

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.01.0027

· 论 著 ·

中心夜间透析和传统透析患者循环成纤维细胞生长因子 23 水平差异及影响因素

康梅子¹, 薛澄¹, 付莉莉¹, 叶小飞², 陈静¹, 叶朝阳¹, 郁胜强¹, 梅长林¹, 戴兵^{1*}

1. 第二军医大学长征医院肾内科、解放军肾脏病研究所, 上海 200003

2. 第二军医大学卫生勤务学系卫生统计学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 比较中心夜间血液透析(INHD)和传统血液透析(CHD)患者循环成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)水平差异并探讨影响患者 FGF23 水平的因素。**方法** 收集第二军医大学长征医院 44 例 INHD 及 64 例 CHD 患者空腹静脉血,测定患者钙、磷、全段甲状旁腺素(iPTH)、尿素清除指数(Kt/V)、25-羟维生素 D、铁蛋白、血红蛋白、血脂、FGF23 等指标并比较两组各指标的差异,采用多重线性回归分析探究 FGF23 的影响因素,Pearson 相关性分析探究 FGF23 与血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH、25-羟维生素 D、Kt/V 的相关性。**结果** INHD 患者血磷较 CHD 患者低($P<0.05$),INHD 透析充分性明显高于 CHD,INHD 患者循环 FGF23 水平低于 CHD 患者($P<0.05$)。FGF23 与钙、磷、钙磷乘积相关($P<0.01$),与 iPTH 及 Kt/V 不相关。**结论** INHD 比 CHD 更能有效改善慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)参数。钙磷乘积是血液透析患者 FGF23 水平的独立影响因素,INHD 通过减少钙磷乘积降低血清 FGF23 水平可能是其改善患者临床预后的机制之一。

[关键词] 肾透析;夜间透析;成纤维细胞生长因子 23;慢性肾脏病-矿物质和骨异常

[中图分类号] R 459.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)01-0027-07

Difference of circulating fibroblast growth factor-23 levels between patients undergoing in-center nocturnal hemodialysis and conventional hemodialysis and the influencing factors

KANG Mei-zi¹, XUE Cheng¹, FU Li-li¹, YE Xiao-fei², CHEN Jing¹, YE Chao-yang¹, YU Sheng-qiang¹, MEI Chang-lin¹, DAI Bing^{1*}

1. Department of Nephrology, Kidney Institute of PLA, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Medical Statistics, Faculty of Medical Services, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To compare the circulating fibroblast growth factor-23 (FGF23) levels between patients undergoing in-center nocturnal hemodialysis (INHD) and conventional hemodialysis (CHD), and to explore the factors influencing the level of circulating FGF23. **Methods** Limosis vein blood were collected from 44 patients undergoing INHD and 64 patients undergoing CHD in Changzheng Hospital, Second Military Medical University. Serum calcium, phosphate, intact parathyroid hormone (iPTH), urea clear index (Kt/V), 25-hydroxy vitamin D, ferritin, hemoglobin, blood lipid, and FGF23 were measured and compared between the two groups. All the influencing factors of FGF23 were analyzed by multivariate regression analysis. The correlations between FGF23 and serum calcium, phosphate, calcium-phosphate product, iPTH, 25-hydroxy vitamin D and Kt/V were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The levels of serum phosphate and FGF23 in patients undergoing INHD were significantly lower than that in patients undergoing CHD ($P<0.05$). The dialysis adequacy of INHD was significantly higher than that of CHD ($P<0.05$). Serum FGF23 was related to serum calcium, serum phosphate, and calcium-phosphate product (all $P<0.01$), but not to iPTH or Kt/V. **Conclusion** INHD is more effective than CHD in improving the chronic kidney disease-mineral and parameters of bone abnormalities (CKD-MBD). Calcium-phosphate product is an independent influencing factor of serum FGF23 in patients undergoing IHND. Reducing the serum FGF23 by decreasing calcium-phosphate product may be a mechanism of INHD to improve the clinical prognosis of patients.

[收稿日期] 2016-12-06 **[接受日期]** 2016-12-19

[基金项目] 国家自然科学基金(81370844). Supported by National Natural Science Foundation of China (81370844).

