

# hs-CRP、NLR 及 FGF23 对慢性肾衰竭维持性血液透析患者的预后评估价值<sup>\*</sup>

李琳 崔珺 崔艳 李海娜

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266000)

**【摘要】** 目的 分析高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、中性粒细胞与淋巴细胞比(NLR)及成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)对慢性肾衰竭(CRF)维持性血液透析治疗患者的预后评估价值。方法 收集本院 2017 年 1 月~2018 年 3 月收治接受维持性血液透析治疗的 202 例 CRF 患者的临床资料,分为预后生存 151 例(生存组),死亡 51 例(死亡组)。同期选取 150 例健康体检者作为对照组,比较对照组、研究组及 CRF 血液透析不同预后患者 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平,并分析上述因子水平对 CRF 维持性血液透析治疗患者预后生存的预测价值。结果 研究组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ )。生存组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平均显著低于死亡组( $P < 0.05$ )。经 logistic 回归模型分析得,有心血管疾病、高容量负荷、hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平上升是影响 CRF 维持性血液透析治疗患者预后死亡的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示:hs-CRP、NLR 及 FGF23 曲线下面积(AUC)分别为 0.753、0.717、0.808,以 FGF23 的 AUC 最大,但三者联合检查的 AUC 更高,为 0.843。结论 hs-CRP、NLR 及 FGF23 在 CRF 维持性血液透析患者中表达异常,可能与 ACS 患者预后密切相关,检测上述因子水平有助于评估患者预后。

**【关键词】** 高敏 C 反应蛋白;中性粒细胞与淋巴细胞比;成纤维细胞生长因子 23;慢性肾衰竭;维持性血液透析

**【中图分类号】** R692.5 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.015

## The value of hs-CRP, NLR and FGF23 in the evaluation of the prognosis of patients with chronic renal failure treated with maintenance hemodialysis

LI Lin, CUI Jun, CUI Yan, LI Haina

(The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, Shandong, China)

**【Abstract】 Objective** To analyze the value of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), and fibroblast growth factor 23 (FGF23) in the evaluation of the prognosis of patients with chronic renal failure (CRF) treated with maintenance hemodialysis. **Methods** The clinical data of 202 patients with CRF admitted to the hospital from January 2017 to March 2018 who received maintenance hemodialysis were collected. In the prognosis, 151 cases survived (74.75%, survival group), and 51 cases died (25.25%, death group). At the same time, 150 healthy people who underwent physical examination were selected as the control group. The hs-CRP, NLR and FGF23 levels of the control group, study group and CRF hemodialysis patients with different prognosis were compared. The predictive value of the above-mentioned factor levels for the prognostic survival of patients undergoing CRF maintenance hemodialysis was analyzed. **Results** The levels of hs-CRP, NLR and FGF23 in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of hs-CRP, NLR and FGF23 in the survival group were significantly lower than those in the death group ( $P < 0.05$ ). According to logistic regression model analysis, cardiovascular disease, high load capacity, increased hs-CRP, NLR and FGF23 levels are risk factors that affect the prognosis death of patients undergoing CRF maintenance hemodialysis ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of hs-CRP, NLR and FGF23 were 0.753, 0.717, and 0.808, respectively. The AUC of FGF23 was the largest, but the AUC of the three combined detection was higher, which was 0.843. **Conclusion** The abnormal expression of hs-CRP, NLR and FGF23 in patients with CRF maintenance hemodialysis may be closely related to the prognosis

of ACS patients. The detection of the levels of these factors can help assess the prognosis of patients.

