

# 慢性肾脏病患者心脏瓣膜钙化机制及危险因素的研究进展

徐艳娇,马晓迎(综述),杨星梦,孙福云(审校)

(河北省沧州市中心医院肾内二科,河北 沧州 061000)

**[摘要]** 心脏瓣膜钙化(cardiac valve calcification,CVC)是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者常见的并发症之一,因其与CKD患者的预后密切相关而倍受关注。CVC的发生是一个多因素参与的复杂病理过程,涉及机械刺激、矿物质和骨代谢异常、遗传因素、透析方式、营养不良和炎症等,但具体机制尚未明确。本文就CVC的发病机制、相关危险因素方面的研究进展进行综述。

**[关键词]** 肾疾病;心脏瓣膜钙化;危险因素 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.01.007

**[中图分类号]** R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)01-0037-05

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)是指各种原因引起的肾脏结构或功能异常,无论是血、尿成分异常,还是影像学检查异常,或不明原因引起的肾小球滤过率 $<60\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73(\text{m}^2)^{-1}$ 超过3个月且影响健康。随着慢性病人群的增多,CKD已经成为严重威胁人类生命健康的世界性问题,增加了全球公共卫生负担。最新数据显示,我国成年人CKD的患病率为8.2%,虽较前有所下降,但我国成人CKD患者仍高达8200万<sup>[1]</sup>,情况仍然不容乐观。随着疾病的进展,会出现一系列并发症,其中最严重的就是心血管系统疾病,这已成为透析患者的主要死亡原因之一,严重影响着CKD患者的预后。心脏瓣膜钙化(cardiac valve calcification,CVC)是指通过心脏超声发现在主动脉瓣、二尖瓣环或二尖瓣的一个或多个尖顶处有超过1mm的明亮回声。CVC是CKD发展过程中常见的并发症之一,随着瓣膜钙化的加重,会逐渐发展成为主动脉瓣狭窄进而产生一系列临床症状甚至危及生命。随着全球人口的持续老龄化,CVC患病率还将不断增加,这将会造成巨大的临床和经济负担。CVC作为CKD患者的常见并发症,可有效预测终末期肾脏病(end-stage renal disease,ESRD)患者的全因死亡率。与非CKD患者相比,CKD患者CVC的发病率更高且逐渐年轻化,给ESRD患者的生命健康带来

了极大的威胁。CKD患者发生CVC的病因、发病机制比较复杂,成为近年来国内外研究热点。本文综述了该病的发生机制及其相关危险因素,希望能为后续疾病的治疗提供相关理论依据。

## 1 CKD患者瓣膜钙化的发病机制

**1.1 瓣膜细胞功能失调** 主动脉瓣由瓣膜内皮细胞(valve endothelial cell,VEC)和瓣膜间质细胞(valve interstitial cell,VIC)组成,VEC覆盖在主动脉瓣尖两侧,并充当尖瓣和血液之间的界面,可以感知血流动力学的变化;VIC为异质细胞的集合,具有分化为成纤维细胞、平滑肌细胞和肌成纤维细胞的特性。在正常的主动脉瓣膜中,大多数VIC表现为成纤维细胞表型,当处于高胆固醇血症、高血糖、高血压等病理情况下时,会被激活表现出肌成纤维细胞表型,发挥作用后通过细胞凋亡被清除。但在长期反复受刺激的情况下,会被持续激活为肌成纤维细胞表型,出现病理性纤维化;在炎症刺激下,VIC还可以表现出成骨细胞的表型。

血流动力学改变会导致瓣膜两侧的内皮细胞损伤,更易发生脂质浸润,激发炎症反应,引起炎症因子的释放,其中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素 $1\beta$ 可以抑制纤维化,但是会促进失活的肌成纤维细胞增殖使瓣膜变厚,白细胞介素6可以促进成骨细胞的分化<sup>[2]</sup>。同时CKD患者主动脉瓣长期承受着更大的血流压力,钙盐沉积于此,更易发生营养不良性钙化。

**1.2 氧化应激** 氧化应激是指因机体受到刺激使得体内氧化与抗氧化失衡,自由基生成过多,更倾向

[收稿日期]2023-05-10

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20220332)

