

慢性肾脏病患者血清骨保护素水平及与腹主动脉钙化的相关性分析

王雪荣, 王德光, 袁亮, 何衡杰, 刘桂凌, 张晶晶, 王瑞峰, 郝丽

摘要 目的 观察慢性肾脏病(CKD) 3-5D期患者血清骨保护素(OPG)变化,并探讨和腹主动脉钙化(AAC)的相关性。方法 选取86例CKD 3-5D期患者为研究对象,根据腹主动脉有无钙化分为AAC组和non-AAC组,应用ELISA法测定各组患者血清OPG水平;采用腹部侧位片评估AAC程度。结果 86例CKD患者中AAC 51例(59.3%)。51例ACC患者OPG明显高于35例non-AAC患者($P < 0.01$)。CKD5期未行肾脏替代治疗患者血清OPG显著高于CKD3-4期患者($P < 0.05$);CKD5D期血清OPG水平和CKD5期未行肾脏替代治疗患者OPG差异无统计学意义。血清OPG与eGFR呈显著负相关($r = -0.357, P = 0.011$),与AAC程度相关($r = 0.258, P = 0.017$)。Logistic回归分析发现:男性($\beta = 2.568, P = 0.048$)、吸烟($\beta = 4.337, P = 0.013$)、OPG($\beta = 1.273, P = 0.003$)是影响AAC的主要因素。结论 在CKD患者中,血管钙化发生率高,随着肾功能恶化,血清OPG水平有升高趋势。男性、吸烟及OPG是AAC的危险因素,可能参与AAC的发生与发展。

关键词 骨保护素;慢性肾脏病;腹主动脉钙化

中图分类号 R 543.1+2

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)01-0091-04

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者死亡的首要原因,研究^[1]表明,血管钙化作为心血管疾病发病的独立危险因素,严重影响患者的预后。研究^[2]证实血管钙化和骨质疏松存在共同的发病机制。骨保护素(osteoprotegerin, OPG)是一种分泌性糖蛋白,作用机制是作为受体阻断核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)与核因子 κ B受体活化因子(receptor activator for nuclear factor- κ B, RANK)结合,从而抑制破骨细胞分化成熟,促进破骨细胞凋亡,减慢骨吸收过程。国外少数研究^[3-4]表明OPG在血管钙化中起一定作用,但国内OPG对腹主动脉钙化(abdominal aortic calcification, AAC)影响研究较少,

因此该研究用以评估OPG在AAC中的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2013年6月~12月在我科住院CKD3-5D期86例患者为研究对象,其中CKD3-4期25例;CKD5期61例,25例未行肾脏替代治疗,血液透析和腹膜透析患者各18例。主要排除标准包括:①年龄不满18周岁;②在出现肾功能不全,通过病史及影像学检查证实为心脏瓣膜钙化及AAC患者;③CKD5D期患者行肾脏替代治疗未及3个月。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 临床资料记录患者性别、年龄、原发病、吸烟史、糖尿病病史、血压水平等人口学资料。

1.2.2 血液常规和生化检查 抽取患者静脉血3 ml,透析患者留取透析前血液,自动检测仪测血常规,白蛋白、血胆固醇、三酰甘油、肾功能(尿素氮、肌酐、尿酸)、血钙、血磷、全段甲状旁腺素(intact parathyroid hormone, iPTH)、超敏C反应蛋白(high sensitivity c-reactive protein, hs-CRP)。

