

慢性肾病患者血脂蛋白(a)和纤维蛋白原与颈动脉硬化的相关性

倪广臻, 孙西锋, 潘祥坡, 李世荣, 魏成军

(潍坊市人民医院检验科, 山东省潍坊市 261041)

[关键词] 慢性肾病; 颈动脉粥样硬化; 脂蛋白(a); 纤维蛋白原

[摘要] 目的 探讨慢性肾病患者(CKD)血脂蛋白(a)和血浆纤维蛋白原(FIB)与颈动脉粥样硬化(CAS)的相关性。方法 根据颈动脉超声内膜中膜厚度,将 348 例 CKD 患者分为 4 组并设健康对照组,分析脂蛋白(a)、纤维蛋白原水平及其与 CAS 程度的相关性。结果 CKD 患者脂蛋白(a)及纤维蛋白原水平,随着动脉粥样硬化严重程度逐渐升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。Spearson 相关分析发现脂蛋白(a)及纤维蛋白原水平分别与颈动脉粥样硬化程度呈正相关($r = 0.233, P < 0.01$; $r = 0.315, P < 0.01$)。相关分析显示脂蛋白(a)与纤维蛋白原呈正相关($r = 0.156, P < 0.01$)。Logistic 逐步回归分析显示脂蛋白(a)和纤维蛋白原均与 CAS 形成有关($P < 0.05$)。结论 CKD 患者脂蛋白(a)及纤维蛋白原水平与颈动脉粥样硬化严重程度密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Lipoprotein (a), Fibrinogen and Carotid Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease

NI Guang-Zhen, SUN Xi-Feng, PAN Xiang-Po, LI Shi-Rong, and WEI Cheng-Jun

(Department of Laboratory, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261041, China)

[KEY WORDS] Chronic Kidney Diseases; Carotid Atherosclerosis; Lipoprotein(a); Fibrinogen

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between lipoprotein(a) (Lp(a)), fibrinogen (FIB) and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** 348 cases of CKD were divided into 4 groups according to the intima-media thickness by carotid ultrasonography, and the normal control group was included in this study. The correlation between Lp(a), FIB level and the degree of CAS was analysed. **Results** In patients with CKD, the serum level of Lp(a) and FIB increased gradually with the severity of atherosclerosis, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Serum Lp(a) and FIB levels were positively correlated with atherosclerosis by Spearson correlation analysis ($r = 0.233, P < 0.01$; $r = 0.315, P < 0.01$). Lp(a) and FIB were positively correlated to each other ($r = 0.156, P < 0.01$). Both Lp(a) and FIB were associated with CAS by Logistic regression analysis ($P < 0.05$).

Conclusion The serum level of Lp(a) and FIB were closely correlated with the severity of CAS in patients with CKD.

动脉粥样硬化性心血管病是慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的主要并发症,也是终末期肾病的主要死因。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是反映全身动脉粥样硬化的重要窗口,可评价其严重程度。超声检查 CAS,是目前比较公认的无创伤反映全身动脉粥样硬化程度的指标。已有研究认为 CKD 并发动脉粥样硬化与机体的炎症状态、凝血机制及纤溶系统异常有关,有多种血

浆因子起关键作用^[1],而血清脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)与动脉粥样硬化关系密切,其通过血管壁损伤,致动脉粥样硬化斑块不稳定等作用增加罹患心血管病的危险^[2]。本研究通过回顾性分析 348 例 CKD 患者血液 Lp(a)和 FIB 水平,重点探讨其与 CAS 的相关性,旨在加深认识,为临床有效防治提供依据。

[收稿日期] 2014-12-05

[修回日期] 2015-01-22

[作者简介] 倪广臻,主管检验师,研究方向为临床检验,E-mail 为 1492292708@qq.com。通讯作者孙西锋,副主任检验师,研究方向为临床检验,E-mail 为 0536sxf@163.com。潘祥坡,主管检验师,研究方向为临床检验。

1 对象与方法

1.1 研究对象

我院 2012 年 1 月~2014 年 1 月肾内科住院 CKD 患者 348 例为研究对象,年龄 56.3 ± 13.4 (19~73) 岁;男性 213 例,女性 135 例。入选病例均符合美国肾脏病基金会 (National Kidney Foundation, NKF) 2002 年发表的肾脏病指南 (K/DOQI) 诊断标准,排除致急性肾功能恶化因素、水肿、肢体缺如及心功能不全等情况。其中糖尿病肾病 103 例,慢性肾小球肾炎 106 例,高血压肾损伤 73 例,狼疮肾炎 21 例,多发性骨髓瘤 8 例,成人型多囊肾 9 例,尿酸性肾病 5 例,原因不明者 24 例。所有患者以彩色多普勒超声诊断仪检测双侧颈动脉,根据颈动脉超声内膜中膜厚度分为 4 组,即颈动脉正常组 (97 例)、内膜增厚组 (101 例)、稳定斑块组 (89 例)、颈动脉狭窄组 (61 例),健康对照组为健康体检中心 102 例,男 58 例,女 44 例,年龄 49.3 ± 12.1 (17~75) 岁,均排除感染性疾病及心、脑、肝、肾等器质性疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准,研究对象均知情同意。

