

早期 2 型糖尿病肾病患者成纤维细胞生长因子水平的变化及意义

罗俊华, 李曙平, 吴 娜(广州军区武汉总医院干部病房一科, 武汉 430070)

【摘要】 目的 研究早期 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者外周血成纤维细胞生长因子(FGF-23)水平的变化及临床意义。方法 2012 年 3 月至 2013 年 11 月该院门诊及住院治疗的 2 型糖尿病(T2DM)患者 98 例, 其中单纯糖尿病(DM)组 31 例, 早期糖尿病肾病(DN)组 34 例, 临床 DN 组 33 例, 并选健康者 30 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验测定外周血 FGF-23 水平, 同时测定血胱抑素 C(CysC)、血磷(P)、血钙(Ca), 并计算 P 和 Ca 乘积, 根据年龄、性别和肌酐估算肾小球滤过率(eGFR)。结果 各组 T2DM 患者 FGF-23、CysC 明显高于健康对照组, eGFR 明显低于健康对照组($P < 0.05$); 与单纯 DM 组比较, 早期 DN 组 FGF-23、CysC 明显升高, eGFR 明显降低($P < 0.05$); 临床 DN 组与早期 DN 组比较, FGF-23、CysC 进一步升高, eGFR 进一步降低, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。血 P 在健康对照组、单纯 DM 组及早期 DN 组中差异无统计学意义($P > 0.05$), 临床 DN 组血 P 及 $Ca \times P$ 值则较其他组明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关性分析显示, DN 患者 FGF-23 水平与 CysC、P 呈正相关($P < 0.01$), 与 eGFR 呈负相关($P < 0.01$), 与年龄、体质指数、Ca 等无相关性($P > 0.05$)。结论 早期 T2DN 外周血 FGF-23 水平的升高早于 Ca 和 P 的变化, 且随 DN 进展, FGF-23 水平逐渐升高, FGF-23 可作为早期 T2DN 诊断的有效指标之一, 并可成为 T2DN 进展的预警指标。

【关键词】 2 型糖尿病; 肾疾病; 成纤维细胞生长因子

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.22.015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)22-3123-03

Changes of peripheral blood FGF-23 level in patients with early stage of type 2 diabetic nephropathy and its significance

LUO Jun-hua, LI Shu-ping, WU Na (First Department of Cadres Wards, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region, Wuhan, Hubei 430070, China)

【Abstract】 **Objective** To study the changes of peripheral blood fibroblast growth factor-23 (FGF-23) level and its significance in the patients with early stage of type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** 98 outpatients and inpatients with type 2 diabetic mellitus (T2DM) in our hospital from March 2012 to November 2013 were divided into the simple DM group (31 cases), early diabetic nephropathy (DN) group (34 cases) and clinical DN group (33 cases). 30 healthy individuals were selected as the control group. Peripheral blood FGF-23 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum CysC, P and Ca were measured in the same time. And eGFR was calculated based on height, weight, age, gender and serum creatinine. **Results** The FGF-23 and CysC levels in each group of T2DM were significantly higher than those in the healthy control group and eGFR was significantly lower than that in the healthy control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with those in the simple DM group, the FGF-23 and CysC levels in the early DN group were significantly increased and eGFR was significantly decreased ($P < 0.05$); the FGF-23 and CysC levels in the clinical DN group were further increased compared with those in early DN group and eGFR was further reduced ($P < 0.01$). The serum P level had no statistical differences among the healthy control group, simple DM group and early DN group ($P > 0.05$). But serum P level and the product of $Ca \times P$ in the clinical DN group were significantly higher than those in the other groups ($P < 0.01$). The correlation analysis showed that the FGF-23 level in the DN patients was positively correlated with the CysC and P levels ($P < 0.01$) and negatively correlated with eGFR ($P < 0.01$), but there were no correlation between FGF-23 with age, BMI and Ca ($P > 0.05$). **Conclusion** The increase of peripheral blood FGF-23 level in early T2DN is earlier than the changes of Ca and P, moreover the FGF-23 level is gradually increased with DN progress. FGF-23 can be used as one of the effective indexes of early T2DN diagnosis and may become as the warning indicator to T2DN progress.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; kidney disease; fibroblast growth factor-23

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)最常见、多发的并发症,也是 DM 致死的主要原因。在 DN 早期,患者常无典型的临床表现。一旦出现肾组织实质性损伤,很难阻止 DN 进一步发展。当进入 DN 终末期时,只能接受肾脏替代治疗。DN 早期病变一般是可逆的,故早发现、早诊断、早干预治疗对 DN 具有重要的意义。成纤维细胞生长因子(FGF-23)是新近发现的一种钙(Ca)、磷(P)代谢重要的调节因子,与慢性肾脏病(CKD)的发生、发展息息相关,近年来的研究发现,FGF-23 升高可作为

