

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.019

血液透析对尿毒症患者 Treg 与 Th17 水平失衡的影响分析

王明波¹, 谭永顺¹, 王自良¹, 王敏²

(山东省莱芜市人民医院:1. 肾内科;2. 检验科 271199)

[摘要] **目的** 探讨维持性血液透析对尿毒症患者调节性 T 细胞(Treg)和辅助性 T 细胞(Th17)的影响。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月在该院治疗的尿毒症患者 185 例,其中行血液透析治疗患者 102 例为透析组,未行血液透析治疗患者 83 例为非透析组,同时选取健康志愿者 100 例作为对照组,检测各组 Treg、Th17、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 IL-17 水平。**结果** 对照组 Treg、Th17、IL-6 和 IL-17 水平明显低于非透析组和透析组($P<0.05$),而 IL-10 水平明显高于非透析组和透析组($P<0.05$)。透析组 Treg、Th17、IL-6 和 IL-17 分别为 $(5.02\pm 1.80)\%$ 、 $(20.16\pm 7.04)\%$ 、 (28.78 ± 4.18) pg/mL 和 (40.38 ± 9.03) pg/mL,明显低于非透析组($P<0.05$),而 IL-10 (18.52 ± 2.19) pg/mL 明显高于非透析组($P<0.05$)。**结论** 尿毒症患者存在 Treg 与 Th17 水平失衡,而血液透析可帮助改善患者 Treg 与 Th17 水平失衡。

[关键词] 血液透析;尿毒症;T 淋巴细胞,调节性;辅助性 T 细胞**[中图分类号]** R459.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)15-2045-03

Effect of hemodialysis on imbalance of Treg and Th17 levels in patients with uremia

WANG Mingbo¹, TAN Yongshun¹, WANG Ziliang¹, WANG Min²

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Clinical Laboratory, Laiwu Municipal People's Hospital, Laiwu, Shandong 271199, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of maintenance hemodialysis on regulatory T cells (Treg) and helper T cells (Th17) in uremic patients. **Methods** One hundred and eighty-five patients with uremia from February 2014 to February 2017 in our hospital were selected, including 102 cases of hemodialysis as the dialysis group and 83 cases without conducting hemodialysis as the non-dialysis group. Contemporaneous 100 healthy volunteers were selected as the control group. The levels of Treg, Th17, interleukin-6 (IL-6), IL-10 and IL-17 were detected in each group. **Results** The levels of Treg, Th17, IL-6 and IL-17 in the control group were significantly lower than those in the non-dialysis group and dialysis group ($P<0.05$), while the level of IL-10 was significantly higher than that in the non-dialysis group and dialysis group ($P<0.05$); the levels of Treg, Th17, IL-6 and IL-17 in the dialysis group were $(5.02\pm 1.80)\%$, $(20.16\pm 7.04)\%$, (28.78 ± 4.18) pg/mL and (40.38 ± 9.03) pg/mL, which were significantly lower than those in the non-dialysis group ($P<0.05$), and the IL-10 level in the dialysis group was (18.52 ± 2.19) pg/ml, which was significantly higher than that in the non-dialysis group ($P<0.05$). **Conclusion** The imbalance of Treg and Th17 levels exist in uremic patients, and hemodialysis can help to improve the imbalance of Treg and Th17 levels.

[Key words] hemodialysis; uremia; T-lymphocytes, regulatory; helper T cells

尿毒症患者由于慢性肾衰竭通常需要接受维持性血液透析进行肾替代治疗。血液透析不仅可有效清除患者体循环中的毒素,还有助于缓解尿毒症相关并发症,延长患者的生存时间,其在尿毒症患者中的应用优势已得到临床公认^[1]。

尿毒症患者体循环中炎性细胞因子水平轻度增高,机体往往处于低强度进展的微炎症状态,导致多器官、多系统发生免疫病理损伤。调节性 T 细胞

(regulatory T cells, Treg)是一群具有免疫抑制功能的 T 细胞,在维持机体免疫稳定、防止自身免疫性疾病方面具有重要的意义^[2]。辅助性 T 细胞 17(Th17)则是重要的促炎性细胞,Treg/Th17 比例失衡可导致血管钙化,增加动脉血管粥样硬化风险,对尿毒症患者预后不利。维持性血液透析对尿毒症患者 Treg 和 Th17 水平是否有影响的相关研究较少^[3]。本研究探讨了维持性血液透析对尿毒症患者 Treg 和 Th17 的

