

·综述·

DOI:10.16605/j.cnki.1007-7847.2020.01.010

# 脂肪因子在慢性肾脏病血管钙化中的作用

刘世贞, 刘璠娜\*

(暨南大学附属第一医院 肾脏内科, 中国广东 广州 510630)

**摘要:** 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种全球性的经济成本高的健康负担。慢性肾脏病首要的死亡并发症是心血管疾病(cardiovascular disease, CVD), 而血管钙化是引起慢性肾脏病患者发生心血管疾病的主要原因。当体内的促钙化因子与抑钙化因子失衡时, 会激活血管内皮细胞一系列反应, 从而促进血管钙化。最近研究发现在慢性肾脏病血管钙化的发生、发展过程中, 脂肪因子扮演着重要角色。本文对各种脂肪因子在慢性肾脏病血管钙化中的作用进行详细的阐述, 希望可以为慢性肾脏病血管钙化的防治提供新思路。

**关键词:** 慢性肾脏病(CKD); 炎症因子; 血管钙化; 脂肪因子

中图分类号: Q591, R543.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2020)01-0068-07

## The Role of Adipokines in Vascular Calcification of Chronic Kidney Disease

LIU Shi-zhen, LIU Fan-na\*

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China)

**Abstract:** Chronic kidney disease (CKD) is a global health burden with high economic costs. Cardiovascular disease (CVD) is the most common cause of death in CKD patients, and vascular calcification plays an extremely important role in CKD patients with CVD. When the imbalance between factors that promote calcification and restrain calcification occurs in the body, a series of vascular endothelial cell reactions will be activated to promote vascular calcification. Recently, it has been found that adipokines play important roles in the occurrence and development of vascular calcification in CKD patients. Herein, the effects of various adipokines on vascular calcification in CKD are described, with the hope of providing new ideas for prevention and treatment of vascular calcification in CKD.

**Key words:** chronic kidney disease (CKD); inflammatory factor; vascular calcification; adipokine

(Life Science Research, 2020, 24(1): 068~074)

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是一种发病率和经济成本均较高的全球性健康负担, 与高血压、血管钙化、肥胖和肾功能障碍等密切相关, 其全球发病率在 11%~13%<sup>[1]</sup>。美国 2018 年的肾脏病数据 (<https://www.usrds.org/2018/view/Default.aspx>)显示: 在 2001 年至 2016 年期间, 虽然透析患者的死亡率下降了 28%; 但 66 岁以上的 CKD 患者有 64.5% 存在心血管疾病(cardiovascular disease, CVD), 而合并 CVD 的 CKD 患者入院率比不

合并 CVD 的高, 因 CVD 死亡的患者更是达到了约 39%。相关研究报道, 血管钙化是 CKD 患者心血管事件发生的预测因素之一<sup>[2-3]</sup>。众多研究表明, 脂肪因子(adipokine/adipocytokine)在 CKD 患者血管钙化的形成和进展中起着重要作用<sup>[3-6]</sup>。脂肪因子在人体中不仅影响着血管钙化的进展, 而且在机体代谢、免疫反应及炎症反应等方面发挥着重要的生物学作用<sup>[6]</sup>。脂肪组织有两种类型, 分别为白色脂肪组织和棕色脂肪组织<sup>[7]</sup>。近年来相关研究

收稿日期: 2019-07-09; 修回日期: 2019-09-15

作者简介: 刘世贞(1993—), 男, 广东信宜人, 硕士研究生, 主要从事肾脏病研究, E-mail: 1107309479@qq.com; \* 通信作者: 刘璠娜(1978—), 女, 广东广州人, 博士, 副主任医师, 硕士生导师, 主要从事肾脏病研究, E-mail: 13560421216@126.com。

发现脂肪组织不仅是能量储存器官,而且是多潜能分泌器官的重要组成部分,可以合成和分泌多种多样的生物活性因子——脂肪因子<sup>[7]</sup>。1994年,人们发现了第一个由白色脂肪组织分泌的脂肪因子——瘦素(leptin)<sup>[8]</sup>,随后越来越多具有不同生物学作用的脂肪因子被研究人员发现。根据脂肪因子在慢性肾脏病血管钙化中的作用,可以将其分为两类:一类为促进血管钙化的脂肪因子,另一类为抑制血管钙化的脂肪因子。本文主要阐述部分促血管钙化和抑血管钙化的脂肪因子在慢性肾脏病血管钙化中的作用及机制。

