

维持性血液透析患者炎症与颈动脉粥样硬化的关系

马骏¹, 齐华林², 许晨¹, 丰伟¹, 胡小涛³, 李素¹

(同济大学附属同济医院 1. 肾内科, 2. B 超室, 3. 同济大学附属东方医院肾内科; 上海市 200065)

[关键词] 内科学; 血液透析患者炎症与动脉粥样硬化的关系; 酶联免疫吸附法; 维持性血液透析; 炎症; 动脉粥样硬化; 动脉内膜中膜厚度

[摘要] 研究维持性血液透析患者慢性炎症状态与颈动脉粥样硬化的关系, 选择维持性血液透析患者 25 例和健康对照者 15 例, 用酶联免疫吸附法检测高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 来评价慢性炎症状态, 用高分辨超声技术检测颈总动脉内膜中膜厚度和粥样硬化斑块来评价动脉粥样硬化程度。结果发现, 维持性血液透析患者血浆高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平均明显高于正常对照组, 维持性血液透析患者颈总动脉内膜中膜厚度和斑块检出率明显高于年龄、性别匹配的正常对照组。维持性血液透析患者血浆肿瘤坏死因子 α 水平(取对数值)与平均颈总动脉内膜中膜厚度呈显著正相关($r = 0.792, P < 0.001$)。多因素逐步回归分析结果表明, 影响颈总动脉内膜中膜厚度的因素有血浆肿瘤坏死因子 α 水平(对数转化)、年龄、高密度脂蛋白胆固醇、C 反应蛋白、磷、载脂蛋白 B、前白蛋白和甘油三酯。结果提示, 维持性血液透析患者存在慢性炎症状态, 炎症在动脉粥样硬化的发病机制中起重要的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Inflammation Association with Carotid Atherosclerosis in Hemodialysis Patients

MA Jun, QI Hua-Lin, XU Chen, FENG Wei, HU Xiao-Tao, and LI Su

(Department of Nephrology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

[KEY WORDS] Maintenance Hemodialysis; Inflammation; Atherosclerosis; Intima-Media Thickness; High Sensitive C-reactive protein; Tumor Necrotic Factor- α

[ABSTRACT] **Aim** To determine whether chronic inflammatory status is associated with carotid atherosclerosis in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** Twenty-five MHD patients and fifteen healthy volunteers were included in this study. The levels of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) and tumor necrotic factor- α (TNF- α) were used to assess the chronic inflammatory status measured by ELISA. Intima-media thickness (IMT) and prevalence of atherosclerotic plaques of the extracranial common carotid artery were measured by high resolution B mode ultrasonography. **Results** The levels of plasma hs-CRP and TNF- α in the MHD patients were higher than those in the healthy volunteers. The prevalence of atherosclerotic plaques and the mean IMT value of carotid artery significantly increased in MHD patients compared with those in age and sex-matched controls. Age and the levels of plasma transformed TNF- α were positively correlated to CCA-IMT ($r = 0.733, P < 0.001; r = 0.792, P < 0.001$) respectively. Multiple stepwise regression analysis showed that in MHD patients, the independent risk factors associated with value of IMT were plasma transformed TNF- α levels, age, high density lipoprotein cholesterol (HDL), CRP, phosphorus, apolipoprotein B, prior albumin and triglyceride. **Conclusion** Chronic inflammatory status is really present in MHD patients; inflammation plays a role in the pathogenesis of atherosclerosis in these patients.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)所引发的心血管疾病是慢性肾功能衰竭患者的主要并发症,也是终末期肾病长期透析患者的主要致死原因。传统的致动脉粥样硬化危险因素不能完全解释动脉粥样硬化性疾病在透析患者中的高发生率。近年研究表明,炎症与该病的发病率密切相关,但临床报道尿毒

症患者炎症与动脉粥样硬化关系的研究甚少,本研究旨在对此进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象与分组

