

• 论 著 •

生长激素缺乏症儿童骨代谢标志物水平分析*

王永梅¹, 江咏梅^{1,2}, 于 凡^{1,2}, 周文杰^{1,2}, 张益多^{1,2}, 张 静^{1,2△}

四川大学华西第二医院:1. 检验科;2. 妇女儿童与出生缺陷教育部重点实验室, 四川成都 610041

摘 要:目的 探讨生长激素缺乏症(GHD)儿童骨代谢标志物水平,评估骨代谢标志物作为 GHD 儿童骨骼生长发育监测指标的作用。方法 选择 134 例 GHD 确诊儿童纳入 GHD 组,其中男 83 例,女 51 例。选择同期 134 例健康儿童纳入对照组,其中男 83 例,女 51 例。分别检测各组骨代谢标志物 1 型前胶原氨基末端肽(P1NP)、N-端骨钙素(N-MID)、1 型胶原 β -C 末端肽(β -CTX)水平,以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、空腹胰岛素(INS0)、维生素 D(VD)、空腹血糖(FPG)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGF1-3bp)水平。结果 GHD 组男童和女童 IGF-1、INS0、VD 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),GHD 组女童 $>8 \sim 12$ 岁年龄段、GHD 组男童各年龄段的 IGF1-3bp 水平与同年龄段、同性别的对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。GHD 组和对照组女童 β -CTX 各个年龄段水平差异均有统计学意义($P < 0.05$),GHD 组和对照组男童 P1NP、 β -CTX 和 N-MID 各个年龄段水平差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 骨代谢标志物能够很好地反映 GHD 儿童体内骨代谢、转换的动态情况,可以作为儿童生长激素缺乏的早期评估、预后判断指标。

关键词:生长激素缺乏症; 骨代谢标志物; 生长发育; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.15.004

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)15-1807-04

文献标志码:A

Analysis on bone metabolism markers levels in children with growth hormone deficiency*

WANG Yongmei¹, JIANG Yongmei^{1,2}, YU Fan^{1,2}, ZHOU Wenjie^{1,2},
ZHANG Yiduo^{1,2}, ZHANG Jing^{1,2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Key Laboratory of Birth Defects
and Related Diseases of Women and Children of Ministry of Education,

West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Abstract: **Objective** To investigate the levels of bone metabolism markers in children with growth hormone deficiency (GHD), to evaluate their role as the monitor indicators of bone growth and development in GHD children. **Methods** A total of 134 children cases diagnosed GHD were selected as the GHD group, including 83 males and 51 females. A total of 134 healthy children were selected as the control group during the same period, including 83 males and 51 females. The levels of bone metabolism markers type 1 procollagen amino-terminal peptide (P1NP), N-terminal midfragment of osteocalcin (N-MID), β -C-terminal telopeptide of type 1 collagen (β -CTX) as well as the levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), fasting insulin (INS0), Vitamin D (VD), fasting blood glucose (FPG) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGF1-3bp) in each group were tested respectively. **Results** The levels of IGF-1, INS0 and VD in the boys and girls had statistical differences between the GHD group and control group ($P < 0.05$). The level of IGF1-3bp in girls aged $>8 \sim 12$ years old of the GHD group and different ages of boys in the GHD group had statistical differences compared with the same age and same sex of the control group ($P < 0.05$). The β -CTX level had statistical difference among different age groups of girls in the GHD group and control group ($P < 0.05$), while the levels of P1NP, β -CTX and N-MID had statistical difference among different age groups of boys in the GHD group and control group at all ages ($P < 0.05$). **Conclusion** The bone metabolism markers can well reflect the dynamic situation of bone metabolism and transformation in children with GHD, which can serve as the indicators for early assessment and prognosis judgment of children with GHD.

Key words: growth hormone deficiency; bone metabolism marker; growth and development; children

* 基金项目:四川省科技计划项目(2020YFS0107)。

作者简介:王永梅,女,技师,主要从事儿童生长发育和内分泌研究。△ 通信作者, E-mail: jingz9080@163.com。

本文引用格式:王永梅,江咏梅,于凡,等.生长激素缺乏症儿童骨代谢标志物水平分析[J].国际检验医学杂志,2021,42(15):1807-1810.

