

• 论 著 •

血清 AOPP 及 s(P)RR 与维持性血液透析患者 心血管疾病及预后的关系*

谢谋进, 李 玫, 张 炫, 杨 媛

贵州航天医院肾脏风湿科, 贵州遵义 563000

摘要:目的 研究维持性血液透析(MHD)患者血清晚期氧化蛋白终末产物(AOPP),分泌型前肾素受体[s(P)RR]与心血管疾病(CVD)及预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间在该院诊治的 89 例 MHD 患者为研究对象,根据随访中是否发生 CVD,分为 CVD 组($n=39$)和非 CVD(NCVD)组($n=50$),以同期健康体检的 50 例体检健康者为对照组。酶联免疫吸附试验检测血清 AOPP、s(P)RR 水平。多因素 Logistic 回归分析影响 MHD 患者 CVD 发生的因素。随访 5 年,随访内容为患者随访期间 CVD 发生情况,死亡情况及生存时间。Kaplan-Meier 生存分析结果,不同血清 AOPP、s(P)RR 表达水平对 MHD 患者生存预后的影响。单因素及多因素 COX 回归分析影响 MHD 患者死亡预后的因素。结果 MHD 组患者血清 AOPP、s(P)RR 分别为(65.89 ± 17.53) $\mu\text{g/L}$ 、(29.40 ± 5.52) ng/L ,明显高于对照组(13.04 ± 3.15) $\mu\text{g/L}$ 、(19.21 ± 3.31) ng/L ,差异具有统计学意义($t=21.095, 11.896$, 均 $P<0.05$)。透析龄、C 反应蛋白(CRP)、AOPP、s(P)RR 是影响 MHD 患者 CVD 发生的独立因素。89 例 MHD 患者随访过程中,死亡 27 例。AOPP 高表达组和低表达组平均生存时间分别为(52.52 ± 3.46)个月、(55.23 ± 4.07)个月。s(P)RR 高表达组和低表达组平均生存时间为(51.20 ± 4.26)个月、(55.68 ± 3.35)个月。Kaplan-Meier 生存分析结果,AOPP 高表达组患者累积生存明显低于 AOPP 低表达组,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=8.358, P=0.004$),s(P)RR 高表达组患者累积生存明显低于 s(P)RR 低表达组,差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=9.036, P=0.002$)。单因素及多因素 COX 回归分析结果透析龄、清蛋白、AOPP、s(P)RR 是影响 MHD 患者 CVD 死亡预后的独立危险因素。结论 MHD 患者血清 AOPP、s(P)RR 水平升高,血清 AOPP、s(P)RR 高表达 MHD 患者生存预后较差,是影响 MHD 患者 CVD 发生及 CVD 死亡预后的独立危险因素。

关键词:维持性血液透析; 尿毒症; 心血管疾病; 晚期氧化蛋白终末产物; 分泌型前肾素受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.016

中图法分类号:R692.5

文章编号:1673-4130(2023)22-2773-06

文献标志码:A

The relationship between serum AOPP and s(P)RR and cardiovascular disease and prognosis in maintenance hemodialysis patients*

XIE Moujin, LI Mei, ZHANG Xuan, YANG Yuan

Department of Renal Rheumatology, Guizhou Aerospace Hospital, Zunyi, Guizhou 563000, China

Abstract: Objective To study the relationship between serum advanced oxidation protein end products (AOPP), secretory prorenin receptor [s(P)RR] and cardiovascular disease (CVD), prognosis in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** Eighty nine MHD patients who were diagnosed and treated in the hospital from January 2016 to January 2018 were selected as the study subjects. Based on whether CVD occurred during follow-up, they were divided into a CVD group ($n=39$) and a non CVD (NCVD) group ($n=50$), with 50 physical examination healthy individuals who underwent physical examinations during the same period as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect serum expression levels of AOPP and s(P)RR. Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the factors that affect the occurrence of CVD in MHD patients. Follow up for 5 years, covering the occurrence of CVD, mortality, and survival time of the patient during the follow-up period. Kaplan-Meier survival analysis of the impact of different serum expression levels of AOPP, s(P)RR on the survival prognosis of MHD patients. Univariate and multivariate COX regression analysis of factors affecting the prognosis of death in MHD patients.

