

# 腹膜透析患者心血管钙化研究进展

高舒婷<sup>1</sup>, 官继超<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>绍兴文理学院, 医学院, 浙江 绍兴

<sup>2</sup>绍兴文理学院附属第一医院, 绍兴市人民医院肾内科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年3月22日; 录用日期: 2025年4月15日; 发布日期: 2025年4月23日

## 摘要

随着慢性肾脏病(CKD)发病率的逐年上升, 腹膜透析(PD)作为肾脏替代治疗的重要手段之一, 在延长患者生命、改善生活质量方面发挥重要作用。腹膜透析患者的心血管钙化问题也因此受到关注, 成为影响其预后的重要因素。本文将从腹膜透析患者心血管钙化的发生机制、评估手段、危险因素、生物标志物及防治策略等方面, 对其近期研究进展进行综述, 旨在为临床防治提供理论依据。

## 关键词

腹膜透析, 心血管钙化, 评估手段, 危险因素, 生物标志物

# Research Progress of Cardiovascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients

Shuting Gao<sup>1</sup>, Jichao Guan<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Shaoxing People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Received: Mar. 22<sup>nd</sup>, 2025; accepted: Apr. 15<sup>th</sup>, 2025; published: Apr. 23<sup>rd</sup>, 2025

## Abstract

With the increasing incidence of chronic kidney disease (CKD) year by year, peritoneal dialysis (PD), as one of the important means of kidney replacement therapy, plays an important role in prolonging patients' lives and improving their quality of life. Therefore, the cardiovascular calcification of peritoneal dialysis patients has been concerned and has become an important factor affecting the prognosis. This article reviews the recent research progress of cardiovascular calcification in peritoneal

\*通讯作者。

文章引用: 高舒婷, 官继超. 腹膜透析患者心血管钙化研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2582-2588.  
DOI: 10.12677/acm.2025.1541216

dialysis patients from the aspects of its pathogenesis, evaluation methods, risk factors, biomarkers and prevention and treatment strategies, aiming at providing theoretical basis for clinical prevention and treatment.

## Keywords

Peritoneal Dialysis, Cardiovascular Calcification, Means of Assessment, Risk Factors, Biomarkers

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心血管疾病(Cardiovascular Diseases, CVD)是腹膜透析(Peritoneal Dialysis, PD)患者死亡的主要原因[1]。心血管钙化则是 PD 患者发生心血管事件的重要原因之一,它与 CVD 的发病率和死亡率密切相关。KDIGO 指南[2]建议将存在心血管钙化的 3~5 D 慢性肾脏病患者 CVD 风险列为最高等级。中国透析钙化研究(CDCS) [3]对 1489 例透析患者为期 4 年随访,结果显示随访结束时高达 90.7%的透析患者存在不同程度的心血管钙化,期间 86.5%的患者存在不同形式的钙化进展,冠状动脉钙化进展是全因死亡和非致死性心血管事件复合终点的独立危险因素。患者一旦出现心血管钙化,目前临床上较难逆转,甚至有研究显示[4]即使进行了肾移植也无法完全阻止钙化的继续进展。因此心血管钙化的早期预防和控制显得尤为重要。本文旨在阐述 PD 患者心血管钙化方面的研究进展,为改善患者的预后、提升生活质量提供方向。

## 2. 心血管钙化的病理生理机制

心血管钙化是一个复杂的生物化学过程,近年来,针对终末期肾脏病患者血管钙化机制的研究发现,这一过程与骨发育和软骨形成存在相似之处,是一个活跃、可调节,并且可以预防干预的过程。血管钙化的形成是一个多因素参与的主动调节过程,涉及血管平滑肌细胞的凋亡和表型转化,以及血管钙化抑制因子与促进因子之间的失衡。血管钙化通常分为两个表型,内膜钙化和中膜钙化。而透析患者的心血管钙化则通常发生在中膜,是血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMC)向成骨细胞样细胞表型的转变和局部炎症反应共同作用的结果。在矿物质代谢紊乱的情况下,血管平滑肌细胞会转变为另一种更为活跃的综合表型,从而促进血管钙化的进程。腹透患者需要长期使用腹透液进行治疗,而其腹透液的生物不相容性和葡萄糖降解产物将刺激细胞释放介质加速血管钙化。

