

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.19.045

生长激素缺乏症早期诊断列线图预测模型的建立与验证*

胡姝雯 高飞飞 余佳 赵碧英 李佳[△]

(西安市儿童医院内分泌遗传代谢科 陕西 西安 710003)

摘要 目的:探讨生长激素缺乏症(GHD)儿童一般资料及血清学指标的差异,并建立 GHD 早期诊断列线图预测模型。**方法:**回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 10 月期间因身高低到我院就诊的 719 例儿童的住院资料,按生长激素激发试验将 719 例儿童分为 GHD 组(474 例)和非 GHD 组(245 例),检测患者血清 IGF-1 的水平,运用 LASSO 回归分析筛选最佳预测因子,运用多因素 Logistic 回归分析建立列线图预测模型。ROC 曲线验证该模式的性能。**结果:**与 GHD 组相比,非 GHD 组儿童的年龄、BMI、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA 与 IGF-1 数据差异具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果表明,年龄、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA、IGF-1 为 GHD 早期的预测因子。构建列线图预测模型内部验证的 C-index 较高。预测模型的 AUC 为 0.845 (95% CI: 0.801-0.891),证明该模型具有较好的预测效能和判别能力。**结论:**年龄、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA、IGF-1 为 GHD 早期的预测因子,基于上述指标成功建立 GHD 早期诊断列线图预测模型,内部验证显示模型性能良好,具有一定的临床诊断价值。

关键词:GHD; 诊断; 预测模型; 列线图

中图分类号:R153.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)19-3772-03

Establishment and Validation of a Predictive Model for Early Diagnosis of Growth Hormone Deficiency Using a Column Chart*

HU Shu-wen, GAO Fei-fei, YU Jia, ZHAO Bi-ying, LI Jia[△]

(Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Xi'an, Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China)

ABSTRACT Objective: To explore the differences in general information and serological indicators in children with growth hormone deficiency (GHD), and to establish a predictive model for early diagnosis of GHD using a column chart. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on the hospitalization data of 719 children who visited our hospital due to low height between July 2021 and October 2023. The 719 children were divided into GHD group (474 cases) and non GHD group (245 cases) according to the growth hormone stimulation test. The serum IGF-1 levels of the patients were measured, and LASSO regression analysis was used to screen for the best predictive factors. Multiple factor logistic regression analysis was used to establish a column chart prediction model. The ROC curve verifies the performance of this mode. **Results:** Compared with the GHD group, the age, BMI, ALT, AST, ALKP, IGFBP, FFA, and IGF-1 data were statistically significant ($P<0.05$). The results of logistic regression analysis indicate that age, ALT, AST, ALKP, IGFBP, FFA, and IGF-1 are early predictors of growth hormone deficiency. The C-index for internal validation of the column chart prediction model is relatively high. The AUC of the prediction model is 0.845 (95% CI: 0.801-0.891), which proves that the model has good predictive performance and discriminative ability. **Conclusion:** Age, ALT, AST, ALKP, IGFBP, FFA, and IGF-1 are predictive factors for early growth hormone deficiency. Based on the above indicators, a column chart prediction model for early diagnosis of growth hormone deficiency has been successfully established. Internal validation shows that the model has good performance and certain clinical diagnostic value.

Key words: Growth hormone deficiency; Diagnosis; Prediction model; Column chart

Chinese Library Classification(CLC): R153.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)19-3772-03

前言

当前生长激素缺乏症(Growth hormone deficiency, GHD)的诊断主要依赖于多种生长激素(growth hormone, GH)激发试

验,然而仍存在特异性不佳的局限性。GHD 的血清学诊断仍然是当前研究的热点。既往研究发现胰岛素样生长因子 1(IGF-1)在血液中的水平与 GH 浓度变动大致同步,波动节律小,因此能更准确地反映出体内 GH 的自然分泌状况,且研究发现在

* 基金项目:陕西省科技研发计划项目(2022SF-047)

