

• 论 著 •

慢性肾脏病患者血清 Klotho 蛋白、成纤维细胞生长因子-23 水平与疾病严重程度的相关性分析

王 君,姜晓燕,丁秀霞

(胶州中心医院检验科,山东青岛 266300)

摘 要:目的 探讨 Klotho 蛋白及成纤维细胞生长因子(FGF)-23 在慢性肾脏病(CKD)发生、发展中的作用。方法 选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月该院收治的 160 例 CKD 患者纳入 CKD 组,同时将 160 例健康体检者纳入对照组,对 2 组研究对象基本临床资料、血生化指标、血清 Klotho 蛋白及 FGF-23 水平进行对比分析。结果 CKD 组患者血红蛋白(Hb)、血清清蛋白(ALB)、血钙(Ca)、肾小球滤过率(GFR)、Klotho 蛋白水平均低于对照组,血肌酐(Cr)、血清尿素(Urea)、血磷(P)、FGF-23 水平均高于对照组($P<0.05$)。随着 CKD 患者分期的进展,Hb、GFR、Klotho 蛋白水平逐渐降低,Cr、Urea、P、FGF-23 水平逐渐升高($P<0.05$)。相关性分析发现,CKD 患者血清 FGF-23 水平与 Hb、GFR、Klotho 蛋白水平呈负相关($r=-0.584,0.692,-0.724$),与 Cr、P、Urea 呈正相关($r=0.814,0.703,0.527$);血清 Klotho 蛋白水平与 Hb、GFR 水平呈正相关($r=0.612,0.685$),与 Cr、P、Urea、FGF-23 呈负相关($r=-0.720,-0.690,-0.519,0.724$)。结论 高水平 FGF-23 及低水平 Klotho 蛋白不仅与 CKD 患者钙磷代谢紊乱有关,也与 CKD 患者的预后有关,可能成为 CKD 患者的早期生物标志物及病情的预测指标。

关键词:慢性肾脏病; Klotho 蛋白; 成纤维细胞生长因子 23

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.15.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)15-2079-03

The correlation analysis of serum levels of Klotho protein,FGF-23 and chronic kidney disease

WANG Jun,JIANG Xiaoyan,DING Xiuxia

(Department of Clinical Laboratory,Jiaozhou Center Hospital,Qingdao,Shandong 266300,China)

Abstract:**Objective** To explore the role of serum levels of Klotho protein and fibroblast growth factor(FGF)-23 in patients with chronic kidney disease(CKD). **Methods** A total of 160 patients with CKD were recruited into CKD group in this study,160 healthy controls were selected in the control group from March 2014 to March 2016. Basic clinical data,blood biochemical index,serum level of Klotho protein and FGF-23 were analyzed and compared between the two groups. **Results** The hemoglobin,serum albumin,blood calcium,glomerular filtration rate,Klotho protein levels in the CKD group were lower than those in the control group,and the serum creatinine,blood urea,blood serum phosphorus and FGF-23 were higher than those in the control group($P<0.05$). With the progress of CKD stages,hemoglobin,glomerular filtration rate,Klotho protein levels gradually decreased,serum creatinine,blood urea,blood serum phosphorus,FGF-23 level increased($P<0.05$). The levels of FGF-23 were negatively related to hemoglobin,glomerular filtration rate,Klotho($r=-0.584,0.692,-0.724$)and were positively correlated to serum creatinine,blood urea,blood serum phosphorus($r=0.814,0.703,0.527$). The levels of Klotho protein were positively related to hemoglobin,glomerular filtration rate($r=0.612,0.685$),and were negatively correlated to serum creatinine,blood serum phosphorus,blood urea,FGF-23($r=-0.720,-0.690,-0.519,0.724$). **Conclusion** High concentrations of FGF-23 and Klotho protein with low concentration were not only related to calcium phosphate metabolic disorders of patients with CKD,and were also associated with the prognosis of patients with CKD,which might be early biomarkers and predictor in patients with CKD.

