

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.09.005

维持性血液透析患者平均血小板体积及 β_2 -微球蛋白对心脏瓣膜钙化的影响欢迎扫码观看
文章视频简介

姚转娥 王鹏波 付秦娟 王薇 宋琼 李欢 刘爱 张鹏

【摘要】 目的 探讨维持性血液透析患者平均血小板体积 (MPV) 和 β_2 -微球蛋白与心脏瓣膜钙化 (CVC) 的关系, 为 CVC 的临床预测和诊断提供依据。**方法** 选择行规律血液透析患者 70 例, 根据有无 CVC 分为 2 组, 无 CVC 组 36 例, 有 CVC 组 34 例, 比较 2 组患者性别、年龄、透析龄、血磷、血钙、甲状旁腺激素、25-羟维生素 D₃、白蛋白、前白蛋白、铁、不饱和铁、转铁蛋白、铁蛋白、总铁结合力、碱性磷酸酶、血脂、 β_2 -微球蛋白、MPV、中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 的差异, 并应用 Logistic 回归分析 CVC 发生的危险因素。**结果** 与无 CVC 组比较, CVC 组的年龄、透析龄、MPV、 β_2 -微球蛋白、NLR 均明显升高, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。Logistic 回归分析结果显示, 年龄 ($OR = 1.101, P = 0.018$)、MPV ($OR = 2.894, P = 0.003$)、 β_2 -微球蛋白 ($OR = 1.064, P = 0.038$) 是维持性血液透析患者发生 CVC 的独立危险因素。**结论** MPV 及 β_2 -微球蛋白与维持性血液透析患者 CVC 发生、发展密切相关, 是影响 CVC 的独立危险因素。

【关键词】 平均血小板体积; β_2 -微球蛋白; 血液透析; 瓣膜钙化

Effect of MPV and β_2 -microglobulin on cardiac valve calcification in patients on maintenance hemodialysis Yao Zhuan'e, Wang Pengbo, Fu Qinjuan, Wang Wei, Song Qiong, Li Huan, Liu Ai, Zhang Peng. Department of Nephrology, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Xi'an 710005, China

Corresponding author, Zhang Peng, E-mail: zhangpeng@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between mean platelet volume (MPV) and β_2 -microglobulin and cardiac valve calcification (CVC) in maintenance hemodialysis patients, aiming to provide a basis for clinical prediction and diagnosis of CVC. **Methods** Seventy patients on regular hemodialysis were selected and divided into the non-CVC ($n=36$) and CVC groups ($n=34$) according to the presence or absence of CVC. Gender, age, dialysis age, blood phosphorus, blood calcium, parathyroid hormone, 25 hydroxy-vitamin D₃, albumin, prealbumin, iron, unsaturated iron, transferrin, ferritin total iron binding capacity, alkaline phosphatase, lipids, β_2 -microglobulin, MPV and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) were statistically compared between two groups. The risk factors for the incidence of CVC were assessed by Logistic regression analysis. **Results** Compared with the non-CVC group, age, dialysis age, MPV, β_2 -microglobulin and NLR were significantly higher in the CVC group, and all differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that age ($OR = 1.101, P = 0.018$), MPV ($OR = 2.894, P = 0.003$), and β_2 -microglobulin ($OR = 1.064, P = 0.038$) were the independent risk factors for the incidence of CVC in maintenance hemodialysis patients. **Conclusion** MPV and β_2 -microglobulin are closely associated with the occurrence and development of CVC in maintenance hemodialysis patients, which are independent risk factors affecting CVC.

【Key words】 Mean platelet volume; β_2 -microglobulin; Hemodialysis; Valve calcification

血液透析是终末期肾病的主要治疗手段之一, 而心血管疾病是维持性血液透析 (MHD) 患者死亡的主要原因, 接受血液透析的患者的心血管死亡风险是一般人群的 10~20 倍^[1,2]。心脏瓣膜钙化

(CVC) 在 MHD 患者中的患病率为 23%~68%^[3]。随着终末期肾病患者预后的改善, 以血管钙化和瓣膜疾病为主要合并症的患者数量将不可避免地增加^[4]。CVC 的病理生理学是多因素的, 目前尚未

基金项目: 陕西省卫生健康科研基金 (2022E013)

作者单位: 710005 西安, 陕西省第二人民医院肾病内科 (姚转娥, 王鹏波, 付秦娟, 王薇, 宋琼, 李欢, 刘爱); 710000 西安, 空军军医大学西京医院肾病内科 (张鹏)

