

• 临床检验研究论著 •

尿毒症血液透析患者超敏 C 反应蛋白及铁参数联合检测的临床意义

钟莉华, 兰 慧

(自贡第三人民医院, 四川自贡 643000)

摘要:目的 探讨检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及铁参数检测在尿毒症血液透析患者肾性贫血治疗过程中的应用价值。方法 对尿毒症血液透析患者联合使用促红细胞生成素(EPO)和铁剂治疗肾性贫血,在治疗前检测 hs-CRP、Hb、网织红细胞血红蛋白含量(CHr)、低色素红细胞百分比(Hypo%)、转铁蛋白受体(sTfR)、血清铁(SI)、转铁蛋白饱和度(TS)和血清铁蛋白(SF),治疗 1 个月后复查所有参数。按治疗前 hs-CRP 水平和本科室所测定的 hs-CRP 的参考值将患者分为两组:无微炎症的患者(I 组,hs-CRP \leq 4.92 mg/L)和有微炎症的患者(II 组,hs-CRP $>$ 4.92 mg/L),将两组患者治疗前、后各参数的变化作统计学分析,观察微炎症对治疗效果的影响。结果 治疗前 I 组患者的 SI、TS、SF 水平明显低于 II 组($P<0.05$),sTfR 明显高于 II 组($P<0.05$);治疗后 II 组所有参数浓度的变化幅度均明显高于 I 组($P<0.05$)。结论 尿毒症血液透析患者体内的微炎症反应可影响 EPO 及铁剂治疗肾性贫血的疗效。联合检测 hs-CRP 及铁参数,能较好地指导临床用药,预测 EPO 及铁剂联合治疗的效果。

关键词:肾功能衰竭,慢性; 尿毒症; 肾透析; C 反应蛋白质; 血清铁参数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-1973-02

Clinical significance of combined detection of hs-CRP and iron parameters for hemodialysis patients

Zhong Lihua, Lan Hui

(The Third People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan 643000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of combined detection of hs-CRP and iron parameters for hemodialysis patients with renal anemia. **Methods** For hemodialysis patients with renal anemia treated with erythropoietin(EPO) and chalybeate,hs-CRP, Hb, reticulocyte hemoglobin(CHr), the percentage of hypochromic red blood cells (Hypo%), transferrin receptor (sTfR), serum iron (SI), transferrin saturation (TS) and serum ferritin (SF) were detected before treatment. One month later all parameters were detected again. According to the pre-treatment hs-CRP level and the laboratory reference value for hs-CRP (4.92 mg/L), the patients recruited were divided into two groups, no-inflammation group(group I ,hs-CRP \leq 4.92 mg/L) and micro-inflammation group (II group,hs-CRP $>$ 4.92 mg/L), the two sets of parameters before treatment and after treatment were statistically analyzed, and level changes were observed to evaluate the micro-inflammation effect. **Results** Before treatment, in group I ,SI,TS,SF levels were significantly lower than those in group II ($P<0.05$),sTfR level was significantly higher than group II ($P<0.05$);after treatment, in group I , level changes of all parameters were significantly greater than group II ($P<0.05$). **Conclusion** Micro-inflammatory response in hemodialysis patients with renal anemia may affects the curative effect of EPO and chalybeate. Combined detection of hs-CRP and iron parameters can better guide clinical medication, and predicts the effects of combined therapy of EPO and chalybeate.

Key words: kidney failure, chronic; uremia; renal dialysis; C-reactive protein; serum iron parameter

贫血是尿毒症患者经血液透析治疗过程中主要需纠正的并发症之一,目前人们常采用同时补充红细胞生成素(EPO)及铁剂来纠正这类贫血,以达到治疗疾病、改善患者生存质量和延缓病情发展的目的。但是,慢性肾功能衰竭患者体内存在的微炎症状态会影响治疗效果。微炎症的程度已被认为是慢性肾功能衰竭患者预后的可靠指标^[1]。C 反应蛋白(CRP)是目前公认的一种炎症标记物是反映微炎症状态的敏感指标。为了探讨微炎症对肾性贫血治疗的影响,笔者对本院已经首诊为肾尿毒症期继而住院治疗并进行血液透析患者血清 hs-CRP,红细胞参数:Hb、网织红细胞血红蛋白含量(CHr)、低色素红细胞百分比(Hypo%),铁代谢指标:血清铁(SI)、转铁蛋白饱和度(TS)、血清铁蛋白(SF)和转铁蛋白受体(sTfR)进行检测,并对结果进行了综合分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 4 月至 2012 年 12 月,在本院首次诊断为肾功能衰竭的患者 46 例,其中,男 27 例,女 19 例;年龄 26~71 岁,平均 56.4 岁。所有病例按“2002 美国肾脏病基金会”标准进行诊断。患者入院前未使用过任何纠正贫血的药

