

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.18.009

文章编号: 1005-8982 (2024) 18-0057-07

临床研究·论著

## Klotho、成纤维细胞生长因子23在矮身材儿童的水平变化及其与GH-IGF1轴的关系\*

程亚颖<sup>1</sup>, 曹梦圆<sup>2</sup>, 周冉<sup>1</sup>, 张新颖<sup>1</sup>, 王江娅<sup>1</sup>

(1. 河北省人民医院 儿科, 河北 石家庄 050051; 2. 河北医科大学 期刊社, 河北 石家庄 050017)

**摘要: 目的** 探讨Klotho、成纤维细胞生长因子23(FGF23)在矮身材儿童的水平变化及其与生长激素(GH)-胰岛素样生长因子1(IGF1)轴的关系。**方法** 选取2021年3月—2021年11月在河北省人民医院儿童保健门诊就诊的身材矮小的67例患儿作为研究组, 并分为生长激素缺乏症组(GHD组)、特发性研究组(ISS组), 分别有26和41例。另选取同期于该院儿童保健门诊行常规体格检查的正常身材儿童29例作为对照组。检测并比较研究组与对照组血清Klotho、FGF23、IGF1、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP3)、血清钙、1, 25-二羟维生素D<sub>3</sub>、磷酸盐水平。**结果** GHD组、ISS组身高-标准差数值(SDS)、体重-SDS均低于对照组( $P < 0.05$ )。各组年龄、性别、性发育分期、BMI-SDS比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。GHD组IGF1、IGFBP3、Klotho、FGF23水平低于ISS组、对照组( $P < 0.05$ )。Spearman相关性分析结果显示, Klotho与IGF1、IGFBP3、FGF23、磷酸盐均呈正相关( $r_s = 0.628, 0.512, 0.495$ 和 $0.266$ , 均 $P < 0.05$ )。FGF23与IGF1、IGFBP3、磷酸盐均呈正相关( $r_s = 0.440, 0.484$ 和 $0.277$ , 均 $P < 0.05$ )。**结论** GHD患儿Klotho、FGF23水平低下。Klotho、FGF23通过参与GH-IGF1轴的调节, 在GHD患儿线性生长中发挥一定作用, 并且在矮身材儿童血清磷酸盐稳态调节中有重要意义。

**关键词:** 矮小症; Klotho; FGF23; GH-IGF1轴; 磷酸盐稳态

**中图分类号:** R584.2

**文献标识码:** A

## Changes in levels of Klotho and fibroblast growth factor 23 in children with short stature and their correlations with the GH-IGF1 axis\*

Cheng Ya-ying<sup>1</sup>, Cao Meng-yuan<sup>2</sup>, Zhou Ran<sup>1</sup>, Zhang Xin-ying<sup>1</sup>, Wang Jiang-ya<sup>1</sup>

(1. Department of Pediatrics, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Department of Journal, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050017, China)

**Abstract: Objective** To explore the changes in levels of Klotho and fibroblast growth factor 23 (FGF23) in children with short stature and their correlations with the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor 1 (IGF1) axis. **Methods** The 67 children in the pediatric health care clinic of Hebei General Hospital from March 2021 to November 2021 were included as the study group, and were divided into the growth hormone deficiency (GHD) group and the idiopathic short stature (ISS) group, with 26 and 41 cases in each group, respectively. Another 29 children with normal stature who underwent routine physical examinations at the same pediatric health care clinic during the same period were selected as the control group. Serum levels of Klotho, FGF23, IGF1, insulin-like growth

