

Klotho在血液净化患者中的研究进展

董晓辉¹, 张 静¹, 吕希峰^{2*}

¹同济大学附属东方医院胶州医院肾内科, 山东 青岛

²同济大学附属东方医院胶州医院重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年12月21日; 录用日期: 2026年1月16日; 发布日期: 2026年1月23日

摘 要

Klotho是一种抗衰老基因, 主要表达于肾脏、脑组织和甲状旁腺; 研究表明Klotho基因的许多生物学功能在血液净化患者中发挥重大作用。本文对该基因在血液净化患者中的作用进行了综述, 探讨其在血液净化患者中的影响。

关键词

Klotho, 血液净化, 血管钙化, 矿物质代谢, 氧化应激

Research Progress of Klotho Gene in Blood Purification

Xiaohui Dong¹, Jing Zhang¹, Xifeng Lyu^{2*}

¹Department of Nephrology, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital Tongji University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital Tongji University, Qingdao Shandong

Received: December 21, 2025; accepted: January 16, 2026; published: January 23, 2026

Abstract

The gene of klotho is associated with aging that is mainly expressed in the kidneys, brain tissues and parathyroid glands. The biological functions of Klotho gene have been demonstrated to play an important role in patients with blood purification. The review is about an effect of this gene on blood purification and explores its role in patients undergoing blood purification.

*通讯作者。

文章引用: 董晓辉, 张静, 吕希峰. Klotho 在血液净化患者中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 2208-2214.
DOI: 10.12677/acm.2026.161278

Keywords

Klotho Gene, Blood Purification, Vascular Calcification, Mineral Metabolism Disorders, Oxidative Stress

Copyright © 2026 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. Klotho 与慢性肾脏病

1997 年, Kuro-O 及其团队在小鼠模型上发现了一种抗衰老基因并将其命名为 Klotho [1], 该基因在肾脏、脑组织以及生殖系统等多个器官中均有表达, 但其在肾脏表达水平最高[2]。慢性肾脏病(CKD)是指各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍(肾脏损害病史 ≥ 3 个月)。研究结果证实, 慢性肾脏病大鼠 Klotho 基因和蛋白的表达水平相较于对照组显著下降[3], 在 1 期和 2 期慢性肾脏病患者的尿液中 Klotho 蛋白已经呈现出下降趋势, 其下降程度与肾小球滤过率的下降速度密切相关[4]。在尿毒症患者和终末期肾脏病动物模型的肾脏中, Klotho 蛋白水平也显著下降[5][6], CKD5 期是所有肾脏疾病的最终阶段, 血液透析、腹膜透析是尿毒症患者常见的治疗手段, 不同透析方式对血清 Klotho 蛋白含量的影响仍存在一定的争议[7]。

2. Klotho 水平与血液净化

研究表明, 由于现代人类饮食方式的调整以及日常生活压力的增加, 终末期肾脏病(ESRD)患病率近年来不断攀升[8]。终末期肾病(ESRD)指各种慢性肾脏病发展的终末阶段, 该时期肾小球滤过率明显下降, 肾脏已失去绝大部分的滤过、吸收及分泌功能导致机体出现酸碱失衡、电解质紊乱及大量毒素累积, 临床表现出恶心、呕吐、食欲减退、水肿及皮肤瘙痒等症状[9]。血液净化作为终末期肾病患者常见的治疗方式之一, 当前临床上主要运用的治疗手段包括腹膜透析(PD)与血液透析两种。

维持性血液透析(MHD)是终末期肾脏病患者改善生活质量、延长生命的另一种替代治疗方式, 但在长期接受血液透析治疗的过程中, 常因各种因素导致钙磷代谢失衡、血管钙化, 导致心血管事件的发生, 严重时甚至危及患者生命[10]。因此, 在维持性血液透析患者的治疗过程中, 预防终末期肾脏病患者出现钙磷代谢异常及心血管疾病至关重要[11]。

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)为终末期肾脏病患者提供了另一种治疗方式[12], 研究表明, Klotho 蛋白不仅对接受腹膜透析治疗的尿毒症患者的血磷浓度具有调控作用, 还与腹膜透析患者可能出现的多种并发症存在关联, 如心血管病变、腹膜纤维化以及继发性肾性甲状旁腺功能亢进等[13][14]。

