

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.06.011

维持性血液透析患者血清 Irisin、MBL 与炎症因子和动静脉内瘘血栓形成的关系研究 *

陈 敏 张珊珊 张国欣 许 静 薛兰芬

(石家庄市人民医院肾内科 河北 石家庄 050031)

摘要 目的:探讨维持性血液透析(MHD)患者血清鸢尾素(Irisin)、甘露糖结合凝集素(MBL)与炎症因子和动静脉内瘘(AVF)血栓形成的关系。**方法:**选取 2021 年 1 月~2022 年 10 月石家庄市人民医院收治的 125 例 MHD 患者为 MHD 组,根据是否合并血栓形成分为血栓形成组 41 例和无血栓形成组 84 例,另选取我院同期 85 名体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Irisin、MBL 和炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。通过 Spearman 相关性分析 MHD 患者血清 Irisin、MBL 与炎症因子水平的相关性,多因素 Logistic 回归分析 MHD 患者 AVF 血栓形成的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Irisin、MBL 对 MHD 患者 AVF 血栓形成的预测效能。**结果:**与对照组比较,MHD 组血清 Irisin 水平降低,MBL、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平升高 ($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,MHD 患者血清 Irisin 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈负相关,MBL 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈正相关($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,透析龄延长和血小板计数、D-二聚体、TNF- α 、MBL 升高为 MHD 患者 AVF 血栓形成的独立危险因素,Irisin 升高为独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 Irisin、MBL 联合预测 MHD 患者 AVF 血栓形成的曲线下面积(AUC)为 0.826,大于单一指标预测。**结论:**MHD 患者血清 Irisin 水平降低和 MBL 升高,与炎症因子升高和 AVF 血栓形成有关,血清 Irisin、MBL 联合对 MHD 患者 AVF 血栓形成的预测效能较高。

关键词:维持性血液透析;鸢尾素;甘露糖结合凝集素;炎症因子;动静脉内瘘;血栓形成

中图分类号:R459.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2024)06-1067-05

Study on the Relationship between Serum Irisin, MBL and Inflammatory Factors and Arteriovenous Fistula Thrombosis in Maintenance Hemodialysis Patients*

CHEN Min, ZHANG Shan-shan, ZHANG Guo-xin, XU Jing, XUE Lan-fen

(Department of Nephrology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum Irisin, mannose-binding lectin (MBL) and inflammatory factors and arteriovenous fistula (AVF) thrombosis in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods:** 125 MHD patients who were admitted to Shijiazhuang People's Hospital from January 2021 to October 2022 were selected as MHD group, patients were divided into thrombosis group (41 cases) and non-thrombosis group (84 cases) according to the presence or absence of thrombosis, and 85 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. The levels of serum Irisin, MBL and inflammatory factors [interleukin (IL) -1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum Irisin, MBL and inflammatory factors in MHD patients were analyzed by Spearman correlation, the influencing factors of AVF thrombosis in MHD patients were analyzed by multivariate Logistic regression, the predictive efficacy of serum Irisin and MBL on AVF thrombosis in MHD patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** Compared with control group, the serum Irisin level in the MHD group was decreased, and the levels of MBL, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were increased ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that, serum Irisin was negatively correlated with IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels in MHD patients, and MBL was positively correlated with IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the prolonged dialysis age was extended and the increased platelet count, D-dimer, TNF- α , and MBL were independent risk factors for AVF thrombosis in MHD patients, and increased Irisin was an independent protective factor ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum Irisin and MBL combined to predict AVF thrombosis in MHD patients was 0.826, which was greater than that predicted by a single index. **Conclusion:** The decrease of serum Irisin level and the increase of MBL in MHD patients were relate to the increase of inflammatory factors and AVF thrombosis, the combination of serum Irisin and MBL had a higher predictive efficiency for AVF thrombosis in MHD patients.

