

腹膜透析患者冠状动脉钙化相关血清学标志物的筛选及预测价值研究

程红娟^{1,2} 吴晓蓉² 周 威² 曾 鸣¹

【摘要】目的 观察腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)患者冠状动脉钙化(coronary artery calcification,CAC)的临床特征,筛选用于评估CAC的血清学标志物,并探讨其在CAC诊断中的应用价值。**方法** 选取2022年3月—2023年3月在南京市高淳人民医院肾内科行PD治疗的患者,收集临床资料,完善实验室检查,ELISA法检测血清骨硬化蛋白(sclerostin)、去磷酸化未羧化基质Gla蛋白(dephospho-uncarboxylated matrix glaprotein,dp-ucMGP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(soluble growth stimulation expressed gene2,sST2)水平,螺旋CT检测冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium scoring,CACS),根据CACS将患者分为无钙化组(CACS=0)、轻度钙化组($0 < \text{CACS} < 100$)、中度钙化组($100 \leq \text{CACS} \leq 400$)、重度钙化组($\text{CACS} > 400$)。比较4组患者临床资料及血检指标,筛选出可用于评估CAC的血清学标志物。**结果** 共纳入103例PD患者,其CAC发生率为67.96%(70/103)。4组间患者的年龄($F=9.644, P<0.001$)、透析龄($F=8.141, P=0.043$)、心血管病占比($F=8.424, P=0.038$)、总Kt/V($F=3.775, P=0.013$)、碱性磷酸酶($F=7.909, P=0.048$)、sclerostin($F=31.513, P<0.001$)、dp-ucMGP($F=24.188, P<0.001$)、sST2($F=8.691, P=0.034$)、B型钠尿肽前体($F=13.922, P=0.003$)水平均有差异。Logistic回归分析显示:高龄($OR=1.192, 95\% CI: 1.070 \sim 1.327, P=0.001$)、低Kt/V($OR=0.006, 95\% CI: 0.000 \sim 0.418, P=0.018$)、高sclerostin($OR=1.826, 95\% CI: 1.194 \sim 2.792, P=0.006$)、高dp-ucMGP($OR=1.990, 95\% CI: 1.235 \sim 3.207, P=0.005$)是CAC发生的独立危险因素。ROC曲线分析显示血清sclerostin、dp-ucMGP及两者联合预测PD患者CAC的曲线下面积分别为0.817(95% CI: 0.715~0.919, $P<0.001$)、0.797(95% CI: 0.705~0.889, $P<0.001$)、0.855(95% CI: 0.776~0.935, $P<0.001$)。**结论** 血清sclerostin、dp-ucMGP是预测PD患者发生冠状动脉钙化潜在敏感的血清学标志物,有重要的临床应用价值。

【关键词】腹膜透析;冠状动脉钙化;骨硬化蛋白;去磷酸化未羧化基质Gla蛋白

中图分类号: R459.5 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-4091.2024.03.002

Screening and predictive value of serum markers related to coronary artery calcification in peritoneal dialysis patients CHENG Hong-juan^{1,2}, WU Xiao-rong², ZHOU Wei², ZENG Ming¹ ¹Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China; ²Department of Nephrology, Nanjing Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, China

Corresponding author: ZENG Ming, Email: 940678033@qq.com

【Abstract】Objective To observe the clinical features of coronary artery calcification (CAC) in peritoneal dialysis (PD) patients, to find out serological markers for evaluating CAC, and to estimate their application values for the diagnosis of CAC. **Methods** The PD patients treated during March 2022 to March 2023 in the Department of Nephrology, Nanjing Gaochun People's Hospital were recruited for this study. Their clinical data were collected, laboratory examinations were improved, and serum sclerostin, dephospho-uncarboxylated matrix glaprotein (dp-ucMGP) and soluble growth stimulation expressed gene 2 (sST2) were determined by ELISA. Spiral CT was used to assess the coronary artery calcification score (CACS). According to CACS, patients were then divided into non-calcified group (CACS=0), mild calcified group ($0 < \text{CACS} < 100$), moderate calcified group ($100 \leq \text{CACS} \leq 400$) and severe calcified group ($\text{CACS} > 400$). Clinical data and serum indexes were compared among the four groups, and the serological markers were then screened for evaluating CAC. **Results** The prevalence of CAC was 67.96% (70 cases) in a total of 103 PD patients. There were statistical differences in age ($F=9.644, P<0.001$), dialysis age ($F=8.141, P=0.043$), cardiovascular disease rate

