

引用本文:董云萍,李玉凤,蒋红樱,等.慢性肾脏病人高磷血症与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J].安徽医药,2021,25(1):1-3.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.001.

◇综述◇



慢性肾脏病人高磷血症与动脉粥样硬化相关性的研究进展

董云萍,李玉凤,蒋红樱,李静,李洛华

作者单位:昆明医科大学第二附属医院肾内科,云南 昆明 650101

通信作者:蒋红樱,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为慢性肾脏病,E-mail:1627248965@qq.com

基金项目:云南省科技计划项目[2017FE468(-202)]

摘要: 磷代谢紊乱是慢性肾脏病(CKD)病人常见的并发症之一,当肾小球滤过率(eGFR)的下降至 $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,处于CKD的4、5期时,肾脏排磷障碍不能代偿时,将导致长期高磷血症;而高磷血症可能是CKD病人除了高血脂、高血压、高血糖等传统危险因素外,导致动脉粥样硬化性疾病的新危险因素,且动脉粥样硬化性心脑血管疾病是CKD病人的首要死亡原因,但目前高磷血症导致动脉粥样硬化(AS)的机制目前尚未明确,本研究将对CKD病人高磷血症与动脉粥样硬化相关性的认识进展进行综述。

关键词: 肾功能衰竭,慢性; 高磷血症; 动脉粥样硬化; 危险因素; 因果律; 综述

Research progress on the correlation between hyperphosphatemia and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease

DONG Yunping, LI Yufeng, JIANG Hongying, LI Jing, LI Luohua

Author Affiliation: Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650101, China

Abstract: phosphorus metabolism disorder is one of the common complications in patients with chronic kidney disease (CKD), when the Glomerular filtration rate (eGFR) down to $30 \text{ mL} / (\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, and is in the stage 4-5 of CKD, if the renal phosphorus discharge disorder cannot be compensated, it will lead to long-term hyperphosphatemia. and hyperphosphatemia is likely to be in patients with chronic kidney disease in addition to the traditional risk factors such as hyperlipidemia, hypertension, hyperglycemia, lead to a new risk factor for atherosclerotic disease. Atherosclerotic cardiovascular and cerebrovascular disease are the primary cause of death for patients with CKD. However, the mechanism of hyperphosphatemia causing atherosclerosis (AS) has not been clear, this study will focus on hyperphosphatemia for CKD patients with article to describes some advances in the understanding of the relevance of atherosclerosis.

Key words: Kidney failure, chronic; Atherosclerosis; Hyperphosphatemia; Risk factors; Causality; Review

慢性肾脏病是中国乃至世界范围内的一个重要健康问题,从1990年至2013年,全球年龄标准慢性肾脏病(CKD)死亡率上升了36.9%^[1-2]。随着患病率的上升,我国目前CKD总患病率为10.8%^[3],其中CKD终末期病人高磷血症的发病率高达70%~80%,而且心血管疾病是CKD病人发病和死亡的主要原因^[4]。CKD病人长期存在的高磷血症导致继发性甲状旁腺亢进、骨性营养不良、血管钙化的危险。有研究显示^[5],尿毒症性高磷血症被引起血管内钙化及中膜钙化,并不能很好地解释高磷酸盐与常见动脉粥样硬化闭塞现象之间的关系。一些研究也提出及验证了高磷血症通过影响内皮细胞功能、

胆固醇代谢及参与机体微炎症导致动脉粥样硬化疾病,但其分子机制尚未明确^[6-8]。本研究通过探讨慢性终末期病人高磷血症与动脉粥样硬化的相关性,对研究慢性肾脏病病人动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生、发展研究提供一定帮助。

1 慢性肾脏病病人高磷血症的形成机制

CKD病人早期磷酸盐水平无明显升高。有研究显示^[9],早期机体通过甲状旁腺激素(PTH)、1,25-二羟基维生素D₃[1,25-(OH)₂D₃]、成纤维细胞生长因子-23(FGF-23)和Klotho蛋白等调节血磷水平的激素及相关因子来作用于骨骼、肾脏和肠道,进而维持血磷在正常范围(1.1~1.3 mmol/L)。PTH主要

