

· 论 著 ·

# 外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平与血液透析患者心血管疾病的相关性及临床价值\*

罗 琼<sup>1</sup>, 彭晓林<sup>2</sup>, 许中恒<sup>2</sup>, 皮晓凤<sup>3△</sup>1. 重庆两江新区人民医院肾内科, 重庆 401121; 2. 重庆医科大学附属大足医院心血管内科, 重庆 402360;  
3. 重庆医科大学附属大足医院消毒供应中心, 重庆 402360

**摘要:**目的 探讨外周血卵泡抑素样蛋白 1(FSTL-1)、壳三糖苷酶 1(CHIT-1)水平与血液透析患者心血管疾病(CVD)的相关性及临床价值。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 4 月在重庆两江新区人民医院治疗的 150 例血液透析患者(病例组)和 60 例体检健康者(对照组), 病例组包括 62 例发生 CVD 者(CVD 组)和 88 例未发生 CVD 者(非 CVD 组)。采用酶联免疫吸附试验检测外周血中 FSTL-1、CHIT-1 水平, 比较各组 FSTL-1、CHIT-1 水平, Pearson 相关性检验分析 FSTL-1、CHIT-1 水平与 Gensini 评分、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌钙蛋白 T(cTnT)、左心室射血分数(LVEF)的相关性。多因素 Logistic 回归分析影响 CVD 发生的影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析 FSTL-1、CHIT-1 对 CVD 发生的预测效能。结果 CVD 组、非 CVD 组 FSTL-1、CHIT-1 水平高于对照组( $F=229.200, 273.200, P<0.05$ ), 且 CVD 组 FSTL-1、CHIT-1 水平高于非 CVD 组( $P<0.05$ )。血液透析患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平与 Gensini 评分、cTnT、hs-CRP 呈正相关( $r=0.662, 0.724, 0.712; r=0.679, 0.502, 0.341; P<0.05$ ), 而与 LVEF 呈负相关( $r=-0.463, -0.581, P<0.05$ )。与非 CVD 组相比, CVD 组慢性肾病病程更长, hs-CRP、cTnT、Gensini 评分、FSTL-1 和 CHIT-1 更高( $P<0.05$ ), 而 LVEF 更低( $P<0.05$ )。高水平 cTnT、FSTL-1、CHIT-1 是血液透析患者发生 CVD 的独立危险因素( $P<0.05$ )。外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平联合预测血液透析患者 CVD 发生的曲线下面积达 0.852 (95%CI: 0.789~0.915), 显著大于 FSTL-1、CHIT-1 单一指标( $Z=-2.084, -3.112, P=0.038, 0.002$ )。结论 CVD 患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平升高, 与血液透析患者的心血管损伤、心功能、炎症指标相关, 是影响血液透析患者发生 CVD 的独立危险因素, 二者联合检测可提高对血液透析患者发生 CVD 的预测效能。

**关键词:** 血液透析; 心血管疾病; 卵泡抑素样蛋白 1; 壳三糖苷酶 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.18.003

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2025)18-2190-06

文献标志码: A

## Correlation of FSTL-1 and CHIT-1 levels in peripheral blood with cardiovascular diseases in hemodialysis patients and their clinical value\*

LUO Qiong<sup>1</sup>, PENG Xiaolin<sup>2</sup>, XU Zhongheng<sup>2</sup>, PI Xiaofeng<sup>3△</sup>

1. Department of Nephrology, Chongqing Liangjiang New Area People's Hospital, Chongqing 401121, China; 2. Department of Cardiovascular Internal Medicine, the Affiliated Dazu's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402360, China; 3. Department of Disinfection Supply Center, the Affiliated Dazu's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402360, China