* 基金项目:河北省科技计划项目(162777234)

作者简介:陈敏(1985-),女,硕士,主治医师,研究方向:肾脏病血液净化,E-mail: chenmin20110701@163.com

(收稿日期:2023-08-06 接受日期:2023-08-27)

Key words: Maintenance hemodialysis; Irisin; Mannose-binding lectin; Inflammatory factor; Arteriovenous fistula; Thrombosis
Chinese Library Classification(CLC): R459.5 **Document code:** A
Article ID: 1673-6273(2024)06-1067-05

前言

维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)是终末期肾脏病患者常用的肾脏替代治疗方式,目前其血管通路主要有中心静脉导管、动静脉移植和动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)三种,AVF因安全、有效、并发症少和易维护等优点成为MHD首选血管通路^[1,2]。但AVF因血管改变和长期反复穿刺会引起血栓形成,导致血管通路失败,增加MHD患者心血管疾病和死亡风险^[3]。准确预测MHD患者AVF血栓形成对改善其预后非常重要。研究表明,炎症反应在AVF血栓形成中扮演重要角色^[4]。鸢尾素(Irisin)是一种肌肉因子,能通过抑制炎症信号通路激活和下游炎症因子表达,抑制血栓形成^[5]。甘露糖结合凝集素(mannose-binding lectin, MBL)是一种C型凝集素,能通过活化补体激活炎症反应,进而促进血栓形成^[6]。研究报道,血清Irisin、MBL水平与MHD患者心血管事件发生有关^[7,8]。本研究拟探讨MHD患者血清Irisin、MBL与炎症因子和AVF血栓形成的关系,旨在为临床降低MHD患者AVF血栓形成提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月~2022年10月石家庄市人民医院收治的125例MHD患者为MHD组,女55例、男70例;年龄范围19~84岁,平均(58.09±10.96)岁;透析龄范围7~117月,中位49.00(27.50, 74.00)月;终末期肾病病因:38例慢性肾小球肾炎、25例高血压肾病、28例糖尿病肾病、12例狼疮性肾炎、22例其他或原因不明。纳入标准:(1)符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[9]终末期肾病诊断标准;(2)血管通路为AVF;(3)规律血液透析≥6个月,频率2~3次/周。排除标准:(1)既往内瘘切除重建或重造;(2)既往下肢静脉血栓、肺血栓等血栓性疾病史;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)同时接受腹膜透析;(5)合并急慢性感染;(6)恶性肿瘤;(7)合并自身免疫性疾病。另选取我院同期85名体检健康者为对照组,女37例、男48例;年龄范围18~83岁,平均(55.25±11.82)岁;两组性别、年龄比较无统计学差异($P>0.05$),基线资料具有可比性。本研究

经石家庄市人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 Irisin、MBL 和炎症因子水平检测 收集MHD患者入院次日和对照组体检时3 mL空腹肘静脉血,每分钟3000转(半径15 cm)离心10 min,留取上层血清采用酶联免疫吸附试剂盒检测Irisin(购自上海爱必信生物科技有限公司)、MBL(购自上海烜雅生物科技有限公司)和炎症因子[白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)](购自上海烜雅生物科技有限公司)水平。

1.2.2 资料收集 收集MHD患者性别、年龄、透析龄、终末期肾病病因、收缩压、舒张压、血钙、血磷、全段甲状旁腺激素(iPTH)、血红蛋白、血小板计数、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、D二聚体、抗凝血酶III和国际标准化比率资料。

1.3 AVF 血栓形成诊断和分组

MHD患者入院后参考《中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)》^[10]诊断AVF血栓形成:(1)流入道动脉内瘘血流中断或减少;(2)突发局部疼痛,内瘘杂音及震颤;(3)经超声检查发现内瘘中有血栓块形成。根据是否合并血栓形成将MHD患者分为血栓形成组和无血栓形成组。

1.4 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行处理。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用t或U检验;MHD患者血清Irisin、MBL与炎症因子水平的相关性采用Spearman相关性分析;MHD患者AVF血栓形成的影响因素采用多因素Logistic回归模型分析,并构建二者联合应用的Log P模型;血清Irisin、MBL对MHD患者AVF血栓形成的预测效能采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD 组与对照组血清 Irisin、MBL 和炎症因子水平比较

