

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.06.013

## 佛山地区矮小症患儿病因分析及建立矮小症快速诊断模型的研究

黄子华<sup>1</sup>, 林秀雯<sup>2</sup>, 李燕华<sup>1</sup>, 周少雄<sup>1</sup>, 刘玲<sup>2</sup>, 刘玉华<sup>1</sup>

佛山复星禅诚医院:1. 检验科;2. 儿童保健科, 广东佛山 528000

**摘要:**目的 探讨佛山地区矮小症患儿病因及建立矮小症快速诊断模型。方法 选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月来该院儿科门诊首次就诊的 150 例矮小症患儿为试验组, 选取同期在该院进行健康体检的健康儿童 150 例作为对照组。比较两组研究对象的基本资料以及胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、碱性磷酸酶(ALP)、25-羟维生素 D[25(OH)D]水平。采用多因素 Logistic 逐步回归模型分析矮小症的影响因素, 建立诊断模型。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 评估诊断模型对佛山地区矮小症的诊断效能。**结果** 纳入的 150 例矮小症患儿发病原因一共有 12 种, 其中生长激素缺乏、特发性身材矮小是矮小症发病的主要原因, 分别占 58.0%(87/150)和 27.3%(41/150)。试验组体质量指数、父亲身高、母亲身高、出生体质量均低于对照组( $P<0.05$ ), 营养不良发生率高于对照组( $P<0.05$ )。试验组 IGF-1、IGFBP-3、ALP、25(OH)D 水平均低于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示, 体质量指数低、父亲身高矮以及 IGF-1、IGFBP-3、ALP、25(OH)D 水平降低均是矮小症发生的独立危险因素( $P<0.05$ )。根据分析结果构建诊断模型:  $\text{LN}[P/(1-P)] = 0.419 \times X_{\text{体质量指数}} + 0.537 \times X_{\text{父亲身高}} + 0.269 \times X_{\text{IGF-1}} + 0.833 \times X_{\text{IGFBP-3}} + 0.741 \times X_{\text{ALP}} + 0.582 \times X_{\text{25(OH)D}} - 2.317$ 。ROC 曲线分析结果显示, 构建的诊断模型对矮小症具有一定的诊断效能( $\text{AUC} = 0.720, 95\% \text{CI}: 0.635 \sim 0.804, P<0.001$ )。**结论** 生长激素缺乏、特发性身材矮小是矮小症发病的主要原因, 基于生长激素-类胰岛素生长因子轴拟合的诊断模型对矮小症具有明显的诊断价值。

**关键词:**矮小症; 诊断模型; 儿童; 胰岛素样生长因子 1; 生长激素

中图法分类号: R725.8

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2024)06-0785-04

Etiological analysis of children with dwarfism in Foshan area and study  
on establishing a rapid diagnostic model for dwarfism

HUANG Zihua<sup>1</sup>, LIN Xiuwen<sup>2</sup>, LI Yanhua<sup>1</sup>, ZHOU Shaoxiong<sup>1</sup>, LIU Ling<sup>2</sup>, LIU Yuhua<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Child Healthcare,

Foshan Fosun Chancheng Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China

**Abstract:** **Objective** To explore the etiology of children with dwarfism in Foshan area, and to establish the rapid diagnostic model of dwarfism. **Methods** A total of 150 children with dwarfism first visiting the pediatric outpatient department of this hospital from February 2021 to February 2023 were selected as the experimental group, and 150 healthy children undergoing physical examination in this hospital during the same period were selected as the control group. The basic data and levels of insulin like growth factor 1 (IGF-1), insulin like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), alkaline phosphatase (ALP) and 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] were compared between the two groups. The multivariate Logistic stepwise regression model was used to analyze the influencing factors of dwarfism and the diagnostic model was established. The receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic efficiency of the diagnostic model for dwarfism in Foshan area. **Results** Among the included 150 children with dwarfism, there were 12 causes, in which the growth hormone deficiency and idiopathic short stature were the main causes of dwarfism, accounting for 58.0% (87/150) and 27.3% (41/150), respectively. The body mass index, father's height, mother's height and delivery weight of the experimental group were lower than those of the control group ( $P<0.05$ ), and the incidence rate of malnutrition was higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). The levels of IGF-1, IGFBP-3, ALP and 25(OH)D in the experimental group were lower than those in the control group ( $P<0.05$ ). The multivariate Logistic stepwise regression analysis showed that low body mass index, father's height, IGF-1, IGFBP-3, ALP and 25(OH)D levels decrease were the independent risk factors for dwarfism

