



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.05.015
www.csmed.org/xwk/fileup/PDF/201805560.pdf

成纤维生长因子23与慢性肾病不良预后的关系及治疗策略

刘海洋, 刘虹

(中南大学湘雅二医院肾内科, 肾脏疾病与血液净化学湖南省重点实验室, 长沙 410011)

[摘要] 成纤维生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)是由骨分泌的一种激素, 不仅参与慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)的病理生理过程, 而且与其不良预后密切相关。在CKD早期, 血清FGF23水平即出现升高, 而逐渐升高的FGF23可通过不同机制引起CKD患者心肌病变、炎症、血管钙化以及低维生素D水平等, 与CKD进展、心血管并发症甚至死亡有关。目前降低FGF23的手段包括减少磷的摄入与吸收、补充FGF23抗体、使用拟钙剂及肾移植等。

[关键词] 成纤维生长因子23; 慢性肾病; 矿物质代谢; 不良预后

Correlation of fibroblast growth factor 23 with adverse prognosis of chronic kidney disease and therapy strategy

LIU Haiyang, LIU Hong

(Department of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University;

Key Laboratory of Kidney Disease and Blood Purification of Hunan Province, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a hormone secreted by the bone. It is not only involved in the pathophysiological process of chronic kidney disease (CKD), but also associated with the poor prognosis. In patients with CKD, serum FGF23 levels are elevated in early phase. The increased FGF23 levels gradually lead to myocardial hypertrophy, inflammatory, vascular calcification, and low level of vitamin D, which contribute to the progress of CKD, cardiovascular complications and even death. Presently, there are several ways to reduce FGF23 levels, including decrease of intake and block of phosphorus absorption, supplement of FGF23 antibody and pseudo calcium or renal transplantation.

KEY WORDS

fibroblast growth factor 23; chronic kidney disease; mineral metabolism; adverse prognosis

收稿日期(Date of reception): 2017-07-15

第一作者(First author): 刘海洋, Email: liu.hai.yang@csu.edu.cn

通信作者(Corresponding author): 刘虹, Email: liuh0618@163.com

基金项目(Foundation item): 国家自然科学基金(81470947)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81470947)。

成纤维生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)是由骨分泌的一种激素, 主要生理作用为降低血清磷、减少肾活性维生素D分泌等。在慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)中血清FGF23水平于早期升高, 而随着FGF23的持续升高, 却对其靶器官带来一定的毒性效应。升高的血清FGF23水平是CKD进展、心血管并发症、甚至与不同时期CKD患者死亡有关的独立危险因素。本文将简要对FGF23的生理特点、影响其调节的因子及其在CKD不良预后中的研究进展进行综述, 为CKD的诊疗及不良预后的防治提供参考。

1 FGF23的结构与调节

1.1 FGF23结构

FGF23作为突变基因在常染色体显性低血磷软骨病(autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR)和肿瘤性低血磷骨软化症(tumor induced osteomalacia, TIO)中首次被人们发现, 随着FGF23基因敲除的小鼠表现出ADHR和TIO的疾病症状, 有研究者^[1]提出FGF23是血清钙磷代谢生理性调节因子的观点。FGF23由骨细胞、成骨细胞合成, 具有251个氨基酸, 分子量为32 kD(1 D=1 u), 其作用由FGF23受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)介导。受体包括4种类型, 即FGFR1, FGFR2, FGFR3和FGFR4, 其分布决定了FGF23作用的靶器官。完整的FGF23可以降解为N末端和C末端, 只有完整的FGF23具有生物学活性。N端为FGF家族的同源结构, 可与FGFR结合; 特异性C末端为FGF23与Klotho蛋白结合并产生下游信号的部位。Klotho作为FGF23的协同因子, 通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路磷酸化而增强FGF23的功能。

1.2 与FGF23调节有关的因素

目前对于血清FGF23的调节机制仍未完全阐明。但有研究^[2]表明FGF23水平与低血清1,25(OH)₂D和高甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、高血磷、低肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)等有关。

1.2.1 维生素D

动物试验^[3]证明维生素D可调控FGF23的基因转录, 表现为1,25(OH)₂D通过维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)迅速地引起FGF23表达增多^[1]。而作为反馈, FGF23可通过抑制表达1α羟化酶的cyp27b1基因强有力地下调1,25(OH)₂D的生成。此外, 研究^[4]还发现FGF23的翻译可由维生素D反应元件控制, 表现为FGF23的分泌过程要求维生素D具有活性。

