

## • 论著 •

## 血液透析联合血液滤过清除尿毒症患者血清成纤维细胞生长因子23的效果观察

李柱宏 李开龙 杨聚荣 张炜炜 李开斌 杨杰 何娅妮

**【摘要】 目的** 比较传统血液透析(HD)和血液透析联合血液滤过(HF)对尿毒症患者外周血成纤维细胞生长因子23(FGF23)的清除效果。**方法** 维持性HD的慢性肾脏疾病(CKD)5期患者212例,随机分为HD组和HD联合HF组。HD组处方:3次/周,4h/次;HD联合HF组处方:HD 2次/周,4h/次,HF 1次/周,6h/次。观察周期8周。两组患者在观察开始和观察结束时分别采静脉血进行以下指标检测:全自动生化仪检测血磷(P)、血钙(Ca)、尿素氮(BUN)和肌酐(Scr)水平,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清总甲状旁腺激素(iPTH)和FGF23水平,放射免疫测定法检测血浆1,25-二羟基维生素D<sub>3</sub>[1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]水平。**结果** 观察开始时两组患者血P、血Ca、BUN、Scr、iPTH、FGF23和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>均无统计学差异( $P > 0.05$ )。HD组观察结束和开始比较,血P、血Ca、iPTH、FGF23和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>均无统计学差异( $P > 0.05$ ),BUN和Scr水平显著性降低( $P < 0.001$ )。HD联合HF组治疗前后比较,血Ca和1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>无统计学差异( $P > 0.05$ );治疗后血P、iPTH、FGF23、BUN和Scr水平均显著性降低( $P < 0.001$ )。治疗后,HD联合HF组与单纯HD组比较,血P、iPTH和FGF23均显著降低,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。**结论** 与HD比较,HD联合HF治疗模式可显著降低终末期尿毒症患者循环血中的P、iPTH和FGF23水平,表明HD联合HF治疗模式对中、大分子物质有较好的清除效果,是较理想的组合治疗模式。

**【关键词】** 肾疾病; 肾透析; 血液滤过; 成纤维细胞生长因子23

**Effect of hemodialysis combined hemofiltration on the level of serum fibroblast growth factor 23 in uremic patients** Li Zhu-hong, Li Kai-long, YANG Ju-rong, ZHANG Wei-wei, Li Kai-bin, YANG Jie, HE Ya-ni. Department of Nephrology, Daping Hospital & Research Institute of Surgery, The Third Military Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Li Kai-long, Email: likailong1966@163.com; HE Ya-ni, Email: heynmail@yahoo.com

**【Abstract】 Objective** To compare the clear effect of serum FGF23 between traditional hemodialysis (HD) and hemodialysis combined hemofiltration (HF) in uremic patients. **Methods** A total of 212 patients with chronic kidney disease (CKD) at stage 5 treated with maintenance HD were enrolled in the study, and the study last for 8 weeks. Patients were divided into HD group and HD combined HF group randomly. Prescription for HD group: HD, 3 times/week, 4 h/time. Prescription for HD combined HF group: HF, 1 time/week, 6 h/time. HD, 2 times/week, 4 h/time. Serum phosphorus (P), calcium (Ca), urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), intact parathyroid hormone (iPTH), FGF23 and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> levels were determined before and after the study. **Results** There were no significantly difference of P, Ca, BUN, Scr, iPTH, FGF23 and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> between HD group and HD combined HF group at the beginning of the study ( $P > 0.05$ ). No distinctly difference of P, Ca, iPTH, FGF23 and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> was found in HD group at the end of the study compared with those at the beginning of the study ( $P > 0.05$ ), but BUN and Scr decreased obviously ( $P < 0.001$ ). In HD combined HF group, no significantly difference of Ca and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> was found at the end of the study compared with those at the beginning of the study ( $P > 0.05$ ), but BUN, Scr, P, iPTH and FGF23 decreased distinctly ( $P < 0.001$ ). At the end of the study, P, iPTH and FGF23 decreased significantly in HD combined HF group compared with those in HD group ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** Compared with HD, HD combined HF treatment modalities can significantly reduce the phosphorus, iPTH and FGF23 levels in circulating blood of patients with end-stage uremia, indicating that HD combined HF treatment model has a good effect to remove the macromolecule substance, HD combined HF is an ideal combination

of treatment modalities.

