

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.011

论著·临床

维持性血液透析患者血清 FGF23、D-ser 水平与听力障碍的相关性研究

杨振昊, 范伟峰, 吴青, 张丽红, 余莹, 杨麟, 牛建英



基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目计划(202140316)

作者单位: 200240 上海, 复旦大学附属上海市第五人民医院肾内科(杨振昊、牛建英); 上海, 国家老年疾病临床医学研究中心(范伟峰、吴青、张丽红、余莹、杨麟、牛建英)

通信作者: 牛建英, E-mail: njyphd2008@163.com

【摘要】 目的 探讨维持性血液透析(MHD)患者血清成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、D-丝氨酸(D-ser)水平与听力障碍的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月复旦大学附属上海市第五人民医院肾内科收治 MHD 患者 80 例,其中合并听力障碍 40 例作为听力障碍组,未合并听力障碍 40 例为非听力障碍组,同期医院体检健康者 40 例为健康对照组;采用酶联免疫吸附法与高效液相色谱荧光法检测血清 FGF23 与 D-ser 水平;通过 Spearman/Pearson 相关系数分析 MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平与平均听阈(PTA)的相关性,多因素 Logistic 回归分析 MHD 患者听力障碍的影响因素,ROC 曲线分析血清 FGF23、D-ser 水平对 MHD 患者听力障碍的预测价值。**结果** 血清 FGF23、D-ser 水平比较,听力障碍组 > 非听力障碍组 > 健康对照组 ($F/P = 69.767 / < 0.001, 307.552 / < 0.001$); Spearman/Pearson 相关性显示, MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平与 PTA 呈正相关($r_s/P = 0.649 / < 0.001, 0.669 / < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,透析龄长、FGF23 高、D-ser 高为 MHD 患者听力障碍的独立危险因素 [$OR(95\% CI) = 1.036(1.007 \sim 1.065), 1.018(1.006 \sim 1.029), 1.526(1.145 \sim 2.033)$]; ROC 曲线显示,血清 FGF23、D-ser 水平及二者联合预测 MHD 患者听力障碍的曲线下面积(AUC)分别为 0.773、0.788、0.880,二者联合大于二者各自单独预测 ($Z/P = 2.409 / 0.016, 2.344 / 0.019$)。**结论** MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平升高是听力障碍的独立危险因素,二者联合预测 MHD 患者听力障碍的价值较高。

【关键词】 维持性血液透析;听力障碍;成纤维细胞生长因子 23;D-丝氨酸;预测价值**【中图分类号】** R692.5 **【文献标识码】** A

Study on the correlation between serum FGF23 and D-ser levels and hearing impairment in maintenance hemodialysis patients Yang Zhenhao*, Fan Weifeng, Wu Qing, Zhang Lihong, Yu Ying, Yang Lin, Niu Jianying. * Department of Nephrology, Fudan University Affiliated Shanghai Fifth People's Hospital, Shanghai 200240, China

Funding program: Research Project Plan of Shanghai Municipal Commission of Science and Technology (202140316)

Corresponding author: Niu Jianying, E-mail: njyphd2008@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and D-serine (D-ser) levels and hearing impairment in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods** Forty MHD patients with combined hearing impairment admitted to the Department of Nephrology of Shanghai Fifth People's Hospital Affiliated to Fudan University from January 2021 to December 2023 were selected as the hearing-impaired group, 40 MHD patients without combined hearing impairment were selected as the non-hearing-impaired group, and 40 healthy patients with physical examination were selected as the healthy control group; Serum FGF23 and D-ser levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay with high performance liquid chromatography fluorescence; The correlation between serum FGF23 and D-ser levels and PTA in MHD patients was analyzed by Spearman/Pearson correlation coefficients, the factors of hearing impairment in MHD patients were analyzed by multifactorial logistic regression, and the predictive value of serum FGF23 and D-ser levels for hearing impairment in MHD patients was analyzed by ROC curves. **Results** Serum FGF23 and D-ser levels were higher in the hearing-impaired group than in the non-hearing-impaired group and the control group, and serum FGF23 and D-ser levels were higher in the non-hearing-impaired group than in the control group ($F/P = 69.767 / < 0.001, 307.552 / 0.001$). Spearman/Pearson correlation showed a positive correlation between serum FGF23 and D-ser levels and PTA in patients with MHD ($r_s/P = 0.649 / < 0.001, 0.669 / < 0.001$). Multifactorial logistic regression showed that prolonged dialysis age,

