内分泌调控与代谢疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003978

糖尿病前期人群成纤维细胞生长因子21水平与慢性肾脏病的关系：一项前瞻性队列研究

黄楚霖，林刁珠，尤丽丽，冯琬婷，任　萌，严　励，孙　侃
（中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科，广州　510120）

【摘　要】目的：通过开展对40岁以上广州社区人群4年的前瞻性队列研究，探讨在糖尿病前期人群中成纤维细胞生长因子21（fibroblast growth factor-21，FGF21）水平与慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）的关系。**方法：**从2012年REACTION队列中选取1 505例符合糖尿病前期标准且基线资料完整的受试者，随访4年，观察CKD新发情况、尿白蛋白肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio，UACR）和估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）的变化。**结果：**在1 505例糖尿病前期受试者中，142例在4年随访期间达到CKD诊断标准，总体发生率为9.43%（95%CI=7.895%~10.902%）。依据基线血清FGF21水平由低到高分为Q_1~Q_4 4个四分位组，其中Q_4组（最高水平组）人群eGFR明显高于其他组（P<0.05）。平均随访4年后，UACR平均增加0.87 mg/g（P<0.001），eGFR平均降低4.8 mL/（min·1.73 m^2）（P<0.001）。按FGF21四分位分层后，各组eGFR下降幅度有差异，Q_2组下降最少。在多变量回归模型中，血清FGF21水平与CKD发生呈明显的负向关系。多变量logistic回归分析中，FGF21作为连续变量时，仍与CKD发生风险呈明显负相关，与四分位分组分析结果一致。然而，在限制性立方样条图中，FGF21水平与CKD发生风险存在“L”型非线性关系，即随着FGF21水平升高，CKD发生率下降，但FGF21水平到了一定的阈值后，CKD发生风险不再随FGF21变化。而线性回归分析显示，FGF21与UACR和eGFR呈正相关关系。**结论：**在本前瞻性研究队列中，FGF21水平与糖尿病前期人群未来发生CKD的风险可能存在潜在的关联，但其机制与临床价值仍需进一步验证。

【关键词】糖尿病前期；成纤维细胞生长因子21；慢性肾脏病
【中图分类号】R587.2　　**【文献标志码】**A

Association between fibroblast growth factor 21 and chronic kidney disease in individuals with prediabetes: a prospective cohort study

Huang Chulin, Lin Diaozhu, You Lili, Feng Wanting, Ren Meng, Yan Li, Sun Kan
(*Department of Endocrinology, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the association between fibroblast growth factor 21 (FGF21) and chronic kidney disease (CKD) in a prediabetic population by conducting a 4-year prospective cohort study among community-dwelling residents aged ≥40 years in Guangzhou, China. ***Methods*:** A total of 1505 subjects who met the criteria for prediabetes and had complete baseline data were collected from the 2012 REACTION cohort, and they were followed up for 4 years to observe newly-onset CKD and the changes in urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and estimated glomerular filtration rate (eGFR). ***Results*:** Among the 1 505 subjects with prediabetes, 142 reached the diagnostic criteria for CKD during follow-up, yielding an overall incidence rate of 9.43% (95%CI=7.895%-10.902%). According to baseline serum FGF21 level, the subjects were divided into Q_1-Q_4 groups, with the lowest level of FGF21 in the Q1 group, and the Q4 group had a significantly higher eGFR than the other groups (P<0.05). After a mean follow-up time of 4 years, UACR was increased by 0.87 mg/g (P<0.001) and eGFR was reduced by 4.8 mL/(min·1.73 m^2) (P<0.001). After stratification by FGF21 quartiles, there were differences in the declines of eGFR across groups, with the lowest degree of reduction in the Q_2 group. In the multivariate regression model, the serum level of FGF21 was significantly negatively associated with the onset of CKD. When FGF21 was analyzed as a continuous variable in the multivariate logistic regression analysis, FGF21 was still significantly negatively associated with the risk of CKD, which was consistent with the results of the quartile-based analysis. However, restricted cubic spline curves showed an L-shaped non-linear relationship between FGF21 level and the risk of CKD, i.e., the incidence rate of CKD decreased with the increase in FGF21 level, but when FGF21 level reached a certain threshold, the risk of CKD no longer changed with

作者介绍：黄楚霖，Email：huangchl7@mail.sysu.edu.cn，研究方向：糖尿病及相关慢性并发症的防治。
通信作者：孙　侃，Email：skendo@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：82100890）；国家重点研发计划常见多发病防治研究专项资助项目（编号：2022YFC2505300，子课题编号：2022YFC2505304）；广东省代谢性疾病（糖尿病）临床医学研究中心资助项目（编号：2020B1111170009）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20251104.1128.002（2025-11-04）

FGF21. The linear regression analysis showed that FGF21 was positively associated with UACR and eGFR. ***Conclusion***: In this prospective cohort study, FGF21 level might be potentially associated with the future risk of CKD among adults with prediabetes, while further studies are needed to clarify related mechanisms and clinical value.

