

· 临床研究 ·

血清对氧磷酶-1水平预测腹膜透析患者主要不良心血管事件的价值

赵乾磊 周参新 黄昊乐 鲍迎春 何永平

[摘要] 目的 探讨血清对氧磷酶-1(PON-1)水平在预测腹膜透析患者主要不良心血管事件(MACE)发生中的意义。方法 选取本中心行腹膜透析治疗大于3月的终末期肾病患者110例,收集患者的基础资料、血清PON-1水平及各项实验室指标,并进行相应分析。结果 随访期间发生共24例患者发生MACE(MACE组),共78例患者未发生MACE(non-MACE组)。MACE组患者空腹血糖、心肌肌钙蛋白水平、hs-CRP较non-MACE组高,血清PON-1水平、白蛋白水平、总肌酐清除率、肾小球滤过率较未发生MACE的患者低,差异均有统计学意义(t 分别=4.72、15.77、24.56、24.38、5.78、13.75、21.76, P 均 <0.05)。logistic回归分析显示血清PON-1水平和hs-CRP是影响腹膜透析患者MACE发生的危险因素(OR 分别=1.07、1.34, P 均 <0.05)。结论 腹膜透析患者MACE发生率高,血清PON-1水平降低是腹膜透析患者MACE发生的危险因素。血清PON-1水平可作为腹膜透析患者MACE发生的预测指标。

[关键词] 腹膜透析; 对氧磷酶-1; 主要不良心血管事件; 慢性肾脏病; 终末期肾病; 超敏C反应蛋白

Predictive value of paraoxonase-1 on cardiovascular events in patients with peritoneal dialysis ZHAO Qianlei, ZHOU Canxin, HUANG Haole, et al. Department of Cardiology, Yinzhou Hospital Affiliated to Medical School of Ningbo University, Ningbo 315040, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the predictive value of paraoxonase-1 (PON-1) on major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with peritoneal dialysis (PD). **Methods** A total of one hundred and ten patients with end-stage renal disease who underwent peritoneal dialysis for more than 3 months were enrolled. The baseline characteristics, PON-1 levels and other laboratory parameters were collected and analyzed. **Results** In followed-up, MACE occurred in 24 cases, no MACE occurred in 78 cases. The levels of fasting blood glucose, cardiac troponin and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) of the MACE group were significantly higher than those of the non-MACE group, while the serum PON-1 level, albumin level, total creatinine clearance rate and glomerular filtration rate significantly were lower than those of the non-MACE group ($t=4.72, 15.77, 24.56, 24.38, 5.78, 13.75, 21.76, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that PON-1 level and hs-CRP were risk factors for MACE in patients with peritoneal dialysis ($OR=1.07, 1.34, P<0.05$). **Conclusion** The incidence of MACE in peritoneal dialysis patients is high, and the decrease of serum PON-1 level is an independent risk factor for the occurrence of MACE in patients with PD. Serum PON-1 level can be used as a predictor of MACE in peritoneal dialysis patients.

[Key words] peritoneal dialysis; paraoxonase-1; major adverse cardiovascular events; chronic kidney disease; end-stage renal disease; hypersensitive C-reactive protein

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.05.015

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划资助项目(2014KYB249); 宁波市鄞州科技局基金资助项目(鄞科2014-57)

作者单位: 315040 浙江宁波, 宁波大学医学院附属鄞州医院心内科(赵乾磊、鲍迎春), 肾内科(周参新、黄昊乐、何永平)

通讯作者: 周参新, Email: zhoucanxin@126.com

有研究发现慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者心血管事件的发生率是正常对照组的5~10倍。主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)已成为影响CKD5期患者腹膜透析治疗的重要因素^[1]。透析患者心肌缺血症状多为不典型, 无症状冠心病发病率高, 一般患者难以耐受压力测试和冠脉造影。因此, 腹膜透析患者

发生 MACE 比一般人群更难以早发现、早诊断以及早治疗。研究发现对氧磷酶-1 (paraoxonase-1, PON-1) 与非透析的患者 MACE 的发生有一定的相关性, 但是否与透析患者, 尤其是腹膜透析患者有关的研究尚未见报道。本次研究探讨血清 PON-1 水平在预测腹膜透析患者 MACE 发生中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在宁波大学医学院附属鄞州医院腹膜透析中心行维持性腹膜透析治疗的 CKD5 期患者 110 例, 其中男性 57 例、女性 53 例; 年龄 28 ~ 68 岁, 平均年龄 (43.25 ± 12.65) 岁; 均被诊断为 CKD5 期, 均接受腹膜透析治疗 3 个月以上。所有患者均签署知情同意。并剔除: ①急性缺血性肠病、急性心肌梗死、急性心绞痛、急性缺血性脑血管疾病、外周血管闭塞等缺血性疾病者; ②严重心力衰竭、血管炎急性期、明显感染性疾病、严重肝衰竭、恶性肿瘤者; ③血清白蛋白 < 20 g/L 或是 > 55 g/L 者。

