

• 短篇论著 •

慢性肾功能衰竭患者血清 FGF21、MGP 与血管钙化及预后的关系*

汪化文¹, 申 仑², 张绍义¹

1. 邯郸市中心医院老年病一科, 河北邯郸 056001; 2. 邯郸市第一医院神经介入科, 河北邯郸 056001

摘要:目的 检测慢性肾功能衰竭(CRF)患者血清成纤维生长因子 21(FGF21)、基质 γ 羧基谷氨酸蛋白(MGP)水平,并探讨其与患者血管钙化及预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月邯郸市中心医院收治的 124 例 CRF 患者为 CRF 组。根据腹主动脉钙化评分(AACs)分为轻度组(36 例)、中度组(56 例)、重度组(32 例);根据预后情况分为死亡组(50 例)和存活组(74 例)。另选取同期该院的体检健康者 120 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGF21、MGP 水平,采用 Spearman 相关分析血清 FGF21、MGP 水平与 AACs 评分的相关性,采用 Cox 回归分析影响 CRF 患者预后的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 FGF21、MGP 水平与 AACs 评分对 CRF 患者预后的预测价值。结果 CRF 组血清 FGF21 水平高于对照组,MGP 水平低于对照组($P < 0.05$)。轻度组、中度组、重度组血清 FGF21 水平、AACs 评分依次升高($P < 0.05$),MGP 水平依次降低($P < 0.05$)。死亡组血清 FGF21 水平高于存活组($P < 0.05$),MGP 水平低于存活组($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示,CRF 组血清 FGF21 水平与 AACs 评分呈正相关($r = 0.682, P < 0.05$),MGP 水平与 AACs 评分呈负相关($r = -0.690, P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,HGB 低水平、AACs 高评分、FGF21 高水平、MGP 低水平是影响 CRF 患者预后的危险因素($P < 0.05$)。血清 FGF21、MGP 联合预测 CRF 患者预后的曲线下面积(AUC)大于 FGF21、MGP、AACs 评分单独预测的 AUC($Z = 3.361, 1.863, 4.125, P < 0.05$)。结论 CRF 患者血清 FGF21 水平升高,MGP 水平降低,二者与患者血管钙化及预后密切相关,是影响患者预后的危险因素,二者联合对 CRF 患者预后具有较高预测价值。

关键词:成纤维生长因子 21; 基质 γ 羧基谷氨酸蛋白; 慢性肾功能衰竭; 血管钙化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.12.021

中图法分类号:R692.5

文章编号:1673-4130(2024)12-1516-04

文献标志码:A

慢性肾功能衰竭(CRF)是肾脏疾病进展到晚期的表现,主要症状是肾损伤及肾功能丧失,内分泌代谢紊乱等^[1]。心血管疾病是 CRF 患者主要的死亡原因,而血管钙化是心血管疾病发生的危险因素^[2]。CRF 目前尚无根治方法,部分患者接受治疗后预后依然较差。对 CRF 患者尽早诊断并治疗对于病情的控制和预后具有重要意义。成纤维生长因子 21(FGF21)是一种能够有效调节葡萄糖和脂质代谢的激素^[3],已被证实在 CRF 患儿血清中表达上调,与患儿病情呈正相关^[4]。基质 γ 羧基谷氨酸蛋白(MGP)是一种维生素 K 依赖型蛋白,是人体内最强大的天然血管钙化抑制剂^[5],甚至具有逆转钙化的作用^[6]。MGP 已被证实是慢性肾病内膜和内侧血管钙化的独立预测因子^[7]。本研究旨在通过检测 CRF 患者血清 FGF21、MGP 水平,探究二者与患者血管钙化及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 6 月邯郸市中心医院(以下简称本院)收治的 124 例 CRF 患者为 CRF 组,其中男 64 例,女 60 例;年龄 31~78 岁,平均(55.25 ± 8.26)岁;平均体重指数(BMI)为

