

# 成纤维细胞生长因子23与认知功能障碍的研究进展

郑美<sup>1</sup>, 刘薇<sup>1</sup>, 李雪萍<sup>2\*</sup>, 郭剑<sup>3</sup>, 宋梅<sup>1</sup>, 黄金环<sup>4</sup>, 周韵<sup>2</sup>, 廉婷<sup>2</sup>, 李科<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西安医学院临床医学院, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院慢病防治研究与转化中心, 陕西 西安

<sup>3</sup>陕西省人民医院内分泌科, 陕西 西安

<sup>4</sup>长庆兴隆园医院社区服务中心, 陕西 西安

收稿日期: 2022年3月12日; 录用日期: 2022年4月5日; 发布日期: 2022年4月15日

## 摘要

成纤维细胞生长因子23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)是一种由骨细胞和成骨细胞合成的促磷酸激素, 其主要发挥调节磷酸盐代谢、维生素D代谢、甲状旁腺激素生成、糖脂代谢等功能。认知功能是人脑接受外界信息, 经过加工处理, 转换为内在的心理活动, 从而获取知识或应用知识的过程。它包括记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面。认知功能障碍是上述几项认知功能中的一项或多项受损, 出现记忆障碍、失语、失用、失认、视空间障碍、执行功能障碍、计算力障碍, 严重者甚至痴呆, 严重影响个体的日常或社会能力。FGF23与认知功能障碍的发生关系密切, 深入研究FGF23与认知功能的关系对其预后具有重要意义。

## 关键词

成纤维细胞生长因子23, 膜结合蛋白Klotho, 认知功能障碍

# Research Progress of Fibroblast Growth Factor 23 and Cognitive Impairment

Mei Zheng<sup>1</sup>, Wei Liu<sup>1</sup>, Xueping Li<sup>2\*</sup>, Jian Guo<sup>3</sup>, Mei Song<sup>1</sup>, Jinhuan Huang<sup>4</sup>, Yun Zhou<sup>2</sup>, Ting Lian<sup>2</sup>, Ke Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical College of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>Research and Transformation Center for Chronic Disease Prevention and Treatment of Xi'an Medical College, Xi'an Shaanxi

<sup>3</sup>Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an Shaanxi

<sup>4</sup>Community Service Center of Changqingxinglongyuan Hospital, Xi'an Shaanxi

\*通讯作者。

文章引用: 郑美, 刘薇, 李雪萍, 郭剑, 宋梅, 黄金环, 周韵, 廉婷, 李科. 成纤维细胞生长因子 23 与认知功能障碍的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2782-2788. DOI: 10.12677/acm.2022.124399

## Abstract

**Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a phosphate promoting hormone synthesized by osteoblasts and osteoblasts. It mainly plays the functions of regulating phosphate metabolism, vitamin D metabolism, parathyroid hormone production, glucose and lipid metabolism. Cognitive function is a process in which the human brain receives external information, processes it and transforms it into internal psychological activities, so as to obtain knowledge or apply knowledge. It includes memory, language, visual space, execution, calculation, understanding and judgment. Cognitive impairment is the impairment of one or more of the above cognitive functions, including memory impairment, aphasia, apraxia, agnosia, visuospatial disorder, executive dysfunction, computational impairment, and even dementia, which seriously affects the individual's daily or social ability. FGF23 is closely related to the occurrence of cognitive impairment. In-depth study of the relationship between FGF23 and cognitive function is of great significance for its prognosis.**

## Keywords

**Fibroblast Growth Factor 23, Membrane Binding Protein Klotho, Cognitive Impairment**

Copyright © 2022 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. 引言

成纤维细胞生长因子家族(fibroblast growth factors, FGFs)是一个大的蛋白质家族,参与调节多种细胞功能,包括细胞增殖和分化、血管生成、创伤修复和代谢稳态等[1]。人类已鉴定出 22 个家族成员,包括 FGF1~14、FGF16~23,根据同源序列和作用机制,可分为 7 个亚家族[2]。成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)属于 FGF19/21/23 亚家族,是一种主要由成骨细胞和骨细胞产生的骨源性激素[3]。FGF21 代谢轴在控制脂质、葡萄糖和能量代谢的内稳态中起着多方面的作用[4]。FGF23 主要通过与膜结合蛋白 Klotho 和成纤维细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)形成受体复合物,发挥调节钙磷代谢、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)分泌、糖脂平衡等生理作用。

