

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01217

不同血液净化方式终末期肾病患者血清对体外巨噬细胞 ABCA1 表达的影响

王建敏, 甘 华*, 王 行

重庆医科大学附属第一医院肾内科, 重庆 400016

[摘要] **目的** 观察终末期肾病维持性透析(MHD)患者血清对巨噬细胞 ATP 结合盒转运子 A1(ABCA1)表达的影响,并探讨不同血液净化方式对其的干预作用。**方法** 采集血液透析(HD)患者($n=23$)、血液透析滤过(HDF)患者($n=17$)和健康对照者($n=23$)空腹静脉血并制备血清。全自动生化分析仪测量血脂与 hs-CRP 水平,ELISA 法检测血清 TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、IL-6 水平。将血清与 THP-1 源巨噬细胞共培养,RT-PCR 检测 ABCA1 mRNA 表达,蛋白质印迹法检测 ABCA1、STAT3、p-STAT3 蛋白表达。**结果** MHD 患者血高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、载脂蛋白 A-I (ApoA-I)低于对照组($P<0.05$),hs-CRP、TNF- α 、MCP-1、IL-6 高于对照组(P 均 <0.05)。HD 治疗前及 HDF 治疗前患者血清干预的巨噬细胞 ABCA1、STAT3 及 p-STAT3 水平差异无统计学意义,但两组 ABCA1 水平均低于对照组($P<0.05$),STAT3 及 p-STAT3 水平与对照组比较差异无统计学意义。HD 治疗后与 HD 治疗前相比,ABCA1、STAT3 及 p-STAT3 水平差异无统计学意义;HDF 治疗后与 HDF 治疗前及 HD 治疗后比较,ABCA1、STAT3 及 p-STAT3 水平上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** HDF 治疗较 HD 更能上调巨噬细胞 ABCA1 表达,增强其抗炎、促胆固醇流出作用,其作用机制可能与激活 STAT3 信号通路有关。

[关键词] 终末期肾病;肾透析;巨噬细胞;炎症;动脉粥样硬化;ABCA1;STAT3

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)11-1217-06

Effect of serum of end stage renal disease patients undergoing different types of blood purification on ABCA1 expression in macrophages

WANG Jian-min, GAN Hua*, WANG Hang

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of serum of end stage renal disease patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD) on the expression of ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in macrophages, and to study the interventional effects of different types of blood purification on the effect of serum. **Methods** Totally 40 MHD patients were divided into hemodialysis (HD) group ($n=23$) and hemodiafiltration (HDF) group ($n=17$), and 23 healthy people were taken as controls. THP-1 macrophages were incubated with sera of subjects from each group. The serum lipid profiles and hs-CRP were measured by automatic biochemical analyzer. The serum levels of TNF- α , monocyte chemotactic protein 1 (MCP-1) and IL-6 were measured by ELISA. The mRNA expression of ABCA1 in macrophage was examined by RT-PCR. Western blotting analysis was used to measure protein expression of ABCA1, STAT3 and p-STAT3 in THP-1 macrophages. **Results** The levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and apolipoprotein A I (ApoA-I) in patients with end stage renal disease were significantly lower, and those of hs-CRP, TNF- α , MCP-1, and IL-6 were significantly higher than those in healthy group ($P<0.05$). The expressions of ABCA1, STAT3 and p-STAT3 in macrophages were not significantly different before treatment with HD and HDF, but the levels of ABCA1 in HD group and HDF group were significantly lower than those in healthy control group ($P<0.05$). The levels of ABCA1, STAT3 and p-STAT3 were not significantly changed before and after treatment in HD group. In contrast, the levels of ABCA1, STAT3 and p-STAT3 were significantly increased after treatment in HDF group ($P<0.05$). **Conclusion** HDF is more potent than HD in up-regulating ABCA1 in macrophages of MHD patients, enhancing its anti-inflammation and inducing cholesterol efflux, and the mechanism might be related to the activation of STAT3 signaling pathway.