MHD组血清Irisin水平低于对照组,MBL、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于对照组($P<0.05$)。见表1。

表1 MHD组与对照组血清Irisin、MBL和炎症因子水平比较

Table 1 Comparison of serum Irisin, MBL and inflammatory factors levels between MHD group and control group

Indexes	MHD group(n=125)	Control group(n=85)	t/Z	P
Irisin[ng/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	70.84(42.10, 111.06)	283.46(236.00, 338.41)	4.005	0.000
MBL[μ g/mL, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.06(3.26, 6.40)	1.88(1.08, 2.92)	3.517	0.000
IL-1 β (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	14.73 $\pm$ 3.42	6.78 $\pm$ 1.77	22.013	0.000
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	45.59 $\pm$ 11.18	12.75 $\pm$ 4.37	29.676	0.000
TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	21.51 $\pm$ 5.27	8.87 $\pm$ 4.06	19.595	0.000

- 2.2 MHD 患者血清 Irisin、MBL 与炎症因子水平的相关性 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈负相关, MBL 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α Spearman 相关性分析显示, MHD 患者血清 Irisin 与 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 MHD 患者血清 Irisin、MBL 与炎症因子水平的相关性

Table 2 Correlation between serum Irisin, MBL and inflammatory factors in MHD patients

Index	Irisin		MBL	
	r_s	P	r_s	P
IL-1 β	-0.482	0.000	0.517	0.000
IL-6	-0.547	0.000	0.488	0.000
TNF- α	-0.494	0.000	0.494	0.000

2.3 MHD 患者 AVF 血栓形成的单因素分析

结果显示血栓形成 41 例, 无血栓形成 84 例, 单因素分析结果显示, 血栓形成组透析龄长于无血栓形成组, 血小板计数、D-二聚体、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MBL 水平高于无血栓形成组, Irisin 水平低于无血栓形成组($P < 0.05$), 两组患者性别、年龄、终末期肾病病因、收缩压、舒张压、血钙、血磷、iPTH、血红蛋白、Scr、BUN、TC、TG、HDL-C、LDL-C、抗凝血酶 III、国际标准化比率等资料比较无差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 MHD 患者 AVF 血栓形成的多因素 Logistic 回归分析

以表 3 中透析龄、血小板计数、D-二聚体、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Irisin、MBL(连续变量均原值录入)为自变量, 血栓形成(赋值: 是/否=1/0)为因变量, 建立多因素 Logistic 回归模型。结果显示: 透析龄延长和血小板计数、D-二聚体、TNF- α 、MBL 升高为 MHD 患者 AVF 血栓形成的独立危险因素, Irisin 升高为独立保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 Irisin、MBL 对 MHD 患者 AVF 血栓形成的预测效能

由上回归结果知, 血清 Irisin、MBL 对 MHD 患者 AVF 血栓形成有密切关联, 遂尝试将该二指标作为评估指标, 探讨其对 MHD 患者 AVF 血栓形成的预测效能。其中, 以有血栓形成的 41 例为阳性样本, 无血栓形成的 84 例为阴性样本, 行 ROC 分析如下: (1) 单独应用: 两指标均参考临床实践划分成若干组段, 再以软件拟合之 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)及 95% 置信区间, 并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。(2) 联合应用(LogP 模式): 径以上述 Logistic 回归结果, 建立血清 Irisin、MBL 等二因子联合应用的风险评估/预测模型(Log P 模型), 以其 $\text{Ln}(P/1-P) = -0.044 \times \text{Irisin increased} + 0.380 \times \text{MBL increased}$ 为联合应用的虚拟概率量指标, 再行 ROC 分析。分析结果显示: 血清 Irisin、MBL 两指标单独及联合应用时: ROC-AUC(0.95CI)分别为 0.716(0.457~0.951)、0.761(0.587~0.923)、0.826(0.718~0.925), 其中联合应用预测效能较高, AUC 及灵敏度、特异度、准确度均较各单独应用指标有明显提升。见表 5 和图 1。

