



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: LEFTY1 在腹透相关腹膜纤维化的差异表达及其临床价值
作者: 陈光, 李露, 宋乐佳, 张莉, 窦怀娜, 王秋凤, 饶青青, 张培
收稿日期: 2026-03-13
网络首发日期: 2026-05-08
引用格式: 陈光, 李露, 宋乐佳, 张莉, 窦怀娜, 王秋凤, 饶青青, 张培. LEFTY1 在腹透相关腹膜纤维化的差异表达及其临床价值[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260507.1628.006>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

LEFTY1 在腹透相关腹膜纤维化的差异表达及其临床价值

陈 光, 李 露, 宋乐佳, 张 莉, 窦怀娜, 王秋凤, 饶青青, 张 培

(安徽医科大学第一附属医院南区肾脏内科, 合肥 231200)

2026-03-13 接收

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：81900697）；安徽省自然科学基金项目（编号：2408085MH208）

作者简介：陈 光, 男, 硕士研究生;

张 培, 女, 主任医师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: zhangpei@ahmu.edu.cn

摘要 目的 探讨 LEFTY1 在腹膜透析 (PD) 相关腹膜纤维化 (PF) 中的差异表达及其临床价值。**方法** 检测 72 例 PD 患者腹膜透析液中 LEFTY1、转化生长因子- β (TGF- β) 及纤连蛋白 (FN) 水平, 收集临床资料。比较不同透析时长组间各指标差异, 分析 LEFTY1 与临床参数的相关性, 评估其对超滤功能不全的预测价值。**结果** LEFTY1 水平随透析时间延长而递减: 短期组[(2 262.49 \pm 270.47) ng/mL]>中期组[(1 853.52 \pm 226.06) ng/mL]>长期组[(1 767.24 \pm 264.57) ng/mL], 组间差异显著 ($P<0.001$)。TGF- β 及 FN 水平随透析时间延长而升高 ($P<0.05$)。相关性分析显示, LEFTY1 与 FN 呈显著负相关 ($r=-0.327$, $P=0.004$), 与透析持续时间 ($r=-0.496$, $P<0.001$)、腹膜 Kt/V ($r=-0.333$, $P=0.004$)、腹膜肌酐清除率 ($r=-0.239$, $P=0.043$) 及血钙 ($r=-0.410$, $P<0.001$) 均呈负相关, 与总肌酐清除率呈正相关 ($r=0.283$, $P=0.016$)。LEFTY1 联合腹膜 Kt/V 及腹膜 Ccr 预测超滤功能不全的 ROC 曲线下面积为 0.739。多元回归分析显示透析时间是 LEFTY1 的独立影响因素 ($P=0.001$)。**结论** LEFTY1 在 PD 患者腹透液中表达随透析时间延长而下降, 与促纤维化指标呈负相关, 提示其在 PF 进程中可能发挥潜在的抗纤维化作用。LEFTY1 与溶质清除指标联合检测对超滤功能不全具有早期识别价值。

关键词: 腹膜透析; 转化生长因子- β ; 纤连蛋白; LEFTY1; 腹膜透析滤出液; 腹膜纤维化

文献标志码 A

Differential expression of LEFTY1 in peritoneal dialysis-associated peritoneal fibrosis and its clinical value

Chen Guang, Li Lu, Song Lejia, Zhang Li, Dou Huaina, Wang Qiufeng, Rao Qingqing, Zhang Pei

(Department of Nephrology, South Campus, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University,

Abstract Objective To investigate the differential expression of LEFTY1 in peritoneal dialysis (PD)-associated peritoneal fibrosis (PF) and its clinical value. **Methods** Levels of LEFTY1, transforming growth factor- β (TGF- β), and fibronectin (FN) in peritoneal dialysis effluent were measured in 72 PD patients, and clinical data were collected. Differences in these indicators were compared among groups with different dialysis durations, and the correlation between LEFTY1 and clinical parameters was analyzed to evaluate its predictive value for ultrafiltration insufficiency. **Results** LEFTY1 levels decreased progressively with longer dialysis duration: short-term group [(2 262.49 \pm 270.47) ng/mL] > mid-term group [(1 853.52 \pm 226.06) ng/mL] > long-term group [(1 767.24 \pm 264.57) ng/mL], with significant differences among groups (P <0.001). TGF- β and FN levels increased with prolonged dialysis duration (P <0.05). Correlation analysis revealed that LEFTY1 was significantly negatively correlated with FN (r =-0.327, P =0.004), dialysis duration (r =-0.496, P <0.001), peritoneal Kt/V (r =-0.333, P =0.004), peritoneal creatinine clearance (r =-0.239, P =0.043), and serum calcium (r =-0.410, P <0.001), while positively correlated with total creatinine clearance (r =0.283, P =0.016). The area under the ROC curve for LEFTY1 combined with peritoneal Kt/V and peritoneal Ccr in predicting ultrafiltration insufficiency was 0.739. Multivariate regression analysis identified dialysis duration as an independent influencing factor for LEFTY1 expression (P =0.001). **Conclusion** The expression of LEFTY1 in the peritoneal dialysis effluent of PD patients decreases with prolonged dialysis duration and is negatively correlated with pro-fibrotic indicators, suggesting that it may play a potential anti-fibrotic role in the progression of PF. The combined detection of LEFTY1 and solute removal indicators holds value for the early identification of ultrafiltration dysfunction.

