

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.038

不同血液净化方法对维持性血液透析尿毒症动脉粥样硬化患者血清 microRNA-144 和 microRNA-155 水平的影响及其临床意义 *

张 捷 涂莉荣[△] 岳燕林 张燕妮 杨 琨

(川北医学院附属医院肾病内科 四川 南充 637000)

摘要 目的:探讨不同血液净化方法对维持性血液透析(MHD)尿毒症动脉粥样硬化患者血清 microRNA-144 和 microRNA-155 水平的影响及其临床意义。**方法:**选取 2019 年 6 月~2020 年 6 月川北医学院附属医院收治的 98 例 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者为研究组,另选取 98 例同期本院体检健康的志愿者为健康对照组,比较两组血清 microRNA-144 和 microRNA-155、血清炎症因子[白细胞介素-6(IL-6)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平。采用 Pearson 分析法分析血清 microRNA-144、microRNA-155 水平与 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者内膜中层厚度(IMT)值、斑块面积及血清炎症因子的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的影响因素。将研究组按随机数字表法分为血液透析滤过组和血液灌流组,各 49 例。血液透析滤过组给予血液透析滤过联合血液透析治疗,血液灌流组给予血液灌流联合血液透析治疗。比较两组血清 microRNA-144 和 microRNA-155、血清炎症因子水平、IMT 值和斑块面积。**结果:**研究组血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平明显高于健康对照组 ($P<0.05$);Pearson 相关性结果显示,血清 microRNA-144、microRNA-155 均与 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 值、斑块面积及 IL-6、MCP-1、hs-CRP 均呈正相关($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平均是导致 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素($P<0.05$)。治疗后,血液灌流组血清 microRNA-144 和 microRNA-155 水平均明显低于血液透析滤过组($P<0.05$),IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平均明显低于血液透析滤过组($P<0.05$),IMT 值和斑块面积均明显低于血液透析滤过组($P<0.05$)。**结论:**血清 microRNA-144、microRNA-155 水平与 IMT 值、斑块面积及 IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平呈正相关,均是 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素。血液灌流联合血液透析治疗可减轻机体炎症反应,延缓动脉粥样硬化进程,可能与下调患者血清 microRNA-144、microRNA-155 水平有关。

关键词:血液净化;维持性血液透析;尿毒症;动脉粥样硬化;microRNA-144;microRNA-155

中图分类号:R459.5;R543.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)11-2192-05

Effect of Different Methods of Blood Purification on Serum Levels of microRNA-144 and microRNA-155 in Uremic Atherosclerosis Patients on Maintenance Hemodialysis and Its Clinical Significance*

ZHANG Jie, TU Li-rong[△], YUE Yan-lin, ZHANG Yan-ni, YANG Kun

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan, 637000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate effect of different methods of blood purification on serum levels of microRNA-144 and microRNA-155 in uremic atherosclerosis patients on maintenance hemodialysis and its clinical significance (MHD). **Methods:** A total of 98 MHD uremic atherosclerotic patients who were admitted to Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from June 2019 to June 2020 were selected as the study group, and another 98 volunteers who were healthy by physical examination during the same period were selected as the healthy control group. The levels of serum microRNA-144, microRNA-155 and serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), monocyte chemochemic protein-1 (MCP-1), and hypersensitive C-reactive protein (HS-CRP)] were compared between the two groups. Pearson analysis was used to analyze the correlation between the levels of serum microRNA-144 and microRNA-155 and the values of intima-media thickness (IMT), plaque area, and serum inflammatory factors in MHD uremic atherosclerosis patients. Multivariate logistic regression was used to analyze the influence factors of IMT thickening in MHD uremic atherosclerosis patients. The study group was divided into hemodiafiltration group and hemoperfusion group according to the random number table method, 49 cases in each group. The Hemodiafiltration group was given hemodiafiltration combined with hemodialysis, and hemoperfusion group was given hemoperfusion combined with hemodialysis. The levels of serum microRNA-144, microRNA-155, IL-6, MCP-1, hS-CRP, IMT values

* 基金项目:四川省医学科研青年创新课题(Q181025)

