

慢性肾脏病患者血清 BMP2, BMP7 水平表达与左心室肥厚的相关性研究

贾红红, 李红莉, 孙丽华 (延安市人民医院肾内科, 陕西延安 716000)

摘要: 目的 探讨慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者血清骨形成蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP2)、骨形成蛋白 7 (bone morphogenetic protein 7, BMP7) 水平表达与左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 的相关性。方法 收集 2019 年 6 月~2023 年 6 月延安市人民医院收治的 93 例 CKD 患者为 CKD 组, 根据是否并发 LVH 分为 LVH 组 ($n=34$) 和非 LVH 组 ($n=59$)。并于同期选取 60 例健康体检者为对照组。收集各组临床资料并采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 BMP2 和 BMP7 水平, Spearman 秩相关分析血清 BMP2 和 BMP7 与 CKD 分期的关系。Logistic 回归分析 CKD 患者并发 LVH 的影响因素, 绘制 ROC 曲线评估血清 BMP2, BMP7 和两指标联合检测对 LVH 的诊断价值。结果 CKD 组血清 BMP2 (106.09 ± 19.34 pg/ml) 高于对照组 (83.76 ± 15.27 pg/ml), BMP7 (15.16 ± 4.92 pg/ml) 低于对照组 (26.53 ± 5.80 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=7.559, 13.002$, 均 $P<0.05$)。CKD I 期, II 期, III 期, IV 期和 V 期患者血清 BMP2 水平依次升高 [$90.32 \pm 6.04, 98.56 \pm 6.63, 110.32 \pm 7.49, 121.13 \pm 7.82, 131.81 \pm 7.97$ pg/ml], 血清 BMP7 水平依次降低 ($20.06 \pm 2.79, 17.01 \pm 2.22, 13.34 \pm 2.18, 11.20 \pm 2.01, 9.35 \pm 2.09$ pg/ml), 差异具有统计学意义 ($F=19.863, 11.567$, 均 $P<0.05$)。血清 BMP2 与 CKD 分期呈正相关 ($r=0.592, P<0.05$), 血清 BMP7 与 CKD 分期呈负相关 ($r=-0.603, P<0.05$)。BMP2 是 LVH 独立危险因素 [OR (95%CI): 1.640 (1.317 ~ 2.043), $P<0.05$]; BMP7 升高是 CKD 患者并发 LVH 的保护因素 [OR (95%CI): 0.521 (0.349 ~ 0.779) $P<0.05$]。血清 BMP2, BMP7 对 LVH 均有诊断价值, AUC (95%CI) 分别为 0.782 (0.719 ~ 0.832) 和 0.791 (0.726 ~ 0.859), 二者联合检测的 AUC (95%CI) 为 0.873 (0.812 ~ 0.930), 诊断价值大于单一指标 ($Z=2.357, 2.027$, 均 $P<0.05$)。结论 CKD 患者 BMP2 异常升高, BMP7 异常下降, 两指标异常表达与 CKD 病情及 LVH 相关, 早期联合检测可作为诊断 LVH 的指标。

关键词: 慢性肾脏病; 骨形成蛋白 2; 骨形成蛋白 7; 左心室肥厚

中图分类号: R692; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 06-179-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.06.031

Study on Association between Serum BMP2, BMP7 Level and Left Ventricular Hypertrophy among Chronic Kidney Disease Patients

