

论著·临床研究

慢性肾脏病 3~5 期患者维生素 D 治疗前后 FGF-23 水平变化及临床意义*

冯小娟¹, 刘书敏¹, 李海英¹, 安仲武¹, 薄维波¹, 王锦年², 唐新仿²
(连云港市东方医院: 1. 检验科; 2. 肾内科, 江苏连云港 222042)

摘要:目的 探讨慢性肾脏病(CKD)3~5 期非透析患者维生素 D 治疗前后血清成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23)、25 羟维生素 D[25(OH)D]、甲状旁腺素(PTH)等相关指标水平变化及临床意义。方法 选取 2015 年 7 月至 2017 年 5 月在连云港市东方医院肾内科住院病情稳定的非透析 CKD3~5 期[按照肾小球滤过率(GFR)分期]患者 66 例, 平均年龄 53.4 岁(22~76 岁)。所有患者给予临床常规骨化三醇治疗, 治疗剂量参照改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)治疗标准, 检测治疗前和治疗 30、60、90 d 时血清中 25(OH)D, FGF-23, PTH, 钙(Ca), 磷(P)等水平。结果 CKD3~5 期患者服用骨化三醇治疗后, 血清 FGF-23、25(OH)D、Ca 水平明显升高, 治疗 30、60、90 d 时与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 60、90 d 时与治疗 30 d 时比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 90 d 时与治疗 60 d 时比较, CKD5 期患者 25(OH)D 水平和 CKD3~5 期患者 Ca 水平均明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 CKD3~5 期患者 FGF-23 水平, CKD3~4 期患者 25(OH)D 水平无明显变化。血清 PTH、P 水平明显降低, 治疗 30、60、90 d 时与治疗前比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 60、90 d 时与治疗 30 d 时比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 90 d 时与治疗 60 d 时比较, CKD3~4 期患者 PTH 和 CKD3~5 期患者 P 水平均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而 CKD5 期患者 PTH 水平无明显变化。CKD3~5 期患者治疗前后影响血清 FGF-23 水平的相关因素分析, log-FGF-23 与 P、logPTH 呈显著正相关($r = 0.725, P < 0.05; r = 0.815, P < 0.05$), 与 GFR 呈负相关($r = -0.765, P < 0.05$), 与 Ca 无明显相关性。结论 CKD3~5 期患者骨化三醇治疗可以补充体内维生素 D, 刺激血清 FGF-23 水平升高, 有助于降低 CKD3~5 期患者血清 PTH、P 水平, 升高 Ca 水平, 减轻甲状旁腺功能亢进, 纠正 Ca、P 矿物质代谢紊乱, 降低 CKD3~5 期患者并发症的发生率, 减缓 CKD 的进程。

关键词:成纤维细胞生长因子 23; 25 羟维生素 D; 甲状旁腺激素; 慢性肾脏病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.21.017 **中图分类号:**R692

文章编号:1673-4130(2019)21-2629-04 **文献标识码:**A

Changes and clinical significances of FGF-23 levels in patients with chronic kidney disease stage 3~5 before and after vitamin D treatment*

FENG Xiaojuan¹, LIU Shumin¹, LI Haiying¹, AN Zhongwu¹, BO Weibo¹,
WANG Jinnian², TANG Xinfang²

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Nephrology, Lianyungang Oriental Hospital, Lianyungang, Jiangsu 222042, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23), 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D], parathyroid hormone(PTH) in patients with chronic kidney disease(CKD)stage 3-5 before and after vitamin D treatment. **Methods** From July 2015 to May 2017, 66 patients [mean age 53.4 years old (22-76 years old)] with stable non-dialysis CKD3-5 stage [according to glomerular filtration rate(GFR)staging] were enrolled in the department of nephrology, Lianyungang Oriental Hospital. All patients were given routine clinical treatment with calcitriol. Serum levels of 25(OH)D, FGF-23, PTH, calcium(Ca)and phosphorus(P)were measured before treatment and 30, 60 and 90 d after treatment according to the treatment standard of Kidney Disease Improving Global Outcomes(KDIGO). **Results** Serum levels of FGF-23, 25(OH)D and Ca were significantly increased in CKD3-5 patients after treatment with cal-