作者简介:胡姝雯(1988-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童内分泌及先天性遗传代谢病,E-mail: hongshu0312@163.com

[△] 通讯作者:李佳(1983-),女,副主任医师,研究方向:儿童内分泌及先天性遗传代谢病,E-mail: 153353844@qq.com

(收稿日期:2024-04-22 接受日期:2024-05-16)

GHD 中低表达^[1]。同时 ALKP、IGFBP、FFA、IGF-1 在 GHD 也差异表达，但联合诊断 GHD 的价值尚不明确。因此本研究基于 GHD 差异性血清学指标，建立 GHD 早期诊断列线图预测模型并进行验证，以期 GHD 临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 10 月期间我院就诊的 719 例矮小症儿童的住院资料，按生长激素激发试验将儿童分为 GHD 组(474 例)和非 GHD 组(245 例)，其中 GHD 组男 277 例，女 197 例，年龄 4~15 岁，平均年龄(9.45±3.08)岁；非 GHD 组男 127 例，女 118 例，年龄 5~16 岁，平均年龄(8.85±3.10)岁。所有研究对象均符合矮小症儿童的诊断标准。矮小症儿童符合矮小症诊断标准，身高低于正常儿童 2SD 及以上^[2]。

1.2 矮小症儿童诊断标准

(1)特发性 GHD:患儿骨龄落后≥2 年，经胰岛素低血糖激发试验和精氨酸双激发试验检测，GH 峰值≤10 ng/mL。(2)特发性矮小(idiopathic short stature, ISS):出生时体重、身长无异常，骨龄正常或稍落后，身高生长缓慢，身高<-3SD，GH 激发试验结果正常。

(3)垂体柄阻断综合征:身高、生长发育及第二性征均发育迟缓，高分辨率 MRI 检查发现垂体柄变细或缺失。(4)软骨发育不全:非均匀性身材矮小，头部前额突出伴大头畸形，面部发育不全，胫骨畸形。(5)Turner 综合征(Turner syndrome, TS):女性患者身材矮小，第二性征发育不良、肘外翻及盾状胸。

1.3 实验方法

(1)一般资料。通过调查问卷了解患儿母亲妊娠及分娩史；新生儿出生身高、体重；父母及直系亲属身高、家族遗传病史；患儿先天性疾病史、生活习惯及饮食习惯。(2)体格检查。检查并记录患儿身高、体重，骨骼发育情况，第二性征发育情况。(3)实验室指标检测。采用 X 线进行骨龄测定；对疑似骨骼病变患儿进一步行相关部位 MRI 检查；并对脑垂体行 MRI 增强检查；GH 峰值经胰岛素低血糖激发试验和精氨酸双激发试验检测；采用 ELISA 测定血胰岛素样生长因子(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)水平；全自动生化分析仪检测游离脂肪酸(Free fatty acids, FFA)水平；对女童及部分体貌异常的男童进行染色体检查。

1.4 统计学方法

使用 SPSS20.0 进行统计分析，采用不同方法进行资料分析。通过 Logistic 回归分析和 R 语言建立诊断预测模型，采用 ROC 曲线证明该模型的预测效能和判别能力，以 $P<0.05$ 表示统计学意义。

2 结果

2.1 矮小症患儿病因分析

矮小症患儿病因中特发性 GHD474 例(65.92%)，233 例 ISS 患儿(32.40%)，4 例垂体阻断(0.56%)，3 例先天性软骨发育不全(0.42%)，5 例 TS(0.72%)。

2.2 GHD 与非 GHD 患儿间影响因素比较

与 GHD 组相比，非 GHD 组儿童的年龄、BMI、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA 与 IGF-1 数据差异具有统计学意义($P<0.05$)，两组儿童体质量相比无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 GHD 与非 GHD 临床数据比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data between GHD and non GHD ($\bar{x}\pm s$)

