

成纤维母细胞生长因子 23 的研究进展

庄 兴 综述, 陈福祥 审校

(上海交通大学医学院附属第九人民医院检验科 200011)

关键词: 胞间信号肽类和蛋白质类; 成纤维细胞; 研究**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.025**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2011)07-0778-04

成纤维母细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 是近年来被证实的调节机体血磷稳定的因子。作为一种分泌性蛋白质, 主要有骨细胞产生, 作用于肾脏对磷的重吸收而有效地维持血磷的稳定, 同时还参与骨的矿化和分化等。FGF23 过多或过少都将破坏血磷的稳定性, 从而引发多种疾病。现就 FGF23 相关研究进展作一综述。

1 FGF 家族中的 FGF23 及其蛋白质结构

FGF 是一种多功能的非特异性活性物质。至今通过同源序列 PCR 和 T7 噬菌体 C-DNA 显示等方法鉴定出人类有 23 种 FGF (FGFS)。FGFS 作为细胞间信号分子在胚胎发育和分化过程中是最具重要功能的细胞因子。人类 FGFS 与小鼠的 FGF 的同源性达到 70%~90% 以上, 通过不同的 FGF 基因敲除小鼠 (KO) 模型显示不同的 FGF 形态因子表型。

近年来报道的 FGF23 是属于 FGFS 中的一员, 与 FGF19 享有共同的核心区域, 属于 FGF19 亚家族成员之一, 与 FGF19、FGF21 分别有大约 22%、24% 相同的氨基酸序列, 是同源基因产物。与鼠的 FGF23 有大约 72% 的同源性^[1]。

FGF23 基因位于染色体 12p13 上, 包含有 3 个外显子, 表达的 mRNA 可编码约 251 个氨基酸的蛋白质, 其中前 24 个氨基酸残基被认为是一种信号肽, 推测 FGF23 是一种类似激素的分泌性蛋白^[2]。FGF23 蛋白相对分子质量在 32×10^3 , 蛋白水解酶在精氨酸 179 和丝氨酸 180 之间加工, 分成更小的 18×10^3 氨基端片段 (N) (25~179) 和 12×10^3 的羧基端片段 (C) (180~251)。邻近蛋白酶加工的部位, 氨基酸序列精氨酸 176-X-X-精氨酸 179 可以被弗林蛋白酶识别, 弗林蛋白酶是一种类似于枯草杆菌蛋白酶类样的蛋白酶原转化酶, 研究表明是抑制蛋白酶原转化的酶, 因此也抑制了 FGF23 蛋白的加工过程, 影响 FGF23 的降解, 使循环中含量增多^[3]。

FGF23 的 N 端是 β 三叶草结构区, 与 FGF19 结构区相似, 包含了 FGF 家族的同源区域, 可以与 FGF 受体 (FGFR) 结合; C 端是不同于其他家族成员的独特延伸区, 与 FGFS 中其他因子相比, 有与众不同的生物学活性。人工合成的 FGF23 的 N 端和 C 端的片段多肽在体内实验表明均不具有生物学活性^[4]。但最近的研究显示 C 端片段与高磷酸盐尿也相关, 在 KO 小鼠中 C 端片段的多肽 (180~251) 与 FGF23 分子更短的片段 (180~205) 都能诱导尿磷酸盐的排泄增加^[5]。尽管缺乏 FGF23 的受体区域, C 片段区却仍具有其生物学活性, 其理论有待于更多的实验证实。

FGF23 的生物学活性是骨细胞产生 FGF23, 远距离调节肾脏中磷酸盐的代谢, 具有内分泌激素的特征。体内实验证实 FGF23 作为一种对抗调节激素, 参与抑制肾脏中 25-羟维生素 D-1 α 羟化酶 mRNA 的表达, 以减少血液中活性维生素 D-1, 25 (OH)₂D₃ 的产生, 也可以诱导 25-羟维生素 D-24 羟化酶, 以降解除 1, 25 (OH)₂D₃; 同时减少肾脏中钠磷协同转运蛋白 2a 和 2c

(type II-2a, 2c sodium-phosphate co-transporter, NaPi2a, 2c) mRNA 及其蛋白水平的表达, 继而减少肾脏磷酸盐的重吸收, 增加尿液中磷酸盐的排泄^[6]。动物实验表明 FGF23 KO 小鼠表现为高磷血症、近曲小管对磷的重吸收增加和 1, 25 (OH)₂D₃ 高水平。因此, FGF23 对正常的磷酸盐和维生素 D 的代谢是必须的^[7]。

