

本文引用: 朱钰钰, 张丹凤, 李欢, 等. 血清锌、铜/锌比值与慢性肾脏病患者冠状动脉钙化的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(12): 1051-1057. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.12.007.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-12-1051-07

· 临床研究 ·

血清锌、铜/锌比值与慢性肾脏病患者冠状动脉钙化的相关性

朱钰钰¹, 张丹凤¹, 李欢², 陶舒曼¹, 王德光¹

(安徽医科大学第二附属医院 1. 肾脏内科, 2. 医学影像科, 安徽省合肥市 230601)

[摘要] **[目的]** 探讨血清锌、铜及铜/锌比值与慢性肾脏病患者冠状动脉钙化(CAC)的相关性。**[方法]** 采用横断面分析调查方法,对274例慢性肾脏病患者进行研究,根据冠状动脉钙化评分将患者分为钙化组和非钙化组,比较两组患者临床资料及实验室指标。采用 Spearman 相关性分析 CAC 相关因素,二元 Logistic 回归分析 CAC 危险因素,ROC 曲线探讨血清锌、铜、铜/锌比值对 CAC 的预测价值。**[结果]** 钙化组血清锌水平 $[(77.09 \pm 15.84) \mu\text{mol/L}]$ 较非钙化组 $[(88.21 \pm 11.55) \mu\text{mol/L}]$ 低,而血清铜 $[(13.99 \pm 3.76) \mu\text{mol/L}]$ 、铜/锌比值 (0.19 ± 0.08) 较非钙化组 $[(12.10 \pm 3.99) \mu\text{mol/L}, (0.14 \pm 0.05)]$ 高。Spearman 相关性分析显示,血清锌水平 $(r = -0.387, P < 0.001)$ 与冠状动脉钙化积分呈负相关,血清铜 $(r = 0.356, P < 0.001)$ 、铜/锌比值 $(r = 0.477, P < 0.001)$ 与冠状动脉钙化积分呈正相关。二元 Logistic 回归分析结果表明年龄 $(OR = 1.085, P < 0.001)$ 、血清铜 $(OR = 1.114, P < 0.001)$ 和铜/锌比值 $(OR = 1.143, P < 0.001)$ 是冠状动脉钙化的独立危险因素,而血清锌 $(OR = 0.948, P < 0.001)$ 是冠状动脉钙化的保护因素。ROC 曲线分析显示锌、铜、铜/锌比值预测 CAC 的 AUC 分别为 0.301、0.650、0.716 $(P < 0.001)$ 。**[结论]** 慢性肾脏病患者伴有高龄、高水平铜和铜/锌比值以及低水平锌时发生 CAC 的风险较高,且铜/锌比值可以更好地预测 CAC。

[关键词] 锌; 铜; 铜/锌比值; 慢性肾脏病; 冠状动脉钙化

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation of blood zinc, copper/zinc ratio and coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease

ZHU Yuyu¹, ZHANG Danfeng¹, LI Huan², TAO Shuman¹, WANG Deguang¹

(1. Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China; 2. Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China)

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship of serum zinc, copper, copper/zinc ratio and coronary artery calcification (CAC) in patients with chronic kidney disease. **Methods** Using the cross-sectional analysis method, 274 patients with chronic kidney disease were studied. According to the coronary artery calcification scores, the patients were divided into calcified group and non-calcified group, and the clinical data and laboratory indicators of the two groups were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze CAC related factors, binary Logistic regression was used to analyze CAC risk factors, and ROC curve was used to explore the predictive value of zinc, copper, and copper/zinc ratio on CAC. **Results** The serum zinc level of calcified group $((77.09 \pm 15.84) \mu\text{mol/L})$ was lower than that of non-calcified group $((88.21 \pm 11.55) \mu\text{mol/L})$. Serum copper $((13.99 \pm 3.76) \mu\text{mol/L})$ and copper/zinc ratio (0.19 ± 0.08) were higher in calcified group than those of non-calcified group $((12.10 \pm 3.99) \mu\text{mol/L}, (0.14 \pm 0.05))$. Spearman correlation analysis showed that serum zinc level $(r = -0.387, P < 0.001)$ was negatively correlated with coronary artery calcification scores (CACs). Serum copper $(r = 0.356, P < 0.001)$ and copper/zinc ratio $(r = 0.477, P < 0.001)$ were