[作者简介] 康梅子, 硕士生. E-mail: meizi_better@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885397, E-mail: daibin105@126.com

[Key words] renal dialysis; nocturnal dialysis; fibroblast growth factor-23; chronic kidney disease-mineral; bone disorder

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(1): 27-33]

传统血液透析 (conventional hemodialysis, CHD)能够延长尿毒症患者的存活时间,改善患者生存质量,但透析患者死亡率仍比较高^[1]。有研究表明强化透析如中心夜间血液透析 (in-center nocturnal hemodialysis, INHD)可以改善血磷,更好地控制血红蛋白水平,提高患者生存率^[2-3]。成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor-23, FGF23)与慢性肾衰竭预后相关,研究表明慢性肾衰竭患者异常升高的 FGF23 水平是增加心血管事件发生率和死亡率的独立危险因素^[4]。INHD 能否通过降低 FGF23 水平改善预后,国内尚未见相关报道。本研究对我院 CHD 和 INHD 患者的循环 FGF23 水平进行比较,并分析血液透析患者 FGF23 水平的影响因素,探讨 INHD 改善患者预后的机制。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入 2010 年 2 月开始在第二军医大学长征医院进行血液透析的尿毒症患者。纳入标准:年龄≥18 岁;在当前透析方式下稳定治疗≥3 个月。排除标准:合并心、肝、肺等重要器官严重衰竭的患者;近 1 个月内有外伤、手术、感染的患者。最终纳入 INHD 患者 44 例,CHD 患者 64 例。

1.2 透析方法 CHD 患者使用含钙 1.5 mmol/L 碳酸氢盐透析液,每周规律透析 3 次,每次透析 4.0 h,血流量 200~360 mL/min,透析液流量 500 mL/min,透析器膜面积 1.5 m²,其中 21 例使用高通量 (Rexeed 15uc)透析器、43 例使用低通量 (Rexeed 15lc)透析器。INHD 患者使用含钙 1.5 mmol/L 碳酸氢盐透析液,每周透析 3 次,每次透析 7.0~7.5 h,透析血流量 200~260 mL/min,透析液流量 300 mL/min,均使用 Rexeed 15uc 透析器。

1.3 检测指标 连续 3 次采集患者 1 周中第 2 次透析前空腹静脉血。采用自动生化分析仪检测血钙、血磷、白蛋白、铁蛋白、血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇。采用化学发光仪检测全段甲状旁腺素 (intact parathyroid hormone, iPTH) 和 25-羟维生素 D 水平,ELISA 法检测 FGF23 (Kainos laboratories 公司)。结果取 3 次检测的平均值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验比较两组间的差异;计数资料用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关性分析探究

FGF23 与其他单因素之间的相关性,采用多重线性回归分析探究血液透析患者 FGF23 水平的影响因素。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 患者一般资料 INHD 组:共 44 例,男性 23 例、女性 21 例,年龄 26~80 [平均(54.43±10.36)] 岁,透析龄平均(8.32±5.55)年。CHD 高通组:共 21 例,男性 11 例、女性 10 例,年龄 26~80 [平均(53.32±9.53)] 岁,透析龄平均(8.42±5.52)年。CHD 低通组:共 43 例,男性 23 例、女性 20 例,年龄 26~80 [平均(54.35±10.61)] 岁,透析龄平均(8.37±5.49)年。3 组患者的一般资料、病种分布见表 1,3 组间年龄、性别及透析龄比较差异均无统计学意义。

2.2 各组患者药物使用情况 与 CHD 高通组和低通组相比,INHD 组患者平均使用降压药的种类更少($P<0.05$),促红细胞生成素及碳酸钙服用剂量更低($P<0.05$),骨化三醇使用量差异无统计学意义。CHD 高通组与低通组之间药物的使用情况差异无统计学意义。具体药物使用情况见表 1。