2 FGF23 的调控

2.1 骨细胞局部因子对 FGF23 的合成和分泌 FGF23 主要在骨细胞和骨的格根包尔细胞合成^[8]。其次在骨髓、胸腺和淋巴结静脉窦的内皮细胞和腹外侧核上表达, 小肠、脉络丛也有 FGF23 表达。由于肾脏中未发现 FGF23 基因, 因此目前认为 FGF23 是由骨细胞等肾外组织产生并经过血液循环到达肾脏发挥其生物学活性的。相关研究证实, 同样表达于骨的基因产物 PHEX、DMP1 和 MEPE 不仅参与调节骨的形成和矿化, 还对骨细胞中 FGF23 基因有重要的调控作用。

PHEX (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) 是在 X 染色体上与内肽酶同源的磷调节基因, 它编码的蛋白属于膜结合金属蛋白酶 M13 家族成员, 这一蛋白酶家族具有分解小肽激素的能力, 可能 FGF23 是它的作用底物。虽然确切的机制尚无完全明确, 但 PHEX 失活或钝化后, 通过刺激骨骼中 FGF1 的含量, 从而直接刺激 FGF23 启动子, 增加 FGF23 的表达, 同时减少 GALNT3 的分泌。GALNT3 (N-乙酰氨基半乳糖转移酶: 二磷酸尿苷-N-乙酰- α -D-半乳糖胺多肽 N-乙酰氨基半乳糖氨基转移酶) 是与高尔基体相关的酶, 它的作用在于能选择性地识别 FGF23 氨基酸序列 162~228 区域, 使其氧糖基化, 维持 FGF23 蛋白的稳定, 防止其降解, 保证 FGF23 的完整性^[9]。

牙本质基质蛋白 (dentin matrix protein 1, DMP1) 是一种酸性非胶原细胞外基质蛋白, 能够促进骨的矿化^[10]。删除 DMP1 会增加骨细胞中 FGF23 的表达, 从而引起循环中含量增加^[11]。

细胞外基质磷酸糖蛋白 (matrix extracellular phosphoglycoprotein, MEPE) 是短整合素结合配体作用糖蛋白家族中的成员之一, 由 525 个氨基酸组成, 基因定位于染色体 4q21, 与 DMP1 功能相反, 是骨矿化的抑制剂。有实验证实 MEPE 通过增加 FGF23 的含量, 引起高磷酸盐尿^[12-13]。因此, 骨细胞基质上的 PHEX、MEPE 和 DMP1 都具有调节循环中 FGF23 含量的作用, 但具体机制均不清楚^[14]。

由此可见, FGF23、PHEX、DMP1 和 MEPE 组成了一个新的激素-酶-细胞外基质蛋白轴, 通过这个轴可以调节磷的平衡和骨骼的矿化。

2.2 FGF23、FGFR 与 klotho FGF23 必须与其受体结合才能发挥其生物学效应。FGF23 受体 (FGFR) 有 4 种亚型, 是酪氨酸蛋白激酶家族成员, 包含 1 个细胞外结构区、1 个跨膜区

和细胞内酪氨酸结合区。FGFR1 是 FGF23 在肾脏的主要受体。但 FGF23 与 FGFR 的亲合力很低,还要辅助因子 klotho (KL)参与。人的 KL 蛋白全长 1 014 个氨基酸,是 I 型单跨膜蛋白,结构与 β 糖苷酶相似,具有延缓衰老、抗氧化等作用。主要在肾脏远曲小管、甲状旁腺、脑垂体和脉络膜丛的上皮、胎盘、前列腺中表达。KL 蛋白可直接与 FGFR 结合,两者形成的复合体与 FGF23 的亲合力远大于单独一种与 FGF23 的亲合力。因此 KL 蛋白是 FGF23 信号转导中其受体的基本辅助因子,而且 KL 蛋白在肾脏中也可通过蛋白激酶 C 通路而抑制 1α 羟化酶基因的表达,从而减少维生素 D_3 的活化,由此证明 KL 蛋白本身就是 FGF23 的共受体之一。但由于 KL 在远曲小管表达,而 FGF23 表达在近端小管,说明 KL 在远曲小管的作用可能不依赖 FGF23。使用肾脏匀浆液为材料,也证实 KL 蛋白本身与 FGF23 特异性结合,当 KL 蛋白表达增加时,增强了肾细胞与 FGF23 的亲合力,且细胞对 FGF23 的反应灵敏性加强。动物实验表明,KL 蛋白的单克隆抗体注射到小鼠体内后,FGF23 的诱导作用明显降低。

