

· 论 著 ·

# 终末期肾病患者心脏瓣膜钙化与冠状动脉钙化进展的关系研究

王晓春,王 泓,戴 云,孙 晖,李 娟,杨 斌

[摘要] 目的 探讨终末期肾病患者心脏瓣膜钙化与冠状动脉钙化进展之间的关系。方法 选取 127 例终末期肾病患者,分析心脏瓣膜钙化与冠状动脉钙化进展的关系。结果 终末期肾病患者冠脉钙化在无瓣膜钙化组、主动脉瓣或二尖瓣钙化组、主动脉瓣和二尖瓣同时钙化组中进展的发生率分别为 43.1%、71.4%、76.5% ( $P<0.05$ )。心脏瓣膜钙化是冠脉钙化进展的独立危险因素。与无瓣膜钙化患者相比,主动脉瓣或二尖瓣钙化患者与主动脉瓣和二尖瓣钙化的终末期肾病患者冠脉钙化积分进展的危险比分别为 1.30、1.35 ( $P<0.01$ )。结论 终末期肾病患者心脏瓣膜钙化与冠状动脉的钙化进程密切相关,瓣膜钙化患者冠状动脉钙化的进展更快。

[关键词] 终末期肾病;冠状动脉钙化;心脏瓣膜钙化;进展  
[中图分类号] R542.5;R816.2    [文献标志码] A    doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.04.019

## The correction of cardiac valve calcification and the progression of coronary artery calcium in end stage renal disease patients

WANG Xiao-chun, WANG Hong, DAI Yun, SUN Hui, LI Juan, YANG Bin.    Department of Ultrasound, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing, Jiangsu 210002, China

[Abstract] Objective To investigate the relationship between cardiac valve calcification and the progression of coronary artery calcium scores(CACS) in end stage renal disease patients. Methods We collected 127 end stage renal disease patients. Statistical methods were used to analyze the relation between cardiac valve calcification and the progression of coronary calcium. Results Incidence of the CACS progression in no valve calcification, aortic valve or mitral valve calcification and both valve calcification were 43.1% , 71.4% and 76.5% ( $P<0.05$ ). Cardiac valve calcification was independent risk factor for CAC progression. Patients with aortic valve or mitral valve calcification and both valve calcification had a significantly greater likelihood of increase of CACS (relative ratios were 1.30,1.35;  $P<0.01$ ). Conclusion The cardiac valve calcification in end stage renal disease patients was strongly associated with the progression of CACS. CACS progressed rapidly in patients with cardiac valve calcification.

[Key words] end stage renal disease; coronary artery calcium; cardiac valve calcification; progression

心血管事件高发及心血管系统钙化是终末期肾病患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。心血管系统钙化,尤其是冠脉钙化,已被认为是心血管事件及患者临床预后的重要预测因子。研究表明,终末期肾病患者冠状动脉钙化与心脏瓣膜钙化密切相关<sup>[2]</sup>,而且心脏瓣膜的钙化情况,可用以预测冠脉钙化积分危险分级<sup>[2]</sup>。但是心脏瓣膜的钙化是否与冠状动脉钙化的进展相关,目前尚缺少相应的临床证据。因此,本研究通过对终末期肾病患者心脏瓣膜钙化与冠状动脉钙化的评估,探讨心脏瓣膜钙化与冠脉钙化进展之间的关系。

### 1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2013 年 5 月-2014 年 9 月间

于南京军区南京总医院肾脏病科就诊的终末期肾病患者 127 例,年龄 23~69 岁,其中男 56 例,女 71 例,维持性血液透析治疗(透析时间为 4 h,每周透析次数为 3,透析时间大于 6 个月)。排除恶性肿瘤、先天性心脏疾病、冠状动脉搭桥手术史、冠状动脉植入支架史及怀孕。

1.2 实验室数据 所有患者在非透析日取血,测定各项血生化指标。测定指标包括与肾毒性相关的心血管疾病危险因素:血清钙、磷、尿素氮、肌酐、全段甲状旁腺激素;传统心血管危险因素:总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白及血糖水平等。

1.3 多层螺旋 CT 检查 使用美国通用电气(Gen-eral Electric,GE)公司的 Light Speed CT 机,以每幅图像获取时间 100 ms,层厚 3 mm 对全部患者进行冠状动脉扫描。扫描过程中进行心电监护确保每幅图像都在 60%~80% 的 R-R 间期内获得。横断面

作者单位: 210002 江苏南京,南京军区南京总医院超声诊断科  
通讯作者: 杨 斌,E-mail:yb12yx@hotmail.com

图像的获取范围起始于气管隆突水平,终止于横膈,包括整个心脏。所获得的断层图像由专业的放射科医师采用西门子 syngovia 软件分别测算左主干、左前降支、左回旋支、右冠脉及其分支的冠脉钙化灶积分<sup>[3]</sup>。各支血管钙化灶的积分之和即为该患者的冠脉钙化总积分 (coronary artery calcium score, CACS)。分别于 2013 年 5-7 月和 2014 年 7-9 月测量所有患者冠脉钙化积分。冠脉钙化进展:第二次 CACS 与第一次 CACS 之差大于 30 或第二次 CACS、第一次 CACS 之差与第一次 CACS 的比值大于 10%<sup>[4]</sup>。

