

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.005

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190916.1646.020.html(2019-09-17)

探讨 FGF23 在老年患者冠状动脉介入围术期血清中的变化*

陈 旻¹, 李 明¹, 张亚玲²

(四川省医学科学院·四川省人民医院:1. 心内科;2. 肾内科, 成都 610072)

[摘要] **目的** 通过检测成纤维母细胞生长因子 23(FGF23)在老年患者冠状动脉介入围术期血清中的变化,评估其反映老年人群早期肾功能损害价值。**方法** 选择该院 2016 年 6 月至 2017 年 3 月行冠状动脉介入术的老年患者 65 例(>60 岁),监测冠状动脉介入术前及术后其血清中 FGF23、血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)等指标的变化,并进行相关性分析,评估 FGF23 能否反映早期肾功能损害情况。**结果** 患者行冠状动脉介入术后 24 h 血清中 FGF23、Cr、BUN、UA、Cys C 水平较术前均升高($P < 0.01$);术后 72 h 以上指标下降,与术前差异无统计学意义($P > 0.05$)。FGF23 在血清中的水平与 Cr、UA、Cys C 水平呈正相关。**结论** FGF23 可作为老年患者造影剂肾病早期监测的新型生物标记物。

[关键词] 造影剂肾病;成纤维母细胞生长因子 23;冠状动脉介入术

[中图分类号] R4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)22-3798-03

Study on changes of serum FGF23 level during perioperative period in elderly patients with coronary arterial intervention*

CHEN Yang¹, LI Ming¹, ZHANG Yaling²

(1. Department of Cardiology; 2. Department of Nephrology, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To detect the changes of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23) during perioperative period in the elderly patients with percutaneous coronary intervention (PCI) and to evaluate its value for reflecting early renal function impairment in elderly people. **Methods** Sixty-five elderly patients (>60 years old) with PCI in this hospital were selected. The changes of serum FGF23, blood creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), blood uric acid (UA), serum cystatin C (Cys C) were monitored before and after PCI. The correlation analysis was conducted and the early renal function impairment situation was evaluated. **Results** The levels of serum FGF23, Cr, BUN, UA and Cys C level at postoperative 24 h of PCI were elevated compared with those before operation ($P < 0.01$); The above indexes decreased 72 hours after surgery, and the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). The serum FGF23 level was significantly correlated with the levels of Cr, UA and Cys C levels. **Conclusion** FGF23 can serve as a new biological marker of contrast induced nephropathy (CIN) in elderly patient.

[Key words] contrast nephropathy; fibroblast growth factor 23; percutaneous coronary intervention

近年来,由于冠状动脉介入治疗取得了较大发展,大量的碘造影剂开始广泛应用于临床。而随之伴发的造影剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN)也越来越受到重视。它不仅增加接受冠状动脉介入患者的住院时间及医疗费用,而且也对其预后不利。CIN 是经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)术后第三大并发症,也是 PCI 术后 1 年死亡、心肌梗死和靶血管重建风险的独立预测因子,且与年龄相关,老年患者发病率高于普通人

群^[1]。早期防治这一医源性并发症,降低 CIN 的发生率和病死率,已成为临床心血管医师面临的严峻挑战。文献报道,在 PCI 术早期监测急性肾损伤标志物并积极干预,可能降低 CIN 风险^[2]。新近研究发现,在急性肾损伤后,血循环人成纤维母细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 迅速升高,且优先于其他已知肾损伤标记物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)和血肌酐(SCr),提示 FGF23 可能成为造影剂

表 1 PCI 术前、术后 24 h FGF23、Cr、BUN、UA、Cys C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	FGF23(pg/mL)	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UA(μ mol/L)	Cys C(mg/L)
PCI 术前	96.07 \pm 30.07	69.56 \pm 16.81	6.03 \pm 1.82	354.80 \pm 77.80	0.85 \pm 0.20
PCI 术后	114.39 \pm 38.82	80.21 \pm 20.79	6.86 \pm 2.15	386.32 \pm 88.37	0.97 \pm 0.22
<i>t</i>	-3.04	-3.47	-3.38	-3.68	-3.40
<i>P</i>	0.006	0.002	0.002	0.001	0.003