生长激素缺乏症(GHD)是由于生长激素(GH)分泌减少或缺乏导致的生长发育障碍,是儿科常见的内分泌疾病之一^[1],发病率在 1/10 000~1/4 000^[2]。临床上常用双能 X 线吸收测定法检查骨密度,监测 GHD 儿童骨代谢状况,但该方法测定的骨密度反映的是一段时间内骨骼的静态情况,不能反映骨组织的动态情况。骨代谢标志物血清学指标的变化要远远早于骨密度的改变,能动态反映骨生长和重塑,对于反映 GHD 儿童骨代谢有着重要作用^[3-4],本研究通过检测 GHD 儿童骨代谢标志物相关指标[1 型前胶原氨基末端肽(P1NP)、N-端骨钙素(N-MID)、1 型胶原 β -C 末端肽(β -CTX)],评估其作为 GHD 儿童骨骼生长发育监测指标的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月 1 日至 12 月 31 日四川大学华西第二医院收治的 134 例 GHD 确诊儿童纳入 GHD 组,其中男 83 例,女 51 例。选择同期 134 例健康儿童纳入对照组,其中男 83 例,女童 51 例。男童和女童分别参照文献^[5]相关标准按年龄段划分为女童 3~8 岁、>8~12 岁,男童 3~9 岁、>9~12 岁、>12~14 岁。由于男童发育年龄较女童晚,所以本研究将男童分为 3 个年龄段。本研究经四川大学华西第二医院临床试验伦理委员会批准,所有儿童家长在入组前均签署了知情同意书。

纳入标准:典型 GH 缺乏的儿童在出生时与健康儿童基本无差别,多在 2 岁以后与同龄儿童表现出差距,(1)身高较同年龄、同性别健康儿童低 2 个标准差(或在第 3 个百分位数以下);(2)无慢性器质性疾病,智力和身材比例正常、面容较幼稚;(3)年生长率<7 厘米/年(0~3 岁)、<5 厘米/年(>3 岁至青春期前)、<6 厘米/年(青春期);(4)骨龄明显落后于实际年龄 1~2 岁或以上;(5)两项 GH 激发试验 GH 峰值<10 μ g/L,血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和维生素 D(VD)水平均低于正常值^[6]。排除标准:通过询问病史和相关检查排除由于其他原因导致的身材矮小,如小于胎龄儿,以及因遗传因素、营养不良、精神因素及其他能导致儿童身材矮小的内分泌疾病。

1.2 方法 生化指标检测。收集研究对象身高、体质量等基础信息。研究对象在空腹 8 h 后于清晨采用分离胶真空采血管采集静脉血 3~4 mL,静置 1 h 后 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,冻存于-70 $^{\circ}$ C 冰箱待检。待全部标本收集完成,分别检测空腹血糖(FPG)、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGF1-3bp)、空腹胰岛素(INS0)、VD 和骨代谢标志物 P1NP、N-MID、 β -CTX 水平,具体如下:使用 Cobas E411 电化学发光免疫分析仪和辅助试剂(罗氏,德国)检测骨代谢标志物水平,同时用配套质控品进行质控;采用雅培 i2000SR 化学免疫发光检测仪(雅培,美国)及配套试剂检测血清 VD 水平,并用配套质控

品(水平 1、水平 2)进行质控;采用 ADVIA Centaur XP 化学发光检测仪(西门子,德国)及配套试剂检测血清 FPG 和 INS0 水平,用配套 2 个水平的质控品进行质控;使用 Immulite2000 免疫发光仪(西门子,德国)和辅助试剂检测血清 IGF-1、IGF1-3bp 水平,用西门子配套 2 个水平的质控品进行质控。整个检测过程严格按照标准操作程序进行,试验前对仪器进行校正,质控均在控。记录研究对象的所有测试结果用于后续分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理和分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组儿童身高、体质量比较 GHD 组男童各年龄段的身高和体质量低于同年龄段对照组男童,差异有统计学意义($P<0.05$)。GHD 组女童各年龄段的身高和体质量低于同年龄段对照组女童,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组儿童身高、体质量比较($\bar{x} \pm s$)					
组别	性别	年龄段	<i>n</i>	身高(cm)	体质量(kg)
GHD 组	女	3~8 岁	28	108.28 $\pm$ 9.13	18.26 $\pm$ 3.60
	女	>8~12 岁	23	128.25 $\pm$ 10.01	28.12 $\pm$ 9.49
	男	3~9 岁	33	108.67 $\pm$ 13.49	18.24 $\pm$ 4.24
	男	>9~12 岁	22	136.55 $\pm$ 9.67	18.24 $\pm$ 4.24
	男	>12~14 岁	28	136.98 $\pm$ 10.04	34.76 $\pm$ 5.83
对照组	女	3~8 岁	28	114.39 $\pm$ 11.53	22.20 $\pm$ 6.05
	女	>8~12 岁	23	140.41 $\pm$ 10.59	36.92 $\pm$ 8.79
	男	3~9 岁	33	115.88 $\pm$ 11.78	22.45 $\pm$ 4.92
	男	>9~12 岁	22	140.70 $\pm$ 8.75	35.98 $\pm$ 7.00
	男	>12~14 岁	28	155.67 $\pm$ 8.08	46.07 $\pm$ 10.12

