

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.09.022

FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 与慢性肾脏病患者血管钙化的相关性研究

周青溢,党彦龙[△],徐玉祥

西电集团医院肾内科,陕西西安 710016

摘要:目的 探讨成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、骨硬化蛋白(sclerostin 蛋白)、胎球蛋白 A(fetuin-A)与慢性肾脏病患者血管钙化的相关性。**方法** 选取 2018 年 2 月至 2020 年 2 月该院诊治的 200 例慢性肾脏病患者,根据冠状动脉有无钙化分为观察组(102 例)与对照组(98 例),比较两组 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平,评估 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管钙化的效能。其中,观察组根据冠状动脉钙化积分分为 3 组,每组 34 例,比较不同钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平,以及分析血管不同钙化程度与 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 的相关性,以及评估 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管重度钙化的效能。**结果** 观察组患者 FGF23、sclerostin 蛋白水平高于对照组,而 fetuin-A 水平低于对照组($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-a 的曲线下面积(AUC)分别为 0.990、0.967、0.722 ($P<0.05$)。在不同钙化组中,FGF23、sclerostin 蛋白水平均为轻度钙化组<中度钙化组<重度钙化组,而 fetuin-A 水平为轻度钙化组>中度钙化组>重度钙化组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析显示,慢性肾脏病患者的血管钙化严重程度与 FGF23、sclerostin 蛋白呈正相关($P<0.05$),与 fetuin-A 呈负相关($P<0.05$)。血管重度钙化患者的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 的 AUC 分别为 0.917、0.926、0.749 ($P<0.05$)。**结论** FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平与慢性肾脏病患者血管钙化的严重程度有关,可将以上指标作为临床诊断血管钙化的参考指标。

关键词:成纤维细胞生长因子 23; 骨硬化蛋白; 胎球蛋白 A; 慢性肾脏病; 血管钙化

中图法分类号:R692.5 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)09-1266-04

Correlation between FGF23, sclerostin and fetuin-A with vascular calcification in patients with chronic kidney disease

ZHOU Qingyi, DANG Yanlong[△], XU Yuxiang

Department of Nephrology, Xidian Group Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between fibroblast growth factor 23 (FGF23), bone sclerostin and fetuin-A with vascular calcification in the patients with chronic kidney disease. **Methods** Two hundreds patients with chronic kidney disease diagnosed and treated in this hospital from February 2018 to February 2020 were selected and divided into the observation group (102 cases) and control group (98 cases) according to whether existing the vascular calcification. The levels of FGF23, sclerostin and fetuin-A levels were compared between the two groups. The efficiency of FGF23, sclerostin and fetuin-A for diagnosing vascular calcification was evaluated. Among them, the observation group was divided into 3 groups according to the coronary arterial calcification score, 34 cases in each group. The levels of FGF23, sclerostin and fetuin-A were compared among different calcification groups. The correlation between different vascular calcification degrees with FGF23, sclerostin and fetuin-A was analyzed. The efficiency of FGF23, sclerostin and fetuin-A for diagnosing severe vascular calcification was evaluated. **Results** The FGF23 and sclerostin levels of the observation group were higher than those of the control group, while the fetuin-A level was lower than that of the control group ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) values of FGF23, sclerostin, and fetuin-A were 0.990, 0.967 and 0.722 respectively ($P<0.05$). In different calcification groups, the FGF23 and sclerostin levels were the mild calcification group<moderate calcification group<severe calcification group, while the fetuin-A level was mild calcification group>moderate calcification group>severe calcification group, and the differences were statistically significant.

作者简介:周青溢,女,主治医师,主要从事肾脏疾病方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: target522@163.com。

本文引用格式:周青溢,党彦龙,徐玉祥. FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 与慢性肾脏病患者血管钙化的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(9): 1266-1269.

cant ($P<0.05$). The Spearman analysis showed that the vascular calcification severity in the patients with chronic kidney disease was positively correlated with FGF23 and sclerostin ($P<0.05$), and negatively correlated with fetuin-A ($P<0.05$). The AUC values of FGF23, sclerostin and fetuin-A in the patients of the severe calcification group were 0.917, 0.926 and 0.749 respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The FGF23, sclerostin and fetuin-A levels are correlated with the severity degree of vascular calcification in the patients with chronic kidney disease. The above indicators can serve as the reference indicators of clinical diagnosis for vascular calcification.

