

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.01.004

尿 IL-18、IL-1 β 与顽固性高血压患者肾功能损伤的相关性^{*}

夏燕平,臧秀娟[△]

上海市松江区中心医院肾内科,上海 201600

摘要:**目的** 探讨肾间质炎症在顽固性高血压患者肾功能损伤中的作用。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 12 月在该院诊治的顽固性高血压肾病患者 85 例作为研究组,另选取同期单纯顽固性高血压患者 60 例作为对照组。检测两组患者的肾间质炎症相关指标及肾功能,同时分析肾间质炎症相关指标与顽固性高血压肾病患者肾功能的相关性。**结果** 与对照组比较,研究组患者 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组患者比较,研究组患者尿白细胞介素(IL)-18、尿 IL-1 β 增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。顽固性高血压肾病患者尿 IL-18、IL-1 β 与 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮均呈正相关($P<0.05$)。**结论** 肾间质炎症反应参与了顽固性高血压肾病的发生,炎症指标尿 IL-18、IL-1 β 可以作为新的临床监测指标,为顽固性高血压的治疗提供参考依据,值得进一步研究。

关键词:肾间质炎症; 顽固性高血压; 肾功能

中图法分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)01-0013-03

Correlation between urinary IL-18, IL-1 β and renal function damage in patients with refractory hypertension^{*}

XIA Yanping, ZANG Xiujuan[△]

Department of Nephrology, Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China

Abstract:**Objective** To investigate the role of renal interstitial inflammation in renal function damage in patients with refractory hypertension. **Methods** From June 2016 to December 2018, 85 patients with refractory hypertension with nephropathy in a hospital were selected as the study group, and 60 patients with simple refractory hypertension in the same period were selected as the control group. The renal interstitial inflammation related indicators and renal function of the two groups were detected, and the correlation between renal interstitial inflammation related indicators and renal function of refractory hypertensive nephropathy patients was analyzed. **Results** Compared with the control group, 24 h urinary protein, creatinine, urea nitrogen increased in the study group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with control group, urinary interleukin (IL)-18 and urinary IL-1 β were increased in study group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Urine IL-18 and IL-1 β were positively correlated with 24 h urine protein, creatinine and urea nitrogen in patients with refractory hypertensive nephropathy ($P<0.05$). **Conclusion** Renal interstitial inflammatory reaction is involved in the occurrence of refractory hypertensive nephropathy. Urinary IL-18 and IL-1 β , inflammatory indicators, can be used as new clinical monitoring indicators to provide reference for the treatment of refractory hypertension, which is worthy of further study.

Key words: renal interstitial inflammation; intractable hypertension; renal function

顽固性高血压(RH)是指高血压患者如同时接受 3 种及 3 种以上不同种类的降压药后血压仍控制不理想的情况^[1]。据报道,顽固性高血压患者常合并有慢性肾脏疾病,且如果血压控制欠佳都可导致或加重肾

脏的损伤,从而增加发生心血管疾病的风险^[2-3]。目前研究发现,炎症可介导动脉粥样硬化的发生,高血压也有促炎作用^[4]。目前有学者提出,肾间质炎症可能参与了肾功能的损伤过程,但在顽固性高血压肾病

^{*} 基金项目:上海市松江区科委课题项目(10SJGG24)。

作者简介:夏燕平,女,主治医师,主要从事临床肾脏病方面工作研究。 [△] 通信作者, E-mail: zangxiujuan@163.com。

本文引用格式:夏燕平,臧秀娟. 尿 IL-18、IL-1 β 与顽固性高血压患者肾功能损伤的相关性[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(1): 13-15.

患者中的具体表现尚不明确^[5],故本研究就肾间质炎症在顽固性高血压患者肾功能损伤中的作用进行探讨,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 12 月本院诊治的顽固性高血压肾病患者 85 例作为研究组。入组标准:(1)符合 2008 年美国心脏协会(AHA)中顽固性高血压的诊断标准,即在足量足疗程使用≥3 种不同种类降压药物(包括利尿剂)后血压仍高于目标值(130/80 mm Hg);(2)依从性好,配合治疗。排除标准:(1)一过性高血压,如白大衣高血压;(2)患有急性或严重心脑血管疾病;(3)存在肝功能严重障碍;(4)严重精神障碍或难以配合;(5)使用免疫抑制剂或可能引起血压波动的药物。

