



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.016

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.08.016

· 论著摘要 ·

探讨慢性肾脏病患者血清成纤维细胞生长因子-23 水平变化及其与左心室肥厚的相关性

张艳 王凤梅 张蕾

[关键词] 慢性肾脏病; 成纤维细胞生长因子-23; 左心室肥厚

慢性肾脏病(CKD)是一种常见的肾脏疾病,近年来发病率呈逐年增加趋势,严重影响患者肾脏功能及生存质量。CKD 患者常并发心血管疾病(CVD),其发生率是正常人的 5~10 倍^[1-2]。成纤维细胞生长因子(FGF)-23 可调节钙磷代谢,提高血清甲状旁腺激素(PTH)水平^[3],但 PTH 能否作为反映肾脏功能损害的重要指标及其与 CVD 的相关性尚未明确。我们通过分析不同 CKD 分期患者血清 FGF-23 水平及左心室肥厚(LVH)发生情况,探讨两者的关系及其影响因素。

对象与方法

1. 对象:选取 2017 年 6 月~2018 年 5 月于我院就诊的 CKD 患者 78 例,其中男 42 例,女 36 例,年龄 18~79 岁,平均年龄(50.2±12.7)岁。CKD 诊断标准:肾脏结构与功能异常,即出现血尿、尿成分异常的现象,影像学检查结果可见异常;或不伴肾小球滤过率(GFR)下降,若伴有则下降时间≥3 个月 [$GFR < 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]^[4]。CKD 分期标准:1 期:存在肾脏损害现象, $GFR \geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;2 期:存在肾脏损害现象, GFR 为 $60 \sim 89 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;3 期:存在肾脏损害现象, GFR 为 $30 \sim 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;4 期:存在肾脏损害现象, GFR 为 $15 \sim 29 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$;5 期:存在肾脏衰竭现象, $GFR < 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ^[5]。所有患者根据 CKD 分期标准分为 CKD 2~5 期组,其中 CKD 2 期组患者 23 例,男 13 例,女 10 例,年龄 32~63 岁,平均年龄(47.3±15.2)岁;CKD 3 期组患者 25 例,男 14 例,女 11 例,年龄 36~61 岁,平均年龄(48.4±12.1)岁;CKD 4 期组患者 19 例,男 9 例,女 10 例,年龄 37~60 岁,平均年龄(48.6±11.6)岁;CKD 5 期组患者 11 例,男 6 例,女 5 例,年龄 38~63 岁,平均年龄(50.1±12.4)岁。排除标准:伴严重感染、恶性肿瘤及先天性心脏病患者。纳入同期于我院体检科体检的健康者 30 例作为对照组,其中男 16 例,女 14 例,年龄 18~80 岁,平均年龄(49.4±12.0)岁。5 组受试者的性别、年龄等基线资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般资料和实验室指标收集:收集所有受试者的性别、年龄、血钙、血磷、PTH、GFR 等。

(2)FGF-23 水平检测:清晨 8:30 前收集所有受试者空腹 8 h 外周静脉血 5 ml,于 4℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min 后取其上清液,于 -20℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 FGF-23 水平,操作步骤按照 ELISA 试剂盒说明完成,试剂盒购于 CUSABIO 公司。

(3)超声心动图检查:由同一医师行超声心动图检查测定所有受试者左心室收缩末内径(LVDs)、左心室舒张末内径(LVDd)、左心室后壁厚度(LVPWT)、室间隔厚度(IVST),计算左心室质量指数(LVMI)。根据 2016 年《亚洲高血压合并左心室肥厚诊治专家共识》,符合以下其中 1 项或以上即可诊断 LVH:①男性 $LVMI \geq 115 \text{ g/m}^2$,女性 $LVMI \geq 95 \text{ g/m}^2$;②舒张末期室间隔厚度和(或)左心室后壁厚度男性 $\geq 11 \text{ mm}$,女性 $\geq 10 \text{ mm}$ 。

3. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析,采用多元逐步线性回归分析评估影响 FGF-23 的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.5 组受试者一般资料和实验室指标比较:对照组、CKD 2 期、3 期、4 期、5 期组受试者 GFR 水平依次降低,FGF-23 水平依次升高,且各组间指标比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。CKD 2 期、3 期、4 期、5 期组患者血磷、PTH 水平明显高于对照组,血钙水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.5 组受试者心脏结构指标比较:随着 CKD 分期增加,4 组患者 IVST、LVPWT、LVDs、LVM 和 LVMI 水平依次升高,且与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。CKD 5 期患者 IVST、LVPWT 和 LVM 均明显高于其他 4 组($P < 0.05$)。见表 2。