* 基金项目:江苏省连云港市卫生科技资助项目(201524)。

作者简介:冯小娟,女,副主任检验技师,主要从事肾脏疾病方面的研究。

本文引用格式:冯小娟,刘书敏,李海英,等.慢性肾脏病 3~5 期患者维生素 D 治疗前后 FGF-23 水平变化及临床意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(21):2629-2632.

citriol. There was significant difference between 30, 60 and 90 d after treatment and before treatment ($P < 0.05$); there was significant difference between 60, 90 d after treatment and 30 d after treatment ($P < 0.05$). The levels of 25 (OH) D and Ca in CKD5 patients were significantly higher than those in CKD3-5 patients ($P < 0.05$), but the levels of FGF-23 in CKD3-5 patients and 25 (OH) D in CKD3-4 patients had no significant changes. The levels of PTH and P in serum were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). The levels of PTH and P in patients with CKD3-4 and CKD3-5 were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); the levels of P in patients with CKD3-4 and CKD3-5 were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$); the levels of P in patients with CKD3-4 and CKD3-5 were significantly lower than those after 90 d of treatment ($P < 0.05$), but there was no significant change in PTH level in CKD5 patients. The correlation factors of serum FGF-23 level in CKD3-5 patients before and after treatment were analyzed. Log FGF-23 was positively correlated with P and logPTH ($r = 0.725, P < 0.05; r = 0.815, P < 0.05$), negatively correlated with GFR ($r = -0.765, P < 0.05$), but not with Ca. **Conclusion** Calcitriol therapy can supplement vitamin D and stimulate the increase of serum FGF-23 in patients with CKD3-5. It can help to reduce the levels of PTH and P in patients with CKD3-5, increase the level of Ca, alleviate hyperparathyroidism, correct the metabolic disorder of Ca and P minerals, reduce the incidence of complications in patients with CKD3-5, and slow the progression of CKD.

Key words: fibroblast growth factor-23; 25 hydroxy vitamin D; parathyroid hormone; chronic kidney disease

慢性肾脏病(CKD)是各种原因引起的慢性肾脏结构和功能损害(肾脏损害病史 >3 个月)。CKD 根据肾小球滤过率(GFR)可以分为 5 期,CKD1 期和 2 期阶段属于轻度慢性肾病,表现为偶尔出现血尿、蛋白尿或水肿等轻微症状;CKD3 期和 4 期属于中重度慢性肾脏病,会出现蛋白尿、高血压、高血脂、水肿和骨酸痛等症状。CKD5 期是末期肾衰竭,可出现高血压、心衰、严重高钾血症、酸碱平衡紊乱、贫血、电解质代谢异常、甲状旁腺功能亢进和神经系统功能障碍。研究发现 CKD 患者普遍存在维生素 D 的缺乏与不足,继而发生矿物质钙(Ca)、磷(P)代谢紊乱,继发性甲状旁腺激素(PTH)亢进等,直接或间接导致 CKD 向终末期肾病发展^[1]。成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23)是一种调节血 P 的重要因子,它既可直接调节 Ca、P 代谢,还可间接调节 PTH 以及维生素 D 代谢,与 CKD 的进展密切相关。以往研究指出,合理应用维生素 D 治疗不仅可以纠正 CKD 患者出现的矿物质代谢紊乱,可以抑制炎症反应,减少蛋白尿,延缓病情进展,降低死亡率,提高 CKD 患者的生存质量^[2-4]。本研究通过测定 CKD 患者在维生素 D 治疗前后血清 FGF-23、Ca、P 以及 PTH 的水平变化,观察补充维生素 D 对 CKD 患者 Ca、P 代谢及甲状旁腺代谢的影响,探讨维生素 D 治疗对血清 FGF-23 水平的影响以及在 CKD 进程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月至 2017 年 5 月在连云港市东方医院肾内科住院的 CKD3~5 期(依据 GFR 分期)病情稳定的非透析患者 66 例,男 38 例,女 28 例,平均年龄 53.4 岁(22~76 岁)。排除标准:(1)原发病为自身免疫性疾病者;(2)过去 6 个月内曾使

用激素或免疫抑制剂者;(3)已行甲状旁腺切除术者;(4)合并恶性肿瘤、活动性肝炎或肝硬化、甲状腺疾病、急性感染和严重营养不良等疾病者。诊断均符合 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)推荐的 CKD 诊断标准,即肾脏损害和/或 GFR 下降 <60 mL/min $\times 1.73$ m²,持续 3 个月。研究过程、方法均符合东方医院伦理委员会伦理学标准,所有患者均签订了知情同意书。

