

- [13] KIM HJ, KWAK MK, CHOI IH, et al. Utility of shear wave elastography to detect papillary thyroid carcinoma in thyroid nodules: efficacy of the standard deviation elasticity [J]. Korean J Intern Med, 2019, 34(4): 850-857.
- [14] 张二春, 宣兰兰, 慈思慧, 等. 甲状腺髓样癌临床特征与病理分析[J]. 安徽医学, 2016, 37(8): 1015-1018.
- [15] 骆洪浩, 马步云, 赵海娜, 等. 甲状腺髓样癌的超声图像特征分析[J]. 临床超声医学杂志, 2019, 21(7): 544-546.
- [16] 郭国强. 甲状腺髓样癌的超声研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [17] KATARZYNA DS, ANNA G, ELWIRA BZ, et al. Shear wave elastography in medullary thyroid carcinoma diagnostics [J]. J Ultrasound, 2015, 15 (63): 358-367.
- [18] 管林军, 陈胜华, 郭国强, 等. 甲状腺髓样癌超声结合声触诊组织弹性成像与病理基础对照[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(4): 616-620.
- [19] ANDRIOLI M, TRIMBOLI P, AMENDOLA S, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma [J]. Endocrine, 2014, 45(1): 153-155.
- [20] 高琼, 席雪华, 汤珈嘉, 等. 应变力与剪切波弹性成像诊断甲状腺结节的价值比较[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(5): 83-87.

(收稿日期: 2021-10-10, 修回日期: 2021-11-26)

引用本文: 陈东, 蒋知新, 张洁, 等. 血清骨硬化蛋白、成纤维细胞因子-23、可溶性 CD40 配体联合检测对维持性血液透析并发心血管事件的预测价值[J]. 安徽医药, 2023, 27(2): 291-296. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.02.018.

◇ 临床医学 ◇



血清骨硬化蛋白、成纤维细胞因子-23、可溶性 CD40 配体联合检测对维持性血液透析并发心血管事件的预测价值

陈东^a, 蒋知新^b, 张洁^a, 祝丙华^c

作者单位: 中国人民解放军第 305 医院, ^a肾脏内科, ^b中心实验室, ^c感染控制科, 北京 100017

通信作者: 祝丙华, 男, 副主任医师, 研究方向为传染病和耐药流行病学, Email: zbh305army@126.com

摘要: 目的 探讨血清骨硬化蛋白(SOST)、成纤维细胞因子-23(FGF-23)、可溶性 CD40 配体(sCD40L)联合检测对维持性血液透析(MHD)病人并发心血管事件的预测价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月中国人民解放军第 305 医院收治的行 MHD 的 149 例病人作为研究对象, 根据 MHD 病人有无心血管事件发生将其分为未发生组和发生组, 另选取同期 128 例健康体检者设为对照组。比较各组 SOST、FGF-23、sCD40L, 找出影响 MHD 病人并发心血管事件的危险因素。结果 MHD 病人心血管事件发生率为 33.56%, 发生组年龄(59.11 ± 10.74)岁、血肌酐(Scr) (849.07 ± 156.81) $\mu\text{mol/L}$ 及血清 SOST (119.83 ± 22.78) pmol/L 、FGF-23 (569.07 ± 92.84) ng/L 、sCD40L (119.49 ± 23.86) $\mu\text{g/L}$ 水平均高于未发生组和对照组, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 未发生组 Scr (753.73 ± 112.06) mol/L 及血清 SOST (86.23 ± 16.05) pmol/L 、FGF-23 (439.14 ± 78.02) ng/L 、sCD40L (82.02 ± 15.53) $\mu\text{g/L}$ 水平均高于对照组, 均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); MHD 病人血清 SOST 水平与钙(Ca)呈正相关 ($P < 0.05$), 血清 FGF-23 水平与磷(P)呈正相关 ($P < 0.05$); 年龄大、收缩压高、透析时间长、高水平的尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、三酰甘油(TG)与高水平的 SOST、FGF-23、sCD40L 均为是影响 MHD 病人并发心血管事件的危险因素 ($P < 0.05$); 血清 SOST、FGF-23、sCD40L 水平联合预测 MHD 病人并发心血管事件的灵敏度和曲线下面积(AUC)分别为 98.00% 和 0.96, 均高于单一指标评价 ($P < 0.01$)。结论 血清 SOST、FGF-23、sCD40L 水平升高均是 MHD 病人并发心血管事件的危险因素, 以上三项指标均对 MHD 病人并发心血管事件有较好的预测价值, 但三者联合预测时的价值更高。

