

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.019

文章编号: 1005-8982 (2019) 21-0095-05

成纤维细胞生长因子-23与慢性肾脏病患者 矿物质代谢紊乱的相关性研究

胡志娟, 史亚男, 刘琼, 董春霞, 牛凯, 刘冰

(河北省人民医院 肾内科, 河北 石家庄 050051)

摘要: **目的** 观察慢性肾脏病 (CKD) 非透析患者的血清钙、磷、全段甲状旁腺激素 (iPTH)、25-羟维生素 D、成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 水平, 以及踝肱脉搏波传导速度 (baPWV), 并探讨 FGF-23 与上述指标的相关性。**方法** 选取河北省人民医院 35 例健康者 (对照组)、34 例 CKD 1 期、35 例 CKD 2 期、34 例 CKD 3a 期、33 例 CKD 3b 期、38 例 CKD 4 期和 32 例 CKD 5 期患者。检测各组患者的血压、体重指数 (BMI)、血清白蛋白、肌酐、钙、磷、25-羟维生素 D、iPTH、FGF23 水平及 baPWV。**结果** 对照组及 CKD 各期患者的年龄、性别构成及 BMI 无差异 ($P > 0.05$)。与对照组比较, CKD 3a ~ 5 期组和 CKD 2 ~ 5 期组患者的收缩压和舒张压升高 ($P < 0.05$); CKD 各期患者的 24 h 尿蛋白定量升高 ($P < 0.05$), CKD 3a ~ 5 期组患者的血肌酐、血磷、iPTH 水平升高, 血清白蛋白、血钙水平下降 ($P < 0.05$); CKD 2 ~ 5 期组患者的 25-羟维生素 D 水平下降, CKD 3a ~ 5 期组患者的 FGF-23 水平升高 ($P < 0.05$); 7 组不同水平 25-羟维生素 D 例数所占比例比较有差异 ($P < 0.05$); 与对照组及 CKD 1 期组分别比较, CKD 3a ~ 5 期组患者的 baPWV 加快 ($P < 0.05$); 所有 CKD 患者中血清 FGF-23 与血钙 ($r = -0.175, P = 0.000$)、25-羟维生素 D ($r = -0.130, P = 0.000$) 呈负相关, 与血磷 ($r = 0.236, P = 0.000$)、iPTH ($r = 0.249, P = 0.000$) 呈正相关。**结论** CKD 患者血清 iPTH、FGF-23 水平的变化先于血钙、磷的变化。随着 eGFR 的降低, 25-羟维生素 D 的下降时间早于 iPTH 和 FGF-23 水平的升高。在 CKD 的早期即出现血管僵硬增加。

关键词: 慢性肾脏病 - 矿物质和骨代谢紊乱 / 肾疾病; 25-羟维生素 D; 甲状旁腺素; 成纤维细胞生长因子-23

中图分类号: R586.9

文献标识码: A

Association of fibroblast growth factor 23 and mineral disorder in patients with chronic kidney disease

Zhi-juan Hu, Ya-nan Shi, Qiong Liu, Chun-xia Dong, Kai Niu, Bing Liu

(Department of Nephrology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract: Objective To assess the serum levels of calcium, phosphate, intact parathyroid hormone (iPTH), 25-hydroxyvitamin D, fibroblast growth factor-23 (FGF-23) and pulse wave velocity (baPWV) in non-dialysis patients with chronic kidney disease (CKD) and to analyze the relationships between FGF-23 and chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) parameters. **Methods** Totally 34 CKD stage 1, 35 CKD stage 2, 34 CKD stage 3a, 33 CKD stage 3b, 38 CKD stage 4, 32 CKD stage 5 patients and 35 healthy subjects were enrolled into the study. Blood pressure, body weight index (BMI), serum albumin, creatinine, calcium, phosphate, 25-hydroxyvitamin D, iPTH, FGF-23 and baPWV were measured. **Results** No significant difference in age, gender among seven groups were identified ($P > 0.05$). CKD stage 3a-5 and CKD stage 2-5 patients experienced

