

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.08.017

老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与疾病严重程度的关系及其对预后的预测价值

李运霞¹, 柴文秀¹, 辛叶¹, 赵新成¹, 邵建波^{2△}

河北省邯郸市中心医院:1. 肾内一科;2. 超声科, 河北邯郸 057150

摘要:目的 分析老年慢性肾脏病(CKD)患者血清富含亮氨酸 α -2-糖蛋白 1(LRG1)、硫氧还蛋白-1(Trx-1)、金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)水平与疾病严重程度的关系及其对预后的预测价值。方法 选取 2021 年 2 月至 2024 年 2 月该院收治的 212 例老年 CKD 患者作为疾病组,另选取同期在该院体检的 212 例健康老年人作为对照组。采用 CKD 分期标准评估 CKD 患者入院时疾病严重程度,并将其分为 I 期组、II 期组、III 期组、IV 期组和 V 期组,根据 1 年随访情况将其分为预后不良组和良好组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平,使用全自动血液分析仪检测所有研究对象白细胞计数(WBC)和血红蛋白水平,使用全自动生化分析仪检测胱抑素 C、尿酸、血肌酐水平,并计算肾小球滤过率(eGFR)。采用 Pearson 相关分析老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与肾功能指标的相关性,采用 Spearman 相关分析老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与 CKD 分期的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析老年 CKD 患者预后不良的影响因素。采用相对危险度分析血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平对 CKD 患者预后的影响。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独及三者联合对预后不良的预测价值。绘制临床决策曲线(DCA)评估血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合模型的临床应用价值。结果 疾病组胱抑素 C、尿酸、血肌酐、LRG1、TIMP-2 水平均高于对照组,而血红蛋白、Trx-1 水平及 eGFR 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。I 期组有 21 例,II 期组有 43 例,III 期组有 87 例,IV 期组 39 例,V 期组有 22 例。血肌酐、LRG1、TIMP-2 水平在 I 期组 $<$ II 期组 $<$ III 期组 $<$ IV 期组 $<$ V 期组,且两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Trx-1 水平及 eGFR 在 I 期组 $>$ II 期组 $>$ III 期组 $>$ IV 期组 $>$ V 期组,且两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);III 期组、IV 期组、V 期组胱抑素 C、尿酸水平均高于 I 期组、II 期组($P < 0.05$);胱抑素 C 水平在 III 期组 $<$ IV 期组 $<$ V 期组,且两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析结果显示:血清 LRG1、TIMP-2 水平均与胱抑素 C、尿酸、血肌酐水平及 CKD 分期呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$);血清 Trx-1 水平与胱抑素 C、尿酸、血肌酐水平及 CKD 分期呈负相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈正相关($P < 0.05$)。随访结果显示,118 例纳入不良组,94 例纳入良好组。不良组胱抑素 C、尿酸、血肌酐、LRG1、TIMP-2 水平均高于良好组,而血红蛋白、Trx-1 水平及 eGFR 低于良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,校正胱抑素 C、尿酸、血肌酐、eGFR 后,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 仍是 CKD 患者预后不良的影响因素($P < 0.05$)。危险度分析结果显示,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 高水平患者预后不良的风险分别是低水平患者的 2.428、0.398、2.105 倍。ROC 曲线分析结果显示,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独预测 CKD 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.828、0.860、0.776,三者联合预测 CKD 患者预后不良的 AUC 为 0.946,明显大于各指标单独预测的 AUC($P < 0.05$)。DCA 曲线分析结果显示,在概率阈值为 10%~81%时,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合预测模型在临床上拥有较高的准确性及净获益,超过该范围时准确性及净获益将下降。结论 老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平随疾病的进展而发生显著变化,且三者联合预测老年 CKD 患者预后不良的价值较高,具有一定的临床指导意义。

关键词:老年慢性肾脏病; 富含亮氨酸 α -2-糖蛋白 1; 硫氧还蛋白-1; 金属蛋白酶组织抑制剂-2; 严重程度; 预后

中图法分类号:R692;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)08-1115-09

Relationship between serum LRG1, Trx-1, TIMP-2 levels and disease severity in elderly patients with chronic kidney disease and their predictive value for prognosis

LI Yunxia¹, CHAI Wenxiu¹, XIN Ye¹, ZHAO Xincheng¹, SHAO Jianbo^{2△}

1. The First Department of Nephrology; 2. Department of Ultrasound, Handan Central Hospital,

作者简介:李运霞,女,主治医师,主要从事肾脏疾病方向的研究。△ 通信作者,E-mail:prf798@163.com。

引用格式:李运霞,柴文秀,辛叶,等.老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与疾病严重程度的关系及其对预后的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(8):1115-1123.

Handan, Hebei 057150, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum levels of leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG1), thioredoxin-1 (Trx-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and disease severity in elderly patients with chronic kidney disease (CKD), as well as their predictive value for prognosis.

