

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.029

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.029>

FGF23 在慢性肾脏病中的研究进展

蔡明 综述 王兴智 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院肾内科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)已经成为全球性的健康问题。CKD患者几乎都存在着不同程度的钙磷代谢紊乱、贫血等问题,对患者生活质量和预后造成严重影响。成纤维生长因子(fibroblast growth factor 23, FGF23)是近年来的研究热点,其在骨矿物质代谢、贫血等方面发挥重要调节作用。FGF23可通过多种途径调节血磷,血清FGF23浓度与贫血存在相关性。

[关键词] 慢性肾脏病;成纤维生长因子;促红细胞生成素;贫血

Research progress in FGF23 in chronic kidney disease

CAI Ming, WANG Xingzhi

(Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Chronic kidney disease (CKD) has become a global health problem. CKD patients almost all have different levels of calcium and phosphorus metabolism disorders, anemia and other issues, which have a serious impact on patients' quality of life and prognosis. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a research hotspot in recent years, which plays an important regulatory role in bone mineral metabolism and anemia. FGF23 can regulate blood phosphorus in a variety of ways, and serum FGF23 concentration is associated with anemia.

Keywords chronic kidney disease; fibroblast growth factor 23; erythropoietin; anemia

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)成为日益突出的健康问题。CKD导致的骨矿物质代谢紊乱和肾性贫血严重影响患者的预后,其治疗方式的革新也略显滞后。成纤维生长因子(fibroblast growth factor 23, FGF23)以其对钙磷调节以及对肾性贫血的作用,为CKD的治疗及药物开发带来了新的思路。

1 FGF23

FGF23是由251个氨基酸组成的内源性的蛋白,在生理状态下主要由骨和成骨细胞分泌,偶见异位分泌。在人的循环血液中可测得FGF23有两种形式,分别是完整型FGF23(iFGF23)和C末端FGF23(cFGF23),cFGF23是iFGF23裂解后的产

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-21

通信作者 (Corresponding author): 王兴智, Email: Wang.xingzhi@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省教育厅海外学人科研资助项目 (1253HQ006)。This work was supported by the Scientific Research Foundation for the Returned Overseas Chinese Scholars of Heilongjiang Education Committee, China (1253HQ006).

物。FGF23在甲状旁腺轴中起重要作用,参与调控骨矿物质代谢。FGF23通过作用于肾组织中的受体复合物Klotho-FGFR1,引起高磷酸尿来减少钙的生成^[1]。Klotho蛋白表达在肾脏远端小管上的一种I型跨膜蛋白,也见于甲状旁腺细胞和脑脉络丛上皮细胞,是结合和激活FGF23受体所必须的辅助受体^[2]。FGF23与促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)、铁代谢、炎症存在双向作用,这使得FGF23在肾性贫血中发挥重要作用。FGF23对死亡有独特预测作用,Isakova等^[3]研究表明血清FGF23基线水平增高与死亡风险增高独立相关,FGF23是CKD 2~4期患者死亡风险的最强预测因子。

2 FGF23 与矿物质代谢

FGF23一方面促进肾排磷,另一方面抑制肠道对磷的吸收。随着CKD患者肾功能下降,肾对磷的排泄减少,继而代偿性升高FGF23的水平^[4]。FGF23与活性维生素D、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)共同构成骨-肾-甲状旁腺内分泌轴,对钙磷调节发挥重要作用。PTH,活性维生素D,FGF23以及FGF23受体与Klotho形成的复合物都是重要的磷调节参与因素,协同维持磷稳态。

在生理条件下FGF23通过直接和间接方式降低血磷水平。FGF23与肾Klotho受体结合后,可直接作用于近端肾小管II型钠-磷同向转运体,减少对尿磷的重吸收。活性维生素D能促进肾脏和小肠对钙、磷的重吸收过程,同时增强PTH的破骨作用,从而升高血钙、血磷。但是维生素D原型无生理活性,需要经过肝、肾2次羟化方有生理调节功能,而FGF23可减少肾源性的1 α -羟化酶并增加24-羟化酶的产生,前者是维生素D在肾羟基化的重要酶,后者则是活性维生素D代谢的重要酶,二者的动态平衡可维持活性维生素D的含量,FGF23正是通过控制活性维生素D的生成以及代谢从而间接降低血磷水平^[5]。活性维生素D还可以通过介导维生素D受体与视黄醇X受体(retinol X receptor, RXR)之间形成二聚体,而后增强上游基因的表达来促进FGF23的生成^[6]。

