

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.23.009
文章编号: 1005-8982 (2023) 23-0047-05

儿科疾病专题·论著

特发性中枢性性早熟女童FGF23、Klotho、IGF-1和性激素水平分析*

刘钰萍, 孙萌, 周冉, 李蒙蒙, 程亚颖
(河北省人民医院 儿科, 河北 石家庄 050051)

摘要: **目的** 检测特发性中枢性性早熟女童的血清成纤维细胞生长因子23(FGF23)、Klotho、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和促性腺激素的水平, 探讨其与特发性中枢性性早熟的关系。**方法** 选取2021年6月—2022年6月河北省人民医院儿科收治, 年龄 < 8 岁, 诊断为特发性中枢性性早熟的女童34例作为观察组。选取同期于本院行健康体检, 年龄 < 8 岁, 未启动青春期发育的26例健康女童作为对照组。检测所有入选者的血清FGF23、Klotho、IGF-1、性激素水平、骨龄及卵巢容积, 并进行比较分析。**结果** 观察组和对照组的身高、身高标准差积分、体质指数、体质指数标准差积分、骨龄、骨龄指数和卵巢容积比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组和对照组的促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、FGF23比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患儿的Klotho和FGF23呈正相关($r = 0.781, P < 0.05$), Klotho与IGF-1、LH、体质指数、骨龄和卵巢容积呈正相关($r = 0.646, 0.520, 0.317, 0.413$ 和 0.697 , 均 $P < 0.05$); FGF23与IGF-1、LH、体质指数、骨龄和卵巢容积呈正相关($r = 0.781, 0.591, 0.392, 0.353, 0.410$ 和 0.669 , 均 $P < 0.05$)。**结论** 血清IGF-1、FGF23和Klotho在女童青春期发育中发挥了一定的生理作用。

关键词: 特发性中枢性性早熟; 成纤维细胞生长因子23; Klotho; 胰岛素样生长因子

中图分类号: R585

文献标识码: A

Analysis of FGF23, Klotho, IGF-1 and sex hormone levels in girls with central precocious puberty*

Liu Yu-ping, Sun Meng, Zhou Ran, Li Meng-meng, Cheng Ya-ying
(Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract: Objective To detect the levels of serum fibroblast growth factor 23 (FGF23), Klotho, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), and gonadotropins in girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP) and explore their relationship with ICPP. **Methods** Thirty-four girls diagnosed with ICPP, aged < 8 years, treated at the Department of Pediatrics, Hebei Provincial People's Hospital, from June 2021 to June 2022, were selected as the observation group. Twenty-six healthy girls aged < 8 years who underwent health examinations during the same period and had not initiated puberty were selected as the control group. Serum levels of FGF23, Klotho, IGF-1, sex hormones, bone age, and ovarian volume were measured in all participants, and the results were compared and analyzed. **Results** There were statistically significant differences in height, height standard deviation score, body mass index, body mass index standard deviation score, bone age, bone age index, and ovarian volume between the observation group and the control group ($P < 0.05$). The levels of luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), and FGF23 were significantly different between the observation group and the control group ($P <$

收稿日期: 2023-04-27

* 基金项目: 河北省重点研发计划项目卫生健康创新专项(No:21377783D); 2019年度河北省医学科学研究课题计划(No:20190296)

[通信作者] 程亚颖, E-mail: doctoreyy@126.com

0.05)。In the observation group, Klotho and FGF23 were positively correlated ($r = 0.781, P < 0.05$), and Klotho was positively correlated with IGF-1, LH, body mass index, bone age, and ovarian volume ($r = 0.646, 0.520, 0.317, 0.413, \text{ and } 0.697$, respectively; all $P < 0.05$). FGF23 was positively correlated with IGF-1, LH, body mass index, bone age, and ovarian volume ($r = 0.781, 0.591, 0.392, 0.353, 0.410, \text{ and } 0.669$, respectively; all $P < 0.05$).

Conclusion Serum IGF-1, FGF23, and Klotho play certain physiological roles in the pubertal development of girls.

