

中晚期慢性肾脏病患者成纤维细胞生长因子 23 水平与颈动脉粥样硬化的关系

曹娟, 印荻, 章旭, 丁浩, 许琴, 周长菊, 危志强

(泰兴市人民医院肾内科, 江苏省泰兴市 225400)

[关键词] 成纤维细胞生长因子 23; 颈动脉粥样硬化; 中晚期慢性肾脏病

[摘要] 目的 探讨中晚期慢性肾脏病(CKD)患者成纤维细胞生长因子 23(FGF23)水平与颈动脉粥样硬化的相关性。方法 收集我院中晚期慢性肾脏病患者共计 120 例,分为 3 组,其中 CKD 非透析组患者(3~5 期)30 例、腹膜透析组患者 30 例、血液透析组患者 60 例;另外选择年龄、性别匹配的 20 例健康体检者为健康对照组。比较中晚期慢性肾脏病患者与健康人群 FGF23 水平的差别,以及 3 组之间的差别。同时将中晚期 CKD 患者分为颈动脉粥样硬化组和无颈动脉粥样硬化组,比较两组临床有关参数及 FGF23 水平的变化,探讨 FGF23 水平与颈动脉粥样硬化的相关性,分析其临床意义。结果 中晚期 CKD 患者颈动脉粥样硬化发生率较高(59/120, 49.2%)。颈动脉粥样硬化组血清 FGF23 水平明显高于无颈动脉粥样硬化组($P < 0.01$);中晚期 CKD 患者血清 FGF23 水平显著高于健康对照组($P < 0.01$);中晚期 CKD 患者 3 组人群比较,透析患者 FGF23 水平高于非透析的 CKD 3~5 期患者($P < 0.05$);血液透析患者的 FGF23 水平又显著高于腹膜透析患者($P < 0.01$)。中晚期 CKD 患者 FGF23 水平与颈动脉内膜中层厚度呈正相关($r = 0.68, P < 0.05$),多因素分析显示,FGF23 水平是中晚期慢性肾脏病患者发生颈动脉粥样硬化的独立危险因素。结论 血清 FGF23 水平与中晚期 CKD 患者颈动脉粥样硬化的发生相关,FGF23 在颈动脉粥样硬化的发生发展中可能起着重要作用。FGF23 可能成为预测 CKD 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之一。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Fibroblast Growth Factor 23 with Carotid Atherosclerosis in Patients with Moderate and Advanced Stage Chronic Kidney Disease

CAO Juan, YIN Di, ZHANG Xu, DING Hao, XU Qin, ZHOU Chang-Ju, and WEI Zhi-Qiang

(Department of Nephrology, Taixing People's Hospital, Taixing, Jiangsu 225400, China)

[KEY WORDS] Fibroblast Growth Factor 23; Carotid Atherosclerosis; Moderate and Advanced Stage Chronic Kidney Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association of fibroblast growth factor 23 (FGF23) with carotid atherosclerosis in patients with moderate and advanced stage chronic kidney disease (CKD). **Methods** Serum intact FGF23 levels in 120 patients with CKD stage 3 to 5 and 20 age and sex-matched healthy controls were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). There were 30 non dialysis patients, 30 peritoneal dialysis patients and 60 hemodialysis patients. The difference between non dialysis group, peritoneal dialysis group and hemodialysis group was compared, too. The patients with moderate and advanced stage CKD were divided into atherosclerosis group and no atherosclerosis group, which clinical parameters and level of FGF23 were compared. The association between FGF23 and carotid atherosclerosis was studied. **Results** The incidence of carotid atherosclerosis in patients with moderate and advanced stage CKD was relatively high (59/120, 49.2%). The levels of serum FGF23 in atherosclerosis group were significantly higher than no atherosclerosis group ($P < 0.01$). The serum levels of FGF23 in patients were significantly higher than those in the healthy controls ($P < 0.01$). The levels of FGF23 were higher in dialyzed patients than those in non-dialyzed patients ($P < 0.05$),

[收稿日期] 2013-07-28

[基金项目] 江苏省卫生厅面上科研课题(H200834)

[作者简介] 曹娟, 硕士, 副主任医师, 研究方向为慢性肾脏病的防治, E-mail 为 jane-c@tom.com。印荻, 硕士, 主治医师, 研究方向为慢性肾脏病的防治。章旭, 学士, 研究方向为慢性肾脏病的防治。

and hemodialysis patients had significantly higher levels as compared to peritoneal dialysis ones ($P < 0.01$). Serum FGF23 level was positively correlated with carotid artery intima-media thickness ($r = 0.68$, $P < 0.05$). In multivariate regression analysis, high FGF23 concentration was a significant independent risk factor of carotid artery atherosclerosis in patients with moderate and advanced stage CKD. **Conclusions** Serum FGF23 level was correlated with carotid atherosclerosis in patients with moderate and advanced stage CKD. FGF23 may play an important role in occurrence and development of carotid atherosclerosis. FGF23 may be one of the more sensitive markers to predict the occurrence of CVD and the risk of death in patients with CKD.

