

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.015

论著 · 临床

狼疮性肾炎患者血清 FGF-23、Gas6 水平与疾病活动性的关系

杨小杰, 强建红, 汤喜红, 高彩霞, 冯彦飞



基金项目: 陕西省科协青年人才托举计划项目(20200305)

作者单位: 716000 陕西省延安市人民医院风湿免疫科

通信作者: 冯彦飞, E-mail: 564673294@qq.com

【摘要】 目的 探讨狼疮性肾炎(LN)患者血清成纤维细胞生长因子 23(FGF-23)、生长停滞特异性蛋白 6(Gas6)水平与疾病活动性的关系。方法 选择 2021 年 3 月—2024 年 3 月延安市人民医院风湿免疫科收治的 LN 患者 119 例为 LN 组,并根据系统性红斑狼疮疾病活动指数 2000(SLEDAI-2000)评分分为活动亚组 70 例和非活动亚组 49 例,另选取同期医院健康体检者 105 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGF-23、Gas6 水平;Pearson 相关分析血清 FGF-23、Gas6 水平与肾功能指标、SLEDAI-2000 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 LN 患者疾病活动性的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 FGF-23、Gas6 水平对 LN 患者疾病活动性的诊断价值。结果 LN 组血清 FGF-23、Gas6 水平均高于健康对照组($t/P=21.040/<0.001$ 、 $7.389/<0.001$);活动亚组收缩压、舒张压、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、尿蛋白、SLEDAI-2000 评分、FGF-23、Gas6 均高于非活动亚组($t/P=2.356/0.020$ 、 $3.717/<0.001$ 、 $11.867/<0.001$ 、 $17.152/<0.001$ 、 $30.579/<0.001$ 、 $19.439/<0.001$ 、 $11.284/<0.001$ 、 $10.818/<0.001$),补体 C3、C4 水平低于非活动亚组($t/P=6.233/<0.001$ 、 $12.329/<0.001$);血清 FGF-23、Gas6 水平分别与 BUN、SCr、尿蛋白、SLEDAI-2000 评分呈正相关(FGF-23: $r/P=0.410/<0.001$ 、 $0.395/<0.001$ 、 $0.326/0.002$ 、 $0.563/<0.001$;Gas6: $r/P=0.352/<0.001$ 、 $0.384/<0.001$ 、 $0.311/0.008$ 、 $0.509/<0.001$),与补体 C3、C4 水平呈负相关(FGF-23: $r/P=-0.408/<0.001$ 、 $-0.377/<0.001$;Gas6: $r/P=-0.376/<0.001$ 、 $-0.321/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析显示,高 FGF-23、Gas6、尿蛋白水平是 LN 患者疾病活动的独立危险因素[OR(95%CI)=2.136(1.224~3.727)、1.865(1.171~2.967)、2.539(1.416~4.554)];血清 FGF-23、Gas6 水平及二者联合诊断 LN 患者疾病活动性的曲线下面积(AUC)分别为 0.804、0.834、0.938,二者联合的 AUC 大于各自单独诊断($Z/P=3.843/<0.001$ 、 $3.270/<0.001$)。结论 LN 患者血清 FGF-23、Gas6 水平均增高,且与 LN 肾功能损伤、补体水平降低及疾病活动性增加有关。联合检测 FGF-23、Gas6 可有效鉴别 LN 疾病活动性。

【关键词】 狼疮性肾炎;疾病活动性;成纤维细胞生长因子 23;生长停滞特异性蛋白 6

【中图分类号】 R593.24⁺2

【文献标识码】 A

Relationship between serum FGF-23, Gas6 levels and disease activity in patients with lupus nephritis Yang Xiaojie, Qiang JianHong, Tang Xihong, Gao Caixia, Feng Yanfei. Department of Rheumatology and Immunology, Yan'an People's Hospital, Shaanxi Province, Yan'an 716000, China

Funding program: Young Talents Lifting Program of Shaanxi Association for Science and Technology (20200305)

