

重组人生长激素治疗前后生长激素缺乏症患儿血清 Klotho、FGF23 水平变化及意义

王晓蕊¹, 郑琳璐², 周冉¹, 王江娅¹, 郝晓静¹, 程亚颖^{1*}

(1.河北省人民医院儿科, 河北 石家庄 050051; 2.河北北方学院生殖医学科, 河北 张家口 075000)

[摘要] 目的 观察生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)患儿经重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗前后血清 Klotho 与成纤维细胞因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)水平的动态变化,了解 rhGH 治疗对 GHD 患儿生长激素(growth hormone, GH)-胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴与 Klotho、FGF23 水平的影响,分析 Klotho、FGF23 与 GH-IGF-1 轴之间的相互作用。方法 选取 GHD 患儿 30 例,给予 rhGH 治疗。分别检测治疗前后 Klotho、FGF23、IGF-1 水平。同时纳入同期正常身高健康儿童 26 例作为正常对照组,进行比较分析。结果 GHD 组血清 IGF-1、Klotho、FGF23 水平均明显低于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗前,血清 Klotho 与 FGF23、IGF-1、磷酸盐均呈正相关($r = 0.875, P < 0.001; r = 0.773, P < 0.001; r = 0.633, P < 0.001$),血清 FGF23 与 IGF-1、磷酸盐均呈正相关($r = 0.742, P < 0.001; r = 0.547, P < 0.05$),并且 IGF-1 与磷酸盐呈正相关($r = 0.453, P < 0.05$)。经 rhGH 治疗后血清 Klotho、FGF23 水平明显升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),身高标准差与血清 IGF-1 水平在治疗后亦呈上升趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在治疗的第 3、6、9 个月血清 Klotho 与 FGF23 均呈正相关(分别为 $r = 0.414, P < 0.05; r = 0.421, P < 0.05; r = 0.441, P < 0.05$),治疗的第 3、6、9 个月血清 Klotho 与 IGF-1 均呈正相关(分别为 $r = 0.476, P < 0.05; r = 0.573, P < 0.001; r = 0.694, P < 0.001$),血清 FGF23 与 IGF-1 在治疗的第 3、6、9 个月均呈正相关(分别为 $r = 0.667, P < 0.001; r = 0.766, P < 0.001; r = 0.715, P < 0.001$)。结论 Klotho 与 FGF23 参与调节 GHD 患儿的生长发育,且其血清水平受 rhGH 的影响。Klotho 与 FGF23 可能在 GH-IGF-1 轴的促生长发育中发挥一定作用。

[关键词] 生长激素缺乏症;重组人生长激素;Klotho doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.10.013

[中图分类号] R347.511 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)10-1205-06

Changes and significance of serum Klotho and FGF23 levels in children with growth hormone deficiency before and after recombinant human growth hormone treatment

WANG Xiao-rui¹, ZHENG Lin-lu², ZHOU Ran¹, WANG Jiang-ya¹,
HAO Xiao-jing¹, CHENG Ya-ying^{1*}

(1. Department of Pediatrics, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050051, China;

2. Department of Reproductive Medicine, Hebei North University,
Zhangjiakou 075000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the dynamic changes in serum Klotho and fibroblast growth factor 23 (FGF23) levels in children with growth hormone deficiency (GHD) before and after recombinant human growth hormone (rhGH) treatment, to investigate the effects of rhGH treatment on growth hormone (GH)-insulin-like growth factor-1 (IGF-1), Klotho and FGF23 in

[收稿日期] 2024-05-08

[基金项目] 河北省自然科学基金资助项目(H2024307018);河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(ZF2023201)

[作者简介] 王晓蕊(1995-),女,河北石家庄人,河北省人民医院医师,医学硕士,从事儿科及新生儿科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail: doctorcy@126.com

children with GHD, and to analyze the interaction between Klotho, FGF23 and GH-IGF-1 axis.

