

• 短篇论著 •

特发性中枢性性早熟女童甲状腺功能的研究

朱 静¹, 于 凡^{1,2}, 张 静^{1,2}, 周文杰^{1,2}, 张益多^{1,2}, 钟永林^{1,2,△}

(四川大学华西第二医院:1. 检验科;2. 妇儿疾病与出生缺陷教育部重点

实验室, 四川成都 610041)

摘要:目的 探讨特发性中枢性性早熟(ICPP)女童胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、维生素 D(VD)和甲状腺激素水平变化的特征及相关性。方法 收集 69 例 ICPP 女童(ICPP 组)和 82 例健康女童(对照组)静脉血标本,检测促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、IGF-1、IGFBP-3、VD 水平,进行比较及相关分析。结果 ICPP 组 FT3、IGF-1、IGFBP-3 水平高于对照组,VD 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。ICPP 组 FT4 水平低于对照组,TSH 水平高于对照组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。FT3 与身高、IGF-1、IGFBP-3 呈正相关($r = 0.209$ 、 0.319 、 0.217 , $P < 0.01$),与 VD 呈负相关($r = -0.283$, $P < 0.01$)。TSH 与 VD 呈正相关($r = 0.217$, $P < 0.01$)。结论 ICPP 女童甲状腺功能可能与 IGF-1、IGFBP-3、VD 水平相关。

关键词:性早熟; 甲状腺激素; 胰岛素样生长因子; 维生素 D

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.023

中图法分类号:R725.8

文章编号:1673-4130(2020)23-2919-03

文献标识码:B

性早熟按发病机制和临床表现分为中枢性性早熟和外周性性早熟^[1]。据发病病因不同,前者又可分为继发性中枢性性早熟及特发性中枢性性早熟(ICPP)^[2]。性早熟可导致儿童第二性征提早发育,成年终身高受损^[3],易患代谢综合征、心血管疾病、生殖系统癌症,甚至引发心理问题^[4-5]。青春期的开始受多种因素影响,以生长激素轴及性腺轴的变化最为突出。促甲状腺激素(TSH)水平升高时,相应激素水平也将产生变化,可能引起第二性征的出现,或导致亚临床甲状腺功能减退症^[6]。性早熟儿童常使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH)进行治疗^[7]。但超过 70% 的儿童在接受 GnRH 治疗时,可能导致免疫紊乱,出现自身免疫性甲状腺疾病或甲状腺功能受损^[8]。目前,关于性早熟儿童甲状腺功能的研究很少,本研究通过对 ICPP 女童甲状腺激素等指标进行研究,为临床更好地治疗 ICPP 提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6—9 月本院收治的 69 例 ICPP 女童为 ICPP 组。选取同期体检正常,且未使用激素的 82 例健康女童为对照组。纳入标准:符合卫办医政发〔2010〕195 号《性早熟诊疗指南(试行)》^[1]中 ICPP 诊断标准的女童。排除标准:继发性中枢性性早熟的女童。本研究经四川大学华西第二医院临床伦理委员会批准,所有受试者在入组前家属均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 CentaurXP 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂购自德国西门子公司,i2000SR 免

疫发光检测仪及配套试剂购自美国雅培公司,Immulite2000 全自动免疫分析仪及配套试剂购自德国西门子公司。

1.3 方法

1.3.1 标本收集 受试女童在空腹 8 h 后于清晨采用分离胶真空采血管采集静脉血 3 mL,静置 1 h 后以 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,冻存于 -70 °C 冰箱待检。

1.3.2 实验方法 将冻存标本复融后,采用西门子 CentaurXP 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测血清 TSH、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平,采用雅培 i2000SR 免疫发光检测仪及配套试剂检测血清维生素 D(VD)水平,采用 Immulite2000 全自动免疫分析仪及配套试剂检测血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)水平。试验前对仪器进行校正,并用配套质控品进行分析前监测。操作按照标准作业程序进行。收集并记录入选患儿年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)及骨龄等相关基础信息。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用两独立样本 t 检验进行组间比较,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 组女童一般特征比较 ICPP 组 69 例女童首诊年龄为 5~8 岁。ICPP 组与对照组相比,年龄、BMI

△ 通信作者, E-mail:5648161@qq.com。

本文引用格式:朱静,于凡,张静,等.特发性中枢性性早熟女童甲状腺功能的研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(23):2919-2921.

