

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.14.007

基于血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 构建 CKD 并发心力衰竭的风险预测模型及验证^{*}

张 强¹, 陈 娣², 孟逾冰³, 付德明^{4△}

1. 山西省太原市中心医院/山西医科大学第九临床医学院肾脏内科, 山西太原 030009; 2. 北京航天总医院肾内科, 北京 100000; 3. 黑龙江省哈尔滨市第一医院肾内科, 黑龙江哈尔滨 150000; 4. 山西省太原市中心医院/山西医科大学第九临床医学院心血管内科, 山西太原 030009

摘要: **目的** 基于血红蛋白、人附睾蛋白 4(HE-4)、基质金属蛋白酶 13(MMP-13)、肌肉生长抑制素(MSTN)构建慢性肾脏病(CKD)并发心力衰竭(HF)的列线图预测模型,并对其进行验证。 **方法** 选取 2021 年 5 月至 2024 年 4 月太原市中心医院收治的 212 例 CKD 患者作为建模集,选取哈尔滨市第一医院 2024 年 1—8 月收治的 91 例 CKD 患者作为验证集。根据就诊后 1 年内是否并发 HF,将 CKD 患者分为 HF 组与非 HF 组。收集 CKD 患者基线资料及其入院时实验室指标。采用 Lasso 回归筛自变量,采用多因素 Logistic 回归分析 CKD 患者并发 HF 的影响因素,并构建 CKD 患者并发 HF 的风险预测列线图。采用受试者工作特征(ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、校准曲线及临床决策曲线(DCA),分别从区分能力、模型拟合度、预测校准度及临床获益方面综合评估该预测模型的效能。 **结果** 建模集与验证集基线资料、入院时实验室指标及 HF 发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。建模集 HF 组与非 HF 组 CKD 分期、合并冠心病占比、肾小球滤过率及血肌酐、尿素氮、尿酸、HE-4、血红蛋白、MMP-13、MSTN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Lasso 回归初筛获得 4 个自变量:血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN;多因素 Logistic 回归分析结果显示,血红蛋白水平升高为 CKD 患者并发 HF 的独立保护因素($P<0.05$),血清 HE-4、MMP-13、MSTN 水平升高均为 CKD 患者并发 HF 的独立危险因素($P<0.05$)。基于血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 构建风险列线图模型。ROC 曲线分析结果显示,该模型在建模集中预测并发 HF 的曲线下面积(AUC)为 0.909,在验证集中预测 CKD 并发 HF 的 AUC 为 0.898。该模型在建模集与验证集中预测 CKD 并发 HF 的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z=0.418, P>0.05$)。Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,该列线图的预测值与结果实际概率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.337, P=0.425$)。DCA 分析结果显示,在阈值概率为 0.2~0.8 时,该列线图模型在建模集与验证集中预测净获益值均较高。 **结论** 基于血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 构建的风险列线图对 CKD 并发 HF 具有良好的预测价值,可帮助临床筛选高风险群体,提前制订干预计划。

关键词: 人附睾蛋白 4; 基质金属蛋白酶 13; 肌肉生长抑制素; 慢性肾脏病; 心力衰竭; 风险; 列线图

中图法分类号:R692;R541.6;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)14-1914-09

Construction and validation of a risk prediction model for chronic kidney disease complicated with heart failure based on hemoglobin, HE-4, MMP-13 and MSTN^{*}

Zhang Qiang¹, Chen Di², Meng Yubing³, Fu Deming^{4△}

1. Department of Nephrology, Taiyuan Central Hospital/the Ninth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030009, China; 2. Department of Nephrology, Beijing Aerospace General Hospital, Beijing 100000, China; 3. Department of Nephrology, the First Hospital of Harbin, Harbin, Heilongjiang 150000, China; 4. Department of Cardiology, Taiyuan Central Hospital/the Ninth Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030009, China

Abstract: Objective To construct a risk nomogram prediction model for chronic kidney disease (CKD)

^{*} 基金项目:山西省自然科学基金基础研究项目(20210302123088);山西省太原市区域医疗中心科技创新项目(202229)。

作者简介:张强,男,副主任医师,主要从事慢性肾脏病合并心房颤动或心衰的临床研究。 △ 通信作者, E-mail: zhanghx621@163.com。

引用格式:张强,陈娣,孟逾冰,等.基于血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 构建 CKD 并发心力衰竭的风险预测模型及验证[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(14): 1914-1922.

