

特发性矮小症患儿血清 Omentin-1、FGF-21 表达及临床意义

王 涵 侯 博 王宝坤

【摘要】目的 研究特发性矮小症患儿血清中网膜素-1(Omentin-1)、成纤维细胞生长因子-21(FGF-21)表达水平及临床意义。**方法** 选取铁岭市中心医院2018年5月至2021年2月接受诊治的83例特发性矮小症患儿为研究组,同时选取相同时段在本院进行体检的85例健康儿童作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测两组儿童血清中 Omentin-1、FGF-21 表达水平,根据特发性矮小症患儿血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平的平均值(48.15 ng/mL、85.63 pg/mL)分为 Omentin-1 低表达组和高表达组、FGF-21 低表达组和高表达组;采用 Pearson 法检验分析特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 与 FGF-21 的相关性;多因素 logistic 回归分析影响患儿发生特发性矮小症的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析 Omentin-1、FGF-21 单独检测对特发性矮小症的诊断价值。**结果** 研究组身高、体质量、身体质量指数(BMI)、性发育状态 I 期比例及血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Omentin-1 低表达组、FGF-21 低表达组性发育状态 II ~ V 期比例高于高表达组,身高、体质量、BMI 低于高表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 与 FGF-21 表达水平呈正相关($r = 0.767, P < 0.05$)。性发育状态为 II ~ V 期及血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平均是影响患儿发生特发性矮小症的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,Omentin-1 诊断特发性矮小症的曲线下面积(AUC)为 0.629(95% CI:0.540 ~ 0.718);FGF-21 诊断特发性矮小症的 AUC 为 0.645(95% CI:0.559 ~ 0.731)。**结论** 特发性矮小症患儿血清中 Omentin-1、FGF-21 表达水平均较低,2 者均是影响儿童发生特发性矮小症的危险因素,且对临床上诊断特发性矮小症有一定的应用价值。

【关键词】 特发性矮小症;网膜素-1;血成纤维细胞生长因子;性发育状态

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.07.020

特发性矮小症是指不伴有潜在病理状态的身材矮小,是儿童矮小常见的原因,在相似环境下,患儿身高与正常儿童相差两个以上标准差^[1-2]。特发性矮小症不仅影响儿童身心健康,而且影响儿童正常的人际交往^[3]。特发性矮小症病因复杂,其发病原因与遗传、骨骼发育障碍等多因素有关,目前常以生长激素激发试验结果作为诊断特发性矮小症的主要依据,但该试验需要特定的激发方式(如运动、输注精氨酸等),抽血次数多且有时间限制,部分儿童依从性低而不利于诊断。因此,寻找能早期评估特发性矮小症的辅助指标对早诊断、早治疗均有积极意义。网膜素-1(Omentin-1)是一种由脂肪组织合成分泌的脂肪因子,能参与调节机体代谢活动及免疫、神经内分泌,可以增强胰岛素敏感性^[4]。成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor-21,FGF-21)是一种应激诱导激素,可通过加速

骨骼肌中葡萄糖的吸收,改善胰岛素敏感性、控制血糖等^[5]。胰岛素可通过加速机体对葡萄糖的利用,促进脂肪、蛋白质的合成,积累营养物质来促进机体生长发育^[6]。基于此,本研究通过病例对照研究,旨在探讨血清中 Omentin-1、FGF-21 表达水平与特发性矮小症发病及其诊断价值,以期对特发性矮小症的诊治提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取铁岭市中心医院2018年5月至2021年2月接受诊治的83例特发性矮小症患儿为研究对象,同时选取相同时段在本院进行体检的健康儿童85例作为对照组。两组对象性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组身高、体质量、身体质量指数(body mass index,BMI)及性发育状态^[7]比例低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组对象一般资料比较

组别	例数	性别(男/女,例)	年龄(岁)	身高(cm)	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)	性发育状态(I/II~V期,例)
研究组	83	47/36	7.25 ± 1.81	112.12 ± 13.12	22.65 ± 7.03	18.02 ± 1.55	43/40
对照组	85	45/40	7.62 ± 1.91	130.06 ± 19.88	32.75 ± 8.63	19.36 ± 1.62	60/25
χ^2/t 值		0.230	1.288	6.886	8.306	5.476	6.244
P 值		0.631	0.199	<0.001	<0.001	<0.001	0.012

