

• 论 著 •

血清 HGF、IL-6 水平对血液透析患者蛋白质-能量消耗的诊断价值*

李文静, 史 聪, 宋 培, 王天智, 刘翠红

河北省石家庄市第三医院肾内科, 河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨血清肝细胞生长因子(HGF)、白细胞介素 6(IL-6)水平对血液透析患者蛋白质-能量消耗的诊断价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2017 年 12 月在该院接受血液透析治疗的 122 例终末期肾病患者为研究对象,分为蛋白质-能量消耗组和非蛋白质-能量消耗组。观察患者临床指标及血清 HGF、IL-6 水平差异,分析血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的危险因素,探讨血清 HGF、IL-6 对血液透析继发蛋白质-能量消耗的诊断价值。结果 蛋白质-能量消耗组 37 例,非蛋白质-能量消耗组 85 例。蛋白质-能量消耗组患者年龄、透析月龄以及尿素氮、HGF、IL-6 水平高于非蛋白质-能量消耗组,而体质指数和血清转铁蛋白、清蛋白、前清蛋白、血红蛋白水平低于非蛋白质-能量消耗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血液透析患者血清 HGF、IL-6 水平与营养指标血清转铁蛋白、清蛋白、前清蛋白、血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油水平呈负相关($P<0.05$)。多因素回归分析显示,年龄大、透析月龄长以及血清 HGF、IL-6 水平升高是血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的独立危险因素($P<0.05$)。HGF、IL-6 联合检测诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的受试者工作特征曲线下面积为 0.910,灵敏度为 91.9%,特异度为 80.0%。结论 血清 HGF、IL-6 水平可作为筛查血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的参考指标。

关键词:肝细胞生长因子; 白细胞介素 6; 血液透析; 蛋白质-能量消耗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.009

中图法分类号:R551;R446

文章编号:1673-4130(2021)03-0293-04

文献标志码:A

Diagnostic value of serum HGF and IL-6 levels for protein energy consumption in hemodialysis patients*

LI Wenjing, SHI Cong, SONG Pei, WANG Tianzhi, LIU Cuihong

Department of Nephrology, the Third Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum levels of hepatocyte growth factor (HGF) and interleukin 6 (IL-6) in patients with hemodialysis. **Methods** Totally 122 patients with end-stage renal disease in the hospital from January 2014 to December 2017 who received hemodialysis were selected and divided into protein energy consumption group and non protein energy consumption group. The clinical indicators and serum HGF, IL-6 levels were observed between the two groups, and the risk factors of protein energy consumption in hemodialysis patients were analyzed, and the diagnostic value of serum HGF and IL-6 for protein energy consumption secondary to hemodialysis was discussed. **Results** There were 37 cases in protein energy consumption group and 85 cases in non protein energy consumption group. The age, dialysis month age, blood urea nitrogen, HGF and IL-6 levels in protein energy consumption group were significantly higher than those in non protein energy consumption group, while body mass index, serum transferrin, albumin, prealbumin and hemoglobin levels in protein energy consumption group were lower than those in non protein energy consumption group ($P<0.05$). Serum HGF and IL-6 levels were negatively correlated with the levels of serum transferrin, albumin, prealbumin, hemoglobin, total cholesterol and triglycerides in hemodialysis patients ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that older age, longer dialysis month age, high serum HGF and IL-6 levels were independent risk factors of protein energy consumption in hemodialysis patients ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of HGF and IL-6 combined detection in diagnosing protein energy consumption of hemodialysis patients was 0.910, the sensitivity and specificity were 91.9% and 80.0%, respectively. **Conclusion** Serum HGF and IL-6 levels can be used as a reference index for

* 基金项目:2018 年河北省医学科学研究重点课题(20181059)。

作者简介:李文静,女,主治医师,主要从事肾内科疾病研究。

本文引用格式:李文静,史聪,宋培,等.血清 HGF、IL-6 水平对血液透析患者蛋白质-能量消耗的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(3):293-296.

screening protein energy consumption in hemodialysis patients.

