

· 综述 ·

成纤维细胞生长因子-23 的代谢调控及与疾病的关系

杜娟 夏维波

【摘要】 成纤维细胞生长因子-23 (FGF-23) 是一种重要的骨源性调磷激素,其主要受体为成纤维细胞生长因子受体 (FGFR)/Klotho 复合物。多种因素共同参与 FGF-23 的生理及病理性调控。FGF-23 的主要生理作用为调节磷和维生素 D 代谢。FGF-23 的代谢耦联失衡可导致多种磷代谢异常疾病,如 X 连锁遗传性低血磷性佝偻病、常染色体显性遗传性低血磷性佝偻病、常染色体隐性遗传性低血磷性佝偻病和肿瘤性骨软化症等。随着研究的深入,已明确高水平的 FGF-23 在慢性肾脏疾病和心血管疾病中发挥重要的病理作用,其精确的调控网络及分子机制仍有待阐明。此外,新近的研究已初步探讨了 FGF-23 在糖、脂代谢中的作用。

【关键词】 成纤维细胞生长因子-23; Klotho; 磷代谢; 慢性肾脏疾病; 心血管疾病

The metabolic regulation of fibroblast growth factor-23 and its relation with diseases Du Juan, Xia Weibo. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, National Health and Family Planning Commission, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Xia Weibo, Email: xiaweibo@medmail.com.cn

【Abstract】 Fibroblast growth factor (FGF)-23 is a bone-derived hormone that is mainly binded to FGF receptor/Klotho combination. Numerous factors have been implicated in the physiological and pathological regulation of FGF-23 expression. FGF-23 has been originally shown to function as a central regulator of phosphate and vitamin D metabolism. Disruption of FGF-23 in metabolic homeostasis plays a significant role in the pathogenesis of phosphate-associated diseases, including X-link dominate hypophosphatemic rickets, autosomal dominant hypophosphatemic rickets, autosomal recessive hypophosphatemic rickets and tumor-induced osteomalacia. Accompanied with further studies, high level of FGF-23 is pathologically involved in the development of chronic kidney disease and cardiovascular disease. The precise metabolic regulation and molecular mechanisms of FGF-23 underlying these conditions remain to be elucidated. Moreover, the emerging roles of FGF-23 in glucose and lipid metabolism have been investigated.

【Key words】 Fibroblast growth factor-23; Klotho; Phosphate homeostasis; Chronic kidney disease; Cardiovascular disease

成纤维细胞生长因子 (FGF)-23 是一种骨源性激素,主要由骨细胞和成骨细胞分泌。作为一种重要的调磷因子,FGF-23 主要参与磷代谢和维生素 D 的代谢调控。FGF-23 可引起多种骨矿物代谢失衡疾病,包括 X 连锁遗传性低血磷性佝偻病 (XLH)、常染色体显性遗传性低血磷性佝偻病 (ADHR)、常染色体隐性遗传性低血磷性佝偻病 (ARHR) 和肿瘤性骨软化症 (TIO) 等^[1]。随着对 FGF-23 致病机制的

深入认识,已探索 FGF-23 抗体用于治疗 FGF-23 相关低血磷性佝偻病。除了上述经典的生理作用之外,近年来研究已逐步揭示 FGF-23 在慢性肾脏疾病 (CKD) 和心血管疾病等的重要致病作用,并参与糖代谢、炎症反应等调控过程,但具体分子机制有待阐明。

Klotho 作为协同子与成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 结合形成 FGFR-Klotho 复合物,启动 FGF-23 信号下游分子。FGFR/Klotho 同样表达于心血管组织,且病理性 FGF-23 失调可能通过水钠潴留等作用导致心肌肥厚^[2-3]。因此,本文将对 FGF-23 代谢调控及致病作用的进展作一综述。

1 FGF-23/Klotho 的结构及生理作用

人 FGF-23 基因定位于染色体 12p13,编码产物

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2017.02.014

作者单位:100730 北京,中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院内分泌科,国家卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室

通信作者:夏维波,Email: xiaweibo@medmail.com.cn

属于 FGF 家族成员。FGF-23 蛋白 N-末端区域是 FGF 核心结构域,为 FGFR 结合位点;而 C-末端区域为 Klotho 特异性结合位点。循环中 FGF-23 存在两种主要的代谢形式:完整具生理活性的全段 FGF-23 (i-FGF-23) 及无生物活性 C-末端 FGF-23 (c-FGF-23)^[4]。FGF-23 可减少磷从原尿中重吸收和 1,25(OH)₂D₃ 的合成,降低血磷水平。