[收稿日期] 2012-07-09 **[接受日期]** 2012-09-04

[基金项目] 重庆市卫生局重点项目(2010-1-6),国家科技支撑计划(2011BAI10B01). Supported by Key Project of Chongqing Health Bureau (2010-1-6) and the National Science and Technology Supporting Program of China(2011BAI10B01).

[作者简介] 王建敏, 硕士, 医师. E-mail: wangjm1987@foxmail.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 023-89013633, E-mail: ghzxgckd@163.com

[Key words] end stage renal disease; renal dialysis; macrophages; inflammation; atherosclerosis; ABCA1; STAT3
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(11): 1217-1222]

心血管疾病是终末期肾病(ESRD)患者死亡的主要原因。维持性透析(MHD)患者的大型横断面研究表明,除高血压、高血脂等传统危险因素外,炎症、氧化应激和高同型半胱氨酸血症等非传统危险因素与MHD患者心血管疾病病死率也有着密切关系^[1]。此外,血液净化治疗的方式、透析膜以及透析液的不同也与心血管疾病进展密切相关^[2]。

ATP结合盒转运子1(ABCA1)是一种整合膜蛋白,它以ATP为能源,介导游离胆固醇和磷脂从细胞内流出,与载脂蛋白A-I(ApoA-I)结合生成新生高密度脂蛋白(HDL),在胆固醇逆转运中起着重要作用。此外,ABCA1还能激活Janus激酶2(JAK2)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)通路发挥抗炎作用。Li等^[3]发现患者体内的微炎症状态能下调其外周血单核细胞ABCA1表达,促进动脉粥样硬化(AS)发展。

本研究将MHD患者血清与THP-1源巨噬细胞共培养,观察MHD患者体内微炎症状态对ABCA1表达的影响,并观察不同的血液净化方式对其的干预作用。

1 材料和方法

1.1 研究对象 收集2011年7月至2012年3月于我院血液净化中心行血液净化患者40例,男21例,女19例,年龄46~73岁,平均(60±13)岁,透析龄3~72个月,中位时间27个月,平均(30±16)个月。原发病:慢性肾小球肾炎23例,高血压肾病12例,间质性肾病2例,多囊肾2例,梗阻性肾病1例。所有尿毒症患者均符合美国肾脏病基金会K/DOQI专家组的诊断标准^[4],诊断为ESRD(肾衰竭),排除急性感染、恶性肿瘤、活动性肝炎和自身免疫性疾病。根据不同血液净化方式分为血液透析(HD)组和血液透析滤过(HDF)组,其中HD组23例,男13,女10例,平均年龄(61±14)岁,每次血液透析时间4.5 h,2~3次/周,采用聚砜膜透析器(费森尤斯F7HPS),膜表面积1.6 m²,血流量200~260 ml/min;HDF组17例,男8例,女9例,平均年龄(59±13)岁,每周行2次血液透析及1次血液透析滤过,每次5~6 h,采用高通量聚砜膜透析器(贝朗HIPS18),膜表面积1.8 m²,超滤系数55 ml/(h·mmHg)(1 mmHg=0.133 kPa),血流量200~260

ml/min。所有患者均使用一次性透析器,肝素或低分子肝素抗凝。两组年龄、性别、透析龄、尿素清除指数(Kt/V)差异无统计学意义。另选健康对照者23例,男10例,女13例,平均年龄(60±9)岁。本研究获得研究对象本人同意及重庆医科大学伦理委员会批准。

1.2 血液采集和血清制备 对照组直接采集空腹静脉血5 ml,HD和HDF组分别于治疗开始前和治疗结束后采集静脉血5 ml。采血后将2 ml血标本测血脂以及hs-CRP;3 ml血标本室温静置30 min后,1 780×g离心15 min,取上层血清EP管分装后于-80℃备用。

1.3 血脂和炎症因子检测 采用全自动生化分析仪测量血脂与超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平;采用人TNF-α、MCP-1和IL-6 ELISA试剂盒(北京四正柏生物科技有限公司)检测血清TNF-α、MCP-1和IL-6浓度,严格按照说明书操作。

