

FGF23与糖尿病肾病的相关性研究进展

牛贝贝¹, 毕 皎², 李雪萍^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安医学院, 西安常见老年病防治重点实验室, 陕西 西安

收稿日期: 2025年7月19日; 录用日期: 2025年8月12日; 发布日期: 2025年8月20日

摘 要

近年来随着全球糖尿病患病率的持续攀升, 糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)已成为慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)和终末期肾病的首要病因, 严重威胁患者的生存质量和长期预后。DKD作为糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一, 是由长期高血糖所致的肾脏结构和功能进行性损害的疾病, 其特征性临床表现为持续性高血压、难治性蛋白尿和进行性肾功能下降, 常合并显著的钙磷代谢紊乱。成纤维细胞生长因子23 (Fibroblast growth factor 23, FGF23)是一种主要由骨细胞和成骨细胞分泌的内源性生长因子, 通过与FGFR- α -Klotho受体复合物结合, 调控肾脏磷酸盐排泄和活性维生素D代谢, 维持血磷平衡; 但在糖尿病中, 其表达异常升高, 驱动钙磷代谢紊乱和血管损伤。因此, 深入阐明其分子机制并探索其作为疾病预测标志物的临床价值对于改善患者的预后至关重要。现就国内外有关血清FGF23水平与DKD相关性的研究进行综述。

关键词

糖尿病肾病, 成纤维生长因子23, 慢性肾脏病

Research Progress on the Correlation between FGF23 and Diabetic Kidney Disease

Beibei Niu¹, Jiao Bi², Xueping Li^{2*}

¹Graduate Affairs Office, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Xi'an Key Laboratory for Prevention and Treatment of Common Aging Diseases, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jul. 19th, 2025; accepted: Aug. 12th, 2025; published: Aug. 20th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 牛贝贝, 毕皎, 李雪萍. FGF23 与糖尿病肾病的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1202-1207.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582353

Abstract

Diabetic kidney disease (DKD) has become the leading cause of chronic kidney disease (CKD) and end-stage renal disease with the continuous rise in the global prevalence of diabetes in recent years, posing a serious threat to patients' quality of life and long-term prognosis. DKD, one of the most common chronic microvascular complications in diabetic patients, is a progressive disorder of renal structure and function caused by prolonged hyperglycemia. DKD is clinically characterized by persistent hypertension, refractory proteinuria, and progressive decline in renal function, which is frequently accompanied by serious abnormalities in calcium-phosphorus metabolism. Fibroblast growth factor 23 (FGF23), an endogenous growth factor mainly secreted by bone cells and osteoblasts, usually binds to the FGFR- α -Klotho receptor complex to regulate renal phosphate excretion and active vitamin D metabolism to maintain blood phosphorus balance; yet the expression of FGF23 is elevated abnormally, driving calcium-phosphorus metabolism disorders and vascular damage in diabetes. Therefore, a deeper understanding of its molecular mechanisms and exploration of its clinical value as a predictive biomarker are crucial for improving patient prognosis. This review summarizes current research on the correlation between serum FGF23 levels and DKD, both domestically and internationally.

Keywords

Diabetic Kidney Disease, Fibroblast Growth Factor 23, Chronic Kidney Disease

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. FGF23 概述

1.1. FGF23 的结构

成纤维细胞生长因子 23 (Fibroblast growth factor 23, FGF23) 作为 FGF 家族的重要成员, 自 2000 年被发现以来, 其分子特征和生理功能逐渐被阐明[1][2]。FGF23 由位于人类染色体 12p13 上的基因编码, 是一种分子量约 32 kDa 的分泌型蛋白, 包含 251 个氨基酸[3], 即完整 FGF23 (Intact fibroblast growth factor 23, iFGF23)。从结构上看, FGF23 具有典型的分泌蛋白特征: N 端 24 个氨基酸构成信号肽, 引导蛋白质进入分泌途径, 该肽段在成熟过程中被切除, 最终形成具有生物活性的 227 个氨基酸成熟蛋白。FGF23 中间的 155 个氨基酸(第 25~179 位氨基酸)即 N 端区域构成 FGF 家族保守的核心功能区域, 负责与受体结合。这一区域是 FGF23 与其经典受体结合的关键部位, 决定了 FGF23 与受体的相互作用和信号传导能力, 但 FGF23 对同源 FGF 受体(Fibroblast growth factor receptor, FGFR)的亲合力很差, 需要 α/β klotho 辅助受体蛋白才能结合、二聚化和激活其同源 FGFR。独特的 C 端区域(第 180~251 位氨基酸)则赋予 FGF23 特异性功能, 具有重要的生理活性, 该区域包含一个高度保守的蛋白水解切割位点(Arg176-Arg179), 是弗林蛋白酶识别和切割的靶点, 切割后的 FGF23 会失去活性, 即无活性的 C 末端 FGF23 (C-terminal fibroblast growth factor 23, cFGF23)片段, cFGF23 片段仍保留着与某些抗体结合的能力, 但失去了激活 FGFR-Klotho 信号复合体的功能, 不具备 iFGF23 的生理活性, 因此 C 末端的完整性对于 FGF23 的功能至关重要。C 末端还包含多个保守的半胱氨酸残基, 形成二硫键以稳定蛋白质结构, 这一区域对 FGF23 的稳定性及其与 α -Klotho 的相互作用至关重要。