本研究中所有入组对象均对研究内容知情并已签署同意书,且经本院医学伦理委员会审核通过。另选取同期单纯顽固性高血压患者 60 例作为对照组。研究组男 46 例、女 39 例,平均年龄(66.45±6.23)岁,平均病程(10.46±5.35)年;对照组男 36 例、女 24 例,平均年龄(65.05±5.26)岁,平均病程(11.05±5.25)年。两组一般资料方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 (1)收集肾功能检测指标:包括 24 h 尿蛋白定量、肌酐和尿素氮。收集所有患者入组后第 1 个 24 h 全部尿液,测定一昼夜尿蛋白的排泄率,即为 24 h 尿蛋白定量;另外,抽取晨起后空腹静脉血 2 mL,离心后留取上清液,使用全自动生化分析仪测定(日立 7600 型)检测肌酐、尿素氮,试剂盒购自北京九强试剂公司,具体操作严格按照说明书。(2)检测尿液中炎症因子水平:主要包括尿白细胞介素(IL)-18 和 IL-1β。取晨起中段尿标本,离心(3 000 r/min,10 min)后留取上清液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测尿 IL-18、IL-1β 水平,试剂盒由武汉云克隆有限公司提供,具体操作严格按照说明书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准。两组计量资料组间比较行 t 检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示;两组计数资料利用 χ^2 检验分析其差异; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者肾功能比较 与对照组比较,研究组患者 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肾间质炎症指标水平比较 与对照组患者比较,研究组患者尿 IL-18、尿 IL-1β 增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者肾功能比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	24 h 尿蛋白定量 (g/24 h)	肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)
研究组	85	7.08±1.24	145.36±20.78	7.72±2.35
对照组	60	5.34±1.31	86.67±12.59	6.32±2.13
<i>t</i>		8.129	19.487	3.671
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组患者肾间质炎症指标水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)			
组别	<i>n</i>	尿 IL-18	尿 IL-1β
研究组	85	146.35±20.45	134.65±28.41
对照组	60	110.41±19.32	108.46±27.22
<i>t</i>		10.662	5.562
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 顽固性高血压肾病患者肾间质炎症指标与肾功能的相关性分析 顽固性高血压肾病患者尿 IL-18、IL-1β 与 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮均呈正相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 顽固性高血压肾病患者肾间质炎症指标与肾功能的相关性分析			
项目	24 h 尿蛋白定量	肌酐	尿素氮
尿 IL-18			
<i>r</i>	0.278	0.283	0.258
<i>P</i>	0.002	0.001	0.016
尿 IL-1β			
<i>r</i>	0.272	0.265	0.251
<i>P</i>	0.003	0.004	0.017

3 讨 论

顽固性高血压是由于多种不同的原因造成了血压难以控制,机体长期处于慢性血压升高的状态下可造成多种器官受损^[6-7]。与容易控制的高血压相比,顽固性高血压所造成的肾脏损伤及患者发生心血管疾病的风险更大^[8]。高血压肾功能损伤临床上常表现为肾小球滤过率(GFR)降低,如得不到及时干预可发展为肾衰竭^[9]。目前有研究报道,肾间质炎症可能是导致肾功能进一步损伤的主要推动力之一^[10-11]。

本研究结果显示,与对照组比较,研究组患者 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮增高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组患者比较,研究组患者尿 IL-18、尿 IL-1β 增高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。临床发现及多项研究表明,高血压患者多伴有肾脏损伤,表现为尿中检测出蛋白,且 24 h 尿蛋白定量检查是目前临床上监测肾功能的最重要方法之

一;血液检查肌酐、尿素氮水平增高^[12-13]。本研究结果顽固性高血压肾病患者体内肌酐、24 h 尿蛋白定量及尿素氮等升高与既往的研究结果相符,说明肌酐、24 h 尿蛋白定量、尿素氮对预测顽固性高血压肾病具有一定价值^[14]。尿 IL-18 主要由肾小管上皮细胞分泌,当肾组织缺血缺氧后,IL-18 分泌到尿液中的含量增加,可较早反映肾功能的损伤程度;尿 IL-1 β 是肾间质炎症的一种重要介质,其可促进肾小管上皮细胞纤维化,加重肾功能的损伤^[15-16];上述炎症因子在肾间质发生炎性反应时,会激活蛋白激酶 C 通路等多种炎性反应通路,从而加速肾功能不全的进展^[17-19]。此外,本研究结果显示,顽固性高血压肾病患者尿 IL-18、IL-1 β 与 24 h 尿蛋白定量、肌酐、尿素氮均呈正相关($P<0.05$)。说明尿 IL-18、IL-1 β 与顽固性高血压肾病患者肾功能损伤程度有关,且肾功能损伤越严重,尿 IL-18、IL-1 β 越高。

