·老年人心肾疾病专栏·

健康老年人群血浆可溶性血栓调节蛋白和肾小球滤过率的关系

马 强，敖强国，程庆砾*

（解放军总医院南楼临床部肾脏病科，北京 100853）

【摘 要】目的 探讨老年人群血浆可溶性血栓调节蛋白（sTM）与估算的肾小球滤过率（eGFR）的相关性。**方法** 采用整群随机抽样的方法对北京市9个社区283名≥65岁健康老年人进行研究，酶联免疫吸附法测定血浆可溶性血栓调节蛋白水平，应用CKD-EPI公式评估eGFR，同时行人体学测量及血清生化指标测定，并做相关和回归分析。**结果** 北京社区健康老年人群eGFR水平与sTM、年龄、尿素氮、肌酐、C反应蛋白（CRP）及收缩压呈负相关，与白蛋白、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平呈正相关；在校正了年龄、血压、血糖（GLU）、CRP、血脂、尿酸（UA）等指标后，健康老年人血浆sTM仍然和eGFR呈负相关（B = −3.340，P = 0.000）。在进一步的研究中，将入组的北京社区健康老年人分为老年（65～80岁）和高龄老年（＞80岁）两组；两组之间eGFR和sTM水平差异均无统计学意义（P > 0.05），老年组和高龄老年组eGFR均与sTM水平呈负相关（r = −0.229，P = 0.000；r = −0.3613，P = 0.02），校正了年龄、血压、GLU、CRP、血脂、UA等指标后差异仍有统计学意义（B = −3.26，P = 0.000；B = −4.45，P = 0.013）。**结论** sTM可作为判断老年人群肾功能下降的指标。

【关键词】血栓调节蛋白；肾小球滤过率；老年人

【中图分类号】 R341; R334.1; R339.34 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2014.00021

Relationship between plasma soluble thrombomodulin and glomerular filtration rate in healthy elderly

MA Qiang, AO Qiang-Guo, CHENG Qing-Li*

(Department of Geriatric Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation of plasma level of soluble thrombomodulin (sTM) and glomerular filtration rate (GFR) in healthy elderly. **Methods** A total of 283 healthy elderly subjects (＞65 years) were selected by cluster sampling from 9 communities of Beijing. Their plasma levels of sTM were measured by ELISA. Their estimated GFR (eGFR) was evaluated with Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula. And also, their anthropometric measurements and serum biochemical indices were measured. Pearson and Spearman correlation tests and multiple linear regression analysis were used to analyze the data and their correlations. **Results** eGFR had negative correlation with plasma sTM, age, urea nitrogen, C-reactive protein (CRP), and systolic pressure in these subjects, and had positive correlation with albumin, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). After adjusting age, blood pressure, blood glucose (GLU), CRP, blood lipid, uric acid (UA) and the other factors in the multiple linear regression, a negative correlation was still seen between plasma sTM and eGFR in the elderly (B = −3.340, P = 0.000). When the cohort of patients was divided into elderly (65 to 80 years) and very elderly groups (＞80 years), there was no difference in eGFR and plasma sTM between them. While negative correlation of eGFR with plasma sTM was still seen within both groups (r = −0.229, P = 0.000; r = −0.3613, P = 0.02). And the negative correlation was still observed after adjusting age, blood pressure, GLU, CRP, blood lipid, and UA (B = −3.26, P = 0.000; B = −4.45, P = 0.013). **Conclusion** The plasma level of sTM may be used as an index of renal function decline in healthy elderly.

【Key words】 thrombomodulin; glomerular filtration rate; aged

This work was supported by Beijing Natural Science Foundation(7122163).