2.1. Klotho 与血管钙化

心血管疾病是导致透析患者致死的主要因素之一, 血管钙化作为慢性肾脏病患者常见的并发症, 其显著增加了心血管事件的发病率及病死率[15]。在腹膜透析患者中矿物质代谢紊乱参与并促进血管钙化, 增加心血管疾病发生风险。研究表明, 在 Klotho 基因敲除的小鼠模型中, 可观察到血管中膜发生异位钙化、血管内膜增生以及 Runx2 在血管平滑肌细胞钙化区域呈现高表达状态; 腹透患者的血管中膜也出现钙化现象, 表明 Klotho 可能参与腹膜透析患者心血管疾病的发生发展过程中[16]。通过尾静脉向 Klotho 基因敲除小鼠注射携带 Klotho 基因的腺病毒后, 其主动脉中层钙化进展被有效抑制, 进而此实验进一步

表明, Klotho 蛋白能够有效抑制血管钙化的发生[17]。研究显示, Klotho 蛋白可通过调控钙磷代谢、减少 PTH 及活性维生素 D 的生成, 并直接作用于肾小管上皮细胞以增加尿磷排出, 从而抑制高磷诱导的血管平滑肌钙化, 这可能是 Klotho 蛋白在腹膜透析患者中发挥抗血管钙化作用的机制之一[18]。研究显示, Klotho 蛋白可能通过调控钙磷代谢、减少 PTH 和活性维生素 D 的产生来抑制腹膜透析患者的血管钙化, 同时还能作用于肾小管上皮细胞, 增加尿磷排出, 从而缓解高磷诱导的血管平滑肌钙化。

研究表明, 长期血液透析可以使血管钙化出现的概率增加, 且透析患者的血管钙化程度会随着透析时间的延长而逐渐加重[19][20]; 当血液透析患者出现血管钙化症状时, 其桡动脉和心脏区域的血管钙化情况会进一步恶化, 进而导致心血管疾病的发病率增加[21]。研究表明, 甲状旁腺功能亢进可引起维持性血液透析患者血管发生钙化, 提升心血管事件的发病率和死亡率[22]。FGF-23 属于成纤维细胞生长因子家族中的一员, Klotho 基因编辑的膜结合型 Klotho 蛋白主要在肾小管上皮细胞和甲状旁腺组织中表达, 并能够与特定的成纤维细胞生长因子受体相结合形成 FGFR/Klotho 受体复合物发挥其生物学作用[23]。研究表明, FGF-23 在 Klotho 蛋白密集处发挥其中生物学效应[24], 是新发现的调节机体磷吸收和代谢的因子[25], Klotho 与 FGF-23 共同参与磷、维生素 D 及甲状旁腺激素代谢的调控过程, 肾脏作为 FGF-23 蛋白发挥主要作用的主要脏器, 其在调控血磷及维生素 D 代谢方面起着重要作用[26]; 另有研究表明, FGF-23/Klotho 轴对心血管系统具有重要影响, 当患者体内 Klotho 蛋白水平降低, FGF23 的浓度升高时, 可以导致血管发生钙化, 促使心血管事件的风险性增加[27]。

2.2. Klotho 与矿物质代谢

继发性肾源性甲状旁腺功能亢进是腹膜透析患者最严重并发症之一, 尿毒症患者肾功能衰竭导致患者出现低钙血症、高磷血症同时伴有活性维生素 D₃ 合成不足或对其反应性下降等现象。研究表明, Klotho 可能通过双重机制来调控慢性肾脏病患者甲状旁腺激素代谢[28]。Klotho 蛋白作为肾-骨内分泌轴的重要组成部分, 在调节机体血磷水平及维生素 D 代谢中发挥着重要作用[29], FGF23 作为一种由骨骼分泌的新型磷调节因子, 其主要功能在于调控血磷代谢以及肾脏中 1,25(OH)₂D₃ 的合成[30][31], 该过程通过调节血磷水平和 1,25(OH)₂D₃ 的合成间接调控 PTH 的分泌。Klotho 蛋白能够作为 FGF-23 的辅助因子, 通过与成纤维细胞生长因子受体结合, 形成 Klotho-FGFR 复合物, 从而发挥其生物学功能。在继发性肾源性甲状旁腺功能亢进的发展过程中, FGF-23-Klotho-FGFR 信号通路发挥着关键作用。