Methods A total of 30 children diagnosed with GHD were selected to receive rhGH treatment, and another 26 healthy children with normal height in the same period were selected as the control group. The levels of Klotho, FGF23 and IGF-1 before and after treatment were measured and compared. **Results** The serum levels of IGF-1, Klotho and FGF23 in the GHD group were significantly lower than those in the normal control group, showing significant difference ($P < 0.05$). Before treatment, serum Klotho was positively correlated with FGF23, IGF-1 and phosphate ($r = 0.875, P < 0.001; r = 0.773, P < 0.001; r = 0.633, P < 0.001$), serum FGF23 was positively correlated with IGF-1 and phosphate ($r = 0.742, P < 0.001; r = 0.547, P < 0.05$), and IGF-1 was positively correlated with phosphate ($r = 0.453, P < 0.05$). The serum levels of Klotho and FGF23 in the GHD group showed an upward trend after rhGH treatment, showing significant difference (both $P < 0.05$), and height standard deviation and serum IGF-1 levels showed an upward trend after treatment, showing significant difference ($P < 0.05$). Serum Klotho and FGF23 were positively correlated at the 3, 6, and 9 months after treatment ($r = 0.414, P < 0.05; r = 0.421, P < 0.05; r = 0.441, P < 0.05$, respectively), and serum Klotho and IGF-1 were positively correlated at the 3, 6, and 9 months after treatment ($r = 0.476, P < 0.05; r = 0.573, P < 0.001; r = 0.694, P < 0.001$). In addition, serum FGF23 and IGF-1 were positively correlated at the 3, 6, and 9 months after treatment ($r = 0.667, P < 0.001; r = 0.766, P < 0.001; r = 0.715, P < 0.001$). **Conclusion** Klotho and FGF23 are involved in regulating the growth and development of children with GHD, and their serum levels are affected by rhGH. Klotho and FGF23 may play a role in promoting growth and development of GH-IGF-1 axis.

[Key words] growth hormone deficiency; recombinant human growth hormone; Klotho

Klotho 是一种调控衰老的基因,由日本学者在动物实验中显示^[1],Klotho 基因缺陷小鼠在 4 周龄时会表现出类似衰老的表型^[2]。同样在缺乏成纤维细胞因子 23(fibroblast growth factor 23,FGF23)基因的小鼠中可观察到类似的表型^[3]。FGF23 主要由成骨细胞和骨细胞产生和分泌^[4]。有研究^[5-7]表明 Klotho 蛋白、FGF23 与生长激素(growth hormone,GH)-胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)-1 轴间具有相互作用。Klotho、FGF23 与特发性矮小症及性早熟儿童发病有一定关联。本研究通过比较生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD)患儿接受重组人生长激素(recombinant human growth hormone,rhGH)治疗前及治疗后 3、6、9 个月血清中 Klotho、FGF23、IGF-1 的水平变化,旨在初步探讨 rhGH 对 GHD 患儿血清 Klotho、FGF23 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月—2022 年 8 月就诊于河北省人民医院儿童保健科,经过询问病史、详细体格检查、测定骨龄及完善胰岛素联合左旋多巴激发试验等确诊为 GHD 的儿童(包括部分性生长

激素缺乏症及完全性生长激素缺乏)共 30 例(男性 18 例,女性 12 例)。所有患儿均接受 rhGH 治疗并随访至 9 个月。同时纳入同期就诊于河北省人民医院儿童保健科行保健查体的正常身高健康儿童共 26 例作为正常对照组(男性 13 例,女性 13 例)。2 组性别、年龄、青春期分布均差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 临床资料收集 收集所有入组者姓名、性别、年龄、身高、体重等基本信息,完善个人出生史、生长发育史、既往史、其母孕期情况、家族史、特殊疾病及用药史,并详细测量其父母身高及询问其青春期发育史。对所有受试者进行 2 次身高、体重测量,取测量平均值记录,并计算体重指数(body mass index,BMI)。对入组受试者进行全面体格检查,对其青春期发育状态根据 2022 年中枢性性早熟诊断与治疗专家共识进行分期^[8]。对矮身材儿童进行生长激素激发试验,并进行左手正位片拍摄,应用 Greulich & Pyle 图谱法进行骨龄评估。完善脊柱全长正侧位排除脊柱侧弯及畸形等,并完善垂体核磁,明确垂体有无发育异常、炎症性病变、占位性病变等。