作者简介:张捷(1980-),女,硕士,讲师,主治医师,研究方向:血液净化,E-mail: drzj1428@163.com

[△] 通讯作者:涂莉荣(1964-),女,本科,副主任医师,研究方向:血液净化,E-mail: xjtj88235@163.com

(收稿日期:2022-10-06 接受日期:2022-10-28)

and plaque area were compared between the two groups. **Results:** The levels of serum microRNA-144, microRNA-155, IL-6, MCP-1 and hS-CRP in the study group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). Pearson correlation results showed that microRNA-144 and microRNA-155 were positively correlated with IMT value, plaque area, IL-6, MCP-1 and hS-CRP in MHD uremic atherosclerosis patients ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the level of serum microRNA-144, microRNA-155, IL-6, MCP-1 and hs CRP were risk factors for IMT thickening in MHD uremic atherosclerosis patients ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum microRNA-144 and microRNA-155 in hemoperfusion group were significantly lower than those in hemodialysis group ($P<0.05$), and the levels of IL-6, MCP-1 and hS-CRP were significantly lower than those in hemodialysis group ($P<0.05$). IMT value and plaque area were significantly lower than those in hemodialysis group ($P<0.05$). **Conclusion:** The level of serum microRNA-144 and microRNA-155 are positively correlated with IMT value, plaque area, the level of IL-6, MCP-1 and hs CRP, all are risk factors of IMT thickening in MHD uremic atherosclerosis patients. Hemoperfusion combined with Hemodialysis treatment can reduce the body's inflammatory response and delay the progression of atherosclerosis, may be related to the down-regulation of the level of serum microRNA-144, microRNA-155 in patients.

Key words: Blood purification; Maintenance hemodialysis; Uremia; Atherosclerosis; microRNA-144; microRNA-155

Chinese Library Classification(CLC): R459.5; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)11-2192-05

前言

尿毒症是多种原发性慢性肾病的终末阶段,维持性血液透析(MHD)是治疗尿毒症有效方法之一,其可清除尿毒症患者体内毒素,延长患者生命^[1,2]。尿毒症的早期炎症反应可出现脂代谢异常,MHD的尿毒症患者因肾功能衰竭,加重了脂代谢障碍,导致动脉粥样硬化的发生和进展^[3,4]。microRNA 是一类高度保守的非编码小分子单链 RNA,约有 18~24 个碱基,可通过影响血管内皮细胞功能、平滑肌细胞增殖与迁移、炎症反应和钙化等过程影响动脉粥样硬化的发生和进展^[5,6]。有研究指出,血清 microRNA-144-5p 在动脉粥样硬化的发病机制中起重要作用^[7]。microRNA-155 可通过调控 P2X7R,以激活 NLRP3 炎症小体,增强炎症反应,促进动脉粥样硬化斑块的形成和进展^[8]。血液透析滤过是一种综合血液透析和血液滤过的治疗方式,采用高通量的生物合成膜兼具对流和弥散作用,从血液中滤过大量含毒素的体液,并同时输入等量置换液^[9]。血液灌流则是利用吸附剂装置的吸附作用清除中、大分子物质,具有吸附容量大、吸附速率快、机械强度高特点^[10],但上述两种治疗方式在 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者中的效果尚不明确。因此,本研究探讨不同血液净化方法对维持性血液透析尿毒症动脉粥样硬化患者血清 microRNA-144 和 microRNA-155 水平的影响及其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月~2020 年 6 月川北医学院附属医院收治的 98 例 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者为研究对象。纳入标准:(1)尿毒症符合《肾脏病学(第 3 版)》^[11]中的标准,即内生肌酐清除率 $<15\text{ mL/min}$, (或)血肌酐 $>707\text{ }\mu\text{mol/L}$; (2)接受规范的维持性血液透析治疗,血液透析 3 次/周,透析龄 >6 个月; (3)动脉粥样硬化符合《内科学(第 8 版)》^[12]中的标准,检查时发现血脂异常,X 线、超声及动脉造影发现血管狭窄性或扩张性病变; (4)年龄 ≥ 18 岁; (5)患者及家属签署知情同意书。排除标准: (1)恶性肿瘤者; (2)感染性疾病者; (3)存在免疫系统疾

