**血清维生素D、IGF-1在学龄期儿童特发性矮小症诊断中的价值**

**梁宝恩**

**（广东省江门市台山市人民医院儿科 台山529200）**

 **摘要：**目的：研究血清维生素D、胰岛素样生长因子-1（IGF-1）在学龄期儿童特发性矮小症（ISS）诊断中的价值。方法：选取2019年1月~2020年12月收治的特发性矮小症儿童68例作为ISS组，另同比例选择同期健康体检儿童作为健康组。两组均进行血清25羟基维生素D[25（OH）D]、IGF-1、身高、体质量、骨钙素（Ost）测定，并计算身体质量指数（BMI），后进行生长激素（GH）激发试验与IGF-1生成试验，比较两组血清25（OH）D、IGF-1、身高、体质量、BMI、OST水平，及IGF-1生成试验前后IGF-1水平，对ISS儿童血清25（OH）D、IGF-1水平与体格发育指标的关系进行Pearson相关性分析，并对两者诊断ISS的价值进行受试者工作特征曲线（ROC）分析。**结果：**ISS组儿童血清25（OH）D、身高、体质量、BMI、Ost及IGF-1水平均低于健康组（*P*<0.05）；IGF-1生成试验后，ISS组IGF-1水平与健康组对比，无显著性差异（*P*＞0.05）；ROC曲线结果显示血清25（OH）D截断值为25.18 μg/L时，诊断ISS曲线下面积0.834，敏感性82.76%，特异性80.65%；IGF-1截断值为275.03 ng/ml时，诊断ISS曲线下面积为0.927，敏感性89.66%，特异性83.87%；ISS儿童血清25（OH）、IGF-1水平与身高、体质量及Ost呈正相关（*P*<0.05），与BMI无相关性（*P＞*0.05）。**结论：**血清维生素D及IGF-1与学龄期儿童特发性矮小症发生有关，可为特发性矮小症临床诊断提供依据。

 **关键词：**特发性矮小症；血清维生素D；胰岛素样生长因子-1；早期诊断

 **中图分类号：**R725.8 **文献标识码：**B

 特发性矮小症是较为少见的内分泌性疾病[1]。目前该病病因尚未明确，是儿童生长迟缓中最为常见的类型，患儿身高低于同性别、同年龄儿童约两个标准差，生长速率缓慢，但其出生体重及身长均在正常范围内，且无明显生长激素缺乏、内分泌疾病、遗传代谢性疾病、营养不良及其他慢性疾病导致的生长迟缓[2~3]。特发性矮小症发病主要与父母身高、婴幼儿期营养不良影响儿童高峰期生长速度、性发育过早造成生长期缩短、体质性青春延迟等因素相关[4]。血清维生素D作为类固醇类衍生物，具有抗佝偻病作用，在体内通过促进钙的吸收进而调节生理功能，维持骨骼正常生长发育，在人体内主要存在形式为25羟基维生素D[25（OH）D][5]。胰岛素样生长因子-1（IGF-1）是一类多功能细胞增殖调控因子，在细胞的增殖、分化，个体的生长发育中具有重要促进作用[6]。基于此，本研究探讨血清维生素D、IGF-1在学龄期儿童特发性矮小症早期诊断中的价值。现报道如下：

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2019年1月~2020年12月收治的特发性矮小症儿童68例作为ISS组，另同比例选择同期健康体检儿童作为健康组。入选标准：（1）ISS组儿童符合特发性矮小症相关诊断标准[7]；（2）染色体检查未见明显异常；（3）儿童监护人对本研究知情，同意参与并签署知情同意书；（4）儿童年龄≥6岁。排除标准：（1）合并营养不良儿童；（2）存在肥胖、超重或心脏病儿童；（3）合并慢性肝、肾功能障碍儿童。研究组男37例，女31例；年龄6~12岁，平均（8.84±1.52）岁。健康组男38例，女30例；年龄7~12岁，平均（8.60±1.44）岁。两组一般资料比较，无显著性差异（P＞0.05），具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核通过（*P*＞0.05）。

