad2/3 磷酸化和 Cbfa1 蛋白表达量,这可能是氧化苦参碱有效抑制 hVSMC 钙化的机制之一。

3 结语

总之,目前西医对 CKD 血管钙化的治疗策略包括了不含钙磷结合剂、小剂量维生素 D、钙受体激动剂和双磷酸盐制剂和 STS。针对双磷酸盐制剂及 STS 应用的研究资料结果是令人鼓舞的,但针对其有效性和结局的研究仍需深入。目前,中医药对该病研究较为鲜见,且个别研究多集中在中药提取成分的研究,中药复方研究较少,为中医药研究带来了契机与挑战。探讨中医中药在 VC 中的作用及药理学机制将是未来一个重要的课题,希望中医药的有效应用能够带来 ERSD 患者生活质量及生存率的提高。

参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815–822.
- [2] Blacher J, Guérin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease [J]. *Hypertension*, 2001, 38(4): 938–942.
- [3] Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2007, 71(5): 438–441.
- [4] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20): 1478–1483.
- [5] Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP, et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(4): 519–526.
- [6] Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(5): 826–834.
- [7] 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.
- [8] Giachelli GM. The emerging role of phosphate in vascular calcification [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(9): 890–897.
- [9] Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(1): 245–252.
- [10] Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(3): 422–431.
- [11] Dilorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4): 771–778.
- [12] Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(9): 1130–1137.
- [13] Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(3): 487–493.
- [14] 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.
- [15] Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial [J]. *Nephrology*, 2011, 16(3): 290–298.
- [16] Wilson R, Zhang P, Smyth M, et al. Assessment of survival in a 2-year comparative study of lanthanum carbonate versus standard therapy [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25(12): 3021–3028.
- [17] Shigematsu T, Ohya M, Negi S, et al. Safety and efficacy evaluation of lanthanum carbonate for hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients [J]. *Contrib Nephrol*, 2015, 185: 42–55.
- [18] Rothenberg ME, Araya H, Longacre TA, et al. Lanthanum-Induced gastrointestinal histiocytosis [J]. *ACG Case Rep J*, 2015, 2(3): 187–189.
- [19] Maier JA. Low magnesium and atherosclerosis: an evidence-based link [J]. *Mol Aspects Med*, 2003, 24(1–3): 137–146.
- [20] Ishimura E, Okuno S, Kitatani K, et al. Significant association between the presence of peripheral vascular calcifi-

- cation and lower serum magnesium in hemodialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 2007, 68(4): 222–227.
- [21] Louvet L, Büchel J, Stepan S, et al. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(4): 869–878.
 - [22] De Schutter TM, Behets GJ, Geryl H, et al. Effect of a magnesium-based phosphate binder on medial calcification in a rat model of uremia[J]. *Kidney Int*, 2013, 83(6): 1109–1117.
 - [23] de Francisco AL, Leidig M, Covic AC, et al. Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALM-AG study) assessing efficacy and tolerability[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(11): 3707–3717.
 - [24] Spiegel DM, Farmer B. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study[J]. *HemodialInt*, 2009, 13(4): 453–459.
 - [25] Wüthrich RP, Chonchol M, Covic A, et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(2): 280–289.
 - [26] Phan O, Maillard M, Malluche HH, et al. Effects of sucroferic oxyhydroxide compared to lanthanum carbonate and sevelamer carbonate on phosphate homeostasis and vascular calcifications in a rat model of chronic kidney failure[J]. *Biomed Res Int*, 2015:515606. doi: 10.1155/2015/515606.
 - [27] Phan O, Maillard M, Peregau C, et al. PA21, a new iron-based noncalcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346(2): 281–289.
 - [28] Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4): 1483–1490.
 - [29] Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(6): 709–715.
 - [30] Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, et al. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(8): 1509–1519.
 - [31] Lau WL, Leaf EM, Hu MC, et al. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1261–1270.
 - [32] De Schutter TM, Behets GJ, Jung S, et al. Restoration of bone mineralization by cinacalcet is associated with a significant reduction in calcitriol-induced vascular calcification in uremic rats[J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 91(5): 307–315.
 - [33] Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(4): 1327–1339.
 - [34] Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(26): 2482–2494.
 - [35] Lomashvili KA, Monier-Faugere MC, Wang X, et al. Effect of bisphosphonates on vascular calcification and bone metabolism in experimental renal failure[J]. *Kidney Int*, 2009, 75(1): 617–625.
 - [36] Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, et al. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial[J]. *Circulation*, 2013, 127(23): 2327–2335.
 - [37] Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D, et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriolopathy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(7): 1162–1170.
 - [38] Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, et al. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(11): 1444–1453.
 - [39] Mathews SJ, de Las Fuentes L, Podaralla P, et al. Effects of sodium thiosulfate on vascular calcification in end-stage renal disease: a pilot study of feasibility, safety and efficacy[J]. *Am J Nephrol*, 2011, 33(2): 131–138.
 - [40] 柳诗意, 张宁, 孟祥飞, 等. 补肾活血方通过调节 BMP-2/Runx2/Osterix 信号通路抑制慢性肾衰竭大鼠血管钙化的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(3): 327–332.
 - [41] 柳诗意, 张宁, 孟祥飞, 等. 补肾活血方通过调节 OPG/RANK/RANKL 系统抑制慢性肾衰竭大鼠血管钙化的实验研究[J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(5): 181–187.
 - [42] 张江蓉, 王一尘, 沈丽, 等. 复方丹参滴丸抑制血管异位钙化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13(5): 571–574.
 - [43] 方欣, 王斌, 李伟, 等. 复方黄连制剂对动脉钙化的防治作用[J]. *中成药*, 2010, 32(1): 22–25.
 - [44] 祝清秀, 李映东. 探讨通淋汤对尿毒症患者血管钙化因子表达及临床疗效影响[J]. *当代医学*, 2013, 19(35): 161–162.
 - [45] 张旭升, 朱平先, 黄战军, 等. 麝香保心丸对实验大鼠血管钙化的作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(1): 52–54.
 - [46] 陈艳, 汪雄, 彭吉霞, 等. 黄芪皂苷在大鼠血管钙化中的作用及可能机制[J]. *广东医学*, 2011, 32(7): 824–826.
 - [47] 孙钠. 川芎嗪抑制大鼠血管钙化及其机制研究[J]. *医药导报*, 2013, 32(4): 418–423.
 - [48] 刘国栋, 刘秀华, 白静, 等. 白藜芦醇对血管钙化大鼠血压和心脏功能的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2014, 24(10): 58–62.
 - [49] 张明慧, 王本泉, 蔡晓青, 等. 白藜芦醇抑制血管平滑肌细胞成骨样转化的实验研究[J]. *中草药*, 2014, 45(10): 1444–1449.
 - [50] 王秀梅, 张娟, 张鸣号, 等. 氧化苦参碱对人脐静脉平滑肌细胞钙化的影响及其可能机制[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(7): 1002–1006.

(收稿: 2015-08-23 修回: 2017-07-22)

责任编辑: 白霞