Key words peritoneal dialysis; transforming growth factor- β ; fibronectin ; LEFTY1; peritoneal dialysis effluent; peritoneal fibrosis

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81900697); Natural Science Foundation of Anhui Province (No. 2408085MH208)

Corresponding author Zhang Pei, E-mail: zhangpei@ahmu.edu.cn

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是指肾脏结构或功能异常持续超过 3 个月, 可导致肾功能进行性丧失。我国 40 岁及以上人群 CKD 患病率约 10.8%, 患病人数近 1.2 亿; 全球终末期肾病患者约 200 万, 且逐年上升^[1]。腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 疗效与血液透析相当^[2-4], 具有保护残余肾功能、成本较低等优势^[5-8], 全球约 11% 的透析患者接受 PD^[9]。约 30% 的技术失败与腹膜功能异常相关^[10], 患者接受 PD 2~4 年后普遍出现超滤功能减退^[11-12]。短

期治疗失败多与感染或导管问题相关^[13-14]，长期治疗则面临透析液生物不相容性导致的腹膜损伤^[15]，进而发展为腹膜纤维化（peritoneal fibrosis, PF）。PF 核心机制涉及转化生长因子- β （transforming growth factor- β , TGF- β ）信号通路^[16]，纤连蛋白（fibronectin, FN）表达升高^[17]。LEFTY1 作为 TGF- β 超家族成员，在肾间质纤维化、肝纤维化等模型中通过拮抗 TGF- β 信号发挥保护作用^[18-22]。然而，LEFTY1 在 PD 相关 PF 中的表达及临床价值尚未见报道。该研究检测不同透析时长患者腹透液中 LEFTY1 水平，探讨其与临床指标及腹膜功能的关系，评估对超滤功能不全的预测价值，以期为 PF 早期识别提供潜在生物标志物。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究采用横断面研究设计，于 2024 年 4 月—2025 年 6 月期间，在安徽医科大学第一附属医院肾脏内科纳入 72 例规律接受腹膜平衡实验评估的持续不卧床腹膜透析患者作为研究对象。采用标准化的腹膜平衡实验对研究对象进行腹膜转运特性的系统评估与分型，以明确持续不卧床腹膜透析治疗期间患者腹膜功能状态的动态演变特征。本研究实施前已通过安徽医科大学第一附属医院伦理委员会的全面审核（审批号：PJ2025-09-55）。

1.2 纳入与排除标准

本研究设定了明确的病例筛选标准以确保数据质量。纳入对象须同时满足以下条件：① 符合终末期肾病临床诊断标准；② 年龄 19~79 周岁；③ 至少连续 1 个月使用同一品牌的商业腹膜透析液进行维持性腹膜透析治疗。排除标准设定了以下情形：① 存在腹腔内出血；② 确诊自身免疫性疾病；③ 伴发恶性肿瘤；④ 入组前 4 周内发生急性腹膜炎（需符合腹膜炎诊断标准且抗生素治疗不足 48 h）或腹部皮肤存在活动性感染（如蜂窝织炎、脓肿、隧道口感染伴脓性分泌物）；⑤ 3 个月内曾接受糖皮质激素治疗；⑥ 在研究期间转诊至其他医疗机构或失访。所有入选病例均统一采用华仁药业股份有限公司提供的乳酸盐腹膜透析液进行治疗。

1.3 方法

1.3.1 一般资料的收集

本研究全面采集了纳入患者的基线人口学特征，包括性别、年龄、身高、体质量、身体质量指数及 PD 治疗时间等核心参数。

1.3.2 实验室指标的收集

本研究进一步检测并记录了多项实验室生化参数，主要包括血红蛋白、血清白蛋白、血脂

指标（三酰甘油与总胆固醇）、肾功能相关指标（血肌酐与尿素氮）、钙磷代谢参数（血钙、血磷）以及甲状旁腺激素水平。同时评估了腹膜功能相关指标，包括 4 h 透析液与血浆肌酐比值（dialysate-to-plasma creatinine ratio, D/Pcr）及透析液葡萄糖浓度变化比值（ratio of dialysate glucose concentration at 4 hours to that at 0 hour, D/D0）等。此外，还通过超声心动图检测了心脏结构与功能参数，包括左心室射血分数、左心房内径、左心室内径及左心室后壁厚度等。

1.4 统计学处理

本研究所有统计分析均通过 IBM SPSS Statistics 26 软件完成。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，非正态分布资料则用 $M(P_{25}, P_{75})$ 描述。两组间比较：正态分布资料采用独立样本 t 检验，非正态分布资料采用 Wilcoxon 秩和检验；多组间比较：正态分布资料采用单因素方差分析，非正态分布资料采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 描述，组间比较根据适用条件选择 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。变量间的关联性分析：符合正态分布的计量资料采用 Pearson 相关分析，非正态分布资料采用 Spearman 等级相关。采用多元线性回归模型探讨多因素影响。所有统计图表通过 GraphPad Prism 10 软件完成可视化呈现。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学和临床特点

本研究共纳入符合标准的 72 例腹膜透析患者，按透析时间分为 3 组：短透析龄组（SPD 组， $n=21$, 29.2%）、中透析龄组（MPD 组， $n=19$, 26.4%）和长透析龄组（LPD 组， $n=32$, 44.4%）。72 例患者中男性 27 例（37.5%），女性 45 例（62.5%）。研究对象的中位年龄 55.00（48.25~59.00）岁，平均身体质量指数（ 22.92 ± 2.98 ） kg/m^2 。经正态性检验，3 组患者在身体质量指数、血红蛋白、血清白蛋白、血肌酐、尿素氮、血钙、血磷、钙磷乘积、总胆固醇、甲状旁腺激素及左心房内径等指标服从正态分布，采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述，组间比较采用单因素方差分析；年龄、腹膜透析时间、C 反应蛋白、三酰甘油、左室射血分数、左心室内径、D/D0(4 h)、超滤量及总肌酐清除率等指标呈非正态分布，采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。见表 1。

