

终末肾脏病患者血管硬化的影响因素分析*

张亚璞¹, 李建东², 郭莉², 郭珊珊², 勾艳丽², 陈航^{2**}

(1. 河北大学, 河北 保定 071000; 2. 河北大学附属医院 肾内科, 河北 保定 071000)

[摘要] 目的: 以颈动脉内中膜厚度(IMT)作为标准, 探讨终末肾脏病(ESRD)患者血管硬化的影响因素。方法: 52例ESRD患者, 行超声测量患者颈动脉IMT, 比较ESRD患者年龄、收缩压、血清磷(P)、钙(Ca)、肌酐(Cr)、尿素氮(Urea)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、总胆固醇(TCH)、高密度脂蛋白(HDL)及甲状旁腺素(PTH)水平和全血血红蛋白(HGB)含量; Spearman法分析IMT增加与上述指标的相关性, 对影响颈动脉IMT的相关因素采用多重线性回归分析颈动脉IMT增加的独立危险因素。结果: ESRD患者颈动脉IMT、收缩压、血清P、Cr、Urea、HGB、TCH、HDL及PTH平均水平高于正常参考值, 血清Ca、ALB低于正常参考值, GLU和CRP在正常参考值内; IMT与ESRD患者年龄、收缩压及血P水平呈正相关($r=0.576, 0.595$ 及 $0.430, P<0.05$), 与血清Ca、Cr、Urea、ALB、GLU、HGB、TCH、HDL及PTH无相关性($P>0.05$); 对影响颈动脉IMT的相关因素(年龄、收缩压、血P)进行多重线性回归分析发现年龄($r=0.387, P=0.002$)、血压($r=0.498, P=0.000$)是患者颈动脉IMT增厚的独立危险因素, 血P不是IMT增加的独立危险因素($r=-0.28, P=0.823$)。结论: 除传统心血管疾病危险因素外, 血P水平也与ESRD患者动脉硬化相关。

[关键词] 肾疾病; 高磷血症; 颈动脉内中膜厚度; 超声检查; 动脉粥样硬化; 甲状旁腺功能亢进, 继发性

[中图分类号] R692; R543.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)03-0362-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.03.024

Factors of Vascular Sclerosis in Patients with Terminal Kidney Disease

ZHANG Yapu¹, LI Jiandong², GUO Li², GUO Shanshan², GOU Yanli², CHEN Hang²

(1. Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China; 2. Nephrology Department,

Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071000, Hebei, China)

[Abstract] Objective: To investigate the influencing factors of vascular sclerosis in patients with terminal kidney disease (ESRD) using carotid intima media thickness (IMT) as the standard. **Methods:** In 52 patients with ESRD, carotid IMT was measured by ultrasound, and age, systolic blood pressure, serum levels of phosphorus, calcitonin (Ca), creatinine (Cr), urea nitrogen (Urea), Albumin (ALB), glucose (GLU), total cholesterol (TCH), high density lipoprotein (HDL) and parathyroid hormone (PTH), and the content of whole blood hemoglobin (HGB) were compared in patients with ESRD. Spearman method was used to analyze the correlation between the increase of IMT and the above indexes, and the multiple linear regression analysis was used to analyze the independent risk factors for the increase of IMT in carotid artery. **Results:** Carotid IMT, systolic blood pressure, P, Cr, Urea, HGB, TCH, HDL and PTH level in ESRD patients were higher than the normal reference values, and the blood Ca and ALB were lower than the normal reference values. GLU and CRP were within the normal reference values. IMT was positively correlated with age, systolic blood pressure and serum P level in patients with ESRD ($r=0.576, 0.595$ and $0.430, P<0.05$), but had no correlation with serum Ca, Cr, Urea, ALB, GLU, HGB, TCH, HDL and PTH ($P>0.05$). Multiple linear re-

*[基金项目] 河北省科技厅计划项目(162777230)

**通信作者 E-mail: chenhang65@sina.com

网络出版时间: 2018-03-20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180320.1721.005.html>

gression analysis of the factors related to carotid IMT (age, systolic blood pressure, blood P) showed that age($r=0.387, P=0.002$) and blood pressure ($r=0.498, P=0.000$) were an independent risk factor for carotid IMT thickening, and blood P was not an independent risk factor($r=-0.28, P=0.823$) for IMT increase. **Conclusion:** In addition to the traditional risk factors for cardiovascular disease, the levels of blood phosphorus levels are also associated with atherosclerosis in patients with ESRD.

