

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.19.013

文章编号: 1005-8982(2019)19-0072-05

## 维持性血液透析患者血清骨硬化蛋白 与颈动脉内膜中层厚度的关系\*

赵战云, 尹丽丽, 杜静, 周艳萍, 孟祥艳, 宋机光, 袁翠萍

(潍坊市人民医院 血液净化科, 山东 潍坊 261041)

**摘要:** **目的** 了解维持性血液透析患者骨硬化蛋白水平与动脉硬化间的关系。**方法** 收集 75 例维持性血液透析患者每周第 1 次血液透析前的血液标本, 检测血清全段甲状旁腺激素 (iPTH)、骨硬化蛋白水平, 同时 B 超测定颈动脉内膜中层厚度 (IMT), 所有患者以血清骨硬化蛋白平均值 152.34 pmol/L 为界, 分为低骨硬化蛋白组及高骨硬化蛋白组, 比较两组患者颈动脉 IMT 及相关指标, 对颈动脉 IMT 与骨硬化蛋白水平及相关因素间进行相关性分析、回归分析。**结果** 与高骨硬化蛋白组比较, 低骨硬化蛋白组患者颈动脉 IMT、血清 iPTH 及碱性磷酸酶 (ALP) 水平均升高 ( $P < 0.05$ ), 颈动脉 IMT 与骨硬化蛋白呈负相关 ( $r = -0.738, P = 0.000$ ), 与 iPTH 呈正相关 ( $r = 0.382, P = 0.001$ )。骨硬化蛋白与 iPTH 及 ALP 水平呈负相关 ( $r = -0.420$  和  $-0.285, P = 0.000$  和  $0.013$ )。Logistic 回归分析显示, 血清骨硬化蛋白水平是颈动脉 IMT 的影响因素 [ $\hat{OR} = 0.92, (95\% \text{ CI}: 0.88, 0.97)$ ]。**结论** 在维持性血液透析患者中, 颈动脉 IMT 与血清骨硬化蛋白水平呈负相关, 较低的骨硬化蛋白水平提示患者动脉硬化较重。

**关键词:** 颈动脉内膜中层厚度; 骨硬化蛋白; 动脉硬化

**中图分类号:** R543.4

**文献标识码:** A

## Relationship between serum sclerostin and carotid intima-media thickness in maintenance hemodialysis patients\*

Zhan-yun Zhao, Li-li Yin, Jing Du, Yan-ping Zhou, Xiang-yan Meng, Ji-guang Song, Cui-ping Yuan  
(Department of Blood Purification, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the relationship between serum sclerostin and arteriosclerosis in maintenance hemodialysis patients. **Methods** Serum samples from 75 maintenance hemodialysis patients were collected at the time of first hemodialysis every week. The serum levels of intact parathyroid hormone (iPTH) and sclerostin were measured. Carotid intima-media thickness (IMT) was measured by ultrasound. All patients were divided into low sclerostin group and high sclerostin group with the average value of 152.34 pmol/L. The carotid IMT and related indicators were compared between the two groups. The correlation between carotid IMT and sclerostin level and related factors was analyzed by regression analysis. **Results** Research showed that the patients with low sclerostin level had higher carotid IMT than patients with high sclerostin level ( $P = 0.000$ ). Carotid IMT was negatively correlated with serum sclerostin level ( $r = -0.738, P = 0.000$ ), and correlated with serum iPTH levels ( $r = 0.382, P = 0.001$ ). Serum sclerostin level was negatively correlated with iPTH and ALP levels ( $r = -0.420$  and  $-0.285, P = 0.000$  and  $0.013$ ). Multi factor line Logistic regression showed that the sclerostin level was a independent influencing factors for the carotid IMT [ $\hat{OR} = 0.92, (95\% \text{ CI}: 0.88, 0.97)$ ]. **Conclusions** In patients with maintenance hemodialysis, carotid IMT is negatively correlated with serum sclerostin level. Low serum sclerostin level suggests

收稿日期: 2019-03-29

\* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No: 2014WS0029)

severe atherosclerosis.

**Keyword:** carotid intima-media thickness; sclerostin; arteriosclerosis

近年来,随着透析技术的不断发展,维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者的生存时间逐渐延长,但心血管疾病及肾性骨营养不良仍是MHD患者的重要并发症及死亡的危险因素<sup>[1-2]</sup>。骨硬化蛋白是新近发现的具有内分泌功能的蛋白,既参与骨代谢,又参与血管代谢,通过抑制Wnt/ $\beta$ -catenin(连环蛋白)信号通道发挥作用。血液透析患者骨硬化蛋白水平升高,与血清iPTH及骨形成率负相关,在肾性骨营养不良的病理生理学中,扮演一个潜在的增加骨对iPTH抵抗的角色。通常认为,高骨硬化蛋白与预后较差有关,但最近的研究发现,循环中高骨硬化蛋白水平与生存改善有关<sup>[3]</sup>。

