

子宫内膜转化。它具有可持续应用、依从性好、放置方便、无手术创伤,不良作用少的优点。但因本研究样本数偏小,随访时间尚有限,因此,远期疗效有待大样本长时间随访研究。

参考文献

- 冯芳,吴伟兵.米非司酮治疗难治性绝经过渡期功血的临床观察[J].现代医药卫生,2006,22(17):2595-2596
- 张翠莲,张菊新.微波辐射治疗功血 50 例疗效观察[J].中国医刊,2004,39(10):36-37
- Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart[J]. Br J Obstet Gynecol,1990,97(8):734-739
- Sagiv R, Ben-Shem E, Condrea A, et al. Endometrial carcinoma after endometrial resection for dysfunctional uterine bleeding[J]. Obstet Gynecol,2005,106(5 Pt 2):1174-1176
- 邓珊,郎景和.左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床应用及相关基础研究[J].国外医学.妇产科学分册,2004,31(5):285-288

- Stewart A, Cummins C, Gold L, et al. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review[J]. Br J Obstet Gynecol,2001,108(1):74-86
- Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system[J]. Am J Obstet Gynecol,2003,188(5):1297-1298
- 谢梅青,翁梅英,郭璇华,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜增生过长的疗效[J].中山医科大学学报,2002,23(4):291-294
- 王金玲,陈霞,邹桂英,等.左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜增生的疗效及安全性[J].现代妇产科进展,2009,18(7):523-526
- 金巧凤,赖爱鸾,张建新,等.炔诺酮治疗无排卵性功能失调性子宫出血的疗效分析[J].中国妇产科临床杂志,2010,11(1):18-20

(收稿:2011-07-12)
(修回:2011-07-28)

维持性血液透析患者的血管钙化情况及危险因素分析

徐利鸳 刘毅 吴秀娟 郑尘非

摘要 **目的** 了解维持性血液透析患者的血管钙化情况,探讨其危险因素。**方法** 收集 90 例维持性血液透析患者的临床资料,拍摄骨盆、双手 X 线片,计算血管钙化评分,测量血压水平,检测钙、磷等血生化指标和全段甲状旁腺素(iPTH)水平,多元 Logistic 回归分析血管钙化的危险因素。**结果** 90 例维持性血液透析患者中 60 例(66.7%)存在不同程度的血管钙化,38 例(42.2%)存在中重度钙化。60 岁以上、男性、糖尿病、最长透析间期 24h 尿量 < 200ml 患者发生中重度钙化的危险分别是 < 60 岁、女性、非糖尿病、24h 尿量 ≥ 200ml 患者的 2.80、2.62、4.68、3.00 倍。中重度钙化患者的每日服用钙剂剂量、校正血钙、钙磷乘积水平较高, $P < 0.05$ 。以血管钙化评分为因变量,多元 Logistic 回归分析结果显示,高水平的钙磷乘积、碱性磷酸酶与血管钙化的发生呈正相关,透析频率与血管钙化呈负相关。**结论** 维持性血液透析患者普遍存在血管钙化,年龄、男性、糖尿病、残余肾功能丧失、钙磷乘积、碱性磷酸酶、透析频率低是血管钙化的相对危险因素。

关键词 血液透析 血管钙化 危险因素

Vascular Calcification and Risk Factors in Maintenance Hemodialysis Patients. Xu Liyuan, Liu Yi, Wu Xiujuan, Zheng Chenfei. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To investigate the status of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients, and explore risk factors. **Methods** Vascular calcification was evaluated by plain radiographic films of pelvis and hands. Demographic and clinical data were collected. The parameters relating to vascular calcification were then analyzed by binary Logistic regression analysis. **Results** Among 90 cases of hemodialysis patients, 60 cases (66.7%) were developed vascular calcification in different degrees, 38 cases (42.2%) were found moderate or severe vascular calcification. Compared with patients younger than 60 years, female, non-diabetics, the urine volume more than 200ml/24h, moderate or severe vascular calcification occurred more often in patients aged over 60, male, diabetics, the urine volume less than 200ml/24h, and the OR value were 2.80, 2.62, 4.68, 3.00 respectively. Patients with moderate or severe vascular calcification had a higher level of daily doses of calcium, adjustment serum calcium and the calcium-phosphorus product, $P < 0.05$. Binary lo-

基金项目:温州市科技计划资助项目(Y20100224)

作者单位:325000 温州医学院附属第一医院肾内科

通讯作者:刘毅,电子信箱:liuyi@hosp1.ac.cn

gistic regression analysis showed that higher levels of calcium – phosphorus product, alkaline phosphatase were positively correlated with vascular calcification, and dialysis frequency was negatively correlated with vascular calcification. **Conclusion** Vascular calcification is commonly occurred in maintenance hemodialysis patients. Age, male, diabetes, calcium – phosphorus product, alkaline phosphatase, residual renal function were risk factors for vascular calcification.

