

单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值是慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立影响因素

梁晓玲^{1*} 张春山¹ 江琛²

¹淮南新华医疗集团新华医院肾内科,安徽淮南 232052

²淮南东方总院血液透析室,安徽淮南 232052

摘要 目的:探讨单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)对慢性肾衰竭血液透析患者预后的预测价值。方法:收集112例行维持性血液透析(MHD)治疗的慢性肾衰竭患者的临床资料,于MHD治疗当天开始进行随访,记录患者2年内生存情况。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价MHR预测患者死亡的最佳截断值及其灵敏度和特异度,根据ROC曲线所得MHR最佳截断值,将研究对象分为高MHR组和低MHR组;采用多因素Cox回归法分析慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立预测因素。结果:Cox回归分析显示年龄、合并糖尿病或脑卒中、白细胞计数、单核细胞计数、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、MHR是慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立预测因素;ROC曲线结果显示MHR预测慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的曲线下面积为0.821(95%CI:0.752~0.890),最佳截断值为0.37,其灵敏度为65.8%,特异度为93.1%。结论:MHR是慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立预测因素,临床医师需注意患者血液透析前MHR水平。

关键词 单核细胞; 高密度脂蛋白胆固醇; 单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值; 慢性肾衰竭; 血液透析
中图分类号 R692.5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20230211

The ratio of monocyte to high-density lipoprotein cholesterol is an independent factor for 2-year death in hemodialysis patients with chronic renal failure LIANG Xiao-ling^{1*}, ZHANG Chun-shan¹, JIANG Chen². ¹Department of Nephrology, Xinhua Hospital, Huainan Xinhua Medical Group, Anhui Huainan 232052, China; ²Hemodialysis Department, Huainan Oriental General Hospital, Anhui Huainan 232052, China

Corresponding author: LIANG Xiao-ling, E-mail: 905077815@qq.com

Abstract Objective: To investigate the prognostic value of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) in hemodialysis patients with chronic renal failure. Methods: The clinical data of 112 patients with chronic renal failure treated by maintenance hemodialysis (MHD) were collected and the patients were followed up from the day of MHD treatment. The survival of the patients within 2 years was recorded. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the optimal cut-off value and sensitivity and specificity of MHR in predicting patient death. According to the optimal cut-off value of MHR obtained by ROC curve, subjects were divided into high MHR group and low MHR group. Multivariate Cox regression was used to analyze the independent predictors of 2-year death in hemodialysis patients with chronic renal failure. Results: Cox regression analysis showed that age, diabetes mellitus or stroke, white blood cell count, monocyte count, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and MHR were independent predictors of 2-year death in hemodialysis patients with chronic renal failure. ROC curve results showed that MHR predicted death within 2 years in hemodialysis patients with chronic renal failure by 0.821 (95% CI: 0.752-0.890), the optimal cut-off value was 0.37, the sensitivity was 65.8%, and the specificity was 93.1%. Conclusions: MHR is an independent predictor of 2-year death in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Clinicians should pay attention to the level of MHR before hemodialysis.

Key words Monocytes; High-density lipoprotein cholesterol; Monocyte to high density lipoprotein; Chronic renal failure; Hemodialysis

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是目前慢性肾衰竭主要的治疗手段之一。单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to

high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR)被证实与动脉粥样硬化及心血管疾病密切相关,是急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术后发生造

* 通信作者:梁晓玲, E-mail: 905077815@qq.com, 安徽省淮南市谢家集区健康路

影剂肾病进展的独立预测因子^[1]。本研究旨在探讨 MHR 与慢性肾衰竭血液透析患者生存的相关性。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 4 月至 2019 年 6 月于淮南新华医疗集团新华医院肾脏病治疗中心行 MHD 治疗的 112 例慢性肾衰竭患者为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②首次行 MHD 治疗;③规律血液透析 ≥ 3 个月。排除标准:①参与研究前 2 个月内有手术史;②合并严重心、肝、肺功能损伤;③转腹膜透析或肾移植;④合并恶性肿瘤、血液或免疫系统疾病;⑤合并精神障碍性疾病。本研究经医院伦理委员会审核并批准,所有研究对象均知情并签署同意书。

治疗方法 MHD 采用碳酸氢盐透析液,透析设备为贝朗 710200T 型号(贝朗,德国),根据患者肾功能设置透析相关参数。以前臂动静脉内瘘管为血管通路,透析液流量为 500 mL/min,血流为 200 ~ 250 mL/min,每周 2 ~ 3 次,每次 3 ~ 4 h。对入组中存在脑卒中、高血压、糖尿病或感染的患者进行对症治疗。