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of peripheral blood follicle suppressor-like protein L (FSTL-1) and chitosanidase 1 (CHIT-1) levels with cardiovascular diseases (CVD) in hemodialysis patients and their clinical value. **Methods** A total of 150 hemodialysis patients treated in Chongqing Liangjiang New Area People's Hospital from January 2021 to June 2023 (case group) and 60 healthy people who underwent medical checkups (control group) were selected. The case group consisted of 62 patients who had CVD (CVD group) and 88 patients who did not have CVD (non-CVD group). Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of FSTL-1 and CHIT-1 in peripheral blood. The levels of FSTL-1 and CHIT-1 among the groups were compared, and the correlation between the levels of FSTL-1 and CHIT-1 with the Gensini scores, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), troponin T (cTnT), and left ventricular ejection fraction

\* 基金项目: 重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jsex-msxmX0238)。

作者简介: 罗琼, 女, 主治医师, 主要从事肾内方向的研究。△ 通信作者, E-mail: Pixiaofeng2000@163.com。

(LVEF) were analyzed by Pearson's correlation test. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors affecting the occurrence of CVD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the predictive efficacy of FSTL-1 and CHIT-1 for the occurrence of CVD. **Results** The levels of FSTL-1 and CHIT-1 were higher in the CVD group and non-CVD group than those in the control group ( $F = 229.200, 273.200, P < 0.05$ ), and the levels of FSTL-1 and CHIT-1 in the CVD group were higher than those in the non-CVD group ( $P < 0.05$ ). The peripheral blood FSTL-1 and CHIT-1 levels in hemodialysis patients were positively correlated with Gensini score, cTnT, hs-CRP ( $r = 0.662, 0.724, 0.712, r = 0.679, 0.502, 0.341, P < 0.05$ ) and negatively correlated with LVEF ( $r = -0.463, -0.581, P < 0.05$ ). Compared with the non-CVD group, CVD group had longer chronic kidney disease duration, higher hs-CRP, cTnT, Gensini score, FSTL-1, CHIT-1 ( $P < 0.05$ ), and lower LVEF ( $P < 0.05$ ). High levels of cTnT, FSTL-1, and CHIT-1 were independent risk factors for CVD in hemodialysis patients ( $P < 0.05$ ). The area under the curve of the combined detection of peripheral blood FSTL-1 and CHIT-1 levels for predicting the occurrence of CVD in hemodialysis patients was 0.852 (95% CI: 0.789–0.915), which was significantly larger than those of the single index of FSTL-1 and CHIT-1 ( $Z = -2.084, -3.112, P = 0.038, 0.002$ ). **Conclusion** The increased levels of peripheral blood FSTL-1 and CHIT-1 levels in CVD patients are correlated with cardiovascular injury, cardiac function, and inflammatory indexes in hemodialysis patients, which are independent risk factors affecting the occurrence of CVD in hemodialysis patients, and the combined detection of the two could improve the predictive efficacy for the occurrence of CVD in hemodialysis patients.

**Key words:** hemodialysis; cardiovascular events; follicle suppressor-like protein L; chitosanidase 1

血液透析是治疗慢性肾衰竭或急性肾损伤的重要临床手段之一,通过净化血液中的废物以替代正常肾脏滤过功能,达到生命支持、改善预后及提高生活质量的作用,近年来血液透析患者数量呈逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。心血管疾病(CVD)是血液透析患者的常见并发症,亦是造成患者死亡的主要原因之一<sup>[2]</sup>。贫血、血栓形成、血管病变、炎症、应激和损伤等多种因素参与 CVD 的发生发展<sup>[3]</sup>。探寻 CVD 发生的血清标志物有助于临床工作者早期识别 CVD 发生风险,从而采取有针对性的干预措施,进一步提高患者生存质量。卵泡抑素样蛋白 1(FSTL-1)是一种由转化生长因子诱导的分泌型基质糖蛋白,属 FST SPARC 家族成员之一,参与组织发育、修复、炎症反应、组织纤维化形成等生物学过程<sup>[4]</sup>。最近研究指出,血清 FSTL-1 在急慢性心脏病患者中水平升高,可能为 CVD 的潜在早期生物标志物<sup>[5-6]</sup>。壳三糖苷酶 1(CHIT-1)是几丁质酶家族的一员,可作为巨噬细胞活化的生物标志物,在调节免疫反应、组织修复和重塑等生物过程中发挥作用<sup>[7]</sup>。有研究发现,CHIT-1 可能是血液透析患者早期动脉粥样硬化斑块形成的新型指标<sup>[8]</sup>,而其与血液透析患者 CVD 发生的相关性仍不明确。故推测 FSTL-1、CHIT-1 可能参与血液透析患者 CVD 的发生与进展,本研究通过检测血液透析患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平,探讨二者与 CVD 发生的相关性及临床诊断价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 4 月在重庆两江新区人民医院治疗的 150 例血液透析患者为病例组,男 86 例,女 64 例;年龄 39~75 岁,平均

