

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.021

67 例血液透析治疗患者微炎症与心血管疾病的关系

杨 荆,沈 飞

(昆明医科大学第一附属医院肾脏内科,昆明 650032)

[摘要] **目的** 探讨血液透析治疗患者微炎症与心血管疾病的关系。**方法** 以血清 C 反应蛋白(CRP)作为微炎症的标记物,通过 67 例血液透析治疗患者的临床资料分析微炎症与心血管疾病的关系。另设健康对照组 20 例。**结果** 血液透析治疗患者 CRP 水平高于健康对照组($P<0.05$)。血液透析治疗患者按照血清 CRP 水平分为两组:CRP 升高组和 CRP 正常组,两组患者有无高血压、发现高血压时间、心血管疾病发生率、病死率等方面比较差异有统计学意义($P<0.05$);CRP 升高组血清清蛋白、前清蛋白、高密度脂蛋白胆固醇和血红蛋白低于 CRP 正常组($P<0.05$),低密度脂蛋白胆固醇高于 CRP 正常组($P<0.05$);67 例患者 CRP 水平与血清清蛋白($r=-0.46, P<0.05$)、前清蛋白($r=-0.37, P<0.05$)、高密度脂蛋白胆固醇($r=-0.49, P<0.05$)均呈负相关,与低密度脂蛋白胆固醇($r=0.55, P<0.05$)呈正相关。**结论** 微炎症状态是血液透析治疗患者心血管疾病的危险因素。

[关键词] 血液透析;微炎症;心血管疾病
[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1218-03

The relationship between microinflammation and cardiovascular diseases in hemodialysis patients

Yang Jing, Shen Fei

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between microinflammation and cardiovascular diseases in hemodialysis patients. **Methods** Serum C-reactive protein(CRP) as a marker of microinflammation, the clinical datum on 67 hemodialysis patients were studied for the relationship between microinflammation and cardiovascular diseases. And there were 20 cases in the normal control group. **Results** Compared with the normal control group, there was a high level of CRP in the patients($P<0.05$). The patients were divided into 2 groups: the group with CRP high level and the group with CRP normal level. There were significant differences($P<0.05$) in with and without hypertension history, the period of hypertension history, the incidence of cardiovascular diseases and mortality between the two groups. The levels of serum albumin, pre-albumin, high density lipoprotein cholesterol and hemoglobin in the group with CRP high level were significantly lower than those in the group with CRP normal level($P<0.05$), while the level of low density lipoprotein cholesterol was higher than that($P<0.05$). Furthermore, CRP level of 67 cases was negatively correlated to serum albumin($r=-0.46, P<0.05$), pre-albumin($r=-0.37, P<0.05$), high density lipoprotein cholesterol($r=-0.49, P<0.05$), while it was positively correlated to low density lipoprotein cholesterol($r=0.55, P<0.05$). **Conclusion** The state of microinflammation in hemodialysis patients could be a risk factor of cardiovascular diseases.

[Key words] hemodialysis; microinflammation; cardiovascular diseases

心血管疾病是血液透析治疗患者的主要死亡原因,微炎症状态与心血管疾病的关系日益受到关注。本文选择 2012 年 1 月至 2012 年 12 月在本院血液透析中心的 67 例血液透析治疗患者的临床资料进行研究,以探讨血液透析治疗患者微炎症与心血管疾病的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2012 年 12 月在本院血液透析中心治疗的血液透析治疗患者 67 例,所有病例均符合慢性肾衰竭诊断标准,透析龄大于或等于 3 个月,且原发病除外系统性红斑狼疮、血管炎等自身免疫性疾病和肿瘤相关性肾病;并排除肝脏、甲状腺和肿瘤疾病。入选前 6 个月内未使用激素和免疫抑制剂治疗,入选前 1 个月内无急慢性感染且愿意配合者。其中,男 39 例,女 28 例;年龄 19~85 岁,平均(44.7 ± 9.2)岁;透析龄 3~63 个月,平均透析龄(27.5 ± 10.6)个月。其中,慢性肾小球肾炎 23 例,糖尿病肾病 17 例,肾小动脉硬化症 14 例,慢性间质性肾炎 5 例,梗阻性肾病 2 例,紫癜