Key words Hemodialysis; Vascular calcification; Risk factors

血管钙化是慢性肾脏病 (CKD), 尤其是终末期肾脏病 (ESRD) 维持性血液透析 (MHD) 患者的一个常见并发症, 是导致其心血管疾病 (CVD) 发生及死亡的重要危险因素^[1,2]。有研究显示血管钙化程度越重, 病死率越高, 因此, 血管钙化被认为是 MHD 患者心血管事件病死率及全因病死率的预测因子。目前临床上有多种检测血管钙化的方法, 其中 X 线平片方法简便, 易于普及, 有大规模证据, 被列入 2005 年 K/DOQI 指南用于评价 CKD – 5 期患者血管钙化推荐方法^[3]。本研究旨在通过拍摄骨盆和双手正位片观察 MHD 患者中小动脉的钙化情况, 探讨其危险因素。

资料与方法

1. 研究对象: 选择在温州医学院附属第一医院血液透析中心长期维持性血液透析 6 个月及以上患者 90 例, 其中男性 47 例, 女性 43 例, 除外感染、恶性肾脏肿瘤、急性心脑血管疾病及肝功能异常患者。所有患者均进行规律血液透析, 每周 2.5 ~ 4 次, 每次 4h, 血流量 250 ~ 350ml/min, 透析液流量 500ml/min。透析液均为碳酸氢盐溶液, 钙离子浓度 1.4mmol/L, 镁离子浓度 0.5mmol/L。

2. 研究方法: (1) 临床资料: 记录年龄、性别、身高、干体重、原发病、糖尿病病史等人口学资料, 记录患者 MHD 时间 (透析龄)、透析频率、最长透析间期 24h 尿量。计算体重指数, 公式为: 体重指数 (kg/m^2) = 干体重 (kg) / 身高 (m)²。记录患者近 6 个月来平均每日服用钙剂和活性维生素 D (骨化三醇) 剂量。

空腹抽取静脉血, 用 HITACHI 7600 – 110 自动生化分析仪检测血钙 (Ca)、血磷 (P)、碱性磷酸酶 (ALP) 等相关生化指标, 氰化血红蛋白法 (贝克曼库尔特 GEN – S) 测定血红蛋白 (Hb), 电化学发光法 (罗氏 E170) 测定全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH), 速率比浊法 (贝克曼库尔特 IMAGE 800) 测定 C 反应蛋白 (CRP)。计算校正血钙, 公式为: 校正血钙 (mmol/L) = 测定血钙 (mmol/L) + $[40 - \text{血白蛋白} (\text{g}/\text{L})] \times 0.025$ 。计算钙磷乘积 (mg^2/dl^2) = 校正血钙 (mg/dl) $\times$ 血磷 (mg/dl)。 (2) 肱动脉血压: 静息 15min, 采用标准水银柱血压计测定患者右侧上肢肱动脉血压 (所有患者均为左侧动静脉瘘), 间隔 2min 重复测量。分别测定患者连续 1 周内每次透析前及透析后的肱动脉血压, 取均值。 (3) 血管钙化检测及积分的评定: 使用飞利浦双板 DR X 线机对患者进行骨盆正位片、双手正位片 X 线检查, 评价髂动脉、股动

脉、桡动脉、手指动脉钙化情况。X 线片血管钙化评分参照文献的标准: 两条线将骨盆 X 线片分成 4 部分, 水平线位于股骨头切面, 垂直线位于脊柱位置; 双手正位片共分为 4 部分, 先以双手各作为一部分, 再以掌骨上方做水平线进行分隔。共计 8 个部位, 计数每个部位的钙化, 有计为 1, 无计为 0, 最终钙化评分为 0 ~ 8 分。由有经验的两位放射科医师盲法阅片及评分^[4]。

