

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.014

维持性血液透析患者 Adipsin 水平及其与 心肌损伤标志物的相关性分析*

刘彩欣¹, 刘 鹏², 周加军^{3△}, 高潮清³, 周健美³

(皖南医学院弋矶山医院:1. 检验科;2. 急诊科;3. 血液净化中心, 安徽芜湖 241000)

摘要:目的 探讨维持性血液透析患者 Adipsin 水平及其与心肌损伤标志物的相关性。方法 选取规律血液透析患者 69 例,检测患者的血清 Adipsin 及心肌损伤标志物脑利钠肽(BNP)、N 末端前脑钠肽(NTproBNP)、肌钙蛋白 I(TnI)、肌钙蛋白 T(TnT)的水平,并进行相关性分析。结果 血液透析患者血清 Adipsin 水平为(73.36±17.89)pg/mL,较对照组[(8.16±2.20)pg/mL]明显升高($P<0.01$);患者 Adipsin 水平与血红蛋白呈正相关($r=0.285, P=0.020$);Adipsin 水平与年龄、24 h 动脉压差、总胆固醇、BNP、NTproBNP、TnI 水平呈负相关(r 值分别为-0.316、-0.303、-0.284、-0.318、-0.403、-0.271; P 分别为0.008、0.012、0.026、0.008、0.001、0.025)。结论 Adipsin 水平升高可能是血液透析患者心肌损伤的一个保护因素。

关键词:血液透析; Adipsin; 心肌损伤; 标志物

中图分类号:R459.5

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)06-0765-03

Correlation of Adipsin level and cardiac markers in maintenance hemodialysis patients*

LIU Caixin¹, LIU Peng², ZHOU Jiajun^{3△}, GAO Chaoqing³, ZHOU Jianmei³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Emergency; 3. Blood Purification Center, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China)

Abstract: Objective To study the correlation of Adipsin level and cardiac markers in maintenance hemodialysis patients. **Methods** A total of 69 patients with hemodialysis were selected. The serum Adipsin and myocardial injury markers brain natriuretic peptide (BNP), NTproBNP, Troponin I and Troponin T were detected by liquid-chip method. The correlation analysis was performed. **Results** The level of serum Adipsin in hemodialysis patients was (73.36±17.89)pg/mL, which was significantly higher than that in healthy controls ($P<0.01$). The level of Adipsin in hemodialysis patients was positively correlated with hemoglobin ($r=0.285, P=0.020$). The level of Adipsin in hemodialysis patients was negatively correlated with age, 24-hour arterial pressure difference, total cholesterol, BNP, NTproBNP and Troponin I levels ($r=-0.316, -0.303, -0.284, -0.318, -0.430, -0.271; P=0.008, 0.012, 0.026, 0.008, 0.001, 0.025$). **Conclusion** High Adipsin levels may be a protective factor for cardiac injury in hemodialysis patients.

Key words: hemodialysis; Adipsin; cardiac injury; markers

心血管疾病是终末期肾病患者死亡的主要原因, 占有已知死亡原因的 50% 以上^[1]。部分研究证实, 非肾脏疾病人群补体系统激活, C3、C4、C1q、补体因子 B 等水平升高与心血管事件的发生相关^[2-4]。Adipsin 是一种丝氨酸蛋白酶, 是补体的组成成分之一, 在 C3 转化酶的形成中起重要作用^[5], 同时能刺激脂肪细胞中三酰甘油(TG)积累的葡萄糖转运, 抑制脂肪分解, 其可溶性形式与全因病死率和主要心血管事件有关^[6]。而血液透析患者血液与透析膜及透析液长期接触, 机体存在补体激活条件, 然而透析患者体内 Adipsin 水平与心血管疾病之间的研究极为少见, Adipsin 是否参与维持性血液透析患者心脏损害过程仍不明确。因此, 本研究旨在观察维持性血液透析患

者体内 Adipsin 水平, 分析透析患者 Adipsin 水平与心肌损伤标志物之间的相关性, 为透析患者心血管并发症的防治寻找新的干预靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择弋矶山医院血液净化中心的规律血液透析患者 70 例, 年龄 18~80 岁, 透析龄超过 3 个月, 每周透析不少于 3 次, 每次透析时间 4 h。排除急性感染、恶性高血压未控制、急性心力衰竭、慢性肝病、恶性肿瘤、扩张性心肌病等情况。1 例患者未完成 Adipsin 抽血测定, 予以排除, 最终纳入患者 69 例。其中男 39 例, 女 30 例; 平均年龄(47.9±11.2)岁; 平均透析时间(61.7±42.3)个月。同时选择 30 例健康体检者(对照组)完成 Adipsin 的测定。收集所有患者

