

· 短篇论著 ·

维持性血液透析患者血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平与自体血管动静脉内瘘失功及预后的相关性*

张艳玉¹, 王莉丽¹, 侯 傲¹, 刘燕霞^{2△}

1. 张家口市第一医院肾内科, 河北张家口 075000; 2 北京市西城区广外医院/北京市西城区广外老年医院肾病科, 北京 100055

摘要:目的 探究维持性血液透析患者血清组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9)、基质金属蛋白酶 3(MMP-3)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9) 水平与自体血管动静脉内瘘(AVF) 失功及预后的相关性。方法 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月共 89 例维持性血液透析 AVF 失功患者为研究组, 另选择 89 例维持性血液透析 AVF 非失功患者为对照组。采用多因素 Logistic 回归分析患者 AVF 失功影响因素, 受试者工作特征(ROC) 曲线分析血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平对患者 AVF 失功诊断价值, Kaplan-Meier 法分析三者水平与患者预后生存关系, Cox 回归分析患者预后生存影响因素。结果 与对照组比较, 研究组患者透析中低血压比例、尿素氮、血肌酐、尿酸、HDAC9 和 MMP-3 水平升高($P < 0.05$), CTRP9 水平降低($P < 0.05$); AVF 失功治疗后畅通患者治疗后血清 HDAC9 和 MMP-3 水平下降($P < 0.05$), CTRP9 水平升高($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析表明, 透析中低血压、尿素氮、血肌酐、尿酸、HDAC9、MMP-3 和 CTRP9 是患者 AVF 失功影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线表明, 三者联合诊断患者 AVF 失功曲线下面积(AUC)为 0.927, 显著大于 HDAC9($Z = 3.204, P = 0.001$)、MMP-3($Z = 3.980, P < 0.001$)和 CTRP9($Z = 3.144, P = 0.001$)单独诊断; Kaplan-Meier 曲线表明, HDAC9、MMP-3 低表达患者 3 年生存率显著高于高表达患者($\chi^2 = 6.844, P = 0.009$; $\chi^2 = 4.226, P = 0.040$), CTRP9 高表达患者 3 年生存率显著高于低表达患者($\chi^2 = 10.250, P = 0.001$); 逐步向前法多因素 Cox 回归分析表明, HDAC9、MMP-3 和 CTRP9 是影响患者预后生存影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析表明, 三者联合预测患者死亡 AUC 为 0.945, 显著大于 HDAC9($Z = 2.827, P = 0.005$)、MMP-3($Z = 2.455, P = 0.014$)和 CTRP9($Z = 2.085, P = 0.037$)单独预测。结论 AVF 失功维持性血液透析患者血清 HDAC9、MMP-3 水平上升, CTRP9 水平下降, 三者联合对患者 AVF 失功诊断和预后死亡价值较高。

关键词:维持性血液透析; 自体血管动静脉内瘘失功; 组蛋白去乙酰化酶 9; 基质金属蛋白酶 3; C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9; 诊断; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.08.018

中图法分类号:R692.5

文章编号:1673-4130(2026)08-0994-07

文献标志码:A

维持性血液透析是终末期肾病患者重要肾脏替代治疗手段, 通过定期血液透析清除体内代谢废物, 从而延长患者生命并提高生活质量, 据统计 2017 年全球慢性肾脏病患者人数高达 6.975 亿, 接受肾脏替代治疗患者约 250 万, 预计到 2030 年将增至 540 万^[1]。自体血管动静脉内瘘(AVF) 是通过外科手术将患者外周动脉和浅表静脉永久性吻合连接, 使动脉血液流入浅表静脉, 随之静脉扩张, 管壁肥厚, 即静脉动脉化, 便于并耐受反复穿刺使用, 建立血透体外循环, 是专门为慢性肾功能衰竭患者进行血液透析而建立的永久性血管通路, 然而, AVF 存在失功并发症风险, 导致患者无法及时进行有效透析治疗, 增加患者痛苦和经济负担, 甚至危及生命^[2]。因此, 找到与