1.2.3 心脏瓣膜钙化 所有患者完成心脏超声检查,瓣膜钙化定义为主动脉瓣膜、二尖瓣瓣膜或瓣环出现1个或多个 > 1 mm的强回声。

1.2.4 腹部侧位X线片检查腹主动脉钙化及分级

所有患者接受腹部侧位X线片检查,腹主动脉呈管状结构并位于脊柱的前方。根据Kauppila et al^[5]报道采用的半定量积分系统,对AAC进行评分。仅腰椎L₁~L₄相对应的腹主动脉节段纳入评分范围。根据L₁~L₄对应的腹主动脉其前壁和后壁钙化斑块的长度,分别给予0~3分的评分:无钙化为0分;少量钙化(钙化范围 $<$ 动脉壁长度的1/3)为1分;中等钙化(钙化范围累及动脉壁长度的1/3~2/3)为2分;重度钙化(钙化范围 $>$ 动脉壁长度的2/3)为3分。AAC积分范围0~24分。并同时用Verbeke et al^[6]报道采用的CORD研究分段方法,对AAC进行评分,轻度钙化组($AAC \leq 4$)、中度钙化组($5 \leq AAC \leq 15$)和重度钙化组($AAC \geq 16$)。所有AAC积分由两位放射科医师分别盲法读片后取平

2014-09-28 接收

基金项目: 高校省级自然科学基金项目(编号: KJ2013Z155)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院肾脏内科, 合肥 230601

作者简介: 王雪荣, 女, 硕士, 主治医师;

郝丽, 女, 教授, 主任医师, 责任作者, E-mail: haoliqilin

@163.com

均值。实验室检查与腹部侧位 X 线片的时间差均 <1 个月。根据是否存在 AAC 将 86 例患者分为 AAC 组和 non-AAC 组进行相关指标的比较和分析。

1.2.5 OPG 检测 收集患者同期静脉血 3 ml 至 EDTA 抗凝管内,用 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,分装后贮藏在 -80 ℃ 冰箱内备用。采用 ELISA 法检测血清中 OPG 水平,试剂盒购自武汉华美生物科技有限公司。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间样本均数比较采用 t 检验;两组患者率的比较用 χ^2 分析,相关分析计量资料采用 Pearson 法比较,等级资料使用 Spearman 法比较。使用 Logistic 回归分析法分析分类资料和多个自变量的关系。

2 结果

2.1 一般资料比较 AAC 组与 non-AAC 组相比,两者在年龄、性别方面差异无统计学意义,AAC 组高血压和吸烟的患病率显著升高,但白蛋白水平、钙、磷、iPTH 差异无统计学意义。见表 1。

表 1 AAC 组和 non-AAC 组基线资料比较

| 项目 | 全部患者 (n=86) | AAC 组 (n=51) | non-AAC 组 (n=35) | χ^2/t 值 | P 值 |
|-------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|--------------|-------|
| 年龄(岁 $\bar{x} \pm s$) | 55.43 ± 15.41 | 55.10 ± 15.36 | 55.94 ± 15.69 | -0.25 | 0.800 |
| 男[n(%)] | 52(60.47) | 36(41.86) | 16(18.60) | 1.35 | 0.150 |
| 吸烟[n(%)] | 32(37.21) | 20(23.26) | 12(13.95) | 1.15 | 0.030 |
| 糖尿病[n(%)] | 21(24.42) | 13(15.12) | 8(9.30) | 0.05 | 0.560 |
| 高血压[n(%)] | 51(59.30) | 37(43.02) | 24(27.91) | 0.54 | 0.040 |
| 白蛋白(g/L $\bar{x} \pm s$) | 30.91 ± 6.34 | 30.70 ± 6.34 | 31.00 ± 6.40 | 0.17 | 0.770 |
| 钙(mmol/L $\bar{x} \pm s$) | 2.03 ± 0.22 | 2.07 ± 0.23 | 1.99 ± 0.21 | 1.41 | 0.167 |
| 磷(mmol/L $\bar{x} \pm s$) | 1.82 ± 0.62 | 1.71 ± 0.56 | 1.99 ± 0.67 | -2.14 | 0.163 |
| iPTH(pg/ml $\bar{x} \pm s$) | 398.06 ± 334.12 | 454.6 ± 380.1 | 358.57 ± 296.00 | -1.33 | 0.187 |
| hs-CRP(mg/L $\bar{x} \pm s$) | 16.88 ± 22.90 | 18.06 ± 4.57 | 14.13 ± 9.85 | 0.71 | 0.771 |
| 胆固醇($\bar{x} \pm s$) | 3.82 ± 1.01 | 3.83 ± 0.86 | 3.86 ± 1.90 | -0.08 | 0.140 |
| 三酰甘油($\bar{x} \pm s$) | 1.55 ± 1.24 | 1.36 ± 1.20 | 1.68 ± 1.26 | 1.17 | 0.250 |