**【Key words】** Kidney diseases; Renal dialysis; Hemofiltration; Fibroblast growth factor 23

成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 对肾脏重吸收磷 (P) 和 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] 的代谢具有重要的调节作用<sup>[1]</sup>, 在慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 早期, FGF23 水平即出现升高, 而且先于血钙 (Ca)、血 P 和血清总甲状旁腺激素 (iPTH) 的升高<sup>[2]</sup>。CKD 早期 (2~3 期) FGF23 的升高, 是为了应对肾小球滤过率降低引起的血 P 升高, CKD 晚期 (4~5 期) FGF23 的升高还被认为是心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 事件发生的重要标志物。CKD 晚期 (4~5 期), FGF23 与血管钙化和 CKD-CVD 显著正相关, 而在非 CKD 患者, FGF23、iPTH 和 P 与冠心病却没有相关性<sup>[3]</sup>。目前的研究提示 FGF23 升高是 CKD 患者进展至终末期肾衰竭和患者死亡的独立危险因素<sup>[4]</sup>, 尤其是与 CKD-CVD 的发生独立正相关, 并且可能参与了 CKD-CVD 的发生机制。有效地清除 CKD 患者外周血 FGF23 对于延缓 CKD 进展、保护残余肾功能、降低患者死亡率均具有十分重要的临床意义。本研究旨在比较传统血液透析 (hemodialysis, HD) 和 HD 联合血液滤过 (HF) 对尿毒症患者血清 FGF23 的清除效果。

### 资料与方法

1. 一般资料: 2008 年 3 月至 2011 年 5 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科行维持性 HD 的 CKD 5 期患者 212 例, 随机分为 HD 组 (122 例) 和 HD 联合 HF 组 (90 例)。HD 组处方: 每周 3 次, 每次治疗时间 4 h, 血液流速 250~300 ml/min, 透析液 (Ca<sup>2+</sup> 1.25 mmol/L) 流速 500 ml/min, 采用聚砜膜高通量 F6 滤过器, 瑞典金宝 AK-100 透析机; HD 联合 HF 组处方: HD 每周 2 次 (模式和方法同 HD 组); HF 每周 1 次, 治疗时间 6 h, 血液流速 250~300 ml/min, 透析液流速 500 ml/min, 采用聚砜膜 F60/F80 透析器, Fresenius 4008H 透析机, 前补液方式, 置换液量 18~20 L。观察周期 8 周。两组患者在观察开始时的第 1 次治疗和观察结束时的最后 1 次治疗分别采静脉血进行下述指标检测。

2. 各指标检测方法: 全自动生化仪 (日本) 检测血 P、血 Ca、尿素氮 (BUN) 和肌酐 (Scr) 水平, 酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测两组患者血清 iPTH 和 FGF23 水平, 放射免疫测定法检测血浆 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平, 按说明书操作。取同组患者各项指标的平均值作为该组患者相应指标的统计

数值。

3. 统计学分析: 采用 SPSS 10.0 软件进行统计分析, 其中计量资料采用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间差异采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 两组患者一般临床资料的比较: 两组患者在性别、年龄、CKD 基础病、血压控制、血红蛋白水平、营养状况、药物使用等方面均具有可比性, 统计学分析差异无统计学意义 (表 1)。

2. 两组患者治疗前后外周血 BUN 和 Scr 的比较: 治疗前两组 BUN 和 Scr 无统计学差异, 有可比性 ( $P > 0.05$ ); 治疗后两组 BUN 和 Scr 均显著降低 ( $P < 0.001$ ), 但两组之间比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ) (表 2)。

3. 两组患者治疗前后血清 Ca、P 水平的比较 (图 1): 治疗前 Ca、P 水平两组间无统计学差异, 具有可比性。HD 组治疗前后 Ca、P 水平无统计学差异, HD + HF 组治疗前后血 Ca 水平变化也无统计学差异, 但血 P 水平显著性降低 ( $P < 0.001$ )。