选择维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者 25 例,男性 12 例,年龄 57.6 ± 10.3 岁;女性 13 例,年龄 59.3 ± 12.1 岁。透析时间(19.7 ± 13.5)月。引起尿毒症病因有慢性肾小球肾炎 19 例,高血压性肾病 3 例,多囊肾 3 例。所有患者病情稳定,规律透析半年以上(透析疗程 7~65 个月);无合并恶性肿瘤、糖尿病与急慢性感染,肝功能正常,无

[收稿日期] 2003-07-10 [修回日期] 2003-11-10

[作者简介] 马骏,医学博士,副主任医师,副教授,研究方向为肾性高血压、血液净化治疗, E-mail: ma-jun@medmail.com.cn。齐华林,医学硕士,住院医师,研究方向为血液净化治疗。许晨,医学博士,副主任医师,研究方向为狼疮性肾病。

肝硬化等严重病变,未使用糖皮质激素及降脂药;正常对照组 15 例,其中男性 7 例,女性 8 例,年龄 55.6 ± 7.3 岁,与血液透析组相匹配,均为本院工作人员,经体检排除高脂血症、高血压、糖尿病、心脑血管疾病及肝肾疾病。所有对象在进入研究前一个月内均未服用任何维生素类药物,检查前一周内未服用硝酸甘油、乙酰胆碱、钙通道阻滞剂及血管紧张素转化酶抑制剂等血管活性药物。

1.2 血压测定

在进入研究前一个月,血液透析前后各测定血压 1 次,共测 12 次,取其平均值作为统计指标。

1.3 慢性炎症指标的测定

血浆高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrotic factor- α , TNF- α) 测定采用 ELISA 法检测,试剂盒分别购自上海德波生物有限公司试剂厂、Genzyme 公司分装产品。测定方法按说明书操作。

1.4 常规生物化学指标的测定

采用脂蛋白自动生物化学检测仪(日本日立 7170A)分别测定血清肌酐、尿素氮、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、脂蛋白 a [lipoprotein(a), Lp(a)]、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B、钙、磷、白蛋白、前白蛋白、血红蛋白及红细胞比积。

1.5 颈动脉超声测定

采用 GE 公司生产的彩色多普勒超声诊断仪,探头 10.0 MHz,轴分辨率为 0.1 mm。B 超检查及读数均由我院超声室同一名医师完成。受检者仰卧,从颈根部开始向上逐段连续观察右颈总动脉及分叉处的横轴和纵轴实时二维图像,取舒张末期(即同步记录心电图显示 R 波时)图像,测量管腔内膜界面的前缘到中层外膜界面前缘的垂直距离作为颈总动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)。IMT 增厚定义为颈总动脉 ≥ 1.0 mm,或分叉处 > 1.0 mm。粥样斑块定义为在纵轴和横轴图像见同一部位突向管腔的局灶性动脉壁增厚,其厚度超过相邻区域的 IMT 至少 50%,回声不均匀或明显增厚。若发现斑块,横纵向冻结图像,并测量其厚度,若在同一动脉段发现多个斑块,记录斑块大小、形态、数量、部位、累及范围及内部回声,并测量最大斑块厚度^[1]。彩色多普勒超声测定颈总动脉血流动力学指数包括:收缩期峰值血流速度 (peak systolic velocity, PSV)、舒张期末血流速度 (end diastolic velocity, EDV) 和阻力指数 (resistance index, RI), $RI = (SPV - EDV)$

$\div SPV$ 。检测点取分叉下 2~3 mm,置于血管腔长轴中间,血流与声束夹角 $< 60^\circ$ 。

1.6 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验、Pearson 相关分析、 χ^2 检验和多因素逐步回归分析,由 SPSS10.0 统计软件完成。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

血液透析组血清肌酐、尿素氮、脂蛋白(a)和磷水平明显高于正常对照组,而血清红细胞比积和钙水平则明显低于正常对照组,其它指标未见有显著性差异(表 1, Table 1)。

