

# 尿毒症血液透析患者血清脂蛋白相关磷脂酶 A2、转录因子- $\kappa$ B 水平与脂代谢相关

彭莉<sup>1\*</sup> 潘春勤<sup>1</sup> 王莉<sup>1</sup> 谢程<sup>2</sup> 刘杰<sup>1</sup>

长江大学附属仙桃市第一人民医院<sup>1</sup> 肾病内科;<sup>2</sup> 妇产科,湖北仙桃 433000

**摘要** 目的:探究尿毒症血液透析患者血清脂蛋白相关磷脂酶(Lp-PL) A2、转录因子(NF)- $\kappa$ B 表达水平与脂代谢的关系。方法:选取接受血液透析治疗的尿毒症患者106例纳入观察组,选择同期体检的健康人110例作为对照组。检测并记录2组血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平及脂代谢相关指标载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、甘油三酯(TG)水平;采用 Pearson 法分析尿毒症血液透析患者透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平与脂代谢指标的相关性。结果:观察组透析前血清 ApoB、TG 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),血清 ApoA1 显著低于对照组( $P < 0.05$ );透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平及 ApoB、TG 水平均显著升高( $P < 0.05$ ),血清 ApoA1 水平显著降低( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平与 ApoB( $r = 0.664, 0.524$ )、TG( $r = 0.648, 0.544$ )呈正相关( $P < 0.05$ ),与 ApoA1 呈负相关( $r = -0.580, -0.469, P < 0.05$ )。结论:尿毒症血液透析患者透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平均显著升高,可能与脂代谢有关。

**关键词** 尿毒症;血液透析;脂蛋白相关磷脂酶 A2;转录因子- $\kappa$ B;脂代谢

**中图分类号** R459.5; R692.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230415

血液透析是一种常见的治疗尿毒症的血液净化方式,但易导致患者出现脂质代谢障碍<sup>[1]</sup>。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 主要由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成和分泌,作为一种新型炎症标志物参与多种病理生理过程,促进血管局部炎症,还可与氧化低密度脂蛋白作用,促进动脉粥样硬化的发生。转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是调节免疫和炎症反应最为重要的核转录激活因子,患者体内存在的各种致炎症因素可通过不同的信号传导途径激活 NF- $\kappa$ B,在机体炎症反应和免疫应答中处于核心地位<sup>[2]</sup>。本研究检测尿毒症血液透析患者血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平,探讨其与患者脂代谢的关系。

## 资料与方法

**一般资料** 选取2018年10月-2020年10月于长江大学附属仙桃市第一人民医院就诊并接受血液透析超过3个月的尿毒症患者106例,纳入观察组,选取同期进行体检的健康人110例作为对照组。观察组男61例,女45例,平均年龄( $59.49 \pm 5.58$ )岁,平均体质指数(body mass index, BMI)为( $22.63 \pm 2.45$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,其中原发病为慢性肾小球肾炎51例,糖尿病肾病26例,高血压肾病17例,多囊肾12例;对照组男67例,女43例,平均年龄( $60.16 \pm 6.34$ )岁,

平均 BMI 为( $22.81 \pm 2.39$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 。排除标准:①肝功能障碍患者;②伴有全身感染性疾病患者;③恶性肿瘤患者;④存在急慢性感染病史患者。本研究经医院道德伦理委员会批准通过,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。患者及其家属知情并签署同意书。

**血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平检测** 观察组于血液透析前、后抽取静脉血,3 000 转/min 离心30 min,获取血清检验样本,冷冻保存待测。采用酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平,实验步骤严格按照 Lp-PLA2 ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,货号 JL23825-96T)、NF- $\kappa$ B ELISA 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司,货号 JL19458-96T)说明书进行。

**脂代谢相关指标检测** 观察组于血液透析前、后,健康体检者于体检当日抽取空腹外周静脉血,3 000转/min 离心 30 min,获取血清检验样本,采用全自动生化分析仪测定载脂蛋白 B(ApoB)、载脂蛋白 A1(ApoA1)、甘油三酯(TG)水平。