## 1 血管钙化简介

慢性肾脏病相关性心血管疾病的主要病理表现为血管钙化<sup>[2]</sup>,分为两种类型:1) 内膜钙化。好发于大血管和冠状动脉内膜,病理表现为动脉病变从内膜开始,内皮损伤后随着脂质的不断沉积和结缔组织的大量增生,动脉壁增厚变硬、血管腔狭窄,引起该动脉供应的组织缺血或坏死。该现象是动脉粥样硬化的后果和标志,多见于老年人、高血压患者、高血脂患者和吸烟者;2) 中膜钙化。好发于大、中动脉的平滑肌肌层,病理表现为动脉中层的内弹力层钙盐沉积,导致血管僵硬、顺应性降低。该现象多见于 CKD 患者<sup>[9]</sup>。

## 2 促进血管钙化的相关脂肪因子

### 2.1 瘦素(leptin)

第一个被发现的由白色脂肪组织分泌的脂肪因子是 *ob* 基因编码的瘦素<sup>[8]</sup>,主要在皮下脂肪、胃黏膜、胎盘、骨髓、乳腺上皮等组织中表达<sup>[10]</sup>。研究表明,心血管疾病的发生可能与瘦素激活钙化血管细胞(calcifying vascular cell, CVC)上的瘦素受体并发挥钙化调节作用有关<sup>[11]</sup>。在载脂蛋白 E 基因缺陷的小鼠实验中,瘦素在动脉粥样硬化斑块的形成中具有促进作用。随着瘦素水平的升高,斑块中碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和成骨样分化标志物如骨钙素(osteocalcin, OC)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)等的表达也会上升,从而促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)向成骨样表型转化<sup>[12]</sup>。相关研究报道,瘦素可以通过 OB-Rb/ERK1/2/RANKL-BMP4 和 OB-Rb/PI3K/Akt/RANKL-BMP4 途径促进 VSMC 的成骨样分化<sup>[13]</sup>。在一项 5 820 名 CKD 患者的大型临床研究中人们发现高血清瘦素水平是慢性肾脏病

进展程度的预测因子<sup>[14]</sup>。瘦素水平随着 CKD 的进展而增加后,可直接刺激骨细胞中成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)的合成,而 FGF23 通过引起血管内皮功能不良导致动脉粥样硬化;该研究已经证实高水平 FGF23 是 CKD 患者死亡的独立危险因素<sup>[15]</sup>。研究表明,CKD 进展期中的高瘦素血症主要通过降低高密度脂蛋白和增加低密度脂蛋白的合成来促进心血管疾病的发生<sup>[16]</sup>。此外,高水平的瘦素和胆固醇可通过上调活性氧(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)代谢物导致血管功能障碍<sup>[17]</sup>。相关实验研究发现,在 *ob* 小鼠饲养时加入瘦素可促进巨噬细胞浸润肾脏组织<sup>[18]</sup>。因此,瘦素主要通过激活机体非特异性和特异性免疫系统来介导炎症反应,导致促炎因子的增加,引起血管内皮细胞损伤,最终促进慢性肾脏病血管钙化的发生。或许我们可以以瘦素为切入点,通过下调瘦素水平和阻断其下游信号通路来干预血管钙化的发生。

### 2.2 内脂素(visfatin)

内脂素在内脏脂肪组织中高表达并被称为烟酰胺磷酸核糖转移酶,其通过参与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸合成来影响能量代谢和诱导产生抗炎、促炎细胞因子<sup>[19]</sup>。研究发现内脂素在内皮损伤时明显升高,可以作为内皮损伤的预测因子;其在 CKD 患者中显著升高,并与肾功能和可溶性血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)相关<sup>[20]</sup>。现有研究显示健康人群的血清内脂素水平较 CKD 患者低,且与肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)水平呈负相关<sup>[21]</sup>;临床实验研究亦表明血清内脂素水平的升高与慢性肾脏病的程度呈正相关<sup>[22]</sup>。上述研究证明内脂素与 CKD 密切相关,但其又是如何引起 CKD 患者血管钙化的呢?研究发现,CKD 患者中循环内脂素水平的升高不仅会导致内皮细胞功能障碍,而且还可以引起胰岛素抵抗、炎症氧化应激、系膜细胞纤维化及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活,从而引起肾脏、血管的损伤<sup>[22-24]</sup>。另外,内脂素可通过引起血管内皮细胞一系列炎症反应来导致内皮细胞损伤,同时其还可以通过激活依赖 ROS 的核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)的活性来提高 VCAM-1 的表达,以促进炎症反应,从而加速血管钙化的发生<sup>[25-26]</sup>。综上所述,内脂素在 CKD 患者血管钙化进程中扮演着重要角色。