研究发现, 在慢性肾脏病(CKD)初期阶段, FGF-23 水平呈现适应性上升 Klotho 表达呈现相应降低, 有利于机体维持磷酸盐稳态[32]。随着 CKD 的进展, 患者进入维持性血液透析治疗阶段时, 肾脏中 Klotho 的分泌量显著降低, 同时 FGF-23 明显升高, 机体产生的 Klotho 的水平不足以维持 FGF-23/Klotho 信号通路所需的 Klotho 时, 就导致了高磷血症[33]。体外实验证实[34], Klotho 能够直接阻止高磷环境诱发的血管平滑肌细胞钙化过程, 并有效抑制其向骨细胞方向分化。有研究证实[35], 高浓度的 FGF-23 能够抑制 1,25(OH)₂VD₃ 的活化, 引起持续性低钙血症; 另有研究表明, 给维持性血液透析大鼠注射 FGF-23 抗体, 能够抑制 1,25(OH)₂VD₃ 水平的下降, 并缓解继发性肾源性甲状旁腺功能亢进症状, 从而促进血钙浓度的升高[36]。研究证实, 在继发性甲状旁腺功能亢进患者早中期就可能出现 FGF23 升高和 Klotho 下降, 且明显早于血磷和血清全段甲状旁腺激素的升高[37]。

甲状旁腺功能亢进是接受维持性血液透析治疗患者常见的并发症, 其发病机制主要与维生素 D 不足及钙磷代谢紊乱导致甲状旁腺素分泌过多有关[38]。研究表明, 慢性肾功能不全患者若并发继发性肾源性甲状旁腺功能亢进, 其血液中 FGF-23 浓度显著升高, 然而甲状旁腺组织内的 FGFR 与 Klotho 表达量却显著降低[39]。有研究表明, 由于慢性肾脏病终末期大鼠甲状旁腺内 Klotho 表达水平显著降低进而限制 FGF-23-Klotho-FGFR 系统激活丝裂原活化蛋白激酶信号转导途径, 提示 Klotho 表达水平降低可能引起

甲状旁腺对 FGF-23 产生抵抗作用[40]。研究发现, Klotho 蛋白在慢性肾脏病初期患者的甲状旁腺内激活 klotho-Na⁺/K⁺-ATP 信号通路, 进而促进 PTH 的合成; 但是随着疾病的进展, Klotho 水平逐渐下降, 导致生成 FGF-23-Klotho-FGFR 系统和 Klotho-Na⁺/k⁺-ATP 信号通路的原料不足, 进而引起 Klotho-FGFR 复合体及 Klotho-Na⁺/k⁺-ATP 复合物的表达量也相应减少, 其介导的信号通路对 PTH 的下调作用无法充分抵消该信号通路激活所导致的 PTH 升高作用, 因而导致血液中的 PTH 持续处于较高水平状态[41]。

2.3. Klotho 与氧化应激

氧化应激是机体在受到各种不利刺激时, 身体内活性氧自由基等高活性物质产生过多, 引起机体氧化作用超过抗氧化作用, 造成机体氧化应激失去平衡, 从而引起组织及细胞受到损伤[42]。氧化应激是导致尿毒症和血液净化患者并发症发生的一个重要因素[43]。尿毒症患者体内存在多种物质代谢紊乱导致机体内环境改变, 如尿毒症患者体内毒素累积减弱了氧自由基的清除, 降低了机体抗氧化酶的活性[44], 尿毒症机体生成大量的反应性氧簇(ROS)介导一氧化氮(NO)失活, 导致机体存在高氧化应激状态[45]。梁敏等人对肾功能正常的普通人、慢性肾功能不全、血液透析以及腹膜透析患者的血浆进行研究表明[46], 这四组患者血浆丙二醛、还原型谷胱甘肽等抗氧化物质的活性之间存在差异, 肾功能异常患者的机体普遍处于氧化应激状态, 且血液透析患者机体的氧化应激状态是最严重的。另有研究表明, 腹膜透析患者的机体通常存在抗氧化能力低下的现象, 这可能是由于腹透患者机体内毒素长期滞留、长期使用高糖腹透液、长期皮下注射人促红素及使用铁剂, 导致机体高氧化应激状态的持续存在[47][48]。研究发现, 当体外培养的细胞处于氧化应激状态时, 其 Klotho mRNA 和蛋白表达均下降[49], 使 Klotho 基因高表达能使体内 DNA 氧化损伤下降[49]。另有研究表明, Klotho 抑制凋亡可能通过胰岛素样生长因子-Ⅲ超氧化物歧化酶通路, 该通路通过激活二氧化锰超氧化物歧化酶活性来减轻由氧化应激诱导的细胞凋亡反应[5]。因此, Klotho 蛋白可以通过减缓氧化应激损伤抑制尿毒症和血液净化患者并发症的发生, 从而起到减轻死亡率提高尿毒症患者生存质量的作用。研究证明, 血液透析与腹膜透析都可以达到减轻机体氧化应激损伤的作用[50], 但是腹膜透析治疗对氧化应激指标的改善情况优于血液透析治疗, 一方面可能是因为腹膜透析治疗时人体血液不直接接触透析液及透析膜, 减少了对于氧化应激反应[51], 另一方面可能是因为血液透析比腹膜透析能更多地清除循环中的 Klotho 蛋白[52]。

