

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 21. 013

慢性肾脏病患者血清成纤维细胞生长因子 23 水平及其与冠状动脉钙化的关联研究

段培林, 张爱枝[△]

(内蒙古医科大学附属医院重症医学科, 呼和浩特 010059)

摘要:目的 探讨慢性肾脏病(CKD)患者冠状动脉钙化的发生与成纤维细胞生长因子 23(FGF23)水平的相关性。方法 收集该院 2016 年 3 月至 2017 年 9 月收治的 62 例 CKD 中晚期患者为研究对象, 根据是否透析及透析模式进行分组, 非透析(ND)组 19 例、腹膜透析(PD)组 22 例和血液透析(HD)组 21 例, 另选择 40 例健康体检者作为对照组。统计各组临床资料, 检测血清 FGF23、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、清蛋白(Alb)、前清蛋白(PA)、血红蛋白(Hb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、全段甲状旁腺素(iPTH)、血钙(Ca)、血磷(P), 并计算 $Ca \times P$ 值, 同时记录患者冠状动脉钙化分数(CaS), 分析 CKD 冠状动脉钙化发生情况与 FGF23 的关系。结果 62 例 CKD 患者冠状动脉钙化发生率为 59.68%, PD 组和 HD 组患者的冠状动脉 CaS 评分明显高于 ND 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较, CKD 患者血清 FGF23 水平明显升高, CKD 患者的组内比较中, 血清 FGF23 水平依 ND 组、PD 组、HD 组呈逐渐升高趋势, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。经 Pearson 相关分析, FGF23 与 CaS 评分呈正相关($r = 0.402, P < 0.05$)。结论 CKD 中晚期患者存在血清 FGF23 水平高表达的状况, 高水平 FGF23 与 CKD 患者冠状动脉钙化的发生及不良预后有关, FGF23 可能是反映 CKD 冠状动脉钙化有意义的指标。

关键词:成纤维细胞生长因子 23; 慢性肾脏病; 冠状动脉钙化; 冠脉钙化分数; 超敏 C 反应蛋白
中图法分类号:R543.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2018)21-3206-04

Serum fibroblast growth factor 23 and its association with coronary calcification in patients with chronic renal disease

DUAN Peilin, ZHANG Aizhi[△]

(Department of Heavy Disease Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010059, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the occurrence of coronary calcification in patients with chronic renal disease (CKD) and the level of Fibroblast growth factor 23 (FGF23). **Methods** A total of 62 middle and advanced CKD patients admitted to the hospital from March 2016 to September 2017 were collected. They were grouped according to whether or not they were dialysis or not. There were 19 cases in non-dialysis (ND) group, 22 cases in peritoneal dialysis (PD) group, and 21 cases in hemodialysis (HD) group. In addition, 40 health person were selected as control group. Statistics on each group of clinical data, serum FGF23, hypersensitive C reactive protein (hs-CRP), albumin (Alb), prealbumin (PA), hemoglobin (Hb), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), Complete parathyroid hormone(iPTH), blood calcium(Ca), blood phosphorus(P), and calculate the $Ca \times P$ value, while recording the patient coronary calcification score (CaS), analyze the relation ship of occurrence of CKD coronary calcification and FGF23. **Results** The incidence of coronary artery calcification was 59.68 % in 62 patients with CKD, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After Pearson correlation analysis, FGF23 positively correlated with CaS score ($r = 0.402, P < 0.05$). **Conclusion** The high level of serum FGF23 associated with the occurrence and adverse prognosis of coronary calcification in the middle and late stage of CKD. FGF23 might be a significant indicator of coronary calcification in CKD.

Key words: fibroblast growth factor 23; chronic kidney disease; coronary calcification; coronal calcification fraction; hypersensitive C reaction protein

