

慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白水平与血管钙化的相关性研究*

丁浩,曹娟[△],章旭,李海涛,印荻,危志强

(江苏省泰兴市人民医院肾脏内科 225400)

[摘要] **目的** 探讨慢性肾脏病(CKD)患者血清 Klotho 蛋白水平与血管钙化的相关性。**方法** 选取 2014 年 1—12 月在该院肾内科住院的 CKD 患者 107 例,另外选取年龄、性别匹配的 20 例健康体检者为对照组。采用 ELISA 法测定血清 Klotho 蛋白水平,采用腹部侧位 X 线片评估患者的腹主动脉钙化(AAC),同时采用彩色多普勒超声检测患者肱动脉依赖性血管舒张功能(FMD)和颈动脉中膜厚度(cIMT)。比较 CKD 患者与健康人群血清 Klotho 蛋白水平的差别;探讨血清 Klotho 蛋白水平与慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)、血管功能紊乱如血管钙化、内皮功能紊乱、cIMT 的相关性并分析其临床意义。**结果** CKD 组患者血清 Klotho 蛋白水平和 FMD 显著低于对照组,而 cIMT 和 AAC 评分显著高于对照组。随着 CKD 进展,血清 Klotho 蛋白水平也显著降低。CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平与年龄($r = -0.348, P < 0.01$)、甲状旁腺激素(iPTH)的对数($\log iPTH, r = -0.366, P < 0.01$)、cIMT($r = -0.192, P < 0.05$)及 AAC 评分($r = -0.251, P < 0.01$)呈负相关,与肾小球滤过率(eGFR, $r = 0.387, P < 0.01$)、1,25-二羟维生素 D₃(1,25-(OH)₂-D₃, $r = 0.311, P < 0.01$)及 FMD($r = 0.190, P = 0.048$)呈正相关。FMD $\geq 6.0\%$ 、cIMT < 1.0 mm 及 AAC 评分等于 0 分的患者血清 Klotho 蛋白水平均显著高于 FMD $< 6.0\%$ 、cIMT ≥ 1.0 mm 及 AAC 评分大于 0 分的患者。多因素 Logistic 回归分析显示年龄($OR = 3.63, 95\%CI: 1.75 \sim 8.89, P = 0.002$)、平均动脉压(MBP)($OR = 2.98, 95\%CI: 1.45 \sim 7.69, P = 0.09$)、蛋白尿($OR = 1.97, 95\%CI: 1.16 \sim 3.73, P = 0.022$)、血清 Klotho 蛋白水平($OR = 0.60, 95\%CI: 0.39 \sim 0.98, P = 0.007$)是血管钙化的独立预测因子。**结论** 随着 CKD 进展,血清 Klotho 蛋白水平显著降低;血清 Klotho 蛋白水平下降是血管钙化的独立预测因子。

[关键词] Klotho 蛋白;肾疾病;慢性病;钙质沉着症**[中图分类号]** R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5094-05

Study on correlation between serum Klotho protein level with vascular calcification in patients with chronic kidney disease*

