

胰岛素样生长因子-1 在新生儿先天性甲状腺功能减低症的表达应用

陈大宇¹, 潘莉珍¹, 关小勇², 覃培棚², 郑敏^{1△} (广西壮族自治区柳州市妇幼保健院: 1. 遗传代谢病科, 2. 检验科 545001)

【摘要】 目的 观察胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在新生儿先天性甲状腺功能减低症(CH)中的表达及其临床意义。**方法** 选取 55 例新生儿, 其中 35 例为健康新生儿(对照组), 20 例为患先天性甲状腺功能减低症的新生儿(试验组), 对试验组患儿给予左甲状腺素钠片口服治疗, 分别检测对照组以及试验组治疗前、治疗后的血清 IGF-1 水平及甲状腺功能指标。**结果** 试验组中患儿的血清 IGF-1 水平为 (90.6 ± 21.4) ng/mL, 对照组中的血清 IGF-1 水平为 (168.6 ± 21.9) ng/mL, 试验组水平明显低于对照组; 试验组治疗 30 d 和 60 d 后, IGF-1 较前升高, 但仍然低于对照组的指标; 试验组治疗 90 d 后, IGF-1 升高到 (170.2 ± 20.6) ng/mL, 与对照组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。作统计学的直线相关分析后, 得出先天性甲状腺功能减低症患儿治疗前、后的 IGF-1 与游离甲状腺素呈正相关, 与促甲状腺激素则呈负相关。**结论** 先天性甲状腺功能减低症的新生儿存在生长激素-胰岛素样生长因子轴(GH-IGF)功能低下, 监测 IGF-1 可有助于甲状腺功能减低症的诊断, 经过甲状腺素的替代治疗后, 测量 IGF-1 可判断治疗的效果, 总之, 监测患儿血清中的 IGF-1 水平对疾病的诊断、治疗有重大的临床意义。

【关键词】 胰岛素样生长因子-1; 新生儿; 先天性甲状腺功能减低症

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.02.020 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)02-0193-02

Expression and application of insulin-like growth factor-1 in newborns with congenital hypothyroidism CHEN Da-yu¹, PAN Li-zhen¹, GUAN Xiao-yong², QIN Pei-xu², ZHENG Min^{1△} (1. Department of Heredity Metabolic Disease; 2. Department of Laboratory, Liuzhou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Liuzhou, Guangxi 545001, China)

【Abstract】 Objective To observe the expression and clinical significance of the insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in newborns with congenital hypothyroidism(CH). **Methods** 55 newborns in our hospital were selected, including 35 normal newborns(control group) and 20 newborns with congenital hypothyroidism(test group). The test group was given oral levothyroxine(LT4). The levels of IGF-1 and thyroid function indexes were detected in the normal group and the test group before and after treatment. **Results** The IGF-1 level was (90.6 ± 21.4) ng/mL in the test group and (168.6 ± 21.9) ng/mL in the control group. The IGF-1 level in the test group was significantly lower than that in the control group. The IGF-1 level after 30 d and 60 d treatment in the test group was increased, but still lower than that in the control group; the IGF-1 level after 90 d treatment in the test group was increased to (170.2 ± 20.6) ng/mL, there was no statistically significant difference between the control group and the test group ($P > 0.05$). The statistical linear correlation analysis showed that the IGF-1 level before and after treatment in the newborns with CH was positively correlated with FT4 and negatively correlated with TSH. **Conclusion** The growth hormone-insulin-like growth factor axis(GH-IGF) hypofunction exists in the newborns with CH. Monitoring the IGF-1 level can be conducive to diagnose CH. After thyroxine replace treatment, detecting the IGF-1 level can judge the curative effect. Monitoring serum IGF-1 level has the important significance to the diagnosis and treatment of CH.

【Key words】 insulin-like growth factor-1; newborns; congenital hypothyroidism

先天性甲状腺功能减低症(CH)是儿童内分泌疾病中的常见病, CH 的发生是由于甲状腺先天性发育不良、异位或激素的合成酶、原料等缺乏所引起的甲状腺激素体内不足。由于 CH 在新生儿期缺乏特异性的临床症状, 很容易被忽略而延误治疗, 从而造成患儿不可逆的智力及体格生长发育障碍^[1]。其临床表现主要是患儿的身材矮小、智力发育落后, 严重影响患儿正常发育、身心健康^[2]。但先天性甲状腺功能减低可以通过新生儿的筛查获得疾病的早期诊断及治疗, 治疗后效果显著, 以减少该病的发病率、病死率。近些年研究发现, 下丘脑-生长激素-胰岛素样生长因子轴是对人体生长起调控作用的内分泌系统, 可见甲状腺与其轴间有密切的联系^[3]。选择在本院出生的 55 例新生儿, 其中 35 例健康新生儿为对照组, 20 例患先天性甲状腺功能减低症的新生儿为试验组, 对试验组患儿给予药

