

小于胎龄儿出生后血清 Klotho 和成纤维细胞生长因子 23 水平变化及其与生长发育的关系

李晓沛, 王鑫, 王婵, 郑有宁, 罗雷, 程亚颖
(河北省人民医院儿科, 河北 石家庄 050051)

[摘要] **目的:** 探讨小于胎龄儿 (SGA) 出生后血清 Klotho 和成纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 水平变化, 并阐明其与生长发育的关系。**方法:** 选取 35 例 SGA 和 53 例适于胎龄儿 (AGA) 作为研究对象, 分为 SGA 组 ($n=35$) 和 AGA 组 ($n=53$), 其中早产儿组 51 例, 早产 SGA 组 20 例, 早产 AGA 组 31 例; 足月儿组 37 例, 足月 SGA 组 15 例, 足月 AGA 组 22 例。收集各组新生儿的临床资料, 分别检测新生儿出生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平及临床生化指标, 分析新生儿出生后第 7 和 14 天血清 Klotho 及 FGF23 水平与新生儿体质量、身长、头围、胸围和考普氏 (Kapu) 指数等各项生长发育指标及钙磷代谢的相关性。**结果:** 与 AGA 组比较, SGA 组新生儿出生体质量、身长、头围、胸围和 Kapu 指数均明显降低 ($P<0.05$)。出生后第 7 和 14 天, 与早产儿组比较, 足月儿组新生儿血清 Klotho 和 FGF23 水平均明显升高 ($P<0.01$); 与出生后第 7 天比较, 出生后第 14 天早产儿组和足月儿组新生儿血清 Klotho 水平均明显升高 ($P<0.01$), FGF23 水平均明显降低 ($P<0.01$)。与 AGA 组比较, SGA 组新生儿出生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 与出生后第 7 天比较, 出生后第 14 天 AGA 组和 SGA 组新生儿血清 Klotho 水平明显升高 ($P<0.01$), FGF23 水平明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与早产 AGA 组比较, 早产 SGA 组新生儿出生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与足月 AGA 组比较, 足月 SGA 组新生儿出生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。SGA 组新生儿出生后第 7 天血清 Klotho 和 FGF23 水平与胎龄、体质量、身长、头围、胸围和 Kapu 指数等生长发育指标均呈正相关关系 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 血清 Klotho 水平与 FGF23 水平呈正相关关系 ($P<0.05$)。钙磷代谢方面, SGA 组新生儿出生后第 7 天血清 Klotho 水平与血清磷水平呈正相关关系 ($P<0.01$); FGF23 水平与血清钙和磷水平均呈正相关关系 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:** Klotho 和 FGF23 蛋白与新生儿生长发育及磷酸盐代谢有密切关联。SGA 新生儿出生后血清 Klotho 和 FGF23 水平较低, 但随着各器官发育逐渐完善, Klotho 分泌增加, 而 FGF23 水平降低可能是机体的代偿性反应。

[关键词] Klotho 蛋白; 成纤维细胞生长因子 23; 小于胎龄儿; 适于胎龄儿; 生长发育

[中图分类号] R725.8 **[文献标志码]** A

[收稿日期] 2023-06-15

[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 (21377783D); 河北省 2023 年政府资助临床医学优秀人才培养项目 (ZF2023201)

[作者简介] 李晓沛 (1996-), 女, 河南省郑州市人, 在读硕士研究生, 主要从事儿童保健和内分泌代谢病方面的研究。

[通信作者] 程亚颖, 主任医师, 教授, 博士研究生导师 (E-mail: doctorcy@126.com)

Changes of serum Klotho and fibroblast growth factor 23 levels and their relationships with growth and development of small for gestational age infants after birth