表 1 PD 患者一般资料及临床资料及 3 组间比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$]

Tab.1 Demographic and clinical characteristics of PD patients and comparisons among the three groups [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$]

Item	SPD group	MPD group	LPD group	<i>F/H</i> value	<i>P</i> value
Age (years)	50.00(36.50,58.00)	58.00(54.00,63.00)	54.50(50.00,59.00)	1.63	0.191
BMI (kg/m ²)	23.05±3.02	22.96±3.42	22.81±2.75	1.51	0.227
Time (d)	233(134.50,309.50)	594(452,831)	1 693.50(1 366.50,2 537.50)	43.04	<0.001
HB (g/L)	105.52±19.39	104.16±18.83	112.38±25.11	1.05	0.355
ALB (g/L)	38.38±3.96	37.34±3.76	37.44±4.58	0.41	0.669
SCr (μmol/L)	818.20±228.92	911.99±250.92	1 061.26±207.37	7.74	0.001
BUN (mmol/L)	20.47±5.97	20.97±5.98	19.08±4.73	0.83	0.439
Ca (mmol/L)	2.18±0.20	2.29±0.15	2.38±0.21	6.82	0.002
P (mmol/L)	1.68±0.31	1.78±0.56	1.91±0.44	1.81	0.171
Ca-P product (mmol ² /L ²)	3.64±0.62	4.08±1.37	4.41±1.32	2.71	0.074
CRP (mg/L)	1.14(0.43,1.97)	2.63(0.57,5.40)	1.83(0.55,3.96)	1.83	0.168
TG (mmol/L)	1.37(0.96,2.40)	1.97(1.07,3.66)	1.66(1.12,2.45)	1.07	0.35

TC (mmol/L)	4.28±0.92	5.40±1.31	4.63±1.07	5.48	0.006
PTH (pg/mL)	247.16±165.29	266.99±203.26	292.34±227.03	0.31	0.728
LVEF (%)	62(59.50,65.50)	61(58,65)	63(60.25,64.75)	1.30	0.279
LA (mm)	3.71±0.47	3.75±0.48	3.64±0.50	0.32	0.726
LVD (mm)	4.83(4.56,5.11)	4.67(4.29,5.10)	4.85(4.31,5.09)	0.28	0.753
LVPWD (mm)	0.96±0.11	0.98±0.09	0.99±0.12	0.55	0.579
D/PCr(4 h)	0.61±0.11	0.60±0.07	0.64±0.12	0.94	0.394
D/D0(4 h)	0.42(0.34,0.50)	0.44(0.37,0.51)	0.42(0.34,0.50)	0.84	0.436
UF (L)	0.35(-0.01,0.48)	0.32(0.09,0.62)	0.61(0.35,0.90)	0.79	0.002
pKt/V	1.19±0.34	1.43±0.45	1.75±0.37	13.57	<0.001
Total Kt/V	1.99±0.53	1.84±0.56	1.85±0.39	0.64	0.532
pCcr	32.18±6.39	33.53±7.05	42.33±8.05	15.10	<0.001
Total Ccr	69.95(54.44,81.93)	47.05(37.28,62.30)	45.45(38.56,51.84)	5.95	0.004

LEFTY1 (ng/mL)	2262.49±270.47	1853.52±226.06	1767.24±264.57	24.84	<0.001
TGF-β (ng/mL)	812.04±77.63	813.01±70.51	854.87±94.90	2.25	0.113
FN (ng/mL)	194.82±18.02	189.73±13.30	203.07±16.81	4.27	0.018

2.2 一般资料的比较

3 组患者基线特征比较结果显示, 年龄、身体质量指数、血红蛋白、白蛋白、尿素氮、血磷、钙磷乘积、C 反应蛋白、三酰甘油、甲状旁腺激素等实验室指标, 以及左心室射血分数、左心房内径和左室内径等心脏结构与功能参数, 在组间均保持均衡, 未发现统计学差异 ($P>0.05$)。然而, 在超滤量 ($P=0.002$)、腹膜 Kt/V ($P<0.001$)、腹膜 Ccr ($P<0.001$)、总 Ccr ($P=0.004$)、血肌酐 ($P=0.001$)、血钙 ($P=0.002$) 和胆固醇 ($P=0.006$) 等指标方面, 3 组间存在显著差异。见表 1。

2.3 PD 流出液中 LEFTY1、TGF-β、FN 水平

3 组患者腹透液生物标志物检测结果显示, LEFTY1 浓度呈现随透析时间延长而递减的趋势, 其数值分别为: SPD 组 ($2\ 262.5\pm 270.5$) ng/mL、MPD 组 ($1\ 853.3\pm 226.1$) ng/mL、LPD 组 ($1\ 767.2\pm 264.6$) ng/mL。组间分析结果显示, SPD 组显著高于 MPD 组和 LPD 组 ($P<0.000\ 1$), MPD 组亦明显高于 LPD 组 ($P<0.05$), 呈现时间依赖性递减规律。与 LEFTY1 变化趋势相反, 促纤维化指标呈现随透析时间递增的特征: LPD 组 TGF-β 表达水平均显著高于 SPD 组 ($P<0.001$) 和 MPD 组 ($P<0.000\ 1$), LPD 组 FN 表达水平均显著高于 SPD 组 ($P<0.000\ 1$) 和 MPD 组 ($P<0.001$), 而其他组间对比未见显著差异。见图 1。