认知功能包括个体的理解和处理能力,包括记忆力、计算力、时间和空间定位、定向力、执行功能和理解、语言的表达及应用等多个领域。认知能力的下降,从轻度认知障碍到痴呆,其病理机制尚不清楚[5]。随着人们发现 FGF23 也存在于脑脊液中[6],越来越多的研究证实 FGF23 与认知功能损害关系密切。现就 FGF23 与认知功能障碍的研究进展予以综述,以明确 FGF23 在认知功能障碍中发挥的重要作用。

## 2. FGF23 的分子学特征

### 2.1. FGF23 与 FGFR

FGF23 是一种 251 个氨基酸、32 kDa 的蛋白质,于 2000 年被 T. YAMASHITA 等[7]在小鼠大脑中发现并命名。FGF23 基因位于 12p13 号染色体上,其相对分子质量约为 32,000,FGF23 的 N 端具有 FGFR 结合位点, C 端具有 Klotho 蛋白的结合位点[8]。FGF23 主要由骨细胞和成骨细胞合成,在骨骼中表达最

高,其次表达于脑、肝脏、脾脏、胸腺、心脏、肺和肌肉等[9]。FGFR 是酪氨酸激酶受体,分为 FGFR1~FGFR4,其分子结构主要由细胞外配体结合结构域、跨膜结构域和分裂的细胞内酪氨酸激酶结构域组成[2]。大多数 FGF 通过与作为辅助因子的硫酸肝素糖胺聚糖(heparin sulfate glycosaminoglycan, HSG)结合并激活细胞表面的 FGFR 从而发挥生理功能。研究[10]证实,膜结合蛋白 Klotho 可与 FGFR 结合形成复合物,并将其转化为 FGF23 的特异性受体,也就是说, $\alpha$ -Klotho 或  $\beta$ -Klotho 与 FGFR 形成受体复合物,从而激活细胞信号转导途径。

## 2.2. FGF23 的生理功能

FGF23 调节磷酸盐代谢。FGF 主要由骨细胞分泌,以调节磷酸盐稳态。其主要靶器官是肾脏,肾脏中  $\alpha$ -Klotho 高表达, FGF23 与 FGFR- $\alpha$ -Klotho 共受体结合后,通过抑制近端小管 IIa 型和 IIc 型磷酸钠共转运蛋白(sodium-phosphate cotransporters, NaPis)的表达,降低肾小管中磷酸盐的重吸收[11]。同时,通过抑制 CYP27B1 及增强 CYP24A1 的表达,降低血液中 1,25 二羟基维生素 D(1,25(OH)<sub>2</sub>D)的水平[12]。由于 1,25(OH)<sub>2</sub>D 可增强 SLC34A2 在肠道中编码的 NaPi-IIb 的表达, FGF23 通过抑制 1,25(OH)<sub>2</sub>D 的水平以及 NaPi-IIb 的表达来降低肠道磷酸盐的重吸收[4]。

FGF23 调节 PTH 分泌。甲状旁腺是表达  $\alpha$ -Klotho 的主要器官之一, FGF23 与 FGFR- $\alpha$ -Klotho 受体复合物结合,可直接抑制 PTH 的产生和分泌。研究[13]证明除了以  $\alpha$ -Klotho 依赖性方式触发 FGF 信号传导外, FGF23 亦可以在不存在  $\alpha$ -Klotho 的情况下抑制 PTH。此外, PTH 可以增强 FGF23 的产生, 1,25(OH)<sub>2</sub>D 亦可以增强 FGF23 的产生,而 FGF23 表达增高能反馈性抑制 PTH 及 1,25(OH)<sub>2</sub>D 的表达水平[14],表明 FGF23 与 1,25(OH)<sub>2</sub>D、PTH 通过负反馈回路相互联系,共同维持磷酸盐的稳态[15]。

FGF23 调节胰岛素抵抗。在一个社区居住的成人队列中发现, FGF23 与抵抗素呈正相关[16]。L. BÄR 等[17]发现胰岛素和胰岛素样生长因子 1 (IGF1)是 FGF23 产生的负调节因子,这可能是由于胰岛素诱导细胞吸收磷酸盐,导致血浆磷酸盐浓度降低,从而导致 FGF23 水平下降。然而,最近一项研究报道了胰岛素和胰岛素样生长因子 1 (IGF1)是小鼠和人类 FGF23 产生的强抑制剂, FGF23 水平与胰岛素抵抗指数和空腹胰岛素水平呈负相关[17]。因此, FGF23 对胰岛素抵抗的调节,仍存在争议,需要进一步的探究。

