·论　　著·

血清FGF23对2型糖尿病患者冠状动脉钙化的预测价值

王琦　徐卫锋

[摘要] **目的**　评估血清全段成纤维细胞生长因子(FGF23)对2型糖尿病患者冠状动脉钙化的预测价值。**方法**　选择2022年1月至2023年1月门诊及住院的2型糖尿病患者共86例为2型糖尿病患者组,选择年龄、性别匹配的80例健康体检者为对照组。比较两组患者的临床资料,血压、血脂、肾功能、钙磷代谢指标,血清FGF23及冠状动脉钙化发生率等。分析血清FGF23及碱性磷酸酶(AKP)对2型糖尿病患者冠状动脉钙化的预测价值。**结果**　2型糖尿病患者组的糖化血红蛋白(HbA1c)、血清FGF23、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三脂(TG)、尿蛋白肌酐比值(UACR)、血磷、钙磷乘积、AKP以及冠状动脉钙化发生率均明显高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于对照组,差异均有统计学意义(t分别=6.32、5.12、3.65、4.25、5.78、2.47、3.45、5.12、2.45、2.47、3.89,χ^2=3.46,t=-2.46,P均<0.05)。多元线性回归分析,logFGF23与吸烟、血磷、AKP、UACR、冠状动脉钙化有相关性(t分别= 9.02、5.69、6.35、7.65、12.89,P均<0.05)。受试者工作特征曲线(ROC)结果显示,血清FGF23预测2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化的曲线下面积为0.70(95%*CI* 0.62~0.78),当检测的截点为305.52 pg/mL时,其灵敏度及特异度分别为76.73%及68.12%。血清AKP预测2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化的曲线下面积为0.62(95%*CI* 0.55~0.70),当检测的截点为67.15 mmol/L,其灵敏度及特异度分别为66.52%及58.26%。**结论**　2型糖尿病患者有更高的血清FGF23水平,血清FGF23对2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化具有较好的预测价值。

[关键词]　成纤维细胞生长因子23;　2型糖尿病;　钙磷代谢;　碱性磷酸酶;　冠状动脉钙化

Predictive value of serum FGF23 on coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes mellitus

WANG Qi, XU Weifeng. Department of Internal Medicine, Zhuji Third People's Hospital, Zhuji 311825, China.

[Abstract] **Objective**　To evaluate the predictive value of serum total fibroblast growth factor 23 (FGF23) on coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods**　A total of 86 outpatient and inpatient patients with type 2 diabetes complicated with from January 2022 to January 2023 were selected as the type 2 diabetes mellitus group, and 80 healthy subjects matched by age and sex were selected as the control group. The clinical data, blood pressure, blood lipids, renal function, calcium and phosphorus metabolism indexes, serum FGF23, and incidence of coronary artery calcification were compared between the two groups. The predictive value of serum FGF23 and alkaline phosphatase on coronary artery calcification (AKP) in patients with type 2 diabetes mellitus were analyzed. **Results**　The levels of glycated hemoglobin (HbA1c), FGF23, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), urine albumin-to-creatinine ratio (UACR), blood phosphate, calcium-phosphate product, alkaline phosphatase (AKP), and the incidence of coronary artery calcification in type 2 diabetes mellitus patients were significantly higher than those of the control group, the blood high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant (t= 6.32, 5.12, 3.65, 4.25, 5.78, 2.47, 3.45, 5.12, 2.45, 2.47, 3.89, χ^2=3.46, t=-2.46, P<0.05). Multivariate regression analysis showed that logFGF23 was positively correlated with smoking, blood phosphate, AKP, UACR, and coronary artery calcification (t=9.02, 5.69, 6.35, 7.65, 12.89, P<0.05). The ROC curve results showed that the area under the curve of serum FGF23 predicting coronary artery calcification in patients with type 2 dia-

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.003.006

作者单位:311825　浙江诸暨,诸暨市第三人民医院内一科(王琦);诸暨市人民医院肾内科(徐卫锋)

betes mellitus was 0.70 (95% *CI* 0.62-0.78), with a sensitivity and specificity of 76.73% and 68.12%, respectively, when the cutoff value was 305.52 pg/mL. For AKP, the area under the curve was 0.62 (95% *CI* 0.55-0.70), and when the cutoff value of 67.15 mmol/L, the sensitivity and specificity were 66.52% and 58.26%, respectively. **Conclusion** Patients with type 2 diabetes mellitus have higher serum FGF23. Serum FGF23 has a good predictive value in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary artery calcification.