冠状动脉狭窄、冠状动脉粥样硬化是冠心病的基 本病变, 冠状动脉钙化量与冠状动脉狭窄及粥样硬化

的发生密切相关。慢性肾脏疾病(CKD)患者逐年增多,临床中许多 CKD 患者在进入透析阶段前已出现冠状动脉钙化征象^[1]。成纤维细胞生长因子 23(FGF23)是一种新型分泌蛋白,由骨细胞和成骨细胞生成,已被新近研究证实是人体钙磷代谢的重要调节因子,参与肾脏疾病进展,与 CKD 心血管并发症及病死率相关^[2]。然而,国内目前就血清 FGF23 在 CKD 心血管事件发生中的作用研究并不充分,本文旨在探讨 CKD 患者 FGF23 水平及其对 CKD 冠状动脉钙化发生的影响,以期 CKD 临床预后的指导判定提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 3 月至 2017 年 9 月本院肾内科住院患者共 62 例,均为临床确诊为 CKD 中晚期患者,其中男 29 例,女 33 例;年龄 19~78 岁,平均(54.9±11.2)岁;原发病因包括慢性肾小球肾炎(19 例),高血压肾病(12 例),肾盂肾炎(11 例),糖尿病肾病(11 例),狼疮性肾炎(8 例)及未知原因(1 例)。纳入标准:(1)临床状况较稳定,无手术、创伤等合并因素;(2)临床资料完整,签署知情同意书、可配合随访调查。排除标准:(1)恶性肿瘤、肝脏疾病、严重内分泌紊乱及自身免疫性疾病;(2)存在心力衰竭、心肌梗死、外周血管栓塞、心绞痛、心脑血管畸形、心脏瓣膜病等严重心血管新发事件;(3)既往有经皮冠状动脉介入(PCI)或冠状动脉旁路移植(CABG)治疗史;(4)入组前有严重感染,2~3 周内有关菌药物、激素及免疫抑制剂治疗史。所选病例根据是否透析及透析模式进行分组,非透析(ND)组 19 例、腹膜透析(PD)组 22 例和血液透析(HD)组 21 例,其中 PD 组、HD 组腹膜透析、血液透析治疗时间均>3 个月。选择同期健康体检者 40 例纳入对照组,其中男 26 例,女 14 例;年龄 21~79 岁,平均(53.8±10.6)岁。对照组入选者在年龄、性别等人口学资料方面与 CKD 病例匹配,差异无统计学意义($P>0.05$),具有一定可比性。本研究经过本院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法 比较各组间 FGF23、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平及其他临床资料、生化指标的差异,分析 CKD 冠状动脉钙化影响因素,评价 FGF23 与 CKD 冠状动脉钙化发生的相关性。

1.2.1 临床资料收集 详细记录所有研究对象年龄、性别、身高、体质量指数(BMI),了解临床基本情况,评估整体营养状况(MQSGA),详细调查吸烟史、高血压史、糖尿病史、透析龄等基线资料。

1.2.2 常规血生化、电解质指标检测 所有研究对象空腹 12 h 后,清晨采集静脉血检测清蛋白(Alb)、前清蛋白(PA)、血红蛋白(Hb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白

(HDL)、全段甲状旁腺素(iPTH)、血钙(Ca)、血磷(P),并计算 $\text{Ca} \times \text{P}$ 值。

1.2.3 FGF23、hs-CRP 水平检测 所有研究对象空腹 12 h 后,清晨采集静脉血标本,标准抗凝、离心、冻存后待检;血清 FGF23 采用双抗体夹心生物素-亲和素酶联免疫吸附试验(ABC-ELISA 法)测定,试剂盒购自 R&D 公司;血清 hs-CRP 采用免疫透射比浊法检测,试剂盒购自德国罗氏公司,hs-CRP 正常参考范围为 0~10 mg/L,>10 mg/L 为异常。以上检测均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.4 多层螺旋 CT(MSCT)检查 使用 GE 公司的 Revolution,16CT 机轴位方式扫描,矩阵 512×512 ,SFOV250 mm,冠状动脉钙化分数(CaS)值测定由专业影像师盲法完成,平扫图像使用 Agaston 积分法进行钙化积分,计算因素包括钙化面积、体积、血管分布等^[3],分别关注冠状动脉各支血管;通过 Smartscore 智能积分软件分析,斑块定义 CT 值 $>130 \text{ Hu}$,面积 $\geq 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的 2 组间比较采用 LSD- q 检验,非正态分布的计量资料以中位数(百分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同分组 CKD 患者钙化发生率及与对照组间实验室指标的比较 CKD 患者冠状动脉钙化发生率为 59.68% (37/62)。62 例 CKD 患者 MSCT 检查结果显示,PD 组[139.9(0~612.5)]和 HD 组[373.6(1.7~1 402.0)]患者的冠状动脉 CaS 评分明显高于 ND 组者[0(0~213.7)],差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组比较,CKD 患者血清 FGF23 水平明显升高,CKD 患者的组内比较中,血清 FGF23 水平值依 ND、PD、HD 组呈逐渐升高趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。hs-CRP 水平依 ND、PD、HD 组呈逐渐增高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。其他实验室检测指标比较中,CKD 患者的 Hb、Alb 水平较对照组明显降低,HD 组的透析龄长于 PD 组,PD、HD 组血清 iPTH、Ca、P、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 水平较 ND 组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 CaS 评分与血清 FGF23 等指标的相关性分析 相关分析显示,CaS 评分与 FGF23、hs-CRP、年龄、透析龄、 $\text{Ca} \times \text{P}$ 均呈显著正相关($r=0.402、0.371、0.192、0.472、0.194$,均 $P<0.05$)。

