

慢性肾脏病患者血清 FGF23 水平与钙磷代谢及临床相关性

闫奇奇 郝 丽 张 森

摘要 目的 探讨血清成纤维细胞生长因子 23(FGF23)在慢性肾脏病(CKD)中的变化规律,在慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常(CKD-MBD)早期诊断中价值及与临床的相关性。方法 选取 CKD 患者 140 例,分为 3 期组、4 期组、5 期非透析组(5ND)、5 期血液透析组(5HD),并将 18 例健康体检者纳入对照组,完善血钙(Ca)、血磷(P)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)、骨源性碱性磷酸酶(BALP)、甲状旁腺激素(PTH)、FGF23 等指标及心脏彩色多普勒检查,监测清晨安静状态下血压。根据是否存在左心室肥厚(LVH)分为 LVH 组和非左心室肥厚(NLVH)组,根据是否存在心脏瓣膜钙化分为心脏瓣膜钙化组和非心脏瓣膜钙化组。结果

① 3 期组(1.83 ± 0.19)、4 期组(1.91 ± 0.16)、5ND 期组(1.99 ± 0.18)、5HD 期组(2.12 ± 0.12) logFGF23 均显著高于对照组(1.74 ± 0.14) ($P < 0.05$),且随着 CKD 进展不断升高;② 3 期组 Ca(2.13 ± 0.19)、P(1.20 ± 0.21)、logPTH(1.74 ± 0.21)均在正常范围内;③ 5ND 组 Hb、Ca 显著低于其他组($P < 0.05$),P 显著高于其他组($P < 0.05$);④ 5ND 组和 5HD 组 BALP 及 logPTH 水平显著高于 3 期组和 4 期组($P < 0.05$);⑤ FGF23 与 P、Scr、BALP、PTH、收缩压呈正相关($P < 0.05$),与 Hb 呈负相关性($P < 0.05$);⑥ $R^* C$ 表 χ^2 检验示 CKD 分期与 LVH 存在中等强度相关,Cramer's $V = 0.376$ $P = 0.001$,与心脏瓣膜钙化存在弱强度相关,Cramer's $V = 0.264$ $P = 0.044$;⑦ 年龄、FGF23 和收缩压是 LVH 的独立危险因素,年龄和 FGF23 是心脏瓣膜钙化的独立危险因素。结论 FGF23 随着 CKD 进展不断升高,其变化早于 Ca、P、PTH,且为 LVH 和心脏瓣膜钙化的独立危险因素,可作为 CKD-MBD 的预测指标,与临床密切相关。

关键词 慢性肾脏病;成纤维细胞生长因子 23;钙磷代谢;左心室肥厚;心脏瓣膜钙化

中图分类号 R 692.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)05-0776-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.05.024

慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)已经成为全球性的公共健康问题,严重威胁人类健康。我国成年人中 CKD 患病率高达 10.8%^[1]。CKD 患者早期易并发慢性肾脏病-矿物质骨代谢异常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder,CKD-MBD)不仅可引起骨骼病变,导致肾性骨病的发生,还可诱发血管及心脏瓣膜钙化,增加心血管事件(cardiovascular event,CVD)风险,严重影响 CKD 患者的预后及生活质量。

成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23,FGF23)是一种重要的调磷因子。FGF23 水平随着肾功能下降逐渐升高,是 CKD 患者发生 CVD 及进入透析的独立危险因素^[2]。近年来相关研究^[3]表明,CKD 患者血清 FGF23 水平与肾功能下降程度相关,可作为预测 CKD 进展的有效指标。该研究旨在探讨血清 FGF23 在 CKD 患者中的变化规律,在 CKD-MBD 早期诊断中价值及与临床的相关性,以加强 CKD-MBD 的早期评估与管理,延缓 CKD 进展,提高患者生存质量,改善预后。

