维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)12-1297-04

维持性血透患者高抵抗素血症及其意义探讨

钟 玲,刘 玲,冯利平,雷建蓉,张 玲

(重庆医科大学附属第二医院肾内科,重庆 400010)

【摘 要】目的:观察维持性血透患者血浆抵抗素(Resistin)水平,探讨与微炎症状态的关系。方法:选择我院肾内科病情稳定的维持性血透患者 73 例,健康志愿者 20 例,ELISA 法测研究对象的空腹 IL-6、TNF-α、血抵抗素水平与免疫比浊法测定 CRP,并测定血脂、白蛋白、空腹血糖及胰岛素水平,采用空腹血糖×胰岛素 /22.5 计算胰岛素抵抗(IR)值。结果:维持性血透患者血浆抵抗素水平较正常组明显升高,为(40.15 ± 22.46)ug/L vs(11.78 ± 6.29)ug/L($P < 0.01$),同时 CRP、IL-6、TNF-α 也较正常组明显升高,分别为 (4.56 ± 1.46)mg/L vs (2.10 ± 0.67)mg/L ($P < 0.01$),(90.19 ± 32.04)ng/L vs (49.30 ± 28.12)ng/L ($P < 0.01$),(115.16 ± 90.35)ng/L vs (48.21 ± 36.54)ng/L($P < 0.01$), Spearmen 相关分析显示抵抗素与 TG、CRP 呈正相关(r=0.271,0.246, $P < 0.05$)。结论:维持性血透患者抵抗素水平明显升高且与微炎症状态有关,抵抗素可能在 ESRD 患者心血管损伤中起作用。

【关键词】维持性血透;抵抗素;微炎症

【中国图书分类法分类号】R587.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-04-18

A elevated level of plasma reistin and microinflammation in maintenance hemodialysis patient

ZHONG Ling, et al

(*Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】 *Objective*: To investigate plasma resistin level in maintenance hemodialysis (MHD) patients and explore its relationship with microinflammation. *Methods*: 73 patients with MHD and 20 healthy volunteers were involved in this study. Plasma concentrations of IL-6, TNF-α, resistin were measured by enzyme linked immunoassay(ELISA). The serum levels of high sensitivity C-reactive protein (CRP), triglyceride, cholesterol, albumin, glucose and insulin were also detected. The homeostasis model assessment index(HOMA-R) was calculated as an estimate of insulin resistance from the fasting glucose and insulin. *Results*: The plasma level of resistin in MHD was significantly increased compared with healthy controls(40.15 ± 22.46 vs 11.78 ± 6.29 ug/L, $P < 0.01$). The levels of CRP, IL-6, TNF-α were also significantly higher in MHD as compared with healthy control(4.56 ± 1.46 vs 2.10 ± 0.67 mg/L, $P < 0.01$; 90.19 ± 32.04 vs 49.30 ± 28.12 ng/L $P < 0.01$; 115.16 ± 90.35 vs 48.21 ± 36.54 ng/L $P < 0.01$; respectively). A significant positive correlation was observed between the serum resistin and CRP (r=0.246, $P < 0.05$). However plasma resistin levels were not correlated with the levels of IR. *Conclusions*: The level of resistin in MHD is significant higher compared with healthy controls and correlated with microinflammation. Resistin is probably playing important effect on the cardiovascular injury of end stage renal disease.

【Key words】 Maintenance hemodialysis; Resistin; Microinflammation

抵抗素(resistin)是 2001 年 Steppan 等[1]在研究抗糖尿病新药 $TZDS_S$ 调节基因时发现的一种 mRNA,由它表达的蛋白质可损伤糖耐量、升高血糖、引起胰岛素抵抗故命名之抵抗素。它主要在白色脂肪组织(WFT)中表达,已有的研究显示脂肪组织是重要的内分泌器官,分泌的游离脂肪酸(FFA)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、瘦素(leptin)、脂联素(adiponectin)、抵抗素(resistin)、白介素 6(IL-6)既参与能量平衡的调节,也参与胰岛素抵抗的发生、发展,还与免疫及炎症反应密切相关。维持性血液透析患者(MHD)的并发症主要表现为心血管疾病,在这些人群中,除传统的危险因素高血脂外,还有其他原因在 MHD 患者的心血管并发症的发生中起重要作用,炎症[2]在流行病学上被认为是人群心血管事件的重要危险因素,与心血管疾病有关。有关抵抗素在 MHD 患者中的研究不多,本文就 MHD 患者中抵抗素与微