差异无统计学意义($P>0.05$),身高、体质量、骨龄差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组女童一般特征比较($\bar{x}\pm s$)

一般特征	ICPP 组($n=69$)	对照组($n=82$)	P
年龄(岁)	7.49±0.78	7.37±0.81	0.330
身高(cm)	130.68±7.06	122.40±5.43	<0.001
体质量(kg)	28.19±5.97	25.30±4.15	0.001
BMI(kg/m ²)	16.34±2.15	16.99±1.85	0.109
骨龄(岁)	9.77±1.28	7.36±0.86	<0.001

2.2 2 组女童激素水平比较 ICPP 组 FT3、IGF-1、IGFBP-3 水平高于对照组,VD 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ICPP 组 FT4 水平低于对照组,TSH 水平高于对照组,但差异均无统计学意

义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 ICPP 组女童甲状腺激素水平的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显示,FT3 与身高、IGF-1、IGFBP-3 呈正相关(r 分别为 0.209、0.319、0.217, $P<0.01$),与 VD 呈负相关($r=-0.283, P<0.01$); TSH 与 VD 呈正相关($r=0.217, P<0.01$)。见表 3。

表 2 2 组女童激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	ICPP 组($n=69$)	对照组($n=82$)	P
FT3(pmol/L)	6.26±0.52	5.90±0.48	<0.001
FT4(pmol/L)	15.88±2.05	16.31±2.12	0.212
TSH(mIU/L)	2.45±1.18	2.34±1.04	0.564
IGF-1(ng/mL)	328.67±99.03	263.39±75.31	<0.001
IGFBP-3(μg/mL)	5.84±0.99	5.38±0.72	0.001
VD(ng/mL)	21.14±4.66	31.44±6.24	<0.001

表 3 ICPP 组女童甲状腺激素水平的相关性分析(r)

项目	年龄	身高	体质量	BMI	骨龄	IGF-1	IGFBP-3	VD
FT3	0.071	0.209	0.136	0.069	0.056	0.319	0.217	-0.283
FT4	0.065	-0.101	-0.152	-0.221	-0.189	-0.118	-0.096	0.050
TSH	-0.089	-0.031	-0.117	-0.670	0.106	-0.121	-0.093	0.217

3 讨 论

甲状腺激素的主要生理功能是促进营养物质代谢,调节生长发育过程,促进能量代谢,增加产热和基础代谢率。GIANNAKOPOULOS 等^[9]的研究中发现,肥胖儿童的 TSH 有不同程度的升高。研究表明缺少甲状腺激素与肥胖和矮身材有关系,甲状腺功能减退也会导致 ICPP^[10]。FT3 升高多见于甲状腺功能亢进,血清 FT3、FT4 不受甲状腺激素结合球蛋白(TBG)影响,能直接反映甲状腺功能的状况。本文中 ICPP 组 FT3 明显高于对照组($P<0.05$),FT4 低于对照组,TSH 高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。FT3、TSH 相较于对照组有升高,提示患儿的甲状腺功能可能已经出现了改变,那么下一步的研究可以放在 ICPP 具体会引起甲状腺何种变化上。

IGF-1 是一种与胰岛素结构和功能相似的促细胞生长多肽,介导生长激素(GH)的促生长作用。IGF-1 还可以作为 ICPP 的诊断指标。IGFBP-3 是目前人体中含量最高、作用最强的 IGF 结合蛋白,能与 IGF-1 结合调节血液中游离 IGF-1 的水平,并与 IGF-1 结合使其缓慢释放,从而提高 IGF-1 的作用。有研究表明在中枢性性早熟女童血清中 FSH、LH、E₂ 和 IGF-1 水平均异常升高,且可对生长发育造成严重影响,导致身材矮小、卵巢和子宫容积增大^[11]。本文中 IGF-1、IGFBP-3 也有明显升高,结果与之相符,FT3 与 IGF-1、IGFBP-3 呈正相关($r=0.319、0.217, P<0.01$)。ICPP 组 FT3 和 IGF-1 都高于对照组,可能在一定程度上对骨骼形成和发育产生影响,对于性早熟儿童的病因有积极作用。

有文章指出,VD 与性早熟之间存在相关性^[12],VD 的状态与 ICPP 发病风险相关^[13]。在黄晓燕等^[14]的研究中发现性早熟的发生与 VD 水平减低可能相关,但与减低的程度相关性不大。VD 的缺乏会导致钙、磷代谢紊乱和骨骼钙化障碍,在生长发育中的儿童,缺乏 VD 将导致佝偻病等,对儿童的身高发育产生严重的影响。陈瑞敏等^[15]的研究表明,VD 缺乏与甲状腺疾病发病率增高呈正相关,重度缺乏还可出现甲状腺功能减退。ICPP 是一种以异常青春早期发育为特征的临床疾病,最初可能会导致身高过高,但骨骺的快速融合会导致儿童成年后身材矮小,本研究结果显示,ICPP 组 VD 明显低于对照组,可能对 ICPP 儿童后续生长发育造成不良影响。此外,FT3 与 VD 呈负相关($r=-0.283, P<0.01$),TSH 与 VD 呈正相关($r=0.217, P<0.01$),VD 的缺乏可能对甲状腺功能也会造成影响。

综上所述,性早熟发病机制原因多种,尚不完善,对于性早熟的女童,应该采取积极的治疗措施,除了采用药物治疗延缓第二性征的发育、改善月经,同时也要关注甲状腺激素的改变,防止继发甲状腺疾病。ICPP 女童甲状腺功能可能与 IGF-1、IGFBP-3、VD 水平相关,探究激素水平的变化特征有助于临床治疗。在 ICPP 儿童治疗过程中,应注意及时补充 VD,减少其对成年身高的影响。本文中收集的病例较少,在接下来的研究中,应该扩大样本量,使结果更全面。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部.性早熟诊疗指南(试行)[J].中

