

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.15.014

血清超敏 C 反应蛋白水平与慢性肾脏病患者心血管并发症 发生风险关系的探讨*

杨水金 蒋更如[△] 刘 爽 栗 明 俞传琪

(上海交通大学医学院附属新华医院 上海 200000)

摘要 目的:探讨血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平与慢性肾脏病(CKD)患者心血管并发症发生风险关系。**方法:**选择 82 例 CKD 患者与 21 例健康体检者为研究对象,根据肾小球滤过率(eGFR)将 CKD 患者分成 CKD1~2 期组、CKD3~4 期组和 CKD5 期组。检测和比较各组 hs-CRP、B 型钠尿肽前体(pro-BNP)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、肌酐(Cr)、前白蛋白(PA)、白蛋白(Alb)、同型半胱氨酸(Hcy)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、钙(Ca)、磷(P)、血红蛋白(Hb)的水平,同时评估患者是否有心肌缺血及心室肥厚、心脏瓣膜钙化表现。**结果:**随着 eGFR 下降,CKD 患者血清 hs-CRP 水平呈上升趋势,不同 CKD 分期患者血清 hs-CRP 水平之间差异具有统计学意义 ($P<0.01$),CKD 患者血清 hs-CRP 水平与 BUN、Cr、UA、P、TG、Hcy、pro-BNP 水平之间均存在明显的正相关 ($P<0.05$);血清 hs-CRP 水平与白蛋白、Hb、Ca、HDL 之间均存在明显的负相关 ($P<0.05$);血清 hs-CRP 水平与前白蛋白、胆固醇、LDL 之间无显著相关性($P>0.05$)。以 hs-CRP 为因变量,其他相关指标为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示尿酸、Hb、Hcy 进入多元逐步回归方程。以心肌缺血是否阳性和瓣膜钙化是否阳性为因变量,hs-CRP 为自变量做 logistic 回归分析,结果显示血清 hs-CRP 水平为心肌缺血和瓣膜钙化的危险因素($OR>1$)。**结论:**CKD 患者血清 hs-CRP 水平升高与其肾功能降低密切相关,且为其发生心肌缺血、心脏瓣膜钙化的危险因素。

关键词:慢性肾脏病;微炎症;肾功能;心血管疾病

中图分类号:R692;R54 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)15-2873-05

A Study on the Relationship between Serum hs-CRP Level and the Risk of Cardiovascular Complications in Patients with Chronic Renal Disease*

YANG Shui-jin, JIANG Geng-ru[△], LIU Shuang, LI Ming, YU Chuan-qi

(Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) and risk of cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods:** 82 patients with CKD and 21 healthy subjects were selected as the subjects. According to the glomerular filtration rate, the patients with CKD were divided into group CKD1 to 2, group CKD3 to group 4, group CKD5, and the healthy control group. The serum C reactive protein, pro-BNP, urea nitrogen, uric acid, creatinine, pre-albumin, albumin, homocysteine, triglyceride, cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein, calcium, phosphorus, and hemoglobin levels were detected and compared between different groups. Patients with myocardial ischemia and ventricular hypertrophy and cardiac valve calcification were also evaluated. **Results:** With the decrease of eGFR, the level of hs-CRP showed an upward trend, and there were significant differences in the serum hs-CRP levels between different groups ($P<0.01$). There were significantly positive correlation between hs-CRP and blood urea nitrogen, creatinine, phosphorus, uric acid, triglyceride, homocysteine, pro-BNP ($P<0.05$); there were significantly negative correlation between hs-CRP and serum albumin, hemoglobin, calcium, high density lipoprotein ($P<0.05$); the correlation between hs-CRP and prealbumin, cholesterol low density lipoprotein showed no statistical significance($P>0.05$). Hs-CRP was used as dependent variable, and other related indicators were used as independent variables for multiple stepwise regression analysis, the results showed that uric acid, Hb and Hcy entered multiple stepwise regression equation. Myocardial ischemia and valvular calcification were used as dependent variables. Hs-CRP was used as independent variable to do logistic regression analysis, the results showed that serum hs-CRP level was a risk factor for myocardial ischemia and valve calcification ($OR>1$). **Conclusions:** The increase of serum hs-CRP level in CKD patients is closely related to the decrease of renal function, and it is a risk factor for myocardial ischemia and cardiac valve calcification.