临床资料 收集患者 MHD 开始时的一般资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、慢性病史,抽取 MHD 治疗当天清晨空腹静脉血,检测血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿酸(uric acid, UA),血常规,总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C),血 K^+ 、血 Ca^{2+} 、血磷、血糖(Glucose, Glu)。计算 $MHR = \text{单核细胞计数} (\times 10^9/L) / \text{HDL-C} (\text{mmol/L})$ 。

随访 自患者行 MHD 治疗当天随访开始,之后每月随访一次。住院治疗患者在病房进行随访,居家治疗者电话回访。若随访到已死亡的患者,则通过患者家属或相关医务人员收集死亡时间和原因。所有患者的随访时间以死亡或随访满 2 年为止。随访截止后,记录患者的死亡情况。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用二分类 Cox 回归分析筛选死亡的预测因素;采用受试者工作特征(receiver operating

characteristic, ROC) 曲线分析 MHR 对行 MHD 的慢性肾衰竭患者 2 年内死亡的预测能力;采用 Delong 等^[2]推荐的方法比较不同 ROC 曲线下面积(area under curve, AUC)的大小;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并采用 log-rank 检验进行比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

MHR 的 ROC 曲线 本研究共纳入 112 例患者,绘制 MHR 预测慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡的 ROC 曲线,见图 1。计算 MHR 的 AUC 为 0.821(95% CI:0.752 ~ 0.890),最佳截断值为 0.37,灵敏度为 65.8%,特异度为 93.1%,约登指数为 0.589;根据 ROC 曲线所得 MHR 预测慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡的最佳截断值,将研究对象分为高 MHR 组($MHR \geq 0.37$)和低 MHR 组($MHR < 0.37$),其中高 MHR 组 39 例(34.82%),低 MHR 组 73 例(65.18%)。

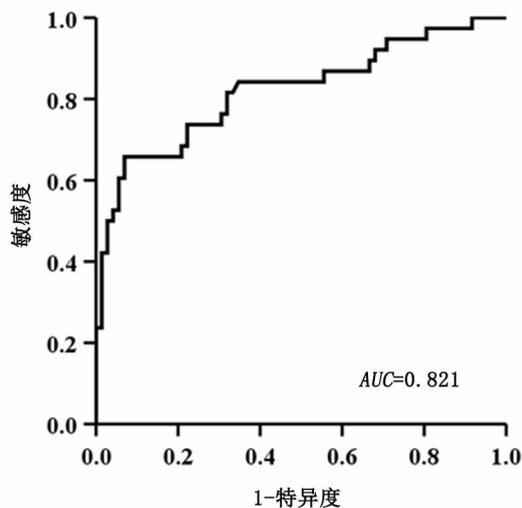


图 1 MHR 预测慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡的 ROC 曲线

不同 MHR 水平患者一般资料 2 组间性别、BMI、病程、吸烟、饮酒、合并高血压比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),年龄、合并糖尿病或脑卒中比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

高 MHR 组与低 MHR 组实验室检查结果 经年龄校准后,高 MHR 组和低 MHR 组收缩压、舒张压、Scr、UA、淋巴细胞计数、血小板计数、血 TC、TG、LDL-C、VLDL-C、血 K^+ 、 Ca^{2+} 、Glu 水平比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);白细胞计数、中性粒细胞计数、单核细胞计数、HDL-C、血磷、MHR 比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 2。

血液透析慢性肾衰竭患者死亡的多因素 Cox 回归分析 多因素 Cox 回归分析显示年龄、合并糖尿病或脑卒中、白细胞计数、单核细胞计数、HDL-C、MHR 是慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡的独立预测因素,见表 3。

构建预测慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡的列线图模型 将多因素回归分析筛选出的独立危险因素纳入列线图模型,预测慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡风险,见图 2。在列线图中,定位患者各项评分在评分标尺上的位置,每个预测因素均会获得一个分值,各预测变量的分值相加,将所得总分定位于总分轴上,所对应的风险系数可反映该患者血液透析 2 年内死亡的风险。假设某患者开始血

液透析时的年龄为 62 岁,合并糖尿病,不合并脑卒中,白细胞计数为 $7.83 \times 10^9/L$,单核细胞计数为 $0.56 \times 10^9/L$,HDL-C 为 0.92 mmol/L,MHR 为 0.61,则计算其总分为 $18.00 + 45.00 + 11.61 + 45.55 + 22.79 + 75.92 = 218.87$ 分,所对应的 2 年内死亡风险为 62.53%。