Methods A total of 212 elderly CKD patients admitted to the hospital from February 2021 to February 2024 were selected as the disease group, and another 212 healthy elderly individuals who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The disease severity of CKD patients at admission was assessed by the CKD staging criteria, and they were divided into stage I group, stage II group, stage III group, stage IV group and stage V group. Based on 1-year follow-up, the patients with CKD were further divided into poor prognosis group and good prognosis group. Serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. White blood cell count (WBC) and hemoglobin levels were detected by automated hematology analyzer. Cystatin C, serum uric acid, and serum creatinine levels were measured by automated biochemical analyzer, and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum LRG1, Trx-1, TIMP-2 levels with renal function indicators in elderly CKD patients, and Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations of serum LRG1, Trx-1, TIMP-2 levels with CKD stage. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for poor prognosis in elderly CKD patients. Relative risk analysis was used to assess the impact of serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2 levels on prognosis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of serum LRG1, Trx-1, TIMP-2 alone and the combination of the three indicators for poor prognosis. Clinical decision curve (DCA) was drawn to evaluate the clinical application value of the combined model of serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2.

Results The levels of cystatin C, serum uric acid, serum creatinine, LRG1 and TIMP-2 in the disease group were significantly higher than those in the control group, while hemoglobin, Trx-1 level and eGFR were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were 21 cases in stage I group, 43 cases in stage II group, 87 cases in stage III group, 39 cases in stage IV group, and 22 cases in stage V group. Serum creatinine, LRG1 and TIMP-2 levels were in the order of stage I group $<$ stage II group $<$ stage III group $<$ stage IV group $<$ stage V group, and the differences were statistically significant when compared pairwise ($P < 0.05$); Trx-1 level and eGFR were in the order of stage I group $>$ stage II group $>$ stage III group $>$ stage IV group $>$ stage V group, with statistically significant differences in pairwise comparisons ($P < 0.05$); cystatin C and serum uric acid levels in the stage III group, the stage IV group and the stage V group were higher than those in the stage I group and the stage II group ($P < 0.05$); cystatin C level was in the order of stage III group $<$ stage IV group $<$ stage V group, with statistically significant differences in pairwise comparisons ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that serum LRG1 and TIMP-2 levels were positively correlated with cystatin C, serum uric acid, serum creatinine and CKD stage ($P < 0.05$), and negatively correlated with eGFR ($P < 0.05$); serum Trx-1 level was negatively correlated with cystatin C, serum uric acid, serum creatinine and CKD stage ($P < 0.05$), and positively correlated with eGFR ($P < 0.05$). Follow-up results showed that 118 cases were included in the poor prognosis group and 94 cases in the good prognosis group. The levels of cystatin C, serum uric acid, serum creatinine, LRG1 and TIMP-2 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, while hemoglobin, Trx-1 levels and eGFR were lower than those in the good prognosis group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis results showed that after adjusting for cystatin C, serum uric acid, serum creatinine and eGFR, serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2 remained independent influencing factors for poor prognosis in CKD patients ($P < 0.05$). Risk analysis results showed that the risk of poor prognosis in patients with high levels of serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2 were 2.428, 0.398 and 2.241 times that of patients with low levels, respectively. ROC curve analysis results showed that the areas under the curves (AUCs) of serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2 alone for predicting poor prognosis in CKD patients was 0.828, 0.860 and 0.776, respectively, and the AUC of the combination of the three indicators was 0.946, which was significantly greater than that of each indicator alone ($P < 0.05$). DCA curve analysis showed that when the probability threshold was between 10% and 81%, the combined prediction model of serum LRG1, Trx-1 and TIMP-2 had high accu-

racy and net benefit in clinical practice, which decreased when the threshold exceeded this range. **Conclusion** The serum levels of LRG1, Trx-1 and TIMP-2 in elderly CKD patients change significantly as the disease progresses, furthermore, the combined detection of these three indicators demonstrates high predictive value for poor prognosis in elderly CKD patients, offering valuable clinical guidance.

Key words: elderly chronic kidney disease; leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1; thioredoxin-1; tissue inhibitor of metalloproteinase-2; severity; prognosis

慢性肾脏病(CKD)是一种复杂的疾病,在全球范围内影响约 13% 的人口,尤其是对老年群体影响显著^[1]。随着病程的进展,CKD 会引发肾功能障碍,甚至发展为终末期肾病,与 CKD 相关的并发症可能会加速病情进展,还会增加心血管等影响老年人生命健康疾病的发病风险^[2]。因此,早发现、早干预是降低老年 CKD 患者并发症发生率、改善患者预后至关重要,也是目前临床工作面临的重要挑战之一。目前,临床评估 CKD 主要依赖于肌酐水平、估算的肾小球滤过率(eGFR)等传统指标,然而,肌酐水平受年龄、肌肉量等多种因素影响,在 CKD 早期灵敏度不足,而 eGFR 的计算公式在特定人群中也可能存在一定局限性^[3],因此,寻找能够更早、更精准反映肾损伤、纤维化及氧化应激状态的新型生物学标志物,成为当前 CKD 研究领域的热点。富含亮氨酸 α -2-糖蛋白 1 (LRG1)属于 LRG 重复蛋白家族的分泌型糖蛋白,在多种疾病患者的血液中均可检测到其水平升高,且已有研究表明,LRG1 在终末期肾病患者的预后中发挥介导作用^[4]。硫氧还蛋白-1(Trx-1)是一种相对分子质量为 12.5×10^3 、广泛表达于各类真核细胞中的丰富氧化还原蛋白,血浆中的 Trx-1 水平被认为是氧化应激的可靠标志物,随着氧化还原反应在 CKD 进展中的作用逐渐受到重视^[5]。金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2)是一种内源性抑制剂,能够通过和酶结合参与肾脏氧化应激过程,目前已被证明是肾损伤预测相关有潜力的标志物^[6]。尽管 LRG1、Trx-1、TIMP-2 在 CKD 研究中已有一定进展,但在老年 CKD 人群中,系统探讨这三者与疾病严重程度及预后关系的综合研究目前仍较为缺乏。因此,本研究纳入老年 CKD 患者进行研究,通过检测 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平,评估其与 CKD 患者病情的关系,并分析其预测患者预后的价值,以期对 CKD 的疾病严重程度评估及预后预测提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 2 月至 2024 年 2 月本院收治的 212 例老年 CKD 患者作为疾病组。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合 CKD 的相关诊断标准^[7];(3) I ~ V 期^[7];(4)病程 > 3 个月;(5)认知功能正常,可配合随访。排除标准:(1)近期使用过糖皮质激素、抗凝剂、降尿酸药物等;(2)肾移植治疗;(3)伴自身免疫性、感染性疾病;(4)伴皮肤病、肝功能不全、恶性肿瘤等;(5)合并严重心、脑血管疾病。另选取同