3 讨论

MHD 是通过生物物理机制代谢终末期肾脏病患者血液中废物和过多水分的肾脏代替治疗方式^[11]。血管通路的可靠性是决定 MHD 透析效果的前提条件, AVF 被认为是 MHD 最佳的血管通路, AVF 将静脉连接到动脉, 通过生理压力梯度加大静

脉血流量以提高透析血流量, 使表浅的静脉可用于血液透析, 有利于穿刺区域选择和穿刺实施, 因此相比其他类型血管通路能减少反复穿刺、降低感染风险、延长使用寿命和降低并发症发生率^[12]。但 AVF 过程中非生理性血流梯度改变和长期反复穿刺能破坏血管壁功能, 容易并发血栓形成, 导致 VAF 功能丧失甚至永久废弃, 并与患者住院率和死亡率增加有关^[3]。早期预测 AVF 血栓形成有助于维持其功能并延长使用寿命, 对改善 MHD 患者生存质量意义重大。

炎症反应是 AVF 血栓形成一个重要机制, AVF 建立后非生理性血流梯度改变和反复穿刺, 能刺激血管内皮细胞释放炎症细胞因子, 炎症通过破坏血管内皮释放促血小板聚集因子、促凝血因子等导致血栓形成^[14]。本研究结果显示, 血清 TNF- α 水平升高为 MHD 患者 AVF 血栓形成的独立危险因素, 说明炎症反应参与 AVF 血栓形成, 符合上述研究报道。Irisin 是由骨骼肌分泌的一种由纤维连接蛋白 III 型域包含蛋白 5 水解而成的多肽激素, 具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等多种功能, 在器官功能保护中发挥至关重要的作用^[13]。Li K 等^[14]研究报道, 上调 Irisin 能抑制整合素 $\alpha V\beta 5$ /磷脂酰肌醇 3-激酶/p27 信号通路介导的巨噬细胞浸润, 通过降低炎症逆转尼古丁介导的动脉粥样硬化, 进而抑制血栓形成。Deng X 等^[15]研究报道, 上调 Irisin 能抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体信号传导, 进而缓解晚期糖基化终产物诱导的血管内皮炎症和血栓形成。这些研究提示, Irisin 具有重要的抗炎和抑制血栓形成作用。相关临床研究报道, 较高的 Irisin 水平与血液透析/腹膜透析患者的血管功能更好有关^[16]。另有学者指出, 血清 Irisin 水平降低是 MHD 患者心脑血管疾病死亡的独立危险因素^[17]。因此我们推测 Irisin 可能与 MHD 患者 AVF 血栓形成有关。本研究结果显示, MHD 患者血清 Irisin 水平降低, 血清 Irisin 水平升高是 AVF 血栓形成的独立保护因素, 说明血清 Irisin 水平升高可以降低 MHD 患者 AVF 血栓形成风险。同时结果还显示, MHD 患者血清 Irisin 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈负相关, 提示血清 Irisin 水平升高可能通过炎症反应参与 AVF 血栓形成。其原因可能是血清 Irisin 水平升高能抑制核因子 κB 、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 等信号通路活化, 抑制炎症因子表达改善血管内皮功能抑制血栓形成, 进而降低 AVF 血栓形成风险^[18]。

补体系统是组成人体先天免疫系统的重要部分, 在抵抗抗病原微生物侵入和免疫调节中发挥重要作用, 但补体系统过度

表 3 MHD 患者 AVF 血栓形成的单因素分析
Table 3 Univariate analysis of thrombosis of AVF in MHD patients