CKD3-4D 期 25 例患者血清 OPG (10.39 ± 2.78) ng/ml,CKD5 期 61 例患者血清 OPG(11.75 ± 2.85) ng/ml,CKD5 期血清 OPG 水平明显高于 CKD3-4 期患者,两者差异有统计学意义($t = 2.014, P = 0.047$)。

AAC 组 51 例患者血清 OPG(13.41 ± 2.46) ng/ml,non-AAC 组 35 例患者血清 OPG(11.04 ± 2.75) ng/ml,AAC 组血清 OPG 水平明显高于 non-AAC 组患者,两组比较差异有统计学意义($t = 1.612, P = 0.004$)。

18 例腹膜透析患者血清 OPG(11.65 ± 2.83) ng/ml,18 例血液透析患者血清 OPG(11.70 ± 2.55) ng/ml,两者比较差异无统计学意义($t = 0.052, P = 0.959$)。

2.2 血清 OPG 和各临床指标的相关性分析 血清 OPG 和年龄、血钙、血磷无相关性,但和血 iPTH 水平呈正相关($r = 0.220, P = 0.042$);CKD3-5 期未行肾脏替代治疗 50 例患者肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate,eGFR)和血清 OPG 水平呈负相关($r = -0.279, P = 0.011$);与 AAC 呈正相关性($r = 0.258, P = 0.017$)。见表 2。

表 2 血清 OPG 和临床指标相关性分析

| 项目 | r 值 | P 值 |
|--------|--------|-------|
| 年龄 | -0.117 | 0.085 |
| eGFR | -0.357 | 0.011 |
| hs-CRP | 0.076 | 0.485 |
| AAC 分级 | 0.258 | 0.017 |
| 钙 | -0.024 | 0.824 |
| 磷 | 0.008 | 0.945 |
| iPTH | 0.220 | 0.042 |
| 白蛋白 | -0.035 | 0.750 |

2.3 腹主动脉钙化危险因素分析 对 AAC 进行评分,AAC 患者共 51 例,其中轻度钙化 37 例,中度钙化患者 12 例,重度钙化患者 2 例。Logistic 回归分析得出:男性($\beta = 2.568, P = 0.048$)、吸烟($\beta = 4.337, P = 0.013$)、OPG($\beta = 1.273, P = 0.003$)是中重度 AAC 的主要危险因素。见表 3。

表 3 Logistic 分析中重度血管钙化和与各因素的相关性

| 因素 | β | SE | OR | 95% CI | P 值 |
|-----|---------|-------|--------|------------------|-------|
| OPG | 1.273 | 0.426 | 3.570 | 1.549 ~ 8.226 | 0.031 |
| 男性 | 2.568 | 1.300 | 13.034 | 1.019 ~ 166.641 | 0.048 |
| 吸烟 | 4.337 | 1.752 | 76.505 | 2.467 ~ 2 372.84 | 0.013 |

3 讨论

AAC 积分的增高与患者 CVD 事件发生密切相关,研究^[7-8]显示腹主动脉中重度钙化患者发生冠状动脉钙化的比例高达 94.6%,发生冠状动脉重度钙化的比例高达 78.4%,CVD 发生率远高于腹主动脉轻度钙化患者。近来研究^[9-10]表明,血管钙化作为 CKD 患者 CVD 发病的独立危险因素,影响心血管疾病的发生,同时也与患者骨质疏松关系密切,两者存在共同的发病机制。

