

sST2、IL-33在维持性血液透析患者血管钙化中的表达研究

李佳¹, 谢震¹, 张代娣¹, 王丽¹, 路华¹, 李楠^{2*}

¹中国人民解放军海军第九七一医院肾脏病科, 山东 青岛

²中国人民解放军海军第九七一医院干部保健科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2023年3月1日; 发布日期: 2023年3月6日

摘要

目的: 探讨维持性血液透析患者血清可溶性ST2 (sST2)、白介素-33 (IL-33)表达水平与血管钙化的关系。方法: 选取2018年1月~2020年7月本院收治的150维持性血液透析患者为研究对象, 根据钙化评分将维持性血液透析患者分为无钙化组60例、轻度钙化组51例、重度钙化组39例。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清sST2、IL-33、甲状旁腺激素(PTH)水平; 采用全自动生化分析仪检测血清生化指标钙、磷、镁、白蛋白(Alb)水平; 分析维持性血液透析血管钙化患者血清sST2、IL-33与钙化评分及生化指标的相关性; 分析影响维持性血液透析患者血管钙化的因素。结果: 重度钙化组sST2、IL-33、钙化评分、磷、钙磷乘积、PTH水平高于轻度钙化组和无钙化组, 镁、Alb水平低于轻度钙化组和无钙化组($P < 0.05$); 轻度钙化组sST2、IL-33、钙化评分、磷、钙磷乘积、PTH水平高于无钙化组, 镁、Alb水平低于无钙化组($P < 0.05$)。维持性血液透析血管钙化患者血清sST2与IL-33呈正相关($r = 0.385$; $P < 0.05$); 维持性血液透析血管钙化患者血清sST2、IL-33与磷、钙磷乘积、PTH、钙化评分呈正相关, 与镁、Alb呈负相关($P < 0.05$)。sST2、IL-33是影响维持性血液透析患者血管钙化的独立危险因素($P < 0.05$), Alb是影响维持性血液透析患者血管钙化的保护因素($P < 0.05$)。结论: 随着维持性血液透析患者血管钙化加重, 血清sST2、IL-33表达水平呈升高趋势, 二者与钙化评分呈正相关, 可能对评估患者血管钙化严重程度有重要意义。

关键词

维持性血液透析, 血管钙化, 可溶性ST2, 白介素-33

Study on Expression of sST2 and IL-33 in Vascular Calcification of Maintenance Hemodialysis Patients

*通讯作者。

文章引用: 李佳, 谢震, 张代娣, 王丽, 路华, 李楠. sST2、IL-33 在维持性血液透析患者血管钙化中的表达研究[J]. 医学诊断, 2023, 13(1): 13-19. DOI: 10.12677/md.2023.131003

Jia Li¹, Zhen Xie¹, Daidi Zhang¹, Li Wang¹, Hua Lu¹, Nan Li^{2*}

¹Department of Nephrology, Navy 971st Hospital, Qingdao Shandong

²Department of Cadre's Ward, Navy 971st Hospital, Qingdao Shandong

Received: May 27th, 2022; accepted: Mar. 1st, 2023; published: Mar. 6th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the relationship between serum soluble ST2 (sST2), interleukin-33 (IL-33) expression levels and vascular calcification in maintenance hemodialysis patients. **Methods:** From January 2018 to July 2020, 150 patients with maintenance hemodialysis in our hospital were selected as the research objects. According to the calcification score, the patients were divided into non calcification group (60 cases), mild calcification group (51 cases) and severe calcification group (39 cases). The levels of serum sST2, IL-33 and parathyroid hormone (PTH) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the levels of serum calcium, phosphorus, magnesium and Albumin (Alb) were detected by automatic biochemical analyzer; the correlation of serum sST2 and IL-33 with calcification score and biochemical indexes was analyzed; the influencing factors of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients were analyzed. **Results:** The levels of sST2, IL-33, calcification score, phosphorus, calcium phosphorus product and PTH in severe calcification group were higher than those in mild calcification group and non calcification group, while the levels of magnesium and Alb were lower than those in mild calcification group and non calcification group ($P < 0.05$); the levels of sST2, IL-33, calcification score, phosphorus, calcium phosphorus product and PTH in mild calcification group were higher than those in non calcification group, while the levels of magnesium and Alb were lower than those in non calcification group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between serum sST2 and IL-33 in maintenance hemodialysis patients with vascular calcification ($r = 0.385$; $P < 0.05$); serum sST2 and IL-33 were positively correlated with phosphorus, calcium phosphorus product, PTH and calcification score, but negatively correlated with magnesium and Alb ($P < 0.05$). sST2 and IL-33 were independent risk factors of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients ($P < 0.05$), Alb was a protective factor of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients ($P < 0.05$). **Conclusions:** With the aggravation of vascular calcification in maintenance hemodialysis patients, the expression levels of serum sST2 and IL-33 show an increasing trend, and they are positively correlated with the calcification score, which may be of great significance in evaluating the severity of vascular calcification in patients with maintenance hemodialysis.