2.3 各组患者生化指标比较

2.3.1 FGF23 INHD 组患者血清 FGF23 水平低于 CHD 组($P<0.05$)。CHD 高通组与 CHD 低通组血清 FGF23 差异无统计学意义(表 2)。

2.3.2 血钙、血磷、钙磷乘积、iPTH、25-羟维生素 D INHD 组患者血磷水平低于 CHD 组($P<0.05$),CHD 高通组与 CHD 低通组血磷水平差异无统计学意义;INHD 组患者钙磷乘积低于 CHD 组($P<0.05$),CHD 高通组与 CHD 低通组钙磷乘积差异无统计学意义;3 组患者血钙、iPTH、25-羟维生素 D 水平差异无统计学意义(表 2)。根据中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》^[5],血磷维持在 1.13~1.78 mmol/L,血钙维持在 2.10~2.50 mmol/L,iPTH 目标值为正常值上限的 2~9 倍(130~600 pg/mL)。44 例 INHD 患者中,血钙达标 28 例(63.6%),血磷达标 27 例(61.4%),iPTH 达标 28 例(63.6%);21 例 CHD 高通组患者中,血钙达标 12 例(57.1%),血磷达标 9 例(42.9%),iPTH 达标 11 例(52.4%);43 例 CHD 低通组患者中,血钙达标 24 例(55.8%),血磷达标 18 例(41.9%),iPTH 达标 22 例(51.2%)。INHD 组患者血钙、血磷以及 iPTH 达标率都高于 CHD 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 透析患者一般资料及药物使用情况

Tab 1 Characteristics and drug usage of patients undergoing hemodialysis

Item	INHD N=44	HF-CHD N=21	LF-CHD N=43
Gender <i>n</i>			
Male	23	11	23
Female	21	10	20
Age (year), $\bar{x}\pm s$	54.43±10.36	53.32±9.53	54.35±10.61
Time of HD <i>t</i> /year, $\bar{x}\pm s$	8.32±5.55	8.42±5.52	8.37±5.49
Primary disease <i>n</i>			
CGN	32	13	28
Hypertensive renal sclerosis	3	2	5
DN	3	3	2
Obstructive nephropathy	0	1	3
PKD	3	0	2
MM	0	0	1
Others	3	2	2
The usage of drugs $\bar{x}\pm s$			
Kinds of antihypertensive drugs	1.2±0.2 (<i>n</i> =34)	1.9±0.8* (<i>n</i> =17)	2.1±0.9* (<i>n</i> =39)
EPO (U·week ⁻¹)	5 320.0±3 840.0 (<i>n</i> =32)	6 743.0±3 780.0* (<i>n</i> =18)	6 874.0±3 685.0* (<i>n</i> =36)
CaCO ₃ (g·d ⁻¹)	1.8±1.5 (<i>n</i> =25)	2.6±1.0* (<i>n</i> =14)	2.7±0.8* (<i>n</i> =30)
Calcitriol (μg·d ⁻¹)	0.20±0.19 (<i>n</i> =29)	0.24±0.14 (<i>n</i> =18)	0.25±0.16 (<i>n</i> =32)

INHD; In-center nocturnal hemodialysis; HF-CHD; High flux of conventional hemodialysis; LF-CHD; Low flux of conventional hemodialysis; HD; Hemodialysis; CGN; Chronic glomerulonephritis; DN; Diabetic nephropathy; PKD; Polycystic kidney disease; MM; Multiple myeloma; EPO; Erythropoietin. * $P<0.05$ vs INHD

2.3.3 尿素清除指数 (Kt/V) INHD 组患者者血红蛋白、铁蛋白、白蛋白及血脂差异均无统计学 Kt/V 高于 CHD 组 ($P<0.05$), 说明其透析更充分。意义 (表 2)。

CHD 高通组与 CHD 低通组两组间差异无统计学意义 (表 2)。

2.3.5 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) CHD 高通组 β_2 -MG 比 CHD 低通组低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$);