complicated with heart failure (HF) based on hemoglobin, human epididymal protein 4 (HE-4), matrix metalloproteinase 13 (MMP-13) and myostatin (MSTN), and to verify its performance. **Methods** A total of 212 CKD patients enrolled in Taiyuan Central Hospital from May 2021 to April 2024 were selected as training set, and 91 CKD patients admitted to the First Hospital of Harbin from January to August 2024 were selected as the validation set. According to whether HF was complicated within 1 year after treatment, the CKD patients were divided into HF group and non-HF group. Baseline data and laboratory indicators on admission of patients with CKD were collected. Lasso regression was used to screen independent variables. Multivariate Logistic regression analysis was performed to identify influencing factors for CHD patients complicated with HF, and a risk nomogram for HF in CKD patients was subsequently constructed. The receiver operating characteristic (ROC) curve, Hosme-Lemeshow goodness-of-fit test, calibration curve and decision curve analysis (DCA) were applied to comprehensively evaluate the model performance in terms of discrimination, goodness-of-fit, calibration and clinical net benefit. **Results** There were no statistically significant differences in baseline data, laboratory indicators on admission and incidence of HF between the training set and validation set ($P>0.05$). In the training set, there were significant differences in CKD stage, proportion of combined coronary heart disease, glomerular filtration rate, as well as serum creatinine, urea nitrogen, uric acid, HE-4, hemoglobin, MMP-13 and MSTN levels, between HF group and non-HF group ($P<0.05$). Four independent variables were obtained by Lasso regression: hemoglobin, HE-4, MMP-13 and MSTN. Multivariate Logistic regression analysis results showed that increased hemoglobin level was an independent protective factor for HF in CKD patients ($P<0.05$), and elevated levels of HE-4, MMP-13 and MSTN were all independent risk factors for HF in CKD patients ($P<0.05$). A risk nomogram was constructed based on hemoglobin, HE-4, MMP-13 and MSTN. ROC curves analysis results showed that the area under the curve (AUC) of the nomogram for predicting HF was 0.909 in the training set and 0.898 in the validation set. No statistically significant difference was found in the AUC between the training set and validation set ($Z=0.418, P>0.05$). The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test indicated no statistically significant difference between predicted probabilities and actual outcomes of the nomogram ($\chi^2=3.337, P=0.425$). DCA results revealed that the nomogram showed relatively high net clinical benefits in both training set and validation set within the threshold probability range of 0.2–0.8. **Conclusion** The risk nomogram constructed based on hemoglobin, HE-4, MMP-13 and MSTN exhibits good predictive value for HF in CKD patients, which can help clinicians screen high-risk populations and develop early intervention strategies.

Key words: human epididymal protein 4; matrix metalloproteinase 13; myostatin; chronic kidney disease; heart failure; risk; nomogram

慢性肾脏病(CKD)是由各种原因导致的肾脏损伤或肾功能降低的一种病症,近年来,该患病率逐年升高,已发展为全球性公共卫生问题^[1]。心血管疾病是CKD常见并发症,也是导致患者高病死率的主要原因之一,其中心力衰竭(HF)尤为常见^[2]。CKD与HF是2种严重危害健康的常见慢性疾病,二者可相互影响。调查数据显示,CKD患者并发HF的风险明显高于健康人群,且CKD患者一旦发生HF,会进一步加速肾功能障碍,增加患者住院率、心血管事件及全因死亡风险^[3]。目前,关于CKD并发HF的管理存在诸多挑战,如何有效预测并提早进行干预此类患者,是改善患者预后的关键。人附睾蛋白4(HE-4)是临床上评估卵巢癌等肿瘤的标志物之一,有研究发现,在非肿瘤肾脏疾病中HE-4水平异常升高,这可能与肾脏功能持续降低有关^[4]。基质金属蛋白酶13(MMP-13)属于基质金属蛋白酶家族成员,主要在哺

乳动物中广泛表达,MMP-13水平升高与肾脏纤维化、心室重构、炎症反应等密切相关,可参与肾脏疾病进展^[5]。肌肉生长抑制素(MSTN)是转化生长因子 β 超家族成员,可参与机体脂代谢、心室重构和心功能损伤^[6]。鉴于HE-4、MMP-13、MSTN分别从不同角度参与肾脏疾病的病理生理过程,在一定程度上可反映CKD并发HF的疾病进展情况,而基于HE-4、MMP-13、MSTN构建CKD并发HF风险列线图的研究较为少见,故本研究通过整合HE-4、MMP-13、MSTN构建CKD患者并发HF的风险列线图预测模型,旨在为临床管理和预后评估CKD并发HF提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据样本量公式 $n = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot P(1-P) / \delta^2$ 可知, $Z_{1-\alpha/2} = 1.96, \delta = 0.058$, 结合太原市中心医院实际情况和参考文献[6]数据,取预期发生率 $P =$

0.20, 获得 n 至少为 194 例, 考虑到样本流失 10%, 最终纳入 212 例。选取 2021 年 5 月至 2024 年 4 月太原市中心医院收治的 212 例 CKD 患者作为建模集, 另选取哈尔滨市第一医院 2024 年 1—8 月收治的 91 例 CKD 患者作为验证集。纳入标准: (1) CKD 符合相关诊断标准^[7]; (2) 临床资料完整。排除标准: (1) 接受透析或肾移植治疗; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 合并自身免疫性疾病; (4) 合并急性冠脉综合征, 且近 3 个月内发生过急性心肌梗死; (5) 合并先天性心脏病; (6) 合并严重肝脏、胰腺疾病; (7) 伴精神异常或智力异常, 不能正常交流沟通; (8) 无法保证完成随访或不同意参与随访。所有患者均签署知情同意书。本研究获得太原市中心医院医学伦理委员会批准(审批号: 20210197)和哈尔滨市第一医院医学伦理委员会审批(审批号: 2023-0049)。

1.2 方法

1.2.1 HF 诊断及分组 CKD 患者出院后, 通过门诊复查或电话等形式开展随访, 随访时长为 1 年。将患者就诊当天设为随访起始日期, 患者出现 HF 或随访期满为随访终点。统计患者 1 年内是否并发 HF, 并将发生 HF 的患者纳入 HF 组, 未发生 HF 的患者纳入非 HF 组, 其中 HF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[8]中的相关诊断标准。

1.2.2 基线资料收集 以调查问卷形式收集患者基线资料, 包括性别、年龄、体重指数(BMI)、CKD 分期^[7]、不良习惯(吸烟史、饮酒史)、基础疾病(合并高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症)。

