

• 论 著 •

铁死亡相关基因表达对慢性肾功能衰竭患者心血管结局的影响*

林雪兰, 刘可心, 葛 晓, 余一鸣, 操丽芳[△]
潍坊市人民医院全科医学科, 山东潍坊 261000

摘要:目的 探讨铁死亡相关基因血红素氧合酶-1(HO-1)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)、长链酰基辅酶 A 合酶 4(ACSL4)表达与慢性肾衰竭(CRF)患者并发心血管事件的关系,旨在为 CRF 患者临床心血管事件风险评估提供参考。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 124 例 CRF 患者(CRF 组)和同期来该院体检的 124 例体检健康者(对照组)为研究对象。检测并对比两组血清铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 水平。CRF 患者出院后随访 12 个月,根据患者心血管事件发生情况将其分为并发组($n=56$)和未并发组($n=66$)。采用 Spearman 相关分析铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 与 CRF 患者并发心血管事件的相关性。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 CRF 患者并发心血管事件的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 对 CRF 患者并发心血管事件的预测价值。结果 CRF 组血清 HO-1、SLC7A11 水平低于对照组(均 $P<0.05$),ACSL4 水平高于对照组($P<0.05$)。并发组血清 HO-1、SLC7A11 水平低于未并发组(均 $P<0.05$),血清 ACSL4 水平高于未并发组($P<0.05$)。铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11 与并发心血管事件呈负相关($r=-0.708, -0.721$, 均 $P<0.05$),而 ACSL4 与并发心血管事件呈正相关($r=0.699, P<0.05$)。血清 ACSL4 高表达、高水平 cTnT 是 CRF 患者并发心血管事件的危险因素(均 $P<0.05$),血红蛋白增高、血清 HO-1、SLC7A11 高表达是 CRF 患者并发心血管事件的保护因素(均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 HO-1、SLC7A11、ACSL4、血红蛋白、cTnT 单独应用预测 CRF 患者并发心血管事件的曲线下面积(AUC)分别为 0.787、0.735、0.773、0.651、0.782,铁死亡相关基因联合预测的 AUC 为 0.837,5 因子联合应用的 AUC 为 0.880。经 Delong 检验,两个联合应用模型的 AUC 均显著高于各单独应用($P<0.05$)。列线图模型显示,若铁死亡相关基因都呈阳性表现($HO-1<1.5, SLC7A11<1.15, ACSL4\geq 2.75$),则 CRF 患者出现并发心血管事件的风险率在 75%以上。结论 CRF 患者血清 HO-1、SLC7A11 表达降低,ACSL4 表达升高,与并发心血管事件密切相关,三指标联合检测在预测 CRF 患者并发心血管事件方面具有较高的价值。

关键词:慢性肾衰竭; 心血管事件; 铁死亡; 血红素加氧酶-1; 溶质载体家族 7 成员 11; 长链酰基辅酶 A 合酶 4

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.012

中图法分类号:R692.5

文章编号:1673-4130(2025)19-2378-08

文献标志码:A

Impact of ferroptosis-related gene expression on cardiovascular outcomes in chronic renal failure*

LIN Xuelan, LIU Kexin, GE Xiao, YU Yiming, CAO Lifang[△]

Department of General Practice, Weifang People's Hospital, Weifang, Shandong 261000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between ferroptosis-related genes [heme oxygenase-1 (HO-1), solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11), and long-chain acyl-coenzyme A synthetase 4 (ACSL4)] expression and cardiovascular events in patients with chronic renal failure (CRF), aiming to provide clinical insights for risk assessment of cardiovascular complications. **Methods** A total of 124 CRF patients (CRF group) admitted to the hospital from January 2020 to January 2023 and 124 healthy people (control group) who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the research objects. The levels of ferroptosis-related gene HO-1, SLC7A11 and ACSL4 were detected and compared between the two groups. CRF patients were followed up for 12 months after discharge, and they were divided into concurrent group ($n=56$) and non-concurrent group ($n=66$) according to the occurrence of cardiovascular events. Spearman correlation analysis was used to investigate the correlation between iron death relat-

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(20204110263)。

作者简介:林雪兰,女,主治医师,主要从事全科医学、肾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:13853670571@126.com。