3. 统计学方法: 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间数值的比较采用独立样本 t 检验; 率的比较采用卡方检验; 非正态分布的计量资料以中位数 M 表示, 采用秩和检验。采用非参数检验 (Spearman 秩相关) 分析血管钙化评分与各指标之间的相关性。采用后退法多元 Logistic 回归分析方法建立血管钙化的回归方程。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。所有资料应用 SPSS 16.0 软件包进行统计学分析。

结 果

1. 一般情况: 90 例 MHD 患者, 平均年龄 63.57 ± 13.08 岁, 平均体重指数 $20.16 \pm 3.32 \text{kg}/\text{m}^2$ 。其中男性 47 例, 女性 43 例。糖尿病患者 23 例, 非糖尿病患者 67 例。原发病因包括慢性肾小球肾炎 36 例, 慢性小管间质性肾炎 16 例, 高血压肾损害 15 例, 糖尿病肾病 12 例, 梗阻性肾病 4 例, 多囊肾 3 例, 乙肝相关性肾病 1 例, 其他 3 例。

2. 血管钙化情况及特点: 90 例 MHD 患者中 60 例 (66.7%) 存在不同程度、不同部位的血管钙化, 其中中重度钙化 (血管钙化评分 ≥ 3 分) 38 例 (42.2%)。相对于女性、60 岁以下、非糖尿病、24h 尿量 $\geq 200\text{ml}$ 患者, 男性、年龄 ≥ 60 岁、糖尿病、最长透析间期 24h 尿量 $< 200\text{ml}$ 患者的中重度血管钙化发生率高, 其 $\text{OR} = 2.62$, 95% $\text{CI}: 1.10 \sim 6.24$; $\text{OR} = 2.80$, 95% $\text{CI}: 1.13 \sim 6.91$; $\text{OR} = 4.68$, 95% $\text{CI}: 1.68 \sim 13.02$; $\text{OR} = 3.00$, 95% $\text{CI}: 1.16 \sim 8.07$, $P < 0.05$ 。与钙化评分 < 3 分患者相比, 钙化评分 ≥ 3 分患者每日服用钙剂剂量较高, 校正血钙、钙磷乘积、血尿素氮水平高。具体见表 1。Spearman 秩相关分析结果显示, 血管钙化评分与男性、年龄 ≥ 60 岁、糖尿病、2 级以上高血压、最长透析间期 24h 尿量 $\geq 200\text{ml}$ 、透析频率、校正血钙、血磷、钙磷乘积、碱性磷酸酶相关, $P < 0.05$ 。

表 1 维持性血液透析患者钙化的临床资料比较

指标	钙化评分<3 分	钙化评分≥3 分	P
年龄≥60 岁	26/52	28/38	0.023
性别(男性/女性)	22/30	25/13	0.028
BMI(kg/m ²)	20.03±0.36	20.33±0.67	0.692
糖尿病	13.46%(7/52)	42.11%(16/38)	0.002
高血压 2 级以上	17.31%(9/52)	42.11%(16/38)	0.009
24h 尿量≥200ml	40.38%(21/52)	22.58%(7/38)	0.026
中位透析龄≥60 个月	30.77%(16/52)	47.37%(18/38)	0.109
服用钙剂(g/d)	0.74±0.07	1.00±0.10	0.036
服用活性维生素 D (μg/d)	0.23±0.04	0.14±0.03	0.131
血红蛋白(g/L)	90.37±1.19	92.05±1.91	0.437
白蛋白(g/L)	41.05±0.52	40.38±0.49	0.367
校正血钙(mmol/L)	2.19±0.02	2.29±0.03	0.010
血磷(mmol/L)	1.56±0.04	1.67±0.06	0.110
钙磷乘积(mg ² /dl ²)	42.28±1.21	47.56±1.89	0.016
中位 iPTH(pg/ml)	246.92 (6.50~1148.00)	224.30 (30.00~1654.00)	0.335
血尿素氮(mmol/L)	22.95±0.78	25.47±0.85	0.034
血肌酐(μmol/L)	800.92±33.04	839.68±37.78	0.444
血尿酸(mmol/L)	407.40±11.40	429.89±10.32	0.147
总胆固醇(mmol/L)	4.68±0.14	4.37±0.19	0.170
甘油三酯(mmol/L)	1.82±0.21	1.70±0.16	0.663
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.83±1.27	2.40±0.11	0.340
碱性磷酸酶(U/L)	102.82±9.13	116.67±12.55	0.363
C 反应蛋白(mg/L)	6.65±1.07	7.67±1.60	0.585

