

# 血清 Serpin B1 水平对终末期肾病新入血液透析患者发生心血管事件有预测价值

张健美 顾铜 方倩 李亚光 李慧妍

秦皇岛市第一医院血液透析室,河北秦皇岛 066000

**摘要** 目的:探讨血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 B1(Serpin B1)水平与终末期肾病新入血液透析患者发生心血管事件关联性。方法:回顾性分析 160 例终末期肾病患者的临床资料,根据患者治疗期间是否发生心血管事件将患者分为发生组(94 例)与未发生组(66 例)。比较 2 组患者一般资料(性别、年龄、合并症等)、血生化指标(总胆固醇、血红蛋白、甘油三酯等)。采用单因素分析终末期肾病新入血液透析患者发生心血管事件发生的影响因素,并将有统计学意义的项目纳入多因素 Logistic 回归,分析终末期肾病血液透析患者发生心血管事件的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Serpin B1 水平对终末期肾病新入血液透析患者发生心血管事件的预测价值。结果:2 组患者年龄、甘油三酯、肌钙蛋白、C 反应蛋白、血肌酐、甲状旁腺激素及 Serpin B1 比较,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。进一步进行 Logistic 回归分析,结果显示年龄( $OR = 2.34, 95\% CI: 1.11 \sim 4.93$ )、C 反应蛋白( $OR = 3.57, 95\% CI: 2.22 \sim 5.76$ )、肌钙蛋白( $OR = 7.19, 95\% CI: 3.15 \sim 16.37$ )及血清 Serpin B1( $OR = 14.94, 95\% CI: 2.69 \sim 82.85$ )是终末期肾病新入血液透析患者发生心血管事件的危险因素( $P$  均  $< 0.05$ )。ROC 曲线分析表明血清 Serpin B1 具有较高的预测价值,其最佳截断值为 70.34 ng/mL,曲线下面积(AUC)为 0.879(95% CI: 0.84 ~ 0.92),其敏感度与特异性分别为 79.89% 与 76.65%。结论:终末期肾病新入血液透析发生心血管事件患者血清 Serpin B1 水平较高,血清 Serpin B1 水平对于预测此类患者发生心血管事件提供一定参考价值。

**关键词** 丝氨酸蛋白酶抑制剂 B1; 终末期肾病; 心血管事件; 危险因素

中图分类号 R587.2; R459.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20240311

**The value of Serpin B1 expression in predicting cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing initial hemodialysis** ZHANG Jian-mei, GU Tong, FANG Qian, LI Ya-guang, LI Hui-yan. Hematopolysis Room, Qinhuangdao First Hospital, Hebei Qinhuangdao 066000, China

Corresponding author: LI Hui-yan, E-mail: zhangjmei458@163.com

**Abstract** Objective: To investigate the relationship between serum Serpin B1 level and cardiovascular events in patients with end-stage renal disease (ESRD) undergoing initial hemodialysis. Methods: The clinical data of 160 patients with end-stage renal disease were analyzed retrospectively. According to the occurrence of cardiovascular events during treatment, the patients were divided into two groups: occurrence group ( $n = 94$ ) and non-occurrence group ( $n = 66$ ). The general data (sex, age, complications, etc.) and blood biochemical indexes (total cholesterol, hemoglobin, triglyceride, etc.) were compared between the two groups. Univariate analysis was used to analyze the influencing factors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing initial hemodialysis, and statistically significant items were included in multivariate Logistic regression to analyze the risk factors of cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum Serpin B1 level in predicting cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing initial hemodialysis. Results: There were significant differences in age, triglyceride, troponin, C-reactive protein, serum creatinine, parathyroid hormone and Serpin B1 between the two groups (all  $P < 0.05$ ). Further Logistic regression analysis showed that age ( $OR = 2.34, 95\% CI: 1.11-4.93$ ), C-reactive protein ( $OR = 3.57, 95\% CI: 2.22-5.76$ ), troponin ( $OR = 7.19, 95\% CI: 3.15-16.37$ ) and serum Serpin B1 ( $OR = 14.94, 95\% CI: 2.69-82.85$ ) were risk factors for cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing initial hemodialysis (all  $P < 0.05$ ). The ROC curve analysis showed that serum Serpin B1 had high predictive value, the best cut-off value was 70.34 ng/mL, the area under the curve (AUC) was 0.879 (95% CI: 0.84-0.92), and its sensitivity and specificity were 79.89% and 76.65%, respectively. Conclusion: The level of serum Serpin B1 in patients with cardiovascular events in patients with end-stage renal disease undergoing initial hemodialysis is higher, and the level of serum Serpin B1 provides a certain reference value for predicting cardiovascular events in these patients.