收稿日期: 2019-05-25

higher levels of systolic pressure and diastolic pressure respectively ($P < 0.05$). Urinary protein of 24 hours were much higher than those in healthy subjects ($P < 0.05$). Increased serum creatinine, phosphate, iPTH, decreased albumin, calcium were found in CKD stage 3a-5 patients ($P < 0.05$). The level of 25-hydroxyvitamin D decreased in patients with CKD stage 2-5, in the mean time, the level of FGF-23 increased in patients with CKD stage 3a-5 ($P < 0.05$). There were significant differences in the proportion of 25-hydroxyvitamin D among 7 groups ($P < 0.05$). The mean baPWV was increased by declining eGFR levels ($P < 0.05$). The serum FGF-23 concentration was negatively correlated with serum calcium, serum level of 25-hydroxyvitamin D ($r = -0.175$ and -0.130 respectively, all $P = 0.000$), and positively correlated with serum phosphate and iPTH ($r = 0.236$ and 0.249 respectively, all $P = 0.000$). **Conclusions** Increases in both serum FGF-23 and iPTH precede changes of serum calcium and phosphate in patients with CKD. The 25-hydroxyvitamin D levels decrease earlier than the increase of serum FGF23 or iPTH, with declining eGFR level. Increased vascular stiffness occurs in early-stage CKD.

Keywords: chronic kidney disease-mineral and bone disorder/kidney diseases; 25-hydroxyvitamin D; parathyroid hormone; fibroblast growth factor 23

慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)是指由肾功能下降引起的矿物质和骨代谢异常的系统性病变。可表现为血清钙、磷、全段甲状旁腺激素(intact parathyroid hormone, iPTH)、维生素D代谢异常,骨的转换、矿化、容量、线性生长或强度的异常,以及血管或其他软组织的钙化^[1]。CKD-MBD与心血管疾病和骨折风险增加相关,且伴有高病死率^[2]。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)推荐从CKD 3期开始监测血清钙磷、甲状旁腺激素(PTH)、碱性磷酸酶活性、25-羟维生素D^[3]。在CKD患者中,成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF-23)的升高先于血磷和PTH升高。脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)能反映动脉顺应性僵硬程度,比较常用的测量部位是颈-股动脉、肱-踝动脉(Ba)、颈-踝动脉及颈-桡动脉^[3]。本研究观察慢性肾脏病非透析患者的血清钙、磷、iPTH、25-羟维生素D、FGF-23水平及baPWV,并探讨FGF-23与上述指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月—2018年9月河北省人民医院肾内科CKD 1~5期患者206例。其中,男性125例,女性81例;年龄(43.67 ± 11.32)岁。选取本院体检中心健康者35例作为对照组。其中,男性19例,女性16例;年龄(42.36 ± 12.01)岁。各组一般情况见表1。纳入标准:①肾损害>3个月,包括有或无肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低。而肾损害是指肾脏的结构或功能异常,包括肾脏影像学检查异常或血、尿成分异常;②GFR $<60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ >3个月,

有或无肾损害现象。排除标准:①合并急性肾损伤;②各种自身免疫性肾损伤如狼疮性肾炎;③患有恶性肿瘤;④有严重的肝脏疾病,如肝硬化、急性慢性肝炎等;⑤原发性甲状旁腺功能亢进;⑥患有严重肺功能障碍或肺功能不全;⑦严重感染,血常规白细胞计数 $>10 \times 10^9$ 个/L;⑧妊娠期或哺乳期妇女;⑨既往3个月内使用免疫抑制剂者;⑩已经开始进入肾脏替代治疗者。研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 观察项目及方法

