

终末期肾脏病患者血清 FGF23 与心衰及死亡发生风险的前瞻性队列研究

王晓霞¹,周昕源¹,杨相杰¹,周润哲¹,孟雨晴¹,张定欣²,张瑾³,王盈^{1,3}

摘要 目的 探讨终末期肾脏病(ESRD)患者成纤维细胞生长因子-23(FGF23)血清浓度与心力衰竭及全因死亡的相关性。方法 采用前瞻性队列研究,纳入医院肾脏内科收治的无心衰症状的 ESRD 患者,采用基线问卷和体格检查、超声心动图检查、实验室检查收集患者数据,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 FGF23 浓度。随访时间 2 年,以随访发生新发的心力衰竭(ACC/AHA stage C-D)和全因死亡为复合终点结局事件,采用 Cox 比例风险模型分析患者发生结局事件的危险因素,通过亚组分析和交互作用分析,进一步探讨 FGF23 与结局事件的关联在不同亚组中是否存在异质性。结果 该研究最终纳入 ESRD 患者 107 例,平均年龄(52.00 ± 12.51)岁,男性 39(36.45%)例,中位随访时间为 23 个月(21,25 个月),出现结局事件 32(29.9%)例,其中新发心衰 22(20.6%)例,全因死亡 10(9.3%)例。该研究结果显示结局事件组患者血清 FGF23 浓度显著高于非事件组[(4.40 ± 1.16) pmol/ml vs (3.85 ± 0.82) pmol/ml, $P < 0.05$]。Cox 比例风险模型结果显示升高的 FGF23 可以增加 ESRD 患者发生结局事件的风险($HR = 1.730$, 95% CI : 1.164 ~ 2.570, $P = 0.007$)。亚组分析显示 FGF23 水平与性别对于结局事件发生风险存在交互作用,尤其在男性 ESRD 患者中升高的 FGF23 风险更高($P_{交互作用} < 0.05$)。结论 升高的血清 FGF23 是 ESRD 患者发生心衰和全因死亡的独立危险因素,尤其在男性患者中风险更高。

关键词 终末期肾脏病;血清成纤维细胞生长因子-23;心力衰竭;全因死亡;前瞻性队列研究

中图分类号 R 692.5

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)05-0874-07
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.020

2023-11-24 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82200833);安徽医科大学第一附属医院博士后科研基金(编号:1458)

作者单位:¹安徽医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系,合肥 230032

²安徽医科大学第一附属医院心脏影像中心,合肥 230022

³安徽医科大学第一附属医院肾脏内科,合肥 230022

作者简介:王晓霞,女,硕士研究生;

王盈,女,校聘副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: ying.wang@ahmu.edu.cn

终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)是所有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的终末阶段,可导致心脏负荷加重,心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)风险增高^[1]。与普通人群相比,ESRD 患者的 CVD 病死率约为 15 ~ 30 倍,CVD 死亡占据了 ESRD 患者所有已知死亡原因的一半^[2-3]。然而,传统 CVD 危险因素如高血压、高身体质量指数(body mass index, BMI)、高胆固醇等与 ESRD 患者的生存率降低并无显著关系,甚至会出现相反的情况,即“逆流行病学现象”^[3]。因此,寻找适用于 ESRD 人群的 CVD 风险生物标志物得到了越来越多的关注^[3]。

血清成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23, FGF23)是一种主要在骨细胞中产生的循环激素,可促进尿磷酸盐排泄^[4-5]。研究^[5-8]表明,FGF23 异常表达可能参与了 ESRD 患者心肌纤维化和心脏重塑过程,与 CVD 发病率和病死率升高密切相关。然而,针对 FGF23 可否作为 ESRD 患者 CVD 预测指标的相关证据有限。因此,该研究通过建立前瞻性 ESRD 专病队列,探讨血清 FGF23 水平与 ESRD 患者新发心血管事件的相关性,以期建立 ESRD 患者早期 CVD 预测模型提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料 招募 2020 年 11 月—2022 年 6 月在安徽医科大学第一附属医院肾脏内科收治的 ESRD 患者进入该研究。纳入标准:① 年龄 ≥ 18 岁;② 估计的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 15 ml/(min · 1.73 m²);③ 超声心动图提示左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF) > 40%;④ 签署知情同意书。排除标准为:① 合并心力衰竭症状,或 LVEF ≤ 40%;② 既往或现有缺血性心肌疾病,如冠心病、心肌梗死等;③ 既往有中度以上瓣膜病、瓣膜替换术史;④ 先天性心脏病;⑤ 频发房颤;⑥ 妊娠。中止标准:① 受试者不愿或不能继续参加试验者;② 在受试者入组后发现其不符合入选标准,或符合任意一项