3. LVH 组与非左心室肥厚(N-LVH)组患者血清 FGF-23 水平比较:根据 LVMI 将 78 例 CKD 患者分为 LVH 组(32 例)与 N-LVH 组(46 例),CKD 患者 LVH 发生率为 41.03% (32/78)。LVH 组患者 FGF-23 水平 [$(9.85 \pm 0.92) \text{ ng/ml}$] 明显高于 N-LVH 组 [$(4.68 \pm 0.68) \text{ ng/ml}$],差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4. CKD 患者血清 FGF-23 与 LVMI、血钙、血磷、PTH 的相关性分析:结果显示,FGF-23 与 LVMI($r = 0.375, P = 0.015$)、血磷($r = 0.261, P = 0.038$)、PTH($r = 0.332, P = 0.016$)均呈正相关,

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2016D01C243)

作者单位:830011 乌鲁木齐,新疆医科大学第五附属医院(张艳、张蕾);东南大学附属中大医院(王凤梅)

通讯作者:张蕾, E-mail:18999858631@163.com

表 1 5 组受试者一般资料和实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	PTH (pg/ml)	GFR (ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²) ⁻¹	FGF-23 (RU/ml)
对照组	30	16/14	49.4 ± 12.0	2.35 ± 0.12	0.92 ± 0.28	41.36 ± 12.35	123.7 ± 10.3	19.6 ± 10.8
CKD 2 期组	23	13/10	47.3 ± 15.2	2.34 ± 0.13 ^a	1.52 ± 0.43 ^a	110.63 ± 9.36 ^a	72.3 ± 13.0 ^a	62.0 ± 36.2 ^a
CKD 3 期组	25	14/11	48.4 ± 12.1	2.14 ± 0.14 ^a	1.92 ± 0.63 ^a	260.13 ± 45.23 ^a	47.6 ± 16.0 ^{ab}	341.5 ± 211.6 ^{ab}
CKD 4 期组	19	9/10	48.6 ± 11.6	2.09 ± 0.12 ^a	2.48 ± 0.33 ^a	410.23 ± 25.14 ^a	20.2 ± 13.5 ^{abc}	596.4 ± 336.5 ^{abc}
CKD 5 期组	11	6/5	50.1 ± 12.4	2.04 ± 0.23 ^a	3.52 ± 0.53 ^a	543.34 ± 35.03 ^a	12.1 ± 7.3 ^{abcd}	2 565.2 ± 1 805.3 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与 CKD 2 期组比较,^b $P < 0.01$;与 CKD 3 期组比较,^c $P < 0.01$;与 CKD 4 期组比较,^d $P < 0.01$

表 2 5 组受试者心脏结构指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IVST(mm)	LVPWT(mm)	LVDs(mm)	LVM(g)	LVMI(g/m ²)
健康对照组	30	8.6 ± 0.9	9.0 ± 1.0	48.5 ± 3.5	135.7 ± 24.1	87.5 ± 16.3
CKD 2 期组	23	9.4 ± 1.2 ^a	9.5 ± 1.4 ^a	50.1 ± 4.5 ^a	156.0 ± 56.8 ^a	98.3 ± 23.2 ^a
CKD 3 期组	25	9.8 ± 1.5 ^a	9.7 ± 1.4 ^a	51.5 ± 4.3 ^a	178.6 ± 74.2 ^a	115.5 ± 43.2 ^a
CKD 4 期组	19	10.1 ± 1.5 ^a	9.9 ± 1.8 ^a	51.8 ± 5.2 ^a	203.4 ± 79.5 ^a	126.6 ± 39.6 ^{ab}
CKD 5 期组	11	11.9 ± 1.7 ^{abcd}	11.6 ± 2.0 ^{abcd}	53.3 ± 5.8 ^{ab}	262.3 ± 89.8 ^{abcd}	140.2 ± 42.1 ^{abc}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$;与 CKD 2 期组比较,^b $P < 0.01$;与 CKD 3 期组比较,^c $P < 0.01$;与 CKD 4 期组比较,^d $P < 0.01$

与血钙无相关性($r = -0.031, P = 0.759$)。

5. 血清 FGF-23 水平的多因素线性回归分析:结果显示,血磷($t = 1.012, P = 0.025$)、PTH($t = 2.647, P = 0.013$)水平升高是影响 FGF-23 的独立危险因素。