病者; (4)近期服用过影响本研究的药物。其中男 52 例,女 46 例,年龄范围为 24~82 岁,平均年龄为 (55.18 ± 12.64) 岁,透析龄范围为 17~55 个月,平均透析龄为 (39.24 ± 7.57) 个月,原发病:肾小球肾炎 39 例,高血压肾病 27 例,糖尿病肾病 15 例,其它 17 例。另取 98 例同期于本院体检健康的志愿者为健康对照组,其中男 48 例,女 50 例,年龄范围为 28~76 岁,平均年龄为 (56.82 ± 13.14) 岁,研究组与健康对照组性别、年龄比较无明显差异($P>0.05$)。将研究组按随机数字表法分为血液灌流组和血液透析滤过组,各 49 例。其中血液灌流组男 28 例,女 21 例;年龄范围 24~80 岁,平均 54.86 ± 12.64 岁;透析龄范围为 17~55 个月,平均 38.59 ± 7.32 个月;原发病:肾小球肾炎 22 例,高血压肾病 12 例,糖尿病肾病 8 例,其他 7 例。血液透析滤过组男 24 例,女 25 例;年龄范围 25~82 岁,平均 55.49 ± 11.16 岁;透析龄范围为 17~53 个月,平均 39.88 ± 7.85 个月;原发病:肾小球肾炎 17 例,高血压肾病 15 例,糖尿病肾病 7 例,其他 10 例。两组一般资料对比无统计学差异($P>0.05$)。本研究经川北医学院附属医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者均进行血液透析治疗,即采用聚砜膜 F16 透析器,表面积为 1.6 cm^2 ,超滤系数为 $16\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{mmHg}^{-1}$,血流量 $200\sim 300\text{ mL/min}$,透析液流量 500 mL/min ,透析钙浓度 1.5 mmol/L ,透析时间 4 h,每周 3 次。血液透析滤过组在常规血液透析的基础上给予血液透析滤过治疗,血滤器为聚砜膜 FX80,采用后稀释置换方法,置换量为 $20\sim 30\text{ L}$,血流量 $200\sim 300\text{ mL/min}$,透析液流量 500 mL/min ,透析钙浓度 1.5 mmol/L ,置换液流量 5 L/h ,透析时间 4 h,每周 2 次血液透析+1 次血液透析滤过;血液灌流组在常规血液透析的基础上给予血液灌流治疗,使用 HA130 树脂血液灌流器,使用中性吸附树脂,灌流时血流量为 $150\sim 200\text{ mL/min}$,灌流 2 h 后取下灌流器继续进行血液透析 2 h。试验前后均使用标准碳酸氢盐透析,透析用水为超纯透析液,两组分别治疗 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 血清 microRNA-144 和 microRNA-155 水平 抽取研究组于入院后次日清晨、治疗结束后以及健康对照组于体检当日

的空腹静脉血 5 mL,离心后取上清液。采用实时荧光定量复扩增法 (qRT-PCR 法) 测定血清中 microRNA-144 和 microRNA-155 水平。于血清中加入 1 mL 的裂解液后混匀静置 5 min, 然后加入 200 mL 氯仿后震荡 15 s, 于冰箱 4℃ 放置 5 min, 离心后将无色水相转移至新的 RNase 离心管中, 根据 RNA 提取说明书进行操作; 逆转录: 将提取的 RNA 反转录为 cDNA, 所得产物于冰箱 -20℃ 保存。qRT-PCR: 加入 2× SYBR Green PCR Master Mix 10 L, cDNA 模板 2 L, 上下游引物各 1 L, H₂O 0.6 L。根据目的基因设计对应引物, 引物 microRNA-144, 序列为 F 5'-ATCCAGTGCCTGTCGTG-3', R 5'-TGCTTATACAGT-ATAGATG-3'。引物 microRNA-155, 序列为 F 5'-TTAATGCTAATCGTGATAG-3', R 5'-ACCTGAGAGTAGACCAGA-3'。内参为 U6, 序列为 F 5'-CTTCGGCAGCACATATACTAAA-AT-3', R 5'-CAGGGGCCATGCTAAATCTT-C-3'。反应条件: 95℃ 5 s、58℃ 30 s, 40 个循环。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 microRNA-144 和 microRNA-155 水平。