关键词: 肾透析/并发症; 骨硬化蛋白; 成纤维细胞因子-23; 可溶性 CD40 配体; 心血管事件

Predictive value of combined serum SOST, FGF-23 and sCD40L for cardiovascular events complicated by maintenance hemodialysis

CHEN Dong^a, JIANG Zhixin^b, ZHANG Jie^a, ZHU Binghua^c

Author Affiliation: ^aDepartment of Nephrology, ^bCentral Laboratory, ^cInfection Control, 305 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100017, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive value of the combination of serum sclerostin (SOST) protein, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and soluble CD40 ligand (sCD40L) on cardiovascular events in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** A total of 149 MHD patients admitted to the 305 Hospital of the Chinese People's Liberation Army (PLA) in January 2017 to March 2019 were selected for the study. The patients were divided into a nonoccurrence group and an occurrence group according to the pres-

ence or absence of cardiovascular events, and 128 healthy patients were selected as the control group during the same period. SOST, FGF-23 and sCD40L were compared among the groups to determine the risk factors affecting the complications of cardiovascular events in MHD patients. **Results** The incidence of cardiovascular events in MHD patients was 33.56%, and the age (59.11 ± 10.74) years, serum creatinine (Scr) (849.07 ± 156.81) $\mu\text{mol/L}$ and serum SOST (119.83 ± 22.78) pmol/L , FGF-23 (569.07 ± 92.84) ng/L , and sCD40L (119.49 ± 23.86) $\mu\text{g/L}$ levels were higher than those in the nonoccurrence group and the control group ($P < 0.05$). The levels of Scr (753.73 ± 112.06) $\mu\text{mol/L}$, SOST (86.23 ± 16.05) pmol/L , FGF-23 (439.14 ± 78.02) ng/L and sCD40L (82.02 ± 15.53) $\mu\text{g/L}$ in the nonoccurrence group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum SOST levels were positively correlated with calcium (Ca) and serum FGF-23 levels were positively correlated with phosphorus (P) in MHD patients ($P < 0.05$). Older age, high systolic blood pressure, longer dialysis time, higher levels of uric acid (UA), Scr, cystatin C (Cys-C), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), and triglycerides (TGs) and higher levels of SOST, FGF-23, and sCD40L were all risk factors for concurrent cardiovascular events in MHD patients ($P < 0.05$). The sensitivity and area under the curve (AUC) of combined serum SOST, FGF-23 and sCD40L levels in predicting concurrent cardiovascular events in MHD patients were 98.00% and 0.96, respectively, which were higher than those evaluated by a single index ($P < 0.01$). **Conclusions** The elevated levels of serum SOST, FGF-23 and sCD40L are all risk factors for concurrent cardiovascular events in MHD patients. All three of these indicators have good predictive value for concurrent cardiovascular events in patients with MHD, but the value is higher when the three are combined.

Key words: Renal dialysis/complications; Sclerostin; Fibroblast growth factor-23; Soluble CD40 ligand; Cardiovascular events

维持性血液透析(MHD)是慢性肾衰竭病人的重要替代疗法,通过体外过滤、净化血液来延长病人生存期,但长期透析治疗容易引发心绞痛、心肌梗死、心源性猝死等多种心血管事件,是导致MHD病人死亡的主要死亡原因之一^[1]。目前临床常采用肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸磷酸激酶同工酶、脂肪酸结合蛋白等心脏标志物来预测心血管疾病的发生,但此类标志物在MHD病人中受肾功能影响水平差异较大,对MHD病人发生心血管事件的早期预测存在一定难度^[2]。因此,亟需探讨能够早期有效预测MHD病人心血管事件发生的新标志物。近年来国内外研究发现^[3-4],骨硬化蛋白(SOST)、成纤维细胞因子-23(FGF-23)与钙磷代谢相关,SOST是骨形成的一种负调控因子,成纤维细胞因子-23(FGF-23)是骨细胞分泌的一种调磷因子,二者均与钙磷代谢相关,参与血管和软组织的钙化过程,可能与心血管事件发生有一定的关系。可溶性CD40配体(sCD40L)在血管壁、血小板及免疫细胞中表达,参与血栓前和炎症前状态,有研究发现sCD40L在冠心病、急性冠脉综合征等心血管疾病发生发展中起重要作用^[5-6]。但上述指标与MHD病人并发心血管事件的关系及其是否对心血管事件的发生有预测价值尚需进一步探讨分析。鉴于此,本研究特就此展开,分析血清SOST、FGF-23、sCD40L水平与MHD病人并发心血管事件的关系及其对心血管事件发生的预测价值,旨在为临床防控MHD病人并发心血管事件提供新方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:(1)MHD病人每周透析3次,且透析治疗时间在6个月以上;(2)对照组均经