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者最常见的并发症, CKD 患者心血管事件发生率要显著高于同年龄肾功能正常的人群, 占终末期肾脏病 (end-stage renal disease, ESRD) 病死率的 40% ~ 50%^[1,2]。动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 进展性改变与 CVD 发病率及病死率密切相关。颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 是中晚期 CKD 患者 CVD 发病和死亡的重要危险因素。钙磷代谢紊乱是动脉粥样硬化的常见危险因素之一, 也是 CKD 特别是 ESRD 患者重要的并发症之一。成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 是近年新发现的一种细胞因子, 它主要参与血磷代谢, 是体内重要的调磷因子, 在磷、维生素 D 的调控中发挥了重要的作用。FGF23 通过结合肾脏 KL-FGF 受体 (FGF receptor, FGFR) 家族复合体调节磷的重吸收和抑制 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的产生, 与慢性肾脏病的发展, 特别是中晚期 CKD 患者的心血管并发症及预后有着密切的关系, 有可能成为预测 CKD 患者发生 CVD 的敏感标志物。本研究通过对中晚期 CKD 患者检测血清全段 FGF23 水平, 并进行颈动脉超声检查, 探讨 FGF23 水平与颈动脉粥样硬化的关系, 分析其临床意义。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集我院中晚期慢性肾脏病患者共计 120 例为研究对象, 其中男性 69 例, 女性 51 例, 年龄 24 ~ 81 岁, 平均 51.61 ± 12.48 岁。原发疾病为慢性肾小球肾炎 72 例, 高血压肾病 15 例, 糖尿病肾病 18 例, 多囊肾病 7 例, 狼疮性肾炎 5 例, 慢性间质性肾炎 3 例。入选患者排除合并严重感染、肿瘤、肝脏疾病, 近期无严重心脑血管疾病。

将 120 例中晚期 CKD 患者分为 3 组, 其中 CKD (3 ~ 5 期) 非透析 (non dialysis, ND) 组患者 30 例, 给予保肾治疗; 腹膜透析 (peritoneal dialysis, PD) 组

患者 30 例, 规律透析 6 个月以上; 血液透析 (hemodialysis, HD) 组患者 60 例, 规律透析 6 个月以上, 每周 2 ~ 3 次, 每次 4 h。另外选择年龄、性别匹配的 20 例健康体检者为健康对照组, 无高血压、糖尿病史。

1.2 一般情况

记录患者性别、年龄、吸烟史、血压及是否合并糖尿病等。ND 组、PD 组测 3 次门诊随访血压, 取平均值; HD 组测 3 次透析前血压, 取平均值。

1.3 实验室指标测定

本院生物化学实验室常规测定血红蛋白、血清肌酐、血浆白蛋白 (albumin, ALB)、甘油三酯 (tri-glyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、血清钙、磷等, 采用化学免疫发光法测定甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH), 采用免疫散射法测定高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP), 腹膜透析组和血液透析组患者加做透析充分性 (Kt/V) 测定。应用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 FGF23 水平: 空腹抽取静脉血 2 mL, 即刻以 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清置于 -70℃ 冰箱冻存; 测定时样本在室温复融后严格按说明书进行操作; 试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司。

1.4 彩色超声检测

采用意大利百胜 Technos MPX DU6 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头 10 MHz, 轴分辨率 0.1 mm。受检者仰卧, 从颈根部开始向上逐段连续观察双侧颈总动脉, 测量长轴后壁内膜到中膜外面之间的垂直距离为颈总动脉内膜中层厚度 (intima-media thickness, IMT), 每侧测定 3 次, 取平均值为 IMT, 并记录颈总动脉的血液动力学指标: 收缩期血流峰值流速即最大血流速度 (Vmax)、舒张末血流速度即最小血流速度 (Vmin) 及有无斑块等, 计算阻力指数 (resistance index, RI)。超声检测均由超声室固定专科医师完成。

判断标准: IMT 增厚: $\text{IMT} \geq 1.0 \text{ mm}$; 粥样斑块: 纵轴和图像见同一部位突向管腔的局灶性动脉壁

增厚度超过相邻区域的 IMT 至少 50% ;RI = (Vmax - Vmin)/Vmax。颈动脉粥样硬化的 B 超诊断标准:颈动脉斑块和(或)IMT≥1.0 mm。

