

- [5] Viatte L, Lesbordes-Brion JC, Lou DQ, et al. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice[J]. *Blood*, 2005, 105(12): 4861-4864.
- [6] Ramos E, Kautz L, Rodriguez R, et al. Evidence for distinct pathways of hepcidin regulation by acute and chronic iron loading in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 53(4): 1333-1341.
- [7] Corradini E, Meynard D, Wu Q, et al. Serum and liver iron differently regulate the bone morphogenetic protein 6 (BMP6)-SMAD signaling pathway in mice[J]. *Hepatology*, 2011, 54(1): 273-284.
- [8] Enns CA, Ahmed R, Wang J, et al. Increased iron loading induces Bmp6 expression in the non-parenchymal cells of the liver independent of the BMP-signaling pathway[J]. *Plos One*, 2013, 8(4): 7811-7819.
- [9] Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, et al. Down-regulation of Bmp/Smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis[J]. *Blood*, 2010, 115(18): 3817-3826.
- [10] Ashby DR, Gale DP, Busbridge M, et al. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin [J]. *Haematologica*, 2010, 95(3): 505-508.
- [11] Liu QD, Davidoff O, Niss K, et al. Hypoxia-inducible factor regulates hepcidin via erythropoietin-induced erythropoiesis[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4635-4644.
- [12] Tarkun P, Mehtap O, Geduk A, et al. Serum hepcidin and growth differentiation factor-15 (GDF-15) levels in polycythemia vera and essential thrombocythemia[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(3): 228-235.
- [13] Tanno T, Porayette P, Sripichai O, et al. Identification of TWSG1 as a second novel erythroid regulator of hepcidin expression in murine and human cells[J]. *Blood*, 2009, 114(1): 181-186.
- [14] Huang H, Constante M, Layoun A, et al. Contribution of STAT3 and SMAD4 pathways to the regulation of hepcidin by opposing stimuli[J]. *Blood*, 2009, 113(15): 3593-3599.
- [15] Shah YM, Xie L. Hypoxia-inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(3): 630-642.
- [16] Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 299(1): 1-13.
- [17] Mastrogiannaki M, Matak P, Mathieu JR, et al. Hepatic HIF-2 down-regulates hepcidin expression in mice through epo-mediated increase in erythropoiesis [J]. *Haematologica*, 2012, 97(6): 827-834.
- [18] Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(7): 1037-1044.
- [19] Hintze KJ, McClung JP. Hepcidin: a critical regulator of iron metabolism during hypoxia[J]. *Adv Hematol*, 2011(4): 510304.
- [20] Volker H. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors[J]. *Blood*, 2013, 122(1): 41-53.
- [21] Parrow NL, Fleming RE. Bone morphogenetic protein as regulators of iron metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 2014, 34(5): 77-94.
- [22] Przybyszewska J, Zekanowska E. The role of hepcidin and haemojuvelin in the pathogenesis of iron disorders in patients with severe malnutrition[J]. *Ann Agric Environ Med*, 2014, 21(2): 336-338.
- [23] Maurer E, Gutschow M, Stirnberg M, et al. Matriptase-2 (TMPRSS6) is directly up-regulated by hypoxia inducible factor-1; identification of a hypoxia-responsive element in the TMPRSS6 promoter region[J]. *Biol Chem*, 2012, 393(6): 535-540.
- [24] Sonnweber T, Nachbaur D, Schroll A, et al. Hypoxia induced downregulation of hepcidin is mediated by platelet derived growth factor BB[J]. *Gut*, 2014, 63(12): 305-317.
- [25] Lundgrin EL, Janocha AJ, Koch CD, et al. Plasma hepcidin of ethiopian highlanders with steady-state hypoxia[J]. *Blood*, 2013, 122(11): 1989-1991.