1.2.2 甲状旁腺激素

研究^[5]表明FGF23与PTH在体内有相互调节的作用, 但是两者谁是始动因素仍存在争议。体内和体外试验^[5]均表明FGF23可以通过丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路作用于甲状旁腺而抑制PTH分泌。但临床研究^[6]发现: 即便是极端升高的FGF23水平, 也不会抑制CKD患者继发性甲状旁腺增生的进展, 反而是升高的FGF23甚至与难治性继发性甲状旁腺亢进相关。FGF23分泌过多会导致甲状旁腺亢进, 而PTH也可通过作用于骨细胞的PTH受体而刺激FGF23分泌。核内受体相关因子(nuclear receptor related-1 protein, NURR1)在体内外试验中, 也可通过调控PTH刺激FGF23的分泌。

1.2.3 血磷

磷导致的FGF23升高需要磷超负荷的持续积累, 如在终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的情况下, 血磷与FGF23水平虽相关, 但改变血磷水平并不能马上影响FGF23水平。有实验^[7]表明口服磷酸盐对血清FGF23水平的影响或要1周后才出现。这提示血磷或为间接影响FGF23分泌, 即可能通过维生素D或者骨矿物质代谢等实现。

2 FGF23与CKD的不良预后

FGF23的主要作用是在肾脏减少磷的重吸收, 参与矿物质代谢。在正常生理状态下, 血循环可检测到约30 ng/L的低水平FGF23, 然而在ESRD期间, FGF23水平可以高至正常人100倍以上, 过度升高的FGF23显著增加了不良事件的风险。

2.1 FGF23可作为生物标志物预测CKD的不良预后

在CKD进程中, FGF23裂解的过程受到影响, 可观察到过多的FGF23的C末端堆积, FGF23 C末端与完整的FGF23比值升高。CKD的矿物质与骨代谢紊乱中, FGF23的升高是最早的征象之一, 提示FGF23具有生物标志物的特点。

2.1.1 CKD进展与心血管危险

在CKD患者中, 血清FGF23水平最早可以在CKD 2期观察到升高。FGF23升高的时机较血清磷和PTH更早。有研究^[8]认为FGF23升高的原因, 首先归因于肾GFR的下降, 其次随着肾功能的损伤, 肾分泌的FGF23受体Klotho减少, 这些共同导致了肾对FGF23作用的“抵制”。有研究^[9-10]指出FGF23可作为CKD进展的预测因子, 且这一联系可独立于血清磷水平, 甚至可以预测血磷正常的CKD患者疾病进展风险。人们推测可以使用FGF23指标来识别那些血磷正常的CKD患者的疾病风险, 从而提早进行干

预^[10]。美国的一项调查^[10]发现CKD 2~4期患者中约50%具有FGF23水平升高, 提示FGF23筛查可有效识别和扩大早期降磷治疗的目标人群。

心血管疾病是CKD患者死亡的主要原因, Gutierrez等^[9]研究表明: 升高的FGF23与心血管风险具有联系, 且与左心室质量指数增加相关, 与左心肥大显著相关。在对149位中位估算的GFR(estimated GFR, eGFR)[36 mL/(min·1.73 m²)]的患者的观察性研究^[11]中, 发现升高的FGF23 C片段与心肌梗死、中风、截肢甚至死亡的风险等独立相关。更有研究^[10]揭示: 对于冠状动脉疾病患者, 血清FGF23升高与更高病死率、心血管事件相关, 甚至在传统的心血管危险因子、血清C反应蛋白浓度或者肾功能受损纠正后, 这一联系仍然存在。有研究^[12]揭示: CKD患者住院以5期患者居多, 而老年人是CKD的高危人群, 老年住院患者尤其易伴发心血管危险事件, 具有高贫血发生率, 提示老年人FGF23的检测或可作为心血管危险的标志物。

2.1.2 死亡风险

升高的FGF23被证明与ESRD患者、非透析CKD患者、肾移植患者甚至正常肾功能患者的病死率密切相关。升高的FGF23水平与透析患者第1年死亡事件有关, 而血磷水平只轻微相关, 且与血磷的联系只出现在其极端升高的例子中。基于FGF23可作为生物标志物的特点, 有两项针对CKD 2~4期的研究^[10]发现: FGF23与透析前CKD病死率也具有相关性。其中一项对3 879位患者[平均eGFR为(43±14) mL/(min·1.73 m²)]的研究^[10]指出: 有着FGF23 C片段中位数146 RU/mL的患者病死率明显升高, FGF23与残存肾功能的患者发生ESRD的风险显著相关, 与所有阶段的CKD患者的病死率均相关。最具有说服力的证据来自于2008年针对ESRD患者的一项大型队列研究^[9](人数多于1 000), 入组的患者刚开始进行肾替代治疗, 随访1年。结果表明升高的血清FGF23浓度可带来几乎6倍的死亡风险。