Corresponding author: Feng Yanfei, E-mail: 564673294@qq.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF-23), growth arrest specific protein 6 (Gas6) and disease activity in patients with lupus nephritis (LN). **Methods** One hundred and nineteen patients with LN admitted to the Department of Rheumatology and Immunology of Yan'an People's Hospital from March 2021 to March 2024 were selected as LN group, and were divided into active subgroup (70 cases) and inactive subgroup (49 cases) according to SLEDAI-2000 score. Another 105 healthy subjects were selected as the control group. Serum levels of FGF-23 and Gas6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The correlations between serum FGF-23 and Gas6 levels and renal function indexes and SLEDAI-2000 scores were analyzed by Pearson correlation analysis. The influencing factors of disease activity in LN patients were analyzed by multivariate Logistic regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve to evaluate the diagnostic value of serum FGF-23 and Gas6 levels in disease activity in LN patients. **Results** The levels of FGF-23 and Gas6 in LN group were higher than those in healthy control group ($t/P=21.040/<0.001$ and

7.389/ <0.001). Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, urea nitrogen (BUN), blood creatinine (SCr), urinary protein, SLEDAI-2000 score, FGF-23 and Gas6 in active subgroup were higher than those in inactive subgroup. The levels of C3 and C4 were lower than those of inactive subgroups ($tP=2.356/0.020$, $3.717/0.001$, $11.867/0.001$, $17.152/0.001$, $30.579/0.001$, $19.439/0.001$, $11.284/0.001$, $10.818/0.001$, $6.233/0.001$, $12.329/0.001$); Serum FGF-23 and Gas6 levels were positively correlated with BUN, SCr, urinary protein and SLEDAI-2000 scores, respectively ($rP=0.410/0.001$, $0.395/0.001$, $0.326/0.002$, $0.563/0.001$; $0.352/0.001$, $0.384/0.001$, $0.311/0.008$, $0.509/0.001$) were negatively correlated with the levels of C3 and C4 ($rP=-0.408/0.001$, $-0.377/0.001$; $-0.376/0.001$, $-0.321/0.001$); Multivariate Logistic regression analysis showed that High levels of FGF-23, Gas6 and urinary protein were independent risk factors for disease activity in LN patients [$OR(95\%CI)=2.136(1.224-3.727)$, $1.865(1.171-2.967)$, $2.539(1.416-4.554)$]. The levels of serum FGF-23 and Gas6, as well as the area under the curve (AUC) of their combined diagnosis of disease activity in LN patients, were 0.804, 0.834, and 0.938, respectively. The AUC of their combined diagnosis was greater than that of their individual diagnosis ($ZP=3.843/0.001$, $3.270/0.001$). **Conclusion** Serum FGF-23 and Gas6 levels are increased in LN patients, which are related to renal function injury, decreased complement level and increased disease activity in LN patients. The combination of FGF-23 and Gas6 can effectively identify the disease activity of LN.

【Key words】 Lupus nephritis; Disease activity; Fibroblast growth factor 23; Growth arrest-specific protein 6

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是慢性肾病和肾功能衰竭的重要原因,高达 20%的患者在发病的前 10 年进展为终末期肾病^[1]。LN 活动性病变往往加重肾脏纤维化和向终末期肾病进展,有效监测 LN 疾病活动性至关重要^[2]。成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF-23)调节磷酸盐和维生素 D 水平,其水平随着肾功能下降而升高,较高水平 FGF-23 与进展为终末期肾病的风险增加密切相关^[3-4]。生长停滞特异性蛋白 6(growth arrest-specific protein 6, Gas6)在介导血管动脉粥样硬化、血栓形成和炎症反应中具有重要作用^[5]。既往报道显示,维持性血液透析患者血浆中 Gas6 水平显著增高^[6],表明 Gas6 也可能参与肾脏疾病过程。鉴于以往 FGF-23、Gas6 在肾病中的报道,推测其可能与 LN 有关,为此本研究拟检测 LN 患者血清 FGF-23、Gas6 水平以为临床活动性评估提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 3 月—2024 年 3 月延安市人民医院风湿免疫科收治的 LN 患者 119 例为 LN 组,男 53 例、女 66 例,年龄 28~49(37.15 $\pm$ 8.09)岁;体质指数(BMI)20~26(23.59 $\pm$ 1.73)kg/m²;另选取同期医院健康体检者 105 例为健康对照组,男 49 例、女 56 例,年龄 27~50(37.32 $\pm$ 8.11)岁;BMI 20~25(23.41 $\pm$ 1.60)kg/m²。2 组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(2021011206),入选者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经肾活检确诊

