

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.06.0621

· 论 著 ·

慢性肾脏病患者冠状动脉钙化影响因素分析

易 扬¹, 路建饶², 吴 好¹, 马 骏^{1*}, 赵颖丹¹, 宣 怡¹, 刘文瑞²

1. 复旦大学附属上海市静安区中心医院肾内科, 上海 200040

2. 上海中医药大学附属第七人民医院肾内科, 上海 200137

[摘要] **目的** 探讨慢性肾脏病(CKD)患者发生冠状动脉钙化(CAC)的影响因素。**方法** 选择行冠状动脉多层螺旋计算机断层扫描检查的CKD患者181例,根据美国国家肾脏病基金会制定的肾脏病患者生存质量指导(K/DOQI)指南标准将患者分为CKD 1期、CKD 2~3期、CKD 4~5期和维持性血液透析(MHD)4组。利用Agatston评分方法评估CAC评分,CAC评分 ≤ 10 为无CAC、11~100为轻度CAC、101~400为中度CAC、 > 400 为重度CAC。采用Spearman线性回归分析研究CKD患者发生CAC的相关因素,用多因素Cox回归分析研究CKD患者发生CAC的独立影响因素。**结果** 181例患者中CKD 1期44例、CKD 2~3期36例、CKD 4~5期25例、MHD 76例。CKD患者CAC发生率为55.2%(100/181),其中MHD患者CAC发生率为80.3%(61/76)。随着肾功能损害的加重,CKD患者的CAC评分增加($r=0.526$, $P<0.001$)。CKD患者的CAC程度与其年龄、血液透析龄、平均动脉压、血尿素氮、血清肌酐、C-反应蛋白、总胆固醇、血钙、血磷、钙磷乘积、血清成纤维细胞生长因子23(FGF23)水平呈正相关($r=0.135$ 、 0.525 、 0.139 、 0.141 、 0.824 、 0.135 、 0.140 、 0.138 、 0.391 、 0.453 、 0.326 , P 均 <0.05),与估算的肾小球滤过率(eGFR)、胎球蛋白A、25-羟维生素D₃呈负相关($r=-0.871$ 、 -0.135 、 -0.138 , P 均 <0.05);与血红蛋白、血糖、三酰甘油、碱性磷酸酶、全段甲状旁腺激素均无明显相关性(P 均 >0.05)。多因素Cox回归分析显示,患者的年龄、eGFR、血磷、钙磷乘积和血清FGF23水平是CKD患者发生CAC的独立影响因素[比值比(95%置信区间)分别为3.723(2.521~8.363)、0.582(0.415~0.724)、5.252(3.912~10.327)、11.243(10.185~16.836)和2.469(1.141~5.362)]。**结论** 年龄、eGFR、血磷、钙磷乘积和血清FGF23水平是CKD患者发生CAC的独立影响因素。

[关键词] 慢性肾脏病;冠状动脉钙化;钙磷乘积;成纤维细胞生长因子23

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2018)06-0621-06

Analysis of influencing factors of coronary artery calcification in patients with chronic kidney disease

YI Yang¹, LU Jian-rao², WU Hao¹, MA Jun^{1*}, ZHAO Ying-dan¹, XUAN Yi¹, LIU Wen-ru²

1. Department of Nephrology, Shanghai Jing'an District Central Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

2. Department of Nephrology, the 7th People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

[Abstract] **Objective** To investigate the influencing factors of coronary artery calcification (CAC) in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 181 CKD patients undergoing multi-slice spiral computed tomography for coronary artery were selected. The patients were divided into four groups of CKD 1 stage, CKD 2-3 stage, CKD 4-5 stage and maintenance hemodialysis (MHD) according to the kidney disease outcome quality initiative (K/DOQI) guidelines established by the National Kidney Foundation. According to the CAC scores assessed using the Agatston scoring method, the patients were divided into non-CAC group (CAC score ≤ 10), mild CAC group (CAC score 11-100), moderate CAC group (CAC score 101-400), and severe CAC group (CAC score > 400). The related factors and independent influencing factors of CAC in CKD patients were analyzed by Spearman linear regression analysis and multivariate Cox regression analysis, respectively. **Results** Of the 181 patients, 44 were CKD 1, 36 were CKD 2-3, 25 were CKD 4-5, and 76 were MHD. The

