

分泌型磷蛋白 24 与维持性血液透析患者心脏瓣膜钙化及心血管事件的相关性研究

王雪荣, 许雯婷, 包 婷, 李新玉, 刘桂凌, 袁 亮, 王德光

摘要 目的 探讨维持性血液透析患者分泌型磷蛋白 24 (SPP24) 水平变化及与心脏瓣膜钙化 (CVC)、心血管事件 (CVE) 的相关性。方法 研究对象包括 88 例维持性血液透析 (MHD) 患者, 采用心脏彩超评估患者 CVC 情况, 根据超声检查结果分为 CVC 组和无 CVC 组, 采用酶联免疫吸附方法测量 SPP24 水平, 分析 SPP24 在两组病例中的水平变化, 采用二分类 logistic 回归分析 SPP24 水平变化与 CVC 的相关性, 并探讨二尖瓣和主动脉瓣联合 CVC 的影响因素。对病例进行随访, 记录 CVE 发生情况, 使用 COX 回归模型分析 CVE 的影响因素。结果 CVC 组 47 例 (53.41%), CVC 组 SPP24 水平低于无 CVC 组 ($P = 0.040$)。二尖瓣和主动脉瓣联合瓣膜钙化 22 例。二分类 logistic 回归分析发现, 年龄增加 ($OR = 1.055$)、高磷血症 ($OR = 8.234$) 是 CVC 的危险因素, 高 SPP24 ($OR = 0.997$) 是 CVC 的保护因素。年龄增加 ($OR = 1.086$)、高磷血症 ($OR = 7.393$) 均是联合心脏联合瓣膜钙化的危险因素, 高 SPP24 ($OR = 0.964$) 是心脏二尖瓣和主动脉瓣联合瓣膜钙化的保护因素。对病例进行 2~14 月随访, 发生 CVE 24 例, COX 回归分析发现 CVC ($HR = 4.156$) 增加患者 CVE 发生风险, 高 SPP24 水平 ($HR = 0.976$) 降低 CVE 发生风险。心脏联合瓣膜钙化 ($HR = 3.071$) 是 CVE 的危险因素。结论 维持性血液透析患者 CVC 的发生率高达 53.41%, 年龄增加、高磷血症是 CVC 的危险因素, 高 SPP24 水平是 CVC 的保护因素。CVC 是 CVE 的独立危险因素, 高 SPP24 水平是 CVE 的保护因素。

关键词 分泌型磷蛋白 24; 维持性血液透析; 心脏瓣膜钙化; 心血管事件

中图分类号 R 542.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2022)07-1156-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.07.027

2022-05-10 接收

基金项目: 安徽省高校优秀拔尖人才培养项目 (编号: gxxwfx2021013); 中关村血液净化联盟 2020 年 CKD-MBD 青年研究基金项目 (编号: NBPIA20QC0303); 安徽医科大学第二附属医院临床培育计划项目 (编号: 2020LCYB06); 安徽医科大学临床科研基金 (编号: 2021xkj165); 安徽省自然科学基金 (编号: 2008085MH244)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院肾脏内科, 合肥 203601

作者简介: 王雪荣, 女, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师;

王德光, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 责任作者, E-mail: wangdeguang@ahmu.edu.cn

血液透析是终末期肾脏病患者常用的肾脏替代治疗方式。据统计, 中国维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者已近 70 万, 心血管疾病是 MHD 患者常见的死亡原因^[1]。MHD 患者常出现钙磷代谢紊乱, 肾性继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism, SHPT) 发病率高, 心脏瓣膜钙化 (cardiac valve calcification, CVC) 和血管钙化的发生率增加, 增加心血管事件 (cardiovascular events, CVE) 的发生率^[2]。研究^[3]发现, 心脏单个瓣膜钙化增加患者因心血管疾病所致死亡风险和全因死亡风险, 两个瓣膜钙化患者心血管疾病所致死亡和全因病死率显著增加。虽然心血管钙化影响患者预后, 但心血管钙化的具体机制尚不完全明确。

