论　　著

高通量血液透析对维持性血液透析患者单核细胞趋化蛋白-1 和白细胞介素-6 的影响

万莉　邓晓风　唐玲　舒月　代青　张洪晨　王莉

基金项目：贵阳市 2014 科技类计划项目（筑科合同［20141001］16 号）
作者单位：550081　贵州贵阳，贵阳市第二人民医院肾病风湿科
通讯作者：万莉，Email：18302575701@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2017.04.006

【摘要】 目的　探讨高通量血液透析（HFHD）对尿毒症维持性血液透析（MHD）患者体内单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、白细胞介素-6（IL-6）的影响。**方法**　选择 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在贵阳市第二人民医院就诊的 MHD 患者，按透析方法的不同分为 HFHD 组和普通血液透析（HD）组，每组各 30 例。所有患者均无急慢性感染、多器官功能衰竭，未服用降脂药、抗血小板聚集药等抗凝药物。选择同期 30 例健康体检者作为正常对照组，所有健康体检者均无高血压、高血脂、糖尿病、感染、心血管事件，近 2 周内未服用任何药物。所有患者治疗前及治疗后 6 个月均进行静脉采血，正常对照组体检时采血；离心分离血清，用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测 MCP-1、IL-6 水平，观察 HFHD 对上述指标的影响。**结果**　① 治疗前 HD 组和 HFHD 组 MCP-1、IL-6 均较正常对照组升高〔MCP-1（ng/L）：32.34±4.08、32.45±4.01 比 17.96±2.44，IL-6（ng/L）：12.37±1.24、13.28±1.06 比 3.04±1.09，均 $P<0.05$〕，HD 组和 HFHD 组两组上述指标间比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。② HFHD 组治疗后 MCP-1、IL-6 均较治疗前明显降低，差异有统计学意义〔MCP-1（ng/L）：25.73±4.00 比 32.45±4.01，IL-6（ng/L）：12.42±1.52 比 13.28±1.06，均 $P<0.05$〕。③ HD 组治疗前后 MCP-1、IL-6 比较无明显差异〔MCP-1（ng/L）：32.92±6.69 比 32.34±4.08，IL-6（ng/L）：12.78±1.36 比 12.37±1.24，均 $P>0.05$〕。**结论**　HFHD 可有效清除 MHD 患者体内的 MCP-1 和 IL-6，对减轻炎症反应、改善动脉粥样硬化（AS）有积极作用。

【关键词】 高通量血液透析；　单核细胞趋化蛋白；　白细胞介素-6

Effects of high flow hemodialysis on monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 in maintenance hemodialysis patients

Wan Li, Deng Xiaofeng, Tang Ling, Shu Yue, Dai Qing, Zhang Hongchen, Wang Li.　Department of Nephrology, the Second People's Hospital of Guiyang, Guiyang 550081, Guizhou, China
Corresponding author: Wan Li, Email: 18302575701@163.com

【Abstract】 Objective　To investigate the effects of high flow hemodialysis (HFHD) on monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and interleukin-6 (IL-6) in uremic patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods**　60 paients with MHD who were treated in the Second People's Hospital of Guiyang were enrolled and randomly divided into the HFHD group and the common hemodialysis group (HD group), 30 paients in each group. All patients had no acute or chronic infection, multiple organ failure, and did not take lipid-lowering drugs, anti-platelet drugs and other anticoagulants. 30 health checkups, over the same period, who had no medical history of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, infections, cardiovascular events, and without taking any medications in recent weeks, were enrolled as normal control group. Venous blood samples were gathered for all patients before and 6 months after treatment. Blood samples of the control group were collected during their routine checkup. By the method of enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) after the serum had been centrifuged, the levels of MCP-1 and IL-6 were measured for the purpose of investigating the effects of HFHD. **Results**　① Before treatment, both HD group and HFHD group released more MCP-1 and IL-6 than that of the normal control group [MCP-1 (ng/L): 32.34±4.08, 32.45±4.01 vs. 17.96±2.44, IL-6 (ng/L): 12.37±1.24,