JIA Honghong, LI Hongli, SUN Lihua

(Department of Nephrology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To explore the expression of serum bone morphogenetic protein 2 (BMP2), bone morphogenetic protein 7 (BMP7) level and its association with left ventricular hypertrophy (LVH) among patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** A total of 93 CKD patients admitted to Yan'an People's Hospital from June 2019 to June 2023 were collected as CKD group, divided into LVH group ($n=34$) and non-LVH group ($n=59$) according to whether concurrence was combined with LVH. A total of 60 healthy volunteers were selected as control group in the same period. The clinical data were collected and serum BMP2 and BMP7 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The association between serum BMP2, BMP7 and CKD stage was analyzed by Spearman's rank correlation analysis. Logistic regression analyze was performed to analyze the influencing factors of CKD patients with concomitant LVH. ROC curves were plotted to assess the diagnostic value of serum BMP2, BMP7 on LVH. **Results** Serum BMP2 (106.09 ± 19.34 pg/ml) in CKD group was higher than that in control group (83.76 ± 15.27 pg/ml), and serum BMP7 (15.16 ± 4.92 pg/ml) in CKD group was lower than that in control group (26.53 ± 5.80 pg/ml), the differences were statistically significant ($t=7.559, 13.002$, all $P<0.05$). Serum BMP2 was sequentially increased in patients with CKD stages I, II, III, IV and V ($90.32 \pm 6.04, 98.56 \pm 6.63, 110.32 \pm 7.49, 121.13 \pm 7.82, 131.81 \pm 7.97$ pg/ml), and serum BMP7 was sequentially decreased ($20.06 \pm 2.79, 17.01 \pm 2.22, 13.34 \pm 2.18, 11.20 \pm 2.01, 9.35 \pm 2.09$ pg/ml), and the differences were statistically significant ($F=19.863$,

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2018JM1056)。

作者简介: 贾红红 (1992-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肾病, E-mail: jiahonghong523645@163.com。

通讯作者: 李红莉 (1987-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 肾病, E-mail: 390119793@qq.com。

11.567, all $P<0.05$). Serum BMP2 was positively correlated with CKD stage ($r=0.592$, $P<0.05$), while serum BMP7 was negatively correlated with CKD stage ($r=-0.603$, $P<0.05$). BMP2 was an independent risk factor for LVH in CKD patients [OR (95%CI): 1.640 (1.317 ~ 2.043), $P<0.05$]. BMP7 was a protective factor for LVH in CKD patients [OR (95%CI): 0.521 (0.349 ~ 0.779), $P<0.05$]. Both serum BMP2 and BMP7 had diagnostic value for LVH with AUC (95%CI) of 0.782 (0.719 ~ 0.832) and 0.791 (0.726 ~ 0.859), respectively. The AUC (95%CI) of the combination of two indicators was 0.873 (0.812 ~ 0.930), which was greater than that of single indicator ($Z=2.357$, 2.027, all $P<0.05$). **Conclusion** BMP2 is abnormally elevated and BMP7 is abnormally decreased in CKD patients, and the abnormal expression of two indicators is associated with CKD disease and LVH. Early combined detection of two indexes can be used as an indicator for diagnosing LVH.

Keywords: chronic kidney disease; bone morphogenetic protein 2; bone morphogenetic protein 7; left ventricular hypertrophy

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指肾脏结构和 (或) 功能异常且持续时间 ≥ 3 个月, 常伴有不同程度电解质紊乱、酸碱平衡失调等肾功能异常, 随着病情进展, 患者易出现不同程度并发症^[1-2]。心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是 CKD 患者最常见的并发症和最主要的死亡原因, 其典型特征是心脏结构和功能的病理性改变^[3]。左心室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 是 CKD 常见的并发症, 可增加不良心血管事件如心肌缺血、心律失常、心力衰竭及心源性猝死等风险^[4]。早期诊断 LVH 对临床制定个体化治疗方案延缓 CKD 病情进展和改善预后具有重要价值。骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族成员, 主要参与骨骼发育及再生修复过程, 可诱导骨和软骨形成^[5], BMP 异常改变还介导心血管疾病发病过程^[6]。BMP2 通过促进血管壁钙化可加速动脉粥样硬化斑块形成而致动脉狭窄, BMP7 可调节心脏发育和修复, 重组 BMP7 对心脏有保护效应, BMP2 与 BMP7 比例失衡可致血管功能障碍、促进心肌炎性反应并加速心脏纤维化^[7]。关于血清 BMP2, BMP7 与 CKD 患者 LVH 的关系, 目前鲜见报道, 本研究旨在探讨血清两指标在 CKD 患者中的表达水平及其对 LVH 的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 以 2019 年 6 月 ~ 2023 年 6 月延安市人民医院收治的 93 例 CKD 患者 (CKD 组) 为研究对象, 均符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[8] 诊断标准。男性 50 例, 女性 43 例; 年龄 37 ~ 79 (55.83 ± 10.26) 岁; 体质指数 (body mass index, BMI) 21 ~ 25 (22.46 ± 2.19) kg/m^2 。纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②临床资料完整; ③患者及家属知情同意, 并签署知情同意书。排除标准: ①妊娠期及哺乳期的女性患者; ②伴有先天性心脏病患者; ③既往接受过透析治疗的患者; ④伴有急性肾损伤以及自身免疫性肾损伤的患者; ⑤急、慢性炎症反应性疾病及自身免疫性疾病患者; ⑥近一个月内有重大外伤史或接受过外科手术治疗