elevated FGF23, and elevated D-ser were independent risk factors for hearing impairment in MHD patients [OR (95% CI)=1.036 (1.007–1.065), 1.018 (1.006–1.029), and 1.526 (1.145–2.033)]; The ROC curves showed that the area under the curve (AUC) of serum FGF23, D-ser levels and the combination of the two predicted hearing impairment in MHD patients were 0.773, 0.788, 0.880, respectively, and that the combination of the two was greater than the AUCs predicted by each of the serum FGF23 and D-ser levels alone ($Z=2.409, 2.344, P=0.016, 0.019$). **Conclusion** Elevated serum FGF23 and D-ser levels in MHD patients are independent risk factors for hearing impairment, and the combined serum FGF23 and D-ser levels are of high value in predicting hearing impairment in MHD patients.

【Key words】 Maintenance hemodialysis; Hearing impairment; Fibroblast growth factor 23; D-serine; Predictive value

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)是全球性健康问题,影响全球 9.1% 的人群^[1]。CKD 特点是肾功能进行性恶化,最终可进展为终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)或尿毒症,近几十年来我国 ESRD 发病率呈持续上升趋势^[2]。维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)虽然作为首选肾脏替代治疗方式极大地延长了 ESRD 患者生存时间,但听力障碍仍然是 MHD 患者残疾程度加重和生活质量下降的重要原因^[3],故及时预测 MHD 患者听力障碍尤为重要。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)23 是一种内分泌激素,参与多种矿物质代谢调节,既往研究发现,CKD 患者 FGF23 水平升高会引起血管钙化、动脉粥样硬化和神经系统认知障碍等一系列肾外损伤^[4-5]。研究报道,FGF23 在慢性肾功能衰竭伴听力损伤的大鼠肾组织和耳蜗中高表达^[6]。D-丝氨酸(D-serine, D-ser)是一种非必需氨基酸,在神经发育、神经毒性、学习记忆等方面发挥着重要的调节作用^[7]。研究也表明,D-ser 具有肾毒性,可用于多种肾脏疾病诊断和预后评估,与疾病进展密切相关^[8]。然而,FGF23、D-ser 与 MHD 患者听力障碍的关系尚不清楚,本研究旨在探讨 MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平与听力障碍的关系及预测价值,以期为 MHD 患者听力障碍的临床预防和治疗提供新的思路,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 12 月复旦大学附属上海市第五人民医院肾内科诊治血液透析期间接受纯音测听的 MHD 患者,选择合并听力障碍的 MHD 患者 40 例(听力障碍组):男 29 例,女 11 例,年龄 40~76(55.65±8.00)岁;体质量指数 18.20~27.70(22.65±2.51)kg/m²;透析龄 14~100 个月,中位数 50.50(33.50,75.00)个月;ESRD 病因:狼疮性肾炎 1 例,糖尿病肾病 14 例,高血压肾病 7 例,慢性肾小球肾炎 11 例,其他 7 例。按照 1:1 比例选择未合并听力障碍的 MHD 患者 40 例为非听力障碍组:男 18 例,女 22 例,年龄 18~79(52.70±11.35)岁;体质量指数 18.05~27.87(23.35±2.39)kg/m²;透析龄 6~72 个