OPG 在血管钙化中的作用文献报道不一。研

究^[11]显示,RANKL/RANK系统的激活可刺激钙化促进因子BMP-2和抑制钙化抑制因子MGP的分泌,上调血管平滑肌细胞对平滑肌细胞核结合子 $\alpha 1$ (core binding factor alpha 1,Cbfa1)等骨形成转录因子及骨钙素、骨桥蛋白等骨相关基因的表达,慢性肾脏病患者OPG/RANKL比例失衡,从而延缓血管进化进展。但国外有研究^[12-15]显示血清OPG水平和CKD血管硬化程度密切相关,且较高的血清OPG水平可能是HD患者血管钙化的独立危险因素,和CKD患者心血管死亡率明显相关。该研究显示,随着肾功能恶化,血清OPG有升高趋势,和肾小球滤过率呈负相关。本研究亦证实,慢性肾脏病患者AAC发生率高,其原因是多方面的,尤其是中重度AAC除和传统因素如男性、吸烟等有关外,与患者血清OPG水平有明显相关性,提示OPG可能参与AAC。

本研究为横断面研究,虽然研究OPG与CKD3-5D患者AAC发生具有相关性,但是OPG是血管钙化的启动因素或仅是血管钙化患者机体反馈反应尚不明确,同时与患者未来发生CVD的风险之间的关系尚未明确,有待进一步随访研究。此外,本研究未能发现AAC与一些血管钙化危险因素(如血钙、血磷、iPTH、hsCRP、糖尿病、高血压等)之间存在关联,可能与样本量不够大,研究对象已接受一些药物干预等因素有关。

参考文献

- [1] Foley R N, Parfrey P S, Sarnak M J, et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32(5): S112-9.
- [2] Raggi P, Giachelli C, Bellasi A, et al. Interaction of vascular and bone disease in patients with normal renal function and patients undergoing dialysis [J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2007, 4(1): 26-33.
- [3] Nitta K, Akiba T, Uchida K, et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(2): 303-9.
- [4] Barreto D V, Barreto F C, Carvalho A B, et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(4): 1576-82.
- [5] Kauppila L I, Polak J F, Cupples L A, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study [J]. *Atherosclerosis*, 1997, 132(2): 245-50.
- [6] Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(1): 153-9.
- [7] Wilson P W, Kauppila L I, O'Donnell C J, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality [J]. *Circulation*, 2001, 103(11): 1529-34.
- [8] Bolland M J, Wang T K, van Pelt N C, et al. Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(3): 505-12.
- [9] London G M. Cardiovascular calcifications in uremic patients: clinical impact on cardiovascular function [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(4): S305-9.
- [10] Blacher J, Guerin A P, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease [J]. *Hypertension* 2001, 38(4): 938-42.
- [11] Osako M K, Nakagami H, Koibuchi N, et al. Estrogen inhibits vascular calcification *via* vascular RANKL system common mechanism of osteoporosis and vascular calcification [J]. *Circulation research*, 2010, 107(4): 466-75.
- [12] Nishiura R, Fujimoto S, Sato Y, et al. Elevated osteoprotegerin levels predict cardiovascular events in new hemodialysis patients [J]. *Am J Nephrol*, 2008, 29(3): 257-63.
- [13] Sigrist M K, Levin A, Er L, et al. Elevated osteoprotegerin is associated with all-cause mortality in CKD stage 4 and 5 patients in addition to vascular calcification [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10): 3157-62.
- [14] Nakashima A, Carrero J J, Qureshi A R, et al. Plasma osteoprotegerin, arterial stiffness, and mortality in normoalbuminemic Japanese hemodialysis patients [J]. *Osteoporos Inter*, 2011, 22(6): 1695-701.
- [15] Lee J E, Kim H J, Moon S J, et al. Serum osteoprotegerin is associated with vascular stiffness and the onset of new cardiovascular events in hemodialysis patients [J]. *Korean J Intern Med* 2013, 28(6): 668-77.