**【Key words】** High sensitivity C-reactive protein; Neutrophil to lymphocyte ratio; Fibroblast growth factor 23; Chronic renal failure; Maintenance hemodialysis

慢性肾衰竭(Chronic renal failure, CRF)是指在慢肾实质性病基础上,肾脏功能逐渐缓慢出现衰竭<sup>[1]</sup>。中国目前约有 100 万需接受透析治疗的 CRF 患者,临床上治疗肾脏功能障碍的患者主要采用维持性血液透析治疗,且取得了较大的进展,但 CRF 维持性血液透析治疗患者预后生存仍较差,心血管疾病是导致患者预后死亡的重要原因之一<sup>[2-3]</sup>。血液透析患者微炎症状态与其预后关系已引起大家重视。相关研究显示,高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)升高的血液透析患者,其总病死率、心血管病死率明显增高<sup>[4]</sup>。中性粒细胞与淋巴细胞比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)亦是反映系统炎症反应的指标,且已成为一个反应心血管事件发生率与预测心源性死亡率的指标。而成纤维细胞生长因子 23(Fibroblast growth factor 23, FGF23)则是由骨细胞和成骨细胞分泌的多肽类激素,在心血管疾病早期就出现升高<sup>[5]</sup>。目前,国内尚未见关于 hs-CRP、NLR 及 FGF23 对 CRF 维持性血液透析治疗患者预后影响的相关报道。故本研究通过回顾性调查,拟评估 hs-CRP、NLR 及 FGF23 对 CRF 维持性血液透析治疗患者预后的价值。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2017 年 1 月~2018 年 3 月收治接受维持性血液透析治疗的 CRF 患者的临床资料。纳入标准:①未合并精神疾病。②免疫、血液系统功能正常。③临床各方面资料无丢失或缺损。④近 1 个月未使用过高通量透析治疗、血流灌流等其他血液净化方式。⑤患者透析频率、透析时间及透析模式无显著差异。排除标准:①合并精神疾病者。②临床资料缺损。③合并颅内出血者。④合并急、慢性感染,急性冠脉综合征者。共纳入 202 例患者为研究组,同期选取 150 例健康体检者作为对照组。本研究经医院伦理委员会审核、批准。

### 1.2 方法

1.2.1 血清因子检测 空腹抽取所有受检者 5mL 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,抽取上清液置于-80℃低温保存。采用贝克曼库尔特全自动生化仪及配套试剂检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平。采用全自动生化分析仪检测外周血中性粒细胞、淋巴细胞及 hs-CRP,并计算 NLR,检测仪器日本东芝全自动生化分析仪测定,试剂盒由芬兰公司提供。FGF23

采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测,检测仪器美国 Bio-Bsd 全自动酶标仪,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。详细操作严格按照说明执行。

1.2.2 预后情况 对患者进行 3 年电话随访,观察其预后生存、死亡情况。根据预后生存、死亡分为生存组与死亡组。

1.3 观察指标 ①比较两组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平。②分析不同预后患者 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平及影响患者预后死亡的危险因素。③绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC),分析上述因子水平对 CRF 维持性血液透析治疗患者预后生存的预测价值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验;计数资料以例数和率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;危险因素采用多元 Logistic 回归分析;采用 ROC 曲线分析 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平对 CRF 维持性血液透析治疗患者预后生存的预测价值,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 研究组中男性 120 例,女性 82 例,年龄 43~75 岁,平均(59.64±7.51)岁;透析龄 3~198 个月,平均(106.78±28.56)月。对照组中男性 90 例,女性 60 例,年龄 42~74 岁,平均(58.97±6.33)岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

2.2 两组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平比较 研究组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平均显著高于对照组,组间比较差异具有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 两组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of hs CRP, NLR and FGF23 levels between the two groups

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	NLR	FGF23(ng/L)
对照组	150	3.74±0.67	0.78±0.05	28.06±7.17
研究组	202	10.69±3.75	3.77±1.89	100.35±15.87
<i>t</i>		22.427	19.363	51.975
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后患者 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平比较 对患者进行 3 年随访,预后生存 151 例(74.75%,生存组),死亡 51 例(25.25%,死亡组)。生存组 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平均显著低于死亡组,组间比较差异具有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 不同预后患者 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of hs-CRP, NLR and FGF23 levels in patients with different prognosis

组别	n	hs-CRP(mg/L)	NLR	FGF23(ng/L)
生存组	151	9.87±2.57	2.11±0.35	98.05±14.03
死亡组	51	18.56±4.56	4.47±1.36	186.07±17.02
t		16.840	19.573	36.637
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 影响 CRF 维持性血液透析患者预后死亡的危险因素分析