所有纳入儿童其父母均已签署知情同意书,该实验已经过河北省人民医院医学伦理委员会批准。

1.3 随访及主要监测指标 GHD组每日睡前接受皮下注射 rhGH,治疗剂量为 $0.10\sim 0.20\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。监测并记录 GHD组治疗前及治疗后3个月、6个月、9个月的身高、体重、BMI,计算身高标准差(height standard deviation score, HtSDS)、体重标准差(weight standard deviation score, WtSDS),体质指数标准差(body mass index standard deviation score, BMISDS),同时留取血清测定 IGF-1、Klotho、FGF23 和磷酸盐浓度。

1.4 检测方法及试剂盒 血清 IGF-1 的测定采用深圳市新产业生物医学工程股份有限公司生产的全自动化学发光测定仪及试剂盒,通过化学发光免疫分析法测定。血清 Klotho 及 FGF23 的测定均采用双抗体夹心酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA),由北京四正柏生物科技有限公司购入人血清 Klotho 试剂盒,由武汉华美生物工程有限公司购入人血清 FGF23 试剂盒。并按照产品说明书步骤进行实验检测。

表1 GHD组与正常对照组血清学指标与临床资料分析

Table 1 Analysis of serological indicators and clinical data between the GHD group and the normal control group

组别	例数	性别(例数)		年龄[M(QR),岁]	性发育分期(例数)		HtSDS($\bar{x}\pm s$)
		男性	女性		青春期前	青春期	
GHD组	30	18	12	9.17(3.84)	19	11	-2.46±0.35
正常对照组	26	13	13	8.96(4.57)	14	12	-0.78±1.65
$\chi^2/Z/t$ 值		0.564		1.003	0.518		5.767
<i>P</i> 值		0.453		0.320	0.142		<0.001

组别	例数	WtSDS	BMISDS	IGF-1	Klotho	FGF23
		[M(QR)]	[M(QR)]	($\bar{x}\pm s$, nmol/L)	[M(QR), ng/L]	[M(QR), ng/L]
GHD组	30	-1.35(0.87)	-0.38(1.75)	206.87±115.38	1 297.09(418.65)	26.23(9.65)
正常对照组	26	-0.86(2.59)	-0.15(1.70)	305.21±77.82	1 972.25(355.31)	38.58(18.53)
$\chi^2/Z/t$ 值		2.448	0.854	3.647	6.062	5.750
<i>P</i> 值		0.014	0.393	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 GHD组治疗前后生长参数及血清学指标变化 GHD组经 rhGH 治疗后, HtSDS 呈明显追赶生长, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$); WtSDS 在治疗的前6个月呈增长趋势, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 治疗后6个月与治疗9个月相比 WtSDS 呈现出下降趋势, 差异有统计学意义($P<0.05$); 在本研究追踪的治疗时间内 BMISDS 有降低趋势, 但各治疗时间点之间的变化差异无统计学意义(均 $P>0.05$); rhGH 治疗后血清中 IGF-1 水平明显升高, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$), 在初期升高明显, 后期趋于平缓。血清中 Klotho、FGF23 水平经过 rhGH 治疗后呈上升趋势, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

