

C 反应蛋白与 A 型主动脉夹层术后急性肾损伤的相关性

王夕桐 王 晔 龚亦群 董 波 王 珏 洪 彪

摘 要 **目的** 探讨 A 型主动脉夹层患者术前 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)水平与手术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生的关系。**方法** 回顾性分析 120 例因急性 A 型主动脉夹层患者的病例资料,根据术后是否发生 AKI 将患者分为 AKI 组和非 AKI 组,分析患者术前、术中及术后基本信息,Logistic 回归分析影响 AKI 发生的独立危险因素,ROC 曲线判断 CRP 的诊断价值。**结果** 单因素分析结果显示 AKI 组患者的体重指数、C 反应蛋白含量、血肌酐水平和尿素氮水平均高于非 AKI 组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),Logistic 回归分析证实,术前 CRP 高表达是发生 AKI 的独立危险因素。CRP 预测 A 型主动脉夹层患者术后 AKI 的 ROC 曲线下面积为 0.842,敏感度为 86.4%,特异性为 69.8%。**结论** A 型主动脉夹层术前 CRP 与手术后发生 AKI 显著相关,是术后发生 AKI 及需 RRT 治疗的独立危险因素。

关键词 主动脉夹层 急性肾损伤 C 反应蛋白 肾脏替代治疗

中图分类号 R6

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.018

Correlation Between Pre-operation C Reaction Protein Level and the Occurrence of Post-operation Acute Kidney Injury in A Type Aortic Dissection Patients. Wang Xitu, Wang Wei, Gong Yiqun, et al. Department of Vascular Surgery, Shanghai Tongren Hospital, Shanghai 200336, China

Abstract **Objective** To analyze the correlation between pre-operation C reaction protein level and the occurrence of post-operation acute kidney injury in A type aortic dissection patients. **Methods** One hundred and twenty patients with acute type A aortic dissection were analyzed retrospectively. Patients were divided into AKI group and non-AKI group according to whether AKI occurred after operation. The differences of the basic information before, in and after operation was analyzed. Logistic regression analysis was used to detect the independent risk factors of AKI; ROC curve was applied to describe the diagnosis value of CRP. **Results** The BMI, CRP level, serum creatinine level and urea nitrogen level were much higher in patients in AKI group than in the non-AKI group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis confirmed that the rise of preoperative CRP was independent risk factors for AKI. The area under the ROC curve was 0.842, sensitivity 86.4%, specificity 69.8%. **Conclusion** Preoperative CRP is associated with the occurrence of AKI in Acute type A aortic dissection.

Key words Acute aortic dissection; Acute kidney injury; C reactive protein; Renal replacement therapy

A 型主动脉夹层是一种严重的主动脉疾病,具有较高的病死率^[1,2]。目前其最有效的治疗方式为手术干预,但由于 A 型主动脉夹层病变广泛,手术难度大,且涉及多个重要脏器,术后早期并发症仍是主动脉夹层患者死亡的独立危险因素^[3,4]。A 型主动脉夹层术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生仅次于神经和呼吸系统并发症,目前已知 C 反应蛋白(C reaction protein, CRP)在外周血中的水平可以预测患者术后不良预后^[5],但是其是否与术后 AKI

的发生具有相关性目前并不清楚。本研究回顾性研究于笔者医院进行主动脉替换术的 A 型主动脉夹层患者 140 例,分析术前 CRP 水平与术后发生 AKI 的关系,为以后 A 型主动脉夹层患者的治疗方案选择和术后护理提供数据支持。

资料与方法

1. 研究对象:回顾性分析 2012 年 1 月~2016 年 1 月于笔者医院进行手术的急性 A 型主动脉夹层患者 140 例,患者平均年龄 59 ± 12 岁,其中男性 104 例,女性 36 例。其中有 42 例术后发生急性肾损伤,纳入 AKI 组,98 例未发生急性肾损伤的患者纳入非 AKI 组。排除术前存在如感染等可引起 C 反应蛋白异常疾病的患者。

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201440430)

作者单位:200336 上海市同仁医院血管外科

通讯作者:洪彪,副主任医师,电子信箱: hongbiaoyisheng@126.

com

2. 研究方法:统计患者的年龄、性别、体质量指数、合并症等基本信息,术前所有患者均进行常规检查,采用颗粒增强免疫透射比浊法(Beckman 公司, AU5400)测定患者术前 C 反应蛋白血清中的水平。患者经依托咪酯、芬太尼和肌松药有道麻醉,机械通气 FiO₂100%,根据术中情况不同而采用不同的体外循环方式。根据手术方式改变动静脉插管途径和方法。同时如果患者主动脉病变累及到主动脉弓时应用脑灌注或上下半身分别灌注的方法对脑组织进行保护。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 进行统计学分析,其中 A 型主动脉夹层患者的性别等计数资料采用卡方检验进行检测,年龄等计量资料采用 *t* 检验进行检测,Logistic 回归分析患者术后发生 AKI 的独立