Table 3 Analysis of risk factors influencing prognosis and death of CRF maintenance hemodialysis patients

变量	单因素分析			多因素分析		
	OR 值	95% CI	P	OR	95% CI	P
年龄:≥50 岁(参照组:<50 岁)	1.250	0.871~1.793	0.697	—	—	—
性别:男(参照组:女)	1.260	0.850~1.868	0.514	—	—	—
TC:≥5.1mmol/L(参照组:<5.1mmol/L)	1.644	0.612~1.959	0.641	—	—	—
TG:≥4.5mmol/L(参照组:<4.5mmol/L)	1.121	0.756~1.662	0.541	—	—	—
心血管疾病:有(参照组:无)	1.398	1.062~1.839	0.021	2.040	11.313~3.171	<0.001
血红蛋白:≥90g/L(参照组:<90g/L)	1.106	0.754~1.594	0.357	—	—	—
容量负荷:高容量负荷(参照组:低容量负荷)	1.749	1.261~2.426	<0.001	1.866	1.866	<0.001
hs-CRP≥3mg/L(参照组:<3mg/L)	1.960	1.595~2.048	0.007	1.826	1.193~2.794	<0.001
NLR≥2.3(参照组:<2.3)	1.692	1.269~2.257	0.002	1.763	1.014~3.064	<0.001
FGF23≥129.5ng/L(参照组:<129.5ng/L)	1.571	1.253~1.970	0.014	1.902	1.949~3.401	<0.001

2.5 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平对 CRF 维持性血液透析患者预后生存的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, hs-CRP、NLR 及 FGF23 曲线下面积(AUC)分别为 0.753、0.717、0.808,以 FGF23 的 AUC 最大;但三者联合检查的 AUC 更高,为 0.843,见表 4、图 1。

表 4 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平对 CRF 维持性血液透析患者预后生存的预测价值

Table 4 The predictive value of hs-CRP, NLR and FGF23 levels on the prognosis and survival of CRF maintenance hemodialysis patients

预测因子	敏感度	特异度	AUC	95%CI
hs-CRP	0.743	0.705	0.753	0.613~0.892
NLR	0.615	0.697	0.717	0.560~0.873
FGF23	0.764	0.724	0.808	0.697~0.918
三者联合	0.938	0.802	0.843	0.750~0.936

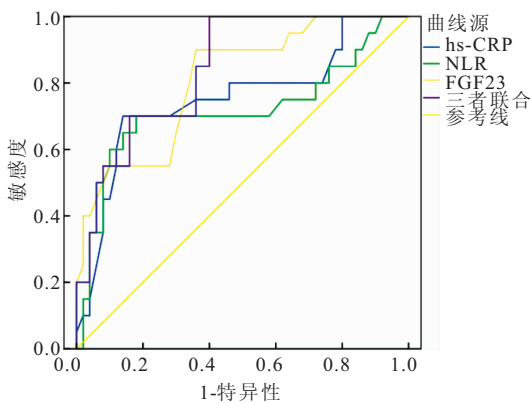


图 1 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平预测 CRF 维持性血液透析患者预后生存的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of hs-CRP, NLR and FGF23 levels in predicting prognosis and survival of CRF maintenance hemodialysis patients

2.4 影响 CRF 维持性血液透析患者预后死亡的危险因素分析 经 logistic 回归模型分析得,有心血管疾病、高容量负荷、hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平上升是影响 CRF 维持性血液透析治疗患者预后死亡的危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。