LI Xiaopei, WANG Xin, WANG Chan, ZHENG Yongning, LUO Lei, CHENG Yaying
(Department of Pediatrics, People's Hospital, Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT Objective: To discuss the changes of serum levels of Klotho and fibroblast growth factor 23 (FGF23) in the small for gestational age (SGA) infants after birth, and to clarify their relationships with growth and development. **Methods:** A total of 35 SGA and 53 appropriate for the gestational age (AGA) infants were selected and divided into SGA group ($n=35$) and AGA group ($n=53$), including 51 infants in premature group, among them 20 infants in preterm SGA group and 31 infants in preterm AGA group; among them 37 infants in full-term group, 15 infants in full-term SGA group and 22 infants in full-term AGA group. The clinical materials of the infants in various groups were collected. The levels of Klotho and FGF23 in serum and clinical biochemical markers of the infants on the 7th and 14th days after birth were detected. The relationships between the levels of Klotho and FGF23 in serum on the 7th and 14th days postnatally and newborn growth indicators such as body weight, body length, head circumference, chest circumference, and Kopu index, as well as their correlations with calcium and phosphorus metabolism were analyzed. **Results:** Compared with AGA group, the body weight, body length, head circumference, chest circumference, and Kopu index of the infants in SGA group were decreased ($P<0.05$). On the 7th and 14th days after birth, compared with preterm group, the serum levels of Klotho and FGF23 of the infants in full-term group were significantly increased ($P<0.01$). Compared with the 7th day after birth, the levels of serum Klotho of the infants in preterm and full-term groups on the 14th day were significantly increased ($P<0.01$), and the levels of FGF23 in serum were decreased ($P<0.01$). Compared with AGA group, the levels of serum Klotho and FGF23 of the infants in SGA group on the 7th and 14th days after birth were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the 7th day after birth, the levels of serum Klotho of the infants in both AGA and SGA groups on the 14th days after birth were significantly increased ($P<0.01$), and the FGF23 levels were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with preterm AGA group, the levels of Klotho and FGF23 in serum of the infants in preterm SGA group on the 7th and 14th days after birth were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with full-term AGA group, the levels of Klotho and FGF23 in serum of the infants in full-term SGA group on the 7th and 14th days after birth were significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). In SGA group, the serum levels of Klotho and FGF23 on the 7th day after birth were positively correlated with the gestational age, body weight, body length, head circumference, chest circumference, and Kopu index ($P<0.05$ or $P<0.01$); there was a positive correlation between the serum level of Klotho and the serum level of FGF23 ($P<0.05$). In terms of calcium-phosphorus metabolism, in SGA group, the serum level of Klotho on the 7th day after birth was positively correlated with serum phosphorus level ($P<0.01$), and the level of serum FGF23 on the 7th day after birth was positively correlated with serum calcium and phosphorus levels ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Klotho and FGF23 proteins are closely associated with growth and development and phosphate metabolism of the infants. The expression levels of Klotho and FGF23 in serum of the SGA infants postnatally are lower, but the secretion of Klotho is increased with the gradual improvement of each organ, and the decrease of FGF23 may be the adaptive response.

KEYWORDS Klotho; Fibroblast growth factor 23; Small for gestational age infant; Appropriate for