1.2 生化指标检测

抽血前 2 周末服用对纤溶系统有影响的药物及饮食,入院第 2 天清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,分离血清,采用罗氏 DPP 全自动生化分析仪测定血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、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)、尿酸 (uric acid, UA)、血糖 (blood glucose, BG)、Lp(a)。

1.3 血浆 FIB 及血红蛋白检测

入院第 2 天清晨空腹抽取肘静脉血 1.8 mL 置于含 0.109 mol/L 的枸橼酸钠抗凝试管中,及时分离血浆,采用美国 IL 公司 TOP 全自动血凝仪测定血浆 FIB 水平。同时抽取 1.5 mL 肘静脉血置于 EDTA-K 抗凝试管中,采用日本希森美康全自动五分类血细胞仪检测血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 水平。

1.4 血压

患者休息 15 min 后,测量坐位收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP),连续 3 次,取平均值。

1.5 颈动脉彩色多普勒超声检查

检测所有研究对象的颈动脉内膜中膜厚度 (intima media thickness, IMT),测定由超声影像科副主

任医师职称以上的专业人员完成 (彩色多普勒超声诊断仪由美国 Philips 公司提供)。以动脉内膜光滑、 $IMT < 9$ mm 为正常动脉;以 9 mm $< IMT < 15$ mm 为颈动脉内膜增厚; $IMT > 15$ mm 且增厚的内膜向血管腔内凸出,确定为有斑块形成;颈动脉官腔狭窄率 $> 50\%$ 者为颈动脉狭窄^[3]。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS14.0 软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组间计量资料比较采用方差分析及 LSD 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。各指标与颈动脉增厚的关联性用 Spearman 相关分析,用非条件 Logistic 回归分析颈动脉增厚形成的相关因素。

2 结果

2.1 慢性肾病患者血脂等实验室检查结果

CKD 患者与健康对照组年龄、血压、血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、肌酐、尿素氮、尿酸、血糖等差异均有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 1)。

表 1. CKD 患者与健康对照组一般情况比较

Table 1. Comparison of general indexes between the CKD patients and normal controls

项 目	健康对照组 (<i>n</i> = 102)	CKD 组 (<i>n</i> = 348)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i> 值
男性 (例)	58	213	0.453	> 0.05
年龄 (岁)	52.1 ± 12.0	56.3 ± 13.4	2.85	< 0.01
SBP (mmHg)	121 ± 13	127 ± 15	3.66	< 0.01
DBP (mmHg)	73 ± 6	84 ± 7	14.39	< 0.01
Hb (g/L)	126 ± 19	116 ± 23	4.01	< 0.01
TG (mmol/L)	1.62 ± 0.69	1.93 ± 0.81	3.51	< 0.01
TC (mmol/L)	4.82 ± 1.11	5.62 ± 1.74	4.38	< 0.01
HDLC (mmol/L)	1.39 ± 0.33	1.43 ± 0.39	0.92	> 0.05
LDLC (mmol/L)	3.96 ± 0.79	4.08 ± 0.83	1.29	> 0.05
SCr (μ mol/L)	76.5 ± 13.2	143.9 ± 28.4	23.23	< 0.01
BUN (mmol/L)	7.5 ± 1.6	12.3 ± 2.1	21.33	< 0.01
UA (μ mol/L)	194 ± 41	422 ± 78	28.38	< 0.01
BG (mmol/L)	5.4 ± 1.3	6.3 ± 1.5	5.48	< 0.01

2.2 血清 Lp(a) 和血浆 FIB 水平及其与颈动脉粥样硬化严重程度的关系

随着动脉粥样硬化严重程度的升高,CKD 患者 Lp(a) 及 FIB 水平逐渐升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); Lp(a) 及 FIB 水平均高于健康对照组 ($P <$

0.05);稳定斑块组、颈动脉狭窄组 Lp(a) 水平高于劲动脉正常组($P<0.05$);颈动脉狭窄组 Lp(a) 水平高于内膜增厚组($P<0.05$;表 2)。

