

• 论 著 •

CRP、IL-18 在慢性肾脏病患者中的表达及与 CKD-MBD 进展的关系*

陈 堃, 邓园园, 刘秀娟[△]

解放军联勤保障部队第九〇八医院肾内科, 江西南昌 330002

摘要:目的 研究微炎症状态标志物 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-18 在慢性肾脏病(CKD)患者中的表达及与慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)进展的关系。**方法** 将该院 2016 年 1 月至 2019 年 6 月收治的 113 例 CKD 患者纳为研究对象, 根据美国肾脏病基金会(NKF-K/DOQI)相关标准, 将其分为 CKD1~2 期组(22 例)、CKD3 期组(46 例)、CKD4 期组(30 例)及 CKD5 期组(15 例)。统计各组患者 CKD-MBD 发生率, 检测患者血清 CRP、IL-18 及血清钙(Ca)、磷(P)、甲状旁腺激素(PTH)水平, 分析不同分期患者血清 CRP、IL-18 水平与 Ca、P、PTH 的相关性。**结果** 113 例 CKD 患者中共 59 例发生 CKD-MBD(52.21%), CKD-MBD 发生率在 CKD1~2、CKD3、CKD4、CKD5 期组间呈依次上升趋势。血清 CRP、IL-18 水平在 CKD1~2、CKD3、CKD4、CKD5 期组间呈依次上升趋势, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。CKD3、CKD4、CKD5 期组 Ca 水平差异无统计学意义($P>0.05$), 但 3 组 Ca 水平均明显高于 CKD1~2 期组($P<0.05$), 血清 P 及 PTH 水平在 CKD1~2、CKD3、CKD4、CKD5 期组间均呈依次上升趋势, 组间差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析提示, CKD5 期组患者血清 CRP、IL-18 水平与血清 Ca 呈负相关($r=-0.372$ 、 -0.369 , $P<0.05$), 与血清 P 及 PTH 呈正相关($r=0.421$ 、 0.253 、 0.433 、 0.272 ; $P<0.05$)。**结论** CKD 患者 CKD-MBD 发生率较高, 其微炎症状态与 CKD-MBD 密切相关, 两者可能通过相互作用促进 CKD 发展。

关键词:微炎症状态; 慢性肾脏病; C 反应蛋白; 白细胞介素-18; 矿物质和骨异常

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.02.001 中图法分类号:R446.11+2

文章编号:1673-4130(2021)02-0129-04 文献标志码:A

Expression of CRP and IL-18 in patients with chronic kidney disease and its relationship with progression of CKD-MBD*

CHEN Kun, DENG Yuanyuan, LIU Xiujuan[△]

Department of Nephrology, 908 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Nanchang, Jiangxi 330002, China

Abstract: Objective To investigate the expression of microinflammatory state marker C-reactive protein (CRP) and interleukin-18 (IL-18) in the patients with chronic kidney disease (CKD) and its relationship with the progression of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). **Methods** One hundred and thirteen cases of CKD treated in this hospital from January 2016 to June 2019 were included as the study subjects and divided into four groups according to the standards of National Kidney Foundation (NKF) Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI), CKD stage 1-2 group (22 cases), CKD stage 3 group (46 cases), CKD stage 4 group (30 cases) and CKD stage 5 group (15 cases). The incidence rates of CKD-MBD in various groups conducted the statistics. The levels of serum CRP, IL-18, calcium (Ca), phosphorus (P) and parathyroid hormone (PTH) were measured, and the levels of serum CRP and IL-18 in each stage and their correlation with Ca and P were analyzed. **Results** Among 113 cases of CKD, 59 cases (52.21%) developed

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860140)。

作者简介:陈堃,男,医师,主要从事血液透析、血管通路、肾性贫血、慢性肾脏病-矿物质和骨异常研究。 [△] 通信作者, E-mail: 460549227@qq.com。

本文引用格式:陈堃,邓园园,刘秀娟. CRP、IL-18 在慢性肾脏病患者中的表达及与 CKD-MBD 进展的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(2):129-132.

CKD-MBD, the occurrence rate of CKD-MBD showed the increasing trend in the CKD stage 1–2 group, CKD stage 3 group, CKD stage 4 group and CKD stage 5 group. The levels of serum CRP and IL-18 showed the increasing trend in turn in the CKD stage 1–2 group, CKD stage 3 group, CKD stage 4 group and CKD stage 5 group, and the inter-group differences had statistical significance ($P < 0.05$). The Ca level had no statistical difference among the CKD stage 3 group, CKD stage 4 group and CKD stage 5 group ($P > 0.05$), but the Ca level in these 3 groups was significantly higher than that in the CKD stage 1–2 group ($P < 0.05$). The serum P and PTH levels in the CKD stage 1–2 group, CKD stage 3 group, CKD stage 4 group and CKD stage 5 group showed the increasing trend in turn, and the inter-group differences had statistical significance ($P < 0.05$). The correlation analysis indicated that serum CRP and IL-18 levels in the CKD stage 5 group were negatively correlated with serum Ca level ($r = -0.372, -0.369, P < 0.05$), and positively correlated with serum P and PTH levels ($r = 0.421, 0.253, 0.443, 0.272; P < 0.05$). **Conclusion** The incidence rate of CKD-MBD in the patients with CKD is high, the microinflammatory state is closely correlated with CKD-MBD, and the both may promote the CKD progress by mutual interaction.