Relationship between serum osteoprotegerin and abdominal aortic calcification

Wang Xuerong, Wang Deguang, Yuan Liang et al

(Dept of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To determine serum osteoprotegerin (OPG) level in chronic kidney disease (CKD) and its

老年杓型高血压晨峰早期肾损害及 Hcy、hs-CRP 的检测价值

周茂松 褚 俊

摘要 目的 探讨老年杓型高血压患者血压晨峰(MBPS)现象早期肾损害及同型半胱氨酸(Hcy)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)在高血压早期肾损害中的检测价值。方法 168例老年高血压杓型患者,依据动态血压结果有无MBPS现象分为晨峰组($n=73$)和非晨峰组($n=95$),均进行胱抑素C(Cys C)、尿微量白蛋白(U-mAlb)、尿转铁蛋白(U-TRF)、Hcy、hs-CRP监测,并常规监测血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血糖(GLU)、胆固醇(TCH)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),分析两组间Cys C、Hcy、hs-CRP值和U-mAlb、U-TRF阳性率差异。结果 两组患者SCr、BUN、GLU、TCH、TG、HDL-C、LDL-C比较差异均无统计学意义;晨峰组MBPS变异幅度、Cys C值、Hcy值、hs-CRP值均显著高于非晨峰组($P=0.000$);晨峰组U-mAlb阳性率高于非晨峰组($\chi^2=18.014$, $P=0.000$);晨峰组U-TRF阳性率高于非晨峰组($\chi^2=19.694$, $P=0.000$)。结论 老年杓型高血压MBPS现象对Cys C、U-mAlb、U-TRF、Hcy、hs-CRP有显著影响,MBPS较非MBPS更容易引起早期肾损害,Hcy、hs-CRP对高血压

早期肾损害有检测价值。

关键词 高血压;胱抑素C;尿微量白蛋白;尿转铁蛋白;同型半胱氨酸;超敏C反应蛋白

中图分类号 R 544.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)01-0094-04

高血压的肾损害是导致慢性肾功能衰竭的主要原因之一^[1],严重威胁患者的生存和生存质量,且其早期常缺乏明显临床表现。传统习惯把血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)作为评价肾功能的指标,但BUN和SCr受年龄、性别、肌肉活动等因素的影响难以准确反映肾功能^[2],患者经常因BUN、SCr异常而就诊时病情已属中、晚期。所以预防和发现高血压患者的早期肾损害是临床迫切的需要。目前国内外针对血压晨峰(morning blood pressure surge, MBPS)对老年高血压患者早期肾损害的研究不多,关于同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)与早期肾损害改变的报道亦较少。该研究以胱抑素C(cystatin C, Cys C)、尿微量白蛋白(urinary microalbumin, U-mAlb)、尿转铁蛋白(urinary transferring, U-TRF)为检测指标,探讨杓型高血压节律、传

2014-09-24 接收

基金项目:安徽省卫生厅课题项目(编号:13ZC006)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院心血管内科,合肥 230001

作者简介:周茂松,男,硕士研究生,主治医师;

褚俊,男,主任医师,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: 13505516189@163.com

relationship with abdominal aortic calcification (AAC). **Methods** Eighty-six patients with CKD 3-5D were recruited in the study. The level of serum OPG was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. AAC score was assessed by abdominal lateral X-ray examination. **Results** According to the presence of AAC, the patients with CKD3-5D were divided into two groups, AAC group ($n=51$) and non-AAC group ($n=35$). Serum OPG in group AAC was relatively higher than that in non-AAC group ($P=0.004$), serum OPG (13.41 ± 2.46) ng/ml versus OPG (11.04 ± 2.75) ng/ml. The level of serum OPG in CKD5 patients was higher than in CKD3-4 patients ($P < 0.05$), serum OPG (11.75 ± 2.85) ng/ml versus OPG (10.39 ± 2.78) ng/ml. But there was no difference between predialysis CKD5 and CKD5D patients. The level of serum OPG was significantly associated with eGFR ($r = -0.357$, $P = 0.011$), AAC degree ($r = 0.258$, $P = 0.017$). Logistic analysis showed that male ($\beta = 2.568$, $P = 0.048$), smoking habits ($\beta = 4.337$, $P = 0.013$) and OPG ($\beta = 1.273$, $P = 0.003$) were associated with moderate to severe AAC. **Conclusion** The level of serum OPG is higher in patients with CKD5 than that of CKD3-4. The results suggest that higher OPG maybe play an important role in AAC progression.

Key words osteoprotegerin; chronic renal disease; abdominal aortic calcification