性肾炎 2 例,多囊肾 2 例,不明病因 2 例。另设健康对照组 20 例,其中,男 11 例,女 9 例;年龄 32~69 岁,平均(47.4 ± 10.5)岁,均来自本院体检中心的健康体检者,经全身体格检查、常规、生化、胸片、心电图等检查后,排除心、肝、脑、肺、肾及内分泌等疾病。

1.2 方法

1.2.1 血液透析治疗方法 采用德国费森尤斯、贝朗及瑞典金宝 3 种血液透析机型,用碳酸氢钠透析液,聚酰胺中空纤维透析器,透析频率 2~3 次/周,每次 4~5 h,血流量 200~250 mL/min,透析液流量 500 mL/min。

1.2.2 分组 入选 67 例血液透析治疗患者血透前空腹采集静脉血查 C 反应蛋白(CRP),按 CRP 水平分为两组:CRP ≥ 8 mg/L 为 CRP 升高组^[1],CRP < 8 mg/L 为 CRP 正常组。

1.2.3 心血管疾病的判定 包括动脉粥样硬化性心血管疾病和(或)充血性心力衰竭。动脉粥样硬化性心血管疾病指根据心电图、心肌酶学、冠状动脉造影、冠状动脉支架术或搭桥术后

所证实的心绞痛及心肌梗死;和(或)根据神经系统表现或脑CT、MRI 证实存在脑缺血发作、脑梗死或脑出血;和(或)根据肢端疼痛、坏疽、间歇性跛行或四肢动脉多普勒超声检查证实存在周围血管病变;和(或)根据颈动脉超声检查证实存在斑块形成。充血性心力衰竭指呼吸困难伴颈静脉压升高、肺移动性湿啰音;或肺静脉高压,胸部 X 线片提示肺淤血、肺水肿;或心脏超声提示左室射血分数小于或等于 40%。

1.2.4 临床观察指标 记录 67 例血液透析治疗患者有(无)高血压病史、发现高血压时间、判定有(无)心血管疾病,以及在研究期间死亡例数。

1.2.5 实验室检测指标 67 例血液透析治疗患者血液透析前空腹采集静脉血查血清清蛋白(ALB)、前清蛋白(PA)、尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及血红蛋白(HGB);健康对照组空腹采集静脉血查 CRP。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 Kolmogorov-Smirnov 检验对数据进行正态性验证,符合正态分布、方差齐性条件的两组间比较采用 *t* 检验,方差不齐时用 *t* 加权检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。相关分析采用 Pearson 相关(两变量呈正态分布资料)或 Spearman 相关(两变量呈非正态分布资料),以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血液透析治疗患者和健康对照组比较 血液透析治疗患者 CRP 水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 血液透析治疗患者和健康对照组 CRP 水平比较		
组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)
血液透析治疗患者	67	11.79±5.65*
健康对照组	20	5.20±2.03

*: $P < 0.05$,与健康对照组比较。

2.2 两组患者临床情况比较 入选 67 例血液透析治疗患者,CRP 升高组 42 例,占 62.7%,CRP 正常组 25 例,占 37.3%;两组患者在有(无)高血压病史、发现高血压时间、心血管疾病发生率、病死率方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而年龄、性别、透析龄方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床情况比较		
项目	CRP 升高组(<i>n</i> =42)	CRP 正常组(<i>n</i> =25)
年龄(岁)	45.9±8.7	43.9±9.4
性别(男/女)	24/18	15/10
透析龄(月)	28.3±10.0	27.7±10.8
高血压(有/无)	35/7*	12/13
发现高血压时间(年)	5.7±3.8*	3.6±1.3
心血管疾病发生率[<i>n</i> (%)]	29(69.05)*	9(36.00)
病死率[<i>n</i> (%)]	7(16.67)*	1(4.00)

