

血清 FGF23 与腹膜透析病人主动脉弓钙化的相关性研究

许珊珊, 祁 娇, 孙安子, 其其格, 王爱雪, 赵建荣*

(内蒙古医科大学附属医院 肾内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要:目的:探究血清 FGF23 水平与腹膜透析(PD)病人主动脉弓钙化的关联。方法:以 2017-06~2019-10 在笔者所在医院行持续非卧床腹膜透析 > 6 个月的病人为研究对象,搜集临床资料,主动脉弓钙化情况采用胸部正侧位 X 线片来评价,血清 FGF23 及血清可溶性 Klotho 蛋白(sKL)浓度的检测采用 ELISA 法。PD 病人发生主动脉弓钙化的危险因素采用 Logistic 回归分析,血清 FGF23 及 sKL 预测主动脉弓钙化的准确性、特异性采用受试者工作特征曲线(ROC)进行评价。结果:在 72 例 PD 病人中,发生主动脉钙化的病人有 39 例,占 54.20%。PD 病人发生主动脉弓钙化与 FGF-23、透析龄、血肌酐、磷、校正钙、ALP、iPTH 呈正相关($P=0.011, 0.007, 0.008, 0.047, 0.028, 0.017, 0.006$),与 sKL、Kt/V、RRF 呈负相关($P=0.015, 0.006, 0.003$)。多因素 Logistic 回归分析提示,高水平 FGF-23($P=0.012$)、高水平血磷($P=0.031$)、低水平 sKL($P=0.015$)是 PD 病人发生主动脉弓钙化的独立危险因素。ROC 曲线提示,FGF-23 及 sKL 预测主动脉弓钙化的灵敏度分别为 71.4%、84.2%,特异度分别为 94.7%、81.0%。结论:高水平 FGF-23 和低水平 sKL 是 PD 病人主动脉弓钙化的独立危险因素,两者对 PD 病人主动脉弓钙化诊断的准确性均较高。

关键词:血清 FGF-23; 可溶性 klotho 蛋白; 腹膜透析; 主动脉钙化

中图分类号:R543.1+2

文献标识码:A

文章编号:2095-512X(2021)01-0009-05

CORRELATION BETWEEN SERUM FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 LEVEL AND AORTIC ARCH CALCIFICATION IN CAPD PATIENTS

XU Shan-shan, QI Jiao, SUN An-zi, et al.

(Department of Nephrology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China)

Abstract: Objective: To explore the relationship between fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and aortic arch calcification in patients with peritoneal dialysis(PD). **Methods:** From June 2017 to October 2019, 72 continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD) patients in our hospital were selected as the research object. Their clinical indexes were analyzed, aortic arch calcification was evaluated by chest X-ray. The levels of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) and soluble klotho (sKL) were detected by ELISA. Logistic regression analysis was used to determine the risk factor of aortic arch calcification in PD patients. The receiver operator characteristic curves (ROC) analysis was applied to evaluate the sensitivity and specificity of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and sKL in aortic arch calcification. **Results:** Among 72 PD patients, 39 patients had aortic calcification, the incidence was 54.20%. The risk of aortic arch calcification indicated positive correlation with the level of FGF-23, dialysis age, serum creatinine, serum phosphorus, corrected calcium, serum alkaline phosphatase, parathyroid hormone ($P=0.011, 0.007, 0.008, 0.047, 0.028, 0.017, 0.006$), and it has negative correlation with the level of sKL, urea clearance index, and residual renal function ($P=0.015, 0.006, 0.003$). Logistic regression analysis indicated that the increase of FGF-23 ($P=0.012$) and serum phosphorus ($P=0.031$) were two independent risk factors for aortic arch calcification in PD patients, and the decrease of sKL ($P=0.015$) was an-

收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2020-12-07

基金项目: 内蒙古医科大学青年创新基金(YKD2017QNCX097)

作者简介: 许珊珊(1987-), 女, 蒙古族, 内蒙古医科大学附属医院肾内科主治医师。

通讯作者: 赵建荣, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: jrzhao33@souhu.com 内蒙古医科大学附属医院肾内科, 010050

other independent risk factor.The ROC indicated that the sensitivity of FGF-23 and sKL were 71.4% and 84.2%, and the specificity were 94.7% and 81.0%, respectively.**Conclusion:**The increase of FGF-23 and decrease of sKL are two independent risk factors for aortic arch calcification in PD patients.FGF-23 and sKL had high accuracy in the diagnosis of aortic arch calcification in PD patients.

