

维持性血液透析患者血管钙化及相关因素分析

涂曦文¹, 彭佑铭², 唐东兴¹, 谭太发³, 李丽文¹

(南华大学附属第二医院 1. 肾内科, 3. 放射科, 湖南省衡阳市 421001;

2. 中南大学湘雅二医院肾病研究所, 湖南省长沙市 410000)

[关键词] 维持性血液透析; 血管钙化; 甲状旁腺激素

[摘要] **目的** 观察维持性血液透析(MHD)患者血管钙化情况及其影响因素,探讨矿物质与骨代谢指标在MHD患者血管钙化中的作用。**方法** 选取MHD患者69例和健康体检者67例,检测血清白蛋白、血清总钙、血磷、血肌酐、碱性磷酸酶、钙磷乘积和全段甲状旁腺激素(iPTH)。同时行侧位腹平片(空腹)、髋关节正位片、双手及腕关节正位片X线检查以评价腹主动脉、股动脉、挠动脉及双手动脉钙化情况,并了解钙化与相关因素之间的关系。**结果** MHD组血管钙化程度明显高于正常对照组($P < 0.05$);中重度钙化组年龄、透析时间、血糖、血磷和钙磷乘积均高于轻度钙化组($P < 0.05$);低iPTH(< 150 ng/L)、高iPTH(> 300 ng/L)患者iPTH与钙化相关($P < 0.05$), $150 \sim 300$ ng/L iPTH患者iPTH与钙化无相关性($P > 0.05$)。**结论** 年龄、透析时间、血磷、血糖、钙磷乘积、iPTH水平可能与MHD患者血管钙化密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of Risk Factors for Vascular Calcification in Maintenance Hemodialysis Patients

TU Xi-Wen¹, PENG You-Ming², TANG Dong-Xing¹, TAN Tai-Fa³, and LI Li-Wen¹

(1. Department of Nephrology, 3. Department of Radiology, The Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Institute of Nephrology, Xiangya Second Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410000, China)

[KEY WORDS] Maintenance Hemodialysis; Vascular Calcification; Parathyroid Hormone

[ABSTRACT] **Aim** To analyze risk factors for vascular calcification (VC) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** We investigated the VC in 69 MHD patients in Hemodialysis Center of The Second Affiliated Hospital of University of South China, and 67 healthy subjects were chosen as control group. Serum albumin (ALB), calcium, phosphorus, creatinine, alkaline phosphatase (ALP), calcium-phosphorus product and intact parathyroid hormone (iPTH) were tested. VC was semiquantitatively evaluated by plain radiographic films from abdomen, pelvis and hands.

The clinic and laboratorial parameters related to VC were detected and analyzed. **Results** VC in MHD group was significantly higher than that in healthy group. The age, dialysis time, blood glucose, serum phosphorus, calcium-phosphorus product level were significantly higher in the patients with VC score > 3 than those with score ≤ 3 . Linear correlation analysis revealed that VC was correlated both with level of iPTH < 150 ng/L and > 300 ng/L, and uncorrelated with level of iPTH between $150 \sim 300$ ng/L. **Conclusion** The age, dialysis time, blood glucose, serum phosphorus, calcium-phosphorus product level, and iPTH can effect VC in MHD patients.

流行病学资料显示,血管钙化(vascular calcification, VC)与维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的患病率和死亡率密切相关^[1],而心血

管疾病又是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)最常见的致命并发症,其导致的病死率在尿毒症患者中居于首位。研究表明,血管钙化往往与矿物质和骨代谢紊乱(mineral and bone disorder,

[收稿日期] 2014-09-01

[修回日期] 2015-03-20

[作者简介] 涂曦文,硕士,研究方向为IgA肾病、矿物质与骨代谢紊乱, E-mail 为 444100843@qq.com。彭佑铭,教授,博士研究生导师,研究方向为血液净化和慢性肾脏疾病的防治。唐东兴,硕士,副主任医师,研究方向为终末期肾病的治疗。