### 2.3 抵抗素(resistin)

抵抗素作为一种脂肪因子,在啮齿类动物脂肪组织中大量表达<sup>[27]</sup>。相关研究发现,抵抗素与内皮细胞损伤、炎症和胰岛素抵抗有关,机体中的抵抗素主要来源于内脏脂肪组织驻留的巨噬细胞<sup>[28]</sup>。抵抗素在人体中的主要作用是通过促进炎症反应引起心血管疾病和糖尿病<sup>[29]</sup>。其既可通过诱导单核细胞趋化蛋白 1、细胞间黏附分子 1 和 VCAM-1 的表达来引起血管钙化,也可通过提高内皮素 1 (endothelin 1, ET-1) 的表达引发血管内皮功能障碍<sup>[17, 30]</sup>。分子实验表明,在 CKD 患者中抵抗素可以通过 NF- $\kappa$ B 途径增加包括白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6) 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 在内的炎症因子的表达,从而导致动脉粥样硬化<sup>[17, 31]</sup>;同时,其亦可通过抑制胞外信号调节激酶 2 (extracellular signal-regulated kinase 2, ERK2) 的磷酸化、消除 CXC 趋化因子配体 8 (CXC chemokine ligand 8, CXCL8) 诱导的中性粒细胞迁移和肌动蛋白聚合来钝化中性粒细胞斑块浸润,从而促进血管钙化<sup>[32]</sup>。临床研究发现,CKD 患者血清抵抗素水平也较正常人明显升高,并且与 GFR 和机体炎症状态密切相关<sup>[33-34]</sup>。Marouga 等<sup>[35]</sup>报道抵抗素水平升高与 GFR 下降呈负相关。已有研究证实,CKD 患者磷水平升高会导致 FGF23 升高,从而提高抵抗素水平,最终促进血管钙化。血清抵抗素在终末期肾病患者中促进血管钙化的主要作用机制是激活炎症因子,使机体处于炎症状态,从而促进血管钙化的进展<sup>[36-37]</sup>。综上可知,抵抗素主要通过激活炎症信号通路引起血管钙化,倘若干预 CKD 患者中的炎症状态,或许可减轻抵抗素引起的血管钙化。

### 2.4 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

TNF- $\alpha$  通常被认为主要是由免疫细胞产生的一种免疫调节因子和致炎因子,介导多种疾病的慢性和急性炎症。当机体处于应激状态(如感染、创伤、肿瘤等)的时候, TNF- $\alpha$  水平会升高。研究发现内源性 TNF- $\alpha$  的主要来源是脂肪组织<sup>[38]</sup>。体外实验显示, TNF- $\alpha$  可直接促进 VSMC 钙化。CKD 患者中血清钙磷失调,血清无机磷水平升高,而 TNF- $\alpha$  可与无机磷协同作用,进一步激活下游经典血管钙化通路,并上调促钙化因子如骨形成蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、肌节同源盒基因 2 及核心结合因子 1 mRNA 的表达,从而加速血管钙化的发生<sup>[39]</sup>。此外, TNF- $\alpha$  可

通过 NF- $\kappa$ B 依赖的 miR-155-5p 下调环磷鸟苷依赖性蛋白激酶 1 的水平,同时损害 NO/cGMP 介导的 VSMC 收缩与舒张的维持,从而引起 VSMC 的表型和功能改变<sup>[40]</sup>。已有研究显示,CKD 患者的机体处于炎症状态,而 TNF- $\alpha$  水平与肾功能呈负相关<sup>[41]</sup>。TNF- $\alpha$  在 CKD 患者中的表达明显升高<sup>[42]</sup>,同时作为炎症反应 NF- $\kappa$ B 的下游细胞因子, TNF- $\alpha$  对血管钙化有正反馈调节作用,从而促进血管中层和软组织的钙化。以上结果表明, TNF- $\alpha$  参与 CKD 患者血管钙化的病理生理过程。

