

· 论 著 ·

血液透析患者血清抵抗素与动脉粥样硬化参数的相关性研究

吴 亿, 彭侃夫, 孙 岩

(第三军医大学西南医院肾科, 重庆 400038)

摘要:目的 研究维持性血液透析患者血清抵抗素(resistin)水平的变化及与动脉粥样硬化之间的相关关系。方法 收集本科 60 例维持性血液透析患者[平均年龄(41.7±11)岁,平均透析时间(18±9)月]作为病例组,40 例健康成年人作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清抵抗素水平;利用血管超声检测肱动脉血流介导性扩张(FMD)活性,血管超声检测颈动脉内膜中层厚度(IMT)。结果 病例组血清抵抗素水平、颈动脉 IMT 均高于对照组,差异有统计学意义(分别为 $t=-2.179, P=0.011$; $t=-2.838, P=0.006$);病例组 FMD 活性较对照组显著降低,差异有统计学意义($t=3.012, P=0.003$),相关性分析显示,血液透析患者血清抵抗素水平与 IMT 呈显著正相关($r=0.278, P=0.017$),与 FMD 活性呈显著负相关($r=-0.504, P=0.001$)。结论 血液透析患者血清抵抗素水平明显升高,并与颈动脉 IMT 及肱动脉 FMD 有显著的相关性,提示其可能与血液透析患者的动脉粥样硬化有关。

关键词:血液透析;抵抗素;IMT;FMD;动脉粥样硬化

中图分类号:R692.5;R543.5

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)11-1359-03

Association between serum resistin and parameters of atherosclerosis in patients of maintenance hemodialysis

WU Yi, PENG Kan-fu, SUN Yan

(Department of Urology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the relationship between serum resistin and atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. **Methods** Serum resistin concentration was measured by enzyme linked immunosorbent assay in 60 maintenance hemodialysis patients, and 40 normal cases of people. Meanwhile, carotid intima media thickness(IMT) was measured by ultrasonography and flow-mediated dilatation (FMD) was assessed by high-resolution brachial ultrasonography in all subjects. **Results** Serum resistin was significantly higher in the patients group than the control group ($t=-2.179, P=0.011$). IMT was significantly higher in the patients group than the control group ($t=-2.838, P=0.006$). FMD was significantly lower in the patients group than the control group ($t=3.012, P=0.003$). Moreover, carotid IMT was found to be significantly related to resistin levels ($r=0.278, P=0.017$), but FMD was negatively correlated with resistin levels ($r=-0.504, P=0.001$) in maintenance hemodialysis patients. **Conclusion** Serum resistin was significantly higher in maintenance hemodialysis patients; serum resistin are associated with increasing carotid IMT and decreasing FMD in maintenance hemodialysis patients respectively, suggesting that resistin may play an important role in uremia-related atherosclerosis.

Key words: maintenance hemodialysis; resistin; carotid intima media thickness; flow-mediated dilatation; atherosclerosis

目前,心血管事件是引起慢性肾病血液透析患者死亡最常见的原因。在慢性肾病患者体内血管内皮功能失调、血管平滑肌细胞增殖乃至动脉粥样硬化十分常见,这些因素可能都参与了心血管病变的进展。由于传统的危险因素已经很难全面解释慢性肾病患者心血管疾病的高发病率,因此,炎症、氧化应激、胰岛素等作为新的相关危险因素逐渐得到了人们的重视和深入研究^[1]。脂肪组织具有内分泌活性,它能够分泌多种具有生物活性的蛋白,这些脂肪因子不仅能够调节体质量和代谢平衡,而且与胰岛素抵抗、血脂水平、内皮功能、炎症等密切相关^[2]。因此,脂肪细胞因子很可能是慢性肾病患者心脑血管病变发生、发展的重要炎症递质。

抵抗素(resistin)是一种富含半胱氨酸的分泌型蛋白^[3]。人类抵抗素主要由白色脂肪组织分泌,是一种能作用于多种靶器官,功能广泛的蛋白激素。抵抗素具有调节代谢、参与脂肪形成以及介导血管炎症的作用。研究显示,慢性肾脏疾病患者血清抵抗素水平较正常人群明显升高,这可能与肾脏的排泄功能下降有关^[4]。本研究目的在于探讨终末期肾病维持性血液透析患者的血清抵抗素水平与动脉粥样硬化相关参数——肱