Klotho 是 FGF-23 作用受体协同子。人 Klotho 基因定位于染色体 13q12 区域。Klotho 蛋白为单跨膜蛋白,由胞外、跨膜和胞内结构域组成。人 Klotho 蛋白有膜结合型和分泌型两种形式,其中分泌型的表达程度明显高于膜结合型^[5]。近年研究发现,分泌型 Klotho 作为一种体液因子可分泌进入血液循环。体内研究已证实,分泌型 Klotho 与衰老密切相关。近期研究还发现 Klotho 参与脂肪分化和糖代谢的作用。体外实验证实,Klotho 促进脂肪分化,Klotho 基因缺失小鼠的躯体白色脂肪减少而出现体重减轻和不耐寒的表型^[6]。最新研究证实,FGF-23 上调远端肾小管膜型 Klotho 的表达,进而增加肾间质和血液循环中分泌型 Klotho 水平;该分泌型 Klotho 作用于近端肾小管甲状旁腺激素 (PTH) 受体,下调 1 α -羟化酶活性,最终导致 1,25(OH)₂D₃ 水平下降。该研究首次提出分泌型 Klotho 作为 FGF-23 信号的第二信使,抑制肾脏活性维生素 D 激素的合成^[7]。

2 FGF-23 的表达调控

血磷和 1,25(OH)₂D₃ 与 FGF-23 存在相互调控作用,共同参与骨矿物质代谢。1,25(OH)₂D₃ 可通过激活维生素 D 受体而上调 FGF-23 的表达^[8]。给予饮食磷负荷小鼠血 FGF-23 水平升高,提示细胞外磷可诱导 FGF-23 的表达^[9]。人体研究也发现,饮食磷对血 FGF-23 有调控作用。为进一步揭示二者的相互关系,Scanni 等^[10]对正常人给予急性磷负荷后观察到 FGF-23 水平显著升高,且这一变化早于血 PTH 的升高,提示磷对 FGF-23 的表达可能存在直接调节作用。

PTH 也是骨源性 FGF-23 分泌的重要调节因子。研究表明,PTH 可增加 FGF-23 的基因表达,并介导慢性肾功能不全病理状态下 FGF-23 的显著上升,提示骨-甲状旁腺存在反馈调节^[11]。小鼠条件性敲除长骨 1 型 PTH 受体基因后,间歇性注射人 PTH 不能诱导 FGF-23 的表达^[12]。而 CKD 大鼠动物模型切除甲状旁腺可逆转 FGF-23 的增加^[13]。以上研究结果提示,PTH 对 FGF-23 存在正性调节作用。但是,临

床研究证据与基础研究结果有相悖之处。与健康对照者相比,原发性甲状旁腺功能亢进症患者血 FGF-23 水平差异无统计学意义^[14]。因此,PTH 对 FGF-23 的表达调控需更多研究加以阐明。

除上述调控因子外,体内、外研究均已证实铁参与了 FGF-23 代谢耦联调节。野生型小鼠给予缺铁饮食后出现 c-FGF-23 水平升高,而 i-FGF-23 水平正常^[15]。临床上同样观察到缺铁性贫血患者仅存在 c-FGF-23 水平明显升高,而血钙、磷、PTH 和 i-FGF-23 基本正常;给予补铁治疗后,患者表现为 c-FGF-23 水平明显下降^[16]。综合分析表明,铁缺乏可促进 FGF-23 的表达和生成,并且同时促进 FGF-23 水解酶对其水解,仅使 c-FGF-23 增多以保持血磷稳定。该研究也进一步证实,体内 FGF-23 存在生成-降解的耦联机制,维持这一平衡对于保障机体磷稳态及骨骼矿化非常关键,并且为研究 CKD 患者 FGF-23 病理性升高的机制提供了重要线索。

新近的研究发现,交感神经系统对 FGF-23 表达有调控作用^[17]。此外,体内和体外研究均证实 FGF 信号通路的激活可上调 FGF-23 的表达^[18-19]。低相对分子质量 FGF-2 通过 FGFR 激活 T 细胞核因子信号通路,从而增加 FGF-23 的表达^[19]。另有研究发现,炎症反应和缺铁通过低氧诱导因子-1 信号诱导 FGF-23 的产生^[15]。同样,在 CKD 状态下,铁缺乏通过低氧诱导因子-1 上调体内 FGF-23 的表达,增加 FGF-23 的产生。对 CKD 患者采用补铁干预后,可逆转体内 FGF-23 的升高,同样证实铁在 CKD 中参与 FGF-23 的调节^[15]。综上所述,FGF-23 的代谢耦联调控网络较为复杂,其精确的分子调控机制有待进一步阐明。