由此表明,FGF23 的 N 端与 FGFR1 结合,C 端与 KL 结合,形成 FGFR1-FGF23-KL 具有生物学活性的复合物,激活下游的 RAS/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)途径,抑制肾小管刷状缘膜上的钠磷协同转运蛋白 2a 和 2c,发挥 FGF23 的生理作用,通过细胞膜上特定受体实现血磷调节^[15-16]。

2.3 肾、甲状旁腺对 FGF23 的调控 FGF23 主要的靶器官是肾脏,这个激素的主要功能是调节磷酸盐的重吸收和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平。体内维生素 D_3 首先在肝脏被 25 羟化酶催化成 $25(\text{OH})_2\text{D}_3$,后者在肾脏经 1α 羟化酶催化成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 才能有生物学活性。因此 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 是维生素 D 的活化形式,它可以促进肾小管对钙、磷的重吸收,抑制甲状旁腺分泌 PTH,并促进肠道磷吸收,当 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 含量减少后血磷下降,PTH 水平升高,尿磷排泄增加,从而引起低磷血症^[17]。而增加的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能增强 FGF23 在骨细胞中转录,其机制是激活位于 FGF23 启动子区域的维生素 D 受体(VDR)来实现的^[18]。研究认为 FGF23 是 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的反调节因子,以对抗维生素 D 介导的抑制 PTH 生成和促进肠道重吸收磷的生理活动。因此, $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与 FGF23 两种激素互相作用,形成反馈环路,共同完成肾-肠-骨轴的磷平衡^[19-20]。

FGF23 表达受维生素 D 、磷酸盐和可能的 PTH 的调控。日常饮食中磷的摄入和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 含量的改变都可以直接上调 FGF23 启动子^[21-22]。

3 FGF23 相关性疾病

一个体质量 70 kg 的人体内磷含量在 700 g 左右,将近 80% 在骨骼以晶体状羟磷灰石 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ 形式存在,大约 9% 在骨骼肌内,10.9% 在内脏,0.1% 在细胞外液,细胞外的磷酸盐大多数以磷酸酯的形式存在^[23]。

急性血磷酸盐过少可引起心脏病、心功能紊乱和血液异常;慢性血磷酸盐减少则可发生骨的矿化功能异常进而发展成佝偻病和骨软化。而高磷酸盐血症往往引发继发性甲状旁腺亢进(SHP),通常出现在慢性肾脏疾病(CKD)患者中。

3.1 血磷减少性疾病 (1)FGF23 基因中出现错义突变如 R176Q(527G>A)、R179Q(536G>A)和 R179W(535C>T)导致翻译产物中有两个精氨酸受到影响;在精氨酸 176-RXXR-精氨酸 179 序列区是转化酶与弗林蛋白酶裂解的部位,其突变的结果影响了 FGF23 降解,造成了循环中 FGF23 增多,最终导致常染色体显性低血磷酸盐性佝偻病(ADHR)发生。

ADHR 多数在儿童期发病,表现为佝偻病;少数在青春期后发病,表现为骨软化。ADHR 的生化改变为肾脏排磷增加、低磷血症,血中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 反常地处于正常或低水平^[24]。(2)近年来有报道,在常染色体隐性低磷酸盐血症性佝偻病(AR-HR)患者中发现非胶原性骨基质蛋白 1(DMP-1)突变,通过连锁分析将该致病基因定位于 4q21,这类患者的临床症状为循环中有大量的 FGF23^[25]。(3)抗维生素 D 性佝偻病是性连锁遗传性低磷酸盐性佝偻病(XLH),在 X 染色体上与肽链内切酶同源的磷酸盐调控基因(PHEX)钝化突变引起的。PHEX 基因的第 2 个外显子有 1 个碱基对缺失或 PHEX 基因的一大段缺失,其密码子转录过早中止,从而使其编码的 PHEX 蛋白表达停止或缺陷而直接或间接地影响 FGF23 的表达,导致循环中 FGF23 含量升高。XLH 患者在临床上是以低磷血症、维生素 D_3 和 PTH 代谢异常以及骨矿化缺陷为特征的^[26]。(4)与 ADHR 生化改变类似的 TIO(tumor induced osteomalacia)是由肿瘤组织表达过量的 FGF23 而引起的获得性低磷性血症。肿瘤细胞中 FGF23 mRNA 水平表达高,Western 印迹分析显示肿瘤组织中有大量 FGF23 蛋白表达,免疫组化方法同样显示 TIO 肿瘤组织中 FGF23 的染色阳性,引起临床的反应性低磷血症。但 TIO 患者血中 FGF23 水平的变化并不一致,多数含量升高数十倍以上,但也有患者仅略高于正常范围。临床表现为肌肉无力、骨痛、严重者出现骨折、骨骼畸形。生化特点为血磷降低,尿磷增多,血 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平降低或正常^[27]。

