

尿毒症透析患者心血管钙化及左心室肥厚影响因素的研究

程颖, 卢文

(安徽医科大学第一附属医院肾脏内科, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 研究慢性肾脏病 5 期(CKD5)已透析患者, 心血管钙化及左心室肥厚(LVH)的影响因素。方法 选取 2015 年 12 月~2017 年 5 月在我院行透析的患者 63 例设为观察组, 另选 eGFR>90 ml/(min·1.73m²)的慢性肾脏病患者 21 例设为对照组, 根据有无心脏瓣膜钙化进一步分为钙化组与非钙化组。分别测量并比较两组患者血压, 检测血清白蛋白(ALB)、PTH、血钙(Ca)、血磷(P)、碱性磷酸酶(ALP)、25 羟维生素 D[25(OH)VitD]、成纤维生长因子 23(FGF23), 记录患者心脏结构及功能指标、腹主动脉钙化情况, 分析血磷、FGF23 等与心脏瓣膜钙化及左室肥厚的关系。结果 观察组较对照组患者收缩压、P、钙磷乘积、PTH、左心室肌重量指数(LVMI)、年龄高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组心脏瓣膜及腹主动脉钙化率均高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组中, 心脏瓣膜钙化组与非钙化组患者的年龄比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 多元 Logistic 回归分析显示: 年龄($OR=1.245, P<0.05$)及透析龄($OR=1.029, P<0.05$)是心脏瓣膜钙化的独立危险因素; 收缩压($OR=1.228, P<0.05$)是 LVH 的独立危险因素, 收缩压与 LVMI 呈正相关($r=0.442$)。结论 透析患者更易发生心血管钙化, 且年龄越大、透析时间越久越容易发生钙化, 是心脏瓣膜钙化的独立危险因素, 收缩压为 LVH 的独立危险因素, 且收缩压越高 LVMI 水平越高。

关键词:透析; 心脏瓣膜钙化; 左室肥厚; 钙磷代谢; 成纤维生长因子 23

中图分类号: R692.5; R54

文献标识码: A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.09.029

文章编号: 1006-1959(2019)09-0091-04

Study on the Influencing Factors of Cardiovascular Calcification and Left Ventricular Hypertrophy in Uremic Dialysis Patients

CHENG Ying, LU Wen

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China)

Abstract: Objective To study the influencing factors of cardiovascular calcification and left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with chronic kidney disease 5 (CKD5). Methods 63 patients who underwent dialysis in our hospital from December 2015 to May 2017 were selected as observation group, and 21 patients with chronic kidney disease with eGFR>90 ml/(min·1.73m²) were selected as the control group. According to the presence or absence of heart valve calcification, it was further divided into calcified group and non-calcified group. The blood pressures of the two groups were measured and compared, and serum albumin (ALB), PTH, blood calcium (Ca), blood phosphorus (P), alkaline phosphatase (ALP), 25 hydroxyvitamin D [25 (OH) VitD] were measured, fibroblast growth factor 23 (FGF23), record the patient's cardiac structure and function indicators, abdominal aortic calcification, analyze the relationship between blood phosphorus, FGF23 and heart valve calcification and left ventricular hypertrophy. Results The systolic blood pressure, P, calcium-phosphorus product, PTH, left ventricular myocardial weight index (LVMI), and age were significantly higher in the observation group than in the control group ($P<0.05$). The valence rate of the heart valve and abdominal aorta in the observation group was observed, the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the observation group, the age of heart valve calcification group and non-calcification group were significantly different ($P<0.05$); multivariate logistic regression analysis showed Age ($OR=1.245, P<0.05$) and dialysis age ($OR=1.029, P<0.05$) were independent risk factors for valvular calcification; systolic blood pressure ($OR=1.228, P<0.05$) was an independent risk factor for LVH. Systolic blood pressure was positively correlated with LVMI ($r=0.442$). Conclusion Dialysis patients are more prone to cardiovascular calcification, and the older the dialysis time, the more prone to calcification, which is an independent risk factor for valvular calcification. Systolic blood pressure is an independent risk factor for LVH, and the higher the systolic blood pressure, the higher the LVMI level.

