

急性心肌梗死患者心脏瓣膜钙化的相关因素分析*

陈楚云¹ 王娜¹ 于扬^{1,2} 范芳芳^{1,3} 杨颖^{1,2} 张岩^{1,3}

[摘要] 目的:探讨急性心肌梗死(AMI)患者主动脉瓣钙化(AVC)、二尖瓣环钙化(MAC)、心脏瓣膜钙化(CVC)的相关因素。方法:连续入选2010年1月—2018年12月于北京大学第一医院内科住院并留取生物样本的AMI患者911例,所有研究对象均完成超声心动图钙化评价。按主动脉瓣和二尖瓣环是否钙化对患者进行分组,分别分析AVC和MAC的影响因素。同时将患者分为无瓣膜钙化组、单瓣膜钙化组和双瓣膜钙化组,分析CVC的影响因素。结果:多因素回归分析表明,年龄 ≥ 65 岁($OR=3.21, 95\%CI:2.39\sim 4.32, P<0.001$)、糖尿病($OR=1.35, 95\%CI:1.00\sim 1.81, P=0.047$)、高血压($OR=1.38, 95\%CI:1.01\sim 1.89, P=0.046$)、肾功能不全($OR=1.74, 95\%CI:1.08\sim 2.81, P=0.024$)与AVC相关;年龄 ≥ 65 岁($OR=5.37, 95\%CI:2.91\sim 9.93, P<0.001$)、糖尿病($OR=1.83, 95\%CI:1.10\sim 3.04, P=0.020$)、肾功能不全($OR=2.55, 95\%CI:1.35\sim 4.82, P=0.004$)与MAC相关;年龄 ≥ 65 岁($OR=3.68, 95\%CI:2.75\sim 4.93, P<0.001$)、糖尿病($OR=1.57, 95\%CI:1.18\sim 2.09, P=0.002$)、肾功能不全($OR=2.14, 95\%CI:1.34\sim 3.41, P=0.001$)与CVC相关。结论:年龄、糖尿病及肾功能不全与AMI患者CVC相关,不同瓣膜钙化的相关因素并不完全相同。

[关键词] 心脏瓣膜钙化;主动脉瓣钙化;二尖瓣环钙化;超声心动图;急性心肌梗死

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.09.006

[中图分类号] R542.5 **[文献标志码]** A

Related factors of cardiac valve calcification in acute myocardial infarction

CHEN Chuyun¹ WANG Na¹ YU Yang^{1,2} FAN Fangfang^{1,3}YANG Ying^{1,2} ZHANG Yan^{1,3}

(¹Department of Cardiology, ²Echocardiography Center Laboratory, Cardiovascular Disease Research Institute, ³Cardiovascular Disease Research Institute, Peking University First Hospital, Beijing, 100032, China)

Corresponding author: ZHANG Yan, E-mail: drzhy1108@163.com

Abstract Objective: To investigate the related factors of cardiac valve calcification(CVC), aortic valve calcification(AVC), and mitral annulus calcification(MAC) in acute myocardial infarction(AMI) patients. **Methods:** A total of 911 patients with AMI who were admitted to the Department of Cardiology at Peking University First

*基金项目:国家重点研发计划项目(No:2021YFC2500503)

¹北京大学第一医院心内科(北京,100032)

²北京大学第一医院心血管疾病研究所超声心动图中心实验室

³北京大学第一医院心血管疾病研究所

通信作者:张岩;E-mail:drzhy1108@163.com

引用本文:陈楚云,王娜,于扬,等.急性心肌梗死患者心脏瓣膜钙化的相关因素分析[J].临床心血管病杂志,2024,40(9):718-724. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.09.006.

[25] Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes[J]. Circulation, 2001, 104(3):365-372.

[26] Hamirani YS, Katz R, Nasir K, et al. Association between inflammatory markers and liver fat: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. J Clin Exp Cardiol, 2014, 5:1000344.

[27] Massberg S, Brand K, Grüner S, et al. A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation[J]. J Exp Med, 2002, 196(7):887-896.

[28] Pfeiler S, Stark K, Massberg S, et al. Propagation of thrombosis by neutrophils and extracellular nucleosome networks[J]. Haematologica, 2017, 102(2):206-213.

[29] Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, et al. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII)

and the Severity of Stable Coronary Artery Disease [J]. Angiology, 2021, 72(6):575-581.

[30] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6212-6222.