危险因素,通过绘制 ROC 曲线判断 CRP 的诊断能力,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的基本资料比较:发生 AKI 组患者和非 AKI 组患者男性均高于女性,男女性别比例两组差异无统计学意义,同时,年龄、吸烟史、糖尿病史、高血压史、冠心病史、马方综合征和白细胞数量这些基本情况均差异无统计学意义(*P* > 0.05),而 AKI 组患者的体重指数、C 反应蛋白含量、血肌酐水平和尿素氮水平均高于非 AKI 组患者,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。另外,除了 AKI 组患者术中出血量大于非 AKI 组外,两组患者在术中及术后的基本情况差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 两组患者临床资料比较

指标	AKI 组(<i>n</i> = 42)	非 AKI(<i>n</i> = 98)	统计值	<i>P</i>
术前				
性别(男性/女性)	25/17	61/37	0.170	0.680
年龄(岁)	64.5 ± 6.2	60.3 ± 4.7	1.766	0.080
体重指数(kg/m ²)	26.5 ± 2.1	25.6 ± 1.9	2.443	0.016
吸烟史	22	25	0.149	0.699
糖尿病	5	3	3.104	0.078
高血压	30	27	0.270	0.603
冠心病	3	2	0.598	0.439
马方综合征(<i>n</i>)	2	1	0.335	0.563
C 反应蛋白(mg/L)	28.5 ± 12.8	23.5 ± 10.9	1.824	0.031
白细胞(×10 ⁹ /L)	12.3 ± 4.3	11.8 ± 2.9	0.732	0.465
血肌酐(μmol/L)	179.0 ± 84.9	103.5 ± 35.1	6.161	0.000
尿素氮(mmol/L)	13.9 ± 5.2	10.3 ± 2.9	4.567	0.000
术中				
体外循环时间(min)	195 ± 52	186 ± 48	2.935	0.104
主动脉阻断时间(min)	108 ± 29	95 ± 31	2.371	0.119
深低温停循环时间(min)	23 ± 7	21 ± 9	1.368	0.174
失血量(ml)	2205 ± 980	1852 ± 862	2.077	0.040
术后				
输注红细胞(U)	10.2 ± 6.8	8.5 ± 3.9	2.604	0.110
输注血浆(ml)	1422 ± 752	1326 ± 562	2.405	0.918
输血小板(U)	0.89 ± 1.12	0.95 ± 1.16	0.288	0.774
插管时间(h)	51.8 ± 42.1	42.5 ± 39.4	1.242	0.217
ICU 时间(天)	3.8 ± 3.9	2.8 ± 3.1	1.535	0.128
平均住院天数(天)	22.8 ± 12.1	19.5 ± 9.9	1.616	0.109
医院死亡[<i>n</i> (%)]	3(4.762)	2(3.061)	0.397	0.528

2. 患者术后发生 AKI 的危险因素分析:通过对单因素分析中有差异的因素进行 Logistic 回归分析,结果发现 C 反应蛋白和血肌酐水平高是影响 A 型主

动脉夹层患者术后发生急性肾损伤的独立危险因素(OR = 1.33 和 1.21, *P* = 0.005 和 0.002,表 2)。

表 2 Logistic 回归分析主动脉夹层术后发生肾损伤的危险因素

影响因素	β	SE	Wald	OR	95% CI	P
体重指数	-0.24	0.332	0.128	0.78	0.41 ~ 1.51	0.606
尿素氮	-2.10	1.128	2.165	0.12	0.05 ~ 3.86	0.324
血清肌酐	-0.86	0.553	0.023	1.21	1.04 ~ 1.36	0.002
CRP	0.28	1.342	7.879	1.33	1.10 ~ 8.39	0.005
主动脉阻断时间	2.85	0.452	6.821	17.25	7.11 ~ 41.84	0.125
失血量	-0.69	1.621	3.398	0.42	0.05 ~ 3.86	0.152