**Key words** Serine protease inhibitor B1; End-stage renal disease; Cardiovascular events; Risk factors

丝氨酸蛋白酶抑制剂 (serine proteinase inhibitor, Serpins) 是一类单体蛋白超家族, 其组成主要包括 350 ~ 500 氨基酸, 能调节机体内蛋白水解过程, 进而分解为 16 个分支<sup>[1,2]</sup>。Serpins B1 是 B 支系上进化保守的一员, 对胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 有改善作用, 有利于促进胰岛  $\beta$  细胞的增殖<sup>[3]</sup>。在 2 型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者的血清中能检测出较高水平的 Serpin B1, 认为其与动脉粥样硬化的发生及发展有密切联系<sup>[4]</sup>。本研究探讨血清 Serpin B1 水平与新发血液透析患者发生心血管事件之间的关系。

## 资料与方法

1. 一般资料: 回顾性分析 2015 年 1 月-2020 年 1 月秦皇岛市第一医院收治的 160 例终末期肾病患者的临床资料, 根据患者在治疗期间是否发生心血管事件将患者分为发生组 (94 例) 与未发生组 (66 例)。

2. 纳入与排除标准: 纳入标准: ①符合终末期肾脏病诊断标准<sup>[5]</sup>; ②年龄 18 ~ 75 岁; ③患者首次接受血液透析。排除标准: ①合并急性或慢性感染、肝脏疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤; ②入院前发生心血管事件或合并冠心病者; ③随访时间短于 12 个月; ④开始血液透析后 3 个月内改为其他肾脏替代治疗者。本研究经医院伦理委员会批准 (批号: 伦审-2015-01), 患者或家属均知情并签署同意书。

### 3. 观察指标:

(1) 资料收集: 收集所有患者的基线资料, 包括患者的性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、合并症、入院时血压、血生化指标 (包括总胆固醇、血红蛋白、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、C 反应蛋白、血尿素氮、血肌酐、甲状旁腺素等)。其中血红蛋白采用全自动血细胞分析仪进行检测, 甲状旁腺素采用化学发光法, 其余指标均采用全自动生化分析仪进行检测。

(2) 检测血清 Serpin B1 水平: 取患者透析开始时留存的冷冻血样, 采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 Serpin B1 水平, 试剂盒 (采购自上海江莱生物科技) 灵敏度在 0.1 ng/mL 以下, 批内差异 (coefficient of variation, CV) 在 10% 以下, 批间在 15% 以下。

(3) 终点事件: 终点事件定义为在血液透析治疗过程中所发生的主要心血管事件, 包括严重心律

失常、心力衰竭、心肌梗死、心源性死亡。其中心律失常主要包括阵发性心动过速、心动过缓、室性早搏、心房颤动等。末次随访时间为 2022 年 1 月。

4. 统计学分析: 采用 SPSS 24.0 统计学软件, 计量资料以 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用独立样本  $t$  检验; 计数资料以例数和百分数 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。采用 Logistic 回归分析终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的危险因素, 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线并观察曲线下面积 (area under the curve, AUC) 仪分析血清 Serpin B1 水平对终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的评估价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

1. 终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的单因素分析: 160 例患者随访时间为 24 ~ 73 个月, 中位数为 41 个月, 其中发生组 94 例 (58.75%) 包括严重心律失常 37 例、心力衰竭 35 例、心肌梗死 23 例、死亡患者 9 例; 未发生组 66 例 (41.25%)。2 组患者年龄、甘油三酯、肌钙蛋白、C 反应蛋白、血肌酐、甲状旁腺素及血清 Serpin B1 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 1。

2. 终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的多因素分析: 因变量为终末期肾病患者治疗期间是否发生心血管事件, 自变量即为单因素分析中有统计学意义的因素, 建立多因素 Logistic 多因素回归模型,  $\text{Logit } P = 3.792 + 0.852 \text{ 年龄} + 1.275 \text{ C 反应蛋白} + 1.972 \text{ 肌钙蛋白} + 2.704 \text{ Serpin B1}$ 。结果显示, 年龄 ( $OR = 2.34, 95\% \text{ CI}: 1.11 \sim 4.93$ )、C 反应蛋白 ( $OR = 3.57, 95\% \text{ CI}: 2.22 \sim 5.76$ )、肌钙蛋白 ( $OR = 7.19, 95\% \text{ CI}: 3.15 \sim 16.37$ ) 及血清 Serpin B1 ( $OR = 14.94, 95\% \text{ CI}: 2.69 \sim 82.85$ ) 为终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的危险因素 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 2。

3. 血清 Serpin B1 水平对终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的预测效能: ROC 曲线分析提示, 年龄、C 反应蛋白、肌钙蛋白及血清 Serpin B1 对终末期肾病新入血液透析患者发生心血管事件具有一定预测价值 ( $P$  均  $< 0.001$ ), 其中血清 Serpin B1 具有较高的预测价值, 其最佳截断值为 70.34 ng/mL, AUC 为 0.879 (95% CI: 0.84 ~ 0.92), 其敏感度与特异性分别为 79.89% 与 76.65%, 见表 3、图 1。

