

腹膜透析患者血清铁调素 25、肿瘤坏死因子 α 水平和颈动脉粥样硬化的关系

黄振华¹, 冯振伟¹, 叶智明², 陆玲娜¹, 何 坤¹, 施燕春¹, 项 新¹, 李 洁¹, 黄典胜¹

(1. 广西壮族自治区民族医院肾内科, 广西南宁市 530001; 2. 广东省人民医院肾内科, 广东省广州市 510080)

[关键词] 腹膜透析; 铁调素 25; 肿瘤坏死因子 α ; 颈动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨持续性腹膜透析患者血清铁调素 25、肿瘤坏死因子 α 水平和颈动脉粥样硬化程度的关系。方法 通过酶联免疫法测定 178 例维持性腹膜透析患者血清铁调素 25 水平, 采用高分辨二维超声诊断仪对双侧颈总动脉内膜中膜厚度及颈动脉粥样斑块进行测量。结果 颈动脉硬化组患者血清铁调素 25 水平高于无颈动脉硬化组和健康对照组, 两组间比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。直线相关分析提示血清铁调素 25 水平与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关关系($r = 0.685, P = 0.001$); 而且多元逐步回归分析结果发现, 血清铁调素 25 和肿瘤坏死因子 α 水平是影响颈动脉内膜中膜厚度的独立危险因素。结论 血清铁调素 25、肿瘤坏死因子 α 水平均是影响维持性腹膜透析患者颈动脉粥样硬化程度的独立危险因素, 可作为动脉粥样硬化预测的危险因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship Between the Level of Serum Hecpudin-25 and Tumor Necrosis Factor- α and Carotid Atherosclerosis in Peritoneal Dialysis Patients

HUANG Zhen-Hua¹, FENG Zhen-Wei¹, YE Zhi-Ming², LU Ling-Na¹, HE Kun¹, SHI Yan-Chun¹, XIANG Xin¹, LI Jie¹, and HUANG Dian-Sheng¹

(1. Nephrology Department, National Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi 530001, China; 2. Nephrology Department, Guangdong Province People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[KEY WORDS] Peritoneal Dialysis; Hecpudin-25; Tumor Necrosis Factor- α ; Carotid Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relationship between the level of serum hecpudin-25 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) and carotid artery atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. **Methods** The serum level of hecpudin-25

of 178 maintenance peritoneal dialysis patients was determined by enzyme-linked immunoassay. The bilateral common carotid artery intima-media thickness (IMT) and carotid artery atheromatous plaque was measured by high resolution two-dimensional ultrasonic diagnostic apparatus. **Results** The serum hecpudin-25 level of the patients with carotid atherosclerosis group was higher than that without carotid atherosclerosis group and healthy controls group. The difference between the two groups was statistically significant (both $P < 0.01$).

Linear correlation analysis of serum hecpudin-25 levels and carotid IMT was positive($r = 0.685, P = 0.001$). Multiple stepwise regression analysis showed that serum hecpudin-25 and TNF- α levels were independent risk factors for carotid IMT. **Conclusions** The level of serum hecpudin-25 and tumor necrosis factor- α are independent risk factors of the carotid atherosclerosis in the maintenance peritoneal dialysis patients. It suggested that the level of serum hecpudin-25 and tumor necrosis factor- α can be used as a prediction of atherosclerosis risk factors.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是导致慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)维持性透析患者死于心脑血管疾病的主要原因^[1]。新近研究

发现,机体铁代谢紊乱与 As 的发展有密切关系^[2]。铁调素(hecpudin)是一种来源于肝脏细胞并具有广谱杀菌抑菌作用的抗菌肽,其中以铁调素 25(hepci

[收稿日期] 2013-09-01

[基金项目] 广西自然科学基金资助项目(2012JJAA040611)

[作者简介] 黄振华, 学士, 主治医师, 研究方向为终末期肾病及腹膜透析, E-mail 为 757445396@qq.com。冯振伟, 博士, 主任医师, 研究方向为尿酸与动脉硬化的关系。叶智明, 硕士, 副主任医师, 研究方向为终末期肾病。

din-25)为其主要活性成分。铁调素 25 不仅对维持机体铁代谢平衡起着重要作用,而且是促进 As 发展的独立危险因素^[3]。本文通过颈动脉超声测定双侧颈总动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)作为反映颈动脉粥样硬化的指标,并探讨持续性腹膜透析患者血清铁调素 25 水平和 As 的关系。