Keywords: idiopathic central precocious puberty; fibroblast growth factor 23; klotho; insulin-like growth factor-1

中枢性性早熟是指女童在8岁前和男童在9岁前出现下丘脑-垂体-性腺轴提早激活所致的性腺发育、性器官发育和第二性征^[1]。特发性中枢性性早熟的发病率逐年升高,同时发病年龄逐年降低。有学者通过荟萃分析发现女童乳房发育的年龄每经过10年提前约3个月^[2]。特发性中枢性性早熟的发生除了造成骨骺生长板的过早闭合、线性生长潜能受损,还会造成患儿代谢、行为和心理等方面的问题。目前国内的研究主要聚焦于中枢性性早熟的早期识别和探究其发病机制。中枢性性早熟的诊断主要依靠促性腺素释放素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)刺激试验,来判断下丘脑-垂体-性腺轴的激活。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor, IGF-1)是联系人类线性生长和生殖发育的因子^[3],但IGF-1对人类青春期的调控机制目前尚不明确。Klotho蛋白是一种抗衰老因子,可以作为生长激素(growth hormone, GH)-IGF-1轴的调节因子。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)是一种重要的骨矿物调节因子^[4],同时FGF23的所有生物学作用都需要由Klotho介导。本研究检测了34例特发性中枢性性早熟女童血清IGF-1、FGF23和Klotho水平,探讨FGF23、Klotho和IGF-1在女童青春期发挥的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年6月—2022年6月河北省人民医院儿科诊断的年龄 < 8 岁的34例特发性中枢性性早熟女童作为观察组。选取同期于本院行健康体检,年龄 < 8 岁,未启动青春期发育的26例健康女童作为对照组。纳入标准:①特发性中枢性性早熟符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)》^[1]的诊断标准;②女童8岁前出现第二性征发育(乳房结节),Tanner II期;③下丘脑-垂体-性腺轴启动,

即GnRH刺激试验提示促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰值 ≥ 5 IU/L且LH峰值/促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)峰值 > 0.6 ;④盆腔超声示卵巢容积 ≥ 1 mL;⑤初诊病例。排除标准:①病历资料不全;②其他原因导致继发性中枢性性早熟,如:肿瘤、外伤及先天性发育异常等;③营养障碍性疾病、内分泌疾病、钙磷代谢紊乱、肝功能受损及近3个月内使用过抗生素和类固醇类药物。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患儿家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 体格检查

所有研究对象由同一位专业儿科内分泌医师测量身高、体重,检查第二性征发育情况并记录其Tanner分期。

1.3 观察指标

1.3.1 血清FGF23、Klotho、IGF-1水平 所有研究对象夜间严格禁食、禁水后,于入院第2天清晨8点采集3 mL空腹静脉血,3 000 r/min离心15 min分离上清液,每个EP管中留取120 μ L上清液,编号后置入 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱冷冻保存待测;采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清FGF23(试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司)、Klotho(试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司)水平,采用化学发光免疫分析法检测IGF-1(试剂盒购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)水平。

1.3.2 促性腺激素水平 取待测上清液,采用化学发光免疫分析法检测LH和FSH水平(试剂盒购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司)。

1.3.3 卵巢容积、最大卵泡直径和子宫内膜厚度 采用盆腔超声检查,计算卵巢容积、最大卵泡直径和子宫内膜厚度。

1.3.4 骨龄 完善左手X射线片,由专业儿科内分泌医师通过Greulich-Pyle(G-P)图谱法判读骨龄。

1.3.5 垂体 MRI 平扫 仅观察组女童完善垂体 MRI 平扫, 以除外垂体病变所致性早熟。

1.4 统计学方法

数据分析应用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数 (下四分位数, 上四分位数) [M (P₂₅, P₇₅)] 表示, 比较用 *t* 检验或秩和检验; 相关性分析用 Spearman 法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组的年龄和体重比较, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。两组的身高、身高标准差积分、体质量指数、体质量指数标准差积分、骨龄、骨龄指数和卵巢容积比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05); 观察组均高于对照组。见表 1。