ed genes HO-1, SLC7A11, ACSL4 and cardiovascular events in CRF patients. Univariate and multivariate Logistic regression analysis were used to investigate the influencing factors of cardiovascular events in CRF patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of iron death related genes HO-1, SLC7A11, and ACSL4 for cardiovascular events in CRF patients. **Results** Serum HO-1 and SLC7A11 levels in CRF group were lower than those in control group ($P < 0.05$), and the ACSL4 level was higher than that in control group ($P < 0.05$). The serum HO-1 and SLC7A11 levels in concurrent group were lower than those in non-concurrent group (all $P < 0.05$), and the serum ACSL4 level was higher than that in non-concurrent group ($P < 0.05$). Ferroptosis-related genes HO-1 and SLC7A11 were negatively correlated with cardiovascular events ($r = -0.708, -0.721, P < 0.05$), while ACSL4 was positively correlated with cardiovascular events ($r = 0.699, P < 0.05$). High serum ACSL4 expression and high cTnT level were risk factors for cardiovascular events in CRF patients ($P < 0.05$), and high hemoglobin level and high serum HO-1 and SLC7A11 expression were protective factors for cardiovascular events in CRF patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum HO-1, SLC7A11, ACSL4, hemoglobin and cTnT alone for predicting cardiovascular events in CRF patients were 0.787, 0.735, 0.773, 0.651 and 0.782, respectively. The AUC of the combined prediction of ferroptosis-related genes was 0.837, and the AUC of the combined application of five factors was 0.880. According to Delong's test, the AUC of both combined application models was significantly higher than those of individual application ($P < 0.05$). The nomogram model showed that all ferroptosis-related genes were positively expressed ($HO-1 < 1.5, SLC7A11 < 1.15, ACSL4 \geq 2.75$), and the risk of developing concurrent cardiovascular events in CRF patients could reach over 75%. **Conclusion** The expression of serum HO-1 and SLC7A11 in CRF patients is decreased, and the ACSL4 expression is increased, which is closely related to cardiovascular events, and the combined detection of three indexes has high value in predicting cardiovascular events in CRF patients.

Key words: chronic renal failure; cardiovascular event; ferroptosis; heme oxygenase-1; solute carrier family 7 member 11; long-chain acyl coenzyme A synthase 4

慢性肾衰竭(CRF)是临床常见的终末期肾病,目前 CRF 的发病率逐年增加,已成为影响全球健康的主要慢性病之一^[1]。CRF 患者发生冠状动脉疾病、心律失常和心源性猝死等心血管事件的风险显著增高,心血管事件被认为是导致 CRF 患者死亡的危险因素之一^[2]。研究显示,铁死亡是一种新型的铁依赖性细胞死亡方式,涉及脂质过氧化和活性氧的积累,与肾脏疾病密切相关,尤其是在肾损伤和肾纤维化中,铁死亡的调控机制及其对肾脏相关疾病的影响是目前研究热点^[3]。此外,铁死亡通过降低谷胱甘肽(GSH)及过氧化物酶 4(GPX4)水平,从而诱导心肌细胞凋亡和血管内皮损伤,导致心肌缺血性损伤,病理性心室重塑,与心血管疾病的发生发展密切相关^[4]。血红素氧合酶-1(HO-1)、溶质载体家族 7 成员 11(SLC7A11)和长链酰基辅酶 A 合酶 4(ACSL4)是铁死亡过程中的关键基因。HO-1 调节活性氧的产生和铁代谢,对细胞内铁平衡至关重要,HO-1 激活可抑制铁死亡,减轻铁死亡介导的组织损伤^[5]。HO-1 与心血管疾病发生密切相关,研究显示急性心肌梗死患者血清 HO-1 水平降低,并与冠状动脉损伤程度有关^[6]。SLC7A11 主要通过介导胱氨酸摄取,抑制氧化应激条件下铁死亡,维持细胞存活,SLC7A11 缺失可促使血管平滑肌细胞铁死亡,促使慢性肾脏病背景

下血管钙化^[7]和心肌缺血再灌注损伤^[8]。ACSL4 参与膜磷脂合成和脂质过氧化过程,ACSL4 过表达可启动铁死亡途径,促使泡沫细胞形成和动脉粥样硬化,与心血管疾病密切相关^[9]。然而,铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 是否参与 CRF 患者心血管事件发生发展尚不明确,且国内外也鲜有报道;因此,本研究旨在探讨铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 与 CRF 患者心血管事件的关系,为 CRF 患者心血管事件的风险评估提供有价值的生物学标志物,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月本院接诊的 124 例 CRF 患者(CRF 组)及同期于本院体检的 124 例体检健康者(对照组)为研究对象。CRF 组男 70 例,女 54 例,年龄 34~59 岁,平均(46.14±5.98)岁。对照组男 73 例,女 51 例,年龄 35~60 岁,平均(46.39±5.06)岁。纳入标准:(1)符合 CRF 相关诊断标准^[10];(2)年龄 18 周岁以上;(3)于本院接受规律血液透析治疗。排除标准:(1)急性肾脏疾病;(2)合并其他重要器官功能障碍;(3)合并恶性肿瘤、免疫性疾病、感染性疾病;(4)合并原发性心脑血管、肝、肺疾病。对照组纳入标准:(1)年龄、性别与 CRF 患者相匹配;(2)年龄 18 周岁以上。排除标准:(1)肾

脏疾病和心血管疾病；(2) 恶性肿瘤、自身免疫疾病、急性慢性感染性疾病。本研究已获得本院伦理委员会批准(批准号:2019KL0104),患者及其家属对本研究知情,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集 CRF 患者临床资料,包括年龄、性别、体重指数、基础疾病、既往心血管疾病、原发病[肾小球肾炎、高血压肾病、糖尿病肾病、免疫球蛋白(Ig)A 肾病]、透析时长、透析频率和实验室指标[血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、钾、钠、磷酸盐、甲状旁腺激素、尿素氮、血肌酐]等。

