

# 维持性血液透析患者抵抗素、高敏肌钙蛋白 T 水平变化及其与左心功能参数的相关性

赵万涛<sup>1</sup>, 王东红<sup>2</sup>, 郭亮<sup>3</sup>, 李洪娟<sup>1</sup>, 王海宁<sup>3</sup>, 张焕荣<sup>2</sup>

(天津市第五中心医院 1. 检验科, 2. 肾内科, 3. 超声科, 天津市 300450)

[关键词] 维持性血液透析; 抵抗素; 高敏肌钙蛋白 T; 心血管疾病

[摘要] **目的** 探讨维持性血液透析(MHD)患者血抵抗素、高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)的变化,并分析其与左心功能参数的相关性。**方法** MHD 组患者 60 例,慢性肾衰竭非透析(non-HD)组患者 45 例,正常对照组 40 例。检测各组抵抗素、hs-cTnT 及 C 反应蛋白(CRP),彩色超声心动图测定左心功能参数,并行相关性分析。**结果** MHD 组、non-HD 组抵抗素、hs-cTnT 及 CRP 明显高于正常对照组(均  $P < 0.01$ )。MHD 组左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室质量指数(LVMI)和左心房内径明显大于正常对照组(均  $P < 0.01$ ),左心室射血分数(LVEF)、左心室短轴缩短分数(LVFS)以及 E/A 明显小于正常对照组(均  $P < 0.01$ )。non-HD 组 LVEDD、LVMI、左心房内径明显大于正常对照组(均  $P < 0.01$ ),LVEF( $P < 0.05$ )、LVFS( $P < 0.05$ )、E/A( $P < 0.01$ )明显小于正常对照组。MHD 组抵抗素、hs-cTnT、CRP、LVEDD 及 LVMI 明显大于 non-HD 组(均  $P < 0.01$ )。MHD 组抵抗素与 hs-cTnT、CRP 呈正相关(均  $P < 0.05$ ),抵抗素、hs-cTnT 均与 LVEDD、LVMI 呈正相关(均  $P < 0.05$ ),与 LVEF、LVFS 呈负相关(均  $P < 0.05$ )。**结论** MHD 患者及 non-HD 患者抵抗素、hs-cTnT、CRP 明显升高。MHD 患者 hs-cTnT 与左心功能参数有关,抵抗素升高与 MHD 患者微炎症状态以及心血管疾病有关。

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

## Changes of Resistin and High-sensitivity Cardiac Troponin T and Their Correlation with Left Heart Parameters in Maintenance Hemodialysis Patients

ZHAO Wan-Tao<sup>1</sup>, WANG Dong-Hong<sup>2</sup>, GUO Liang<sup>3</sup>, LI Hong-Juan<sup>1</sup>, WANG Hai-Ning<sup>3</sup>, and ZHANG Huan-Rong<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Nephrology, 3. Department of Ultrasound, The Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China)

[KEY WORDS] Maintenance Hemodialysis; Resistin; High-sensitivity Cardiac Troponin T; Cardiovascular Disease

[ABSTRACT] **Aim** To explore changes of serum resistin, serum high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) and their correlation with left heart parameters in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** 60 MHD patients, 45 chronic renal failure patients with non-hemodialysis (non-HD) and 40 healthy controls were selected. Resistin, hs-cTnT and C-reactive protein (CRP) were determined. Left heart function parameters were measured. **Results** Resistin, hs-cTnT and CRP were significantly higher in MHD patients and non-HD patients compared to healthy controls (all  $P < 0.01$ ). Left ventricular end-diastolic dimension (LVEDD), left ventricular mass index (LVMI) and left atrial diameter (LAD) were significantly higher in MHD patients compared to healthy controls (all  $P < 0.01$ ). Left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fractional shortening (LVFS) and E/A were significantly lower in MHD patients compared to healthy controls (all  $P < 0.01$ ). LVEDD, LVMI and LAD were significantly higher in non-HD patients compared to healthy controls (all  $P < 0.01$ ). LVEF ( $P < 0.05$ ), LVFS ( $P < 0.05$ ) and E/A ( $P < 0.01$ ) were significantly lower in non-HD patients compared to healthy controls. Resistin, hs-cTnT, CRP, LVEDD and LVMI were significantly higher in MHD patients compared to non-HD patients (all  $P < 0.01$ ). Resistin was positively related with hs-cTnT, CRP (all  $P < 0.05$ ) in MHD patients. Resistin, hs-cTnT were positively related with LVEDD, LVMI (all  $P < 0.05$ ), and