分泌型磷蛋白 24 (secreted phosphoprotein 24, SPP24) 是由肝细胞分泌的蛋白质, 与胎球蛋白 A 具有同源性^[4]。胎球蛋白 A 对血管钙化具有保护作用, 但无 SPP24 与心血管钙化的相关性研究。因此, 该研究探讨 SPP24 与 MHD 患者 CVC、CVE 的相关性, 为进一步干预心血管钙化、改善患者预后提供干预靶点。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2020—2021 年在安徽医科大学第二附属医院住院的 MHD 患者, 共 88 例。该研究已通过安徽医科大学第二附属医院伦理委员会批准 (伦理编号: YJ-YX2017-004)。纳入标准: ① 患者年龄 ≥ 18 岁; ② 透析龄 ≥ 3 月; ③ 尿素清除指数 (KT/V) ≥ 1.2 。排除标准: ① 既往有严重的风湿性心脏瓣膜病、其他先天性心脏瓣膜疾病患者; ② 4 周内出现急性心肌梗死患者; ③ 既往存在肝癌、肝性脑病患者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 收集患者的临床资料如姓名、年龄、性别、身高、吸烟史、饮酒史、糖尿病史和高血压病史、透析龄、近 1 月服药史资料。收集患者体质指数 (body mass index, BMI) 资料。患者近 1 月服药

史包括是否使用磷结合剂、拟钙剂、维生素 D 受体拮抗剂(vitamin D receptor , VDR) 等。

1.2.2 实验室相关指标 患者均需行血常规检查, 并完善肝功能、肾功能、血糖、血脂、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone , iPTH) 检查。

1.2.3 CVC 的评估与分组 所有患者均在安徽医科大学第二附属医院做心脏超声检查, 评估患者 CVC 情况。根据心脏彩超结果分为 CVC 组和无 CVC 组。CVC 分为单个瓣膜钙化如二尖瓣钙化、主动脉瓣钙化, 部分患者同时存在 2 个瓣膜钙化如主动脉瓣和二尖瓣联合瓣膜钙化。

1.2.4 SPP24 指标检测 采集患者透析前血液 5 ml, 采用 EDTA 抗凝管, 以 3000 r/min 离心 5 min, 分装后 -80 °C 冰箱留存, 以备 SPP24 指标的测量。SPP24 试剂盒购于美国 mni. mAbs 公司(货号: OM542174), 使用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay , ELISA) 测量。样品采用 1 : 10 比例稀释, 测量所得数值乘以 10, 即为标本的浓度。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析, 连续性变量如果符合正态分布, 使用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间样本比较采用 t 检验; 若为非正态分布资料, 采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示, 组间比较使用非参数分析。两组之间率的比较使用 χ^2 检验。采用 logistic 回归分析 CVC 影响因素, 首先进行单因素分析, 单因素分析中 $P < 0.2$ 的自变量纳入多因素分析中。使用 COX 回归模型分析探讨 CVC 的影响因素, 首先进行单因素分析, $P < 0.2$ 的自变量纳

入多因素分析中。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料分析 共纳入 88 例维持性血液透析患者, 其中男性 50 例, 女性 38 例。CVC 患者 47 例, 其中主动脉瓣和二尖瓣联合瓣膜钙化患者 22 例。与无 CVC 组相比, CVC 组患者年龄较大($P = 0.001$), 血磷水平升高($P = 0.001$), 差异有统计学意义。见表 1。

2.2 各组 SPP24 水平 与无 CVC 组相比, CVC 组患者血 SPP24 水平降低($P = 0.040$), 差异有统计学意义。与无钙化和单个 CVC 组相比, 二尖瓣和主动脉瓣联合瓣膜钙化患者水平降低($P = 0.003$)。

使用 Spearman 方法进行相关性分析, CVC 和血 SPP24 水平变化存在负相关($r = -0.220$, $P = 0.040$); 联合 CVC 与血 SPP24 水平也存在负相关($r = -0.318$, $P = 0.003$)。