1.2 检测方法

1.2.1 血清25（OH）D测定与生长激素（GH）激发试验 两组受试儿童均于清晨抽取空腹静脉血2 ml，采用江苏迅迪仪器科技有限公司TG 12X离心机进行血清分离，使用酶联免疫吸附法进行样本检测，采用上海仁捷生物科技有限公司25（OH）D检测试剂盒进行样本含量测定。后采用精氨酸与左旋多巴进行GH激发试验，以0.5 g/kg为标准将25%精氨酸混入生理盐水稀释为10%精氨酸，静脉滴注在30 min内滴注完毕，在滴注前与滴注后30 min、60 min、90 min、120 min时静脉采血，经过离心分离出血清，测定GH水平。左旋多巴以10 mg/kg为标准口服用药，用药前与用药后30 min、60 min、90 min、120 min时静脉采血，经过离心分离出血清，测定GH水平。

1.2.2 IGF-1水平测定与生成试验 两组受试儿童均于清晨抽取空腹静脉血2 ml，采用江苏迅迪仪器科技有限公司TG 12X离心机进行血清分离，采用上海仁捷生物科技有限公司IGF-1试剂盒酶联免疫吸附法检测IGF-1水平。在GH激发试验后进行IGF-1生成试验，在每晚睡前给予ISS组儿童注射用重组人生长激素（国药准字S19990021）0.3 IU/（kg·d），连续注射4 d，第5天清晨对ISS组抽取空腹静脉血，经过离心分离出血清并测定IGF-1水平。

1.2.3 体格发育指标测定 对两组儿童的身高、体质量进行测定，计算出身体质量指数（BMI），同时于清晨抽取空腹静脉血进行离心分离出血清，使用放射免疫分析法测定骨钙素（Ost）水平。

1.3 观察指标 比较两组血清25（OH）D、IGF-1、身高、体质量、BMI、OST水平，及IGF-1生成试验前后IGF-1水平，对ISS儿童血清25（OH）D、IGF-1水平与体格发育指标的关系进行Pearson相关性分析，并对两者诊断ISS的价值进行受试者工作特征曲线（ROC）分析。

1.4 统计学分析 统计学分析采用SPSS22.0软件。计数资料用（*±s*）表示，采用*t*检验；ISS儿童血清25（OH）D、IGF-1水平与ISS的关系进行*Pearson*相关性分析，并绘制受试者工作特征曲线（ROC）分析两者对ISS的诊断价值。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清25（OH）D水平及体格发育指标比较 ISS组患儿血清25（OH）D水平、身高、体质量、BMI及Ost水平均低于健康组（*P*<0.05）。见表1。

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 表1 两组血清25（OH）D水平及体格发育指标比较（*±s*） |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
| 组别 | n | 25（OH）D（μg/L） | 身高（cm） | 体质量（kg） | BMI（kg/m2） | Ost（ng/ml） |
| ISS组 | 68 | 21.15±5.44 | 125.58±12.64 | 24.84±5.54 | 15.83±1.53 | 17.38±1.64 |
| 健康组 | 68 | 28.87±6.80 | 136.41±11.58 | 30.94±5.11 | 16.62±1.48 | 24.26±2.51 |
| *t* |  | 7.310 | 5.210 | 6.674 | 3.060 | 18.922 |
| *P* |  | ＜0.001 | ＜0.001 | ＜0.001 | 0.003 | ＜0.001 |

2.2 两组IGF-1生成试验前后IGF-1水平比较 经过GH激发试验，测定出每位儿童GH水平达到峰值，确定其GH储备功能正常。IGF-1生成试验前，ISS组儿童的IGF-1水平显著低于健康组儿童（*P*<0.05）；IGF-1生成试验后，两组IGF-1水平比较，无显著性差异（*P*＞0.05）。经过IGF-1生成试验，IGF-1上升到正常值，说明ISS儿童对生长激素敏感。见表2。