Key words: Chronic kidney disease; Micro inflammation; Renal function; Cardiovascular disease

Chinese Library Classification(CLC): R692; R54 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)15-2873-05

* 基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研项目(20144Y0145)

作者简介:杨水金(1990-),女,硕士研究生,主要研究方向:慢性肾脏病与微炎症,E-mail: 1193021477@qq.com

[△] 通讯作者:蒋更如,男,博士,主任医师,主要研究方向:IgA 肾病的临床及基础研究,E-mail: jianggengru@hotmail.com

(收稿日期:2018-03-23 接受日期:2018-04-30)

前言

慢性肾脏病是全球公共健康问题, 心血管疾病 (CVD) 是 CKD 患者的主要死亡原因。近年, 众多研究表明 CKD 患者体内普遍存在微炎症状态, 而微炎症状态与心血管疾病之间有着不可忽视的关联。目前研究普遍认为 CRP 尤其是超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)能较好地作为微炎症状态的客观评价指标。本研究通过分析 CKD 患者的血清 hs-CRP 与 eGFR 和其他相关指标及与心肌缺血及心脏瓣膜钙化之间的关系, 旨在探讨 CKD 患者微炎症状态对肾功能的影响以及微炎症与心血管疾病的相关性。

1 对象和方法

1.1 病例资料

本次调查的 82 例 CKD 患者, 女 42 例, 男 40 例。CKD1-5 期的患者人数分别为 10、16、18、20、18。患者的病因包括慢性肾小球肾炎 15 例(18.29%), 高血压肾病 17 例(20.73%), 糖尿病肾病 25 例(30.49%), IgA 肾病 5 例(6.10%), 慢性间质性肾炎 2 例(2.44%), 痛风性肾病 7 例(8.54%), 原发性肾病综合症 8 例(9.76%), 其他原因不明的慢性肾功能不全 3 例(3.66%)。所有入组的 CKD 患者均在本院首诊, 慢性肾脏病病因诊断明确之前仅针对原有慢性基础疾病进行相关治疗。依照纳入与排除标准, 共纳入 103 例研究对象(CKD 患者 82 例与健康体检者 21 例)。将所有 CKD 患者按照分期方法划为三组 (CKD1-2 期、CKD3-4 期、CKD5 期), 另外的健康体检者单独划为一组。各组性别差异($P=0.919>0.05$)及年龄比较差异($P=0.144>0.05$)无统计学意义, 具有可比性。

1.2 CKD 的诊断标准

CKD 的诊断依照 2005 年 NKF 提出的 K/DOQI 指南标准: (1)肾脏结构或功能异常大于 3 个月, GFR 下降、肾脏损伤的病理学检查; (2)GFR <60 mL/(min $\times$ 1.73 m 2)超过 3 个月, 可伴有肾脏受损的证据。分期标准: ① CKD1 期, 肾功能处于正常范围 GFR ≥ 90 mL/(min $\times$ 1.73 m 2); ② CKD2 期, 肾功能出现轻度下降, GFR 介于 60~89 mL/(min $\times$ 1.73 m 2); ③ CKD3 期, 肾功能出现中度下降, GFR 介于 30~59 mL/(min $\times$ 1.73 m 2); ④ CKD4 期, 肾功能出现重度下降, GFR 介于 15~29 mL/(min $\times$ 1.73 m 2); ⑤ CKD5 期, 进入肾衰竭, GFR <15 mL/(min $\times$ 1.73 m 2)。肾小球滤过率(eGFR)计算方法采用简化 MDRD 公式估算肾小球滤过率(eGFR): GFR(mL/min1.73 m 2)=186 $\times$ (Scr) $^{-1.154}$ $\times$ (年龄) $^{-0.203}$ $\times$ (0.742 女性)。其中 Ccr 为肌酐清除率; GFR 为肾小球滤过率; Scr 为血清肌酐(mg/dl); 年龄以岁为单位; 体重以 kg 为单位。

