

成纤维细胞生长因子 23 在慢性肾脏疾病血磷代谢中的作用

朱冬燕, 魏雅娟, 苏蕊, 孙树林, 曹亚南

中国人民武装警察部队北京市总队第三医院内一科, 北京 100141

摘要 成纤维细胞生长因子 23(FGF23)是近年来发现的由骨细胞产生的一种激素,主要作用是抑制肾小管磷重吸收和 1,25(OH)₂D 循环水平。慢性肾脏疾病(CKD)是世界范围内影响数百万人的公共卫生疾病。FGF23 循环水平升高导致的血磷稳态失调是 CKD 早期和普遍的并发症。本文综述 FGF23 家族结构、FGF23 在调节磷和维生素 D 代谢中的作用及其合成和分泌的调控。重点介绍 FGF23 在 CKD 中与血钙、血磷及甲状旁腺激素(PTH)的作用机制,以及 FGF23 在评估 CKD 进展、预测预后中的作用。分析表明,FGF23 可能成为慢性肾脏疾病骨和矿物质代谢中的重要诊断标志和治疗对象。

关键词 FGF-23;低磷血症;高磷血症;慢性肾脏病

中图分类号 R589.5

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.16.016

Role of Fibroblast Growth Factor 23 in Physiological Regulation and Disorders of Phosphate Metabolism in Chronic Kidney Disease

ZHU Dongyan, WEI Yajuan, SU Rui, SUN Shulin, CAO Yanan

Department of Internal Medicine, The Third Hospital of Beijing Municipal Corps, Chinese People's Armed Police Force, Beijing 100141, China

Abstract The Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) is a recently discovered hormone, predominately produced by osteoblasts/osteocytes, whose major functions are to inhibit the renal tubular phosphate reabsorption and to suppress the circulating 1,25(OH)₂D level. The chronic kidney disease (CKD) is a public health epidemic that would affect millions of people worldwide. The disordered phosphate homeostasis with elevated circulating levels of FGF23 is an early and pervasive complication of CKD. In this paper, we review the FGF superfamily, the mechanism of FGF23 in the phosphate and vitamin D metabolisms, and the relationship between FGF23 and PTH in CKD. In addition, we discuss the role of FGF23 in assessing the progression and the prognosis in CKD. The assessment of FGF23 may become an important diagnostic marker as well as a therapeutic target for the management of disordered bone and mineral metabolisms in CKD.

Keywords FGF23; hypophosphatemia; hyperphosphatemia; chronic kidney disease

0 引言

成纤维细胞生长因子 23 (Fiborblast Growth Factor 23, FGF23)是最近发现的一种新型调节磷代谢的细胞因子。现已证实,人类 FGF23 基因突变可导致常染色体显性遗传性低磷血症 (Autosomal Dominant Hypophosphatemic Rickets, ADHR)、X-连锁低磷血症性佝偻病 (X-Linked Hypophosphatemia, XLH) 等疾病^[1-3]。钙磷代谢紊乱是慢性肾脏病(Chronic

Kidney Disease, CKD), 特别是终末期肾病 (End Stage Renal Disease, ESRD)患者重要的并发症之一。大量研究表明,CKD 时存在长期钙磷代谢紊乱可以引发甲状旁腺功能亢进、矿物质和骨代谢异常,还可以导致免疫功能低下,增加转移性钙化,包括肺脏、心肌、心脏瓣膜、血管等,这些病理生理改变不仅引起 CKD 诸多临床表现,使患者的生存质量下降,而且与 CKD 的病死率增加相关联^[4,5]。FGF23 可作为 CKD 进展和

收稿日期: 2013-03-15;修回日期:2013-04-16

作者简介:朱冬燕,医师,研究方向为慢性肾脏病临床,电子邮箱:13651327034@126.com

CKD 透析患者死亡的主要标志,并可能成为指导骨和矿物质代谢调控的指标工具。但在慢性肾脏病中,血浆 FGF23 水平升高的机制还未充分阐明。将来 FGF23 有望成为治疗靶点,改善 CKD 预后。本文综述 FGF23 家族结构、FGF23 在调节磷和维生素 D 代谢中的作用及其合成和分泌的调控以及 FGF23 在 CKD 中与血钙、血磷及甲状旁腺激素(PTH)的作用机制。

