

本文引文格式:黄玉红,王洁.慢性肾脏病所致微炎症状态的研究进展[J].

右江民族医学院学报,2021,43(1):128-133.

【综述与讲座】

慢性肾脏病所致微炎症状态的研究进展

黄玉红¹,王洁²

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

摘要: 微炎症状态是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的常见并发症,多种致病因素可刺激慢性肾脏疾病患者的炎症反应。慢性肾脏病炎症标志物的增加与不良的临床结局相关。在慢性肾脏病中,药理学和非药理学干预已被证明可减轻炎症反应。尽管有证据表明,慢性肾脏病患者在采用各种策略治疗下系统性炎症标记物可以降低,但这一改善临床结果的证据在很大程度上无法实施。炎症靶向治疗已被证实可以减轻微炎症状态,是一种潜在的新颖而有吸引力的治疗策略,预示未来重要的研究方向。

关键词:慢性肾脏病;微炎症;靶向治疗

中图分类号:R692.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2021)01-0128-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.028

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)全球患病率高,治疗周期长,医疗费用负担大,已成为全球严峻的公共卫生问题。根据 2017 年全球疾病负担研究发现,CKD 对全球健康具有重大影响,既是全球发病率和死亡率的直接原因,又是心血管疾病的重要危险因素^[1]。CKD 指肾脏出现结构或功能的破坏,病程在 3 个月以上,对身心健康和预期寿命产生消极影响^[2]。据研究显示^[3],CKD 患者体内普遍存在微炎症状态,致病机制是复杂的,可归纳为炎症介质生产和去除之间的不平衡所致。微炎症状态定义为患者无明显的感染临床表现,但全身血循环中可测定出炎症蛋白及炎症因子低度、持续性的增高,其发生并非病原微生物感染引起,而是一种免疫性炎症^[4]。据报道^[5],CKD 过程中伴有的微炎症状态是导致 CKD 多种并发症发生及发展的重要因素,包括骨质疏松、血管钙化、蛋白质能量消耗、早衰等,直接或间接影响 CKD 患者生存质量和预后。然而,虽然微炎症状态现在可以被认为是一个公认导致 CKD 临床不良结局的风险因素,但针对微炎症状态的确切治疗措施在学术界尚未达成共识。本文将综合前人的研究结果,综述 CKD 患者微炎症状态的证据、微炎症状态与不良临床结果的关联,以及减

轻 CKD 炎症反应的药理学和非药理学干预措施,为临床医生在临床中诊治 CKD 微炎症状态提供新思路。

1 微炎症指标

目前评价 CKD 患者体内微炎症状态的传统生物标志物有血清 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、白介素(interleukin,IL)等^[6]。CRP 是一种糖蛋白,由肝脏合成,机体在炎症状态时升高,常被称做急性时相蛋白。CRP 和 hs-CRP 在化学本质上无区别,是同一种物质,只是检测方法的下限不同,对于 hs-CRP 的检验可检测出低水平(0.1~10 mg/L)的 CRP 浓度。TNF- α 是由单核巨噬细胞产生,它与受体结合后可以使许多信号传导途径激活,激活下游大量炎症介质的释放和表达,是公认经典的炎症标记物^[7]。IL 是由多种细胞产生并作用于各类细胞的炎症因子,在传递信息、激活与调节免疫细胞的活化、增生与分化中起重要作用,目前科学研究总共发现了 38 种 IL,分别命名为 IL-1~IL-38,其中 IL-6 是最经典、使用最广泛的炎症因子^[7]。然而 TNF- α 及 IL 由于检测技术及费用等问题在临床中使用受限,大多数只用于科研研究,

基金项目:广西自然科学基金项目(2019JJA14110);百色市科学研究与技术开发计划(百科计字[2017]8号)