作者简介: 黄子华, 女, 主管技师, 主要从事免疫发光方面的研究。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240130.1623.010\(2024-01-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20240130.1623.010(2024-01-31))

( $P < 0.05$ ). The diagnostic model constructed based on the analysis results was:  $\text{LN}[P/(1-P)] = 0.419 \times X_{\text{body mass index}} + 0.537 \times X_{\text{father's height}} + 0.269 \times X_{\text{IGF-1}} + 0.833 \times X_{\text{IGFBP-3}} + 0.741 \times X_{\text{ALP}} + 0.582 \times X_{25(\text{OH})\text{D}} - 2.317$ . The results of ROC curve analysis showed that the constructed diagnostic model had a certain diagnostic efficiency for dwarfism ( $\text{AUC} = 0.720, 95\% \text{CI}: 0.635 - 0.804, P < 0.001$ ). **Conclusion** The growth hormone deficiency and idiopathic short stature are the main causes of dwarfism. The diagnostic model based on GH-IGFs axis fitting has significant diagnostic value for dwarfism.

**Key words:** dwarfism; diagnostic model; children; insulin like growth factor 1; growth hormone

矮小症主要是指患儿与相同生活环境、种族、年龄、性别的其他儿童相比,平均身高小于 2 个标准差或者处于第 3 百分位以下<sup>[1]</sup>,目前已成为儿科门诊常见的内分泌疾病之一。在临床诊断方面,由于矮小症患儿通常伴有生长激素缺乏,所以临床上一般采用生长激素激发试验来评估矮小症。但生长激素激发试验操作复杂,需要多次采集患儿血液,患儿依从性降低,而且容易导致不良反应<sup>[2]</sup>。有研究指出,儿童的生长发育主要受生长激素-类胰岛素生长因子(GH-IGFs)轴的调控,该轴的主要成分包括生长激素、IGFs 和 IGF 结合蛋白(IGFBP)及相关酶,检测 GH-IGFs 轴成分的活性和抗原含量可作为诊断矮小症的参考指标<sup>[3-4]</sup>。但该途径不够全面,指标结果解读困难,需要建立一个适用于门诊快速筛查的诊断模型。为此,本研究对佛山地区矮小症患儿病因进行分析,并建立矮小症快速诊断模型,以为临床诊断矮小症提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 2 月至 2023 年 2 月来本院儿科门诊首次就诊的 150 例矮小症患儿为试验组,选取同期在本院进行健康体检的健康儿童 150 例作为对照组。试验组中男孩 81 例,女孩 69 例;年龄 5~12 岁,平均  $(9.04 \pm 1.84)$  岁。对照组中男孩 79 例,女孩 71 例;年龄 5~12 岁,平均  $(9.11 \pm 1.79)$  岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究已获得本院医学伦理委员会批准(CYIRB-LCYJ-2021016)。所有参与研究的儿童家属对检查项目均知情同意,且依从性良好。

试验组纳入标准:(1)年龄 5~12 岁;(2)均符合中华医学会《矮身材儿童诊治指南》中的诊断标准<sup>[5]</sup>;(3)资料齐全。对照组纳入标准:(1)年龄 5~12 岁;(2)在本院体检健康者。排除标准:(1)存在先天性疾病者;(2)存在神经或意识障碍性疾病者;(3)存在脑部疾病者;(4)因抵抗情绪拒绝参加研究者。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 对两组研究对象的基本情况收集,包括:(1)出生时的基本状况,如胎龄、出生体质量、是否发生宫内窘迫、窒息、缺氧等不良妊娠结局;(2)出生后的生长发育情况,包括喂养情况、营养状态、既往疾病史、饮食结构、家庭遗传病史以及家庭背景等;(3)入院后,记录所有儿童的体格检查结果,包