[Key words] fibroblast growth factor 23; type 2 diabetes mellitus; calcium and phosphorus metabolism; alkaline phosphatase; coronary artery calcification

心血管疾病是糖尿病患者死亡的主要原因之一。有很多因素与心血管疾病相关，例如吸烟、肥胖、高血压、高血脂、高血糖等；除了这些传统的危险因素之外，还有新发现的危险因素，例如成纤维细胞生长因子23（fibroblast growth factor 23，FGF23）。血清FGF23能增加尿磷排泄，通过降低肾脏1α羟化酶活性和1，25二羟维生素D的水平来减少饮食中磷的吸收，从而维持机体的血磷水平。在血磷出现异常前，血清FGF23水平升高，显示其可更早地预测慢性肾脏病患者的矿物质和骨代谢异常[1]。慢性肾脏病患者的高血清FGF23水平与心血管疾病和高死亡风险相关，且其关联性在估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）<60 mL·min^{-1}·1 .73 m^{-2}的患者中更显著，这时患者血磷水平仅有轻度升高甚至尚在正常范围易被忽视，血清FGF23可能成为预测慢性肾脏病患者发生心血管疾病和死亡风险性增高的更敏感的标志物[2]。本次研究通过检测肾功能正常或轻度损伤的2型糖尿病患者的血清FGF23及血压、血脂、肾功能、钙磷代谢指标及冠脉钙化发生率等，探讨血清FGF23对2型糖尿病患者合并冠脉钙化的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2022年1月至2023年1月诸暨市第三人民医院内分泌科门诊及住院的2型糖尿病患者共86例为2型糖尿病组。入选标准包括：①年龄18～80岁；②eGFR>60 mL·min^{-1}·1.73 m^{-2}；③临床资料完整。排除标准包括：①妊娠；②精神疾患；③自身免疫性疾病；④1个月内感染或使用抗生素；⑤1个月内手术或外伤；⑥1个月内使用激素或免疫抑制剂；⑦严重内分泌紊乱；⑧1个月内发生急性心血管事件，如冠脉综合征、新发心律失常、心力衰竭、新发脑血管意外、外周血管栓塞、动脉夹层等；⑨其他严重疾病，如恶性肿瘤、严重吸收不良、动脉瘤等。选择年龄、性别匹配的80例健康体检者为对照组。本次研究经医院伦理委员会批准。所有参试者均签署知情同意书。

1.2 方法 收集两组患者入院时的临床资料，包括：性别、年龄、体重指数、收缩压（systolic blood pressure，SBP）、舒张压（diastolic blood pressure，DBP）、有无吸烟史、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobinAlc，HbA1c）、FGF23、血钙磷代谢、血清碱性磷酸酶（alkaline phosphatase，AKP）、25羟维生素D[25 hydroxyvitamin D，25（OH）D]、甲状旁腺素（parathyroid hormone，PTH）、eGFR、尿蛋白肌酐比值（urinary protein creatinine ratio，UACR）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、甘油三酯（tryglyceride，TG）等，本院生化室采用Bayer ADVIA 1650自动生化仪检测，所有步骤按照说明书操作。

采用siemens somatom Definition As多层螺旋CT扫描仪进行冠状动脉多层螺旋CT检查，检查时间与采血日期间隔不超过1个月。钙化斑块定义为病变的CT值峰值系数≥130 HU，且钙化面积≥1 mm^2；关注的血管包括冠状动脉左主干、左前降支、左旋支、右冠状动脉、主动脉瓣环和基底部、升主动脉壁和二尖瓣环等[3]。比较两组的冠状动脉钙化发生率。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，计量资料组间比较采用t检验，计数资料采用χ^2检验。多元线性回归分析2型糖尿病患者log FGF23与其它指标之间的关系。采用受试者工作特征曲线（receiver operating characteristic，ROC）评估血清FGF23、AKP预测2型糖尿病患者冠状动脉钙化的价值。设P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2型糖尿病组患者与对照组的基础资料及生化