MBD)同时存在,导致诸多严重的并发症^[2],使其心血管事件死亡率比普通人群至少高 10 倍以上,比同龄年轻人群可高达 100 倍^[3]。故寻找并去除尿毒症患者血管钙化的原因极为重要。本研究旨在观察 MHD 患者动脉血管钙化情况及其影响因素,探讨矿物质与骨代谢指标在 MHD 患者血管钙化中的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2009 年 8 月至 2014 年 7 月本院血液透析中心透析时间≥1 年的患者,每周行标准化 4 h 血液透析 2~3 次,共 69 例患者纳入研究,其中男 48 例,女 21 例,年龄 49.21±15.02 岁。同时随机选取本院体检中心健康体检者 67 名为对照,其中男 42 例,女 25 例,年龄 51.21±13.19 岁。两组在年龄、性别等方面具有可比性($P>0.05$)。记录年龄、性别、透析时间、原发病、有无糖尿病病史等临床资料。

1.2 相关指标检测

每透析日晨空腹抽取静脉血检测血清白蛋白、血清总钙、血磷和血清肌酐、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)等生物化学指标,计算校正钙值及钙磷乘积。用放射免疫法测定全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone,iPTH)^[4]。

1.3 血管钙化检测及积分评定

采用 Kodak Direct View DR3500 X 光机检查双髋关节、双手、腕关节 X 线(正位片)及腹平片(空腹侧位),由两位有经验的放射科医师盲法阅片及评分。评价双股动脉、双桡动脉、双手动脉及腹主动脉钙化情况。参照 Adragao 等^[5]方法将上述部位划分为 8 个部位进行钙化评分,每个部位有或无钙化即为 0 或 1 分,累积钙化积分为 0~8 分,1~3 分定为轻度钙化,4~6 分为定中度钙化,7~8 定为重度钙化,并进行相关因素分析。

1.4 统计学分析

计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料采用 t 检验和方差分析,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。相关分析采用线性相关分析。

2 结 果

2.1 血管钙化情况

69 例 MHD 患者中有 55 例(79.71%)存在动脉血管钙化,其中轻度钙化 21 例(30.43%),中度钙

化 29 例(42.03%),重度钙化 5 例(7.25%)。其中中小动脉(包括双桡动脉、双手动脉及股动脉)钙化 28 例(40.58%),腹主动脉钙化 34 例(49.28%),同时存在中小动脉钙化及腹主动脉钙化的有 5 例。正常对照者中 67 例有 5 例存在血管钙化(7.46%)。

2.2 血管钙化程度比较

两组间性别、年龄、血清总钙、ALP 差异均无显著性($P>0.05$),而血清肌酐、血磷、钙磷乘积、iPTH、血管钙化发生率和血管钙化积分比较差异有显著性($P<0.05$)。MHD 组血管钙化程度明显高于正常对照组($P<0.05$;表 1)。

表 1. 两组间相关因素比较

Table 1. Comparison of related factors between the two groups

项 目	MHD 组 (<i>n</i> = 69)	正常对照组 (<i>n</i> = 67)
年龄(岁)	49.21 ± 15.02	51.21 ± 13.19
男/女(例)	48/21	42/25
血清总钙(mmol/L)	2.12 ± 0.25	2.22 ± 0.22
血磷(mmol/L)	1.97 ± 0.61 ^a	1.21 ± 0.55
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	56.05 ± 16.12 ^a	46.50 ± 8.31
血清肌酐(μmol/L)	809.70 ± 210.23 ^a	56.69 ± 35.17
ALP(mmol/L)	103.61 ± 122.83	71.24 ± 35.21
iPTH(ng/L)	376.10 ± 99.20 ^a	49.30 ± 26.51
血管钙化率	79.71% ^a	7.46%
血管钙化积分	3.33 ± 2.35 ^a	0.12 ± 0.26

a 为 $P<0.05$,与正常对照组比较。

2.3 不同钙化程度相关因素分析

中重度钙化组透析时间、有无糖尿病、血磷和钙磷乘积均高于轻度钙化组($P<0.05$;表 2)。

表 2. 不同钙化程度相关因素分析

Table 2. Analysis of related factors between the two different vascular calcification groups