期在本院体检的 212 例健康老年人作为对照组。所有研究对象均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(审批号:2021-0006)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集所有研究对象性别、年龄、基础疾病(高血压、糖尿病、高脂血症)、收缩压、舒张压等,并记录 CKD 患者病因(高血压肾病、糖尿病肾病、原发性肾小球肾病)。

1.2.2 血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平及常规实验室指标检测 于 CKD 患者入组 24 h 内、健康体检者体检当天采集晨起空腹静脉血 10 mL,其中 2 mL 血液标本采集至乙二胺四乙酸抗凝管中,轻轻颠倒混匀,使用日本 Sysmex 公司 XN-9000 型全自动血液分析仪在采血后 4 h 内检测白细胞计数(WBC)和血红蛋白水平。剩余的 8 mL 血液标本采集至无抗凝剂的真空采血管中,室温静置 30 min 后,以 3 000 r/min 离心(半径:8 cm)15 min,取血清待测。一部分血清使用美国 Beckman Coulter 公司 AU5800 型全自动生化分析仪及配套原装试剂检测胱抑素 C、血尿酸、血肌酐水平,并计算 eGFR, $eGFR = 186 \times \text{血肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄} - 0.203 \times 0.742(\text{女性}) \times 1.233(\text{中国人})$;另一部分血清置于 -80°C 冰箱中保存,用于检测 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平,所有检测步骤均严格遵循试剂盒说明书进行操作,使用美国 Thermo Fisher Scientific 公司生产的 Varioskan LUX 型多功能酶标仪读取吸光度,进而得出血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平。人 LRG1 ELISA 试剂盒购自武汉优尔生商贸有限公司(货号:YY34234Hu),人 Trx-1 ELISA 试剂盒购自上海化邦生物科技有限公司(货号:CSB-E13863h),人 TIMP-2 ELISA 试剂盒购自武汉优尔生商贸有限公司(货号:YY34235Hu)。

1.2.3 疾病严重程度评估 采用 CKD 分期标准^[7]评估 CKD 患者入院时疾病严重程度,并将患者分为 I 期组($eGFR \geq 90$ mL/min), II 期组(60 mL/min $\leq eGFR < 90$ mL/min), III 期组(30 mL/min $\leq eGFR < 60$ mL/min), IV 期组(15 mL/min $\leq eGFR < 30$ mL/min)和 V 期组($eGFR < 15$ mL/min)。

1.3 随访 从入组当天开始对所有 CKD 患者进行为期 1 年的随访,随访方式为门诊或电话随访,随访

频率为每 3 个月一次,随访终点为 1 年到期或出现终点事件,终点事件:eGFR 下降>30%、出现终末期肾病。将随访期间出现终点事件的患者纳入不良组,其余患者纳入良好组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *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。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与肾功能指标之间的相关性。采用 Spearman 相关分析老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与 CKD 分期的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析老年 CKD 患者预后不良的影响因素。采用相对危险度分析血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 对 CKD 患者预后的影响。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独及三者联合对预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检

验。绘制临床决策曲线(DCA)评估血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合模型的临床应用价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疾病组与对照组临床资料比较 疾病组胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、LRG1、TIMP-2 水平均高于对照组,而血红蛋白、Trx-1 水平及 eGFR 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同分期 CKD 患者临床资料比较 I 期组有 21 例,II 期组有 43 例,III 期组有 87 例,IV 期组 39 例,V 期组有 22 例。血肌酐、LRG1、TIMP-2 水平在 I 期组 < II 期组 < III 期组 < IV 期组 < V 期组,且两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Trx-1 水平及 eGFR 在 I 期组 > II 期组 > III 期组 > IV 期组 > V 期组,且两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);III 期组、IV 期组、V 期组胱抑素 C、血尿酸水平均高于 I 期组、II 期组($P < 0.05$);胱抑素 C 水平在 III 期组 < IV 期组 < V 期组,且两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 疾病组与对照组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	基础疾病		
		男	女		高血压	糖尿病	高脂血症
疾病组	212	113(53.30)	99(46.70)	73.66±8.94	114(53.77)	64(30.19)	109(51.42)
对照组	212	110(51.89)	102(48.11)	72.91±9.16	102(48.11)	51(24.06)	96(45.28)
χ^2/t		0.085		0.853	1.359	2.016	1.596
P		0.770		0.394	0.244	0.156	0.206