### 2.5 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白质(A-FABP)

脂肪酸结合蛋白质(fatty acid binding protein, FABP)是由白色脂肪组织合成的多见于哺乳动物的小肠、肝脏、脂肪等组织的一种脂肪因子,主要影响机体代谢、炎症反应、免疫应激和泡沫细胞形成。A-FABP 在炎症反应中有着重要的调控作用,其促炎症反应表现为提高 I $\kappa$ B 激酶(I $\kappa$ B kinase, IKK) 和 NF- $\kappa$ B 的活性<sup>[43]</sup>,激活下游的炎症反应。A-FABP 通过一系列炎症反应促进巨噬细胞氧化型低密度脂蛋白的摄取和过氧化物酶体增殖物激活受体的激活,并上调脂肪细胞结合蛋白基因的表达,从而促进 VSMC 的成骨分化,加速动脉粥样硬化的发生<sup>[44-45]</sup>。研究表明 CKD 患者血清 A-FABP 水平均较正常对照组高且与 GFR 估测值呈负相关<sup>[46-47]</sup>。血清 A-FABP 主要通过促进脂肪细胞中游离脂肪酸的胞外转运和一系列炎症反应来诱导血管钙化的形成。随着血清 A-FABP 水平的升高,CKD 患者的脂质代谢失衡和动脉粥样硬化会越来越严重<sup>[48]</sup>。因此在临床工作中,我们可以通过监测血清 A-FABP 水平来预测 CKD 患者动脉粥样硬化的程度,从而为临床医生在早期干预 CKD 患者的 CVD 提供机会。同时,以血清 A-FABP 为切入点进一步研究 CKD 患者的 CVD 机制,或许可以通过阻断血清 A-FABP 上下游信号通路来延缓血管钙化的发生。

## 3 抑制血管钙化的相关脂肪因子

### 3.1 脂联素(adiponectin)

脂联素是一种来自脂肪组织的 30 kD 蛋白质,主要具有抗动脉粥样硬化和抗炎反应等多种生物学作用。研究发现,脂联素不仅可以解除 CKD 患者中血清无机磷和炎症因子水平的升高对腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化的抑制作用,还可以从转录水平上调生长停滞特异性基因 6 (growth

*arrest-specific gene 6, Gas6*)的启动子活性,从而增加生长停滞蛋白的表达以及下游 PI3K/Akt 通路的磷酸化水平,实现其对主动脉血管平滑肌细胞(human aortic vascular smooth muscle cells, HASMCs)凋亡与钙化的抑制作用<sup>[49]</sup>。同时,脂联素可以通过抑制 VSMC 向成骨样细胞表型分化来抑制血管钙化,相关机制可能与其抑制细胞外基质矿化结节的形成和骨细胞转录因子 Runx2 (runt-related transcription factor 2)的表达有关<sup>[50]</sup>。已有研究报道,脂联素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和促进抗炎细胞因子(如 IL-10)来抑制随后的促炎反应,同时还可以降低炎症刺激引起的肾内皮细胞中黏附分子的表达,从而起到保护血管的作用<sup>[51]</sup>。当机体处于低水平或缺乏足够的脂联素状态时,会出现 IL-6 和超敏 C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平的升高,从而引发肾病和动脉粥样硬化<sup>[51-52]</sup>。研究还发现,在 CKD 患者中随着 GFR 估测值的下降,脂联素的水平也会逐渐下降,但心脑血管事件发生率不断增高;CKD 3~5 期患者新发心脑血管事件的比例与脂联素水平呈负相关,以上信息提示脂联素在 CKD 患者并发心脑血管事件中具有预测作用<sup>[53]</sup>。肾功能受损时,血脂联素水平升高可能是对内环境紊乱的一种负反馈调节作用,同时也是对心血管的一种保护反应<sup>[51]</sup>。CKD 患者往往出现钙磷代谢失衡,且机体处于炎症应激状态,而脂联素可以减轻高血磷和炎症反应的促血管钙化作用。基于上述分析推测,脂联素可能成为 CKD 患者并发心脑血管病的预测因子,并可能成为防治 CKD 患者血管钙化的关键靶点。

### 3.2 网膜素(omentin)

网膜素是一种主要由内脏脂肪组织合成的脂肪因子,与糖尿病的发生密切相关,其包括两种主要类型:1型和2型。网膜素-1 主要在内脏脂肪组织合成和分泌;然而,网膜素-2 在肠道中大量表达。Xie 等<sup>[54]</sup>研究发现网膜素-1 可通过 PI3K/Akt 依赖途径抑制 NF- $\kappa$ B 受体活化因子配体的表达,从而抑制血管钙化。此外,网膜素-1 还可通过抑制 ERK/NF- $\kappa$ B 途径,下调经 TNF- $\alpha$  激活的巨噬细胞中促炎因子的产生,从而抑制内皮细胞的炎症反应和凋亡,并抑制 VSMC 的增殖,减少 VSMC 的成骨样分化,最终起到抗动脉粥样硬化的作用<sup>[55-57]</sup>。临床研究显示,糖尿病 CKD 患者的网膜素水平较非糖尿病患者的水平低<sup>[58]</sup>。在血液

