

- 124 antagonizes the anti-neural REST/SCP1 pathway during embryonic CNS development [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(7):744.
- [7] Yoo AS, Staahl BT, Chen L, et al. MicroRNA-mediated switching of chromatin-remodelling complexes in neural development[J]. *Nature*, 2009, 460:642.
- [8] Otto SJ, McCorkle SR, Hover J, et al. A new binding motif for the transcriptional repressor REST uncovers large gene networks devoted to neuronal functions[J]. *J Neurosci*, 2007, 27:6729.
- [9] Giraldez A J, Cinalli R M, Glasner M E, et al. MicroRNAs regulate brain morphogenesis in zebrafish [J]. *Science*, 2005, 308(5723):833.
- [10] Park CS, Tang SJ. Regulation of microRNA expression by induction of bidirectional synaptic plasticity [J]. *J Mol Neurosci*, 2009, 38(1):50.
- [11] Vo N, Klein ME, Varlamova O, et al. A cAMP-response element binding protein-induced microRNA regulates neuronal morphogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102:16426.
- [12] Edbauer D, Neilson JR, Foster KA, et al. Regulation of synaptic structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132 [J]. *Neuron*, 2010, 65:373.
- [13] Shaked I, Meerson A, Wolf Y, et al. MicroRNA-132 potentiates cholinergic anti-inflammatory signaling by targeting acetylcholinesterase [J]. *Immunity*, 2009, 31:965.
- [14] Aschrai A, Schwechter AD, Mameza MG, et al. MicroRNA-338 regulates local cytochrome oxidase IV mRNA levels and oxidative phosphorylation in the axons of sympathetic neurons [J]. *J Neurosci*, 2008, 28:12581.
- [15] Rajasethupathy P, Fiumara F, Sheridan R, et al. Characterization of small RNAs in aplysia reveals a role for miR-124 in constraining synaptic plasticity through CREB [J]. *Neuron*, 2009, 63:803.
- [16] Siegel G, Obernosterer G, Fiore R, et al. A functional screen implicates microRNA-138 dependent regulation of the depalmitoylation enzyme APT1 in dendritic spine morphogenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11:705.
- [17] Fiore R, Khudayberdiev S, Christensen M, et al. Mef2-mediated transcription of the miR379-410 cluster regulates activity-dependent dendritogenesis by fine-tuning Pumilio2 protein levels [J]. *EMBO J*, 2009, 28:697.
- [18] Fabian MR, Mathonnet G, Sundermeier T, et al. Mammalian miRNA RISC recruits CAF1 and PABP to affect PABP-dependent deadenylation [J]. *Mol Cell*, 2009, 35:868.
- [19] Jinek M, Fabian MR, Coyle SM, et al. Structural insights into the human GW182-PABC interaction in microRNA-mediated deadenylation [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17:238.
- [20] Zekri L, Huntzinger E, Heimstadt S, et al. The silencing domain of GW182 interacts with PABPC1 to promote translational repression and degradation of microRNA targets and is required for target release [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29:6220.
- [21] Holtz J, Pasquinelli AE. Uncoupling of lin-14 mRNA and protein repression by nutrient deprivation in *Caenorhabditis elegans* [J]. *RNA*, 2009, 15:400.
- [22] Jin P, Zarnescu DC, Ceman S, et al. Biochemical and genetic interaction between the fragile X mental retardation protein and the microRNA pathway [J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7:113.
- [23] Kadener S, Menet JS, Sugino K, et al. A role for microRNAs in the *Drosophila* circadian clock [J]. *Genes Dev*, 2009, 23:2179.
- [24] Yang M, Lee JE, Padgett RW, et al. Circadian regulation of a limited set of conserved microRNAs in *Drosophila* [J]. *BMC Genomics*, 2008, 9:83.
- [25] Rybak A, Fuchs H, Hadian K, et al. The let-7 target gene mouse lin-41 is a stem cell specific E3 ubiquitin ligase for the miRNA pathway protein Ago2 [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11:1411.

