

尿毒症非透析患者心瓣膜钙化危险因素分析

陈小妹, 张道友

(皖南医学院附属弋矶山医院肾内科, 安徽省芜湖市 241001)

[关键词] 尿毒症; 主动脉瓣; 二尖瓣; 瓣膜钙化; 胎球蛋白 A

[摘要] 目的 探讨尿毒症非透析患者心脏瓣膜钙化的临床相关危险因素及胎球蛋白 A 与心瓣膜钙化的关系。方法 通过彩色多普勒超声心动图检查观察 88 例尿毒症非透析患者心脏瓣膜钙化的情况, 根据心脏彩超结果将其分为瓣膜钙化组和未钙化组。收集患者的血生化指标, 放射免疫法测定全段甲状旁腺激素(iPTH); 同时选择我院体检中心健康体检者 30 例为正常对照组, ELISA 法测定研究组及对照组血清胎球蛋白 A。采用二分类 Logistic 回归方法分析瓣膜钙化的危险因素。结果 88 例患者中发现心脏瓣膜钙化 25 例, 其中主动脉瓣钙化(AVC) 21 例, 二尖瓣钙化(MVC) 4 例, 联合瓣膜钙化 2 例; 研究组胎球蛋白 A 水平明显低于对照组; 瓣膜钙化组患者的年龄、血磷、钙磷乘积、C 反应蛋白、iPTH 明显高于未钙化组, 胎球蛋白 A 水平明显低于未钙化组($P < 0.05$), Logistic 回归分析显示年龄($B = 3.732, P = 0.015$)、炎症($B = 1.503, P = 0.025$)、血磷($B = 1.774, P = 0.003$)、钙磷乘积($B = 1.255, P = 0.003$)、血 iPTH($B = 0.832, P = 0.017$)是心脏瓣膜钙化的危险因素, 胎球蛋白 A 是心脏瓣膜钙化的抑制剂($B = -0.59, P = 0.043$); 直线相关分析显示胎球蛋白 A 与 CRP 呈负相关($r = -0.545, P = 0.000$)。结论 尿毒症非透析患者心脏瓣膜钙化的发生率高, 以主动脉瓣钙化多见。年龄、炎症、高磷、高钙磷乘积、血 iPTH 是瓣膜钙化的危险因素。胎球蛋白 A 是瓣膜钙化的抑制剂, 胎球蛋白 A 水平与 CRP 呈负相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Analysis of Risk Factors of Cardiac Valve Calcification in Non-Dialysis Uremic Patients

CHEN Xiao-Mei, and ZHANG Dao-You

(Department of Nephrology, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001, China)

[KEY WORDS] Uremia; Aortic Valve; Mitral Valve; Calcification; Fetuin-A

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the risk factors of cardiac valve calcification in non-dialysis uremic patients.

Methods Echocardiographic examination was performed to detect the calcificaion in 88 non-dialysis uremic patients.

Patients were divided into two groups based on the echocardiographic, one as valve calcification, and the other as valve non-calcification. The blood biochemical indicators were collected, serum parathyroid hormone (iPTH) was detected by radioimmunochemistry. Thirty healthy cases were selected for normal control group. Serum fetuin-A was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in both of the study group and control group. The calcification risk factors were analyzed by binary logistic regression.

Results Of the 88 patients studied, cardiac valve calcification was found in 25 patients, aortic valve calcification in 21 patients, mitral valve calcification in 4 patients, aortic and mitral valve calcification in 2 patients. Serum fetuin-A was lower in study group than in normal control group ($P < 0.05$). Age, serum phosphorus, calcium phosphorus product ($Ca \times P$), C-reaction protein (CRP) and iPTH were higher in calcification group than in non-calcification group, while serum fetuin-A was lower ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that age ($B = 3.732, P = 0.015$), $Ca \times P$ ($B = 1.255, P = 0.003$), P ($B = 1.774, P = 0.003$), CRP ($B = 1.503, P = 0.025$) and iPTH ($B = 0.832, P = 0.017$) were the risk factors of cardiac valve calcification. Fetuin-A ($B = -0.59, P = 0.043$) was negatively correlated with cardiac valve calcification. Fetuin-A was negatively correlated with CRP ($r = -0.545, P = 0.000$).

