

# 骨源性激素样蛋白FGF23对骨外器官的代谢调控

杜玉香<sup>1,2</sup> 杨杰<sup>2</sup> 张玲莉<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>华南师范大学, 广州 510006; <sup>2</sup>上海体育学院, 上海 200438)

**摘要** 成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)由骨骼中的成骨细胞和骨细胞分泌, 作为激素样蛋白在复杂的内分泌网络中发挥核心作用, 是调节细胞外基质矿化的局部骨源因子和参与矿物代谢的全身激素。FGF23主要靶向肾脏调节磷酸盐的重吸收, 1,25-二羟基维生素D的产生和分解代谢以及抗衰老激素 $\alpha$ -Klotho的表达, 调节磷酸盐和维生素D动态平衡。该文具体阐述骨源性激素样FGF23对骨外器官包括肾脏、心脏、肌肉等的代谢调控, 为遗传性低磷酸盐血症、高磷酸盐血症以及后天的磷酸盐代谢疾病(慢性肾脏疾病)的发病机理提供了新见解。为今后筛选基因辅助治疗提供关键性靶点, 深入研究后有望为许多临床疾病提供新思路和治疗方案。

**关键词** 骨骼; 骨源性激素样蛋白; FGF23; 跨器官调控

## Metabolic Regulation of Bone-Derived Hormone-Like Protein FGF23 on Extrasosseous Organs

DU Yuxiang<sup>1,2</sup>, YANG Jie<sup>2</sup>, ZHANG Lingli<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>South China Normal University, Guangdong 510006, China; <sup>2</sup>Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

**Abstract** FGF23 (fibroblast growth factor 23) is secreted by osteoblasts and osteocytes in bone and plays a key role as hormone-like proteins in complex endocrine networks. FGF23 is not only a local bone-derived factor regulating extracellular matrix mineralization, but also a systemic hormone involved in mineral metabolism. The function of FGF23 includes the regulation of phosphate reabsorption in kidney, production and catabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D, expression of anti-aging hormone  $\alpha$ -Klotho and balancing the dynamic of phosphate and vitamin D. This paper specifically describes the metabolic regulation of bone-derived hormone-like FGF23 on extraosseous organs, including kidney, heart, muscle and so on. This study provides new insights into the pathogenesis of hereditary hypophosphatemia, hyperphosphatemia and acquired phosphate metabolic diseases (chronic kidney disease). The in-depth study of FGF23 will provide a key target for screening gene-assisted therapy in the future.

**Keywords** bone; bone-derived hormone-like protein; FGF23; cross-organ regulation

骨骼形成躯体轮廓, 提供肌肉附着点, 作为支撑机体的支架。近年来随着研究的逐渐深入, 发现其为全身最大的分泌器官。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)由骨骼中的成骨细胞和骨细胞分泌<sup>[1]</sup>, 作为激素样蛋白在复杂的内分泌网络

中发挥核心作用, 是调节细胞外基质矿化的局部骨源因子和参与矿物代谢的全身激素。FGF23主要靶向调节肾脏磷酸盐的重吸收, 1,25-二羟基维生素D的产生和分解, 抗衰老激素 $\alpha$ -Klotho的水平。

骨骼受到力学(或运动)刺激后, 响应机械刺激,

收稿日期: 2021-03-01 接受日期: 2021-04-25

国家自然科学基金青年项目(批准号: 81902298)和中国博士后科学基金第14批特别资助项目(批准号: 2021T140224)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 15121007778, E-mail: lingliwdc@163.com

Received: March 1, 2021 Accepted: April 25, 2021

This work was supported by the Youth Program of National Natural Science Foundation of China (Grant No.81902298), and China Postdoctoral Science Foundation Funded Project (Grant No.2021T140224)

\*Corresponding author. Tel: +86-15121007778, E-mail: lingliwdc@163.com

除了自身骨微结构和骨量的变化外,骨髓间充质干细胞、成骨细胞、骨细胞、破骨细胞等细胞分泌因子也有所变化,这势必会对骨外器官有所影响。除了先前的经典认知外,FGF23还具有广泛的生理功能,而不局限于调节矿物质代谢。通过查阅国内外文献,具体阐述骨源性激素样FGF23对机体骨外器官包括肾脏、心脏、肌肉等在内的代谢调控,为今后基因辅助治疗提供关键性靶点,希望为临床疾病治疗提供新思路和理论基础。

