

血清 25(OH)D₃、IGF-1 诊断学龄期儿童特发性矮小症的价值

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 25-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]、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(OH)D₃、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)D₃、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 组患儿血清 25(OH)D₃、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)D₃、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)D₃ 截断值为 25.18 $\mu\text{g/L}$ 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 患儿血清 25(OH)D₃、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 25(OH)D₃ 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 25(OH)D₃;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

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.15.059

特发性矮小症是较为少见的内分泌系统疾病之一^[1]。目前该病病因尚未明确,是儿童生长迟缓中最常见的类型,患儿身高低于同性别、同年龄儿童约 2 个标准差,生长速率缓慢,但其出生体质量及身长均在正常范围内,且无明显生长激素(GH)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-羟维生素 D₃[25(OH)D₃]^[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,在细胞的增殖及分化、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 25(OH)D₃、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患儿 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 组患儿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)合并营养不良患儿;(2)存在肥胖、超重或心脏病患儿;(3)合并慢性肝、肾功能障碍患儿。研究组男 37 例,女 31 例;年龄

6~12 岁,平均(8.84 $\pm$ 1.52)岁。健康组男 38 例,女 30 例;年龄 7~12 岁,平均(8.60 $\pm$ 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)D₃ 测定与 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)D₃ 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 组患儿皮下注射用重组人生长激素(国药准字 S19990021)0.3 IU/(kg $\cdot$ 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)D₃、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)D₃、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($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;对 ISS 组患儿血清 25(OH)D₃、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)D₃ 水平及体格发育指标比较 ISS 组患儿血清 25(OH)D₃ 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 ₃ 水平及体格发育指标比较($\bar{x} \pm s$)							
组别	<i>n</i>	25(OH)D ₃ (μg/L)	身高 (cm)	体质量 (kg)	BMI (kg/m ²)	Ost (ng/ml)	
ISS 组	68	21.15± 5.44	125.58± 12.64	24.84± 5.54	15.83± 1.53	173.8± 1.64	
健康组	68	28.87± 6.80	136.41± 11.58	30.94± 5.11	16.62± 1.48	242.6± 2.51	
<i>t</i>		7.310	5.210	6.674	3.060	18.922	
<i>P</i>		<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 组患儿的 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 患儿对生长激素敏感。见表 2。

表 2 两组 IGF-1 生成试验前后 IGF-1 水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	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
<i>t</i>		5.184	1.644
<i>P</i>		<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)D₃、IGF-1 水平诊断 ISS 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线结果显示血清 25(OH)D₃ 截断值为 25.18 μg/L 时,诊断 ISS 患儿曲线下面积(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 患儿 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 ₃ 、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
25(OH)D ₃ 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

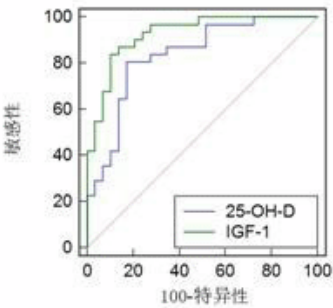


图 1 血清 25(OH)D₃ 及 ISS 水平诊断 ISS 的 ROC 曲线分析

2.4 血清 25(OH)D₃、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)₃、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)D ₃ 、IGF-1 与体格发育指标相关性分析			
项目	指标	<i>r</i>	<i>P</i>
25(OH)D ₃	身高	0.332	<0.001
	体质量	0.453	<0.001
	BMI	0.136	0.237
	Ost	0.583	<0.001
IGF-1	身高	0.374	<0.001
	体质量	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,且其出生体质量与 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 患儿、健康儿童血清 25(OH)D₃、IGF-1 及体格发育指标进行对比,结果发现 ISS 组患儿血清 25(OH)D₃、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)D₃ 是维生素 D 在机体中的主要表现形式,可作为评估维生素 D 表达水平的重要指标^[10]。25(OH)D₃ 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^[1]。25(OH)D₃ 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^[2]。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增殖,促进蛋白质与脱氧核糖核酸(DNA)的形成^[3]。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 患儿体内由于 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^[4]。

另外本研究还发现血清 25(OH)D₃、IGF-1 水平对特发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)D₃、IGF-1 与儿童的体格发育有关,如血清 25(OH)D₃、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 生成试验后的患儿 IGF-1 达到正常水平,说明患儿对外源性 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 患儿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)D₃ 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 25(OH)D₃ 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,孙丽凡,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)

(上接第 58 页)39(5):661-663.

[2]宋玉龙.基于慢性失眠症患者睡眠质量中针灸治疗方式思路研究[J].世界睡眠医学杂志,2019,6(4):423-425.
[3]王杰,刘莹,张艳玲,等.针灸联合心理辅导治疗老年人失眠的疗效[J].中国老年学杂志,2020,40(12):2598-2600.
[4]中国睡眠研究会.中国失眠症诊断和治疗指南[J].中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
[5]吴朝进.针刺配合心理疗法治疗心律失常合并失眠症疗效观察[J].上海针灸杂志,2017,36(3):279-282.
[6]梁结玲,黄乐清.针灸及艾灸联合综合护理干预在失眠患者中的应用效果分析[J].中国现代药物应用,2019,13(15):220-221.
[7]陈璐,张小卿.揞针耳穴联合经穴治疗心脾两虚型老年失眠症临床疗效观察[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(10):155-157.

[8]刘娜,张子丽.耳穴揞针联合西药治疗脑卒中后失眠临床观察[J].浙江中医药大学学报,2017,41(11):907-910.
[9]罗国超,吴伟文.针灸结合头颈部经穴推拿、耳穴贴压技术治疗失眠 36 例疗效观察[J].中国医药科学,2017,7(9):45-48.
[10]敖金波,郭俐宏,穆敬平,等.音乐疗法联合耳穴贴压治疗失眠症的临床效果[J].中国医药导报,2017,14(7):69-72.
[11]王越.针灸治疗失眠症患者睡眠质量的疗效分析[J].山西中医,2017,33(6):42-43.
[12]李磊,惠健,杜培学.联合针灸对心脾两虚型失眠症患者睡眠质量的影响[J].检验医学与临床,2018,15(3):338-340.
[13]崔立谦,阮经文,郑民纛,等.针灸联合认知行为疗法对慢性失眠患者睡眠质量和睡眠信念、态度的影响[J].广东医学,2020,41(10):1005-1009.

(收稿日期: 2021-04-02)