

# 维持性血液透析患者妊娠相关血浆蛋白 A 水平与心脏结构和功能的相关性研究

蒙如庆, 韦 喆, 覃 勋, 温海滨(广西壮族自治区河池市人民医院肾内科 547000)

**【摘要】** 目的 探讨维持性血液透析(MHD)患者妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)水平与心脏结构和功能的关系。方法 选择 86 例透析病程大于或等于 6 个月的 MHD 患者为研究对象,根据有无心血管疾病(CVD)事件分为非心血管病变(MHD-nCVD)组 50 例和心血管病变(MHD-CVD)组 36 例,以 40 例年龄相当的健康体检者作为健康对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PAPP-A 水平和超声心动图检测心脏结构与功能,分析血清 PAPP-A 水平和超声心动图检测指标的相关性。结果 MHD-nCVD 组和 MHD-CVD 组患者血清 PAPP-A 水平分别为  $(4.26 \pm 1.72)$ 、 $(7.83 \pm 2.16)$  mIU/L,明显高于健康对照组的  $(1.77 \pm 0.51)$  mIU/L,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),MHD-CVD 组患者血清 PAPP-A 水平明显高于 MHD-nCVD 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关性分析显示:MHD 患者 PAPP-A 与左心室心肌质量指数(LVMI)呈正相关( $r = 0.484, P < 0.05$ ),与左室射血分数(EF)呈负相关( $r = -0.379, P < 0.05$ )。结论 MHD 患者存在血清妊娠相关血浆 A 水平增高,血清 PAPP-A 水平可反映 LVMI 及左心室结构和功能变化,对左心室肥厚及左心室功能的评估有预测作用。

**【关键词】** 维持性血液透析; 妊娠相关血浆蛋白 A; 心脏结构

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.10.014 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)10-1333-03

**Relationship between pregnancy-associated plasma protein A and cardiac structure and function in patients with maintenance hemodialysis** MENG Ru-qing, WEI Zhe, QIN Xun, WEN Hai-bin (People's Hospital of Hechi, Hechi, Guangxi 547000, China)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the relationship between pregnancy-associated plasma protein A(PAPP-A) and cardiac structure and function in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** A total of 86 MHD patients, with course of treatment for at least 6 months, were divided into non-cardiovascular disease (CVD) group (MHD-nCVD group,  $n = 50$ ) and cardiovascular disease group (MHD-CVD group,  $n = 36$ ) according to the state of CVD, and 40 age-matched health subjects were enrolled as health control group. Serum levels of PAPP-A were determined by ELISA, and cardiac structure and function were evaluated by echocardiography. The correlations between serum level of PAPP-A and indexes of echocardiogram were analyzed. **Results** Serum levels of PAPP-A in both MHD-nCVD group and MHD-CVD group, which were  $(4.26 \pm 1.72)$  and  $(7.83 \pm 2.16)$  mIU/L respectively, were significantly higher than that of control group, which was  $(1.77 \pm 0.51)$  mIU/L ( $P < 0.05$ ). Serum level of PAPP-A in MHD-CVD group was significantly higher than that of MHD-nCVD group ( $P < 0.05$ ). Correlation analysis showed that level of PAPP-A in patients with MHD was positively correlated with left ventricular mass index (LVMI,  $r = 0.484, P < 0.05$ ), and negatively correlated with left ventricular ejection fraction (LVEF,  $r = -0.379, P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum level of PAPP-A in patients with MHD might be high, which could reflect LVMI and left ventricular structure and function, and could evaluate left ventricular hypertrophy and left ventricular function.

**【Key words】** maintenance hemodialysis; pregnancy-associated plasma protein A; cardiac structure

慢性肾脏病的发病率约为 10%, 并呈流行性的特点。维持性血液透析(MHD)是终末期肾脏病(ESRD)主要的治疗方法,而心血管疾病(CVD)是 MHD 患者主要死亡原因之一,约占 40%<sup>[1]</sup>。尸检研究显示,CVD 的发生与动脉粥样硬化相关<sup>[2]</sup>;同时越来越多的研究提示,妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)与动脉粥样硬化关系密切,外周血 PAPP-A 浓度已被推荐作为急性冠状动脉综合征(ACS)的生物学标记物<sup>[3]</sup>。为此,本研究观察 MHD 患者血清 PAPP-A 水平,并应用超声心动图检测患者的心脏结构和功能,通过对血清 PAPP-A 水平与心脏结构和功能指标的相关性分析,探讨 MHD 患者血清 PAPP-A 水平与患者心血管病变的关系,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2011 年 1 月至 2012 年 6 月本院肾内科