## 1 FGFs家族概览

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)是一大类小的多肽生长因子,其分子量大小从17 kDa到34 kDa不等,具有高度保守的基因结构和氨基酸序列。FGFs信号通路能够影响细胞增殖、存活、趋化性、迁移和细胞黏附。FGFs信号转导依赖FGF受体(FGF receptor, FGFR)酪氨酸激酶,在哺乳动物中FGFR主要由四个(*FGFR1*到*FGFR4*)不同的基因编码。当FGFs与受体结合后,会引起受体的二聚化,从而将胞内段受体激酶结构域磷酸化激活,进而磷酸化其胞内底物,包括FGFR底物2 $\alpha$ (FGFR substrate 2 $\alpha$ , FRS2 $\alpha$ )和磷脂酶C $\gamma$ 1(phospholipase C $\gamma$ 1, PLC $\gamma$ 1)。激活的FRS2 $\alpha$ 启动RAS-MAPK或PI3K-AKT信号通路,而激活的PLC $\gamma$ 1则能够促进胞内存储钙离子的释放和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)的激活<sup>[2]</sup>。FGFs激活的下游信号通路的功能与配体受体类型、细胞类型和环境相关。FGFs基因家族包含22个成员,从*FGF1*到*FGF23*,其中*FGF15*和*FGF19*是脊椎动物的直系同源物,在人类中不存在*FGF15*,在小鼠中不存在*FGF19*<sup>[3]</sup>。FGFs家族可分为3个亚家族:细胞内FGFs、经典FGFs和激素样FGFs<sup>[4]</sup>。细胞内FGFs包含FGF11、FGF12、FGF13、FGF14,这些FGFs不依赖于FGFR,充当胞内信号分子来发挥作用<sup>[5]</sup>。经典FGFs包括FGF1、FGF2、FGF5、FGF3、FGF4、FGF6、FGF7、FGF10、FGF22、FGF8、FGF17、FGF18和FGF9、FGF16、FGF20亚家族,主要在硫酸类肝素的辅助下通过激活细胞表面受体酪氨酸激酶FGFR来介导下游生物学过程,通常以自分泌或旁分泌的方式在局部发挥作用<sup>[6]</sup>。而激素样FGFs包括FGF19、FGF21、FGF23亚家族。与经典FGFs和胞内FGFs不同,激素样FGFs仅在脊椎动物中存在,并且以内分泌因子的

形式系统性的发挥作用,也依赖于FGFR介导的信号通路。

## 2 FGF23的基本结构与功能

*FGF23*基因位于人类12号染色体和小鼠6号染色体上(图1A),其长度超过8.5 Kb。它由3个外显子构成,编码含251个氨基酸残基、分子量为32 kDa的糖蛋白。该蛋白由24个氨基酸疏水信号序列、154个氨基酸的氨基末端(内含FGF核心同源区)和73个氨基酸羧基末端组成(图1B)。FGF23的信号肽被切割后,在糖基转移酶(GalNAc transferase 3, GALNT3)作用下发生糖基化形成成熟的FGF23<sup>[7]</sup>。FGF23首先在小鼠丘脑腹外侧丘脑核中被发现<sup>[8]</sup>。FGFs的一个共同特征是它们能够与位于细胞表面和胞外基质中的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖的糖胺聚糖链相互作用。旁分泌FGFs对硫酸乙酰肝素表现出更高的亲和力,因此旁分泌FGFs固定在细胞周围和细胞外分泌部位附近的基质,只能在局部发挥作用<sup>[9]</sup>。相比之下,激素样FGF23与硫酸乙酰肝素的亲和力较差,因此能够从细胞中分泌并自由扩散进入血液循环达到远处器官中的靶细胞<sup>[10]</sup>。当FGF23被分泌出细胞后,与FGFRs包括FGFR1c、FGFR3c和FGFR4维持低亲和性,在辅助受体 $\alpha$ -Klotho协助下,才能够激活下游信号通路。FGF23的靶细胞表面具有FGFR和共受体 $\alpha$ -Klotho,两者缺一不可<sup>[11]</sup>。FGF23与 $\alpha$ -Klotho相互作用依赖于FGF23的羧基端<sup>[12]</sup>。FGF23的活性受到水解酶的调控。在176~179位精氨酸处FGF23能够被蛋白水解酶水解而失活,FGF23蛋白可被水解为氨基端截短形式(25-FGF23-179)和羧基末端片段(cFGF23)。25-FGF23-179不具备与Klotho相互作用的结构域,因此没有活性<sup>[12]</sup>。cFGF23能够竞争性抑制完整的FGF23信号通路<sup>[13]</sup>。在常染色体显性遗传性低磷酸盐血症性佝偻病(autosomal dominant hypophosphatemic rickets, ADHR)的患者中,*FGF23*基因的错义突变导致了FGF23蛋白对蛋白水解酶切割产生抗性,因此增加了血清中具有活性的全长FGF23水平,从而促进疾病发展<sup>[14]</sup>。