Ding Hao, Cao Juan[△], Zhang Xu, Li Haitao, Yin Di, Wei Zhiqiang

(Department of Nephrology, Taixing People's Hospital, Taixing, Jiangsu 225400, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum Klotho protein level with vascular calcification in the patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** One hundred and seven inpatients with CKD in the nephrology department of the hospital from January 2014 to December 2014 were selected and 20 age- and sex-matched persons undergoing healthy physical examination served as the control group. Serum Klotho protein level was measured by ELISA. Abdominal aortic calcification (AAC) was assessed by abdominal lateral X-rays. Meanwhile the brachial arterial flow-mediated dilatation (FMD) and carotid intima-media thickness (cIMT) were determined by the color Doppler ultrasound. The difference of serum Klotho protein levels were compared between the CKD patients and healthy people. The relationship between the serum Klotho protein level with CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and vascular dysfunction such as vascular calcification, endothelial dysfunction and cIMT was investigated and its clinical significance was analyzed. **Results** Serum Klotho protein level and FMD in the CKD group were significantly lower than those in the control group, while the cIMT and AAC scores were significantly higher than those in the control group. Serum Klotho level was significantly decreased along with the progression of CKD. Serum Klotho protein level were negatively correlated with the age ($r = -0.348, P < 0.01$), $\log iPTH$ ($r = -0.366, P < 0.01$), cIMT ($r = -0.192, P < 0.05$) and AAC score ($r = -0.251, P < 0.01$), and positively correlated with eGFR ($r = 0.387, P < 0.01$), 1,25-dihydroxyvitamin D₃ level ($r = 0.311, P < 0.01$) and FMD ($r = 0.190, P < 0.05$) in the CKD patients. The Klotho protein level in the patients with FMD $\geq 6.0\%$, cIMT < 1.0 mm and AAC score=0 were significantly higher than those in the patients with FMD $< 6.0\%$, cIMT ≥ 1.0 mm and AAC score > 0 . The multivariate Logistic regression analysis showed that age ($OR = 3.63, 95\%CI: 1.75 \sim 8.89, P = 0.002$), MBP ($OR = 2.98, 95\%CI: 1.45 \sim 7.69, P = 0.009$), albuminuria ($OR = 1.97, 95\%CI: 1.16 \sim 3.73, P = 0.022$), serum Klotho protein level ($OR = 0.60, 95\%CI: 0.39 \sim 0.98, P = 0.007$) were the independent predictive factors of vascular calcification. **Conclusion** Serum Klotho protein level in the CKD patients is significantly decreased along with CKD progression; serum Klotho protein level decrease is an independent predictive factor of vascular calcification.

[Key words] Klotho; kidney disease; chronic disease; calcinosis

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是严重威胁人类健康的常见病,随着生活水平提高、人口老龄化及其他各种

* 基金项目:江苏省卫生计生委面上科研课题(z201525)。 作者简介:丁浩(1986—),主治医师,本科,主要从事肾脏内科研究。

[△] 通信作者, E-mail: 13852677171@139.com。

因素,CKD 及其导致的终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的发生率也逐年提高^[1]。心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是 CKD 及 ESRD 患者最常见的并发症,也是导致 ESRD 患者死亡的首要原因^[2-3],因此对 CVD 的早期诊治具有重要意义。血管功能紊乱在 CKD 早期阶段就十分常见,是 CVD 的早期表现。血管功能紊乱包括血管钙化、内皮功能紊乱及颈动脉中膜厚度(cIMT)增厚等方面,目前已证实血管功能紊乱是 CKD 患者心血管死亡的主要原因之一,是 CVD 的独立预测因子^[4]。CVD 的传统危险因素已广为人知,CKD 患者同时还存在非传统危险因素,在 CVD 的进展过程中也起重要作用。近年的研究发现,Klotho-FGF23 调节轴功能水平异常也是 CVD 的非传统危险因素^[5]。既往对 Klotho 蛋白的研究主要集中于其抗衰老、钙磷调节的作用,但是对血清 Klotho 蛋白水平及血管功能紊乱的相关性研究较少。因此,本研究通过检测 CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平,探讨血清 Klotho 蛋白水平与血管功能紊乱的相关性,为预防和治疗 CKD 患者心血管事件提供新的治疗策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1—12 月在本院肾内科住院,并诊断为 CKD 的患者,共 107 例。其中,男 63 例,女 44 例,中位年龄 56.0 岁(46.0~63.5)岁。原发病方面:52 例(48.6%)为慢性肾小球肾炎,25 例(23.4%)为糖尿病肾病,17 例(15.9%)为高血压肾病,其他病因共 13 例(12.2%)。CKD 分期:1 期 11 例(10.3%),2 期 31 例(29.0%),3 期 28 例(26.2%),4 期 19 例(17.8%),5 期 18 例(16.8%)。另选取本院体检中心年龄、性别匹配的健康体检者 20 例为对照组。排除标准:(1)患有动脉粥样硬化并发症(冠心病、充血性心衰或外周血管疾病);(2)服用维生素 D 或磷结合剂;(3)近 1 个月内有感染;(4)其他严重疾病,如恶性肿瘤、严重营养不良、精神疾病等。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集入组病例的临床资料包括年龄、性别、身高、体质量、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等一般资料及原发疾病、伴随疾病、吸烟史、饮酒史、用药情况等相关病史。