列线图模型的准确度及有效性评价 对本研究建立的列线图模型的校准度和有效性进行评价,其校准图,见图 3。校正结果显示,C-index 为 0.931 (95% CI:0.886 ~ 0.976),校准图中实际曲线与理想曲线较为贴合,表明列线图模型对慢性肾衰竭血液透析患者 2 年内死亡的预测情况与实际情况相符。

ROC 曲线结果 绘制列线图模型预测慢性肾

表1 高 MHR 组与低 MHR 组一般资料比较

项目	高 MHR 组(n=39)	低 MHR 组(n=73)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	57.42 ± 11.53	50.41 ± 10.34	3.283	0.001
男性[例(%)]	21(53.85)	40(54.79)	0.009	0.924
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	21.83 ± 2.74	21.21 ± 2.49	1.132	0.260
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	6.39 ± 1.96	5.76 ± 1.54	1.872	0.064
吸烟[例(%)]	8(20.51)	14(19.18)	0.029	0.865
饮酒[例(%)]	12(30.77)	18(24.66)	0.484	0.487
合并高血压[例(%)]	34(87.18)	55(75.34)	2.183	0.140
合并糖尿病[例(%)]	13(33.33)	3(4.11)	17.729	<0.001
合并脑卒中[例(%)]	25(64.10)	6(8.22)	39.657	<0.001

表2 高 MHR 组与低 MHR 组实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	高 MHR 组(n=39)	低 MHR 组(n=73)	t 值	P 值
收缩压(mmHg)	147.95 ± 22.73	143.55 ± 21.87	1.001	0.319
舒张压(mmHg)	88.34 ± 14.08	85.48 ± 13.06	1.074	0.285
Scr(μmol/L)	703.46 ± 122.90	717.69 ± 135.49	0.547	0.586
UA(μmol/L)	487.16 ± 86.69	507.28 ± 111.39	0.980	0.329
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.38 ± 1.32	6.39 ± 1.02	4.407	<0.001
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	4.45 ± 1.06	4.00 ± 0.93	2.323	0.022
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.91 ± 0.63	1.86 ± 0.55	0.435	0.664
单核细胞计数($\times 10^9/L$)	0.45 ± 0.17	0.35 ± 0.12	3.619	<0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	245.39 ± 60.88	235.62 ± 51.74	0.894	0.373
TC(mmol/L)	4.37 ± 1.79	4.31 ± 1.60	0.181	0.856
TG(mmol/L)	1.38 ± 0.45	1.35 ± 0.38	0.373	0.710
HDL-C(mmol/L)	1.07 ± 0.31	1.26 ± 0.40	2.579	0.011
LDL-C(mmol/L)	2.31 ± 0.52	2.20 ± 0.46	1.152	0.252
VLDL-C(mmol/L)	0.67 ± 0.21	0.64 ± 0.19	0.767	0.445
血 K ⁺ (mmol/L)	4.46 ± 0.89	4.58 ± 0.85	0.700	0.485
血 Ca ⁺ (mmol/L)	2.09 ± 0.41	2.13 ± 0.37	0.525	0.601
血磷(mmol/L)	1.52 ± 0.19	1.70 ± 0.28	3.593	<0.001
Glu(mmol/L)	7.04 ± 0.80	6.83 ± 0.73	1.403	0.164
MHR	0.42 ± 0.13	0.30 ± 0.11	5.158	<0.001

表3 慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的多因素Cox回归分析

变量	β 值	SE 值	Wald ² 值	HR(95% CI) 值	P 值
年龄 ≥ 65 岁	0.244	0.121	4.057	1.276(1.132~1.421)	<0.001
合并糖尿病	0.538	0.204	6.981	1.713(1.468~1.958)	<0.001
合并脑卒中	0.690	0.236	8.524	1.994(1.815~2.173)	<0.001
白细胞计数	0.189	0.107	3.129	1.208(1.024~1.392)	0.008
中性粒细胞计数	0.121	0.118	1.056	1.129(0.997~1.261)	0.060
单核细胞计数	0.992	0.294	11.363	2.697(2.034~3.359)	<0.001
HDL-C	-0.202	0.107	3.578	0.817(0.701~0.933)	<0.001
血磷	-0.152	0.158	0.925	0.859(0.685~1.033)	0.086
MHR	1.557	0.333	21.884	4.745(4.056~5.434)	<0.001

