

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.014

论著 · 临床

血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 与慢性肾脏病维持性血液透析患者残余肾功能的相关性及预后预测价值

王朝霞, 柴梅月, 常淑婷, 张立, 康娜, 贺江花



基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目(2022JQ-786)

作者单位: 712000 陕西咸阳, 陕西中医药大学附属医院血液净化科(王朝霞、常淑婷、张立、康娜、贺江花), 肾病一科(柴梅月)

通信作者: 柴梅月, E-mail: chaimeiyue@126.com

【摘要】目的 研究血清可溶性类 fms 酪氨酸激酶 1 (sFlt-1)、视黄醇结合蛋白 (RBP)、乳脂球表皮生长因子 8 (MFG-E8) 在慢性肾脏病维持性血液透析患者中表达水平, 分析三者与患者残余肾功能 (RRF) 的相关性及对预后的预测价值。**方法** 选取 2020 年 10 月—2023 年 4 月陕西中医药大学附属医院血液净化科收治的慢性肾脏病维持性血液透析患者 168 例为研究对象, 根据残余肾尿素清除率 (KRU) 计算值分为有 RRF 组 ($n=28$) 和无 RRF 组 ($n=140$); 又根据预后情况分为生存组 ($n=128$) 和死亡组 ($n=40$)。收集患者临床资料, 采用 ELISA 检测血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平, Spearman 法分析血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 与 RRF 的相关性, Logistic 回归分析患者预后影响因素, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平对患者预后的预测价值。**结果** 与有 RRF 组相比, 无 RRF 组的糖尿病患者占比显著增加 ($\chi^2/P=7.547/0.006$), 血清 sFlt-1、RBP 水平显著升高 ($t/P=6.870/<0.001$ 、 $4.449/<0.001$), MFG-E8 水平显著降低 ($t/P=14.071/<0.001$); 血清 sFlt-1、RBP 与 RRF 均呈负相关 ($r=-0.450$ 、 -0.562 , $P<0.05$), MFG-E8 与 RRF 呈正相关 ($r=0.556$, $P<0.05$)。与生存组相比, 死亡组血清 sFlt-1、RBP 水平显著升高 ($t/P=8.947/<0.001$ 、 $8.248/<0.001$), MFG-E8 水平显著降低 ($t/P=10.040/<0.001$); Logistic 回归分析结果表明, 糖尿病、血清 sFlt-1、RBP 水平升高为影响患者预后的危险因素 [$OR(95\%CI)=2.336(1.151\sim4.740)$ 、 $2.786(1.081\sim7.180)$ 、 $2.954(1.171\sim7.450)$], 而 MFG-E8 水平升高为影响患者预后的保护因素 [$OR(95\%CI)=0.788(0.636\sim0.976)$]; 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 以及三者联合预测患者预后的 AUC 分别为 0.834、0.836、0.825、0.925, 三者联合预测显著优于各项指标单独预测 ($Z/P=2.757/0.006$ 、 $2.804/0.005$ 、 $3.035/0.002$)。**结论** 慢性肾脏病维持性血液透析无 RRF 患者血清 Flt-1、RBP 水平显著升高, MFG-E8 水平显著降低, 与患者 RRF 具有显著相关性, 三者联合检测对患者预后具有一定预测价值。

【关键词】 慢性肾脏病; 维持性血液透析; 残余肾功能; 可溶性类 fms 酪氨酸激酶 1; 视黄醇结合蛋白; 乳脂球表皮生长因子 8; 预后

【中图分类号】 R692

【文献标识码】 A

Correlation of serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 with residual renal function in patients with chronic kidney disease maintenance hemodialysis and their predictive value for prognosis Wang Chaoxia*, Chai Meiyue, Chang Shuting,

Zhang Li, Kang Na, He Jianghua. * Department of Blood Purification, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shaanxi Province, Xianyang 712000, China

Funding program: Natural Science Basic Research Project of Shaanxi Province(2022JQ-786)