[作者简介]徐艳娇(1995-),女,满族,河北承德人,河北省沧州市中心医院医师,医学硕士,从事肾脏疾病诊治研究。

于氧化方向。持续的氧化应激是炎症反应发生的条件之一。非对称性二甲基精氨酸是一种自然存在于机体组织和细胞中的内源性一氧化氮合酶抑制剂,可作为肾功能衰退的生物标志物。CKD患者非对称性二甲基精氨酸增加,降低了一氧化氮的生物利用度,体内氧化应激增加,导致内皮细胞功能障碍。有报道指出,非对称性二甲基精氨酸的活性与主动脉瓣狭窄程度呈正相关<sup>[5]</sup>。

**1.3 铁累积** 血液会对心脏瓣膜产生冲击,尤其是主动脉瓣承受血流冲击更大,透析患者的血流动力学变化较为剧烈,VEC更易受损,Morvan等<sup>[4]</sup>研究发现,血液流经受损的瓣膜时积聚在损伤处,衰老的红细胞会释放大量铁,而且在未钙化的瓣膜中也发现了铁沉积物,因此认为受损心脏瓣膜中早期的铁累积可能是后期CVC发生的诱因之一。正常的主动脉瓣小叶无血管,但在CKD患者中,细胞长期处于炎症等病理条件下,心脏瓣膜表达血管生成因子,促使新生血管形成,导致主动脉瓣小叶内出血,铁积聚在瓣膜,被VIC吸收,刺激VIC增殖和细胞外基质重塑<sup>[5]</sup>,从而诱导发生CVC。

**1.4 基质Gla蛋白表达下降** 基质Gla蛋白是一种在动脉壁中层主要由血管平滑肌细胞合成的具有维生素K依赖性的动脉钙化抑制蛋白,在钙化防御中具有重要作用。CKD合并心房颤动的患者常应用华法林抗凝,对于血管条件不佳而无法建立动静脉内瘘的血液透析患者,需要置入中心静脉导管进行血液透析,为了防止血栓形成影响透析通路,可应用华法林来保证透析通路的通畅。华法林是一种维生素K拮抗剂,长期应用华法林可能会干扰基质Gla蛋白的合成,导致其表达下降,从而降低了基质Gla蛋白对钙化的保护作用。人非磷酸化一未羧化的基质Gla蛋白为基质Gla蛋白的完全失活形式,随肾功能的下降逐渐升高<sup>[6]</sup>,也是钙化的标志物。在CKD患者中,失活的基质Gla蛋白表达增加,对钙化的抑制作用减弱,使得钙化更易发生。有研究表明,从mRNA到分泌的蛋白质,钙化组的VIC所表达的基质Gla蛋白均较正常组降低,这也说明缺乏基质Gla蛋白可能是主动脉瓣钙化患者发病的机制之一<sup>[7]</sup>。

**1.5 矿物质和骨代谢紊乱** 肾脏是钙磷代谢的枢纽,钙磷的代谢紊乱会导致血管、心脏瓣膜或者其他软组织钙化,钙磷乘积是二尖瓣钙化的危险因素,有研究表明高水平的血清磷与CVC的发生相关<sup>[8]</sup>;钙磷代谢与1,25-二羟维生素D水平密切相关,肾功能受损会使 $1\alpha$ 羟化酶活性降低,导致合成1,25-二

羟维生素D下降,降低肠道以及肾脏近曲小管对钙、磷的吸收。有研究表明,低血清1,25-二羟维生素D水平是CKD患者心脏瓣膜钙化的独立危险因素<sup>[9]</sup>,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)作为钙磷代谢的调节剂,也被证明可以干扰心脏瓣膜钙化,诱导内皮细胞功能障碍,增加其与CVC相关分子的表达和对VIC成骨特征的诱导<sup>[10]</sup>,这也表明PTH是参与瓣膜钙化形成的机制。

碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是一种主要分布在肝脏和骨骼的酶,来自骨骼的酶称为骨碱性磷酸酶,约占ALP的50%,主要存在于成骨细胞,当成骨细胞活性增强时,其浓度升高,以前认为钙化是一个被动衰老的过程,目前越来越倾向于认为其是一个类似于骨骼代谢的主动调节过程。CKD患者常出现继发性甲状旁腺功能亢进,PTH的升高常伴随ALP的升高。一项通过对145例维持性血液透析 $\geq 3$ 个月患者的研究显示,ALP和PTH水平与CVC呈正相关,且ALP是唯一与CVC呈显著相关的骨源性生物标志物,ALP $\geq 232$  U/L是CVC的有力预测因子<sup>[11]</sup>;在腹膜透析患者中也被证明其与CVC的发生密切相关<sup>[12]</sup>。