1.3 纳入标准

将 2016 年 9 月至 2017 年 2 月于上海交通大学附属新华医院肾内科就诊的非透析的 CKD 患者纳入研究对象, 根据 K. DOQI 指南关于慢性肾脏病的诊断标准将所有入组患者进行 CKD 分期, 并分为 CKD1~2 期组, CKD3~4 期组和 CKD5 期组。选取 21 例同期在上海交通大学附属新华医院体检中心体检人员中年龄、性别相匹配的健康体检者作为对照组, 经过询问病史、体格检查及相关的辅助检查了解既往无心、肝、肾疾病及高血压、糖尿病病史。所有入选对象均采清晨空腹状态的

静脉血。

1.4 排除标准

① 近 1 个月内感染、手术、创伤者; ② 近 1 个月发生过急性心血管事件者, 服用血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗剂者; ③ 近 6 个月内使用过激素和免疫抑制剂者; ④ 合并恶性肿瘤、妊娠者; ⑤ 严重原发的心血管、肝脏和造血系统疾病、精神病, 在观察期间存在肾功能短暂可逆性下降的因素(包括严重感染、创伤、应用肾毒性药物、尿路梗阻、血容量不足); ⑥ 接受透析治疗的患者; ⑦ 既往相关辅助检查发现原发性心脏病的患者。

1.5 观察指标

(1)一般资料: 住院号、入院日期、姓名、年龄、性别等; (2)生化指标: 血红蛋白 (hemoglobin, Hb), 超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP), Pro-BNP (电化学发光法) 尿素氮 (BUN)、尿酸(uric acid, UA)、血钙(ca)、血磷(P)、肌酐 Scr、白蛋白(albumin, Alb)、前白蛋白(prealbumin, PA), 甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。 (3)心电图关于心肌缺血以及心彩超关于瓣膜钙化的表现: ECG 阳性的诊断标准: ST-T 改变包括 ST 段压低和 T 波倒置。ST 段压低的标准: 无症状安静状态下 2 个以上导联以 T-P 段为基线, ST 段在 J 点后 0.08s 成下斜型或水平型下移 ≥ 0.05 m。心脏瓣膜钙化的诊断标准: 符合 2006 年 ACC / AHA 心脏瓣膜病指南制定的诊断标准, 在房室交界处、二尖瓣和左室后壁之间或二尖瓣前叶呈斑块状回声增强, M 型超声显示二尖瓣后叶与左室后壁之间出现回声增强之亮带。其他瓣膜钙化可见瓣膜明显增厚, 回声增强或者出现强回声斑点。

1.6 统计学方法

采用 SPSS19.0 对数据进行统计分析。所有数据均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 计量资料多组之间的比较, 方差齐者采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 法, 方差不齐者, 经数据转换成方差齐性再进行统计学处理; 分类计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 两因素之间的相关性采用 Pearson 相关分析, 以 $P<0.05$ 为统计学上有显著性差异。

2 结果

2.1 各组血清 hs-CRP 水平的比较

表 1 各组血清 hs-CRP 水平的比较

Table 1 Comparison of serum hs-CRP levels between different groups

Group	Cases	hs-CRP(mg/L)
1	21	1.49 $\pm$ 0.63
2	26	3.21 $\pm$ 1.06**
3	38	5.01 $\pm$ 0.92**
4	18	5.72 $\pm$ 1.21**

Note: $P<0.05$ is statistically significant; ** represents $P<0.01$.

各组血清 hs-CRP 水平的比较结果见表 1。随着肾小球滤过率的下降, 血清 hs-CRP 水平呈明显上升趋势, 各组血清 hs-CRP 水平比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。肾功能中度下降组(3 组)、重度下降组(4 组)血清 hs-CRP 水平均明显高于对

照组(1组),差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 各组血清 Hcy 水平的比较

表 2 各组血清 Hcy 水平的比较

Table 2 Comparison of the serum homocysteine between different groups

Group	Cases	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
1	21	8.76 $\pm$ 1.54
2	26	10.53 $\pm$ 2.31
3	38	22.20 $\pm$ 6.81**
4	18	33.99 $\pm$ 3.43**

Note: $P<0.05$ is statistically significant; ** represents $P<0.01$.