[**Key words**] kidney disease; hyperphosphatemia; carotid intima media thickness; ultrasonic examination; atherosclerosis; hyperparathyroidism, secondary

近年来,心血管疾病(CVD)已经成为影响慢性肾脏病(CKD)患者预后的主要因素,特别是动脉粥样硬化对CVD的影响^[1],存在动脉硬化性疾病的患者(冠心病、中风、外周血管病等)肾功能下降的速度更快^[2]。临床上把颈动脉内中膜厚度(IMT)用于评价心血管疾病的风险,有研究发现颈动脉IMT增加与尿蛋白/肌酐比值存在一定的相关性,肾脏疾病可能存在血管硬化特有的影响因素^[3]。有研究报道,除年龄、吸烟、血脂异常、糖尿病及高血压是动脉粥样硬化的主要危险因素外^[4-6],高血磷也是动脉粥样硬化的危险因素^[6]。目前关于高血磷对动脉壁厚度的影响的报道极少,终末肾脏病(ESRD)继发性甲状旁腺功能亢进与动脉硬化是否相关也存在争议,本研究通过收集ESRD患者的临床资料和超声测量ESRD患者颈动脉IMT值,探讨影响动脉厚度的相关因素;同时,分析血磷水平、血清甲状旁腺素(PTH)与血管壁厚度的相关性,评价ESRD患者钙磷代谢、继发性甲状旁腺功能亢进对动脉硬化的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年12月~2017年9月治疗住院的ESRD患者52例,男31例、女21例,平均(59 ± 12.15)岁,平均收缩压(141.72 ± 17.13) mmHg;所有患者均未行肾脏替代治疗,包括慢性肾小球肾炎36例、糖尿病肾病8例、缺血性肾病5例、狼疮性肾炎2例及多囊肾1例。纳入标准:(1)年龄>18岁;(2)确诊为慢性肾衰竭(尿毒症期)、符合我国及美国肾脏基金会(K-DOQI)对慢性肾脏病分期为ESRD的诊断标准^[7];(3)未接受肾脏替代治疗。排除标准:(1)年龄<18岁;(2)急性肾衰竭;(3)入院前即存在严重感染、急性消化道出血、严重肝功能不全及肿瘤患者。该研究获得医院伦理委员会

批准和患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉IMT测量 采用西门子S3000彩色多普勒超声诊断仪行颈动脉超声检查,探头频率为4~8 MHz,受检者取仰卧位,头偏向检查对侧,充分暴露颈部,沿右侧颈总动脉(CCA)近端测量IMT,IMT定义为管腔、内膜界面与中、外膜界面之间的垂直距离,测量3次取平均值。

1.2.2 部分血液学指标及血压 所有患者均于入院时抽取清晨空腹静脉血,全自动生化仪检测血清肌酐(Cr)、尿素氮(Urea)、钙(Ca)、磷(P)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、总胆固醇(TCH)及高密度脂蛋白(HDL)水平,希森美康血细胞分析仪测定全血的血红蛋白(HGB)含量,电化学发光分析法测定血清甲状旁腺素(PTH)水平。所有患者均在安静休息15 min后,使用标准水银血压计测量右前臂动脉血压。

1.3 观察指标

ESRD患者行超声测量患者颈动脉IMT,比较ESRD患者年龄、收缩压和血清P、Ca、Cr、Urea、ALB、GLU、TCH、HDL及PTH水平和全血HGB含量;Spearman法分析IMT增加与上述指标的相关性,对影响颈动脉IMT的相关因素采用多重线性回归分析颈动脉IMT增加的独立危险因素。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS 21.0统计软件处理,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,颈动脉IMT增加的相关因素采用Spearman分析,独立危险因素采用多重线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉IMT、血压及部分血液学指标

ESRD患者颈动脉IMT、收缩压、血清P、Cr、U-

rea、HGB、TCH、HDL 及 PTH 平均水平高于正常参考值,血清 Ca、ALB 低于正常参考值,GLU 和 CRP 在正常参考值内。见表 1。

表 1 ESRD 患者颈动脉 IMT、
血压及部分血液学指标
Tab.1 General data of patients and results
of laboratory examination