Key words: fibroblast growth factor-23(FGF-23);soluble klotho(sKL);peritoneal dialysis;aortic arch calcification

慢性肾脏病病人的高死亡率主要归因于心血管疾病,而导致终末期肾脏病病人发生心血管疾病的主要因素为血管钙化。已有研究表明血管钙化是由于矿物质代谢紊乱及钙磷代谢调节异常引起的^[1]。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor-23, FGF-23)是一种循环肽激素,由骨细胞分泌,主要调节钙磷代谢的平衡,最近已成为预测心血管不良后果和CKD进展的最有力因子之一。已有相关研究探讨 FGF23 与心脏瓣膜钙化及腹主动脉钙化的相关性^[2,3],对于 FGF23 与主动脉弓钙化的研究目前较少。因此,本研究以持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)病人为研究对象,分析其主动脉弓钙化发生的情况,评价该人群中 FGF23 与主动脉弓钙化的相关性,进一步评估 FGF23 在主动脉弓钙化诊断过程中的价值,为临床治疗提供帮助。

1 对象和方法

1.1 研究对象

1.1.1 入组标准 以2017-06~2019-10在笔者所在医院行持续非卧床腹膜透析>6个月的病人为研究对象。所有病人均应用低钙1.5%或2.5%葡萄糖腹膜透析液,每日3~4次。

1.1.2 排除标准 1个月内合并感染或应用抗生素,1个月内有手术或外伤史,罹患恶性肿瘤、严重营养不良等其他疾病,伴有精神疾病等不能配合者。

1.1.3 病人一般资料的搜集 搜集病人的年龄、性别、吸烟史、原发病等情况。记录病人的血压、透析龄、尿量。CAPD病人与健康受试者年龄、性别构成比比较,差异无统计学意义,具有可比性($P>0.05$)。本研究获得医院伦理学委员会审批,所有入组病人已经签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 血生化检查 所选病人行胸部正侧位X线片,同时留取血标本检测超敏C反应蛋白(hsCRP)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(AIB)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、血磷(P)、校正钙、碱性磷酸酶(ALP)、全

段甲状旁腺激素(iPTH)、总胆固醇(CH)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、空腹血糖,并计算尿素清除指数(Kt/V)、残余肾功能(RRF)。

1.2.2 血清 FGF23 及 sKL 检测 采用 ELISA 双抗体夹心法测定,具体实验操作步骤详见说明书。

1.2.3 主动脉弓检测 病人行胸部正侧位 X 线片。根据 Symeonidi 等^[4]方法,进行主动脉弓钙化评分评定: AoACs = 0, 未见钙化影; AoACs = 1, 小点状、单个薄片状的钙化影; AoACs = 2, 一个或多个区域粗钙化影; AoACs = 3, 环形的钙化影。评分评定由两位放射科医师盲法、单独进行,取其平均值。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据统计分析。对所有数据进行正态性及方差齐性检验。正态数据用均数 ± 标准差,否则应用 M(1/4, 3/4)表示,符合正态分布、方差齐的计量资料采用独立样本 t 检验,非正态计量资料用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。相关性用 pearson 相关分析。PD 病人发生主动脉弓钙化的危险因素采用 Logistic 回归分析,血清 FGF23 及 sKL 预测主动脉弓钙化的准确性、特异性采用受试者工作特征曲线(ROC)进行评价, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

72 例病人中男 40 例,女 32 例,平均年龄(58.38 ± 15.01)岁,平均透析龄(15.75 ± 64.5)个月。原发病:肾小球肾炎 28 例,糖尿病肾病 21 例,高血压肾损害 15 例,其他 8 例。

2.2 腹膜透析病人 FGF-23、Klotho 水平变化(见表 1)

表 1 CAPD 病人与健康者血清 Klotho、FGF23 水平比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of serum Klotho and FGF23 levels between CAPD patients and healthy subjects ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF23(ng/L)	Klotho(ng/L)
健康对照组	40	466.99 ± 211.22	5797.69 ± 1022.34
CAPD 组	72	990.35 ± 283.98	4137.14 ± 628.12
P 值		0.034	0.048

2.3 腹膜透析病人生化指标比较(见表2)

表2 2组CAPD病人临床资料比较[$\bar{x} \pm s, M(1/4, 3/4)$]
Tab.2 Comparison of clinical data of group A [$\bar{x} \pm s, M(1/4, 3/4)$]

