

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.18.011

慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与 肾功能损伤程度的相关性*

韩悦¹, 隋丰旭², 沈天一^{1△}

上海健康医学院附属崇明医院:1. 肾内科;2. 骨二科, 上海 202150

摘要:目的 检测慢性肾脏病患者血清血管非炎性因子 1(VNN1)、分泌型糖蛋白 Dickkopf 1(DKK1)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)水平,分析血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与肾功能损伤程度的相关性及对预后的预测价值。方法 选择 2022 年 1 月至 2023 年 6 月在该院就诊的 108 例慢性肾脏病患者为肾病组,根据慢性肾脏病分期分为轻度组、中重度组、肾衰竭组。另选取同期在该院体检的健康者 80 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平;采用全自动生化分析仪检测尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr),计算尿清蛋白肌酐比值(UACR)和估算肾小球滤过率(eGFR)。所有患者均随访 1 年,根据预后情况分为预后良好组和预后不良组。结果 肾病组血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平高于对照组($P<0.05$)。中重度组、肾衰竭组血清 VNN1、DKK1、FGF21、BUN、SCr 水平及 UACR 高于轻度组($P<0.05$),eGFR 低于轻度组($P<0.05$);肾衰竭组血清 VNN1、DKK1、FGF21、BUN、SCr 水平及 UACR 高于中重度组($P<0.05$),eGFR 低于中重度组($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与慢性肾脏病分期呈正相关($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与 BUN、SCr、UACR 均呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 均呈负相关($P<0.05$)。随访结果显示,预后良好组 47 例、预后不良组 61 例。预后不良组血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平高于预后良好组($P<0.05$)。血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平升高是慢性肾脏病患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。血清 VNN1、DKK1、FGF21 联合预测慢性肾脏病患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.902,高于血清 VNN1、DKK1、FGF21 单独预测的 AUC($Z_{\text{联合-VNN1}}=2.277, P=0.023; Z_{\text{联合-DKK1}}=2.755, P=0.006; Z_{\text{联合-FGF21}}=2.413, P=0.016$)。结论 慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平升高,与肾功能损伤程度有关,血清 VNN1、DKK1、FGF21 是慢性肾脏病患者预后不良的影响因素,3 项联合检测可提高患者预后不良的预测效能。

关键词:慢性肾脏病; 血管非炎性因子 1; 分泌型糖蛋白 Dickkopf 1; 成纤维细胞生长因子 21; 肾功能损伤

中图法分类号:R692.5;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)18-2510-06

Correlation of serum VNN1, DKK1 and FGF21 levels with renal impairment in patients with chronic kidney disease*

HAN Yue¹, SUI Fengxu², SHEN Tianyi^{1△}

1. Department of Nephrology; 2. Second Department of Orthopedics, Chongming Hospital Affiliated to Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 202150, China

Abstract: **Objective** To detect serum vanin-1 (VNN1), dickkopf-related protein 1 (DKK1) and fibroblast growth factor 21 (FGF21) levels in patients with chronic kidney disease (CKD), and to evaluate their correlations with the severity of renal impairment and their prognostic significance. **Methods** A total of 108 CKD patients admitted to the hospital from January 2022 to June 2023 were enrolled as the CKD group and stratified by CKD stage into the mild group, moderate-to-severe group and renal failure group. Eighty healthy individuals undergoing physical examinations in the hospital during the same period were selected as controls. Serum levels of VNN1, DKK1 and FGF21 were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were quantified with an automatic biochemical analyzer, followed by calculation of urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR). All patients were followed for one year and categorized into the good-prognosis group and poor-prog-

* 基金项目:上海市崇明区可持续发展科技创新行动计划(CKY2024-28)。

作者简介:韩悦,女,医师,主要从事慢性肾脏病诊断和治疗方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xxhny70@163.com。