估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)采用CKD流行病合作工作组方程(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)计算^[4]。男性 $\leq 62 \text{ eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}}$; $> 62 \text{ eGFR} = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$; 女性 $\leq 80 \text{ eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$; $> 80 \text{ eGFR} = 141 \times (\text{Scr}/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$; CKD分期是按照 $\text{eGFR}[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]^{\text{[5]}}$, ≥ 90 为CKD 1期(CKD 1期组), $60 \sim 89$ 为CKD 2期(CKD 2期组), $45 \sim 59$ 为CKD 3a期(CKD 3a期组), $30 \sim 44$ 为CKD 3b期(CKD 3b期组), $15 \sim 29$ 为CKD 4期(CKD 4期组), <15 或透析为CKD 5期(CKD 5期组)。血清25-羟维生素D $<20 \text{ ng/ml}$ 为缺乏, $20.0 \sim 29.9 \text{ ng/ml}$ 为不足, $30.0 \sim 60.0 \text{ ng/ml}$ 为正常^[6]。血清钙、磷、肌酐、白蛋白的检测在Beckman全自动生化分析仪完成(AU680, 美国贝克曼库尔特公司);iPTH及25-羟维生素D的测定采用电化学发光法(美国罗氏公司);收集各组患者血清,酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测FGF23浓度(美国R & D Systems公司),采用分离胶-促凝真空采血管收集所有受试者清晨空腹静脉血

4 ml, 自然凝固 20 min 后以 4 000 r/min 离心 15 min, 所收集上清标本贮存于 -80°C 冰箱冷冻保存。采用日本欧姆龙 BP-203PRE III 型全自动动脉硬化检测仪测量肱踝脉搏波传导速度 (brachial-to-ankle pulse wave velocity, baPWV)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间均数比较采用 t 检验 (或 t' 检验), 多组间差异比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 或者 Pearson 双变量相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料的比较

各组的性别、年龄及体重指数 (body mass index, BMI) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组收缩压和舒张压比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与对照组比较, CKD 3a ~ 5 期组患者的收缩压升高 ($P < 0.05$); 与对照组比较, CKD 2 ~ 5 期组患者的舒张压升高 ($P < 0.05$); 与 CKD 1 期组比较, CKD 3b ~ 5 期组患者的收缩压升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组生物化学指标的比较

与对照组比较, CKD 各期患者的 24 h 尿蛋白定量升高 ($P < 0.05$); CKD 3a ~ 5 期组患者的血清肌酐水平升高 ($P < 0.05$); CKD 3a ~ 5 期组患者的血清白蛋白下降, iPTH 水平升高, 血钙水平下

降, 血磷水平升高 ($P < 0.05$)。与 CKD 1 期组比较, CKD 2 ~ 5 期组患者的血清白蛋白变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CKD 3a ~ 5 期组患者的血清肌酐水平升高 ($P < 0.05$); CKD 3b ~ 5 期组患者的血钙水平下降、血磷水平升高 ($P < 0.05$); CKD 4 ~ 5 期组患者的 iPTH 水平升高 ($P < 0.05$); CKD 3a 期组患者的 24 h 尿蛋白水平下降 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各组 25-羟维生素 D 及 FGF-23 水平的比较

与对照组比较, CKD 2 ~ 5 期组患者的 25-羟维生素 D 水平下降, CKD 3a ~ 5 期组患者的 FGF-23 水平升高 ($P < 0.05$); 与 CKD 1 期组比较, CKD 3b ~ 5 期组患者的 25-羟维生素 D 水平下降 ($P > 0.05$); CKD 3a ~ 5 期组患者的 FGF-23 水平升高 ($P < 0.05$) (见表 3)。各组不同水平 25-羟维生素 D 例数所占比例的比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 55.370, P = 0.000$); 25-羟维生素 D 例数占比情况, 在对照组及 CKD 早期以 20.0 ~ 29.9 ng/ml 组占比最多, 随着 eGFR 水平下降, 25-羟维生素 D < 20.0 ng/ml 例数增加。见表 4。

2.4 各组 baPWV 的比较

各组 baPWV 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与对照组及 CKD 1 期组分别比较, CKD 2 ~ 5 期组患者的 baPWV 加快。见表 5。