*: $P < 0.05$,与 CRP 正常组比较。

2.3 两组患者实验室指标比较 CRP 升高组 ALB、PA、HDL-C、HGB 均低于 CRP 正常组($P < 0.05$),LDL-C 高于 CRP 正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者 BUN、

CRE、TC、TG 方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)		
实验室指标	CRP 升高组(<i>n</i> =42)	CRP 正常组(<i>n</i> =25)
CRP(mg/L)	14.83±6.02*	6.73±1.13
ALB(g/L)	30.36±4.24*	37.49±3.28
PA(g/L)	0.28±0.02*	0.34±0.03
BUN(mmol/L)	19.20±7.85	20.62±7.06
CRE(μ mol/L)	754.83±124.58	787.23±106.27
TC(mmol/L)	6.19±1.43	5.72±1.65
TG(mmol/L)	1.94±0.42	1.63±0.63
HDL-C(mmol/L)	0.82±0.16*	1.04±0.31
LDL-C(mmol/L)	4.07±1.85*	3.29±0.74
HGB(g/L)	83.80±12.41*	91.23±13.68

*: $P < 0.05$,与 CRP 正常组比较。

2.4 血液透析治疗患者 CRP 水平与其他指标的相关性分析 67 例血液透析治疗患者 CRP 水平与 ALB、PA、HDL-C 均呈负相关($P < 0.05$),CRP 水平与 LDL-C 呈正相关($P < 0.05$),差异有统计学意义,见表 4。

表 4 血液透析治疗患者 CRP 水平与其他指标的相关性	
其他各指标	<i>r</i>
ALB	-0.46*
PA	-0.37*
BUN	0.29
CRE	0.26
TC	0.51
TG	0.58
HDL-C	-0.49*
LDL-C	0.55*
HGB	0.28

*: $P < 0.05$ 。

3 讨 论

微炎症状态的实质是免疫性炎症,它是一种由非病原微生物引起,无全身或局部急性感染的表现,但血液中炎症反应因子持续升高的状态^[1]。CRP 是微炎症状态的重要标志物^[2-3],它通过激活补体系统,释放炎症因子损伤血管内皮,促进血管壁粥样硬化;CRP 已成为心血管疾病的独立危险因素^[4]。本研究 67 例血液透析治疗患者 CRP 水平高于健康对照组($P < 0.05$),且 CRP 升高患者占入选患者 62.7%;因此,探究微炎症与血液透析治疗患者心血管疾病的关系日益“吸引”临床肾科医生的关注。

目前,认为多种原发性和继发性肾脏疾病均伴有炎症因子的异常表达,透析膜和透析液的生物不相容性、反复穿刺内瘘引起的亚临床菌血症、透析液中内毒素的污染等因素^[5-6]均可促进长期血液透析治疗患者炎症反应的进展。本研究显示,血液透析治疗患者 CRP 升高组 ALB、PA 低于 CRP 正常组($P < 0.05$),以往认为 ALB、PA 仅是评估营养状况的独立指标,但近来研究显示低清蛋白血症本身就是微炎症状态的表现^[7-8]:

微炎症因子通过加快蛋白质分解代谢,抑制血清清蛋白合成,抑制胃酸分泌和肠蠕动、抑制下丘脑食欲,促进低蛋白血症的发生。同时,低蛋白血症一方面可降低心肌细胞体积和心肌纤维含量;另一方面可引起血纤维蛋白原增加^[9],促进动脉粥样硬化,形成血液透析治疗患者营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征。

心血管疾病是血液透析治疗患者的主要死亡原因^[10-11]。本研究显示,CRP 升高组心血管疾病发生率、病死率均高于 CRP 正常组($P<0.05$)。已证实炎症因子在营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征中起着核心作用^[12-13],与本研究 67 例血液透析治疗患者 CRP 水平与 ALB、PA、HDL-C 呈负相关,与 LDL-C 呈正相关($P<0.05$)相符。此外,血液透析治疗患者的微炎症状态还通过参与脂质代谢紊乱、贫血^[14-15]等并发症的发生,加速心血管并发症的不断进展。