[收稿日期] 2022-01-26

[修回日期] 2022-03-30

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(2008085MH244);安徽医科大学第二附属医院国家自然科学基金孵育计划项目(2020GMFY04);安徽医科大学第二附属医院临床研究培育计划项目(2020LCZD01);安徽医科大学校科研基金项目(2019xkj140);安徽医科大学2020年临床与前期学科共建项目(2020lcxk022)

[作者简介] 朱钰钰, 硕士, 医师, 研究方向为慢性肾脏病及血管钙化, E-mail: zhuyyv@126.com。通信作者王德光, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为狼疮性肾炎、慢性肾脏病、血管钙化进展及发病机制, E-mail: wangdeguang@ahmu.edu.cn。

positively correlated with CACS. Binary Logistic regression analysis showed age ($OR=1.085, P<0.001$), serum copper ($OR=1.114, P<0.001$) and copper/zinc ratio ($OR=1.143, P<0.001$) were risk factors for CAC. And serum zinc ($OR=0.948, P<0.001$) was protective factor for CAC. ROC curve analysis showed that the AUC of zinc, copper, and copper/zinc ratio were 0.301, 0.650, 0.716 in predicting CAC ($P<0.001$). **Conclusion** Patients with chronic kidney disease with high age, high levels of copper and copper/zinc ratio, and low zinc have higher risk of CAC, and the copper/zinc ratio has better predictive value for the occurrence of CAC.

[KEY WORDS] zinc; copper; copper/zinc ratio; chronic kidney disease; coronary artery calcification

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是加重人类生活及经济负担的常见慢性病之一,我国CKD的发病率已达10.8%,并呈上升趋势,CKD及其并发症已成为中国重要的公共卫生问题^[1]。心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)、矿物质骨病(mineral and bone disorder, MBD)、贫血、电解质紊乱是CKD的常见并发症,严重影响患者的生活质量和预后^[2]。CVD是慢性肾脏病患者最常见的并发症,是终末期肾病的主要死亡原因^[3]。目前血管钙化(vascular calcification, VC)已成为CKD患者并发CVD的独立危险因素,与心肌梗死、脑血管意外、心脏骤停等心血管不良事件有关。近年来,已有体外实验证实,锌(zinc, Zn)可以改善血管钙化^[4-5],流行病学调查发现提高美国成年人膳食锌的摄入量可以降低严重腹主动脉钙化的发生率^[6]。另外研究表明锌、铜(copper, Cu)、铜/锌(Cu/Zn)比值与胰腺钙化、膝关节软骨钙化沉积密切相关^[7-8]。但血清锌、铜、铜/锌比值与CKD患者冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)的关系,以及铜/锌比值能否为CKD患者冠状动脉钙化的诊断、预防以及临床治疗提供参考尚未明确。因此,本研究拟分析安徽医科大学第二附属医院收治的CKD患者临床资料,探究血清锌、铜、铜/锌比值与CKD患者冠状动脉钙化的关系及其对冠状动脉钙化的预测价值,以期对CKD患者冠状动脉钙化的早期预防和治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集安徽医科大学第二附属医院2019年10月—2021年4月收治的慢性肾脏病患者临床资料。入选标准为年龄 ≥ 18 岁,CKD 3~5期,透析或非透析人群。CKD的诊断和分期标准依据KDOQI指南。排除标准为近期服用任何补锌制剂者,严重营养不良或纳差恶心呕吐者,电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)伪影大无法评分者,严重

心律失常、急性心力衰竭、心绞痛和/或有记录的冠状动脉疾病者,严重感染、结缔组织病等代谢性疾病及恶性肿瘤患者,妊娠哺乳期妇女及伴有精神疾病或行动不便无法配合检查者。

1.2 临床资料

本研究为单中心横断面研究。通过电子病历系统收集患者的性别、年龄、生活习惯(吸烟、喝酒)、体质指数、引起肾衰竭的原发病、并发症、透析情况(透析龄、透析方式、每周透析时间)、实验室检查等临床资料。标本采集时间为入院当日、治疗前,透析患者标本采集时间距末次透析间隔至少1天,血液透析患者均使用聚砜膜透析器。血清锌、铜由本院检验科使用人体元素测定试剂盒(北京博晖创新)通过原子吸收法在博晖体液多元素分析仪上进行检测,血清锌参考范围为71.46~111.33 $\mu\text{mol/L}$ 、血清铜参考范围为7.12~21.29 $\mu\text{mol/L}$,铜/锌比值=血清铜/血清锌(Cu/Zn)。

