

·论 著·

血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体与维持性血液透析患者全因死亡的关系

陈洁 蒋燕 毛小勇

[摘要] 目的 分析血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)表达水平与维持性血液透析(MHD)患者全因死亡的关系。方法 选择血液透析中心行MHD的患者119例为研究对象,根据患者血浆sRAGE表达中位数将MHD患者分为sRAGE高水平组(>3.51 ng/ml)59例,sRAGE低水平组(≤ 3.51 ng/ml)60例。比较两组的血清白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)、高敏C反应蛋白(hs-CRP)等指标变化;采用Kaplan-Meier曲线分析血浆sRAGE表达与累积生存率的关系;采用COX回归分析MHD患者全因死亡的影响因素。结果 sRAGE低水平组血清ALB水平高于sRAGE高水平组,血清hs-CRP水平低于sRAGE高水平组,差异均有统计学意义($t=3.83, Z=4.34, P$ 均 <0.05)。Kaplan-Meier生存分析显示,sRAGE低水平组累积生存率为82.76%,高于sRAGE高水平组的58.18%($\chi^2=7.73, P<0.05$)。COX多因素分析显示,sRAGE、ALB、hs-CRP是MHD患者全因死亡的影响因素(HR 分别=1.58、0.64、1.31, P 均 <0.05)。结论 血浆sRAGE水平与MHD患者全因死亡有关,其水平升高是影响MHD患者全因死亡独立危险因素。

[关键词] 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 维持性血液透析; 全因死亡

Relationship between plasma soluble receptor for advanced glycation end products and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients CHEN Jie, JIANG Yan, MAO Xiaoyong. Department of Blood Transfusion, Zhuji People's Hospital, Zhuji 311800, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between the expression level of plasma soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) and all-cause mortality in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 119 patients who underwent MHD in the hemodialysis center were selected as the research objects, and they were divided into high-level sRAGE group (>3.51 ng/ml) with 59 cases and low-level sRAGE group (≤ 3.51 ng/ml) with 60 cases according to the median expression of plasma sRAGE. The changes of serum albumin (ALB), hemoglobin (Hb), and hyper sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were compared between the two groups. Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between plasma sRAGE expression and cumulative survival rate, COX regression was used to analyze the influencing factors of all-cause mortality in MHD patients. **Results** The level of serum ALB in low-level sRAGE group was higher than that in high-level sRAGE group, and the level of serum hs-CRP was lower than that in high-level sRAGE group ($t=3.83, Z=4.34, P<0.05$). Kaplan-Meier survival analysis showed that the cumulative survival rate of low-level sRAGE group was 82.76%, which was higher than 58.18% of high-level sRAGE group ($\chi^2=7.73, P<0.05$). COX multivariate analysis showed that sRAGE, ALB and hs-CRP were the influencing factors of all-cause death in MHD patients ($HR=1.58, 0.64, 1.31, P<0.05$). **Conclusion** Plasma sRAGE level is related to all-cause mortality in MHD patients, and its elevated level is an independent risk factor affecting all-cause mortality in MHD patients.

[Key words] soluble receptor for advanced glycation end products; maintenance hemodialysis; all-cause mortality

维持性血液透析(maintenance hemodialysis,

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.005.005

作者单位:311800 浙江诸暨,诸暨市人民医院输血科

MHD)是治疗终末期肾病的最重要的替代手段,可有效缓解患者症状。近年来,尽管血液透析技术不断进步,但终末期肾病患者病死率仍较高,其中心

脑血管疾病是MHD患者死亡的首要原因^[1]。有研究发现,较高的血浆可溶性晚期糖基化终末产物受体(soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE)水平与冠心病患者死亡风险及血液透析患者心血管疾病的发生风险增加有关^[2,3]。本次研究分析血浆sRAGE表达水平与MHD患者全因死亡的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年2月至2016年12月在诸暨市人民医院血液透析中心行MHD的患者,纳入标准包括:①年龄 ≥ 18 岁;②规律血液透析 ≥ 3 个月;③透析频率每周2~3次;④近1个月内无创伤、手术史及急性感染。排除标准包括:①既往6个月内发生心血管事件者;②合并炎症性疾病者;③合并肿瘤者;④血肌酐(serum creatinine, Scr)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)等关键资料不全者。患者及其家属均知情同意,本次研究符合医学伦理的要求。共纳入119例MHD患者,其中男性67例、女性52例;平均年龄(63.02 ± 13.89)岁;原发病为慢性肾小球肾炎66例、高血压10例、糖尿病肾病39例、不明原因4例。