1 FGF23 的结构及来源

FGF23 是多肽激素成纤维细胞生长因子家族的成员。目前 FGFs 共发现 23 个因子或癌基因产物,它们在一级氨基酸序列上有一定的同源性及类似的生物学功能,都由 120 个氨基酸残基组成,且具有序列高度保守的相同核心区^[9],核心区构象是由 β 折叠和环组成的 β -三叶结构。由于 FGFs 家族的分子结构主要由其 7 个成员决定,分别是 FGF1、FGF2、FGF4、FGF7、FGF9、FGF10、FGF19,因此 FGFs 家族又根据上述分子结构的不同分为 7 个亚科,FGF23 属于其中的 FGF19 亚科^[7]。近年研究表明,FGF23 具有特殊的二硫键,这是其他 FGFs 成员所没有的^[8]。FGF23 蛋白由 251 个氨基酸残基组成,其氨基端(N 端)的 24 个氨基酸形成信号肽,因此 FGF23 属于分泌型蛋白。FGF23 蛋白分子中存在 RXXR 结构,这是典型的蛋白分解酶的作用部位。

FGF23 的来源尚不清楚,未在肾脏及甲状旁腺组织发现相应的分泌细胞。在骨组织、骨原细胞及成骨细胞中发现了 FGF23 mRNA 的转录表达^[9],通过实时 PCR 技术分析 mRNA 表达,发现正常人骨组织中 FGF23 的含量高于肾脏、肝脏、甲状腺及甲状旁腺中的含量。在癌性骨软化症肿瘤组织中,FGF23 的表达量是骨组织的几百倍。而 FGF23 的降解可能发生在肝脏或血液中。

2 FGF23 在磷和维生素 D 代谢中的作用及其合成和分泌的调控

磷是组成生物体的重要元素之一,参与了骨盐形成、核酸构成、能力储存以及酶活性调节等。磷在体内以无机磷酸盐和有机磷酸盐酯的形式存在,其中存在于血浆中的无机磷酸盐称为血磷。血磷浓度的相对稳定对于机体磷的利用具有十分重要的意义。现在已经知道维生素 D₃ 是调节血磷的主要因素,FGF23 也参与了血磷的调节过程,并且与维生素 D₃ 的调节有密切关系。

肾脏是 FGF23 主要的靶器官,在脑、小肠、肝、甲状腺、甲状旁腺等组织 FGF23 也有低水平表达。FGF23 受体 FGFR 在体内广泛表达。蛋白 Klotho 被认为是最主要的 FGF23 连接蛋白^[10],而 Klotho 仅在肾脏、甲状旁腺、垂体、脉络丛表达,提示这些部位可能是 FGF23 的靶器官。Klotho 是肾脏表达的 I 型膜蛋白,其跨膜区域有短的细胞内尾^[11]。Klotho 是一种抗衰老蛋白,其基因缺失会导致衰老、骨质疏松、肌肉老化等。通过转基因方法 Klotho 蛋白缺失的小鼠和 FGF23 基因剔除的小

鼠同样出现血磷增高和 1,25(OH)₂D 增高^[12]。有学者认为 FGFR 与 Klotho 的协调作用共同构成了 FGF23 受体^[9]。但 FGF23 与 Klotho 的相互作用尚不明确。

FGF23 的生理功能是调节血磷与 1,25(OH)₂D 水平。FGF23 通过作用于肾脏近曲小管上皮细胞来抑制磷的重吸收和活性维生素 D 的合成^[13]。FGF23 基因剔除小鼠通过近曲小管磷重吸收,表现出低磷血症和 1,25(OH)₂D 水平增高^[14,15]。FGF23 最初是通过促使位于近曲小管上皮细胞筛状缘膜上的钠-磷协同转运蛋白 IIa(NaPi-IIa)的内移和降解来增加尿磷的排泄^[16]。然后,通过降低 NaPi-IIa mRNA 的表达来减少 NaPi-IIa 蛋白水平。Shimada 等^[17]观察发现,FGF23 转基因小鼠血磷降低,尿磷增加的同时,近端肾小管 NaPi-IIa 蛋白的表达显著降低,而小鼠血中的甲状旁腺激素水平并无增加。对 FGF23 转基因小鼠研究表明^[18],1,25(OH)₂D 对于血清 FGF23 水平是正调节因子。以上研究证明 FGF23 对肾脏磷代谢的调节主要是通过调节 NaPi-IIa 蛋白水平影响肾小管重吸收磷来发挥作用。