(收稿日期: 2014-09-18 修回日期: 2015-02-19)

Nampt 与糖尿病肾病炎症-纤维化关系的研究进展

王 平¹, 陈 叶¹综述, 冯乐平²审校

(桂林医学院: 1. 基础医学院; 2. 生物技术学院 541004)

[关键词] 尼克酰胺磷酸核糖转移酶; 糖尿病肾病; 炎症; 作用机制

[中图分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2136-04

作为糖尿病最严重的微血管并发症之一, 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大约可累及约 40% 的糖尿病患者^[1]。糖尿病患者发生肾脏损害时, 会出现持续性蛋白尿, 病情日趋

严重, 继而发展至终末期肾衰竭, 是糖尿病患者死亡的危险因素之一, 严重威胁人类健康。DN 的发病机制复杂多样, 包括糖脂代谢紊乱、氧化应激、炎症反应、细胞因子、血管损伤、免疫

反应、遗传特点等,但肾脏的炎症-纤维化是其最终归宿。研究证明,DN 肾脏炎症-纤维化过程与尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase, Nampt)密切相关。

人类 Nampt 是作为细胞因子前 B 细胞克隆增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor, PBEF)于 1994 年被首次发现的^[2]。在哺乳动物细胞中,Nampt 是尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)生物合成的限速酶。Nampt 还作为一种具有类胰岛素作用的脂肪因子而被命名为内脏脂肪素。后来小鼠和人类基因组命名委员会规定,将 Nampt 作为该蛋白质的官方统一名称。Nampt 广泛表达于机体各组织和器官中,如骨髓、肝脏、肌肉、心、脑、肺、肾、脾、子宫、胎膜、淋巴细胞、巨噬细胞等,本文就 Nampt 在 DN 炎症-纤维化发病机制中的作用进行综述。

1 Nampt 与葡萄糖转运蛋白-1(GLUT-1)

Nampt 可降低血糖并具有类胰岛素作用。Nampt 还可以通过促进细胞膜上 GLUT-1 的表达和易位,从而介导葡萄糖的胞内转运过程^[3]。有研究发现 STF-31 样小分子探针可抑制 GLUT-1 的转运,而这种作用与 Nampt 的抑制剂密切相关。Sun 等^[4]发现系膜细胞上 GLUT-1 的表达量与细胞外糖浓度呈正相关,当 GLUT-1 的表达量增加时,进一步促进机体糖代谢紊乱,细胞通透性改变以及细胞外基质(ECM)积聚,导致糖尿病肾小球硬化的发展。田华等^[5]对姜黄素改善 DN 的研究中发现,通过抑制 GLUT-1 的蛋白表达可以延缓 DN 的发生,与前面的研究一致。

2 Nampt 与氧化应激

氧化应激时机体会产生大量的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS),如 $O_2^{\cdot-}$ 、OH 和 H_2O_2 、HOCl 等,正常的氧化还原动态失衡,抗氧化能力减弱,形成一种超负荷的应激状态。研究发现^[6],糖尿病患者血浆中体内氧化应激的终末氧化蛋白产物(AOPP)、晚期糖基化终产物(AGEs)、过氧化脂质(LPO)等水平明显升高,表明 2 型糖尿病患者机体处于明显的氧化应激失衡状态。DN 时氧化应激亦同样存在,郑斌等^[7]检测 DN 患者血清中 Nampt 水平时发现, Nampt 与脂质过氧化代谢产物(MDA)水平成正比,与抗氧化酶 SOD 水平成反比,提示 DN 患者血清 Nampt 水平与体内氧化应激密切相关。还有研究发现,2 型糖尿病肾病间歇性透析治疗患者的 Nampt 和晚期糖基化终末产物(esRAGE)相关,而 esRAGE 的积累与机体内氧化应激程度呈正相关。

氧化应激可以通过影响胰岛素受体底物的磷酸化,减少葡萄糖转运等多种途径导致胰岛素抵抗的发生,此时 Nampt 分泌水平上升,增加胰岛素的敏感性^[8-9], Nampt 又通过促进肝脏胰岛素受体、胰岛素受体底物 1,2-酪氨酸残基的磷酸化导致 PKC 的激活,PKC 可作用于 NAD(P)H 氧化酶,使细胞内 ROS 生成增加,加重氧化应激^[7]。当 PKC 抑制剂 LY333531 作用于机体时,可以通过改善氧化应激途径来保护肾脏病变^[10]。综上所述, Nampt 与氧化应激的相互作用在 DN 的发生、发展过程中起着关键性的作用。