Key words:chronic kidney disease; Klotho protein; fibroblast growth factor-23

慢性肾脏病(CKD)是各种原因引起的以肾脏结构和功能障碍为主的慢性疾病,其肾损伤病史常超过 3 个月。CKD 常存在钙磷代谢障碍,而成纤维细胞生长因子(FGF)-23 是最新发现的调节机体血磷(P)代谢的因子。研究发现 FGF-23 可作用于肾脏组织,促进 P 的排泄并抑制 P 的重吸收,FGF-23 在 CKD 的发生、发展过程中起到重要作用,并与肾功能恶化程度有一定的关系^[1-2]。Klotho 蛋白是机体 Klotho 基因编码的一种单向跨膜蛋白,高表达于肾小管上皮细胞及肾远端集合管细胞^[3]。体内 Klotho 蛋白具有多种生物学效应,包括钙磷代谢的调节、抗凋亡及抗衰老作用等^[4]。本研究旨在探讨 CKD 患者血清 Klotho 蛋白及 FGF-23 表达水平,并对不同分期肾脏疾病患者 Klotho 蛋白及 FGF-23 水平进行对比分析,探讨二者在 CKD 发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月本院收治的 160 例 CKD 患者纳入 CKD 组,其中男 112 例,女 48 例,平均(55.0 ± 16.7)岁。根据美国国家肾脏病基金会的肾脏病生存质量指导(K/DOQI)专家组对 CKD 的分期方法,本次研究中 CKD I 期 20 例,II 期 42 例,III 期 38 例,IV 期 30 例,V 期 30 例。病例入选标准:(1)CKD 病史超过 1 年;(2)临床资料详细且能及时随访。病例排除标准:(1)急性肾损伤患者及肾损伤持续加重患者;(2)使用激素或免疫抑制剂治疗的患者。同时选择本院体检中心的 160 例健康体检者纳入对照组,对照组需排除急性肾脏病、CKD、恶性肿瘤、严重感染性疾病及免疫系统异常等疾病患者。对照组中男 110 例,女 50 例,平均(54.6 ± 15.3)岁。2 组研究对象性别比例及年龄比较,差异无统计学

意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 对 2 组研究对象基本临床资料进行收集分析:(1)基本临床资料:性别、年龄、体质量、既往史、现病史等;(2)清晨空腹采集静脉血 5 mL,全自动血细胞分析仪测定血常规,全自动生化分析仪进行血肌酐(Cr)、血尿素(Urea)、血清蛋白(ALB)、血钙(Ca)及 P 水平的检测,采用 ELISA 试剂盒进行血清 Klotho 蛋白及 FGF-23 水平的检测。完善的质量控制措施贯穿在临床资料收集、实验室血液采集及临床指标的检测过程中,临床资料的收集要求详细、完整、真实,实验室血液采集、保存、前处理及检测严格按照作业指导书及质量控制手册进行。对于血常规及 Cr、Urea、ALB、Ca 及 P 等指标按要求立即进行检测,对于血清 Klotho 蛋白及 FGF-23 严格按照说明书进行检测,并采用平行样品的方式,样品的检测完成后,再用相同的方法对该样品进行复测,将 2 次的检测结果进行对比,以验证检测结果的可靠性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间均数的比较采用

t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,采用 SNK- q 检验进行多组均数间的两两比较,相关分析采用的是 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组研究对象各项实验室检测指标比较 CKD 组患者血红蛋白(Hb)、ALB、Ca、肾小球滤过率(GFR)、血清 Klotho 蛋白水平均低于对照组,Cr、Urea、P、FGF-23 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同严重程度 CKD 患者各项实验室检测指标比较 随着 CKD 患者分期的进展,Hb、GFR、Klotho 蛋白水平逐渐降低,Cr、Urea、P、FGF-23 水平逐渐升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 Klotho 蛋白及 FGF-23 水平与其他指标的相关性分析 Pearson 相关分析发现,CKD 患者血清 FGF-23 水平与 Hb、GFR、Klotho 水平呈负相关,与 Cr、P、Urea 呈正相关;血清 Klotho 蛋白水平与 Hb、GFR 水平呈正相关,与 Cr、P、Urea、FGF-23 呈负相关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组研究对象各项实验室检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hb (g/L)	ALB (g/L)	Cr (μmol/L)	Urea (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	GFR (mL/min)	Klotho 蛋白 (ng/mL)	FGF-23 (pg/mL)
对照组	160	145.7±23.1	45.3±5.2	93.7±11.0	6.8±2.4	2.49±1.04	0.90±0.13	115.7±24.7	9.23±2.13	307.4±35.4
CKD 组	160	112.4±13.4	34.6±4.3	304.7±32.4	15.9±9.5	2.12±1.07	1.34±0.85	54.8±13.8	3.74±1.27	435.7±42.0
<i>t</i>		15.773	20.058	78.002	11.747	3.137	6.473	27.226	28.003	29.545
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 不同严重程度 CKD 患者各项实验室检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