1.2 方法 采集患者透析前空腹肘静脉血,检测其血浆sRAGE水平,以血浆sRAGE中位数为界,将MHD患者分为sRAGE高水平组和sRAGE低水平组,比较两组的性别、年龄、体重指数、原发病、透析龄、合并心脑血管疾病、糖尿病等资料,以及Scr、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白蛋白(albumin, ALB)、Hb、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、高敏C反应蛋白(hyper sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及尿素清除指数(Kt/V)指标变化。

1.3 随访 患者全因死亡或截至2021年12月随访终止,记录所有患者的生存状况并确认死亡患者的死亡时间,分析MHD患者全因死亡的影响因素。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0统计软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)表示,采用Mann-Whitney U 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;采用Kaplan-Meier曲线分析血浆sRAGE表达与累积生存率的关系,组间比较采用Log-rank检验;采用COX回归分析

MHD患者全因死亡的影响因素。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的sRAGE水平为2.14~4.48 ng/ml,中位数为3.51 ng/ml。以血浆sRAGE中位数为界,将MHD患者分为sRAGE高水平组(> 3.51 ng/ml)59例,sRAGE低水平组(≤ 3.51 ng/ml)60例。两组一般资料比较见表1。

表1 两组一般资料比较

指标	sRAGE低水平组	sRAGE高水平组
性别(男/女)	31/29	36/23
年龄/岁	63.46 ± 14.03	62.58 ± 13.74
体重指数/kg/m ²	21.87 ± 3.91	21.46 ± 3.82
糖尿病/例	19	26
心脑血管疾病/例	18	22
透析龄/月	25.00(13.00, 55.00)	28.00(11.00, 57.00)
Scr/ μ mol/L	952.14 ± 129.46	943.62 ± 135.87
BUN/mmol/L	24.77 ± 6.39	25.36 ± 6.58
TG/mmol/L	4.32 ± 0.98	4.46 ± 1.05
TC/mmol/L	4.07 ± 0.49	4.13 ± 0.46
LDL/mmol/L	2.74 ± 0.82	2.81 ± 0.85
HDL/mmol/L	1.14 ± 0.15	1.19 ± 0.17
ALB/g/L	$34.08 \pm 3.86^*$	31.27 ± 4.15
Hb/g/L	108.49 ± 12.75	107.93 ± 13.27
hs-CRP/mg/L	$3.72(2.01, 6.83)^*$	$5.93(3.28, 8.46)$
Kt/V	$1.73(1.58, 1.99)$	$1.78(1.52, 2.03)$

注: *: 与sRAGE高水平组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,sRAGE低水平组血清ALB水平高于sRAGE高水平组,血清hs-CRP水平低于sRAGE高水平组,差异均有统计学意义($t=3.83, Z=4.34, P$ 均 < 0.05)。两组患者性别、糖尿病、心脑血管疾病、年龄、体重指数、Scr、BUN、TG、TC、LDL、HDL、Hb、透析龄及Kt/V比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=1.06、1.95、0.71, t 分别=0.35、0.58、0.35、0.50、0.75、0.69、0.46、1.70、0.24, Z 分别=0.37、0.41, P 均 > 0.05)。

2.2 截至随访结束,死亡患者有33例(27.73%),其中因心脑血管事件死亡20例(16.81%),失访6例,失访原因为转院后失联或放弃治疗。sRAGE水平与全因死亡的关系见图1。