gestational age infant; Growth and development

Klotho蛋白是抗衰老Klotho基因的产物,于1997年被首次发现并命名,成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)是调节钙磷代谢的重要激素,在Klotho蛋白的辅助作用下与FGF23受体(FGF23 receptor, FGF23R)结合后,启动下游信号通路,发挥生物效应^[1-2]。Klotho/FGF23基因敲除的小鼠均会表现出过早衰老和生长发育迟缓等特征^[3-4]。与适于胎龄儿(appropriate for gestational age infant, AGA)比较,小于胎龄儿(small for gestational age infant, SGA)由于出生体质量低和发育相对不成熟,可伴随身材矮小、成年后代谢综合征和神经系统发育落后等多种并发症,因此SGA生后的生长发育情况及远期生活质量受到了较多关注。Klotho与肾脏疾病的相关性一直是国内外研究的热点,研究^[5]显示:Klotho基因在巨大儿胎盘组织中高表达,在宫内生长受限的胎儿中表达水平降低,提示Klotho/FGF23与新生儿生长发育有密切关联,但关于新生儿出生后血清Klotho和FGF23水平及其与生长发育关系的研究较少。本研究通过检测SGA新生儿出生后血清Klotho和FGF23水平,探讨其与新生儿出生后的生长发育和钙磷代谢之间的关系,为SGA新生儿的生长发育研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2021年6月—2022年5月本院新生儿病房的新生儿作为研究对象,共88例,其中男性46例,女性42例。按母亲末次月经计算胎龄,早产儿的诊断标准为胎龄<37周(<259 d);足月儿的诊断标准为37周≤胎龄<42周(259 d~293 d)。AGA是指新生儿出生体质量为同胎龄新生儿的10%~90%,SGA是指新生儿出生体质量小于同胎龄新生儿的10%^[6]。按照新生儿胎龄和体质量,将研究对象分为AGA组($n=53$),中位胎龄为36.29周[(32.43, 39.22)周],SGA组($n=35$),中位胎龄为36.86周[(33.71, 37.57)周];其中早产儿组51例,早产SGA组20例,早产AGA组31例;足月儿组37例,足月SGA组15例,足月AGA组22例。本研究已通过河北省人民医院医学伦理委员会审核通过,伦理审查编号:(2021)科研伦审第(24)号。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①胎龄32~40周新生儿,出生后可经口喂养,不伴有严重的新生儿

疾病;②为避免营养摄入对Klotho和FGF23水平的影响,对所有新生儿均喂食相同的配方奶粉(早产儿奶和足月儿配方奶)。排除标准:①伴有严重先天遗传代谢性疾病、染色体异常或畸形儿;②伴有免疫系统缺陷和恶性肿瘤的患儿;③患有严重感染性疾病的患儿,如脓毒症、新生儿败血症、新生儿化脓性脑膜炎和新生儿坏死性小肠结肠炎等;④患有新生儿溶血病的患儿;⑤并发传染性疾病的患儿;⑥伴有其他内分泌及代谢疾病的患儿,如先天性甲状腺功能减退症、持续低血糖症、新生儿糖尿病和先天性肾上腺皮质增生症等;⑦双胎或多胎新生儿;⑧出生体质量>4.0 kg的巨大儿。

1.3 研究方法 收集本研究入组新生儿的临床资料,包括出生史、母孕及家族史,生后是否有先天畸形、难产窒息、新生儿溶血病、甲状腺功能异常和感染指标异常等情况。实验期间新生儿体格发育指数测量均由同一位研究者定期进行。每周使用标准电子秤测量新生儿体质量(g),使用同一卷尺测量新生儿身长(cm)、头围(cm)和胸围(cm)等指标,并计算考普氏(Kapu)指数。Kapu指数($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)=体质量(g)/身长²(cm^2)。检测新生儿出生后第7和14天生化全项中血清钙($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)和血清磷酸盐($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)水平。

1.4 酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测各组新生儿血清Klotho和FGF23水平 分别取新生儿出生后第7和14天晨起空腹外周静脉血约1.5 mL,置于添加乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)的抗凝管中,后置于4℃离心机中,3 000 $\text{r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,取上清液进行分装和编号,置于-80℃冰箱中保存备用。采用ELISA法检测各组新生儿血清Klotho和FGF23水平,严格按照试剂盒说明书操作。实验中使用的Klotho ELISA试剂盒由北京四正柏生物科技有限公司生产,其灵敏度为40.00 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,精密度为批内和批间变异系数(coefficient of variation, CV)均<10%;人FGF23 ELISA试剂盒由武汉华美生物工程有限公司生产,其灵敏度为0.78 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$,精密度为批内CV<8%和批间CV<10%。

1.5 统计学分析 采用SPSS 26.0统计软件进行统计学分析。各组新生儿胎龄、身长、Kapu指数、新生儿出生后第7和14天血清Klotho水平均符合正态

分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间样本均数比较采用两独立样本 t 检验, 同一组别生后第 7 和 14 天样本均数比较采用配对样本 t 检验。新生儿出生体质量、头围、胸围及新生儿生后第 7 和 14 天血清 FGF23 水平呈非正态分布, 以中位数和四分位数 [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney 检验。性别为计数资料, 以例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关分析法进行相关性分析。

