

• 研究报告 •

慢性肾脏疾病患者白细胞介素-2 与肾功能变化及心血管病变的关系

杨朝晖 黎龙群 杨惠标

【关键词】慢性肾脏疾病；白细胞介素-2；肾功能；心血管病变

细胞因子在慢性肾脏疾病(CKD)发生发展过程中起重要作用,其中白细胞介素-2(IL-2)作为反映细胞免疫功能的一个重要指标,在CKD患者中是下降的^[1]。但近年来发现,IL-2水平在2/3肾切除鼠模型与对类固醇耐受的局灶节段肾小球硬化患者中显著升高^[2,3],它可以增加红细胞灌注肾模型鼠肾小球滤过率(GFR),破坏肾小球阴电荷屏障,参与进行性肾小球硬化和肾功能恶化^[4,5]。因此,有必要对CKD患者血清IL-2水平及其意义进行重新评估。为此,我们检测了61例CKD患者血清IL-2水平,以探讨其与肾功能变化和心血管病变的关系。

1 资料与方法

1.1 病例一般情况:按照2002年美国的正常肾功能与肾脏病预先结果质量(NKF-K/DOQI)对CKD的定义及肾功能分级标准^[6],统计分析2003年1月—2005年12月住天府矿务局总医院及第三军医大学第二附属医院肾内科并确诊为CKD的患者资料。61例中男32例,女29例;年龄33~61岁,平均(43.6±15.5)岁;均为慢性肾小球肾炎;肾功能1级20例,2级8例,3级15例,4级8例,5级10例。病例剔除标准:继发性肾小球肾炎,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(包括未控制的高血压、过量摄入蛋白质、严重感染、创伤、应用肾毒性药物、尿路梗阻、血容量不足)及开始透析(包括血液透析、腹膜透析)。正常对照组为天府矿务局总

基金项目:重庆市煤炭工业管理局科技项目(CMK040508)

作者单位:400704 重庆市天府矿务局总医院(杨朝晖,黎龙群);400015 重庆,第三军医大学第二附属医院(杨惠标)

作者简介:杨朝晖(1965-),男(汉族),四川省人,医学硕士,副主任医师,主要从事肾脏疾病与血液净化的临床研究,已发表论文20余篇。

表1 CKD组和正常对照组血清IL-2水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	IL-2($\mu\text{g/L}$)	CCr(ml/s)	SCr($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	25	5.69±0.75	1.10±0.36	72.49±28.36
CKD组	61	6.83±1.38*	0.99±0.63	257.58±76.47
肾功能1级	20	6.20±1.32	1.70±0.15	77.46±34.42
肾功能2级	8	5.72±0.92	1.11±0.12	123.51±46.36
肾功能3级	15	7.35±1.44* ^{△#}	0.59±0.11	228.22±79.25
肾功能4级	8	7.26±1.25* [#]	0.31±0.06	397.65±96.18
肾功能5级	10	7.29±2.09* [#]	0.16±0.05	629.53±256.44

注:与正常对照组比较:* $P<0.05$;与肾功能1级比较:[△] $P<0.05$;与肾功能2级比较:[#] $P<0.05$

医院的健康体检者25例,男13例,女12例;年龄31~62岁,平均(42.8±16.2)岁;无心、脑、肝、肾、肺和内分泌等主要器官、系统的实质性病变。两组患者一般资料比较差异均无显著性(P 均 >0.05),具有可比性。

1.2 血清IL-2水平测定:取清晨空腹静脉血2ml,注入试管中,待凝固后分离血清,置于-20℃低温冰箱中保存待测。测定前置室温下复融混匀,3000 r/min(离心半径10cm)离心5min,取上清液备用。IL-2水平测定采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自日本第一化学株式会社,灵敏度50 ng/L,批内变异系数 $<5\%$,批间变异系数 $<10\%$ 。IL-2抗血清与干扰素(IFN)、IL-6、IL-8和肿瘤坏死因子(TNF)均无交叉反应。

1.3 心血管病变的判断标准:有下列情况之一者,判断为存在心血管病变:①颈动脉超声示颈动脉内膜增厚或斑块形成;②心电图示左室高电压、心肌缺血、心肌损害;③超声心动图示左室收缩/舒张功能不全、中等量或中等量以上心包积液、中度或中度以上瓣膜病变;④各种心律失常。

1.4 其他临床指标检测:血肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(CCr)、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血红蛋白(Hb)、血浆白蛋白(ALB)、血钙(Ca^{2+})、血磷(PO_4^{3-})、血压(BP)。

