

• 论 著 •

血清 Sortilin、TMAO 与维持性血液透析患者炎症因子和腹主动脉钙化的关系研究*

韦 阳, 高改琴, 闫晓鹏, 杨 敏[△]

铜川市人民医院肾脏内科, 陕西铜川 727000

摘要:目的 探讨血清分选蛋白(Sortilin)、氧化三甲胺(TMAO)与维持性血液透析(MHD)患者炎症因子和腹主动脉钙化(AAC)的关系。方法 前瞻性选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月该院肾内科收治的 MHD 患者 197 例(MHD 组)和同期 150 例体检健康者(对照组),根据 AAC 积分将 MHD 患者分为中重度 AAC 组(82 例)和无或轻度 AAC 组(115 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Sortilin、TMAO 和炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]水平。采用 Spearman 相关性分析 MHD 患者血清 Sortilin、TMAO 与炎症因子的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 MHD 患者中重度 AAC 的影响因素,绘制受试者工作特征曲线分析血清 Sortilin、TMAO 水平对 MHD 患者中重度 AAC 的预测价值。结果 中重度 AAC 组血清 Sortilin、TMAO、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于无或轻度 AAC 组和对照组(均 $P < 0.05$)。MHD 患者血清 Sortilin、TMAO 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈正相关(均 $P < 0.05$)。透析龄延长($OR = 1.034, 95\% CI: 1.010 \sim 1.060$)、IL-6($OR = 1.092, 95\% CI: 1.034 \sim 1.152$)、Sortilin($OR = 1.076, 95\% CI: 1.043 \sim 1.110$)、TMAO($OR = 1.384, 95\% CI: 1.150 \sim 1.664$)升高为 MHD 患者中重度 AAC 的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。血清 Sortilin 联合 TMAO 水平预测 MHD 患者中重度 AAC 的曲线下面积为 0.885($95\% CI: 0.831 \sim 0.926$),大于血清 Sortilin、TMAO 水平单独预测的 0.785($95\% CI: 0.721 \sim 0.841$)、0.797($95\% CI: 0.734 \sim 0.850$); $P < 0.05$)。结论 MHD 患者血清 Sortilin、TMAO 水平升高,与炎症因子水平升高和 AAC 密切相关,血清 Sortilin 联合 TMAO 水平预测 MHD 患者中重度 AAC 有一定价值。

关键词:维持性血液透析; 分选蛋白; 氧化三甲胺; 炎症; 腹主动脉钙化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.23.008 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2024)23-2856-06 **文献标志码:**A

Relationship between serum Sortilin, TMAO and inflammatory factors and abdominal aortic calcification in maintenance hemodialysis patients*

WEI Yang, GAO Gaiqin, YAN Xiaopeng, YANG Min[△]

Department of Nephrology, Tongchuan People's Hospital, Tongchuan, Shaanxi 727000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum sorting protein (Sortilin), trimethylamine oxide (TMAO) and inflammatory factors and abdominal aortic calcification (AAC) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 197 MHD patients (MHD group) admitted to Department of Nephrology in the hospital from January 2021 to May 2023 and 150 physically examined healthy individuals (control group) during the same period were prospectively selected, and the MHD patients were classified into the moderate and severe AAC group (82 patients) and no or mild AAC group (115 patients) according to the AAC score. The serum of serum Sortilin, TMAO and inflammatory factors [interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were measured using enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between serum Sortilin, TMAO, and inflammatory factors in MHD patients was assessed using Spearman correlation analysis, and influencing factors associated with moderate and severe AAC in MHD patients were explored using multivariate Logistic regression analysis. The predictive value of serum Sortilin and TMAO levels for moderate and severe AAC in MHD patients was analyzed using receiver operating characteristic curve. **Results** The levels of serum Sortilin, TMAO, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in moderate and severe AAC group were higher than those in no or mild AAC group and control group (all $P < 0.05$). Serum Sortilin and TMAO were