* 基金项目:遵义市科技计划项目[遵市科合 HZ 字(2019)219 号]。

作者简介:谢谋进,女,主治医师,主要从事肾内科相关方面的研究。

Results The serum AOPP and s(P)RR of MHD group were $(65.89 \pm 17.53) \mu\text{gG/L}$, $(29.40 \pm 5.52) \text{ ng/L}$, significantly higher than the control group $(13.04 \pm 3.15) \mu\text{g/L}$, $(19.21 \pm 3.31) \text{ ng/L}$, and the differences were statistically significant ($t = 21.095, 11.896$, both $P < 0.05$). Dialysis age, C-reactive protein (CRP), AOPP, s(P)RR were independent factors affecting CVD in MHD patients. During the follow-up of 89 MHD patients, 27 died. The average survival time of AOPP high and low expression group was (52.52 ± 3.46) months, (55.23 ± 4.07) months. The average survival time of the high and low expression group of s(P)RR was (51.20 ± 4.26) months, (55.68 ± 3.35) months. Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative survival of patients with high AOPP expression was significantly lower than that of patients with low AOPP expression (Log-Rank $\chi^2 = 8.358, P = 0.004$), the cumulative survival of patients in the high expression group of s(P)RR was significantly lower than that in the low expression group of s(P)RR (Log-Rank $\chi^2 = 9.036, P = 0.002$). Univariate and Multivariate COX regression analysis showed that dialysis age, albumin, AOPP, s(P)RR were independent risk factors affecting the prognosis of CVD death in MHD patients.

Conclusion The serum AOPP and s(P)RR levels in MHD patients are increased, and the survival prognosis of MHD patients with high expression of serum AOPP and s(P)RR are poor, which are independent risk factors affecting the occurrence and death prognosis of CVD in MHD patients.

Key words: maintenance hemodialysis; uremia; cardiovascular disease; advanced oxidation protein end products; secretory prorenin receptor

维持性血液透析(MHD)是终末期肾脏病患者最重要的肾脏替代方法,我国 2020 年 MHD 患者达 74.5 万例^[1]。心血管疾病(CVD)是 MHD 患者最常见的并发症,也是主要的死亡原因^[2]。深入研究 MHD 患者 CVD 发生的机制及相关因素,及时予以干预治疗,对于改善治疗效果及预后具有重要的意义。晚期氧化蛋白终末产物(AOPP)是血浆蛋白被次氯酸等修饰产生的尿毒症毒素,是评估 MHD 氧化应激诱导的蛋白质损伤的标志物^[3]。有研究表明,血液透析患者的血清 AOPP 表达水平高于腹膜透析患者和普通人群,其表达水平升高能够增加 MHD 患者死亡率风险^[4]。可溶性(前)肾素受体[s(P)RR]是肾素和前肾素的特异性受体,广泛表达于大脑、心脏和肾脏等多种器官,能够通过水解激活肾素,促进血管紧张素原向血管紧张素 I 的转化,是反映组织肾素-血管紧张素系统(RAS)状态的血清标志物^[5]。有研究表明, s(P)RR 能够诱导动脉粥样硬化的形成,参与促进 MHD 患者心力衰竭的疾病发生和进展^[6]。目前,血清 AOPP、s(P)RR 水平在评估 MHD 患者 CVD 的发生及 CVD 死亡预后中的价值尚不清楚。本研究通过分析 MHD 患者血清 AOPP、s(P)RR 水平,探讨两者与 CVD 发生及 CVD 死亡预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取自 2016 年 1 月至 2018 年 1 月期间在本院接受 MHD 治疗的 89 例终末期肾脏病患者为研究对象。其中男 48 例,女 41 例;年龄 25~87 岁,平均 (62.98 ± 4.64) 岁;平均透析龄 (5.28 ± 1.46) 年;平均体质指数(BMI)为 $(20.72 \pm 1.73) \text{ kg/m}^2$;原发病:慢性肾小球肾炎 38 例,高血压肾病 33 例,糖