物,排除了合并甲状腺功能低下、肝脏疾病、血液病、肿瘤以及其他急慢性感染性疾病的患者。入院后即安排透析治疗,每周至少透析 1 次。同时对患者采用 EPO 及静脉注射铁剂联合治疗纠正肾性贫血,按“美国肾脏病基金会-肾性贫血治疗指南”要求,在 EPO 治疗初期,静脉补铁者治疗 1 个月后进行复查。以本科室测定 hs-CRP 的参考值 4.92 mg/L(在仪器处于良好性能,且质控在控情况下,以 548 例健康体检者检测的数据经过统计处理获得)为界值,按治疗前检测的 hs-CRP 值将患者分为 2 组:hs-CRP \leq 4.92 mg/L 的患者为 I 组,hs-CRP $>$ 4.92 mg/L 的患者为 II 组。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及处理 患者入院后,未采取任何治疗措施之前,清醒、卧位状态下,用无抗凝剂真空管和 EDTA-K₂ 抗凝真空管(BD 公司,美国)分别抽取空腹静脉血 3~5 mL 和 2 mL。无抗凝剂真空管采血 1 h 后,2 h 内,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清;EDTA-K₂ 抗凝真空管采血后按规范要求立即混匀。

1.2.2 各项指标的检测 分离出的血清在 DXC800 全自动生

化分析仪 (BECKMAN COULTER 公司, 美国) 上检测 hs-CRP、SI、总铁结合力 (TIBC), 并计算 TS ($TS = SI/TIBC \times 100\%$); 在 ACCESS2 微粒子化学发光仪 (BECKMAN COULTER 公司, 美国) 上检测 SF; 用酶联免疫吸附法检测 sTfR (上海酶联生物公司)。EDTA-K2 抗凝真空管采血 30 min 后 2 h 内于 ADVIA 120 血球计数仪 (Bayer 公司, 德国) 上检测, 记录 Hb、CHr、Hypo% 检测结果。检测所需的试剂和质控品均为仪器原装配套产品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析, 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 呈正态分布的参数, 组间的比较采用 *t* 检验, 呈非正态分布的参数采用 Wilcoxon 秩和检验; 治疗后两组各参数浓度变化幅度的比较采用 Wilcoxon 秩和检验。Hb 和 HS-CRP 与各参数的相关性分析: Hb 与 Hypo% 和 TS 的关系采用 Pearson 相关性分析, 与其他指标采的关系用 Spearman

秩相关分析; HS-CRP 与其他指标的相关性均采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 I 组与 II 组治疗前红细胞参数及铁参数的比较 经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 仅 Hb、Hypo% 和 TS 在治疗前后两组中数据分布均符合正态分布 ($P > 0.05$), 其余各指标治疗前和/或治疗后数据分布符合非正态分布 ($P < 0.05$)。经配对样本差异性检验, 治疗前、后两组的各指标均具有明显差异 ($P < 0.05$), 除 sTfR 和 Hypo% 治疗前高于治疗后外, 其余各指标前均低于治疗后; 治疗前 I 组患者的 SI、TS、SF 明显低于 II 组 ($P < 0.05$), sTfR 明显高于 II 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 I 组与 II 组治疗后各参数浓度变化幅度的比较 治疗后 I 组各参数的变化幅度较大, II 组变化幅度较小 ($P < 0.001$), 见表 2。

