

腎衰竭相關血管鈣化

臺大醫院北護分院 腎臟科 趙家德

前言

心血管疾病為慢性腎臟病(chronic kidney disease)及末期腎病(end-stage renal disease)患者相當常見的併發症及死亡原因之一¹，其中很重要的一項病生理變化為血管鈣化(vascular calcification)，血管鈣化並非是老年人的專利；隨著年齡增長，部分血管老化的表現就包括了血管鈣化，但在慢性腎臟病及末期腎病病人，血管鈣化在十分年輕的時期就會出現，與高血壓、高血脂或是抽菸等傳統心血管危險因子無明顯關聯，且隨著透析時間越長，血管鈣化的嚴重度會持續上升²，在這群腎功能差或甚至無腎功能的病人，目前暫無有效的血管鈣化治療方式，因此了解這項併發症，對於照護慢性腎臟病及末期腎病病人的醫療團隊來說是相當重要的。

血管鈣化的分類、定義、及病程

鈣磷結合後形成hydroxyapatite，並沈積於骨頭以外的組織，特別是血管壁，是慢性腎臟病相關血管鈣化的重要組織病理學特徵，鈣磷沈積經常出現於血管壁的特殊位置，包含血管內皮(endothelium)及血管平滑肌層(vascular smooth muscle)，而不同位置的鈣化其病態意義是不同的。

根據鈣化巨觀及微觀解剖位置的不同，我們可以將血管鈣化區分成以下四種³：動脈內膜鈣化(intimal artery calcification)、動脈中層鈣化(medial artery calcification)、瓣膜鈣化(valvular calcification)、及鈣化防禦

症(calciphylaxis)，其中前兩者是利用光學顯微鏡觀察，微觀下血管管壁出現鈣磷沈積的位置進行區分，且動脈內膜鈣化經常表現為不規則、界線清晰的鈣化斑塊(calcification plaque)，而動脈中層鈣化，又稱為Monckeberg's sclerosis，則表現為瀰散性長條狀，不影響管壁通暢的管壁變化，在影像學檢查及超音波檢查中會相當明顯(圖一)，而後兩者則是在巨觀狀態下利用出現鈣化的解剖位置不同進行區分。中層鈣化是一種逐漸進展的過程，經常伴隨老化(ageing)、慢性腎臟病、糖尿病等狀況出現，且背後的分子變化常與礦物質骨病變相關的分子、發炎狀態(inflammatory status)、細胞狀態轉變(phenotypic switch)具關



圖一 手部X光片呈現周邊血管的中層鈣化

聯性，而內膜鈣化則大多由發炎所驅動，與血管平滑肌細胞的變性、巨噬細胞浸潤所產生的動脈硬化(atherosclerosis)較有相關性⁴。

在腎功能不全的病人，動脈內膜鈣化及動脈中層鈣化均可能出現，但後者的盛行率相對較高⁵，且血管鈣化的進程在病人開始接受慢性透析後，會更迅速地惡化，並且此過程被發現會獨立於動脈硬化相關的鈣化以及腎衰竭相關的鈣磷不平衡嚴重度以外，持續進展，腎功能不全病人出現的動脈中層鈣化，會造成大動脈的彈性降低，如主動脈的病態變化，導致脈波傳遞速率(pulse wave velocity)的上升，同時也因為大動脈的管壁伸縮度(arterial distensibility)降低，造成收縮壓的上升、舒張壓的降低，影響心臟功能如心臟後負擔(afterload)上升，使得冠狀動脈在舒張期的灌流減少，再加上腎功能不全的病人動脈硬化嚴重度也通常較一般人來得高，導致最後出現心肌缺血(myocardial ischemia)、左心室重塑(ventricular remodeling)、左心室肥大(ventricular hypertrophy)，出現心肌梗塞及心衰竭的風險上升，心血管死亡率也大幅增加。

病生理機轉

過去對於血管鈣化的形成機轉，咸認為是鈣離子被動性地沉積於血管壁組織之中，造成血管管腔以及血管壁的病態變化，但越來越多研究指出，血管鈣化絕大部分並非來自被動鈣離子沈積，反而是來自血管壁組織中的各種細胞主動分泌出鈣離子至胞外，產生類似成骨