* 基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心课题(W2021ZT527)。

作者简介:韦阳,女,主治医师,主要从事急慢性肾病诊治、血液透析及腹膜透析方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 735531803@

positively correlated with IL-1 β , IL-6 and TNF- α levels in MHD patients (all $P < 0.05$). Prolonged dialysis age ($OR = 1.034, 95\%CI: 1.010 - 1.060$), increased levels of IL-6 ($OR = 1.092, 95\%CI: 1.034 - 1.152$), Sortilin ($OR = 1.076, 95\%CI: 1.043 - 1.110$) and TMAO ($OR = 1.384, 95\%CI: 1.150 - 1.664$) were independent risk factors for moderate and severe AAC in MHD patients ($P < 0.05$). The area under the curve of serum Sortilin combined with TMAO levels in predicting moderate and severe AAC in MHD patients was 0.885 ($95\%CI: 0.831 - 0.926$), which was greater than 0.785 ($95\%CI: 0.721 - 0.841$) and 0.797 ($95\%CI: 0.734 - 0.850$) predicted by serum Sortilin and TMAO levels alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum Sortilin and TMAO in MHD patients are increased, and are closely related to the elevation of inflammatory factors and AAC. Furthermore, the combination of serum Sortilin and TMAO levels shows certain predictive value for moderate and severe AAC in MHD patients.

Key words: maintenance hemodialysis; sorting protein; trimethylamine oxide; inflammation; abdominal aortic calcification

我国终末期肾病(ESRD)发病率呈持续上升趋势,维持性血液透析(MHD)作为首选肾脏替代治疗方法极大地延长了 ESRD 患者的生存时间,但血管钙化仍然是导致 MHD 患者心血管并发症和死亡的重要原因^[1-3]。腹主动脉钙化(AAC)较其他部位血管钙化发生更早,且腹部易于影像学检查,成为反映 MHD 患者血管钙化的重要指标^[4]。有研究表明,炎症反应直接或间接地参与血管钙化形成及进展^[5]。分选蛋白(Sortilin)能通过免疫细胞间相互作用和调节炎症因子分泌以促进炎症发生发展^[6]。有学者报道,血清 Sortilin 与糖尿病足截肢患者血管钙化有关^[7]。氧化三甲胺(TMAO)是一种细菌代谢产物,能通过活化多条炎症信号通路促进炎症发生发展^[8]。LI 等^[9]报道,血清 TMAO 水平与 ST 段抬高型心肌梗死患者血管钙化相关,但关于血清 Sortilin、TMAO 与 MHD 患者 AAC 的关系并不明确,本研究旨在探讨血清 Sortilin、TMAO 与 MHD 患者炎症因子和 AAC 的关系,以期为早期防治 MHD 患者 AAC 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,选取 2021 年 1 月至 2023 年 5 月本院肾内科收治的 MHD 患者 197 例作为 MHD 组,所有患者符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[10] ESRD 诊断标准,并进行规律血液透析 ≥ 6 个月(4~5 小时/次,2~3 次/周)。MHD 组中,女 76 例,男 121 例;年龄 18~76 岁,平均(54.59 \pm 13.01)岁;透析时间 6~101 月,平均 43.0(26.5,60.0)月;ESRD 病因:狼疮性肾炎 14 例,糖尿病肾病 45 例,高血压肾病 46 例,慢性肾小球肾炎 66 例,其他 26 例。纳入标准:(1)年龄 18 岁以上;(2)资料完整;(3)患者或家属自愿签署知情同意书。排除标准:(1)精神疾病;(2)妊娠及哺乳期女性;(3)既往接受过肾移植或甲状旁腺切除术;(4)近 1 个月内感染、炎症性疾病或使用免疫抑制剂、激素制剂;(5)自身免疫性疾病;(6)因各种原因不能行腹部影像学检查;(7)恶性肿瘤;(8)联合腹膜透析治疗;(9)严重心

脑血管系统疾病。另选择同期的 150 例体检健康者作为对照组,其中女 60 例,男 90 例;年龄 18~73 岁,平均(54.60 \pm 12.18)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批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 Sortilin、TMAO 和炎症因子水平检测 收集 MHD 组入院次日和对照组体检时肘静脉 3 mL 空腹血,1 500 \times g 离心 10 min,留取上层血清保存在-80 $^{\circ}$ C 冰箱中。使用酶联免疫吸附试验检测血清 Sortilin(南京赛泓瑞生物科技有限公司,货号:SEC895Hu02)、TMAO(江西江蓝纯生物试剂有限公司,货号:JLC22843)和炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α ,杭州联科生物技术股份有限公司,货号:70-EK101B-24、70-EK106HS-24、70-EK182-24)]。

