

· 论 著 ·

维持性血液透析患者 hs-CRP、MCP-1、IL-6 表达状况及其对血管通路感染的预测效能

吴福杉, 苏虹梅, 章晓良, 程 莉, 陈聪永

(中国人民解放军联勤保障部队第九一〇医院肾脏风湿科, 福建 泉州 362000)

[摘要] 目的 探究维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者外周血高敏 C-反应蛋白(highly sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、单核细胞趋化因子(monocyte chemotactic factor, MCP-1)和白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)的表达水平及各临床因素对感染的预测效能。方法 选取我院收治的 MHD 患者 100 例,按照在院治疗期间是否发生血管通路感染进行分组,感染组($n=30$)和未感染组($n=70$)。通过酶联免疫吸附法检测患者外周血 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 的表达水平,统计分析临床一般资料,通过多因素 Logistics 回归分析方法确认临床感染的风险因素,通过受试者工作曲线分析 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对感染的预测效能。结果 与未感染组相比,感染组血清 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 表达水平显著升高($P<0.05$);多因素 Logistics 回归分析结果表明年龄 >60 岁、透析时间 >1 年、hs-CRP、MCP-1、IL-6、合并糖尿病、血清白蛋白下降是患者发生感染的危险因素,ROC 分析表明血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 的 ROC 曲线下面积(the area under the ROC curve, AUC)分别为 0.815、0.770 和 0.806,敏感度分别为 68.10%、72.80%、82.00%,特异度分别为 79.60%、72.70%、74.09%,而三者联合的 AUC 为 0.935,敏感度和特异度分别为 83.80% 和 92.91%,预测性能显著升高($Z=2.373$)。结论 MHD 患者血清中 hs-CRP、MCP-1、IL-6 高表达,并且是患者血管通路感染的风险因素,联合使用血清 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 对 MHD 患者发生感染具有显著的预测价值。

[关键词] 血液透析;感染;风险因子 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.05.017

[中图分类号] R277.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)05-0590-05

Expression of hs-CRP, MCP-1 and IL-6 in patients undergoing maintenance hemodialysis and their predictive efficacy for vascular access infection

WU Fu-shan, SU Hong-mei, ZHANG Xiao-liang, CHENG Li, CHEN Cong-yong

(Department of Nephrology and Rheumatology, the 910th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Fujian Province, Quanzhou 362000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression levels of high sensitive C-reactive protein (hs CRP), monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) and interleukin-6 (IL-6) in the peripheral blood of patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD) and the predictive efficacy of various clinical factors for infection. **Methods** A total of 100 patients undergoing MHD admitted to our hospital were selected and divided into infection group ($n=30$) and non-infection group ($n=70$) according to occurrence of vascular access infection during hospitalization. The expression levels of hs-CRP, MCP-1 and IL-6 in peripheral blood of the patients were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the general clinical data were statistically analyzed. The risk factors of clinical infection were confirmed by multivariate Logistic regression analysis, and the predictive efficacy of hs-CRP, MCP-1 and IL-6 for infection was analyzed by

[收稿日期]2022-11-30

[基金项目]泉州市科技计划项目(2020C009R)

[作者简介]吴福杉(1983-),男,福建泉州人,中国人民解放军

联勤保障部队第九一〇医院主治医师,医学学士,从事肾脏疾病诊治研究。

receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the non-infection group, the expression levels of serum hs-CRP, MCP-1 and IL-6 in the infection group were significantly higher ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that age > 60 years, duration of dialysis > 1 year, hs-CRP, MCP-1, IL-6, combined diabetes and decreased serum albumin were risk factors for infection. ROC analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of serum hs-CRP, MCP-1, and IL-6 was 0.815, 0.770, and 0.806, respectively, the sensitivity was 68.10%, 72.80%, 82.00%, respectively, and the specificity was 79.60%, 72.70%, and 74.09%, respectively. The AUC of the combination of the three was 0.935, and the sensitivity and specificity were 83.80% and 92.91%, respectively, and the predictive performance was significantly improved ($Z = 2.373$). **Conclusion** The high expressions of serum hs-CRP, MCP-1 and IL-6 in patients undergoing MHD are risk factors for infection. The combined use of hs-CRP, MCP-1 and IL-6 in serum has a significant predictive value for infection in patients undergoing MHD.

