

临床研究

非糖尿病老年人群血浆钙离子浓度与纤维蛋白原及同型半胱氨酸关系的研究

汪蕾, 蔡濛, 张萍

摘要

目的: 探讨在非糖尿病老年人群中, 血浆钙离子浓度在正常范围内的轻度波动对纤维蛋白原及同型半胱氨酸(Hcy)的影响。

方法: 回顾分析 1 030 例年龄大于 65 岁老年患者, 根据血浆校正钙离子浓度(Ca_c)分为 Q1、Q2、Q3、Q4 四组, 比较血浆 Ca_c 与血浆纤维蛋白原及 Hcy 之间的关系。

结果: (1) 血浆纤维蛋白原($P=0.010$)及 Hcy ($P<0.001$)水平随血浆 Ca_c 增高而增高, 差异有统计学意义; (2) 血浆 Ca_c 与高纤维蛋白原血症($OR=1.75$, $P=0.019$)及高同型半胱氨酸血症($OR=1.82$, $P=0.026$)的发病率有显著相关性; (3) 血浆 Ca_c 与纤维蛋白原水平(标准回归系数 $\beta=0.15$, $P<0.001$)及 Hcy 水平(标准回归系数 $\beta=0.08$, $P=0.009$)均呈正相关。

结论: 在非糖尿病老年人群中, 血浆钙离子浓度在正常范围内轻度升高, 与血浆纤维蛋白原及 Hcy 水平的升高有关。

关键词 血浆钙离子; 纤维蛋白原; 老年人

Relationship Between Plasma Calcium Level and Fibrinogen, Homocysteine in Non-diabetic Elderly Patients

WANG Lei, CAI Meng, ZHANG Ping.

Geriatric Department, Beijing Jishuitan Hospital, Beijing (100035), China

Corresponding Author: ZHANG Ping, Email: 13611216601@163.com

Abstract

Objective: To explore the impact of normal range plasma calcium level changes on fibrinogen and homocysteine (Hcy) in non-diabetic elderly patients.

Methods: A total of 1030 non-diabetic patients ≥ 65 years were retrospectively studied. According to adjusted plasma calcium concentration (Ca_c), the patients were divided into 4 quartiles as Q1 group, Q2 group, Q3 group and Q4 group. The relationship between Ca_c and plasma levels of fibrinogen and Hcy were compared.

Results: ① Plasma levels of fibrinogen and Hcy were increased by Ca_c elevation accordingly, $P=0.010$ and $P<0.001$ respectively. ② Ca_c was obviously related to the prevalence of high fibrinogen ($OR=1.75$, $P=0.019$) and high Hcy ($OR=1.82$, $P=0.026$). ③ Ca_c was positively related to fibrinogen (Standardized $\beta=0.15$, $P<0.001$) and Hcy (Standardized $\beta=0.08$, $P=0.009$).

Conclusion: Normal range plasma calcium level changes were related to the elevation of plasma fibrinogen and Hcy in non-diabetic elderly patients.

Key words Plasma calcium; Fibrinogen; Elderly

(Chinese Circulation Journal, 2017, 32:689.)

钙离子参与人体多项生理活动, 已有试验指出, 血浆钙离子浓度与心脑血管疾病风险相关^[1], 但机制不明。以往的研究已经证实血浆纤维蛋白原及同型半胱氨酸(Hcy)的水平与动脉粥样硬化、血小板活性及

血管内皮功能有关^[2]。本研究旨在探讨在非糖尿病老年人群中血浆钙离子浓度在正常范围内的轻度波动对纤维蛋白原及 Hcy 的影响, 或可解释血浆钙离子浓度的变化导致心脑血管疾病风险增高的机制。

作者单位: 100035 北京市, 北京积水潭医院 老年科

作者简介: 汪蕾 主治医师 硕士 研究方向: 老年冠心病介入及老年高血压的研究 Email: fangmuhua@sina.com 通讯作者: 张萍

Email: 13611216601@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 07-0689-03 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.07.016

1 资料与方法

研究对象:2011-01 至 2015-12 北京积水潭医院就诊的 1030 例患者,年龄大于 65 岁。剔除标准:(1)既往急性心肌梗死病史、冠状动脉血运重建病史、心律失常、慢性心功能不全病史;(2)既往急性脑梗死、脑出血、短暂性脑缺血发作病史;(3)既往 2 型糖尿病病史;(4)既往骨质疏松药物治疗病史;(5)血浆校正钙离子水平(Ca_c)超出正常范围;(6)严重肝肾功能不全;(7)严重创伤、急性感染性疾病、激素代谢紊乱;(8)慢性消耗性疾病(长期卧床、恶性肿瘤、慢性感染及重度营养不良);(9)长期口服抗凝药物、维生素 B₁₂ 或叶酸。