第一作者简介:黄玉红(1990-),女,在读硕士研究生,研究方向:肾内科,E-mail:1220924145@qq.com

通讯作者简介:王洁(1969-),女,医学硕士,教授,主任医师,研究方向:慢性肾脏病基础与临床,E-mail:yyfywj@126.com

寻求简单、易查、价格低廉的检查项目来评判微炎症状态是必要的。有研究发现,中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)和血小板/淋巴细胞比值(platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)与CRP、TNF- α 及IL呈正相关和同向变化^[8]。中性粒细胞具有吞噬功能,机体发生炎症时趋化、游走,在炎症状态下常升高,而淋巴细胞在炎症下调亡增加。血小板是急性期反应物,参与机体炎症和免疫反应,机体发生炎症刺激时可引起巨核细胞增生,造成血小板增多。机体发生炎症反应时NLR及PLR增高,NLR和PLR直观反映出体内各种细胞间比例失调的情况,是近年来提出的潜在微炎症指标。在CKD患者中发现NLR、PLR与多种不良预后有关。来自我国及日本针对CKD 1~4期患者进行多中心随访研究,均发现高NLR的CKD患者更容易发展成终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)^[9-10]。NLR和PLR可能成为评价CKD患者微炎症状态的潜在炎症指标,需要未来大量的临床研究进行验证。

2 CKD微炎症的发生机制

2.1 肾功能减退 炎症因子的主要来源是循环中的单核细胞和内皮细胞,广泛分布于组织器官中,主要经过肾脏清除。当肾脏滤过功能衰竭时对炎症因子的去除减少,导致炎症因子在体内蓄积^[2]。侯凡凡等^[11]对非糖尿病肾病未透析CKD患者单核细胞表面晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced end product, RAGE)研究发现,早期CKD已出现RAGE表达增加,并随肾小球滤过率下降而升高,且与血循环中TNF- α 、CRP等炎症因子呈正相关变化,表明CKD本身已具备微炎症状态的存在。近期临床研究证实CKD 1~5期均存在不同程度的微炎症反应,CKD分期越高微炎症反应越重^[12]。且随着肾功能减退,伴发而来的代谢紊乱、酸中毒、氧化应激等进一步激活单核巨噬细胞,刺激炎症反应。此外,CKD特殊的内环境使先天免疫遭受破坏,后天免疫异常激活,抗炎能力下降,而导致炎症持续存在^[2]。慢性炎症反过来作用于CKD进展。炎症因子可介导肾小球损伤,促进单核细胞和巨噬细胞内流,导致系膜细胞增殖和纤维化,形成恶性循环^[13]。以上的研究结果提示肾功能受损本身是导致CKD患者出现微炎症状态的根本因素。

2.2 透析因素 透析患者微炎症反应非常普遍,尤其是血液透析(hemodialysis, HD)患者。HD过程中还有几个促进炎症发生的因素,如透析膜材质、透析液的质量以及血管通路的类型。透析膜材质的优劣决定炎

症反应的高低,这取决于透析膜的生物相容性和透析膜的滤过功能。研究证实透析膜生物相容性差导致HD患者更高的CRP和IL-6^[4],低通量透析膜可激活补体系统,使炎症因子和CRP分泌增多,加重炎症反应^[14]。同时,使用被细菌和内毒素污染的透析液使CKD患者体内持续存在慢性炎症,使用超纯透析液与较低水平的促炎症因子、CRP和氧化应激标记物有关,提示透析液的质量是影响HD患者体内微炎症状态严重程度的重要因素^[15]。此外,血管通路为中心静脉导管及人工动静脉内瘘的患者微炎症反应更重。在一项比较不同类型血管通路的研究中,发现使用自体动静脉瘘的患者炎症介质水平最低,使用中心静脉导管或人工血管患者的炎症介质(IL-1、IL-1 β 、CRP)显著升高^[16],可能是这两种血管通路更容易发生感染,且血液与大型人工材料的长期透析接触可导致白细胞和补体系统的持续激活,以及促炎细胞因子的释放^[14]。相对于HD患者,腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者似乎有较轻的炎症反应,但每日频繁的透析操作、腹膜透析管路的反复感染以及透析液对腹膜的反复刺激,也刺激机体产生慢性炎症^[17]。以上的研究显示透析过程是诱导CKD患者发生微炎症反应不可或缺的因素。

