

• 论著—临床研究 •
冠心病

不稳定型心绞痛患者血清富含 Gla 蛋白水平与 冠状动脉钙化程度的相关性研究*

闫小菊¹ 李萌¹ 曹静¹ 苏亚坤¹ 李勇¹

[摘要] 目的:探讨不稳定型心绞痛(UA)患者血清富含 Gla 蛋白水平(GRP)与冠状动脉(冠脉)钙化程度的关系,为冠脉钙化的诊断和评估提供依据。方法:选取衡水市人民医院心血管内科诊断的 UA 患者 304 例为研究对象。行冠脉双源 CT 扫描,采用 Agatston 修正法计算冠脉钙化积分(CACS)。根据 CACS,将患者分为无钙化组(CACS=0,78 例)、少量钙化组($1 \leq CACS \leq 10$,48 例)、轻度钙化组($11 \leq CACS \leq 100$,60 例)、中度钙化组($101 \leq CACS \leq 399$,68 例)和重度钙化组($400 \leq CACS$,50 例)。比较各组患者血清 GRP 水平。采用 logistic 回归分析筛选冠脉钙化的影响因素,采用 Spearman 相关性分析探讨血清 GRP 水平与冠脉钙化的相关性,采用 ROC 分析评估 GRP 水平诊断冠脉钙化的价值。结果:总体来看,随着冠脉钙化程度的加重,GRP 水平有逐渐降低趋势(均 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 GRP 水平是冠脉钙化的独立保护因素($OR = 0.156, 95\% CI: 0.113 \sim 0.217, P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示,血清 GRP 水平与冠脉钙化程度呈负相关性($r = -0.858, P < 0.05$)。ROC 分析显示,GRP 预测冠脉钙化的曲线下面积为 0.893($95\% CI: 0.857 \sim 0.928$),截点值为 22.68 ng/mL,灵敏度为 72.6%,特异度为 94.9%。结论:UA 患者血清 GRP 水平与冠脉钙化程度呈负相关性,是冠脉钙化的独立保护因素,且对冠脉钙化有一定的诊断价值。

[关键词] 富含 Gla 蛋白;冠状动脉钙化;不稳定型心绞痛

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.005

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Correlation between the serum Gla rich protein level and the degree of coronary artery calcification in patients with unstable angina

YAN Xiaoju LI Meng CAO Jing SU Yakun LI Yong

(Department of Cardiology, People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei, 053000, China)
Corresponding author: LI Yong, E-mail: qdcaroline@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum Gla-rich protein level (GRP) and the degree of coronary artery calcification in patients with unstable angina (UA), and to provide evidence for the diagnosis and evaluation of coronary artery calcification. **Methods:** A total of 304 patients diagnosed with UA in the Department of Cardiology at Hengshui People's Hospital were selected as subjects. Coronary double-source CT scan was performed, and coronary vascular calcification scores (CACS) were calculated using Agatston correction method. According to CACS, all patients were divided into the non-calcification group ($CACS = 0, n = 78$), small-calcification group ($1 \leq CACS \leq 10, n = 48$), mild-calcification group ($11 \leq CACS \leq 100, n = 60$), moderate-calcification group ($101 \leq CACS \leq 399, n = 68$), and severe-calcification group ($400 \leq CACS, n = 50$). GRP levels in each group were compared. Logistic regression analysis was used to screen the influencing factors of coronary artery calcification, Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between serum GRP levels and coronary artery calcification, ROC analysis was used to evaluate the diagnostic value of GRP levels in coronary artery calcification. **Results:** Generally, the levels of serum GRP decreased gradually with the increase of coronary calcification degree (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that serum GRP level was an independent protective factor for coronary artery calcification ($OR = 0.156, 95\% CI: 0.113 - 0.217, P < 0.05$).

*基金项目:衡水市科学和技术局基金(No:2021014086Z)

¹衡水市人民医院心血管内科(河北衡水,053000)

通信作者:李勇,E-mail:qdcaroline@163.com

引用本文:闫小菊,李萌,曹静,等.不稳定型心绞痛患者血清富含 Gla 蛋白水平与冠状动脉钙化程度的相关性研究[J].
临床心血管病杂志,2024,40(7):531-535. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.07.005.