全面体检确认健康;(3)均有完整临床资料;(4)均对本研究知情并签署同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

排除标准:(1)血液透析前已有心血管疾病(高血压除外)者;(2)近1个月有心血管事件发生者;(3)肾移植者;(4)合并感染、创伤、手术者;(5)合并血液、免疫系统疾病者;(6)合并严重的肝脏疾病、甲状腺疾病或恶性肿瘤者。

按入排标准选取2017年1月至2019年3月中国人民解放军第305医院收治的149例行MHD治疗病人设为研究对象(MHD组),根据MHD病人随访期间有无并发心血管事件将其分为未发生组和发生组,另选取同期128例健康体检者设为对照组。对照组男71例,女57例;年龄范围为29~74岁,年龄(55.72 ± 9.39)岁;体质指数(BMI)范围为19.47~25.63 kg/m^2 , BMI(22.58 ± 2.97) kg/m^2 。MHD组男84例,女65例;年龄范围为31~76岁,年龄(56.48 ± 9.25)岁;BMI范围为18.75~24.98 kg/m^2 , BMI(22.39 ± 3.13) kg/m^2 ;血压:收缩压范围为114~151 mmHg,收缩压(132.51 ± 15.02) mmHg;舒张压范围为63~94 mmHg,舒张压(79.82 ± 13.64) mmHg;原发疾病:慢性肾小球肾炎78例,慢性间质性肾炎6例,狼疮性肾炎3例,糖尿病肾病49例,高血压肾病13例;透析时间范围为6~86个月,透析时间(39.35 ± 7.14)个月;血液透析方法:采用聚砜膜透析器、碳酸氢盐透析液,血流速度250~300 mL/min,透析液钙浓度1.5 mmol/L,透析液流速500 mL/min,每次4 h,每周3次;另给予降压、降脂、降糖、维生素D3、钙剂等一般治疗。MHD组与对照组性别、年龄、BMI对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 维持性血液透析(MHD)组与对照组一般资料比较

组别	例数	性别 (男/女)/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)
对照组	128	71/57	55.72±9.39	22.58±2.97
MHD组	149	84/65	56.48±9.25	22.39±3.13
$t(\chi^2)$ 值		(0.02)	0.68	0.52
P值		0.879	0.499	0.606

1.2 方法 血清指标的检测:对照组于体检当天、MHD病人于纳入研究开始透析前采集空腹血样,采用酶联免疫吸附法检测血清SOST、FGF-23、sCD40L水平;另外研究组均采用乳胶增强免疫比浊法检测胱抑素C(Cys-C)水平,采用免疫透射比浊法检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,采用BS-820全自动生化分析仪检测尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、血磷(P)、血钙(Ca)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平。

跟踪随访:MHD病人均接受跟踪随访24个月,统计病人随访期间心血管事件发生情况,心血管事件主要包括心律失常、心绞痛、心肌炎、心肌梗死、心力衰竭、短暂性脑缺血发作、脑卒中、心血管性死亡等。

将可能影响MHD病人并发心血管事件的因素记为自变量,将有无心血管事件发生记为因变量,对变量进行赋值,结果见表2。

1.3 观察指标 (1)MHD病人心血管事件发生情况;(2)MHD病人发生组、未发生组与对照组年龄、Scr及血清SOST、FGF-23、sCD40L水平比较;(3)MHD病人血清SOST、FGF-23水平与钙磷代谢指标的相关性分析;(4)分析血清SOST、FGF-23、sCD40L水平与MHD病人并发心血管事件的关系,观察比值比(OR)和95%置信区间(95%CI)等;(5)血清SOST、FGF-23、sCD40L水平联合对MHD病人并发心血管事件的预测价值,记录最佳截断点、灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)和95%CI。