1.2.2 资料收集 收集 MHD 患者性别、年龄、体质指数、血压(收缩压、舒张压)、透析龄、ESRD 病因、吸烟史、饮酒史、血钙、血磷、白蛋白、血红蛋白、全段甲状旁腺素、血脂 4 项(总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、血尿素氮、血尿酸、血肌酐等资料。

1.3 AAC 评估 MHD 患者入院后 12 h 内行腹部 X 线片检查(X 射线机购自深圳市世纪远景电子设备有限公司,型号:YXLON EVO),由本院 2 名影像学专家阅片,根据 Kauppila 钙化积分法^[11]判断 AAC;该积分对应腰椎范围(L1~L4)即腹主动脉前、后壁,无钙化为 0 分,钙化长度 $< 1/3$ 、 $1/3 \sim 2/3$ 、 $> 2/3$ 分别为 1、2、3 分,总分为各个椎单元评分总和(0~24 分);得分 < 5 分表示无或轻度 AAC,5~15 分表示中度 AAC, > 15 分表示重度 AAC。根据 AAC 积分将 MHD 患者分为中重度 AAC 组和无或轻度 AAC 组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行统计分析。计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 *U* 检验,多组间比较采用 *H* 检验,组间两两比较采用 *U* 检验;采用 Spearman 相关性分析 MHD 患者血清 Sortilin、TMAO 与炎症因子的相关性;将单因素分析中 $P < 0.05$ 的项目作自变量纳入多因素 Logistic 回归模型,选择逐步后退法进行分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Sortilin、TMAO 水平对 MHD 患者中重度 AAC 的预测价值,DeLong 检验比较血清 Sortilin、TMAO 水平单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 MHD 患者基本资料比较 197 例 MHD 患者中无或轻度 AAC 者 115 例,中度 AAC 者 48 例、重度 AAC 者 34 例,中重度 AAC 发生率为 41.62% (82/197)。与无或轻度 AAC 组比较,中重度 AAC 组透析龄更长,血磷、全段甲状旁腺素更高($P < 0.05$),两组患者其余的资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组血清 Sortilin、TMAO 和炎症因子水平比较 中重度 AAC 组血清 Sortilin、TMAO、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于无或轻度 AAC 组和对照组($P < 0.05$);无或轻度 AAC 组血清 Sortilin、TMAO、IL-

1 β 、IL-6、TNF- α 水平高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 MHD 患者血清 Sortilin、TMAO 与炎症因子的相关性 Spearman 相关性分析显示,MHD 患者血清 Sortilin、TMAO 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈正相关($r = 0.659, 0.645, 0.632, 0.701, 0.771, 0.746, P$ 均 < 0.001)。

2.4 MHD 患者中重度 AAC 的多因素 Logistic 回归分析 以 MHD 患者中重度 AAC(赋值:是/否=1/0)为因变量,透析龄、血磷、全段甲状旁腺素、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、Sortilin、TMAO(均原值录入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。透析龄延长和 IL-6、Sortilin、TMAO 水平升高为 MHD 患者中重度 AAC 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 血清 Sortilin、TMAO 水平对 MHD 患者中重度 AAC 的预测价值 以 Logistic 回归拟合血清 Sortilin、TMAO 水平联合预测概率 [$\ln(P/1 - P) = -4.702 + 0.052 \times \text{Sortilin} + 0.345 \times \text{TMAO}$],绘制血清 Sortilin、TMAO 水平单独与联合预测 MHD 患者中重度 AAC 的 ROC 曲线。血清 Sortilin 联合 TMAO 水平预测的 AUC 为 0.885,大于血清 Sortilin、TMAO 水平单独预测的 0.785、0.797($Z = 3.097, 2.829, P = 0.002, 0.005$)。见表 4。

