

成纤维细胞生长因子23与终末期肾病患者并发症相关

姒雨禾¹ 谢海英^{2*} 官继超² 龚淑文² 沈水娟²

1. 浙江中医药大学 浙江 绍兴 310000

2. 绍兴市人民医院肾内科 浙江 绍兴 312000

摘要: 成纤维细胞生长因子23 (FGF23) 是钙磷代谢的重要调节因子, 主要由骨细胞和成骨细胞分泌。FGF23在甲状旁腺轴中起重要作用, 参与调控骨矿物质代谢, 通过作用于肾组织中的受体复合物Klotho调节钙磷代谢, 参与终末期肾病患者矿物代谢和肾性骨病, 也与血管钙化, 心血管事件等有关, FGF23还与促红细胞生成素、铁代谢、炎症存在双向作用, 这使得FGF23在肾性贫血, 感染等方面中也发挥重要作用, 有望成为治疗新靶点。

关键词: 成纤维细胞生长因子23; 终末期肾病; 血管钙化; 贫血; 炎症

中图分类号: R692

成纤维细胞生长因子23 (FGF23) 基因位于染色体12P13, 包括2个内显子和3个外显子, 由9386个核苷酸组成, FGF23主要在肾脏、甲状腺中表达, 同时也可在心脏、肺、小肠、肝脏、血管、骨骼肌中表达。它主要由骨细胞和成骨细胞分泌, 是钙磷代谢的重要调节因子, 与磷, 1,25-二羟基维生素D (1,25(OH)₂D) 的代谢有关。FGF23一方面促进肾排磷, 另一方面抑制肠道对磷的吸收。在生理条件下FGF23通过直接和间接方式降低血磷水平。随着肾功能下降, 血浆中FGF23水平的升高发生在血清磷酸盐和甲状旁腺素水平升高、1,25(OH)₂D和血钙水平降低之前, 可能作为一种代偿机制维持生理上的磷酸盐平衡^[1]。表达早期慢性肾脏疾病开始升高, 并继续随着肾小球滤过率的降低而持续升高。在终末期肾病患者 (ESRD) 中, 除了与慢性肾脏病 (CKD) 矿物代谢和肾性骨病相关性外, 在血管钙化, 贫血, 炎症与感染方面等也发挥一定调节作用。

1 FGF23 与矿物代谢和肾性骨病

FGF23、活性维生素D和甲状旁腺激素 (PTH) 共同组成了骨-肾-甲状旁腺内分泌轴, 在钙和磷的调节中起着重要作用。在慢性肾病 (CKD) 早期, 骨细胞和成骨细胞会增加FGF23的产生。FGF23的主要靶器官是肾脏, 它通过两种方式发挥作用: 一方面, 下调近曲小管上皮细胞上的钠磷协同转运蛋白NPT2a和NPT2c的表达, 促进尿磷排泄, 导致磷酸盐尿; 另一方面, 抑制近端肾小管上皮细胞的维生素D1- α 羟化酶活性, 抑制1,25 (OH)₂D的合成, 同时增强24 α -羟化酶的活性, 促进1,25 (OH)₂D的降解。这些变化导致肠道钙吸收减少、血清钙浓

度降低和组织中维生素D受体数量减少, 从而抵制降钙素三醇介导的PTH分泌调节。PTH可以激活成骨细胞和破骨细胞, 导致骨重塑增加。通常情况下, CKD患者的骨转换率可能会因PTH在骨中的作用而升高, 也可能会因尚未完全明了的机制而降低, 这些机制包括硬骨素升高、FGF23、尿毒症毒素、低钙三醇水平以及细胞对PTH反应性低下等。到肾功能下降到终末期, 这两种机制都不足以有效维持磷酸盐尿, 血清磷就会升高^[1-2]。除了典型的慢性肾功能衰竭病变外, 骨质疏松症在慢性肾功能衰竭中的描述也越来越多, FGF23在骨质疏松发病机制中起着十分重要的作用。FGF23主要通过调节血磷、1,25(OH)₂D和PTH来间接影响骨代谢指标及骨的形成和重建。FGF23的过度表达还能抑制成骨细胞的分化, 表明其不仅参与钙磷代谢调节, 还在骨质疏松症的发展过程中起作用。当患者血清矿物质浓度异常时, 容易发生肾性骨病。在透析前的慢性肾病 (CKD) 患者中, 通常观察到FGF23、PTH和磷酸盐血清浓度升高, 同时骨化三醇和血清钙浓度降低。在透析中, 经常观察到低钙血症、高钙血症、高磷血症和高血清PTH和FGF23浓度。FGF23低表达或高表达都会严重影响矿物质和骨代谢。FGF23过表达表现为佝偻病、骨软化; 骨组织形态学检查可见骨的生长面变宽、无序, 骨矿物质密度减低。因此, 控制FGF23水平在正常范围内, 有可能成为改善肾性骨病预后, 从而降低CKD患者死亡率、提高患者生活质量。