2.2 各组儿童生化指标水平比较 GHD 组女童 FPG、IGF-1、INS0 和 VD 在各个年龄段的水平均明显低于同年龄段对照组女童($P<0.05$)。GHD 组女童 3~8 岁(青春期发育前)年龄段与同年龄段对照组女童相比,IGF1-3bp 差异无统计学意义($P>0.05$),但>8~12 岁年龄段 IGF1-3bp 差异有统计学意义($P<0.05$)。GHD 组男童 IGF-1、IGF1-3bp、INS0 和 VD 在各个年龄段的水平均明显低于同年龄段对照组男童($P<0.05$)。GHD 组男童>9~12 岁(青春发育期)年龄段和同年龄段对照组男童相比,FPG 差异无统计学意义($P>0.05$),但 3~9 岁和>12~14 岁年龄段与同年龄段对照组男童相比,FPG 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 各组儿童骨代谢标志物水平比较 GHD 组女童各个年龄段 β -CTX 水平均低于同年龄段对照组女

童,差异有统计学意义($P<0.05$)。GHD 组女童 $>8\sim12$ 岁年龄段 P1NP 和 N-MID 水平与同年龄段对照组女童相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。但 GHD 组女童 $3\sim8$ 岁年龄段与同年龄段对照组女童

相比,P1NP 和 N-MID 差异无统计学意义($P>0.05$)。GHD 组男童各个年龄段 P1NP、 β -CTX 和 N-MID 水平均明显低于同年龄段对照组男童,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 各组儿童生化指标水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	性别	年龄段	<i>n</i>	FPG (mmol/L)	IGF-1 (ng/mL)	IGF1-3bp (μ g/mL)	INS0 (μ IU/mL)	VD (ng/mL)
GHD 组	女	3~8 岁	28	4.11 $\pm$ 0.60	106.00(72.00,151.00)	4.72 $\pm$ 1.08	1.99 $\pm$ 0.84	29.85(17.20,34.60)
	女	>8~12 岁	23	4.84 $\pm$ 0.33	207.00(83.00,226.00)	5.71 $\pm$ 1.24	4.61 $\pm$ 3.09	18.60(16.40,24.80)
	男	3~9 岁	33	4.47 $\pm$ 0.55	90.60(64.90,130.00)	3.98 $\pm$ 1.05	1.56(0.94,2.06)	27.39 $\pm$ 9.07
	男	>9~12 岁	22	4.78 $\pm$ 0.30	174.00(158.00,236.00)	5.43 $\pm$ 0.85	4.97(4.09,12.56)	19.67 $\pm$ 6.40
	男	>12~14 岁	28	4.15 $\pm$ 0.15	204.50(161.75,383.75)	6.07 $\pm$ 0.93	8.00(5.98,11.36)	17.85 $\pm$ 5.10
对照组	女	3~8 岁	28	4.82 $\pm$ 0.43	158.00(82.50,245.00)	4.86 $\pm$ 0.97	6.41 $\pm$ 3.15	35.20(31.42,37.12)
	女	>8~12 岁	23	5.93 $\pm$ 0.38	298.00(196.25,372.75)	6.82 $\pm$ 1.58	10.12 $\pm$ 3.89	33.70(32.17,37.77)
	男	3~9 岁	33	5.19 $\pm$ 0.54	166.00(108.60,234.50)	4.56 $\pm$ 1.10	6.42(4.91,9.01)	35.46 $\pm$ 4.28
	男	>9~12 岁	22	4.95 $\pm$ 0.37	270.00(235.00,432.00)	6.42 $\pm$ 1.20	10.79(4.68,15.36)	33.67 $\pm$ 3.39
	男	>12~14 岁	28	4.99 $\pm$ 0.34	305.00(225.25,376.75)	6.52 $\pm$ 1.03	14.81(7.54,21.13)	35.78 $\pm$ 4.74