1.2. FGF23 维持机体钙磷稳态的生理功能

FGF23 是一种主要由骨细胞和成骨细胞分泌的内分泌型生长因子,在维持机体磷钙稳态中发挥重要作用。既往研究表明 FGF23 主要作用于肾脏的近曲小管,抑制肾小管对磷的重吸收,从而增加尿磷的排泄。当血磷升高时,机体为促进磷排泄以防高磷血症,FGF23 通过与肾脏远端小管上皮细胞上的 Klotho-FGFR1c 复合体结合,激活下游信号通路,间接抑制肾小管上皮细胞顶膜上的钠-磷协同转运蛋白(NaPi-IIa 和 NaPi-IIc)表达,从而减少肾脏对磷的重吸收,使尿磷排泄量增加 2~3 倍[4]。这种调控机制在 CKD 患者中尤为显著,临床对照研究显示,血液透析组和腹膜透析组患者的血清 FGF23 水平显著高于健康对照组,且血透组 FGF23 水平也明显高于腹透组,而血透组 Klotho 蛋白水平明显低于健康对照组,血透组与腹透组 Klotho 蛋白水平相近,提示肾功能减退导致的磷潴留可通过正反馈机制持续刺激 FGF23 分泌,而不同透析方式对磷清除效率的差异可能是导致 FGF23 水平差异的重要原因[5]。其次,FGF23 还通过调节维生素 D (Vitamin D, VD)代谢影响机体钙磷代谢稳态。研究发现 FGF23 一方面可直接抑制肾脏 1 α -羟化酶(CYP27B1)减少 1,25-二羟基维生素 D₃(1,25(OH)₂D₃)生成,另一方面可上调 24-羟化酶(CYP24A1)加速其降解。这种调控机制与甲状旁腺激素(Parathyroid hormone, PTH)形成复杂交互,二者虽协同促进尿磷排泄,但在 VD 代谢中呈现拮抗作用。综上所述,FGF23 可抑制而 PTH 促进 1,25(OH)₂D₃ 合成[6][7]。动物实验证实,FGF23 基因敲除小鼠即使补充外源性 1,25(OH)₂D₃ 仍会出现高磷血症,而同时敲除 FGF23 和 Cyp27b1 的小鼠即使血钙磷正常仍表现出明显的生长板异常,提示 FGF23 与 VD 代谢在骨矿化过程中存在协同效应[8]。此外,FGF23 由骨细胞分泌后,通过血液循环作用于肾脏和甲状旁腺,形成“骨-肾-甲状旁腺轴”,动态调节磷、钙及 VD 代谢,可通过以下几种方式作用:直接作用于甲状旁腺 FGFR1-Klotho 受体抑制 PTH 合成;通过降低 1,25(OH)₂D₃ 水平间接调控 PTH 分泌;其自身分泌受血磷及 VD 水平正向调节[7][9][10]。临床研究显示,FGF23 在 CKD 早期即显著升高,其水平变化与血清磷、钙及 PTH 水平呈显著相关性,这种早期变化特征使 FGF23 成为 CKD 矿物质骨异常的敏感预测指标,对疾病早期干预具有重要临床价值[11][12]。