FGF23主要由骨细胞和成骨细胞表达,在唾液腺、胃中也有表达,而在其他组织包括骨骼肌、大脑、乳腺、肝脏和心脏虽也有表达但是浓度要低得多。FGF23的主要功能是降低体内的血清磷酸盐和1,25-二羟维生素D水平<sup>[15]</sup>。磷酸盐在许多生物过程

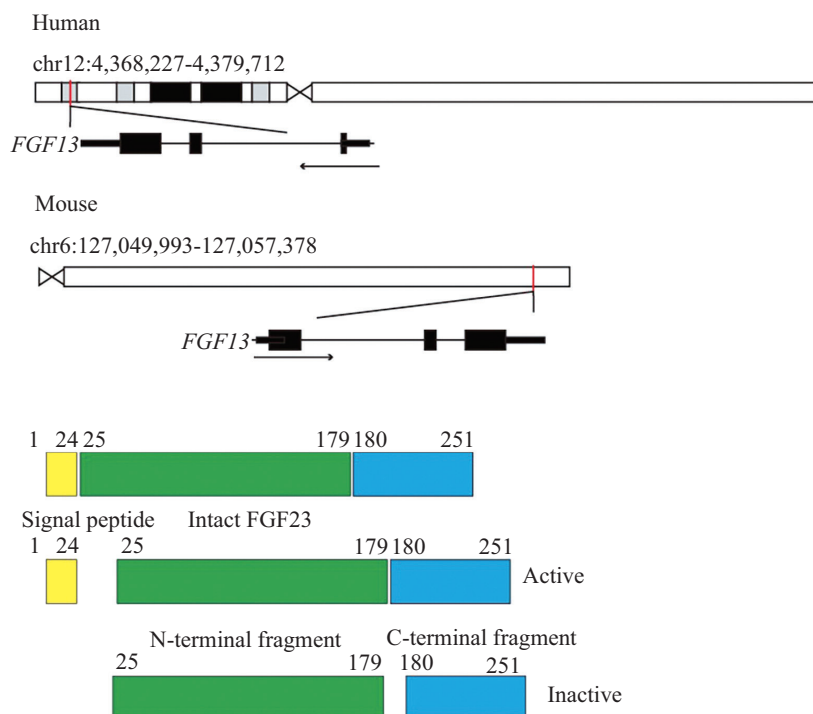


图1 人类和小鼠*FGF23*在染色体上的位置及*FGF23*蛋白结构示意图

Fig.1 The location of human and mouse *FGF23* on chromosome and the structure of *FGF23* protein

中起着至关重要的作用,因此血清磷酸盐水平受到严格控制。过量的*FGF23*通过损害肾近端小管的磷酸盐重吸收和减少在肠内的磷酸盐吸收而诱发低磷酸盐血症。慢性低磷血症导致骨基质矿化受损,诱发佝偻病和骨软化。有几种类型的遗传和获得性*FGF23*相关的低磷血症。X-连锁低磷血症(X-linked hypophosphatemia, XLH)是由磷酸盐调节内肽酶同源物(phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked, *PHEX*)基因失活突变引起的,是常见的遗传性*FGF23*相关的低磷酸盐血症性佝偻病。导致遗传性低磷血症和原发性骨矿化缺陷的*PHEX*、*DMP1*和*ENPP1*失活突变,至少在一定程度上通过经典和胞内*FGF*受体途径刺激成骨细胞和骨细胞中的*FGF23*基因转录。肿瘤诱导的骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)是由肿瘤组织产生过多的*FGF23*而引起的获得性低磷血症<sup>[16]</sup>。*FGF23*的表达受到多种因素的调控。1,25-二羟维生素D能够通过激活VDR从而促进*FGF23*的表达,同时*FGF23*也可抑制1,25-二羟维生素D的产生<sup>[17]</sup>。*FGF23*过表达小鼠表现出1,25-二羟维生素D水平的降低<sup>[18]</sup>。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)可以通过NURR1(也称为NR4A2)调控*FGF23*的表达。PTH和*FGF23*之间也存在相互调控。PTH作用于骨细胞上的受体PTH1R,

激活PKA,促进*FGF23*的表达和分泌<sup>[19]</sup>。反过来,*FGF23*能够作用于甲状旁腺通过有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的途径抑制PTH的分泌<sup>[20]</sup>。这种反馈调节能够维持体内的钙磷平衡。*FGF23*的表达也受到血中钙磷的调控,在VDR缺失的小鼠中,补充钙离子可以促进*FGF23*的表达和分泌;而补充磷酸盐不能诱导*FGF23*的表达。但在野生型小鼠中喂食高磷酸盐饲料,*FGF23*的表达显著升高<sup>[21]</sup>。之前有报道称,瘦素能够通过瘦素受体降低肾脏中的25-羟基维生素D-1 $\alpha$ -羟化酶*CYP27B1*基因的表达<sup>[22]</sup>。由此可见,*FGF23*的表达和分泌受到精细调控。

