

尿毒症患者微炎症与血管功能损伤的关系

冯 兵, 杨 旭, 叶自林, 杨惠标

(中国人民解放军第三军医大学新桥医院肾内科, 重庆市 400037)

[关键词] 内科学; 尿毒症; 血管损伤; C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子 α

[摘要] 目的 探讨尿毒症非透析患者微炎症与血管损伤的关系。方法 选择 95 例尿毒症患者和 40 例健康对照者, 用高分辨 B 超测颈动脉内膜中膜厚度、切面内膜中膜面积和粥样斑块以及测定肱动脉血管舒张功能。酶联免疫吸附法测定血清 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 含量。结果 与健康对照组比较, 尿毒症患者血清 C 反应蛋白 (5.27 ± 1.18 mg/L 比 1.54 ± 0.82 mg/L, $P < 0.05$) 和肿瘤坏死因子 α (2.11 ± 0.34 μ g/L 比 0.15 ± 0.03 μ g/L, $P < 0.05$) 含量显著升高 ($P < 0.05$), 血清白蛋白和血红蛋白显著降低 ($P < 0.05$), 收缩压和舒张压明显升高 ($P < 0.05$), 而血清白蛋白、血糖和血脂无显著变化。与健康对照组比较, 虽然颈动脉内膜中膜厚度、切面内膜中膜面积、粥样斑块检出率及肱动脉基础内径和基础血流量差异无显著性, 但是肱动脉内皮依赖性舒张功能、非内皮依赖性舒张功能、反应性充血血流量及含服硝酸甘油血流量均显著降低。C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 含量与肱动脉内皮依赖性舒张功能呈负相关 (r 分别为 -0.76 、 -0.66 , $P < 0.05$), C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 含量与肱动脉非内皮依赖性舒张功能也呈负相关 (r 分别为 -0.41 、 -0.48 , $P < 0.05$)。结论 非透析尿毒症患者微炎症反应与血管功能损伤有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Vascular Function Destroy and Microinflammation in the Pre-dialysis Patients with Remia

FENG Bing, YANG Xu, YE Zi-Lin, and YANG Hui-Biao

(Department of Nephrology, Xinqiao Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[KEY WORDS] Uremia; Vascular Dysfunction; C-Reactive Protein; Tumor Necrosis Factor- α

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between vascular function destroy and microinflammation in the patients with uremia before dialysis. **Methods** 95 patients were selected randomizedly as test group, and 40 normal individuals as control. Carotid artery intima-media thickness (IMT), cross-sectional calculated intima-media area (IMA), plaques, endothelium-dependent dilation (EDD) and endothelium-independent dilation (EID) of brachial artery were determined with non-invasive high-resolution B-mode ultrasonography. Serum levels of C-reactive protein (CRP) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were also determined. **Results** Compared with normal control, levels of serum CRP (5.27 ± 1.18 mg/L vs 1.54 ± 0.82 mg/L, $P < 0.05$), TNF- α (2.11 ± 0.34 μ g/L vs 0.15 ± 0.03 μ g/L, $P < 0.05$) were significantly higher in patients with uremia. Lower levels of serum proalbumin and hemoglobin, and higher systolic and diastolic pressure were found in the patients. However, it has no difference about serum albumin, glucose and lipids between the two groups. There was no difference in IMT, IMA, percentage of plaques, basal inner diameter and blood flow of brachial artery between the two groups. But, endothelium-dependent dilation (EDD), endothelium-independent dilation (EID), blood flow of response hyperemia, blood flow after buccal nitroglycerin of brachial artery were decreased significantly in the patients group. Serum levels of CRP and TNF- α were correlated negatively with EDD and EID ($P < 0.05$). **Conclusion** These data suggest that the microinflammation plays an important role in the pathogenesis of vascular dysfunction in the pre-dialysis patients with uremia.