[收稿日期] 2017-12-28 **[接受日期]** 2018-03-28

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会科研基金面上项目(201440543),上海市静安区卫生和计划生育委员会第三批“十百千人才”培养基金(JWRC2014G05)。Supported by General Program of Scientific Research Fund of Shanghai Health and Family Planning (201440543) and Third Batch of “Ten Thousand Talents” Training Fund of Shanghai Jing'an District Health and Family Planning Committee (JWRC2014G05)。

[作者简介] 易扬, 硕士, 副主任医师。E-mail: jelly.yi@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-61578163, E-mail: ma-jun@medmail.com

incidence of CAC in the CKD patients and MHD patients was 55.3% (100/181) and 80.3% (61/76), respectively. The CAC score of CKD patients was significantly increased with the aggravation of renal impairment ($r=0.526, P<0.001$). The degree of CAC in the CKD patients was positively correlated to age, dialysis duration, average arterial pressure, blood urea nitrogen, serum creatinine, C-reactive protein, total cholesterol, serum calcium, serum phosphorus, calcium-phosphorus product, and serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) level ($r=0.135, 0.525, 0.139, 0.141, 0.824, 0.135, 0.140, 0.138, 0.391, 0.453, 0.326$; all $P<0.05$), and negatively correlated to estimated glomerular filtration rate (eGFR), fetuin A, and 25-hydroxy vitamin D₃ ($r=-0.871, -0.135, \text{ and } -0.138$; all $P<0.05$); the degree of CAC was not significantly correlated with hemoglobin, blood glucose, triglyceride, alkaline phosphatase, or intact parathyroid hormone (all $P>0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that age, eGFR, serum phosphorus, calcium-phosphorus product and serum FGF23 level were the independent influencing factors of CAC in CKD patients (OR [95% CI]: 3.723 [2.521-8.363], 0.582 [0.415-0.724], 5.252 [0.415-0.724], 11.243 [10.185-16.836], and 2.469 [1.141-5.362]). **Conclusion** Age, eGFR, serum phosphorus, calcium-phosphorus product and serum FGF23 level are independent influencing factors of CAC in CKD patients.

[Key words] chronic kidney disease; coronary artery calcification; calcium-phosphorus product; fibroblast growth factor 23

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(6): 621-626]

我国慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发生率约为 10.8%^[1], CKD 和终末期肾脏病 (end stage renal disease, ESRD) 患者心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的患病率和死亡率为普通人群的 10~30 倍^[2]。CVD 占 CKD 和 ESRD 患者全因死亡的 30%~50%^[3]。究其原因, 主要与 CKD 患者心血管钙化高发密切相关; 血管钙化已成为 CKD 和 ESRD 患者 CVD 发病率和死亡率的独立危险因素^[2-5]。本研究通过多层螺旋计算机断层扫描 (multi-slice spiral computed tomography, MSCT) 检测 CKD 患者冠状动脉钙化 (coronary artery calcification, CAC) 的发生情况, 并探讨其影响因素。

1 资料和方法

1.1 病例来源 纳入 2015 年 3 月至 2017 年 2 月行冠状动脉 MSCT 血管成像检查的住院治疗的 CKD 患者 181 例, 其中 120 例来源于复旦大学附属上海市静安区中心医院、61 例来源于上海中医药大学附属第七人民医院。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 符合 CKD 诊断和分期标准^[6]; (3) ESRD 维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者血液透析时间 > 3 个月, 病情稳定。排除标准: (1) 妊娠或患精神疾病、自身免疫性疾病; (2) 1 个月内有感染、手术、外伤或使用激素、免疫抑制剂等; (3) 严重内分泌紊乱; (4) 1 个月内发生急性心脑血管事