(53.67±12.38)岁;慢性肾病病程(11.09±5.16)年。纳入标准:(1)年龄>18 周岁;(2)确诊为慢性肾病 5 期,且需要进行持续血液透析治疗;(3)血液透析时间不低于 3 个月;(4)临床资料完整,配合度良好。排除标准:(1)心脏疾病史;(2)合并严重的急慢性感染性疾病;(3)合并动脉粥样硬化性疾病;(4)合并肿瘤、精神疾病或认知障碍等。纳入同期 60 例体检健康者为对照组,男 36 例,女 24 例;年龄 39~75 岁,平均(54.15±12.63)岁。病例组与对照组的基本资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究征得重庆两江新区人民医院伦理委员会批准,研究对象均在知情同意书签字。

## 1.2 方法

**1.2.1 血液透析治疗** 所有接受血液透析治疗的患者均使用了含有碳酸氢盐的透析液和一次性聚砜材料制成的透析器,该透析器的膜面积达到 1.5 m<sup>2</sup>。在治疗过程中,患者的血流量设置在 180~250 mL/min,而透析液的流量则设定为 500 mL/min。此外,患者每周的透析时长总计在 10~12 h。以肝素钠或低分子量肝素进行抗凝,血液透析方案及临床用药由血透室专业医师遵循临床实践指南,并根据患者个体状况进行调整。

**1.2.2 资料收集** 收集病例组的人口学及相关临床信息,如年龄、性别、体重指数(BMI)、糖尿病史、高血压史、慢性肾病病程、饮酒史、吸烟史、患者在开始血液透析时的血液常规和生化指标数据,包括血红蛋白(Hb)、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、肌酐(Cr)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌钙蛋白

T(cTnT)等。利用冠状动脉造影测定病例组冠状动脉的狭窄情况,造影结果由有经验的临床医师进行判定,根据冠脉狭窄程度及病变部位计算 Gensini 评分。管腔狭窄直径<25%、25%~<50%、50%~<75%、75%~<90%、90%~<99%、99%及以上者分别评分为 1、2、4、8、16、32 分,根据病变位置赋予不同权重系数,每个病变部位评分=狭窄程度评分×位置权重系数,所有病变评分相加即为 Gensini 评分。Gensini 评分越高提示冠状动脉病变越严重。彩色多普勒超声诊断仪进行超声心动图检查左室舒张末期容量(EDV)和左室收缩末期容量(ESV),计算左心室射血分数(LVEF),即  $LVEF = (EDV - ESV) / EDV$ 。

**1.2.3 外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平检测** 收集病例组开始血液透析时及对照组的外周血两管各 2 mL,一管经 1 000 r/min 离心 15 min 取血浆,用于血浆 FSTL-1 水平测定;另一管在 1 000 r/min 离心 10 min 后取血清,用于 CHIT-1 水平检测。两管均在一 80 °C 冻存,进行一次性成批测定。检测方法均采用酶联免疫吸附试验,试剂盒分别由上海佰利莱生物科技有限公司和上海抚生实业有限公司提供。