**1.6 成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)/Klotho轴异常** FGF-23/Klotho轴是基于FGF-23与Klotho蛋白的相互作用来调节钙磷代谢的重要途径之一,有报道指出,FGF-23和Klotho是CKD患者CVC的危险因素<sup>[13]</sup>。FGF-23是一种由骨细胞分泌的磷酸盐调节激素,可使磷酸盐维持在正常水平,与肾功能的变化呈负相关。FGF-23许多生理作用的发挥受C末端切割位点的调节,Kandarini等<sup>[14]</sup>研究发现,高C末端FGF-23与接受常规血液透析的肾性骨病患者的瓣膜钙化之间存在显著关系,进一步分析表明,高C末端FGF-23是瓣膜钙化的决定因素。FGF-23通过与FGF-23受体结合来发挥作用,若要使二者更好的结合则需Klotho来增强其亲和力。Klotho是一种跨膜蛋白,主要存在于肾脏和甲状旁腺中,由于CKD患者肾功能受损,Klotho的产生减少,而且在CKD晚期,甲状旁腺中的Klotho基因表达下降。导致Klotho生成减少,影响FGF-23与其受体的亲和力,降低了FGF-23调节异常钙磷代谢的作用,Edmonston等<sup>[15]</sup>指出,FGF-23升高和Klotho降低共同导致CKD患者发生心血管系统并发症。由此可见,FGF-23/Klotho轴对CKD患者钙磷代谢的调节具有重要意义,FGF-23/Klotho轴的异常间接推动了CKD患者异位钙化的发生。

1.7 遗传学机制 遗传学在人类致病方面发挥着重要作用, Wang 等<sup>[16]</sup>发现趋化因子配体(C-X-C motif chemokine ligand, CXCL) 13、CXCL8、CXCL16 和 CXCL5, 以及 CCL19、CCL8 和 CCL18 是主动脉瓣钙化的关键基因, 瓣膜钙化的发生密切相关。白细胞介素 6 在瓣膜钙化的病程中起到了推动作用, 一项在 578 例个体的基因分型中研究发现, 携带 CC 基因型白细胞介素 6 rs1800795 多态性的患者存在较高水平的循环白细胞介素 6, 这可能与主动脉瓣狭窄的严重程度有关<sup>[17]</sup>。因此, 可以认为基因参与了瓣膜钙化的形成。

1.8 表观遗传学机制 表观遗传学的作用也不容忽视, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑、RNA 调控等, 目前越来越多的证据证明共价修饰和非编码 RNA 参与了瓣膜钙化的发生。有研究发现, 用高钙/高磷酸盐培养基处理培养的猪 VIC 和在腺嘌呤和维生素 D 治疗诱导的主动脉瓣钙化小鼠模型中, 抑制乙酰化组蛋白 3 和 4 的水平会减轻主动脉瓣的钙化<sup>[18]</sup>。miRNA 是一种非编码的功能性 RNA, 也被证明与瓣膜钙化有关。miR-214 通过直接靶向 ATF4 和 Sp7 来调节 VIC 向成骨细胞分化, 从而减轻主动脉瓣钙化<sup>[19]</sup>。miR-143 在狭窄的主动脉瓣中表达增加, 并触发下游事件, 使得钙沉积增加以及促进瓣膜病变的进展<sup>[20]</sup>。

## 2 CKD 患者发生 CVC 的可能危险因素

CVC 的危险因素很多, 包括年龄、高血压、糖尿病等常规危险因素, 还包括一些非常规危险因素, 如透析方式、营养不良、炎症、血清硬化蛋白水平、低镁血症等。

2.1 基础疾病的影响 CVC 是一种退化性疾病, 年龄是其危险因素, 随着年龄的增大瓣膜也会逐渐发生退化。很多 CKD 患者都患有高血压、糖尿病及血脂异常等基础疾病, 它们也在影响着瓣膜钙化的发生发展。