目前,关于MHD患者骨硬化蛋白对骨代谢、动脉硬化及血管钙化的影响尚有不同的观点<sup>[3-5]</sup>。本文旨在对MHD患者骨硬化蛋白与动脉硬化间相互关系作进一步研究。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2015年1月—2016年6月潍坊市人民医院血液净化科接受维持性血液透析治疗的慢性肾脏病5期患者75例纳入研究。纳入标准:①年龄 $\geq 18$ 岁;②每周3次,每次4.5h规律血液透析 $\geq 6$ 个月;③未使用甲状旁腺功能亢进治疗药物。排除标准:①严重营养不良者;②伴有精神疾病不能配合者;③原发或伴发肿瘤患者;④原发或伴发自身免疫疾病患者。

### 1.2 治疗方法

所有患者均接受血液透析治疗,使用碳酸氢盐透析液,透析液钙离子浓度为1.5 mmol/L。血管通路为自体动静脉内瘘或带涤纶套的中心静脉导管。所有患者每周透析3次,每次4.5h,血流量为200~250 ml/min,透析液流量为500 ml/min。常规口服降压药控制血压,口服含钙磷结合剂,使用重组人红细胞生成素纠正肾性贫血。

### 1.3 研究方法

收集入选患者性别、年龄、原发病、用药情况等临床资料。记录检测血清骨硬化蛋白及各项生化指标时患者的透析龄、身高、干体重,计算体重指数(BMI)。

每周第1次透析开始前,抽取患者空腹时静脉

血。采用自动生化分析仪检测血清钙、磷、白蛋白(Albumin, ALB)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、甘油三酯及胆固醇。化学发光法检测全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)。酶联免疫吸附法测定血清骨硬化蛋白水平,试剂盒购自上海拜力公司,实验按照说明书由固定专人操作。

以全部患者的骨硬化蛋白平均值为分组界限,低于平均值者纳入低骨硬化蛋白组,高于平均值者纳入高骨硬化蛋白组,比较两组患者颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)及相关指标。

### 1.4 颈动脉 IMT 检测

留取血液标本后1周内为患者行两侧颈总动脉B超检查。使用美国GE公司产LOGIQS6型彩色多普勒超声诊断仪,高频线阵探头,中心频率12 MHz。安静、室温恒定的房间中,指定同一经验丰富的超声科医生对所选患者进行检查。患者取仰卧位,头偏向一侧逐次检查两侧颈总动脉,固定纵切面,测量距分叉处1 cm的颈总动脉前后壁IMT,取两侧的最大值计算平均值作为最终颈动脉IMT。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 17.0统计软件。用Shapiro-Wilk方法进行数据正态分布检验。对正态分布数据,采用Student's *t*检验比较两组差异,对非正态分布数据采用非参数检验比较两组差异。采用Pearson法(正态分布数据)进行相关分析。以颈动脉IMT为因变量进行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的一般资料

共有75例完成研究。其中,男性47例,女性28例;年龄25~84岁,原发病为慢性肾小球肾炎30例(40.0%),糖尿病肾病25例(33.3%),高血压肾损害14例(18.7%),多囊肾4例(5.3%),不明原因2例(2.7%)。所有患者骨硬化蛋白平均值为 $(152.34 \pm 94.48)$  pmol/L。颈动脉IMT平均值为 $(0.97 \pm 0.30)$  mm。以全部患者的骨硬化蛋白平均值为分组界限,分为低骨硬化蛋白组(39例)和高骨硬化蛋白组(36例)。与高骨硬化蛋白组比较,低骨硬化蛋白组患者血清iPTH、ALP及颈动脉IMT水平升高( $P < 0.05$ )。见表1。

表 1 两组患者一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄 / 岁	身高 / cm	体重 / kg	血清钙 / (mmol/L)	血清磷 / (mmol/L)	血清 iPTH / (pg/ml)	Hb / (g/L)
低骨硬化蛋白组	39	55.13 ± 15.89	165.17 ± 7.25	62.10 ± 12.67	2.27 ± 0.22	2.21 ± 0.78	336.67 ± 280.50	109.64 ± 14.32
高骨硬化蛋白组	36	58.28 ± 11.23	166.94 ± 7.77	63.68 ± 11.48	2.25 ± 0.28	2.18 ± 0.86	167.67 ± 134.88	116.06 ± 14.88
<i>t</i> 值		0.997	1.017	0.563	0.348	0.181	3.365	1.902
<i>P</i> 值		0.329	0.312	0.575	0.729	0.857	0.002	0.061

  