**1.2.4 CVD 随访** 血液透析 3 个月每月一次定期随访患者 CVD 发生情况,包括 CVD 有无发生及疾病类型(包括需要冠状动脉搭桥手术或经皮介入治疗的冠状动脉疾病、心肌梗死、室性心律失常、心脏骤停或猝死等)、CVD 事件发生的时间、其他不良反应等,随访方式为电话随访或定期门诊复查,门诊复查时通过结合病史,症状体征(检查患者是否出现心悸、胸痛、胸闷、呼吸困难等症状,以及有无心脏杂音、肺部啰音、下肢水肿等心肺体征)和辅助检查(对患者进行心电图、超声心动图、颈动脉超声等检查以评估患者的心脏及颈动脉狭窄情况)等方式进行 CVD 的判定。随访时间为 12 个月,随访终点为 CVD 发生或死亡。根据 CVD 发生与否,将病例组分为 CVD 组(62 例)

和非 CVD 组(88 例)。

**1.3 统计学处理** 数据均采用 SPSS28.0 统计学软件进行分析,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。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关性分析 FSTL-1、CHIT-1 水平与 Gensini 评分、LVEF、hs-CRP、cTnT 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析血液透析患者 CVD 发生的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 FSTL-1、CHIT-1 水平对血液透析患者 CVD 发生的预测效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组 FSTL-1、CHIT-1 水平比较** CVD 组 FSTL-1、CHIT-1 水平高于非 CVD 组及对照组( $P < 0.05$ ),非 CVD 组 FSTL-1、CHIT-1 水平高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 CVD 组和非 CVD 组临床资料比较** 与非 CVD 组比较,CVD 组慢性肾病病程更长( $P < 0.05$ ),hs-CRP、cTnT、Gensini 评分更高( $P < 0.05$ ),而 LVEF 更低( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 血液透析患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平与相关临床指标的相关性** 血液透析患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平与 Gensini 评分、cTnT、hs-CRP 呈正相关,而与 LVEF 呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 各组 FSTL-1、CHIT-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FSTL-1(ng/mL)	CHIT-1(pg/mL)
CVD 组	62	24.90 ± 7.35 <sup>ab</sup>	2 548.90 ± 887.80 <sup>ab</sup>
非 CVD 组	88	17.77 ± 7.09 <sup>b</sup>	1 778.70 ± 656.53 <sup>b</sup>
对照组	60	6.19 ± 1.44	462.32 ± 153.88
<i>F</i>		229.200	273.200
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与非 CVD 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 CVD 组和非 CVD 组临床资料比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	CVD 组( <i>n</i> = 62)	非 CVD 组( <i>n</i> = 88)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	54.02 ± 12.51	53.32 ± 12.08	0.344	0.731
性别(男)	33(53.20)	50(56.80)	0.190	0.663
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.52 ± 2.84	22.10 ± 3.03	-1.184	0.238
慢性肾病病程(年)	12.64 ± 5.57	10.84 ± 5.06	2.058	0.041
高血压史	32(52.08)	44(48.39)	0.190	0.663
糖尿病史	18(29.00)	23(26.10)	0.154	0.695
吸烟史	20(32.30)	27(30.70)	0.042	0.838
饮酒史	18(29.00)	29(33.00)	0.260	0.610
Hb(g/dL)	10.21 ± 1.09	10.48 ± 1.24	-1.379	0.170
白蛋白(g/dL)	32.94 ± 6.22	34.02 ± 6.59	-1.011	0.303
TC(mg/dL)	156.34 ± 40.59	153.51 ± 39.22	0.429	0.669

续表 2 CVD 组和非 CVD 组临床资料比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	CVD 组 ( $n=62$ )	非 CVD 组 ( $n=88$ )	$t/\chi^2$	$P$
TG(mg/dL)	204.64±89.40	189.55±85.73	1.043	0.299
LDL-C(mg/dL)	92.23±31.09	89.86±30.11	0.468	0.640
HDL-C(mg/dL)	31.59±9.26	33.22±9.82	-1.025	0.307
Cr(mg/dL)	8.67±2.11	8.24±1.97	-1.719	0.088
hs-CRP(mg/dL)	1.14±1.37	0.18±0.09	-5.281	<0.001
cTnT(ng/mL)	5.67±2.98	2.02±1.61	-8.977	<0.001
Gensini 评分(分)	56.71±21.30	43.55±19.42	-3.320	0.001
LVEF(%)	53.13±7.67	64.22±8.43	10.527	<0.001