Key words: Dialysis; Heart valve calcification; Left ventricular hypertrophy; Calcium and phosphorus metabolism; Fibroblast growth factor 23

随着透析技术的不断成熟, 尿毒症患者生存时间随之增长, 而心血管疾病已然成为透析患者的主要并发症及死亡原因。其中心血管钙化及左心室肥厚对透析患者全因预后的影响已经明确。钙磷代谢异常在尿毒症透析患者中普遍存在, 近年来研究发现成纤维生长因子 23(FGF23)是一种参与透析患者体内钙磷代谢的重要的调控因子。本研究为横断面研究, 通过对接受规律腹膜透析及血液透析的慢性肾脏病 5 期(CKD5)患者采用心脏彩超检查记录心脏瓣膜钙化、左心室结构改变情况, 采用腹部侧位

片判断腹主动脉钙化情况, 并对其与血压、钙磷代谢、FGF23 等相关危险因素进行分析, 探讨尿毒症透析患者心血管钙化及左心室肥厚的可能影响因素。

1 对象及方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 12 月~2017 年 5 月在安徽医科大学第一附属医院肾脏内科病房中选取 CKD5 期进入透析患者 63 例设为观察组, 其中腹膜透析(CAPD)患者 56 例及血液透析(MHD)阶段的患者 7 例。选取同期在我科住院但 eGFR>90 ml/(min·1.73m²)的慢性肾脏病患者 21 例设为对照组。本研究所遵循的程序均符合伦理学要求, 并经本院伦理委员会批准, 同时所有参试者均签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①年龄 18~65 岁; ②观察组规律透析时间>3 个月; ③对照组不同程度的尿检异常, eGFR>90ml/(min·1.73m²), 既往无钙磷

作者简介: 程颖(1992.7-), 女, 安徽黄山人, 硕士研究生, 主要从事慢性肾脏病矿物质与骨代谢异常的早期诊断研究

通讯作者: 卢文(1966.6-), 女, 安徽合肥人, 硕士, 主任医师, 副教授, 主要从事慢性肾脏病矿物质与骨代谢异常的早期诊治, 继发性甲状旁腺功能亢进症的诊治研究

代谢紊乱及甲状旁腺功能紊乱。排除标准:①妊娠;②精神疾病不能配合检查者;③自身免疫性疾病活动期;④急性腹膜透析相关腹膜炎;⑤甲状旁腺相关手术后。

1.3 研究方法

1.3.1 资料收集 收集两组患者性别、年龄、身高、抽血当日患者的体重(透析患者的干体重)、抽血当日清晨血压、原发病、透析时间(月),计算体重指数(BMI)。

1.3.2 血液指标检测 自动生化检测仪测量 Ca、P、ALP、ALB、Scr、CRP、Hb。血钙采用校正钙水平:校正钙=测定钙+[0.025×(40-ALB)],计算钙磷乘积。免疫化学发光法检测血清 PTH、25(OH)Vit D。ELISA 法测定血清 FGF23 浓度,抽空腹静脉血 3 ml,3000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,取上清液放置 -80℃ 冰箱中冻存,检验时标本在室温下复融后检测,试剂盒购自南京森贝伽公司,eGFR 采用简化的 MDRD 公式代入计算。

1.3.3 心脏超声检查 由我院心脏彩超室固定的专职医生完成,出现一个或多个>1 mm 的强回声光环为心脏瓣膜钙化。测定心脏结构及功能参数[左室舒张末期内径(LVEDd)、左室收缩末期内径(LVEDs)、左室后壁厚度(LVPWD)、舒张末期室间隔厚度(IVSd)、左房内径(LAD)、左室射血分数(EF)]。根据 Devereux 公式计算 LVMI 值。 $LVMI = \frac{LVM}{BSA} = 1.04 \times [(LVDd + IVST + LVPWT)^3 - LVDd^3] - 13.6$ 。