3 Nampt 与炎症因子

糖尿病患者存在着慢性炎症,炎症因子在 2 型糖尿病患者肾衰竭的形成中起媒介作用^[11]。作为炎症反应急性时相蛋白中最敏感的指标,高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)水平在 2 型糖尿病患者血清中明显增高的 CRP 通过炎症反应参与了其并发症

的发生、发展,并提出低度血管炎症学说。研究表明^[12],血浆 Nampt 浓度与 hs-CRP 呈正相关。Hinder 等^[13]发现在人脐静脉内皮细胞(HUVEC), Nampt 作为一种促炎症脂肪因子,促进单核细胞趋化因子-1(MCP-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)蛋白的表达。另外,重组 Nampt 能诱导 CD14⁺单核细胞产生白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)等炎性因子,增加共刺激分子 CD54、CD40 和 CD80 的表面表达^[14],说明 Nampt 水平可能反映亚临床炎症反应状态^[15]。还有研究发现胞外 Nampt 可激活核因子- κ B(NF- κ B),引起诱导型一氧化氮合酶表达上调并促进炎症反应^[16]。以上均提示 Nampt 在糖尿病病程中通过促进炎症反应,加速了 DN 炎症-纤维化过程。

4 Nampt 与细胞因子

研究表明,Nampt 能够上调血管内皮生长因子(VEGF)和其受体(VEGFR)以及 MCP-1 的分泌,引起内皮细胞增殖,改变血管通透性。Nampt 还能增加炎症细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-16、TGF- β 1 和趋化因子受体 CCR3 的表达,促进机体炎症反应的发生。同时,TGF- β 1 又可剂量和时间依赖性调控 GLUT-1 的表达^[17]。在 DN 中,Nampt 与这些细胞因子之间相互作用,相互影响,共同促进肾脏炎症-纤维化。有学者在糖尿病小鼠肢体缺血模型中发现,血小板衍生生长因子(PDGF-C)及其受体(PDGFR)的表达水平升高,并且与糖尿病血管受损程度密切相关。在高糖和抗 PDGF-BB 中和抗体存在的条件下,体外人类间质细胞中的 TGF- β 1 表达下调,从而调节人类间质细胞增殖和肾小球系膜基质的产生。PDGF 还能够上调 VEGF 的表达,间接介导血管生成,在 DN 的发生和发展过程中扮演重要角色,但到目前为止,关于 PDGF 与 Nampt 之间的直接联系有待进一步研究。

5 Nampt 与血管内皮功能障碍

当内皮细胞功能发生紊乱时,血管内活性物质失衡,可造成血管壁的破坏和损伤,与 DN 的发生、发展密切相关。在慢性肾病患者中,Nampt 水平与内皮功能紊乱呈密切负相关,血清 Nampt 水平可作为慢性肾脏病血管内皮功能紊乱的一个非传统的、重要的生物标志物^[18]。Kim 等^[19]在实验中发现 Nampt 可通过诱导 STAT3 中酪氨酸磷酸化,增加其核移位及 DNA 结合活性,进而上调内皮细胞 IL-6 表达。Nampt 还能上调内皮细胞 IL-8、E-选择素的分泌及 ICAM-1、VCAM-1 的表达,导致血管内皮功能障碍。此外,血清 Nampt 水平升高,可以增加脂肪细胞中三酰甘油含量,促进脂肪组织分化成熟,导致肥胖,肥胖可导致血管内皮细胞胰岛素抵抗和血管内皮细胞损伤,引起内皮细胞功能障碍^[20]。