Key words: fibroblast growth factor 23; bone sclerostin; fetuin-A; chronic kidney disease; vascular calcification

慢性肾脏病是临床上的多发病、常见病,具有较高的患病率和病死率,已成为严重危害人们生命健康的社会公共卫生问题之一^[1]。早期诊断和防治对控制慢性肾脏病的进展具有重要意义^[2]。有研究显示,中心血管病变是导致慢性肾脏病患者死亡的重要原因,在其死亡因素中占 50% 左右,而冠状动脉钙化是导致心血管发生病变的主要原因。基于此,如何有效预测、评估冠状动脉钙化显得尤为重要,这有助于临床医生及时掌握患者的病情,从而实施针对性药物治疗。有学者表示,成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、骨硬化蛋白(sclerostin 蛋白)、胎球蛋白 A(fetuin-A)参与了钙磷代谢紊乱过程,而钙磷代谢紊乱、钙磷过量、钙盐被动沉积于细胞和细胞间质的过程是导致冠状动脉钙化发生的关键。但临床上对于上述指标在慢性肾脏病患者血管钙化作用的研究报道较少,尚不清楚慢性肾脏病患者发展至终末阶段,血管钙化会出现怎样的改变,而 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 又在其中发挥何种作用。故本研究选取 200 例慢性肾脏病患者作为研究对象,旨在探讨血管钙化程度与

FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 2 月至 2020 年 2 月本院诊治的 200 例慢性肾脏病患者的临床资料,根据冠状动脉有无钙化分为观察组(102 例)与对照组(98 例),所有患者符合文献[3]中关于慢性肾脏病的诊断标准。观察组再根据冠状动脉钙化积分(CACs)分为轻度钙化组(CACs>10~100 分)、中度钙化组(CACs>100~400 分)、重度钙化组(CACs>400 分),每组 34 例。纳入标准:(1)入院前 1 个月尚未接受糖皮质激素、免疫抑制剂等药物治疗;(2)认知功能正常;(3)无心功能不全等疾病。排除标准:(1)合并全身性感染疾病;(2)存在恶性肿瘤;(3)合并脑卒中、脑出血等疾病。200 例患者中男 124 例,女 76 例;年龄 42~84 岁;病程 2~12 年;收缩压 125~145 mm Hg,舒张压 80~95 mm Hg。观察组和对照组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,年)	血压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	
		男	女			收缩压	舒张压
观察组	102	63	39	63.12 $\pm$ 10.21	6.25 $\pm$ 1.11	136.74 $\pm$ 12.45	85.75 $\pm$ 8.95
对照组	98	61	37	63.15 $\pm$ 10.28	6.28 $\pm$ 1.17	136.70 $\pm$ 12.41	85.77 $\pm$ 8.99
χ^2/t		0.005		0.021	0.186	0.0230	0.016
P		0.944		0.984	0.853	0.982	0.987

1.2 方法 于住院第 2 天清晨空腹状态下抽取所有受检人员静脉血 5 mL,经血液标本离心(3 000 r/min 离心 10 min)处理,取上清液 1 mL 保存于-80℃冰箱内待检。采用全自动生化检测仪(Roche Hotline P)检测。其中,sclerostin 蛋白采用酶联免疫吸附试验检测,试剂盒由 Clous-Clone 公司提供。FGF23、fetuin-A 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测,检测期间使用 450 nm 主波长的酶标仪测定吸光度,后再通过标准曲线计算 FGF23、fetuin-A 水平。FGF23 试剂盒由北京晶美生物工程有限公司提供,

fetuin-A 试剂盒由上海朗顿生物科技发展有限公司提供。操作严格按照说明书进行。

1.3 观察指标 (1)评估观察组与对照组的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平。(2)评估 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 预测血管钙化的效能。(3)观察不同钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平。(4)分析血管不同钙化程度与 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 的相关性。(5)分析 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管重度钙化的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行独立样本 t 检验,3 组间比较采用 F 检验,组间两两比较采用 SNK- q 法;计数资料以例数或百分率表示,组间比较行 χ^2 检验;诊断效能评估采用 ROC 曲线进行分析;采用 Spearman 相关分析血管不同钙化程度与 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组患者血清 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平比较 观察组患者血清 FGF23、sclerostin 蛋白水平高于对照组,而 fetuin-A 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 3 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管钙化的效能分析

指标	AUC	标准误	P	95%CI		cut-off 值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
				下限	上限				
FGF23	0.990	0.004	<0.001	0.982	0.999	123.42 ng/L	0.902	91.20	99.00
sclerostin 蛋白	0.967	0.010	<0.001	0.947	0.987	4.90 ng/mL	0.841	90.20	93.90
fetuin-A	0.722	0.036	<0.001	0.650	0.793	290.64 ng/mL	0.480	100.00	48.00