1.3.4 腹部侧位片检查 由我院放射科医生对入选患者进行腹部侧位平片检查,拍摄范围为 11~12 节胸

椎,第 1~5 节腰椎和第 1~2 节骶椎骨。记录患者腹主动脉钙化位置及钙化范围。

1.4 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,所有参数均进行正态性检验,对正态分布的定量资料,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数比较采用 *t* 检验;多组样本均数间比较采用方差分析,若有统计学意义则两两间进行 SNK 检验。计数资料差异采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析相关影响因素, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 共 84 例患者纳入本研究,将观察组 63 例患者根据有无心脏瓣膜钙化进一步分为心脏瓣膜钙化组 28 例与心脏瓣膜非钙化组 35 例。观察组中原发病为慢性肾炎的有 44 例(69.84%),高血压性肾病 5 例(7.94%),糖尿病肾病 5 例(7.94%),多囊肾 2 例(3.17%),其他病因 7 例(11.11%)。钙化组年龄高于非钙化组,差异有统计学意义($P < 0.05$);钙化组年龄、BMI、收缩压、校正钙、P、钙磷乘积、CRP、PTH、LVMI 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);非钙化组年龄、收缩压、P、钙磷乘积、CRP、PTH、LVMI 均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 心脏瓣膜钙化及腹主动脉钙化检出率情况 观察组中钙化率为 44.44%(28/63);观察组中腹主动脉钙化的 19 例,非钙化的有 44 例,钙化率为 30.16%。心脏彩超和腹部侧位片对心血管钙化的检出率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 心脏瓣膜钙化影响因素的分析 以心脏瓣膜钙化为因变量,年龄、透析龄、BMI、收缩压、舒张压、

表 1 各组研究对象基本资料的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	心瓣膜钙化组 (n=28)	心瓣膜非钙化组 (n=35)	对照组 (n=21)	F	P
年龄(岁)	53.68±8.86*	46.34±6.07*	42.71±1.27 [△]	9.708	0.001
BMI	22.94±2.12*	23.38±3.04	23.92±3.38	0.714	0.493
收缩压(mmHg)	145.25±23.34*	136.51±17.87	124.33±11.77 [△]	7.505	0.001
舒张压(mmHg)	88.96±16.13	89.8±11.32	79.24±10.57	4.896	0.010
Hb(g/L)	88.93±2.15	87.40±2.29	136.71±1.73	41.504	0.001
ALP(u/L)	88.54±2.90	93.77±4.55	65.57±2.00	4.392	0.015
校正钙(mmol/L)	2.36±0.40*	2.47±0.30	2.33±0.17	1.643	0.200
磷(mmol/L)	1.94±0.51*	1.85±0.56	1.31±0.17 [△]	11.98	0.001
钙磷乘积	4.59±1.02*	4.61±1.71	3.06±0.50 [△]	9.263	0.001
Crp(mg/L)	5.84±1.02*	5.22±7.90	0.97±1.41 [△]	3.893	0.075
PTH(pg/ml)	325.26±275.55*	360.50±342.44	37.54±2.07 [△]	2.682	0.001
25(OH)VitD(ng/ml)	23.18±9.89	23.22±1.22	16.80±1.10	10.093	0.082
FGF23	1192.8±212.36	1201.4±225.79	1087.7±173.18	2.578	0.119
LVMI	199.81±6.98*	150.68±5.07	106.37±2.13 [△]	2.182	0.001

注:钙化组与非钙化组比较,* $P < 0.05$;非钙化组与对照组比较,[△] $P < 0.05$;钙化组与对照组比较,* $P < 0.05$

ALP、Ca、P、钙磷乘积、CRP、PTH、25(OH)Vit D、FGF23 为自变量,多元 Logistic 回归分析显示:年龄($OR=1.245, P=0.001$)及透析龄($OR=1.029, P=0.029$)为心脏瓣膜钙化的独立危险因素,见表 2。

2.4 透析患者左室肥厚的影响因素分析 本研究 63 例透析患者平均 LVMI (127.52 ± 6.43), 其中男性 (179.53 ± 68.29), 女性 (167.25 ± 61.66), 二者比较, 差异无统计学意义 ($t=0.410, P=0.525$); 49 例诊断 LVH (77.78%), 27 例男性中 19 例存在 LVH (70.37%), 36 例女性中 30 例存在 LVH (80.33%), 两组比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.500, P=0.221$)。

