

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.35.017

文章编号: 1005-8982 (2018) 35-0083-05

腹膜透析患者血清骨硬化蛋白水平 及其影响因素分析

史欣辉¹, 陈建平², 杨晓萍¹

(1. 石河子大学医学院第一附属医院 肾内科, 新疆 石河子 832000; 2. 福建省三明市
第二医院 肾内科, 福建 永安 366000)

摘要: **目的** 观察腹膜透析 (PD) 患者血清骨硬化蛋白水平变化, 分析其相关的临床因素。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月就诊于石河子大学第一附属医院及石河子人民医院肾内科行 PD (透析时间 > 3 个月) 的患者 78 例作为实验组, 同时选取石河子大学第一附属医院及石河子人民医院健康体检者 78 例作为对照组, 所有入组对象均接受腹部平片检查, 根据腹主动脉钙化评分 (AACS) 将 PD 患者分成轻度钙化组、中度钙化组及重度钙化组, 收集相关生化指标, 同时采用酶联免疫吸附实验检测血清成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23)、25-羟维生素 D [25 (OH) D] 及骨硬化蛋白水平。**结果** ①实验组血清骨硬化蛋白、FGF-23 水平均较对照组升高, 25 (OH) D 水平较对照组降低 ($P < 0.05$); ②随着钙化水平的逐渐加重, 骨硬化蛋白、FGF-23、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、血磷、血肌酐 (CREA)、尿酸、SBP、DBP 等指标均升高 ($P < 0.05$), 血清 25 (OH) D、血钙、肾小球滤过率 (eGFR) 均降低 ($P < 0.05$); ③ Pearson 相关分析显示: 血清骨硬化蛋白与年龄、血磷、iPTH、FGF-23、AACS、SBP 及 CREA 均呈正相关 ($P < 0.05$), 与 25 (OH) D、血钙及 eGFR 均呈负相关 ($P < 0.05$); ④ Logistic 回归显示: AACS、eGFR、FGF-23、iPTH、血磷及 25 (OH) D 是骨硬化蛋白的独立危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** PD 患者血清骨硬化蛋白水平升高, 其与 AACS、eGFR、FGF-23、iPTH、血磷及 25 (OH) D 明显相关。

关键词: 骨硬化蛋白 / 蛋白; 钙质沉着症; 成纤维细胞生长因子-23 / 成纤维细胞生长因子; 25-羟维生素 D / 维生素 D; 腹膜透析; 酶联免疫吸附测定

中图分类号: R692.5

文献标识码: A

Serum level of sclerostin in patients with peritoneal dialysis and its relevant factors

Xin-hui Shi¹, Jian-ping Chen², Xiao-ping Yang¹

(1. Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital, Medical School of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China; 2. Department of Nephrology, the Second Hospital of Sanming, Yong'an, Fujian 366000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the serum level of sclerostin in the patients with peritoneal dialysis, and analyze the relevant factors. **Methods** Seventy-eight patients, who received peritoneal dialysis for more than 3 months in the First Affiliated Hospital, Medical School of Shihezi University and the Second Hospital of Sanming from January 2016 to January 2017, were selected as the experimental group; and 78 healthy people having physical