2.3 不同钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平比较 轻度钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白水平低于中度钙化组、重度钙化组,而 fetuin-A 水平高于中度钙化组、重度钙化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。中度钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白水平低于重度钙化组,而 fetuin-A 水平高于重度钙化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平与血管钙化程度的相关性分析 Spearman 相关分析显示,慢性肾脏病患者的血管钙化严重程度与 FGF23、sclerostin 蛋白呈正相关($r = 0.942, 0.870, P < 0.05$),与 fetuin-A 呈负相关($r = -0.476, P < 0.05$)。

2.5 血管重度钙化患者的 ROC 曲线分析 血管重

2.2 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管钙化的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管钙化的 AUC 分别为 0.990、0.967、0.722($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF23 (ng/L)	sclerostin 蛋白 (ng/mL)	fetuin-A (ng/mL)
观察组	102	175.55±42.22	6.60±1.58	207.11±50.73
对照组	98	95.12±12.35	3.70±0.68	258.85±68.77
t		18.127	16.740	6.071
P		<0.001	<0.001	<0.001

度钙化患者的 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 的 AUC 分别为 0.917、0.926、0.749($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 3 组 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF23 (ng/L)	sclerostin 蛋白 (ng/mL)	fetuin-A (ng/mL)
轻度钙化组	34	125.41±16.32	5.45±0.98	235.45±52.45
中度钙化组	34	185.78±19.85*	6.21±1.12*	210.11±40.65*
重度钙化组	34	215.45±21.36*#	8.15±1.21*#	175.78±40.32*#
F		192.318	331.697	15.173
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度钙化组相比,* $P < 0.05$;与中度钙化组相比,# $P < 0.05$ 。

表 5 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 诊断血管重度钙化的效能分析

指标	AUC	标准误	P	95%CI		cut-off 值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
				下限	上限				
FGF23	0.917	0.026	<0.001	0.866	0.969	193.25 ng/L	0.881	97.10	91.00
sclerostin 蛋白	0.926	0.027	<0.001	0.873	0.979	7.35 ng/mL	0.829	85.30	97.60
fetuin-A	0.749	0.050	<0.001	0.651	0.846	246.09 ng/mL	0.440	100.00	44.00

3 讨 论

调查发现,心血管疾病是慢性肾脏病患者的常见并发症及首位致死原因^[4]。而血管钙化是导致心血管疾病发生和猝死的重要原因。研究发现,血管钙化是一个可调控的过程,各种诱导因子和抑制因子的调

控失衡会引起血管钙化^[5-6]。故本文推测慢性肾脏病患者出现血管钙化正是因为上述原因^[7-9]。鉴于血管钙化是导致慢性肾脏病进一步恶化的重要原因,本文从 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 入手,以期为临床评估慢性肾脏病患者的血管钙化程度筛选实用

指标。

本研究显示,观察组 FGF23、sclerostin 蛋白水平高于对照组,而 fetuin-A 水平低于对照组。FGF23 是一种蛋白,主要是由骨细胞和骨成纤维细胞所分泌,在维生素 D 与血磷水平的调控中有着至关重要的作用。有研究显示,FGF23 是 FGFs 家族中的重要成员,目前临床上将其作为判断慢性肾脏病患者生存时间的独立危险因素,因为 FGF23 水平升高者的病死风险是未升高者的 6 倍^[10]。sclerostin 蛋白是一种相对分子质量为 22×10^3 的特异性糖蛋白,由骨细胞分泌、SOST 基因编码,临床上将其作为一种有效的骨形成抑制剂。该蛋白的分泌能够对骨细胞的分化、增殖起到不同程度的抑制作用,最终使其凋亡^[11]。有研究显示,sclerostin 蛋白参与了慢性肾脏病患者的血管钙化,主要是因为它参与了肾脏、脉管系统及骨骼之间的相互作用,例如抑制骨组织中的成骨细胞分化与减少骨转移,能够促使循环钙和磷水平升高,进而刺激血管钙化^[12]。fetuin-A 是一种酸性糖蛋白,也是近年来新发现的一种钙化抑制物,通常由肝脏分泌后入血,在不同组织、器官中有着不同的表达水平,例如在骨组织中,以高浓度聚集为主。也有研究表示,它是一种负性的急性反应蛋白,通过抑制炎症细胞的激活和释放,阻断细胞因子诱导的钙化^[13]。在正常情况下,fetuin-A 维持较高的水平,而在病理情况下,fetuin-A 水平会出现明显下降,一旦下降则无法阻断细胞因子诱导钙化,甚至还会促进体内血管钙化进程^[14]。在本研究不同钙化组中可看到,轻度钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白水平低于中度钙化组、重度钙化组,而 fetuin-A 水平高于中度钙化组、重度钙化组 ($P < 0.05$)。中度钙化组的 FGF23、sclerostin 蛋白水平低于重度钙化组,而 fetuin-A 水平高于重度钙化组 ($P < 0.05$)。这充分说明了 FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 水平会随着血管钙化程度的加剧不断升高或降低。在相关性分析中也可看到慢性肾脏病患者的血管钙化程度与 FGF23、sclerostin 蛋白呈正相关,与 fetuin-A 呈负相关。此外,相关研究表明,FGF23、sclerostin 蛋白、fetuin-A 三者之间存在相互影响,譬如 FGF23 与 sclerostin 蛋白的上调可能会抑制 fetuin-A 的表达,从而推动炎症因子对细胞的损伤,间接加快了血管钙化的发展^[12-14]。但三者之间的作用机制,需进一步研究。