组别	n	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	WBC($\times 10^9/L$)	血红蛋白(g/L)	胱抑素 C(mg/L)	血尿酸($\mu\text{mol/L}$)
疾病组	212	133.84±13.42	74.84±8.15	7.52±2.16	124.53±15.21	2.07±0.42	401.57±96.72
对照组	212	132.26±8.15	75.28±9.34	7.35±1.14	140.53±19.37	0.82±0.18	286.75±71.25
χ^2/t		1.465	-0.517	1.013	-9.459	39.830	13.917
P		0.144	0.606	0.311	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	LRG1(ng/mL)	Trx-1(pg/mL)	TIMP-2(ng/mL)
疾病组	212	197.16±61.27	50.06±8.72	97.74±25.16	131.01±25.41	31.71±7.52
对照组	212	42.26±12.83	124.58±23.45	43.57±6.18	338.49±122.88	10.81±2.12
χ^2/t		36.029	-43.368	30.444	-24.075	38.948
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同分期 CKD 患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	CKD 病因		
		男	女		高血压肾病	糖尿病肾病	原发性肾小球肾病
I 期组	21	10(47.62)	11(52.38)	71.25±7.41	8(38.10)	6(28.57)	7(33.33)
II 期组	43	20(46.51)	23(53.49)	73.46±8.56	15(34.88)	12(27.91)	16(37.21)
III 期组	87	48(55.17)	39(44.83)	74.52±9.33	30(34.48)	25(28.74)	32(36.78)
IV 期组	39	22(56.41)	17(43.59)	72.98±8.26	13(33.33)	10(25.64)	16(41.03)
V 期组	22	13(59.09)	9(40.91)	74.15±7.15	9(40.91)	7(31.82)	6(127.27)
χ^2/F		1.639		0.714	1.305		
P		0.802		0.584	0.995		

续表 2 不同分期 CKD 患者临床资料比较 [n (%) 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	基础疾病			收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	WBC ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)
		高血压	糖尿病	高血脂				
I 期组	21	10(47.62)	5(23.81)	9(42.86)	134.52 \pm 11.35	73.46 \pm 7.16	7.36 \pm 1.35	128.25 \pm 18.93
II 期组	43	22(51.16)	12(27.91)	20(46.51)	134.62 \pm 12.39	74.52 \pm 7.52	7.27 \pm 1.56	126.76 \pm 17.52
III 期组	87	46(52.87)	26(29.89)	45(51.72)	133.81 \pm 14.52	75.61 \pm 8.33	7.39 \pm 1.76	125.83 \pm 14.37
IV 期组	39	21(53.85)	12(30.77)	21(53.85)	133.16 \pm 12.51	74.97 \pm 7.96	7.82 \pm 1.42	120.71 \pm 13.21
V 期组	22	15(68.18)	9(40.91)	14(63.64)	132.95 \pm 12.99	73.55 \pm 8.45	8.13 \pm 2.43	118.29 \pm 11.97
χ^2/F		2.304	1.721	2.441	0.101	0.519	1.400	2.265
P		0.680	0.787	0.655	0.982	0.722	0.235	0.063

组别	n	胱抑素 C (mg/L)	血尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{mL}/$ $(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	LRG1 (ng/mL)	Trx-1 (pg/mL)	TIMP-2 (ng/mL)
II 期组	43	0.94 \pm 0.26	129.92 \pm 30.07	286.94 \pm 58.91 ^a	74.62 \pm 9.75 ^a	79.31 \pm 8.19 ^a	169.07 \pm 45.62 ^a	21.56 \pm 5.72 ^a
III 期组	87	2.17 \pm 0.37 ^{ab}	185.96 \pm 54.86 ^{ab}	512.86 \pm 118.63 ^{ab}	42.39 \pm 6.82 ^{ab}	95.44 \pm 15.93 ^{ab}	125.91 \pm 33.69 ^{ab}	30.93 \pm 7.49 ^{ab}
IV 期组	39	2.81 \pm 0.42 ^{abc}	255.37 \pm 73.37 ^{ab}	861.34 \pm 285.42 ^{abc}	24.62 \pm 4.26 ^{abc}	116.91 \pm 28.71 ^{abc}	97.84 \pm 12.62 ^{abc}	42.79 \pm 8.92 ^{abc}
V 期组	22	3.79 \pm 0.68 ^{abcd}	374.31 \pm 92.76 ^{ab}	991.52 \pm 314.58 ^{abcd}	10.35 \pm 3.26 ^{abcd}	148.62 \pm 34.56 ^{abcd}	73.69 \pm 8.71 ^{abcd}	51.76 \pm 13.46 ^{abcd}
χ^2/F		291.275	96.441	116.600	722.373	77.069	56.241	96.758
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 期组比较, ^a $P < 0.05$; 与 II 期组比较, ^b $P < 0.05$; 与 III 期组比较, ^c $P < 0.05$; 与 IV 期组比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.3 老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平与胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、eGFR 及 CKD 分期的相关性 相关性分析结果显示:血清 LRG1、TIMP-2 水平均与胱抑素 C、血尿酸、血肌酐水平及 CKD 分期呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$);血清 Trx-1 水平与胱抑素 C、血尿酸、血肌酐水平及 CKD 分期均呈负相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 相关性分析