表 3 各组儿童骨代谢标志物水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

组别	性别	年龄段	<i>n</i>	P1NP(ng/mL)	β -CTX(pg/mL)	N-MID(ng/mL)
GHD 组	女	3~8 岁	28	616.00 $\pm$ 165.20	1 374.28 $\pm$ 486.05	54.97(46.36,73.11)
	女	>8~12 岁	23	612.85 $\pm$ 187.43	1 488.69 $\pm$ 315.03	59.18(52.62,73.24)
	男	3~9 岁	33	527.30(429.60,624.80)	1 280.00(1 100.00,1 470.00)	45.83(36.50,55.62)
	男	>9~12 岁	22	566.04(414.70,641.20)	1 550.00(1 310.00,1 670.00)	58.94(48.22,73.91)
	男	>12~14 岁	28	560.55(376.40,646.00)	1 540.00(1 100.00,1 610.00)	58.02(54.77,63.81)
对照组	女	3~8 岁	28	695.70 $\pm$ 222.94	1 563.39 $\pm$ 409.47	60.42(53.04,76.36)
	女	>8~12 岁	23	806.23 $\pm$ 229.56	1 683.91 $\pm$ 369.07	73.46(58.86,93.14)
	男	3~9 岁	33	614.20(511.00,840.55)	1 540.00(1 260.00,1 780.00)	67.16(49.14,79.93)
	男	>9~12 岁	22	668.67(476.80,1 034.57)	1 785.00(1 460.00,2 382.50)	78.20(54.07,107.12)
	男	>12~14 岁	28	756.50(545.72,1 012.50)	1 725.00(1 545.50,2 157.00)	75.02(58.10,107.04)

3 讨 论

儿童期是骨生长发育的高峰时期,GH 在整个生命周期中对骨骼的生长发挥作用。GH 缺乏可影响骨代谢,导致骨质减少,儿童发育迟缓,骨量低,骨折风险增加^[7]。有研究表明,由于儿童生长速度比成人快,所以体内骨代谢标志物变化更为明显,儿童骨代谢标志物水平要远高于成人^[8]。现阶段儿童骨代谢标志物的临床应用还较少,儿童骨代谢标志物检测与骨密度检查相比,更具动态性,对于 GHD 的诊断和疗效观察具有很好的指导作用。

胰岛素样生长因子(IGF)是一组具有促进儿童生长发育的多肽类物质,可以促进儿童的软骨生长^[9],主要在肝脏进行合成和分泌,在人体血液循环中大部分 IGF 与特异性蛋白结合,其中 IGF1-3bp 与 GH 关系密切,是诊断 GHD 的重要指标^[10]。VD 在骨骼和

矿物质代谢中起着重要作用。VD 和甲状旁腺激素通过对细胞内钙离子的调节,有可能影响骨骼及心肺健康,增加代谢风险。已有研究表明,VD 与多种疾病相关,包括免疫功能障碍、肥胖^[11-12]、代谢综合征、胰岛素抵抗^[13]、感染^[14]、癌症和心血管异常等^[15-16]。本研究表明,无论女童还是男童,GHD 组各年龄段 IGF-1、INS0 和 VD 水平与对照组差异均有统计学意义($P<0.05$)。此外,GHD 组女童 $>8\sim12$ 岁年龄段,GHD 组男童各年龄段 IGF1-3bp 水平与同年龄段同性别对照组差异均有统计学意义($P<0.05$),提示 IGF-1、INS0、VD 及 IGF1-3bp 是诊断 GHD 的有效指标。