1.4 统计学方法 采用SPSS 25.0软件作为统计工具,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多样本计量资料比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK- q 检验;

表2 维持性血液透析病人并发心血管事件的变量赋值

变量	赋值	变量	赋值
性别	女=0,男=1	Cys-C水平/(mg/L)	实测值
年龄/岁	实测值	hs-CRP水平/(mg/L)	实测值
BMI/(kg/m^2)	实测值	TG水平/(mmol/L)	实测值
血压/mmHg	实测值	TC水平/(mmol/L)	实测值
透析时间/月	实测值	SOST水平/(pmol/L)	实测值
BUN水平/ (mmol/L)	实测值	FGF-23水平/(ng/L)	实测值
UA水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	实测值	sCD40L水平/($\mu\text{g}/\text{L}$)	实测值
Scr水平/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	实测值	心血管事件发生与 否	未发生=0, 发生=1

注:BMI为体质量指数,BUN为尿素氮,UA为尿酸,Scr为血肌酐,Cys-C为胱抑素C,hs-CRP为超敏C反应蛋白,TG为三酰甘油,TC为总胆固醇,SOST为骨硬化蛋白,FGF-23为成纤维细胞因子-23,sCD40L为可溶性CD40配体。

计数资料以例(%)描述,采用 χ^2 检验;采用Pearson相关分析MHD病人血清SOST、FGF-23水平与钙磷代谢指标的相关性,并采用logistic多元回归分析探讨血清SOST、FGF-23、sCD40L水平与MHD病人并发心血管事件的关系;绘制受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析血清SOST、FGF-23、sCD40L水平联合对MHD病人并发心血管事件的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料两两比较需调整检验标准为 α' ,其中 $\alpha' = \alpha/k \times (k-1)/2$, $\alpha = 0.05$, $k=4$ 。

2 结果

2.1 MHD病人心血管事件发生情况 随访期间149例MHD病人中共有50例病人发生心血管事件,发生率为33.56%(50/149)。

2.2 三组年龄、Scr及血清SOST、FGF-23、sCD40L水平比较 三组年龄、Scr及血清SOST、FGF-23、sCD40L水平对比差异有统计学意义($P < 0.05$);发生组年龄、Scr及血清SOST、FGF-23、sCD40L水平均高于未发生组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);未发生组Scr及血清SOST、FGF-23、sCD40L水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);未发生组年龄与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);见表3。

表3 对照组、未发生组与发生组维持性血液透析(MHD)年龄、Scr及血清SOST、FGF-23、sCD40L水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	年龄/岁	Scr/($\mu\text{mol}/\text{L}$)	SOST/(pmol/L)	FGF-23/(ng/L)	sCD40L/($\mu\text{g}/\text{L}$)
对照组	128	55.72±9.39	76.53±12.18	31.23±5.62	112.45±29.74	3.44±0.56
未发生组	99	55.15±9.10	753.73±112.06 ^①	86.23±16.05 ^①	439.14±78.02 ^①	82.02±15.53 ^①
发生组	50	59.11±10.74 ^{①②}	849.07±156.81 ^{①②}	119.83±22.78 ^{①②}	569.07±92.84 ^{①②}	119.49±23.86 ^{①②}
F值		3.08	1 949.85	851.63	1 211.27	1 643.68
P值		0.048	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:Scr为血肌酐,SOST为骨硬化蛋白,FGF-23为成纤维细胞因子-23,sCD40L为可溶性CD40配体。

①与对照组比较, $P < 0.05$ 。②与未发生组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 MHD病人血清SOST、FGF-23水平与钙磷代谢指标的相关性分析 MHD病人血清SOST水平与Ca呈正相关($P<0.05$),与P无相关性($P>0.05$);血清FGF-23水平与P呈正相关($P<0.05$),与Ca无相关性($P>0.05$),见表4。

表4 MHD病人血清骨硬化蛋白(SOST)、成纤维细胞因子-23(FGF-23)与钙(Ca)磷(P)代谢指标的相关性分析

指标	SOST	FGF-23
P		
<i>r</i> 值	0.15	0.85
<i>P</i> 值	0.207	<0.001
Ca		
<i>r</i> 值	0.73	0.13
<i>P</i> 值	0.033	0.253