FGF23 调节红细胞生成。最初[18]是通过观察 FGF23 缺失小鼠的红细胞计数增加发现,这可能是由循环促红细胞生成素(EPO)水平升高介导。相反,向野生型小鼠注射 FGF23 可降低 EPO 和功能性红细胞计数。患有贫血的慢性肾脏病患者 FGF23 水平升高可能导致肾脏不能产生 EPO [19]。因此,缺铁刺激 EPO 和 FGF23,而 FGF23 反过来抑制 EPO 和红细胞生成。Klotho 和 FGFR1、FGFR3 和 FGFR4 在红系细胞中高表达。上述 Coe 等学者也发现 Klotho 阴性小鼠的 EPO 和红细胞计数增加,但 Klotho 缺乏症也会损害造血功能。因此, FGF23 作用于 EPO 主要通过 Klotho 非依赖性方式调节,但具体机制尚不清楚。

总之, FGF23 是一种由骨骼分泌的内分泌 FGF,像 PTH 一样,调节骨骼中的磷酸盐排泄。然而,与 PTH 不同的是, FGF23 也抑制 1,25(OH)<sub>2</sub>D 的合成。但是, FGF23 调节磷酸盐代谢需要通过 FGFR1c 和共受体 Klotho。相反, FGF23 靶向作用于心脏、甲状旁腺、骨骼和红细胞主要通过 FGFR3 和 FGFR4 以 Klotho 非依赖性方式调节,这也称之为非规范 FGF23 信号[20]。但是,还不清楚铁和磷酸盐的动态平衡是如何通过 FGF23 和 EPO 调节的,有待进一步的研究。

## 3. FGF-23 与认知功能

### 3.1. FGF-23 与慢性肾脏病患者的认知功能障碍

慢性肾脏病(CKD)患者的认知功能障碍早已被认识,但最早人们认为认知功能障碍主要发生在严重

的 CKD 患者中,尤其是在 54 岁以上的血液透析患者认知障碍发生率高达 70% [21]。Drew 等人[22]发现, FGF23 水平与血液透析患者的认知评分呈负相关, FGF23 可能导致认知障碍。后来,又有研究发现[23] CKD 患者认知功能下降,不仅发生在 CKD 晚期,也发生在其早期。然而,另有一项前瞻性队列研究表明[24]尽管认知功能轻度下降的血液透析患者(MCD)组的血清  $\alpha$ -Klotho 和 FGF23 水平较健康对照组有显著改变,但没有达到统计学差异。随后,Coelho 等[25]亦表明,轻度认知功能下降组与认知功能正常组之间的血清  $\alpha$ -Klotho 和 FGF23 水平没有任何差异。以上研究表明 FGF23 与认知障碍之间关系尚有争议,我们可以推测,CKD 患者的认知功能障碍可能是多因素引起的,比如肾功能下降引起血液中毒素的累积以及血流动力学的变化等,需要更进一步的研究。

### 3.2. FGF-23 与脑血管病患者的认知功能障碍

虽然 FGF23 主要在骨骼中表达,但它在大脑和脑脊液也有很高的浓度,产生于丘脑腹外侧核[22]。胡灿芳等[26]发现 FGF23、Klotho 蛋白与缺血性卒中后认知障碍(PSCI)有关。刘平国等[27]研究表明患者血清 FGF23、Klotho 水平与脑小血管病(CSVD)患者认知功能障碍有关。且随 CSVD 患者病情加重,患者血清 Klotho 水平逐渐升高,FGF23 水平逐渐降低。故得出检测血清 FGF23、Klotho 水平对评估 CSVD 患者病情进展有一定意义。弗雷明汉心脏研究结果显示,高水平 FGF23 循环与认知能力、痴呆风险增加以及阿尔茨海默病有关,FGF23 可能在辅助受体 Klotho 介导下激活 FGF 受体,直接参与脑神经损伤[28]。