透析(hemodialysis, HD)患者中,亚临床动脉粥样硬化组网膜素-1 水平较对照组明显降低,同时在亚临床动脉粥样硬化的 HD 患者中网膜素-1 水平与 CVD 的发生呈负相关。因此,网膜素-1 被认为是亚临床动脉粥样硬化的 HD 患者发生 CVD 的预测因子<sup>[59]</sup>。网膜素作为一种良好的脂肪因子,不但能改善胰岛素抵抗、内皮功能障碍、动脉粥样硬化等多种疾病患者的生存率<sup>[60]</sup>,而且还在抑制炎症反应方面具有确切的效果。网膜素能抑制 CKD 患者的炎症状态,从而减缓血管钙化的进展。因此,网膜素在慢性肾脏病血管钙化的防治中具有重大的意义。

### 3.3 Apelin

Apelin 是在白色脂肪组织中产生的脂肪因子,表达于各种器官如心脏和肾脏等。它是一种由 77 个氨基酸前体组成的 36 肽氨基酸,经过各种修饰后,形成具有不同功能的种类。其特异性受体是 G 蛋白偶联受体——血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白(putative receptor protein related to the angiotensin II type 1 receptor, APJ)。Apelin 能降低心血管疾病、代谢综合征和胰岛素抵抗等疾病的发生率。分子水平研究发现,apelin 还可能通过 APJ/ERK1/2 和 APJ/PI3K/Akt 信号通路下调炎症因子,抑制 VSMC 的成骨转化,从而延缓血管钙化的进程<sup>[61]</sup>。此外,apelin 可通过下调钠依赖性磷酸钠共转运体来调节 CKD 患者的血钙磷平衡,从而抑制 VSMC 的成骨样分化<sup>[62]</sup>。研究报道,合并冠状动脉疾病的 HD 患者血清 apelin 水平较不伴有冠状动脉疾病的 HD 患者显著降低<sup>[63]</sup>。在伴有冠心病的肾移植 CKD 患者中,血清 apelin 含量显著降低,且血清 apelin 水平与体内一些炎症因子如 hs-CRP 和 IL-6 具有负相关性,因此推测 apelin 参与炎症反应、内皮损伤的发生发展<sup>[51, 64]</sup>。在 HD 患者中,apelin-13 水平随 GFR 下降而降低,同时人们还发现 apelin 通过抑制 NO 合成酶的活性和 NO 产生来减轻炎症,从而起到保护血管的作用<sup>[51, 65]</sup>。以上研究表明 apelin 在肾脏疾病中具有多种积极作用,特别是在 CKD 患者防治 CVD 方面发挥着积极作用,有可能为寻找治疗 CVD 的新靶点提供新思路。

## 4 展望

CKD 已成为快速发展的疾病之一,伴有许多相互关联的合并症,而 CVD 是 CKD 患者的主要

死因。脂肪因子具有多种生物学作用,其中促钙化和抑钙化因子的水平影响着心血管疾病的发生。目前,脂肪因子在心血管系统方面的研究较多,但在CKD血管钙化中的作用研究较少。尽管现阶段人们对CKD中血管钙化的各种机制研究不断深入,但仍未能找出有效的治疗靶点。深入探讨脂肪因子在CKD患者血管钙化中的具体机制,可以更好地发挥以脂肪因子为靶点的药理学作用,或许可以为CKD血管钙化的防治开拓新的前景。