1.2.2 铁死亡相关基因以及常规实验室指标检测 CRF 患者入组 24 h 内(对照组体检当日清晨)采集外周静脉血 8 mL,分别注入 3 个试管,真空试管 2 个(每个 3 mL)和 EDTA 试管 1 个(2 mL),真空试管血标本静置 2 h 左右,取上层未凝固液离心(2 500 r/min,离心半径 10 cm,离心时间 5 min)处理后获得血清置于-20 ℃保存备检,EDTA 试管混匀后备检。实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(RT-qPCR)法检测受试者血清铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 表达:取 1 份血清标本 100 μL,应用血液总 RNA 提取试剂盒(美国 Biomiga 公司)提取总 RNA,采用 High Capacity 互补脱氧核糖核酸(cDNA)逆转录试剂盒(美国赛默飞世尔科技有限公司)将总 RNA 逆转录为 cDNA。使用 7500 Fast 实时荧光定量 PCR 系统(美国 Applied Biosystems 公司)进行 RT-qPCR,反应体系:2.5 μL SYBR Green RT-qPCR Master Mixes(美国赛默飞公司),2 μL cDNA 特异引物,20.5 μL ddH₂O,共 25 μL。反应条件:95 ℃预变性 30 s,95 ℃变性 5 s,40 个循环,60 ℃退火 35 s,72 ℃延伸 120 s,延伸后 4 ℃保存。以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,引物序列(由上海生物芯片有限公司设计合成)如下:HO-1,上游,5'-AAGACTGCGT-TCCTGCTCAAC-3',下游,5'-AAAGCCCTACAGCAACTGTCG-3';SLC7A11,上游,5'-ATGCAGTGGCAGT-GACCTTT-3',下游,5'-GGCAACAAAGATCGGAACT-3';ACSL4,上游,5'-CATCCCTGGAGCAGATAC TCT-3',下游,5'-TCACTTAGGATTTCCTGGTCC-3';GAPDH,上游,5'-ACATCGCTCAGACAC-CATG-3',下游,5'-TGTAGTTGAGGTCAATGAA GGG-3'。采用 2^{-ΔΔCt} 法计算血清 HO-1、SLC7A11、ACSL4mRNA 相对表达量。取另一份血清标本 100 μL,应用 BS-300 全自动生化分析仪(深圳迈瑞医疗国际股份有限公司)检测血清三酰甘油、总胆固醇、空腹血糖、钾、钠、磷酸盐、尿素、血肌酐,应用 ARCHITECT i2000 化学发光仪(美国雅培公司)检测血清甲状旁腺激素、心肌肌钙蛋白 T(cTnT)、肌酸磷酸激酶同工酶(CK-MB)水平,应用酶联免疫吸附试验检测血

清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。取 EDTA 试管样品,应用 BC-760 CS 全自动血细胞分析仪(深圳迈瑞医疗国际股份有限公司)检测血红蛋白。

1.2.3 随访及分组 CRF 患者随访 12 个月,随访形式为门诊复查(每 3 个月 1 次)和电话随访(每 1 个月 1 次),统计 CRF 患者随访期间心血管事件(包括心肌梗死、心力衰竭、脑卒中和心血管死亡等)发生情况^[11]。根据 CRF 患者心血管事件发生情况将其分为并发组和未并发组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 与 CRF 患者并发心血管事件的相关性。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 CRF 患者发生心血管事件的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 等对 CRF 患者并发心血管事件的预测价值。采用 Delong 检验比较各 ROC 曲线下面积(AUC)。基于上述因子联合模型构建列线图。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRF 组和对照组铁死亡相关基因表达比较 CRF 组和对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。CRF 组血清 HO-1、SLC7A11 表达低于对照组(均 $P<0.05$),ACSL4 表达高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 CRF 组和对照组铁死亡相关基因表达比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	HO-1	SLC7A11	ACSL4
CRF 组	124	1.51±0.46	1.16±0.30	2.65±0.57
对照组	124	3.69±1.08	3.21±0.84	1.06±0.24
<i>t</i>		-20.680	-25.593	28.628
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 并发组和未并发组铁死亡相关基因表达比较 124 例 CRF 患者随访期间失访 2 例,发生心血管事件 56 例,分别为需要住院治疗的心肌梗死 29 例、心力衰竭 15 例、脑卒中 10 例,心血管死亡 2 例;将 56 例发生心血管事件的患者纳入并发组,其余 66 例患者纳入未并发组。并发组血清 HO-1、SLC7A11 表达低于未并发组(均 $P<0.05$),血清 ACSL4 表达高于未并发组($P<0.05$),见表 2。

2.3 铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11 及 ACSL4 与 CRF 患者并发心血管事件的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11 与并发心血管事件呈负相关($r=-0.708$ 、 -0.721 ,均 $P<0.05$),而 ACSL4 与并发心血管事件