排除标准;③失访者。该课题已通过安徽医科大学第一附属医院临床研究医学伦理委员会审批(No. PJ2020-11-19)。

1.2 一般资料的收集 对所有研究对象采用统一的基线问卷进行调查并进行体格检查收集患者社会人口学及一般临床数据,通过病例调查收集患者实验室检查及超声心动图数据。所有调查由统一培训过的临床医师进行。采集信息包括:①一般资料的收集,内容包括:人口学资料(姓名、性别、年龄等)、社会经济学资料(吸烟、饮酒、文化程度等)、疾病史、用药史、透析治疗情况等。②体格检查:测量患者身高、体质量、腰围、腹围、心率和血压等。③辅助检查:血常规检查、血生化检查(如肾功能、铁代谢指标等)、超声心动图检查等。

1.3 实验室检查 参与者在晨起空腹条件下,利用真空抗凝管和真空促凝管,分别采集肘部外周静脉血液样本 10 ml,8 ml 样本送至医院检验科检测血常规及常规血生化指标,留存 2 ml 进行血清 FGF23 浓度测定。采用 TD4A 型离心机分离血清,置 -80°C 冰箱中保存备用,使用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) E-EL-H111C6 试剂盒(elabscience biotechnology Co., Ltd, Wuhan, CHN)检测 FGF23 浓度。设置标准孔、样本孔、空白孔并分别加入 100 μl 标准品、100 μl 待测样品、100 μl 空白,混匀后 37°C 孵育 90 min,每孔加入 100 μl 的生物素化工作液,混匀后在 37°C 下孵育 60 min,弃掉板内液体洗板 3 次,再每孔加入 100 μl 的 HRP 酶结合工作液, 37°C 下孵育 30 min,再次洗涤 5 次后加入 90 μl 的底物溶液, 37°C 避光孵育 15 min,每孔加 50 μl 终止液混匀,用酶标仪在 450 nm 处测吸光度值。

1.4 临床随访 随访截至 2023 年 7 月 31 日,随访结局事件为复合终点事件,包括新发的心力衰竭(ACC/AHA stage C-D)和全因死亡。研究者对受试者每 6 个月进行电话随访 1 次,电话随访部分包括询问肾脏疾病情况、是否出现心衰症状等。若患者肾脏病情加重或出现心衰症状,则安排患者来医院就诊检查。随访第 2 年安排患者门诊或住院随访。随访出现的结局事件由 2 位副主任以上医师进行诊断,如 2 位医师出现不同意见,则由专家委员会会诊决定,并为该研究最终诊断结果。

1.5 统计学处理 符合正态分布的资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较采用 t 检验;非正态分布的变量采用中位数及四分位数表示 $M(P_{25}, P_{75})$,组间变量

比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料采用构成比 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料以百分比表示变量分布,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。采用 Cox 单因素回归分析筛选心血管结局事件的相关危险因素,将 Cox 单因素分析 $P < 0.05$ 的自变量逐步纳入 Cox 比例风险模型中进行分析。采用亚组分析和乘法交互作用分析,进一步探讨 FGF23 与结局事件的关联在不同年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、血糖、血肌酐亚组中是否存在异质性,以及与这些因素之间的交互作用。数据采用 SPSS 23.0 软件(international business machines corporation, Armonk, NY, USA)进行数据分析。对于所有检验,双侧 $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。使用 Graphpad version 8.0(Graphpad Software, San Diego, CA, USA)生成图形。

2 结果

2.1 事件组与非事件组的一般资料及心脏超声结果比较 该研究为前瞻性队列研究,根据纳入排除标准共纳入合格受试者 114 例进入研究,截至 2023 年 7 月 31 日共失访 7 例(6.1%),最终纳入数据统计的 ESRD 患者为 107 例,平均年龄(52.00 ± 12.51)岁,男性 39(36.45%)例,中位随访时间为 23 个月(21,25 个月)。该队列中 32(29.9%)例患者出现了复合终点事件,其中新发心衰 22(20.6%)例,全因死亡 10(9.3%)例(研究流程图见图 1)。失访 7 例中,平均年龄(53.71 ± 12.69)岁,男性 4(57.14%)例,中位随访时间为 17 个月(15.0,17.5 个月),失访患者均为存活状态但无法前来进行临床随访。将队列中患者是否出现复合终点事件分为结局事件组(简称事件组)和非事件组,一般资料显示事件组患者平均年龄(56.59 ± 12.31)岁,男性 15(46.88%)例,进行腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)19(59.38%)例,合并高血压 28(87.50%)例,糖尿病 6(18.75%)例,心脏超声结果显示 LVEF 为(61.35 ± 4.63)%。与非事件组患者相比较,事件组平均年龄较高、心率较低($P < 0.05$),其余一般资料及心脏超声指标差异无统计学意义(表 1)。