收稿日期: 2023-02-22

\* 基金项目: 河北省科技厅重点研发计划项目卫生健康创新专项(No: 21377783D); 河北省2023年政府资助临床医学优秀人才培养项目(No: ZF2023201)

factor binding protein 3 (IGFBP3), calcium, 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and phosphates were measured and compared between the study group and the control group. **Results** The height standard deviation score (SDS) and the weight SDS were different among the groups ( $P < 0.05$ ), where those in the GHD group and the ISS group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no difference in age, sex composition, sexual maturity rating and BMI-SDS among the groups ( $P > 0.05$ ). The levels of IGF1, IGFBP3, Klotho and FGF23 in the GHD group were lower than those in the ISS group and the control group ( $P < 0.05$ ). The Spearman correlation analysis showed that the level of Klotho was positively correlated with the levels of IGF1, IGFBP3, FGF23 and phosphates ( $r_s = 0.628, 0.512, 0.495$  and  $0.266$ , all  $P < 0.05$ ). The level of FGF23 was in positive correlation with the levels of IGF1, IGFBP3 and phosphates ( $r_s = 0.440, 0.484$  and  $0.277$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The levels of Klotho and FGF23 are low in children with GHD. Klotho and FGF23 play a significant role in linear growth in children with GHD by participating in the regulation of the GH-IGF1 axis, and they are important in regulating serum phosphate homeostasis in children with short stature.

**Keywords:** dwarfism; Klotho; FGF23; GH-IGF1 axis; phosphate homeostasis

Klotho 蛋白最初被发现是一种抗衰老因子, KURO-O 等<sup>[1]</sup>发现 Klotho 基因表达缺陷的小鼠寿命缩短,并且 4 周龄时会出现生长迟缓和类似于人类衰老以及营养不良的特征。成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 蛋白是一种调节血清磷酸盐和 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>[1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]水平的激素,主要在骨骼中产生<sup>[2]</sup>, FGF23 基因缺陷小鼠会表现出生长发育迟缓的特征<sup>[3-4]</sup>。研究证实 Klotho、FGF23 通过共同的信号转导途径发挥作用<sup>[5]</sup>。SHAHMOON 等<sup>[6]</sup>发现外源性补充 Klotho 能增加培养的大鼠生长激素分泌细胞、大鼠正常垂体细胞和人类生长激素分泌腺瘤分泌 GH, 证明 Klotho 是 GH 分泌的正向调节因子。EFTHYMIADOU 等<sup>[7]</sup>研究了生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 患儿接受重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗 3 个月后血清 FGF23 水平的变化, 发现血清 FGF23 和 IGF1 水平明显升高, 且 FGF23 与 IGF1 呈正相关。

本课题组既往研究发现 Klotho、FGF23 和 IGF-1 在调节特发性矮小症线性生长中存在协同关系<sup>[8]</sup>, 同样在女童青春期发育中也发挥了一定的生理作用<sup>[9-10]</sup>。但 Klotho、FGF23 在不同病因矮身材儿童血清中的水平比较国内外鲜有报道。本研究拟通过测定不同病因矮身材儿童血清 Klotho、FGF23、胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3) 的水平变化, 探讨 Klotho、FGF23 与生长激素 (growth hormone, GH)-IGF1

轴之间的联系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月—2021 年 11 月河北省人民医院在儿童保健门诊就诊的身材矮小的 67 例患儿作为研究组。其中男性 39 例, 女性 28 例。通过询问病史、全面查体、骨龄测定及完善 GH 药物刺激试验等检查, 将研究组分为 GHD 组 (男性 13 例, 女性 13 例, 年龄 6.3 ~ 10.7 岁, 平均 8.1 岁) 和特发性矮身材 (ISS) 组 (男性 26 例, 女性 15 例, 年龄 7.0 ~ 11.8 岁, 平均 10.1 岁)。另选取同期于本院儿童保健门诊行常规体格检查的正常身材儿童 29 例作为对照组。其中男性 14 例, 女性 15 例, 年龄 8.8 ~ 11.5 岁, 平均 9.8 岁。各组年龄、性别构成比较, 经  $\chi^2/t$  检验, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究已获得河北省人民医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 纳入与排除标准

GHD 组纳入标准: ①身高低于同年龄、同性别、同种族 2 个标准差或第 3 百分位; ②生长速率明显落后, 3 岁时身高低于正常儿童 5 cm/年, 青春期低于正常儿童 6 cm/年; ③身体各部分 (躯干、四肢等) 比例协调、容貌稚嫩; ④骨龄较实际年龄落后 > 1 岁; ⑤作用机制不同的 2 种 GH 药物刺激试验 (胰岛素、左旋多巴) 示 GH 峰值 < 10 ng/mL; ⑥血清 IGF1 水平明显降低; ⑦染色体正常。