收稿日期: 2018-06-18

[通信作者] 杨晓萍, E-mail: sbkxyp@163.com, Tel: 13579458071

examination in the same hospitals during the same period were selected as the control group. All the subjects received abdominal plain film examination. The 78 patients who received peritoneal dialysis were divided into a mild calcification group, a moderate calcification group and a severe calcification group according to abdominal aortic calcification score (AACS). The relevant biochemical indicators were collected, and the serum levels of sclerostin, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were examined with ELISA. The correlation between the degree of calcification and sclerostin protein level in the experimental group were analyzed. **Results** Compared with the control group, the serum levels of sclerostin and FGF-23 were significantly increased, but the serum 25(OH)D level was significantly decreased in the experimental group ($P < 0.05$). With the increase of the AACS, the levels of sclerostin protein, FGF-23, immunoreactive parathyroid hormone (iPTH), blood phosphorus, serum creatinine (SCr), uric acid, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure increased significantly ($P < 0.05$), but level of 25(OH)D, blood calcium and eGFR decreased significantly ($P < 0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that the sclerostin protein in the patients with peritoneal dialysis was positively correlated with age, blood phosphorus, iPTH, FGF-23, AACS, SCr and SBP ($P < 0.05$); but negatively correlated with 25(OH)D, blood calcium and eGFR ($P < 0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis revealed that AACS, iPTH, FGF-23, 25(OH)D, eGFR, and blood phosphorus were the independent determinants of sclerostin protein level ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum sclerostin protein level may increase in patients with peritoneal dialysis. It has certain correlations with AACS, iPTH, FGF-23, 25(OH)D, eGFR, and blood phosphorus.

Keywords: peritoneal dialysis; sclerostin/proteins; vascular calcification; fibroblast growth factor-23; 25-hydroxyvitamin D/vitamin D; enzyme-linked immunosorbent assay

近些年有研究发现, 血管钙化是终末期肾脏病患者心血管疾病的独立危险因素, 严重影响其预后^[1-2]。慢性炎症、钙磷代谢紊乱、25-羟维生素 D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]、骨代谢异常及某些细胞因子均为血管钙化的影响因素^[3]。骨硬化蛋白是骨细胞来源的主要因子, 其在骨细胞活性的调节中起重要作用。申磊等^[4]研究发现维持性血透患者骨硬化蛋白明显升高, 其与腹主动脉钙化呈正相关。然而, 在腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者中类似研究较少。本研究旨在探讨 PD 患者血清骨硬化蛋白与腹主动脉钙化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 1 月于新疆石河子大学医学院第一附属医院和石河子人民医院肾内科就诊的尿毒症行 PD 患者(透析年龄 > 3 个月) 78 例作为实验组。患者经腹部平片证实存在腹主动脉钙化的, 同时选取同期于新疆石河子大学医学院第一附属医院和石河子人民医院健康体检群众 78 例作为对照组。实验组中男性 41 例, 女性 37 例; 年龄 34 ~ 72 岁, 平均 (53.05 ± 6.76) 岁。对照组中男性 44 例, 女性 34 例; 年龄 39 ~ 68 岁, 平均 (52.15 ± 7.18) 岁。排除标准: ① PD 联合血液透析患者; ② 持续卧床 PD 患者;

③ 合并恶性肿瘤、严重感染及严重肝脏疾病; ④ 急性心力衰竭、心肌梗死患者; ⑤ 精神异常无法配合患者; ⑥ 合并结缔组织疾病患者。两组患者年龄、性别比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。所有入组对象均签署知情同意书, 并经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 基本资料收集 患者均采用询问病史的方式, 收集其年龄、性别、既往史及用药史等; 采用水银柱血压计测量其左上臂血压; 着单衣赤脚测量其身高、体重, 并计算 BMI。同时抽取空腹肘静脉血, 采用全自动生化检测仪测量相关生化指标, 包括肝肾功能、血脂及全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, PTH), 同时根据 MDRD 公式计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。

1.2.2 腹部平片 患者均行腹部平片检查, 由 2 位有经验的放射科医师进行盲法阅片, 根据 KAUPPILA 等^[5]报道的半定量积分法, 计算其腹主动脉钙化积分(abdominal aortic calcification score, AACS), AACS 总分为 0 ~ 24 分。AACS 分值 ≤ 4 分为轻度钙化或无钙化, 共有 17 例患者作为轻度钙化组; AACS 分值 5 ~ 15 分为中度钙化, 共有 35 例患者作为中度钙化组; AACS 分值 ≥ 16 分为重度钙化, 共有 26 例患者作为