### 参考文献(References):

- [1] HILL N R, FATOBA S T, OKE J L, *et al.* Global prevalence of chronic kidney disease a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2016, 11: e0158765.
- [2] LIABEUF S, OKAZAKI H, DESJARDINS L, *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario?[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2014, 29(7): 1275–1284.
- [3] KIRSCH A H, KIRSCH A, ARTINGER K, *et al.* Heterogeneous susceptibility for uraemic media calcification and concomitant inflammation within the arterial tree[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2015, 30(12): 1995–2005.
- [4] GUZIK T J, SKIBA D S, TOUYZ R M, *et al.* The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue[J]. Cardiovascular Research, 2017, 113(9): 1009–1023.
- [5] IZADI V, AZADBAKHT L. Specific dietary patterns and concentrations of adiponectin[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2015, 20(2): 178–184.
- [6] MAURY E, BRICHARD S M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome[J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2010, 314(1): 1–16.
- [7] TILG H, MOSCHEN A R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity[J]. Nature Reviews Immunology, 2006, 6: 772–783.
- [8] ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, *et al.* Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue[J]. Nature, 1994, 372(6505): 425–432.
- [9] FRAUSCHER B, KIRSCH A H, SCHABHUTTL C, *et al.* Autophagy protects from uremic vascular media calcification[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1866.
- [10] BRIFFA J F, MCAINCH A J, PORONNIK P, *et al.* Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease[J]. American Journal of Physiology – Renal Physiology, 2013, 305(12): F1629–F1636.
- [11] PARHAMI F, TINTUT Y, BALLARD A, *et al.* Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin[J]. Circulation Research, 2001, 88(9): 954–960.
- [12] ZEADIN M, BUTCHER M, WERSTUCK G, *et al.* Effect of leptin on vascular calcification in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2009, 29: 2069–2075.
- [13] LIU G Y, LIANG Q H, CUI R R, *et al.* Leptin promotes the osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells from female mice by increasing RANKL expression[J]. Endocrinology, 2014, 155(2): 558–567.
- [14] LIM C C, TEO B W, TAI E S, *et al.* Elevated serum leptin, adiponectin and leptin to adiponectin ratio is associated with chronic kidney disease in Asian adults[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0122009.
- [15] MIRZA M A, ALSIÖ J, HAMMARSTEDT A, *et al.* Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2011, 31(1): 219–227.
- [16] NOOR S, ALAM F, FATIMA S S, *et al.* Role of leptin and dyslipidemia in chronic kidney disease[J]. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 2018, 31(3): 893–897.
- [17] ZELECHOWSKA P, KOZLOWSKA E, PASTWINSKA J, *et al.* Adipocytokine involvement in innate immune mechanisms[J]. Journal of Interferon and Cytokine Research, 2018, 38(2), DOI: 10.1089/jir.2018.0102.
- [18] TANAKA M, SUGANAMI T, SUGITA S, *et al.* Role of central leptin signaling in renal macrophage infiltration[J]. Endocrine Journal, 2010, 57(1): 61–72.
- [19] MOSCHEN A R, KASER A, ENRICH B, *et al.* Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. The Journal of Immunology, 2007, 178(3): 1748–1758.
- [20] RÜSTER C, WOLF G. Adipokines promote chronic kidney disease[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2013, 28(Suppl. 4): iv8–14.
- [21] AXELSSON J, WITASP A, CARRERO J J, *et al.* Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2007, 49(2): 237–244.
- [22] HSU C Y, HUANG P H, CHEN T H, *et al.* Increased circulating visfatin is associated with progression of kidney disease in non-diabetic hypertensive patients[J]. American Journal of Hypertension, 2015, 29(4): 528–536.
- [23] YILMAZ M I, SAGLAM M, CARRERO J J, *et al.* Serum visfatin concentration and endothelial dysfunction in chronic kidney disease[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2008, 23(3): 959–965.
- [24] ROMACHO T, SÁNCHEZ-FERRER C F, PEIRÓ C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact[J]. Mediators of Inflammation, 2013, 2013: 946427.
- [25] JAGANATHAN R, RAVINDRAN R, DHANASEKARAN S. Emerging role of adipocytokines in type 2 diabetes as mediators of insulin resistance and cardiovascular disease[J]. Canadian Journal of Diabetes, 2018, 42(4): 446–456.e1.