Factors	Thrombosis group (n=41)	Non-thrombosis group (n=84)	$\chi^2/t/Z$	P
Gender [n(%)]				
Male	22(53.66)	48(57.14)	0.136	0.713
Female	19(46.34)	36(42.86)		
Age (age, $\bar{x} \pm s$)	60.68 $\pm$ 11.77	56.82 $\pm$ 10.38	1.867	0.064
Dialysis age [month, M(P_{25}, P_{75})]	62.00(37.00, 86.50)	47.50(21.25, 68.00)	2.968	0.003
Cause of end-stage renal disease[n(%)]				
Chronic glomerulonephritis	11(26.83)	27(32.14)	0.368	0.544
Hypertension kidney disease	7(17.07)	18(21.43)	0.327	0.568
Diabetic nephropathy	10(24.39)	18(21.43)	0.139	0.709
Lupus nephritis	5(12.20)	7(8.33)	0.133	0.715
Other or cause is unknown	8(19.51)	14(16.67)	0.154	0.695
Systolic pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	148.66 $\pm$ 24.24	152.12 $\pm$ 23.23	0.771	0.442
Diastolic pressure (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	80.80 $\pm$ 11.62	83.51 $\pm$ 9.87	1.357	0.177
Blood calcium (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.01 $\pm$ 0.18	1.95 $\pm$ 0.34	1.058	0.292
Serium inorganic phosphorus (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.65 $\pm$ 0.31	1.62 $\pm$ 0.30	0.519	0.605
iPTH[pg/mL, M(P_{25}, P_{75})]	304.12(205.08, 392.71)	288.78(196.57, 364.11)	1.119	0.263
Hemoglobin(g/L, $\bar{x} \pm s$)	83.42 $\pm$ 14.10	86.76 $\pm$ 18.40	1.024	0.308
Platelet count ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	224.34 $\pm$ 69.97	185.14 $\pm$ 64.72	3.095	0.002
Scr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	650.52 $\pm$ 265.62	633.21 $\pm$ 210.46	0.395	0.693
BUN(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	23.99 $\pm$ 6.94	23.60 $\pm$ 9.39	0.238	0.812
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.62 $\pm$ 0.96	4.28 $\pm$ 1.21	1.573	0.118
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.10 $\pm$ 0.32	2.06 $\pm$ 0.28	0.715	0.476
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.07 $\pm$ 0.24	1.13 $\pm$ 0.24	1.312	0.192
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.07 $\pm$ 1.01	2.69 $\pm$ 1.03	1.925	0.057
D-dimer (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	0.47 $\pm$ 0.14	0.36 $\pm$ 0.13	4.330	0.000
Antithrombin III(% , $\bar{x} \pm s$)	85.13 $\pm$ 14.05	89.23 $\pm$ 17.58	1.303	0.195
International normalized ratio($\bar{x} \pm s$)	0.97 $\pm$ 0.13	1.03 $\pm$ 0.38	1.300	0.196
IL-1 β (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	16.57 $\pm$ 2.66	13.83 $\pm$ 3.40	4.525	0.000
IL-6(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	51.81 $\pm$ 11.29	42.55 $\pm$ 9.84	4.704	0.000
TNF- α (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	24.41 $\pm$ 4.33	20.10 $\pm$ 5.12	4.639	0.000
Irisin[ng/mL, M(P_{25}, P_{75})]	43.07(8.79, 73.47)	86.24(52.37, 120.91)	3.902	0.000
MBL[$\mu\text{g/mL}$, M(P_{25}, P_{75})]	5.96(4.32, 6.81)	3.62(2.79, 5.07)	3.787	0.000

表 4 MHD 患者 AVF 血栓形成的多因素 Logistic 回归模型分析
Table 4 Multivariate Logistic regression model analysis of AVF thrombosis in MHD patients

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Constant	-0.028	0.013	4.998	0.025	-	-
The dialysis age was extended	0.025	0.010	6.146	0.013	1.025	1.005~1.046
Platelet count increased	0.011	0.004	6.421	0.011	1.011	1.002~1.020
D-dimer increased	0.720	0.347	4.294	0.038	2.055	1.040~4.059
TNF- α increased	0.118	0.037	10.443	0.001	1.125	1.048~1.209
Irisin increased	-0.044	0.013	12.338	0.000	0.957	0.934~0.981
MBL increased	0.380	0.105	13.024	0.000	1.462	1.190~1.797

表 5 血清 Irisin、MBL 对 MHD 患者 AVF 血栓形成的预测效能

Table 5 Predictive efficacy of serum Irisin and MBL on AVF thrombosis in MHD patients