FGF23 对于活性维生素 D 合成的调节,动物试验已证明 FGF23 可减少肾脏 25-(OH)D-1- α 羟化酶 mRNA 的表达,以及增加体内 25-(OH)D-24-羟化酶的活性^[19]。FGF23 可诱导 1,25-(OH)₂D₃ 的破坏,加速其降解。正常小鼠静脉注射重组 FGF23 后 2h 内,1,25(OH)₂D₃ 水平显著下降,其降低程度在 9h 内达到高峰,而血钙和 PTH 水平无显著变化。上述结果提示,FGF-23 主要通过抑制 1- α 羟化酶的合成,减少 1,25(OH)₂D₃ 的合成,而这一过程不依赖于 1,25(OH)₂D/维生素 D 受体系统。

3 FGF23 在慢性肾脏疾病中的作用

3.1 FGF23 与血钙、血磷及 PTH 相互作用机制

FGF23 的主要作用是调节血磷和维生素 D 的平衡。磷的吸收和 1,25-(OH)₂D₃ 可以增加循环 FGF23 水平。同时上调 FGF23 增多可以抑制高磷水平升高和维生素 D 活性、抑制循环中 1,25(OH)₂D₃ 的水平。PTH 可以增加循环 FGF23 水平,增加降低血磷的作用,导致低磷血症^[20]。Kawata 等^[18]报道在原发性甲状旁腺功能亢进(PHPT)模型小鼠的研究中发现,FGF23 的浓度与血浆 PTH、血钙水平密切相关,与血磷水平负相关。PTH 有可能通过活化成骨细胞来调节血浆 FGF23 水平。Kobayashi 等^[15]报道在原发性甲旁亢患者行甲状旁腺全切术后,FGF23 水平与矫正的钙浓度直接相关,血钙水平下降导致 FGF23 水平的下降,推测血浆钙水平在调节 FGF23 水平中起到重要作用。

3.2 FGF23 在慢性肾脏疾病中的作用

对慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease,CKD),当肾小球滤过率低于 60mL·min⁻¹·1.73m⁻² 时,往往会出现钙磷代谢紊乱、1,25(OH)₂D₃ 下降,继而出现继发性甲状旁腺功能亢进(Secondary Hyperparathyroidism,SHPT)。长期的钙、磷代谢紊乱引发了骨代谢和矿物质紊乱,更恶化了肾脏功能。除此之外,还会引起肺、心肌、心脏瓣膜、血管等转移性钙化,增加慢

性肾病的死亡率^[20]。已有研究表明^[21],在慢性肾衰竭(Chronic Renal Failure, CRF)时 SHPT 的发病中,FGF23 在调节钙磷代谢方面起着重要作用。

在慢性肾脏病的早期,通过 FGF23 增加,来促进尿磷的分泌,抑制高磷血症的进展,降低 1,25(OH)₂D₃ 的循环水平,促进了继发性甲状旁腺亢进的发生发展。终末期肾病 (End-Stage Renal Disease, ESRD)患者,FGF23 明显升高,被认为是可以预测骨骼矿化、血管钙化、左心室肥厚水平以及死亡的标志^[22]。大多数透析患者 FGF23 远远高于正常水平,血液透析并不能清除 FGF23。