1.2.3 实验室指标检测 采集 2 组入院 24 h 内肘静脉血 8 mL, 分别置于 EDTA 抗凝管(3 mL)、非 EDTA 抗凝管(5 mL)。抗凝管血液标本采用 BC-11 全自动血细胞分析仪(迈瑞医疗国际股份有限公司)检测全血白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、血红蛋白; 非 EDTA 抗凝管血液标本于 4 ℃ 条件下以

3 000 r/min 离心(离心半径: 10 cm)10 min 后收集上清液, 采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter)检测血钙、血磷、血钾、血肌酐、尿素氮、尿酸、清蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 水平, 并计算肾小球滤过率(男性) = $186 \times \text{血肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203}$, 肾小球滤过率(女性) = $186 \times \text{血肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 0.742$, 血肌酐单位为 mg/dL^[9]。

1.3 质量控制 本研究数据以双人形式录入, 采用 Excel2023 统计整理数据, 数据录入完毕后, 100% 核对数据与源数据一致, 及时纠正错误数据, 病历所有数据录入完毕, 将全部数据导出, 交由统计学专家处理。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理。计量资料进行方差齐性、正态分布检验, 具备方差齐性、服从正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。应用 R 语言 glmnet 程序包, 采用 Lasso 回归筛选预测自变量, 采用多因素 Logistic 回归分析 CKD 患者并发 HF 的影响因素, 并构建 CKD 患者并发 HF 的风险预测列线图模型。采用受试者工作特征(ROC)曲线、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验、校准曲线及临床决策曲线, 分别从区分能力、模型拟合度、预测校准度及临床获益方面综合评估该预测模型效能, 曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 建模集与验证集临床资料及 HF 发生率比较 建模集与验证集性别、年龄、BMI、CKD 分期、不良习惯、合并基础疾病、肾小球滤过率、HF 发生率、白细胞计数、血小板计数、中性粒细胞计数、血红蛋白水平及血清血钙、血磷、血钾、血肌酐、尿素氮、尿酸、清蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 建模集与验证集临床资料及 HF 发生率比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

项目	建模集($n=212$)	验证集($n=91$)	$\chi^2/t/z$	P
性别			1.262	0.261
男	122(57.55)	46(50.55)		
女	90(42.45)	45(49.45)		
年龄(岁)	60.12 $\pm$ 12.41	60.25 $\pm$ 11.78	-0.085	0.932
BMI(kg/m ²)	22.51 $\pm$ 2.38	22.35 $\pm$ 2.30	0.542	0.588
CKD 分期			1.115	0.573
2 期	81(38.21)	32(35.16)		
3 期	76(35.85)	30(32.97)		
4 期	55(25.94)	29(31.87)		
有吸烟史	140(66.04)	60(65.93)	0.000	0.986
有饮酒史	148(69.81)	64(70.33)	0.008	0.928

续表 1 建模集与验证集临床资料及 HF 发生率比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	建模集($n=212$)	验证集($n=91$)	$\chi^2/t/z$	P
合并高血压	81(38.21)	35(38.46)	0.002	0.967
合并糖尿病	120(56.60)	51(56.04)	0.008	0.928
合并冠心病	50(23.58)	21(23.08)	0.009	0.924
合并高脂血症	72(33.96)	31(34.07)	0.000	0.986
血钙(mmol/L)	2.18±0.22	2.21±0.25	−1.044	0.298
血磷(mmol/L)	2.01±0.58	2.03±0.49	−0.288	0.774
血钾(mmol/L)	4.35±0.62	4.41±0.70	−0.742	0.458
血肌酐($\mu\text{mol/L}$)	144.73±20.11	145.82±22.19	−0.419	0.675
尿素氮(mmol/L)	7.43±1.20	7.52±1.26	−0.589	0.556
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	406.95±89.24	409.36±92.41	−0.213	0.831
肾小球滤过率[mL/(min·1.73 m ²)]	44.03±4.94	45.07±5.14	−1.659	0.098
白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	4.22±1.13	4.09±1.17	0.908	0.364
中性粒细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	3.94±1.30	3.98±1.32	−0.244	0.807
血小板计数($\times 10^9/\text{L}$)	183.23±59.26	185.06±60.12	−0.245	0.806
清蛋白(g/L)	34.92±4.63	35.26±5.06	−0.570	0.569
血红蛋白(g/L)	104.55±23.27	105.69±25.43	−0.380	0.704
HE-4(pmol/L)	67.58±8.26	68.94±9.33	−1.263	0.208
MMP-13(pg/mL)	117.60±12.13	119.63±15.02	−1.240	0.216
MSTN(ng/mL)	215.11±16.67	219.43±20.87	−1.912	0.057
HF	55(25.94)	23(25.27)	0.015	0.903

2.2 建模集中 HF 组与非 HF 组临床资料比较 建模集中 HF 组纳入 55 例,非 HF 组纳入 157 例。HF 组与非 HF 组 CKD 分期、合并冠心病占比、肾小球滤过率及血肌酐、尿素氮、尿酸、HE-4、血红蛋白、MMP-13、MSTN 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 自变量初筛 以 CKD 患者并发 HF 情况(未并发=0,并发=1)为因变量,CKD 分期(2 期=1,3 期=2,4 期=3)、是否合并冠心病(否=0,是=1)、血肌酐(实测值)、尿素氮(实测值)、尿酸(实测值)、肾小

球滤过率(实测值)、血红蛋白(实测值)、HE-4(实测值)、MMP-13(实测值)、MSTN(实测值)纳入 Lasso 回归分析。随着惩罚系数 λ 变化,模型初始纳入影响因素系数逐渐压缩,达到最佳影响因素选择的效果图(图 1)。以交叉验证法绘制均方误差随 $\log\lambda$ 变化图(图 2),寻找最佳惩罚参数 λ ,即图中虚线对应 4 时, $\lambda=0.03$,模型性能优良且影响因素最少。依据 λ 值,选出 4 个自变量,即血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN,纳入后续的多因素 Logistic 回归分析。