1.2 方法 所有患者在维生素 D 治疗前空腹采集静脉血液于含有促凝剂分离胶的生化管,血液静置 30 min,待其凝固完全后 5 000 r/min 离心 10 min,分离血清 -20 °C 冻存。所有患者每日给予临床常规治疗剂量骨化三醇(主要成分为活性维生素 D),治疗剂量参照 KDIGO 标准。于治疗 30、60、90 d 分别采集空腹静脉血于生化管,凝固后分离血清冻存。分别检测治疗前后血清中的 25 羟维生素 D [25(OH)D], FGF-23, PTH, Ca, P 等指标。酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清 FGF-23 水平,采用人 FGF-23 ELISA 试剂盒,同批做标准曲线,按说明书操作。血清 25(OH)D 水平采用化学发光法检测,每日室内质控均在控。血清 PTH 水平采用免疫放射法检测,试剂购自中国天津德普诊断产品有限公司,同批做标准曲线,按说明书操作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计学软件包进行分析,服从正态分布的定量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。非正态分布资料采用中位数(四分位数)[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。二分类 Logistic 回归法进行

Pearson 相关分析。

2 结 果

2.1 CKD3~5 期患者治疗前后各相关指标的水平变化 CKD3~5 期患者服用骨化三醇治疗后,血清 FGF-23、25(OH)D、Ca 水平明显升高,治疗 30、60、90 d 时与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 60、90 d 时与治疗 30 d 时比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 90 d 时与治疗 60 d 时比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CKD5 期患者 25(OH)D 水平和 CKD3~5 期患者 Ca 均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而

CKD3~5 期患者 FGF-23 水平,CKD3~4 期患者 25(OH)D 水平无明显变化。同时,CKD3~5 期患者服用骨化三醇治疗后,血清 PTH、P 水平明显降低,治疗 30、60、90 d 时与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);治疗 60、90 d 时与治疗 30 d 时比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 90 d 时与治疗 60 d 时比较,CKD3~4 期患者 PTH、CKD3~5 期患者 P 均明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 CKD5 期患者 PTH 水平无明显变化。见表 1。

表 1 CKD3~5 期患者治疗前后各相关指标的水平变化($\bar{x} \pm s$)

CKD 分期	n	时间	FGF-23(RU/mL)	25(OH)D(ug/L)	PTH(pg/mL)	Ca (mmol/L)	P(mmol/L)
CKD3 期	22	治疗前	212.02±152.36	8.2±8.43	86.51±21.43	1.85±0.16	1.45±0.23
		30 d	252.52±145.43*	14.2±7.69*	62.60±36.54*	2.03±0.21*	1.35±0.33*
		60 d	278.02±152.36*#	22.4±8.10*#	48.60±22.48*#	2.18±0.18*#	1.28±0.24*#
		90 d	282.52±168.43*#	24.5±6.69*#	34.60±16.54*#△	2.33±0.32*#△	1.11±0.16*#△
CKD4 期	20	治疗前	236.08±188.63	5.15±2.36	158.12±51.91	1.73±0.32	1.73±0.45
		30 d	262.22±185.63*	12.2±5.32*	126.23±33.53*	1.95±0.36*	1.62±0.42*
		60 d	281.08±176.35*#	19.8±4.29*#	101.60±30.54*#	2.16±0.14*#	1.55±0.33*#
		90 d	289.22±160.43*#	21.3±6.98*#	80.60±26.49*#△	2.28±0.21*#△	1.42±0.27*#△
CKD5 期	24	治疗前	263.23±205.36	3.26±1.02	320.23±202.56	1.70±0.31	2.16±0.82
		30 d	299.22±178.43*	5.20±2.43*	296.12±185.43*	1.88±0.25*	2.03±0.28*
		60 d	321.23±198.36*#	7.20±2.69*#	252.60±163.51*#	1.99±0.15*#	1.85±0.32*#
		90 d	325.22±195.75*#	9.70±2.85*#△	245.60±176.48*#	2.23±0.21*#△	1.69±0.14*#△

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与治疗 30 d 比较,# $P < 0.05$;与治疗 60 d 比较,△ $P < 0.05$