* 基金项目:安徽省芜湖市科技局科技惠民计划(2014hm29);皖南医学院弋矶山医院引进人才资助项目(YR201303);皖南医学院重点科研项目培育基金资助项目(K2016ZF05)。

作者简介:刘彩欣,女,主管技师,主要从事临床检验及分子诊断方面的研究。△ 通信作者, E-mail:zhjj1008@163.com。

的基线资料,包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、既往疾病史、透析方式等,予透析前晨起空腹留取静脉血,进行血常规、生化指标、Adipsin以及心肌损伤标志物的检测。

1.2 仪器与试剂 采用SpaceLabs 90217 血压测量仪(SpaceLabs Medical Inc, Redmond, WA)进行动态血压检测,记录24 h收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、动脉压差(PP)。采用默克公司 Milliplex 多因子检测技术检测患者血清 Adipsin、脑利钠肽(BNP)、N末端前脑钠肽(NTproBNP)、肌钙蛋白 I(TnI)、肌钙蛋白 T(TnT),试剂盒(Cat. No. HCVD2MAG-67K、HCVD3MAG-67K)。

1.3 方法 采用多因子检测技术检测患者血清 Adipsin 及心肌损伤标志物:将标本与包被了目标分子特异性捕获抗体的彩色珠子混合,捕获目标分子。加入生物素标记的目标分子特异性检测抗体,与形成抗体-抗原夹心。然后,加入链霉亲和素标记的藻红蛋白(SAPE),与生物素标记的特异性检测抗体结合。Luminex 200™ 双激光流式检测仪器进行检测。

1.4 统计学处理 采用SPSS21.0 统计软件进行统计处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;相关性采用 Spearman 或 Pearson 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般临床资料及血清指标检测结果 维持性血液透析患者一般临床资料如下: BMI(20.89 ± 3.32) kg/m^2 、吸烟18例、糖尿病10例、心脏病史2例、脑卒中病史4例、服降压药49例、24 h DBP(86.29 ± 14.27) mm Hg、血红蛋白(Hb)(111.01 ± 18.66) g/L 、清蛋白(ALB)(40.81 ± 5.26) mmol/L 、总胆固醇(TC)(4.01 ± 1.00) mmol/L 、TG(2.01 ± 1.15) mmol/L 、高密度脂蛋白(HDL)(1.1 ± 0.22) mmol/L 、低密度脂蛋白(LDL)(2.01 ± 0.62) mmol/L 、血钙(Ca)(2.29 ± 0.25) mmol/L 、血磷(P)(1.76 ± 0.49) mmol/L 、全段甲状旁腺激素(iPTH)(326.5 ± 362.89) pg/L 、BNP(443.68 ± 1396.32) pg/mL 、NTproBNP(797.52 ± 599.38) pg/mL 、TnI(63.91 ± 127.83) pg/mL 、TnT(12.28 ± 11.05) pg/mL 。

2.2 血液透析患者 Adipsin 与对照组比较 维持性血液透析患者 Adipsin 水平为(73.36 ± 17.89) pg/mL ,而对照组 Adipsin 水平为(8.16 ± 2.20) pg/mL ,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 血液透析患者 Adipsin、一般临床资料及心肌损伤标志物之间的相关性分析 将血液透析患者的 Adipsin 与一般临床资料参数及心肌损伤标志物 BNP、NTproBNP、TnI、TnT 等行 Pearson 或 Spearman 相关性分析,结果显示,Adipsin 水平与患者 Hb 呈正相关($r = 0.285, P = 0.020$); Adipsin 水平与年龄、24 h PP、TC、BNP、NTproBNP、TnI 水平呈负相关(r 分别为 $-0.316, -0.303, -0.284, -0.318, -0.403, -0.271$; P 分别为 $0.008, 0.012, 0.026, 0.008, 0.001, 0.025$); Adipsin 水平与24 h SBP、24 h DBP 均无相关性($P >$