表 1. 两组一般情况比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics between MHD patients and controls

| 指 标 | 血液透析组 (n= 25) | 对照组 (n= 15) |
|-------------------|--------------------------|--------------|
| 平均动脉压 (mm Hg) | 103.7 ± 7.7 | 94.3 ± 6.5 |
| 白蛋白 (g/L) | 40.6 ± 30.6 | 46.5 ± 2.35 |
| 尿素氮 (mmol/L) | 27.3 ± 6.4 ^b | 4.8 ± 0.4 |
| 肌酐 (μ mol/L) | 781 ± 145 ^b | 65.5 ± 6.4 |
| 磷 (mmol/L) | 1.94 ± 0.36 ^a | 1.12 ± 0.15 |
| 钙 (mmol/L) | 2.13 ± 0.38 ^a | 2.25 ± 0.35 |
| 总胆固醇 (mmol/L) | 4.28 ± 0.99 | 4.35 ± 0.52 |
| 甘油三酯 (mmol/L) | 0.87 ± 0.46 | 0.53 ± 0.14 |
| HDLC (mmol/L) | 1.34 ± 0.45 | 1.25 ± 0.35 |
| LDLC (mmol/L) | 2.27 ± 0.67 | 2.52 ± 0.54 |
| 载脂蛋白 A1 (g/L) | 1.24 ± 0.21 | 1.04 ± 0.26 |
| 载脂蛋白 B (g/L) | 0.71 ± 0.20 | 0.67 ± 0.13 |
| 脂蛋白 (a) (mg/L) | 304 ± 221 ^a | 130.2 ± 20.5 |
| 血红蛋白 (g/L) | 99.3 ± 19.3 | 105.3 ± 15.2 |
| 红细胞比积 (%) | 29.1 ± 5.9 ^a | 41.5 ± 6.1 |

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 血浆高敏 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 水平测定结果

维持性血液透析患者血浆 hs-CRP 水平为 (1.99 ± 1.75) g/L, 显著高于正常对照组 (0.68 ± 0.60) g/L ($P < 0.01$), 其中 13 例 (64%) 患者的水平超过参考值 (1.0 g/L)。维持性血液透析患者 TNF- α 水平为 (13.14 ± 3.93) ng/L, 明显高于正常对照组 (9.33 ± 4.50) ng/L ($P < 0.01$)。

2.3 颈动脉超声检测结果

颈动脉超声检测发现,维持性血液透析患者 IMT 明显高于正常对照组;颈部血流动力学参数中阻力指数明显高于正常对照组,但 PSV、EDV 与正常对照组未有显著差异。25 例维持性血液透析患者中 16 例(64.0%)检出斑块,斑块数量 1~7,除 2 例为软斑外,其余均为硬斑;其中 2 例患者动脉粥样硬化程度严重,动脉粥样硬化斑块围绕颈动脉一圈。正常对照组 15 例中 4 例检出斑块,均为硬斑。两组之间斑块检出率有显著性差异(表 2, Table 2)。

表 2. 血液透析患者和正常对照者颈动脉超声检测结果

Table 2. Carotid B-mode ultrasonographic data in the MHD patients and age- and sex-matched healthy controls

| 指 标 | 血液透析组 (n = 25) | 对照组 (n = 15) |
|-----------------|--------------------------|-----------------|
| 年龄(岁) | 58.6 ± 8.3 | 58.7 ± 7.1 |
| 男/女(例) | 12/13 | 7/8 |
| 斑块检出率 | 64.0% ^a | 26.7% |
| 颈总动脉内膜中膜厚度(mm) | | |
| 右侧内膜中膜厚度 | 0.83 ± 0.17 ^b | 0.65 ± 0.12 |
| 左侧内膜中膜厚度 | 0.87 ± 0.21 ^b | 0.64 ± 0.13 |
| 平均内膜中膜厚度 | 0.85 ± 0.15 ^b | 0.64 ± 0.13 |
| 血流动力学参数 | | |
| 收缩期峰值血流速度(cm/s) | 61.4 ± 16.2 | 60.5 ± 12.3 |
| 舒张期末血流速度(cm/s) | 13.7 ± 4.9 | 13.2 ± 5.3 |
| 阻力指数 | 0.88 ± 0.41 ^a | 0.68 ± 0.24 |