临床生化指标	非钙化组(n=33)	钙化组(n=39)	t/z值	P值
FGF23(ng/L)	800.14 ± 142.95	1123.51 ± 273.25	-2.900	0.010
sKL(ng/L)	5090.43 ± 950.95	4319.46 ± 634.18	2.179	0.043
年龄	42.42 ± 17.52	55.61 ± 11.07	-2.073	0.053
女性(n,%)	15(45.5)	17(43.6)	-0.093	0.821
透析龄	23.71 ± 15.48	52.61 ± 29.65	-2.389	0.028
hsCRP	4.56(1.15,20.71)	1.95(0.88,9.16)	-1.070	0.311
Hb	91.14 ± 25.08	102.07 ± 23.68	-0.965	0.347
AIB	33.60 ± 5.32	36.68 ± 7.13	-1.000	0.331
BUN	14.38 ± 4.06	17.29 ± 7.91	1.096	0.288
SCr	757 ± 163.66	1047.42 ± 244.00	3.187	0.005
P	1.72 ± 0.16	2.35 ± 0.19	-2.363	0.047
校正钙	2.27 ± 0.16	2.35 ± 0.19	-2.129	0.047
ALP	59.00 ± 36.07	89.31 ± 26.98	-2.933	0.010
iPTH	206.10(159.64,288.60)	368.91(272.05,574.35)	2.575	0.008
CH	3.82 ± 1.16	4.43 ± 1.74	-8.370	0.414
TG	1.01 ± 0.86	1.64 ± 0.90	-1.526	0.144
LDL	2.29 ± 0.74	2.98 ± 0.85	-1.786	0.091
HDL	0.92 ± 0.11	0.97 ± 0.39	-0.675	0.536
GLU	4.40(4.1,5.7)	5.20(4.45,5.60)	0.634	0.536
Kt/V	1.72 ± 0.28	1.56 ± 0.30	-2.382	0.023
RRF	1.32 ± 0.20	1.24 ± 0.35	-4.267	0.034

2.4 主动脉弓钙化与生化指标相关性分析

在72例PD病人中,发生主动脉钙化的病人有39例,主动脉弓钙化发生率为54.20%。Spearman相关分析提示,主动脉弓钙化与FGF-23、透析龄、血肌酐、磷、校正钙、ALP、iPTH成正相关($r = 0.554, 0.583, 0.573, 0.491, 0.409, 0.528, 0.591, P = 0.011, 0.007, 0.008, 0.047, 0.028, 0.017, 0.006$),与sKL、Kt/V、RRF呈负相关($r = -0.536, -0.594, -0.624, P =$

$0.015, 0.006, 0.003$)。

2.5 影响主动脉弓钙化的危险因素分析

是否发生主动脉弓钙化设定为因变量,将FGF-23、sKL、透析龄、年龄、血肌酐、磷、校正钙、ALP、iPTH、Kt/V、RRF作为自变量,进行二分类Logistic回归分析,结果显示sKL是主动脉弓钙化的保护因素($P < 0.05$),FGF-23、血磷是主动脉弓钙化的危险因素($P < 0.05$) (见表3)。

表3 影响主动脉弓钙化的危险因素
Tab.3 Risk factors of aortic arch calcification

	B	SE	Wald	OR	95% CI	P
FGF-23	0.008	0.003	6.343	4.008	1.002~11.014	0.012
sKL	-0.002	0.001	5.925	0.468	0.196~1.000	0.015
ALP	0.021	0.018	1.407	1.022	0.986~1.058	0.236
血磷	3.933	1.819	4.673	8.049	1.443~85.472	0.031

2.6 评价FGF-23、sKL对PD病人主动脉弓钙化的诊断价值

ROC曲线显示,FGF-23及sKL预测主动脉弓钙

化的敏感度分别为71.4%、84.2%,特异度分别为94.7%、81.0%。FGF23、Klotho对CAPD病人主动脉弓钙化的诊断敏感度、特异度较好(见图1,表4)。