收治的血液透析病程大于或等于 6 个月的 MHD 患者 86 例为研究对象,其中男 52 例,女 34 例,平均年龄  $(56.4 \pm 10.9)$  岁,平均透析病程为  $(8.4 \pm 6.3)$  个月。原发病为慢性肾小球肾炎 47 例,糖尿病肾病 15 例,高血压肾损害 11 例,慢性间质性肾炎 6 例,多囊肾 3 例,梗阻性肾病 2 例,狼疮性肾炎 2 例;所有患者应用德国 Fresenius 4008B/S 及瑞典金宝 AK95S 血透机进行血液透析治疗,透析器膜材料为聚酰胺,碳酸氢盐透析液,血流量 200~250 mL/min,透析液流量 500~800 mL/min,透析处方每周 2~3 次,每次 4~5 h。根据有无 CVD 事件发生情况将 MHD 患者分为 MHD 合并 CVD 组(MHD-CVD 组)和 MHD 未合并 CVD 组(MHD-nCVD 组)。MHD-nCVD 组患者 50 例,平均年龄  $(54.8 \pm 11.2)$  岁;MHD-CVD 组患者 36 例,平均年龄  $(58.2 \pm 9.6)$  岁,为入选前 6 周内发生心律失常、

ACS、急慢性心力衰竭、心包炎、尿毒症心肌病及脑血管意外的 MHD 患者;健康对照组为本院健康体检的志愿者 40 例,其中男 24 例,女 16 例,平均年龄(58.7±10.4)岁。排除标准:肝肾衰竭、心脑血管疾病、内分泌代谢疾病、血液系统疾病、免疫系统疾病、急性感染及恶性肿瘤患者。本研究获得所有入选研究对象的知情同意。

**1.2 血清 PAPP-A 浓度检测方法** MHD 患者入院后 24 h 内(空腹 10 h 以上),对照组亦空腹 10 h 以上,采集静脉血 3 mL,1 h 内分离血清,−30 ℃ 保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PAPP-A 浓度,ELISA 试剂盒购自美国 DSL 公司(CatalogNO. 27200),测定严格按照说明书操作。

**1.3 超声心动图检查方法** 所有研究对象均由同一名有经验的超声科医师进行超声心动图检查,利用飞利浦 HD1500 心脏彩色多普勒超声诊断仪测定受检者的左心室舒张末期内径(LVDD)、室间隔厚度(LVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)及左心室射血分数(LVEF)等。记录所有数据后,按照 Devereux 公式计算。(1)左心室心肌质量(LVM): $LVM = 0.832 \times 1.04 \times [(LVDD + LVST + LVPWT)^3 - LVDD^3] + 0.6$ ; (2)左心室心肌质量指数(LVMI): $LVMI(g/m^2) = LVM / \text{体表面}$

积<sup>[5]</sup>。依据美国心脏协会(AHA)标准,左心室肥厚(LVH)定义为 LVMI 男性大于或等于 135 g/m<sup>2</sup>,女性大于或等于 110 g/m<sup>2</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS12.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,两因素间采用 Pearson 相关分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组血清 PAPP-A 水平比较** MHD-nCVD 组和 MHD-CVD 组患者血清 PAPP-A 水平分别为(4.26±1.72)、(7.83±2.16)mIU/L,明显高于健康对照组(1.77±0.51)mIU/L,差异有统计学意义(*P* < 0.05),MHD-CVD 组的空腹血清 PAPP-A 水平明显高于 MHD-nCVD 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。

**2.2 超声心动图检查** 与健康对照组比较,MHD-CVD 组和 MHD-nCVD 组 LVMI 及 LVH 发生率明显增高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),MHD-CVD 组患者上述指标高于 MHD-nCVD 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);MHD-CVD 组患者心脏射血分数(EF)值明显低于 MHD-nCVD 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 各组超声心动图检查( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVDD(mm)	LVST(mm)	LVPWT(mm)	LVMI(g/m <sup>2</sup> )	EF(%)	LVH[n(%)]
健康对照组	42.4±1.6	9.1±0.4	9.2±0.8	93.6±18.3	0.79±0.07	1(2.5)
MHD-nCVD 组	49.5±4.8	11.3±1.7	12.1±1.4	154.7±38.6 <sup>a</sup>	0.62±0.06	22(44.0) <sup>a</sup>
MHD-CVD 组	58.9±6.3	14.1±2.6	15.2±1.9	165.3±42.9 <sup>ab</sup>	0.51±0.09 <sup>c</sup>	24(67.0) <sup>ab</sup>

