

文章编号 1006-8147(2017)04-0320-04

论 著

# 不同血清钙水平对终末期肾脏病患者血管钙化及心血管原因死亡的影响

杨洁, 魏芳, 王立华, 于海波, 卢志, 王喆, 姜埃利  
(天津医科大学第二医院血液净化治疗中心, 天津 300211)

**摘要** 目的: 研究不同血清钙水平对终末期肾脏病维持性血液透析患者血管钙化及心血管原因死亡的影响。方法: 选取行规律血液透析治疗的终末期肾脏病患者 160 例, 根据血钙水平将入选患者分为 3 组: 低血清钙组 ( $2.0 \text{ mmol/L} < \text{Ca} < 2.25 \text{ mmol/L}$ )、正常血清钙组 ( $2.25 \text{ mmol/L} \leq \text{Ca} \leq 2.75 \text{ mmol/L}$ )、高血清钙组 ( $\text{Ca} > 2.75 \text{ mmol/L}$ )。采用 X 线摄片评价血管钙化的情况, 记录患者临床资料。随访 24 个月, 观察 24 个月内 3 组患者发生心血管事件的情况, 记录患者因心血管原因死亡的发生时间。Kaplan-Meier 生存分析法计算患者生存率。结果: 最终有 147 例患者完成研究, 年龄 ( $57.76 \pm 13.43$ ) 岁, 男性 72 例 (48.9%)。患者血管钙化程度与血清钙水平呈正相关。3 组患者发生心血管事件的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 生存分析法显示: 3 组患者在心血管原因死亡率 ( $P = 0.012$ ) 上差异有统计学意义, 血钙水平越高, 生存率越低。结论: 血清钙水平在一定程度上可影响终末期肾脏病维持性血液透析患者血管钙化及心血管原因死亡率。

**关键词** 血清钙水平; 血管钙化; 终末期肾脏病; 死亡率

中图分类号 R692

文献标志码 A

## Correlation between serum calcium and the vascular calcification and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease

YANG Jie, WEI Fang, WANG Li-hua, YU Hai-bo, LU Zhi, WANG Zhe, JIANG Ai-li

(Blood Purification Division of Nephrology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the correlation between serum calcium and the vascular calcification and cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD). **Methods:** Clinical data of 160 cases of ESRD patients with regular hemodialysis were included. All cases were divided into three groups based on the serum calcium level: lower than normal ( $2.0 \text{ mmol/L} < \text{Ca} < 2.25 \text{ mmol/L}$ ), normal ( $2.25 \text{ mmol/L} \leq \text{Ca} \leq 2.75 \text{ mmol/L}$ ), higher than normal ( $\text{Ca} > 2.75 \text{ mmol/L}$ ). All the clinical data including age, gender, serum calcium, vascular calcification rate and cardiac event occurrence rate were recorded. The vascular calcification was measured using X-rays. And the cardiac event occurrence rates in two years of all cases with different serum calcium levels were recorded. Kaplan-Meier methods were used to compute the survival rate. **Results:** There were 147 patients enrolled in the study at last, with a mean age of ( $57.76 \pm 13.43$ ) years old, and 72 of them were male (48.9%). The degree of vascular calcification and serum calcium levels were positively correlated. The occurrences of cardiovascular event for the three groups had significance differences ( $P < 0.05$ ). The cardiovascular mortalities in 24 months for the three groups had significance differences ( $P = 0.012$ ). **Conclusion:** The level of serum calcium may influence the vascular calcification and cardiovascular mortality in end-stage renal disease patients to some degree.

**Key words** serum calcium; vascular calcification; end-stage renal disease; mortality

心血管事件是慢性肾脏病(CKD)患者的主要死亡原因, 占其总死亡原因的一半以上<sup>[1]</sup>, 而血管钙化尤其是冠状动脉钙化已成为心血管原因死亡的重要预测因子<sup>[2]</sup>。维持性血液透析(MHD)患者血管钙化的发生率远远高于普通人群。在 MHD 患者, 除传统的血管钙化危险因素(如衰老、高血压、糖尿病和血脂异常等)外, 还有诸如矿物质代谢异常、高磷、高甲状旁腺素(PTH)和过度钙盐摄入等 CKD 患者

特有的血管钙化危险因素。而血清钙水平对终末期肾脏病(ESRD)患者的影响, 目前还没有前瞻性的研究。本研究探讨不同血清钙水平对 ESRD 维持性血液透析患者血管钙化及心血管原因死亡的影响。