引用格式:韩悦,隋丰旭,沈天一. 慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与肾功能损伤程度的相关性[J]. 检验医学与临床,

nosis group based on clinical outcomes. **Results** Serum levels of VNN1, DKK1 and FGF21 were significantly higher in the CKD group compared with the control group ($P < 0.05$). In moderate-to-severe group and renal failure group, serum VNN1, DKK1, FGF21, BUN and SCr levels as well as UACR were significantly higher, while eGFR was significantly lower than those in the mild group (all $P < 0.05$). Serum VNN1, DKK1, FGF21, BUN and SCr levels as well as UACR in the renal failure group were significantly higher ($P < 0.05$), while eGFR was significantly lower compared with the moderate-to-severe group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis revealed significant positive correlations between serum VNN1, DKK1, FGF21 levels and CKD stage ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis indicated significant positive correlations of these biomarkers with BUN, SCr and UACR ($P < 0.05$), and significant negative correlations with eGFR ($P < 0.05$). Follow-up results showed that, 47 patients were categorized into the good-prognosis group and 61 into the poor-prognosis group. Serum VNN1, DKK1 and FGF21 levels in the poor-prognosis group were significantly higher than those in the good-prognosis group ($P < 0.05$). Elevated serum VNN1, DKK1 and FGF21 levels were identified as risk factors for poor prognosis in CKD patients ($P < 0.05$). The combined prediction model of serum VNN1, DKK1 and FGF21 yielded an area under the curve (AUC) of 0.902 for poor prognosis, significantly outperforming individual biomarker predictions ($Z_{\text{Combined-VNN1}} = 2.277, P = 0.023; Z_{\text{Combined-DKK1}} = 2.755, P = 0.006; Z_{\text{Combined-FGF21}} = 2.413, P = 0.016$). **Conclusion** Elevated serum levels of VNN1, DKK1 and FGF21 in patients with CKD are associated with the degree of renal impairment. Serum VNN1, DKK1 and FGF21 are factors associated with poor prognosis in CKD patients. Combined detection of these biomarkers can improve predict value for poor prognosis.

Key words: chronic kidney disease; vanin-1; dickkopf-related protein 1; fibroblast growth factor 21; renal impairment

慢性肾脏病是以肾功能损伤为主要临床特征的复杂疾病,世界上有 13% 的人口受累,随着人口老龄化和高血压、2 型糖尿病等常见慢性肾脏病风险因素的增多,该病的患病率逐渐上升^[1]。由于早期症状隐匿,慢性肾脏病患者常在肾功能明显下降并出现并发症后才被诊断^[2]。因此,临床实践中多数慢性肾脏病患者确诊时已处于晚期。晚期慢性肾脏病的治疗选择有限,通常仅能依赖透析和肾移植治疗,故患者需背负的经济负担也更重^[3]。因此,确定肾功能恶化的危险因素并延缓终末期肾病进展至关重要。许多研究已经阐释血管非炎性因子 1(VNN1)与氧化应激和炎症的作用,VNN1 在肾损伤、高血压肾病、糖尿病肾病中表达上调,其水平与肾功能减退相关^[4]。分泌型糖蛋白 Dickkopf 1(DKK1)是 Wnt 信号通路的抑制剂,参与血管钙化和肾小球硬化,抑制骨形成^[5-6]。成纤维细胞生长因子 21(FGF21)是成纤维细胞生长因子(FGF)家族成员之一,主要发挥调节葡萄糖和脂质代谢、维持血管内皮细胞功能稳态、促进自噬等生物功能,异常的 FGF21 信号转导与心血管疾病和代谢性疾病等病理状况相关^[7]。因此,本研究检测了慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平,探讨其与肾功能损伤和预后的相关性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 6 月于本院就诊的 108 例慢性肾脏病患者为肾病组。纳入标准:(1)符合临床对慢性肾脏病的诊断标准^[8];(2)肾脏结构和功能异常 >3 个月;(3)临床资料完整;(4)近期末服用免疫抑制剂;(5)预计存活时间 ≥ 1 年。排

除标准:(1)急性肾损伤;(2)合并重要脏器或免疫系统功能障碍;(3)入组时已开始肾脏替代治疗;(4)合并肾脏外伤、泌尿系统感染、恶性肿瘤;(5)无法正常沟通交流。另选取同期在本院体检的健康者 80 例为对照组(无基础疾病,肾功能良好)。本研究已获得本院医学伦理委员会批准[审批号:(2021)伦审第(115)号],所有研究对象或家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 收集对照组与肾病组的年龄、性别、体质量指数、有无吸烟史、有无饮酒史等临床资料。