Key words: hepatocyte growth factor; interleukin-6; hemodialysis; protein energy consumption

血液透析是终末期肾病(ESRD)患者常用的肾脏替代疗法,蛋白质-能量消耗是血液透析的常见并发症,发生率为 28%~65%,可导致免疫力降低、严重贫血、感染等,严重影响患者预后^[1]。目前,临床上对于蛋白质-能量消耗的诊断主要依靠国际营养与代谢学会拟定的有关标准,但该法较复杂,操作性不强,国内极少应用,故寻找简单、有效的蛋白质-能量消耗诊断方法具有重要意义^[2]。肝细胞生长因子(HGF)是间质细胞产生的一种多功能细胞因子,参与慢性肾病的发生、发展过程,具有抗纤维化及促进血管新生的作用^[3]。白细胞介素 6(IL-6)是炎症机制网络中的关键因子,具有免疫调节、抗感染等功能,参与多种炎症疾病的发生、发展过程^[4]。本研究以本院血液透析治疗的 122 例 ESRD 患者为研究对象,分析血清 HGF、IL-6 与血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的关系,探讨血清 HGF 和 IL-6 检测对蛋白质-能量消耗的诊断价值,为血液透析患者蛋白质-能量消耗的早期诊治提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究病例来源于 2014 年 1 月至 2017 年 12 月本院血液透析中心。纳入标准:(1)符合 ESRD 诊断标准,接受规律性血液透析 3 个月以上,每周 3 次,每次 4 h;(2)病情稳定,临床资料完整;(3)意识清醒,积极配合调查。排除标准:(1)心、脑、肺等脏器功能异常;(2)近 3 个月出现手术、创伤、急慢性感染等因素;(3)恶性肿瘤、肝炎、结核、甲状腺功能亢进、肾上腺疾病等;(4)肾移植或已接受免疫抑制剂、激素治疗;(5)精神分裂、痴呆等精神类疾病;(6)临床资料不全,不配合完成研究。

最终筛选出符合上述标准的 122 例 ESRD 患者为研究对象,其中男性 69 例,女性 53 例;年龄 32~80 岁,平均(55.18±8.39)岁;透析月龄 6~58 个月,平均(32.66±13.18)个月;原发病:糖尿病肾病 24 例,慢性肾小球肾炎 76 例,高血压肾病 19 例,狼疮性肾炎 3 例。所有受试者均对研究内容知情,研究方案提交医院医学委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 透析方法 使用 4008B 型费森透析机进行血液透析,透析膜为聚砜膜,面积为 1.5 m²,透析液为碳酸氢盐溶液,设置血流量为 250~300 mL/min,透析液流速为 500 mL/min,尿素清除指数>1.2,尿素下降率>65%,每周进行 3 次透析,每次 4 h。

1.2.2 蛋白质-能量消耗诊断标准^[5] (1)生化指标:血清清蛋白(ALB)<38.0 g/L,前清蛋白(PA)<300.0 mg/L,胆固醇(TC)<2.59 mmol/L。(2)体质量:3 个月内降低 5%以上,6 个月内降低 10%以上;

体质量指数(BMI)<22 kg/m²;总脂肪含量<10%。(3)肌肉量:3 个月减少 5%以上,6 个月减少 10%以上,上臂肌围减少 10%以上。(4)饮食摄入量:蛋白质摄入低于 0.6 g/(kg·d),能量摄入低于 25 kcal/(kg·d),持续至少 2 个月。满足以上 4 项中的至少 3 项,且每项至少满足 1 条即判定为蛋白质-能量消耗。将 122 例 ESRD 患者分为蛋白质-能量消耗组和非蛋白质-能量消耗组。