ISS 组纳入标准: ①身高低于同年龄、同性别、同种族 2 个标准差或第 3 百分位; ②出生时身高和体重均在正常范围; ③GH 药物刺激试验示 GH 峰

值  $\geq 10$  ng/mL;④血清 IGF1 浓度正常;⑤骨龄正常或落后;⑥染色体正常。

排除标准:①肥胖、消瘦等营养障碍性疾病;②其他内分泌疾病(甲状腺功能异常、糖尿病、肾上腺功能不全等);③急性疾病(创伤、感染、慢性疾病加重等);④慢性肝肾疾病、心肺疾病、骨骼疾病、恶性肿瘤、染色体异常等;⑤钙磷代谢紊乱;⑥智能发育落后;⑦最近 3 个月内使用过抗生素、类固醇类药物或其他可能会影响实验结果的药物;⑧GHD 组、ISS 组有其他导致矮身材的疾病。

### 1.3 方法

收集所有研究对象临床资料包括年龄、性别、母亲孕期情况、出生史、生长发育史、父母身高及发育史和既往病史等。由同一研究人员测量儿童身高、体重,并计算体质量指数(body mass index, BMI)。为除外年龄、性别和青春期状态的影响,分别计算身高、体重和 BMI 的标准差数值(standard deviation score, SDS), $SDS=(\text{实际测量值}-\text{同种族同年龄同性别人群平均值})/\text{同种族同年龄同性别人群标准差}$ 。根据 Tanner 分期对所有儿童进行性发育分期,青春期前定义为男孩睾丸容积  $< 4$  mL,女孩乳房未发育;青春期定义为男孩睾丸容积  $\geq 4$  mL,女孩乳房发育  $\geq$  Tanner II 期。各组在性发育分期比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。研究组行 GH 药物刺激试验、血尿常规、生化全项、甲状腺激素、维生素 D 水平等检查,同时拍摄左手正位片以判定骨龄,并进行垂体 MRI 检查除外中枢病变。

### 1.4 标本收集及指标测定

夜间严格禁食、禁水,于第 2 天晨起采集静脉血,置于含惰性分离胶的促凝管中,在室温下静置 2 h,使血清首先自然析出,然后以 3 000 r/min 低温离心 15 min,小心分离上清液,按需分装后置于  $-80$  °C 冰箱冷冻保存。

**1.4.1 血清 Klotho、FGF23 检测** 通过双抗体夹心酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定血清 Klotho、FGF23 水平。本试验使用的人 Klotho ELISA 试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司,敏感性 40.00 pg/mL,精密度为批内、批间变异系数(coefficient of variation, CV)均  $< 10\%$ 。人 FGF23 ELISA 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,敏感性 0.78 pg/mL,精密度为批内 CV  $< 8\%$ 、批间 CV  $< 10\%$ 。

**1.4.2 血清 IGF1、IGFBP3 检测** 通过化学发光免疫分析法检测血清 IGF1、IGFBP3 水平,使用的试剂盒及全自动化学发光测定仪购自深圳市新产业生物医学工程股份有限公司。其中 IGF1 测定试剂盒敏感性 2.50 ng/mL,精密度为批内 CV  $\leq 10\%$ 、批间 CV  $\leq 15\%$ 。IGFBP3 测定试剂盒的敏感性 0.05  $\mu\text{g/mL}$ ,精密度为批内 CV  $\leq 8\%$ 、批间 CV  $\leq 15\%$ 。

### 1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数(下四分位数,上四分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,比较采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis  $H$  秩和检验,总体差异有统计学意义时采用 Bonferroni 法进行两两比较。计数资料以构成比或率( $\%$ )表示,比较用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Spearman 法。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

各组身高-SDS、体重-SDS 比较,经  $H$  检验,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),GHD 组、ISS 组均低于对照组( $P < 0.05$ )。各组年龄、性别、性发育分期、BMI-SDS 比较,经  $\chi^2/t/H$  检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组临床资料比较

