

FGF23 与 CKD 患者钙磷代谢及心血管疾病关系研究进展

闫奇奇 综述 郝 丽 张 森 审校

摘要 成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 是一种重要的磷代谢调节因子,在维持钙磷代谢平衡中发挥重要作用。慢性肾脏病 (CKD) 患者常伴钙磷代谢紊乱,而近年研究发现,FGF23 早于血磷及甲状旁腺激素 (PTH) 水平的改变,故可作为预测 CKD 进展的早期有效指标。在 CKD 早期钙磷代谢尚正常时降低 FGF23 水平,或对延缓病情进展、改善患者预后具有重要意义。

关键词 慢性肾脏病; 成纤维细胞生长因子 23; 钙磷代谢; 心血管疾病

中图分类号 R 692.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)01-0158-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.01.033

近年来,慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的发病率明显升高,已经严重威胁人类健康。慢性肾脏病患者早期易出现钙磷代谢紊乱,及时检测并纠正其紊乱、维持钙磷代谢平衡对延缓慢性肾脏病进展具有重要意义。研究^[1]显示,成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 可能在 CKD 2 期即出现升高,先于 CKD 患者甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 和磷水平的改变,且 FGF23 是 CKD 患者发生心血管事件及死亡的独立危险因素,有效降低 FGF23 水平或对延缓慢性肾脏病进展、改善患者预后具有重要意义。本文就 FGF23 基本作用机制、与 CKD 患者钙磷代谢及心血管疾病关系做一综述。

1 FGF23 及 Klotho 蛋白简介

FGF23 是成纤维细胞生长因子家族的一员,是一类主要由骨细胞和成骨细胞产生的多肽。编码蛋白产物包含 251 个氨基酸,而分泌型 FGF23,即成熟全段 FGF23 (iFGF23) 分子量约 32 ku,包含 227 个

氨基酸。分泌过程中 iFGF23 可被降解成 N 末端 FGF23 (nFGF23) 和 C 末端 FGF23 (cFGF23),但只有 iFGF23 才具有生物活性。nFGF23 具有 FGF23 受体 (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 结合域,可与 FGFR 结合,cFGF23 则可与 Klotho 蛋白结合。Klotho 蛋白包括 α -Klotho、 β -Klotho 和 γ -Klotho 3 种,其中 α -Klotho 蛋白主要表达在肾脏及甲状旁腺,又可分为分泌型 α -Klotho 蛋白和膜型 α -Klotho 蛋白。分泌型 α -Klotho 蛋白作为具有酶活性的内分泌因子发挥作用,而膜型 α -Klotho 蛋白则作为 FGF23 与 FGFR 结合的辅助因子,增强其亲和力^[2]。

2 FGF23 生理机制及对钙磷代谢的影响

2.1 FGF23-Klotho 轴

肾脏是 α -Klotho 蛋白的主要表达器官,近几年有关肾脏 FGF23-Klotho 轴的研究取得了显著进展。在近端肾小管,FGF23 能够在 Klotho 存在时直接激活其上皮细胞中细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2, ERK1/2) 及血清/糖皮质激素调节激酶 1 (serum/glucocorticoid-regulated kinase-1, SGK1),SGK1 的激活进一步导致 Na^+/H^+ 交换调节辅因子 1 (Na^+/H^+ exchange regulatory cofactor-1, NHERF-1) 磷酸化,并随后抑制钠依赖性磷酸盐转运蛋白 2a (NaPi-2a) 和钠依赖性磷酸盐转运蛋白 2c (NaPi-2c) 在细胞膜上的表达。其中 FGF23 主要通过抑制 NaPi-2a 表达减少磷酸盐重吸收,NaPi-2c 仅起小部分作用。但有一些动物研究显示,NaPi-2c 无功能动物模型出现不能由 NaPi-2a 调节恢复的低磷血症和磷酸盐排泄增加,而 NaPi-2a 无功能动物模型却不会出现上述改变。这可能是由于物种差异引起,其具体机制有待进一步研究^[3]。Han et al^[4] 研究发现敲除近端肾小管 FGFR1 的小鼠出现了高磷血症及 FGF23 抵抗,进一步证实 FGF23 可直接激活近端肾小管上皮细胞,并提示其受体可能为 FGFR1。此外,有动物研究^[5] 显示,完全消除 FGF23 抑制磷酸盐重吸收的作用必须敲除 FGFR1 和 FGFR4,提示 FGFR4 也为其受体之一。而 NHERF-1 是否为 SGK1 的直接靶目标以及 SGK1 激活是否可引起 NHERF-1 下游目标