为 LN,符合相关诊断标准^[7];②年龄 ≥ 18 岁。(2)排除标准:①糖尿病、高血压、药物、感染等引起的继发性肾病;②合并肾炎、肾病综合征、肾小管间质病变等原发性肾病;③近 1 周使用免疫抑制剂者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 FGF-23、Gas6 水平检测:于患者入院 24 h 内或健康对照组体检当日,采集其空腹肘静脉血 3 ml 和中段尿 10 ml 待检。血液离心留取血清,采用 Varioskan LUX 全自动酶标仪(美国赛默飞公司),以酶联免疫吸附试验(试剂盒购自英国 Abcam 公司,货号 S203516、M2140352)检测血清 FGF-23、Gas6 水平。

1.3.2 肾功能相关指标检测:上述血液以全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号 AU480)检测尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、补体 C3、补体 C4、尿蛋白水平。

1.3.3 LN 疾病活动性评估及分组:上述中段尿参照系统性红斑狼疮疾病活动指数 2000(SLEDAI-2000)评分^[8],根据血尿、脓尿、蛋白尿、管型尿评估 LN 疾病活动性:0~<4 分为无活动, ≥ 4 分为有活动,根据 SLEDAI-2000 评分将 LN 患者分为活动亚组 70 例与非活动亚组 49 例。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 统计学软件分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;Pearson 相关分析血清 FGF-23、Gas6 水平与肾功能指标、SLEDAI-2000 评分的相关性;多因素 Logistic 回归分析 LN 患者疾病活动性的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 FGF-

23、Gas6 水平对 LN 患者疾病活动性的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 FGF-23、Gas6 水平比较 LN 组患者血清 FGF-23、Gas6 水平均高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组和 LN 组血清 FGF-23、Gas6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum FGF-23 and Gas6 levels between healthy control group and LN group

组 别	例数	FGF-23(ng/L)	Gas6(μ g/L)
健康对照组	105	53.26 $\pm$ 6.98	18.03 $\pm$ 4.11
LN 组	119	80.32 $\pm$ 11.43	22.62 $\pm$ 5.06
t 值		21.040	7.389
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同疾病活动性 LN 患者临床/病理特征比较 2 亚组 LN 患者性别、年龄、病程、BMI、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);活动亚组收缩压、舒张压、BUN、SCr、尿蛋白、SLEDAI-2000 评分、FGF-23、Gas6 均高于非活动亚组,补体 C3、C4 水平低于非活动亚组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清 FGF-23、Gas6 水平与肾功能指标、SLEDAI-2000 评分的相关性 Pearson 相关分析显示,血清 FGF-23、Gas6 水平分别与 BUN、SCr、尿蛋白、SLEDAI-2000 评分呈正相关($P < 0.01$),与补体 C3、C4 水平呈

负相关($P < 0.01$),见表 3。

表 3 血清 FGF-23、Gas6 水平与肾功能指标、SLEDAI-2000 评分的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis between serum FGF-23, Gas6 levels and renal function indicators, SLEDAI-2000 score

指 标	FGF-23		Gas6	
	r 值	P 值	r 值	P 值
BUN	0.410	<0.001	0.352	<0.001
SCr	0.395	<0.001	0.384	<0.001
尿蛋白	0.326	0.002	0.311	0.008
补体 C3	-0.408	<0.001	-0.376	<0.001
补体 C4	-0.377	<0.001	-0.321	0.006
SLEDAI-2000 评分	0.563	<0.001	0.509	<0.001