的患者; ⑦恶性肿瘤患者及精神疾病患者; ⑧其他研究者认为需要排除的疾病患者。并于同期随机选取性别、年龄与 CKD 组相近的 60 例健康体检者为对照组, 体检显示肾功能指标均正常。男性 34 例, 女性 26 例; 年龄 41 ~ 76 (56.39 ± 11.05) 岁; BMI 21 ~ 26 (22.21 ± 2.10) kg/m^2 。两组性别、年龄、BMI 等组间差异无统计学意义 ($t/\chi^2=0.124$, 0.329, 0.708; $P=0.725$, 0.749, 0.485), 具有可比性。

将 CKD 患者依据估算肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[8] 进行分组: CKD I 期 [$\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $n=20$], CKD II 期 [$60 \sim 89 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $n=26$], CKD III 期 [$30 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $n=24$], CKD IV 期 [$\text{eGFR} 15 \sim 29 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $n=17$], CKD V 期 [$\text{eGFR} < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, $n=6$]。彩色多普勒超声检查 CKD 患者后经 M 型超声立方体法计算左心室质量指数 (left ventricular mass index, LVMI), LVH 标准参照《亚洲高血压并发左心室肥厚诊治专家共识》^[9]: 男性 $\text{LVMI} \geq 115 \text{ g/m}^2$, 女性 $\text{LVMI} \geq 95 \text{ g/m}^2$ 。根据是否并发 LVH, 把 CKD 患者分为 LVH 组 ($n=34$) 和非 LVH 组 ($n=59$)。本研究得到医院伦理委员会批准 (伦理批号: 20190102)。

1.2 仪器与试剂 BMP2 和 BMP7 酶联免疫试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司), 800TS- 酶标仪 (美国伯腾公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集研究对象年龄、性别、体重、身高、收缩压、舒张压、CKD 病程及分期。收集空腹血糖 (FBG), 三酰甘油 (TG), 总胆固醇 (TC), 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C), 低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C), 血肌酐 (Scr), 尿素氮 (BUN), 同型半胱氨酸 (Hcy), 依据 $\text{eGFR}=175 \times \text{Scr}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times \text{性别}$ (男 $=1.0$, 女性 $=0.79$) 计算 eGFR。

1.3.2 血清 BMP2 和 BMP7 检测: 采集 CKD 患者入院治疗前和对照组体检当日空腹肘静脉血 4 ml, 4 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 12.5cm, 分离血清保存在 -80°C 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法

(ELISA)检测血清BMP2和BMP9水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 数据分析采用SAS9.4软件。定量数据且满足正态分布采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较用LSD-*t*检验。定性资料用*n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman秩相关分析血清BMP2,BMP7与CKD分级的关系。多因素Logistic回归分析CKD患者并发LVH的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)评估血清BMP2和BMP7对LVH诊断价值,采用Z检验比较AUC。*P*<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

