

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.01184

终末期肾病患者血清成纤维细胞生长因子 23 的变化及临床意义

张军力*, 宦红娣, 张景红, 杨峻, 陆蓓莉, 杨黄
解放军第85医院肾内科, 上海 200052

[摘要] 目的: 观察终末期肾病患者血清成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)水平及其与钙磷代谢的关系。方法: 采集 50 例血透患者、24 例腹透患者及 20 名健康对照者的静脉血, 离心取血清, 采用 ELISA 法测定 FGF-23 水平, 同时检测水平在 1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂VitD]、全段甲状旁腺激素(iPTH)、血清肌酐(Scr)、钙(Ca)、磷(P)等水平。结果: FGF-23 水平在血透组患者[(88.51±35.01) ng/L]、腹透组患者[(87.85±33.65) ng/L]均明显高于健康人群[(11.76±3.63) ng/L], 但血透组和腹透组无统计学差异。而血透组、腹透组患者血清 1,25-(OH)₂VitD 水平均明显低于健康对照组($P<0.01$), 且血透组明显低于腹透组($P<0.01$)。Pearson 相关性分析结果显示血清 FGF-23 与血清肌酐、iPTH、磷、透析时间呈正相关($P<0.01$), 与 1,25-(OH)₂VitD 负相关($P<0.01$)。结论: 终末期肾病患者 FGF-23 水平明显升高, 1,25-(OH)₂VitD 明显降低。FGF-23 水平变化与血清肌酐、iPTH、磷、透析时间、1,25-(OH)₂VitD 等多种因素有关。

[关键词] 成纤维细胞生长因子; 终末期肾病; 磷; 1,25-二羟维生素 D

[中图分类号] R 692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)10-1184-04

Changes of serum fibroblast growth factor 23 in patients with end stage renal disease and its clinical significance

ZHANG Jun-li*, HUAN Hong-di, ZHANG Jing-hong, YANG Jun, LU Bei-li, YANG Huang
Department of Nephrology, No. 85 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the serum level of fibroblast growth factor-23(FGF-23) in patients with end stage renal disease (ESRD) and study its association with phosphorus and vitamin D metabolism. **Methods:** Serum FGF-23 level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in ESRD patients undergoing haemodialysis (HD, $n=50$) and peritoneal dialysis (PD, $n=24$) and in twenty healthy controls (control group, $n=20$). Serum level of 1,25-(OH)₂VitD was measured by enzyme immunoassay (EIA). Serum intact parathyroid hormone (PTH), creatinine, and calcium and phosphorus were also measured. **Results:** Serum FGF-23 was obviously higher in HD group [(88.51±35.01) ng/L vs [11.76±3.63] ng/L) and PD group [(87.85±33.65) ng/L vs [11.76±3.63] ng/L) than in control group. Moreover, the serum level of 1,25-(OH)₂VitD was lower in HD and PD groups than in control group ([19.82±4.99] pmol/L vs [48.37±3.47] pmol/L; [24.31±7.11] pmol/L vs [48.37±3.47] pmol/L), and the level of 1,25-(OH)₂VitD was much lower in HD group than in PD group. Pearson relativity analysis showed that serum FGF-23 level was positively correlated with serum creatinine, phosphorus, intact PTH and duration of dialysis ($P<0.01$); and was negatively correlated with 1,25-(OH)₂VitD ($P<0.01$). **Conclusion:** Serum FGF-23 is greatly up-regulated in patients with ESRD, and the level of serum 1,25-(OH)₂VitD is down-regulated. The changes of FGF-23 is associated with serum creatinine, phosphorus, intact PTH and 1,25-(OH)₂VitD.