3. C 反应蛋白对 A 型主动脉夹层患者术后发生急性肾损伤的诊断作用:通过绘制 ROC 曲线,可见曲线下面积为 0.842,敏感度为 86.4%,特异性为 69.8%,具有诊断价值(图 1)。

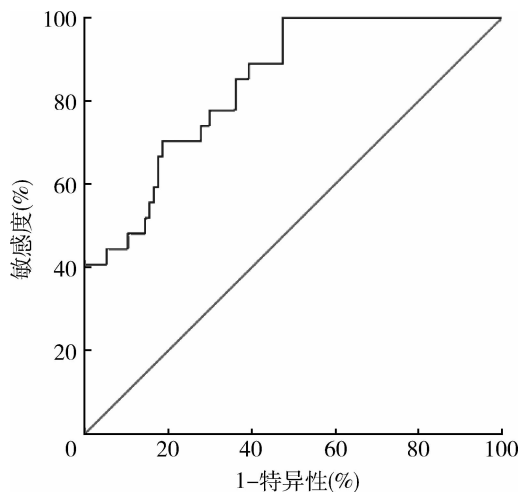


图 1 C 反应蛋白预测术后急性肾损伤的 ROC 曲线

讨 论

除脓毒症外,心脏外科手术尤其是主动脉手术是导致急性主动脉夹层患者发生 AKI 的最主要原因^[6-8]。CRP 可以在主动脉粥样硬化斑块形成中作为预测斑块破裂的标志物,是心血管疾病的独立预测因子^[9,10]。另外,在冠心病等心血管相关性疾病中,CRP 往往也急剧上升也与患者的预后和生存紧密相关^[11]。目前已知 CRP 作为一种生物标志物与多种如糖尿病肾病等肾脏病变的发生及发展密切相关^[12]。Norihito 等^[13]报道其在 A 型主动脉夹层患者术前的表达水平可以预测患者术后的不良预后,但是是否可以通过术前 CRP 水平预测急性 A 型主动脉夹层患者术后急性肾损伤的发生并不清楚。本研究通过比较 A 型主动脉夹层患者术后发生和不发生 AKI 患者术前、术中和术后的基本情况,分析 CRP 在预测患者术后发生 AKI 的诊断价值,为以后 A 型主动脉夹层患者预后临床中治疗方案的选择和术后护理提

供依据。

本研究所纳入的病例在年龄、性别及合并症等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。AKI 组患者的体重指数高于非 AKI 组患者。研究显示 AKI 更易在超重患者($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)术后发生,这与本研究结果相同。同时 AKI 组患者术前血肌酐和尿素氮的含量也较非 AKI 组高,这可能是因为部分患者在术前即存在一定的肾损伤,而手术过程中体外循环形成的非波动性的灌注通常伴有血液稀释,另外在低温引起血管收缩的同时会使肾脏皮质血液灌注量继续下降进一步加重肾脏缺血,同时术中药物的应用对血管也会有影响,最终导致急性肾损伤的发生^[14]。通过 Logistic 回归分析结果发现术前 CRP 表达水平是术后发生急性肾损伤的危险因素,术前 CRP 表达水平偏高的患者发生 AKI 的比率是其他患者的 1.33 倍。进一步进行通过绘制 ROC 曲线判断术前 CRP 用于预测 A 型主动脉夹层患者术后 AKI 发生的诊断学价值,结果显示曲线下面积为 0.842,敏感度为 86.4%,特异性为 69.8%,具有一定的诊断价值。Tang 等^[15]通过动物实验和细胞实验证明 CRP 通过抑制细胞周期依赖性激酶 2 的磷酸化和细胞周期蛋白 E 的表达来抑制肾小管上皮细胞从 G_1 期到 S 期的过渡。血清 CRP 是一种早期敏感非特异性的提示炎性和内皮功能不全的生物学指标,因其可以增加体内活性氧的产生,并增加一氧化氮合成酶抑制剂的活性,所以当其表达升高时,可能会加重肾功能损伤。

综上所述,术前 C 反应蛋白表达水平高是 A 型主动脉夹层患者术后的独立危险因素,通过检测患者术前 C 反应蛋白水平,可用来预测患者术后急性肾损伤的发生,对患者的预后具有重要意义。

参考文献

- 1 Pacini D, Di Marco L, Fortuna D, et al. Acute aortic dissection: epidemiology and outcomes [J]. Int J Cardiology, 2013, 167 (6): 2806 - 2812
- 2 张力,王平凡,梁志强,等. 201 例 Stanford A 型主动脉夹层的外