作者介绍:钟 玲(1964-),女,副教授,在读博士,主要研究方向:慢性肾脏病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

炎症的关系进行初步探讨。

1 材料和方法

1.1 研究对象

在知情同意后,选择 2005 年 6 月至 2006 年 3 月在我院住院和门诊接受透析的患者 73 例,其中男 33 例,女 40 例。入选平均年龄 59.15 ± 24.24 岁,其原发病为慢性肾小球疾病 21 例,高血压肾病 17 例,糖尿病肾病 15 例,痛风肾病 8 例,多囊肾 4 例,缺血性肾病 4 例,梗阻性肾病 2 例,慢性肾盂肾炎 2 例。入选标准:常规血液透析 3 月以上,平均透析龄 34 ± 28.12 月。入选前 1 月内①无急、慢性感染;②无急性心脑血管事件,如急性心衰、急性冠脉综合征、脑血管意外或外周血管栓塞性疾病等;③无手术或妊娠史;④无激素或免疫抑制制剂等使用史。排除标准:排除原发病为系统性红斑狼疮、血管炎等自身免疫性疾病,排除合并肿瘤、甲状腺疾病、活动性肝病等。

所有入选者每次血透使用同一厂家生产的聚砜膜透析器,采用碳酸氢盐透析液,透析液流量 500ml/min,血流量 200 ml/min ~ 300 ml/min,透析频率 2 ~ 3 次 / 周,3 ~ 4h/ 次,Kt/v 维持 > 1.2。

选择年龄、性别匹配的 20 例健康志愿者作为对照组(NC),其中男 8 例,女 12 例,平均年龄(55.45 ± 21.56)岁(28 ~ 68 岁)。

1.2 方 法

1.2.1 标本收集 所有患者在血透前、对照组晨起,空腹 8 ~ 12h 采血,分别送检血脂、肝功、血常规、肾功、空腹血糖(FBG)、胰岛素(INS)、高敏 C- 反应蛋白。EDTA 抗凝血 3ml 于 3000r/min,离心 5min,血清与血浆标本置于 -70℃保存,等待一次性检测 IL-6,TNF-α,抵抗素。

1.2.2 检测方法 INS 检测采用放射免疫法,试剂盒来源于北京福瑞生物工程公司。IL-6,TNF-α,抵抗素检测采用 ELISA 法,试剂盒来源于晶美生物工程(北京)有限公司和美国 R&D 公司,操作过程严格按说明书进行。

1.2.3 统计处理 运用 SPSS11.0 统计软件进行数据分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,标本均数间比较采用 t 检验,相关关系判定采用 spearman 分析,$P<0.05$ 为统计学差异的显著性。

1.2.4 人体测量 于取血当日测身高、体重,计算 BMI(BMI= 体重 / 身高 ^{2})。所有测量均由一人完成。

1.2.5 MHD 患者的胰岛素抵抗按 Shoji[3] 的方法计算,15 例原发病为糖尿病的 MHD 患者除外。IR= 空腹血糖 × 空腹胰岛素 /22.5。

2 结 果

2.1 入选患者的基础资料

MHD 患者血红蛋白、血清白蛋白(Alb)水平明显低于对照组($P<0.01$);而甘油三酯、IR 指数、尿素氮、肌酐水平明显高于对照组($P<0.05$,$P<0.01$)。

2.2 MHD 患者抵抗素与微炎症指标变化

MHD 患者 CRP、IL-6、TNF-α、resistin 水平明显高于正常对照组($P<0.01$)。

表 1 MHD 与对照组的一般资料($\bar{x} \pm s$)

