doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.05.24

❖论著❖

慢性肾衰竭患者外周血 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与残余肾功能及心功能的关系

田中,骆强,李会娟,李萃萃,何敬东
(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院肾脏内科,四川 成都 610000)

【摘要】**目的:** 探讨慢性肾衰竭(CRF)患者外周血胱抑素 C(Cys-C)、降钙素原(PCT)及脑利钠肽(BNP)水平与残余肾功能及心功能的关系。**方法:** 选取 106 例 CRF 患者作为观察组;另选择体检的 80 名健康查体者作为对照组。对比两组外周血 Cys-C、PCT、BNP 水平,左室舒张末期内径(LVEDD)、左室射血分数(LVEF)及残余肾功能;并比较观察组不同心功能分级患者的外周血 Cys-C、PCT、BNP 水平,分析 Cys-C、PCT、BNP 之间,Cys-C、PCT、BNP 与残余肾功能、LVEDD、LVEF 的相关性。**结果:** 观察组患者外周血 Cys-C、PCT、BNP 水平和 LVEDD 均高于对照组($P<0.05$),LVEF 和残余肾功能均低于对照组($P<0.05$);观察组不同心功能分级患者的 Cys-C、PCT 及 BNP 水平均存在明显的差异($P<0.05$);观察组患者的 Cys-C、PCT 和 BNP 水平分别与 LVEDD 呈正相关性($P<0.05$),与 LVEF 和残余肾功能呈明显负相关性($P<0.05$);且 Cys-C、PCT 和 BNP 两两之间呈明显正相关性($P<0.05$)。**结论:** CRF 患者外周血 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与心功能和残余肾功能均存在负相关关系,其水平越高,心功能和残余肾功能越差。

【关键词】慢性肾衰竭;胱抑素 C;降钙素原;脑利钠肽;残余肾功能;心功能
【中图分类号】R692.5 【文献标志码】A

Relationship between levels of Cys-C, PCT and BNP in peripheral blood and residual renal function, cardiac function in patients with chronic renal failure

TIAN Zhong, LUO Qiang, LI Hui-juan, LI Cui-cui, HE Jing-dong
(*Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, China National Nuclear Corpoeation* 416 *Hospital, Chengdu* 610000, *Sichuan, China*)

【**Abstract**】**Objective:** To explore relationship between levels of cystatin C (Cys-C), procalcitonin (PCT) and brain natriuretic peptide (BNP) in peripheral blood and residual renal function (RRF), cardiac function in patients with chronic renal failure (CRF). **Methods:** A total of 106 CRF patients were enrolled as observation group. Another 80 healthy people who underwent physical examination in the hospital were enrolled as control group. The levels of Cys-C, PCT and BNP in peripheral blood, left ventricular end - diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and RRF were compared between the two groups. The levels of Cys-C, PCT and BNP in peripheral blood were compared among patients with different cardiac function grading in observation group. The correlation among Cys-C, PCT and BNP, and correlation of the three with RRF, LVEDD and LVEF were analyzed. **Results:** The levels of Cys-C, PCT and BNP in peripheral blood, and LVEDD in observation group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), while LVEF and RRF were lower than those in control group ($P<0.05$). In observation group, there were significant differences in levels of Cys-C, PCT and BNP among patients with different cardiac function grading ($P<0.05$). In observation group, levels of Cys-C, PCT and BNP were positively correlated with LVEDD ($P<0.05$), while significantly negatively correlated with LVEF and RRF ($P<0.05$). There was significantly positive correlation between any two of Cys-C, PCT and BNP ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of Cys-C, PCT and BNP in peripheral blood of CRF patients are negatively correlated with cardiac function and RRF. The higher their levels, the worse the cardiac function and RRF.

【**Key words**】Chronic renal failure; Cystatin C; Procalcitonin; Brain natriuretic peptide; Residual renal function; Cardiac function

慢性肾衰竭(chronic renal failure, CRF)是临床上常见的慢性内科疾病,是由于肾脏肾小球滤过率

基金项目: 成都医学院科研项目(JG201957)
作者简介: 田中(1985-),男,硕士,主治医师。E-mail:xuyz19840524@163.com
通讯作者: 何敬东。E-mail:2580916700@qq.com