2. 糖尿病肾病

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)最新数据显示,2024 年全球 20 至 79 岁成人中,糖尿病患者数量已高达 5.89 亿,占该年龄段人口总数的 11.1%。其中,约近 40%的 2 型糖尿病(Type 2 diabetic mellitus, T2DM)患者会进一步发展为糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD)。据报道,从 1990 至 2024 年我国 DKD 患病人数从 1190 万激增至超 3000 万,且随着 T2DM 患病率的持续上升,这一数字仍在不断增长。流行病学研究数据显示,约 20%~30%的终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)病例可直接归因于 DKD,这一疾病的高发病率和高致残率不仅显著降低了患者的生活质量,其高昂的治疗费用也对患者家庭和整个社会经济都造成了沉重负担,对全球公共卫生体系构成了严峻挑战。DKD 发病机制复杂,主要由于长期高血糖对肾脏的持续损害,病变可累计肾脏各部,包括肾小球硬化、肾小管间质纤维化以及肾血管病变等。临床上以持续性高血压、难治性蛋白尿和(或)估算肾小球滤过率(Estimate glomerular filtration rate, eGFR)进行性下降为主要特征。DKD 的病理基础涉及多因素、多环节的相互作用,主要包括高血糖引发的代谢紊乱、血流动力学异常、炎症与氧化应激、遗传易感性等[13]。这些机制相互交织、协同作用,共同导致肾脏结构和功能的逐步损害,最终可能发展为 ESRD,严重威胁患者生命健康。

3. FGF23 与糖尿病肾病

3.1. FGF23 与肾脏疾病的关联

FGF23 是调节磷代谢和 VD 代谢的关键调控因子,多数研究揭示了其在肾脏疾病进程中的动态变化

及其多效性作用：其水平变化不仅能够反映肾脏功能状态，更与肾脏疾病进展及并发症的发生存在密切关联，即 FGF23 既是病理进程的参与者，也是肾脏疾病的生物标志物。肾脏疾病根据病变的持续时间和严重程度，通常分为急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)和慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)。最新的一项纳入 203 例非 AKI 患者和 105 例 AKI 患者的研究发现血清 FGF23 水平不仅是 AKI 的独立危险因素，还与 AKI 分期呈显著相关，AKI3 期即肾损伤最严重患者的血清 FGF23 水平最高，达到 170.67 ng/L，相反，肾损伤相对较轻的 1 期患者 FGF23 水平最低，为 132.34 ng/L，两期之间具有显著的统计学差异，这种肾脏早期响应特性使 FGF23 有望成为诊断 AKI 的重要生物标志物[14]。2021 年的一项横断面研究发现成年 CKD 患者血清 FGF23、PTH 在肾功能受损时显著增高，而 1,25(OH)₂D₃ 显著降低，提示 CKD 患者可出现 FGF23 水平的代偿性升高[15]。另一项针对 464 名透析前 CKD 儿童患者的研究表明，血清 FGF23 水平可随着 eGFR 的下降而升高，且这种特征性改变早于传统钙磷代谢指标的变化，是患者最早可检测到的异常矿物质代谢标志物[16]。此外，有关抗肾小球基底膜抗体的 CKD 大鼠的动物实验证实，FGF23 在 CKD 早期可维持机体血清磷酸盐的正常水平，但会降低 1,25(OH)₂D₃ 水平，这表明由 FGF23 升高引起的继发性甲状旁腺功能亢进症的发展存在一个病理生理级联反应：即 FGF23 升高首先导致 1,25(OH)₂D₃ 水平降低，进而刺激 PTH 的分泌增加[17]。在 CKD 晚期患者中，FGF23 同样具有重要的临床意义。一项最新研究针对 CKD 5 期透析患者的贫血情况展开，发现 FGF23 检测 CKD 5 期透析患者贫血的受试者工作特征(Receiver operator characteristic, ROC)曲线下面积(Area under curve, AUC)高达 0.857，提示 FGF23 预测 CKD 5 期透析患者肾性贫血的价值较高，可作为肾性贫血的有效监测指标[18]。因此，FGF23 在慢性肾脏病的钙磷代谢紊乱和肾性贫血中均发挥重要作用，其水平的变化可作为 CKD 早期诊断和预后评估的重要指标，为肾脏疾病的临床管理提供了新的视角和潜在的生物标志物。