表 2 PCI 术前、术后 72 h FGF23、Cr、BUN、UA、Cys C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	FGF23(pg/mL)	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UA(μ mol/L)	Cys C(mg/L)
PCI 术前	96.07 \pm 30.07	69.56 \pm 16.81	6.03 \pm 1.82	354.80 \pm 77.80	0.85 \pm 0.20
PCI 术后	98.07 \pm 22.19	70.33 \pm 15.26	6.15 \pm 2.02	360.12 \pm 79.56	0.87 \pm 0.23
<i>t</i>	0.431 47	0.273 44	0.355 82	0.385 45	0.529 03
<i>P</i>	0.667	0.787	0.723	0.701	0.598

造成的急性肾损伤的新型生物标记物^[3-4]。但目前 FGF23 与老年人群 CIN 相关性文献报道较少。本文旨在通过检测 PCI 前后患者血清中 FGF23 的表达变化,并与传统肾损伤标记物相比较,评估其是否能全面而灵敏地反映早期肾功能损害情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2017 年 3 月在本院城东病区行经皮冠状动脉介入术的老年患者 65 例,其中男 39 例,女 26 例,年龄 60~79 岁,平均(69.2 \pm 6.9)岁。纳入标准:(1)患者年龄大于或等于 60 岁;(2)有心前区疼痛症状符合经皮冠状动脉介入术适应证。排除标准:(1)已明确有糖尿病、肿瘤、感染、肝肾功能异常等病史患者;(2)沟通困难不能配合手术实施、伴有其他严重病变患者。本研究通过医院伦理委员会批准通过。

1.2 造影剂肾病诊断标准 使用造影剂后 24~72 h 血清肌酐(creatinine, Cr)绝对值升高大于 44.2 μ mol/L 或 Cr 升高大于基础值的 25%并除外其他肾脏损害因素(如长期腹透析、肾动脉粥样硬化血栓形成、缺血及其他肾毒性药物的使用等)即可诊断为 CIN^[5]。

1.3 实验室指标 所有受试者于 PCI 术前及 PCI 术后 24、72 h 空腹抽取静脉血,以 1 500 r/min 离心 5 min,取血清,分别进行各项实验室指标检测或贮存于-80 $^{\circ}$ C 冰箱备用。血清 FGF23 采用武汉博士德公司 FGF23 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测;血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C, Cys C)采用免疫比浊法检测,正常参考范围 0.54~1.15 mg/L;血清 Cr 采用精氨酸氧化酶法,正常参考范围 52~92 μ mol/L;尿素氮(BUN)采用谷氨酸脱氧酶法,正常参考范围 3.2~7.1 mmol/L;血尿酸(UA)采用尿酸

酶法,正常参考范围 149~506 μ mol/L。

1.4 研究方法 监测冠状动脉介入术前及术后 24、72 h 血清中 FGF23、Cr、BUN、UA、Cys C 等指标的变化,观察 FGF23 与传统肾损伤标记物指标在围术期变化,并进行相关性分析。

1.5 统计学处理 应用统计学软件 SPSS19.0 软件包进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Pearson 相关分析法分析各项实验室指标的相关性;两组计量资料间比较采用 *t* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 围术期肾损伤标记物血清水平变化 所有行冠状动脉介入治疗术后的 65 例患者中,符合 CIN 诊断标准者 5 例,占总人数的 7.69%,经水化等处理后好转。行冠状动脉介入术后 24 h 监测血清中 FGF23、Cr、BUN、UA、Cys C 水平均较 PCI 治疗前升高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。术后 72 h 监测以上血清相关指标均下降,较治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