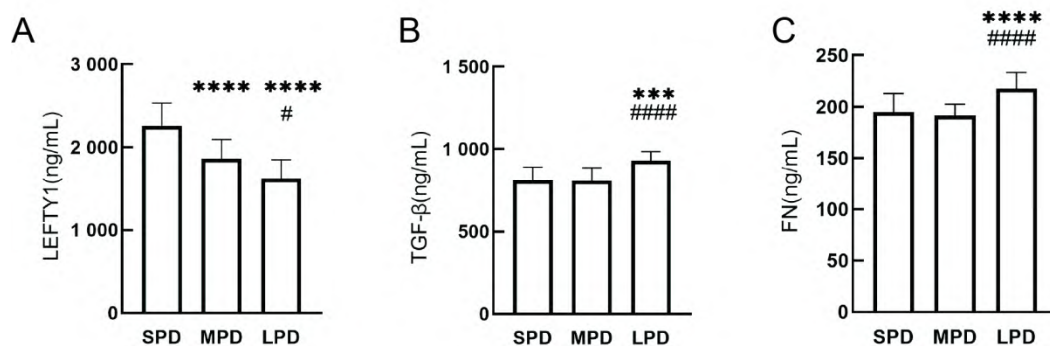


图 1 PD 流出液中 LEFTY1(A)、TGF-β (B)、FN(C)的表达水平

Fig.1 Expression levels of LEFTY1 (A), TGF- β (B), and FN (C) in PD effluent

注: *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$ vs SPD group; # $P < 0.05$, #### $P < 0.0001$ vs MPD group.

2.4 不同腹膜转运特性的 PD 患者资料特征

依据 D/PCr(4 h), 将患者按腹膜转运特性分为高转运/高平均转运组 (H 组, $n=36$) 与低转运/低平均转运组 (L 组, $n=36$), 以探讨 LEFTY1 表达水平与腹膜功能特征之间的潜在关联。2 组间 LEFTY1 表达水平比较显示, H 组为 $(1\ 897.69 \pm 302.31)$ ng/mL, L 组为 $(1\ 960.72 \pm 353.11)$ ng/mL, 差异无统计学意义 ($P=0.431$), 提示 LEFTY1 的表达可能与腹膜溶质转运特性无关。2 组基线临床资料比较显示, 年龄、身体质量指数、透析治疗时长及 C 反应蛋白水平等参数在两组间均未呈现显著差异。两组间存在显著统计学差异的指标包括: 血清白蛋白 ($P=0.034$)、D/PCr(4 h) ($P < 0.001$)、D/D0(4 h) ($P < 0.001$)、总 Kt/V ($P=0.020$) 及腹膜肌酐清除率 ($P=0.005$), 这些指标与腹膜转运特性之间存在明确关联性。见表 2。

表 2 不同腹膜转运特性的 PD 患者资料特征($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Characteristics of PD patients with different peritoneal transport properties ($\bar{x} \pm s$)

Item	H group	L group	P value
Time (d)	1 314.53 \pm 1 142.11	1 095.36 \pm 1 163.30	0.430
Age (years)	55.47 \pm 12.26	51.57 \pm 12.17	0.186
HB (g/L)	106.53 \pm 18.35	109.40 \pm 24.48	0.589
ALB (g/L)	36.47 \pm 3.95	38.56 \pm 4.14	0.034
SCr (μ mol/L)	1 003.80 \pm 238.61	913.22 \pm 247.33	0.124
BUN (mmol/L)	20.40 \pm 6.23	19.69 \pm 4.85	0.592
Ca (mmol/L)	2.32 \pm 0.20	2.28 \pm 0.21	0.464
P (mmol/L)	1.78 \pm 0.37	1.84 \pm 0.50	0.579
Ca-P product (mmol ² /L ²)	3.95 \pm 1.09	4.19 \pm 1.29	0.408
CRP (mg/L)	2.45 \pm 3.36	3.06 \pm 3.40	0.454

TG (mmol/L)	1.87±1.10	2.06±1.39	0.536
TC (mmol/L)	4.52±1.18	4.88±1.14	0.204
PTH (pg/mL)	281.60±224.21	265.96±188.22	0.749
LVEF (%)	62.33±2.80	61.24±5.75	0.289
LA (mm)	3.73±0.48	3.66±0.48	0.571
LVD (mm)	4.76±0.94	4.81±0.66	0.809
LVPWD (mm)	0.98±0.10	0.98±0.12	0.971
D/PCr(4 h)	0.72±0.06	0.55±0.06	<0.001
D/D0(4 h)	0.33±0.08	0.50±0.14	<0.001
BMI (kg/m ²)	23.27±3.05	22.67±2.93	0.398
UF (L)	0.40±0.36	0.44±0.50	0.717
pKt/V	1.49±0.36	1.51±0.51	0.857
Total Kt/V	1.73±0.41	2.00±0.50	0.020
pCcr	40.39±9.15	34.66±7.56	0.005
Total Ccr	50.20±12.34	58.53±31.38	0.124
LEFTY1 (ng/mL)	1 897.69±302.31	1 960.72±353.11	0.431
TGF-β (ng/mL)	826.22±87.04	834.98±85.56	0.672
FN (ng/mL)	195.35±18.82	198.40±15.84	0.456

