

• 论 著 •

PTA 术后的维持性血液透析患者血清生物标志物水平变化对肺动脉压影响的研究

陈娟, 刘伊芳, 施文剑, 陈钰, 欧阳沙西[△]

湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院肾内科, 湖南长沙 410000

摘要:目的 探讨维持性血液透析(MHD)患者经腔内血管成形术(PTA)后对血清生物标志物和肺动脉压(PAP)的影响。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 3 月在湖南省人民医院收治的 50 例患有动静脉内瘘(AVF)闭塞的 MHD 患者作为研究对象,分为 PTA 组 37 例,中心静脉导管(CVC)组 13 例。收集所有患者的一般资料,对比两组患者手术前后的结果,并分析各指标与 PAP 的相关性。采用 Logistic 回归分析,探讨肺动脉高压(PH)的独立危险因素。通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血红蛋白和 C 反应蛋白预测 PTA 组发生 PH 的价值。结果 PTA 组术后 24 h 与术前比较,PAP 和内皮素-1(ET-1)水平明显升高,而一氧化氮(NO)水平明显降低($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,PTA 组的 PAP 与 MHD 时间、血磷、C 反应蛋白、ET-1 水平呈正相关($r=0.541, 0.547, 0.622, 0.589, P<0.05$),而与血红蛋白、NO 水平呈负相关($r=-0.684, -0.633, P<0.05$)。Logistic 回归分析显示,血红蛋白降低、C 反应蛋白升高是 PTA 组患者发生 PH 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血红蛋白和 C 反应蛋白二者联合检测对预测 PTA 组发生 PH 的 AUC 大于二者单项检测。结论 MHD 患者 PTA 术后 PAP 升高,C 反应蛋白水平升高和血红蛋白水平降低是 PTA 术后 MHD 患者发生 PH 的独立危险因素。

关键词:慢性肾脏病; 经腔内血管成形术; 内皮素-1; 一氧化氮; 肺动脉高压

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.02.016 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2022)02-0208-06 **文献标志码:**A

Effect of changes in serum biomarker levels on pulmonary artery pressure in maintenance hemodialysis patients after PTA

CHEN Juan, LIU Yifang, SHI Wenjian, CHEN Yu, OUYANG Shaxi[△]

Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University/
Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of maintenance hemodialysis (MHD) on serum biomarkers and pulmonary arterial pressure (PAP) in patients with chronic kidney disease after percutaneous transluminal angioplasty (PTA). **Methods** A total of 50 cases of MHD with arteriovenous fistula (AVF) occlusion who were admitted to Hunan Provincial People's Hospital from September 2019 to March 2021 were selected as the research objects, and were divided into two groups, PTA group (37 cases) and central venous catheter (CVC) group (13 cases). General data of all patients were collected, and the results of the two groups before and after surgery were compared, and the correlation between each index and PAP was analyzed. Logistic regression analysis was used to investigate the independent risk factors of pulmonary hypertension (PH) in PTA group. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of hemoglobin and C-reactive protein on the occurrence of PH in PTA group. **Results** Compared with before surgery, PAP and ET-1 levels were significantly increased, while NO level was significantly decreased in PTA group 24 hours after surgery ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that PAP in PTA group was positively correlated with MHD time, blood phosphorus, C-reactive protein and ET-1 levels ($r=0.541, 0.547, 0.622, 0.589, P<0.05$), while it was negatively correlated with hemoglobin and NO levels ($r=-0.684, -0.633, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that decreased hemoglobin and increased C-reactive protein levels were independent risk factors for PH in PTA group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of combined detection of hemoglobin and C-reactive protein in predicting the occurrence of PH in PTA group was

作者简介: 陈娟,女,医师,主要从事肾脏病学方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 88680061@qq.com。

本文引用格式: 陈娟, 刘伊芳, 施文剑, 等. PTA 术后的维持性血液透析患者血清生物标志物水平变化对肺动脉压影响的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(2): 208-212.

greater than that of single detection of hemoglobin and C-reactive protein. **Conclusion** The PAP of MHD patients increases after PTA. The increase of C-reactive protein level and the decrease of hemoglobin level are independent risk factors for PH in MHD patients after PTA.