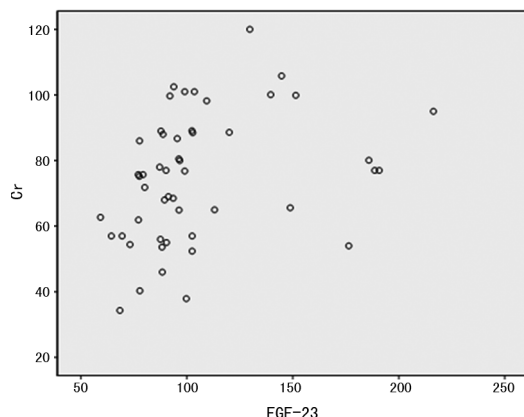


图 1 FGF23 表达与血 Cr 水平相关性分析

2.2 FGF23 与其他早期肾损伤标记物的相关性

FGF23 在 PCI 围术期血清中的表达水平与 Cr、UA、Cys C 的表达水平呈正相关,与 Cys C 的相关性最强。Pearson 分析结果显示,FGF23 在血清中的水平与 Cr、UA、Cys C 的水平呈正相关(r 分别为 0.331、0.323、0.714, $P < 0.05$)。见图 1~3。

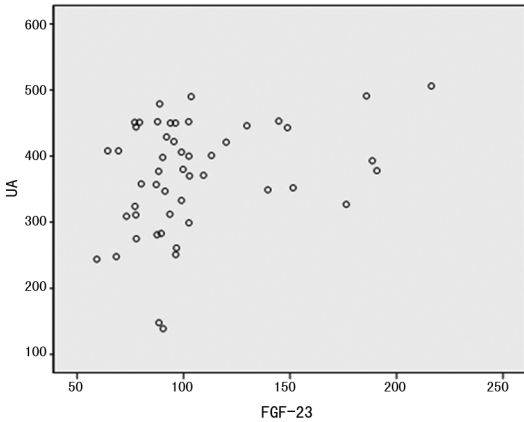


图 2 FGF23 表达与血 UA 水平相关性分析

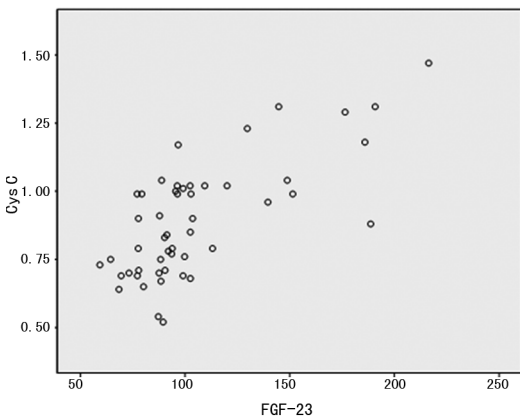


图 3 FGF23 表达与血 Cys C 水平相关性分析

3 讨论

CIN 的定义是指静脉注射造影剂后发生的无其他原因可解释的急性肾功能减退,临床上常表现为非少尿型急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),一般在用造影剂后 24~48 h 发生,3~5 d 后 Cr 升高达到高峰,25.0%~30.0% 患者持续存在轻度肾功能损害,18.5% 患者需维持性透析治疗^[6]。急性少尿型 CIN 预后较差,约 32.0% 患者需维持性透析。虽然近年来造影剂不断改良,因造影剂导致的 CIN 仍然是院内获得性急性肾衰竭的第三位原因。只要发生 CIN,患者病死率、住院时间、住院费用大大增加,一直以来是心血管介入医师关注的热点问题^[7]。CIN 具有较高的致残率和致死率,尤其在老年患者人群中患病后果严重,故监测早期肾损伤标记物尤为重要^[8]。目前的肾损伤标记物既有各自特点,又有相对局限性,常用的有效评估 CIN 的检测指标包括:BUN、Cr 等;反