括肢体是否异常、面部检查、身高、体质量、坐高、骨龄、第二性征等。

**1.2.2 指标检测** 采集所有研究对象空腹静脉血 3~5 mL,以 3 500 r/min 离心处理 15 min(离心半径 10 cm)后,置于  $-20^{\circ}\text{C}$  的低温冰箱中保存待测。采用美国贝克曼库尔特 UniCel DxI800 全自动免疫发光分析仪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)、碱性磷酸酶(ALP)、25-羟维生素 D [ $25(\text{OH})\text{D}$ ] 水平,配套 IGF-1 测定试剂盒、IGFBP-3 酶联免疫分析试剂盒、ALP 测定试剂盒、25(OH)D 测定试剂盒,所有检测步骤均按照相关仪器及配套试剂盒说明书执行。对两组研究对象进行分批检测,每批包括试验组 30 例和对照组 30 例,一共检测 5 批。检测结束后收集检测结果,并采用双录入校对的方式整理成电子数据库。

**1.3 统计学处理** 对佛山地区矮小症患儿的发病原因进行描述性分析,采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用多因素 Logistic 逐步回归模型分析矮小症发生的影响因素,建立诊断模型;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算诊断模型的曲线下面积(AUC),评估诊断模型对佛山地区矮小症的诊断效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 佛山地区矮小症患儿的发病原因分析** 纳入的 150 例矮小症患儿发病原因一共有 12 种,其中生长激素缺乏、特发性身材矮小是矮小症发病的主要原因,分别占 58.0%(87/150)和 27.3%(41/150),其次 Turner 综合征占 2.7%(4/150)、垂体占位性病变占 3.3%(5/150)、甲状腺功能减退占 2.7%(4/150)、小于胎龄占 2.0%(3/150),性早熟、先天性疾病、家族遗传矮小、软骨发育不良、巴特综合征、其他染色体异常均分别占 0.7%(1/150)。

**2.2 两组研究对象基本情况比较** 两组研究对象年龄、性别、补钙、运动情况比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组体质量指数、父亲身高、母亲身高、出生体质量均低于对照组( $P < 0.05$ ),营养不良发生率高于对照组( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.3 两组研究对象实验室指标检测结果比较** 试验组 IGF-1、IGFBP-3、ALP、25(OH)D 水平均低于对照

组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 1 两组研究对象基本情况比较[ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ]

| 组别                  | <i>n</i> | 性别       |          | 营养不良     |           | 补钙        |          | 运动情况     |          |
|---------------------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
|                     |          | 男        | 女        | 是        | 否         | ≥3 次/周    | <3 次/周   | ≥3 次/周   | <3 次/周   |
| 试验组                 | 150      | 86(57.3) | 64(42.7) | 62(41.3) | 88(58.7)  | 108(72.0) | 42(28.0) | 91(60.7) | 59(39.3) |
| 对照组                 | 150      | 79(52.7) | 71(47.3) | 25(16.7) | 125(83.3) | 114(76.0) | 36(24.0) | 97(64.7) | 53(35.3) |
| $\chi^2$ 或 <i>t</i> |          | 0.660    |          | 22.163   |           | 0.624     |          | 0.513    |          |
| <i>P</i>            |          | 0.417    |          | <0.001   |           | 0.430     |          | 0.474    |          |

