

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 017

血清 25-羟维生素 D₃ 对中晚期肾病患者心脏瓣膜的影响

张 军, 刘 莉

(西安交通大学医学院附属三二〇一医院检验科, 陕西汉中 723000)

摘 要:目的 探讨血清 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]对中晚期肾病患者心脏瓣膜的影响。方法 选取 2015 年 2 月至 2017 年 4 月于该院进行治疗的慢性肾脏病(CKD)3~5 期患者 102 例为研究对象。根据是否符合心脏瓣膜钙化(VC),分为 VC 组($n=28$)和非 VC 组($n=74$)。检测两组患者血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿素清除指数(Kt/V)、血清磷、钙、全段甲状旁腺激素(iPTH)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、碱性磷酸酶(ALP)、血红蛋白(Hb)、血清总蛋白(Alb)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和 25(OH)D₃;分析 CKD 患者发生 VC 的危险因素。**结果** VC 组和非 VC 组在 CKD 分期、继发性甲状旁腺功能亢进症、腹主动脉钙化、hs-CRP 和 25(OH)D₃ 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,CKD 分期、继发性甲状旁腺功能亢进症、腹主动脉钙化、hs-CRP 升高和 25(OH)D₃ 缺乏是中晚期 CKD 患者发生 VC 的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 中晚期 CKD 患者容易发生 VC,其中 25(OH)D₃ 水平与其具有一定相关性。

关键词:慢性肾脏病; 心脏瓣膜钙化; 25-羟维生素 D₃

中图法分类号:R589

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2416-04

Effect of serum 25-hydroxy vitamin D₃ on the heart valves of patients with advanced nephropathy

ZHANG Jun, LIU Li

(Department of Clinical Laboratory, The 3201th Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University Medical College, Hanzhong, Shanxi 723000, China)

Abstract:Objective To investigate the effect of serum 25-hydroxy vitamin D₃[25(OH)D₃] on the heart valves of patients with advanced nephropathy. **Methods** Totally 102 patients with chronic kidney disease (CKD) 3—5 period treated in our hospital from February 2015 to April 2017 were selected. According to whether combined with cardiac valve calcification (VC), patients were divided into VC group ($n=28$) and non-VC group ($n=74$). Serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), urea clearance index (Kt/V), blood phosphorus, blood calcium, whole parathyroid hormone (iPTH), cholesterol (TC), triglyceride (TG), alkaline phosphatase (ALP), hemoglobin (Hb), serum total parathyroid hormone (iPTH), serum total protein (Alb), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and 25(OH)D₃ were detected in both groups. The risk factors for VC in patients with CKD were analyzed. **Results** There were significant differences between VC group and non-VC group in CKD stage, secondary hyperparathyroidism, abdominal aorta calcification, hs-CRP and 25(OH)D₃ ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that CKD stage, secondary hyperparathyroidism, abdominal aortic calcification, hs-CRP and 25(OH)D₃ were independent influencing factors of heart VC in patients with advanced nephropathy ($P<0.05$). **Conclusion** The heart VC is likely to occur in patients with advanced nephropathy, and 25(OH)D₃ has a certain correlation with it.

Key words: chronic kidney disease; valvular calcification; 25-hydroxy vitamin D₃

慢性肾脏病(CKD)已成为继心脑血管疾病、肿瘤和糖尿病之后又一种严重威胁人类健康的重要慢性疾病^[1]。研究表明,心血管疾病是导致慢性肾衰竭患者死亡的首位原因^[2]。心脏瓣膜钙化(VC)可导致瓣膜关闭不全或狭窄,临床表现为心脏杂音、心肌缺血、功能失调、感染性心内膜炎或心脏传导功能障碍等^[3-4]。研究显示,25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]在心血管钙化过程中具有重要作用^[5]。目前,尚不清楚 25

(OH)D₃ 与晚期 CKD 患者心脏瓣膜钙化的关系。本研究以 2015 年 2 月至 2017 年 4 月 102 例于本院治疗的 CKD 3~5 期患者为研究对象,分析 25(OH)D₃ 对心脏瓣膜的影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 4 月于本院治疗治疗的 102 例 CKD 3~5 期患者为研究对象,其中男 60 例,女 42 例;年龄 19~68 岁,平均