AVF 失功相关生物标志物, 对早期预测和干预具有重要意义。组蛋白去乙酰化酶 9(HDAC9) 是参与细胞增殖、分化和凋亡的转录因子^[3]。刘平安等^[4]研究发现, 冠状动脉粥样硬化患者血清 HDAC9 水平与狭窄程度相关。基质金属蛋白酶 3(MMP-3) 是降解细胞外基质成分, 参与血管重塑和炎症反应的基质金属蛋白酶^[5]。魏晓等^[6]研究发现, 急性心肌梗死术后冠状动脉再狭窄患者血清 MMP-3 水平升高。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9(CTRP9) 是具有抗炎、抗氧化和促进血管内皮功能作用的分泌性蛋白^[7]。何涛等^[8]研究发现, 脑卒中患者颈动脉支架成形术后再狭窄与血清 CTRP9 低水平相关。目前关于维持性血液透析患者 AVF 失功及预后相关血清标志物研究较少。因

* 基金项目:河北省卫生健康委科研基金项目(20221900)。

△ 通信作者, E-mail:254240426@qq.com。

此,本研究旨在通过检测维持性血液透析患者血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平,深入探究这 3 种生物标志物与 AVF 失功及患者预后之间的潜在联系,为早期精准识别 AVF 失功风险及评估患者预后提供了全新视角和有力工具,还有望推动透析通路管理策略优化,进而改善患者的长期预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2021 年 12 月共 89 例维持性血液透析 AVF 失功患者为研究组,其中男 46 例,女 43 例,平均年龄(56.03±9.84)岁;另选择 89 例维持性血液透析 AVF 非失功患者为对照组,其中男 47 例,女 42 例,平均年龄(55.46±9.70)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审批同意(批件号:zjk-2019-0551)。所有受试者及家属均知情同意并自愿参与本研究。

纳入标准:(1)两组患者维持性血液透析均符合指南标准^[9];(2)两组患者入组前仅接受 1 次自体 AVF 手术,且开始使用时内瘘血自然流量 ≥ 250 mL/min,经超声检查发现,研究组内瘘血管内径明显缩小,血流速度减慢,出现 AVF 失功^[10],对照组患者内瘘功能良好,未发现明显的狭窄或血栓形成,能够满足透析需求;(3)接受规律血液透析治疗超过 3 个月;(4)临床资料完整。**排除标准:**(1)采用移植血管者;(2)由于压迫瘘侧手臂、长时间使用压力绷带等外力导致 AVF 失功者;(3)肾移植失功后行血液透析者;(4)合并肿瘤等预测生存期较短者;(5)内瘘术后 2 个月内瘘成熟不良不能满足透析需要者;(6)腹膜透析转血液透析患者;(7)存在自身免疫性疾病、精神性疾病等患者。

1.2 方法

1.2.1 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 表达水平检测方法 采用酶联免疫吸附试验对两组患者血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平进行检测,采集两组患者上机前外周静脉血,4℃离心 10 min 并收集上清液于-80℃保存备用。检测过程严格参照试剂盒说明书,并由经过培训专业人员完成,试剂盒购自上海酶联

公司(货号分别为 ml061189、ml105322 和 ml061441)。

1.2.2 AVF 失功评估方法 根据美国放射学院标准^[10]评估 AVF 失功,需满足以下任一条件:透析期间血自然流量 < 200 mL/min,且排除穿刺失败、局部血肿或血容量下降等外部因素;多普勒彩超显示内瘘血管直径减小超过 50%;吻合口收缩期峰值血流速度与吻合口近心端 2 cm 处峰值血流速度比值超过 3:1;AVF 搏动/杂音减弱或有血栓形成。