- 科治疗[J]. 中国综合临床, 2012, 28(4):418-421
- 3 苏存华, 谈梦伟, 陆方林, 等. 268 例急性 A 型主动脉夹层临床资料分析[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(5):189-191
- 4 Chikwe J, Cavallaro P, Itagaki S, *et al.* National outcomes in acute aortic dissection: influence of surgeon and institutional volume on operative mortality[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(5):1563-1569
- 5 Okina N, Ohuchida M, Takeuchi T, *et al.* Utility of measuring C-reactive protein for prediction of in-hospital events in patients with acute aortic dissection[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(3):330-335
- 6 Parolari A, Pesce L L, Pacini D, *et al.* Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management[J]. *Ann Thorac Surg*, 2012, 93(2):584-591
- 7 Yacoub R, Patel N, Lohr JW, *et al.* Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: a meta-analysis of observational studies[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(6):1077-1086
- 8 张旭环, 方辉, 王辉. 糖尿病肾病患者感染导致急性肾损伤临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14):3238-3240
- 9 于海亮, 王海英, 蒋桦, 等. 红花黄色素注射液对不稳定心绞痛患者 C 反应蛋白, 血流变, 血脂的临床疗效观察[J]. 血栓与止血学, 2015, 21(1):19-21
- 10 Garvin P, Nilsson E, Ernerudh J, *et al.* The joint subclinical elevation of CRP and IL-6 is associated with lower health-related quality of life in comparison with no elevation or elevation of only one of the biomarkers[J]. *Qual Life Res*, 2016, 25(1):213-221
- 11 孙其桓. CRP, 尿微量白蛋白与血脂联合检测对心血管疾病早期诊断的临床价值[J]. 河北医药, 2016, 38(2):206-208
- 12 Sah JP, Yadav CK, Yadav DK, *et al.* Correlation of hs-CRP with environmental risk factors of nephropathy in type 2 diabetes[J]. *J Adv Veterin Animal Res*, 2015, 2(2):217-220
- 13 Norihito O, Masanao O, Tomohiro T, *et al.* Utility of measuring C-reactive protein for prediction of in-hospital events in patients with acute aortic dissection[J]. *Heart Vessels*, 2013, 28(3):330-335
- 14 尚蔚, 马敏, 张巍, 等. 急性主动脉夹层术后急性肾损伤进展风险的相关因素研究[J]. 中国体外循环杂志, 2015, 13(3):161-164
- 15 Tang Y, Huang X R, Lv J, *et al.* C-reactive protein promotes acute kidney injury by impairing G1/S-dependent tubular epithelium cell regeneration[J]. *Clin Sci*, 2014, 126(9):645-659

(收稿日期:2016-07-28)

(修回日期:2016-07-28)

E2F2 在类风湿关节炎滑膜成纤维样细胞中的表达研究

张蕊 王林 潘继红

摘要 目的 研究 E2F2 在类风湿关节炎滑膜成纤维样细胞(RA FLs)中的表达,分析其表达与类风湿关节炎病理特征的关系,以及调控 E2F2 表达的机制。**方法** 采用瞬时转染的方法将 E2F2 siRNA 转染入 RA FLs 后,应用 RT-PCR 法筛选干扰效率最高的 siRNA,并应用 MTS 法检测干扰 E2F2 表达后对 RA FLs 增殖的影响,采用 ELISA 法检测 E2F2 下游基因表达的变化。采用 RT-PCR 法检测分别使用 TNF- α 和 PDTC 刺激 RA FLs 以及共同使用 TNF- α 和 PDTC 刺激 RA FLs 后 E2F2 的表达。通过染色质免疫沉淀法(ChIP)检测调控 E2F2 表达的方式。**结果** 在 siE2F2 后,与对照组相比 E2F2 在 mRNA 水平表达显著降低($P < 0.01$),细胞增殖能力减弱($P < 0.05$)。在 RA FLs 中 TNF- α 通过 NF- κ B 信号通路调控 E2F2 表达。**结论** 在 RA FLs 中 E2F2 存在高表达现象,并且 E2F2 的高表达参与 RA 的病变过程,TNF- α 通过 NF- κ B 信号通路调控 E2F2 表达,可作为治疗类风湿关节炎的新靶点。

关键词 类风湿关节炎 滑膜成纤维样细胞 E2F2

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.03.019

Review of E2F Transcription Factor 2 Expression in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-like Synovial Cells (RA FLs). Zhang Rui, Wang Lin, Pan Jihong. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong Medicinal Biotechnology Centre, Shandong 250062, China

Abstract Objective To study the relationship between E2F2 and the pathological features of RA and the mechanism of E2F2 expression. **Methods** The interference efficiency was detected by RT-PCR after RA FLs transfected with E2F2 siRNA. The cell proliferation

基金项目:山东省自然科学基金资助项目(ZR2015YL029)

作者单位:250062 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院、山东省医药生物技术研究中心