讨 论

随着经济的不断发展和生活方式改变,CKD 发病率逐年增加,严重影响患者身心健康。研究表明 CKD 患者易并发 CVD,是 CKD 患者死亡的主要原因之一,其中 LVH 是 CVD 中主要的心脏病变^[6]。CKD 能增加 CVD 发生风险,作为 CKD 常见代谢并发症,血清 FGF-23 水平升高可降低血清 1,25-二羟维生素 D (骨化三醇)水平,两者均与 CKD 进展风险增加密切相关^[6]。FGF-23 是一种新型调磷因子,能调节机体血磷平衡,且 FGF-23 在 CKD 患者中会出现病理性升高,参与 CVD 的发生发展^[7]。本研究结果显示,CKD 患者 FGF-23 水平明显高于对照组,究其原因可能是 CKD 患者 GFR 下降,导致 Klotho 蛋白表达减少,进而使 FGF-23 排出减少,出现 FGF-23 抵抗,从而导致 FGF-23 水平升高。FGF-23 主要功能是调节血浆磷酸盐浓度^[8],其作用于肾脏,降低近端小管中的磷酸钠协同转运蛋白(NPT2)的表达,也增加了磷酸盐的排泄^[9]。FGF-23 还可抑制 1- α -羟化酶,降低其激活维生素 D 的能力,从而影响钙吸收^[10]。因此,FGF-23 升高及其引发的骨化三醇缺乏会导致 CKD 的不良后果,但其潜在的分子机制尚未完全清楚。

本研究结果显示 CKD 患者 LVH 发生率为 41.03% (32/78),LVH 组患者 FGF-23 表达水平明显高于 N-LVH 组,且 FGF-23 水平与 LVMI 呈正相关,说明 CKD 患者 FGF-23 与 LVH 密切相关,其原因可能是 CKD 患者心脏表达 Klotho 蛋白减少,FGF-23 可直接作用于心肌引起 LVH,从而导致心血管事件的发生;也可能与炎性因子、肾脏血管紧张素转化酶 II 表达抑制有关。因此,我们推测血浆 FGF-23 有望成为 CKD 患者 CVD 的治疗靶点。

本研究 Pearson 相关分析结果显示,FGF-23 与血磷水平呈正相关,多元逐步线性回归分析结果发现血磷水平升高是影响 FGF-23 的独立危险因素。有学者研究认为 FGF-23 表达水平异常早于血磷升高^[16]。血磷会对骨细胞产生刺激,促进其分泌

FGF-23,从而抑制近端肾小球细胞钠-磷协同转运蛋白的表达,产生负反馈调节,抑制血磷重吸收,这在一定程度上降低了血磷水平,维持机体内血磷平衡。本研究结果显示 FGF-23 与 PTH 呈正相关,多元逐步线性回归分析结果发现 PTH 水平升高是影响 FGF-23 的独立危险因素。FGF-23 主要来源于机体骨骼系统,PTH 对成骨细胞起活化作用,促进 FGF-23 活性增加。也有研究表明 PTH 不能对骨骼中 FGF-23 合成产生影响,可能通过钙磷代谢间接调节 FGF-23 水平。PTH 对 FGF-23 的直接和间接调节功能还需进一步研究。

综上所述,CKD 患者 FGF-23 表达水平升高,且与 LVH、血磷、PTH 密切相关,临床上可通过早期干预提高 FGF-23 表达水平,改善 CKD 患者预后,从而达到提高患者生存率和生存质量的目的。

参 考 文 献

[1] 豆利军,李耀增,张顺国.血清 FGF-23 水平变化与慢性肾病患者维持性血液透析患者冠状动脉钙化的相关性及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2018,17(18):1964-1967.

[2] 陈玺宇,冯高科,易欣,等.成纤维细胞生长因子 FGF23 与冠心病发生及进展的关系[J].中国心血管病研究,2018,16(2):97-99.

[3] 宦红娣,张军力,张景红,等.慢性肾脏病患者钙磷代谢及调节因子的变化[J].临床内科杂志,2008,25(11):743-746.

[4] Rossaint J, Oehmichen J, Van AH, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD[J].J Clin Invest, 2016,126(3):962-974.

[5] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组,高翔,梅长林.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):33-39.

[6] 李冰,薛继强,李春娟.高同型半胱氨酸血症与慢性肾脏疾病相关关系的研究进展[J].临床内科杂志,2008,25(4):287-288.

[7] Du E, Xiao L, Hurley MM. FGF23 Neutralizing Antibody Ameliorates Hypophosphatemia and Impaired FGF Receptor Signaling in Kidneys of HMWFGF2 Transgenic Mice[J].J Cell Physiol,2016,232(3):610-616.

[8] 王妍妮,杨小娟,刘延,等.成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)在终末期肾病患者继发性甲状旁腺功能亢进中的作用[J].现代生物医学进展,2016,16(32):6336-6338.

[9] Navarro-García JA, Delgado C, Delgado JF, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology[J].Eur J Clin Invest,2018,48(4):e12902.

[10] 徐丰博,刘惠兰,孙懿,等.慢性肾脏病患者成纤维细胞生长因子 23 与心脏瓣膜钙化的关系研究[J].临床肾脏病杂志,2015,15(1):7-11.

(收稿日期:2019-10-17)
(本文编辑:余晓曼)