

· 综 述 ·

FGF23/*Klotho* 在骨质疏松与血管钙化共病机制中的研究进展

张元霞, 周 萍*, 马 兰, 王丽平, 王秋军, 林 琳

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科, 哈尔滨 150000)

【摘 要】 骨质疏松和血管钙化均为伴随衰老而发病率增高的退行性疾病, 受多种因素影响。两者的发生发展都与钙磷代谢密切相关。近年来, 涌现出许多关于骨质疏松和动脉硬化共同发病机制的研究报道, 成纤维细胞生长因子 23 (FGF23)/*Klotho* 轴是热点之一, 本文将对其在骨质疏松和血管钙化中的作用进行阐述。

【关键词】 成纤维细胞生长因子 23; *Klotho*; 骨质疏松; 血管钙化; 钙磷代谢

【中图分类号】 R68; R543

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.11.210

Research progress of FGF23-*Klotho* axis in common pathogenesis of osteoporosis and vascular calcification

ZHANG Yuan-Xia, ZHOU Ping*, MA Lan, WANG Li-Ping, WANG Qiu-Jun, LIN Lin

(Department of Geriatrics, Second Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

【Abstract】 Osteoporosis and vascular calcification are both degenerative diseases associated with aging, and affected by a variety of factors. The occurrence and development of the 2 diseases are closely related to calcium and phosphorus metabolism. Recently, there are many studies concerning their common pathogenesis. One of the hot spots is fibroblast growth factor-23 (FGF23)-*Klotho* axis. This article mainly elaborated its roles in the comorbidity of osteoporosis and vascular calcification.

【Key words】 fibroblast growth factor-23; *Klotho*; osteoporosis; vascular calcification; calcium-phosphorus metabolism

This work was supported by the Project of Heilongjiang Provincial Department of Science and Technology (12521210).

Corresponding author: ZHOU Ping, E-mail: zhouyang@medmail.com.cn

骨质疏松和血管钙化均为伴随衰老而发病率增高的退行性疾病, 受多种因素影响。随着社会人口老龄化, 两者已成为严重威胁我国人口健康的高发疾病。骨质疏松症是一种全身代谢性骨病, 以骨量减少和骨超微结构破坏为特征, 可导致脆性增加, 甚至骨折。血管钙化是指血管壁上出现钙盐沉积, 其发生与心脑血管疾病的进展密切相关。既往认为, 骨质疏松和血管钙化没有联系, 且两者共存时, 除了年龄是共同因素外, 均有各自独立的发病机制。然而近年来, 涌现出许多关于骨质疏松和动脉硬化共同发病机制的研究报道, 并提出骨-血管轴的概念^[1]。血管钙化的形成过程是一个与骨发育相似的主动的、可预防和可逆转的高度可调控的生物学过程, 血管钙化和骨质矿化拥有许多解剖和病理生理上的共同特征, 血管钙化不仅仅是一个钙和磷

酸盐沉积及吸收的被动过程, 而且是使钙及磷酸盐高度有序组织的骨矿沉积的过程。近年来的热点研究机制主要包括 RANK/RANKL/OPG 系统、氧化的脂质、胎球蛋白 A、循环的钙化细胞以及成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 23/*Klotho* 轴等。本文主要阐述 FGF23/*Klotho* 在骨质疏松与血管钙化共病机制中的研究进展。

1 FGF23/*Klotho* 轴与血管钙化

1.1 FGF23 和 *Klotho* 的生物学特性

FGF23 是 FGF 的家族成员, 其基因定位于染色体 12p13, 由骨细胞和成骨细胞分泌后, 在 *Klotho* 蛋白富集处发挥生物学效应。FGF23 被认为是预测血管钙化起因发展及钙化程度的标志, 近来出现的一些证据表明 FGF23 水平与动脉僵硬、血管内皮功

收稿日期: 2016-05-30; 修回日期: 2016-07-14

基金项目: 黑龙江省科技厅课题 (12521210)

通信作者: 周 萍, E-mail: zhouyang@medmail.com.cn

能紊乱及严重的全身动脉硬化显著相关^[2,3]。

Klotho 基因是由 Matsumura 等发现的位于 13q12 染色体上的一种新型基因,由 5 个外显子和 4 个内含子组成,主要在肾小管、脑脉络膜、垂体及甲状旁腺等处表达^[4]。*Klotho* 蛋白包括膜镶嵌型和分泌型两类^[5]。膜镶嵌型 *Klotho* 可作为 FGF23 的共受体调节肾脏磷酸盐的分泌及活性维生素 D [1, 25-dihydroxy vitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃] 的合成。分泌型 *Klotho* 蛋白是一种类似于内分泌因子的多功能蛋白,可参与心血管疾病,且已被证实能改善血管内皮功能障碍及延迟血管钙化^[6]。