重度钙化组。

1.2.3 酶联免疫吸附实验检测血清成纤维细胞生长因子-23 (fibroblast growth factors-23, FGF-23)、25 (OH) D 及骨硬化蛋白水平 所有患者均空腹 >8 h, 抽取空腹肘静脉血 5 ml, 置于含 EDTA 的抗凝管中, 室温放置 30 min, 4℃下以 3 000 r/min 离心 15 min, 留取上层血清置于冻存管中, 存放于 -80℃冰箱, 待标本收集完毕后, 统一采用酶联免疫吸附实验法检测血清 FGF-23、25 (OH) D 及骨硬化蛋白浓度, 试剂盒由英国 Gene 公司提供, 严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理

数据分析采用 SPSS 20.0 统计学软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验或方差分析, 方差分析两两比较采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析采

用 Pearson 法, 骨硬化蛋白的影响因素采用多元逐步 Logistic 回归模型, *P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

两组患者年龄、男性占比、血糖比较, 差异无统计学意义 (*P* >0.05); 两组患者 SBP、DBP、CREA、BUN、尿酸 (uric acid, UA)、iPTH、血磷、骨硬化蛋白及 FGF-23 比较, 差异有统计学意义 (*P* <0.05), 实验组较对照组升高。两组患者 BMI、白蛋白 (Albumin, ALB)、三酰甘油 (Triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、血钾、血钙、eGFR 及 25 (OH) D 比较, 差异有统计学意义 (*P* <0.05), 实验组较对照组降低。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较 (n=78)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / %	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	ALB / (g/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	52.15 ± 7.18	56.0	23.54 ± 1.37	119.74 ± 7.17	72.11 ± 5.41	48.27 ± 2.04
实验组	53.05 ± 6.76	52.0	21.09 ± 1.09	148.17 ± 14.26	96.28 ± 10.16	32.18 ± 6.39
<i>t</i> / χ^2 值	2.311	0.233	0.864	6.552	3.251	-1.221
<i>P</i> 值	0.339	0.630	0.012	0.000	0.002	0.000

组别	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CREA / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	BUN / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	1.89 ± 0.57	4.52 ± 1.37	2.89 ± 0.59	70.33 ± 8.14	5.84 ± 1.14
实验组	1.25 ± 0.29	3.75 ± 1.74	1.88 ± 0.61	924.19 ± 87.32	24.52 ± 7.75
<i>t</i> 值	0.774	2.362	-0.552	9.334	6.331
<i>P</i> 值	0.006	0.014	0.001	0.000	0.000

组别	UA / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	iPTH / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	血钾 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血钙 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血磷 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	356.29 ± 74.58	44.11 ± 6.18	4.51 ± 0.48	2.37 ± 0.08	1.21 ± 0.18
实验组	441.20 ± 81.32	224.39 ± 92.43	3.44 ± 0.81	2.14 ± 0.34	2.26 ± 0.94
<i>t</i> 值	2.005	3.118	0.229	1.223	0.882
<i>P</i> 值	0.003	0.000	0.008	0.002	0.000

组别	血糖 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	eGFR/[ml / (min · 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	25 (OH) D / (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	骨硬化蛋白 / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)	FGF-23 / (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)
对照组	4.91 ± 0.48	98.49 ± 7.46	61.38 ± 7.21	68.33 ± 8.17	40.18 ± 2.44
实验组	5.09 ± 0.71	2.14 ± 0.57	12.31 ± 6.19	327.65 ± 58.14	224.08 ± 18.71
<i>t</i> 值	0.994	5.227	4.228	6.554	-6.224
<i>P</i> 值	0.304	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同 AACS 组患者临床指标比较

3 组患者血清骨硬化蛋白、FGF-23、iPTH、血磷、CREA、UA、SBP、DBP、25 (OH) D、血钙及 eGFR 比较, 差异有统计学意义 (*P* <0.05)。见表 2。