[收稿日期] 2014-08-26

[修回日期] 2014-09-30

[作者简介] 赵万涛, 大学本科, 副主任技师, 研究方向为临床免疫, E-mail 为 zhaowantao1@126.com。王东红, 硕士, 副主任医师, 研究方向为终末期肾病并发症防治, E-mail 为 liufu660930@126.com。郭亮, 大学本科, 医师, 研究方向为超声介入, E-mail 为 463839869@qq.com。

negatively related with LVEF, LVFS (all  $P < 0.05$ ) in MHD patients. **Conclusions** Resistin, hs-cTnT and CRP were increasing significantly in MHD patients and non-HD patients. There were correlation of hs-cTnT with left heart function parameters in MHD patients. The higher level of resistin in MHD patients may relate to their microinflammatory status and cardiovascular diseases.

尿毒症患者血抵抗素显著升高,抵抗素在心血管病中起作用,通过调整内皮细胞活性增加动脉粥样硬化风险<sup>[1,2]</sup>,并在慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)相关的亚临床炎症中起作用,血液透析患者抵抗素与炎症标志物相关<sup>[3,4]</sup>。我们对维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者抵抗素、高敏肌钙蛋白T(high-sensitivity cardiac troponin T,hs-cTnT)、左心功能参数等进行了观察和分析,现报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象及分组

(1)维持性血液透析组(MHD组):我院维持性血液透析3个月以上患者60例,男23例,女37例,年龄23~78岁,平均 $54.4 \pm 13.0$ 岁;血液透析时间3.0~69.5个月,平均 $25.4 \pm 19.1$ 个月;原发性疾病为慢性肾小球肾炎27例,糖尿病肾病16例,多囊肾9例,高血压肾病4例,梗阻性肾病2例,狼疮性肾炎1例,慢性间质性肾炎1例。(2)慢性肾衰竭非透析(chronic renal failure patient with non-hemodialysis)组(non-HD组):CKD 3~5期患者45例,男21例,女24例,年龄22~77岁,平均 $55.2 \pm 14.2$ 岁;原发性疾病为慢性肾小球肾炎15例,糖尿病肾病15例,多囊肾9例,高血压肾病4例,梗阻性肾病1例,狼疮性肾炎1例。两组均排除近期发生感染、急性心肌梗死、心力衰竭、脑卒中的患者。(3)正常对照组:我院健康体检者40例,男16例,女24例,年龄28~60岁,平均 $50.6 \pm 6.6$ 岁,经体检排除高尿酸血症、高脂血症、高血压、糖尿病、心脑血管疾病及肝肾疾病。

表 1. 3组抵抗素、hs-cTnT及CRP比较

Table 1. Comparison of resistin, hs-cTnT and CRP in the three groups

分组	n	血抵抗素( $\mu\text{g/L}$ )	hs-cTnT( $\text{ng/L}$ )	CRP( $\text{mg/L}$ )
MHD组	60	$55.68 \pm 6.98^{\text{ab}}$	$56.35 \pm 18.62^{\text{ab}}$	$6.81 \pm 4.19^{\text{ab}}$
non-HD组	45	$49.79 \pm 5.85^{\text{a}}$	$41.12 \pm 12.27^{\text{a}}$	$4.27 \pm 3.16^{\text{a}}$
正常对照组	40	$11.96 \pm 4.78$	$5.33 \pm 1.64$	$2.06 \pm 0.76$

a为 $P < 0.01$ ,与正常对照组比较;b为 $P < 0.01$ ,与non-HD组比较。

### 1.2 左心功能参数测定

采用Siemens Acuson Antares彩色多普勒超声检测左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic dimension,LVEDD)、室间隔厚度、左心室后壁厚度、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)、左心室短轴缩短分数(left ventricular fractional shortening, LVFS)、E/A(二尖瓣舒张早期和晚期峰值血流速度比值)及左心房内径(left atrial diameter,LAD)。左心室质量指数(left ventricular mass index,LVMI)=左心室心肌质量/体表面积;左心室心肌质量= $0.8 \times 1.04[(\text{室间隔厚度} + \text{左心室后壁厚度} + \text{左心室舒张期末内径})^3 - \text{左心室舒张期末内径}^3] + 0.6$ ;体表面积= $0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0124 \times \text{体重}(\text{kg}) - 0.0099$ 。

