

终末期肾病维持性血液透析患者血清 SORT 和 IGF-1 水平表达与心血管疾病发生及预后的相关性研究

封建华, 叶建明, 赵毅, 郁丽霞 (昆山市第一人民医院肾脏内科, 江苏昆山 215300)

摘要: 目的 探讨终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者血清 Sortilin (SORT)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)水平与心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发生和预后的相关性。方法 选取2017年2月~2018年2月昆山市第一人民医院诊治的84例终末期肾病MHD患者为MHD组。随访5年,根据是否并发CVD将MHD组分为CVD组($n=35$)和非CVD组($n=49$),以同期体检的60例健康人为对照组。酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测血清 SORT 和 IGF-1 水平。多因素 Logistic 回归分析终末期肾病MHD患者并发CVD的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 SORT 和 IGF-1 对终末期肾病MHD患者并发CVD的预测价值。Kaplan-Meier生存分析血清 SORT、IGF-1水平与终末期肾病MHD患者生存率的相关性。结果 相比于对照组,MHD组血清 SORT 水平(413.37 ± 55.41 ng/L vs 81.27 ± 24.69 ng/L)较高,血清 IGF-1 水平(117.64 ± 18.42 μ g/L vs 421.34 ± 14.58 μ g/L)较低,差异具有统计学意义($t=43.416$, 106.122 , 均 $P<0.001$)。CVD组患者年龄、透析时间、血清 SORT (488.73 ± 55.41 ng/L vs 359.54 ± 58.29 ng/L)高于非CVD组,血清 IGF-1 (88.25 ± 17.92 μ g/L vs 138.63 ± 19.55 μ g/L)低于非CVD组,差异具有统计学意义($t=2.896$, 2.588 , 10.221 , 12.050 , 均 $P<0.05$)。年龄($OR=1.548$, $P<0.001$)、透析时间($OR=1.616$, $P<0.001$)和血清 SORT ($OR=1.353$, $P=0.000$)是影响MHD患者并发CVD的独立危险因素,血清 IGF-1 ($OR=0.742$, $P<0.001$)是保护因素。血清 SORT 和 IGF-1 联合检测预测MHD患者并发CVD的曲线下面积(95%CI)为 0.931 ($0.895\sim0.961$),大于 SORT 和 IGF-1 单项指标检测 [0.843 ($0.810\sim0.889$), 0.887 ($0.833\sim0.921$)],差异具有统计学意义($Z=5.117$, 4.895 , 均 $P<0.001$)。SORT 高表达组MHD患者五年累积生存率(48.39%)低于低表达组(84.81%),IGF-1 低表达组MHD患者五年累积生存率(51.52%)低于高表达组(84.31%),差异具有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=18.670$, 8.900 , 均 $P<0.01$)。结论 MHD患者血清 SORT 水平升高,IGF-1 水平降低,两者联合检测对终末期肾病MHD患者CVD的发生具有较高的预测价值,与终末期肾病MHD患者不良生存预后相关。

关键词: 维持性血液透析; Sortilin; 胰岛素样生长因子-1; 心血管疾病

中图分类号: R692.5; R54; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-125-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.021

Correlation among the Expression of Serum SORT and IGF-1 Levels in Maintenance Hemodialysis Patients with End Stage Renal Disease and the Occurrence and Prognosis of Cardiovascular Diseases