万方数据

13.28±1.06 vs. 3.04±1.09, all $P < 0.05$]. However, no significant differences were found in the concentration of either MCP-1 or IL-6 between the two groups of HD and HDHD (both $P > 0.05$). ② MCP-1 and IL-6 all decreased significantly after HFHD treatment [MCP-1 (ng/L): 25.73±4.00 vs. 32.45±4.01, IL-6 (ng/L): 12.42±1.52 vs. 13.28±1.06, both $P < 0.05$]. ③ But there were not notable changes of MCP-1 and IL-6 before and after HD treatment [MCP-1 (ng/L): 32.92±6.69 vs. 32.34±4.08, IL-6 (ng/L): 12.78±1.36 vs. 12.37±1.24, both $P > 0.05$]. **Conclusion** HFHD can effectively eliminate MCP-1 and IL-6 in MHD patients, which can play positive role in relieving inflammatory response, and improving atherosclerosis.

【Key words】 High flow hemodialysis; Monocyte chemoattractant protein-1; Interleukin-6

尿毒症维持性血液透析（MHD）患者的主要死亡原因是动脉粥样硬化（AS）及其所致的心血管事件。近年来，越来越多的研究显示，AS 的本质是炎症反应，但作为炎症因子的白细胞介素 -6（IL-6）在 CHD 的发生、发展中起着重要的作用[1-2]。有研究显示，单核细胞趋化蛋白 -1（MCP-1）、IL-6 与 AS 的发生呈正相关，且 MCP-1、IL-6 可通过血液透析（HD）被清除[3]。本研究旨在观察高通量血液透析（HFHD）对 MCP-1 和 IL-6 的影响，并分析其可能机制，为 MHD 患者选择合理的治疗方式提供理论依据。

1 资料及方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在贵阳市第二人民医院就诊的尿毒症 MHD 患者，按透析方法的不同分为 HFHD 组和 HD 组，每组各 30 例。所有患者均无急慢性感染、多器官功能衰竭（MOF）；未服用降脂药、抗血小板聚集药等抗凝药物。选择同期 30 例进行体检的健康人作为正常对照组，所有健康体检者均无高血压、高血脂、糖尿病、感染、心血管事件，近 2 周内未服用任何药物。HFHD 组男性 14 例，女性 16 例；平均年龄（45±16）岁。HD 组男性 15 例，女性 15 例；平均年龄（46±14）岁。正常对照组男性 16 例，女性 14 例；平均年龄（44±16）岁。3 组间性别、年龄比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$），有可比性。

1.2 检测指标及方法 所有患者治疗前及治疗后 6 个月均进行静脉采血，并留取正常对照组血液，分离血清送检，采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测 MCP-1、IL-6 水平的变化。

1.3 透析方案 两组患者均进行 HD 联合血液灌流（HP）和血液滤过（HF）治疗，HD 每周 3 次（透析机为德国费森尤斯 4008s），HP 每月 1 次（爱尔 YTS100 活性炭灌流器），HF 每月 1 次（德国费森尤斯 5008s 血滤机，FX800 聚砜膜透析器，超滤系数为 63 $mL \cdot h^{-1} \cdot mmHg^{-1}$，膜面积 1.8 m^2）。我院血液净化中心水处理设备为 DWA 二级反渗系统。

1.3.1 HFHD 组治疗方案 采用德国费森尤斯 FX80 聚砜膜透析器，超滤系数为 44 $mL \cdot h^{-1} \cdot mmHg^{-1}$，膜面积为 1.8 m^2。

1.3.2 HD 组治疗方案 采用德国费森尤斯 FX8 聚砜膜透析器，超滤系数为 12 $mL \cdot h^{-1} \cdot mmHg^{-1}$，膜面积为 1.0 m^2）。

1.4 统计方法 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析，计数资料以例表示，计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示；两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析，两两比较采用 SNK。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常对照组与 HD 组和 HFHD 组患者治疗前 MCP-1、IL-6 水平变化比较 HD 组和 HFHD 组治疗前 MCP-1、IL-6 水平均明显高于正常对照组（均 $P<0.05$），而 HD 组和 HFHD 组间比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。见表 1。