动物模型也为 FGF23 与认知功能的关系及可能潜在机制提供了一定见解。据报道[29],FGF23 在原代海马培养物中抑制神经元分支并增强突触密度,同时伴有磷脂酶激活。在共受体  $\alpha$ -Klotho 作用下导致 Akt 信号通路激活,进一步改变神经元形态和突触数量。Ann M. Laszczyk 等[30]发现 Klotho 蛋白缺失的小鼠会迅速出现认知障碍,增加 Klotho 可增强海马依赖性记忆。并指出 Klotho 是一种新生神经的新调节因子,影响神经干细胞的增值和成熟,足以影响海马依赖性空间记忆功能。随后他们[31]又发现与 Klotho 缺陷小鼠类似,FGF-23 缺陷小鼠出现剂量依赖性、海马依赖性认知障碍。海马依赖性认知障碍可能是由于 FGF-23 缺乏引起的大脑微环境改变以及由此导致的正常离子稳态缺乏所致。这些数据证明 FGF-23 缺乏会损害海马依赖性认知,但会导致不同于 Klotho 缺乏小鼠的大脑表型。FGF-23 缺陷的大脑没有明显的结构或发育缺陷,海马突触可塑性没有改变,出生前海马神经发生只有轻微损伤。另有研究[32]将 FGF-23 转基因小鼠及其野生型同窝小鼠喂食正常饮食或高磷酸盐饮食(含正常饮食加 1.25%磷酸盐的断奶饮用水)5 周,并比较 FGF-23 转基因小鼠与其野生型同窝小鼠在相同饮食下的中枢神经系统表型,发现正常饮食的转基因动物表现出空间学习和记忆受损。此外,这些小鼠表现出海马 CA1 区损伤,以及海马三磷酸腺苷含量和基底前脑胆碱乙酰转移酶阳性神经元的减少,可能是导致认知缺陷的致病因素。最终得出 FGF-23 过度表达可导致继发性严重低磷血症介导的中枢神经系统异常。综上所述均表明 FGF23 与脑血管病患者的认知障碍关系密切,但具体的机制尚待进一步研究。

我们认为 FGF23 与认知功能障碍的关联可以由以下几点来解释。FGF23 调节维生素 D,而维生素 D 缺乏已被证明是老年人认知能力下降的预测因素,为较高的 FGF23 水平与痴呆症之间的关联提供了一定依据[33]。其次,FGF23 可能通过与 Klotho 的相互作用直接增加痴呆症的风险。Klotho 也存在于大脑的脉络丛和脑实质中,并可能在大脑中在 FGF23 的活动中发挥作用[34]。Klotho 已被证明在体外和体内具有神经保护作用,保护原代神经元免受低聚  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )的损伤[35]。小鼠体内 Klotho 水平升高被认为是增强了突触 GluN2B,这是一种 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)亚单位,在学习和记忆中具有关键功能[36]。同时,人们发现人类 Klotho 基因的等位基因 KL-VS 与杂合子携带者的认知能力增强有关。由于该等位基因增加了血清中 Klotho 水平,发现 Klotho 过度表达的转基因小鼠血清 Klotho 水平增高也与认知能力下降的风险降低有关[37]。C. DEGIROLAMO 等[38]证明  $\alpha$ -Klotho 作为辅助因子,促进



FGF23 与 FGFR1c、FGFR3c 以及 FGFR4 结合,从而促进 FGF23 诱导细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)磷酸化和激活早期生长反应蛋白 1 (early growth response-1, EGR1)的能力。FGF23 基因敲除小鼠与缺乏  $\alpha$ -Klotho 基因小鼠具有相同的表型,说明  $\alpha$ -Klotho、FGF23 及其受体之间紧密相关[15]。因此较高的 FGF23 水平可能反映循环血清 Klotho 较低。或者, FGF23 本身可能有助于降低血清 Klotho 水平。因此,可以推测,两者之间的关联增加了 FGF23 水平和痴呆可以用抗衰老蛋白 Klotho 的作用来解释,增强 Klotho 的效果可能会防止认知能力下降和痴呆。

#### 4. 总结与展望

认知功能障碍是一组在老年人群中多发、常见的临床症候群,以认知功能下降及痴呆为主要特征,长期的认知功能障碍会损害记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等多方面,严重影响患者生活和工作。FGF23 是一种可以调节磷酸盐、PTH、胰岛素抵抗、红细胞生成的骨源性内分泌激素,在慢性肾脏病以及脑血管病患者的认知功能障碍中发挥不可忽视的作用。通过对 FGF23 的研究,期望为治疗认知功能障碍早期采取预防措施以及治疗手段提供依据,最终降低认知功能障碍的进展,提高患者生活质量。目前, FGF23 在认知功能损害中的具体机制尚不明确,需要更多的研究来证实。