FENG Jianhua, YE Jianming, ZHAO Yi, YU Lixia (Department of Nephrology, the First People's Hospital of Kunshan, Jiangsu Kunshan 215300, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum Sortilin (SORT) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and the occurrence and prognosis of cardiovascular disease (CVD) in maintenance hemodialysis (MHD) patients with end-stage renal disease (ESRD). **Methods** Eighty-four MHD patients with ESRD diagnosed and treated in the First People's Hospital of Kunshan from February 2017 to February 2018 were selected as the MHD group. With 5 years of follow-up, the MHD group was divided into the CVD group ($n=35$) and the non-CVD group ($n=49$) according to whether they had concurrent CVD, while 60 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were used as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum SORT and IGF-1 levels. Multivariate logistic regression analysis was conducted to investigate the influencing factors of CVD in MHD patients with ESRD. The predictive value of serum SORT and IGF-1 for CVD in MHD patients with ESRD was analyzed by the receiver operating characteristic curve. The correlation between serum SORT and IGF-1 levels and the survival rate of MHD patients with ESRD was analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. **Results** Compared to the control group, the MHD group had higher serum SORT level (413.37 ± 55.41 ng/L vs 81.27 ± 24.69 ng/L) and lower serum IGF-1 level (117.64 ± 18.42 μ g/L vs 421.34 ± 14.58 μ g/L), with significant differences ($t=43.416$,

基金项目: 江苏省卫生健康委医学科研立项项目 (S2022213)。

作者简介: 封建华 (1978-), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 肾脏内科, E-mail: fenjianhua6832@126.com。

106.122, all $P < 0.001$). The age, dialysis time, and serum SORT level ($488.73 \pm 55.41 \text{ ng/L}$ vs $359.54 \pm 58.29 \text{ ng/L}$) of patients in the CVD group were higher than those in the non-CVD group, while serum IGF-1 level ($88.25 \pm 17.92 \text{ } \mu\text{g/L}$ vs $138.63 \pm 19.55 \text{ } \mu\text{g/L}$) was lower than that of the non-CVD group, with significant differences ($t=2.896, 2.588, 10.221, 12.050$, all $P < 0.05$). Age ($\text{OR}=1.548, P < 0.001$), dialysis time ($\text{OR}=1.616, P < 0.001$) and serum SORT ($\text{OR}=1.353, P < 0.001$) were independent risk factors for CVD in MHD patients, while serum IGF-1 ($\text{OR}=0.742, P=0.000$) was a protective factor for CVD in MHD patients. The area under the curve (95%CI) of the combined serum SORT and IGF-1 test for predicting concomitant CVD in MHD patients was 0.931 (95% CI: 0.895~0.961), which was greater than that of the single detection [0.843 (0.810~0.889), 0.887 (0.833~0.921)], and the differences were statistically significant ($Z=5.117, 4.895$, all $P < 0.001$). The five-year cumulative survival rate of MHD patients in the SORT high expression group (48.39%) was lower than that in the low expression group (84.81%), while the five-year cumulative survival rate of MHD patients in the IGF-1 low expression group (51.52%) was lower than that in the high expression group (84.31%), and the differences were significant (Log-Rank $\chi^2=18.670, 8.900$, all $P < 0.01$). **Conclusion** The serum SORT levels increased while IGF-1 levels decreased in MHD patients. The combined detection of the two has high predictive value for the occurrence of CVD in MHD patients with ESRD, which is associated with poor survival prognosis in MHD patients with ESRD.

Keywords: maintenance hemodialysis; Sortilin; insulin-like growth factor 1; cardiovascular disease

维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 是终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD) 患者最重要的肾脏替代治疗方法^[1-2]。心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是终末期肾病 MHD 患者最常见的并发症, 可导致患者死亡^[3]。探寻影响终末期肾病 MHD 患者 CVD 发生及预后的因素, 对于提高患者生存质量具有重要的意义。Sortilin (SORT) 是属于空泡蛋白分类 10 家族的一种分拣蛋白受体, 与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 结合, 调节低密度脂蛋白 - 胆固醇及三酰甘油代谢^[4]。研究发现, 血清 SORT 水平升高能够加重冠状动脉狭窄的程度, 增加冠心病及心肌梗死的发生风险^[5]。胰岛素样生长因子 -1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 是一种具有促进细胞增殖、分化的蛋白活性多肽^[6]。研究表明, 慢性肾病患者血循环中 IGF-1 结合蛋白的积累会降低 IGF-1 水平, 导致代谢综合征的形成, 增加 CVD 疾病的发生风险^[6-7]。目前血清 SORT, IGF-1 与终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 和生存预后的相关报道较少。本研究旨在探讨终末期肾病 MHD 患者血清 SORT 和 IGF-1 表达水平, 分析两者在评估 CVD 发生风险的预测价值, 及与生存预后的相关性, 以期为临床干预治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 2 月~2018 年 2 月昆明市第一人民医院诊治的 84 例终末期肾病 MHD 患者为 MHD 组。纳入标准: ①年龄 > 18 岁, 规律血液透析治疗 ≥ 3 个月, 2~3 次/周; ②符合《慢性肾脏病临床实践指南》中慢性肾脏病 V 期的诊断标准^[8]; ③能够配合相关检查和治疗, 依从性强; ④临床资料完整, 已签署知情同意书。排除标准: ①急性肾损伤、肾移植史; ②既往有心血管疾病史;