项目	LRG1		Trx-1		TIMP-2	
	r/r_s	P	r/r_s	P	r/r_s	P
胱抑素 C	0.428	<0.001	-0.321	<0.001	0.286	0.009
血尿酸	0.337	<0.001	-0.346	<0.001	0.309	<0.001
血肌酐	0.419	<0.001	-0.402	<0.001	0.319	<0.001
eGFR	-0.441	<0.001	0.430	<0.001	-0.415	<0.001
CKD 分期	0.362	<0.001	-0.405	<0.001	0.423	<0.001

2.4 不同预后 CKD 患者临床资料比较 随访结果显示,118 例患者纳入不良组,94 例患者纳入良好组。不良组胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、LRG1、TIMP-2 水平均高于良好组,而血红蛋白、Trx-1 水平及 eGFR 低于良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 CKD 患者预后不良的影响因素 以 CKD 患者预后情况为因变量(良好=0,不良=1),以血红蛋白、胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、eGFR、LRG1、Trx-1、TIMP-2 为自变量进行多

因素 Logistic 回归分析(均以原值输入)。结果显示,胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、eGFR、LRG1、Trx-1、TIMP-2 均是 CKD 患者预后不良的影响因素($P < 0.05$),校正胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、eGFR 后,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 仍是 CKD 患者预后不良的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.6 不同血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平 CKD 患者发生预后不良的相对危险度分析 以 212 例 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 的平均值为界点将其分为高水平(\geq 平均值)和低水平($<$ 平均值),其中 LRG1 高水平 116 例、低水平 96 例,Trx-1 高水平 109 例、低水平 103 例,TIMP-2 高水平 98 例、低水平 114 例。危险度分析结果显示,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 高水平患者预后不良的风险分别是低水平患者的 2.428、0.398、2.105 倍。见表 6。

2.7 血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独及三者联合预测 CKD 患者预后不良的价值 以 2.5 中多因素 Logistic 回归分析结果,构建血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合模型: $\text{Logit}(P) = -0.420 + 0.625 \times X_{\text{LRG1}} - 0.439 \times X_{\text{Trx-1}} + 0.519 \times X_{\text{TIMP-2}}$ 。以 CKD 患者预后结果为状态变量(不良=1,良好=0),血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独及三者联合模型为检验变量绘制 ROC 曲线。分析结果显示,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独预测 CKD 患者预后不良的 AUC 分别为 0.828、0.860、0.776,三者联合预测 CKD 患者预后不良的 AUC 为 0.946,明显大于各指标单独预测的 AUC($P < 0.001$)。见表 7。

表 4 不同预后 CKD 患者临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄 (岁)	CKD 病因		
		男	女		高血压肾病	糖尿病肾病	原发性肾小球肾病
不良组	118	68(57.63)	50(42.37)	74.30±9.36	44(37.29)	35(29.66)	39(33.05)
良好组	94	45(47.87)	49(52.13)	72.86±8.15	31(32.98)	25(26.60)	38(40.43)
χ^2/t		2.00		1.178	1.232		
P		0.157		0.240	0.540		

组别	n	基础疾病			收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	WBC ($\times 10^9/L$)	血红蛋白 (g/L)
		高血压	糖尿病	高血脂				
不良组	118	66(55.93)	39(33.05)	65(55.08)	133.90±13.51	74.87±8.20	7.75±2.36	119.82±11.26
良好组	94	48(51.06)	25(26.60)	44(46.81)	133.76±12.71	74.81±8.13	7.23±2.07	130.45±18.39
χ^2/t		0.499	1.034	1.435	0.077	0.053	1.682	-5.179
P		0.48	0.309	0.231	0.939	0.958	0.094	<0.001

组别	n	胱抑素 C (mg/L)	血尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR[mL/ ($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)]	LRG1 (ng/mL)	Trx-1 (pg/mL)	TIMP-2 (ng/mL)
良好组	94	1.25±0.27	349.86±87.64	87.92±16.98	85.68±12.37	72.81±19.85	172.38±36.71	22.89±4.69
χ^2/t		24.472	6.163	25.262	-52.475	10.543	-18.942	15.309
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 CKD 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
校正前						
血红蛋白	0.361	0.225	2.577	0.108	1.435	0.923~2.230
胱抑素 C	0.661	0.114	33.634	<0.001	1.937	1.549~2.422
血尿酸	0.839	0.226	13.781	<0.001	2.314	1.486~3.604
血肌酐	0.625	0.262	5.688	0.017	1.868	1.118~3.122
eGFR	1.153	0.307	14.115	<0.001	3.169	1.736~5.784
LRG1	0.992	0.294	11.388	0.001	2.697	1.516~4.799
Trx-1	-0.618	0.062	99.369	<0.001	0.539	0.477~0.609
TIMP-2	0.905	0.209	18.735	<0.001	2.471	1.640~3.722
常数项	-0.185	0.085	4.743	0.029	0.831	-
校正后						
LRG1	0.625	0.215	8.461	0.004	1.869	1.226~2.849
Trx-1	-0.439	0.162	7.327	0.007	0.645	0.470~0.886
TIMP-2	0.519	0.239	4.712	0.030	1.680	1.052~2.684
常数项	-0.420	0.096	19.147	<0.001	0.657	-