1.5 统计学分析

符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对不符合正态分布的计量资料以中位数表示,作自然对数转换后进行统计分析。组间比较使用非配对 *t* 检验,各组间均数比较用单因素方差分析,并进行直线相关分析和逐步多元回归及 Logistic 回归分析。应用 SPSS 13.0 统计软件包进行分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中晚期 CKD 患者颈动脉粥样硬化的发生率及超声参数

中晚期 CKD 患者颈动脉粥样硬化(颈动脉斑块和/或 IMT ≥ 1.0 mm)发生率为 49.2% (59/120 例),其中颈动脉粥样斑块检出率为 43.3% (52/120 例),IMT ≥ 1.0 mm 检出率为 45.8% (55/120 例)。将中晚期 CKD 患者分为颈动脉粥样硬化组(CAS 组)和无颈动脉粥样硬化组(无 CAS 组),CAS 组 Vmax、Vmin 明显降低,RI 增高(表 1)。

表 1. CAS 组和无 CAS 组颈动脉超声检查参数比较
Table 1. The comparison of carotid artery ultrasound parameters between the CAS group and non-CAS group

超声参数	CAS 组(<i>n</i> = 59)	无 CAS 组(<i>n</i> = 61)
Vmax (cm/s)	40.5 ± 13.8 ^b	46.1 ± 11.5
Vmin (cm/s)	9.2 ± 5.4 ^a	12.3 ± 4.3
RI	0.9 ± 0.5 ^b	0.7 ± 0.5

a 为 *P* < 0.05, b 为 *P* < 0.01, 与无 CAS 组比较。

2.2 中晚期 CKD 患者 CAS 组和无 CAS 组临床项目的比较

CAS 组血清 FGF23 水平明显高于无 CAS 组(664.7 ± 112.3 ng/L 比 602.2 ± 98.7 ng/L, *P* < 0.01)。CAS 组较无 CAS 组男性比例高(*P* < 0.01)。CAS 组年龄大于无 CAS 组(*P* < 0.01)。CAS 组吸烟者比例较无 CAS 组高(*P* < 0.01)。CAS 组合并糖尿病比例也高于无 CAS 组(*P* < 0.05)。CAS 组钙磷乘积、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)显著高于无 CAS 组(*P* < 0.01)。其他指标如高血压、血红蛋白、血浆白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、血钙、血磷、PTH 等,两组间无显著差异(*P* > 0.05)(表 2)。

表 2. 中晚期 CKD 患者 CAS 组和无 CAS 组临床项目比较
Table 2. The comparison of clinical parameters between the CAS group and non-CAS group

项 目	CAS 组(<i>n</i> = 59)	无 CAS 组(<i>n</i> = 61)	<i>P</i> 值
男性(例)	44(61.1%)	39(52.7%)	0.0007
年龄(岁)	54.9 ± 10.5	48.3 ± 13.6	0.0035
吸烟史(例)	29(40.3%)	11(14.9%)	0.0003
平均动脉压(mmHg)	102.6 ± 10.3	101.4 ± 9.6	0.51
糖尿病(例)	11(18.0%)	3(5.1%)	0.03
血红蛋白(g/L)	103.2 ± 18.5	99.8 ± 18.9	0.16
ALB(g/L)	25.8 ± 12.1	29.2 ± 11.4	0.06
TG(mmol/L)	1.2 ± 0.6	1.3 ± 0.9	0.24
TC(mmol/L)	4.3 ± 1.2	4.2 ± 1.5	0.34
血钙(mmol/L)	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.5	0.09
血磷(mmol/L)	1.3 ± 0.5	1.4 ± 0.7	0.19
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	37.8 ± 11.8	32.4 ± 12.5	0.008
PTH(ng/L)	299.1 ± 160.0	323.6 ± 137.3	0.18
CRP(mg/L)	18.4 ± 14.8	11.7 ± 9.5	0.002
FGF23(ng/L)	664.7 ± 112.3	602.2 ± 98.7	0.0008

2.3 中晚期 CKD 患者与健康对照组之间各项临床项目的比较

中晚期 CKD 患者与健康对照组的性别、年龄和吸烟史的差异无统计学意义,其他指标如甘油三酯、胆固醇、血钙、血磷等差异也无统计学意义。与健康对照组相比,中晚期 CKD 组患者血红蛋白、血浆白蛋白降低,钙磷乘积、PTH 水平增高,CRP、FGF23 水平增高,两组间有显著差异(*P* < 0.05, *P* < 0.01;表 3)。

表 3. 中晚期 CKD 患者与健康对照组临床项目的比较
Table 3. The comparison of clinical parameters between the CKD group and health group