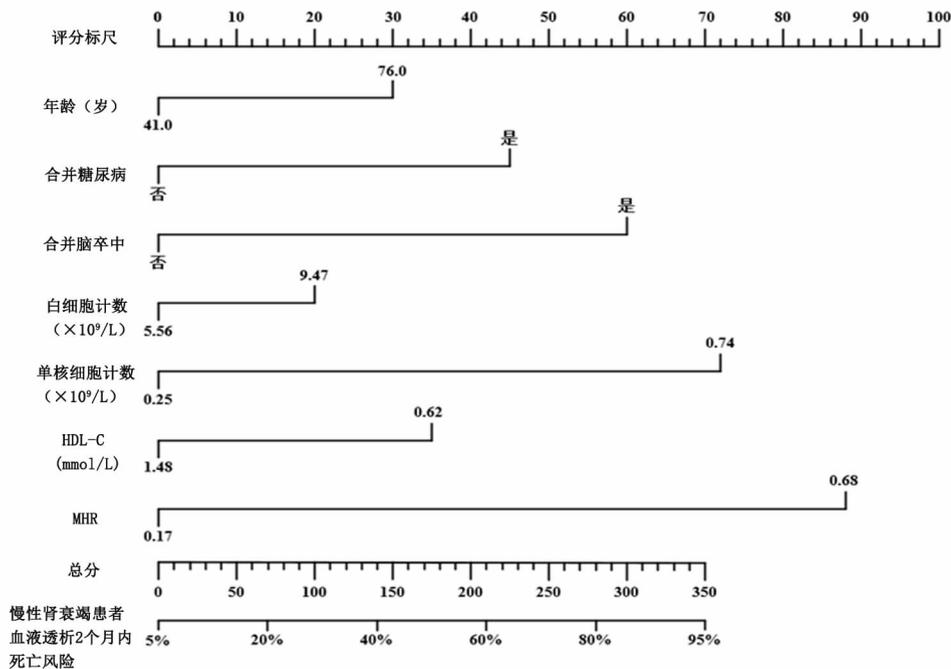


图2 预测慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的列线图模型

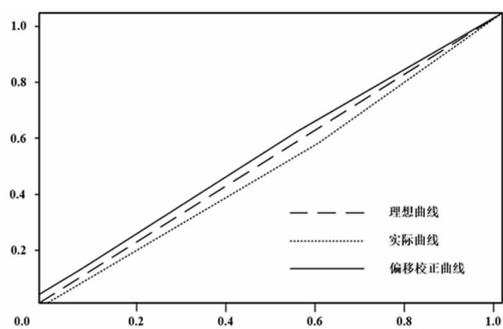


图3 预测慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的列线图模型校准图

衰竭血液透析患者2年内死亡的ROC曲线,见图4,计算列线图模型的AUC值为0.938(95%CI:0.881~0.995),最佳截断值为185.65分,灵敏度为84.2%,特异度为94.4%,约登指数为0.786。列线图模型的AUC值高于MHR(AUC=0.821)具有统计学意义($z=16.859, P<0.001$)。

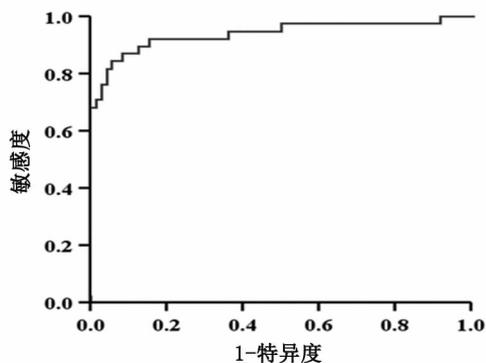


图4 列线图模型预测慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的ROC曲线

不同MHR水平患者的生存曲线 高MHR组39例,2年内死亡16例(41.02%);低MHR组73例,2年内死亡11例(15.07%)。绘制2组患者的生存曲线,2组生存曲线比较,差异有统计学意义

($\chi^2 = 9.497, P = 0.002$)。

讨论

在慢性肾衰竭患者机体中,单核细胞在P-选择素、E-选择素、细胞间黏附分子-1等多种分子的联合作用下大量募集,此时内皮细胞黏附分子在氧化型LDL-C的刺激下迅速表达,并诱导单核细胞分化为巨噬细胞以吞噬氧化型LDL-C,形成泡沫细胞,而泡沫细胞又会持续分泌IL-1 β 、TNF- α 及氧化活性物质,进一步加重机体炎症及氧化应激反应,促进慢性肾衰竭发展^[3,4]。单核细胞是体内重要的炎症因子,可直接参与慢性肾衰竭的发病机制及进程^[5],而HDL-C具有抗炎抗氧化作用,因此,可推测MHR与慢性肾衰竭的发展及预后密切相关。本研究结果显示,高MHR组单核细胞显著高于低MHR组,单核细胞个数是慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立预测因素,表明单核细胞参与慢性肾衰竭发展进程,影响患者的预后。

