

心肾综合征患者血清肥胖抑制素水平及其临床意义研究

夏熊芳(湖南省长沙市中心医院肾内科 410004)

【摘要】 目的 探讨心肾综合征(CRS)患者血清肥胖抑制素水平及其临床意义。**方法** 选择该院 2013 年 6 月至 2014 年 6 月住院治疗的 30 例 CRS 患者作为 CRS 组(所有患者均为 CRS II 型),50 例慢性心功能不全(CHF)患者作为 CHF 组,40 例慢性肾功能不全(CKD)患者作为 CKD 组,选择同期该院体检健康的 30 例志愿者作为对照组。检测各组患者血清中的肥胖抑制素和精氨酸加压素(VAP)水平,并进行统计学分析。**结果** CRS 组患者 VAP 水平最高 $[(69.2 \pm 28.2) \text{ pg/mL}]$,并明显高于另两组患者($P < 0.05$)。CHF 组与 CKD 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CRS 组患者肥胖抑制素水平最高 $[(361.2 \pm 78.7) \text{ pg/mL}]$,并明显高于 CKD 组的 $(285.4 \pm 64.9) \text{ pg/mL}$ 和 CHF 组的 $(279.5 \pm 126.1) \text{ pg/mL}$ ($P < 0.05$)。CKD 组与 CHF 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。通过 Pearson 相关性分析对肥胖抑制素和 VAP 及其他相关生化指标进行分析后发现,肥胖抑制素水平与 VAP 和 BNP 水平呈正相关($r_{\text{VAP}} = 0.302, r_{\text{BNP}} = 0.323, P < 0.05$)。**结论** CRS 患者体内肥胖抑制素和 VAP 水平较单纯 CHF 和 CKD 患者明显升高,并且肥胖抑制素与 VAP 呈正相关,可能调节 VAP 的合成与分泌,提示二者可能参与 CRS 的发生和发展。

【关键词】 心肾综合征; 肥胖抑制素; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.19.050 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)19-2935-02

Level and clinical significance of serum obestatin in patients with cardiorenal syndrome XIA Xiong-fang (Department of Nephrology, Changsha Municipal Central Hospital, Changsha, Hunan 410004, China)

【Abstract】 Objective To investigate the level and clinical significance of serum obestatin in the patients with cardiorenal syndrome(CRS). **Methods** Thirty CRS(type II) inpatients in our hospital from June 2013 to June 2014 were selected as the CRS group,50 patients with chronic heart failure(CHF) as the CHF group,40 patients with chronic kidney disease(CKD) as the CKD group and contemporaneous 30 volunteers of physical examination as the control group. The serum obestatin and vasopressin(VAP) levels in each group were measured by ELISA and the detection results were performed the statistical analysis. **Results** The VAP level in the CRS group was highest $[(69.2 \pm 28.2) \text{ pg/mL}]$, which was significantly higher than that in the CHF group and the CKD group($P < 0.05$), while no statistically significant difference could be found between the CHF group and the CKD group($P > 0.05$). The obestatin level in the CRS group was highest $[(361.2 \pm 78.7) \text{ pg/mL}]$, which was significantly higher than $(285.4 \pm 64.9) \text{ pg/mL}$ and $(279.5 \pm 126.1) \text{ pg/mL}$ in the CKD group and the CHF group respectively($P < 0.05$), while no statistically significant difference could be found between the CKD group and the CHF group($P > 0.05$). The Pearson correlation analysis found that the obestatin was positively correlated with VAP($r_{\text{VAP}} = 0.302, r_{\text{BNP}} = 0.323, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of VAP and obestatin in CRS patients are increased compared with simple CHF and CKD, moreover obestatin shows a positive relation with VAP and could adjust the synthesis and secretion of VAP, prompting that these two factors may participate in the occurrence and development of CRS.

【Key words】 cardiorenal syndrome; obestatin; clinical value

据研究报道,约有 38% 的心功能不全患者合并血清肌酐水平升高。这种心功能不全继发肾功能不全的现象称为心肾综合征(CRS)。肾小球滤过率减小会进一步加重心功能不全导致体内水钠潴留。精氨酸加压素(VAP)可以明显减少尿液生成,增加体液负荷,加重 CRS 的病情。肥胖抑制素是一种 23 个氨基酸组成的多肽类激素,主要在胃肠道内合成。肥胖抑制素可以抑制口渴中枢,亦可以抑制精氨酸加压素的分泌。本研究连续性收录本院 2013 年 6 月至 2014 年 6 月住院治疗的 30 例 CRS 患者,检测其血清中的肥胖抑制素和 VAP 水平,同时与慢性心功能不全(CHF)和慢性肾功能不全(CKD)的患者进行比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2013 年 6 月至 2014 年 6 月住院治疗的 30 例 CRS 患者作为 CRS 组(所有患者均为 CRS II 型),男 18 例,女 12 例,平均 (58.9 ± 7.7) 岁;50 例 CHF 患者作为