3. 血管钙化影响因素的 Logistic 回归分析:以血管钙化评分为因变量,性别、年龄、血压 2 级以上、糖尿病、24h 尿量、透析频率、钙磷乘积、碱性磷酸酶等因素为自变量,多元 Logistic 回归分析结果显示,男性、年龄≥60 岁、糖尿病、钙磷乘积、碱性磷酸酶是 MHD 患者发生血管钙化的相对危险因素。最长透析间期 24h 尿量≥200ml、透析频率与血管钙化呈负相关,即残余肾功能(RRF)丧失、透析频率低也是血管钙化的相对危险因素(表 2)。

表 2 维持性血液透析患者血管钙化影响因素的多元 Logistic 回归分析

项目	B	Wald	P	Exp(B)	95% CI
性别	1.538	5.411	0.020	4.655	1.274~17.007
年龄	2.366	7.284	0.007	10.654	1.911~59.385
糖尿病	2.665	11.800	0.001	14.371	3.141~65.749
24h 尿量≥200ml	-1.867	6.148	0.013	0.155	0.035~0.676
钙磷乘积	0.066	3.812	0.041	1.069	1.010~1.142
碱性磷酸酶	0.010	4.566	0.033	1.010	1.001~1.019
透析频率	-3.549	7.821	0.029	0.029	0.002~0.346
常数项	14.053	4.199	0.000	0.000	

讨 论

血管钙化普遍存在于慢性肾脏病,尤其是 MHD 患者。有研究表明 54%~100% (平均 83%) 的 CKD-5 期患者存在不同程度的血管钙化。Hujairi 等^[4,5]人通过骨盆和双手平片检测中小动脉的钙化情况,并为期 3 年随访发现,钙化≥3 分患者病死率是<3 分患者的 5 倍。X 线片方法可作为临床检测和评价血管钙化的简便而可靠的方法。本研究发现 66.7% 患者存在不同程度的血管钙化,42.2% 存在中重度钙化,与既往研究相符。

老龄、男性、糖尿病是公认的 MHD 患者发生血管钙化的危险因素,在本研究中再次得到证实。除此之外,造成血管钙化高发生率的原因还有 ESRD 及 MHD 本身的因素,如钙磷代谢紊乱、骨代谢异常、残余肾功能(RRF)丧失、透析频率等。本研究中所有 4 例每周透析 4 次患者均未发现血管钙化,而所有 8 例每周透析 2.5 次患者均存在不同程度钙化,其中 5 例存在中重度血管钙化;Logistic 回归显示透析频率与血管钙化呈负相关。提示增加透析频率可能减轻血管钙化程度。

ESRD 患者普遍存在钙磷代谢紊乱,国内患者常服用含钙的磷结合剂以降低血磷水平,但同时也常导致血钙的升高。钙磷代谢紊乱,尤其高磷血症,可通过多种机制导致钙盐沉积,是引起血管钙化的重要原因^[6]。本研究中钙磷乘积与血管钙化呈正相关,中重度钙化患者每日服用钙剂剂量、校正血钙水平高,提示在临床中应控制钙磷代谢紊乱,应用不含钙的磷结合剂,统筹控制血钙和血磷,避免顾此失彼。

众所周知,MHD 患者同时存在骨代谢异常和血管钙化的矛盾。血管钙化的形成是发生在血管平滑肌的与骨形成相似的主动的调节过程,研究已发现许多骨化基因参与血管钙化的发生发展^[7,8]。ALP 常作为钙化的分子标志之一,本研究发现高水平的 ALP 与血管钙化的相关性也支持这一观点。改善骨质代谢,控制 ALP 水平是临床工作中减轻 MHD 患者血管钙化,减少肾性骨病发生的重要途径。

已有许多研究发现,RRF 对于 MHD 患者的生存质量起着重要作用。Yip 等^[9]人证实 ALP 在血管平滑肌细胞钙化中起重要作用,最长透析间期 24h 尿量,本研究也证实,存留有一定的 RRF 患者较 RRF 丧失患者发生中重度血管钙化的危险性明显偏低。有效保护透析患者的 RRF 有助于减轻血管钙化的发生及其程度,也是我们临床工作的重要内容。