件; (5) 合并其他严重疾病, 如恶性肿瘤、严重吸收不良等。本研究通过复旦大学附属上海市静安区中心医院和上海中医药大学附属第七人民医院伦理委员会审批。

1.2 临床分组 根据美国国家肾脏病基金会 (National Kidney Foundation, NKF) 制定的肾脏病患者生存质量指导 (kidney disease outcome quality initiative, K/DOQI) 指南诊断标准^[6]将患者分为 CKD 1 期 [估算的肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、CKD 2~3 期 [eGFR 为 $30 \sim 89 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、CKD 4~5 期 [eGFR < $30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 且未行血液透析] 和 MHD [eGFR < $10 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 且维持性血液透析 > 3 个月] 4 组。

1.3 研究方法

1.3.1 肾功能评估 根据简化肾脏病膳食改良试验 (modification of diet in renal disease, MDRD) 公式计算患者的 eGFR, 评估入组患者的肾功能情况。eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$] = $186.3 \times \text{血清肌酐 (serum creatinine, SCr)} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times 1.212$ (如果患者为黑人) $\times 0.742$ (如果患者为女性)。

1.3.2 校正钙的计算 根据公式计算校正钙: 校正钙 (mmol/L) = 血清总钙 (mmol/L) + $0.02 \times [47 - \text{白蛋白 (g/L)}]$ 。

1.3.3 冠状动脉 MSCT 检查 采用德国 Siemens

Somatom Definition AS MSCT 扫描仪, 扫描时设为心电信号窗, 显像管电流为 160 mA, 峰电压为 120 kV, 探测器宽度为 128×0.6 mm。CAC 评分 (Agatston 法^[7]) 由 1 位固定的影像科主治医师按盲法并采用德国 Siemens CaScoring 软件进行评估, CAC 分值为钙化斑块的面积乘以固定系数 (由最大像素密度决定)。钙化斑块定义为 CT 值 ≥ 130 HU 且面积 ≥ 1 mm² 的病变组织; 评估的血管包括左冠状动脉主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉、主动脉瓣环和基底部、升主动脉壁、左房室瓣环。独立评估每张断层图像, 每例所有断层图像的分值相加得到的总分即为此患者的 CAC 评分, 表示该患者以上评估血管的总钙化负荷。CAC 评分 ≤ 10 为无 CAC, 11~100 为轻度 CAC, 101~400 为中度 CAC, >400 为重度 CAC。

1.3.4 实验室检查 采用美国 R&D 公司酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒, 利用双抗体夹心法测定血清全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH)。采用检验科常规设备及试剂盒检测患者血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、SCr、血钙 (calcium, Ca)、血磷 (phosphorus, P)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血糖 (glucose, Glu)、C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、25-羟维生素 D₃ [25-hydroxy vitamin D₃, 25 (OH) VitD₃]。采用日本 Kainos 公司检测试剂盒用酶联免疫法测定血清成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)。采用捷克 BioVendor 公司血清胎球蛋白 A (fetuin A, FA) ELISA 试剂盒测定 FA 浓度。

1.3.5 临床资料收集 采用专用调查表调查登记患者年龄、性别、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、原发病、是否患糖尿病、是否行血液透析和血液透析龄等。

1.4 统计学处理 采用美国 IBM 公司 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料若呈正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两样本均数比较的 *t* 检验; 若呈偏态分布则以中位数 (下四分位数, 上四

分位数) 表示。计数资料以例数和百分数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 线性回归分析研究 CKD 患者发生 CAC 的相关因素; 以 CAC 为终点事件, 采用多因素 Cox 回归分析研究其独立影响因素。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 CKD 分期与各因素的相关性分析 181 例患者中 CKD 1 期 44 例、CKD 2~3 期 36 例、CKD 4~5 期 25 例、MHD 76 例, CKD 患者 CAC 发生率为 55.2% (100/181), 其中 MHD 患者 CAC 发生率为 80.3% (61/76)。Spearman 线性回归分析结果 (表 1) 显示, CKD 分期与 MAP、CAC 评分、BUN、SCr、CRP、P、钙磷乘积 (Ca \times P)、iPTH、FGF23 均呈正相关 (*P* 均 < 0.05), 与 eGFR、Hb、Ca、FA 和 25 (OH) VitD₃ 均呈负相关 (*P* 均 < 0.05), 与年龄、Glu、TG、TC 和 ALP 均无明显相关性 (*P* 均 > 0.05)。