Key words: chronic kidney disease; percutaneous transluminal angioplasty; endothelin-1; nitric oxide; pulmonary arterial hypertension

近年来,肺动脉高压(PH)成为慢性肾脏病(CKD)患者的新威胁之一。据统计,CKD 患者中 PH 的发病率为 30%~50%^[1-2]。与 CKD 1~5 期患者相比,在接受透析的终末期肾病(ESRD)患者中,合并 PH 的患者死亡风险更高^[3]。PH 的病因尚未完全阐明,肺血流量增加和肺血管阻力增加是 PH 发生的两个主要机制^[4]。内皮细胞和平滑肌细胞是两种重要的细胞类型,在 PH 的病理生理学中起着重要作用。内皮细胞可以通过释放内皮素-1(ET-1)和一氧化氮(NO)等生物活性物质来调节平滑肌细胞的功能^[5], NO 等血管扩张剂的产生受损,以及 ET-1 等血管收缩剂的过度表达,增加肺血管阻力,促进血管重塑,导致肺动脉压(PAP)升高^[6-8]。有研究报道,透析年限的延长、贫血、钙磷代谢紊乱、炎症状态等为 PH 发生的独立危险因素^[9-11]。本研究以本院收治的动静脉内瘘(AVF)闭塞的维持性血液透析(MHD)患者为研究对象,探讨血清 ET-1 和 NO 等血清生物标志物对 MHD 患者 PAP 的影响,以期防治 PH 的研究提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 9 月至 2021 年 3 月本院收治的 50 例 AVF 闭塞的 MHD 患者作为研究对象并进行分析,其中 40 例患者自愿行经腔内血管成形术(PTA),37 例 PTA 成功,3 例失败。PTA 成功的 37 例设为 PTA 组,PTA 失败 3 例与其余 10 例患者(共 13 例)转为隧道式中心静脉导管(CVC)术,设为 CVC 组。纳入标准^[12]:(1)年龄≥18 岁;(2)符合血液透析相关适应证;(3)自体 AVF 为唯一血管通路;(4)目标 PTA 术前自体 AVF 建立≥60 d;(5)AVF 闭塞性病变以 AVF 无震颤,杂音消失,肱动脉血流量<250 mL/min 为标准;(6)临床资料完善,依从性强,按要求定期随访。排除标准^[13]:(1)射血分数<50%的左心收缩功能受损;(2)中度至重度左心瓣膜疾病(包括二尖瓣、主动脉瓣的狭窄和关闭不全);(3)心脏瓣膜置换史或心脏和(或)肺移植史;(4)患晚期实质性肺部疾病或慢性血栓栓塞性肺动脉高压;(5)合并恶性肿瘤、房颤、下肢静脉血栓;(6)随访期间更改血管通路、透析方式或肾移植;(7)原发病或并发结缔组织疾病;(8)患肝硬化、门脉高压症及睡眠呼吸低通气综合征;(9)不能完成随访。本研究经本院伦理委员会批准通过,所有患者知情并同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集并记录患者的年龄、性别、身高、体质量指数、收缩压、舒张压、心率、MHD 时间、吸烟史、钙(Ca)、ET-1、血红蛋白(Hb)、低密度脂蛋白(LDL)、NO₂+NO₃、磷(P)、甲状旁腺素(PTH)、三酰甘油(TG)、清蛋白(ALB)、B 型钠尿肽(BNP)、C 反应蛋白(CRP)等指标。