月,中位数 42.00(24.00,49.50)个月;ESRD 病因:狼疮性肾炎 1 例,糖尿病肾病 11 例,高血压肾病 9 例,慢性肾小球肾炎 13 例,其他 6 例。另选择同期体检健康者 40 例作为健康对照组:男 27 例,女 13 例,年龄 24~72(55.41±7.61)岁;体质量指数 18.10~27.27(22.53±2.44)kg/m²。3 组性别、年龄、体质量指数比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准[(2020)伦审第 182 号],受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①年龄>18 岁;②符合《慢性肾脏病筛查诊断及防治指南》^[9] ESRD 诊断标准;③资料完整;④听力障碍符合世界卫生组织诊断标准^[10];⑤规律进行血液透析≥6 个月(4~5 h/次、2~3 次/周)。(2)排除标准:①精神疾病史;②长期噪声暴露史或耳毒性药物(如氨基糖苷类抗生素、抗肿瘤药、解热镇痛药、抗疟药等使用时间>30 d)使用史;③联合腹膜透析治疗;④急性中耳炎病史;⑤近 1 个月内有感染、炎性疾病或使用免疫抑制剂、激素制剂;⑥耳聋家族史;⑦妊娠及哺乳期妇女;⑧恶性肿瘤患者;⑨近期大手术。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 FGF23、D-ser 水平检测:患者于入院次日晨/健康者于体检时收集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清使用酶联免疫吸附法试剂盒(编号 BJ024513,上海邦景实业有限公司)检测 FGF23 水平;参考 D-ser 高效液相色谱荧光试剂盒(编号 D486392,上海阿拉丁生化科技股份有限公司)检测 D-ser 水平。

1.3.2 听力障碍检测:患者于入院次日晨/健康者于体检时使用双声道诊断型纯音听力计(上海麦森医疗科技有限公司,型号:GSI 61)进行 500 Hz、1 000 Hz、2 000 Hz 和 4 000 Hz 的纯音气导测听,计算平均听阈(4 个频率气导听阈的平均值),连续测量 3 次取平均值。平均听阈(pure tone average, PTA)>25 dBHL 定义为听力障碍^[10]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件对数据进行统计分析和 GraphPad Prism 8.0 软件制图。计数资料

以频数或率(%)表示,比较使用 χ^2 检验;偏态分布计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 U 或 H 检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2组比较采用 t 检验,多组比较采用 F 检验,组间两两比较采用 U 或 LSD 检验;Spearman/Pearson 相关系数分析 MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平与 PTA 的相关性;多因素 Logistic 回归分析 MHD 患者听力障碍的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGF23、D-ser 水平对 MHD 患者听力障碍的预测价值,Delong 检验比较血清 FGF23、D-ser 水平单独与联合预测的曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清 FGF23、D-ser 水平和 PTA 比较 血清 FGF23、D-ser 水平比较,听力障碍组 > 非听力障碍组 > 健康对照组($P < 0.01$);听力障碍组 PTA 高于非听力障碍组和健康对照组($P < 0.01$),非听力障碍组与健康对照组 PTA 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 2组 MHD 患者临床资料比较 与非听力障碍组比较,听力障碍组透析龄延长,Alb 水平降低($P < 0.05$),2组患者性别、年龄、体质量指数、血压、慢性肾病家族史、ESRD 病因等资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 3组受试者血清 FGF23、D-ser 水平和 PTA 比较

Tab. 1 Comparison of serum FGF23, D-ser levels, and PTA among three groups

组别	例数	FGF23 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]	D-ser ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	PTA ($\bar{x} \pm s$, dBHL)
健康对照组	40	29.88 (14.60, 41.31)	2.00 \pm 0.70	17.52 \pm 2.95
非听力障碍组	40	114.50 (64.84, 134.46)	9.41 \pm 2.54	20.06 \pm 3.01
听力障碍组	40	174.06 (117.61, 238.35)	11.85 \pm 1.82	43.51 \pm 10.07
F 值		69.767	307.552	206.878
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 听力障碍组与非听力障碍组 MHD 患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data between the hearing impairment group and the non hearing impairment group

