



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.008

<http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.008>

· 论著 ·

血清 S100 钙结合蛋白 A12、可溶性晚期糖基化终末产物受体水平与维持性血液透析患者骨质疏松的相关性分析

梁冰 王萌萌 张靖华

[摘要] **目的** 探讨维持性血液透析(MHD)患者血清 S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)、可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)的水平变化及与骨质疏松的关系。**方法** 选取 2020 年 1 月~2022 年 6 月在本院血透室治疗的 MHD 患者 110 例,根据 T 值将其分为骨质疏松组(42 例, T 值 ≤ -2.5 g/cm²)及非骨质疏松组(68 例, T 值 > -2.5 g/cm²),同期选取在本院健康体检者 50 例为对照组。收集所有受试者的一般资料(性别、年龄、BMI、透析龄)及临床资料并进行组间比较。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 sRAGE 和 S100A12 水平对 MHD 患者骨质疏松的预测价值。采用多重线性回归分析探讨 MHD 患者发生骨质疏松的影响因素。**结果** 与对照组相比,非骨质疏松组与骨质疏松组患者血钙、血磷、骨密度、sRAGE 水平均降低,全段甲状旁腺激素(iPTH)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、白蛋白(Alb)、S100A12 水平均升高($P < 0.05$)。与非骨质疏松组相比,骨质疏松组患者血清 iPTH、S100A12 水平均升高,血磷、骨密度、sRAGE 水平均降低($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,MHD 患者血清 sRAGE 与 S100A12 表达呈负相关;血清 sRAGE 与血磷、骨密度均呈正相关,与 iPTH 呈负相关;血清 S100A12 与血磷、骨密度均呈负相关,与 iPTH 呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 S100A12、sRAGE 联合预测 MHD 患者骨质疏松的 ROC 曲线下面积(AUC)、特异度均高于二者单独预测。多重线性回归分析结果显示,MHD 患者 S100A12、sRAGE、iPTH 均与骨质疏松发生有关($P < 0.05$)。**结论** MHD 患者骨质疏松发生与 sRAGE、S100A12 密切相关,联合检测二者可作为诊断 MHD 患者骨质疏松发生的指标。

[关键词] 维持性血液透析; 骨质疏松; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 血清 S100 钙结合蛋白 A12

[中图分类号] R459.5;R446.11

[文献标识码] A

Correlation analysis of serum S100 calcium binding protein A12 and soluble advanced glycation end-product receptor levels with osteoporosis in maintenance hemodialysis patients Liang Bing, Wang Mengmeng, Zhang Jinghua. Kidney Transplant Kidney Disease Diagnosis and Treatment Center, the Seventh People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450016, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of serum levels of S100 calcium binding protein A12(S100A12) and soluble advanced glycation end-product receptor(sRAGE) in maintenance hemodialysis(MHD) patients and their relationship with osteoporosis. **Methods** A total of 110 MHD patients treated in the hemodialysis room of our hospital from January 2020 to June 2022 were selected and divided into osteoporosis group(42 cases, T value ≤ -2.5 g/cm²) and non-osteoporosis group(68 cases, T value > -2.5 g/cm²) according to T value, and 50 healthy subjects in our hospital in the same period were selected as control group. General data(gender, age, BMI, dialysis age) and clinical data of all subjects were collected and compared between groups. Pearson correlation analysis was used for correlation analysis. The predictive value of serum sRAGE and S100A12 levels for osteoporosis in patients with MHD was evaluated by using receiver operating characteristic(ROC) curves. Multiple linear regression analysis was used to investigate the influencing factors of osteoporosis in MHD patients. **Results** Compared with control group, the levels of blood calcium, blood phosphorus, bone mineral density and sRAGE were

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191126)

作者单位:450016 郑州,郑州市第七人民医院肾移植肾脏病诊疗中心

decreased in non-osteoporosis group and osteoporosis group, while the levels of intact parathyroid hormone (iPTH), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), albumin (Alb) and S100A12 were increased ($P < 0.05$). Compared with non-osteoporosis group patients, the serum levels of iPTH and S100A12 in osteoporosis group patients were increased, and the levels of blood phosphorus, bone mineral density and sRAGE were decreased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that in MHD patients, serum sRAGE was negatively correlated with S100A12 expression; serum sRAGE was positively correlated with blood phosphorus and bone mineral density, but negatively correlated with iPTH; serum S100A12 was negatively correlated with blood phosphorus and bone mineral density, but positively correlated with iPTH ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) and specificity of serum S100A12 combined with sRAGE in predicting osteoporosis of MHD patients were higher than those predicted by the two alone. Multiple linear regression analysis results showed that S100A12, sRAGE and iPTH were related to osteoporosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The occurrence of osteoporosis in MHD patients is closely related to sRAGE and S100A12, and the combined detection of the two can be used as indicators for the diagnosis of osteoporosis in MHD patients.

