

慢性肾脏病患者血清瘦素水平与 颈动脉内膜-中层厚度的关系

李绍梅, 祝俊琪, 张丽萍, 傅淑霞, 杨林, 谭会斌

(河北医科大学第二医院肾内科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 慢性肾脏病; 瘦素; C-反应蛋白; 颈动脉内膜-中层厚度; 动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨慢性肾脏病患者血清瘦素水平与颈动脉内膜-中层厚度的关系。方法 选择 79例慢性肾脏病非透析患者和 15例健康对照者, 采用放射免疫法测定血清瘦素水平, 用高分辨二维颈动脉超声技术测定颈动脉内膜-中层厚度及粥样硬化斑块。结果 慢性肾脏病患者血清瘦素水平、平均颈动脉内膜-中层厚度和动脉粥样斑块检出率明显高于健康对照组 ($P < 0.01$)。慢性肾脏病伴颈动脉硬化组(颈动脉内膜-中层厚度 ≥ 1.0 mm, 和/或颈动脉斑块)较无颈动脉硬化组血清瘦素 (17.06 ± 1.06 ng/L 比 14.27 ± 0.70 ng/L)和 C-反应蛋白 (3.32 ± 0.19 mg/L 比 2.55 ± 0.17 mg/L)水平明显升高 ($P < 0.01$); 慢性肾脏病患者血清瘦素与尿素氮、肌酐、C-反应蛋白、体质指数呈显著正相关 ($r = 0.293, P < 0.01$; $r = 0.324, P < 0.01$; $r = 0.539, P < 0.01$; $r = 0.312, P < 0.05$); 与肾小球滤过率、血红蛋白、白蛋白呈显著负相关 ($r = -0.389, P < 0.01$; $r = -0.454, P < 0.01$; $r = -0.246, P < 0.05$)。瘦素 ($\beta = 1.527, P < 0.05$) 是慢性肾脏病患者并发动脉粥样硬化的独立危险因素。结论 慢性肾脏病患者存在高瘦素血症, 高瘦素血症与颈动脉内膜-中层厚度的关系, 其可能参与了慢性肾脏病患者动脉粥样硬化的发生和发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Serum Leptin Level and Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Chronic Kidney Disease Patients

LI Shao-Mei, ZHU Jun-Qi, ZHANG Li-Ping, FU Su-Xia, YANG Lin, and TAN Hui-Bin

(Department of Nephrology, The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

[KEY WORDS] Chronic Kidney Disease; Leptin; C-reactive Protein; Intima-Media Thickness of Carotid Artery; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between serum leptin level and intima-media thickness of carotid artery in chronic kidney disease patients (CKD). **Methods** Seventy-nine non-dialytic CKD patients and fifteen healthy volunteers were involved in the study. CKD patients were classified into three groups according to glomerular filtration rate (GFR): CKD 2~3 stage, CKD 4 stage and CKD 5 stage, the serum leptin was tested by the radio-immunity method. Intima-media thickness (MT) of carotid artery and the presence of atherosclerotic plaques were determined by using non-invasive high-resolution B-mode ultrasonography. **Results** Serum leptin, MT and prevalence of atherosclerotic plaques in CKD patients were significantly higher than those in healthy groups ($P < 0.01$). The serum leptin and CRP concentrations were significantly increased in CKD patients with atherosclerosis of carotid artery group (17.06 ± 1.06 ng/L vs 14.27 ± 0.70 ng/L; $P < 0.05$), (3.32 ± 0.19 mg/L vs 2.55 ± 0.17 mg/L; $P < 0.01$). The linear correlation analysis indicated the serum leptin was correlated positively with urea nitrogen, serum creatinine, C-reaction and body mass index ($r = 0.293, P < 0.01$; $r = 0.324, P < 0.01$; $r = 0.539, P < 0.01$; $r = 0.312, P < 0.05$). The serum leptin level was correlated negatively with glomerular filtration rate, hemoglobin and albumin ($r = -0.389, P < 0.01$; $r = -0.454, P < 0.01$; $r = -0.246, P < 0.05$). Logistic regression analysis further indicated that Leptin ($\beta = 1.527, P < 0.05$) was an independent risk factor of atherosclerosis in non-dialytic CKD patients. **Conclusion** The patients of CKD exist hyperleptinemia. The serum leptin was significantly correlated with MT. Hyperleptinemia was an independent risk factor and might play a role in pathogenesis and progression of atherosclerosis.

