

本文引用: 郭文利, 熊琳, 吴蔚桦, 等. 维持性血液透析患者冠状动脉钙化相关血清学标志物的筛选及其相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 336-342. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2023.04.008.

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2023)31-04-0336-07

## 维持性血液透析患者冠状动脉钙化相关血清学标志物的筛选及其相关性分析

郭文利, 熊琳, 吴蔚桦, 杨鑫, 康婷, 张丽玲, 欧三桃

(西南医科大学附属医院肾内科 四川省肾脏疾病临床医学研究中心, 四川省泸州市 646000)

**[摘要]** **[目的]** 分析维持性血液透析(MHD)患者冠状动脉钙化(CAC)的临床特点,并寻找用于评估CAC的无创血清学标志物。**[方法]** 选取MHD患者148例,根据多层螺旋CT(MSCT)并采用冠状动脉钙化积分(CACS)评估CAC情况。根据CACS将MHD患者分成3组( $CACS < 100$ 组、 $100 \leq CACS \leq 400$ 组、 $CACS > 400$ 组),比较三组患者一般临床资料及血清鸢尾素、骨硬化蛋白(SOST)、低氧诱导因子 $1\alpha$ (HIF- $1\alpha$ )、胎球蛋白A等的差异;采用Spearman相关分析CAC程度与各指标的相关性;采用Logistic回归分析MHD患者CAC的独立影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线寻找用于诊断和评估CAC的无创血清学指标。**[结果]** 148例MHD患者中CAC( $CACS > 100$ )的患病率为62.8%(93/148);三组患者的年龄、血磷、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、血清鸢尾素及SOST水平有显著差异( $P < 0.05$ ),而HIF- $1\alpha$ 、胎球蛋白A水平无显著差异( $P > 0.05$ )。Spearman相关分析显示,CAC程度与年龄、体质指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、血磷、钙磷乘积、血清SOST水平呈正相关( $P < 0.05$ ),与鸢尾素水平呈负相关( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析显示,高龄、高甘油三酯、高SOST、低鸢尾素为中重度CAC的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析发现,鸢尾素、SOST对MHD患者并发CAC具有较高的诊断价值。**[结论]** 血清鸢尾素、SOST可望成为诊断和评估CAC严重程度的血清学指标。

**[关键词]** 冠状动脉钙化; 维持性血液透析; 鸢尾素; 骨硬化蛋白

**[中图分类号]** R692.5;R5

**[文献标识码]** A

### Screening and correlation analysis of serum markers related to coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients

GUO Wenli, XIONG Lin, WU Weihua, YANG Xin, KANG Ting, ZAHNG Liling, OU Santao

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University & Sichuan Clinical Research Center for Nephropathy, Luzhou, Sichuan 646000, China)

**[ABSTRACT]** **Aim** To analyze the clinical characteristic of coronary artery calcification (CAC) in patients with maintenance hemodialysis (MHD) and search for noninvasive serological markers for evaluating CAC. **Methods** 148 MHD patients were selected as the research subjects. The coronary artery calcification score (CACS) was evaluated by multi-slice spiral CT (MSCT) to judge the CAC status. According to CACS, patients with MHD were divided into three groups ( $CACS < 100$  group,  $100 \leq CACS \leq 400$  group,  $CACS > 400$  group). Compare the differences of serum irisin, sclerostin (SOST), hypoxia inducible factor- $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ), fetuin A and general clinical data in the three groups. Spearman correlation was used to analyze the correlation between the degree of CAC and each index. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factor of CAC in MHD patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to search for non-invasive serological indicators for diagnosis and evaluation of CAC in MHD patients. **Results** The prevalence of CAC ( $CACS > 100$ ) in 148 MHD patients was 62.8% (93/148). There were statistical differences in irisin, SOST, serum phosphate, age, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol and uric acid among the three groups ( $P < 0.05$ ), while there were no differences in HIF- $1\alpha$  and fetuin A ( $P > 0.05$ ). Spearman correlation

**[收稿日期]** 2022-04-13

**[修回日期]** 2022-10-14

**[基金项目]** 四川省肾脏疾病临床医学研究中心2020年开放课题重点项目(2019YFS0537-3)

**[作者简介]** 郭文利, 硕士, 研究方向为肾脏病学, E-mail: 1432937743@qq.com. 通信作者欧三桃, 博士, 主任医师, 研究方向为慢性肾脏病血管钙化, E-mail: ousantao@163.com.

analysis showed that the degree of CAC was positively correlated with SOST, age, body mass index, total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, blood phosphorus, calcium-phosphorus product ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with the level of irisin ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum triglyceride, SOST and irisin level was independent risk factor for CAC ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that irisin and SOST had high diagnostic value for MHD patients complicated with CAC. **Conclusion** Serum irisin and SOST are expected to be non-invasive serological indicators for the diagnosis and evaluation of the severity of CAC.

