

# 微炎症与终末期肾病动脉粥样硬化的关系

蒋智敏 综述, 彭波 审校

(泸州医学院附属医院肾内科, 四川省泸州市 646000)

[关键词] 内科学; 肾功能衰竭; 综述; 终末期肾病; 炎症

[摘要] 动脉粥样硬化是终末期肾病患者最主要的合并症, 其发生率和死亡率均很高。终末期肾病患者普遍存在微炎症状态, 微炎症作用于机体产生的细胞因子及炎症介质与动脉粥样硬化的形成密切相关。本文就终末期肾病、炎症介质及细胞因子与动脉粥样硬化三者之间的关系进行阐述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是慢性肾功能衰竭患者主要的合并症之一, 它加速终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的进程<sup>[1]</sup>, 是 ESRD 长期透析患者的主要致死原因。ESRD 是一种全身性的慢性微炎症性疾病, 经证实大约 30%~50% 的 ESRD 患者体内血清炎症标志物水平增高<sup>[2]</sup>。研究表明, 炎症与心血管疾病有很重要的关系<sup>[3]</sup>, 炎症指标是除年龄以外预测心血管疾病及其死亡率的唯一因素<sup>[4]</sup>, 炎症在 ESRD 患者 As 的发生发展中起着重要作用, 三者之间存在着密切关系。本文就 ESRD 的微炎症状态炎症介质及细胞因子与 As 的关系进行简要的阐述。

## 1 微炎症与终末期肾病

微炎症是指一种非病原微生物感染引起的, 导致患者出现各种并发症的非显性炎症状态, 具有持续及相对隐匿性, 其实质是免疫性炎症, 与进行性炎症性疾病如 As、营养不良和 B2 微球蛋白淀粉样变等有关。炎症反应激活以白细胞介素(interleukin, IL) 6、IL-1 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ) 等多种细胞因子升高为标志, 并介导体内产生许多炎症反应相关蛋白如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和血清淀粉样蛋白(SAA), 这些蛋白又称急性反应蛋白(acute response protein, ARP)。这些细胞因子和急性反应蛋白不仅是炎症反应的调节物还是炎症反应的标志物。研究表明, 在 ESRD 患者中 CRP 和细胞因子(IL-6、IL-1 和 TNF- $\alpha$  等)、粘附分子、金属蛋白酶系列明显升高。它们长期升高, 将导致局部乃至整个机体的炎症反应, 引起动脉粥样硬化<sup>[5]</sup>。

研究表明: 慢性肾衰竭本身可以诱发炎症反应; 同时微炎症首要的原因是血液透析<sup>[1]</sup>。故 ESRD 患者产生炎症的因素主要分为两类: 慢性肾功能衰竭相关因素及透析相关因素。前者包括: 高容量负荷、代谢性酸中毒、贫血和氧自由基

损伤, 传统意义上的尿毒症毒素如肌酐、尿素、B2 微球蛋白和游离甲状旁腺激素, 以及新近认识的尿毒症毒素如高同型半胱氨酸血症、氧化型低密度脂蛋白、糖基化终末产物及其修饰的蛋白质和氧化蛋白产物等; 慢性心功能衰竭; As 本身; 糖尿病胰岛素抵抗等。后者包括移植体(如人造血管及腹透管)及造瘘处感染; 透析膜和透析液与机体的生物不相容; 血液反复与透析膜、透析液接触; 透析液污染或回漏引起的内毒素血症、腹膜炎等。

## 2 动脉粥样硬化与终末期肾病

终末期肾病患者尤其在透析中, 心血管疾病 As 的发病率和死亡率比普通人高<sup>[6]</sup>。用颈动脉超声检测发现维持性血液透析患者颈总动脉内膜中膜厚度显著增加, 斑块检测粥样硬化斑块检出率为 64.0%, 斑块以钙化为主<sup>[2]</sup>。高血压、糖尿病、脂代谢紊乱、钠超载、高半胱氨酸血症、电解质代谢紊乱, 特别是钙磷代谢紊乱等传统的危险因素在 As 发病中起重要作用, 但这些危险因素不足以预测所有的 As 带来的死亡率<sup>[7]</sup>。最近几年研究指出: 微炎症是导致 ESRD 患者 As 的主要原因, 其死亡原因占 ESRD 患者的 9%<sup>[8]</sup>, 微炎症使 ESRD 患者出现严重的低白蛋白血症、营养不良、促红细胞生成素抵抗, 使心血管疾病增多, 促进 As 的形成, 有人提出营养不良—炎症—动脉粥样硬化综合征<sup>[9]</sup>。