注：-表示无数据。

表 6 不同血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平 CKD 患者预后不良的相对危险度分析

指标	不良组(n=118)	良好组(n=94)	RR(95%CI)	Z	P
LRG1			2.428(1.773~3.323)	42.360	<0.001
高水平	88(74.58)	28(29.79)			
低水平	30(25.42)	66(70.21)			
Trx-1			0.398(0.298~0.532)	50.417	<0.001
高水平	35(29.66)	74(78.72)			
低水平	83(70.34)	20(21.28)			

续表 6 不同血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平 CKD 患者预后不良的相对危险度分析

指标	不良组 (n=118)	良好组 (n=94)	RR (95%CI)	Z	P
TIMP-2			2.105 (1.618~2.738)	35.386	<0.001
高水平	76 (64.41)	22 (23.40)			
低水平	42 (35.59)	72 (76.60)			

表 7 血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 单独及三者联合预测 CKD 患者预后不良的价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	最佳截断界值
LRG1	0.828	0.770~0.876	64.41	95.74	0.602	85.17 ng/mL
Trx-1	0.860	0.805~0.903	78.81	78.72	0.575	134.62 pg/mL
TIMP-2	0.776	0.714~0.830	51.69	92.55	0.442	29.36 ng/mL
三者联合	0.946	0.907~0.972	83.05	91.49	0.745	8.95

2.8 血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合模型预测 CKD 患者预后不良的临床效能评估 DCA 曲线分析结果显示,在概率阈值为 10%~81%时,血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合预测模型在临床上拥有较高的准确性及净获益,超过该范围时准确性及净获益将下降。见图 1。

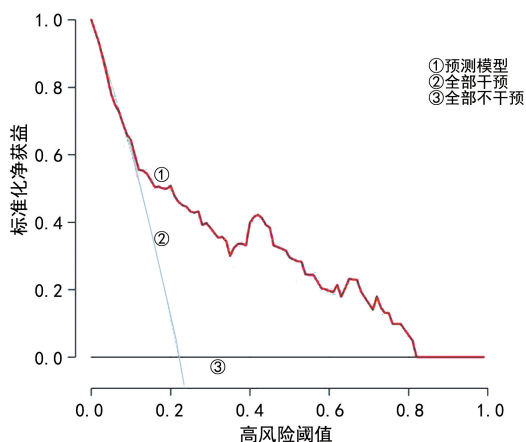


图 1 血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合模型预测 CKD 患者预后不良的 DCA 曲线

3 讨论

CKD 早期临床症状不明显,多数患者仅在疾病进展至并发症阶段(如肾功能下降)才出现明显症状,道了疾病晚期,当肾功能严重受损时,患者通常只能依赖透析或肾脏移植进行治疗^[8],由于当前治疗手段有限,且老年人群中 CKD 发病率及相关并发症的发病率不断上升,因此需寻找新的可靠指标用于 CKD 病情评估及预后预测,以提高患者治疗效果及生存质量。

LRG1 是一种多功能致病信号分子,最初被认定在病理血管生成中扮演关键角色,有研究表明,LRG1 具有较广泛的生物学功能,在肾、心血管等疾病中都呈高表达^[9]。LRG1 表达上调或异位会直接导致肾脏疾病的病理变化,如 HONG 等^[10]为明确肾细胞癌治疗靶点,基于癌症基因组图谱数据,重点研究了 LRG1

的表达情况和机制,结果发现 LRG1 在肾癌组织标本中呈高表达,表明 LRG1 可加速癌症进展,且其水平与患者生存期呈负相关;刘玮等^[11]研究发现,肾损伤患者血清 LRG1 异常升高可能促进患者病情进展,且 LRG1 与患者的肾脏相关预后有关。本研究结果与上述研究结果类似:老年 CKD 患者血清 LRG1 水平高于对照组,不同分期老年 CKD 患者的 LRG1 水平存在差异,且随着病情进展,血清 LRG1 水平不断升高,表明 LRG1 可能促进患者病情。分析原因可能与 LRG1 的促纤维化作用有关:一方面肾间质纤维化是 CKD 病情进展的重要机制,在 CKD 中,纤维化进展会导致肾脏丧失其特化功能,促进病情恶化;另一方面 LRG1 可通过高度依赖细胞和环境的方式改变转化生长因子-β 信号传导,刺激肾间质纤维化及肾小球硬化,并破坏肾脏功能稳定性,进而导致病情^[12-13];因此,推测 LRG1 在 CKD 不同分期患者中的差异主要与其促纤维化作用有关。为验证 LRG1 与 CKD 患者病情的关系,本研究又分析了血清 LRG1 与肾功能指标胱抑素 C、血尿酸、血肌酐、eGFR 及 CKD 分期的相关性,结果发现血清 LRG1 与上述指标均显著相关,进一步证明了 LRG1 与老年 CKD 患者病情的关系。本研究进一步比较了不同预后患者的 LRG1 水平发现,预后不良患者血清 LRG1 水平高于预后良好组,与赵思育等^[14]的研究结果相符;糖尿病肾病预后不良者 LRG1 水平高于预后良好者。胡珊等^[15]研究结果表明 LRG1 在肾病中呈高表达并与肾功能损害相关,均与本研究结果一致,提示 LRG1 与老年 CKD 患者预后情况有关,LRG1 可能通过促进纤维化、损害患者肾功能参与 CKD 患者预后变化过程。