通信作者: 张鹏, E-mail: zhangpeng@fmmu.edu.cn

完全了解,且尚无有效治疗药物^[5]。因此,识别新的、可改变的危险因素对预防CVC和改善患者预后至关重要。目前多数研究已证明MHD患者CVC的发生发展与年龄、血液透析时间、炎症、血清钙、血磷、血清甲状旁腺激素(PTH)水平、动脉斑块等临床因素有关^[6,7]。平均血小板体积(MPV)是一个反映血小板大小和活性的指标,其高低与心血管疾病的发生发展密切相关,但关于MPV对MHD患者CVC的影响目前罕有报道; β_2 -微球蛋白作为一种中分子毒素,对MHD患者CVC的影响目前报道较少。因此,本研究分析MHD患者MPV、 β_2 -微球蛋白与CVC的相关性,以期更好了解CVC的危险因素,从而预防CVC,降低患者心血管事件发生率,改善患者预后。

对象与方法

一、研究对象

回顾性分析2020年7月至2022年7月在陕西省第二人民医院血液净化中心行规律血液透析患者70例。纳入标准:①临床确诊为慢性肾衰竭尿毒症期;②规律血液透析治疗 ≥ 6 个月;③年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①合并免疫系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤患者;②临床资料不完整;③妊娠期及哺乳期患者;④严重感染,有肾移植病史;⑤接受冠状动脉支架植入术或瓣膜置换术。所有入选患者均病情平稳,行2~3次/周血液透析治疗,每次治疗时间为4h,透析血流量为200~280 mL/min,透析液流量为500 mL/min。本研究经陕西省第二人民医院伦理委员会审批并获得患者知情同意(批号:SEY0020)。

二、研究方法

1. 临床资料

收集患者一般临床资料,包括性别、年龄、糖尿病病史、透析龄、血钙、血磷、PTH、25-羟维生素D₃[25(OH)D₃]、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、铁代谢指标(包括铁离子、不饱和铁、转铁蛋白、铁蛋白、总铁结合力)、碱性磷酸酶、血脂、 β_2 -微球蛋白、MPV以及中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)等指标。

2. CVC指标

应用超声心动图评估患者CVC情况,以主动脉瓣瓣膜、二尖瓣瓣膜或瓣环出现 ≥ 1 mm的强回

声定义为CVC^[8]。

三、统计学处理

应用G Power软件对样本量进行估算,采用SPSS 22.0软件对数据进行统计学分析。定量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验,非正态分布用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。定性资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以是否发生CVC为因变量,以单因素分析中具有统计学意义的年龄、透析龄、 β_2 -微球蛋白、MPV、NLR为自变量,应用Logistic回归分析CVC的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、CVC组和无CVC组临床资料比较

纳入研究对象70例,年龄61.5(57.0, 68.0)岁,透析龄12.0(6.0, 38.0)个月。根据瓣膜钙化情况将入选患者分为CVC组与无CVC组。其中CVC组34例,无CVC组36例,CVC组与无CVC组性别、糖尿病、吸烟史、收缩压、舒张压、脉压、BMI、血磷、血钙、PTH、25(OH)D₃、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白、铁代谢指标、碱性磷酸酶、血脂比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。CVC组的年龄、透析龄、 β_2 -微球蛋白、MPV、NLR均高于无CVC组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表1、表2。

二、相关危险因素回归分析

Logistic回归分析显示,年龄、 β_2 -微球蛋白、MPV是MHD患者发生CVC的独立危险因素。见表3。

讨 论

CVC包括主动脉瓣、二尖瓣和二尖瓣环的钙化,常见于慢性肾病患者^[9]。MHD患者发生CVC增加患者的心血管事件发生率。既往研究显示年龄、透析龄、糖尿病、血磷、血钙等为血液透析患者发生CVC的危险因素^[7]。也有研究显示NLR是MHD患者心瓣膜钙化的独立危险因素^[10]。王雪荣等^[11]纳入97例MHD患者的研究显示,低腰椎骨密度是MHD患者发生CVC的危险因素。Murat等^[12]在2013年首次发现MPV水平高与CAD严