1.5 统计学分析:使用SPSS11.0统计软件包分析数据,计量资料以均数±标

准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以百分率表示。组间比较采用 t 检验、单因素方差分析(One-way ANOVA)或率的显著性检验,相关性采用Pearson相关分析法,建立回归方程, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清IL-2水平变化及与肾功能变化的相关性分析(表1):与正常对照组比较,CKD组患者血清IL-2含量显著升高($P<0.05$),肾功能1级和2级患者间血清IL-2含量差异无显著性($P>0.05$),肾功能3~5级患者血清IL-2含量较正常对照组和肾功能2级患者均显著升高(P 均 <0.05)。Pearson相关分析显示,CKD组患者血清IL-2水平与SCr呈显著正相关($r=0.412$, $P<0.05$),而与CCr呈显著负相关($r=-0.326$, $P<0.05$)。

2.2 血清IL-2水平与心血管病变之间的关系如下。

2.2.1 有无心血管病变患者血清IL-2水平比较:CKD组患者中发生心血管病变21例,未发生心血管病变40例,血清IL-2水平分别为(7.32±1.36) $\mu\text{g/L}$ 和(6.10±1.48) $\mu\text{g/L}$,两者比较差异有显著性($P<0.01$)。

2.2.2 高血清IL-2水平与正常血清IL-2水平患者心血管并发症发生率比较:以正常对照组血清IL-2水平95%范围上限值(7.26 $\mu\text{g/L}$)为标准,将血清IL-2水平 ≥ 7.26 $\mu\text{g/L}$ 者定义为高血清IL-2组, <7.26 $\mu\text{g/L}$ 定义为正常血

清 IL-2 组。CKD 组中高血清 IL-2 水平 22 例 (13 例合并心血管并发症, 占 59.0%); 正常血清 IL-2 水平 39 例 (8 例合并心血管并发症, 占 20.51%), 两组比较差异有显著性 ($P < 0.01$)。

2.3 血清 IL-2 水平与患者一般临床资料的关系 (表 2): 血清 IL-2 水平升高主要见于肾功能 3~5 级患者, 因此选择 41 例肾功能 2~5 级 CKD 患者 (相当于慢性肾功能衰竭) 的血清 IL-2 水平与其他临床指标进行相关分析。结果表明, 肾功能 2~5 级的 CKD 患者血清 IL-2 水平与 TG、LDL、 PO_4^{3-} 均呈显著正相关 (P 均 < 0.05), 与 Ca^{2+} 、CCr 均呈显著负相关 (P 均 < 0.01), 但与年龄、病程、血压、TC、HDL、Hb、ALB 均无相关性 (P 均 > 0.05)。进一步回归分析显示, 血清 IL-2 水平与 CCr、 Ca^{2+} 和 TG 的关系最为密切, 回归方程为 $y = -5.745x_1 + (-3.265)x_2 + 0.862x_3 + 16.417$ (方程式中 y 为 IL-2, x_1 为 CCr, x_2 为 Ca^{2+} , x_3 为 TG)。

表 2 41 例肾功能 2~5 级患者血清 IL-2 水平与其他资料相关分析

临床指标	IL-2	
	r 值	P 值
年龄	-0.203	> 0.05
病程	-0.137	> 0.05
收缩压	-0.153	> 0.05
舒张压	0.015	> 0.05
平均动脉压	-0.111	> 0.05
CCr	-0.703	< 0.01
TC	-0.152	> 0.05
TG	0.544	< 0.05
HDL	-0.286	> 0.05
LDL	0.426	< 0.05
Hb	-0.226	> 0.05
ALB	0.208	> 0.05
Ca^{2+}	-0.628	< 0.01
PO_4^{3-}	0.431	< 0.05

3 讨论

IL-2 作为细胞免疫功能的主要指标之一, 常用来反映 CKD 免疫状况。既往多数研究显示, CKD 患者血清 IL-2 水平低下^[1], 而本研究结果显示, 肾功能 3~5 级患者血清 IL-2 水平较正常对照组显著升高, 与文献报道的结果不一致。其原因可能为: ①检测 IL-2 水平的方法不同。常用的生物测定法存在灵敏度差、技术要求高、检测结果难以标准化等问题。本研究中采用了灵敏度较高的 ELISA 技术, 检测方法不同, 可造成结果差异。②晚期、终末期肾病患者常常存在慢性炎症活动状态^[7]。研究表明, CKD

患者血中可溶性 IL-2 受体 (sIL-2R) 水平升高, 提示 T 细胞活化^[8,9]。T 细胞活化可引起 IL-2 产生和分泌增加, 导致血清 IL-2 水平升高, 这可能是 CKD 患者 IL-2 含量增多的重要原因。