【Key words】prediabetes; fibroblast growth factor 21; chronic kidney disease

慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）已成为全球主要的公共卫生问题之一。据统计，全球成人 CKD 患者约 8.5 亿，患病率达 9.5%；我国成人 CKD 患者超 1.3 亿，患病率为 10.8%[1-2]。CKD 的高致残率及高昂的医疗支出严重影响患者的生活质量，给患者及社会带来沉重的经济负担[1,3-4]。此外，随着 CKD 的进展，患者的心血管风险和全因死亡风险也持续上升[5]。糖尿病是 CKD 的危险因素，越来越多研究发现，糖尿病前期也与 CKD 发生密切相关[6]。积极寻找 CKD 的标志物或者危险因素有利于 CKD 的早期防治。成纤维细胞生长因子 21（fibroblast growth factor 21，FGF21）是成纤维细胞生长因子家族的成员之一，主要在肝脏和脂肪组织中分泌，通过血液循环调控多个器官的代谢状态，在糖尿病、高血压病、代谢相关脂肪性肝炎及肥胖中有着积极的作用[7-11]。近年研究发现，FGF21 在 CKD 的病理生理过程中具有多方面的调节作用[8,12]。本研究通过开展对 40 岁以上广州社区人群 4 年的前瞻性队列研究，探讨在糖尿病前期人群中 FGF21 与 CKD 的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

REACTION（Risk Evaluation of cAncers in Chinese diabeTic Individuals: A lONgitudinal study）研究是由国家代谢性疾病临床医学研究中心牵头、于 2011 年至 2016 年在全国范围内开展的多中心、社区为基础的前瞻性队列研究，旨在探讨中国成人糖尿病及代谢综合征与恶性肿瘤、心血管事件及微血管并发症的长期关系。广州分中心共纳入社区居民 9 916 例。本研究为 REACTION 队列的二次分析。研究对象限定于 2012 年入组时符合糖尿病前期定义的受试者，即空腹血糖 6.1~6.9 mmol/L 或 75 g 口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 7.8~11.0 mmol/L，且未接受降糖药物治疗。根据改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes，KDIGO）2012 年临床实践指南标准，CKD 是指估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）持续低于 60 mL/（min·1.73 m^2），和/或尿白蛋白肌酐比值（urinary albumin-to-creatinine ratio，UACR）≥30 mg/g，且上述异常持续至少 3 个月（本研究以 4 年随访期末次测量结果作为新发 CKD 的判定依据）。纳入标准：①2012 年随访资料完整；②符合上述糖尿病前期定义。排除标准：①基线已确诊 CKD；②CKD 诊断信息缺失；③FGF21 检测值缺失。最终 1 506 例受试者纳入分析，平均随访时间 4 年。本研究的主要结局指标为 2016 年新发 CKD；次要结局指标包括 2016 年 UACR 及 eGFR 的测量值。研究对象筛选流程详见图 1。

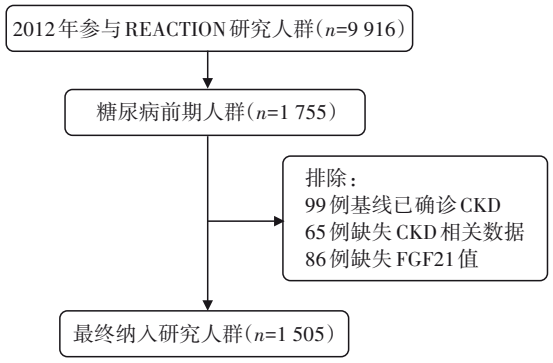


图 1 研究对象纳排流程图

1.2 资料收集

2012 年基线资料包括：人口社会学特征（年龄、性别、婚姻状况、教育程度、吸烟及饮酒史）、人体测量指标（身高、体质量、腰围、臀围、血压）及实验室检测指标，包括血脂、空腹血糖、75 g 口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖（Oral Glucose Tolerance Test-2h glucose，OGTT 2h）、糖化血红蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、γ-谷氨酰胺基转移酶、空腹胰岛素、尿微量白蛋白、血清肌酐。实验室检测指标采用标准方法测定。UACR 由尿白蛋白与尿肌酐比值计算。eGFR 采用 CKD-EPI 公式计算。胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）计算公式为：（空腹胰岛素 × 空腹血糖）/22.5；β 细胞功能指数（homeostasis model assessment of β-cell function，HOMA-β）计算公式为：（20 × 空腹胰岛素）/（空腹血糖-3.5）。血清 FGF21 水平采用酶联免疫吸附测定法进行检测，试剂盒购自 Novus Biologicals 公司（货号：NBP2-82216，批次：ab222506），所有操作严格遵循试剂盒说明书。该方法的检测灵敏度为 31.2 pg/mL，线性范围为 31.2~2 000 pg/mL，批内与批间变异系数（coefficient of variation，CV）分别控制在 5.3% 和 10% 以内。所有样本均在 1 周内完成复孔测定，每板设置标准曲线与质控品，确保数据可靠性。最终 1 505 例糖尿病前期受试者具备完整数据进入本次分析。