(收稿日期:2010-01-18 修回日期:2010-03-09)

• 综 述 •

新生儿胆红素脑病早期诊断的研究进展

余楠综述, 韦红审校

(重庆医科大学附属儿童医院 400014)

关键词: 新生儿; 高胆红素血症; 黄疸; 脑病; 中毒性脑损伤; 早期; 诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.062

中图分类号: R722.17

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)17-2381-04

新生儿黄疸是临床最常见的症状之一, 大部分新生儿黄疸均较轻微。部分新生儿可发生重症高胆红素血症(neonatal severe hyperbilirubinemia)引起胆红素脑病(bilirubin encephalopathy)或核黄疸(kernicterus), 严重影响新生儿的生存率和生存质量, 早期诊断和治疗胆红素脑病尤为重要。本文就胆红

素脑病早期诊断的研究进展情况综述如下。

1 流行病学调查

美国对 35 周以上的新生儿重症高胆红素血症发生的危险因素做了调查研究^[1]。(1)主要危险因素: ①出院前血清总胆红素水平(TSB)和经皮测胆红素水平(TcB)在高危区内(High Intermediate Risk Zone)(图 1); ②生后 24 h 内出现黄疸; ③母

婴血型不合且直接抗人球蛋白试验(direct Coomb's test)阳性,有其他溶血性疾病如 6-磷酸葡萄糖脱氢酶缺陷症(G6PD);④呼气末一氧化碳(ETCO_c)升高;⑤孕周为 35~36 周;⑥同胞兄弟接受过光疗;⑦头颅血肿或明显淤伤;⑧单独母乳喂养时护理得不好或体质量减少过多;⑨母亲是东亚地区人种。(2)次要危险因素:①出院前 TSB 和 TcB 水平在中高危区(Intermediate-Risk Zone)(图 1);②孕周为 37~38 周;③出院前发现黄疸;④同胞兄弟有过黄疸;⑤母亲有糖尿病的巨大儿;⑥母亲年龄超过 25 岁;⑦男婴。(3)低危因素:①TSB 和 TcB 水平在低危区内(Low-Risk Zone)(图 1);②孕周超过 41 周;③人工喂养;④母亲为黑种人;⑤出生 72 h 后出院。

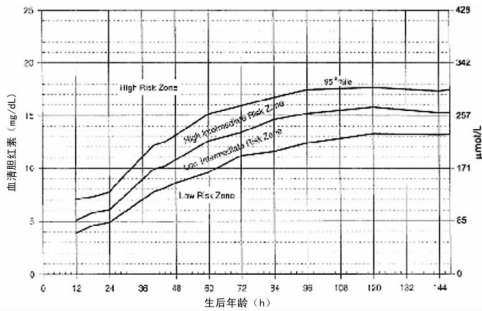


图 1 新生儿重症高胆红素血症生后年龄与血清胆红素关系

2 临床病因学研究

在国内的研究中,感染、生后窒息、头颅血肿、早产、ABO 或 Rh 溶血、G6PD 缺陷疾病、遗传代谢疾病、母乳喂养因素等,是临床常见的几种原因。饶斯清等^[2]对 911 例高胆红素血症患儿分析显示,母婴同室前以感染性黄疸为主,近年以母乳性黄疸为主,围生因素已成为影响新生儿高胆红素血症的重要因素之一,病因不明黄疸比率也有所上升。G6PD 缺乏是一种伴性 X 染色体不完全显性遗传病,也是引起新生儿重症高胆红素血症和核黄疸的主要原因^[3-5]。据估计全球患者数已超过 2 亿,种族及地域不同其发生率亦不同。在中国主要多见于南方地区,北方地区少见。姜敏等^[6]对 175 例高胆红素血症新生儿研究显示感染仍是引起新生儿高胆红素血症的最常见原因,但统计学分析后提示早产和临床原因不明黄疸是重症高胆红素血症的主要危险因素。临床上原因不明的黄疸可引起重症高胆红素血症,必须高度重视。