基金项目:南京市卫生科技发展专项资金(YKK22246)

作者单位:210000 南京,¹南京医科大学第一附属医院肾内科

211300 南京,²南京市高淳人民医院肾内科

通讯作者:曾鸣 210000 南京,¹南京医科大学第一附属医院肾内科 Email:940678033@qq.com

($F=8.424$, $P=0.038$), total Kt/V ($F=3.775$, $P=0.013$), alkaline phosphatase ($F=7.909$, $P=0.048$), sclerostin ($F=31.513$, $P<0.001$), dp-ucMGP ($F=24.188$, $P<0.001$), sST2 ($F=8.691$, $P=0.034$), and B-type natriuretic peptide precursor ($F=13.922$, $P=0.003$) among the four groups. Multivariate logistic regression showed that older age ($OR=1.192$, 95% CI : 1.070~1.327, $P=0.001$), low Kt/V ($OR=0.006$, 95% CI : 0.000~0.418, $P=0.018$), higher sclerostin ($OR=1.826$, 95% CI : 1.194~2.792, $P=0.006$), and higher dp-ucMGP ($OR=1.990$, 95% CI : 1.235~3.207, $P=0.005$) were the independent risk factors for CAC. ROC curve analysis showed that the areas under the curve of serum sclerostin, dp-ucMGP and their combined for predicting CAC in PD patients were 0.817 (95% CI : 0.715~0.919, $P<0.001$), 0.797 (95% CI : 0.705~0.889, $P<0.001$), and 0.855 (95% CI : 0.776~0.935, $P<0.001$) respectively. **Conclusion** Serum sclerostin and dp-ucMGP levels are potentially sensitive serological markers for predicting CAC in PD patients, having important value for clinical application.

【Key words】Peritoneal dialysis; Coronary artery calcification; Sclerostin; dp-ucMGP

终末期肾病(end stage renal disease,ESRD)在全球具有高发病率和死亡率,心血管疾病(car - diovascular disease,CVD)是其致残和致死的主要原因,而血管钙化是发生CVD 的关键危险因素^[1],因此早期筛查并防治冠状动脉钙化(coronary artery calcification,CAC)对预防ESRD患者心血管事件发生有着重要意义。

当前,临床诊断CAC主要采取影像学方法,但在早期诊断中效果不理想,且存在放射性及费用较高的缺点,因此有必要找到新的且易于使用的生物标志物作为早期筛查指标。最新研究显示血清骨硬化蛋白(sclerostin)、去磷酸化未羧化基质Gla蛋白(dephospho-uncarboxylated matrix gla protein, dp-ucMGP)、可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sol - uble growth stimulation expressed gene2, sST2)等因子可能参与血管钙化过程^[2-4],是早期发现及监测血管钙化的潜在血清学标志物,目前在PD患者中研究较少。本研究以PD患者为研究对象,分析CAC与血清sclerostin、dp-ucMGP、sST2等指标的关系,旨在筛选出可用于PD患者并发CAC早期诊断和预测严重度的血清学标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2022年3月—2023年3月在南京市高淳人民医院肾内科行PD治疗的患者为研究对象。纳入标准:①≥18周岁;②持续不卧床腹膜透析≥3个月,均使用钙离子浓度为1.25 mmol/L的腹膜透析液(广州百特医疗用品有限公司生产),每天换液4~5次,每次2 L,日间留腹4小时,末袋留腹过夜;③临床资料完整。排除标准:①合并心、肝、肺等严重器质性疾病;②合并免疫系统疾病或恶性肿瘤;③有冠状动脉支架植入、甲状旁腺切除手术史;④近1月发生严

重感染、急性心血管事件或手术。本研究经南京市高淳人民医院伦理委员会批准[(同)2022-067-01],所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者性别、年龄、透析龄、体质量、身高、原发病、合并症、用药情况、血压等资料,计算体质质量指数(body mass index,BMI)、尿素清除指数(Kt/V)。