2.5 LEFTY1 与 TGF-β、FN 及临床指标的相关性

相关性分析显示 LEFTY1 与 TGF-β 呈负向关联 ($r=-0.224, P=0.056$)，与 FN 则表现出显著负相关性 ($r=-0.327, P=0.004$)。见图 2。进一步统计分析发现，LEFTY1 表达水平与多个临床指标存在显著统计学关联：其表达量与腹膜透析持续时间 ($r=-0.496, P<0.001$)、血钙浓度 ($r=-0.410, P<0.001$)、腹膜 Kt/V 值 ($r=-0.333, P=0.004$) 及腹膜肌酐清除率 ($r=-0.239, P=0.043$) 均呈显著负向关联；而与总肌酐清除率则表现为正向相关性 ($r=0.283, P=0.016$)。见表 3。

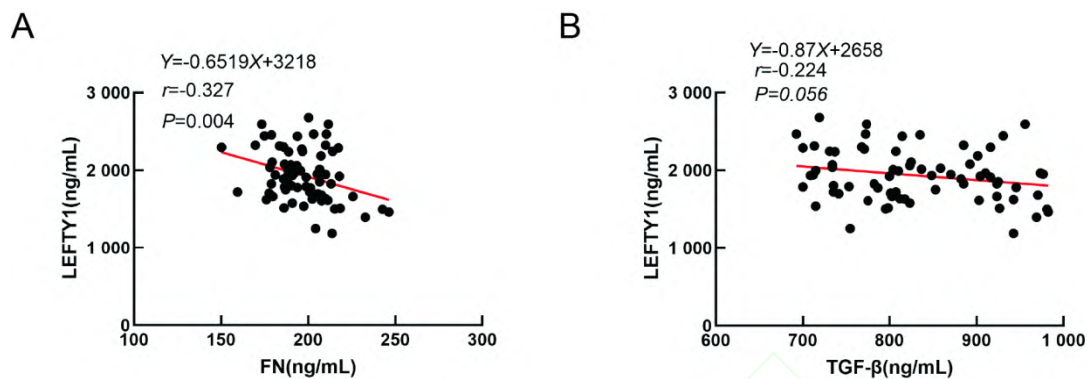


图 2 LEFTY1 与 TGF-β(A)、FN(B)的相关性

Fig.2 Correlation between LEFTY1 and TGF-β (A), FN(B)

表 3 PD 流出液中 LEFTY1 与临床指标的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of LEFTY1 with clinical parameters in PD effluent

Indicator	<i>r</i> value	<i>P</i> value
Time	-0.496	<0.001
Age	-0.185	0.120
HB	-0.053	0.656
ALB	-0.005	0.969
SCr	-0.229	0.053
BUN	0.064	0.594
Ca	-0.410	<0.001
P	0.028	0.815
Ca-P product	-0.101	0.397
CRP	-0.111	0.353
TG	-0.090	0.451
TC	-0.059	0.620

PTH	0.040	0.739
LVEF	0.097	0.416
LA	0.075	0.533
LVD	0.095	0.428
LVPWD	0.009	0.939
D/PCr (4 h)	-0.119	0.318
D/D0 (4 h)	-0.027	0.824
BMI	0.132	0.268
UF	-0.032	0.789
pKt/V	-0.333	0.004
Total Kt/V	0.093	0.439
pCcr	-0.239	0.043
Total Ccr	0.283	0.016
TGF- β	-0.224	0.056
FN	-0.327	0.004

2.6 LEFTY1 与超滤功能的评估

本研究共纳入 72 例持续不卧床腹膜透析患者，通过检测其腹透液生化指标、临床参数及腹膜功能评估数据，以超滤量中位数 (0.44 L) 为界，将患者分为超滤功能正常组 (≥ 0.44 L) (N 组) 与超滤功能不全组 (< 0.44 L) (I 组)，旨在分析 LEFTY1 表达水平与超滤功能之间的关系。分析显示，超滤量 ($P < 0.001$)、腹膜 Kt/V ($P = 0.002$)、透析持续时间 ($P = 0.048$)、血清白蛋白 ($P = 0.035$)、血肌酐 ($P = 0.045$)、血磷 ($P = 0.004$)、钙磷乘积 ($P = 0.024$)、左心室射血分数 ($P = 0.034$)、D/D0(4 h) ($P = 0.049$) 及 D/PCr(4 h) ($P = 0.030$) 在两组间差异有统计学意义。其余观测指标，如身体质量指数、年龄、血红蛋白、血尿素氮、血钙、C 反应蛋白等的组间差异均未达统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 不同超滤组的 PD 患者资料特征($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Characteristics of PD patients in different ultrafiltration groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	N group	I group	<i>P</i> value
BMI (kg/m ²)	23.47±2.96	22.37±2.92	0.396
UF (L)	0.75±0.26	0.10±0.34	<0.001
pKt/V	1.66±0.44	1.35±0.42	0.002
Total Kt/V	1.91±0.42	1.87±0.54	0.630
pCcr	39.17±7.52	34.93±9.32	0.061
Total Ccr	52.99±21.93	57.13±28.72	0.457
Time (d)	1 440.06±1 329.83	933.31±888.58	0.048
Age (years)	52.94±9.45	53.44±14.70	0.691
HB (g/L)	112.08±21.79	104.33±21.89	0.263
ALB (g/L)	38.44±4.02	36.94±4.22	0.035
SCr (μmol/L)	1 013.62±222.32	888.33±255.81	0.045
BUN (mmol/L)	20.26±4.75	19.71±6.11	0.762
Ca (mmol/L)	2.30±0.22	2.29±0.2	0.816
P (mmol/L)	1.96±0.39	1.67±0.46	0.004
Ca-P product (mmol ² /L ²)	4.39±1.27	3.79±1.07	0.024
CRP (mg/L)	2.65±3.16	2.96±3.62	0.507
TG (mmol/L)	2.08±1.33	1.89±1.22	0.370
TC (mmol/L)	4.76±1.02	4.70±1.31	0.925
PTH (pg/mL)	281.34±214.41	263.61±192.72	0.632
LVEF (%)	62.36±3.66	61.03±5.61	0.034
LA (mm)	3.65±0.47	3.73±0.49	0.277
LVD (mm)	4.82±0.93	4.76±0.62	0.951