3 实验室检查

新生儿高胆红素血症的原因不一,疾病早期除有皮肤巩膜黄染外,缺乏其他的阳性体征,给诊断、治疗及预后判断都带来一定程度的困难。近年来的研究都提出了一些具有诊断价值的实验室指标。

3.1 TSB/清蛋白比值(B/A) 陈宇辉等^[7]对 70 例足月非溶血性高胆红素血症患儿研究得出 B/A 比值可作为预测高胆红素血症对中枢神经系统损伤的良好指标。汤鸣等^[8]对 160 例高间接胆红素血症的新生儿检测 TSB、清蛋白等,计算出 B/A 比值。并根据其脑干听觉诱发电位检测的结果,分组进行对比观察。分析显示 B/A 比值较 TSB 更能反映患儿血中游离胆红素的水平,可作为评估胆红素神经毒性危险因素的指标之一。若 B/A 比值超过一定范围应引起高度的重视并积极采取重要措施。目前还没有统一的 B/A 比值标准。杜志方等^[9]指出若 B/A 比值大于 5.0×10^{-3} 者,应采取积极的治疗措施;张晓^[10]提出对于 B/A 达到 6.54×10^{-3} 时,胆红素脑病发生可能

性增大;龚晓辉等^[11]则分析,当 B/A 比值大于 $(6.32 \pm 1.40) \times 10^{-3}$ 时应给予适当治疗。因此,尚需进一步开展大规模临床实验判断胆红素脑病的最佳 B/A 比值。

3.2 特异性神经生化指标 (1)S-100 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,主要存在于中枢神经系统各部的星状神经胶质细胞的胞液中。中枢神经系统细胞损伤时 S-100 蛋白从胞液中渗出进入脑脊液,再经受损的血脑屏障进入血液,故血清 S-100 蛋白是反映脑损伤的重要指标。杜志方等^[9]根据胎龄、体质量和是否符合黄疸干预标准将出生 7 d 内的 84 例新生儿分为足月高胆组、足月对照组、早产高胆组、早产对照组,检测 4 组血清 S-100 蛋白、TSB、清蛋白水平,计算 B/A 比值。结果,足月高胆组 S-100 蛋白含量 $[(0.36 \pm 0.14) \mu\text{g/L}]$ 高于足月对照组 $[(0.25 \pm 0.07) \mu\text{g/L}]$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),足月高胆组 S-100 蛋白含量与 B/A 比值呈正相关性 ($r = 0.509, P < 0.05$)。早产高胆组 S-100 蛋白含量 $[(0.40 \pm 0.09) \mu\text{g/L}]$ 高于早产对照组 $[(0.28 \pm 0.05) \mu\text{g/L}]$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),S-100 蛋白含量与 B/A 比值无相关性 ($r = 0.356, P > 0.05$)。得出结论,血清 S-100 蛋白和 B/A 比值可作为早期预测胆红素神经毒性的敏感指标。胡丽娜等^[12]动态观察胆红素脑病仔鼠血清 S-100 水平及不同时间点脑组织 S-100 蛋白及水平,分析显示 S-100 蛋白可反映胆红素脑病仔鼠神经胶质的损伤程度。姜志梅等^[13]动态观察胆红素脑病仔鼠不同时间点脑组织 S-100 mRNA 表达变化及 S-100 蛋白表达变化,分析显示 S-100 mRNA 的变化同 S-100 蛋白的变化趋势一致。S-100 蛋白是判定胆红素脑病的可靠神经生化指标。(2)神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)是神经元及神经内分泌细胞的一个标志酶,主要存在于大脑神经元和神经内分泌细胞内,当神经元损伤或坏死后,胞浆中的 NSE 进入脑脊液(CSF),使 CSF 中 NSE 浓度增高,因高胆红素血症新生儿血脑屏障(blood brain barrier, BBB)完整性的破坏及通透性的增加,使 CSF 中 NSE 释放入血液致使血清 NSE 升高。周立忠等^[14]发现血清 NSE 水平分析显示,新生儿血清 NSE 水平升高与高未结合胆红素血症造成的脑细胞损害有关,可作为临床监测高未结合胆红素血症新生儿胆红素脑病的一个筛选指标。章丽星^[15]利用放射免疫分析法对 98 例高胆红素血症及 30 例健康足月新生儿行血清 NSE 测定,对 66 例 NSE 升高的新生儿行脑干听觉诱发电位(BAEP)测试,并于生后 12~18 个月进行智能测定。结果发现胆红素重度升高、中度升高、轻度升高组 NSE 均增高,与对照组比较均差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。BAEP 异常率、智能发育指数(PDI)及运动发育指数(MDI)下降在轻度升高组与对照组、重度升高组与中度升高组间比较均差异有统计学意义 ($P < 0.01$),但在轻度升高与中度升高组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示 NSE 可以早期敏感判断新生儿高胆红素脑损害。