[KEY WORDS] coronary artery calcification; maintenance hemodialysis; irisin; sclerostin

血管钙化(vascular calcification, VC)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者常见的并发症,是心血管死亡及全因死亡的独立预测因子<sup>[1]</sup>,其中冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者最常见的一种血管钙化类型<sup>[2]</sup>。目前临床上广泛使用多层螺旋 CT(multi-slice spiral CT, MSCT)作为诊断与评估 CAC 的影像学检查手段,但由于该检查辐射大,费用高等原因限制了其在临床上的广泛运用,迫切需要寻求新的血清学标志物作为补充。目前研究发现,血清鸢尾素(irisin)、骨硬化蛋白(sclerostin, SOST)、低氧诱导因子  $1\alpha$  (hypoxia inducible factor- $1\alpha$ , HIF- $1\alpha$ )、胎球蛋白 A(fetuin A)等因子与钙化密切相关<sup>[3-6]</sup>,有望成为早期发现及监测血管钙化的无创血清学指标。本研究通过 MSCT 评估 MHD 患者 CAC 情况,并分析患者血清鸢尾素、SOST、HIF- $1\alpha$ 、胎球蛋白 A 等指标与 CAC 的关系,旨在筛选和发现用于诊断和评估血管钙化的血清学标志物,为 MHD 患者并发 CAC 的早期诊断及防治提供新的思路。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2020 年 3 月—2021 年 1 月于西南医科大学附属医院血液透析室接受 MHD 治疗的患者 148 例。纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;(2)规律血液透析 $\geq 6$ 个月;(3)愿意行 CT 等检查且临床资料齐全者。排除标准:(1)冠状动脉搭桥术或冠状动脉支架植入术后患者;(2)原发性甲状旁腺亢进及甲状旁腺切除术后患者;(3)恶性肿瘤、肿瘤骨转移、多发性骨髓瘤患者;(4)严重肝肺功能不全、严重感染、活动性免疫系统疾病史;(5)近 1 个月发生急性心血管事件;(6)妊娠期、哺乳期女性。本研究经西南医科大学附属医院医学伦理委员会批准(批准号:KY2021104),所有研究对象自愿参加并签署知情同意书。

### 1.2 资料收集

记录患者的年龄、性别、身高、体质量、透析龄、

原发疾病及并发症(高血压、糖尿病等)等情况,并计算体质指数(body mass index, BMI)。检测患者透析前血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血清白蛋白(albumin, ALB)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、尿酸(uric acid, UA)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AKP)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血钙、血磷、血镁、全段甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)、25-羟维生素 D<sub>3</sub>[25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 25-(OH)-VitD<sub>3</sub>]等指标,计算钙磷乘积。当 ALB $<40$  g/L 时,计算校正钙。采用酶联免疫法检测血清中鸢尾素、SOST、HIF- $1\alpha$ 、胎球蛋白 A 水平,所有试剂盒均购自睿信生物科技有限公司。

### 1.3 冠状动脉钙化积分

所有 MHD 患者均行 64 排螺旋 CT 检查,采用 Agatston 评分评价 CAC 程度。以钙化面积 $\geq 1$  mm<sup>2</sup>、CT 值 $\geq 130$  HU 为钙化灶。把 CT 值在 130~199 HU 的钙化定为 1, 200~299 HU 的钙化定为 2, 300~399 HU 的钙化定为 3,  $\geq 400$  HU 的钙化定为 4。每个钙化病灶的冠状动脉钙化积分(coronary artery calcification score, CACS)=CT 峰值计分 $\times$ 钙化面积。每 1 个断层图像进行独立分析,所有断层(左主干、左回旋支、左前降支、右冠状动脉)的得分相加即为该患者的总 CACS。为确保评分的可靠性,由本院两位放射科医生独立进行,并以均数作为最后评分结果。根据评分结果将患者分成 3 组,即无或轻度钙化组(CACS $<100$ )、中度钙化组( $100 \leq \text{CACS} \leq 400$ )和重度钙化组(CACS $>400$ )<sup>[4]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用 IBM SPSS 25.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验。非正态分布的计量资料用中位数和四分位间距表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,组间两两比较采用

Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。相关分析采用 Spearman 秩相关。单因素 Logistic 回归分析筛选出  $P<0.1$  的变量,再用二元多因素 Logistic 回归分析 CAC 的独立危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清鸢尾素、SOST 对 MHD 患者 CAC 的诊断价值。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共纳入 148 例 MHD 患者,其中男性 93 例(62.8%),女性 55 例(37.2%),年龄 22~78 岁,平均(56.8±13.05)岁。透析时间 6~164 个月,平均 33 个月。原发病为慢性肾小球肾炎 54 例(36.5%),糖尿病肾病 46 例(31.0%),高血压肾病 28 例(20.0%),多囊肾 6 例(4.1%),梗阻肾 2 例(1.3%),其他 12 例(8.1%)。