以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组新生儿一般资料 SGA 组和 AGA 组新生儿胎龄及性别构成比比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 AGA 组比较, SGA 组新生儿出生体质量、身长、头围、胸围和 Kapu 指数均明显降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组新生儿一般资料
Tab. 1 General data of infants in two groups

Group	n	Gestational age (week)	Gender ($\eta/\%$)		Birth weight (m/g)	Body length (l/cm)	Head circumference (l/cm)	Chest circumference (l/cm)	Kapu index (g·cm ⁻²)
			Male	Female					
AGA	53	35.63±3.52	29(54.72)	24(45.28)	2 890(1 770, 3 330)	46.55±4.52	33.00(30.00, 34.50)	31.00(27.25, 33.00)	1.16±0.21
SGA	35	35.88±2.91	17(48.57)	18(51.43)	2 180(1 570, 2 470)*	43.80±4.48*	31.50(29.00, 32.50)*	29.00(27.00, 31.00)*	1.03±0.15*

* $P < 0.05$ compared with AGA group.

2.2 各组新生儿生后血清 Klotho 和 FGF23 水平 生后第 7 和 14 天, 与早产儿组比较, 足月儿组新生儿血清 Klotho 和 FGF23 水平均明显升高 ($P < 0.01$); 与生后第 7 天比较, 生后第 14 天早产儿组和足月儿组新生儿血清 Klotho 水平均明显升高 ($P < 0.01$), FGF23 水平均明显降低 ($P < 0.01$)。与 AGA 组比较, SGA 组新生儿生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与生后第 7 天比较, 生后第 14 天 AGA 组和 SGA 组新生儿血清 Klotho 水平均明显升高 ($P < 0.01$), FGF23 水平均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P <$

0.01)。与早产 AGA 组比较, 早产 SGA 组新生儿生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与足月 AGA 组比较, 足月 SGA 组新生儿生后第 7 和 14 天血清 Klotho 和 FGF23 水平均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2~5。

2.3 SGA 组新生儿生后第 7 天血清 Klotho 和 FGF23 水平与生长发育指标及血清钙磷水平的相关性 SGA 组新生儿生后第 7 天血清 Klotho 和 FGF23 水平与胎龄、体质量、身长、头围、胸围和 Kapu 指数等生长发育指标均呈正相关关系 ($P <$

表 2 早产儿组和足月儿组新生儿血清 Klotho 和 FGF23 水平
Tab. 2 Levels of Klotho and FGF23 in serum of infants in premature group and full-term group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Klotho [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]		FGF23 [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]	
		(t/d) 7	14	7	14
Premature	51	846.00±281.86	1 039.64±319.66 [△]	41.51±11.75	36.61±8.99 [△]
Full-term	37	1 050.43±145.41*	1 232.69±252.61* [△]	60.43±8.09*	49.59±8.89* [△]

* $P < 0.01$ compared with premature group; [△] $P < 0.01$ compared with 7 d after birth.

表 3 SGA 组和 AGA 组新生儿血清 Klotho 和 FGF23 水平
Tab. 3 Levels of Klotho and FGF23 in serum of infants in SGA group and AGA group

Group	n	Klotho [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]		FGF23 [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]	
		(t/d) 7	14	7	14
AGA	53	999.07±233.61	1 225.48±272.89 ^{△△}	51.21(40.43, 67.11)	43.86(35.96, 53.59) ^{△△}
SGA	35	830.32±253.88**	962.30±290.69** ^{△△}	47.96(33.56, 55.43)*	36.33(30.48, 45.75)** ^{△△}

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with AGA group; [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ compared with 7 d after birth.