Spearman correlation analysis showed that serum GRP level was negatively correlated with the degree of coronary artery calcification ($r = -0.858$, $P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve for predicting coronary artery calcification using GRP was 0.893 (95% CI: 0.857–0.928), with a cutoff value of 22.68 ng/mL, sensitivity of 72.6%, and specificity of 94.9%. **Conclusion:** Serum GRP level in UA patients is negatively correlated with the degree of coronary artery calcification. GRP is an independent protective factor for coronary artery calcification and has significant diagnostic value.

Key words Gla rich protein; coronary artery calcification; unstable angina

不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的一种表现形式,介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间,如果心绞痛症状未及时改善将会进展为急性心肌梗死,给患者生命健康造成巨大威胁。冠状动脉(冠脉)粥样硬化会导致斑块破裂或糜烂,进而引发血小板聚集和血栓形成,最终导致心肌缺血。冠脉钙化被认为是冠脉粥样硬化的一种表现形式,与心血管事件的发生相关,对冠心病预后具有较强的预测能力^[1-3]。因此早期识别冠脉钙化患者可有效预防心血管事件的发生。富含 Gla 蛋白(Gla rich protein, GRP)为心血管钙化抑制剂,其与磷酸盐、血管钙化评分、白细胞介素 6(IL-6)呈负相关^[4]。GRP 属于维生素 K 依赖性蛋白,可参与血管钙化、冠脉粥样硬化发生过程,并可介导内皮功能障碍、血管结构损伤,抑制冠脉粥样硬化发展进程^[5-6]。本研究主要探讨血清 GRP 水平与冠脉钙化程度的关系,为冠脉钙化临床诊断与治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2020 年 5 月—2023 年 3 月诊断为 UA 的患者 304 例,均于我院 CT 室行冠脉 CTA 检查,且都具有完整资料。排除既往有心肌梗死病史、急慢性感染性疾病、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、重度骨质疏松患者。UA 诊断根据病史及危险因素、临床症状及心电图表现^[7-8]。所有入选患者签署知情同意书,研究方案经医院伦理委员会批准(No:2021-1-016)

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 详细记录患者的一般情况如性别、年龄、既往病史。

1.2.2 血清学指标测定 所有研究对象于入院次日晨起空腹采集静脉血 6 mL,其中一份(3 mL)用于检测生化指标:总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白 a[Lp(a)]、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血肌酐(CREA)、血清钙(Ca)等;另一份(3 mL)用于检测 GRP 水平,3 000×g 离心 10 min,将血清和血细胞分离,离心后将血清分装于 1.5 mL

的 EP 管中,−80℃ 冰箱冻存。待所有标本完成收集后,于我院中心实验室采用 ELISA 法检测血清 GRP 水平,检测试剂盒由泉州睿信生物科技有限公司提供。

1.2.3 血管钙化程度评价 冠脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACS)计算:所有患者均接受 CT 检查,通过 CACS 辅助诊断软件计算冠脉各分支钙化积分,采用 Agatston 修正法计算最终的血管钙化积分:CACS=0 为无钙化;1≤CACS≤10 为少量钙化;11≤CACS≤100 为轻度钙化;101≤CACS≤399 为中度钙化;400≤CACS 为重度钙化^[9-10]。

1.3 统计学处理

数据分析使用 SPSS 26 软件。所有连续性数据进行正态性检验,符合正态分布的使用 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组数据间的比较应用独立样本均数的 t 检验,多组数据则采用单因素方差分析。分类数据使用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。冠脉钙化程度的影响因素采用有序 logistic 回归分析。两变量之间的相关性分析采用 Pearson 或 Spearman 相关分析。通过受试者工作特征(ROC)曲线和曲线下面积(AUC)分析 GRP 水平诊断冠脉钙化的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同钙化组患者的一般临床资料比较