3 FGF-23 与磷代谢异常疾病

XLH 是 PHEX 基因失活突变所致,该基因失活后导致 FGF-23 在体内堆积而产生低磷血症。但是,PHEX 基因是否通过特定分子机制促进 FGF-23 生成增多尚不清楚。已有临床研究观察了 FGF-23 中和性抗体 (KRN23) 治疗 XLH 患者的临床疗效,结果显示,KRN23 能够改善患者的低磷血症并增加 1,25(OH)₂D₃ 水平^[20-21]。但 KRN23 改善骨畸形的有效性尚未被证实。因此,需开展更多研究评估 FGF-23 中和抗体对 XLH 的治疗效果。

ADHR 为 FGF-23 基因激活突变导致 FGF-23 不能被正常降解,使 FGFR/Klotho 信号通路过度激活而致病。近来研究结果证实,铁储备可影响 FGF-23

的表达和 ADHR 的临床表型^[22]。铁缺乏可诱导 ADHR 动物模型(R176Q 突变基因嵌入) FGF-23 的表达并导致低血磷性骨病;而野生型小鼠给予低铁诱导后, FGF-23 降解增多以维持正常水平的 i-FGF-23 和血磷^[22]。该研究揭示了缺铁和 FGF-23 基因突变的相互作用可导致 ADHR, 或许可解释 ADHR 患者的发病延迟和外显不全。另一项临床观察研究同样证实了缺铁在 ADHR 发病机制中的重要作用。仅高剂量铁补充后就可缓解 ADHR 的低磷血症和佝偻病的病情^[23]。

ARHR 是一种罕见的低磷血症性佝偻病, 牙本质基质蛋白 1 基因和核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 基因分别为 ARHR 1 型和 2 型的致病基因。两种类型患者均存在血清 FGF-23 水平升高。核苷酸内焦磷酸酶/磷酸二酯酶 1 基因功能复杂, 该基因突变同样可引起婴儿泛发性动脉钙化^[24]。

TIO 是由磷酸盐尿性间叶肿瘤引起 FGF-23 水平显著升高致获得性低血磷性骨软化症。目前, TIO 成瘤及过度分泌 FGF-23 的相关机制仍未研究清楚。近期研究发现, 磷酸盐尿性间叶肿瘤组织中存在 FN1-FGFR1 融合基因^[25]。FN1 可能提供了持续活化的启动子并编码蛋白寡聚化结构域, 共同促进和活化 FGFR1 激酶信号通路, 进而参与肿瘤发生促进 FGF-23 的分泌^[25]。但是, 仅在 60% 的肿瘤中检出该融合基因, 提示仍有其他机制参与肿瘤形成, 故有关 TIO 肿瘤发生及功能分子机制有待进一步阐明。

Raine 综合征为 FAM20C 失活突变引起 FGF-23 增多而致病。其他 FGF-23 病理性升高相关疾病还有 McCune-Albright 综合征, 由 GNAS 突变引起; 骨-颅骨发育不良症, 致病基因为 FGFR1; 以及 Jansen 型干骺端软骨发育不良, 由 1 型 PTH 受体突变致病。

4 FGF-23 与 CKD 和心血管疾病

4.1 FGF-23 与 CKD CKD 出现血 PTH 和 FGF-23 升高、1,25(OH)₂D₃ 水平降低, 导致低钙血症、高磷血症、骨疾病、血管钙化及心血管病风险升高, 该病理状态为 CKD-矿物质与骨代谢紊乱。诸多研究已证实, CKD 病程中显著升高的 FGF-23 与该病心血管疾病并发症和致死性增加显著相关^[26-27]。而 FGF-23 水平显著升高的病理机制并未完全阐明。传统观点认为, CKD 患者肾单位功能不足所致的磷排泄减少导致高磷血症时, 机体通过病理性代偿作用致 FGF-23 水平上升。但是, 近期研究表明, FGF-23 水平的升高更早于高血磷、继发性 PTH 升高