表4 早产SGA组和早产AGA组新生儿血清中Klotho和FGF23水平

Tab. 4 Levels of Klotho and FGF23 in serum of infants in premature SGA group and premature AGA group ($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Klotho [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]		FGF23 [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]	
		(t/d) 7	14	7	14
Preterm AGA	31	933.22±266.94	1 168.64±298.69	44.17±11.90	39.89±9.04
Preterm SGA	20	710.82±254.78**	839.69±242.50**	37.38±10.50*	31.53±6.24**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with AGA group.

表5 足月SGA组和足月AGA组新生儿血清中Klotho和FGF23水平

Tab. 5 Leves of Klotho and FGF23 in serum of infants in full-term SGA group and full-term AGA group

Group	n	Klotho [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]		FGF23 [$\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{L}^{-1})$]	
		(t/d) 7	14	7	14
Full-term AGA	22	1 091.86±133.86	1 305.59±213.20	67.11(61.53, 69.03)	52.00±8.34
Full-term SGA	15	976.33±157.19*	1 125.77±274.41*	55.43(51.08, 58.72)**	46.06±8.74*

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with full-term AGA group.

0.05或 $P < 0.01$), 血清Klotho水平与FGF23水平呈正相关关系($P < 0.05$)。在钙磷代谢方面, SGA组新生儿生后第7天血清Klotho水平与血清钙水平无相关性($P > 0.05$), 与血清磷水平呈正相关关系($P < 0.01$); FGF23水平与血清钙和磷水平均呈正相关关系($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表6。

表6 SGA组新生儿生后第7天血清Klotho和FGF23水平与生长发育指标相关性

Tab. 6 Correlations between serum levels of Klotho and FGF23 and growth and development indicators of infants in SGA group on 7th day after birth

Relevant index	Klotho		FGF23	
	r	P	r	P
Gestational age	0.643	<0.01	0.705	<0.01
Body weight	0.562	<0.01	0.560	<0.01
Body length	0.560	<0.01	0.575	<0.01
Head circumference	0.459	0.005	0.496	0.002
Chest circumference	0.502	0.002	0.580	<0.01
Kapu index	0.504	0.003	0.480	0.004
FGF23	0.382	0.024	—	—
Calcium	0.159	0.362	0.376	0.030
Phosphate	0.595	<0.01	0.460	0.005

“—”: No data.

3 讨论

Klotho是1997年由KURO-O等^[7]在小鼠模型中发现的一种抗衰老基因, 其编码的人跨膜蛋白Klotho主要由1 014个氨基酸组成, 相对分子质量

约为130 000。金属蛋白酶可使Klotho蛋白的细胞外结构域裂解脱落, 产生的可溶性Klotho因子, 其作为一种激素因子而被分泌到血液、尿液和脑脊液中, 并通过FGF23依赖型途径或FGF23非依赖型途径参与体内多种细胞信号通路的调控^[8]。Klotho主要在肾脏远曲小管和脑的脉络丛中高表达, OHATA等^[9]首次报道了人胎盘中Klotho的存在。IÑIGUEZ等^[10]研究发现: 与AGA比较, 早产和足月SGA胎盘中Klotho mRNA表达水平及蛋白质免疫反应性均降低。Klotho可下调胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factors-1, IGF-1) 对IGF-1受体 (IGF-1 receptor, IGF-1R) 和蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 的激活, 提示Klotho可能通过调节人胎盘中IGF-1活性进而影响子宫内胎儿的生长。胎儿的生长发育是一个连续动态过程, 在子宫内离不开营养物质-胰岛素-IGF1代谢轴的调节^[11]。研究^[12-14]显示: SGA胎盘和脐带血中IGF1水平明显低于AGA, 且IGF1水平与新生儿体质量和身长有关联, Klotho通过抑制胰岛素受体和IGF-1R的自身磷酸化, 阻碍胰岛素和IGF1下游信号的传导, 从而对胎儿生长发育产生影响。因此, Klotho可能在宫内SGA的发生发展及生后的生长发育中发挥重要作用。