0.05); Adipsin 水平与 Ca、P、iPTH 水平无相关性($P > 0.05$); Adipsin 水平与 TnT 无相关性($P > 0.05$)。同时,Adipsin 水平与患者性别、透析龄、身高、体质量、BMI、吸烟史、疾病史及血液透析方式等参数均无相关性($P > 0.05$)。

3 讨 论

本研究结果显示,维持性血液透析患者体内存在 Adipsin 水平的明显升高,提示 Adipsin 水平升高可能是血液透析患者心肌损伤的一个保护因素。且有研究显示,在终末期肾衰竭患者 Adipsin 的血浆水平增加约10倍^[7],原因可能为 Adipsin 可以通过肾小球滤过并在近端肾小管中分解代谢,肾衰竭时 Adipsin 水平数倍升高可能跟旁路系统的过度激活有关系^[8]。同时维持性血液透析患者血液与透析膜相互作用,会增加补体激活,特别是通过替代补体激活途径,新型生物相容性好的膜的补体激活作用会明显减弱,血液透析患者体内补体的过度激活也与 Adipsin 的肾清除率和分解代谢减少有关^[9-10]。

本研究结果显示,维持性血液透析患者 Adipsin 水平与心肌损伤标志物 BNP、NTproBNP、TnI 水平呈负相关,提示 Adipsin 水平的升高可能具有心脏保护作用。然而,最近一项研究显示,多囊卵巢综合征女性的循环 Adipsin 水平显著增高,并且 Adipsin 水平与心血管风险增加密切相关^[11]。非尿毒症疾病(如糖尿病、高血压、肥胖症)患者 Adipsin 水平增高,往往会导致脂质代谢的异常,Adipsin 被认为是脂质代谢与血管壁炎症及动脉粥样硬化的中间联系环节。而维持性血液透析患者的情况更为复杂。首先,透析患者补体激活可以由透析本身诱发,例如使用了生物相容性差的透析膜,同时也可以是在透析过程中血液动力学引起。而透析患者最容易合并营养不良、微炎症状态、高三酰甘油血症,同时有存在肾功能丧失,Adipsin 经肾脏代谢的减少等情况,使得 Adipsin 在尿毒症患者中的作用变化难以用单一理论去解释。Adipsin 在尿毒症患者究竟起到何种作用,需要更大样本、排除复杂混杂因素的临床研究去证实。

同时,本研究发现 Adipsin 水平与 PP 呈负相关。Adipsin 也被认为是高内源性血管弹性酶活性的一种来源,有研究显示,在血管周围脂肪组织检测出 Adipsin,Adipsin 已被证明具有弹性蛋白分解活性,越来越多研究表明补体对脉管系统有复杂的影响,例如补体 C3 和 C4 通过增加与胶原蛋白和弹性蛋白的结合增加动脉粥样硬化,并能刺激高血压大鼠模型中外膜成纤维细胞的迁徙和分化^[12-13]。在一般人群的研究结果,提示 Adipsin 水平的升高会增加动脉粥样硬化的发生,也有研究提示其可调节纤维化、炎症和血管稳态^[14]。研究显示,风湿性疾病也会通过补体系统激活而导致心血管并发症的发生^[15-16],而本研究结果提示维持性血液透析患者 Adipsin 水平越高,PP 越小。这种差异的产生提示,更应该重视维持性血液透析患者的这一特殊背景,同时应该设计严谨的实验探索 Ad-

ipsin 在维持性血液透析患者中可能起的作用。

综上所述,本研究结果显示,维持性血液透析患者体内存在 Adipsin 水平的明显升高,Adispin 水平升高可能是血液透析患者心肌损伤的一个保护因素。

参考文献

[1] SARAF R, MORTON S M, CAMARGO C A, et al. Global summary of maternal and newborn vitamin D status-a systematic review[J]. *Matern Child Nutr*, 2016, 12(4): 647-668.

[2] 王晓蕾, 时艺珊, 柏松. 2 型糖尿病外周动脉疾病患者血浆 adipsin 的水平变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(3): 257-260.

[3] ABU-FARHA M, BEHBEHANI K, ELKUM N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 1-10.

[4] HERTLE E, ARTS I C W, VAN DER KALLEN C J H, et al. Classical Pathway of Complement Activation; Longitudinal Associations of C1q and C1-INH With Cardiovascular Outcomes; the CODAM Study (Cohort on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht)-Brief Report[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 1242-1244.