### 3 讨论

临床已有大量研究证实炎症是动脉粥样硬化性心脏病危险因素,且大部分 CRF 血液透析患者存在的炎症状态是一种非病原微生物感染引起的,表现为全身循环中炎症蛋白、炎症细胞因子升高,导致患者出现各种并发症的非感染炎症状态,具有持续及相对隐匿性,其实质是免疫性炎症<sup>[6-8]</sup>。因此准确评估 CRF 维持性血液透析患者的炎症状态具有重要意义。

hs-CRP、NLR 是目前临床用于评估患者炎症状态的指标<sup>[9]</sup>。hs-CRP 除是全身炎症的一种特异性指标之外,还参与了炎症的进展,增强至炎物质包括内毒素的作用<sup>[10]</sup>。hs-CRP 在健康人群的血清中一般不超过 3mg/L,而在维持性血液透析治疗的患者中,约 50%患者 hs-CRP 水平会明显升高。Zsom L 等<sup>[11]</sup>研究显示,hs-CRP 水平在评估维持性血液透析患者预后中具有较高的特异性,可作为预后不良的强烈预测因子。NLR 由中性粒细胞绝对值除以淋巴细胞绝对值获得,国外已有大量文献报道中性粒细胞可激活其他免疫细胞,释放前炎症因子,导致动脉粥样硬化病变中的无菌性炎症,从而促进疾病进展<sup>[12-13]</sup>。国内外研究表明,NLR 可以为维持性血液透析患者提供重要的炎症信息<sup>[14]</sup>。Oguz S 等<sup>[15]</sup>研究则发现,升高的中性粒细胞数和减少的淋巴细胞数与血液透析患者的死亡风险是呈相关性的。本研究结果显示,研究组 hs-CRP、NLR 水平显著高于对照组,表明 hs-CRP、NLR 可作为评估 CRF 维持性血液透析患者炎症状态的重要指标。进一步对不同预后患者 hs-CRP、NLR

水平发现,死亡组上述因子水平显著高于生存组,且 logistic 回归模型分析结果亦显示,hs-CRP、NLR 水平升高是影响 CRF 血液透析患者预后死亡的危险因素,与 Ganidagli B<sup>[16]</sup>等研究报道相符。推测其原因可能是因为炎症反应和动脉硬化综合征与患者的高病死率相关,其中炎症反应起决定性作用。

Fukao W 等<sup>[17]</sup>研究显示,CRF 维持性血液透析患者普遍存在矿物质代谢异常,高磷血症、25-羟维生素 D3 降低与患者心血管疾病死亡密切相关。FGF23 是由骨细胞分泌的一种多肽类激素,具有增加尿磷排泄、抑制 25-羟维生素 D3 等作用。Gracioli F G 等<sup>[18]</sup>研究通过对血液透析患者进行 6 年随访发现,FGF23 与 CRF 维持性血液透析患者全因死亡密切相关。本研究亦显示,生存组 FGF23 低于死亡组,其水平升高是 CRF 维持性血液透析患者死亡的危险因素。但 Chan C T 等<sup>[19]</sup>研究未发现这种相关性,这可能与入组患者人口学差异及检测方法不一致等有关。

本组研究还进一步分析了 hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平预测 CRF 维持性血液透析患者预后的价值。ROC 曲线分析显示,hs-CRP、NLR 及 FGF23 水平的 AUC 分别为 0.753、0.717、0.808,在预后评估方面有较高的价值,与 Carlson N 等<sup>[20]</sup>报道相符。但本组研究发现,联合检测上述因子对 CRF 维持性血液透析患者的预后评估价值最佳,可提高整体效能。

#### 4 结论

hs-CRP、NLR 及 FGF23 在 CRF 维持性血液透析患者中表达异常,可能与 ACS 患者预后密切相关,检测上述因子水平有助于评估患者预后。

#### 【参考文献】

[1] 段红光,周爱静,程崇勇,等. 人免疫球蛋白对终末期肝病合并感染患者肝功能、免疫功能及凝血功能的干预作用[J]. 分子诊断与治疗杂志,2019,11(1):49-53+67.

[2] SEEFRIED L, GENEST F, LUKSCHE N, *et al.* Efficacy and safety of whole body vibration in maintenance hemodialysis patients - A pilot study[J]. *Journal of Musculoskeletal & Neurological Interactions*, 2017, 17(4):268-274.

[3] 李丹,丁小明,丁晨光,等. 阿霉素致小鼠肾功能损伤的机制研究[J]. 医学分子生物学杂志,2019,16(6):506-511.