1.3 统计学方法

连续变量正态性经 Shapiro-Wilk 检验判定；正态分布者以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，非正态分布计量资料以中位数（四分位距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，计数资料以频数（百分比）表示。组间比较分别采用方差分析、Kruskal-Wallis 检验或方卡检验。采用多变量 logistic 回归评估 FGF21 四分位与 CKD

发病的关联，线性回归用于分析FGF21与UACR（对数转换后）及eGFR的线性关系，校正性别、年龄、体质指数（body mass index，BMI）、平均收缩压、甘油三酯、OGTT 2h、HOMA-IR、基线肌酐、尿微量白蛋白、基线UACR、基线eGFR。采用限制性立方样条图探索FGF21与CKD发生率的非线性关系，采用亚组分析（性别、年龄、体质量、高血压）检验关联稳健性，交互作用采用似然比检验。所有分析使用R 4.2.2完成，双侧检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 受试者的基线特征

在REACTION队列中，共纳入1 505例年龄≥40岁的糖尿病前期受试者，142例在4年随访期间达到CKD诊断标准，总体发生率为9.43%（95%CI=7.895%~10.902%）。在1 505例糖尿病前期受试者中，依据基线血清FGF21水平根据四分位数由低到高分为Q_1（n=378）、Q_2（n=375）、Q_3（n=376）和Q_4（n=377）4个组，基线如表1所示。第四分位数（Q_4）人群的男性比例显著高于Q_1组（χ^2=5.794，P=0.016），腰围（F=5.409，P=0.020）、收缩压（F=5.808，P=0.016）、舒张压（F=5.836，P=0.016）、低密度脂蛋白胆固醇（F=40.770，P<0.001）、糖化血红蛋白（F=6.429，P=0.011）、尿微量白蛋白（Kruskal-Wallis χ^2=8.604，P=0.003）和eGFR（F=1.848，P=0.014）均高于其他组，而高密度脂蛋白胆固醇则低于其他组（F=50.210，P<0.001）。

表1 研究人群的基线特征[n,%;$\bar{x}\pm s$;M_d(P_{25},P_{75})]

指标	FGF21（pg/mL）				χ^2/F值	P值
	Q_1（n=378）	Q_2（n=375）	Q_3（n=376）	Q_4（n=377）		
FGF21（pg/mL）	（0，8.2）	（8.2，38.2）	（38.2，94.9）	（94.9，266.0）		
男性	87（23.0）	116（30.9）	108（28.7）	121（32.1）	5.794	0.016
年龄（岁）	56.44±6.91	56.23±6.98	57.04±7.53	57.09±8.04		0.108
已婚	336（88.89）	339（90.40）	339（90.16）	342（90.72）		0.447
高等学历	233（61.640）	230（61.333）	230（61.170）	206（54.642）	6.304	0.061
退休	239（63.228）	227（60.533）	249（66.223）	240（63.660）	2.007	0.484
吸烟	28（7.407）	31（8.267）	36（9.574）	40（10.610）	2.754	0.097
饮酒	79（20.899）	86（22.933）	85（22.606）	95（25.199）	1.690	0.194
身高（cm）	157.36±7.19	158.65±7.37	158.26±7.70	158.38±8.05	2.592	0.125
体质量（kg）	59.37±9.22	60.16±9.55	59.96±9.62	60.72±9.74	3.058	0.081
身体质量指数（kg/m^2）	23.93±3.10	23.86±3.01	23.89±3.10	24.13±3.01	0.807	0.369
腰围（cm）	81.75±8.11	81.94±9.05	82.41±8.71	83.15±8.81	5.409	0.020
臀围（cm）	94.36±7.41	91.53±7.41	94.96±7.53	94.91±7.22	1.453	0.228
收缩压（mmHg）	126.90±15.28	128.63±16.66	128.38±16.82	129.95±15.17	5.808	0.016
舒张压（mmHg）	75.86±9.28	76.44±9.16	76.44±9.76	77.61±9.53	5.836	0.016
总胆固醇（mmol/L）	5.62±1.23	5.34±1.22	5.23±1.08	4.95±1.29	58.020	<0.001
甘油三酯（mmol/L）	1.45（1.06，2.04）	1.32（0.96，1.97）	1.38（1.02，1.96）	1.48（1.06，2.12）	0.043	0.836
高密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	1.36±0.36	1.34±0.33	1.30±0.31	1.19±0.34	50.210	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	3.41±0.96	3.25±0.95	3.18±0.86	3.97±0.92	40.770	<0.001
空腹血糖（mmol/L）	5.64±0.63	5.64±0.56	5.68±0.62	5.67±0.62	0.938	0.333
OGTT 2h（mmol/L）	8.68±1.31	8.75±1.18	8.59±1.25	8.80±1.14	0.453	0.501
糖化血红蛋白（%）	5.96±0.42	5.85±0.43	5.91±0.42	6.02±0.47	6.429	0.011
空腹胰岛素（μIU/mL）	7.8（5.8，10.6）	8.0（6.0，11.2）	7.5（5.7，10.4）	8.0（6.0，10.8）	1.011	0.315
谷草转氨酶（U/L）	19.0（16.0，23.0）	19.0（16.0，23.0）	18.0（15.0，22.0）	18.0（14.0，21.0）	19.710	<0.001
谷丙转氨酶（U/L）	13.0（10.0，18.0）	14.0（10.0，18.0）	13.0（10.0，18.0）	13.0（9.0，18.0）	0.706	0.401
γ-谷氨酰胺基转移酶（U/L）	22.0（16.0，29.0）	21.0（15.0，29.0）	20.0（15.0，29.0）	21.0（15.0，29.0）	4.609	0.032
血肌酐（mmol/L）	66.1（60.5，72.6）	67.6（61.05，77.65）	66.45（61.4，74.8）	66.1（59.2，77.2）	0.045	0.832
尿微量白蛋白（mg/L）	4.38（2.50，7.76）	4.31（2.50，8.23）	4.47（2.51，8.12）	5.15（2.75，9.63）	8.604	0.003
胰岛素抵抗指数	1.91（1.40，2.70）	2.01（1.49，2.77）	1.91（1.36，2.67）	2.07（1.45，2.74）	1.336	0.248
胰岛B细胞功能指数	74.35（53.9，106.7）	75.91（54.4，109.8）	73.20（51.0，107.8）	76.43（54.1，107.1）	0.314	0.576
eGFR[mL/（min·1.73 m^2）]	103.0（93.1，112.9）	101.4（92.6，113.9）	104.3（92.4，114.5）	105.2（91.1，119.1）	1.848	0.014
UACR（mg/g）	7.94（5.62，11.91）	7.51（5.39，10.88）	8.20（5.94，11.51）	8.42（6.21，13.46）	11.730	<0.001