2.3 CVC 影响因素分析 所有患者均行心脏彩超评估 CVC 情况, 根据评估结果分为 CVC 组和非 CVC 组, 首先进行 CVC 单因素 Logistic 回归分析, 单因素分析中 $P < 0.2$ 的自变量如年龄、透析龄、高血压、血红蛋白、血磷、全段甲状旁腺激素、碱性磷酸酶、SPP24 纳入多因素分析中。多因素 logistic 回归分析提示, 年龄增加(Odds Ratio , $OR = 1.055$, $P = 0.045$)、高血磷($OR = 8.234$, $P = 0.008$) 是 CVC 的危险因素, 高 SPP24 水平($OR = -0.997$, $P = 0.038$) 是 CVC 的保护因素。

表 1 CVC 组和无 CVC 组患者临床资料

| 变量 | CVC 组($n = 47$) | 无 CVC 组($n = 41$) | $t/\chi^2/Z$ 值 | P 值 |
|---|-----------------------|--------------------------|----------------|-------|
| 年龄(岁) | 55.1 \pm 10.62 | 46.93 \pm 11.71 | 3.435 | 0.001 |
| 女性(n) | 22 | 16 | 0.462 | 0.521 |
| 体质指数(kg/m^2) | 23.39 \pm 3.87 | 23.19 \pm 2.94 | 0.326 | 0.745 |
| 透析龄 [年 $M(P_{25}, P_{75})$] | 9(6 , 11) | 8(5 , 10) | -1.416 | 0.157 |
| 糖尿病(n) | 4 | 2 | 0.802 | 0.681 |
| 高血压(n) | 39 | 29 | 1.238 | 0.207 |
| 磷结合剂(n) | 22 | 21 | 0.040 | 0.831 |
| 拟钙剂/VDR 激动剂(n) | 32 | 28 | 0.037 | 0.847 |
| 血红蛋白(g/L) | 110.70 \pm 17.85 | 118.39 \pm 19.64 | -1.923 | 0.058 |
| 白蛋白(g/L) | 38.71 \pm 4.05 | 39.83 \pm 4.12 | -1.280 | 0.204 |
| 空腹血糖(mmol/L) | 5.02 \pm 1.39 | 4.85 \pm 1.47 | 0.582 | 0.597 |
| 血肌酐($\mu\text{mol}/\text{L}$) | 879.21 \pm 311.38 | 903.34 \pm 234.34 | -0.409 | 0.683 |
| 血钙(mmol/L) | 2.32 \pm 0.26 | 2.34 \pm 0.27 | 0.588 | 0.558 |
| 血磷(mmol/L) | 2.38 \pm 0.39 | 2.08 \pm 0.42 | 3.521 | 0.001 |
| 全段甲状旁腺激素(pg/ml) | 1 565.13 \pm 699.21 | 1 291.21 \pm 670.13 | 1.869 | 0.065 |
| 碱性磷酸酶 [u/L $M(P_{25}, P_{75})$] | 251(138 , 473) | 183.5(130.25 , 261.25) | -1.891 | 0.059 |
| 甘油三酯 [mmol/L $M(P_{25}, P_{75})$] | 1.61(1.10 , 1.90) | 1.41(1.035 , 2.200) | -0.13 | 0.897 |
| 胆固醇(mmol/L) | 3.97 \pm 0.89 | 3.91 \pm 1.03 | 0.293 | 0.771 |