动脉粥样硬化性心血管疾病是慢性肾脏病

(chronic kidney disease, CKD)患者常见的并发症, 也是终末期肾病透析患者主要的致死原因, 占全部死因的 40% ~ 50%。传统的心血管危险因素尚不能完全解释 CKD 患者动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发生和发展, 因此寻找能反映 As 的危险因子并采取有效干预措施对降低患者的心血管事件

[收稿日期] 2010-02-12 [修回日期] 2010-05-15

[作者简介] 李绍梅, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事肾小球疾病的诊治和慢性肾脏病心血管并发症防治研究。Email: lishame@medmail.com.cn。祝俊琪, 硕士研究生。张丽萍, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师。

病死率具有重要意义。颈动脉内膜-中层厚度 (MT) 是公认的可反映早期 As 的标志, 近年来的研究表明, 瘦素 (leptin) 可介导 As 的发生和发展, 是动脉粥样硬化的独立危险因素, 本文旨在通过对 CKD 患者瘦素和颈动脉超声的检测, 探讨慢性肾脏病患者瘦素水平与 As 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我科住院的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 非透析患者 79 例, 男 51 例, 女 28 例, 平均年龄为 44.22 ± 13.47 岁。CKD 诊断标准参照 K/DOQI 指南。原发病为: 慢性肾小球肾炎 60 例、多囊肾 3 例、梗阻性肾病 4 例、小管间质性肾炎 5 例、病因不明 7 例。按照 GFR 水平分为 3 组: CKD2-3 期 ($\text{GFR } 30-90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 26 例, CKD4 期 ($\text{GFR } 15-29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 22 例, CKD5 期 ($\text{GFR } < 15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 31 例。排除标准: (1) 近 1 个月内感染、手术、创伤者; (2) 慢性肾功能不全急性加重者; (3) 近 1 个月发生过急性心血管事件者; (4) 近六个月内使用过激素和免疫抑制剂者; (5) 合并恶性肿瘤、妊娠者; (6) 糖尿病肾病。健康对照组 15 例, 其中男 10 例, 女 5 例, 平均年龄为 40.07 ± 18.51 岁。排除糖尿病、高血压、心脑血管疾病和肝、肾疾病。

1.2 血清瘦素浓度检测

应用放射免疫分析法测定血清瘦素, 试剂盒购于北京普尔伟业生物技术有限公司。所有受试对象均于晨起空腹静脉采血 3 mL, 于 30 min 内分离出血清, 置 -70°C 备检, 待标本集齐后一次检测。

1.3 临床生化指标检测

血清肌酐 (Scr)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、钙、磷和白蛋白 (Alb)。采用 Bayer ADVIA 1650 自动生化仪检测。C-反应蛋白采用免疫透射比浊法; GFR 测定采用 MDRD4 公式: $\text{GFR} = 186 \times [\text{Scr}/88.4] - 1.154 \times [\text{年龄}] - 0.203 \times 0.742$ (女性)。

1.4 颈动脉超声检查

采用美国 Donier 公司 A15200S 型彩色多谱勒超声诊断仪观察动脉粥样硬化, 指标包括: (1) 平均颈动脉内膜-中层厚度 (MT): 外膜和中膜之间的界面至内膜表面的距离。MT $\geq 1.0 \text{ mm}$ 为内膜增厚。(2) 动脉粥样斑块: 突向管腔的局灶性动脉壁增厚, 其厚度超过相邻区域 MT 至少 50%。颈动脉 B 超诊断动脉硬化的标准: MT $\geq 1.0 \text{ mm}$ 和/或颈动脉斑块。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析。所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用非配对 *t* 检验, 各组间比较用单因素方差分析; 两两比较用 *q* 检验; 并进行直线相关分析和逐步多元回归和 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 慢性肾脏病患者的一般资料及瘦素水平

CKD 患者与对照组的年龄、性别、BMI 和吸烟史比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。CKD 患者的血清平均瘦素水平 $14.86 \pm 5.92 \text{ ng/L}$ 明显高于对照组 $8.72 \pm 2.35 \text{ ng/L}$ ($P < 0.01$); 且随肾功能恶化逐渐升高 (表 1)。

表 1 各组临床资料及生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	年龄 (岁)	性别 (男/女)	BMI (kg/m^2)	CRP (mg/L)	Leptin (ng/L)
2-3 期 CKD 组	26	44.69 ± 14.13	18/8	23.61 ± 2.88	1.85 ± 0.86^a	12.0 ± 2.56^a
4 期 CKD 组	22	42.27 ± 12.63	16/6	22.02 ± 2.83	2.96 ± 0.99^{bc}	14.98 ± 5.69^{bc}
5 期 CKD 组	31	45.19 ± 13.78	17/14	21.77 ± 3.67	3.55 ± 1.26^{bde}	19.78 ± 5.23^{bde}
健康对照组	15	40.07 ± 18.51	10/5	22.82 ± 3.25	1.52 ± 0.88	8.72 ± 2.35

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与健康对照组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 2-3 期 CKD 组比较; e 为 $P < 0.05$ 与 4 期 CKD 组比较。