Corresponding author: CHENG Qing-Li, E-mail: qlcheng64@163.com

肾硬化是老年人群肾功能进行性下降的主要原因，而肾小球毛细血管内皮细胞受损是肾纤维化重要的启动和加速因素[1]。血栓调节蛋白（thrombomodulin，TM）是普遍存在于血管内皮细

收稿日期：2013−11−06；**修回日期：**2013−12−15

基金项目：北京市自然科学基金（7122163）

通信作者：程庆砾，E-mail: qlcheng64@163.com

胞膜的一种糖蛋白，血浆中可溶性血栓调节蛋白（soluble thrombomodulin，sTM）是血管内皮细胞损伤的标志[2]。本研究旨在探讨老年人群血浆sTM与肾功能的关系。

1 对象与方法

1.1 对象选择

采用整群随机抽样的方法对北京市9个社区1 024名自评健康常住人口进行调查，经体格检查及健康问卷调查除外高血压、糖尿病、冠心病、家族性高脂血症、慢性肾衰竭、恶性肿瘤患者后纳入465例，进一步进行血尿常规和生化检查，纳入283例＞65岁健康人为对照组。纳入标准：（1）收缩压（systolic blood pressure，SBP）＜140mmHg（1mmHg = 0.133kPa）和舒张压（diastolic blood pressure，DBP）＜90mmHg；（2）胆固醇（cholesterol，CH）≤5.7mmol/L；（3）三酰甘油（triglycerides，TG）≤1.7mmol/L；（4）血糖（glucose，GLU）＜7.0mmol/L。所有参与者签署书面知情同意书，研究方案获得医院伦理委员会通过，采用面对面的方式由经过培训的医师实施问卷调查。

1.2 测定指标

人体测量学指标包括身高、体质量、血压，生化指标包括白蛋白（albumin，ALB）、GLU、CH、TG、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、尿酸（uric acid，UA）、肌酐（creatinine，Cr）、尿素氮（urea nitrogen，UN）、血常规、C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）、TM。赤脚穿贴身内衣测定身高、体质量。血压的测定：被测试者休息5min后采用台式血压计测定坐位右臂血压，连续测量2次，间隔＞1min，记录两次结果的平均值。以Korotkoff Ⅰ期为SBP，Ⅴ期为DBP。采集清晨空腹12h静脉血，普通生化指标的检测采用HITACHI7600-110大型自动生化分析仪完成。血常规采用SYMAX-3000检测，CRP、ALB的测定采用BN PROSPEC特种蛋白分析仪测定，所有测定的指标均经标准化处理。

1.3 血浆sTM检测

抽取全血1.8ml与枸橼酸抗凝剂0.2ml按1∶9比例混合抗凝，留取血浆，−70℃冻存待测。sTM的测定采用ELISA法，试剂盒购自法国Diaclone公司，具体方法按说明书进行，每份标本均同时测定2次，取均值。

1.4 肾功能的评估

采用CKD-EPI公式估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）。

1.5 统计学处理

采用EXCEL2003录入并核对，应用SPSS15.0统计软件进行分析，计量资料采用均数±标准差表示，应用Pearson相关和Spearman相关和多元线性回归分析观察eGFR和sTM各指标的关系。以$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 eGFR与sTM的相关性

283名健康老年人，男性132名，女性151名，年龄（73.48±5.84）岁，eGFR为（88.07±17.84）ml/（min·1.73m^2），sTM为（3.92±1.36）μg/L。单因素分析显示，eGFR水平与sTM、年龄、UN、肌酐、CRP及SBP呈负相关，与ALB、HDL-C、LDL-C水平呈正相关（表1）。

表1 健康老人eGFR与sTM的相关性

Table1 Correlation analysis between eGFR and sTM in healthy elderly

Index	*r*	*P*
sTM	−0.258	0.000
sex	0.045	0.447
age	−0.147	0.014
ALB	0.187	0.002
CH	0.027	0.656
TG	0.109	0.068
HDL-C	0.138	0.021
LDL-C	0.136	0.022
GLU	−0.003	0.964
UN	−0.401	0.000
Cr	−0.760	0.000
UA	−0.019	0.757
HB	0.0267	0.655
CRP	−0.122	0.043
SBP	−0.130	0.030
DBP	−0.069	0.248
WHR	0.083	0.164
BMI	−0.000	0.999

eGFR: estimated glomerular filtration rate; sTM: soluble thrombomodulin; ALB: albumin; CH: cholesterol; TG: triglycerides; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; GLU: glucose; UN: urea nitrogen; Cr: creatinine; UA: uric acid; HB: hemoglobin; CRP: C-reactive protein; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; WHR: working heart rate; BMI: body mass index

2.2 多元线性回归分析健康老年人eGFR和sTM的相关性

多元线性回归分析显示，在校正了年龄、血压、GLU、CRP、血脂、UA等指标后健康老年人血浆sTM仍然和eGFR呈负相关（B = −3.340，$P = 0.000$；表2）。