2.3.4 血红蛋白、铁蛋白、白蛋白及血脂 3 组患 INHD 组与 CHD 高通组间差异无统计学意义 (表 2)。

表 2 CHD 与 INHD 患者间各生化指标比较

Tab 2 Comparison of biochemical parameters between CHD and INHD patients

Item	INHD <i>n</i> =44	HF-CHD <i>n</i> =21	LF-CHD <i>n</i> =43
FGF23 ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	4 619.47±2 249.02	7 512.36±3 777.57*	7 413.51±3 562.57*
Cholesterol c_B /(mmol·L ⁻¹)	3.67±0.87	3.65±0.85	3.63±0.85
Triglycerides c_B /(mmol·L ⁻¹)	2.19±1.59	2.34±1.51	2.22±1.71
LDL-C c_B /(mmol·L ⁻¹)	1.99±0.45	2.01±0.57	2.08±0.59
HDL-C c_B /(mmol·L ⁻¹)	0.89±0.30	0.85±0.23	0.86±0.21
Phosphate c_B /(mmol·L ⁻¹)	1.45±0.43	1.98±0.56*	2.01±0.57*
Calcium c_B /(mmol·L ⁻¹)	2.45±0.21	2.48±0.34	2.46±0.37
Calcium-phosphate product (mmol ² ·L ⁻²)	3.54±1.07	4.89±1.45*	4.99±1.67*
Albumin ρ_B /(g·L ⁻¹)	42.31±5.67	42.20±6.38	40.96±3.82
Kt/V	1.87±0.64	1.52±0.31*	1.46±0.30*
iPTH ρ_B /(pg·mL ⁻¹)	306.08±141.09	412.92±212.10	492.18±112.10
25-(OH)D ρ_B /(ng·mL ⁻¹)	28.0±9.8	23.7±10.3	23.9±6.9
Hemoglobin ρ_B /(g·L ⁻¹)	117.56±13.99	111.14±14.24	111.83±15.18
Ferritin ρ_B /(μg·L ⁻¹)	196.56±155.85	210.13±151.01	193.94±130.03
β_2 -MG ρ_B /(mg·L ⁻¹)	16.5±3.1	17.5±4.1	25.6±4.8 Δ

INHD; In-center nocturnal hemodialysis; HF-CHD; High flux of conventional hemodialysis; LF-CHD; Low flux of conventional hemodialysis; FGF23; Fibroblast growth factor-23; LDL-C; Low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C; High-density lipoprotein cholesterol; Kt/V; Urea clear index; iPTH; Intact parathyroid hormone; 25-(OH)D; 25-Hydroxy vitamin D; β_2 -MG; β_2 -Microglobulin. * $P<0.05$ vs INHD; $\Delta P<0.05$ vs HF-CHD

2.4 血液透析患者 FGF23 水平的影响因素分析 对FGF23 与其他指标进行相关性分析,结果显示 FGF23 与血钙、血磷、钙磷乘积相关($P<0.01$),

与血脂、透析时间、血红蛋白、Kt/V 等无相关性(表 3)。多因素线性回归显示 FGF23 与血钙、血磷、钙磷乘积呈正相关($P<0.01$,表 4)。

表 3 血液透析患者 FGF23 水平与各指标间的单因素相关性分析

Tab 3 Single regression analysis of FGF23 and other parameters in HD patients

Variable	r value	t value	P value
Age	0.415	4.696	0.182
Time of HD	-0.125	1.297	0.248
Triglycerides	0.159	1.658	0.147
Cholesterol	0.219	2.311	0.244
LDL-C	0.155	1.615	0.173
HDL-C	-0.120	1.244	0.291
Phosphate	0.501	5.960	<0.001
Calcium	0.433	4.946	<0.001
Calcium-phosphate product	0.623	8.200	<0.001
Albumin	0.101	1.045	0.371
Kt/V	-0.373	4.139	0.323
iPTH	0.339	3.710	0.152
25-(OH)D	0.223	2.355	0.352
Hemoglobin	-0.067	0.691	0.540
Ferritin	-0.150	1.562	0.216

FGF23; Fibroblast growth factor-23; HD; Hemodialysis; LDL-C; Low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C; High-density lipoprotein cholesterol; Kt/V; Urea clear index; iPTH; Intact parathyroid hormone; 25-(OH)D; 25-Hydroxy vitamin D

表 4 血液透析患者 FGF23 水平的影响因素多因素分析

Tab 4 Multivariate regression analysis of regulatory factors of FGF23 in HD patients

Variable	β	SE	t value	P value
Calcium	0.369	0.649	0.569	0.001
Phosphate	0.461	0.299	1.542	<0.001
iPTH	0.206	0.210	0.981	0.332
Kt/V	-0.255	0.270	0.944	0.350
Calcium-phosphate product	0.474	0.161	2.944	<0.001

Take the variables that $P<0.3$ in the single regression analysis as candidates, multivariate regression analysis has been done. Then we adopt stepwise regression, taking $P<0.05$ as inclusion criteria and $P>0.10$ as exclusion criteria. Take the existence of collinearity between calcium, phosphate and calcium-phosphate product into consideration, calcium and phosphate is absent. The other results are derived from the global entry method. FGF23; Fibroblast growth factor-23; HD; Hemodialysis; iPTH; Intact parathyroid hormone; Kt/V; Urea clear index