总体来看,钙化组患者糖尿病和高血压比例较高,血清 TG 和 TC 水平高于无钙化组,GRP 水平低于无钙化组(均 $P < 0.05$);且随着冠脉钙化程度的加重,糖尿病、高血压比例以及 TG 和 TC 水平逐渐升高,GRP 水平有逐渐降低趋势(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 冠脉钙化的影响因素分析

以冠脉钙化程度作为因变量,将高血压、糖尿病、TC、HDL-C、LDL-C、Lp(a)、hs-CRP、CREA 和 GRP 水平作为自变量,行有序 logistic 多因素逐步回归分析。结果表明,高血压、糖尿病、TC、LDL-C、Lp(a)、hs-CRP、CREA 是冠脉钙化的危险因素,血清 HDL-C、GRP 则是冠脉钙化的保护因素。见表 2。

2.3 血清 GRP 水平与其他指标的相关性分析

血清 GRP 水平与冠脉钙化程度相关性较强($r = -0.858, P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 GRP 水平对冠脉钙化的诊断价值

以 78 例无钙化患者为阴性对照,226 例钙化

患者为患病组绘制 ROC 曲线,结果显示,GRP 预测冠脉钙化的 AUC 为 0.893(95%CI:0.857~0.928),截点值为 22.68 ng/mL,灵敏度为 72.6%,特异度为 94.9%。见图 1。

表 1 不同钙化组患者临床资料比较

项目	Table 1 Clinical data					例(%), $\bar{X} \pm S$
	无钙化组(78 例)	少量钙化组(48 例)	轻度钙化组(60 例)	中度钙化组(68 例)	重度钙化组(50 例)	
男性	49(62.82)	32(66.67)	31(51.67)	36(52.94)	40(80.00)	
吸烟	36(46.15)	26(54.17)	22(36.67)	25(36.76)	33(66.00)	
高血压	30(38.46)	24(50.00)	35(58.33)	46(67.65)	30(60.00) ¹⁾	
糖尿病	23(29.49)	30(62.50)	41(68.33)	51(75.00)	42(84.00) ¹⁾	
年龄/岁	61.55±8.87	61.31±9.34	62.35±9.26	62.51±7.67	65.48±7.25	
TG/(mmol/L)	1.34±0.36	1.35±0.48	1.36±0.42	1.40±0.38	1.42±0.40 ¹⁾	
TC/(mmol/L)	3.66±0.78	3.72±0.85	5.23±0.95	5.67±0.82	6.03±0.88 ¹⁾	
HDL-C/(mmol/L)	1.32±0.42	1.18±0.46	1.07±0.45	1.03±0.33	0.92±0.37	
LDL-C/(mmol/L)	2.75±0.89	3.17±0.76	3.37±0.88	3.74±0.96	3.86±0.84	
Lp(a)/(mg/dL)	12.65±2.66	12.81±2.75	12.79±2.68	13.18±2.64	14.44±2.55	
hs-CRP/(mg/L)	3.55±1.26	6.08±3.26	6.03±3.17	6.25±2.66	8.27±3.67	
CREA/(μmol/L)	59.84±2.67	57.98±2.74	58.66±2.82	61.68±2.62	61.97±2.85	
Ca/(mmol/L)	2.32±0.74	2.15±0.85	2.13±0.68	2.25±0.92	2.26±0.72	
GRP/(ng/mL)	23.82±0.77	23.57±0.65	22.07±0.68 ¹⁾²⁾	21.86±0.65 ¹⁾²⁾	18.26±0.68 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	

与无钙化组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与少量钙化组比较,²⁾ $P < 0.05$;与轻度钙化组比较,³⁾ $P < 0.05$;与中度钙化组比较,⁴⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 冠脉钙化的影响因素