## 3. 心血管钙化的评估手段

血管钙化的评估手段通常包括 X 线平片、CT、超声心动图、血管超声等。其中, X 线平片因简便低廉常为血管钙化评估首选方案,可同时对多部位血管钙化进行定性及半定量评估,也是 KDIGO 指南推荐的钙化检测方式,但 X 线平片并不适用于早期血管钙化的检测。血管超声主要用于检测浅表动脉如颈动脉的粥样硬化病变及钙化情况,对血管钙化进行定性和半定量评价,与 X 线平片相比,也更能区分动脉钙化的具体位置,但准确性受多种因素制约。而不需要注射造影剂的冠状动脉电子束 CT (EBCT)和多层螺旋 CT (MSCT)则是检测并定量冠脉钙化的金标准,能够利用 Agatston 评分根据钙化斑块面积的峰值密度并用相应的软件计算出来冠状动脉钙化病灶的所有评分之和以精确评估冠状动脉钙化情况。超声心动

图作为检测心室结构和心功能的有效方法, 能对心脏瓣膜(主动脉瓣和二尖瓣)钙化进行定性评估和严重程度分级。

## 4. 心血管钙化的危险因素

### 4.1. 传统危险因素

随着年龄的增长, 心血管系统的退行性变和钙化现象逐渐加重[5]。PD 患者伴随年龄的不断增长, 机体的各类生理功能逐渐出现改变。细胞的老化致使血管平滑肌细胞的功能产生变化, 其对钙磷代谢的调控能力下降, 更容易导致钙磷在血管壁上沉积, 从而推动血管钙化的发生。并且年长者容易长期处于慢性微炎症状态, 导致炎症因子在体内不断积累, 联合细胞凋亡的频次增加, 共同促进血管平滑肌细胞表型的转变[6]。高血压在 PD 患者中普遍存在, 当血管长期处于高压环境将会出现血管壁的损伤, 导致血管平滑肌细胞增生和胶原沉积, 为心血管钙化提供条件。

心血管钙化除受高血压及年龄等因素的影响外, 糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)亦被确认为另一重要的传统危险因素。高血糖状态可以加重血管内皮细胞的损伤, 增加氧化应激, 进而促进钙盐在血管壁的沉积, 高糖还会造成代谢紊乱, 激活 AGEs/RAGE 通路[7], 进而促进血管钙化。CHANG [8]团队研究发现糖尿病相关指标与血管钙化密切相关, HbA1c 更是与冠状动脉钙化的程度呈正相关, 是心血管疾病的重要预测指标。洪雯霞[9]团队纳入 166 名 PD 患者进行回顾性分析发现, DM 是 PD 患者出现心脏瓣膜钙化的独立危险因素。腹透患者腹透液的使用将导致患者每天额外摄入大量的葡萄糖, 其产生的能量造成代谢失调, 从而导致患者更容易出现代谢综合征和高容量血症。

### 4.2. 钙磷代谢紊乱

除了上述传统危险因素外, 钙磷代谢紊乱在腹膜透析患者心血管钙化的发生发展中起着至关重要的作用。磷酸盐无机物是当前备受关注的钙化生物标记物之一。在腹透患者中随着其残余肾功能下降的下降其对钙磷的清除率明显降低, 尤其是磷, 高磷血症与血管钙化存在直接关联, 它可通过多种机制启动并加速心血管钙化进程。血磷水平升高可直接影响血管平滑肌细胞, 诱导其向成骨/软骨样细胞分化, 加速细胞凋亡, 同时激发氧化应激反应及炎症反应, 从而推动血管钙化的发展。ADENEY [10]等研究显示, 血清磷酸盐每增加 1 mg/dl, 冠状动脉、胸主动脉、主动脉瓣和二尖瓣钙化的患病率分别增加 21%、33%、25%和 62%。体外细胞[11]培养或者离体模型[12]研究发现, 钙磷水平升高将导致主动脉钙化发生, 其中钙对于主动脉钙化的作用更为突出。随着肾脏疾病的进展, 甲状旁腺的继发性亢进不可避免, 导致甲状旁腺激素水平不同程度地增加。PDOPPS [13]研究发现, 大部分 PD 患者的 PTH 水平与死亡风险显著相关, 并且 PTH 水平与高磷血症程度呈显著正相关, 有效控制钙、磷及 PTH 可减少血管钙化(Vascular Calcification, VC)的进展。