表 1 两组 MHD 患者基本资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	中重度 AAC 组($n=82$)	无或轻度 AAC 组($n=115$)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
性别				
男	54(65.85)	67(58.26)	1.165	0.281
女	28(34.15)	48(41.74)		
年龄(岁)	55.65 \pm 9.97	53.84 \pm 14.80	1.021	0.308
体质量指数(kg/m ²)	22.35 \pm 2.16	22.43 \pm 2.43	-0.236	0.813
收缩压(mmHg)	147.94 \pm 20.51	153.41 \pm 22.60	-1.739	0.084
舒张压(mmHg)	80.60 \pm 12.41	83.14 \pm 8.13	-1.623	0.107
透析龄(月)	48.00(34.75,73.25)	40.00(18.00,51.00)	-4.161	<0.001
ESRD 病因				
狼疮性肾炎	4(4.88)	10(8.70)	2.843	0.585
糖尿病肾病	20(24.39)	25(21.74)		
高血压肾病	21(25.61)	25(21.74)		
慢性肾小球肾炎	29(35.37)	37(32.17)		
其他	8(9.76)	18(15.65)		
吸烟史	26(31.71)	29(25.22)	1.002	0.317
饮酒史	26(31.71)	25(21.74)	2.479	0.115
血钙(mmol/L)	2.29 \pm 0.19	2.26 \pm 0.16	1.108	0.269
血磷(mmol/L)	2.46 \pm 0.61	2.20 \pm 0.60	2.963	0.003
白蛋白(g/L)	38.54 \pm 4.48	39.65 \pm 4.02	-1.832	0.069
血红蛋白(g/L)	98.80 \pm 18.27	103.59 \pm 18.61	-1.793	0.074

续表 1 两组 MHD 患者基本资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	中重度 AAC 组 ($n=82$)	无或轻度 AAC 组 ($n=115$)	$\chi^2/t/U$	P
全段甲状旁腺素 (ng/L)	581.32(371.16,873.00)	373.19(178.67,666.63)	-3.924	<0.001
总胆固醇 (mmol/L)	3.95±1.05	3.78±0.68	1.325	0.187
三酰甘油 (mmol/L)	2.44±1.18	2.15±1.03	1.797	0.074
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	0.92±0.24	0.98±0.31	-1.437	0.152
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.07±0.95	1.89±0.59	1.507	0.134
血尿素氮 (mmol/L)	22.56(17.51,26.66)	20.88(16.71,27.02)	-0.563	0.574
尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	426.43±104.83	402.60±93.36	1.678	0.095
血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	1 037.94(868.05,1 178.21)	968.61(723.85,1 149.74)	-1.559	0.119

表 2 3 组血清 Sortilin、TMAO 和炎症因子水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	Sortilin(ng/mL)	TMAO($\mu\text{g/mL}$)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
中重度 AAC 组	82	44.69(26.84,68.92) ^{ab}	9.22(6.46,11.81) ^{ab}	16.18(13.84,18.60) ^{ab}	52.09(43.02,61.01) ^{ab}	24.44(20.42,27.97) ^{ab}
无或轻度 AAC 组	115	20.01(6.66,40.58) ^a	4.74(3.03,7.96) ^a	13.96(11.45,15.74) ^a	43.34(35.47,52.00) ^a	20.84(17.31,24.26) ^a
对照组	150	8.18(4.50,12.42)	0.21(0.14,0.30)	7.25(5.30,7.95)	11.32(8.73,14.50)	8.47(6.05,11.70)
H		155.778	257.017	248.135	261.139	224.450
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与无或轻度 AAC 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 MHD 患者中重度 AAC 的多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
透析龄(月)	0.034	0.012	7.450	0.006	1.034	1.010~1.060
血磷 (mmol/L)	0.636	0.443	2.063	0.151	1.889	0.793~4.500
全段甲状旁腺素 (ng/L)	0.001	0.001	2.201	0.138	1.001	1.000~1.003
IL-1 β (pg/mL)	0.096	0.057	2.870	0.090	1.101	0.985~1.230
IL-6 (pg/mL)	0.088	0.028	10.161	0.001	1.092	1.034~1.152
TNF- α (pg/mL)	0.559	0.292	3.656	0.056	1.749	0.986~3.101
Sortilin(ng/mL)	0.073	0.016	21.526	<0.001	1.076	1.043~1.110
TMAO($\mu\text{g/mL}$)	0.325	0.094	11.858	0.001	1.384	1.150~1.664

表 4 血清 Sortilin、TMAO 水平对 MHD 患者中重度 AAC 的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Sortilin	0.785	0.721~0.841	<0.001	19.03 ng/mL	91.46	49.57	0.410
TMAO	0.797	0.734~0.850	<0.001	4.78 $\mu\text{g/mL}$	91.46	52.17	0.436
二者联合	0.885	0.831~0.926	<0.001	0.53	75.61	90.43	0.660