注: BMI 为身体质量指数。

纳入标准:符合特发性矮小症诊断标准^[8];患儿资料完整,参与研究依从性良好;患儿出生时的身高、体质量均正常。排除标准:参与研究前,患儿接受过相关治疗;早产儿、甲状腺功能低下、营养不良等的患儿;伴有骨代谢、慢性肝肾疾病等病史的患儿。本研究经本院伦理道德委员会审批,所有儿童及家属均自愿参与研究并签署知情同意书。

1.2 方法 收集两组儿童血清标本,检测血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平,采用 Pearson 法检验分析特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 与 FGF-21 的相关性;采用多因素 logistic 回归分析影响儿童发生特发性矮小症的因素,及 Omentin-1、FGF-21 表达水平单独检测对特发性矮小症的诊断价值。

1.2.1 一般资料收集 收集特发性矮小症患儿的性别、年龄、身高、体质量、BMI、饮食习惯等一般资料,通过 X 射线检查患儿骨龄,计算骨龄指数 (bone age index,BAI) (骨龄/实际年龄)。

1.2.2 血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平检测 抽取两组儿童空腹静脉血 5 mL,离心后取血清,采用酶联免疫吸附法 (试剂盒由上海恒远生化试剂有限公司)检测两组儿童血清 Omentin-1、FGF-21 的表达水平,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。根据特发性矮小症患儿血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平的平均值分为 Omentin-1 低表达组 (≤48.15 ng/mL) 和高表达组 (>48.15 ng/mL)、FGF-21 低表达组 (≤85.63 pg/mL) 和高表达组 (>85.63 pg/mL)。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行 t 检验;计数资料用例数或百分比表示,组间比较行 χ^2 检验;Omentin-1 与 FGF-21 的相关性用 Pearson 法检验,采用多因素 logistic 回归分析影响儿童发生特发性矮小症的因素,采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic,

ROC) 曲线分析 Omentin-1、FGF-21 表达水平单独检测对特发性矮小症患儿的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组对象血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平比较 研究组血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组对象血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平比较

组别	例数	Omentin-1 (ng/mL)	FGF-21 (pg/mL)
研究组	83	48.15 ± 5.35	85.63 ± 9.51
对照组	85	62.37 ± 6.93	113.42 ± 12.61
t 值		14.863	16.099
P 值		<0.001	<0.001

注:Omentin-1 为网膜素-1,FGF-21 为成纤维细胞生长因子-21。

2.2 特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 与 FGF-21 的相关性 特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 与 FGF-21 表达水平呈正相关 ($r = 0.767, P < 0.05$)。见图 1。

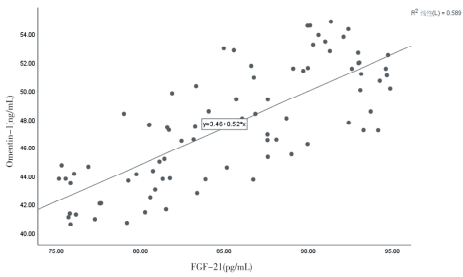


图 1 Omentin-1、FGF-21 表达水平相关性分析

2.3 单因素分析结果 不同 Omentin-1、FGF-21 表达水平组间患儿年龄、性别、BAI、饮食习惯比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);Omentin-1 低表达组、FGF-21 低表达组性发育状态 II ~ V 期比例高于高表达组,身高、体质量、BMI 低于高表达组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 特发性矮小症患儿血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平与其临床病理特征间的关系