表 3 血液透析患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平与相关临床指标的相关性

项目	FSTL-1		CHIT-1	
	$r$	$P$	$r$	$P$
Gensini 评分	0.662	<0.001	0.679	<0.001
cTnT	0.724	0.003	0.502	0.025
hs-CRP	0.712	<0.001	0.341	0.041
LVEF	-0.463	0.021	-0.581	<0.001

**2.4 血液透析患者 CVD 发生影响因素分析** 以是否发生 CVD 为因变量(赋值:1=是,0=否),慢性肾病病程、hs-CRP、cTnT、Gensini 评分、FSTL-1、

CHIT-1 及 LVEF 为自变量,构建多因素 Logistic 回归模型。结果显示,高水平 cTnT、FSTL-1、CHIT-1 是血液透析患者发生 CVD 的独立危险因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

**2.5 外周血 FSTL-1、CHIT-1 联合检测对血液透析患者发生 CVD 的预测价值** 外周血 FSTL-1、CHIT-1 单独及联合预测血液透析患者发生 CVD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.745(95%CI:0.666~0.823)、0.673(95%CI:0.580~0.766)、0.852(95%CI:0.789~0.915),联合预测的 AUC 显著大于 FSTL-1、CHIT-1 单一指标( $Z=-2.084, -3.112, P=0.038, 0.002$ )。见表 5。

表 4 血液透析患者 CVD 发生影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$	OR	95%CI
慢性肾病病程	0.200	0.197	1.033	0.309	1.221	0.832~1.796
hs-CRP	0.134	0.124	1.176	0.278	1.143	0.899~1.457
cTnT	0.142	0.062	5.279	0.022	1.152	1.022~1.301
Gensini 评分	0.401	0.231	3.002	0.083	1.493	0.951~2.350
LVEF	-0.308	-0.207	2.211	0.137	0.735	0.490~1.101
FSTL-1	0.952	0.262	13.230	<0.001	2.592	1.555~4.328
CHIT-1	0.386	0.126	9.416	0.002	1.471	1.151~1.882

表 5 外周血 FSTL-1、CHIT-1 及联合检测对血液透析患者发生 CVD 的预测价值

项目	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
FSTL-1	20.60 ng/mL	0.745(0.666~0.823)	70.97	68.52	0.395
CHIT-1	2 322.29 pg/mL	0.673(0.580~0.766)	59.70	78.40	0.381
联合检测	—	0.852(0.789~0.915)	74.20	83.00	0.572

注:—表示无数据。

### 3 讨 论

血液透析为终末期患者的常见肾脏替代治疗方法,但透析引起血流动力学改变、尿毒症毒素及全身炎症等多种因素可增加 CVD 的发生风险,且 40%~60% 的患者死于 CVD<sup>[9]</sup>。目前,研究血液透析患者发生 CVD 的相关标志物成为临床工作者关注的热点课

题。cTnT、hs-CRP 等为 CVD 的常用标志物,但存在假阳性率较高等限制,需与其他标志物联合检测以提高诊断和预测的效能。故探寻高灵敏度和特异度的早期诊断标志物,对于及早识别高危患者并实施早期监测、预防具有重要临床价值。