组别	$n$	男/女/ 例	年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	青春期前儿童 占比/%	身高-SDS $M(P_{25}, P_{75})$	体重-SDS $M(P_{25}, P_{75})$	BMI-SDS/ ( $\text{kg/m}^2, \bar{x} \pm s$ )
GHD 组	26	13/13	8.1(6.3, 10.7)	69.2	-2.35(-2.73, -2.10)	-1.52(-1.93, -1.28)	-0.37 $\pm$ 1.66
ISS 组	41	26/15	10.1(7.0, 11.8)	53.7	-2.20(-2.60, -2.00)	-1.50(-1.70, -1.00)	-0.28 $\pm$ 1.33
对照组	29	14/15	9.8(8.8, 11.5)	51.7	-0.80(-1.10, 0.00)	-0.70(-1.24, 0.11)	0.00 $\pm$ 1.39
$\chi^2/H/F$ 值		1.970	4.160	2.100	61.570	24.000	0.500
$P$ 值		0.374	0.125	0.349	0.000	0.000	0.607

## 2.2 各组血清 IGF1、IGFBP3、Klotho、FGF23 水平比较

各组血清 IGF1、IGFBP3、Klotho、FGF23 水平比较,经 *H* 检验,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),GHD 组均低于 ISS 组、对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 各组血清 IGF1、IGFBP3、Klotho、FGF23 水平比较 M( $P_{25}$ ,  $P_{75}$ )

组别	<i>n</i>	IGF1/(ng/mL)	IGFBP3/( $\mu$ g/mL)	Klotho/(pg/mL)	FGF23/(pg/mL)
GHD 组	26	80.91(67.63,99.53)	3.03(2.52,3.40)	1 218.13(1 035.56,1 345.00)	25.40(21.44,31.47)
ISS 组	41	186.00(152.85,231.00)	3.88(3.32,5.24)	1 645.00(1 524.88,1 852.63)	31.97(30.26,51.90)
对照组	29	197.50(184.05,276.25)	4.53(4.01,5.43)	1 829.25(1 662.88,2 007.75)	38.69(33.29,52.47)
<i>H</i> 值		58.470	34.480	49.620	24.640
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 研究组血清 Klotho、FGF23 水平与其他指标的相关性

指标	Klotho		FGF23		指标	Klotho		FGF23	
	$r_s$ 值	<i>P</i> 值	$r_s$ 值	<i>P</i> 值		$r_s$ 值	<i>P</i> 值	$r_s$ 值	<i>P</i> 值
年龄	0.168	0.174	0.124	0.316	FGF23	0.495	0.000	-	-
身高-SDS	-0.028	0.825	0.135	0.277	Klotho	-	-	0.495	0.000
体重-SDS	0.066	0.595	0.187	0.129	磷酸盐	0.266	0.029	0.277	0.023
BMI-SDS	-0.036	0.773	0.069	0.581	钙	0.176	0.154	0.204	0.098
IGF1	0.628	0.000	0.440	0.000	1,25-(OH) $_2$ D $_3$	-0.238	0.052	0.004	0.975
IGFBP3	0.512	0.000	0.484	0.000					

## 3 讨论

Klotho 基因与衰老、寿命有密切关系。其主要编码一种分子量大小约 130 kD 的单次跨膜蛋白,在肾脏远曲小管和脉络丛中高表达<sup>[1]</sup>。其细胞外结构域裂解脱落形成可溶性 Klotho 蛋白,产生  $\alpha$ -Klotho、 $\beta$ -Klotho 片段,其中  $\alpha$ -Klotho 是 Klotho 脱落的主要产物,也是肾脏、脉络丛、血清、脑脊液中 Klotho 的主要形式<sup>[11]</sup>。研究表明,Klotho 蛋白是胰岛素和 IGF1 下游信号传导的有效抑制剂,并抑制 2 种激素受体的自身磷酸化<sup>[12-13]</sup>,这与其抗衰老特性有关。此外,其在全身葡萄糖代谢中起着重要作用,并参与脂肪细胞的成熟和分化<sup>[14-15]</sup>,还可以调节许多离子通道和转运蛋白的质膜数量和活性,进而维持钙磷稳态等<sup>[16-17]</sup>。腹腔内注射 Klotho 会增加小鼠肝脏中 IGF1、IGFBP3 mRNA 水平<sup>[9]</sup>。本研究分别检测了 GHD、ISS 患儿血清 Klotho 的水平,并与正常身材儿童进行比较分析,发现 GHD 患儿血清 Klotho 水平低