2.2 HD 组和 HFHD 组患者治疗后 MCP-1、IL-6 水平变化比较 HFHD 组治疗后 MCP-1、IL-6 水平均较治疗前明显降低（均 $P<0.05$）；而 HD 组治疗后 MCP-1、IL-6 水平与治疗前比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$）。治疗后 HFHD 组 MCP-1、IL-6 水平明显低于 HD 组（均 $P<0.05$）。见表 1。

表 1 正常对照组、HD 组和 HFHD 组治疗前后 MCP-1 和 IL-6 水平的比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	时间	例数（例）	MCP-1（ng/L）	IL-6（ng/L）
正常对照组		30	17.96±2.44	3.04±1.09
HD 组	治疗前	30	32.34±4.08 [a]	12.37±1.24 [a]
	治疗后	30	32.92±6.69 [a]	12.78±1.36 [a]
HFHD 组	治疗前	30	32.45±4.01 [a]	13.28±1.06 [a]
	治疗后	30	25.73±4.00 [abc]	12.42±1.52 [abc]

注：与正常对照组比较，[a]$P<0.05$；与本组治疗前比较，[b]$P<0.05$；与 HD 组比较，[c]$P<0.05$

万方数据

3 讨论

炎症反应在尿毒症的发生与发展中起重要作用。MCP-1 能趋化和激活单核 / 巨噬细胞，释放可溶性介质参与新月体的形成；也能释放活性氧、活性氮、蛋白酶，分泌细胞因子及生长因子等物质，造成周围组织损伤；还能通过分泌纤维化的细胞因子促进肾间质纤维化[4]。因此，MCP-1 不仅趋化白细胞，在肾间质纤维化及肾功能丧失中也起重要作用，是慢性肾脏进行性发展的关键因素[5]。本实验也发现，尿毒症 MHD 患者血浆 MCP-1 水平较正常对照组明显升高，其差异有统计学意义。

MHD 能够清除尿毒症患者体内小分子毒素，改善患者预后[6]，MHD 患者最主要的死亡原因是心血管疾病（CVD），心血管并发症已成为影响此类患者生存质量和生存率的首要因素[7]，而 AS 在 CVD 中占主要因素。AS 是一种慢性炎症性疾病，MCP-1 被认为是 AS 的血清标志物。即使在 AS 前期冠脉钙化过程中 MCP-1 也起重要作用。MCP-1 相对分子质量约为 8 000 ~ 10 000，被认为是 AS 发生早期的关键因素。MCP-1 可特异性趋化、吸引单核 / 巨噬细胞，导致炎症反应，在 AS 发病机制中起重要作用[8-9]。MCP-1 可使血管内皮细胞受损，脂质浸润，使一氧化氮（NO）功能降低甚至失活，血管痉挛，促使单核细胞进入血管内膜；同时，内皮细胞和巨噬细胞分泌多种细胞因子促进平滑肌细胞的移行、增殖，吞噬大量脂质形成泡沫细胞，促进粥样斑块的形成和发展[10-12]。有研究表明，MCP-1 是加速 AS 形成的独立危险因素之一，其血清浓度可能为 HD 患者 AS 进展的重要标志[13]。

Tzoulaki 等[14]报道，IL-6 是 AS 进程中的炎症标志物，同时也是 CVD 的独立危险因素。当机体发生全身感染时，其在血液中的浓度会迅速上升[15]。MCP-1 能活化白细胞并介导其产生炎症介质，如 IL-6 等，持续过度的 IL-6 产生破坏细胞因子网络，促进心肌损伤诱发心力衰竭，使得 CVD 发生率进一步提高。IL-6 由两条糖蛋白链组成，一条为 α 链，相对分子质量 80 000；另一条为 β 链，相对分子质量 130 000。