表 1 CKD不同分期患者血清BMP2和BMP7水平比较 (pg/ml)							
项目	I期 (n=20)	II期 (n=26)	III期 (n=24)	IV期 (n=17)	V期 (n=6)	<i>F</i>	<i>P</i>
BMP2	90.32±6.04	98.56±6.63 [*]	110.32±7.49 ^{*#}	121.13±7.82 ^{*#△}	131.81±7.97 ^{*#△@}	19.863	<0.001
BMP7	20.06±2.79	17.01±2.22 [*]	13.34±2.18 ^{*#}	11.20±2.01 ^{*#△}	9.35±2.09 ^{*#△@}	11.567	<0.001

注: *与I期比较, t_{BMP2} =3.928, 9.365, 13.241, 12.637; t_{BMP7} =4.452, 9.636, 11.660, 9.989, 均*P*<0.05。#与II期比较, t_{BMP2} =5.900, 10.259, 10.408; t_{BMP7} =5.629, 8.087, 7.343, 均*P*<0.05。△与III期比较, t_{BMP2} =4.834, 6.675; t_{BMP7} =2.931, 3.795, *P*<0.05。@与IV期比较, t_{BMP2} =3.189; t_{BMP7} =1.938, 均*P*<0.05。

2.3 LVH组和非LVH组临床资料比较 见表2。BMP2水平升高,BMP7水平降低,差异具有统计学意义(均*P*<0.05)。

与非LVH组比较, LVH组收缩压增大、CKD病程较长、CKD分期较大、TG, Scr, BUN, Hcy,

表 2 LVH组和非LVH组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, <i>n</i> (%)]					
类 别		LVH组 (n=34)	非LVH组 (n=59)	t/χ^2	<i>P</i>
性别	男	21 (61.76)	29 (49.15)	1.380	0.240
	女	13 (38.24)	30 (50.85)		
年龄 (岁)		54.96±10.12	56.33±10.75	0.602	0.546
BMI (kg/m ²)		21.94±2.07	22.76±2.13	1.819	0.074
收缩压 (mmHg)		130.52±10.09	125.19±9.28	2.583	0.011
舒张压 (mmHg)		86.34±7.82	83.90±8.61	1.362	0.177
CKD病程 (年)		12.59±3.60	8.22±2.59	6.778	<0.001
CKD分期	CKD I~II期	8 (23.53)	39 (66.10)	15.639	<0.001
	CKD III~V期	26 (76.47)	20 (33.90)		
FBG (mmol/L)		6.19±0.57	6.08±0.52	0.951	0.345
TC (mmol/L)		3.97±0.46	4.05±0.49	0.780	0.440
TG (mmol/L)		1.25±0.29	1.04±0.25	3.682	<0.001
HDL-C (mmol/L)		1.64±0.42	1.57±0.38	0.829	0.413
LDL-C (mmol/L)		2.86±0.57	2.94±0.61	0.621	0.534
Scr (μmol/L)		293.70±82.34	128.61±71.45	10.145	<0.001
BUN (mmol/L)		16.49±3.02	5.92±2.41	18.543	<0.001
Hcy (μmol/L)		20.17±4.80	8.76±3.59	13.026	<0.001
BMP2 (pg/ml)		119.51±20.34	98.36±16.52	5.467	<0.001
BMP7 (pg/ml)		11.85±3.26	17.07±4.58	5.843	<0.001

2.4 影响CKD患者LVH的多因素Logistic回归分析 见表3。以CKD患者是否并发LVH为因变量(1=有, 0=无), 以收缩压、CKD病程、CKD分期、Hcy, BMP2, BMP7为自变量($P<0.05$)构建多因素Logistic回归模型。结果显示, 收缩压[OR (95%CI): 1.147 (1.032 ~ 1.275)], CKD病程[OR (95%CI):

1.713 (1.235 ~ 2.376)], BMP2[OR (95%CI): 1.640 (1.317 ~ 2.043)]是LVH独立危险因素(均 $P<0.05$); 与CKD I ~ II期比较, CKD III~V期患者LVH发生风险增加[OR(95%CI): 1.908(1.275~2.562), $P<0.05$], BMP7是LVH的保护因素[OR (95%CI): 0.521 (0.349 ~ 0.779), $P<0.05$]。