1.3.2 血清炎症因子 采用酶联免疫吸附法测定治疗前、治疗后研究组和健康对照组白细胞介素 -6 (IL-6)、单核细胞趋化蛋白 -1 (MCP-1)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平。IL-6、hs-CRP 试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司, MCP-1 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.3.3 内膜中层厚度 (IMT) 值和斑块面积 采用飞利浦 IU22 超声诊断仪进行检查。IMT 值: 检测治疗前、治疗后患者颈总动脉起始端、分叉处及远端, 一般选择颈动脉窦下端 1 cm 处, 测量 3 次, 取平均值, 以 IMT 值 ≥ 0.9 mm 为动脉壁增厚。斑块面积: 观察斑块的形态、大小, 并分别测量各斑块的 3 条直径, 选择最大的 2 条直径计算斑块面积, 若同时存在数块斑块, 计算斑块面积总和。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 分析数据, 计量资料采用平均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间采用独立样本 t 检验, 组内采用配对样本 t 检验; 计数资料采用例和百分比 [n(%)] 表示, 采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 分析法; 采用多因素 Logistic 回归分析 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素, $P < 0.05$ 为差异显著。

2 结果

2.1 研究组和健康对照组血清 microRNA-144、microRNA-155、血清炎症因子水平比较

研究组血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 研究组和健康对照组血清 microRNA-144、microRNA-155、血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of microRNA-144, microRNA-155, and inflammatory cytokines between study and healthy controls ($\bar{x} \pm s$)

Groups	microRNA-144	microRNA-155	IL-6 (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
Study group (n=98)	1.72 ± 0.36	2.08 ± 0.41	42.47 ± 4.39	56.03 ± 7.55	4.61 ± 0.59
Healthy controls group (n=98)	1.15 ± 0.33	1.26 ± 0.45	25.53 ± 4.13	22.54 ± 6.93	1.92 ± 0.45
t	11.554	13.334	27.823	32.350	35.888
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 血清 microRNA-144、microRNA-155 水平与 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 值、斑块面积及血清炎症因子的相关性

MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 值为 (1.25 ± 0.19) mm、斑块面积为 (24.98 ± 3.59) mm²。Pearson 相关性结果显示, 血清

microRNA-144、microRNA-155 均与 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 值、斑块面积及 IL-6、MCP-1、hs-CRP 均呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 血清 microRNA-144、microRNA-155 水平与 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 值、斑块面积及血清炎症因子的相关性

Table 2 Correlation between serum microRNA-144 and microRNA-155 levels and IMT values, plaque area, and serum inflammatory factors in MHD uremic atherosclerosis patients

Index	microRNA-144		microRNA-155	
	r	P	r	P
IMT	0.315	0.022	0.523	0.000
Plaque area	0.482	0.003	0.452	0.000
IL-6	0.364	0.004	0.359	0.017
MCP-1	0.461	0.000	0.425	0.000
hs-CRP	0.417	0.000	0.403	0.004

2.3 多因素 Logistic 回归分析 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的影响因素

以 IMT 值均值为阈, 将本研究 98 例 MHD 尿毒症动脉粥

样硬化患者, 分成 IMT 增厚组 (≥ 1.25 mm, 51 例) 和 IMT 相对较薄组 (< 1.25 mm, 47 例), 进行 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的影响因素分析。分析模型为二元多因素非条件

Logistic 回归 (逐步后退法, $\alpha_{\text{进}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)。因变量即 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚状况 (赋值: 增厚 =1, 无增厚 =0), 自变量为血清 microRNA-144、microRNA-155 水平、斑块面积及 IL-6、MCP-1、hs-CRP 等。回归分析结果显示:

血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平均是影响 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素 ($P<0.05$), 见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的影响因素

Table 3 Factors influencing IMT thickening in MHD uremic atherosclerosis patients by multiple logistic regression analysis

Indicators/factors	Assignment	β	Se	Wald χ^2	P	OR	OR 0.95CI
Constant	-	0.100	0.044	5.238	0.022	-	-
microRNA-144	Continuous numerical prototypes input	0.232	0.092	6.407	0.011	1.261	1.054~1.509
microRNA-155	Continuous numerical prototypes input	0.322	0.087	13.698	0.000	1.380	1.164~1.636
IL-6	Continuous numerical prototypes input	0.048	0.019	6.588	0.010	1.049	1.011~1.088
MCP-1	Continuous numerical prototypes input	0.071	0.020	12.908	0.000	1.074	1.033~1.116
hs-CRP	Continuous numerical prototypes input	0.122	0.044	7.830	0.005	1.130	1.037~1.231

