

慢性肾衰营养不良与微炎症相关性的研究进展

★ 孙姗姗¹ 冯松杰² (1. 南京中医药大学 2006 级硕士研究生 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属医院江苏省中医院肾内科 南京 210029)

摘要:慢性肾功能衰竭患者普遍存在着营养不良,而营养不良是引起患者生存质量及预后差的一个重要因素。营养不良发生的原因是多方面的,慢性肾功能衰竭患者普遍存在的微炎症在营养不良的发生中起着重要作用,现就二者关系作一初步论述。

关键词:肾功能衰竭;营养不良;微炎症

中图分类号:R 256.59 **文献标识码:**A

1 炎症状态研究现状

慢性肾衰为炎症状态。慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF) 不但是机体针对肾功能进行性衰竭所产生的一系列复杂的细胞、生化反应,而且还是一个以细胞因子驱动的、以促氧化过程为特征的全身性的慢性炎症状态^[1]。它既不是某种病原微生物的感染,也不等同于全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),临床上往往没有明显症状,有学者称其为慢性肾衰竭的“微炎症反应”,其实质是免疫炎症^[1]。抗体在微生物、内毒素、各种化学物质、补体、免疫复合物等的刺激下,单核巨噬细胞系统及脂肪细胞因子激活,白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF-α)、瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)水平升高,IL-15、IL-10 水平的明显降低在 ESRD 患者的营养不良的发生发展中起重要作用。Schoming 等^[2]首先提出尿毒症患者存在“慢性微炎症状态”,并指出微炎症不同于微生物感染引起炎症,而是反映炎症的一些标志物水平升高,主要有急性时相反应蛋白和细胞因子的变化。目前认为最有价值的炎症标志物是 C 反应蛋白(CRP)^[3],另外一些参与炎症反应的细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子(TNF-α)、IL-1 等可作为前炎症因子调节 CRP 活动。

CRP 是肝脏在炎症刺激时产生的多种细胞因子作用下生成的急性时相蛋白的原形,参与局部或全身的炎症反应。当机体在细胞因子的介导下对组织损伤、感染产生反应时,CRP 循环浓度快速升高,可反映患者体内炎症的活动程度,是微炎症状态时的一项客观敏感的指标,也是机体存在细胞因子激活的标志。微炎症状态时,机体 CRP 明显增高(>8 mg/L),但是不超过 10~15 mg/L,这是判断微炎症反应状态的标志。Ortega 等^[4]对 66 例透析前患者血清 CRP 及其相关指标进行了为期 1 年的跟踪研究,23 例(35%)CRP 升高,相关因素分析显示 ESRD 患者前炎症状态具有普遍性。

2 营养不良与炎症状态之间的关系

在终末期肾病(ESRD)患者中存在两种类型的营养不良^[5]。1 型称真正的营养不良,营养物质摄入不足是其发生

的主要原因。因此认为给予足够的营养补充即可逆转营养不良状态,但当通过口服或静脉内补充营养物质后,对于营养的改善只起部分作用,这表明还有其他原因参与这类病人营养不良的发生。研究表明这类患者普遍存在微炎症,不仅降低蛋白合成,而且可能升高静息能量消耗和蛋白分解,导致机体负性蛋白-能量平衡。2 型营养不良称消耗性营养不良,可能持续炎症反应和伴发的合并症是其主要原因。在这类病人中,营养补充并不能对营养状态改善有任何作用。这类患者的细胞因子水平是升高的,因此在 ESRD 中,两类营养不良均与炎症共存。

炎症反应是组织损伤引起的系统性反应^[6],它是由致炎物质刺激单核细胞产生白细胞介素(interleukin, IL)和肿瘤坏死因子 2α(tumor necrosis factorα, TNF2α)等前炎症细胞因子,而后细胞因子刺激肝脏细胞的急性期反应蛋白合成异常。急性期反应蛋白包括正相急性反应蛋白和负相急性反应蛋白,前者在炎症反应中升高,包括 C2 反应蛋白(C2 reactive protein, CRP)、血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A protein, SAA)、纤维蛋白原、铁蛋白、结合珠蛋白、补体、α₂ 酸性糖蛋白、α₂ 蛋白酶抑制剂、血浆铜蓝蛋白等;后者在炎症反应中降低,包括白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白和转铁蛋白等。

Eustace 等^[7]对参加美国第三届全国健康及营养检查调查的 15594 例慢性肾病患者的研究结果显示,CRP 的水平与血清白蛋白呈负相关。CRP 在 ESRD 患者中水平升高,可通过抑制肝脏对白蛋白 mRNA 的表达,减少白蛋白的合成,同时增加白蛋白的分解,导致低蛋白血症、营养不良-炎症复合综合征(Malnutrition inflammation complex syndrome, MICS)^[8]。MICS 是慢性肾衰竭尤其是终末期肾衰并发的一组综合征,以进行性营养不良,持续微炎症状态及心血管疾病高发为主,并与患者高死亡率和高住院率有关。MICS 的研究被认为是提高慢性肾衰竭、尤其是透析患者生活质量和生存率,改善患者预后的新思路和突破点。MICS 的蛋白质-能量性营养不良(protein energy malnutrition, PEM)是指蛋白质热

量等营养物质相对或绝对摄入不足,导致机体蛋白质储备减少,或伴随机体脂肪减少或功能下降的一种状态,其主要标志为:人体测量学指标:肱三头肌皮褶厚度、上臂肌围、体质指数、主观综合评价分值降低;血生化检测血浆白蛋白、前白蛋白、视黄醇结合蛋白等降低。据统计在维持性血液透析患者 PEM 发病率约 40%,在腹膜透析中发病率为 40%~50%,其原因与患者食欲减退,蛋白质、热量摄入不足,尿毒症毒素和酸中毒引起分解代谢增加,透析过程中丢失蛋白质和氨基酸,反复感染,体力活动减少,内分泌异常等有关,而厌食是最突出的表现。