PTH分别作用于肾和骨骼,一方面促进远端肾小管对钙的重吸收,抑制肾近端肾小管对磷的重吸收;另一方面通过提高1 α -羟化酶的活性从而促进活性维生素D的合成,其总体作用是降低血磷,升高血钙。当血磷水平升高时,继而刺激FGF23的生成。此外,FGF23可抑制PTH和活性维

生素D的生成,PTH可刺激FGF23和活性维生素D的生成,而升高的维生素D又可以抑制PTH的生成,并进一步刺激FGF23及klotho蛋白的产生,间接抑制PTH的生成,这就形成了骨-肾-甲状旁腺之间的正负反馈^[7]。CKD患者此轴易紊乱,继而导致一系列矿物质代谢紊乱,这也是临床上应用骨化三醇等药物治疗CKD患者继发性甲状旁腺功能亢进的机制。

3 FGF23 与贫血

严重的贫血和铁代谢异常是CKD的常见临床表现。肾性贫血的原因多样,包括EPO缺乏、铁代谢异常及炎症状态。然而大部分关于FGF23和贫血的研究都停留在相关性层面上,对其作用的详细机制鲜有研究。一项关于CKD3期和CKD4期患者的观察性研究^[8]表明:循环血液中的血红蛋白浓度和FGF23水平存在相关性,高水平FGF23患者较低水平患者血红蛋白水平明显下降。Agoro等^[4]的研究证明:在慢性肾衰竭的小鼠模型中,抑制FGF23的表达可以改善贫血和铁缺乏。这些都提示FGF23在贫血中的价值,为肾性贫血的研究和治疗提供了更多的思路。

3.1 肾性贫血的机制

EPO是由肾产生的具有促进红细胞生成作用的激素,随着CKD的进展,内源性EPO生成不足,导致红细胞生成减少,进而导致贫血发生。而低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)在EPO合成过程中发挥重要作用。HIF是一种具有多种不同功能亚型的转录调节因子,其中HIF2主要调节EPO的合成,只有 α 和 β 亚基结合后形成完整的HIF才能正常作用于靶向基因。脯氨酰羟化酶(prolyl hydroxylase, PHD)在HIF降解代谢过程中发挥关键作用,可促进HIF泛素化进而介导蛋白降解,从而影响HIF所介导的相关疾病^[9]。PHD抑制剂通过减少PHD对HIF的泛素化介导的蛋白降解,从而使得HIF数量保持稳定,提高内源性EPO的生成量,提高造血功能,改善贫血,并且在在大鼠连续应用9 d PHD抑制剂后,内源性的EPO浓度升高且呈现剂量依赖性^[10]。

3.2 FGF23 与 EPO

CKD本质上是一种慢性炎症过程,炎症过程会促进作用FGF23的生成。一次性大量应用重组人FGF23以及用高磷酸盐饮食提高内源性FGF23

水平可降低小鼠肾EPO表达^[11]。在人类CKD患者中, cFGF23和贫血存在正相关性^[12]。FGF23本身可能对红细胞生成有影响, FGF23基因敲除小鼠EPO水平及红细胞生成水平升高^[13]。在野生型小鼠中, 给予重组完整的FGF23可降低肾Epo mRNA表达^[11]、血清EPO浓度^[13]和促红细胞生成参数^[13], 而给予FGF23阻断肽可提高血清EPO浓度和一些促红细胞生成参数^[4]。以上表明FGF23可能对红细胞生成有负调控作用。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)作为治疗贫血的一线药物, 在贫血的治疗中发挥着重要作用。然而rhEPO除促进红细胞生成作用, 还存在脱靶情况, 如引起真红细胞增多症、高血压、促进肿瘤进展等不良反应。新近的研究^[14]表明应用rhEPO后, FGF23浓度升高, 尤其是cFGF23升高明显, 研究者接下来进行了一项研究^[14], 4名病因不明但肾功能正常的贫血患者接受皮下注射EPO, 注射前、注射后每6 h取血清, 分析cFGF23, iFGF23, 铁, hepcidin, 磷酸盐, 尽管4例患者的铁蛋白基线水平存在差异, 表明铁和炎症状态不同, 但所有受试者对EPO的反应相似, 均增加了FGF23的水平, 事实上, EPO给药12 h后, cFGF23显著增加。