1.2.3 AVF 失功处理方法 采用经皮腔内血管成形术对研究组患者进行治疗方法,具体为通过导丝和球囊扩张狭窄或闭塞的血管段,恢复血流。其中 73 例通畅,16 例未通畅,均为术前及术后 1 个月采集血清样本。

1.2.4 随访 对研究组患者进行为期 3 年随访统计生存情况,随访开始时间为入组时,截止时间为 2024 年 12 月或患者死亡,采用门诊复诊、电话等多种方法随访,在本研究中,因肾衰竭及并发症死亡 31 例,存活 58 例。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本 t 检验比较组间差异,配对样本 t 检验比较组内差异。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析维持性血液透析患者 AVF 失功影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平对患者 AVF 失功诊断及患者预后死亡预测价值,采用多因素 Logistic 回归分析构建联合预测概率模型,Kaplan-Meier 法分析血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平与患者预后生存关系,逐步向前法多因素 Cox 回归分析患者预后生存影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组患者临床资料比较 与对照组比较,研究组患者透析中低血压比例、尿素氮、血肌酐、尿酸、HDAC9 和 MMP-3 水平升高($P < 0.05$),CTRP9 水平降低($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组与对照组患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	对照组(n=89)	研究组(n=89)	χ^2/t	P
性别			0.023	0.881
男	47(52.81)	46(51.69)		
女	42(47.19)	43(48.31)		
年龄(岁)	55.46±9.70	56.03±9.84	0.389	0.698
高血压			0.371	0.543

续表 1 研究组与对照组患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

项目	对照组(n=89)	研究组(n=89)	χ^2/t	P
有	73(82.02)	76(85.39)		
无	16(17.98)	13(14.61)		
糖尿病			1.148	0.284
有	32(35.96)	39(43.82)		
无	57(64.04)	50(56.18)		
透析中低血压			47.926	<0.001
有	12(13.48)	57(64.04)		
无	77(86.52)	32(35.96)		
血小板计数($\times 10^9/L$)	165.26 \pm 36.01	174.20 \pm 44.32	1.477	0.141
血红蛋白(g/L)	99.61 \pm 23.12	102.06 \pm 23.46	0.702	0.484
白蛋白(g/L)	36.48 \pm 8.16	38.54 \pm 8.29	1.671	0.097
纤维蛋白原(g/L)	4.24 \pm 1.69	4.52 \pm 1.69	1.125	0.262
总胆固醇(mmol/L)	4.71 \pm 0.92	4.68 \pm 0.91	0.219	0.827
三酰甘油(mmol/L)	1.81 \pm 0.33	1.79 \pm 0.33	0.404	0.686
尿素氮(mmol/L)	5.65 \pm 1.31	7.60 \pm 1.68	8.635	<0.001
血肌酐(μ mol/L)	771.06 \pm 105.62	894.83 \pm 118.03	7.372	<0.001
尿酸(μ mol/L)	372.91 \pm 102.25	482.21 \pm 113.48	6.750	<0.001
HDAC9(μ g/L)	2.88 \pm 0.55	3.59 \pm 0.76	7.410	<0.001
MMP-3(μ g/L)	59.16 \pm 11.09	73.62 \pm 15.87	7.046	<0.001
CTRP9(μ g/L)	239.16 \pm 51.83	180.49 \pm 38.13	8.602	<0.001

2.2 AVF 失功治疗后畅通患者治疗前后血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平比较 AVF 失功治疗后畅通患者治疗后血清 HDAC9 和 MMP-3 水平下降($P<0.05$),CTRP9 水平升高($P<0.05$)。见表 2。

表 2 AVF 失功治疗后畅通患者治疗前后血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平比较($\bar{x}\pm s, \mu$ g/L)

项目	治疗前(n=73)	治疗后(n=73)	t	P
HDAC9	3.52 \pm 0.73	2.94 \pm 0.46	13.399	<0.001
MMP-3	74.16 \pm 14.39	60.94 \pm 10.26	15.575	<0.001
CTRP9	177.95 \pm 35.74	234.23 \pm 48.69	19.581	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析维持性血液透析患者 AVF 失功影响因素 以维持性血液透析患者 AVF 是否失功为因变量(是=1,否=0),以表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,透析中低血压赋值方式为“是=1,否=0”,其他因素均为连续变量赋原值。分析结果透析中低血压、尿素氮、血肌酐、尿酸、HDAC9、MMP-3 和 CTRP9 是患者 AVF 失功的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平对患者 AVF 失功诊断价值 以维持性血液透析患者 AVF