3 讨论

MHD 虽然能利用半透膜原理,排出因肾功能丧失引起的多余代谢废物和在体内堆积的过多电解质,纠正酸碱和正电解质紊乱,达到净化血液和维系 ESRD 患者生命的目的^[12],但 MHD 患者由于长期肾功能不足,尿液的排磷能力持续降低导致钙磷代谢紊乱,最终沉积于血管壁(内膜、外膜、中层)导致血管钙化,血管钙化可增加血管脆性和硬度,并通过影响颈动脉、冠状动脉等血液循环增加心源性猝死、恶性心律失常、尿毒症心肌病等不良心血管事件风险,最终

导致患者死亡^[13-14]。目前,临床常采用基于腹部侧位 X 线片的 AAC 积分来评估透析患者的血管钙化,但影像学检查不利于动态筛查,因此有必要寻找其他生物标志物来进行评估。

既往研究认为,血管钙化是钙磷代谢紊乱后钙盐被动沉积于血管壁的过程,但现在认为其是一个类似于骨形成的主动且高度可调的复杂病理过程,其中血管平滑肌细胞(VSMC)向成骨细胞转化和凋亡处于中心环节,而炎症不仅能通过直接刺激 VSMC 转化和凋亡,还能通过调节骨形成机制促进 VSMC 向成

骨细胞转化,进而促进血管钙化发生发展^[15]。本研究中,MHD 患者血清中炎症标志物 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著升高,并且 IL-6 是 MHD 患者中重度 AAC 的独立危险因素,说明 MHD 患者存在明显的炎症反应,且与血管钙化密切相关。MHD 患者因体内毒素蓄积、低营养状态、免疫功能受损等导致机体呈现微炎症状态,这种微炎症状态通过上述途径导致血管钙化发生^[5]。Sortilin 是液泡蛋白分选蛋白 10 家族中一种参与运输、分选细胞内相关蛋白底物的跨膜蛋白,不仅参与脂质代谢调节,还在炎症反应调控中发挥至关重要的作用^[6]。全基因组关联研究发现,Sortilin 是心血管疾病的一个新靶点,且机制与促炎细胞因子大量分泌有关^[16]。GOETTSCHE 等^[17] 研究结果显示,Sortilin 是 VSMC 的关键调节剂,敲除 Sortilin 基因可减少动脉粥样硬化小鼠血管钙化。SUN 等^[18] 研究结果显示,促炎因子半乳糖凝集素-3 能通过上调 Sortilin 传递钙化信号,以促进糖尿病小鼠血管钙化。这些研究结果提示 Sortilin 可能是血管钙化的关键因子。同时相关研究发现,血清 Sortilin 水平升高与 MHD 患者冠状动脉血管钙化及心脑血管事件风险增加有关,但关于 Sortilin 与 MHD 患者 AAC 的关系仍不清楚^[19]。本研究结果显示,MHD 患者血清 Sortilin 水平升高,是中重度 AAC 的独立危险因素,说明血清 Sortilin 水平升高会增加 MHD 患者中重度 AAC 风险;MHD 患者血清 Sortilin 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈正相关,提示 Sortilin 可能通过炎症参与 MHD 患者 AAC 的发生。分析原因可能为 Sortilin 作为促炎因子干扰素- γ 和 IL-6 的高亲和力受体促进其大量分泌,还能与干扰素- α 、IL-17A、IL-10、IL-12 等炎症因子相互作用,诱导 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子大量分泌,共同刺激 VSMC 转化和凋亡,进而导致 MHD 患者中重度 AAC 风险增加^[20-21];同时,Sortilin 还能作为分拣因子发挥招募功能,通过调节外泌体对钙化相关蛋白非组织特异性碱性磷酸酶的装载,赋予外泌体钙化潜力,增强外泌体促钙化的作用,导致 MHD 患者中重度 AAC 风险增加^[21]。

TMAO 是一种重要的肠道微生物群衍生代谢物,由含三甲胺(TMA)结构物质经特定肠道微生物转化为 TMA 后再经肝脏转化而成,生理状态下肠道菌群的 TMA 产生量和血液中代谢废物 TMAO 水平较低,当肠道菌群紊乱时则会产生大量 TMA,再经肝脏转化为 TMAO,若肾功能降低则会导致血液中 TMAO 排出受阻而大量蓄积^[22]。TMAO 作为代谢废物可激活核因子- κ B(NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3(NLRP3)炎症小体等炎症信号通路,促进炎症发生发展^[8]。既往研究表明,TMAO 介导的炎症反应在慢性肾病、急性肾损伤中发挥重要作用^[23-24]。血管钙化与腹主动脉瘤密切相关,通过胆碱诱导的 TMAO 上调能激活 NF- κ B 信号通路诱导血