	GHD(n=474)	Non-GHD(n=245)	t	P
Age (years)	9.45± 3.08	8.85± 3.10	2.470	0.014
Body weight (kg)	23.96± 7.74	23.74± 7.65	0.363	0.717
BMI(kg/m ²)	14.55± 2.37	14.03± 2.01	2.932	0.004
ALT(IU/L)	10.98± 9.29	9.12± 6.05	2.838	0.005
AST(IU/L)	20.82± 7.01	19.35± 6.51	2.730	0.007
ALKP(IU/L)	192.60± 54.54	205.31± 57.79	2.902	0.004
IGFBP(μ g/mL)	3.18± 1.09	3.51± 1.16	3.764	0.001
FFA(mmol/L)	0.71± 0.26	0.36± 0.15	19.459	<0.001
IGF-1(μ g/mL)	178.59± 140.72	208.69± 143.85	2.698	0.007

2.3 多因素 Logistic 回归分析 GHD 影响因素

因变量为 GHD (GHD=1, 非 GHD=0)，自变量为年龄、BMI、ALT、AST、ALKP、IGF-1。多因素 Logistic 回归分析结果表明，年龄、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA、IGF-1 为 GHD 早期的预测因子。见表 2。

2.4 列线图预测模型的建立

将上述多因素 Logistic 回归分析结果筛选出的影响因素纳入列线图预测模型。将所有独立预测因子的标尺相加得到总

分，便可得到 GHD 早期的预测模型，绘制 Nomogram 图，见图 1。

2.5 列线图的效应评价

通过 Bootstrap 法对列线图预测模型进行内部验证，进行了 1000 次的自助抽样。结果显示，该模型的 C-index 指标较高。发现预测模型的 AUC 为 0.845(95% CI:0.801-0.891)。

3 讨论

儿童的身高增长受到遗传、营养和环境等多种因素的共同

表 2 GHD 早期的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of early GHD

Argument	β	S.E	Wald χ^2	P
Age	0.065	0.024	11.654	<0.001
BMI	0.144	0.029	24.497	0.059
ALT	0.021	0.008	6.567	<0.001
AST	0.093	0.044	5.712	0.002
ALKP	-0.014	0.017	4.625	0.007
IGFBP	-0.138	0.008	8.657	0.004
FFA	0.254	0.046	9.847	0.002
IGF-1	-0.028	0.009	15.974	<0.001

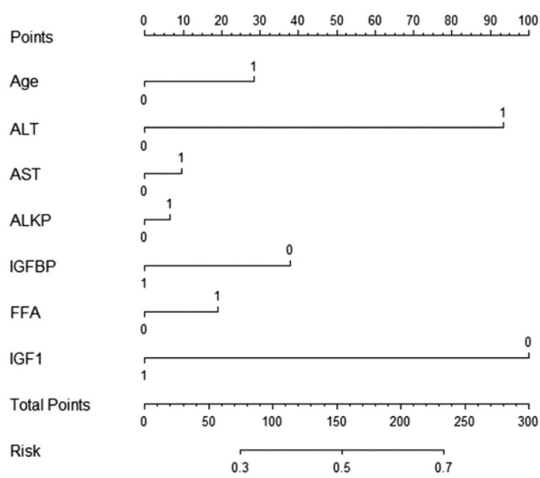


图 1 列线图预测模型构建

Fig.1 Construction of Column and Line Chart Prediction Model

作用,其中,以 GHRH、GH、IGF-1 为主的内分泌系统是关键的调节机制^[3,4]。GH 的释放呈现出脉冲式的特点,其在血液中的半衰期较短,且早晚的分泌量存在显著差异。在夜间 GH 的分泌水平达到全天的 50%以上。对于生长迟缓的儿童而言,随机采集血样并单独检测 GH 并不能提供有效的诊断信息。为了获得可靠的诊断结果,必须进行 GH 激发试验。传统的 GH 激发试验使用两种药物进行测试,这个过程较为复杂,不易被患者和他们的家属所接受,并且有时还可能出现假阳性的结果。