2.4 血清SOST、FGF-23、sCD40L水平与MHD病人并发心血管事件的关系 MHD病人心血管事件发生组年龄均大于未发生组、透析时间均长于未发生组、且其收缩压、BUN、UA、Scr、Cys-C、hs-CRP、P、Ca、TG、SOST、FGF-23及sCD40L水平均高于未发生组($P<0.05$),见表5。

经logistic多元回归分析,年龄大、收缩压高、透析时间长与高水平的UA、Scr、Cys-C、hs-CRP、TG、SOST、FGF-23、sCD40L均是影响MHD病人并发心血管事件的危险因素($P<0.05$),见表6。

2.5 血清SOST、FGF-23、sCD40L水平联合对MHD病人并发心血管事件的预测价值 血清SOST、FGF-23、sCD40L水平联合预测MHD病人并发心血管事件的灵敏度均高于单独评价($\chi^2=13.26$, $P<0.001$; $\chi^2=15.95$, $P<0.001$; $\chi^2=9.47$, $P=0.002$),其特异度与单独评价比较均差异无统计学意义($\chi^2=0.21$, $P=0.651$; $\chi^2=2.20$, $P=0.138$; $\chi^2=0.05$, $P=0.824$),其AUC均高于单独评价($Z=2.92$, $P=0.004$; $Z=3.03$, $P=0.002$; $Z=2.68$, $P=0.008$),见表7。

3 讨论

近年来MHD在替代治疗终末期肾病中虽能有效延长病人生存期,但有数据显示,MHD病人心血管事件发生率和死亡率约为普通人群的8倍,严重影响MHD病人预后和生存质量的^[7]。本研究中共149例MHD病人随访期间心血管事件发生率为33.56%,略低于Okute等^[8]报道的36.75%,可能与样本量选择、个体差异等有关,但二者均可证实心血管事件在MHD病人中的高发生风险,因此,应积极探求影响MHD病人并发心血管事件的危险因素和能有效预测心血管事件发生的敏感指标来指导临床进行干预防控。

表5 可能影响维持性血液透析病人并发心血管事件的因素比较

影响因素	发生组 (<i>n</i> =50)	未发生组 (<i>n</i> =99)	<i>t</i> (χ^2) 值	<i>P</i> 值
性别/例(%)				
男	27(54.00)	57(57.58)	(0.17	0.678
女	23(46.00)	42(42.42)	)	
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.11 $\pm$ 10.74	55.15 $\pm$ 9.10	2.36	0.020
BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.45 $\pm$ 3.24	22.36 $\pm$ 3.02	0.17	0.867
收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	142.68 $\pm$ 17.12	127.38 $\pm$ 14.96	5.61	<0.001
舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	82.95 $\pm$ 14.68	78.24 $\pm$ 13.45	1.96	0.052
透析时间/(月, $\bar{x} \pm s$)	48.76 $\pm$ 8.83	34.60 $\pm$ 5.94	11.60	<0.001
BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	22.53 $\pm$ 4.26	21.48 $\pm$ 4.15	1.45	0.150
UA/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	463.05 $\pm$ 82.96	361.24 $\pm$ 67.58	8.03	<0.001
Scr/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	849.07 $\pm$ 156.81	753.73 $\pm$ 112.06	4.27	<0.001
Cys-C/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	6.35 $\pm$ 1.13	5.04 $\pm$ 0.94	7.50	<0.001
hs-CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	10.47 $\pm$ 1.95	8.28 $\pm$ 1.42	7.81	<0.001
P/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.94 $\pm$ 0.34	1.68 $\pm$ 0.23	5.52	<0.001
Ca/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.30 $\pm$ 0.29	2.19 $\pm$ 0.24	2.17	0.032
TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.28 $\pm$ 0.41	1.64 $\pm$ 0.30	10.83	<0.001
TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.17 $\pm$ 0.82	3.98 $\pm$ 0.79	1.37	0.173
SOST/(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)	119.83 $\pm$ 22.78	86.23 $\pm$ 16.05	10.43	<0.001
FGF-23/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)	569.07 $\pm$ 92.84	439.14 $\pm$ 78.02	9.00	<0.001
sCD40L/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	119.49 $\pm$ 23.86	82.02 $\pm$ 15.53	11.54	<0.001