Corresponding author: Chai Meiyue, E-mail: chaimeiyue@126.com

【Abstract】 Objective To study the expression levels of serum soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), retinol-binding protein (RBP), and milk fat globule-epidermal growth factor-factor 8 (MFG-E8) in patients with chronic kidney disease maintenance hemodialysis, and to further analyze the correlation between the three with the residual renal function (RRF) of the patients, and their predictive value for prognosis. **Methods** From October 2020 to April 2023, 168 chronic kidney disease maintenance hemodialysis patients admitted to our hospital were regarded as the diseased group, which were separated into the RRF group ($n=28$) and the no RRF group ($n=140$) according to the calculated value of RRF, and separated into the survival group ($n=128$) and the death group ($n=40$) according to the prognosis. ELISA was applied to detect serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 levels. General clinical data were collected and analyzed. Spearman's method was applied to analyze the

correlation between serum sFlt-1, RBP, MFG-E8 and RRF. Logistic regression was performed to analyze the factors affecting patient prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to analyze the predictive value of serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 levels for prognosis. **Results** Compared with the RRF group, the proportions of patients with diabetes mellitus in the no RRF group were greatly increased ($\chi^2/P=7.547/0.006$), serum sFlt-1 and RBP levels were greatly higher ($t/P=6.870/<0.001, 4.449/<0.001$), and MFG-E8 level was greatly lower ($t/P=14.071/<0.001$). Serum sFlt-1 and RBP were negatively correlated with RRF ($r=-0.450, -0.562, P<0.05$), and MFG-E8 was positively correlated with RRF ($r=0.556, P<0.05$). Compared with the survival group, serum sFlt-1 and RBP levels were greatly higher ($P<0.05$) and MFG-E8 level was greatly lower ($P<0.05$) in the death group. Diabetes, elevated serum sFlt-1 and RBP levels were risk factors affecting prognosis ($P<0.05$), and elevated MFG-E8 level was a protective factor affecting prognosis ($P<0.05$). The AUC of serum sFlt-1, RBP, MFG-E8, and the combination for predicting prognosis was 0.834, 0.836, 0.825, and 0.925, respectively, and the combined prediction of the three was greatly better than that of sFlt-1 ($Z=2.757, P=0.006$), RBP ($Z=2.804, P=0.005$), and MFG-E8 ($Z=3.035, P=0.002$) alone. **Conclusion** Serum Flt-1 and RBP levels are greatly increased and MFG-E8 level is greatly decreased in chronic kidney disease maintenance hemodialysis patients without RRF, which had a certain correlation with RRF and had a certain auxiliary predictive value for the prognosis.

【Key words】 Chronic kidney disease; Maintenance hemodialysis; Residual renal function; Soluble fms-like tyrosine kinase 1; Retinol-binding protein; Milk fat globule-epidermal growth factor-factor 8; Prognosis

慢性肾脏病是一种肾功能逐渐恶化的临床疾病,发病率和病死率都很高,导致慢性肾脏病最常见的原因是糖尿病和高血压^[1-2]。从慢性肾脏病转变为终末期肾病的第 1 年内,病死率高达 30%。终末期肾病患者主要依靠肾移植或透析进行肾脏替代治疗。血液透析是最常见的透析方式,在大多数国家,80% 以上的慢性透析患者接受血液透析治疗。虽然血液透析疗法被广泛使用,但有研究表明,维持性血液透析患者在透析后会发生多种不适症状^[3],最常见的相关并发症包括低血压、肌肉痉挛等^[4]。因此寻找有效生物标志物对患者临床治疗具有重要意义。

可溶性类 fms 酪氨酸激酶 1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1, sFlt-1) 是一种抗血管生成蛋白,主要由胎盘产生,与血管内皮生长因子和胎盘生长因子信号在血管中的抑制作用有关^[5]。sFlt-1 有助于单核细胞和巨噬细胞的迁移和活化,导致炎症反应和血管生成。慢性肾脏病患者血浆 sFlt-1 水平升高,会促进心血管疾病的发展^[6]。视黄醇结合蛋白 (retinol-binding protein, RBP) 在营养和健康调查中被用作视黄醇的替代标志物,可在血清、血浆、尿液中测得,用来评估维生素 A 的状态^[7]。在 2 型糖尿病肾病的早期阶段,可以检测到尿液中 RBP 水平升高,对糖尿病肾病的检测和早期治疗具有重要价值^[8]。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8) 是一种分泌型多功能糖蛋白,参与中枢神经系统的多种病理过程,在治疗神经退行性疾病和创伤性脑损伤、抑制促炎介质的释放和调节免疫反应方面发挥有益作用^[9]。有研究表明, MFG-E8 检测在早期糖尿病肾病