2018-07-16 接收

基金项目:安徽省公益性研究联动计划项目(编号:16040804021)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院肾脏内科,合肥 230601

作者简介:闫奇奇,男,硕士研究生;

郝 丽,女,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-

mail: haoliqilin@163.com

的磷酸化,目前仍尚未明确。此外,FGF23 还可在 Klotho 存在及 FGFR1、3、4 参与下激活 ERK1/2,从而抑制肾脏 1α -羟化酶的表达,尽管 ERK1/2 下游信号通路目前还不清楚。在远端肾小管,钙的重吸收受上皮细胞钙通道瞬时受体电位香草酸亚型 5 (transient receptor potential vanilloid-5, TRPV5) 开放数目调节。研究^[6]显示,FGF23 在远端肾小管独立于维生素 D 水平调节 TRPV5,使其开放数目增多。其机制主要是 FGF23 引起 ERK1/2、SGK1 及 WNK4 (with-no-lysine kinase 4) 激活,而 WNK4 不仅是 TRPV5 等膜蛋白胞内转运的关键酶,还是 NCC ($\text{Na}^+ \text{Cl}^-$ cotransporter) 表达数量的关键调节因子。总的来说,FGF23 不仅抑制近端肾小管磷酸盐重吸收,也通过激活 WNK4 调节远端肾小管钙钠转运。

2.2 FGF23/OPG 轴 FGF23 在血管平滑肌细胞中的作用机制尚未完全明确,过往研究发现人和小鼠血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMCs) 没有 Klotho mRNA 表达,FGF23 对钙沉积不起作用。但也有研究^[7]显示 Klotho mRNA 在小鼠血管平滑肌细胞中表达,FGF23 通过细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 信号传导通路促进成骨细胞分化并加速血管钙化。骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 是一种调节骨形成和血管钙化的分泌蛋白,被认为是核因子 κB 配体的受体激活剂 (receptor activator of nuclear

factor κB ligand, RANKL) 的受体。RANKL 可通过 RANK 的激活上调骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) 的表达,从而促进血管钙化。Nakahara et al^[8] 在体外研究中发现,水平升高的 FGF23 会在 α -Klotho 蛋白存在时激活 ERK 信号传导并通过 FGFR1 上调 OPG 表达,但对 RANKL 的表达没有影响。OPG/RANKL 表达上调进一步抑制 MSX2、RUNX2、BMP2、BMP4 及 ALP 等成骨分化基因的表达,并最终抑制血管钙化。这是一种新的机制,但 OPG 基因在 FGF23 介导下的具体调控机制以及 FGF23/OPG 轴在体内对血管钙化的作用尚有待研究。此外,这些研究结果的差异可能与实验采用的血管平滑肌细胞物种不同、培养条件不同以及细胞传代次数不同等有关。

2.3 FGF23-Klotho 轴/RAAS 系统 阻断肾素血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin-aldosterone system, RAAS) 可通过降低血压及尿蛋白、抗纤维化等作用延缓慢性肾脏病进展。RAAS 和 FGF23-Klotho 轴之间存在复杂的相互作用机制。FGF23 升高可下调 1α -羟化酶表达,导致 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平下降,肾素分泌增加,肾素血管紧张素系统激活,从而使血管紧张素 II 升高,而血管紧张素 II 可下调 Klotho 蛋白表达,造成 FGF23 抵抗,使 FGF23 水平进一步升高^[9]。FGF23 还可干扰 RAAS 阻断剂的药理作用。此外,有研究^[10]表明 Klotho 蛋白通过抑制