另一方面,Nampt 外源性脂素通过激活 NMN 介导的细胞外信号调节激酶(ERK 1/2)和 p38 信号转导途径,并以剂量和时间依赖性地促进血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的增殖。Adya 等^[21]在人脐静脉内皮细胞发现 Nampt 通过 MAPK/PI3K-Akt 和 Erk1/2 信号通路上调 VEGF 和基质金属蛋白酶(MMPs)的基因表达,下调基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-1 和 TIMP-2)的表达,从而促进内皮细胞增殖。Nampt 还可以通过刺激氧化氮合酶 eNOS 在内皮细胞上的表达,从而减弱内皮细胞功能紊乱,维持内皮细胞正常功能,促进新生血管形成,其机制可能与非受体酪氨酸激酶(Src)介导的上游信号转导级联反应有关,从而活化 Akt

和 MAP 激酶^[22]。当内皮细胞过表达 Nampt 蛋白后,其对衰老、高糖等因素所致氧化应激的抵抗增强,最终促进内皮细胞的增殖^[23]。

6 Nampt 与肾素血管紧张素醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

DN 的发病机制与肾素血管紧张素系统的活性有关,Ang II 是机体肾素血管紧张素系统发挥调节效应的主要血管活性物质。Loeffler 等^[24]研究表明糖尿病时肾脏局部的 Ang II 活性增高,活性增高的 Ang II 可诱导 TGF- β 1、MCP-1、PAI-1 等的表达,促进肾小管间质纤维化,损伤肾小球滤过功能,增加细胞外基质的合成。Romero 等^[25]发现在糖尿病小鼠足细胞中,Ang II 可通过上调甲状旁腺激素相关蛋白(PTHrP)的表达,诱导 TGF- β 1 和 p27(Kip1)的产生。Ang II 还可促进巨噬细胞、血管平滑肌细胞、肾系膜细胞表达分泌 TNF- α 、IL-6 等细胞因子,这些细胞因子均可刺激 Nampt 分泌增加。王学智等^[26]研究发现,DN 患者血清 Nampt 水平和血浆血管紧张素水平呈明显正相关,且与尿清蛋白排泄率(UAER)成正比。给予血管紧张素转换酶抑制剂奎那普利治疗 2 周后,患者 Nampt 水平较治疗前明显降低。另外,Ang II 是血管收缩剂,Ang II 水平升高通过减少肌肉组织等胰岛素靶器官的血流量,抑制胰岛素与受体的结合,降低胰岛素的生物活性,促进机体胰岛素抵抗,从而增加 Nampt 的分泌^[27]。在脂肪组织,Ang II 收缩血管使其血流减少,脂肪组织缺血、缺氧也促进 Nampt 合成分泌增多^[28]。Nampt 与 RAAS 可以通过上述多种相互作用途径共同促进 DN 炎症-纤维化。