表 1 I 组和 II 组治疗前后红细胞参数及铁参数检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

检测项目	I 组 (n=25)		II 组 (n=21)	
	治疗前	治疗 1 月后	治疗前	治疗 1 月后
Hb(g/L)	63.21 ± 7.36	78.92 ± 10.51	62.79 ± 7.12	65.18 ± 8.64
CHr(pg)	26.97 ± 1.59	30.07 ± 1.84	26.66 ± 1.65	27.14 ± 1.78
Hypo%	6.69 ± 2.30	4.30 ± 1.95	7.19 ± 2.51	7.10 ± 2.50
SI(μmol/L)	7.58 ± 4.27*	11.24 ± 5.89	8.48 ± 3.46	8.66 ± 3.58
TS(%)	17.50 ± 6.10	20.90 ± 6.50	18.70 ± 5.10	19.40 ± 5.20
SF(μg/L)	129.30 ± 117.40	221.80 ± 200.70	227.10 ± 181.70	242.60 ± 188.20
sTfR(μg/L)	1 578.70 ± 358.40	1 299.30 ± 365.40	1 309.70 ± 296.40	1 265.70 ± 289.90

表 2 红细胞参数及铁参数浓度的变化幅度 ($\bar{x} \pm s$)

分组	ΔHb(g/L)	ΔCHr(pg)	ΔHypo%	ΔSI(μmol/L)	ΔTS(%)	ΔSF(μg/L)	ΔsTfR(μg/L)
I 组	15.46 ± 4.32	3.11 ± 1.14	2.39 ± 0.65	3.66 ± 1.91	2.32 ± 1.33	77.51 ± 64.57	241.01 ± 68.49
II 组	2.86 ± 1.22	1.31 ± 0.49	0.95 ± 0.39	0.44 ± 0.28	0.83 ± 0.43	16.34 ± 9.39	70.00 ± 46.41

2.3 Hb 与其余各指标的相关性分析 Hb 与 SI 水平治疗前明显相关 ($r = -0.409, P = 0.0053$), 而治疗后不相关 ($r = -0.120, P = 0.4332$); Hb 与 HS-CRP 水平 ($r = -0.026, P = 0.8665$)、Hypo% ($-0.000, 0.9987$), 治疗前均不相关, 而治疗后明显相关 (r 分别为 $-0.855, -0.361, P$ 分别为 $0.0001, 0.0149$); Hb 与 TS 水平治疗前后均不相关, 与 SF、Chr 和 sTfR 治疗前 (r 分别为 $0.579, 0.973$ 和 $0.387, P < 0.01$) 及治疗后 (r 分别为 $0.506, 0.943$ 和 $0.316, P < 0.05$) 均明显相关。

2.4 HS-CRP 与其余各指标的相关性分析 HS-CRP 与 sTfR 治疗前明显相关 ($r = -0.374, P = 0.0114$), 而治疗后不相关 ($r = -0.072, P = 0.6382$); HS-CRP 与 Hb、CHr 和 Hypo% 治疗前不相关 (r 分别为 $-0.026, -0.106$ 和 $0.101, P$ 分别为 $0.8665, 0.4867$ 和 0.5082), 而治疗后明显相关 (r 分别为 $-0.855, -0.520$ 和 $0.450, P$ 分别为 $0.0001, 0.0003$ 和 0.0019); HS-CRP 与 SI、SF 和 TS 治疗前后均不相关。

3 讨 论

EPO 合成不足是慢性肾功能衰竭患者贫血的最主要原因^[2], 使用人工合成 EPO 是纠正维持性血液透析 (MHD) 患者肾性贫血的重要手段之一, 同时补充红细胞生成所需的铁剂, 充足的铁贮存可以使患者有效地运用 EPO 进行治疗^[3]。但是慢性肾功能衰竭患者体内存在的微炎症可影响疗效, 并可能进一步促进肾功能的恶化及各种并发症的出现, 而且血液透析患者由于外周血单核细胞与透析膜或透析液中污染的内毒素接

触, 可导致单核细胞活化, 会成倍加重炎症反应的发展。炎症反应可抑制 EPO 合成, 降低其敏感性, 影响骨髓红系造血微环境, 使红细胞的生成减少、破坏过多, 并干扰 EPO 的疗效^[4-5]。