呈正相关($r=0.699, P<0.05$), 见图 1。

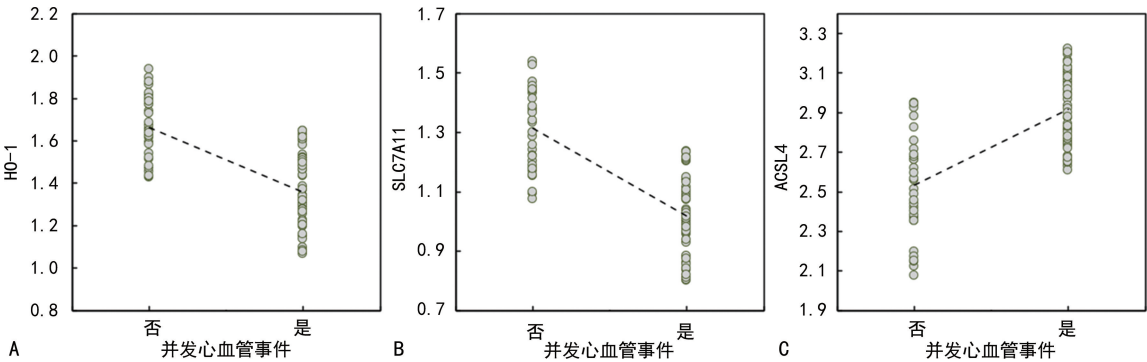
表 2 并发组和未并发组铁死亡相关基因表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	HO-1	SLC7A11	ACSL4
并发组	56	1.36±0.17	1.02±0.13	2.91±0.18
未并发组	66	1.68±0.15	1.31±0.15	2.51±0.26
<i>t</i>		-11.044	-11.306	9.705
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 并发组和未并发组临床资料比较 并发组透析频率 ≥ 3 次/周比例、三酰甘油、血清磷酸盐、尿素氮、血肌酐、cTnT、CK-MB、hs-CRP 水平均高于未并发组(均 $P<0.05$), 血红蛋白水平低于未并发组($P<0.05$)。两组其余临床资料比较, 差异无统计学意义

(均 $P>0.05$), 见表 3。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 CRF 患者并发心血管事件的影响因素 以 CRF 患者是否并发心血管事件为因变量(赋值: 并发=1, 未并发=0), 以透析频率(赋值: ≥ 3 次/周=1, <3 次/周=0)、三酰甘油、血清磷酸盐、尿素氮、血肌酐、血红蛋白、cTnT、CK-MB、hs-CRP、血清 HO-1、SLC7A11、ACSL4(均为连续性变量, 原值代入)为自变量, 采用 ENTER 法筛选变量, 构建多因素 Logistic 回归模型。结果显示, 血清 ACSL4 高表达、高水平 cTnT 是 CRF 患者并发心血管事件的危险因素(均 $P<0.05$), 血红蛋白增高、血清 HO-1 高表达、SLC7A11 高表达是 CRF 患者并发心血管事件的保护因素(均 $P<0.05$), 见表 4。



注: A 为 HO-1 与 CRF 患者并发心血管事件的相关散点图; B 为 SLC7A11 与 CRF 患者并发心血管事件的相关散点图; C 为 ACSL4 与 CRF 患者并发心血管事件的相关散点图。

图 1 铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11 及 ACSL4 与 CRF 患者并发心血管事件的相关散点图

表 3 并发组和未并发组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	并发组(<i>n</i> =56)	未并发组(<i>n</i> =66)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	46.35±6.09	45.97±7.12	0.314	0.754
性别			0.173	0.678
男	31(55.36)	39(59.09)		
女	25(44.64)	27(40.91)		
体重指数(kg/m ²)	21.06±1.13	21.13±1.08	-0.349	0.728
基础疾病				
高血压	29(51.79)	33(50.00)	0.039	0.844
糖尿病	21(37.50)	23(34.85)	0.092	0.761
高脂血症	18(32.14)	20(30.30)	0.048	0.827
既往心血管疾病	13(23.21)	18(27.27)	0.263	0.608
原发病			0.364	0.948
肾小球肾炎	15(26.79)	18(27.27)		
高血压肾病	21(37.50)	23(34.85)		
糖尿病肾病	15(26.79)	17(25.76)		
IgA 肾病	5(8.93)	8(12.12)		
透析时长(月)	6.12±1.62	6.02±1.54	0.349	0.728
透析频率(次/周)			11.136	0.001
≥ 3	39(69.64)	26(39.39)		
<3	17(30.36)	40(60.61)		

续表 3 并发组和未并发组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	并发组($n=56$ 例)	未并发组($n=66$ 例)	t/χ^2	P
血红蛋白(g/L)	82.31±9.64	93.26±12.47	-5.352	<0.001
三酰甘油(mmol/L)	1.86±0.21	1.71±0.20	4.034	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.06±0.77	4.97±0.68	0.686	0.494
空腹血糖(mmol/L)	5.43±1.25	5.39±1.32	0.171	0.865
血钾(mmol/L)	3.51±0.21	3.50±0.23	0.249	0.804
血钠(mmol/L)	135.65±21.24	134.39±19.33	0.343	0.732
血清磷酸盐(mmol/L)	1.69±0.21	1.43±0.16	7.752	<0.001
甲状腺腺激素(pg/mL)	202.35±13.65	198.54±15.27	1.441	0.152
尿素氮(mmol/L)	63.26±15.34	43.46±9.08	8.825	<0.001
血肌酐(μ mol/L)	1 236.77±208.46	1 036.95±161.42	5.962	<0.001
hs-CRP(mg/L)	13.06±3.02	10.24±2.46	5.684	<0.001
cTnT(μ g/L)	0.26±0.07	0.13±0.04	12.826	<0.001
CK-MB(μ g/L)	4.19±1.02	2.21±0.70	12.649	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CRF 患者并发心血管事件的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
常数项	7.352	3.168	5.380	—	0.003
血红蛋白	-0.772	0.267	8.360	0.462(0.274~0.780)	<0.001
cTnT	0.395	0.175	5.094	1.484(1.053~2.092)	0.009
HO-1	-0.632	0.238	7.051	0.531(0.333~0.847)	<0.001
SLC7A11	-0.501	0.214	5.480	0.605(0.398~0.922)	0.002
ACSL4	0.538	0.229	5.519	1.712(1.093~2.683)	0.001