4. 两组患者治疗前后血 iPTH、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 和 FGF23 水平的比较 (图 2): 两组治疗前三项指标水平均无统计学差异, 具有可比性。HD 组治疗前后三项指标水平无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), HD + HF 组治疗前后血 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平也无显著性变化, 但血 iPTH 和 FGF23 水平显著性降低 ( $P < 0.001$ )。

### 讨 论

近年来, 多项研究表明心血管疾病 (包括心力衰竭、心源性猝死、恶性心律失常、心肌梗死等) 为尿毒症患者最常见的死因, 在全死因中所占比例为 43%, 而在中国约有 51% 的患者死于心脑血管疾病<sup>[4]</sup>。越来越多的资料证明: 高磷血症、钙磷乘积增高和甲状旁腺功能亢进可使血管钙化和发生心血管事件的危险性增加, 与 HD 并发症的发生率及死亡率增加相关。因此, 维持钙磷代谢平衡及 iPTH 水平已成为人们研究的热门课题<sup>[4]</sup>。新近的研究发现, FGF23 对 CKD 患者钙磷代谢的调节发挥着关键性的作用, FGF23 升高是 CKD 患者心血管事件的独立危险因素和预警指标<sup>[5-8]</sup>。FGF23 是由骨细胞与骨成纤维细胞分泌的具有调磷作用的内分泌荷尔蒙因子, 与 FGFR-KLOTHO 复合物结合具有细胞特异性<sup>[9]</sup>, FGF23 功能的实现需要 Klotho 参与,

表1 两组患者一般临床资料的比较

组别	例数	男/女	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	CKD 基础病 [例, (%)]				SBP (mm Hg), DBP (mm Hg,		Hb (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	ALB (g/L, $\bar{x} \pm s$ )
				慢性肾炎	糖尿病肾病	多囊肾	其他	$\bar{x} \pm s$ )	$\bar{x} \pm s$ )		
HD 组	122	98/24	48.7 $\pm$ 26.7	66 (54.1)	43 (35.2)	5 (4.1)	8 (6.6)	133.7 $\pm$ 14.5	82.2 $\pm$ 14.6	11.2 $\pm$ 3.1	33.6 $\pm$ 10.5
HD 联合 HF 组	90	72/18	49.5 $\pm$ 24.2	48 (53.3)	32 (35.6)	4 (4.4)	6 (6.7)	135.6 $\pm$ 15.2	80.2 $\pm$ 15.0	10.5 $\pm$ 2.8	31.8 $\pm$ 9.4

组别	降压药物使用 [例次, (%)]					rhEPO (U/周, $\bar{x} \pm s$ )	1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ( $\mu$ g/周, $\bar{x} \pm s$ )	钙剂 (g/d, $\bar{x} \pm s$ )
	ACEI	ARB	CCB	$\beta$ -受体阻滞剂	ACEI			
HD 组	37 (30.3)	42 (34.4)	86 (70.5)	28 (17.2)	37 (30.3)	4536.5 $\pm$ 2083.7	1.3 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1
HD 联合 HF 组	26 (28.9)	32 (35.5)	61 (67.8)	31 (31.6)	26 (28.9)	4512.3 $\pm$ 2171.8	1.3 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1

注: SBP 为收缩压; DBP 为舒张压; Hb 为血红蛋白; ALB 为血浆白蛋白; ACEI 为血管紧张素转换酶抑制剂; ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂; CCB 为钙拮抗剂; rhEPO 为重组人促红细胞生成素

表2 两组患者治疗前后外周血 BUN 和 Scr 的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BUN (mmol/L)		Scr ( $\mu$ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HD 组	122	30.4 $\pm$ 10.7	18.7 $\pm$ 6.8 <sup>b</sup>	907.5 $\pm$ 152.7	389.4 $\pm$ 98.1 <sup>b</sup>
HD 联合 HF 组	90	33.4 $\pm$ 9.8 <sup>a</sup>	16.5 $\pm$ 5.8 <sup>ab</sup>	922.4 $\pm$ 144.7 <sup>a</sup>	316.2 $\pm$ 88.7 <sup>ab</sup>