1 材料与方法

1.1 病例资料 选取 2017 年 4 月 1 日~2018 年 3 月 31 日就诊于安徽医科大学第二附属医院的 CKD3-5 期患者 140 例,其中男 81 例,女 59 例,年龄 19~79(54.4 ± 12.2)岁。原发病中,慢性肾小球肾炎 65 例,糖尿病肾病 31 例,高血压肾损害 23 例,IgA 肾病 3 例,多囊肾 8 例,其他 10 例。病例入选标准:CKD 病史超过 1 年,年龄大于 18 岁,资料齐全且能及时随访。血液透析(hemodialysis,HD)组透析时间大于 3 个月,每周透析 3 次,每次 4 h。排除标准:恶性肿瘤患者,甲状腺手术史或骨折病史,急性肾损伤,严重肝病史,严重免疫系统等疾病,长期应用激素者,孕妇或哺乳期妇女等。另选取于我院体检中心体检的健康人员 18 名作为对照组,其中男 13 例,女 5 例,年龄 31~71(50.6 ± 9.6)岁。CKD 组与对照组性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经我院医学研究伦理委员会审议通过(批件号: PJ2016-010-01),研究对

2019-01-30 接收

基金项目:安徽省公益性技术应用研究联动计划项目(编号:16040804021);安徽医科大学校级科研项目(编号:2017xkj028)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肾脏内科,合肥 230601

作者简介:闫奇奇,男,硕士研究生;

郝丽,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: haoliqilin@163.com

象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般人口学特征 收集所有CKD组及对照组人员一般人口学特征,包括性别、年龄、身高、体质量等,以及CKD组原发病、并发症及合并疾病情况、透析患者透析情况等,并计算其体质量指数(body mass index, BMI)和体表面积(body surface area, BSA)。

1.2.2 生化指标测定 入组人员于清晨空腹时采集静脉血,利用全自动血细胞分析仪及全自动生化分析仪测定血红蛋白(Hb)、钙(Ca)、磷(P)、白蛋白(albumin, ALB)、血肌酐(serum creatinine, SCr)等指标,化学免疫发光法测定甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)。透析组则采用透析前测定结果进行比较分析。同时留取0.5 ml血清标本置于-80℃冰箱中保存待测FGF23及骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)。

1.2.3 FGF23及BALP测定 全部血清标本收集完毕后统一采用ELISA试剂盒测定血清FGF23及BALP水平。试剂盒购自武汉基因美科技有限公司,FGF23试剂盒货号为JYM1741Hu, BALP试剂盒货号为JYM0823Hu。测定过程中严格遵循试剂盒说明书。

1.2.4 血压测定 清晨安静状态下测量CKD组与对照组人员右上肢肱动脉处血压,透析患者则测量非内侧肢体血压。取3次测量平均值。脉压差(pulse pressure, PP) = 收缩压(systolic blood pressure, SBP) - 舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

1.2.5 左心室肥厚及心脏瓣膜钙化诊断 利用彩色多普勒超声诊断仪测定左心室舒张末期内径(left ventricular end diastolic dimension, LVDd)、室间隔厚度(interventricular septal thickness, IVST)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVP-WT)并利用Devereux公式计算得出左心室质量(left ventricular mass, LVM),最终计算得出左心室质量指数(left ventricular mass index, LVMI)。左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)诊断标准为:男性LVMI > 125 g/m²,女性LVMI > 120 g/m²。如在心脏瓣膜和(或)瓣环上见到超过1 mm的强回声区则定义为心脏瓣膜钙化。

1.2.6 分组方法 根据改善全球肾脏病预后组织(kidney disease: improving global outcomes, KDIGO)对CKD的分期标准,利用肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD)简化公式计算