[Key words] Maintenance hemodialysis; Osteoporosis; Soluble receptor for advanced glycation end product; S100 calcium binding protein A12

维持性血液透析 (MHD) 是终末期肾病患者主要的有效治疗方法^[1-3]。研究表明长期接受 MHD 的患者骨代谢会受到多种激素和细胞因子的共同调控,影响破骨细胞的分化和功能,从而诱导骨质疏松并对患者生活质量产生严重影响^[4]。近年来,可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE) 在骨组织领域的作用受到广泛关注^[5],但其与 MHD 患者骨质疏松发生的关系鲜有报道。S100 钙结合蛋白 A12 (S100A12) 是一种酸性钙离子结合蛋白,主要由中性粒细胞、单核巨噬细胞分泌^[6]。研究显示 S100 蛋白可与多种配体结合发挥不同作用,包括 sRAGE^[7]。基于以上,本研究拟通过检测 MHD 患者血清中 sRAGE、S100A12 的水平变化,探讨二者与骨质疏松的关系及临床意义。

对象与方法

1. 对象:选取 2020 年 1 月~2022 年 6 月在本院血透室治疗的 MHD 患者 110 例,其中男 61 例、女 49 例,年龄 54~66 岁,平均年龄 (59.82 ± 5.26) 岁。按照年龄、性别随机分层选择同期在我院健康体检者 50 例为对照组,其中男 23 例、女 27 例,年龄 53~65 岁,平均年龄 (59.54 ± 5.50) 岁。纳入标准:(1) 均符合终末期肾脏疾病相关诊断标准^[8];(2) 接受 MHD 超过 3 个月。排除标准:(1) 进行抗骨质疏松药物治疗 (双膦酸盐、特立帕肽或雌激素药物);(2) 腰椎骨折或手术史;(3) 患有严重的心、脑、肝病或伴有精神疾病;(4) 妊娠及哺乳期;(5) 腹膜透析。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 一般资料及临床资料收集:一般资料包括性别、年龄、BMI、透析龄。采用全自动生化仪测定所有受试者的尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、白蛋白 (Alb)、血钙、血磷水平;采用酶联免疫法检测全段甲状旁腺激

素 (iPTH)、血清 sRAGE 及 S100A12 表达水平。应用双能 X 射线骨密度仪测量患者跟骨骨密度,并使用 T 值表示。根据 WHO 标准^[9],T 值 $\leq -2.5 \text{ g/cm}^2$ 为骨质疏松,而 T 值在 $-1.0 \sim -2.5 \text{ g/cm}^2$ 之间为骨量减少,T 值 $\geq -1 \text{ g/cm}^2$ 为骨密度正常。根据 T 值将 110 例 MHD 患者分为骨质疏松组 (42 例) 及非骨质疏松组 (68 例;其中骨量减少 62 例、骨量正常 6 例)。