项 目	中晚期 CKD 组 (<i>n</i> = 120)	健康对照组 (<i>n</i> = 20)	<i>P</i> 值
男性(例)	69(57.5%)	11(55.0%)	0.83
年龄(岁)	51.6 ± 12.5	50.2 ± 13.5	0.32
吸烟史(例)	40(33.3%)	7(35.0%)	0.88
血红蛋白(g/L)	101.5 ± 18.5	118.0 ± 13.5	0.0001
ALB(g/L)	27.5 ± 17.4	40.1 ± 2.6	0.0008
TG(mmol/L)	1.3 ± 0.6	1.1 ± 0.8	0.10
TC(mmol/L)	4.3 ± 1.2	3.8 ± 1.9	0.06
血钙(mmol/L)	2.2 ± 0.3	2.1 ± 0.2	0.08
血磷(mmol/L)	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.9	0.24
钙磷乘积(mg ² /dL ²)	35.1 ± 10.3	31.2 ± 2.1	0.04
PTH(ng/L)	311.8 ± 190.1	192.7 ± 61.8	0.003
CRP(mg/L)	15.1 ± 10.8	9.8 ± 2.3	0.02
FGF23(ng/L)	633.5 ± 134.3	39.5 ± 6.7	0.0003

2.4 非透析组各亚组比较及与 PD 组、HD 组比较
将中晚期 CKD 3 ~ 5 期非透析组(ND 组)分为 ND3、ND4、ND5 3 个亚组,比较各组间各项指标。并

对中晚期 CKD 5 期非透析组 (ND5 组) 与 PD 组、HD 组各项指标进行比较。

2.4.1 ND3、ND4、ND5 各亚组之间 FGF23 水平及其他临床项目的比较 ND3、ND4、ND5 各亚组 FGF23 水平均显著高于健康对照组 ($P < 0.01$)；ND3 亚组 FGF23 水平显著低于 ND4 亚组、ND5 亚组 ($P < 0.05$)，ND5 亚组 FGF23 水平显著高于 ND3 亚组、ND4 亚组 ($P < 0.05$)。ND3、ND4、ND5 各亚组血红蛋白值依次降低，且有统计学差异。ND3、ND4、ND5 3 亚组间性别、年龄、吸烟史、高血压和糖尿病史差异均无统计学意义，其他指标如甘油三酯、胆固醇、血钙、CRP 等指标差异也无统计学意义 (表 4)。

表 4. 中晚期 CKD 非透析组患者 ND3、ND4、ND5 3 个亚组临床项目比较

Table 4. The comparison of clinical parameters of ND3 group, ND4 group and ND5 group in patients with moderate and advanced stage chronic kidney disease

项 目	ND3 亚组 (<i>n</i> = 10)	ND4 亚组 (<i>n</i> = 10)	ND5 亚组 (<i>n</i> = 10)
男性 (例)	6 (60.0%)	5 (50.0%)	7 (70.0%)
年龄 (岁)	43.5 ± 12.5	51.1 ± 10.3	55.2 ± 14.5
吸烟史 (例)	4 (40.0%)	4 (40.0%)	3 (30.0%)
平均动脉压 (mmHg)	101.5 ± 9.4	100.8 ± 8.9	102.7 ± 11.6
糖尿病 (例)	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (10.0%)
血红蛋白 (g/L)	111.3 ± 8.8	100.1 ± 20.3 ^a	90.2 ± 33.6 ^b
ALB (g/L)	30.3 ± 12.0	28.3 ± 12.9	27.9 ± 9.6 ^c
TG (mmol/L)	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.5	1.3 ± 0.8
TC (mmol/L)	4.1 ± 1.6	4.6 ± 1.3	4.4 ± 1.7
血钙 (mmol/L)	2.2 ± 0.4	2.2 ± 0.6	2.3 ± 0.8
血磷 (mmol/L)	0.6 ± 0.8	0.6 ± 1.3	0.7 ± 0.9 ^{bd}
钙磷乘积 (mg ² /dL ²)	22.1 ± 7.9	23.6 ± 13.4	25.1 ± 13.3 ^{ac}
PTH (ng/L)	187.8 ± 92.7	201.5 ± 130.5	221.3 ± 118.5 ^{bd}
CRP (mg/L)	15.3 ± 11.1	13.9 ± 8.9	14.6 ± 10.5
FGF23 (ng/L)	473.2 ± 112.1	496.2 ± 107.4 ^a	519.1 ± 408.7 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 ND3 亚组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 ND4 亚组比较。