2.3 肠道菌群因素 肠道细菌与宿主共生进化,是调节局部和全身免疫所必需的,充当T细胞和自然杀伤细胞亚群的“外-内”修饰物。近年来发现在CKD和透析患者的血清中检测到肠细菌DNA和内毒素,证实CKD患者出现肠道菌群失调和肠屏障功能受损,导致肠道细菌来源的尿毒症毒素和其他有害的管腔内容物转移到全身循环中,从刺激机体产生炎症反应,是一个不可忽视的微炎症来源^[18]。CKD患者因被告知低钾饮食和低磷饮食,从而减少水果、蔬菜、酸奶及其他奶制品的摄入量,食物基质的这种变化可能改变肠道细菌的组成,使有益细菌比例减少,有害细菌比例增多,而有害细菌是产生尿毒症毒素的罪魁祸首^[2]。肠道细菌组成的这一变化导致肠道必需营养素-短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs)的产生减少,而SCFAs是肠上皮细胞必需的营养物质,通过调节跨细胞紧密连接装置使肠上皮细胞紧密连接,SCFAs减少可损伤肠道固有上皮屏障,出现“肠漏”^[19]。此外,CKD特殊的尿素氮环境,导致肠道尿素含量远远高于正常人群,尿素被细菌来源的脲酶代谢,产生氨气,氨气遇水发生化学反应产生氢氧化铵,氢氧化铵呈碱性可以直接腐蚀肠上皮固有屏障,进而刺激白细胞的流入,由

此局部炎症和炎症因子的产生诱导跨细胞紧密连接装置的收缩和内吞,导致肠通透性增加^[18]。另外,CKD患者由于肠蠕动减慢、肠壁缺血水肿、铁剂治疗、代谢性酸中毒等均可导致肠内菌群紊乱和肠屏障功能破坏^[19]。以上因素共同作用下导致CKD患者肠道菌群紊乱和肠屏障功能受损,使肠道菌群易位及内毒素进入血循环中,促进全身微炎症状态的发生。

3 微炎症状态对CKD的影响

3.1 微炎症状态与肾性贫血 贫血在我国CKD患者中非常普遍,且治疗目标实现率低,治疗效果差,这很大程度上与微炎症状态相关。虽然促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)的相对缺乏是CKD发生贫血的主要驱动因素,但功能性铁缺乏是肾功能下降导致红细胞生成受损的机制之一。生理条件下,铁代谢在红细胞生命周期的多个阶段都受到严格的调控,维持铁吸收及铁储备释放平衡。铁代谢受铁调素(hepcidin, Hpc)调节,它是由肝脏产生的一种肽类激素,作用机制是减少小肠吸收铁和减少铁储备动员^[20],而Hpc的产生受到功能铁含量和炎症刺激的影响。在CKD微炎症状态下,IL-6等炎症因子水平的升高导致Hpc表达增加,阻止肠道对膳食铁的吸收和铁从储存点释放,从而导致体内功能铁缺乏,机体出现贫血^[21]。炎症因子不仅通过上调Hpc表达使铁代谢受到抑制,还可直接抑制红细胞系造血祖细胞的增殖。有研究表明TNF- α 和IL-1促进了早期红细胞祖细胞的生长,但却抑制了红细胞生成后期的生长,其机制可能是通过抑制与红细胞分化调控有关的信号传导通路和转录激活因子的表达和调节^[22]。此外,炎症因子还可对抗EPO的抗凋亡活性,在HD患者的研究中发现,炎症因子水平增高导致EPO治疗反应低下。TNF- α ≥ 2 $\mu\text{g/L}$ 和IL-6 ≥ 40 $\mu\text{g/L}$ 的患者比这些炎症因子水平较低的患者需要更高剂量的EPO,而IL-12的含量与EPO的剂量呈负相关^[22]。由此可见,CKD患者微炎症状态下可抑制红细胞生成和干扰铁稳态,对EPO及铁剂治疗反应低下,使肾性贫血的发生及治疗复杂化。

3.2 微炎症状态与蛋白质能量消耗(protein-energy wasting, PEW) PEW是一种以复杂的代谢紊乱和营养失调为特征的疾病,导致全身蛋白和能量储备同时丢失,常发生于CKD患者,接受透析的ESRD患者更为严重。CKD患者PEW的致病机制很复杂,涉及多种病理生理变化,包括食欲减退、营养摄入减少、内分泌紊乱、代谢失衡、透析流失、体力活动不足以及微炎症等^[23]。据研究,炎症标志物与肌肉质量的标志物呈