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.4 慢性炎症状态与颈总动脉内膜中膜厚度的关系

维持性血液透析患者年龄与平均 IMT 呈显著的线性正相关($r = 0.733$, $P < 0.001$), 血浆 TNF- α 水平(经对数转化后)也与平均 IMT 呈显著正相关($r = 0.792$, $P < 0.001$), 但血浆 hs-CRP 水平与平均 IMT 无相关性。以 IMT 为应变量, 对包括 log(TNF- α)、CRP、年龄、透龄、收缩压、舒张压、白蛋白、前白蛋白、磷、钙、总胆固醇、甘油三酯、HDLc、LDLc、载脂蛋白 A1、载脂蛋白 B 和脂蛋白(a) 等进行多因素逐步回归分析。结果表明, 影响颈动脉 IMT 的因素有 Log(TNF- α)、年龄、HDLc、CRP、磷、载脂蛋白 B、前白蛋白和甘油三酯, 其余指标未进入方程(表 3, Table 3)。

3 讨论

维持性血液透析患者是发生动脉粥样硬化疾病

表 3. 多元回归分析结果

Table 3. The results of multiple stepwise regression analysis

| | 非标准系数 | | 标准系数 | | t | P |
|---------------------|------------|------------|--------|--|--------|-------|
| | B | Std. Error | Beta | | | |
| (常数) | 0.74 | 0.208 | | | 3.553 | 0.003 |
| Log(TNF- α) | 0.934 | 0.088 | 0.747 | | 10.667 | 0.000 |
| 年龄 | 3.452E-03 | 0.001 | 0.189 | | 2.454 | 0.026 |
| HDLc | -9.022E-02 | 0.018 | -0.265 | | -5.057 | 0.000 |
| 磷 | -0.288 | 0.041 | -0.686 | | -6.963 | 0.000 |
| CRP | 2.307E-02 | 0.005 | 0.256 | | 4.197 | 0.001 |
| 载脂蛋白 B | 0.167 | 0.044 | 0.222 | | 3.805 | 0.002 |
| 前白蛋白 | -0.796 | 0.221 | 0.231 | | -3.593 | 0.002 |
| 甘油三酯 | 7.454E-02 | 0.023 | 0.226 | | 3.240 | 0.005 |

的高危人群, 其发病率高于一群人, 且起病年龄较普通人群提前。近年来国内外许多学者认为动脉粥样硬化实际是一种炎症性疾病^[2,4], 炎症能增加透析患者发生心血管疾病的危险性和死亡率^[5,6]。经证实大约 30%~50% 的尿毒症患者体内血清炎症标志物水平增高, 因此认为尿毒症是一种全身性的慢性炎症状态。许多研究表明, hs-CRP 作为一种正性急性时相蛋白^[7], 是慢性炎症状态下细胞因子产生的标志, 也是系统性低水平炎症反应综合征的特异性标志物, 因此是慢性炎症状态的最敏感而特异的指标^[8]。本研究选用 hs-CRP 和 TNF- α 作为慢性炎症状态指标, 发现维持性血液透析患者血浆 hs-CRP 和 TNF- α 水平均显著高于正常对照组, 说明血液透析患者中确实存在慢性炎症状态。其中有 64% 的患者 hs-CRP 水平升高, 与文献报道略有出入, 可能与本研究所选人群年龄偏大有关。维持性血液透析患者慢性炎症状态产生的原因与多种因素有关, 营养不良、易感染是炎症促发原因之一^[7], 而透析器的生物不相容性则又是另一可能原因^[9]。

多数临床研究采用心肌梗死或冠状动脉造影作为判别动脉粥样硬化的指标, 而发生心肌梗死时动脉粥样硬化病变往往已十分严重, 因此采用这样的判断标准往往使轻、中度的早期病变漏诊, 同时有创的冠状动脉造影很难真正在尿毒症患者中普及应用。因此近年发展了非创伤性超声检测颈动脉病变的诊断方法, 以反映冠状动脉及全身动脉粥样硬化早期病变。最近, Nishizawa 等^[10]对 438 例维持性血