2.3 GHD组治疗前后血清学指标相关性分析

GHD组治疗前血清中 Klotho 与 FGF23 呈显著正

1.5 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料比较采用独立样本 *t* 检验、单因素方差分析和 SNK-*q* 检验; 非正态分布的计量资料比较采用独立样本秩和检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验。检验血清 FGF23、Klotho 与其他指标之间的关系, 当数据符合正态分布时采用 Pearson 相关性分析, 当任一数据非正态分布时则采用 Spearman 相关性分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 GHD组与正常对照组血清中 IGF-1、Klotho、FGF23 水平与临床资料分析 GHD组治疗前血清中 IGF-1、Klotho、FGF23 水平均明显低于正常对照组, HtSDS 与 WtSDS 亦明显低于正常对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。2组间 BMISDS、年龄、性别及性发育分期比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

相关($r=0.875, P<0.001$), Klotho 与 IGF-1、磷酸盐呈正相关(分别为 $r=0.773, P<0.001$; $r=0.633, P<0.001$), FGF23 与 IGF-1、磷酸盐呈正相关(分别为 $r=0.742, P<0.001$; $r=0.547, P<0.05$), IGF-1 与磷酸盐呈正相关($r=0.453, P<0.05$)。见图1。

rhGH 治疗 3、6、9 个月后, 血清 Klotho 与 FGF23 均呈正相关(分别为 $r=0.414, P<0.05$; $r=0.421, P<0.05$; $r=0.441, P<0.05$), 血清 Klotho 与 IGF-1 均呈正相关(分别为 $r=0.476, P<0.05$; $r=0.573, P<0.001$; $r=0.694, P<0.001$), 血清 FGF23 与 IGF-1 均呈正相关(分别为 $r=0.667, P<0.001$; $r=0.766, P<0.001$; $r=0.715, P<0.001$)。见图2~4。

表2 GHD组治疗前后生长参数及血清指标变化

Table 2 Changes in growth parameters and serological indicators in GHD group before and after treatment

(n=30)

时间	HtSDS ($\bar{x} \pm s$)	WtSDS [M(QR)]	BMISDS [M(QR)]	IGF-1 ($\bar{x} \pm s$, nmol/L)	Klotho [M(QR), ng/L]	FGF23 [M(QR), ng/L]
治疗前	-2.46±0.35	-1.35(0.87)	-0.38(1.75)	206.87±115.38	1 297.09(418.65)	26.23(9.65)
治疗3个月	-2.27±0.43*	-1.19(1.24)*	0.34(1.71)	374.26±154.52*	2 528.81(877.58)*	35.32(10.5)*
治疗6个月	-2.08±0.50*#	1.01(2.22)*#	0.28(1.84)	454.87±179.49*#	3 100.49(927.25)*#	43.76(12.88)*#
治疗9个月	-1.94±0.56*#△	-1.22(1.64)△	-0.34(1.78)	478.32±180.14*#△	3 167.03(791.08)*#△	48.39(12.89)*#△
F/Z值	62.011	22.629	2.398	87.583	238.261	127.861
P值	<0.001	<0.001	0.085	<0.001	<0.001	<0.001

* P值<0.05 与治疗前比较 # P值<0.05 与治疗3个月比较 △P值<0.05 与治疗6个月比较(SNK-q 检验或秩和检验)