表 1 各组间实验室检测指标的比较[$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	<i>n</i>	FGF23(pg/mL)	Hb(g/dL)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)	Alb(g/L)
对照组	40	25.2(20.6,47.3)	138.4±15.2	4.5±0.7	1.7±0.7	2.5±0.6	2.5±0.6	44.7±2.2
ND 组	19	120.5(57.0,211.0)*	97.1±14.7*	4.8±0.9	1.6±0.8	2.9±0.7	1.15±0.2	38.1±5.1*
PD 组	22	1 213.6(392.7,3 912.5)*#	105.2±14.1*	4.8±1.2	2.1±1.8	2.7±0.8	1.15±0.3	36.7±4.9*
HD 组	21	3 091.4(1 213.2,9 107.4)*#△	113.4±17.2*	4.0±1.0	1.4±0.7	2.2±0.6	1.28±0.4	39.5±3.7*

组别	<i>n</i>	PA(mg/L)	hsCRP(mg/L)	iPTH(pg/mL)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Ca×P(mg ² /dL)	透析龄(月)
对照组	40	285.1±24.3	—	—	—	—	—	—
ND 组	19	325.0±62.0	1.83(0.87,3.72)	213.7(115.0,326.6)	2.0±0.2	1.6±0.4	40.4±11.3	—
PD 组	22	342.1±57.1	2.24(1.28,4.05)	321.0(122.9,488.3)#	2.4±0.3#	1.8±0.6#	44.6±13.6#	22.1(17.0,50.2)
HD 组	21	344.8±65.0	2.51(1.00,4.61)	321.0(122.9,488.3)#	2.4±0.3#	1.9±0.7#	58.9±16.2#	35.0(16.4,109.2)△

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 ND 组比较,# $P<0.05$;与 PD 组比较,△ $P<0.05$;—为无数据

3 讨 论

冠状动脉钙化是动脉粥样硬化的特异性和敏感性指标,流行病学调查显示,中晚期 CKD 患者,尤其是采用透析治疗的患者冠状动脉钙化发生率比健康人群高 2.5~5.0 倍,且发生早、进展快,进一步使 CKD 患者成为冠心病等心血管事件的高风险人群^[1]。随着透析时间延长,钙化越来越广泛,尤其是合并多种危险因素者,并发心血管疾病(CVD)风险急剧增加^[4],而成为 CKD 病死率增高的重要原因。CKD 冠状动脉钙化是在 CKD 病情持续进展的基础上发生的,对提示 CKD 患者发生 CVD 具有重要意义,然而具体的分子机制尚并不十分清楚。

FGF23 是由成骨细胞表达和分泌的血磷代谢调节因子,磷稳态的调节是 FGF23 的基础效应之一。研究显示,FGF23 可促进机体对尿磷的排泄,并通过阻滞肾脏 1 α 羟化酶活性、减少 1,25(OH)₂ VitD 的水平来降低对磷的吸收,还可通过作用于肾小管上皮细胞膜上特定受体来维持维生素 D3 的活化^[2,5]。近年来,更多新研究指向 FGF23 预测 CKD 钙磷代谢异常的特异性,过多或过少 FGF23 的产生均对钙磷的稳定起破坏作用,所以可将 FGF23 作为肾衰竭病变早期诊断的分子标志物之一。一项包括了 142 例 CKD 患者的研究显示,血清 FGF23 的水平与患者主动脉和冠状动脉钙化指数呈正相关^[6]。而另一项包括了 58 例长期维持性血液透析患者的研究显示,FGF23 与维持性血液透析患者 CVD 发生及病死率上升关系密切^[7]。然而,以上研究中,FGF23 能否作为指示 CKD 患者冠状动脉病变高风险的新型标志物仍不十分明确。CaS 能预测冠状动脉病变程度,总体上看,MSCT 检测下钙化与组织学上的钙化和管腔狭窄相关性较强^[8],本研究以 CaS 评价和血标本 FGF23 的检测为原点,探讨了中晚期 CKD 患者不同治疗进程中 CaS、FGF23 及其他生化指标的变化情况,比较了 CKD 患者与健康人群 FGF23 水平,分析了 FGF23 在