2.5 CKD-MBD 参数与 FGF-23 相关性分析

所有 CKD 患者中血清 FGF-23 与血钙、25-羟维生素 D 呈负相关 ($r = -0.175$ 和 -0.130 , 均 $P = 0.000$); 与血磷、iPTH 呈正相关 ($r = 0.236$ 和 0.249 , 均 $P = 0.000$)。

表 1 各组一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
对照组	35	19/16	42.36 \pm 12.01	124.18 \pm 12.12	78.65 \pm 9.33	23.74 \pm 2.83
CKD 1 期组	34	22/12	40.56 \pm 12.32	125.10 \pm 13.51	82.36 \pm 10.32	24.71 \pm 3.32
CKD 2 期组	35	23/12	42.61 \pm 11.22	132.54 \pm 14.52	85.78 \pm 11.25 ^①	24.39 \pm 3.38
CKD 3a 期组	34	21/13	43.80 \pm 11.90	137.75 \pm 15.15 ^①	86.19 \pm 11.78 ^①	24.70 \pm 3.24
CKD 3b 期组	33	20/13	43.93 \pm 10.25	141.26 \pm 14.27 ^{①②}	87.27 \pm 12.36 ^①	24.72 \pm 3.84
CKD 4 期组	38	21/17	45.35 \pm 11.75	144.43 \pm 16.39 ^{①②}	88.96 \pm 11.99 ^①	24.66 \pm 3.59
CKD 5 期组	32	18/14	49.37 \pm 13.11	147.34 \pm 25.63 ^{①②}	89.82 \pm 16.54 ^①	23.98 \pm 4.13
χ^2/F 值		1.848	1.860	10.710	3.610	0.450
<i>P</i> 值		0.933	0.089	0.000	0.002	0.842

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②与 CKD 1 期组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 各组生物化学指标的比较 (x ± s)

组别	n	血清白蛋白 / (g/L)	血清肌酐 / (μmol/L)	iPTH / (pg/ml)	血钙 / (mmol/L)	血磷 / (mmol/L)	24 h 尿白蛋白 / (g/24 h)
对照组	35	43.15 ± 2.18	67.96 ± 10.36	20.15 ± 10.23	2.35 ± 0.13	1.02 ± 0.12	0.06 ± 0.03
CKD 1 期组	34	41.11 ± 5.13	68.55 ± 13.25	33.75 ± 11.84	2.34 ± 0.12	1.09 ± 0.21	2.13 ± 1.56 ^①
CKD 2 期组	35	40.96 ± 6.72	101.42 ± 16.75	38.67 ± 13.26	2.30 ± 0.11	1.10 ± 0.20	1.15 ± 1.26 ^①
CKD 3a 期组	34	39.68 ± 5.96	129.68 ± 17.538 ^{①②}	57.28 ± 18.37 ^①	2.28 ± 0.12	1.14 ± 0.18	1.33 ± 1.29 ^{①②}
CKD 3b 期组	33	38.73 ± 5.87 ^①	175.65 ± 28.27 ^{①②}	68.46 ± 30.55 ^①	2.24 ± 0.09 ^{①②}	1.24 ± 0.24 ^{①②}	1.69 ± 1.42 ^①
CKD 4 期组	38	38.19 ± 6.13 ^①	253.88 ± 55.34 ^{①②}	90.83 ± 56.37 ^{①②}	2.20 ± 0.15 ^{①②}	1.32 ± 0.29 ^{①②}	2.75 ± 2.13 ^①
CKD 5 期组	32	37.98 ± 7.14 ^①	562.97 ± 215.38 ^{①②}	195.63 ± 140.56 ^{①②}	2.13 ± 0.20 ^{①②}	1.61 ± 0.33 ^{①②}	2.86 ± 1.51 ^①
F 值		3.660	146.520	34.410	11.500	24.400	15.890
P 值		0.002	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注：①与对照组比较, P < 0.05；②与 CKD 1 期组比较, P < 0.05。