负相关,表明炎症因子在PEW发生发展中扮演重要角色。炎症因子以多种方式对PEW产生影响^[4]:①降低食欲:炎症细胞因子通过干扰特定的大脑区域来调节食欲,从而影响进食的大小、持续时间和频率;②增加静息能量消耗:在CKD动物模型中,注入炎症因子TNF- α 、IL-1和IL-6导致肌肉蛋白分解增加,表明炎症状态下静息能量消耗增加;③炎症细胞因子可抵抗胰岛素、生长激素及睾酮等合成代谢激素而使合成代谢减少,分解代谢增强。

综上所述,炎症介质可通过减少膳食营养摄入、抑制蛋白质合成、促进肌肉蛋白分解和增加静息状态下的能量消耗,从而导致PEW。

3.3 微炎症状态与血管钙化(vascular calcification, VC) VC是CKD常见且致命性的合并症。中国透析钙化研究显示透析患者总体钙化率达77.4%,VC可导致较高的心血管发病率和死亡率^[24]。根据研究发现^[25],VC是一种复杂的、难以逆转的病理过程。VC的可能机制如下:①矿物稳态的破坏和高磷酸盐水平导致磷酸钙盐在血管内侧沉积,被认为是CKD发生VC的先决条件;②各种应激源诱导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)向成骨样细胞分化,类似于成骨形成,这是VC过程的关键环节;③钙化防御过程失败,原因在于钙化抑制蛋白和骨保护素的表达减少,是导致VC的重要因素。而在血管钙化灶发现炎性细胞浸润,表明炎症在VC扮演重要角色。炎症影响VC的机制可能有^[26-28]:①炎症介质可通过激活内质网应激途径,增加无机磷的摄取,导致矿物质沉积增加;②炎症因子可促进血管壁弹性蛋白和胶原蛋白的降解,这有助于为磷酸钙晶体沉积创造一个巢穴;③CRP、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 能够激活VSMC促进向骨和软骨细胞转化的细胞内信号通路,诱导VC;④炎症介质可下调钙化抑制蛋白和骨保护素的表达,使钙化防御失败。以上研究表明微炎症可通过影响VC过程的各个环节,诱导和加重VC。

3.4 微炎症状态与认知功能障碍(Cognitive impairment, CI) CI是CKD神经系统并发症之一,其致病机制目前研究尚不明确。大量临床研究已证实微炎症指标增高与CI有关。Tegeler C等^[29]对1312名德国老年人进行横断面研究,发现外周血炎症因子增高的老年人认知功能发生率高,IL-6、IL-10和CRP的水平增高与执行功能和处理速度的综合评分下降相关。Kurella Tamura M等^[30]对757名中老年CKD患者研究证实了较高水平的hs-CRP和IL-1 β 与较高的注意

力损害相关,较高水平的 TNF- α 与较差的执行功能相关。炎症因子导致认知损伤的机制可能为^[31]:①炎症因子刺激谷氨酸生成增加,产生神经毒性,诱导神经元死亡,损害认知功能;②炎症因子干扰神经突触的可塑性,影响神经元之间的信息传递,是认知功能受损;③炎症因子损伤血脑屏障,导致内源性和外源性有毒化学物质和炎症介质流入大脑,损害神经元和星形胶质细胞导致认知障碍。此外,炎症因子还是 CKD 患者贫血、蛋白质能量消耗、动脉钙化的重要因素,炎症因子可通过加重 CKD 患者贫血、营养不良、血管病变等方面导致 CI。

4 改善微炎症状态的措施

4.1 优化透析技术 透析环节是接受透析治疗的 ESRD 患者发生持续性炎症的重要因素,故提高透析质量成为减轻透析相关炎症负荷的有效方法。首先从透析方式选择来说,应尽量选择 PD,因临床研究已证实 PD 比 HD 有更低水平的炎症负担^[17]。再者,从选择血管通路方面考虑,应尽量选择自体动静脉内瘘,因临床研究已证实使用自体动静脉内瘘作为血管通路的血透患者炎症指标水平最低^[16]。此外,透析膜的选择也尤为关键,原因在于生物相容性好的透析膜和高通量透析膜能提高透析充分性,使尿毒症毒素及大分子炎症因子得到有效清除^[13]。最后,透析液和透析模式的选择同样重要。据报道,超纯透析液有极水平的细菌和内毒素污染,可减轻 PD 患者微炎症反应和氧化应激,且从成本效益分析看超纯透析液比普通透析液更能节约成本^[15,32],应大力推进使用超纯透析液进行透析。而血液透析滤过联合血液灌流治疗能够有效清除中大分子炎症因子和蛋白质结合毒素,从而减轻炎症反应^[33],提示我们在给 PD 患者治疗时应注意多种透析模式联合治疗。针对 PD 患者,高性能的透析液及透析管路也是减轻微炎症状态方法,同时对 PD 患者加强宣教无菌观念,做好术口及管路护理,避免腹膜炎的发生,是减轻 PD 患者微炎症状态的有效方法。