1.2.2 血清 ET-1 和 NO 水平检测 入组测试者在早晨 7:00 抽取静脉血 4 mL,乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,静置 30 min 后以速度 4 000 r/min 离心 10 min,离心完成后收集上清液。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者血清 ET-1 水平。ELISA 试剂盒由上海茁彩生物科技有限公司提供(货号:ZC-34232),严格按照试剂盒说明书进行操作。采用亚硝酸盐还原酶比色法检测患者血清 NO 水平。因 NO 本身半衰期极短,血液中的 NO 主要由血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、血小板、巨噬细胞等产生亚硝酸盐(NO₂+NO₃),通过其水平可以间接了解 NO 水平。样品的处理过程:取出 50 μL 标本,以 12 000 r/min 的转速离心 5 min,离心结束后取上清液。将标准品亚硝酸钠稀释到 60 μL。随后定容、取样、温育、比色,最后在波长 540 nm 的分光光度计中进行测量,按照标准品曲线计算 NO₂+NO₃ 水平。

1.2.3 手术方法 患者取平卧位,内瘘侧肢体外旋外展,应用 Logiqe 超声诊断仪(美国 GE Healthcare 公司)及 S7 直线型探头(频率 8~12 MHz)探查,确定狭窄部位,超声引导下以距离狭窄部位 5 cm 以上的内瘘血管为穿刺点顺向或逆向穿刺,置入血管鞘后,超声引导下置入导丝,导丝尖端越过狭窄处后将合适大小的球囊(直径为狭窄部位血管邻近正常血管内径的 1.1 倍,一般为 4~7 mm)置入狭窄部位,压力泵逐渐加压至狭窄血管完全打开,重复 3~4 次后拔出血管鞘,压迫止血 15~20 min。PTA 成功的判定标准^[14]:PTA 治疗后残余血管狭窄<30%定义为技术成功;术后成功使用 AVF 血液透析 1 次,透析过程中血流量>200 mL/min 定义为临床成功。PTA 由同一组医师实施。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内计量资料比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用 Spearman 分析各指标与 PAP 的相关性。单因素

分析筛选出差异有统计学意义的变量,进一步纳入多因素 Logistic 回归分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,比较各指标曲线下面积(AUC),计算各项指标的灵敏度及特异度等。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者一般资料比较 两组患者在年龄、性别、MHD 时间、是否吸烟、体质量指数、收缩压、舒张压、心率、ALB、BNP、Ca、CRP、ET-1、Hb、LDL、NO₂ +

NO₃、P、PTH、TG 一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 PTA 组与 CVC 组手术前后 PH 发生率的对比结果 PTA 组术前 PH 发生率为 59.50%,与术前相比,PTA 组术后 24 h PH 发生率明显提高($P<0.05$),但术后 1 个月两组差异无统计学意义($P>0.05$);CVC 组术前 PH 发生率为 61.50%,与术前相比,CVC 组术后 24 h 和术后 1 个月的 PH 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 1。

表 1 PTA 组和 CVC 组一般资料的比较结果($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	MHD 时间(月)	吸烟(是/否)	体质量指数(kg/m ²)
PTA 组	37	57.08±15.67	22/15	28.16±9.23	22/15	22.15±8.21
CVC 组	13	57.23±16.45	9/4	27.99±8.75	9/4	23.14±7.84
<i>t</i> /χ ²		0.040	0.230	0.081	0.220	0.530
<i>P</i>		0.968	0.632	0.935	0.639	0.597

组别	<i>n</i>	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	心率(次/分)	ALB(g/L)	BNP(ng/mL)
PTA 组	37	147.73±20.41	83.51±17.45	76.59±21.44	36.05±12.03	14 124.04±4 725.45
CVC 组	13	148.25±21.77	84.55±18.44	75.89±23.45	35.89±11.78	13 978.23±4 718.44
<i>t</i> /χ ²		0.099	0.249	0.134	0.058	0.153
<i>P</i>		0.921	0.804	0.894	0.954	0.879