表2 维持性血液透析患者 CVC 的影响因素单因素分析

| 变量 | β | OR | 95% CI | P 值 |
|----------|---------|-------|----------------|-------|
| 年龄 | 0.060 | 1.062 | 1.017 ~ 1.109 | 0.006 |
| 透析龄 | 0.073 | 1.076 | 0.957 ~ 1.209 | 0.196 |
| 高血压 | 0.673 | 1.960 | 0.736 ~ 5.224 | 0.178 |
| 糖尿病 | 0.164 | 1.178 | 0.248 ~ 5.603 | 0.837 |
| 血肌酐 | 0.000 | 1.000 | 0.998 ~ 1.001 | 0.681 |
| 血红蛋白 | -0.023 | 0.978 | 0.995 ~ 1.001 | 0.063 |
| 血钙 | -0.493 | 0.611 | 0.120 ~ 3.117 | 0.553 |
| 血磷 | 1.908 | 6.741 | 2.038 ~ 22.293 | 0.002 |
| 全段甲状旁腺激素 | 0.001 | 1.001 | 1.000 ~ 1.001 | 0.068 |
| 白蛋白 | -0.069 | 0.933 | 0.839 ~ 1.038 | 0.204 |
| 碱性磷酸酶 | 0.002 | 1.002 | 1.000 ~ 1.003 | 0.077 |
| 甘油三酯 | 0.066 | 1.069 | 0.688 ~ 1.660 | 0.768 |
| 胆固醇 | -0.258 | 0.772 | 0.524 ~ 1.138 | 0.201 |
| SPP24 | -0.003 | 0.997 | 0.994 ~ 1.000 | 0.033 |

表3 维持性血液透析患者 CVC 多因素分析

| 变量 | β | OR | 95% CI | P 值 |
|----------|---------|-------|----------------|-------|
| 常量 | -6.040 | 0.002 | - | 0.040 |
| 年龄 | 0.054 | 1.055 | 1.001 ~ 1.112 | 0.045 |
| 透析龄 | 1.151 | 1.163 | 1.000 ~ 1.353 | 0.051 |
| 高血压 | 0.117 | 1.124 | 0.270 ~ 3.305 | 0.086 |
| 血红蛋白 | -0.027 | 0.973 | 0.943 ~ 1.005 | 0.101 |
| 全段甲状旁腺激素 | 0.001 | 1.001 | 1.000 ~ 1.002 | 0.189 |
| 碱性磷酸酶 | 0.001 | 1.001 | 0.998 ~ 1.003 | 0.457 |
| 血磷 | 2.108 | 8.234 | 1.748 ~ 38.786 | 0.008 |
| SPP24 | -0.003 | 0.997 | 0.995 ~ 1.000 | 0.038 |

2.4 维持性血液透析患者二尖瓣和主动脉瓣联合瓣膜钙化的影响因素 本研究中 22 例患者存在二尖瓣和主动脉瓣联合瓣膜钙化。针对联合瓣膜钙化的患者进行影响因素分析。首先,对联合瓣膜钙化患者进行单因素 logistic 分析,单因素分析中 $P < 0.2$ 的自变量如年龄、透析龄、高血压、血红蛋白、血磷、碱性磷酸酶、SPP24 纳入多因素分析中。多因素分析发现,年龄增加($OR = 1.086, P = 0.028$)、长透析龄($OR = 1.250, P = 0.029$)、高磷血症($OR = 7.393, P = 0.015$)均是心脏联合瓣膜钙化的危险因素,高 SPP24 水平($OR = 0.964, P = 0.025$)是心脏联合瓣膜钙化的保护因素。

表4 维持性血液透析患者联合 CVC 的影响因素分析

| 变量 | β | OR | 95% CI | P 值 |
|-------|---------|-------|----------------|-------|
| 常量 | -6.357 | 0.002 | - | 0.109 |
| 年龄 | 0.082 | 1.086 | 1.009 ~ 1.1869 | 0.028 |
| 透析龄 | 0.223 | 1.250 | 1.023 ~ 1.526 | 0.029 |
| 高血压 | 0.274 | 1.315 | 0.223 ~ 7.757 | 0.730 |
| 血红蛋白 | -0.016 | 0.984 | 0.946 ~ 1.023 | 0.413 |
| 碱性磷酸酶 | 0.001 | 1.001 | 0.999 ~ 1.014 | 0.179 |
| SPP24 | -0.036 | 0.964 | 0.934 ~ 0.995 | 0.025 |
| 血磷 | 2.001 | 7.393 | 1.477 ~ 37.017 | 0.015 |