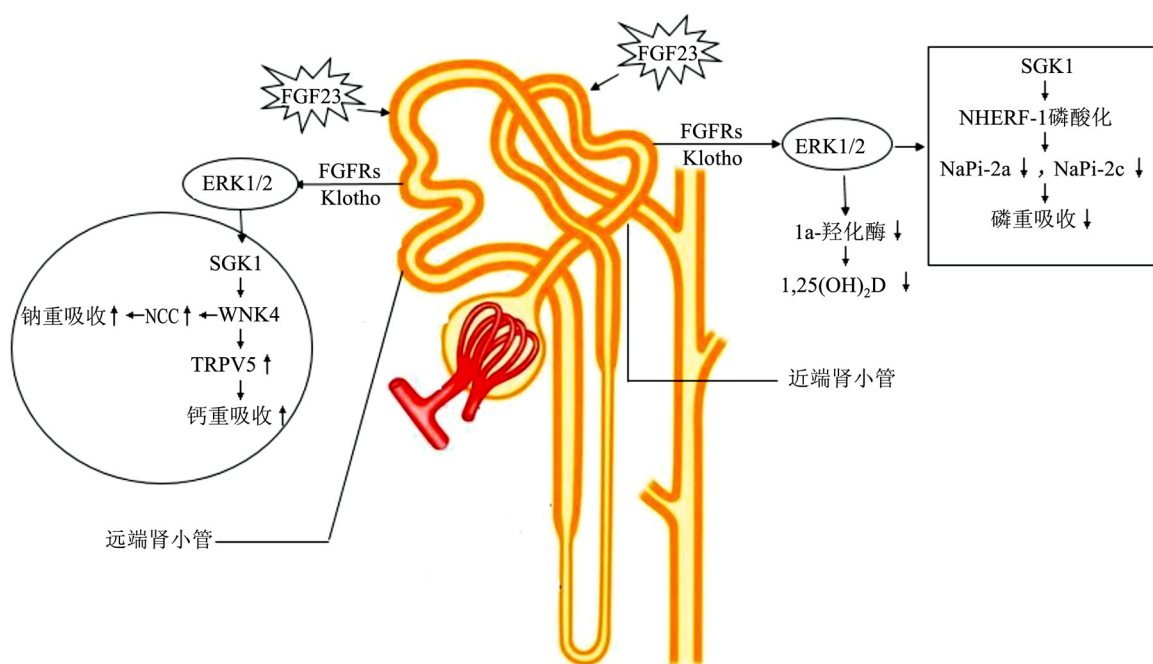


图1 肾脏 FGF23-Klotho 轴示意图

Wnt/ β Catenin 途径参与调节 RAAS 的激活。

2.4 FGF23 对钙磷代谢的影响 肾脏是人体维持水、电解质、无机盐平衡,排出代谢废物的重要器官,也是体内 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的主要来源。 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成关键酶 1α -羟化酶主要在近端肾小管上皮细胞表达,并受 PTH、FGF23、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 调节。FGF23 是重要的磷酸盐代谢调节分子,可通过抑制近端肾小管磷酸盐重吸收调节体内磷酸盐稳态。CKD 患者肾脏清除能力下降,早期即可出现钙磷代谢紊乱,引起 FGF23 代偿性升高,以减少肾脏磷的重吸收和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,从而维持钙磷代谢平衡^[1]。在 CKD 晚期,由于肾脏 Klotho 合成减少以及靶器官出现 FGF23 抵抗,高 FGF23 水平不仅不能有效调节钙磷平衡,反而出现一系列毒性作用,如甲状旁腺功能亢进、佝偻病、左心室肥厚、血管钙化等。

3 FGF23 对 CKD 患者相关靶器官的调节作用

3.1 FGF23 对甲状旁腺的作用 甲状旁腺是 FGF23 的另一靶器官,可表达 FGFR 及 α -Klotho 蛋白。其分泌的 PTH 是机体调节磷代谢的又一重要调节分子。FGF23 在甲状旁腺中的正常生理作用尚未明确,体内外研究表明 FGF23 可抑制 PTH 的合成和分泌,但大量实验数据表明 FGF23 与 PTH 呈正相关。这种相互矛盾的结果可能与甲状旁腺 FGFR 及 α -Klotho 蛋白表达下降、细胞增生标志物 Ki67 上调、甲状旁腺组织出现 FGF23 抵抗等有关,其机制有待进一步研究。CKD 患者可出现继发性甲状旁腺功能亢进(secondary hyperparathyroidism, SHPT),其机制与 FGF23 代偿性升高从而抑制 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,以及随着 CKD 进展,FGF23 不能有效维持磷平衡以及 FGF23-Klotho 轴对甲状旁腺功能的抑制作用减弱有关。

3.2 FGF23 对骨骼系统的作用 在骨骼矿化过程中磷不可或缺,FGF23 作为磷代谢调节分子,必然也对骨的发育和功能起到一定作用。FGF23 过度表达者可出现低磷血症、佝偻病/骨软化等,而 FGF23 缺乏者可出现高磷、高钙血症及严重骨疾病等。由于 FGF23 受 DMP1、PHEX 蛋白、FAM20C 激酶、血清磷水平、硬骨素等局部因素和 PTH、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 等全身因素调节,其对骨矿化的影响可能是通过多种与磷酸盐稳态相关的传导途径相互作用介导。FGF23 作为一种局部信号分子,通过促进骨矿化拮抗物的产生发挥其抑制骨矿化的作用。