[KEY WORDS] fibroblast growth factors; end stage renal disease; phosphorus; 1,25-dihydroxy vitamin D

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(10):1184-1187]

成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) 是晚近发现的一种新型调节磷代谢的细胞因子, 在肾脏无机磷的重吸收中发挥重要作用。现已证实, 人类 FGF-23 基因突变可导致常

染色体显性遗传性低磷血症 (autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR)、X-连锁低磷血症性佝偻病 (X-linked hypophosphatemia, XLH) 等疾病^[1-3]。诸多研究表明, FGF-23 在慢性肾脏疾病

[收稿日期] 2008-04-09 **[接受日期]** 2008-07-09

[作者简介] 张军力, 副主任医师。

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-52551919, E-mail: laozhang85@yahoo.com.cn

钙磷代谢方面也具有重要的调节作用^[4]。本研究旨在观察终末期肾病(end stage of renal disease, ESRD)患者血清中 FGF-23 的变化,同时探讨其在钙磷代谢中的作用及可能的作用机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2007 年 4 月至 2008 年 3 月在我院的终末期肾病患者 74 例,血液透析 50 例,其中男性 27 例,女性 23 例,年龄 38~72(54.8±15.5)岁,透析时间 8~113(52.4±61.9)个月,所有患者均为碳酸氢盐透析,每周 3 次。腹膜透析 24 例,男性 10 例,女性 14 例,年龄 45~78(69.8±10.8)岁,透析时间 14~65(22.4±23.30)个月,均为不卧床持续性腹膜透析(CAPD),1.5%腹膜透析液 2 000 ml 3 次/d,2.5%腹膜透析液 2 000 ml 1 次/d。按病因分类:慢性肾小球肾炎 32 例,糖尿病 15 例,高血压性肾小动脉硬化 14 例,多囊肾 5 例,其他 8 例。正常对照组为我院健康工作人员 20 例,其中男性 10 例,女性 10 例,年龄 22~56(50.3±22.7)岁。近 1 个月未应用钙剂、骨化三醇等影响钙磷代谢的药物。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 标本采集 所有受试者均禁食 12 h(透析患者均在透析前)清晨采静脉血,4 000×g 离心 10 min,留取上清放入-70℃冰箱冻存。

1.3 血清 FGF-23 测定 FGF-23 测定采用人 FGF-23(C-端)ELISA 法,试剂盒购自加拿大 Biowen 公司。具体方法如下:(1)吸取 150 μl 的样本到微量孔中;(2)吸取 50 μl 生物素抗体加入每个微量孔中;(3)水平振动器室温孵育 10 min,继续孵育固定 18~24 h;(4)分配 350 μl 工作清洗液至每个微孔中,共 5 次;(5)吸取 200 μl HRP-生物素到每个微孔中;(6)水平振动器室温孵育 60 min;(7)同步骤 4;

(8)加入 200 μl 的 ELISA HRP 底物到每个微孔中;(9)水平振动器室温孵育 30 min;(10)5 min 内在 595 nm 读取结果;(11)吸取 50 μl ELISA 终止液到每个微孔中,水平振动器中混匀 1 min;(12)10 min 内读取 450 nm 结果。

1.4 其他指标的测定 血清 1,25-二羟维生素 D [1,25-(OH)₂VitD]采用免疫法测定,试剂盒购自英国 Immotodiagnosis system limited 公司。血清全段甲状旁腺激素(iPTH)采用化学免疫发光法测定(美国雅培公司)。血清肌酐(Scr)、血清钙(Ca)、血清磷(P),采用 HITACHI 7170 全自动生化仪测定。**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析,其中计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用 LSD 显著差法,相关性分析用 Pearson 相关检验,多元回归分析通过逐步多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 血清 FGF-23 及其他指标的水平变化 血透组患者年龄比腹透组要轻($P < 0.01$),血清钙浓度低于健康对照组($P < 0.05$);血透组、腹透组患者血清肌酐、血磷、FGF-23 水平高于健康对照组($P < 0.01$),iPTH 也明显高于健康对照组($P < 0.05$),但血透组和腹透组两组间无统计学差异;血透组和腹透组血清 1,25-(OH)₂ VitD 水平均明显低于健康对照组($P < 0.01$),血透组明显低于腹透组($P < 0.01$)。健康对照组 FGF-23 浓度为(11.76±3.63) ng/L,血透组患者 FGF-23 为(88.51±35.01) ng/L,腹透患者为(87.85±33.65) ng/L,由于 FGF 在本研究呈非正态分布,故取其对数为参数进行组间比较,结果显示血透、腹透患者均明显高于健康人群($P < 0.01$),但血透组和腹透组两组间无统计学差异(表 1)。