2.5 CVE 的影响因素 88 例患者进行 2 ~ 14 月随访 24 例患者出现心脑血管事件。使用 COX 模型探讨心脑血管事件的影响因素,单因素分析中 $P < 0.2$ 自变量如透析龄、血磷、CVC、SPP24 水平纳入多因素分析中。多因素分析发现,CVC($hazard\ ratio, HR = 4.156, P = 0.034$)增加心脑血管事件的发生风险,高 SPP24 水平($HR = 0.976, P = 0.038$)减少 CVE 的发生风险。见表 5。

表5 维持性血液透析患者 CVE 影响因素分析

| 变量 | β | HR | 95% CI | P 值 |
|-------|---------|-------|----------------|-------|
| 透析龄 | 0.030 | 1.030 | 0.916 ~ 1.158 | 0.623 |
| 血磷 | 0.243 | 1.275 | 0.384 ~ 4.233 | 0.692 |
| SPP24 | -0.024 | 0.976 | 0.954 ~ 0.999 | 0.038 |
| CVC | 1.425 | 4.156 | 1.113 ~ 15.512 | 0.034 |

使用 COX 模型探讨二尖瓣和主动脉瓣联合 CVC 对 CVE 的影响。首先,单因素分析中 $P < 0.2$ 的自变量如透析龄、血磷、联合 CVC、SPP24 水平纳入多因素分析中。多因素 COX 分析发现,联合 CVC($HR = 3.071, P = 0.023$)增加 CVE 的发生风险,高 SPP24 水平($HR = 0.996, P = 0.030$)减少 CVE 的发生风险。见表 6。

表6 联合 CVC 对维持性血液透析患者 CVE 影响分析

| 变量 | β | HR | 95% CI | P 值 |
|--------|---------|-------|---------------|-------|
| 透析龄 | 0.044 | 1.045 | 0.924 ~ 1.181 | 0.483 |
| 血磷 | 0.137 | 1.147 | 0.400 ~ 3.286 | 0.799 |
| SPP24 | -0.035 | 0.996 | 0.936 ~ 0.997 | 0.030 |
| 联合 CVC | 1.122 | 3.071 | 1.165 ~ 8.095 | 0.023 |

3 讨论

该研究发现,MHD 患者 CVC 组 SPP24 水平显著降低,多因素分析发现高 SPP24 水平是 CVC 的保护因素。对患者进行随访分析发现 CVC 是 CVE 的危险因素,高 SPP24 水平是 CVE 的保护因素。

CVC 的发病机制目前尚不完全明确。SPP24 主要在肝脏表达,在骨及软骨细胞中也有表达。既往研究^[5]发现,SPP24 参与骨关节炎的发生、发展。国外研究^[6]发现,SPP24 通过拮抗骨形态发生蛋白-2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2) 的作用,抑制胰腺癌进展。SPP24 与 MHD 患者 CVC 的相关性未见报道。该研究发现 SPP24 是 CVC 保护因素,可能机制包括如下几个方面:① SPP24 主要来源于肝脏,是胎球蛋白 A-矿物质复合体 (fetuin-mineral

complex, FMC) 的重要组成部分。FMC 包含磷酸钙晶体, 与 SPP24、基质 Gla 蛋白结合形成初级和次级钙蛋白颗粒。钙蛋白颗粒在体内储存高浓度磷酸钙晶体, 阻止血管及软组织钙化^[7-8]。② 既往研究^[9-11]证实, SPP24 能与 BMP-2 结合, 从而抑制 BMP-2 介导的成骨作用。BMP-2 能促进平滑肌细胞向成骨细胞转分化, 促进血管钙化发生; BMP-2 也能促进间充质细胞向成骨细胞转分化, 造成 CVC^[12-14]。推测 SPP24 可能抑制 BMP-2 的上述作用, 从而对 CVC 起保护作用。③ SPP24 与胎球蛋白 A、基质 Gla 蛋白、磷酸钙形成复合体, 高磷血症的发生率可能降低, 从而延缓 CKD 患者 CVD 的发生发展。