1.2.2 检测血清 VNN1、DKK1、FGF21 抽取肾病组入院次日和对照组体检当日晨间空腹静脉血 5 mL,于室温下静置凝固后在离心半径 10 cm、3 500 r/min 条件下离心 15 min 取得上清液。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平,试剂盒货号分别为 CSB-EL025883HU(武汉华美生物工程有限公司)、ab100501[艾博抗(上海)贸易有限公司]、ab222506[艾博抗(上海)贸易有限公司]。

1.2.3 检测肾功能指标 采用全自动生化分析仪(BS-1000M,迈瑞医疗有限公司)检测肾病组血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)水平。采集患者入院次日中段洁净尿检测微量清蛋白和肌酐,计算尿清蛋白肌酐比值(UACR)和估算肾小球滤过率(eGFR)。

1.2.4 分组 根据慢性肾脏病分期分为轻度组[G1~G2 期, $\text{eGFR} \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、中重度组[G3~G4 期, $15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) \leq \text{eGFR} <$

60 mL/(min · 1.73 m²)]、肾衰竭组[G5 期,eGFR<15 mL/(min · 1.73 m²)]^[8]。

1.2.5 随访和评估预后 随访起点为患者治疗出院当日,随访时长为 1 年,患者从随访起点开始,至少需于 6 个月末和 1 年末返院检查。将(基线 eGFR—末次随访 eGFR)/基线 eGFR×100%≥30%和(或)出现肾脏替代治疗指征者纳入预后不良组,反之纳入预后良好组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析和处理数据。计数资料以 *n*(%)表示,2 组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用独立样本 *t* 检验,3 组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与慢性肾脏病分

期和肾功能指标的相关性,根据数据分布类型,分别采用 Spearman 相关或 Pearson 相关进行分析;慢性肾脏病患者预后不良的影响因素分析采用多因素 Logistic 回归;血清 VNN1、DKK1、FGF21 对慢性肾脏病患者预后不良的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组、肾病组的临床资料比较 对照组与肾病组的年龄、性别、体质量指数、有吸烟史占比、有饮酒史占比比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。肾病组血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平高于对照组(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 对照组、肾病组的临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 <i>n</i> (%)]						
组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	有吸烟史
			男	女		
对照组	80	45.86±5.22	47(58.75)	33(41.25)	23.62±2.74	43(53.75)
肾病组	108	46.37±5.61	61(56.48)	47(43.52)	24.15±2.79	51(47.22)
<i>t</i> / χ^2		−0.635	0.097		−1.298	0.783
<i>P</i>		0.526	0.756		0.196	0.376

组别	<i>n</i>	有饮酒史	VNN1(pg/mL)	DKK1(ng/mL)	FGF21(pg/mL)
对照组	80	36(45.00)	249.05±27.33	3.52±1.48	85.49±11.55
肾病组	108	40(37.04)	421.66±46.28	11.73±2.65	147.05±20.27
<i>t</i> / χ^2		1.210	−29.728	−24.965	−24.380
<i>P</i>		0.271	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同慢性肾脏病分期患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 比较 根据慢性肾脏病分期分为轻度组 37 例、中重度组 52 例、肾衰竭组 19 例。中重度组、肾衰竭组血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平高于轻度组(*P*<0.05);肾衰竭组血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平高于中重度组(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 不同慢性肾脏病分期患者的肾功能指标比较 中重度组、肾衰竭组的 BUN、SCr 水平及 UACR 高于轻度组,eGFR 低于轻度组,差异均有统计学意义(*P*<0.05);肾衰竭组的 BUN、SCr 水平及 UACR 高于中重度组,eGFR 低于中重度组,差异均有统计学意

义(*P*<0.05)。见表 3。

表 2 不同慢性肾脏病分期患者的血清 VNN1、DKK1、FGF21 比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	VNN1(pg/mL)	DKK1(ng/mL)	FGF21(pg/mL)
轻度组	37	384.28±44.27	10.44±1.67	135.77±15.24
中重度组	52	421.95±49.28*	11.78±2.02*	146.08±17.32*
肾衰竭组	19	493.67±56.19* [#]	14.12±1.73* [#]	171.69±20.58* [#]
<i>F</i>		31.392	24.663	27.341
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,**P*<0.05;与中重度组相比,[#]*P*<0.05。