得出肾小球滤过率后将CKD组分为3期组、4期组和5期组,5期组中根据是否接受透析分为HD和非透析(non dialysis, ND)两组。根据是否存在LVH,分为左心室肥厚组和非左心室肥厚(non left ventricular hypertrophy, NLVH)组。根据是否存在心脏瓣膜钙化,包括主动脉瓣钙化和(或)二尖瓣钙化,分为心脏瓣膜钙化组和非心脏瓣膜钙化组。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行统计分析。定量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用SNK- q 检验,率的比较采用R* C表 χ^2 检验。FGF23、PTH为非正态分布,取对数值使其转化为正态分布资料后,采用Pearson相关分析分析血清FGF23水平的影响因素。利用二分类Logistic回归分析构建LVH及心脏瓣膜钙化的回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Ca、P、Hb、ALB、BALP、PTH、FGF23与肾功能的相关性 3期组、4期组、5ND组、5HD组患者logFGF23均显著高于对照组($P < 0.05$),且随着CKD进展不断升高。3期组Ca、P、logPTH均在正常范围内。5ND组Hb、Ca显著低于对照组、3期组、4期组及5HD组(均 $P < 0.05$)。血P水平显著高于对照组、3期组、4期组及5HD组($P < 0.05$)。3期组、4期组、5ND组、5HD组中ALB及PP均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但组间比较差异无统计学意义。5ND组和5HD组BALP及logPTH水平高于3期组和4期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SBP随着CKD的进展不断升高,5HD组较5ND期组稍有下降,差异无统计学意义。各组间年龄及DBP差异无统计学意义。此外,随着CKD进展,LVH及心脏瓣膜钙化发生率均呈升高趋势,R* C表 χ^2 检验示CKD分期与LVH存在中等强度相关(Cramer's $V = 0.376$, $P = 0.001$),与心脏瓣膜钙化存在弱强度相关(Cramer's $V = 0.264$, $P = 0.044$)。见表1。

2.2 血清FGF23水平影响因素分析 Pearson相关分析显示,血清FGF23水平与P、SCr、BALP、PTH、SBP呈正相关性($P < 0.05$),与Hb呈负相关性($P < 0.05$),与年龄、Ca、ALB、DBP、PP无关。见表2。

2.3 LVH组与NLVH组各项指标比较及LVH影响因素分析 具有心脏彩超数据的CKD患者共

表1 各组各项指标情况($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 对照组 | 3 期组 | 4 期组 | 5ND 组 | 5HD 组 | F/ χ^2 值 | P 值 |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|--------------------|---------------|--------|
| n | 18 | 26 | 29 | 55 | 30 | | |
| 年龄(岁) | 50.6 ± 9.6 | 56.7 ± 13.5 | 57.7 ± 9.5 | 53.7 ± 13.3 | 50.3 ± 10.7 | 2.124 | 0.080 |
| Hb(g/L) | 124.8 ± 16.6 | 120.1 ± 18.1 | 98.4 ± 22.0* # | 84.7 ± 14.5* #△ | 95.4 ± 19.4* #□ | 27.544 | <0.001 |
| ALB(g/L) | 38.9 ± 2.5 | 36.2 ± 6.8* | 34.2 ± 4.9* | 35.0 ± 4.3* | 35.6 ± 5.1* | 2.981 | 0.021 |
| BALP(pg/ml) | 356.11 ± 105.84 | 377.80 ± 178.55 | 382.88 ± 161.62 | 424.37 ± 196.75* #△ | 497.93 ± 83.42* #△ | 3.237 | 0.014 |
| Ca(mmol/L) | 2.28 ± 0.09 | 2.13 ± 0.19* | 2.06 ± 0.16* | 1.94 ± 0.19* #△ | 2.22 ± 0.28* #△□ | 15.548 | <0.001 |
| P(mmol/L) | 1.09 ± 0.15 | 1.20 ± 0.21 | 1.21 ± 0.26 | 1.68 ± 0.41* #△ | 1.43 ± 0.43* #△□ | 17.931 | <0.001 |
| logPTH | - | 1.74 ± 0.21 | 1.82 ± 0.29 | 2.37 ± 0.30* #△ | 2.51 ± 0.56* #△ | 32.849 | <0.001 |
| logFGF23 | 1.74 ± 0.14 | 1.83 ± 0.19* | 1.91 ± 0.16* | 1.99 ± 0.18* # | 2.12 ± 0.12* #△□ | 19.971 | <0.001 |
| SBP(kPa) | 17.5 ± 1.7 | 18.7 ± 2.8 | 19.2 ± 2.1 | 19.3 ± 2.5 | 18.9 ± 2.4 | 2.166 | 0.075 |
| DBP(kPa) | 11.2 ± 0.9 | 11.1 ± 1.7 | 11.2 ± 1.6 | 11.2 ± 1.6 | 11.2 ± 1.6 | 0.097 | 0.983 |
| PP(kPa) | 6.1 ± 1.2 | 7.7 ± 2* | 8 ± 1.5* | 8.1 ± 2* | 7.7 ± 1.7* | 3.920 | 0.005 |
| LVH 比例 | 2/18 | 5/25 | 12/26 | 24/47 | 16/24 | 19.762 | 0.001 |
| 心脏瓣膜钙化比例 | 1/18 | 5/25 | 6/26 | 11/47 | 11/24 | 9.785 | 0.044 |