国际骨质疏松症基金会和国际临床化学与检验医学联合会强烈推荐将 β -CTX 和 P1NP 作为主要的骨代谢标志物进行临床研究。在成人中,骨代谢标志

物主要用于骨重建以及预测骨质疏松和骨折风险^[17]。P1NP 主要来源于成骨细胞,反映骨形成的状态,具有骨骼高度特异性^[18]。β-CTX 为 I 型胶原降解产物,主要反映骨吸收的状态,通常作为临床监测骨质疏松治疗效果的指标。血液循环中的 β-CTX 表现出强烈的昼夜节律,并在进食后不久下降^[19]。因此,建议患者于空腹后清晨采集血样检测骨代谢标志物。N-MID 是评价骨形成和骨转换率的特异性指标,是成骨细胞功能和骨质矿化的特殊标志物,也是判断骨质疏松症及代谢性骨病的重要指标。本研究结果显示,与同年龄段对照组女童比较,GHD 组女童各个年龄段 β-CTX 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。与同年龄段对照组男童比较,GHD 组男童各个年龄段 P1NP、β-CTX 和 N-MID 水平差异有统计学意义($P<0.05$),提示 P1NP、β-CTX 和 N-MID 可能对 GHD 的诊断具有辅助作用。GHD 组女童 3~8 岁年龄段与同年龄段对照组女童相比,P1NP、N-MID 差异无统计学意义($P>0.05$),提示 GHD 组女童在青春期发育前骨代谢活跃度可能相对弱于青春期。男童>12~14 岁时骨代谢标志物水平开始下降,与儿童生长特点类似,说明儿童骨代谢标志物水平的变化受年龄及性别影响较大。

综上所述,骨代谢标志物能够更好地反映 GHD 儿童体内骨代谢转换的动态情况,可以作为 GH 缺乏儿童辅助诊断指标,也可作为后续 GHD 治疗疗效监测的指标。

参考文献

[1] ERICK R,ALAN D R. Testing for growth hormone deficiency in children[J]. Growth Horm IGF Res, 2020, 50: 57-60.

[2] MURRAY P G,DATTANI M T,CLAYTON P E. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence[J]. Arch Dis Child, 2016, 101(1): 96-100.

[3] 刘敏. 骨标志物检测的临床研究[J]. 实验与检验医学, 2016, 34(3): 311-313.

[4] 张萌萌,张秀珍,邓伟民,等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2020)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(6): 781-796.

[5] 温勃,董彦会,杨招庚,等. 中国 11~18 岁青春期男生首次遗精年龄与睡眠时间的关系[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(8): 1140-1143.

[6] 李玉倩,皮亚雷,张亚男,等. 儿童生长激素缺乏症[J]. 临床荟萃, 2019, 34(10): 880-884.

[7] REINEHR T,CARLSSON M,CHRYSSIS D, et al. Adult height prediction by bone age determination in children

with isolated growth hormone deficiency[J]. Endocr Connect, 2020, 9(5): 370-378.

[8] 池继敏,邹明,黄玉霞,等. 少年儿童骨科疾病患者血清骨代谢标志物浓度探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(2): 125-129.

[9] 葛向荣,马红霞,林继红. 胫骨骨折患者术后血清 IGF-1、β-CTX、CYR61 蛋白的表达与延迟愈合的关系[J]. 创伤外科杂志, 2020, 22(3): 205-208.

[10] 邓演超,李全双,沈红艳,等. 胰岛素样生长因子在诊断儿童生长激素缺乏症中的临床价值[J]. 中国校医, 2019, 33(11): 807-808.

[11] TSUPRYKOV O,ELITOK S,BUSE C, et al. Opposite correlation of 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D-metabolites with gestational age, bone- and lipid-biomarkers in pregnant women[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1923.

[12] SURENDAR A,MOHAMMED F M A,NIHAD A S, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies[J/OL]. J Diabetes Metab Disord, 2021[2021-01-03]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40200-020-00704-z>.

[13] STEFANO G,MARIA D T P,SILVIA C, et al. Pharmacokinetic profile and effect on bone markers and muscle strength of two daily dosage regimens of calcifediol in osteopenic/osteoporotic postmenopausal women[J/OL]. Aging Clin Exp Res, 2021[2021-01-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33506314/>.

[14] BLEAKLEY A S,LICCIARDI P V,BINKS M J. Vitamin D modulation of the innate immune response to paediatric respiratory pathogens associated with acute lower respiratory infections[J]. Nutrients, 2021, 13(1): 276.

[15] PILZ S,VERHEYEN N,GRUBLER M R, et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(7): 404-417.

[16] GUEVARA M A,LU J,MOORE R E, et al. Vitamin D and streptococci: the interface of nutrition, host immune response, and antimicrobial activity in response to infection[J]. ACS Infect Dis, 2020, 6(12): 3131-3140.

[17] TIAN A,MA J,FENG K, et al. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis[J]. J Orthop Surg Res, 2019, 14(1): 68.

[18] 刘晓钢. 血清 OCN、P1NP、ALP 活性与 2 型糖尿病伴骨质疏松患者血糖水平关联性分析[J]. 临床研究, 2020, 28(3): 37-38.

[19] CHUBB S A P,VASIKARAN S D. Measurement and clinical utility of β-CTX in serum and plasma[J]. Adv Clin Chem, 2017, 81: 97-134.