组别	ALB / (g/L)	ALP / (u/L)	胆固醇 / (mmol/L)	甘油三酯 / (mmol/L)	透析龄 / 年	骨硬化蛋白 / (pmol/L)	颈动脉 IMT / mm
低骨硬化蛋白组	41.29 ± 4.80	91.41 ± 39.10	4.05 ± 1.25	1.30 ± 0.61	5.13 ± 3.61	86.34 ± 22.44	1.15 ± 0.26
高骨硬化蛋白组	39.88 ± 5.52	67.19 ± 26.54	3.89 ± 1.22	1.31 ± 0.70	6.22 ± 4.15	234.25 ± 83.64	0.77 ± 0.21
<i>t</i> 值	1.18	3.112	0.56	0.066	1.221	10.275	7.033
<i>P</i> 值	0.242	0.003	0.577	0.947	0.226	0.000	0.000

## 2.2 检测指标间的相关性

相关分析结果显示, 颈动脉 IMT 与骨硬化蛋白呈负相关 ( $r = -0.738, P = 0.000$ ), 与 iPTH 呈正相关 ( $r = 0.382, P = 0.001$ )。骨硬化蛋白与 iPTH 及 ALP 呈负相关 ( $r = -0.420$  和  $-0.285, P = 0.000$  和  $0.013$ )。iPTH 与年龄呈负相关 ( $r = -0.270, P = 0.019$ ), 与 ALP 及颈动脉 IMT 呈正相关 ( $r = 0.402$  和  $0.382, P = 0.000$  和  $0.001$ ), 与胆固醇及甘油三酯无关 ( $r = 0.028$  和  $0.069, P = 0.724$  和  $0.396$ )。

## 2.3 颈动脉 IMT 回归分析

以颈动脉 IMT 均值为界将患者分为低于平均值和高于平均值两类, 做为因变量, 以年龄、iPTH、钙、磷、胆固醇、甘油三酯、透析龄及骨硬化蛋白等因素为自变量进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示, 血清骨硬化蛋白水平是颈动脉 IMT 的影响因素 (见表 2)。再以骨硬化蛋白平均值为界将患者分为低骨硬化蛋白和高骨硬化蛋白两类, 做为因变量, 以年龄、iPTH、钙、磷、身高及体重等因素为自变量二元 Logistic 回归, 结果显示, iPTH 是血清骨硬化蛋白的影响因素 (见表 3)。

表 2 以颈动脉 IMT 水平分类为因变量二元 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.00	0.03	0.00	0.973	1.00	0.94	1.06
iPTH	0.00	0.00	0.11	0.739	1.00	1.00	1.01
钙	-1.37	2.06	0.45	0.504	0.25	0.00	14.28
磷	0.66	0.78	0.73	0.394	1.94	0.42	8.88
胆固醇	0.53	0.44	1.42	0.234	1.70	0.71	4.04
甘油三酯	0.50	0.76	0.43	0.511	1.65	0.37	7.37
透析龄	0.20	0.14	1.88	0.170	1.22	0.92	1.61
骨硬化蛋白	-0.08	0.03	10.65	0.001	0.92	0.88	0.97

表 3 以骨硬化蛋白水平分类为因变量二元 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
年龄	0.00	0.02	0.00	0.948	1.00	0.96	1.04
iPTH	0.00	0.00	4.93	0.026	1.00	0.99	1.00

续表 3

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>e</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{O}R$	95% CI	
						下限	上限
钙	0.38	1.07	0.13	0.720	1.47	0.18	11.91
磷	-0.08	0.19	0.17	0.683	0.93	0.65	1.33
身高	0.04	0.04	1.49	0.222	1.04	0.98	1.12
体重	0.03	0.02	1.67	0.196	1.03	0.99	1.08

### 3 讨论

骨硬化蛋白分子量为 24 kD,是由成人骨细胞和软骨细胞分泌的糖蛋白。血液透析患者骨硬化蛋白水平升高。骨硬化蛋白与颈动脉 IMT 负相关文献报道<sup>[6]</sup>,后经 AGOSTINO 再次证实<sup>[7]</sup>。后者研究对象为 40 例绝经后、伴有 II 型糖尿病的妇女,并有 40 例健康女性作为对照组,发现性别差异、肾功能损害是骨硬化蛋白升高的重要原因,这些因素都可以导致骨硬化蛋白与动脉硬化关系混乱。AGOSTINO 还发现骨硬化蛋白与颈动脉 IMT 呈负相关,并认为与  $\beta$ -catenin 活性减弱有关<sup>[7]</sup>,该结果与本研究的结果一致。ALPER 研究 122 例维持性血液透析患者,其中男性 58 例,糖尿病 38 例,结果发现无论是否糖尿病患者,血清骨硬化蛋白均与颈动脉 IMT 正相关<sup>[5]</sup>,这一结果与本研究的结果不一致。