**统计学分析** 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计数资料以例( $n$ )表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用独立样本  $t$  检验或配对  $t$  检验;采用 Pearson 法对尿毒症患者透析后血清 Lp-PLA2、

\* 通信作者:彭莉, E-mail: xxx22151@163.com, 湖北省仙桃市沙嘴街道第一人民医院宿舍2号楼

NF- $\kappa$ B水平与脂代谢指标的相关性进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

一般资料 2组年龄、性别及BMI比较,差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),见表1。

表1 2组一般资料比较[( $\bar{x} \pm s$ )或( $n$ )]

组别	例	年龄(岁)	男/女	BMI(kg/m <sup>2</sup> )
观察组	106	59.49 $\pm$ 5.58	61/45	22.63 $\pm$ 2.45
对照组	110	60.16 $\pm$ 6.34	67/43	22.81 $\pm$ 2.39
$t/\chi^2$ 值		0.823	0.253	0.547
$P$ 值		0.411	0.615	0.585

脂代谢指标 观察组透析前血清 ApoB、TG 水平显著高于对照组( $t = 10.269, 33.033, P$ 均 $< 0.05$ ),血清 ApoA1 水平显著低于对照组( $t = 5.372, P < 0.05$ );观察组患者透析后血清 ApoB、TG 水平均显著升高( $P < 0.05$ ),ApoA1 水平显著降低( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 2组脂代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	ApoB(g/L)	ApoA1(g/L)	TG(mmol/L)
观察组				
透析前	106	1.26 $\pm$ 0.36	1.62 $\pm$ 0.47	5.78 $\pm$ 1.32
透析后	106	1.54 $\pm$ 0.42*	0.71 $\pm$ 0.19*	6.74 $\pm$ 2.17*
对照组	110	0.85 $\pm$ 0.21*	1.91 $\pm$ 0.31*	1.52 $\pm$ 0.29*

注:与观察组透析前比较,\* $P < 0.05$

Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平 观察组患者透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平均显著升高( $P$ 均 $< 0.05$ ),见表3。

表3 观察组患者透析前、后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例	Lp-PLA2(ng/mL)	NF- $\kappa$ B(ng/L)
透析前	106	1187.37 $\pm$ 271.42	0.79 $\pm$ 0.22
透析后	106	1502.99 $\pm$ 379.48	1.67 $\pm$ 0.49
$t$ 值		6.965	16.868
$P$ 值		$< 0.001$	$< 0.001$

透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 水平与脂代谢指标的相关性分析 Pearson 相关性分析显示,尿毒症患者透析后血清 Lp-PLA2、NF- $\kappa$ B 与 ApoB 均呈正相关( $r = 0.664, 0.524, P < 0.05$ ),与 ApoA1 均呈负相关( $r = -0.580, -0.469, P < 0.05$ ),与 TG 均呈正相关( $r = 0.648, 0.544, P < 0.05$ )。

## 讨论

本研究中尿毒症患者血清 ApoB、TG 水平显著高于健康人,血清 ApoA1 水平显著低于健康人,提

示尿毒症患者易发生脂代谢紊乱,与既往研究结果一致。血液透析是治疗尿毒症最为有效的一种血液净化技术,可以排除机体多余水分、毒素以及维持机体酸碱平衡<sup>[4,5]</sup>,能够有效延长患者的生命,提高患者的生活质量。血液透析过程中,会导致患者卵磷脂胆固醇酰基转移酶、肝脂肪酶、脂蛋白脂酶水平下降,而脂质代谢紊乱、血脂异常又是诱发心血管疾病的危险因素<sup>[6,7]</sup>。血液透析患者 TG、LDL-C、TC、Apo B 水平的增高和 HDL-C 水平降低可增加急性左心衰竭的发生风险。本研究显示,尿毒症患者透析后血清 ApoB、TG 水平均显著高于透析前,血清 ApoA1 水平显著低于透析前,表明尿毒症血液透析患者脂代谢异常加剧,临床上积极监测和纠正患者血脂代谢,对于促使患者预后恢复具有重要意义。