2 FGF23 与血管钙化

FGF23具有直接的心血管毒性, 其异常升高与心血管事件、心肌病变、血管钙化、左心室肥大和动脉硬化等有关。在CKD的早期阶段, FGF23水平就会升高。FGF23在近端肾小管中通过Klotho依赖的方式直接激活细胞外信

作者简介: 姒雨禾, 2005年12月, 女, 汉, 浙江省绍兴人, 本科在读, 研究方向: 临床医学。

号调节蛋白激酶 (ERK1/2) 和血清与糖皮质激素调节激酶1 (SGK-1) 信号。SGK-1磷酸化Na⁺/H⁺交换调节辅因子 (NHERF-1), 下调磷酸钠协同转运蛋白NaPi-2a的膜表达, 增加尿磷排泄, 有效防止血清磷酸盐水平升高, 维持血磷、钙和PTH在正常范围内, 从而减弱磷酸盐诱导的血管钙化。但在终末阶段, 虽然FGF23可继续升高数十倍甚至上千倍, 但由于Klotho、FGFR表达减弱使FGF23不能形成FGF23/FGFR/aKlotho三元复合物而发挥降磷作用, 磷酸盐稳态无法继续维持, 血清磷酸盐水平升高, 高磷酸盐血症和FGF23水平升高均通过不同机制促进高血压、血管钙化和左心室肥大的发展^[2]。FGF23不仅可能是CKD和慢性心血管疾病诊断和/或预后生物标志物, 而且还是CKD进展和心血管疾病的致病因素, 应成为肾脏诊治的新目标。荟萃分析结果显示血清FGF23水平升高与血液透析患者的全因死亡率和心血管事件呈正相关, 可使全因死亡率增加14%至39%, 心血管事件的风险增加21%^[3]。CKD患者的动脉僵硬度和血清FGF23均与心血管风险增加相关, 而血清FGF23与动脉钙化和僵硬之间存在显著关联。SalamS等做了一项横断面研究, 纳入了69位CKD分期为4-5期的患者和68位健康对照, 抽取空腹血样, 进行胫骨和桡骨远端CT扫描, 43例CKD患者还进行了髌骨活检。结果发现FGF23可能在晚期CKD的小腿动脉钙化的发生中起着独立的作用^[4]。FGF23通过血管平滑肌细胞表型的变化产生动脉硬化。FGF23有利于平滑肌细胞由收缩型向合成型转变, 导致血管功能障碍和动脉僵硬; 这可能是FGF23直接参与CKD患者血管疾病发展的机制。FayedA等选择了开始血透的81例患有非糖尿病ESRD患者。他们接受了详细的临床检查和实验室评估, 并进行了螺旋计算机断层扫描以评估腹主动脉钙化评分。结果显示, 64例患者 (79%) 存在腹主动脉钙化。腹主动脉钙化评分与年龄和FGF23显著相关。研究表明, 腹主动脉钙化的发生率和严重程度在血液透析患者中非常重要。在这些患者中, 血清FGF23水平是腹主动脉钙化唯一显著的统计相关因素^[5]。有研究对130例维持性血透患者进行观察, 发现观察组高度钙化患者FGF-23明显高于无钙化、轻度钙化和中度钙化组, 且CACs积分和FGF-23与呈正相关, 证实MHD患者的血清FGF-23水平异常升高与CAC密切相关。MemmosE等对FGF23在尿毒症心血管疾病发生和发展中的作用与不良临床结局进行了综述, 发现越来越多的证据支持FGF23对血管钙化具有很好的保护作用^[6]。刘志红教授的研究是迄今为止第一个针对接受透析的中国患者的大型前瞻性多中心临床研究。这项研究的结果显示, 血管钙化的患病率从77.1% to