[31] Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, et al. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials [J]. Lancet, 2023, 401(10384):1293-1301.

[32] Gori E, Pierini A, Pasquini A, et al. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) in canine inflammation [J]. Vet J, 2023, 294:105949.

(收稿日期:2024-05-25)

Hospital from January 2010 to December 2018 were included consecutively. All patients had biological samples, and completed echocardiography calcification evaluation. Patients were grouped according to whether the aortic valve and mitral valve were calcified, then the related factors of AVC and MAC were analysed respectively. Simultaneously, patients were divided into the non-valve calcification group, single-valve calcification group, and double-valve calcification group, and the related factors of CVC were analysed. **Results:** Regression analysis found that age ≥ 65 years old($OR=3.21$, 95% CI : 2.39–4.32, $P<0.001$), diabetes($OR=1.35$, 95% CI : 1.00–1.81, $P=0.047$), hypertension($OR=1.38$, 95% CI : 1.01–1.89, $P=0.046$), and renal insufficiency($OR=1.74$, 95% CI : 1.08–2.81, $P=0.024$) were associated with AVC; Age ≥ 65 years old($OR=5.37$, 95% CI : 2.91–9.93, $P<0.001$), diabetes($OR=1.83$, 95% CI : 1.10–3.04, $P=0.020$), and renal insufficiency($OR=2.55$, 95% CI : 1.35–4.82, $P=0.004$) were associated with MAC; Age ≥ 65 years old($OR=3.68$, 95% CI : 2.75–4.93, $P<0.001$), diabetes($OR=1.57$, 95% CI : 1.18–2.09, $P=0.002$), and renal insufficiency($OR=2.14$, 95% CI : 1.34–3.41, $P=0.001$) were associated with CVC. **Conclusion:** Age, diabetes, and renal insufficiency are associated with AVC in AMI patients. The factors related to calcification of different valves are not completely the same.

Key words cardiac valve calcification; aortic valve calcification; mitral annulus calcification; echocardiography; acute myocardial infarction

心脏瓣膜钙化(cardiac valve calcification, CVC)在传统上被认为是与衰老相关的退行性改变,是心脏瓣膜及周围结缔组织随着年龄的增长而发生的瓣膜增厚、纤维化、钙化等退行性改变,进而导致瓣膜功能发生异常的病理过程,涉及炎症浸润、纤维增生、新生血管形成、软骨形成和软骨内骨化等^[1-2]。CVC一般包括主动脉瓣钙化(aortic valve calcification, AVC)和二尖瓣环钙化(mitral annulus calcification, MAC)。目前临床上评价CVC的方法包括超声心动图、计算机断层扫描和心脏磁共振成像等,其中超声心动图是首选方法,可评价瓣膜的结构、钙化程度以及狭窄程度^[3]。

研究表明,CVC与动脉粥样硬化具有相似的危险因素(如吸烟、高血压、糖尿病等),无血流动力学改变的CVC也与动脉粥样硬化性疾病相关,可作为亚临床动脉粥样硬化的替代指标。CVC可独立于传统危险因素预测不良预后,在危险分层和一级预防中具有重要意义。近年来,CVC在动脉粥样硬化相关疾病人群中的二级预防价值也受到关注,包括瓣膜钙化预测肾移植术后心脏事件、经皮冠状动脉介入治疗后不良预后等^[4-6]。目前关于CVC的相关因素研究多集中在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)、血液透析等特定疾病人群。研究发现,在CKD患者中CVC的相关因素包括年龄、性别、钙磷代谢等^[7-9]。而在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)人群中AVC、MAC、CVC情况及其相关因素的研究较少。本研究通过超声心动图评价AMI患者AVC、MAC、CVC情况,并探讨瓣膜钙化的相关因素。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入2010年1月—2018年12月于北京大学第一医院心血管内科入院诊断为AMI的患者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②确诊AMI,根据第4版《心肌梗死全球定义》^[10],心肌梗死是指急

性心肌损伤[血清心脏肌钙蛋白升高和(或)回落,且至少1次高于正常值上限(参考值上限值的99百分位值)],同时有急性心肌缺血的临床证据,包括:急性心肌缺血症状,新的缺血性心电图改变,新发病理性Q波,新的存活心肌丢失或室壁节段运动异常的影像学证据,冠状动脉造影、腔内影像学检查或尸检证实冠状动脉血栓;③签署知情同意书并保留生物样本;④留存有入院后超声心动图;⑤保存的超声心动图图像质量良好,可以完成AVC及MAC测量。本研究已通过北京大学第一医院伦理委员会审查批准(No:2021研065)。