2.4.2 非透析组 ND5 亚组、腹膜透析组、血液透析组 FGF23 水平及其他临床项目比较 PD 组、HD 组 FGF23 水平高于非透析组 ND5 亚组 ($P < 0.05$)；HD 组 FGF23 水平显著高于 PD 组 ($P < 0.01$)。HD 组透析龄显著高于 PD 组。PD 组、HD 组的血红蛋白值高于 ND5 亚组，可能与透析患者充分使用促红细胞生成素有关。PD 组血浆白蛋白值低于 HD 组。HD 组血磷、钙磷乘积以及 PTH 显著高于 ND5 亚组和 PD 组，提示 HD 组钙磷代谢障碍及继发性甲状旁腺机能亢进最为严重。ND5 亚组、PD 组、HD 组 3

组间性别、年龄、吸烟史、高血压和糖尿病史差异均无统计学意义，其他指标如甘油三酯、胆固醇、血钙、CRP、Kt/V 等差异也无统计学意义 (表 5)。

表 5. 中晚期 CKD 非透析组 ND5 亚组、PD 组、HD 组临床项目比较

Table 5. The comparison of clinical parameters of ND5 group, PD group and HD group in patients with moderate and advanced stage chronic kidney disease

项 目	ND5 亚组 (<i>n</i> = 10)	PD 组 (<i>n</i> = 30)	HD 组 (<i>n</i> = 60)
男性 (例)	7 (70.0%)	15 (50.0%)	36 (60.0%)
年龄 (岁)	55.2 ± 14.5	52.4 ± 11.3	53.9 ± 16.5
吸烟史 (例)	3 (30.0%)	8 (26.7%)	21 (35.0%)
平均动脉压 (mmHg)	102.7 ± 11.6	100.8 ± 8.9	102.7 ± 11.6
糖尿病 (例)	1 (10.0%)	2 (6.7%)	9 (15.0%)
透析龄 (月)	—	37.5 ± 10.2	65.4 ± 54.2 ^d
Kt/V	—	1.87 ± 0.65	1.64 ± 0.45
血红蛋白 (g/L)	90.2 ± 33.6	105.2 ± 36.3 ^a	110.8 ± 43.5 ^b
ALB (g/L)	27.9 ± 9.6	24.3 ± 14.9	29.9 ± 9.6 ^c
TG (mmol/L)	1.3 ± 0.8	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.3
TC (mmol/L)	4.4 ± 1.7	4.5 ± 1.4	4.1 ± 1.9
血钙 (mmol/L)	2.3 ± 0.8	2.1 ± 0.9	2.3 ± 0.5
血磷 (mmol/L)	0.7 ± 0.9	0.8 ± 1.3	2.8 ± 3.6 ^{bd}
钙磷乘积 (mg ² /dL ²)	25.1 ± 13.3	26.6 ± 10.4	54.6 ± 63.2 ^{ac}
PTH (ng/L)	221.3 ± 118.5	231.8 ± 140.9	501.8 ± 497.2 ^{bd}
CRP (mg/L)	14.6 ± 10.5	14.4 ± 9.8	14.2 ± 11.5
FGF23 (ng/L)	519.1 ± 408.7	552.1 ± 97.8 ^a	856.3 ± 543.8 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 ND5 亚组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 PD 组比较。

2.5 FGF23 水平与颈动脉粥样硬化的关系

以颈动脉 IMT 值代表颈动脉粥样硬化，将 FGF23 水平与 IMT 值进行相关分析。Pearson 相关分析显示中晚期 CKD 患者 FGF23 水平与颈动脉 IMT 值呈正相关 ($r = 0.68$, $P = 0.04$; 图 1)。

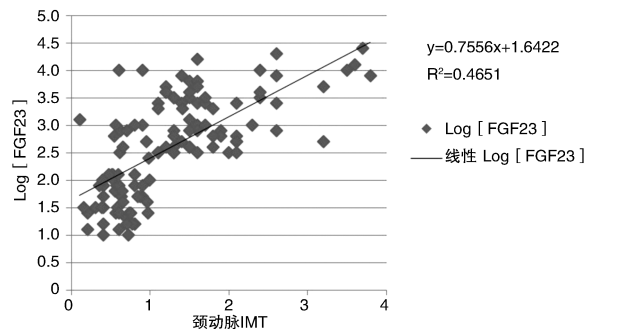


图 1. 中晚期 CKD 患者 FGF23 水平与颈动脉 IMT 的 Pearson 分析

Figure 1. Pearson analysis between FGF23 level and carotid artery IMT in patients with moderate and advanced stage chronic kidney disease

2.6 对中晚期 CKD 患者作多元逐步回归分析

以颈动脉 IMT 值为因变量,年龄、吸烟史、糖尿病、透析龄、Kt/V、钙磷乘积、全段 PTH(intact PTH,iPTH)、CRP、FGF23 等相关因素为自变量,进行多元逐步回归分析,结果年龄和 Log[FGF23]进入了回归方程(表 6)。