表 1 两组的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄/岁	身高/cm	身高标准差积分	体重/kg	体质量指数/(kg/m ²)	体质量指数标准差积分	骨龄/岁	骨龄指数	卵巢容积/mL
观察组	34	7.34 ± 0.36	129.64 ± 5.11	1.08 ± 0.65	32.68 ± 4.3	16.71 ± 0.87	0.43 ± 0.30	8.43 ± 0.54	1.15 ± 0.06	2.23 ± 0.78
对照组	26	7.30 ± 0.32	125.43 ± 2.69	0.17 ± 0.40	31.78 ± 5.2	15.96 ± 0.45	0.25 ± 0.22	7.61 ± 1.11	0.97 ± 0.13	0.52 ± 0.19
<i>t</i> 值		0.461	0.647	6.681	-0.738	4.349	2.528	3.459	6.607	12.357
<i>P</i> 值		4.122	0.000	0.000	0.463	0.000	0.014	0.001	0.000	0.000

2.2 两组性激素水平和 FGF23、Klotho、IGF-1 水平比较

两组的 LH 和 FSH 水平比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05); 观察组均高于对照组。两组 LH/FSH 比较, 差异无统计学意义 (P > 0.05)。两组的 FGF23、Klotho 和 IGF-1 水平比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05); 观察组均高于对照组。见表 2。

2.3 观察组各指标与 Klotho 和 FGF23 的相关性

观察组的 Klotho 与 IGF-1、LH、体质量指数、骨龄和卵巢容积呈正相关 (*r* = 0.646、0.520、0.317、0.413 和 0.697, 均 P < 0.05); FGF23 与 Klotho、IGF-1、LH、体质量指数、骨龄和卵巢容积呈正相关 (*r* = 0.781、0.591、0.392、0.353、0.410 和 0.669, 均 P < 0.05)。见表 3。

表 2 两组性激素水平和 FGF23、Klotho、IGF-1 水平比较

组别	n	LH/(IU/L, $\bar{x} \pm s$)	FSH/[IU/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	LH/FSH M(P ₂₅ , P ₇₅)	FGF23/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	Klotho/(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	IGF-1/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)
观察组	34	0.49 ± 0.26	3.1(2.25, 4.62)	0.15(0.09, 0.21)	41.59 ± 6.55	1 848.22 ± 107.29	310.67 ± 80.58
对照组	26	0.27 ± 0.12	2.27(1.46, 3.62)	0.12(0.09, 0.13)	30.03 ± 3.98	1 595.28 ± 88.80	209.99 ± 42.29
<i>t</i> / <i>Z</i> 值		4.329	2.312	1.783	7.945	9.734	6.246
<i>P</i> 值		0.000	0.021	0.075	0.000	0.000	0.000

表 3 观察组各指标与 Klotho 和 FGF23 的相关性分析

指标	Klotho		FGF23	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Klotho	1.000	-	0.781	0.000
FGF23	0.781	0.000	1.000	-
IGF-1	0.646	0.000	0.591	0.000
LH	0.520	0.000	0.392	0.002
体质量指数	0.317	0.014	0.353	0.006
体质量指数标准差积分	0.150	0.253	0.153	0.119
骨龄	0.413	0.001	0.410	0.001
年龄	0.080	0.545	0.177	0.176
卵巢容积	0.697	0.000	0.669	0.000

3 讨论

性早熟的发病机制受到遗传、外界环境、饮食结构、社会关系和各种环境内分泌物等的影响^[5-7]。性早熟是儿童继肥胖症之后的第 2 大内分泌疾病。

在青春期前, 人类的线性生长主要由 GH-IGF-1 轴调控, 主要表现为 GH 通过刺激肝脏合成和分泌 IGF-1, IGF-1 再作用于长骨两端的生长板, 从而实现促进线性生长的作用。而在青春期启动后, GH-IGF-1 轴与下丘脑-垂体-性腺轴相互作用来共同调节生长发育。下丘脑-垂体-性腺轴的启