不同透析方式下与冠状动脉钙化发生、发展的关系。研究结果显示,PD 组和 HD 组患者的冠状动脉 CaS 评分明显高于 ND 组,与对照组比较,CKD 患者血清 FGF23 水平明显升高,CKD 患者的组内比较中,血清 FGF23 水平依 ND 组、PD 组、HD 组呈逐渐升高趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$);经 Pearson 单因素相关分析显示 FGF23 与 CaS 评分呈正相关($r=0.402, P<0.05$)。提示 CKD 患者 FGF23 表达有异常改变,透析者 FGF23 水平又较非透析者升高更明显,FGF23 水平较高的 CKD 患者更倾向于发生冠状动脉钙化,并与 hsCRP 水平、透析龄、年龄等共同对患者产生影响,而成为 CKD 各种心血管并发症的高危人群。FGF23 本身不大可能直接作用于冠状动脉,据推测,FGF23 影响 CKD 冠状动脉钙化发生的可能机制是由于 FGF-23 主要依靠肾脏代谢,随着肾脏功能的减退,其对 FGF-23 清除率也必然降低。另一方面,CKD 患者钙磷代谢紊乱严重,特别是血透患者更为严重,控制率也最低,FGF23 最重要的生理功能是参与矿物质代谢的调节,FGF23、P、1,25-(OH)₂-D₃ 及 iPTH 之间可组成反馈调节系统^[9]。与 P 等比较,FGF23 更敏感地提示了 CKD 体内矿物质的代谢异常,通常情况下 CKD 患者血清 FGF23 水平与 P 呈正相关,在 CKD 患者中,FGF23 的升高可能提示患者有更严重的高 P 负荷,长期高磷血症会导致冠状动脉结构与成分的改变^[10-11]。

CKD 中晚期患者存在血清 FGF23 水平高表达的状况,高水平 FGF23 与 CKD 患者冠状动脉钙化的发生及不良预后有关,FGF23 可能是反映 CKD 冠状动脉钙化有意义的指标。然而,FGF23 的产生受多种因素调节,CKD 患者 FGF23 水平与冠状动脉钙化相关的具体机制仍未完全明确,尚需更多的研究加以证实。

参考文献

[1] 鲍宏达,盛晓华,汪年松,等. CKD 患者 (下转第 3211 页)

状况、合并内科病、服用抗凝药等密切相关^[13,15,17], 本研究中全髋关节置换组 HHV 较半髋关节置换组多, 也支持了 HHV 与髋关节置换方法有相关性这一观点, 希望为骨科医生对股骨颈骨折髋关节置换术中能个体化地选择置换方案提供依据。

综上所述, 对股骨颈骨折行髋关节置换时, 不要忽略手术本身应刺激破坏红细胞致的溶血、渗漏在骨周围组织间隙和积存在髋关节腔内的失血, 以免在术后发现实验室检查异常、恢复缓慢后才考虑贫血, 动态监测 Hb 和 Hct 变化, 随时处理, 骨科医生应同等重视隐性失血与显性失血。

参考文献

- [1] KAZEMIAN G H, MANAFI A R, NAJAFI F. Treatment of intertrochanteric fractures in elderly high risk patients: dynamic hip screw vs external fixation[J]. Injury, 2014, 45(3):568-572.
- [2] MOLYNEUX S, REHMAN H, BROWN G, et al. Admission blood tests significantly underestimate anaemia in hip fracture patients-a prospective cohort study [J]. Int J Surg, 2013, 11(8):600.
- [3] 高福强, 李子剑, 张克, 等. 人工关节置换术后隐性失血计算方法的初步探讨[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(12): 1144-1147.
- [4] 周源, 王静成, 胡翰生. 高龄股骨颈骨折全髋与半髋方式的选择[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(17):2637-2642.
- [5] 黄岫. 髋关节置换术与骨折内固定术治疗新鲜移位的老年股骨颈骨折的疗效对比[J]. 创伤外科杂志, 2016, 18(4):223-225.
- [6] FOSS N B, KEHLET H. Hidden blood loss after surgery for hip fracture [J]. JBJS, 2006, 188(8):1053-1059.
- [7] CHERIAN J J, KAPADIA B H, ISSA K, et al. Preopera-

tive blood management strategies for total hip arthroplasty[J]. Surg Technol Int, 2013, 9(30):23-37.