和临床糖尿病肾病的鉴别诊断中具有重要意义^[10]。目前,有关 sFlt-1、RBP、MFG-E8 在慢性肾脏病维持性血液透析患者中的临床价值尚不清晰,因此本研究通过检测慢性肾脏病维持性血液透析患者血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平,并进一步分析三者与患者残余肾功能的相关性以及对患者预后的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2020 年 10 月—2023 年 4 月陕西中医药大学附属医院血液净化科收治的慢性肾脏病维持性血液透析患者 168 例为研究对象,根据残余肾功能 (residual renal function, RRF) 分为无 RRF 组 ($n=140$) 和有 RRF 组 ($n=28$); 又根据随访 1 年的生存情况分为生存组 ($n=128$) 和死亡组 ($n=40$)。本研究经医院伦理委员会批准 (2020-08026), 患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准: (1) 符合慢性肾脏病国际肾脏病基金会肾脏疾病转归质量分期 5 期^[11]; (2) 血液透析治疗 ≥ 3 个月; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并心、肝、肺疾病; (2) 合并肿瘤疾病; (3) 合并严重感染; (4) 神志清醒, 服从性好; (5) 免疫系统疾病。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者性别、年龄、体质指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、糖尿病等临床信息。

1.3.2 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平检测: 于患者入组次日进行空腹肘静脉采血 5 ml, 采用离心机 (多用

途台式离心机 Labofuge 400R,赛默飞世尔科技公司)离心后,收集上清液,采用 ELISA 检测试剂盒检测 sFlt-1(上海子科生物科技有限公司)、RBP(南京森贝伽生物科技有限公司)、MFG-E8(上海将来实业股份有限公司)水平,各指标检测均根据操作说明书进行。

1.3.3 残余肾功能测定:入组首次透析后及第 2 次透析前,采用全自动生化分析仪测定血清尿素氮浓度及尿尿素氮浓度,计算平均值为透析期间尿素浓度。根据残余肾尿素清除率(KRU)公式计算 RRF: $KRU = 2 (VID \times UID) / TID (C_{pre} + C_{pos})$,其中 VID 为透析期间尿量,UID 为透析期间尿素浓度,TID 为透析时间, C_{pre} 为透析期间血尿素浓度, C_{pos} 为透析后血尿素/尿尿素。并按照 KRU 判断有无 RRF; $<1.0 \text{ ml/min}$ 为无 RRF; $\geq 1.0 \text{ ml/min}$ 为有 RRF。

1.3.4 随访:所有患者均采用门诊及电话进行随访,随访时间截至 2024 年 4 月或患者全因死亡,详细记录患者死亡原因和死亡时间。根据患者存活情况分为生存组和死亡组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;Spearman 法分析血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 与 RRF 的相关性;Logistic 回归分析患者预后的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平对患者预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 RRF 组与无 RRF 组的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、透析时间及透析频率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与有 RRF 组相比,无 RRF 组的糖尿病患者比例显著增加($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平比较 与有 RRF 组相比,无 RRF 组血清 sFlt-1、RBP 水平显著增加($P < 0.01$),MFG-E8 水平显著降低($P < 0.01$),见表 2。

2.3 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 与 RRF 相关性分析 采用 Spearman 法分析血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 与 RRF 相关性,结果显示,血清 sFlt-1、RBP 与 RRF 均呈负相关($r = -0.450, -0.562, P < 0.05$),而 MFG-E8 与 RRF 呈正相关($r = 0.556, P < 0.05$)。

2.4 不同预后血液透析患者临床资料比较 生存组与死亡组的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、高血脂、透析时间及透析频率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与生存组相比,死亡组的糖尿病患者比例