各组血清 Hcy 水平的比较结果见表 2。随着肾小球滤过率

的下降,血清 Hcy 水平呈明显上升趋势,肾功能中度下降组(3组)、重度下降组(4组)血清 Hcy 水平均明显高于对照组(1组),差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 各组血脂及血清蛋白比较

各组血脂及血清蛋白比较结果见表 3。随着肾小球滤过率的下降,TG 水平呈上升趋势,Alb 水平呈现下降趋势,而各组 TC、PA 水平随肾功能减退无明显变化。肾功能中度减退组(3组)、肾功能重度减退组(4组)的 TG 水平均明显高于正常对照组(1组),肾功能重度减退组(4组)的 Alb 明显低于对照组(1组),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 各组其他相关指标比较

表 3 各组血脂及血清蛋白水平的比较

Table 3 Comparison of the blood lipid and serum protein levels between different groups

Groups	Cases	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	PA(g/L)	Alb(g/L)
1	21	4.51 $\pm$ 0.84	1.07 $\pm$ 0.38	2.33 $\pm$ 0.69	1.53 $\pm$ 0.27	251.57 $\pm$ 44.52	38.90 $\pm$ 2.37
2	26	4.97 $\pm$ 1.41	1.94 $\pm$ 0.93	2.85 $\pm$ 1.09	1.27 $\pm$ 0.32	233.92 $\pm$ 48.40	37.98 $\pm$ 5.28
3	38	5.14 $\pm$ 1.59	2.28 $\pm$ 1.93**	2.81 $\pm$ 1.02	1.32 $\pm$ 0.55	259.68 $\pm$ 93.45	35.94 $\pm$ 5.90
4	18	5.00 $\pm$ 1.86	2.17 $\pm$ 1.46*	2.64 $\pm$ 1.03	1.27 $\pm$ 0.30	243.36 $\pm$ 96.66	33.15 $\pm$ 5.50**

Note: $P<0.05$ is statistically significant; ** represents $P<0.01$.

表 4 各组其他相关指标比较

Table 4 Comparison of other related indicators levels between different groups

Groups	Cases	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	UA(mmol/L)	Hb(g/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
1	21	5.82 $\pm$ 2.07	58.41 $\pm$ 10.45	277.19 $\pm$ 64.62	138.10 $\pm$ 12.58	2.41 $\pm$ 0.16	1.09 $\pm$ 0.10
2	26	5.75 $\pm$ 1.79	73.12 $\pm$ 17.12	407.75 $\pm$ 80.93**	127.33 $\pm$ 11.88	2.02 $\pm$ 0.45*	1.26 $\pm$ 0.18
3	38	14.48 $\pm$ 5.63**	217.03 $\pm$ 102.71**	468.15 $\pm$ 183.92**	100.32 $\pm$ 18.83**	1.70 $\pm$ 0.58**	1.19 $\pm$ 0.26
4	18	23.38 $\pm$ 7.25**	610.11 $\pm$ 244.08**	480.12 $\pm$ 110.96**	82.36 $\pm$ 15.49**	1.26 $\pm$ 0.43**	1.95 $\pm$ 0.81*

Note: $P<0.05$ is statistically significant; ** represents $P<0.01$.

各组血清其他相关指标比较结果见表 4。各组 BUN、Cr、UA、P 水平随着肾功能减退呈上升趋势,各组 Hb、Ca 水平随着肾功能减退呈现下降趋势。且肾功能轻度下降组(2组)、肾功能中度下降组(3组)、重度下降组(4组)的 UA 水平均明显高于对照组(1组),肾功能中度下降组(3组)、肾功能重度下降组(4组)的 BUN、Cr 水平均明显高于对照组(1组),肾功能重度下降组(4组)的 P 水平明显高于对照组(1组),肾功能中度下降组(3组)、重度下降组(4组)的 Hb 均明显低于对照组(1组),肾功能轻度下降组(2组)、肾功能中度下降组(3组)、重度下降组(4组)的 Ca 水平均明显低于对照组(1组),差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.5 血清 hs-CRP 水平与相关指标的相关性分析及回归分析

hs-CRP 与相关指标的相关性分析及回归分析结果见表 5。Pearson 相关分析显示血清 hs-CRP 水平与 BUN、Cr、UA、P、Hcy、pro-BNP 均存在明显的正相关 ($P<0.05$),与白蛋白、Hb、Ca、HDL 之间均存在明显的负相关($P<0.05$),与前白蛋白、胆固醇、LDL 之间无显著相关性($P>0.05$)。