本研究结果显示, CKD 组患者血清 IL-2 水平较正常对照组明显升高, 尤其在肾功能 3~5 级时升高更为显著, 且与 SCr 呈显著正相关, 与 CCr 呈显著负相关。IL-2 是分子质量为 15.5 ku 的糖蛋白, 可通过肾小球孔径屏障而自由滤过, 但由于 IL-2 产生及其产量下降都相当迅速, 因此 IL-2 极少通过肾小球滤过。即使 GFR 下降是导致血清 IL-2 水平升高的直接原因, 那么 IL-2 水平显著升高不应该出现在肾功能 3 级时, 而应该更晚一些。有研究证明, sIL-2R 能显著增加红细胞灌注肾模型鼠 GFR, 长期灌注可增加血管阻力^[4]。IL-2 可抑制脏层上皮细胞合成硫酸类肝素, 破坏肾小球阴电荷屏障, 可能参与蛋白尿的形成^[5]。

在对类固醇耐受的局灶节段肾小球硬化患者, 血清 IL-2 水平随病情活动而显著升高, 用环孢素 A 治疗后病情缓解, 血清 IL-2 水平随之下降^[3]。淋巴细胞活化抑制剂他诺立可抑制 IL-2 与 IL-2R 的合成, 能明显改善实验性肾小球硬化的 TGB- β 、血小板衍生生长因子 (PDGF) 及组织病理等多项指标^[2], 可见 IL-2 参与了 CKD 的进程。结果显示, CKD 患者肾功能减退时血清 IL-2 水平与 Ca^{2+} 、CCr 均呈显著负相关, 与 PO_4^{3-} 、TG、LDL 均呈显著正相关。已公认的前列腺素 E_2 (PGE_2) 和环磷酸腺苷 (cAMP) 可通过 Ca^{2+} 抑制 IL-2 的转录; 而 Ca^{2+} 降低, PGE_2 与 cAMP 抑制 IL-2 转录的作用减弱, 使 IL-2 转录增强, IL-2 水平升高。虽然现尚无 IL-2 与血脂直接关系的报道, 但有研究表明, 大量摄入氢化脂肪可增加 IL-6、IL-1 和 TNF- α 等炎症细胞因子的生成, 而 IL-6 和 IL-1 可促进 IL-2 的产生和分泌^[10]。低钙、高脂是肾功能减退后代谢紊乱的产物, 上述结果又印证了血清 IL-2 水平升高是肾功能减退后代谢紊乱的结果。故作者认为, CKD 患者肾功能不全时出现代谢紊乱, 刺激免疫细胞活化, 引起血清 IL-2 水平升高; IL-2 升高可反过来作为损伤因子, 加重肾功能的损害及代谢紊乱, 导致恶性循环, 从而加速 CKD 病情的进展。

相关分析表明, 有心血管病变的 CKD 患者比无心血管病变的 CKD 患者血清 IL-2 水平明显升高, 差异有显著性, 高血清 IL-2 水平患者心血管病变的发生率比正常血清 IL-2 患者明显增高, 提示 IL-2 升高与 CKD 患者心血管病变的发生可能存在一定关系。

参考文献:

- Bhatia M, Brady M, Shokubi S, et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis [J]. J Pathol, 2000, 190(2): 117-125.
- Hamar P, Peti-Peterdi J, Szabo A, et al. Interleukin-2 dependent mechanisms are involved in the development of glomerulosclerosis after partial renal ablation in rats [J]. Exp Nephrol, 2001, 9(2): 133-141.
- Jordan S C, Querfeld U, Toyoda M, et al. Serum interleukin-2 levels in a patient with focal segmental glomerulosclerosis. Relationship to clinical course and cyclosporin A therapy [J]. Pediatr Nephrol, 1990, 4(2): 166-168.
- Tang C S, Altman A, Good R A. Interleukin-2 and other markers of inflammation in the prediction of glomerular and vascular disease in women [J]. World J Surg, 2000, 24(7): 797.
- Kerr P G, Lan H Y, Atkins R C, et al. Inflammatory markers and onset of rapidly progressive glomerulonephritis: results from the acute Lancet study [J]. Lancet, 2003, 357: 2305-2311.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- Bergstrom J, Lindholm B. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients [J]? Semin Dial, 2000, 13(3): 163-175.
- Kand D H. Relationship of plasma interleukin-2 with chronic glomerulonephritis vasospasm in humans [J]. Kidney Int, 2005, 27(3): 81-85.
- 任清华, 胡森. 腹主动脉术后给予外源性一氧化氮能减轻全身炎症反应和肾脏功能障碍 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(8): 451.
- Han S N, Leka L S, Lichtenstein A H, et al. Effect of hydrogenated and saturated, relative to polyunsaturated, fat on immune and inflammatory responses of adults with moderate hypercholesterolemia [J]. J Lipid Res, 2002, 43(3): 445-452.

(收稿日期: 2006-03-06)

(本文编辑: 李银平)