2.4 血液灌流组和血液透析滤过组血清炎症因子水平、microRNA-144 和 microRNA-155 水平比较

治疗后, 两组血清 IL-6、MCP-1、hs-CRP、microRNA-144 和

microRNA-155 水平均明显降低 ($P<0.05$), 其中血液灌流组血清 IL-6、MCP-1、hs-CRP、microRNA-144 和 microRNA-155 水平均明显低于血液透析滤过组 ($P<0.05$), 见表 4。

表 4 血液灌流组和血液透析滤过组血清炎症因子水平、microRNA-144 和 microRNA-155 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of inflammatory factors, microRNA-144 and microRNA-155 between hemoperfusion and hemodiafiltration groups

($\bar{x} \pm s$)

Groups	Point of time	microRNA-144	microRNA-155	IL-6 (pg/mL)	MCP-1 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
Hemoperfusion group (n=49)	Before treatment	1.76 $\pm$ 0.50	2.05 $\pm$ 0.38	42.26 $\pm$ 4.15	56.29 $\pm$ 7.32	4.69 $\pm$ 1.03
	After treatment	1.39 $\pm$ 0.32	1.67 $\pm$ 0.31	28.29 $\pm$ 5.05	25.25 $\pm$ 5.29	1.52 $\pm$ 0.45
	t	3.548	29.556	13.488	30.178	61.639
	P	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000
Hemodiafiltration group (n=49)	Before treatment	1.68 $\pm$ 0.43	2.11 $\pm$ 0.43	42.68 $\pm$ 4.26	55.76 $\pm$ 7.18	4.52 $\pm$ 1.10
	After treatment	1.56 $\pm$ 0.37*	1.85 $\pm$ 0.34*	35.94 $\pm$ 5.46*	31.45 $\pm$ 6.82*	2.42 $\pm$ 0.59*
	t	2.545	3.872	4.972	12.009	17.093
	P	0.014	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with Hemoperfusion group after treatment, * $P<0.05$.

2.5 血液灌流组和血液透析滤过组 IMT 值和斑块面积比较

治疗后, 血液透析滤过组 IMT 值和斑块面积均明显升高 ($P<0.05$), 血液灌流组 IMT 值和斑块面积较治疗前无显著差异

($P<0.05$), 其中血液灌流组 IMT 值和斑块面积均明显低于血液透析滤过组 ($P<0.05$), 见表 5。

表 5 血液灌流组和血液透析滤过组 IMT 值和斑块面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of IMT values and plaque area between Hemoperfusion group and Hemodiafiltration group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	Point of time	IMT (mm)	Plaque area (mm ²)
Hemoperfusion group (n=49)	Before treatment	1.26 $\pm$ 0.20	24.68 $\pm$ 3.74
	After treatment	1.29 $\pm$ 0.17	25.53 $\pm$ 4.29
	t	0.875	1.171
	P	0.386	0.247
Hemodiafiltration group (n=49)	Point of time	1.24 $\pm$ 0.19	25.27 $\pm$ 3.43
	Before treatment	1.41 $\pm$ 0.22*	27.68 $\pm$ 4.36*
	t	14.875	6.179
	P	0.000	0.000

Note: Compared with Hemoperfusion group after treatment, * $P<0.05$.

3 讨论

目前,临床治疗尿毒症常用方法为血液净化,如常规血液透析、血液滤过透析、血管灌流等^[13]。常规血液透析是最常用的血液净化方法,其通过对流和弥散的方式清除血肌酐、尿素氮、尿酸等小分子毒素,而对中大分子则不起作用。血液滤过透析是通过对流等作用清除血液中的中大分子。血液灌流则是通过灌流器中吸附剂非特异性吸附原理以达到吸附中大分子的目的^[14,15]。

