

慢性肾衰竭患者血清血管细胞黏附分子-1 与血管性假性血友病因子水平变化及临床意义

邱 波, 梁卫东, 刘善军(济宁医学院附属医院肾内科, 山东济宁 272000)

【摘要】 目的 探讨慢性肾衰竭患者血清血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)与血管性假性血友病因子(vWF)的变化及临床意义,以及血液透析对其水平的影响。**方法** 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 30 例慢性肾衰竭未透析患者(CRF 组)、30 例血液透析患者(HD 组)、30 例健康自愿者(健康对照组)血清 VCAM-1 与 vWF 的水平,并比较透析前后的变化。**结果** VCAM-1 水平在 HD 组、CRF 组及健康对照组分别为($7\ 638.4 \pm 372.2$)ng/mL、($6\ 723.5 \pm 136.4$)ng/mL、($2\ 901.3 \pm 253.2$)ng/mL,HD 组、CRF 组明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.01$)。vWF 水平在 HD 组、CRF 组以及健康对照组分别为(241.7 ± 13.5)%、(165.6 ± 7.9)%、(90.5 ± 10.8)%,HD 组、CRF 组明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$, $P < 0.05$)。血清 VCAM-1 透析后($7\ 863.4 \pm 186.3$)ng/mL 较透析前($7\ 638.4 \pm 372.2$)ng/mL 明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。vWF 透析后(291.3 ± 12.6)%较透析前(241.7 ± 13.5)%明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 慢性肾功能衰竭患者及维持性血液透析患者存在血管内皮功能紊乱,血液透析可进一步加重其损害。

【关键词】 慢性肾衰竭; 血管细胞粘附分子-1; 血管性假性血友病因子; 内皮功能紊乱

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.12.025 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)12-1648-02

The changes of plasma VCAM-1 and vWF in patients with chronic renal failure and their clinical significance QIU Bo, LIANG Wei-dong, LIU Shan-jun (Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining 272000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the change of plasma VCAM-1 and vWF in patients with chronic renal failure and their clinical significance, and the influence of hemodialysis. **Methods** The levels of plasma VCAM-1 and vWF were measured in CRF patients without hemodialysis (CRF group, $n=30$), hemodialysis patients (HD group, $n=30$) and control group ($n=30$) by the method of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of plasma VCAM-1 in HD group were higher than CRF group, both the two groups were significantly higher than the control group, the value of three groups respectively were ($7\ 638.4 \pm 372.2$)ng/mL, ($6\ 723.5 \pm 136.4$)ng/mL, ($2\ 901.3 \pm 253.2$)ng/mL ($P < 0.05$). The value of vWF in HD group and CRF group were (241.7 ± 13.5)%, (165.6 ± 7.9)%, significantly higher than the control group (90.5 ± 10.8)% ($P < 0.05$). The levels of plasma VCAM-1 and vWF of pre-HD group and post-HD group had significantly difference, post-HD group were higher than pre-HD group ($P < 0.05$). **Conclusion** There was endothelial dysfunction in patients with chronic renal failure and maintenance hemodialysis, the process of hemodialysis may contribute to endothelial dysfunction.

【Key words】 chronic renal failure; vascular cellular adhesion molecules-1; von willebrand factor; endothelial dysfunction

慢性肾衰竭特别是维持性血液透析患者,心血管并发症是导致患者病死的主要原因,其包括动脉粥样硬化、左心室肥大和重塑、心肌微血管病变和血管钙化,由此导致患者发生心力衰竭或缺血性心脏病,据报道约占病死率的 50%,其中血管内皮功能紊乱是心血管疾病发生的重要原因^[1-2]。血清血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、血管性假性血友病因子(vWF)水平是血管内皮损伤重要的特异性标志物,可以预测心血管并发症的发生^[3-4]。然而在慢性肾衰竭以及血液透析患者中 VCAM-1、vWF 水平和变化规律目前国内研究尚少。本研究观察了肾衰竭未透析患者、维持性血液透析患者以及健康者血清 VCAM-1 及 vWF 的变化,初步探讨慢性肾衰竭患者中血管内皮细胞

