

· 短篇论著 ·

成纤维生长因子 23 与持续非卧床腹膜透析患者
心脏瓣膜钙化的关系

乔青 徐德宇 施鑫 李明 李琳 卢国元

血管钙化和心瓣膜钙化是终末期肾脏病(ESRD)患者发生心血管疾病的主要原因。利尿磷激素——成纤维生长因子 23(FGF-23)是影响慢性肾脏病(CKD)患者矿物质代谢紊乱的主要因子,是 ESRD 患者发病和死亡独立危险因素^[1]。然而,FGF-23 与持续性非卧床腹膜透析(CAPD)患者心瓣膜钙化的相关性研究很少。我们研究 FGF-23 对使用不同钙浓度透析液 CAPD 患者心瓣膜钙化的影响及低钙腹透液能否延缓瓣膜钙化。

一、对象及方法

1. 对象:以 2011 年 12 月前本院肾内科 CAPD 患者为研究对象。入选标准:透析龄超过 6 个月,开始透析时血钙水平正常。排除标准:急性腹膜炎、严重营养不良、急性心脑血管病变、骨折、恶性肿瘤及曾因瓣膜疾病行外科手术或介入治疗。共 58 例符合标准入选,患者按随机数字法分为 A、B 两组,其中 A 组 27 例(原入组 30 例,后来 3 例失访)采用标准钙腹透液(1.75 mmol/L)透析,B 组 31 例采用低钙腹透液(1.25 mmol/L)透析,均使用百特公司透析液,6~8 L/d。研究期间,所有患者常规应用降压药、红细胞生成素、铁剂;部分血磷大于 1.8 mmol/L 患者服用碳酸钙(3 g/d);13 例服用活性维生素 D3(罗盖全,1.75~4.0 μg/周)。本研究经苏州大学附属第一医院伦理委员会批准。受试者均签署知情同意书。

2. 生化指标检测:自动生化分析仪测量血钙(Ca)、血磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清白蛋白(Alb)、血清肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)。血钙采用校正钙水平:校正钙 = 测定钙 + [0.018 × (Alb) - 42]。免疫化学发光法(Cobas 601)检测全段甲状旁腺激素(iPTH)、维生素 D3(Vit D3)。ELISA 法测定血清 FGF-23 浓度:抽空腹静脉血 3 ml,3000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,取上清液置 -80℃ 冰箱冻存,检验时,标本在室温复融后检测,试剂盒购自美国 Millipor 公司。eGFR 用简化 MDRD 公式计算。尿素清除分数(Kt/V)评价透析充分性。

3. 心脏超声波检查:由我院心脏超声室固定 1 名专

职医师完成,心脏超声(美国 GE vivid7,探头频率 8~10 MHz)测定主动脉瓣、二尖瓣瓣膜和瓣环,出现 1 个或多个大于 1 mm 的强回声为瓣膜钙化。

4. 统计学方法:采用 SPSS 11.0 软件进行统计分析。对正态分布的定量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数比较采用 *t* 检验;对非正态分布的定量资料,用 *M*(1/4, 3/4) 表示,组间差异采用 Mann-Whitney 法。计数资料差异用 χ^2 检验。相关分析采用 Spearman 等级相关。先用单因素 Logistic 回归,对 *P* < 0.1 的变量再作多因素 Logistic 回归。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般情况:58 例中,男 33 例(A 组 15 例,B 组 18 例);A 组平均年龄 52(25,75)岁,B 组 45(26,73)岁;A 组透析龄 30.0(13,51)个月,B 组 25.8(6,55)个月。A 组服用罗盖全 5 例,B 组 8 例。两组上述指标间差异均无统计学意义。

2. FGF-23 及生化指标:两组患者 FGF-23 均显著高于正常水平;A 组血 Ca(透后)显著高于 B 组;B 组 TC、iPTH 显著高于 A 组,见表 1。

3. FGF-23 与各指标间的相关性分析:FGF-23 与透析龄、Scr、Ca(透后)、P、iPTH 呈正相关($r_s = 0.373$ 、 0.378 、 0.262 、 0.264 、 0.234 ,*P* = 0.000、0.000、0.015、0.014、0.030);与尿量、eGFR 呈负相关($r_s = -0.386$ 、 -0.379 ,*P* = 0.000、0.000)。

4. 心瓣膜钙化检测:A 组 19 例(70.3%)有心瓣膜钙化,B 组 11 例(35.5%)有心瓣膜钙化,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.613$,*P* = 0.017)。58 例中,有钙化患者的 FGF-23 水平高于无钙化者[2419(1454, 5089) ng/L 比 1454(1104, 3499) ng/L],差异有统计学意义(*Z* = -2.05,*P* = 0.04)。

5. Logistic 回归分析:以心瓣膜钙化为因变量(钙化 = 1,无钙化 = 0),自变量选择 FGF-23、年龄、透析龄、eGFR、Kt/V、Alb、TC、TG、hsCRP、ALP、Ca、P、iPTH、VitD3、骨钙素,进行 Logistic 回归分析。先用 Mann-Whitney 检验单因素分析,结果显示只有 FGF-23、年龄、透析龄 3 个变量有统计学意义(年龄:*Z* 值 -2.109,*P* 值 0.035;透析龄:*Z* 值 -1.81,*P* 值 0.036;FGF-23:*Z* 值 -2.054,*P* 值 0.040)。FGF-23 高水平(高于中位数 1746.5 ng/L)、年龄、透析龄 3 个变量进入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,FGF-23 水平和年龄具有统计学意义。年龄每增加 1 岁,危险度增