	MHD	NC	P 值
血红蛋白(g/L)	92.54 ± 20.22*	136.46 ± 16.84	0.006
血白细胞(× 10⁹/L)	5.91 ± 1.30	5.76 ± 1.08	0.284
血白蛋白(mmol/L)	36.92 ± 3.16*	44.49 ± 2.84	0.009
甘油三酯(mmol/L)	1.62 ± 0.53**	1.21 ± 0.6	0.033
总胆固醇(mmol/L)	5.16 ± 0.92	4.68 ± 0.78	0.172
LDL-Ch (mmol/L)	2.88 ± 0.86	2.47 ± 0.59	0.247
HDL-Ch (mmol/L)	1.12 ± 0.33	1.32 ± 0.36	0.311
血糖 (mmol/L)	5.48 ± 1.86	4.96 ± 1.21	0.116
血浆 INS(u/L)	11.76 ± 11.52	8.82 ± 6.86	0.453
IR 指数(mmol·u/L²)	2.62 ± 1.84**	2.01 ± 2.54	0.024
尿素氮(mmol/L)	28.54 ± 6.02*	5.34 ± 0.94	0.006
肌酐 (umol/L)	947.46 ± 213.77*	65.87 ± 15.28	0.003
BMI (kg/m²)	22.87 ± 4.65	23.04 ± 5.61	0.373

*:$P<0.01$; ** $P<0.05$

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 2 MHD 患者与正常对照组抵抗素与微炎症指标变化($\bar{x} \pm s$)

	MHD	NC	P 值
Resistin(ug/L)	40.15 ± 22.46	11.78 ± 6.29	0.001
CRP (mg/L)	4.56 ± 1.46	2.10 ± 0.67	0.006
IL-6 (ng/L)	90.19 ± 32.04	49.30 ± 28.12	0.006
TNF-α (ng/L)	115.16 ± 90.35	48.21 ± 36.54	0.009

表 3 相关性分析

	R 值(相关系数)	P 值
FBG	0.142	0.246
IR	0.167	0.214
TG	0.271	0.022
Alb	-0.073	0.543
BMI	0.255*	0.031
CRP	0.246*	0.037
IL-6	0.040	0.739
TNF-α	0.121	0.311

*:$P < 0.05$

2.3 抵抗素与血糖、营养及炎症指标的相关性分析

Spearman 相关分析显示,MHD 患者 resistin 水平与甘油三脂 (TG)、BMI、CRP 呈正相关(r=0.271, 0.255, 0.246, $P < 0.05$), 而与 FBG、IR、Alb、IL-6 及 TNF-α 不相关。

3 讨 论

抵抗素是一种富含半胱氨酸(Cys)的蛋白质,这类肽类信号分子定位于 19 号染色体上, 被认为是联系肥胖与糖尿病的一种激素,属于抵抗素类分子家族(RELM)或称在炎性区发现的蛋白质(FIZZ)[4]。人和鼠的 RELM 蛋白质分 3 种亚型, 分别是 RELM-α/FIZZ1, RELM-β/FIZZ2, 抵抗素 /FIZZ3。小鼠 RELM-α 的 mRNA 可在脂肪组织、心脏、肺中检测, RELM-β 是一种肠源性激素, 在增生的小肠上皮细胞中表达最多,而人抵抗素在脂肪组织与肠上皮表达较少,主要表现在炎性细胞中[5-7]。人与小鼠 mRNA 存在很大差异, 人类抵抗素 mRNA 有 64.4%序列与小鼠抵抗素基因一致, 而小鼠抵抗素 mRNA 仅有 46.7%序列与人抵抗素 mRNA 一致[8]。在对抵抗素的动物实验研究发现抵抗素能诱导小鼠胰岛素抵抗(IR)[9],促进前脂肪细胞分化[10],而对人抵抗素的临床研究所得结论不一。有研究发现肥胖者抵抗素水平升高,但不能作为 IR 的预测指标[11], 而在 2 型糖尿病中抵抗素水平与胰岛素敏感性无关。在对糖尿病肾病(DN)的研究中发现,抵抗素水平与 DN 的发生、发展有一定关系[12]。我们的结果显示在 MHD 患者中抵抗素水平较正常对照组明显升高(40.15 ± 22.46ug/L vs 11.78 ± 6.29ug/L, $P < 0.01$), 与 Diez 等[13]的报道一致,在对血透与腹透患者抵抗素水平检测时发现抵抗素水平与透析方式无关,即使高通量透析膜也不能改变血中抵抗素水平。