临床上,人们常把 ADHR、ARHR、XLH 和 TIO 统称为低磷酸盐性佝偻病(HR)。

3.2 血磷增高性疾病 (1)FGF23 基因突变或表达异常所致完整性 FGF23 减少的家族性肿瘤样钙沉着症(familial tumoral calcinosis,FTC)是一组常染色体隐性遗传病,主要病理改变为软组织异位钙化,可导致皮肤和骨的二次感染,常伴动脉瘤。牙齿异常,也可见皮疹,主要表现为大关节周围皮下组织的钙质沉积,同时伴 PTH 和维生素 D 代谢产物的异常,继发性肾小管和小肠对磷的重吸收增加,血磷升高显著^[28]。目前发现与 FTC 发病相关的主要有 GALNT3 基因、FGF23 基因和 KL 基因。FGF23 基因隐性突变导致酶切位点改变,减少或停止了完整 FGF23 的分泌;GALNT3 基因表达缺陷导致 FGF23 稳定性改变,增加 FGF23 蛋白水解和(或)无功能性 FGF23 多肽片段增加;KL 作为 FGF23 与受体结合的辅助因子,其基因突变导致 FGF23 信号传递受阻。这 3 个基因的缺陷都使循环中 FGF23 的含量减少,从而影响 FGF23 发挥其生理学作用。(2)慢性肾功能疾病中 FGF23 水平增高^[29-31]。慢性肾脏疾病(CKD)时可出现持续性钙、磷代谢紊乱,因长期钙磷代谢紊乱会导致甲状旁腺机能失调及各种肾性骨病发生,还会出现血管钙化、心血管事件发生。

过去的研究多集中在钙-PTH-维生素 D 轴对血磷、钙和 PTH 的调节作用,其机制是甲状旁腺、肾脏及胃肠道是该系统中 3 个主要靶器官。当机体出现低血钙时,PTH 生成和释放增加,激活 1α 羟化酶,增加 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的合成,促进肠道钙吸收;同时促使肾对磷清除增加,从而维持钙磷乘积稳态;PTH 还增加骨对钙、磷的释放。当肾衰竭时, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成减少,肠道钙吸收减少,机体发生低血钙,PTH 生成释放增加,此时异常升高的 PTH 不能代偿钙磷代谢紊乱,反而出现甲状旁腺增生,到终末期肾衰(ERSD)时便出现常见的甲状旁腺机能亢进(继发性甲状旁腺亢进)及各种肾性骨病。

由骨细胞产生的 FGF23 作用于肾脏调节磷的代谢,由此

形成的骨-FGF23-肾系统,揭示了继发性甲状旁腺机能亢进及肾性骨病的新机制。研究显示^[32-34],在 CKD 早期,FGF 增加可以提高尿液中磷酸盐的排泄,防止高磷酸盐血症的发展,从而减少循环中 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的含量,却有助于继发性甲状旁腺机能亢进的发展。

4 FGF23 的测定

由于 FGF23 裂解后的 N 端和 C 端均无活性,因此只有分别标记的两类抗体相结合才能检测出有生物活性的全段 FGF23。目前应用两种单克隆抗体,分别识别 FGF23 的 N 端 β 三叶草结构区和 C 端独特延伸区,应用夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 104 例健康成人外周血全段 FGF23,其参考范围为 $8.2 \sim 54.3 \text{ ng/L}$,平均 $(28.9 \pm 1.1) \text{ ng/L}$ ^[35]。另一种检测方法同样是 ELISA 法,特异性识别 FGF23 的 C 端部位的多克隆抗体,FGF23 含量平均为 104 rU/mL 。化学发光法是近年来发展的检测 FGF23 方法,与 ELISA 法相比可能更灵敏,但没有相关统计数据。