1.2.2 实验室检查 包括肝肾功能、血常规、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素、低密度胆固醇、高密度胆固醇、超敏C反应蛋白、25-羟维生素D、碱性磷酸酶(ALP)、B型钠尿肽前体(proBNP)等,计算校正钙、钙磷乘积。采用双抗体夹心ELISA法检测血清sclerostin、dp-ucMGP、sST2,试剂盒购自厦门仑昌硕生物科技有限公司。

1.2.3 冠状动脉钙化评分及分组 采血2周内行冠状动脉CT检查,CAC程度由放射科医师使用Ag - atston^[5]评分进行量化评估。冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium scoring,CACS)计算为左主干、左回旋支、左前降支、右冠状动脉4个部位的钙化分数总和。根据CACS将患者分为无钙化组($CACS=0$)、轻度钙化组($0<CACS<100$)、中度钙化组($100\leq CACS\leq 400$)和重度钙化组($CACS>400$)。

1.3 统计学方法

应用SPSS 23.0软件分析数据。正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD检验。非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用Kruskal-Wallis检验,组间两两比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用例/百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验。相关性研究采用Spearman相关分析。影响因素采用二元Logistic回归分析。预测价值采用受试者

工作特征(ROC)曲线评价。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组患者基本资料及CAC情况比较

103例PD患者纳入本研究,其中男性60例,女性43例,平均年龄(55.01 ± 11.83)岁,透析龄3~219月,原发病中慢性肾炎42例,糖尿病肾病23例,高血压肾损害15例,多囊肾6例,其他17例。CACS范围0~8941分,CAC发生率为67.96%(70/103),其中轻度钙化组23例(22.33%),中度钙化组20例(19.42%),重度钙化组27例(26.21%)。4组患者年龄、透析龄、心血管病占比及总Kt/V水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。其中重度钙化组年龄($t=5.106, P<0.001$)、透析龄($Z=2.603, P=0.009$)、心血管病占比($\chi^2=6.833, P=0.009$)高于无

钙化组,总Kt/V低于无钙化组($t=-2.439, P=0.018$)。

2.2 无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组患者生化指标比较

4组患者sclerostin、dp-ucMGP、sST2、proB-NP、ALP水平比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),见表2。其中重度钙化组sclerostin($Z=4.762, P<0.001$)、dp-ucMGP($Z=3.856, P<0.001$)、ALP($Z=2.638, P=0.008$)、proBNP($Z=2.073, P=0.038$)水平高于无钙化组。

2.3 PD患者CAC严重度与各指标的相关性分析

将所有指标纳入Spearman相关性分析,显示PD患者发生CAC的程度与年龄($r=0.415, P<0.001$)、透析龄($r=0.308, P=0.002$)、钙磷乘积($r=0.194, P=0.049$)、ALP($r=0.275, P=0.005$)、sclerostin($r=0.576, P<0.001$)、dp-ucMGP($r=0.464, P<0.001$)、

表1 无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组患者临床资料比较

组别	年龄 [岁, ($\bar{x}\pm s$)]	透析龄 [月, $M(P_{25}, P_{75})$]	男性 [n (%)]	BMI [$\text{kg}/\text{m}^2, (\bar{x}\pm s)$]	伴高血压 [n (%)]	伴糖尿病 [n (%)]	伴心血管病 [n (%)]
无钙化组($n=33$)	48.64 $\pm$ 9.31	16.00(7.50, 42.50)	16(48.5)	21.82 $\pm$ 2.89	26(78.8)	4(12.1)	3(9.1)
轻度钙化组($n=23$)	53.91 $\pm$ 7.80	24.00(10.00, 40.00)	13(56.5)	23.88 $\pm$ 3.08	20(86.9)	7(30.4)	3(13.0)
中度钙化组($n=20$)	55.60 $\pm$ 11.72	28.50(13.25, 74.75)	14(70.0)	22.57 $\pm$ 2.29	16(80.0)	9(45.0)	7(35.0)
重度钙化组($n=27$)	63.29 $\pm$ 12.90	68.00(19.00, 108.00)	15(55.5)	22.65 $\pm$ 3.33	23(85.2)	8(29.6)	9(33.3)
χ^2/F 值	9.644	8.141	2.352	2.192	0.854	7.194	8.424
P 值	<0.001	0.043	0.503	0.094	0.837	0.066	0.038