预测 CKD 进展的有效指标^[1]。本研究通过分析 2 型糖尿病(T2DM)患者外周血 FGF-23 水平的变化,探讨 FGF-23 作为 2 型糖尿病肾病(T2DN)早期诊断生物学标志物的可能性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2012 年 3 月至 2013 年 11 月本院门诊及住院治疗的 T2DM 患者 98 例,诊断标准符合 1999 年世界卫生组织(WHO)推荐的 T2DM 诊断标准,其中男 52 例,女 46 例,年龄 32~65 岁,平均(49.2±7.1)岁。以上患者均无严重基础性

疾病及重要脏器疾病;无恶性肿瘤、糖尿病急性代谢紊乱、酮症酸中毒等急性并发症;未使用环孢素和糖皮质激素等免疫抑制剂及未服用钙片、活性 VitD、磷结合剂等药物;未使用肾毒性药物。根据国际通用的 Mogensen 分期标准结合尿微量清蛋白排泄率(UAER)及血清肌酐(SCr)将上述患者分为 3 组:A 组(单纯 DM 组)31 例为 UAER<30 mg/24 h, SCr<132.6 μmol/L,其中男 17 例,女 14 例,年龄(48.4±5.1)岁,体质指数(BMI)(26.1±6.8)kg/m²,平均动脉压(MAP)(99.4±22.3)mm Hg;B 组(早期 DN 组)34 例为 30 mg/24 h≤UAER<300 mg/24 h,SCr<132.6 μmol/L,其中男 19 例,女 15 例,年龄(50.5±6.7)岁,BMI(25.9±7.2)kg/m²,MAP(98.2±23.1)mm Hg;C 组(临床 DN 组)33 例为 UAER≥300 mg/24 h 或 SCr≥132.6 μmol/L,其中男 18 例,女 15 例,年龄(51.8±6.2)岁,BMI(26.3±7.1)kg/m²,MAP(100.5±20.5)mm Hg。另选择同期体检健康者 30 例作为健康对照组,其中男 16 例,女 14 例,年龄(48.5±5.3)岁,MAP(97.7±18.3)mm Hg。本研究符合广州军区武汉总医院伦理委员会所制订的伦理学标准并获得批准,受试者均签署知情同意书。上述各组在年龄、性别、BMI、血压等方面差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 各组 FGF-23、eGFR、CysC、Ca、P 水平及 Ca×P 值的比较(±s)

组别	n	FGF-23(pg/mL)	eGFR(mL/min·1.73m ²)	CysC(mg/L)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Ca×P
健康对照组	30	13.95±4.53	104.50±22.32	0.51±0.21	2.25±0.17	1.05±0.29	2.26±0.59
A 组	31	26.71±10.42*	84.82±19.51*	1.05±0.40*	2.14±0.23	1.02±0.42	2.23±0.92
B 组	34	75.81±23.90*△	72.42±18.76*△	1.52±0.71*△	2.19±0.18	1.04±0.33	2.21±0.64
C 组	33	148.42±50.74*▲	54.27±20.30*▲	2.19±0.93*▲	2.01±0.35	1.52±0.31*▲	3.10±0.81*▲

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与 A 组比较,△ $P<0.05$;与 B 组比较▲ $P<0.01$ 。

2.2 FGF-23 水平与其他检测指标的相关性 DN 患者 FGF-23 水平与 CysC、P 呈正相关,Spearman 相关系数分别为 0.179 ($P<0.01$)、0.125($P=0.0094$),与 eGFR 呈负相关,Spearman 相关系数为-0.384($P<0.01$),与年龄、BMI 及 MAP、Ca 无相关性,Spearman 相关系数分别为 0.085($P=0.0840$)、0.072 ($P=0.0942$)、0.091($P=0.0634$)、0.087($P=0.0812$)。

3 讨 论

DN 是糖尿病微血管并发症之一,也是导致终末期肾脏疾病(ESRD)的常见原因。DN 早期,即在临床 DN 出现之前,大部分患者症状不明显,若在这一阶段能有效地控制血糖、血脂、血压等,仍有希望阻止病情进一步发展^[3]。一旦进入临床 DN 期,病变则难以逆转,最终导致 ESRD 甚至死亡,因此早诊断、早治疗,对延缓 DN 的发生与发展有重要意义。目前临床上常用微量蛋白尿,SCr 清除量和 SCr 水平等来判断 DM 患者的肾功能,但这些指标在临床应用中均存在一定的缺陷。同位素标记物清除率可以很好地反映 eGRF^[4],但需要特定的仪器,且某些特殊人群如妊娠早期妇女不宜接受测定。本研究通过分析 T2DM 患者外周血 FGF-23 水平的变化,探讨 FGF-23 是否适合成为 DN 早期诊断和病情预警的生物学标志物。