以 hs-CRP 为因变量,BUN、Cr、尿酸、P、甘油三酯、Hcy、pro-BNP、白蛋白、Hb、Ca、HDL、前白蛋白、胆固醇、LDL 为自变量进行多元逐步回归分析。结果显示 UA、Hb、Hcy 均进入多元

逐步回归方程,回归方程表示为:hs-CRP=2.839+0.319UA-0.260Hb+0.404Hcy($R=0.810$, $R^2=0.656$)。

2.6 心肌缺血和瓣膜钙化与血清 hs-CRP 水平的相关性研究

以心肌缺血是否阳性为因变量,hs-CRP 为自变量做 logistic 回归分析,结果显示:血清 hs-CRP 水平为心肌缺血的危险因素($OR>1$),血清 hs-CRP 水平越高,心肌缺血的发生概率越大,即 hs-CRP 每增加一个单位,发生心肌缺血的危险将变为原来的 1.079 倍。以瓣膜钙化是否阳性为因变量,hs-CRP 为自变量做 logistic 回归分析,结果显示:血清 hs-CRP 水平为瓣膜钙化的危险因素($OR>1$),血清 hs-CRP 水平越高,瓣膜钙化的发生概率越大,即血清 hs-CRP 水平每增加一个单位,发生瓣膜钙化的危险将变为原来的 1.112 倍。

3 讨论

近年来,CKD 的发病率呈逐年上升的趋势^[1],CKD 患者心血管疾病(CVD)的发病率较高,有调查显示在日本、美国、英国、西班牙四个国家 CKD 患者心血管疾病的患病率分别为 26.8%、33.4%、47.2%和 39.1%^[2-5]。终末期肾病(ESRD)的死亡率超过 20%,尽管使用透析治疗,仍有超过一半的患者死于相关的心血管疾病^[6]。近年来,学者们逐渐认识到 CKD 患者普遍存

在微炎症状态,而微炎症状态可造成 CKD 患者心血管事件危 不良、贫血等,加速肾功能减退,影响患者生存质量。
险性增加,加重胰岛素抵抗、高血压、动脉硬化、血管钙化、营养

表 5 血清 hs-CRP 水平与相关指标的相关性分析及回归分析
Table 5 Correlative analysis and regression analysis of hs-CRP with related indexes

indexes	correlation analysis		regression analysis	
	r	P	Beta	P
BUN	0.663	0.000	0.972	0.300
Cr	0.615	0.000	0.305	0.314
UA	0.586	0.000	0.319	0.000
PA	0.075	0.549	0.894	0.635
Alb	-0.363	0.003	0.666	0.740
Hb	-0.668	0.000	-0.260	0.021
Ca	-0.624	0.000	0.353	0.491
P	0.336	0.006	0.265	0.730
TC	0.183	0.141	0.570	0.937
TG	0.372	0.2	0.069	0.772
HDL	-0.254	0.039	0.158	0.939
LDL	0.148	0.235	0.579	0.962
Hcy	0.732	0.000	0.404	0.001
pro-BNP	0.369	0.002	0.743	0.669

hs-CRP 被认为是较有价值的微炎症标志物,研究表明 hs-CRP 可能通过减少肾脏血管内皮细胞释放一氧化氮诱发或加重氧化应激所致的肾脏损伤^[7]。此外,循环中高水平的 CRP 可沉积在肾脏组织,诱发免疫损伤,进而减少功能性肾单位,引起肾脏瘢痕形成^[8,9]。本研究结果表明随着慢性肾功能不全的进展,血清 hs-CRP 水平呈现逐渐升高的趋势,且与 eGFR 负相关。这与 Borges DL 等的研究结果相似,该研究显示无残余肾功能患者体内的 hs-CRP 水平高于有残余肾功能的患者,提示 hs-CRP 可能参与了 CKD 的发生和进展^[10]。