注：—表示无数据。

2.6 铁死亡相关基因预测 CRF 患者并发心血管事件的价值 以 CRF 患者是否并发心血管事件为状态变量(赋值:并发=1,未并发=0),以血清 HO-1、SLC7A11、ACSL4、血红蛋白、cTnT 及多因子联合应用预测模型等作为检验变量,其中铁死亡相关基因联合应用模型为 $\text{Logit}(P) = -0.632 \times (\text{HO-1}) - 0.501 \times (\text{SLC7A11}) + 0.538(\text{ACSL4})$,5 因子联合应用模型为 $\text{Logit}(P) = -0.632 \times (\text{HO-1}) - 0.501 \times (\text{SLC7A11}) + 0.538(\text{ACSL4}) - 0.772 \times (\text{血红蛋白}) + 0.495 \times (\text{cTnT})$ 。ROC 曲线分析结果显示,血清 HO-1、SLC7A11、ACSL4、血红蛋白、cTnT 单独应用预测 CRF 患者并发心血管事件的 AUC 分别为 0.787、0.735、0.773、0.651、0.782,铁死亡相关基因联合预测的 AUC 为 0.837,5 因子联合应用的 AUC 为 0.880。经 Delong 检验,两个联合应用模型的 AUC 均明显高于各单独应用($P<0.05$)。见图 2 和表 5。

2.7 铁死亡相关基因等联合预测 CRF 患者并发心血管事件的列线图及评估 由上述分析知,包括铁死亡相关基因在内的 5 因子模型有最高的预测效能,为方便临床应用,进一步制作其列线图(降维权重法),

见图 3。由其直观可见,铁死亡相关基因对模型的贡献最大,其中 HO-1 获最高评分 100 分(-100 分),提示其在预测 CRF 患者并发心血管事件的重要性,若该 3 因子都呈阳性表现($\text{HO-1}<1.5$, $\text{SLC7A11}<1.15$, $\text{ACSL4}\geq 2.75$),则患者出现并发心血管事件的风险率在 75%以上。

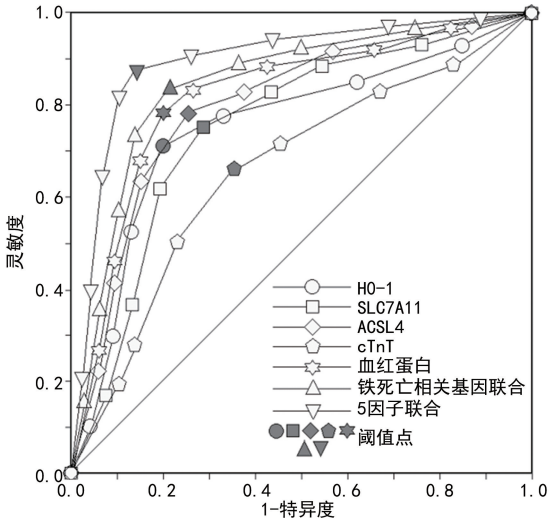


图 2 铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 及联合应用预测 CRF 患者并发心血管事件的 ROC 曲线

表 5 铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11、ACSL4 及联合应用预测 CRF 患者并发心血管事件的价值

指标	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
HO-1	0.787(0.634~0.910)	1.53	0.714	0.803	0.517	0.762
SLC7A11	0.735(0.534~0.932)	1.14	0.750	0.712	0.462	0.730
ACSL4	0.773(0.568~0.969)	2.66	0.786	0.742	0.528	0.762
血红蛋白	0.651(0.356~0.951)	87 g/L	0.661	0.652	0.313	0.656
cTnT	0.782(0.620~0.956)	0.21 μg/L	0.786	0.803	0.589	0.795
铁死亡相关基因联合	0.837(0.742~0.933)	—	0.839	0.833	0.672	0.836
5 因子联合	0.880(0.775~0.976)	—	0.875	0.864	0.739	0.869