总之,血管钙化在 MHD 患者非常常见,X 线片是临床评价血管钙化简便易行的方法。在血管钙化的诸多危险因素中,除不可控制因素外,纠正钙磷代谢紊乱,服用不含钙的磷结合剂,控制碱性磷酸酶水平,积极保护残余肾功能,增加透析频率等,有利于减轻维持性血液透析患者血管钙化程度,减少 CVD 等不良临床事件,是我们临床工作中的重要任务。

参考文献

- 1 London GM, Marchais SJ, Guerin AP, et al. Arteriosclerosis, vascular calcification and cardiovascular disease in uremia[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2005, 14(6):538-542
- 2 Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment[J]. *Semin Dial*, 2007, 20(2):150-157
- 3 Adragao T, Pires A, Lucas C, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, 19: 1480-1488
- 4 Hujairi NM, Afzali B, Goldsmith DJ. Cardiac Calcification in renal patients; what we know and don't know[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(2):234-243
- 5 Li XW, Giachelli CM. Sodium - dependent phosphate cotransporters and vascular calcification[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2007, 16(4):325-328
- 6 Son BK, Kozaki K, Iijima K, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate - induced calcification by restoring gas6 - axl survival pathway[J]. *Circ Res*, 2006, 98(8):1024-1031
- 7 Lyemere VP, Proudfoot D, Weissberg PL, et al. Vascular smooth muscle cell phenotypic plasticity and the regulation of vascular calcification[J]. *J Intern Med*, 2006, 260(3):192-210
- 8 吴秀娟,刘毅,孙文学,等.抑制性消减杂交方法筛选大鼠血管钙化相关基因的研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(2):543-549
- 9 Yip CY, Chen JH, Zhao R, et al. Calcification by valve interstitial cells is regulated by the stiffness of the extracellular matrix[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 936-942

(收稿:2011-07-13)

(修回:2011-07-27)

SOX9、CDX2 和 e-cadherin 在结直肠癌中的表达及意义

胡向荣 杨文君 滕晓东

摘要 目的 探讨 Y 染色体性别决定区相关高速泳动族框因子 9(SOX9)、尾型同源盒转录因子 2(CDX2)和上皮钙黏素(e-cadherin)在结直肠癌中的表达及意义。**方法** 采用免疫组织化学 Envision 法检测 68 例结直肠癌和 20 例正常结直肠黏膜组织中 SOX9、CDX2 和 e-cadherin 的表达。**结果** SOX9、CDX2 和 e-cadherin 在结直肠癌组织中表达的阳性率分别为 70.59%、72.06% 和 38.24%,在正常结直肠黏膜组织中表达的阳性率分别 10%、100% 和 100%,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$)。SOX9 的高表达和 CDX2 及 e-cadherin 的低表达与结直肠癌患者的分化程度、TNM 分期、淋巴结转移有关,SOX9 的高表达与肿瘤大小有关,CDX2 的低表达与远处转移有关。结直肠癌中 SOX9 与 CDX2 和 e-cadherin 的阳性表达存在负相关($r = -0.258$, $P < 0.05$; $r = -0.289$, $P < 0.05$);CDX2 和 e-cadherin 的阳性表达存在正相关($r = 0.490$, $P < 0.01$)。**结论** SOX9、CDX2 和 e-cadherin 在结直肠癌的发生、发展、转移中起着重要作用,三者联合检测可作为判断结直肠癌恶性程度的有效指标。

关键词 结直肠肿瘤 SOX9 CDX2 e-cadherin 免疫组织化学

Expression and Significance of SOX9, CDX2 and E-cadherin in Colorectal Cancer. Hu Xiangrong, Yang Wenjun, Teng Xiaodong. Department of Pathology, Affiliated Hospital, Hangzhou Normal University, Zhejiang 310015, China

Abstract Objective To investigate the expression of SOX9, CDX2 and e-cadherin in colorectal cancer and its significance. **Methods** The Expression of SOX9, CDX2 and E-cadherin were detected in 68 specimens of colorectal cancer and 10 specimens of normal colorectal mucosa by immunohistochemical method Envision. **Results** The positive expression rates of SOX9, CDX2 and e-cadherin in colorectal cancer were 70.59%, 72.06% and 38.24%. That in normal colorectal mucosa were 10%, 100% and 100%. There was sig-

作者单位:310015 杭州师范大学附属医院病理科(胡向荣、杨文君);浙江大学医学院附属第一医院病理科(滕晓东)

通讯作者:胡向荣,电子信箱:tigerand007@163.com