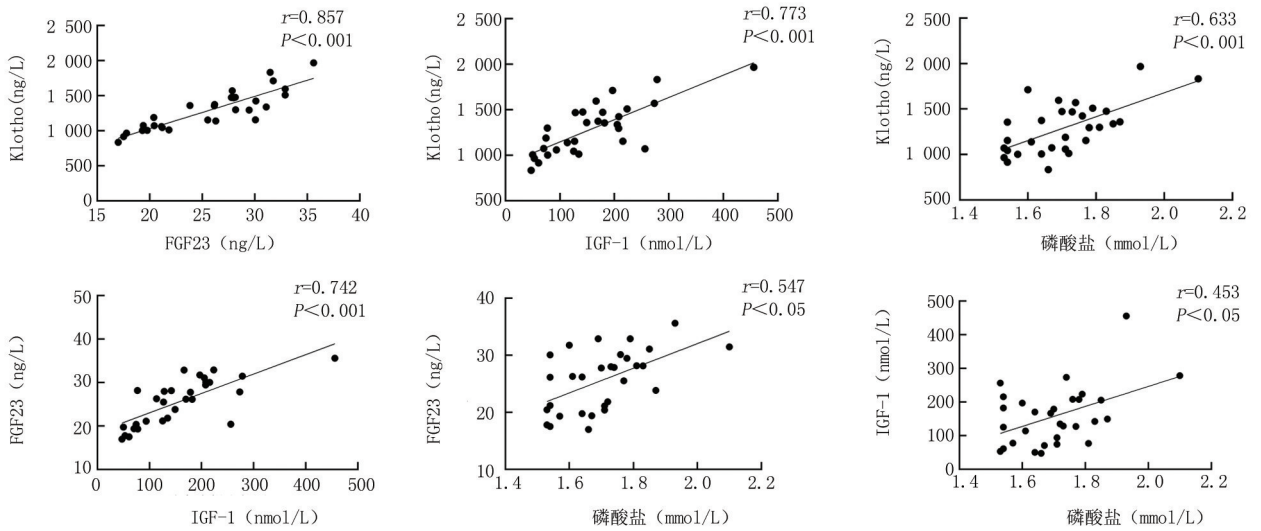


图1 GHD组治疗前血清学指标相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of serological indicators in children with GHD before treatment

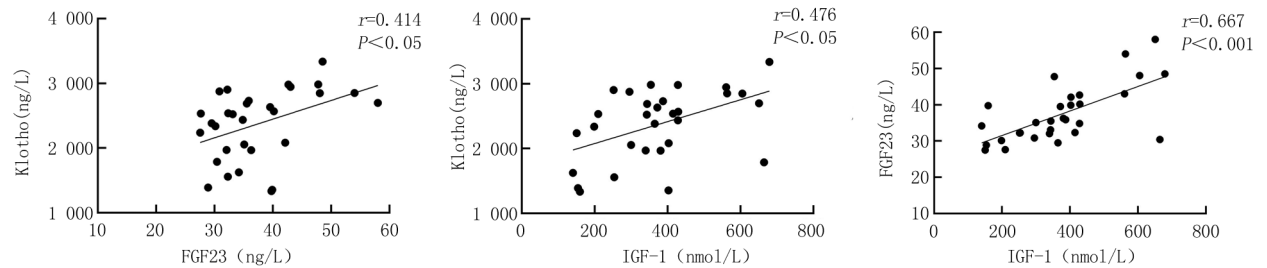


图2 GHD组治疗3个月后血清Klotho、FGF23、IGF-1相关性分析

Figure 2 Correlation analysis of serum Klotho, FGF-23, and IGF-1 levels in the GHD group at 3 months after treatment



图3 GHD组治疗6个月后血清Klotho、FGF23、IGF-1相关性分析

Figure 3 Correlation analysis of serum Klotho, FGF-23, and IGF-1 levels in the GHD Group at 6 months after treatment

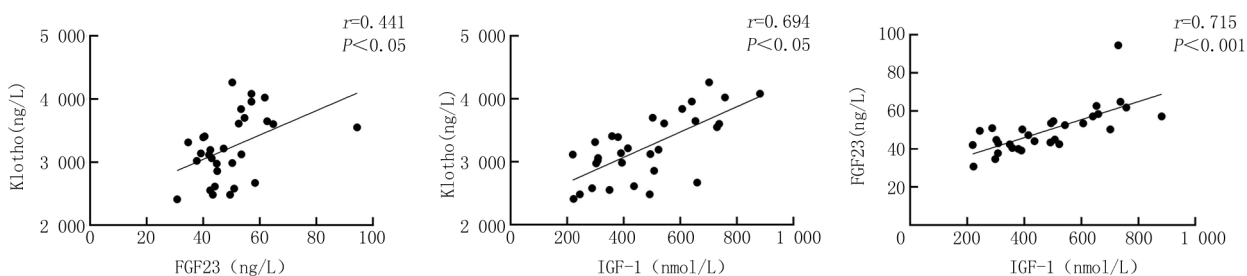


图4 GHD组治疗9个月后血清Klotho、FGF23、IGF-1相关性分析

Figure 4 Correlation analysis of serum Klotho, FGF23, and IGF-1 levels in the GHD group at 9 months after treatment