(46.0±12.5)岁;慢性肾小球肾炎 30 例,糖尿病肾病 23 例,高血压肾病 18 例,多囊肾 10 例,尿酸肾病 8 例,狼疮肾炎 6 例,梗阻性肾病 4 例,其他 3 例。纳入标准:年龄≥18 周岁;依据肾脏病预后质量指南(K/DOQI 指南),CKD 分期 3~5 期;患者均签署知情同意书。排除标准:合并恶性肿瘤、感染、急性肝肾衰竭、心脏瓣膜疾病和先天性心脏病等。本研究经过本院伦理委员会批准通过。根据是否合并 VC,分为 VC 组($n=28$)和非 VC 组($n=74$)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者一般资料,包括性别、年龄、既往疾病史、吸烟饮酒史、体质量指数(BMI)等。

1.2.2 生化指标 采集患者静脉血,检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿素清除指数(Kt/V)、血磷、血钙、血清全段甲状旁腺激素(iPTH)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、碱性磷酸酶(ALP)、血红蛋白(Hb)、

血清总蛋白(Alb)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)和 25(OH)D₃。

1.2.3 心功能检查 采用 Philips iv22 心脏多普勒彩色超声仪检查心脏。VC 诊断标准:多普勒彩色超声检查结果显示 1 个以上的心脏瓣膜或瓣环上出现 1 mm 以上的强回声。记录左室射血分数(LVEF)、左室舒张内径(LVDd)和舒张期室间隔厚度(LVST)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 进行分析处理。计数资料百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用非条件 Logistic 回归分析 CKD 患者发生 VC 的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 VC 组和非 VC 组在 CKD 分期、继发性甲状旁腺功能亢进症、腹主动脉钙化、hs-CRP 和 25(OH)D₃ 方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	透析时间 (月, $\bar{x}\pm s$)	CKD 分期[<i>n</i> (%)]		
						3 期	4 期	5 期
VC 组	28	12/16	46.2±13.5	23.9±3.2	22.5±6.5	6(21.43)	10(35.71)	12(42.86)
非 VC 组	74	44/30	45.9±12.6	23.6±2.9	22.8±7.2	22(29.73)	39(52.70)	13(17.57)
<i>t</i> / χ^2		0.357	0.912	0.637	0.753		4.159	
<i>P</i>		0.563	0.159	0.355	0.263		0.035	

组别	<i>n</i>	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	继发性甲状旁腺 功能亢进症[<i>n</i> (%)]	腹主动脉钙化 [<i>n</i> (%)]	血钙 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	血磷 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	iPTH (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)
VC 组	28	9(32.14)	21(75.00)	13(46.43)	20(71.43)	2.31±0.28	1.89±0.92	256.35±38.59
非 VC 组	74	23(31.08)	50(67.57)	7(9.46)	6(8.11)	2.29±0.25	1.95±0.86	259.85±36.75
<i>t</i> / χ^2		0.893	0.511	5.311	6.351	0.827	0.902	0.810
<i>P</i>		0.167	0.389	0.017	0.005	0.199	0.165	0.202

组别	<i>n</i>	Alb (g/L, $\bar{x}\pm s$)	Hb (g/L, $\bar{x}\pm s$)	hs-CRP (mg/L, $\bar{x}\pm s$)	25(OH)D ₃ (μg/L, $\bar{x}\pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LVEF (%, $\bar{x}\pm s$)
VC 组	28	36.66±4.38	130.26±22.53	6.67±1.22	9.36±2.51	4.20±0.66	1.82±0.65	62.35±3.58
非 VC 组	74	37.12±5.02	128.71±23.65	4.54±1.32	12.22±3.56	4.21±0.75	1.78±0.71	61.52±3.18
<i>t</i> / χ^2		0.539	0.703	2.358	2.395	0.685	0.719	0.955
<i>P</i>		0.379	0.296	0.025	0.012	0.319	0.275	0.133