动脉血流介导性扩张(flow-mediated dilatation, FMD)活性及颈动脉内膜中层厚度(intima media thickness, IMT)的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集 2009 年 1~11 月在本科血液净化中心行血液透析的 60 例终末期肾病患者(病例组),诊断标准均符合国际肾脏病学会 K/DQOI 指南,平均透析时间为(18±9)个月。在本院体检中心随机选取 40 例健康者(对照组)。病例筛选排除标准:冠心病、糖尿病、瓣膜性心脏病、外周血管疾病、有临床意义的房室传导阻滞、心房颤动或严重的心律失常、充血性心力衰竭、严重的高血压(血压大于 210/130 mm Hg)、痛风、活动性肝病、感染、免疫系统疾病、肿瘤患者以及口服避孕药的妇女等。入选时,收集血液生化指标。所有入选者均在入院第 2 天清晨空腹抽取 4 mL 静脉血注入非抗凝试管中,室温静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,然后分离血清至 1.5 mL 的 EP 管中冻存于-80 °C 冰箱待同批检测。此后用抵抗素 ELISA 试剂盒[康肽生物科技(北京)有限公司生产]对血清抵抗素水平进行测定,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.2 FMD 活性检测 患者取仰卧位,右上肢外展 15°,在肘窝

上 2~5 cm 行肱动脉二维超声显像,取直纵切面,在舒张末期测肱动脉内径,取 3 个心动周期的平均值为基础肱动脉内径(D0)。之后,将血压计袖带置于肱动脉远端,加压至 250 mm Hg,保持 5 min,迅速将袖带放气,在放气后 60~90 s 内测肱动脉最大内径(D1),以加压前后肱动脉内径的变化率作为评价内皮依赖性血管舒张功能指标,即 FMD 活性,其公式是: $FMD = \Delta D1 \% = (D1 - D0) / D0 \times 100 \%$ 。在整个试验过程中,超声探头始终处于同一个位置。

1.3 颈动脉 IMT 检测 入选后在本院超声科心脏彩超室进行颈动脉 IMT 测量。测量仪器为美国 HP-5500 超声诊断仪。所有受试者均由同一超声医生进行检查。检查前受试者休息至少 15 min,取仰卧位,双肩垫枕,头颈部尽量仰伸,头转向对侧。自颈动脉起始处纵向扫查,依次探测双侧颈总动脉、颈总动脉分叉、颈内动脉颅外段和颈外动脉。检测指标包括颈动脉内径、流速、IMT 及有无斑块形成等。以颈动脉分叉处为参照,向颈总动脉的方向 1 cm 处为颈总动脉 IMT 的测量部位,向颈内动脉的方向 1 cm 处为颈内动脉 IMT 的测量部位,向颈外动脉的方向 1 cm 处为颈外动脉 IMT 的测量部位。取每个部位测量值的平均值,然后取 6 个平均值的平均值,即为该患者的 IMT。在心室舒张末期(心电图 R 波顶端)测量 IMT。

1.4 统计学方法 应用 SPSS15.0 统计软件对结果进行处理。计量资料的比较使用非配对 *t* 检验。2 个连续变量间的简单相关分析使用 Pearson 相关分析。

2 结 果

病例组与对照组比较,病例组血清抵抗素水平、颈动脉 IMT 均高于对照组,差异有统计学意义(分别为 $t = -2.179, P = 0.011$; $t = -2.838, P = 0.006$),病例组 FMD 活性较对照组显著降低,差异有统计学意义($t = 3.012, P = 0.003$),其余临床指标间的差异无统计学意义,见表 1。相关分析结果显示,病例组血清抵抗素水平与颈动脉 IMT 呈显著正相关($r = 0.278, P = 0.017$),与 FMD 活性呈负相关($r = -0.504, P = 0.001$),见表 2。