FGF23 与成纤维细胞生长因子受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 亲和力较低,而膜镶嵌型 *Klotho* 蛋白可与多种 FGFR 结合成复合物,参与 FGF23 的调控。*Klotho* 基因缺乏可使 FGF-23 与其受体的亲和力下降,导致 FGF-23 无法调节磷的代谢^[7]。人体内 *Klotho* 蛋白的表达部位是目前已知的 FGF23 的靶器官,所以有学者提出 *Klotho*-FGFR 的共表达决定了 FGF23 作用的组织特异性^[8]。

1.2 FGF23/*Klotho* 与血管钙化的作用机制

高血压、糖尿病、高脂血症等都是与心血管事件相关的血管钙化的危险因素,但矿物质在脉管系统的积累对于血管钙化也是同等重要的。研究表明低浓度的血清 *Klotho* 与血管功能障碍及血管钙化有关^[9]。FGF23/*Klotho* 可以通过以下机制参与血管钙化:(1) FGF23/*Klotho* 可以剂量依赖性地磷酸化细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 1/2,并促进磷诱导的钙沉积,使血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 表型发生转变,从而导致血管钙化;(2) FGF23 通过钠磷协同转运蛋白-2a (sodium-phosphate cotransporter proteins-2a, NaPi-2a)、NaPi-2b 和 NaPi-2c 介导 VSMC 向成骨软骨细胞表型转化;(3) FGF23 通过 1, 25 (OH)₂D₃ 及甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 水平调节血清钙磷浓度,从而诱导血管钙化。

Klotho 和 FGF 是 FGF23 发挥作用所必需的信号分子,FGF 在主动脉及 VSMC 均有表达,而 *Klotho* 在主动脉表达。VSMC 是血管钙化细胞类型中最重要的一种,其在钙化的环境中会发生表型转变,比如向破-成骨细胞、骨细胞转变,且高磷酸盐会加速这种转化^[10]。有研究表明^[11],ERK1/2 信号转导途径对于离体实验中 FGF23 促进大鼠 VSMC 的钙化是必须的。FGF23 本身并不影响钙化,但它能促进高磷诱导的大鼠主动脉钙沉积。正常 VSMC 由于

Klotho 的缺乏,FGF23 不能磷酸化 ERK1/2,也不能促进钙沉积,但在 *Klotho* 过表达的 VSMC,FGF23 可以磷酸化 ERK1/2,并促进磷诱导的钙沉积。所以在不存在 *Klotho* 缺陷的情况下,FGF23 可通过促进 VSMC 向成骨细胞表型转化进而促进高磷诱导的血管钙化。

体内磷代谢主要是通过肠、骨、甲状旁腺和肾之间的相互协调。大部分磷酸盐在肾脏的排泄主要通过近端小管上皮细胞上 NaPi-2a 和 NaPi-2c 介导的重吸收。FGF23 可直接或间接调控 NaPi 活性,进而影响磷酸盐平衡。当血磷水平升高时,FGF23 可在 *Klotho* 蛋白富集的甲状旁腺、肾脏等处发挥生物学效应,直接抑制近端小管刷状缘上 NaPi-2a 和 NaPi-2c 协同转运蛋白的表达,从而减少磷的重吸收^[12]。另一方面,FGF23 还可通过抑制 1,25(OH)₂D₃,促进尿磷排泄,诱导磷的负平衡^[13]。

血清 FGF23 水平与冠状动脉钙化的相关性独立于血清磷酸盐水平^[14]。FGF23/*Klotho* 轴参与血管钙化部分是由于 1,25(OH)₂D₃ 的缺乏,FGF23 可参与调节维生素 D 合成。动物实验发现,给啮齿类动物静脉注射重组 FGF23 后,血浆中 1,25(OH)₂D₃ 水平会明显降低^[15]。FGF23 通过与 FGFR 和 *Klotho* 结合,下调编码 1 α -羟化酶的 Cyp27b1 基因表达,抑制维生素 D 的合成,上调编码 24-羟化酶的 Cyp24a1 基因表达,促进 1,25(OH)₂D₃ 的分解。相反,1,25(OH)₂D₃ 可刺激骨组织中 FGF23 的表达。但是 1,25(OH)₂D₃ 抑制血管钙化的作用是通过分泌型 *Klotho* 来衡量的^[16]。*Klotho* 和 FGFR 均可在甲状旁腺组织表达。FGF23 与甲状旁腺上的 FGFR-*Klotho* 复合物结合,通过活化丝裂原活化蛋白激酶旁路发挥对甲状旁腺合成的调控作用^[17]。