4.2 加强体育锻炼 多项临床研究证实体育锻炼对 CKD 患者有多方面的积极影响。Kutner NG 等^[34]评估了 755 名年龄在 20~92 岁的 HD 参与者的多中心前瞻性队列研究发现,规律运动的 HD 患者具有更低的 CRP 水平和较好的存活率。王新美等^[35]研究发现,通过为期 3 个月的有氧运动能够明显降低 HD 患者血浆 hs-CRP、IL-6、TNF- α 浓度,同时疲劳症状明显改善。Viana JL 等^[36]发现单次半小时快步行走可以激发白细胞正常动员,提高中性粒细胞对细菌的攻击

力,同时显著提高血浆抗炎因子 IL-10 浓度,但未激活 T 细胞和单核细胞。半年的定期步行运动具有抗炎作用,使血浆 IL-6 与 IL-10 水平的比率降低,同时下调 T 淋巴细胞和单核细胞的激活,但对循环免疫细胞数量和中性粒细胞脱粒反应没有影响,亦不加重蛋白尿及高血压,不损害肾功能。此外,体育运动还能降低胆固醇水平,抑制脂肪组织合成,减少脂肪组织释放的炎症介质,从而降低炎症反应。这些发现表明运动能够减轻炎症反应,而且安全、可靠、经济、可重复性强,有可能成为 CKD 的有效抗炎疗法。

4.3 药物治疗

4.3.1 益生菌 益生菌制剂在调节 CKD 肠道微生物群、减轻炎症反应、延缓肾功能恶化方面成为有希望的治疗方法。临床研究已证实以双歧杆菌、乳酸菌和链球菌为代表的益生菌能延缓 CKD 病情恶化^[2]。近年来研究发现益生元(谷氨酰胺、膳食纤维和低聚糖混合制剂)能够增强双歧杆菌和乳酸菌等微生物的代谢,对 CKD 的预后产生有益的影响^[37]。临床研究证实 HD 患者在基础诊疗方案不变情况下加用益生菌后,血浆 CRP、IL-6、TNF- α 浓度下降^[38],其机制可能是通过控制有害细菌生长、增强肠道屏障功能和减少肠源性毒素的形成来维持肠道菌群平衡,减轻炎症反应,并防止 CKD 进展^[39]。研究表明益生菌制剂能给 CKD 患者受益,且价格较低廉,口服耐受性好,未来有可能成为 CKD 患者常规治疗药物。

4.3.2 抗炎药物 CKD 患者出现微炎症状态的很多因素无法避免或逆转,比如肾功能的衰退、肾脏替代治疗的局限性,故有人提出在常规治疗基础上加用抗炎药物治疗以减轻 CKD 炎症反应的策略。目前临床研究发现能够减轻炎症反应的药物有:①维生素 D:在 ESRD 患者中补充维生素 D 可降低 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平,同时提高白蛋白水平^[5];②他汀类药物:他汀类药物不但能够降血脂,同时具有抗炎功能,然而,他汀类药物的应用目前主要局限于 CKD 1~4 期患者,因为随机对照试验未能显示出对透析患者的有益作用^[4];③肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)拮抗剂:RAAS 拮抗剂除了有降压作用外,还显示出抗炎的潜力。在 HD 患者中,证实使用 RAAS 拮抗剂降低 IL-6、CRP 和 TNF- α 水平,同时抑制单核细胞活化^[3-5];④靶向抗炎因子药物:靶向抗炎因子药物最初多运用在风湿免疫系统性疾病中,在这些疾病中已证实靶向抗炎因子药物能抑制炎症因子合成,对疾病疗效及预后积极影响。在 CKD

