

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.03.024

❖ 临床研究 ❖

C 反应蛋白联合血小板淋巴细胞比值预测动静脉内瘘失功的价值

王涛¹, 陈欢², 何朝霞¹, 程悦¹, 魏萌¹, 任亚伟², 龙洁²

(1. 西部战区总医院肾脏风湿免疫科, 四川 成都 611730; 2. 西安市红会医院肾脏内科, 陕西 西安 710000)

【摘要】目的: 探讨 C 反应蛋白(CRP)联合血小板淋巴细胞比值(PLR)预测动静脉内瘘(AVF)失功的价值。**方法:** 选取 113 例 AVF 功能障碍的患者为失功组;同期 121 例正常透析的患者为对照组。比较两组患者临床特征、淋巴细胞计数、PLR 及 CRP 水平; Logistic 回归分析影响 AVF 失功的危险因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CRP、PLR 对 AVF 失功的预测效能。**结果:** 两组患者年龄、是否合并糖尿病、淋巴细胞计数、PLR 及 CRP 水平差异有统计学意义($P < 0.05$);回归分析结果显示,合并糖尿病、高 CRP、高 PLR 是 AVF 失功的独立危险因素($P < 0.05$);ROC 曲线分析显示,CRP、PLR、CRP + PLR 预测 AVF 失功的曲线下面积(AUC)分别为 0.623(95% CI:0.532 ~ 0.715)、0.629(95% CI:0.539 ~ 0.719)、0.703(95% CI:0.636 ~ 0.771)。**结论:** CRP、PLR 升高是 AVF 失功的独立危险因素,均可用于预测 AVF 失功,两者联用时预测效能较高,具有一定预测价值。

【关键词】 维持性血液透析;动静脉内瘘;C 反应蛋白;血小板淋巴细胞比值;预测价值

【中图分类号】 R4 **【文献标志码】** A

C-reactive protein combined with platelet lymphocyte ratio to predicted the arteriovenous fistula dysfunction

WANG Tao¹, CHEN Huan², HE Zhao-xia¹, CHENG Yue¹, WEI Meng¹, REN Ya-wei², LONG Jie²

(1. Department of Nephrology and Rheumatology, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 611730, Sichuan; 2. Department of Nephrology, Honghui Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical value of C-reactive protein (CRP) combined with platelet-lymphocyte ratio (PLR) in predicting arteriovenous fistula (AVF) dysfunction. **Methods:** 113 patients with AVF dysfunction added to the treatment group, and in the same period 121 patients with maintenance hemodialysis dialysis were selected as the control group. The clinical characteristics, lymphocyte count, PLR, and CRP levels were compared between the two groups. The risk factors affecting AVF failure were analysed by Logistic regression, the predictive performance of CRP and PLR on AVF failure were analysed by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. **Results:** The age, diabetes, lymphocyte counts, PLR and CRP were found to be significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that diabetes, high CRP and high PLR were independent risk factors for loss of AVF patency ($P < 0.05$). And ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of CRP, PLR and CRP + PLR in predicting AVF dysfunction was 0.623 (95% CI:0.532 ~ 0.715), 0.629 (95% CI:0.539 ~ 0.719) and 0.703 (95% CI:0.636 ~ 0.771). **Conclusion:** High CRP and high PLR are independent risk factors for AVF loss, either of the two can be used to predict the loss of AVF patency, and it is more accurate and has certain predictive value when used CRP combined PLR.

【Key words】 Maintenance hemodialysis; Arteriovenous fistula; C-reactive protein; Platelet-lymphocyte ratio; Predictive value

全球慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率约为 13.4%^[1],有研究^[2]显示,我国成年人 CKD 患病率已从 2012 年的 10.8%^[3]升高至 2022 年的 13.1%。随着终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)患者的增加及血液净化治疗技术水平的提升,我国的维持性血液透析(maintenance

hemodialysis, MHD)患者数量迅速增加^[4]。动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)是改善肾脏病预后组织推荐的首选透析血管通路^[5]。若出现 AVF 失功,将严重影响患者的生存质量并加重医疗负担,所以早期预测 AVF 失功风险,及时预防性处理至关重要。AVF 失功与很多因素相关,如年龄、肥胖、合并

基金项目:四川省中医药管理局项目(2021MS513)