| 组别                  | <i>n</i> | 年龄(岁)     | 体质量指数(kg/m <sup>2</sup> ) | 父亲身高(cm)    | 母亲身高(cm)    | 出生体质量(g)        |
|---------------------|----------|-----------|---------------------------|-------------|-------------|-----------------|
| 试验组                 | 150      | 9.04±1.84 | 15.28±1.86                | 167.35±5.05 | 154.26±5.64 | 2 105.35±243.37 |
| 对照组                 | 150      | 9.11±1.79 | 16.74±1.71                | 170.94±4.33 | 159.37±4.88 | 2 487.34±251.16 |
| $\chi^2$ 或 <i>t</i> |          | −0.334    | −7.077                    | −6.010      | −8.391      | −13.377         |
| <i>P</i>            |          | 0.739     | <0.001                    | <0.001      | <0.001      | <0.001          |

表 2 两组研究对象实验室指标检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别       | <i>n</i> | IGF-1<br>(μg/mL) | IGFBP-3<br>(μg/mL) | ALP<br>(nmol/L) | 25(OH)D<br>(ng/mL) |
|----------|----------|------------------|--------------------|-----------------|--------------------|
| 试验组      | 150      | 174.34±36.41     | 3.22±0.94          | 220.25±45.28    | 27.05±4.79         |
| 对照组      | 150      | 196.87±44.05     | 3.89±0.73          | 276.64±51.32    | 32.37±6.34         |
| <i>t</i> |          | −4.828           | −6.895             | −10.091         | −8.200             |
| <i>P</i> |          | <0.001           | <0.001             | <0.001          | <0.001             |

**2.4 矮小症快速诊断模型的构建及诊断效能分析**

以是否是矮小症(否=0,是=1)为因变量,以表 1、表 2 中  $P<0.05$  的指标为自变量,并进行赋值,营养不良:是=0、否=1,体质量指数、父亲身高、母亲身高、出生体质量、IGF-1、IGFBP-3、ALP、25(OH)D 均以原值输入,进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示体质量指数低、父亲身高矮以及 IGF-1、IGFBP-3、ALP、25(OH)D 水平降低均是矮小症发生的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 3。构建诊断模型: $LN[P/(1-P)]=0.419\times X_{\text{体质量指数}}+0.537\times X_{\text{父亲身高}}+$

$0.269\times X_{\text{IGF-1}}+0.833\times X_{\text{IGFBP-3}}+0.741\times X_{\text{ALP}}+0.582\times X_{\text{25(OH)D}}-2.317$ 。ROC 曲线分析结果显示构建的诊断模型对矮小症具有一定的诊断效能( $AUC=0.720,95\%CI:0.635\sim0.804,P<0.001$ ),见图 1。