Conclusions The cardiac valve calcification is prevalent in non-dialysis uremic patients, of which aortic valve calcification is more common than mitral valve calcification. The risk factors include age, $Ca \times P$, P , inflammation, iPTH. Serum fetuin-A is the valve calcification inhibitors and negatively correlated with CRP.

[收稿日期] 2012-05-24

[作者简介] 陈小妹, 硕士研究生, 医师, 研究方向为慢性肾衰竭发病机制及治疗, E-mail 为 chenxiao80@qq.com。通讯作者 张道友, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, E-mail 为 zhangdaoyou_21st@sina.com。

心血管疾病是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者的主要致死原因^[1]。而血管及瓣膜钙化是尿毒症患者心血管疾病的重要危险因素之一,是心血管事件和死亡的预测指标。国内外关于尿毒症已透析患者心脏瓣膜钙化研究较多,而关于尿毒症非透析患者心脏瓣膜钙化相关研究甚少。本研究采用彩色多普勒超声检查,探讨尿毒症非透析患者心脏瓣膜钙化情况及其相关危险因素以及胎球蛋白 A 与心瓣膜钙化的关系,为尿毒症心血管疾病防治提供理论依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择我院 2010 年 8 月至 2011 年 12 月期间住院治疗的尿毒症非透析患者 88 例,男 45 例,女 43 例,年龄 27~80(55.99±14.49)岁,原发病中糖尿病肾病 21 例,慢性肾小球肾炎 25 例,高血压肾病 27 例,先天性多囊肾 10 例,狼疮性肾炎 5 例。所有患者均无风湿性心脏病、细菌性心内膜炎、甲亢性心脏病、马凡氏综和征等引起的心脏瓣膜病变。所有入选患者均行心脏彩超检查,根据心脏彩超结果分为瓣膜钙化组和未钙化组。另外选择本院健康体检者 30 例做对照组,其中男 16 例,女 14 例,年龄 25~79(54.50±13.59)岁。每位体检者均无风湿性心脏病、细菌性心内膜炎、甲亢性心脏病、马凡氏综和征等引起的心脏瓣膜病变,肝肾功能及尿常规均正常。

1.2 观察指标

研究组所有对象均禁食 10 h 后空腹抽取上肢静脉血,使用全自动生化分析仪检测常规项目包括血清白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、血红蛋白(Hb)、血清钙(Ca²⁺)、血清磷(P)、C 反应蛋白(CRP)等;使用放射免疫法测定血全段甲状旁腺激素(iPTH);ELISA 法测定血清胎球蛋白 A,试剂盒购自上海研吉生物科技有限公司,按说明书操作。

1.3 心脏超声波检查

患者心脏彩超均于周一至周五在我院病房心脏超声室完成(荷兰 Philips IE33,探头频率 3.5 MHz)。瓣膜钙化定义为主动脉瓣、二尖瓣瓣膜或瓣环出现 1 个或多个>1 mm 的强回声^[2]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS11.5 软件进行统计学分析。所有计

量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组正态分布数据的比较采用两独立样本 *t* 检验,偏态数据采用 U 检验,瓣膜钙化相关危险因素分析采用二分类 Logistic 回归分析法。*P*<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 心瓣膜钙化情况

88 例患者中发现心脏瓣膜钙化 25 例,其中主动脉瓣钙化(AVC)21 例,二尖瓣钙化(MVC)4 例,主动脉瓣联合二尖瓣钙化 2 例。

2.2 血清胎球蛋白 A 水平

钙化组和未钙化组血清胎球蛋白 A 均较对照组降低,差异有统计学意义(*P*<0.05),且钙化组血清胎球蛋白 A 水平较未钙化组进一步降低(*P*<0.05;表 1)。