作者简介:王涛(1968-),女,主任医师。E-mail:wangtaohz@Hotmail.com

通讯作者:龙洁。E-mail:75729572@qq.com

症、钙磷代谢紊乱、炎症反应等^[6-8]。目前临床评估 AVF 失功有物理检查、彩色多普勒超声及通路血流量监测等方法^[9],但发现异常时,MHD 患者多已出现 AVF 狭窄或失功。有研究^[10-11]通过建立不同的临床预测模型来评估 AVF 的预后,但均有一定的局限性,尚未用于临床实践。因此,目前尚无早期预测 AVF 失功的确切有效手段。

MHD 患者的慢性炎症状态与 AVF 失功及高死亡率密切相关^[12]。越来越多的研究^[13-14]表明,C 反应蛋白(c-reactive protein,CRP)不仅是炎症的生物学标志物,且与动脉粥样硬化和静脉血栓形成密切相关;此外还可作为 AVF 失功的预测因子。血小板淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio,PLR)是简单实用的指标,可反映机体的慢性炎症状态,为 AVF 失功提供了额外的临床信息^[14]。目前国外研究 CRP、PLR 与慢性炎症的关系及单独评估 AVF 的价值较多,而国内相关研究较少。本研究旨在探讨 CRP 联合 PLR 预测 AVF 失功的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月至 2022 年 11 月西部战区总医院收治的 113 例 AVF 功能障碍行手术治疗的 MHD 患者为失功组;同期 121 例正常透析的患者为对照组。本研究经西部战区总医院医学伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。纳入标准:(1)AVF 失功需要满足以下 3 条中的 1 条^[9]:①体格检查发现触诊未能触及震颤,听诊血管杂音较弱或无;②透析时的实际血流量 < 200 mL/min;③超声检查发现可能存在血管内膜增生增厚或血栓形成等。(2)前臂查体可轻易触诊震颤。(3)至少满足血流量 > 300 mL/min 的 4 h 血液透析治疗。排除标准:(1)既往有重复 AVF 功能障碍介入治疗史;(2)实验室数据不充分;(3)其他:中心静脉狭窄或血栓形成、任何血液病、易栓症、感染、恶性肿瘤、血管炎、近期大出血史、饮酒史等;(4)年龄 < 18 岁的未成年患者,或 > 80 岁的超高龄患者。

1.2 方法

收集失功组及对照组的人口学信息(性别、年龄、身高、体质量指数)及临床特征(是否合并高血压、糖尿病、冠心病、是否吸烟);采集对照组 AVF 正常使用 1 个月内和失功组术前 1 天的实验室检查指标(血红蛋白、红细胞压积、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数、CRP、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)。PLR = 血小板计数/淋巴细胞计数。根据 ROC 曲线得到最佳临界值 PLR 为

180、CRP 为 8.18 mg/L,将患者按 PLR < 90、90 ~ 180、181 ~ 270、> 270 分为 4 组,危险度各计 1、2、3、4 分;按 CRP < 4.09、4.09 ~ 8.18、8.19 ~ 12.27、> 12.27 (mg/L)分为 4 组,危险度各计 1、2、3、4 分,每个患者计算出对应的危险度积分,绘制危险度积分与 AVF 失功的 ROC 曲线为 PLR 联合 CRP 预测 AVF 失功的 ROC 曲线。

1.3 观察指标

(1)患者人口学信息及临床特征;(2)患者的实验室检查指标;(3)影响 AVF 失功的因素;(4)CRP、PLR、CRP + PLR 对 AVF 失功的预测效能。

1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;危险因素采用二元 Logistic 回归分析;预测效能采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者人口学信息及临床特征比较

两组患者年龄、是否合并糖尿病比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者人口学信息及临床特征比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	失功组($n=113$)	对照组($n=121$)	t/χ^2 值	P 值
男/女	57(50.44)/56(49.56)	68(56.20)/53(43.80)	0.289	0.378
年龄(岁)	56.84 ± 14.37	51.26 ± 12.49	0.001	0.002
体质量指数(kg/m ²)	22.72 ± 3.05	23.08 ± 3.88	0.548	0.439
合并高血压	101(89.38)	111(91.74)	0.496	0.537
合并糖尿病	35(30.97)	19(15.70)	0.012	0.006
合并冠心病	6(5.31)	7(5.79)	0.913	0.874
吸烟	29(25.66)	41(33.88)	0.221	0.170