3.3 FGF23 与铁

肾移植是CKD终末期治疗的一种有效的治疗手段, 对肾移植患者的相关研究正为临床工作者所关注。有研究^[15]发现肾移植患者血液中FGF23水平升高, 而驱动iFGF23产生和裂解的潜在生物学过程和cFGF23水平升高, 可能是铁缺乏与病死率之间关系的重要中介, 研究的结果强调了铁和FGF23生理机制之间的密切关系, 并提供了一个潜在的机制来解释内源性疾病和肾移植患者不良反应之间的关系。

4 结语

FGF23与EPO, 活性维生素D, PTH存在双向作用。FGF23通过骨-肾-甲状旁腺之间的正负反馈, 促进肾排磷, 同时抑制肠道对磷的吸收, 促进钙的吸收, 从而升高血钙、降低血磷, 随着肾功能进行性下降, 血磷不断升高, FGF23代偿性升高。升高的FGF23水平抑制内源性EPO的生成, 直接和间接方式减少红细胞生成导致贫血发生; 在应用rhEPO治疗贫血的过程中, 伴随着高水平的

FGF23, 目前有相关实验^[14]证明FGF23水平升高与rhEPO应用存在相关性, 其具体机制仍有待研究。但FGF23在CKD患者矿物质代谢及贫血中的作用已经凸显, 这可为以后的治疗提供更多的可能。

参考文献

1. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2004, 19(3): 429-435.
2. Yamazaki M, Ozono K, Okada T, et al. Both FGF23 and extracellular phosphate activate Raf/MEK/ERK pathway via FGF receptors in HEK293 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(5): 1210-1221.
3. Isakova T, Xie H, Yang W, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2011, 305(23): 2432-2439.
4. Agoro R, Montagna A, Goetz R, et al. Inhibition of fibroblast growth factor 23 (FGF23) signaling rescues renal anemia[J]. *FASEB J*, 2018, 32(7): 3752-3764.
5. Hanudel MR, Eisenga MF, Rappaport M, et al. Effects of erythropoietin on fibroblast growth factor 23 in mice and humans[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018 [Epub ahead of print].
6. Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis[J]. *Rev Endocr Metab Dis*, 2012, 13(1): 57-69.
7. Christov M, Jüppner H. Phosphate homeostasis disorders[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2018, 32(5): 685-706.
8. Tsai MH, Leu JG, Fang YW, et al. High fibroblast growth factor 23 levels associated with low hemoglobin levels in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4[J]. *Medicine*, 2016, 95(11): e3049.
9. Solak Y, Cetiner M, Siritopol D, et al. Novel masters of erythropoiesis: hypoxia inducible factors and recent advances in anemia of renal disease[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(2): 160-167.
10. Flamme I, Ellinghaus P, Urrego D, et al. FGF23 expression in rodents is directly induced via erythropoietin after inhibition of hypoxia inducible factor proline hydroxylase[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186979.
11. Daryadel A, Bettoni C, Haider T, et al. Erythropoietin stimulates fibroblast growth factor 23 (FGF23) in mice and men[J]. *Pflugers Arch*, 2018, 470(10): 1569-1582.
12. Mehta R, Cai X, Hodakowski A, et al. Fibroblast growth factor 23 and anemia in the chronic renal insufficiency cohort study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(11): 1795-1803.
13. Coe LM, Madathil SV, Casu C, et al. FGF-23 is a negative regulator of prenatal and postnatal erythropoiesis[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(14):

- 9795-9810.
14. Clinkenbeard EL, Hanudel MR, Stayrook KR, et al. Erythropoietin stimulates murine and human fibroblast growth factor-23, revealing novel roles for bone and bone marrow[J]. *Haematologica*, 2017, 102(11): e427-e430.
15. Eisenga MF, van Londen M, Leaf DE, et al. C-terminal fibroblast growth factor 23, iron deficiency, and mortality in renal transplant recipients[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(12): 3639-3646.

本文引用: 蔡明, 王兴智. FGF23在慢性肾脏病中的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1327-1330. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.029

Cite this article as: CAI Ming, WANG Xingzhi. Research progress in FGF23 in chronic kidney disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(6): 1327-1330. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.06.029