项目	非听力障碍组 ($n=40$)	听力障碍组 ($n=40$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值	
性别[例(%)]	男	22(55.00)	29(72.50)	2.650	0.104
	女	18(45.00)	11(27.50)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	52.70 \pm 11.35	55.65 \pm 8.00	1.343	0.183	
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.35 \pm 2.39	22.65 \pm 2.51	0.540	0.590	
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	146.18 \pm 15.94	151.35 \pm 21.57	1.220	0.226	
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)	81.53 \pm 8.39	84.68 \pm 10.63	1.471	0.145	
透析龄 [$M(Q_1, Q_3)$, 月]	42.00 (24.00, 49.50)	50.50 (33.50, 75.00)	2.652	0.008	
慢性肾病家族史[例(%)]	2(5.00)	5(12.50)	0.626	0.429	
ESRD 病因[例(%)]	狼疮性肾炎	1(2.50)	1(2.50)	1.053	0.902
	糖尿病肾病	11(27.50)	14(35.00)		
	高血压肾病	9(22.50)	7(17.50)		
	慢性肾小球肾炎	13(32.50)	11(27.50)		
	其他	6(15.00)	7(17.50)		
吸烟史[例(%)]	10(25.00)	13(32.50)	0.549	0.459	
饮酒史[例(%)]	9(22.50)	13(32.50)	1.003	0.317	
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	103.15 \pm 19.79	95.74 \pm 18.65	1.724	0.089	
甲状旁腺素 [$M(Q_1, Q_3)$, ng/L]	751.38 (440.81, 1 035.55)	930.34 (572.90, 1 340.97)	1.694	0.090	
血钙 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.26 \pm 0.18	2.28 \pm 0.21	0.539	0.592	
血磷 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.30 \pm 0.60	2.36 \pm 0.63	0.476	0.635	
Alb ($\bar{x} \pm s$, g/L)	39.57 \pm 3.51	37.20 \pm 3.67	2.956	0.004	
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.05 \pm 0.87	5.24 \pm 0.63	1.147	0.255	
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.06 \pm 0.79	2.24 \pm 0.91	0.934	0.353	
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	0.98 \pm 0.28	0.91 \pm 0.29	1.103	0.274	
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.58 \pm 0.42	2.75 \pm 0.50	1.667	0.100	
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	19.26 \pm 5.99	21.34 \pm 5.73	1.588	0.116	
UA ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	390.29 \pm 100.04	412.76 \pm 91.78	1.047	0.298	
SCr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	937.92 \pm 274.92	956.76 \pm 268.39	0.310	0.757	

2.3 MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平与 PTA 的相关性分析 Spearman/Pearson 相关性显示, MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平与 PTA 呈正相关 ($r_s = 0.649, 0.669, P$ 均 < 0.001)。

2.4 MHD 患者听力障碍的多因素 Logistic 回归分析以听力障碍(是/否 = 1/0)为因变量, 表 1、表 2 有差异项目[透析龄、Alb、FGF23、D-ser(均原值录入)]为自变量, 进行 Logistic 回归分析。结果显示: 透析龄长、FGF23 高、D-ser 高为 MHD 患者听力障碍的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 MHD 患者听力障碍的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of hearing impairment in MHD patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
透析龄长	0.035	0.014	6.140	0.013	1.036	1.007 ~ 1.065
Alb 高	-0.147	0.088	2.831	0.092	0.863	0.727 ~ 1.025
FGF23 高	0.018	0.006	9.443	0.002	1.018	1.006 ~ 1.029
D-ser 高	0.423	0.147	8.318	0.004	1.526	1.145 ~ 2.033

2.5 血清 FGF23、D-ser 水平预测 MHD 患者听力障碍的价值 绘制血清 FGF23、D-ser 水平预测 MHD 患者听力障碍价值的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 FGF23、D-ser 水平及二者联合预测 MHD 患者听力障碍的 AUC 分别为 0.773、0.788、0.880, 二者联合大于血清 FGF23、D-ser 水平各自单独预测的 AUC ($Z = 2.409, 2.344, P = 0.016, 0.019$), 见表 4、图 1。

表 4 血清 FGF23、D-ser 水平预测 MHD 患者听力障碍的价值
Tab. 4 Value of serum FGF23 and D-ser levels in predicting hearing impairment in MHD patients