### 1 对象与方法

**1.1 对象** 选取 2014 年 1 月-2015 年 1 月于天津医科大学第二医院血液净化科规律血液透析治疗 6 个月以上的 ESRD 患者, 年龄  $> 18$  岁。排除标准: 近 3 个月检验钙值波动小于  $0.25 \text{ mmol/L}$ <sup>[3]</sup>, 接受过冠状动脉搭桥术或者冠状动脉支架植入术, 甲状旁腺切除术; 近期内发生过不良心血管事件, 肿瘤, 严重

基金项目 天津医科大学科研基金资助项目(2015KYQZ15)

作者简介 杨洁(1989-), 女, 硕士在读, 研究方向: 血液净化; 通信作者: 姜埃利, E-mail: carlos\_j@126.com。

感染,严重营养不良,严重的肝、肺疾病,妊娠、哺乳  
期妇女,预期寿命小于2年。本研究经天津医科大学  
第二医院医学伦理委员会批准(临审<sup>[2013]</sup>第004  
号),且所有入选患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

1.2.1 一般情况 收集患者的年龄、性别、透析龄、  
身高、体质量、心血管病史、吸烟与否等资料。血压  
采取入组前3个月透析前血压平均值;体质指数  
(BMI)=体质量(kg)/身高平方(m<sup>2</sup>);尿素清除率(Kt/  
V)=-ln(R-0.008\*t+4-3.5\*R)\*UF/W,K-清除率,t-  
治疗时间,V-尿素分布容积,R-透析前尿素氮/透  
析后尿素氮,UF-超滤率(Is),W-干体质量(kg)。

1.2.2 血液透析方法 透析机使用费森4008S型,  
透析器选用聚醚砜膜透APS15/18,透析液钙离子浓  
度为1.5 mmol/L。每周透析3次,每次4 h,血流速  
200~300 mL/min,透析液流速500 mL/min,普通肝素  
或低分子肝素抗凝。每次透析超滤以达到临床估计  
的干体质量为目标。

1.2.3 实验室检查 所有患者均在血液透析前空  
腹采集血标本。应用全自动生化仪常规检测患者血  
清白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)、血钙(Ca)、血磷  
(P)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血糖(GLU)、血清胆  
固醇(TC)、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)、超敏C  
反应蛋白(hs-CRP);罗氏电化学发光仪检测血全段  
甲状旁腺激素(iPTH)。血清钙取入组前3个月的平  
均值,且用白蛋白校正。校正血钙值(mmol/L)=血清  
总钙测定值+(40-血清白蛋白测定值)×0.025。

1.2.4 血管钙化评价方法<sup>[4]</sup> 使用DR3000X线机  
对患者进行侧位腹平片、髌关节正位片以及双手正

位片的X线摄片,以评价血管钙化情况。计数每个  
部位的钙化情况,有则计为1,无则计为0,最终数  
值为0~10。由1名放射科医师与1名我科医师共同  
阅片及评分。1~3分为轻度钙化,4~6分为中度钙  
化,>6分为重度钙化。

1.2.5 随访 终点事件定义为进入研究24个月  
后。记录患者发生心血管事件的情况以及因心血管  
原因死亡时间。心血管事件定义为:心律失常、心力  
衰竭、脑卒中、猝死。心血管原因死亡指:致死性心  
肌梗死,致死性卒中,猝死(于症状发作1 h内死亡,  
无能够解释的其他疾病)。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0软件包进行统计  
分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采  
用方差分析,组间两两比较采用bonferroni法。非正  
态分布的计量资料使用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采  
用Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用秩和检验。  
计数资料用例数和百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检  
验或精确概率法。生存资料采用Kaplan-Meier生存  
分析法统计生存率。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本资料 随访24个月期间,160例患者中  
有4人进行了肾移植手术,5人转往其它透析中心,  
4人改为腹膜透析,最终147例患者完成研究。其中  
男性72例,女性75例,平均年龄(57.76±13.43)岁。  
原发病为慢性肾小球肾炎44例,高血压肾病40例,  
成人型多囊肾13例,糖尿病肾病45例,原因不明  
5例。入组患者临床资料见表1。随访期间每月进行  
常规检验,并根据检验调整用药方案。随访至研究  
终点心血管原因死亡22例,急性心肌梗死7例,心  
力衰竭5例,猝死7例,脑血管意外3例。