由图1可见,Kaplan-Meier生存分析显示,sRAGE低水平组累积生存率为82.76%,高于

sRAGE 高水平组的 58.18%, 差异有统计学意义($\chi^2=7.73, P<0.05$)。

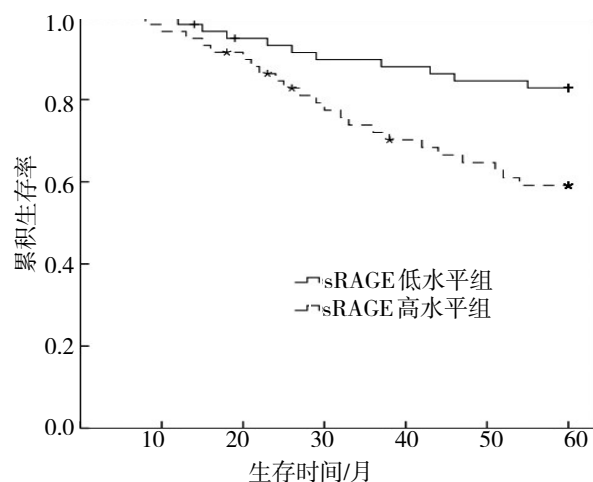


图1 不同sRAGE水平患者的生存曲线

2.3 影响MHD患者全因死亡的COX回归分析见表2

表2 影响MHD患者全因死亡的COX回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95% CI
sRAGE	0.46	0.13	12.52	<0.05	1.58	1.34 ~ 1.86
ALB	-0.44	0.15	8.60	<0.05	0.64	0.53 ~ 0.78
hs-CRP	0.27	0.08	11.39	<0.05	1.31	1.08 ~ 1.58

由表2可见,sRAGE、ALB、hs-CRP是MHD患者全因死亡的影响因素(HR分别=1.58、0.64、1.31, P 均<0.05)。

3 讨论

研究显示在透析过程中易发生血管钙化,可导致血液透析患者心绞痛、脑卒中、心血管疾病死亡及全因死亡的发生风险升高^[4-6]。监测血管钙化对评估MHD患者心血管疾病和全因死亡的风险有重要意义。临床上已研究了多种与血管钙化相关的生物标志物,如hs-CRP、白细胞介素-6等,本次研究分析血浆sRAGE表达水平与MHD患者全因死亡的关系。

sRAGE是由不可逆的非酶糖化和氧化反应形成的大型异质基因,其水平变化与炎症、氧化应激等有关^[7-10]。研究表明,sRAGE水平与动脉粥样硬化、冠状动脉疾病和外周动脉疾病的发生发展有关,在心血管疾病中,sRAGE水平较低^[11]。本次研究结果显示,sRAGE低水平组血清ALB水平高于sRAGE高水平组,血清hs-CRP水平低于sRAGE高水平组(P 均<0.05),表明sRAGE水平与血清ALB、hs-CRP有一定联系,间接提示血浆sRAGE水平可

能与MHD患者预后有关。Ticala等^[12]研究发现,高sRAGE水平血液透析患者的动静脉瘘通畅时间明显短于低sRAGE水平患者,其表达变化与患者生存率密切相关。Butcher等^[13]研究报道,高sRAGE水平心血管疾病患者的中位生存时间较低sRAGE水平患者短,sRAGE可作为预测心血管疾病患者死亡风险的指标之一。本次研究结果显示,sRAGE低水平组累积生存率高于sRAGE高水平组,且sRAGE是MHD患者全因死亡的影响因素($P<0.05$),提示血浆sRAGE水平对患者全因死亡有一定的预测价值,监测其水平有助于识别死亡风险较高的患者,从而能够提前采取相关治疗措施,降低患者死亡率。

综上所述,血浆sRAGE水平与MHD患者全因死亡有关,sRAGE高水平的患者全因死亡率高,sRAGE水平升高是影响MHD患者全因死亡的危险因素,监测sRAGE水平有助于MHD患者全因死亡的预测。但本次研究中样本量较少,仍需加大样本量对以上结论进一步的论证核实。