表 3 不同慢性肾脏病分期患者的肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	UACR(mg/g)	eGFR[mL/(min · 1.73 m ²)]
轻度组	37	4.72±1.27	93.71±12.26	36.72±8.15	72.33±10.59
中重度组	52	6.53±1.46*	116.75±20.38*	101.55±18.38*	40.19±8.42*
肾衰竭组	19	8.05±1.82* [#]	145.16±26.19* [#]	148.01±33.42* [#]	12.68±2.13* [#]
<i>F</i>		35.173	45.936	231.600	329.105
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,**P*<0.05;与中重度组相比,[#]*P*<0.05。

2.4 慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与慢性肾脏病分期和肾功能指标的相关性
Spearman 相关分析结果显示,慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与慢性肾脏病分期呈正相关($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与 BUN、SCr、UACR 均呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 均呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

2.5 不同预后患者的临床资料和血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平比较 随访结果显示,预后良好组 47 例,预后不良组 61 例。2 组年龄、性别、体质量指数、有吸烟史占比、有饮酒史占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。预后不良组血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平高于预后良好组($P<0.05$)。见表 5。

2.6 慢性肾脏病患者预后不良的多因素 Logistic 回

归分析 以慢性肾脏病患者的预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以 VNN1、DKK1、FGF21 为自变量(原值录入)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平升高是慢性肾脏病患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 6。

表 4 慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平与慢性肾脏病分期和肾功能指标的相关性

项目	VNN1		DKK1		FGF21	
	r_s/r	P	r_s/r	P	r_s/r	P
慢性肾脏病分期	0.561	<0.001	0.542	<0.001	0.539	<0.001
BUN	0.506	<0.001	0.501	<0.001	0.503	<0.001
SCr	0.533	<0.001	0.527	<0.001	0.538	<0.001
UACR	0.482	<0.001	0.473	<0.001	0.479	<0.001
eGFR	-0.497	<0.001	-0.490	<0.001	-0.495	<0.001

表 5 不同预后患者的临床资料和血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	有吸烟史
			男	女		
预后良好组	47	45.89±5.52	24(51.06)	23(48.94)	23.96±2.66	20(42.55)
预后不良组	61	46.74±5.74	37(60.66)	24(39.34)	24.29±2.75	31(50.82)
t/χ^2		-0.776	0.994		0.627	0.728
P		0.440	0.319		0.532	0.394

组别	n	有饮酒史	VNN1(pg/mL)	DKK1(ng/mL)	FGF21(pg/mL)
预后良好组	47	16(34.04)	368.92±43.26	9.46±1.92	128.62±18.37
预后不良组	61	24(39.34)	462.30±52.55	13.48±2.27	161.25±24.55
t/χ^2		0.320	-9.872	-9.746	-7.614
P		0.572	<0.001	<0.001	<0.001

2.7 血清 VNN1、DKK1、FGF21 对慢性肾脏病预后不良的预测价值分析 以慢性肾脏病患者的预后情况为状态变量(预后良好=0,预后不良=1),以血清 VNN1、DKK1、FGF21 为检验变量进行 ROC 曲线分析。结果显示,血清 VNN1、DKK1、FGF21 联合预测慢性肾脏病患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.902,大于血清 VNN1、DKK1、FGF21 单独预测的 AUC($Z_{\text{联合-VNN1}}=2.277, P=0.023; Z_{\text{联合-DKK1}}=2.755, P=0.006; Z_{\text{联合-FGF21}}=2.413, P=0.016$)。见

表 7、图 1。

表 6 慢性肾脏病患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	$Wald \chi^2$	P	OR	OR 的 95% CI	
						下限	上限
VNN1	1.082	0.264	16.802	<0.001	2.951	1.759	4.951
DKK1	1.148	0.318	13.041	<0.001	3.153	1.691	5.880
FGF21	1.187	0.335	12.547	<0.001	3.276	1.699	6.317

表 7 血清 VNN1、DKK1、FGF21 对慢性肾脏病预后不良的预测效能

项目	AUC	AUC 的 95% CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
VNN1	0.782	0.692~0.856	420.750 pg/mL	77.05	76.60	0.536
DKK1	0.781	0.691~0.855	11.204 ng/mL	73.77	74.47	0.482
FGF21	0.780	0.690~0.854	146.793 pg/mL	70.49	74.47	0.450
3 项联合	0.902	0.830~0.951	—	93.44	70.21	0.637