## 讨论

本研究发现,年龄( $OR = 2.34$ )、C反应蛋白( $OR = 3.57$ )、肌钙蛋白( $OR = 7.19$ )及血清 Serpin B1( $OR = 14.94$ )为终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的危险因素。其中,患者年龄大易合并基础疾病及身体机能下降,对血液透析的耐受性降低;此外,年龄较大的患者动脉血管壁的弹性下降,随着动脉管壁硬化的加剧,心脏收缩压增高,增加患者发生左心室肥厚、动脉硬化及脑卒中的风险,一定程度上增加了患者出现心血管疾病的可能性<sup>[6,7]</sup>。终

末期肾病患者存在微炎症状态,C反应蛋白又是一种炎症反应的敏感标志物,因此认为C反应蛋白与终末期肾病患者发生心血管事件具有密切关系<sup>[8,9]</sup>。对于终末期肾病患者来说,由于其机体内维持微炎症或高血糖的时间较长,介导的相关细胞因子将会不间断的刺激血管内皮与心肌细胞等,诱发改变亚临床心脏微血管形态,进而对血清中肌钙蛋白水平产生促进效果<sup>[10]</sup>。肌钙蛋白在临床中常以用于预测及诊断心血管疾病,对于心肌微小病变具有较高的敏感性。既往研究中发现,肌钙蛋白水平的高低与机体心血管疾病的发生及发展具有密切

表1 终末期肾病血液透析患者治疗期间心血管事件发生的单因素分析

指标	发生组(n=94)	未发生组(n=66)	$\chi^2/t$ 值	P值
男性[例(%)]	59(62.77)	38(57.58)	0.438	0.508
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	60.59 $\pm$ 5.98	56.55 $\pm$ 7.23	3.857	<0.001
高血压[例(%)]	25(26.60)	14(21.21)	0.610	0.435
糖尿病[例(%)]	13(13.83)	7(10.61)	0.368	0.544
高血脂[例(%)]	36(38.30)	21(31.82)	0.710	0.399
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	139.89 $\pm$ 13.34	138.97 $\pm$ 15.26	0.405	0.686
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	82.59 $\pm$ 9.87	81.19 $\pm$ 10.03	0.877	0.382
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.92 $\pm$ 1.03	4.82 $\pm$ 0.97	0.619	0.537
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	83.89 $\pm$ 4.57	84.14 $\pm$ 4.22	0.352	0.724
甘油三酯(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.30 $\pm$ 0.74	1.98 $\pm$ 0.65	2.829	0.005
高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.18 $\pm$ 0.34	1.23 $\pm$ 0.35	0.905	0.367
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.27 $\pm$ 0.74	2.16 $\pm$ 0.69	0.952	0.343
肌酸激酶同工酶(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	1.99 $\pm$ 0.37	1.91 $\pm$ 0.45	1.231	0.220
肌钙蛋白(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	0.33 $\pm$ 0.07	0.24 $\pm$ 0.06	8.482	<0.001
C反应蛋白(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	13.49 $\pm$ 3.25	11.05 $\pm$ 2.14	5.338	<0.001
血尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	24.39 $\pm$ 3.84	23.95 $\pm$ 3.14	0.768	0.444
血肌酐( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	834.59 $\pm$ 47.89	732.54 $\pm$ 51.09	12.908	<0.001
甲状旁腺素(ng/L, $\bar{x} \pm s$ )	379.85 $\pm$ 42.21	332.05 $\pm$ 40.11	7.197	<0.001
Serpin B1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	70.69 $\pm$ 12.35	62.27 $\pm$ 10.02	4.580	<0.001

表2 终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的多因素分析

影响因素	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR(95%CI)
年龄	0.852	0.379	5.054	0.025	2.34(1.11~4.93)
C反应蛋白	1.275	0.243	27.530	<0.001	3.57(2.22~5.76)
肌钙蛋白	1.972	0.420	22.045	<0.001	7.19(3.15~16.37)
Serpin B1	2.704	0.874	9.572	0.002	14.94(2.69~82.85)

表3 Serpin B1表达水平对终末期肾病新入血液透析患者心血管事件发生的预测效能

指标	最佳截断值	AUC	P值	95%CI	敏感度	特异性
年龄	63	0.713	<0.001	0.64~0.79	70.98	52.33
C反应蛋白	13.75	0.840	<0.001	0.78~0.90	90.89	51.02
肌钙蛋白	0.26	0.748	<0.001	0.68~0.82	56.25	50.24
Serpin B1	70.34	0.879	<0.001	0.84~0.92	79.89	76.65