指标比较见表1

表1 2型糖尿病组患者与对照组的临床资料比较

指标	2型糖尿病组（n=86）	对照组（n=80）
性别（男/女）	42/44	42/38
年龄/岁	52.96± 9.36	51.35± 12.74
体重指数/kg/m^2	23.56± 3.65	22.76± 3.21
SBP/mmHg	128.62± 25.41*	122.46± 19.54
DBP/mmHg	85.75± 12.68*	78.63± 10.27
吸烟史/例（%）	30（34.88）	28（35.00）
HbA1c/%	7.95± 1.62*	5.21± 0.95
FGF23/pg/mL	346.21±125.62*	161.55±101.95
血磷/mmol/L	1.22± 0.27*	0.95± 0.18
血钙/mmol/ L	2.12± 0.52	2.14± 0.43
钙磷乘积/mmol^2/L^2	2.41± 0.65*	2.09± 0.51
AKP/mmol/L	73.52± 16.87*	65.57± 15.51
25（OH）D/nmol/L	35.64± 14.65	37.51± 16.25
PTH/mmol/L	4.61± 1.32	4.55± 1.54
eGFR/mL·min^{-1}·1.73m^{-2}	78.62± 23.45	85.12± 27.69
UACR/mg/g	163.55± 89.36*	25.61± 8.97
LDL-C/mmol/L	3.41± 0.68*	2.64± 0.75
HDL-C/mmol/L	1.32± 0.25*	1.68± 0.34
TG/mmol/L	2.10± 0.71*	1.62± 0.64
TC/mmol/L	4.92± 1.46*	4.01± 0.86
冠状动脉钙化发生率/例（%）	46（53.49）*	12（15.00）

注：*：与对照组比较，P<0.05。

由表1可见，2型糖尿病患者组的HbA1c、FGF23、SBP、DBP、血TC、LDL-C、TG、UACR、血磷、钙磷乘积、AKP水平以及冠状动脉钙化发生率均明显高于对照组，血HDL-C水平低于对照组，差异均有统计学意义（t分别=6.32、5.12、3.65、4.25、5.78、2.47、3.45、5.12、2.45、2.47、3.89，χ^2=3.46，t=-2.46，P均<0.05）。两组患者的年龄、体重指数、eGFR、血钙、血PTH及血25（OH）D水平以及吸烟史比较，差异均无统计学意义（t分别=0.35、0.54、0.52、0.74、0.83、0.47，χ^2=0.15，P均>0.05）。

2.2 2型糖尿病组患者logFGF23与其它参数多元线性回归分析见表2

由表2可见，2型糖尿病组患者的logFGF23与吸烟、血磷、AKP、UACR、冠状动脉钙化有相关性（t分别= 9.02、5.69、6.35、7.65、12.89，P均<0.05）。

表2 2型糖尿病组患者的logFGF23与其它参数多元线性回归分析

指标	β	SE	β'	t	P
吸烟	0.05	1.28	0.16	9.02	<0.05
HbA1c	0.02	0.36	0.05	2.32	>0.05
SBP	0.10	0.75	0.62	3.24	>0.05
DBP	0.09	0.84	0.43	2.75	>0.05
血磷	0.22	2.28	0.47	5.69	<0.05
血钙	0.12	0.35	0.59	4.32	>0.05
AKP	0.13	0.75	0.15	6.35	<0.05
PTH	0.05	2.65	0.65	4.12	>0.05
UACR	0.19	0.68	0.58	7.65	<0.05
冠状动脉钙化	0.32	2.89	0.75	12.89	<0.05

2.3 血FGF23、AKP在2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化诊断价值见图1

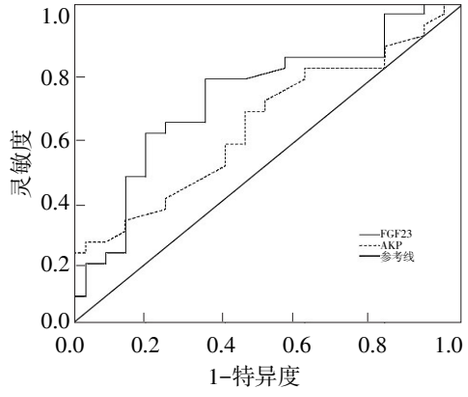

图1 FGF23、AKP预测2型糖尿病患者合并冠脉钙化的ROC曲线

由图1可见，预测2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化的ROC曲线显示，血清FGF23的曲线下面积为0.70（95%*CI* 0.62～0.78），当检测的截点为305.52 pg/mL时，其灵敏度及特异度分别为76.73%及68.12%。血清AKP的曲线下面积为0.62（95%*CI* 0.55～0.70），当检测的截点为67.15 mmol/L，其灵敏度及特异度分别为66.52%及58.26%。血清FGF23比AKP有更大的ROC曲线下面积，更高的灵敏度和特异度（Z=3.68，χ^2=4.21、5.62，P均<0.05）。