1 对象与方法

1.1 病例收集及分组

选择 2008 年 3 月至 2012 年 12 月在广西壮族自治区民族医院肾内科和广东省人民医院肾内科行持续性不卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)患者 178 例,其中男性 90 例,女性 88 例,年龄 18~78 岁,平均 59.10 ± 12.53 岁。入选标准为透析疗程大于 6 个月的持续性腹膜透析患者,有慢性炎症、恶性肿瘤、血液病、严重肝功能损害及正在使用抗炎药物及免疫抑制剂患者排除在外^[4]。

178 例 CAPD 患者根据 IMT 及有无颈动脉粥样斑块分为两组:(1)颈动脉硬化组:91 例,IMT ≥ 1.0 mm 和(或)有颈动脉斑块;(2)无颈动脉硬化组:87 例,IMT < 1.0 mm 并且无颈动脉斑块。所有患者均应用美国百特公司提供的低钙腹膜透析液,每日透析液的交换剂量均在 6 L 以上,平均透析疗程为 72.18 ± 27.48 个月。而且,本研究中有 32.7% 的透析患者接受了口服补铁剂治疗(每月 226.4 ± 189.9 mg)。另外,选择来自同期门诊健康体检的人群 80 名作为健康对照组,其中男性 41 名,女性 39 名,年龄 18~75 岁,平均 58.03 ± 11.91 岁,每例体检者均无肾脏疾病史及感染症状,肝肾功能及尿常规均正常。以上 3 组年龄、性别相匹配($P > 0.05$)。

1.2 一般资料收集

记录所有患者的一般资料,包括年龄、性别、身高、体质指数(body mass index, BMI)、原发病、透析龄,同时记录患者透析前血压、有无糖尿病、有无吸烟、有无残余肾功能(尿量 < 100 mL 即为无残余肾功能)。

1.3 血生物化学指标检测

所有患者在腹膜透析前空腹取血,采用常规实验方法检测血红蛋白、血尿素氮、肌酐、血白蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、血清铁、血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度(transferrin saturation, TSAT)、血钙、血磷、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity

C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。血清全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)采用酶联免疫法检测(试剂盒购自英国 IDS 公司,型号 AC-24F1);血清肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)采用酶联免疫法测定(试剂盒购自美国 DSL 公司,型号 HY-10122B);血清铁调素 25 采用酶联免疫试剂盒测定(试剂盒购自德国 DRG 公司,型号 EIA4705);操作步骤依据说明书进行。

1.4 颈动脉超声检查

颈动脉彩色超声检查由我院有经验的超声室医师进行操作,采用高分辨二维超声诊断仪对双侧颈总动脉 IMT 进行测量。颈动脉粥样斑块:突出于管腔的中强回声团块。颈动脉超声诊断 As 的标准:IMT ≥ 1.0 mm 和(或)颈动脉斑块^[4]。

1.5 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间均数比较用独立样本 t 检验,多组间均数比较用单向方差分析(One-way ANOVA)。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验进行比较。对两组间比较差异有统计学意义的计量资料指标进行直线相关分析和逐步多元回归分析。差异以 $P < 0.05$ 视为有统计学意义。

2 结果

2.1 颈动脉硬化情况

178 例 CAPD 患者中有 91 例出现颈动脉硬化(占 51.1%),而 80 例健康对照组中仅有 6 例出现颈动脉硬化(占 7.5%);CAPD 组与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 一般资料及生物化学指标比较

颈动脉硬化组和无颈动脉硬化组患者年龄、性别、透析疗程、合并糖尿病、收缩压、血清总胆固醇、LDLC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1、表 2),两组具有可比性。颈动脉硬化组和无颈动脉硬化组的血清铁蛋白、TSAT、TNF- α 、铁调素 25 水平均高于健康对照组,两两比较差异有统计学意义(均 $P < 0.01$;表 3)。颈动脉硬化组血清铁蛋白、TSAT、血磷、血清 iPTH、hs-CRP、Hcy、TNF- α 及铁调素 25 水平均高于无颈动脉硬化组,两组比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$;表 2、表 3)。

2.3 单因素直线相关分析

IMT 与血清铁蛋白、iPTH、TNF- α 及铁调素 25 呈正相关关系,与其他因素无相关关系(表 4)。

表 1. 两组一般资料比较

Table 1. Comparison of general data of two groups

项 目	颈动脉硬化组	无颈动脉硬化组	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄(岁)	59.85 ± 13.49	58.33 ± 11.79	0.379 ^b	0.707
男/女(例)	48/43	42/45	1.32 ^a	0.250
透析疗程(月)	72.41 ± 28.61	71.96 ± 27.12	0.051 ^b	0.960
体质指数(kg/m ²)	22.89 ± 7.24	23.18 ± 6.19	-0.138 ^b	0.891
吸烟	31.6%	30.9%	0.87 ^a	0.396
糖尿病	35.16%	34.97%	1.36 ^a	0.407
收缩压(mmHg)	150.4 ± 19.6	147.9 ± 16.0	0.445 ^b	0.659
舒张压(mmHg)	80.2 ± 5.9	78.6 ± 5.7	0.895 ^b	0.377

a 为 χ^2 值,b 为 t 值。

表 2. 两组生物化学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of biochemical indicators of two groups($\bar{x} \pm s$)

