

• 短篇论著 •

FGF23、CyPA、Hepc 在急性心力衰竭患者预后评价中的价值

许政衡, 黄 勇, 柯海霞, 李 南

海南省海口市中医医院检验科, 海南海口 570216

摘 要:目的 探讨血清成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、亲环素 A(CypA)、铁调素 (Hepc) 对评价急性心力衰竭(AHF)患者预后的价值。**方法** 选择该院 2019 年 1 月至 2020 年 10 月诊断的 100 例 AHF 患者作为研究对象, 其中预后良好组 71 例, 预后不良组 29 例, 比较两组患者血清 FGF23、CyPA、Hepc 水平差异, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析 FGF23、CyPA、Hepc 指标在急性心力衰竭患者预后评价中的价值。**结果** 预后良好组患者的血清 FGF23、CyPA、Hepc 水平显著低于预后不良组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 FGF23、CyPA、Hepc 高表达水平均是 AHF 患者预后不良发生的危险因素($P<0.05$, $OR>1$), 其 $OR(95\%CI)$ 分别为: 2.985(1.196~7.576), 2.013(1.094~3.679), 2.648(1.101~6.643)。ROC 分析结果显示, 血清 FGF23、CyPA、Hepc 及 3 项联合诊断 AHF 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.701(95%CI 为 0.558~0.842)、0.844(95%CI 为 0.732~0.954)、0.776 (95%CI 为 0.651~0.902)、0.899 (95%CI 为 0.814~0.983), 联合诊断的 AUC 显著高于单独诊断, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清 FGF23、CypA、Hepc 可用于 AHF 患者预后评价, 且具有很高的敏感度。

关键词:急性心力衰竭; 成纤维细胞生长因子 23; 亲环素 A; 铁调素; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.028 **中图法分类号:**R541.6
文章编号:1673-4130(2021)20-2555-04 **文献标志码:**A

急性心力衰竭(AHF)患者多伴有心血管疾病, 其表现为发病急骤、症状较重、预后不良^[1-2]。因此, 及时准确评估 AHF 患者的病情, 并给予相应的治疗, 从而能够改善患者预后。目前, N 末端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)是临床评估心力衰竭患者预后常用的指标, 但其灵敏度和特异度有限^[3]。因此, 寻找高灵敏度和特异度的生物标志物, 对于 AHF 患者的预后评价具有重要意义。研究发现血清成纤维细胞生长因子 23(FGF23)作为激素样成纤维细胞生长因子参与动脉粥样硬化等过程, 其表达水平与心血管疾病的发生有关^[4]。亲环素 A(CypA)是心室重构、心肌损伤等代偿机制激活的标志物, 其表达水平在心力衰竭患者中明显上调^[5]。缺铁会导致心力衰竭, 铁调素(Hepc)能够调节铁的代谢, 因此, Hepc 可能与急性心力衰竭的发生、预后有关^[6]。本研究探讨血清 FGF23、CyPA、Hepc 在 AHF 患者中的表达及预后评价, 以提高 AHF 的预后评价效果, 效果良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2020 年 10 月在本院确诊的 AHF 患者 100 例作为研究对象, 其中男 56 例, 女 44 例; 年龄 35~85 岁, 平均(64.73±8.35)岁。根据患者入院后 90 d 是否发生终点事件(患者再次因急性心力衰竭入院或死亡)分为预后不良组和预后良好组, 其中预后不良组 29 例, 预后良好组 71 例。

纳入标准: (1)符合《急性心力衰竭诊断和治疗指南》^[7]的诊断标准并确诊; (2)NYHA 心功能分级≥Ⅱ级; (3)28 d 后获得随访结果。排除标准: (1)严重血液系统疾病患者; (2)恶性肿瘤患者; (3)精神疾病患者; (4)临床资料缺失患者。所有患者均签署知情同意书, 并经本院伦理委员会论证通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 收集患者的性别、年龄、基础疾病、既往史等一般资料。所有患者入院 1 d 后, 给予培哚普利[国药准字 H20034053, 施维雅(天津)制药有限公司]4 mg/d, 早晨餐前口服。