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
FGF23	134.53 ng/L	0.773	0.666 ~ 0.859	0.724	0.775	0.500
D-ser	10.84 $\mu\text{mol}/\text{L}$	0.788	0.682 ~ 0.871	0.775	0.775	0.550
二者联合		0.880	0.788 ~ 0.942	0.854	0.775	0.629

3 讨论

听力障碍是指耳部结构、听觉神经或听觉中枢功能异常导致的听力下降或丧失, 以听力减退、听力损失、听力困难或完全失聪为临床表现^[11]。MHD 虽然能通过半透膜原理排除 ESRD 患者体内多余代谢废物和电解质, 达到维系生命的目的, 但 MHD 患者由于长期液体和电解质紊乱、血流动力学改变等易引起听觉系统或内耳组织损伤, 导致听力障碍^[12]。听力障碍可

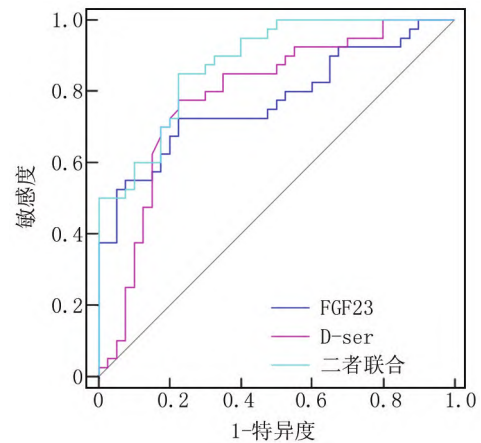


图 1 血清 FGF23、D-ser 水平预测 MHD 患者听力障碍的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting hearing impairment in MHD patients based on serum FGF23 and D-ser levels

影响生活、社交和其他身体功能, 包括语言沟通困难、学习和工作受限、社交活动受阻、认知能力下降、心血管疾病风险增加等, 严重影响其心理健康和生活质量^[13-14]。目前尚缺乏可靠的指标预测 MHD 患者听力障碍, 因此迫切需要寻找能早期、准确预测 MHD 患者听力障碍的血液标志物, 对减少 MHD 患者听力障碍风险和改善预后意义重大。

目前认为, MHD 患者听力障碍可能与肾损伤、电解质紊乱、血流动力学改变、氧化应激、炎症反应等有关, 耳蜗血管纹同肾单位一样具有上皮结构和紧密接触的血管供应, 同时与肾小球一样发挥液体和电解质的主动转运等作用, 故 MHD 患者长期肾功能不足引起的毒素堆积能沉积于耳蜗毛细血管导致耳蜗损伤; 电解质紊乱损伤听觉神经系统导致听力损伤; 血流动力学改变引起内耳微循环灌注障碍导致听力损伤; 氧化应激、炎症反应损伤耳蜗内组织和结构导致听力损伤^[12, 15]。FGF23 主要是由骨细胞和一些肾小管细胞产生的一种内分泌因子, 能通过抑制肾小管对磷的重吸收以促进磷的排泄, 同时抑制肾脏对维生素 D 的活化以降低钙的吸收和利用, 因此 FGF23 在矿物质离子紊乱中发挥重要作用^[16]。FGF23 异常升高可导致矿物质离子代谢紊乱诱导血管钙化, 是 MHD 患者血管钙化的重要危险因素, 与心血管疾病和死亡风险增加有关^[17]。此外, FGF23 还可增加白介素-1 β 释放而促进炎症反应^[18]。在 CKD 小鼠模型中, 白介素-1 β 诱导的肾损伤能上调 FGF23 表达^[19]。有学者通过 RNA 测序发现, FGF23/克洛索信号轴可能参与调节内耳毛细胞功能^[20]。更重要的是, 最近 Li 等^[6] 实验发现, 慢性