由于长期透析患者残余肾功能消失,即使是 FGF23 水平很高,磷的清除也不再增加,研究表明 FGF23 与两年后的全段 PTH 水平有很好的正相关,逐步回归分析表明,慢性肾脏病患者透析最初测定的 FGF23 水平较全段 PTH 或血钙能更好地预测未来两年发生难治性甲状旁腺功能亢进的可能^[23]。Seiler 等^[24]对 149 名未进行血液透析治疗的慢性肾脏病患者,通过检测 FGF23 水平研究发现,提高 FGF23 水平可能促进 CKD 的进展,降低 FGF23 水平可能是降低 CKD 患者心血管事件发生以及死亡率的新的治疗方法。Jean^[25]等对 219 名长期透析患者研究发现,长期透析患者表现为循环 FGF23 水平较高,高磷血症是与血清 FGF23 相关的主要因素,统计学显示,高水平 FGF23 患者两年的死亡率明显升高。江蕾等^[26]研究表明,CKD 患者血清 FGF23 水平明显升高,血磷和甲状旁腺激素可能是 CKD 患者血清 FGF23 水平的调节因子。李开龙等^[27]研究了维持性血液透析(MHD)患者循环血 FGF23 水平与心血管事件之间的关系,发现心血管事件患者的外周血 FGF23 水平显著高于无心血管事件的患者;相关分析发现,MHD 患者外周血 FGF23 水平与心血管事件的发生呈显著性正相关。进行 MHD 治疗的 CKD 患者外周血 FGF23 水平的升高,可能是引起继发性血管钙化的原因之一,进而导致心血管事件的发生。

4 结论与展望

磷作为一种非常重要的无机非金属元素,对于机体的健康具有十分重要的意义,但现在对其内稳态调节机制还未完全了解,仅知道维生素 D₃ 和甲状旁腺素可以影响磷的代谢,而 FGF23 的发现无疑使人们对血磷的体内代谢机制有了新的了解。在慢性肾脏病中,血浆 FGF23 水平升高的机制还未充分阐明。血循环中 FGF23 常用 ELISA 测定。化学发光法较 ELISA 灵敏度更高,已广泛应用于检测肿瘤标志物,但临床用于测定 FGF23 的方法尚缺乏资料。FGF23 可能是早期反映 CKD 患者预后的敏感指标,其升高远早于血磷,也可能是指导临床早期监测并治疗磷平衡的有益指标。可见,测定血清 FGF23 水平对诊断磷代谢紊乱性疾病有重要价值,有助于对钙磷调节的认识更加全面深入。将来需进一步研究 FGF23 对于 CKD 患者发生心血管事件的具体作用机制,以及能否对

FGF23 进行有效调控,从而降低 CKD 患者发生心血管事件的风险。

参考文献 (References)

- [1] Hamer N J, Pellegrini L, Chirgadze D, et al. The crystal structure of fibroblast growth factor (FGF)19 reveals novel features of the FGF and offers a structural basis of its unusual receptor family [J]. *Biochemistry*, 2004, 43(3): 629-640.
- [2] Jonsson K B, Zahradnik R, Larsson T. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348(17): 1656-1663.
- [3] Imel E A, Econs M J. Fibroblast growth factor 23: Roles in health and disease [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16(9): 2565-2575.
- [4] Block G A, Klassen P S, Lazarus J M, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2004, 15(8): 2208-2218.
- [5] Urena T P, Friedlander G, de Vernejoul M C, et al. Bone mass does not correlate with the serum fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients[J]. *Kidney International*, 2008, 73(1): 102-107.
- [6] Hoshikawa M, Ohbayashi N, Yonamine A. Structure and expression of a novel fibroblast growth factor, FGF-17, preferentially expressed in the embryonic brain [J]. *Biochemistry Biophysics and Research Communications*, 1998, 24(1): 187-191.
- [7] Itoh N, Omiz D M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families[J]. *Trends in Genetics*, 2004, 20(11): 563-9.
- [8] Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-pivotal role of fibroblast growth factor 23 [J]. *Internal Medicine*, 2008, 47(5): 337-343.
- [9] Riminucci M, Collins M T, Fedarko N S, et al. FGF23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(5): 683-692.
- [10] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 770-774.
- [11] Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing [J]. *Nature*, 1997, 390(6655): 45-51.
- [12] Yoshida T, Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1 α -hydroxylase gene [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(2): 683-689.
- [13] Ramon I, Kleynen P, Body J J, et al. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2010, 162(1): 1-10.
- [14] Sitara D, Razzaque M S, Hesse M, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice [J]. *Matrix Biology*, 2004, 23(7): 421-432.
- [15] Imanishi Y, Kobayashi K, Kawata T, et al. Regulatory mechanisms of circulating fibroblast growth factor 23 in parathyroid diseases[J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2007(S1): S32-S37.
- [16] Saito H, Kusano K, Kinosaki M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependant phosphate co-transport activity and 1 α , 25-dihydroxy vitamin D₃ production [J]. *Journal of Biological*