HDL-C由肝脏合成,具有抗炎、抗凋亡、抗氧化、胆固醇逆转运、抗血栓和抗动脉硬化等多种生物活性^[6],是公认的有益蛋白。HDL-C水平过低会使胆固醇聚集于肾脏内,之后经过氧化及水解反应后形成溶血磷脂酰胆碱,促进炎症细胞因子、趋化因子及黏附分子的表达,加速慢性肾衰竭的进展^[7]。本研究结果显示,高MHR组HDL-C水平显著低于低MHR组,HDL-C是慢性肾衰竭血液透析患者2年内死亡的独立预测因素。

MHR整合了单核细胞致炎和HDL-C抗炎的相关信息,在心脑血管疾病及慢性肾脏疾病方面具有优异的鉴别及预测能力^[8]。目前HDL-C与单核细胞作用以缓解慢性肾衰竭可能的机制为:①HDL-C抑制巨噬细胞迁移至氧化型LDL-C并促进氧化型LDL-C排出,降低机体氧化应激^[9];②HDL-C可通过降低单核细胞的F肌动蛋白含量抑制单核细胞进入动脉壁,从而抑制单核细胞膜CD11b基因的表达,进而抑制单核细胞的增殖与活化,降低炎症及氧化应激反应^[10];③HDL-C还能通过抑制内皮细胞分泌血管细胞黏附分子-1等黏附因子来降低炎症反应^[11]。此外,Kanbay等^[12]通过对340例慢性肾脏病患者进行了平均32个月的随访,发现MHR是慢性肾脏病患者心血管预后不良的独立预测因子;周巧等^[13]报道,MHR对MHD患者腹主动脉钙化具有一定的预测价值,这些研究均表明MHR可通过多种途径影响慢性肾衰竭患者的生存预后。

本研究有局限性:①单中心研究,且研究对象仅限在本院就诊的慢性肾衰竭患者,所得结论还需多中心及大样本的研究进行验证支持;②存在混杂因素,尽管在多因素回归分析中,本研究已纳入较多因素进行校正,但仍有部分潜在的混杂因素未考虑,例如凝血指标等;③本研究仅进行为期2年的随访,缺少长期随访的相关数据,难以评价MHR对慢性肾衰竭血液透析患者的长期预测价值。

参考文献

- 1 Ulus T, Isgandarov K, Yilmaz AS, et al. Monocyte to high-density lipoprotein ratio predicts contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome [J]. *Angiology*, 2018, 69(10):909-916.
- 2 DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach [J]. *Biometrics*, 1988, 44(3):837-845.
- 3 黄小妹. 慢性肾脏病患者继发性甲状旁腺功能亢进的发生机制 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(4):270-273.
- 4 Kim MS, Oh DJ. Monocyte counts are negatively associated with ankle-brachial index values in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients [J]. *Renal Failure*, 2020, 42(1):740-747.
- 5 Objois T, Mary A, Brazier M, et al. Decreased monocyte calcium sensing receptor expression in patients with chronic kidney disease is associated with impaired monocyte ability to reduce vascular calcification [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(6):1382-1391.
- 6 Cohen G. Effect of high-density lipoprotein from healthy subjects and chronic kidney disease patients on the CD14 expression on polymorphonuclear leukocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6):2830.
- 7 Coimbra S, Reis F, Valente MJ, et al. Subpopulations of high-density lipoprotein: friends or foes in cardiovascular disease risk in chronic kidney disease? [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(5):554.
- 8 Karabay EA, Demir D, Erman AA. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein ratio lymphocytes monocytes and platelets in psoriasis [J]. *An Bras Dermatol*, 2020, 95(1):40-45.
- 9 Chen MQ, Shi WR, Shi CN, et al. Impact of monocyte to high-density lipoprotein ratio on prevalent hyperuricemia: findings from a rural Chinese population [J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):48.
- 10 Bolayir A, Gokce SF, Cigdem B, et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2018, 52(2):150-155.
- 11 Wang HY, Shi WR, Yi X, et al. Assessing the performance of monocyte to high-density lipoprotein ratio for predicting ischemic stroke: insights from a population-based Chinese cohort [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):127.
- 12 Kanbay M, Solak Y, Unal HU, et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46(8):1619-1625.
- 13 周巧, 周自英, 滕洁, 等. 单核细胞计数、单核细胞/高密度脂蛋白比值对维持性血液透析患者腹主动脉钙化的预测价值 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(12):3145-3151.