显著增加($P < 0.05$),见表 3。

表 1 2 组慢性肾脏病血液透析患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of general information between two groups of chronic kidney disease hemodialysis patients

项 目	无 RRF 组 ($n = 140$)	有 RRF 组 ($n = 28$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)] 男	72(51.43)	10(35.71)	2.306	0.129
女	68(48.57)	18(64.29)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.32 $\pm$ 6.79	65.98 $\pm$ 6.86	0.209	0.835
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.89 $\pm$ 2.65	23.65 $\pm$ 2.50	0.381	0.704
吸烟[例(%)]	76(54.29)	11(39.29)	2.103	0.147
饮酒[例(%)]	83(59.29)	13(46.43)	1.575	0.209
高血压[例(%)]	88(62.86)	13(46.43)	2.627	0.105
高血脂[例(%)]	84(60.00)	12(42.86)	2.800	0.094
糖尿病[例(%)]	102(72.86)	13(46.43)	7.547	0.006
透析时间($\bar{x} \pm s$, 月)	20.31 $\pm$ 2.23	19.62 $\pm$ 2.03	1.516	0.131
透析频率($\bar{x} \pm s$, 次/周)	2.40 $\pm$ 0.27	2.31 $\pm$ 0.25	1.629	0.105

表 2 不同 RRF 慢性肾脏病血液透析患者血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 levels in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis under different RRFs

组 别	例数	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	RBP (mg/L)	MFG-E8 (ng/L)
无 RRF 组	140	1.49 $\pm$ 0.20	3.48 $\pm$ 0.40	149.33 $\pm$ 16.42
有 RRF 组	28	1.21 $\pm$ 0.18	3.12 $\pm$ 0.34	202.25 $\pm$ 23.32
t 值		6.870	4.449	14.071
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同预后血液透析患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical data of hemodialysis patients with different prognoses

项 目	生存组 ($n = 128$)	死亡组 ($n = 40$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)] 男	60(46.88)	22(55.00)	0.805	0.370
女	68(53.13)	18(45.00)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.25 $\pm$ 6.82	66.31 $\pm$ 6.74	0.049	0.961
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.84 $\pm$ 2.60	23.89 $\pm$ 2.71	0.105	0.916
吸烟[例(%)]	72(56.25)	25(62.50)	0.488	0.485
饮酒[例(%)]	70(54.69)	26(65.00)	1.323	0.250
高血压[例(%)]	73(57.03)	28(70.00)	2.138	0.144
高血脂[例(%)]	69(53.19)	27(67.50)	2.300	0.129
糖尿病[例(%)]	82(64.06)	33(82.50)	4.797	0.029
透析时间($\bar{x} \pm s$, 月)	20.03 $\pm$ 2.15	20.73 $\pm$ 2.34	1.760	0.080
透析频率($\bar{x} \pm s$, 次/周)	2.37 $\pm$ 0.26	2.43 $\pm$ 0.30	1.227	0.222

2.5 不同预后血液透析患者血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 比较 与生存组相比,死亡组血清 sFlt-1、RBP 水平均显著增加($P < 0.01$),MFG-E8 水平显著降低($P < 0.01$),见表 4。

表 4 不同预后血液透析患者血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 Comparison of serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 levels in hemodialysis patients with different prognoses

组 别	例数	sFlt-1 ($\mu\text{g/L}$)	RBP (mg/L)	MFG-E8 (ng/L)
生存组	128	1.36 ± 0.19	3.26 ± 0.38	165.81 ± 18.62
死亡组	40	1.68 ± 0.22	3.95 ± 0.44	133.65 ± 14.21
<i>t</i> 值		8.947	8.248	10.040
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 慢性肾脏病血液透析患者预后影响因素分析
以患者预后结局为因变量(生存=0,死亡=1),以患者糖尿病(否=0,是=1)以及血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 水平为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示,糖尿病及血清 sFlt-1、RBP 水平升高为影响患者预后的危险因素($P<0.05$),MFG-E8 水平升高为影响患者预后的保护因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 慢性肾脏病血液透析患者预后影响因素分析
Tab.5 Analysis of prognostic factors in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis

指 标	β 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
糖尿病	0.848	0.361	5.524	0.019	2.336	1.151~4.740
sFlt-1 高	1.025	0.483	4.500	0.034	2.786	1.081~7.180
RBP 高	1.083	0.472	5.266	0.022	2.954	1.171~7.450
MFG-E8 高	-0.238	0.109	4.778	0.029	0.788	0.636~0.976

2.7 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 对患者预后的预测价值分析
ROC 曲线结果显示,血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 以及三者联合预测患者预后的 AUC 分别为 0.834、0.836、0.825、0.925,三者联合预测显著优于各项指标单独预测($Z/P=2.757/0.006$ 、 $2.804/0.005$ 、 $3.035/0.002$),见表 6、图 1。

表 6 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 对慢性肾脏病血液透析患者预后的预测价值

Tab.6 The predictive value of serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 for the prognosis of patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis

指 标	<i>Cut-off</i> 值	<i>AUC</i>	95% <i>CI</i>	敏感度	特异度	约登指数
sFlt-1	1.55 $\mu\text{g/L}$	0.834	0.769~0.887	0.800	0.727	0.527
RBP	3.57 mg/L	0.836	0.771~0.888	0.825	0.727	0.552
MFG-E8	149.02 ng/L	0.825	0.759~0.870	0.825	0.703	0.528
三项联合		0.925	0.874~0.960	0.775	0.938	0.713

3 讨 论

慢性肾脏病是一种复杂的多发性疾病,可导致肾

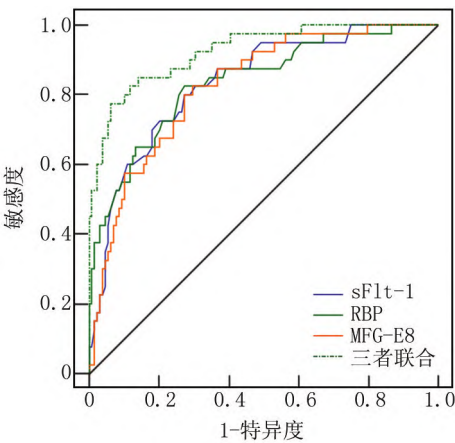


图 1 血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 预测慢性肾脏病血液透析患者预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum sFlt-1, RBP, and MFG-E8 predicting the prognosis of chronic kidney disease hemodialysis patients

功能障碍,并发展为终末期肾脏病。美国国家肾脏基金会将慢性肾脏病定义为肾小球滤过率下降至 $<15\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{ m}^{-2}$ 或肾脏损伤持续至少 3 个月。慢性肾脏病的病因包括盐潴留、明显的血容量过多、交感神经过度活跃和内皮功能障碍^[12]。与该疾病相关的并发症会加速慢性肾脏病的进展,并增加心血管相关疾病的发病风险^[13]。此外,初级医疗机构对慢性肾脏病的认识水平仍然很低,部分原因是慢性肾脏病在晚期之前通常是无声无息的^[14]。慢性肾脏病发展为终末期肾衰竭后,通常需要透析和肾移植,肾衰竭和血液透析治疗与多种症状有关,包括不宁腿综合征、睡眠障碍、抑郁、焦虑、肌肉痉挛和疲劳^[15]。对于需要透析的慢性肾衰竭患者来说,生活质量和存活率与 RRF 有关。常用的血清学指标如肌酐、胱抑素 C 和尿素等由于会被透析过程清除,不能准确反映 RRF^[16]。因此,寻找高效的生物标志物对 RRF 的评估及患者预后预测具有重大意义。

sFlt-1 是血管内皮生长因子受体-1 的可溶性变体,在调节血管内皮生长因子活性方面发挥着重要作用^[17]。研究表明,sFlt-1 会导致内皮功能障碍、血管生成减少、毛细血管修复受损以及蛋白尿增加。sFlt-1 水平的升高与慢性肾脏病患者的内皮功能障碍以及不良预后有关^[18]。循环 sFlt-1 水平在具有不同程度肾功能损害的不同疾病中升高,与肾小球滤过率呈负相关^[19]。在本研究中,无 RRF 患者血清 sFlt-1 水平升高,与 RRF 呈负相关,表明血清 sFlt-1 表达水平与患者 RRF 有关,推测 sFlt-1 水平升高导致血管生成减