## 2.3 研究组血清 Klotho、FGF23 水平与其他指标的相关性分析

Spearman 法结果显示,Klotho 与 IGF1、IGFBP3、FGF23、磷酸盐均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。FGF23 与 IGF1、IGFBP3、磷酸盐均呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

于 ISS 患儿以及正常儿童,而 ISS 患儿与正常儿童之间的 Klotho 水平比较无差异,这与 WOLF 等<sup>[18]</sup>和 GUARNOTTA 等<sup>[19]</sup>的研究结果一致。提示 Klotho 与 GHD 发病有关,并进一步说明 Klotho 可能与矮身材儿童 GH-IGF1 轴之间存在紧密联系。相关性分析结果显示,Klotho 与 IGF1、IGFBP3 均呈正相关,提示 Klotho 可能通过与 IGF1 相互作用间接影响儿童的线性生长。与既往的研究结果一致<sup>[20-22]</sup>。因此 Klotho 在一定程度上是一项反映人体内 IGF1 水平的良好标志<sup>[23]</sup>。目前 Klotho 和 IGF1 相互作用的确切机制尚未完全阐明。已知 IGF1 通过磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径,激活 ADAM10 和 ADAM17,诱导 Klotho 的裂解和脱落,进而直接调节 Klotho 分泌<sup>[24]</sup>。而 Klotho 是 IGF1 下游信号传导的有效抑制剂,通过抑制 IGF1 对垂体的负反馈作用以及下丘脑中的 IGF1 信号传导,促进 GH 分泌<sup>[6]</sup>,这或许可以作为 GHD 患儿血清 Klotho 水平较低的原因,因此笔者推测 Klotho 可能通过与 GH-

IGF1 轴相互作用参与 GHD、ISS 的发病。此外,已有研究发现儿童和成人 GHD 患者在接受 rhGH 治疗后,Klotho 浓度均显著增加<sup>[19,24-25]</sup>,RUBINEK 等<sup>[24]</sup>认为在矮身材儿童治疗过程中 Klotho 可作为调整 rhGH 治疗剂量的潜在参照物,并监测 rhGH 的治疗效果,这表明监测 Klotho 的动态变化在矮身材儿童的治疗过程中也具有重要意义。

FGF23 基因最初被确定为常染色体显性遗传低磷性佝偻病患者的突变致病基因,该患者携带错义突变的 FGF23 基因,对 FGF23 蛋白的裂解产生抗性,导致血清 FGF23 水平升高,出现低磷血症以及骨矿化不全,儿童表现为佝偻病而成人表现为骨软化症<sup>[26-27]</sup>。FGF23 蛋白主要在骨骼中产生,也可以在脑、胸腺、小肠、心脏等组织中表达,通过降低肾脏近端小管顶端膜上 2 种钠-磷协同转运蛋白 NaPi-2a 和 NaPi-2c 的表达水平,使肾脏排泄磷酸盐增加,重吸收减少,最终导致低磷血症。此外,FGF23 抑制肾脏 1- $\alpha$  羟化酶的活性,导致血清 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平降低<sup>[2]</sup>。研究表明无论是 Klotho 的全长跨膜形式还是脱落的可溶形式,都是 FGF23 信号传导通路有效激活所必需的。膜结合型 Klotho 蛋白能与成纤维细胞生长因子受体 1c 亚型 (FGFR1c) 形成二元复合物,充当 FGF23 的共受体,有助于提高 FGF23 与其受体结合的亲和力,并显著增强 FGF23 诱导各种类型细胞中 FGFR 底物和细胞外调节蛋白激酶磷酸化的能力<sup>[28]</sup>。此外,一些研究发现脱落的 Klotho 可作为一种支架蛋白发挥作用,首先通过其 D3 结构域,与 FGFR1c 配体结合域结合,然后通过其 C 末端连接 FGF23,形成三元复合物,进而实现 FGF23 与 FGFR1c 结构上的连接,促进 FGF23 信号传导<sup>[9]</sup>。因此 FGF23 也在儿童生长发育过程中发挥重要作用,并且这种作用可能是通过 Klotho 介导的。本研究同时检测 GHD、ISS 以及正常身高儿童血清 FGF23 的水平,结果与 Klotho 变化一致。GHD 患儿血清 FGF23 水平降低,且在矮身材儿童中 FGF23 与 IGF1、IGFBP3 呈正相关。除此之外,Klotho 也与 FGF23 呈正相关,提示 Klotho、FGF23 均与 GH-IGF1 轴相互影响、相互作用。这与 EFTHYMIADOU 等<sup>[7]</sup>发现一致。此外 BACCHETTA 等<sup>[29]</sup>在肾功能正常儿童以及慢性肾脏病儿童中均发现 FGF23 与 IGF1 呈正相关。因此,FGF23 也通过参与 GH-IGF1 轴的调控,在矮身材