表 3 影响CKD患者LVH的多因素logistic回归分析						
因素	β	SE (β)	Wald χ^2	P	OR	95%CI
收缩压	0.137	0.054	6.437	<0.001	1.147	1.032 ~ 1.275
CKD病程	0.538	0.167	10.378	<0.001	1.713	1.235 ~ 2.376
CKD分期	-	-	26.085	<0.001	-	-
CKD I ~ II期	-	-	-	-	1.000	-
CKD III ~ V期	0.592	0.178	11.061	<0.001	1.808	1.275 ~ 2.562
Hcy	0.531	0.170	9.756	<0.001	1.701	1.219 ~ 2.373
BMP2	0.495	0.112	19.533	<0.001	1.640	1.317 ~ 2.043
BMP7	-0.652	0.205	10.116	<0.001	0.521	0.349 ~ 0.779

2.5 血清BMP2和BMP7对LVH的诊断价值 见图1和表4。血清BMP2, BMP7和二者联合检测对LVH均有诊断价值, AUC分别为0.782, 0.791

和0.873, 联合检测诊断价值大于单一指标检测 ($Z=2.357, 2.027$, 均 $P=0.001$)。

表 4 血清BMP2和BMP7对CKD患者LVH的诊断价值						
项目	AUC (95%CI)	标准误	P值	截断值	敏感度	特异度
BMP2	0.782 (0.719 ~ 0.832)	0.023	<0.001	107.95 pg/ml	0.72	0.60
BMP7	0.791 (0.726 ~ 0.859)	0.026	<0.001	14.81 pg/ml	0.75	0.67
二者联合检测	0.873 (0.812 ~ 0.930)	0.031	<0.001	-	0.87	0.70

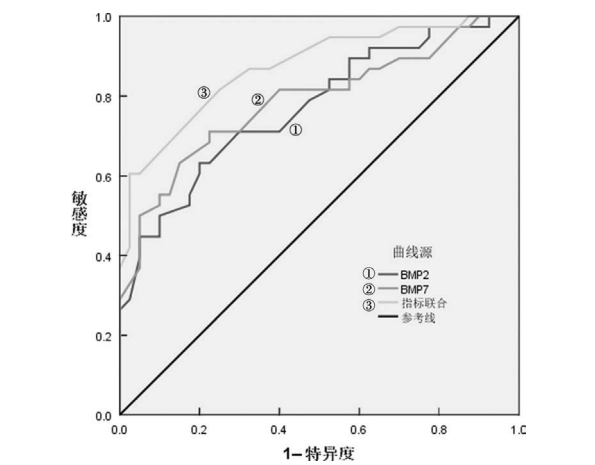


图1 血清BMP2和BMP7诊断LVH的ROC曲线

3 讨论

CKD是全世界关注的重大公共卫生问题, 全球约有6.975亿患者, 其中1/3分布在中国和印度^[10]。我国是CKD高疾病负担国家, 2017年患病率为9.4%, CKD死亡人数达17.6万, 随着人口老龄化加剧, 其发病率和病死率逐年上升^[11]。CKD临床表现包括尿量减少、尿频和尿失禁等, CKD迁延

不愈可引起矿物质代谢异常、心血管疾病等并发症, 其中心血管疾病是最常见的并发症, 也是造成患者死亡的主要原因, CKD死亡患者中因心血管疾病死亡者超过40%^[12]。LVH是心脏应对心血管疾病的适应性反应, 可早期预测心血管疾病发生风险。研究显示^[13], CKD患者中LVH发病率可达58.5%。既往研究表明^[14-15], 氧化应激、炎症反应导致的左心室肥厚及心脏纤维化是LVH主要机制。血液标记物具有获取简便、结果客观且无创等优点, 寻找与LVH密切相关的血液标记物辅助临床诊断LVH具有潜在价值。