- [26] SUN L N, CHEN S C, GAO H N, *et al.* Visfatin induces the apoptosis of endothelial progenitor cells via the induction of pro-inflammatory mediators through the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2017, 40(3): 637-646.
- [27] STEPPAN C M, BAILEY S T, BHAT S, *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 307-312.
- [28] PATEL L, BUCKELS A C, KINGHORN I J, *et al.* Resistin is highly expressed in human macrophages and is directly regulated by PPAR-activators[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003, 300(2): 472-476.
- [29] 黄德绪, 黄盛玲, 吴琼, 等. 脂肪因子促进慢性肾脏病进展[J]. 中华肾脏病杂志(HUANG De-xu, HUANG Sheng-ling, WU Qiong, *et al.* Adipokine promotes the process of chronic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology*), 2016, 32(4): 310-313.
- [30] JUNG H S, PARK K H, CHO Y M, *et al.* Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis[J]. *Cardiovascular Research*, 2006, 69(1): 76-85.
- [31] THERRIEN F J, AGHARAZI M, LEBEL M, *et al.* Neutralization of tumor necrosis factor- $\alpha$  reduces renal fibrosis and hypertension in rats with renal failure[J]. *American Journal of Nephrology*, 2012, 36(2): 151-161.
- [32] LIBERALE L, BERTOLOTTO M, CARBONE F, *et al.* Resistin exerts a beneficial role in atherosclerotic plaque inflammation by inhibiting neutrophil migration[J]. *International Journal of Cardiology*, 2018, 272: 13-19.
- [33] DIMITRIADIS K, TSIOUFIS C, SELINMA M, *et al.* Independent association of circulating resistin with glomerular filtration rate in the early stages of essential hypertension[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2009, 23(10): 668-673.
- [34] MAROUGA A, DALAMAGA M, KASTANIA A N, *et al.* Circulating resistin is a significant predictor of mortality independently from cardiovascular comorbidities in elderly, non-diabetic subjects with chronic kidney disease[J]. *Biomarkers*, 2016, 21(1): 73-79.
- [35] MAROUGA A, DALAMAGA M, KASTANIA A N, *et al.* Correlates of serum resistin in elderly, non-diabetic patients with chronic kidney disease[J]. *Clinical Laboratory*, 2013, 59(9-10): 1121-1128.
- [36] NAKASHIMA A, YOKOYAMA K, KAWANAMI D, *et al.* Association between resistin and fibroblast growth factor 23 in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8: 13999.
- [37] ZHANG H, LI X, KAN Y, *et al.* Analysis of the correlation between serum resistin and the variability of erythropoietin responsiveness in patients with chronic kidney disease[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2015, 10(5): 1925-1930.
- [38] WAKI H, TONTONOZ P. Endocrine functions of adipose tissue[J]. *Annual Review of Pathology*, 2007, 2: 31-56.
- [39] VILLA-BELOSTA R, LEVI M, SORRIBAS V. Vascular smooth muscle cell calcification and SLC20 inorganic phosphate transporters: effects of PDGF, TNF- $\alpha$ , and Pi[J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2009, 458(6): 1151-1161.
- [40] CHOI S, PARK M, KIM J, *et al.* TNF- $\alpha$  elicits phenotypic and functional alterations of vascular smooth muscle cells by miR-155-5p-dependent down-regulation of cGMP-dependent kinase 1[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2018, 293(38): 14812-14822.
- [41] LIU C W, LI H. Correlation of the severity of chronic kidney disease with serum inflammation, osteoporosis and vitamin D deficiency[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2019, 17(1): 368-372.
- [42] 陈艳, 胡泽波, 高民, 等. 炎症反应激活 CXCL16/CXCR6 通路促进终末期肾病动脉粥样硬化[J]. 中华肾脏病杂志(CHEN Yan, HU Ze-bo, GAO Min, *et al.* Contribution of CXCL16/CXCR6 pathway activated by inflammation to atherosclerosis in patients with end-stage renal disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology*), 2016, 32(4): 271-277.
- [43] MAKOWSKI L, BRITTINGHAM K C, REYNOLDS J M, *et al.* The fatty acid-binding protein, aP2, coordinates macrophage cholesterol trafficking and inflammatory activity. Macrophage expression of aP2 impacts peroxisome proliferator-activated receptor gamma and IkappaB kinase activities[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2005, 280(13): 12888-12895.
- [44] 毕海宁, 郭鑫, 李强. 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白与动脉粥样硬化性疾病的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志(BI Hai-ning, GUO Xin, LI Qiang. Research advances in the relationship between adipocyte fatty acid binding proteins and atherosclerotic diseases[J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*), 2017, 34(3): 285-288.
- [45] FU Y C, LUO N L, LOPES-VIRELLA M F, *et al.* The adipocyte lipid binding protein (ALBP/aP2) gene facilitates foam cell formation in human THP-1 macrophages[J]. *Atherosclerosis*, 2002, 165(2): 259-269.
- [46] 吴晶, 袁伟杰, 王玲, 等. 血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白在慢性肾脏病患者中的变化及与动脉粥样硬化的相关性[J]. 中华肾脏病杂志(WU Jing, YUAN Wei-jie, WANG Ling, *et al.* Relationship between serum adipocyte fatty acid binding protein and atherosclerosis in chronic kidney disease[J]. *Chinese Journal of Nephrology*), 2013, 29(12): 883-887.
- [47] MATSUI K, KAMIJO-IKEMORI A, IMAI N, *et al.* Clinical significance of urinary liver-type fatty acid-binding protein as a predictor of ESRD and CVD in patients with CKD[J]. *Clinical & Experimental Nephrology*, 2016, 20(2): 195-203.
- [48] 吴晶, 袁伟杰, 王玲, 等. 血液透析患者血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白水平与动脉粥样硬化相关性的初步探讨[J]. 中国血液净化(WU Jing, YUAN Wei-jie, WANG Ling, *et al.* The relationship between serum adipocyte fatty acid binding protein and atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *Chinese Journal of Blood Purification*), 2014, 13(3): 156-160.
- [49] SON B K, AKISHITA M, LIJIMA K, *et al.* Adiponectin antagonizes stimulatory effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on vascular smooth muscle cell calcification: regulation of growth arrest-specific gene 6-mediated survival pathway by adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(4): 1646-1653.