冠状动脉钙化评分采用本院64排多层螺旋CT机进行扫描,由固定影像科医师依照Agatston积分法对冠状动脉钙化进行量化,CT值 >130 Hu、钙化面积 >1 mm^2 定义为钙化,钙化积分=钙化面积 \times 钙化灶峰值记分。1分:130~199 Hu;2分:200~299 Hu;3分:300~399 Hu;4分: >400 Hu。冠状动脉钙化总积分(coronary artery calcification score, CACS)为左主干、左前降支、右主干、旋后支的血管钙化灶记分之和^[9]。

1.3 统计学处理方法

将所有资料录入Epidata数据库,使用SPSS 23.0软件进行数据统计分析,定量资料正态性数据采用 $\bar{x}\pm s$ 描述;组间比较采用独立样本 t 检验;非正态性数据采用中位数(四分位数)表示,组间比较采用秩和检验;定性资料用频数(百分比)表示,分类资料组间比较采用 χ^2 检验(Bonferroni校正进一步分析各分类差异)。采用Spearman相关性分析探讨各因素与CKD患者冠状动脉钙化的关系,采用二元Logistic回归先单因素后多因素分析CKD患者冠状

动脉钙化的危险因素,采用 ROC 曲线分析血清锌、铜、铜/锌比值对 CKD 患者冠状动脉钙化的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究纳入 CKD 患者 274 例,平均年龄(52.05 ± 13.45)岁,其中男性 141 例(占 0.52),女性 133 例(占 0.48)。233 例(占 0.85)合并高血压,66 例(占 0.24)合并糖尿病,19 例(占 0.07)合并心血管疾病。原发病包括原发性肾小球肾炎 165 例(占 0.60),肾小管间质性肾病 28 例(占 0.10),糖尿病肾病 35 例(占 0.13),高血压肾病 19 例(占 0.07),

多囊肾、痛风、紫癜、梗阻等其他 27 例(占 0.10)。冠状动脉钙化 131 例,发生率 47.8%,其中重度钙化($CACS>400$ 分)36 例,中度钙化($100 \text{分}<CACS \leq 400$ 分)47 例,轻度钙化($0 \text{分}<CACS \leq 100$ 分)48 例。根据有无冠状动脉钙化分为非钙化组($CACS=0$ 分, $n=143$)和钙化组($CACS>0$ 分, $n=131$)。

2.2 钙化组与非钙化组临床及实验室指标

钙化组患者年龄、糖尿病患病率、胰岛素使用率、进入 CKD 5d 期及维持性血液透析比例高于非钙化组,未透析、维持性腹膜透析比例低于非钙化组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。与非钙化组相比,钙化组血肌酐、血镁、血清铜、铜/锌比值、高敏 C 反应蛋白、碱性磷酸酶水平较高($P<0.05$),血清锌、高密度脂蛋白水平较低($P<0.05$;表 2)。