LVPWD (mm)	0.98±0.12	0.97±0.11	0.844
TGF-β (ng/mL)	843.05±92.17	819.61±78.18	0.230
FN (ng/mL)	195.25±16.85	199.04±17.34	0.874
LEFTY1 (ng/mL)	1 928.01±342.19	1 940.9±326.48	0.542
D/PCr(4 h)	0.59±0.10	0.64±0.10	0.030
D/D0(4 h)	0.46±0.17	0.40±0.11	0.049

为评估 LEFTY1、TGF-β、FN 对超滤功能不全的预测价值，本研究构建了受试者工作特征（ROC）曲线。首先评估了单独 LEFTY1、TGF-β、FN 的预测效能，其曲线下面积（AUC）依次为 0.573（95% CI: 0.44~0.71）、0.571（95% CI: 0.43~0.70）、0.551（95% CI: 0.42~0.69），表明单独使用 LEFTY1、TGF-β、FN 的预测能力有限，且 LEFTY1 的 AUC 在 3 个指标中最高。进一步构建了多指标联合预测模型。结果显示，在单一腹膜溶质清除指标（腹膜 Kt/V: AUC=0.696; 腹膜 Ccr: AUC=0.652）的基础上引入 LEFTY1 后，联合诊断模型的 AUC 提升至 0.739（95% CI: 0.62~0.85，敏感度 0.56，特异度 0.88）。通过 DeLong 检验进行两两比较，联合模型（LEFTY1 + Kt/V + Ccr）的 AUC 为 0.739，其预测效能显著优于单独使用 LEFTY1（AUC = 0.573），AUC 提高了 0.166，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。同时，联合模型的 AUC 也高于仅包含传统临床指标（Kt/V + Ccr）的基础模型（AUC = 0.712），AUC 提高了 0.027（ $P < 0.05$ ）。这一结果表明，单独使用 LEFTY1 的预测效能有限，但与腹膜 Kt/V 及腹膜 Ccr 联合检测可显著提高对超滤功能不全的识别能力，提示其作为辅助生物标志物具有一定的潜力。见图 3。

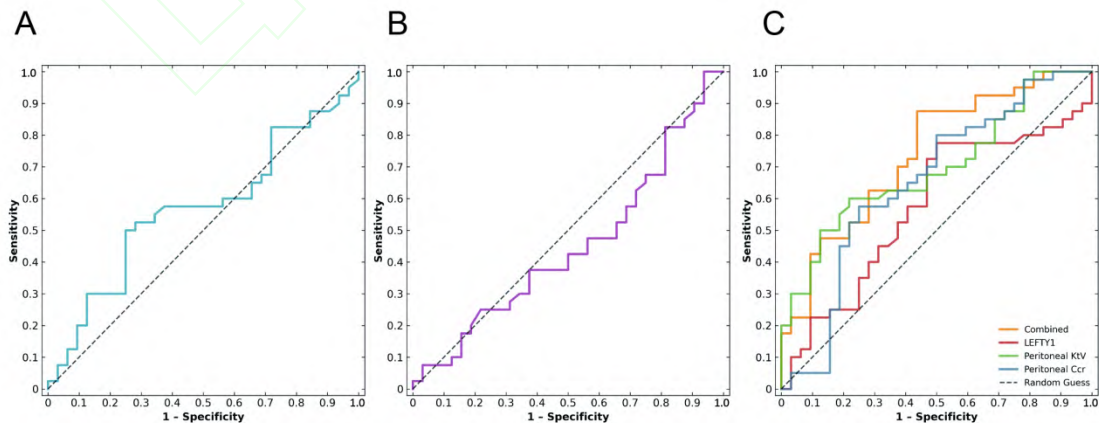


图 3 TGF-β (A)、FN (B) 及 LEFTY1、腹膜 Kt/V、Ccr 联合进行诊断 (C)

Fig.3 TGF-β (A), FN (B), and the combination of LEFTY1, peritoneal Kt/V, and Ccr for

diagnosis (C)

2.7 PD 患者 LEFTY1 表达的多元回归分析

通过构建多元回归模型系统评估腹膜透析时间及其他临床指标对 LEFTY1 表达水平的影响，多元回归分析表明，腹膜透析治疗时间是 LEFTY1 表达的独立影响因素 ($P < 0.05$)，二者存在显著的负向关联。除这一主要影响因素外，本研究也注意到年龄、血清白蛋白水平及腹膜平衡试验相关参数 (D/PCr、D/D0) 等变量可能在 LEFTY1 表达的复杂调控网络中发挥协同作用，该结果为后续研究方向的确立提供了重要线索。见表 5。