表2 健康老年人eGFR和sTM的多元线性回归分析
Table 2 Multivariate linear regression of the related factors on eGFR in healthy elderly

Independent variable	B	Std. Error	Beta	*t*	*P*
Constant	134.164	13.277	–	10.105	0.000
sTM	−3.340	0.775	−0.251	−4.309	0.000
Age	−0.436	0.176	−0.144	−2.475	0.014
CRP	−0.518	0.229	−0.132	−2.259	0.025

eGFR: estimated glomerular filtration rate; sTM: soluble thrombomodulin; CRP: C-reactive protein

2.3 老年和高龄老年组eGFR和sTM的相关性的比较

在进一步的研究中，将入组的北京社区健康老年人分为老年（65～80岁）和高龄老年（＞80岁）两组，两组之间eGFR和sTM水平差异均无统计学意义（$P > 0.05$），老年组和高龄老年组eGFR均与sTM水平呈负相关（$r = -0.229$，$P = 0.000$；$r = -0.3613$，$P = 0.02$；图1），校正了年龄、血压、GLU、CRP、血脂、UA等指标后仍有意义（B = −3.26，$P = 0.000$；B = −4.45，$P = 0.013$）。

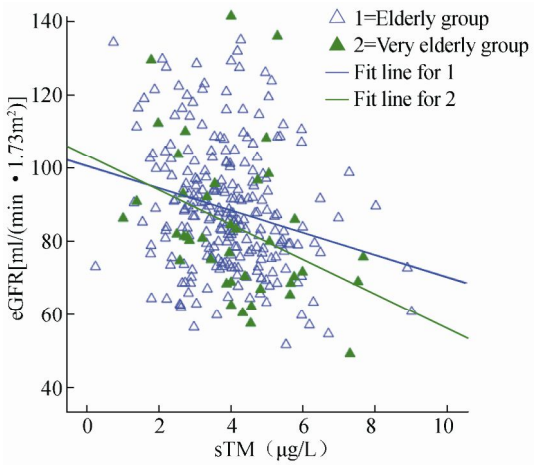

图1 老年组和高龄老年组eGFR和sTM的相关性
Figure 1 Relationship of eGFR with sTM between elderly and very elderly groups
eGFR: estimated glomerular filtration rate; sTM: soluble thrombomodulim

3 讨 论

TM是血管内皮细胞的膜表面发现的一种跨膜糖蛋白，主要表达于内皮细胞表面，在调节血管内凝血以及纤溶、炎症、细胞增殖等方面起重要作用[2]。生理状态下可少量从内皮细胞表面水解脱落，游离于血浆中。当血管内皮细胞受损时，TM大量释放入血，参与调节血管紧张度与免疫反应[3,4]。在房颤、烧伤、急性肺损伤等[5,6]各种内皮细胞损伤性疾病中，可在血浆、尿液、关节滑液中检测到sTM的升高，提示血浆中sTM是血管内皮细胞损伤重要的指示分子[7,8]。TM在肾脏血管内皮细胞也有分布，并且在一定程度上反映肾损伤的程度。研究发现，过敏性紫癜合并紫癜性肾炎的患者血浆中sTM明显升高[9]，系膜增生性肾炎患者血浆中sTM水平也有明显升高，其升高程度和蛋白尿程度呈正比[10]。糖尿病性肾病患者在正常蛋白尿期，就可观察到血浆sTM水平的升高，其升高程度与尿白蛋白排泄率成正比[11]。