1.4 THP-1源巨噬细胞的诱导和分组处理 将人单核细胞THP-1细胞株(中国科学院上海细胞库)接种于含10%胎牛血清(Gibco公司)、1%青链霉素的RPMI 1640培养液(Gibco公司)中,37℃、5%CO₂孵箱内培养。培养2~4代后吸出细胞悬液,离心收集细胞,重悬,调整细胞密度为5×10⁶接种于6 cm培养皿中,加入终浓度为100 ng/ml的佛波酯(PMA;Sigma公司),诱导72 h,分化成巨噬细胞用于后续实验。将THP-1源巨噬细胞先用无血清的RPMI 1640培养液在37℃、5%CO₂孵箱内培养24 h使之生长同步化,分为对照组,HD治疗前、后组,HDF治疗前、后组,分别加入对应的对照者或患者血清共培养,血清浓度为10%。

1.5 RT-PCR检测THP-1源巨噬细胞ABCA1 mRNA表达 采用RT-PCR试剂盒(TaKaRa)。用RNA提取试剂(RNAiso plus)提取细胞总RNA,反转录成cDNA。引物序列为:ABCA1上游5'-TTC GTG AGT GGT CCT CCT TAC-3',下游5'-TCA GGG TCT CTT TCT TCA ACC G-3',产物长度262 bp;β-actin上游5'-GAC CCA GAT CAT GTT TGA GCC-3',下游5'-ATC TCC TTC TGC ATC CTG TCG-3',产物长度595 bp。PCR扩增条件:95℃预变性5 min;95℃ 30 s、58℃(ABCA1)或

60℃ (β -actin) 30 s, 72℃ 45 s, 35 个循环; 72℃ 充分延伸 10 min。扩增产物用 1.5% 琼脂糖凝胶电泳后, Quantity one 凝胶成像分析系统进行成像分析。ABCA1 相对表达量用 ABCA1 与 β -actin 条带灰度值之比表示。

1.6 蛋白质印迹法检测 THP-1 源巨噬细胞 ABCA1、STAT3 和 p-STAT3 蛋白表达 提取细胞总蛋白后用 BCA 法测定蛋白浓度。取 50 μ g 总蛋白进行 6% (ABCA1) 或 10% (STAT3、p-STAT3、 β -actin) SDS-PAGE, 电转至 PVDF 膜, 5% 脱脂牛奶封闭, 分别加入一抗 (鼠单克隆 ABCA1 抗体购自 Abcam 公司, 兔单克隆 STAS3、鼠 p-STAT3 抗体购于 Cell Signaling Technology 公司), 4℃ 过夜, 洗膜, 加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的二抗 (联科生物技术有限公司), 室温孵育 1 h, 洗膜, ECL 反应 1 min, 曝光夹中压片, 显影定影。Quantity one 凝胶

成像分析系统分析条带, 以目的条带与 β -actin 条带灰度值之比作为目的蛋白相对表达量。

1.7 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用 one-way ANOVA 检验, 两两比较采用 Tukey 检验。检验水平 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 研究对象基本情况 对照组、HD 组和 HDF 组在性别构成、年龄上差异无统计学意义。HD 组和 HDF 组患者透析龄、尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、血红蛋白 (Hb)、Kt/V 差异无统计学意义, 但 BUN、Scr、SBP 和 DBP 均高于对照组, Hb 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

见表 1。

表 1 研究对象一般临床资料

Tab 1 Clinical data of research subjects

Index	Control group (n=23)	HD group (n=23)	HDF group (n=17)
Male/female n/n	10/13	13/10	8/9
Age(year)	60 \pm 9	61 \pm 14	59 \pm 13
Dialytic duration t/month	-	28 \pm 16	32 \pm 16
SBP p/mmHg	110 \pm 8.5	145 \pm 22**	148 \pm 17**
DBP p/mmHg	70 \pm 7.2	86 \pm 13**	81 \pm 10**
BUN c_B /(mmol \cdot L $^{-1}$)	5.1 \pm 1.3	23.36 \pm 10.3**	23.31 \pm 8.49**
Scr c_B /(μ mmol \cdot L $^{-1}$)	65.2 \pm 8.6	756.6 \pm 131.8**	862.1 \pm 161.0**
Hb ρ_B /(g \cdot L $^{-1}$)	121 \pm 13	86 \pm 24**	80 \pm 25**
Kt/V	-	1.33 \pm 0.95	1.38 \pm 0.79