### 3 *FGF23*在骨外器官中的作用

#### 3.1 *FGF23*在肾脏代谢中的作用

*FGF23*作为骨源性激素样蛋白,除了能够调控机体的钙磷平衡外,对多个器官包括肾脏、心脏和肌肉等的代谢也起到重要的调控作用。其中研究最为广泛的就是*FGF23*对于肾脏的调节。*FGF23*分泌后到达肾脏,通过诱导肾近端小管细胞根尖上的钠-磷酸共转运体NPT2a和NPT2c的内吞作用,刺激尿液中磷酸盐的排泄<sup>[23]</sup>。*FGF23*水平升高是慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)的早期进展性



和普遍性并发症。CKD中FGF23水平升高能够促进肾磷酸盐排泄,有助于延迟高磷血症的发作,但会引起大量代偿性伤害作用,包括骨化三醇缺乏、钙稳态改变和继发性甲状旁腺功能亢进<sup>[24-25]</sup>。除此之外,CKD患者FGF23过多会造成病理性左心室重构、心房纤维性颤动、心脏衰竭、贫血、炎症、感染和死亡的风险增高。在小鼠系统和人类患者中,CKD中升高的FGF23水平可抑制中性粒细胞的激活、黏附和跨上皮迁移,从而降低中性粒细胞的招募和减弱炎症过程中的宿主防御能力<sup>[26]</sup>。在急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)中,FGF23水平则会立即显著升高,这说明肾脏中会产生某种因子促进FGF23的产生。SIMIC等<sup>[27]</sup>利用蛋白质组学和代谢组学联合分析,从接受心导管插管患者的肾静脉血中筛选出与动脉FGF23水平相关的蛋白和代谢产物,鉴定出肾静脉甘油-3-磷酸(G-3-P)与FGF23存在显著相关性。在野生小鼠中外源加入G-3-P可刺激骨和骨髓中FGF23的转录和翻译,从而导致循环中的FGF23水平升高,导致磷尿、血清磷酸盐和骨化三醇水平降低,证明G-3-P能够导致FGF23水平变化引起的相关生理表型。循环中的G-3-P通过G-3-P酰基转移酶异构体2(G-3-P acyltransferase isoform 2, GPAT2)在骨和骨髓中局部转化为溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA),LPA与分泌FGF23的细胞上的LPA受体1(LPA receptor 1, LPAR1)结合,刺激FGF23的产生<sup>[27]</sup>。G-3-P是糖酵解、脂肪生成和氧化磷酸化过程中的中间代谢物<sup>[28]</sup>。SIMIC等<sup>[27]</sup>的证据表明,G-3-P不仅仅是中间代谢产物,更能调控胰岛素分泌、糖质新生、胰岛素敏感性、脂肪合成和储存、细胞增殖和生存以及FGF23产生。在CKD患者中,铁缺乏和血液中促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)水平升高能够刺激FGF23的表达<sup>[29-30]</sup>。在CKD和肾移植受者中,铁缺乏是总FGF23水平升高的一个重要决定因素,并对CKD的进程和死亡率有显著影响<sup>[29-30]</sup>。缺铁可稳定缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1),在细胞对缺氧的适应中起着关键作用,直接作用于*furin*启动子,进而促进*furin*表达,*furin*可以帮助完整的FGF23(intact FGF23, iFGF23)分子裂解成cFGF23片段<sup>[31-33]</sup>。肾移植后的慢性肾脏病-矿物质骨病(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)是既存疾病和新疾病的混合,表现为异常的矿物代谢(高钙血症、低磷酸盐血症)和骨改变(如纤维性骨炎

或动力性骨疾病),最终破坏骨矿化,降低骨密度和骨折,说明肾脏异常反过来对骨骼系统也会产生影响<sup>[34]</sup>。褐藻糖胶能够通过靶向FGF23-Klotho信号通路改善CKD-MBD模型大鼠肾损伤相关的钙磷代谢紊乱和骨骼异常<sup>[35]</sup>。