指标	测定值	参考值
IMT(cm)	0.11±0.05	<0.09
收缩压(mmHg)	141.72±17.13	
P(mmol/L)	1.77±0.50	0.80~1.50
Ca(mmol/L)	1.80±0.17	2.02~2.60
Cr(umol/L)	638.50±214.47	57~111
Urea(mmol/L)	26.52±5.82	3.60~9.50
ALB(mmol/L)	28.52±4.71	32.4~59.2
GLU(mmol/L)	5.42±1.19	3.9~6.1
HGB(g/L)	79.10±21.24	130~175
TCH(mmol/L)	4.1±1.50	2.33~5.17
HDL(mmol/L)	1.02±0.32	1.03~1.55
PTH(pg/ml)	273.21±109.14	6~80

2.2 颈动脉 IMT 增加的相关性

Spearman 相关分析结果显示,IMT 与 ESRD 患者年龄、收缩压及血 P 水平呈正相关($r=0.576$ 、 0.595 、 0.430 , $P<0.05$),与血 Ca、Cr、Urea、ALB、GLU、HGB、TCH、HDL 及 PTH 无相关性($P>0.05$)。

表 2 ESRD 患者颈动脉 IMT 增加的相关分析
Tab.2 Correlation analysis of carotid IMT
increase in patients with ESRD

指标	相关系数(r)	P
年龄	0.576	0.000
收缩压	0.595	0.000
P	0.430	0.000
Ca	0.135	0.332
Cr	0.220	0.068
Urea	0.088	0.526
ALB	-0.063	0.651
GLU	-0.107	0.573
HGB	0.142	0.353
TCH	0.044	0.780
HDL	0.070	0.658
PTH	0.259	0.067

2.3 颈动脉 IMT 增加的独立危险因素

对影响颈动脉 IMT 的相关因素(年龄、收缩压、血 P)进行多重线性回归分析发现,年龄($r=$

0.387 , $P=0.002$)、血压($r=0.498$, $P=0.000$)是患者颈动脉 IMT 增厚的独立危险因素,血 P 不是 IMT 增加的独立危险因素($r=-0.28$, $P=0.823$)。

3 讨论

CKD 患者是心血管事件的极高危人群^[8],研究表明,CKD 患者骨矿物质代谢紊乱发生率增高^[9],ESRD 患者冠状动脉粥样硬化病变中钙沉积过多^[10],并有自己独特的冠状动脉粥样硬化表型,其特征在于中膜厚度增厚和钙化^[10]。动物模型显示尿毒症家兔中层平滑肌细胞有局灶性增生和钙化,提示尿毒症动脉病的病理机制可能与引起动脉粥样硬化的病理机制不完全相同^[11]。超声对于识别浅表血管具有明显优势,具有简便、无创及无辐射等优点,已被广泛应用于血管硬化的检测。对于评价病变程度,对于心、脑血管病的早期发现、早期治疗和预后的判断具有重要价值^[12-13]。有研究发现,慢性肾衰竭患者,超声检查颈总动脉内中膜厚度作为一种无创检查,可以评价血管中膜钙化,发现患者心血管疾病的风险,是动脉硬化的早期提示和血管事件的预测指标^[14]。此外,对于类风湿关节炎、糖尿病患者及中老年女性的一些研究也显示,颈动脉 IMT 与血管钙化明显相关^[15-17]。相关分析显示,年龄、高血压、血 P 水平与颈动脉 IMT 呈正相关,未得出血 PTH 水平、血脂、空腹血糖与患者颈动脉 IMT 增加的相关性。年龄、高血压与颈动脉 IMT 的相关性与动脉硬化的传统危险因素相一致,血 P 水平也与 ESRD 患者颈动脉 IMT 呈正相关,提示血 P 水平是 ESRD 患者颈动脉 IMT 增加的另一特殊影响因素。与之前的一些研究结果相一致^[18,19]。也有大量证据表明,高磷血症是血管钙化的危险因素^[20,21]。磷酸盐能体外诱导血管平滑肌细胞转变为骨母样细胞,并刺激成骨细胞的增殖和分化,故高磷血症能引起成骨细胞的表型变化及血管平滑肌细胞增殖,由此可能导致血管壁厚度等增加^[22]。尽管已有研究报道表明,CKD 状态下,高血 P、高 PTH 都能加速血管钙化^[23],但此次研究但并没有发现血清 PTH 水平与颈动脉 IMT 的相关性,不排除结果受样本量、患者服用活性维生素 D 等药物的影响。国外一项针对青少年肾衰竭的研究得出了不同的结果,这可能是由于青少年 ESRD 患者具有其特有的特点,也可能是研究者所选择的比较小的年龄范围别没有更多复杂因素相掺