3.3 其他实验室方法 (1)BAEP:新生儿期的中枢神经系统及听神经正处在不断发育阶段,易受到内、外环境的影响,导致疾病及后遗症的发生。当新生儿血清胆红素浓度达到一定的水平,即可通过 BBB 进入脑组织,对其产生毒性作用。吕高萍^[16]对 208 例高胆红素血症新生儿进行 BAEP 检测,发现新生儿高胆红素血症的 BAEP 异常率为 57.21%,以 III、V 波异常较多。无症状性高胆红素血症存在脑干听觉功能损害。陈萍和邓建平^[17]对 45 例高胆红素血症新生儿(高胆组)进行 BAEP 检测,并与对照组比较,根据血清胆红素水平又把 45 例新生儿分成 A 组(27 例,血清胆红素 $220.6 \sim 342.0 \mu\text{mol/L}$)

和 B 组(18 例,血清胆红素大于 $342.0 \mu\text{mol/L}$),两组进行 BAEP 的比较。结果示高胆组 BAEP 异常 25 例,异常率 55.56%,其主要表现为各波潜伏期(PL)及波间潜伏期(IPL)延长和听阈值的增高,与对照组比较,有显著性差异。其中 A 组 BAEP 异常 11 例,异常率 40.74%,B 组 BAEP 异常 14 例,异常率 77.78%,两组比较,有显著差异。得出结论,高胆红素血症对新生儿可造成听神经损伤,血清胆红素水平越高,对神经系统损伤越明显,BAEP 是检测高胆红素血症患儿听力及脑干功能障碍的重要手段之一。蒋秀莲^[18]对 48 例足月新生儿高胆红素血症进行 BAEP 检测,以 42 例无黄疸患儿作为对照组。结果,高胆红素血症组 BAEP 异常率达 60.41%,明显高于对照组,各波 PL、IPL 均延长,高胆红素血症组与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$),同时发现胆红素水平越高,BAEP 异常率越高。得出结论,足月新生儿血清胆红素浓度超过 $256.5 \mu\text{mol/L}$,中枢神经系统即可受到损害,因此,可通过 BAEP 检测早期发现听力异常。何斯纯等^[19]通过对高胆红素血症大鼠的 BAEP 与脑组织一氧化氮(NO)含量及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的变化,分析得出 BAEP 的波峰 PL 和波峰间 IPL 是早期监测高胆红素血症听力和脑损伤的无创性指标。冷振香和黄绮薇^[20]对 49 例新生儿高胆红素血症患儿进行 BAEP 测定,其中异常 BAEP 发生率为 37%(18/49 例),表现为各波 PL 及波间 IPL 的延长和听阈值的增高,听阈值随胆红素浓度的增高而增高,经治疗后黄疸消退,BAEP 大部分恢复正常。提示高胆红素血症对新生儿可造成听力损害。胆红素脑病的新生儿外周及脑干听觉传导通路均有明显损害,BAEP 是无创性、重复性、客观性均好的检测方法,能及时发现听力异常,是早期诊断新生儿胆红素脑病敏感而有效的方法。(2)CSF 胆红素:游离的未结合胆红素(UCB)分子量能通过 BBB,进入脑细胞后可使脑细胞内的线粒体氧化磷酸化的偶联作用脱节(即解偶联作用),故脑细胞的能量产生受到抑制引起损伤。有研究对胆红素脑病组、母乳性黄疸组、对照组同时测定 CSF 和血中 UCB 水平,结果显示胆红素脑病组 CSF 中 UCB 达 $(13.69 \pm 2.82) \mu\text{mol/L}$ 明显高于其他两组;3 组 CSF 中 UCB 与血中 UCB 无相关性;而 CSF 中 UCB 与 B/A 比值在胆红素脑病组与对照组呈正相关,在母乳性黄疸组二者无相关性。分析得出 CSF 中 UCB 可作为胆红素脑病诊断可靠指标。邓永超等^[21]对实验组 36 例胆红素脑病患儿的 CSF 和血清进行检测,检测 CSF-UCB 与血清 $\gamma\text{-GT}$ 的水平,并与对照组 44 例单纯高胆红素血症患儿相比较,结果显示实验组患儿 CSF-UCB 与血清 $\gamma\text{-GT}$ 的水平均显著高于对照组($P < 0.05$),实验组两者联合检测的阳性率与对照组相比差异有统计学意义($\chi^2 = 14.14, P < 0.01$)。证实 CSF 中 UCB 对早期诊断新生儿胆红素脑病具有较好的临床应用价值。