3.2. FGF23 与糖尿病肾病的关联

目前国内外学者对人群 FGF23 水平与 DKD 关联的研究结果仍存在一定争议。2011 年，国外一项临床试验发现，FGF23 是 DKD 患者死亡、血清肌酐加倍和/或需要透析这三种不良结局的独立危险因素(OR: 1.09, 95% CI: 1.01~1.16)，提示 FGF23 水平与 DKD 患者肾脏的不良预后显著相关，但未明确其因果关系[19]。另一项针对来自日本的 124 例 T2DM 患者研究表明，随着 DKD 患者病情逐渐加重，血清 FGF23 水平显著升高[20]。尽管如此，也有研究发现 FGF23 浓度升高与早期 DKD 呈负相关，据此推测较高的 FGF23 水平可能降低 T2DM 患者发生早期肾病的几率[21]，但这些研究样本量相对较少，限制了结论的普适性。随着目前研究的深入，近年来大量研究仍认为 FGF23 作为独立危险因素贯穿于 DKD 的整个发病过程。我国一项纳入来自北京 126 名 DKD 患者的横断面研究表明，患者血清 FGF23 水平与 eGFR 呈显著负相关，即与肾功能损害程度呈显著正相关，且随着 DKD 从 3 期进展至 5 期，血清 FGF23 水平显著升高，提示 FGF23 有可能作为 DKD 进展的生物学标志物之一[22]。近期一项基于社区的前瞻性队列研究也发现，基线血清 FGF23 水平在 DKD 病程早期升高，也会加速 DKD 进展(OR: 1.300, 95% CI: 1.073~1.576)，而血清钙、磷水平无统计学变化，提示 FGF23 相较于传统钙磷指标更具有早期识别 DKD 个体风险的潜力[23]。另一项由 96 名不同 DKD 分期患者组成的研究发现血清 FGF23 水平随着 DKD 病变加重而逐渐升高，多因素 Logistic 回归分析进一步表明 FGF23 升高是影响 DKD 肾损伤的独立危险因素，且在 ROC 曲线中 FGF23 对 DKD 肾损伤的诊断价值高，AUC 高达 0.908 [24]。

4. FGF23 在糖尿病肾病发病中的可能机制

尽管目前 FGF23 参与 DKD 发生的确切机制尚不完全明确，但鉴于 DKD 主要由高血糖引起，结合相关文献报道，我们推测 FGF23 可能在以下几个方面发挥作用。首先 FGF23 可在调节钙磷代谢平衡方面

扮演着重要角色,它能够抑制肾近曲小管对磷的重吸收,增加磷的排泄,同时通过抑制 CYP27B1 活性减少活性维生素 D 合成,进而影响肠道钙吸收出现低钙血症。高磷可直接引起肾脏损伤和间质纤维化,而低钙血症会引发 PTH 的升高,使得血钙暂时性升高并促进异位钙化,进一步加重肾脏损伤和间质纤维化,形成恶性循环[6][7][25]。其次,FGF23 可能通过激活肾小管细胞中的转化生长因子- β 信号通路,诱导肾小管细胞的表型转化,促进细胞外基质的积累,从而导致肾小管间质纤维化并影响肾功能。此外,FGF23 还可以通过调节炎症反应,间接促进肾脏纤维化[26][27]。研究提示 FGF23 可能通过激活炎症信号通路,如 NF- κ B 等,诱导炎症因子如 IL-6 等的产生和释放,从而加剧肾脏的炎症反应,进一步推动肾脏纤维化进程[28]。最后,FGF23 可直接损害血管内皮细胞的功能,增加超氧阴离子的产生,降低一氧化氮的生物利用度,从而导致血管内皮功能障碍,影响肾脏的血流灌注和氧供,进一步加重肾脏损伤[29]。

5. 总结与展望

综上所述,血清 FGF23 不仅与 2 型糖尿病微血管并发症之一糖尿病肾病密切相关,还与糖尿病肾病的进展相关,且血清 FGF23 水平在早、中、晚期糖尿病肾病患者中逐级升高,这表明 FGF23 极大可能独立地参与了糖尿病肾病的病理过程,也可作为评估糖尿病肾病的重要生物标志物,有助于疾病的早期诊断和预后评估。尽管已有部分研究探讨了 FGF23 与糖尿病肾病的关系,但其确切的机制尚未完全阐明,FGF23 如何从“骨-肾-内分泌”轴影响糖尿病肾病的进展,以及其在疾病不同阶段的具体作用仍需进一步研究。目前,对于 FGF23 在糖尿病肾病诊断和治疗中的潜在作用知之甚少。基于 FGF23 在糖尿病肾病中的可能发病机制,未来研究或可探索通过调节 FGF23 及其信号通路,如应用 FGF23 中和抗体、干预 FGFR 信号传导等来改善糖尿病肾病发生发展的可能性。因此,亟待更多的研究来探索 FGF23 作为诊断标志物和治疗靶点的可能性,为预防和治疗糖尿病肾病提供临床依据。