表 1. 钙化组与非钙化组一般临床资料

Table 1. General clinical data of calcified group and non-calcified group

参数	非钙化组($n=143$)	钙化组($n=131$)	t/χ^2	P
年龄/岁	46.94±12.17	57.54±12.62	-6.691	<0.001
男性/[例(%)]	72(50.3)	69(52.7)	0.148	0.701
BMI/(kg/m ²)	23.21±3.48	23.52±4.07	0.671	0.503
吸烟史/[例(%)]	26(18.2)	21(16.0)	1.127	0.288
饮酒史/[例(%)]	18(12.6)	12(9.2)	1.853	0.173
原发病/[例(%)]			5.938	0.312
原发性肾小球肾炎	86(60.1)	79(60.3)		>0.05
肾小管间质性肾病	18(12.6)	10(7.6)		>0.05
高血压肾病	12(8.4)	7(5.3)		>0.05
糖尿病肾病	14(9.8)	21(16.0)		>0.05
其他	13(9.1)	14(10.7)		>0.05
慢性肾脏病分期/[例(%)]			7.608	0.006
3~5 期	51(35.7)	27(20.6)		<0.05
5d 期	92(64.3)	104(79.4)		<0.05
透析方式/[例(%)]			9.776	0.008
未透析	51(35.7)	27(20.6)		<0.05
维持性血液透析	47(32.9)	64(48.9)		<0.05
维持性腹膜透析	45(31.5)	40(30.5)		<0.05
高血压/[例(%)]	117(82.0)	116(88.5)	2.582	0.108
糖尿病/[例(%)]	22(15.4)	44(33.6)	12.715	<0.001
心血管疾病/[例(%)]	6(4.2)	13(9.9)	2.625	0.105
胰岛素/[例(%)]	4(2.8)	26(19.8)	12.018	0.001
促红素/[例(%)]	27(18.9)	35(26.7)	0.969	0.325
左卡尼汀注射液/[例(%)]	13(9.0)	21(16.0)	1.8	0.180

表 2. 钙化组与非钙化组实验室指标

Table 2. Laboratory indicators of calcified group and non-calcified group

参数	非钙化组(<i>n</i> =143)	钙化组(<i>n</i> =131)	<i>t/H</i>	<i>P</i>
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	690.44 \pm 389.35	796.48 \pm 354.29	-2.351	0.019
镁/(mmol/L)	0.92 \pm 0.19	0.97 \pm 0.26	2.041	0.042
锌/($\mu\text{mol/L}$)	88.21 \pm 11.55	77.09 \pm 15.84	6.586	<0.001
铜/($\mu\text{mol/L}$)	12.10 \pm 3.99	13.99 \pm 3.76	-4.020	<0.001
铜/锌比值	0.14 \pm 0.05	0.19 \pm 0.08	-6.590	<0.001
钙/(mmol/L)	2.15 \pm 0.25	2.13 \pm 0.23	-0.704	0.482
磷/(mmol/L)	1.61 \pm 0.52	1.65 \pm 0.52	-0.608	0.543
钙磷乘积	3.26(2.70,4.10)	3.67(2.49,4.43)	-0.577	0.564
高敏 C 反应蛋白/(mg/L)	1.2(0.6,5.95)	3.75(0.8,10.95)	-2.659	0.008
高密度脂蛋白/(mmol/L)	1.04(0.88,1.31)	0.94(0.81,1.16)	-2.046	0.041
碱性磷酸酶/(U/L)	90(71.00,119.75)	97(77.00,145.00)	-2.385	0.017
25 羟维生素 D/(ng/L)	120.8(83.2,186.0)	125.1(69.9,229.5)	-0.246	0.805
甲状旁腺激素/(ng/L)	162(63.58,430.75)	212(98.3,529.5)	-1.721	0.085

2.3 冠状动脉钙化积分相关性分析

Spearman 相关性分析显示,年龄($r=0.183, P=0.048$)、血镁($r=0.198, P=0.024$)、血清铜($r=0.356, P<0.001$)、铜/锌比值($r=0.477, P<0.001$)与 CACS 呈正相关,血清锌水平($r=-0.387, P<0.001$)与 CACS 呈负相关(表 3)。

2.4 冠状动脉钙化危险因素 Logistic 回归分析

以是否发生冠状动脉钙化为因变量进行二元 Logistic 回归分析,单因素分析结果显示高龄、CKD 5d 期、维持性血液透析、合并糖尿病、肌酐、血镁、铜、铜/锌比值水平升高,以及锌水平降低与较高的冠状动脉钙化发生风险存在统计学关联($P<0.05$)。多因素分析结果显示年龄、血清铜和铜/锌比值是冠状动脉钙化的独立危险因素,血清锌是冠状动脉

钙化的保护因素($P<0.001$;表 4)。

表 3. 冠状动脉钙化积分相关性分析

Table 3. Correlation analysis of coronary artery calcification scores

因素	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.183	0.048
肌酐	0.011	0.898
镁	0.198	0.024
锌	-0.387	<0.001
铜	0.356	<0.001
铜/锌比值	0.477	<0.001
高敏 C 反应蛋白	0.018	0.866
高密度脂蛋白	-0.131	0.260
碱性磷酸酶	0.029	0.764