表 1. 胎球蛋白 A 水平
Table 1. Levels of fetuin-A in each group

分 组	<i>n</i>	胎球蛋白 A(μg/L)
对照组	30	4.39±0.57
未钙化组	63	3.82±0.77 ^a
钙化组	25	3.02±1.68 ^{ab}

a 为 *P*<0.05,与对照组比较;b 为 *P*<0.05,与未钙化组比较。

2.3 钙化组与未钙化组临床资料

钙化组年龄、血磷、钙磷乘积、iPTH、CRP 较未钙化组升高,胎球蛋白 A 较未钙化组降低。二者在年龄、血磷、钙磷乘积、iPTH、CRP、胎球蛋白 A 方面差异有统计学意义(表 2)。

2.4 瓣膜钙化危险因素分析

以瓣膜钙化为因变量行二分类 Logistic 回归分析,发现年龄、CRP、血磷、钙磷乘积、iPTH 是瓣膜钙化的重要危险因素,胎球蛋白 A 是瓣膜钙化的抑制剂(表 3)。

2.5 胎球蛋白 A 与瓣膜钙化其他危险因素的相关分析

以胎球蛋白 A 为自变量行相关性分析显示,胎球蛋白 A 与 CRP 呈负相关(*r*=−0.545,*P*=0.000),与血磷(*r*=0.133,*P*=0.368)、血钙(*r*=0.056,*P*=0.656)、iPTH(*r*=−0.18,*P*=0.869)、ALB(*r*=−0.087,*P*=0.418)无明显相关性(图 1)。

表 2. 钙化组与非钙化组临床资料比较

Table 2. Comparson of the clinica data between calcifica-tion group and non-calcification group

项 目	未钙化组	钙化组	P 值
年龄(岁)	53.00 ± 13.85	63.96 ± 13.34	0.002
收缩压(mmHg)	141.35 ± 22.76	142.36 ± 25.33	0.400
舒张压(mmHg)	79.2 ± 9.0	82.2 ± 9.5	0.312
ALB(g/L)	33.82 ± 5.88	32.67 ± 5.78	0.409
PA(mg/dL)	29.10 ± 10.05	25.02 ± 9.16	0.083
Hb(g/L)	76.76 ± 18.37	71.40 ± 18.10	0.218
血钙(mmol/L)	1.88 ± 0.31	1.90 ± 0.32	0.772
血磷(mmol/L)	1.65 ± 0.56	2.03 ± 0.49	0.006
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	40.78 ± 14.32	51.28 ± 14.01	0.007
iPTH(ng/L)	286.74 ± 247.61	416.35 ± 312.29	0.043
HDL(mmol/L)	1.07 ± 0.37	1.09 ± 0.40	0.314
LDL(mmol/L)	2.09 ± 0.73	1.93 ± 0.69	0.309
TC(mmol/L)	4.06 ± 1.35	4.03 ± 1.31	0.793
TG(mmol/L)	1.57 ± 0.75	1.86 ± 0.61	0.094
Lp(a)(mg/L)	289.64 ± 239.66	319.67 ± 316.52	0.64
CRP(mg/L)	25.11 ± 8.29	32.42 ± 10.23	0.001
胎球蛋白 A(μg/L)	3.82 ± 0.77	3.02 ± 1.68	0.000

表 3. 瓣膜钙化相关危险因素的 Logistic 回归分析

Table 3. Binary logistic regression analysis of risk factors for valve calcification

项 目	偏回归系数(B)	P 值
年龄(岁)	3.732	0.015
CRP(mg/L)	1.503	0.025
胎球蛋白 A(μg/L)	-0.59	0.043
血磷(mmol/L)	1.774	0.003
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	1.255	0.003
iPTH(ng/L)	0.832	0.017