与对照组比较: * P < 0.05; 与 3 期组比较: # P < 0.05; 与 4 期组比较: △ P < 0.05; 与 5ND 期组比较: □ P < 0.05

表2 FGF23 水平与各指标相关系数

| 指标 | 年龄(岁) | Hb(g/L) | ALB(g/L) | BALP(pg/ml) | Ca(mmol/L) | P(mmol/L) | logSCr | logPTH | SBP(kPa) | DBP(kPa) | PP(kPa) |
|-----|--------|---------|----------|-------------|------------|-----------|--------|--------|----------|----------|---------|
| r 值 | -0.126 | -0.253 | -0.102 | 0.222 | -0.046 | 0.275 | 0.565 | 0.288 | 0.158 | 0.072 | 0.145 |
| P 值 | 0.114 | <0.05 | 0.203 | <0.05 | 0.564 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | 0.370 | 0.070 |

表3 LVH 组和 NLVH 组各项指标比较

| 组别 | n | 年龄(岁) | Hb(g/L) | ALB(g/L) | BALP(pg/ml) | Ca(mmol/L) | P(mmol/L) | logPTH | logFGF23 | SBP(kPa) | DBP(kPa) | PP(kPa) |
|--------|----|-------------|--------------|------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|-----------|
| LVH 组 | 57 | 56.4 ± 11.7 | 92.7 ± 19.7 | 35.0 ± 4.4 | 461.31 ± 150.90 | 2.08 ± 0.24 | 1.49 ± 0.42 | 2.19 ± 0.48 | 2.08 ± 0.18 | 19.6 ± 2.0 | 11.3 ± 1.5 | 8.1 ± 1.6 |
| NLVH 组 | 65 | 51.5 ± 12.7 | 101.1 ± 23.9 | 36.0 ± 5.3 | 369.82 ± 173.17 | 2.05 ± 0.22 | 1.42 ± 0.39 | 2.12 ± 0.43 | 1.89 ± 0.16 | 18.5 ± 2.5 | 11.2 ± 1.7 | 7.3 ± 1.7 |
| t 值 | | 2.224 | -2.084 | -1.087 | 3.090 | 0.563 | 0.870 | 0.857 | 6.298 | 2.420 | 0.639 | 2.760 |
| P 值 | | 0.028 | 0.039 | 0.279 | 0.002 | 0.575 | 0.386 | 0.394 | <0.001 | 0.017 | 0.524 | 0.007 |

122 例,中 LVH 组 57 例,NLVH 组 65 例。LVH 组 Hb 低于 NLVH 组,而年龄、BALP、FGF23、SBP、PP 高于 NLVH 组,差异均有统计学意义(P < 0.05)。见表 3。以是否存在 LVH 为因变量,年龄、Hb、BALP、FGF23、SBP、PP 为自变量,行二分类 Logistic 回归分析,结果显示年龄、FGF23 和 SBP 是影响 LVH 的独立危险因素。见表 4。