1.2 一般临床资料收集

通过医院电子病历系统采集患者入院时记录的一般人口学资料(年龄、性别等)、生活方式(吸烟、饮酒)、结合入院诊断及出院诊断疾病史(高血压、糖尿病、脂代谢紊乱、心血管病、脑血管病、肾功能不全、心房颤动)、心肌梗死类型、住院前用药情况(抗血小板药、降压药、降糖药、降脂药)等。患者住院期间采集的血常规、血生化等指标均采用住院首次检验值,包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、甘油三酯(TG)、血肌酐、血钙、血磷等均于检验科采用全自动生化仪进行检测。计算钙磷乘积(将以mmol/L为单位的血钙、血磷分别换算成以mg/dL为单位后相乘可得钙磷乘积,其单位为mol/L)。

1.3 CVC评估

所有患者均使用市售超声心动图仪器检查并储存完整DICOM格式图像。CVC由经标准化测量培训的2位医生在未知受检者临床信息的情况下阅读图像并测量评估。随机抽取15例受检者超声图像,由同一测量者间隔1周以上重复测量,并由第2名测量者重复测量。运用加权Kappa分析评估同一测量者前后和两名测量者之间的AVC及

MAC 测量结果的一致性。同一测量者 AVC 评价的 Kappa=0.887,MAC 评价的 Kappa=0.842;两名测量者 AVC 评价的 Kappa=0.825,MAC 评价的 Kappa=0.815。提示测量者内和测量者间的测量一致性强。AVC 的评价标准:无钙化;轻度钙化:有小的孤立斑点;中度钙化:多个较大斑点;重度钙化:所有尖瓣广泛增厚和钙化^[11]。MAC 的评价标准:无钙化;轻度钙化:二尖瓣环区域的局限性斑块状回声增强;中度钙化:1/3~1/2 的瓣环周长可见回声增强;重度钙化:超过 1/2 的瓣环周长或延伸至左心室流出道的回声增强^[12-13]。

1.4 统计学处理

采用 R4.2.0 软件以及易侬软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,两组间的比较使用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间的比较使用 Mann-Whitney U 检验,多组间的比较采用方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例(百分比)表示,组间差异的比较采用 χ^2 检验,如出现理论频数小于 10 的情况则采用 Fisher 精确概率检

验;多组间的趋势性检验采用单因素回归分析。AVC 及 MAC 的相关因素分析采用 Lasso 回归法进行筛选,并建立最终的 AVC 及 MAC 相关因素模型,确定各因素对 AVC、MAC 的效应值以及 95%CI。CVC 的相关因素采用有序多分类 logistic 回归分析。所有统计采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基本特征

共纳入 911 例患者,平均年龄为(63.25 ± 12.45)岁,女 217 例(23.82%),ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)397 例(43.58%),非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)514 例(56.42%)。AVC 情况:533 例(58.51%)无钙化、299 例(32.82%)轻度钙化、65 例(7.14%)中度钙化、14 例(1.54%)重度钙化;MAC 情况:830 例(91.11%)无钙化、51 例(5.60%)轻度钙化、24 例(2.63%)中度钙化、6 例(0.66%)重度钙化。见表 1。