注: 与 HD 组比较, <sup>a</sup> $P > 0.05$ ; 与治疗前比较, <sup>b</sup> $P < 0.001$

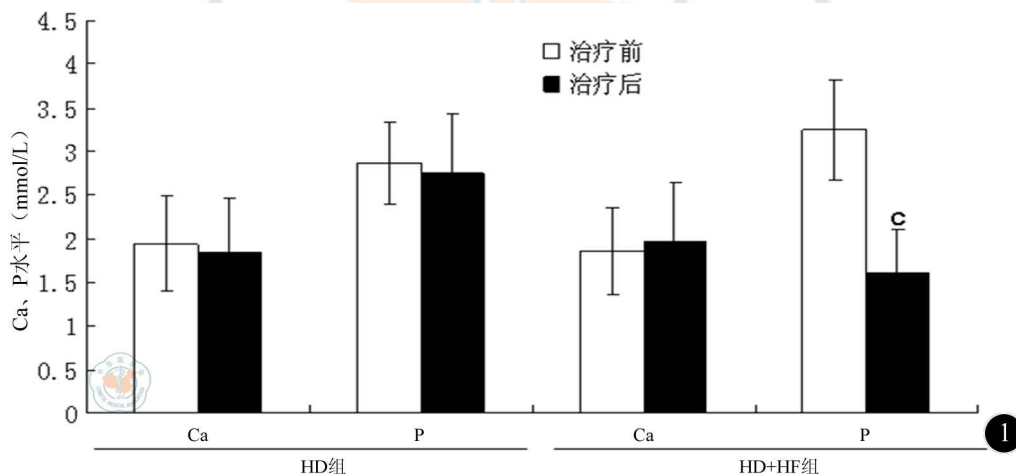


图1 两组治疗前后血清Ca、P水平的比较: 与治疗前比较,  $P < 0.001$

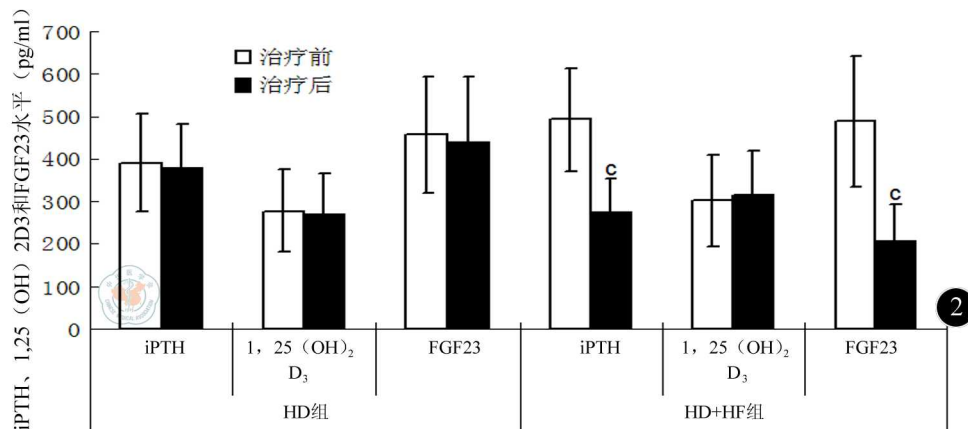


图2 两组治疗前后血iPTH、1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>和FGF23水平的比较: 与治疗前比较,  $P < 0.001$