2.2 两组患者实验室检查指标比较

两组患者淋巴细胞计数、PLR、CRP 差异有统计学意义($P < 0.05$);其余指标差异无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者实验室检查指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	失功组($n=113$)	对照组($n=121$)	t 值	P 值
血红蛋白(g/L)	111.42 ± 22.15	109.36 ± 15.82	0.409	0.415
红细胞压积(%)	35.29 ± 6.90	34.42 ± 4.70	0.188	0.259
白细胞计数($\times 10^9/L$)	5.90 ± 1.61	6.16 ± 1.72	0.325	0.225
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	4.29 ± 1.39	4.16 ± 1.41	0.487	0.477
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.00 ± 0.45	1.21 ± 0.47	0.005	0.001
血小板计数($\times 10^9/L$)	160.00 ± 58.86	163.70 ± 59.67	0.852	0.634
PLR	192.38 ± 113.29	152.62 ± 80.91	0.001	0.002
CRP(mg/L)	6.85 ± 9.12	2.53 ± 2.10	0.003	< 0.001
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.20 ± 0.41	1.13 ± 0.28	0.213	0.176
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.34 ± 0.83	2.51 ± 1.94	0.437	0.409

2.3 影响 AVF 失功的因素

因淋巴细胞计数与 PLR 密切相关,未纳入分析。回归分析结果显示,合并糖尿病、高 CRP、高 PLR 是导致 AVF 失功的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 AVF 失功的因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄(岁)	0.020	0.015	1.852	0.174	1.020	0.991 ~ 1.050
合并糖尿病	-1.304	0.605	4.649	0.031	0.272	0.083 ~ 0.888
PLR	0.005	0.003	4.271	0.039	1.005	1.000 ~ 1.010
CRP(mg/L)	0.151	0.059	6.472	0.011	1.163	1.035 ~ 1.307

2.4 CRP、PLR 及 CRP + PLR 对 AVF 失功的预测效能

ROC 曲线分析结果显示,CRP、PLR 对 AVF 失功均有预测价值,联合预测曲线下面积(AUC)为 0.703,预测价值更高($P < 0.05$)。见表 4、图 1 及图 2。

表 4 CRP、PLR 及 CRP + PLR 对 AVF 失功的预测效能

变量	AUC 值	95% CI	截断值	敏感度	特异度	P 值
CRP	0.623	0.532 ~ 0.715	8.81 mg/L	0.440	0.795	0.017
PLR	0.629	0.539 ~ 0.719	180	0.294	1.000	0.013
CRP + PLR	0.703	0.636 ~ 0.771	-	0.613	0.896	0.035

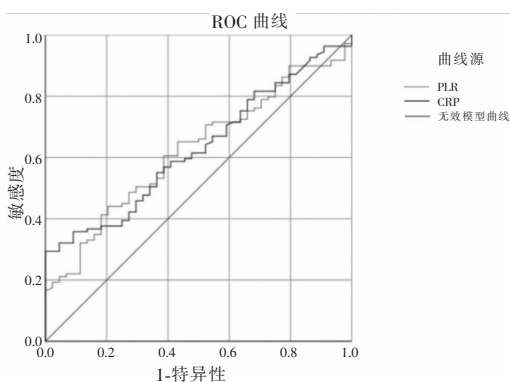


图 1 CRP、PLR 单独预测 AVF 失功的 ROC 曲线

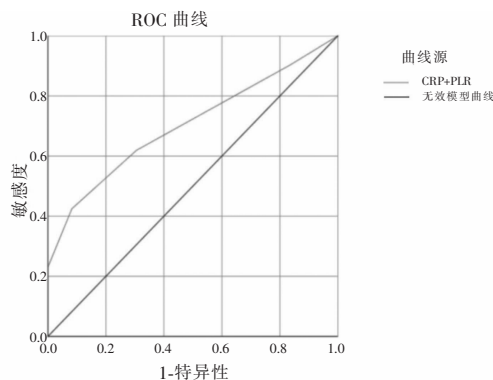


图 2 CRP 联合 PLR 预测 AVF 失功的 ROC 曲线

3 讨论

目前已明确年龄和糖尿病是血管病变的传统危险因素,研究^[15]表明,年龄 > 60 岁、合并糖尿病等是血管通路感染和功能障碍的独立危险因素。随着年龄的增加,血管逐渐老化,合并症(例如周围血管病变、高血压、糖尿病等)的发生率也逐渐增高,进而增加 AVF 失功的风险;此外,还有研究^[16]显示,糖尿病患者的 AVF 24 个月通畅率明显小于非糖尿病患者。但并没有指南建议年龄大于多少是 AVF 的手术禁忌,因为经过严格的术前评估,年龄在 AVF 的成熟、通畅率、并发症或干预措施方面的差异可以最小化。