注: BMI为体质指数, BUN为尿素氮, UA为尿酸, Scr为血肌酐, Cys-C为胱抑素C, hs-CRP为超敏C反应蛋白, Ca为钙, P为磷, TG为三酰甘油, TC为总胆固醇, SOST为骨硬化蛋白, FGF-23为成纤维细胞因子-23, sCD40L为可溶性CD40配体。

表6 影响MHD病人并发心血管事件的危险因素logistic多元回归分析

影响因素	β 值	SE值	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR值	95%CI
年龄	1.02	0.50	4.06	0.044	2.76	(1.35, 4.37)
收缩压	1.07	0.53	4.17	0.043	2.93	(1.43, 4.62)
透析时间	1.56	0.61	6.44	0.010	4.74	(2.91, 6.45)
UA	1.30	0.59	4.90	0.027	3.66	(2.36, 5.33)
Scr	1.13	0.54	4.40	0.037	3.08	(2.11, 5.16)
Cys-C	1.21	0.61	3.96	0.046	3.35	(2.58, 5.50)
hs-CRP	1.24	0.57	4.71	0.030	3.44	(2.49, 5.57)
TG	1.42	0.59	5.81	0.016	4.15	(2.73, 6.23)
SOST	1.38	0.62	5.02	0.025	3.97	(2.65, 5.51)
FGF-23	1.32	0.60	4.86	0.028	3.73	(2.41, 5.36)
sCD40L	1.51	0.54	7.77	0.005	4.55	(3.17, 6.80)

注: UA为尿酸, Scr为血肌酐, Cys-C为胱抑素C, hs-CRP为超敏C反应蛋白, TG为三酰甘油, SOST为骨硬化蛋白, FGF-23为成纤维细胞因子-23, sCD40L为可溶性CD40配体。

表7 血清骨硬化蛋白(SOST)、成纤维细胞因子-23(FGF-23)、可溶性CD40配体(sCD40L)联合检测对维持性血液透析病人并发心血管事件的预测价值

方法	最佳截断点	灵敏度/%	特异度/%	曲线下面积	95%CI
SOST	>107.2 pmol/L	72.00(36/50)	89.90(89/99)	0.86	(0.79,0.91)
FGF-23	>530.42 ng/L	68.00(34/50)	93.94(93/99)	0.85	(0.78,0.90)
sCD40L	>96.77 μ g/L	78.00(39/50)	88.89(88/99)	0.87	(0.80,0.92)
联合		98.00(49/50)	87.88(87/99)	0.96	(0.92,1.00)

本研究结果显示,MHD病人心血管事件未发生组年龄与对照组对比差异无统计学意义,发生组年龄高于未发生组,提示年龄可能是MHD病人发生心血管事件的影响因素。另本研究结果显示MHD病人心血管事件发生组血清SOST、FGF-23、sCD40L、Scr水平均高于未发生组和对照组,未发生组血清SOST、FGF-23、sCD40L、Scr水平均高于对照组,且经多因素分析发现高水平的SOST、FGF-23、sCD40L、Scr均是MHD病人并发心血管事件的危险因素,提示血清SOST、FGF-23、sCD40L、Scr水平变化与MHD病人心血管事件的发生关系密切。由于MHD病人肾功能严重减退、肾小球滤过作用大幅度降低导致肾脏排泄障碍,致使血清SOST、FGF-23、sCD40L及Scr水平异常升高^[2,9]。另外,可能由于MHD病人甲状旁腺激素(PTH)受体下调,发生骨对PTH抵抗进而减轻PTH对SOST的抑制作用,促进了SOST的表达^[10];此外MHD病人长期处于炎症状态,T、B细胞在激活状态下释放sCD40L增加,导致血清sCD40L水平异常升高^[11]。故MHD病人在以上因素共同作用下血清SOST、FGF-23、sCD40L、Scr水平明显升高。Scr是评价肾功能的重要指标,Scr水平越高,提示肾小球滤过能力越差,且高水平的Scr会促进动脉硬化、动脉瘤、心肌梗死等心血管事件的发生,因此其水平升高可增加MHD病人心血管事件并发风险^[12]。SOST是一种由骨细胞分泌产生的糖蛋白,可调控骨代谢,影响血Ca水平;FGF-23是由骨组织产生的调磷因子,对肾小管重吸收磷有抑制作用,可增加尿磷排泄及减少维生素D的合成,其水平升高会引起血P水平升高,二者水平升高均可导致钙磷代谢紊乱进而增加血管钙化的风险,影响心脏结构及功能,增加MHD病人心血管疾病发生的风险^[13-14]。而本研究通过相关性分析也证实了MHD病人血清SOST水平与Ca呈正相关,血清FGF-23水平与P呈正相关,与上述研究分析相结合,进一步表明了SOST、FGF-23水平可通过调节钙磷代谢而在MHD病人并发心血管疾病中的作用。此外,SOST还可通过阻滞Wnt/ β -链蛋白信号通路参与MHD病人血管钙化的过程,与MHD病人并发心血管事件密切相关,且赵俊丽等^[15]研究发现SOST在