表 6. 中晚期 CKD 患者颈动脉 IMT 影响因素直线相关分析
Table 6. Linear correlation analysis of carotid artery IMT value influence factors in patients with moderate and advanced stage chronic kidney disease

参 数	β	P
年龄	0.114	0.002
Log[FGF23]	0.767	0.035

2.7 对中晚期 CKD 透析患者作多元逐步回归分析

以颈动脉 IMT 值为因变量,年龄、吸烟史、糖尿病、透析龄、Kt/V、钙磷乘积、iPTH、CRP、FGF23 等相关因素为自变量,进行多元逐步回归分析,结果年龄、糖尿病史、Log[透析龄]、Kt/V、Log[FGF23]进入了回归方程(表 7)。

表 7. 透析患者颈动脉 IMT 影响因素直线相关分析
Table 7. Linear correlation analysis of carotid artery IMT value influence factors in dialysis patients

参 数	β	P
年龄	0.223	0.030
糖尿病	0.257	0.041
Log[透析龄]	2.126	0.002
Kt/V	0.165	0.021
Log[FGF23]	0.423	0.001

3 讨 论

FGF23 是近年发现的一个新的调节血磷的激素,与血磷水平相关,与很多磷代谢紊乱疾病的发病有关。FGF23 在体内通过激活成纤维细胞生长因子受体来发挥生物学活性,此过程依赖 Klotho 蛋白的协同作用。Klotho 蛋白存在分泌型和膜型两种形式,分泌性 Klotho 蛋白显示的是肾脏保护因子的作用;另一种膜型 Klotho 蛋白为单通道跨膜蛋白,最主要在肾小管上皮细胞中表达,是 FGF23 的专一性协同受体^[3]。肾脏是 FGF23 的主要靶器官。FGF23 主要功能是通过结合肾脏 KL-FGF 受体家族复合体

调节磷的重吸收,抑制 1,25(OH)₂D₃ 的产生。FGF23 一方面抑制近端肾小管刷状缘 2a 和 2c 型 Na-P 协同转运蛋白的表达,减少肾脏对磷酸盐的重吸收;另一方面下调 25 羟维生素 D 的 1α 羟化酶表达,上调 24 羟化酶表达,并抑制肾脏 CYP27B1 基因表达,从而减少 1,25(OH)₂D₃ 的合成,阻碍肠道中磷酸盐的吸收,从而降低血磷^[4]。多种因素参与 FGF23 的调控,其中血磷、血钙、1,25(OH)₂D₃ 等是影响血清 FGF23 的主要调控因子。在正常人和有残余肾功能的终末期肾病患者的尿液中有免疫原性的 FGF23 的 C 肽片段,因此 FGF23 可能通过肾脏清除。随着 CKD 患者残余肾功能的丢失,肾脏对 FGF23 清除能力下降,可能是引起 FGF23 水平升高的原因之一。

本研究发现,中晚期 CKD 患者的血清 FGF23 水平显著升高,且随着残余肾功能的降低,升高益发明显。中晚期 CKD 患者 FGF23 水平较健康对照组显著增高,两组间有显著差异;此外,透析患者血 FGF23 水平显著高于非透析患者,血液透析患者 FGF23 水平显著高于腹膜透析患者。在中晚期 CKD 患者血清 FGF23 水平显著升高的同时,血磷与健康对照组相比并无显著差异,说明 FGF23 水平相比血磷更敏感地提示体内的矿物质和骨代谢异常;透析患者血 FGF23 水平显著高于非透析患者提示透析患者有更严重的磷负荷。本研究还发现,维持性血液透析组血磷、钙磷乘积水平以及 PTH 值显著高于 ND 组和 PD 组,维持性血液透析患者磷的潴留比较明显,此时尿磷清除极度减低,血磷增高,刺激 FGF23 明显升高,升高的 FGF23 可以进一步使 1,25(OH)₂D₃ 的生成减少,FGF23 本身也会促进 CKD 患者甲状旁腺细胞的生长,导致继发性甲状旁腺功能亢进症(secondary hyperparathyroidism,SHPT)^[5]。故血液透析患者钙磷代谢障碍及 SHPT 最为严重,因而此时 FGF23 升高也更为明显。

一些横断面观察研究显示,CKD 患者 FGF23 水平明显升高,甚至在早期(CKD 1~2 期)即开始升高,并与肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)成反比^[6]。有研究表明,FGF23 水平在 CKD 早期时即高于健康人,此时血磷往往在正常范围;随着肾功能的恶化,FGF23 水平逐渐增加,在 CKD 5 期以后,FGF23 的水平可达正常个体的 100 倍或以上^[7]。一项有 53 个月随访的研究显示,病程中肌酐倍增或者进展至终末期肾病的患者,其 C 端和全段 FGF23 水平明显高于未进展的 CKD 患者,Cox 回归