表 1 研究人群特征

Table 1 Clinical data of all included patients

例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

项目	总体(911 例)	主动脉瓣			二尖瓣环		
		无钙化(533 例)	钙化(378 例)	P	无钙化(830 例)	钙化(81 例)	P
年龄/岁	63.25 ± 12.45	59.63 ± 12.09	68.36 ± 11.11	<0.001	62.37 ± 12.26	72.28 ± 10.71	<0.001
女性	217(23.82)	105(19.70)	112(29.63)	<0.001	182(21.93)	35(43.21)	<0.001
吸烟	541(59.39)	337(63.23)	204(53.97)	0.005	508(61.20)	33(40.74)	<0.001
饮酒	325(35.68)	212(39.77)	113(29.89)	0.002	306(36.87)	19(23.46)	0.016
高血压	611(67.07)	331(62.10)	280(74.07)	<0.001	546(65.78)	65(80.25)	0.008
脂代谢紊乱	544(59.71)	326(61.16)	218(57.67)	0.290	490(59.04)	54(66.67)	0.181
心房颤动	48(5.27)	19(3.56)	29(7.67)	0.006	43(5.18)	5(6.17)	0.703
糖尿病	388(42.59)	204(38.27)	184(48.68)	0.002	337(40.60)	51(62.96)	<0.001
脑血管病	142(15.59)	69(12.95)	73(19.31)	0.009	118(14.22)	24(29.63)	<0.001
肾功能不全	93(10.21)	40(7.50)	53(14.02)	0.001	73(8.80)	20(24.69)	<0.001
心肌梗死类型				0.362			<0.001
NSTEMI	514(56.42)	294(55.16)	220(58.20)		448(53.98)	66(81.48)	
STEMI	397(43.58)	239(44.84)	158(41.80)		382(46.02)	15(18.52)	
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	82.00 (72.00,98.57)	81.00 (71.10,95.30)	85.00 (73.00,103.78)	0.026	82.00 (71.70,96.95)	90.70 (75.90,115.00)	0.003
TC/(mmol/L)	4.22 ± 1.13	4.23 ± 1.12	4.21 ± 1.15	0.871	4.25 ± 1.13	3.96 ± 1.02	0.033
TG/(mmol/L)	1.35 (0.99,2.01)	1.43 (1.02,2.10)	1.29 (0.96,1.79)	<0.001	1.36 (1.00,2.01)	1.22 (0.86,1.81)	0.033
HDL-C/(mmol/L)	0.94 ± 0.23	0.94 ± 0.23	0.94 ± 0.23	0.899	0.94 ± 0.23	0.95 ± 0.23	0.792
LDL-C/(mmol/L)	2.56 ± 0.89	2.55 ± 0.89	2.58 ± 0.88	0.622	2.58 ± 0.90	2.33 ± 0.72	0.016
血钙/(mmol/L)	2.23 ± 0.13	2.24 ± 0.13	2.21 ± 0.14	<0.001	2.23 ± 0.13	2.22 ± 0.13	0.315
血磷/(mmol/L)	1.07 ± 0.26	1.06 ± 0.24	1.07 ± 0.29	0.497	1.06 ± 0.26	1.13 ± 0.23	0.027
钙磷乘积/(mol/L)	29.54 ± 7.59	29.53 ± 6.99	29.55 ± 8.35	0.967	29.39 ± 7.63	31.06 ± 7.00	0.059
入院前用药							
抗血小板药	279(20.63)	156(29.32)	123(32.63)	0.287	245(29.59)	34(41.98)	0.021
降压药	493(54.24)	262(49.16)	232(61.38)	<0.001	437(52.65)	57(70.37)	0.002
降脂药	216(23.79)	121(22.70)	95(25.13)	0.395	187(22.53)	29(35.80)	0.007
降糖药	281(30.98)	150(28.14)	131(34.66)	0.036	246(29.64)	35(43.21)	0.012

2.2 AVC 和 MAC 的相关因素

采用 Lasso 回归法构建 AVC、MAC 的相关因素多因素回归模型,初始模型中包含的变量有:年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脂代谢紊乱、心房颤动、糖尿病、脑血管病、肾功能不全、心肌梗死类型、肌酐、TC、TG、HDL-C、LDL-C、钙磷乘积、入院前服用抗血小板药、降压药、降脂药、降糖药。其中,年龄、性别强制纳入模型。以上任意变量存在缺失

值的研究对象均不纳入分析。最终建立的模型纳入 893 例患者,纳入模型的变量包括年龄、性别、糖尿病、高血压、肾功能不全、脂代谢紊乱、降脂药、钙磷乘积。

多因素模型中,年龄 ≥ 65 岁、糖尿病、高血压和肾功能不全与 AVC 相关,年龄 ≥ 65 岁、糖尿病和肾功能不全与 MAC 相关。见表 2。

表 2 AVC 和 MAC 相关因素的多因素回归分析

Table 2 Results of multivariate regression analysis for related factors of AVC and MAC

因素	AVC		MAC	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄 ≥ 65 岁	3.21(2.39~4.32)	<0.001	5.37(2.91~9.93)	<0.001
女性	1.18(0.84~1.66)	0.348	1.64(0.97~2.77)	0.066
糖尿病	1.35(1.00~1.81)	0.047	1.83(1.10~3.04)	0.020
高血压	1.38(1.01~1.89)	0.046	1.18(0.64~2.18)	0.594
肾功能不全	1.74(1.08~2.81)	0.024	2.55(1.35~4.82)	0.004
脂代谢紊乱	0.87(0.63~1.20)	0.402	1.26(0.71~2.24)	0.437
降脂药	1.14(0.79~1.66)	0.481	1.47(0.82~2.66)	0.200
钙磷乘积	1.00(0.98~1.02)	0.790	1.01(0.98~1.04)	0.423