杂^[24]。本研究中并没有得出血脂水平与动脉硬化存在相关性的结论,可能与此次研究样本量少、患者应用降脂药物等因素有关。糖尿病是尿毒症患者动脉硬化的危险因素,有学者通过对比糖尿病患者冠状动脉钙 CT 化评分及超声评价内中膜厚度,得出 IMT 可以作为预测血管退行性钙化改变的一项有用指标^[16]。本研究中并没有发现 IMT 厚度与患者空腹血糖水平的相关性,考虑其原因,当肾功能衰竭时,胰岛素通过肾脏的清除率下降,同时尿毒症毒素在体内积聚抑制胰岛素在肌肉和肝脏的代谢,延长胰岛素半衰期,加之患者糖尿病病程长短和用药情况未考虑在内,空腹血糖水平不能反映糖尿病对患者血管情况的影响。回归分析显示,年龄、血压是 ESRD 患者动脉硬化的独立危险因素,血 P 水平并未进入回方程,这与部分研究结果存在差异^[18-19,24],分析其原因,一方面本次研究样本量较小,另一方面,颈动脉 IMT 的测量具有一定的主观性,可能对结果造成影响。

综上所述,在这项针对 ESRD 患者颈动脉 IMT 及血管硬化的研究中,可以发现,除年龄、血压等传统动脉硬化危险因素外,ESRD 患者高磷血症也与血管硬化密切相关,血 P 水平是影响患者血管情况的重要因素,故临床工作中,不仅应重视传统动脉硬化危险因素,也应积极调解患者钙磷代谢,预防心血管并发症,改善患者预后。

4 参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1883.
- [2] ELSAYED E F, TIGHIOUART H. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease[J]. Arch Intern Med, 2007, 167(11):1130-1136.
- [3] YU Z, SCHNECK M, JACOBS DR J R, et al. Association of carotid intimamedia thickness with progression of urine albumin-creatinin ratios in The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 57(1):62-70.
- [4] PAI J K, PISCHON T. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women[J]. N Engl J Med, 2004, 351(25):2599.
- [5] HACKAM D G, ANAND S S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: A critical review of the evidence[J]. JAMA, 2003, 297(7):932.
- [6] DAVIES M R, HRUSKA K A. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease[J]. Kidney Int, 2001, 60(2):472.
- [7] 刘章锁, 王沛. K-DOQI 指南关于慢性肾脏病分期的临床指导意义[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(1):21-24.
- [8] DILULLO L, FLOCCARI F. Progression of cardiac valve calcification and decline of renal function in CKD patients[J]. J Nephrol, 2013, 26(4):739.
- [9] 张小红, 陈才明. 非透析慢性肾脏病患者骨量异常与血管钙化的危险因素[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(2):100-105.
- [10] SCHWARZ U, BUZZELLO M. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(2):218.
- [11] TVEDEGAARD E, FALK E, Nielsen M. Uremic arterial disease in rabbits with special reference to the coronary arteries[J]. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A, 1985, 93(2):81.
- [12] FRIEDRICH G J, MOES N Y. Detection of intraluminal calcium by intracoronary ultrasound depends on the histologic pattern[J]. Am Heart J, 1994, 128(3):435.
- [13] RIBER J, MEISSNER O. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography and intravascular ultrasound for the detection and characterization of atherosclerotic plaque composition in ex-vivo coronary specimens: a comparison with histology[J]. Coron Artery Dis, 2006, 17(5):425.
- [14] JANDAL K, KRZANOWSKI M. Cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: intima-media thickness predicts the incidence and severity of histologically assessed medial calcification in radial arteries[J]. Nephrology, 2015, 10(3):16.
- [15] CORRALES A, PARRA J A. Cardiovascular risk stratification in rheumatic diseases: carotid ultrasound is more sensitive than Coronary Artery Calcification Score to detect subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(11):1764.
- [16] REBIC D, RAAIC S. Valvular calcification and left ventricular modifying in peritoneal dialysis patients[J]. Ren Fail, 2015, 37(8):1316.
- [17] WOLSKI C, ROTHIEWICZ A. Comparison of tomographic coronary artery calcification index (calcium score) and ultrasonographic measurement of intima-media complex thickness in diabetic subjects[J]. Pol J Radiol. 2011, 76(4):15.
- [18] ISHIMURA E, TANIWAKI H. Cross-Sectional association of serum phosphate with carotid intima-medial thickness in hemodialysis patients[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2005, 45(5):859.