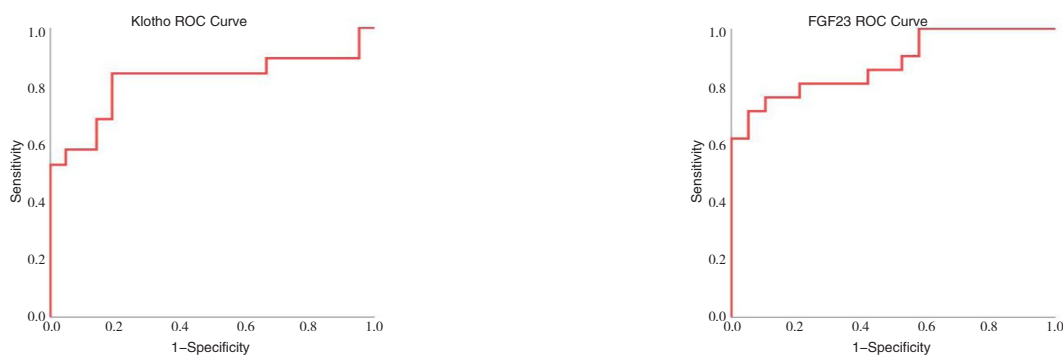


图1 FGF-23 及sKL对主动脉弓钙化ROC曲线

Fig.1 ROC curve of FGF-23 and sKL in aortic arch calcification

表4 FGF-23及sKL对主动脉弓钙化诊断价值分析

Tab.4 Diagnostic value of FGF-23 and sKL in aortic arch calcification

	AUC	Cutoff值	灵敏度(%)	特异度(%)
FGF23	0.880	1355.15	71.4	94.7
sKL	0.817	4086.00	84.2	81.0

3 讨论

肾脏疾病发生相关心血管疾病的风险增加,部分原因在于慢性肾脏疾病-矿物质骨疾病(chronic kidney disease-mineral bone disease, CKD-MBD)综合征。在CKD-MBD中发现了三个新的心血管危险因素,分别是高磷酸盐血症,血管钙化和成纤维细胞生长因子23(FGF23)升高。Zhang等^[6]研究认为,主动脉和冠状动脉的血管钙化已被认为是透析病人不良结局的重要危险因素。关于维持性透析病人的主动脉弓钙化和死亡风险的研究一直存在争议。Iribarren^[7]研究表明65岁以上的人中约有20%~30%的人发生主动脉钙化,而在透析病人中,主动脉弓钙化的患病率为37.29%~58%^[8,9]。本研究中,我中心腹膜透析病人主动脉弓钙化发生率为54.2%,可能与我中心腹膜透析病人年龄偏大有一定关系。

FGF23是众多生长因子家族的一员,主要功能就是调节血清P的水平,在CKD病人中,FGF23与血管钙化、炎症、左心室肥大及肾脏疾病的进展和继发性甲状旁腺功能亢进显著相关^[10]。研究表明^[11]钙和磷酸盐的稳态主要通过调节肾脏和肠中上皮钙和磷酸盐的共转运来维持,该过程受到包括1,25二羟基维生素D(1,25(OH)2D),成纤维细胞生长因子23(FGF23)和甲状旁腺激素在内的激素的严格调节。Klotho最初被认为是一种抗衰老因子,是一种表达于肾脏,甲状旁腺和脉络丛中的跨膜蛋白。

CKD病人的Klotho表达减少,而Klotho的缺乏可能会导致CKD病人血管钙化。有研究提出^[5],Klotho可以保护残余肾功能,通过直接作用于血管平滑肌细胞,保护CKD病人免于发生血管钙化。本研究结果提示,CAPD病人FGF23水平较健康对照者水平明显升高,而Klotho水平较健康对照组显著下降($P < 0.05$)。CAPD发生主动脉弓钙化组病人血清FGF23水平明显高于非钙化组($P < 0.05$),而主动脉弓钙化组病人Klotho水平明显低于非钙化组($P < 0.05$)。

进一步通过相关分析得出主动脉弓钙化与FGF-23成正相关,与Klotho呈负相关,提示FGF-23和Klotho可能参与了主动脉弓钙化。Sakan等研究^[12,13]提示在CKD的早期阶段,伴随血清FGF23上升,血清和尿Klotho下降,不仅可以作为肾功能损害的早期生物标志物,还可以作为预测CKD病人发生心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和死亡风险的指标。Klotho缺乏被认为是CKD进展和CVD的致病因素,而FGF23也参与了CVD的发生。预防Klotho下降,内源性Klotho的激活或外源性Klotho的补充可减轻肾脏纤维化,延缓CKD进展,改善矿物质代谢,甚至可以改善心肌病并减轻CKD中的血管钙化^[14]。新近研究^[15]表明,FGF23通过Klotho依赖的方式来激活表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, FGFR),从而发挥其生物学作用。本研究结果显示FGF23、Klotho、血磷是发生钙化的独立因素。其中FGF23、血磷是风险因素,结果提示每

增加1个四分位水平,其发生主动脉弓钙化的风险分别增加4.008、8.049倍,而Klotho为保护因素,每增加1个四分位水平,其发生主动脉弓钙化的风险为之前的0.468倍。说明Klotho是主动脉弓钙化的保护因素,FGF-23、血磷是主动脉弓钙化的危险因素。且FGF23、Klotho对CAPD病人主动脉弓钙化的诊断敏感度、特异度较好,提示两者可以作为诊断主动脉弓钙化早期的诊断指标。