3 讨论

FGF23是一种矿物质及骨代谢调节因子，慢性肾功能不全患者的血清FGF23水平代偿性升高，可刺激残余肾单位排磷及抑制1，25二羟维生素D合成，减少磷的吸收，肾功能不全的患者血清FGF23水平显著升高[4]。Pfaff等[5]报道，血清FGF23水平与

肾病综合征患者静息状态血压及血脂异常相关，更高的血清FGF23水平与更高的血压相关。Karampatsou[6]报道，血清FGF23水平与体重超重或肥胖相关。Yeung等[7]报道，2型糖尿病患者有更高水平的血清FGF23水平。血清FGF23是2型糖尿病肾功能正常心血管疾病及死亡的危险因素。本次研究提示2型糖尿病患者比健康人群有更高的血清FGF23水平，更高的SBP及DBP，与吸烟、血磷、AKP、UACR、冠状动脉钙化有相关性。但是多元线性回归分析结果提示logFGF23与HbA1c、SBP、DBP及血钙、PTH无相关性，推测血清FGF23对2型糖尿病患者合并冠脉钙化的作用不依赖于血压、血糖及血钙。FGF23不仅是慢性肾脏病矿物质及骨代谢的重要调控因子，同时也参与了心血管病变，尤其是血管钙化的发生，与慢性肾脏病进展及高心血管病死率相关[8]。一项研究入选了16例小儿血液透析患者，有5例患者冠脉发生钙化，同时血清FGF23水平与冠脉Agaston评分呈正相关，多元回归分析血清FGF23是冠脉钙化的独立危险因素[9]。另一项研究入选185名透析患者，发现血清FGF23水平与冠脉钙化相关，*logsitic*回归分析血清FGF23水平是冠脉钙化的独立危险因素，血清FGF23水平高的患者更倾向于发生心血管钙化[10]。本次研究使用ROC曲线评估血清FGF23对于2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化的预测价值，血清FGF23的曲线下面积为0.70，当检测的截点为305.52 pg/mL时，其灵敏度及特异度分别为76.73%及68.12%。与血清AKP预测2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化的结果比较，血清FGF23有更大的ROC曲线下面积，更高的灵敏度及特异度。

综上所述，2型糖尿病患者有更高的血清FGF23水平，血清FGF23能作为预测2型糖尿病患者合并冠状动脉钙化的参考指标。但本次研究选取单中心患者，样本量偏小，需要进行多中心大样本的研究进一步的证实可靠性。

参考文献

1 Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis[J].N Engl J Med,2008,359(6):584-592.

2 Jean G,Terrat JC,Vanel T,et al.High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant,2009,24(9):2792-2796.

3 Imanishi Y,Inaba M,Nakatsuka K,et al.FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis[J]. Kidney Int,2004,65(5):1943-1946.

4 Gutierrez O,Isakova T,Rhee E,et al.Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease[J].J Am Soc Nephrol,2005,16(7):2205-2215.

5 Pfaff M,Denburg MR,Meyers KE,et al.Association of fibroblast growth factor 23 with blood pressure in primary proteinuric glomerulopathies[J].Am J Nephrol,2023,21:1-9.

6 Karampatsou SI,Paltoglou G,Genitsaridi SM,et al.The effect of a comprehensive life-style intervention program of diet and exercise on four bone-derived proteins,FGF-23, osteopontin, ngal and sclerostin, in overweight or obese children and adolescents[J].Nutrients,2022,14(18):3772.

7 Yeung S, Binnenmars SH, Gant CM, et al. Fibroblast growth factor 23 and adverse clinical outcomes in type 2 diabetes: A bitter-sweet symphony[J].Curr Diab Rep, 2020,20(10): 50.

8 Leidner AS, Cai X, Zelnick LR, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk of heart failure subtype: The CRIC (chronic renal insufficiency cohort) study[J]. Kidney Med,2023,5(11):100723.

9 Srivaths PR,Goldstein SL,Silverstein DM,et al.Elevated FGF 23 and phosphorus are associated with coronary calcification in hemodialysis patients[J].Pediatr Nephrol, 2011,26(6): 945-951.

10 颜佳毅，张敏芳，倪兆慧，等.中晚期慢性肾脏病患者冠状动脉钙化的发生情况及影响因素分析[J].中国血液净化，2012,11(1):13-17.

（收稿日期 2024-01-19）

（本文编辑 高金莲）