参考文献

- [1] Lu, X. and Hu, M.C. (2016) Klotho/fgf23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Diseases*, **3**, 15-23. <https://doi.org/10.1159/000452880>
- [2] 高菲, 卢宇, 董书琴, 等. 成纤维细胞生长因子 23 在代谢相关性疾病中的研究进展[J]. 吉林医学, 2022, 43(6): 1680-1683.
- [3] Yoshiko, Y., Wang, H., Minamizaki, T., Ijuin, C., Yamamoto, R., Suemune, S., et al. (2007) Mineralized Tissue Cells Are a Principal Source of FGF23. *Bone*, **40**, 1565-1573. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.01.017>
- [4] Acquaviva, J., Abdelhady, H.G. and Razzaque, M.S. (2022) Phosphate Dysregulation and Neurocognitive Sequelae. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 151-160. https://doi.org/10.1007/978-3-030-91623-7_13
- [5] 郑明楠, 吴华, 金实. FGF-23 和 Klotho 蛋白水平在终末期肾病患者中与钙磷代谢及其伴发病的相关性[J]. 西部医学, 2019, 31(2): 190-193.
- [6] Meyer, M.B., Benkusky, N.A., Lee, S.M., Yoon, S., Mannstadt, M., Wein, M.N., et al. (2022) Rapid Genomic Changes by Mineralotropic Hormones and Kinase SIK Inhibition Drive Coordinated Renal Cyp27b1 and Cyp24a1 Expression via CREB Modules. *Journal of Biological Chemistry*, **298**, Article ID: 102559. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102559>
- [7] Meyer, M.B. and Pike, J.W. (2023) Genomic Mechanisms Controlling Renal Vitamin D Metabolism. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **228**, Article ID: 106252. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106252>
- [8] Yadav, P.S., Kobelski, M.M., Martins, J.S., Tao, T., Liu, E.S. and Demay, M.B. (2023) Impaired Growth Plate Maturation in XLH Is Due to Both Excess FGF23 and Decreased 1,25-Dihydroxyvitamin D Signaling. *Endocrinology*, **165**, bqad186. <https://doi.org/10.1210/endocr/bqad186>
- [9] Yamazaki, M. and Michigami, T. (2022) Osteocytes and the Pathogenesis of Hypophosphatemic Rickets. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1005189. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1005189>
- [10] Ratsma, D.M.A., Muller, M., Koedam, M., Zillikens, M.C. and van der Eerden, B.C.J. (2023) *In Vitro* Regulation of Fibroblast Growth Factor 23 by 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D Synthesized by Osteocyte-Like MC3T3-E1 Cells. *European Journal of Endocrinology*, **189**, 448-459. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad131>