### 2.2 MHD 患者冠状动脉钙化情况

累及左冠状动脉主干 23 人(15.5%),左前降支 92 人(62.2%),左回旋支 60 人(40.5%),右冠状动脉 76 人(50.6%),左右冠状动脉均累及者 68 人(45.9%)。其中 CAC(CACS>100) 的患病率为 62.8%(93/148)。与 CACS<100 组相比,100≤CACS≤400 组 UA 升高 11.68%,TG 升高 33.55%,LDLC 升高 23.39%,鸢尾素降低 24.19%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与 CACS<100 组相比,CACS>400 组年龄升高 4.53%,TC 升高 33.33%,TG 升高 41.93%,LDLC 升高 19.30%,血磷升高 15.29%,鸢尾素降低 47.66%,SOST 升高 29.30%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );与 100≤CACS≤400 组相比,CACS>400 组 UA 降低 9.88%,SOST 升高 16.47%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );性别、透析龄、并发症(高血压、糖尿病)、BMI、Hb、ALB、AKP、BUN、SCr、HDLC、校正钙、钙磷乘积、血镁、iPTH、25-(OH)-VitD3、HIF-1 $\alpha$  及胎球蛋白 A 在三组间无显著差异(表 1)。

表 1. 三组患者临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data of the three groups

| 项目                         | 全部( $n=148$ )         | CACS<100 组( $n=55$ )  | 100≤CACS≤400 组( $n=35$ )           | CACS>400 组( $n=58$ )               |
|----------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 年龄/岁                       | 56.8±13.05            | 52.52±14.21           | 57.63±10.23                        | 60.24±12.43 <sup>a</sup>           |
| 男/[例(%)]                   | 93(62.8)              | 31(56.4)              | 24(68.5)                           | 38(65.5)                           |
| 透析龄/月                      | 33.00(22.00,63.75)    | 34.00(23.00,67.00)    | 33.00(23.00,76.00)                 | 29.00(13.75,52.50)                 |
| 糖尿病/[例(%)]                 | 56(37.8)              | 15(27.2)              | 17(48.5)                           | 24(41.4)                           |
| 高血压/[例(%)]                 | 124(83.8)             | 44(80.0)              | 30(85.7)                           | 50(86.2)                           |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> )   | 23.87±3.28            | 23.16±3.16            | 23.82±3.03                         | 24.56±3.43                         |
| Hb/(g/L)                   | 110.86±17.92          | 109.03±17.90          | 111.71±17.09                       | 112.08±18.57                       |
| ALB/(g/L)                  | 39.29±3.31            | 39.02±2.81            | 39.52±3.31                         | 39.40±3.76                         |
| AKP/(U/L)                  | 93.0(75.9,125.6)      | 85.0(69.8,121.4)      | 94.8(77.4,135.6)                   | 96.95(84.5,120.6)                  |
| BUN/(mmol/L)               | 24.22(20.46,29.57)    | 23.44(19.95,30.80)    | 26.01(20.87,30.43)                 | 22.96(20.73,29.26)                 |
| SCr/(μmol/L)               | 888.61±260.98         | 889.08±217.10         | 890.14±226.45                      | 887.24±260.98                      |
| UA/(μmol/L)                | 458.23±102.14         | 444.82±94.54          | 496.76±83.67 <sup>a</sup>          | 447.69±114.31 <sup>b</sup>         |
| TC/(mmol/L)                | 3.78(2.84,4.37)       | 3.09(2.67,3.93)       | 3.91(2.92,4.76)                    | 4.12(3.125,4.46) <sup>a</sup>      |
| TG/(mmol/L)                | 1.81(1.15,3.07)       | 1.55(0.94,2.65)       | 2.07(1.33,3.61) <sup>a</sup>       | 2.20(1.51,3.32) <sup>a</sup>       |
| HDLC/(mmol/L)              | 0.92(0.76,1.15)       | 0.96(0.71,1.27)       | 0.87(0.81,1.00)                    | 0.94(0.75,1.17)                    |
| LDLC/(mmol/L)              | 1.93±0.83             | 1.71±0.72             | 2.11±0.99 <sup>a</sup>             | 2.04±0.78 <sup>a</sup>             |
| 校正钙/(mmol/L)               | 2.17±0.21             | 2.14±0.23             | 2.18±0.18                          | 2.19±0.20                          |
| 血磷/(mmol/L)                | 1.69±0.51             | 1.57±0.46             | 1.67±0.47                          | 1.81±0.55 <sup>a</sup>             |
| 钙磷乘积/(mmol/L) <sup>2</sup> | 3.69±1.20             | 3.47±1.23             | 3.63±1.09                          | 3.94±1.20                          |
| 血镁/(mmol/L)                | 0.97(0.88,1.08)       | 0.99(0.90,1.11)       | 0.97(0.90,1.10)                    | 0.96(0.88,1.04)                    |
| iPTH/(ng/L)                | 431.97(231.43,654.23) | 467.74(230.82,580.14) | 404.90(223.02,523.17)              | 470.17(249.51,667.56)              |
| 25-(OH)-VitD3/(μg/L)       | 12.98(10.00,17.98)    | 12.80(9.08,15.70)     | 14.50(11.50,21.89)                 | 12.68(10.00,17.83)                 |
| 鸢尾素/(μg/L)                 | 280.13(183.76,362.06) | 354.75(300.07,397.30) | 268.93(201.30,308.39) <sup>a</sup> | 185.67(144.58,283.26) <sup>a</sup> |
| SOST/(μg/L)                | 11.60±4.47            | 10.17±3.74            | 11.29±5.00                         | 13.15±4.35 <sup>ab</sup>           |
| HIF-1 $\alpha$ /(ng/L)     | 47.22±13.84           | 47.41±13.24           | 48.10±13.64                        | 46.50±14.68                        |
| 胎球蛋白 A/(mg/L)              | 534.98(384.95,683.21) | 552.14(395.40,716.65) | 444.97(352.83,723.05)              | 526.57(385.49,651.13)              |