microRNA 是转录后具有调节作用的一类核糖核酸,能够通过降解目标 mRNA 以阻断目标基因的翻译,调控基因表达,在分泌代谢、炎症反应等过程中发挥作用。相关基础研究显示^[16],血清 microRNA-144 可通过靶向结合 ABCA1,促进巨噬细胞胆固醇蓄积以降低小鼠体内胆固醇的逆转效率,从而发挥促炎作用,并促进动脉粥样硬化斑块进展。microRNA-155 可通过调控 TLR/NF- κ B 通路的多种下游靶基因以影响体内炎症,因而可被看作是一种促炎因子^[17]。IL-6 是由 T 淋巴细胞和巨噬细胞释放,并经特异性微生物分子受体激活,通过活化细胞内信号转导通路,促进炎症因子分泌^[18]。MCP-1 由单核细胞和肾小管上皮细胞所分泌,可刺激炎症因子和 NF- κ B 的活性^[19]。hs-CRP 是一种急性期蛋白,可促进单核-巨噬细胞及中性粒细胞释放溶菌酶以吞噬细菌,进而起到抗炎作用^[20]。本研究结果显示,研究组血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平明显高于健康对照组($P<0.05$),提示 MHD 尿毒症患者动脉粥样硬化疾病的发生与上述指标水平有关。Pearson 相关性结果显示,血清 microRNA-144、microRNA-155 均与 IMT 值、斑块面积及 IL-6、MCP-1、hs-CRP 均呈正相关,提示血清 microRNA-144 和 microRNA-155 与尿毒症患者机体炎症状态及动脉粥样硬化指标之间存在密切关系。本研究进一步分析了 IMT 增厚的危险因素,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平均是影响 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素,提示降低血清 microRNA-144、microRNA-155、IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平及减少斑块面积有望抑制动脉粥样硬化发展进程。分析原因如下:尿毒症患者机体通常处于微炎症状态,较高水平的炎症因子可对血管内皮细胞功能造成不同程度的损伤,增加了各种细胞黏附分子和趋化因子的表达,促进动脉粥样硬化的发生和进展^[21]。因此,IL-6、MCP-1、hs-CRP 高水平可能是 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素;此外本研究证实血清 microRNA-144、microRNA-155 水平与 IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平呈正相关,因而血清 microRNA-144、microRNA-155 水平可能也是 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素。

本研究结果显示,治疗后血液灌流组血清 IL-6、MCP-1、hs-CRP、microRNA-144 和 microRNA-155 水平均明显低于血液透析滤过组,提示血液灌流联合血液透析治疗可明显下调患者血清 microRNA-144、microRNA-155 水平,还可显著减轻机体炎症反应。分析原因如下:血液灌流是通过物理吸附及疏水相互作用以发挥清除效果,其可清除相对分子质量为 300000~500000 的物质,尤其是对蛋白结合类毒素吸附力最

强,具有吸附容量大、吸附速率快等优点^[22];而血液滤过透析则是利用弥散、对流的原理,通过采用生物相容性好、通透性高的合成膜以清除相对分子治疗为 40000~60000 的物质,对中分子物质的清除效果好^[23],因而血液灌流对血清炎症因子的清除能力强于血液滤过透析。本研究结果显示,治疗后血液灌流组 IMT 值和斑块面积均明显低于血液透析滤过组,提示血液灌流联合血液透析对延缓患者动脉粥样硬化进程效果更佳。分析原因如下:血液净化仅可在短时间内下调机体毒素分子水平,而动脉斑块的形成时间较长,机体毒素水平短时间的降低并无法使得 IMT 值和斑块面积降低,只能在一定程度上起到延缓动脉粥样硬化进程的效果。相关研究指出^[24],血脂代谢紊乱与心血管粥样硬化密切相关,是 MHD 患者心血管不良事件发生的独立危险因素。王丰平等^[25]研究显示血液灌流联合血液透析可降低 MHD 患者血脂水平,因而可延缓动脉粥样硬化进程。分析可能是血液灌流联合血液透析通过调节血脂代谢进而改善 IMT 值和斑块面积来延缓动脉粥样硬化进程。

综上所述,MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者血清 microRNA-144、microRNA-155 水平呈异常高表达,且与 IMT 值、斑块面积及 IL-6、MCP-1、hs-CRP 水平呈正相关,上述指标均是 MHD 尿毒症动脉粥样硬化患者 IMT 增厚的危险因素。血液灌流联合血液透析治疗可明显下调患者血清 microRNA-144、microRNA-155 水平,减轻机体炎症反应,延缓动脉粥样硬化进程。

参考文献(References)