**1.4 超声心动图检查** 采用荷兰 Philips iE33 彩色多普勒超声诊断仪, S5-1 探头, 探头频率 1.0~5.0 MHz, 按美国超声心动图学会指南<sup>[5]</sup> 进行经胸超声心动图检查。所获得图像由经验丰富的超声诊断医师在未知患者其他临床数据的情况下评价, 以二尖瓣或主动脉瓣出现高回声 (以主动脉回声强度作为内参照点, 等于或高于主动脉回声定义为高回声) 厚度超过 1 mm 定义为瓣膜钙化<sup>[6]</sup>。

**1.5 统计学处理** 以 SPSS 17.0 软件分析, 分类变量、连续变量组间比较分别采用  $\chi^2$  检验、单因素方差分析。以单因素回归分析与冠脉钙化积分进展的相关影响因素,  $P < 0.1$  的变量纳入冠脉钙化积分进展相关危险因素的 Logistic 回归分析模型。以 Logistic 回归分析计算瓣膜钙化各组别间冠脉钙化进展的相对危险比。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 单因素回归分析冠脉钙化积分进展的相关危险因素** 年龄、甲状旁腺激素水平、肌酐、血糖、总胆固醇、低密度脂蛋白、瓣膜钙化与冠脉钙化积分进展关系密切 (表 1,  $P < 0.05$ )。将其纳入 Logistic 回归分析模型发现, 血糖、低密度脂蛋白以及心脏瓣膜钙化与冠脉钙化的进展密切相关 (表 2,  $P < 0.05$ ), 而年龄、甲状旁腺激素水平、肌酐、总胆固醇等与冠脉钙化进展之间的关系并不显著。

**2.2 心脏瓣膜钙化组间冠脉钙化进展发生率的比较结果** 127 例中, 51 例无瓣膜钙化, 42 例出现主动脉瓣或二尖瓣钙化, 34 例同时出现主动脉瓣和二尖瓣钙化。共有 78 例 (61.4%) 冠脉钙化出现进展, 其中无瓣膜钙化组 22 例, 主动脉瓣或二尖瓣钙化组 30 例, 主动脉瓣和二尖瓣同时钙化组 26 例。无瓣膜钙化组、主动脉瓣或二尖瓣钙化组、主动脉瓣和二尖瓣同时钙化组冠脉钙化进展的发生率分别为 43.1% (22/51)、71.4% (30/42)、76.5% (26/34)。

主动脉瓣或二尖瓣钙化组、主动脉瓣和二尖瓣同时钙化组冠脉钙化进展的发生率明显高于无瓣膜钙化组 ( $P < 0.05$ ), 而两个心脏瓣膜钙化组间冠脉钙化进展发生率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 单因素回归分析冠脉钙化进展的相关因素 (n = 127)

| 因素     | $\beta$ | P 值  |
|--------|---------|------|
| 年龄     | 0.708   | 0.02 |
| 透析时间   | 0.246   | 0.24 |
| 血清钙    | 0.178   | 0.98 |
| 血磷     | 0.576   | 0.73 |
| 甲状旁腺激素 | 0.734   | 0.01 |
| 体重指数   | 0.774   | 0.17 |
| 尿素氮    | 0.679   | 0.21 |
| 肌酐     | 0.158   | 0.08 |
| 血糖     | 1.765   | 0.03 |
| 总胆固醇   | 0.784   | 0.07 |
| 低密度脂蛋白 | 1.056   | 0.01 |
| 高密度脂蛋白 | -0.978  | 0.81 |
| 三酰甘油   | 0.532   | 0.41 |
| 瓣膜钙化   | 1.698   | 0.03 |

表 2 Logistic 回归分析冠脉钙化积分进展的相关危险因素 (n = 127)

| 危险因素   | B     | SE    | $\beta$ | t     | P     |
|--------|-------|-------|---------|-------|-------|
| 血糖     | 0.210 | 0.136 | 2.398   | 1.234 | 0.017 |
| 低密度脂蛋白 | 0.860 | 0.724 | 1.411   | 2.363 | 0.046 |
| 瓣膜钙化   | 0.426 | 0.357 | 1.526   | 1.785 | 0.032 |

**2.3 心脏瓣膜钙化组别间冠脉钙化进展的危险比** 以无瓣膜钙化组为对照, 主动脉瓣或二尖瓣钙化组与主动脉瓣和二尖瓣同时钙化组冠脉钙化积分进展的危险比分别为 1.30、1.35 ( $P < 0.01$ , 表 3)。

表 3 心脏瓣膜钙化各分组冠脉钙化积分进展的危险比 (n = 78)

| 组别            | 冠脉钙化积分进展 |             |       |
|---------------|----------|-------------|-------|
|               | 危险比      | 95% 可信区间    | P 值   |
| 主动脉瓣或二尖瓣钙化组   | 1.30     | 1.11 ~ 1.53 | 0.001 |
| 主动脉瓣和二尖瓣同时钙化组 | 1.35     | 1.10 ~ 1.66 | 0.004 |