1.2.2 检测指标 患者入院时, 空腹采集外周静脉血, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 采用酶联免疫吸试验法(ELISA)测定 FGF23、CyPA、Hepc, FGF23 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司, CyPA ELISA 试剂盒购自上海源叶生物科技公司, Hepc ELISA 试剂盒购自上海臻科生物科技公司, 严格按照说明进行操作。

1.2.3 随访 随访患者 90 d 内是否发生终点事件。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行分析, 计数资料以例数或百分率表示, 组间采用 χ^2 检验比较, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用 t 检验。多因素 Logistic 回归分析预测疾病不良预后的危险因素。应用受试者工作特征性(ROC)曲线评估危险因素对疾病预后的最佳预测阈值和相应的灵敏度和特

异度,并以曲线下面积(AUC)和 95%可信区间(95%CI)表示。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者的一般资料比较

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病史 (n)	高血压史 (n)	基础疾病(n)				
		男性	女性				冠心病	心肌病	高血压心脏病	扩张型心脏病	其他
预后良好组	71	38	33	65.36±9.56	47	36	20	22	15	10	8
预后不良组	29	18	11	63.28±7.45	18	14	8	11	6	3	2
χ^2/t		0.611		0.961	2.052	0.000			0.923		
P		0.435		0.339	0.387	0.515			0.338		

表 2 两组患者的 FGF23、CyPA、Hepc 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FGF23(ng/L)	CyPA(ng/L)	Hepc(ng/mL)
预后良好组	71	243.53±54.38	3.87±0.35	54.12±13.36
预后不良组	29	328.22±63.27	5.48±2.12	97.53±16.64
t		21.943	6.196	20.220
P		0.000	0.000	0.000

2.3 影响 AHF 患者预后的多因素 Logistic 回归分析 以 90 d 内是否发生终点事件为应变量,赋值 1=发生,0=未发生,以 FGF23、CyPA、Hepc 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 FGF23、CyPA、Hepc 高表达水平均是 AHF 患者预后不良发生的独立危险因素,见表 3。

2.4 血清 FGF23、CyPA、Hepc 在 AHF 患者预后评价的 ROC 曲线分析 FGF23、CyPA、Hepc 单独诊断 AHF 患者预后的灵敏度在 56.37%~71.74%,特异度在 71.39%~95.08%,3 项联合诊断的灵敏度显著增至 90.65%,差异具有统计学意义($P<0.05$),特异度降低至 59.37%差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

ROC 曲线研究结果显示,FGF23、CyPA、Hepc 及 3 项联合诊断 AHF 患者预后的 AUC 分别为 0.701(95%CI 为 0.558~0.842)、0.844(95%CI 为 0.732~0.954)、0.776 (95%CI 为 0.651~0.902)、

年龄、既往史、基础疾病差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者的血清 FGF23、CyPA、Hepc 水平比较

预后差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

0.899(95%CI 为 0.814~0.983),联合诊断的 AUC 显著高于单独诊断,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 AHF 患者预后不良发生的危险因素

变量	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
FGF23	1.101	0.468	5.375	2.985	1.196~7.576	0.018
CyPA	0.697	0.312	5.156	2.013	1.094~3.679	0.020
Hepc	0.983	0.436	4.861	2.648	1.101~6.643	0.023