总之,目前对新生儿胆红素脑病早期诊断的研究已经积累了较多的经验。但早期诊断的指标很多,尚无兼顾高敏感性和特异性的诊断标准;基础研究虽取得一定进展,但在临床应用的诊断、治疗及预后评估方面还存在很多困难。完善新生儿胆红素脑病的早期诊断,做到早期治疗,以减少并防止胆红素脑病及其后遗症的发生。

参考文献:

[1] American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation[J].

Pediatrics, 2004, 114(1): 297.

[2] 饶斯清,何政贤,徐群芳,等.新生儿高胆红素血症的病因分析[J].中国优生与遗传杂志,2004,12(1):98.

[3] Ainoon O, Boo NY, Yu YH, et al. Complete molecular characterisation of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in a group of Malaysian Chinese neonates[J]. Malays J Pathol, 2004, 26: 89.

[4] Lansombat V, Sattayasevana B, Janejindamai W, et al. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase(G6PD) variants in the south of Thailand and identification of a novel variant (G6PDSongklanagarind) [J]. Blood Cells Mol Dis, 2005, 34: 191.

[5] Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus[J]. Semin Perinatol, 2004, 28(5): 356.

[6] 姜敏,罗洁,邵芳,等.新生儿重症高胆红素血症临床危险因素分析[J].中国新生儿科杂志,2009,24(1):18.

[7] 陈宇辉,熊虹,成怡冰.总胆红素清蛋白比值胆红素神经毒性关系探讨[J].医药论坛杂志,2006,27(2):22.

[8] 汤鸣,严越秀,汪江萍,等.总胆红素与清蛋白比值和胆红素神经毒性的关系[J].中国煤炭工业医学杂志,2007,10(5):547.

[9] 杜志方,张智慧,刘芳,等.高胆红素血症新生儿血清 S-100 蛋白及总胆红素与清蛋白比值的意义[J].中国小儿急救医学,2009,16(2):137.

[10] 张晓.新生儿血清胆红素总量与血浆清蛋白比值对胆红素脑损伤的预测作用[J].中国临床康复,2005,9(31):181.

[11] 龚晓辉,颜美玲,黄秀群,等.新生儿神经行为测查及血清胆红素总量/清蛋白的比值在高胆红素血症处理中的作用[J].中国儿童保健杂志,2008,16(4):426.

[12] 胡丽娜,姜志梅,李晓捷,等.胆红素脑病仔鼠血清 S-100 蛋白水平及其脑组织蛋白表达的动态变化[J].实用儿科临床杂志,2006,21(24):1720.