Keywords

Maintenance Hemodialysis, Vascular Calcification, Soluble ST2, Interleukin-33

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

维持性血液透析是治疗慢性肾功能不全尿毒症患者的主要方法，随着透析龄的延长，在长期维持性血液透析患者中会出现多种并发症，血管钙化是其中之一[1]。血管钙化会引发各种心血管事件链的发生，直接影响血液透析患者生存质量和预后，如何有效预防维持性血液透析患者血管钙化是临床医师关注的

重难点之一[2]。可溶性 ST2 (soluble ST2, sST2)是白介素-33 (interleukin-33, IL-33)的受体,二者结合后可通过影响 ST2L 通路,影响心肌功能的调节[3]。sST2、IL-33 受肾功能影响较小,且在心功能不全等心脏疾病中有重要诊断价值[4]。然而目前关于 sST2、IL-33 与血管钙化的研究较少,因此,本研究通过探讨 sST2、IL-33 与维持性血液透析患者血管钙化的相关性,以期临床维持性血液透析患者心血管疾病的早期发现、早期治疗提供一定的理论依据。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

选取 2018 年 1 月~2020 年 7 月本院收治的 150 例维持性血液透析患者为研究对象。其中 55 例为糖尿病肾病患者、33 例为慢性肾小球肾炎患者、50 例为高血压肾损害患者、12 例为多囊肾患者。根据钙化评分将维持性血液透析患者分为无钙化组 60 例、轻度钙化组 51 例、重度钙化组 39 例。其中无钙化组平均年龄(58.23 ± 13.16)岁,轻度钙化组平均年龄(56.86 ± 11.74)岁,重度钙化组平均年龄(60.24 ± 13.62)岁。另收集受试者性别、体质量指数(body mass index, BMI)、透析时间等一般资料。

纳入标准:① 维持性血液透析 ≥ 6 个月者;② 病例资料齐全,研究经本院伦理委员会批准,且患者均自愿参加者;③ 一个月内未使用免疫抑制剂、抗炎、干扰素、血液制品治疗者。排除标准:① 近期接受过手术治疗或行冠状动脉支架植入术者;② 有先天性心血管疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、肝硬化者;③ 妊娠或哺乳期妇女;④ 存在精神意识障碍者。

2.2. 主要试剂与仪器

sST2 ELISA 试剂盒(货号:XFH11102)购自上海信帆生物科技有限公司;IL-33 ELISA 试剂盒(货号:EH0198)购自武汉菲恩生物科技有限公司;PTH ELISA 试剂盒(货号:ABE11790)购自上海瓦兰生物科技有限公司。全自动生化分析仪(型号:Cobas 6000)购自瑞士罗氏公司;全波长酶标仪(型号:Multiskan GO)购自北京赛百奥科技有限公司。

2.3. 研究方法

2.3.1. 样品采集及保存

采集维持性血液透析患者透析 6 个月后随机清晨空腹静脉血,3000 r/min 离心 15 min 后收集血清,置于 -80°C 保存待测。

2.3.2. 血清 sST2、IL-33 及生化指标水平检测

采用酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测受试者血清 sST2、IL-33、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)水平,采用全自动生化分析仪检测血清钙、磷、镁、白蛋白(albumin, Alb)水平,检测步骤严格按照试剂盒及仪器说明书进行。

2.3.3. 钙化评分

采用 X 光片检查各患者骨盆、双手、腰椎侧位等,参考 Adragao 等及刘莉等[5] [6]方法对其进行钙化评分。本研究由两位经验丰富的放射科医师采用双盲法进行阅片并评分。钙化评分共 10 分,其中 $0 \leq$ 无钙化 < 1 分, $1 \leq$ 轻度钙化 < 4 分, $4 \leq$ 重度钙化 ≤ 10 分。

2.4. 统计学分析

利用 SPSS 23.0 对数据进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-q 检验;计数资料以 n 表示,组间比较行卡方检验;采用 Pearson

法分析维持性血液透析血管钙化患者血清 sST2、IL-33 与钙化评分及生化指标的相关性；采用多因素 Logistic 回归分析影响维持性血液透析患者血管钙化的因素。 $P < 0.05$ ，代表差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组一般资料比较