2.2 事件组与非事件组血清 FGF23 水平及其他实验室指标的比较 事件组血清 FGF23 浓度(4.40 ± 1.16) pmol/ml 显著高于非事件组(3.85 ± 0.82) pmol/ml,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余血常规及血生化指标差异无统计学意义(表 2)。

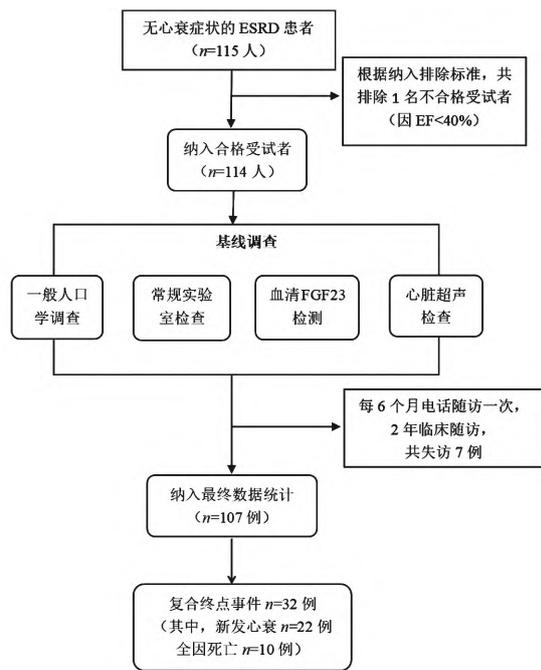


图1 研究人群入组流程图

表1 事件组与非事件组 ESRD 患者一般资料及超声心动图指标的比较 [n = 107, x̄ ± s, n(%)]

项目	事件组 (n = 32)	非事件组 (n = 75)	t/Z/χ²	P 值
一般资料				
性别(男)	15(46.88)	24(32.00)	2.143	0.143
年龄(岁)	56.59 ± 12.31	50.04 ± 12.16	-2.544	0.012
BMI(kg/m²)	21.50 ± 4.01	22.86 ± 3.38	0.446	0.656
心率(次/min)	76.56 ± 11.07	81.97 ± 13.44	2.004	0.048
收缩压(mmHg)	148.09 ± 21.36	144.75 ± 17.97	-0.833	0.407
舒张压(mmHg)	88.78 ± 11.58	90.56 ± 13.42	0.653	0.515
受教育水平			1.195	0.274
初中及以下	24(75.00)	63(84.00)		
高中及以上	8(25.00)	12(16.00)		
高血压	28(87.50)	59(78.67)	0.644	0.422
尿病	6(18.75)	10(13.33)	0.517	0.472
进行 PD 治疗	19(59.38)	54(72.00)	1.649	0.199
吸烟史	4(12.50)	90(12.00)	<0.001	1.000
饮酒史	0(0)	4(5.33)	-	0.262
用药情况				
β受体阻滞剂	11(34.38)	20(26.67)	0.648	0.421
ACEI/ARB类	2(6.25)	4(5.33)	-	0.583
超声心动图指标(%)				
LVEF	61.35 ± 4.63	61.94 ± 4.30	-0.615	0.528
FS	33.11 ± 3.16	33.73 ± 3.08	-0.941	0.349

BMI: 身体质量指数; PD: 腹膜透析; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂; LVEF: 左心射血分数; FS%; 心脏左室短轴缩短率

2.3 Cox 单因素回归分析 将是否发生复合结局事件作为因变量, 分别将患者一般资料(如性别、年

表2 事件组与非事件组 ESRD 患者实验室指标及血清 FGF23 的比较 [n = 107, x̄ ± s, M(P₂₅, P₇₅)]