#### 基金项目

基金支持来源于:陕西省科技厅项目——《基于 FGF23 调控 2 型糖尿病及其慢性大血管并发症分子机制和新型诊疗技术的开发研究》,基金号:2021ZDLSF02-09。

#### 参考文献

- [1] Itoh, N. and Ornitz, D.M. (2011) Fibroblast Growth Factors: From Molecular Evolution to Roles in Development, Metabolism and Disease. *Journal of Biochemistry*, **149**, 121-130. <https://doi.org/10.1093/jb/mvq121>
- [2] Tiong, K.H., Mah, L.Y. and Leong, C.O. (2013) Functional Roles of Fibroblast Growth Factor Receptors (FGFRs) Signaling in Human Cancers. *Apoptosis*, **18**, 1447-1468. <https://doi.org/10.1007/s10495-013-0886-7>
- [3] Izaguirre, M., et al. (2017) The Role and Potential Therapeutic Implications of the Fibroblast Growth Factors in Energy Balance and Type 2 Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **17**, 43. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0866-3>
- [4] Li, X. (2019) The FGF Metabolic Axis. *Frontiers in Medicine*, **13**, 511-530. <https://doi.org/10.1007/s11684-019-0711-y>
- [5] Krinsky-McHale, S.J. and Silverman, W. (2013) Dementia and Mild Cognitive Impairment in Adults with Intellectual Disability: Issues of Diagnosis. *Developmental Disabilities Research Reviews*, **18**, 31-42. <https://doi.org/10.1002/ddrr.1126>
- [6] Kunert, S.K., et al. (2017) 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>
- [7] Yamashita, T., Yoshioka, M. and Itoh, N. (2000) Identification of a Novel Fibroblast Growth Factor, FGF-23, Preferentially Expressed in the Ventrolateral Thalamic Nucleus of the Brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **277**, 494-498. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3696>
- [8] Yamazaki, Y., et al. (2008) Anti-FGF23 Neutralizing Antibodies Show the Physiological Role and Structural Features of FGF23. *Journal of Bone and Mineral Research*, **23**, 1509-1518. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080417>
- [9] Fernandes-Freitas, I. and Owen, B.M. (2015) Metabolic Roles of Endocrine Fibroblast Growth Factors. *Current Opinion in Pharmacology*, **25**, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.09.014>
- [10] Yamada, S. and Giachelli, C.M. (2017) Vascular Calcification in CKD-MBD: Roles for Phosphate, FGF23, and Klotho. *Bone*, **100**, 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.11.012>
- [11] Takashi, Y. and Fukumoto, S. (2018) FGF23 beyond Phosphotropic Hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **29**, 755-767. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.006>
- [12] Martin, A., David, V. and Quarles, L.D. (2012) Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways. *Physiological Reviews*, **92**, 131-155. <https://doi.org/10.1152/physrev.00002.2011>
- [13] Olauson, H., et al. (2013) Parathyroid-Specific Deletion of Klotho Unravels a Novel Calcineurin-Dependent FGF23