1.2 方法 记录入选者的肾功能、血脂水平、空腹血糖、血尿酸、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive c-reactive protein, hs-CRP)、心脏超声、心电图、胸片等情况。入组测定血 PON-1、心肌肌钙蛋白 T、心肌酶谱等指标, 发生 MACE 时再次测定 MACE 患者心肌酶谱、心肌肌钙蛋白 T、PON-1 水平。取外周静脉血离心, 于 -80℃ 冰箱内保存, 采用酶联免疫吸附法方法分别批量检测血 PON-1 和心肌肌钙蛋白 T 等指标。所有腹膜透析患者随访 2 年。研究的终点是 MACE 发生或到达研究的结束时间。MACE 包括急性心肌梗死、急性心绞痛、心血管死亡、心力衰竭和卒中, 并经临床、实验室和影像学证实。随访期间若腹膜透析患者发生 MACE 入 MACE 组, 未发生 MACE 者则入 non-MACE 组。本次研究比较两组空腹血糖、心肌肌钙蛋白水平、hs-CRP、血清 PON-1 水平、白蛋白水平、总肌酐清除率、肾小球滤过率等指标。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行处理。计量资料比较采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。计量资料比较采用 *t* 检验; 回归性分析采用 logistic 回归。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组的 110 例患者中 8 例退出研究, 其中 2 例不配合检查、1 例患膀胱癌、5 例改为血液透析。在随访期间有 24 例发生 MACE (1 例死于心血管疾病、16 例发生心力衰竭、3 例发生急性心肌梗死、4 例发生

卒中) 入 MACE 组。MACE 未发生的患者共 78 例入 non-MACE 组, 两组患者的临床资料比较见表 1。

表 1 两组病人的临床数据及化验结果

指标	MACE 组	non-MACE 组
年龄/岁	44.42 ± 14.47	42.54 ± 12.67
体重指数/kg/m ²	21.63 ± 1.92	21.37 ± 2.58
收缩压/mmHg	152.72 ± 18.63	147.25 ± 23.62
舒张压/mmHg	90.01 ± 14.52	90.32 ± 12.73
尿酸/μmol/L	418.65 ± 80.02	420.22 ± 73.23
总肌酐清除率 /L · W ⁻¹ · 1.73 m ⁻²	59.37 ± 13.62*	69.54 ± 20.64
肾小球滤过率 /ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²	3.39 ± 0.67*	8.01 ± 1.38
钙/mmol/L	2.25 ± 0.21	2.28 ± 0.34
磷/mmol/L	1.68 ± 0.61	1.61 ± 0.59
空腹血糖/mmol/L	5.73 ± 2.52*	4.91 ± 1.38
白蛋白/g/L	32.84 ± 6.71*	36.72 ± 4.65
总胆固醇/mmol/L	4.57 ± 0.87	4.51 ± 1.61
低密度脂蛋白胆固醇/mmol/L	2.81 ± 1.25	2.67 ± 1.38
血红蛋白/g/L	106.35 ± 23.72	113.45 ± 22.63
超敏 C 反应蛋白/mg/L	5.66 ± 3.72*	2.11 ± 1.24
心肌肌钙蛋白 T/pg/ml	59.67 ± 21.53*	28.68 ± 15.64
PON-1/ng/L	2.17 ± 0.36*	5.98 ± 0.64
同型半胱氨酸/mmol/L	29.74 ± 12.58	28.63 ± 9.62

注: * 与 non-MACE 组比较, $P < 0.05$ 。

由表 1 可见, MACE 组患者空腹血糖、心肌肌钙蛋白水平、hs-CRP 较 non-MACE 组高, 血清 PON-1 水平、白蛋白水平、总肌酐清除率、肾小球滤过率较 non-MACE 组的患者低, 差异均有统计学意义 (t 分别 = 4.72、15.77、24.56、24.38、5.78、13.75、21.76, P 均 < 0.05)。MACE 组患者年龄、体重指数、收缩压、舒张压、尿酸水平、血钙水平、血磷水平、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血红蛋白、同型半胱氨酸水平与 non-MACE 组的患者相比, 差异均无统计学意义 (t 分别 = 1.68、1.33、1.45、0.89、0.80、0.76、1.05、1.11、1.34、1.57、1.63、0.86, P 均 > 0.05)。

2.2 多因素 logistic 回归 logistic 回归分析显示血清 PON-1 水平和 hs-CRP 是影响腹膜透析患者 MACE 发生的危险因素 (OR 分别 = 1.07、1.34, P 均 < 0.05)。