表 2 建模集中 HF 组与非 HF 组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

项目	HF 组($n=55$)	非 HF 组($n=157$)	$\chi^2/t/z$	P
性别			0.555	0.456
男	34(61.82)	88(56.05)		
女	21(38.18)	69(43.95)		
年龄(岁)	62.69±11.22	59.22±12.74	1.791	0.075
BMI(kg/m ²)	22.56±2.41	22.49±2.37	0.188	0.851
CKD 分期			4.214	<0.001
2 期	9(16.36)	72(45.86)		
3 期	21(38.18)	55(35.03)		

续表 2 建模集中 HF 组与非 HF 组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	HF 组(n=55)	非 HF 组(n=157)	$\chi^2/t/z$	P
4 期	25(45.45)	30(19.11)		
有吸烟史	38(69.09)	102(64.97)	0.309	0.578
有饮酒史	40(72.73)	108(68.79)	0.300	0.584
合并高血压	26(47.27)	55(35.03)	2.585	0.108
合并糖尿病	34(61.82)	86(54.78)	0.822	0.365
合并冠心病	20(36.36)	30(19.11)	6.729	0.009
合并高脂血症	22(40.00)	50(31.85)	1.207	0.272
血钙(mmol/L)	2.22±0.19	2.17±0.25	1.352	0.178
血磷(mmol/L)	2.10±0.57	1.98±0.60	1.293	0.198
血钾(mmol/L)	4.45±0.62	4.32±0.65	1.291	0.198
血肌酐(μmol/L)	151.84±19.03	142.24±15.63	3.697	<0.001
尿素氮(mmol/L)	7.89±1.12	7.27±1.05	3.703	<0.001
尿酸(μmol/L)	439.14±86.27	395.67±77.44	3.476	0.001
肾小球滤过率[mL/(min·1.73 m ²)]	35.73±4.83	46.94±5.41	-13.583	<0.001
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	4.17±1.12	4.24±1.15	-0.391	0.696
中性粒细胞计数(×10 ⁹ /L)	4.07±1.48	3.89±1.25	0.875	0.383
血小板计数(×10 ⁹ /L)	174.26±55.22	186.37±60.12	-1.312	0.191
清蛋白(g/L)	33.94±4.98	35.26±4.60	-1.795	0.075
血红蛋白(g/L)	93.94±25.69	108.27±22.15	-3.957	<0.001
HE-4(pmol/L)	72.45±10.13	65.87±7.62	5.037	<0.001
MMP-13(pg/mL)	131.46±13.85	112.74±10.60	10.368	<0.001
MSTN(ng/mL)	264.83±20.15	197.69±18.73	22.428	<0.001

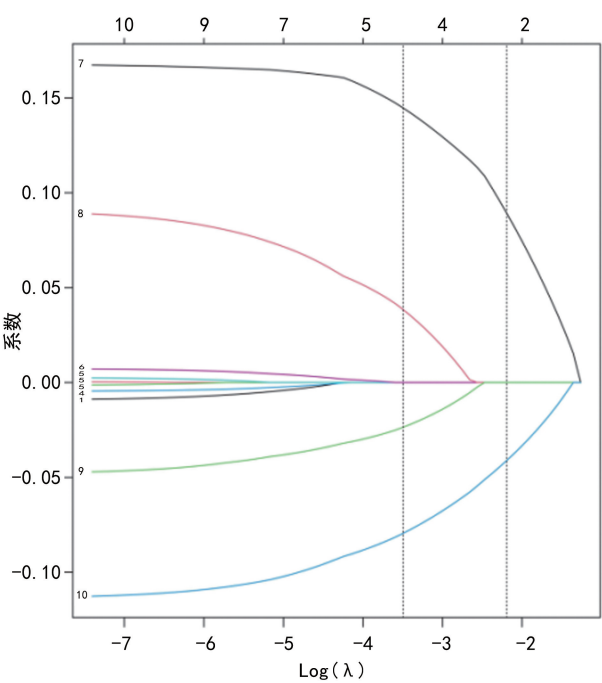


图 1 Lasso 回归筛选变量动态过程图

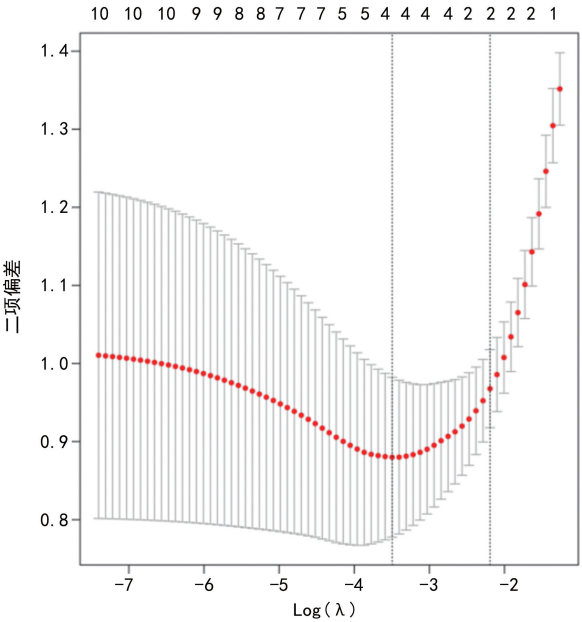


图 2 交叉验证最佳参数 λ 的选择过程图

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CKD 患者并发 HF 的影响因素 以 CKD 患者并发 HF 情况(未并发 = 0, 并发 = 1)为因变量, Lasso 回归筛选出的 4 个指标