2.2 CKD3~5 期影响血 FGF-23 水平的相关因素 将 FGF-23、PTH 取对数使其服从正态分布,以 logF-GF-23 作为自变量,行 Pearson 相关分析,结果显示,logFGF-23 与 P、logPTH 呈显著正相关($r = 0.725$, $P < 0.05$; $r = 0.815$, $P < 0.05$),与 GFR 呈负相关($r = -0.765$, $P < 0.05$),而与 Ca 无明显相关性。见表 2。

表 2 血 FGF-23 与血清各指标和 GFR 的相关性

logFGF-23	P	Ca	logPTH	GFR
r	0.725	0.058	0.815	-0.765
P	<0.050	0.675	<0.050	<0.050

3 讨 论

随着 CKD 的不断进展,患者通常伴随着体内矿物质代谢紊乱,主要表现为 Ca、P 或维生素 D 代谢异常。有研究显示,CKD 患者 2~3 期即可出现维生素 D 的减少及矿物质代谢紊乱,并贯穿于肾功能进行性减退的全过程^[5-6]。此外,继发性甲状旁腺亢进也是 CKD 的常见并发症,表现为血清 PTH 水平升高。FGF-23 是一种能够调节 P 和维生素 D 代谢的重要因子,它可通过减少肾脏对 P 的重吸收,增加尿 P 的排

泄,直接调节 Ca、P 代谢;FGF-23 也可直接作用于甲状旁腺,抑制 PTH 的生成和分泌。由此可见,FGF-23 不但是 1 个调 P 因子,还能与 PTH 和维生素 D 相互作用,精密调节机体 Ca、P 代谢平衡。本研究结果显示,服用了骨化三醇后,CKD3~5 期患者血清 FGF-23 水平、25(OH)D 水平显著升高,治疗 30、60、90 d 与治疗前 4 组组间差异有统计学意义($P < 0.05$),证实治疗可持续有效补充维生素 D,刺激血清 FGF-23 水平升高。SIOMOU 等^[7]研究发现,25(OH)D 通过激活维生素 D 受体(VDR),直接刺激 FGF-23 的合成,同时,可以下调 PHEX 的表达,减少 FGF-23 的降解。另外,增多的 FGF-23 又可反馈性抑制肾脏 25(OH)D 的生成,维持机体 25(OH)D 的稳定。CKD5 期治疗 90 d 与治疗 60 d 比较,25(OH)D 水平显著升高($P < 0.05$),而 FGF-23 水平却无明显变化,分析可能与 CKD5 期肾脏功能严重受损,VDR 数目减少和功能下降有关。

近年来研究发现高磷血症、甲状旁腺功能亢进等因素可增加 CKD 患者发生心血管事件的发生率。因此,CKD 患者维持合适的 Ca、P 代谢平衡及 PTH 水平已成为人们研究的热门课题^[8]。维生素 D 可作用

于 VDR, 抑制 PTH 合成分泌; 维生素 D 还能促进小肠对 Ca 的吸收, 升高血 Ca 浓度, 血 Ca 可反馈性抑制 PTH 分泌, 降低血 PTH 水平, 从而降低 CKD 患者发生继发性甲状腺功能亢进症的概率^[9]。另外, FGF-23 也可直接作用于甲状旁腺, 抑制 PTH 的生成和分泌。本研究显示, 服用骨化三醇治疗后, CKD3~5 期患者 P 水平降低, Ca 水平升高, 治疗前、治疗 30、60、90 d 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。CKD3~4 期患者 PTH 水平降低, 治疗前、治疗 30、60、90 d 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$); CKD5 期治疗前、治疗 30、60 d 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗 90 d 与 60 d 比较 PTH 水平无明显降低。由于 FGF-23 需要在 Klotho 与成纤维细胞生长因子受体结合的情况下, 才能发挥其生物学作用^[10], 而在 CKD5 期患者肾脏损伤严重, Klotho、成纤维细胞生长因子受体, VDR 的数量急剧减少, 维生素 D 与 FGF-23 相互作用减弱, 这可能是 CKD5 期治疗 90 d 与 60 d 比较, 虽然 25(OH)D 水平显著升高 ($P < 0.05$), 但是 FGF-23、PTH 水平变化无明显差异的原因。