2.2 无 CAC 组和 CAC 组患者临床资料和实验室检查结果的比较 无 CAC 组 (CAC 评分 ≤ 10) 和 CAC 组 (CAC 评分 > 10) 患者分别为 81 例和 100 例。无 CAC 组 CKD 患者的年龄、血液透析占比、MAP、BUN、SCr、CRP、TC、Ca、P、Ca \times P、ALP、iPTH 和 FGF23 均低于 CAC 组, 而 eGFR、Hb、FA 和 25 (OH) VitD₃ 均高于 CAC 组, 差异均有统计学意义 (*P* 均 < 0.01), 见表 2。

2.3 CAC 程度与各因素的相关性分析 100 例有 CAC 的 CKD 患者中, 轻度 CAC 51 例、中度 CAC 34 例、重度 CAC 15 例。Spearman 相关分析结果显示, CAC 程度与患者年龄、血液透析龄、MAP、BUN、SCr、CRP、TC、Ca、P、Ca \times P、FGF23 均呈正相关 (*P* 均 < 0.05), 与 eGFR、FA、25 (OH) VitD₃ 均呈负相关 (*P* 均 < 0.05), 与 Hb、Glu、TG、ALP、iPTH 均无明显相关性 (*P* 均 > 0.05), 见表 3。

2.4 CKD 患者发生 CAC 的影响因素 以 CAC 为终点事件, 纳入以上对 CAC 影响差异有统计学意义的因素, 采用多因素 Cox 回归分析寻找与 CAC 相关的危险因素, 结果显示患者年龄、eGFR、P、Ca \times P 和 FGF23 是 CKD 患者发生 CAC 的独立影响因素 (*P* 均 < 0.01), 见表 4。

表1 CKD分期与各相关因素的Spearman线性回归分析

Tab 1 Spearman linear regression analysis of CKD stage and related factors

Characteristic	CKD 1 stage n=44	CKD 2-3 stage n=36	CKD 4-5 stage n=25	MHD n=76	r value	P value
Age (year), $\bar{x} \pm s$	56.2 ± 6.9	55.5 ± 7.2	56.7 ± 6.4	55.8 ± 6.3	0.046	0.257
MAP p/mmHg, $\bar{x} \pm s$	86.7 ± 9.4	90.0 ± 8.3	108.4 ± 10.2	112.3 ± 13.0	0.145	0.026
CAC score M (Q _L , Q _U)	3 (2, 5)	15 (13, 23)	126 (51, 225)	408 (260, 662)	0.526	<0.001
BUN c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	4.1 ± 1.3	14.6 ± 3.3	21.8 ± 6.6	27.3 ± 11.2	0.643	<0.001
SCr c _B /(μmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	73.4 ± 6.4	115.2 ± 12.6	315.3 ± 116.9	728.1 ± 242.5	0.725	<0.001
eGFR ^a $\bar{x} \pm s$	90.3 ± 6.1	42.6 ± 5.2	18.3 ± 6.2	5.3 ± 2.2	-0.832	<0.001
Hb ρ _B /(g · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	136.5 ± 11.4	101.1 ± 2.3	90.2 ± 2.1	92.6 ± 2.4	-0.146	0.024
CRP ρ _B /(mg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	3.2 ± 1.2	4.8 ± 2.3	8.1 ± 3.7	12.4 ± 5.3	0.138	0.031
Glu c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	5.2 ± 0.5	5.6 ± 1.2	5.7 ± 1.1	5.6 ± 0.9	0.059	0.162
TG c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.5	1.7 ± 0.3	1.8 ± 0.4	0.052	0.183
TC c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	4.5 ± 1.1	5.0 ± 0.9	4.9 ± 0.8	5.2 ± 1.0	0.031	0.625
Ca c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.3 ± 0.4	-0.129	0.042
P c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	1.3 ± 0.3	1.5 ± 0.3	1.6 ± 0.3	2.1 ± 0.3	0.214	0.005
Ca × P (mmol ² · L ⁻²), $\bar{x} \pm s$	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.4	3.4 ± 0.4	4.7 ± 0.5	0.372	<0.001
ALP z _B /(U · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	52.6 ± 10.1	88.6 ± 21.6	104.5 ± 51.2	111.9 ± 46.1	0.086	0.082
iPTH ρ _B /(pg · mL ⁻¹), M (Q _L , Q _U)	30.7 (22.4, 42.8)	52.0 (37.2, 62.3)	147.0 (101.9, 201.5)	225.5 (140.5, 303.7)	0.438	<0.001
FGF23 ρ _B /(mg · L ⁻¹), M (Q _L , Q _U)	36.7 (21.8, 48.9)	95.9 (72.2, 115.4)	168.2 (90.0, 207.6)	351.5 (242.2, 484.7)	0.393	<0.001
FA ρ _B /(mg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	126.2 ± 42.8	98.4 ± 36.5	80.2 ± 30.1	71.2 ± 20.3	-0.149	0.021
25(OH)VitD ₃ ρ _B /(pg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	42.6 ± 18.2	36.1 ± 15.8	15.4 ± 10.1	9.5 ± 6.4	-0.150	0.016