## 3 终末期肾病、微炎症与动脉粥样硬化

微炎症是导致 ESRD 患者 As 的主要原因, 炎症在心血管疾病 As 病变的发生和发展中所起的作用已被公认。在 As 病变的各阶段, 从先兆性脂质条纹到复杂粥样斑块, 均可见炎症介质及细胞因子的浸润。

### 3.1 C 反应蛋白与动脉粥样硬化

C 反应蛋白是一种急性期反应蛋白, 它是 Penbaxin 蛋白家族的一个成员, 该蛋白家族参与天然免疫, 在 IL-6 的作用下由肝细胞发生反应而合成。尽管最初认为 CRP 只是一种炎症标志物, 并不直接参与炎症过程, 但新近的证据间接表明 CRP 可直接导致一种促炎症状态: 刺激单核细胞释放炎症性细胞因子和组织因子(IL-1b、IL-6 和 TNF- $\alpha$ ) 并与 Fc $\gamma$  ①

[收稿日期] 2004-11-04

[修回日期] 2005-08-27

[作者简介] 蒋智敏, 硕士研究生, 研究方向为慢性肾衰竭的防治, E-mail 为 JIANGZHIMIN@126.COM。通讯作者彭波, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾衰竭的防治, 联系电话为 13982486280, E-mail 为 penbo@126.COM。

受体结合,成为吞噬细胞直接的炎症反应刺激物<sup>[10]</sup>;④诱导内皮细胞表达细胞内粘附分子(ICAM);介导巨噬细胞和单核细胞在斑块形成部位聚集,有利于泡沫细胞形成和脂质沉积,促进病变发展<sup>[11]</sup>;⑤在粥样硬化斑块中CRP、补体蛋白及其相关的信使RNA水平显著上调,CRP可促进补体的激活。因此,CRP在As的发生和发展中起着很重要的作用。

### 3.2 细胞因子与动脉粥样硬化

终末期肾病普遍存在炎症状态,在炎症的刺激下,组织细胞释放出大量的细胞因子和一些可溶性细胞因子受体,它们在As中起着重要作用<sup>[12]</sup>。

**3.2.1 白细胞介素6和1与动脉粥样硬化** 白细胞介素6属于20 kDa多肽细胞因子家族,它是由多种不同细胞产生(如成纤维细胞、脂肪细胞、单核细胞和内皮细胞),通过自分泌和旁分泌作用发挥作用。大量研究证实IL-6是一个很重要的致动脉粥样硬化的细胞因子,其作用表现在:IL-6升高刺激机体使可溶性细胞间粘附分子(sICAM-1)功能增加,sICAM-1可使白细胞粘附,游走于内皮细胞表面,从而引起内皮的受损<sup>[13]</sup>;④Yudkin等<sup>[14]</sup>发现IL-6通过影响不同的代谢(如:抑制脂肪酶,使脂质代谢紊乱),使内皮细胞功能和促凝机制受损导致动脉粥样硬化的产生;⑤IL-6参与了As纤维斑块形成阶段,被认为是As的标志物<sup>[15]</sup>;最近临床研究指出,在血液透析患者头12个月中,IL-6水平升高与进行性颈总动脉粥样硬化形成密切相关<sup>[16]</sup>。IL-1是由单核巨嗜细胞产生通过促进血管内皮细胞和平滑肌细胞的增殖分化影响脂类摄取与代谢,使血脂水平增高及增加细胞间质胶原的合成参与动脉粥样硬化的形成。

**3.2.2 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 与动脉粥样硬化** 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 是一种主要由单核巨噬细胞、淋巴细胞产生的细胞因子,参与机体的炎症反应,是重要的炎症因子之一。在As过程中起着重要作用:TNF- $\alpha$ 引起血管内皮功能紊乱,TNF- $\alpha$ 降低mRNA编码的内皮细胞NO合酶的半衰期;④TNF- $\alpha$ 在动脉引起粥样斑块中表达增加,使血管平滑肌细胞中IGF-1表达下降,而增加内皮细胞炎症反应,有利于As的形成<sup>[17]</sup>;⑤TNF- $\alpha$ 可刺激纤维连接蛋白(FN)的产生,FN的合成增加使细胞外基质(ECM)产生过多,而ECM合成和降解的失衡是导致器官纤维化的重要因素;TNF- $\alpha$ 刺激IL-6和IL-1的产生,引起组织器官的损伤;CD40由B淋巴细胞产生,作为TNF- $\alpha$ 受体家族成员之一,在动脉粥样硬化形成中表达增加,参与了细胞增殖、分化和凋亡,同时调节促炎症细胞因子、趋化因子和粘附分子的表达。IFN- $\gamma$ 与TNF- $\alpha$ 协同产生含氮氧化物,促进iNOS合成,产生游离自由基,损伤血管细胞及组织,促进血管内膜增生。