项 目	轻度钙化组 (<i>n</i> = 21)	中重度钙化组 (<i>n</i> = 34)
年龄(岁)	49.17 ± 14.12	49.39 ± 15.07
透析时间(月)	49 ± 18	68 ± 22 ^a
糖尿病(例)	11	26 ^a
血清总钙(mmol/L)	2.07 ± 0.21	2.25 ± 0.19
血磷(mmol/L)	1.99 ± 0.48	2.61 ± 0.52 ^a
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	51.09 ± 18.85	72.79 ± 21.95 ^a
ALP(mmol/L)	126.11 ± 89.24	131.52 ± 101.33
iPTH(ng/L)	321.26 ± 89.44	347.30 ± 46.27

a 为 $P<0.05$,与轻度钙化组比较。

2.4 不同 iPTH 水平与钙化程度的关系

进一步按 iPTH 水平分层,低 iPTH (< 150 ng/L)、高 iPTH (> 300 ng/L) 患者 iPTH 与血管钙化相关 ($r = -0.48, P = 0.036; r = 0.53, P = 0.002$), 中 iPTH ($150 \sim 300$ ng/L) 患者 iPTH 与血管钙化无相关性 ($r = -0.37, P = 0.119$)。

3 讨论

血管钙化广泛发生于 CKD 患者中,是最常见的并发症之一,它不仅发病率逐年升高,进展快,而且目前发病年龄日趋年轻化^[6],并已成为心血管疾病的重要危险因素。研究发现,血管钙化与心血管事件如心肌梗死、粥样硬化斑块数量及心脏骤停等的发生都密切相关,目前被诸多学者认为是心血管病死率最强有力的预测因素。MHD 患者血管钙化可广泛发生于大中血管和外周小血管,近年来国内外诸多以血管中膜钙化为主的研究显示,其过程与骨的矿化相似,中心环节是血管壁细胞如血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 或血管壁内血源性骨髓来源的细胞在钙化诱导因子与钙化抑制因子的共同作用下向成骨细胞发生转化^[7]。本研究采用经典研究^[8]中使用的腹平片联合双手、腕部 X 片方法来评估血管钙化,它不仅能了解中小动脉的钙化情况,还能通过积分来评价 MHD 患者血管钙化相关的心血管事件风险。本研究发现 MHD 患者血管钙化发生率明显高于正常对照者,可能与 MHD 患者的血清存在钙化诱导因子与钙化抑制因子失衡相关,如高磷血症、iPTH 过高或过低、高瘦素血症、高成纤维细胞生长因子 23、低 klotho 等,均可加速体外 VSMC 向成骨细胞转化^[9]。

本研究还发现,透析时间与血管钙化发生相关,这可能与随着透析时间延长,血管在血流冲击下不断舒缩,易发生结缔组织增多,弹力蛋白减少,脂类物质沉积,逐渐发生钙化等结构性改变相关^[10]。

高磷血症常合并高钙磷乘积普遍存在于 MHD 患者中,从而导致异位钙化。动物实验表明,心血管钙化在高磷血症大鼠或小鼠均显著出现,高磷是促进 VSMC 向成骨细胞转化的主要因素^[11],且研究证实高磷血症是促进血管钙化的独立危险因素^[12]。在 ESRD 患者,继发性甲状旁腺功能亢进可通过促进高磷血症而加速心血管钙化形成。研究发现钙磷乘积较高的患者其死亡风险明显增加^[13],这均与我们的研究相一致。另外,MHD 患者 iPTH 水平与

血管钙化密切相关。KDIGO 指南推荐的 PTH 水平可以防止血管钙化,而 PTH 水平过于低下的 MHD 患者更容易出现血管钙化^[14-15]。研究显示,低骨矿物质密度的 MHD 患者给予重组活性 PTH 后,小动脉血管钙化病变明显缓解,这可能与低 PTH 状态下抑制心血管钙化因子不足有关^[16]。与此同时,又有研究表明,MHD 患者高 PTH 水平是冠状动脉高钙化评分的独立危险因素^[17],提示超推荐剂量的 PTH 可能使心血管钙化加速。研究发现,表达于内皮细胞的炎症因子 IL-6 和糖基化终末产物受体在超推荐剂量 PTH 情况下明显增加,可促进动脉粥样斑块形成和血管钙化发生^[18],且超推荐剂量甲状旁腺激素相关蛋白可通过调节基因转录促进心血管钙化,但其具体机制目前尚不十分清楚。