当机体长期处于高血压状态时, 心脏瓣膜也在不断遭受着高压力的血流冲击, 瓣膜细胞受到损伤, 导致脂质和钙盐沉积在瓣膜, 逐渐发生和加重瓣膜钙化。发生 CVC 的 ESRD 患者有较长的高血压病史, 且脉压是 CVC 的独立危险因素<sup>[21]</sup>。糖尿病患者体内的高血糖水平, 会引起多种蛋白质发生非酶糖基化, 其形成的晚期糖基化终产物在主动脉瓣狭窄患者中较对照组显著升高, 晚期糖基化终产物与其受体的结合会引起炎症和氧化应激反应, 从而促进主动脉瓣钙化<sup>[22]</sup>。长期的高脂血症会导致脂质

沉积在瓣膜, 诱发炎症反应, 加速瓣膜钙化的发生。

2.2 透析方式的选择 随着 CKD 患者的肾功能不断下降, 体内多余的水分和代谢废物无法排出, 逐渐蓄积在体内, 会出现消化道症状、水肿加重、贫血, 甚至是高血压、心力衰竭、电解质紊乱等并发症时, 就需要通过肾脏替代治疗来快速缓解症状、维持内环境的稳定、提高生活质量、延长生存期等, 目前大部分肾功能衰竭患者选择的肾脏替代治疗方式主要有血液透析和腹膜透析。

血液透析患者体内常因透析器生物相容性差的膜、与透析途径有关的感染和不纯的透析液等因素处于微炎症状态。透析时, 容量的快速变化会引起血压的波动, 影响血流动力学的稳定, 可能会使 VEC 和 VIC 功能障碍, 导致 CVC。大部分患者每周需要 3 次左右的透析, 长期透析所带来的影响是会累加的, 透析龄越长损伤越重, 一项通过对 293 例血液透析和血液滤过联合治疗的 ESRD 患者进行横断面研究, 发现透析时间长是发生 CVC 的独立危险因素<sup>[21]</sup>。

腹膜透析常见的并发症之一是慢性肾脏病一骨矿物质代谢异常, 心脏瓣膜则是其中较易发生异位钙化的部位, 且腹膜透析患者常因透析不充分致蛋白质合成降低及腹透液中蛋白质丢失等而出现营养不良, 研究表明营养不良与腹膜透析患者 CVC 有关<sup>[23]</sup>。

相对于血液透析来讲, 腹膜透析利用自身腹膜作为半透膜来清除体内代谢废物及毒素, 过程相对温和, 没有急剧的血流动力学变化, 体内微炎症状态及氧化应激反应更轻, 有利于保留残存的肾功能, 从而可以减轻钙磷代谢紊乱, 延缓瓣膜钙化的发生。

2.3 营养不良和炎症状态 营养不良是 CKD 患者常见的并发症之一, 营养不良可因透析导致的炎症反应、透析不充分、体内毒素蓄积、尿中丢失白蛋白、饮食控制、食欲下降以及自身的心理因素等而致。在实际的临床经验中发现维持性血液透析患者同时存在营养不良和炎症状态, 这种状态被称为营养不良一炎症综合征。炎症状态又能够使白蛋白减少, 抑制食欲, 导致营养不良, 二者可互为因果。在 CKD 晚期和已经透析的患者中, 营养不良一炎症综合征有很高的患病率, 而且严重影响着 ESRD 患者的预后。CKD 患者的营养不良实验室指标可以表现在低白蛋白、低血红蛋白、以及血清白蛋白与血清总蛋白的比值降低等方面。Plytzanopoulou 等<sup>[24]</sup>通过对 42 例维持性血液透析患者的研究, 发现了炎症和血清白蛋白与血清总蛋白的比值降低是血液透

析的 ESRD 患者严重 CVC 的预测因素。

CKD 患者可由于自身的毒素、补体及免疫复合物等因素而处于微炎症状态,因其属于非感染性炎症,通常临床表现较隐匿,但是仍然可以诱发心血管病变、贫血、淀粉样变等多种 CKD 相关并发症。C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)可作为微炎症的评价指标之一,CKD 患者特别是透析患者的微炎症状态导致 CRP 高于一般正常人,CRP>3 mg/L、低血红蛋白是 CKD 3~5 期患者发生心脏瓣膜钙化的潜在危险因素<sup>[25]</sup>。中性粒细胞淋巴细胞比率(neutrophil lymphocyte ratio,NLR)是指血液中炎性细胞的计数之比,也可反映 CKD 患者微炎症状态,关于 NLR 与 CVC 的相关性,在透析患者与非透析患者中均有研究,通过对 483 例新诊断 CKD 3~5 期的非透析患者观察发现,NLR 是 CKD 患者发生 CVC 的独立危险因素<sup>[26]</sup>。对于维持性血液透析患者的研究也发现 CVC 发生的风险与 NLR 升高程度密切相关,且高水平的 NLR 是 CVC 的独立危险因素<sup>[27]</sup>。