表 1 各组患者血清 FGF-23、1,25-(OH)₂ VitD 水平

Tab 1 Serum concentration of FGF-23 and 1,25-(OH)₂ VitD in HD and PD patients

Index	Haemodialysis group	Peritoneal group	Control group
<i>n</i>	50	24	20
Age(years)	54.8 ± 15.5 ^{△△}	69.8 ± 10.8 ^{**}	50.3 ± 22.7
Dialysis time <i>t</i> /month	52.4 ± 61.9 ^{△△}	22.4 ± 23.3	-
Scr <i>c_B</i> /(μmol · L ⁻¹)	501.69 ± 181.09 ^{**}	525.73 ± 109.30 ^{**}	70.29 ± 17.22
Calcium <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	2.19 ± 0.42 [*]	2.23 ± 0.35	2.49 ± 0.24
Phosphorus <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	1.67 ± 0.31 ^{**}	1.62 ± 0.41 ^{**}	1.26 ± 0.19
iPTH <i>ρ_B</i> /(pg · ml ⁻¹)	569.17 ± 935.35 [*]	746.88 ± 866.54 [*]	30.62 ± 4.70
1,25(OH) ₂ VitD <i>c_B</i> /(pmol · L ⁻¹)	19.82 ± 4.99 ^{**△△}	24.31 ± 7.11 ^{**}	48.37 ± 3.47
FGF-23 <i>ρ_B</i> /(ng · L ⁻¹)	88.51 ± 35.01	87.85 ± 33.65	11.76 ± 3.63
lg FGF-23	1.92 ± 0.17 ^{**}	1.92 ± 0.14 ^{**}	1.05 ± 0.12

Scr: Serum creatinine; iPTH: Intact parathyroid hormone; FGF-23: Fibroblast growth factor 23; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs control group;

△△ $P < 0.01$ vs PD group

2.2 Pearson相关性分析 见表2。血清 FGF-23 与血清肌酐、iPTH、磷、透析时间呈正相关 ($P < 0.05$), 与 $1,25-(OH)_2VitD$ 负相关 ($P < 0.05$), 与年龄、血清钙无关。

表2 ESRD患者 FGF-23 与其他指标的相关性分析

Tab 2 Pearson analysis of FGF-23 expression in patients with ESRD

Index	r	P
1,25-(OH) ₂ VitD	-0.805	0.0005
Ig Scr	0.693	0.0005
iPTH	0.329	0.002
Phosphorus	0.391	0.0005
Dialysis time	0.380	0.0005
Age	0.155	0.159
Calcium	-0.127	0.251

2.3 影响因素多元回归分析 多元回归分析结果显示, Scr、血清 $1,25-(OH)_2 VitD$ 及透析方式是 FGF-23 的独立影响因素, 其回归方程为 $Y(\lg FGF-23) = 1.982 - 1.863 \times 10^{-2} [\text{透析方式}] + 6.168 \times 10^{-2} [\lg Scr] - 1.877 \times 10^{-2} [1,25-(OH)_2 VitD]$ 。