1.2.2 实验室检查 所有入组患者及健康对照组均于清晨空腹抽取静脉血,收集中段晨尿标本,检测血红蛋白(Hb)、血钙(Ca^{2+})、血磷(P^{3+})、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血清清蛋白(Alb)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、甲状旁腺激素(iPTH)、C 反

应蛋白(CRP)、尿蛋白及 1,25-二羟维生素 D_3 ($1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$);ELISA 法测定血清 Klotho 蛋白及成纤维细胞生长因子 23(FGF23)水平。

1.2.3 血管功能评估

1.2.3.1 评估血管内皮功能 检测肱动脉内皮依赖性血管舒张功能(FMD)。采用彩色多普勒超声诊断仪,取仰卧位,右上肢外展 15° ,将超声探头置于肘上 5~10 cm 处探测肱动脉,取其纵切面,记录静息状态下肱动脉舒张末期内径(D_0),后将血压计袖带置于肘下,充气加压至高于收缩压 50 mm Hg,完全阻断血流 5 min 后迅速将袖带放气减压,并在 1 min 内测量肱动脉的内径(D_1), $\text{FMD} = [(\text{D}_1 - \text{D}_0) / \text{D}_0] \times 100\%$ 。FMD < 6% 表示存在血管内皮功能异常^[6]。

1.2.3.2 检测 cIMT 采用彩色多普勒超声诊断仪,取去枕仰卧位,充分暴露颈部,从锁骨上窝开始向上逐段连续探查颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉,取颈总动脉分叉处近心端 1 cm 处后壁的两条线的垂直距离为 cIMT,左右两侧均测定 3 次,取平均值。cIMT ≥ 1.0 mm 表示存在颈动脉中膜增厚^[7]。

1.2.3.3 评估血管钙化 腹部侧位 X 线片检查评估腹主动脉钙化(AAC),采用的半定量积分系统,根据 L1~L4 对应的腹主动脉前壁和后壁钙化斑块的长度,分别给予 0~3 分的评分:无钙化为 0 分,少量钙化(钙化范围小于动脉壁长度的 1/3)为 1 分,中等钙化(钙化范围累及动脉壁长度的 1/3~2/3)为 2 分,重度钙化(钙化范围大于动脉壁长度的 2/3)为 3 分。AAC 积分 0~24 分。正常为 0 分,>0 分提示存在 AAC^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。单样本 K-S 检验变量是否为正态分布,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。相关关系采用 Spearman 秩相关系数分析。血管功能紊乱的危险因素分析采用单因素分析,对相关因素进行筛选,将单因素分析具有统计学意义($P < 0.1$)的变量纳入多元 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CKD 患者临床资料与实验室检查 CKD 组患者 SBP、DBP、MAP、Scr、尿蛋白、CRP、iPTH、FGF23、cIMT 及 AAC 评分均显著高于对照组,而 Alb、eGFR、 $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ 、血清 Klotho 蛋白水平及 FMD 均低于对照组,见表 1。