表 2 中晚期 CKD 患者发生 VC 的影响因素分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
CKD 分期	1.385	0.385	12.967	0.000	3.996	1.880~8.494
继发性甲状旁腺功能亢进症	0.770	0.344	5.018	0.025	2.159	1.101~4.234
腹主动脉钙化	0.565	0.198	8.162	0.004	1.759	1.194~2.591
hs-CRP 升高	0.871	0.398	4.787	0.029	2.389	1.095~5.212
25(OH)D ₃ 缺乏	1.012	0.505	4.012	0.025	2.751	1.022~7.405

2.2 多因素分析 Logistic 回归分析结果显示,CKD 分期、继发性甲状旁腺功能亢进症、腹主动脉钙化、hs-CRP 升高和 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏是中晚期 CKD 患者发生 VC 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 2。

3 讨 论

据统计,近年来 CKD 的发病率呈上升趋势,我国 CKD 发病率为 $10\%\sim 13\%$ 。水、电解质酸碱平衡紊乱等是 CKD 的主要临床表现,其中钙、磷代谢紊乱受到广泛关注,长期钙、磷代谢紊乱可造成软组织钙化,增加患者肾移植的难度。钙缺乏及磷过多是钙磷代谢紊乱的主要表现,CKD 2、3 期患者可能存在维生素 D 相对缺乏和维生素 D 抵抗,甚至发生维生素 D 的绝对缺乏。维生素 D 缺乏可导致其靶器官功能障碍。维生素 D 具有减少糖尿病并发症、对抗骨骼肌萎缩、改善促红细胞生成素抵抗、改善认知功能等作用。

VC 是严重影响 CKD 患者生活质量和健康水平的一种并发症,该并发症是肾脏疾病患者死亡的常见病因,合并 VC 的 CKD 患者病死率明显高于 CKD 患者^[6-7]。导致 VC 发生的影响因素较多,涉及患者自身因素和治疗因素等。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南明确指出,除需关注甲状旁腺激素和血钙、血磷外,还需要进一步分析血清中相关激素的水平,如 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 和成纤维细胞生长因子等^[8]。K/DOQI 指南建议 $25(\text{OH})\text{D}_3>30\text{ ng/mL}$ 表示充足^[7]。既往多个研究显示,CKD 患者及健康人均会发生 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 与恶性肿瘤、代谢综合征、血压、自身免疫性疾病和哮喘等关系密切,其水平降低可导致 70 岁以上的老年人骨折的发生率增加^[7-9]。同时, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏还是 CKD 进展和死亡的独立预测因子,还会造成继发性甲状旁腺功能亢进症的发生。维生素 D 代谢异常是导致继发性甲状旁腺功能亢进症的原因之一,尽管 CKD 合并继发性甲状旁腺功能亢进症的发病机制较为复杂,但高磷血症、低钙血症和维生素 D 缺乏是其中环节之一^[9]。继发性甲状旁腺功能亢进症是继发于 PTH 基因表达增加和甲状旁腺细胞增生而导致的 PTH 合成和分泌增加^[10]。PTH 由甲状旁腺主细胞合成、释放入血后迅速由肝、肾代谢。在 CKD 患者中,肾脏对 PTH 的降解减少,PTH 的去路进一步减少引起剩余 PTH 增多。因此,血液中测定的全段 PTH 升高不仅由于 PTH 的分泌增加,也与 PTH 的降解障碍有关。

维生素 D 又被称为“阳光维生素”,是一种重要的脂溶性维生素,维生素 D 可在光照射下经由皮肤中的 7-脱氢胆固醇转化而来,进入机体后可在肝脏中经羟化酶的作用生成 $25(\text{OH})\text{D}_3$,最终在肾脏中形成 $25(\text{OH})\text{D}_3$ ^[9-11]。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 具有半衰期长、稳定性高的特点,可反映体内维生素 D 存储状态。 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的作用是促进小肠对钙磷的吸收和促进骨骼中的钙

离子进入血液,其总体的效应是促进血清钙磷水平升高^[12-13]。人体一旦发生 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 缺乏,其效应是多方面的,可表现为多种器官功能障碍。本组数据显示,合并 VC 的中晚期 CKD 患者血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平较高, $25(\text{OH})\text{D}_3$ 是中晚期 CKD 患者发生 VC 的独立影响因素($P<0.05$)。这可能主要是由于合并 VC 的 CKD 患者继发性甲状旁腺功能亢进症患者较多,多数继发性甲状旁腺功能亢进症患者服用过活性维生素 D^[14]。