CHF 组,男 20 例,女 30 例,平均 (57.1 ± 10.2) 岁;40 例 CKD 患者作为 CKD 组,男 20 例,女 30 例,平均 (52.3 ± 14.2) 岁;选择同期体检健康的 30 例志愿者作为对照组,男 15 例,女 15 例,平均 (55.3 ± 4.2) 岁。4 组研究对象的性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。CHF 参照美国心脏病协会制定的诊断标准^[1]。CKD 诊断标准为估算肾小球滤过率(eGFR)为 $15 \sim 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ^[2]。II 型 CRS 为由 CHF 导致的进行性 CKD。排除标准:严重的胃肠道疾病,肺部疾病,肝病,甲状腺疾病,感染以及肿瘤等。

1.2 肥胖抑制素和 VAP 的检测 所有患者于入院后第 2 天凌晨空腹抽取静脉血,并迅速离心,取上清后 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冷藏待用。肥胖抑制素和 VAP 的检测试剂盒均购于美国 CST 公司,采用 ELISA 法检测肥胖抑制素和 VAP。同时所有患者均测量血糖、血脂、血肌酐、血尿素氮、B 型脑钠肽(BNP)及血常规等临床常规指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,对各变量采用 Pearson 相关进行双变量相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者血脂及血常规指标比较 各组之间血脂及血常规各项指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组患者血脂及血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	CRS 组	CHF 组	CKD 组	对照组
胆固醇(mmol/L)	4.45±0.78	4.76±1.02	4.66±0.98	4.39±0.91
三酰甘油(mmol/L)	1.78±0.32	1.88±0.43	1.63±0.40	1.55±0.16
白细胞($\times 10^9/L$)	8.33±2.11	7.25±4.98	8.82±3.28	7.62±4.01
红细胞($\times 10^{12}/L$)	4.55±0.81	4.83±0.91	4.03±0.53	4.23±0.88
血红蛋白(g/L)	122.20±14.20	126.70±7.20	112.40±19.20	132.50±15.70
血小板($\times 10^9/L$)	203.30±58.20	223.30±69.20	193.40±43.60	246.00±66.20

2.2 各组患者 VAP、肥胖抑制素及其他生化指标水平比较 对照组血清 VAP 水平 $[(30.2 \pm 14.1) \text{ pg/mL}]$ 明显低于 CRS 组、CKD 组及 CHF 组($P < 0.05$)。后三者中,CRS 组患者 VAP 水平最高 $[(69.2 \pm 28.2) \text{ pg/mL}]$,并明显高于另两组患者($P < 0.05$)。CKD 组次之 $[(55.4 \pm 22.6) \text{ pg/mL}]$,但与 CHF 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CHF 组最低 $[(51.8 \pm 26.1) \text{ pg/mL}]$ 。对照组血清肥胖抑制素水平 $[(241.5 \pm 69.2) \text{ pg/mL}]$ 明显低于 CRS 组、CKD 组及 CHF 组($P < 0.05$)。CRS 组患者肥胖抑制素水平最高 $[(361.2 \pm 78.7) \text{ pg/mL}]$,并明显高于 CKD 组 $[(285.4 \pm 64.9) \text{ pg/mL}]$ 和 CHF 组 $[(279.5 \pm 126.1) \text{ pg/mL}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CKD 组与 CHF 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);其他生化指标方面,CRS 组患者血钠水平 $[(135.5 \pm 7.7) \text{ mmol/L}]$ 明显低于 CKD 组患者 $[(141.1 \pm 5.2) \text{ mmol/L}]$ 和 CHF 组患者 $[(138.6 \pm 8.7) \text{ mmol/L}]$ 。BNP 方面,CRS 组患者 $[(434.5 \pm 52.7) \text{ mmol/L}]$ 高于 CKD 组患者 $[(363.1 \pm 72.2) \text{ mmol/L}]$ 和 CHF 组患者 $[(399.6 \pm 84.2) \text{ mmol/L}]$,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 相关性分析 通过 Pearson 相关性分析对肥胖抑制素和 VAP 及其他相关生化指标进行分析后发现,肥胖抑制素水平与 VAP 和 BNP 水平呈正相关($r_{\text{VAP}} = 0.302, r_{\text{BNP}} = 0.323, P < 0.05$)。