管炎症和 VSMC 表型转换,促进腹主动脉瘤发生^[25]。LI 等^[26] 研究结果显示,上调 TMAO 表达能通过激活 NF- κ B 信号通路,促进高脂肪饮食小鼠钙化主动脉瓣疾病的进展。ZHANG 等^[27] 研究结果显示,TMAO 高表达上调了骨相关分子表达,并在血管钙化过程中激活了 NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体信号通路,使用抗菌药物降低 TMAO 表达能抑制钙/磷酸盐诱导的大鼠血管钙化,推测血清 TMAO 可能与 MHD 患者 AAC 有关。本研究结果显示,MHD 患者血清 TMAO 水平升高,是中重度 AAC 的独立危险因素,说明血清 TMAO 水平升高会增加 MHD 患者中重度 AAC 风险;结果还显示,MHD 患者血清 TMAO 与 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平呈正相关,提示 TMAO 可能通过炎症参与 MHD 患者 AAC 发生。分析原因,MHD 患者因肠道菌群紊乱和肾功能减退,导致 TMAO 大量生成和排泄减少,使血清 TMAO 水平升高^[23]。TMAO 能激活 NF- κ B、NLRP3 炎症小体信号通路,诱导 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子大量表达,刺激 VSMC 表型转换和凋亡,增加 MHD 患者中重度 AAC 风险;同时 TMAO 介导的炎症还能诱导骨形态发生蛋白 2、runt 相关转录因子 2 等骨相关分子表达,促进 VSMC 向成骨细胞分化,增加 MHD 患者中重度 AAC 风险^[27]。

本研究结果还发现,透析龄延长的 MHD 患者中重度 AAC 风险更高,考虑原因是透析龄越长的患者钙磷代谢紊乱和炎症更严重,故 AAC 风险更高^[28]。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 Sortilin、TMAO 水平预测 MHD 患者中重度 AAC 的 AUC 为 0.785、0.797,血清 Sortilin 联合 TMAO 水平预测的 AUC 为 0.885,大于血清 Sortilin、TMAO 水平单独预测。这说明血清 Sortilin、TMAO 水平有助于 MHD 患者 AAC 的预测,同时检测血清 Sortilin、TMAO 水平可以更准确地预测 MHD 患者 AAC 发生风险。

综上所述,血清 Sortilin、TMAO 水平升高与 MHD 患者炎症因子水平升高有关,是中重度 AAC 发生的独立危险因素,血清 Sortilin 联合 TMAO 水平对 MHD 患者中重度 AAC 有较高的预测价值。本研究存在以下不足:(1)本研究由于病例来源于单中心,且收集时间短,样本量较小,可能造成数据有一定偏倚,未来还需多中心大样本研究验证本研究结果。(2)MHD 患者 AAC 发生的影响因素复杂,本研究观测的资料可能具有一定局限性,未来还需纳入和完善更多资料,进一步分析其可能的影响因素。(3)本研究仅初步揭示了 Sortilin、TMAO 参与 MHD 患者炎症反应和 AAC 的进展,但其具体作用机制尚未完全阐明,还需更多临床和基础试验加以进一步研究。