HD: Hemodialysis; HDF: Hemodiafiltration; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; BUN: Blood urea nitrogen; Scr: Serum creatinine; Hb: Hemoglobin; ** $P < 0.01$ vs control group. 1 mmHg=0.133 kPa, Kt/V: Intradialytic urea-reduction ratio

2.2 不同血液净化方式对血脂以及 TNF- α 、MCP-1、IL-6 和 hs-CRP 的影响 HD 和 HDF 两组患者总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)、载脂蛋白 B (apoB) 与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者三酰甘油 (TG)、脂蛋白 a [LP (a)], hs-CRP、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和 IL-6 较对照组增高 ($P < 0.05$); 两组患者高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c)、ApoA-I 较对照组降低 ($P < 0.05$)。治疗前, HD 和 HDF 两组患者 TC、TG、HDL-c、LDL-c、LP (a)、ApoA-I、apoB、hs-CRP、TNF- α 、MCP-1、IL-6 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。HD 组患者治疗前后比较, 上述各项指标差异无统计学意义。HDF 治疗后与 HDF 治疗前

以及 HD 后相比, 患者 hs-CRP、TNF- α 、MCP-1、IL-6 下降, HDL-c 和 ApoA-I 升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同血液净化方式患者血清对 THP-1 源巨噬细胞 ABCA1 表达的影响 HD、HDF 两组患者治疗前血清分别干预的 THP-1 源巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达差异无统计学意义, 但均低于对照组 ($P < 0.05$)。HD 治疗前后 ABCA1 mRNA 差异无统计学意义。HDF 治疗后 ABCA1 mRNA 高于 HDF 治疗前和 HD 治疗后, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。各组间 ABCA1 蛋白表达趋势同 mRNA 一致, 见图 2。

2.4 不同血液净化方式患者血清对 THP-1 源巨噬

细胞 STAT3、p-STAT3 蛋白表达的影响 对照组、HD 治疗前以及 HDF 治疗前血清分别干预的 THP-1 源巨噬细胞 STAT3、p-STAT3 蛋白差异无统计学意义。HD 治疗后与 HD 治疗前相比

STAT3、p-STAT3 蛋白差异无统计学意义。而 HDF 治疗后与 HDF 治疗前相比 STAT3、p-STAT3 蛋白表达上升 ($P < 0.05$), 见图 3。提示 HDF 治疗后巨噬细胞有 STAT3 的激活。

表 2 不同血液净化方式治疗患者与对照组血脂及炎症因子比较

Tab 2 Comparison of lipoprotein and inflammation factor between end stage renal disease patients and healthy controls

Index	Control group (n=23)	HD group (n=23)		HDF group (n=17)	
		pre-HD	post-HD	pre-HD	post-HD
TC $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	4.27±1.28	4.18±1.22	4.22±1.15	4.15±1.02	4.19±1.23
TG $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	1.23±0.45	1.79±0.84*	1.82±0.73*	1.78±0.61*	1.79±0.48*
HDL-c $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	1.35±0.23	1.13±0.19*	1.13±0.23*	1.09±0.17*	1.23±0.19* $\Delta\Delta$
LDL-c $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	2.52±0.84	2.31±0.61	2.18±0.72	2.24±0.91	2.33±1.12
LP(a) $\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$	120±91	584±386*	599±409*	569±438*	513±376*
ApoA-I $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	1.43±0.16	1.03±0.13*	1.08±0.13*	1.03±0.21*	1.22±0.11* $\Delta\Delta$
apoB $\rho_B/(g \cdot L^{-1})$	0.87±0.14	0.72±0.32	0.75±0.14	0.72±0.23	0.69±0.15
hs-CRP $\rho_B/(mg \cdot L^{-1})$	0.20±0.12	9.96±8.51*	9.51±7.97*	9.92±6.31*	4.17±3.67* $\Delta\Delta$
TNF- α $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$	40.18±20.66	99.46±23.62*	102.43±29.43*	100.01±20.64*	77.68±20.49* $\Delta\Delta$
MCP-1 $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$	50.83±9.78	110.61±18.72*	122.58±17.41*	117.01±33.21*	82.60±22.26* $\Delta\Delta$
IL-6 $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$	47.12±6.99	139.74±28.24*	147.48±28.28*	136.96±26.30*	93.68±17.25* $\Delta\Delta$