BMP是由骨母细胞产生并在机体广泛表达的多功能生长因子, 在细胞增殖、分化, 血管生成以及细胞外基质成分分泌等生理过程中发挥重要作用。BMP包括BMP2和BMP4, BMP3和BMP3B, BMP5~BMP8三个亚家族。BMP与I型和II型丝氨酸-苏氨酸激酶受体形成特异性复合物, 通过调节Smad1/5/8磷酸化与Smad4蛋白结合并转运至细胞核参与成骨形成^[16]。BMP2主要表达于骨细胞及平滑肌细胞, 可参与骨和软骨形成, 促进成骨细胞分化^[17]。BMP2也是促钙化因子, 可与细胞膜表面

受体 BMPRIA 和 BMPRIB 结合形成复合物, 激活 Smad 依赖性信号通路, 促使血管平滑肌细胞转化为成骨细胞, 刺激钙盐沉积, 诱导血管壁钙化^[17]。动物实验表明^[18], BMP2 过表达可加速载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血管钙化, 抑制其信号通路可减轻血管钙化。通过建造人血管平滑肌细胞钙化体外模型发现, 核心蛋白聚糖可调节 BMP2 促进人血管平滑肌细胞钙化, 增加其表达水平可加速血管钙化过程^[19]。BMP7 是 TGF- β 的生理性拮抗剂, 具有抗纤维特性, 通过抑制成纤维细胞活化以及胶原蛋白和纤维连接蛋白合成, 可减少肾脏纤维化, 保护肾脏免受损伤^[7]。BMP7 还可促使成纤维细胞转化为脂肪细胞或者骨细胞, 并促使这些细胞分化和转化以改变纤维化组织中细胞构成, 减少纤维结缔组织沉积^[20]。研究显示^[21], BMP7 在正常肾脏组织中高表达, 而在糖尿病肾病、肾盂肾炎等肾脏疾病患者中表达下调, 并与病情程度密切相关。本研究显示, 与健康体检者比较, CKD 并发 LVH 患者血清 BMP2 升高, 血清 BMP7 水平降低, 说明两指标与 CKD 发病密切相关。BMP2 升高的潜在机制可能与以下原因有关: ① CKD 慢性炎症过程中, 促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 刺激 BMP2 mRNA 表达, 导致其水平上调^[22]; ② CKD 患者骨质疏松和矿物质代谢紊乱, 最典型的是钙、磷失衡, 可刺激机体不断释放 BMP2^[23]; ③肾损伤过程中细胞外基质呈病理改变, BMP2 水平代偿性增加通过重塑细胞外基质以修复肾损伤。BMP7 下降主要原因如下: ① CKD 患者肾损伤引发肾小球间质纤维化和肾小管间质纤维化, 机体代偿性发挥抗纤维化, 大量 BMP7 被消耗^[24]; ② CKD 病情进程中, 氧化应激通过影响磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路对 BMP7 负向调控, 氧化应激可抑制 Akt 活性导致 BMP7 减少。结果还发现, 随着 CKD 临床分期增加, BMP2 表达逐渐升高而 BMP7 水平不断下降, 表明两指标可反映 CKD 病情程度, BMP2 与 BMP7 水平失衡可促进血管纤维化和钙化, 加速 CKD 进展, 该结果说明临床通过监测两指标可辅助判断 CKD 病情进展。

本研究发现, 血清 BMP2 升高是 LVH 独立危险因素, BMP2 与心肌细胞表面受体特异性结合后激活 TGF- β 信号通路, 导致心肌细胞增殖和分化, 诱导胶原蛋白合成, 引起心肌细胞增大和心肌纤维增多, 最终导致 LVH。BMP2 表达还可促进心肌细胞向成骨细胞分化, 引起心肌形成骨样基质而致 LVH。结果还发现, BMP7 是 LVH 保护因素,