(2) MHD 治疗:采用德国 FX80 飓风膜透析器对 MHD 患者进行连续性血液透析治疗,选取碳酸盐无糖透析液,液量为 500 ml/min,血流量为 250~300 ml/min,每 3 周进行 1 次透析,每次 4~5 h。透析期间严格控制血糖及血压,保证低盐低蛋白饮食。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。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,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 *LSD-t* 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 sRAGE 和 S100A12 水平对 MHD 患者骨质疏松的预测价值。采用多重线性回归分析探讨 MHD 患者发生骨质疏松的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般资料及临床资料比较:3 组患者性别、年龄、BMI、透析龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组相比,非骨质疏松组与骨质疏松组患者血钙、血磷、骨密度、sRAGE 水平均降低,iPTH、BUN、SCr、Alb、S100A12 水平均升高 ($P < 0.05$)。与非骨质疏松组患者相比,骨质疏松患者血清中 iPTH、S100A12 水平升高,血磷、骨密度、sRAGE 水平均降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料及临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	透析龄 (年)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	iPTH (ng/L)
骨质疏松组	42	26/16	60.12 ± 4.55	26.48 ± 1.35	3.78 ± 0.49	2.13 ± 0.19 ^a	1.64 ± 0.56 ^{ab}	742.57 ± 47.22 ^{ab}
非骨质疏松组	68	35/33	59.64 ± 5.70	26.10 ± 1.33	3.83 ± 0.54	2.17 ± 0.20 ^a	1.91 ± 0.58 ^a	688.59 ± 45.63 ^a
对照组	50	23/27	59.54 ± 5.50	26.31 ± 1.31	-	2.36 ± 0.32	2.18 ± 0.55	59.28 ± 13.58
χ^2/F 值		2.366	0.152	1.102	0.810	12.744	10.438	4 774.838
<i>P</i> 值		0.306	0.859	0.335	0.448	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	BUN (mmol/L)	SCr (μmol/L)	Alb (g/L)	T 值 (g/cm ²)	S100A12 (ng/ml)	sRAGE (ng/ml)
骨质疏松组	42	26.24 ± 6.14 ^a	925.89 ± 60.13 ^a	42.52 ± 2.70 ^a	-2.87 ± 0.15 ^{ab}	31.68 ± 6.61 ^{ab}	620.24 ± 100.72 ^{ab}
非骨质疏松组	68	26.01 ± 5.59 ^a	916.38 ± 60.59 ^a	41.58 ± 2.71 ^a	-1.55 ± 0.14 ^a	21.16 ± 5.85 ^a	735.95 ± 150.58 ^a
对照组	50	7.12 ± 2.14	108.49 ± 32.89	34.96 ± 2.08	-0.38 ± 0.09	10.58 ± 0.62	1 072.46 ± 260.42
χ^2/F 值		251.564	3 974.134	132.838	4 221.314	195.096	79.563
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05;与非骨质疏松组比较,^b*P* < 0.05

2. MHD 患者血清 sRAGE 与 S100A12 表达的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,MHD 患者血清 sRAGE 与 S100A12 表达呈负相关($r = -0.448, P < 0.05$)。

3. MHD 患者血清 sRAGE、S100A12 与临床指标的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,MHD 患者血清 sRAGE 与血磷、骨密度均呈正相关,与 iPTH 呈负相关($P < 0.05$);血清 S100A12 与血磷、骨密度均呈负相关,与 iPTH 呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 MHD 患者血清 sRAGE、S100A12 表达与临床指标的 Pearson 相关分析

因素	血清 sRAGE		血清 S100A12	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
血磷	0.547	0.001	-0.470	<0.001
iPTH	-0.468	0.001	0.460	<0.001
骨密度	0.556	0.002	-0.624	<0.001

4. 血清 sRAGE、S100A12 水平对 MHD 患者骨质疏松的预测价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 S100A12、sRAGE 预测 MHD 患者骨质疏松的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.845(95% CI 0.764 ~ 0.907)、0.810(95% CI 0.724 ~ 0.878),当 S100A12 的最佳截断值为 25.46 ng/ml、sRAGE 的最佳截断值为 686.52 ng/ml 时,对应敏感度分别为 83.33%、73.81%,特异度分别为 73.53%、77.94%;二者联合预测 MHD 患者骨质疏松的 AUC 为 0.890(95% CI 0.817 ~ 0.942),敏感度为 76.19%、特异度为 86.76%。

5. MHD 患者发生骨质疏松的多重线性回归分析:以骨密度 T 值为因变量,以 S100A12、sRAGE、iPTH、血磷为自变量,行多重线性回归分析,结果显示 S100A12、sRAGE、iPTH 均与骨质疏松发生有关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 MHD 患者骨质疏松的多重线性回归分析

变量	β 值	S. E.	标准化 β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95% CI
S100A12	0.050	0.021	0.544	2.358	0.020	0.008 ~ 0.092
sRAGE	0.009	0.002	1.903	5.125	0.024	0.005 ~ 0.012
血磷	-0.056	0.038	-0.052	-1.470	0.144	-0.131 ~ 0.019
iPTH	0.040	0.004	3.339	8.805	0.000	0.031 ~ 0.049