是否失功为因变量(是=1,否=0),以血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平为检验变量。ROC 曲线分析表明,血清 HDAC9 诊断患者 AVF 失功的曲线下面积(AUC)为 0.805,MMP-3 水平诊断 AUC 为 0.765,CTRP9 水平诊断 AUC 为 0.810,三者联合诊断时 AUC 为 0.927,显著大于 HDAC9($Z=3.204, P=0.001$)、MMP-3($Z=3.980, P<0.001$)和 CTRP9($Z=3.144, P=0.001$)单独诊断。见表 4。

2.5 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平与研究组患者生存率的关系 以表 1 中研究组患者血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 平均值 3.59、73.62、180.49 μ g/L 为界将患者分组。Kaplan-Meier 曲线表明,89 例维持性血液透析 AVF 失功患者 3 年生存率为 65.17%(58/89),HDAC9 低表达组患者 3 年生存率为 77.78%(35/45)显著高于高表达组患者 52.27%(23/44; $\chi^2=6.844, P=0.009$);MMP-3 低表达组患者 3 年生存率为 75.00%(33/44)显著高于高表达组患者 55.56%(25/45; $\chi^2=4.226, P=0.040$);CTRP9 高表达组患者 3 年生存率为 80.00%(36/45)显著高于低表达组患者 50.00%(22/44; $\chi^2=10.250, P=0.001$)。见图 1。

2.6 Cox 回归分析研究组患者预后生存影响因素 将研究组患者 3 年生存情况为因变量(存活=0,

死亡=1),以表 1 中差异有统计学意义的指标纳入自变量进行逐步向前多因素 Cox 回归分析,连续变量赋值。结果表明 HDAC9、MMP-3 和 CTRP9 是影响维

持续性血液透析 AVF 失功患者预后生存影响因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 多因素 Logistic 分析维持性血液透析患者 AVF 失功影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
透析中低血压	0.848	0.344	6.077	2.335	1.190~4.583	0.014
尿素氮	0.599	0.227	6.959	1.820	1.166~2.840	0.008
血肌酐	0.429	0.149	8.272	1.535	1.146~2.056	0.004
尿酸	0.512	0.183	7.816	1.668	1.165~2.388	0.005
HDAC9	0.777	0.271	8.221	2.175	1.279~3.699	0.004
MMP-3	0.701	0.266	6.947	2.016	1.197~3.396	0.008
CTRP9	-0.853	0.305	7.827	0.426	0.234~0.775	0.005

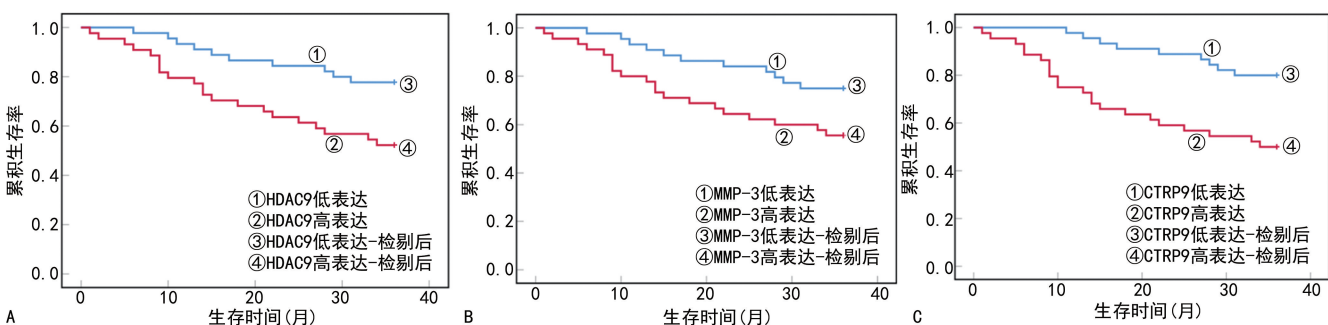
表 4 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平对患者 AVF 失功诊断价值分析

项目	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
HDAC9	0.805	3.544 $\mu\text{g/L}$	65.20	87.60	0.742~0.869	0.528
MMP-3	0.765	67.182 $\mu\text{g/L}$	69.70	75.30	0.695~0.834	0.450
CTRP9	0.810	201.494 $\mu\text{g/L}$	75.30	74.20	0.746~0.873	0.495
联合诊断	0.927	—	86.50	86.50	0.889~0.965	0.730