CKD3~5 期影响血 FGF-23 水平的相关因素, 以 logFGF-23 作为自变量, 行 Pearson 相关分析。结果显示 logFGF-23 与 P、logPTH 明显正相关, 与 GFR 明显负相关, 与 Ca 无明显相关性, 表明 FGF-23 是 CKD3~5 期患者继发性 PTH 亢进的独立预测因子。在 CKD3~5 期, 积极降低或维持患者的血 P 和 PTH 水平及保护肾功能对调控 FGF-23 水平尤为重要, 可有效降低 CKD 患者内皮功能障碍、心血管事件等诸多并发症的发生率。

4 结 论

本研究表明 CKD3~5 期患者骨化三醇治疗可以补充体内维生素 D, 刺激血清 FGF-23 水平升高, 有助于降低 CKD3~5 期患者血清 PTH、P 水平, 升高血 Ca, 减轻甲状旁腺功能亢进, 纠正 Ca、P 矿物质代谢紊乱, 降低 CKD3~5 期患者并发症的发生率, 减缓

CKD 的进程。

参考文献

- [1] 袁思捷, 李申恒. 维生素 D 缺乏与慢性肾脏病[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 320-323.
- [2] KUMAR V, YADAV A K, LAL A, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(10): 3100.
- [3] MASSON S, BARLERA S, COLOTTA F, et al. A low plasma 1,25(OH)₂ vitamin D/PTH (1-84) ratio predicts worsening of renal function in patients with chronic heart failure[J]. Int J Cardiol, 2016, 224: 220-225.
- [4] 刘萍, 席春生. 活性维生素 D 在肾纤维化中的治疗作用及机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(9): 841-843.
- [5] 邢昌赢, 沈冬云. 慢性肾脏病患者骨-矿物质代谢异常的诊断与治疗[J]. 中华全科医学, 2015, 13(7): 1040-1041.
- [6] 李丽, 杨娜, 谢生智, 等. 慢性肾脏病患者膳食结构特点及与疾病分期的关系[J]. 广东医学, 2014, 35(22): 3515-3518.
- [7] SIOMOU E, CHALLA A, PRINTZA N, et al. Serum osteoprotegerin, RANKL and fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(7): 1105-1114.
- [8] 张雪琴. FGF-23 对慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进症患者使用活性维生素 D 及类似物治疗疗效预测价值的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2018.
- [9] KVEIBORG M, RATTAN S I, CLARK B F, et al. Treatment with 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reduces impairment of human osteoblast functions during cellular aging in culture[J]. J Cell Physiol, 2001, 186(2): 298-306.
- [10] NITTA K, NAGANO N, TSUCHIYA K. Fibroblast growth factor 23/klotho axis in chronic kidney disease [J]. Nephron Clin Pract. 2014, 128(2): 1-10.

(收稿日期: 2019-02-18 修回日期: 2019-05-02)

(上接第 2628 页)

- [12] 王琼, 喻勇, 曾智, 等. 乙肝患者癌胚抗原、甲胎蛋白水平与生化应答间的相关性[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 13(6): 8-9.
- [13] 张巧娣, 谢而付, 凌芸, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 与甲胎蛋白在肝细胞癌诊断中的比较[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(1): 45-47.
- [14] 卓传尚, 柳丽娟, 周淑燕, 等. AFP-L3 和 PIVKA-II 检测对高危人群良恶性肝病的鉴别诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4): 40-42.
- [15] 刘彦明, 何珊, 曹越, 等. GP73、AFP-L3、TIP30 联合检测对乙型肝炎源性肝癌肝硬化的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(22): 2794-2800.

- [16] SAITTA C, TRIPODI G, BARBERA A, et al. Hepatitis B virus (HBV) DNA integration in patients with occult HBV infection and hepatocellular carcinoma [J]. Liver Int, 2015, 35(10): 2311-2317.
- [17] 王纯明, 孙莉, 张宝伟, 等. 乙型肝炎合并肝硬化患者血清 GP73 变化特征及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(6): 765-766.
- [18] 乐萍, 高国生, 董飞波, 等. 血清高尔基体蛋白 73 及 3 种评分系统对慢性乙型肝炎患者肝纤维化的预测价值研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2529-2531.

(收稿日期: 2019-02-20 修回日期: 2019-05-04)