③并发恶性肿瘤、自身免疫性疾病及严重肝功能异常; ④近 1 月有激素、免疫抑制剂服用史; ⑤随访期间透析方式改变或行肾移植。MHD 组男性 44 例, 女性 40 例; 平均年龄 63.34 ± 4.79 岁; 平均体质指数 $20.85 \pm 1.79 \text{ kg/m}^2$; 原发疾病: 慢性肾小球肾炎 37 例, 高血压肾病 33 例, 糖尿病肾病 14 例。以同期我院体检的健康人群 60 例为对照组, 其中, 男性 32 例, 女性 28 例; 平均年龄 62.93 ± 5.11 岁; 平均体质指数 $21.07 \pm 1.81 \text{ kg/m}^2$ 。MHD 组和对照组在性别、年龄、体质指数比较, 差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审批同意 (伦理批号: M2016-KC039)。

1.2 仪器与试剂 人 SORT ELISA 试剂盒 (货号: EIA07318h, 武汉新启迪生物科技公司), 人 IGF-1 ELISA 试剂盒 (货号: SPS-12894, 上海赛培森生物科技公司), 酶标仪 (型号: iBIO-RADMark, 美国伯乐公司)。

1.3 方法

1.3.1 资料收集: 查阅电子病历系统, 采集记录患者因血液透析住院时的病历资料, 包括: ①一般资料: 性别、年龄、体质指数、原发疾病、吸烟史、高血压史、糖尿病史、入院时血压 (收缩压和舒张压) 及透析时间 (MHD 患者从首次血液透析时间到研究起始时间) 等资料。②实验室检查指标: 血红蛋白、清蛋白、空腹血糖、血钙、血磷、血肌酐、尿素清除指数、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白 - 胆固醇、高密度脂蛋白 - 胆固醇及 C 反应蛋白等。

1.3.2 检测方法: 取 MHD 组患者透析前、对照组体检时清晨空腹静脉血约 5 ml, 室温静置 1h, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上层血清检测。采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测血清 SORT 和 IGF-1 水平, 实验操作按照试剂说明书进行。酶标

仪检测各孔 450nm 的吸光度值, 根据标准品绘制标准曲线, 计算样品浓度。

1.3.3 随访方法: MHD 组患者均进行定期随访, 3 个月 1 次, 随访 5 年, 随访时间截止至 2023 年 3 月 1 日。随访内容为患者随访期间并发 CVD 情况、生存时间、死亡及死亡原因, 随访终点为随访结束或者死亡。随访截止至 2023 年 2 月 1 日。心血管事件包括 MHD 组患者随访期间发生急性冠脉综合征、心力衰竭、缺血性心脏病、恶性心律失常、脑血管疾病 (如脑梗死、脑出血) 及心源性猝死。根据并发 CVD 的情况, 将 MHD 组患者分为 CVD 组 ($n=35$) 和非 CVD 组 ($n=49$)。