表 1 两组临床资料及实验室数据的比较

项目	CKD 组($n=114$)	对照组($n=20$)	P
年龄[$M(Q_1 \sim Q_3)$, 岁]	56.0(46.0~63.5)	55.0(43.5~67.5)	0.833
男性[$n(\%)$]	63(58.9)	12(60.0)	0.712
SBP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	138.3 \pm 15.4	122.8 \pm 10.7	0.017
DBP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	84.7 \pm 8.2	74.8 \pm 7.6	0.034
MAP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	102.6 \pm 10.3	90.8 \pm 12.9	0.025
血 Ca^{2+} [$M(Q_1 \sim Q_3)$, mmol/L]	2.32(2.25~2.37)	2.35(2.22~2.46)	0.518
血 P^{3+} ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.13 \pm 0.25	1.05 \pm 0.16	0.146
LDL($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.24 \pm 0.93	2.09 \pm 0.88	0.359
HDL [$M(Q_1 \sim Q_3)$, mmol/L]	1.32(1.06~1.66)	1.46(1.22~1.72)	0.243

续表 1 两组临床资料及实验室数据的比较

项目	CKD 组 (n=114)	对照组 (n=20)	P
TC[M(Q ₁ ~Q ₃), mmol/L]	3.44(2.30~4.73)	4.07(3.14~5.11)	0.068
ACb[M(Q ₁ ~Q ₃), g/L]	39.2(36.1~42.3)	42.4(38.7~46.5)	0.041
Scr[M(Q ₁ ~Q ₃), μmol/L]	139(82~952)	52(40~65)	<0.01
eGFR($\bar{x} \pm s$, mL · min ⁻¹ · 1.73m ⁻²)	48.0 ± 28.9	138.2 ± 12.7	<0.01
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	126.7 ± 22.3	135.9 ± 15.6	0.259
HbA1c[M(Q ₁ ~Q ₃), %]	5.7(5.5~6.0)	5.5(5.3~5.7)	0.792
尿蛋白[M(Q ₁ ~Q ₃), mg/d]	439(128~1381)	53(42~78)	<0.01
CRP[M(Q ₁ ~Q ₃), mg/L]	5.1(2.2~15.5)	1.4(0.6~3.7)	<0.01
iPTH[M(Q ₁ ~Q ₃), pg/mL]	32.9(25.8~54.4)	22.3(14.9~35.7)	<0.01
1,25-(OH) ₂ -D ₃ [M(Q ₁ ~Q ₃), pg/mL]	38.2(24.1~54.6)	112(96.0~137)	<0.01
FGF23[M(Q ₁ ~Q ₃), pg/mL]	384.7(159.1~602.4)	44.4(31.6~90.0)	<0.01
血清 Klotho 蛋白[M(Q ₁ ~Q ₃), pg/mL]	610.0(430.0~735.0)	925.0(822.5~1102.5)	<0.01
FMD[M(Q ₁ ~Q ₃)]	4.7(3.13~7.55)	11.1(9.43~12.58)	<0.01
cIMT[M(Q ₁ ~Q ₃)]	0.86(0.7~1.11)	0.67(0.59~0.77)	<0.01
AAC 评分[M(Q ₁ ~Q ₃)]	1(0~3)	0	<0.01