指 标	颈动脉硬化组	无颈动脉硬化组	t 值	P 值
血尿素氮(mmol/L)	23.30 ± 6.60	24.64 ± 8.35	-0.561	0.578
肌酐(μ mol/L)	935.5 ± 119.8	979.2 ± 143.6	-1.043	0.304
白蛋白(g/L)	36.5 ± 2.6	37.4 ± 3.6	-0.862	0.394
总胆固醇(mmol/L)	5.09 ± 0.88	5.10 ± 0.71	-0.018	0.986
甘油三酯(mmol/L)	1.81 ± 0.25	1.67 ± 0.16	1.966	0.057
LDLC(mmol/L)	3.87 ± 1.01	3.53 ± 0.49	1.325	0.913
血钙(mmol/L)	2.36 ± 0.16	2.32 ± 0.21	0.714	0.479
血磷(mmol/L)	2.78 ± 0.12	2.07 ± 0.37	8.202	0.000
血红蛋白(g/L)	76.90 ± 8.33	74.31 ± 10.49	0.864	0.393
Hcy(μ mol/L)	18.55 ± 0.78	13.70 ± 0.79	19.424	0.000
iPTH(ng/L)	260.10 ± 29.50	72.42 ± 8.12	27.430	0.000

表 3. 3 组血清铁代谢及炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of serum iron metabolism and inflammation indicators in the three groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	颈动脉硬化组	无颈动脉硬化组	健康对照组
血清铁(μ mol/L)	7.53 ± 1.33 ^a	7.59 ± 1.16 ^a	16.97 ± 3.76
血清铁蛋白(μ g/L)	302.53 ± 27.35 ^{ab}	110.14 ± 11.32 ^a	77.18 ± 25.16
TSAT	19.42% ± 3.73% ^{ab}	14.80% ± 2.08% ^a	34.25% ± 3.86%
hs-CRP(mg/L)	8.45 ± 0.77 ^{ab}	4.30 ± 0.67	4.23 ± 0.51
TNF- α (ng/L)	37.31 ± 11.62 ^{ab}	26.96 ± 4.29 ^a	22.63 ± 3.85
铁调素 25(μ g/L)	47.22 ± 1.48 ^{ab}	40.26 ± 5.58 ^a	22.72 ± 6.04

a 为 $P < 0.01$,与健康对照组比较;b 为 $P < 0.01$,与无颈动脉硬化组比较。

表 4. 颈动脉 IMT 影响因素的直线相关分析

Table 4. Linear correlation analysis of carotid IMT influence factors

影响因素	r	P 值
血清铁蛋白	0.666	0.001
iPTH	0.604	0.005
TNF- α	0.563	0.010
铁调素 25	0.685	0.001

2. 4 多元线性回归分析

以 IMT 为因变量,血磷、Hcy、血清铁、血清铁蛋白、TSAT、血清 iPTH、hs-CRP、TNF- α 及铁调素 25 等

相关因素为自变量,进行多元逐步回归分析,结果血清铁调素 25 及 TNF- α 进入回归方程,提示血清铁调素 25 和 TNF- α 水平是影响颈动脉 IMT 的独立危险因素(表 5)。

表 5. 颈动脉 IMT 影响因素的多元线性回归分析

Table 5. Multivariate linear regression analysis of carotid IMT influence factors