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.01;与 MHD-nCVD 组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05;与 MHD-nCVD 组及健康对照组比较,<sup>c</sup>*P* < 0.05。

**2.3 MHD 患者血清 PAPP-A 水平与心脏结构和功能的关系** 血清 PAPP-A 水平与 LVMI 呈正相关(*r* = 0.484),与 EF 呈负相关(*r* = −0.379),差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。

**3 讨 论**

ESRD 患者的生活质量与寿命已受到全球的日益关注,MHD 是目前 ESRD 患者主要的替代治疗方法之一,但 MHD 患者的病死率仍高达 10%~20%,CVD 是 MHD 患者的主要死亡原因<sup>[4-5]</sup>。2007 年美国肾脏病数据系统(USRDS)报道,38%的 ESRD 患者死亡原因是 CVD,接受肾脏替代治疗则更高。尸检研究显示,CVD 的发生与动脉粥样硬化密切相关<sup>[2]</sup>。长期以来,许多学者致力于寻找可作为 CKD 患者心血管并发症的预测指标。1999 年 Ross 在损伤反应学说的基础上明确提出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”,作为炎症发展过程相关的许多血清炎症标记物与动脉粥样硬化病变程度之间的相关性研究成为动脉粥样硬化领域的热点;所以过去多集中在反映微炎症反应状态的相关指标上,如超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6 等。但近期研究发现,CRP 水平存在不稳定性 and 时间上易变性,故其应用价值受到了质疑<sup>[6]</sup>。

PAPP-A 最初在胎盘组织中被发现,作为一种与生殖密切相关的蛋白质主要用于高危妊娠的监护、畸形胚胎的筛查以及胎盘的监测。近年来研究发现,PAPP-A 也能由血管平滑肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、炎症细胞等非胎盘组织产生,男性、女性体内都有生理性的循环 PAPP-A 存在,且 PAPP-A 水平不受性别、年龄、吸烟与否、肥胖等因素的影响;同时越来越多的研究提示 PAPP-A 与动脉粥样硬化密切相关,外周血 PAPP-A 水平已被推荐作为 ACS 的生物标志物<sup>[2]</sup>。PAPP-

A 是一种潜在的促进动脉粥样硬化的基质金属蛋白酶,亦是胰岛素生长因子结合蛋白 24(IGFBP24)的特异性蛋白酶,能裂解 IGFBP24 释放活性,IGF21 和血管平滑肌细胞上的 IGF21 受体结合,从而激活动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞释放肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )增加,增强了斑块局部的炎症反应,削弱了纤维帽的强度<sup>[7]</sup>;IGF21 浓度增加可使血管平滑肌细胞增殖、分裂、移行,增加细胞蛋白,促进心肌细胞肥大<sup>[8]</sup>。PAPP-A 本身还可以促进炎症细胞因子和趋化因子释放,降解细胞外基质;作为有促进动脉粥样硬化作用的胰岛素样生长因子的激活剂而在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用。Kalantar-Zadeh 等<sup>[9]</sup>提出,ESRD 患者广泛存在一组相互影响的综合征:营养不良-炎症-动脉粥样硬化综合征,患者以炎症因子轻度升高和持续的炎症状态为主要特征。心血管病变多以炎症过程为基础,致内皮损伤、脂质浸润、黏附分子表达、趋化因子生成和单核细胞迁移,最终导致 CVD 的发生<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,MHD 患者血清 PAPP-A 水平明显高于健康对照组,MHD-CVD 组较 MHD-nCVD 组血清 PAPP-A 水平明显增高,表明 MHD 患者普遍存在高水平的血清 PAPP-A,合并 CVD 的患者 PAPP-A 水平更高。通过观察 MHD 患者血清 PAPP-A 水平与心脏结构和功能的关系,结果提示血清 PAPP-A 水平与 LVMI 呈正相关,与 EF 水平呈负相关,表明血清 PAPP-A 可反映 LVMI 和左室功能的变化,对左心室肥厚和左心室功能的评估有重要作用,血清 PAPP-A 在 MHD 患者 CVD 事件中有评估作用及预测价值。相关分析结果提示,MHD 患者普遍存在的心血管并发症,与血清 PAPP-A 水平升高有关。同时表明 PAPP-A 是 MHD 患者心血管并发症

有力的预测因子,可以根据 MHD 患者的 PAPP-A 水平给予及时合理干预,降低心血管并发症的发生率。

本研究结果提示,MHD 患者血清 PAPP-A 水平普遍增高,合并有 CVD 患者升高更明显,且 PAPP-A 与 LVMI 呈正相关,与 EF 呈负相关,PAPP-A 可能是 MHD 患者合并 CVD 的预测指标。但由于本研究标本量较少,且血清 PAPP-A 检测复杂,临床应用有一定局限性,有关结论有待进一步研究。

### 参考文献

[1] Mezzano D, Pais EO, Aranda E, et al. Inflammation, not homocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia [J]. *Kidney Int*, 2001, 60(2): 240-244.