注：—表示无数据。

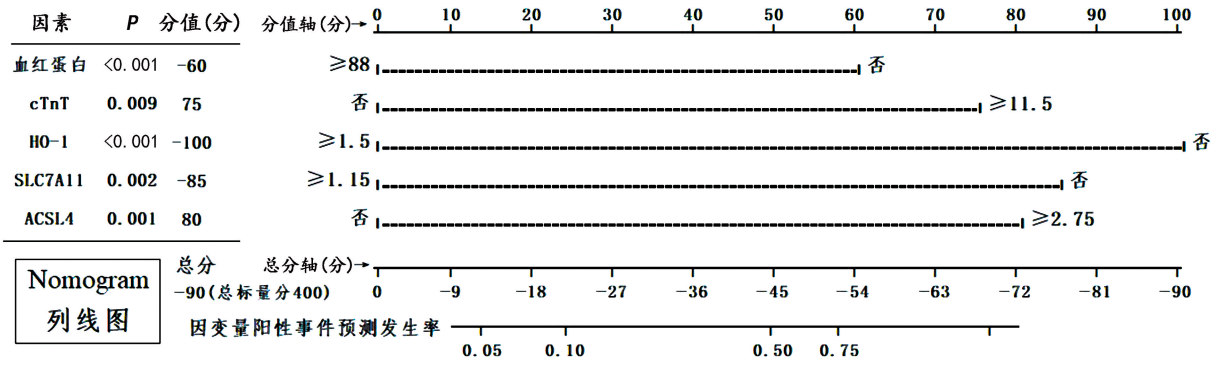


图 3 5 因子联合模型的列线图

3 讨 论

CRF 是指由各种因素引起的慢性进行性肾实质损伤,在慢性肾病的发展过程中,由于钙磷代谢的紊乱以及体内毒素的积聚,常常会诱发全身性的炎症反应和氧化应激。氧化的低密度脂蛋白通过增强成骨相关转录因子的抗体表达,促进成骨细胞的分化,从而介导血管钙化的发生。同时,全身性的炎症反应还会导致血管炎症,进一步加剧血管钙化和动脉粥样硬化斑块的形成。这些病理变化最终可能导致心血管事件的风险增加^[12]。当机体发生铁稳态障碍时,易产生大量活性氧,活性氧进一步转化为羟基自由基,与脂质发生过氧化反应触发铁死亡,铁死亡作为一种程序性细胞死亡形式,可导致 GSH 耗竭和 GPX4 失活,降低机体抗氧化功能,产生高度氧化和促凋亡的血管微环境,促进炎症、泡沫细胞形成和斑块不稳定,引起动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管事件^[13]。

本研究结果发现,CRF 患者血清 HO-1 水平显著降低,高水平 HO-1 是患者并发心血管事件的保护因素,提示 HO-1 缺乏可能参与 CRF 心血管事件发生。HO-1 是血红素代谢的主要限速酶,具有强抗氧化和抗炎特性,HO-1 基因突变和敲除可能导致铁元素在体内的异常积累,可能诱发过度的氧化应激反应,对多个组织和器官造成损伤^[14]。既往研究也发现,HO-1 信号通路的激活能够减轻氧化应激,增强机体的抗氧化能力,进而减轻心肌缺血再灌注损伤^[15]。但是 HO-1 在 CRF 并发心血管事件的机制尚不清楚。分析其原因,核因子 E2 相关因子 2(NRF2)是 HO-1

上游调节因子,通过上调 HO-1 表达以减少氧化应激,抑制铁死亡、焦亡和自噬。NRF2/HO-1 轴激活可增强 GPX4 活性,增强抗氧化水平,对减轻心脏微血管内皮细胞的铁死亡以及缺氧所诱导的心肌细胞损伤具有重要作用,同时它还能抑制血管钙化和动脉粥样硬化的进程^[16]。因此当 HO-1 降低时可能诱发氧化应激和加剧铁死亡,从而增加 CRF 患者心血管事件发生风险。闫伟等^[17]的报道指出,在冠心病患者中,血浆 HO-1 的水平显著下降,并且这种下降趋势与冠状动脉病变的支数和 Gensini 评分的增加呈正相关,这进一步证实了 HO-1 在心血管疾病中的保护性作用。

本研究结果发现,CRF 患者血清 SLC7A11 水平降低,高水平 SLC7A11 是患者并发心血管事件的保护因素。SLC7A11 是系统 Xc⁻复合体的功能亚单位,负责促进细胞外的胱氨酸进入细胞内部,以换取细胞内的谷氨酸。胱氨酸经转化合成 GSH,GSH 在维持细胞内氧化还原平衡、防御氧化应激和铁死亡方面发挥着至关重要的作用^[18]。既往也研究证实,SLC7A11 表达的缺失可能会导致铁元素在体内的积累和心肌细胞内脂质过氧化,进而促进心肌缺血再灌注损伤的发生^[19]。推测 SLC7A11 参与 CRF 患者心血管事件的机制为 SLC7A11 作为铁死亡负性调节蛋白,其表达下调可促使铁沉积,从而抑制 GSH 和 GPX4 活性,诱导持续氧化应激反应,阻止线粒体自噬,导致心肌细胞肿胀和缺血再灌注损伤^[20]。激活转录因子 4(ATF4)和 NRF2 是应激诱导 SLC7A11 转

录的两种主要转录因子,ATF4 或 NRF2/SLC7A11 信号通路阻断可诱导铁死亡,加剧氧化应激反应^[21],促使心肌细胞凋亡和心肌组织损伤。由此可见,SLC7A11 水平降低可能通过诱导铁死亡和氧化应激,增加 CRF 患者心血管事件发生风险。