组别	<i>n</i>	Ca(mmol/L)	CRP(mg/L)	ET-1(pg/mL)	Hb(g/L)	LDL(mmol/L)
PTA 组	37	2.21±0.82	15.64±4.88	96.24±31.63	98.03±30.45	1.77±0.62
CVC 组	13	2.34±0.78	15.89±5.45	116.72±41.31	97.54±28.45	1.74±0.58
<i>t</i> /χ ²		0.794	0.208	0.465	0.108	0.215
<i>P</i>		0.430	0.836	0.643	0.914	0.830

组别	<i>n</i>	NO ₂ +NO ₃ (μmol/L)	P(mmol/L)	PTH(pg/mL)	TG(mmol/L)
PTA 组	37	127.51±43.43	1.78±0.52	328.76±110.24	1.56±0.48
CVC 组	13	125.48±40.23	1.82±0.58	334.56±107.88	1.53±0.45
<i>t</i> /χ ²		0.045	0.312	0.229	0.277
<i>P</i>		0.964	0.756	0.820	0.782

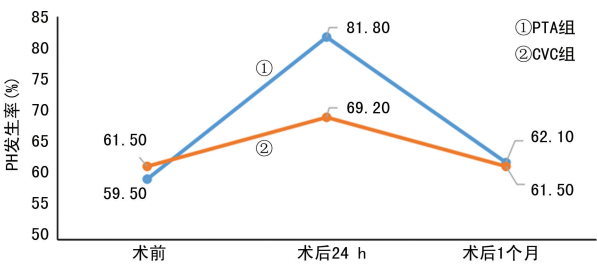


图 1 PTA 组与 CVC 组 PH 发生率对比图

2.3 关于 PAP、ET-1 和 NO₂ + NO₃ 水平在 PTA 组手术前后的比较 PTA 组中,术后 24 h PAP 和 ET-1 水平明显高于术前和术后 1 个月($P<0.05$),术后 24 h 的 NO₂ + NO₃ 水平明显低于术前和术后 1 个月($P<0.05$),见表 2。

2.4 ET-1、NO₂ + NO₃ 和 MHD 时间等因素与 PAP

的相关性分析 经 Spearman 相关分析发现,在 PTA 组中,Hb、NO₂ + NO₃ 与 PAP 呈负相关($r=-0.684$ 、 -0.633 , $P<0.05$),CRP、ET-1、P、MHD 时间与 PAP 呈正相关($r=0.622$ 、 0.589 、 0.547 、 0.541 , $P<0.05$),见表 3。

表 2 PTA 组 PAP、ET-1、NO₂ + NO₃ 水平术前、术后比较($\bar{x}\pm s$)

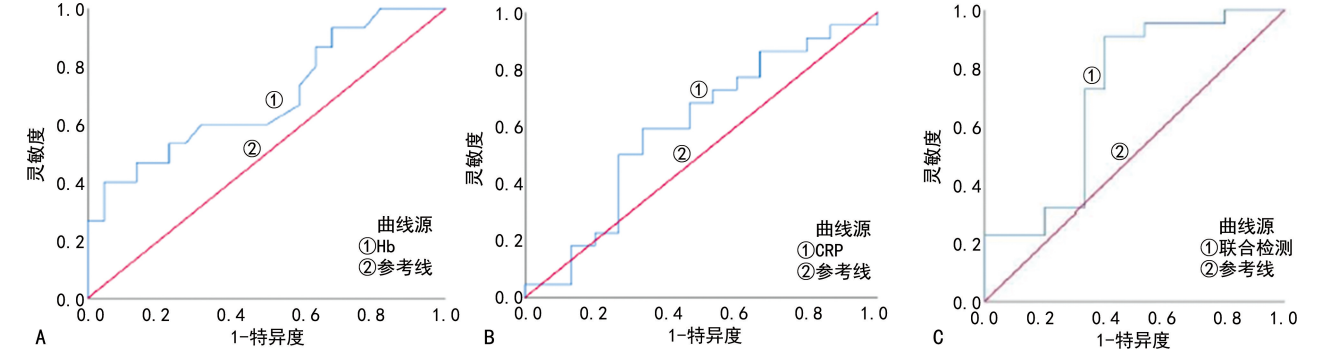
时间	PAP (mm Hg)	ET-1 (pg/mL)	NO ₂ + NO ₃ (μmol/L)
术前	39.89±10.66	96.24±11.63	127.51±13.43
术后 24 h	45.14±10.49 ^{ab}	177.10±8.97 ^{ab}	79.69±11.58 ^{ab}
术后 1 个月	40.32±10.09	100.42±8.42	123.84±10.43
<i>F</i>	3.021	30.154	14.770
<i>P</i>	0.004	<0.001	<0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$;与术后 1 个月比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 各因素与 PAP 的 Spearman 相关性分析结果						
统计量	CRP	ET-1	MHD 时间	Hb	NO ₂ +NO ₃	P
r	0.622	0.589	0.541	-0.684	-0.633	0.547
P	0.034	0.021	0.024	0.021	0.017	0.011