表1 不同血清钙水平患者临床资料及血管钙化情况

Tab 1 Comparison of the clinical data and vascular calcification in each group

| 组别   | n   | 年龄/岁        | 男/例(%)      | 透析龄/年           | 吸烟/例(%)        | 糖尿病/例(%)        | 冠心病/例(%)                                       | 钙化评分         | Glu/(mmol/L) |
|------|-----|-------------|-------------|-----------------|----------------|-----------------|--|--------------|--------------|
| 总体   | 147 | 57.76±13.43 | 72(48.9)    | 7.56±3.94       | 52(35.4)       | 45(30.6)        | 98(66.7)                                       | 4.53±2.68    | 5.41±1.33    |
| 低钙组  | 42  | 58.00±11.94 | 21(50.0)    | 7.35±3.77       | 9(21.4)        | 11(26.2)        | 22(52.3)                                       | 2.07±2.21    | 5.40±1.34    |
| 正常钙组 | 68  | 55.97±13.29 | 38(56.0)    | 7.14±3.59       | 27(39.7)       | 23(33.8)        | 45(66.1)                                       | 4.68±1.92*   | 5.23±1.19    |
| 高钙组  | 30  | 60.76±14.99 | 13(35.1)    | 8.56±4.64       | 16(43.2)       | 11(29.7)        | 31(83.8)                                       | 7.05±1.73**  | 5.72±1.52    |
| 组别   | n   | Ca/(mmol/L) | P/(mmol/L)  | PTH/(pmol/L)    | Hb/(g/L)       | Alb/(g/L)       | Cr/(μmol/L)                                    | BUN/(μmol/L) |              |
| 总体   | 147 | 2.42±0.25   | 2.12±0.51   | 35(24,124)      | 102.13±16.09   | 38.40±3.01      | 986.67±203.67                                  | 28.41±6.52   |              |
| 低钙组  | 42  | 2.15±0.04   | 2.07±0.56   | 30.95(21.75,83) | 105.29±10.48   | 38.29±3.02      | 939.19±199.47                                  | 29.06±6.51   |              |
| 正常钙组 | 68  | 2.38±0.13*  | 2.21±0.54   | 37.8(21.5,81.5) | 99.03±19.45*   | 37.72±3.97      | 1014.87±200.09                                 | 28.48±5.82   |              |
| 高钙组  | 30  | 2.78±0.25** | 1.99±0.34*  | 60(29.6,161)    | 104.24±13.62   | 39.76±2.70**    | 988.74±210.39*                                 | 27.51±7.73   |              |
| 组别   | n   | TC/(mmol/L) | TG/(mmol/L) | HDL-C/(mmol/L)  | LDL-C/(mmol/L) | hs-CRP/(mmol/L) | Kt/V/(mL·s <sup>-1</sup> /1.73m <sup>2</sup> ) |              |              |
| 总体   | 147 | 3.34±0.29   | 2.33±0.32   | 1.12±0.43       | 2.11±0.56      | 3.31±1.46       | 1.09±0.17                                      |              |              |
| 低钙组  | 42  | 3.42±0.41   | 2.01±0.27   | 1.09±0.43       | 2.10±0.50      | 3.02±1.06       | 1.13±0.17                                      |              |              |
| 正常钙组 | 68  | 3.33±0.23   | 2.32±0.15*  | 1.15±0.49       | 1.99±0.34      | 3.55±1.56       | 1.09±0.16                                      |              |              |
| 高钙组  | 30  | 3.27±0.22*  | 2.72±0.13** | 1.10±0.34       | 1.99±0.34      | 3.19±1.60       | 1.06±0.17                                      |              |              |

与低钙组比较,\* $P<0.05$ ,与正常钙组比较,\*\* $P<0.05$ ;除已注明外,余以 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(1/4, 3/4)$ 表示

2.2 入选患者血管钙化的情况 147 例患者中, 133 例患者有不同程度的血管钙化发生, 占 90%, 而未发生钙化的患者仅 10%。其中轻度钙化 33 例, 占 24.8%; 中度钙化 62 例, 占 46.6%; 重度钙化 38 例, 占 28.6%。3 组患者的钙化评分见表 1。由此可见, ESRD 维持性血液透析患者, 存在着不同程度的血管钙化, 且钙化程度受血清钙值影响。