无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组年龄、性别、BMI、透析时间比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

Table 1. The general date from severe calcification group, mild calcification group and non calcification group ($\bar{x} \pm s$)
表 1. 无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数[n (%)]	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI (kg/m ²)	透析时间(月)
无钙化组	60 (40%)	58.23 ± 13.16	21/39	23.16 ± 2.54	72.54 ± 20.87
轻度钙化组	51 (34%)	56.86 ± 11.74	22/29	23.45 ± 2.83	69.78 ± 22.81
重度钙化组	39 (26%)	60.24 ± 13.62	16/23	23.02 ± 3.10	74.66 ± 23.16
F/χ^2	-	0.769	0.828	0.287	0.552
P	-	0.465	0.661	0.751	0.577

3.2. 无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组生化指标水平比较

无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组钙水平比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)；重度钙化组磷、钙磷乘积、PTH 水平高于轻度钙化组和无钙化组，镁、Alb 水平低于轻度钙化组和无钙化组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；轻度钙化组磷、钙磷乘积、PTH 水平高于无钙化组，镁、Alb 水平低于无钙化组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of the levels of biochemical indexes from severe calcification group, mild calcification group and non calcification group ($\bar{x} \pm s$)

表 2. 无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组生化指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数[n (%)]	钙(mol/L)	磷(mol/L)	钙磷乘积	镁(mmol/L)	Alb (g/L)	PTH (pg/mL)
无钙化组	60 (40%)	2.33 ± 0.87	1.20 ± 0.43	2.74 ± 0.86	1.23 ± 0.36	44.18 ± 3.21	100.82 ± 14.17
轻度钙化组	51 (34%)	2.31 ± 0.94	1.49 ± 0.37*	3.52 ± 0.93*	0.86 ± 0.21*	40.52 ± 1.84*	176.54 ± 20.24*
重度钙化组	39 (26%)	2.42 ± 0.82	2.36 ± 0.42*&	5.74 ± 1.08*&	0.52 ± 0.19*&	35.73 ± 2.16*&	623.77 ± 52.16*&
F/χ^2	-	0.190	98.402	122.213	79.829	130.241	3810.210
P	-	0.828	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：与无钙化组比较，* $P < 0.05$ ；与轻度钙化组比较，& $P < 0.05$ ，下同。

3.3. 无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组血清 sST2、IL-33 水平及钙化评分比较

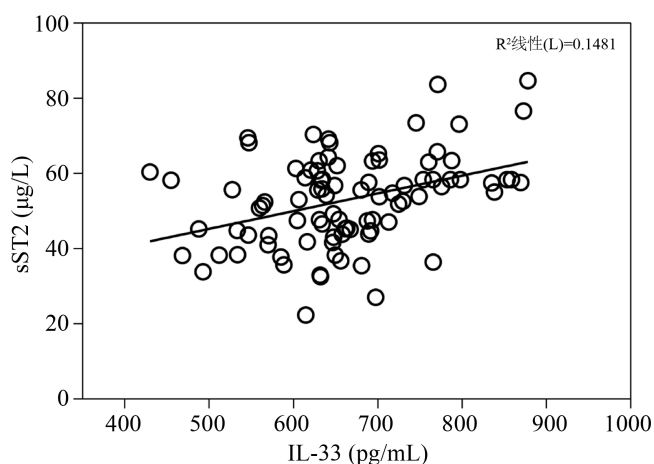
重度钙化组 sST2、IL-33、钙化评分高于轻度钙化组和无钙化组，轻度钙化组 sST2、IL-33、钙化评分高于无钙化组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

Table 3. Comparison of the levels of sST2, IL-33 and calcification scores in severe calcification group, mild calcification group and non calcification group ($\bar{x} \pm s$)**表 3.** 无钙化组、轻度钙化组和重度钙化组血清 sST2、IL-33 水平及钙化评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数[n (%)]	sST2 ($\mu\text{g/L}$)	IL-33 (pg/mL)	钙化评分(分)
无钙化组	60 (40%)	36.54 \pm 8.74	472.82 \pm 76.23	0.00 \pm 0.00
轻度钙化组	51 (34%)	48.81 \pm 10.24*	623.74 \pm 78.44*	2.14 \pm 0.92*
重度钙化组	39 (26%)	58.37 \pm 12.16*&	714.37 \pm 98.26*&	7.02 \pm 2.05*&
<i>F</i>	-	56.038	107.194	428.589
<i>P</i>	-	0.000	0.000	0.000