抗素在 ESRD 患者中升高的可能原因是:①尿毒症患者中存在的 IR[14],但 ESRD 患者经过透析治疗明显减少血尿毒症毒素水平后,仍存在高抵抗素水平,则抵抗素水平与 IR 无明显关系[15],我们在对 45 例非糖尿病 ESRD 患者的 IR 的测定中也未发现抵抗素水平与 IR 有明显相关性;②ESRD 患者中肾小球滤过功能下降导致抵抗素在肾脏中的滤过与代谢障碍,在对慢性 IgA 肾病的研究发现血中抵抗素升高与 GFR 下降有关[16],但更多的研究均显示抵抗素与残余肾功能、透析器种类、透析方式无明显关系[13]。

Silswal 等[17]对人外周血单核细胞培养中加入抵抗素, 发现前炎症因子 TNF-α、IL-12 水平明显增加,类似于细菌脂多糖(LPS)的作用,在给予健康志愿者抵抗素后发现抵抗素与炎症标志物呈正相关关系[18]。我们对 MHD 患者中微炎症指标进行检测发现 MHD 患者 CRP、IL-6、TNF-α 水平均明显高于正常对照组,分别为(4.56 ± 1.46)mg/L vs (2.10 ± 0.67)mg/L ($P < 0.01$), (90.19 ± 32.04)ng/L vs(49.30 ± 28.12)ng/L($P < 0.01$), (115.16 ± 90.35) ng/L vs (48.21 ± 36.54)ng/L ($P < 0.01$), 提示 MHD 患者存在微炎症状态, spearman 相关分析显示 CRP 与抵抗素呈正相关(r=0.246, $P < 0.05$), 推测高抵抗素血症参与 MHD 患者的微炎症状态。这与 Lehrke 等[19]的观察一致,炎症—抵抗素—炎症的级联放大,高抵抗素血症参与 MHD 的微炎症的发生、发展。微炎症状态通过多种途径导致心血管损伤, 这可能部分说明 ESRD 患者中存在高的心血管疾病的发生率与死亡率。

维普资讯 http://www.cqvip.com

高血脂是 MHD 患者高的心血管疾病的发生率的独立危险因素，我们对 MHD 患者血脂检测显示 MHD 患者 TG 水平均明显高于正常对照组（1.62 ± 0.53mmol/L vs 1.21 ± 0.6mmol/L，$P < 0.05$），相关分析显示 TG 与抵抗素呈正相关（r=0.271，$P < 0.05$），推测高抵抗素血症与冠状动脉硬化直接相关 [20]，抵抗素水平与心脏疾病呈正相关 [13]，抵抗素是预测 ESRD 患者心血管疾病危险性的重要指标之一。

我们的研究显示在 MHD 患者中存在高抵抗素血症，升高的抵抗素参与 MHD 的微炎症，这可部分说明 MHD 患者存在高的心血管发病率与死亡率。降低抵抗素的表达水平可能是提高 MHD 患者的生存率的一种治疗方法。

参 考 文 献

[1] Maeda N,Takahashi M,Funahashi T,et al. PPAR gamma ligands increased expression and plasma concentrations of adiponectin:an andipose-derived protein[J]. Diabetes,2001;50:2094-2099.

[2] George AK. The microinflammatory state in uremia:cause and potential consequences[J]. J Am Soc Nephrol,2001;12:1549-1557.

[3] Shoji T,Emoto M,Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients[J]. Nephron,2000;89:348-349.

[4] Steppan M,Brown EJ,Wright CM. A family of tissue-specific resistin-like molecules [J]. Pron. Natlacad. Sci USA,2001;98:502-506.

[5] Yang RZ,Huang Q,Xu A,et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse [J]. Biochem Biophys Res Commun,2003;310:927-935.