在健康儿童中, 血清Klotho水平与年龄无相关性, 但儿童期Klotho水平高于老年期, 青春期末的儿童Klotho水平高于青春前期, 女性高于男性^[15-16]。研究^[9]表明: 与新生儿母亲、新生儿出生后第4天和健康成年人比较, 新生儿脐带血中

可溶性 Klotho 水平明显升高, 提示可能是胎盘产生了 Klotho。本研究结果显示: 与 AGA 组比较, SGA 组新生儿出生后第 7 和 14 天血清 Klotho 水平明显降低, 与 FRANKLIN 等^[17]的研究结果一致。可溶性 Klotho 在体内的半衰期较短, 为 20~30 min, 因此其受胎盘和母亲孕期因素的影响较小。本研究结果显示: 随着出生后日龄的增加, SGA 和 AGA 血清 Klotho 水平逐渐升高, 且足月儿血清 Klotho 水平明显高于早产儿, 与胎龄呈显著的正相关关系。这与 SIAHANIDOU 等^[18]的研究结果一致, 可能是随着胎龄和出生后日龄的增加, 新生儿各器官功能逐渐完善, Klotho 的合成和分泌增加。研究^[19]显示: Klotho 可在大鼠产前 18 d 和出生后第 1 天微弱表达, 但在出生第 4 天后水平明显升高。肾脏是 Klotho 产生的主要器官, 大部分肾单位通常在妊娠晚期形成, 足月儿在出生时已具备与成人数量相同的肾单位, 但其功能尚未成熟, 且新生儿的肾小球滤过率与胎龄和肾脏体积均呈正相关关系^[20]。因此, 与足月儿和 AGA 比较, 早产儿和 SGA 肾脏结构及功能均较差, 可能导致早产儿和 SGA 出生后 Klotho 水平降低。随着出生后日龄增加, 新生儿肾脏结构和功能得到进一步完善, 使 Klotho 的合成和分泌增加。本研究结果显示: SGA 出生后血清 Klotho 水平与体质量、身长、头围、胸围和 Kapu 指数等多个生长发育指标均呈显著正相关关系, 可能是由于 Klotho 可促使脂肪细胞成熟和分化, 进而使新生儿的体质量指数增加^[21-22]。在小鼠的成纤维细胞中, Klotho 刺激可导致脂肪细胞分化标志物 mRNA 表达水平升高, 而抑制 Klotho 基因可导致脂肪细胞分化标志物 mRNA 表达水平降低。Klotho 还可以促进垂体对生长激素 (growth hormone, GH) 的合成和分泌, 有效提高质子泵数量, 促进细胞膜对多种营养物质的转运, 促进新生儿的生长发育^[23]。

FGF23 是一种调节血磷代谢的细胞因子, 主要在骨骼中产生, 由骨细胞和成骨细胞合成及分泌。FGF23 基因缺陷小鼠可能具有高磷血症、高钙血症、严重骨质疏松和生长发育迟缓等表现, 而 FGF23 过表达小鼠则会出现低磷血症、佝偻病和骨软化等疾病^[3-4]。FGF23 与 Klotho-FGF 受体 (FGF receptor, FGFR) 复合物结合, 抑制肾脏近端肾小管刷状缘上的钠磷协同转运蛋白 (sodium-phosphate cotransporter protein, NaPi) -2a 和 NaPi-2c 的表达, 减少肾脏对磷的重吸收, 增加尿磷排泄,