注:a 为  $P<0.05$ ,与 CACS<100 组比较;b 为  $P<0.05$ ,与 100≤CACS≤400 组比较。

## 2.3 冠状动脉钙化严重程度与各指标的相关性分析

Spearman 相关分析显示, CAC 程度与年龄、BMI、TC、TG、LDLC、血磷、钙磷乘积及 SOST 呈正相关( $P<0.05$ ), 与鸢尾素呈负相关( $P<0.05$ ), 与透析龄、并发症(高血压、糖尿病)、Hb、ALB、HDL、UA、AKP、矫正钙、血镁、iPTH、25-(OH)-VitD3、HIF-1 $\alpha$  及胎球蛋白 A 无明显相关性( $P>0.05$ ; 表 2)。

表 2. 冠状动脉钙化严重程度与各指标的相关性分析

Table 2. Correlation analysis between the severity of coronary artery calcification and various indexes

| 项目                         | <i>r</i> | <i>P</i> |
|----------------------------|----------|----------|
| 年龄/岁                       | 0.266    | 0.001    |
| 透析龄/月                      | -0.102   | 0.218    |
| 糖尿病/[例(%)]                 | 0.124    | 0.132    |
| 高血压/[例(%)]                 | 0.073    | 0.378    |
| BMI/(kg/m <sup>2</sup> )   | 0.199    | 0.015    |
| Hb/(g/L)                   | 0.090    | 0.275    |
| ALB/(g/L)                  | 0.064    | 0.440    |
| AKP/(U/L)                  | 0.141    | 0.088    |
| BUN/(mmol/L)               | -0.040   | 0.633    |
| SCr/( $\mu$ mol/L)         | -0.024   | 0.771    |
| UA/( $\mu$ mol/L)          | 0.042    | 0.608    |
| TC/(mmol/L)                | 0.242    | 0.003    |
| TG/(mmol/L)                | 0.213    | 0.009    |
| HDL/(mmol/L)               | -0.008   | 0.919    |
| LDL/(mmol/L)               | 0.201    | 0.014    |
| 矫正钙/(mmol/L)               | 0.057    | 0.491    |
| 血磷/(mmol/L)                | 0.184    | 0.025    |
| 血镁/(mmol/L)                | -0.151   | 0.067    |
| 钙磷乘积/(mmol/L) <sup>2</sup> | 0.179    | 0.030    |
| iPTH/(ng/L)                | 0.067    | 0.421    |
| 25-(OH)-VitD3/( $\mu$ g/L) | 0.012    | 0.890    |
| 鸢尾素/( $\mu$ g/L)           | -0.518   | <0.001   |
| SOST/( $\mu$ g/L)          | 0.284    | <0.001   |
| HIF-1 $\alpha$ /(ng/L)     | -0.015   | 0.855    |
| 胎球蛋白 A/(mg/L)              | -0.540   | 0.517    |

## 2.4 冠状动脉钙化危险因素分析

以是否存在中重度钙化(CACS $\geq 100$  赋值为 1) 为因变量, 纳入单因素 Logistic 回归分析中  $P<0.1$  的指标(鸢尾素、SOST、年龄、血磷、TC、TG 及 LDL), 根据文献纳入矫正钙、钙磷乘积、iPTH、25-(OH)-VitD3

等对血管钙化有影响因素的指标为自变量, 行二元多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 高龄、高 TG、高 SOST、低鸢尾素水平是中重度 CAC 的独立危险因素( $P<0.05$ ; 表 3)。