氧化还原反应失衡会引发氧化应激,肾脏是产生抗氧化酶的重要来源,肾功能恶化可导致氧化应激增加^[16]。Trx-1 是重要的抗氧化蛋白,其能够抑制氧化自由基,降低其对于肾脏组织的损伤。目前已有研究分析 Trx-1 在肾病进展过程中所起的作用,如余洁玲等^[17]研究发现,DN 患者 Trx 与活性氧自由基呈正相

关,且与肾系膜细胞氧化应激存在强相关性,能发挥良好的预警作用。BEOTHE 等^[18] 研究分析 Trx 在终末期肾病/获得性囊性肾病(ESRD/ACRD)病理机制中的作用发现,Trx 氧化还原稳态失衡可能与 ESRD/ACRD 的发生、发展相关,上述研究结果均提示,Trx-1 可能与肾病进展有关。本研究结果与上述结果类似:疾病组血清 Trx-1 水平高于对照组,血清 Trx-1 水平随 CKD 患者分期的进展而降低,且血清 Trx-1 水平与胱抑素 C、血肌酐、血尿酸水平及 CKD 分期均呈负相关,而与 eGFR 呈正相关,提示 Trx-1 可能在 CKD 进展的过程中起到抑制作用。分析原因为,Trx-1 作为一种抗氧化剂,可以清除活性氧,发挥抗氧化作用,Trx-1 还可以抑制炎症通路及炎症细胞浸润、减少致炎因子的表达,降低肾脏炎性,起到缓解 CKD 患者病情的作用^[19]。本研究还比较了不同预后患者的 Trx-1 水平,发现预后不良组血清 Trx-1 水平低于预后良好组。BAO 等^[20] 研究表明,具有抗纤维化作用的药物大黄酚可通过上调 Trx-1 水平、增强其活性改善 CKD 模型小鼠的肾功能障碍,与本研究结果一致。ZHOU 等^[21] 研究表明,使用抑制剂降低大鼠肾小管上皮细胞中的 Trx-1 水平会显著增加纤维化的严重程度。即 Trx-1 低表达的老年 CKD 患者可能由于氧化还原平衡被破坏而出现肾纤维化,导致肾脏功能下降,因此出现预后较差的情况。因此,监测血清 Trx-1 水平或可为了解 CKD 患者体内氧化应激状态提供一个窗口,其水平低下通常预示着肾脏更易遭受氧化损伤,预后更差。

TIMP 能够特异性地抑制基质金属蛋白酶(MMPs)活性,其中 TIMP-2 为可溶性分泌蛋白,已被证明是急性肾损伤的可靠预测标志物。吕治安等^[22] 分析 TIMP-2 用于肾衰竭进展的临床价值时发现,TIMP-2 水平在肾衰竭患者中升高,且其水平随衰竭分期的进展而升高,提示 TIMP-2 水平变化可在一定程度预测肾衰竭进展。SHI 等^[23] 检索 Medline、PubMed 等数据库进行荟萃分析发现,TIMP-2 可用于急性肾损伤的诊断。本研究中,疾病组血清 TIMP-2 水平高于对照组,血清 TIMP-2 水平随着老年 CKD 患者病情的加重而升高,相关性分析结果发现血清 TIMP-2 与各肾功能指标及 CKD 分期呈显著相关,且预后不良组血清 TIMP-2 水平高于预后良好组。李志丹等^[24] 研究结果表明,脓毒症并发急性肾损伤后预后不良者 TIMP-2 水平呈高表达,且 TIMP-2 是患者预后不良的主要因素之一,与本研究结果一致,表明 TIMP-2 可能在 CKD 病情及预后恶化过程中起促进作用。分析原因可能为,肾纤维化是进行性肾病的典型表现,诱导肾的纤维化可以观察到 MMPs 的增加,MMPs 可能是通过诱导上皮-间充质转化和巨噬细胞浸润在肾间质纤维化过程中起到致病作用,而 TIMP-2 水平升高可能是为了代偿性的应对 MMPs 的升

高^[25],且 TIMP-2 水平可能与肾小管及肾小球基底膜增厚过程有关,TIMP-2 水平越高肾间质纤维化程度即病变程度越严重^[26],这可能是 TIMP-2 参与 CKD 患者病情进展并影响患者预后的原因之一,具体机制还需后续试验进行分析。

为验证血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 的实际预后价值,本研究进一步开展了多因素 Logistic 回归分析、危险度分析及 ROC 曲线分析,结果发现血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 均是老年 CKD 患者预后不良的重要影响因素,且三者联合预测 CKD 老年患者预后不良的 AUC 为 0.946,表明三者联合应用具有较高的预后预测效能;本研究 DCA 曲线进一步验证了血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 联合模型的临床实际应用价值,初步证实了 LRG1、Trx-1、TIMP-2 在老年 CKD 患者临床工作中的实用性。

综上所述,老年 CKD 患者血清 LRG1、Trx-1、TIMP-2 水平随疾病的进展而发生显著变化,且三者联合应用预测老年 CKD 患者预后不良的价值较高,具有一定的临床指导意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李运霞:研究设计、论文撰写、数据分析;柴文秀:数据收集、实验操作;辛叶:数据收集、随访实施;赵新成:统计分析、图表绘制;邵建波:研究指导、论文审核、经费支持。