表 2 不同 AACS 组患者临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨硬化蛋白 / (pg/ml)	FGF-23 / (pg/ml)	25 (OH) D / (ng/ml)	iPTH / (ng/ml)	血磷 / (mmol/L)	血钙 / (mmol/L)
轻度钙化组	17	202.11 ± 20.15	144.47 ± 21.03	17.41 ± 4.13	184.12 ± 51.36	1.84 ± 0.24	2.27 ± 0.09
中度钙化组	35	309.38 ± 18.17	241.88 ± 47.11	11.36 ± 2.08	337.40 ± 62.31	2.47 ± 0.33	2.10 ± 0.11
重度钙化组	26	432.08 ± 24.39	368.04 ± 72.15	6.35 ± 2.15	554.35 ± 99.34	2.89 ± 0.48	1.94 ± 0.14
F 值		6.228	9.226	3.009	5.224	6.335	1.112
P 值		0.002	0.000	0.000	0.000	0.002	0.008

组别	n	CREA / (μmol/L)	UA / (μmol/L)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	eGFR[ml / (min · 1.73m ²)]
轻度钙化组	17	889.12 ± 42.15	342.11 ± 30.11	138.42 ± 9.16	82.56 ± 6.98	8.13 ± 1.86
中度钙化组	35	1041.31 ± 77.64	432.19 ± 51.08	147.59 ± 11.28	94.33 ± 9.14	4.36 ± 1.04
重度钙化组	26	1377.28 ± 125.11	504.37 ± 82.15	160.24 ± 15.37	106.81 ± 12.08	2.11 ± 0.52
F 值		7.662	4.441	1.886	4.007	5.221
P 值		0.000	0.003	0.004	0.003	0.000

2.3 PD 患者血清骨硬化蛋白相关因素分析

对 PD 患者进行 Pearson 直线相关分析,血清骨硬化蛋白与年龄、血磷、iPTH、FGF-23、AACS、SBP 及 CREA 均呈正相关 ($P < 0.05$),与 25 (OH) D、血钙及 eGFR 均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清骨硬化蛋白的多元逐步 Logistic 回归分析

以骨硬化蛋白为因变量,以年龄、血磷、iPTH、25 (OH) D、FGF-23、AACS、SBP、eGFR、血钙及 CREA 为自变量进行多因素逐步 Logistic 回归模型 (逐步回归法, $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$), AACS、eGFR、FGF-23、iPTH、血磷及 25 (OH) D 是影响血清骨硬化蛋白的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 PD 患者血清骨硬化蛋白的相关性分析参数

指标	r 值	P 值
年龄	0.504	0.013
血磷	0.589	0.020
iPTH	0.664	0.000
25 (OH) D	-0.708	0.000
FGF-23	0.559	0.012
AACS	0.764	0.003
SBP	0.503	0.006
eGFR	-0.681	0.000
血钙	-0.502	0.000
CREA	0.447	0.022

表 4 血清骨硬化蛋白的 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI	
						下限	上限
AACS	0.447	0.226	3.228	0.000	3.19	1.76	5.89
eGFR	0.369	0.119	2.137	0.012	2.52	1.14	3.82
FGF-23	0.842	0.554	4.008	0.004	3.06	2.03	7.11
iPTH	0.771	0.424	3.226	0.000	2.49	1.33	5.38
血磷	0.428	0.311	4.119	0.000	3.52	2.84	8.09
25 (OH) D	0.543	0.209	1.887	0.031	1.88	1.19	3.21

3 讨论

骨硬化蛋白是 SOST 基因编码,骨细胞分泌的一种分泌型糖蛋白,其作为 WNT/ β -catenin 信号通路的阻滞剂,可参与骨-血管轴的调节,在血管钙化中起

重要作用。近些年有研究表明,骨硬化蛋白存在于动脉硬化的斑块中,可能参与了动脉粥样硬化和血管钙化的发生、发展^[6-7]。而对于尿毒症病人,国外相关研究均表明血清骨硬化蛋白与血管钙化相关^[8-9]。目前