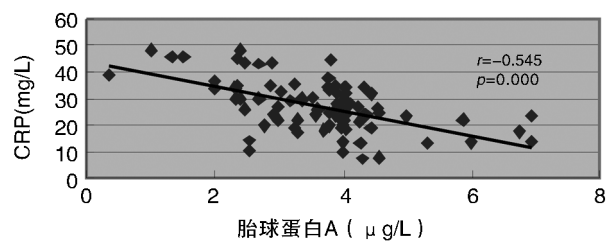


图 1. 胎球蛋白 A 与 CRP 的关系
Figure 1. Relationship between fetuin-A and CRP

3 讨 论

尿毒症患者心脏钙化比较常见。以前认为,钙化是钙磷乘积增高后的被动沉积,而近年来,细胞

分子机制研究表明^[3],心血管钙化形成过程是一个与骨发育相似的主动的、可逆转的、高度可调控的生物学过程。尿毒症心瓣膜钙化的特点表现为主动脉瓣受累多于二尖瓣,瓣环多于瓣叶,主动脉无冠瓣环钙化多于左和右冠瓣环钙化,二尖瓣后瓣环钙化多于前瓣环钙化。本研究中尿毒症非透析患者,心脏瓣膜钙化的发生率为 28.4%,其中 AVC 21 例,MVC 4 例,明显高于普通人群^[4],但较尿毒症透析患者低^[3],这可能与透析患者长期使用含钙透析液有关。

在普通人群中,心脏瓣膜钙化的发生率随年龄增长而增加^[5]。在维持性血透的患者中心脏瓣膜的钙化与年龄和透析龄相关^[6,7]。本组研究中年龄是尿毒症非透析患者心瓣膜钙化的独立危险因素。

有研究显示,血磷增高是心血管病死亡的独立危险因素,血磷每增高 1 mg/dL(0.32 mmol/L),死亡危险性增加 23%^[8]。高磷血症是血管钙化特别是冠状动脉钙化的独立危险因素^[9]。钙磷乘积值超过一定的临界值时容易出现转移性钙化。Neves 等^[10]研究证实高浓度外源性甲状旁腺激素对肾功能正常和肾功能衰竭小鼠的血管中膜钙化均有促进作用。曹学森等^[6]报道心脏瓣膜钙化与 iPTH 水平呈正相关。本研究中,瓣膜钙化组血磷、钙磷乘积、iPTH 升高,回归分析显示血磷、钙磷乘积、iPTH 升高是瓣膜钙化的重要危险因素。

CRP 是炎症反应的重要标志蛋白。研究^[11,12]指出瓣膜钙化是由活化的巨噬细胞和 T 细胞介导的慢性炎症反应过程。CRP 与瓣膜钙化存在明显的相关关系^[2]。我们的资料提示瓣膜钙化组 CRP 升高,进一步分析显示 CRP 是瓣膜钙化的重要危险因素,与国外报道相一致。

钙化的过程有钙化抑制剂的参与。胎球蛋白 A 是近年发现的主要的系统钙化抑制物,主要由肝细胞合成和分泌,随后进入循环,聚集于骨骼中,在血液和脑脊液中含量都比较高,在钙化的骨质中浓度最大,占据血清钙磷沉积抑制作用的 50%。胎球蛋白 A 对异位钙化的抑制作用包括:①拥有众多钙离子结合位点,可与 Ca²⁺、PO³⁺ 形成可溶性的无定形胶体微球,从而增加其溶解度,抑制血清过饱和的钙磷盐沉积。②通过与基质 G1a 蛋白(MGP)、钙、磷形成复合物,抑制磷灰石前体的形成和沉淀从而抑制钙化。③在局部抑制转化生长因子 β 和骨形成蛋白的促钙化作用。