Nampt 的生物学活性具有复杂的多样性,到目前为止,Nampt 可作用于底物尼克酰胺,并将其转变为尼克酰胺腺嘌呤单核苷酸(nicotinamide mononucleotide, NMN),然后 NMN 在尼克酰胺腺嘌呤单核苷酸腺苷酰基转移酶的作用下生成 NAD^[29],NAD 是机体氧化还原反应中的一个重要的辅酶,参与多种代谢反应,具有广泛的生物学意义;Nampt 作为内脏脂肪素,具有类胰岛素作用,通过多种途径调节机体内糖脂代谢,同时还可以调节多种细胞因子的生长、增殖和分化;Nampt 作为细胞因子前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)还可以刺激多种炎症因子的释放,参与机体炎症反应和代谢紊乱,在一定程度上与胰岛素抵抗有关。基于以上多种生物学效应,多数学者认为,Nampt 对 2 型糖尿病及肾脏疾病的发生发展起很大作用。至于是损伤起主导作用还是保护起主导作用,以及明确的作用机制,目前尚未得出一致结果。因此深入研究 Nampt 介导的细胞信号通路,探讨其与 2 型糖尿病肾病的关系,为 DN 的预防和治疗提供理论依据,从而有望寻找到一种新的治疗方法,为未来 2 型糖尿病肾脏病变的治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] 李淑梅. 糖尿病肾病的治疗研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 19(7): 1099-1101.
- [2] Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B cell colony-enhancing factor[J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(2): 1431-1437.
- [3] Kang YS, Song HK, Lee MH, et al. Visfatin is upregulated in type-2 diabetic rats and targets renal cells[J]. Kidney Int, 2010, 78(2): 170-181.
- [4] Sun HK, Lee YM, Han KH, et al. Phosphodiesterase inhibitor improves renal tubulointerstitial hypoxia of the diabetic rat kidney[J]. Korean J Inter Med, 2012, 27(2): 163-170.
- [5] 田华, 张松峰, 尤丽菊, 等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏炎症损伤的保护作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(11): 1166-1168.
- [6] Jakus V, Sadorova E, Kalinova J, et al. Monitoring of glycation, oxidative stress and inflammation in relation to the occurrence of vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Physiol Res, 2014, 63(3): 297-309.
- [7] 郑斌, 李民红, 王振, 等. 糖尿病肾病血清内脂素水平变化与氧化应激相关分析[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(9): 2057-2059.
- [8] Niepolski L, Grzegorzewska AE, Mlot-Michalska M. Visfatin and endogenous secretory receptor for advanced glycation end-products in diabetic type 2 and non-diabetic patients under going intermittent hemodialysis[J]. Int Urol Nephrol, 2010, 42(2): 441-452.
- [9] 周红坚, 周园媛. 氧化应激与线粒体功能障碍和胰岛素抵抗的关系[J]. 中国临床医生, 2013, 41(8): 17-19.
- [10] 吴永贵, 林辉. PKC 抑制剂 LY333531 对大鼠糖尿病模型肾组织氧化应激的影响[J]. 安徽医学, 2004, 25(5): 347-348.
- [11] Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes, 2014, 5(3): 393-398.
- [12] De Luis DA, Ballesteros M, Ruiz E, et al. Visfatin in obese patients, relation cardiovascular risk factors, a cross sectional study[J]. Med Clin, 2011, 137(5): 199-203.
- [13] Hinder DG, Mittermayer F, Schaller G, et al. Free fatty acids normalize a rosiglitazone-induced visfatin release[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291(5): 885-890.
- [14] Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties[J]. J Immunol, 2007, 178(3): 1748-1758.
- [15] Bessa SS, Hamdy SM, El-Sheikh RG. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an egyptian study[J]. Eur J Intern Med, 2010, 21(6): 530-535.
- [16] Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide[J]. Diabetologia, 2009, 52(11): 2455-2463.
- [17] Cristovam PC, Carmona AK, Arnoni CP, et al. Role of chymase in diabetic nephropathy[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2012, 237(8): 985-992.
- [18] Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in

patients with chronic kidney disease[J]. J Nephrol,2011, 24(2):177-184.

[19] Kim JY,Bae YH,Bae MK,et al. Visfatin through STAT3 activation enhances IL-6 expression that promotes endothelial angiogenesis[J]. Biochim Biophys Acta,2009,1793 (11):1759-1767.

[20] Wang P,Xu TY,Guan YF,et al. Perivascular adiposetissue derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide[J]. Cardiovasc Res,2009,81(2):370-380.

[21] Adya R,Tan BK,Punn A,et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signal ling pathways; novel insights into visfatin induced angiogenesis[J]. Cardiovasc Res,2008, 78(2):356-365.

[22] Lovren F,Pan Y,Shukla PC,et al. Visfatin activates eNOS via Akt and MAP kinases and improves endothelial cell function and angiogenesis in vitro and in vivo;translational implications for atherosclerosis [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2009,296(6):E1440-1449.

[23] Borradaile NM,Pickering JG. Nicotinamide phosphoribosyltransferase imparts human endothelial cells with extended replicative lifespan and enhanced angiogenic capacity in a high glucose environment[J]. Aging Cell,2009,8 (2):100-112.

[24] Loeffler I,Liebisch M,Wolf G. Collagen VIII influences epithelial phenotypic changes in experimental diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2012,303(5): F733-F745.