表 3. 多因素 Logistic 回归分析冠状动脉钙化影响因素

Table 3. The results of multivariate Logistic regression analysis in the influencing factors of CAC

| 相关因素              | B      | <i>P</i> | OR    | 95% CI        |
|-------------------|--------|----------|-------|---------------|
| 鸢尾素/( $\mu$ g/L)  | -0.018 | <0.001   | 0.982 | 0.975 ~ 0.989 |
| SOST/( $\mu$ g/L) | 0.159  | 0.013    | 1.172 | 1.033 ~ 1.329 |
| TG/(mmol/L)       | 0.503  | 0.009    | 1.654 | 1.132 ~ 2.417 |
| 年龄/岁              | 0.049  | 0.020    | 1.050 | 1.008 ~ 1.094 |

## 2.5 血清鸢尾素、SOST 诊断冠状动脉钙化的效能

ROC 曲线分析显示, 鸢尾素诊断 MHD 患者中重度 CAC 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.810, 95% CI 为 0.740 ~ 0.880, 临界值为 285.81  $\mu$ g/L, 灵敏度为 0.836, 特异度为 0.72; SOST 诊断 MHD 患者中重度 CAC 的 AUC 为 0.639, 95% CI 为 0.549 ~ 0.729, 临界值为 10.065  $\mu$ g/L, 灵敏度为 0.645, 特异度为 0.527; 鸢尾素和 SOST 联合诊断 MHD 患者中重度 CAC 的 AUC 为 0.840, 95% CI 为 0.783 ~ 0.908, 灵敏度为 0.774, 特异度为 0.80 (图 1)。

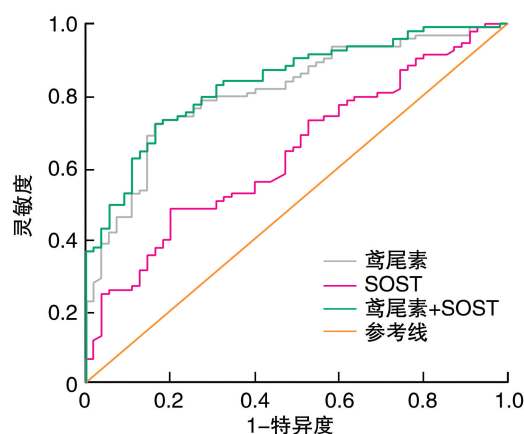


图 1. 血清鸢尾素、SOST 诊断冠状动脉钙化的 ROC 曲线  
Figure 1. ROC curve of serum irisin and SOST in diagnosis of CAC

## 3 讨论

血管钙化是终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)患者常见的并发症, 是心血管疾病发病和死亡的重要危险因素<sup>[7]</sup>。ESRD 患者血管钙化



的患病率远高于普通人群。CAC 及其严重程度是心血管事件的独立预测因子<sup>[1]</sup>。目前临床上主要以 MSCT 等影像学检查手段作为诊断与评估 CAC 的方法,其具有准确、直观、可量化等优点,但存在检查辐射大、费用高、检查滞后,且不能动态观察治疗疗效等不足。近年来,随着医学技术水平的不断提高,钙化相关血清学标志物的出现在一定程度上弥补了 MSCT 的不足,有望成为诊断及动态监测血管钙化的新的血清学标志物。

传统观念认为血管钙化是一个被动的、不可逆的过程,但新近研究表明血管钙化是一种主动的、可控的、可逆转的过程<sup>[8]</sup>,是由钙化诱导因子、钙化抑制因子调节失衡及钙磷代谢紊乱所引发的血管平滑肌细胞向成骨样细胞或软骨样细胞转分化的生物学过程,该过程与骨骼矿化有许多相似之处。已有多项研究表明许多钙化相关蛋白参与血管钙化的调节,如:SOST、HIF-1 $\alpha$ 、胎球蛋白 A 等<sup>[4-6]</sup>。鸢尾素是一种新近发现的由骨骼肌分泌的肌肉因子,可通过诱导成骨细胞的分化、增殖,促进骨生成<sup>[3]</sup>,参与血管钙化的调节。但目前尚无公认的用于监测血管钙化的血清学指标,本研究试图结合 MSCT,希望在上述潜在的钙化标志物中进一步分析筛选,以期寻找理想的用于诊断和评估血管钙化的无创血清学标志物。