功能紊乱状态以及血液透析对血清 VCAM-1 及 vWF 的影响,从而为早期防治肾衰竭患者心血管并发症的发生提供新的思路。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)肾衰竭组(CRF 组):2012 年 9~12 月济宁医学院附属医院肾内科收治的慢性肾衰竭未透析患者 30 例,男性 14 例,女性 16 例,年龄 32~77 岁,平均年龄(63.2 ± 7.2)岁,血肌酐 $374 \sim 1\ 150\ \mu\text{mol/L}$ 。其中原发性肾小球疾病 14 例,高血压 7 例,糖尿病 6 例,不明原因 3 例。(2)血液透析组(HD 组):该院透析中心维持性血液透析患者 30 例,男性 15 例,女性 15 例,年龄 34~74 岁,平均年龄(62.0 ± 11.5)岁,透

析时间 4~162 个月。其中原发性肾小球疾病 15 例,高血压 8 例,糖尿病 4 例,不明原因 3 例。(3)健康对照组:健康自愿者 30 例。男性 15 例,女性 15 例,年龄 46~73 岁,平均年龄(60.2±6.9)岁,无高血压、糖尿病、肝肾疾病、自身免疫性疾病史。3 组研究对象近 1 个月均无感染病史,无肿瘤史,1 个月内未应用非甾体类消炎镇痛药、类固醇激素等药物。

1.2 方法 CRF 组患者于入院后第 2 天清晨空腹取肘静脉血,HD 组患者于透析前、后采集静脉血,健康对照组清晨空腹抽取肘静脉血各 4 mL,分别置于含 1/10 体积(1.109 mmol/L)枸橼酸钠抗凝的试管中,3 000 r/min 离心 20 min,收集上清液,分装保存于一 70 ℃冰箱待测。VCAM-1 与 vWF 的测定严格按照说明书进行,VCAM-1 和 vWF 试剂盒分别为美国 RB 公司和上海太阳试剂公司提供。血肌酐、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、三酰甘油应用 Beckman LX20 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学处理 统计分析使用 SPSS 11.5 版统计软件,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间计量资料比较采用方差分析,组间两两比较采用 q 检验,配对资料比较应用 t 检验,使用 pearson 相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 全部研究对象一般资料比较 CRF 组、HD 组和健康对照组年龄、性别、原发病、一般生化检查结果,见表 1。

2.2 3 组 VCAM-1、vWF 与 C 反应蛋白(CRP)水平的比较 CRF 组、HD 组的血清 VCAM-1、vWF 与 CRP 水平显著高于健康对照组($P<0.01$, $P<0.01$);HD 组显著高于 CRF 组($P<0.01$)。透析后 VCAM-1、vWF 与 CRP 显著高于透析前($P<0.05$)。见表 2。

2.3 CRF 组、HD 组各项指标的相关性 取年龄、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白(HDL)、C 反应蛋白(CRP)、vWF 以及 VCAM-1 做相关性分析,结果显示 VCAM-1 与 Cr 呈正相关($r=0.645$, $P<0.05$),与 vWF 呈正相关($r=0.584$, $P<0.05$),与 CRP 呈正相关($r=0.732$, $P<0.05$)。

表 1 3 组研究对象一般临床资料结果比较($n, \bar{x} \pm s$)

项目	CRF 组	HD 组	健康对照组
例数(n)	30	30	30
年龄(岁)	63.2±7.2	62.0±11.5	60.2±6.9
性别(男/女)	14/16	15/15	15/15
原发病(n)	肾小球疾病	14	15
	高血压	7	8
	糖尿病	6	4
	不明原因	3	3
肌酐(μ mol/L)	792.3±23.6	823.2±20.8	56.5±7.2
尿素氮(mmol/L)	19.5±5.2	26.32±6.3	5.3±1.5
Hb(g/L)	95.3±5.6	89.3±5.1	123.0±9.8
ALB(g/L)	30.5±4.9	31.2±5.2	37.9±7.6
胆固醇(mmol/L)	4.5±1.2	5.2±2.0	3.3±1.2
HDL(mmol/L)	1.5±0.3	1.8±0.5	1.2±0.2

表 2 3 组 VCAM-1、vWF、CRP 水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	VCAM-1(ng/mL)	vWF(%)	CRP(mg/L)
对照组	2 901.3±253.2	90.5±10.8	3.7±1.5
CRF 组	6 723.5±136.4*	165.6±7.9*	7.9±2.7*
HD 组	透析前 7 638.4±372.2☆	241.7±13.5☆	12.3±3.0☆
	透析后 7 863.4±186.3△	291.3±12.6△	14.6±3.3△