2.5 Logistic 回归分析 以 PAP 为因变量,将单因素中差异有统计学意义的因素纳入为自变量到多因素 Logistic 回归分析中,分析发现低水平 Hb 和高水平 CRP 是 PTA 组患者发生 PH 的独立危险因素

表 4 PTA 组患者发生 PH 的多因素 Logistic 回归分析						
相关因素	β	SE	Wald	OR	P	95%CI
MHD 时间延长	2.874	0.425	19.475	1.458	0.417	0.247~1.879
Hb 降低	3.412	0.431	29.745	1.487	0.005	1.377~1.926
P 升高	1.897	0.398	20.145	1.245	0.316	0.744~1.845
CRP 升高	2.155	0.333	27.456	1.341	0.024	1.452~1.984
ET-1 升高	1.579	0.421	18.547	1.146	0.502	0.141~1.819
NO ₂ +NO ₃ 降低	1.372	0.359	25.412	1.523	0.412	0.294~1.214



注:A 为应用 Hb 预测 PTA 组发生 PH 的 ROC 曲线;B 为应用 CRP 预测 PTA 组发生 PH 的 ROC 曲线;C 为应用 Hb 和 CRP 联合预测 PTA 组发生 PH 的 ROC 曲线。

图 2 Hb 和 CRP 预测 PTA 组发生 PH 的 ROC 曲线图

3 讨 论

PH 是一种进行性、致命性的疾病,最终可导致右心衰竭。研究报道,长期接受 MHD 治疗的患者由于 AVF 的使用致使其心输出量提高,回心血量骤增,从而导致肺血管阻力增加,因此容易引发 PH^[15]。CKD 患者发生 PH 的机制尚未完全明确,有以下几个可能的病理生理机制:内皮功能受损、血清 NO 的生物学功能下降、血清 ET-1 水平升高、与 AVF 有关或无关的心排出量增大和容量负荷过多^[16-18]。其中肺血管内皮功能障碍在 PH 的发展过程中起着关键作用,特征是 NO 等血管扩张剂的产生受损,以及 ET-1 等血管收缩剂的过度表达,增加肺血管阻力,促进血管重塑,导致 PAP 升高^[6-7]。

既往研究显示,PH 在 CKD 患者中有 30%~50% 的发病率^[1-2]。本研究中,37 例 PTA 组患者术前 PH 的发生率为 59.50%,术后 24 h PH 的发生率增

($P<0.05$),见表 4。

2.6 ROC 曲线分析 使用 ROC 曲线评价 Hb 和 CRP 预测 PTA 组发生 PH 的价值。Hb 预测 PTA 组发生 PH 的最佳截断值为 119.5 g/L,AUC 为 0.692(95%CI:0.130~0.485, $P<0.05$)。CRP 预测 PTA 组发生 PH 的最佳截断值为 9.715 mg/L,AUC 为 0.594(95%CI:0.400~0.788, $P<0.05$)。Hb 和 CRP 联合检测预测 PTA 组发生 PH 的 AUC 为 0.712(95%CI:0.641~0.726, $P<0.05$)。见图 2。