微炎症作为非传统心血管疾病危险因素,在心血管疾病发生中起重要作用。目前多数学者认为 CKD 患者的微炎症状态可能会激活大量的炎性细胞,进而产生转化生长因子- β (TGF- β)、白介素-1 (IL-1)、白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等炎性介质和细胞因子,促使炎症细胞向血管内皮细胞聚集,导致血管内皮细胞、平滑肌细胞与炎症细胞间相互作用,引起血管内皮功能障碍和损伤、平滑肌细胞增殖、泡沫细胞的形成,最后促进动脉粥样硬化形成^[11,12]。hs-CRP 可能是造成上述损害的罪魁祸首,因其可沉积在内皮细胞和肾小球毛细血管壁,造成肾小球硬化和血管动脉粥样硬化^[13-15]。有研究显示 CRP 水平是 CKD 患者心血管疾病死亡率的独立预测因子^[16,17]。本实验表明与正常人群比较,非透析治疗的 CKD 患者随着肾小球滤过率的下降,hs-CRP 水平呈明显上升趋势,不同肾功能 CKD 患者血清 hs-CRP 水平血红蛋白、血清白蛋白等反映营养状态的指标均存在显著差异。随着肾功能损害加重,hs-CRP 逐渐升高,心血管疾病的危险因素相应增加。CKD 分期越晚的患者微炎症更重、营养状况越差,其心血管风险也越高。

与普通人群相比,CKD 患者有较高的心血管事件发生率

与死亡率,而伴有血 Hcy 升高的 CKD 患者拥有更高的心血管风险^[18]。在包括氧化应激在内等众多与 CKD 进展相关的因素中,Hcy 对于早期 CKD 患者发展为终末期肾病有着至关重要的作用^[19]。本实验结果显示随着肾小球滤过率的下降,血清 Hcy 水平呈明显上升趋势,各组 Hcy 之间差异有明显不同。而在以 hs-CRP 为因变量进行多元逐步回归分析时,Hcy 进入多元逐步回归方程,提示高同型半胱氨酸血症可能加重患者的微炎症状态。老年心脏瓣膜病及动脉硬化与冠心病的发生和发展关系密切,是冠心病的预测因子^[20]。有研究显示微炎症在老年退行性瓣膜病发展过程中起重要作用^[21,22]。本试验以心肌缺血和心脏瓣膜钙化是否阳性为因变量,hs-CRP 为自变量做 logistic 回归分析,结果显示 hs-CRP 为心肌缺血和心脏瓣膜钙化的危险因素。因此,检测 hs-CRP 浓度可能有助于心血管疾病的一级预防,将 hs-CRP 这一生物标志物纳入临床评估可以提供更全面的风险评估依据^[23]。

本实验尚存在许多局限,实验中样本量偏少可能影响观察指标的统计结果,实验中横截面和观察指标的设计无法评估未来心血管事件和 hs-CRP 水平之间的确切关系。因此,需要进行更多的前瞻性试验和长期研究来确认实验结果的意义。

参考文献(References)

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9818): 815-822
- [2] Iimori S, Naito S, Noda Y, et al. Anaemia management and mortality risk in newly visiting patients with chronic kidney disease in Japan: The CKD-ROUTE study [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20 (9): 601-608
- [3] Sah R, Matthews GJ, Shah RY, et al. Serum Fractalkine (CX3CL1)