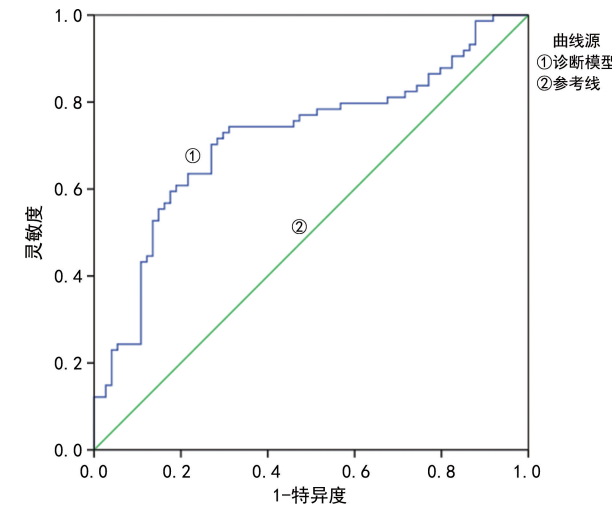


图 1 诊断模型诊断矮小症的 ROC 曲线

表 3 多因素 Logistic 逐步回归分析矮小症发生的影响因素

| 指标      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | <i>P</i> | OR     | 95%CI        |
|---------|---------|-------|---------------|----------|--------|--------------|
| 营养不良    | 0.445   | 0.317 | 2.167         | 0.119    | 1.209  | 0.738~4.482  |
| 母亲身高    | 1.094   | 0.571 | 1.949         | 0.849    | 0.884  | 0.403~2.735  |
| 出生体质量   | 0.917   | 0.223 | 2.055         | 0.473    | 1.006  | 0.629~4.334  |
| 体质量指数   | 0.419   | 0.206 | 4.176         | 0.002    | 3.467  | 1.427~6.915  |
| 父亲身高    | 0.537   | 0.447 | 5.302         | <0.001   | 4.206  | 1.998~8.327  |
| IGF-1   | 0.269   | 0.531 | 6.245         | <0.001   | 4.805  | 2.505~10.347 |
| IGFBP-3 | 0.833   | 0.102 | 4.391         | 0.001    | 3.113  | 1.248~6.673  |
| ALP     | 0.741   | 0.841 | 8.427         | <0.001   | 7.649  | 4.319~19.685 |
| 25(OH)D | 0.582   | 0.617 | 11.647        | <0.001   | 14.351 | 4.792~31.349 |
| 常量      | −2.317  | 0.226 | 13.388        | <0.001   | 0.000  | —            |

注:—表示无数据。

3 讨 论

临床认为,矮小症的发生原因很多,如个人体质

差异、胎儿阶段宫内发育不良、营养缺乏、内分泌疾病、生长激素异常等均可能导致矮小症的发生<sup>[1,6]</sup>。

本研究结果显示,入组的 150 例矮小症患儿病因主要为生长激素缺乏(58.0%)、特发性身材矮小(27.3%),与国内相关研究<sup>[7]</sup>报道一致。生长激素缺乏导致的矮小症以男孩居多,是由于垂体前叶分泌的生长激素不足,导致生长发育迟缓,患儿表现出矮小、骨龄落后等症状,但智力通常正常<sup>[8-9]</sup>。特发性身材矮小是一种病因尚不明确的矮小症,与遗传或内在因素密切相关,有报道指出可能与软骨发育重要基因矮小同源盒(SHOX)有关<sup>[10-11]</sup>。这类患儿通常在出生时体格指标正常,而且无全身疾病、染色体异常、内分泌系统异常等指征,但在生长发育过程中身高明显低于同龄人群<sup>[12-13]</sup>。另外,本研究通过对比两组研究对象的基本情况发现,试验组体质量指数、父亲身高、母亲身高、出生体质量均低于对照组,营养不良发生率高于对照组,提示人口学因素、营养状况也是影响矮小症发生的重要因素。桑妙玉等<sup>[14]</sup>调查研究也指出,矮小症的发生与营养摄入、种族遗传、地域差异等因素有关。

从生化角度来看,已有研究证实 GH-IGFs 内分泌轴的调控与儿童的生长发育密切相关,IGF-1 可通过介导生长激素促进软骨细胞有丝分裂,进而促进儿童生长发育,而二者分泌水平降低可导致儿童生长发育迟缓<sup>[15]</sup>。此外,IGF-1 水平可以反映生长激素分泌水平,而 IGFBP-3 与 IGF-1 结合可以调控 IGF-1 在血液中的游离浓度,促进 IGF-1 持续发挥生物活性<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,试验组 IGF-1、IGFBP-3、ALP 水平均低于对照组( $P < 0.05$ ),表明矮小症患儿与健康儿童 GH-IGFs 分泌轴成分水平存在差异。张穗洪等<sup>[17]</sup>研究也指出,IGF-1、IGFBP-3 水平降低是导致儿童矮小症的危险因素,可作为诊断矮小症的有效指标,与本研究结果相似。干冬梅<sup>[18]</sup>研究指出,血清 IGF-1 单次检测就可以为临床诊断矮小症提供可靠的实验室依据。但也有研究认为,IGF-1、IGFBP-3 对矮小症的诊断灵敏度仅为 35% 和 12%,二者单独诊断矮小症的价值不高<sup>[19]</sup>。基于此,本研究通过多因素 Logistic 逐步回归分析拟合的诊断模型中包括了体质量指数、父亲身高、IGF-1、IGFBP-3、ALP、25(OH)D 共 6 个参数,通过绘制 ROC 曲线,显示拟合的诊断模型对矮小症具有一定的诊断价值( $AUC = 0.720$ , 95%  $CI: 0.635 \sim 0.804$ ,  $P < 0.001$ ),提示该诊断模型可作为临床诊断矮小症的参考工具,在临床诊断方面应当综合考虑人口学因素、营养状况以及相关生化指标,以提高矮小症的诊断准确率,为规范临床诊治提供指导依据。