近年来提出的慢性肾衰患者的微炎症在营养不良的发生、发展中也起着重要作用,这一理论为营养不良的治疗提供了新思路,越来越引起人们的重视。营养不良、低蛋白血症、慢性炎症一直以来是慢性肾衰竭、尤其是终末期肾衰(ESRD)普遍而严重的并发症,虽然血液净化技术的进步使患者长期生存率显著提高,但远期并发症的发生并没有显著下降,仍是威胁患者生命的重要危险因素,研究显示蛋白质-能量营养不良(PEM)^[9]和慢性炎症状态是患者低生存率、高死亡率、高住院率的主要原因,既往认为透析不充分性可能与患者预后不良有关,但最近墨西哥等几项多中心大样本随机临床研究结论发现:提高透析量和使用高通透性透析膜并不能减低患者的住院率和死亡率,导致不良预后的主要原因是蛋白质-能量营养不良和慢性炎症状态^[10]

营养不良的发生和发展可能与炎症状态互为因果关系^[11]。一方面,营养不良可引起机体防御功能下降,使患者频发感染,另一方面,炎症通过细胞因子,引起肌肉蛋白质代谢增强,肌肉和脂肪体积下降,出现机体消瘦、血清白蛋白合成减低,导致低蛋白血症的发生,而 CRP 水平升高及细胞因子的增加抑制了肝脏对白蛋白 mRNA 的表达,减少白蛋白的合成,同时增加了白蛋白的分解,这些过程均有 IL-1、IL-6、TNF 等参与,炎症反应在尿毒症患者营养不良的发生发展中起着重要的作用。在慢性肾功能衰竭患者中,微炎症状态与营养不良、低蛋白血症直接相关。控制微炎症状态对改善 ESRD 患者营养不良、提高生存质量有重要意义。

3 研究展望

CRF 患者在肾功能衰竭早期即存在微炎症状态,且炎症通过炎症介质促进营养不良的发展,严重影响患者的生存质量与预后。近年来,减少或抑制微炎症状态的重要性逐渐受到学者的重视。研究表明,阿司匹林及一些抗氧化剂,如维生素 E、维生素 C,可以降低 CRP 及 IL26 水平;普伐他汀能有

效减低 CRP 水平和心血管事件病死率以及 ACEI、ARB 能降低慢性肾衰中的 TNF2 α 水平并改善营养状况。最新研究显示贝特类(非诺贝特)也可通过使单核或巨噬细胞受损、减轻血管炎症反应、刺激胆固醇外溢,从而减少动脉粥样硬化的形成;以及改善透析用水质量,使用超纯水配制的透析液可以通过减轻血透患者的微炎症状态而降低心血管疾病的发病率。除此之外,由于炎症因子在微炎症状态的产生和维持中发挥重要作用,因此靶向性的抗细胞因子治疗,如抗 TNF2 α 抗体、可溶性 TNF2 α 受体、TNF2 α 抑制剂及 IL21 受体拮抗剂,可能是将来最有希望的治疗措施。以上结果仅基于临床的现状调查,尚待大量工作的验证,以进一步阐明慢性炎症状态与营养不良的关系。

参考文献

- [1]RIELLA M C. Malnutrition in Dialysis; Malnourishment or Uremic Inflammatory Response[J]. Kidney Int, 2000, 57(3): 1 211 - 1 232.
- [2]Schming M, Eisenhands A Ritz E. The microinflammatory state of uremia[J]. Blood Puri, 2000, 18(4): 327 - 323.
- [3]Kato A, Odlamaik M, Takita M, et al. C-reactive protein is a predictor of short-term mortality in hemodialysis patients[J]. Am J Nephro, 2001, 21, (2): 176 - 178.
- [4]Ortega O, Rodriguez I, Gallar P, et al. Significance of high C-reactive protein levels in pre-dialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplan, 2002, 17(6): 1105 - 9.
- [5]Kaysen GA. Inflammation; Cause of vascular disease and malnutrition in dialysis patients[J]. Semin Nephro, 2004, 24(5): 431 - 436.
- [6]王雅琦, 涂卫平. 微炎症与慢性肾功能衰竭[J]. 江西医学院学报, 2006, 46(6): 186 - 188.
- [7]Eustace JA, Astor B, Muntner PM, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2004, 65(3): 1 031.
- [8]Kalantar-Zadeh K, Stenvinkel P, Bross R, et al. Kidney insufficiency and nutrient-based modulation of inflammation[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2005, 8(4): 388 - 396.
- [9]Carmine Z, Francesca M, Giovanni T. Novel Cardiovascular risk factor in End-Stage Disease[J]. J Soc Nephro, 2004, 15: S77 - s80.
- [10]Foley RN, Parfrey PS, Samak MJ, et al. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. Am j kidney Dis, 1998, 32: S112 - S119.
- [11]Stenvinkel P, Heimbürger O, Paulsen F, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure[J]. Kidney Int, 1999, 55(5): 1 899 - 1 911.

(收稿日期: 2008-06-24)

新专栏征稿

《江西中医学院学报》(双月刊)以下重点栏目面向全国征稿:

●理论研究 对中医重大理论问题进行专题论述。讨论专题有:中医水理论研究、火理论研究、体质学说研究、梦理论研究、病证理论研究。

●中医文化研究 主要反映中医与古代哲学、古代社会政治经济、人文地理等文化形态的研究成果以及五运六气研究、生命学说研究的最新动态。

欢迎广大作者踊跃投稿。