### 1.3 生物化学指标测定

60例MHD患者于透析前空腹采血,45例non-HD患者及40例健康体检者均空腹采血,常规检测hs-cTnT、C反应蛋白(C-reactive protein,CRP);分离血清 $-70^\circ\text{C}$ 保存备用,检测抵抗素。

### 1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0统计软件处理数据,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两因素之间的关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3组生物化学指标比较

MHD组、non-HD组的血抵抗素、hs-cTnT、CRP均明显高于正常对照组(均 $P < 0.01$ ;表1)。

## 2.2 3 组左心功能参数比较

MHD 组的 LVEDD、LVMI、LAD 明显大于正常对照组 (均  $P < 0.01$ ), LVEF、LVFS、E/A 明显小于正常对照组 (均  $P < 0.01$ ); non-HD 组的 LVEDD、

LVMI、LAD 明显大于正常对照组 (均  $P < 0.01$ ), LVEF ( $P < 0.05$ )、LVFS ( $P < 0.05$ )、E/A ( $P < 0.01$ ) 明显小于正常对照组; MHD 组的 LVEDD、LVMI 明显大于 non-HD 组 (均  $P < 0.01$ ) (表 2)。

表 2. 3 组左心功能参数比较

Table 2. Comparison of left heart parameters in the three groups

分 组	n	LVEDD (mm)	LVEF	LVFS	LVMI (g/m <sup>2</sup> )	E/A	LAD (mm)
MHD 组	60	51.9 ± 5.9 <sup>bc</sup>	58.2% ± 13.4% <sup>b</sup>	30.0% ± 7.6% <sup>b</sup>	118.9 ± 45.7 <sup>bc</sup>	0.93 ± 0.48 <sup>b</sup>	42.7 ± 7.6 <sup>b</sup>
non-HD 组	45	48.9 ± 4.8 <sup>b</sup>	59.6% ± 7.5% <sup>a</sup>	32.2% ± 6.5% <sup>a</sup>	98.7 ± 27.2 <sup>b</sup>	0.96 ± 0.36 <sup>b</sup>	41.8 ± 8.7 <sup>b</sup>
正常对照组	40	45.6 ± 3.0	64.8% ± 4.8%	35.3% ± 3.7%	75.7 ± 20.1	1.37 ± 0.20	33.6 ± 3.9

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较; c 为  $P < 0.01$ , 与 non-HD 组比较。

## 2.3 MHD 患者抵抗素、hs-cTnT 相关因素分析

抵抗素与 hs-cTnT ( $r = 0.286, P < 0.05$ )、CRP ( $r = 0.275, P < 0.05$ )、LVEDD ( $r = 0.325, P < 0.05$ )、LVMI ( $r = 0.263, P < 0.05$ ) 呈正相关, 与 LVEF ( $r = -0.305, P < 0.05$ )、LVFS ( $r = -0.280, P < 0.05$ ) 呈负相关; hs-cTnT 与 LVEDD ( $r = 0.305, P < 0.05$ )、LVMI ( $r = 0.319, P < 0.05$ ) 呈正相关, 与 LVEF ( $r = -0.289, P < 0.05$ )、LVFS ( $r = -0.310, P < 0.05$ ) 呈负相关。