参考文献

[1] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早

- 期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.
- [2] 中国康复医学会肾脏病康复专业委员会, 中关村肾病血液净化创新联盟肾康复专业委员会, 中国医师协会康复医师分会肾康复治疗专业委员会. 血液透析室(中心)肾脏病康复体系建设的专家共识[J]. 中国血液净化, 2021, 20(12): 823-829.
- [3] ZHANG H, LI G, YU X, et al. Progression of vascular calcification and clinical outcomes in patients receiving maintenance dialysis[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(5): e2310909.
- [4] 马涛, 李秀勇. CKD3~5 期维持性血液透析患者腹主动脉钙化的发生及其进展相关因素[J]. 临床与病理杂志, 2021, 41(4): 770-776.
- [5] 于平, 邹春波. 微炎症状态在慢性肾脏病血管钙化中作用研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22(9): 783-787.
- [6] 黄启玉, 高金菊, 李甜甜, 等. 血清皮质抑素、分选蛋白、人类白细胞抗原-G 与妊娠期糖尿病患者糖代谢紊乱、胰岛素抵抗的关系及对妊娠结局的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(17): 3376-3381.
- [7] 孙振, 李丽华, 包正阳, 等. Sortilin 在糖尿病血管钙化演进中的作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(8): 792-797.
- [8] 王洁, 高静. 新型生物标志物 TMAO 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 天津医药, 2020, 48(12): 1244-1248.
- [9] LI J, TAN Y, ZHOU P, et al. Association of trimethylamine N-oxide levels and calcification in culprit lesion segments in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction evaluated by optical coherence tomography[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8(2): 628471.
- [10] 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.
- [11] KAUPPILA L I, POLAK J F, CUPPLES L A, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study[J]. Atherosclerosis, 1997, 132(2): 245-250.
- [12] 中国康复医学会肾脏病康复专业委员会, 中关村肾病血液净化联盟肾康复专业委员会, 中国医师协会康复医师分会肾康复治疗专业委员会. 我国成人血液透析患者康复治疗的专家共识[J]. 中国血液净化, 2021, 20(11): 721-727.
- [13] 杨洁, 陈天怡, 王玲. 维持性血液透析患者腹主动脉钙化的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(16): 3467-3471.
- [14] 王新梓, 邱溢博, 邓雨, 等. 维持性血液透析患者血管钙化治疗的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(22): 144-148.
- [15] 张玉霞, 汤日宁, 刘必成. 慢性肾脏病患者血管钙化发生机制研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(9): 779-784.
- [16] KJOLBY M, NIELSEN M S, PETERSEN C M. Sortilin, encoded by the cardiovascular risk gene SORT1, and its suggested functions in cardiovascular disease[J]. Curr Atheroscler Rep, 2015, 17(4): 496.
- [17] GOETTSCHE C, HUTCHESON J D, AIKAWA M, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles[J]. J Clin Invest, 2016, 126(4): 1323-1336.
- [18] SUN Z, WANG Z, LI L, et al. RAGE/galectin-3 yields intraplaque calcification transformation via sortilin[J]. Acta Diabetol, 2019, 56(4): 457-472.
- [19] XU J, SHEN C J, OOI J D, et al. Serum Sortilin is associated with coronary artery calcification and cardiovascular and cerebrovascular events in maintenance hemodialysis patients[J]. Kidney Dis (Basel), 2021, 7(6): 503-513.
- [20] TALBOT H, SAADA S, NAVES T, et al. Regulatory roles of Sortilin and SorLA in immune-related processes[J]. Front Pharmacol, 2019, 9(1): 1507.
- [21] 潘艳, 吴雪萍. 慢性肾脏病患者钙化平滑肌来源的外泌体促进血管钙化及 Sortilin 在其中的调控作用[J]. 中国血液净化, 2019, 18(3): 201-203.
- [22] 乐世俊, 王文晓, 陶慧娟, 等. 肠道菌群-TMA-TMAO 代谢途径与心血管代谢病的研究进展[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(2): 159-163.
- [23] 陈杰, 黄娟, 管茜, 等. 肠源性毒素三甲胺-N-氧化物在慢性肾脏疾病中的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(24): 3702-3706.
- [24] SHI H H, CHEN L P, WANG C C, et al. Docosahexaenoic acid-acylated curcumin diester alleviates cisplatin-induced acute kidney injury by regulating the effect of gut microbiota on the lipopolysaccharide- and trimethylamine-N-oxide-mediated PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway in mice[J]. Food Funct, 2022, 13(11): 6103-6117.
- [25] WEI B, DENG N, GUO H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes abdominal aortic aneurysm by inducing vascular inflammation and vascular smooth muscle cell phenotypic switching[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 965(1): 176307.
- [26] LI J, ZENG Q, XIONG Z, et al. Trimethylamine N-oxide induces osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells in vitro and aggravates aortic valve lesions in mice[J]. Cardiovasc Res, 2022, 118(8): 2018-2030.
- [27] ZHANG X, LI Y, YANG P, et al. Trimethylamine-N-oxide promotes vascular calcification through activation of NLRP3 (nucleotide-binding domain, leucine-rich-containing family, Pyrin domain-containing-3) inflammasome and NF- κ B (nuclear factor κ B) signals[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(3): 751-765.
- [28] 郑佩兰, 林曰勇, 庄永泽, 等. 维持性血液透析患者腹主动脉钙化进展的危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(11): 968-971.