1.4 统计学分析 应用 SPSS26.0 软件处理数据。经正态性检验符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用两独立样本 t 检验。计数资料以构成比 [n (%)] 表示, 组间比较采用卡方检验。多因素 Logistic 回归分析影响终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的因素。受试者工作

特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 SORT, IGF-1 及联合检测对终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的预测价值。Kaplan-Meier 生存曲线分析 (Log-Rank 检验) 不同血清 SORT 和 IGF-1 表达对终末期肾病 MHD 患者生存率的影响。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MHD 组与对照组血清 SORT, IGF1 水平比较 MHD 组血清 SORT 水平为 $413.37 \pm 55.41 \text{ ng/L}$, 高于对照组 $81.27 \pm 24.69 \text{ ng/L}$, MHD 组血清 IGF-1 水平为 $117.64 \pm 18.42 \mu\text{g/L}$, 低于对照组 $421.34 \pm 14.58 \mu\text{g/L}$, 差异具有统计学意义 ($t=43.416, 106.122$, 均 $P<0.001$)。

2.2 CVD 组与非 CVD 组患者临床指标比较 见表 1。CVD 组患者年龄、透析时间、血清 SORT 高于非 CVD 组, 血清 IGF-1 低于非 CVD 组, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 1 CVD 组与非 CVD 组患者临床指标比较 [($\bar{x} \pm s$), n (%)]

类 别		CVD 组 ($n=35$)	非 CVD 组 ($n=49$)	t/χ^2	P
性别 (男 / 女)		19/16	25/24	0.087	0.768
年龄 (岁)		65.14 ± 4.84	62.06 ± 4.78	2.896	0.005
体质量指数 (kg/m^2)		20.57 ± 1.69	21.05 ± 1.75	1.257	0.212
原发疾病	慢性肾小球肾炎	15 (42.86)	22 (44.90)	0.489	0.783
	高血压肾病	13 (37.14)	20 (40.82)		
	糖尿病肾病	7 (20.00)	7 (14.29)		
吸烟史		12(34.29)	11(22.45)	1.439	0.230
高血压史		19 (54.29)	23 (46.94)	0.441	0.507
糖尿病史		14 (40.00)	12 (24.49)	2.298	0.130
透析时间 (年)		5.66 ± 1.57	4.81 ± 1.42	2.588	0.011
尿素清除指数 (ml/分/1.73m^2)		1.93 ± 0.42	1.87 ± 0.45	0.619	0.537
收缩压 (mmHg)		165.59 ± 31.34	156.71 ± 28.74	1.344	0.183
舒张压 (mmHg)		86.41 ± 10.17	83.59 ± 11.80	1.142	0.257
血红蛋白 (g/L)		97.89 ± 13.43	101.75 ± 12.48	1.354	0.179
清蛋白 (g/L)		32.56 ± 3.21	33.88 ± 3.47	1.773	0.080
血钙 (mmol/L)		2.16 ± 0.22	2.18 ± 0.25	0.380	0.705
血磷 (mmol/L)		1.87 ± 0.46	1.81 ± 0.49	0.567	0.572
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)		992.11 ± 181.44	968.19 ± 205.56	0.552	0.583
空腹血糖 ($\mu\text{mol/L}$)		7.72 ± 1.25	7.50 ± 1.39	0.745	0.458
总胆固醇 ($\mu\text{mol/L}$)		4.28 ± 0.91	4.20 ± 0.95	0.387	0.700
三酰甘油 (mmol/L)		1.72 ± 0.16	1.70 ± 0.15	0.586	0.560
高密度脂蛋白 - 胆固醇 (mmol/L)		1.57 ± 0.35	1.61 ± 0.41	0.468	0.641
低密度脂蛋白 - 胆固醇 (mmol/L)		1.99 ± 0.62	1.78 ± 0.70	1.420	0.159
C 反应蛋白 (mg/L)		17.25 ± 4.26	15.22 ± 5.14	1.913	0.059
SORT (ng/L)		488.73 ± 55.41	359.54 ± 58.29	10.221	<0.001
IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)		88.25 ± 17.92	138.63 ± 19.55	12.050	<0.001