出现降低或其他功能障碍导致的代谢紊乱和水电解质紊乱等一系列综合征,其发病原因与原发性肾小球疾病、高血压、糖尿病等多种患病因素有关[1-2]。CRF发病后可伴有不同程度的并发症,心脑血管病是其中常见的一种严重并发症,易造成患者心功能降低出现心力衰竭,甚至导致死亡,严重影响患者的生存质量和生命健康[3]。目前,临床上对CRF终末阶段常采用透析治疗,包括血液透析和腹膜透析,可通过将患者体液与透析液进行物质交换而排出体内的有害毒素,达到减轻临床症状和提高生存质量的目的[4]。残余肾功能是肾组织损伤后健存肾单位的滤过和内分泌功能,可用于预测CRF透析患者的生存率和预后情况[5-6]。因此,充分认识CRF透析患者残余肾功能和心功能的重要性,加强残余肾功能和心功能的保护对于临床CRF的治疗与预后至关重要。胱抑素C(cystatin C,Cys C)是与残余肾功能、心功能具有密切联系的重要指标,脑钠肽(brain natriuretic peptide,BNP)更是与心功能紧密联系,它们与CRF并发心血管疾病的发生和发展密切相关。降钙素原(procalcitonin,PCT)是反映全身炎症反应的重要指标,可影响CRF透析患者的残余肾功能;此外,具有利钠利尿作用的BNP亦可能与残余肾功能及肾脏的损伤程度存在一定的联系[7]。因此,本研究探讨慢性肾衰竭患者外周血Cys-C、PCT及BNP水平与残余肾功能及心功能的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年11月至2019年10月收治于成都核工业四一六医院的106例CRF患者作为作为观察组,其中男性62例,女性44例;年龄36~74岁,平均(54.83±5.49)岁;原发病:慢性肾小球肾炎37例,糖尿病肾病22例,高血压肾病26例,肾病综合征11例,其他10例;依据美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级,I级21例,II级28例,III级38例,IV级19例。纳入标准:(1)符合2013版《内科学》中CRF的相关诊断标准[8];(2)患者均为肾功能衰竭期和尿毒症期,接受透析治疗;(3)心功能I级~IV级患者。排除标准:(1)严重感染性疾病、免疫性疾病者;(2)精神和意识障碍者;(3)肾移植手术史者;(4)合并严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤者。另选择在本院进行体检的80名健康查体者作为对照组,排除肝肾疾病、心血管疾病以及精神疾病者。对照组中,男性45例,女性35例;年龄30~69岁,平均(53.59±5.16)岁。两组在性别、年龄等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究在医学伦理委员会批准通过的条件下开始实施,患者均自愿参与本研究。

1.2 方法

1.2.1 心功能测定 采用彩色多普勒超声心动仪测定,并计算两组患者的左室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter,LVEDD)和左室射血分数(Left ventricular ejection fraction,LVEF)。

1.2.2 Cys-C、PCT及BNP检测 收集两组患者空腹肘上静脉血5 mL,经离心分离取上层血清冷冻保存待用。采用ELISA法检测两组患者外周血PCT及BNP水平,均严格按照试剂盒操作说明进行测定。Cys-C水平采用Au5800贝克曼全自动生化分析仪进行检测。

1.2.3 残余肾功能 通过CRF患者外周血的Cys-C水平值进行计算,残余肾功能 $= -0.70 + 22 \times 1/\text{Cys C}$[9]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0软件对实验数据进行分析。本研究中涉及的Cys-C水平等指标计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两样本t检验,相关性分析采用Pearson进行相关分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血Cys-C、PCT及BNP水平比较

观察组患者外周血Cys-C、PCT及BNP水平均明显高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者外周血Cys-C、PCT及BNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	BNP(ng/L)	PCT(μg/L)	Cys-C(mg/L)
观察组($n=106$)	463.26±96.28	10.72±2.19	2.63±0.78
对照组($n=80$)	61.57±9.05	0.19±0.03	0.75±0.16
t值	37.168	42.974	21.211
P值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组患者心功能和残余肾功能比较

经检测,观察组患者LVEDD高于对照组($P<0.05$),LVEF和残余肾功能均低于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者心功能和残余肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	LVEDD(mm)	LVEF(%)	残余肾功能[mL/(min·1.73m^2)]
观察组($n=106$)	47.86±5.37	45.32±4.63	9.05±1.55
对照组($n=80$)	44.27±4.25	61.73±6.59	30.03±4.18
t值	4.926	19.940	47.557
P值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同心功能分级患者的Cys-C、PCT及BNP水平比较