FGF-23 是新近发现的一种重要调 P 因子,由肾外组织(如骨组织等)产生,经过血液循环到达肾脏,并通过肾组织上的 FGFRs 及 Klotho 发挥其生物活性^[5]。FGF-23 在肾脏中的主要作用为调节 P 的重吸收和生产 1,25(OH)2D^[6]。同时 FGF-23 也受到 P 的调节,持续的高磷血症能有效刺激 FGF-23 的产生。研究表明,FGF-23 与 CKD 的发生、发展息息相关。在 CKD 患者中,FGF-23 的升高早在血 P 变化之前,且 FGF-23

1.2 检测指标 采用全自动生化仪检测血 P、血 Ca,并计算 P×Ca,根据年龄、性别和 SCr 按照改良的 MDRD 公式估算肾小球滤过率(eGRF^[2]),采用颗粒增强透射免疫比浊法检测 CysC 水平,酶联免疫吸附试验检测 FGF-23 水平(试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司,按试剂盒说明操作)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,若两组方差不齐,采用校正后的 t 检验。计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 等级相关系数法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间 FGF-23、eGFR、CysC、Ca、P 水平及 Ca×P 值的比较 各组 T2DM 患者 FGF-23、CysC 明显高于健康对照组,eGFR 明显低于健康对照组($P<0.05$);与单纯 DM 组比较,早期 DN 组 FGF-23、CysC 明显升高,eGFR 明显降低($P<0.05$);临床 DN 组与早期 DN 组比较,FGF-23、CysC 进一步升高,eGFR 进一步降低,差异具有统计学意义($P<0.01$)。血 Ca、血 P 在健康对照组、单纯 DM 组及早期 DN 组中差异无统计学意义($P>0.05$),临床 DN 组血 P 及 Ca×P 值则明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

的水平随着肾功能的恶化而逐渐增加。在 eGFR 刚刚开始受损(CKD2~3 期)时,FGF-23 分泌开始增加。而在 CKD-5 期以后,FGF-23 的水平已经达到健康人的 100 倍以上^[7],因此 FGF-23 升高可作为预测 CKD 进展的有效指标。但目前关于 FGF-23 的水平与 DN 发生、发展的相关性报道,国内尚不多见。

本研究分析了不同肾功能状态下 T2DM 患者外周血 FGF-23 水平。结果发现,在 T2DN 早期,血 Ca、P 尚处于正常水平,FGF-23 就开始升高,且随着病情进一步发展,FGF-23 继续升高,临床 DN 期 FGF-23 水平与早期 DN 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),与国外文献^[8-9]报道一致。提示 FGF-23 可以作为 T2DN 早期诊断及预测病情的生物学标志物之一。考虑 DN 患者 FGF-23 升高的原因可能由以下几点:首先早期 DN 时,klotho 表达降低^[10],导致 FGF-23 代偿性升高;其次骨 FGF-23 在早期 DN 时表达增加,血浆 FGF-23 水平可能随之增加^[11];另外在早期 DN 时,FGF-23 作为肾小球数量减少时稳定血 P 水平的调控因子而升高。

近年来 CysC 作为反映 GFR 变化的理想内源性标志物,已被广泛用作早期肾功能损害的指标之一。多项研究证明,CysC 是一种能早期发现 DM 肾损伤的生物标记^[12-13]。本研究结果亦显示,早期 DN 组 CysC 明显高于健康对照组,临床 DN 组 CysC 明显高于早期 DN 组,其变化与血 FGF-23 的一致。从相关性方面分析发现,T2DN 患者 FGF-23 水平与 CysC 呈正相关,与 eGFR 呈负相关,与年龄、BMI 及 MAP、Ca 无相关性。以上结果进一步表明 FGF-23 与 T2DN 的发生、发展密切相关。

综上所述,早期 T2DN 患者外周血 FGF-23 水平的升高早于 Ca 和 P 的变化,且随 T2DN 进展,FGF-23 水平逐渐升高,FGF-23 可作为早期 T2DN 诊断的有效指标之一,并可成为 T2DN 进展的预测指标,值得临床推广。

参考文献

[1] Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(9): 2600-2608.

[2] 马迎春, 左力, 王梅, 等. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595.

[3] Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes [J]. Circulation, 2004, 110(1): 32-35.

[4] Nauta FL, Boertien WE, Bakker SJ, et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(4): 975-981.