(22.56 ± 3.20) kg/m^2 。合并高血压 50 例,糖尿病 36 例。根据腹主动脉钙化评分(AACs)^[8]进行严重程度分组,评分标准:定义患者腹部侧位片上第 1~4 节腰椎范围内对应的主动脉为腹主动脉,以椎间隙为界分为 L1~L4 段,根据各节段腹主动脉前壁和后壁钙化累及范围分别给予 1 分(钙化范围 $<1/3$)、2 分(钙化范围在 $1/3 \sim 2/3$)和 3 分(钙化范围 $>2/3$),各节段腹主动脉前后壁总分即为该患者的 AACs 得分(0~24 分),分为轻度组(1~4 分)36 例,中度组(5~15 分)56 例,重度组(16~24 分)32 例。纳入标准:(1)符合 CRF 诊断标准^[9]并经检查确诊;(2)在本院进行 12 个月的血液透析;(3)年龄 >18 岁;(4)自愿参与本研究并愿意接受随访。排除标准:(1)本研究开始前已经接受或正在接受治疗患者;(2)入院治疗前半年内发生过心血管事件患者;(3)入院治疗前 1 个月内服用过可能影响检测结果的药物;(4)合并其他脏器衰竭患者;(5)合并恶性肿瘤患者;(6)认知功能障碍患者。另选取同期在本院体检的体检健康者 120 例为对照组,其中男 58 例,女 62 例;年龄 32~76 岁,平均(55.60 ± 8.88)岁;平均 BMI(22.21 ± 3.32) kg/m^2 。CRF 组与对照组性别、年龄、BMI 比较,差异无统计

* 基金项目:河北省卫生健康委医学科学研究计划(20211465)。

学意义($P>0.05$),具有可比性。所有受试者对本研究内容知情并签署书面知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病、血钙、血磷、甲状旁腺激素(PTH)、血红蛋白(HGB)、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)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、AACs 评分等资料。

1.2.2 血液标本采集 采集患者入院第 2 天清晨(对照组为体检当日)空腹静脉血 5 mL,于离心机中 3 000 r/min 离心 15 min,分离出血清,−80 ℃冰箱保存待测。

1.2.3 血清 FGF21、MGP 水平检测 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者血清 FGF21(ELISA 试剂盒货号:EH1649,购自武汉菲恩生物科技有限公司)和 MGP(ELISA 试剂盒货号:YEF20963,购自上海羽喙生物科技有限公司)水平,严格按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 随访 对 CRF 组患者进行随访,以打电话或患者入院检查方式随访,随访 2 年,最晚截止时间为 2022 年 6 月,统计死亡病例数,随访期间无失访病例。按照随访情况分为死亡组(50 例)和存活组(74 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较行 t 检验;多组比较行单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK- q 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两个独立样本比较行 Mann-Whitney U 检验,3 个独立样本比较行 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析 CRF 组血清 FGF21、MGP 水平与 AACs 评分的相关性;采用 Cox 回归分析影响 CRF 患者预后的危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 FGF21、MGP 对 CRF 患者预后的预测价值,FGF21、MGP 联合预测及二者单独预测的曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CRF 组与对照组血清 FGF21、MGP 水平比较 CRF 组血清 FGF21 水平高于对照组,MGP 水平低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 CRF 组与对照组血清 FGF21、MGP 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	FGF21(pg/mL)	MGP(ng/mL)
CRF 组	124	359.26±95.41	4.52±1.28
对照组	120	72.36±19.25	13.05±3.52
<i>t</i>		32.308	25.312
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同血管钙化程度患者血清 FGF21、MGP 水平及 AACs 评分比较 轻度组、中度组、重度组血清

FGF21 水平、AACs 评分依次升高($P<0.05$),MGP 水平依次降低($P<0.05$),见表 2。

表 2 不同血管钙化程度患者血清 FGF21、MGP 水平及 AACs 评分比较($\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$)

组别	<i>n</i>	FGF21(pg/mL)	MGP(ng/mL)	AACs 评分(分)
轻度组	36	260.25±70.68	5.79±1.54	3(2,4)
中度组	56	364.67±97.25 ^a	4.58±1.32 ^a	11(8,13) ^a
重度组	32	461.18±120.01 ^{ab}	2.99±0.92 ^{ab}	20(18,22) ^{ab}
<i>F/H</i>		36.409	39.288	107.035
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 CRF 组血清 FGF21、MGP 水平与 AACs 评分的相关性 Spearman 相关分析显示,CRF 组血清 FGF21 水平与 AACs 评分呈正相关($r=0.682, P<0.05$),MGP 水平与 AACs 评分呈负相关($r=-0.690, P<0.05$)。