本研究中,148 例 MHD 患者行 MSCT 检查发现 CACS>100 的患病率高达 62.8%,与 Brandenburg 等<sup>[9]</sup>结果基本一致;Spearman 相关分析显示年龄、BMI、血脂异常、血磷、钙磷乘积等传统钙化危险因素与 CAC 程度呈正相关。本研究尚未发现透析龄、矫正钙、血镁、iPTH、25-(OH)-VitD3、HIF-1 $\alpha$ 、胎球蛋白 A 与 CAC 的相关性,在一些关于严重血管钙化的患者中也发现,约有一半的患者血清钙、磷、PTH 正常,结合本研究数据,提示传统的血管钙化标志物,如 iPTH、胎球蛋白 A 等可能并不能完全反应血管钙化发生的过程<sup>[10]</sup>。而与此相比,本研究发现联合使用血清鸢尾素、SOST 在诊断 CAC 方面具有较高价值,其简单便捷,可能成为 CAC 高危人群筛查、诊断很好的补充手段。

鸢尾素是一种新近发现的由骨骼肌分泌的肌肉因子,在运动的诱导下通过增加细胞线粒体密度及解偶联蛋白 1 的表达刺激白色脂肪组织转化为“米色脂肪”,从而达到控制脂肪量、改善葡萄糖耐量、预防肌肉损失的作用。近年来越来越多的研究表明,血清鸢尾素水平的改变与 CKD、糖尿病、冠心病、心力衰竭、高血压、肥胖等疾病密切相关,是预

防及治疗代谢性疾病的潜在靶点。卢俊颜等<sup>[11]</sup>研究表明,鸢尾素可能通过激活 AMPK-PI3K-Akt-eNOS 信号通路改善糖尿病小鼠的血管内皮细胞功能,减轻内皮细胞凋亡与细胞损伤,进而发挥改善动脉粥样硬化病变的作用。亦有研究表明,鸢尾素可上调 RUNX2、Osterix/Sp7、骨钙素等成骨细胞转录、分化标志物的表达,从而促进成骨细胞增殖、分化及骨钙沉积<sup>[12]</sup>,其促进骨形成的能力可能成为血管钙化的潜在保护因子。有研究发现 MHD 患者血清鸢尾素水平较健康对照组明显降低,其原因可能与蛋白质消耗、肌肉萎缩及吡啶硫酸盐等尿毒症毒素有关<sup>[13-15]</sup>。Hisamatsu 等<sup>[16]</sup>在非冠心病患者中发现血清鸢尾素水平与 CAC 的患病率及钙化进展呈负相关,且认为鸢尾素可作为预测冠心病的良好指标。新近研究显示,MHD 和腹膜透析患者血清鸢尾素水平较健康人群明显降低,并与糖化血红蛋白、iPTH、AKP 等指标呈负相关,该研究进一步揭示血清鸢尾素可能通过改善胰岛素抵抗、抑制骨吸收而发挥血管保护作用<sup>[17]</sup>。目前较少研究探讨 MHD 患者血清鸢尾素与 CAC 之间的相关性。本研究发现,血清鸢尾素与 CAC 程度呈负相关,低水平鸢尾素是 CAC 的独立危险因素,且对 CAC 严重程度具有较高的诊断价值,提示鸢尾素可能作为血管钙化的潜在保护因子,并可能成为诊断与评估血管钙化程度的血清学指标。但鸢尾素与血管钙化的具体机制尚不明,有待更多的临床研究、基础研究以进一步探索。

SOST 是新近发现的一种参与骨-血管代谢轴的新型生物标志物,通过抑制 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路参与骨转换与骨代谢过程<sup>[18]</sup>。有研究表明 Wnt 信号通路可能通过作用于血管平滑肌细胞而介导血管钙化的发生、发展<sup>[19]</sup>。SOST 与血管钙化的关系并不一致,Chapurlat 等<sup>[20]</sup>研究发现在 CKD、糖尿病肾病及类风湿性关节炎患者的钙化血管壁中 SOST 基因的表达上升,且血清 SOST 水平与钙化程度相关。Lv 等<sup>[21]</sup>研究发现 CKD 3-4 期患者血清 SOST 水平与血管钙化程度呈正相关。Zou 等<sup>[22]</sup>研究表明,血清 SOST 与腹膜透析、HD 患者血管钙化之间均无明显相关性;同时,该研究发现血清 SOST 水平与腹膜透析患者死亡风险密切相关,是心血管事件发生率及全因死亡率的独立预测因子,但其与 MHD 患者的预后无明显相关性。新近研究显示,在腺嘌呤诱导的 CKD 小鼠模型中,敲除 SOST 基因可使其血管钙化程度明显增加,该研究提示 SOST 在

血管钙化中可能起着保护作用<sup>[23]</sup>。本研究表明血清 SOST 水平与 MHD 患者 CAC 程度呈正相关,且为 CAC 的独立危险因素。这种不一致可能与研究人群、分组标准、钙化检测部位及钙化评分系统之间的差异相关,因此迫切需要进行多中心大样本的研究来确定患者 SOST 与血管钙化及心血管事件之间的真正关系。