2.4 多因素 Logistic 分析 LN 患者疾病活动性的影响因素 以 LN 患者疾病活动性为因变量(非活动 = 0, 活动 = 1),将表 2 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:FGF-23、Gas6、尿蛋白水平升高是 LN 患者疾病活动的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

2.5 血清 FGF-23、Gas6 水平对 LN 患者疾病活动性的诊断价值 绘制血清 FGF-23、Gas6 水平单独与联合诊断 LN 患者疾病活动性的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 FGF-23、Gas6 水平及二者联合诊断 LN 患者疾病活动性的 AUC 分别为 0.804、0.834、0.938,二者联合的 AUC 大于血清 FGF-23、Gas6 水平各自单独诊断的 AUC($Z = 3.843$ 、 3.270 , P 均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 2 不同疾病活动性 LN 患者临床/病理特征比较

Tab.2 Comparison of clinical/pathological characteristics of LN patients with different disease activities

项 目	非活动亚组($n = 49$)	活动亚组($n = 70$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	22(44.90)	31(44.29)	0.004	0.947
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	36.91 $\pm$ 5.84	37.32 $\pm$ 6.09	0.368	0.714
病程($\bar{x} \pm s$,年)	1.97 $\pm$ 0.33	2.03 $\pm$ 0.41	0.849	0.397
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.46 $\pm$ 1.63	23.69 $\pm$ 1.57	0.774	0.440
吸烟史[例(%)]	11(22.45)	26(37.14)	2.905	0.088
饮酒史[例(%)]	13(26.53)	25(35.71)	1.118	0.290
收缩压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	138.17 $\pm$ 12.51	144.35 $\pm$ 15.0	2.356	0.020
舒张压($\bar{x} \pm s$,mmHg)	72.35 $\pm$ 8.91	79.15 $\pm$ 10.41	3.717	<0.001
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.71 $\pm$ 1.82	12.42 $\pm$ 3.65	11.867	<0.001
SCr($\bar{x} \pm s$, μ mmol/L)	63.29 $\pm$ 13.05	126.14 $\pm$ 23.19	17.152	<0.001
尿蛋白($\bar{x} \pm s$,g/24 h)	0.28 $\pm$ 0.05	3.26 $\pm$ 0.68	30.579	<0.001
补体 C3($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	0.72 $\pm$ 0.20	0.52 $\pm$ 0.15	6.233	<0.001
补体 C4($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	0.56 $\pm$ 0.18	0.26 $\pm$ 0.08	12.329	<0.001
SLEDAI-2000 评分($\bar{x} \pm s$,分)	2.01 $\pm$ 0.33	13.02 $\pm$ 3.95	19.439	<0.001
FGF-23($\bar{x} \pm s$,ng/L)	74.69 $\pm$ 5.03	84.26 $\pm$ 4.19	11.284	<0.001
Gas6($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	20.15 $\pm$ 2.16	24.35 $\pm$ 2.03	10.818	<0.001

表 4 影响 LN 患者疾病活动性的多因素 Logistic 回归模型

Tab.4 Multivariate Logistic regression model affecting disease activity in LN patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
收缩压高	0.261	0.249	1.098	0.513	1.298	0.797~2.115
舒张压高	0.156	0.137	1.296	0.352	1.168	0.894~1.529
BUN 高	0.302	0.271	1.241	0.391	1.352	0.795~2.301
SCr 高	0.264	0.243	1.180	0.425	1.302	0.809~2.097
尿蛋白高	0.932	0.298	9.781	<0.001	2.539	1.416~4.554
补体 C3 高	0.153	0.146	1.099	0.512	1.165	0.875~1.551
补体 C4 高	0.201	0.184	1.193	0.406	1.222	0.852~1.754
SLEDAI-2000 高	0.265	0.251	1.114	0.509	1.303	0.797~2.132
FGF-23 高	0.759	0.284	7.142	0.001	2.136	1.224~3.727
Gas6 高	0.623	0.237	6.910	0.008	1.865	1.171~2.967