Table 2 The influencing factors of coronary artery calcification

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
TC	0.991	0.152	42.348	<0.05	2.694	1.998~3.630
HDL-C	-1.108	0.336	10.867	<0.05	0.330	0.171~0.638
LDL-C	0.399	0.155	6.607	<0.05	1.490	1.099~2.020
hs-CRP	0.193	0.051	14.584	<0.05	1.213	1.098~1.339
GRP	-1.856	0.167	123.030	<0.05	0.156	0.113~0.217
CREA	0.163	0.049	10.875	<0.05	1.177	1.068~1.296
Lp(a)	0.131	0.052	6.196	<0.05	1.140	1.028~1.263
高血压(无)	-0.778	0.279	7.759	<0.05	0.459	0.265~0.794
糖尿病(无)	-1.205	0.289	17.406	<0.05	0.300	0.170~0.528

表 3 血清 GRP 水平与生化指标及冠脉钙化程度的相关性分析

Table 3 The correlation between serum GRP levels, biochemical indicators, and degree of coronary artery calcification

指标	TG	TC	LDL-C	HDL-C	CREA	Lp(a)	hs-CRP	Ca	冠脉钙化程度
GRP	r	-0.078	-0.580	-0.365	0.259	-0.285	-0.182	-0.412	-0.858
	P	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

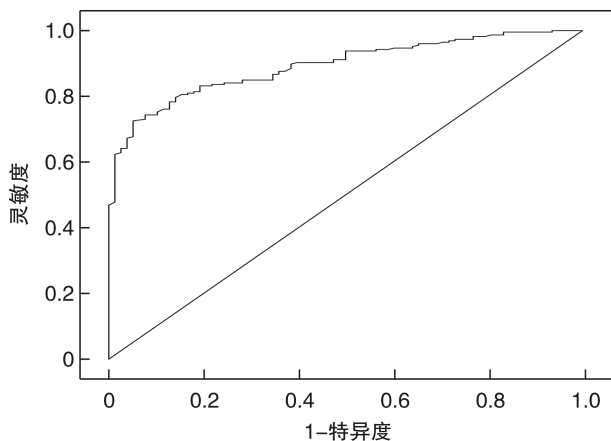


图 1 GRP 预测冠脉钙化的 ROC 曲线

Figure 1 The ROC curve for coronary artery calcification predicting by GRP

3 讨论

冠脉钙化是冠脉粥样硬化病变的重要标志,与独立于传统心血管危险因素和药物使用(包括他汀类药物)的动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)事件有关^[11]。另外,冠脉钙化病变增加了冠脉介入治疗难度,是心血管介入医师面临的重大挑战之一。冠脉钙化病变越重,手术难度相对越大,术中及术后不良心血管事件发生率明显升高^[12-13]。Bäck 等^[14]研究指出,缺乏基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)与早期自发性内膜钙化有关,其主要依赖于维生素 K 磷酸化/羧化获取生物活性,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者缺乏维生素 K 致使 MGP 活性降低,减弱其对血管钙化的抑制作用^[15]。MGP 水平降低可增加 ACS 发生风险,而且与炎症因子、血脂水平、心功能损伤程度等密切相关^[16-17]。早期研究也发现 MGP 水平与冠脉钙化呈负相关,可作为冠脉钙化的独立预测因子^[18]。

GRP 最早是在鲟鱼软骨中发现的,含有丰富的 Gla 残基(人体中有 15 个 Gla 残基),是已知蛋白中 Gla 残基含量最高的^[19]。GRP 是近几年来发现的维生素 K 依赖性蛋白(vitamin K dependent protein, VKDP)家族成员中的一种, MGP、GRP 均属于维生素 K 依赖性蛋白,由此推测 GRP 是否具有 MGP 类似或不同作用。有研究报道 GRP 可通过直接与矿物质结合来抑制钙化晶体形成与成熟; GRP、MGP 与胎球蛋白 A(Fetuin A)形成一个大的复合物抑制血管钙化过程;减少骨形态发生蛋白 2(bone morphogenetic protein 2, BMP-2)的表达,阻断钙化诱导信号通路,起到抑制血管钙化的作用^[20-23]。GRP 同时具有抗炎作用^[24]。Viegas 等^[25]研究表明,GRP 通过参与细胞内外炎症反应,