表 4. 冠状动脉钙化 Logistic 回归分析

Table 4. Logistic regression analysis of coronary artery calcification

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	<i>P</i>	OR	95% CI	<i>P</i>
年龄	1.073	1.047 ~ 1.099	<0.001	1.085	1.055 ~ 1.116	<0.001
糖尿病	2.824	1.577 ~ 5.055	<0.001			
慢性肾脏病分期(与 3 期相比)	4 期	1.400	0.352 ~ 5.572	0.633		
	5 期	1.560	0.463 ~ 5.252	0.473		
	5d 期	2.939	1.009 ~ 8.559	0.048 5		
透析方式(与非透析相比)	血液透析	2.572	1.412 ~ 4.684	0.002		
	腹膜透析	1.679	0.893 ~ 3.158	0.108		
高敏 C 反应蛋白	1.008	0.996 ~ 1.020	0.194			
肌酐	1.001	1.000 ~ 1.001	0.021	1.001	1.000 ~ 1.002	0.112
镁	3.274	1.017 ~ 10.537	0.047	1.994	0.269 ~ 14.081	0.500

续表

因素	单因素分析			多因素分析		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
碱性磷酸酶	1.001	0.999 ~ 1.003	0.160			
高密度脂蛋白	1.040	0.917 ~ 1.181	0.539			
锌	0.942	0.923 ~ 0.961	<0.001	0.948	0.925 ~ 0.973	<0.001
铜	1.132	1.063 ~ 1.205	<0.001	1.114	1.027 ~ 1.208	<0.001
铜/锌比值	1.152	1.098 ~ 1.209	<0.001	1.143	1.078 ~ 1.211	<0.001

注:空白处表示不适用。

2.5 对冠状动脉钙化预测价值分析

根据 Logistic 回归分析结果,以是否发生冠状动脉钙化为状态变量绘制 ROC 曲线,结果显示年龄、透析时间、糖尿病的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.731(95% CI: 0.669 ~ 0.794, $P < 0.001$)、0.661(95% CI: 0.596 ~ 0.726, $P < 0.001$)、0.593(95% CI: 0.525 ~ 0.661, $P = 0.008$);体质指数(body mass index, BMI)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)的 AUC 分别为 0.538、0.564,差异均无统计学意义($P > 0.05$);血清锌、铜、铜/锌比值的 AUC 分别为 0.301(95% CI: 0.239 ~ 0.362, $P < 0.001$)、0.650(95% CI: 0.585 ~ 0.715, $P < 0.001$)、0.716(95% CI: 0.656 ~ 0.777, $P < 0.001$);图 1)。

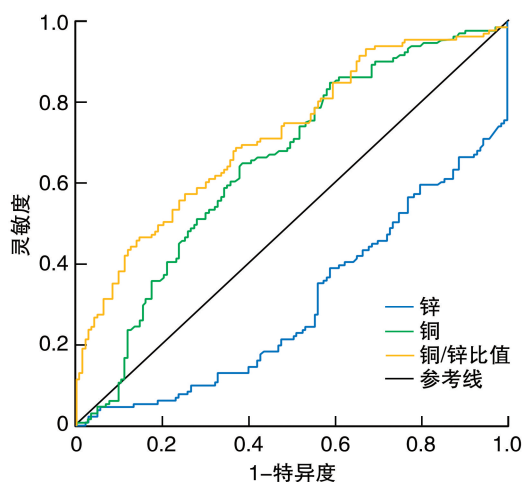


图 1. 慢性肾脏病患者血清锌、铜、铜/锌比值预测 CAC 的 ROC 曲线分析

Figure 1. ROC curve analysis of serum Zn, Cu and Cu/Zn ratio in predicting CAC in patients with CKD

3 讨论

本研究显示 CKD 患者年龄越大,进入维持性血液透析、合并糖尿病以及血肌酐、镁、铜、铜/锌比值

越高,发生 CAC 的概率越大,而血锌水平越低发生 CAC 的可能性越大。年龄、低血清锌、血清铜、铜/锌比值是 CAC 的独立危险因素,且铜/锌比值能更好地预测 CKD 患者 CAC 的发生,与既往研究结果相符。Mizuiru 等^[10]研究表明年龄、性别、透析时间、吸烟、合并糖尿病、血磷、血钙是维持性血液透析患者的危险因素。Chen 等^[11]研究发现透析方式、糖尿病、糖化血红蛋白及血钙水平与终末期肾脏病患者发生颈部血管钙化密切相关。