3. 总结

和健康人相比, 慢性肾脏病患者特别是处于尿毒症阶段时, Klotho 蛋白的表达水平显著降低, 并且其表达量会随着病情的恶化而进一步下降。此外, 可溶性 Klotho 蛋白的减少可能促进心血管钙化的形成或加剧其严重程度, 同时也可能导致慢性肾脏病合并继发性甲状旁腺功能亢进症患者的预后状况更差[53]。血清 Klotho 蛋白的缺乏与心血管不良事件的发生密切相关, Yang 等人的研究指出, 在未接受透析治疗的慢性肾脏病患者中, 血清 Klotho 浓度与患者总体死亡率及心血管事件呈独立相关性[54]; 此外, 通过外源性补充 Klotho 蛋白或上调 Klotho 基因表达, 可显著减慢慢性肾脏病的病情进展, 阻止血管钙化的发展, 并降低心血管事件的发病率和死亡率[55]。因此 Klotho 可能会成为血液净化患者诊断和治疗的又一新靶点, 但其具体作用机制尚不明确, 还需要进一步研究及探索。

4. 问题与展望

可溶性 Klotho 蛋白是一种主要由肾脏分泌的蛋白, 在慢性肾脏病患者, 特别是终末期肾病患者中显著降低, 但在甲状旁腺、血管等组织中仍可产生少量可溶性 Klotho。研究发现[56], 血液透析会清除循环中的可溶性 Klotho, 这可能是导致透析患者 Klotho 水平持续低下、加剧并发症(如血管钙化、心血管事件

等)发生的重要因素。

研究表明[57],不同透析模式对循环中可溶性 Klotho 的清除效果不同,单次高通量血液透析比低通量血液透析清除更多的 Klotho,导致透析后 Klotho 下降更明显;然而一些研究发现[58],尽管单次清除多,但长期接受高通量血液透析的患者,其透前 Klotho 水平可能高于或等同于低通量血液透析患者,因此,对于残余肾功能已完全丧失的患者,需权衡其中大分子清除的益处与 Klotho 丢失的风险。研究表明[52],与血液透析患者相比,腹膜透析患者在透析初期和中期的血清 Klotho 水平通常更高,这与他们拥有更多的残余肾功能密切相关,一旦残余肾功能完全丧失,血液透析患者的 Klotho 水平也会降至极低。因此,保护残余肾功能也是维持 Klotho 水平的重要措施之一。

可溶性 Klotho 在血液透析过程中确实会通过对流等机制被清除至透析液中,然而,不同透析方案对 Klotho 的长期影响是清除效应与对机体整体内环境改善效应共同作用的结果。总体而言,高质量的透析治疗以及能更好保护残余肾功能的腹膜透析,更有利于维持透析患者较高的长期 Klotho 水平。未来在追求充分透析的同时,积极保护残余肾功能,并探索 Klotho 特异性的保护与干预策略,对于改善终末期肾病患者的生存质量与预后具有重要价值。