注:—表示无数据。

2.7 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平预测患者死亡价值分析 将研究组患者 3 年生存情况为因变量(存活=0,死亡=1),检验变量为血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平。ROC 曲线分析表明血清

HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平联合预测研究组患者死亡 AUC 值为 0.945,显著大于 HDAC9($Z=2.827, P=0.005$)、MMP-3($Z=2.455, P=0.014$)和 CTRP9($Z=2.085, P=0.037$)单独预测。见表 6。



注:A 为血清 HDAC9 水平与研究组患者生存率的关系;B 为血清 MMP-3 水平与研究组患者生存率的关系;C 为血清 CTRP9 水平与研究组患者生存率的关系。

图 1 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平与研究组患者生存率的关系

表 5 Cox 回归分析研究组患者预后生存影响因素

变量	单因素分析				多因素分析			
	SE	HR	95%CI	P	SE	HR	95%CI	P
HDAC9	0.213	1.663	1.095~2.525	0.017	0.193	1.596	1.093~2.330	0.015
MMP-3	0.139	1.409	1.073~1.850	0.014	0.140	1.411	1.072~1.857	0.014
CTRP9	0.208	0.560	0.373~0.842	0.005	0.239	0.524	0.328~0.837	0.007

表 6 血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平预测患者死亡价值分析

项目	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
HDAC9	0.788	3.695 μg/L	67.70	81.00	0.688~0.888	0.487
MMP-3	0.795	71.412 μg/L	77.40	75.90	0.684~0.907	0.533
CTRP9	0.848	179.540 μg/L	87.10	72.40	0.767~0.928	0.595
联合预测	0.945	—	90.30	86.20	0.903~0.988	0.765

注：—表示无数据。

3 讨 论

血管内皮功能障碍是 AVF 失功的重要机制。内皮细胞具有维持血管稳态、调节血流动力学和抗血栓形成的能力,当其受损时,会导致血管收缩、血栓形成和炎症反应,进而影响内瘘的通畅性^[11]。同时,炎症反应可能是导致 AVF 失功的重要因素。慢性炎症可导致血管壁增厚、纤维化并形成血栓。此外,血流量和压力的异常增加、血管钙化及机械性损伤,均会导致血管内皮细胞损伤和功能障碍,从而引发内瘘狭窄或闭塞^[12]。目前,与 AVF 失功相关的血清标志物研究受到关注。通过检测这些标志物的异常变化,能够反映早期病理过程,有望实现对失功的早期预警和精准干预^[13]。因此,寻找有效的评估指标,对于改善维持性血液透析患者 AVF 失功的发生及患者预后具有重要的临床意义。

HDAC9 通过催化组蛋白去乙酰化修饰,调节基因表达及细胞增殖和凋亡,参与炎症、免疫反应及脂质代谢过程。GRBIC^①等^[14]研究发现,颈内动脉狭窄患者颈内动脉组织中 HDAC9 呈高表达,可能与 HDAC9 促进动脉粥样硬化发生有关。在本研究中 AVF 失功维持性血液透析患者血清 HDAC9 水平增加,治疗畅通后其水平下降,提示 HDAC9 参与 AVF 失功过程,推测可能机制是 HDAC9 通过去乙酰化修饰调控基因表达,促进内皮-间充质转化和动脉粥样硬化,破坏内皮细胞完整性,促进 AVF 内膜增生和狭窄,导致血管内皮细胞功能障碍并影响内瘘通畅性^[15]。同时,HDAC9 调控炎症相关基因的表达,高表达促进炎症细胞浸润和炎症因子释放,导致血管壁损伤和纤维化,影响局部血流动力学,并促进血栓形成导致失功发生^[16]。此外,HDAC9 抑制血管平滑肌细胞凋亡并促进增殖和迁移,导致 AVF 内膜增生和管腔狭窄,最终引发失功^[17]。

MMP-3 位于染色体 11q22.3,属于基质金属蛋白酶家族,参与细胞外基质降解和重建过程,促进组织修复再生、炎症细胞迁移、组织损伤及血管生成。KADOGLU 等^[18]研究发现颈动脉粥样硬化严重程度与血清 MMP-3 水平相关。在本研究中,AVF 失功