3 讨论

钙磷代谢紊乱是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD), 特别是 ESRD 患者重要的并发症之一。大量的证据表明, CKD 时长期的钙磷代谢紊乱可引发甲状旁腺功能亢进、矿物质和骨代谢异常, 尚可引起肺、心肌、心脏瓣膜、血管等转移性钙化, 使患者的生存质量下降, 而且与慢性肾功能衰竭的死亡率增加相关联^[5-7]。维持合适的钙磷代谢平衡及甲状旁腺激素水平已经成为改善慢性肾脏病患者的生存质量和延长寿命极其重要的方法。

FGF-23 是多肽激素成纤维细胞生长因子 (FGFs) 家族的成员, 基因位于染色体 12p, 编码 251 个氨基酸的蛋白, 血清中的 FGF-23 主要是由成骨细胞分泌的, 肾脏是 FGF-23 主要的靶器官, 健康成人尿中可以检测到 FGF-23, 提示肾脏可能是 FGF-23 清除的主要脏器。血液透析并不能清除 FGF-23, 甚至还可能造成 FGF-23 一过性升高, 其机制尚不清楚。FGF-23 通过近曲小管上皮细胞刷状缘膜上的钠-磷协同转运蛋白 II a (NPT2a) 的内移和降解增加尿磷的排泄, 减少肾脏无机磷重吸收从而调节磷的排泄^[8]; 还可抑制 1α -羟化酶导致 $1,25-(OH)_2 VitD$ 水平下降。甲状旁腺是 FGF-23 的另一个靶器官, 有研究表明, 早期应用重组 FGF-23 可使甲状旁腺组织基因表达增加, 而且 FGF-23 水平与

慢性肾脏病甲旁亢的严重程度有关, 可作为预测 ESRD 患者难治性甲旁亢发生的指标。FGF-23 对 PTH 分泌、产生和细胞增生的调节尚需进一步的研究。胸腺、淋巴结、腹外侧核、脉络丛等也表达 FGF-23, 但其功能尚不清楚。Phex 是一种 I 型膜蛋白, 其突变可以导致 XHL。牙基质蛋白 (dentin matrix protein-1, DMP1) 是一种酸性、非胶原性细胞外基质蛋白。细胞外基质磷酸化糖蛋白 (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE) 是一种肽链内切酶, 由 525 个氨基酸组成, 与 DMP1 功能相反, 是骨矿化的抑制剂。Phex、DMP1、MEPE 等调节骨矿化的因子可调节 FGF-23 的表达, 骨中调磷因子的存在及磷在骨矿化中的重要作用, 提示可能存在一个不同于 PTH-维生素 D 轴的骨-肾轴, 共同调节体内磷的代谢和骨的矿化。

正常人循环中有低水平的 FGF-23 表达, 但在高磷饮食、应用活性维生素 D、遗传性低磷血症患者中明显升高; 慢性肾脏病患者血清 FGF-23 水平也明显升高, 与 PTH、血清磷、维生素 D 的应用有关^[9]。本研究中腹透患者年龄比血透组患者要大, 可能的原因有: 高龄患者首选进行腹透; 有心脑血管并发症及不能耐受血透的患者选择腹透。但将年龄作为协变量建立模型, 讨论年龄对 FGF-23 的影响发现其对 FGF-23 的影响不显著。血透组及腹透组患者 iPTH、血清肌酐、血磷均明显高于健康对照组, 而血清钙浓度低于健康对照组, 与终末期肾病状态相符合。研究^[10]证实, 多数透析患者血清 FGF-23 浓度超过正常人的 100 多倍。有学者^[11]发现, 用全长人 FGF-23 的试剂盒检测, 肾功能下降后血清 FGF-23 水平缓慢升高。本研究结果显示, 健康对照组血清 FGF-23 为 $(11.76 \pm 3.63) \text{ ng/L}$, 血透及腹透患者 FGF-23 水平均明显高于健康对照组, 提示 FGF-23 作为调节磷代谢的因子, 随着肾功能的减退, FGF-23 的水平代偿性升高, 从而促进磷的排泄, 但由于肾小管功能毁损, 失去调节磷代谢功能的靶器官, 因此并不能引起磷的排泄增加。FGF-23 与血清肌酐水平呈正相关, 提示肾脏对 FGF-23 的清除减少可能也是其升高的原因之一。

