

胎球蛋白 A 对慢性肾脏病合并瓣膜钙化的预测价值

晋群 庄颖珠 李晓燕 许琳

【摘要】 目的 探讨胎球蛋白 A(AHSG)对慢性肾脏病(CKD)2~4级[eGFR 15~89 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹]患者发生瓣膜钙化的预测价值。**方法** 随机选择于2011年1月1日至9月1日就诊于济南军区总医院心内科及肾内科的CKD 2~4级住院患者167例,测定血清AHSG浓度,并行经胸三维超声心动图判断是否存在瓣膜钙化,评估血清AHSG、瓣膜钙化之间的关系。**结果** (1)在确保基线资料(年龄、性别、血糖、血脂、血压等因素)一致的情况下,瓣膜钙化组的血清AHSG水平低于无瓣膜钙化组, $P < 0.05$ 。(2)针对同一批研究对象进行横断面分析,AHSG低水平组较AHSG高水平组中发生瓣膜钙化的比例更高, $OR < 1$,说明AHSG水平降低的患者患瓣膜钙化的危险性增加($P < 0.05$)。(3)Logistic回归分析显示:瓣膜钙化与AHSG水平($\beta = -0.611, P < 0.05$)和年龄($\beta = 0.427, P < 0.05$)有关;传统钙化危险因素(包括血钙、血磷、血甲状旁腺激素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、脂蛋白a、C反应蛋白、体重指数及平均动脉血压)未能进入回归方程, $P > 0.05$ 。**结论** AHSG水平下降可能是导致心脏瓣膜钙化的危险因素,在消除年龄差异后,AHSG水平下降是CKD发生瓣膜钙化、瓣膜功能不全的独立危险因素。

【关键词】 甲胎蛋白类; 肾功能不全,慢性; 冠心病; 瓣膜钙化

Low serum fetuin A is a risk factor of heart valve calcification in patients of chronic kidney disease

JIN Qun, ZHUANG Ying-zhu, LI Xiao-yan, XU Lin. Department of Cardiology, Jinan Army General Hospital, Jinan 250031, China

Corresponding author: JIN Qun, Email: jinqun1998@yahoo.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of the serum fetuin A of chronic kidney disease patients for heart valve calcification. **Methods** From January 1, 2011 to September 1, 2011, 167 cases of hospitalized patients with CKD 2 to 4 level were included. All patients were tested blood serum fetuin A and ultrasonic cardiogram. The relationships between serum fetuin A and heart valve calcification were analysed. **Results** Serum fetuin A level of valve calcification group was lower than valve non-calcification group. Low fetuin A level group had a higher risk of valve calcification, $OR < 1$. Logistic regression analysis showed that serum fetuin A (standardized beta = -0.611, $P < 0.05$) and age (standardized beta = 0.427, $P < 0.05$) were independently correlated to valve calcification. Such traditional risk factors as Ca, P, iPTH, TC, TG, HDL-C, LDL-C, Lp(a), CRP, BMI and mean blood pressure were excluded from the regression equation ($P > 0.05$). **Conclusions** Low level of serum fetuin A may be a risk factor of heart valve calcification. Eliminating the difference of age, a low level of serum fetuin A may be an independent risk factor.

【Key words】 Alpha-fetoproteins; Renal insufficiency, chronic; Coronary disease; Heart valve, calcification

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指经病理、尿尿或影像学检查证实的肾损害 ≥ 3 个月,

或肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1} \geq 3$ 个月的肾脏疾病。CKD如未得到及时有效的救治,可随病程迁延发展成为终末期肾病(ESRD),并发心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)等其他系统疾病。最近的NEOERICA研究^[1]显示,约25%的3~5级CKD患

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.01.016

作者单位:250031 济南军区总医院心内科(晋群、李晓燕、许琳);辽宁医学院研究生学院(庄颖珠)

