

慢性肾脏病 3-5D 期患者血镁浓度与腹主动脉钙化的关系

倪力军¹, 任伟¹, 江洁龙¹, 汪鹏¹, 王科¹, 王丽华¹, 李斌², 董行³

摘要 目的 探讨慢性肾脏病(CKD)患者血镁浓度与腹主动脉钙化(AAC)之间的关系及干预钙化的措施。方法 选取 CKD3-5D 期患者共 67 例,收集患者临床资料,根据是否检出 AAC 分为钙化组和无钙化组,比较两组间指标差异,分析 AAC 的高危因素。结果 15 例有 AAC(22.4%),52 例无 AAC(77.6%);钙化组年龄、血钙浓度、血磷浓度、钙磷乘积高于无钙化组($P < 0.05$),钙化组血镁水平低于无钙化组(2.2 ± 0.2 vs 2.4 ± 0.4) mg/dl($P < 0.05$);性别、体质量、血清白蛋白、碱性磷酸酶、全段甲状旁腺素(iPTH)、25 羟维生素 D、胆固醇和三酰甘油两组间均未见明显差异;二分类逻辑回归分析结果显示:年龄、血磷浓度、血镁浓度和钙磷乘积均为 AAC 独立的影响因素,血镁经过年龄、性别、磷、钙磷乘积和 iPTH 校正后差异有统计学意义($OR = 0.072$, 95% CI : $0.006 \sim 0.836$ mg/dl, $P = 0.035$)。结论 高龄、高磷及高钙磷乘积患者易发生 AAC,低镁是除年龄、血磷和钙磷乘积外 AAC 独立危险因素,提高体内血镁浓度可能有利于延缓 AAC 进展。

关键词 慢性肾脏病;血管钙化;血镁

中图分类号 R 543.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)02-0254-04

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.02.018

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者进入 CKD 3 期以后易发生各种矿物质及骨代谢紊乱,出现异位钙化,尤其是血管钙化,伴有血管钙化患者住院率及死亡率远高于无血管钙化患者。改善全球肾脏病预后指南将患有血管钙化的 CKD3-5D 期的患者列为最高危人群^[1]。分析研究 CKD 患者发生钙化的高危因素有利于对患者预后做进一步评估,并及早进行干预,改善患者预后。目前对于血管钙化研究较多的高危因素有钙磷乘积、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、25 羟维

生素 D、成纤维生长因子 23 等,并取得了一定成果。除了上述高危因素外,有报道^[4] CKD 患者中血镁也参与了血管钙化的发生发展^[2-3],且血镁与心血管事件密切相关,由于血镁主要通过肾脏调节,CKD 患者易出现代谢紊乱,该研究主要进一步探讨在 CKD3-5D 期患者中血镁与腹主动脉钙化(abdominal aortic calcification, AAC)的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料 在 2016 年 8 月 1 日~10 月 31 日入住安徽省立医院肾脏内科的 295 例患者中,根据全球肾脏病预后指南对 CKD 患者进行诊断及分期,选取 CKD3-5D 期患者共 67 例,其中 AAC 15 例,无 AAC 52 例。入院时收集患者体质量、年龄和性别、病史及原发病等资料。排除标准:纳差、恶性肿瘤、感染急性期、近 1 周使用利尿剂。

留取 CKD3-5D 期患者血清标本,送检血磷、血钙、血镁、血清白蛋白、碱性磷酸酶、25 羟维生素 D、iPTH、C 反应蛋白、胆固醇和三酰甘油等,其中 CKD5D 期患者的血清标本均为透析前留取。

1.2 检测方法 生化指标检查使用贝克曼 AU5800 流水检测,采用配套试剂;C 反应蛋白使用西门子 BNP 特定蛋白分析仪检查;25 羟维生素 D 采用罗氏 C6000 电化学发光仪,化学发光法,配套试剂检测;iPTH 检测使用西门子 IMMULITE2000 检测,配套试剂,采用化学发光法;腹部平片使用 Kodak DirectView DR7500 机器,85KV 曝光,检查前空腹 10 h,排便后检查。

1.3 AAC 诊断标准 在腹部侧位片上,腰椎旁可见点片状或条线形高密度影即可诊断为 AAC^[5-6],如图 1。腹部平片由放射科专科医师独立读片,未知患者其他实验室指标信息。

1.4 统计学处理 用 IBM SPSS statistics22 软件进行统计学分析,连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,根据钙化诊断标准分钙化组和无钙化组,两组之间的数据比较使用 t 检验,性别、有无糖尿病以及是否透析两组间差异比较使用 χ^2 检验。钙化危险因素使用二分类逻辑回归法进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意