升高的FGF23可与心血管事件、CKD进展、血管钙化、左心室肥大、动脉硬化、内皮功能失调、增加炎症标志物水平等有关。这些关联被发现独立于CKD患者其他骨矿物质的代谢。

2.2 FGF23引起CKD不良预后的机制

2.2.1 心肌病变

人们在FGF23如何与CKD不良预后产生联系的机制方面做出了许多研究。因为Klotho不表达于心肌细胞, 在对大鼠心肌细胞和野生型小鼠的实验^[13]中证明: FGF23可独立于Klotho与FGFR结合, 作用于钙调磷酸酶/活化T细胞核因子信号瀑布, 导致心肌

细胞病理性肥大。FGF23在肾脏通过抑制血管紧张素转换酶表达来增强和激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS), 此效应独立于其他骨矿物质代谢。部分研究^[9, 13]认为: FGF23引起的RAAS激活可能是FGF23引起的左心室肥大机制之一。研究^[14]发现: FGF23刺激该通路可独特地作用于心肌细胞FGFR4受体, 阻止部分FGFR的功能, 可以抑制心肌肥大相关基因, 减慢心肌肥大和心肌纤维化进程。有研究^[15]认为升高的FGF23和降低的Klotho共同影响心脏重构, 促进了尿毒症心肌病的进展, 也有观点认为受抑制的低水平的Klotho本身即是促进尿毒症心肌病恶化的原因之一。FGF23也可通过β连环蛋白、转化生长因子β引起心肌纤维化^[16]。在动物CKD模型中, FGF23可通过影响钙离子来调节心收缩功能, 大型队列研究^[17-18]证实高水平的血清FGF23是新发心房纤颤的独立危险因子。

2.2.2 炎症

横断面研究^[19]提示升高的FGF23与炎症标志物相关, FGF23可刺激炎症因子产物(例如脂质运载蛋白2, 肿瘤坏死因子α和转化生长因子β等)的升高。有研究^[20-21]认为CKD患者具有更高的炎症倾向, CKD早期时炎性组织的中性粒细胞聚集作用已受到损害, 使用FGF23抗体或者其受体抑制剂能够修复炎性组织的中性粒细胞聚集作用。

2.2.3 低维生素D水平

FGF23给多种器官带来不良作用是否还通过钙磷代谢以外的途径, 特别是处于ESRD期FGF23浓度极端升高时。如前所述, 升高的FGF23降低循环活性维生素D水平, 这也可能是CKD和ESRD患者普遍低维生素D的机制之一。而低维生素D水平也被证明可通过多种机制引起不良事件, 包括高血压、血管钙化、增加感染倾向以及激活RAAS系统。CKD及ESRD患者服用活性维生素D可以显著降低其病死率。在尿毒症大鼠的试验^[22]中揭示服用维生素D可以阻止FGF23/FGFR4通路, 从而引起心肌肥大效应。

升高的FGF23水平与内皮细胞功能失调、血管硬化具有独立联系。在野生型小鼠的实验^[17]中, 发现注射FGF23会引起红细胞生成素的迅速降低, 提示FGF23与肾性贫血也有关联。

3 降低血清FGF23水平的策略

虽然在目前的指南中, 对非高磷血症的CKD 3~4期患者并未推荐使用降FGF23治疗^[23]。近年多项研究^[24-26]提示: 对透析的CKD患者使用拟钙剂、磷结合剂等可降低FGF23水平, 可以为患者带来益处。

3.1 减少磷的摄入和吸收

低磷、低蛋白饮食可以降低血清FGF23，这一效应同样可以出现在非肾病患者中。相比以肉类为主的饮食，以谷物为主的饮食可降低27%的FGF23及9%的血磷^[24]。目前磷结合剂作用于血清FGF23的效应仍处于矛盾的结果。磷结合剂(如碳酸镧、思维拉姆^[25-26]等)强有力地增加尿磷的排泄，以降低血磷至正常水平，思维拉姆也可增加Klotho水平，缓解肾对FGF23的抵制效应。其中使用非钙基的磷结合剂可以使血清FGF23水平降低约30%^[27-28]，但使用钙基的磷结合剂则未见此效应^[29]，可能的解释是钙本身即可刺激FGF23分泌增多。