- and Cardiovascular Outcomes and Diabetes: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(2): 266-273
- [4] Ritchie J, Rainone F, Green D, et al. Extreme Elevations in Blood Pressure and All-Cause Mortality in a Referred CKD Population: Results from the CRISIS Study[J]. *Int J Hypertens*, 2013, 2013: 597906
- [5] Martinez-Castelao A, Gorritz JL, Portoles JM, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: the MERENA observational cohort study [J]. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 53
- [6] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States Renal Data System 2011 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, A7: e1-420
- [7] Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis [J]. *Circulation*, 2002, 106: 913-919
- [8] Westhuyzen J, Healy H, Review. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2000, 30: 133-143
- [9] Yu HT. Progression of chronic renal failure [J]. *Arch Intern Med*, 2003, 163: 1417-1429
- [10] Borges DL, Lemes HP, de Castro Ferreira V, et al. High-sensitivity C-reactive protein, apolipoproteins, and residual diuresis in chronic kidney disease patients undergoing hemodialysis [J]. *Clinical and experimental nephrology*, 2016, 20(6): 943-950
- [11] V. Peev, A. Nayer, G. Contreras. Dyslipidemia, malnutrition, inflammation, cardiovascular disease and mortality in chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2014, 25(1): 54-60
- [12] H. Masood, R. Che, A. Zhang. Inflammation in the Pathophysiology of Kidney Diseases[J]. *Kidney diseases (Basel, Switzerland)*, 2015, 1(3): 187-193
- [13] Stuveling EM, Hillege HL, Bakker SJ, et al. C-reactive protein is associated with renal function abnormalities in a non-diabetic population[J]. *Kidney Int*, 2003, 63: 654-661
- [14] Sarnak MJ, Poindexter A, Wang SR, et al. Serum C-reactive protein and leptin as predictors of kidney disease progression in the Modification of Diet in Renal Disease study [J]. *Kidney Int*, 2002, 62: 2208-2215
- [15] Coresh J, Wei GL, McQuillan G, et al. Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994) [J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161: 1207-1216
- [16] Menon V, Greene TOM, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease[J]. *Kidney international*, 2005, 68: 766-772
- [17] Krane V, Winkler K, Drechsler C, et al. Association of LDL cholesterol and inflammation with cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(5): 902-911
- [18] Investigators. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 2008, 74: 1461-1467
- [19] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1202
- [20] Amin HK, El-Sayed MK, Leheeta OF. Homocysteine as a predictive biomarker in early diagnosis of renal failure susceptibility and prognostic diagnosis for end stages renal disease [J]. *Renal failure*, 2016 Sep; 38(8): 1267-1275
- [21] Novo G, Guarneri FP, Ferro G, et al. Association between asymptomatic carotid atherosclerosis and degenerative aortic stenosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223(2): 519-522
- [22] Latsios G, Tousoulis D, Androulakis E, et al. Monitoring calcific aortic valve disease: the role of biomarkers[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(16): 2548-2554
- [23] Z. Wang, X. Wang, Z. Chen, L. et al. Distribution of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Its Relationship with Other Cardiovascular Risk Factors in the Middle-Aged Chinese Population[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(9). pii: E872
- (上接第 2854 页)
- [19] Kavunja HW, Lang S, Sungsuwan S, et al. Delivery of foreign cytotoxic T lymphocyte epitopes to tumor tissues for effective antitumor immunotherapy against pre-established solid tumors in mice[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2017, 66(4): 451-460
- [20] 易清清, 谭莹, 李曰, 等. "益元抑瘤汤" 对 H22 荷瘤小鼠免疫功能影响的实验研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(2): 205-208
- Yi Qing-qing, Tan Ying, Li Yue, et al. Investigation of immunity capability of "Yiyuan Yiliu Tang" in H22 tumor-burdened mice[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2014, 30(2): 205-208
- [21] Chen XZ, Cao ZY, Zhang YQ, et al. Fuzheng Qingjie granules potentiate the anticancer effect of cyclophosphamide by regulating cellular immune function and inducing apoptosis in Hepatoma 22 tumor-bearing mice[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3261-3268
- [22] Jana S, Patra K, Sarkar S, et al. Antitumorogenic potential of linalool is accompanied by modulation of oxidative stress: an in vivo study in sarcoma-180 solid tumor model[J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(5): 835-848
- [23] Duan FF, Jia SS, Yuan K. Antitumor Effects and Mechanism of n-butanol Fraction from Aril of *Torreya grandis* in H22 Mice [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51): 351-357
- [24] Rahman MS, Alam MB, Choi YH, et al. Anticancer activity and antioxidant potential of *Aponogeton undulatus* against Ehrlich ascites carcinoma cells in Swiss albino mice [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 3169-3176
- [25] Chen L, Bai Y, Fan TP, et al. Characterization of a d-Lactate Dehydrogenase from *Lactobacillus fermentum* JN248 with High Phenylpyruvate Reductive Activity [J]. *J Food Sci*, 2017, 82(10): 2269-2275