尿病肾病 18 例。纳入标准:(1)患者年龄 ≥ 18 岁;(2)符合美国国家肾脏基金会 2002 年制定的肾脏病预后质量倡议(K/DOQI)指南中慢性肾脏病 5 期的诊断标准^[7];(3)透析龄 ≥ 3 个月,透析频率 3 次/周,每次透析时间 4 h。排除标准:(1)3 个月内改变透析方式;(2)服用激素及免疫抑制剂患者;(3)合并肝硬化、恶性肿瘤及活动性结核病等;(4)妊娠哺乳期女性。另选同期健康体检的 50 例健康人群为对照组,其中男 27 例,女 23 例;年龄为 24~83 岁,平均 (61.56 ± 4.78) 岁;平均 BMI 为 $(21.01 \pm 1.81) \text{ kg/m}^2$ 。MHD 组与对照组在性别、年龄及 BMI 等方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究获得患者及家属知情同意和签字,以及经本院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 Xmark 全波长酶标仪购自美国伯乐公司。人 s(P)RR 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自杭州齐誉生物公司,货号 QY-R7385-1。人 AOPP ELISA 试剂盒购自上海臻科生物科技公司,货号 ZK-0103。

1.2.2 检测方法 采用 ELISA 检测血清 AOPP、s(P)RR 表达水平。留取所有研究对象透析前患者空腹静脉血约 5 mL,2 500 r/min 离心 10 min,留取上层血清待测。实验步骤按照试剂盒说明书进行。根据标准品绘制标准曲线,对应计算样品浓度。血清 AOPP、s(P)RR 表达水平的平均值 $78.76 \mu\text{g/L}$,以 32.75 ng/L 为最佳截断值,将 MHD 患者分为 AOPP 高表达组($n = 44$)和低表达组($n = 45$),s(P)RR 高表达组($n = 43$)和低表达组($n = 45$)。AOPP 高表达组

和低表达组、s(P)RR 高表达组和低表达组在性别、年龄、透析龄、BMI 及原发病等方面比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2.3 观察指标 收集所有研究对象性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压史、糖尿病史等一般临床资料。透析龄定义为 MHD 患者从首次血液透析时间到研究起始时间。收集透析前患者空腹静脉血实验室检查指标,采用全自动生化分析仪检测血红蛋白(Hb)、清蛋白(ALB)、空腹血糖、血钙、血磷、血肌酐、尿素清除指数(Kt/V)、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、C 反应蛋白(CRP,放射免疫比浊法)等。

1.2.4 随访 所有 MHD 患者出院后进行定期随访,随访时间为 5 年,随访内容为患者随访期间 CVD 发生情况,死亡情况及死亡原因,记录 MHD 患者生存时间,随访终点为随访时间结束或者患者死亡。随访截至 2023 年 2 月 1 日。CVD 为 MHD 患者随访期间发生冠状动脉疾病(包括急性冠脉综合征、心肌梗死)、充血性心力衰竭、脑血管意外(包括脑血栓形成、脑梗死、脑出血)及外周动脉闭塞。根据 CVD 发生情况,将 MHD 患者分为 CVD 组($n=39$)和非 CVD 组(NCVD 组, $n=50$)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。经 K-S 正态性检验符合正态分布的计量

资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析影响 MHD 患者 CVD 发生的因素。Kaplan-Meier 生存分析血清 AOPP 及 s(P)RR 对 MHD 患者 CVD 生存预后的影响。单因素和多因素 COX 比例风险模型分析影响 MHD 患者 CVD 死亡预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 MHD 组和对照组血清 AOPP、s(P)RR 比较 MHD 组患者血清 AOPP、s(P)RR 分别为(65.89 ± 17.53) $\mu\text{g/L}$ 、(29.40 ± 5.52) ng/L ,明显高于对照组(13.04 ± 3.15) $\mu\text{g/L}$ 、(19.21 ± 3.31) ng/L ,差异具有统计学意义($t=21.095, 11.896$,均 $P<0.05$)。