Key words: micro-inflammation state; chronic kidney disease; C-reactive protein; interleukin-18; mineral and bone disorder

慢性肾脏病(CKD)是一种由肾小球滤过率下降所引起的相关代谢紊乱及临床症状组成的综合征,随着 CKD 病情的不断发展,各种并发症的发生率也不断升高^[1]。慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)与微炎症状态是 CKD 常见的并发症,两者均可能加大心血管疾病的发生风险,造成不良预后^[2-3]。探讨微炎症状态与 CKD-MBD 的发生机制,在预防并发症、改善患者预后方面具有重要意义。C 反应蛋白(CRP)及白细胞介素(IL)-18 均是微炎症状态的常见血清标志物^[4-5]。为研究 CKD 患者 CRP 与 IL-18 的表达情况,并探讨其与 CKD-MBD 的关系,本院开展了相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2016 年 1 月至 2019 年 6 月收治的 113 例 CKD 患者纳为研究对象。(1)纳入标准:①患者年龄 ≥ 18 岁;②均满足美国肾脏病基金会(NKF-K/DOQI)提出的 CKD 诊断标准^[6];③病种均为原发性慢性肾小球肾炎;④未进行透析。(2)排除标准:①近 1 个月内有感染、手术、创伤、急性心血管事件者;②合并恶性肿瘤者;③原发性甲状旁腺功能亢进症或其他代谢性疾病者;④近 1 个月规律使用钙剂、磷结合剂及维生素 D 药物者;⑤肝功能受损者;⑥妊娠及哺乳期女性。根据 CKD 分期标准分为 CKD1~2 期组 22 例,其中男 14 例、女 8 例,年龄 59.3~87.4 岁、平均(71.15 $\pm$ 16.52)岁;CKD3 期组 46 例,其中男 26 例、女 20 例,年龄 58.9~86.8 岁、平均(71.21 $\pm$ 16.59)岁;CKD4 期组 30 例,其中男 18 例、女 12 例,年龄 58.8~86.6 岁、平均(71.18 $\pm$ 16.44)岁;CKD5 期组 15 例,其中男 9 例、女 6 例,年

龄 58.4~87.6 岁、平均(71.25 $\pm$ 16.63)岁。4 组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法 患者入组后第 3 天清晨采集空腹静脉血 5 mL,血清钙(Ca)、磷(P)及甲状旁腺激素(PTH)采用化学发光法进行检测,检测仪器为西门子 Immulite 2000 全自动发光免疫分析仪,试剂盒由西门子公司提供。CRP 采用免疫透射比浊法进行测定,检测仪器为迈瑞 BS-2000 全自动生化分析仪,试剂盒由迈瑞公司提供。IL-18 采用双夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供。

1.3 观察指标 (1)统计 CKD 患者 CKD-MBD 发生率。CKD-MBD 诊断标准^[7]:患者满足以下一项或多项即可确诊,①Ca、P、PTH 或维生素 D 代谢异常;②骨转化、矿化,骨容量改变,骨骼线性生长或骨强度异常;③血管或其他软组织钙化。(2)比较不同分期 CKD 患者血清 Ca、P、PTH 水平。(3)比较不同分期 CKD 患者血清 CRP 及 IL-18 水平。(4)分析各组患者血清 CRP 及 IL-18 水平与 Ca、P、PTH 的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 法;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分期 CKD 患者 CKD-MBD 发生率比较

113 例 CKD 患者中共 59 例发生 CKD-MBD (52.21%)。CKD1~2、CKD3、CKD4、CKD5 期组间 CKD-MBD 发生率呈依次上升趋势,其中 CKD4、5 期组 CKD-MBD 发生率明显高于 CKD1~2 期组($P<0.05$),CKD5 期组 CKD-MBD 发生率也明显高于 CKD3 期组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同分期 CKD 患者 CKD-MBD 发生率比较			
组别	<i>n</i>	CKD-MBD	
		<i>n</i>	发生率(%)
CKD1~2 期组	22	8	36.36
CKD3 期组	46	20	43.48
CKD4 期组	30	18	60.00 ^a
CKD5 期组	15	13	86.67 ^{ab}
χ^2			11.487
<i>P</i>			0.009