注:—表示无数据。

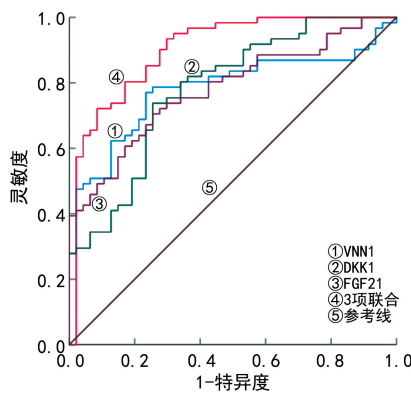


图 1 血清 VNN1、DKK1、FGF21 预测慢性肾脏病预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

慢性肾脏病是一种严重的进行性疾病,可导致肾功能障碍并进展为肾衰竭。目前,慢性肾脏病无法治愈,临床对该病的管理主要为延缓疾病进展、控制相关并发症以及在终末期进行肾脏替代治疗,患者面临较高的疾病进展和不良事件发生风险^[3]。由于慢性肾脏病早期通常无特异症状,高达 93% 的患者并不清楚自身的疾病状态^[2],从而导致慢性肾脏病患者诊断和治疗延迟,疾病进展,面临较差的临床结局和较重的经济负担。炎症反应、氧化应激、肾组织纤维化等机制共同参与慢性肾脏病及终末期肾病的进展,其中,纤维化级联反应与炎症相关,在肾损伤早期,慢性炎症引起纤维化,而持续的细胞外基质积累进一步促进炎症反应,损伤肾功能,并最终导致肾衰竭^[9]。慢性肾脏病的发病机制复杂,仅依赖单一信号通路或分子靶点不足以全面反映疾病复杂的发病机制和进展过程。

VNN1 是一种泛酸巯基乙胺酶,通过水解 D-泛酸巯基乙胺生成半胱胺和泛酸,进而参与调节葡萄糖代谢、氧化应激、炎症反应等生物过程^[4]。慢性炎症已被证明在慢性肾脏病及相关并发症的进展中起着重要作用,患者体内持续存在的低度炎症状态可促进氧化应激,而肾脏因其高代谢需求和对血流变化的敏感性,极易受到炎症介质和氧化应激的损害,从而增加肾功能损伤的风险^[10]。牙周炎已被证实与慢性肾脏病风险增加相关^[11]。VNN1 在牙周炎患者牙龈组织中显著上调,其作用包括促进中性粒细胞活化、向炎症部位募集,并与促炎介质白细胞介素-1 β (IL-1 β)共同介导局部组织的炎症损伤^[11]。在肾脏中,VNN1 主要表达于近端肾小管上皮细胞,缺氧/再灌注时其显著升高活性氧水平,诱导氧化应激和急性肾损伤^[12]。该研究还发现,急性肾损伤模型大鼠 SCr 和尿 VNN1 水平显著升高,而近端肾小管组织中 VNN1 水平下降^[12]。有研究推测,近端肾小管损伤可能导致细胞膜完整性破坏或细胞死亡,使得原本存在于细胞内的 VNN1 释放进入循环系统,导致体液循环中 VNN1 水平升高。另外,急性肾损伤后尿 VNN1 水平的升高先于 SCr,表明尿 VNN1 的灵敏度更高^[12]。本研究结果

显示,慢性肾脏病患者血清 VNN1 水平升高,且血清 VNN1 水平与肾损伤程度和 BUN、SCr、UACR 等肾功能指标相关,随着肾损伤加重而升高。说明肾脏功能单位肾小管因炎症和氧化应激而受损,导致细胞内 VNN1 释放入血,这与前述研究中观察到的肾组织 VNN1 表达减少而循环 VNN1 表达升高的现象一致。提示 VNN1 对肾功能可能造成持续性损伤,影响慢性肾脏病患者的预后。