动以 GnRH 的脉冲式分泌为标志, 刺激促性腺激素的释放; 促性腺激素包括了 LH 和 FSH, 其中, LH 水平升高会进一步促进雌二醇的分泌。下丘脑-垂体-性腺轴的激活还促进了 GH 和 IGF-1 的分泌, 而雌激素又进一步促进了 GH 的分泌, 从而导致生长板局部 IGF-1 水平的升高和作用的增强^[8]。已有实验证实 GH-IGF-1 轴在青春期启动中发挥着重要作用, 同时 IGF1 还会促进囊泡中存储的 GnRH 的释放^[9]。有学者发现 IGF-1 刺激下丘脑内侧基底部内的肽能途径, 可以消除青春期前对 GnRH 分泌部分抑制的作用, 表明 IGF-1 可能对青春期进展和 GnRH 分泌增强发挥了一定作用^[10]。下丘脑内侧基底部是负责青春期发育的大脑主要区域之一。一项动物实验证实, 将外源性 IGF-1 注入青春前期的正常大鼠脑室内会出现青春期提前, 同时 kisspeptin 神经元中的 kiss1 mRNA 水平显著增高^[11]。下丘脑 kisspeptin 神经元是人体生殖的节点调节中心, 其中 kisspeptin 通过调节 GnRH 神经元释放 GnRH 以控制生殖轴^[12]。所以可以说 IGF-1 通过内分泌、自分泌和旁分泌等途径在人类线性生长和生殖发育中发挥了一定作用^[3]。同时有研究证实特发性中枢性性早熟女童的血清 IGF-1 水平显著高于健康对照组儿童^[13]。本研究亦发现观察组女童的 IGF-1 水平显著高于对照组女童。众所周知, IGF-1 水平受到各种病理或生理的情况影响, 包括年龄、性别、发育阶段、种族、肝功能、营养状态、胰岛素、甲状腺激素水平及各种伴随的炎症性疾病等^[14]。因此, 性早熟儿童 IGF-1 的变化及与生殖启动点的关联, 还需要基础实验和临床进一步研究。

Klotho 蛋白是一种抗衰老蛋白, 参与体内的矿物质稳态的维持, 葡萄糖和脂肪酸的代谢, 还与多种恶性肿瘤的发生相关^[15]。而 Klotho 基因缺陷的小鼠会出现各种衰老样的表型, 包括不孕症、性腺的萎缩、动脉硬化、心肌肥大、骨质疏松、肌肉减少和寿命缩短^[16]。同时 Klotho 蛋白与女性生殖内分泌功能也存在一定关联。一项动物实验发现 Klotho 基因在雌性小鼠的下丘脑-垂体-性腺轴中表达^[17]。这些研究表明, Klotho 在维持下丘脑-垂体-性腺轴的正常功能中起着至关重要的作用, 其异常表达可能会影响生殖功能。虽然 Klotho 的水平与年龄无关, 但其受到了青春期发育状态的影响,

青春期启动后儿童的血清 Klotho 水平高于青春期启动前^[18]。本研究发现观察组患儿的血清 Klotho 水平高于对照组。有研究发现 Klotho 蛋白是 GH-IGF-1 轴的调节因子, 一方面 Klotho 促进 GH 分泌^[19], 另一方面, 还与 IGF-1 水平呈正相关^[18]。这与本研究结果一致。FGF23 是一种重要的骨矿物调节因子^[4]。FGF23 主要由骨骼中的骨细胞和成骨细胞分泌。FGF23 的所有生物学作用都需要由 Klotho 介导, Klotho 是 FGF23 信号通路激活中必不可少的一环^[20]。本研究发现观察组女童的血清 FGF23 水平高于对照组, 同时 FGF23 与 IGF-1 呈正相关, 说明 FGF23-Klotho 轴与 GH-IGF-1 轴存在着一定的关系。Klotho 还可以刺激骨细胞的增殖分化。Klotho 和 FGF23 共同参与了人体内骨矿物质稳态的代谢调节。本研究发现 Klotho 和 FGF23 还与骨龄呈正相关。FGF23 基因遗传消融小鼠的表型和 Klotho 基因缺乏的小鼠表型类似, 也表现出了短寿、脊柱后凸、性腺功能减退等^[21]。而 DELUCA 等^[22]发现恢复 FGF23 全身效应的小鼠可以显著改善上述表型, 改善生长及恢复生育能力。一项对健康儿童的研究发现, 血清 FGF23 水平主要取决于年龄, 与青春期发育也有一定关联, FGF23 水平在婴儿期和青春期最高^[18]。本研究发现 FGF23 和 Klotho 与 LH、卵巢容积呈正相关, 这似乎说明 FGF23-Klotho 轴也参与了人类青春期的调控。所以, 本研究认为 Klotho 和 FGF23 与人类的青春期启动存在一定的关联。

综上所述, Klotho、FGF23 和 IGF-1 与特发性中枢性性早熟的发生、发展密切相关, 但其中的作用机制尚需进一步深入研究。未来的研究可着眼于 GnRH 神经元与 FGF23-Klotho 轴的关系, 进一步依据 Tanner 分期进行分组研究, 以及进一步完善基础实验以了解该轴在青春期发育中发挥的作用。