影响因素	β	t	P 值
TNF- α	0.227	4.204	0.015
铁调素 25	0.421	2.607	0.000

3 讨 论

虽然慢性维持性透析患者心血管疾病的死亡率日益增高已经成为不争的事实,但是对于引起慢性透析患者心血管事件发生的危险因素目前仍有争议。铁调素 25 作为铁调素的主要生物活性成份,是维持人体内铁代谢平稳的重要铁调节蛋白,它主要是通过诱导体内转铁蛋白的内化和降解而达到抑制肠道铁吸收及网状内皮细胞和肝细胞内存铁释放的作用。已有研究表明,在进行维持性透析患者中血清铁调素 25 水平明显升高^[5,6],其升高不仅与血清铁蛋白水平呈正相关^[7],且与透析患者存在微炎症反应状态,包括炎症因子 CRP、TNF- α 、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等的升高也有密切关系^[8,9]。有文献报道,铁代谢紊乱与慢性肾脏病患者的心血管疾病的发生以及 As 的发展有密切关系^[2,10]。过量的补铁治疗导致体内铁的蓄积,加速了慢性透析患者 As 的进展^[11]。另外有研究表明,铁调素 25 在 As 的形成过程中也起着重要的作用^[12,13]。因此,本研究通过检测影响维持性腹膜透析患者 As 的危险因素,包括与铁代谢有关的因素,如血清铁调素 25、血清铁、血清铁蛋白等,并探讨它们与 As 的关系,这在国内外尚未见报道。

研究已证实动脉粥样硬化是一种炎症介导的慢性疾病,各种炎症因子,如 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 等均参与了动脉硬化的发生和发展以及动脉不稳定斑块的形成^[14,15]。

本研究结果发现,CAPD 患者较非 CAPD 患者更易发生颈动脉硬化。与健康对照组相比,CAPD 患者血清铁蛋白、转铁蛋白饱和度、铁调素 25 水平明显升高,提示 CAPD 患者存在不同程度的铁代谢紊乱。颈动脉硬化组患者血清铁蛋白、TSAT、血磷、血清 iPTH、hs-CRP、Hcy、TNF- α 及铁调素 25 水平均高于无颈动脉硬化组患者。对两组间比较差异有统计学意义的指标进行直线相关分析及多元逐步回归分析,结果发现 IMT 与血清铁蛋白、iPTH、TNF- α 及铁调素 25 水平呈正相关关系;多元逐步回归分析结果显示,血清铁调素 25 和 TNF- α 水平是影响颈动脉 IMT 的独立危险因素。

综上所述,血清铁调素 25、TNF- α 水平是影响维持性腹膜透析患者颈动脉粥样硬化程度的独立危险因素,提示铁代谢紊乱及炎症反应均参与并促进了 As 的形成过程。至于铁调素促进 As 的具体机制尚待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Lee YK, Lee DH, Kim JK, et al. Lysophosphatidylcholine, oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular disease in Korean hemodialysis patients: analysis at 5 years of follow-up[J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(2): 268-273.
- [2] Shah SV, Alam MG. Role of iron in atherosclerosis[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(Suppl 1): S80-S83.
- [3] Kuragano T, Itoh K, Shimonaka Y, et al. Hepcidin as well as TNF- α are significant predictors of arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(8): 2663-667.
- [4] Kuragano T, Shimonaka Y, Kida A, et al. Determinants of hepcidin in patients on maintenance hemodialysis: role of inflammation[J]. Am J Nephrol, 2010, 31(6): 534-540.
- [5] Peters HP, Laarakkers CM, Swinkels DW, et al. Serum hepcidin-25 levels in patients with chronic kidney disease are independent of glomerular filtration rate[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(3): 848-853.
- [6] Zaritsky J, Young B, Wang HJ, et al. Hepcidin: a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(6): 1051-056.
- [7] van der Weerd NC, Grooteman MP, Bots ML, et al. Hepcidin-25 in chronic hemodialysis patients is related to residual kidney function and not to treatment with erythropoiesis stimulating agents[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e39783.
- [8] Costa E, Swinkels DW, Laarakkers CM, et al. Hepcidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in haemodialysis patients[J]. Acta Haematol, 2009, 122(4): 226-229.
- [9] Zaritsky J, Young B, Gales B, et al. Reduction of serum hepcidin by hemodialysis in pediatric and adult patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(6): 1010-014.
- [10] Kiechl S, Aichner F, Gerstenbrand F, et al. Body iron stores and presence of carotid atherosclerosis: Results from the Bruneck Study[J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(10): 1625-630.
- [11] Reis KA, Guz G, Ozdemir H, et al. Intravenous iron therapy as a possible risk factor for atherosclerosis in end-stage renal disease[J]. Int Heart J, 2005, 46(2): 255-264.
- [12] Nakanishi T, Hasuike Y, Otaki Y, et al. Hepcidin: another culprit for complications in patients with chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(10): 3092-100.
- [13] Abdel-Khalek MA, El-Barbary AM, Essa SA, et al. Serum hepcidin: a direct link between anemia of inflammation and coronary artery atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(10): 2153-159.
- [14] 李琴,刘丽军,信栓力,等.心绞痛患者血浆白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013, 5(2): 161-162.
- [15] 凌琳,承艳,康丽娜,等.冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白和 Periostin 蛋白与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 440-444.

(此文编辑 曾学清)