2.3 心血管事件发生情况及死亡率 3 组患者心血管事件的发生率存在统计学差异(表 2)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示: 3 组患者在心血管原因死亡率( $P=0.012$ )上差异有统计学意义, 血钙水平越高, 生存率越低(图 1)。

表 2 不同血清钙水平患者心血管事件发生情况(n)

Tab 2 Cardiac event in each group(n)

| 组别   | n  | 房颤    | 充血性心力衰竭 | 脑卒中   | 心因死亡  |
|------|----|-------|---------|-------|-------|
| 低钙组  | 42 | 4     | 1       | 0     | 2     |
| 正常钙组 | 68 | 20    | 5       | 7     | 9     |
| 高钙组  | 37 | 14    | 8       | 7     | 11    |
| P    |    | 0.011 | 0.010   | 0.016 | 0.007 |

使用 $\chi^2$ 检验

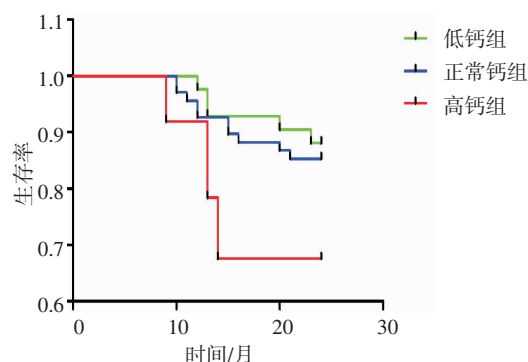


图 1 患者心因死亡率与不同血清钙水平的相关关系(Log-rank test)

Fig 1 The comparison of cardiovascular mortality in each group (Log-rank test)

### 3 讨论

低血清钙在 ESRD 维持性血液透析患者中很常见, 临床工作中我们倾向于将其调至正常水平, 认为这样可以避免发生症状性低钙血症并有效控制甲状旁腺功能亢进的发生。然而, 最近有研究表明<sup>[9]</sup>, 将低血清钙患者的血钙浓度调至正常易发生血管钙化和无动力型骨病。目前尚无研究表明降低目标钙值可改善相关预后, 但已有研究显示其出现相关并发症的风险较小, 许多潜在的优势还有待进一步研究。本研究主要探讨不同血清钙水平对 ESRD 维持性血液透析患者血管钙化及心血管原因死亡的影响。

由于血液透析患者钙磷代谢异常, 甲状旁腺功能亢进, 存在微炎症状态, 患者血管钙化的发生率高于一般人群。据 Sigrist 等<sup>[6]</sup>报道, 79% 的患者存在腹主动脉钙化, 而这在普通人群中仅有 37.5%。Jean 等<sup>[7]</sup>报道 160 例血液透析患者中, 83% 有血管钙化, 其中 11% 血管钙化严重。Karohl 等<sup>[8]</sup>报道了 ESRD 患者血管钙化率高达 80%~90%。本研究中患者血管钙化的发生率为 90%, 与文献报道基本一致。血钙水平是影响钙盐沉积的先决条件<sup>[9-10]</sup>, 本研究以血清钙水平分组, 得到不同血清钙水平对血管钙化的影响, 发现血清钙离子水平与血管钙化呈正相关。钙化受年龄、血压和性激素等诸多因素的影响, 常见于 ESRD 患者, 由于此时患者肾脏功能已失代偿, 其钙磷代谢的紊乱更为显著, 升高的血钙、血磷更易造成血管钙化。已有多项研究证实, 慢性肾脏病状态下, 高血磷、高血钙、高 PTH、低转化性骨病、骨质疏松、高 FGF-23、低 klotho 等均可加速血管钙化<sup>[11-12]</sup>。在本研究中, 3 组患者血管钙化程度受血清钙水平影响, 证实血钙水平影响钙盐沉积, 与文献报道一致<sup>[9-10]</sup>。

目前的研究中, 血管的钙化与粥样斑块的形成均被视为 ESRD 患者心血管事件的重要危险因素, 且这两项病变一旦发生则进展迅速, 几乎不可逆转。在近几年的研究中, 血管钙化与粥样斑块的破裂、心肌梗死和心脏骤停等恶性事件密切相关, 是预测患者心血管事件死亡率的重要因素<sup>[13-14]</sup>。有研究表明<sup>[15-16]</sup>, 较高水平的血清钙与广泛的血管钙化有关, 并且能增加全因死亡率和心血管死亡率的风险。最初有研究认为血清钙含量低于正常与 ESRD 患者的死亡率上升有关, 但随后的多中心研究校正了白蛋白水平和其他因素, 发现血清钙低于正常时, 相关风险没有增加或减少了 34%, 这与本研究结果一致。在本试验中, 3 组患者发生血管钙化及心血管事件的概率与血钙水平有关, 且不同水平血清钙组的心血管原因死亡率存在显著性差异。