[4] MIKHAIL A, SHRIVASTAVA R, RICHARDSON D. Renal Association Clinical Practice Guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease[J]. *Bmc Nephrology*, 2017, 118(1):c101-c124.

[5] 王翔,宋亚君,吕明珠,等. 连续性血液净化治疗合并急性肾损伤的多器官功能障碍综合征临床价值及预后影响因素分析[J]. 解放军医药杂志,2019,31(4):60-63+77.

[6] 刘晓丽,李桂英,王晓英,等. 早期尿酸酶应用对慢性肾衰竭静脉置管长期血液透析患者导管纤维蛋白鞘形成防治效果研究[J]. 临床误诊误治,2020,33(4):52-56.

[7] AKAGUN T, CALISKAN Y, YAZICI H, *et al.* Elevated Resistin Levels are Associated with Inflammation in Hemodialysis Patients with Failed Renal Allografts: [J]. *The International Journal of Artificial Organs*, 2018, 23(1):49-51.

[8] LAKSHMI B S, DEVI N H, SUCHITRA M M, *et al.* Changes in the inflammatory and oxidative stress markers during a single hemodialysis session in patients with chronic kidney disease[J]. *Renal Failure*, 2018, 40(1):534-540.

[9] FUKAMI H, MORINAGA J, OKADOME Y, *et al.* Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: A cross-sectional study[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315(55):18-23.

[10] TANG R, WANG R, AO X, *et al.* Plasma level of apelin and carotid atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients[J]. *Journal of Central South University*, 2017, 42(6):617-622.

[11] ZSOM L, FALUDI, MÁRIA, *et al.* The association of overhydration with chronic inflammation in chronic maintenance hemodialysis patients[J]. *Hemodialysis International*, 2019, 99(2):E309.

[12] PETRUT G, SAM S, NARAYAN K, *et al.* Endovascular intervention in the maintenance and rescue of paediatric arteriovenous fistulae for hemodialysis[J]. *Pediatric Nephrology*, 2019, 34(4):723-727.

[13] CHARLES G, LUNDIN A P, III, *et al.* Absence of Anemia in Maintenance Hemodialysis: [J]. *The International Journal of Artificial Organs*, 2018, 22(10):1-16.

[14] RATGE D, AUGUSTIN R, WISSER H. Catecholamines, Renin, Aldosterone and Arterial Pressure in Patients on Chronic Hemodialysis Treatment: [J]. *The International Journal of Artificial Organs*, 2018, 38(10):26-28.

[15] OGUZ S, ASGUN H F, BAKIRDOGEN S, *et al.* The efficacy of a wearable hemodialysis with tentative equipment in chronic renal failure[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(11):7367-7376.

[16] GANIDAGLI B, NACAR H, YILDIZ Y S, *et al.* The relationship between serum osteopontin and FGF 23 levels with valvular calcification in hemodialysis patients[J]. *Clinical nephrology*, 2018, 91(1):456.

[17] FUKAO W, HASUIKE Y, YAMAKAWA T, *et al.* Oral Versus Intravenous Iron Supplementation for the Treatment of Iron Deficiency Anemia in Patients on Maintenance Hemodialysis—Effect on Fibroblast Growth Factor-23 Metabolism[J]. *Journal of Renal Nutrition*, 2018, 39(10):4654.

[18] GRACIOLLI F G, NEVES K R, BARRETO F, *et al.* The complexity of chronic kidney disease - mineral and bone disorder across stages of chronic kidney disease[J]. *Kidney International*, 2017, 96(11):1436.

[19] CHAN C T, KAYSEN G A, BECK G J, *et al.* The effect of frequent hemodialysis on matrix metalloproteinases, their tissue inhibitors, and FGF23: Implications for blood pressure and left ventricular mass modification in the Frequent Hemodialysis Network trials[J]. *Hemodialysis International*, 2020, 24(2):162-174.

[20] CARLSON N, MORTENSEN O H, AXELSEN M, *et al.* Clearance of Sclerostin, Osteocalcin, Fibroblast Growth Factor 23, and Osteoprotegerin by Dialysis[J]. *Blood Purification*, 2017, 44(2):122.