通讯作者:晋群,Email:jinqun1998@yahoo.com.cn

者同时合并有缺血性心脏病,是对照组非CKD患者的2倍。国内也有回顾性病例对照研究^[2]显示,冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery heart disease, CAD)患者较非CAD患者的CKD发病率高,且随冠状动脉病变支数的增加,CKD发病率显著升高。显然,CKD与CVD存在着密切的联系。目前,国际上对CKD患者的血管钙化已有较深入的研究,其机制可能与钙磷代谢失调、血磷酸盐增多、甲状旁腺素相关肽、维生素D、骨调节蛋白及脂质紊乱等因素相关^[3]。人体内也存在一些天然的钙化抑制物,充分利用钙化抑制物即可减慢血管钙化的速率,胎球蛋白A(Fetuin A, $\alpha 2$ -Heremans-Schmid glycoprotein, AHSG)就是近年发现的主要的系统钙化抑制物^[4]。目前已有研究证实,AHSG是CKD合并CAD的独立预测因子^[3],它是否同样可以预测CKD患者发生瓣膜钙化性功能不全,目前尚无试验证实。本研究旨在探讨AHSG与CKD合并瓣膜钙化的关系及临床意义,以进一步明确AHSG对CKD合并瓣膜钙化是否同样具有预测价值。

对象与方法

一、研究对象

根据入选标准及排除标准,选择于2011年1月1日至9月1日就诊于济南军区总医院心内科及肾内科的CKD住院患者167例,其中男96例,女71例,年龄60~80岁,平均(72.0±3.2)岁。

入选标准:(1)既往确诊为CKD 2~4级;(2)未服用钙剂或其他影响钙磷代谢药物;(3)未行血滤或透析治疗;(4)近期无急性感染史。

排除标准:经询问病史、体格检查及相关辅助检查排除有以下疾病:慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、甲状腺功能异常、甲状旁腺功能亢进、肝硬化、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、嗜铬细胞瘤等可干扰试验结果的其他系统疾病。

二、研究方法

对所有167例研究对象抽血测定血清AHSG浓度,并行三维超声心动图判断是否存在瓣膜钙化,根据彩超结果分为有瓣膜钙化组和无瓣膜钙化组,比较两组间血清AHSG的平均浓度,使用统计学软件分析血清AHSG水平与瓣膜钙化之间的关系。

1. 超声心动图下辨别瓣膜钙化的方法:采用PHILIPS IE33超声诊断仪,IS-5超声探头,必要时结

合经食管超声,观察瓣膜形态、大小及启闭功能,当厚度大于4~5 mm,长度大于8~13 mm、回声增强,启闭功能良好/不全时诊断为瓣膜钙化。见图1~3。

2. AHSG及其他指标检测方法:对所有167例患者要求入院当天23时之后禁食、水,于入院第2日清晨5时抽取静脉血5 ml,立即送检至我院肾内科实验室,血样在测定前置于-20℃冰箱保存。用ELISA法测定血清AHSG浓度(在ELISA方法稳定后同批测定)。

其他常规检测项目包括血钙、血磷、钙磷乘积、血甲状旁腺激素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、C反应蛋白。检验过程由同一台仪器及同一名检验技师严格按照试剂盒说明书进行操作。

三、统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 t 检验或 χ^2 检验,多因素分析采用Logistic回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

167例患者的基本临床情况(包括年龄、性别、血压、血糖、血脂等),入选研究时满足除瓣膜钙化程度外其他资料基本一致,差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

经超声心动图检查显示167例患者中,99例患者存在瓣膜钙化,68例患者无瓣膜钙化,血清AHSG水平为0.35~1.35 g/L,对两组患者血清AHSG水平分别行方差齐性检验,结果显示两组数据方差齐,故两组总体均数比较采用 t 检验。结果显示:瓣膜钙化组99例患者的平均血清AHSG浓度为(0.70±0.12) $\mu\text{g/L}$,无瓣膜钙化组的平均血清AHSG浓度为(0.94±0.14) $\mu\text{g/L}$,瓣膜钙化组的血清AHSG水平低于无瓣膜钙化组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

167例患者的平均血清AHSG水平为0.82 g/L,按照这一水平,将所有患者分为高AHSG水平组和低AHSG水平组,采用 χ^2 检验法比较两组中瓣膜钙化的发生率,并计算相对危险度OR值。OR < 1,且OR的95% CI不包含1,说明瓣膜钙化与AHSG水平呈负相关,即AHSG低水平是瓣膜钙化的危险因素,AHSG水平越低,发生瓣膜钙化的相对危险性越