(均为连续变量,以原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血红蛋白水平升高为 CKD 患者并发 HF 的独立保护因素($P<0.05$),血清 HE-4、MMP-13、MSTN 水平升高为 CKD 患者并发 HF 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 CKD 患者并发 HF 的影响因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
血红蛋白	-0.070	0.027	6.765	0.932	0.894~0.972	<0.001
HE-4	0.143	0.051	7.896	1.154	1.075~1.239	<0.001
MMP-13	0.174	0.062	7.917	1.190	1.065~1.331	<0.001
MSTN	0.112	0.039	8.311	1.119	1.023~1.224	<0.001
常数项	-1.227	0.304	16.291	—	—	<0.001

注:—表示无数据。

2.5 CKD 患者并发 HF 的列线图模型构建 根据多因素 Logistic 回归分析结果,建立 CKD 患者并发 HF 的风险预测列线图模型。见图 3。

2.6 列线图模型的验证与评价 以 CKD 患者并发 HF 情况(未并发=0,并发=1)为状态变量,以血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 列线图模型为检验变量,绘制 ROC 曲线,采用多因素 Logistic 回归分析结果

拟合获得 4 项指标联合回归方程: $\text{Logit}(P) = -1.227 - 0.070X_{\text{血红蛋白}} + 0.143X_{\text{HE-4}} + 0.174X_{\text{MMP-13}} + 0.112X_{\text{MSTN}}$ 。结果显示:列线图预测模型在建模集中预测并发 HF 的 AUC 为 0.909(95%CI: 0.862~0.944),提示该列线图模型具有较好的预测区分度,预测 CKD 患者并发 HF 效能较高;该列线图模型在验证集中预测 CKD 并发 HF 的 AUC 为 0.898(95%CI: 0.816~0.951)。见图 4。该列线图模型在建模集与验证集中预测 CKD 并发 HF 的 AUC 比较,差异无统计学意义($Z = 0.418, P > 0.05$)。提示模型泛化性能良好,未出现明显过拟合。

Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验结果显示,该列线图的预测值与结果实际概率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.337, P = 0.425$),Bootstrap 重抽样法(1 000 次)内部验证结果显示,偏倚校准曲线与理想曲线基本重合,C-index=0.802,说明该模型预测概率与实际概率拟合良好,校准度较高;该列线图模型在验证集中偏倚校准曲线紧密围绕理想曲线,C-index = 0.764,提示其预测精度可靠。见图 5。临床决策曲线分析结果显示,在阈值概率为 0.2~0.8 时,该列线图模型在建模集与验证集中预测净获益值均较高,提示该列线图模型具有良好的临床效用。见图 6。

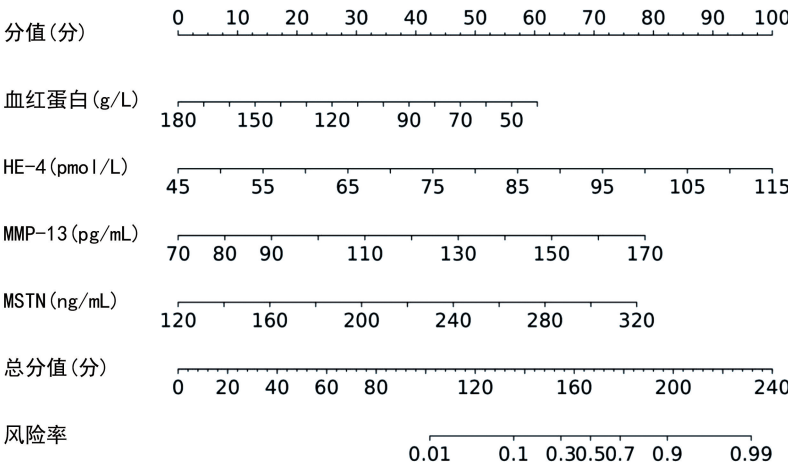
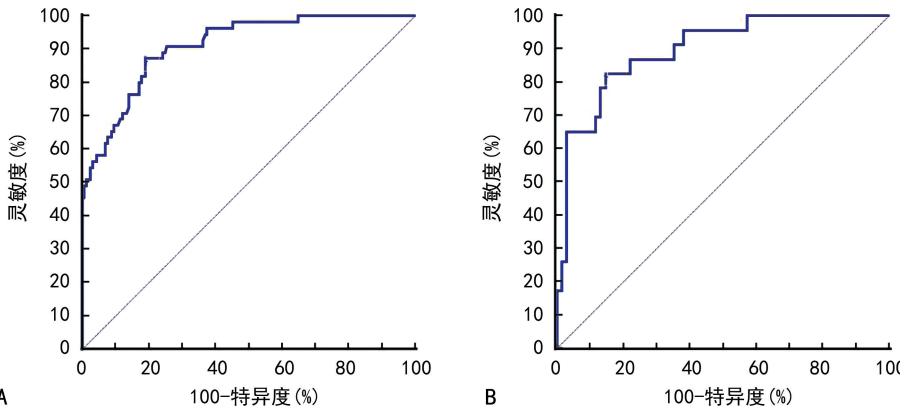
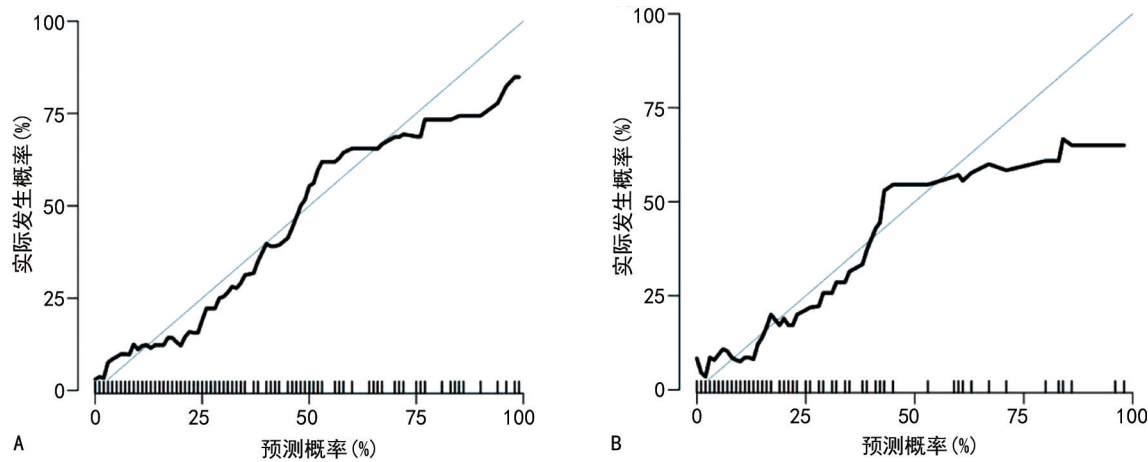