钙磷代谢紊乱是 MHD 患者常见的并发症, 安徽省钙磷水平达标率低, 防治形势严峻^[15]。该研究表明, 高磷血症是 CVC 的危险因素, 未发现血钙、iPTH 水平和 CVC 的相关性; 考虑与部分患者使用非含钙磷结合剂, 血钙水平控制尚可相关, 纳入的 MHD 患者多伴有难治性肾性继发性甲旁亢, 虽使用活性维生素 D3、拟钙剂等药物治疗, 但是药物治疗后 PTH 控制不理想, 所以 CVC 组和无 CVC 组患者 iPTH 无显著差异。

临床研究^[3]表明, 伴有 CVC 的 CKD 患者全因死亡风险和心血管疾病所致死亡风险显著增加。该随访研究提示, CVC 是 CVE 的危险因素; 高 SPP24 水平是 CVE 的保护因素, 推测高 SPP24 水平可延缓患者 CVC; SPP24 与胎球蛋白 A 具有同源性, 胎球蛋白 A 对血管钙化有保护作用^[5], 因此推测 SPP24 对血管钙化可能有保护作用, 从而对 CVE 也有保护作用。在下一步工作中, 课题组将通过动物实验和细胞实验进行 SPP24 影响心血管钙化的机制研究, 为有效防治心血管钙化提供干预和治疗靶点。

该研究表明, SPP24 水平与血磷水平呈负相关(结果未展示), 提示高磷可能抑制 SPP24 的表达, 因此, 应积极纠正钙磷代谢紊乱, 提升 SPP24 的水平, 从而抑制心血管钙化。

该研究显示传统危险因素如高血压、糖尿病与 CVC 无相关性, 可能与本研究纳入糖尿病患者所占比例低, 高血压患者血压控制达标率尚可有关。

综上所述, 高磷血症、高龄均是 CVC 患者的危险因素, 高 SPP24 水平是 CVC 的保护因素。CVC 增加 CVE 发生风险, 高 SPP24 水平减少 CVE 发生风险。

参考文献

- [1] Wen Y, Gan H, Li Z, et al. Safety of low-calcium dialysate and its effects on coronary artery calcification in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 5941-6.
- [2] Bover J, Ureña-Torres P, Lloret M J, et al. Integral pharmacological management of bone mineral disorders in chronic kidney disease (part II): from treatment of phosphate imbalance to control of PTH and prevention of progression of cardiovascular calcification[J]. Expert Opin Pharmacother, 2016, 17(10): 1363-73.
- [3] Wang Z, Jiang A, Wei F, et al. Cardiac valve calcification and risk of cardiovascular or all-cause mortality in dialysis patients: a meta-analysis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2018, 18(1): 12-9.
- [4] Turner M E, White C A, Taylor S M, et al. Secreted Phosphoprotein 24 is a Biomarker of Mineral Metabolism[J]. Calcif Tissue Int, 2021, 108(3): 354-63.
- [5] Murray S S, Wang J C, Duarte M E, et al. The bone matrix protein secreted phosphoprotein 24 kD (Spp24): bone metabolism regulator and starting material for biotherapeutic materials[J]. Histol Histopathol, 2015, 30(5): 531-37.
- [6] Li C S, Tian H, Zou M, et al. Secreted phosphoprotein 24 kD (Spp24) inhibits growth of human pancreatic cancer cells caused by BMP-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 466(2): 167-72.
- [7] Price P A, Nguyen T M, Williamson M K. Biochemical characterization of the serum fetuin-mineral complex[J]. J Biol Chem, 2003, 278(24): 22153-60.
- [8] Jahnke-Dechent W, Smith E R. Nature's remedy to phosphate woes: calciprotein particles regulate systemic mineral metabolism[J]. Kidney Int, 2020, 97(4): 648-51.
- [9] Tian H, Bi X, Li C S, et al. Secreted phosphoprotein 24 kD (Spp24) and Spp14 affect TGF- β induced bone formation differently[J]. Plos One, 2013, 8(8): e72645-54.
- [10] Sintuu C, Simon R J, Miyazaki M, et al. Full-length spp24, but not its 18.5-kDa proteolytic fragment, inhibits bone-healing in a rodent model of spine fusion[J]. J Bone Joint Surg Am, 2011, 93(11): 1022-32.
- [11] Sintuu C, Murray S S, Behnam K, et al. Full-length bovine spp24 [spp24 (24-203)] inhibits BMP-2 induced bone formation[J]. J Orthop Res, 2008, 26(6): 753-8.
- [12] Rong S, Zhao X, Jin X, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease is induced by bone morphogenetic protein-2 via a mechanism involving the Wnt/ β -catenin pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6): 2049-60.
- [13] Dalfino G, Simone S, Porreca S, et al. Bone morphogenetic protein-2 may represent the molecular link between oxidative stress and vascular stiffness in chronic kidney disease[J]. Atherosclerosis, 2010, 211(2): 418-23.
- [14] Li X, Yang H Y, Giachelli C M. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells[J]. Atherosclerosis, 2008, 199(2): 271-