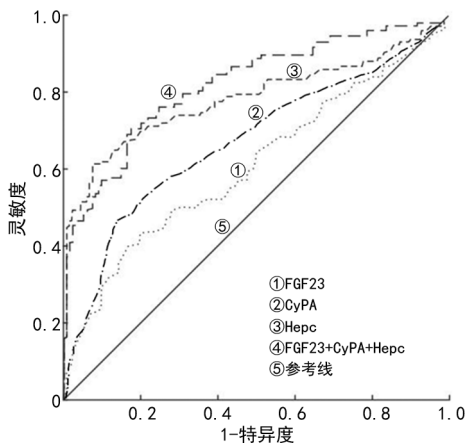


图 1 FGF23、CyPA、Hepc 在 AHF 患者预后评价的 ROC 曲线分析

表 4 FGF23、CyPA、Hepc 在 AHF 患者预后评价的效果

指标	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
FGF23	284.720 ng/L	56.370	95.080	78.120	90.100	73.540
CyPA	4.530 ng/L	68.640	90.240	81.660	84.650	79.230
Hepc	74.870 ng/mL	71.740	71.390	71.210	65.450	76.640
3 项联合诊断	—	90.650	59.370	72.750	63.650	89.640
χ^2		9.587	17.142	2.200	7.848	2.764
P		0.023	0.001	0.537	0.046	0.428

注:—表示无数据。

3 讨 论

由于 AHF 的发病率和病死率较高,因此在患者入院早期及时诊断,及时治疗,能够有效改善患者的预后,而血清生物标志物在一定程度上能够辅助诊断 AHF^[8]。FGF 家族包含 23 个成员,其在细胞增殖、迁移、分化、凋亡的调控过程中发挥重要作用^[9]。有文献报道,血清高水平 FGF23 是动脉粥样硬化发生的危险因素^[10]。CypA 作为亲环素家族一员,广泛存在于生物界^[11]。有文献报道 CypA 具有细胞因子类似的作用,并在多种病变情况中表达上调^[12]。Hepc 是机体调节铁代谢的主要因子,机体缺铁会导致心力衰竭^[13]。本研究选择 3 个在 AHF 中具有高敏感度指标的 FGF23、CypA、Hepc 作为本研究的对象,探讨其在 AHF 诊断中的价值,为将来的临床应用提供实验基础。

既往研究发现在冠状动脉病变患者的血清中 FGF23 表达水平显著高于健康人群,且 FGF23 表达水平与冠状动脉血管病变范围呈正相关关系^[14]。本研究结果显示,预后良好组患者的血清 FGF23 水平显著低于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与以往研究相符。单因素分析发现 AHF 患者血清 FGF23 高表达是其预后不良发生的独立危险因素。提示血清 FGF23 指标可用于 AHF 患者预后评价。本研究通过绘制 ROC 曲线,分析血清 FGF23 用于 AHF 患者预后评价的价值,结果显示其特异度较高(95.08%),但灵敏度较低(56.37%),提示在评估 HF 患者预后时,可结合患者的临床表现和其他指标。

文献报道机体处于强应激和强氧化反应状态时,CyPA 表达水平升高,且在心力衰竭患者体内,CyPA 表达水平显著升高^[15]。本研究结果显示,预后良好组患者的血清 CyPA 水平显著低于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析发现 AHF 患者血清 CyPA 高表达水平是其预后不良发生的独立危险因素。提示血清 CyPA 指标可用于 AHF 患者预后评价。本研究通过绘制 ROC 曲线,分析血清 CyPA 用于 AHF 患者预后评价的价值,结果显示其特异度较高(90.24%),但灵敏度较低(68.64%),提示在评估 HF 患者预后时,可结合患者的临床表现和其他指标。

研究发现 Hepc 表达水平上调会抑制网状内皮系统释放铁和肠道吸收铁,进一步导致缺铁,从而影响心肌细胞正常活性^[16]。本研究结果显示,预后良好组患者的血清 Hepc 水平显著低于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与以往研究相符。单因素分析发现 AHF 患者血清 Hepc 高表达是其预后不良发生的独立危险因素。提示血清 Hepc 指标可用于 AHF 患者预后评价。本研究通过绘制 ROC 曲线,分析血清 Hepc 用于 AHF 患者预后评价的价值,结果显示其灵敏度(71.74%)、特异度(71.39%)较低,提