1.2.3 观察指标 (1)基础资料:收集患者年龄、性别、透析月龄、BMI 等。(2)生化指标:采集透析前空腹静脉血 5 mL,离心收集血清待检;应用全自动生化分析仪(HA-8160 型,日本 Arkray 公司)检测血清中 ALB、PA、转铁蛋白(TF)、血红蛋白(Hb)、三酰甘油(TG)、TC、血清肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)等指标;采用酶联免疫吸附试验法检测血清 HGF、IL-6 水平,试剂盒购自美国 BD 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析血清 HGF、IL-6 与其他观察指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的危险因素;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)判断 HGF、IL-6 对血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的诊断价值;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组各临床指标比较 122 例患者中发生蛋白质-能量消耗 37 例(蛋白质-能量消耗组),未蛋白质-能量消耗 85 例(非蛋白质-能量消耗组)。蛋白质-能量消耗组患者年龄、透析月龄及血清 BUN、HGF、IL-6 水平均显著高于非蛋白质-能量消耗组,而 BMI 及血清 TF、ALB、PA、Hb 水平低于非蛋白质-能量消耗组,差异有统计学意义(*P*<0.05);2 组患者性别及血清 TC、TG、Scr 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 2 组各临床指标比较

项目	非蛋白质-能量 消耗组(<i>n</i> =85)	蛋白质-能量 消耗组(<i>n</i> =37)	χ^2/t	<i>P</i>
性别[男, <i>n</i> (%)]	49(57.65)	20(54.05)	1.333	0.248
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	52.56±8.10	61.19±7.81	5.469	<0.001
透析月龄($\bar{x} \pm s$,月)	30.08±12.75	38.58±11.12	3.101	0.002
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	25.51±1.82	20.15±1.39	15.143	<0.001
TF($\bar{x} \pm s$,g/L)	235.44±34.46	196.38±33.39	5.809	<0.001
ALB($\bar{x} \pm s$,g/L)	42.87±2.72	36.35±2.45	8.696	<0.001
PA($\bar{x} \pm s$,mg/L)	351.83±67.12	295.71±77.35	4.050	<0.001
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	109.83±23.93	96.48±21.83	2.907	0.004
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.91±1.12	3.71±0.95	0.950	0.344
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.01±0.61	1.88±0.46	1.520	0.131

续表 12 组各临床指标比较

项目	非蛋白质-能量 消耗组(<i>n</i> =85)	蛋白质-能量 消耗组(<i>n</i> =37)	χ^2/t	<i>P</i>
Scr($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	807.72 $\pm$ 232.45	882.91 $\pm$ 237.59	1.632	0.105
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	36.00 $\pm$ 8.18	39.88 $\pm$ 7.12	2.491	0.014
HGF($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	957.19 $\pm$ 187.05	1 233.85 $\pm$ 231.51	6.883	<0.001
IL-6($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	19.56 $\pm$ 7.29	30.62 $\pm$ 10.14	6.809	<0.001

2.2 血清 HGF、IL-6 水平与营养指标的相关性 血液透析患者血清 HGF、IL-6 水平与营养指标 TF、ALB、PA、Hb、TC、TG 水平均呈显著负相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大、透析月龄长以及血清 HGF、IL-6

水平升高是血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 血清 HGF、IL-6 水平与营养指标的相关性

指标	HGF		IL-6	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TF	-0.458	<0.001	-0.376	<0.001
ALB	-0.299	0.001	-0.380	<0.001
PA	-0.287	0.001	-0.201	0.027
Hb	-0.263	0.003	-0.208	0.022
TC	-0.256	0.004	-0.220	0.015
TG	-0.202	0.025	-0.189	0.037
Scr	0.161	0.077	0.107	0.241
BUN	0.229	0.011	0.176	0.052

表 3 血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Walds	<i>P</i>	Exp(<i>B</i>)	95%CI
年龄大	0.169	0.058	8.631	0.003	1.185	1.058~1.327
透析月龄长	0.083	0.034	5.898	0.015	1.086	1.016~1.161
BUN 水平升高	0.116	0.062	3.508	0.061	1.124	0.995~1.269
HGF 水平升高	0.011	0.003	13.084	<0.001	1.011	1.005~1.018
IL-6 水平升高	0.248	0.065	14.334	<0.001	1.281	1.127~1.457

2.4 HGF、IL-6 对血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的诊断价值 HGF、IL-6 单独检测诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.816、0.820,最佳临界值分别为 1 151.42 pg/mL 、27.45 pg/mL ,以此临界值为判定标准,两者单独检测诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的灵敏度和特异度差异无统计学意义($P>0.05$)。HGF、IL-6 联合检测诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的 AUC 为 0.910,联合检测诊断的灵敏度显著高于单独检测($P<0.05$)。见表 4。