局部和全身性因素可以调节 FGF-23 的产生。FGF-23 和 $1,25-(OH)_2 VitD$ 共同组成一个反馈环, 协同形成骨-肾轴, 抑制高磷血症, 调节磷的代谢和骨的矿化。有研究证实^[12], $1,25-(OH)_2 VitD$ 增加循环中 FGF-23 的水平, 通过维生素 D 受体 (VDR) 作用于 FGF-23 启动子, 增加成骨细胞/骨细胞 FGF-23 的转录; FGF-23 抑制 $1,25-(OH)_2 VitD$ 的

产生,主要是减少肾脏 1- α 羟化酶 mRNA 的表达,抑制 1,25-(OH)₂VitD 的合成,同时它增加 25-羟基维生素 D-24-羟化酶的活性,诱导 1,25-(OH)₂VitD 的破坏,加速其降解。Shigematsu 等^[11]证实,GFR<80 ml/min 的患者,血清 1,25-(OH)₂VitD 水平和肾脏小管的磷重吸收 (TmP)/GFR 和血清 FGF-23 水平负相关。本研究结果显示,血透组、腹透组患者血清组 1,25-(OH)₂VitD 水平均明显低于健康对照组,且血透组明显低于腹透组,提示维生素 D 在调节 FGF-23 中发挥重要的作用,但其调控 FGF-23 的机制尚不清楚。

有报道^[13]显示,透析患者 FGF-23 与 PTH 有正相关,且与透析 2 年后的 FGF-23 水平有更好的相关,提示 FGF-23 可能作为尿毒症毒素,对肾外器官,如甲状旁腺、垂体等有生物学作用,可作为预测难治性继发性甲旁亢的指标。本研究与文献报道一致,FGF-23 与 iPTH 呈正相关,但 iPTH 是如何调节 FGF-23 的尚有待于进一步研究证实。

维生素 D 缺乏、FGF-23 水平升高、iPTH 等因素共同参与了钙磷代谢的调节,循环中 FGF-23 是调节体内磷代谢一个重要的因子,FGF-23 的调控可能是维生素 D、钙、磷、iPTH 等多种因素共同作用的结果。慢性肾脏病中 FGF-23 水平增高的机制尚未充分阐明,FGF-23 对其他器官的影响,尤其是对甲状旁腺、骨组织的确切作用尚有待于进一步的研究证实。

[参考文献]

- [1] Berndt T J, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289: F1170-F1182.
- [2] Imel E A, Econs M J. Fibroblast growth factor 23: Roles in health and disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 2565-2575.
- [3] Jonsson K B, Zahradnik R, Larsson T. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1656-1663.
- [4] Westerberg P A, Linde T, Wikstrom B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson T E. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 3202-3207.
- [5] Block G A, Klassen P S, Lazarus J M, Ofsthun N, Lowrie E G, Chertow G M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 2208-2218.
- [6] London G M, Guerin A P, Marchais S J, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 1731-1740.
- [7] Gal-Moscovici A, Sprague S M. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22 (Suppl 2): V91-V94.
- [8] Saito H, Kusano K, Kinosaki M, Ito H, Hirata M, Sgawa H, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ production [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278: 2206-2211.
- [9] Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers [J]. *Kidney Int*, 2003, 64: 2272-2279.
- [10] Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, Nagasue K, Okuno S, Yoshihara A, et al. FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 2004, 65: 1943-1946.
- [11] Shigematsu T, Kazama J J, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency [J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44: 250-256.
- [12] Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs J R, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 1305-1315.
- [13] Nakanishi S, Kazama J J, Niikono T, Omorik, Yamashita T, Fukumoto S, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2005, 67: 1171-1178.

[本文编辑] 曹 静, 孙 岩