2.2 影响 MHD 患者 CVD 发生的因素分析 所有 MHD 患者随访 60 个月,39 例发生 CVD,其中冠状动脉疾病 16 例,充血性心力衰竭 13 例,脑血管意外 7 例,外周动脉闭塞 3 例。CVD 组患者透析龄、CRP、AOPP、s(P)RR 高于 NCVD 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),两组在性别、年龄、BMI、吸烟史、高血压史、糖尿病史、Kt/V、收缩压、舒张压、Hb、ALB、血钙、血磷、血肌酐、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、HDL-C、LDL-C 之间比较,差异无统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 1。

表 1 影响 MHD 患者 CVD 发生的单因素分析[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

因素	CVD 组($n=39$)	NCVD 组($n=50$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	20/19	28/22	0.196	0.658
年龄(岁)	62.13 ± 4.64	61.86 ± 4.79	0.267	0.790
BMI(kg/m^2)	20.34 ± 1.71	21.01 ± 1.84	1.758	0.082
原发病(n)			0.460	0.795
慢性肾小球肾炎	18	20		
高血压肾病	13	20		
糖尿病肾病	8	10		
吸烟史	13(33.33)	16(32.00)	0.018	0.894
高血压史	30(76.92)	32(64.00)	1.731	0.188
糖尿病史	16(41.03)	24(48.00)	0.431	0.512
透析龄(年)	5.85 ± 1.63	4.84 ± 1.72	2.812	0.006
Kt/V($\bar{x}\pm s$)	1.92 ± 0.41	1.88 ± 0.48	0.415	0.679
收缩压(mmHg)	164.72 ± 29.86	155.36 ± 31.26	1.429	0.157
舒张压(mmHg)	83.02 ± 12.36	82.39 ± 11.85	0.244	0.808
Hb(g/L)	98.37 ± 11.54	100.32 ± 12.69	0.748	0.456
ALB(g/L)	32.39 ± 3.41	33.26 ± 3.09	1.259	0.211
血钙(mmol/L)	2.17 ± 0.21	2.19 ± 0.23	0.423	0.674
血磷(mmol/L)	1.88 ± 0.45	1.80 ± 0.51	0.773	0.442
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	962.67 ± 201.56	980.13 ± 223.57	0.381	0.704

续表 1 影响 MHD 患者 CVD 发生的单因素分析[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

因素	CVD 组($n=39$)	NCVD 组($n=50$)	t/χ^2	P
空腹血糖($\mu\text{mol/L}$)	7.42 ± 1.25	7.70 ± 1.39	0.985	0.327
总胆固醇($\mu\text{mol/L}$)	4.08 ± 0.93	4.27 ± 0.95	0.945	0.347
三酰甘油(mmol/L)	1.67 ± 0.15	1.71 ± 0.14	1.296	0.198
HDL-C(mmol/L)	1.56 ± 0.34	1.60 ± 0.41	0.491	0.624
LDL-C(mmol/L)	1.94 ± 0.67	2.07 ± 0.71	0.878	0.382
CRP(mg/L)	20.75 ± 4.16	12.26 ± 5.24	8.282	0.060
AOPP($\mu\text{g/L}$)	78.76 ± 18.43	55.86 ± 16.20	6.229	<0.001
s(P)RR(ng/L)	32.75 ± 5.21	26.78 ± 6.10	4.886	<0.001

2.3 影响 MHD 患者 CVD 发生的多因素分析 以是否发生 CVD 为因变量(赋值:否=0,是=1),以透析龄、CRP、AOPP、s(P)RR 为自变量,进行多因素 Logistics 回归分析,结果显示,透析龄、CRP、AOPP、s(P)RR 是影响 MHD 患者 CVD 发生的独立因素。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析影响 MHD 患者 CVD 发生的因素

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
透析龄	0.456	0.133	11.755	1.578	1.216~2.048	<0.001
CRP	0.581	0.167	12.104	1.788	1.289~2.480	<0.001
AOPP	0.198	0.131	5.975	1.219	1.040~1.429	<0.001
s(P)RR	0.310	0.121	6.564	1.363	1.076~1.728	<0.001