和 1,25(OH)₂D₃ 下降等继发因素的影响^[28]。有研究显示, 在急性肾损伤早期即可观察到 FGF-23 水平升高^[29]。故经典的 FGF-23 调节通路不能完全解释 CKD 患者 FGF-23 升高的原因。因此, 认为 CKD 中 FGF-23 的代谢存在其他调控机制。如前所述, 铁缺乏可促进 FGF-23 的生成和表达, 而 70% 以上的 CKD 患者存在铁缺乏, 因此推测铁缺乏是 CKD 患者 FGF-23 升高的原因之一。Umanath 等^[30]通过给予终末期肾脏疾病患者补铁治疗后发现, 铁剂干预可以降低 FGF-23 的水平, 进一步证实铁在 FGF-23 代谢过程中发挥重要作用。为进一步阐明铁对 CKD 中 FGF-23 调节的作用, David 等^[15]在 CKD 动物模型中同时测定 i-FGF-23 和 c-FGF-23 来反映 FGF-23 的代谢耦联平衡, 观察到活性形式的 FGF-23 生成增多同时伴有 FGF-23 降解减少。因此认为 CKD 病理过程中, FGF-23 表达增加而其水解作用相对减弱, 最终出现高 FGF-23 水平。

4.2 FGF23 与心血管疾病 不同人群的前瞻性研究结果显示, 高水平的 FGF-23 增加心血管事件发生率和全因死亡率, 该相关性独立于肾功能不全^[31]。为进一步阐明 FGF-23 在心血管疾病发生、发展中的病理作用, Faul 等^[32]通过静脉内和心肌内注射 FGF-23 在野生型小鼠成功诱导左心室肥厚, 该病理改变同样出现于 Klotho 基因缺陷小鼠, 提示 FGF-23 通过非 Klotho 依赖性机制导致病理性心室肥厚。进一步体外研究证实, FGF-23 通过 FGFR4 激活磷脂酶 C γ /磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号通路, 诱导心室肥厚的产生^[33]。此外, 新近研究结果显示, FGF-23 直接调节远端肾小管钠-氯共转运体的表达水平和活性, 使肾小管对钠的重吸收增多而增加体液容量^[2]。该研究首次提出, FGF-23 可能通过水钠潴留的作用增加心脏前负荷, 导致左心室肥厚。另一项等体内研究通过冠状动脉左前分支结扎术建立急性心肌梗死动物模型, 观察到血 i-FGF-23 水平显著升高, 且骨组织和心肌组织 FGF-23 表达水平明显上调, 提示 FGF-23 表达上调可能参与了心肌梗死后心功能恶化及心肌纤维化, 并由此提出以 FGF-23 为核心的对心脏-骨骼-肾脏轴新的认识^[34]。

前已述及, Klotho 可分泌进入血循环, 发挥体液因子的生理作用。国外研究已证实, 在人胸主动脉中有 Klotho 蛋白及 FGFR1、FGFR3 的表达, 并且在急性冠状动脉综合征患者的血栓中检测到 Klotho 的表达, 提示血管组织可能是 FGF-23 的作用靶器官。另

外,已有人群大样本横断面研究发现,血Klotho水平与心血管疾病发病风险呈负相关^[35]。来自小鼠体内研究的结果显示,与野生型小鼠相比,应激刺激诱导后Klotho缺陷小鼠存在更为严重的心肌肥厚和心肌重塑,同样佐证了可溶性Klotho具有心脏保护作用,且Klotho通过下调心肌TRPC6信号发挥心脏保护作用^[36]。尽管越来越多的证据表明FGF-23/Klotho在心血管疾病中具有重要作用,鉴于其调控机制的复杂性,需进行更多的临床和基础研究以阐明其精确的调控网络及分子机制。