目前尚没有肾脏衰老人群血浆sTM水平升高的报道，由于肾脏是最早出现衰老的器官之一，正常人在＞40岁以后，肾功能以每年0.8%～1.0%的速度减退，肾脏衰老的组织学改变主要包括肾小球硬化、肾小管萎缩、间质纤维化和动脉内膜纤维性增厚[12,13]，其中肾纤维化是导致肾功能进行性下降和慢性肾衰竭的主要原因。肾小球毛细血管内皮细胞受损被激活是肾纤维化的重要启动因素，血管内皮细胞是覆盖在血管内膜表面的单层或多角型细胞，通过维持血管内膜光滑防止血小板和白细胞黏附和侵入血管壁。由于受脂质物质堆积和氧化应激的影响，以及肾小球血流动力学异常与血管活性物质等的作用，往往容易导致老年人群肾小球内皮细胞损伤和激活[14]。内皮细胞激活后，通过自分泌与旁分泌，促使肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化，同时内皮细胞合成分泌体液因子、血管活性物质异常，破坏了内皮细胞维持肾小球血流动力学的动态平衡状态，是肾小球硬化的重要启动因素。随着血管内皮细胞损伤的加重，内皮细胞膜的通透性增加，蛋白漏出，并刺激系膜细胞和基质生成，诱使凝血酶活化，使肾小球内易形成微血栓、微动脉瘤以及一系列的炎症反应等，进一步加重肾小球的损伤和肾硬化[15]。

本研究发现，北京社区健康老年人群eGFR水平与sTM呈负相关，在校正了年龄、血压、GLU、CRP、血脂、UA等因素后相关性仍有意义，高龄老年组（＞80岁）相关性更强。提示sTM可作为判断老年人群肾功能下降的一项指标。

本研究观察到sTM水平升高是社区健康老年人群eGFR下降的独立危险因素，由于是横断面研究，其临床意义及可能的机制有待进一步纵向研究及临床试验确定。

【参考文献】

[1] Nlandu Khodo S, Dizin E, Sossauer G, *et al*. NADPH-oxidase 4 protects against kidney fibrosis during chronic renal injury[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(12): 1967−1976.

[2] Dittman WA, Majerus PW. Structure and function of thrombomodulin: a natural anticoagulant[J]. Blood, 1990, 75(2): 329−336.

[3] Spronk HM, Borissoff JI, ten Cate H. New insights into modulation of thrombin formation[J]. Curr Atheroscler Rep, 2013, 15(11): 363.

[4] Qian G, Ding Z, Zhang B, *et al*. Association of thrombomodulin Ala455Val dimorphism and inflammatory cytokines with carotid atherosclerosis in the Chinese Han population[J]. J Inflamm Res, 2012, 5: 117−123.

[5] Sharfuddin AA, Sandoval RM, Berg DT, *et al*. Soluble thrombomodulin protects ischemic kidneys[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(3): 524−534.

[6] Boehme MW, Nawroth PP, Kling E, *et al*. Serum thrombomodulin. A novel marker of disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheum, 1994, 37(4): 572−577.

[7] Yin Q, Liu B, Chen Y, *et al*. The role of soluble thrombomodulin in the risk stratification and prognosis evaluation of septic patients in the emergency department[J]. Thromb Res, 2013, 132(4): 471−476.

[8] Martin FA, Murphy RP, Cummins PM. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 304(12): H1585− H1597.

[9] Fujieda M, Oishi N, Naruse K, *et al*. Soluble thrombomodulin and antibodies to bovine glomerular endothelial cells in patients with Henoch-Schönlein purpura[J]. Arch Dis Child, 1998, 78(3): 240−244.

[10] Hayakawa M, Ishizaki M, Hayakawa J, *et al*. Role of bone marrow cells in the healing process of mouse experimental glomerulonephritis[J]. Pediatr Res, 2005, 58(2): 323−328.

[11] Wang H, Vinnikov I, Shahzad K, *et al*. The lectin-like domain of thrombomodulin ameliorates diabetic glomerulopathy *via* complement inhibition[J]. Thromb Haemost, 2012, 108(6): 1141−1153.

[12] Sato S, Sasaki Y, Adachi A, *et al*. Validation of glomerular basement membrane thickness changes with aging in minimal change disease[J]. Pathobiology, 2010, 77(6): 315−319.

[13] McNamara BJ, Diouf B, Hughson MD, *et al*. Associations between age, body size and nephron number with individual glomerular volumes in urban West African males[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(5): 1500−1506.

[14] Carracedo J, Buendía P, Merino A, *et al*. Cellular senescence determines endothelial cell damage induced by uremia[J]. Exp Gerontol, 2013, 48(8): 766−773.

[15] Advani A, Gilbert RE. The endothelium in diabetic nephropathy[J]. Semin Nephrol, 2012, 32(2): 199−207.

（编辑：王雪萍）