4 FGF23 对心血管系统的作用

FGF23 是 CKD 患者多种心血管事件的危险因素,对预测 CKD 患者临床终点事件有重要价值。有动物实验表明,FGF23 可促进心肌纤维化并加重由心肌梗死或缺血/再灌注引起的舒张功能障碍,这与活性 β -连环蛋白和转化生长因子 β 的上调有关^[11]。

4.1 血压 一项对 128 例 CKD 患者的临床研究^[12]表明,血清 FGF23 水平与平均动脉压呈正相关。这提示,FGF23 对反映 CKD 患者血压水平及透析治疗效果有重要临床意义。

4.2 房颤 房颤(atrial fibrillation, AF)在 ESRD 患者中发病率更高,并增加了 CKD 患者进展为 ESRD 的风险。日本一项研究^[13]表明 FGF23 和房颤患病率独立于肾功能和血清钙磷代谢调节因子呈 U 型相关,但其机制尚不明确。

4.3 左心室肥厚 左心室肥厚(left ventricular hypertrophy, LVH)在 CKD 患者,尤其是 ESRD 患者中普遍出现,并与 CKD 患者心血管事件发生率及死亡率密切相关。多项临床研究证实 FGF23 对 LVH 具有促进作用。但 FGF23 与其受体结合需 α -Klotho 蛋白的参与,心肌细胞中没有 α -Klotho 蛋白表达,有研究却发现 FGF23 仍可导致左心室肥厚,提示 FGF23 可对心脏产生直接毒性作用。Mitsnefes et al^[14]在一项对 587 例 CKD 儿童研究中发现,对于 $\text{eGFR} \geq 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 的患儿,高 FGF23 水平与高 LVH 发生率显著相关。Leifheit-Nestler et al 也在一项对 24 例终末期肾病患儿的研究中发现 CKD 患者 FGF23 水平和 LVH 呈强正相关,并提示其信号传导机制可能是 FGFR4 依赖的 PLC γ /钙依赖磷酸酶/NFAT 途径的级联型信号传导,但目前尚缺乏数据证实^[15]。

4.4 血管钙化 血管钙化(vascular calcification, VC)在 CKD3-5 期患者中发病率可达 79%,并可用于预测 CKD 患者死亡率。CKD 晚期患者几乎在所有动脉,包括冠状动脉中均出现血管内膜及中膜钙化。FGF23 是各阶段 CKD 患者血管钙化的独立生物标志物。最近一项在对 227 例维持性血液透析患者的研究也发现 FGF23 水平与维持性血液透析患者腹主动脉钙化程度独立相关。FGF23 在血管钙化中如何发挥作用尚未完全明确,研究^[7]表明,FGF23 的增加可促进磷诱导的血管钙化。Nakahara et al^[8]在一项体外研究中发现 FGF23 抑制成骨细胞基因

表达并诱导人主动脉血管平滑肌细胞中骨保护素的表达,提示 FGF23 可能通过抗血管平滑肌细胞成骨转化作用抗血管钙化。

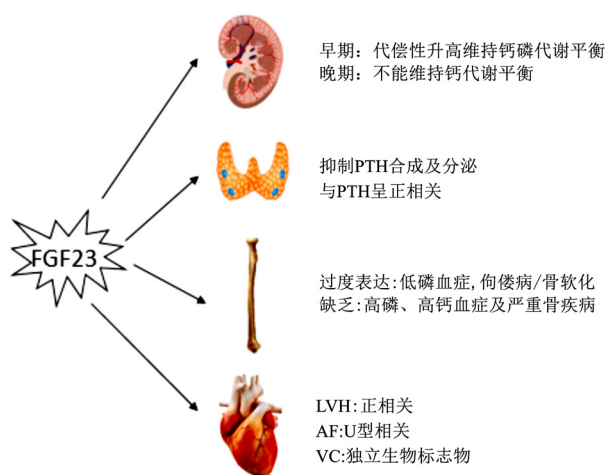


图2 FGF23对CKD患者相关靶器官的调节作用示意图

5 降 FGF23 药物在延缓慢性肾脏病进展中的应用

FGF23 是 CKD 患者钙磷代谢紊乱、血管钙化、心血管事件的重要生物标志物,也是维持性透析患者死亡的独立危险因素,可能在 CKD 2 期即出现升高,先于 CKD 患者 PTH 和磷水平的改变^[1]。CKD 早期 FGF23 水平代偿性升高可维持体内钙磷代谢平衡,但 CKD 晚期 FGF23 水平升高明显,促使患者出现各种全身并发症。鉴于 FGF23 水平升高较早,可早期有效预测 CKD 患者病情进展,降低 FGF23 水平可能是延缓慢性肾脏病病情进展,改善预后的有效措施。