HD: Hemodialysis; HDF: Hemodiafiltration; TC: Total cholesterol; TG: Total glycerin; HDL-c: High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs the control group; $\Delta P < 0.05$ vs pre-HDF; $\blacktriangle P < 0.05$ vs post-HD

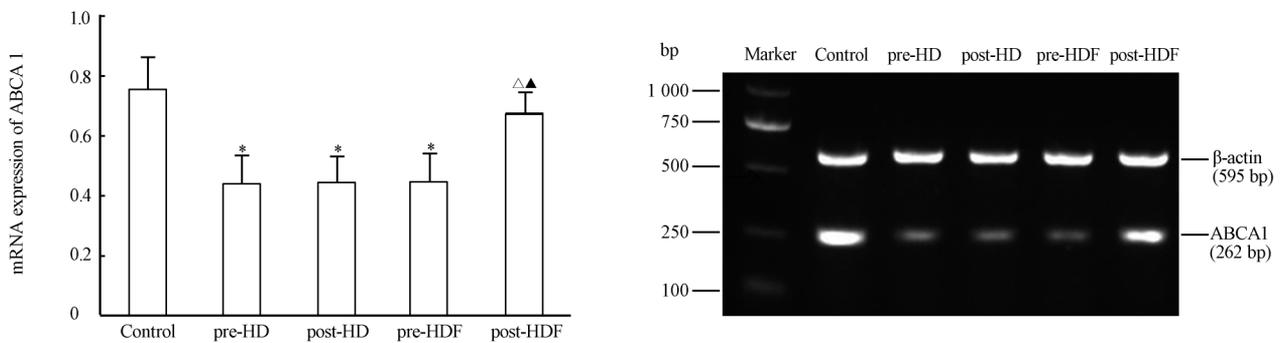


图 1 各组血清干预的 THP-1 源巨噬细胞 ABCA1 mRNA 表达

Fig 1 RT-PCR analysis of ABCA1 mRNA expression in serum-treated THP-1 macrophages in each group

* $P < 0.05$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs pre-HDF; $\blacktriangle P < 0.05$ vs post-HD. $n = 17$ (pre- and post-HDF group), $n = 23$ (other 3 groups), $\bar{x} \pm s$

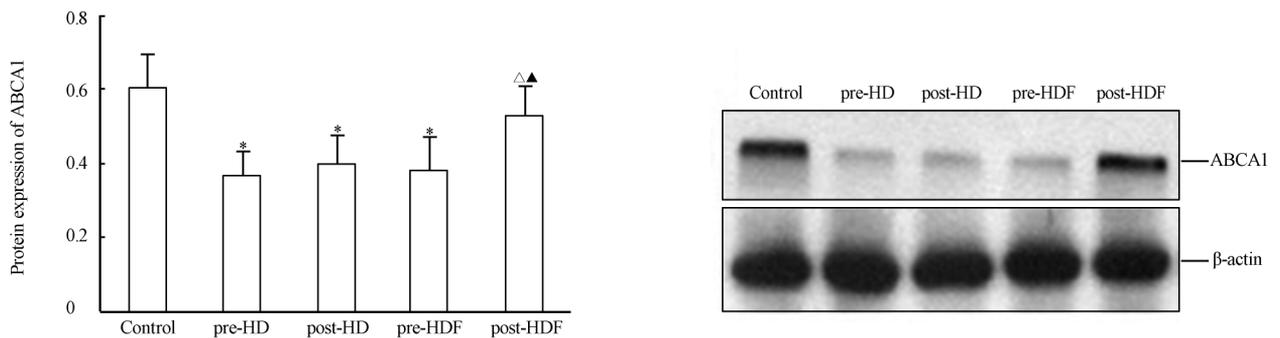


图 2 各组血清干预的 THP-1 源巨噬细胞 ABCA1 蛋白表达

Fig 2 ABCA1 protein expression in serum-treated THP-1 macrophages in each group

* $P < 0.05$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs pre-HDF; $\blacktriangle P < 0.05$ vs post-HD. $n = 17$ (pre- and post-HDF group), $n = 23$ (other 3 groups), $\bar{x} \pm s$