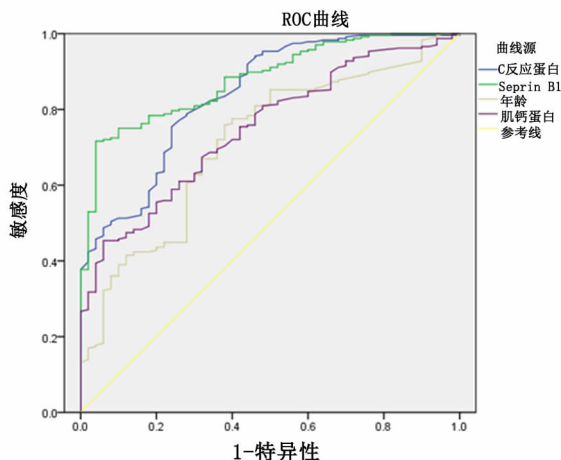


图1 血清 Serpin B1 水平对发生心血管事件预测的 ROC 曲线分析

联系<sup>[11]</sup>。Serpin B1 参与了多种生物学过程,其中包括凝血、凋亡、炎症、纤溶等<sup>[12]</sup>。Serpin B1 是抗凋亡、诱导凋亡功能的一种弹性蛋白酶;能减少动脉损伤后巨噬细胞的早期活化与浸润,对纤溶酶原、凝血因子 Xa、尿激酶型纤溶酶原激活剂等产生抑制效果,对炎症细胞的迁移与粘附、延缓动脉斑块的进展产生抑制效果<sup>[13]</sup>。Serpin B1 对于中性粒细胞的存活至关重要,而中心粒细胞能促进形成单核细胞聚集、粘附及泡沫细胞,进而诱发机体出现动脉粥样硬化<sup>[14,15]</sup>。本研究发现,血清 Serpin B1 对于终末期肾病患者新入血液透析患者预测心血管事件发生具有较高的预测价值,其 AUC 为 0.879 (95% CI:0.84~0.92),敏感性与特异性分别为 79.89% 与 76.65%。通过观察血清 Serpin B1 水平有利于预测患者在血液透析中是否发生心血管事件。

#### 参考文献

- 徐丽,孙鹏.脓毒症相关急性肾损伤的诊治进展[J].内科急危重症杂志,2023,29(6):503-505,519.
- Lucas A, Yaron JR, Zhang L, et al. Serpins: development for therapeutic applications[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1826: 255-265.

- Li Q, Li C, Jin J, et al. Clinical significance of neuregulin 4 afamin and SERPIN B1 in gestational diabetes mellitus and their relationship with insulin resistance [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 2829662.
- Takebayashi K, Hara K, Terasawa T, et al. Circulating serpin B1 levels and clinical features in patients with type 2 diabetes [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016, 4(1): e000274.
- Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. Ann Intern Med, 2013, 158(11): 825-830.
- 李军,陈弘东,谭方,等.2型糖尿病患者血清钙卫蛋白水平变化与心血管并发症有关[J].内科急危重症杂志,2023,29(5):397-401,408.
- 丁芳.老年终末期肾病患者血液透析时心血管疾病发生及影响因素[J].中国老年学杂志,2021,41(4):870-873.
- Loutradis C, Sarafidis PA, Ferro CJ, et al. Volume overload in hemodialysis: diagnosis, cardiovascular consequences, and management [J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(12): 2182-2193.
- Pirklbauer M. Hemodialysis treatment in patients with severe electrolyte disorders: Management of hyperkalemia and hyponatremia [J]. Hemodial Int, 2020, 24(3): 282-289.
- Kuno T, Takagi H, Ando T, et al. Oral anticoagulation for patients with atrial fibrillation on long-term hemodialysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(3): 273-285.
- 曹瑞华,朱兵,肖文凯,等.社区老年高血压人群中高敏肌钙蛋白 T 对不良心血管事件的独立预测作用[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(2):141-144.
- 卢叶明,黎晓辉,邵洁莹.血液透析对终末期糖尿病肾病患者心血管系统的影响[J].中国基层医药,2005,12(10):1337-1338.
- Canaud B, Chazot C, Koomans J, et al. Fluid and hemodynamic management in hemodialysis patients: challenges and opportunities [J]. J Bras Nefrol, 2019, 41(4): 550-559.
- Righini M, Dalmastrì V, Capelli I, et al. Intravenous iron replacement therapy improves cardiovascular outcomes in hemodialysis patients [J]. In Vivo, 2021, 35(3): 1617-1624.
- Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, et al. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2019, 30(6): 1037-1048.

(2022-09-22 收稿 2024-01-25 修回)

### 《内科急危重症杂志》2024年各期重点号

第1期 消化系统疾病

第2期 血液病及风湿性疾病

第3期 神经及感染性疾病

第4期 肾脏及内分泌疾病

第5期 呼吸系统疾病

第6期 心血管疾病