注：连续变量中，非正态分布的甘油三酯、空腹胰岛素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、γ-谷氨酰胺基转移酶、血肌酐、尿微量白蛋白、胰岛素抵抗指数、胰岛B细胞功能指数、eGFR和UACR在组间比较（Kruskal-Wallis检验）前进行了自然对数转换，转换后的数据以中位数（四分位距）表示。为便于理解，表中展示的是转换前的原始值

2.2 FGF21与CKD发病风险、UACR、eGFR相关性分析

在本研究纳入的1 505例糖尿病前期受试者中，平均随访4年后，UACR由基线的（8.05 ± 4.31）mg/g上升至（8.92 ± 5.47）mg/g，平均增幅为0.87 mg/g（95%CI=0.620~1.120，P<0.001）；eGFR由基线的（103.4 ± 14.7）mL/（min·1.73 m^2）下降至（98.6 ± 15.3）mL/（min·1.73 m^2），平均降幅为4.8 mL/（min·1.73 m^2）（95%CI=5.30~−4.30，P<0.001）（表2）。依据基线血清FGF21水平将其由低到高分为Q_1~Q_4 4个四分位组，Q_4组人群的基线eGFR水平高于其他组（F=4.122，P=0.006）。按FGF21四分位分层后，各组eGFR下降幅度的组间差异具有统计学意义（F=3.696，P=0.010），其中Q_2组下降幅度最小（表3）；各组间UACR的变化幅度（ΔUACR）差异无统计学意义（F=1.141，P=0.331）。

在多变量回归模型中，血清FGF21与CKD发生呈显著负向关系：以Q_1为参照，Q_2~Q_4的OR值依次为0.511（0.252~1.011）、0.422（0.202~0.843）、0.519（0.262~0.986），趋势检验χ^2=4.342，P=0.037（表4）。线性回归显示，FGF21与CKD发病风险呈显著负相关，具体OR值和趋势性检验见表4。

此外，为进一步验证FGF21与CKD风险的关联稳健性，将log-FGF21作为连续变量纳入多变量logistic回归模型，结果显示每增加1个log单位，CKD发生风险降低26%（OR=0.742，95%CI=0.572~0.963，χ^2=5.158，P=0.023），见表5。FGF21作为连续变量时，仍与CKD发生风险呈显著负相关，与四分位分组分析结果一致。

2.3 FGF21与CKD发病风险的非线性关系分析

为直观评估FGF21与CKD发病风险之间可能存在的非线性关联，进一步绘制了限制性立方样条曲线（图2）。在未校正模型（图2A）与校正了年龄、性别、BMI等混杂因素的多变量模型（图2B）中，均观察到FGF21与CKD发生风险存在“L”型非线性关系，即随着FGF21升高，CKD发生率下降，但FGF21到了一定的阈值后，CKD发生风险不再随FGF21变化。