终末期肾病患者心血管疾病的危险因素与一般人群相比有很多不同, 高体质指数、高血压、高同型半胱氨酸血症、高胆固醇血症、血清肌酐浓度升高的患者反而具有更好的生存率, 而低胆固醇血症、低白蛋白血症及微炎症状态等所谓“尿毒症性营养不良

—炎症综合征”往往是导致透析患者死亡率高的主要原因之一^[1,2]。这种现象与普通人群的心血管病流行病学规律相反, 故称为“逆流行病学”现象。本研究拟探讨非透析尿毒症患者体内炎症细胞因子、营养状态和血管内皮细胞功能变化的关系。

[收稿日期] 2008-01-09 [修回日期] 2008-05-19

[基金项目] 国家自然科学基金(30570763)

[作者简介] 冯兵, 博士, 副教授, 主要从事糖尿病肾病和糖尿病血管并发症研究, E-mail 为 Fxb12@yahoo.com.cn。叶自林, 博士, 副主任医师, 主要从事高血压肾病研究。杨惠标, 硕士, 教授, 主要从事临

床肾脏病防治。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择尿毒症患者 95 例, 男性 58 例, 女性 37 例,

年龄 36~62 岁, 平均 44.0 ± 11.0 岁, 其中慢性肾小球肾炎 84 例, 高血压性良性肾小动脉硬化症 11 例。所有患者血清肌酐 $> 707 \mu\text{mol/L}$, 所有患者均未进行透析治疗。全部患者进入观察期前 2 周排除合并感染、恶性肿瘤、肝功能损害、急性冠状动脉综合征和脑血管意外, 且未使用降脂药、解热镇痛药和糖皮质激素。另选择健康志愿者 40 例作为对照组, 男 28 例, 女 12 例, 年龄 33~55 岁, 平均 45.5 ± 12.0 岁。两组患者年龄和性别差异无统计学意义。

1.2 常规生物化学指标和血清炎症细胞因子测定

抽取清晨空腹静脉血, 全自动生化分析仪检查血糖、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、肝功能、肾功能、血常规等, 空腹抽取不抗凝静脉血, 分离血清后 -20°C 保存待测细胞炎症因子。血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 采用放射免疫法测定 (试剂盒由北京东亚免疫试剂研究所提供)。血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 采用免疫比浊法测定。

1.3 颈动脉结构及粥样斑块

使用 GE-LOGIQ7 彩色多普勒超声诊断仪和 7.5 MHz 线阵探头。受检者仰卧, 距颈总动脉分叉以下 2 cm 处, 测量颈总动脉的横轴和纵轴实时二维 B 超图像, 取舒张末期 (同步心电图示 R 波时) 图像测量管腔直径, 管腔-内膜界面前缘至中层-外膜界面前缘的垂直距离为内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)。计算切面内膜中膜面积 (intima-media area, IMA)。IMT > 1.0 mm、分叉处 IMT > 1.2 mm, 且厚度至少超过邻近内膜厚度 100%, 定义为增厚; IMT > 1.3 mm, 并明显突出内膜, 定义为斑块形成。所有检查均由同一超声技师操作完成。

1.4 血管内皮功能检测

使用 GE-LOGIQ7 彩色超声诊断仪和 7.5 MHz 线阵探头。受试者仰卧位, 右上肢轻度外展 15° , 同步记录心电图, 选定肘关节上 2~15 cm 范围内的肱动脉为靶动脉, 取其纵切面, 调节探查深度和增益至满意 (识别管腔与管壁的分界) 为止。在血管舒张末期 (同步心电图显示 R 波) 测定肱动脉前后壁内膜之间的距离, 每次测 3 个心动周期, 取其平均值。调节超声束与血流方向平行, 校正角度小于 60° , 取样框为 1 mm 于血管腔中心, 待多普勒血流频谱显示清晰时, 测量血流速度和血流量。测试前每位受试者在肘关节缚一血压计, 并静卧 10 min。首先测定静息状态下肱动脉内径 (D1)、血流量 (F1), 然后血压计加压至 280 mmHg, 维持 4~5 min, 放气后 15 s