比较不同心功能分级患者的Cys-C、PCT及BNP水平发现,不同心功能分级患者的Cys-C、PCT及BNP水平均存在明显的差异($P<0.05$),I级与II级、III级、IV级,II级与III级、IV级,III级与IV级之间的Cys-C、PCT及BNP水平均存在明显差异

($P<0.05$),且患者 Cys-C、PCT 及 BNP 水平随着心功能分级的增加而升高。见表 3。

表 3　不同心功能分级患者的 Cys-C、PCT 及 BNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BNP(ng/L)	PCT(μg/L)	Cys-C(mg/L)
I 级($n=21$)	196.52±51.26	5.42±1.73	1.09±0.36
II 级($n=28$)	321.71±34.37*	8.37±2.05*	1.21±0.35*
III 级($n=38$)	445.65±46.85*#	10.52±2.29*#	2.45±0.53*#
IV 级($n=19$)	529.75±53.63*#△	12.74±2.63*#△	3.53±0.78*#△
F 值	198.428	38.822	98.669
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

*$P<0.05$,与 I 级比较;#$P<0.05$,与 II 级比较;△$P<0.05$,与 III 级比较。

2.4　CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与心功能和残余肾功能的相关性

相关性分析结果显示,CRF 患者的 Cys-C、PCT 和 BNP 水平分别与 LVEDD 呈正相关性($P<0.05$),与 LVEF 和残余肾功能呈明显负相关性($P<0.05$)。见表 4。

表 4　CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与残余肾功能的相关性

指标	LVEDD		LVEF		残余肾功能	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Cys-C	0.956	0.024	−1.042	0.015	−0.928	0.001
PCT	0.592	0.131	−0.543	0.226	−0.784	0.036
BNP	1.081	0.007	−1.261	0.003	−0.529	0.042

2.5　CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 水平之间的相关性分析

Cys-C、PCT 及 BNP 水平之间的相关性分析结果显示,CRF 患者 Cys-C 与 PCT 和 BNP 呈明显正相关性($P<0.05$),PCT 与 BNP 呈正相关性($P<0.05$)。见表 5。

表 5　CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 水平之间的相关性

指标	Cys-C		PCT		BNP	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Cys-C			0.519	0.021	0.833	0.002
PCT	0.519	0.021			0.492	0.036

3　讨论

CRF 是多种病因导致的肾功能障碍和肾实质损伤,可影响全身多系统和器官的正常功能,其致病原因包括慢性肾脏疾病、全身免疫性疾病及全身感染等[10]。由于体内毒素累积,患者体内会释放较多的炎性因子和内毒素,使机体产生炎症反应和对心脏的毒性作用,引发心功能异常,使患者易出现心脏衰竭等并发症,威胁其生命健康[11]。同时,CRF 患者的残余肾功能可继续发挥清除水分及机体代谢废物及部分内分泌的功能,降低患者死亡率并提高生活质量。因此,研究 CRF 患者的心功能与残余肾功能对于预测患者预后及生存率至关重要。已有研究[12]表明,Cys-C、PCT 及 BNP 指标与 CRF 患者的心功能和残余肾功能具有紧密联系。本研究探讨 CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与残余肾功能及心功能的关系对于指导临床的 CRF 早期干预和心血管疾病防治具有重要作用。

本研究结果显示,观察组患者 LVEDD 高于对照组,LVEF 和残余肾功能均低于对照组,表明 106 例 CRF 患者明显发生了不同程度的心功能异常,且主要表现为左室舒张功能受累。CRF 患者由于体内毒素累积无法正常清除,致使血流动力学及血管内部发生改变,造成心肌细胞内部环境紊乱,改变了心肌的顺应性和充盈状态,引起舒张功能障碍[13]。同时,由于心脏结构及功能受损,心脏供血异常,又进一步损害患者肾功能,降低残余肾功能[14]。Cys-C 是一种非糖化小分子蛋白,可反映肾小球滤过功能,并用于估算患者的残余肾功能[15]。同时 Cys-C 在血液中浓度稳定,不随其他病理因素的变化而变化,已被不少学者证实可准确及可靠地反映 CRF 患者的残余肾功能。本研究中,Cys-C 与患者的残余肾功能呈负相关性,依据其计算残余肾功能的公式(0.70+22×1/Cys C)可看出残余肾功能随着血液中 Cys-C 水平的增加而降低,Cys-C 水平越高,表明肾小球过滤后其在近曲小管被重吸收的越少,提示肾小球通透性越差,患者残余肾功能越低[16]。对于 Cys-C 与 CRF 患者心功能的关系,本研究中 CRF 患者 Cys-C 水平随着心功能分级的增加而升高,与徐韵[17]在研究中得出 Cys-C 与冠心病患者 NYHA 心功能分级和 LVEF 呈正相关的结果一致,Cys-C 水平升高可能直接或间接导致心功能不全或心室舒张功能障碍,造成心功能异常。