CRP 是高度保守蛋白,由 5 个相同的原蛋白组成,排列成五聚体结构,称为五聚体 CRP^[17]。在某些因素刺激下 CRP 的五聚体结构松弛,例如酸性环境、高温、尿素或与错误折叠的蛋白质结合等^[18]。五聚体 CRP 可解离为单体 CRP,其具有高度促炎特性,通过直接激活血小板和触发经典补体途径,在动脉粥样硬化和静脉血栓形成的过程中发挥着显著的生物学效应^[19]。而 MHD 患者长期处于代谢性酸中毒、高尿素氮状态,使体内 CRP 出现解离,放大体内的炎症反应,进一步促进动脉粥样硬化和静脉血栓过程,这可能是高 CRP 的患者 AVF 失功风险更高的原因。本研究结果显示,CRP 对 AVF 失功有一定的预测价值 ($AUC = 0.623$, $P < 0.05$),如患者出现 CRP 升高,特别是 > 8.18 mg/L 时需引起重视,与 Stirbu 等^[20]的结论类似。

炎症介质的释放可能促进血小板计数增加^[21],反复的针刺使 AVF 的血管壁受损,血管内高浓度的血小板则附着在受损的血管壁上,导致血小板依赖性血栓形成^[22]。此外血小板通过与内皮细胞接触并诱导细胞因子分泌,在促血栓形成和促炎症事件中发挥重要作用^[23],而较低的淋巴细胞数量也与炎症的发病机制相关^[24]。研究^[25-26]显示,PLR 在多种疾病状态下可用于评估机体的炎症状态的,因此我们认为 PLR 也可作为 AVF 失功的炎症标记物。一项来自罗马尼亚的单中心回顾性研究^[27]显示 PLR 是 AVF 成熟失败、早期血栓形成和成熟后功能障碍的独立预测因子。本研究结果显示,高 PLR 的患者出现 AVF 失功的风险更高 ($P < 0.05$),且对 AVF 失功有一定的预测价值 ($AUC = 0.629$, $P < 0.05$);CRP 联合 PLR 时预测价值更高 ($AUC = 0.703$, $P < 0.05$)。CRP 与 PLR 是临床中容易获得的检验指标,也是可以动态复查的炎症标志物,两者联合使用增加了早期识别 AVF 失功风险的机会。

当患者出现 CRP、PLR 同时升高时, AVF 失功的风险大大增加, 建议通过适量运动、膳食补充(如膳食纤维、益生菌、深海鱼油)等降低机体炎症级别, 并适当增加复查频率, 借以早发现、早诊断、早处理。

综上, CRP、PLR 水平升高的患者 AVF 失功风险增大, 是 AVF 失功的独立危险因素; CRP、PLR 均可用于 AVF 失功的预测, 且联合两者使用时预测效能更高, 为早期识别 AVF 功能障碍提供线索, 具有很好的实用性和经济性。

参考文献

[1] Lv JC, Zhang LX. Prevalence and disease burden of chronic kidney disease [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2019, 1165: 3-15.

[2] 白雪莲, 张佳宜, 项国梁, 等. 中国成人慢性肾脏病患病率的 meta 分析 [J]. *中国医药科学*, 2022, 12(9): 49-53.

[3] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China; a cross-sectional survey [J]. *Lancet (London, England)*, 2012, 379(9818): 815-822.

[4] Meng Y, Wu HT, Niu JL, et al. Prevalence of depression and anxiety and their predictors among patients undergoing maintenance hemodialysis in Northern China: a cross-sectional study [J]. *Renal Failure*, 2022, 44(1): 933-944.

[5] Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2020, 75(4 Suppl 2): S1-S164.