至 81.80%,在随访 1 个月后 PH 发生率为 62.10%。在 13 例 CVC 组患者中,术前 PH 的发生率为 61.50%,而术后 24 h 及术后 1 个月的发生率均较 PTA 组降低。比较 PTA 组患者术前、术后的 ET-1、NO 等血液学指标,结果显示 PTA 组患者术后 24 h 的 PAP、ET-1 水平明显高于术前和术后 1 个月,而 NO 水平明显低于术前和术后 1 个月。说明 PTA 组患者术后 24 h 血清中 ET-1 水平的增加和 NO 水平的减少是导致术后 PAP 增高的主要因素。血清 ET-1 和 NO 参与 PH 的发生和发展过程,其原因可能为血清 ET-1 水平的增加及 NO 水平的减少增加肺血管阻力,促进血管重塑,最终导致 PAP 升高。而术后 1 个月,PTA 组患者的 PAP、ET-1、NO 水平与术前比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示在 PTA 开通闭塞 AVF 的短时间内,血清 ET-1 和 NO 水平的改变可以影响 PAP。

近年来,有研究证实 CKD 患者体内普遍存在的持续微炎症状态是导致心血管疾病的主要原因^[19]。经 Spearman 相关性分析发现,MHD 时间、P、CRP、ET-1 水平与 PAP 呈正相关,而 Hb、血清 NO 水平与 PAP 呈负相关。因此,本研究结果表明 PH 的发生可能与炎症状态、贫血、CKD 矿物质和骨代谢异常及内皮功能障碍等因素有关,这与以往研究结果一致^[20]。贫血使机体缺氧,长期缺氧可导致肺血管内皮细胞功能紊乱,肺血管收缩,血管平滑肌细胞增生,肺血管阻力增加,PAP 升高^[11]。同时,缺氧引起交感神经系统兴奋,心率加快,心输出量增加,肺血流量增加,如超出肺循环的代偿能力则引起 PAP 升高^[21]。

Logistic 回归分析结果表明,低水平 Hb 和高水平 CRP 是 PTA 组患者发生 PH 的独立危险因素,但是 ET-1 和 NO 水平不是其发生 PH 的独立危险因素,说明血清 ET-1 和 NO 水平虽然可能是影响 PAP 的因素,但由于血液中成分众多,ET-1 和 NO 并不是改变 PAP 的独立危险因素。ROC 曲线分析结果表明,当 Hb 为 119.5 g/L 及 CRP 为 9.715 mg/L 时对 PTA 术后 MHD 患者发生 PH 的预测效能最高。另外,Hb 和 CRP 二者联合检测对预测 PTA 术后 MHD 患者发生 PH 的 AUC 大于二者单项检测,提示二者联合检测对预测 PTA 术后 MHD 患者 PH 的发生具有重要的意义。

CKD 患者发生 PH 可导致其心脏结构的变化,逐渐引起左心室舒张及收缩功能异常。MHD 时间、P、CRP、ET-1、Hb、NO 水平与 PAP 存在显著相关性,且 Hb 和 CRP 联合检测对预测 PTA 术后 MHD 患者发生 PH 有一定的临床意义。但本研究为单中心前瞻性研究,样本量较小,随访时间较短,混杂因素较多,且未做药物干预试验,关于纠正贫血、抗炎等治疗能否改善 PTA 术后 MHD 患者发生 PH 的风险未做进一步研究。因此,还需要更多样本量和更严谨的设计来进一步证实。