MAP:平均动脉压;eGFR:肾小球滤过率;HbA1c:糖化血红蛋白

2.2 CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平与 CKD 分期的关系 随着 CKD 进展,血清 Klotho 蛋白水平也显著降低,见图 1。

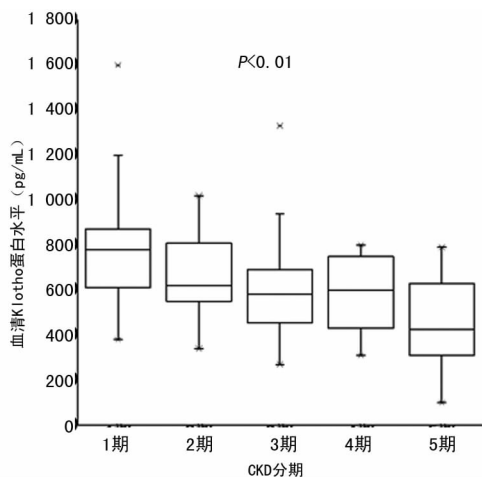


图 1 CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平与 CKD 分期的关系

2.3 CKD 患者血清 Klotho 蛋白与相关因素的相关性 CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平与年龄($r = -0.348, P < 0.01$)、log iPTH($r = -0.366, P < 0.01$)、cIMT($r = -0.192, P < 0.05$)及 AAC 评分($r = -0.251, P < 0.01$)呈负相关,与 eGFR($r = 0.387, P < 0.01$)、1,25-(OH)₂-D₃($r = 0.311, P < 0.01$)及 FMD($r = 0.190, P < 0.05$)呈正相关。

2.4 不同 FMD、CIMF ACC 评分分组 CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平的比较 所有患者中,FMD ≥ 6.0% 的患者占 37.4% (40/107),其血清 Klotho 蛋白水平显著高于 FMD < 6.0% 的患者($P < 0.01$); cIMT < 1.0 mm 患者占 64.5% (69/107),其血清 Klotho 蛋白水平显著高于 cIMT ≥ 1.0 mm 的患者($P < 0.01$); AAC = 0 分的患者占 32.7% (35/107),其血清 Klotho 蛋白水平显著高于 AAC > 0 分的患者($P < 0.01$)。

2.5 血管钙化的多因素分析 以是否发生血管钙化作为因变量,将非 HDL-C、HbA1c、eGFR、尿蛋白、Hb、血 Ca²⁺、血 P³⁺、

iPTH、1,25-(OH)₂-D₃、FGF23、血清 Klotho 蛋白水平作为协变量进行多因素分析,结果显示,血清 Klotho 蛋白水平是血管钙化的影响因素,但不是 FMD 及 cIMT 的影响因素,见表 2。多因素 Logistic 回归分析显示年龄($OR = 3.63, 95\% CI: 1.75 \sim 8.89, P = 0.002$)、MBP($OR = 2.98, 95\% CI: 1.45 \sim 7.69, P = 0.009$)、蛋白尿($OR = 1.97, 95\% CI: 1.16 \sim 3.73, P = 0.022$)、血清 Klotho 蛋白水平($OR = 0.60, 95\% CI: 0.39 \sim 0.98, P = 0.007$)是血管钙化的独立预测因子,见表 3。

表 2 血管钙化(AAC > 0 分)的多因素分析

项目	β	P
血清 Klotho	-0.004	0.032
非 HDL-C	0.002	0.819
HbA1c	0.433	0.437
eGFR	0.014	0.391
尿蛋白	0.001	0.190
Hb	-0.015	0.947
血 Ca ²⁺	-0.963	0.404
血 P ³⁺	-0.655	0.418
iPTH	-0.006	0.290
1,25-(OH) ₂ -D ₃	0.004	0.824
FGF23	-0.001	0.693

表 3 血管钙化影响因素的多元 Logistic 回归分析

项目	OR(95%CI)	P
年龄(每升高 10 岁)	3.63(1.75~8.89)	0.002
性别(男性)	1.00(0.46~2.17)	0.993
MBP(每升高 10 mm Hg)	2.98(1.45~7.69)	0.009
糖尿病(是)	0.60(0.22~1.49)	0.275

续表 3 血管钙化影响因素的多元 Logistic 回归分析

项目	OR(95%CI)	P
血脂异常(是)	0.67(0.31~1.38)	0.283
eGFR(每降低 10 mL·min ⁻¹ ·m ⁻²)	0.82(0.56~1.15)	0.268
尿蛋白(每升高 0.5 g/d)	1.97(1.16~3.73)	0.022
血 P ³⁺ (每升高 0.1 mmol/L)	0.93(0.41~2.03)	0.863
iPTH(每升高 50 pg/mL)	0.64(0.36~1.08)	0.112
1,25-(OH) ₂ -D ₃ (每降低 10 pg/mL)	1.15(0.80~1.69)	0.449
FGF23(每升高 50 pg/mL)	0.96(0.84~1.04)	0.576
血清 Klotho 蛋白(每降低 100 pg/mL)	0.60(0.39~0.98)	0.007