### 3.2 FGF23在肌肉代谢中的作用

FGF23浓度在慢性肾病中显著升高,与临床心血管疾病的风险增加有关。左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)是CKD中常见的心血管损伤模式,75%的CKD患者在到达终末期肾脏疾病时会发生左心室肥厚<sup>[36]</sup>。左心室肥厚导致心力衰竭、心房和室性心律失常,是心血管疾病和死亡的强大危险因素<sup>[37-38]</sup>。左心室肥厚的复杂发病机制涉及心室压力和容量超载,但骨源性磷酸酶化激素成纤维细胞生长因子FGF23在其中发挥重要作用<sup>[39]</sup>。FGF23通过直接依赖FGFR的机制诱导体外心肌细胞和啮齿动物左心室的肥大生长<sup>[36]</sup>。在分子机制上,FGF23特异性激活心肌细胞上的FGFR4,以激活T细胞信号转导的磷脂酶C $\gamma$ /钙调神经磷酸酶核因子(phospholipase C $\gamma$ /calcineurin/nuclear factor of activated T signaling, PLC $\gamma$ /calcineurin/NFAT signaling)。在CKD大鼠中,FGF4R阻断抗体能够抑制FGF23诱导的离体心肌细胞肥大,并缓解CKD模型中的左心室肥厚表型。缺乏FGFR4的老鼠在FGF23水平升高情况下不会发生左心室肥厚,而携带FGFR4功能激活型突变的小鼠则会自发产生左心室肥厚表型<sup>[40]</sup>。除此之外,FGF23能够提高心肌细胞自发性钙波(spontaneous calcium waves, SCWs)的频率,SCW是心肌细胞心律失常的标志<sup>[41]</sup>。可溶性Klotho是FGF23受体的一种循环形式,由细胞膜上Klotho受体切割产生。可溶性Klotho能够通过增加PDE3A和PDE3B的表达来阻止FGF23对心肌细胞的作用。高浓度FGF23和低可溶性Klotho浓度联合发生能够降低心肌细胞中PDE的活性,导致室性心律失常的风险增加,两者可能参与了CKD患者的高死亡率<sup>[41]</sup>。

血管钙化(vascular calcification, VC)是指矿物在动脉和静脉壁上的堆积。内侧钙化以羟基磷灰石在血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)中的沉积为特征,其作用主要是维持血管收缩肌张力的平衡<sup>[42]</sup>。因此,VSMCs正常结构的改变导致了内侧钙化相关血管僵硬、收缩期高血压和脉波速度增加。Klotho主要在主动脉平滑肌细胞中表达。在CKD中,

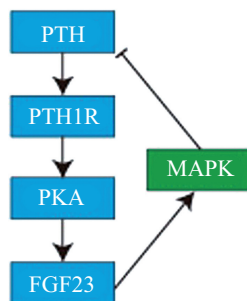


图2 FGF23和PTH之间的反馈调节

Fig.2 Feedback regulation between FGF23 and PTH

慢性循环应激因素包括尿毒症血清、高钙、高磷酸盐、TNF- $\alpha$ 等成分都能够抑制血管平滑肌中Klotho的表达<sup>[43]</sup>。 $\alpha$ -Klotho缺失后, SNHG29和miR-200b-3p通过Runx2和肌细胞-血清反应因子依赖途径引起平滑肌细胞钙化并丧失对FGF23的响应<sup>[43]</sup>。激活VDR可以恢复血管平滑肌中Klotho的表达和Klotho对FGF23的响应, 并且FGF-23具有抑制血管钙化的作用<sup>[43]</sup>。LncRNA小核仁RNA宿主基因29(small nucleolar RNA host gene 29, SNHG29)能够通过miR-200-3p调控 $\alpha$ -Klotho/FGF23/FGFR的激活来抑制血管平滑肌的钙化<sup>[43]</sup>。这些结果说明, FGF23和Klotho在CKD患者血管钙化发病机制中起到重要作用。

### 3.3 FGF23和甲状旁腺激素之间的相互调控

在发现FGF23之前, 人们对磷酸盐、钙离子和维生素D代谢的理解多基于PTH, PTH能够刺激1,25-二羟维生素D的产生, 并反馈到甲状旁腺, 通过直接或间接的方式抑制PTH的分泌。PTH的主要功能是维持血钙水平, 血清钙的变化通过激活甲状旁腺主细胞中的钙感受受体刺激甲状旁腺分泌PTH。而PTH通过刺激CYP27B1活性, 作用于肾脏减少远端小管钙的分离, 增加1,25-二羟维生素D的生产, 并作用于骨骼增加钙和磷酸盐的外排。PTH通过增加1,25-二羟维生素D的合成, 间接刺激FGF23血清水平。*Gcm2*敲除小鼠甲状旁腺缺失导致1,25-二羟维生素D水平和FGF23浓度下降, 经1,25-二羟维生素D注射后FGF23水平又恢复正常<sup>[44]</sup>。甲状旁腺亦为FGF23的靶器官, FGF23过表达的小鼠表现出甲状旁腺功能亢进<sup>[45]</sup>, 甲状旁腺表达FGFR和Klotho, 重组FGF23导致甲状旁腺Klotho水平升高, FGF23通过ERK1/2磷酸化激活甲状旁腺的MAPK通路, 提高早期生长反应蛋白1(early growth response 1, *Erg1*) mRNA水平, FGF23能够降低PTH基因的表达水平,