5 结 论

FGF23 是近年来发现的 FGF 因子。目前已研究出:(1) FGF23 是体内重要的调控磷平衡的内分泌激素。(2)它是通过抑制肾脏中 1α 羟化酶和钠磷转运蛋白的活力来实现其生物学活性的,减少肾脏对磷酸盐的重吸收,减少循环中 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平。(3)FGF23 和甲状旁腺激素(PTH)之间可能存在的相互关系,即 FGF23 抑制 PTH 的分泌。(4)FGF23 生物学功能的实现需要一个或多个 FGFR 和 KL 辅助因子的参与。(5)上调 FGF23 的表达是通过血清中磷酸盐和 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的水平,而下调的机制虽没有明确,但下调因子是 PHEX 和 DMP1。

机体磷的内环境的稳定是多因素参与调节的结果,目前已知道的有维生素 D_3 、PTH 和 FGF23。而后的发现对血磷的体内代谢机制有了新的提升,尤其是在和磷相关的遗传学疾病上,以及 CKD 患者发生的继发性甲状旁腺机能亢进、透析患者死亡率的预测、肾脏移植患者发生的低磷酸盐血症等相关病原学方面^[36-37]。因此,在血磷状态异常情况下测定 FGF23 作为特异的诊断、监测和治疗指标应引起临床足够的重视^[38]。

总之,FGF23 使人们对体内血磷调节有一个新的了解,FGF23 过多和过少所致疾病的研究,有助于人们对相关疾病的发病机制、诊断、新的治疗方法及其预后提供一定的帮助。但 FGF23 的生物学作用的机制仍然有许多未阐明的问题,如 PHEX 和 DMP1 是如何影响 FGF23 基因的表达和分泌,日常饮食和血清中的磷酸盐是如何调控 PTH、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 和 FGF23 分泌;FGF23 突变是如何削弱 FGF23 的分泌及其负反馈通路。这些与 FGF23 相关的基础和临床研究还有待于进一步进行。

参考文献

- [1] Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N, et al. 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, 277(2): 494-498.
- [2] Yamashita T. Structural and Biochemical Properties of Fibroblast Growth Factor 23[J]. *Ther Apher Dial*, 2005, 9(4): 313-318.
- [3] Benet PA, Lorenz DB, Zischka H, et al. FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX[J]. *Bone*, 2004, 35(2): 455-462.
- [4] Shimada T, Muto T, Urakawa I, et al. Mutant FGF-23 responsible

- for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo[J]. *Endocrinology*, 2002, 143(8): 3179-3182.
- [5] Berndt TJ, Craig TA, McCormick DJ, et al. Biological activity of FGF-23 fragments[J]. *Pugers Arch*, 2007, 454(4): 615-623.
- [6] 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.
- [7] Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of FGF23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(4): 561-568.
- [8] Mirams M, Robinson BG, Mason RS, et al. Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate[J]. *Bone*, 2004, 35(5): 1192-1199.
- [9] Liu S, Tang W, Fang J, et al. Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone[J]. *Mol Endocrinol*, 2009, 23(9): 1505-1518.
- [10] Tartaix PH, Doulaverakis M, George A, et al. In vitro effects of dentin matrix protein 1 on hydroxyapatite formation provide insights into in vivo functions[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18115-18120.
- [11] Feng JQ, Ward LM, Liu S, et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism[J]. *Nat Genet*, 2006, 8(11): 1310-1315.
- [12] Liu S, Rowe PS, Viethaler L, et al. Phosphorylated acidic serine-aspartate rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity[J]. *J Endocrinol*, 2007, 192(1): 261-267.
- [13] Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, et al. MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and inhibin[J]. *Bone*, 2004, 34(2): 303-319.
- [14] Liu S, Brown TA, Zhou J, et al. Role of matrix extracellular phosphoglycoprotein in the pathogenesis of X-linked hypophosphatemia[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(6): 1645-1653.
- [15] Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9): 2684-2691.
- [16] Kuro M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor 23 signaling and phosphate/calcium metabolism[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2006, 15(4): 437-441.
- [17] Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(4): 561-568.
- [18] 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.
- [19] Quarles LD. FGF23, PHEX and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 285(1): E1-9.
- [20] Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor 23 klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis[J]. *J Endocrinol*, 2007, 194(1): 1-10.
- [21] Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR, et al. Regulation of terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women[J]. *J Bone Miner Res*, 2006, 21(8): 1187-1196.