示在评估 HF 患者预后时,可结合患者的临床表现和其他指标。

ROC 曲线研究结果显示 FGF23、CyPA、Hepc 联合诊断 AHF 患者预后的灵敏度升高(90.65%),特异度降低(59.37%),提示 FGF23 反映 AHF 患者的动脉血管状态,CyPA 反映 AHF 患者的氧化应激状态,Hepc 反映 AHF 患者的机体铁代谢水平,3 个指标分别代表 AHF 患者的不同病理机制,对不同危险分层的 AHF 均有较好的诊断效能,因而联合诊断效果较好。但同时也说明现有血清标志物评估 AHF 患者预后仍存在特异度低等问题,临床使用中容易出现漏诊和误诊的情况,需将不同类型的标志物联用以提高诊断效果。

综上所述,血清 FGF23、CypA、Hepc 可以作为血清标志物,用于 AHF 患者的辅助诊断,且具有较高的灵敏度。但是,因受样本量的影响,本研究结果有待前瞻性、扩大化中心试验验证。

参考文献

- [1] KAMETANI M, JUJO K, MINAMI Y, et al. Hospitalization period in AHF patients affects prognosis after discharge? [J]. J Card Fail, 2017, 23(10): S44.
- [2] 孙筱璐, 王国干, 秦俭, 等. 比较北京地区不同级别医院急性心力衰竭临床治疗现状及短期和一年预后——Beijing AHF Registry 研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(1): 85-92.
- [3] PAU L, GALLARDO M N, PALAU P, et al. Comparison between CA125 and NT-proBNP for evaluating congestion in acute heart failure[J]. Med Clin, 2020, 156(12): 589-594.
- [4] 陈玺宇, 冯高科, 易欣, 等. 成纤维细胞生长因子 FGF23 与冠心病发生及进展的关系[J]. 中国心血管病研究, 2018, 16(2): 97-99.
- [5] SU H, YANG Y. The roles of CyPA and CD147 in cardiac remodelling[J]. Exp Mol Pathol, 2018, 104(3): 222-226.
- [6] 池向耿, 张文彬, 蔡琪, 等. 高通量血液透析对血透患者可溶性转铁蛋白受体的影响及肾性贫血的改善效果[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(13): 997-1000.
- [7] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.
- [8] 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会, 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 心力衰竭生物标志物中国专家共识[J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43(2): 130-141.
- [9] 窦易铭, 白活, 李光明. 成纤维细胞生长因子的代谢作用研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(39): 89-92.
- [10] 朱星宇, 李东泽, 曾锐. 成纤维细胞生长因子 23 在心血管疾病中的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(10): 107-109.
- [11] 张利宏, 应德美, 宁琳洪. 亲环素 A 与细胞信号传导[J]. 免疫学杂志, 2018, 34(9): 823-828.

- [12] 高红红,陈剑. 亲环素 A 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 癌症进展,2019,17(2):137-139.
- [13] 景现奇. 血清 Heps、CHE、 β 2-MG 水平检测在多发性骨髓瘤患者病情评估中的应用价值[J]. 河南医学研究,2018,27(19):3556-3557.
- [14] 陈爱群,孙颖,赵班,等. 血成纤维细胞生长因子 23 水平和颈动脉内中膜厚度对维持性血液透析患者长期预后的影响[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(7):769-774.
- [15] 张月,雷兆军,何勇. 新活素对 NYHA 分级 2 级以上慢性心力衰竭患者血清 BNP、MMP-9、CypA 水平的影响[J]. 检验医学与临床,2019,16(16):2373-2376.
- [16] 舒铭,金鹿,陈秋莹. 血清铁调素检测对冠心病患者心肌损伤的诊断价值[J]. 检验医学,2019,34(9):783-786.
- (收稿日期:2020-12-12 修回日期:2021-05-17)

• 短篇论著 •

FTA-ABS 在电化学发光法检测梅毒抗体低值标本中的临床应用与研究

黄学东,应珊珊,罗 岚,李冬冬[△]