[13] 姜志梅,孙爱萍,陈炳坤.胆红素脑病仔鼠脑组织 S-100 的 mRNA 及其蛋白变化研究[J].中国康复医学杂志,2006,21(12):1065.

[14] 周立忠,李世荣,乔玉芝,等.神经元特异性烯醇化酶测定对新生儿高未结合胆红素血症的价值[J].中国优生与遗传杂志,2002,10(4):79.

[15] 章丽星.血清神经元特异性烯醇化酶在高胆红素血症新生儿脑损害诊断中的价值[J].实用儿科临床杂志,2007,22(20):1594.

[16] 吕高萍.新生儿高胆红素血症脑干听觉诱发电位检测的意义[J].现代电生理学杂志,2006,13(9):195.

[17] 陈萍,邓建平.新生儿高胆红素血症对脑干听觉诱发电位的影响[J].中国妇幼保健,2006,21(9):1224.

[18] 蒋秀莲.中度高原地区新生儿高胆红素血症脑干听觉诱发电位检测[J].中国妇幼保健,2007,22(8):1049.

[19] 何斯纯,刘文勤,周丽丽,等.高胆红素血症大鼠脑干听觉诱发电位与脑组织 NO 含量及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性的变化[J].中国病理生理杂志,2008,24(6):1101.

[20] 冷振香,黄绮薇.新生儿高胆红素血症听觉诱发电位检测的临床意义[J].小儿急救医学,2003,10(2):99.

[21] 邓永超,莫丽亚,唐喜春,等.联合检测脑脊液胆红素与血清 γ -GT 在新生儿胆红素脑病中的应用[J].实用预防医学,2007,14(5):1582.

(收稿日期:2010-01-10 修回日期:2010-03-10)

· 综 述 ·

慢性肾脏疾病患者脂代谢紊乱和他汀类药物治疗的研究进展

余 渊 综述,张 玲 审校

(重庆医科大学附属第二医院肾内科 400010)

关键词:脂代谢紊乱;慢性肾脏疾病;他汀类药物

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.17.063

中图分类号:R589.2;R972.6

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)17-2384-03

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease,CKD)患者脂代谢紊乱相对于普通人群更加复杂。脂代谢紊乱对于CKD患者心血管疾病(cardiorascula disease,CVD)事件的发生发展具有重要作用。他汀类药物对于CKD患者的心血管保护作用存在争议。CKD患者随着肾脏功能下降,体内代谢和内分泌功能紊乱,常常伴有脂代谢紊乱,脂代谢紊乱加重CKD患者的炎症和氧化应激状态,他汀类药物因其具有降脂和抗炎的多效作用,对于减少患者的CVD终点事件和死亡率可能有潜在的作用。本文就CKD患者脂代谢紊乱的特点以及他汀类药物在这类人群中应用的研究进展进行综述。

1 CKD患者脂代谢紊乱的特点、机制和临床意义

CKD患者由于肾功能下降、内环境紊乱、内分泌异常和蛋白尿等原因,其脂代谢紊乱相对于普通人群更加复杂,不仅表现为血浆浓度的改变,脂蛋白的成分也会发生改变,导致相应脂蛋白成熟障碍,功能缺陷。同时这种紊乱还表现在细胞水平上。随着肾功能受损的程度,引起肾脏损害的原发疾病不同和是否合并大量蛋白尿,其脂代谢紊乱的程度和特点各不相同。在不伴有大量蛋白尿的CKD患者中,三酰甘油(TG)以及富含TG的极低密度脂蛋白(VLDL)和中等密度脂蛋白(IDL)浓度升高,高密度脂蛋白(HDL)浓度下降,胆固醇(TC)以及富含TC的低密度脂蛋白(LDL)浓度常在正常范围,甚至略有下降,仅在部分终末期肾脏疾病(ESRD)患者中偶有升高^[1-2]。在CKD患者伴有大量蛋白尿时,血浆TG、TC和LDL、VLDL、IDL升高,HDL轻度降低。