- Signaling Pathway That Regulates PTH Secretion. *PLOS Genetics*, **9**, e1003975. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003975>
- [14] Bergwitz, C. and Jüppner, H. (2010) Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23. *Annual Review of Medicine*, **61**, 91-104. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.051308.111339>
- [15] Kuro, O.M. (2019) The Klotho Proteins in Health and Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **15**, 27-44. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0078-3>
- [16] Hanks, L.J., et al. (2015) Associations of Fibroblast Growth Factor-23 with Markers of Inflammation, Insulin Resistance and Obesity in Adults. *PLoS ONE*, **10**, e0122885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122885>
- [17] Bär, L., et al. (2018) Insulin Suppresses the Production of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **115**, 5804-5809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1800160115>
- [18] Vadakke Madathil, S., et al. (2014) Klotho Deficiency Disrupts Hematopoietic Stem Cell Development and Erythropoiesis. *The American Journal of Pathology*, **184**, 827-841. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.11.016>
- [19] Babitt, J.L. and Lin, H.Y. (2012) Mechanisms of Anemia in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1631-1634. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078>
- [20] Ho, B.B. and Bergwitz, C. (2021) FGF23 Signalling and Physiology. *Journal of Molecular Endocrinology*, **66**, R23-r32. <https://doi.org/10.1530/JME-20-0178>
- [21] Tholen, S., et al. (2014) Variability of Cognitive Performance during Hemodialysis: Standardization of Cognitive Assessment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **38**, 31-38. <https://doi.org/10.1159/000357803>
- [22] Drew, D.A., et al. (2014) FGF-23 and Cognitive Performance in Hemodialysis Patients. *Hemodialysis International*, **18**, 78-86. <https://doi.org/10.1111/hdi.12100>
- [23] Kalaitzidis, R.G., et al. (2013) Risk Factors for Cognitive Dysfunction in CKD and Hypertensive Subjects. *International Urology and Nephrology*, **45**, 1637-1646. <https://doi.org/10.1007/s11255-013-0450-y>
- [24] Zhu, B., et al. (2018) Differential Expression of Serum Biomarkers in Hemodialysis Patients with Mild Cognitive Decline: A Prospective Single-Center Cohort Study. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 12250. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29760-5>
- [25] Coelho, V.A., et al. (2020) Design and Methodology of the Aging Nephropathy Study (AGNES): A Prospective Cohort Study of Elderly Patients with Chronic Kidney Disease. *BMC Nephrology*, **21**, Article No. 461. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02116-w>
- [26] 胡灿芳, 等. 血清成纤维细胞生长因子 23klotho 蛋白对缺血性卒中后认知障碍发生的预测价值[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(16): 2436-2438.
- [27] 刘平国, 战涛, 赵中. 脑小血管病患者血清 Klotho、FGF23 表达水平变化与疾病进展及认知功能障碍的相关性分析[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(5): 539-542+555.
- [28] McGrath, E.R., et al. (2019) Circulating Fibroblast Growth Factor 23 Levels and Incident Dementia: The Framingham Heart Study. *PLoS ONE*, **14**, e0213321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213321>
- [29] Hensel, N., et al. (2016) Fibroblast Growth Factor 23 Signaling in Hippocampal Cells: Impact on Neuronal Morphology and Synaptic Density. *Journal of Neurochemistry*, **137**, 756-769. <https://doi.org/10.1111/jnc.13585>
- [30] Laszczyk, A.M., et al. (2017) Klotho Regulates Postnatal Neurogenesis and Protects against Age-Related Spatial Memory Loss. *Neurobiology of Aging*, **59**, 41-54. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.07.008>
- [31] Laszczyk, A.M., et al. (2019) FGF-23 Deficiency Impairs Hippocampal-Dependent Cognitive Function. *eNeuro*, **6**. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0469-18.2019>
- [32] Liu, P., et al. (2011) Impairment of Spatial Learning and Memory in Transgenic Mice Overexpressing Human Fibroblast Growth Factor-23. *Brain Research*, **1412**, 9-17. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.07.028>
- [33] Toffanello, E.D., et al. (2014) Vitamin D Deficiency Predicts Cognitive Decline in Older Men and Women: The Pro.V.A. Study. *Neurology*, **83**, 2292-2298. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001080>
- [34] Cararo-Lopes, M.M., et al. (2017) The Relevance of  $\alpha$ -Klotho to the Central Nervous System: Some Key Questions. *Ageing Research Reviews*, **36**, 137-148. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.03.003>
- [35] Zeldich, E., et al. (2014) The Neuroprotective Effect of Klotho Is Mediated via Regulation of Members of the Redox System. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 24700-24715. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.567321>
- [36] Dubal, D.B., et al. (2014) Life Extension Factor Klotho Enhances Cognition. *Cell Reports*, **7**, 1065-1076. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.076>
- [37] Shardell, M., et al. (2016) Plasma Klotho and Cognitive Decline in Older Adults: Findings from the InCHIANTI Study.

*The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **71**, 677-682.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/glv140>

- [38] Degirolamo, C., Sabbà, C. and Moschetta, A. (2016) Therapeutic Potential of the Endocrine Fibroblast Growth Factors FGF19, FGF21 and FGF23. *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 51-69. <https://doi.org/10.1038/nrd.2015.9>