减少促炎细胞因子和炎症递质,从而起到抗炎作用。GRP 在心血管疾病中有钙化抑制及在单核细胞/巨噬细胞中起到抗炎的双重作用^[26]。

本研究通过对冠脉不同程度钙化组的患者血清 GRP 水平进行比较,发现组间患者血清 GRP 水平存在差异,但无钙化组与少量钙化组、轻度钙化组与中度钙化组这两个组别之间无显著差异;轻度、中度和重度钙化组患者血清 GRP 水平均低于无钙化组(均 $P < 0.05$)。研究显示,血清 GRP 水平与冠脉钙化情况有关,血管钙化程度越重,血清 GRP 水平越低。这与既往研究发现相类似^[4,27]。

GRP 水平降低的可能机制:①钙化部位 GRP 积累增加,限制了其释放到循环中,故循环中 GRP 水平降低;②与血管钙化启动因子水平的升高以及血管钙化抑制剂水平的降低相关;③严重血管钙化时细胞外基质重塑导致蛋白酶合成增加,使 GRP 降解,循环中 GRP 水平降低^[6,28];④患者营养状况差或应用某些药物(如他汀类)导致维生素 K 缺乏或维生素 K 活化障碍使 GRP 合成减少^[5]。这表明 GRP 可能成为冠脉钙化的诊断指标,有助于其评估、测量冠脉钙化情况,并为探索抑制冠脉钙化的药物提供方向。

本研究经有序多变量 logistic 回归分析显示,高血压、糖尿病、TC、LDL-C、Lp(a)、hs-CRP、CREA 是冠脉钙化的危险因素, HDL-C、GRP 则是冠脉钙化的保护因素,提示血清 GRP 可以作为冠脉钙化评估的独立血清学指标。通过更深入的观察和分析 GRP 变化有助于揭示冠脉钙化的机制。研究显示血清 GRP 水平与冠脉钙化程度之间存在负相关性,说明血清 GRP 可能成为动脉粥样硬化的潜在生物标志物:负性调节因子,具有抑制动脉粥样硬化发展的作用。ROC 曲线分析显示,血清 GRP 对于预测冠脉钙化具有一定的价值,可作为一种无创、简便而经济的方法预测冠脉钙化。

综上所述,UA 患者血清 GRP 水平与冠脉钙化的发生和发展有一定关联,可以作为预测冠脉钙化的参考依据,因此对冠脉钙化的评估具有一定的帮助,并且对冠脉介入手术可提前预判,减少手术风险及术后并发症。GRP 具有抗钙化和抗炎的双重功能,如与合适的 GRP 递送系统相结合,则有助于开发或改善 ASCVD 的治疗方案。