Klotho 是 FGF23 与其受体结合的共受体, Klotho 仅表达在肾脏、甲状旁腺、腺垂体与脉络丛, 提示这些部位是

FGF23 的靶器官, 对靶器官的活化需要 FGFR 和 Klotho 同时存在, CKD 时, Klotho 表达减少, 可能导致 FGF23

表达代偿性升高。FGF23 通过近端肾小管的钠磷共转运蛋白 2a (NaPi-2a) 与 NaPi-2c 的胞吞作用能增加磷酸的外分泌;通过抑制 1- $\alpha$  羟化酶与催化 24-羟基酶的合成减少血液中 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 浓度及甲状旁腺维生素 D 受体下调,最后导致维生素 D 抵抗,继而降低对甲状旁腺的负反馈抑制效应,导致 PTH 的分泌增多。PTH 主要作用于骨和肾脏:促进破骨细胞活动,导致骨溶解,使血浆中钙、磷浓度增高;PTH 使肾脏 12 $\alpha$  羟化酶活性增强,生成 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 增多,从而促进肠道对钙、磷的吸收;PTH 促进近曲小管重吸收钙增多,磷减少,促进磷的排出,引起进一步高磷血症,最终导致恶性循环。

CKD 患者外周血 FGF23 的水平随着肾功能减退而逐渐增高。大多数透析患者 FGF23 远远高于正常水平,由于 FGF23 的分子量高达 3200 Da,HD 是基于溶质的弥散原理而实现的<sup>[10]</sup>,对诸如 FGF23 和 iPTH 等大分子物质不能有效清除,而这些大分子物质与尿毒症患者心血管事件的发生直接相关。因此,探讨有效的、降低 CKD 患者外周血 FGF23 水平的治疗措施对于延缓 CKD 进展、保护残余肾功能、降低患者死亡率具有十分重要的临床意义。HF 具有较好的对流、吸附作用,可有效地清除血液中大量的中大分子物质和炎症介质,抑制炎症介质的产生<sup>[11]</sup>,维持水、电解质、酸碱平衡和内环境的稳定;改善细胞免疫功能及血流动力学,保护脏器功能<sup>[12]</sup>。本研究通过比较 HD 与 HD 联合 HF 治疗模式对 CKD 患者外周血 FGF23 的清除效果,发现 HD 治疗前后,FGF23 水平无显著性降低 ( $P > 0.05$ ),而 HD 联合 HF 治疗可显著降低终末期尿毒症患者外周血中 FGF23 水平,并能显著降低外周血中的 P 和 iPTH 水平 ( $P < 0.001$ )。表明 HD 联合 HF 治疗模式对中、大分子物质有较好的清除效果,是较理想的组合治疗模式,有望成为临床降低 CKD 患者心血管事件发生率的有效治疗措施。

## 参 考 文 献

- [1] Siomou E, Challa A, Printza N, et al. Serum osteoprotegerin, RANKL and fibroblast growth factor-23 in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26:1105-1114.
- [2] Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011, 79:1370-1378.
- [3] 赖寒,甘华. 血液透析患者预后的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5:2677-2679.
- [4] 刘惠兰. 血液透析的慢性并发症及其防治[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4:2078-2080.
- [5] Taylor EN, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, phosphorus, and risk of coronary heart disease. *Am Heart J*, 2011, 161:956-962.
- [6] Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA*, 2011, 305:2432-2439.
- [7] 李开龙,陈菁,詹俊,等. 维持性血液透析患者外周血成纤维细胞生长因子 23 水平与血管钙化关系的研究. *中国血液净化*, 2011, 10:59-61.
- [8] 李开龙,陈菁,张莹,等. 维持性血透患者外周血成纤维细胞生长因子 23 水平与心血管事件关系的研究. *中国血液净化*, 2011, 10:194-197.
- [9] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*, 2006, 444:770-774.
- [10] 杨焱. 血液透析系统的基本原理及发展. *中国医疗器械杂志*, 2001, 25:288-296.
- [11] Yu C, Liu ZH, Chen ZH, et al. Improvement of monocyte function and immune homeostasis by high volume continuous venovenous hemofiltration in patients with severe acute pancreatitis. *Int J Artif Organs*, 2008, 31:882-890.
- [12] Yang C, Guanghua F, Wei Z, et al. Combination of hemofiltration and peritoneal dialysis in the treatment of severe acute pancreatitis, 2010, 39:16-19.

(收稿日期:2011-10-11)

(本文编辑:张志巍)