2.3 影响终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的因素分析 见表 2。以 MHD 患者是否并发 CVD 为因变量（是=1，否=0），以年龄、透析时间、SORT，IGF-1 自变量进行多因素 Logistic 回归分析显示，

年龄、透析时间、血清 SORT 是影响 MHD 患者并发 CVD 的独立危险因素，IGF-1 是保护因素（均 $P < 0.001$ ）。

表 2 Logistic 回归分析终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的影响因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	原值录入	0.437	0.132	10.960	1.548	1.195~2.005	<0.001
透析时间	原值录入	0.480	0.146	10.879	1.616	1.214~2.151	<0.001
SORT	原值录入	0.302	0.101	8.941	1.353	1.110~1.649	<0.001
IGF-1	原值录入	-0.298	0.096	9.636	0.742	0.645~0.896	<0.001

2.4 血清 SORT，IGF1 及联合检测对终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的预测价值 见表 3，图 1。血清 SORT 和 IGF-1 联合检测预测 MHD 患者并发

CVD 的曲线下面积大于 SORT，IGF-1 单项指标检测，差异具有统计学意义（ $Z=5.117, 4.895$ ，均 $P < 0.001$ ）。

表 3 血清 SORT，IGF-1 及联合检测对终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的预测价值

项目	约登指数	最佳截断值	敏感度	特异度	曲线下面积	95%CI
SORT	0.515	474.78 ng/L	0.752	0.763	0.843	0.810~0.889
IGF-1	0.593	94.31 $\mu\text{g/L}$	0.811	0.782	0.887	0.833~0.921
两项联合	0.673	-	0.931	0.742	0.931	0.895~0.961

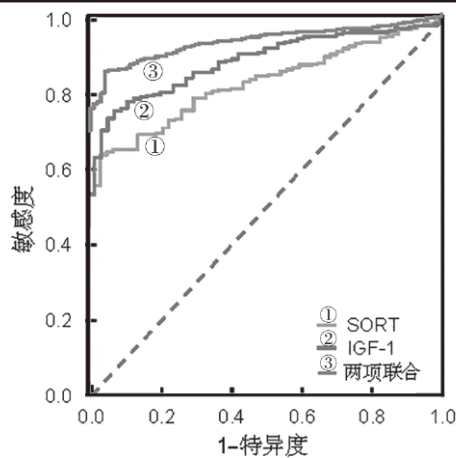
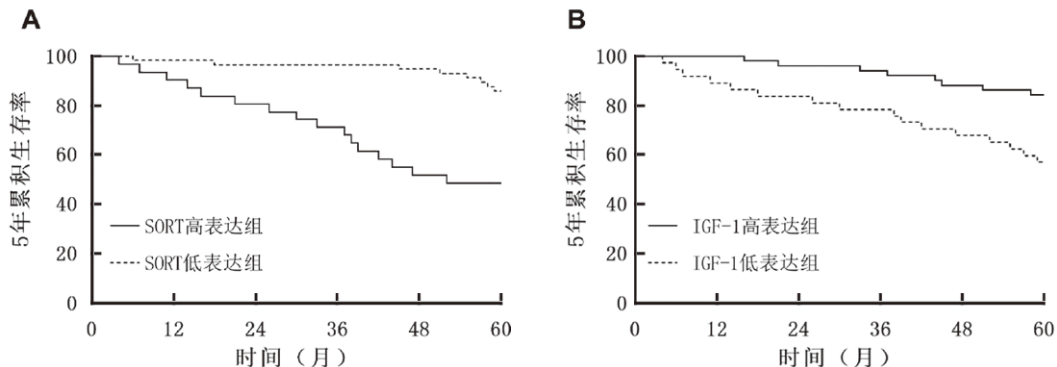