2.2 慢性肾脏病患者颈动脉内膜-中层厚度和粥样斑块的检测结果

CKD 患者 MT 平均为 $0.735 \pm 0.170 \text{ mm}$, 较对照组 $0.675 \pm 0.249 \text{ mm}$ 明显增厚, ($P < 0.01$)。CKD 患者颈动脉粥样斑块的总检出率为 31.6%, 明

显高于对照组 13.3% ($P < 0.01$), 颈动脉 MT 增厚和粥样斑块的阳性率在 CKD 中晚期更加明显 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 各组颈动脉颈动脉内膜-中层厚度和粥样斑块的检测

分 组	n	MT(mm)	斑块阳性率
2-3期 CKD组	26	0.681±0.172	19.2% (5/26) ^a
4期 CKD组	22	0.814±0.173 ^{ac}	31.8% (7/22) ^{ad}
5期 CKD组	31	0.932±0.156 ^{bde}	41.9% (13/31) ^{ade}
健康对照组	15	0.675±0.249	13.3% (2/15)

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与健康对照组比较; c为 $P < 0.05$, d为 $P < 0.01$, 与 2-3期 CKD组比较; e为 $P < 0.05$ 与 4期 CKD组比较。

2.3 慢性肾脏病患者瘦素水平与颈动脉硬化的关系

将 CKD 患者按有无颈动脉硬化分组, CKD 伴有颈动脉 As 组瘦素水平显著高于无颈动脉 As 组 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 慢性肾脏病患者瘦素水平与颈动脉硬化的关系

分 组	n	年龄 (岁)	瘦素 (ng/L)	C反应蛋白 (mg/L)
颈 As 组	46	41.79±13.66	17.06±1.06 ^a	3.32±0.19 ^b
无颈 As 组	33	47.78±12.56	14.27±0.70	2.55±0.17

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$, 与无颈动脉 As 组比较。

2.4 瘦素与临床各指标的相关分析

CKD 患者的血清瘦素水平与 BMI、Scr、CRP 呈正相关; 与 Hb、GFR 呈负相关, 与年龄、BUN、ALB、Chol、TG 无明显相关性 (表 4)。

表 4 CKD 患者瘦素水平与临床指标的相关分析

项 目	r	P
年龄	0.014	0.895
BMI	0.312	< 0.05
BUN	0.293	< 0.01
GFR	-0.389	< 0.01
Scr	0.324	< 0.01
CRP	0.539	< 0.01
Hb	-0.454	< 0.01
Chol	0.051	0.626
TG	-0.055	0.602
ALB	-0.246	0.029

2.5 慢性肾脏病患者颈动脉 MT 影响因素的多元逐步回归分析

对包括瘦素、年龄、BMI、GFR、Hb、ALB、Chol、TG、LDL、HDL、CRP 等进行多因素逐步回归分析结果显示, 影响颈动脉 MT 的因素有血浆瘦素水平 (β

$= 0.546$, $P = 0.001$), CRP ($\beta = 0.386$, $P = 0.02$), TG ($\beta = 0.791$, $P = 0.01$), Hb ($\beta = 0.532$, $P = 0.002$)。

3 讨论

动脉粥样硬化性心血管疾病是 CKD 患者最常见的并发症, 其发生率数倍于一般人群, 发病年龄较普通人群明显提前。在慢性肾脏病早期, 患者就存在发生心脑血管疾病的高风险^[1], 导致 CKD 患者 As 的原因目前尚不完全清楚, 包括传统危险因素如高血脂、糖尿病、高血压、吸烟等, 以及尿毒症特有的因素, 如容量负荷过度、贫血等。近年来寻找能反映 CKD 患者心血管疾病高危因素的生物学标志物已成为目前关注的重点, 研究发现瘦素可促进 As 的发生发展^[2], 与 CKD 患者心血管事件密切相关^[3]。超声检测颈动脉病变是目前公认的可反映冠状动脉及全身 As 早期而有效的诊断方法。瘦素是一种多肽类代谢性激素, 由 167 个氨基酸组成, 分子量为 16 kDa。肾脏是清除瘦素的主要器官之一, 瘦素先以原型形式从肾小球滤过, 进而肾小管摄取原尿中的瘦素并对其降解, 随之降解产物由尿中排出^[4], 各种肾脏疾病造成肾小球滤过功能或肾小管功能损伤均可影响体内瘦素的清除导致瘦素在体内的积聚, 进而对机体造成影响^[5]。