上述物质均属于大分子物质，不能被普通 HD 清除。因此，选择 HFHD 清除 MHD 患者体内脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白（A-FABP/aP2）、MCP-1、IL-6，对于降低 AS 和 CVD 的发生率以及 MHD 患者的病死率至关重要。

本研究发现，MHD 患者血浆 MCP-1、IL-6 水平均较正常对照组升高，差异有统计学意义（均 $P<0.05$），说明 MHD 患者为 AS、CVD 的高危人群。而两组经过透析治疗后 MCP-1、IL-6 水平均较治疗前降低（均 $P<0.05$），说明透析治疗有效，并且 HFHD 组的降低程度有统计学意义（均 $P<0.05$），说明 HFHD 在减轻炎症反应、改善 AS 中较单纯 HD 更有积极作用。从而可以认为，HFHD 能降低尿毒症 MHD 患者的 CVD 发生率，减少 MHD 患者的病死率。

参考文献

1 程健君，蔡念光，李华，等．CD14、IL-6 与冠心病的相关性研究［J］. 实用检验医师杂志，2010，2（3）：147-150.

2 杨胜利，刘惠亮，何作云．炎症和急性冠状动脉综合征［J］. 中华危重病急救医学，2004，16（9）：570-573.

3 赵春玲，李莉华，邬丽莎，等．黄芪注射液对兔缺血再灌注肾损伤时 IL-6 和 bFGF 的影响［J］. 中国中西医结合急救杂志，2001，8（4）：225-227.

4 樊凌华，李振伟，范铮，等．程序性坏死特异性抑制剂 -1 对脓毒症大鼠 肝脏单核细胞趋化蛋白 -1 表达的影响［J］. 中华危重病急救医学，2016，28（3）：262-266.

5 Viedt C, Orth SR. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? ［J］. Nephrol Dial Transplant, 2002, 17（12）: 2043-2047.

6 陈连华，庄凌，张丽琴，等．血液透析联合血液灌流在尿毒症患者中的临床应用［J］. 中华危重病急救医学，2010，22（12）：760-761.

7 华锦程，梁萌，沈淑琼，等．维持性血液透析患者短期死亡原因及相关因素匹配研究［J］. 中华危重病急救医学，2015，（5）：354-358.

8 DeGraba TJ, Sirén AL, Penix L, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule-1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque ［J］. Stroke, 1998, 29（7）: 1405-1410.

9 王立文，黄体钢，翟耀东，等．血清单核细胞趋化蛋白 -1 水平与高血压靶器官损害的临床研究［J］. 中国中西医结合急救杂志，2012，19（1）：32-35.

10 Park SY, Lee JH, Kim YK, et al. Cilostazol prevents remnant lipoprotein particle-induced monocyte adhesion to endothelial cells by suppression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein-1 expression via lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein receptor activation ［J］. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 312（3）: 1241-1248.

11 Harvey EJ, Li N, Ramji DP. Critical role for casein kinase 2 and phosphoinositide-3-kinase in the interferon-gamma-induced expression of monocyte chemoattractant protein-1 and other key genes implicated in atherosclerosis ［J］. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27（4）: 806-812.

12 梁洁玲．单核细胞趋化蛋白 -1 与动脉粥样硬化形成机制研究进展［J］. 国际检验医学杂志，2013，34（14）：1844-1845.

13 Kusano KF, Nakamura K, Kusano H, et al. Significance of the level of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerosis ［J］. Circ J, 2004, 68（7）: 671-676.

14 Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and soluble adhesion molecules as predictors of progressive peripheral atherosclerosis in the general population: Edinburgh Artery Study ［J］. Circulation, 2005, 112（7）: 976-983.

15 李玉杰，郑东诞，陈洁，等．急性冠脉综合征患者 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞分析［J］. 中华危重病急救医学，2008，20（12）：746-747.

（收稿日期：2017-09-18）
（本文编辑：杨程伍　张耘菲）

万方数据