参考文献

- [1] REQUE J, QUIROGA B, RUIZ C, et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients[J]. *Nephrology*, 2016, 21(4): 321-326.
- [2] ZHANG Q, WANG L, ZENG H B, et al. Epidemiology and risk factors in CKD patients with pulmonary hypertension: a retrospective study[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 70-76.
- [3] TANG M Y, BATTY J A, LIN C Y, et al. Pulmonary hypertension, mortality, and cardiovascular disease in CKD and ESRD patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2018, 72(1): 75-83.
- [4] LI Y, ZHANG Y, WANG J, et al. Pulmonary hypertension in end-stage renal disease patients on dialysis and predialysis patients[J]. *Clin Invest Med*, 2020, 43(3): 44-48.
- [5] GAO Y, CHEN T, RAJ J. Endothelial and smooth muscle cell interactions in the pathobiology of pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 54(4): 451-460.
- [6] GHOFrani H, HUMBERT M, LANGLEBEN D, et al. Riociguat: mode of action and clinical development in pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2017, 151(2): 468-480.
- [7] DINARTI L, HARTOPO A, ANGGRAHINI D, et al. Profile of endothelin-1, nitric oxide, and prostacyclin levels in pulmonary arterial hypertension related to uncorrected atrial septal defect: results from a single center study in Indonesia[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020: 7526508.
- [8] YUAN P, WU W H, GAO L, et al. Oestradiol ameliorates monocrotaline pulmonary hypertension via NO, prostacyclin and endothelin-1 pathways[J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(5): 1116-1125.
- [9] LAZAR Z, MESZAROS M, BIKOV A. The nitric oxide pathway in pulmonary arterial hypertension: pathomechanism, biomarkers and drug targets[J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(42): 7168-7188.
- [10] WOLFE J, HICKEY G, ALTHOUSE A, et al. Pulmonary vascular resistance determines mortality in end-stage renal disease patients with pulmonary hypertension[J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(6): e13270.
- [11] XIAO Y, CHEN P, ZHOU R, et al. Pathological mechanisms and potential therapeutic targets of pulmonary arterial hypertension: a review[J]. *Aging Dis*, 2020, 11(6): 1623-1639.
- [12] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版)[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(6): 365-381.
- [13] NAVANEETHAN S D, ROY J, TAO K, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of pulmonary hypertension in CKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(3): 877-886.
- [14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease introduction[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(4): S1-S115.
- [15] 石晶. 老年慢性肾脏病肺动脉压变化及危险因素[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(12): 2926-2927.
- [16] SCHOENBERG N C, ARGULA R G, KLINGS E S, et al. Prevalence and mortality of pulmonary hypertension in esrd: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lung*, 2020, 198(3): 535-545.
- [17] LI Z L, LIANG X L, LIU S X, et al. Pulmonary hypertension: epidemiology in different ckd stages and its association with cardiovascular morbidity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114392.
- [18] BOLIGNANO D, RASTELLI S, AGARWAL R, et al. Pulmonary hypertension in CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(4): 612-622.

在对患者的体质量指数进行匹配时,排除了肥胖的影响,有待在日后的研究中进行探讨。

综上所述,血清 MMP-9 联合 IRS-2 蛋白检测对 PCOS 诊断的特异性较高,建议临床可推广使用。

参考文献

[1] 刘杰,郑洁,程毓芝. MMP-9/TIMP-1 在多囊卵巢综合征流产患者子宫内膜的表达[J]. 中国妇幼保健,2012,27(2):269-271.

[2] 全莉梅,徐秋莲,胡耀威,等. 多囊卵巢综合征患者子宫内膜血流及转化生长因子-β、基质金属蛋白酶 9 表达与患者病情严重程度及预后的关系[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(21):2644-2646.

[3] 张亦心,申莉瑛,高章圈. 多囊卵巢综合征子宫内膜基质金属蛋白酶-9、2 的研究[J]. 中国计划生育学杂志,2007,15(2):98-100.