在本实验儿童中,有 4 例男性出现染色体异常,这表明 GHD 男童存在存在染色体异常。单次采血检查 IGF-1 能否替代 GH 药物激发试验进行研究,但结果并不一致。有研究指出^[5,6], IGF-1 水平差异与 GHD 无显著相关,其诊断 GHD 的敏感度较低,单独诊断 GHD 的可靠性不足。ALKP 水平在儿童生长发育阶段通常高于成人,它被认为是评估成骨细胞功能的一个敏感标志,在增加骨骼中成骨细胞的活性以及促进人体生长发育起着重要作用。本研究结果显示, GHD 组的儿童 ALKP 水平较非 GHD 组显著降低,这提示成骨作用的减弱和生长迟缓的可能原因。血清胰岛素样生长因子 1(IGF-1)作为 GH-IGF 轴异常与生长障碍筛选的指标之一,自 20 世纪 90 年代起被用于临床检测^[7]。IGF-1 水平的调节主要依赖生长激素,它可以反映个体生长激素的内源性分泌状况,并对成骨细胞功能产生多方面的

正面影响。研究发现 GHD 组儿童的 IGF-1 水平亦低于对照组,进一步表明生长激素不足可能导致 IGF-1 水平下降。

IGFBP-3 和血清 FFA 水平是 GHD 患者的重要指标。IGF-BP-3 是胰岛素样生长因子(IGF)的转运蛋白,能结合 IGF 并调节其功能。FFA 是脂肪细胞代谢产生的脂肪酸,能够影响身体的能量平衡和细胞增殖,在生长和发育中可能对骨骼肌和软骨细胞的生长具有刺激作用^[8,9]。有研究表明^[10],在 GHD 的情况下,FFA 可能作为脂肪代谢的一种效应出现,导致 FFA 水平的升高。本研究结果证明,与 GHD 组相比,非 GHD 组儿童的 IGFBP、FFA 数据差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示,这些指标的变化可能提示机体在生长激素缺乏状态下出现的代谢紊乱和生长发育迟缓。其 IGFBP、FFA 表达水平与 GHD 具有相关性本研究研究发现年龄、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA、IGF-1 为 GHD 早期的预测因子,基于上述指标成功建立 GHD 早期诊断列线图预测模型,通过 Bootstrap 法对列线图预测模型进行内部验证,进行了 1000 次的自助抽样。结果显示,该模型的 C-index 指标较高。发现预测模型的 AUC 为 0.845(95% CI:0.801-0.891),证明该模型具有较好的预测效能和判别能力。

综上所述,年龄、ALT、AST、ALKP、IGFBP、FFA、IGF-1 为 GHD 早期的预测因子,基于上述指标成功建立 GHD 早期诊断列线图预测模型,内部验证显示模型性能良好,具有一定的临床诊断价值。

参考文献(References)

- [1] 陈丽,杨欣,李青. 多囊卵巢综合征患者血清摄食抑制因子 1,胰岛素样生长因子-1 水平与不良妊娠结局的关系[J].中国医刊,2022,57(11): 1243-1246.
- [2] Barbier M, Croizier S, Alvarez-Bolado G, et al. The distribution of Dlx1-2 and glutamic acid decarboxylase in the embryonic and adult hypothalamus reveals three differentiated LHA subdivisions in rodents[J]. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2022, 121: 102089.
- [3] Tesfaye G A, Wana E W, Workie M G. Critically High Burden of Acute Malnutrition and Its Associated Factors Among Children Under 5 Years in the Rural Settings of Southern Ethiopia [J]. Food and Nutrition Bulletin, 2024, 45(1): 38-46.
- [4] Li B, Zhang Q, Liu Z, et al. Root-associated microbiomes are influenced by multiple factors and regulate the growth and quality of Astragalus membranaceus (fisch) Bge. var. mongholicus (Bge.) Hsiao [J]. Rhizosphere, 2022.