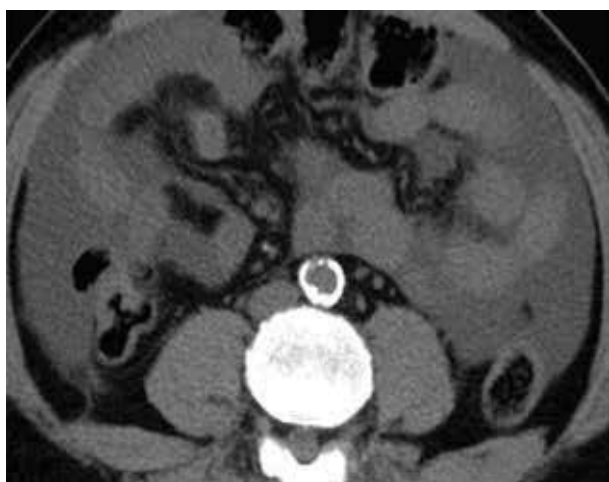
作用的現象，且此一分泌的過程是受到高度調控的(highly regulated)，並不是單純受到簡單的物理原則限制^{6,7}，體外細胞實驗發現，血管中層的血管平滑肌細胞、其他層的纖維母細胞(adventitial fibroblasts)或周細胞(pericytes)在受到外界刺激之時，會出現表現型的轉換，由軟組織中的間葉細胞(mesenchymal cells)型態變化成類似骨母細胞(osteoblast-like)的型態，同時開始分泌骨質進入細胞間隙，巨觀上的表現即為鈣化；在此病生理過程中包括了血管組織中鈣化促進因子(procalcific factors)的過度表現、以及抗鈣化因子(anticalcific factors)受到抑制，兩者交互作用才導致血管鈣化現象的出現，另外，血管壁細胞的凋亡、老化、以及發炎因子的分泌調控，也都與此過程有密切關聯性存在。

診斷方式

臨床上對於血管鈣化的篩檢以及診斷，大多使用影像學的方式進行偵測，最傳統但也是最經濟實惠的方法，如胸腔X光片之前後相(anteroposterior view)的影像可以觀察到主動脈弓(aortic arch)的鈣化，側面相(lateral view)的影像可以觀察到升主動脈以及降主動脈胸部的鈣化；腹部X光片的前後相以及側面相影像也可以觀察腹主動脈的鈣化嚴重度，目前針對平面X光片評估血管鈣化嚴重度，較有名且許多人使用的方式是Kauppila所提出的，利用側面像腹部X光片觀察腹主動脈約從第一節至第四節腰椎高度之鈣化嚴重度⁸，此半定量

的評估方式已被反覆證明，與整體血管鈣化嚴重度有良好的關聯性，且其分數可成功地預測病人後續的心血管風險高低。另一方面，在平面胸部X光片也有研究者提出利用主動脈弓的鈣化嚴重度進行分類的評估方式⁹，特別是在末期腎病病人，其與其他血管位置的鈣化嚴重度、及預後預測的效果類似於腹部主動脈X光片的能力。

此外，較有特異性的檢查如冠狀動脈電腦斷層造影(coronary computed tomography; CCT)中，利用電子束電腦斷層(electron-beam computed tomography)及多探頭電腦斷層(multi-detector computed tomography)兩種影像方式均可以準確地偵測血管鈣化及其範圍(圖二)，而冠狀動脈鈣化的嚴重度，更是血管鈣化整體負擔的一項重要代表指標。目前已有針對冠狀動脈鈣化嚴重度的評估方法，如



圖二 腹部電腦斷層結果顯示腹主動脈的顯著鈣化狀態

Agatston score廣泛受到研究者以及臨床醫師的使用，其評分結果與心血管事件風險度、心血管事件死亡率、以及整體預後均有非常緊密的關聯性。

結語

慢性腎臟病病人有相當多的非傳統心血管危險因子(atypical cardiovascular risk factors)存在，而血管鈣化是其中相當重要的一種表現，也被歸屬於慢性腎臟病礦物質骨病變(chronic kidney disease – mineral bone disorder; CKD-MBD)其中的一項重要成員。對於此一併發症更深入的病生理研究，預期將可以在未來協助我們找到針對血管鈣化的有效治療。

參考文獻

1. Braun J, Oldendorf M, Moshage W, et al: Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394-401.
2. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478-83.
3. Wang AY, Woo J, Wang M: Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:

- 1927-36.
4. Gomez D, Owens GK: Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2012; 95: 156-64.
 5. Vervloet M, Cozzolino M: Vascular calcification in chronic kidney disease: Different bricks in the wall? *Kidney Int* 2017; 91: 808-17.
 6. Zoccali C, London G. Con: vascular calcification is a surrogate marker, but not the cause of ongoing vascular disease, and it is not a treatment target in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 352-7.
 7. Ciceri P, Elli F, Cappelletti L, et al: Osteonectin (SPARC) expression in vascular calcification: in vitro and ex vivo studies. *Calcif Tissue Int* 2016; 99: 472-80.
 8. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al: New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-years follow-up study. *Atherosclerosis* 1997; 132: 245-50.
 9. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245-52. ☪