2.4 血清 AOPP 及 s(P)RR 对 MHD 患者 CVD 生存预后的影响 89 例 MHD 患者中,死亡 27 例,其中,23 例死于 CVD,4 例死于感染。AOPP 高表达组的平均生存时间为(52.52 ± 3.46)个月,AOPP 低表达组平均生存时间为(55.23 ± 4.07)个月;s(P)RR 高表达组的平均生存时间为(51.20 ± 4.26)个月,s(P)RR 低表达组平均生存时间为(55.68 ± 3.35)个月。Kaplan-Meier 生存分析显示,AOPP 高表达组患者累积生存明显低于 AOPP 低表达组(Log-Rank $\chi^2=8.358,P=0.004$)。s(P)RR 高表达组患者累积生存明显低于 s(P)RR 低表达组(Log-Rank $\chi^2=9.036,P=0.002$)。见图 1。

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响 MHD 患者 CVD 死亡预后的因素 以 MHD 患者 CVD 死亡预后为因变量(1=死亡,0=存活, t =生存时间),以年龄、性别、透析龄、高血压、糖尿病、高脂血症、Hb、ALB、CRP、AOPP、s(P)RR 为自变量。单因素 COX 回归分析结果,透析龄、ALB、AOPP、s(P)RR 是影响 MHD 患者 CVD 死亡预后的因素。多因素 COX 回归分析结果,透析龄、ALB、AOPP、s(P)RR 是影响 MHD 患者 CVD 死亡预后的独立危险因素。见表 3、表 4。

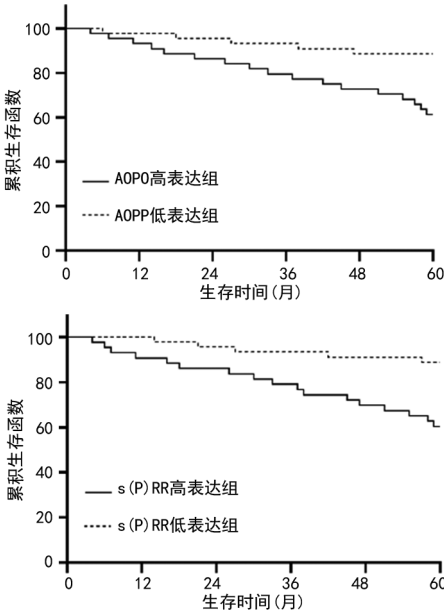


图 1 Kaplan-Meier 生存分析血清 AOPP 及 s(P)RR 对 MHD 患者 CVD 生存预后的影响

表 3 单因素 COX 比例风险模型分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.159	0.140	1.290	0.568	1.172	0.891~1.542
性别	0.169	0.133	1.614	0.428	1.184	0.912~1.537
透析龄	0.475	0.162	8.597	<0.001	1.608	1.171~2.209
高血压	0.265	0.181	2.144	0.391	1.303	0.914~1.858
糖尿病	0.347	0.176	3.887	0.109	1.415	1.002~1.998
高脂血症	0.380	0.252	2.274	0.281	1.462	0.892~2.396
Hb	0.242	0.113	2.502	0.340	1.274	0.944~1.719
ALB	0.560	0.182	9.467	<0.001	1.751	1.225~2.501
CRP	0.358	0.213	2.825	0.134	1.430	0.942~2.172
AOPP	0.610	0.174	12.290	<0.001	1.840	1.309~2.588
s(P)RR	0.572	0.168	11.592	<0.001	1.772	1.275~2.463

表 4 多因素 COX 比例风险模型

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
透析龄	0.575	0.160	12.915	<0.001	1.777	1.299~2.432
ALB	0.478	0.154	9.634	<0.001	1.613	1.193~2.181
AOPP	0.609	0.176	11.973	<0.001	1.838	1.302~2.596
s(P)RR	0.551	0.178	9.582	<0.001	1.735	1.224~2.459