综上所述,FGF23、sclerostin 蛋白水平与慢性肾脏病患者血管钙化的严重程度呈正相关,fetuin-A 水平与慢性肾脏病患者血管钙化的严重程度呈负相关,可将以上指标作为临床诊断血管钙化的参考指标。

参考文献

- [1] 李一丁,李艳.成纤维细胞生长因子 23 与慢性肾脏疾病及其并发症研究进展[J].中国血液净化,2017,16(12):834-837.
- [2] 白冰,张银利.血液透析患者血管钙化相关因素分析及防治策略[J].中国血液净化,2017,16(6):370-372.
- [3] 尹道馨,刘文虎.肾脏疾病的循证医学与个体化治疗:从指南到实践[J].中国全科医学,2012,15(33):3816-3819.
- [4] 陈金艳,胡勇,孙红,等.慢性肾脏病患者成纤维细胞生长因子 23、Klotho 蛋白与颈动脉内膜中膜厚度的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2017,25(9):919-922.
- [5] 张艳,孙明慧,帕提古丽·阿斯汀拜,等.血清成纤维细胞生长因子 23 在维持性血液透析患者血管钙化中的作用[J].新疆医科大学学报,2019,42(3):361-363.
- [6] 莫颖,任荣,张艳.血清胎球蛋白 A、C 反应蛋白及骨保护素水平与血液透析患者血管钙化相关性研究[J].临床肾脏病杂志,2019,19(11):853-856.
- [7] BIRKELAND A C, FOLTIN S K, MICHMERHUIZEN N L, et al. Correlation of Crtcl/3-Maml2 fusion status, grade and survival in mucoepidermoid carcinoma[J]. Oral Oncol, 2017, 68, 5-8.
- [8] 段培林,张爱枝.慢性肾脏病患者血清成纤维细胞生长因子 23 水平及其与冠状动脉钙化的关联研究[J].检验医学与临床,2018,15(21):3206-3208.
- [9] SUMANG R, BONGKARN T, PIMPANG P, et al. Correlation of structural, microstructure and dielectric properties of substituted and un-substituted $\text{CaCu}_3\text{Ti}_4\text{-xAxO}_{12}$ ceramics[J]. Ferroelectrics, 2019, 552(1):84-94.
- [10] 孙云清,戴小妹,王三凤,等.血清成纤维细胞生长因子 23 对危重症患儿肾小球滤过功能的评估[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(6):435-438.
- [11] 闫奇奇,郝丽,张森.慢性肾脏病患者血清 FGF23 水平与钙磷代谢及临床相关性[J].安徽医科大学学报,2019,54(5):776-780.
- [12] 吴雪莹,张琢,徐天华,等.维持性血液透析患者血清 Sclerostin 与血管钙化相关性分析[J].中国血液净化,2017,16(12):793-797.
- [13] SATO M, HANAFUSA N, KAWAGUCHI H, et al. A prospective cohort study showing no association between serum sclerostin level and mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3):1023-1033.
- [14] 束金莲,李贺,黄婷,等.慢性肾脏病患者血清胎球蛋白 A 水平变化及其与主动脉弓钙化的关系[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(12):1071-1073.

(收稿日期:2020-07-28 修回日期:2020-12-26)