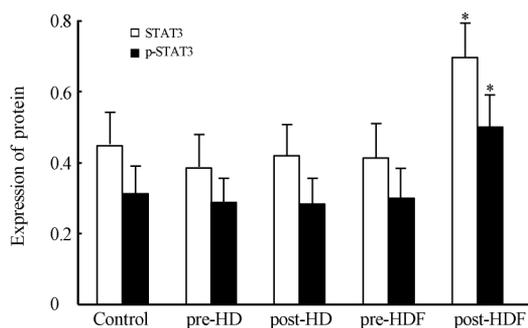
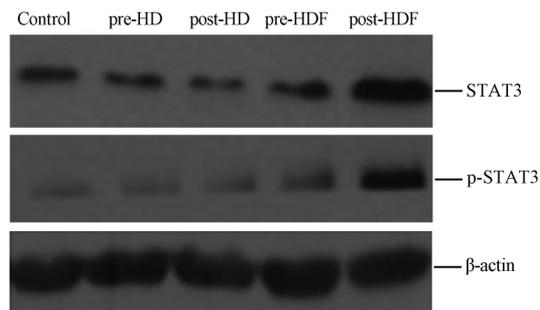


图 3 各组血清干预的 THP-1 巨噬细胞中 STAT3、p-STAT3 蛋白表达

Fig 3 Expression of STAT3 and p-STAT3 protein in serum-treated THP-1 macrophages in each group

* $P < 0.05$ vs pre-HDF. $n = 17$ (pre- and post-HDF group), $n = 23$ (other 3 groups), $\bar{x} \pm s$



3 讨论

心血管疾病(CVD)是 MHD 患者最常见的并发症, CVD 造成的患者病死率超过了肾脏疾病本身, 占 MHD 患者死亡原因的 50%^[5]。AS 作为心血管疾病的重要病理改变有着重要的研究意义。在一系列细胞因子、生长因子及脂蛋白的作用下, 巨噬细胞通过多种途径吞噬大量脂质成为泡沫细胞, 在 AS 的发生、发展上起着重要作用。

胆固醇从巨噬细胞的流出途径包括 apoE、清道夫受体 BI 介导的被动流出, 但主要的方式是 ABCA1 利用 ATP 主动促进细胞内胆固醇和磷脂流出, 结合到细胞表面的 ApoA-I, 形成新生 HDL, 这是胆固醇逆转运的限速步骤^[6-7]。众多研究表明 ABCA1 有着抗 AS 作用。在 LDLr^{-/-} 小鼠体内沉默 ABCA1 后发现 AS 斑块面积上升 60%, 胶原沉积增加 6 倍, 斑块的进展程度也升高^[8]; 而 2 型糖尿病、高血压、肾脏疾病、肥胖患者等 AS 高危人群中均能检测到 ABCA1 表达下降, 且与循环 CRP 呈高度负相关^[3]。我们的研究结果与之一致, 与对照组相比, MHD 患者 ABCA1 下降而 hs-CRP、TNF- α 、MCP-1 和 IL-6 升高。MHD 各组患者 TG、LP(a) 高于对照组; 而 ApoA-I、HDL-c 低于对照组; TC、LDL-c 及 apoB 与对照组相比差异并不显著, 这与文献^[2, 9-10]报道一致。我们推测患者体内微炎症状态导致了 ABCA1 的下调, 使其介导的胆固醇流出受损, ApoA-I 降解, HDL 生成减少, 从而损害了抗 AS 功能, 这可能是 MHD 患者加速性 AS 的原因之一。

STAT3 是一种潜在的转录因子, 来自胞外的多种信号分子与 JAK2 结合, 使 STAT3 发生酪氨酸磷酸化, 激活的 STAT3 形成二聚体并进入核内, 与特