[Key words] hemodialysis; infections; risk factors

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是尿毒症患者临床治疗的重要方式,患者在血液透析前,首先要建立血液通路,一条稳定可靠的血管通路是顺利进行血液透析的基本保证。中国肾脏疾病大数据监测预计:到2025年,透析患者会比现在的数据(截止2017年)升高35%^[1-3]。不同MHD患者的感染状态、并发症、炎症状态、营养状况和生活质量均有所不同,因此寻找能准确评估患者是否发生感染的敏感生物标志物,对合理制定治疗方案及改善预后有重大意义^[4-6]。高敏C反应蛋白(highly sensitive C-reactive protein, hs-CRP)是一种急性时相反应蛋白,研究表明hs-CRP除用于炎症监测外,还可用于心血管疾病一级预防中冠心病发生的危险性评估,对临床诊断和预测心血管事件的发生具有较强等的临床意义^[7]。单核细胞趋化因子1(monocyte chemokine-1, MCP-1)主要由白细胞和造血微环境中的基质细胞分泌,对中性粒细胞、嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞等免疫细胞具有趋化和激活作用^[8]。研究表明MHD患者中MCP-1、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)异常表达,可能成为疾病的预测指标^[7-8]。IL-6是一种功能广泛的多效性细胞因子,具有广泛的免疫炎症调控作用,研究表明尿毒症血液透析患者CRP和白介素家族炎症因子发生显著的异常表达^[9],也有研究通过慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者血清炎症因子水平及危险因素分析证实IL-6和hs-CRP是重要的危险因素^[10],但目前联合使用hs-CRP、MCP-1、IL-6在临床预测MHD疾病患者的感染效力研究较少。因此,本研究探讨MHD患者感染的风险因素级血清

hs-CRP、MCP-1、IL-6表达与其对血管通路感染的预测效力,为MHD患者临床诊治提供分子支撑。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年8月—2022年8月我院收治的MHD患者100例为研究组,纳入标准:①均符合终末期肾病诊断标准^[11];②年龄 > 18 岁;③具有显著的MHD指征;④MHD时间 ≥ 3 个月;⑤透析频率 > 2 次/周;⑥无意识障碍者;⑦慢性肾功能衰竭;⑧内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) < 10 mL/min者。排除标准:①严重贫血者;②有认知功能障碍或精神疾病者;③合并恶性肿瘤者;④合并恶性心律失常者;⑤近期有手术史或输血史。按照患者治疗后是否发生血管通路感染分为感染组和未感染组,进行分析研究。

本研究内容经患者及家属签署知情同意书,且经医院伦理委员会批准(伦理号:20190716)。

1.2 方法

1.2.1 患者分组 根据其在院内透析过程中是否发生血管通路感染为分组依据,将患者分为感染组($n = 30$)和未感染组($n = 70$),统计患者透析时间、初次通路类型(自体动静脉内瘘、人工血管内瘘、中心静脉置管)、维持透析通路类型(动静脉内瘘、临时或半永久导管)、合并糖尿病、合并高血压、营养不良(欧洲临床营养与代谢协会标准)、白蛋白等临床资料,并对hs-CRP、MCP-1和IL-6的表达水平进行检测,并对临床因素进行多因素逻辑回归分析危险因素。

1.2.2 血液样品采集 本研究中所有受试者均在入院24 h内的空腹静脉血3~5 mL,在3 000 r/min

条件下离心 18 min,取上清液于 EP 管中,保存于 -80 °C 备用,分离血清后进行临床 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 的表达水平检测。

1.2.3 血清 hs-CRP、MCP-1 水平检测 采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 的表达水平,其试验步骤严格按照人 hs-CRP、MCP-1、IL-6 ELISA 试剂盒 (批号 PI330,北京碧云天生物科技有限公司) 说明书进行操作,具体为:①将抗原或抗体吸附到固相载体上;②加入待检样品以及后续试剂;③温育;④洗涤去掉游离未结合的反应物;⑤加入酶检测底物;⑥洗板,加底物,30 min 避光反应后加终止液。10 min 内在酶标仪上,于 450 nm 处,以空白对照孔调零后测各孔 OD 值。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计软件分析

数据。计量资料采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 MHD 患者预后的风险因素;受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对 MHD 患者预后的评估价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 本研究对收集的患者一般资料进行整理,结果表明,患者性别、年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。患者透析时间、初次通路类型、动静脉内瘘、临时或半永久导管、合并糖尿病、合并高血压、营养不良、白蛋白下降等一般临床资料差异均无统计学意义 ($P < 0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组一般资料和临床资料的比较