注:与对照组比较,* $P<0.01$,与 CRF 组比较,☆ $P<0.01$,与透析前比较,△ $P<0.05$ 。

3 讨 论

vWF 是由血管内皮细胞和血小板产生的一种大分子糖蛋白,是凝血因子Ⅷ的携带者,通过桥梁作用分别黏附在血管胶原纤维和血小板上的糖蛋白受体,促进血小板的黏附和聚集,是血管内皮细胞受损的标志物。VCAM-1 是一种重要的细胞黏附分子,属免疫球蛋白超家族(IGSF)成员,VCAM-1 参与细胞的信号转导与活化、细胞的伸展与移动、细胞的生长与分化、肿瘤转移、创伤愈合等一系列的生理病理过程。在炎性、肿瘤、动脉粥样硬化、自身免疫性疾病、寄生虫感染等病理过程中起着重要作用。近年来,大量的研究证实 VCAM-1 也是内皮损伤的标志物之一。国外研究发现肾损伤以及血液透析患者中存在高表达的 vWF,在维持性血液透析患者中也发现 VCAM-1 水平升高。Stenvinkel 等^[5]通过长期的前瞻性研究证实血清 VCAM-1、vWF 的水平是慢性肾衰竭患者发生心血管并发症独立的预测因子。因此,检测血中 VCAM-1、vWF 的水平对慢性肾衰竭患者具有重要的临床意义。

本研究中也发现慢性肾衰竭患者血清 VCAM-1 与 vWF 明显高于健康对照组,血液透析患者更明显。证实了在慢性肾衰竭和血液透析患者中存在内皮功能紊乱,血液透析可以加重血管内皮的紊乱。由于尿毒症毒素以及血液透析过程中透析器的生物相容性问题、透析液的污染问题长期存在,造成白细胞、血小板激活,大量的细胞因子和反应蛋白被释放,包括白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)以及 CRP,本研究发现 VCAM-1 与 CRP 呈正相关,提示 VCAM-1 的升高与体内炎症因子的激活有关,并且 HD 组水平较 CRF 组明显升高,表明可能与血液透析患者长期的微炎性状态相关。同时凝血系统和补体系统也被激活。这些因素将导致血管内皮细胞的损伤,血管壁内膜发生炎性反应,上调 VCAM-1 和 vWF 的表达^[6-7]。

本研究也观察到 CRF 组 VCAM-1 与血 Cr 呈正相关,提示肾脏在 VCAM-1 清除中起重要作用。本组发现一次透析后,VCAM-1 以及 vWF 水平明显升高。VCAM-1 及 vWF 都属于大分子蛋白,常规透析对其清除有限,造成体内 VCAM-1 及 vWF 的蓄积。另外,vWF 及 VCAM-1 不仅在内皮细胞合成,也可以分别由血小板和单核细胞合成。一次血液透析后的血清 VCAM-1 以及 vWF 水平的升高,血小板和单核细胞的激活可能也参与其中^[8-9]。

总之,心血管并发症仍然是慢性肾功能衰竭和血液透析患者死亡的重要原因,血管内皮细胞功能紊乱和动脉粥样硬化与心血管疾病密切相关,另外血液透析过程可以加重血管内皮细胞的紊乱,所以临床上应该注意保护血管内皮细胞功能,其中抗黏附治疗可以抑制 VCAM-1 及 vWF 表(下转第 1652 页)

3 讨 论

本研究结果显示,复方醋酸环丙孕酮治疗的对照组患者 LH、LH/FSH、E2、T、DHEAS 均较治疗前降低($P<0.05$),SHBG 较治疗前升高($P<0.05$),表明复方醋酸环丙孕酮改善了 PCOS 患者高雄激素、高 LH 的内分泌环境,提示复方醋酸环丙孕酮有较好的抗雄激素作用。复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍的观察组患者各项指标的改善明显优于对照组($P<0.05$),且观察组患者痤疮评分、卵巢体积均显著优于对照组($P<0.05$)。二甲双胍为双胍类降糖药,能显著增强 PCOS 患者的胰岛素敏感性,提高复方醋酸环丙孕酮的避孕效果^[6];同时二甲双胍还有一定的抗雄激素效果^[7]。因此联合二甲双胍后,抗雄激素效果更加显著,可明显改善患者高雄激素血症及体征。