本研究结果指出,观察组患者外周血 PCT 水平明显高于对照组,且随着心功能分级的增加而升高,与 LVEDD 呈正相关性,与 LVEF 和残余肾功能呈明显负相关性。由于 CRF 患者机体的毒素累积导致患者体内常处于微炎症状态,表现出全身的炎症反应增加,细菌内毒素清除能力降低[18]。PCT 作为一种全身炎症反应的观测指标,其水平上升可提示机体炎症反应增加。故患者外周血 PCT 水平随着残余肾功能的降低而升高,表现出负相关性。同时,炎症反应由于可引起心肌细胞损伤参与心血管疾病的发生与发展,CRF 患者长期心功能异常时可发生心肌组织缺氧缺血,促发炎症反应,引起 PCT 水平升高[19]。

BNP 是与心室重构的发生和心功能异常具有密切联系的血清指标,主要由心室合成,具有利钠利尿的作用,参与肾小球的硬化等病变过程[20]。由于 CRF 患者肾功能大多已出现障碍,患者肾脏损伤严重,残余肾功能降低,因而肾脏的滤过和清除减少,致使 BNP 受体减少,BNP 不能与受体充分结合发挥排钠和利尿作用生理效应,则增加了血浆游离 BNP

水平[21]。因而,本研究患者 BNP 水平明显高于对照组,且与残余肾功能呈负相关性。本研究结果显示,BNP 随着心功能分级的增加而升高,与患者心功能呈负相关性。由于 BNP 的合成与分泌直接受心室壁张力的调节,CRF 患者发生不同程度的心功能收缩和舒张功能异常后,可导致心室壁发生缺血坏死和张力升高,刺激 BNP 分泌增加,血浆 BNP 水平升高,患者可发生心功能异常甚至心脏衰竭,造成 CRF 患者死亡[22]。因此,早期监测 CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 指标对于评估患者心功能与残余肾功能至关重要,对于其临床治疗与预后具有一定的指导意义。

本研究 Cys-C、PCT 及 BNP 水平之间的相关性分析结果显示,CRF 患者 Cys-C、PCT 和 BNP 两两之间存在明显正相关性,这与国内大多数研究结果较为一致[23]。蒋静等[24]研究指出,BNP 与 PCT 均与心力衰竭患者心功能呈负相关性;梁戎等[25]在研究报告中指出,Cys-C 水平与 LVEDD 和血肌酐呈正相关,与 LVEF 呈负相关,提示其与心功能和肾功能呈负相关性。炎性因子和内毒素均能参与 BNP 基因的表达,进而升高 BNP 水平。由此可看出,CRF 患者机体炎症反应较高时,PCT 和 BNP 水平上升,机体残余肾功能下降,Cys-C 水平亦出现降低。Cys-C、PCT 及 BNP 共同影响 CRF 患者的心功能和残余肾功能,三者之间存在明显的正相关关系。

综上所述,CRF 患者外周血 Cys-C、PCT 及 BNP 水平与心功能和残余肾功能均存在负相关关系,其水平越高,心功能和残余肾功能越差。早期监测 CRF 患者 Cys-C、PCT 及 BNP 指标对于评估患者心功能与残余肾功能至关重要,对 CRF 患者的临床治疗与预后具有一定的指导意义。

参考文献

[1] 林欣然,韦传娃,梁海琴,等. 腹膜透析对老年慢性肾衰竭患者机体炎症状况及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(13):3190-3192.

[2] 陈新新. 血液透析滤过治疗对终末期肾病患者残余肾功能和生活质量影响[J]. 中外女性健康研究,2019,(11):17-18,30.

[3] Song HL, Yang TT, Li GX. Assessing Cardiac Function of Patients with Chronic Kidney Disease using N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide Precursor (NT-proBNP)[J]. Journal of Sichuan University(Medical Science Edition),2017,48(4):561-565.