CKD 分期	<i>n</i>	Hb (g/L)	ALB (g/L)	Cr (μmol/L)	Urea (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	GRF (mL/min)	Klotho 蛋白 (ng/mL)	FGF-23 (pg/mL)
I~II期	62	132.5±15.8	35.5±5.6	128.7±25.7	9.7±3.9	2.18±0.41	1.22±0.13	93.4±20.4	5.66±2.14	321.6±35.1
III~IV期	68	101.4±9.4*	34.4±5.0	318.7±26.4*	16.8±6.7*	2.12±0.38	1.34±0.24*	38.7±15.7*	3.04±1.07*	451.8±29.7*
V期	30	95.8±6.2*#	33.2±4.8	636.7±39.8*#	26.7±9.4*#	2.00±0.21*	1.59±0.27*#	11.5±3.5*#	1.36±0.33*#	635.0±30.8*#
<i>F</i>		150.013	2.223	3398.315	78.192	2.680	34.329	323.122	99.597	1067.059
<i>P</i>		0.000	0.105	0.000	0.000	0.096	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 CKD I ~ II 期比较,* $P<0.05$;与 CKD III ~ IV 期比较,# $P<0.05$ 。

表 3 血清 Klotho 蛋白及 FGF-23 水平与其他指标的相关系数(r)

指标	Hb	ALB	Cr	Urea	Ca	P	GFR	FGF-23	Klotho 蛋白
FGF-23	-0.584*	-0.172	0.814*	0.527*	-0.312	0.703*	-0.692*	—	-0.724*
Klotho 蛋白	0.612*	0.214	-0.720*	-0.519*	0.223	-0.690*	0.685*	-0.724*	—

注:相关显著,* $P<0.05$;—为无数据。

3 讨 论

钙磷代谢紊乱是 CKD 一项重要并发症,也是增加 CKD 患者死亡风险的重要原因之一,随着疾病分期进展,患者 P 水平逐渐升高^[5]。近年来研究发现,FGF-23 在 CKD 患者 Ca、P 代谢调节中起到重要作用,FGF-23 与肾脏、甲状腺、脑垂体等组织细胞上 FGF 受体结合可降低血 P 水平,其机制为通过抑制近端肾小管细胞 Na/Pi II c 的表达,促进 P 的排泄并抑制肾小管细胞对 P 的重吸收,降低血 P 水平^[6-7]。本研究发现,CKD 组患者血清 FGF-23 水平均高于对照组,随着 CKD 患者分期

的进展,血清 FGF-23 水平逐渐升高。研究发现,早期肾损伤患者在血 P 水平正常时,其 FGF-23 水平高于正常值,较高水平的 FGF-23 通过对肾脏代偿性排 P 作用降低血 P 水平,保持血 P 正常^[8-9]。随着疾病进展,血 P 水平越来越高,FGF-23 不能有效降低血 P 水平,出现高磷血症,而高磷血症可进一步刺激 FGF-23 的合成,因此晚期 CKD 患者血清 FGF-23 水平往往较高^[10]。因此,FGF-23 在维持早期肾损伤患者血 P 水平正常方面起到重要作用,而晚期肾损伤患者 FGF-23 不能有效降低血 P 水平^[11]。

Klotho 蛋白在 CKD 患者的钙磷代谢中也起到重要作用^[12]。本研究发现,CKD 组患者血清 Klotho 蛋白水平均低于对照组,随着 CKD 患者分期的进展,血清 Klotho 蛋白水平逐渐降低。有研究发现,早期 CKD 患者尿液中 Klotho 蛋白已经开始降低,且随着肾功能的降低,Klotho 蛋白水平进一步下降^[13-14]。动物实验发现,Klotho 高表达的转基因小鼠血 P 水平较低,钙化发生率更低,肾功能优于未转基因小鼠,而在 Klotho 基因缺失的 CKD 小鼠中肾功能恶化更明显,钙化程度更严重^[15]。

综上所述,本研究发现,CKD 患者血清 FGF-23 水平均高于对照组,Klotho 蛋白水平均低于对照组,随着 CKD 患者分期的进展,血清 FGF-23 水平逐渐升高,Klotho 蛋白水平逐渐降低。高水平 FGF-23 及低水平 Klotho 蛋白不仅与 CKD 患者钙磷代谢紊乱有关,也与 CKD 患者的预后有关,可能成为 CKD 患者的早期生物标志物及病情的预测指标。