### 4.3. 营养不良

营养不良是透析患者重要并发症, 也是一个重要的可控风险因素。PD 患者的营养不良状态是由多重病理生理改变的相互作用导致, 这一过程涉及食欲减退与营养摄取不足、激素调节失衡、代谢紊乱、炎症、分解代谢亢进等。其特点为蛋白质能量消耗和微量营养素缺乏, 常表现为低蛋白血症和维生素缺乏。其中活性维生素 D 缺乏最为多见, 维生素 D 的主要生理作用是促进小肠黏膜细胞以及肾小管细胞对钙磷的吸收, 促进钙盐更新和新骨形成。维生素 D 缺乏情况在 PD 患者中普遍存在, CUIL [14]团队通过荟萃分析研究显示, 适当补充维生素 D 可以有效降低 PD 患者的全因死亡率和 CVD 相关死亡率, 其可以通过提高硫氧还蛋白水平降低患者氧化应激负荷, 对减少心血管钙化的发生有着重要意义[15]。LEAL-

ALEGRE [16]团队研究发现, 营养不良 - 炎症评分, 低蛋白血症与 PD 患者血管钙化具有相关性, 患者营养状况的恶化可能加速血管钙化进程。

#### 4.4. 炎症状态

慢性炎症是心血管钙化的重要促进因素, 炎症介质刺激血管平滑肌转化, 并促进细胞外基质的重塑, 为钙化提供适宜的微环境。因此 PD 患者体内炎症指标的变化与其钙化的发生密切相关。C-反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)是反映炎症的常用临床指标, 可作为 CVD 的独立危险因素[17][18]。然而 CRP 与心血管钙化的关系仍存在争议, 虽然 BENZ K 团队认为 CRP 可以作为独立危险因素, 与 CVD 的发生存在相关性, 但 TAJANI A [19]等荟萃分析则显示, CRP 与冠状动脉钙化的关系在队列研究和横断面研究中均不显著, 因此 CRP 与心血管钙化的关系仍需要进一步探讨。白细胞介素-6 是一种多种细胞产生的细胞因子, 在免疫系统和炎症反应中发挥重要作用。ZHAO [20]团队通过基础研究发现当 IL-6/STAT3 信号通路被激活时, 血管平滑肌细胞向成骨样细胞转化加速, 促进了血管钙化。而 YEOUNGJEE CHO [21]等研究 PD 患者血清发现, 基线血清 IL-6 是复合心血管事件的独立预测因子, 并且浓度随 PD 持续时间增加而升高。加强对白细胞介素 6 的检测管理有助于强化透析治疗的管理并改善患者的总体预后。

### 5. 生物标志物

骨源性激素成纤维生长因子 23 (Fibroblast Growth Factor 23, FGF23)是一种主要由骨细胞和成骨细胞分泌的新型调节血磷代谢的因子, 其发挥作用时需成纤维细胞生长因子受体(FGFR)和其必备的辅助因子 Klotho 蛋白形成的 Klotho-FGFR 复合物的配合下起作用[22]。FGF-23 通过抑制肾脏近端小管上皮细胞刷状缘膜上的 IIa 及 IIc 型钠 - 磷共转运体表达的能力, 减少对磷的重吸收, 实现血磷水平的降低。随着慢性肾脏病的病情发展, 肾脏排泄功能逐渐减弱, 这导致 FGF-23 的清除受阻, 体内因此堆积过量的 FGF-23。通过对初透析患者[23]以及心衰患者[24]的临床研究发现, FGF-23 水平的上升与炎症因子及冠状动脉钙化存在正相关关系, 它加速了血管钙化的进程, 并且相较于高血磷, FGF-23 在评估 CVD 风险方面展现出更高的敏感性。通过 ASICIOGLU E [25]团队对 PD 患者的研究进一步证实了, 血清 FGF23 水平与血管钙化的相关性, 可将其作为血管钙化的预测和监测指标。

碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)主要来源于肝脏和骨骼, 既往认为是肾性骨营养不良的标志, 但随着慢性肾脏病骨代谢和矿物质紊乱研究的深入, ALP 在心血管钙化方面的研究逐渐丰富。REN Y [26]等通过临床研究发现, 血清 ALP 水平与血管钙化程度呈正相关, ALP 通过水解细胞外的焦磷酸盐, 调节磷的代谢平衡, 从而影响血管钙化。RHEE CM [27]和 ZHAO [28]等人发现, PD 患者中血清 ALP 升高显著增加心血管死亡率, 当其超过 150 U/L 后二者关联更为显著, 也是患者全因死亡率的独立危险因素。

护骨素(Osteoprotegerin, OPG)属于可溶性肿瘤坏死因子受体超家族成员, 是一种破骨细胞活化剂的可溶性受体。由成骨细胞、内皮细胞以及血管平滑肌细胞分泌产生, 在抑制血管钙化过程中扮演着不可或缺的角色, 是调控血管钙化进程的关键因子。OPG 通过与 RANKL 结合[29], 抑制其介导的信号通路, 同时也调节炎症反应和矿物质代谢, 抑制炎症细胞的浸润、炎症因子的释放和钙磷的平衡, 进而在血管钙化中发挥抑制作用。在慢性肾脏病患者中, OPG 水平可以用来预测血管钙化的进展以及心血管事件的发生, 其升高的目的是为了缓解血管钙化[30]。VILA M [31]团队更是通过多中心腹膜透析患者队列研究发现, 护骨素是比血管钙化更好的心血管和全因死亡率预测因子, 当 OPG 水平高于 14.37 和 13.57 pmol/L 时, 对 PD 患者的全因死亡率和 CV 死亡率具有最高的预测价值。OPG 是动脉钙化(包括与腹膜透析相关的动脉钙化)发展和进展的有效预测指标, 与新出现和快速进展的动脉钙化密切相关。

可溶性尿激酶纤溶酶原激活剂受体(soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor, suPAR)由细胞表



面的尿激酶型纤溶酶激活物受体脱落形成,在血液及各种体液中均可检测到。其膜结合形式在免疫细胞、内皮细胞和足细胞中表达,参与免疫活动、蛋白水解和细胞外基质重塑等过程。suPAR 可通过调节补体 C5a 受体影响间充质细胞的分化参与血管钙化[32],也有研究表明[33]其可能通过影响单核/巨噬细胞的迁移、黏附和吞噬等功能,促进血管炎症和钙化的发生。Wu [34]团队研究 99 名血透患者发现血透患者的 suPAR 与心血管钙化密切相关,高 suPAR 水平的患者具有较高的心血管钙化评分。我们的研究发现[35]血清 suPAR 水平较高的 PD 患者心血管钙化的发生率更高,且血清 suPAR 水平与钙化的严重程度正相关。因此密切检测腹透患者血清 suPAR 水平可以有效评估预测患者心血管钙化的发生率,提高患者的生存预期。

分选蛋白(Sortilin) [36]由人 SORT1 基因编码,其不仅参与脂蛋白代谢升高血脂促进巨噬细胞内脂质蓄积与泡沫细胞形成,而且通过调控细胞因子分泌及免疫细胞间相互作用促进炎症反应。Sortilin 经翻译后修饰以及其介导细胞分化还可促进血管壁及瓣膜钙化。通过体外细胞研究[37] [38]发现,Sortilin 过表达载体转染入人血管平滑肌细胞后,细胞内碱性磷酸酶的活性和钙盐的沉积增加,表明 Sortilin 能够促进血管平滑肌细胞的成骨分化和钙化。IQBAL F [39]团队通过基因小鼠模型研究发现,Sort1 基因敲除小鼠在饮食诱导的动脉粥样硬化模型中,主动脉根部病变和斑块面积减小,血管钙化程度降低。血清 Sortilin 水平与心血管钙化的发生风险密切相关,SIMSEK [40]团队表明,高水平血清 Sortilin 水平与主动脉钙化、冠状动脉钙化等心血管钙化病变的严重程度呈正相关。XU [41]团队发现 Sortilin 是血液透析患者发生冠状动脉钙化和脑血管事件独立相关的蛋白。但其诊断阈值存在人群异质性,Sortilin 对 PD 患者心血管钙化的影响目前仍缺乏相关研究,未来有待基础和临床研究进一步明确。