少、毛细血管修复受损,破坏血管生存平衡机制,诱导内皮损伤,肾脏损伤,RRF 降低。死亡患者血清 sFlt-1 水平升高,为影响患者预后的危险因素,预测患者预后的 AUC 为 0.834,表明 sFlt-1 参与慢性肾脏病维持性血液透析病理发生发展过程,推测 sFlt-1 水平升高与慢性肾脏病患者的内皮功能障碍有关,由于内皮功能障碍是动脉粥样硬化的初始病理过程之一,与心血管风险增加有关,循环中 sFlt-1 的增加可能与慢性肾脏病患者的心血管风险有关,并影响患者预后,导致患者死亡风险增加^[18]。

RBP 是血液中视黄醇的转运蛋白,主要由碳水化合物和多肽链合成,帮助肝细胞上的维生素 A 转运到上皮细胞。在评估近端肾小管重吸收功能和肾小球滤过功能中具有重要价值。RBP 可与甲状腺转运体结合形成聚合复合物,活化的 RBP 可游离于血浆中,经肾小球过滤后,大部分被近端肾小管吸收并分解,供组织正常使用,只有少数随尿液排出,因此在健康状态下,血清或尿液中检测到的 RBP 含量极低。RBP 含量的变化提示肾小管和肾小球发生了病理变化。在诱导因子的作用下,RBP 可刺激体内氧化应激,增加氧自由基对血管内皮的损伤^[20-21]。此前研究发现,RBP 水平可以反映患者的早期肾功能损害^[22-23]。在本研究中,无 RRF 患者血清 RBP 水平升高,与 RRF 呈负相关,表明 RBP 与 RRF 具有密切联系,推测当肾功能发生损伤或丧失后,肾小球过滤功能降低,RBP 无法吸收分解导致水平升高。死亡患者血清 RBP 水平升高,为影响患者预后的危险因素,预测患者预后的 AUC 为 0.836,表明 RBP 参与慢性肾脏病维持性血液透析病理发生发展过程,推测 RBP 水平升高,刺激体内氧化应激发生,增加氧自由基对血管内皮的损伤,进一步损伤肾脏,引起并发症,增加预后不良风险^[24]。

MFG-E8 也称乳黏附素,是一种在体内各种细胞中产生的抗炎糖蛋白,参与各种生物和生理过程。最初,发现 MFG-E8 与凋亡细胞上的磷脂酰丝氨酸结合,并与巨噬细胞上的 $\alpha v \beta 3$ 整合素相互作用,以增强凋亡细胞的吞噬,除了促进凋亡细胞的清除,MFG-E8 还可以减轻炎症反应、促进血管生成、修复肠上皮和激活血管平滑肌细胞的增殖。在防止脓毒症、减轻炎症反应和组织损伤以及促进伤口愈合和组织再生中起重要作用^[25-26]。研究发现,MFG-E8 可减轻小鼠肾脏 I/R 模型中的炎症反应和器官损伤程度,含有 MFG-E8 的 BMSC-EVs 减轻了肾纤维化大鼠模型的肾纤维化^[27]。在本研究中,无 RRF 患者血清 MFG-E8 水平降低,与 RRF 呈正相关,表明 MFG-E8 水平对 RRF 程度评估具

有一定参考价值,推测血清 MFG-E8 对肾小球滤过具有良好稳定作用。可减轻肾脏的纤维化进展。死亡患者血清 MFG-E8 水平降低,为影响患者预后的保护因素,预测患者预后的 AUC 为 0.825,表明 MFG-E8 水平可反映患者的临床状态及结局,推测 MFG-E8 水平降低,导致巨噬细胞对凋亡细胞的清除能力降低,病变细胞增加,并且 MFG-E8 水平降低,机体免疫平衡受到破坏,炎症反应加剧,患者预后不良风险增加^[28]。