表2 UACR与eGFR平均水平变化（$\bar{x} \pm s$）

指标	基线（2012年）	随访终点（2016年）	平均变化值	95%CI	P值
UACR/（mg/g）	8.05 ± 4.31	8.92 ± 5.47	+0.87	0.62~1.12	<0.001
eGFR/[mL/（min·1.73m^2）]	103.4 ± 14.7	98.6 ± 15.3	−4.8	−5.30~−4.30	<0.001

表3 按FGF21四分位分层的UACR与eGFR变化情况（$\bar{x} \pm s$）

FGF21四分位	UACR基线（mg/g）	UACR随访（mg/g）	ΔUACR	eGFR基线[mL/（min·1.73 m^2）]	eGFR随访终点[mL/（min·1.73m^2）]	ΔeGFR[mL/（min·1.73 m^2）]
Q_1（最低）	7.94 ± 3.9	8.95 ± 5.1	+1.011	103.0 ± 14.1	97.8 ± 15.0	−5.202
Q_2	7.51 ± 3.7	8.42 ± 4.8	+0.908	101.4 ± 14.9	97.2 ± 15.5	−4.197
Q_3	8.20 ± 4.0	8.76 ± 5.2	+0.562	104.3 ± 14.5	99.1 ± 14.8	−5.104
Q_4（最高）	8.42 ± 4.6	9.31 ± 6.0	+0.893	105.2 ± 15.2	100.1 ± 15.1	−5.097
F值	2.903	1.547	1.141	3.976	2.347	3.696
P值	0.007	0.201	0.331	0.008	0.071	0.010

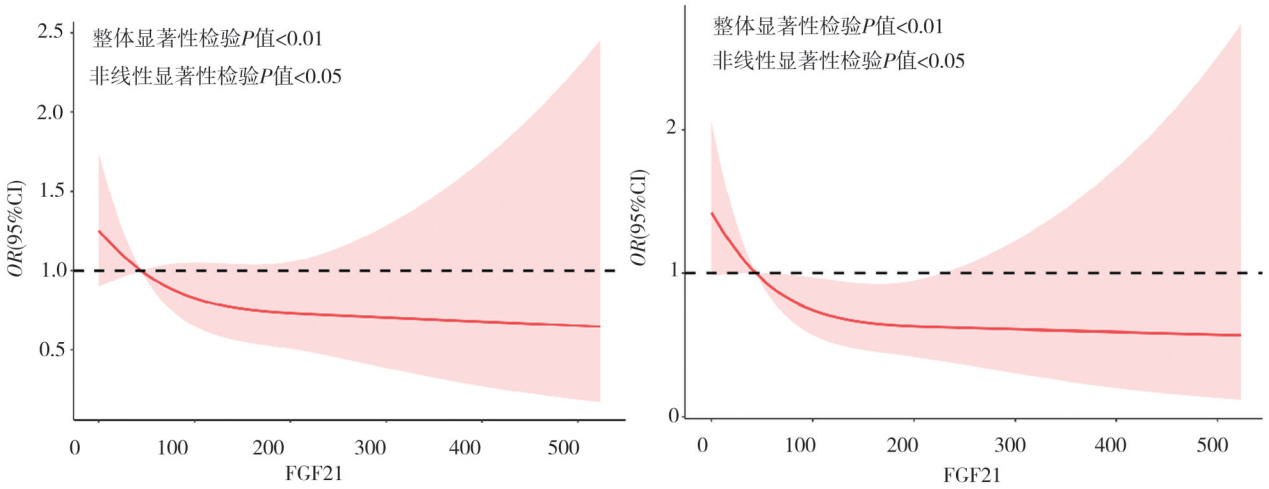
表4 FGF21与CKD、UACR、eGFR的加权回归分析[M_d（P_{25}，P_{75}）]

指标	FGF21四分位	未校正模型OR（95%CI）	已校正模型OR（95%CI）
CKD	Q_1（参照）		
	Q_2	0.621（0.330，1.132）	0.511（0.252，1.011）
	Q_3	0.433（0.211，0.836）	0.422（0.202，0.843）
	Q_4	0.682（0.373，1.224）	0.519（0.262，0.986）
	趋势P值	0.108	0.037

表5 FGF21作为连续变量与CKD发病风险的logistic回归分析

模型类型	OR值	95%CI	χ^2值	P值
未校正模型	0.781	0.623~0.984	4.502	0.034
多变量校正模型[a]	0.742	0.572~0.963	5.158	0.023

注：a，校正变量包括年龄、性别、BMI、收缩压、甘油三酯、OGTT 2 h血糖、HOMA-IR、基线肌酐、基线UACR、基线eGFR（对基线肾功能指标进行校正以控制其潜在的混杂效应）