另外一个有可能减少血磷的靶点是阻断位于小肠的磷吸收。长期低磷饮食及磷结合剂可能会造成2b型小肠钠磷协同转运子(sodium-dependent phosphate transport protein 2b, NPT2b)的表达上调，造成磷的吸收率增高。烟碱(维生素B3，又名烟酰胺)可以特异性阻断NPT2b^[30-31]，动物实验^[30]及对ESRD患者的观察中，使用烟碱可有效减少小肠的磷吸收。在CKD 3期患者的试验^[31]中，使用烟酸可有效降低11%的血清FGF23。一项对CKD小鼠的实验^[32]证明：阻断位于小肠的钠氢交换体3也可以有效减少尿磷重吸收，降低血磷和FGF23水平，甚至可以减轻血管钙化、降低心质量指数。

3.2 补充FGF23抗体

目前已研发出一些抗FGF23抗体，主要^[33]通过阻断FGFR和Klotho来持久地抑制FGF23的作用。FGF23抗体目前主要用于治疗低磷酸盐佝偻病^[33-34]。在低磷酸血症的小鼠模型的实验^[35]发现，注射上述抗体可以使血磷和血维生素D水平恢复正常，但使用FGF23抗体产生了与剂量相关的血磷增高、大动脉钙化等不良反应。使用低剂量的FGFR抑制剂可阻断FGF23的作用，并且没有FGF23抗体带来的严重低磷酸血症、组织钙化等一系列不良反应。如前文所述，针对FGFR靶点的抗体理论上可阻止FGF23在心脏的毒性作用，且不会干扰FGF23-Klotho在肾脏的降磷作用，提示针对FGFR靶点的抗体具有一定的开发空间。

3.3 使用拟钙剂

临床研究^[36]揭示：使用拟钙剂可以显著地降低血清FGF23水平。西那卡塞是一种常用的继发性甲状腺亢进患者使用的拟钙剂，它强有力地抑制PTH功能。西那卡塞的降FGF23效应在CKD不同时期具有差异，在CKD患者的透析早期，西那卡塞可通过PTH抑制维生素D而使FGF23降低，同时也引起PTH相关

的升血磷效应；在ESRD阶段，维生素D活性已被强有力抑制，西那卡塞仍可一同降低FGF23，PTH和血磷，提示西那卡塞降低FGF23并非全部通过维生素D和磷代谢，也有观点认为西那卡塞也可通过降低血清钙来减少FGF23水平。

3.4 肾移植与甲状旁腺切除

大多数患者升高的FGF23水平在肾移植之后迅速降低。在移植前FGF23持续升高的患者在移植后可能会出现短时间的低磷血症，移植1年后，FGF23水平显著降低，但PTH常常保持高水平^[37]。因此推测，移植后温和而持久的血磷降低效应或与甲状旁腺增生有关。也有研究^[38]提示：CKD患者伴有继发性甲状旁腺增生行甲状旁腺切除于前臂自体移植后，FGF23和血磷水平均呈不同程度的降低。

4 结语

FGF23为近年肾病领域研究的热点之一，该因子因参与调节磷代谢而被发现，它与肾矿物质紊乱有关，已成为预测CKD患者预后的生物标志物，甚至它有可能通过多种途径的参与而导致不良预后，提示FGF23相关研究仍具有一定空间。在CKD患者中降低过高的FGF23有希望作为一种治疗靶点，以改善患者骨矿物质代谢紊乱带来的不良预后。但目前仍有许多待阐明的问题，如FGF23增加患者死亡风险的具体机制，以及各自靶器官导致不良预后的分子通路等。因此，FGF23在临床检测、治疗等方面，仍然有待进一步的研究。

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] Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(7): 2205-2215.
- [3] Kolek OI, Hines ER, Jones MD, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 289(6): G1036-G1042.
- [4] Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D[J]. J Am Soc