讨 论

慢性肾功能衰竭患者进行 MHD 会导致多种并发症,如感染、心血管疾病和骨质疏松症^[10]。其中骨质疏松症是全身骨骼系统临床常见病^[11]。目前,对患者发生骨质疏松的诊断通常采用影像学检查,但其存在费用较高、依从性较低等局限^[12],因此寻找有效的血清学指标对疾病进行诊断具有重要意义。

sRAGE 作为晚期糖基化终末产物受体(RAGE)的一种异构体,在机体内发挥的作用却与 RAGE 完全不同。相关研究报道,sRAGE 在各种肾脏疾病中表达升高^[13]。高俊等^[5]研究表明,随着 sRAGE 表达水平逐渐降低,会造成患者骨量逐渐丢失,可作为临床骨质疏松症诊断的参考参数之一。在本研究中 MHD 患者血清 sRAGE 表达水平低于健康人群,且随着骨质疏松的发生 sRAGE 表达水平逐渐降低,提示 sRAGE 与 MHD 患者骨质疏松的发生、发展进程密切相关,其具体作用机制有待进一步完善试验方案并证实;MHD 患者血清 sRAGE 表达与血磷、骨密度均呈正相关;ROC 曲线分析结果显示,sRAGE 表达水平预测 MHD 的 AUC 为 0.810,对应的敏感度为 73.81%,特异度为 77.94%,表明 sRAGE 可在一定程度下预测 MHD 患者骨质疏松的发生,其可能作为诊断 MHD 患者发生骨质疏松的潜在指标。

S100A12 属于 S100 家族,该家族与多种宿主免疫信号转导、细胞因子的产生过量及分泌有关,会导致全

身炎症反应甚至继发性器官衰竭^[14]。S100A12 具有较强的钙离子亲和性,当机体出现感染或损伤时,S100A12 可与钙离子结合,使其构象发生改变,进而发挥调控细胞迁移、伤口愈合、黏附、炎性细胞激活等多种细胞通路的作用^[15-16]。目前已有多项研究结果表明血清中 S100A12 水平的升高与许多急性和慢性炎症疾病有关^[17]。李惠琴等^[18]研究结果表明,S100A12 表达水平升高可促进软骨细胞的退行性改变,导致患者病情加重。此外,赵郁松等^[19]研究结果表明,sRAGE 可能通过与 S100A12 等配体结合,减轻炎症损伤。但目前尚不清楚 sRAGE 与 S100A12 是否可通过结合在 MHD 患者骨质疏松的发生中发挥作用。在本研究中,MHD 患者 S100A12 表达水平较健康人群升高,且随着骨质疏松的发生其表达水平逐渐升高,表明 S100A12 与疾病的严重程度密切相关,其作用机制可能是因为 S100A12 表达水平升高,加速并刺激炎性因子的分泌,进一步增强局部免疫细胞的活性,使其不断增殖,强化了破骨细胞的活性,形成恶性循环^[20],导致骨质疏松的发生。本研究进一步得到 MHD 患者血清 S100A12、sRAGE 表达与 iPTH、血磷、骨密度均有相关性,提示 S100A12、sRAGE 表达异常可能导致患者机体内血磷、iPTH 代谢异常,而 iPTH 可调节骨合成及代谢,在维持骨稳态中发挥重要作用,其代谢异常可能进一步导致骨质疏松的发生。本研究结果发现,血清 sRAGE 与 S100A12 表达水平呈负相关,提示 S100A12、sRAGE 可能通过某种负调控机制共同参与骨质疏松的发生、发展进程,推测 S100A12 可能通过与 sRAGE 结合,在 MHD 患者骨质疏松的发生发展中发挥作用,但具体作用机制尚不明确,有待进一步研究;ROC 曲线分析结果显示,S100A12 预测 MHD 的 AUC 为 0.845,敏感度为 83.33%,特异度为 73.53%,与 sRAGE 二者联合预测 MHD 患者的 AUC 为 0.890,敏感度为 76.19%,特异度为 86.76%,提示二者可能作为诊断 MHD 患者骨质疏松发生的血清标志物,且二者联合预测价值高于单一指标。多重线性回归分析结果显示,S100A12、sRAGE、iPTH 均与 MHD 患者骨质疏松的发生有关,提示临床可密切检测上述异常表达指标,并及时给予治疗,降低骨质疏松的发生风险。