A. FGF21与CKD在未校正RCS模型中的关联　　B. FGF21与CKD在校正RCS模型中的关联

图2　FGF21与CKD的发病风险

3　讨　论

FGF21是一种主要由肝脏分泌的内分泌因子，近年研究已证实其在糖脂代谢与肾脏保护中有双重作用：一方面，FGF21可通过激活FGFR1/β-Klotho受体通路改善胰岛素敏感性和减少肾脏脂质沉积，从而延缓糖尿病肾病的进展[13]；另一方面，在已确诊CKD患者中，FGF21水平随肾功能下降而升高，提示其可作为疾病严重程度的潜在标志物[14]。与传统肾脏损伤标志物相比，基线FGF21在预测新发CKD时表现出增益效应：即使在已纳入肾损伤分子-1和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的多变量模型中，FGF21依然明显提高了模型的C-统计量（ΔC=0.032，P<0.001）和净重分类指数（NRI=0.191，P=0.018），提示其可作为早期风险分层的补充生物标志物[15]。然而，在糖尿病前期这一关键过渡阶段，关于FGF21与CKD发生风险的关系的研究几乎空白。本研究首次将观察窗口前移，聚焦糖尿病前期人群，系统评估FGF21对CKD事件的预测价值。

目前，关于FGF21与CKD发生的潜在生物学机制有以下4个：①受体分布与信号通路：在肾脏，FGF21通过FGFR1/β-Klotho复合受体发挥效应。足细胞、近端小管上皮细胞及亨利氏环升支均高表达β-Klotho，FGF21与之结合后激活经典MAPK/ERK与PI3K-AKT通路，抑制FoxO1核转位，进而调控线粒体生物发生与脂质氧化[16]。②代谢应激假说：胰岛素抵抗状态下，肝脏代偿性分泌大量FGF21，引起循环血清FGF21水平升高，此现象被称为“FGF21抵抗”。持续高水平的FGF21虽可短暂增强脂肪酸氧化，但亦促使游离脂肪酸在PTEC蓄积，诱发脂质肾毒性、细胞凋亡及早期CKD进展[17]。③炎症与氧化应激：高浓度FGF21通过下调TLR4/MyD88-NF-κB轴减少TNF-α、IL-1β表达；同时抑制NLRP3炎症小体组装，降低caspase-1活性，减轻足细胞及PTEC的炎症损伤[18]。④线粒体功能与能量代谢重编程：FGF21-FGFR/β-Klotho信号可上调PGC-1α，促进线粒体分裂-融合平衡及抗氧化酶表达，改善足细胞线粒体动力学；在PTEC中诱导代谢重编程，从糖酵解转向脂肪酸氧化，减少ROS产生，从而延缓CKD进展[19-20]。

本研究依据基线血清FGF21水平将其由低到高分为Q_1~Q_4 4个四分位组，第四分位数（Q_4）人群的男性比例显著高于Q_1组（χ^2=5.794，P=0.016），腰围（F=5.409，P=0.020）、收缩压（F=5.808，P=0.016）、舒张压（F=5.836，P=0.016）、低密度脂蛋白胆固醇（F=40.770，P<0.001）、糖化血红蛋白（F=6.429，P=0.011）、尿微量白蛋白（Kruskal-Wallis χ^2=8.604，P=0.003）和eGFR（F=1.848，P=0.014）均高于其他组，而高密度脂蛋白胆固醇则低于其他组（F=22.142，P<0.001）。根据代谢应激假说，在胰岛素抵抗等状态下，机体可出现“FGF21抵抗”，表现为循环FGF21水平代偿性升高，但其生物效应相对不足。本研究中观察到的FGF21与CKD风险的“L”型关系，可能

提示在较低至中等水平时，FGF21的肾脏保护效应占主导；而当其水平超过某一阈值后，“FGF21抵抗”效应可能凸显，导致其额外的风险降低效应不再显著。在本研究多变量回归模型及亚组分析中，血清FGF21与CKD发生呈显著的负向关系。FGF21与CKD发生风险存在“L”型非线性关系，即随着FGF21水平升高，CKD发生率下降，但FGF21到了一定的阈值后，CKD发生风险不再随FGF21变化，提示FGF21在CKD发生风险中存在饱和效应。当FGF21水平超过一定阈值后，其额外的风险降低效应不再显著，这可能与FGF21抵抗机制的参与有关。

然而，在本研究的基线特征中，较高的FGF21水平与基线UACR和基线eGFR均呈正相关。eGFR主要反映肾小球滤过功能，UACR更多反映肾小球通透性改变和早期肾损伤标志。已有研究发现，FGF21水平在糖尿病、肥胖和蛋白尿患者中常升高，被视为肾脏和代谢应激的生物标志物[15,21]。FGF21可能通过代谢调节延缓肾功能下降，降低CKD发生率；但在肾小球通透性方面，其可能出现代偿性升高。也就是说，FGF21是伴随UACR升高的“信号”，但其同时通过代谢保护机制降低CKD进展风险。FGF21水平的升高反映了机体对早期肾损伤（尿蛋白水平升高）的应激反应，因此与UACR呈正相关；但同时FGF21具有改善代谢和炎症的作用，在长期随访中减少了CKD的发生率，所以与eGFR也呈正相关。这种“表面矛盾”实际上揭示了FGF21在新发CKD阶段可能具有双重角色：生物标志物和潜在保护因子，这与既往已有研究的结论是一致的[12,14-15,21]。