此外,鸢尾素还可能通过调节 SOST 的表达来调控骨代谢。Colaïanni 等<sup>[24]</sup>研究发现,体外使用重组人鸢尾素 (r-irisin) 可抑制成骨细胞内 SOST mRNA 的表达,增加皮质骨量及骨密度。推测鸢尾素可能通过抑制 SOST,解除其对 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路的抑制,进而发挥对血管钙化的保护作用。但 Kim 等<sup>[25]</sup>研究发现鸢尾素可上调 SOST mRNA 的表达。亦有研究发现,在 2 型糖尿病伴动脉粥样硬化的女性患者中,血清鸢尾素水平与 SOST 呈正相关<sup>[26]</sup>。而本研究尚未发现两者间的相关性,可能与鸢尾素、SOST 之间的串扰反馈及其受多种途径的调控相关,其两者间的潜在关系仍需进一步的临床研究和基础研究来验证。

钙磷代谢紊乱是 MHD 患者血管钙化的重要原因之一,几乎所有的 CKD 患者均存在不同程度的钙磷代谢紊乱。本研究发现血磷、钙磷乘积与血管钙化密切相关,但尚未发现矫正钙、血镁、iPTH、25-(OH)-VitD3 与 CAC 的相关性,可能与本研究为横断面研究,所收集数据均为一次性检验结果及临床上活性维生素 D 等药物的使用有关。本研究亦未发现血清 HIF-1 $\alpha$ 、胎球蛋白 A 与 CAC 的相关性,可能与本研究样本量少,钙化评估方法及部位不同、试剂盒的差异及检测误差等因素有关。

综上所述,低水平鸢尾素、高 SOST、高龄以及高 TG 是 MHD 患者并发中重度 CAC 的独立危险因素,血清鸢尾素及 SOST 可作为联合评估 CAC 严重程度的血清学指标。但本研究样本量少,且为单中心、横断面研究,血清鸢尾素、SOST 是否可成为限制或逆转血管钙化,降低心血管事件及死亡风险的潜在靶点目前尚不清楚,仍需进一步行多中心大样本前瞻性临床研究及基础研究来验证和评估。

#### [参考文献]

[1] CANO-MEGÍAS M, GUIBADO-VASCO P, BOUARICH H, et al. Coronary calcification as a predictor of cardiovascular mortality in advanced chronic kidney disease: a prospective long-term follow-up study [J]. BMC Nephrol, 2019, 20 (1): 188.

[2] LIU Z H, YU X Q, YANG J W, et al. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study [J]. Curr Med Res Opin, 2018, 34(8): 1491-1500.

[3] GOMARASCA M, BANFI G, LOMBARDI G. Myokines: the endocrine coupling of skeletal muscle and bone [J]. Adv Clin Chem, 2020, 94: 155-218.

[4] DRÜEKE T B, LAFAGE-PROUST M H. Sclerostin: just one more player in renal bone disease? [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(4): 700-703.

[5] BALOGH E, TÓTH A, MÉHES G, et al. Hypoxia triggers osteochondrogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in an HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1)-dependent and reactive oxygen species-dependent manner [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(6): 1088-1099.

[6] XIAO D M, WU Q, FAN W F, et al. Effect of serum FGF-23, MGP and fetuin-A on calcium-phosphate metabolism in maintenance hemodialysis patients [J]. Hemodial Int, 2013, 17(4): 483-492.

[7] KOMATSU M, OKAZAKI M, TSUCHIYA K, et al. Aortic arch calcification predicts cardiovascular and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2014, 39(6): 658-667.

[8] ZENG C, GUO C Y, CAI J, et al. Serum sclerostin in vascular calcification and clinical outcome in chronic kidney disease [J]. Diab Vasc Dis Res, 2018, 15(2): 99-105.

[9] BRANDENBURG V M, KRAMANN R, KOOS R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study [J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 219.

[10] NIGWEKAR S U, THADHANI R, BRANDENBURG V M. Calciphylaxis [J]. N Engl J Med, 2018, 378(18): 1704-1714.

[11] 卢俊颜, 向光大, 梅 稳, 等. 鸢尾素通过激活 3-磷酸磷脂酰肌醇激酶-蛋白激酶 B-内皮型一氧化氮合酶信号转导途径抗高糖诱导的人脐静脉内皮细胞凋亡 [J]. 中华糖尿病杂志, 2015(6): 355-361.

LU J Y, XIANG G D, MEI W, et al. Irisin prevents high glucose-induced human umbilical vein endothelial cell apoptosis via phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B-endothelial nitric oxide synthase signaling pathway [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2015(6): 355-361.

[12] QIAO X Y, NIE Y, MA Y X, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways [J]. Sci Rep, 2016, 6: 18732.

[13] HE W Y, WU F, PANG X X, et al. Irisin is associated with urotensin II and protein energy wasting in hemodialysis patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(1): 78-85.