表 1 病例组与对照组各参数检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=40)	病例组 (n=60)	P
年龄(岁)	42.2±10.3	41.7±11.2	>0.1
性别(男,%)	50	51	>0.1
BMI(kg/m ²)	22.40±1.30	21.90±1.60	>0.1
SBP(mm Hg)	115.20±9.10	162.40±14.80	<0.001*
FPG(mmol/L)	4.65±0.33	4.63±0.43	>0.1
TG(mmol/L)	2.57±0.22	2.76±0.62	>0.1
TCH(mmol/L)	4.85±0.70	4.91±0.67	>0.1
LDL-C(mmol/L)	2.87±0.33	2.96±0.45	>0.1
HDL-C(mmol/L)	1.52±0.37	1.48±0.35	>0.1
GFR(mL/min)	138.30±20.10	11.70±4.54	<0.001*
抵抗素(ng/mL)	1.49±0.28	6.33±1.49	<0.05*
FMD(%)	11.87±0.75	6.79±0.91	<0.01*
IMT(mm)	0.52±0.03	0.64±0.05	<0.01*

与对照组比较,* : $P < 0.05$ 。

表 2 病例组血清抵抗素同各参数间的 Pearson 相关分析结果

项目	r	P
年龄(岁)	0.108 2	0.321
性别(男,%)	0.013	0.902
BMI(kg/m ²)	0.154	0.179
SBP(mm Hg)	0.105 4	0.329
FPG(mmol/L)	0.014 2	0.947
TG(mmol/L)	0.147 3	0.213
TCH(mmol/L)	0.102 7	0.334
LDL-C(mmol/L)	0.123 8	0.261
HDL-C(mmol/L)	-0.162 9	0.157
GFR(mL/min)	-0.338 2	0.009
FMD(%)	-0.503 9	0.001
IMT(mm)	0.278 2	0.017

3 讨 论

近年来大量的研究显示脂肪组织不仅是一个储存脂肪的场所,而且具有重要的内分泌和免疫功能^[2]。脂肪组织可分泌多种细胞因子,包括瘦素、肿瘤坏死因子(TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、酰化刺激蛋白(ASP)、血管紧张素原、visfatin、脂联素和抵抗素等。抵抗素是 2001 年发现的一种脂肪细胞因子,它能诱导胰岛素抵抗,是联系肥胖与 2 型糖尿病的重要信号分子^[3]。最近的研究表明它与炎症及血管内皮功能失调密切相关^[5]。抵抗素基因组序列的 5'、3'侧翼区以及内含子中发现了核转录因子- κ B(NF- κ B)、增强子结合蛋白(C/EBP)、转录活化因子-6(STAT6)等多个炎症相关转录因子的结合位点,提示该基因的表达可能受到这些转录因子调节。在动物模型体内,抵抗素可能通过 NF- κ B 信号通路诱导炎症的发生^[6]。体外研究表明抵抗素能够促进人血管平滑肌细胞和内皮细胞的增殖,并可诱导血管黏附分子表达,从而引起白细胞的组织浸润^[7]。研究还显示抵抗素可通过下调内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达而降低内皮依赖或非依赖性血管舒张^[8]。上述研究结果表明抵抗素很可能是联系炎症与心血管疾病的纽带,并直接参与了动脉粥样硬化的发生。

最近的研究表明慢性肾病患者体内随着肾小球滤过率(GFR)降低,血清抵抗素逐渐升高^[9];而在血液透析患者体内血清抵抗素水平与炎症标志物如超敏 C-反应蛋白(hsCRP)、白细胞介素 6(IL-6)、TNF- α 、血管细胞黏附分子(VCAM)等呈显著正相关^[10-11]。抵抗素在终末期肾病血液透析患者中升高的原因可能有:(1)尿毒症毒素、感染及透析本身的原因造成患者体内长期处于一种微炎症状态,这种炎症状态可能直接导致了炎症相关因子转录激活,从而诱导抵抗素的表达升高;(2)针对 IgA 肾病的研究发现,血中抵抗素升高与 GFR 下降有关,但更多的研究则显示抵抗素与残余肾功能、透析器种类以及透析方式并无明显关系^[12]。尽管人们已经认识到抵抗素与慢性肾病之间可能密切相关,但目前有关于此的研究报道甚少。

慢性肾病是动脉粥样硬化主要危险因素之一,约 60% 的终末期肾病患者伴有动脉粥样硬化。Relly 等^[5]证实抵抗素在血管炎症和动脉粥样硬化方面有一定的作用。抵抗素在血管