从而造成低磷血症^[24]。QAMAR 等^[25]通过检测分娩时母体内血浆 FGF23 水平, 发现其与新生儿出生体质量、出生身长和头围呈正相关关系。LINDBERGER 等^[26]评估了 92 种母体血液蛋白与婴儿出生体质量增加的关系, 其中 FGF23 和体质量标准差数值 (standard deviation score, SDS) 之间呈正相关关系。本研究结果显示: 与足月儿比较, 早产儿出生后 FGF23 水平明显降低; AGA 组比较, SGA 组新生儿出生后 FGF23 水平明显降低。随着出生后日龄增长, 新生儿血清中 Klotho 水平明显升高, FGF23 水平明显降低。Klotho 缺乏介导机体对 FGF23 的抵抗, 因此, 随着肾脏成熟度的提高和血清中 Klotho 水平升高, 可能会改善肾细胞对 FGF23 的敏感性^[27]。此外, Klotho 和 FGF23 水平与维生素 D 之间存在相互调节作用。研究^[28-29]表明: 1, 25-二羟维生素 D₃ [1, 25-dihydroxyvitamin D₃, 1, 25-(OH)₂D₃] 可正向调控 Klotho 蛋白表达, 而 Klotho 蛋白参与典型的 FGF23 信号转导, 通过抑制 1- α 羟化酶介导的 1, 25(OH)₂D₃ 产生和刺激 24-羟化酶介导的 1, 25(OH)₂D₃ 分解代谢, 抑制循环 1, 25(OH)₂D₃ 水平, FGF23 也可减少甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的合成和分泌^[29-30]。随着新生儿出生后日龄增加, 来自母体的维生素 D 水平降低, 刺激 PTH 分泌, 从而维持血钙水平, 提示 FGF23 水平降低可能是机体的代偿性反应。FGF23 在小肠、心脏和脑等其他组织中也有表达, 可通过抑制肠道上皮细胞刷状缘 NaPi-2b 的表达, 减少肠道对血清钙和磷的重吸收^[31-32]。Klotho 也是钙和磷酸盐代谢的调节因子, FGF23 的部分生物学作用依赖于可溶性 Klotho 而实现, Klotho 作为骨-肾-甲状旁腺内分泌轴的中介, 对骨骼健康和全身矿物质平衡较为重要。本研究结果显示: 新生儿出生后第 7 天血清 Klotho 和 FGF23 水平均与血清磷水平呈显著正相关关系, 与 SGA 的体质量、身长、头围、胸围和 Kapu 指数等各项发育指标呈正相关关系, Klotho 和 FGF23 在新生儿出生后一定时期内体格发育中发挥重要作用, 但具体作用机制尚待进一步研究。

综上所述, Klotho 和 FGF23 蛋白与新生儿生长发育及磷酸盐代谢有密切关联。SGA 新生儿出生后血清 Klotho 和 FGF23 水平较低, 但随着各器官发育逐渐完善, Klotho 分泌增加, 而 FGF23 水平降低可能是机体的代偿性反应。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明:

李晓沛参与研究设计、方案制定、数据采集和分析及论文撰写,王鑫参与病例收集、临床评估、数据采集和分析,王婵和郑有宁参与数据采集、整理及分析,罗雷参与临床资料整理和伦理审查,程亚颖参与研究设计、指导论文撰写和论文审核。

[参考文献]