^a: mL/(min · 1.73 m²). 1 mmHg=0.133 kPa. CKD: Chronic kidney disease; MAP: Mean arterial pressure; CAC: Coronary artery calcification; BUN: Blood urea nitrogen; SCr: Serum creatine; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Hb: Hemoglobin; CRP: C-reactive protein; Glu: Glucose; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; Ca: Calcium; P: Phosphorus; Ca × P: Calcium-phosphorus product; ALP: Alkaline phosphatase; iPTH: Intact parathyroid hormone; FGF23: Fibroblast growth factor 23; FA: Fetuin A; 25(OH)VitD₃: 25-Hydroxy vitamin D₃; M (Q_L, Q_U): Median (lower quartile, upper quartile)

表2 无CAC组和CAC组CKD患者临床资料和实验室检查结果的比较

Tab 2 Comparison of clinical data and laboratory examinations between CKD patients with or without CAC

Characteristic	Non-CAC group N=81	CAC group N=100	t/χ ² value	P value
Age (year), $\bar{x} \pm s$	54.2 ± 9.4	58.1 ± 10.8	3.127	0.004
Dialysis number n (%)	15 (18.5)	61 (61.0)	10.277	0.009
MAP p/mmHg, $\bar{x} \pm s$	88.3 ± 8.2	114.6 ± 12.8	10.251	<0.001
BUN c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	10.1 ± 3.1	23.6 ± 10.2	11.623	<0.001
SCr c _B /(μmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	103.8 ± 2.3	426.6 ± 217.9	12.852	<0.001
eGFR ^a $\bar{x} \pm s$	50.4 ± 38.6	18.6 ± 15.3	9.237	<0.001
Hb ρ _B /(g · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	111.1 ± 12.1	110.2 ± 12.3	3.142	0.003
CRP ρ _B /(mg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	3.7 ± 1.1	13.3 ± 7.8	12.856	<0.001
Glu c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	5.5 ± 0.9	5.6 ± 0.7	1.032	0.341
TG c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	1.7 ± 0.4	1.7 ± 0.3	1.341	0.196
TC c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	4.5 ± 1.7	5.5 ± 2.1	4.237	<0.001
Ca c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	2.0 ± 0.2	2.3 ± 0.3	6.521	<0.001
P c _B /(mmol · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	1.5 ± 0.2	1.8 ± 0.3	7.683	<0.001
Ca × P (mmol ² · L ⁻²), $\bar{x} \pm s$	2.9 ± 0.6	4.1 ± 0.7	12.943	<0.001
ALP z _B /(U · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	52.6 ± 20.1	70.5 ± 33.3	5.591	<0.001
iPTH ρ _B /(pg · mL ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	67.5 ± 42.2	148.3 ± 125.5	7.635	<0.001
FGF23 ρ _B /(mg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	85.3 ± 33.7	201.6 ± 149.3	8.294	<0.001
FA ρ _B /(mg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	92.9 ± 38.1	80.5 ± 32.4	3.282	0.001
25(OH)VitD ₃ ρ _B /(pg · L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	32.1 ± 25.5	22.8 ± 18.1	3.256	0.002