FSTL-1 是一种分泌型细胞外糖蛋白,人 FSTL-1

包含 308 个氨基酸序列,由一个分泌信号、Follistatin 样结构域、两个 EF-hand 钙结合结构域、一个 VWFC 结构域等组成。FSTL-1 广泛表达于人类心血管、免疫和肌肉骨骼,在正常心肌细胞和静止炎症细胞中呈低表达,而在某些病理状态下呈高表达。ZHANG 等<sup>[10]</sup>研究发现,过表达的 FSTL-1 可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路从而促进肾脏纤维化,参与慢性肾病的进展。这在本研究血液透析患者 FSTL-1 水平高于体检健康者的结果中得到证实。FSTL-1 亦在动脉粥样硬化性 CVD、慢性心力衰竭等多种 CVD 中呈高表达,其通过激活心肌细胞增殖和纤维化的信号转导通路、抑制线粒体自噬和内质网应激、抑制炎症反应和氧化应激等途径保护心血管内皮功能<sup>[11-13]</sup>;有动物实验亦表明,FSTL-1 敲除可激活 SMAD3 致使心房和静脉壁的纤维化<sup>[14]</sup>,故推测 FSTL-1 可能是潜在的与 CVD 发生有关的生物指标。本研究中,CVD 组 FSTL-1 水平高于非 CVD 组,这与 KIM 等<sup>[15]</sup>发现的高水平 FSTL-1 可诱发 CVD 的结果相符。提示 FSTL-1 可能参与血液透析患者 CVD 的发生。分析原因:血液透析患者因液体超负荷、尿毒症毒素蓄积、贫血、脂质代谢改变等原因,极易继发心血管改变,引起心脏损伤,从而诱导机体代偿性分泌 FSTL-1,发挥调节心血管稳态和全身代谢、抗氧化反应、抗凋亡和抗炎反应等作用<sup>[3,16-17]</sup>。本研究还发现,FSTL-1 水平与 Gensini 评分、cTnT、hs-CRP 呈正相关,而与 LVEF 呈负相关,这与以往研究结果具有一致性<sup>[18-19]</sup>,这可能与 FSTL-1 的负反馈调节作用有关,提示 FSTL-1 水平可作为反映心血管受损程度、心脏功能、炎症反应的标志物。FSTL-1 可能通过促进炎症细胞激活和炎症介质的释放,加剧肾脏及全身炎症的发展,并可能通过影响细胞外基质(ECM)合成过程,参与糖尿病患者肾功能不全的发生发展。CHIT-1 是一种包含 466 个氨基酸的糖苷酶,属 18-糖苷酶家族(GH18)成员之一,主要由活化的巨噬细胞和中性粒细胞合成和分泌,在维持先天免疫反应稳态中发挥作用。有研究发现,CHIT-1 在糖尿病肾病中的表达显著升高,与全身炎症反应及肾脏疾病严重程度相关<sup>[20]</sup>。CHIT-1 还可参与调节成纤维细胞肝组织中的组织重塑,并促进动脉粥样硬化斑块的形成及后期血栓形成<sup>[21]</sup>。RAAFS 等<sup>[22]</sup>结果显示,CHIT-1 在心力衰竭和动脉粥样硬化性心脏病患者中表达上调,可能是 CVD 的生物学标志物。本研究亦发现 CVD 组 CHIT-1 水平高于非 CVD 组,提示 CHIT-1 蛋白可能参与慢性肾病的疾病进展及血液透析患者 CVD 的发生。原因可能在于:CVD 患者伴随动脉粥样硬化和血管炎症反应,病理学表现涉及内皮细胞激活、含脂泡沫细胞堆积及巨噬细胞的活化,活化的巨噬细胞和中性粒细胞通过 NF- $\kappa$ B、Jak-Stat、NOD2 和 Toll 样受体信号通路释放 CHIT-1<sup>[20]</sup>。同时高水平 CHIT-1 可

与溶菌酶等其他抗菌剂一起储存在免疫细胞中,参与血液透析患者的炎症反应过程,CHIT-1 水平高提示机体炎症反应更强<sup>[20]</sup>;CHIT-1 还通过与 TGF- $\beta$ BRAP1 和 FOXO3 相互作用增强转化生长因子(TGF)- $\beta$ 刺激的成纤维细胞增殖和肌成纤维细胞转化,参与组织纤维化的形成<sup>[23]</sup>。本研究还发现,CHIT-1 水平与 Gensini 评分、CTnT、hs-CRP 呈正相关,而与 LVEF 呈负相关,提示 CHIT-1 可能参与血液透析患者 CVD 的进展,用于反映心血管病变、炎症反应、心脏功能损伤的严重程度。