儿童线性生长方面发挥重要作用。ITO 等<sup>[30]</sup>在成人肢端肥大症患者术后 IGF1 和 FGF23 水平变化的研究中也证实了这一作用。

磷酸盐稳态对于骨和生长板的适当矿化是必不可少的,因此对正常的线性生长至关重要,而 FGF23 与 Klotho 介导的骨-肾内分泌轴是磷酸盐稳态的重要调节剂。既往研究表明,GH-IGF1 轴使得肾小管重吸收磷酸盐显著增加<sup>[31]</sup>。GARDNER 等<sup>[32]</sup>也发现 GHD 患儿接受 rhGH 治疗后,血清磷酸盐水平和最大肾小管磷重吸收率明显升高,且伴随血清磷酸盐水平增加 FGF23 水平同时升高。本研究对矮身材儿童血清 FGF23 水平和磷酸盐水平进行相关性分析,发现随血清磷酸盐水平的升高,FGF23 亦升高,两者呈正相关,而 FGF23 对磷酸盐稳态有相反的影响,既可以通过抑制近端小管中钠磷共转运体的表达,增加磷酸盐的排泄,还可以通过降低 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平抑制肠道磷酸盐的吸收<sup>[33]</sup>,使血清磷酸盐水平保持稳定,因此 FGF23 可能作为维持血清磷酸盐稳态的负反馈因子调节骨骼矿化。本研究对矮身材儿童的比较中还发现血清 Klotho 水平与磷酸盐水平也呈正相关,文献报道 Klotho 在磷酸盐稳态中起反向调节作用<sup>[20]</sup>。一方面 Klotho 可以作为一种独立于 FGF23 的磷酸盐调节因子发挥作用,Klotho 主要表达于肾远曲小管,因此其胞外结构域脱落作为一种旁分泌因子作用于邻近的近端小管,在近端小管管腔中作为一种酶修饰聚糖,抑制转运蛋白 NaPi-2a 的活性,随后发生蛋白水解,导致近端小管表面 NaPi-2a 表达降低,并有可能从顶端膜内化 NaPi-2a,使血磷水平降低<sup>[34]</sup>。另一方面,Klotho 与 FGF23 协同调节磷酸盐稳态,可以发挥旁分泌因子作用,在近端小管与 FGF23 协同抑制磷酸盐重吸收,也可以作为全身性内分泌因子,通过控制 FGF23 的产生来调节磷酸盐的排泄<sup>[35]</sup>。本研究结果发现,在矮身材儿童中 Klotho 与 FGF23 呈正相关,且两者均与血清磷酸盐水平呈正相关。不仅矮身材儿童,GKENTZI 等<sup>[20]</sup>在健康儿童中也发现 FGF23、Klotho 均与血清磷酸盐水平呈正相关,提示 Klotho、FGF23 可能通过调节磷酸盐稳态在儿童线性生长骨骼矿化过程中发挥一定作用。