2.3 CVC 的相关因素

根据是否存在瓣膜钙化,将患者分为无瓣膜钙化组(513例,56.31%)、单瓣膜钙化组(337例,36.99%)和双瓣膜钙化组(61例,6.70%)。随着钙化瓣膜数量的增加,年龄、肌酐水平呈升高趋势,女性、高血压、糖尿病、脑血管病、肾功能不全、入院前服用降压药、降糖药的比例呈升高趋势,吸烟、饮酒的比例呈降低趋势(均 $P < 0.05$)。见表 3。

以 CVC 为因变量(无瓣膜钙化、单瓣膜钙化、双瓣膜钙化),以表 2 中全部变量为自变量,平行线检验结果显示, $\chi^2 = 14.61$ 、 $P > 0.05$,说明适合采用有序多分类 logistic 回归分析。有序多分类 logistic 回归分析结果显示,在调整其他变量的影响下,年龄 ≥ 65 岁、糖尿病、肾功能不全与 CVC 相关。见表 4。

3 讨论

本研究基于 911 例住院 AMI 患者临床资料,探讨了不同瓣膜钙化的相关因素,发现年龄、糖尿病、肾功能不全是瓣膜钙化共同的相关因素,而 AVC 和 MAC 的相关因素不甚相同,除年龄是共同因素外,高血压与 AVC 相关,而 MAC 与糖尿病和肾功能不全的关联更强。上述发现与既往研究结论基本一致。

瓣膜钙化作为全身动脉粥样硬化的一部分,可作为动脉粥样硬化的窗口和亚临床动脉粥样硬化的替代指标。本研究显示,年龄与瓣膜钙化相关,年龄越大,瓣膜钙化的风险越高,相对于 65 岁以下

患者,65 岁及以上患者 AVC、MAC 和 CVC 的风险分别增至 3.21 倍、5.37 倍和 3.68 倍。既往研究显示,瓣膜钙化的发生率随年龄增长而升高^[8-9]。年龄和瓣膜钙化的关系有着明确的病理生理机制:随着年龄的不断增长,心脏瓣膜长期处于高压及机械张力的作用下,可能出现磨损、老化,甚至出现瓣膜内皮细胞与瓣膜间质细胞损伤,继而导致 CVC 的发生^[14-15]。

本研究发现,肾功能不全、糖尿病是 AVC 和 MAC 的共同相关因素,存在肾功能不全的患者合并 AVC、MAC 和 CVC 的风险更高,是肾功能正常患者的 1.74 倍、2.55 倍和 2.14 倍。基于 CKD 人群的既往研究亦发现,该人群 CVC 的发病率较高^[16]。由于炎症、激素和电解质调节失调,肾脏病患者存在冠状动脉和心脏瓣膜内钙积累的风险,CKD 患者中存在的钙磷代谢紊乱可能也与之相关。本研究也发现糖尿病与 AVC、MAC 相关,与既往研究报道类似^[9]。一项纳入肾病患者的横断面研究显示,糖尿病($OR = 1.81$, $95\%CI: 1.04 \sim 3.15$)是 CVC 的危险因素,但该研究中 CVC 的定义为心脏超声中主动脉瓣、二尖瓣、二尖瓣环至少任意一处存在 1 mm 以上的回声增强^[17]。MESA 研究应用 CT 评价是否存在 MAC 以及钙化积分判断其进展情况,基线结果显示,糖尿病患者 MAC 的风险是无糖尿病者的 1.58 倍^[18]。血糖代谢紊乱引起瓣膜钙化的机制较为复杂,既有高血糖本身带来的糖基化产物、胰岛素抵抗、炎症因子增多的

影响,也有糖尿病伴随的肾功能损伤,多种因素共同作用,引起瓣膜内皮损伤^[19-20]。本研究中高血压与AVC存在相关性,与MAC无相关性。既往研究也证实了高血压与AVC的关系^[21]。由于高的