Table 1 Comparison of general data and clinical data of the two groups

组别	例数	性别		年龄(岁)		是否转院		透析时间(年)		初次通路类型	
		男性	女性	<60	≥60	是	否	≤1	>1	动静脉内瘘	临时或半永久导管
		感染组	70	13(43.34)	17(56.67)	16(53.34)	14(46.34)	19(63.34)	11(36.67)	8(26.67)	22(73.34)
未感染组	30	39(55.71)	31(44.28)	38(54.28)	32(45.71)	39(55.71)	31(44.28)	36(51.42)	34(48.57)	37(52.85)	33(47.14)
χ^2 值		0.410		4.327		3.994		4.677		17.941	
<i>P</i> 值		0.592		0.098		0.043		0.034		<0.001	

组别	例数	合并糖尿病		合并高血压		营养不良		白蛋白下降	
		是	否	是	否	是	否	是	否
		感染组	70	20(66.67)	10(33.34)	18(60.00)	12(40.00)	16(53.34)	14(46.67)
未感染组	30	5(7.15)	65(92.85)	10(14.28)	60(85.71)	15(21.42)	55(78.57)	16(22.85)	54(77.14)
χ^2 值		32.191		23.161		16.232		4.381	
<i>P</i> 值		<0.001		<0.001		<0.001		0.036	

2.2 2 组血清 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 表达水平比较 与感染组相比,未感染组血清 hs-CRP、MCP-1 和 IL-6 表达水平显著升高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 2 组临床指标风险因素的多因素逻辑回归分析 将是否发生感染设为因变量 (有=1,无=0),将年龄 (>60 岁=1,≤60 岁=0)、透析时间 (>1 年=1,≤1 年=0)、hs-CRP、MCP-1、IL-6 (连续变量)、合并糖尿病 (有=1,无=0)、合并高血压 (有=1,无=0)、白蛋白下降 (有=1,无=0) 为自变量。通过对 2 组临床资料的多因素逻辑回归分析证实,年龄 >60 岁、透析时间 >1 年、hs-CRP、MCP-1、IL-6、合并糖尿病、合并高血压、白蛋白下降为重要的危险因素,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对 MHD 患者的感染预测的效能 血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对

MHD 患者的感染评估 ROC 曲线下面积 (the area under the ROC curve, AUC) 分别为 0.815、0.770 和 0.806,敏感度分别为 85.1%、59.00% 和 86.5%,特异度分别为 63.90%、86.70% 和 64.0%,而三者联合的 AUC 为 0.935,敏感度和特异度分别为 88.0% 和 84.9%,预测性能显著升高,见表 4,图 1。

表 2 2 组血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 表达水平比较

Table 2 Comparison of serum hs-CRP, MCP-1 and IL-6 expression levels between the two groups

组别	例数	$(\bar{x} \pm s)$		
		hs-CRP (mg/L)	MCP-1 (ng/L)	IL-6 ($\mu\text{g/L}$)
感染组	70	1.94 ± 0.47	125.14 ± 0.58	321.12 ± 22.27
未感染组	30	1.86 ± 0.62	101.07 ± 0.17	251.07 ± 21.16
<i>t</i> 值		6.255	34.392	34.392
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 2组临床指标危险因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of risk factors of clinical indicators in the two groups

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄>60岁	1.261	0.123	105.104	<0.001	3.529	2.773~4.491
透析时间>1年	1.182	0.311	14.445	<0.001	3.261	1.173~5.999
hs-CRP	1.192	0.217	30.174	<0.001	3.294	2.153~5.040
MCP-1	2.331	0.281	63.036	<0.001	9.309	5.367~16.147
IL-6	2.441	0.415	29.160	<0.001	9.403	4.169~21.208
合并高血压	1.827	0.317	33.217	<0.001	6.215	3.339~11.569
合并糖尿病	1.154	0.142	66.044	<0.001	3.171	2.401~4.188
白蛋白出现下降	1.081	0.215	25.280	<0.001	2.948	1.934~4.492

注:分类变量回归时采用1(是)和2(否)表示

表4 血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对 MHD 患者感染评估的 ROC 曲线

Table 4 ROC curve of serum hs-CRP, MCP-1 and IL-6 for infection evaluation of patients undergoing MHD

指标	AUC	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	95%CI
hs-CRP	0.811	0.451	68.10	79.60	0.775~0.852
MCP-1	0.800	0.441	72.80	72.70	0.762~0.892
IL-6	0.767	0.199	82.00	74.09	0.752~0.912
三者联合	0.914	0.187	83.80	92.91	0.842~0.939