- [11] Zeng, D., Zha, A., Lei, Y., Yu, Z., Cao, R., Li, L., *et al.* (2023) Correlation of Serum FGF23 and Chronic Kidney Disease-mineral and Bone Abnormality Markers with Cardiac Structure Changes in Maintenance Hemodialysis Patients: eCAM. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2023**, Article ID: 6243771. <https://doi.org/10.1155/2023/6243771>
- [12] Kumar, R., Kumar, T., Mohanty, S., Rani, A., Malik, A. and Bhashker, G. (2022) Fibroblast Growth Factor-23 in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients and Its Correlation with Carotid Artery Calcification. *Indian Journal of Nephrology*, **32**, 560-566. https://doi.org/10.4103/ijn.ijn_506_20
- [13] Wang, N. and Zhang, C. (2024) Recent Advances in the Management of Diabetic Kidney Disease: Slowing Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 3086. <https://doi.org/10.3390/ijms25063086>
- [14] 高小娟, 张建芳, 李媛媛, 等. 成纤维细胞因子 23 对急性肾损伤的诊断价值研究[J]. 安徽医药, 2024, 28(7): 1387-1391.
- [15] Kritmetapak, K., Losbanos, L., Berent, T.E., Ashrafzadeh-Kian, S.L., Algeciras-Schimmich, A., Hines, J.M., *et al.* (2021) Hyperphosphatemia with Elevated Serum PTH and FGF23, Reduced 1,25(OH)2D and Normal FGF7 Concentrations Characterize Patients with Ckd. *BMC Nephrology*, **22**, Article No. 114. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02311-3>
- [16] Portale, A.A., Wolf, M., Jüppner, H., Messinger, S., Kumar, J., Wesseling-Perry, K., *et al.* (2014) Disordered FGF23 and Mineral Metabolism in Children with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **9**, 344-353. <https://doi.org/10.2215/cjn.05840513>
- [17] Hasegawa, H., Nagano, N., Urakawa, I., Yamazaki, Y., Iijima, K., Fujita, T., *et al.* (2010) Direct Evidence for a Causative Role of FGF23 in the Abnormal Renal Phosphate Handling and Vitamin D Metabolism in Rats with Early-Stage Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **78**, 975-980. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.313>
- [18] 李黎, 张曦, 李俊, 等. FGF23 与慢性肾脏病 5 期透析患者贫血相关性研究[J]. 黑龙江医学, 2025, 49(8): 899-901.
- [19] Titan, S.M., Zatz, R., Gracioli, F.G., dos Reis, L.M., Barros, R.T., Jorgetti, V., *et al.* (2011) FGF-23 as a Predictor of Renal Outcome in Diabetic Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **6**, 241-247. <https://doi.org/10.2215/cjn.04250510>
- [20] Aoki, A., Murata, M., Asano, T., Ikoma, A., Sasaki, M., Saito, T., *et al.* (2013) Association of Serum Osteoprotegerin with Vascular Calcification in Patients with Type 2 Diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, **12**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-11>
- [21] Fariás-Basulto, A., Martínez-Ramírez, H.R., Gómez-García, E.F., Cueto-Manzano, A.M., Cortés-Sanabria, L., Hernández-Ramos, L.E., *et al.* (2018) Circulating Levels of Soluble Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Diabetic Patients and Its Association with Early Nephropathy. *Archives of Medical Research*, **49**, 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2019.01.008>
- [22] Kang, Y., Jin, Q., Zhou, M., Li, Z., Zheng, H., Li, D., *et al.* (2024) Predictive Value of Bone Metabolism Markers in the Progression of Diabetic Kidney Disease: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1489676. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1489676>
- [23] Liu, D., Yu, S., Zhang, Y., Li, Q., Kang, P., Wang, L., *et al.* (2025) Fibroblast Growth Factor 23 Predicts Incident Diabetic Kidney Disease: A 4.6-Year Prospective Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **27**, 2232-2241. <https://doi.org/10.1111/dom.16224>
- [24] 代云, 曹磊. Klotho 蛋白、FGF23 与糖尿病肾病肾损伤的相关研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2025, 26(1): 42-44.
- [25] Deng, J., Liu, Y., Liu, Y., Li, W. and Nie, X. (2021) The Multiple Roles of Fibroblast Growth Factor in Diabetic Nephropathy. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 5273-5290. <https://doi.org/10.2147/jir.s334996>
- [26] Muñoz-Castañeda, J.R., Rodelo-Haad, C., Pendón-Ruiz de Mier, M.V., Martín-Malo, A., Santamaria, R. and Rodríguez, M. (2020) Klotho/fgf23 and Wnt Signaling as Important Players in the Comorbidities Associated with Chronic Kidney Disease. *Toxins*, **12**, Article No. 185. <https://doi.org/10.3390/toxins12030185>
- [27] Bouma-de Krijger, A., Bots, M.L., Vervloet, M.G., Blankestijn, P.J., ter Wee, P.W., van Zuilen, A.D., *et al.* (2013) Time-Averaged Level of Fibroblast Growth Factor-23 and Clinical Events in Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 88-97. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft456>
- [28] Czaya, B. and Faul, C. (2019) FGF23 and Inflammation—A Vicious Coalition in CKD. *Kidney International*, **96**, 813-815. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.018>
- [29] Silswal, N., Touchberry, C.D., Daniel, D.R., McCarthy, D.L., Zhang, S., Andresen, J., *et al.* (2014) FGF23 Directly Impairs Endothelium-Dependent Vasorelaxation by Increasing Superoxide Levels and Reducing Nitric Oxide Bioavailability. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **307**, E426-E436. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00264.2014>