参考文献

- [1] Kuro-o, M., Matsumura, Y., Aizawa, H., Kawaguchi, H., Suga, T., Utsugi, T., *et al.* (1997) Mutation of the Mouse Klotho Gene Leads to a Syndrome Resembling Ageing. *Nature*, **390**, 45-51. <https://doi.org/10.1038/36285>
- [2] Hu, M.C., Kuro-o, M. and Moe, O.W. (2013) Renal and Extrarenal Actions of Klotho. *Seminars in Nephrology*, **33**, 118-129. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.013>
- [3] 袁群生, 李雪梅. 2017 年 KDIGO 关于慢性肾脏病矿物质及骨异常临床实践指南更新与解读[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(3): 213-218.
- [4] Koh, N., Fujimori, T., Nishiguchi, S., Tamori, A., Shiomi, S., Nakatani, T., *et al.* (2001) Severely Reduced Production of Klotho in Human Chronic Renal Failure Kidney. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **280**, 1015-1020. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.4226>
- [5] Mitani, H., Ishizaka, N., Aizawa, T., Ohno, M., Usui, S., Suzuki, T., *et al.* (2002) *In Vivo* Klotho Gene Transfer Ameliorates Angiotensin II-Induced Renal Damage. *Hypertension*, **39**, 838-843. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000013734.33441.ea>
- [6] 林书典, 詹锋, 王伟, 等. 可溶性 Klotho 蛋白与慢性肾脏病患者体内氧化应激的关系研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(11): 1297-1300.
- [7] Aizawa, H., Saito, Y., *et al.* (2005) Downregulation of the Klotho Gene in the Kidney under Sustained Circulatory Stress in Rats. *Nephrol Dial Transplant*, **101**, 112-115.
- [8] 张育安, 杨玉琼, 周盛, 等. 组合式透析与单纯透析对血液透析患者并发症及死亡率的影[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 66-68.
- [9] 巩楠, 张学强, 袁铮, 等. 维持性血液透析患者全因死亡相关危险因素分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(1): 62-63.
- [10] 陈琰, 郑淑蓓, 金领微, 等. 维持性血液透析患者镁代谢紊乱与冠状动脉钙化的相关性分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(2): 106-111.
- [11] 郑淑蓓, 郑育, 李占园, 等. 成纤维细胞生长因子 23-Klotho 蛋白与血液透析患者骨密度改变的关[J]. 中华肾脏病杂志, 2016, 32(5): 321-326.
- [12] Atapour, A., Eshaghian, A., Taheri, D. and Dolatkah, S. (2015) Hemodialysis versus Peritoneal Dialysis, Which Is Cost-Effective? *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **26**, 962-965. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.164578>
- [13] 贾琳, 陈文莉, 黎妮, 等. 可溶性 Klotho 蛋白对维持性血液透析患者血管硬化的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2015, 15(1): 30-34.
- [14] 王玉英, 贾顺莲, 高新英, 等. 维持性透析患者血清 FGF23 和 Klotho 蛋白与钙磷代谢、动脉硬化和左心室肥厚的关系[J]. 江苏医药, 2017, 43(7): 21-24.
- [15] Palioian, N.J. and Giachelli, C.M. (2014) A Current Understanding of Vascular Calcification in CKD. *American Journal*