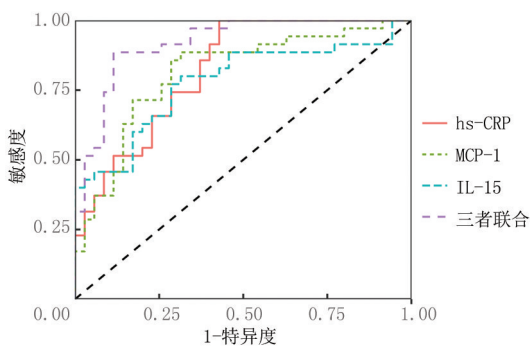


图1 血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对 MHD 患者感染评估的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of serum hs-CRP, MCP-1 and IL-6 for infection evaluation of patients undergoing MHD

3 讨论

尿毒症患者先天免疫和特异度细胞免疫防御的细胞在很大程度上失调,常伴有严重并发症,如免疫防御受损、炎症和动脉粥样硬化,可能与单核细胞功能障碍,进而导致 IL-6、MCP-1 等炎症因子表达异常有关^[12]。维持性血液净化治疗是指利用血液透析或腹膜透析挽救患者的生命,是延长尿毒症患者生命的过渡方法^[13]。由于维持性血液透析患者花费大量的接受透析,也会加重患者并发症发生的可能;此外慢性 MHD 患者身体不适,可能会加重感染的机会。目前 MHD 机制复杂,分子机制尚未明晰,有研究认为血管通透性增加、炎症反应、细胞凋亡是 MHD 发生感染,并引发疾病发展和预后不良的重要原因。维持性血液透析患者的生存情况也不甚理想,影响其感染的原因较多且很复杂,寻找敏锐有效的感染评估指标是 MHD 研究的热点^[14-16]。

hs-CRP 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异度标志物,是心血管事件危险最强有力的预测因子之一。研究表明维持性血液透析患者 hs-CRP 及 MCP-1、TNF- α 异常表达,可作为评价患者炎症严重程度、治疗效果和预后的指标^[17]。IL-6 是临床检测的重要分子,在粒细胞、巨噬细胞、T 细胞等免疫细胞中高表达,并且引发细胞信号转导、胞吞胞饮、磷脂代谢等过程,在抗菌免疫中发挥重要作用。研究表明 IL-6 的高表达与慢性血液透析患者循环 Galectin-3、全身炎症和蛋白质能量消耗的关系密切,具有较强的相关性,可能是患者发生感染的预测指标^[18]。MCP-1 是 CC 趋化因子的核心分子,对单核细胞和嗜碱粒细胞具有趋化活性,也是调节单核细胞/巨噬细胞迁移和浸润的关键趋化因子之一。有研究通过维持性血液透析患者血清 MCP-1 的表达分析,发现 MCP-1 在患者治疗的不同阶段具有不同的表达水平,并且与患者的并发症发生有关,可能参与并调控 CCL2/CCR2 介导了巨噬细胞和 T 细胞在肾组织中的募集,其异常表达可能成为血管通路感染的预测分子^[19]。这些研究表明 hs-CRP、MCP-1、IL-6 等炎症因子在 MHD 中发挥重要作用,但是联合使用是否可以作为 MHD 患者血管通路感染预测因子尚不清晰,因此本研究收集临床患者,分析影响 MHD 患者的风险因素。在本研究中,与未感染的患者相比,感染患者血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 水平显著升高,提示 hs-CRP、MCP-1、IL-6 参与了 MHD 感染过程的发生和可能的病理发展,因此本研究进一步探究了 MHD 患者感染的临床风险因子。首先,一般资料比较发现初次通路

类型、动静脉内瘘、临时或半永久导管等因素在两组差异中有统计学意义,其次,多因素 Logistic 回归分析显示患者透析时间、合并糖尿病、合并高血压、营养不良、白蛋白下降是 MHD 患者感染的风险因子,这与既往研究表明的 hs-CRP、MCP-1、IL-6 参与患者炎症反应过程,并且可能诱导免疫细胞迁移,诱导组织浸润结果相一致^[17],由此提示临床医师应重点关注上述危险因素评分高及 hs-CRP、MCP-1、IL-6 水平高的患者,这些异常表达可能是机体感染的前提信号,预测着患者的疾病进展,因此应提前安排合理治疗方案,改善预后。