2017-11-01 接收

基金项目:安徽省卫生厅医学科研课题(编号:2010c040)

作者单位:安徽医科大学附属安徽省立医院¹ 肾脏科、² 影像科、³ 检验科,合肥 230001

作者简介:倪力军 男 硕士研究生;

任伟 男 主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: ren-weishn@163.com

义。



图1 腹部侧位片

A: 无 AAC; B: AAC(箭头所指)

2 结果

2.1 基本资料 共 67 例 CKD3-5D 期患者,其中男 38 例,女 29 例,年龄 $15 \sim 84$ (53.6 ± 17.9) 岁,CKD3-5 期患者 44 例(65.7%),5D 期患者 23 例(34.3%)。原发病包括:慢性肾小球肾炎 23 例

(34.3%),高血压病 14 例(20.9%),2 型糖尿病 6 例(9.0%),2 型糖尿病合并高血压病 4 例(6.0%),其他 20 例(29.8%)。

2.2 实验室指标比较 67 例患者 AAC 15 例(22.4%),无 AAC 52 例(77.6%);钙化组与无钙化组相比:年龄、血钙、血磷、钙磷乘积、血镁两组间均值比较差异有统计学意义($P < 0.05$);性别、体质量、iPTH、C 反应蛋白、血清白蛋白、25 羟维生素 D、胆固醇、三酰甘油两组间比较差异均无统计学意义。见表 1。

2.3 AAC 危险因素 把性别、年龄、钙磷乘积、iPTH、血磷、血镁作为自变量,AAC 作为因变量(有 AAC = 1,无 AAC = 0)纳入二分类逻辑回归分析,方法选择强制输入。结果显示年龄、血磷、钙磷乘积(均 $OR > 1$)是 AAC 的危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$);Mg($OR < 1$)是 AAC 的保护性因素,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

3 讨论

CKD 患者中超过 50% 死于心血管事件,其心血管事件死亡率是普通人群的 20 ~ 30 倍,心血管钙化

表1 钙化组与无钙化组两组间临床指标比较

项目	钙化组	无钙化组	t 值	P 值
性别[男 n(%)]	9(60.0%)	29(55.8%)	-	0.729
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	70.3 \pm 10.5	48.8 \pm 16.8	4.695	<0.001
体质量(kg $\bar{x} \pm s$)	61.7 \pm 12.9	59.9 \pm 12.8	0.484	0.630
血钙(mg/dl $\bar{x} \pm s$)	9.1 \pm 1.0	8.1 \pm 1.1	3.118	0.003
血磷(mg/dl $\bar{x} \pm s$)	6.4 \pm 1.3	5.5 \pm 1.6	2.087	0.041
钙磷乘积(mg^2/dl^2 $\bar{x} \pm s$)	57.8 \pm 10.6	43.2 \pm 12.8	3.769	<0.001
iPTH(pg/ml $\bar{x} \pm s$)	369.5 \pm 563.5	343.4 \pm 325.0	0.229	0.819
血镁(mg/dl $\bar{x} \pm s$)	2.2 \pm 0.2	2.4 \pm 0.4	-2.892	0.006
血清白蛋白(g/L $\bar{x} \pm s$)	36.6 \pm 4.0	35.9 \pm 6.3	0.450	0.654
C 反应蛋白(mg/L $\bar{x} \pm s$)	12.8 \pm 17.3	12.8 \pm 21.5	0.010	0.092
25 羟维生素 D(ng/ml $\bar{x} \pm s$)	17.1 \pm 15.9	17.5 \pm 11.9	-0.095	0.925
胆固醇(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	4.1 \pm 1.4	4.0 \pm 1.2	0.459	0.648
三酰甘油(mmol/L $\bar{x} \pm s$)	1.8 \pm 1.0	1.6 \pm 0.8	1.084	0.282
维持性透析[n(%)]	8(53.3%)	15(28.8%)	-	0.078
糖尿病[n(%)]	3(20.0%)	10(19.2%)	-	0.603
高血压病[n(%)]	9(60.0%)	5(9.6%)	-	<0.001

表2 影响 AAC 危险因素的二分类逻辑回归分析

项目	β 值	SE 值	OR 值	P 值	95% CI
性别	-0.016	0.818	0.984	0.984	0.198 ~ 4.886
年龄	0.109	0.032	1.116	0.001	1.047 ~ 1.189
血磷	0.549	0.274	1.732	0.045	1.013 ~ 2.963
血镁	-2.631	1.251	0.072	0.035	0.006 ~ 0.836
iPTH	0.001	0.002	1.000	0.797	0.998 ~ 1.002
钙磷乘积	0.114	0.041	1.120	0.006	1.033 ~ 1.215