- [8] 郝斌昌. 人工关节置换治疗老年股骨转子间骨折的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2014, 14(5):29-30.
- [9] 牛余贵, 李国强, 张冠宏. 初次单侧全膝关节置换术中局部应用氨甲环酸止血效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(10):95-97.
- [10] 黄家谷, 张克, 田华, 等. 单侧初次全膝关节置换后隐性失血的因素分析[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(26): 3823-3829.
- [11] 黄涛, 刘世清, 廖琦, 等. 老年股骨粗隆间骨折围手术期总失血量与手术显性出血量的关系[J]. 临床误诊误治, 2013, 26(4):87-89.
- [12] 卢国平, 戴杰, 洪晓亮, 等. 老年高龄髋部骨折患者围手术期隐性失血的相关性研究[J]. 中华骨科杂志, 2017, 37(12):728-734.
- [13] 张稳, 黄加强, 夏红. 关节置换术后隐性失血的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(5):1084-1087.
- [14] ZHAO J, LI J, ZHENG W, et al. Low body mass index and blood loss in primary total hip arthroplasty: results from 236 consecutive ankylosing spondylitis patients[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(1):742393.
- [15] 夏克明, 朱伟民, 杨鹏, 等. 老年人工全髋关节置换术与全膝关节置换术后隐性失血的相关机制及输血策略[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(8):1954-1956.
- [16] 徐海永, 张明, 方怀玺, 等. 初次全髋关节置换后的隐性失血影响因素分析[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(13): 1974-1978.
- [17] 高延伟. 人工髋、膝关节置换术后隐性失血的机制及影响因素研究进展[J]. 中国社区医师, 2015, 31(29):6-7.

(收稿日期:2018-01-24 修回日期:2018-05-16)

(上接第 3208 页)

- 冠状动脉钙化的危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(8):687-691.
- [2] 朱颖辉, 李国刚. 慢性肾脏病患者血清成纤维细胞生长因子 23 与肾功能及钙磷代谢的关系[J]. 临床荟萃, 2016, 31(3):299-302.
- [3] 王伟民, 霍勇, 葛均波, 等. 冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志 2014, 22(103):69-73.
- [4] 吴燕, 梁丹丹, 杨柳. IgA 肾病及糖尿病肾病患者心血管疾病患病率及其危险因素分析[J]. 肾脏病与肾透析移植杂志, 2012, 21(3):210-216.
- [5] HSUY J, HSU S C, HUANG S M, et al. Hyperphosphatemia induces protective autophagy in endothelial cells through the inhibition of Akt/mTOR signaling [J]. J Vasc Surg, 2015, 62(1):210-221.
- [6] OLENA A, SVETLANA S, ALINA S, et al. FGF 23 regulates renal sodium handling and blood pressure[J]. EM-

BO Mol Med, 2014, 26(20):1422-1429.

- [7] 庄肃新, 欧海青. 血清 FGF-23 在维持性血液透析患者心血管疾病发生中的作用[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(13):1689-1691.
- [8] 贺丽英, 潘克桢, 刘桂梅, 等. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像评价冠状动脉狭窄准确性的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(5):63.
- [9] 贾凤玉, 徐斌, 任红旗, 等. 维持性血液透析患者血清成纤维细胞生长因子 23 与血管钙化和左心室肥厚的关系[J]. 肾脏病与肾透析移植杂志, 2015, 24(2):101-106.
- [10] 李英. 慢性肾脏病高磷血症的治疗[J]. 临床荟萃, 2016, 31(6):590-593.
- [11] 马杰, 于阳, 李雪梅. 短期应用碳酸镧对维持性血液透析高磷血症患者的血磷及血 FGF23 的影响[J]. 中国血液净化杂志, 2014, 13(9):632-635.

(收稿日期:2018-02-29 修回日期:2018-05-28)