综合既往研究，FGF21的临床应用价值在于：①糖尿病前期CKD风险分层。多项前瞻性队列证实，在糖尿病前期人群中，基线血清FGF21位于最高四分位者，其后5年内出现eGFR持续下降>30%或新发蛋白尿的风险较最低四分位者升高2.3~2.8倍，提示FGF21可作为早期预警指标，用于识别需要强化干预的高危人群[21]。②为期12周的饮食-运动联合干预（采用地中海饮食模式并配合每周150 min中等强度有氧运动）可使糖尿病前期受试者FGF21水平降低18%，且下降幅度与体

质量、HOMA-IR及UACR的改善呈正相关，提示通过生活方式矫正“FGF21代偿性高分泌”可同步减轻肾脏早期损伤[22]。③药物干预前景。长效FGF21类似物（如pegozafermin）在Ⅱ期临床中明显降低肥胖合并糖尿病前期受试者的三酰甘油并改善eGFR；FGFR1/β-Klotho选择性激动剂（aldafermin）亦显示可减少肾脏脂质沉积及炎症指标[23]。未来若能根据基线FGF21水平进行富集设计，可望提高CKD一级预防试验的效率和成功率。④个体化随访方案。对FGF21≤200 pg/mL的糖尿病前期患者，每3~6个月监测血肌酐、胱抑素C及UACR；若合并高血压或肥胖，则同步评估肾血流（彩超RI）和早期纤维化标志物（如TIMP-2和IGFBP7），以实现“早筛查~早干预~早逆转”的闭环管理[24]。

本研究依托大样本、长期随访的标准化数据库，并在分析中系统校正了社会人口学、生活方式及药物使用等混杂因素，极大提升了结果的可信度；但其人群选择决定了可能存在残余混杂，同时仅单次测量FGF21难以反映其动态变化。本研究虽通过多变量logistic回归模型调整了多种潜在混杂因素，但由于观察性研究设计的固有限制，残余混杂仍可能影响结果。例如，FGF21水平可能受饮食模式、运动习惯、脂肪分布及炎症状态等多种因素影响，而这些变量在本研究中未能完全捕捉或量化。因此，本研究结果应视为提示性关联，而非因果推断。同时，本研究中CKD定义主要依赖eGFR与蛋白尿水平，缺乏肾活检或新型生物标志物佐证，单中心来源亦可能带来选择偏倚。未来应通过前瞻性队列明确FGF21与CKD的时序关系，并开展干预试验验证降低FGF21水平或增强其信号传导能否延缓CKD进展；同时利用多组学整合（转录组、代谢组、蛋白质组）深入解析潜在机制，并探索FGF21与尿酸、醛固酮等其他肾脏风险因子的交互作用，以实现更精准的CKD风险预测与干预。

在本前瞻性研究队列中，较高基线FGF21水平与糖尿病前期人群未来发生CKD的风险呈独立负相关。然而，鉴于观察性研究设计的限制，该关联可能受未测量混杂因素影响，尚不能推断FGF21为CKD的可靠预测指标，其潜在机制与临床价值仍需进一步验证。未来需通过相关研究进一步探讨FGF21在CKD发生发展中的因果作用与潜在机制。

参 考 文 献

[1] 中华预防医学会肾脏病预防与控制专业委员会. 中国慢性肾脏病早期评价与管理指南[J]. 中华内科杂志，2023，62(8)：902-930.
Professional Committee on Kidney Disease Prevention and Control，Chinese Preventive Medicine Association. Guidelines for early evaluation and management of chronic kidney disease in China[J]. Chin J Intern Med，2023，62(8)：902-930.

[2] Wang LM，Xu X，Zhang M，et al. Prevalence of chronic kidney disease in China：results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. JAMA Intern Med，2023，183(4)：298-310.

[3] 中国医药教育协会临床肾脏病学专业委员会，慢性肾脏病多学科临床管理路径专家共识委员会. 慢性肾脏病多学科临床管理路径专家共识[J]. 中华内科杂志，2024，63(12)：1216-1227.
Clinical Kidney Diseases Specialty Committee of China Medicine Education Association，Expert Committee on Multidisciplinary Clinical Management Pathway for Chronic Kidney Disease. Expert Consensus on Multidisciplinary Clinical Management Pathway for Chronic Kidney Disease[J]. Chin J Intern Med，2024，63(12)：1216-1227.

[4] 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.

[5] Go AS，Chertow GM，Fan DJ，et al. Chronic kidney disease and the risks of death，cardiovascular events，and hospitalization[J]. N Engl J Med，2004，351(13)：1296-1305.