研究中,IL 受体阻滞剂的抗炎证据最为确凿。一项针对 22 例 HD 患者的小规模试点研究显示,使用 IL-1 受体阻滞剂治疗可使平均超敏-CRP 和 IL-6 水平降低 40%~50%,并使白蛋白水平升高^[5]。另一项 3~4 期 CKD 患者的随机、双盲试验中,与安慰剂相比,使用 IL-1 拮抗剂治疗 12 周降低了 CRP 水平^[13]。特定的靶向抗炎因子药物虽然有确切的抗炎作用,但目前在 CKD 患者使用受限,最大的风险是它阻断宿主防御机制的通路,可导致严重感染和其它并发症,另外其价格比较昂贵,增加 CKD 患者医疗费用负担。但靶向抗炎因子药物的抗炎潜力无疑是极具吸引力的,需要未来更深层次的研究。

5 总结

炎症过程是机体防御感染、适应应激和回归稳态的保护性生理机制。一个可控的炎症反应将带来良好的结果,消除伤害性刺激和开始组织愈合。相反,炎症过程如果失去控制,将引发无数并发症。CKD 患者因体内复杂的内环境和治疗手段的特殊性,导致体内炎症反应不能消除而出现持续性微炎症,从而导致一连串并发症出现。而这些并发症的发生发展是导致 CKD 患者早衰的一个重要介质,导致虚弱、生存质量低下和预期寿命缩短。对炎症的正确治疗可能对 CKD 患者的结局产生积极作用。然而,CKD 环境中微炎症反应发生和持续存在的多因素性、致病机制的复杂性,决定了我们不能依靠某一种方法来解决,我们需要研究综合措施,包括控制炎症介质源头、促进炎症介质的去除以及使用新的抗炎疗法。我们应以积极治疗共病、改进治疗措施、食用含有天然抗氧化剂和益生菌的饮食、增加体育活动为基础,另外需要开发新型药物治疗手段,才能让 CKD 患者获益。靶向抗炎因子药物是目前比较具有吸引力的研究方向,这一领域还需未来不断深入研究。

参考文献:

[1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.

[2] Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome [J]. *J Immunol Res*, 2018, 2018:2180373.

[3] Dai L, Golembiewska E, Lindholm B. End-Stage Renal

Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes[J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 191:32-43.

[4] Jankowska M, Cobo G, Lindholm B, et al. Inflammation and Protein-Energy Wasting in the Uremic Milieu [J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 191:58-71.

[5] Machowska A, Carrero JJ, Lindholm B, et al. Therapeutics targeting persistent inflammation in chronic kidney disease [J]. *Transl Res*, 2016, 167(1):204-213.

[6] Lee BT, Ahmed FA, Hamm LL, et al. Association of C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, and interleukin-6 with chronic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2015, 16:77.

[7] 沈伟. 不同血液净化方式对终末期肾病患者微炎症指标的影响及临床意义[D]. 衡阳:南华大学, 2018.

[8] 蔡怡旒, 杨定平. 外周血炎症细胞比值与慢性肾脏病患者微炎症的关系研究[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(5): 268-272.

[9] Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2019, 41(1):238-243.

[10] Yuan Q, Wang J, Peng Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE) [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):86.

[11] 侯凡凡, 任昊, 郭志坚, 等. 单核细胞 RAGE 表达上调:慢性肾功能衰竭微炎症的机制[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(19):34-39.

[12] 武一婷. CKD3-5 期患者微炎症状态与生存质量关系研究[D]. 郑州:河南中医药大学, 2017:1-52.

[13] Nowak KL, Chonchol M. Does inflammation affect outcomes in dialysis patients? [J]. *Semin Dial*, 2018, 31(4): 388-397.

[14] Kohlová M, Amorim CG, Araújo A, et al. The biocompatibility and bioactivity of hemodialysis membranes: their impact in end-stage renal disease [J]. *J Artif Organs*, 2019, 22(1):14-28.

[15] Susantitaphong P, Riella C, Jaber BL. Effect of ultrapure dialysate on markers of inflammation, oxidative stress, nutrition and anemia parameters: a meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(2):438-446.

[16] Dukkupati R, Molnar MZ, Park J, et al. Association of vascular access type with inflammatory marker levels in maintenance hemodialysis patients [J]. *Semin Dial*, 2014, 27(4):415-423.