定 DNA 结合, 激活转录, 从而发挥多种生物学效应^[11]。在巨噬细胞中活化的 STAT3 能抑制脂多糖(LPS)诱导的炎症因子产生^[12], 在小鼠巨噬细胞中选择性沉默 STAT3 则会增加其对内毒素休克的易感性。巨噬细胞中 ApoA-I 与 ABCA1 发生交互作用, 激活 JAK2, 一方面促进胆固醇从胞内流出^[13], 另一方面激活 STAT3, 促进炎症因子 TNF- α 、MCP-1、IL-6、IL-1 β 降解^[14-15]。但是在 ESRD 患者体内存在着微炎症状态, 这可能会直接影响 ABCA1 的表达^[16-17], 进而影响 STAT3 通路的激活。

血液净化作为治疗尿毒症患者的一种成功肾脏替代疗法, 近 20 余年来取得了长足发展。常规的 HD 以低通量透析器为主, 以弥散作用主要清除小分子毒素。血液在与透析器接触的过程中因为机械应力以及透析液的污染等激活白细胞、释放炎症因子^[9, 18]。HDF 采用高通量透析器, 超滤系数高, 孔径较大, 以弥散加对流的方式可更好地清除大分子毒素与炎症因子^[19-20], 并可弱化炎症反应、氧化应激及血管内皮变化^[18]。Ohtake 等^[21]的研究表明: 与 HD 相比, 患者 HDF 法治疗 1 年后, 动脉硬化和左室舒张功能有所改善。本研究发现 HD 治疗前后患者血清干预的巨噬细胞 ABCA1 差异无统计学意义; 而 HDF 治疗后与 HDF 治疗前以及 HD 治疗后比较, ABCA1 的 mRNA 与蛋白表达均升高。血液净化组治疗前与对照组相比, 巨噬细胞 STAT3、p-STAT3 蛋白表达均减少, 但差异无统计学意义; HDF 治疗后与 HDF 治疗前相比, STAT3、p-STAT3 上调, 而 HD 治疗前后差异无统计学意义。同时 HD 治疗前后患者血清炎症因子 hs-CRP、TNF- α 、MCP-1、IL-6 差异无统计学意义, 而 HDF 治疗后较 HDF 治疗前以及 HD 治疗后炎症因子明显下降。健康人群体内处于一个内环境的稳态条件

下,JAK2/STAT3 通路并未激活;而 MHD 患者体内微炎症状态影响了 ABCA1 的表达,ABCA1 的下调又使其抗炎作用减弱,两者相互作用,促进了 AS 发展。HDF 治疗能上调巨噬细胞 ABCA1,激活 JAK/STAT3 信号通路,促进炎症因子降解,反过来也减弱了炎症因子对 ABCA1 的抑制作用,使其促进胆固醇流出、抗炎的作用增强,起着抗 AS 作用。

综上所述,MHD 患者体内微炎症状态导致巨噬细胞 ABCA1 下调,进而使 ApoA-I 降解,减少 HDL 的生成,促进加速性 AS 发展。HDF 治疗能上调 ABCA1 水平,激活 JAK/STAT3 信号通路,一方面促进胆固醇流出,另一方面促进炎症因子降解,从而发挥一定的心血管保护作用。但是本研究病例较少,而且缺少 AS 发生的直接证据,下一步研究应该扩大病例数,建立 AS 的直接证据,以深入到分子机制水平,得出更令人信服的结果。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler T A, Hakim R M. The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia[J]. *Kidney Int*, 2002, 62: 1524-1538.

[2] Shoji T, Nishizawa Y. Plasma lipoprotein abnormalities in hemodialysis patients-clinical implications and therapeutic guidelines[J]. *Ther Apher Dial*, 2006, 10: 305-315.

[3] Li C, Guo R, Lou J, Zhou H. The transcription levels of ABCA1, ABCG1 and SR-BI are negatively associated with plasma CRP in Chinese populations with various risk factors for atherosclerosis[J]. *Inflammation*, 2012, 35: 1641-1648.