糖尿病是尿毒症患者死亡率增高的重要危险因素。Racki 等^[19]研究发现糖尿病导致的 MHD 患者比非糖尿病所致者生存率明显降低,外周血管病变和心脑血管意外是糖尿病肾病血液透析患者的主要死因。相似程度肾功能损害的糖尿病患者血管钙化发生率明显高于非糖尿病患者,本研究结果与其吻合。

总之,CKD 患者心血管钙化与透析时间及 MBD 密切相关,通过限制患者饮食中磷的摄入、使用磷结合剂、骨化三醇及其合成物、钙敏感受体激动剂、活性维生素 D 等措施可有效改善 MBD,但对于低 iPTH 患者不恰当的盲目使用活性维生素 D 和含钙的磷结合剂,可导致新的 MBD 发生,反而加重心血管钙化,加大 CKD 患者死亡风险。因此,只有结合每个患者的实际情况全面考虑上述危险因素,才可能更好地减轻甚至提早预防 MHD 患者血管钙化。

[参考文献]

- [1] 林珊,贾俊亚.慢性肾脏病的骨矿物质代谢异常及防治[A].中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2011 年学术年会暨 2011 年国际中西医结合肾脏病学术会议论文汇编[C].2011.
- [2] Wu M, Rementer C, Giachelli CM. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment[J]. Calcif Tissue Int, 2013, 93 (4): 365-373.
- [3] Moody WE, Edwards NC, Chue CD, et al. Arterial disease in chronic kidney disease[J]. Heart, 2013, 99 (6): 365-372.
- [4] 涂曦文,唐东兴,王芳.维持性血液透析患者矿物质与骨代谢紊乱影响因素分析[J].中南医学科学杂志, 2013, 5 (3): 267-269.
- [5] Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular

- calcification score predicts cardiovascular risk in hemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(6):1480-488.
- [6] Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure [J]. *Circulation*, 2002, 106 (1): 100-105.
- [7] Neven E, De Schutter TM, De Broe ME, et al. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification [J]. *Kidney Int*, 2011, 79 (11): 1166-177.
- [8] 黄美萍, 刘其顺. 多层螺旋 CT 冠状动脉成像质量及对冠状动脉病变诊断准确性的评价[J]. *中华放射学杂志*, 2006, 40 (9): 984.
- [9] Hernandez JD, Wesseling K, Pereira R, et al. Technical approach to iliac crest biopsy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(Suppl3): S164-169.
- [10] Takeuchi K, Zhang B, Ideishi M, et al. Influence of age and hypertension on the association between small artery compliance and coronary disease[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17 (12): 1188-191.
- [11] Ott SM. Therapy for patients with CKD and low bone mineral density[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9: 681-692.
- [12] Figueiredo CP, Rajamannan NM, Lopesetal JB. Serum phosphate and hip bone mineral density as additional factors for high vascular calcification scores in a community-dwelling: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH) [J]. *Bone*, 2013, 52 (1): 354-359.
- [13] Floege J, Ketteler M. Vascular calcification in patients with end-stage renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19 (Suppl 5): V59-V66.
- [14] 闫铁昆, 林 珊, 贾俊亚, 等. 尿毒症患者桡动脉钙化与骨密度及血清骨代谢指标的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28 (12): 916-921.
- [15] 林 珊, 贾俊亚. 慢性肾脏病患者继发性甲旁亢与心血管钙化的联系及意义[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2 (2): 76-79.
- [16] Elder G, Kumar S. Calciphylaxis associated with chronic kidney disease and low bone turnover: management with recombinant human PTH-(1-34) [J]. *NDT Plus*, 2008, 2 (1): 97-99.
- [17] Jean G, Bresson E, Lorriaux C, et al. Increased levels of serum parathyroid hormone and broblast growth factor-23 are the main factors associated with the progression of vascular calcification in long-hour hemodialysis patients[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (3): c132-c138.
- [18] Rashid G, Bernheim J, Green J, et al. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 292 (4): F1215-218.
- [19] Racki S, ZaPutovi L, Vujici B, et al. Comparison of survival between diabetic and non-diabetic patients on mian-tenance hemodialysis: a single centre experience[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 75 (7): 169-175.
- (此文编辑 文玉珊)