调节血钙的平衡,并直接作用于近端小管调节血磷。1, 25-(OH)₂D₃通过促进肠道对钙磷的重吸收、刺激破骨细胞导致钙磷酸盐的释放及调节PTH的合成与释放,从而使得血磷水平升高,高血磷通过负反馈调节抑制肾脏1- α -羟化酶来影响1, 25-(OH)₂D₃平衡。FGF-23是影响磷酸盐代谢的重要因子,其生物作用的发挥需要与Klotho蛋白结合。当血磷升高时,FGF-23分泌的增加及Klotho蛋白降低。有研究发现^[10],早期CKD病人FGF-23较正常人高2倍,但PTH仍无明显差异。FGF-23通过FGF-成纤维细胞生长因子受体(FGFR)-Klotho蛋白途径作用于近端肾小管,通过下调近曲小管上皮细胞刷状缘的钠磷协同转运蛋白(NaPi-2a和NaPi-2c)的表达,减少尿磷的重吸收,从而促进尿磷的排泄。同时,FGF-23能抑制近端小管上皮细胞的1- α 羟化酶活性及增强24-羟化酶活性,导致1, 25-(OH)₂D₃合成减少,从而降低肠道对磷酸盐的吸收^[11]。随着eGFR的下降,调节血磷的激素及因子已不能有效维持血磷的正常水平,从而产生高磷血症。

2 动脉粥样硬化的形成

最早在1862年Rudolf Virchow提出“脂质浸润学说”,认为血液中的脂质浸润动脉壁,导致细胞增殖形成病变。Ross^[12]随后曾依次提出了“损伤反应假”“炎症-增生反应”等形成动脉粥样硬化的假说,认为多种因素刺激动脉壁脂质聚集后产生炎症反应,造成内皮细胞损伤,内皮细胞释放炎症介质、黏附分子等物质,诱导单核细胞与其黏附及进入内皮,单核细胞进入组织后为巨噬细胞,摄取因内皮细胞损伤进入内皮下的脂质形成泡沫细胞;血管平滑肌受到局部斑块的生长因子的影响,由中层向内膜方向趋附的同时开始增生,其使血管壁增厚及纤维化。还有“氧化应激学说”^[13],认为氧化应激有直接损伤血管壁,刺激局部炎症及增生,多方面参与动脉粥样硬化的发生发展。近年有人提出免疫机制也参与动脉粥样硬化的形成^[14]。

3 高磷血症和动脉粥样硬化关系

CKD病人导致动脉粥样硬化性疾病,除了高血脂、高血压、高血糖等传统危险因素外,发现了钙磷代谢紊乱、氧化应激、微炎症等新型危险因素。大量研究发现高磷血症与动脉粥样硬化性疾病的发生密切相关^[15-17]。有研究表明,在ApoE敲除小鼠中,高膳食磷酸盐摄入可加速动脉粥样硬化的形成,而与钙化无关^[18]。因颈动脉超声发现其内膜变厚及斑块形成是动脉粥样硬化的明显特征,并可反映全身动脉粥样硬化的情况^[19]。有研究提示,对比维持性血

液透析病人口服降磷药物24月前后,发现血磷降低的同时,病人的血磷水平与病人颈动脉内膜中层厚度及斑块形成呈正相关^[16]。甚至另外项研究发现低磷血症可能会降低其心血管事件的发生率^[17]。高磷血症导致的动脉粥样硬化性疾病严重地影响着终末期肾脏病病人的生存率,但其分子机制尚不清楚。在一些基础研究中,提出高磷血症导致内皮细胞障碍、胆固醇代谢障碍及机体微炎症的假设。