表 5 某些关键临床指标对 LEFTY1 表达的预测影响

Tab.5 Key clinical parameters as predictors of LEFTY1 expression

Model	β	SE	Beta	<i>t</i> value	<i>P</i> value
Constant	3 768.807	1 346.747		2.798	0.007
Time	-0.139	0.041	-0.484	-3.402	0.001
D/PCr (4 h)	-750.262	592.553	-0.236	-1.266	0.211
D/D0 (4 h)	-362.259	355.946	-0.157	-1.018	0.314
BMI	-1.064	18.338	-0.010	-0.058	0.954
UF	156.745	122.612	0.211	1.278	0.207
pKt/V	-152.314	160.551	-0.207	-0.949	0.347
pCcr	6.408	9.134	0.167	0.702	0.486
Age	-5.268	4.488	-0.195	-1.174	0.246
HB	-1.536	2.041	-0.102	-0.752	0.455
ALB	-13.513	12.713	-0.169	-1.063	0.293
SCr	-0.347	0.239	-0.257	-1.451	0.153
BUN	-5.079	8.707	-0.083	-0.583	0.562

Ca×P	27.740	42.768	0.101	0.649	0.520
CRP	-10.277	13.098	-0.104	-0.785	0.436
TG	0.160	35.275	0.001	0.005	0.996
TC	-15.188	37.046	-0.053	-0.410	0.684
PTH	0.278	0.201	0.170	1.380	0.174
LVEF	5.753	10.658	0.082	0.540	0.592
LA	16.698	145.026	0.024	0.115	0.909
LVD	28.288	82.608	0.067	0.342	0.733
LVPWD	-362.696	554.824	-0.120	-0.654	0.516

3 讨论

本研究初步揭示了腹膜透析流出液中 LEFTY1 的表达水平与透析时长呈负相关，尤其在长期透析 (>5 年) 患者中显著下降。既往研究指出，持续暴露于含葡萄糖透析液约 5 年后，腹膜常出现以血管新生和纤维化为特征的显著重构^[10-12]。LEFTY1 作为 TGF- β 信号通路的天然拮抗剂，其表达下调可能与腹膜纤维化的进展同步发生。相关性分析显示，LEFTY1 水平与促纤维化蛋白 FN 呈显著负相关，这与肾间质纤维化模型中 LEFTY1 过表达可抑制 FN 合成的发现一致^[21]。上述结果支持 LEFTY1 作为腹膜局部内源性保护因子的假说，其水平降低可能解除了对 TGF- β 通路的抑制，从而加速纤维化进程。

进一步分析表明，LEFTY1 水平与腹膜溶质清除指标 (Kt/V、Ccr) 呈显著负相关。结合腹膜转运特性，长期透析可因血管增生增加有效表面积，提高小分子溶质清除率，但同时伴随超滤功能下降^[15]。本研究中 LEFTY1 与 D/PCr 等腹膜平衡试验参数无显著关联，提示 LEFTY1 可能不直接调控腹膜固有转运特性，而更多反映腹膜结构完整性。其与溶质清除指标的负相关可能解释为：在 LEFTY1 保护作用减弱的患者中，腹膜结构重塑加剧，短期溶质清除得以维持，却以长期腹膜健康为代价。

此外，LEFTY1 水平与血清钙浓度呈显著负相关。目前尚无直接证据表明 LEFTY1 参与钙磷代谢，推测可能通过 2 种间接机制：一是 LEFTY1 下降反映更严重的尿毒症毒素蓄积或微炎症状态^[23]，后者与钙磷代谢紊乱相关；二是 TGF- β 信号通路参与血管钙化^[16]，LEFTY1 降低可能导致 TGF- β 活性增强，促进血管钙化并影响血钙水平。该关联的分子机制仍需进一步验证。

超滤衰竭是腹膜功能丧失的终末表现，早期识别高危患者对临床干预至关重要^[12]。本研究中，单独 LEFTY1 对超滤功能不全的预测效能有限（AUC=0.573），但与 Kt/V、Ccr 联合后，预测模型 AUC 显著提升至 0.739，优于任一单一指标及基础临床模型。这提示 LEFTY1 提供与溶质转运功能互补的信息：前者可能反映腹膜健康储备，后者代表当前功能状态。联合检测有助于更全面评估腹膜状况，提高超滤衰竭风险预测能力，为临床早期保护腹膜功能提供依据。

本研究在探索 LEFTY1 与腹膜透析相关纤维化关系方面取得了一定进展，但仍存在若干需关注的局限性：① 受限于单中心研究设计及有限的样本规模，研究结论的普适性仍需通过多中心、大样本研究进一步验证；② 横断面研究设计虽能揭示变量间的关联性，但对因果关系的论证力度有限，后续可采用纵向研究设计深入探讨 LEFTY1 表达的动态演变规律；③ 目前主要发现仍停留在临床现象观察层面，缺乏从分子机制层面阐释 LEFTY1 参与纤维化过程的具体生物学途径；④ 尽管通过多元回归分析控制了部分混杂因素，但患者基础疾病及其他并发症等潜在影响因素仍需在后续研究中加以充分考虑。

综上所述，本研究首次报道腹膜透析液中 LEFTY1 水平随透析龄延长而显著下降，且与促纤维化因子 FN 呈负相关，提示其可能作为腹膜潜在的内源性保护因子。LEFTY1 与溶质清除指标的联合检测为临床早期识别超滤衰竭风险提供了新的潜在工具，其在腹膜纤维化中的潜在抗纤维化作用值得进一步深入研究。

参考文献

[1] Howell M, Walker R C, Howard K. Cost effectiveness of dialysis modalities: a systematic review of economic evaluations[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2019, 17(3): 315-30.

doi:10.1007/s40258-018-00455-2.