3.4. 维持性血液透析血管钙化患者血清 sST2、IL-33 与钙化评分及生化指标的相关性

Pearson 法分析结果显示, 维持性血液透析血管钙化患者血清 sST2 与 IL-33 呈正相关($r = 0.385$; $P < 0.05$), 见图 1。维持性血液透析血管钙化患者血清 sST2、IL-33 与磷、钙磷乘积、PTH、钙化评分呈正相关, 与镁、Alb 呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

**Figure 1.** The correlation of serum sST2 and IL-33 in maintenance hemodialysis patients with vascular calcification**图 1.** 维持性血液透析血管钙化患者血清 sST2 与 IL-33 的相关性**Table 4.** The correlation of serum sST2 and IL-33 with calcification score and biochemical indexes in maintenance hemodialysis patients**表 4.** 维持性血液透析血管钙化患者血清 sST2、IL-33 与生化指标的相关性

指标		磷	钙磷乘积	PTH	镁	Alb	钙化评分
sST2	<i>r</i>	0.482	0.476	0.501	-0.482	-0.509	0.514
	<i>P</i>	0.011	0.013	0.007	0.012	0.006	0.004
IL-33	<i>r</i>	0.491	0.495	0.479	-0.491	-0.514	0.494
	<i>P</i>	0.009	0.008	0.013	0.009	0.003	0.008

3.5. 影响维持性血液透析患者血管钙化的多因素 Logistic 回归分析

将维持性血液透析患者是否发生血管钙化作为因变量, 以 sST2、IL-33、磷、钙磷乘积、PTH、镁、

Alb 为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示 sST2、IL-33 是影响维持性血液透析患者血管钙化的独立危险因素($P < 0.05$), Alb 是影响维持性血液透析患者血管钙化的保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

Table 5. The multifactorial Logistic regression analysis of factors affecting vascular calcification in maintenance hemodialysis patients

表 5. 影响维持性血液透析患者血管钙化的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
sST2	0.826	0.542	2.323	2.285	1.732~3.014	0.002
IL-33	0.721	0.497	2.105	2.057	1.546~2.738	0.007
磷	0.197	0.249	0.626	1.218	0.751~1.974	0.097
钙磷乘积	0.249	0.231	1.162	1.282	0.692~2.376	0.078
PTH	0.032	0.074	0.187	1.033	0.529~2.017	0.084
镁	0.421	0.538	0.612	1.524	0.824~2.819	0.146
Alb	0.575	0.392	2.152	0.563	0.379~0.836	0.012

4. 讨论

维持性血液透析患者最主要的致死原因是心血管疾病, 而血管钙化通常与维持性血液透析患者心血管疾病发病及死亡相关[7]。血管钙化是由钙磷等在血管壁细胞外基质中过量沉积引起的, 同时伴随平滑肌细胞、血管内皮细胞分化为类软骨/成骨细胞并分泌有机质[8]。血管钙化的发生发展可能与高磷血症、脂代谢异常、慢性炎症等有关, 且近期研究表明, 血管钙化可预防、可逆转, 且高度可调控[9]。临床中早期发现、早期预防血管钙化, 对降低维持性血液透析患者心血管事件发生率可能有重要意义。

ST2 存在 sST2 和 ST2L 两种形式, sST2 是白介素 I 受体家族成员之一, 当心肌细胞受到成纤维负荷变化及机械刺激后 ST2L 的分泌量增加, ST2L 与其配体 IL-33 特异性结合从而激活下游通路, 进而发挥保护心肌、抑制心肌重塑的作用[10]。而 sST2 会通过竞争性地抑制 IL-33 与 ST2L 结合, 抑制 ST2L 发挥心肌保护作用[11]。本研究结果显示, 随着维持性血液透析患者血管钙化加重, 血清 sST2、IL-33 表达水平呈上升趋势, 与徐力[12]及何剑等[13]研究中 sST2 在血液透析患者中的表达趋势相近; 且二者均是影响维持性血液透析患者血管钙化的独立危险因素。提示 sST2、IL-33 的高表达可能与血管钙化的发生、发展有关, 推测随着维持性血液透析时间延长, 其体内慢性炎症加重, 血清 IL-33 表达水平升高, 且因代谢产物累积、透析膜相容性差等原因, 透析患者血管压力增加, 血管钙化加重, 而机体毒素和不同容量超负荷均可造成心脏毒副作用, 使得血清 sST2 水平增加, 而 sST2 水平升高后会与 IL-33 特异结合, 抑制 ST2L 通路, 进一步削弱 ST2L/IL-33 对心肌的保护作用, 易引发心血管事件。研究表明, 血管钙化患者血磷、钙等显著升高, PTH、Alb 等水平异常, 各指标变化均与血管钙化发生、发展有关[14] [15]。而本研究中, 血清 sST2、IL-33 与磷、PTH、Alb 等均呈明显的相关性, 进一步提示血清 sST2、IL-33 也可能在血管钙化的发展中发挥重要作用, 在临床中应对维持性血液透析患者血清 sST2、IL-33、Alb 等水平进行检测, 及早介入治疗, 减少血管钙化的发生, 进而控制病情进展, 预防心血管事件发生。