血管平滑肌钙化过程中表达增加,是病人发生冠脉钙化相关心血管事件的危险因素;FGF-23可影响心脏舒缩功能和血管内皮功能,并与血管钙化、动脉粥样硬化显著相关。相关研究报道,sCD40L参与动脉粥样硬化相关心血管疾病的发生发展,通过金属蛋白酶-9MMP-9通路促进血管平滑肌细胞的增殖与迁移,并可促进炎症因子的表达,损伤血管内皮、降低斑块稳定性,增加心力衰竭、急性冠脉综合征等疾病发生风险^[6,16]。因此,检测血清SOST、FGF-23、sCD40L水平对预测MHD病人并发心血管事件具有重要意义。故本研究采用血清SOST、FGF-23、sCD40L来预测MHD病人心血管事件的发生,发现三者联合预测的灵敏度和AUC分别为98.00%和0.96,均明显高于单独评价,特异度则与单独评价接近,表明血清SOST、FGF-23、sCD40L水平联合检测对MHD病人并发心血管事件具有更高的预测价值。SOST、FGF-23水平升高均可反应MHD病人血管钙化严重程度,能较好预测相关心血管事件的发生、发展和预后^[17-18]。sCD40L主要由激活血小板释放入血,可反应心血管疾病的早期病理过程,且有研究发现sCD40L水平相比心肌标志物更早发生变化,对心血管事件的发生有更重要的预测价值^[19]。因此,将血清SOST、FGF-23、sCD40L联合应用于MHD病人并发心血管事件的预测中,在不降低特异度的前提下明显增加了灵敏度,使得其评价效能也显著提高,有助于早期预测MHD病人心血管事件发生情况以指导临床工作。

另外,本研究还显示年龄大、收缩压高、透析时间长及高水平UA、Cys-C、hs-CRP、TG均是影响MHD病人并发心血管事件的危险因素,其中P、Ca参与血管钙化、动脉粥样硬化等心血管疾病病理过程,可能是MHD病人并发心血管事件的危险因素,但由于此二者可受SOST、FGF-23的影响,因此不是影响MHD病人并发心血管事件的独立危险因素。此外,病人的年龄和透析时间是不可控的危险因素,MHD病人年龄越大,身体各项机能衰退越严重,另外病人因肾脏功能严重下降需进行血液透析长期维持治疗,长时间透析会刺激血管,导致机体功能衰退,增加心血管疾病风险^[20];收缩压升高是心

血管疾病的传统危险因素,极易导致动脉硬化,引发心血管疾病^[21];另外因肾排泄功能障碍MHD病人常并发高尿酸血症,高水平UA可促进炎症作用和氧化作用,激活肾素-血管紧张素系统引起血管平滑肌增生,与心血管事件发生、预后密切相关,而hs-CRP可反应MHD病人炎症状态,通过上调黏附因子和炎症因子激活补体系统损伤心肌细胞,与多种类型心血管疾病的发生、发展相关^[20,22];Cys-C、TG均参与多种心血管疾病发生的病理生理过程,均是心血管疾病发生的危险因素^[12,21]。

综上,血清SOST、FGF-23、sCD40L水平在MHD病人中均呈异常升高,均可增加MHD病人并发心血管事件的风险,且均对MHD病人并发心血管事具有一定的预测价值,但以三者联合预测时的价值更高。