^a: mL/(min · 1.73 m²). 1 mmHg=0.133 kPa. CAC: Coronary artery calcification; CKD: Chronic kidney disease; MAP: Mean arterial pressure; BUN: Blood urea nitrogen; SCr: Serum creatine; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Hb: Hemoglobin; CRP: C-reactive protein; Glu: Glucose; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; Ca: Calcium; P: Phosphorus; Ca × P: Calcium-phosphorus product; ALP: Alkaline phosphatase; iPTH: Intact parathyroid hormone; FGF23: Fibroblast growth factor 23; FA: Fetuin A; 25(OH)VitD₃: 25-Hydroxy vitamin D₃

表 3 181 例 CKD 患者 CAC 程度与各相关因素的 Spearman 线性回归分析

Tab 3 Spearman linear regression analysis of related factors of CAC degree in 181 CKD patients

Characteristic					$\bar{x} \pm s$	
	Non-CAC <i>n</i> =81	Mild CAC <i>n</i> =51	Moderate CAC <i>n</i> =34	Severe CAC <i>n</i> =15	<i>r</i> value	<i>P</i> value
Age (year)	54.2±9.4	57.2±8.2	58.5±13.6	61.1±16.4	0.135	0.036
Dialysis age <i>t</i> /month	5.4±1.1	12.2±10.5	21.4±14.8	38.9±19.3	0.525	<0.001
MAP <i>p</i> /mmHg	86.3±6.2	103.6±7.1	112.4±10.2	121.5±10.8	0.139	0.014
CAC score	3.2±2.7	51.4±23.6	287.5±101.8	873.4±262.5	0.893	<0.001
BUN <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	10.1±3.1	12.5±4.9	16.2±4.1	24.9±5.6	0.141	0.012
SCr <i>c_B</i> /(μmol·L ⁻¹)	103.8±15.4	356.3±121.6	515.3±252.7	852.8±216.4	0.824	<0.001
eGFR ^a	50.4±23.6	21.6±13.2	16.2±5.8	8.1±3.5	-0.871	<0.001
Hb <i>ρ_B</i> /(g·L ⁻¹)	111.1±12.1	108.3±11.7	101.4±12.1	103.2±12.4	0.021	0.625
CRP <i>ρ_B</i> /(mg·L ⁻¹)	3.7±1.1	6.2±4.7	11.9±6.1	18.6±10.2	0.135	0.036
Glu <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	5.5±0.9	5.6±0.7	5.6±0.6	5.7±0.7	0.039	0.132
TG <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	1.6±0.3	1.7±0.4	1.7±0.3	1.7±0.3	0.032	0.241
TC <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	4.5±1.7	5.2±1.8	5.8±2.1	6.6±2.3	0.140	0.013
Ca <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	2.0±0.15	2.3±2.5	2.4±0.2	2.6±0.3	0.138	0.032
P <i>c_B</i> /(mmol·L ⁻¹)	1.4±0.2	1.6±0.2	1.8±0.2	2.2±0.2	0.391	<0.001
Ca×P (mmol ² ·L ⁻²)	2.7±0.6	3.7±0.3	4.3±0.3	6.1±0.4	0.453	<0.001
ALP <i>z_B</i> /(U·L ⁻¹)	52.6±10.1	68.4±21.6	74.5±24.2	71.9±26.1	0.086	0.082
iPTH <i>ρ_B</i> /(pg·mL ⁻¹)	67.5±42.2	124.6±131.8	141.3±122.9	236.1±182.4	0.101	0.071
FGF23 <i>ρ_B</i> /(mg·L ⁻¹)	85.3±23.7	162.1±94.0	212.2±102.3	326.2±227.3	0.326	<0.001
FA <i>ρ_B</i> /(mg·L ⁻¹)	92.9±38.1	83.1±39.1	82.6±31.8	76.8±30.7	-0.135	0.036
25(OH)VitD ₃ <i>ρ_B</i> /(pg·L ⁻¹)	32.1±25.5	25.3±16.6	22.2±17.1	19.2±15.9	-0.138	0.035