7.

质和骨异常现状调查[J]. 中华肾脏病杂志 2015 ,31(7) : 509

[15] 陈 虎,王德光,郝 丽,等. 安徽省维持性血液透析患者矿物

- 15.

The association between the level of secreted phosphoprotein 24 and cardiac valve calcification , cardiovascular events in patients with hemodialysis patients

Wang Xuerong ,Xu Wenting ,Bao Ting , Li Xinyu ,Liu Guiling ,Yuan Liang ,Wang Deguang
(*Dept of Nephrology ,The Second Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230601*)

Abstract *Objective* To explore the level of secreted phosphoprotein 24(SPP24) and its association with cardiac valve calcification(CVC) , cardiovascular events(CVE) in patients with hemodialysis patients. *Methods* Eighty-eight maintenance hemodialysis patients were enrolled in the study. All patients were assessed for cardiac valve calcification by echocardiography. According to the results of echocardiography , patients were divided into two groups: cardiac valve calcification group and the group without cardiac valve calcification. The levels of SPP24 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum SPP24 levels were compared between CVC group and the group without cardiac valve calcification. Binary logistic regression was used to evaluate the association between SPP24 and cardiac valve calcification. The factors for calcification of the mitral and aortic valves were explored. The cases were followed up and cardiovascular events were recorded. COX regression model was used to analyze the factors for cardiovascular events. *Results* There were 47 patients in CVC group , the levels of SPP24 in CVC group were lower than those in the group without cardiac valve calcification ($P=0.040$) . Twenty-two patients had calcification of the mitral and aortic valves. Logistic regression analysis showed that older age ($OR=1.055$) , hyperphosphatemia ($OR=8.234$) were risk factors for CVC , higher SPP24($OR=0.997$) was a protective factor. Older age($OR=1.086$) and hyperphosphatemia($OR=7.393$) were risk factors for calcification of the mitral and aortic valves , higher SPP24($OR=0.964$) level was a protective factor. Patients were followed up , the follow-up intervals were from 2 to 14 months , and it was found that CVC($HR=4.156$) increased the risk of cardiovascular events in hemodialysis patients , high SPP24 level($HR=0.976$) reduced the risk of cardiovascular events. Calcification of the mitral and aortic valves increased the risk for cardiovascular events($HR=3.071$) . *Conclusion* The incidence of cardiac valve calcification in maintenance hemodialysis patients is as high as 53.41% . Older age and hyperphosphatemia are risk factors for CVC , while high SPP24 level is a protective factor for CVC. CVC is an independent risk factor for cardiovascular events , and high SPP24 level is a protective factor for cardiovascular events. **Key words** secreted phosphoprotein 24; maintenance hemodialysis; cardiac valve calcification; cardiovascular event