3 讨论

CKD 在人群中的发病率逐步增加,成为严重威胁人类健康的又一个重要疾病。我国 CKD 患病率为 10.8%,全国成人人群中约有 1.2 亿 CKD 患者^[1]。CKD 患者是 CVD 发生的高危人群,心血管疾病也是 CKD 患者最常见的并发症和首位致死病因,其发生率比同龄普通人群高出 3~30 倍^[2-3]。对 CVD 的早期诊断及防治可显著改善患者的生活质量,具有重要意义。

血管功能紊乱主要包括血管内皮细胞功能紊乱、血管钙化、动脉中膜增厚等,在 CKD 早期阶段就已出现,是心血管疾病的早期重要指标,也是 CKD 患者 CVP 病死率升高的主要原因,是 CVD 的独立预测因子^[4]。血管钙化是动脉粥样硬化、CKD 等普遍存在的共同病理表现,是心脑血管疾病高发病率和病死率的重要因素之一^[9]。血管钙化是个主动的、可调控的过程。在正常条件下,身体可调控钙化的各种诱导和抑制因子,因此血管钙化可得到避免,而上述诱导和抑制因子的调控失衡可导致血管钙化的发生^[10]。对 CKD 5 期透析的患者、早期 CKD 患者及正常人群的研究显示,血 P³⁺ 是血管钙化的重要诱导因子。研究发现高血 P³⁺ 水平的维持性透析患者冠状动脉钙化更为明显,CKD 患者血 P³⁺ 每升高 1 mg/dL,冠状动脉钙化的发生率升高 21%($P=0.002$),血 P³⁺ 高于 3.9 mg/mL 的人群,15 年后冠状动脉钙化发生率增加 52%^[11]。近年来的临床研究表明,CKD 患者血管钙化的主要因素包括以下两方面^[12]:(1)高 P³⁺ 血症:可增加细胞的 P³⁺ 内流,促进血管平滑肌细胞(VSMCs)转分化和凋亡;(2)钙化抑制因子表达减少。

Klotho 基因是 1997 年 Kuro-o 等在研究自发型高血压小鼠时发现。进一步研究表明,Klotho 蛋白可与 FGF 受体结合,调节 1,25(OH)₂-D₃、PTH 合成;也具有葡萄糖苷酶活性,可修饰细胞膜上离子通道和转运体的糖链,调节其活性;而且作为一种内分泌因子,也具有抗氧化、抗凋亡、抗衰老、保护干细胞等作用^[13]。既往对 Klotho 蛋白的研究主要集中于其 Ca²⁺、P³⁺ 调节,抗衰老等作用,对血清 Klotho 蛋白水平与 CVD 风险的相关性研究较少。

本研究检测 CKD 患者及健康人群血清 Klotho 蛋白水平,结果与之前的研究^[14] 相同,与健康人群相比 CKD 患者血清 Klotho 蛋白水平显著降低,与 eGFR 密切相关,并且随着 CKD 进展,血清 Klotho 蛋白水平也显著降低。Klotho 蛋白在肾脏高表达,因此任何因素导致肾脏损伤后 Klotho 蛋白水平都会降低。CKD 患者肾脏 Klotho mRNA 及 Klotho 蛋白表达水平

均显著下降,而 Klotho 蛋白缺乏,对 Wnt 信号通路的抑制作用减弱,可延缓肾脏修复、加重肾脏损伤,形成恶性循环。血清 Klotho 蛋白水平在 CKD 1 期就已降低,因此检测血清 Klotho 蛋白水平也是评估肾功能的重要方法之一。