^a: mL/(min·1.73 m²). 1 mmHg=0.133 kPa. CKD: Chronic kidney disease; CAC: Coronary artery calcification; MAP: Mean arterial pressure; BUN: Blood urea nitrogen; SCr: Serum creatine; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; Hb: Hemoglobin; CRP: C-reactive protein; Glu: Glucose; TG: Triglyceride; TC: Total cholesterol; Ca: Calcium; P: Phosphorus; Ca×P: Calcium-phosphorus product; ALP: Alkaline phosphatase; iPTH: Intact parathyroid hormone; FGF23: Fibroblast growth factor 23; FA: Fetuin A; 25(OH)VitD₃: 25-Hydroxy vitamin D₃

表 4 CKD 患者发生 CAC 影响因素的多因素 Cox 回归分析

Tab 4 Multivariate Cox regression analysis of influencing factors of CAC in CKD patients

Variable	<i>B</i>	Wald χ^2	OR (95% CI)	<i>P</i> value
Age	1.812	9.261	3.723 (2.521, 8.363)	0.001
eGFR	-0.263	15.726	0.582 (0.415, 0.724)	<0.001
P	2.152	12.382	5.252 (3.912, 10.327)	<0.001
Ca×P	2.416	22.314	11.243 (10.185, 16.836)	<0.001
FGF23	1.541	7.746	2.469 (1.141, 5.362)	<0.001

CKD: Chronic kidney disease; CAC: Coronary artery calcification; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; P: Phosphorus; Ca×P: Calcium-phosphorus product; FGF23: Fibroblast growth factor 23; B: Regression coefficient; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

3 讨论

临床上血管钙化的诊断方法很多, 其中以 CT 为基础的诊断技术被认为是检测心血管钙化的“金标准”。本研究回顾性分析了行冠状动脉 MSCT 检查的 181 例 CKD 患者的临床资料, 发现 CKD 患者 CAC 发生率为 55.2% (100/181), 其中

MHD 患者 CAC 的发生率为 80.3% (61/76), 与文献报道^[4-5]相似。随着肾功能损害的加重, CKD 患者 eGFR、Hb、Ca、FA、25(OH)VitD₃ 降低, MAP、P、FGF23、ALP、iPTH 等指标升高, 符合 CKD 的临床表现和发展规律。根据 CAC 评分将患者分为 CAC 组和无 CAC 组进行比较, 发现 CAC 组患者的年龄、血液透析患者占比、MAP、BUN、SCr、CRP、TC、Ca、P、Ca×P、ALP、iPTH、FGF23 均高于无 CAC 组, 而 eGFR、Hb、FA 和 25(OH)VitD₃ 均低于无 CAC 组; 同时进行相关性分析发现, CKD 患者的 CAC 评分与患者的年龄、血液透析龄、MAP、BUN、SCr、CRP、TC、Ca、P、Ca×P、FGF23 呈正相关, 与 eGFR、FA 和 25(OH)VitD₃ 呈负相关, 进一步行多因素分析发现年龄、eGFR、P、Ca×P 和 FGF23 是 CKD 患者发生 CAC 的独立影响因素, 与文献报道^[4-5]一致。

研究表明血磷水平每升高 10 mg/L, CVD 死亡风险上升 50%, 全因死亡风险上升 26%^[8]。高磷

血症广泛存在于 CKD 患者,是其血管钙化的主要诱因和促进血管钙化的独立危险因素;血磷水平升高可抑制 1, 25-二羟维生素 D₃ 的合成,其与血管钙化和 CVD 有关^[9]。同时,还有研究表明高磷血症诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)表达成骨细胞表型,且呈时间和剂量依赖性^[10]。高磷还可通过诱导促进钙化细胞因子的表达从而促进血管钙化的发生和发展。