2.4 不同预后患者临床资料比较 两组性别、BMI、高血压、糖尿病、血钙、TG、HDL-C、LDL-C 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),死亡组年龄 ≥ 55 岁患者人数、血磷、PTH、Scr、BUN、AACs 评分高于存活组($P<0.05$),HGB 水平低于存活组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后患者临床资料比较[*n/n* 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	死亡组 (<i>n</i> =50)	存活组 (<i>n</i> =74)	$\chi^2/t/Z$	<i>P</i>
性别(男/女)	29/21	35/39	1.369	0.242
年龄(≥ 55 岁/ <55 岁)	39/11	32/42	14.729	<0.001
BMI(kg/m ²)	22.79±3.27	22.41±3.15	0.649	0.518
高血压	19/31	31/43	0.188	0.665
糖尿病	12/38	24/50	1.030	0.310
血钙(mmol/L)	1.36±0.38	1.42±0.41	0.823	0.412
血磷(mmol/L)	3.42±1.03	2.56±0.75	5.379	<0.001
PTH(pg/mL)	196.36±51.89	135.25±38.69	7.507	<0.001
HGB(g/L)	60.26±16.51	70.32±18.49	3.101	0.002
TG(mmol/L)	2.06±0.65	1.97±0.61	0.785	0.434
HDL-C(mmol/L)	0.79±0.23	0.85±0.27	1.287	0.201
LDL-C(mmol/L)	3.95±1.03	3.87±0.99	0.434	0.665
Scr(μ mol/L)	684.27±182.35	501.36±142.88	6.248	<0.001
BUN(mmol/L)	28.35±8.02	23.69±6.48	3.566	0.001
AACs 评分(分)	18(13,23)	5(3,9)	8.398	<0.001

2.5 不同预后患者血清 FGF21、MGP 水平比较 死亡组血清 FGF21 水平高于存活组($P<0.05$),MGP 水平低于存活组($P<0.05$),见表 4。

表 4 不同预后患者血清 FGF21、MGP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FGF21(pg/mL)	MGP(ng/mL)
死亡组	50	449.06±124.35	3.25±0.95
存活组	74	298.59±75.86	5.38±1.50
<i>t</i>		8.365	8.901
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.6 Cox 回归分析 CRF 患者预后影响因素 以

CRF 患者预后为因变量,以表 3 中差异有统计学意义的因素(年龄、血磷、PTH、HGB、Scr、BUN、AACs 评分)及 FGF21、MGP 为自变量进行 Cox 回归分析。单因素 Cox 回归分析结果表明,年龄(≥ 55 岁)、血磷高水平、PTH 高水平、HGB 低水平、AACs 高评分、

FGF21 高水平、MGP 低水平是影响 CRF 患者预后的危险因素($P<0.05$);多因素 Cox 回归分析表明, HGB 低水平、AACs 高评分、FGF21 高水平、MGP 低水平是影响 CRF 患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 Cox 回归分析 CRF 患者预后影响因素

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.589	1.043~2.422	0.031	1.425	0.922~2.202	0.111
血磷	1.469	1.022~2.111	0.038	1.515	0.954~2.406	0.078
PTH	1.387	1.026~1.876	0.034	1.298	0.939~1.794	0.114
HGB	1.720	1.160~2.550	0.007	1.569	1.023~2.405	0.039
Scr	1.505	0.987~2.294	0.057	—	—	—
BUN	1.302	0.959~1.768	0.091	—	—	—
AACs 评分	1.489	1.118~1.982	0.006	1.569	1.048~2.349	0.029
FGF21	1.633	1.136~2.347	0.008	1.711	1.090~2.686	0.020
MGP	1.451	1.090~1.932	0.011	1.318	1.050~1.654	0.017

注:—为此项无数据。

2.7 血清 FGF21、MGP 水平对 CRF 患者预后的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 FGF21、MGP、AACs 评分单独预测 CRF 患者预后的 AUC 分别为 0.812(95%CI 0.728~0.896)、0.909(95%CI 0.859~0.960)、0.800(95%CI 0.718~0.866),血清

FGF21、MGP 联合预测的 AUC 为 0.964(95%CI 0.936~0.993),大于 FGF21 单独预测的 AUC($Z=3.361, P<0.001$)、MGP 单独预测的 AUC($Z=1.863, P=0.031$)及 AACs 评分单独预测的 AUC($Z=4.125, P<0.001$)。见表 6。