测血流量 F2, 60 s 测反应性充血后内径 (D2)。休息 15 min, 待肱动脉内径恢复后, 舌下含服硝酸甘油 0.6 mg, 3~4 min 后测量内径 (D3) 和血流量 (F3)。测试过程中, 超声探头始终处于同一位置, 内径测量取同一部位, 仪器技术参数对所有测试者相同。血管内径的变化, 以第一次测量基础值的百分数表示。计算内皮依赖性舒张功能 (endothelium-dependent dilation, EDD) 和非内皮依赖性舒张功能 (endothelium-independent dilation, EID)。

1.5 统计学分析

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组间比较用 t 检验; 计数资料比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 血压、血糖及血脂水平

血糖、TG、TC 和 LDLC 等代谢指标在两组间差异无统计学意义, 但尿毒症患者收缩压和舒张压水平显著高于健康对照者 (表 1)。

表 1. 血压、血糖及血脂水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	健康对照组	尿毒症组
收缩压 (mmHg)	116 ± 12	164 ± 26^a
舒张压 (mmHg)	78 ± 9	94 ± 14^a
血糖 (mmol/L)	4.6 ± 0.2	4.5 ± 0.5
TC (g/L)	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.4
TG (mmol/L)	1.3 ± 0.2	1.5 ± 0.2
LDLC (mmol/L)	3.2 ± 0.4	3.4 ± 0.3

a 为 $P < 0.05$, 与健康对照组比较。

2.2 血浆炎症细胞因子和营养学指标的变化

尿毒症患者血清前白蛋白和血红蛋白明显低于健康对照组, 而 CRP 和 TNF- α 却显著高于健康对照组 (表 2)。

表 2. 血浆炎症细胞因子和营养学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	健康对照组	尿毒症组
血清白蛋白 (g/L)	38.4 ± 2.4	36.7 ± 2.1
血清前白蛋白 (mg/L)	420 ± 32	286 ± 20^a
血红蛋白 (g/L)	123 ± 18	94 ± 12^a
CRP (mg/L)	1.54 ± 0.82	5.27 ± 1.18^a
TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	0.15 ± 0.03	2.11 ± 0.34^a

a 为 $P < 0.05$, 与健康对照组比较。

2.3 颈动脉超声检测情况

两组人群的颈动脉 IMT、切面 IMA、管腔直径和粥样斑块检出率无显著性差异(表 3)。

表 3. 颈动脉超声检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	健康对照组	尿毒症组
腔内径 (cm)	0.696 $\pm$ 0.008	0.701 $\pm$ 0.106
IMT (cm)	0.098 $\pm$ 0.021	0.104 $\pm$ 0.036
切面 IMA (cm ²)	0.202 $\pm$ 0.098	0.245 $\pm$ 0.116
粥样斑块检出率	1.3% $\pm$ 0.2%	1.4% $\pm$ 0.2%

2.4 血管舒张功能的变化

两组肱动脉基础内径和基础血流量差异无显著性,但尿毒症患者 EDD、EID、反应性充血血流量、含服硝酸甘油血流量均显著低于健康对照组(表 4)。

表 4. 肱动脉血管舒张功能的变化 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	健康对照组	尿毒症组
EDD	10.58% $\pm$ 2.92%	8.42% $\pm$ 1.73% ^a
EID	15.17% $\pm$ 2.71%	9.07% $\pm$ 6.36% ^a
基础血流量 (ml/min)	76.25 $\pm$ 9.79	75.26 $\pm$ 8.51
反应性充血血流量 (ml/min)	207.06 $\pm$ 22.48	158.87 $\pm$ 23.83 ^a
含服硝酸甘油血流量 (ml/min)	90.20 $\pm$ 12.53	79.78 $\pm$ 9.22 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与健康对照组比较。

2.5 相关分析

CRP 和 TNF- α 与 EDD 呈负相关(r 分别为 -0.76、-0.66, $P < 0.05$)。CRP 和 TNF- α 与 EID 也呈负相关(r 分别为 -0.41、-0.48, $P < 0.05$)。