3.1 高磷血症导致内皮细胞功能障碍 内皮细胞是血管的组成部分及与血液进行物质交换的生物屏障,其可释放一氧化氮、前列环素、内皮素-1等血管活性物质。当血管内皮损伤时,血管活性物质的合成及释放发生紊乱,内皮依赖性血管收缩和舒张功能失衡。因内皮细胞形态及功能改变,导致血液中的以胆固醇为主的脂质及单核细胞等沉积于内皮下,进一步形成泡沫细胞^[20],在动脉粥样硬化的发生发展中起着重要作用。有研究显示^[6],体外,在慢性肾脏病终末期中可见的磷酸盐浓度下培养的内皮细胞,出现了活性氧(ROS)生成增加、一氧化氮合成受损和凋亡。据报道,通过增加磷酸盐浓度激活内皮细胞蛋白激酶C可导致一氧化氮合成酶的磷酸化和失活。然而,磷酸负荷引起蛋白激酶C活化的机制尚不清楚。据报道,高磷可诱导还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶活性增加,促进产生大量ROS^[6],这也可能是蛋白激酶C激活的结果。内皮细胞内ROS生成的增加也可能参与了细胞凋亡和一氧化氮信号的抑制。高磷酸盐也可以在平滑肌细胞中通过改变其线粒体势能而诱导ROS的产生增加,造成其损伤。另外,高磷酸盐对氧化磷酸化和细胞能量代谢的直接作用也可能导致氧化应激和内皮细胞损伤^[21]。目前高磷引起氧化应激反应的机制有待进一步研究。体外研究发现,磷酸盐升高对内皮细胞的毒性作用与尿毒症动物模型显示的高磷血症诱导的内皮细胞功能障碍一致。由于内皮功能障碍是动脉粥样硬化的前兆,这些发现可以解释磷酸盐和动脉粥样硬化心脑血管疾病之间的联系。

3.2 高磷血症影响胆固醇代谢 在正常生理状态下,胆固醇负反馈调节系统主要通过INSIG-SCAP-SREBPs通路的相互作用来实现细胞内胆固醇代谢平衡。其中最关键一步是SREBP裂解激活蛋白(srebp cleavage activating protein, SCAP)从内质网转位至高尔基体,SCAP是细胞内胆固醇稳态调节机制中的关键酶。有基础研究显示^[7],高磷可诱导胆固醇敏感器即SCAP功能失调,从而促进血管平滑

肌细胞(smooth muscle cell, VSMCs)泡沫化。其研究在不同浓度磷的干预下, VSMCs内SCAP蛋白的表达呈磷浓度依赖性上调,且在体外的高磷刺激动脉组织中 also 得到相同结果^[22],这提示着高磷导致的VSMCs内胆固醇蓄积可能与SCAP介导的胆固醇稳态负反馈调节失常密切相关。该研究还显示,特异性抑制SCAP由内质网向高尔基转位化合物后,高磷引起的细胞内脂质大量蓄积被明显削弱。

3.3 高磷血症参与微炎症 有相关研究表明,高水平钙磷乘积与高C反应蛋白(CRP)浓度相关,其水平控制后CRP的水平降低^[8]。高磷可诱导维持性血液透析病人核因子- γ B(NF-B)信号通路活化,促进炎症因子白细胞介素-6(IL-6)的增加,IL-6、CRP是反应微炎症的相关指标,表明高磷与微炎症反应可能存在相关^[23]。高磷血症是可能为维持性血液透析病人微炎症的危险因素。

4 结论

总之,随着全球慢性肾脏病患病率明显的上升^[24],且在慢性肾脏病终末期患中,磷代谢紊乱的所占比例较大。有相关研究提示高磷血症可能为动脉粥样硬化的危险因素,而动脉粥样硬化性心脑血管疾病是慢性肾脏病终末期病人的首要死因,所以了解慢性肾脏病患者高磷血症与动脉粥样硬化间的相关性及其机制发生过程,不仅对我们临床工作的诊断及治疗有一定的帮助,对于降低的心脑血管疾病的死亡率,也具有深远意义。