注: 无瓣膜钙化组为对照组

3 讨 论

终末期肾病患者心脏瓣膜钙化与冠状动脉钙化的发生率远远高于普通人, 而且冠脉钙化的进展

速度较快。已有研究表明,冠脉钙化的快速进展是终末期肾病患者心血管事件高发的重要原因<sup>[4]</sup>。本研究通过探讨冠脉钙化快速进展的危险因素,发现低密度脂蛋白、血糖及心脏瓣膜钙化都与终末期肾病患者冠脉钙化的快速进展密切相关。进一步分析心脏瓣膜钙化与冠脉钙化进展间关系时发现,心脏瓣膜钙化患者冠脉钙化进展的发生率明显升高,而且瓣膜钙化范围广泛时,冠脉钙化进展速度也明显加快。

多项研究已表明,致动脉粥样硬化因素(炎症、血脂异常、氧化应激等)<sup>[7]</sup>、骨矿物质代谢异常<sup>[8]</sup>、钙化抑制因子的缺乏等均被认为是心血管系统钙化进展的主要危险因素,但是导致终末期肾病患者心血管系统钙化快速进展的机制并不明确。在本研究中,与透析患者冠脉钙化进展相关的危险因素除心脏瓣膜钙化外,还包括低密度脂蛋白和血糖。而 Goodman 等<sup>[9]</sup>对透析治疗的青年患者冠脉钙化积分进行两年的随访结果发现,除传统动脉粥样硬化因素外,血清钙的持续增加、钙磷代谢的失调都促进了冠脉钙化的进展。但本研究中,年龄、血清钙、磷水平对冠脉钙化进展的促进作用并不明显。本文样本量较小,导致终末期肾病基础疾病(糖尿病、慢性肾炎、多囊肾等)的不同、随访时间的长短差异、研究方法的不同等也许是造成血生化指标未达成共识的主要原因。

病理组织学研究表明,透析患者心脏瓣膜的钙化部分聚集了大量的炎细胞,脂质成分和骨基质蛋白<sup>[10]</sup>,表明透析患者心脏瓣膜钙化受动脉粥样硬化因素的影响。而且冠状动脉钙化也与动脉粥样硬化密切相关<sup>[11]</sup>,预示着冠脉钙化与瓣膜钙化可能具有相同的病理机制,这为本研究提供了一定的理论基础。Bellasi 等<sup>[2]</sup>研究发现,心脏瓣膜钙化可以预测终末期肾病患者冠脉钙化的危险分级。在此基础上,本研究发现心脏瓣膜钙化与冠脉钙化进展之间的关系也很密切,瓣膜钙化的终末期肾病患者冠脉钙化进展更快。全球肾脏病改善预后委员会指南<sup>[12]</sup>中,将超声心动图评价心脏瓣膜钙化作为评估慢性肾病患者心血管系统钙化的推荐方法。本研究认为心脏瓣膜评估作为心血管事件高危患者的初筛手段,不仅可以提供心血管系统的钙化情况,还可以对冠脉钙化短期进展的危险性做出评估,为临床工作提供更全面的心血管疾病诊断信息。

本研究尚有一些不足之处,首先由于为单中心研究,参与研究的患者人数有限,结果仍需大样本多

中心研究予以证实。其次,本研究未对导致终末期肾病的基础疾病以及患者的药物史进行分类。最后,本研究对瓣膜钙化仅定性诊断,而没有进行定量或半定量诊断。

## 【参考文献】

- [1] Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 1996, 27(3): 394-401.
- [2] Bellasi A, Ferramosca E, Ratti C, et al. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients[J]. J Nephrol, 2012, 25(2): 211-218.
- [3] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography[J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15(4): 827-832.
- [4] Budoff MJ, Hokanson JE, Nasir K, et al. Progression of coronary artery calcium predicts all-cause mortality[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2010, 3(12): 1229-1236.
- [5] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2005, 18(12): 1440-1463.
- [6] Wong MC, Tei, PM Shah. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in the detection of valvular calcification[J]. Chest, 1983, 84(4): 423-427.
- [7] Farzaneh-Far A, Bierig M, Devereux RB. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(10): 1710.
- [8] Cozzolino M, Dusso AS, Slatopolsky EB. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(11): 2511-2516.
- [9] Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, 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): 1478-1483.
- [10] Mohler ER, Gannon F, Reynolds C, et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves[J]. Circulation, 2001, 103(11): 1522-1528.
- [11] Jug B, Kadakia J, Gupta M, et al. Coronary calcifications and plaque characteristics in patients with end-stage renal disease: a computed tomographic study[J]. Coron Artery Dis, 2013, 24(6): 501-508.
- [12] Imai E, Yasuda Y, Matsuo S. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: valuation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.

(收稿日期: 2015-04-10; 修回日期: 2015-06-12)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)