影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月在本院治疗的尿毒症患者 185 例为研究对象,其中行血液透析治疗患者 102 例为透析组,未行血液透析治疗患者 83 例为非透析组。纳入标准:(1)近 2 周内无急性感染;(2)近 6 个月内未使用过激素和免疫抑制剂;(3)近 1 个月内未使用过他汀类药物、左旋卡尼汀、噻唑烷二酮类降糖药;(4)患者及家属知情同意并签署同意书,本研究通过伦理委员会认证。排除标准:(1)近 3 个月有手术、外伤史;(2)有缺血性心脏病、脑血管病、血液病、肝炎、恶性肿瘤、艾滋、精神疾病等;(3)资料不全者。同时选取在本院门诊做健康体检的志愿者 100 例作为对照组。3 组受试者年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组受试者一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
对照组	100	64/36	48.20±9.16
非透析组	83	56/27	49.01±8.39
透析组	102	67/35	48.58±9.11
F/ χ^2		0.242	1.322
P		>0.05	>0.05

1.2 方法 非透析组患者给予药物保守治疗,透析组在药物治疗基础上接受血液透析,经上肢动静脉内瘘透析,应用聚砜膜透析器、碳酸氢盐透析液,流量 500 mL/min。血流量 200~250 mL/min,时间 4~5 h,视病情每周透析 2~3 次,透析治疗时间 3 个月以上。3 组研究对象均于清晨取空腹肘前静脉血置入肝素抗凝试管,离心分离血清后采用双抗体酶联免疫吸附法检测 IL-10、IL-6、IL-17,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。采用 Ficoll 淋巴细胞分离液密度梯度离心分离血中单个核细胞,以 1640 培养液混悬,调整细胞浓度至每毫升 3×10^6 个,离心后取上清液冻存于 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱待测。采用美国贝克曼库尔特公司流式细胞仪检测 Treg,将 CD4 抗体、CD25 抗体对细胞表面染色,加入 Foxp3 抗体检测,经 PBS 洗涤后重悬后应用流式细胞仪分析。检测 Th17 时,在单个核细胞中加入 CD4 单抗,置于 $4\text{ }^\circ\text{C}$ 培养 20 min,再进行固定、透化处理,加入 IL-17 单抗进行检测。设置同型对照确保抗体特异性和有效补充。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 Treg、Th17 水平比较 对照组 Treg 和

Th17 水平明显低于非透析组和透析组($P<0.05$),透析组 Treg 和 Th17 明显低于非透析组($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组 Treg、Th17 水平比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	n	Treg	Th17
对照组	100	0.30±0.11	1.14±0.53
非透析组	83	7.14±1.76	36.02±8.42
透析组	102	5.02±1.80	20.16±7.04
F		15.933	34.022
P		<0.05	<0.05

2.2 各组 IL-10、IL-6 及 IL-17 比较 对照组 IL-10 水平明显高于非透析组和透析组($P<0.05$),而 IL-6 和 IL-17 明显低于非透析组和透析组($P<0.05$);透析组 IL-10 明显高于非透析组($P<0.05$),而 IL-6 和 IL-17 明显低于非透析组($P<0.05$),见表 3。

表 3 各组 IL-10、IL-6 及 IL-17 比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-10	IL-6	IL-17
对照组	100	25.48±1.78	16.03±1.78	15.70±3.04
非透析组	83	10.32±2.21	89.04±3.35	70.04±8.50
透析组	102	18.52±2.19	28.78±4.18	40.38±9.03
F/ χ^2		23.201	46.494	80.033
P		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

尿毒症是各种肾病的终末阶段,肾脏功能几乎丧失,体内毒素大量蓄积。尿毒症患者在接受血液透析治疗后体循环中的大、中分子毒性物质被滤除,在一定程度上起到代替肾脏的作用,使患者的生存时间得到延长^[4]。但仍有相当一部分患者由于血管钙化、心血管并发症而死亡。尿毒症患者的肾功能损伤呈慢性、进行性、不可逆性加重,经过较长时间的发展最终进展至肾衰竭,在这一病变过程中患者存在着多器官、多系统的免疫病理损伤,尤其以心肌损伤最常见^[5]。肾性高血压、酸中毒、高钾血症、水钠潴留、肾性贫血、毒性物质蓄积等均可导致心肌损伤^[6]。有研究认为,心血管并发症是引起尿毒症血液透析患者死亡的独立危险因素^[7]。

单个核细胞是一种重要的免疫活性细胞,分离得到的 Treg 和 Th17 与机体免疫功能存在着密切的关系^[8]。单个核细胞受到刺激活化后 Treg 和 Th17 比例失衡,诱导相关非免疫细胞的功能变化,参与心血管疾病、感染性疾病、自身免疫性疾病的发生和发展^[9]。免疫激活后机体处于炎症反应,导致细胞因子水平升高,引起左心室重构、心肌收缩力下降、 β -肾上