锌、铜是维持人体细胞正常结构和功能所需的重要微量元素,它们在体内过剩、不足或失衡都会不同程度地引起人体的生理异常或发生疾病。研究报道,心血管疾病、癌症、2 型糖尿病、阿尔茨海默病、白癜风和多发性硬化症都与锌浓度降低和铜浓度升高有关^[12-18]。血中金属元素的含量能直接反映机体中该元素的代谢情况,因此通过检测血液中元素的水平,可以分析患者的微量元素暴露情况或者作为疾病诊断的参考,有助于对疾病作出正确的判断及对患者实施恰当的治疗。

正常成人内含锌 2 ~ 3 g,男性比女性稍高,主要在肾脏和肝脏中贮存^[19]。正常人每日从膳食中摄入锌,经小肠上皮细胞吸收,吸收率为 20% ~ 30%。锌进入毛细血管后由血浆运输至肝及全身,由粪便、尿、汗、头发及乳汁排泄^[20]。铜主要在小肠近端被吸收,少量由胃吸收,吸收率为 30% ~ 40%。膳食中铜被吸收后,铜与门静脉侧支循环中的白蛋白结合,运至肝脏进一步参与代谢。铜主要通过胆汁排泄,胆汁中含有低分子和高分子质量的铜结合化合物,血浆中铜大多与铜蓝蛋白结合或存在于肾细胞内,很少滤过肾小球,正常情况下尿液中含铜量甚微。当铜的排泄、存储和铜蓝蛋白合成失衡时会出现铜尿^[21]。

锌元素参与人体内 90 多种酶的合成,与 200 多种酶的活性有关,如血管紧张素转换酶、碱性磷酸酶、碳酸酐酶、DNA 和 RNA 聚合酶、铜锌超氧化物

歧化酶和金属硫蛋白等。在细胞质膜中,锌主要结合在细胞膜含硫、氮的配基上,形成牢固的复合物,从而维持细胞膜稳定,减少毒素吸收和组织损伤。锌作为锌指蛋白的重要组成部分参与调控基因转录^[22]。铜参与的酶或蛋白有酪氨酸酶、单胺氧化酶、超氧化物酶、超氧化物歧化酶、血铜蓝蛋白等。铜对血红蛋白的形成起活化作用,促进铁的吸收和利用,在电子传递、弹性蛋白的合成、结缔组织的代谢、嘌呤代谢、磷脂及神经组织形成方面有重要意义^[23]。血管钙化是一个复杂的过程,牵涉到炎症反应、细胞凋亡、矿物质代谢紊乱、氧化应激等多种病理生理机制^[24]。锌缺乏可以通过氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、小管纤维化等方面破坏肾脏结构,加重血管钙化,增加CKD患者心血管疾病的发生率和死亡率。Voelkl等^[25]证实锌可以上调锌敏感受体/G蛋白偶联受体依赖的肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白3(tumor necrosis factor- α -induced protein 3, TNFAIP3)基因的表达, TNFAIP3水平的升高抑制核因子 κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)的激活,而活化的NF- κ B向细胞核转移,诱导靶基因的表达,促进收缩型血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)向骨/软骨细胞表型转分化,加重血管钙化。Nagy等^[5]研究表明缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)促进VSMC标志物的丢失、成骨基因的表达,加重磷诱导的VSMC转分化,而锌以剂量依赖的方式抑制这一过程。与锌相反,铜的浓度在炎症急性期升高^[26]。铜与许多参与氧化还原反应的金属蛋白相关,人体内铜过量会导致氧自由基失调。较高的血铜浓度促进过氧化氢转化为羟自由基,增加巨噬细胞内活性氧依赖的杀伤作用,加重炎症反应^[27]。