表 5 血清 FGF-23、Gas6 水平单独及联合诊断 LN 患者疾病活动性的价值

Tab.5 The value of serum FGF-23 and Gas6 levels alone and in combination for diagnosing disease activity in LN patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
FGF-23	79.16 ng/L	0.804	0.721~0.871	0.829	0.796	0.625
Gas6	22.09 μ g/L	0.834	0.755~0.896	0.843	0.816	0.659
二者联合		0.938	0.879~0.971	0.971	0.755	0.726

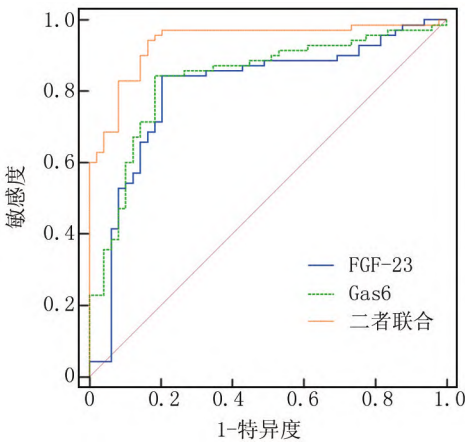


图 1 血清 FGF-23、Gas6 水平诊断 LN 患者疾病活动性的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum FGF-23 and Gas6 levels for diagnosing disease activity in LN patients

3 讨论

LN 是系统性红斑狼疮最常见的严重表现之一,由全身性自身抗体衍生的免疫复合物沉积引起,LN 临床表现多样,从无症状蛋白尿到水肿、高血压、食欲不振、全身不适、贫血等,导致难以及早地识别病情发作,最终引起疾病进展^[9-10]。活动性 LN 病变主要包括毛细血管内细胞增生、白细胞浸润、肾脏纤维素样坏死和核

破裂、新月体形成等,与严重的肾损伤有关。因此识别可以量化 LN 疾病活动性和严重程度的生物标志物十分必要,尽管肾活检是 LN 诊断和分类的金标准,但为有创检查,不适合多次进行肾活检。蛋白尿增高不能证明肾脏炎症反应持续存在,可能由疾病过程中预先存在的慢性病变或近期肾脏损伤引起,所以寻找可替代的、非侵入性标志物是目前研究的重点。

FGF-23 是一种骨源性激素,主要由骨细胞表达和分泌,与肾脏中的共受体 Klotho 相互作用参与磷血症和矿物质代谢的调节,刺激尿磷酸盐排泄和抑制肾脏中维生素 D 的激活,FGF-23 水平过高可降低血清磷酸盐和 1,25-二羟基维生素 D 水平,导致多种原发性低磷血症疾病^[10]。FGF-23 升高还可加速动脉粥样硬化和内皮功能障碍,促进尿毒症心血管并发症的发展,被认为是反映肾小管功能障碍的预测因子,与更高的急性肾损伤风险相关^[11-12]。既往报道也显示,慢性肾脏病患者血清 FGF-23 水平显著增高,随着肾小球滤过率降低,FGF-23 水平逐渐升高^[13]。FGF-23 是慢性肾脏病患者肾功能衰竭的标志物^[14]。本研究发现 LN 患者血清 FGF-23 水平显著增高,原因为肾小管间质炎症反应是 LN 发病的关键机制^[15],炎症细胞因子如白介素-6 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 可促进 FGF-23 的产生,引起外周血中 FGF-23 水平升高^[16]。进一步分析高水平 FGF-23 与疾病活动性增加有关,FGF-23 具有免疫调节特性,可直接作用于中性粒细胞并通过直接干扰趋化因子信号传导和整合素激活来抑制宿主防御,从而损害宿主防御,FGF-23 还能以旁分泌方式刺激巨噬细胞中 TNF- α 的表达来促进炎症反应^[17],进而加剧 LN 病情,导致疾病活动性增加。