综上所述,腹膜透析病人发生主动脉弓钙化风险较高,Klotho是CAPD病人主动脉弓钙化的保护因素,FGF-23、血磷是主动脉弓钙化的危险因素,FGF23、Klotho两者可以作为诊断主动脉弓钙化早期的诊断指标。由于本研究样本量相对较少,仍需要更多大的样本量、多中心的前瞻性研究进一步探究。关于两者对主动脉弓钙化发生病理生理机制仍然是今后科研工作的重点,需要对病理钙化过程有更深入的了解,以降低血管钙化的风险,创造新的治疗靶点以改善CKD人群生存质量。

参考文献

- [1]Mar í a Luisa Ceballos O, Ang é lica Rojo L, Marta Az ó car P, et al. Mineral Metabolism in Patients on Chronic Peritoneal Dialysis. *Rev Chil Pediatr.* 2014; **85**(1):31-39
- [2]Abdulkadir Unsal, Sennur Kose Budak, Yener Koc. Relationship of Fibroblast Growth Factor 23 With Left Ventricle Mass Index and Coronary Calcification in Chronic Renal Disease. *Kidney Blood Press Res.* 2012; **36**(1):55-64
- [3]付玉玲,胡坤,沈艳萍,等.持续非卧床腹膜透析患者成纤维生长因子23及可溶性klotho蛋白水平与心脏瓣膜钙化的关系[J].上海交通大学学报(医学版), 2018(05):63-68
- [4]Symeonidis G, Papanas N, Giannakis I, et al. Gravity of aortic arch calcification as evaluated in adult Greek patients. *Int Angiol.* 2002; **21**(3):233-236
- [5]Shunsuke Yamada, Cecilia M Giachelli. Vascular Calcification in CKD-MBD: Roles for Phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone.* 2017; **100**:87-93
- [6]Zhang Ao, Wang Shiji, Li Hongxiang, et al. Aortic arch calcification and risk of cardiovascular or all-cause and mortality in dialysis patients: A meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; **6**:35375
- [7]Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease. *JAMA.* 2000; **283**(21):2810-2815
- [8]Hong WX, Yu G, Cur YP, et al. Clinical study on the relationship between calcium and phosphorus metabolism with aortic arch calcification in maintenance peritoneal dialysis patients. *Chin J Nephrol.* 2015; **31**, 641-646
- [9]Abdelmalek JA, Stark P, Walther CP, et al. Associations between coronary calcification on chest radiographs and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2012; **60**(6):990-997
- [10]Fayed A, El Nokeety MM, Heikal AA, et al. Fibroblast growth factor-23 is a strong predictor of insulin resistance among chronic kidney disease patients. *Ren Fail.* 2018; **40**(1):226-230
- [11]Francisco J Cano, Michael Freundlich. Longitudinal FGF23 and Klotho axis characterization in children treated with chronic peritoneal dialysis. *Clin Kidney J.* 2014; **7**(5):457-463
- [12]Sakan H. Reduced renal α -Klotho expression in CKD patients and its effect on renal phosphate handling and vitamin D metabolism. *PLoS One.* 2014; **9**(1):86301
- [13]Jim é nez Villodres M. Fractional excretion of phosphorus and vascular calcification in stage 3 chronic kidney disease. *J Investig Med.* 2019; **67**(3):674-680
- [14]Hruska KA, Sugatani T, Agapova O, et al. The chronic kidney disease-Mineral bone disorder (CKD-MBD): Advances in pathophysiology. *Bone.* 2017; **100**:80-86
- [15]Xiang Lu, Ming Chang Hu, Klotho. FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis* 2017; **3**(1):15-23

(上接第4页)

- [21]于建华,张浩沙强,李勇贤,等.新疆塔城地区哈萨克族胫骨平台几何参数测定的临床意义[J].中国矫形外科杂志, 2017; **25**(8):743-746
- [22]贺强,马建兵,孙祖祥,等.胫骨内翻畸形对全膝关节置换术胫骨假体对线影响的临床研究[J].实用骨科杂志, 2017; **23**(7):583-588
- [23]齐志远,陈秀民,王在斌,等.全膝关节置换术中测量截骨与间隙平衡截骨的疗效比较[J].中国骨与关节损伤杂志, 2017; **32**(2):144-147
- [24]牛亚清,张国梁,王跃文.胫骨平台内翻角的研究进展[J].内蒙古医科大学学报, 2018; **40**(1):84-88+93
- [25]孙红,张志奇,邬培慧,等.术前下肢全长CT相关参数在初次全膝关节置换术的应用[J].中华关节外科杂志(电子版), 2017; **11**(1):29-34