图 3 CKD 患者并发 HF 的风险预测列线图模型



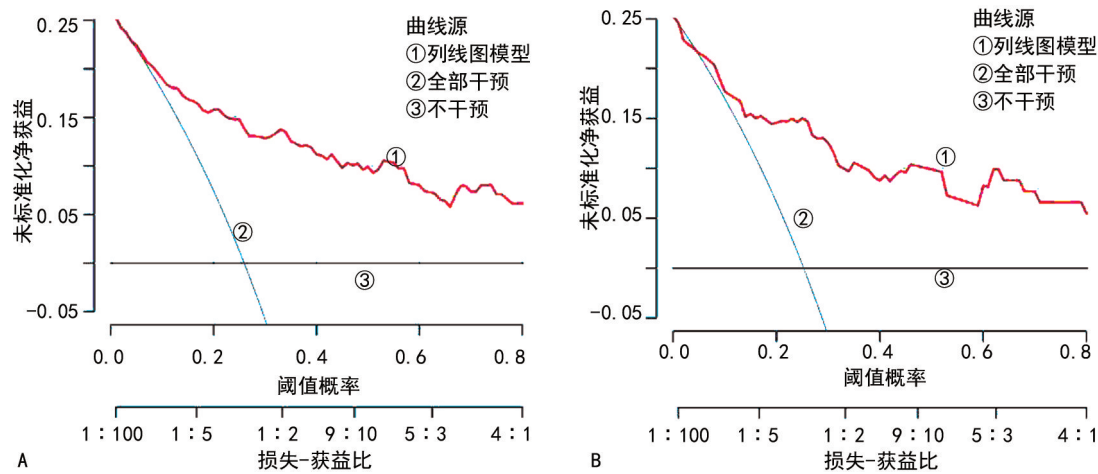
注:A 为建模集;B 为验证集。

图 4 列线图模型预测 CKD 并发 HF 的 ROC 曲线



注:A 为建模集;B 为验证集。

图 5 列线图模型的校准曲线



注:A 为建模集;B 为验证集。

图 6 列线图模型的临床决策曲线

3 讨 论

CKD 由于肾功能受损,可出现一系列病理变化,如水钠潴留、酸中毒、高血压、交感神经系统异常兴奋等,这些因素间相互作用,增加心脏负担,引起心肌功能受损,从而引发 HF^[10-11]。CKD 与 HF 之间可相互作用,共同促进疾病进展,可明显增加心血管事件和死亡风险^[12-13]。有研究报道,CKD 住院患者并发 HF 发生率为 16.91%^[14]。在本研究中,212 例 CKD 患者 HF 发生率为 25.94%,远高于上述报道结果,可能与纳入样本量、CKD 分期等因素有关。可见 CKD 患者 HF 发生率较高,临床医师应重视此类群体。

Lasso 回归主要用于自变量选择和防止过度拟合,本研究采用 Lasso 回归将单因素分析获得的自变量进行压缩,将一些系数压缩为零,能帮助识别与疾病相关的关键变量,获取最佳预测变量;多因素 Logistic 回归进一步对自变量进行解读,最大化提高预测结果的准确性和可解释性^[15-16]。本研究经 Lasso-Logistic 回归分析共选取 4 个预测 CKD 患者并发 HF 的预测因子(血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN),其中血红蛋白水平升高为 CKD 并发 HF 的保护因素($P<0.05$),血清 HE-4、MMP-13、MSTN 水平升高