表 2. 不同颈动脉硬化组 Lp(a)、FIB 水平比较($\bar{x}\pm s$, g/L)
Table 2. Comparison of lipoprotein (a) and fibrinogen among different groups($\bar{x}\pm s$, g/L)

分 组	<i>n</i>	Lp(a)	FIB
颈动脉正常组	97	0.30 ± 0.21 ^a	3.50 ± 0.98 ^a
内膜增厚组	101	0.36 ± 0.23 ^a	3.56 ± 1.02 ^a
稳定斑块组	89	0.41 ± 0.25 ^{ab}	3.60 ± 0.91 ^a
颈动脉狭窄组	61	0.45 ± 0.22 ^{abc}	3.77 ± 0.96 ^a
健康对照组	102	0.22 ± 0.19	3.20 ± 0.91

a 为 $P<0.05$,与健康对照组比较;b 为 $P<0.05$,与颈动脉正常组比较;c 为 $P<0.05$,与内膜增厚组比较。

2.3 血清 Lp(a) 及血浆 FIB 水平与颈动脉粥样硬化程度的相关性

Spearson 相关分析显示,Lp(a) 及 FIB 水平分别与颈动脉粥样硬化程度呈正相关关系($r=0.233,P<0.01;r=0.315,P<0.01$)。Lp(a) 与 FIB 相关性分析显示两者呈正相关($r=0.156,P<0.01$)。

2.4 CAS 与各指标关系的 Logistic 回归分析

将 CAS 作为应变量,以年龄、性别、血压、Hb、TC、TG、HDLc、LDLC、SCr、UA、BUN、BG、Lp(a)、FIB 等作为自变量进行非条件 Logistic 逐步回归分析,结果显示年龄、SBP、BG、Lp(a)、FIB 均为危险因素,与 CAS 形成有关($P<0.05$;表 3)。

表 3. 颈动脉粥样硬化相关因素的非条件 Logistic 回归分析
Table 3. The non-conditional Logistic regression analysis on risk factors of carotid atherosclerosis

因素	β 值	SE 值	OR 值	95% CI	<i>P</i> 值
年龄(岁)	0.13	0.03	1.11	1.055 ~ 1.187	0.001
SBP(mmHg)	0.035	0.07	0.76	1.022 ~ 1.052	0.000
BG(mmol/L)	0.219	0.09	1.22	0.671 ~ 0.960	0.017
HDLc(mmol/L)	-2.79	0.83	0.05	0.010 ~ 0.313	0.001
Lp(a)(g/L)	1.16	0.51	0.29	0.111 ~ 0.851	0.016
FIB(g/L)	0.260	0.11	1.31	1.017 ~ 1.712	0.029

3 讨 论

动脉粥样硬化性心血管病是 CKD 的主要并发症,是 CKD 患者首位的死亡原因,但其发病机制尚

未完全阐明。超声检测颈动脉内膜中膜厚度及斑块是反映冠状动脉、脑动脉以及全身大血管动脉粥样硬化的窗口。研究表明,血清 Lp(a) 与血浆 FIB 水平升高是致动脉粥样硬化的危险因子。而血清 Lp(a) 与血浆 FIB 水平在 CKD 患者并发 CAS 过程中的异常变化国内目前尚未见报道,因此本研究以 CKD 患者作为研究对象,依据颈动脉超声内膜中膜厚度分组,回顾性分析血清 Lp(a) 和血浆 FIB 水平,探讨其与 CKD 患者 CAS 的相关性。

本研究结果显示随着 CKD 患者 CAS 病变的逐渐加重,Lp(a) 水平亦逐渐升高,提示 Lp(a) 与患者颈动脉病变的严重程度密切相关,与文献报道相一致^[4]。Spearson 相关分析显示,Lp(a) 与 CKD 患者 CAS 程度呈正相关关系($r=0.233,P<0.01$)。研究表明,体内 Lp(a) 是由特异的载脂蛋白(a) 和低密度脂蛋白(a) B100 以 S-S 键的形式结合的大分子复合物,是冠心病的一项独立危险因素^[5-6]。Lp(a) 可以选择性的破坏冠状动脉受体介导的内皮舒张功能,参与动脉粥样硬化过程,并可诱导细胞内游离钙离子浓度升高,刺激血管细胞黏附因子 1、E 选择素在冠状动脉细胞中的表达促进白细胞向血管壁黏附。此外,它还可经受体或非受体途径进入内皮细胞下,与介质成分形成复合物,被吞噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,导致动脉粥样硬化形成。