2 FGF23/*Klotho* 与骨质疏松

骨组织由破骨细胞吸收旧骨和成骨细胞生成新骨取代完成骨的转换,其中骨代谢生化指标发挥重要的调节作用^[18]。骨质疏松为多病因作用的结果,有研究表明,患有心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的个体在骨质流失中面临更大的风险,并且发生骨折的危险性更高^[19]。另一方面,低骨量的个体在遭遇心血管事件时相对于骨量正常者死亡率更高^[20]。FGF23 缺陷小鼠表现出过早老化的表现(如动脉硬化、骨量减少、骨质疏松、软组织钙化、肺气肿、性腺机能减退或全身性器官萎缩等)^[21]。这与 *Klotho* 基因表达缺陷小鼠的表现有明显相似性。多变量线性回归分析表明^[22],可溶性 *aKlotho*

(*sKlotho*)与衰老和低水平 FGF23 显著相关,且在各种并发症和患者状态中只有骨质疏松影响 *sKlotho* 和 FGF23 水平。FGF23 与 *Klotho* 缺陷小鼠出现的过早衰表现可能是两者的共同调节通路受到破坏的结果。FGF23 被认为主要是通过 FGFR 调控血磷, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 PTH 间接影响骨代谢指标和骨的形成与重建。

FGF23 作用于 *Klotho*-FGFR 复合物(即 FGF23 共受体)发挥其生物学作用。这也部分解释了 *Klotho* 敲除小鼠与 FGF23 敲除小鼠表型相似的原因。骨细胞合成的 FGF23 可在肾小管上皮细胞中特异性结合 FGFR1、3、4 并与 *Klotho* 形成复合物来抑制肾脏中磷的重吸收,调节血磷平衡,间接影响骨骼的矿化。若 *Klotho* 缺乏,FGF23 与 FGFR 亲和力降低,会导致 FGFR 磷酸化抑制,从而使骨基质矿化能力下降。FGF23 过度表达还可抑制成骨细胞分化,这说明 FGF23 不仅参与钙磷代谢调节,也可能参与骨质疏松症发生发展的过程调节,在骨质疏松发病机制中起着十分重要的作用。此外, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 PTH 也可影响钙磷代谢指标。国外研究表明^[23],患甲状腺腺功能亢进症的男性其骨转换生化标志物会明显升高,且伴有显著骨丢失。

Klotho 和 FGF23 的产生均受到多种因素调节^[24],如:高磷饮食增高 FGF23 血清水平;慢性高磷血症与 FGF23 高水平相关; $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可增加循环的 FGF23,也可增加肾脏 *Klotho* 基因表达;人类血清 FGF23 与 PTH 相关。

FGF23 与 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 PTH 之间均可形成经典的负反馈环路:体内维生素 D 可诱导 FGF23 的产生,相反 FGF23 在 *Klotho* 的辅助下可抑制维生素 D 的合成和促进维生素 D 的分解,从而调控维生素 D 的代谢平衡。升高 PTH 可诱导 FGF23 表达增加,但 FGF23 也可抑制 PTH 的合成和分泌,这一负反馈环路易受到体内系统和局部复杂因素的干扰。FGF23 和 *Klotho* 的主要作用是血磷和维生素 D_3 的稳态调节以及产生骨矿化等生物学效应,这提示上述各因素与原发性骨质疏松症的发生发展有一定相关性。

3 FGF23/*Klotho* 轴与血管钙化及骨质疏松的共同机制

骨质疏松症与血管钙化是系统性病症,均随着年龄的增长而发生发展^[25]。流行病学研究结果提示骨质疏松和血管钙化密切相关^[26]。血管钙化不但能引起心脑血管的病理变化,而且能造成骨组织的病

理变化,表现为骨矿物质含量下降,严重时可导致骨质疏松。钙磷代谢对血管钙化及骨代谢的影响是深远的。甲状旁腺素和维生素 D 是参与钙磷两种矿物质代谢的重要激素,两者在钙、磷酸盐代谢平衡及维持骨骼健康中扮演重要的角色。甲状旁腺和维生素 D 与肾脏和骨骼之间相互存在由 FGF23/*Klotho* 介导的负反馈环路,构建了调节磷酸盐内环境稳态的骨骼-肾脏-甲状旁腺内分泌轴^[27]。处于中心位置的 FGF23/*Klotho* 通过参与调节磷酸盐代谢,从而影响血管钙化及骨质疏松。