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
| 表2 两组IGF-1生成试验前后IGF-1水平比较（ng/ml，*±s*）组别 | n | 生成试验前 | 生成试验后 |
| ISS组 | 68 | 246.07±35.45 | 324.21±71.8\* |
| 健康组 | 68 | 302.43±82.34 | 302.43±82.34 |
| t |  | 5.184 | 1.644 |
| P |  | ＜0.001 | 0.103 |

注：与本组IGF-1生成试验前比较，\**P*<0.05。

2.3 两组血清25（OH）D、IGF-1水平诊断ISS的ROC曲线分析 ROC曲线结果显示血清25（OH）D截断值为25.18 μg/L时，诊断ISS儿童曲线下面积（AUC）为0.834，敏感性82.76%，特异性80.65%；IGF-1截断值为275.03 ng/ml时，诊断ISS儿童AUC为0.927，敏感性89.66%，特异性83.87%。见表3、图1。

表3 血清25（OH）D、IGF-1水平诊断ISS儿童的效能

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 指标 | Cut-off | AUC | 敏感性（%） | 特异性（%） | 约登指数 | 95%CI |
| 血清25（OH）D水平 | ＞25.18 | 0.834 | 82.76 | 80.65 | 0.634 | 0.716~0.918 |
| IGF-1水平 | ＞275.03 | 0.927 | 89.66 | 83.87 | 0.735 | 0.829~0.978 |

图1 血清25（OH）D及ISS水平诊断ISS的ROC曲线分析

2.4 血清25（OH）、IGF-1水平与体格发育指标的相关性分析 相关性分析发现，ISS儿童血清25（OH）、IGF-1水平与身高、体质量及Ost呈正相关（*P*<0.05），与BMI无相关性（*P*＞0.05）。见表4。

表4 血清25（OH）、IGF-1与体格发育指标相关性分析

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 指标 | *r* | *P* |
| 血清25（OH） | 身高 | 0.332 | ＜0.001 |
| 体重 | 0.453 | ＜0.001 |
| BMI | 0.136 | 0.237 |
| Ost | 0.583 | ＜0.001 |
| IGF-1 | 身高 | 0.374 | ＜0.001 |
| 体重 | 0.475 | ＜0.001 |
| BMI | 0.187 | 0.183 |
| Ost | 0.637 | ＜0.001 |

3 讨论

 特发性矮小症是一种特殊的生长发育疾病，患儿无全身性、内分泌、营养性疾病或染色体异常等，且其出生体重与GH水平正常。早期发现并及时治疗对改善患儿临床症状尤为重要，错过生长发育期将导致患儿生长缓慢，严重影响其日后正常社会交流[8]。

 本研究对ISS儿童、健康儿童血清25（OH）D、IGF-1及体格发育指标进行对比，结果发现ISS组血清25（OH）D、IGF-1水平较健康组更低，身高、体质量、BMI及Ost水平也较健康组更低，这与张小芳等[9]的研究结果相一致。分析原因，血清维生素D能诱导机体内产生钙结合蛋白，增强肠黏膜对钙离子的通透性，促进钙在肠道内的吸收。血清25（OH）D是维生素D在机体中的主要表现形式，可作为维生素D表达水平评估的重要指标[10]。25（OH）D在机体中通过日光照射产生，可通过促进机体对钙的吸收来维持正常钙环境，因此对儿童发育成长过程起着重要作用[11]。25（OH）D水平低使机体对钙的吸收率降低，骨骼的发育与代谢受到影响，因此Ost水平降低，致使发育不良。有研究[12]表明，下丘脑-GH/IGF-1轴是人体内的分泌代谢轴，对儿童骨骼的生长发育起到调控作用。ISS的发病机制与下丘脑-GH/IGF-1轴功能出现异常有关。GH通过与GH受体结合，经IGF-1传导促进体外培养的多种胰岛素样生长因子（IGF）增殖，促进蛋白质与脱氧核糖核酸（DNA）的形成[13]。人体内多种组织器官均能分泌产生IGF-1，IGF-1及其受体表达在正常生长发育中都是不可缺少的，在ISS儿童体内由于GH结合出现障碍而出现GH水平不变，但IGF-1表达水平较低的现象，同时IGF-1对GH负反馈调节抑制作用减弱，导致体内循环GH表达水平较高[14]。