表4 LVH 的 Logistic 回归分析

| 指标 | B | SE | Wald | OR(95% CI) | P 值 |
|--------------|-------|-------|--------|----------------------|--------|
| 年龄(岁) | 0.113 | 0.027 | 17.020 | 1.120(1.061 ~ 1.182) | <0.001 |
| SBP(kPa) | 0.244 | 0.106 | 5.354 | 1.277(1.038 ~ 1.570) | 0.021 |
| FGF23(pg/ml) | 0.051 | 0.010 | 27.139 | 1.052(1.032 ~ 1.073) | <0.001 |

2.4 心脏瓣膜钙化组与非心脏瓣膜钙化组各项指标比较及心脏瓣膜钙化影响因素分析 具有心脏彩超数据的 CKD 患者中,心脏瓣膜钙化组 33 例,非心脏瓣膜钙化组 89 例。心脏瓣膜钙化组的年龄、BALP、FGF23 均高于非心脏瓣膜钙化组,差异有统

计学意义(P < 0.05)。见表 5。以是否存在心脏瓣膜钙化为因变量,年龄、BALP 和 FGF23 为自变量,行二分类 Logistic 回归分析,结果显示年龄和 FGF23 是影响心脏瓣膜钙化的独立危险因素。见表 6。

3 讨论

CKD 是慢性进展性疾病,目前除肾移植外尚无有效根治性治疗方法。随着病程进展,患者最终进入透析阶段以维持生命。CKD 晚期 CKD-MBD、CVD 等并发症严重影响患者生存质量,因此早期对 CKD 患者进行评估和管理意义重大。

FGF23 是一类多肽,可在 α-Klotho 蛋白的协同下与 FGF 受体结合发挥生物学效应。FGF23 在肾脏的主要作用是减少磷的重吸收,促进尿磷排泄^[4]。FGF23 还可抑制肠道对磷的重吸收。CKD 早期,肾脏清除能力下降,为防止磷潴留,FGF23 代偿性升高以维持磷平衡^[5]。研究^[6]表明,FGF23 在血磷和 PTH 尚正常时已升高,提示 FGF23 是 CKD

表5 心脏瓣膜钙化组和非心脏瓣膜钙化组各项指标比较

| 组别 | <i>n</i> | 年龄 (岁) | Hb (g/L) | ALB (g/L) | BALP (pg/ml) | Ca (mmol/L) | P (mmol/L) | logPTH | logFGF23 | SBP (kPa) | DBP (kPa) | PP (kPa) |
|------------|----------|-----------|-------------|--------------|-----------------|----------------|---------------|-----------|-----------|--------------|--------------|-------------|
| 心脏瓣膜钙化组 | 33 | 59.6±12.7 | 99.0±19.9 | 34.5±4.7 | 466.06±152.59 | 2.13±0.29 | 1.52±0.48 | 2.22±0.47 | 2.07±0.17 | 19.1±2.3 | 11.1±1.7 | 8.0±1.7 |
| 非心脏瓣膜钙化组 | 89 | 51.7±11.6 | 96.5±23.2 | 35.9±4.9 | 392.73±171.03 | 2.04±0.20 | 1.43±0.37 | 2.13±0.46 | 1.94±0.19 | 18.9±2.4 | 11.1±1.6 | 7.7±1.7 |
| <i>t</i> 值 | | 3.304 | 0.549 | -1.467 | 2.163 | 1.538 | 1.048 | 0.923 | 3.400 | 0.244 | -0.544 | 0.860 |
| <i>P</i> 值 | | 0.001 | 0.584 | 0.145 | 0.032 | 0.131 | 0.297 | 0.358 | 0.001 | 0.808 | 0.587 | 0.391 |

表6 心脏瓣膜钙化的 Logistic 回归分析

| 指标 | B | SE | Wald | OR(95% CI) | <i>P</i> 值 |
|--------------|-------|-------|--------|--------------------|------------|
| 年龄(岁) | 0.084 | 0.022 | 14.814 | 1.088(1.042~1.135) | <0.001 |
| FGF23(pg/ml) | 0.022 | 0.006 | 13.905 | 1.022(1.011~1.034) | <0.001 |