纤维化是细胞外基质过度积累的过程,目的是响应不同类型的组织损伤,启动纤维化信号分子,触发修复的级联反应,起到防御作用^[13]。然而,当损伤持续存在或修复失调时,这种反应可转变为病理性纤维化。肾纤维化是慢性肾脏病进展至终末期的核心病理特征,其组织学表现包括肾小管萎缩、间质慢性炎症和纤维化、肾小球硬化及血管减少等^[9]。HUNG 等^[5]研究表明,DKK1 是介导肾小球硬化和肾小球滤过屏障损伤的关键分子靶点,抑制 DKK1 信号通路可改善肾小球纤维化、保护肾功能并减少蛋白尿。本研究结果与 HSU 等^[14]的研究结果一致,慢性肾脏病患者血清 DKK1 水平高于健康者,且其水平随着肾功能下降(eGFR 降低)及疾病分期进展而升高,表明 DKK1 参与了肾功能减退和慢性肾脏病进展的病理过程。一项体内研究显示,重组 DKK1 蛋白可促进纤维连蛋白、胶原蛋白、转化生长因子 β 1 等关键纤维化相关因子的表达,有力地证明 DKK1 是一种促纤维化介质^[14]。此外,肾脏在矿物质和骨代谢中扮演核心角色。矿物质和骨异常是慢性肾脏病的主要并发症,涉及多系统功能障碍。随着肾功能受损,机体调节钙、磷平衡的能力下降,最终在晚期慢性肾脏病患者中表现为高磷血症和低钙血症^[15]。值得注意的是,血管钙化是慢性肾脏病矿物质和骨异常的严重表现之一。研究表明,在尿毒症大鼠模型中,钙化的主动脉组织可分泌 DKK1,后者通过抑制骨细胞的矿化功能,进一步加剧了慢性肾脏病相关矿物质和骨异常^[16]。血清 DKK1 水平升高不仅与肾纤维化进展和肾功能下降直接相关,还可能通过参与血管钙化和骨代谢紊乱间接促进 CKD 进展和增加并发症发生风险。本研究的多因素 Logistic 回归结果显示,血清 DKK1 水平升高是慢性肾脏病患者预后不良的危险因素。

FGF 属于内分泌激素,其家族包含多种功能性信号转导蛋白,负责组织和器官修复、钙磷调节、骨再生、代谢调节等生物功能^[17-18]。最初,FGF21 被作为纠正代谢功能障碍并与糖尿病和肥胖相关的一种激素进行研究,随后,FGF21 在肝脏、肾脏、心血管等其他器官中的广泛生理和病理作用被逐步阐明。FGF21 主要通过肾脏清除。因此,在慢性肾脏病患者中,由于肾脏排泄功能下降,血清 FGF21 水平呈现累积性升高。GÓMEZ-SÁMANO 等^[19]的研究证实了这一点,提示血清 FGF21 水平随慢性肾脏病分期进展而显著升高。本研究发现,血清 FGF21 水平与慢

性肾脏病分期呈正相关,与 eGFR 呈负相关,与上述研究结果一致。分析认为,血清 FGF21 水平的升高可能不仅反映了肾脏清除率下降,也可能部分代表了一种代偿性反应。氧化应激是慢性肾脏病的核心发病机制之一,而 FGF21 已被证明具有抗氧化应激的作用^[19]。因此,其水平升高可能保护肾脏细胞和组织免受氧化损伤^[19]。此外,本研究发现,慢性肾脏病患者血清 FGF21 水平与 BUN、SCr、UACR 呈正相关,进一步支持了其水平变化与肾功能损伤程度密切关联的结论。YONG 等^[20]分析了 FGF21 与肾功能不全的相关性,发现高水平的 FGF21 与健康群体肾脏疾病发生率增加有关,在 2 型糖尿病群体中亦是如此。因此,FGF21 水平与肾功能预后有关,在作为肾功能障碍标志物方面具有较大的潜力。本研究结果表明,血清 FGF21 水平升高是慢性肾脏病患者预后不良的危险因素,从患者治疗后 eGFR 变化和是否需要肾脏替代治疗来看,尽管 FGF21 可能具有抗氧化作用,但在疾病晚期,持续的高水平 FGF21 可能反映了肾脏损伤和清除障碍已达到一定程度,超过了其潜在的保护能力,最终与不良预后有关。本研究结果显示,血清 VNN1、DKK1、FGF21 联合检测可明显提高对慢性肾脏病患者预后不良的预测效能,进一步丰富了临床预测工具。