Gas6 属于维生素 K 依赖性蛋白家族,作为活化蛋白 C 的辅助因子,通过与 TAM 家族的受体酪氨酸激酶 (Tyro3、Axl、Mer) 相互作用而具有生长因子样特性,影响凝血过程并具有促炎作用,与血栓性疾病和炎症反应性疾病有关^[18]。Gas6 可激活 Akt/mTOR 通路或信号转导和转录激活因子,导致系膜细胞增殖和肾小球肥大,与多种肾病的发生有关。研究表明,与白蛋白尿正常患者和健康对照组比较,微量或大量蛋白尿的糖尿病肾病患者血浆 Gas6 水平更高^[19]。终末期肾病患者 Gas6 水平增高,并与血管钙化有关^[20]。本研究发现,LN 组血清 Gas6 水平增高,与 LN 肾功能损伤、补体消耗及疾病活动性增加有关,表明 Gas6 可能参与 LN 发生进展,与活动性增加有关。推测可能的机制为:Axl 通过促进肾小球系膜细胞存活和增殖,导致肾小球系膜肥大,另外 Axl 激活导致哺乳动物雷帕霉素

靶蛋白磷酸化,有助于系膜细胞和肾小管细胞的增殖,而 mTOR 通路是导致 LN 的关键因素^[21]。Gas6 通过 Gas6/Axl 轴诱导肾炎细胞因子和趋化因子表达^[22],引起严重的肾脏炎性反应和 LN 活动性增加。

ROC 曲线显示 FGF-23、Gas6 联合鉴别 LN 活动性的 AUC 大于单独指标鉴别的 AUC,表明 FGF-23、Gas6 可作为 LN 活动性的标志物。Logistic 回归分析显示尿蛋白水平增高也是 LN 疾病活动的独立危险因素,蛋白尿是 LN 的主要表现,当 LN 活动增加时,尿液中蛋白水平升高。

综上所述, LN 患者血清 FGF-23、Gas6 水平均增高,高水平 FGF-23、Gas6 与 LN 肾功能损伤、补体消耗及疾病活动性增加有关。联合 FGF-23、Gas6 可有效鉴别 LN 疾病活动程度,对临床病情评估及治疗指导均有重要价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨小杰:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;强建红:分析试验数据;汤喜红:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;高彩霞:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;冯彦飞:论文审核