图 1 ROC 曲线分析各指标对终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的预测价值

2.5 血清 SORT，IGF-1 对 MHD 患者生存率的影响 随访中，死亡 24 例，其中 20 例死于 CVD，4

例死于感染。以血清 SORT，IGF-1 评估 MHD 患者 CVD 发生的最佳截断值 474.78ng/L，94.31 $\mu\text{g/L}$ 为界，分为 SORT 高表达组（ $> 474.78\text{ng/L}$ ， $n=31$ ）和低表达组（ $\leq 474.78\text{ng/L}$ ， $n=53$ ），IGF-1 高表达组（ $> 94.31 \mu\text{g/L}$ ， $n=51$ ）和低表达组（ $\leq 94.31 \mu\text{g/L}$ ， $n=33$ ）。

SORT 高、低表达组 MHD 患者五年生存率分别为 48.39%（15/31），84.91%（45/53）。IGF-1 高、低表达组 MHD 患者五年生存率分别为 84.31%（43/51），51.52%（17/33）。SORT 高表达组 MHD 患者五年累积生存率低于低表达组，差异具有统计学意义（Log-Rank $\chi^2=18.670, P<0.001$ ）。IGF-1 低表达组 MHD 患者五年累积生存率低于高表达组，差异具有统计学意义（Log-Rank $\chi^2=8.900, P=0.003$ ）。见图 2。



A：血清 SORT 与终末期肾病 MHD 患者生存率的关系；B：血清 IGF-1 与终末期肾病 MHD 患者生存率的关系

图 2 Kaplan-Meier 生存分析血清 SORT，IGF-1 与终末期肾病 MHD 患者生存率的关系

3 讨论

终末期肾病维持性血液透析(MHD)患者存在钙磷代谢紊乱、慢性炎症状态、贫血、尿毒症毒素及氧化应激等因素,心血管疾病(CVD)的发生及死亡风险明显升高^[9-10]。研究表明,终末期肾病MHD患者并发CVD的死亡率是普通人群CVD死亡率的10~20倍^[3]。因此,研究终末期肾病MHD患者并发CVD的影响因素,对于CVD的预防和治疗、改善MHD患者的长期生存预后具有重要临床意义。Sortilin (SORT)是由SORT1基因编码产生,参与脂质代谢、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、瓣膜钙化及血管钙化等病理生理学过程,与心血管疾病、代谢性疾病等关系密切^[4]。研究表明,SORT能促进慢性肾脏病患者心血管钙化、增加患者心血管并发症的发生风险^[11]。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)是参与机体蛋白质合成、糖脂代谢、生长激素分泌及肌肉骨骼系统功能维持的重要因子^[12]。据报道,慢性肾脏病患者血清IGF-1水平降低能够增加患者死亡风险,是潜在的预后相关生物标志物^[13]。

本研究中,终末期肾病MHD患者血清SORT水平升高,表明MHD患者血清SORT水平发生显著变化。循环中游离SORT主要由循环系统血管内皮细胞表面膜结合型SORT脱落而来^[11]。有研究利用质谱分析方法发现,慢性肾脏病患者血管壁组织中SORT蛋白存在赖氨酸残基氨基甲酰化修饰的现象,导致SORT蛋白的电荷、构象的改变,促进SORT脱落进入外周血中,导致血清SORT水平升高^[12]。本研究中,CVD组患者血清SORT水平较高,提示SORT参与终末期肾病MHD患者CVD的发生。分析其机制,SORT能够加重冠状动脉血管炎症反应,促进血管钙化及血管内皮功能障碍,导致CVD的发生^[13-14]。有研究显示,SORT的赖氨酸残基氨基甲酰化促进其酸性条件下紧缩构象的形成,增强SORT的pH依赖性配体亲和力,促进其与白细胞介素-6,白细胞介素-1 β 等的结合,加重血管内皮的炎症反应及血管钙化,导致动脉粥样硬化斑块形成和血管破裂,导致MHD患者CVD的发生^[14]。尚有研究表明,SORT能够促进单核巨噬细胞的增殖及活化,引起大量促炎细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶的分泌,导致血管平滑肌的钙化、炎症细胞浸润、加重血管壁的损伤^[5]。本研究中,血清SORT是终末期肾病MHD患者并发CVD的独立危险因素,提示血清SORT可能是评估终末期肾病MHD患者并发CVD的血清标志物。分析其原因,SORT能够促进巨噬细胞源性泡沫细胞形成,加重MHD患者冠状动脉粥样硬化程度,增加CVD的发生风险^[15]。研究表明,血管内皮细胞中SORT的表