- Chemistry, 2003, 278(4): 2206–2211.
- [17] Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF-23 in phosphate and vitamin D metabolism [J]. Journal of Clinical Investigation, 2004, 113(4): 561–568.
- [18] Kawat T, Imanishi Y, Kobayashi K, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2007, 18(10): 2683–2688.
- [19] Berndt T J, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis [J]. American Journal of Physiology Renal Physiology, 2005, 289 (6): F1170–F1182.
- [20] Juppner H, Wolf M, Salusky I B. FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling? [J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2010, 25(10): 2091–2097.
- [21] Yang T. Fibroblast growth factor-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2008, 7 (8):442–445.
- [22] Kurokawa K, Fukagawa M. Uremic bone diseases: Advances over last 30 years[J]. American Journal of Nephrology, 1999, 12(S2): S63–S67.
- [23] Gal-Moscovici A, Sprague S M. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2007, 22(S2): V91–V94.
- [24] Seiler S, Reichart B, Roth D, et al. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with kidney disease before initiation of dialysis treatment[J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2010, 25(12): 3983–3989.
- [25] Jean G, Terrat J C, Vanel T, et al. High level of serum fibroblast growth factor (FGF) -23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients [J]. Nephrology Dialysis Transplantation, 2009, 24 (9): 2792–2796.
- [26] 江蕾, 简桂花, 汪年松, 等. 成纤维细胞生长因子-23 与慢性肾病患者钙磷代谢的相关性研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(5): 411–414.
- Jiang Lei, Jian Guihua, Wang Niansong, et al. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2011, 12(5): 411–414.
- [27] 李开龙, 陈菁, 张莹, 等. 维持性血液透析患者外周血成纤维细胞生长因子 23 水平与心血管事件关系的研究 [J]. 中国血液净化, 2011, 10(4): 194–197.
- Li Kailong, Chen Jing, Zhang Ying, et al. Chinese Journal of Blood Purification, 2011, 10(4): 194–197.
- (责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·



中国科学技术协会

第十五届中国科协年会举行 贵州省党政领导与院士专家座谈会

2013年5月26日,第十五届中国科协年会贵州省党政领导与院士专家座谈会举行。全国政协副主席、中国科协主席韩启德到会讲话。韩启德强调,贵州要始终保持奋发有为的精神状态,大力加强人才队伍建设和科技创新,努力实现跨越发展、后发赶超。他指出,组织院士专家与活动举办地党政负责同志座谈,是体现中国科协年会“为举办地服务”宗旨的重要活动。

中国科协党组书记、书记处第一书记申维辰出席座谈会,省委书记、省人大常委会主任赵克志讲话,省委副书记、省长陈敏尔主持。中国科协副主席、书记处书记、党组副书记程东红,书记处书记、党组成员王春法,党组成员沈爱民,贵州省委常委、省人大常委会、省政府、省政协领导班子成员,25位两院院士和知名专家出席座谈会。座谈会上,11名院士专家代表在深入调研的基础上,就贵州经济社会发展的重大问题提出建议。

2013年3月以来,中国科协先后组织17批次48位院士专家到贵州考察,围绕贵州省实际发展需求,开展前期指导,26位院士专家撰写了专题论文,为开好此次座谈会作了非常充分的前期准备。

详情见中国科协网 <http://www.cast.org.cn/n35081/n35096/n10225918/14739982.html>。