- 国儿童保健杂志, 2011, 19(4): 390-392.
- [2] SULTAN C, GASPARI L, KALFA N, et al. Clinical expression of precocious puberty in girls[J]. *Endocr Dev*, 2012, 22: 84-100.
- [3] TREMBLAY L, FRIGON J Y. Precocious puberty in adolescent girls: a biomarker of later psychosocial adjustment problems[J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2005, 36(1): 73-94.
- [4] YOO J H. Effects of early menarche on physical and psychosocial health problems in adolescent girls and adult women[J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59(9): 355-361.
- [5] DAY F R, ELKS C E, MURRAY A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 11208.
- [6] 成红霞, 邓小虎, 姚家奎. 性早熟儿童与甲状腺功能的关系[J]. *健康导报(医学版)*, 2015, 20(12): 213.
- [7] CAREL J C, LAHLOU N, ROGER M, et al. Precocious puberty and statural growth[J]. *Hum Reprod Update*, 2004, 10(2): 135-147.
- [8] NADERI F, SOHEILIRAD Z, HAGHSHENAS Z. The influence of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on thyroid function tests in children with central idiopathic precocious puberty[J]. *Med Arch*, 2019, 73(2): 101-103.
- [9] GIANNAKOPOULOS A, LAZOPOULOU N, PERVANIDOU P, et al. The impact of adiposity and puberty on thyroid function in children and adolescents[J]. *Child Obes*, 2019, 15(6): 411-415.
- [10] 杨冬梓. 女性性早熟[J]. *广东医学*, 2000, 21(3): 177-179.
- [11] 张英华, 颜美玲, 张丹. 中枢性性早熟幼女性激素、IGF-1 与生长发育的临床关系探讨[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(35): 75-78.
- [12] LEE H S, KIM Y J, SHIM Y S, et al. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2014, 19(2): 91-95.
- [13] ZHAO Y, LONG W J, DU C Q, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. *Fronti Med*, 2018, 12(2): 174-181.
- [14] 黄晓燕, 陈积雄, 罗海伶, 等. 单纯乳房早发育和中枢性性早熟女童血清 25 羟维生素 D 水平的分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2019, 27(8): 831-834.
- [15] 陈瑞敏, 袁欣. 维生素 D 缺乏与儿童内分泌疾病[J]. *中国实用儿科杂志*, 2017, 32(9): 673-679.

(收稿日期: 2020-03-02 修回日期: 2020-06-27)

• 短篇论著 •

血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值研究

张 瑜¹, 陈 琨^{2△}

(1. 重庆市沙坪坝区陈家桥医院检验科, 重庆 401331; 2. 陆军军医大学第一附属医院消化内科, 重庆 400038)

摘要:目的 研究血小板 4 项参数联合血清甲胎蛋白(AFP)水平检测对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值。方法 选取重庆市沙坪坝区陈家桥医院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 84 例乙型肝炎肝硬化肝癌患者纳入观察组, 另收集同期进行肝癌筛查的体检健康者 100 例作为对照组。检测血小板 4 项参数及 AFP 水平, 测量肝脏硬度(LSM), 并对检测结果进行统计学分析。结果 观察组血小板 4 项参数水平低于对照组, LSM、AFP 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关性分析显示, LSM 值与血小板 4 项参数水平呈负相关($P < 0.05$), 与 AFP 水平呈正相关($P < 0.05$); 受试者工作特征(ROC)曲线显示, 血小板 4 项参数联合 AFP 诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的 ROC 曲线下面积(AUC)高于上述指标单一诊断的 AUC($P < 0.05$)。结论 血小板 4 项参数联合血清 AFP 水平检测可提高对乙型肝炎肝硬化肝癌的诊断价值。

关键词: 乙型肝炎肝硬化肝癌; 甲胎蛋白; 血小板; 肝脏硬度

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.024

中图法分类号: R735.7

文章编号: 1673-4130(2020)23-2921-04

文献标识码: B

慢性乙型肝炎是导致肝硬化肝癌的重要原因之一。目前临床上评估乙型肝炎肝硬化肝癌的金标准是肝穿刺活检, 但肝穿刺活检存在组织取样不均匀、操作侵入性强, 以及早期无症状患者不易接受等原因, 导致其在临床上早期广泛应用具有一定的局限

性。血清学检查在一定程度上能够反映肝脏病变程度, 且操作简便, 经济实用, 有助于全程追踪肝脏疾病进展。甲胎蛋白(AFP)属糖蛋白, 是目前诊断乙型肝炎肝硬化肝癌的首选血清标志物。临床研究表明, 肝硬化肝癌患者存在血小板数量及功能的异常^[1], 检测

△ 通信作者, E-mail: 3039086@qq.com。