是发生心血管事件的重要因素之一^[7]。AAC 与心血管钙化密切相关,可预测心血管事件全因死亡率,对于腹主动脉的钙化评估有利于判断预后^[8-10]。对于血管钙化临床评估方法有 X 线平片和电子束 CT 或多层螺旋 CT,前者对微小钙化及计算钙化积分有局限性,但临床经济简单易行,后者敏感性和特异性较高,是诊断血管钙化的金标准,但是需要特殊仪器且检查价格昂贵,临床难以广泛开展。Bellasi et al^[11]比较了几种影像检查方法,发现 X 平片检查与血管钙化具有良好的相关性,中国 CKD 矿物质与骨异常诊治指导推荐 X 射线作为诊断血管钙化的首选检查,本文采用腹部侧位 X 线平片来评估 AAC。

CKD 患者血管钙化的发病机制较复杂,钙、磷、iPTH、成纤维生长因子 23、25 羟维生素 D、胎球蛋白、Gla 基质蛋白等多因素参与了其发生发展过程,目前得到广泛认可的是钙磷代谢紊乱。钙磷代谢紊乱干扰了血管平滑肌细胞凋亡,从而导致循环中钙化促进与抑制因子失衡,引起血管钙化,其中磷代谢紊乱是血管钙化的始动因素,由磷引起的血管钙化可能主要通过如下两种途径,其一是细胞外由钙磷组成的羟磷灰石盐异常沉积在血管内膜和中膜,在一系列促进和抑制钙化因子共同作用下导致血管钙化^[12];另一途径是细胞内钙化,主要是动脉中膜一些平滑肌细胞在骨原转化蛋白作用下发生变性、骨化,最后导致血管钙化^[13]。本文腹主动脉钙化组与无钙化组血磷浓度差异有统计学意义,且钙化组的均值高于无钙化组,多因素回归分析的结果也进一步证实了高磷是血管钙化的高危因素,这一结果与多数学者研究结论相符合。在血管钙化病理过程中,有学者发现镁也参与其中,并且对血管钙化起抑制作用。Kircelli et al^[14]通过在牛血管平滑肌培养基中添加 β -甘油磷酸盐建立钙化模型,然后加入镁后发现骨原蛋白表达减少,同时发现已经发生的钙化具有剂量依赖性减退。另一项对于人体主动脉弓平滑肌细胞钙化的体外实验研究也发现钙化在镁的作用下逐渐减退^[15]。目前对于镁的这一抑制作用分子机制尚不明确,目前得到广泛认可的是镁抑制了无定型磷酸钙向羟磷灰石转化,并通过与钙通道竞争抑制钙进入细胞内延缓钙化,同时镁还通过 TRPM7 通道进入细胞内调节钙化促进与抑制因子的失衡,除此之外镁还作用于钙敏感受体协同拟钙剂抑制钙化^[13]。镁在体外对于血管钙化的作用研究较多,体内实验较少,Tzanakis et al^[3]在 59 例维持

性血液透析患者中使用碳酸镁和醋酸钙的磷结合剂,与传统单纯含钙的磷结合剂对比,为期 12 个月,结果显示含镁组的钙化发生率明显低于含钙的磷结合剂,提出镁具有抑制血管钙化的作用,可能是由于病例数不足或者顾虑血镁的副作用,没有进一步分析不同的血镁浓度对于钙化的影响。本文钙化组血镁低于无钙化组,通过回归分析显示低镁是血管钙化的高危因素,这一结果也支持了镁对于血管钙化的抑制作用,低镁可能是血管钙化的预测因子之一。

本文回顾性分析了 3 个月的住院 CKD3-5D 期患者相关指标,病例数有限,且选取的是住院患者,存在一定局限性。通过分析显示年龄、血磷、钙磷乘积是血管钙化的危险因素,血镁对于 CKD 患者血管钙化来说是一种保护性因素。一系列临床实验已经证实,血镁对钙化的抑制作用,从而给予本研究一定启示,临床上能否给予患者口服镁剂或含镁的复方制剂或者提高透析液镁离子浓度,密切监测血镁的副作用,从而提高患者的血镁浓度达到延缓血管钙化的目的,改善 CKD 患者预后。镁与血管钙化的关系还有待于进一步大规模临床实验来证实,寻求 CKD 不同阶段的最佳血镁浓度。