注:与 CKD1~2 期组比较,^a $P<0.05$;与 CKD3 期组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 不同分期 CKD 患者微炎症状态血清标志物水平比较 血清 CRP、IL-18 水平在 CKD1~2、CKD3、CKD4、CKD5 期组间呈依次上升趋势,组间差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同分期 CKD 患者微炎症状态血清标志物水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)			
组别	<i>n</i>	CRP	IL-18
CKD1~2 期组	22	3.11±0.41	234.48±62.15
CKD3 期组	46	7.79±1.16 ^a	331.66±60.11 ^a
CKD4 期组	30	20.17±3.15 ^{ab}	361.97±57.82 ^{ab}
CKD5 期组	15	35.18±4.16 ^{abc}	422.05±73.33 ^{abc}
<i>F</i>		817.840	43.230
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与 CKD1~2 期组比较,^a $P<0.05$;与 CKD3 期组比较,^b $P<0.05$;与 CKD4 期组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 不同分期 CKD 患者血清 Ca、P、PTH 水平比较 不同分期 CKD 患者血清 Ca、P、PTH 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。其中 CKD3、CKD4、CKD5 期组患者血清 Ca 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但 3 组 Ca 水平均明显低于 CKD1~2 期组($P<0.05$);血清 P 及 PTH 水平在 CKD1~2、CKD3、CKD4、CKD5 期组间均呈依次上升趋势($P<0.05$)。见表 3。

2.4 不同分期 CKD 患者 CRP、IL-18 水平与 Ca、P、PTH 的相关性分析 相关性分析提示,CKD1~2、CKD3、CKD4 期组患者血清 CRP 及 IL-18 水平与血清 Ca、P、PTH 无相关性($P>0.05$),但 CKD5 期组患者血清 CRP、IL-18 水平与血清 Ca 均呈负相关($P<$

0.05),与血清 P 及 PTH 呈正相关($P<0.05$)见表 4。

表 3 不同分期 CKD 患者血清 Ca、P、PTH 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	PTH(pg/mL)
CKD1~2 期组	22	2.41±0.51	1.02±0.21	35.04±4.65
CKD3 期组	46	2.13±0.37 ^a	1.77±0.32 ^a	76.99±13.61 ^a
CKD4 期组	30	2.07±0.33 ^a	1.92±0.27 ^{ab}	104.66±17.85 ^{ab}
CKD5 期组	15	1.94±0.42 ^a	2.43±0.36 ^{abc}	337.46±26.74 ^{abc}
<i>F</i>		6.576	111.213	1674.292
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 CKD1~2 期组比较,^a $P<0.05$;与 CKD3 期组比较,^b $P<0.05$;与 CKD4 期组比较,^c $P<0.05$ 。

表 4 不同分期 CKD 患者血清 CRP、IL-18 与 Ca、P、PTH 的相关性分析				
项目	CRP		IL-18	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CKD1~2 期				
Ca	-0.201	0.438	-0.161	0.167
P	0.115	0.631	0.188	0.104
PTH	0.174	0.493	0.153	0.196
CKD3 期				
Ca	-0.055	0.828	-0.194	0.092
P	0.184	0.415	0.163	0.157
PTH	0.014	0.688	0.102	0.376
CKD4 期				
Ca	-0.113	0.581	-0.083	0.477
P	-0.142	0.501	0.116	0.318
PTH	0.129	0.543	0.110	0.343
CKD5 期				
Ca	-0.372	0.029	-0.369	<0.001
P	0.421	0.013	0.253	0.028
PTH	0.443	0.008	0.272	0.017

3 讨 论

CKD-MBD 及微炎症状态是 CKD 的常见并发症,本研究发现,随着 CKD 分期的增加,患者 CKD-MBD 发生率不断升高,微炎症状态血清标志物 CRP 及 IL-18 水平也呈上升趋势,提示随着 CKD 病情的发展,加重了患者的 CKD-MBD 发生率和微炎症状态。

微炎症状态是指患者未出现全身或局部明显的临床感染征象,但却持续存在低水平、轻微的炎症状态。临床认为,CKD 各个阶段中均存在微炎症状态^[8]。目前,CKD 患者微炎症状态的致病机制尚不明确,可能与患者肾功能减退后对毒素的清除能力下

降,进而积蓄大量糖基化终产物、晚期蛋白氧化产物相关^[9]。此外,还有研究认为,肾间质纤维化导致肾小球上皮细胞缺氧损伤过程中释放出的炎症趋化因子也可能造成 CKD 患者的微炎症状态^[10]。本研究中,随着疾病分期的上升,患者微炎症状态血清标志物 CRP 及 IL-18 水平均呈依次上升趋势。血清 CRP 水平在机体发生急性感染或急性损伤时急剧上升,能敏感地反映组织损伤。IL-18 是前炎症细胞因子,是作用最强的细胞趋化因子之一,可通过增加炎症因子表达诱导内皮细胞产生不同种类的活性物质。CRP、IL-18 血清水平的上升提示 CKD 病情发展,并加重患者微炎症状态。