合理使用活性维生素 D 可能有助于降低中晚期 CKD 患者心脏瓣膜钙化的发生率。本研究结果显示,CKD 分期、继发性甲状旁腺功能亢进症、腹主动脉钙化、hs-CRP 是中晚期 CKD 患者发生 VC 的独立影响因素。CKD 分期越晚,合并继发性甲状旁腺功能亢进症、腹主动脉钙化、血清 hs-CRP 水平越高,越容易发生 VC,与文献^[15-16]报道一致。

综上所述,中晚期 CKD 患者容易发生 VC,其中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平与其具有一定相关性。

参考文献

- [1] 孙达,王娇娥,王力宁,等.慢性肾脏病患者 25 -羟维生素 D_3 水平的改变及其影响因素分析[J].临床肾脏病杂志,2016,16(5):265-270.
- [2] 张双艳,赵鑫,王梅红,等.微炎症反应状态与慢性肾脏病的相关性研究[J].疑难病杂志,2015,16(11):1129-1132.
- [3] GUERRATY M A, CHAI B, HSU J Y, et al. Relation of aortic valve Calcium to chronic kidney disease (from the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study)[J]. Am J Cardiol, 2015, 115(9):1281-1286.
- [4] LIABEU S, OKAZAKI H, DESJARDINS L, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: are biomarkers useful for probing the pathobiology and the health risks of this process in the clinical scenario? [J]. Nephrol Dial Transplant, 2014, 29(7):1275-1284.
- [5] 石梅.糖尿病慢性肾脏疾病患者血清 25 羟维生素 D_3 水平和胰岛素抵抗及骨代谢的关系研究[J].中国糖尿病杂志,2015,23(8):706-710.
- [6] 杨娟,杨光,张波,等.糖尿病维持性血液透析患者甲状旁腺激素及 25 羟维生素 D_3 水平的改变及相关因素分析[J].中国血液净化,2016,15(12):682-685.
- [7] CIRKA H A, URIBE J, LIANG V, et al. Reproducible in vitro model for dystrophic calcification of cardiac valvular interstitial cells: insights into the mechanisms of calcific aortic valvular disease[J]. Lab Chip, 2017, 17(5):814-829.
- [8] CHOI M J, KIM J K, KIM S G, et al. Association between cardiac valvular calcification and myocardial ischemia in asymptomatic high-risk patients with end-stage renal disease[J]. Atherosclerosis, 2013, 229(2):369-373.
- [9] TAKAHASHI H, ISHII H, AOYAMA T, et al. Association of cardiac valvular calcifications and(下转第 2422 页)

患者术后定向力恢复时间、Riker 镇静躁动评分明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组患者在 T1、T3、T4 及 T5 时间点的 MAP、心率、 SpO_2 、术中知晓情况、术后的医生满意度、患者满意度及苏醒后下腹 VAS 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。这可能与研究样本较少及手术时间短等因素有关。

综上所述,瑞芬太尼复合丙泊酚用于 HSG 镇静效果满意、患者血流动力学稳定、术后恢复时间短、躁动发生少,安全可靠,镇静效果优于单独使用丙泊酚,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 黄理华. 加压法子宫输卵管造影在输卵管间质部阻塞中的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(1): 73-75.

[2] AL-OMARI M, AL-MNAYYIS A, OBEIDAT N, et al. Fallopian tube recanalisation using dedicated radiographic tubal assessment set in angiography suite[J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2014, 58(4): 415-421.

[3] 张海霞, 孙明华, 朱家樑, 等. 子宫内膜结核的子宫输卵管造影表现[J]. 中国医学影像技术, 2015, 31(2): 275-278.

[4] 周文娟, 孟跃进. 宫腹腔镜联合子宫输卵管造影诊治子宫斜隔 1 例[J]. 中国内镜杂志, 2015, 21(1): 109-110.

[5] 龚衍, 曾玖芝, 熊庆. 子宫输卵管造影在诊断女性不孕症中的价值[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(3): 176-178.