项目	事件组 (n = 32)	非事件组 (n = 75)	t/Z 值	P 值
血常规指标				
WBC(×10 ⁹ /L)	5.90 ± 1.31	6.53 ± 2.35	1.765	0.081
RBC(×10 ⁹ /L)	3.09 ± 0.48	3.15 ± 0.76	0.429	0.669
HGB(g/L)	93.82 ± 14.51	95.81 ± 22.29	0.465	0.643
PLT(×10 ⁹ /L)	164.00 (120.00, 179.25)	176.00 (128.00, 211.00)	-1.603	0.109
血生化检查指标				
eGFR[ml/(min·1.73 m²)]	6.00 (4.00, 8.50)	5.00 (4.00, 7.00)	-0.941	0.347
UA(μmol/L)	411.41 ± 90.24	431.95 ± 90.49	1.076	0.286
BUN(mmol/L)	22.61 ± 6.95	19.85 ± 6.56	-1.949	0.062
CRE(μmol/L)	799.60 ± 294.11	849.42 ± 323.95	0.748	0.440
GLU(mmol/L)	6.56 (5.09, 6.97)	5.97 (5.17, 7.22)	-0.708	0.479
HbA1C(mmol/L)	5.60 (5.30, 5.90)	5.40 (5.00, 5.90)	-1.298	0.194
Ca(mmol/L)	2.17 ± 0.24	2.25 ± 0.20	1.688	0.094
TC(mmol/L)	4.14 (3.53, 4.92)	4.39 (3.74, 5.57)	-0.837	0.403
TG(mmol/L)	1.53 (0.86, 2.25)	1.47 (0.95, 2.27)	-0.048	0.962
HDL-C(mmol/L)	1.05 ± 0.26	1.11 ± 0.32	0.954	0.307
LDL-C(mmol/L)	2.67 (2.12, 3.32)	2.59 (2.07, 3.62)	-0.014	0.989
non-HDL-C(mmol/L)	3.39 ± 1.08	3.50 ± 1.04	0.527	0.605
VLDL(mmol/L)	0.57 (0.32, 0.83)	0.55 (0.35, 0.84)	-0.088	0.930
APOA1(g/L)	1.22 ± 0.23	1.25 ± 0.26	0.680	0.475
APOB(g/L)	0.84 ± 0.23	0.87 ± 0.26	0.531	0.580
LP(a)(mg/L)	142.00 (111.25, 316.50)	262.00 (139.75, 423.50)	-1.704	0.088
CRP(mg/L)	2.49 (0.88, 5.53)	3.25 (0.89, 7.47)	-0.769	0.488
C3(g/L)	1.00 (0.89, 1.08)	0.94 (0.84, 1.09)	-0.344	0.731
Fe(μmol/L)	12.43 ± 3.84	11.70 ± 4.43	-0.809	0.395
TFS%(μmol/L)	30.23 ± 9.77	28.20 ± 10.65	-0.925	0.342
FGF23(pmol/ml)	4.40 ± 1.16	3.85 ± 0.82	-2.440	0.019

WBC: 白细胞; RBC: 红细胞; HGB: 血红蛋白; PLT: 血小板计数; eGFR: 估计肾小球滤过率 [ml/(min·1.73 m²)]; UA: 尿酸; BUN: 尿素; CRE: 血肌酐; GLU: 葡萄糖; HbA1C: 糖基化血红蛋白; Ca: 钙; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; non-LDL-C: 非高密度脂蛋白; VLDL-C: 极低密度脂蛋白; APOA1: 载体蛋白 A1; APOB: 载体蛋白 B; LP(a): 脂蛋白(a); CRP: C 反应蛋白; C3: 血清补体; Fe: 铁; TFS%: 转铁蛋白饱和度; FGF23: 血清成纤维细胞生长因子-23

龄、BMI、心率、收缩压、舒张压、是否进行 PD 治疗等)、超声心动图指标以及血生化指标(如 TC、TG、HDL-C、LDL-C、non-HDL-C、GLU、HbA1C、eGFR、C3、血清 FGF23 等)分别作为自变量, 逐一进行 Cox 单因素回归分析。结果显示, 年龄、血清 FGF23 是结局事件发生的危险因素 (P < 0.05) (详见表 3、4)。

表3 ESRD患者复合结局事件的Cox单因素回归分析($n=114$)

项目	β	SE	Wald	P值	HR	95% CI	
						下限	上限
一般资料							
性别(男)	-0.469	0.356	1.732	0.188	0.626	0.311	1.258
年龄	0.037	0.016	5.043	0.025	1.037	1.005	1.071
BMI	-0.044	0.052	0.716	0.397	0.957	0.864	1.060
心率	-0.029	0.015	3.828	0.050	0.972	0.944	1.000
收缩压	0.008	0.010	0.637	0.425	1.008	0.989	1.027
舒张压	-0.009	0.014	0.418	0.518	0.991	0.965	1.018
受教育水平	0.513	0.412	1.553	0.213	1.671	0.745	3.746
高血压	0.812	0.539	2.269	0.132	2.251	0.783	6.473
糖尿病	0.399	0.455	0.770	0.380	1.490	0.611	3.635
进行PD治疗	-0.385	0.362	1.135	0.287	0.680	0.335	1.382
吸烟史	-0.175	0.545	0.104	0.748	0.839	0.288	2.442
饮酒史	0.072	0.432	0.028	0.867	1.075	0.461	2.507
超声心动图							
LVEF	0.034	0.044	0.609	0.435	1.035	0.949	1.129
FS	0.077	0.065	1.436	0.231	1.080	0.952	1.226

表4 ESRD患者复合结局事件的Cox单因素回归分析($n=114$)