组别	药物使用率[n (%)]					总Kt/V ($\bar{x}\pm s$)	残余肾Kt/V ($\bar{x}\pm s$)	收缩压 [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]	舒张压 [mmHg, ($\bar{x}\pm s$)]
	碳酸钙	骨化三醇	拟钙剂	非钙磷结合剂	调脂药物				
无钙化组($n=33$)	14(42.4)	12(36.3)	11(33.3)	14(42.4)	2(6.1)	1.88 $\pm$ 0.28	0.60 $\pm$ 0.15	139.03 $\pm$ 22.32	86.03 $\pm$ 12.71
轻度钙化组($n=23$)	12(52.1)	9(39.1)	4(17.4)	7(30.4)	3(13.0)	1.75 $\pm$ 0.20	0.53 $\pm$ 0.17	146.08 $\pm$ 20.69	5.82 $\pm$ 12.68
中度钙化组($n=20$)	11(55.0)	10(50.0)	2(10.0)	7(35.0)	6(30.0)	1.70 $\pm$ 0.27	0.61 $\pm$ 0.16	150.60 $\pm$ 20.20	85.80 $\pm$ 9.48
重度钙化组($n=27$)	10(37.0)	10(37.0)	5(18.5)	8(29.6)	3(11.1)	1.67 $\pm$ 0.24	0.53 $\pm$ 0.16	148.96 $\pm$ 18.99	83.41 $\pm$ 12.06
χ^2/F 值	2.045	1.121	4.699	1.353	6.326	3.775	1.842	1.734	0.292
P 值	0.563	0.772	0.195	0.717	0.097	0.013	0.144	0.165	0.831

注:BMI:体质指数;Kt/V:尿素清除指数。

表2 无钙化组、轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组患者生化指标比较

组别	白蛋白 [g/L, ($\bar{x}\pm s$)]	校正钙 [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	血磷 [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	钙磷乘积 ² [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	全段甲状旁腺激素 [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	高密度胆固醇 [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	低密度胆固醇 [mmol/L, ($\bar{x}\pm s$)]	超敏C反应蛋白 [mg/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
无钙化组($n=33$)	32.42 $\pm$ 4.13	2.12 $\pm$ 0.15	1.75 $\pm$ 0.34	3.71 $\pm$ 0.75	253.6(145.8, 377.5)	1.03 $\pm$ 0.22	2.44 $\pm$ 0.66	2.14(0.83, 4.35)
轻度钙化组($n=23$)	33.55 $\pm$ 4.56	2.14 $\pm$ 0.18	1.82 $\pm$ 0.35	3.90 $\pm$ 0.86	247.0(172.9, 394.0)	1.05 $\pm$ 0.32	2.36 $\pm$ 0.71	1.86(1.33, 4.19)
中度钙化组($n=20$)	31.45 $\pm$ 5.87	2.16 $\pm$ 0.29	1.85 $\pm$ 0.42	4.05 $\pm$ 1.23	226.6(166.2, 318.9)	0.99 $\pm$ 0.27	2.24 $\pm$ 0.76	2.20(1.31, 5.71)
重度钙化组($n=27$)	34.12 $\pm$ 5.58	2.22 $\pm$ 0.22	1.88 $\pm$ 0.51	4.21 $\pm$ 1.31	288.4(179.6, 370.6)	1.04 $\pm$ 0.23	2.53 $\pm$ 0.66	3.54(1.37, 7.36)
F 值	1.327	1.254	0.503	1.201	2.106	0.277	0.771	3.019
P 值	0.270	0.295	0.681	0.313	0.551	0.842	0.513	0.389

组别	25-羟维生素D [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	ALP [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	sST2 [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	sclerostin [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	dp-ucMGP [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	proBNP [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]
无钙化组($n=33$)	15.65(11.88, 18.08)	82.00(73.00, 102.00)	21.02(11.19, 33.23)	3.73(2.64, 4.75)	4.51(3.26, 6.54)	3657.9(1000.5, 5348.5)
轻度钙化组($n=23$)	14.98(12.90, 19.32)	84.00(79.00, 108.00)	26.95(18.35, 45.42)	5.51(5.01, 6.94)	6.33(5.59, 8.12)	2794.0(1088.4, 7530.0)
中度钙化组($n=20$)	13.00(9.69, 16.17)	92.50(85.25, 100.50)	37.05(22.96, 53.72)	5.68(5.26, 7.48)	7.45(5.43, 9.72)	9322.5(3896.2, 25162.9)
重度钙化组($n=27$)	13.50(8.23, 15.90)	97.00(85.00, 109.00)	29.81(18.25, 48.85)	6.81(6.18, 9.43)	8.12(5.60, 10.02)	5274.7(2533.7, 10561.0)
F 值	6.473	7.909	8.691	31.513	24.188	13.922
P 值	0.091	0.048	0.034	<0.001	<0.001	0.003