[17] 许琴, 赵焯, 徐煜, 等. 血液透析、腹膜透析 2 种透析方式

- 对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(2):155-156.
- [18] Lau WL,Savoj J,Nakata MB,et al. Altered microbiome in chronic kidney disease:systemic effects of gut-derived uremic toxins[J]. Clin Sci (Lond),2018,132(5):509-522.
- [19] Sumida K,Kovesdy CP. The gut-kidney-heart axis in chronic kidney disease[J]. Physiol Int,2019,106(3):195-206.
- [20] Batchelor EK,Kapitsinou P,Pergola PE,et al. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment [J]. J Am Soc Nephrol,2020,31(3):456-468.
- [21] Nuhu F,Bhandari S. Oxidative Stress and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease, the Impact of Anaemia[J]. Pharmaceuticals (Basel),2018,11(4):103.
- [22] Gluba-Brzózka A,Franczyk B,Olszewski R,et al. The Influence of Inflammation on Anemia in CKD Patients[J]. Int J Mol Sci,2020,21(3):725.
- [23] Hanna RM,Ghobry L,Wassef O,et al. A Practical Approach to Nutrition, Protein-Energy Wasting, Sarcopenia, and Cachexia in Patients with Chronic Kidney Disease[J]. Blood Purif,2020,49(1-2):202-211.
- [24] Liu ZH,Yu XQ,Yang JW,et al. Prevalence and risk factors for vascular calcification in Chinese patients receiving dialysis: baseline results from a prospective cohort study[J]. Curr Med Res Opin,2018,34(8):1491-1500.
- [25] Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular Calcification-New Insights Into Its Mechanism [J]. Int J Mol Sci,2020,21(8):2685.
- [26] Viegas C,Araújo N,Marreiros C,et al. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts [J]. Aging (Albany NY),2019,11(12):4274-4299.
- [27] López-Mejías R,González-Gay MA. IL-6: linking chronic inflammation and vascular calcification [J]. Nat Rev Rheumatol,2019,15(8):457-459.
- [28] Henze LA,Luong TTD,Boehme B,et al. Impact of C-reactive protein on osteo-/chondrogenic transdifferentiation and calcification of vascular smooth muscle cells[J]. Aging (Albany NY),2019,11(15):5445-5462.
- [29] Tegeler C,O'sullivan JL,Bucholtz N,et al. The inflammatory markers CRP,IL-6,and IL-10 are associated with cognitive function——data from the Berlin Aging Study II[J]. Neurobiol Aging,2016,38:112-117.
- [30] Kurella Tamura M,Tam K,Vittinghoff E,et al. Inflammatory Markers and Risk for Cognitive Decline in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study [J]. Kidney Int Rep,2017,2(2):192-200.
- [31] Jabbari B,Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease[J]. Hemodial Int,2018,22(2):150-160.
- [32] Upadhyay A,Susantitaphong P,Jaber B. Ultrapure versus standard dialysate:A cost-benefit analysis[J]. Semin Dial,2017,30(5):398-402.
- [33] 张俊,王倩,黄新忠. 四种血液净化方式对尿毒症患者甲状旁腺激素、FGF23、钙磷及炎症因子的影响[J]. 南通大学学报(医学版),2017,37(4):315-318.
- [34] Kutner NG,Zhang R,Huang Y,et al. Lower C-reactive protein and better hemodialysis survival are associated with regular exercise activity: Longitudinal outcomes from the ACTIVE-ADIPOSE special study[J]. Hemodial Int,2016,20(3):473-483.
- [35] 王新美,朱小玲,许敏,等. 有氧运动对终末期肾病血液透析患者微炎症状态及透析相关性疲乏影响研究[J]. 交通医学,2015,29(4):360-362.
- [36] Viana JL,Kosmadakis GC,Watson EL,et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD[J]. J Am Soc Nephrol,2014,25(9):2121-2130.
- [37] Nallu A,Sharma S,Ramezani A,et al. Gut microbiome in chronic kidney disease: challenges and opportunities [J]. Transl Res,2017,179:24-37.
- [38] 肖晓芬,王晓慧. 益生菌改善维持性血液透析患者微炎症状态的临床观察[J]. 海南医学,2018,29(14):2036-2038.
- [39] Hasegawa S,Jao TM,Inagi R. Dietary Metabolites and Chronic Kidney Disease[J]. Nutrients,2017,9(4):358.

收稿日期:2020-07-20;修回日期:2020-09-15