3 讨论

血液透析可以延长慢性肾衰竭患者的生存时间,减少并发症。从治疗模式上看,传统透析方式每周3次,每次4h;强化透析方式则包括每日短时透析、INHD(每周3次,每次7~8h)以及家庭夜间透析(每周5~7次,每次7h)^[6]。本中心自2009年开展INHD。既往研究显示INHD相比CHD具有更高的长期生存率^[7],但改善临床预后的机制尚未完

全明确,更高的透析充分性、更良好的血压控制、更低的血磷和超滤率都可作为其可能机制之一。INHD患者尿素清除率增加,血压控制更佳,营养状态及生活质量改善,血磷更低,促红细胞生成素和降磷制剂使用量明显减少^[2-3, 8]。由于DOPPS研究代表透析充分性的小分子溶质尿素清除率Kt/V>1.3时,进一步提高Kt/V无法提高生存率^[9],因此我们推测INHD对生存率的改善并非通过提高小分子毒素的清除,INHD另一突出优势是

降低血磷,血磷水平与透析患者生存率密切相关,改善慢性肾衰竭-骨代谢异常(CKD-MBD)可能是其重要机制之一。

CKD-MBD 是透析患者最常见的并发症之一,而 FGF23 是近年来 CKD-MBD 研究的热点和重要致病因子。FGF23 是由成骨细胞及骨细胞产生的钙磷调节因子,可通过促进尿磷排泄而降低血磷,对 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成有抑制作用^[10]。FGF23 在慢性肾衰竭不同时期发挥的作用不同,在慢性肾衰竭早期,FGF23 参与维持磷平衡^[11],随着肾功能恶化,其促进磷排泄作用日益削弱^[12],异常升高的 FGF23 反而成为一种毒素,与患者的不良预后高度相关。FGF23 可通过非 klotho 依赖 FGFR 途径介导心脏毒性^[13]。FGF23 升高与左室肥厚所致心血管死亡率增加相关,与全因死亡率风险增加相关,FGF23 现已成为观察慢性肾衰竭预后的重要指标^[14-16]。

Culleton 等^[17]对传统透析及夜间透析方式进行研究,在研究开始前和 6 个月后分别对两组患者进行心脏 MRI 检查评价左心室质量变化。6 个月后,INHD 组患者的左心室质量平均减少 13.8 g,而 CHD 组患者的左心室质量平均增加 1.5 g。本研究首次发现 INHD 较 CHD 可以有效降低透析患者血清 FGF23 水平,为 INHD 改善临床预后提供了直接理论依据。由此推测 INHD 改善左心室肥厚、减少死亡率的重要机制之一可能就是通过降低循环 FGF23 水平而实现的。

本研究进一步探讨了透析患者 FGF23 的调控因素。尽管针对慢性肾衰竭患者 FGF23 升高的调控研究较多,但至今研究结论不一。血磷对 FGF23 存在调控作用较为明确^[18],但其刺激 FGF23 升高的分子机制至今尚未明确,且我们的研究表明高磷在低钙血症的患者中无法刺激 FGF23 升高。近年来研究亦发现钙对 FGF23 存在正向调控作用,如我们前期的实验结果发现野生鼠及 PTH 缺乏的突变鼠给予氯化钙之后 12 h 检出的 FGF23 显著增加;体外实验发现采用不同浓度的钙(1、2、4、6、8 mmol/L)刺激 MC3T3-E1 成骨细胞,当钙浓度为 6 mmol/L 时,FGF23 启动子报告基因转录活性最高,且该活性作用可被钙拮抗剂抑制,该实验表明血钙可以直接调控 FGF23 转录^[19]。活性维生素 D 对 FGF23 存在正向调控作用,FGF23 启动子上存在维

生素 D 反应元件,活性维生素 D 可刺激 FGF23 的转录表达^[20]。为避免服用药物对两组患者 FGF23 水平的影响,我们搜集了患者的药物使用情况,结果发现,两组服用活性维生素 D 的人数比例、药物剂量差异无统计学意义,但含钙磷结合剂的剂量在 INHD 组明显减少。因此夜间透析患者 FGF23 水平下降与活性维生素 D 使用差异无关。PTH 是另一 FGF23 潜在的调控因素,慢性肾衰竭患者 PTH 和 FGF23 常同时升高,Lavi-Moshayoff 等^[21]研究认为 PTH 可刺激 FGF23 生成增多。我们前期研究发现,显著升高的 PTH 亦无法刺激活性维生素 D 生成障碍小鼠 FGF23 的表达增多^[19],PTH 和活性维生素 D 生成障碍肾衰小鼠 FGF23 水平明显下降,仅给予高钙高磷饮食就可以恢复慢性肾衰竭小鼠 FGF23 水平,表明 PTH 和活性维生素 D 可能均非 FGF23 升高的必需因素^[22]。