3 讨 论

我国慢性肾脏病患病率高达 10%,特别是我国已步入老龄化社会,慢性肾脏病患病率逐渐升高^[8]。终末期肾病是慢性肾脏病患者的终末阶段,需要 MHD 维持生命,由于患者肾脏功能减退会引起多种尿毒症特异性症状,包括难以控制的高血压、钙磷代谢异常、贫血等,各种因素导致心血管系统适应性受损,增加 MHD 患者 CVD 的发生及死亡风险^[9]。有研究表明,MHD 患者发生 CVD 的风险是肾功能正常者的 2~10 倍,是其他发生心血管疾病患者死亡率的 3 倍^[2]。因此,深入研究影响 MHD 患者 CVD 发生及死亡的危险因素,及时采取相应的治疗措施,对改善 MHD 患者预后具有重要意义。

在氧化应激和炎症条件下,血液蛋白,主要是 ALB,被来源于中性粒细胞的氯化氧化剂的作用下生成 AOPP。有研究表明,AOPP 不仅是蛋白氧化损伤的结果,还能够促进活性氧的产生,促进炎症因子的释放,加重氧化应激及炎症反应,在肾脏疾病、动脉粥样硬化等疾病中发挥重要的作用^[10-11]。本研究中,发生 CVD 的 MHD 患者血清 AOPP 高于对照组,与既往研究中 MHD 患者血清 AOPP 表达水平升高的结果一致^[4],但本研究中 CVD 组患者血清 AOPP 表达水平高于既往研究(78.76 $\mu\text{g/L}$ vs. 68.00 $\mu\text{g/L}$),可能与本研究纳入患者群体年龄较大、透析龄较长有关。终末期肾病患者由于机体抗氧化物质减少及 MHD 患者透析过程中抗氧化物质的丢失,氧自由基生成增多,机体发生氧化应激损伤,导致血清 AOPP 水平升高^[12]。本研究中,AOPP 是影响 MHD 患者 CVD 发生的独立危险因素,提示血清 AOPP 升高参与促进 MHD 患者 CVD 的发生。笔者分析,MHD 患者血清 AOPP 的表达水平升高反映了机体存在氧化应激状态,活性氧等物质的过量产生会导致血管内皮细胞一氧化氮合成受损,导致血管内皮功能障碍,促进动脉粥样硬化发展,导致 CVD 的发生^[13]。此外,AOPP 还能进入血管内皮细胞下,增强内皮细胞下氧化应激和炎症状态,从而导致动脉粥样硬化斑块的形成^[14]。本研究进一步分析 MHD 患者的预后,发现血清 AOPP 高表达 MHD 患者 CVD 生存预后较差,且血清 AOPP 表达水平升高是影响 CVD 死亡预后的独立危险因素,表明检测血清 AOPP 有助于评估 MHD 患者 CVD 预后,这与既往研究报道结果一致^[15]。笔者分析,血清 AOPP 表达水平升高能够促进组织白介素-6 等促炎性细胞因子的产生,机体微炎症状态能够促进心血管钙化及血管内皮功能障碍形成,同时诱导内皮细胞表达 E-选择素等黏附分子,促进单核巨噬细胞局部黏附浸润,导致动脉粥样硬化的发生发展^[16]。此外,在透析患者中,AOPP 能够促进血管内皮及心