- E259-E264.
- [2] 胡玮, 吴增晖, 王籍, 等. 老年腰椎间盘突出症患者术后下肢深静脉血栓形成的影响因素及术前 D-D、TM、Leptin 联合应用的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(12): 2280-2284.
- [3] 张辉, 麦春林, 许雅南, 等. 持续血浆趋化因子 C-X-C 基序配体 12 增加导致疼痛的慢性化 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(16): 2171-2176.
- [4] Zhu X, Cao S, Zhu MD, et al. Contribution of chemokine CCL2/CCR2 signaling in the dorsal root ganglion and spinal cord to the maintenance of neuropathic pain in a rat model of lumbar disc herniation[J]. J Pain, 2014, 15(5): 516-526.
- [5] Huang Z, Lu B, Zhang X, et al. Zhiqiao Gancuo Decoction Ameliorates Hyperalgesia in Lumbar Disc Herniation via the CCL2/CCR2 Signaling Pathway [J]. Drug Des Devel Ther, 2023, 17: 2239-2257.
- [6] Yang JE, Zhao KH, Qu Y, et al. Increased serum CXCL10 levels are associated with clinical severity and radiographic progression in patients with lumbar disc degeneration [J]. Clin Chim Acta, 2022, 525: 15-22.
- [7] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学(下册)[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2042.
- [8] Faiz KW. VAS--visuell analog skala [VAS--visual analog scale][J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323.
- [9] Wu TL, Yuan JH, Jia JY, et al. Percutaneous Endoscopic Interlaminar Discectomy via Laminoplasty Technique for L5 -S1 Lumbar Disc Herniation with a Narrow Interlaminar Window [J]. Orthop Surg, 2021, 13(3): 825-832.
- [10] Berg B, Gorosito MA, Fjeld O, et al. Machine Learning Models for Predicting Disability and Pain Following Lumbar Disc Herniation Surgery[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(2): e2355024.
- [11] Tao Z, Zhou Y, Zeng B, et al. MicroRNA-183 attenuates osteoarthritic pain by inhibiting the TGF α -mediated CCL2/CCR2 signalling axis[J]. Bone Joint Res, 2021, 10(8): 548-557.
- [12] 陈菲, 魏思琪, 张琪, 等. 胶质细胞在慢性应激诱发疼痛中的作用 [J]. 生理科学进展, 2023, 54(5): 390-396.
- [13] Yang JE, Zhao KH, Qu Y, et al. Increased serum CXCL10 levels are associated with clinical severity and radiographic progression in patients with lumbar disc degeneration[J]. Clin Chim Acta, 2022, 525(15): 15-22.

(上接第 3774 页)

- [5] 殷威, 曹兰芳, 朱铭强. rhGH 对生长激素缺乏症儿童 IGF-1, IGFBP3 水平及骨代谢状况的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 2(3): 281-283.
- [6] 郭艳艳, 蒋成霞, 姚兰, 等. 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患者身高、体重以及血清 IGF-1 和 IGFBP-3 表达的影响[J]. 解放军医药杂志, 2020, 3(4): 44-47.
- [7] 沈如飞, 田野, 杨辉, 等. 血清 IGF-1 及生长激素检测水平对内分泌相关疾病的评估价值研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2022, 11(9): 1159-1167.
- [8] 邱飞, 毕茸娟. 血清胰岛素样生长因子 -1-2 胰岛素样生长因子结合蛋白 -3 白细胞介素 -6 在急性淋巴细胞性白血病患者中的表达水平及意义[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(18): 1414-1416.
- [9] Yang T, Zha W, Liang X, et al. Effect of different doses of recombinant human growth hormone therapy on children with growth hormone deficiency: a retrospective observational study[J]. European review for medical and pharmacological sciences, 2023, 27(13): 6162-6169.
- [10] 陈建华. 血清 25 (OH)D, FFA 水平与生长激素缺乏症儿童体格发育的关系[J]. 中外医学研究, 2023, 21(3): 61-64.