- [14] HE L, HE W Y, YANG W L, et al. Lower serum irisin levels are associated with increased vascular calcification in hemodialysis patients [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(1): 287-295.
- [15] WEN M S, WANG C Y, LIN S L, et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64025.
- [16] HISAMATSU T, MIURA K, ARIMA H, et al. Relationship of serum irisin levels to prevalence and progression of coronary artery calcification: a prospective, population-based study [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 267: 177-182.
- [17] CSIKY B, SÁGI B, EMMERT V, et al. Cardiometabolic effects of irisin in patients with end-stage renal disease on regular hemo- or peritoneal dialysis [J]. *Blood Purif*, 2022, 51(5): 450-457.
- [18] FIGUREK A, RROJI M, SPASOVSKI G. Sclerostin: a new biomarker of CKD-MBD [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(1): 107-113.
- [19] VERVLOET M G, MASSY Z A, BRANDENBURG V M, et al. Bone: a new endocrine organ at the heart of chronic kidney disease and mineral and bone disorders [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 427-436.
- [20] CHAPURLAT R D, CONFAYREUX C B. Novel biological markers of bone: from bone metabolism to bone physiology [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(10): 1714-1725.
- [21] LV W, GUAN L N, ZHANG Y, et al. Sclerostin as a new key factor in vascular calcification in chronic kidney disease stages 3 and 4 [J]. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(12): 2043-2050.
- [22] ZOU Y, YANG M, WANG J, et al. Association of sclerostin with cardiovascular events and mortality in dialysis patients [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 282-288.
- [23] DE MARÉ A, OPDEBEECK B, NEVEN E, et al. Sclerostin protects against vascular calcification development in mice [J]. *J Bone Mineral Res*, 2022, 37(4): 687-699.
- [24] COLAIANNI G, CUSCITO C, MONGELLI T, et al. The myokine irisin increases cortical bone mass [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(39): 12157-12162.
- [25] KIM H, WRANN C D, JEDRYCHOWSKI M, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors [J]. *Cell*, 2018, 175(7): 1756-1768. e17.
- [26] SAADELDIN M K, ELSHAER S S, EMARA I A, et al. Serum sclerostin and irisin as predictive markers for atherosclerosis in Egyptian type II diabetic female patients: a case control study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206761.

(此文编辑 文玉珊)

(上接第 335 页)

- [18] 雷敏, 吴丽荣, 刘英. 氯沙坦对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及分子机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(3): 213-218.
- LEI M, WU L R, LIU Y. Protective effect and molecular mechanism of losartan on cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Chin J Arterioscler*, 2020, 28(3): 213-218.
- [19] 胡耀梅, 刘应蛟, 艾启迪, 等. 脑缺血中 Bcl-2 对自噬与凋亡的双重调控机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(3): 368-374.
- HU Y M, LIU Y J, AI Q D, et al. Dual regulation mechanism of Bcl-2 on autophagy and apoptosis in cerebral ischemia [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2020, 31(3): 368-374.
- [20] 张学亚, 郭熙哲, 吴诗馨. 2-甲氧基雌二醇上调 Bax/BCL-2 比例诱导淋巴瘤 Raji 细胞凋亡的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2021, 29(2): 489-493.
- ZHANG X Y, GUO X Z, WU S X. Up-regulation of Bax/Bcl-2 ratio by 2-methoxyestradiol induces apoptosis in lymphoma raji cells [J]. *J Exp Hematol*, 2021, 150(2): 489-493.
- [21] ZHU H Q, LIU Z M, MENG X S, et al. Ligustrazine regulates LPS-induced apoptosis and inflammatory response of osteoarthritis chondrocytes via inhibiting phosphorylation of NF- $\kappa$ B p65 [J]. *Chin J Immunol*, 2019, 35(2): 181-185.
- [22] CHEN X W, YAO Z J, PENG X, et al. Eupafolin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via blocking the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 5135-5144.
- [23] 王华杰, 苏醒, 麦叶, 等. HMGB1 抑制剂预处理对大鼠心肺复苏后脑缺血再灌注损伤及 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2022, 29(2): 130-134.
- WANG H J, SU X, MAI Y, et al. Effects of HMGB1 inhibitor preconditioning on cerebral ischemia-reperfusion injury and TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway after cardiopulmonary resuscitation in rats [J]. *Chin J Neuroimmunol Neurol*, 2022, 29(2): 130-134.
- [24] 任娟, 覃宏伟, 周冬亮, 等. 原花青素通过抑制 Toll 样受体 4/核因子- $\kappa$ B 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *安徽医药*, 2021, 25(3): 431-435.
- REN J, QIN H W, ZHOU D L, et al. Protective effect of procyanidins on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2021, 25(3): 431-435.

(此文编辑 许雪梅)