5 FGF-23 与糖、脂代谢

FGF-19 和 FGF-21 对糖、脂代谢具有明确的调控作用。已有研究初步探讨了FGF-23在糖、脂代谢中的作用,代谢综合征患者血 i-FGF-23 水平更高,FGF-23 水平与甘油三酯呈正相关,而与高密度脂蛋白-胆固醇和载脂蛋白 A 呈负相关^[37]。Wojcik等^[38]分析了 68 例单纯性肥胖青少年患者血 i-FGF-23 与糖、脂代谢指标的相关性,结果显示,FGF-23 与胰岛素水平及胰岛素抵抗指数呈显著负相关,经多重回归模型分析得出FGF-23与胰岛素抵抗指数独立相关。为了进一步证实FGF-23与胰岛素抵抗的关系,Wojcik 研究组开展的另一项临床研究结果显示,与不伴有胰岛素抵抗的肥胖青少年患者组相比,伴有胰岛素抵抗的肥胖患者血 i-FGF-23 水平显著降低,再次证实FGF-23与胰岛素抵抗指数呈负相关^[39]。由此可见,不同人群的研究结果差异较大,目前FGF-23与肥胖或胰岛素抵抗的相互关系尚无统一一定论。另一方面,Garland等^[40]对 72 例 3~5 期 CKD 患者的横断面分析研究结果显示,有胰岛素抵抗的 CKD 患者血 C 末端FGF-23 水平更高。另一项来自美国的流行病学横断面调查对 1 104 名社区人群队列进行分层分析,采用线性回归模型对多变量校正后,肾功能正常的成年人血 c-FGF-23 水平与白细胞介素-6、白细胞介素-10、C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数和体重呈正相关^[41]。但是,以上两项研究均为观察性队列研究,因此并不能分析FGF-23的代谢耦联关系。以上研究结果提示,FGF-23 可能参与代谢综合征相关组分的调控。但需进行更多的临床与基础研究进一步探索FGF-23与能量代谢平衡的作用。

综上所述,FGF-23/Klotho 信号对矿物质代谢有核心调控作用,并参与了机体其他物质代谢调控。多种因素共同参与了FGF-23的生理及病理调控网络。FGF-23代谢耦联失衡导致磷代谢相关疾病,其

致病作用也参与代谢综合征等相关疾病的发生、发展。因此,提出以FGF-23为新治疗靶点有望成为FGF-23相关代谢性疾病诊治的新方向。

参 考 文 献

- [1] Carpenter TO. The expanding family of hypophosphatemic syndromes[J]. J Bone Miner Metab, 2012, 30(1): 1-9. DOI: 10.1007/s00774-011-0340-2.
- [2] Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure[J]. EMBO Mol Med, 2014, 6(6): 744-759. DOI: 10.1002/emmm.201303716.
- [3] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2011, 121(11): 4393-4408. DOI: 10.1172/JCI46122.
- [4] Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 503-533. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727.
- [5] Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging[J]. Endocr Rev, 2015, 36(2): 174-193. DOI: 10.1210/er.2013-1079.
- [6] Razzaque MS. The role of Klotho in energy metabolism[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(10): 579-587. DOI: 10.1038/nrendo.2012.75.
- [7] Takenaka T, Inoue T, Miyazaki T, et al. Xeno-klotho inhibits parathyroid hormone signaling[J]. J Bone Miner Res, 2016, 31(2): 455-462. DOI: 10.1002/jbmr.2691.
- [8] Collins MT, Lindsay JR, Jain A, et al. Fibroblast growth factor-23 is regulated by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(11): 1944-1950.
- [9] Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1, 25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice [J]. Endocrinology, 2005, 146(12): 5358-5364. DOI: 10.1210/en.2005-0777.
- [10] Scanni R, vonRotz M, Jehle S, et al. The human response to acute enteral and parenteral phosphate loads[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(12): 2730-2739. DOI: 10.1681/ASN.2013101076.
- [11] Meir T, Durlacher K, Pan Z, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription [J]. Kidney Int, 2014, 86(6): 1106-1115. DOI: 10.1038/ki.2014.215.
- [12] Fan Y, Bi R, Densmore MJ, et al. Parathyroid hormone 1 receptor is essential to induce FGF23 production and maintain systemic mineral ion homeostasis [J]. FASEB J, 2016, 30(1): 428-440. DOI: 10.1096/fj.15-278184.
- [13] Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(4): F882-F889. DOI: 10.1152/ajprenal.00360.2010.
- [14] Tebben PJ, Singh RJ, Clarke BL, et al. Fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D in surgically treated primary hyperparathyroidism [J]. Mayo Clin Proc, 2004, 79(12): 1508-1513.
- [15] David V, Martin A, Isakova T, et al. Inflammation and function-