- [1] 史媛媛,丁峰.蛋白结合类尿毒症毒素的血液净化清除研究进展[J].上海医药,2018,39(9):12-16,80
- [2] 李存枚,王德光,程润,等.多联合维持性血液透析对尿毒症患者肾功能及电解质指标影响研究[J].临床军医杂志,2020,48(8):926-927
- [3] 谷卉,杜晓刚.维持性血液透析尿毒症患者的预后及其危险因素研究进展[J].中国全科医学,2018,21(18):2252-2257
- [4] Rui Z, Wang Y, Wang N, et al. Efficacy and safety of Corbrin Capsule on malnutrition, inflammation, and atherosclerosis syndrome in patients with uremia: systematic review and meta-analysis [J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(4): 1431-1440
- [5] 李兰芳,欧阳雪倩,陈薇.微小 RNA 在动脉粥样硬化中的研究进展[J].中南医学科学杂志,2022,50(1):29-33
- [6] Tabaei S, Tabaei SS. Implications for MicroRNA involvement in the prognosis and treatment of atherosclerosis [J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(3): 1327-1336
- [7] 毕静,白晓雪,刘方方.血浆 miR-144-5p 水平在动脉粥样硬化诊断中的临床意义[J].中国老年学杂志,2020,40(18):3831-3832
- [8] 彭晴,尹瑞华,朱晓岩,等. MicroRNA-155 通过 P2X7R 激活 NLRP3 炎性小体促进 ApoE^{-/-} 小鼠颈动脉粥样硬化斑块的形成[J].临床医学进展,2020,10(10):2348-2356
- [9] 苗畅贤,包品,阎小路,等.血液透析分别联合血液透析滤过和血液灌流对患者肾性贫血的影响[J].河北医学,2021,27(5):823-826
- [10] 王晓英,杨智勇,李晶,等.血液透析联合血液灌流及依达拉奉对尿毒症 RLS 患者外周血清中毒素水平、临床症状及睡眠质量的影响[J].现代生物医学进展,2022,22(4):770-774
- [11] 王海燕.肾脏病学(第3版)[M].北京:人民卫生出版社,2008:936-939
- [12] 葛均波,徐永健.内科学(第8版)[M].北京:人民卫生出版社,2013:220

(下转第 2172 页)

- [6] 中华消化杂志编委会. 消化性溃疡诊断与治疗规范(2016年,西安)[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 508-513
- [7] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005: 385
- [8] 赵伟, 丁薇, 赵云峰. 兰索拉唑对合并胃食管反流的老年慢性阻塞性肺疾病患者急性加重的预防作用[J]. 老年医学与保健, 2016, 22(3): 167-169
- [9] Fashner J, Gitu AC. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection[J]. Am Fam Physician, 2015, 91(4): 236-242
- [10] Boltin D. Probiotics in Helicobacter pylori-induced peptic ulcer disease[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30(1): 99-109
- [11] Heffley JD, Zubarik R. A standardized protocol improves testing rates for Helicobacter Pylori among inpatients with peptic ulcer disease[J]. Helicobacter, 2021, 26(3): e12800
- [12] 方之洪, 刘春, 周慧, 等. 艾司奥美拉唑为主的四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性儿童消化性溃疡的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2018, 23(6): 753-755
- [13] Dore MP, Marras G, Rocchi C, et al. Changing prevalence of Helicobacter pylori infection and peptic ulcer among dyspeptic Sardinian patients[J]. Intern Emerg Med, 2015, 10(7): 787-794
- [14] Yoon H, Lee DH, Jang ES, et al. Optimal initiation of Helicobacter pylori eradication in patients with peptic ulcer bleeding [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8): 2497-2503
- [15] 吴军. 艾普拉唑联合瑞巴派特治疗消化性溃疡的疗效及安全性研究[J]. 安徽医药, 2017, 21(8): 1505-1507
- [16] 李伙桂. 瑞巴派特联合奥美拉唑治疗消化性溃疡 112 例 [J]. 安徽医学, 2011, 32(7): 961-962
- [17] 黄亚彬, 陈恩, 李锋, 等. 新加三合汤辅助瑞巴派特治疗消化性溃疡的效果及对中医证候、溃疡愈合与消化功能的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(11): 115-119
- [18] 赵喜. 瑞巴派特联合艾普拉唑对消化性溃疡患者炎症水平及复发的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(23): 3939-3941
- [19] 谭惠璇. 艾普拉唑结合瑞巴派特对消化性溃疡患者愈合情况影响[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(17): 2340-2342
- [20] 朱虹, 廖江涛, 李亲亲, 等. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(7): 1330-1332, 1335
- [21] 胡勃, 郭彦. 瑞巴派特对消化性溃疡治疗的影响[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(17): 2036-2038
- [22] Scholl R. Peptic ulcer disease and helicobacter pylori: How we know what we know[J]. Ther Umsch, 2015, 72(7): 475-480
- [23] 陈雷, 李晟, 肖建新. 枸橼酸铋钾对消化性溃疡患儿氧化应激因子水平及不良反应的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(3): 473-476
- [24] 姜树原, 王强, 李嘉欣, 等. SOD在消化性溃疡、胃癌患者血浆、组织中活性的测定及临床意义[J]. 医学与哲学, 2012, 33(24): 42-43
- [25] 李红, 杨龙宝, 赵刚, 等. 质子泵抑制剂联合雷尼替丁对消化性溃疡的治疗效果及对谷胱甘肽过氧化物酶、脂质过氧化物水平的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(21): 21-24
- [26] 宋金铭, 赵保团, 张乃卫, 等. 瑞巴特联合呋喃唑酮治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效分析[J]. 现代消化及介入诊疗, 2021, 26(10): 1290-1293
- [27] 段兆涛, 张振玉, 吴海露, 等. 瑞巴派特对阿司匹林所致人胃黏膜上皮细胞损伤的保护作用及其机制[J]. 中华消化杂志, 2014, 34(7): 453-457
- [28] 王俊先, 束鹏, 曹玉萍, 等. 消化性溃疡出血患者血清胃蛋白酶原和胃泌素水平的变化及临床意义[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(4): 498-501
- [29] 虞洁, 郑凤鸣, 金牡丹. 胃蛋白酶原在消化性溃疡中的表达及意义[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(1): 59-61
- [30] Jang E, Park M, Jeong JE, et al. Frequently reported adverse events of rebamipide compared to other drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7839