表 4 HGF、IL-6 对血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的诊断价值

指标	临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数	AUC	95%CI
HGF	1 151.42 pg/mL	73.0	80.0	0.530	0.816	0.730~0.903
IL-6	27.45 pg/mL	75.7	82.4	0.580	0.820	0.729~0.910
联合检测	—	91.9	80.0	0.719	0.910	0.851~0.969

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

血液透析是临床上 ESRD 的主要治疗手段,能够清除体内的代谢废物,减少血液中毒素残留量和维持电解质稳定,从而延长患者生存时间。蛋白质-能量消耗是血液透析的常见并发症,其发病机制复杂,主要表现为肌肉蛋白质合成减少、分解增加,骨骼肌消耗

等,严重者可引起肌无力、肌肉萎缩或运动障碍,对患者预后产生极大影响^[6-7]。蛋白质-能量消耗的诊断和治疗是一项长期且复杂的工作,给临床医务工作者和患者自身带来巨大挑战。蛋白质-能量消耗的发生机制复杂,受多种因素共同影响,包括内分泌紊乱、透析治疗本身、代谢性酸中毒等^[8]。探索蛋白质-能量消耗的危险因素对降低蛋白质-能量消耗的发生率和改善患者预后尤为重要。本研究结果显示,蛋白质-能量消耗组患者年龄、透析月龄及血清 BUN、HGF、IL-6 水平均显著高于非蛋白质-能量消耗组,而 BMI 及血清 TF、ALB、PA、Hb 水平低于非蛋白质-能量消耗组;多因素 Logistic 回归分析显示,年龄大、透析月龄长是血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的独立危险因素。老年患者肾功能丧失会导致多系统并发症,再加上食欲减退、代谢紊乱的影响,更容易并发蛋白质-能量消耗^[9]。血液透析患者长期高毒素状态影响患者食欲,导致蛋白质等营养物质摄入不足,造成营养不良;在长期透析过程中,体内蛋白质大量丢失,蛋白质摄入不足和丢失在蛋白质-能量消耗的发生过程中起关键作用^[10]。

多种细胞因子在 ESRD 患者体内异常表达,HGF 是肾脏发育和肾损伤重建过程中的调节因子,正常组织中的 HGF 以无活性单链前体形式存在,当组织受损后,HGF 被迅速激活形成活性蛋白,参与肾损伤的修复过程^[11]。ESRD 患者普遍存在微炎症状况,IL-6

是一种多效应细胞因子,在机体免疫和炎症疾病的发生、发展过程中具有重要作用^[12-13]。本研究结果显示,血液透析患者血清 HGF、IL-6 水平与营养指标 TF、ALB、PA、Hb、TC、TG 水平呈负相关,且血清 HGF、IL-6 水平升高是血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的独立危险因素。以上结果提示,血清 HGF、IL-6 的水平与血液透析患者营养状况存在一定关系,HGF、IL-6 水平升高较易并发蛋白质-能量消耗,两者可能是血液透析患者发生蛋白质-能量消耗的参考指标,但其与蛋白质-能量消耗发生的机制尚需要进一步研究。