本研究分析了钙、磷、钙磷乘积、iPTH、25-羟维生素 D、透析年限等因素与 FGF23 的相关性,单因素和多因素分析均显示仅磷、钙、钙磷乘积与 FGF23 呈正相关。其中,各组血钙水平在差异无统计学意义的情况下与 FGF23 呈正相关是一重要发现,表明钙可通过其他方式如增加钙负荷、调节钙磷乘积来正向调控 FGF23,这一作用可早于且不依赖于血钙的变化。既往小鼠体内实验发现,钙离子促进 FGF23 分泌增加需要至少 50 mg/L 的血清磷,磷对 FGF23 的刺激作用也需要至少 80 mg/L 的血钙,因此一定大小的钙磷乘积是导致血清 FGF23 升高的因素,而非单独一种离子^[23]。同样,在透析患者中,异常升高的钙磷乘积可能才是促进 FGF23 异常升高最主要的致病因素。关于致病机制,我们推测当钙、磷负荷增多时,细胞外液钙和磷在骨骼的沉积增加,然后通过目前未知的机制来刺激成骨细胞,导致成骨细胞生成 FGF23 增多。

钙磷乘积是透析患者血清 FGF23 水平的独立的影响因素和预测因子。目前临床上一些临床研究也支持减少患者钙磷乘积可降低患者血清 FGF23 水平这一结论,例如使用不含钙的磷结合剂司维拉姆较含钙的磷结合剂可以更明显降低血清 FGF23 水平,其机制就与减少钙摄入降低钙磷乘积有关^[24];西那卡塞降低患者血钙、血磷,也可使患者血清 FGF23 水平下降^[25]。本研究结论为降低透析患

者血清 FGF23 水平、减少 FGF23 所致不良作用提供了新的思路。INHD 作为一种符合我国国情提高透析患者生存率的透析方式,除了能够更好地控制患者血压、提高患者生活质量外,降低钙磷乘积和血清 FGF23 水平可能是其另一重要优势。

此外,本研究中我们观察了不同透析器对血透患者 FGF23 水平的影响,将 CHD 患者分为低通量透析器组和高通量透析器组,结果发现采用高通量透析器的患者钙、磷等生化指标较低通量并没有明显差异,高通量透析器对 β_2 -MG 清除较好。与之相对应 CHD 高通量透析器组和高通量透析器组患者血清 FGF23 水平差异也无统计学意义,再次表明钙磷乘积的改善是导致 FGF23 下降的重要因素,高通量透析器并不能比低通量透析器更有效降低钙磷乘积和循环 FGF23 水平。另外,由于 FGF23 相对分子质量为 32 000,属于较大分子,常规透析器对其清除都相对有限,因此透析过程对 FGF23 的清除以及对血清 FGF23 水平的影响也可忽略不计。

本研究存在以下几点不足:首先,本研究属单中心回顾性队列研究,样本数较少,可能会对研究结论带来一定偏差。其次,活性维生素 D 作为 FGF23 的调控因素之一,由于临床上目前尚无活性维生素 D 标准化测量方法,且测量影响因素较多,在本研究中未进行检测分析。最后,本研究观察时间较短,对两组队列血清 FGF23 与患者临床预后如死亡率的关系未进行研究。

总之,INHD 相比 CHD 可以更好地降低透析患者血磷、钙磷乘积和血清 FGF23 水平,是预防或改善 CKD-MBD 的重要手段之一。钙磷乘积是血液透析患者 FGF23 最重要且独立的影响因素。INHD 患者通过减少钙磷乘积降低血清 FGF23 水平可能是其改善临床预后的机制之一。

[参考文献]

[1] GOODKIN D A, BRAGG-GRESHAM J L, KOENIG K G, WOLFE R A, AKIBA T, ANDREUCCI V E, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 3270-3277.

[2] LACSON E Jr, WANG W, LESTER K, OFSTHUN

N, LAZARUS J M, HAKIM R M. Outcomes associated with in-center nocturnal hemodialysis from a large multicenter program[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 220-226.