抵抗素是一种来源于脂肪细胞或单核细胞的细胞因子, 作为代谢信号、炎症和血管功能障碍之间的联系, 其在代谢性应激所致的强烈的炎症状态中起重要作用, 因此促进代谢综合征、2 型糖尿病和心血管疾病<sup>[9]</sup>。抵抗素对普遍存在于尿毒症患者的炎症/氧化应激、内皮功能障碍和血管损害有影响<sup>[11]</sup>。血管内皮损伤时, 内皮素 1 合成和释放增加, 参与了动脉粥样硬化及多种并发症的发病过程<sup>[10]</sup>。我们研究结果表明, MHD 患者 CRP 升高 ( $P < 0.01$ ), 血抵抗素与 CRP 呈正相关 ( $P < 0.05$ )。MHD 患者血抵抗素升高, 可能通过加重微炎症状态, 导致内皮功能障碍及血管损害, 引起透析患者心血管发病率和死亡率升高<sup>[1,11]</sup>。

## 3 讨 论

心血管疾病的高发生率和由此引起的高死亡率是 CKD 患者死亡的主要原因, 透析患者心血管发病率和死亡率风险非常高<sup>[5,6]</sup>。随着 CKD 的发展, 左心室肥厚发病率增高, 国外学者<sup>[7]</sup> 研究报道 CKD 3~5 期为 78%, 进入维持性血液透析时左心室肥厚发病率则高达 90%。我们发现 non-HD 患者和 MHD 患者 LVEDD、LVMI 及 LAD 增大, LVEF、LVFS、E/A 减小。由于高血压、容量负荷增加、贫血、心肌纤维化、心肌缺血及尿毒症毒素等, non-HD 患者和 MHD 患者左心室增厚, 收缩功能、舒张功能均有所下降, 并且 MHD 患者 LVEDD、LVMI 大于 non-HD 患者。

动物实验<sup>[12]</sup> 发现抵抗素过度表达与左心室重量/体重、左心室收缩末期容积增加及左心室收缩性下降相关, 在抵抗素过度表达心脏上, 胶原、纤维连接蛋白和结缔组织生长因子 mRNA 增加, 抵抗素可通过腺嘌呤核苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和凋亡信号调节激酶 1/JNK/IRS1 通路引起心脏肥厚<sup>[13]</sup>。我们发现 MHD 患者抵抗素与 LVEDD、LVMI 呈正相关 (均  $P < 0.05$ ), 与 LVEF、LVFS 呈负相关 (均  $P < 0.05$ )。MHD 患者抵抗素升高, 可促进左心室肥厚, 降低左心室收缩性。

由于肾脏排泄下降, 尿毒症患者血抵抗素显著升高<sup>[1]</sup>。研究发现<sup>[8]</sup>, 采集外科患者脂肪, 进行组织学和蛋白质分析, 尿毒症患者抵抗素较非尿毒症患者升高 3 倍; 脂肪抵抗素与肾功能呈负相关。我们的研究亦表明, non-HD 患者、MHD 患者血抵抗素均升高 ( $P < 0.01$ ), 并且 MHD 患者血抵抗素高于 non-HD 患者 ( $P < 0.01$ )。

国外学者<sup>[14]</sup> 发现无急性冠状动脉综合征的 CKD 4 期患者心肌肌钙蛋白升高, 并与肾小球滤过率下降相关。心肌肌钙蛋白来源于内皮功能障碍、心力衰竭、左心室肥厚、尿毒症性心脏损害、无症状性心肌坏死、炎性反应等引起的亚临床心肌细胞损伤, 是亚临床心肌损伤的标志物<sup>[15,16]</sup>。血液透析患者肌钙蛋白常常升高, 与死亡率增加相关, 血液透析引起心率增快等显著的心血管血液动力学变化,

并导致肌钙蛋白增加,导致心肌急性应激<sup>[17]</sup>。我们的研究显示,non-HD患者及MHD患者hs-cTnT均升高( $P < 0.01$ ),并且MHD患者hs-cTnT高于non-HD患者( $P < 0.01$ ),MHD患者抵抗素与hs-cTnT呈正相关( $P < 0.05$ ),考虑与MHD患者残肾功能较低、微炎症状态较重、左心室肥厚发病率较高及血液透析对透析患者的心血管血液动力学影响等有关。CKD无心力衰竭患者心肌肌钙蛋白T与左心室肥厚明显相关,是病理性左心室肥厚的主要指标,与左心室收缩功能障碍相关<sup>[18]</sup>。我们研究表明,MHD患者hs-cTnT与LVEDD、LVMI呈正相关(均 $P < 0.05$ ),与LVEF、LVFS呈负相关(均 $P < 0.05$ ),与文献报道一致。