研究方法:回顾性分析患者临床资料及住院期间检测的血浆钙离子、白蛋白、纤维蛋白原及 Hcy 水平。所有化验检查均为隔夜空腹抽取。 Ca_c 公式: $Ca_c = Ca_t + 0.8 \times (4 - Alb)$ (Ca_t 为血浆测定钙,Alb 为血浆白蛋白,单位均为 mg/dl)。 Ca_c 正常值 8.0~10.0 mg/dl,纤维蛋白原正常值 200~400 mg/dl,Hcy 正常值 <13 μ mol/L。按 Ca_c 四分位数将所有入组患者分为四组:Q1 组(Ca_c :8.00~8.90 mg/dl)、Q2 组(Ca_c :8.91~9.19 mg/dl)、Q3 组(Ca_c :9.20~9.43 mg/dl)、Q4 组(Ca_c :9.44~10.00 mg/dl)。

统计学方法:统计分析采用 SPSS 23.0 软件包。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素 ANOVA 分析,组间两两比较采用 S-N-K 法。分类变量以频数比表示,采用卡方(χ^2)检验。血浆 Ca_c 水平与各变量间的关系应用偏相关分析,高同型半胱氨酸(HHcy)血症及高纤维蛋白原血症发生率与血浆 Ca_c 水平间的关系采用 Logistic 回归分析,各变量与 Hcy 及纤维蛋白原水平之间的关系采用线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

一般资料:共入选病例 1030 例,平均年龄(76.2 ± 11.1)岁,其中男性 641 例,占 62.2%。Q1、Q2、Q3、Q4 四组间高血压患病率、空腹血糖、高密度脂蛋白胆固醇、C 反应蛋白(CRP)水平差异无统计学意义。血浆纤维蛋白原、Hcy、男性的比例、吸烟的比例、空腹胰岛素、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)

随 Ca_c 增高而增高(P 均 < 0.05),而年龄及肾小球滤过率(eGFR)随 Ca_c 增高而下降(P 均 < 0.05)。

Ca_c 与各临床变量之间的关系:以校正年龄之后的偏相关分析显示, Ca_c 与血浆总胆固醇(男性: $r=0.16$, $P < 0.001$;女性: $r=0.25$, $P < 0.001$)、甘油三酯(男性: $r=0.11$, $P=0.007$;女性: $r=0.10$, $P=0.031$)、低密度脂蛋白胆固醇(男性: $r=0.18$, $P < 0.001$;女性: $r=0.10$, $P=0.013$)、尿酸(男性: $r=0.18$, $P < 0.001$;女性: $r=0.18$, $P < 0.001$)、纤维蛋白原(男性: $r=0.14$, $P < 0.001$;女性: $r=0.16$, $P=0.001$)以及 Hcy(男性: $r=0.09$, $P=0.047$;女性: $r=0.13$, $P=0.014$)呈正相关,与 eGFR 呈负相关(男性: $r=-0.24$, $P < 0.001$;女性: $r=-0.11$, $P=0.009$)。这种相关性在性别上没有差别。

Ca_c 与高纤维蛋白原血症及 HHcy 血症发生率的相关研究:Q1、Q2、Q3、Q4 四组中,高纤维蛋白原血症发生率分别为 18.2%、16.5%、17.4% 及 24.1%,HHcy 血症发生率分别为 11.2%、13.5%、15.9% 及 26.5%。二者均随着 Ca_c 的增加而增加。为研究高纤维蛋白原血症发生率、HHcy 血症发生率与 Ca_c 的关系,在校正了年龄、性别、高血压患病率、eGFR 等因素后,将高纤维蛋白原血症与 HHcy 血症发生率分别带入 Logistic 回归分析,结果显示 Ca_c 与高纤维蛋白原血症($OR=1.75$, $P=0.019$)及 HHcy 血症($OR=1.82$, $P=0.026$)有显著相关性(表 1)。

表 1 校正钙离子浓度与高纤维蛋白原血症及高同型半胱氨酸血症发生率的关系

Ca_c	高纤维蛋白原血症		高同型半胱氨酸血症	
	OR	P 值	OR	P 值
Q1	1	—	1	—
Q2	0.99	0.98	1.03	0.906
Q3	1.15	0.562	1.14	0.632
Q4	1.75	0.019	1.82	0.026

注: Ca_c :血浆校正钙离子浓度;—:无

临床各变量与纤维蛋白原水平及 Hcy 水平的相关研究:为明确性别、年龄、吸烟、 Ca_c 、高血压患病率、eGFR 等危险因素与纤维蛋白原水平及 Hcy 水平之间的关系,将上述指标代入线性回归分析,结果显示 Ca_c 与纤维蛋白原水平(标准回归系数 $\beta=0.15$, $P < 0.001$)及 Hcy 水平(标准回归系数 $\beta=0.08$, $P=0.009$)均呈正相关。