因素	例数	Omentin-1 (ng/mL)		χ^2/t 值	P 值	FGF-21 (pg/mL)		χ^2/t 值	P 值
		低表达组 ($n = 44$)	高表达组 ($n = 39$)			低表达组 ($n = 46$)	高表达组 ($n = 37$)		
性别 [例 (%)]				1.674	0.196			0.218	0.640
男	47	22 (46.81)	25 (53.19)			25 (53.19)	22 (46.81)		
女	36	22 (61.11)	14 (38.89)			21 (58.33)	15 (41.67)		
年龄 [例 (%)]				0.088	0.766			1.114	0.291
3 ~ 7 岁	44	24 (54.55)	20 (45.45)			22 (50.00)	22 (50.00)		
7 ~ 12 岁	39	20 (51.28)	19 (48.72)			24 (61.54)	15 (38.46)		
性发育状态 [例 (%)]				4.454	0.035			5.218	0.022
I 期	43	18 (41.86)	25 (58.13)			20 (46.51)	23 (53.48)		
II ~ V 期	40	26 (65.00)	14 (35.00)			26 (65.00)	14 (35.00)		
身高 (cm)	83	115.24 ± 12.81	122.31 ± 13.59	2.439	0.017	114.62 ± 12.74	121.47 ± 13.49	2.372	0.020
体质量 (kg)	83	22.99 ± 6.31	27.30 ± 6.69	3.019	0.003	20.04 ± 6.43	27.10 ± 6.75	4.863	<0.001
BMI (kg/m ²)	83	17.31 ± 1.92	18.25 ± 2.03	2.167	0.033	17.48 ± 1.94	18.37 ± 2.04	2.030	0.046
BAI	83	0.87 ± 0.11	0.91 ± 0.12	1.584	0.117	0.89 ± 0.11	0.85 ± 0.10	1.714	0.090

续表 3

因素	例数	Omentin-1 (ng/mL)		χ^2/t 值	P 值	FGF-21 (pg/mL)		χ^2/t 值	P 值
		低表达组 (n=44)	高表达组 (n=39)			低表达组 (n=46)	高表达组 (n=37)		
饮食习惯[例(%)]				3.633	0.057			3.765	0.052
良好	44	19(43.18)	25(56.82)			20(45.45)	24(54.55)		
较差	39	25(64.10)	14(35.90)			26(66.67)	13(33.33)		

注:Omentin-1 为网膜素-1,FGF-21 为成纤维细胞生长因子-21,BMI 为身体质量指数,BAI 为骨龄指数。

2.4 多因素 logistic 回归分析结果 以儿童是否发生特发性矮小症为因变量(发生=1,未发生=0),以差异有统计学意义的指标身高、体质量、BMI、性发育状态及血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平为自变量,采用向前逐步回归法进行多因素 logistic 回归分析(赋值见表 4),结果显示,性发育状态为Ⅱ~Ⅴ期及血清 Omentin-1、FGF-21 表达水平均是影响儿童发生特发性矮小症的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 自变量赋值方式

因素	赋值方式
身高	连续变量
体质量	连续变量
BMI	连续变量
性发育状态	Ⅰ=Ⅱ~Ⅴ期,0=Ⅰ期
Omentin-1 表达水平	连续变量
FGF-21 表达水平	连续变量

注:BMI 为身体质量指数,Omentin-1 为网膜素-1,FGF-21 为成纤维细胞生长因子-21。

表 5 多因素 logistic 回归分析影响儿童发生特发性矮小症的因素

因素	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
性发育状态	0.650	0.243	7.149	0.008	1.915	1.189~3.083
Omentin-1	0.532	0.156	11.621	0.001	1.702	1.254~2.311
FGF-21	0.723	0.199	13.207	<0.001	2.061	1.395~3.044

注:Omentin-1 为网膜素-1,FGF-21 为成纤维细胞生长因子-21。

2.5 Omentin-1、FGF-21 对特发性矮小症的诊断价值 以血清 Omentin-1、FGF-21 作为检验变量,是否发生特发性矮小症作为状态变量进行 ROC 曲线分析,结果显示,Omentin-1 表达水平诊断特发性矮小症的曲线下面积为 0.629,截断值为 58.91 ng/mL,灵敏度为 55.3%,特异度为 75.9%;FGF-21 表达水平诊断特发性矮小症的 AUC 为 0.645,截断值为 105.481 pg/mL,灵敏度为 58.8%,特异度为 73.5%。见表 6、图 2。