综上所述,MHD 患者骨质疏松的发生与 sRAGE、S100A12 表达密切相关,sRAGE 表达水平随着骨质疏松的发生而降低,S100A12 的表达水平随着骨质疏松的发生而增加,二者呈显著负相关,且二者联合可作为早期诊断 MHD 患者骨质疏松的血清学指标,为临床预防和治疗 MHD 患者骨质疏松提供参考依据,具有

重要的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Qin Z, Yang Q, Yang M, et al. Serum leptin concentration can predict cardiovascular outcomes and all-cause death in maintenance hemodialysis patients[J]. Clin Chim Acta, 2021, 520:87-94.
- [2] 陈钦,郑昌志,何祥琨.维持性血液透析患者的血磷水平与冠状动脉钙化的关系研究[J].临床内科杂志,2022,39(6):390-391.
- [3] 郑旭敏,汪月丹,陆海涛,等.15 年间维持性血液透析患者 400 例病死原因分析[J].疑难病杂志,2022,21(1):64-68.
- [4] 李小庭,黄碧珍,周晨,等.维持性血液透析患者氧化应激和炎症状态与骨质疏松的关系[J].中国医药科学,2021,11(13):234-237.
- [5] 高俊,蔡林秀,张曦,等.老年髌骨骨折患者血清戊糖素、RAGE、sRAGE 水平与骨密度的关系[J].中华老年骨科与康复电子杂志,2021,7(2):105-110.
- [6] 张正楠.血清 S100A12 联合骨质疏松特征评分对老年急性非 ST 段抬高型心肌梗死病人经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的预测价值[J].实用老年医学,2021,35(9):962-966.
- [7] 陈杏兰,李胜男,陈少凤,等.S100A8/A9 和 S100A12 与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].海南医学,2020,31(5):647-652.
- [8] 上海慢性肾脏病筛查及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林.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.
- [9] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2009, 1(113):1-130.
- [10] Ren H, Sun R, Wang J. Relationship of melatonin level, oxidative stress and inflammatory status with osteoporosis in maintenance hemodialysis of chronic renal failure[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6):5183-5188.
- [11] 王琰,罗静,苗金红.血液净化中心维持性血液透析患者骨质疏松危险因素分析及骨折风险预测[J].热带医学杂志,2022,22(3):373-377.
- [12] 王丹,刘晓燕,张浩东.糖尿病肾病维持性血液透析患者血清骨保护素、骨硬化蛋白的表达及与骨质疏松的关系[J].河北医药,2021,43(11):1644-1648.
- [13] Wadén JM, Dahlström EH, Elonen N, et al. Soluble receptor for AGE in diabetic nephropathy and its progression in Finnish individuals with type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2019, 62(7):1268-1274.
- [14] 丁旭,陆丽荣,周兰英,等.慢性牙周炎患者龈沟液 ICAM-1、PTX3、S100A12、Shh 蛋白与牙周指标和炎症反应的相关性分析[J].现代生物医学进展,2022,22(8):1506-1509.
- [15] 宁书蔚,柳颖,董志扬.血清 ALB、S100A12 对重症急性胰腺炎患者急性期预后的评估价值[J].山东医药,2021,61(28):70-73.
- [16] 陈峰,尹东,韦建勋,等.DDH 合并 OA 患者血清及其滑膜组织中 SP、S100A12 的表达特点及意义[J].实用骨科杂志,2020,26(2):128-131.
- [17] Zhang Z, Han N, Shen Y. S100A12 promotes inflammation and cell apoptosis in sepsis-induced ARDS via activation of NLRP3 inflammasome signaling[J]. Mol Immunol, 2020, 122:38-48.
- [18] 李惠琴,丁韶龙,齐笛. HMGB1、TNF- α 、MMP-9 及 S100A12 在骨性膝关节炎中的变化及其意义[J].实验与检验医学,2020,38(2):280-282,313.
- [19] 赵郁松,梅笑雪.2 型糖尿病患者血清 S100A12、sRAGE 与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2022,43(9):1138-1141.
- [20] 王鹏鸽.维持性血液透析患者骨质疏松与 IL-34 水平的相关性分析[J].现代诊断与治疗,2021,32(4):600-601.

(收稿日期:2022-09-19)

(本文编辑:余晓曼)