90.7%, 而在研究期间, 在86.5%的患者中观察到总血管钙化的进展, 进展的一些常见危险因素, 例如年龄较大和血清FGF-23水平较高^[7]。总之, FGF23与冠脉钙化、腹主动脉钙化、左心室肥厚、动脉粥样硬化、心力衰竭和心肌纤维化等疾病的发生发展及心血管疾病预后密切相关。FGF23可能成为心血管疾病防治的潜在靶点, 调整其水平有望改善终末期肾病 (ESRD) 患者的心血管预后。

3 FGF23 与贫血

近年来研究发现FGF23与红细胞生成素 (EPO)、铁以及低氧诱导因子 (HIF) 等也有着密不可分的关系, 提示FGF23对于肾性贫血也发挥重要的调控作用。患者cFGF23水平与贫血存在负相关。缺铁性贫血是FGF23的有效刺激因子。缺铁和促红细胞生成素 (EPO) 影响FGF23产生。缺铁状态下, EPO过度产生与表达, 缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 过度活化, 导致CKD患者的不良事件增加。FGF23升高可抑制HIF表达减少EPO生成。CKD患者体内FGF23显著升高是导致肾性贫血的原因之一。同时, EPO对FGF23也有一定的调节作用。在人和小鼠的研究中, 急性注射EPO明显增加cFGF23的表达水平和小鼠的iFGF23。一项合并慢性心力衰竭的CKD患者的研究中报道EPO对FGF23有直接影响, 外源性EPO注射显著增加cFGF23的表达, 其水平升高与不良结局相关。外源性EPO在50周内显著增加cFGF23水平, 即使在基线时, 其水平升高也与死亡风险增加显著相关^[8]。不仅能如此, 具有高内源性EPO的小鼠中, 总FGF23水平相对高, 在这些小鼠模型中, 骨髓被证明是EPO刺激后FGF23产生的新来源。在人类中, 血清EPO水平和重组人EPO剂量与CKD患者和肾移植后的总FGF23水平独立正相关。在我们的680名肾移植受者队列中, 血清EPO水平与总FGF23相关, 这与我们的小鼠模型中观察到的EPO对FGF23产生和新陈代谢的影响一致^[9]。一项针对老鼠的研究报告称使用缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶抑制剂 (HIF-PHI) 也可增加血清FGF23的水平。使用EPO和HIF-PHI的CKD模型中, 提高铁利用率可显著降低了iFGF23, 表明贫血是FGF23的主要驱动因素, 并且可通过提高铁的利用减少循环中FGF23水平^[10]。

4 FGF23 与炎症及感染

血清FGF23水平升高与ESRD相关贫血和心血管损伤的病理机制是其与慢性炎症的强相关性。FGF23升高与炎症标志物有关, 它可促进血清白介素6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的增加。CKD患者, 尤其是晚期患者, 常表现出炎症指标偏高。在CKD早期, 炎症组织中中性粒细胞的聚集作用已经受损, 至终末期更加显著。

使用FGF23抗体或其受体抑制剂可以修复炎性组织中中性粒细胞的聚集功能。炎症是全身性FGF23合成和分泌的新型调节因子。Durlacher-BetzerK等利用血清白介素6 (IL-6) 和FGF23水平显著升高的CKD和急性肾损伤动物模型,发现与对照组小鼠相比,IL-6全缺失小鼠血清FGF23水平降低,因此IL-6是FGF23的有效调节因子^[11]。炎症环境的其他介质,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α),也被证明可以刺激FGF23的合成和分泌。在培养的骨细胞中,利用肾脏和肾外炎症动物模型,GlosseP等^[12]进行了一项研究,结果发现增加TNF- α 浓度,大鼠骨肉瘤细胞中FGF23会以剂量依赖性方式产生,炎症细胞因子TNF有助于全身FGF23水平升高,并在CKD的动物模型中刺激FGF23表达。全基因组分析表明,许多炎症相关基因受FGF23调控。FGF23与刺激炎症因子产物IL-6,超敏C反应蛋白,TNF- α 和纤维蛋白原显著相关,并且高FGF23者严重炎症的几率显著增加,可能与以下机制有关:升高的FGF23可以通过降低1,25D的水平间接刺激炎症,另一种可能性是FGF23直接诱发炎症,第三种可能性是炎症刺激FGF23。FGF23抗体或者其受体抑制剂通过直接干扰趋化因子信号传导和激活整合素来抑制宿主防御,能够修复炎性组织的中性粒细胞聚集作用。成纤维细胞生长因子23在CKD患者中通常升高,并且可能通过炎症途径直接或间接损害免疫功能。在CKD患者中,较高的FGF23水平与感染住院风险增加独立相关,表明FGF23可能使CKD患者感染易感性增加^[13]。