本研究中未发现,Klotho、FGF23 与人体测量值如身高-SDS、体重-SDS 或 BMI-SDS 之间的相关性,

与 WOLF 等<sup>[18]</sup>的研究结果一致,进一步说明 Klotho 水平与 IGF1 活性有特异性关系,而与身高本身无关。此外,也没有发现 Klotho、FGF23 与血清钙、1, 25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 之间有相关性,可能是因为这些指标受饮食摄入、接受日光照射程度或体内其他调节因子等因素影响更大。本研究尚存在一些局限性:①单中心研究,且样本量偏少,需要对更多患者进行大规模、多中心研究以验证实验结果;②本研究通过 Tanner 分期尽量避免不同发育阶段对实验结果造成的干扰,但仍不能有效消除性激素可能带来的影响。

综上所述,GHD 患儿 Klotho、FGF23 水平低下。Klotho、FGF23 通过参与 GH-IGF1 轴的调节,在 GHD 患儿线性生长中发挥一定作用,并且在矮身材儿童血清磷酸盐稳态调节中具有重要意义。

#### 参 考 文 献 :

- [1] KURO-O M, MATSUMURA Y, AIZAWA H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing[J]. *Nature*, 1997, 390(6655): 45-51.
- [2] FUKUMOTO S. FGF23 and bone and mineral metabolism[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 262: 281-308.
- [3] TAKESHITA A, KAWAKAMI K, FURUSHIMA K, et al. Central role of the proximal tubular  $\alpha$ Klotho/FGF receptor complex in FGF23-regulated phosphate and vitamin D metabolism[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6917.
- [4] HU M C, SHI M J, MOE O W. Role of  $\alpha$ Klotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(1): 99-108.
- [5] CHEN G Z, LIU Y, GOETZ R, et al.  $\alpha$ -Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling[J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 461-466.
- [6] 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.
- [7] EFTHYMIADOU A, KRITIKOU D, MANTAGOS S, et al. The effect of GH treatment on serum FGF23 and Klotho in GH-deficient children[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4): 473-479.
- [8] 董涵涵,李蒙蒙,孙萌,等.重组人生长激素治疗对特发性矮小症儿童血清 Klotho 和成纤维细胞生长因子 23 的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2023, 25(11): 1143-1149.
- [9] LIU Y P, CHENG Y Y, SUN M, et al. Analysis of serum insulin-like growth factor-1, fibroblast growth factor 23, and Klotho levels in girls with rapidly progressive central precocious puberty[J]. *Eur J Pediatr*, 2023, 182(11): 5007-5013.
- [10] 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.
- [11] CHEN C D, LI Y X, CHEN A K, et al. Identification of the cleavage sites leading to the shed forms of human and mouse anti-aging and cognition-enhancing protein Klotho[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226382.
- [12] DELCROIX V, MAUDUIT O, TESSIER N, et al. The role of the anti-aging protein klotho in IGF-1 signaling and reticular calcium leak: impact on the chemosensitivity of dedifferentiated liposarcomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): 439.
- [13] PESHES-YELOZ N, UNGAR L, WOHL A, et al. Role of klotho protein in tumor genesis, cancer progression, and prognosis in patients with high-grade glioma[J]. *World Neurosurg*, 2019, 130: e324-e332.
- [14] CHENG Y W, HUNG C C, FANG W H, et al. Association between soluble  $\alpha$ -klotho protein and metabolic syndrome in the adult population[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(1): 70.
- [15] SOCHA-BANASIAK A, MICHALAK A, PACZEŚ K, et al. Klotho and fibroblast growth factors 19 and 21 serum concentrations in children and adolescents with normal body weight and obesity and their associations with metabolic parameters[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1): 294.
- [16] LEE J, JU K D, KIM H J, et al. Soluble  $\alpha$ -klotho anchors TRPV5 to the distal tubular cell membrane independent of FGFR1 by binding TRPV5 and galectin-1 simultaneously[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(4): F559-F568.
- [17] BRZĘCZEK M, HYLAKLEKOT L, KOKOT F, et al. Contribution of bone tissue to regulation of calcium and phosphate metabolism. role of FGF23 and klotho protein[J]. *Ortop Traumatol Rehabil*, 2020, 22(2): 69-76.
- [18] WOLF I, SHAHMOON S, BEN AMI M, et al. Association between decreased klotho blood levels and organic growth hormone deficiency in children with growth impairment[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107174.
- [19] GUARNOTTA V, PIZZOLANTI G, PETRANCOSTA R, et al. Gender-specific soluble  $\alpha$ -klotho levels as marker of GH deficiency in children: a case-control study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(6): 1247-1254.
- [20] 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.
- [21] HELVACI N, KABACAM S, DAGDELEN S, et al. Klotho gene G395A and C1818T polymorphisms in acromegaly: association with clinical presentation and comorbidities[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 94(4): 598-605.
- [22] SCHWEIZER J R O L, SCHILBACH K, HAENELT M, et al. Soluble alpha klotho in acromegaly: comparison with traditional markers of disease activity[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(8): e2887-e2899.
- [23] MEAZZA C, ELSEDFY H H, KHALAF R I, et al. Serum  $\alpha$ -klotho levels are not informative for the evaluation of growth hormone