复方醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 是否会对血糖、血脂代谢产生影响,临床报道不一。Morin-Papunen 等^[8]研究表明了复方醋酸环丙孕酮治疗 PCOS 有效性的同时会对胰岛素及糖代谢等方面具有不良反应。常翠芳和王莉^[9]研究显示复方醋酸环丙孕酮对 PCOS 患者的脂代谢无影响。本研究显示,用药 6 个月后,2 组患者 FINS 均有上升趋势,但 FINS 和空腹血糖与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),与 Goodarzi 等^[10]研究结果一致。观察组治疗后 HDL 水平上升较对照组明显($P<0.05$),HDL 是抗动脉粥样硬化形成的指标,表明复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍可有效预防动脉粥样硬化的形成。2 组患者 TC、TG、LDL 有不同程度的变化,这可能与复方环丙孕酮中的孕激素有关。

本研究表明,复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍在 PCOS 的治疗上有显著优势,可明显改善患者的内分泌及代谢功能,且临床疗效及安全性均较好。

参考文献

- [1] 顾劲松,惠月红. 复方醋酸环丙孕酮联合二甲双胍在耐氯米芬多囊卵巢综合征中的应用[J]. 中国妇幼保健,2012,36(27):3947-3949.

(上接第 1649 页)

达,稳定血管内皮功能,从而降低慢性肾衰竭以及血液透析患者的心血管病死率。

参考文献

- [1] 滕兰波,常明,刘书馨,等. 维持性血液透析患者发生不良心血管事件危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,11(11):990-998.
- [2] Lijima K. Hyperphosphatemia and cardiovascular diseases: impact of vascular calcification and endothelial dysfunction[J]. Clin Calcium,2012,22(10):1505-1513.
- [3] Gustafsson S, Lind L. Oxidative stress and inflammatory markers in relation to circulating levels of adiponectin[J]. Obesity Silver Spring,2012,18(9):1420-1425.
- [4] Cambrono F. Plasma levels of von Willebrand factor are increased in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Thromb Res,2010,126(1):46-50.
- [5] Stenvinkel LB, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: Association, with malnutrition, in-

- [2] 阿米娜·木,齐玲,朱君. 炔雌醇醋酸环丙孕酮联合二甲双胍治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(3):175-177.
- [3] 黄剑兰. 达英-35 和二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(25):2775-2777.
- [4] 裴慧琳. 达英-35 和二甲双胍对多囊卵巢综合征患者性激素水平及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医药导报,2013,10(1):73-75.
- [5] 张君莉,黄晓燕. 二甲双胍治疗 26 例胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 中国现代医生,2013,51(3):74-75.
- [6] 徐晓霞,王香桂. 二甲双胍治疗多囊卵巢综合征的机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(8):1037-1038.
- [7] Rajkhowa M, Brett S, Cuthbertson DJ. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome is associated with defective regulation of ERK1/2 by insulin in skeletal muscle in vivo[J]. The Biochemical Journal,2010,3(11):2165-2166.
- [8] Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, et al. Metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in the treatment of non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003,88(1):148-156.
- [9] 常翠芳,王莉. 复方醋酸环丙孕酮与螺内酯干预对非肥胖型多囊卵巢综合征(PCOS)内分泌代谢的影响[J]. 生殖与避孕,2011,31(9):607-611.
- [10] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. Nat Rev Endocrinol,2011,7(4):219-231.

(收稿日期:2013-10-29 修回日期:2014-01-04)

flammation, and cardiovascular disease[J]. Nephrol Dial Transplant,2000,15(18):1624-1630.

- [6] Chen CH, Chen YS. Higher serum levels of soluble intracellular cell adhesion molecule-1 and soluble vascular cell adhesion molecule predict peripheral artery disease in haemodialysis patients[J]. Nephrology, 2012, 17(8):718-724.
- [7] Attalah MF, Adel LA. Diagnostic and prognostic values of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and C-reactive protein in Egyptian patients with chronic kidney disease[J]. Egypt J Immunol,2011,18(2):59-66.
- [8] Demir M, Kucuk A. Malnutrition-inflammation score and endothelial dysfunction in hemodialysis patients[J]. Ren Nutr,2010,20(6):377-383.
- [9] Sioulis A, Malindretos P, Makris P. Coagulation factors as biological risk markers of endothelial dysfunction. Association with the thrombotic episodes of chronic hemodialysis[J]. Hippokratia,2009,13(4):237-241.

(收稿日期:2013-10-20 修回日期:2013-12-04)