并抑制其激素的分泌(图2)<sup>[46]</sup>。

## 4 运动对FGF23的影响

有规律的体育锻炼有利于身体健康, 负重锻炼对骨骼的代谢和稳态至关重要, 运动对FGF23影响的研究鲜有报道。为期6周力量或耐力训练的大鼠<sup>[47]</sup>, 以及进行一次不超过60 min的单一运动的年轻健康男子<sup>[48]</sup>, 其体内FGF23水平没有任何变化。相比之下, 在跑步机上锻炼的小鼠<sup>[49]</sup>, 以及参加为期3周的力竭比赛的职业自行车手<sup>[50]</sup>, 其血清中FGF23的水平较之前都有所上升。超距离竞走会引起了血清中FGF23水平的短暂升高, 但在运动结束后下降, 并在赛后不久达到基线水平<sup>[51]</sup>。FGF23的这种短暂的高表达可能参与了内分泌系统发出的过度运动引起的短期骨代谢解耦联信号。FGF23水平的升高可能与运动诱导的骨细胞激活有关, 骨细胞是骨的机械传感器。FGF23的主要功能是增加肾脏的磷酸盐排泄, 但是到目前为止, 还没有对耐力运动员肾脏磷酸盐排泄情况的研究<sup>[51]</sup>。

了解运动引起的代谢改变, 对于一般人群来说, 是一种适当的促进健康运动处方的关键部分, 也可以提醒运动员避免因过度剧烈运动造成损伤。骨骼代谢对身体的钙磷平衡非常重要, FGF23作为重要的骨源性因子, 其波动对于肾脏、小肠、心血管等的正常运转十分关键。除此之外, 运动有助于肾脏相关疾病的缓解和治疗, 对II期慢性肾脏疾病患者进行为期6个月的阻抗训练, 能够改善尿毒症、调控细胞因子和klothof-fgf23信号通路, 减缓疾病的进展<sup>[52]</sup>。鉴于这方面的研究非常少, 且FGF23在骨代谢调节中发挥着关键作用, 更多的研究应进一步集中在不同类型的运动对于FGF23水平的影响以及该变化对身体体系性代谢产生的作用上。

## 5 总结和展望

综上所述, FGF23是一种骨源性磷酸激素, 能够调节磷酸盐和维生素D的代谢, 其发现使得骨骼对机体不仅起支撑和保护作用, 也可以作为一个内分泌器官对系统中的其他组织器官产生调控作用。经过过去二十年的研究, 尽管我们对FGF23在机体代谢调控中的重要性已经有了深刻的认识, 但是FGF信号转导存在很多未知。例如, 是什么决定了FGF23与其受体结合后, FGFR磷酸化激酶的速度、范围和持续时间? 另外, FGF23与配体结合后, 如何调控FGFR磷酸化激酶的磷酸化速度、范围和持续时间来产生不同的信号输出? 运动过程如何作用于骨骼系统调控FGF23的表达和分泌? 是否能够通过物理治疗缓解FGF23失衡引起的代谢紊乱? 回答这些问题不仅能够加深我们对FGF23如何在不同的生物学过程中产生具体的信号输出的理解, 也为FGF23信号失调引起的疾病提供新的治疗方法。