注:sclerostin:血清骨硬化蛋白;dp-ucMGP:去磷酸化未羧化基质Gla蛋白;sST2:可溶性生长刺激表达基因2;proBNP:B型利钠肽前体;ALP:碱性磷酸酶。

proBNP($r=0.287, P=0.003$)、心血管病史($r=0.239, P=0.015$)呈正相关,与总Kt/V($r=-0.209, P=0.034$)、25-羟维生素D($r=-0.199, P=0.044$)水平呈负相关。

2.4 PD患者冠状动脉钙化多因素Logistic回归分析

以是否出现CAC为因变量,上述有统计学意义的指标为自变量进行二元多因素Logistic回归分析,结果显示高龄、低Kt/V、高sclerostin、高dp-ucMGP水平是CAC发生的独立危险因素($P<0.05$),见表3。

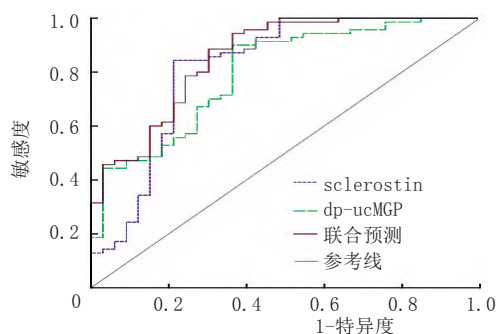
表3 多因素Logistic回归分析PD患者冠状动脉钙化的影响因素

有关指标	B	P值	OR值	95%CI
年龄(岁)	0.175	0.001	1.192	1.070~1.327
总Kt/V	-5.201	0.018	0.006	0.000~0.418
sclerostin(ng/ml)	0.602	0.006	1.826	1.194~2.792
dp-ucMGP(ng/ml)	0.688	0.005	1.990	1.235~3.207

注:PD:腹膜透析;sclerostin:血清骨硬化蛋白;dp-ucMGP:去磷酸化未羧化基质Gla蛋白;Kt/V:尿素清除指数。

2.5 血清sclerostin、dp-ucMGP对PD患者CAC的诊断价值

ROC曲线分析显示,sclerostin预测PD患者CAC的曲线下面积(AUC)为0.817(最佳截断值为4.92ng/ml,敏感度为0.843,特异度为0.788);dp-ucMGP预测PD患者CAC的AUC为0.797(最佳截断值为5.11ng/ml,敏感度为0.900,特异度为0.636);sclerostin、dp-ucMGP联合预测PD患者CAC的AUC为0.855(敏感度为0.886,特异度为0.707),见图1。



注:sclerostin:血清骨硬化蛋白;dp-ucMGP:去磷酸化未羧化基质Gla蛋白;PD:腹膜透析。

图1 血清sclerostin、dp-ucMGP预测PD患者冠状动脉钙化的ROC曲线

3 讨论

血管钙化是心血管疾病的重要危险因素,维持性透析患者普遍存在血管钙化,其发生CVD的风险是非透析人群的20~40倍^[6]。透析患者血管钙化的原因是多因素的,包括钙、磷、维生素D水平失调及钙化促进因子和抑制因子的失衡等。但目前暂无公