为 CKD 并发 HF 的危险因素($P<0.05$)。贫血是 CKD 公认的并发症,不仅影响患者生活质量,还可能促进疾病进展、增加心血管事件发生风险和死亡风险^[17-18]。已有研究证实,贫血是 CKD 患者并发 HF 的危险因素^[19]。本研究中 CKD 并发 HF 患者血红蛋白水平降低,是患者并发 HF 的危险因素,间接证明了上述观点。血红蛋白是红细胞内运输氧的特殊蛋白质,是评估贫血的核心指标,血红蛋白水平过低提示患者可能存在贫血;CKD 肾功能降低导致促红细胞生成素减少,红细胞生成减少,运输氧能力减弱,外周血血红蛋白水平降低,长期缺血造成心肌细胞缺氧,增加心脏负担、血管扩张,从而影响心脏功能^[20-21],增加 HF 发生风险。HE-4 多用于肿瘤良、恶性鉴别诊断,近年来,有研究发现,血清 HE-4 水平与血肌酐水平呈明显正相关^[22]。本研究结果发现,血清 HE-4 水平升高是 CKD 并发 HF 的危险因素($P<0.05$),这与黄影^[23]的研究观点类似。有研究显示,HE-4 水平在 CKD 患者血清中呈升高趋势,且与 CKD 分期密切相关,其单独诊断 CKD 的 AUC 明显大于传统肾功能指标^[24]。也有研究发现,HE-4 水平

升高与心室重构、HF 有关^[6]。但关于 HE-4 与 CKD 并发 HF 具体作用机制尚不清楚,有待进一步研究。

MMP-13 是基质金属蛋白酶家族中降解 II 型胶原活性最强的胶原酶,参与细胞外基质降解、细胞迁移和侵袭等过程,可由多种间质及炎症细胞分泌;近年来研究发现,MMP-13 水平升高与心肌纤维化、炎症反应等有关^[25]。也有研究发现,MMP-13 水平升高与 CKD 纤维化进展有关^[23]。但关于 MMP-13 与 CKD 并发 HF 的关系尚不清楚。本研究结果显示,在 CKD 并发 HF 患者血清中 MMP-13 水平明显高于未并发 HF 的 CKD 患者,提示血清 MMP-13 可能参与 CKD 并发 HF 的疾病进展。原因可能为 CKD 患者由于肾脏功能受损,引起急性心脏功能损伤和(或)功能障碍,导致患者心脏负荷过重、炎症反应激增,增加心肌耗氧量,加速纤维胶原酶降解过程,从而影响心脏收缩、舒张功能,最终导致心肌纤维化、HF 及心室重构等^[26-28],从而引起 MMP-13 水平升高。

MSTN 首次在小鼠骨骼肌中发现,结构与转化生长因子- β 类似,除负向调控骨骼肌质量外,还与糖脂代谢紊乱、肾脏和心脏纤维化、炎症反应及胰岛素抵抗等有关^[29]。张利利等^[30]研究发现,MSTN 在 HF 患者血清中呈高表达,且与患者心功能、预后密切相关,血清 MSTN 水平升高是患者死亡和再住院的因素。本研究结果显示,CKD 并发 HF 患者血清 MSTN 水平升高,且其水平升高是 CKD 患者并发 HF 的危险因素($P < 0.05$)。在肾功能受损患者血清中 MSTN 水平升高,且 MSTN 水平与患者内皮功能障碍有关,是导致患者肾缺血、肾功能降低的关键^[31]。MSTN 活化后可在应激状态下增强心肌细胞牵张与应激反应,引起冠状动脉收缩及血管内皮功能异常,可能促进心肌肥厚并进一步加重心肌耗氧量^[32-33],从而增加 HF 发生风险,由此可推测 MSTN 水平升高可能引起 HF。本研究结果显示,基于血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 构建的列线图模型具有良好的预测价值和临床净获益,说明该模型可为临床 CKD 并发 HF 提供一个科学的预测工具,有助于早期识别高风险群体,及时制订干预措施,密切监测心功能,而低危患者可避免过度医疗,平衡治疗获益和风险,合理优化资源配置,为后续个性化治疗策略制订提供参考。

综上所述,血红蛋白、HE-4、MMP-13、MSTN 是 CKD 并发 HF 的影响因素,基于这 4 个因素构建的列线图模型对 CKD 并发 HF 具有良好预测效能。但本研究也存在一定局限性,如样本量较小,易出现偏倚,模型稳健性受限,下一步将考虑扩大样本量进一步对结果进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 张强:研究设计,撰写文章;陈娣:文献检索;孟逾冰:整理试验数据;付德明:审校文章。

参考文献

- [1] Evans M, Lewis R D, Morgan A R, et al. A narrative review of chronic kidney disease in clinical practice; current challenges and future perspectives[J]. *Adv Ther*, 2022, 39 (1): 33-43.
- [2] Zoccali C, Mallamaci F, Adamczak M, et al. Cardiovascular complications in chronic kidney disease: a review from the European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(11): 2017-2032.
- [3] Pratley R E, Tuttle K R, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on heart failure outcomes in diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 84(17): 1615-1628.
- [4] Li Y, Zhong X, Yang F. Silencing HE4 alleviates the renal fibrosis in lupus nephritis mice by regulating the C3/MMPs/prss axis[J]. *Naunyn Schmiedebert's Arch Pharmacol*, 2024, 397(7): 4823-4831.
- [5] Juin S K, Pushpakumar S, Tyagi S C, et al. Glucosidase inhibitor, nimbidiol ameliorates renal fibrosis and dysfunction in type-1 diabetes[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 21707.
- [6] 朱慎慎, 胡艳敏, 王钰莹, 等. 肌肉生长抑制素 8 和沉默信息调节因子 4 与老年慢性心力衰竭心肌重构和心功能损伤的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26 (11): 1287-1291.
- [7] Stevens P E, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管杂志*, 2018, 2(4): 760-789.
- [9] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22 (10): 589-595.
- [10] Beldhuis I E, Lam C S P, Testani J M, et al. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease[J]. *Circulation*, 2022, 145(9): 693-712.
- [11] Vijay K, Neuen B L, Lerma E V. Heart failure in patients with diabetes and chronic kidney disease: challenges and opportunities[J]. *Cardiorenal Med*, 2022, 12(1): 1-10.
- [12] Vaduganathan M, Filippatos G, Claggett B L, et al. Finerenone in heart failure and chronic kidney disease with type 2 diabetes: FINE-HEART pooled analysis of cardiovascular, kidney and mortality outcomes[J]. *Nat Med*, 2024, 30(12): 3758-3764.
- [13] 李杨, 孙筱璐, 秦俭, 等. 急诊科急性心肌梗死后并发急性心力衰竭患者远期预后及其影响因素研究[J]. *中国临床*

医生杂志,2021,49(4):408-414.