BMP7 是调节心脏发育和修复的信号分子, 其水平降低可抑制心肌细胞增殖和修复, 导致心肌纤维化和肌肉重塑, 表达上调则可改善心肌纤维化, 延缓 LVH; 此外 BMP7 本身可调节炎症反应, 其水平降低可激活炎症反应而致心肌损伤和纤维化; BMP7 水平下降可引起血磷升高和活性维生素 D 降低, 钙、磷代谢紊乱可诱导心血管疾病。本研究绘制的 ROC 曲线结果显示, 血清 BMP2 和 BMP7 对 CKD 患者 LVH 有诊断价值, 通过构建两指标的联合预测模型可明显提高对 LVH 的诊断价值, AUC 可达 0.873, 两指标联合检测有助于提高对 LVH 的诊断价值, 从而辅助临床早期制定针对性干预策略。

综上所述, CKD 合并 LVH 患者血清 BMP2 表达异常升高, BMP7 表达异常下降, 两指标与 CKD 病情进展密切相关, 并参与了 LVH 发病过程, 早期联合检测可提高对 LVH 的诊治水平。由于机制研究方面的证据仍有限, 需开展更多基础研究进一步揭示 BMP2 和 BMP7 在 LVH 发病中的作用, 并探索通过靶向调控两指标的产生或干扰其信号通路来治疗 LVH 的潜在策略。本研究有一定局限: 第一, 研究为单中心小样本的回顾性研究, 入组患者相对较少, 可能会造成数据偏倚, 未来需收集更多病例开展研究。第二, 缺乏随访数据, 未进一步评估血清 BMP2 和 BMP7 对 CKD 并发 LVH 患者预后不良发生风险的影响。

参考文献:

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. *Kidney International*, 2022, 102(5S): S1-S127.
- [2] 杨雄, 尹爱萍. 慢性肾脏病患者血液中 FGF23, TNF- α , RANTES 和 IL-12 检测水平的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(1): 25-28.
YANG Xiong, YIN Aiping. Correlation between FGF23, TNF- α , RANTES and IL-12 levels in the blood of patients with chronic kidney disease [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(1): 25-28.
- [3] ZOCCALI C, MALLAMACI F, ADAMCZAK M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association [J]. *Cardiovascular Research*, 2023, 119(11): 2017-2032.
- [4] NARDI E, MULÈ G, GIAMMANCO A, et al. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease: a diagnostic criteria comparison [J]. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2021, 31(1): 137-144.
- [5] KADHIM M M, BOKOV D O, ANSARI M J, et al. Bone morphogenetic protein (BMP)-modified graphene oxide-reinforced polycaprolactone-gelatin nanofiber scaffolds for application in bone tissue engineering [J]. *Bioprocess and*