[2] 李文斌,朱竹先,魏勇,等. 维持性血液透析患者心血管并发症与炎症反应及氧化应激的相关性研究[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2010, 30(3): 409-411.

[3] Qin QP, Wittfooth S, Pettersson K. Measurement and clinical significance of circulating PAPP-A in ACS patients [J]. *Clin Chim Acta*, 2007, 380(1/2): 59-67.

[4] Jafary FH. Devereux formula for left ventricular mass—be careful to use the right units of measurement [J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20(6): 783.

[5] 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.

[6] Zhang L, Kao WH, Berthier-Schaad Y, et al. C-Reactive protein haplotype predicts serum c-reactive protein levels but not cardiovascular disease risk in a dialysis cohort [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(1): 118-126.

[7] Balaram SK, Agrawal DK, Edwards JD. Insulin like-growth factor21 activates nuclear factor2B and increases transcription of the intercel12 lular adhesion molecule21 gene in endothelial Cell [J]. *Cardiovasc Surg*, 1999, 7(1): 91-97.

[8] Bell D, Medermott BJ. Contribution of de novo protein synthesis to the hypertrophic effect of IGF-1 but not of thyroid hormones in adult ventricular cardiomyocytes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 206(1/2): 113-124.

[9] Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Bross R, et al. Kidney insufficiency and nutrient-based modulation of inflammation [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8(4): 388-396.

[10] Verbeke F, Van Biesen W, Pletinck A, et al. Acute central hemodynamic effects of a volume exchange in peritoneal dialysis [J]. *Perit Dial Int*, 2008, 28(2): 142-148.

(收稿日期:2013-10-12 修回日期:2013-12-15)

(上接第 1332 页)

物的形式随尿液排出,故需要应用每日 3 次给药以稳定血药浓度,才能发挥其作用于血管调节和神经保护,从而更好地改善缺血区侧支循环。

总之,盐酸法舒地尔在脑缺血和兴奋毒性脑损伤中的神经保护作用已经在很多的临床前期试验中得到证明,其主要抑制 Rho 激酶活性起到神经保护和血管扩张作用,而且每天应用不同的剂量可以达到不同的效果。同时要注意应用盐酸法舒地尔后患者血压的监测及严重颅内出血的不良反应情况,为临床提供更好的治疗方案。

### 参考文献

[1] Yagita Y, Kitagawa K, Sasaki T, et al. Rho-kinase activation in endothelial cells contributes to expansion of infarction after focal cerebral ischemia [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(11): 2460-2469.

[2] Huang L, He Z, Guo L, et al. Improvement of cognitive deficit and neuronal damage in rats with chronic cerebral ischemia via relative long-term inhibition of rho-kinase [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(5): 757-768.

[3] Satoh S, Hitomi A, Ikegaki I, et al. Amelioration of endothelial damage/dysfunction is a possible mechanism for the neuroprotective effects of Rho-kinase inhibitors against ischemic brain damage [J]. *Brain Res Bull*, 2010, 81(1): 191-195.

[4] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and

stroke protection [J]. *Stroke*, 2005, 36(10): 2251-2257.

[5] Fava A, Wung PK, Wigley FM, et al. Efficacy of Rho kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon [J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64(6): 925-929.

[6] Kasuya H. Clinical trial of nicardipine prolonged-release implants for preventing cerebral vasospasm; multicenter cooperative study in Tokyo [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(Pt 2): 165-167.

[7] Rashid M, Tawara S, Fukumoto Y, et al. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors [J]. *Circ J*, 2009, 73(2): 361-370.

[8] Otsuka T, Ibuki C, Suzuki T, et al. Administration of the Rho-kinase inhibitor, fasudil, following nitroglycerin additionally dilates the site of coronary spasm in patients with vasospastic angina [J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(2): 105-110.

[9] Wettchschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology [J]. *J Mol Med*, 2002, 80(10): 629-638.

[10] Wang YX, Martin-McNulty B, da Cunha V, et al. Fasudil, a Rho-kinase inhibitor, attenuates angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm in apolipoprotein E-deficient mice by inhibiting apoptosis and proteolysis [J]. *Circulation*, 2005, 111(17): 2219-2226.

(收稿日期:2013-10-12 修回日期:2013-12-18)