综上所述,慢性肾脏病患者血清 VNN1、DKK1、FGF21 水平升高,与肾功能损伤程度有关,3 项指标水平升高均是患者预后不良的危险因素,3 项联合检测可更好地预测患者预后不良,具有较大的临床应用潜力。本研究创新性评估了 VNN1、DKK1、FGF21 在慢性肾脏病患者中的水平及其与肾功能损伤程度和预后的关联,为深入理解 CKD 发病机制、完善病情评估体系以及开发新型预后评估工具提供了重要的理论依据和实验数据支持。本研究的局限性主要在于单中心设计和相对较小的样本量,这可能在某种程度上限制了外推性和普适性。未来需要更大规模、多中心的前瞻性队列研究来进一步验证本研究结果。

参考文献

[1] EVANS M, LEWIS R D, MORGAN A R, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice: current challenges and future perspectives[J]. *Adv Ther*, 2022, 39(1): 33-43.

[2] ABDUL S A, WITTBRODT E, MALVOLT E, et al. Post-300 patient-reported early stage chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Rep*, 2021, 6(4): 129-133.

[3] JHA V, AL-GHAMDI S M G, LI G, et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: a pragmatic review of medical costs for the inside CKD research programme [J]. *Adv Ther*, 2023, 40(10): 4405-4420.

[4] YU H, CUI Y, GUO F, et al. Vanin1 (VNN1) in chronic diseases: future directions for targeted therapy[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 962(2): 17-24.

[5] HUNG P H, HSU Y C, CHEN T H, et al. The histone

demethylase inhibitor GSK-J4 is a therapeutic target for the kidney fibrosis of diabetic kidney disease via DKK1 modulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9407-9414.

[6] WANG Y P, KHELIFI N, HALLEUX C, et al. Bone marrow adiposity, bone mineral density and Wnt/ β -catenin pathway inhibitors levels in hemodialysis patients[J]. *J Bone Metab*, 2022, 29(2): 113-122.

[7] TAN H, YUE T, CHEN Z, et al. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(1): 66-88.

[8] 中华医学会肾脏病学分会. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南(2022 年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(5): 453-464.

[9] HUANG R, FU P, MA L. Kidney fibrosis: from mechanisms to therapeutic medicines[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 129-135.

[10] KADATANE S P, SATARIANO M, MASSEY M, et al. The role of inflammation in CKD [J]. *Cells*, 2023, 12(12): 1581-1592.

[11] YU W, HU S, YANG R, et al. Upregulated vanins and their potential contribution to periodontitis[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 614-620.

[12] HOSOHATA K, JIN D, TAKAI S. In vivo and in vitro evaluation of urinary biomarkers in ischemia/reperfusion-induced kidney injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 11-18.

[13] TALBOTT H E, MASCHARAK S, GRIFFIN M, et al. Wound healing, fibroblast heterogeneity, and fibrosis[J]. *Cell Stem Cell*, 2022, 29(8): 1161-1180.

[14] HSU Y C, CHANG C C, HSIEH C C, et al. Dickkopf-1 acts as a profibrotic mediator in progressive chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7679-7685.

[15] YAMADA S, NAKANO T. Role of chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (MBD) in the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(8): 835-850.

[16] MACE M L, GRAVESEN E, NORDHOLM A, et al. The calcified vasculature in chronic kidney disease secretes factors that inhibit bone mineralization[J]. *JBM Plus*, 2022, 6(4): 106-112.

[17] PRUDOVSKY I. Cellular mechanisms of FGF-stimulated tissue repair[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1830-1836.

[18] HO B B, BERGWITZ C. FGF23 signalling and physiology [J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(2): 23-32.

[19] GÓMEZ-SÁMANO M Á, VARGAS-ABONCE V P, MA-RTÍNEZ-SÁNCHEZ F D, et al. Fibroblast growth factor 21 is associated with increased serum total antioxidant capacity and oxidized lipoproteins in humans with different stages of chronic kidney disease[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2021, 12(2): 20-27.

[20] YONG G, LI L, HU S. Fibroblast growth factor 21 may be a strong biomarker for renal outcomes: a Meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 21-26.