本研究结果发现,CRF 患者血清 ACSL4 表达显著增高,高表达 ACSL4 是患者并发心血管事件的危险因素。ACSL4 是多不饱和脂肪酸代谢的重要同工酶,以三磷酸腺苷依赖性方式促进 CoA 酯化为游离脂肪酸,从而激活脂肪酸氧化或脂质合成,广泛参与内质网应激和铁死亡反应过程^[22]。既往研究也显示,ACSL4 表达上调可促使脂质过氧化,增强心肌细胞对铁死亡的灵敏度,导致心肌细胞缺陷、心脏病理性重塑和心功能障碍^[23]。ACSL4 过表达可促使转铁蛋白受体蛋白 1 信号传导,激活自噬转运受体-核受体共激活因子 4,将铁从细胞外转移到细胞内,诱导铁积累,进一步触发心肌细胞氧化应激反应,导致蛋白质、脂质和核酸损伤,诱导心肌细胞凋亡和心肌缺血性损伤^[24]。ACSL4 还通过与细胞下游核因子结合,激活铁死亡途径,促使细胞外基质沉积,诱导心肌肥大,导致心力衰竭^[25]。因此 ACSL4 表达增加与 CRF 患者并发心血管事件有关。

绘制 ROC 曲线分析结果显示,HO-1、SLC7A11、ACSL4 预测 CRF 患者并发心血管事件的 AUC 高于血红蛋白,与 cTnT 相近。而联合预测均明显高于各单独应用预测,表明联合检测 HO-1、SLC7A11、ACSL4 或铁死亡相关基因同血红蛋白、cTnT 一起联合应用,可更准确预测 CRF 患者心血管事件的发生风险。本研究结果还发现,血红蛋白与 CRF 患者心血管事件也有关,血红蛋白表达缺少提示患者处于贫血状态,而贫血可引起机体缺氧、缺血状态,导致代偿性心跳加快和超负荷状态,诱导心肌肥厚和收缩功能减退,继而增加心血管事件风险^[26]。Spearman 相关分析结果显示,HO-1 和 SLC7A11 与心血管事件呈负相关,这意味着 HO-1 和 SLC7A11 的表达水平越高,心血管事件的风险越低。相反,ACSL4 与心血管事件呈正相关,表明 ACSL4 的表达水平越高,心血管事件的风险越大,进一步验证了这些生物标志物与 CRF 患者心血管事件风险的相关性。进一步基于血清 HO-1、SLC7A11、ACSL4、血红蛋白、cTnT 构建的 5 因子联合模型列线图结果显示,铁死亡相关基因对模型的贡献最大,其中 HO-1 获最高评分 100 分(−100 分),且若该 3 因子都呈阳性表现($HO-1 < 1.5$, $SLC7A11 < 1.15$, $ACSL4 \geq 2.75$),则患者出现并发心血管事件的风险率在 75%以上。

综上所述,CRF 患者 HO-1、SLC7A11 表达降低,ACSL4 表达升高,与 CRF 患者心血管事件发生密切相关,联合检测 HO-1、SLC7A11 和 ACSL4 可有效

预测 CRF 患者心血管事件发生风险,为 CRF 患者心血管事件的风险评估提供了新的生物标志物。然而,尽管本研究初步揭示了铁死亡相关基因 HO-1、SLC7A11 和 ACSL4 与 CRF 患者心血管事件的关联及其临床应用价值,但也存在一定的局限性:(1)本研究为单中心研究,纳入的样本数量有限,样本量可能受到一定的地区、人种限制,(2)本研究的预测模型只有测试集,未纳入验证集进行分析。因此有待后续扩大样本量、多中心并纳入验证集以开展更为深入的研究。

参考文献

[1] BUTT B, MUSHTAQ A, HAMEED F A, et al. Blood purification therapy in chronic renal failure and its impact on renal index, serological index, and inflammatory factors[J]. Ann Med Surg (Lond), 2024, 86(7):3856-3864.

[2] SHAH S, CHRISTIANSON A L, MEGANATHAN K, et al. Sex differences in cardiovascular outcomes in patients with kidney failure[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(9):e029691.

[3] 张钰涓, 杨丽娜. 铁死亡与继发性肾脏病[J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(3):377-384.

[4] 王新羽, 张霖柯, 符艾青, 等. 铁死亡在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(17):61-66.

[5] 王德勇, 涂英兵, 袁娟, 等. 基于 PERK/Nrf2/HO-1 信号通路研究瑞马唑仑对心肌缺血再灌注损伤大鼠铁死亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(23):4427-4433.

[6] 柴博兰, 付晓丽, 邹远林, 等. 血清血红素加氧酶-1 水平与急性心肌梗死患者氧化应激及 Gensini 评分的关系[J]. 热带医学杂志, 2020, 20(11):1463-1467.

[7] YE Y, CHEN A, LI L, et al. Repression of the antiporter SLC7A11/glutathione/glutathione peroxidase 4 axis drives ferroptosis of vascular smooth muscle cells to facilitate vascular calcification[J]. Kidney Int, 2022, 102(6):1259-1275.