[25] Romero M,Ortega A. Parathyroid hormone-related protein induces hypertrophy in podocytes via TGF-beta(1) and p27(Kip1): implications for diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant,2010,25(8):2447-2457.

[26] 王学智,邢冰,柴国禄. 糖尿病肾病患者血清内脂素与肾素血管紧张素系统的关系[J]. 黑龙江医药杂志,2011,34 (3):45-46.

[27] Saris JA,Kroon F. Functional importance of angiotensin converting enzyme-dependent in situ angiotensin II generation in the human forearm[J]. Hypertension,2000,35 (1):86-89.

[28] Segawa K,Fukuhara A,Hosogai N,et al. Visfatin in adipocytes is upregulated by hypoxia through HIFI alpha-dependent michanism [J]. Biochem Biophs Res Commun, 2006,349(3):875-882.

[29] Revolt JR,Grimm AA,Imai S. The regulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthesis by Nampt/PBEF/visfatin in mammals[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2007,23(2):164-170.

(收稿日期:2014-09-28 修回日期:2015-02-17)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.15.047

Klotho 在肾脏损伤疾病中的作用研究进展

赵洪刚 综述,张遵城 审校

(天津医科大学第二医院核医学科 300210)

[关键词] Klotho;急性肾损伤;慢性肾脏病;高磷血症;血管钙化

[中图分类号] R692

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)15-2139-04

虽然经过长期的发展,目前急慢性肾脏病的肾脏替代治疗有了很大的提高,挽救很多人的生命,但对疾病进展的研究却收效甚微。在积极对肾脏病进行一级、二级预防的同时,也不断增加对肾脏保护性的研究。肾脏保护性因子 Klotho 基因最初在小鼠模型中被发现。因其表达增高能够延缓衰老,延长生命,所以就用希腊神话中掌管人生命女神 Klotho 的名字命名。在对 Klotho 的研究过程中人们逐渐发现,其在调整机体磷代谢中也起到重要作用。特别是近几年的研究发现,血磷和病死率之间存在密切的关系,钙磷失衡导致的血管钙化是心血管疾病独立的强危险因素^[1],甚至认为磷在循环过程中可能对机体起到毒性作用。而 Klotho 的作用也逐渐得到人们的重视。近年发现,Klotho 不仅能作为肾损伤的标志物,减缓肾脏损伤促进修复,而且可能在软组织钙化中起到保护性作用。目前的研究更倾向于认为,膜外的磷对细胞有毒性作用,而尿磷的排泄减少可能会导致机体的早熟和衰老^[2]。本文将对其在磷代谢、减缓肾损伤和减少软组织钙化中的作用进行综述。

1 成纤维细胞生长因子-23(fibroblast growth factor-23,FGF-23)和 Klotho 在机体磷代谢中的作用

高血磷现象普遍存在于慢性肾脏病终末期,由其所带来的并发症严重影响患者的生活质量。对于高血磷一种可能的解释为矫枉过正(trade-off theory)理论,即随着肾功能的下降,导致磷潴留,最终导致低钙血症和甲状旁腺激素(parathyroid hormone,PTH)增高。FGF-23 在磷代谢中起到重要作用,并可以作用于 1- α 羟化酶,影响血钙的代谢。在慢性肾脏病进展的过程中,血磷的调节不仅依靠 FGF-23,还需要 Klotho 的参与,二者不可或缺。故在钙磷代谢研究中常把二者结合起来。

FGF-23 来自成纤维细胞生长因子(FGFs)家族。FGFs 家族由包括 120 个高保守氨基酸残基和多变的 N 末端和 C 末端残基组成。通过分析得知,人类的 FGFs 有 7 个亚家族。其中的 FGF-23 主要调节血磷和 1,25(OH)₂VitD₃ 在体内的平衡。

FGF-23 主要由成骨细胞和骨细胞合成。共有 251 个氨基酸,相对分子质量为 26×10³。FGF-23 包括氨基末端信号肽