达上调能够促进体内巨噬细胞大量摄取低密度脂蛋白、胆固醇,合成胆固醇酯,促进泡沫细胞的形成,导致动脉粥样硬化斑块增大,不稳定性增加^[15]。此外,SORT还能促进组织非特异性碱性磷酸酶的表达,介导血管平滑肌细胞的微钙化,增加患者CVD的发生风险^[16]。

本研究中,血清SORT高表达的终末期肾病MHD患者生存预后较差,提示检测血清SORT水平有助于评估终末期肾病MHD患者的生存预后。分析其原因,血清SORT的表达升高能够促进机体脂质代谢紊乱及血管钙化,增加MHD患者CVD的发生风险,导致MHD患者不良生存预后。既往研究也证实,血清SORT表达较高的人群中,腹主动脉及颈动脉钙化更为显著,冠状动脉粥样硬化斑块程度较重,这些均明显增加不良脑血管和心血管事件的发生风险^[16]。

本研究中,MHD患者血清IGF-1降低,分析其原因,IGF-1受生长激素及其下游信号通路调控,MHD患者中生长激素及下游Jaks相关激酶2的异常下调抑制血清IGF-1表达水平^[17]。研究发现,慢性肾脏病终末期时生长激素受体表达下调,其下游Jaks相关激酶2/信号转导激活因子5通路受到抑制,导致IGF-1表达降低^[17]。另外,尿毒症患者中,细胞因子信号转导抑制蛋白3表达升高,其能够负反馈抑制生长因子受体及下游信号传导,促进生长激素抵抗的发生,抑制IGF-1的表达^[17]。本研究中,CVD组患者血清IGF-1低于非CVD组,表明IGF-1降低参与MHD患者CVD的发生。有学者发现,IGF-1的水平降低能够减少机体谷胱甘肽和抗坏血酸含量,导致活性氧等氧自由基产生增多,加重氧化应激的发生,造成机体抗氧化和氧化系统平衡失调,大量活性氧损伤血管内皮细胞,增加动脉硬化斑块的不稳定性,促进CVD的发生^[6]。本研究中,血清IGF-1是影响终末期肾病MHD患者CVD发生的独立保护因素,提示检测血清IGF-1有助于评估终末期肾病MHD患者CVD的发生。研究表明,IGF-1的降低能够升高血循环中促炎性细胞因子水平,促进动脉血管炎症及血管内皮功能障碍,导致CVD的发生^[6]。此外,在IGF-1基因敲除大鼠中也证实,心肌细胞萎缩、心脏收缩和舒张功能受损,肌丝蛋白钙反应性降低,心肌处于缺血缺氧状态,心肌细胞肥大扩张,引起心力衰竭的发生^[6]。本研究中,血清IGF-1低表达MHD患者生存预后较差,提示血清IGF-1有助于评估MHD患者生存预后。笔者分析,一方面是IGF-1的表达降低加重了MHD患者机体炎症反应,促进动脉粥样硬化的发生,增加CVD的发生风险^[18]。另一方面,

IGF-1 低表达的 MHD 患者机体营养缺乏状态更为明显, 促进骨骼肌萎缩及正常功能的丧失, 机体抗感染免疫能力降低, 增加 MHD 患者感染的风险及死亡率^[9]。