FGF23 是一种与磷酸盐稳态密切相关的矿物质代谢调节因子。其对人体血磷的调节主要与以下环节有关:(1)通过刺激残余的肾单位排泄磷;(2)通过抑制 1, 25-二羟维生素 D₃ 合成减少饮食中磷的吸收^[11]。研究表明 CKD 患者 FGF23 水平升高,且与肾功能异常、慢性肾脏病-矿物质和骨异常密切相关^[12]。然而,FGF23 对血管钙化的作用存有争议,争论的焦点在于 FGF23 是直接还是间接作用于 VSMC,是促进还是抑制细胞基质钙化。同时,也有学者报道 FGF23 对培养的 VSMC 向成骨细胞表型分化有保护作用^[13]。因此,仍需要更多的研究明确 FGF23 对血管钙化的影响是正面的还是负面的。

FA 是一种最强大的循环羟基磷灰石形成抑制剂^[14]。目前 FA 与血管钙化的关系争议较大,其抑制异位钙化的主要机制为:(1)FA 作为拥有众多钙离子结合位点的高亲和力钙离子结合蛋白,其功能之一是与钙和磷形成可溶性的胶体微粒,并增加 FA 溶解度,从而抑制血清过饱和的钙磷酸盐沉积;(2)FA 可以通过与基质 Gla 蛋白、Ca、P 结合抑制磷灰石前体的形成和沉淀,从而抑制组织钙化的发生和发展;(3)在局部组织抑制骨形成蛋白和转化生长因子 β,从而抑制钙化形成^[15]。

综上所述,CKD 患者尤其是 MHD 患者 CAC 发生率高,年龄、eGFR、P、Ca×P 和 FGF23 水平是 CKD 患者发生 CAC 的独立影响因素。但仍需多中心大样本长期随访的临床研究进一步证实 CAC 对患者心血管事件发生率和死亡率的影响。

[参 考 文 献]

[1] ZHANG L, WANG F, WANG L, WANG W, LIU B, LIU J, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. *Lancet*, 2012, 379: 815-822.
 [2] COLLINS A J, FOLEY R N, GILBERTSON D T, CHEN S C. United States Renal Data System public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease[J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2015, 5: 2-7.

[3] MASAKANE I, NAKAI S, OGATA S, KIMATA N, HANAFUSA N, HAMANO T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2013)[J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19: 540-574.
 [4] GÓRRIZ J L, MOLINA P, CERVERÓN M J, VILA R, BOVER J, NIETO J, et al. Vascular calcification in patients with nondialysis CKD over 3 years[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10: 654-666.
 [5] VERVLOET M, COZZOLINO M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall?[J]. *Kidney Int*, 2017, 91: 808-817.
 [6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39 (2 Suppl): S1-S266.
 [7] AGATSTON A S, JANOWITZ W R, HILDNER F J, ZUSMER N R, VIAMONTE M Jr, DETRANO R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1990, 15: 827-832.
 [8] EDDINGTON H, HOEFIELD R, SINHA S, CHRYSOCHOU C, LANE B, FOLEY R N, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 2251-2257.
 [9] TANIGUCHI M, FUKAGAWA M, FUJII N, HAMANO T, SHOJI T, YOKOYAMA K, et al; Committee of Renal Data Registry of the Japanese Society for Dialysis Therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17: 221-228.
 [10] CHEN N X, O'NEILL K D, DUAN D, MOE S M. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells[J]. *Kidney Int*, 2002, 62: 1724-1731.
 [11] SAITO H, MAEDA A, OHTOMO S, HIRATA M, KUSANO K, KATO S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1α,25-dihydroxyvitamin D₃ and phosphorus in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 2543-2549.
 [12] SCIALLA J J, WOLF M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10: 268-278.
 [13] ZHU D, MACKENZIE N C, MILLAN J L, FARQUHARSON C, MACRAE V E. A protective role for FGF-23 in local defence against disrupted arterial wall integrity?[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 372(1/2): 1-11.
 [14] REYNOLDS J L, SKEPPER J N, MCNAIR R, KASAMA T, GUPTA K, WEISSBERG P L, et al. Multifunctional roles for serum protein fetuin-a in inhibition of human vascular smooth muscle cell calcification[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 2920-2930.
 [15] MOE S M, RESLEROVA M, KETTELER M, O'NEILL K, DUAN D, KOCZMAN J, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD)[J]. *Kidney Int*, 2005, 67: 2295-2304.