## 6. 腹膜透析患者心血管钙化的防治策略

心血管钙化不同于骨关节及软组织的转移性钙化,一旦形成则难以逆转。因此,临床防治策略上应着重于预防钙化及防止其进展。根据 CKD-MBD 管理指南控制钙磷水平及 PTH 达标对于心血管钙化预防起关键作用,具体可通过低磷饮食、使用磷结合剂、低钙腹透液、合理维生素 D 及拟钙剂的使用、甲状旁腺切除术等措施来实现。另外,改善患者的营养状况,纠正慢性炎症状态对于心血管钙化防治也有积极作用。而探索新型生物标志物对于早期预测心血管钙化及钙化进展具有指导意义。

## 7. 小结

综上所述,心血管钙化是 PD 患者常见的并发症,是 CVD 高发的重要危险因素,与 PD 患者的预后密切相关。其发生机制复杂,多种因素参与其发生发展。规范且全面评估 PD 患者心血管钙化状况,筛查危险因素,并进一步深入研究其发生机制,采取有效的防治策略,可在一定程度上延缓心血管钙化的进展,改善患者的透析质量和临床预后。

## 基金项目

浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY396)。

## 参考文献

- [1] 王晓菲, 邹洪斌. 腹膜透析心血管事件的相关因素研究进展[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2020, 9(6): 264-266.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group (2017) KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*, 7, 1-59.
- [3] Zhang, H., Li, G., Yu, X., Yang, J., Jiang, A., Cheng, H., et al. (2023) Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis. *JAMA Network Open*, 6, e2310909.

- <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.10909>
- [4] Seyahi, N., Alagoz, S., Atli, Z., Ozcan, S.G., Tripepi, G., Bakir, A., *et al.* (2021) Coronary Artery Calcification Progression and Long-Term Cardiovascular Outcomes in Renal Transplant Recipients: An Analysis by the Joint Model. *Clinical Kidney Journal*, **15**, 101-108. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab174>
  - [5] 汤日宁, 汪晓晨, 王立婷, 等. 慢性肾脏病患者心脏瓣膜钙化新危险因素分析[J]. 中国全科医学, 2021, 24(11): 1365-1371.
  - [6] 姜晨, 崔文鹏, 于海跃, 等. 腹膜透析患者发生心脏瓣膜钙化的危险因素[J]. 中国血液净化, 2017, 16(11): 751-754.
  - [7] Kay, A.M., Simpson, C.L. and Stewart, J.A. (2016) The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 6809703. <https://doi.org/10.1155/2016/6809703>
  - [8] Chang, Y., Yun, K.E., Jung, H., Kim, C., Kwon, M., Sung, E., *et al.* (2013) A1C and Coronary Artery Calcification in Nondiabetic Men and Women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 2026-2031. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301587>
  - [9] 洪雯霞, 俞岗, 崔勇平, 等. 糖尿病肾病致终末期肾病行维持性腹膜透析患者心脏瓣膜钙化及预后的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(5): 410-413.
  - [10] Adeney, K.L., Siscovick, D.S., Ix, J.H., Seliger, S.L., Shlipak, M.G., Jenny, N.S., *et al.* (2009) Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 381-387. <https://doi.org/10.1681/asn.2008040349>
  - [11] Shroff, R.C., McNair, R., Figg, N., Skepper, J.N., Schurgers, L., Gupta, A., *et al.* (2008) Dialysis Accelerates Medial Vascular Calcification in Part by Triggering Smooth Muscle Cell Apoptosis. *Circulation*, **118**, 1748-1757. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.783738>
  - [12] Lomashvili, K., Garg, P. and O'Neill, W.C. (2006) Chemical and Hormonal Determinants of Vascular Calcification in Vitro. *Kidney International*, **69**, 1464-1470. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000297>
  - [13] Nitta, K., Bieber, B., Karaboyas, A., Johnson, D.W., Kanjanabuch, T., Kim, Y., *et al.* (2024) International Variations in Serum PTH and Calcium Levels and Their Mortality Associations in Peritoneal Dialysis Patients: Results from PDOPPS. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **44**, 275-286. <https://doi.org/10.1177/08968608241235516>