综上所述,肾间质炎性反应参与了顽固性高血压肾病的发生,炎性指标尿 IL-18、IL-1 β 的高表达与肾功能损伤程度具有正相关性,可以作为新的临床监测指标,为顽固性高血压的治疗提供参考依据,值得进一步研究。

参考文献

- [1] LAQUIAN L, SCALI S T, BEAVER T M, et al. Outcomes of thoracic endovascular aortic repair for acute type b dissection in patients with intractable pain or refractory hypertension[J]. J Endovasc Ther, 2018, 25(2): 220-229.
- [2] LIU Z, HUANG X R, CHEN H Y, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme-2 promotes hypertensive nephropathy by targeting smad7 for ubiquitin degradation[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 822-830.
- [3] SECCIA T M, CAROCCIA B, CALÒ L A. Hypertensive nephropathy: moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms[J]. J Hyperten, 2017, 35(2): 205-212.
- [4] CAI W W, ZHANG Z P, HUANG Y Q, et al. Vaccarin alleviates hypertension and nephropathy in renovascular hypertensive rats[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(1): 924-932.
- [5] CUI Y, LIU S, CUI W, et al. Identification of potential biomarkers and therapeutic targets for human IgA nephropathy and hypertensive nephropathy by bioinformatics analysis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(3): 3087-3094.
- [6] SU C L, CHANG G H, FANG K H, et al. Successful salvage for the intractable massive chylous leakage in a cirrhotic patient: a case report and literature review[J]. Medicine, 2017, 96(49): e9103.
- [7] VANDER M A, FEDOTOV P A, LYUBIMTSEVA T A,

- et al. Renal artery denervation suppresses intractable ventricular arrhythmia in patients with left heart thrombosis[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(9): 587-589.
- [8] KAWY H S. Aliskiren and valsartan in combination is a promising therapy for hypertensive renal injury in rats[J]. Clin Exp Hypertens, 2018, 40(6): 560-568.
- [9] CUI J, WAN J X, YOU D Y, et al. Interstitial complement C3 activation and macrophage infiltration in patients with hypertensive nephropathy[J]. Clin Nephrol, 2017, 88(12): 328-337.
- [10] YUAN X N, ZHANG J, XIE F F, et al. Loss of the protein cystathionine β -synthase during kidney injury promotes renal tubulointerstitial fibrosis[J]. Kidney Blood Press Res, 2017, 42(3): 428-443.
- [11] SICARD A, MEAS-YEDID V, RABEYRIN M, et al. Computer-assisted topological analysis of renal allograft inflammation adds to risk evaluation at diagnosis of humoral rejection[J]. Kidney Int, 2017, 92(1): 214-226.
- [12] ALMAANI S, HEBERT L A, ROVIN B H, et al. The urine preservative acetic acid degrades urine protein: implications for urine biorepositories and the aask cohort study[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(5): 1394-1398.
- [13] MATSUE Y, MEER P V D, DAMMAN K, et al. Blood urea nitrogen-to-creatinine ratio in the general population and in patients with acute heart failure[J]. Heart, 2017, 103(6): 407-413.
- [14] HONG W D, LIN S H, ZIPPI M, et al. High-density lipoprotein cholesterol, blood urea nitrogen, and serum creatinine can predict severe acute pancreatitis[J]. Biomed Res Int, 2017, 20(17): 1648-1654.
- [15] ARUTYUNOV G P, DRAGUNOV D O, SOKOLOVA A V, et al. Correlations of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus[J]. Kardiologiia, 2017, 57(1): 355-359.
- [16] KRISHNAN S M, SOBEY C G, LATZ E, et al. IL-1 β and IL-18: inflammatory markers or mediators of hypertension[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(24): 5589-5602.
- [17] ÖZZBİÇER S, ULUÇAM Z M. Association between interleukin-18 level and left ventricular mass index in hypertensive patients[J]. Korean Circ J, 2017, 47(2): 238-244.
- [18] LIU D, ZENG X, LI X, et al. Role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of cardiovascular diseases[J]. Basic Res Cardiol, 2018, 113(1): 5.
- [19] WANG H, HUA M Q, WANG S K, et al. Genetic polymorphisms of IL-18 rs1946518 and IL-1 β rs16944 are associated with prognosis and survival of acute myeloid leukemia[J]. Inflamm Res, 2017, 66(3): 249-258.