参考文献

- [1] Kidney disease: improving outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) [J]. *Kidney Int Suppl*, 2009, (113): S1-130.
- [2] João Matias P, Azevedo A, Laranjinha I et al. Lower serum magnesium is associated with cardiovascular risk factors and mortality in haemodialysis patients [J]. *Blood Purif*, 2014, 38(3-4): 244-52.
- [3] Tzanakis I P, Stamataki E E, Papadaki A N et al. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(11): 2199-205.
- [4] 王雪荣, 王德光, 张晶晶, 等. 慢性肾脏病患者血镁与心血管事件相关性分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017, 52(2): 288-91.
- [5] Adragao T, Pires A, Lucas C et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19(6): 1480-8.
- [6] Adragão T, Pires A, Birne R et al. A plain X-ray vascular calcification score is associated with arterial stiffness and mortality in dialysis patients [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3): 997-1002.
- [7] Foley R N, Parfrey P S, Sarnak M J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9

- (12 Suppl) : S16 – 23.
- [8] Dellegrottaglie S ,Sanz J ,Rajagopalan S. Vascular calcification in patients with chronic kidney disease [J]. *Blood Purif* ,2006 ,24 (1) : 56 – 62.
- [9] Witteman J C ,Kok F J ,van Saase J L ,et al. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality [J]. *Lancet* ,1986 ,2 (8516) : 1120 – 2.
- [10] Witteman J C ,Kannel W B ,Wolf P A ,et al. Aortic calcified plaques and cardiovascular disease (The Framingham Study) [J]. *Am J Cardiol* ,1990 ,66(15) : 1060 – 4.
- [11] Bellasi A ,Ferramosca E ,Muntner P ,et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int* ,2006 ,70 (9) : 1623 – 8.
- [12] Giachelli C M ,The emerging role of phosphate in vascular calcification [J]. *Kidney Int* 2009 ,75(9) : 890 – 7.
- [13] Massy Z A ,Drüeke T B. Magnesium and outcomes in patients with chronic kidney disease: focus on vascular calcification ,atherosclerosis and survival [J]. *Clin Kidney J* 2012 ,5(Suppl 1) : i52 – 61.
- [14] Kircelli F ,Peter M E ,Ok E S ,et al. Magnesium reduces calcification in bovine vascular smooth muscle cells in a dose-dependent manner [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ,27(2) : 514 – 21.
- [15] Louvet L ,Büchel J ,Steppan S ,et al. Magnesium prevents phosphate-induced calcification in human aortic vascular smooth muscle cells [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2013 ,28(4) : 869 – 78.

Study on the relationship between serum magnesium and abdominal aortic calcification in patients with chronic kidney disease

Ni Lijun ,Ren Wei ,Jiang Jielong ,et al

(*Dept of Nephrology ,The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230001*)

Abstract **Objective** To investigate the relationship between magnesium and abdominal aortic calcification (AAC) in patients with chronic kidney disease (CKD) , and then speculate the intervention measures of vascular calcification. **Methods** 67 cases with CKD3-5D were enrolled in this study and the clinical data were collected. According to the detection of AAC ,the patients were divided into calcification group and no calcification group. The factors between two groups were compared and the risk factors of AAC were analyzed. **Results** There were 15 cases with AAC (22.4%) ,52 cases without AAC (77.6%) ; The age ,calcium ,phosphorus and calcium phosphorus product in calcified group were significantly higher than those in non calcified group ($P < 0.05$) ; The level of serum magnesium in calcified group was significantly lower than that in non calcified group (2.2 ± 0.2 vs 2.4 ± 0.4) mg/dl ($P < 0.05$) ; Gender ,the body weight ,serum albumin ,alkaline phosphatase ,intact parathyroid hormone (iPTH) ,25 hydroxyvitamin D ,cholesterol and triglyceride between the two groups had no significant difference; Two classification Logistic regression analysis showed that age ,serum phosphorus ,serum magnesium and calcium phosphorus product were the independent risk factors of AAC. The result of magnesium was statistically significant ($OR = 0.072$,95% CI : 0.006 ~ 0.836 mg/dl , $P = 0.035$) ,which were corrected by age ,gender ,phosphorus ,calcium phosphorus product and iPTH. **Conclusion** Age ,high calcium and phosphorus patients prone to abdominal aortic calcification ,low magnesium is in addition to age ,blood phosphorus and calcium phosphorus products of the abdominal aortic calcification independent risk factors ,improving the body's blood magnesium concentration may be conducive to delay the progress of abdominal aortic calcification.

Key words chronic kidney disease; vascular calcification; serum magnesium