MHD患者抵抗素升高与MHD患者残肾功能较低、微炎症状态以及心血管疾病有关<sup>[11]</sup>,抵抗素可作为MHD患者炎症状态和心血管损伤的预测因子;hs-cTnT水平可能有助于早期预测其发生心血管事件的风险;超声心动图检查有助于发现症状隐匿的心脏病变,进而有可能在临床上早期发现心血管事件的高危人群。联合监测MHD患者抵抗素、hs-cTnT及超声心动图,可以及早进行干预性治疗,以降低MHD患者心血管病死亡率,提高患者的生存率。

#### [参考文献]

- [1] Teta D. Adipokines as uremic toxins [J]. *J Ren Nutr*, 2012, 22(1): 81-85.
- [2] Ou HC, Lee WJ, Wu CM, et al. Aspirin prevents resistin-induced endothelial dysfunction by modulating AMPK, ROS, and Akt/eNOS signaling [J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(4): 1104-1115.
- [3] Yaturu S, Reddy RD, Rains J, et al. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease [J]. *Cytokine*, 2007, 37(1): 1-5.
- [4] Malyszko J, Malyszko JS, Kozminski P, et al. Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in haemodialysed patients [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2007, 12(3): 246-253.
- [5] 李开龙,熊昆林,李柱宏,等.阿托伐他汀对维持性血液透析患者心血管的保护作用[J].*中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(1): 57-62.
- [6] Rammos C, Hendgen-Cotta UB, Sobierajski J, et al. Macrophage migration inhibitory factor is associated with vascu-

lar dysfunction in patients with end-stage renal disease [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5249-256.

- [7] Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(2): 320-327.
- [8] Ho KJ, Xue H, Mauro CR, et al. Impact of uremia on human adipose tissue phenotype [J]. *J Surg Res*, 2013, 179(1): 175-182.
- [9] Abate N, Sallam HS, Rizzo M, et al. Resistin: An inflammatory cytokine--Role in cardiovascular diseases, diabetes and the metabolic syndrome [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(31): 4961-969.
- [10] 李鑫,李大勇,马贤德,等.血管内皮细胞损伤和血清内源性代谢物的变化与动脉硬化闭塞症发病的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(6): 541-546.
- [11] 张睿,王莉,李贵森,等.血液透析患者血清抵抗素水平与微炎症状态及脂代谢的关系 [J]. *中国血液净化*, 2008, 7(11): 595-598.
- [12] Chemaly ER, Hadri L, Zhang S, et al. Long-term in vivo resistin overexpression induces myocardial dysfunction and remodeling in rats [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51(2): 144-155.
- [13] Kang S, Chemaly ER, Hajjar RJ, et al. Resistin promotes cardiac hypertrophy via the AMP-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin (AMPK/mTOR) and c-Jun N-terminal kinase/insulin receptor substrate 1 (JNK/IRS1) pathways [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(21): 4654-473.
- [14] Ahmadi F, Dolatkhami F, Lessan-Pezeshki M, et al. Cardiac troponins in patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients without acute cardiac symptoms [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2014, 8(1): 31-36.
- [15] 邓万俊.终末期肾病与心脏肌钙蛋白 [J]. *国外医学内科学分册*, 2006, 33(10): 436-438.
- [16] Wang AY, Wai-Kei Lam C. The diagnostic utility of cardiac biomarkers in dialysis patients [J]. *Semin Dial*, 2012, 25(4): 388-396.
- [17] Yildiz G, Kayatas M, Candan F, et al. What is the meaning of increased myocardial injury enzymes during hemodialysis? --A tissue Doppler imaging study [J]. *Cardiorenal Med*, 2013, 3(2): 136-153.
- [18] Mishra RK, Li Y, DeFilippi C, et al. Association of cardiac troponin T with left ventricular structure and function in CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 701-709.

(此文编辑 曾学清)