3 讨 论

CRS 是指心脏和肾脏其中一个由于慢性或急性功能不全进而导致另一个器官发生继发性的功能不全肾衰竭的综合征^[3]。目前国际上见 CRS 分为 5 型,本研究纳入的所有 CRS 患者均为 II 型 CRS,即慢性 CRS,指慢性心功能不全导致慢性肾功能损伤或是功能不全,也可以是慢性肾脏疾病状态下并发的慢性心脏疾病。

本研究结果显示,CRS 患者中,肥胖抑制素和 VAP 水平明显高于单纯 CHF 患者和 CKD 患者。同时肥胖抑制素水平与 VAP 和 BNP 水平呈正相关。之前已有研究报道指出肥胖抑制素在 CKD 长期接收血液滤过治疗的患者体内水平明显增高^[4],有研究者利用大鼠建立肾脏缺血再灌注损伤模型,结果发现肥胖抑制素可能是通过炎症反应和凋亡等方面,参与肾功能和心功能损伤的病理过程中^[5]。Alloatti 等^[6]发现心功能不全大鼠血清肥胖抑制素水平明显升高,并认为肥胖抑制素可能介导 CFH 心肌凋亡坏死。本研究结果与上述研究基本相符。

目前,虽然对肥胖抑制素的研究较多,但其具体的合成代谢调节过程仍不清楚。肥胖抑制素可以通过抑制 VAP 的分泌进而干预水电解质水平变化^[7]。CRS 患者通常体内容量负

荷较重,电解质水平紊乱,同时合并贫血、慢性缺氧及肌肉废用。因此,肥胖抑制素很有可能参与到上述病理生理变化中。有报道显示 VAP 水平与心功能分级相关,随着心功能分级的不断加重,VAP 水平逐渐上升^[8]。CHF 患者心输出量减少,进而导致体内神经内分泌调节轴功能紊乱,全身血管紧张度增加,继而肾血流减少,肾功能被抑制。VAP 主要作用于肾脏远曲小管水通道,调节着体内容量平衡,但 CHF 神经内分泌调节轴功能紊乱时,VAP 合成分泌增多,循环中水平升高,功能被放大。而肥胖抑制素可以抑制大脑口渴中枢,有效抑制 VAP 的合成和释放^[9]。因此肥胖抑制素可能是一种重要的水电解质平衡调节因子。对于肥胖抑制素的具体调节机制,目前仍不明确。

综上所述,本研究发现 CRS 患者体内肥胖抑制素和 VAP 水平较单纯 CHF 和 CKD 患者明显升高,并且肥胖抑制素与 VAP 呈正相关,可能调节 VAP 的合成与分泌,提示二者可能参与 CRS 的发生和发展。

参考文献

[1] Niizuma S, Iwanaga Y. Revisiting vasopressin and heart failure[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11(11): 1451-1454.

[2] Mondritzki T, Kolkhof P, Sabbah HN, et al. Differentiation of arginine vasopressin antagonistic effects by selective V2 versus dual V2/V1a receptor blockade in a preclinical heart failure model[J]. Am J Ther, 2011, 18(1): 31-37.

[3] Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Cataliotti A, et al. Renal and anti-aldosterone actions of vasopressin-2 receptor antagonism and B-type natriuretic peptide in experimental heart failure[J]. Circ Heart Fail, 2010, 3(3): 412-419.

[4] Aygen B, Dogukan A, Dursun FE, et al. Ghrelin and obestatin levels in end-stage renal disease[J]. J Int Med Res, 2009, 37(3): 757-765.

[5] Xin X, Ren AJ, Zheng X, et al. Disturbance of circulating ghrelin and obestatin in chronic heart failure patients especially in those with cachexia[J]. Peptides, 2009, 30(12): 2281-2285.

[6] Alloatti G, Arnoletti E, Bassino E, et al. Obestatin affords cardioprotection to the ischemic-reperfused isolated rat heart and inhibits apoptosis in cultures of similarly stressed cardiomyocytes[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2010, 299(2): 470-481.

[7] Zhang JV, Li L, Huang Q, et al. Obestatin receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 114(10): 89-107.

[8] Brond L, Mullertz KM, Torp M, et al. Congestive heart failure in rats is associated with increased collecting duct vasopressin sensitivity and vasopressin type 2 receptor reexternalization[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2013, 305(11): 1547-1554.

[9] Gronberg M, Tsolakis AV, Holmback U, et al. Ghrelin and obestatin in human neuroendocrine tumors: expression and effect on obestatin levels after food intake[J]. Neuroendocrinology, 2013, 97(4): 291-299.