3 讨论

钙离子广泛参与人体生理代谢,其血浆浓度

的轻度变化,就会引起明显的生理效应。本研究发现,在非糖尿病的老年人群中,钙离子浓度即使在正常生理范围内波动,也与血浆纤维蛋白原及 Hcy 水平密切相关。即使调整了传统的影响纤维蛋白原及 Hcy 水平的危险因素,这种相关性也是存在的。

早期人们从对慢性肾功能不全患者的心脑血管疾病高发的研究中发现,钙离子浓度的升高增加心脑血管疾病的死亡率^[3],最初的机制认为高钙血症与高磷血症共同引起血管壁钙化,导致血管狭窄,但是通过研究一些原发性甲状旁腺功能亢进(甲旁亢)的患者,发现即使血磷水平正常的甲旁亢患者,心脑血管疾病同样高发^[4],从而得出结论,血钙升高本身即与心脑血管疾病高发有关。最近一些研究发现,即使血钙离子浓度在正常范围内轻度升高,也可以引起血管结构和功能的异常^[5]。近期的一项针对 9 165 例中国患者的研究指出,血浆钙离子浓度在正常范围内的轻度升高即可导致脉搏波传导速度的增加^[6]。

纤维蛋白原是由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,与纤维素及粥样斑块形成关系密切。纤维蛋白原通过增加血液黏稠度、增强血管的炎症反应、诱导血小板的聚集和活性、导致动脉粥样斑块不稳定而增加血栓栓塞疾病的风险。有研究表明,血浆纤维蛋白原的水平与冠状动脉狭窄的严重程度是呈正相关的,血浆纤维蛋白原水平可以预测冠状动脉疾病的发生、心脑血管事件以及死亡^[7]。Hcy 是一种含巯基的氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物。Hcy 可以直接或间接导致血管内皮细胞损伤,促进血管平滑肌细胞增殖,影响低密度脂蛋白胆固醇的氧化,增强血小板功能,促进血栓形成。Hcy 水平升高是动脉粥样硬化疾病的危险因素^[2]。

血浆钙离子浓度的增加导致纤维蛋白原、Hcy 等血栓形成标志物增加的生物学机制尚不明确。据以往研究推测,首先,血浆钙离子调节的失衡直接导致血小板的激活,这是动脉粥样硬化和血栓形成的重要机制。钙离子是参与凝血过程的重要因子,而且做为第二信使,几乎参与了全身所有细胞的信号传导,当然也包括心血管系统。最近有一些研究发现,原发性甲旁亢患者血浆中血小板和凝血因子数量以及纤溶酶原激活物抑制剂-1 的水平增加,凝血酶激活物的纤溶抑制物水平下降^[8],说明高钙血症直接导致凝血功能的失衡。其次,血浆钙离子

浓度增加至动脉粥样硬化的作用可能与其导致的血脂代谢异常有关,血脂代谢异常是目前公认的动脉粥样硬化危险因素。低密度脂蛋白胆固醇不仅促进动脉粥样硬化,而且增加血小板的活性及聚集性,从而对凝血状态产生影响。最近有一些研究还表明,血浆钙离子水平与一些代谢异常的疾病密切相关,这些疾病包括血脂代谢异常、高血压病、葡萄糖耐量异常以及代谢综合征。我们的研究也证实,血浆 Ca^{2+} 与血浆总胆固醇、甘油三酯以及低密度脂蛋白胆固醇水平呈正相关,但是并没有发现其与血糖或高血压相关,可能与我们入组的是非糖尿病患者,而且老年人的高血压病由多种因素共同作用导致有关。

综上所述,在非糖尿病老年人群中,血浆钙离子浓度在正常范围内轻度升高,与血浆纤维蛋白原及 Hcy 水平的升高有关,为我们进一步解释血浆钙离子浓度即使在正常范围内轻度升高也增加心脑血管疾病发病率这一发现提供了新的思路。

本研究是一项小样本单中心研究,存在较多局限性,结论有待更大样本研究来证实。

参考文献

- [1] Slinin Y, Blackwell T, Ishani A, et al. Serum calcium, phosphorus and cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol*, 2011, 149: 335-340.
- [2] 张志士,王凌燕. 同型半胱氨酸与冠心病. *中国循环杂志*, 2016, 4: 405-407.
- [3] Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO_4 , $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 2131-2138.
- [4] Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, et al. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res*, 2011, 109: 697-711.
- [5] Slinin Y, Blackwell T, Ishani A, et al. Serum calcium, phosphorus and cardiovascular events in post-menopausal women. *Int J Cardiol*, 2011, 149: 335-340.
- [6] Deng X, Zhang Y, Wang T, et al. Serum calcium level is associated with brachial-ankle pulse wave velocity in middle-aged and elderly Chinese. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27: 594-600.
- [7] Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev*, 2011, 25: 239-245.
- [8] Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, et al. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 863-868.

(收稿日期:2017-03-02)

(编辑:汪碧蓉)