血流压力冲击、磨损心脏瓣膜,导致瓣膜表面内皮细胞损伤,并通过信号分子传递给间质细胞,继而引起间质细胞增生和激活,细胞外基质重构,导致瓣膜钙化^[22]。

表3 CVC各组特征
 Table 3 Clinical data of CVC groups

项目	例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$				P
	总体 (911例)	无瓣膜钙化组 (513例)	单瓣膜钙化组 (337例)	双瓣膜钙化组 (61例)	
年龄/岁	63.25±12.45	59.30±11.99	67.39±11.06	73.64±10.05	<0.001
女性	217(23.82)	96(18.71)	95(28.19)	26(42.62)	<0.001
吸烟	541(59.39)	329(64.13)	187(55.49)	25(40.98)	<0.001
饮酒	325(35.68)	208(40.55)	102(30.27)	15(24.59)	0.002
高血压	611(67.07)	316(61.60)	245(72.70)	50(81.97)	<0.001
脂代谢紊乱	544(59.71)	309(60.23)	198(58.75)	37(60.66)	0.573
心房颤动	48(5.27)	18(3.51)	26(7.72)	4(6.56)	0.024
糖尿病	388(42.59)	187(36.45)	167(49.55)	34(55.74)	<0.001
脑血管病	142(15.59)	64(12.48)	59(17.51)	19(31.15)	<0.001
肾功能不全	93(10.21)	38(7.41)	37(10.98)	18(29.51)	<0.001
心肌梗死类型					<0.001
NSTEMI	514(56.42)	278(54.19)	186(55.19)	50(81.97)	
STEMI	397(43.58)	235(45.81)	151(44.81)	11(18.03)	
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	82.00(72.00,98.57)	81.00(71.00,95.40)	82.00(72.20,98.00)	97.00(78.23,128.69)	0.024
TC/(mmol/L)	4.22±1.13	4.23±1.11	4.27±1.17	3.89±0.98	0.058
TG/(mmol/L)	1.35(0.99,2.01)	1.43(1.02,2.10)	1.31(1.00,1.80)	1.17(0.86,1.70)	0.001
HDL-C/(mmol/L)	0.94±0.23	0.94±0.23	0.95±0.23	0.94±0.22	0.920
LDL-C/(mmol/L)	2.56±0.89	2.55±0.89	2.61±0.91	2.33±0.69	0.077
血钙/(mmol/L)	2.23±0.13	2.24±0.13	2.21±0.13	2.22±0.14	<0.001
血磷/(mmol/L)	1.07±0.26	1.06±0.25	1.06±0.29	1.14±0.25	0.077
钙磷乘积/(mol/L)	29.54±7.59	29.53±7.06	29.20±8.30	31.51±7.50	0.091
入院前用药					
抗血小板药	279(20.63)	146(28.52)	109(32.44)	24(39.34)	0.152
降压药	493(54.24)	250(48.73)	199(59.05)	45(73.77)	<0.001
降脂药	216(23.79)	114(22.22)	80(23.74)	22(36.07)	0.056
降糖药	281(30.98)	138(26.90)	120(35.61)	23(37.70)	0.013

表4 CVC相关因素的logistic回归分析
 Table 4 Logistic regression analysis for related factors of CVC

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
年龄≥65岁	4.05(3.08~5.32)	<0.001	3.68(2.75~4.93)	<0.001
女性	1.99(1.48~2.68)	<0.001	1.36(0.98~1.89)	0.067
糖尿病	1.78(1.37~2.31)	<0.001	1.57(1.18~2.09)	0.002
高血压	1.82(1.37~2.42)	<0.001	1.35(0.99~1.85)	0.054
肾功能不全	2.44(1.59~3.74)	<0.001	2.14(1.34~3.41)	0.001
脂代谢紊乱	0.96(0.74~1.25)	0.766	0.96(0.70~1.30)	0.785
降脂药	1.28(0.95~1.73)	0.107	1.22(0.86~1.75)	0.268
钙磷乘积	1.00(0.99~1.02)	0.605	1.00(0.98~1.02)	0.848