[6] Echouffo-Tcheugui JB，Narayan KM，Weisman D，et al. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease：a systematic review and meta-analysis[J]. Diabet Med，2016，33(12)：1615-1624.

[7] Geng LL，Lam KSL，Xu AM. The therapeutic potential of FGF21 in metabolic diseases：from bench to clinic[J]. Nat Rev Endocrinol，2020，16(11)：654-667.

[8] Liang YN，Chen Q，Chang Y，et al. Critical role of FGF21 in diabetic kidney disease：from energy metabolism to innate immunity[J]. Front Immunol，2024，15：1333429.

[9] Martínez-Garza Ú，Torres-Oteros D，Yarritu-Gallego A，et al. Fibroblast growth factor 21 and the adaptive response to nutritional challenges[J]. Int J Mol Sci，2019，20(19)：4692.

[10] Fisher FM，Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21[J]. Annu Rev Physiol，2016，78：223-241.

[11] Dolegowska K，Marchelek-Mysliwiec M，Nowosiad-Magda M，et al. FGF19 subfamily members：FGF19 and FGF21[J]. J Physiol Biochem，2019，75(2)：229-240.

[12] Xu Y，Xu S，Liu P，et al. Serum FGF21 levels and chronic kidney disease：a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2022，13：85123.

[13] Zhang F，Wan Y，Liu L，et al. FGF21 improves insulin sensitivity and reduces renal lipid accumulation via the FGFR1/β-Klotho pathway in diabetic kidney disease[J]. Kidney Int，2022，101(5)：1057-1069.

[14] Han Y，Liang Y，Wang X，et al. Circulating FGF21 levels are elevated in patients with chronic kidney disease and correlate with disease severity[J]. J Clin Endocrinol Metab，2021，106(8)：e3037-e3048.

[15] Li X，Chen S，Zhang Y，et al. Fibroblast growth factor 21 and risk of incident chronic kidney disease in pre-diabetic adults：incremental value over KIM-1 and NGAL[J]. Diabetes Care，2023，46(4)：765-774.

[16] Wolf MTF. Expression and localization of FGF21 and β-Klotho in human kidney：implications for FGF21 resistance in chronic kidney disease[J]. Kidney Int，2020，98(3)：708-721.

[17] Zhang Y. Hepatic FGF21 mediates lipid-induced nephrotoxicity in insulin-resistant states via fatty acid β-oxidation in renal proximal tubular cells[J]. J Clin Invest，2021，131(18)：e147043.

[18] 中国抗癌协会乳腺肿瘤整合康复专业委员会，中国抗癌协会肿瘤临床研究管理学专业委员会，中国医师协会外科医师分会乳腺外科专家工作组，等.《中国女性乳腺癌患者糖尿病和糖尿病前期管理专家共识》(2024版)[J]. 中华内分泌外科杂志(中英文)，2024，18(5)：593-604.
Integrated Rehabilitation Committee of Breast Oncology，China Anti-Cancer Association；Clinical Research Management Committee，China Anti-Cancer Association；Breast Surgery Expert Working Group，Chinese College of Surgeons，et al. Expert consensus on management of diabetes and prediabetes in Chinese female breast cancer patients (2024 edition)[J]. Chin J Endocr Surg，2024，18(5)：593-604.

[19] Wu H. FGF21 improves mitochondrial dynamics and function in podocytes via a PGC-1α-dependent mechanism[J]. Cell Death Dis，2023，14(2)：112.

[20] 王艳艳，江 华，吕 欣，等. 早发型2型糖尿病患者代谢特征及微血管并发症预测模型[J]. 四川大学学报(医学版)，2025，56(4)：931-938.
Wang YY，Jiang H，Lyu X，et al. Metabolic Characteristics of Patients With Early-Onset Type 2 Diabetes Mellitus and a Risk Prediction Model for Microvascular Complications[J]. Journal of Sichuan University (Medical Sciences)，2025，56(4)：931-938.

[21] Lee CH，Hui EYL，Woo YC，et al. Circulating fibroblast growth factor 21 levels predict progressive kidney disease in subjects with type 2 diabetes and normoalbuminuria[J]. J Clin Endocrinol Metab，2015，100(4)：1368-1375.

[22] Jian WX，Peng WH，Jin J，et al. Association between serum fibroblast growth factor 21 and diabetic nephropathy[J]. Metabolism，2012，61(6)：853-859.

[23] Kharitonenkov A，Adams AC. Inventing new medicines：The FGF21 story[J]. Mol Metab，2013，3(3)：221-229.

[24] Kondo Y，Komaba H，Fukagawa M. Endocrine fibroblast growth factors as potential biomarkers for chronic kidney disease[J]. Expert Rev Mol Diagn，2020，20(7)：715-724.

（收稿：2025-09-12；修回：2025-10-08；录用：2025-10-20）
（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
黄楚霖，林刁珠，尤丽丽，等. 糖尿病前期人群成纤维细胞生长因子21水平与慢性肾脏病的关系：一项前瞻性队列研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(11)：1493-1499.