参 考 文 献 :

- [1] 梁雁, 杜敏联, 罗小平. 中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(6): 412-418.
- [2] ECKERT-LIND C, BUSCH A S, PETERSEN J H, et al. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Pediatr, 2020, 174(4): e195881.
- [3] 闫晔. 影像学联合 IGF-1 诊断女童性早熟及 IGF-1 参与调控 GnRH 分泌的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [4] 陈蓉, 刘红, 盛志峰. FGF23 生物学特征及其与代谢性疾病关系

- 的研究[J]. 中国医师杂志, 2021, 23(3): 465-470.
- [5] STAGI S, DE MASI S, BENCINI E, et al. Increased incidence of precocious and accelerated puberty in females during and after the Italian lockdown for the coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic[J]. *Ital J Pediatr*, 2020, 46(1): 165.
- [6] MOISE-SILVERMAN J, SILVERMAN L A. A review of the genetics and epigenetics of central precocious puberty[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1029137.
- [7] DARBRE P D. Chemical components of plastics as endocrine disruptors: overview and commentary[J]. *Birth Defects Res*, 2020, 112(17): 1300-1307.
- [8] ESCAGEDO P D, DEAL C L, DWYER A A, et al. Insulin-like growth factor 1, but not insulin-like growth factor-binding protein 3, predicts central precocious puberty in girls 6-8 years old: a retrospective study[J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94(1/2): 44-51.
- [9] CANNARELLA R, PAGANONI A J J, CICOLARI S, et al. Anti-Müllerian hormone, growth hormone, and insulin-like growth factor 1 modulate the migratory and secretory patterns of GnRH neurons[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2445.
- [10] DEES W L, HINEY J K, SRIVASTAVA V K. IGF-1 influences gonadotropin-releasing hormone regulation of puberty[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(12): 1151-1163.
- [11] HINEY J K, SRIVASTAVA V K, PINE M D, et al. Insulin-like growth factor-I activates KiSS-1 gene expression in the brain of the prepubertal female rat[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(1): 376-384.
- [12] KE R, MA X, LEE L T O. Understanding the functions of kisspeptin and kisspeptin receptor (Kiss1R) from clinical case studies[J]. *Peptides*, 2019, 120: 170019.
- [13] 华晓星, 江莲英. 血清黄体生成素、胰岛素样生长因子-1、硫酸脱氢表雄酮在女童快速进展型中枢性早熟早期评估中的应用价值[J]. *吉林医学*, 2022, 43(4): 949-951.
- [14] SCHMID C, NEIDERT M C, TSCHOPP O, et al. Growth hormone and Klotho[J]. *J Endocrinol*, 2013, 219(2): R37-R57.
- [15] KURO-O M. The klotho proteins in health and disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(1): 27-44.
- [16] KURO-O M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(15): 1915-1927.
- [17] LI S A, WATANABE M, YAMADA H, et al. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice[J]. *Cell Struct Funct*, 2004, 29(4): 91-99.
- [18] GKENTZI D, EFTHYMIADOU A, KRITIKOU D, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho serum levels in healthy children[J]. *Bone*, 2014, 66: 8-14.
- [19] SHAHMOON S, RUBINFELD H, WOLF I, et al. The aging suppressor klotho: a potential regulator of growth hormone secretion[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(3): E326-E334.
- [20] ABRAHAM C R, LI A. Aging-suppressor Klotho: prospects in diagnostics and therapeutics[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 82: 101766.
- [21] KUROSU H, OGAWA Y, MIYOSHI M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6120-6123.
- [22] DELUCA S, SITARA D, KANG K, et al. Amelioration of the premature ageing-like features of Fgf-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23[J]. *J Pathol*, 2008, 216(3): 345-355.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 刘钰萍, 孙萌, 周冉, 等. 特发性中枢性早熟女童 FGF23、Klotho、IGF-1 和性激素水平分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(23): 47-51.

Cite this article as: LIU Y P, SUN M, ZHOU R, et al. Analysis of FGF23, Klotho, IGF-1 and sex hormone levels in girls with central precocious puberty[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(23): 47-51.