5.1 降低血磷

限制饮食中磷摄入量或使用磷结合剂可以降低 FGF23 水平^[16]。采用不含钙的磷结合剂司维拉姆可降低 CKD 患者 FGF23 水平,尽管还没有明确的剂量-反应关系。而含钙的磷结合剂不仅不能降低其水平,甚至可使其水平升高。其机制可能是由于钙被认为是刺激 FGF23 合成的次要因子。烟酰胺是磷酸盐转运抑制剂,可有效阻断肠道 NaPi-2b 的表达,导致磷酸盐吸收减少,并可有效降低 FGF23 水平。

此外,近年来研究^[17]显示铁缺乏可刺激 FGF23 生成,而对于常染色体显性低磷血症性佝偻病以及 CKD 患者,其 FGF23 降解功能障碍,最终导致 FGF23 水平升高。因此,纠正铁缺乏也可能是有效降低 FGF23 水平的手段之一。含铁磷酸盐结合剂

主要包括蔗糖羟基氧化物(sucroferic oxyhydroxide, PA21)和柠檬酸铁复合物两种。PA21 与 FGF23 水平下降相关,提示 PA21 可降低 FGF23 水平,但其具体机制目前尚未明确。柠檬酸铁复合物可有效降低非透析 CKD 患者 FGF23 水平,在一项对 27 名铁缺乏的血液透析患者的为期 3 个月的研究中发现,柠檬酸铁复合物降 FGF23 效果优于司维拉姆,这种作用独立于血清磷水平^[18]。但由于其实验为短期开放标签实验,故长期疗效不能肯定。

5.2 拟钙剂

一项对 49 名腹膜透析患者的单中心回顾性研究发现,应用西那卡塞及增加腹膜透析灌注量可降低 FGF23 水平,提示西那卡塞及特定腹膜透析方案或可有效降低 FGF23 水平^[19]。西那卡塞是一种钙受体增敏剂,其降低 FGF23 水平的可能机制一方面是直接作用于骨细胞抑制 FGF23 合成,一方面是通过激活甲状旁腺钙感受器降低 PTH(已被证实可直接诱导 FGF23 合成)分泌,从而间接引起 FGF23 水平下降。

活性维生素 D 及其类似物已证实可引起 FGF23 水平升高。Hansen et al^[20]研究表明,阿法骨化醇和帕立骨化醇均可使血液透析患者 FGF23 升高 2~3 倍,而在清除后恢复基线水平。故避免过度使用活性维生素 D 及其类似物对降低 FGF23 水平或可发挥一定作用。

5.3 FGF23 抗体及 FGFR 阻断剂

FGF23 抗体可明显降低 FGF23 水平,但却可能引起血磷水平升高,增加患者死亡率。故如何在应用 FGF23 抗体降低 CKD 患者 FGF23 水平的同时有效控制磷水平尚有待进一步探索。此外, NVP-BGJ398(一种选择性 FGFR 阻断剂)能在分子信号传导通路水平上有效阻断 FGFR 发挥作用^[21],但如何在抑制 FGF23 对心脏等器官的毒性作用的同时不影响其正常生理功能尚有待研究。

5.4 甲状旁腺切除术及肾移植

对于难治性 SHPT,甲状旁腺切除术是一种有效治疗手段。有研究^[22]显示,FGF23 水平升高与 CKD 5 期患者心率变异性降低独立相关,而成功的甲状旁腺切除术可以逆转这些异常指标。肾移植作为终末期肾病的治疗手段,也可显著降低 FGF23 水平。Coskun et al^[23]在一项对 106 例肾移植患者和 30 例 CKD 患者的研究中则发现肾小球滤过率相同时其血清 FGF23 水平无明显差异。