综上所述,生长激素缺乏、特发性身材矮小是矮小症发病的主要原因,基于 GH-IGFs 轴拟合的诊断模型对矮小症具有一定的诊断价值。

## 参考文献

[1] 孙越,李元霞.矮小症的影响因素及治疗进展[J].临床医

学进展,2022,12(2):1007-1013.

- [2] 闫雅红.胰岛素激发试验在儿童矮小症诊断中的应用效果观察[J].中国基层医药,2017,24(22):3414-3416.
- [3] 李娟,张学辉,张琴,等. GH/IGFs 轴功能检测在矮小症儿童病因诊断中的应用及其临床意义[J].蚌埠医学院学报,2022,47(7):889-892.
- [4] 朱文娟,琚征征,崔凡. FT4, TSH, IGF-1 及 IGF-BP3 在评估重组人生长激素长期治疗矮小症患儿中的临床价值分析[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(A1):931-932.
- [5] 梁雁,罗小平. 儿童矮身材遗传学诊断与研究的挑战和机遇[J]. 中华儿科杂志,2020,58(6):443-446.
- [6] 陶旭光,赵国华,高燕勤,等. 仪征市小学生身高分布特点及矮小症影响因素分析[J]. 江苏医药,2017,43(10):703-705.
- [7] 杜俊君. 3~14 岁矮小症患儿的病因分析[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(36):117-118.
- [8] 林祥泉,袁欣. 生长激素激发试验在矮小症儿童诊断中的价值及可能影响因素[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(8):1036-1037.
- [9] 吴婷婷. 单纯性生长激素缺乏症的遗传学病因研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2023,50(7):464-467.
- [10] 季芳璐. 矮小症患儿生长激素治疗后身高获益的临床研究[J]. 重庆医学,2021,50(增刊 1):31-33.
- [11] 周佳,张蕴,袁美贞,等. 三例矮小同源盒基因杂合性缺失致胎儿骨骼发育异常的产前诊断[J]. 中华围产医学杂志,2018,21(5):307-312.
- [12] 梁寒婷,苗卉,潘慧,等. 假性软骨发育不全的临床特点和 COMP 基因突变分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2019,35(12):1006-1013.
- [13] 曾曼曼,谭怀美,刘琰. Dlx 同源盒基因在牙源性细胞成骨向分化中的作用[J]. 中国组织工程研究,2023,27(19):3083-3090.
- [14] 桑妙玉,李硕,杨小洁. 大同市 7~18 岁人群身高分布特点及矮小症患病率调查[J]. 基础医学与临床,2018,38(11):1593-1594.
- [15] 葛青玮,朱志颖. IGF-1、IGFBP3 及其比值与生长激素缺乏型矮小症的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(3):255-257.
- [16] 周雨林,沈栋林,王军,等. Hp 感染对特发性矮身材儿童血清生长抑素,IGF-1 及 IGFBP-3 水平的影响[J]. 徐州医学院学报,2022,42(3):204-206.
- [17] 张穗洪,蔡卓宏,高展奎,等. IGF-1 与 GH、IGFBP-3 在矮小症诊断中的价值及相关性分析[J]. 黑龙江中医药,2022,51(1):151-153.
- [18] 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.
- [19] 邓茜,陈雨青,王娟娟,等. 特发性矮小症患儿治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3、25(OH)D、皮质醇水平变化及其与体格发育和骨龄的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2022,22(18):3524-3527.