  - [14] Cui, L. and Gong, R. (2022) Effect of Nutritional Supplementation on Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Meta-analysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **27**, 296-303. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13918>
  - [15] Ileri, S.Y., Batman, A., Eraldemir, C., Bakirdogen, S. and Dervisoglu, E. (2022) Antioxidant Effect of Thioredoxin and Vitamin D3 in Peritoneal Dialysis Patients. *BioMed Research International*, **2022**, Article ID: 2590944. <https://doi.org/10.1155/2022/2590944>
  - [16] Leal-Alegre, G., Lerma, C., Leal-Escobar, G., Moguel-González, B., Martínez-Vázquez, K.B. and Cano-Escobar, K.B. (2021) Relationship between Vascular Calcification, Protein-Energy Wasting Syndrome, and Sarcopenia in Maintenance Automated Peritoneal Dialysis. *Life*, **11**, Article No. 666. <https://doi.org/10.3390/life11070666>
  - [17] Benz, K., Hilgers, K., Daniel, C. and Amann, K. (2018) Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Inflammation. *International Journal of Nephrology*, **2018**, Article ID: 4310379. <https://doi.org/10.1155/2018/4310379>
  - [18] Benz, K., Varga, I., Neureiter, D., Campean, V., Daniel, C., Heim, C., *et al.* (2017) Vascular Inflammation and Media Calcification Are Already Present in Early Stages of Chronic Kidney Disease. *Cardiovascular Pathology*, **27**, 57-67. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2017.01.004>
  - [19] Tajani, A., Sadeghi, M., Omidkhoda, N., Mohammadpour, A.H., Samadi, S. and Jomehzadeh, V. (2024) The Association between C-Reactive Protein and Coronary Artery Calcification: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **24**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03856-5>
  - [20] Zhao, X., Zhu, M., Wang, S., Zhang, T., Wei, X., Wang, C., *et al.* (2023) Transcription Factor 21 Accelerates Vascular Calcification in Mice by Activating the IL-6/STAT3 Signaling Pathway and the Interplay between VSMCs and ECs. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 1625-1636. <https://doi.org/10.1038/s41401-023-01077-8>
  - [21] Cho, Y., Johnson, D.W., Vesey, D.A., Hawley, C.M., Pascoe, E.M., Clarke, M., *et al.* (2015) Baseline Serum Interleukin-6 Predicts Cardiovascular Events in Incident Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **35**, 35-42. <https://doi.org/10.3747/pdi.2013.00272>
  - [22] Nitta, K., Nagano, N. and Tsuchiya, K. (2014) Fibroblast Growth Factor 23/Klotho Axis in Chronic Kidney Disease. *Nephron Clinical Practice*, **128**, 1-10. <https://doi.org/10.1159/000365787>
  - [23] Khan, A.M., Chirinos, J.A., Litt, H., Yang, W. and Rosas, S.E. (2012) FGF-23 and the Progression of Coronary Arterial Calcification in Patients New to Dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **7**, 2017-2022. <https://doi.org/10.2215/cjn.02160212>