内皮细胞中能够诱导 MCP-1 和 sVCAM-1 的产生,而且,它还可通过下 TNF 受体相关因子-3 而提高 CD40 配体的表达^[13]。另有研究证实抵抗素能通过激活胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)信号转导通路促进人主动脉平滑肌细胞增殖^[7]。在人的颈动脉样本也检测到抵抗素的过度表达。Reilly 等^[5]报道,血清抵抗素水平和一些血管炎症标志物(如可溶性 TNF- α 受体 2、IL-6 和脂蛋白相关磷脂酶 A2)呈显著的相关性。新近的一项研究揭示,给予药物治疗后的高血压患者,在控制了年龄、性别、血脂、吸烟、糖尿病等因素后,血清抵抗素水平与颈动脉 IMT 呈显著的独立相关性^[14]。本课题中,病例组和对照组在年龄、性别、体质量指数、血糖、尿酸、血脂等指标无差别的前提下,病例组血清抵抗素水平明显高于对照组。更重要的是,抵抗素与颈动脉 IMT 有显著的正相关性,而与反映血管内皮功能的指标——FMD 活性呈负相关,提示抵抗素很有可能诱发终末期肾病患者血管内皮功能失调,从而参与动脉粥样硬化的发生、发展。

综上所述,维持性血液透析患者的血清抵抗素水平显著升高,且和肱动脉 FMD 活性及颈动脉 IMT 存在明显的相关性,说明在慢性肾功能衰竭血液透析患者中,脂肪细胞因子也参与了动脉粥样硬化的发展,为防治终末期肾病患者动脉粥样硬化提供了新的思路。

参考文献:

[1] De Mutsert R,Grootendorst DC,Axelsson J. Excess mortality due to interaction between protein energy wasting, inflammation and cardiovascular disease in chronic dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2008,23:2957.
 [2] Guzik TJ,Mangalat D,Korbut R. Adipocytokines: novel link between inflammation and vascular function [J]. *Journal of Physiol and Pharmacol*,2006,57(4):505.
 [3] Maeda N,Takahashi M,Funahashir, et al. PPAR gamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin: an adipose-derived protein[J]. *Diabetes*,2001,50:2094.
 [4] Axelsson J,Bergsten A,Qureshi AR, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance[J]. *Kidney Int*,2006,69:596.

[5] Relly MP,Lehrke M,Wolfe ML, et al. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. *Circulation*,2005,111:932.
 [6] Bokarewa M,Nagaev I,Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties[J]. *J Immunol*,2005,174:5789.
 [7] Calabro P,Samudio I,Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways[J]. *Circulation*,2004,110:3335.
 [8] Kougiass P,Chai H,Lin PH, et al. Adipocyte-derived cytokine resistin causes endothelial dysfunction of porcine coronary arteries[J]. *J Vasc Surg*,2005,41:691.
 [9] Subhashini Y,Ramasubbareddy D,Justin R, et al. Plasma and urine levels of resistin and adiponectin in chronic kidney disease[J]. *Cytokine*,2007,37:1.
 [10] Jolanta M,Jacek SM,Piotr K, et al. Elevated resistin is related to inflammation and residual renal function in hemodialysed patients[J]. *Nephrology*,2007,12:246.
 [11] Kai-Dietrich N,Maurice P,Manfred R, et al. Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2009,24(9):2832.
 [12] Diez JJ,Iglesias P,Fernandez R, et al. Serum concentration of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end stage renal disease[J]. *Clin Endocrinol*,2005,62:242.
 [13] Burnett MS,Devaney JM,Adenika RJ, et al. Cross sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2006,91:64.
 [14] Shin HU,Park S,Yoon SJ, et al. Association between serum resistin and carotid intima media thickness in hypertension patients[J]. *Int J Cardiol*,2008,125:79.

(收稿日期:2010-03-08)

(上接第 1358 页)

[6] 付向华,武俊棉. 克龄蒙对绝经后妇女脂蛋白 a 及血液流变学的影响[J]. *河北医药*,2008,30(5):653.
 [7] 邓高丕,王慧颖. 中医学对功能失调性子宫出血的认识和治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*,2006,22(9):663.
 [8] 崔焱. 中西医结合治疗功能失调性子宫出血的临床结果[J]. *中国民族民间医药*,2008,24(12):49.

[9] 潘洪平. 八珍汤的药理研究和临床应用[J]. *中成药*,2003,25(1):56.
 [10] 谢人明. 妇科养荣胶囊对贫血治疗作用的试验研究[J]. *陕西中医研究*,2006,10(3):40.

(收稿日期:2009-11-30 修回日期:2010-05-07)