[4] 李丹,谷学梅. 血液透析用于慢性肾功能衰竭合并急性心力衰竭临床治疗的价值评价[J]. 陕西医学杂志,2018,47(9):1161-1163.

[5] Anand IS, Claggett B, Liu J, *et al*. Interaction Between Spironolactone and Natriuretic Peptides in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction[J]. Jacc Heart Failure,2017,5(4):241-252.

[6] 史应进,董玉红,赵娜,等. 血液透析患者透析间期血压对残余肾功能的影响[J]. 中国血液净化,2018,17(4):226-228.

[7] 李艳娟. 慢性肾衰竭血液透析患者容量超负荷与炎症因子和心功能的关系[J]. 转化医学杂志,2017,6(6):366-369,376.

[8] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:96-98.

[9] Hoek FJ, Korevaar JC, Dekker FW, *et al*. Estimation of residual glomerular filtration rate in dialysis patients from the plasma cystatin C level[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2007, 22(6):1633-1638.

[10] 张鹏远. 丹参川芎嗪对慢性肾衰竭患者残余肾功能的影响[J]. 慢性病学杂志,2017,18(3):344-346.

[11] 周艳. 慢性肾衰竭患者血浆脑钠肽水平与心功能的相关性[J]. 蚌埠医学院学报,2013,38(5):611-613.

[12] 高政钦,侍冬成,黄剑吟,等. 血清胱抑素、降钙素原及N末端前体脑钠肽水平与脓毒血症疾病严重程度的关系分析[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(21):2137-2139.

[13] Wei JN, Yang RH, Wang YJ, *et al*. Effect of milrinone on the cardiac function and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with senile refractory heart failure[J]. Journal of Hainan Medical University,2017,23(12):23-26.

[14] 李沛. 血浆 BNP、UA、hs-CRP 水平与慢性心力衰竭患者心功能及肾功能的相关性[J]. 临床医学,2018,38(7):81-82.

[15] 周翼,蒋志敏,吴林军,等. 老年慢性心力衰竭患者外周血甲状旁腺激素水平与心功能的关系研究[J]. 陕西医学杂志,2017,46(8):1142-1143.

[16] 杨帆,刘小菁,金立琴,等. 生物电阻抗法评估干体质量对维持性血液透析患者残余肾功能的影响[J]. 临床肾脏病杂志,2019,19(5):347-351.

[17] 徐韵. 血清胱抑素 C 和 BNP 水平与冠脉硬化性心脏病心功能分级关系的研究[J]. 中国校医,2016,30(2):139-140.

[18] Di SS, Pittoni V, Raffa S, *et al*. IL-18 stimulates B-type natriuretic peptide synthesis by cardiomyocytes in vitro and its plasma levels correlate with B-type natriuretic peptide in non-overloaded acute heart failure patients[J]. European heart journal. Acute cardiovascular care,2017,6(5):450-461.

[19] 谢治卿,贾婷,黄佑芳. 血液透析与血液灌流联合治疗对维持性血液透析患者微炎症状态的影响[J]. 心血管病防治知识(学术版),2017,17(1):63-64.

[20] 李军,陈文. 腹膜透析患者血浆白蛋白水平对残余肾功能的影响[J]. 川北医学院学报,2017,32(6):858-860.

[21] Piek A, Meijers WC, Schroten NF, *et al*. HE4 Serum Levels are Associated with Heart Failure Severity in Patients with Chronic Heart Failure.[J]. Journal of cardiac failure,2017,23(1):12-19.

[22] 刘翠兰,陈铖. 慢性肾脏病 2~5 期患者血浆 BNP 水平与心功能关系的研究[J]. 锦州医科大学学报,2017,38(5):11-13.

[23] Pavasini R, Tavazzi G, Biscaglia S, *et al*. Amino terminal pro brain natriuretic peptide predicts all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis[J]. Chron Respir Dis,2017,14(2):117-126.

[24] 蒋静,姚祥. 血清 BNP、PCT、TNF-α 和 CRP 水平与 AECOPD 合并心力衰竭患者心功能的关系[J]. 河南医学研究,2018,27(17):3112-3113.

[25] 梁戎,海荣,苏布道. 基于血清胱抑素 C 水平分析冠心病患者肾功能与心功能的关系[J]. 中国药物与临床,2015,15(11):1533-1535.

(收稿日期:2020-02-15 学术编辑:吴瑛)