表1 CVC组和无CVC组一般情况比较

项 目	总体 (70 例)	无 CVC 组 (36 例)	CVC 组 (34 例)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
男性 / 例 (%)	37 (53)	16 (44)	21 (62)	2.105	0.147
年龄 / 岁	61.50 (57.00, 68.00)	60.50 (49.25, 65.00)	64.50 (59.75, 70.25)	-3.066	0.002
糖尿病 / 例 (%)	29 (41)	12 (33)	17 (50)	2.002	0.157
高血压 / 例 (%)	50 (71)	23 (64)	27 (79)	2.065	0.151
吸烟 / 例 (%)	38 (54)	18 (50)	20 (59)	0.549	0.459
收缩压 / mmHg	148.39 ± 11.84	148.75 ± 12.99	148.00 ± 10.66	0.263	0.793
舒张压 / mmHg	85.54 ± 8.96	86.00 ± 8.82	85.06 ± 9.22	0.436	0.664
脉压 / mmHg	62.84 ± 14.46	62.75 ± 14.83	62.94 ± 14.28	-0.055	0.956
BMI / (kg/m ²)	20.28 ± 3.30	20.55 ± 3.21	19.99 ± 3.22	0.713	0.478
透析龄 / 月	12.00 (6.00, 38.00)	9.00 (4.00, 33.50)	24.00 (8.00, 51.00)	-2.430	0.015
原发病 / 例 (%)					
慢性肾小球肾炎	38 (54)	20 (55)	18 (53)	0.048	0.826
糖尿病肾病	20 (28)	9 (25)	11 (32)	0.463	0.496
高血压肾病	7 (10)	4 (11)	3 (9)	0.102	0.750
多囊肾	3 (4)	2 (6)	1 (3)	0.291	0.589
其他	2 (3)	1 (3)	1 (3)	0.002	0.967

表2 CVC组和无CVC组实验室检查比较

项 目	总体 (70 例)	无 CVC 组 (36 例)	CVC 组 (34 例)	<i>t/Z</i> 值	<i>P</i> 值
MPV / fL	10.63 ± 1.16	10.05 ± 0.89	11.24 ± 1.10	-4.961	<0.001
β ₂ - 微球蛋白 / (μg/mL)	45.00 (37.75, 49.7)	40.00 (32.25, 45.00)	46.50 (43.00, 53.00)	-3.436	0.001
中性粒细胞计数 / (× 10 ⁹ /L)	4.26 (3.50, 5.16)	4.13 (3.28, 4.60)	4.56 (3.69, 5.66)	-2.145	0.032
淋巴细胞计数 / (× 10 ⁹ /L)	1.01 (0.72, 1.40)	1.02 (0.82, 1.41)	1.01 (0.63, 1.28)	-0.829	0.407
NLR	3.98 (3.07, 5.25)	3.65 (2.95, 4.89)	4.57 (3.53, 6.23)	-2.192	0.028
血磷 / (mmol/L)	1.71 ± 0.41	1.65 ± 0.41	1.77 ± 0.41	-1.232	0.222
血钙 / (mmol/L)	2.16 ± 0.23	2.14 ± 0.21	2.18 ± 0.24	-0.848	0.399
PTH / (pg/mL)	194.79 (111.03, 281.53)	212.6 (136.92, 257.29)	167.27 (92.54, 326.19)	-0.623	0.533
25 (OH) D ₃ / (ng/mL)	10.11 (6.12, 15.87)	10.60 (7.05, 16.16)	9.46 (6.07, 15.62)	-0.447	0.655
白蛋白 / (g/L)	37.76 ± 5.12	38.54 ± 6.50	36.93 ± 2.91	1.351	0.183
前白蛋白 / (mg/L)	259.82 ± 74.51	267.06 ± 82.12	252.16 ± 65.87	0.835	0.407
血红蛋白 / (g/L)	102.73 ± 20.56	100.67 ± 22.48	104.91 ± 18.39	-0.862	0.392
铁 / (μmol/L)	13.00 (10.00, 18.00)	12.00 (10.00, 18.00)	14.00 (10.00, 17.50)	-0.601	0.548
不饱和铁 / (μmol/L)	28.00 (20.75, 35.25)	28.00 (20.00, 35.75)	27.00 (21.00, 34.5)	-0.241	0.809
转铁蛋白 / (g/L)	1.73 (1.51, 1.89)	1.73 (1.57, 1.89)	1.70 (1.48, 1.89)	-0.611	0.541
铁蛋白 / (μg/L)	320.50 (86.5, 561.0)	320.50 (118.5, 512)	309.50 (72.00, 617.25)	-0.035	0.972
总铁结合力 / (μmol/L)	42.41 ± 14.25	42.59 ± 13.76	42.22 ± 14.96	0.106	0.916
碱性磷酸酶 / (U/L)	84.00 (64.75, 106.00)	88.50 (64.00, 111.50)	75.50 (65.75, 104.00)	-0.547	0.585
总胆固醇 / (mmol/L)	3.66 (3.22, 4.54)	3.56 (3.06, 4.83)	3.72 (3.26, 4.28)	-0.194	0.846
甘油三酯 / (mmol/L)	1.18 (0.94, 1.56)	1.18 (0.96, 1.58)	1.19 (0.92, 1.49)	-0.206	0.837
LDL / (mmol/L)	2.03 (1.60, 2.56)	2.02 (1.60, 2.65)	2.04 (1.61, 2.53)	-0.329	0.742
HDL / (mmol/L)	1.12 (0.95, 1.39)	1.12 (0.97, 1.40)	1.12 (0.92, 1.40)	-0.024	0.981