分析后结果显示,经年龄、性别、GFR、蛋白尿、血清钙磷水平、PTH 修正后,C 端和全段 FGF23 是非糖尿病慢性肾脏病进展的独立预测因子^[8]。这项前瞻性研究还发现,在未进入透析的 CKD 患者中,增高的 FGF23 浓度与肾衰竭的进展存在明显相关性,该结果独立于血磷浓度。因此可以说明,FGF23 与 CKD 的进展相关,并可预测血肌酐升高和(或)终末期肾功能衰竭的发生。

颈动脉粥样硬化是 ESRD 患者心血管事件发病和死亡的重要危险因素^[9],中晚期 CKD 患者的颈动脉粥样硬化发生较为普遍。近年研究显示,动脉粥样硬化斑块的形成是由于内皮损伤后,单核细胞和平滑肌细胞大量增生,迁入内皮下间隙,摄取氧化的低密度脂蛋白等脂质,转化为泡沫细胞所致。颈动脉因其表浅,易被超声检测,颈动脉多普勒超声反映的粥样硬化可提示其他部位血管甚至冠状动脉分支的粥样硬化病变严重程度^[10,11],因此可反映全身 As 情况,故成为超声检测大动脉 As 最常采用的部位。发现粥样斑块能够直观证明动脉粥样硬化病变的存在,而 As 早期可仅表现为血管 IMT 增厚,故动脉斑块和 IMT 均可作为 As 的指标^[12],尤其 IMT 是观察亚临床型 As 较为简便的指标。

我们的研究显示,中晚期 CKD 患者的 IMT 明显增厚,IMT ≥ 1.0 mm 者 55 例,占 45.8%,颈动脉粥样斑块的检出率为 43.3% (52 例),颈动脉粥样硬化共计 59 例,占 49.2%,提示 As 明显且较为常见;这与杨小兵等^[13]报道的 CKD 患者颈动脉粥样硬化发生率 34.9% (38/109 例)接近。As 组和无 As 组颈动脉超声检查结果的比较发现,斑块阳性组患者的年龄较斑块阴性组偏高 ($P < 0.01$),颈动脉平均 IMT 明显增厚 ($P < 0.01$),同时血液动力学指标 Vmax、Vmin 较斑块阴性组高 ($P < 0.05$),RI 偏高 ($P < 0.05$)。血液动力学指标 Vmax、Vmin 随肾功能恶化也逐渐下降,提示 CKD 患者颈动脉 As 引起动脉功能或结构的明显改变进而引起血液动力学指标的变化。我们的研究结果与其他的多个研究结果一致,IMT 增厚和粥样斑块的高检出率反映出 CKD 患者的 As 明显增强且较为常见。将 120 例中晚期 CKD 患者分为颈动脉粥样硬化组 (CAS 组) 和无颈动脉粥样硬化组 (无 CAS 组),通过横断面研究,分析了血清 FGF23 水平与颈动脉超声相关指标间的关系,结果显示有颈动脉斑块的患者血清 FGF23 水平较无斑块者明显增高,差异有统计学意义,与国外报道类似^[14]。

心血管系统的普遍钙化是造成维持性血液透

析患者 CVD 高发生率和患 CVD 后高死亡率的重要因素之一,而血管钙化是动脉粥样硬化的病理生理基础,血管钙化越严重的维持性血液透析患者其 1 年生存率越低^[15]。去除其他变量的混杂因素后,FGF23 水平升高的维持性血液透析患者 1 年死亡率是 FGF23 低水平患者的 6 倍^[16]。高磷血症和钙磷乘积的升高是 CKD 患者并发异位钙化和心血管疾病的重要危险因素,而 FGF23 水平的升高正反映了患者长期处于高磷负荷下。国外大量研究表明,血 FGF23 浓度升高使血液透析患者发生心血管事件的危险性增加,与血液透析患者增加的患病率及死亡率相关^[17]。FGF23 不仅是 CKD 矿物质和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 CKD 进展及透析患者高心血管病病死率相关^[18]。最近有研究表明,FGF23 水平与普通人群及 CKD 患者内皮功能损伤及动脉粥样硬化的严重程度有关^[19]。除此以外,有研究发现,FGF23 与颈动脉内膜中层平滑肌细胞增生、血管内皮功能损伤相关^[20]。