[6] Wen M, Li Z, Li J, et al. Risk factors for primary arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients: a retrospective survival analysis in multiple medical centers [J]. *Blood Purification*, 2019, 48(3): 276-282.

[7] Da Cruz RN, Retzlaff G, Gomes RZ, et al. Influência do diabetes mellitus sobre a perviedade da fístula arteriovenosa Para hemodiálise [J]. *Jornal Vascular Brasileiro*, 2015, 14(3): 217-223.

[8] 冯文菊, 徐海燕, 陈璐. 血液透析患者自体动静脉内瘘狭窄发生高危因素分析 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(29): 49-52.

[9] 金其庄, 王玉柱, 叶朝阳, 等. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版) [J]. *中国血液净化*, 2019, 18(6): 365-381.

[10] 梁玉枫, 陈勇平, 涂淑珍, 等. 预测自体动静脉内瘘成熟的列线图模型的建立 [J]. *中国血液净化*, 2019, 18(2): 110-114.

[11] 张一页, 鄢艳. 血液透析患者自体动静脉内瘘临床预测模型研究现状概述 [J]. *中国血液净化*, 2023, 22(3): 198-201.

[12] Dukkupati R, Molnar MZ, Park J, et al. Association of vascular access type with inflammatory marker levels in maintenance hemodialysis patients [J]. *Seminars in Dialysis*, 2014, 27(4): 415-423.

[13] Dix C, Zeller J, Stevens H, et al. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism [J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 1002652.

[14] Pasqui E, de Donato G, Lazzeri E, et al. High neutrophil-to-lympho-

cyte and platelet-to-lymphocyte ratios are associated with a higher risk of hemodialysis vascular access failure [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2218.

[15] Wu H, Li X, Zeng C, et al. Analysis of different vascular accesses on dialysis quality and infection risk factors of hemodialysis patients [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: ECAM*, 2021, 2021: 4554417.

[16] Smith GE, Gohil R, Chetter IC. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2012, 55(3): 849-855.

[17] McFadyen JD, Zeller J, Potempa LA, et al. C-reactive protein and its structural isoforms: an evolutionary conserved marker and central player in inflammatory diseases and beyond [J]. *Sub-Cellular Biochemistry*, 2020, 94: 499-520.

[18] McFadyen JD, Kiefer J, Braig D, et al. Dissociation of C-reactive protein localizes and amplifies inflammation; evidence for a direct biological role of C-reactive protein and its conformational changes [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 1351.

[19] Eisenhardt SU, Habersberger J, Peter K. Monomeric C-reactive protein generation on activated platelets; the missing link between inflammation and atherothrombotic risk [J]. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2009, 19(7): 232-237.

[20] Stirbu O, Gadalean F, Pitea IV, et al. C-reactive protein as a prognostic risk factor for loss of arteriovenous fistula patency in hemodialyzed patients [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2019, 70(1): 208-215.

[21] Seizer P, May AE. Therapeutic potential and strategies against leukocyte-platelet interaction in atherosclerosis [J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2012, 10(5): 550-554.

[22] Quan XQ, Ji HY, Jiang J, et al. Prognostic utility of the combination of platelet count with neutrophil-to-lymphocyte ratio in aged patients with acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention [J]. *Emergency Medicine International*, 2021, 2021: 4023472.

[23] Freynhofer MK, Bruno V, Wojta J, et al. The role of platelets in athero-thrombotic events [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2012, 18(33): 5197-5214.

[24] Horne BD, Anderson JL, John JM, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? [J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 45(10): 1638-1643.

[25] Liu J, Ao W, Zhou J, et al. The correlation between PLR-NLR and prognosis in acute myocardial infarction [J]. *American Journal of Translational Research*, 2021, 13(5): 4892-4899.

[26] Asik Z. The role of the NLR and PLR in urinary tract infection [J]. *Clinical Laboratory*, 2021, 67(10): Dio: 10. 7754/Clin. Lab. 2021. 210133.

[27] Kaller R, Arbănași EM, Mureșan AV, et al. The predictive value of systemic inflammatory markers, the prognostic nutritional index, and measured vessels' diameters in arteriovenous fistula maturation failure [J]. *Life (Basel, Switzerland)*, 2022, 12(9): 1447.

(收稿日期: 2023-09-28 修回日期: 2023-10-30)