**3.2.3 白细胞介素10与动脉粥样硬化** 白细胞介素10由多种细胞产生,能抑制多种细胞因子和生长因子的合成,调节T细胞、B细胞、肥大细胞及造血细胞的分化、发育,在炎症免疫反应、肿瘤、病毒感染造血系统以及心血管系统等多方面发挥重要作用。IL-10是一种重要的抗炎症反应的抗炎细胞因子,在As过程中主要起保护作用。其机制:抑制单核细胞贴壁、粘附因子及趋化因子的产生及功能的发挥;

④抑制巨噬细胞的活性,下调其释放的细胞因子刺激VSMC增殖的作用。

**3.2.4 粘附分子与动脉粥样硬化** 粘附分子包括:E选择素、P选择素、细胞间粘附分子(ICAM)和血管内粘附分子(VCAM-1)等炎症刺激粘附分子在As起始部位表达增加,而介导白细胞向血管内皮吸附和迁移<sup>[18]</sup>。E选择素和P选择素在As斑块的内膜优先表达,经抗P选择素处理可降低单核细胞在血管内膜的粘附。研究发现人动脉粥样斑块进展性病变中内皮细胞高效表达P选择素,且主要集中于斑块肩区有活动性巨噬细胞浸润的部位。VCAM-1是介导白细胞向血管内皮附壁游走和向内膜下浸润的主要炎症递质之一在发生早期As的部位的内皮细胞中表达明显增加,经基因工程处理后老鼠因缺乏ICAM-1表达而阻止病变进一步发展。血管平滑肌细胞增殖,脂质沉积和氧化修饰过程,ICAM-1表达均明显增加<sup>[19]</sup>。

**3.2.5 金属蛋白酶系列与动脉粥样硬化** 金属蛋白酶系列是分解细胞外基质的蛋白酶类的总称,其活性依赖 $Zn^{2+}$ 和 $Ca^{2+}$ 。根据其降解产物不同分为4类:间质胶原酶、⑥型胶原酶(明胶酶)、基质溶解素和膜型基质金属蛋白酶。动脉粥样硬化最早事件之一是循环血中的单核细胞、血小板粘附于损伤的内皮及内皮下组织,释放许多细胞因子如IL-1、TNF- $\alpha$ 等,刺激血管内皮细胞、血管平滑肌细胞金属蛋白酶分泌。如⑥型胶原酶(与基质降解关系最密切),它是细胞通过基底膜的屏障,处于增生状态的血管平滑肌细胞具有产生⑥型胶原酶能力。实验证实动脉硬化斑块形成处金属蛋白酶表达增加,胞外基质降解增多,金属蛋白酶表达增多为斑块不稳定的生物化学基础。

**3.2.6 其他** 新蝶呤是三磷酸鸟苷代谢、四氢嘌呤生物合成过程中的一种中间代谢产物,可作为多种递质活化过程中的辅助因子,主要由单核巨噬细胞在被活化的T淋巴细胞所产生的IFN- $\gamma$ 刺激下分泌产生的,是IFN- $\gamma$ 诱导单核巨噬细胞活性增强的一个特异性标志物,在动脉粥样硬化中明显增加。在As斑块中可检测到高水平的单核细胞趋化因子(MCP-1),MCP-1趋化单核细胞到病变血管内皮细胞下,最后演化为泡沫细胞,在危险因素(如高血压、糖尿病、高胆固醇血症等)的作用下有利于脂质的沉积和血小板的粘附和聚集而形成粥样硬化。