 另外本研究还发现血清25（OH）D、IGF-1水平对特异性矮小症患儿诊断有较高的敏感性、特异性，其与儿童的身高、体质量及Ost水平呈正相关，说明血清25（OH）D、IGF-1与儿童的体格发育有关，如血清25（OH）D、IGF-1含量不足，可能会导致儿童的身高发育不良，体质量不达标，BMI偏瘦，从而影响到Ost的分泌。经过IGF-1生成试验后的儿童IGF-1达到正常水平，说明儿童对外源性GH有较高的敏感度，因此在后续进行生长激素治疗时会取得很好的疗效，对ISS儿童的后续治疗方案有很好的预测价值。由此可看出适当补充维生素D可提高儿童体内血清25（OH）D水平，采用GH治疗会提高儿童体内IGF-1水平，对其生长发育有较好的促进作用。综上所述，血清维生素D及IGF-1与学龄期儿童特发性矮小症发生有关，可为特发性矮小症临床诊断提供依据。

参考文献

[1]梁小红,谭迪,简杨湄.特发性矮小症患儿血清25(OH)D、IGF-1水平与体质量的相关性[J].海南医学,2020,31(7):841-844.

[2]王斐,朱志颖,刘庆旭,等.生长激素治疗特发性矮小症前后骨转换指标变化的意义[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1541-1545.

[3]干冬梅.胰岛素样生长因子-1生成试验在儿童矮小症诊断中的价值研究[J].中国妇幼保健,2017,32(1):77-79.

[4]刘建平,黄路圣,叶林华.胰岛素样生长因子-1水平监测在重组人生长激素治疗特发性矮小症中的临床意义[J].现代中西医结合杂志,2017,26(32):3568-3571.

[5]张磊,王耀邦,高凤,等.生长激素-胰岛素样生长因子轴功能检测在矮小症儿童病因诊断中的意义[J].临床和实验医学杂志,2019,18(22):2441-2444.

[6]符艺影,邢东文,王华,等.特发性矮小儿童血清IGF-1和IGFBP-3水平与生长体格的关系[J].临床和实验医学杂志,2020,19(16):1692-1697.

[7]王德芬.非生长激素缺乏原发性矮小症的诊断[J].中国实用儿科杂志,1994,9(3):136-139.

[8]周海群,王丹,孙丽芃,等.可乐定联合精氨酸激发试验在矮小儿童生长激素缺乏症中的诊断价值及生长激素峰值的影响因素分析[J].现代生物医学进展,2019,19(13):2555-2558,2575.

[9]张小芳,杨泽园,刘佳.特发性矮小症儿童血清GH、IGF-1、微量元素与体格发育指标的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2019,26(6):986-990.

[10]王喜平,刘珍珍,陆扬,等.生长激素-胰岛素样生长因子-1轴与儿童矮小症关系研究[J].临床军医杂志,2019,47(8):859-860,862.

[11]姜云,陈坚强,乐细喜,等.生长激素缺乏症与特发性矮身材儿童血清IGF-1及25-(OH)D水平变化的研究[J].中国实验诊断学,2020,24(3):479-481.

[12]帅霞.GH-IGF-1轴基因与特发性矮小相关性研究进展[J].南昌大学学报(医学版),2018,58(4):90-94.

[13]徐玲玲,马立燕,王莲,等.生长激素对特发性矮小症儿童IGF1和血清25-(OH)D水平及疗效的影响[J].中国妇幼保健,2020,35(15):2800-2803.

[14]吴韬,杜俊文,张坤,等.儿童矮小症485例病因探讨及治疗效果[J].河北医科大学学报,2018,39(12):1384-1388.

（收稿日期：2021-04-23）