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.04.015

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院肾内科(乔青、徐德宇、李明、李琳、卢国元),心脏超声室(施鑫)

通信作者:卢国元,Email: luguoyuan@medmail.com.cn

表 1 两组患者临床资料比较

项目	A 组 (n = 27)	B 组 (n = 31)	t 或 Z 值	P 值
年龄(岁)	52(25, 75)	45(26, 73)	-0.02	0.99
透析龄(月)	30.0(13, 51)	25.8(6, 55)	-1.21	0.23
FGF-23(ng/L)	1754(694, 6859)	1739(759, 7624)	-0.09	0.93
Kt/V	1.87±0.42	1.84±0.46	0.23	0.82
尿量(ml/d)	400(0, 1500)	800(0, 1800)	-1.50	0.13
eGFR	5.89±3.46	6.29±2.67	-0.50	0.62
Ser(μmol/L)	976(538, 2012)	903(500, 2117)	-0.80	0.42
Glu(mmol/L)	5.50(4.31, 13.53)	5.32(2.16, 12.06)	-1.19	0.23
TC(mmol/L)	4.36(2.82, 7.58)	5.23(3.45, 9.54)	-2.01	0.04 ^a
TG(mmol/L)	1.53(0.36, 6.48)	1.80(0.66, 8.99)	-1.29	0.19
Alb(g/L)	34.54±6.44	36.57±6.25	-1.22	0.23
hsCRP(mg/L)	2.76(0.04, 20.94)	3.10(0.17, 15.03)	-0.27	0.79
ALP(U/L)	84(42, 198)	90(46, 144)	-1.46	0.15
Ca(mmol/L)(透前)	2.18±0.12	2.17±0.13	0.30	0.77
Ca(mmol/L)(透后)	2.55±0.13	2.46±0.17	2.07	0.04 ^a
P(mmol/L)	1.62(0.92, 3.47)	1.59(0.99, 2.61)	-0.24	0.81
iPTH(ng/L)	198(41.7, 907.7)	275.90(8.60, 707.3)	-2.10	0.04 ^a
Vit D3(μg/L)	4.37(<4, 11.02)	4.28(<4, 21.66)	-0.96	0.34

注: eGFR 单位: $\text{m} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.732 \text{ m}^2)^{-1}$; 数据表示形式为 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(1/4, 3/4)$

加 6% ($OR = 1.06, 95\%CI 1.01 \sim 1.10$); FGF-23 高水平者, 其发生钙化的危险度是 FGF-23 低于 1746.5 ng/L 水平者的 4.22 倍 ($OR = 4.22, 95\%CI 1.23 \sim 14.42$)。

三、讨论

eGFR < 30 ml/min 的 CKD 患者, 其血清 FGF-23 显著升高, 并伴血磷和 PTH 升高, 血清 FGF-23 与 eGFR 呈负相关, 与血磷呈正相关, 但与 PTH 无相关^[2]。也有报道, 血透或 CKD4 期以上患者, 血清 FGF-23、钙磷乘积和 PTH 明显升高, 且血清 FGF-23 与 eGFR、血磷和 PTH 相关^[3]。本研究也得出相同的结论。

FGF-23 对 ESRD 患者的心血管并发症的预测价值已获重视。Gutierrez 等^[4]发现, FGF-23 呈剂量依赖性导致血透患者的病死率上升。颜佳毅等^[5]发现 FGF-23 是 CKD 患者发生冠脉钙化的独立危险因素。我们亦发现, CAPD 患

者的心瓣膜钙化与 FGF-23、年龄、透析龄显著相关, 且 FGF-23 高于中位数水平者发生钙化的危险度为低于中位数者的 4.22 倍。结果提示, FGF-23 对于透析患者血管及瓣膜钙化的预测价值优于血磷和 PTH 等。

目前认为应用低钙透析液 (1.25 mmol/L) 能较好地控制高血钙、高血磷^[6]。Demirci 等^[7]发现, 腹透高钙组患者的脉搏波速度明显增加, 而低钙组则无显著变化。本研究 A 组患者心瓣膜钙化的发生率明显高于 B 组, 因此, 我们认为应用低钙透析液可减少瓣膜钙化的发生, 虽然透析后 B 组的 iPTH 高于 A 组, 但并未发现 iPTH 水平与瓣膜钙化存在相关性, 因此, 应用低钙透析更为安全、有效。

本研究为单中心横断面研究, 样本量较少, 有一定局限性。有待未来多中心、大样本、前瞻性研究来探讨 FGF-23 在血管钙化的预测价值及其具体机制。

参 考 文 献

- [1] Ramon I, Kleynen P, Body JJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162: 1-10.
- [2] Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 3202-3207.
- [3] Jean G, Terrat JG, Vanel T, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24: 2792-2796.
- [4] Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2008, 359: 584-592.
- [5] 颜佳毅, 张敏芳, 倪兆慧, 等. 成纤维细胞生长因子 23 与慢性肾脏病中晚期患者冠状动脉钙化的关系. *中华肾脏病杂志*, 2012, 28: 355-360.
- [6] 林爱武, 钱家麒, 庞慧华, 等. 长期使用低钙透析液对腹膜透析患者钙磷代谢的影响. *中华肾脏病杂志*, 2005, 12: 713-715.
- [7] Demirci MS, Ozkahya M, Asci G, et al. The influence of dialysate calcium on progression of arterial stiffness in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2009, Suppl 2: S15-S17.

(收稿日期: 2012-10-22)

(本文编辑: 李耀荣)