

尿毒症维持性血液透析患者微炎症状态与脂蛋白(a)的关系

谢恺庆¹, 杨海波², 周红卫¹, 张绍峰³, 孙安远¹

(广西医科大学 1. 附属第一医院肾内科, 2. 微生物与免疫学教研室,
3. 附属第一医院检验科, 广西壮族自治区南宁市 530021)

[关键词] 内科学; 血液透析患者微炎症状态对脂蛋白(a)的作用; 免疫比浊法; 微炎症状态; 脂蛋白(a); 血液透析

[摘要] 通过测定尿毒症维持性血液透析患者慢性炎症指标并分析其与脂蛋白(a)的关系, 探讨尿毒症的微炎症状态及其对脂蛋白(a)的影响。测定 50 例尿毒症维持性血液透析患者慢性炎症指标血清 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及脂蛋白(a)水平, 分析它们之间的关系, 并与 30 例正常人比较。结果发现, 尿毒症组血清 C 反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 及脂蛋白(a)水平分别为 4.54 ± 2.39 mg/L、 130.6 ± 104.3 ng/L、 1.60 ± 0.64 μg/L 和 571.5 ± 442.7 mg/L, 均明显高于对照组, 差异有统计学意义。尿毒症患者血清脂蛋白(a)与 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 6 呈明显正相关(r 值分别为 0.627、0.486 和 0.404, P 均 < 0.01)。结果提示, 尿毒症维持性血液透析患者存在微炎症状态, 炎症可能与脂蛋白(a)代谢异常密切相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relation between Microinflammatory State and Lipoprotein(a) in Maintained Hemodialysis Patients

XIE Kai-Qing¹, YANG Hai-Bo², ZHOU Hong-Wei¹, ZHANG Shao-Feng³, and SUN An-Yuan¹

(1. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital; 2. Department of Medical Microbiology and Immunology; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[KEY WORDS] Microinflammatory State; Lipoprotein(a); Hemodialysis; C-Reactive Protein; Interleukin 6; Tumor Necrosis Factor-α

[ABSTRACT] **Aim** To explore the microinflammatory state and the effect of microinflammatory response on lipoprotein(a) [Lp(a)] by analyzing chronic inflammatory indices and its correlation with Lp(a) in patients with maintained hemodialysis (MHD). **Methods** The serum chronic inflammatory indices including C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and Lp(a) were measured in 50 MHD patients and 30 normal controls, the relationship among them was analyzed. **Results** The serum CRP, IL-6, TNF-α and Lp(a) levels were 4.54 ± 2.39 mg/L, 130.6 ± 104.3 ng/L, 1.60 ± 0.64 μg/L and 571.5 ± 442.7 mg/L respectively in MHD group, and all of them were significantly higher in MHD group than those in control group. Lp(a) positively correlated with CRP, TNF-α and IL-6 (r values were 0.627, 0.486 and 0.404 respectively, each $P < 0.01$). **Conclusions** There is microinflammatory state in MHD patients. Inflammation may correlate to metabolic disorder of Lp(a).

近年来研究表明尿毒症患者普遍存在着慢性炎症反应, 有学者称其为“尿毒症的微炎症状态”^[1]。炎症反应是心血管疾病的危险因素之一, 脂蛋白(a)是致动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的独立危险因素^[2,3]。本文测定了尿毒症维持性血液透析(maintained hemodialysis, MHD)患者慢性炎症指标血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis fac-

tor-α, TNF-α), 分析其与脂蛋白(a)的关系, 以探讨尿毒症的微炎症状态影响心血管系统的途径。

1 对象和方法

1.1 对象

MHD 患者共 50 例, 男性 35 例, 女性 15 例, 年龄 41.9 ± 12.0 岁, 其中慢性肾小球肾炎 36 例, 高血压性良性肾小动脉硬化症 2 例, 梗阻性肾病 8 例, 糖尿病肾病 2 例, 成人型多囊肾 2 例, 每周透析 2~3 次, 每次 4~5 h, 全部应用费森尤斯 F6 聚砜膜透析器及碳酸氢盐透析液, 血流量 180~200 mL/min, 透析液流量 500 mL/min, 透析疗程 6~60 个月, 近 1 个月无感染并排除恶性肿瘤、肝功能损害, 且未使用糖皮质

[收稿日期] 2003-11-10

[修回日期] 2004-04-10

[基金项目] 广西壮族自治区卫生厅医药卫生科研项目(桂卫 Z2003014)

[作者简介] 谢恺庆, 医学硕士, 主治医师, 主要从事肾脏病临床工作和科研, E-mail: xiekaiqing@yahoo.com.cn。杨海波, 医学硕士, 讲师, 主要从事医学免疫学研究。周红卫, 副主任医师, 主要从事肾脏病临床工作和科研。

激素。健康对照者 30 例, 男性 16 例, 女性 14 例, 年龄 41.0 ± 8.6 岁。两组性别构成、年龄差异无统计学意义。

1.2 方法

清晨空腹透析前抽取不抗凝静脉血, 分离血清后 -20°C 保存待测。血清 TNF- α 和 IL-6 采用放射免疫法测定, 药盒购于北京东亚免疫技术研究所。血清 CRP 和脂蛋白(a) 采用免疫比浊法, 药盒购于中国太阳生物技术公司。血清肌酐、血尿素氮应用日立 7170A 全自动生物化学仪检测。