血清 Klotho 蛋白水平与 PTH 及 1,25-(OH)₂-D₃ 也密切相关。在甲状旁腺中,Klotho 蛋白和 FGFR 结合成复合体,通过 Klotho-Na/K-ATP 酶信号通路调节甲状旁腺合成、分泌 PTH;在 CKD 患者中,甲状旁腺 Klotho 和 FGFR 表达减少,导致对 FGF23 信号通路抑制作用减弱,促进甲状旁腺 Klotho-Na/K-ATP 酶复合物形成并促进 PTH 合成^[15]。Klotho 蛋白也是 1,25-(OH)₂-D₃ 代谢的必要条件;Klotho 基因启动子附近有维生素 D 反应元件,1,25-(OH)₂-D₃ 可诱导肾脏细胞表达 Klotho 蛋白^[16]。因此 Klotho 蛋白与 1,25-(OH)₂-D₃ 之间存在相互促进的作用。

FMD,cIMT 及 AAC 评分是评估 CKD 患者血管功能紊乱的常用指标。本研究发现,血清 Klotho 蛋白水平与 FMD,cIMT 及 AAC 评分均密切相关,但血清 Klotho 蛋白水平下降只是血管钙化的独立预测因子,不是内皮功能紊乱、动脉中膜增厚的预测因子。目前,血清 Klotho 蛋白在 CKD 患者血管钙化过程中的作用主要包括以下几方面:(1)增加尿 P³⁺ 排泄,降低血 P³⁺,抑制 P³⁺ 内流^[17];Klotho 蛋白能抑制 NaPi-2a 和 NaPi-2c,有效促进肾脏排磷;直接减少 P³⁺ 诱导的 NaPi-2b 和 Pit-1 的表达,抑制肠道 P³⁺ 吸收;直接抑制 NaPi-3 活性,抑制 P³⁺ 内流。(2)减少血管平滑肌细胞(VSMCs)的转分化^[18];Klotho 蛋白抑制 CBFA1/RunX2 的过表达,调控 VSMCs 转分化和去转分化的平衡,通过抑制 VSMCs 转分化抑制血管钙化。(3)抗氧化应激,保护肾功能^[19];Klotho 蛋白通过激活 FoxO 叉头转录因子,诱导锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)表达,增加机体对氧化应激的抵抗力。(4)抗微炎症和抗凋亡^[20];Klotho 蛋白可抑制血管平滑肌细胞(VSMCs)对细胞黏附分子如 ICAM-1 和 VCAM-1 的表达,抑制 RIG-1 诱导的 IL-6 和 IL-8 表达,抑制 NF-κB 激活,阻止 TNF 诱导的单核细胞附着。

综上所述,CKD 是一种 Klotho 蛋白缺乏的状态,Klotho 蛋白水平的下降不仅仅是肾脏受损的早期标志物,同时在 CKD 及其并发症(如血管钙化)的进展中也起关键作用。本研究为改善 CKD 患者血管功能、减少 CVD 发生及提高心血管预后提供了新的治疗策略。

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] Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease[J]. *J Nephrol*, 2014, 3(3): 99-104.
- [3] Collins AJ, Foley RN, Gilbertson DT, et al. United States renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2015, 5(1): 2-7.
- [4] Chan DT, Watts GF, Irish AB, et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in chronic kidney disease: mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 3(8): 1274-1281.