[6] Patel L,Buekels AC,Kinghorn IJ,et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators[J]. Biochem Biophys Res Commun,2003;300:472-476.

[7] Kaser S,Kaser A,Sandhofer A,et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proin flammatory cytokines in vitro [J]. Biochem Biophys Res Commun,2003;309:286-290.

[8] Ghosh S,Singh AK,Aruna B,et al. The genomic organization of mouse resistin reveals major difference from the human function implication[J]. Gene,2003;305:27-34.

[9] Satoh H,Nguyen A,Miles PD,et al. Adenovirus-mediated chronic "hyper-resistinemia" leads to in vivo insulin resistance in nomal rats[J]. J Chin Invest,2004;114:224-231.

[10] Gong H,Ni Y,Guo X,et al. Resistin promotes 3T3-L1 preadipocyte differentiation[J]. Eur J Endocrinol,2004;150:885-892.

[11] Degawa YM,Bovenkerk JE,Juliar BE,et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese human[J]. J Clin Endocrinol Metah,2003;88:5452-5455.

[12] 孙福敦，黄相丽，张 霞. 血清抵抗素水平与糖尿病肾病关系的研究[J]. 中国老年医学杂志，2004;24:85-87.

[13] Diez JJ,Iglesias P,Fernandez-Reyes MJ,et al. Serum concentration of leptin,adiponectin and resistin,and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease [J]. Clin Endocrinol,2005;62:242-249.

[14] Mak RH,Defronzo RA. Glucose and insulin metabolism in uremia[J]. Nephron,1992;61:377-382.

[15] Filippidis G,Liakopoulos V,Merteus PR,et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients[J]. Blood Purf,2005;23:421-428.

[16] Kielstein TT,Becker B,Graf S,et al. Increased resistin blood levels are not associated with insulin resistance in patients with renal disease[J]. Am J Kidney Dis;2003,42:62-66.

[17] Silswal N,Singh AK,Aruna B,et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL-12 in macrophages by NF-κ B-dependent pathway[J]. Biochem Biophys Res Commum,2005;334:1092-1101.

[18] Stejskal D,Adamovska S,Bartek J,et al. Resistin concentration in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub,2003;147:63-69.

[19] Lehrke M,Reilly MD,Millington SC,et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in human[J]. Plos Med,2004;1:e45.

[20] Schomig M,Eisenhandt A,Ritz E. The microinflammatory state of uremia[J]. Blood Burf,2000;18:327-332.

(上接第 1291 页)

示：本实验条件下，正常牙合力作用时，牙本质发生牙折的可能性极小。

参 考 文 献

[1] 唐高妍，文志红，巢永烈，等. 四种桩材料对牙本质应力分布影响的三维有限元分析[J]. 华西口腔医学杂志，1998;16(3):256-259.

[2] Ho MH,Lee SY,Hsiang HC,et al .Three-dimension finite analysis of the effects of posts on stress distribution in dentin[J]. Prosthet Dent,1994;72(4):367-374.

[3] 徐 晓，孙 哲，陶 岚，等.不同设计的二类洞型对修复体应力的影响[J]. 中华口腔医学杂志，2002;37(6):446-450.

[4] 巢永烈，杨永丰，赵云凤，等.天然牙—末端种植牙固定桥的受载分析[J]. 华西口腔学杂志，1995;13(1):6-9.

[5] 刘玉华，尹亚梅，宋世卿，等.桩核修复体组织面设计的有限元分析[J]. 中华口腔医学杂志，1996;31(3):156-158.

[6] 赵云凤，程碧焕，高 宁，等. 上中切牙铸造陶瓷全冠三维有限元分析[J]. 现代口腔医学杂志，1999;13(4):251-255.

[7] David CH,Ana MA,James ML,et al. Influence of post dimension on stress distribution in dentin[J]. Prosthet Dent,1996;75(2):140-148.

[8] Laurent Pierrisnard DDS,Frederic Bohin DDS,Patrick Renault-DDS,et al. Corono-radicular reconstruction of pulpless teeth:A mechanical study using finite analysis[J]. Prosthet Dent,2002;88(4):442-447.