映早期肾损伤标志物包括:Cys C、NGAL、IL-18 等^[9]。FGF23 是 FGF19 亚家族成员之一,与其他典型 FGF 成员不同的是,FGF23 本身就是一种内分泌激素,作为一种新型调磷因子在慢性肾脏疾病早期就明显升高,并随慢性肾损害程度加重而升高,且其水平与终末期肾脏病及心功能衰竭等心血管事件发病率和病死率有显著相关,这可能与甲状旁腺素-维生素 D 信号通路有关^[10-12]。近期报道在 AKI 中的 FGF23 也可出现升高,且在 AKI 发生较早期即显著上升,24 h 即达高峰,其机制类似于细胞能量传感器作用,故理论上可能成为反映 CIN 更敏感的早期生物标志物^[13-15]。本实验证实,介入术后 24 h 时,虽然受试者们未出现严重肾衰竭,但仍有少数患者出现 CIN; FGF23 在介入术后 24 h 明显升高,术后 72 h 下降,其动态变化与 Cr、UA、Cys C 等指标相关性较好,尤其与灵敏度较高的 Cys C 相关性最为显著,提示 FGF23 可与 Cys C 等早期肾损伤指标一起预测 CIN 的发生。

综上所述,FGF23 可能与 CIN 的发病具有相关性,有望作为老年患者人群 CIN 的新型生物标记物,对 CIN 的早期监测及预防发挥重要作用,具有一定现实意义,值得临床上进一步推广应用。由于 FGF23 目前尚存在人群正常值及截断值不明确、试剂盒不统一等缺陷,故 24 h 内连续检测可能对早期诊断更有意义。本研究样本量偏小,观测时间点较少,需排除质控等混杂因素,结论有一定局限性,有待于进一步深入研究,以期获得更为合理的循证医学证据。

参考文献

- [1] SEKIGUCHI H, AJIRO Y, UCHIDA Y, et al. Contrast-induced nephropathy and oxygen pretreatment in patients with impaired renal function[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 3(1):65-72.
- [2] YAYLAÇ, YAYLAKG, ÜNALS, et al. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy[J]. *Angiology*, 2018, 69(1):85.
- [3] LI H, YU Z, GAN L, et al. Serum NGAL and FGF23 may have certain value in early diagnosis of CIN[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1):547-553.
- [4] BAI Z, FANG F, XU Z, et al. Serum and urine FGF23 and IGFBP-7 for the prediction of acute kidney injury in critically ill children[J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1):192.
- [5] MOURA E L B, AMORIM F F, HUANG W, et al. Contrast-induced acute kidney injury: the importance of diagnostic criteria for establishing prevalence and prognosis in the intensive care unit[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2017, 29(3):303-309.

- ASIF views on fracture treatment [J]. *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol*, 2006, 71(4): 275-279.
- [11] BASTIAN JD, SAVIC M, CULLMANN JL, et al. Surgical exposures and options for instrumentation in acetabular fracture fixation: Pararectus approach versus the modified Stoppa [J]. *Injury*, 2016, 47(3): 695-701.
- [12] KEEL M J, ECKER T M, CULLMANN J L, et al. The pararectus approach for anterior intrapelvic management of acetabular fractures: an anatomical study and clinical evaluation [J]. *J Bone Joint Surg Br*, 2012, 94(3): 405-411.
- [13] MARDIAN S, SCHASER K D, HINZ P, et al. Fixation of acetabular fractures via the ilioinguinal versus pararectus approach: a direct comparison [J]. *Bone Joint J*, 2015, 97(9): 1271-1278.
- [14] KIM H Y, YANG D S, PARK C K. Modified stoppa approach for surgical treatment of acetabular fracture [J]. *Clin Orthop Surg*, 2015, 7(1): 29-38.
- [15] MEENA S, SHARMA P K, MITTAL S, et al. Modified stoppa approach versus ilioinguinal approach for anterior acetabular fractures: a systematic review and meta-analysis [J]. *Bull Emerg Trauma*, 2017, 5(1): 6-12.
- [16] HAMMAD A S. Accuracy of reduction and early clinical outcome in acetabular fractures treated by the standard ilio-inguinal versus the stoppa/iliac approaches [J]. *Injury*, 2015, 46(2): 320-326.
- [17] VIKMANIS A, JAKUSONOKA R. Mid-term outcome of patients with pelvic and acetabular fractures following internal fixation through a modified Stoppa approach [J]. *Acta Orthop Belg*, 2013, 79(6): 660-666.
- [18] KEEL M J, TOMAGRA S, BONEL H M, et al. Clinical results of acetabular fracture management with the Pararectus approach [J]. *Injury*, 2014, 45(12): 1900-1907.
- [19] SAGI H C, AFSARI A. The anterior intra-pelvic (modified rives-stoppa) approach for fixation of acetabular fractures [J]. *J Orthop Trauma*, 2010, 24(5): 263-270.
- [20] 夏广, 杨晓东, 樊仕才, 等. 经腹直肌外侧小切口入路辅助经皮后柱顺行拉力螺钉固定技术治疗治疗髋臼前后柱骨折 [J]. *中华创伤骨科杂志*, 2015, 17(8): 656-662.
- [21] ZHANG L, PENG Y, DU C, et al. Biomechanical study of four kinds of percutaneous screw fixation in two types of unilateral sacroiliac joint dislocation: a finite element analysis [J]. *Injury*, 2014, 45(12): 2055-2059.
- [22] WU H H, WU X B, LI Y N, et al. Management of pelvic injury associated with complete anterior sacroiliac joint dislocation [J]. *Beijing Da Xue Xue Bao*, 2015, 47(2): 276-280.
- [23] SHUI X, YING X, MAO C, et al. Percutaneous screw fixation of crescent fracture-dislocation of the sacroiliac joint [J]. *Orthopedics*, 2015, 38(11): e976-982.