Lp-PLA2 是一种促炎酶,发生炎症时,所产生的脂质介质在血流动力学以及在调节细胞内外代谢中起关键性作用。Lp-PLA2 在糖尿病血管病、动脉粥样硬化、颈动脉狭窄等多种血管病变中起着重要作用,其在血管壁中积累,能够导致血栓形成和心血管事件的发生<sup>[8]</sup>。Lp-PLA2 可以水解低密度脂蛋白,通过一系列作用导致心内膜形成狭窄。炎症发生时,Lp-PLA2 活性升高,进而产生大量的血栓素、前列腺素、血小板活化因子等活性物质,导致循环血液黏稠和促炎物质的持续正调节,进一步加剧炎症的发展及促进粥样斑块进展<sup>[8,9]</sup>。因此,Lp-PLA2 与机体炎症反应密切相关。本研究中,尿毒症患者透析后血清 Lp-PLA2 水平显著高于透析前,可能会进一步加剧机体炎症反应,患者的微炎症状态随肾功能恶化、体内毒素及各种化学物质等促炎症代谢产物潴留而不断加重。李道麟等<sup>[10]</sup>研究发现,冠心病患者血清 Lp-PLA2 水平升高与体内脂质代谢存在相关性。本研究通过 Pearson 相关性分析显示,尿毒症患者透析后血清 Lp-PLA2 与 ApoB、TG 呈正相关,与 ApoA1 呈负相关,与李道麟等<sup>[10]</sup>结论一致,初步提示血清 Lp-PLA2 水平可能与尿毒症血液透析患者脂代谢异常存在一定关联,但其具体作用机制仍需进一步研究探讨。

在炎症反应过程中,蛋白激酶引起的 NF- $\kappa$ B 抑制因子的磷酸化与降解与 NF- $\kappa$ B 的活化密切相关,NF- $\kappa$ B 表达增多,又可作为 NF- $\kappa$ B 的刺激信号,进一步激活其活性,从而导致炎症反应不断放大<sup>[11]</sup>。研究发现肝细胞生长因子可通过 NF- $\kappa$ B 通路对 II 型糖尿病诱导的慢性肾衰竭小鼠发挥有益作用<sup>[12]</sup>。

(下转第 336 页)

- cells under high-glucose conditions by regulating the miR-485/NRF1 axis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(2): 874.
- 7 Zhao J, Chen F, Ma W, et al. Suppression of long noncoding RNA NEAT1 attenuates hypoxia-induced cardiomyocytes injury by targeting miR-378a-3p[J]. *Gene*, 2020, 731(1): 144324-144334.
  - 8 叶婷婷, 李丽, 王光宇. 白藜芦醇对脂多糖诱导的 H9c2 细胞损伤的保护作用及其机制[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(1): 54-58.
  - 9 Fu D, Yang S, Lu J, et al. LncRNA NORAD promotes bone marrow stem cell differentiation and proliferation by targeting miR-26a-5p in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 18.
  - 10 Song Q, Geng Y, Li Y, et al. Long noncoding RNA NORAD regulates MPP+ -induced Parkinson's disease model cells[J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 101: 101668.
  - 11 赵晓雪, 张冰玉, 刘宇翔. 长链非编码 RNA NORAD 对氧化型低密度脂蛋白诱导内皮细胞功能障碍的影响及机制[J]. *山东医药*, 2021, 61(19): 48-52.
  - 12 Yang XL, Hao YJ, Wang B, et al. Long noncoding RNA NORAD pro-
- notes the progression of retinoblastoma by sponging miR-136-5p/PBX3 axis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(3): 1278-1287.
- 13 李萌芳, 陈隆望, 胡系意, 等. 黄芩苷对脂多糖诱导的 H9C2 心肌细胞炎症的保护作用及机制研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(8): 983-988.
  - 14 Glab JA, Cao Z, Puthalakath H. Bel-2 family proteins, beyond the veil[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2020, 351: 1-22.
  - 15 Dubois-Camacho K, Diaz-Jimenez D, De la Fuente M, et al. Inhibition of miR-378a-3p by Inflammation Enhances IL-33 Levels: A Novel Mechanism of Alarmin Modulation in Ulcerative Colitis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(1): 2449-2459.
  - 16 Xu ZH, Yao TZ, Liu W. miR-378a-3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin through targeting MAPK1/GRB2[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107(1): 1410-1417.
  - 17 Wang M, Sun X, Yang Y, et al. Long non-coding RNA OIP5-AS1 promotes proliferation of lung cancer cells and leads to poor prognosis by targeting miR-378a-3p[J]. *Thorac Cancer*, 2018, 9(8): 939-949.