综上所述, 血清 sST2、IL-33 在维持性血液透析血管钙化患者中表达水平升高, 且与钙化评分、血磷等呈明显相关性, 提示 sST2、IL-33 可能与血管钙化的发生、发展密切相关。sST2、IL-33 对维持性血液透析患者血管钙化评估可能有重要的辅助作用, 但因收集患者数量有限, 二者具体作用机制仍不十分明确, 其在临床指导治疗中的具体作用仍需进一步验证。

基金项目

山东省医药卫生科技发展项目(2017WS564); 青岛市市南区科技计划项目(2018-4-025-YY)。

参考文献

- [1] Fayed, A., Soliman, A., Mahdy, H.E., *et al.* (2020) Impact of Hepatitis Virus Infection on Arterial Calcification among Incident Hemodialysis Patients. *Nefrologia*, **40**, 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.09.005>
- [2] 邹杨, 洪大情, 夏菊花, 等. 老年维持性血液透析患者心血管钙化危险因素分析[J]. 心肺血管病杂志, 2019, 38(1): 64-68.
- [3] 汤丰宁, 龙勇, 丁宁, 等. sST2、IL-33 与慢性肾衰竭患者心力衰竭的相关性研究[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2019, 11(4): 44-48.
- [4] 张永敏. 血清 sST2, IL-33 水平在 CRF 患者心功能不全诊断中的临床价值[J]. 承德医学院学报, 2019, 36(6): 509-511.
- [5] Adragao, T., Ferreira, A., Frazao, J.M., *et al.* (2017) Higher Mineralized Bone Volume Is Associated with a Lower Plain X-Ray Vascular Calcification Score in Hemodialysis Patients. *PLOS ONE*, **12**, e0179868. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179868>
- [6] 刘莉, 叶鹏, Nicoll R, 等. 在有症状的患者中, 与传统危险因素相比, 冠状动脉钙化积分能更准确地预测显著的冠状动脉狭窄: 欧洲钙化性冠状动脉疾病研究[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(3): 206.
- [7] Choi, S.R., Lee, Y.K., Cho, A.J., *et al.* (2019) Malnutrition, Inflammation, Progression of Vascular Calcification and Survival: Inter-Relationships in Hemodialysis Patients. *PLOS ONE*, **14**, e0216415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216415>
- [8] 王亚萍. 血管钙化相关 MicroRNA 的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(4): 643-647.
- [9] Lee, C.T., Lee, Y.T., Tain, Y.L., *et al.* (2019) Circulating microRNAs and Vascular Calcification in Hemodialysis Patients. *Journal of International Medical Research*, **47**, 2929-2939. <https://doi.org/10.1177/0300060519848949>
- [10] Raffaele, A., Rana, G., Ziad, M., *et al.* (2018) Conflicting Vascular and Metabolic Impact of the il-33/ss2 Axis. *Cardiovascular Research*, **114**, 1578-1594. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy166>
- [11] 杨瑞波, 信栓力. 可溶性 ST2 在急性心肌梗死中的研究进展[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(2): 202-206.
- [12] 徐力, 杨定平, 陈文莉, 等. 瑞舒伐他汀对血液透析患者心功能及血清可溶性 ST2 和 Galectin-3 浓度影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(12): 883-886.
- [13] 何剑, 秦凯炜. 血清 sST2 蛋白与维持性血液透析患者心血管疾病及总体预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018, 30(9): 48-52.
- [14] Ulutas, O., Taskapan, M.C., Dogan, A., *et al.* (2018) Vascular Calcification Is Not Related to Serum Fetuin-A and Osteopontin Levels in Hemodialysis Patients. *International Urology and Nephrology*, **50**, 137-142. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1740-6>
- [15] 李大勇, 袁新科, 刘冠兰, 等. 维持性血液透析患者血清 Irisin, BMP-7 水平与血管钙化及钙磷代谢指标的相关性研究[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(15): 41-46.