- [3] GUBENŠEK J, BUTUROVIĆ-PONIKVAR J, KNAP B, MARN PERNAT A, BENEDIK M, PONIKVAR R. Effect of switching to nocturnal thrice-weekly hemodialysis on clinical and laboratory parameters: our experience[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17: 412-415.
- [4] WOLF M, MOLNAR M Z, AMARAL A P, CZIRA M E, RUDAS A, UJSZASZI A, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 956-966.
- [5] 王莉,李贵森,刘志红. 中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2013, 22: 554-559.
- [6] BUGEJA A, DACOURIS N, THOMAS A, MARTICORENA R, MCFARLANE P, DONNELLY S, et al. In-center nocturnal hemodialysis: another option in the management of chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 778-783.
- [7] JAYANTI A, NIKAM M, EBAH L, DUTTON G, MORRIS J, MITRA S. Technique survival in home haemodialysis: a composite success rate and its risk predictors in a prospective longitudinal cohort from a tertiary renal network programme[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 2612-2620.
- [8] POON C K, TANG H L, WONG J H, LAW W P, LAM C M, YIM K F, et al. Effect of alternate night nocturnal home hemodialysis on anemia control in patients with end-stage renal disease[J]. *Hemodial Int*, 2015, 19: 235-241.
- [9] SARAN R, CANAUD B J, DEPNER T A, KEEN M L, MCCULLOUGH K P, MARSHALL M R, et al. Dose of dialysis: key lessons from major observational studies and clinical trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(5 Suppl 2): 47-53.
- [10] MARTIN A, DAVID V, QUARLES L D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92: 131-155.
- [11] SHIMADA T, URAKAWA I, YAMAZAKI Y, HASEGAWA H, HINO R, YONEYA T, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate

- cotransporter type II a [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314: 409-414.
- [12] GALITZER H, BEN-DOV I Z, SILVER J, NAVEH-MANY T. Parathyroid cell resistance to fibroblast growth factor 23 in secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2010, 77: 211-218.
- [13] SCIALLA J J. Epidemiologic insights on the role of fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24: 260-267.
- [14] CHATHOTH S, AL-MUEILO S, CYRUS C, VATTE C, AL-NAFAIE A, AL-ALI R, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 concentration: prediction of mortality among chronic kidney disease patients[J]. *Cardiorenal Med*, 2015, 6: 73-82.
- [15] MUNOZ MENDOZA J, ISAKOVA T, RICARDO A C, XIE H, NAVANEETHAN S D, ANDERSON A H, et al. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7: 1155-1162.
- [16] MIRZA M A, LARSSON A, LIND L, LARSSON T E. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205: 385-390.
- [17] CULLETON B F, WALSH M, KLARENBACH S W, MORTIS G, SCOTT-DOUGLAS N, QUINN R R, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2007, 298: 1291-1299.
- [18] FERRARI S L, BONJOUR J P, RIZZOLI R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 1519-1524.
- [19] DAVID V, DAI B, MARTIN A, HUANG J, HAN X, QUARLES L D. Calcium regulates FGF-23 expression in bone [J]. *Endocrinology*, 2013, 154: 4469-4482.
- [20] MASUYAMA R, STOCKMANS I, TORREKENS S, VAN LOOVEREN R, MAES C, CARMELIET P, et al. Vitamin D receptor in chondrocytes promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 3150-3159.
- [21] LAVI-MOSHAYOFF V, WASSERMAN G, MEIR T, SILVER J, NAVEH-MANY T. PTH increases *FGF23* gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299: F882-F889.
- [22] DAI B, DAVID V, MARTIN A, LI H, QUARLES L D. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ is essential for PTH stimulation of FGF23 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 44th ASN, Philadelphia (Oral presentation).
- [23] QUINN S J, THOMSEN A R, PANG J L, KANTHAM L, BRÄUNER-OSBORNE H, POLLAK M, et al. Interactions between calcium and phosphorus in the regulation of the production of fibroblast growth factor 23 *in vivo* [J/OL]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304: E310-E320. doi: 10.1152/ajpendo.00460.2012.
- [24] DAMMENT S J, PENNICK M. Clinical pharmacokinetics of the phosphate binder lanthanum carbonate [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2008, 47: 553-563.
- [25] KOIZUMI M, KOMABA H, NAKANISHI S, FUJIMORI A, FUKAGAWA M. Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27: 784-790.