[8] 赵晓帅, 黄琴, 田浩, 等. REV-ERB 激动剂 SR9009 通过上调 SLC7A11/GPX4 轴限制铁死亡减轻 2 型糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(9):35-39.

[9] HONG Y, FENG J, DOU Z, et al. Berberine as a novel ACSL4 inhibitor to suppress endothelial ferroptosis and atherosclerosis[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 43(7):117081.

[10] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(1):28-34.

[11] 苏晓燕, 丁苏, 邓惠钊, 等. 缺血修饰白蛋白对慢性肾脏病患者心血管事件的预测价值[J]. 中国血液净化, 2016, 15(8):392-395.

[12] 李欣悦, 耿巍, 刘素芬, 等. 高敏肌钙蛋白 T 对慢性肾衰竭非透析患者急性心肌梗死的诊断价值[J]. 河北医科大学学报, 2021, 42(1):12-16.

[13] 张洛源, 翟旭. 白藜芦醇通过激活 p53/SLC7A11/GPX4 信号通路抑制铁死亡减少脑缺血再灌注损伤[J]. 锦州医科大学学报, 2024, 45(4):31-35. (下转第 2390 页)

· 论 著 ·

血清食欲素 A、血清天门冬氨酸氨基转移酶水平与急性缺血性脑卒中患者病情及预后的关系*

徐国栋,董晓莉,梁晓辉,马 良

河北省人民医院神经介入科,河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨血清食欲素 A(OXA)、血清天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平与急性缺血性脑卒中(AIS)患者病情及预后的关系。方法 回顾性选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月该院收治的 167 例 AIS 患者(AIS 组)和同期来该院体检的 84 例体检健康者(对照组)为研究对象,AIS 患者根据病情分为轻度 AIS 组[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分 <5 分,42 例]、中度 AIS 组(NIHSS 评分 $5\sim <16$ 分,56 例)、中重度 AIS 组(NIHSS 评分 $16\sim <21$ 分,36 例)、重度 AIS 组(NIHSS 评分 ≥ 21 分,33 例),根据 3 个月预后(改良 Rankin 量表)分为不良预后组(>2 级,54 例)和良好预后组(≤ 2 级,113 例)。Spearman 相关分析 AIS 患者 NIHSS 评分与血清 OXA、AST 水平的相关性;多因素非条件 Logistic 回归分析血清 OXA、AST 水平与 AIS 患者预后的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 OXA、AST 水平对其的评估效能。结果 与对照组比较,AIS 组血清 OXA 水平降低,AST 水平升高($P<0.05$)。轻度 AIS 组、中度 AIS 组、中重度 AIS 组、重度 AIS 组血清 OXA 水平逐渐降低,AST 水平逐渐升高($P<0.05$)。AIS 患者 NIHSS 评分与血清 OXA 水平呈负相关,与 AST 水平呈正相关($P<0.05$)。OXA 高水平为 AIS 患者不良预后的独立保护因素,AST 高水平为独立危险因素($P<0.05$)。血清 OXA、AST 水平联合评估 AIS 患者不良预后的曲线下面积为 0.873,大于血清 OXA、AST 水平单独评估的 0.793、0.770($P<0.05$)。结论 AIS 患者血清 OXA 水平降低和 AST 水平升高,与病情加重和不良预后有关,血清 OXA、AST 水平联合对 AIS 预后有一定的评估效能。

关键词:急性缺血性脑卒中; 食欲素 A; 天门冬氨酸氨基转移酶; 病情; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.013

中图法分类号:R743.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2025)19-2385-06

文献标志码:A

Relationship between serum orexin A, aspartate aminotransferase levels and the condition and prognosis of patients with acute ischemic stroke*

XU Guodong, DONG Xiaoli, LIANG Xiaohui, MA Liang

Department of Neurointerventional, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum orexin-A (OXA) and aspartate aminotransferase (AST) levels and the disease severity and prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 167 AIS patients (AIS group) treated at Hebei Provincial People's Hospital from January 2021 to January 2024 and 84 healthy individuals undergoing physical examinations (control group) were selected as the research objects. AIS patients were categorized by severity into mild AIS group [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score <5 , 42 cases], moderate AIS group (NIHSS score $5\sim <16$, 56 cases), moderate-to-severe AIS group (NIHSS score $16\sim <21$, 36 cases), and severe AIS group (NIHSS score ≥ 21 , 33 cases). Based on 3-month prognosis (modified Rankin scale), patients were divided into poor prognosis group (>2 grade, 54 cases) and good prognosis group (≤ 2 grade, 113 cases). Spearman correlation analysis was used to assess the relationship between NIHSS scores and serum OXA and AST levels in AIS patients. Multivariate unconditional Logistic regression was used to determine the relationship between serum OXA and AST levels and the prognosis of AIS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of serum OXA and AST levels for prognosis. **Results** Compared with the control group, serum OXA level in the AIS group was lower, while AST level was higher ($P<0.05$). Ser-

* 基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2024006)。

作者简介:徐国栋,男,副主任医师,主要从事神经介入方面的研究。