同时本研究结果表明随着 CKD 患者 CAS 病变的逐渐加重,FIB 水平亦逐渐升高,提示 FIB 与患者颈动脉病变的严重程度密切相关。Spearson 相关分析显示:FIB 水平与 CKD 患者 CAS 程度呈正相关关系($r=0.315,P<0.01$)。有研究发现^[7-8],高质量浓度的 FIB 患者,心绞痛、脑卒中的发病率增高。沉积于血管内膜基质内的 FIB 和氧化型低密度脂蛋白进一步刺激血管平滑肌细胞增殖向内膜迁移,最终导致动脉粥样硬化斑块和血栓形成。FIB 是一种急性时相蛋白,作为凝血因子 I 由血液进入动脉壁内,在凝血酶作用下转变为纤维蛋白单体继发交联为纤维蛋白,可直接破坏内皮细胞吸附在红细胞表面,使动脉血栓发生率增加,并促进粥样斑块进展。另外血浆 FIB 可沉积于血管壁,加速动脉粥样硬化,FIB 是肝脏合成的一种血浆糖蛋白,可参与血栓及冠状动脉的形成和发展,是反映血栓状态的一个指标,也是急性冠状动脉事件的独立预报因子之一。FIB 升高提示机体纤溶活性降低,促血栓形成。FIB 是在血栓形成瀑布反应的终末环节,经凝血酶酶切作用转变为纤维单体,继而交联为纤维蛋白,参与血栓的形成。FIB 浓度的升高一方面可导致机体高

凝状态,另外亦可增加血栓的稳固性^[9-10]。

本研究亦发现在 CKD 患者中,Lp(a)水平与 FIB 呈正相关($r=0.156, P<0.01$)。有文献表明在形成动脉粥样硬化斑块的过程中,多个 Lp(a)分子包围在一个 FIB 分子周围,促进纤维蛋白聚合物形成^[11-12],亦提示 Lp(a)与 FIB 存在一定的关系。经多元 Logistic 回归分析表明,在剔除了混杂因素后,Lp(a)与 FIB 均是 CKD 患者 CAS 病变的影响因素。但是 LP(a)与 FIB 的联合检测是否对 CKD 患者 CAS 的检出有更积极的意义,尚需进一步的研究。

综上所述,Lp(a)与 FIB 的检测或可早期预测 CKD 患者 CAS 的发生和病变程度,可作为一种新的 CKD 患者大血管病变的早期实验室指标,将为 CKD 患者动脉粥样硬化的早期诊断和治疗提供新的思路。但本研究由于样本量限制以及横断面研究的性质,对研究缺乏长期动态观察,结果可能存在偏倚,有待于大样本前瞻性研究加以进一步解释。

[参考文献]

- [1] Feinstein SB, Voci P, Pizzuto F. Noninvasive surrogate markers of atherosclerosis[J]. Am J Cardiol, 2002, 89: 31-43.
- [2] Chuang SY, Bai CH, Chen WH, et al. Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population [J]. Stroke, 2009, 40 (5): 1 578-584.
- [3] 华 杨. 实用颈动脉和颅脑血管超声诊断学[M]. 北京: 科学出版社, 2002;8-10.
- [4] 范列英, 孙立山. 脂蛋白(a)与心血管病风险评估[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(7): 505-508.

- [5] Luc G, Bard JM, Arveiler D, et al. Lipoprotein(a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study[J]. Atherosclerosis, 2002, 1 639(20): 377-384.
- [6] Dubé JB, Boffa MB, Hegele RA, et al. Lipoprotein(a): more interesting than ever after 50 years [J]. Curr Opin Lipidol, 2012, 23: 133-140.
- [7] Ang L, Thani KB, Ilapakurti M, et al. Elevated plasma fibrinogen rather than residual platelet reactivity after clopidogrel pre-treatment is associated with an increased ischemic risk during elective percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(1): 23-24.
- [8] Abhari SA, Luben RN, Wareham NJ, et al. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study [J]. Eur J Epidemiol, 2013, 28(7): 541-550.
- [9] Ndrepepa G, Braun S, King L, et al. Relation of fibrinogen level with cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2013, 111 (6): 804-810.
- [10] 刘芳芳, 翟振国, 杨媛华, 等. 血液中炎症相关指标的动态变化及其与静脉血栓栓塞症的相关性[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(24): 1 860-863.
- [11] Ganotakis Es, Gazi IF, Papadakis JA, et al. The relationship between circulation fibrinogen and lipoprotein(a) levels in patients with primary dyslipidemia[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2007, 13: 35-42.
- [12] Romanic AM, Arleth AJ, Willette RN, et al. Factor X III a cross-links lipoprotein(a) with fibrinogen and is present in human. Atherosclerotic lesions[J]. Circ Res, 1998, 83: 264-269.

(此文编辑 许雪梅)