早期患者磷代谢的敏感指标。大量研究^[7-8]显示 FGF23 与 CKD 患者死亡率密切相关。本研究中, FGF23 在 CKD 3 期已明显升高,而此时钙、磷、PTH 仍在正常范围内。这提示 FGF23 在钙磷代谢紊乱之前即开始升高。随着肾功能下降, FGF23 呈升高趋势,在 HD 患者中明显升高。相关分析示 FGF23 与磷和肌酐呈正相关。因此,检测 FGF23 对早期发现 CKD 患者钙磷代谢紊乱具有重要意义。

BALP 是碱性磷酸酶同工酶中的一个亚型,与骨转运直接相关,且不受肾功能影响,较 PTH 更能准确评估 CKD 患者骨转运状态^[9]。CKD 患者血钙水平下降,PTH 分泌增加, BALP 随之增多。本研究表明随着 CKD 进展, BALP 和 PTH 呈升高趋势,并与 FGF23 呈正相关,提示 BALP 可用于判断 CKD 患者体内钙状况,反映骨转运状态,对判断 CKD 患者骨代谢情况具有参考价值。

FGF23 与 CKD 患者 CVD 风险密切相关^[10]。LVH 和心脏瓣膜钙化在 CKD 患者中发生率较高。Faul et al^[11] 研究表明 FGF23 可能直接作用于心肌细胞引起 LVH。Leifheit-Nestler et al^[12] 研究显示 FGF23 与 LVH 呈强正相关,其信号传导机制可能依赖于 FGFR4。动物实验研究^[13] 显示 FGFR4 可作为降低 LVH 风险的靶目标。本研究中, CKD 分期与 LVH 和心脏瓣膜钙化存在相关性, 5 期患者 LVH 和心脏瓣膜钙化发生率明显升高,且 FGF23 是 LVH 和心脏瓣膜钙化的独立危险因素。这提示 FGF23 可作为 CKD 患者 CVD 的早期生物标志物。

本研究中 FGF23 与 SBP 呈正相关性。FGF23 影响收缩压的机制尚不明确,研究^[14] 表明, FGF23-Klotho 轴和肾素-血管紧张素-醛固酮系统存在复杂的相互作用,这可能是机制之一。Yilmaz et al^[15] 则发现 FGF23 可通过抑制一氧化氮(nitric oxide, NO)合成酶活性减少 NO 合成,引起血管舒张功能

下降,血压升高。这提示 FGF23 可用于评估 CKD 患者高血压严重程度,有效控制 FGF23 水平或可作为治疗 CKD 患者高血压的新方向。

综上所述, FGF23 作为一种重要的调磷因子,随着 CKD 进展不断升高,其变化早于钙、磷和 PTH,且为 LVH 和心脏瓣膜钙化的独立危险因素。FGF23 还与 CKD 患者收缩压呈正相关。因此,早期检测 FGF23 对及早发现 CKD-MBD 以及 CVD 等临床并发症具有重要指导意义。

参考文献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-22.
- [2] Kendrick J, Cheung A K, Kaufman J S, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(10): 1913-22.
- [3] Tsuchiya K, Nagano N, Nitta K. Klotho/FGF23 axis in CKD [J]. *Contrib Nephrol*, 2015, 185: 56-65.
- [4] Myakala K, Motta S, Murer H, et al. Renal-specific and inducible depletion of NaPi-IIc/Slc34a3, the cotransporter mutated in HHRH, does not affect phosphate or calcium homeostasis in mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(8): F833-43.
- [5] Hu M C, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism [J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75: 503-33.
- [6] Isakova T, Wahl P, Vargas G S, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1370-8.
- [7] Gutierrez O M, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(6): 584-92.
- [8] Jialal I, Camacho F, Nathoo B, et al. Fibroblast growth factor 23 predicts mortality and end-stage renal disease in a Canadian Asian population with chronic kidney disease [J]. *Nephron*, 2017, 137(3): 190-6.
- [9] Sardival S, Magnusson P, Goldsmith D J, et al. Bone alkaline phosphatase in CKD-mineral bone disorder [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(4): 810-22.
- [10] Nakano C, Hamano T, Fujii N, et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after