表 2 透析患者心脏瓣膜钙化的影响因素

变量	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR 值(95%CI)
年龄	0.219	0.068	10.316	0.001	1.089~1.423
透析龄	0.029	0.013	4.751	0.029	1.003~1.056
BMI	-0.113	0.131	0.749	0.387	0.691~1.154
收缩压	0.035	0.026	1.822	0.177	0.984~1.090
舒张压	-0.037	0.040	0.864	0.353	0.891~1.042
HB	-0.019	0.016	1.389	0.239	0.950~1.013
UA	-0.016	0.007	4.468	0.035	0.971~0.999
ALP	-0.015	0.012	1.497	0.221	0.962~1.009
校正钙	-1.641	3.973	0.171	0.680	0.000~467.097
血磷	1.436	5.116	0.079	0.779	0.000~95170
钙磷乘积	-0.068	2.042	0.001	0.973	0.017~51.092
CRP	-0.014	0.042	0.107	0.744	0.908~1.072
PTH	0.000	0.001	0.091	0.763	0.997~1.002
25 羟维生素 D	0.048	0.036	1.758	0.185	0.977~1.126
FGF23	0.000	0.002	0.008	0.928	0.997~1.003

表 3 透析患者左心室心肌重量指数的相关分析

项目	r	P
年龄	0.094	0.463
收缩压	0.422	0.001
舒张压	0.101	0.432
ALP	0.004	0.974
血清校正钙	-0.20	0.875
血清磷	-0.20	0.874
钙磷乘积	-0.028	0.828
PTH	0.089	0.490
25(OH)VitD	0.051	0.693
FGF-23	0.03	0.816
透析龄	0.024	0.854

3 讨论

尿毒症进入透析阶段的患者心脏瓣膜钙化及左室肥厚的发生率明显高于正常人,是心血管疾病的重要危险因素和预后判断指标,增加透析患者死亡风险^[1,2]。本研究中透析患者心脏瓣膜钙化发生率为 44.44%,腹主动脉的钙化率为 30.16%,左室肥厚的发生率为 77.78%。目前临床上检测心血管钙化的无

将年龄、透析龄、收缩压、舒张压、ALP、校正钙、P、钙磷乘积、PTH、25(OH)Vit D、FGF23 与 LVMI 之间进行两两变量间直线相关分析显示,观察组患者收缩压与 LVMI 之间呈正相关关系 ($r=0.442, P=0.001$),见表 3。以左室肥厚为因变量,年龄、透析龄、BMI、收缩压、舒张压、Hb、ALB、UA、ALP、校正钙、P、钙磷乘积、CRP、PTH、25(OH)Vit D、FGF23 为自变量,多元 Logistic 回归分析显示:收缩压($OR=1.228, P=0.011$)、舒张压($OR=0.744, P=0.010$)、ALP($OR=1.103, P=0.043$)、校正钙($OR=0.000, P=0.046$)是左室肥厚的独立影响因素,见表 3。

创性检查主要有心脏螺旋 CT 扫描评估冠状动脉钙化、腹部侧位片评估腹主动脉钙化、以及心脏彩超评估心脏瓣膜钙化,过去 CT 被认为是检测血管钙化的金标准,但由于 CT 检测射线剂量大、价格昂贵等,临床上并不能广泛使用。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)2009 年指出:建议 CKD 患者使用心脏彩超及腹部侧位 X 线平片检测心血管的钙化,本研究发现心脏彩超检测钙化的阳性率较腹部侧位片更高,考虑与患者体型、以及检测敏感性等因素相关。

高龄作为心脏瓣膜钙化的传统危险因素,不仅增加普通人群瓣膜钙化的风险^[4],也是透析患者心脏瓣膜钙化的主要危险因素^[5,6]。Tian Y 等对 194 例腹膜透析患者进行研究发现心脏瓣膜钙化组较非钙化组透析时间长^[7]。本研究对心脏瓣膜钙化的 Logistic 分析显示:年龄及透析龄为心脏瓣膜钙化的独立危险因素。

矿物质及骨代谢紊乱是透析患者最常见的并发症之一,如高磷血症、低钙或高钙血症、继发性甲状

旁腺功能亢进及血管钙化。透析患者肾脏合成活性 VitD₃ 减少、磷排泄障碍,导致 VitD₃ 缺乏、低钙和高磷血症,刺激甲状旁腺增生,形成继发性甲状旁腺功能亢进,而 PTH 的溶骨作用使骨钙释放,血钙和血磷水平的升高,在血管壁及心脏瓣膜处沉积,引起心血管钙化。本研究中透析患者较对照组患者 P、钙磷乘积及 PTH 均明显升高。