3 讨论

2岁以上儿童的线性生长主要由GH-IGF-1轴介导。IGF-1的主要生理作用是促进全身器官生长,同时促进骨骺板软骨细胞分化和增殖,从而促进生长发育。rhGH治疗可上调IGF-1水平,从而实现促身高增长^[9]。本研究显示GHD患儿血清IGF-1水平显著低于正常对照组,经过rhGH治疗后身高及IGF-1水平均明显上升,而且在治疗初期改善最显著。

Klotho基因编码一种跨膜型膜蛋白,可以被切割、脱落,作为一种循环激素释放入血,参与生长因子信号转导和矿物质代谢。Klotho主要在肾脏的远曲小管和大脑脉络丛中表达,在生殖器官、垂体、甲状旁腺、膀胱、骨骼肌、胎盘、甲状腺和结肠中也有少量表达^[10],研究^[2]显示,Klotho基因缺陷的小鼠在3~4周龄后会呈现多种类似衰老的表型,包括生长迟缓、骨质疏松等,并在大约2个月龄时过早死亡。Shahmoon等^[11]向小鼠体内分别注射Klotho、IGF-1、Klotho联合IGF-1,随后检测小鼠体内GH水平,显示Klotho可上调小鼠体内GH水平,生长迟缓得到改善,延缓衰老;并且显示Klotho可部分逆转IGF-1对GH分泌的抑制作用,从而使GH水平上升。长期向小鼠腹膜注射Klotho会增加小鼠肝脏中IGF-1和IGFBP3的mRNA水平^[12],表明Klotho是GH分泌的正向调节激素。此外,研究^[10]显示,碱性成纤维细胞因子(basic fibroblast factor, bFGF)可以促进GH的分泌,同时小鼠的垂体细胞中Klotho或bFGF可激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)的酶联反应,而bFGF可增强Klotho的促GH分泌作用。本研究显示,GHD患儿血清Klotho、FGF23水平显著低于正常对照组,同时Klotho与IGF-1呈正相关,提示Klotho与FGF23在GHD儿童异常的线性生长中发挥着一定作用。Wolf等^[13]研究显示,器质性GHD患儿的Klotho

水平显著低于生长激素充足(growth hormone stimulation, GHS)和特发性生长激素缺乏症(idiopathic growth hormone deficiency, IGHD)患儿,并且Klotho水平与IGF-1呈正相关。本研究动态监测rhGH治疗后6个月内GHD患儿血清Klotho、IGF-1水平均呈现上升趋势,且Klotho与IGF-1呈正相关性,提示rhGH可促进IGF-1的分泌,同时提高血清中Klotho水平。Klotho升高是否直接促进患儿的线性生长,尚需进一步研究。