Indexes	AUC(0.95CI)	Threshold	Sensitivity(n/N)	Specificity (n/N)	Youden index	Accuracy(n/N)
Irisin	0.716(0.457~0.951)	65.0	0.659(27/41)	0.726(61/84)	0.385	0.704(88/125)
MBL	0.761(0.587~0.923)	4.4	0.756(31/41)	0.750(63/84)	0.506	0.752(94/125)
Combination(Log P)	0.826(0.718~0.925)	-1.2	0.829(34/41)	0.798(67/84)	0.627	0.808(101/125)

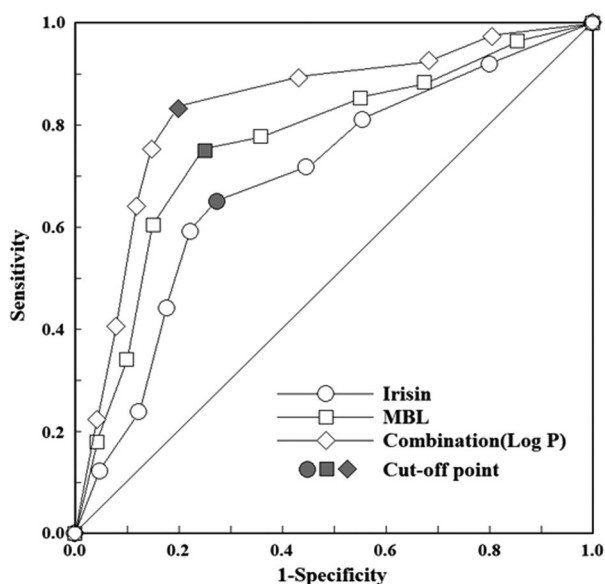


图 1 血清 Irisin、MBL 预测 MHD 患者 AVF 血栓形成的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum Irisin and MBL to predict AVF thrombosis in MHD patients

激活可产生多种炎症介质促进炎症发生发展^[19]。MBL 是由肝脏和单核细胞产生的一种能活化补体系统的胶凝素,血液循环中 MBL 能激活 MBL 相关丝氨酸蛋白酶形成补体 C3 转化酶,裂解为补体 C3 后启动补体激活,MBL 升高可导致补体系统过度激活,进而促进炎症进展^[20]。Golomingi 等^[21]研究报道,MBL 在血管损伤后能快速聚集于受损部位并诱导血小板活化聚集,抑制 MBL 能减少血小板活化聚集,进而抑制病理性血栓形成。Eriksson 等^[22]研究报道,MBL 升高能通过激活炎症导致新冠肺炎患者凝血功能障碍,促进病理性血栓形成。这些研究提示,MBL 具有重要的促炎和促血栓形成作用。一项离体血液透析实验也指出,MBL 升高能激活补体上调 IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,进而促进血栓形成^[23]。因此我们推测 MBL 可能与 MHD 患者 AVF 血栓形成有关。本研究结果显示,MHD 患者血清 MBL 水平升高,是 AVF 血栓形成的独立危险因素,说明血清 MBL 水平升高会增加 MHD 患者 AVF 血栓形成风险。同时结果还显示,MHD 患者血清 MBL 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈正相关,提示血清 MBL 水平升高可能通过炎症反应参与 AVF 血栓形成。其原因可能是血清 MBL 水平升高能过度活化补体系统,产生 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症介质损伤血管内皮,进而增加 AVF 血栓形成风险^[24]。

本研究结果还显示,透析龄延长和血小板计数、D-二聚体升高为 MHD 患者 AVF 血栓形成的独立危险因素,分析原因可能是透析龄越长 AVF 受血流、穿刺等因素影响就越严重,因此 AVF 血栓形成风险更高^[25]。血小板聚集是血栓形成的关键,

血小板计数升高反映更多血小板活化和聚集,因此 AVF 血栓形成风险更高;D-二聚体反映血液处于高凝状态,血液高凝更易促进血栓形成^[26]。本研究绘制 ROC 曲线发现,血清 Irisin、MBL 水平联合预测的 AUC 为 0.826,大于 Irisin、MBL 单独预测。这说明检测血清 Irisin、MBL 水平有助于 MHD 患者 AVF 血栓形成预测,联合检测血清 Irisin、MBL 水平能提升预测效能。