表1 患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女	年龄 (岁)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)
瓣膜钙化组	99	55/44	71 ± 4.0	132.2 ± 11.6	85.7 ± 9.5	4.40 ± 0.9	2.33 ± 0.3	3.55 ± 0.66	4.9 ± 3.1
无瓣膜钙化组	68	41/27	70 ± 4.4	131.7 ± 11.7	84.3 ± 9.7	4.40 ± 1.1	2.33 ± 0.4	3.55 ± 0.69	4.9 ± 3.7

高(表2)。

Logistic 回归分析: 设因变量为瓣膜钙化情况(有钙化 $y = 1$, 无钙化 $y = 0$), 自变量包括年龄、血清 AHSG 水平、血钙、血磷、血甲状旁腺激素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、C 反应蛋白、体重指数、平均血压等, 将数据输入 SPSS 17.0 软件, 得出结论如下: 瓣膜钙化与血清 AHSG ($\beta = -0.611, P < 0.05$) 和年龄 ($\beta = 0.427, P < 0.05$) 有关; 传统钙化危险因素(包括血钙、血磷、血甲状旁腺激素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、C 反应蛋白、体重指数及平均动脉血压) 未能进入回归方程, $P > 0.05$ (表3)。

表2 两组患者的瓣膜钙化人数比较[例, (%)]

组别	有瓣膜钙化	无瓣膜钙化	合计
高 AHSG 水平组	39(46.4)	45(53.6)	84
低 AHSG 水平组	60(72.3)	23(27.7)	83
合计	99	68	167

注: 两组比较, $\chi^2 = 11.57, OR = 0.33, OR$ 的 95% CI : 7.65 ~ 17.50

表3 Logistic 回归分析结果

指标	回归系数 (β)	P 值
年龄	0.427	<0.05
AHSG 水平	-0.611	<0.05

讨 论

AHSG 是肝脏合成及分泌的一种多功能糖蛋白, 其 N 端富含酸性氨基酸残基, 是碱性磷酸钙 (BCP) 的结合位点, 可与 Ca^{2+} 、 PO_4^{3-} 形成可溶性的无定形胶体微球, 抑制血清过饱和的钙磷酸盐沉积, 是体内最强大的抑制软组织钙化的蛋白质, 是一种体循环内的系统钙化抑制物, 胎球蛋白的减少可引起异位钙化, 包括软组织钙化和血管钙化^[5]。血管钙化在老年患者, 特别是肾功能损伤的患者中大量存在, 已有临床证据显示终末期肾衰竭患者血

AHSG 水平降低, 而且低 AHSG 水平与心血管疾病发生率及死亡率相关^[6]。Jahnel-Dechent 等^[7]发现 AHSG 敲除的大鼠会发生严重的软组织钙化和血管钙化。近来, 越来越多的研究证实, 在肾功能损伤的患者中(包括儿童), AHSG 明显减少的患者血管钙化和软组织钙化的发生率明显增高, 心血管疾病发病率也明显提高^[8-10]。

本研究结果进一步说明了血清 AHSG 降低与心脏瓣膜钙化的发生密切相关, 瓣膜钙化组的血清 AHSG 水平低于无瓣膜钙化组, 且 AHSG 水平越低, 发生瓣膜钙化的相对危险性越高。在相同年龄基础上, 低血清 AHSG 水平的患者患瓣膜钙化的可能性更大, 因此, 血清 AHSG 是预测 CKD 患者患瓣膜钙化的重要因素, 血清 AHSG 水平降低是 CKD 患者发生瓣膜钙化的重要危险因子。

由于试验的经费及样本数有限, 本研究并未设置非 CKD 组(即正常对照组), 故并不能阐明血清 AHSG 对非 CKD 患者发生瓣膜钙化的预测价值, 因此需要更深入全面的研究以进一步完善。另外, 因入选研究对象时已尽量满足患者基线资料一致, 因此有可能导致第三部分回归分析的可信度下降, 掩盖了血脂、血钙等常规促钙化因素对瓣膜钙化以及血清 AHSG 水平的影响, 故不可以盲目否认常规促钙化因子对 CKD 患者发生瓣膜钙化的促进作用。