- [1] PRUD' HOMME G J, KURT M, WANG Q H. Pathobiology of the klotho antiaging protein and therapeutic considerations [J]. *Front Aging*, 2022, 3: 931331.
- [2] BRZĘCZEK M, HYLA-KLEKOT 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.
- [3] TAKESHITA A, KAWAKAMI K, FURUSHIMA K, et al. Central role of the proximal tubular α 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 α Klotho and FGF23 in regulation of type II Na-dependent phosphate co-transporters[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(1): 99-108.
- [5] 刘蕾,朱锦明,李亚楠,等.胎儿生长受限孕妇血清、胎盘组织中 Klotho 及 VEGFR2 蛋白的表达及其临床意义[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(3): 331-335.
- [6] 李敏,戴红臣,赵永,等.振幅整合脑电图联合血清NSE、hs-CRP水平对早产儿脑损伤的预测价值[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(4): 541-544.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] OHATA Y, ARAHORI H, NAMBA N, et al. Circulating levels of soluble alpha-Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): E943-E947.
- [10] INIGUEZ G, GALLARDO P, CASTRO J J, et al. Klotho gene and protein in human placentas according to birth weight and gestational age [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 797.
- [11] 屠苗英,王秀敏,董关萍,等.小于胎龄儿Clock、Bmal1基因表达与胰岛素、胰岛素样因子-1水平的临床研究[J]. *浙江医学*, 2016, 38(13): 1057-1060.
- [12] YALINBAS E E, BINAY C, SIMSEK E, et al. The role of umbilical cord blood concentration of IGF-I, IGF-II, leptin, adiponectin, ghrelin, resistin, and visfatin in fetal growth[J]. *Am J Perinatol*, 2019, 36(6): 600-608.
- [13] 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*, 2018, 10(11): 439.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] GUARNOTTA V, PIZZOLANTI G, PETRANCOSTA R, et al. Gender-specific soluble α -klotho levels as marker of GH deficiency in children: a case-control study[J]. *J Endocrinol Invest*, 2022, 45(6): 1247-1254.
- [17] FRANKLIN A D, SAQIBUDDIN J, STEPHENS K, et al. Cord blood alpha klotho is decreased in small for gestational age preterm infants with placental lesions of accelerated aging[J]. *Placenta*, 2019, 87: 1-7.
- [18] SIAHANIDOU T, GARATZIOTI M, LAZAROPOULOU C, et al. Plasma soluble α -klotho protein levels in premature and term neonates: correlations with growth and metabolic parameters [J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 167(3): 433-440.
- [19] OHYAMA Y, KURABAYASHI M, MASUDA H, et al. Molecular cloning of rat klotho cDNA: markedly decreased expression of klotho by acute inflammatory stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(3): 920-925.
- [20] FINN D, RYAN D H, PAVEL A, et al. Clamping the umbilical cord in premature deliveries (CUPiD): neuromonitoring in the immediate newborn period in a randomized, controlled trial of preterm infants born at <32 Weeks of gestation [J]. *J Pediatr*, 2019, 208: 121-126.
- [21] 邵文佳,王冬雪,万庆宇,等.巨大儿胎盘组织中 Klotho mRNA 和蛋白的表达及其与新生儿出生体质量的关系[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(6): 420-423.
- [22] 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.
- [23] 吴昌志, 汤旭, 罗永慧. 妊娠期糖尿病患者血清 Klotho 蛋白水平变化及临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(5): 1094-1095, 1105.
- [24] 黄芳, 王洁. Klotho-FGF23 轴在慢性肾脏病中的研究进展[J]. *右江医学*, 2021, 49(8): 625-628.
- [25] QAMAR H, PERUMAL N, PAPP E, et al. Higher maternal parathyroid hormone concentration at delivery is not associated with smaller newborn size[J]. *Endocr Connect*, 2021, 10(3): 345-357.
- [26] LINDBERGER E, AHLSSON F, JUNUS K, et al. Early mid-pregnancy blood-based proteins as possible biomarkers of increased infant birth size in sex-stratified analyses[J]. *Reprod Sci*, 2023, 30(4): 1165-1175.
- [27] LIM K, LU T S, MOLOSTVOV G, et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23[J]. *Circulation*, 2012, 125(18): 2243-2255.
- [28] RAZZAQUE M S. Interactions between FGF23 and vitamin D[J]. *Endocr Connect*, 2022, 11(10): e220239.
- [29] PORTALES-CASTILLO I, SIMIC P. PTH, FGF-23, Klotho and Vitamin D as regulators of calcium and phosphorus: genetics, epigenetics and beyond[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 992666.
- [30] 杨华, 刘宋芳, 马楼艳, 等. 锌指蛋白 Zpr1 对 3T3-L1 前脂肪细胞分化及胰岛素信号通路的影响及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2023, 48(4): 394-402.
- [31] HO B B, BERGWITZ C. FGF23 signalling and physiology[J]. *J Mol Endocrinol*, 2021, 66(2): R23-R32.
- [32] 刘镇亚, 王晓鸽, 姚翠翠, 等. 胆汁酸代谢与腹泻型肠易激综合征发病及诊断的关系研究进展[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2023, 58(4): 503-507.