综上所述,MHD 患者血清 Irisin 水平降低和 MBL 升高且与炎症因子具有相关性,是 AVF 血栓形成的独立影响因素,血清 Irisin、MBL 联合预测 MHD 患者 AVF 血栓形成的效能较高,可能成为其辅助预测指标。

参考文献(References)

- [1] 中国康复医学会肾脏康复专业委员会,中关村肾病血液净化创新联盟肾脏康复专业委员会,中国医师协会康复医师分会肾脏康复治疗专业委员会.血液透析室(中心)肾脏病康复体系建设的专家共识[J].中国血液净化,2021,20(12): 823-829.
- [2] 胡春燕,张海霞,靳晶晶,等.不同类型长期血管通路对维持性血液透析患者预后影响的回顾性队列研究[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(6): 525-529.
- [3] 王玉柱,张丽红,詹申.动静脉内瘘血栓治疗临床实践建议[J].中国血液净化,2022,21(8): 545-549, 568.
- [4] Rai V, Agrawal DK. Transcriptomic analysis identifies differentially expressed genes associated with vascular cuffing and chronic inflammation mediating early thrombosis in arteriovenous fistula[J]. Biomedicine, 2022, 10(2): 433.
- [5] Fu J, Li F, Tang Y, et al. The emerging role of irisin in cardiovascular diseases[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(20): e022453.
- [6] 鲁冰,任东升,陶雅非.维持性血液透析患者血浆甘露糖结合凝集素水平与动静脉内瘘血栓形成的相关性分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2020,21(9): 821-823.
- [7] 王涛,白运煊,王涵,等.血清微小 RNA-499 和鸢尾素水平与维持性血液透析患者心血管事件发生的关系 [J]. 中国医药,2021,16(10): 1529-1533.
- [8] Poppelaars F, Gaya da Costa M, Berger SP, et al. Strong predictive value of mannose-binding lectin levels for cardiovascular risk of hemodialysis patients[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 236.
- [9] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南 [J]. 中国实用内科杂志,2017,37(1): 28-34.
- [10] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组.中国血液透析用血管通路专家共识(第2版)[J].中国血液净化,2019,18(6): 365-381.
- [11] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组.慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022年版)[J].中华肾脏病杂志,2022,38(5): 453-464.

(下转第 1037 页)

- potentiates type-I interferon-induced antitumor effects in triple negative breast cancer[J]. *Cell Rep*, 2021, 37(12): 110138.
- [22] Ujvari D, Nagy N, Madapura HS, et al. Interferon γ is a strong, STAT1-dependent direct inducer of BCL6 expression in multiple myeloma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 502-508.
- [23] Palumbo A, Bruno B, Boccadoro M, et al. Interferon-gamma in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 1995, 18(3-4): 215-219.
- [24] Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(11): 836-848.
- [25] 刘瑞玉, 张舜玲, 许先吟, 等. 多发性骨髓瘤患者血清 IL-10、IL-12 和 sFas 水平及其临床意义 [J]. *国际医药卫生导报*, 2007, 13(9): 80-82.
- [26] Li Z, Chen L, Qin Z. Paradoxical roles of IL-4 in tumor immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2009, 6(6): 415-422.
- [27] Sawamura M, Murakami H, Tamura J, et al. Tumour necrosis factor-alpha and interleukin 4 promote the differentiation of myeloma cell precursors in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 1994, 88(1): 17-23.
- [28] Akhtar S, Ali TA, Faiyaz A, et al. Cytokine-Mediated dysregulation of signaling pathways in the pathogenesis of multiple myeloma[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14): 5002.
- [29] Musolino C, Allegra A, Innao V, et al. Inflammatory and anti-inflammatory equilibrium, proliferative and antiproliferative balance: the role of cytokines in multiple myeloma [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 1852517.
- [30] Robak P, Węglowska E, Drózd I, et al. Cytokine and chemokine profile in patients with multiple myeloma treated with bortezomib[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 1835836.
- [31] Costes V, Portier M, Lu ZY, et al. Interleukin-1 in multiple myeloma: producer cells and their role in the control of IL-6 production[J]. *Br J Haematol*, 1998, 103(4): 1152-1160.
- [32] Gu J, Huang X, Zhang Y, et al. Cytokine profiles in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Survival is associated with IL-6 and IL-17A levels[J]. *Cytokine*, 2021, 138: 155358.
- [33] Mondello P, Cuzzocrea S, Navarra M, et al. Bone marrow micro-environment is a crucial player for myelomagenesis and disease progression[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20394-20409.
- [34] Alabanza LM, Xiong Y, Vu B, et al. Armored BCMA CAR T cells eliminate multiple myeloma and are resistant to the suppressive effects of TGF- β [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 832645.
- [35] Lim GY, Cho SW, Ka NL, et al. IFI16/IFI202 released from breast cancer induces secretion of inflammatory cytokines from macrophages and promotes tumor growth [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(7): 1507-1519.