项目	β	SE	Wald	P值	HR	95% CI	
						下限	上限
血常规							
WBC	-0.060	0.088	0.465	0.495	0.942	0.793	1.119
RBC	-0.166	0.278	0.359	0.549	0.847	0.492	1.459
HGB	-0.002	0.008	0.049	0.825	0.998	0.983	1.014
PLT	-0.003	0.003	1.195	0.274	0.997	0.991	1.003
血生化							
eGFR	0.077	0.060	1.637	0.201	1.080	0.960	1.214
UA	-0.003	0.002	2.173	0.140	0.997	0.993	1.001
BUN	0.039	0.024	2.620	0.106	1.040	0.992	1.090
CRE	-0.001	0.001	0.827	0.363	0.999	0.998	1.001
GLU	0.082	0.067	1.492	0.222	1.086	0.951	1.239
HbA1C	0.271	0.201	1.818	0.178	1.312	0.884	1.946
Ca	-1.178	0.817	2.080	0.149	0.308	0.062	1.526
TC	-0.209	0.170	1.508	0.219	0.812	0.582	1.132
TG	-0.022	0.133	0.026	0.871	0.979	0.754	1.271
HDL-C	-0.661	0.638	1.073	0.300	0.516	0.148	1.803
LDL-C	-0.169	0.195	0.753	0.385	0.844	0.576	1.238
non-HDL-C	-0.186	0.179	1.079	0.299	0.831	0.585	1.179
VLDL	-0.082	0.367	0.050	0.823	0.921	0.449	1.892
APOA1	-0.449	0.745	0.363	0.547	0.638	0.148	2.750
APOB	-0.713	0.764	0.871	0.351	0.490	0.110	2.191
LP(a)	-0.001	0.001	3.437	0.064	0.999	0.997	1.000
CRP	-0.002	0.014	0.022	0.883	0.998	0.972	1.025
C3	0.181	0.925	0.038	0.845	1.198	0.195	7.346
Fe	0.040	0.040	1.034	0.309	1.041	0.963	1.125
TFS%	0.019	0.016	1.290	0.256	1.019	0.987	1.052
FGF23	0.518	0.196	6.992	0.008	1.678	1.143	2.464

2.4 Cox比例风险回归模型 将Cox单因素回归分析 $P < 0.05$ 的自变量,经临床基本判断和共线性诊断后采用Enter输入法将性别、年龄、FGF23纳入Cox多因素回归模型中。结果显示,年龄每增加1岁,ESRD患者发生心血管结局事件的风险增加3.8% [$HR 1.038 (95\% CI 1.004 \sim 1.072)$];

FGF23每增加1 pmol/ml,发生心血管结局事件的风险增加73% [$HR 1.730 (95\% CI 1.164 \sim 2.570)$]。由此可知,在LVEF保留的ESRD患者中,高龄及高水平血清FGF23是发生心血管结局事件的独立危险因素($P < 0.05$) (表5)。

表5 ESRD患者复合结局事件的Cox比例风险回归模型($n=114$)

项目	β	SE	Wald	P值	HR	95% CI	
						下限	上限
性别(男)	-0.385	0.357	1.161	0.281	0.680	0.338	1.371
年龄	0.037	0.017	4.834	0.028	1.038	1.004	1.072
FGF23	0.548	0.202	7.363	0.007	1.730	1.164	2.570

2.5 亚组分析 为了进一步探讨FGF23在不同亚人群中是否存在异质性,该实验分别对不同性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压、血糖、血肌酐水平的患者进行了探索性亚组和交互作用分析。结果提示,FGF23水平与性别对于心血管结局事件发生风险存在交互作用,尤其在男性ESRD患者中升高的FGF23风险更高 [$HR 1.422 (95\% CI 1.128 \sim 1.794)$, $P_{交互作用} < 0.05$], FGF23与其他因素没有显著的交互作用(均 $P_{交互作用} > 0.05$),但在年龄 < 65 岁、BMI $< 24 \text{ kg/m}^2$ 、收缩压 $< 140 \text{ mmHg}$ 、舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$ 、GLU $< 7\%$ 、CRE $< 781.7 \mu\text{mol/L}$ 的ESRD患者亚组中,高水平的FGF23可增加患者罹患心血管结局的风险($P < 0.05$) (图2)。

3 讨论

该研究是一项前瞻性队列研究,探讨了血清FGF23在ESRD患者中对心力衰竭及全因死亡的预测价值。结果提示,结局事件组的血清FGF23水平明显高于非事件组,升高的FGF23是ESRD患者发生心衰及死亡的独立危险因素。此外,在进行亚组分析显示,FGF23与性别存在交互作用,升高的FGF23在男性ESRD患者中更具危险性。这表明,在ESRD患者中监测FGF23水平,可以帮助识别心血管不良事件的高风险人群,可为建立ESRD患者CVD风险模型提供依据。