腺素受体失耦联等一系列病理改变,从而引发或加重心血管病变,增加尿毒症患者的死亡风险^[10]。

Treg 是抑制性 T 细胞亚群,可抑制 CD4⁺、CD8⁺ 的活化、增殖,起到调节免疫应答的作用^[11]。Th17 具有强大的促炎性作用,通过分泌细胞因子 IL-17 发挥其作用^[12]。本研究中尿毒症患者的 Treg、Th17 水平明显高于对照组,提示尿毒症患者机体的免疫抑制功能下降,大量的效应性 CD4⁺ T 细胞活化,进而引起 IL-6、IL-17 等促炎性细胞因子水平增高,这可能是尿毒症患者机体普遍处于微炎症状态的原因之一^[13]。经血液透析治疗后,患者 Treg、Th17、IL-6 和 IL-17 水平均低于未接受血液透析治疗者,说明血液透析治疗有助于改善尿毒症患者机体微炎症状态,降低其心血管不良事件的风险,对患者的预后有益。

IL-10 是一种多潜能的细胞因子,对巨噬细胞、树突状细胞和 Treg 等均可产生免疫抑制作用,使炎症细胞因子、趋化因子的分泌减少,同时可抑制组织相容性复合体、协同刺激分子的表达,对心肌产生一定的保护作用,因而被认为是一种抗炎性细胞因子^[14]。本研究中尿毒症患者 IL-10 水平明显低于对照组,这一结果提示,尿毒症患者机体均处于不同程度的自身免疫功能紊乱状态,血液透析治疗可减轻免疫功能紊乱程度,这可能是通过促进 Treg 特异性表达 Foxp3,分泌 IL-10 等抗炎因子而发挥抑制炎症、维持免疫耐受的作用,从而有利于心肌保护^[15]。本研究认为,血液透析除了清除体循环内毒素、控制容量负荷之外,还可以改善患者的自身免疫功能,进而降低尿毒症患者心血管病发病的风险,这可能是血液透析治疗改善尿毒症患者预后的作用机制之一。

本研究探讨了血液透析治疗改善尿毒症患者预后的作用机制,认为尿毒症患者存在 Treg 与 Th17 水平失衡,而血液透析可帮助改善患者 Treg 与 Th17 水平失衡,基于这一结果,在今后的临床工作中可通过药物或其他治疗手段进一步干预尿毒症患者机体 Treg 与 Th17 水平,以改善其预后。

参考文献

[1] 中国医院协会血液净化中心管理分会血液净化通路学组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 1 版)[J]. 中国血液净化, 2014, 13(8): 549-558.

[2] 徐艳梅, 许传文. 血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者体内微炎症和营养不良状态的影响[J]. 中国中

医结合急救杂志, 2014, 1(1): 42-45.

- [3] LI L, FISHER M, LAU W L, et al. Cerebral microbleeds and cognitive decline in a hemodialysis patient: case report and review of literature[J]. Hemodial Int, 2015, 19(3): E1-7.
- [4] 易晔, 卢远航, 冀倩倩. 高通量血液透析对糖尿病肾病透析患者氧化应激及微炎症状态的影响[J]. 重庆医学, 2015, 44(19): 2667-2669.
- [5] 王莉华, 侯晶晶, 高永宁, 等. Treg/Th17 细胞失衡对尿毒症血液透析患者微炎症因子及血管钙化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(22): 5691-5693.
- [6] 雷淑宇, 赵景宏, 唐建英. 血液透析对终末期肾病合并 HBV 病毒感染患者免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 6(12): 1679-1682.
- [7] NASO A, SCAPAROTTA G, NASO E, et al. Intensive home hemodialysis: an eye at the past looking for the hemodialysis of the future[J]. Artif Organs, 2015, 39(9): 736-740.
- [8] 马姝琛, 刘峰, 王奕, 等. 维持性血液透析患者外周血辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞失衡与动脉粥样硬化心血管疾病的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(2): 118-125.
- [9] 何援军, 金劼, 潘晓红. 尿毒症患者持续血液透析医院感染血清炎症指标的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 6(12): 2652-2654.
- [10] 涂晓文, 刘晓莉, 许倬, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者甲状腺激素和微炎症状态的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(4): 275-276.
- [11] 冉玉力, 徐蓓蓓, 吴艳春, 等. 不同血液净化方式对老年尿毒症患者生活质量的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34(3): 301-302.
- [12] 徐皖东, 黄丽丹, 朱欢扬, 等. HHD 和 HDF+HD 透析疗效的临床对照研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(1): 76-78, 162.
- [13] 刘文渊, 苏雪燕, 张彦, 等. 尿毒症患者透析前后左心室 Tei 指数的变化幅度与心血管事件的相关性[J/CD]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2015, 1(1): 10-13.
- [14] 陈丽君, 杨园园, 张锋, 等. CTLA-4Ig 体外处理血液透析患者单个核细胞对 Th1/Th2、Treg/Th17 免疫平衡的影响[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(12): 1328-1332.
- [15] 李燕林, 安海文, 刘琳娜, 等. 血液透析、血液透析联合血液透析滤过及腹膜透析治疗老年尿毒症患者皮肤瘙痒症的疗效比较[J]. 中国老年学杂志, 2014, 12(24): 6957-6958.

(收稿日期: 2018-01-04 修回日期: 2018-03-08)