铜/锌比值反映了人体内铜和锌的平衡,不仅是营养指标,还是炎症反应和氧化应激的生物标志物。Escobedo-Monge等^[28]认为,单独测量血清锌水平不能全面反映机体的锌状况,而铜/锌比值是反映囊性纤维化患者锌缺乏和炎症状态的指标。Maugeri等^[29]研究表明,铜/锌比值可以反映细胞氧化应激水平,是颈动脉内膜-中膜厚度的独立危险因素,进而评估动脉粥样硬化程度。既往研究发现炎症性肠病患者铜/锌比值升高;在70岁及以上的老年受试者中,铜/锌比值与残疾和死亡率呈正相关^[8,30]。本研究表明,较高的铜/锌比值与较高的CAC发生率相关,这也在一定程度上评估了我们关于血清锌和铜浓度与CAC发生率之间关系研究结果的稳健性。

本研究也存在一些不足之处,单中心小样本的横断面研究无法得出铜、锌与CAC之间的因果结论,故仍需较大样本、观察时间较长的队列研究,来进一步探讨铜、锌与CAC进展之间的联系。

综上所述,冠状动脉钙化患者血清锌水平降低,铜、铜/锌比值明显升高,冠状动脉钙化积分与铜、铜/锌比值呈正相关,与锌呈负相关。低血清锌和高血清铜、铜/锌比值是冠状动脉钙化的独立危险因素,铜/锌比值可以更好地预测冠状动脉钙化的发生,具有经济、方便等特点,对临床决策和随访监测具有重要意义。

[参考文献]

- [1] SUN L, XU H, WANG Y, et al. The mitochondrial-targeted peptide SBT-20 ameliorates inflammation and oxidative stress in chronic renal failure [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(18): 18238-18250.
- [2] WANNER C, HERZOG C A, TURAKHIA M P, et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: highlights from a Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(2): 231-234.
- [3] AHMADMEHRABI S, TANG W H W. Hemodialysis-induced cardiovascular disease [J]. *Semin Dialysis*, 2018, 31(3): 258-267.
- [4] CHEN Z, GORDILLO-MARTINEZ F, JIANG L, et al. Zinc ameliorates human aortic valve calcification through GPR39 mediated ERK1/2 signalling pathway [J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(3): 820-835.
- [5] NAGY A, NAGY A, PETHŐ D, et al. Zinc inhibits HIF-prolyl hydroxylase inhibitor-aggravated VSMC calcification induced by high phosphate [J]. *Front Physiol*, 2020, 10: 1584.
- [6] CHEN W, EISENBERG R, MOWREY W B, et al. Association between dietary zinc intake and abdominal aortic calcification in US adults [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35(7): 1171-1178.
- [7] ARUMUGAM G, PADMANABAN M, KRISHNAN D, et al. Influence of copper, iron, zinc and Fe³⁺ haemoglobin levels on the etiopathogenesis of chronic calcific pancreatitis: a study in patients with pancreatitis [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2011, 142(3): 424-434.
- [8] HE H Y, WANG Y L, YANG Z D, et al. Association between serum zinc and copper concentrations and copper/zinc ratio with the prevalence of knee chondrocalcinosis: a cross-sectional study [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 97.
- [9] 范媛敏, 刘华, 陈忠英, 等. 冠状动脉钙化评分联合TG/HDL-C值对维持性血液透析患者心血管事件的筛查