本研究是前瞻性、单中心、队列研究, 存在如下缺点: 由于是单中心的研究, 病例特点具有一定的倾向性。药物对预后的影响有待进一步研究。本研究随访时间为 2 年, 未对患者的长期影响进行观察, 这还有待进一步大规模长程的研究。

综上所述, 较高水平的血清钙与广泛的血管钙化有关, 并且与心血管事件的发生及增加心血管死亡率的风险有关。维持血清钙低于正常范围将有助于保护正钙平衡, 降低血管钙化以及降低心血管事件的发生率。所以, 对于 ESRD 维持性血液透析的

患者我们可以将血清钙维持在一个相对较低的水平,以减少血管钙化及心血管事件的发生,以期患者有更高的生存率。

#### 参考文献:

- [1] Parfrey P S, Foley R N. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 1999,10(7):1606
- [2] Goodman W G, Goldin J, Kuizon B D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis[J]. N Engl J Med, 2000,342(20):1478
- [3] 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
- [4] Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004,19(6):1480
- [5] O'Neill W C. Targeting serum calcium in chronic kidney disease and end-stage renal disease: is normal too high[J]. Kidney Int, 2016, 89(1): 40
- [6] Sigrist M, Bungay P, Taal M W, et al. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006,21(3):707
- [7] Jean G, Bresson E, Terrat J C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009,24(3):948
- [8] Karohl C, D'Marco G L, Raggi P. Noninvasive imaging for assessment of calcification in chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2011,7(10):567
- [9] Byon C H, Chen Y. Molecular mechanisms of vascular calcification in chronic kidney disease: The Link between bone and the Vasculture[J]. Curr Osteoporos Rep, 2015,13(4):206.
- [10] Palit S, Kendrick J. Vascular calcification in chronic kidney disease: role of disordered mineral metabolism[J]. Curr Pharm Des, 2014,20 (37):5829.
- [11] Neven E, De Schutter T M, De Broe M E, et al. Cell biological and physicochemical aspects of arterial calcification[J]. Kidney Int, 2011, 79(11):1166.
- [12] Demer L L, Tintut Y. Vascular calcification: pathobiology of a multifaceted disease[J]. Circulation, 2008,117(22):2938.
- [13] Jean G, Mayor B, Deleaval P, et al. Vascular calcification progression is an independent predictor of mortality in patients on haemodialysis[J]. Nephron, 2015,130(3):169
- [14] Moldovan D, Rusu C, Kacso I M, et al. Mineral and bone disorders, morbidity and mortality in end-stage renal failure patients on chronic dialysis[J]. Clujul Med, 2016,89(1):94
- [15] Young E W, Albert J M, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study[J]. Kidney Int, 2005,67(3):1179
- [16] Block G A, Klassen P S, Lazarus J M, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004,15(8):2208
- [17] Maeda S, Sutliff R L, Qian J, et al. Targeted overexpression of parathyroid hormone-related protein (PTHrP) to vascular smooth muscle in transgenic mice lowers blood pressure and alters vascular contractility[J]. Endocrinology, 1999,140(4):1815
- [18] Luo X H, Liao E Y, Su X, et al. Parathyroid hormone inhibits the expression of membrane-type matrix metalloproteinase-1 (MT1-MMP) in osteoblast-like MG-63 cells[J]. J Bone Miner Metab, 2004, 22(1):19
- [19] Cheng S L, Shao J S, Halstead L R, et al. Activation of vascular smooth muscle parathyroid hormone receptor inhibits Wnt/beta-catenin signaling and aortic fibrosis in diabetic arteriosclerosis[J]. Circ Res, 2010,107(2):271
- [20] Rashid G, Bernheim J, Green J, et al. Parathyroid hormone stimulates endothelial expression of atherosclerotic parameters through protein kinase pathways[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007,292(4): F1215
- [21] Felsenfeld A J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Dynamics of parathyroid hormone secretion in health and secondary hyperparathyroidism[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2007,2(6):1283

(2016-10-05 收稿)

欢迎投稿

欢迎订阅