在严重的感染性炎症性疾病时,特别是病原微生物在体内蔓延扩散时,常出现明显的全身性反应,如发热、白细胞增多、单核吞噬细胞系统细胞增生、实质器官的病变,提前筛选分子标志是预防和控制感染的有效手段^[20],因此本研究通过 ROC 曲线分析判断 hs-CRP、MCP-1、IL-6 是否可以作为 MHD 患者感染的预测指标,结果表明:血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 对 MHD 患者的感染评估 AUC 分别为 0.815、0.770 和 0.806,均 >0.7 ,表明三者均具有较好的预测效能,而三者联合的 AUC 为 0.935,敏感度和特异度分别为 88.0% 和 84.9%,预测性能显著升高,提示在临床有可能的情况下,尽量使用三个指标联合使用,从而提高预测效能。

综上所述,MHD 感染患者血清 hs-CRP、MCP-1、IL-6 呈高表达,且是 MHD 患者感染的危险因素,三者联用可以作为预后评估的血清生物标志物,对 MHD 治疗感染的提前诊治和预后有重大意义。本研究仍存在一些不足,进一步研究将扩大样本量,动态检测 hs-CRP、MCP-1、IL-6 的水平变化,为 MHD 的感染诊治提供准确的参考依据。

[参考文献]

- [1] Schaar B, Thys S, Hoppe B. Endurance training during maintenance hemodialysis in pediatric and adolescent patients-theory and best practice suggestions[J]. *Pediatr Nephrol*, 2020,35(4):595-602.
- [2] Lu W, Jiang GR, Shanghai HP-HD Consensus Group. Hemoperfusion in maintenance hemodialysis patients [J]. *Blood Purif*, 2022,11:1-9.
- [3] James M, Roy A, Antony E, et al. Edwin antony[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021,32(5):1382-1387.
- [4] Anderson NE, Calvert M, Cockwell P, et al. The use of patient-reported outcomes in patients treated with maintenance hemodialysis: a perspective[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019,74(3):399-406.
- [5] Sandys V, Sexton D, O' Seaghda C, et al. Artificial intelligence and digital health for volume maintenance in hemodialysis patients [J]. *Hemodial Int*, 2022,26(4):480-495.
- [6] Axelsson L, Benzein E, Lindberg J, et al. End-of-life and palliative care of patients on maintenance hemodialysis treatment; a focus group study[J]. *BMC Palliat Care*, 2019,18(1):89.
- [7] Dong ZJ, Zhang HL, Yin LX. Effects of intradialytic resistance exercise on systemic inflammation in maintenance hemodialysis patients with sarcopenia: a randomized controlled trial[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019,51(8):1415-1424.
- [9] Li GH, Ma HJ, Yin YY, et al. CRP, IL-2 and TNF- α level in patients with uremia receiving hemodialysis[J]. *Mol Med Rep*, 2018,17(2):3350-3355.
- [10] Zhou M, Du Y, Wu YP, et al. Analysis of inflammatory factor levels in serum and risk factors in patients with chronic renal failure undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Am J Transl Res*, 2021,13(6):6994-7000.
- [11] Dai L, Lu C, Liu JN, et al. Impact of twice- or three-times-weekly maintenance hemodialysis on patient outcomes: A multicenter randomized trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(20):e20202.
- [12] Pakfetrat A, Delavarian Z, Mohtasham N, et al. Cathepsin-B and caveolin-1 gene expressions in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2022,49(4):2945-2951.
- [13] Fleishman TT, Dreihier J, Shvartzman P. Lower serum caveolin-1 patient-reported outcomes in maintenance hemodialysis: a cross-sectional, multicenter study [J]. *Qual Life Res*, 2020,29(9):2345-2354.
- [14] Takeda N, Araki SI, Chin-Kanasaki M, et al. Contrast medium-induced severe thrombocytopenia in patient on maintenance hemodialysis: a case report and literature review [J]. *CEN Case Rep*, 2020,9(3):266-270.
- [15] Pourafshar S, Sciallar JJ. Reconsidering plant-based diets in patients receiving maintenance hemodialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021,78(5):624-626.
- [16] Borges NA, Carmo FL, Stockler-Pinto MB, et al. Probiotic Supplementation in chronic kidney disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *J Ren Nutr*, 2018,28(1):28-36.
- [17] Tsai MT, Ou SM, Chen HY, et al. Relationship between circulating galectin-3, systemic inflammation, and protein-energy wasting in chronic hemodialysis patients [J]. *Nutrients*, 2021,13(8):2803.
- [18] Liu J, Wang MM, Liu Q, et al. Expression and clinical significance of MCP-1 in serum of patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis [J]. *Minerva Med*, 2022,113(2):364-366.
- [20] Lu HX, Wu HY, Yang YM, et al. Relationship between chronic periodontitis and inflammatory cytokines in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. *Clin Oral Investig*, 2022,26(11):6699-6709.