综上所述,FGF23/*Klotho* 是健康和疾病中矿物质代谢的重要调节者^[28]。由 FGF23/*Klotho* 调节的钙磷代谢紊乱是骨质疏松和血管钙化发生的共同途径,但具体机制仍有待我们进一步研究。从基因多态性及 FGF23、*Klotho* 及 FGF23/*Klotho* 轴等多角度研究骨质疏松和血管钙化,可为骨质疏松和动脉硬化性疾病的防治提供新靶点,也可帮助我们阐明衰老的分子机制及内在本质,从而更好地指导易感基因人群预防及治疗骨质疏松和血管钙化,为延长人类寿命奠定基础。

【参考文献】

- [1] Zoppellaro G, Faggin E, Puato M, et al. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: lessons learned from animal studies[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1): 135-144.
- [2] Mirza MA, Larsson A, Lind L, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community[J]. Atherosclerosis, 2009, 205(2): 385-390.
- [3] Mirza MA, Hansen T, Johansson L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10): 3125-3131.
- [4] 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.
- [5] Bloch L, Sineshchekova O, Reichenbach D, et al. Klotho is a substrate for alpha-, beta- and gamma-secretase[J]. FEBS Lett, 2009, 583(19): 3221-3224.
- [6] Ding HY, Ma HX. Significant roles of anti-aging protein klotho and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(4): 439-447.
- [7] Hao Q, Ding X, Gao L, et al. G-395A polymorphism in the promoter region of the KLOTHO gene associates with reduced cognitive impairment among the oldest old[J]. Age (Dordr), 2016, 38(1): 7.
- [8] Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, et al. Initial FGF23-mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 955-960.
- [9] 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.
- [10] Zhu D, Mackenzie NC, Millán JL, *et al.* The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e19595.
- [11] Zhu D, Mackenzie NC, Millán JL, *et al.* A protective role for FGF-23 in local defence against disrupted arterial wall integrity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 372(1–2): 1–11.
- [12] Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(4): 437–441.
- [13] Nakai K, Komaba H, Fukagawa M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2010, 23(6): 619–625.
- [14] Ozkok A, Kekik C, Karahan GE, *et al.* FGF-23 associated with the progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14: 241.
- [15] 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.
- [16] Lau WL, Leaf EM, Hu MC, *et al.* Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(12): 1261–1270.
- [17] Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12): 4003–4008.
- [18] Zhang MM. Bone metabolism indexes in bone remodeling [J]. *Chin J Osteoporos*, 2013, 19(8): 866–873. [张萌萌. 骨重建中的骨代谢指标 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8): 866–873.]
- [19] den Uyl D, Nurmohamed MT, van Tuyl LH, *et al.* (Sub)clinical cardiovascular disease is associated with increased bone loss and fracture risk; a systematic review of the association between cardiovascular disease and osteoporosis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2011, 13(1): R5.
- [20] Szulc P, Samelson EJ, Kiel DP, *et al.* Increased bone resorption is associated with increased risk of cardiovascular events in men; the MINOS study [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(12): 2023–2031.
- [21] Razzaque MS, Lanske B. Hypervitaminosis D and premature aging: lessons learned from FGF23 and Klotho mutant mice [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(7): 298–305.
- [22] Koyama D, Sato Y, Aizawa M, *et al.* Soluble α Klotho as a candidate for the biomarker of aging [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 1019–1025.
- [23] Yang Y, Li PQ, Zhu XJ, *et al.* Effect of recombinant human parathyroid hormone (1–34) and elcatonin in the treatment of primary osteoporosis: a randomized controlled trial [J]. *Chin J Osteoporos*, 2014, 20(2): 137–141. [杨艳, 李蓬秋, 朱显军, 等. 重组人甲状旁腺激素(1–34)和依降钙素治疗原发性骨质疏松症的随机对照研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(2): 137–141.]
- [24] Saito H, Maeda A, Ohtomo S, *et al.* Circulating FGF-23 is regulated by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus *in vivo* [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(4): 2543–2549.
- [25] Wang H, Shirai K, Liu J, *et al.* Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36(8): 596–601.
- [26] Kim NL, Suh HS. Correlation of arterial stiffness and bone mineral density by measuring brachial-ankle pulse wave velocity in healthy Korean women [J]. *Korean J Fam Med*, 2015, 36(6): 323–327.
- [27] Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and vitamin D [J]. *Compr Physiol*, 2016, 6(2): 561–601.
- [28] Olauson H, verploet MG, Cozzolino M, *et al.* New insights into the FGF23-Klotho axis [J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(6): 586–597.

(编辑: 吕青远)