心血管疾病是ESRD患者死亡的主要原因。近年来,越来越多的研究^[6]表明FGF23可通过各种机制参与心脏的重构,最终导致ESRD患者发生心力衰竭进而死亡。在ESRD的并发症中,矿物质稳态紊乱已成为发生CVD的一种新机制,其中就包括了循环中的FGF23和Klotho蛋白浓度的改变。在CKD中,血清FGF23浓度随着GFR的降低而逐渐

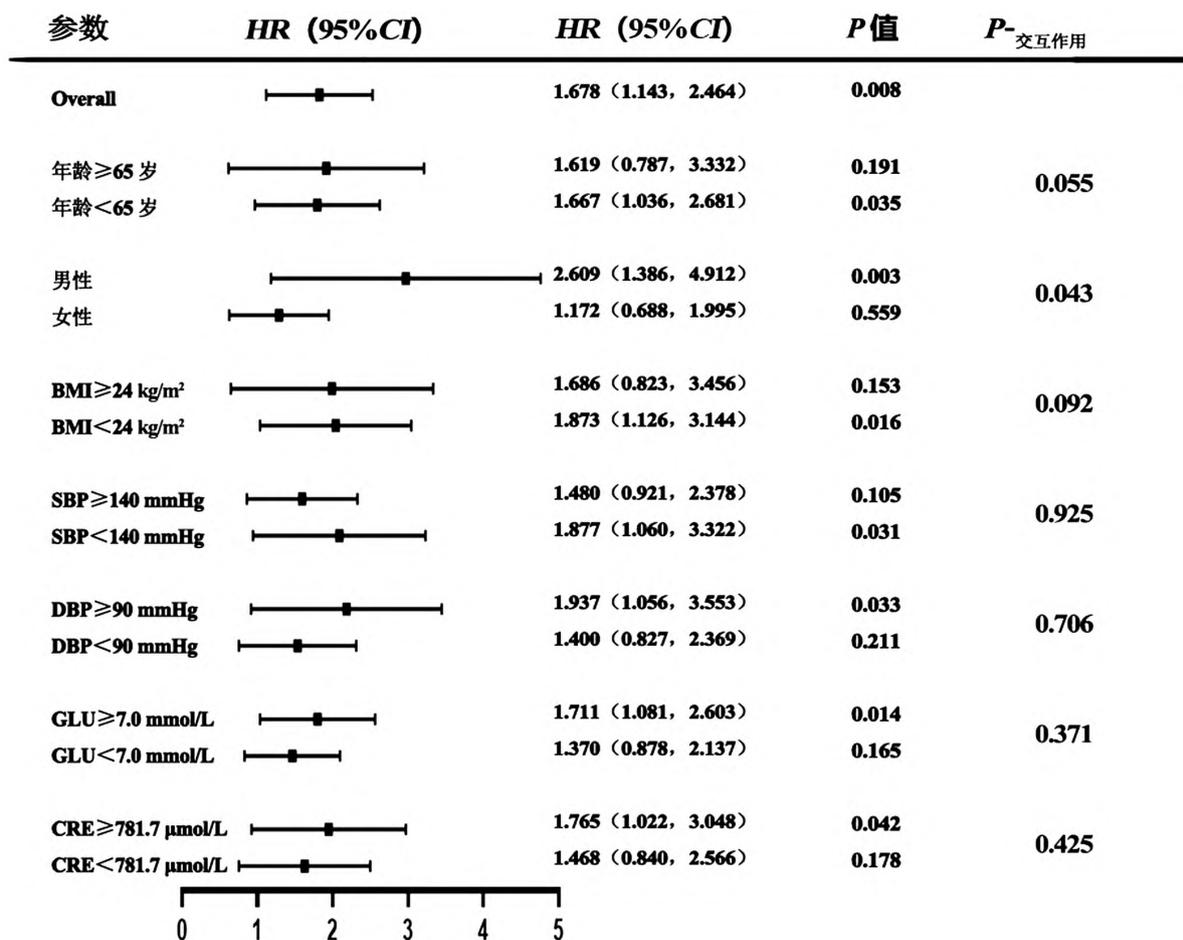


图2 相关亚群体中 FGF23 与新发 CVD 相关性森林图

升高,与健康对照相比 ESRD 患者的 FGF23 浓度可升高达 1 000 倍^[8],同时血清中的 FGF23 协同受体 α-Klotho 蛋白表达显著下降^[9]。在肾脏中,FGF23 主要以其经典调节途径即与跨膜蛋白 α-Klotho 及 FGFR4 形成共受体复合物发挥作用。然而,在心脏这一 Klotho 蛋白欠表达组织中,高浓度的血清 FGF23 可通过 Klotho 非依赖途径直接结合 FGFR4,激活 PLCγ-calcineurin-NFAT 信号通路作用于心肌细胞,导致左心室肥大(left ventricular hypertrophy, LVH)、心室重构、心脏收缩功能障碍及节律改变^[10]。因此,在 ESRD 中升高的 FGF23 可通过 Klotho 非依赖途径发挥作用,促进 LVH 的发生增加心力衰竭的风险,或引起循环可溶性 α-Klotho 蛋白缺乏,从而导致 CVD 风险升高。