CRP 是目前公认的一种炎症标记物, 是肝脏在炎症刺激产生的多种细胞因子作用下生成的急性时相蛋白, 参与局部或全身的炎症反应。随着检测技术的提高, 出现了反映微炎症状态的敏感指标: hs-CRP。

Hypo% 是目前最佳的反应铁利用的指标, 其次是 CHr^[6]。Hypo% 是成熟红细胞参数, 低色素红细胞来源于 CHr 低的成熟网织红细胞, 因此当机体处于缺铁状况时, 几周后就会出现 Hypo% 升高。由于成熟红细胞的寿命较长 (120 d), 而网织红细胞的寿命短, 仅 1~2 d, 铁缺乏时 CHr 降低变化较快, 可直接反映新生红细胞中 Hb 的合成水平, 并且能反映铁剂治疗的有效性。CHr 被认为是能很好反应功能性铁缺乏的指标^[7]。本研究表明, I 组治疗后 CHr 明显升高, Hypo% 明显降低; II 组两种指标在治疗后均无明显变化。在 hs-CRP 较低水平时, 机体铁利用良好, CHr、Hypo% 很快达到理想水平, 治疗效果明显; 当 hs-CRP 水平较高时, 机体存在微炎症状态, 影响到铁の利用, 使新生红细胞血红蛋白合成水平降低, CHr、Hypo% 的改善缓慢, 治疗效果欠佳。

SI、TS 与 SF 是目前临床上常用于评估体内铁贮存状况的指标, 不能反映铁の利用情况。sTfR 是组织 (下转第 1977 页)

激发试验,醋甲唑胺是一个可逆的碳酸酐酶抑制剂,通过造成细胞外的酸中毒,从而导致大脑阻力血管(小动脉)的舒张。给予醋甲唑胺后,大脑小动脉舒张,导致脑血管阻力下降,从而导致脑血流的增加。因此,MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验可以检测 CVR,本组成功检测出健康人 CVR 为 25.1%~59.2%,比采用静脉注射 ACZ 负荷测得的结果 30%~75%^[7]稍低,原因可能与口服用药有关。另外,此结果与黄力等^[8]利用口服乙酰唑胺负荷 MR 灌注成像测得的健康人 CVR 接近。

本研究显示,糖尿病患者 CVR 较健康人 CVR 低,其原因是糖尿病患者大脑小动脉和毛细血管的病理改变主要是动脉粥样硬化,脂质沉积,小动脉玻璃样变,以及基底膜增厚^[9],以上病理改变可能与大脑小动脉和毛细血管对醋甲唑胺诱发的舒血管反应减弱、减慢有关。

本研究通过 MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验,对 80 例糖尿病患者筛选出 CVR 功能受损(<25%)的患者,并对此类患者在常规控制血糖的基础上长期给予预防脑卒中的干预治疗,通过 2 年随访发现,未出现脑卒中的病例,其脑血管病发病率较常规单纯降糖治疗的对照组有明显差异。因此,MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验能较准确地检测糖尿病患者脑血管受损情况,从而为是否需要采取预防治疗提供证据。

总之,MR 灌注成像结合醋甲唑胺负荷试验,能早期发现糖尿病患者因血管管壁的反应性减退,微血管的舒缩功能受损而导致的 CVR 降低等亚临床期的脑血管损害,可以在 MRA 提示血管狭窄前发现糖尿病患者的亚临床期脑缺血,为临床的早期筛查及干预提供客观依据。当然,关于 MR 灌注成像与醋甲唑胺负荷在糖尿病患者预防脑血管病中应用还需更多

的病例和更长时间的随访去进一步研究。

参考文献

- [1] Lai SM, Alter M, Friday G, et al. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke[J]. Stroke, 1994, 25(5): 958-962.
- [2] Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, et al. Cerebral function in diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 1994, 37(7): 643-650.
- [3] 徐福平, 续运勤, 周红, 等. 经颅多普勒评价脑血管反应性应用近况[J]. 国外医学, 老年医学分册, 2004, 25(5): 207-210.
- [4] 朱建国. 功能磁共振成像对脑肿瘤的研究[J]. 医学研究生学报, 2013, 26(1): 103-106.
- [5] Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Diffusion-perfusion Mr evaluation of perihematomal injury in hyperacute intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2001, 57(9): 1611-1617.
- [6] Markus H, Cullinane M. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis and occlusion[J]. Brain, 2001, 124(Pt 3): 457-467.
- [7] 周立春, 刘明勇. 脑血流储备研究现状及展望[J]. 山东医药, 2011, 51(20): 1-2.
- [8] 黄力, 高伟, 黄立安, 等. ACZ 负荷 MR 灌注成像对高血压患者脑血管储备功能的初步研究[J]. 临床放射学杂志, 2008, 27(6): 731-734.
- [9] Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus; call for data[J]. Diabetes, 1991, 40(6): 653-659.