- Biosystems Engineering, 2022, 45(6): 981-997.
- [6] ALUGANTI NARASIMHULU C, SINGLA D K. The role of bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) in inflammation in heart diseases[J]. Cells, 2020, 9(2): 280.
- [7] MANZANO-LISTA F J, SANZ-GÓMEZ M, GONZÁLEZ-MORENO D, et al. Imbalance in bone morphogenetic proteins 2 and 7 is associated with renal and cardiovascular damage in chronic kidney disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 24(1): 40.
- [8] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 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.
- Expert Group on Early Detection, Diagnosis and Treatment System Construction of Chronic Kidney Disease in Shanghai. Guideline for screening, diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2017, 37(1): 28-34.
- [9] 孙宇玲, CHEN JAW- WEN, 王继光, 等. 亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识 [J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(7): 619-627, 600.
- SUN Ningling, CHEN J W, WANG Jiguang, et al. Consensus of diagnosis and treatment of hypertension combined with left ventricular hypertrophy in Asia[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2016, 24(7): 619-627, 600.
- [10] 张帅, 谢娟, 张译元, 等. 慢性肾脏病患者血清 NGAL, OPN 及 MMP9 水平与左心室肥厚的关系 [J]. 医学研究杂志, 2022, 51(11): 173-177, 148.
- ZHANG Shuai, XIE Juan, ZHANG Yiyuan, et al. Relationship between the serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), osteopontin(OPN) and matrix metalloproteinase 9(MMP9) with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease[J]. Journal of Medical Research, 2022, 51(11): 173-177, 148.
- [11] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709-733.
- [12] 王凯. 血清 25 羟维生素 D 水平与慢性肾脏病患者左心室肥厚的相关性分析 [J]. 河南医学研究, 2021, 30(17): 3134-3136.
- WANG Kai. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease[J]. Henan Medical Research, 2021, 30(17): 3134-3136.
- [13] 何田田. 血清 25 羟维生素 D 水平与慢性肾脏病 4 ~ 5 期患者左心室肥厚的相关性 [J]. 慢性病学杂志, 2023, 24(7): 1032-1034.
- HE Tiantian. The correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and left ventricular hypertrophy in patients with stage 4-5 chronic kidney disease[J]. Chronic Pathematology Journal, 2023, 24(7): 1032-1034.
- [14] YILDIZ M, OKTAY A A, STEWART M H, et al. Left ventricular hypertrophy and hypertension[J]. Progress in Cardiovascular Diseases, 2020, 63(1): 10-21.
- [15] 赵智凝, 武易, 刘芳, 等. 慢性肾病患者血清 Klotho, HE4, UMOD 表达水平与疾病预后的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(2): 28-31, 56.
- ZHAO Zhining, WU Yi, LIU Fang, et al. Study on the relationship between the expression level of klotho, HE4 and uromodulin and the development of chronic kidney disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(2): 28-31, 56.
- [16] 叶天宇, 郝琪, 毕宏生, 等. 骨形成蛋白及其信号通路在近视发病机制中作用的研究进展 [J]. 眼科新进展, 2023, 43(7): 575-579.
- YE Tianyu, HAO Qi, BI Hongsheng, et al. Research progress on the role of bone morphogenetic proteins and their signaling pathways in the pathogenesis of myopia[J]. Recent Advances in Ophthalmology, 2023, 43(7): 575-579.
- [17] 陆涛, 魏泽红, 王熠成, 等. 骨形成蛋白 2 基因多态性与冠脉钙化相关性研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2023, 48(3): 248-254.
- LU Tao, WEI Zehong, WANG Yicheng, et al. Correlation between bone morphogenetic protein 2 gene polymorphism and coronary artery calcification[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2023, 48(3): 248-254.
- [18] NAKAGAWA Y, IKEDA K, AKAKABE Y, et al. Paracrine osteogenic signals via bone morphogenetic protein-2 accelerate the atherosclerotic intimal calcification in vivo[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2010, 30(10): 1908-1915.
- [19] 颜建云, 周芹, 陈燕玲, 等. BMP2 参与 Decorin 诱导的血管平滑肌细胞钙化 [J]. 中山大学学报 (医学科学版), 2014, 35(3): 352-357.
- YAN Jianyun, ZHOU Qin, CHEN Yanling, et al. BMP2 mediates decorin-induced vascular smooth muscle cell calcification[J]. Journal of Sun Yat-Sen University(Medical Sciences), 2014, 35(3): 352-357.
- [20] SAMPATH T K, REDDI A H. Discovery of bone morphogenetic proteins - a historical perspective [J]. Bone, 2020, 140:115548.
- [21] VERNOUSFADERANI E K, AKHTARI N, REZAEI S, et al. Resveratrol and colorectal cancer: a molecular approach to clinical researches[J]. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2021, 21(29): 2634-2646.
- [22] JIMI E, FEI Huang, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(24): 6275.
- [23] 徐建男, 王淑明, 张建新, 等. 维持性血液透析患者血清 GRP78, BMP2 水平及其与血管钙化的相关性 [J]. 中国血液净化, 2023, 22(4): 254-258.
- XU Jiannan, WANG Shuming, ZHANG Jianxin, et al. The levels of serum GRP78 and BMP2 in maintenance hemodialysis patients and their correlation with vascular calcification[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2023, 22(4): 254-258.
- [24] SMITH C, DU TOIT R, OLLEWAGEN T. Potential of bone morphogenetic protein-7 in treatment of lupus nephritis: addressing the hurdles to implementation[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(5): 2161-2172.

收稿日期: 2024-02-05

修回日期: 2024-04-20