物替代治疗。分别检测对照组以及试验组治疗前、治疗后的血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平及甲状腺功能指标, 对该资料进行了整理分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 1 月至 2013 年 2 月在本院出生的 55 例新生儿, 其中 35 例为健康新生儿为对照组, 20 例为患 CH 的新生儿, 为试验组, 甲状腺功能减低症的诊断依据最新版《内分泌学》的诊断标准^[4]。对照组中男 16 例, 女 19 例, 年龄 7~20 d; 试验组男 8 例, 女 12 例, 年龄 5~18 d。本研究均已征得各组研究对象的家长知情同意。两组新生儿筛查均排除其他遗传、代谢、内分泌疾病、先天性疾病及感染性疾病; 胎龄、体质量等基本情况差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 对所有新生儿抽取清晨空腹静脉血 2 mL,经过对血液离心后,分离血清并监测甲状腺的功能即血清三碘甲状腺原氨酸(T3)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、甲状腺素(T4)、游离甲状腺素(FT4)、血清促甲状腺激素(TSH)的水平,其次监测血清 IGF-1 的水平。对试验组患者给予左甲状腺素钠片治疗,初始计量按 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 计算,每日服药 1 次,并根据患儿的临床表现和甲状腺功能调整剂量,并分别在治疗后 30、60、90 d 分别抽查血清再次复查上述指标。所有的监测都是通过化学发光免疫法测定的,测量仪为美国公司产的 IM-MULITE 全自动化学发光免疫分析仪,试剂盒为美国雅培公司产品。而 IGF-1 的检测依据试剂盒上的操作说明进行操作。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料采用 *t* 检验,两变量间的关系采用直线相关分析,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

在治疗前,试验组与对照组相比,试验组中的血清 IGF-1、FT4 水平明显低于对照组,TSH 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在治疗 30 d 和 60 d 后,IGF-1 和 TSH 水平与对照组差异仍然有统计学意义($P<0.05$);在治疗 90 d 后,IGF-1 水平明显升高,TSH 水平明显降低,与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组在治疗前、治疗 30 d 后、治疗 60 d 后、治疗 90 d 后,作 IGF-1 与 FT4、TSH 的直线相关分析,结果显示存在相关关系($P<0.05$),且 IGF-1 与 FT4 呈正相关($r>0$),与 TSH 则呈负相关($r<0$)。见表 1。

表 1 试验组与对照组血清 IGF-1 水平与甲状腺功能的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IGF-1 (ng/mL)	FT4 (pmol/L)	TSH (mU/L)
对照组	35	168.6 $\pm$ 21.9	18.2 $\pm$ 1.6	2.6 $\pm$ 0.9
试验组				
治疗前	20	90.6 $\pm$ 21.4 [*]	7.4 $\pm$ 1.4 [#]	152.3 $\pm$ 36.8 [#]
治疗后 用药 30 d	20	113.8 $\pm$ 18.8 [*]	18.9 $\pm$ 1.8	76.4 $\pm$ 18.6 [#]
用药 60 d	20	132.4 $\pm$ 15.6 [*]	20.2 $\pm$ 2.2	25.2 $\pm$ 5.3 [#]
用药 90 d	20	170.2 $\pm$ 20.6	21.9 $\pm$ 3.0	2.3 $\pm$ 0.4

注:与对照组比较,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$ 。

3 讨 论

CH 是由于多种原因导致体内甲状腺激素合成减少、分泌功能低下、生物效应不足,从而使机体代谢功能低下的内分泌疾病,在小儿特别是新生儿中较常见,CH 需要终身药物的替代治疗^[5]。临床上多采用左甲状腺素钠治疗甲状腺功能减低症。此药与人体内自身合成的 T4 相类似,进入人体后经脱碘酶转换为 T3,故可以补充体内 T3、T4 的不足。在临床诊断中,高精度的 TSH 测定指标是判定甲状腺功能的重要指标^[6],由于血清 TSH 与体内甲状腺激素的水平呈反比,故甲状腺激素水平增高时,TSH 水平会随之下降,所以,服用甲状腺素钠片后可使 TSH 快速降至正常,对异常的甲状腺垂体反馈轴起显著的调控作用。该作用是因为人体内的甲状腺素的合成及分泌主要受下丘脑-垂体-甲状腺轴及甲状腺自身功能的综合调控。甲状腺素的生理作用广泛,比如促进人体的生长发育、神经系统的分化成熟等,所有先天性甲状腺功能减低患儿有生长发育迟缓、智力低下等表现,但是调控人体呈线性生长的主要系统为下丘脑-生长激素-胰岛素样生长因子轴。