综上所述, 在消除年龄、血脂、血钙等差异的情况下, 血清 AHSG 水平下降对 CKD 患者发生瓣膜钙化具有独立预测价值。在临床工作中, 应注意检测 CKD 患者的 AHSG 水平, 对低 AHSG 水平且尚未出现瓣膜改变的患者进行预防和提前干预, 可能会逆转疾病的预后及转归。目前, 国外已有动物实验表明^[11], 给予大鼠口服外源性 AHSG, 可减少血管钙化的发生率及心血管疾病的发生率和死亡率, 但这一结论尚未应用于临床患者, 国内也缺乏相关应用证据。因瓣膜钙化会导致瓣膜功能不全, 进而影响心脏的收缩及舒张功能, 引起药物无法纠正的临床症状, 而对老年人行瓣膜置换手术又必须面对各种风险及并发症, 因此, AHSG 具有良好的临床应用前



图1 二尖瓣后瓣环钙化

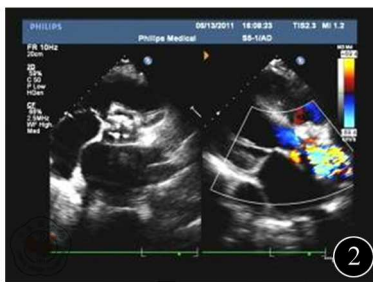


图2 主动脉瓣钙化并狭窄



图3 经食管超声下见主动脉瓣钙化

景,对 CKD 患者进行定期复查 AHSG 水平,对 AH-SG 低水平且尚未出现瓣膜钙化的患者给予外源性 AHSG 的干预治疗,具有重要的临床意义。

参 考 文 献

[1] Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int*, 2007, 72:92-99.

[2] 闫蕾, 马根山, 刘宏, 等. 1031 例冠状动脉造影患者慢性肾脏病流行病学调查. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27:9-10.

[3] Kanbay M, Nicoleta M, Selcoki Y, et al. Fibroblast growth factor 23 and fetuin A are independent predictors for the coronary artery disease extent in mild chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5:1780-1786.

[4] PENG CS, CAO YA. Fetuin A and Artery Calcification. *Journal of Naval General Hospital*, 2011, 23:29-31.

[5] Heiss A, Pipich V, Jahn-Dechent W, et al. Fetuin-A is a mineral carrier protein; small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition. *Biophys*, 2010, 99:3986-3995.

[6] Memoli B, Salerno S, Procino A, et al. A translational approach to micro-inflammation in end-stage renal disease: molecular effects of low levels of interleukin-6. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119:163-174.

[7] Jahn-Dechent W, Heiss A, Schäfer C, et al. Fetuin-A regulation of calcified matrix metabolism. *Circ Res*, 2011, 108:1494-1509.

[8] Roos M, Heinemann FM, Lindemann M, et al. Fetuin-A Pretransplant Serum Levels, Kidney Allograft Function and Rejection Episodes: A 3-Year Posttransplantation Follow-Up. *Kidney Blood Press Res*, 2011, 34:328-333.

[9] Szeberin Z, Fehérvári M, Krepuska M, et al. Serum fetuin-A levels inversely correlate with the severity of arterial calcification in patients with chronic lower extremity atherosclerosis without renal disease. *Int Angiol*, 2011, 30:474-450.

[10] Schaible J, Wigger M, Staude H, et al. Serum fetuin-A and vitamin D in children with mild-to-severe chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant*, 2011.

[11] Wang H, Li W, Zhu S, et al. Peripheral administration of fetuin-A attenuates early cerebral ischemic injury in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30:493-504.

(收稿日期:2011-10-13)

(本文编辑:张岚)

晋群, 庄颖珠, 李晓燕, 等. 胎球蛋白 A 对慢性肾脏病合并瓣膜钙化的预测价值[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(1):47-50.