(收稿日期: 2019-03-28 修回日期: 2019-06-20)

(上接第 3800 页)

- [6] KRONEBERGER C, ENZWEILER C N, SCHMIDT-LUCKE A, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease and peripheral arterial disease [J]. *Acta Radiologica Open*, 2015, 4(6): 1-7.
- [7] 高照, 黄奕君, 许晋川. 造影剂肾病防治的研究进展 [J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(3): 501-502.
- [8] 杨茜岚, 何慧薇, 鲁翔, 等. 中性粒细胞明胶酶脂质运载蛋白联合 B 型脑钠肽在老年造影剂肾病早期诊断中的预测价值 [J]. *实用老年医学*, 2018, 32(6): 563-565.
- [9] 马骥, 李思逸, 陈林, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白检测在造影剂肾病诊断中的临床意义 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(19): 2626-2628.
- [10] SHIMA H, MIYA K, OKADA K, et al. Sucoferric oxyhydroxide decreases serum phosphorus level and fibroblast growth factor 23 and improves renal anemia in hemodialysis patients [J]. *BMC Res Notes*, 2018, 11(1): 363.
- [11] GHORBANIHAGHJO A, ARGANI H, GOLMOHAMADI Z, et al. Linkage of fibroblast growth factor 23 and phosphate in serum: phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction by increasing dose of sevelamer [J]. *J Bone Metab*, 2018, 25(3): 153-159.
- [12] GRUSON D, CARBONE V, FERACIN B, et al. Incremental value of intact fibroblast growth factor 23 to natriuretic peptides for long-term risk estimation of heart failure patients [J]. *Clin Biochem*, 2018, 61(11): 47-49.
- [13] ROBERTS MA, HUANG L, LEE D, et al. Effects of intravenous iron on fibroblast growth factor 23 (FGF23) in haemodialysis patients: a randomized controlled trial [J]. *BMC Nephrol*, 2016, 17(1): 177-188.
- [14] MARUYAMA N, OTSUKI T, YOSHIDA Y, et al. Ferric citrate decreases fibroblast growth factor 23 and improves erythropoietin responsiveness in hemodialysis patients [J]. *Am J Nephrol*, 2018, 47(6): 406-414.
- [15] KOMABA H. Energy sensor as a new regulator of FGF23 synthesis [J]. *Kidney Int*, 2018, 94(3): 453-455.

(收稿日期: 2019-03-16 修回日期: 2019-07-08)