(上接第 1071 页)

- [12] 杭孝佳, 刘永梅, 杨杰, 等. AVF 与 TCC 血管通路在慢性肾衰竭患者中的血液透析效果比较及对炎性因子、营养水平和肾功能的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(18): 3539-3543.
- [13] 郭瑞纯, 丛玉双, 戚思华. 鳗尾素在器官功能保护中的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2021, 42(5): 557-560.
- [14] Li K, Chen J, Wang C, et al. Irisin ameliorates nicotine-mediated atherosclerosis via inhibition of the PI3K pathway [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(9): 805
- [15] Deng X, Huang W, Peng J, et al. Irisin alleviates advanced glycation end products-induced inflammation and endothelial dysfunction via inhibiting ROS-NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 260-275.
- [16] Csiky B, Sági B, Emmert V, et al. Cardiometabolic effects of irisin in patients with end-stage renal disease on regular hemo- or peritoneal dialysis[J]. *Blood Purif*, 2022, 51(5): 450-457.
- [17] Dong X, Fu W, Deng Y, et al. Lower serum irisin levels are associated with the increasing mortality of cardiovascular and cerebrovascular diseases in hemodialysis patients[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6): 6052-6061.
- [18] Restuccia R, Perani F, Ficarra G, et al. Irisin and vascular inflammation: beneficial effects of a healthy lifestyle beyond physical activity[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(18): 2151-2155.
- [19] 张坤, 张延, 殷淑君, 等. 补体与肾脏疾病研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(4): 339-343.
- [20] Kalia N, Singh J, Kaur M. The ambiguous role of mannose-binding lectin (MBL) in human immunity[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 299-310.
- [21] Golomingsi M, Kohler J, Jenny L, et al. Complement lectin pathway components MBL and MASP-1 promote haemostasis up on vessel injury in a microvascular bleeding model [J]. *Front Immunol*, 2022, 8(13): 948190.
- [22] Eriksson O, Hultström M, Persson B, et al. Mannose-binding lectin is associated with thrombosis and coagulopathy in critically ill COVID-19 patients[J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(12): 1720-1724.
- [23] Poppelaars F, Gaya da Costa M, Faria B, et al. Intradialytic complement activation precedes the development of cardiovascular events in hemodialysis patients[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(9): 2070.
- [24] Skinner SC, Derebail VK, Poulton CJ, et al. Hemodialysis-related complement and contact pathway activation and cardiovascular risk: a narrative review[J]. *Kidney Med*, 2021, 3(4): 607-618.
- [25] 胡代军, 刘瑞娜, 尹良红. 血液透析患者动静脉内瘘再次血栓形成的影响因素分析[J]. *广东医学*, 2014, 35(5): 677-680.
- [26] 李莉, 薛莲, 伍梦寒. 糖尿病肾病患者凝血功能血浆血红蛋白和 D-D 水平及其与血液透析动静脉内瘘血栓形成的关系研究[J]. *河北医学*, 2023, 29(1): 107-112.