3 讨 论

炎症反应是动脉粥样硬化始动因素之一^[3]。在各种致动脉粥样硬化因素的影响下,血管内皮细胞表达粘附分子,诱导炎症细胞穿过血管内膜,启动局部炎症反应,刺激巨噬细胞、血管内皮细胞和平滑肌细胞的功能发生转化,首先表现为内皮细胞依赖的血管舒张功能受损,进而出现内皮细胞、平滑肌细胞增殖凋亡调控机制的失衡,使得动脉粥样硬化病变呈进行性发展。

与健康对照者比较,维持性透析的尿毒症患者动脉粥样硬化性心血管病发病率高、发病年龄大大提前的加速性发展趋势,而且呈现出逆流行病学现

象^[1,2]。据推测,可能与尿毒症患者存在更为严重的内环境紊乱和微炎症状态有密切的关系。国内叶云洁等^[4]、杨小兵等^[5]研究结果支持上述观点,而且透析后 CRP 升高更明显,动脉粥样斑块检出率更高^[4,5]。由于种种原因,透析本身可能显著加重循环微炎症反应。本研究结果发现,未进入透析的尿毒症患者颈动脉形态学指标如 IMT、切面 IMA、管腔直径和粥样斑块检出率以及功能指标如肱动脉基础内径和基础血流量均与对照组无显著性差异,但 EDD、EID、反应性充血血流量、含服硝酸甘油血流量均显著低于健康对照组。说明未进入透析的尿毒症患者血管内皮细胞、血管平滑肌细胞功能即已受到内环境变化的损伤。进一步研究发现,尿毒症患者血液代谢指标如血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平与健康对照者并无显著性差异,仅有血压(收缩压和舒张压)明显升高。而炎症细胞因子 CRP、TNF- α 却显著高于健康对照组。相关分析显示,炎症细胞因子与血管舒张功能受损指标呈显著负相关,说明尿毒症患者在血液透析前即已出现微炎症反应,可能是尿毒症患者血管舒张功能损伤的重要机制^[6,7]。高血压也是引起血管炎症的危险因素,可见尿毒症患者微炎症反应的原因一方面与尿毒症毒素慢性刺激有关,也可能与尿毒症其他并发症如高血压作用等有关^[8]。

本研究中,尿毒症患者血清前白蛋白、血红蛋白均明显低于健康对照组,提示尿毒症患者营养的降低与抗损伤能力下降有关。

[参考文献]

- [1] Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2003, **63**: 793-808.
- [2] Kaysen GA, Muller HG, Young BS, et al. The influence of patient and facility-specific factors on nutritional status and survival in hemodialysis [J]. *J Ren Nutr*, 2004, **14**: 72-81.
- [3] 关启刚, 曾定尹, 孙喜琢, 等. 通心络抑制白细胞介素 1 β 介导的小型猪冠状动脉早期炎症反应及内膜增殖[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (8): 575-579.
- [4] 叶云洁, 倪兆慧, 钱家麒, 等. 终末期肾病微炎症状态和动脉粥样硬化的关系[J]. *中华肾脏病杂志*, 2004, **20** (3): 173-176.
- [5] 杨小兵, 侯凡凡, 武强, 等. 慢性肾脏病患者晚期氧化蛋白产物血症及其与动脉粥样硬化的关系[J]. *中华内科杂志*, 2005, **44** (5): 342-346.
- [6] 车京津, 黄体钢, 周丽娟. CRP 诱导单核细胞表达 CD11b 和 CCR2 并影响脂蛋白对 CD11b 和 CCR2 表达的观察[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2006, **26** (7): 627-631.
- [7] Ferri C, Groce G, Cofini V, et al. C-reactive protein: interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2007, **13** (16): 1631-645.
- [8] 褚剑锋, 陈可冀. 炎症与高血压应对策略[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2007, **5** (2): 95-98.

(此文编辑 文玉珊)