维持性血液透析患者血清 MMP-3 水平增加,治疗畅通后其水平下降,提示 MMP-3 参与 AVF 失功过程,推测可能是 MMP-3 通过降解基底膜和细胞外基质成分,释放炎症因子并促进炎症细胞浸润和活化,破坏内皮细胞完整性,导致纤维化和血栓形成^[19]。MMP-3 通过降解细胞外基质,削弱血管壁机械强度,增加血管破裂和血栓形成风险,导致血管壁损伤、功能障碍和失功发生^[20]。

CTRP9 是属于 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族,与脂联素高度同源的脂肪因子,主要由脂肪组织表达,具有心血管保护、抗炎以及糖脂代谢调节作用。PAN 等^[21]研究发现,脑血管支架置入术后再狭窄患者血清 CTRP9 水平下降,炎症因子水平增加。在本研究中 AVF 失功维持性血液透析患者血清 CTRP9 水平增加,治疗畅通后其水平上升,提示 CTRP9 参与 AVF 失功过程,推测可能机制是 CTRP9 通过激活 AMPK 信号通路抑制炎症反应发挥抗炎作用,CTRP9 低表达可能削弱其抗炎功能,导致血管壁炎症反应加剧,影响局部血流动力学和血栓形成^[22]。此外,CTRP9 减少促进血管壁钙化,导致血管壁脆性和狭窄,并引发 AVF 失功^[23]。

在本研究中多因素 Logistic 回归分析表明透析中低血压、尿素氮、血肌酐、尿酸、HDAC9、MMP-3 和 CTRP9 水平是患者 AVF 失功影响因素,提示上述因素异常与内瘘失功风险增加有关,是早期识别高危患者及制定针对性干预措施的重要依据;ROC 曲线表明血清 HDAC9、MMP-3、CTRP9 水平三者联合诊断患者 AVF 失功 AUC 为 0.927,预测患者死亡 AUC 为 0.945,显著大于单独诊断和预测,提示联合检测在临床场景中具有显著优势,具体为透析前评估阶段,通过联合检测可提前识别 AVF 失功高风险患者,为医生提供精准信息,以便及时调整透析方案,如提前规划血管通路重建或转换透析方式,在随访过程中,联合检测可动态监测患者状态,及时发现潜在问题并干预,降低并发症风险,提高患者生存率和生活质量;Kaplan-Meier 曲线分析表明,HDAC9、MMP-3 低表达和 CTRP9 高表达组患者 3 年生存率显著高于

HDAC9、MMP-3 高表达和 CTRP9 低表达组,提示 HDAC9、MMP-3 高表达及 CTRP9 低表达可能影响 AVF 失功进而影响患者长期生存率;逐步向前法多因素 Cox 回归分析表明,HDAC9、MMP-3 和 CTRP9 是影响 AVF 失功维持性血液透析患者预后生存影响因素,提示三者与患者生存相关,可为临床早期识别高危患者提供依据。

综上所述,在本研究中 AVF 失功维持性血液透析患者血清 HDAC9、MMP-3 水平上升,CTRP9 水平下降,三者联合对 AVF 失功诊断价值较高,与患者预后相关。但本研究存在样本量有限、随访时间较短、单中心研究以及未能探究指标参与 AVF 失功具体机制等局限性,未来研究应扩大样本量,开展多中心研究以验证结果的普适性,深入研究 HDAC9、MMP-3、CTRP9 在 AVF 失功中的作用机制,同时未来研究应延长随访时间至 5 年或更久,定期收集患者临床数据和生物样本,以便进行深入纵向分析,以全面评估生物标志物在长期透析过程中动态变化及其对 AVF 功能和患者预后的影响。

参考文献

[1] 付帅,程力,刘红,等.单中心 84 例血液透析死亡患者流行病学分析[J].临床肾脏病杂志,2022,22(1):16-21.

[2] CHANG R, ALABI O, MAHAJAN A, et al. Arteriovenous fistula aneurysmorrhaphy is associated with improved patency and decreased vascular access abandonment[J]. *J Vasc Surg*, 2023, 77(3): 891-898.