对于骨硬化蛋白与血管钙化的关系仍然存在争议,且骨硬化蛋白参与血管钙化的具体机制尚不清楚。

有学者发现,循环中骨硬化蛋白水平较高者,其血管钙化的风险较低,证明了循环骨硬化蛋白可能是一种血管钙化的保护因素^[10-11]。LEE 等^[12]研究发现血清骨硬化蛋白水平与主动脉瓣钙化严重程度呈负相关,Cox 回归分析骨硬化蛋白水平与血管钙化程度呈负相关,且可独立作为血管钙化的决定因素,进一步表明了骨硬化蛋白可能是对抗血管钙化的保护性因素。REGISTER 等^[13]研究发现主动脉瓣膜钙化者血清骨硬化蛋白较健康群众升高,提示骨硬化蛋白可能是一种血管钙化的促进因素。本研究发现,与对照组比较,实验组骨硬化蛋白、FGF-23 均明显升高,而 25(OH)D 水平明显降低,且随着腹主动脉钙化程度的增加,血清骨硬化蛋白水平亦增加,这与申磊、REGISTER 等研究结果相一致^[4, 13]。表明骨硬化蛋白可能为血管钙化的促进因素,提示监测 PD 患者骨硬化蛋白水平可间接反映血管钙化程度。

综上所述,PD 患者骨硬化蛋白较健康体检者升高,且其与 AACS 严重程度呈正相关,提示骨硬化蛋白可能为 PD 患者发生腹主动脉钙化的危险因素,其有望成为 PD 患者腹主动脉钙化的预测因子。笔者下一步将进行多中心、大样本的研究,并探讨骨硬化蛋白与 PD 患者发生血管钙化的机制。

参 考 文 献:

- [1] OMATA M, FUKAGAWA M, KAKUTA T. Vascular calcification-pathological mechanism and clinical application-vascular calcification in chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Clin Calcium, 2015, 25(5): 645-653.
- [2] PALOIAN N J, GIACHELLI C M. A current understanding of vascular calcification in CKD[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(8): F891-F900.
- [3] 李怀鱼, 杨军, 王振兴, 等. 血液透析患者血清中骨硬化蛋白和 DKK1 蛋白表达与腹主动脉钙化程度的相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(1): 79-81.
- [4] 申磊, 高志英, 王莉华, 等. 血液透析患者血清中骨硬化蛋白与腹主动脉钙化程度的相关性分析[J]. 临床合理用药, 2017, 10(10): 3-4.
- [5] KAUPPILA L I, POLAK J F, CUPPLES L A, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta:a 25-year follow-up study[J]. Atherosclerosis, 1997, 132(2): 245-250.
- [6] KOOS R, BRANDENBURG V, MAHNKEN A H, et al. Sclerostin as a potential novel biomarker for aortic valve calcification: an in-vivo and ex-vivo study[J]. J Heart Valve Dis, 2013, 22: 317-325.
- [7] BRANDENBURG V M, KRAMANN R, KOOS R, et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study[J]. BMC Nephrol, 2013, 14: 219.
- [8] PELLETIER S, CONFAVREUX C B, HAESEBAERT J, et al. Serum sclerostin: the missing link in the bone- vessel cross-talk in hemodialysis patients[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(8): 1-10.
- [9] KIRKPANTUR A, BALCI M, TURKVATAN A, et al. Serum sclerostin levels, arteriovenous fistula calcification and 2-years all-cause mortality in prevalent hemodialysis patients[J]. Nefrología, 2016, 36(1): 24-32.
- [10] CLAES K J, VIAENE L, HEYE S, et al. Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(8): 3221-3228.
- [11] DRECHSLER C, EVENEPOEL P, VERVLOET M G, et al. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, 30(2): 288-293.
- [12] LEE Y T, NG H Y, CHIU T T, et al. Association of bone -derived biomarkers with vascular calcification in chronic hemodialysis patients[J]. Clin Chim Acta, 2016, 452: 38-43.
- [13] REGISTER T C, HRUSKA K A, DIVERS J, et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the african american-diabetes heart study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99: 315-321.

(李科 编辑)