本研究还发现,cTnT、FSTL-1、CHIT-1 是血液透析患者 CVD 发生的独立危险因素,提示血液中高水平的 cTnT、FSTL-1、CHIT-1 可增加血液透析患者 CVD 的发生风险,原因在于:(1)cTnT 是常用的心肌细胞损伤特异性标志物,高水平 cTnT 提示为急性冠脉综合征高危人群;(2)高水平的 FSTL-1 可与 TLR4/CD14 结合并促进炎症反应,造成心血管的炎症性损伤;心肌细胞持续分泌的 FSTL-1 还可能参与左心室的不良重塑<sup>[24]</sup>,致使血液透析患者 CVD 的发生风险增加;(3)高水平 CHIT-1 可通过调节趋化因子和细胞因子的表达使巨噬细胞向 M2 表型极化,从而促进巨噬细胞中脂质摄取,促进动脉粥样硬化的发展<sup>[25]</sup>;过表达的 CHIT-1 还可通过增加细胞外基质的合成与分泌,从而影响动脉硬化斑块的稳定性<sup>[26]</sup>,诱发 CVD 的发生。本研究还发现,外周血 FSTL-1、CHIT-1 联合预测血液透析患者 CVD 发生的 AUC 大于单一指标,灵敏度和特异度分别达 74.20% 和 83.00%。提示临床工作者可通过联合检测血液透析患者外周血 FSTL-1、CHIT-1 水平来较为准确地评估患者 CVD 的发生风险,为临床制订个性化的预防和治疗方案提供依据。

综上所述,外周血 FSTL-1、CHIT-1 在血液透析发生 CVD 的患者中表达上调,与心血管损伤及炎症程度相关,且为血液透析患者发生 CVD 的独立危险因素,二者联合检测对血液透析患者发生 CVD 具有较高的预测价值,有助于实际临床工作中医生对血液透析患者进行风险分层,并制订个性化预防、治疗方案,降低 CVD 的发生风险。本研究未能跟踪监测 FSTL-1、CHIT-1 的动态变化,二者的动态变化对 CVD 发生风险的预测价值需要今后深入探索。此外,本研究为单中心、横断面研究,可能造成选择偏倚及因果关系判定不明确,后期有必要扩大样本量行多中心队列研究进一步进行探索。

## 参考文献

- [1] FOLEY R N, COLLINS A J. The USRDS: what you need to know about what it can and can't tell us about ESRD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(5): 845-851.
- [2] BOWMAN B, ABDEL-RAHMAN E M. Cardiovascular