肾脏负责 70%~80% 的 P 代谢,有研究表明,随着肾功能的下降,CKD 患者机体 P 排出量将减少,血 Ca 水平升高^[11]。P、Ca 水平的上升将对甲状旁腺产生正反馈作用,进而增加 PTH 的分泌量。还有研究提示,高血 P 也可能通过抑制 Ca 敏感受体调节血清 Ca 与 PTH 的分泌^[12],导致机体 Ca、P 代谢紊乱^[13]。本研究发现,随着 CKD 分期的上升,患者 CKD-MBD 发生率呈上升趋势,且血清 Ca、P 代谢紊乱程度加重,血清 PTH 水平也异常升高。

相关性分析发现,CKD5 期患者血清 CRP、IL-18 水平与血清 Ca、P、PTH 存在相关性,提示 CKD 患者微炎症状态与 CKD-MBD 间可能相互影响,共同促进 CKD 病情发展。有研究表明,Ca、P 代谢紊乱将降低 1,25(OH)2D3 水平,而该物质水平的降低将增加 CRP 分泌,促进炎症反应,而脂肪细胞、内皮细胞、骨骼肌细胞被炎症因子浸润后,又将促使糖脂、磷脂的分解,提高血清 P 水平^[14]。此外,微炎症状态所造成的消化道吸收功能障碍及肾功能损伤,也将促进机体 Ca 吸收与 P 代谢^[15]。

综上所述,CKD 患者 CKD-MBD 发生率较高,其微炎症状态与 CKD-MBD 密切相关,两者可能通过相互作用促进 CKD 发展。

参考文献

- [1] 贺艳,王湘川,程相洋,等.长沙市城区社区医生对慢性肾脏病知晓情况的调查分析[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(3):18-20.
- [2] 余海燕,王九生,邹碧波.非肾内科医生慢性肾脏病知晓率调查[J].海军医学杂志,2018,39(1):54-57.
- [3] BOVER J,UREÑA P,AGUILAR A,et al. Alkaline phos-

phatases in the complex chronic kidney disease-mineral and bone disorders[J]. Calcif Tissue Int,2018,103(6):1-14.

- [4] 王力.糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性研究[J].内科急危重症杂志,2018,24(3):223-225.
- [5] SUCAJTYS-SZULC E,DEBSKA-SLIZIEN A,RUTKOWSKI B,et al. Hepatocyte nuclear factors as possible C-reactive protein transcriptional inducer in the liver and white adipose tissue of rats with experimental chronic renal failure[J]. Mol Cell Biochem,2018,446(1/2):1-13.
- [6] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis,2003,42(4 Suppl 3):S1-S201.
- [7] 国家肾脏疾病临床医学研究中心.中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2019,28(1):52-57.
- [8] 魏华,王佳丽,杨玉霞.百令胶囊对慢性肾衰竭腹膜透析患者营养状况及微炎症状态的影响[J].陕西中医,2019,40(6):764-766.
- [9] 杨丽莉,陈琦,王鸣,等.血液透析患者 PCT 水平与透析充分性、微炎症状态及营养不良的关系研究[J].浙江医学,2017,39(24):2225-2227.
- [10] 刘娜,周露,丁鲲,等.高通量血液透析对尿毒症患者微炎症及营养状态的影响[J].临床肾脏病杂志,2017,17(11):667-670.
- [11] 刘春慧.糖尿病肾病患者血浆镨浓度与钙磷代谢的相关性研究[J].临床肾脏病杂志,2019,19(6):416-420.
- [12] UEDA N,TAKASAWA K. Role of hepcidin-25 in chronic kidney disease: anemia and beyond [J]. Curr Med Chem,2017,24(14):1417-1452.
- [13] HSU S,RIFKIN D,CRIQUI M H,et al. Relationship of femoral artery ultrasound measures of atherosclerosis with chronic kidney disease[J]. J Vasc Surg,2018,67(6):1855-1857.
- [14] BEHETS G J,VIAENE L,MEIJERS B,et al. Circulating levels of sclerostin but not DKK1 associate with laboratory parameters of CKD-MBD[J]. PLoS One,2017,12(5):e0176411.
- [15] MEUTH M L,BURTEY S,MAITRIAS P,et al. microRNAs in the pathophysiology of CKD-MBD: biomarkers and innovative drugs[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2017,1863(1):337-345.

(收稿日期:2020-05-09 修回日期:2020-08-13)