[14] Zhang L, Zhao M H, Zuo L, et al. China kidney disease network (CK-NET) 2016 annual data report[J]. *Kidney Int Suppl*, 2020, 10(2): e97-e185.

[15] Duan Y, Du Y, Mu Y, et al. Development and validation of a novel predictive model for postpancreatectomy hemorrhage using Lasso-Logistic regression: an international multicenter observational study of 9631 pancreatectomy patients[J]. *Int J Surg*, 2025, 111(1): 791-806.

[16] Zhu H, Qiao S, Zhao D, et al. Machine learning model for cardiovascular disease prediction in patients with chronic kidney disease[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1390729.

[17] Matsushita K, Ballew S H, Wang A Y, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(11): 696-707.

[18] Marx-Schütt K, Cherney D Z I, Jankowski J, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease[J]. *Eur Heart J*, 2025, 46(23): 2148-2160.

[19] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1): 337-344.

[20] Chen J, Li Y, Liu P, et al. A nomogram to predict the in-hospital mortality of patients with congestive heart failure and chronic kidney disease[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5): 3167-3176.

[21] Buliga-Finis O N, Ouatu A, Tanase D M, et al. Managing anemia: point of convergence for heart failure and chronic kidney disease[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(6): 1311.

[22] Levey A S, Coresh J, Tighiouart H, et al. Measured and estimated glomerular filtration rate: current status and future directions[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(1): 51-64.

[23] 黄影. 人附睾蛋白 4 与慢性肾脏病患者并发心力衰竭的关联作用[D]. 武汉: 武汉大学, 2019.

[24] 宋勇林, 王小华, 侯盼飞. 人附睾蛋白 4 在慢性肾脏病中的应用价值[J]. *检验医学*, 2019, 34(11): 1048-1050.

[25] Ning X R, Ni Y H, Cao J J, et al. Liquiritigenin attenuated

collagen-induced arthritis and cardiac complication via inflammation and fibrosis inhibition in mice [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2023, 71(4): 269-276.

[26] Ren Y, Wang J, Guo W W, et al. Renoprotection of microcystin-RR in unilateral ureteral obstruction-induced renal fibrosis: targeting the PKM2-HIF-1 α pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 830312.

[27] Itzhar A, Yosef G, Eilon-Ashkenazy M, et al. Potent inhibition of MMP-9 by a novel sustained-release platform attenuates left ventricular remodeling following myocardial infarction[J]. *J Control Release*, 2023, 364: 246-260.

[28] Zhu E Z, Yuan C C, Hu S M, et al. Injection of matrix metalloproteinase-9 leads to ventricular remodeling[J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1659771.

[29] Karava V, Kondou A, Dotis J, et al. Fibroblast growth-factor 23-Klotho axis is associated with systemic inflammation and myokine profile in children with chronic kidney disease[J]. *Hormones (Athens)*, 2024, 23(3): 517-526.

[30] 张利利, 闫焱, 褚红燕, 等. 血清 MSTN 水平联合 NRS2002 评分对老年慢性心力衰竭近期预后的评估价值[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(5): 582-586.

[31] Raptis V, Bakogiannis C, Loutradis C, et al. Serum fas ligand, serum myostatin and urine TGF- β_1 are elevated in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with impaired and preserved renal function[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3): 744-754.

[32] Castillero E, Akashi H, Najjar M, et al. Activin type II receptor ligand signaling inhibition after experimental ischemic heart failure attenuates cardiac remodeling and prevents fibrosis[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 318(2): H378-H390.

[33] 聂明, 王淑, 刘娅菲, 等. ST 段抬高型心肌梗死病人瞬时受体电位通道 1、肌肉生长抑制素表达与心功能、预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2024, 22(11): 2051-2054.

(收稿日期: 2025-08-27 修回日期: 2026-02-16)
(编辑: 李菲菲 陈秋莲)

(上接第 1913 页)

[27] 温振雷, 王红梅, 邹良玉, 等. 血清 IL-33 水平与变应性鼻炎患者 T 淋巴细胞亚群水平的相关性分析[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(1): 41-44.

[28] Ogulur I, Mitamura Y, Yazici D, et al. Type 2 immunity in allergic diseases[J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(3): 211-242.

[29] Zoabi Y, Levi-Schaffer F, Eliashar R. Allergic rhinitis: pathophysiology and treatment focusing on mast cells [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2486.

[30] Yu W B, Du J W, Peng L J, et al. ROR α overexpression

reduced interleukin-33 expression and prevented mast cell degranulation and inflammation by inducing autophagy in allergic rhinitis[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(10): e1017.

[31] Falahi S, Mortazavi S H R, Salari F, et al. Association between IL-33 gene polymorphism (Rs7044343) and risk of allergic rhinitis[J]. *Immunol Invest*, 2022, 51(1): 29-39.

(收稿日期: 2025-08-28 修回日期: 2026-02-02)
(编辑: 李菲菲 陈秋莲)