液透析患者进行 30 个月的随访发现, 颈总动脉 IMT 的增加是心血管死亡的独立预测因子。故在本研究中我们采用颈总动脉 IMT 来评价动脉粥样硬化的严重程度。我们发现, 与年龄、性别相匹配的正常对照组相比, 维持性血液透析组患者颈总动脉 IMT 显著增加。本研究还发现维持性血液透析患者斑块检出率为 64.0%, 显著高于正常人群, 这与 Pascazio 等^[11]报道的 73.8% 相仿, 而且这些斑块以钙化为主。以往报道显示, 在总体人群中颈总动脉 IMT 与年龄呈正相关。本研究发现, 在维持性血液透析患者中年龄与颈总动脉 IMT 呈显著的正相关。提示不论是在正常人群还是在尿毒症患者中年龄都与动脉粥样硬化有密切关系, 维持性血液透析患者中动脉粥样硬化的发生较正常人群显著为高。近年的研究发现, 维持性血液透析患者中存在的营养不良、炎症是动脉粥样硬化高发的原因^[12-15], 三者相互作用, 炎症可能是其中的中心环节。本研究发现, 血浆 TNF- α 水平(经对数转化后)与颈总动脉 IMT 呈显著的正相关, 但血浆 hs-CRP 水平与颈总动脉 IMT 无相关性。

而多元回归分析结果显示, 影响颈动脉 IMT 的因素有 Log(TNF- α)、年龄、HDL-C、hs-CRP、磷、载脂蛋白 B、前白蛋白和甘油三酯等, 提示作为炎症指标 TNF- α 可能较 CRP 能更好的反映颈动脉粥样硬化程度, 其原因可能是 TNF- α 是炎症的启动因子, 并刺激肝脏 CRP 基因的表达, 提高 CRP 水平, 因此 TNF- α 能较 CRP 更好地反映颈动脉粥样硬化。此外还发现, 维持性血液透析患者阻力指数高于正常对照组。根据 Ross 有关理论, 血流动力学异常作为导致内皮紊乱的机械因素参与动脉粥样硬化的发生。但在多元回归分析中未发现阻力指数与颈总动脉 IMT 有关, 故仍需进一步研究来确定阻力指数在动脉粥样硬化中的意义。

综上所述, 我们认为维持性血液透析患者中确实存在炎症状态, 其与动脉粥样硬化的发生密切相关, 本实验结果提示 TNF- α 能较 CRP 更好地反映颈动脉的粥样硬化。

[参考文献]

- [1] 许竹梅. 超声检测动脉粥样硬化的进展: 颈动脉内膜中膜厚度的意义. *心血管病学进展*, 1998, **19**: 354-357
- [2] Ross R. Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126
- [3] Oparil S, Oberman A. Nontraditional cardiovascular risk factors. *Am J Med Sci*, 1999, **317**: 193-207
- [4] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 93-95
- [5] Zimmerann J, Herrlinger S, Pruy AJ, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhance cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 1999, **55**: 648-658
- [6] Bergström J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. *Am J Kidney Dis*, 1998, **32**: 834-841
- [7] Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kayser GA. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2000, **35**: 469-476
- [8] Bergström J, Lindholm B. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patient? *Semin Dial*, 2000, **13**: 163-164
- [9] Lacon E, Owen W, Lowrie E. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patient? *Semin Dial*, 2000, **13**: 164-166
- [10] Nishizawa Y, Shoji T, Maekawa K, Nagasue K, Okuno S, Kim M, et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 2003, **41**: S76-79
- [11] Pascazio L, Bianco F, Giorgini A, Galli G, Curri G, Panzetta G. Echo color Doppler imaging of carotid vessels in hemodialysis patients: Evidence of high levels of atherosclerotic lesions. *Am J Kidney Dis*, 1996, **28**: 713
- [12] Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulter F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1999, **55**: 1 899-911
- [13] Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kayser GA, and Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA Syndrome). *Nephrol Dial Transplant*, 2000, **15**: 953-960
- [14] 董捷, 王海燕. 腹膜透析患者慢性炎症状态与营养不良及心血管病的关系. *中华肾脏病杂志*, 2002, **18**: 317-321
- [15] 叶平, 王节, 尚延忠, 李云莲. C-反应蛋白与动脉粥样硬化形成有关. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9**: 146-148

(此文编辑 文玉珊)