FGF23 升高在 CKD 早期可以代偿性地促进肾脏对磷的排泄,但随着 CKD 的进展,FGF23 持续升高将导致靶器官损害,研究显示高 FGF23 血症与动脉粥样硬化、左心室肥厚、血管功能异常以及中枢神经系统功能异常等多种靶器官损害相关^[21]。Larsson^[22]研究也证实 FGF23 与血管病变相关,在慢性肾衰竭的病人,尽管血磷水平正常,单纯 FGF23 升高也可加重动脉粥样硬化的进展,并不依赖于血磷的水平。我们的研究发现,中晚期 CKD 患者的血清 FGF23 水平与颈动脉 IMT 值呈正相关,且 Logistic 回归分析显示 FGF23 水平是患者发生颈动脉粥样硬化的独立危险因素,提示 FGF23 水平较高的患者倾向于发生颈动脉粥样硬化,进一步提示血浆 FGF23 可能是 CKD 患者血管钙化的生物标志物。FGF23 可能以独有的病理生理作用促进动脉粥样硬化的发生发展,不同于其对血磷及甲状旁腺激素的调节作用。本研究还发现,在进入透析的 CKD 患者,颈动脉粥样硬化与年龄、透析病程也呈一定的相关性,当合并糖尿病、透析不充分时颈动脉粥样硬化进一步加重。

综上所述,FGF23 与慢性肾脏病的进展,特别是与维持性血液透析患者的长期预后密切相关。在血磷出现异常前,FGF23 水平已升高,显示其可更早地预测 CKD 患者的矿物质和骨代谢异常。随着患者肾功能的下降,FGF23 水平逐渐升高,可以预测血肌酐升高和终末期肾功能衰竭的发生。能否通过早期

干预防止 FGF23 升高或者改进透析方式增加 FGF23 的清除,进而改善慢性肾脏病患者的长期预后,是值得研究的方向。中晚期 CKD 患者血浆 FGF23 浓度与颈动脉内膜中层厚度及颈动脉粥样硬化独立相关。中晚期 CKD 患者的高 FGF23 水平与心血管疾病和死亡风险相关,这时血磷水平仅有轻度升高甚至尚在正常范围,FGF23 可能成为预测 CKD 患者发生 CVD 和死亡风险性增高的更敏感的标志物。未来需要更深入地研究 FGF23 对于 CKD 患者发生 CVD 的具体作用机制,以及我们能否对 FGF23 进行有效调控,从而降低 CKD 患者发生 CVD 的风险。

[参考文献]

- [1] Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system[J]. *Circulation*, 2007, 116(1): 85-97.
- [2] Campean V, Neureiter D, Varga I, et al. Atherosclerosis and vascular calcification in chronic renal failure[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2005, 28(5-6): 280-289.
- [3] Haruna Y, Kashihara N, Satoh M, et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(7): 2331-336.
- [4] Ramon I, Kleynen P, Body JJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(1): 1-10.
- [5] Fukagawa M, Kazama JJ. FGF23: its role in renal bone disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21(12): 1802-806.
- [6] Ix JH, Shlipak MG, Wassel CL, et al. Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(3): 993-997.
- [7] 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): 1943-946.
- [8] Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(9): 2600-608.
- [9] Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G, et al. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(3): 479-484.
- [10] 李文, 张鸿举, 丁少娟, 等. 颈动脉粥样斑块与冠状动脉病变的相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2011, 03(4): 278-280.
- [11] 刘雪飞. 超声检测颈动脉粥样硬化与冠心病的相关性分析[J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(7): 966-968.
- [12] Fasseas P, Brilakis ES, Leybushkis B, et al. Association of carotid artery intima-media thickness with complex aortic atherosclerosis in patients with recent stroke[J]. *Angiology*, 2002, 53(2): 185-189.
- [13] 杨小兵, 侯凡凡, 武强, 等. 慢性肾脏病患者晚期氧化蛋白产物血症及其与动脉粥样硬化的关系[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(5): 342-346.
- [14] Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, et al. Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients[J]. *Hemodial Int*, 2010, 14(4): 425-432.
- [15] Jean G, Bresson E, Terrat JC, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(3): 948-955.
- [16] 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.
- [17] 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): 2792-796.
- [18] Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 200, 76(114): S34-S42.
- [19] Mirza MA, Larsson A, Lind L, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(2): 385-390.
- [20] Sigala F, Savvari P, Liontos M, et al. Increased expression of bFGF is associated with carotid atherosclerotic plaques instability engaging the NF-kappa B pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(9): 2273-280.
- [21] Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(3): 217-223.
- [22] Larsson TE. The role of FGF-23 in CKD-MBD and cardiovascular disease: friend or foe? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(5): 1376-381.

(此文编辑 曾学清)