目前已知Klotho也作为一种专性的辅助受体与FGF23结合。FGF23是由骨细胞产生并分泌于血液中的一种激素,其生理靶点位于肾脏和甲状腺,可直接作用于肾脏近端小管参与磷酸盐的代谢。过量表达人FGF23或鼠FGF23的转基因小鼠因大量的磷酸盐从尿液排泄而发生低磷血症,而FGF23基因敲除小鼠由于肾脏对磷酸盐的重吸收增加而发展为高磷血症^[14]。研究^[15]表明,FGF23可被蛋白水解分裂成较小的n端和c端片段从而参与代谢。其n端肽与组织中的FGFR相结合,其c端与Klotho相结合。在野生型或敲除FGF23基因的小鼠中注射具有生物活性的FGF23后,血清磷酸盐水平显著降低。而向Klotho基因敲除的小鼠或FGF23/Klotho双基因敲除的小鼠中注射具有生物活性的FGF23蛋白对血清磷酸盐水平没有任何明显的影响^[16],这是由于野生型和敲除FGF23基因的小鼠都有表达内源性Klotho,以上实验结果证明了Klotho在FGF23介导的磷酸盐稳态调节中是不可缺少的,同时也证明了二者之间存在相关性^[17]。本研究中GHD患儿经生长激素治疗3、6、9个月后,FGF23水平逐步上升,并且显著高于治疗前水平,这与Gardner等^[18]研究结果相符。同时Efthymiadou等^[19]研究也表明,经过rhGH治疗后血清磷酸盐水平的上升同时伴随着FGF23的升高。本研究中同样证实GHD患儿体内血清磷酸盐与FGF23呈正相关,并且Klotho也与磷酸盐呈正相关,与Gkentzi等^[20]研究结果一致,也证明了

Klotho、FGF23 可能通过调节磷酸盐的代谢参与儿童骨骼矿化作用,进而影响儿童线性生长。本研究中 GHD 患儿经 rhGH 治疗后血 Klotho 与 FGF23 水平均明显上升,同时治疗前后 Klotho 与 FGF23 均呈正相关,进一步证实外源性 GH 可上调 GHD 患儿体内 Klotho、FGF23 水平,并且二者间具有协同作用,但外源性 GH 是通过何种途径影响 Klotho、FGF23 的水平,Klotho、FGF23 是如何调控生长发育还有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Yan W,Zhao Y,Zhang J,et al. Klotho protein:A multifaceted regulator in aging and cancer dynamics[J]. Mol Biol Rep, 2025,52(1):507.
- [2] Boksha IS, Prokhorova TA, Savushkina OK, et al. Klotho protein: Its role in aging and central nervous system pathology[J]. Biochemistry (Mosc), 2017,82(9):990-1005.
- [3] Michigami T. Advances in understanding of phosphate homeostasis and related disorders[J]. Endocr J, 2022,69(8): 881-896.
- [4] Phan P, Saikia BB, Sonnila S, et al. The saga of endocrine FGFs[J]. Cells, 2021,10(9):2418.
- [5] Liu Y, Cheng 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.
- [6] 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.
- [7] 刘钰萍,孙萌,周冉等.特发性中枢性性早熟女童 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.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华儿科杂志编辑委员会.中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)[J].中华儿科杂志, 2023,61(1):16-22.
- [9] 黄海敏,汤茜,蔡艳云,等.重组人生长激素对矮小症患者血清 IGF-1 及骨龄的影响[J].临床医学工程, 2023,30(1):63-64.
- [10] Abraham CR, Li A. Aging-suppressor Klotho: Prospects in diagnostics and therapeutics[J]. Ageing Res Rev, 2022, 82: 101766.
- [11] 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.
- [12] Chen TH, Kuro OM, Chen CH, et al. The secreted Klotho protein restores phosphate retention and suppresses accelerated aging in Klotho mutant mice [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 698(1/3): 67-73.
- [13] Wolf I, Shahmoon S, Ben AM, 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.
- [14] 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.
- [15] Hartley IR, Gafni RI, Roszko KL, et al. Determination of FGF23 levels for the diagnosis of FGF23-mediated hypophosphatemia[J]. J Bone Miner Res, 2022, 37(11): 2174-2185.
- [16] Ornitz DM, Itoh N. New developments in the biology of fibroblast growth factors[J]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(4): e1549.
- [17] Bilha SC, Matei A, Constantinescu D, et al. New insights into the metabolic-bone crosstalk in active acromegaly [J]. Endokrynol Pol, 2021, 72(3): 201-221.
- [18] Gardner J, Ashraf A, You Z, 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.
- [19] 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.
- [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.

(本文编辑:何祯)