1.1 TG、VLDL和IDL的代谢紊乱 CKD患者脂代谢紊乱的一大特点就是TG以及富含TG的VLDL和IDL浓度升高。引起这一变化的原因与患者体内合成代谢增加和分解代谢下降有关。(1)CKD患者常伴有胰岛素抵抗和继发性甲状旁腺功能亢进,导致肝脏脂肪酶及肝外组织内的脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase,LPL)表达下调,TG和VLDL清除代谢受阻,从而使血浆中TG和VLDL浓度升高。(2)脂肪组织和骨骼肌中的VLDL受体基因表达下调,VLDL受体减少,VLDL清除障碍,导致血浆VLDL浓度升高。(3)肝脏低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL receptor-related protein,LRP)表达下调,导致IDL清除障碍^[3]。(4)肝脏脂肪酶功能缺陷,使HDL中的TG含量升高,TC含量下降,导致HDL向IDL转化增多,同时IDL中的TG成分水解障碍,阻碍了IDL向LDL转化,引起血浆中IDL升高。

CKD患者血浆中TG升高不仅反映了患者体内上述这些酶和受体活性的异常,而且在一定程度上也反映了患者体内低密度脂蛋白的堆积,这些脂蛋白在CKD环境中容易发生氧化反应和糖基化反应,加重患者的炎症和氧化应激状态^[4-5]。

1.2 TC和LDL的代谢紊乱 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase)和7 α -羟化酶分别是TC合成代谢和分解代谢过程中的限速酶,肝脏LDL受体通过介导TC的摄取调节TC的代谢平衡。在CKD大鼠模型中上述两种酶和LDL受体的基因表达与对照组相比均无明显差异,这与临床中CKD患者血浆TC,LDL浓度通常正常这一现象相符。但在伴有大量蛋白尿时,HMG-CoA还原酶表达增加,LDL受体缺陷,使TC合成增加,摄取减少,血浆TC及富含TC的LDL浓度升高^[6]。最近有研究发现,透析患者的血浆TC水平与患者的死亡率之间存在反相关关系,即血浆TC浓度越低,其死亡率越高。这种反相关关系可能与ESRD患者的炎症反应和营养不良有关。具有高C-反应蛋白(CRP)血症和低蛋白血症的ESRD患者常伴有低TC血症^[7]。Liu等^[8]研究发现在有明显炎症反应和营养不良的ESRD患者中,增加血浆TC浓度可减少其死亡率,而在伴有高脂蛋白血症和不伴有明显炎症的ESRD患者中,其血浆TC浓度与死亡率呈正相关。因此,ESRD患者的低TC血症常常代表其具有明显炎症状态和营养不良。与普通人群相反,这类患者的低TC和LDL血症预示了患者处于更加严重的代谢紊乱状态。

1.3 HDL的代谢紊乱 HDL浓度下降在CKD各期均可见到。低HDL血症一直以来都被认为是引起CVD事件的一个重要因素。增加患者血浆HDL浓度也是近年来临床治疗脂代谢紊乱的一个主要目标。近期研究显示导致CKD患者高CVD风险的主要原因并不是HDL浓度下降,而是HDL成熟障碍(即缺乏胆固醇酯的HDL3向富含胆固醇酯的HDL2转化障碍),HDL中胆固醇酯含量下降,TG含量升高,导致HDL介导的反向胆固醇转运功能以及其抗炎和氧化应激功能缺陷^[9]。引起上述改变的机制可能有以下几点:(1)CKD患者中由于卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase,LCAT)的基因表达下调和其活性下降致使HDL清除增多和成熟障碍^[10-11]。(2)肝脏脂肪酶主要作用是水解HDL中的TG成分,肾功能受损导致该酶的功能缺陷,使HDL中的TG含量升高,TC含量下降。(3)胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein,CETP)介导HDL中的TC成分转