- of Physiology-Renal Physiology, **307**, F891-F900. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00163.2014>
- [16] Esapa, C.T., Hannan, F.M., Babinsky, V.N., Potter, P., Thomas, G.P., Croucher, P.I., *et al.* (2015) N-Ethyl-N-Nitrosourea (ENU) Induced Mutations within the Klotho Gene Lead to Ectopic Calcification and Reduced Lifespan in Mouse Models. *PLOS ONE*, **10**, e0122650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122650>
 - [17] Pavlatou, M.G., Remaley, A.T. and Gold, P.W. (2016) Klotho: A Humeral Mediator in CSF and Plasma That Influences Longevity and Susceptibility to Multiple Complex Disorders, Including Depression. *Translational Psychiatry*, **6**, e876. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.135>
 - [18] Oliveira, R.B.d., Okazaki, H., Stinghen, A.E.M., Drüeke, T.B., Massy, Z.A. and Jorgetti, V. (2013) Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: A Review. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, **35**, 147-161. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130024>
 - [19] Jasani, R., Hase, N., Kumar, R., Dedhia, P., Jamale, T. and Bajpai, D. (2018) Predictors of Coronary Calcification in Indian Hemodialysis Patients. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*, **29**, 822-827. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.239643>
 - [20] Liberman, M., Pesaro, A.E.P., Carmo, L.S. and Serrano Jr, C.V. (2013) Calcificação vascular: fisiopatologia e implicações clínicas. *Einstein (São Paulo)*, **11**, 376-382. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082013000300021>
 - [21] 盛亚楠, 赵东明, 马千里, 等. 慢性肾脏疾病患者心外膜脂肪体积与冠状动脉钙化的相关性研究[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(2): 121-125.
 - [22] 李瑞霞, 李亚峰, 李荣山. 继发性甲状旁腺功能亢进症与血管钙化研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2018, 18(2): 2442-2446.
 - [23] Kunert, S.K., Hartmann, H., Haffner, D. and Leifheit-Nestler, M. (2016) Klotho and Fibroblast Growth Factor 23 in Cerebrospinal Fluid in Children. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, **35**, 215-226. <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0746-y>
 - [24] Hu, M.C., Shiizaki, K., Kuro-o, M. and Moe, O.W. (2013) Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Annual Review of Physiology*, **75**, 503-533. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183727>
 - [25] Lang, F., Leibrock, C., Pandya, A.A., Stournaras, C., Wagner, C.A. and Föller, M. (2018) Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 1742-1748. <https://doi.org/10.1159/000495393>
 - [26] Disthabanchong, S. (2018) Phosphate and Cardiovascular Disease Beyond Chronic Kidney Disease and Vascular Calcification. *International Journal of Nephrology*, **2018**, Article ID: 3162806. <https://doi.org/10.1155/2018/3162806>
 - [27] 郑淑蓓, 金领微, 李占园. 维持性血液透析患者冠状动脉钙化的评价及影响因素分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(5): 339-344.
 - [28] 王婷. 慢性肾脏病 3-5 期血清 Klotho 蛋白及 1,25(OH)₂D₃ 水平的变化及其与钙磷代谢的关系[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
 - [29] Razzaque, M.S. (2009) The FGF23-Klotho Axis: Endocrine Regulation of Phosphate Homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*, **5**, 611-619. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.196>
 - [30] Quarles, L.D. (2009) Endocrine Functions of Bone in Mineral Metabolism Regulation. *Journal of Clinical Investigation*, **119**, 421-421. <https://doi.org/10.1172/jci36479c1>
 - [31] Shimada, T., Yamazaki, Y., Takahashi, M., Hasegawa, H., Urakawa, I., Oshima, T., *et al.* (2005) Vitamin D Receptor-Independent FGF23 Actions in Regulating Phosphate and Vitamin D Metabolism. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **289**, F1088-F1095. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00474.2004>
 - [32] Bahar, G.D., Siren, S., Saliha, U.Y., *et al.* (2018) FGF23, NGAL, and Endostatin: The Predictors of Allograft Function in Renal Transplant Recipients. *Experimental and Clinical Transplantation*, **16**, 136-139.
 - [33] Kuro-o, M. (2018) Klotho and Endocrine Fibroblast Growth Factors: Markers of Chronic Kidney Disease Progression and Cardiovascular Complications? *Nephrology Dialysis Transplantation*, **34**, 15-21. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy126>
 - [34] Xu, R., Han, Q., Zhu, T., Ren, Y., Chen, J., Zhao, H., *et al.* (2012) Impact of Individual and Environmental Socioeconomic Status on Peritoneal Dialysis Outcomes: A Retrospective Multicenter Cohort Study. *PLOS ONE*, **7**, e50766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050766>
 - [35] Isakova, T., Cai, X., Lee, J., Xie, D., Wang, X., Mehta, R., *et al.* (2018) Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality in Patients with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 579-590. <https://doi.org/10.1681/asn.2017070772>
 - [36] Shalhoub, V., Shatzken, E.M., Ward, S.C., Davis, J., Stevens, J., Bi, V., *et al.* (2012) FGF23 Neutralization Improves Chronic Kidney Disease-Associated Hyperparathyroidism Yet Increases Mortality. *Journal of Clinical Investigation*, **122**, 2543-