6 展望

FGF23 作为 CKD 患者发生心血管事件及死亡

的独立危险因素及预测 CKD 进展的早期指标,有效降低 FGF23 水平对延缓慢性肾脏病进展、改善预后具有重要意义。限制磷摄入、降低磷水平、应用拟钙剂、合理应用活性维生素 D、应用 FGF23 抗体及 FGFR 阻断剂等是降低血清 FGF23 水平的有效措施,但仍有许多问题,如 FGF23 应控制在何种水平、FGF23 抗体和 FGFR 阻断剂应用时机及安全性等尚有待更多研究。

参考文献

- [1] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 770–4.
- [2] Isakova T, Wahl P, Vargas G S, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2011, 79(12): 1370–8.
- [3] Dinour D, Davidovits M, Ganon L, et al. Loss of function of Np-PIIIa causes nephrocalcinosis and possibly kidney insufficiency [J]. *Pediatr Nephrol* 2016, 31(12): 2289–97.
- [4] Han X, Yang J, Li L, et al. Conditional deletion of *fgfr1* in the proximal and distal tubule identifies distinct roles in phosphate and calcium transport [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0147845.
- [5] Gattineni J, Alphonse P, Zhang Q, et al. Regulation of renal phosphate transport by FGF23 is mediated by FGFR1 and FGFR4 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(3): F351–8.
- [6] Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel [J]. *Embo J*, 2014, 33(3): 229–46.
- [7] Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency [J]. *Kidney Int*, 2014, 85(5): 1103–11.
- [8] Nakahara T, Kawai-Kowase K, Matsui H, et al. Fibroblast growth factor 23 inhibits osteoblastic gene expression and induces osteoprotegerin in vascular smooth muscle cells [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 253: 102–10.
- [9] Bian A, Neyra J A, Zhan M, et al. Klotho, stem cells, and aging [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 1233–43.
- [10] Zhou L, Li Y, Hao S, et al. Multiple genes of the renin-angiotensin system are novel targets of Wnt/beta-catenin signaling [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(1): 107–20.
- [11] Hao H, Li X, Li Q, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of beta-catenin [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 64649–64.
- [12] Li J X, Yu G Q, Zhuang Y Z. Impact of serum FGF23 levels on blood pressure of patients with chronic kidney disease [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(3): 721–5.
- [13] Miyamura M, Fujita S, Morita H, et al. Circulating fibroblast growth factor 23 has a U-shaped association with atrial fibrillation prevalence [J]. *Circ J*, 2015, 79(8): 1742–8.
- [14] Mitsnefes M M, Betoko A, Schneider M F, et al. FGF23 and left ventricular hypertrophy in children with CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(1): 45–52.
- [15] Leifheit-Nestler M, Grosse Siemer R, Flasbart K, et al. Induction of cardiac FGF23/FGFR4 expression is associated with left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2016, 31(7): 1088–99.
- [16] Tsai W C, Wu H Y, Peng Y S, et al. Effects of lower versus higher phosphate diets on fibroblast growth factor-23 levels in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(11): 1977–83.
- [17] 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, 23(4): 411–9.
- [18] Iguchi A, Kazama J J, Yamamoto S, et al. Administration of ferric citrate hydrate decreases circulating FGF23 levels independently of serum phosphate levels in hemodialysis patients with iron deficiency [J]. *Nephron* 2015, 131(3): 161–6.
- [19] Yamada S, Tsuruya K, Tokumoto M, et al. Total phosphate elimination is negatively associated with increased serum fibroblast growth factor 23 levels in patients who undergo peritoneal dialysis [J]. *Ther Apher Dial* 2017, 21(1): 71–8.
- [20] Hansen D, Rasmussen K, Pedersen S M, et al. Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol [J]. *Nephrol Dial Transplant* 2012, 27(6): 2263–9.
- [21] Du E, Xiao L, Hurley M M. FGFR inhibitor ameliorates hypophosphatemia and impaired engrailed-1/Wnt signaling in FGF2 high molecular weight isoform transgenic mice [J]. *J Cell Biochem* 2016, 117(9): 1991–2000.
- [22] Zhang L N, Yang G, Cheng C, et al. Plasma FGF23 levels and heart rate variability in patients with stage 5 CKD [J]. *Osteoporos Int* 2015, 26(1): 395–405.
- [23] Coskun Y, Paydas S, Balal M, et al. Bone disease and serum fibroblast growth factor-23 levels in renal transplant recipients [J]. *Transplant Proc* 2016, 48(6): 2040–5.