参考文献

- 1 陈海燕,魏芳,姜埃利,等.B型钠尿肽与维持性血液透析患者预后相关性的Meta分析[J].中华肾脏病杂志,2018,34(2):99-105.
- 2 Sharifi-Zahabi E, Sharafabad FH, Abdollahzad H, et al. Circulating advanced glycation end products and their soluble receptors in relation to all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and Meta-analysis of prospective observational studies[J]. Adv Nutr, 2021, 12(6):2157-2171.
- 3 Assiri AMA, Kamel HFM, ALrefai AA. Critical appraisal of advanced glycation end products (AGEs) and circulating soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictive biomarkers for cardiovascular disease in hemodialysis patients[J]. Med Sci (Basel), 2018, 6(2):38-50.
- 4 梁维,赵静,冯玲,等.影响维持性血液透析慢性肾功能衰竭患者并发心血管疾病的相关危险因素[J].解放军医药杂志,2019,31(12):81-84.
- 5 刘雪彬,杨伟鹏,刘奕深,等.不同血磷变异系数的维持性血液透析患者死亡情况分析[J].中国综合临床,2019,35(2):145-149.
- 6 林晶晶,陈少华,姚曦,等.维持性血液透析患者早期死亡率及相关危险因素分析[J].中华肾脏病杂志,2020,36(8):595-600.

(下转第409页)

- 产相关服务现状调查[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(12):13-18.
- 7 刘丽华, 李苑, 陈文玲. 三种方法人工流产术的临床效果对比[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(1):69-72.
 - 8 寇广海. 右美托咪定与芬太尼联合丙泊酚在无痛人流术中的应用效果及其对血流动力学、镇静程度和安全性的影响[J]. 中国性科学, 2019, 28(10):66-70.
 - 9 叶君, 范东毅, 张茹, 等. 利多卡因宫颈旁阻滞联合丙泊酚静脉全麻在人工流产术中的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(7):414-417.
 - 10 Bozymski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, et al. Esketamine: A novel option for treatment-resistant depression [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(6):567-576.
 - 11 Eberl S, Koers L, van Hooft J, et al. The effectiveness of a low-dose esketamine versus an alfentanil adjunct to propofol sedation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A randomised controlled multicentre trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(5):394-401.
 - 12 黎阳, 区志荣, 陈杨毅, 等. 不同剂量瑞芬太尼与丙泊酚联合应用于无痛人流效果观察[J]. 海南医学, 2019, 30(10):1297-1300.
 - 13 汲玮, 胡洁, 李禹, 等. 不同剂量艾司氯胺酮滴鼻用于学龄前患儿术前镇静抗焦虑效果比较[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2022, 43(2):135-139.
 - 14 何燕. 喉罩全身麻醉辅助臂丛麻醉与艾司氯胺酮辅助臂丛麻醉对患儿警觉/镇静评分及术后苏醒时间的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(4):597-598.
 - 15 Popova V, Daly EJ, Trivedi M, et al. Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(6):428-438.
 - 16 Xin N, Xu H, Yue C. Comparison between dexmedetomidine and esketamine in pediatric dentistry surgery[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(12):3159-3165.

(收稿日期 2021-12-16)

(本文编辑 高金莲)

(上接第401页)

- 7 Karnosová P, Matejčnková M, Seidlerová J, et al. Soluble RAGEs and cardiovascular risk factors in adult offspring of patients with premature coronary heart disease [J]. *Blood Press*, 2020, 29(2):87-94.
- 8 Wu R, Liu Y, Yan RY, et al. Assessment of EN-RAGE, sRAGE and EN-RAGE/sRAGE as potential biomarkers in patients with autoimmune hepatitis[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1):384-393.
- 9 徐晓艳, 唐啸. HMGB1通过糖基化终末产物受体在动脉粥样硬化发病中的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(9):861-865.
- 10 李晓丽, 曹国良, 施惠华, 等. sRAGE对动脉粥样硬化家兔主动脉组织 ICAM-1 及 NF- κ B 表达的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(7):681-685.
- 11 Egaña-Gorroño L, López-Díez R, Yepuri G, et al. Receptor for advanced glycation end products (RAGE) and mechanisms and therapeutic opportunities in diabetes and cardiovascular disease: Insights from human subjects and animal models[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7(1):37-51.
- 12 Ticala M, Rusu CC, Moldovan D, et al. Hemodialysis patients with higher serum levels of soluble receptor for advanced glycation end products have an increased risk for arteriovenous fistula failure[J]. *Blood Purif*, 2021, 18(1):1-8.
- 13 Butcher L, Carnicero JA, Pérès K, et al. Higher sRAGE levels predict mortality in frail older adults with cardiovascular disease[J]. *Gerontology*, 2021, 67(2):202-210.

(收稿日期 2022-02-09)

(本文编辑 高金莲)