肾功能衰竭伴听力损伤的大鼠肾组织和耳蜗中 FGF23 表达升高,且与平均听阈增加和听觉脑干反应降低呈正相关。因此推测血清 FGF23 可能与 MHD 患者听力障碍有关。本研究结果显示,MHD 患者血清 FGF23 水平升高,与 PTA 呈正相关,是听力障碍的独立危险因素,说明血清 FGF23 水平升高会增加 MHD 患者听力障碍风险。分析原因,高水平 FGF23 能诱导矿物质离子代谢异常引起电解质紊乱,导致听神经异常兴奋、收缩性血管痉挛、内耳细胞电位异常等,干扰听觉神经的传导而增加 MHD 患者听力障碍风险^[12]。FGF23 水平升高与炎性反应有关(包括 FGF23 促进炎性反应和炎性反应刺激引起 FGF23 升高),炎性反应诱导耳蜗的侧壁血管纹、螺旋缘、螺旋神经节等免疫细胞活化,破坏耳蜗结构和功能,导致 MHD 患者听力障碍风险增加^[21]。

D-ser 主要是由大脑 II 型星形胶质细胞表达的一种神经递质,通过体循环运输途径扩散至全身器官组织,主要由肾脏排泄,当肾功能下降时肾脏 D-ser 排泄降低,会引起 D-ser 在血液中蓄积,且 D-ser 的代谢产物(羟基丙酮酸盐和过氧化氢)随着浓度升高而大量蓄积,通过肾毒性作用加剧肾损伤^[8]。研究指出,肾组织 D-ser 高表达能通过氧化应激反应促进急性肾损伤^[22]。血清和尿液中 D-ser 水平与肾功能降低密切相关^[23]。同时作为神经递质,D-ser 能结合 N-甲基-D-天冬氨酸受体参与突触可塑性、神经发育、兴奋性神经传递等众多神经功能调节,但过量 D-ser 也能引起兴奋性神经毒性,导致神经发育缺陷和神经变性^[24]。实验报道,豚鼠耳蜗内灌注 D-ser 可降低听觉神经纤维的声音诱发活性,而敲除 D-ser 基因可以保护小鼠免受噪音引起的永久性听力损失^[25]。因此推测血清 D-ser 可能与 MHD 患者听力障碍有关。本研究结果显示,MHD 患者血清 D-ser 水平升高,与 PTA 呈正相关,是听力障碍的独立危险因素,说明血清 D-ser 水平升高会增加 MHD 患者听力障碍风险。分析其原因,血清 D-ser 水平升高反映肾功能损伤加重,通过增加体内毒素蓄积损伤耳蜗毛细血管,增加 MHD 患者听力障碍风险^[12];另外,高水平 D-ser 能产生更多的过氧化氢,破坏细胞内氧化—还原平衡引起氧化应激,氧化应激损伤耳蜗内组织和结构导致 MHD 患者听力障碍风险增加^[23];而且高水平 D-ser 能结合 N-甲基-D-天冬氨酸受体引起兴奋性神经毒性,损伤听觉神经而增加 MHD 患者听力障碍风险^[25]。

本研究结果还显示,透析龄长的 MHD 患者听力障碍风险更高,考虑与透析龄长的 MHD 患者液体和电解质紊乱、血流动力学改变时间更长有关。ROC 曲

线显示,血清 FGF23、D-ser 水平联合预测 MHD 患者听力障碍的 AUC 大于血清 FGF23、D-ser 水平单独预测。提示血清 FGF23、D-ser 水平有助于预测 MHD 患者听力障碍,同时检测血清 FGF23、D-ser 水平可以更准确地预测 MHD 患者听力障碍。

综上所述,MHD 患者血清 FGF23、D-ser 水平升高,与听力障碍发生密切相关,血清 FGF23、D-ser 水平联合对 MHD 患者听力障碍有较高的预测价值。但本研究为单中心小样本量研究,结果还需多中心大样本研究验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨振昊:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;范伟峰:分析试验数据,论文审核;吴青:实施研究过程,资料搜集整理;张丽红:进行统计学分析;余莹、杨麟:课资料搜集整理,论文撰写;牛建英:论文修改