由于 CKD 患者自身免疫力较低,相比于一般人群来说也更易发生感染性炎症,尤其是腹膜透析患者可能由于操作不当等原因导致腹膜炎发生的概率较大。炎症在瓣膜钙化早期病程中的重要作用越来越得到大家的认可,炎症发生瓣膜钙化的初始阶段,尤其 CKD 患者在感染性与非感染性炎症的双重刺激下进一步加速了 VIC 发生骨样分化,这也与临床中 CKD 患者更易发生 CVC 的情况一致。

**2.4 血清硬化蛋白水平升高** 硬化蛋白是一种骨细胞衍生的骨形成抑制剂,主要由骨细胞产生,通过阻断成骨细胞分化来抑制骨形成。在 CKD 中,可以作为骨-血管轴的驱动因素<sup>[28]</sup>。透析患者硬化蛋白的血清浓度随着肾功能的下降逐渐升高,且硬化蛋白的变化比磷和钙磷乘积的变化早。硬化蛋白是 CKD 患者 CVC 的独立危险因素<sup>[29]</sup>。

**2.5 低镁血症** 镁是人体内仅次于钠、钙、钾的主要的阳离子之一,具有促进钙磷调节稳态、抑制脂质沉积、抑制氧化应激、抑制炎症反应、抑制成骨细胞样表型转分化、维持内皮细胞屏障功能等多种生理功能,对防止 CVC 也具有重要意义。镁的含量在体内处于动态平衡,这种平衡的维持主要靠肾脏调节,部分透析患者因摄入镁减少及营养不良等因素导致低镁血症,低镁是 CKD 患者发生 CVC 的独立危险因素,可能会增加瓣膜钙化的风险<sup>[30]</sup>。

### 3 总结与展望

在 CKD 患者中,CVC 的发病率和病死率都很

高,通过现有证据,已经认识到多种因素直接或间接的参与了 CVC 的发生发展,并可作为突破口来拓宽 CVC 的诊疗思路,①临床上需要关注瓣膜功能失调带来的风险,可以将血压、血糖、血脂控制在正常范围,减少相关指标的波动所带来的影响;②医患之间要进行良好的沟通,由医患双方共同商议决定恰当的透析方式,加强营养管理,将风险降到最低;③及时改善钙磷代谢紊乱,减少异位钙化;④重视炎症状态及炎症指标变化;⑤同时也要考虑遗传易感性。

关于 CVC,虽然较前已经取得突破性进展,但其具有很多潜在机制,现有研究成果仍不能完全阐明其发病机制。CVC 目前在临床上治疗方案相对局限,除手术行心脏瓣膜置换外,尚无有效方法逆转其发病进程,且瓣膜置换术后仍有再次钙化的风险,因此进一步探究 CVC 发病机制,寻找新的靶点对于该病的治疗具有深远意义。

### [参考文献]

- [1] Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310.
- [2] Grim JC, Aguado BA, Vogt BJ, et al. Secreted factors from proinflammatory macrophages promote an osteoblast-like phenotype in valvular interstitial cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(11): e296-e308.
- [3] 魏怀志, 张蕾. 慢性肾脏病与透析患者心脏瓣膜钙化的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(93): 78-79.
- [4] Morvan M, Arangalage D, Franck G, et al. Relationship of iron deposition to calcium deposition in human aortic valve leaflets[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(9): 1043-1054.
- [5] Laguna-Fernandez A, Carracedo M, Jeanson G, et al. Iron alters valvular interstitial cell function and is associated with calcification in aortic stenosis[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(47): 3532-3535.
- [6] Roumeliotis S, Roumeliotis A, Stamou A, et al. The association of dp-ucMGP with cardiovascular morbidity and decreased renal function in diabetic chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6035.
- [7] Venardos N, Bennett D, Weyant MJ, et al. Matrix Gla protein regulates calcification of the aortic valve[J]. *J Surg Res*, 2015, 199(1): 1-6.
- [8] Fernández LM, Sánchez-Alvarez JE, Tassa CM, et al. Risk factors associated with valvular calcification in patients with chronic kidney disease. Analysis of NEFRONA Study [J]. *Nefrologia (Engl Ed)*, 2021, 41(3): 337-346.
- [9] Kim IY, Ye BM, Kim MJ, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiac valve calcification in patients with chronic kidney disease[J]. *Sci*