蛋白质-能量消耗严重影响血液透析患者的预后,早期判断蛋白质-能量消耗是血液透析研究的一个重点课题。目前,对于血液透析患者蛋白质-能量消耗的筛查方案较多,为规范蛋白质-能量消耗的诊断标准,2008 年国际营养与代谢学会达成共识,提出以蛋白质-能量消耗来命名慢性肾病伴随蛋白质-能量储备降低的状态,并拟定了蛋白质-能量消耗诊断标准,但该标准操作较复杂,临床应用性不强,国内至今仍很少应用^[14-15]。因此,寻找简单、准确的蛋白质-能量消耗诊断方法有助于及时干预治疗和提高血液透析患者预后。本研究分析血清 HGF、IL-6 对血液透析患者蛋白质-能量消耗的诊断价值,结果显示,血清 HGF、IL-6 单独检测诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.816、0.820,说明血清 HGF、IL-6 可作为判断蛋白质-能量消耗发生的参考指标,取 HGF 的最佳临界值为 1 151.42 pg/mL,IL-6 的最佳临界值为 27.45 pg/mL,HGF、IL-6 诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的灵敏度和特异度差异无统计学意义($P>0.05$)。为进一步提高诊断效能,将血清 HGF 和 IL-6 联合检测作为蛋白质-能量消耗的诊断指标,联合检测诊断血液透析患者蛋白质-能量消耗的 AUC 为 0.910,较单独检测明显增大,且联合检测诊断的灵敏度显著高于血清 HGF、IL-6 单独检测的灵敏度,说明 HGF 和 IL-6 联合检测能够提高血液透析患者蛋白质-能量消耗的诊断效能,降低漏诊率。但本研究样本量较小,研究时间短,可能会影响研究结果的准确性。

总之,除年龄大、透析月龄长以外,血清 HGF、IL-6 水平升高是也导致血液透析患者蛋白质-能量消耗发生的危险因素,血清 HGF、IL-6 可作为血液透析患者发生蛋白质-能量消耗早期诊断的参考指标。

参考文献

[1] KANG S S, CHANG J W, PARK Y. Nutritional status predicts 10 year mortality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): E399.
[2] GRACIA-IGUACEL C, GONZÁLEZ-PARRA E, MAHILLO I, et al. Criteria for classification of protein-energy wast-

ing in dialysis patients: impact on prevalence[J]. *Br J Nutr*, 2019, 121(11): 1271-1278.
[3] 圣波, 胡泽平, 郭影, 等. 肝细胞生长因子对小鼠巨噬细胞 M1、M2 亚型极化的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(11): 1725-1730.
[4] MAŁGORZEWICZ S, HELENIAK Z, LICHODZIEJEWSKA-NIEMIERKO M, et al. Protein-energy wasting and asymmetric dimethylarginine in peritoneal dialysis patients [J]. *Acta Biochim Pol*, 2018, 65(4): 581-584.
[5] CARRERO J J, STENVINKEL P, CUPPARI L, et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (IS-RNM) [J]. *J Ren Nutr*, 2013, 23(2): 77-90.
[6] 张琪琪, 方敬爱, 张晓东, 等. 400 例慢性肾脏病非透析患者蛋白质能量消耗危险因素的分类树模型研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2019, 20(10): 894-897.
[7] NAMUYIMBWA L, ATUHEIRE C, OKULLO J, et al. Prevalence and associated factors of protein-energy wasting among patients with chronic kidney disease at Mulago hospital, Kampala-Uganda: a cross-sectional study [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 139-158.
[8] 史聪, 李文静, 宋培, 等. 维持性血液透析患者的血清肝细胞生长因子与蛋白质-能量消耗的相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(12): 148-153.
[9] 唐宽平, 董哲毅, 王远大, 等. 不同年龄组血液透析患者蛋白质能量消耗评估及比较[J/CD]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(2): 65-70.
[10] 周长菊, 曹娟, 章旭, 等. 维持性腹膜透析患者蛋白质能量消耗发生率及其影响因素分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(12): 1074-1076.
[11] BAUM E, PAWLACZYK K, MACKOWIAK B, et al. Levels of hepatocyte growth factor in serum correlate with quality of life in hemodialysis patients[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 13477-13482.
[12] SUN J, AXELSSON J, MACHOWSKA A, et al. Biomarkers of cardiovascular disease and mortality risk in patients with advanced CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(7): 1163-1172.
[13] BI X, CHU M, AI H, et al. Association of serum IL-18 with protein-energy wasting in end-stage renal disease patients on haemodialysis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2019, 51(7): 1271-1278.
[14] STEVENS P E, LEVIN A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
[15] 梁丹华, 谭荣韶, 刘岩, 等. 三种营养筛查工具对维持性血液透析病人透析相关性蛋白质-能量消耗的评价比较[J]. *肠外与肠内营养*, 2017, 24(3): 138-142.