参考文献

- [1] NISHIMURA M, TOKORO T, TAKATANI T, et al. Circulating aminoterminal propeptide of type iii procollagen as a biomarker of cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(4):340-350.
- [2] MOHAMMED AGM, GAFAR HS, ELMALAH AA, et al. Cardiac biomarkers and cardiovascular outcome in children with chronic kidney disease [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2019, 13(2):120-128.
- [3] 陈雨, 李旻, 周华, 等. 维持性血液透析患者血清IGF-1、SOST与血管钙化的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(25):85-88.
- [4] DONATE-CORREA J, MARTÍN-NÚÑEZ E, HERNÁNDEZ-CARBALLO C, et al. Fibroblast growth factor 23 expression in human calcified vascular tissues [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(18):7899-7913.
- [5] 沈彦祥, 孙智睿, 苍春阳. 冠心病患者血清中可溶性CD40L和基质金属蛋白酶-2、-9表达及相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(4):856-857.
- [6] 王蕊, 张鹏祥, 李飞星, 等. 急性冠脉综合征患者血清sCD40L和MMP-9水平变化与危险分层的相关性研究[J]. *基因组学与应用生物学*, 2019, 38(8):3868-3871.
- [7] OK E, LEVIN NW, ASCI G, et al. Interplay of volume, blood pressure, organ ischemia, residual renal function, and diet: certainties and uncertainties with dialytic management [J]. *Semin Dial*, 2017, 30(5):420-429.
- [8] OKUTE Y, SHOJI T, HAYASHI T, et al. Cardiothoracic ratio as a predictor of cardiovascular events in a cohort of hemodialysis patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(4):412-421.
- [9] ZHENG S, CHEN Y, ZHENG Y, et al. Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients [J]. *Eur J Med Res*, 2018, 23(1):18.
- [10] 侯晶晶, 王莉华, 高永宁, 等. 维持性血液透析患者血清骨硬化蛋白水平与矿物质代谢紊乱、骨病变和腹主动脉钙化的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(20):2206-2209.
- [11] PEREIRA-DA-SILVA T, NAPOLEAO P, PINHEIRO T, et al. Inflammation is associated with the presence and severity of chronic coronary syndrome through soluble CD40 ligand [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2020, 10(4):329-339.
- [12] 张宏, 李小伟, 孙国明. 血清胱抑素C、肌酐和脑钠肽预测慢性肾脏病维持性血液透析心血管事件的价值[J]. *医学临床研究*, 2019, 36(7):1273-1275.
- [13] 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.
- [14] 杨军, 曾建, 孙红亮. 维持性血液透析患者血清钙磷及PTH水平与心脏结构功能的相关性[J]. *中国临床研究*, 2019, 32(4):527-530.
- [15] 赵俊丽, 张婷, 闵丹燕, 等. 维持性血液透析患者血清骨硬化蛋白与冠脉钙化及心血管事件的关系[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2020, 29(3):208-214.
- [16] ZHANG X, DING J, XIA S. A preliminary study of MMP-9 and sCD40L in patients with coronary slow flow [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1):657-663.
- [17] 方子美, 陈小芳, 余向东. 血清FGF23、Fetuin-A检测对STEMI患者PCI术后发生MACE的预测价值[J]. *山东医药*, 2019, 59(25):22-26.
- [18] GANIDAGLI B, NACAR H, YILDIZ YS, et al. The relationship between serum osteopontin and FGF 23 levels with valvular calcification in hemodialysis patients [J]. *Clin Nephrol*, 2019, 91(1):9-16.
- [19] RUSU C, RACASAN S, MOLDOVAN D, et al. Soluble CD40 ligand in haemodialysis patients: survival impact and cardiovascular prognostic role [J]. *Biomarkers*, 2017, 22(3/4):232-238.
- [20] 薛亚辉, 王怡. 维持性血液透析患者并发心脑血管病的危险因素及对患者近期预后的影响[J]. *河北医学*, 2019, 25(6):1017-1020.
- [21] 张琨, 王少亭, 胡晓舟, 等. 维持性血液透析患者并发心血管疾病危险因素分析[J]. *山东医药*, 2017, 57(4):82-82.
- [22] 王云丹, 蒋卫杰. hs-CRP、NLR、PLR与维持性血液透析患者心脏瓣膜钙化的相关性[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(2):109-113.

(收稿日期:2021-06-16,修回日期:2021-08-08)