3 讨论

CKD 患者尤其是透析患者其心血管疾病发生

率高。在透析患者中,典型的心绞痛发生较少,隐匿的心肌缺血发生率很高。对CKD患者合并的冠脉缺血的诊断,总是一个带有挑战性的问题。同时大部分透析病人身体情况较差,冠脉造影以及负荷试验等检查手段的应用受限制,且目前尚缺乏特异的血清学标志物来对透析患者早期MACE发生进行预测。临床工作中主要依靠患者发病时的症状、心电图和心肌坏死标志物的检测来作出心肌缺血的诊断,不过这些方法均有一定的局限性。

腹膜透析患者不仅存在年龄、高脂血症、高血压、糖尿病、生活方式、左室肥厚等传统危险因素^[2]。此外,还有容量超负荷、钙磷紊乱、营养不良、腹膜透析不充分、微炎症状态、氧化应激等特殊因素。PON-1是一种由肝脏分泌具有抗氧化和心脏保护功能的分子量为43KDa的酶,与高密度脂蛋白尤其是载脂蛋白A-1有紧密的联系^[3,4]。高密度脂蛋白的抗氧化能力受血清PON-1水平影响,其活性与它的氧化敏感性呈负相关。上调PON-1能够延长高密度脂蛋白氧化延迟期。但当PON基因被敲除后,低密度脂蛋白增加其氧化修饰的程度,氧化应激对其的损伤不受循环区及斑块区高密度脂蛋白的保护。Cheraghi等^[5]发现冠心病患者血清PON-1水平显著降低,与冠状动脉狭窄程度呈负相关。Martinelli等^[6]研究发现PON-1是预测冠心病发生的一个独立危险因素,急性心肌梗死患者在发作前的数小时内血清PON-1水平就呈现明显降低趋势。本次研究发现MACE发生时患者血清PON-1水平明显低于non-MACE组($P<0.05$)。并且通过logistic多因素回归分析证实PON-1是MACE发生的独立危险因素($P<0.05$),进一步证实了PON-1在腹膜透析患者MACE发生中的预测价值。同时本次研究发现hs-CRP也是MACE发生的重要危险因子,这与Ducloux等^[7]和Ridker等^[8]的研究相符。本次研究显示MACE组患者空腹血糖、心肌肌钙蛋白T以及hs-CRP均较non-MACE组高,而血清白蛋白、总肌酐清除率、残余肾小球滤过率均较non-MACE组低(P 均 <0.05),腹膜透析患者MACE的发生可能也与营养不良、葡萄糖代谢、微炎症、残余肾功能和透析充分性有关。心肌肌钙蛋白T作为心肌细胞受损的传统标志物已被证实可预测CKD5期患者全因死亡风险及心血管事件发生,心肌肌钙蛋白T水平在腹膜透析患者中也明显升高^[9]。虽然本次研究显示,MACE组心肌肌钙蛋白T水平明显高于non-MACE组($P<0.05$)。然而,心

肌肌钙蛋白T未进入回归方程。心肌肌钙蛋白T水平与MACE的发生无统计学意义。

综上所述,腹膜透析患者MACE的发生率高,血清PON-1水平降低是腹膜透析患者MACE发生的独立危险因素,血清PON-1水平可作为腹膜透析患者MACE发生的预测指标,对临床早期发现和诊断MACE的发生,及时采取有效地干预措施,减轻腹膜透析患者的经济负担,改善患者的生活质量和预后具有重要意义。同时本次研究也有一些局限性,本次研究规模相对较小,以及存有获取样本方面的变异性和偏差。

参考文献

- 1 吕文律,丁小强,滕杰,等.血液透析和腹膜透析患者死亡原因分析及比较[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2010,19(1):36-41.
- 2 House AA,Haapio M,Lassus J,et al.The therapeutic strategies for heart failure in cardiorenal syndromes[J].Am J Kidney Dis,2010,56(4):759-773.
- 3 Chistiakov DA,Melnichenko AA,Orekhov AN,et al.Paraoxonase and atherosclerosis-related cardiovascular diseases[J].Biochimie,2017,132(1):19-27.
- 4 Kowalska K, Socha E, Milnerowicz H.The role of paraoxonase in cardiovascular diseases[J].Ann Clin Lab Sci, 2015,45(2):226-233.
- 5 Cheraghi M,Shahsavari G, Maleki A, et al.Paraoxonase 1 activity, lipid profile, and atherogenic indexes status in coronary heart disease[J].Rep Biochem Mol Biol,2017,6(1):1-7.
- 6 Martinelli N, Girelli D, Olivieri O,et al.Novel serum paraoxonase activity assays are associated with coronary artery disease[J].Clin Chem Lab Med, 2009, 47(4):432-440.
- 7 Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, et al.C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients[J].Kidney Int,2002,62(4):1417-1422.
- 8 Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al.Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events[J].N Engl J Med,2002,347(20):1557-1565.
- 9 Han SH,Choi HY,Kim DK,et al.Elevated cardiac troponin T predicts cardiovascular events in asymptomatic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients without a history of cardiovascular disease[J].Am J Nephrol, 2009,29(2):129-135.

(收稿日期 2018-01-28)

(本文编辑 蔡华波)