[4] 杨银. 麒麟丸联合二甲双胍对多囊致不孕女性 MMP-9、VEGF 和 HGF 影响及临床疗效研究[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(4):765-767.

[5] 王俊杰,雷小敏,易慕华. PCOS 患者着床窗口期子宫内膜组织中 MMP-2、MMP-9、TIMP-1 的表达变化及意义[J]. 山东医药,2009,49(50):13-15.

[6] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 多囊卵巢综合征诊治内分泌专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志,2018,34(1):1-7.

[7] 黄永俐,沈洁. 麒麟丸联合二甲双胍对多囊卵巢致不孕患者相关指标的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(9):1042-1045.

[8] 李文静,钟群. 血清睾酮、性激素结合球蛋白预测多囊卵巢综合征并发妊娠期糖尿病的价值分析[J]. 中国性科学,2021,30(6):104-107.

[9] 王凡,张正红,肖开转,等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-卵巢轴在多囊卵巢综合征神经内分泌功能紊乱中的作用[J]. 中国医学科学院学报,2017,39(5):699-704.

[10] ALHABARDINADIAH A, AL-WUTAYD O, ELTAY-IEBKHALID M, et al. Peripheral hematological parameters in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9):300060520952282.

[11] ALISSA E M, ALGARNI S A, KHAFFJI A J, et al. Impact of interleukin-6 on central obesity measures in women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(8):1133-1137.

[12] ZEYNEP C, DILEK B, BERNA O, et al. The role of serum osteoprotegerin level in diagnosis of disease and determining cardiovascular risk of polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(11):943-946.

[13] PUTTABYATAPPA M, IRWIN A, MARTIN J D, et al. Developmental programming: gestational exposure to excess testosterone alters expression of ovarian matrix metalloproteases and their target proteins[J]. Reprod Sci, 2018, 25(6):882-892.

[14] 吕燕,苗治晶,丁虹娟. 基质金属蛋白酶在产科领域的研究进展[J]. 医学综述,2017,23(20):3958-3962.

[15] BIZOŃ A, SŁOWIAK A, FRANIK G, et al. Zinc, copper, sirtuin 1 concentration, and glucose metabolism parameters in the blood of women with polycystic ovary syndrome[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(11):951-954.

[16] JAMILIAN H, JAMILIAN M, FOROOZANFARD F, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2020, 39(4):307-314.

[17] 喻盈,周智,汪莉,等. 血清 IL-1Ra、MMP-9 在多囊卵巢综合征中的表达[J]. 中国计划生育学杂志,2020,28(2):264-267.

[18] MOSTAFA M H, RAGAB N F, MOHAMMED G F. Prevalence of cutaneous disorders in patients with polycystic ovary syndrome [J]. Open J Obstetr Gynecol, 2020, 10(9):1246-1264.

[19] 贺淑巍,王旭,周帆,等. IRS-2 蛋白表达、血清炎症因子水平变化与多囊卵巢综合征发病的相关性分析[J]. 实验与检验医学,2019,37(1):68-70.

[20] 李文玲. PCOS 不孕症患者胰岛素抵抗与血清 LH、FSH、E2 水平的相关性研究[J]. 临床医学,2020,40(10):43-45.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-08-28)

(上接第 212 页)

[19] CHANG F C, LAI T S, CHIANG C K, et al. Angiopoietin-2 is associated with albuminuria and microinflammation in chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e54668.

[20] SISE M E, COURTWRIGHT A M, CHANNICK R N. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease[J]. Kidney Int, 2013, 84(4):682-692.

[21] VAN LOON R L E, BARTELDs B, WAGENER F, et al. Erythropoietin attenuates pulmonary vascular remodeling in experimental pulmonary arterial hypertension through interplay between endothelial progenitor cells and heme oxygenase[J]. Front Pediatr, 2015, 3(1):71-82.

(收稿日期:2021-03-12 修回日期:2021-08-21)