高瘦素血症促进 As 的可能的机制为: 瘦素与内皮细胞的瘦素受体结合后可呈剂量依赖性的促进 NO 释放, 大量 NO 具有细胞毒性作用, 导致内皮功能障碍和凝血机制障碍; ④瘦素还能剂量依赖性上调基质金属蛋白酶 2、3 基质金属蛋白酶组织抑制物的表达, 促进内皮细胞增生、分化和基质重建^[6]; ④通过浓度及时间依赖的方式磷酸化并激活丝裂素活化蛋白激酶, 引起血管平滑肌细胞增生肥大, 血管重塑^[7]。王丽等^[8]研究表明, 瘦素可促进体外平滑肌细胞的迁移和增殖, 从而促进 As 的形成; ④促进血小板聚集, 促进血栓形成。还有研究提示, 瘦素的促炎症作用与 As 有关, 一个面向健康青年男性的调查显示, 瘦素和 C-反应蛋白独立相关^[9]。马瑞霞等^[10]研究表明高瘦素血症可促进 TNF- α 、白细胞介素 6、白细胞介素 12 及 C-反应蛋白的分泌, 引起慢性炎症改变, 导致动脉硬化的发生发展。Ciccone 等^[11]通过对 120 名健康人群的研究表明, 血清瘦素与颈动脉 MT 显著正相关。Kastarinen 等^[12]对 CKD 非透析患者的研究显示高瘦素血症可增加心血管疾病的风险。王银娜等^[13]报道维持性血液透析患者

存在高瘦素血症,且与As病变及肱动脉舒张功能障碍有关。

本研究显示在CKD2-3期时,血清瘦素水平明显高于健康对照组,随着GFR的下降逐渐而升高。进一步将CKD患者分为高瘦素组(Leptin $>15\mu\text{g/L}$)和低瘦素组(Leptin $<15\mu\text{g/L}$),结果表明高瘦素组较低瘦素组C反应蛋白($3.66\pm 0.21\text{mg/L}$ 比 $2.24\pm 0.14\text{mg/L}$ 、颈动脉MT($0.79\pm 0.133\text{mm}$ 比 $0.71\pm 0.054\text{mm}$)显著升高($P<0.05$)。提示瘦素可通过参与炎症或与炎症共同介导As的发生和发展。相关分析显示:CKD患者的血清瘦素水平与肾功能、炎症呈正相关;与血红蛋白、ALB、呈负相关。多元逐步回归分析显示,CKD患者的血浆瘦素、C-反应蛋白、白蛋白、血红蛋白,是颈总动脉MT的显著相关因素。Logistic回归分析显示:血清瘦素是As的独立危险因素。

综上所述,CKD患者血清瘦素水平明显升高,高瘦素血症是造成As的发生的一个重要因素之一,可作为CKD患者预测CVD高危因素的临床指标。

[参考文献]

- [1] Becker B, Kronenberg F, Kielstein JT, et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease: the mild and moderate kidney disease study [J]. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16** (4): 1 091-098
- [2] Dubey L, Hesong Z. Role of leptin in atherogenesis [J]. *Exp Clin Cardiol* 2006; **11** (4): 269-275
- [3] Kaisar OM, Johnson DW, Prins JB, et al. The role of novel biomarkers of cardiovascular disease in chronic kidney disease: focus on adiponectin and leptin [J]. *Curr Cardiol Res* 2008; **4** (4): 287-292
- [4] Cum in F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney and is elevated in hemodialysis patients [J]. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 1996; **20** (12): 1 120-126
- [5] Shama K, Considine RV, Michael R, et al. Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int* 1997; **51** (6): 1 980-985
- [6] Park HY, Kwon HM, Im HJ, et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro [J]. *Exp Mol Med* 2002; **33** (2): 95-102
- [7] Stephenson K, Tunstead I, Tsai A, et al. Neointimal formation after endovascular arterial injury is markedly attenuated in db/db mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23** (11): 2 027-033
- [8] 王丽,唐澜,赵勇,等.瘦素对大鼠主动脉平滑肌细胞迁移和增殖的影响[J].中国动脉硬化杂志,2006; **14** (11): 937-939
- [9] Kazumi T, Kawaguchi A, Hirano T, et al. C-reactive protein in young apparently healthy men: associations with serum leptin, QTc interval and high-density lipoprotein-cholesterol [J]. *Metabolism* 2003; **52** (9): 1 113-116
- [10] 马瑞霞,孙建平,周丽敏,等.维持性血液透析患者血清瘦素水平与细胞因子关系的研究[J].中国中西医结合肾脏病杂志,2007; **8** (7): 400-402
- [11] Ciccone M, Vettor R, Pannacchiulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery [J]. *Int J Obesity Relat Metab Disord* 2001; **25** (6): 805-810
- [12] Kastrinen H, Kesäniemi YA, Ukkola O. Leptin and lipid metabolism in chronic kidney failure [J]. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; **69** (3): 401-408
- [13] 王银娜,刘惠兰,姚英,等.维持性血液透析患者高瘦素血症与动脉粥样硬化的关系[J].首都医科大学学报,2007; **28** (3): 378-381

(此文编辑 李玲玲)