此外,血清 sFlt-1、RBP、MFG-E8 联合预测的 AUC 高于其单独预测,提示 sFlt-1、RBP、MFG-E8 之间可能具有相互调控作用,对患者预后发展具有更好的预测效能。

综上所述,慢性肾脏病维持性血液透析患者血清 sFlt-1、RBP 水平显著升高,MFG-E8 水平显著降低,与患者 RRF 具有一定相关性,对患者预后具有一定辅助预测价值。但有关 sFlt-1、RBP、MFG-E8 在慢性肾脏病维持性血液透析患者中的调控机制尚未阐明,需进一步深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王朝霞、柴梅月:提出研究方向、实施研究过程、论文撰写;常淑婷、张立:实施研究过程,分析整理,进行文献调研与整理;康娜、贺江花:实施研究过程,数据收集,统计学分析,论文修订

参考文献

- [1] Carswell C, Cogley C, Bramham K, et al. Chronic kidney disease and severe mental illness: A scoping review [J]. J Nephro, 2023, 36 (6): 1519-1547. DOI: 10.1007/s40620-023-01599-8.
- [2] Miguel V, Kramann R. Metabolic reprogramming heterogeneity in chronic kidney disease [J]. FEBS Open Bio, 2023, 13 (7): 1154-1163. DOI: 10.1002/2211-5463.13568.
- [3] Zhou M, Gu X, Cheng K, et al. Exploration of symptom clusters during hemodialysis and symptom network analysis of older maintenance hemodialysis patients: A cross-sectional study [J]. BMC Nephrol, 2023, 24 (1): 115-128. DOI: 10.1186/s12882-023-03176-4.
- [4] Raja SM, Seyoum Y. Intradialytic complications among patients on twice-weekly maintenance hemodialysis: An experience from a hemodialysis center in Eritrea [J]. BMC Nephrol, 2020, 21 (1): 163-168. DOI: 10.1186/s12882-020-01806-9.
- [5] Dathan-Stumpf A, Rieger A, Verloren S, et al. sFlt-1/PlGF ratio for prediction of preeclampsia in clinical routine: A pragmatic real-world analysis of healthcare resource utilisation [J]. PLoS One, 2022, 17 (2): e0263443. DOI: 10.1371/journal.pone.0263443.
- [6] Matsui M, Onoue K, Saito Y. sFlt-1 in Chronic kidney disease: Friend or foe? [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (22): 14187-14199. DOI: 10.3390/ijms232214187.
- [7] Whitehead RD Jr, Ford ND, Mapango C, et al. Retinol-binding protein, retinol, and modified-relative-dose response in Ugandan children aged 12-23 months and their non-pregnant caregivers [J]. Exp Biol Med (May-