(收稿日期: 2013-01-08)

(上接第 1974 页)

水平铁缺乏供应减少的一项指标,较少受炎症、慢性疾病等及其他客观因素影响^[8],能准确反映体内贮存铁、缺铁状况及贫血程度,可用于判断骨髓红系增殖活性与预测 EPO 的疗效^[9]。在铁缺乏早期 sTfR 浓度就会升高。对 MHD 患者中, sTfR 可用于观察红细胞对于 EPO 替代治疗的反应效果,如 sTfR 升高而 SF 浓度降低,则表明反应水平低,需大量补充铁剂以适应 Hb 合成的需要^[10]。本研究显示,治疗前 I 组 SI、TS 及 SF 水平明显低于 II 组, sTfR 水平明显高于 II 组;治疗后 I 组 SI、TS、SF 水平明显升高, sTfR 水平明显降低,变化幅度均明显高于 II 组。这表明在 hs-CRP 水平较低时,患者功能性缺铁的比例大大减少,机体处于绝对缺铁状态,用 EPO 和铁剂治疗后, SI、TS、SF 上升及 sTfR 下降明显;当 hs-CRP 水平相对较高,即患者体内存在微炎症反应时,机体处于功能性缺铁状态,即体内铁贮存相对不足, SI、TS、SF 上升及 sTfR 下降缓慢,维持静脉补铁的剂量,仍然有相当比例的患者处于功能性缺铁状态,体内贮存铁很难达到理想水平。

综上所述, hs-CRP 水平正常的患者,用 EPO 和铁剂治疗尿毒症血液透析患者肾性贫血效果明显;而 hs-CRP 水平较高的患者,体内存在微炎症反应,治疗效果不明显,此时临床医生应根据患者的情况调整治疗方案或进行其他有效处理。因此,定期检测 hs-CRP、部分红细胞参数及铁参数,有利于疗效的观察及治疗方案的调整。本文研究的病例数较少,检测的指标也较局限,因此,还有待更进一步的研究。

参考文献

- [1] 王娟利, 王俭勤. 慢性肾衰竭微炎症状态的研究进展[J]. 中国医

学创新, 2012, 10(10): 160-162.

- [2] Brookhart MA, Schneeweiss S, Avorn J, et al. The effect of altitude on dosing and response to erythropoietin in ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(7): 1389-1395.
- [3] Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous Iron therapy in hemodialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(3): 530-538.
- [4] Schindler R. Causes and therapy of microinflammation in renal failure[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(suppl 5): S34-40.
- [5] 李秀珍, 王鸿泰, 徐文莲. 慢性肾功能衰竭非透析患者微炎症反应对重组人促红细胞生成素疗效的影响[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(11): 1671-1673.
- [6] Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of Iron status markers in predicting response to intravenous Iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin [J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(7): 1416-1423.
- [7] 金旭红, 陈玲, 任小英, 等. 网织红细胞血红蛋白含量在小儿营养性贫血筛查中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2): 172-173.
- [8] 李香玲, 王炎强, 赵学兰, 等. C 反应蛋白与血清铁参数联合检测在 rHuEPO 治疗肾性贫血中临床价值探讨[J]. 检验医学, 2012, 27(3): 171-173.
- [9] 钟莉华, 宋善勤. 血液透析患者 CHr 与 CRP 及铁参数的相关性研究[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(4): 510-511.
- [10] 饶绍琴, 邓君, 洪华, 等. 转铁蛋白和转铁蛋白受体对慢性肾功能衰竭的临床意义[J]. 四川医学, 2004, 25(12): 1300-1301.

(收稿日期: 2013-04-18)