[6] DREYER K, VAN RIJSWIJK J, MIJATOVIC V, et al. Oil-Based or Water-Based Contrast for Hysterosalpingography in Infertile Women[J]. N Engl J Med, 2017, 376(21): 2043-2052.

[7] 张学敏, 陈涛, 肖亚莉. 碘海醇及 YLD-200 输卵管通液诊疗仪在子宫输卵管造影中的诊疗价值分析[J]. 中国临床医学影像杂志, 2015, 26(4): 285-288.

[8] 李玉泽, 卑贵光, 姜洪, 等. 子宫输卵管造影不良反应及防治措施[J]. 中国医科大学学报, 2015, 44(6): 545-548.

[9] 刘嵘, 宋富珍, 钱朝霞. 子宫输卵管造影对剖宫产术后切口憩室的诊断分析[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2014, 20(3): 253-256.

[10] 刘艳华, 李巧云. 左侧副输卵管 1 例[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(7): 551.

[11] IZUMI G, KOGA K, TAKAMURA M, et al. Oil-Soluble Contrast Medium (OSCM) for Hysterosalpingography Modulates Dendritic Cell and Regulatory T Cell Profiles in the Peritoneal Cavity: A Possible Mechanism by Which OSCM Enhances Fertility[J]. J Immunol, 2017, 198(11): 4277-4284.

[12] 廖建梅, 杨舒萍, 林彦鑫, 等. 经阴道实时三维超声子宫输卵管造影与腹腔镜检查评价输卵管通畅性[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(12): 1117-1119.

[13] SO S, YAMAGUCHI W, TAJIMA H, et al. The effect of oil and water-soluble contrast medium in hysterosalpingography on thyroid function[J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(9): 682-685.

[14] 古淑芳, 程琦, 朱贤胜, 等. 低压推注造影剂在子宫输卵管超声造影中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(1): 34-36.

[15] 李辉, 陈芸, 薛敏, 等. 经阴道实时三维超声输卵管造影与 X 线碘油输卵管造影的比较研究[J]. 中国超声医学杂志, 2014, 30(10): 923-926.

[16] 郑兴邦, 关菁, 于晓明, 等. 子宫输卵管造影显示输卵管近端阻塞行宫腹腔镜联合手术 118 例结果分析[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(3): 213-216.

[17] 王瑞锋, 王建峰, 孙玉娟, 等. 高压注射器法与手工推注法在输卵管造影及再通术中的应用比较[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(11): 1768-1771.

[18] 王亮, 林宜圣, 彭明, 等. 子宫输卵管造影三种对比剂注射方法的临床应用[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(11): 1785-1787.

(收稿日期: 2017-11-22 修回日期: 2018-01-16)

(上接第 2418 页)

C-reactive protein with cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: a Japanese cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(2): 254-261.

[10] KADDOURAH A, UTHUP S, MADUEME P, et al. Prevalence and predictors of aortic dilation as a novel cardiovascular complication in children with end-stage renal disease[J]. Clin Nephrol, 2015, 83(5): 262-271.

[11] CHEN X N, CHEN Z J, MA X B, et al. Aortic artery and cardiac valve calcification are associated with mortality in Chinese hemodialysis patients: a 3.5 years follow-up[J]. Chin Med J, 2015, 128(20): 2764-2771.

[12] 史伟佳, 张道友, 汪裕伟, 等. 慢性肾脏病患者 25(OH) D_3 的水平及相关指标分析[J]. 皖南医学院学报, 2016,

35(4): 333-336.

[13] 韩艳, 李运博, 吴春雷, 等. 3~5 期慢性肾脏病患者 $VitD_3$ 水平与胰岛素释放的关系研究[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(3): 405-409.

[14] 张玲玲. 不同阶段慢性肾脏病患者 25(OH) D_3 的水平及相关分析[D]. 石河子: 石河子大学, 2014.

[15] 邢红霞, 邢昌赢. 慢性肾小球疾病中 25-羟维生素 D_3 水平的改变及意义[J]. 江苏医药, 2014, 40(14): 1685-1687.

[16] 黎艳培, 廖蕴华, 潘玲, 等. 慢性肾脏病骨-肾-甲状旁腺轴相关因子及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2014, 17(19): 2224-2227.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-02-26)