### 参考文献 (References)

- [1] VAZQUEZ-SANCHEZ S, POVEDA J, NAVARRO-GARCIA J A, et al. An overview of FGF-23 as a novel candidate biomarker of cardiovascular risk [J]. *Front Physiol*, 2021, doi: 10.3389/fphys.2021.632260.
- [2] GOETZ R, MOHAMMADI M. Exploring mechanisms of FGF signalling through the lens of structural biology [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, doi: 10.1038/nrm3528.
- [3] ITOH N, ORNITZ D M. Evolution of the fgf and fgfr gene families [J]. *Trends Genet*, 2004, doi: 10.1016/j.tig.2004.08.007.
- [4] ITOH N, ORNITZ D M. Functional evolutionary history of the mouse fgf gene family [J]. *Dev Dyn*, 2008, doi: 10.1002/dvdy.21388.
- [5] XIAO M L, XU L, LAEZZA F, et al. Impaired hippocampal synaptic transmission and plasticity in mice lacking fibroblast growth factor 14 [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, doi: 10.1016/j.mcn.2006.11.020.
- [6] THISSE B, THISSE C. Functions and regulations of fibroblast growth factor signaling during embryonic development [J]. *Dev Biol*, 2005, doi: 10.1016/j.ydbio.2005.09.011.
- [7] DE LAS RIVAS M, PAUL DANIEL E J, NARIMATSU Y, et al. Molecular basis for fibroblast growth factor 23 o-glycosylation by GalNAc-T3 [J]. *Nat Chem Biol*, 2020, doi: 10.1038/s41589-019-0444-x.
- [8] YAMASHITA T, YOSHIOKA M, ITOH N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, doi: 10.1006/bbrc.2000.3696.
- [9] ASADA M, SHINOMIYA M, SUZUKI M, et al. Glycosaminoglycan affinity of the complete fibroblast growth factor family [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, doi: 10.1016/j.bbagen.2008.09.001.
- [10] GOETZ R, BEENKEN A, IBRAHIMI O A, et al. Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members [J]. *Mol Cell Biol*, 2007, doi: 10.1128/MCB.02249-06.
- [11] KUROSU H, OGAWA Y, MIYOSHI M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho [J]. *J Biol Chem*, 2006, doi: 10.1074/jbc.C500457200.
- [12] URAKAWA I, YAMAZAKI Y, SHIMADA T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, doi: 10.1038/nature05315.
- [13] VAN VUREN A J, EISENGA M F, VAN STRAATEN S, et al. Interplay of erythropoietin, fibroblast growth factor 23, and erythroferrone in patients with hereditary hemolytic anemia [J]. *Blood Adv*, 2020, doi: 10.1182/bloodadvances.2020001595.
- [14] ADHR CONSORTIUM. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23 [J]. *Nat Genet*, 2000, doi: 10.1038/81664.
- [15] DEGIROLAMO C, SABBA C, MOSHETTA A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, doi: 10.1038/nrd.2015.9.
- [16] KINOSHITA Y K, FUKUMOTO S J. X-linked hypophosphatemia and FGF23-related hypophosphatemic diseases: prospect for new treatment [J]. *Endocr Rev*, 2018, doi: 10.1210/er.2017-00220.
- [17] YU X J, SABBAGH Y, DAVIS S I, et al. Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating fgf23 concentrations [J]. *Bone*, 2005, doi: 10.1016/j.bone.2005.03.002.
- [18] SHIMADA T, URAKAWA I, YAMAZAKI Y J, et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.102.
- [19] MEIR T, DURLACHER K, PAN Z, et al. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor nurr1 to induce FGF23 transcription [J]. *Kidney Int*, 2014, doi: 10.1038/ki.2014.215.
- [20] GALITZER H, BEN-DOV I, LAVI-MOSHAYOFF V, et al. Fibroblast growth factor 23 acts on the parathyroid to decrease parathyroid hormone secretion [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, doi: 10.1097/MNH.0b013e328303e172.
- [21] SHIMADA T, YAMAZAKI Y J, TAKAHASHI M, et al. Vitamin D receptor-independent FGF23 actions in regulating phosphate and vitamin D metabolism [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, doi: 10.1152/ajprenal.00474.2004.
- [22] TSUJI K, MAEDA T, KAWANE T, et al. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> synthesis in leptin-deficient mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, doi: 10.1002/jbmr.65.
- [23] SAITO H, KUSANO K, KINOSAKI M, et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na<sup>+</sup>-dependent phosphate co-transport activity and 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> production [J]. *J Biol Chem*, 2003, doi: 10.1074/jbc.M207872200.
- [24] MUSGROVE J, WOLF M. Regulation and effects of FGF23 in chronic kidney disease [J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034650.
- [25] GUTIERREA 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, doi: 10.1681/ASN.2005010052.
- [26] ROSSAINT J, OEHMICHER J, VAN AKEN H, et al. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD [J]. *J Clin Invest*, 2016, doi: 10.1172/JCI83470.
- [27] SIMIC P, KIM W, ZHOU W, et al. Glycerol-3-phosphate is an FGF23 regulator derived from the injured kidney [J]. *J Clin Invest*, 2020, doi: 10.1172/JCI131190.
- [28] POSSIK E, MADIRAJU S R M, PRENTKI M. Glycerol-3-phosphate phosphatase/PGP: Role in intermediary metabolism and target for cardiometabolic diseases [J]. *Biochimie*, 2017, doi: 10.1016/j.biochi.2017.08.001.