参考文献

- [1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: A systematic analysis for the global burden of disease study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10225): 709-733. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3.
- [2] 王丽媛,徐洁,唐小铁,等.美托洛尔联合治疗慢性肾脏疾病预后不良与 IL-6、RDW 及高尿酸血症的相关性分析[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(3): 252-256. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.008.
- [3] Fan W, Zhong X, Wu Q, et al. Association between hearing loss and physical performance in patients on maintenance hemodialysis [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2024, 43(3): 358-368. DOI: 10.23876/j.krcp.22.231.
- [4] Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Virgala J, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: Pathogenesis and Management [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, 108(4): 410-422. DOI: 10.1007/s00223-020-00777-1.
- [5] 陈惠霞,王玮玮,党珊,等.血清 HO-1、HIF-1 α 及 FGF23 对腹膜透析患者血管钙化的影响 [J]. *中国血液净化*, 2023, 22(8): 574-578. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2023.08.002.
- [6] Li J, Nie J, Zhou Z, et al. Changes of FGF23 and hearing in chronic renal failure and their correlation analysis [J]. *Cytokine*, 2024, 174: 156478. DOI: 10.1016/j.cyto.2023.156478.
- [7] 陈珍珍,王伟,唐震宇. D-丝氨酸在抑郁症中的作用研究进展 [J]. *南昌大学学报: 医学版*, 2021, 61(1): 73-77, 99. DOI: 10.13764/j.cnki.ncdm.2021.01.016.
- [8] 梁艳,金娟,龚建光,等. D-丝氨酸与肾功能不全关系的研究进展 [J]. *浙江医学*, 2022, 44(19): 2110-2114. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.19.2021-385.
- [9] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组.慢性肾脏病筛查诊断及防治指南 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34. DOI: 10.19538/j.nk2017010108.

(下转 960 页)

- [J]. *Lancet*, 2023, 401(10393):2073-2086. DOI:10.1016/s0140-6736(23)00108-3.
- [13] 仲照东. 急性髓系白血病造血干细胞移植后复发的预防及治疗[J]. *临床血液学杂志*, 2022, 35(5):375-379. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.015.
- [14] 曲梦媛, 张丽君, 姜楠, 等. LncRNA BCYRN1 调节 miR-363-3p/PAX6 轴对非小细胞肺癌细胞恶性生物学行为的影响[J]. *河北医药*, 2023, 45(21):3205-3210, 3216. DOI:10.3969/j.issn.1002-7386.2023.21.001.
- [15] Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: LncRNA localization and function[J]. *Cell Biol*, 2021, 220(2):e202009045. DOI:10.1083/jcb.202009045.
- [16] Jin K, Wang S, Zhang Y, et al. Long non-coding RNA PVT1 interacts with MYC and its downstream molecules to synergistically promote tumorigenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(21):4275-4289. DOI:10.1007/s00018-019-03222-1.
- [17] Palcau AC, Canu V, Donzelli S, et al. CircPVT1: A pivotal circular node intersecting long non-coding-PVT1 and c-MYC oncogenic signals[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):33. DOI:10.1186/s12943-022-01514-y.
- [18] 王速捷, 刘俊, 许波, 等. 宫颈癌组织 PVT1 表达及其作用[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(14):1145-1150, 1165. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2020.14.07.
- [19] 刘晶晶, 陆娟, 张彬彬, 等. 卵巢癌组织中 LncRNA-PVT1、miR-31 的表达变化及其临床意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(36):58-60. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.36.014.
- [20] Zeng C, Yu X, Lai J, et al. Overexpression of the long non-coding RNA PVT1 is correlated with leukemic cell proliferation in acute promyelocytic leukemia[J]. *Hematol Oncol*, 2015, 8(4):126. DOI:10.1186/s13045-015-0223-4.
- [21] 王婧妍, 黄彬涛, 高大, 等. 急性髓系白血病患者血清 LncRNA XIST、miR-196b 表达及临床意义[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(10):1056-1060. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.009.
- [22] Sun B, Guo S. miR-486-5p serves as a diagnostic biomarker for sepsis and its predictive value for clinical outcomes[J]. *Inflamm Res*, 2021, 30(14):3687-3695. DOI:10.2147/JIR.S323433.
- [23] Ninawe A, Guru SA, Yadav P, et al. miR-486-5p: A prognostic biomarker for chronic myeloid leukemia[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(11):7711-7718. DOI:10.1021/acsomega.1c00035.
- [24] Luo Z, Chen R, Hu S, et al. PVT1 promotes resistance to 5-FU in colon cancer via the miR-486-5p/CDK4 axis[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2):280. DOI:10.3892/OL.2022.13400.