(上接第 2196 页)

- [13] 孙建利, 杜金龙, 耿永芝, 等. 不同血液净化方式对尿毒症患者血清 Fetuin-A 及 Apelin 表达的影响 [J]. 中国血液净化, 2021, 20(1): 34-37
- [14] 彭海萍, 吴广礼. 不同血液净化方法对维持性血液透析患者毒素清除力的影响分析[J]. 中华全科医学, 2022, 18(5): 757-759, 800
- [15] Lu W, Ren C, Han X, et al. The protective effect of different dialysis types on residual renal function in patients with maintenance hemodialysis: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2018, 97(37): e12325
- [16] 胡亚荣, 胡炎伟, 郑磊, 等. miRNA-144-3p 通过靶向沉默 ABCA1 促进 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(9): 10036
- [17] Mahesh G, Biswas R. MicroRNA-155: A Master Regulator of Inflammation[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(6): 321-330
- [18] Inoue KI, Sagawa T, Takano H. Role of IL-6 in Severe Inflammation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203(1): 140-141
- [19] 曾伶俐, 李治成, 田冬琴. 血清 MCP-1、C1q 和 IGF-1 表达与糖尿病肾病病情严重程度和血液透析治疗效果的关系[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(5): 886-891
- [20] 许晓丽, 何志婷. 尿毒症血液透析患者外周血单个核细胞 miR-146a 和 miR-155 的表达对其炎症因子的影响及意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(10): 875-878
- [21] 王茨, 迟伟群, 姜晓峰. 自身抗体及炎症因子与动脉粥样硬化相关性的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(6): 1052-1056
- [22] 龙泉, 秦纪平, 李蓉, 等. 血液透析联合血液灌流治疗维持性血透患者的效果观察 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2019, 39(8): 886-892
- [23] 张娜, 张磊, 杜宇, 等. 血液透析、血液滤过、血液灌流不同组合方式治疗慢性肾衰竭尿毒症的临床疗效观察 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(3): 516-519
- [24] 蒋佳伟, 樊伟, 储虹, 等. 维持性血液透析患者发生心脑血管事件的危险因素分析[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(9): 829-834
- [25] 王丰平, 陈民, 宋晓英, 等. 不同血液净化方式对维持性血液透析患者微炎症状态、血脂及颈动脉内 - 中膜厚度的影响[J]. 中国医刊, 2022, 57(2): 167-170