本研究中不同瓣膜钙化性别差异不显著,女性人群有更容易罹患 AVC 和 MAC 的趋势,与既往研究结论不一致,这可能与本研究中女性患者较少有关。既往研究表明,AVC 更易发生在男性人群,而 MAC 更易出现在女性人群^[4]。MESA 研究同样显示,男性比女性罹患 MAC 的风险低 29%^[18]。瓣膜钙化在男性与女性的病理生理学机制上可能存在差异,女性较男性的卵磷脂胆固醇酰基转移酶活性更高,可改善胆固醇逆向转运,对钙化的发生有保护作用^[23]。此外,性激素可解释钙化在不同性别间的差异,女性绝经后雌激素流失,骨骼脱钙、钙质的异位沉积增加^[24]。Sharma 等^[25]的研究表明,男性的游离睾酮水平与 MAC 的发生相关($OR=0.83, 95\%CI:0.73\sim0.95$)。另外,纤维化、钙化、炎症有关的生物标志物在不同性别中的表达程度有所不同^[26-27]。磷酸钙矿物质在男性和女性中的形成速度不同、矿化过程不完全相同^[28]。也有研究发现,女性的主动脉瓣膜钙浓度低于男性,瓣膜钙浓度差异可能解释不同性别间瓣膜钙化发生的差异^[29]。

钙磷代谢紊乱也可能是 CVC 的机制之一,但众多文献对于钙、磷、钙磷乘积及甲状旁腺素的影响评价不一。体外实验证实,甲状旁腺素可诱导瓣膜内皮细胞功能障碍,进而触发瓣膜间质细胞向成骨表型转变,血液中磷的浓度升高可增强核周因子 a1 的转录活性,可使瓣膜间质细胞分化为成骨细胞^[30]。基础研究发现,组蛋白 3 和 4 乙酰化增加可能在 AVC 发病机制中与钙磷代谢紊乱相关^[31]。一项横断面研究表明,在 CKD 患者中,甲状旁腺激素水平、血清 $1,25(OH)_2D$ 水平均与 CVC 独立相关^[32]。慢性甲状旁腺功能低下患者的高磷血症与 CVC 存在相关性^[33]。一项 meta 研究表明,钙磷代谢紊乱可作为 CKD 患者 CVC 的预测因素^[34]。但另一项纳入肾脏病患者的研究发现,CVC 患者的血清钙及钙磷产物水平高于无瓣膜钙化者,而血清磷及甲状旁腺素水平在两组间无统计学差异^[16]。本研究未发现钙磷乘积与 AVC、MAC 及 CVC 的显著相关性。钙磷代谢、甲状旁腺激素在 CVC 的发生、发展过程中的作用还有待进一步的研究。

本研究有以下不足之处:首先,本研究仅包含单中心 AMI 住院患者,且本研究中女性人数较少(23.82%),在结论外推时需慎重,但既往研究大多选取 CKD、透析患者,本研究补充了 AMI 患者瓣膜钙化相关因素证据;其次,本研究为横断面研究,无法印证 AVC、MAC、CVC 与其相关因素的因果关系。

综上所述,年龄、糖尿病、肾功能不全与 AMI 患者 AVC、MAC、CVC 相关;不同瓣膜钙化的相关因素不完全相同,高血压与 AVC 呈正相关。本研究与既往研究结论基本一致,但瓣膜钙化的具体机

制尚需进一步探讨。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李佳名,刘俊兰,边勇,等.老年钙化性心脏瓣膜病病因及发病机制的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(3):321-322.
- [2] 宣诗怡,周雨婷,陈亮,等.钙化性主动脉瓣疾病生物信息学分析和关键基因筛选[J].临床心血管病杂志,2022,38(3):222-227.
- [3] 王娜,陈楚云,杨颖,等.主动脉瓣钙化的影像学评价进展[J].医学综述,2023,29(20):4232-4236.
- [4] 陈洪叶,于俊民,张小波.老年心脏瓣膜钙化机制研究进展[J].中国老年学杂志,2017,37(22):5737-5739.
- [5] El Hangouche N, Gomez J, Asfaw A, et al. Impact of pretransplant mitral annular calcification on the incidence of cardiac events after renal transplantation[J]. Nephrol Dial Transplant, 2020, 35(3):526-533.
- [6] Dai C, Liu M, Zhou Y, et al. Aortic valve calcification predicts poor outcomes after primary percutaneous coronary intervention[J]. Eur J Clin Invest, 2022, 52(10):e13828.
- [7] Deslandes M, Paquin A, Guzzetti E, et al. Sex-specific correlates of valvular and arterial calcification burden in patients with moderate aortic stenosis[J]. Open Heart, 2022, 9(2):e002139.
- [8] Boakye E, Dardari Z, Obisesan OH, et al. Sex- and race-specific burden of aortic valve calcification among older adults without overt coronary heart disease: The atherosclerosis risk in communities study[J]. Atherosclerosis, 2022, 355:68-75.
- [9] Birudaraju D, Cherukuri L, Pranesh S, et al. Current methods to assess mitral annular calcification and its risk factors[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2021, 19(9):787-800.
- [10] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018)[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(18):2231-2264.
- [11] Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis[J]. N Engl J Med, 2000, 343(9):611-617.
- [12] Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, et al. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. The Cardiovascular Health Study(CHS)[J]. Am Heart J, 2006, 151(1):39-47.
- [13] 诸葛瑞琪,齐喜玲,吴永健.老年二尖瓣环钙化的诊疗进展[J].中华医学杂志,2016,96(48):3933-3936.
- [14] Carità P, Coppola G, Novo G, et al. Aortic stenosis: insights on pathogenesis and clinical implications[J]. J Geriatr Cardiol, 2016, 13(6):489-498.
- [15] 彭泰峦,陈思含,张静秋,等.心脏瓣膜钙化影响因素的分析[J].临床心血管病杂志,2023,39(12):962-967.
- [16] Abiola BI, Raji YR, Ajayi S, et al. Comparative analysis of fibroblast growth factor-23 as a correlate of