表 6 血清 FGF21、MGP 对 CRF 患者预后的预测价值

项目	最佳临界值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
FGF21	404.13 pg/mL	0.812(0.728~0.896)	68.00	91.89	85.00	80.95
MGP	4.10 ng/L	0.909(0.859~0.960)	90.00	79.73	75.00	92.19
AACs 评分	14 分	0.800(0.718~0.866)	70.00	86.49	77.78	81.01
FGF21+MGP	—	0.964(0.936~0.993)	92.00	78.38	74.19	93.55

注:—为此项无数据。

3 讨 论

CRF 是一个渐进的不可逆过程,具体病因不确定^[10]。随着病情的不断进展,患者肾脏损伤程度不断加重,机体平衡失调,严重者累积全身多个系统^[11],给患者生活带来巨大的痛苦和沉重的压力。血管钙化是慢性肾脏病患者心血管发病和死亡的主要原因^[12],其中内膜和中膜钙化可导致 CRF 患者心血管死亡的风险增加^[13]。寻找与 CRF 患者血管钙化及预后相关的血液指标能够帮助临床制订有效的针对性治疗措施,减缓病情进展,改善预后。

FGF21 是内分泌 FGF 家族的成员。既往研究结果已经证实,FGF21 在高盐诱导的高血压肾病小鼠的血液及肾脏中水平升高^[14]。本研究中 CRF 患者血清 FGF21 水平升高。SALGADO 等^[15]研究发现,各种肾脏疾病患者的循环 FGF21 水平升高,本研究结果

与之具有一致性。可能是由于患者肾功能变差,不能有效地排泄出 FGF21,造成 FGF21 在体内蓄积,水平升高,也可能是由于 CRF 患者的慢性炎症和氧化应激导致^[16]。同时本研究发现,CRF 患者血清 FGF21 水平与血管钙化程度呈正相关。已知 FGF21 可被蛋白辅助因子 β -Klotho 和同源 FGF 受体(FGFR)介导, FGF21 的 N 端和 C 端分别与 FGFR 和 β -klotho 结合^[17],其在 CRF 疾病进展及与血管钙化的作用机制可能与 FGF21-FGFR- β -Klotho 内分泌轴有关,但需要进一步研究证实。MGP 含有 5 个谷氨酸残基,维生素 K 能够将谷氨酸残基转化为 γ -羧基谷氨酸残基,进而激活 MGP 发挥其抑制血管钙化的作用^[7],CRF 患者常伴有维生素 K 缺乏症,MGP 羧化过程受到阻碍,血管钙化加重^[18]。本研究发现,CRF 组血清 MGP 水平明显低于对照组,且与血管钙化程度呈负

相关。MGP 参与血管钙化的机制可能与抑制磷酸钙沉淀、形成凋亡小体和生成基质血管有关^[19]。MGP 可通过 Wnt/ β -连环蛋白信号通路在体内发挥作用^[20],其可能与 MGP 参与血管钙化机制有关。

CRF 患者血清 FGF21 与 MGP 水平成反比,表明二者在 CRF 疾病进展过程中起相反作用,血管钙化程度越严重,血清 FGF21 水平越高,MGP 水平越低,说明二者与血管钙化程度关系密切。为探究 CRF 患者血清 FGF21、MGP 水平与患者预后的关系,依据随访情况将患者分为死亡组和存活组,结果发现,死亡组患者血清 FGF21 水平高于存活组,MGP 水平低于存活组,同时多因素 Cox 回归分析表明,FGF21 高水平、MGP 低水平是影响 CRF 患者预后的独立危险因素。同时 ROC 曲线结果表明,FGF21、MGP 联合对 CRF 患者预后具有较高的预测价值,优于 FGF21、MGP、AACs 评分单独预测。本研究在对不同预后患者的临床资料进行比较发现,两组年龄、血磷、PTH、HGB、Scr、BUN、AACs 评分存在差异,且 HGB、AACs 评分也是患者不良预后的独立危险因素。临床医师可根据患者血清 FGF21、MGP 水平,结合患者其他生化指标及个体差异,制订具有针对性的治疗措施,以延缓病情进展,改善预后。