临床上,Gutiérrez et al^[11]首次在血液透析患者中观察到 FGF23 水平对病死率的浓度依赖效应。近期一项孟德尔随机化研究表明,基因预测发现在遗传上易患 CKD 的个体中,血清 FGF23 水平与心力衰竭,特别是射血分数保留的心力衰竭独立相

关^[12]。这些发现均与该研究结果一致。然而,截至目前并不是所有的临床研究结果都支持 FGF23 与 LVH 或心力衰竭之间存在显著关联,并且一些研究结果显示 FGF23 与其他非心血管结局相关,这提示残余混杂存在的可能^[13]。有研究^[14-15]显示,FGF23 水平与心血管疾病的发展或病死率无关。对于这些研究之间的差异,可能是由于在不同的研究中患者的样本量及特征、结局事件、随访时间和透析方式的选择存在显著差异造成的。

该研究的亚组分析结果提示 FGF23 与性别对于结局事件的风险存在交互作用,在男性患者中这一作用更加明显。研究^[16-17]表明,男性的冠心病、脑血管疾病和心衰等 CVD 发病率随年龄显著增加,而女性则不同。另有研究^[18]结果显示,女性绝经前 CVD 发病率比同龄男性低,但卵巢切除后或绝经后 CVD 发病率随之升高;70 岁以后,随着体内雌激素含量减少,女性 CVD 发病率逐渐超过同年龄男性发病率水平。由此可见,男女在不同年龄阶段 CVD 发病率有所不同,性别可能对 FGF23 与 CVD 的关联

模式产生一定的影响。

该研究仍存在一些局限性。首先,该研究只纳入了一所医院的 ESRD 患者,是单中心研究,并有部分失访患者,存在一定的入院率偏倚和失访偏倚。其次,虽然这是一项前瞻性队列研究,但仍可能存在其他未分析的混杂因素影响结果,从研究设计角度来看,远期应进行多地区、多中心、随机对照试验以使结论更为可靠。

综上所述,在此前瞻性 ESRD 患者队列中,高水平的血清 FGF23 是患者发生心力衰竭和全因死亡的独立危险因素,FGF23 水平与性别对于心血管结局事件的发生风险存在交互作用,尤其在男性 ESRD 患者中升高的 FGF23 风险更高。

参考文献

- [1] Lees J S, Welsh C E, Celis-Morales C A, et al. Glomerular filtration rate by differing measures, albuminuria and prediction of cardiovascular disease, mortality and end-stage kidney disease [J]. *Nat Med*, 2019, 25(11): 1753–60.
- [2] Dilsizian V, Gewirtz H, Marwick T H, et al. Cardiac imaging for coronary heart disease risk stratification in chronic kidney disease [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(3): 669–82.
- [3] Li X, Lindholm B. Cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease [J]. *Am J Nephrol*, 2022, 53(10): 730–9.
- [4] Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis [J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 429–35.
- [5] Shimada T, Yamazaki Y, Takahashi M, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(5): F1088–95.
- [6] Edmonston D, Grabner A, Wolf M. FGF23 and klotho at the intersection of kidney and cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(1): 11–24.
- [7] Evenepoel P, D'Haese P, Brandenburg V. Sclerostin and DKK1: New players in renal bone and vascular disease [J]. *Kidney Int*, 2015, 88(2): 235–40.
- [8] Law J P, Price A M, Pickup L, et al. Clinical potential of targeting fibroblast growth factor-23 and α Klotho in the treatment of uremic cardiomyopathy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(7): e016041.
- [9] Stöhr R, Brandenburg V M, Heine G H, et al. Limited role for fibroblast growth factor 23 in assessing prognosis in heart failure patients: Data from the TIME-CHF trial [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(4): 701–9.
- [10] Kuczera P, Adameczak M, Wiecek A. Fibroblast growth factor-23-A potential uremic toxin [J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(12): 369.
- [11] Gutiérrez O M, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 584–92.
- [12] Henry A, Gordillo-Marañón M, Finan C, et al. Therapeutic targets for heart failure identified using proteomics and mendelian randomization [J]. *Circulation*, 2022, 145(16): 1205–17.
- [13] Marthi A, Donovan K, Haynes R, et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: A meta-analysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 2015–27.
- [14] Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis [J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1266–74.
- [15] Ascioglu E, Velioglu A, Arıkan H, et al. Baseline carotid intima-media thickness is associated with cardiovascular morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients [J]. *Ther Apher Dial*, 2021, 25(6): 962–9.
- [16] Archangelidi O, Pujades-Rodriguez M, Timmis A, et al. Clinically recorded heart rate and incidence of 12 coronary, cardiac, cerebrovascular and peripheral arterial diseases in 233,970 men and women: A linked electronic health record study [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(14): 1485–95.
- [17] Sharma A, Ogunmoroti O, Fashanu O E, et al. Associations of endogenous sex hormone levels with the prevalence and progression of valvular and thoracic aortic calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 341: 71–9.
- [18] 阎秀静, 王希涛, 窦建胜, 等. 雌激素水平与围绝经期妇女心血管病相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13: 6733–6.