- the start of dialysis [J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1266–74.
- [11] Faul C, Amaral A P, Oskoueji B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4393–408.
- [12] Leifheit-Nestler M, Große Siemer R, Flasbart K, et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2016, 31(7): 1088–99.
- [13] Grabner A, Amaral A P, Schramm K, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy [J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 1020–32.
- [14] DeSeigneux S, Martin P Y. Phosphate and FGF23 in the renoprotective benefit of RAAS inhibition [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 106: 87–91.
- [15] Yilmaz M I, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(7): 679–85.

The relationship between serum FGF23 level and calcium-phosphorus metabolism and clinical relevance in patients with chronic kidney disease

Yan Qiqi, Hao Li, Zhang Sen

(Dept of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To investigate the changes of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) in patients with chronic kidney disease (CKD), its value in the early diagnosis of chronic kidney disease-abnormal mineral bone metabolism (CKD-MBD) and its clinical relevance. **Methods** A total of 140 CKD patients were enrolled in this study. CKD patients were divided into 3 stage group, 4 stage group, 5 stage non dialysis group (5ND) and 5 state hemodialysis group (5HD). 18 healthy persons were selected as control group. The laboratory indexes such as calcium (Ca), phosphorus (P), hemoglobin (Hb), albumin (ALB), bone alkaline phosphatase (BALP), parathyroid hormone (PTH) and FGF23 were measured, and echocardiography was undergone. Blood pressure was monitored in the morning quiet state. According to the presence or absence of left ventricular hypertrophy (LVH), they were divided into group LVH and group NLVH. According to the presence or absence of cardiac valve calcification, they were divided into cardiac valve calcification group and non cardiac valve calcification group. **Results** Relationship between Ca, P, Hb, ALB, BALP, PTH, FGF23 and renal function: the logFGF23 of 3 stage group (1.83 ± 0.19), 4 stage group (1.91 ± 0.16), 5ND group (1.99 ± 0.18) and 5HD group (2.12 ± 0.12) were significantly higher than those of the control group (1.74 ± 0.14) ($P < 0.05$), and increased with the CKD progressed. Ca (2.13 ± 0.19), P (1.20 ± 0.21), logPTH (1.74 ± 0.21) in the 3 stage group were all within the normal range. Hb and Ca in the 5ND group were significantly lower than those in other groups ($P < 0.05$). P was significantly higher than those in other groups ($P < 0.05$). BALP and logPTH in the 5ND group and the 5HD group were significantly higher than those in the 3 stage group and the 4 stage group ($P < 0.05$). FGF23 was positively correlated with P, SCr, BALP, PTH and SBP ($P < 0.05$), and negatively correlated with Hb ($P < 0.05$). Analysis of risk factors for LVH and cardiac valve calcification: R* C table χ^2 test showed that CKD stage was moderately correlated with left ventricular hypertrophy, Cramer's $V = 0.376$, $P = 0.001$, and weakly correlated with cardiac valve calcification, Cramer's $V = 0.264$, $P = 0.044$. ② Age, FGF23 and SBP were independent risk factors for LVH. Age and FGF23 were independent risk factors for heart valve calcification. **Conclusion** FGF23 is increasing with the progress of CKD, and its change is earlier than Ca, P, PTH. FGF23 is an independent risk factor for LVH and cardiac valve calcification. It can be used as a predictor of CKD-MBD and is closely related to clinical practice.

Key words chronic kidney disease; fibroblast growth factor 23; calcium-phosphorus metabolism; left ventricular hypertrophy; cardiac valve calcification