[5] 李柱宏, 李开龙. 成纤维生长因子 23 与慢性肾脏病关系的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(8): 2148-2150.

[6] Stubbs JR, He N, Idiculla A, et al. Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease[J]. J Bone

Miner Res, 2012, 27(1): 38-46.

[7] Ferrari SL, Bonjour JP, 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(3): 1519-1524.

[8] Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(2): 241-247.

[9] Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease[J]. Hippokratia, 2011, 15(1): 50-52.

[10] Marsell R, Jonsson KB. The phosphate regulating hormone fibroblast growth factor-23 [J]. Acta Physiol (Oxf), 2010, 200(2): 97-106.

[11] Manghat P, Fraser WD, Wierzbicki AS, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease[J]. Osteoporos Int, 2010, 21(11): 1853-1861.

[12] Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes [J]. Diabetes Metab, 2008, 34(5): 482-489.

[13] 张英波. BNP、Hcy 和 Cys-C 在糖尿病肾病中的变化及其与心血管疾病的关系[J]. 重庆医学, 2013, 42(15): 1759-1761.

(收稿日期: 2014-03-07 修回日期: 2014-05-20)

(上接第 3122 页)

心肌梗死的病理研究结果证实, 导致心肌梗死出现的主要原因 为冠脉内不稳定斑块破裂后的碎片、继发性血栓的形成等, 一旦发病短期内即可造成心肌缺血而发生细胞死亡或造成患者死亡^[5]。一直以来, PCI 术虽然在快速改善心肌梗死患者血运方面显现出了较为理想的临床效果, 但术后慢血流或无复流现象的出现常使术后患者的临床恢复陷入困境。

对心肌梗死患者行 PCI 术时, 导管侵入冠脉时可导致冠脉内的不稳定斑块受压而发生破裂, 可随着血液的流动而进入冠脉周边的毛细血管, 心肌微血管被碎片堵塞后即可诱发慢血流和无复流的发生^[6]。无论是慢血流或是无复流, 均可导致患者心肌无法获取有效灌注, 大大降低 PCI 术的临床效果^[7]。因此, 在对心肌梗死患者行 PCI 术配合血栓抽吸时, 加用替罗非班、硝酸甘油等具有抑制血小板聚集和溶解血栓碎片的药物是一种更为合理的方案。在本次研究中, 对出现无复流和慢血流的 200 例患者分别加用了硝酸甘油和替罗非班, 治疗组和对照组相比, 患者术后 1 周的 CTFC 以及术后 1 周 LVEF、LVEDD 均优于对照组, 且组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果表明, 加用替罗非班能够有效改善心肌梗死患者 PCI 术中的慢血流和无复流症状, 提高 PCI 术对心肌梗死患者血运的重建效果。在替罗非班的用药方面, 为提高替罗非班的疗效, 以直接作用于梗死血管远端为宜, 即将药物经抽吸导管直接递送到梗死血管远端的效果较高, 因该种操作可直接将替罗非班作用于血栓部位, 能最大限度地溶解周围的血栓碎片。与既往的临床报道相比, 本次研究中应用替罗非班改善 PCI 术后血运不良的临床效果基本与文献^[8]相似, 进一步证实了替罗非班在改善心肌梗死患者 PCI 术后血运重建不良方面的临

床效果, 值得推广和临床进一步研究。

参考文献

[1] 李军, 杨志坚, 石大环, 等. 急性心肌梗死生存状况分析 [J]. 中国心血管病研究, 2010, 8(2): 120-123.

[2] 张爽, 黄华, 李理. 抽吸导管在急性心肌梗塞介入治疗过程中应用的效果[J]. 心血管康复医学杂志, 2011, 6(20): 135-137.

[3] 中华医学会心血管病学分会等. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(2): 713-714.

[4] 李守凯, 张爱萍, 段玉柱, 等. 非 ST 段抬高型心肌梗死与 ST 段抬高型心肌梗死的临床特征[J]. 实用心肺科杂志, 2012, 32(21): 54-55.

[5] 艾辉, 王春梅, 朱小玲, 等. 直接经皮冠状动脉介入治疗应用抽吸导管的临床疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2009, 11(6): 404-406.

[6] 高立建, 陈纪林. 急性冠状动脉综合征介入治疗最新进展 [J]. 中国循环杂志, 2013, 28(1): 306-307.

[7] 陈韵岱, 王长华. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗术后无复流的防治进展[J]. 中国循环杂志, 2010, 25(3): 335-336.

[8] 张立博. 血栓抽吸前后冠状动脉内注射替罗非班在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者中的应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2012, 20(1): 113-115.

(收稿日期: 2014-02-19 修回日期: 2014-05-26)