认的血清学指标用于血管钙化的监测^[7]。本研究结合螺旋CT检查,拟筛选出能够早期发现PD患者发生CAC且预测钙化严重度的血清学标志物。

本研究发现103例PD患者中CAC发生率为67.96%,与Jansz TT等^[8]研究结果类似。本研究CAC的存在及程度受到年龄、透析龄、总Kt/V、钙磷乘积、25-羟维生素D、ALP、sclerostin、dp-ucMGP、pro-BNP、心血管病史的影响。sST2是近年发现的新型心血管疾病生物标志物。近期多项研究显示sST2可能与血管钙化有一定关系。Ates I等^[9]报道在新诊断的原发性高血压患者中,sST2水平增加是动脉粥样硬化的主要危险因素。王伟等^[10]研究发现血清sST2每升高一个单位可使老年ESRD患者心脏瓣膜钙化风险增加3.265倍。本研究并未发现sST2与CAC之间的相关性,可能是由于血管钙化的检测部位和评价标准存在差异,需要多中心大样本的研究进一步分析。将上述影响因素纳入多因素Logistic回归分析,仅有年龄、总Kt/V、sclerostin、dp-ucMGP仍具有统计学意义。表明即使PD患者同时存在一些传统、非传统的影响因素,患者体内sclerostin、dp-ucMGP升高仍是其发生CAC的独立危险因素。此外,本研究通过ROC曲线分析血清sclerostin、dp-ucMGP预测PD患者CAC的效能,结果表明两者预测PD患者冠状动脉钙化的准确性较好,可用于透析患者或CAC高危人群的筛查及诊断。

sclerostin是一种新型骨代谢调节因子,可通过抑制Wnt/ β -Catenin信号通路减少骨形成^[11]。很多研究证实Wnt信号通路在血管钙化中起作用,然而对于sclerostin与血管钙化的关系仍存在争议。Xiao Q等^[12]研究发现sclerostin在钙化的血管平滑肌细胞中表达增加。Jiqing H等^[13]研究显示sclerostin是血液透析患者发生CAC的独立危险因素,与CAC呈正相关,且sclerostin较高的患者发生心血管事件的累积风险较高。然而,De Maré A等^[14]动物实验显示敲除sclerostin基因的小鼠表现出更多的血管钙化。目前导致这种不一致的原因尚不清楚。本研究钙化组患者sclerostin水平明显高于无钙化组,且sclerostin与CAC呈正相关,与Jiqing H等^[13]研究结果一致。分析原因可能是:①在血管钙化的早期,血管壁中sclerostin的上调可能是一种预警,通过抑制血管钙化发挥保护作用,但随着疾病进展,sclerostin水平进一步升高可能来自钙化部位自分泌增加。②脉管系统中产生的sclerostin可能溢出循环到达骨骼,抑制骨形成和

矿化,从而抑制骨骼对钙、磷的缓冲能力,使其可沉积在血管壁中。虽然目前还没有足够的证据证明 sclerostin 在心血管钙化中的确切作用,但这些研究表明 sclerostin 参与了血管钙化的病理生理过程,因此有必要进行大样本多中心的研究来明确 sclerostin 的影响或反映血管钙化的具体机制。

基质 Gla 蛋白(matrix Gla protein, MGP)是一种有效的维生素K依赖性血管钙化抑制剂,主要由软骨细胞和血管平滑肌细胞在动脉中膜表达^[15]。ESRD 患者普遍缺乏维生素K,可能导致无活性的MGP(dp-ucMGP)水平升高,从而失去对钙化的抑制作用。目前越来越多的研究证实高水平的dp-ucMGP与维生素K缺乏和血管钙化有关。1项纳入了160例血液透析患者的队列研究显示接受维生素K拮抗剂治疗的血液透析患者中dp-ucMGP浓度更高,dp-ucMGP浓度与CACS呈正相关^[16]。Willeit K等^[17]研究表明较高的dp-ucMGP水平与CVD风险增加显著相关。近年关于MGP的研究逐渐增多,但无活性的dp-ucMGP国内研究较少。本研究发现血清dp-ucMGP和CAC程度呈正相关,且对CAC的预测具有较高的敏感性和特异性,提示dp-ucMGP可能成为预测PD患者血管钙化的早期血清学标志物,并可作为未来血管钙化治疗的新靶点,而补充维生素K是否可预防或减少血管钙化的发生需要进一步的研究证实。

综上所述,高龄、低Kt/V、高sclerostin、高dp-ucMGP水平是PD患者CAC发生、发展的独立危险因素,血清sclerostin、dp-ucMGP可作为预测和早期诊断CAC的无创血清学指标,有重要的临床应用价值。但本研究仍存在一些局限性,比如整体样本量少,且是单中心横断面研究,不能清楚地证明血清sclerostin、dp-ucMGP和CAC之间的因果关系,后期有待加大样本量,联合前瞻性研究来深入探索。