表3 CVC影响因素 Logistic 回归分析

因 素	<i>B</i>	SE	Wald	OR	95%CI	<i>P</i> 值
年龄	0.096	0.041	5.589	1.101	1.017~1.192	0.018
透析龄	0.009	0.012	0.501	1.009	0.985~1.033	0.479
β ₂ - 微球蛋白	0.062	0.030	4.295	1.064	1.003~1.129	0.038
MPV	1.063	0.352	9.106	2.894	1.451~5.772	0.003
NLR	0.094	0.166	0.319	1.098	0.793~1.520	0.572

重程度之间存在正相关。但对于MPV是否可影响MHD患者的CVC目前报道罕见。在本研究中,我们评估了MPV和CVC的相关性。结果证实MPV是MHD患者发生CVC的危险因素。有学者认为MPV是MHD患者发生CVC的危险因素,其原因可能为血小板体积越大,活性越强,表达更多的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体,并且产生更多的血栓素A₂^[13]。此外,大的血小板有更密集的 α 颗粒,而这些 α 颗粒可释放血栓前因子及促炎性因子,导致内皮细胞过度反应,当瓣膜内皮细胞出现损伤,可引起淋巴细胞、巨噬细胞浸润,导致瓣膜慢性炎症形成,从而促进CVC的发生^[14]。

β_2 -微球蛋白作为一种中分子毒素,分子量为11 800 Da,它存在于人体有核细胞和血小板细胞的表面,是主要组织相容性抗原的一部分,与炎症有很强的相关性,也是透析相关淀粉样变性的主要蛋白成分,主要由肾脏排泄^[15-16]。在透析患者中,血清 β_2 -微球蛋白水平可达20~50 mg/L,甚至更高^[15]。Foster等^[17]对3 613例慢性肾功能不全患者的队列研究显示,较高的 β_2 -微球蛋白水平与慢性肾脏病患者心血管事件发生率增加有关。有研究报道MHD患者治疗2年和4年, β_2 -微球蛋白淀粉样沉积发生率为21%和33%^[18-19]。因此, β_2 -微球蛋白在MHD患者中经常被研究^[20]。然而,目前 β_2 -微球蛋白对血液透析患者瓣膜钙化的影响研究较少。Amighi等^[21]的一项研究显示 β_2 -微球蛋白与无症状的颈动脉粥样硬化患者发生心血管不良结局独立相关。Shinkai等^[22]对1 034例65岁以上的老年人的研究显示, β_2 -微球蛋白比胱抑素C和CRP更能预测老年人的病死率,是老年人病死率的独立预测因子。MHD患者是心血管疾病发生的高危人群,而CVC进一步促进心血管疾病的发生^[23]。因此,我们研究 β_2 -微球蛋白对MHD患者CVC的潜在影响,结果显示与无CVC组比较,CVC组的 β_2 -微球蛋白水平更高,经回归分析显示 β_2 -微球蛋白是影响CVC的独立危险因素,这与仇方忻等^[24]的研究结果一致。

本研究存在一定局限性:①本研究为回顾性研究,且为单中心研究,可能存在选择偏倚,从而影响研究结果;②研究对象仅对心脏瓣膜是否钙化进行分组,未对瓣膜钙化程度进行分组评估,因此本研究仅提示高MPV和 β_2 -微球蛋白是MHD患者发生CVC的独立危险因素,未能得出MPV和 β_2 -微球蛋白水平与瓣膜钙化程度的关系;③本研

究样本量少,可能影响研究结果的可靠性。因此,尚需要大样本、多中心的前瞻性研究加以验证。

综上所述,MPV和 β_2 -微球蛋白与MHD患者发生瓣膜钙化密切相关,且高MPV和 β_2 -微球蛋白是导致MHD患者发生CVC的独立危险因素,因此,在临床工作中需高度重视MPV和 β_2 -微球蛋白的变化,尽早进行临床干预,减少MHD患者CVC的发生率,从而提高患者生活质量,降低病死率。