试验证明,靶向缺失胎球蛋白基因的大鼠发生严重的多器官钙化,胎球蛋白 A 在抑制心血管钙化

方面起着非常重要的作用。Stenvinkel 等^[13]报道 CRF 患者的血清胎球蛋白 A 水平较正常人群低,低胎球蛋白 A 浓度与动脉粥样硬化相关。Mori 等^[14]研究证实胎球蛋白 A 水平与颈总动脉钙化有关,胎球蛋白 A 水平持续下降是加速心血管钙化进展的原因之一。Kaden 等^[15]研究提示胎球蛋白 A 可能通过直接作用于瓣膜钙化的局部调节心脏瓣膜钙化的发生、发展过程。胎球蛋白 A 每上升 0.01 g/L,瓣膜钙化的风险则下降 6%^[16]。本研究显示尿毒症患者胎球蛋白 A 水平下降,尤其是钙化组,进一步分析显示胎球蛋白 A 水平与心瓣膜钙化程度呈负相关。胎球蛋白 A 是一个负性的急性反应蛋白,受炎症因素的影响^[17]。本研究显示胎球蛋白 A 与 CRP 呈负相关。

综上所述,尿毒症非透析患者心瓣膜钙化发生率高。年龄、高磷、钙磷乘积等是心瓣膜钙化的危险因素。因此,对这类患者常规、定期行心脏彩超及相关血生化指标检查,了解心脏瓣膜情况,及时发现心脏瓣膜钙化的危险因素,及早采取预防措施,减缓或避免心脏瓣膜的钙化,对提高患者生活质量具有重要意义。

[参考文献]

- [1] 吕文律,滕杰,丁小强,等. 血液透析和腹膜透析患者生存比较[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26: 252-257.
- [2] Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12: 1 927-936.
- [3] Hruska KA. The pathogenesis of vascular calcification in the chronic kidney disease mineral bone disorder: the links between bone and the vasculature[J]. Semin Nephrol, 2009, 29(2): S156-S165.
- [4] Umana E, Ahmed W, Alpert MA, et al. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease[J]. Am J Med Sci, 2003, 325(4): 237-242.
- [5] Nkomo VT, Gannon F, Reynolds C, et al. Burden of valvular heart disease: a population-based study[J]. Lancet, 2006, 365: 1 005-011.
- [6] 曹学森,邹建刚,滕杰,等. 维持性血液透析患者主动脉瓣和二尖瓣钙化的危险因素[J]. 中华肾脏病杂志,

2011, 27(4): 259-265.

- [7] 郭云珊,袁伟杰,梅小斌,等. 冠状动脉钙化对维持性血透患者心脏结构和功能的影响及相关因素评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(3): 167-171.
- [8] Adeney KL, Siscovik DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(2): 381-387.
- [9] Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39(4): 695-701.
- [10] Neves KR, Gracioli FG, Dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure[J]. Kidney Int, 2007, 71(12): 1 262-270.
- [11] Shuvy M, Ben Yaacov A, Zolotarov L, et al. Beta glycosphingolipids suppress rank expression and inhibit natural killer T cell and CD8 + accumulation in alleviating aortic valve calcification[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2009, 22(4): 911-918.
- [12] 孙明珠,郭永平,顾乐怡,等. 白细胞介素 6 对体外培养人脐动脉平滑肌细胞成骨样转化、钙化的影响[J]. 中华肾脏病杂志, 2009, 25(7): 548-554.
- [13] Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: impact of variations in the gene encoding fetuin[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2 383-392.
- [14] Mori K, Shioi A, Ikari Y, et al. Fetuin-A is associated with calcified coronary artery disease[J]. Coronary Artery Disease, 2010, 21(5): 281-285.
- [15] Kaden JJ, Reinohl JO, Blesch B, et al. Systemic and local levels of fetuin-A in calcific aortic valve stenosis[J]. Int J Mol Med, 2007, 20(1): 193-197.
- [16] Kirkpantur A, Altun B, Hazirolan T, et al. Association among serum fetuin-A level, coronary artery calcification and bone mineral densitometry in maintenance hemodialysis patients[J]. Artif Organs, 2009, 33(10): 844-854.
- [17] Kusnierz-Cabala B, Gurda-Duda A, et al. Serum matrix Gla protein concentrations in patients with mild and severe acute pancreatitis[J]. Clin Lab, 2011, 57(11-12): 999-1 006.

(此文编辑 许雪梅)