脏瓣膜钙化,产生大量胶原基质,增加透析患者心律失常、心源性猝死、中风和死亡率的发生率^[17]。

肾素前体受体[(P)RR]是由 350 个氨基酸组成的跨膜蛋白,在非蛋白水解后暴露活性部位,结合肾素及肾素前体,增加组织肾素活性,激活 RAS 系统。在金属蛋白酶 ADAM19 等的作用下,(P)RR 裂解为可溶性形式 s(P)RR。s(P)RR 能够分泌进入外周血及尿液中,有助于反映组织 RAS 活性。有研究表明,心力衰竭患者血清中 s(P)RR 表达水平升高,并与心力衰竭疾病严重程度有关,是新的评估预后的血清标志物^[18]。本研究中,发生 CVD 的 MHD 患者血清 s(P)RR 高于对照组,并且是影响 MHD 患者 CVD 发生的独立危险因素,提示 s(P)RR 升高参与促进 MHD 患者 CVD 的发生。分析其原因,首先,血清 s(P)RR 表达水平升高与终末期肾病患者肾脏排泄功能降低有关^[19]。其次,MHD 患者肾脏组织中(P)RR 表达水平升高可导致血清 s(P)RR 表达水平升高,肾脏中(P)RR 能够通过激活前肾素增加血管紧张素 II 的局部产生,加重肾脏病理损伤,导致肾功能障碍。有研究发现,慢性肾脏病大鼠肾组织中(P)RR 表达水平增加,与尿蛋白排泄率呈正相关,利用(P)RR 阻断剂则能够抑制高血压大鼠肾损伤的发展和进展^[20]。本研究中,s(P)RR 是影响 MHD 患者 CVD 发生的独立因素,提示血清 s(P)RR 水平有助于评估 CVD 的发生。有研究表明,弗林蛋白酶能够促进(P)RR 的裂解,引起血清 s(P)RR 表达水平升高,进而抑制心肌细胞 ATP 依赖性液泡型 H⁺ATP 酶的组装和质子传递功能,抑制心肌细胞的自噬,加重心肌细胞损伤^[21]。本研究中,s(P)RR 高表达 MHD 患者 CVD 生存预后较差,是影响 CVD 死亡预后的独立危险因素,表明血清 s(P)RR 有助于评估 MHD 患者 CVD 预后。与既往研究报道结果一致^[6],但本研究血清 s(P)RR 的最佳截断值为 32.75 ng/L,高于既往研究中的 29.80 ng/L,可能是本研究中因 CVD 死亡的 MHD 患者例数较高以及不同研究中最优截断值判定的统计方法有所差异等因素有关。分析其原因,s(P)RR 水平升高能够促进 MHD 患者动脉粥样硬化的发生和进展。有研究发现,s(P)RR 能够诱导血管内皮细胞损伤,诱导促炎细胞因子分泌产生,上调内皮细胞表面细胞间黏附分子-1 的表达,导致单核巨噬细胞黏附聚集于血管内皮细胞表面,促进动脉粥样硬化的发生发展^[22]。有学者利用微小 RNA-148a 敲低细胞中(P)RR 的表达水平后,发现(P)RR 表达水平下调能够抑制细胞 LDL-C 的摄取,进而抑制动脉粥样硬化的发生^[23]。因此,对于血清 s(P)RR 升高的 MHD 患者,临床医生应对患者 CVD 发生风险进行评估,对于高危患者予以积极诊治,以改善患者临床预后。

综上所述,MHD 患者血清 AOPP、s(P)RR 表达水平与 CVD 发生有关,是影响 MHD 患者 CVD 发生的独立危险因素。血清 AOPP、s(P)RR 高表达 MHD 患者 CVD 生存预后较差,是影响 MHD 患者 CVD 死亡预后的独立危险因素。但本研究样本量有限,并且未对 MHD 患者血清 AOPP、s(P)RR 水平进行动态监测,有待今后扩大样本含量,设计严谨的前瞻性临床研究进一步研究。

参考文献

[1] YANG C,YANG Z,WANG J,et al. Estimation of prevalence of kidney disease treated with dialysis in china; a study of insurance claims data[J]. Am J Kidney Dis, 2021,77(6):889-897.

[2] HUANG S T,YU T M,CHEN C H,et al. Risk of major cardiovascular disease after exposure to contrast media;a nationwide population-based cohort study on dialysis patients[J]. Metabolites,2023,13(2):1235-1242.

[3] JIANG J,ZHANG Y,CHEN J,et al. Serum and tissue levels of advanced glycation end products and risk of mortality in patients on maintenance hemodialysis[J]. Am J Nephrol,2021,52(1):8-16.