[2] Javaid M M, Ali Khan B, Subramanian S. Peritoneal dialysis as initial dialysis modality: a viable option for late-presenting end-stage renal disease[J]. J Nephrol, 2019, 32(1): 51-6.

doi:10.1007/s40620-018-0485-3.

[3] Yeates K, Zhu N, Vonesh E, et al. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in Canada[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(9): 3568-75. doi:10.1093/ndt/gfr674.

[4] Mehrotra R, Chiu Y W, Kalantar-Zadeh K, et al. Similar outcomes with hemodialysis and

peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(2): 110-8. doi:10.1001/archinternmed.2010.352.

[5] Karopadi A N, Mason G, Rettore E, et al. Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(10): 2553-69. doi:10.1093/ndt/gft214.

[6] Mehrotra R, Devuyst O, Davies S J, et al. The current state of peritoneal dialysis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(11): 3238-52. doi:10.1681/ASN.2016010112.

[7] Group F T N S, Korevaar J C, Jansen M A M, et al. Quality of life in predialysis end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis therapy[J]. *Perit Dial Int*, 2000, 20(1): 69-75. doi:10.1177/089686080002000113.

[8] Cameron J I, Whiteside C, Katz J, et al. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(4): 629-37. doi:10.1016/s0272-6386(00)70009-6.

[9] Zhao H, Zhang H L, Jia L. High glucose dialysate-induced peritoneal fibrosis: pathophysiology, underlying mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2023, 165: 115246. doi:10.1016/j.biopha.2023.115246.

[10] Davies S J, Mushahar L, Yu Z, et al. Determinants of peritoneal membrane function over time[J]. *Semin Nephrol*, 2011, 31(2): 172-82. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.01.006.

[11] Davies S J, Bryan J, Phillips L, et al. Longitudinal changes in peritoneal kinetics: the effects of peritoneal dialysis and peritonitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11(3): 498-506.

[12] Smit W, Schouten N, van den Berg N, et al. Analysis of the prevalence and causes of ultrafiltration failure during long-term peritoneal dialysis: a cross-sectional study[J]. *Perit Dial Int*, 2004, 24(6): 562-70. doi:10.1177/089686080402400616.

[13] Li P K, Szeto C C, Piraino B, et al. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment[J]. *Perit Dial Int*, 2016, 36(5): 481-508. doi:10.3747/pdi.2016.00078.

[14] Hayat A, Collins J, Saweirs W. Study of early complications associated with peritoneal dialysis catheters: an analysis of the New Zealand Peritoneal Dialysis Registry data[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(8): 1705-11. doi:10.1007/s11255-021-02785-y.

[15] Bajo M A, Del Peso G, Teitelbaum I. Peritoneal membrane preservation[J]. *Semin Nephrol*, 2017, 37(1): 77-92. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.10.009.

- [16] Balzer M S. Molecular pathways in peritoneal fibrosis[J]. *Cell Signal*, 2020, 75: 109778. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109778.
- [17] Ha H, Yu M R, Lee H B. High glucose-induced PKC activation mediates TGF-beta 1 and fibronectin synthesis by peritoneal mesothelial cells[J]. *Kidney Int*, 2001, 59(2): 463-70. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.059002463.x.
- [18] Zhang J, Zhang L, Zhou X, et al. Lefty-1 alleviates TGF- β 1-induced fibroblast - myofibroblast transdifferentiation in NRK-49F cells[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2015: 4669. doi:10.2147/dDDT.s86770.
- [19] Li C Y, Zhang J R, Li X X, et al. Lefty1 ameliorates post-infarction fibrosis by suppressing p-Smad2 and p-ERK1/2 signaling pathways[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(4): 636-46. doi:10.1007/s12265-020-10089-2.
- [20] Xu C, Xu M, Wang W, et al. Lefty1 alleviates renal tubulointerstitial injury in mice with unilateral ureteral obstruction[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 901-8. doi:10.3892/mmr.2015.4631.
- [21] Zhang L, Liu X, Liang J, et al. Lefty-1 inhibits renal epithelial-mesenchymal transition by antagonizing the TGF- β /Smad signaling pathway[J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(1): 77-87. doi:10.1007/s10735-020-09859-8.
- [22] Zhao Y, Yu Y, Wang S, et al. Small extracellular vesicles encapsulating lefty1 mRNA inhibit hepatic fibrosis[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2022, 17(5): 630-40. doi:10.1016/j.ajps.2022.07.004.
- [23] 邓启磊, 符姣, 李楠, 等. 靶向 STAT3 通过调控糖酵解及间皮间充质转分化改善腹膜透析相关腹膜纤维化[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(4): 647-53. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.014.
- [23] Deng Q L, Fu J, Li N, et al. Targeting STAT3 alleviates peritoneal fibrosis by regulating glycolysis and mesothelial-mesenchymal transition[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(4): 647-53. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.014.