1.3 统计学方法

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两均数比较采用 t 检验, 构成比比较采用 χ^2 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析。

2 结果

2.1 两组实验室指标比较

MHD 组血清 CRP、TNF- α 、IL-6 及脂蛋白(a) 高于对照组, 且差异显著(表 1, Table 1)。

表 1. 两组实验室指标比较

Table 1. Comparison of clinical and laboratory indices in MHD and control group ($\bar{x} \pm s$)

指 标	尿毒症组 ($n=50$)	对照组 ($n=30$)
C 反应蛋白 (mg/L)	4.54 ± 2.39^b	2.46 ± 0.74
白细胞介素 6 (ng/L)	130.6 ± 104.3^a	85.1 ± 69.4
肿瘤坏死因子 α ($\mu\text{g/L}$)	1.60 ± 0.64^b	1.08 ± 0.43
脂蛋白(a) (mg/L)	571.5 ± 442.7^b	157.2 ± 184.3
尿素氮 (mmol/L)	31.2 ± 16.4^c	5.3 ± 1.4
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	1016.4 ± 460.6^c	77.6 ± 14.7

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, c: $P < 0.001$, 与对照组比较。

2.2 相关性分析

脂蛋白(a) 与 CRP、TNF- α 、IL-6 呈明显正相关, r 分别为 0.627、0.486 和 0.404 (P 均 < 0.01), 而与肌酐、尿素氮、性别和年龄无相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

近来认为尿毒症不但是机体针对肾功能进行性衰竭所产生的一系列复杂的细胞、生物化学反应, 同时还是一个以细胞因子驱动为特征的全身性慢性轻微炎症状态。这里所指的炎症指除感染之外, 机体在各种化学物质、补体、免疫复合物等各种因素的刺激下, 以单核巨噬细胞系统激活, IL-1 和 6、TNF- α 为

主的促炎症因子释放为中心的慢性亚临床炎症过程。CRP 作为炎症反应蛋白, 是慢性炎症状态下细胞因子产生的标志^[3]。本研究中 MHD 患者血清 CRP、TNF- α 和 IL-6 均高于对照组, 说明 MHD 患者存在微炎症状态。其原因与尿毒症本身及透析中组织不相容性而诱发炎症反应有关^[1]。

研究认为, 炎症与心血管事件的发生率和致死率密切相关, 但其对心血管系统作用机制仍不十分清楚^[4]。脂蛋白(a) 是一种富含胆固醇、类似低密度脂蛋白的脂质, 其作为一种致 As 的独立危险因素而备受关注。本研究发现 MHD 患者脂蛋白(a) 水平显著高于对照组, 提示尿毒症中脂蛋白(a) 同样是致 As 的危险因素, 与 Stenvinkel 等^[5] 研究结果相同。其机制除了竞争性抑制纤溶酶原导致血管病变外, 可能还同低密度脂蛋白胆固醇一样被氧化而具有致 As 作用及致血栓作用。

本研究发现 MHD 患者脂蛋白(a) 与 CRP、TNF- α 和 IL-6 呈明显正相关, 提示随着炎症反应的加重, 脂蛋白(a) 水平随之升高。Stenvinkel 等也发现脂蛋白(a) 与 CRP 有明显相关性。Ramharack 等^[6] 通过动物实验发现 TNF- α 、IL-6 等细胞因子可调节肝脏脂蛋白(a) mRNA 的表达, 细胞因子比例失衡导致脂蛋白(a) 代谢紊乱。由此推测 MHD 患者的微炎症反应可能通过某种途径, 如肝脏的异常代谢, 促进脂蛋白(a) 的分泌合成, 或使清除脂蛋白(a) 的防御机制削弱, 从而形成高脂蛋白(a) 血症, 增高的脂蛋白(a) 可能参与致 As 作用, 但仍需更多证据论证。另外 MHD 患者脂蛋白(a) 与性别、年龄、尿素氮及肌酐无明显相关性, 提示脂蛋白(a) 水平不受性别、年龄的影响, 而脂蛋白(a) 的增高可能发生在肾损害的早期。

[参考文献]

- [1] Kayen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12** (7): 1549-557
- [2] 贺艳丽, 周新. 脂蛋白(a) 致动脉粥样硬化作用机制研究进展. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 80-82
- [3] Iliescu EA, Marcovina SM, Morton AR, Lam M, Koschinsky ML. Apolipoprotein(a) phenotype and lipoprotein(a) level predict peritoneal dialysis patient mortality. *Perit Dial Int*, 2002, **22** (4): 492-499
- [4] 罗玉梅, 姜德谦, 文丹, 杨俭新, 李莉英. 急性冠状动脉综合症患者血清白细胞介素 6 和高敏 C 反应蛋白浓度变化及辛伐他汀干预治疗. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 553-556
- [5] Stenvinkel P, Heimburger O, Tuck CH, Berglund L. Apo(a)-isoform size, nutritional status and inflammatory markers in chronic renal failure. *Kidney Int*, 1998, **53** (5): 1336-342
- [6] Ramharack R, Barkalow D, Spahr MA. Dominant negative effect of TGF- β 1 and TNF- α on basal and IL-6 induced lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) mRNA expression in primary monkey hepatocyte cultures. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (6): 984-990

(此文编辑 文玉珊)