参 考 文 献

- [1] Bai J, Zhang X, Zhang A, et al. Cardiac valve calcification is associated with mortality in hemodialysis patients: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*, 2022, 23 (1): 1-9.
- [2] Foley R N, Parfrey P S, Sarnak M J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, 32 (5 suppl 3): S112-S119.
- [3] Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, et al. Association of cardiac valvular calcifications and C-reactive protein with cardiovascular mortality in incident hemodialysis patients: a Japanese cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61 (2): 254-261.
- [4] Miura S, Kurimoto Y, Iba Y, et al. Quantitative evaluation of superior mesenteric artery calcification in hemodialysis patients undergoing aortic valve replacement. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 68 (11): 1252-1259.
- [5] Xiong J Q, Chen X M, Liang C T, et al. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration. *Ren Fail*, 2022, 44 (1): 224-232.
- [6] Engole Y, Lubenga Y, Nlandu Y, et al. Prevalence, location, and determinants of valvular calcifications in Congolese patients on chronic hemodialysis: a multicenter cross-sectional study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2020, 31 (5): 927.
- [7] 杨艳娜. 终末期肾脏病和血液透析患者心脏瓣膜钙化的影响因素分析. *空军医学杂志*, 2019, 35 (2): 153-156.
- [8] Wong M, Tei C, Shah P M. Sensitivity and specificity of two-dimensional echocardiography in the detection of valvular calcification. *Chest*, 1983, 84 (4): 423-427.
- [9] Watanabe K, Fujii H, Kono K, et al. Comparison of the effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on the progression of cardiac valvular calcification after initiation of hemodialysis. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20 (1): 1-8.
- [10] 张明明, 张玉颖, 李天宇, 等. 维持性血液透析患者中性粒细胞与淋巴细胞比值对心脏瓣膜钙化的影响. *医学研究生学报*, 2020, 33 (3): 280-284.
- [11] 王雪荣, 刘桂凌, 许雯婷, 等. 维持性血液透析患者骨密度与心脏瓣膜钙化的相关性分析. *中国血液净化*, 2022, 21 (1): 38-41.
- [12] Murat S N, Duran M, Kalay N, et al. Relation between mean

- platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiology*, 2013, 64 (2) : 131-136.
- [13] 田增玉, 陈小丽, 任艳琴, 等. 平均血小板体积与急性冠状动脉综合征的研究进展. *中国心血管病研究*, 2021, 19 (3) : 279-283.
- [14] 程治源, 宗刚军. 钙化性主动脉瓣膜病的分子生物学机制及展望. *心脏杂志*, 2018, 30 (3) : 355-359.
- [15] Winchester J F, Salsberg J A, Levin N W. Beta-2 microglobulin in ESRD: an in-depth review. *Adv Ren Replace Ther*, 2003, 10 (4) : 279-309.
- [16] Huang S S, Kaysen G A, Levin N W, et al. The effect of increased frequency of hemodialysis on serum cystatin C and β_2 -microglobulin concentrations: a secondary analysis of the frequent hemodialysis network (FHN) trial. *Hemodial Int*, 2019, 23 (3) : 297-305.
- [17] Foster M C, Coresh J, Hsu C Y, et al. Serum β -trace protein and β_2 -microglobulin as predictors of ESRD, mortality, and cardiovascular disease in adults with CKD in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68 (1) : 68-76.
- [18] Jadoul M, Garbar C, Noel H, et al. Histological prevalence of β_2 -microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int*, 1997, 51 (6) : 1928-1932.
- [19] Foster M C, Coresh J, Hsu C Y, et al. Serum β -trace protein and β_2 -microglobulin as predictors of ESRD, mortality, and cardiovascular disease in adults with CKD in the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68 (1) : 68-76.
- [20] Liabeuf S, Lenglet A, Desjardins L, et al. Plasma beta-2 microglobulin is associated with cardiovascular disease in uremic patients. *Kidney Int*, 2012, 82 (12) : 1297-1303.
- [21] Amighi J, Hoke M, Mlekusch W, et al. Beta 2 microglobulin and the risk for cardiovascular events in patients with asymptomatic carotid atherosclerosis. *Stroke*, 2011, 42 (7) : 1826-1833.
- [22] Shinkai S, Chaves P H, Fujiwara Y, et al. β_2 -microglobulin for risk stratification of total mortality in the elderly population comparison with cystatin C and C-reactive protein. *Arch Intern Med*, 2008, 168 (2) : 200-206.
- [23] 罗丹, 张俊, 赵文波, 等. 血液透析和腹膜透析对终末期肾脏病患者肠道菌群的影响. *新医学*, 2019, 50 (6) : 419-426.
- [24] 仇方忻, 张宁, 殷玉磊, 等. 维持性血液透析患者血清尿酸与心脏瓣膜钙化的关系. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19 (8) : 689-692.

(收稿日期: 2023-05-25)

(本文编辑: 杨江瑜)