大部分血液透析治疗患者伴有不同程度的高血压,高血压可引起动脉硬化、左心室肥厚和心力衰竭。在本研究中,CRP 升高组和 CRP 正常组患者在有(无)高血压、发现高血压时间方面比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明血液透析治疗患者在营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征的主导下,多因素互相交织,“协同”参与心血管并发症的发生、发展。

参考文献

- [1] Kajitani N, Shikata K, Nakamura A, et al. Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2): 171-176.
- [2] Rodriguez-Iturbe B, Correa-Rotter R. Cardiovascular risk factors and prevention of cardiovascular disease in patients with chronic renal disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(16): 2687-2698.
- [3] Ramirez R, Carracedo J, Merino A, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport[J]. *Kidney Int*, 2007, 72(1): 108-113.
- [4] Balsam A, El Kossi MM, Lord R, et al. Cardiovascular disease on hemodialysis: predictors of atherosclerosis and survival[J]. *Hemodial Int*, 2009, 13(3): 278-285.
- [5] Huang Z, Wang SR, Su W, et al. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column

[J]. *Ther Apher Dial*, 2010, 14(6): 596-602.

- [6] Filiopoulos V, Hadjiyannaros D, Takouli L, et al. Inflammation and oxidative stress in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis or peritoneal dialysis[J]. *Int Artif Organs*, 2009, 32(12): 872-882.
- [7] Zygas S, Christopoulou G, Malliarou M. Malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in patients with end-stage renal disease[J]. *J Ren Care*, 2011, 37(1): 12-15.
- [8] Mutsert R, Grootendorst DC, Indemans F, et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition[J]. *J Ren Nutr*, 2009, 19(2): 127-135.
- [9] Amaral S, Hwang W, Fivush B, et al. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3): 759-767.
- [10] 何朝生, 史伟, 梁馨苓, 等. 尿毒症患者微炎症状况与心血管事件的相关性研究[J]. *中国血液净化*, 2008, 7(5): 256-259.
- [11] Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, et al. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4986.
- [12] Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, et al. Plasma interleukin-6 is independently associated with mortality in both hemodialysis and pre-dialysis patients with chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6): 550-556.
- [13] Noori N, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Mid-arm muscle circumference and quality of life and survival in maintenance hemodialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(12): 2258-2268.
- [14] Akdag I, Yilmaz Y, Kahvecioglu S, et al. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease: a 5-year prospective study[J]. *Nephron Clin Pract*, 2008, 108(2): c99-c105.
- [15] Merino A, Nogueras S, Buendia P, et al. Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis[J]. *Contrib Nephrol*, 2008, 161: 83-88.

(收稿日期: 2014-10-25 修回日期: 2014-12-10)

(上接第 1217 页)

- [11] 吴德光, 李清贤, 王彦富, 等. 胰岛素抵抗指数及高敏 C-反应蛋白对急性冠脉综合征冠脉病变的预测价值[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(3): 329-331.
- [12] Nazerian P, Morello F, Vanni S, et al. Combined use of aortic dissection detection risk score and D-dimer in the diagnostic workup of suspected acute aortic dissection[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(1): 78-82.
- [13] Turak O, Canpolat U, Özcan F, et al. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endo-

carditis: a prospective single-centre study[J]. *Thromb Res*, 2014, 21(3): 110-115.

- [14] 刘中生, 费路. 冠心病患者血清 8-iso-PGF₂ α 水平检测及与冠脉病变 Gensini 积分的关系[J]. *山东医药*, 2011, 51(3): 50-51.
- [15] 王卫定, 李广平, 车京津, 等. 氧化低密度脂蛋白抗体与冠心病严重程度及 Gensini 积分的相关性[J]. *山东医药*, 2009, 49(41): 37-38.

(收稿日期: 2014-10-24 修回日期: 2014-12-17)