[4] ZHOU C,ZHANG Y,CHEN J,et al. Association between serum advanced oxidation protein products and mortality risk in maintenance hemodialysis patients[J]. J Transl Med,2021,19(1):284-290.

[5] MOROSIN S K,LOCHRIN A J,DELFORCE S J,et al. The (pro)renin receptor [(P)RR] and soluble (pro)renin receptor [s(P)RR] in pregnancy[J]. Placenta,2021,116(8):43-50.

[6] AMARI Y,MORIMOTO S,SUDA C,et al. Serum soluble (pro)renin receptor level as a prognostic factor in patients undergoing maintenance hemodialysis[J]. Sci Rep, 2021,11(1):1740-1748.

[7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease;evaluation,classification,and stratification[J]. Am J Kidney Dis,2002,39(2):1-266.

[8] CHARLES C,FERRIS A H. Chronic kidney disease[J]. Prim Care,2020,47(4):585-595.

[9] WOUK N. End-stage renal disease;medical management[J]. Am Fam Physician,2021,104(5):493-499.

[10] MERT H,ACIKKOL S,ÇALLI I,et al. Advanced oxidation protein product (AOPP) levels in second- and third-degree thermal burns[J]. J Burn Care Res,2021,42(2): 207-211.

[11] KATO H,WATANABE H,IMAFUKU T,et al. Advanced oxidation protein products contribute to chronic kidney disease-induced muscle atrophy by inducing oxidative stress via CD36/NADPH oxidase pathway[J]. J Car-

chexia Sarcopenia Muscle,2021,12(6):1832-1847.

[12] CRISTANI M,SPECIALE A,SAIJA A,et al. Circulating advanced oxidation protein products as oxidative stress biomarkers and progression mediators in pathological conditions related to inflammation and immune dysregulation[J]. Curr Med Chem,2016,23(34):3862-3882.

[13] BAGYURA Z,TAKACS A,KISS L,et al. Level of advanced oxidation protein products is associated with subclinical atherosclerosis[J]. BMC Cardiovasc Disord,2022,22(1):5-11.

[14] GUO Z J,NIU H X,HOU F F,et al. Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway[J]. Antioxid Redox Signal,2008,10(10):1699-1712.

[15] ZUO J,CHAYKOVSKA L,CHU C,et al. Head-to-head comparison of oxidative stress biomarkers for all-cause mortality in hemodialysis patients[J]. Antioxidants (Basel),2022,11(10):126-132.

[16] RASOOL M,MALIK A,BUTT T T,et al. Implications of advanced oxidation protein products (AOPPs), advanced glycation end products (AGEs) and other biomarkers in the development of cardiovascular diseases[J]. Saudi J Biol Sci,2019,26(2):334-339.

[17] COZZOLINO M,MANGANO M,STUCCHI A,et al. Cardiovascular disease in dialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant,2018,33(3):28-34.

[18] OBRADOVIC D,LONCAR G,RADENOVIC S,et al. Soluble (pro)renin receptor in elderly chronic heart failure patients[J]. Front Biosci (Landmark Ed),2020,25(10):1839-1853.

[19] FANG H,DENG M,ZHANG L,et al. Role of (pro)renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats [J]. Am J Physiol Renal Physiol,2018,315(6):1759-1768.

[20] QUADRI S S,COOPER C,GHAFFAR D,et al. The pathological role of pro (renin) receptor in renal inflammation[J]. J Exp Pharmacol,2021,13(5):339-344.

[21] KINOUCHI K,ICHIHARA A,SANO M,et al. The (pro)renin receptor/ATP6AP2 is essential for vacuolar H⁺-ATPase assembly in murine cardiomyocytes [J]. Circ Res,2010,107(1):30-34.

[22] YANG X,GU J,LV H,et al. Uric acid induced inflammatory responses in endothelial cells via up-regulating (pro) renin receptor[J]. Biomed Pharmacother,2019,109(4): 1163-1170.

[23] WANG N,HE L,LIN H,et al. MicroRNA-148a regulates low-density lipoprotein metabolism by repressing the (pro) renin receptor [J]. PLoS One,2020,15(5): 2253-2259.