- [50] LUO X H, ZHAO L L, YUAN L Q, *et al.* Development of arterial calcification in adiponectin-deficient mice: adiponectin regulates arterial calcification[J]. *Journal of Bone & Mineral Research*, 2009, 24(8): 1461–1468.
- [51] VAHDAT S. The complex effects of adipokines in the patients with kidney disease[J]. *Journal of Research in Medical Sciences*, 2018, 23: 60.
- [52] BENZ K, HILGERS K F, DANIEL C, *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: the role of inflammation[J]. *International Journal of Nephrology*, 2018, 2018: 4310379.
- [53] 俞燕, 范亚平, 施岚. 慢性肾脏病非透析患者血、尿脂联素改变及与心脑血管事件的关联[J]. *中华肾脏病杂志* (YU Yan, FAN Ya-ping, SHI Lan. Changes of blood and urine adiponectin in non-dialysis patients with chronic kidney disease and their association with cardiovascular and cerebrovascular events[J]. *Chinese Journal of Nephrology*), 2013, 29(4): 625–627.
- [54] XIE H, XIE P L, WU X P, *et al.* Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression[J]. *Cardiovascular Research*, 2011, 92(2): 296–306.
- [55] RAO S S, HU Y, XIE P L, *et al.* Omentin-1 prevents inflammation-induced osteoporosis by downregulating the pro-inflammatory cytokines[J]. *Bone Research*, 2018, 6: 9.
- [56] FERNANDEZ-TRASANCOS Á, AGRA R M, GARCIA-ACUNA J M, *et al.* Omentin treatment of epicardial fat improves its anti-inflammatory activity and paracrine benefit on smooth muscle cells[J]. *Obesity*, 2017, 25: 1042–1049.
- [57] BISCETTI F, NARDELLA E, BONADIA N, *et al.* Association between plasma omentin-1 levels in type 2 diabetic patients and peripheral artery disease[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2019, 18: 74.
- [58] TEKCE H, TEKCE B K, AKTAS G, *et al.* Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease[J]. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2014, 122(8): 451–456.
- [59] KOCIJANCIC M, CUBRANIC Z, VUJICIC B, *et al.* Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *International Urology and Nephrology*, 2016, 48(7): 1145–1154.
- [60] HAYASHI M, MORIOKA T, HATAMORI M, *et al.* Plasma omentin levels are associated with vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes at elevated cardiovascular risk[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2019, 148: 160–168.
- [61] YUAN Z S, ZHOU Y Z, LIAO X B, *et al.* Apelin attenuates the osteoblastic differentiation of aortic valve interstitial cells via the ERK and PI3-K/Akt pathways[J]. *Amino Acids*, 2015, 47: 2475–2482.
- [62] HAN X, WANG L Y, DIAO Z L, *et al.* Apelin: a novel inhibitor of vascular calcification in chronic kidney disease[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 244: 1–8.
- [63] MALYSZKO J, MALYSZKO J S, KOZMINSKI P, *et al.* Apelin and cardiac function in hemodialyzed patients: possible relations?[J]. *American Journal of Nephrology*, 2006, 26(2): 121–126.
- [64] MALYSZKO J, MALYSZKO J S, PAWLAK K, *et al.* Apelin, a novel adipocytokine, in relation to endothelial function and inflammation in kidney allograft recipients[J]. *Transplantation Proceedings*, 2008, 40(10): 3466–3469.
- [65] DOGAN I, DOGAN T, YETIM M, *et al.* Relation of serum ADMA, apelin-13 and LOX-1 levels with inflammatory and echocardiographic parameters in hemodialysis patients[J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2017, 22(2): 109–117.