参考文献

- [1] CUSICK M M, TISDALE R L, CHERTOW G M, et al. Populationwide screening for chronic kidney disease: a cost-effectiveness analysis[J]. JAMA Health Forum, 2024, 5(11): e243892.
- [2] LI N, CUI L F, SHU R, et al. Associations of uric acid with the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality among individuals with chronic kidney disease: the Kailuan study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2024, 31(17): 2058-2066.
- [3] TOLOU G Z. Biomarkers for chronic kidney disease: an updated review of innovative detection approaches[J]. Curr Aging Sci, 2025, 8(2): 3022-3035.
- [4] YANG F J, HSIEH C Y, SHU K H, et al. Plasma leucine-rich α -2-glycoprotein 1 predicts cardiovascular disease risk in end-stage renal disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5988.
- [5] 路敦琳, 徐珊珊, 刘勇. 硫氧还蛋白-1 与脓毒症心肌病短期不良心血管事件发生的关系[J]. 临床血液学杂志, 2024, 37(4): 252-256.
- [6] WANG W L, QING S, ZHOU X R. The predictive value of [TIMP-2] * [IGFBP7] in adverse outcomes for acute kidney injury: a systematic

- review and Meta-analysis[J]. *Renal Fail*, 2023, 45(2):2253933.
- [7] STEVENS P E, LEVIN A. 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.
- [8] ST PETER W L, BZOWYCKYJ A S, ANDERSON-HAAG T, et al. Moving forward from cockcroft-gault creatinine clearance to race-free estimated glomerular filtration rate to improve medication-related decision-making in adults across healthcare settings: a consensus of the National Kidney Foundation Workgroup for implementation of race-free eGFR-based medication-related decisions [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2025, 82(12):644-659.
- [9] OKAMI N, WAKUI H, AZUSHIMA K O, et al. Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 deficiency suppresses ischemia-reperfusion injury-induced renal fibrosis[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):1259.
- [10] HONG Q, WANG S Q, LIU S X, et al. LRG1 may accelerate the progression of ccRCC via the TGF- β pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:1285068.
- [11] 刘玮, 周倩, 宋振华, 等. 血清 APRIL、LRG1、Syndecan-1 与脓毒症合并急性肾损伤患者肾功能和短期预后的关系[J]. *现代生物医学进展*, 2024, 24(17):3365-3370.
- [12] FAN L Y, QI Y Q, YANG X, et al. Targeted degradation of LRG1 to attenuate renal fibrosis [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(4):100941.
- [13] HONG Q, CAI H, ZHANG L, et al. Modulation of transforming growth factor- β -induced kidney fibrosis by leucine-rich α -2 glycoprotein-1[J]. *Kidney Int*, 2022, 101(2):299-314.
- [14] 赵思育, 崔玲娣, 哈琼. 糖尿病肾病患者血清 CXCL8、LRG1 表达及其与预后的关系[J]. *临床和实验医学杂志*, 2025, 24(13):1394-1398.
- [15] 胡珊, 张雨森, 卫红军, 等. 富亮氨酸 α -2 糖蛋白 1 在 IgA 肾病中高表达并与肾间质纤维化和肾功能损害呈正相关[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2020, 29(6):519-523.
- [16] KISHI S, NAGASU H J, KIDOKORO K, et al. Oxidative stress and the role of redox signalling in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(2):101-119.
- [17] 余洁玲, 梁洁如, 钟明芝. 分析应用芯片检测高糖和葡萄糖胺诱导的基因表达对肾系膜细胞氧化应激的预警意义[J]. *中国实用医药*, 2025, 20(2):76-79.
- [18] BEOTHE T, DOCS J, KOVACS G, et al. Increased level of TXNIP and nuclear translocation of TXN is associated with end stage renal disease and development of multiplex renal tumours[J]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1):227.
- [19] 樊冰矜, 崔莉, 张凤芹, 等. 血清 Trx-1 在脓毒血症并发急性肾损伤中的表达及其诊断价值[J]. *西部医学*, 2023, 35(8):1228-1232.
- [20] BAO N, WANG J, YUE Q Y, et al. Chryso-phenol-mediated trx-1 activation attenuates renal fibrosis through inhibition of the JNK/Cx43 signaling pathway[J]. *Renal Fail*, 2024, 46(2): Article:2398710.
- [21] ZHOU Y, GAO L P, XIA P, et al. Glycyrrhetic acid protects renal tubular cells against oxidative injury via reciprocal regulation of JNK-connexin 43-thioredoxin 1 signaling[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:619567.
- [22] 吕治安, 王娟妮, 杨艳艳. TIMP-2、TAFI 与 CyPA 水平联合检测用于肾衰竭疾病相关进程的临床价值分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2022, 23(1):30-32.
- [23] SHI K R, JIANG W, SONG L, et al. Persistent acute kidney injury biomarkers: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 564:119907.
- [24] 李志丹, 杨璐瑜, 曹松, 等. 血清 HMGB1、TIMP-2 水平与脓毒症急性肾损伤预后的相关性研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(7):892-895.
- [25] DELRUE C, SPEECKAERT M M. Tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2) as a prognostic biomarker in acute kidney injury: a narrative review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(13):1350-1362.
- [26] SCHANZ M, KIMMEL M, ALSCHER M D, et al. TIMP-2 and IGFBP7 in human kidney biopsies in renal disease[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(9):1434-1446.