参考文献

- [1] Alforaih N, Whittall-Garcia L, Touma Z. A review of lupus nephritis [J]. J Appl Lab Med, 2022, 7 (6) : 1450-1467. DOI: 10.1093/jalm/jfac036.
- [2] 陈灵芝, 钟开义, 陈立国. 系统性红斑狼疮患者血清半乳糖凝集素-3 水平与疾病活动度及并发狼疮性肾炎的相关性研究 [J]. 临床误诊误治, 2022, 35 (9) : 67-70. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2022.09.016.
- [3] Huang SS, Huang PH, Leu HB, et al. Significance of serum FGF-23 for risk assessment of contrast-associated acute kidney injury and clinical outcomes in patients undergoing coronary angiography [J]. PLoS One, 2021, 16 (7) : e0254835. DOI: 10.1371/journal.pone.0254835.
- [4] Grund A, Sinha MD, Haffner D, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease-A pediatric perspective [J]. Front Pediatr, 2021, 9: 702719. DOI: 10.3389/fped.2021.702719.
- [5] 李迪, 吕永楠, 刘欢, 等. 生长停滞特异性蛋白 6 与急性心肌梗死的相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2020, 43 (3) : 302-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2020.03.020.
- [6] 李斌, 邓修高, 李金, 等. 维持性血液透析患者血浆生长停滞特异性蛋白 6 水平与动静脉内瘘血栓形成的关系 [J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22 (9) : 737-741. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2022.09.006.
- [7] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2019, 99 (44) : 3441-3455. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.44.001.
- [8] 董洋, 王丽姣, 曹慧霞, 等. 系统性红斑狼疮疾病活动评分评估系统性红斑狼疮疾病活动的临床价值研究 [J]. 中华风湿病学杂志, 2023, 27 (2) : 91-95. DOI: 10.3760/cma.j.cn141217-20220511-00197.
- [9] 李晓英, 杨丹丹, 黄辉, 等. 双重血浆置换治疗重症狼疮性肾炎合并急性肾损伤的效果及安全性研究 [J]. 疑难病杂志, 2023, 22 (1) : 67-72. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.012.
- [10] Ivey-Miranda JB, Stewart B, Cox ZL, et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and cardiorenal interactions [J]. Circ Heart Fail, 2021, 14 (11) : e008385. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008385.
- [11] Chang YH, Wu CH, Chou NK, et al. High plasma C-terminal FGF-23 levels predict poor outcomes in patients with chronic kidney disease superimposed with acute kidney injury [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2020, 11: 2040622320964161. DOI: 10.1177/2040622320964161.
- [12] Manou E, Thodis E, Arsos G, et al. Fibroblast growth factor 23 and α -Klotho protein are associated with adverse clinical outcomes in non-dialysis CKD patients [J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45 (6) : 900-915. DOI: 10.1159/000510351.
- [13] 张瑞, 何娜, 郝隼. 慢性肾脏病患者血清 HMGA2 蛋白、FGF-23 水平与肾功能损伤程度的相关性研究 [J]. 海南医学, 2023, 34 (10) : 1457-1460. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2023.10.020.
- [14] Bellorin-Font E, Rojas E, Martin KJ. Bone disease in chronic kidney disease and kidney transplant [J]. Nutrients, 2022, 15 (1) : 167. DOI: 10.3390/nu15010167.
- [15] Chang A, Clark MR, Ko K. Cellular aspects of the pathogenesis of lupus nephritis [J]. Curr Opin Rheumatol, 2021, 33 (2) : 197-204. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000777.
- [16] Lang F, Leibrock C, Pandya AA, et al. Phosphate homeostasis, inflammation and the regulation of FGF-23 [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43 (6) : 1742-1748. DOI: 10.1159/000495393.
- [17] Han X, Li L, Yang J, et al. Counter-regulatory paracrine actions of FGF-23 and 1, 25 (OH) 2 D in macrophages [J]. FEBS Lett, 2016, 590 (1) : 53-67. DOI: 10.1002/1873-3468.12040.
- [18] Furukawa M, Wang X, Ohkawara H, et al. A critical role of the Gas6-Mer axis in endothelial dysfunction contributing to TA-TMA associated with GVHD [J]. Blood Adv, 2019, 3 (14) : 2128-2143. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000222.
- [19] Li W, Wang J, Ge L, et al. Growth arrest-specific protein 6 (Gas6) as a noninvasive biomarker for early detection of diabetic nephropathy [J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39 (4) : 382-387. DOI: 10.1080/10641963.2017.1288739.
- [20] 刘倩, 黄雯静, 舒婷婷, 等. 终末期肾病患者血管钙化风险与维生素 K2 摄入关系的前瞻性研究 [J]. 海南医学, 2017, 28 (7) : 1053-1055. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2017.07.008.
- [21] Li S, Guo Q, Zhu H, et al. Increased Mer and Axl receptor tyrosine kinase expression on glomeruli in lupus nephritis [J]. Clin Rheumatol, 2017, 36 (5) : 1063-1070. DOI: 10.1007/s10067-017-3550-8.
- [22] Zhen Y, Lee IJ, Finkelman FD, et al. Targeted inhibition of Axl receptor tyrosine kinase ameliorates anti-GBM-induced lupus-like nephritis [J]. J Autoimmun, 2018, 93: 37-44. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.001.

(收稿日期: 2024-07-06)