- [24] Poelzl, G., Trenkler, C., Kliebhan, J., Wuertinger, P., Seger, C., Kaser, S., *et al.* (2014) fgf23 Is Associated with Disease Severity and Prognosis in Chronic Heart Failure. *European Journal of Clinical Investigation*, **44**, 1150-1158. <https://doi.org/10.1111/eci.12349>
- [25] Asicioglu, E., Kahveci, A., Arikan, H., Koc, M., Tuglular, S. and Ozener, C.I. (2013) Fibroblast Growth Factor-23 Levels Are Associated with Vascular Calcifications in Peritoneal Dialysis Patients. *Nephron Clinical Practice*, **124**, 89-93. <https://doi.org/10.1159/000355859>
- [26] Ren, Y., Li, X., Wang, S., Pan, W., Lv, H., Wang, M., *et al.* (2021) Serum Alkaline Phosphatase Levels Are Associated with Coronary Artery Calcification Patterns and Plaque Vulnerability. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **97**, 1055-1062. <https://doi.org/10.1002/ccd.29642>
- [27] Rhee, C.M., Molnar, M.Z., Lau, W.L., Ravel, V., Kovesdy, C.P., Mehrotra, R., *et al.* (2014) Comparative Mortality—Predictability Using Alkaline Phosphatase and Parathyroid Hormone in Patients on Peritoneal Dialysis and Hemodialysis. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **34**, 732-748. <https://doi.org/10.3747/pdi.2013.00110>
- [28] Zhao, W., Zhang, S. and Zhao, H. (2024) Longitudinal Study on the Change Trend of Serum Alkaline Phosphatase and Its Possible Influencing Factors in Peritoneal Dialysis Patients. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 13099. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63721-5>
- [29] Kawakami, R., Nakagami, H., Noma, T., Ohmori, K., Kohno, M. and Morishita, R. (2016) RANKL System in Vascular and Valve Calcification with Aging. *Inflammation and Regeneration*, **36**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s41232-016-0016-3>
- [30] Lenhard, M.J. and Maser, R.E. (2017) Vascular Calcification and Osteoprotegerin in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, **46**, 37-38. <https://doi.org/10.1159/000477381>
- [31] Ávila, M., Prado, M.d.C., Romero, R., Córdova, R., Rigo, M.d.C., Trejo, M., *et al.* (2022) Osteoprotegerin Is a Better Predictor for Cardiovascular and All-Cause Mortality than Vascular Calcifications in a Multicenter Cohort of Patients on Peritoneal Dialysis. *Biomolecules*, **12**, Article No. 551. <https://doi.org/10.3390/biom12040551>
- [32] Kalbasi Anaraki, P., Patecki, M., Larmann, J., Tkachuk, S., Jurk, K., Haller, H., *et al.* (2014) Urokinase Receptor Mediates Osteogenic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Vascular Calcification via the Complement C5a Receptor. *Stem Cells and Development*, **23**, 352-362. <https://doi.org/10.1089/scd.2013.0318>
- [33] Anaraki, P.K., Patecki, M., Tkachuk, S., Kiyan, Y., Haller, H. and Dumler, I. (2014) Urokinase Receptor Mediates Osteoclastogenesis via M-CSF Release from Osteoblasts and the C-FMS/PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B Pathway in Osteoclasts. *Journal of Bone and Mineral Research*, **30**, 379-388. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2350>
- [34] Wu, W., Cui, Y., Hu, J., Liao, R., Li, S., Mo, L., *et al.* (2018) Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Is Associated with Coronary Artery Calcification and Cardiovascular Disease in Patients Undergoing Hemodialysis. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 664-672. <https://doi.org/10.1159/000489623>
- [35] Guan, J., Gong, S., He, Q., Wang, X., Shen, S., Wu, X., *et al.* (2023) Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor Is Associated with Cardiovascular Calcification in Peritoneal Dialysis Patients. *International Urology and Nephrology*, **56**, 191-198. <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03623-z>
- [36] 李慧娟, 刘芳, 陈诗芮, 等. Sortilin 促进心血管疾病的研究进展[J]. 华夏医学, 2023, 36(5): 7-15.
- [37] Maeda, S., Nobukuni, T., Shimo-Onoda, K., Hayashi, K., Yone, K., Komiya, S., *et al.* (2002) Sortilin Is Upregulated during Osteoblastic Differentiation of Mesenchymal Stem Cells and Promotes Extracellular Matrix Mineralization. *Journal of Cellular Physiology*, **193**, 73-79. <https://doi.org/10.1002/jcp.10151>
- [38] Goettsch, C., Hutcheson, J.D., Aikawa, M., Iwata, H., Pham, T., Nykjaer, A., *et al.* (2016) Sortilin Mediates Vascular Calcification via Its Recruitment into Extracellular Vesicles. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1323-1336. <https://doi.org/10.1172/jci80851>
- [39] Iqbal, F., Schlotter, F., Becker-Greene, D., Lupieri, A., Goettsch, C., Hutcheson, J.D., *et al.* (2023) Sortilin Enhances Fibrosis and Calcification in Aortic Valve Disease by Inducing Interstitial Cell Heterogeneity. *European Heart Journal*, **44**, 885-898. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac818>
- [40] Simsek, Z., Alizade, E., Güner, A. and Zehir, R. (2021) Correlation between Serum Sortilin Levels and Severity of Extracranial Carotid Artery Stenosis. *International Journal of Clinical Practice*, **75**, e14733. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14733>
- [41] Xu, J., Shen, C., Ooi, J.D., Tang, Y., Xiao, Z., Yuan, Q., *et al.* (2021) Serum Sortilin Is Associated with Coronary Artery Calcification and Cardiovascular and Cerebrovascular Events in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Diseases*, **7**, 503-513. <https://doi.org/10.1159/000517304>