表 6 Omentin-1、FGF-21 表达水平对特发性矮小症的诊断价值

组别	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95% CI
Omentin-1	0.629	58.91 ng/mL	55.3	75.9	0.540~0.718
FGF-21	0.645	105.481 pg/mL	58.8	73.5	0.559~0.731

注:Omentin-1 为网膜素-1,FGF-21 为成纤维细胞生长因子-21,AUC 为曲线下面积。

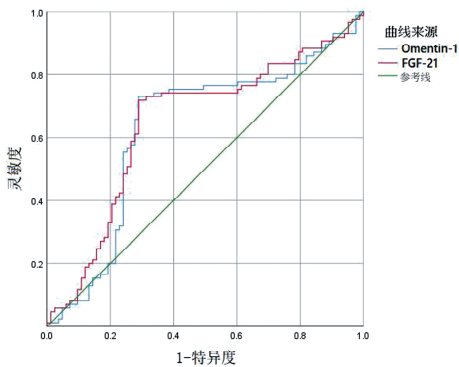


图 2 Omentin-1、FGF-21 表达水平对特发性矮小症的诊断价值

3 讨论

特发性矮小症为临床儿科常见疾病,部分患儿会因此产生自卑、抑郁等不良情绪,同时存在不同程度社交能力及性格、认知障碍等,严重时甚至导致患儿发生抑郁症、自闭症等,目前特发性矮小症已成为严重影响儿童身心健康及成长的因素之一,引起家长和社会的广泛关注^[9]。因此,早诊断早治疗对降低特发性矮小症发生率有重要意义。

网膜素(Omentin)是一种脂肪因子,选择性的分布于内脏脂肪组织。Omentin 有两种类型,Omentin-1 和 Omentin-2,其中主要以 Omentin-1 在血液循环中表达为主^[10]。有研究^[11]表明,Omentin 在炎症、内皮功能、血管舒张、抑制动脉钙化等方面都有调控作用。孙军萍等^[12]、李晓红等^[13]研究显示,Omentin-1 与妊娠期糖尿病患者的胰岛素抵抗有关,为临床诊断糖尿病提供一定的参考依据。Omentin-1 能够促进脂肪细胞对葡萄糖的摄取,直接或间接性的提升胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗,在糖代谢中发挥重要调控作用,维持代谢稳态。胰岛素在机体生长发育中发挥重要作用,提供机体所需营养物质,因此 Omentin-1 可能与特发性矮小症有关。本研究结果显示,研究组血清 Omentin-1 表达水平显著低于对照组,提示 Omentin-1 表达水平降低可能引起特发性矮小症的发生。进一步研究发

现,Omentin-1低表达组性发育状态Ⅱ~Ⅴ期比例高于高表达组,身高、体质量、BMI低于高表达组,且Omentin-1是影响儿童发生特发性矮小症的危险因素,提示,儿童血清中Omentin-1表达水平受性发育状态、身高、体质量、BMI的影响,其水平异常表达可能引起特发性矮小症。此外,ROC曲线结果显示,Omentin-1诊断特发性矮小症的AUC为0.629,截断值为58.91 ng/mL,灵敏度为55.3%,特异度为75.9%,提示,Omentin-1对特发性矮小症的诊断具有一定的应用价值,儿童血清中Omentin-1小于58.91 ng/mL发生特发性矮小症的风险较大。