表 3 各组 25-羟维生素 D 及 FGF-23 水平的比较 (x̄ ± s)

组别	n	25-羟维生素 D / (ng/ml)	FGF-23 / (pg/ml)
对照组	35	32.68 ± 5.39	24.94 ± 7.36
CKD 1 期组	34	30.33 ± 6.42	30.52 ± 11.43
CKD 2 期组	35	27.52 ± 7.25 ^①	36.65 ± 12.17
CKD 3a 期组	34	25.83 ± 8.01 ^①	60.37 ± 15.29 ^{①②}
CKD 3b 期组	33	22.02 ± 7.92 ^{①②}	86.34 ± 23.58 ^{①②}
CKD 4 期组	38	20.66 ± 8.63 ^{①②}	124.36 ± 35.14 ^{①②}
CKD 5 期组	32	17.38 ± 8.34 ^{①②}	173.31 ± 43.53 ^{①②}
F 值		18.150	159.540
P 值		0.000	0.000

注：①与对照组比较, P < 0.05；②与 CKD 1 期组比较, P < 0.05。

表 4 各组不同水平 25-羟维生素 D 例数所占比例的比较 [ng/ml, 例 (%)]

组别	n	<20.0	20.0 ~ 29.9	30.0 ~ 60.0
对照组	35	6 (17.14)	21 (60.00)	8 (22.86)
CKD 1 期组	34	6 (17.65)	24 (70.59)	4 (11.76)
CKD 2 期组	35	9 (25.71)	23 (65.71)	3 (8.58)
CKD 3a 期组	34	12 (35.29)	20 (58.81)	2 (5.89)
CKD 3b 期组	33	13 (39.39)	20 (60.61)	0 (0.00)
CKD 4 期组	38	20 (52.63)	18 (47.37)	0 (0.00)
CKD 5 期组	32	25 (78.13)	7 (21.87)	0 (0.00)

表 5 各组 baPWV 的比较 (x̄ ± s)

组别	n	baPWV
对照组	35	1 192.31 ± 243.19
CKD 1 期组	34	1 250.23 ± 230.12
CKD 2 期组	35	1 425.64 ± 240.74 ^{①②}
CKD 3a 期组	34	1 515.28 ± 250.36 ^{①②}
CKD 3b 期组	33	1 634.65 ± 258.41 ^{①②}
CKD 4 期组	38	1 698.73 ± 264.53 ^{①②}
CKD 5 期组	32	1 710.29 ± 261.47 ^{①②}
F 值		24.300
P 值		0.000

注：①与对照组比较, P < 0.05；②与 CKD 1 期组比较, P < 0.05。

3 讨论

本研究发现在 CKD 患者中, 血清 iPTH、FGF-23 水平的变化先于血钙、磷的变化。随着 eGFR 的降低, 25-羟维生素 D 的下降早于 iPTH、FGF-23 水平的升高。在 CKD 的早期即出现血管僵硬增加。血清 FGF-23 与血钙、25-羟维生素 D 呈负相关; 与血磷、iPTH 呈正相关。

CKD 通过血钙、1, 25-羟维生素 D 水平下降, 血磷、iPTH、FGF23 水平升高, 影响骨和矿物质代谢, 导致 CKD-MBD。众所周知, 大多数的 CKD 早中期患者血磷水平正常, FGF-23 和 iPTH 水平升高是维持血磷平衡的代偿反应^[7]。美国一项研究发现, 在 eGFR 低于 40 ml/(min·1.73m²) 时血清钙磷水平的异常^[8]。与此