成熟的 IGF-1 是由 70 个氨基酸残基构成的单链蛋白,通过自分泌、旁分泌发挥作用^[7]。诸多研究已证实,IGF-1 主要是肝脏合成的多肽物质,其主要功能与胰岛素相似,参与人体的生长发育,具有促进新陈代谢、细胞增殖分裂等功能,同时提

高抗体反应,参与甲状腺的免疫调节过程^[8]。而且,许多文献表明 IGF-1 与甲状腺激素之间存在反馈抑制,IGF-1 除了在甲状腺的局部表达分泌,而且甲状腺组织还从血液循环中不断摄取 IGF-1。同时研究证实,IGF-1 对甲状腺生长有重要的调控作用,是重要的生长调节因子,其可促进甲状腺细胞的蛋白质、DNA 的合成增加,促进细胞的增殖和分化,故对甲状腺的功能有直接、间接的刺激作用^[9]。

本研究中,在治疗前,试验组与对照组相比,试验组中血清 IGF-1、FT4 水平均明显低于对照组,TSH 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);在治疗后 30~60 d,试验组的指标水平逐渐恢复,IGF-1 水平较前升高,但仍然低于对照组($P<0.05$);在治疗后 90 d,试验组的指标恢复正常,IGF-1 水平明显升高,且 IGF-1 与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组分别在治疗前、治疗后 30 d、治疗后 60 d、治疗后 90 d,作 IGF-1 与 FT4、TSH 的直线相关分析,结果存在相关关系($P<0.05$),且 IGF-1 与 FT4 呈正相关($r>0$),与 TSH 则呈负相关($r<0$)。

总之,CH 新生儿经甲状腺激素的替代治疗后,IGF-1 水平随着甲状腺激素水平的升高而升高,保证了患儿的正常发育,同时也是观察疾病治疗效果的指标。因此,对血清 IGF-1 的监测,可以用来指导临床甲状腺功能减低患儿的疾病诊断、治疗及其效果,值得推广应用。

参考文献

[1] 黄志伟,刘楚芹,常剑锋,等.广东肇庆地区新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查分析[J].广东医学,2009,30(9):1233-1234.

[2] 马书军,闫承生,赵庆伟,等.影响先天性甲状腺功能减低症患儿治疗的因素探讨[J].中国全科医学,2010,13(9):938-940.

[3] Wang L,Shao YY,Ballock RT. Thyroid hormone-mediated growth and differentiation of growth plate chondrocytes involves IGF-1 modulation of beta-catenin signaling[J]. J Bone Miner Res,2010,25(5):1138-1146.

[4] 李晓静,罗飞宏,裴舟.1 496 例矮小症病因分析及基于 IGF-1 水平生长激素缺乏症诊断预测模型的建立[J].临床儿科杂志,2012,30(12):1110-1115.

[5] 汪治华,闫晓莉,李小青.左甲状腺素钠治疗甲状腺功能减低症患儿 IGF-1 的变化及临床意义[J].儿科学杂志,2010,16(5):14-16.

[6] 甘钊钊.两种方法对血清促甲状腺激素测定的对比研究[J].检验医学与临床,2011,8(9):1080-1081.

[7] 侯亚莉.子宫内膜癌患者手术前后血清胰岛素样生长因子-1 水平检测及临床意义[J].检验医学与临床,2012,9(17):2141-2142.

[8] Boas M,Hegedüs L,Feldt-Rasmussen U,et al. Association of thyroid gland volume, serum insulin-like growth factor-I, and anthropometric variables in euthyroid prepubertal children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(10):4031-4035.

[9] 朱娅梅,何怡峰,杨立廷.先天性甲状腺功能减低患儿胰岛素样生长因子及其结合蛋白的变化[J].中国儿科保健杂志,2004,12(1):49-50.