(下转第 369 页)

- [4] WANG W, CHEN Q F, RUAN H L, et al. Can anisodamine be a potential substitute for high-dose atropine in cases of organophosphate poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2014, 33(11):1186–1190.
- [5] WALTON E L. Pralidoxime and pesticide poisoning: A question of severity[J]. *Biomed J*, 2016, 39(6):373–375.
- [6] CONNORS N J, WEBER B J, HOFFMAN R S. Regarding "Repeated pulse intramuscular injection of pralidoxime chloride in severe acute organophosphorus pesticide poisoning"[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(12):1711–1712.
- [7] TANG X, WANG R, XIE H, et al. Repeated pulse intramuscular injection of pralidoxime chloride in severe acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(6):946–949.
- [8] LUCYK S, VILENSKY D, FOK P T, et al. Reactivation of plasma butyrylcholinesterase by pralidoxime chloride in patients poisoned by WHO class II toxicity organophosphorus insecticides[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(2):482.
- [9] 罗浩元, 陈戴娣, 刘集鸿, 等. 丁酰胆碱酯酶的临床应用进展[J]. *广州医药*, 2014, 45(5):82–84.
- [10] 孔伟, 王俊, 奚峰. 急性有机磷农药中毒患者全血胆碱酯酶和血清丁酰胆碱酯酶活力检测意义[J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(7):766–768.
- [11] 张俊豪. 序贯性血液净化治疗重度急性有机磷中毒心肌损伤的效果研究[J]. *河南医学研究*, 2017, 26(15):2702–2704.
- [12] 邓帅. 有机磷农药中毒并发呼吸衰竭影响因素临床研究[J]. *湖南师范大学学报:医学版*, 2017, 14(4):50–52.
- [13] DAVIES J O, EDDLESTON M, BUCKLEY N A. Predicting outcome in acute organophosphorus poisoning with a poison severity score or the Glasgow coma scale[J]. *QJM*, 2008, 101(5):371–379.
- [14] THIERMANN H, KEHE K, STEINRITZ D, et al. Red blood cell acetylcholinesterase and plasma butyrylcholinesterase status: important indicators for the treatment of patients poisoned by organophosphorus compounds[J]. *Arch Hig Rada Toksikol*, 2007, 58(3):359–366.
- [15] EDDLESTON M, KONICKX L A. Plasma butyrylcholinesterase as a marker of clinical outcome in diethyl organophosphorus insecticide poisoned patients treated with pralidoxime[J]. *Toxicol Sci*, 2014, 138(2):483–484.
- [16] EDDLESTON M, EYER P, WOREK F, et al. Predicting outcome using butyrylcholinesterase activity in organophosphorus pesticide self-poisoning[J]. *QJM*, 2008, 101(6):467–474.
- [17] GAZZI EN, SORODOC V, PETRIS O, et al. Butyrylcholinesterase activity-biomarker for predicting the outcome in acute cholinesterase inhibitor poisoning-a 30-year retrospective analysis[J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2014, 118(4):971–978.
- [18] EDDLESTON M, EYER P, WOREK F, et al. Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: a prospective cohort study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9495):1452–1459.
- [19] CHOWDHARY S, BHATTACHARYA R, BANERJEE D. Acute organophosphorus poisoning[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 431(3):66–76.
- [20] 肖刚, 席云, 陈国强. 测定血液丁酰胆碱酯酶活性在急性有机磷中毒诊治中的意义[J]. *实用医技杂志*, 2006, 13(17):2995–2996.
- (2018-01-07 收稿, 2018-02-27 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍

(上接第 365 页)

- [19] 姚英, 刘惠兰, 王银娜, 等. 血液透析患者血磷水平与颈动脉内-中膜厚度的关系[J]. *中血液净化*, 2007(8):411–414.
- [20] ISHIMURA E, OKUNO S. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis patients-Importance of glycaemic control[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(10):1446.
- [21] COZZOLINO M, DUSSO A S. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12(11):2511.
- [22] GIACHELLI C M, JONO S. Vascular calcification and inorganic phosphate[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 38(4):34.
- [23] 林珊, 贾俊亚. 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进与心血管钙化的联系及意义[J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2013, 2(2):76–79.
- [24] OH J, WUNSCH R. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure[J]. *Circulation*, 2002, 106(1):100.
- (2018-01-15 收稿, 2018-03-02 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐 萍