FGF23为近年肾病领域研究的热点之一,因参与调节磷代谢而被发现,它与肾矿物质紊乱有关,一些肾脏疾病及透析患者的临床研究已经表明FGF23表达增加与此相关患者预后较差,也导致了ESRD患者高死亡率和发病率,已成为预测CKD患者预后的生物标志物,与慢性肾脏病特别是终末期肾脏病的并发症有关,目前已研发出一些抗FGF23抗体,主要通过阻断FGFR和Klotho来抑制FGF23的作用。目前,FGF23抗体主要用于治疗低磷酸盐佝偻病。针对FGFR靶点的抗体理论上可以阻止FGF23在心脏的毒性作用,同时不影响FGF23-Klotho在肾脏的降磷功能。这表明FGFR靶点的抗体具有开发潜力,但仍有许多问题待解决。因此,FGF23在临床检测和治疗方面仍需进一步研究。因此,我们需要通过明确FGF23,与1,25(OH)₂D, HIF-PHI, EP0, 炎症因子之间的关系来确定治疗的新靶点,改善这些患者的预后。

参考文献

[1]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.

[2]Lu X, Hu M C. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2017,3(1):15-23.

[3]Gao S, Xu J, Zhang S, et al. Meta-Analysis of the Association between Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality and Cardiovascular Events in Hemodialysis Patients[J]. *Blood Purif*, 2019,47 Suppl 1(Suppl 1):24-30.

[4]Salam S, Gallagher O, Gossiel F, et al. Vascular calcification relationship to vascular biomarkers and bone metabolism in advanced chronic kidney disease[J]. *Bone*, 2021,143:115699.

[5]Fayed A, Elnokeety M M, Attia K, et al. Calcification of abdominal aorta in patients recently starting hemodialysis: A single-center experience from Egypt[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2019,30(4):819-824.

[6]Memmos E, Papagianni A. New Insights into the Role of FGF-23 and Klotho in Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Patients[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2021,19(1):55-62.

[7]Zhang H, Li G, Yu X, Yang J, Jiang A, Cheng H, Fu J, Liang X, Liu J, Lou J, Wang M, Xing C, Zhang A, Zhang M, Xiao X, Yu C, Wang R, Wang L, Chen Y, Guan T, Peng A, Chen N, Hao C, Liu B, Wang S, Shen D, Jia Z, Liu Z; China Dialysis Calcification Study Group. Progression of Vascular Calcification and Clinical Outcomes in Patients Receiving Maintenance Dialysis. *JAMA Netw Open*. 2023 May 1;6(5):e2310909.

[8]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.

[9]Hanudel M R, Eisenga M F, Rappaport M, et al. Effects of erythropoietin on fibroblast growth factor 23 in mice and humans[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019,34(12):2057-2065.

[10]Noonan M L, Clinkenbeard E L, Ni P, et al. Erythropoietin and a hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor (HIF-PHDi) lowers FGF23 in a model of chronic kidney disease (CKD)[J]. *Physiol Rep*, 2020,8(11):e14434.

[11]Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, et al. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth

factor 23 expression in acute and chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2018,94(2):315-325.

[12]Glosse P, Fajol A, Hirche F, et al. A high-fat diet stimulates fibroblast growth factor 23 formation in mice through TNF α upregulation[J]. *Nutr Diabetes*, 2018,8(1):36.

[13]Ishigami J, Taliercio J T, Feldman H I, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Risk of Hospitalization with Infection in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020,31(8):1836-1846.