- [5] Ding HY, Ma HX. Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor23 in cardiovascular disease[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2015, 12(4):439-447.
- [6] Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function from research into clinical practice[J]. *Circulation*, 2012, 126(6):753-767.
- [7] Abdallah E, Mosbah O, Khalifa G, et al. Assessment of the relationship between serum soluble Klotho and carotid intima-media thickness and left ventricular dysfunction in hemodialysis patients[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2016, 35(1):42-49.
- [8] Tatami Y, Yasuda Y, Suzuki S, et al. Impact of abdominal aortic calcification on long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2):349-355.
- [9] Yevzlin AS, Gimelli G. Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease in CKD patients[J]. *Semin Dial*, 2013, 26(2):240-251.
- [10] Shioi A. Vascular Calcification-pathological mechanism and clinical application-mechanisms of vascular calcification. [J]. *Clin Cal*, 2015, 25(5):635.
- [11] MCGovern AP, De LS, Van VJ, et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9):e74996.
- [12] Kurabayashi M. Vascular calcification-pathological mechanism and clinical application-role of vascular smooth muscle cells in vascular calcification[J]. *Clin Cal*, 2015, 25(5):661-669.
- [13] Chen CD, Tung TY, Liang J, et al. Identification of cleavage sites leading to the shed form of the anti-aging protein klotho[J]. *Biochemistry*, 2014, 53(34):5579-5587.
- [14] Zhou LL, Li YJ, Zhou D, et al. Loss of klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/beta-Catenin signaling[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(5):771-785.
- [15] Kimura T, Shiizaki K, Kuro-OM. Role of parathyroid hormone in Klotho-FGF23 system[J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(6):859-866.
- [16] Latus J, Lehmann R, Roesel M, et al. Involvement of α -klotho, fibroblast growth factor-, vitamin-D- and calcium-sensing receptor in 53 patients with primary hyperparathyroidism[J]. *Endocrine*, 2013, 44(1):255-263.
- [17] Sopjani M, Rinnerthaler M, Almilaji A, et al. Regulation of cellular transport by klotho protein[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2014, 15(8):828-835.
- [18] Chen T, Mao H, Chen C, et al. The role and mechanism of α -Klotho in the calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells[J]. *Biomed Res In*, 2015, 2015:194362.
- [19] Jin J, Jin L, Lim SW, et al. Klotho deficiency aggravates Tacrolimus-Induced renal injury via the phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt-Forkhead box protein O pathway[J]. *Am J Nephrol*, 2016, 43(5):357-365.
- [20] Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, et al. Klotho suppresses TNF-alpha-induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF-kappaB activation[J]. *Endocrine*, 2009, 35(3):341-346.

(收稿日期:2017-08-14 修回日期:2017-09-16)

(上接第 5092 页)

- [8] 陈灏珠, 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [9] 司在霞, 郭灵霞, 周敏, 等. 修订版 Morisky 服药依从性量表用于抗凝治疗患者的信效度检测[J]. *护理学杂志*, 2012, 27(22):23-26.
- [10] 李佳梅, 成守珍, 张朝晖, 等. 延续护理对慢性阻塞性肺疾病患者生存质量的影响[J]. *中华护理杂志*, 2012, 47(7):603-606.
- [11] 吉云兰, 崔秋霞, 单君, 等. 个体化延续护理对改善高血压患者生存质量的效果[J]. *护士进修杂志*, 2012, 27(15):1401-1403.
- [12] 丁巧玲, 吴丽仙. 心脏瓣膜置换术后出院患者抗凝依从性的调查研究[J]. *中国现代医生*, 2011, 49(5):130-131.
- [13] 王友庆. 论患者近亲属在医疗决定中的主体地位[D]. 南京: 南京大学, 2013.
- [14] Du H, Newton PJ, Salamonson Y, et al. A review of the six-minute walk test; its implication as a self-administered assessment tool[J]. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 2009, 8(1):2-8.
- [15] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(1):111-117.
- [16] 钟锡威. 关于体育运动中常见运动损伤的研究[J]. *运动*, 2013, 11(22):155-156.
- [17] Yap J, Lim FY, Gao F, et al. Correlation of the New York heart association classification and the 6-Minute walk distance; a systematic review[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(10):621-628.
- [18] Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(5):680-685.

(收稿日期:2017-08-11 修回日期:2017-09-13)