FGF23 是多肽激素成纤维细胞因子家族的成员,它由骨分泌,通过刺激尿磷的生成,抑制近端肾小管对磷的重吸收,使 1,25(OH)₂D₃ 生长下降,减少肠道对磷的吸收,从而维持机体的正常血磷水平。近年来一些学者认为 FGF23 因子与 LVH 有关,但 Sarmiento-Dias M 等^[9]的研究提示 CAPD 患者血清 FGF23 水平与血管钙化间无相关性。一项大型 CRIC 研究中,对 1501 例 CKD 患者的血清 FGF23 水平与血管钙化进行相关性研究并未得出 FGF23 水平与血管钙化相关^[9]。本研究对透析患者心脏瓣膜钙化的危险因素进行分析,未发现 FGF23 与血管钙化存在相关性。目前高水平的血清 FGF23 因子是否会增加透析患者心脏瓣膜钙化的风险仍存在争议。

透析患者长期容量负荷重、交感神经兴奋、RAS 系统激活,致肾性高血压、难以纠正的肾性贫血、电解质酸碱平衡紊乱、继发性甲旁亢等并发症,均可引起心脏结构及功能改变,引起左心室肥厚。并发继发性甲旁亢时,高 PTH 水平可通过多种途径导致心肌细胞肥大、心肌间质纤维细胞增生,从而引起 LVH。美国 2014 年发布的高血压防治指南中指出,>50 岁的人,收缩压升高是较舒张压更为重要的心血管疾病危险因素。本研究显示收缩压、ALP 为左室肥厚的独立危险因素。同时收缩压与 LVMI 呈正相关关系。因此良好的血压控制,尤其是收缩压,能够延缓左心室肥厚的进程,进而可减少心血管事件的发生,提高透析患者生存率^[10-12]。本研究为单中心横断面研究,样本量偏少,可能存在偏差,后续将继续扩大观察组例数做进一步的深入研究。

参考文献:

[1]李志莲,陈源汉,梁馨苓,等.心脏瓣膜钙化在慢性肾脏病患

者中的流行病学研究[J].国际泌尿系统杂志,2014,34(4):471-477.

[2]Yu L,Li H,Wang SX.Serum Magnesium and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients[J].Blood Purif,2017,43(1-3):31-36.

[3]Takahashi H,Ishii H,Aoyama T,et al.Association of cardiac valvular calcifications and Creative protein with cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients:a Japanese cohort study[J].Am J Kidney Dis,2013,61(2):254-261.

[4]Nkomo VT,Gardin JM,Skellton TN,et al.Burden of valvular heart diseases:a population-based study [J].Lancet,2006,368(9540):1005-1011.

[5]Avila-Diaz M,Mora-Villalpando C,Prado-Urbe Mdel C,et al.De novo development of heart valve calcification in incident peritoneal dialysis patients [J].Arch Med Res,2013,44 (8):638-644.

[6]Gallieni M,Caputo F,Filippini A,et al.Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: A prospective study[J].Bone,2012,51(3):332-337.

[7]Tian Y,Feng S,Zhan Z,et al.Risk Factors for New-Onset Cardiac Valve Calcification in Patients on Maintenance Peritoneal Dialysis[J].Cardiorenal Medicine,2016,6(2):150-158.

[8]Sarmiento-Dias M,Santosaraújo C,Poinhos R,et al.Fibroblast growth factor 23 is associated with left ventricular hypertrophy, not with uremic vasculopathy in peritoneal dialysis patients[J].Clinical Nephrology,2016,85(3):135-141.

[9]Scialla JJ,Lau WL,Reilly MP,et al.Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification[J].Kidney Int,2013,83(6):1159-1168.

[10]Kadiri Mel M,Nechba RB,Zajjari YR,et al.Association of adequate dialysis parameters with left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients [J].Saudi J Kidney Dis Transpl,2011,22(6):1133-1141.

[11]Shanahan CM,Crouthamel MH,Kapustin A,et al.Arterial calcification in chronic kidney disease: Key roles for calcium and phosphate[J].Circ Res,2011,109(6):697-711.

[12]James PA,Oparils,Carter BL,et al.2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee(JNC 8)[J].JAMA,2014,311(5):507-520.

收稿日期:2019-2-13;修回日期:2019-2-25

编辑/肖婷婷