- Nephrol, 2006, 17(5): 1305-1315.
- [5] Lanske B, Razzaque MS. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation[J]. Kidney Int, 2014, 86(6): 1072-1074.
- [6] Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients[J]. Kidney Int, 2005, 67(3): 1171-1178.
- [7] Vervloet MG, van Ittersum FJ, Buttler RM, et al. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(2): 383-389.
- [8] 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.
- [9] Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease[J]. Circulation, 2009, 119(19): 2545-2552.
- [10] 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.
- [11] Seiler S, Reichtart B, Roth D, et al. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(12): 3983-3989.
- [12] 刘虹, 彭佑铭, 李娟, 等. 3547例慢性肾脏疾病患者分期及相关因素分析[J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35(5): 499-510.
LIU Hong, PENG Youming, LI Juan, et al. Stage of 3547patients with chronic kidney disease and relevant factor analysis[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2010, 35(5): 499-510.
- [13] Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy[J]. J Clin Invest, 2011, 121(11): 4393-4408.
- [14] 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.
- [15] Grabner A, Faul C. The role of fibroblast growth factor 23 and Klotho in uremic cardiomyopathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2016, 25(4): 314-324.
- [16] Hao H, Li X, Li Q. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin[J]. Oncotarget, 2016, 7(40): 64649-64664.
- [17] Mathew JS, Sachs MC, Katz R, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS)[J]. Circulation, 2014, 130(4): 298-307.
- [18] Mehta R, Cai X, Lee J, et al. Association of fibroblast growth factor 23 with atrial fibrillation in chronic kidney disease, from the chronic renal insufficiency cohort study[J]. JAMA Cardiol, 2016, 1(5): 548-556.
- [19] Mendoza JM, Isakova T, Ricardo AC, et al. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7(7): 1155-1162.
- [20] Rossaint J, Oehmichen J, van Aken H, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD[J]. J Clin Invest, 2016, 126(3): 962-974.
- [21] Singh S, Grabner A, Yanucil C, et al. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2016, 90(5): 985-996.
- [22] Leifheit-Nestler M, Grabner A, Hermann L. Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats[J]. Nephrol Dial Transplant, 2017, 32(9): 1493-1503.
- [23] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2009, 113: S1-130.
- [24] Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCl therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE) trial[J]. Circulation, 2015, 132(1): 27-39.
- [25] Soriano S, Ojeda R, Rodríguez M, et al. The effect of phosphate binders, calcium and lanthanum carbonate on FGF23 levels in chronic kidney disease patients[J]. Clin Nephrol, 2013, 80(1): 17-22.
- [26] Chang YM, Tsai SC, Shiao CC, et al. Effects of lanthanum carbonate and calcium carbonate on fibroblast growth factor 23 and hepcidin levels in chronic hemodialysis patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(5): 908-916.
- [27] Oliveira R, Cancela A, Graciolli F, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy?[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(2): 286-291.
- [28] Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(6): 1009-1018.
- [29] Isakova T, Ix J, Sprague S, et al. Rationale and approaches to phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction in CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2328-2339.
- [30] Cheng SC, Young DO, Huang Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(4): 1131-1138.
- [31] Rao M, Steffes M, Bostom A, et al. Effect of niacin on FGF23 concentration in chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2014, 39(6): 484-490.
- [32] Labonté ED, Carreras CW, Leadbetter MR, et al. Gastrointestinal inhibition of sodium-hydrogen exchanger3 reduces phosphorus absorption and protects against vascular calcification in CKD[J]. J

- Am Soc Nephrol, 2015, 26(5): 1138-1149.
- [33] 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.
- [34] Imel EA, Zhang X, Ruppe MD, et al. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015 , 100(7): 2565-2573.
- [35] Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, et al. Anti-FGF23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(9): 1509-1518.
- [36] Investigators ET, Chertow GM, Block GA, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular diseasein patients undergoing dialysis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(26): 2482-2494.
- [37] Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al. Recovery of hyperphosphatoinism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6): 1829-1836.
- [38] Takahashi H, Komaba Y, Takahashi Y, et al. Impact of parathyroidectomyon serum FGF23 and soluble klotho in hemodialispatients with severe secondary hyperparathyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(4): E652-658.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 刘海洋, 刘虹. 成纤维生长因子23与慢性肾病不良预后的关系及治疗策略[J]. 中南大学学报(医学版), 2018, 43(5): 560-565.
DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.05.015

Cite this article as: LIU Haiyang, LIU Hong. Correlation of fibroblast growth factor 23 with adverse prognosis of chronic kidney disease and therapy strategy[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2018, 43(5): 560-565. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2018.05.015