参考文献

- [1] GBD 2013 MORTALITY AND CAUSES OF DEATH COLLABORATORS. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. *Lancet*, 2015, 385(9963): 117-171.
- [2] CORESH J. Update on the Burden of CKD [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(4): 1020-1022.
- [3] NITTA K, OGAWA T. Aortic arch calcification and clinical outcome in patients with end-stage renal disease [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2011, 223(2): 79-84.
- [4] GO AS, CHERTOW GM, FAN D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(13): 1296-1305.
- [5] ELLAM TJ, CHICO TJ. Phosphate: the new cholesterol? The role of the phosphate axis in non-uremic vascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 220(2): 310-318.
- [6] SHUTO E, TAKETANI Y, TANAKA R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(7): 1504-1512.
- [7] 刘巧. 高磷血症致胆固醇敏感器SCAP功能失调促进动脉粥样硬化的分子机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [8] MOVILLI E, FELICIANI A, CAMERINI C, et al. A high calcium-phosphate product is associated with high C-reactive protein concentrations in hemodialysis patients [J]. *Nephron Clin Pract*, 2005, 101(4): e161-167.
- [9] CANNATA-ANDIA JB, MARTIN KJ. The challenge of controlling phosphorus in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(4): 541-547.
- [10] RODRIGUEZ M, FEISENFELD AJ. PTH, FGF-23 and early CKD [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(11): 3391-3393.
- [11] KESTENBAUM B, SAMPSON JN, RUDSER KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(2): 520-528.
- [12] ROSS R. Atherosclerosis—an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [13] HIGASHI Y, NOMA K, YOSHIZUMI M, et al. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases [J]. *Circ J*, 2009, 73(3): 411-418.
- [14] LIBBY P, RIDKER PM, HANSSON GK, et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2129-2138.
- [15] 曾婷婷, 欧阳南, 何泉, 等. 中国西南地区慢性肾脏病人群高磷血症与动脉粥样硬化危险性的相关性分析 [J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(9): 776-780.
- [16] 郭碧波, 张黎明, 唐琦, 等. 维持性血液透析患者血磷达标状况与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国血液净化*, 2015, 14(8): 469-473.
- [17] MCGOVERN AP, DE LUSIGNAN S, VAN VLYMEN J, 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/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74996. DOI: 10.1371/journal.pone.0074996.
- [18] ELLAM T, WILKIE M, CHAMBERLAIN J, et al. Dietary phosphate modulates atherogenesis and insulin resistance in apolipoprotein E knockout mice: brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(9): 1988-1990.
- [19] 梁雄飞, 林燕. 颈动脉超声评价冠状动脉粥样硬化性心脏病合并缺血性脑血管病患者颅内动脉狭窄性病变的预测价值分析 [J]. *安徽医药*, 2018, 22(4): 621-624.
- [20] MENGHINI R, CASAGRANDE V, CARDELLINI M, et al. FoxO1 regulates asymmetric dimethylarginine via downregulation of dimethylaminohydrolase 1 in human endothelial cells and subjects with atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 230-235.
- [21] KURO-O M. A potential link between phosphate and aging--lessons from Klotho-deficient mice [J]. *Mech Ageing Dev*, 2010, 131(4): 270-275.
- [22] 伍莎莎. 从SCAP功能失调探讨慢性肾脏病患者主要心血管疾病的病因与分子机制 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [23] 陈艳红, 陈星, 成梅初, 等. 高磷对维持性血液透析患者微炎症反应和氧化应激的影响及机制 [J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(3): 386-390.
- [24] 许洪涛, 郭正勇, 张慧泽, 等. 慢性肾脏病患病及进展危险因素分析 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(5): 866-869.

(收稿日期: 2020-01-01, 修回日期: 2020-02-05)