- wood), 2021, 246(8): 906-915. DOI: 10.1177/1535370220985473.
- [8] Zhou XH, Liu SY, Yang B, et al. Urinary orosomucoid and retinol binding protein levels as early diagnostic markers for diabetic kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2023, 24 (1) : 357-362. DOI: 10.1186/s12882-023-03363-3.
- [9] Ren J, Zhu B, Gu G, et al. Schwann cell-derived exosomes containing MFG-E8 modify macrophage/microglial polarization for attenuating inflammation via the SOCS3/STAT3 pathway after spinal cord injury [J]. Cell Death Dis, 2023, 14 (1) : 70-86. DOI: 10.1038/s41419-023-05607-4.
- [10] Xiong Y, Wang B, Jiao J, et al. Expression and clinical association of MFG-E8 and TAM receptors in diabetic patients with different stages of microvascular complication: An experimental study [J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102 (44) : e35788. DOI: 10.1097/MD.00000000000035788.
- [11] 田瑞, 周芸. 慢性肾脏病概念及分期诊断标准的演变和现状 [J]. 国际移植与血液净化杂志, 2018, 16 (1) : 1-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4238.2018.01.001.
- [12] Hebert SA, Ibrahim HN. Hypertension management in patients with chronic kidney disease [J]. Methodist Debaque Cardiovasc J, 2022, 18 (4) : 41-49. DOI: 10.14797/mdcvj.1119.
- [13] Naber T, Purohit S. Chronic kidney disease: Role of diet for a reduction in the severity of the disease [J]. Nutrients, 2021, 13 (9) : 3277-3292. DOI: 10.3390/nu13093277.
- [14] Evans M, Lewis RD, Morgan AR, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: Current challenges and future perspectives [J]. Adv Ther, 2022, 39 (1) : 33-43. DOI: 10.1007/s12325-021-01927-z.
- [15] Hargrove N, El Tobgy N, Zhou O, et al. Effect of aerobic exercise on dialysis-related symptoms in individuals undergoing maintenance hemodialysis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16 (4) : 560-574. DOI: 10.2215/CJN.15080920.
- [16] Schwab S, Kleine CE, Bös D, et al. Beta-trace protein as a potential biomarker of residual renal function in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. BMC Nephrol, 2021, 22 (1) : 87-95. DOI: 10.1186/s12882-021-02287-0.
- [17] Moore KH, Chapman H, George EM. Unfractionated heparin displaces sFlt-1 from the placental extracellular matrix [J]. Biol Sex Differ, 2020, 11 (1) : 34-44. DOI: 10.1186/s13293-020-00311-w.
- [18] Wada H, Shinozaki T, Suzuki M, et al. Impact of chronic kidney disease on the associations of cardiovascular biomarkers with adverse outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease: The exceed-j study [J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11 (3) : e023464. DOI: 10.1161/JAHA.121.023464.
- [19] Schulz A, Drost CC, Hesse B, et al. The soluble fms-like tyrosine kinase-1 contributes to structural and functional changes in endothelial cells in chronic kidney disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (24) : 16059-16062. DOI: 10.3390/ijms232416059.
- [20] Lin ZH, Dai SF, Zhao JN, et al. Application of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase combined with serum retinol-binding protein in early detection of diabetic nephropathy [J]. World J Diabetes, 2023, 14 (6) : 883-891. DOI: 10.4239/wjd.v14.i6.883.
- [21] 辛国勇, 郑高梅, 唐伟. Cys-C、RBP 联合 UA 对老年急性心肌梗死患者 PCI 术后心力衰竭的诊断价值 [J]. 临床误诊误治, 2023, 36 (5) : 73-77. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2023.05.016.
- [22] Yang X, Fan J, Wu Y, et al. The value of electrophoresis and chemical detection in the diagnosis of hypertensive nephropathy [J]. Int J Gen Med, 2021, 14 (1) : 4803-4808. DOI: 10.2147/IJGM.S305871.
- [23] 蒙军平, 张涵, 赵洁, 等. 尿液 RBP 和 ALB 在早期糖尿病肾病中的诊断价值及其与外周血 MCP-1 表达的关系 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18 (1) : 48-51, 56. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.01.012.
- [24] 毛辉, 黄洁群, 欧志强, 等. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值 [J]. 川北医学院学报, 2024, 39 (1) : 51-54. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2024.01.012.
- [25] Bu HF, Subramanian S, Geng H, et al. MFG-E8 plays an important role in attenuating cerulein-induced acute pancreatitis in mice [J]. Cells, 2021, 10 (4) : 728. DOI: 10.3390/cells10040728.
- [26] 陈宗皓, 张海波, 李岩, 等. 术前血清 HMGB1、MFG-E8、CysC 水平与心脏瓣膜置换术后急性肾损伤发生的相关性分析 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (8) : 809-814. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.08.007.
- [27] Shi Z, Wang Q, Zhang Y, et al. Extracellular vesicles produced by bone marrow mesenchymal stem cells attenuate renal fibrosis, in part by inhibiting the RhoA/ROCK pathway, in a UUO rat model [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11 (1) : 253-273. DOI: 10.1186/s13287-020-01767-8.
- [28] 李卿, 郑宏, 唐建生, 等. 血清 MFG-E8 与肾结石经皮肾镜治疗预后相关性 [J]. 西部医学, 2024, 36 (2) : 253-257. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.02.018.

(收稿日期: 2024-06-19)