- Rep,2022,12(1):915.
- [10] Vadana M,Cecoltan S,Ciortan L, et al. Parathyroid hormone induces human valvular endothelial cells dysfunction that impacts the osteogenic phenotype of valvular interstitial cells [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(7):3776.
- [11] Guo J,Zeng M,Zhang Y, et al. Serum alkaline phosphatase level predicts cardiac valve calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. *Blood Purif*,2020,49(5):550-559.
- [12] 祁娇,许珊珊,其其格,等.血清 Klotho、FGF23、ALP、25-(OH)D 水平对持续非卧床腹膜透析患者心脏瓣膜钙化的影响[J].*中国现代医学杂志*,2020,30(15):33-38.
- [13] Chen Y,Chen YX,Huang C, et al. The clinical value of klotho and FGF23 in cardiac valve calcification among patients with chronic kidney disease[J]. *Int J Gen Med*,2021,14:857-866.
- [14] Kandarini Y, Mahadita GW, Herawati S, et al. High C-terminal fibroblast growth factor-23, intact parathyroid hormone, and interleukin-6 as determinants of valvular calcification in regular hemodialysis patients[J]. *Int J Gen Med*,2022,15:4227-4236.
- [15] Edmonston D,Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*,2024,21(1):11-24.
- [16] Wang D, Xiong T, Yu W, et al. Predicting the key genes involved in aortic valve calcification through integrated bioinformatics analysis[J]. *Front Genet*,2021,12:650213.
- [17] Junco-Vicente A,Solache-Berrocal G,Del Río-García Á, et al. IL6 gene polymorphism association with calcific aortic valve stenosis and influence on serum levels of interleukin-6 [J]. *Front Cardiovasc Med*,2022,9:989539.
- [18] Gu J, Lu Y, Deng M, et al. Inhibition of acetylation of histones 3 and 4 attenuates aortic valve calcification[J]. *Exp Mol Med*,2019,51(7):1-14.
- [19] Li N, Bai Y, Zhou G, et al. miR-214 attenuates aortic valve calcification by regulating osteogenic differentiation of valvular interstitial cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2020,22:971-980.
- [20] Fiedler J,Park DH,Hobuß L, et al. Identification of miR-143 as a major contributor for human stenotic aortic valve disease [J]. *J Cardiovasc Transl Res*,2019,12(5):447-458.
- [21] Xiong JQ, Chen XM, Liang CT, et al. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration [J]. *Ren Fail*, 2022, 44 (1):224-232.
- [22] Saku K, Tahara N, Takaseya T, et al. Pathological role of receptor for advanced glycation end products in calcified aortic valve stenosis[J]. *J Am Heart Assoc*,2020,9(13):e015261.
- [23] Wang AYM, Woo J, Wang M, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*,2001,12(9):1927-1936.
- [24] Plytzanopoulou P, Papisotiriou M, Politis P, et al. Malnutrition as a risk factor for cardiac valve calcification in patients under maintenance dialysis; a cross-sectional study [J]. *Int Urol Nephrol*,2020,52(11):2205-2212.
- [25] 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.
- [26] Li B,Hu X,Pan H, et al. Cardiac valve calcification prevalence and association with neutrophil-to-lymphocyte ratio in newly diagnosed patients with non-dialysis chronic kidney disease stage 3-5[J]. *Bratisl Lek Listy*,2022,123(7):523-527.
- [27] 张明明,张玉颖,李天宇,等.维持性血液透析患者中性粒细胞与淋巴细胞比值对心脏瓣膜钙化的影响[J].*医学研究生学报*,2020,33(3):280-284.
- [28] Delanaye P, Paquot F, Bouquegneau A, et al. Sclerostin and chronic kidney disease; the assay impacts what we (thought to) know[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2018, 33 (8): 1404-1410.
- [29] Ji YQ,Guan LN, Yu SX, et al. Serum sclerostin as a potential novel biomarker for heart valve calcification in patients with chronic kidney disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018, 22(24):8822-8829.
- [30] Ding Z, Chen W, Zhang C, et al. Correlation between serum magnesium level and cardiac valve calcification in patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Lab*, 2022, 68 (4): 210533.

(本文编辑:赵丽洁)