- 价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(1): 66-69.
- FAN Y M, LIU H, CHEN Z Y, et al. Screening value of coronary calcification score combined with TG/HDL-C value for cardiovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(1): 66-69.
- [10] MIZUIRI S, NISHIZAWA Y, DOI T, et al. Iron, coronary artery calcification, and mortality in patients undergoing hemodialysis[J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 371-380.
- [11] CHEN Z, ZHOU Y, YANG T. Histopathological assessment of radial artery calcification in patients with end-stage kidney disease[J]. Ren Fail, 2021, 43(1): 362-370.
- [12] MATAR A, JENNANI S, ABDALLAH H, et al. Serum iron and zinc levels in lebanese multiple sclerosis patients[J]. Acta Neurol Taiwan, 2020, 29(1): 5-11.
- [13] POMPANO L M, BOY E. Effects of dose and duration of zinc interventions on risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. Adv Nutr, 2021, 12(1): 141-160.
- [14] MOYNIER F, BORGNE M L, LAOUD E, et al. Copper and zinc isotopic excursions in the human brain affected by Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2020, 12(1): e12112.
- [15] ATAKUL T, ALTINKAYA S O, ABAS B I, et al. Serum copper and zinc levels in patients with endometrial cancer[J]. Biol Trace Elem Res, 2020, 195(1): 46-54.
- [16] BJORKLUND G, DADAR M, PIVINA L, et al. The role of zinc and copper in insulin resistance and diabetes mellitus[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(39): 6643-6657.
- [17] WACEWICZ M, SOCHA K, SOROCZYNSKA J, et al. Selenium, zinc, copper, Cu/Zn ratio and total antioxidant status in the serum of vitiligo patients treated by narrow-band ultraviolet-B phototherapy[J]. J Dermatolog Treat, 2018, 29(2): 190-195.
- [18] PAWLITZKI M, UEBELHOR J, SWEENEY-REED C M, et al. Lower serum zinc levels in patients with multiple sclerosis compared to healthy controls[J]. Nutrients, 2018, 10(8): 967.
- [19] 张瑞君, 贾晓丽, 肖超, 等. 锌缺乏与心血管疾病研究进展[J]. 医学与哲学, 2017, 38(12B): 42-43.
- ZHANG R J, JIA X L, XIAO C, et al. Progress in zinc deficient related cardiovascular disease[J]. Med Philosophy, 2017, 38(12B): 42-43.
- [20] 郭光英, 姚丽. 锌对慢性肾脏病保护作用的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2019, 35(11): 861-865.
- GUO G Y, YAO L. Research progress on the protective effect of zinc on chronic kidney disease[J]. Chin J Nephrol, 2019, 35(11): 861-865.
- [21] 杨九霄, 姜淮芜. 消化道重建术后患者血清铜代谢研究进展[J]. 西南军医, 2020, 22(1): 46-48.
- YANG J X, JIANG H W. Research progress of serum copper metabolism in patients after digestive tract reconstruction[J]. J Milit Surg Southwest Chin, 2020, 22(1): 46-48.
- [22] 朱钰钰, 陶舒曼, 王德光. 慢性肾脏病患者锌缺乏的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2020, 29(3): 265-269.
- ZHU Y Y, TAO S M, WANG D G. Research progress on zinc deficiency in chronic kidney disease patients[J]. J Nephrol Dialy Transplant, 2020, 29(3): 265-269.
- [23] 于燕, 李惠玲. 铜代谢及其相关疾病研究进展[J]. 环境与健康杂志, 2018, 35(3): 272-276.
- YU Y, LI H L. Copper metabolism disorders and related diseases: a review of recent studies[J]. J Environ Health, 2018, 35(3): 272-276.
- [24] 孙学娇, 刘乃丰. 关注糖尿病与血管钙化的共同发病机制和临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 169-174.
- SUN X J, LIU N F. Focus on the common pathogenesis and clinical significance of diabetes mellitus and vascular calcification[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(2): 169-174.
- [25] VOELKL J A, TUFFAHA R B, LUONG T T D A, et al. Zinc inhibits phosphate-induced vascular calcification through TNFAIP3-mediated suppression of NF- κ B[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, (6): 1636-1648.
- [26] MENG J B, HU M H, ZHANG M, et al. The correlation between whole blood copper (Cu), zinc (Zn) levels and Cu/Zn ratio and sepsis-induced left ventricular systolic dysfunction (SILVSD) in patients with septic shock: a single-center prospective observational study[J]. Int J Gen Med, 2021, 14: 7219-7234.
- [27] MORALES S, NAEL A, BUCHBINDER D. Copper deficiency and cytopenias[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2021, 43(2): 68-69.
- [28] ESCOBEDO-MONGE M F, BARRADO E, ALONSO V C, et al. Copper and copper/zinc ratio in a series of cystic fibrosis patients[J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3344.
- [29] MAUGERI A, HRUSKOVA J, JAKUBIK J, et al. Dietary antioxidant intake decreases carotid intima media thickness in women but not in men: a cross-sectional assessment in the KardioVize study[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 131: 274-281.
- [30] SCHNEIDER T, CAVIEZEL D, AYATA C K, et al. The copper/zinc ratio correlates with markers of disease activity in patients with inflammatory bowel disease[J]. Crohns Colitis 360, 2020, 2(1): otaa001.