- [29] EISENGA M F, DE JONG M A, VAN DER MEER P, et al. Iron deficiency, elevated erythropoietin, fibroblast growth factor 23, and mortality in the general population of the netherlands: a cohort study [J]. *PLoS Med*, 2019, doi: 10.1371/journal.pmed.1002818.
- [30] CEISERGA M F, VAN LONDEN M, LEAF D E, et al. C-terminal fibroblast growth factor 23, iron deficiency, and mortality in renal transplant recipients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, doi: 10.1681/ASN.2016121350.
- [31] WOLF M, WHITE K E. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, doi: 10.1097/01.mnh.0000447020.74593.6f.
- [32] FARROW E G, YU X J, SUMMERS L J, 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 USA*, 2011, doi: 10.1073/pnas.1110905108.
- [33] MCMHON S, GRONDIN F, MCDONALD P P, et al. Hypoxia-enhanced expression of the proprotein convertase furin is mediated by hypoxia-inducible factor-1: impact on the bioactivation of proproteins [J]. *J Biol Chem*, 2005, doi: 10.1074/jbc.M413248200.
- [34] TORREGROSA J V, FERREIRA A C, CUCCHIARI D, et al. Bone mineral disease after kidney transplantation [J]. *Calcif Tissue Int*, 2021, doi: 10.1007/s00223-021-00837-0.
- [35] LIU B H, CHONG F L, YUAN C C, et al. Fucoidan ameliorates renal injury-related calcium-phosphorus metabolic disorder and bone abnormality in the CKD-MBD model rats by targeting FGF23-klotho signaling axis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, doi: 10.3389/fphar.2020.586725.
- [36] FAUL C, AMARAL A P, OSKOEI B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy [J]. *J Clin Invest*, 2011, doi: 10.1172/JCI46122.
- [37] MATHEW J S, SACHS M C, 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, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005499.
- [38] DE SIMOOE G, GOTTTZDIENER J S, CHINALI M, et al. Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the cardiovascular health study [J]. *Eur Heart J*, 2008, doi: 10.1093/eurheartj/ehm605.
- [39] GUTIERREZ O M, JANUZZI J L, ISAKOVA T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease [J]. *Circulation*, 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844506.
- [40] GRABNER A, AMARAL A P, SCHRAMM K, et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy [J]. *Cell Metab*, 2015, doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.002.
- [41] LINDNER M, MEHEL H, DAVID A, et al. Fibroblast growth factor 23 decreases PDE4 expression in heart increasing the risk of cardiac arrhythmia; klotho opposes these effects [J]. *Basic Res Cardiol*, 2020, doi: 10.1007/s00395-020-0810-6.
- [42] DURHAM A L, SPEER M Y, SCATENA M, et al. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: implications in atherosclerosis and arterial stiffness [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, doi: 10.1093/cvr/cvy010.
- [43] HUANG C, ZHAN J F, CHEN Y X, et al. LncRNA-SNHG29 inhibits vascular smooth muscle cell calcification by downregulating miR-200b-3p to activate the  $\alpha$ -Klotho/FGFR1/FGF23 axis [J]. *Cytokine*, 2020, doi: 10.1016/j.cyto.2020.155243.
- [44] LIU S G, TANG W, ZHOU J P, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, doi: 10.1681/ASN.2005111185.
- [45] BAI X Y, MIAO D S, LI J R, et al. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders [J]. *Endocrinology*, 2004, doi: 10.1210/en.2004-0233.
- [46] BEN-DOV I Z, GALITZER H, LAVI-MOSHAYOFF V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats [J]. *J Clin Invest*, 2007, doi: 10.1172/JCI32409.
- [47] BUSKERMOLEN J, VAN DER MEIJDEN K, FURRER R, et al. Effects of different training modalities on phosphate homeostasis and local vitamin D metabolism in rat bone [J]. *PeerJ*, 2019, doi: 10.7717/peerj.6184.
- [48] EMRICH I E, BAIER M, ZAWADA A M, et al. Plasma FGF23 does not rise during physical exercise as a physiological model of sympathetic activation [J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, doi: 10.1007/s00392-018-1347-7.
- [49] LI D J, FU H, ZHAO T, et al. Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle [J]. *Metabolism*, 2016, doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.009.
- [50] LOMBARDI G, CORSETTI R, LANTERI P, et al. Reciprocal regulation of calcium-/phosphate-regulating hormones in cyclists during the Giro d'Italia 3-week stage race [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2014, doi: 10.1111/sms.12080.
- [51] KERSCHAN-SCHINDL K, SKENDERI K, WAHL-FIGLASH K, et al. Increased serum levels of fibroblast growth factor 23 after an ultradistance run [J]. *J Sci Med Sport*, 2021, doi: 10.1016/j.jsams.2020.09.010.
- [52] CORREA H L, NEVES R V P, DEUS L A, et al. Blood flow restriction training blunts chronic kidney disease progression in humans [J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2021, doi: 10.1249/MSS.0000000000002465.