参考文献

- [1] 钱盈盈,严玉澄,沈玥,等. Klotho 在急性缺血再灌注性肾损伤中的变化及其与凋亡的关系[J]. 上海交通大学学报(医学版),2014,34(6):778-793.
- [2] 李佳丽. 慢性肾脏病矿物质及骨代谢紊乱与 FGF23、Klotho、BMP-7、铁调素研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2014,34(4):600-603.
- [3] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF-23[J]. Nature,2006,444(7120):770-774.
- [4] 李贺,张东亮. FGF23/klotho 系统参与慢性肾脏病矿物质骨异常的研究进展[J]. 中国医师杂志,2014(4):559-561.
- [5] Kockara A, Kayatas M. Renal cell apoptosis and new treatment options in sepsis-induced acute kidney injury [J]. Ren Fail,2013,35(2):291-294.
- [6] 曾鹏廷,钟清. FGF23、klotho 在慢性肾脏病患者心血管

- 疾病中的作用[J]. 重庆医学,2017,46(5):697-700.
- [7] Xiao Y, Luo X, Huang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risk of all-cause mortality and cardiovascular events; a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Int J Cardiol,2014,174(3):824-828.
- [8] 叶建明,李莎莎,郁丽霞,等. 慢性肾脏病患者血清 FGF-23 及 Klotho 水平与肾功能进展的关系[J]. 国际泌尿系统杂志,2016,36(5):726-730.
- [9] Hu MC, Shiizaki K, Kuro OM, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism [J]. Annu Rev Physiol,2013,75:503-533.
- [10] 董建华. 血清 Klotho 和 FGF-23 与慢性肾脏病患者矿物质代谢及心脏结构的关系[D]. 大连:大连医科大学,2014.
- [11] 李莎莎,何敬林,叶建明,等. 慢性肾脏病患者血清成纤维母细胞生长因子 23 水平与肾功能不全的相关性分析[J]. 临床检验杂志,2015,33(10):773-775.
- [12] 刘其锋,叶建明,郁丽霞,等. 慢性肾脏病患者血清 Klotho 平与肾功能损害的相关性[J]. 实用医学杂志,2016,32(6):916-919.
- [13] Kim HR, Nam BY, Kim DW, et al. Circulating α -klotho levels in CKD and relationship to progression [J]. Am J Kidney Dis,2013,61(6):899-909.
- [14] 陈金艳. Klotho 基因多态性及蛋白水平与慢性肾脏病动脉硬化相关性研究[D]. 青岛:青岛大学,2015.
- [15] Scholze A, Liu Y, Pedersen L, et al. Soluble α -klotho and its relation to kidney function and fibroblast growth factor-23[J]. J Clin Endocrinol Metab,2014,99(5):e855-861.

(收稿日期:2017-02-05 修回日期:2017-04-05)

(上接第 2078 页)

- ratio index (APRI), fibrosis index based on the 4 factor (FIB-4), and their combinations in the assessment of liver fibrosis in patients with hepatitis B [J]. Int J Clin Exp Med,2015,8(11):20876-20882.
- [4] 中华医学会肝病学分会,中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年版) [J]. 实用肝脏病杂志,2016,19(3):389-400.
- [5] Lok S, Lindsay I, Scheuer J, et al. Clinical and histological features of delta infection in chronic hepatitis B virus carriers [J]. J Clin Pathol,1985,38(5):530-533.
- [6] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection [J]. Hepatology,2006,43(6):1317-1325.
- [7] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C [J]. Hepatology,2003,38(2):518-526.

- [8] Tachi Y, Hirai T, Kojima Y, et al. Liver stiffness measurement using acoustic radiation force impulse elastography in hepatitis C virus-infected patients with a sustained virological response [J]. Aliment Pharmacol Ther,2016,44(4):346-355.
- [9] Okamura Y, Ashida R, Yamamoto Y, et al. The FIB-4 index is a significant prognostic factor in patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma after curative surgery [J]. Langen Arch Surg,2016,401(2):195-203.
- [10] Li YY, Chen Y, Zhao Y. The diagnostic value of the FIB-4 index for staging hepatitis B-related fibrosis; a meta-analysis [J]. PLoS One,2014,9(8):e105728.
- [11] Unlüsoy AA, Sari S, Yilmaz G, et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with cholestatic liver diseases to assess liver fibrosis [J]. Turk J Pediatr,2016,57(5):492-497.

(收稿日期:2017-02-12 修回日期:2017-04-12)