研究一致, 本研究发现高磷血症出现在 CKD 晚期。

血清 FGF23 是 CKD 患者矿物质和骨代谢紊乱的早期生物标志物。与既往的研究一致^[9], CKD 患者随着 eGFR 的降低, FGF-23 水平升高, 同时伴有 iPTH 水平升高和 25-羟维生素 D 水平降低; FGF-23 的升高早于 iPTH 和血磷水平的升高。与西方人群比较, 我国的 CKD 患者普遍出现 25-羟维生素 D 不足和缺乏, 比例分别为 54.37% 和 41.26%, 而且在 eGFR 较高的水平既已出现, 与西方国家有差异^[7]。一项纳入 133 例 CKD3、CKD4 期患者的队列研究显示, 东南亚人 25-羟维生素 D 水平低于高加索人^[10]。亚裔人群由于饮食及缺乏日晒而导致维生素 D 缺乏症^[11]。不仅如此, 1, 25-羟维生素 D 缺乏促使甲状旁腺增生, 并由于维生素 D 的负反馈缺失导致 PTH 合成增加^[12]。本研究发现在 eGFR 的下降的过程中, 25-羟维生素 D 的降低早于 iPTH 的升高。临床上尚需大规模的研究进一步调查不同种族人群和肾衰竭程度时维生素 D 的缺乏的情况, 以及 1, 25-羟维生素 D 在 CKD-MBD 中的作用。

心血管疾病是 CKD 患者死亡的首要原因。其病理生理涉及多因素, 但血管钙化是其主要因素之一。前瞻性研究显示, 主动脉和冠状动脉钙化评分可以预测 CKD 患者的全因死亡和心血管死亡^[12]。在荷兰的一项 CKD 伴有糖尿病患者的研究中, 胸主动脉钙化评分的下降与动脉僵硬度独立相关, 与 eGFR 下降相关^[13]。baPWV 是动脉僵硬度的检测指标之一, 近来研究表明 baPWV 也是动脉硬化性心血管疾病的独立危险因素^[14]。

综上所述, CKD 患者应早期检测 25-羟维生素 D 水平, 并监测血管僵硬度, 积极干预处理危险因素, 预防 CKD-MBD 的发生、发展及心血管不良事件的出现。限于本研究只是一个时间点的观察, 不能十分明确 CKD-MBD 参数与心血管危险的因果关系。

参 考 文 献:

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2009: S1-S130.
- [2] FRIED L F, BIGGS M L, SHLIPAK M G, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(1): 282-286.
- [3] WILLUM-HANSEN T, STAESSEN J A, TORP-PEDERSEN C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population[J]. *Circulation*, 2006, 113(5): 664-670.
- [4] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int, Suppl*, 2013, 3: 1-150.
- [6] HOLIC M F. Vitamine D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(3): 266-281.
- [7] EVENEPOEL P, MEIJERS B, VIAENE L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5(7): 1268-1276.
- [8] 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): 1370-1378.
- [9] KANDA E, YOSHIDA M, SASAKI S. Applicability of fibroblast growth factor 23 for evaluation of risk of vertebral fracture and chronic kidney disease-mineral bone disease in elderly chronic kidney disease patients[J]. *BMC Nephrol*, 2012, 13(1): 122.
- [10] KOSMADAKIS G, DUJA S, BASTA M, et al. 25(OH) vitamin D deficiency among SE Asians and caucasians with CKD3 and 4, and its role in hyperparathyroidism[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(3): 360.
- [11] SERHAN E, HOLLAND M R. Relationship of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism with bone mineral density among UK resident Indo-Asians[J]. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61(5): 456-458.
- [12] LIABEU F, DESJARDINS L, DIOUF M, et al. The addition of vascular calcification scores to traditional risk factors improves cardiovascular risk assessment in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131707.
- [13] ROOS C J, DELGADO V, de KONING E J, et al. Associations of atherosclerosis in the descending thoracic aorta on CTA with arterial stiffness and chronic kidney disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2014, 30(6): 1151-1159.
- [14] TOMIYAMA H, MATSUMOTO C, SHIINA K, et al. Brachial-Ankle PWV: current status and future directions as a useful marker in the management of cardiovascular disease and/or cardiovascular risk factors[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2016, 23(2): 128-146.

(张西倩 编辑)