已经有体内和体外实验证明,在血管细胞, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通道不仅受骨硬化蛋白抑制,也会被其他信号通路串扰:钙黏着蛋白和活性氧系统控制并激活血管系统的  $\beta$ -catenin,促进血管平滑肌细胞增生和新内膜形成,是动脉硬化病理生理的关键点。在这种情况下,高水平骨硬化蛋白抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通道,减缓动脉硬化进展,此时,骨硬化蛋白水平与颈动脉 IMT 呈负相关<sup>[7]</sup>。因此,ANNAMARIA 假设,对于尿毒症血液透析患者,循环骨硬化蛋白水平是一个重要的 Wnt 信号调节器,作为骨和血管系统间的共同信使发挥作用,同时调节骨代谢和动脉硬化进程<sup>[8]</sup>,本研究结果从临床角度支持 ANNAMARIA 骨硬化蛋白是骨和血管之间公共信使的假设。

本研究结果表明,颈动脉 IMT 与骨硬化蛋白负相关,以颈动脉 IMT 为因变量,以年龄、身高、iPTH、透析龄及骨硬化蛋白回归分析中,血清骨硬化蛋白水平是颈动脉 IMT 的影响因素,该结果与 GARCÍA-MARTÍN<sup>[6]</sup>和 AGOSTINO 等<sup>[7]</sup>研究结果一致,支持高

水平骨硬化蛋白抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通道,减缓动脉硬化进展这一理论。

分组研究也表明,骨硬化蛋白水平较高患者动脉硬化较轻,水平较低患者则相反。分组研究还显示,骨硬化蛋白较高组患者 iPTH 较低,相关分析及回归分析结果也显示骨硬化蛋白与 iPTH 负相关,iPTH 是血清骨硬化蛋白的影响因素,提示血浆骨硬化蛋白水平受甲状旁腺激素调节,该点与 PIOTR<sup>[9]</sup>的研究结果相似:血液透析继发甲旁亢患者西那卡塞治疗会增加血浆骨硬化蛋白浓度,血浆骨硬化蛋白和血清 iPTH 浓度负相关,并认为这一效果可能与血浆甲状旁腺激素水平降低有关。

MORADI 认为<sup>[10]</sup>,ESRD 患者血脂紊乱的性质和机制不同于其他人群,受很多特殊因素影响,包括炎症,氧化应激,蛋白质能量消耗,肾脏替代治疗模式以及遗传倾向性等,因而血脂对普通人群的影响在 ESRD 患者中观察不到,事实上,血清胆固醇升高的血液透析患者预后更好,血清甘油三酯升高也不伴有死亡率的增加。本研究中,相关分析及回归分析都表明,血清胆固醇与甘油三酯都与颈动脉 IMT 无关,观察结果符合上述论述。

总之,本研究提示,在维持性血液透析患者这一特定人群,颈动脉 IMT 与血清骨硬化蛋白水平呈负相关,较低的骨硬化蛋白水平提示患者动脉硬化程度较重。

#### 参 考 文 献:

- [1] 叶伟,段志兵.不同等级医院血液透析患者原发病及死因的差异性分析[J].中国现代医学杂志,2016,26(13):127-130.
- [2] LANGE V, DÖRR M. The association between aone quality and atherosclerosis: results from two large population-based studies[J]. Int J Endocrinol, 2017, 2017: 3946569.
- [3] NITTA K, HANAFUSA N. Association between risk factors including bone-derived biomarkers and aortic arch calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res 2018, 43(5): 1554-1562.

- [4] MALLUCHE H H, MONIER-FAUGERE M C. Two-year cortical and trabecular bone loss in CKD-5D: biochemical and clinical predictors[J]. *Osteoporos Int*, 2018, 29(1): 125-134.
- [5] ALPER K. Independent association between serum sclerostin levels and carotid artery atherosclerosis in prevalent haemodialysis patients[J]. *Clin Kidney J*, 2015, 8(6): 737-743.
- [6] GARCÍA-MARTÍN A, ROZAS-MORENO P, REYES-GARCÍA R, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 234-241.
- [7] AGOSTINO G, FILIPPO P. The relationship between inhibitors of the Wnt signalling pathway (sclerostin and Dickkopf-1) and carotid intima-media thickness in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2014, 11(1): 48-52.
- [8] ANNAMARIA B, ANTONIO L. Sclerostin levels in uremic patients: a link between bone and vascular disease[J]. *Renal Failure*, 2016, 38(5): 759-764.
- [9] PIOTR K, MARCIN A, ANDRZEJ W. Treatment with cinacalcet increases plasma sclerostin concentration in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *BMC Nephrology*, 2016, 17(1): 176.
- [10] MORADI H, STREJA E, VAZIRI N D. ESRD-induced dyslipidemia-Should management of lipid disorders differ in dialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2018, 31(4): 398-405.

(王荣兵 编辑)