综上所述,CRF 患者血清 FGF21 水平升高,MGP 水平降低,二者与患者血管钙化及预后密切相关,是影响患者预后的危险因素,二者联合对 CRF 患者的预后具有较高的预测价值,且具有一定的临床参考价值。但本研究样本数量较小,由于患者个体差异的存在,研究数据可能存在一定的偏倚。同时并未探讨二者在 CRF 中的具体作用机制,后续将扩大样本数量,结合信号通路相关的基础实验进行深入研究。

参考文献

- [1] FUKUMA S, IKENOUE T, SHIMIZU S, et al. Quality of care in chronic kidney disease and incidence of end-stage renal disease in older patients: a cohort study[J]. Medical Care, 2020, 58(6): 134-139.
- [2] 周海珊, 李本义. 慢性肾脏病患者血管钙化的防治研究进展[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(12): 1829-1831.
- [3] SPANN R A, MORRISON C D, DEN HARTIGH L J. The nuanced metabolic functions of endogenous FGF21 depend on the nature of the stimulus, tissue source, and experimental model[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12: 802541.
- [4] WEI N, GUO Z Q, YANG F. Changes and significance of serum FGF21 in children with primary nephrotic syndrome and chronic renal failure[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(6): 6126-6133.
- [5] ROUMELIOTIS S, DOUNOUI E, ELEFTHERIADIS T, et al. Association of the inactive circulating matrix gla protein with vitamin K intake, calcification, mortality, and cardiovascular disease: a review[J]. Int J Mol Sci, 2019,

- 20(3): 628.
- [6] ROUMELIOTIS S, ROUMELIOTIS A, DOUNOUI E, et al. Vitamin K for the treatment of cardiovascular disease in end-stage renal disease patients: is there hope[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2021, 19(1): 77-90.
- [7] JAMINON A M G, DAI L, QURESHI A R, et al. Matrix Gla protein is an independent predictor of both intimal and medial vascular calcification in chronic kidney disease[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6586.
- [8] KAUPPILA L I, POLAK J F, CUPPLES L A, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study[J]. Atherosclerosis, 1997, 132(2): 245-250.
- [9] 陈香美, 倪兆慧, 刘玉宁, 等. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1029-1033.
- [10] HAMDY M M, ABDEL-RAHMAN M S, BADARY D M, et al. Effects of furosemide and tadalafil in both conventional and nanoforms against adenine-induced chronic renal failure in rats[J]. Eur J Med Res, 2022, 27(1): 117.
- [11] MROUE A, MOUJAESS E, KOURIE H R, et al. Exploring the knowledge gap of immune checkpoint inhibitors in chronic renal failure: a systematic review of the literature[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 157: 103169.
- [12] DUBE P, DERISO A, PATEL M, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: diversity in the vessel wall[J]. Biomedicines, 2021, 9(4): 404.
- [13] ZHAO L, WANG S, LIU H, et al. The pharmacological effect and mechanism of lanthanum hydroxide on vascular calcification caused by chronic renal failure hyperphosphatemia[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 639127.
- [14] WENG H C, LU X Y, XU Y P, et al. Fibroblast growth factor 21 attenuates salt-sensitive hypertension-induced nephropathy through anti-inflammation and anti-oxidation mechanism[J]. Mol Med, 2021, 27(1): 147.
- [15] SALGADO J V, GOES M A, FILHO N S. FGF21 and chronic kidney disease[J]. Metabolism, 2021, 118: 154738.
- [16] ANUWATMATEE S, TANG S, WU B J, et al. Fibroblast growth factor 21 in chronic kidney disease[J]. Clin Chim Acta, 2019, 32(3): 365-377.
- [17] ZHANG Y, LIU D, LONG X X, et al. The role of FGF21 in the pathogenesis of cardiovascular disease[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(24): 2931-2943.
- [18] HOU Y C, LU C L, ZHENG C M, et al. Emerging role of vitamins D and K in modulating uremic vascular calcification: the aspect of passive calcification[J]. Nutrients, 2019, 11(1): 152.
- [19] BJØRKLUND G, SVANBERG E, DADAR M, et al. The role of matrix gla protein (MGP) in vascular calcification[J]. Curr Med Chem, 2020, 27(10): 1647-1660.
- [20] ZHANG J, MA Z, YAN K, et al. Matrix Gla protein promotes the bone formation by up-regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 891.