- secretion in short children[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(10): 1055-1059.
- [24] RUBINEK T, SHAHMOON S, SHABTAY-ORBACH A, et al. Klotho response to treatment with growth hormone and the role of IGF-I as a mediator[J]. *Metabolism*, 2016, 65(11): 1597-1604.
- [25] LOCHER R, EGGER A, ZWIMPFER C, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on soluble klotho in patients with growth hormone deficiency[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 83(4): 593-595.
- [26] IMEL E A, LIU Z Y, COFFMAN M, et al. Oral iron replacement normalizes fibroblast growth factor 23 in iron-deficient patients with autosomal dominant hypophosphatemic rickets[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(2): 231-238.
- [27] TAVANA N, THILAKAVATHY K, KENNERSON M L, et al. Genetic basis of hereditary hypophosphataemic rickets and phenotype presentation in children and adults[J]. *Endokrynol Pol*, 2021, 72(4): 366-394.
- [28] MINAMIZAKI T, KONISHI Y, SAKURAI K, et al. Soluble klotho causes hypomineralization in klotho-deficient mice[J]. *J Endocrinol*, 2018, 237(3): 285-300.
- [29] BACCHETTA J, DUBOURG L, HARAMBAT J, et al. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(4): 1741-1748.
- [30] ITO N, FUKUMOTO S, TAGUCHI M, et al. Fibroblast growth factor (FGF)23 in patients with acromegaly[J]. *Endocr J*, 2007, 54(3): 481-484.
- [31] GUREVICH E, SEGEV Y, LANDAU D. Growth hormone and IGF1 actions in kidney development and function[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3371.
- [32] GARDNER J, ASHRAF A, YOU Z Y, et al. Changes in plasma FGF23 in growth hormone deficient children during rhGH therapy[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2011, 24(9/10): 645-650.
- [33] ANDRUKHOVA O, BAYER J, SCHÜLER C, et al. Klotho lacks an FGF23-Independent role in mineral homeostasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2017, 32(10): 2049-2061.
- [34] HU M C, SHI M J, ZHANG J N, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule[J]. *FASEB J*, 2010, 24(9): 3438-3450.
- [35] SMITH R C, O'BRYAN L M, FARROW E G, et al. Circulating  $\alpha$ Klotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(12): 4710-4715.

(李科 编辑)

本文引用格式: 程亚颖, 曹梦圆, 周冉, 等. Klotho、成纤维细胞生长因子 23 在矮身材儿童的水平变化及其与 GH-IGF1 轴的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(18): 57-63.

Cite this article as: CHENG Y Y, CAO M Y, ZHOU R, et al. Changes in levels of Klotho and fibroblast growth factor 23 in children with short stature and their correlations with the GH-IGF1 axis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(18): 57-63.