[4] Andrew S L, Joset C, Kline B, Bruce C, Kathy S H, Annamaria K et al. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-S266.

[5] Sarnak M J, Levey A S, Schoolwerth A C, Coresh J, Cullerton B, Hamm L L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention[J]. *Circulation*, 2003, 108: 2154-2169.

[6] Oram J F, Lawn R M. ABCA1: the gatekeeper for eliminating excess tissue cholesterol[J]. *J Lipid Res*, 2001, 42: 1173-1179.

[7] Tall A R, Yvan-Charvet L, Terasaka N, Pagler T, Wang N. HDL, ABC transporters, and cholesterol efflux: implications for the treatment of atherosclerosis[J]. *Cell Metab*, 2008, 7: 365-375.

[8] van Eck M, Bos I S, Kaminski W E, Orsó E, Rothe G, Twisk J, et al. Leukocyte ABCA1 controls susceptibility to atherosclerosis

and macrophage recruitment into tissues[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 6298-6303.

[9] Vaziri N D, Navab K, Gollapudi P, Moradi H, Pahl M V, Barton C H, et al. Salutary effects of hemodialysis on low-density lipoprotein proinflammatory and high-density lipoprotein anti-inflammatory properties in patient with end-stage renal disease[J]. *J Natl Med Assoc*, 2011, 103: 524-533.

[10] Sarnak M J, Levey A S. Epidemiology, diagnosis, and management of cardiac disease in chronic renal disease[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2000, 10: 169-180.

[11] Bromberg J F, Wrzeszczynska M H, Devgan G, Zhao Y, Pestell R G, Albanese C, et al. Stat3 as an oncogene[J]. *Cell*, 1999, 98: 295-303.

[12] Williams L M, Sarma U, Willets K, Smallie T, Brennan F, Foxwell B M. Expression of constitutively active STAT3 can replicate the cytokine-suppressive activity of interleukin-10 in human primary macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282: 6965-6975.

[13] Tang C, Liu Y, Kessler P S, Vaughan A M, Oram J F. The macrophage cholesterol exporter ABCA1 functions as an anti-inflammatory receptor[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 32336-32343.

[14] Yin K, Deng X, Mo Z C, Zhao G J, Jiang J, Cui L B, et al. Tristetraprolin-dependent post-transcriptional regulation of inflammatory cytokine mRNA expression by apolipoprotein A-I: a role of ATP-binding membrane cassette transporter A1 and signal transducer and activator of transcription 3[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286: 13834-13845.

[15] Tang C, Vaughan A M, Oram J F. Janus kinase 2 modulates the apolipoprotein interactions with ABCA1 required for removing cellular cholesterol[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 7622-7628.

[16] Baranova I, Vishnyakova T, Bocharov A, Chen Z, Remaley A T, Stonik J, et al. Lipopolysaccharide down regulates both scavenger receptor B1 and ATP binding cassette transporter A1 in RAW cells[J]. *Infect Immun*, 2002, 70: 2995-3003.

[17] 曹冬黎, 尹凯, 莫中成, 郝新瑞, 胡炎伟, 李晓旭, 等. 脂多糖通过核因子 NF-κB 途径下调泡沫细胞 ATP 结合盒转运体 A1 的表达[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2010, 37: 540-548.

[18] 刘玲, 钟玲, 冯利平, 张玲. 不同血液净化方式对晚期氧化蛋白产物的清除及其对动脉粥样硬化的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29: 1528-1530.

Liu L, Zhong L, Feng L P, Zhang L. Different modes of blood purification clear advanced oxidation protein products and influence atherosclerosis[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2008, 29: 1528-1530.

[19] 季大玺, 龚德华. 应重视连续性肾脏替代治疗在危重病的应用[J]. *中国血液净化*, 2007, 6: 581-583.

[20] 季大玺. 高通量血液透析的新认识[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2005, 6: 559-562.

[21] Ohtake T, Oka M, Ishioka K, Honda K, Mochida Y, Maesato K, et al. Cardiovascular protective effects of on-line hemodiafiltration: comparison with conventional hemodialysis[J]. *Ther Apher Dial*, 2012, 16: 181-188.