(2020-04-01 收稿 2023-06-25 修回)

(上接第 325 页)

维持性血液透析患者外周血单个核细胞 NF- $\kappa$ B 水平与炎症反应密切相关, 其水平升高可增加心血管疾病的发生风险。本研究也得出相似的结果, 尿毒症患者透析后血清 NF- $\kappa$ B 水平显著高于透析前, 表明尿毒症血液透析患者体内可能存在严重的炎症反应。本研究中, 尿症患者透析后血清 NF- $\kappa$ B 与 ApoB、TG 呈正相关, 与 ApoA1 呈负相关, 进一步提示血清 NF- $\kappa$ B 水平可能与尿毒症血液透析患者的脂代谢紊乱具有相关性。

#### 参考文献

- 1 袁茜, 唐南, 彭侃夫. 尿毒症血液透析患者血清 Vaspin、Apelin、Chemerin 水平与营养代谢的相关性[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(11): 755-759.
- 2 Lin L, Pang XX, Lei F, et al. SLC52A3 expression is activated by NF- $\kappa$ B p65/Rel-B and serves as a prognostic biomarker in esophageal cancer[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(1): 1-19.
- 3 程艺, 王卉, 刘辉, 等. 血液透析自体动静脉内瘘失功患者血浆 Lp-PLA2 水平变化及意义[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(1): 42-46.
- 4 张波, 张春山, 梁晓玲, 等. 川芎嗪联合非洛地平可增强维持性血液透析患者抗氧化应激能力[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(2): 125-128.
- 5 李楠, 陈斌, 林润, 等. CT 静脉血管成像在尿毒症血液透析患者中心静脉狭窄闭塞中的应用价值[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(8): 561-566.
- 6 罗华荣, 查艳. 慢性肾脏病患者蛋白质能量和脂代谢紊乱的研究进展[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(10): 590-592, 610.
- 7 刘维, 廖谷清, 王平. 血液透析患者急性左心衰与脂代谢水平的相关性研究[J]. *心血管病防治知识*, 2019, 9(24): 40-41.
- 8 Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 159-169.
- 9 Kim M, Yoo HJ, Kim M, et al. Associations among oxidative stress, Lp-PLA2 activity and arterial stiffness according to blood pressure status at a 3.5-year follow-up in subjects with prehypertension[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 257(1): 179-185.
- 10 李道麟, 董平栓, 赵江峰, 等. 冠心病患者血清 Lp-PLA2、sdLDL-C 水平变化及临床意义[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2019, 11(3): 316-319.
- 11 Manu KA, Shanmugam MK, Ramachandran L, et al. Corrigendum on "Isorhamnetin augments the anti-tumor effect of capecitabine through the negative regulation of NF- $\kappa$ B signaling cascade in gastric cancer" [J]. *Cancer Lett*, 2018, 420(1): 259-259.
- 12 Cheng G, Tang X, Zhang J. Hepatocyte growth factor exerts beneficial effects on mice with type II diabetes? induced chronic renal failure via the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3389-3396.

(2021-07-28 收稿 2022-08-22 修回)