## 4 终末期肾病患者微炎症致动脉粥样硬化的治疗

动脉粥样硬化是ESRD患者主要的合并症和死亡的原因,炎症是ESRD患者心血管并发症的重要危险因素,为提高ESRD患者的生活质量及生存率,炎症致As心血管疾病的预防和治疗尤其重要。As的一般治疗不可缺少,同时行抑制慢性炎症的治疗:血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI):ACEI能够抑制TNF- $\alpha$ 和IL-1的产生<sup>[20]</sup>,同时还有降低血清中TNF- $\alpha$ 和C反应蛋白水平<sup>[21]</sup>;④阿斯匹林能够使心绞痛患者的C反应蛋白和IL-6水平降低;⑤他汀类药物影响脂代谢和降低C反应蛋白,阻止As的进展,长期使用可降低心血管疾病的发病率和死亡率;抗氧化治疗:ESRD患者氧化

终末产物增加,补充定量的维生素 E 使 C 反应蛋白, IL-6 的水平降低; 炎症反应中细胞因子起着重要作用,可采用抗细胞因子治疗,如抗 TNF- $\alpha$  抗体, TNF- $\alpha$  抑制剂,反 IL-1 受体抑制剂,抗 IL-6 治疗; 优良的透析治疗: 由于透析可引起炎症反应,故可通过改善透析膜的生物相容性及加强透析液的灭菌等方法。

总之, ESRD 患者存在微炎症状态,它使 As 等心血管疾病的发生率明显增加, 抗炎治疗的药物很多,但具体的疗效还有待进一步研究。ESRD 患者并发 As 的原因及机制仍不是很清楚,仍需深一层次的研究。ESRD 患者并发 As 与一般患者的 As 的发生发展及粥样斑块的组成有不同,但具体情况目前还不是非常的清楚,有待研究。相信随着对 ESRD 患者 As 的发生发展的研究,上述问题将迎刃而解; 并为改善 ESRD 患者愈后,降低其心血管病的死亡率治疗提供新的思路。

## [参考文献]

- [1] Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure. *Blood Purif*, 2001, **19**: 143-151
- [2] 马俊, 齐华林, 许晨, 丰伟, 胡小涛, 李素. 维持性血液透析患者炎症与颈动脉粥样硬化的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12**(1): 69-72
- [3] Boenisch O, Ehmke KD, Heddergott A. C-reactive protein and cytokine plasma levels in hemodialysis patients. *J Nephrol*, 2002, **15**: 547-551
- [4] Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Inter*, 1999, **55**: 648-658
- [5] Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Inter*, 1999, **55**: 1 945-951
- [6] Salusky IB, Goodman WG. Cardiovascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2002, **17**: 336-339
- [7] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Inflammatory proteins as predictors of cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2004, **19** (Suppl 5): V67-72
- [8] Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Sem Dial*, 2002, **15**(5): 329-337
- [9] Ikizler TA. Epidemiology of vascular disease in renal failure. *Blood Purif*, 2002, **20**: 6-10
- [10] Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, Mold C, Du Clos TW. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is Fc $\gamma$  receptor II. *J Exp Med*, 1999, **190** (4): 585-590
- [11] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001, **103**: 2 531
- [12] Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: What is the role of interleukin-6? *Kidney Inter*, 2002, **61** (80): s103-s108
- [13] Elhage R, Clamens S, Besnard S. Involvement of interleukin-6 in atherosclerosis but not in the prevention of fatty streak formation by 17 $\beta$ -estradiol in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 2001, **156**: 315-320
- [14] Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis*, 2000, **148**: 209-214
- [15] Lowbeer C, Stenvinkel P, Pelóiti-Filho R. Elevated cardiac troponin T in pre-dialysis patients is associated with inflammation and predicts mortality. *J Inter Med*, 2003, **253**: 153-160
- [16] Stenvinkel P, Heimbürger O, Jogestrand T. Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: association with chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis*, 2002, **39**: 274-282
- [17] Anwar A, Zahid AA, Scheidegger KJ. Tumor necrosis factor- $\alpha$  regulates insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 expression in vascular smooth muscle. *Circulation*, 2002, **105**: 1 220-225
- [18] Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**(2): 115-126
- [19] Lee RT, Yamamoto C, Feng Y, Potter-Perigo S, Briggs WH, Landschulz KT. Mechanical strain induces specific changes in the synthesis and organization of proteoglycans by vascular smooth muscle. *Cell J Biol Chem*, 2001, **276**(17): 13 847-851
- [20] Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N. Angiotensin II type 1 receptor antagonist decreases plasma levels of tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin-6 and soluble adhesion molecules in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 714-721
- [21] Stenvinkel P, Andersson P, Wang T. Do ACE-inhibitors suppress tumour necrosis factor- $\alpha$  production in advanced chronic renal failure? *J Inter Med*, 1999, **246**: 503-507