- outcomes in dialysis patients; one size does not fit all[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(11): 899-901.
- [3] AHMADMEHRABI S, TANG W H. Hemodialysis-induced cardiovascular disease[J]. *Semin Dial*, 2018, 31(3): 258-267.
- [4] HU S, LIU H, HU Z, et al. Follistatin-like 1; a dual regulator that promotes cardiomyocyte proliferation and fibrosis[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(9): 5893-5902.
- [5] INOUE K, FUJIE S, HORII N, et al. Aerobic exercise training-induced follistatin-like 1 secretion in the skeletal muscle is related to arterial stiffness via arterial NO production in obese rats[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(10): e15300.
- [6] PONCE-RUÍZ N, HERRERA-MORENO J F, ROJAS-GARCÍA A E, et al. Follistatin-like 1 (FSTL-1) levels as potential early biomarker of cardiovascular disease in a Mexican population[J]. *Heart Vessels*, 2024, 39(6): 563-570.
- [7] DI ROSA M, MALAGUARNERA G, DE GREGORIO C, et al. Evaluation of CHI3L-1 and CHIT-1 expression in differentiated and polarized macrophages[J]. *Inflammation*, 2013, 36(2): 482-492.
- [8] GÜÇLÜ A, YILMAZ M I, TOKMAK T T, et al. Chitotriosidase as a novel biomarker of early atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2017, 21(1): 41-46.
- [9] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [10] ZHANG Y, WANG Y, ZHENG G, et al. Follistatin-like 1 (FSTL-1) interacts with Wnt ligands and Frizzled receptors to enhance Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in obstructed kidneys in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(7): 102010.
- [11] DAMAY VA, SETIAWAN S, LESMANA R, et al. Effects of moderate intensity aerobic exercise to FSTL-1 regulation in atherosclerosis; a systematic review[J]. *Int J Angiol*, 2022, 32(1): 1-10.
- [12] 陈梅, 钟亮. 慢性心力衰竭患者血清 FSTL-1 表达及意义[J]. *医学检验与临床*, 2020, 31(11): 20-23.
- [13] LIU H, LI Y, LI M, et al. Follistatin-like 1 protects endothelial function in the spontaneously hypertensive rat by inhibition of endoplasmic reticulum stress through AMPK-dependent mechanism[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2277654.
- [14] JIANG H, ZHANG L, LIU X, et al. Angiocrine FSTL-1 (follistatin-like protein 1) insufficiency leads to atrial and venous wall fibrosis via SMAD3 activation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(4): 958-972.
- [15] KIM D K, KANG S H, KIM JS, et al. Clinical implications of circulating follistatin-like protein-1 in hemodialysis patients[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 6637.
- [16] XI Y, HAO M, LIANG Q, LI Y, et al. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL-1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction[J]. *J Sport Health Sci*, 2021, 10(5): 594-603.
- [17] HORAK M, FAIRWEATHER D, KOKKONEN P, et al. Follistatin-like 1 and its paralogs in heart development and cardiovascular disease[J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(6): 2251-2265.
- [18] YAMAZAKI Y, KISHIMOTO Y, SAITA E, et al. Association between plasma follistatin-like protein 1 levels and the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Int Heart J*, 2021, 62(6): 1207-1212.
- [19] HAYAKAWA S, OHASHI K, SHIBATA R, et al. Association of circulating follistatin-like 1 levels with inflammatory and oxidative stress markers in healthy men[J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0153619.
- [20] CHANG D, SHARMA L, DELA CRUZ C S. Chitotriosidase: a marker and modulator of lung disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2020, 29(156): 190143.
- [21] JAYASHREE K, SENTHILKUMAR G P, VADIVELAN M, et al. Circulating 18-glycosyl hydrolase protein chitotriosidase-1 is associated with renal dysfunction and systemic inflammation in diabetic kidney disease[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2023, 13(3): 159-167.
- [22] RAAFS A, VERDONSCHOT J, FERREIRA JP, et al. Identification of sex-specific biomarkers predicting new-onset heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5): 3512-3520.
- [23] LEE C M, HE C H, PARK J W, et al. Correction: Chitinase 1 regulates pulmonary fibrosis by modulating TGF- $\beta$ /SMAD7 pathway via TGFBRAP1 and FOXO3[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(5): e202302065.
- [24] UEMATSU M, NAKAMURA K, NAKAMURA T, et al. Persistent myocardial production of follistatin-like 1 is associated with left ventricular adverse remodeling in patients with myocardial infarction; myocardial production of FSTL-1 in AMI patients[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(8): 733-738.
- [25] KITAMOTO S, EGASHIRA K, ICHIKI T, et al. Chitinase inhibition promotes atherosclerosis in hyperlipidemic mice[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(1): 313-325.
- [26] YAP J, MCCURDY S, ALCALA M, et al. Expression of chitotriosidase in macrophages modulates atherosclerotic plaque formation in hyperlipidemic mice[J]. *Front Physiol*, 2020, 11(3): 714.