综上所述, 终末期肾病 MHD 患者血清 SORT 水平升高, IGF-1 水平降低, 均是影响终末期肾病 MHD 患者并发 CVD 的危险因素, 与患者不良生存预后相关。但本研究也存在不足, 首先是本研究样本量有限, 研究对象的选择可能存在一定的偏倚。其次是本研究未能对不同病因引起的终末期肾病进行分层分析, 有待今后设计多中心大样本前瞻性随机对照临床研究进一步探索 SORT, IGF-1 的临床价值。

参考文献:

- [1] WANG Limin, XU Xin, ZHANG Mei, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Internal Medicine, 2023, 183(4): 298-310.
- [2] YANG Chao, YANG Zhao, WANG Jinwei, et al. Estimation of prevalence of kidney disease treated with dialysis in China: a study of insurance claims data[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2021, 77(6): 889-897.e1.
- [3] HUANG Shihting, YU Tungmin, CHEN Chiahsin, 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): 266.
- [4] GOETTSCHE C, KJOLBY M, AIKAWA E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2018, 38(1): 19-25.
- [5] MØLLER P L, ROHDE P D, WINTHER S, et al. Sortilin as a biomarker for cardiovascular disease revisited[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2021, 8: 652584.
- [6] LARSSON S C, MICHAËLSSON K, BURGESS S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study[J]. Diabetologia, 2020, 63(9): 1775-1782.
- [7] LIN Jiayang, YANG Linjie, HUANG Junlin, et al. Insulin-like growth factor 1 and risk of cardiovascular disease: results from the UK biobank cohort study[J]. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2023, 108(9): e850-e860.
- [8] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [9] WOUK N. End-stage renal disease: medical management[J]. American Family Physician, 2021, 104(5): 493-499.
- [10] 王淑明, 徐建男, 张建新, 等. 维持性血液透析患者血清 Beclin1 和 LC3- II 表达水平与血管钙化的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(2): 132-136, 152.
WANG Shuming, XU Jiannan, ZHANG Jianxin, et al. Correlation between serum Beclin1 and LC3-II expression levels and vascular calcification in maintenance hemodialysis patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(2): 132-136, 152.
- [11] JANKOWSKI V, SARITAS T, KJOLBY M, et al. Carbamylated sortilin associates with cardiovascular calcification in patients with chronic kidney disease[J]. Kidney International, 2022, 101(3): 574-584.
- [12] KASPRZAK A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) signaling in glucose metabolism in colorectal cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(12): 6434.
- [13] GUNGOR O, ULU S, HASBAL N B, et al. Effects of hormonal changes on sarcopenia in chronic kidney disease: where are we now and what can we do?[J]. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle, 2021, 12(6): 1380-1392.
- [14] XU Jie, SHEN Chanjuan, OOI J D, et al. Serum sortilin is associated with coronary artery calcification and cardiovascular and cerebrovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Kidney Diseases (Basel, Switzerland), 2021, 7(6): 503-513.
- [15] MA Jun, LI Yanan, YANG Xiangyu, et al. Signaling pathways in vascular function and hypertension: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 168.
- [16] IQBAL F, SCHLOTTER F, BECKER-GREENE D, et al. Sortilin enhances fibrosis and calcification in aortic valve disease by inducing interstitial cell heterogeneity[J]. European Heart Journal, 2023, 44(10): 885-898.
- [17] GUREVICH E, SEGEV Y, LANDAU D. Growth hormone and IGF1 actions in kidney development and function[J]. Cells, 2021, 10(12): 3371.
- [18] SHIMABUKURO M. IGF-1 and cardiovascular and Non-Cardiovascular mortality risk in patients with chronic kidney disease: a model of "malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome"[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2022, 29(8): 1138-1139.
- [19] MORI K. Maintenance of skeletal muscle to counteract sarcopenia in patients with advanced chronic kidney disease and especially those undergoing hemodialysis[J]. Nutrients, 2021, 13(5): 1538.

收稿日期: 2023-09-01

修回日期: 2023-11-21