- cardiovascular disease among individuals with chronic kidney disease, hypertensives, and healthy controls [J]. *Niger J Clin Pract*, 2022, 25(8):1247-1255.
- [17] Xiong JQ, Chen XM, Liang CT, et al. Prognosis and risk factors for cardiac valve calcification in Chinese end-stage kidney disease patients on combination therapy with hemodialysis and hemodiafiltration [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1):224-232.
- [18] Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2):558-562.
- [19] Kopytek M, Mazur P, Ząbczyk M, et al. Diabetes comorbid to aortic stenosis is associated with increased expression of NF- κ B and more pronounced valve calcification [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(11):2562-2574.
- [20] Jorge-Galarza E, Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, et al. Insulin resistance in adipose tissue but not in liver is associated with aortic valve calcification [J]. *Dis Markers*, 2016:9085474.
- [21] Sawayama Y, Hisamatsu T, Kadota A, et al. Association of ambulatory blood pressure with aortic valve and coronary artery calcification [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(7):1344-1351.
- [22] Wu B, Wang Y, Xiao F, et al. Developmental mechanisms of aortic valve malformation and disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79:21-41.
- [23] Hafiane A, Favari E, Bortnick AE. Measures of high-density lipoprotein function in men and women with severe aortic stenosis [J]. *Lipids Health Dis*, 2022, 21(1):48.
- [24] Man JJ, Beckman JA, Jaffe IZ. Sex as a biological variable in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2020, 126(9):1297-1319.
- [25] Sharma A, Ogunmoroti O, Fashanu OE, et al. Associations of endogenous sex hormone levels with the prevalence and progression of valvular and thoracic aortic calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 341:71-79.
- [26] Sritharen Y, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Pathophysiology of aortic valve stenosis: is it both fibrocalcific and sex specific? [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(3):182-196.
- [27] Peeters F, Dudink E, Weijs B, et al. Biomarkers associated with aortic valve calcification: should we focus on sex specific processes? [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:604.
- [28] Gourgas O, Khan K, Schwertani A, et al. Differences in mineral composition and morphology between men and women in aortic valve calcification [J]. *Acta Biomater*, 2020, 106:342-350.
- [29] Linde L, Carter-Storch R, Christensen NL, et al. Sex differences in aortic valve calcification in severe aortic valve stenosis: association between computer tomography assessed calcification and valvular calcium concentrations [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(5):581-588.
- [30] Vadana M, Cecoltan S, Ciortan L, et al. Parathyroid hormone induces human valvular endothelial cells dysfunction that impacts the osteogenic phenotype of valvular interstitial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7):3776.
- [31] Gu J, Lu Y, Deng M, et al. Inhibition of acetylation of histones 3 and 4 attenuates aortic valve calcification [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(7):1-14.
- [32] Kim IY, Ye BM, Kim MJ, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiac valve calcification in patients with chronic kidney disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):915.
- [33] Polonine S, de Santa Rosa RG, Farias MLF, et al. Hyperphosphatemia is associated with cardiac valve calcification in chronic hypoparathyroidism [J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(7):1359-1366.
- [34] Zhang J, Pang Q, Wang S, et al. Associated factors of cardiac valve calcification and its prognostic effects among patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1120634.

(收稿日期:2024-05-09)