A prospective cohort study on the relationship between serum FGF23 and the risk of heart failure and death in end-stage renal disease patients

Wang Xiaoxia¹, Zhou Xinyuan¹, Yang Xiangjie¹, Zhou Runzhe¹, Meng Yuqing¹,
Zhang Dingxin², Zhang Jin³, Wang Ying^{1,3}

¹Dept of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²Dept of Cardiac Imaging Center, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

³Dept of Nephropathy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the correlation between serum fibroblast growth factor-23 (FGF23) concentration

肌骨超声在类风湿关节炎和痛风性关节炎患者 有症状关节病变诊断中的作用比较

王佩瑶¹,徐胜前²,何丹青¹,岑阳¹,秦杨阳¹,李军¹,邵丽萍¹,黄猛^{1,3}

摘要 **目的** 应用肌骨超声(MSUS)比较类风湿关节炎(RA)和痛风性关节炎(GA)有症状关节病变的超声征象。**方法** 回顾性分析85例RA住院患者和同期55例GA住院患者,比较两组一般资料、病变关节情况及超声征象的差异。**结果** 两组性别、年龄段、病变关节情况比较差异均有统计

学意义(均 $P < 0.05$);膝关节病变检出率均最高;RA组滑膜炎灵敏度高、半月板损伤特异度高、骨侵蚀诊断效能高,GA组点状强回声、双轨征、痛风石3项联合超声征象诊断效能高于任一项单独诊断且灵敏度和特异度也较高;RA组病程与骨侵蚀呈正相关($P < 0.05$),GA组病程与痛风石呈正相关($P < 0.05$)。**结论** RA与GA的超声征象具有一定差异,MSUS在二者诊断及鉴别诊断上具有较好价值。

关键词 肌骨超声;类风湿关节炎;痛风性关节炎;关节病变;诊断

中图分类号 R 445.1;R 593.22

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)05-0880-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.021

2023-12-28 接收

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2022YFC2504603);合肥市卫生健康委应用医学研究项目(编号:Hwk2022zc054)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院¹ 超声科、² 风湿免疫科,合肥 230022

³ 安徽医科大学第一附属医院东城院区(肥东县人民医院)超声科,合肥 231600

作者简介:王佩瑶,女,硕士研究生;

黄猛,男,教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:353867450@qq.com

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种主要影响关节的多器官、多系统受累的免疫性疾

and heart failure and all-cause death in patients with end-stage renal disease (ESRD). **Methods** The prospective cohort study design was used in the present study. The ESRD patients who were admitted to the department of nephropathy in the Hospital and without heart failure symptoms were recruited in this study. The data of patients was collected through baseline questionnaires, physical examinations, echocardiography, and laboratory examinations. The serum FGF23 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The follow-up time was 2 years. The onset of heart failure (ACC/AHA stage C-D) and all-cause death were composite endpoint events. The Cox proportional risk model was used to explore the risk factors of outcome events. Through subgroup analyses and interaction analyses, further exploration was conducted to determine whether there was heterogeneity in the association between FGF23 and outcome events in different subgroups. **Results** Ultimately, 107 ESRD patients were included in this study, with an average age of (52.00 ± 12.51) years. There were 39 males (36.45%), and the median follow-up time was 23 months (21, 25 months). There were 32 (29.9%) outcome events, of which 22 (20.6%) onset of heart failure and 10 (9.3%) all-cause of deaths. The results of this study showed that the concentration of FGF23 in the outcome event group was significantly higher than that in the non-event group [(4.40 ± 1.16) pmol/ml vs (3.85 ± 0.82) pmol/ml, $P < 0.05$]. The Cox proportional risk model showed that the elevated FGF23 was associated with increased risk of the composite endpoint events in ESRD patients ($HR = 1.730$, 95% $CI: 1.164 - 2.570$, $P = 0.007$). Subgroup analyses showed that there was an interactive effect between FGF23 levels and gender on the risk of cardiovascular outcome events. Especially in male ESRD patients, the increased FGF23 level was correlated with a higher risk of cardiovascular events ($P_{-interaction} < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum FGF23 is an independent risk factor for the onset of heart failure and all-cause of mortality in ESRD patients, especially in male patients.

Key words end-stage renal disease; fibroblast growth factor-23; heart failure; all-cause of death; prospective cohort study