(收稿日期:2024-03-22)

(上接 954 页)

- [10] 全国防聋治聋技术指导组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会, 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 等. 老年听力损失诊断与干预专家共识(2019)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 54(3):166-173. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2019.03.002.
- [11] 李克勇, 宋远航, 黄沪涛, 等. 1990—2019 年全球和中国听力损失疾病负担分析[J]. *职业卫生与应急救援*, 2023, 41(4):414-420. DOI:10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2023.04.005.
- [12] Agrawal M, Singh CV. Sensorineural hearing loss in patients with chronic kidney disease: A comprehensive review[J]. *Cureus*, 2023, 15(11):e48244. DOI:10.7759/cureus.48244.
- [13] 丁永军, 杨蕊, 陈始明. 听力障碍与轻度认知功能障碍患病率之间的关系[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2021, 29(2):236. DOI:10.3969/j.issn.1006-7299.2021.02.029.
- [14] Greenberg D, Rosenblum ND, Tonelli M. The multifaceted links between hearing loss and chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2024, 20(5):295-312. DOI:10.1038/s41581-024-00808-2.
- [15] Sarin V, Sharma A, Chopra I. High frequency hearing loss in chronic renal disease: A cross-sectional study[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74(Suppl 3):4046-4052. DOI:10.1007/s12070-021-02811-6.
- [16] 徐慈, 李亚茜, 项涛, 等. 血浆 FGF23 及 Ang2 水平预测急性呼吸窘迫综合征患者并发急性肾损伤的价值分析[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(11):1126-1130. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.010.
- [17] 王艺凯, 郭利伟. 成纤维细胞因子 23-Klotho 轴在血管钙化中的作用机制研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(11):1083-1086. DOI:10.7683/xxyxyxb.2023.11.015.
- [18] Krick S, Grabner A, Baumlin N, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation[J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(1):1800236. DOI:10.1183/13993003.00236-2018.
- [19] McKnight Q, Jenkins S, Li X, et al. IL-1 β drives production of FGF-23 at the onset of chronic kidney disease in mice[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(7):1352-1362. DOI:10.1002/jbmr.4003.
- [20] Wang Y, Lyu J, Qian X, et al. Involvement of DMP1 in the precise regulation of hair bundle formation in the developing cochlea[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(4):625. DOI:10.3390/biology12040625.
- [21] 刘宇超, 尹时华. 炎症因子及其相关信号通路在内耳疾病中的研究进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2021, 19(3):506-510. DOI:10.3969/j.issn.1672-2922.2021.03.020.
- [22] Tseng YS, Liao CH, Wu WB, et al. N-methyl-D-aspartate receptor hyperfunction contributes to D-serine-mediated renal insufficiency[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(5):F799-F813. DOI:10.1152/ajprenal.00461.2020.
- [23] Kawamura M, Hesaka A, Taniguchi A, et al. Measurement of glomerular filtration rate using endogenous D-serine clearance in living kidney transplant donors and recipients[J]. *Eclinical Medicine*, 2021, 12(43):101223. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.101223.
- [24] 谭茹尹, 韦庆臣, 罗佐杰. D-丝氨酸的氧化代谢途径与疾病关系的研究进展[J]. *广东医学*, 2018, 39(10):1575-1577, 1582. DOI:10.3969/j.issn.1001-9448.2018.10.033.
- [25] Wang J, Serratrice N, Lee CJ, et al. Physiopathological relevance of D-serine in the mammalian cochlea[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 12(15):733004. DOI:10.3389/fncel.2021.733004.

(收稿日期:2024-03-29)