- al iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production [J]. *Kidney Int*, 2016, 89 (1) : 135-146. DOI: 10. 1038/ki. 2015. 290.
- [16] Wolf M, Koch TA, Bregman DB. Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28 (8) : 1793-1803. DOI: 10. 1002/jbmr. 1923.
- [17] Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, et al. Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (3) : 1457-1466. DOI: 10. 1074/jbc. M113. 500850.
- [18] Xiao Z, Huang J, Cao L, et al. Osteocyte-specific deletion of Fgf1 suppresses FGF23 [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8) : e104154. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0104154.
- [19] Han X, Xiao Z, Quarles LD. Membrane and integrative nuclear fibroblastic growth factor receptor (FGFR) regulation of FGF-23 [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (33) : 20101. DOI: 10. 1074/jbc. A114. 609230.
- [20] Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, et al. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (4) : 1587-1597. DOI: 10. 1172/JCI72829.
- [21] Zhang X, Imel EA, Ruppe MD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a human monoclonal anti-FGF23 antibody (KRN23) in the first multiple ascending-dose trial treating adults with X-linked hypophosphatemia [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56 (2) : 176-185. DOI: 10. 1002/jcph. 570.
- [22] Farrow EG, Yu X, Summers LJ, et al. Iron deficiency drives an autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) phenotype in fibroblast growth factor-23 (Fgf23) knock-in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108 (46) : E1146-E1155. DOI: 10. 1073/pnas. 1110905108.
- [23] Kapelari K, Köhle J, Kotzot D, et al. Iron supplementation associated with loss of phenotype in autosomal dominant hypophosphatemic rickets [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (9) : 3388-3392. DOI: 10. 1210/jc. 2015-2391.
- [24] Mackenzie NC, Huesa C, Rutsch F, et al. New insights into NPP1 function: lessons from clinical and animal studies [J]. *Bone*, 2012, 51 (5) : 961-968. DOI: 10. 1016/j. bone. 2012. 07. 014.
- [25] Lee JC, Jeng YM, Su SY, et al. Identification of a novel FN1-FGFR1 genetic fusion as a frequent event in phosphaturic mesenchymal tumour [J]. *J Pathol*, 2015, 235 (4) : 539-545. DOI: 10. 1002/path. 4465.
- [26] Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR, et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60 (3) : 200-207. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2012. 03. 040.
- [27] 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. DOI: 10. 1001/jama. 2011. 826.
- [28] Isakova T, Wahl P, Vargas GS, 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. DOI: 10. 1038/ki. 2011. 47.
- [29] Christov M, Waikar SS, Pereira RC, et al. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2013, 84 (4) : 776-785. DOI: 10. 1038/ki. 2013. 150.
- [30] Umanath K, Sika M, Niecestro R, et al. Rationale and study design of a three-period, 58-week trial of ferric citrate as a phosphate binder in patients with ESRD on dialysis [J]. *Hemodial Int*, 2013, 17 (1) : 67-74. DOI: 10. 1111/j. 1542-4758. 2012. 00711. x.
- [31] Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (10) : 1913-1922. DOI: 10. 1681/ASN. 2010121224.
- [32] Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (11) : 4393-4408. DOI: 10. 1172/JCI46122.
- [33] Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy [J]. *Cell Metab*, 2015, 22 (6) : 1020-1032. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 09. 002.
- [34] Andrukhova O, Slavic S, Odörfer KI, et al. Experimental myocardial infarction upregulates circulating fibroblast growth factor-23 [J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30 (10) : 1831-1839. DOI: 10. 1002/jbmr. 2527.
- [35] Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2011, 59 (9) : 1596-1601. DOI: 10. 1111/j. 1532-5415. 2011. 03558. x.
- [36] Xie J, Cha SK, An SW, et al. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart [J]. *Nat Commun*, 2012, 3 : 1238. DOI: 10. 1038/ncomms2240.
- [37] Mirza MA, Alsi J, Hammarstedt A, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (1) : 219-227. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 110. 214619.
- [38] Wojcik M, Dolezal-Oltarzewska K, Janus D, et al. FGF23 contributes to insulin sensitivity in obese adolescents - preliminary results [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77 (4) : 537-540. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2011. 04299. x.
- [39] Wojcik M, Janus D, Dolezal-Oltarzewska K, et al. The association of FGF23 levels in obese adolescents with insulin sensitivity [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012, 25 (7-8) : 687-690. DOI: 10. 1515/jpem-2012-0064.
- [40] Garland JS, Holden RM, Ross R, et al. Insulin resistance is associated with fibroblast growth factor-23 in stage 3-5 chronic kidney disease patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28 (1) : 61-65. DOI: 10. 1016/j. jdiacomp. 2013. 09. 004.
- [41] Mirza MA, Alsi J, Hammarstedt A, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (1) : 219-227. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 110. 214619.

(收稿日期:2016-05-03)