[3] ZHANG Y, YANG Y, YANG F, et al. HDAC9-mediated epithelial cell cycle arrest in G₂/M contributes to kidney fibrosis in male mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3007-3024.

[4] 刘平安,谭凡,陈文. CTA 联合血清 HDAC9、PKM2 对冠状动脉狭窄程度的评估价值[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(24): 3064-3068.

[5] XIE Y, LIN T, JIN Y, et al. Smooth muscle cell-specific matrix metalloproteinase 3 deletion reduces osteogenic transformation and medial artery calcification[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120(6): 658-670.

[6] 魏晓,湛疆,何定华,等.超声联合血清 AnxA1、MMP-3 对 NSTE-ACS 患者 PCI 术后冠状动脉再狭窄的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(13): 1373-1376.

[7] ZHANG L, DING H, SHI Y, et al. CTRP9 decreases high glucose-induced trophoblast cell damage by reducing endoplasmic reticulum stress[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 25(5): 185-193.

[8] 何涛,索志超,孔德强,等.术前血清 CTRP3、CTRP9 水平与缺血性脑卒中患者颈动脉支架成形术后再狭窄的相关

性研究[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(5): 427-431.

[9] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组. 中国血液透析充分性临床实践指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(34): 2748-2753.

[10] 周洁,陈冬平,叶朝阳. 2019 版 KDOQI 血管通路临床实践指南解读[J]. 中国血液净化, 2020, 19(7): 482-491.

[11] MA S, DUAN S, LIU Y, et al. Intimal hyperplasia of arteriovenous fistula[J]. *Ann Vasc Surg*, 2022, 85(1): 444-453.

[12] HU K, GUO Y, LI Y, et al. Oxidative stress: an essential factor in the process of arteriovenous fistula failure[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9(1): 984472-984484.

[13] OKUHATA Y, SAKAI Y, IKENOUCI A, et al. Low serum albumin levels are associated with Short-Term recurrence of arteriovenous fistula failure[J]. *J Nippon Med Sch*, 2024, 91(4): 383-390.

[14] GRBIČ E, GORKIČ N, PLESKOVIČ A, et al. Association between rs2107595 HDAC9 gene polymorphism and advanced carotid atherosclerosis in the Slovenian cohort[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1): 71-78.

[15] LECCE L, XU Y, V' GANGULA B, et al. Histone deacetylase 9 promotes endothelial-mesenchymal transition and an unfavorable atherosclerotic plaque phenotype[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(15): 131178-131196.

[16] CHEN D, DU Y, YE S, et al. Astragaloside IV protects against oxidized low-density lipoprotein-induced injury in human umbilical vein endothelial cells via the histone deacetylase 9 (HDAC9)/NF-κB axis[J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(3): 534-544.

[17] DANG Z, LI H, XUE S, et al. Histone deacetylase 9-mediated phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells is a potential target for treating aortic aneurysm/dissection [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 173(1): 116396-116413.

[18] KADOGLU N, MOULAKAKIS KG, MANTAS G, et al. Novel biomarkers and imaging indices for the "vulnerable patient" with carotid stenosis: a single-center study[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(9): 1427-1440.

[19] LEE HJ, HONG YJ, KIM M. Angiogenesis in chronic inflammatory skin disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 12035-12050.

[20] LI F, LI X, WANG YT, et al. The etiological heterogeneity of bicuspid aortopathy between ascending and root morphotype[J]. *Heart Surg Forum*, 2020, 23(6): 913-919.

[21] PAN J, CUI X, WANG G, et al. Predictive value of serum CTRP9 and STIM1 for restenosis after cerebrovascular stent implantation and its relationship with vasoactive substances and inflammatory cytokines [J]. *Exp Ther*

Med, 2020, 20(3): 2617-2622.

- [22] YANG X, NIU Y. CTRP 9 mitigates the apoptosis and unfolded protein response of OGD/R-induced retinal ganglion cells by regulating the AMPK pathway[J]. Pol J Pathol, 2024, 75(1): 40-53.

- [23] MIYATAKE N, ADACHI H, NOMURA-NAKAYAMA

K, et al. Circulating CTRP9 correlates with the prevention of aortic calcification in renal allograft recipients[J]. PLoS One, 2020, 15(1): 226526-226540.