本研究仍存在一些不足:样本量较少,且只测定入院后单个时间点血清 GRP 水平,未评估患者营养状况及应用药物等影响因素,以及健康人群中缺乏 GRP 水平的参考区间。因此需要进一步积累数据,扩大样本规模,进行多方面比较,才能得出更有说服力的结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 曾秋棠,彭显东. 冠状动脉钙化的最新诊断与介入治疗进展[J]. 临床心血管病杂志,2023,39(5):332-336.
- [2] Onnis C, Virmani R, Kawai K, et al. Coronary artery calcification: current concepts and clinical implications [J]. *Circulation*,2024,149(3):251-266.
- [3] Whelton SP, Blaha MJ. Coronary artery calcium: from risk prediction to treatment allocation and clinical trials[J]. *Heart*,2023,109(22):1714-1721.
- [4] Silva AP, Viegas CS, Mendes F, et al. Gla-rich protein (GRP) as an early and novel marker of vascular calcification and kidney dysfunction in diabetic patients with CKD: a pilot cross-sectional study [J]. *J Clin Med*,2020,9(3):635.
- [5] Zhelyazkova-Savova MD, Yotov YT, Nikolova MN, et al. Statins, vascular calcification, and vitamin K-dependent proteins: Is there a relation? [J]. *Kaohsiung J Med Sci*,2021,37(7):624-631.
- [6] Düsing P, Zietzer A, Goody PR, et al. Vascular pathologies in chronic kidney disease: pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches [J]. *J Mol Med*,2021,99(3):335-348.
- [7] 柯元南,陈纪林. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [8] 张瑞芬,苏和,黄新生,等. 不稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志,2022,63(7):695-700.
- [9] 杨义文,胡春洪. 冠状动脉钙化积分的临床研究[J]. 中国临床医生杂志,2023,51(11):1269-1271.
- [10] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for Gensini Score calculation [J]. *Atherosclerosis*,2019,287:181-183.
- [11] Rifai MA, Blaha MJ, Patel J, et al. Coronary artery calcification, statin use and long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease events (from the multi-ethnic study of atherosclerosis) [J]. *Am J Cardiol*,2020,125(6):835-839.
- [12] 王伟民,霍勇,葛均波. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识(2021 版)[J]. 中国介入心脏病学杂志,2021,29(5):251-259.
- [13] 杨敏,林章宇,丰雷,等. 冠状动脉造影评估的靶病变钙化程度对接受经皮冠状动脉介入治疗患者手术即刻成功率和长期预后的影响 [J]. 中国循环杂志,2023,38(12):1239-1245.
- [14] Bäck M, Aranyi T, Cancela ML, et al. Endogenous calcification inhibitors in the prevention of vascular calcification: a consensus statement from the COST action EuroSoftCalcNet [J]. *Front Cardiovasc Med*,2018,5:196.
- [15] 吴志茹,王梦慈,吴雪平,等. 血清去磷酸化未羧化基质 Gla 蛋白和维生素 K2 水平与慢性肾脏病患者血管钙化相关性研究[J]. 中国血液净化,2022,21(4):253-257.
- [16] 龚心文,蔡海军,李伟,等. 血清 CLU、MGP 水平与急性冠状动脉综合征患者炎症反应、糖脂代谢及心功能指标的相关性 [J]. 疑难病杂志,2020,19(12):1200-1204.
- [17] 方向南,柯瑞琼,洪世华,等. 血清去磷酸化未羧化基质 gla 蛋白水平与 2 型糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志,2021,29(3):168-172.
- [18] 李勇,李占虎,闫小菊,等. 冠心病患者血清基质 Gla 蛋白水平与冠状动脉钙化程度相关性研究 [J]. 东南大学学报(医学版),2019,38(1):72-76.
- [19] Cancela ML, Conceição N, Laizé V. Gla-rich protein, a new player in tissue calcification? [J]. *Adv Nutr*,2012,3(2):174-181.
- [20] Pescatore LA, Gamarra LF, Liberman M. Multifaceted mechanisms of vascular calcification in aging [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2019,39(7):1307-1316.
- [21] Icer MA, Yıldıran H. Effects of fetuin-a with diverse functions and multiple mechanisms on human health [J]. *Clin Biochem*,2021,88:1-10.
- [22] 梁英权,段亚君,韩际宏. 血管钙化分子机制研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志,2020,28(11):921-929.
- [23] Willems BA, Furmanik M, Caron MMJ, et al. Uema/GRP inhibits phosphate-induced vascular smooth muscle cell calcification via SMAD-dependent BMP signalling [J]. *Sci Rep*,2018,8(1):4961.
- [24] Demirci R, Sevinc C. The relationship between carotid intima media thickness, inflammation and GLA rich protein levels in chronic kidney disease [J]. *Int J Gen Med*,2021,14:5119-5126.
- [25] Viegas CSB, Araújo N, Carreira J, et al. Nanoencapsulation of gla-rich protein (GRP) as a novel approach to target inflammation [J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(9):4813.
- [26] Viegas CSB, Simes DC. A dual role for GRP in cardiovascular disease [J]. *Aging (Albany NY)*,2019,11(5):1323-1324.
- [27] Viegas CSB, Santos L, Macedo AL, et al. Chronic kidney disease circulating calciprotein particles and extracellular vesicles promote vascular calcification: a role for GRP (gla-rich protein) [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2018,38(3):575-587.
- [28] Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification—new insights into its mechanism [J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(8):E2685.

(收稿日期:2024-02-26)