- [22] Nishi H, Nii KT, Nakanishi S, et al. Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of broblast growth factor 23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism[J]. *Nephron Clin Pract*, 2005, 101(2):94-99.
- [23] Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment[J]. *Am J Med*, 2005, 118(10):1094-1101.
- [24] Adhr C. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23[J]. *Nat Genet*, 2000, 26(3):345-348.
- [25] Lorenz DB, Bastepe M, Benet PA, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis[J]. *Nat Genet*, 2006, 8(11):1248-1250.
- [26] Roetzer KM, Varga F, Zwettler E, et al. Novel PHEX mutation associated with hypophosphatemic rickets[J]. *Nephron Phusiol*, 2007, 106(1):8-12.
- [27] Shimada T, Mizutani S, Muto T, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2001, 98(11):6500-6505.
- [28] Garringer HJ, Malekpour M, Esteghamat F, et al. Molecular genetic and biochemical analyses of FGF23 mutations in familial tumoral calcinosis[J]. *AM J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(4):929-937.
- [29] Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K, et al. FGF23 in patients with end stage renal disease on hemodialysis[J]. *Kideny Int*, 2004, 65(5):1943-1946.
- [30] Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency[J]. *Am J Kideny Dis*, 2004, 44(2):250-256.
- [31] Gupata A, Winer K, Econs MJ, et al. FGF23 is elevated by chronic hyperphosphatemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(9):4489-4492.
- [32] Juppner H, Wolf M, Salusky IB. FGF23: more than a regulator of renal phosphate handling[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 30(11):3392-3399.
- [33] Westerberg PA, Linde T. Regulation of fibroblast growth factor 2-3 in chronic kidney disease[J]. *Nephrol Dial Trans*, 2007, 22(11):3202-3207.
- [34] Nagano N, Miyata S, Abe M. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(3):531-537.
- [35] Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, et al. Increased circulatory level of biologically active full length FGF23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(11):4957-4960.
- [36] Lavi MV, Wassemann G, Meir T, et al. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 8(6):235-237.
- [37] Nakai K, Komaba H, Fukagawa M. New insights into the role of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2010, 22(36):458-461.
- [38] Nielsen SS, Pedersen SM, Kassem M, et al. Fibroblast growth factor 23 a phosphate regulating hormone[J]. *Ugeskr Laeger*, 2010, 172(20):1521-1527.

(收稿日期:2010-12-01)

• 综 述 •

侵袭性真菌感染实验室早期诊断方法的现状与展望

曹楠楠 综述, 郑 磊, 王 前[△] 审校

(南方医科大学南方医院检验医学中心, 广州 510515)

关键词: 真菌; 实验室; 诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.07.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)07-0781-03

随着化疗药物、免疫抑制剂等的广泛应用及器官移植学的发展,侵袭性真菌感染(invasive fungal infection, IFI)发生率显著上升。尽管不断有新的抗真菌药物问世,但 IFI 的死亡率仍然很高。

IFI 的病原真菌多为念珠菌、曲霉菌属,常发生于恶性肿瘤、移植后免疫力低下及危重症患者。近些年,还常常伴随一些过去较为少见的毛霉菌、根霉菌等真菌感染^[1]。尽早诊断感染,确定病原真菌,成为临床的迫切需求。

现有检测 IFI 的方法可分为培养法和非培养法。培养法是检测真菌感染的金标准,但培养时间长,特异性和敏感性低,也不能区分是非致病性定植,还是侵袭性感染。非培养法包括血清学方法和分子生物学方法。与培养法相比,非培养方法具有检测时间短、敏感性和特异性相对较高的特点,逐渐成为快速检测 IFI 的首要之选。现就侵袭性真菌感染的非培养检测方法作一阐述。

1 血清学方法

血清学方法是一种重要的诊断 IFI 的方法。通过检测真菌抗原抗体、代谢产物等,提供诊断线索及疾病进程的有关信息。

目前 IFI 检测抗原主要包括两种:(1,3)- β -D 葡聚糖[(1,3)- β -D glucan, BG]和半乳甘露聚糖(galactomannan, GM)。BG 是除接合菌和新型隐球菌外所有真菌细胞壁组分。人体细胞壁上不存在这种多糖,这一特点使其成为检测侵袭性真菌感染的一种理想标志物。但在接受血液透析、免疫球蛋白治疗以及其他包含葡聚糖的药物治疗的患者中可见假阳性结果。且此抗原与阿莫西林、革兰染色阳性的微生物细胞壁组分有交叉反应。因此 BG 检测的结果应结合临床症状进行解释,监测血清 BG 水平可评估治疗效果。GM 是曲霉菌特异性抗原,存在于曲霉菌细胞壁上,在菌丝生长时被释放到周围组织中。Meta 分析显示,半乳甘露聚糖-酶联免疫分析(galactomannan-

[△] 通讯作者, E-mail: wangqian@fimmu.com。