(收稿日期: 2025-09-20 修回日期: 2025-12-21)

• 短篇论著 •

原发性鼻腔恶性黑色素瘤患者 p16、S-100 蛋白表达分析及临床特征和 MRI 表现观察*

王 静, 李晓慧, 李晓丽, 徐利华, 张卫东

河北北方学院附属第二医院综合医学科, 河北张家口 075100

摘要:目的 探讨原发性鼻腔恶性黑色素瘤(PNCMM)患者 p16、钙结合蛋白二聚体(S-100)蛋白的表达特征及其与临床特征和磁共振成像(MRI)表现的关系。方法 选择该院 2020 年 1 月至 2024 年 1 月治疗的 63 例 PNCMM 患者为研究组,另选取 63 例健康体检者为对照组,比较两组 p16、S-100 蛋白表达情况,分析其与临床特征及 MRI 表现的关系。结果 研究组患者的 p16 阳性率低于对照组($P < 0.05$),S-100 阳性率高于对照组($P < 0.05$);p16 低表达与肿瘤浸润深度 ≥ 2 mm、淋巴结转移显著相关($P < 0.05$);S-100 表达与浸润深度相关,但与淋巴结转移情况无关。MRI 显示,病灶以鼻腔为主(65.08%),多呈不规则形态、边界不清、侵袭性生长及骨质破坏,p16 低表达与上述影像特征相关($P < 0.05$),S-100 表达与影像表现无关。T1WI 及 T2WI 信号多为 I 型与 II 型,不同信号分型与 p16、S-100 蛋白表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 p16 低表达、S-100 高表达在原发性鼻腔恶性黑色素瘤中具有特征性意义,p16 表达与肿瘤浸润及 MRI 表现密切相关,联合 MRI 特征有助于评估肿瘤侵袭性。

关键词:原发性鼻腔恶性黑色素瘤; S-100 蛋白; p16; 临床特征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.08.019

文章编号:1673-4130(2026)08-1000-06

中图法分类号:R739.62

文献标志码:A

原发性鼻腔恶性黑色素瘤(PNCMM)作为一种极为罕见的恶性肿瘤,在所有恶性黑色素瘤病例中仅占约 1% 的比例^[1]。其低发病率与临床表现的多样性和不典型性,共同构成了早期诊断与治疗的一大挑战^[2]。随着分子生物学技术的飞速发展,生物标志物在疾病管理中的作用愈发凸显,其中 p16 与钙结合蛋白二聚体(S-100 蛋白)作为关键生物标志物,备受研究关注^[3-4]。p16 基因又称 MTS 基因,作为一种细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂,其扮演着肿瘤抑制因子的角色,其表达变化与肿瘤的发生发展紧密相连^[5]。而 S-100 蛋白,则是一种具有钙结合能力的蛋白质,广泛参与细胞内的多种生理过程,其异常表达与肿瘤的发生、进展及侵袭性密切相关^[6]。在黑色素瘤领域,p16、S-100 蛋白的表达模式被认为能够反映肿瘤的生物学行为和患者的临床病理特征,对于指导治疗和评估预后具有重要意义^[7]。针对 PNCMM 中 p16、

S-100 蛋白表达情况,尤其是在不同临床特征患者群体中的表达差异,目前的研究尚显不足。此外,磁共振成像(MRI)作为一种非侵入性的影像学检查方法,在 PNCMM 的诊断和病情评估中发挥着不可替代的作用。通过详细分析 PNCMM 患者的 MRI 表现特征,医学界能够更准确地判断肿瘤的生长模式、侵犯范围及其对邻近组织的潜在影响。本研究聚焦于 PNCMM 中 p16、S-100 蛋白的表达情况,同时结合患者的临床特征和 MRI 表现进行综合分析,旨在为 PNCMM 的精准诊断、个性化治疗及预后评估提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2024 年 1 月于本院接受诊疗的 63 例 PNCMM 患者为研究组,其中男 35 例,女 28 例;年龄 21~65 岁,平均(44.12±5.15)岁。另选取同期在本院完成常规健康检查、无