作者贡献:程红娟:课题的设计、实施,论文撰写;曾鸣:课题的指导,论文修改;吴晓蓉:协助课题实施;周威:搜集资料及数据。

利益冲突声明:本文作者无相关利益冲突。

参考文献

- [1] Zununi Vahed S, Mostafavi S, Hosseiniyan Khatibi SM, et al. Vascular calcification: An important understanding in nephrology [J]. Vasc Health Risk Manag, 2020, 16:167-180.
- [2] 陈金艳,王潇玥,杜雅静,等. 维持性腹膜透析患者骨硬化蛋白、Dickkopf-1蛋白水平与冠状动脉钙化的相关性研究[J]. 中国血液净化, 2022, 21(10):724-728, 784.
- [3] Puzantian H, Akers SR, Oldland G, et al. Circulating dephospho-uncarboxylated matrix gla-protein is associated with kidney dysfunction and arterial stiffness [J]. Am J Hypertens, 2018, 31(9):988-994.
- [4] Zhang Y, Fan Z, Liu H, et al. Correlation of plasma soluble suppression of tumorigenicity-2 level with the severity and stability of coronary atherosclerosis [J]. Coron Artery Dis, 2020, 31(7):628-635.
- [5] Baumann S, Overhoff D, Tesche C, et al. Morphological and functional diagnostics of coronary artery disease by computed tomography[J]. Herz, 2023, 48(1):39-47.
- [6] Zhang H, Li G, Yu X, et al. Progression of vascular calcification and clinical outcomes in patients receiving maintenance dialysis[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(5):e2310909.
- [7] 郭文利,熊琳,吴蔚桦,等. 维持性血液透析患者冠状动脉钙化相关血清学标志物的筛选及其相关性分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(04):336-342.
- [8] Jansz TT, van Reekum FE, Özyilmaz A, et al. Coronary artery calcification in hemodialysis and peritoneal dialysis[J]. Am J Nephrol, 2018, 48(5):369-377.
- [9] Ates I, Ozkay N, Ates H, et al. Elevated circulating sST2 associated with subclinical atherosclerosis in newly diagnosed primary hypertension[J]. Hypertens Res, 2016, 39:513-518.
- [10] 王伟,徐长生,霍昱彰,等. 老年终末期肾病血液透析患者血清FGF-23、sST2水平变化及对心脏瓣膜钙化的预测价值[J]. 中国血液净化, 2023, 22(2):100-104.
- [11] Maré A, D'Haese PC, Verhulst A. The role of sclerostin in bone and ectopic calcification[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9):3199.
- [12] Xiao Q, Tang Y, Luo H, et al. Sclerostin is involved in osteogenic transdifferentiation of vascular smooth muscle cells in chronic kidney disease-associated vascular calcification with non-canonical Wnt signaling[J]. Ren Fail, 2022, 44(1):1426-1442.
- [13] Jiqing H, Mingjiao P, Mingzhi X, et al. Circulating miRNA-29b and sclerostin levels correlate with coronary artery calcification and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Cardiol Res Pract, 2021, 2021: 9208634.
- [14] De Maré A, Opdebeeck B, Neven E, et al. Sclerostin protects against vascular calcification development in mice[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(4):687-699.
- [15] Puzantian H, Akers SR, Oldland G, et al. Circulating dephospho-uncarboxylated matrix gla-protein is associated with kidney dysfunction and arterial stiffness [J]. Am J Hypertens, 2018, 31(9):988-994.
- [16] Delanaye P, Krzesinski JM, Warling X, et al. Dephosphorylated-uncarboxylated Matrix Gla protein concentration is predictive of vitamin K status and is correlated with vascular calcification in a cohort of hemodialysis patients[J]. BMC Nephrol, 2014, 15:145.
- [17] Willeit K, Santer P, Tschiderer L, et al. Association of desphospho-uncarboxylated matrix gla protein with incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Results from the prospective Bruneck Study [J]. Atherosclerosis, 2022, 353:20-27.

(收稿日期:2023-09-21)

(本文编辑:苏华)