[5] 岑运珠, 刘颖, 杨威利, 等. Spry1 对脂肪细胞分化的调控作用[J]. *天津医药*, 2017, 45(11): 57-60.

[6] 郝一飞. 植物提取物 Embelin 对小鼠肥胖的影响及机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2016.

[7] 周晴, 吴锐, 葛倩, 等. 不同糖耐量人群血清 adipsin 水平及其与胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(6): 415.

[8] 王晓蕾, 范秋灵, 王力宁, 等. 糖尿病肾病候选基因脂肪细胞蛋白酶时空表达变化的研究[J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(9): 1153-1156.

[9] 何川, 邓廉夫, 杨庆铭, 等. 静水压力刺激对人骨髓间充质

干细胞成骨、成脂双向分化的影响[J]. *中华骨科杂志*, 2008, 28(5): 397-401.

[10] BONOMINI M, PIERONI L, LIBERATO L D, et al. Examining hemodialyzer membrane performance using proteomic technologies[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 1-9.

[11] LINES S W, RICHARDSON V R, THOMAS B, et al. Complement and cardiovascular disease-the missing link in haemodialysis patients[J]. *Nephron*, 2016, 132(1): 5-14.

[12] GURSOY CALAN O, CALAN M, YESIL SENSES P, et al. Increased adipsin is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 85(6): 910-917.

[13] SHIELDS K J, STOLZ D, WATKINS S C, et al. Complement proteins C3 and C4 bind to collagen and elastin in the vascular wall; a potential role in vascular stiffness and atherosclerosis[J]. *Clin Transl Sci*, 2011, 4(3): 146-152.

[14] RUAN C C, ZHU D L, CHEN Q Z, et al. Perivascular adipose tissue-derived complement 3 is required for adventitial fibroblast functions and adventitial remodeling in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(12): 2568-2574.

[15] KORMAN B D, MARANGONI R G, HINCHCLIFF M, et al. Brief Report: Association of Elevated Adipsin Levels With Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(10): 2062-2068.

[16] SHIELDS K J, MOLLNES T E, EIDET J R, et al. Plasma complement and vascular complement deposition in patients with coronary artery disease with and without inflammatory rheumatic diseases[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174577.

(收稿日期: 2018-08-19 修回日期: 2018-11-18)

(上接第 764 页)

Lesions in China[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(17): 7633-7640.

[2] EGAWA N, EGAWA K, GRIFFIN H, et al. Human Papillomaviruses, Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia Viruses[J]. *Viruses*, 2015, 7(7): 3863-3890.

[3] 李秀, 杨姗姗, 安然. 宫颈液基薄层细胞学检测(TCT)联合阴道镜在筛查宫颈病变中的价值[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(9): 1644-1647.

[4] ABRAHAM J, STENGER M. COBAS HPV test for first-line screening for cervical cancer[J]. *J Community Support Oncol*, 2014, 12(5): 156-157.

[5] GROVES I J, COLEMAN N. Pathogenesis of human papillomavirus associated mucosal disease[J]. *J Pathol*, 2015, 235(4): 527-538.

[6] LAWSON H W. Practice Bulletin No. 157: Cervical Cancer Screening and Prevention[J]. *Obstet Gynecol*, 2016, 127(1): e1-e20.

[7] ZHANG L, LI Q, ZHAO M, et al. Discrepancies between biopsy-based and excision-based grading of cervical intraepithelial neoplasia; the important role of time between excision and biopsy[J]. *Int Gynecol Pathol*, 2015, 34(3): 221-227.

[8] LU X, LIN M. Multiple-integrations of HPV16 genome and altered transcription of viral oncogenes and cellular genes are associated with the development of cervical cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): 75-88.

[9] GUSTINUCCI D, GIORGI ROSSI P, CESARINI E, et al. Use of Cytology E6/E7 mRNA and p16INK4a-Ki-67 to Define the Management of Human Papillomavirus (HPV)-Positive Women in Cervical Cancer Screening[J]. *Am J Clin Pathol*, 2016, 145(1): 35-45.

[10] 赵琳琳. 宫颈细胞 HPV E6/E7 mRNA 检测在宫颈诊断价值中的分析[J]. *数理医药学杂志*, 2018, 5(7): 647-648.

(收稿日期: 2018-08-11 修回日期: 2018-11-25)