四川大学华西医院实验医学科临床微生物室,四川成都 610041

摘 要:**目的** 采用荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)对电化学发光免疫分析(ECLIA)法检测的梅毒螺旋体抗体低值($1 \leq \text{COI} < 10$)标本进行复检,探讨 FTA-ABS 在 ECLIA 法测定梅毒螺旋体抗体低值标本中的临床意义。**方法** 收集 2020 年 3—6 月 ECLIA 法检测梅毒螺旋体抗体低值 402 份标本,进行梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA),选出 TPPA 结果阳性 43 份、阴性 37 份、可疑 20 份,ECLIA 法抗体低值血清标本采用 FTA-ABS 进行 IgG 和 IgM 特异性抗体检测。**结果** 100 份标本中,FTA-ABS IgM/IgG 检测阳性 64 份,其阳性标本数与 TPPA 检测结果比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 COI 为 1~5 的 74 份标本 FTA-ABS 检测阳性例数 47 份(63.51%)、TPPA 阳性 28 份(37.84%),TPPA 结果可疑 16 份,两者方法比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。COI 值为 5~10 的 26 份标本,两者方法检测结果比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在 ECLIA 测定梅毒螺旋体抗体低值($1 \leq \text{COI} < 10$)标本中,TPPA 与 FTA-ABS 两者检测方法差异有统计学意义($P < 0.05$)。在检测梅毒螺旋体抗体低值时,将 TPPA 与 FTA-ABS 联用,特别是 TPPA 结果可疑时,有助于提高临床检测效果。

关键词: 电化学发光免疫分析; 梅毒螺旋体颗粒凝集试验; 荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.20.029

中图法分类号:R759.1

文章编号:1673-4130(2021)20-2558-03

文献标志码:A

梅毒是由苍白密螺旋体苍白亚种引起的性传播疾病,梅毒螺旋体可引起慢性全身性传染疾病;其临床症状呈多样性,不同症状随梅毒分期而表现不同^[1-4]。目前,主要根据临床症状、流行病学史和实验室血清学检测结果对梅毒进行诊断。常用的血清学检测方法是梅毒螺旋体抗体检测与非梅毒螺旋体抗体检测^[5]。近年来,化学发光免疫分析(CLIA)法检测梅毒螺旋体的应用较广泛,但检测中出现弱值或者低值结果时很难解释。研究显示 CLIA 法结果出现 COI 低值时可能存在假阳性结果,解决此类问题主要采用梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)法进行复核,TPPA 法存在主观因素,造成部分结果依然难以解释,建议在 TPPA 法判读结果有争议时进一步采用多种方法复检^[6-7]。因此,本文对电化学发光免疫分析(ECLIA)法检测梅毒螺旋体抗体 COI 低值的血清标本,采用 TPPA 法复检,对部分存在可疑结果或有争

议的标本运用荧光梅毒螺旋体抗体吸收试验(FTA-ABS)法再次检测,现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 标本来源 收集 2020 年 3—6 月于四川大学华西医院就诊患者血清标本,应用 Cobas e801 电化学发光仪检测,发现有 402 份血清标本梅毒螺旋体抗体 COI 低值($1 \leq \text{COI} < 10$)。经 TPPA 法复检,阳性 345 份,阴性 37 份和可疑(或保留)20 份,从中选出阳性 43 份、阴性 37 份与可疑 20 份,COI 低值血清标本采用 FTA-ABS 法进行 IgG 和 IgM 特异性抗体检测。

1.2 标本采集 收集 402 例患者静脉血,分离血清,采用 ECLIA、TPPA 法进行梅毒螺旋体抗体检测,剩余血清于-80℃冰箱保存。

1.3 方法 所有试验操作均严格按照试剂盒说明书进行。ECLIA 法检测由罗氏公司提供的 Cobas e801 化学发光仪及配套梅毒试剂盒进行;TPPA 法由日本

[△] 通信作者,E-mail:jiangxili1219@163.com。