2553. <https://doi.org/10.1172/jci61405>
- [37] 程虹, 李颖霞, 王小琴, 等. 慢性肾脏病 3-5 期患者病情程度与 α -Klotho、FGF23 及钙、磷相关性研究[J]. 中国医药导报, 2020, 17(22): 78-81.
- [38] 贺西南, 石宏斌. 慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(5): 456-459.
- [39] 李贺, 张东亮. FGF23/klotho 系统参与慢性肾脏病矿物质骨异常的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(4): 559-561.
- [40] Hu, M.C., Kuro-o, M. and Moe, O.W. (2012) Secreted Klotho and Chronic Kidney Disease. In: Kuro-o, M., Ed., *Endocrine FGFs and Klothos*, Springer, 126-157. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-0887-1_9
- [41] Drüeke, T.B. (2010) Klotho, FGF23, and FGF Receptors in Chronic Kidney Disease: A Yin-Yang Situation? *Kidney International*, **78**, 1057-1060. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.339>
- [42] 施丽丽, 任明山, 吴元洁. 糖尿病周围神经病变与氧化应激研究现状[J]. 安徽医科大学学报, 2012, 47(1): 94-96.
- [43] Tettamanti, C., Hervet, T., Grabherr, S. and Palmiere, C. (2016) Elevation of NT-proBNP and Cardiac Troponins in Sepsis-Related Deaths: A Forensic Perspective. *International Journal of Legal Medicine*, **130**, 1035-1043. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1360-1>
- [44] Tetta, C., Biasioli, S., Schiavon, R., Inguaggiato, P., David, S., Panichi, V., et al. (1999) An Overview of Haemodialysis and Oxidant Stress. *Blood Purification*, **17**, 118-126. <https://doi.org/10.1159/000014383>
- [45] Kayabasi, H., Sit, D., Atay, A.E., Yilmaz, Z., Kadiroglu, A.K. and Yilmaz, M.E. (2010) Parameters of Oxidative Stress and Echocardiographic Indexes in Patients on Dialysis Therapy. *Renal Failure*, **32**, 328-334. <https://doi.org/10.3109/08860221003606299>
- [46] 梁敏, 侯凡凡, 田建伟, 等. 急性肾损伤生物标志物的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(6): 540-541.
- [47] Flessner, M.F. (2007) Inflammation from Sterile Dialysis Solutions and the Longevity of the Peritoneal Barrier. *Clinical Nephrology*, **68**, 341-348. <https://doi.org/10.5414/cnp68341>
- [48] Noh, H., Kim, J.S., Han, K., Lee, G.T., Song, J.S., Chung, S.H., et al. (2006) Oxidative Stress during Peritoneal Dialysis: Implications in Functional and Structural Changes in the Membrane. *Kidney International*, **69**, 2022-2028. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001506>
- [49] Yamamoto, M., Clark, J.D., Pastor, J.V., Gurnani, P., Nandi, A., Kurosu, H., et al. (2005) Regulation of Oxidative Stress by the Anti-Aging Hormone Klotho. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 38029-38034. <https://doi.org/10.1074/jbc.m509039200>
- [50] 刘爱英, 冯国徽, 孙秀丽. 血液透析与腹膜透析对终末期肾病患者血脂、氧化应激及炎症因子的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2023, 23(1): 57-61.
- [51] 徐庆东, 郭焕开, 陈小荷, 等. 腹膜透析和血液透析对终末期肾脏疾病患者钙磷代谢及炎症因子的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(4): 226-229.
- [52] 费丹峰, 朱鸣, 任凌燕, 等. 不同透析方式对终末期糖尿病肾病患者 Klotho 蛋白、FGF-23 及颈动脉内膜中层厚度的影响[J]. 广东医学, 2022, 41(21): 2192-2195.
- [53] 刘艾芹, 于磊, 朱立革, 等. 慢性肾脏病不同分期血清 Klotho 蛋白水平的变化及其意义[J]. 中国综合临床, 2019, 35(6): 536-537.
- [54] Yang, K., Yang, J., Bi, X., Yu, Z., Xiao, T., Huang, Y., et al. (2020) Serum Klotho, Cardiovascular Events, and Mortality in Nondiabetic Chronic Kidney Disease. *Cardiorenal Medicine*, **10**, 175-187. <https://doi.org/10.1159/000506380>
- [55] Lacroix, J.S. and Urena-Torres, P. (2020) Potentielle Application de l'axe Fibroblast Growth Factor 23-Klotho dans la maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*, **16**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.05.003>
- [56] 蔡宏, 张伟明, 祝旭颖, 等. 血清可溶性 Klotho 水平与维持性血液透析患者预后的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(5): 334-341.
- [57] 邓晓风, 代青, 万莉, 等. 多模式组合透析对维持性血液透析患者 Klotho 蛋白、FGF-23 和 BNP 的影响[J]. 中华危重病急救医学杂志, 2017, 29(7): 636-639.
- [58] Bello, A.K., Okpechi, I.G., Osman, M.A., Cho, Y., Htay, H., Jha, V., et al. (2022) Epidemiology of Haemodialysis Outcomes. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 378-395. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00542-7>