FGF-21是一种新型代谢调节因子,与过氧化物酶体增殖激活受体相关,主要分布于肝脏、脂肪、骨骼肌、胰腺中,调控糖代谢和脂质,维持稳态^[14]。有研究显示,FGF-21对炎症反应和免疫功能具有较好调控作用,为炎症性疾病提供潜在治疗靶点^[15]。FGF-21可以增加骨骼肌中葡萄糖的摄取、利用,维持机体糖代谢稳态,同时FGF-21能抑制脂肪分解,从而提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗等^[16]。杨静蕾^[17]的研究显示,FGF-21表达受到抑制,肝脏外周摄取葡萄糖水平和糖原生成水平降低,从而引起糖代谢紊乱。胰岛素可通过促进脂肪、蛋白质等营养物质的积累促进机体生长发育。本研究结果显示,研究组血清FGF-21表达水平显著低于对照组,提示,FGF-21表达水平降低可能与特发性矮小症的发生有一定关系。进一步研究发现,FGF-21低表达组性发育状态Ⅱ-Ⅴ期比例高于高表达组,身高、体质量、BMI低于高表达组,且其是影响儿童发生特发性矮小症的危险因素,提示,儿童血清中FGF-21表达水平可能通过影响性发育状态、身高、体质量及BMI而参与特发性矮小症的发生。本研究ROC曲线结果显示,FGF-21诊断特发性矮小症的AUC为0.645,截断值为105.481 pg/mL,灵敏度为58.8%,特异度为73.5%,提示,FGF-21可作为诊断特发性矮小症的有效指标之一,儿童血清中FGF-21小于105.481 pg/mL可能会发生特发性矮小症。

综上所述,Omentin-1、FGF-21在特发性矮小症患儿血清中低表达,2者均是影响儿童发生特发性矮小症的危险因素,临床检测儿童血清中Omentin-1、FGF-21的表达水平对特发性矮小症诊断有一定的应用价值。但由于本研究纳入样本范围较小,样本量较少,因此结果可能会存在一定的局限性,还需进一步扩大样本量及样本范围进行研究。

参考文献

[1] 梁小红,谭迪,简杨涓. 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] DERRAIK J G B, MILES H L, CHIAVAROLI V, et al. Idiopathic short stature and growth hormone sensitivity in prepubertal children [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(1):110-117.
- [3] 汪素美,武苏,朱子阳,等. 34例Turner综合征患儿身高落后的影响因素分析[J]. 安徽医学,2017,38(7):895-897.
- [4] 欧阳晓璞. 新脂肪因子网膜素-1与妊娠期糖尿病及新生儿体重的相关性研究[D]. 广州:广东医学院,2013.
- [5] LEE S Y, BURNS S F, NG K K C, et al. Fibroblast growth factor 21 mediates the associations between exercise, aging, and glucose regulation[J]. Med Sci Sports Exerc, 2020, 52(2):370-380.
- [6] 王清清,苏卫东,黄育丹,等. 胰岛素敏感性与早产儿宫外发育迟缓相关性研究[J]. 中华新生儿科杂志,2020,35(3):216-219.
- [7] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2006:79,104-107.
- [8] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学(第7版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:74-78.
- [9] 段翠翠. 儿童矮小症发生的影响因素分析[J]. 现代诊断与治疗,2021,32(5):675-677.
- [10] BAIG M, ALGHALAYINI K W, GAZZAZ Z J, et al. Association of serum omentin-1, chemerin, and leptin with acute myocardial infarction and its risk factors[J]. Pak J Med Sci,2020,36(6):1183-1188.
- [11] 杨德忠,傅春江. 网膜素1在心血管疾病中的研究进展[J]. 现代医药卫生,2021,37(14):2398-2402.
- [12] 孙军萍,黎宗保,韩耀光,等. 妊娠糖尿病患者血清Omentin-1、IRS-1、IRS-2与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(1):83-84.
- [13] 李晓红,陈卓,马润玫,等. 脂肪因子网膜素1与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(6):446-450.
- [14] 林琳. 2型糖尿病患者血清FGF-21、hs-CRP、LP水平的表达及意义[J]. 实用糖尿病杂志,2020,16(6):91-92.
- [15] LI J Y, WANG N, KHOSO M H, et al. FGF-21 elevated IL-10 production to correct LPS-induced inflammation[J]. Inflammation,2018,41(3):751-759.
- [16] 刘婷,刘建凤. FGF-21与糖尿病和非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展[J]. 承德医学院学报,2020,37(6):508-511.
- [17] 杨静蕾. FGF21介导活性维生素D缺乏所致的肝脏胰岛素抵抗的作用及机制研究[D]. 南京:南京医科大学,2020.

(2022-01-06收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)