

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200619.0908.002.html\(2020-06-19\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200619.0908.002.html(2020-06-19))

血清骨代谢生化指标对儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断价值探讨*

夏永杰,韩镜明[△],游超,吴德超,王建胜,刘志勇,谢良富,邓超,夏安宁,刘博,周益彪
(广东省深圳市儿童医院骨二科 518026)

[摘要] **目的** 探讨血清总 I 型胶原氨基端延长肽(TPINP)和 β-胶原降解产物(β-CTX)对儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断价值。**方法** 以该院骨科 2017 年 10 月至 2019 年 6 月就诊的 2 214 例疑似维生素 D 缺乏性佝偻病的患儿为研究对象,取静脉血分别测定血清 25 羟维生素 D[25-(OH)D]与 TPINP 和 β-CTX。**结果** 以血清 25-(OH)D<30 ng/mL 为维生素 D 缺乏的标准,TPINP<49.9 ng/mL 时,特异度为 99.9%,灵敏度仅为 0.8%,而 β-CTX>1.83 ng/mL 时,特异度为 91.6%,灵敏度为 28.1%;两者的阳性似然比均小于 10,阴性似然比均大于 0.1。**结论** TPINP 和 β-CTX 不适用于维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断,但可作为排除佝偻病的参考指标。

[关键词] 维生素 D 缺乏性佝偻病;25 羟维生素 D;总 I 型胶原氨基端延长肽;β-胶原降解产物;儿童

[中图分类号] R726.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3392-03

Study on diagnostic value of bone metabolic biochemical indicators in children with vitamin D deficiency rickets*

XIA Yongjie, HAN Jingming[△], YOU Chao, WU Dechao, WANG Jiansheng, LIU Zhiyong, XIE Liangfu, DENG Chao, XIA Anning, LIU Bo, ZHOU Yibiao
(Second Department of Orthopedics, Shenzhen Municipal Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China)

[Abstract] **Objective** To explore the diagnostic value of serum total N-terminal propeptide of type I procollagen (TPINP) and β-collagen specific sequences (β-CTX) in children with vitamin D deficiency rickets. **Methods** A total of 2 214 children with suspicious vitamin D deficiency rickets in the orthopedic department of this hospital from October 2017 to June 2019 served as the study subjects. The venous blood samples were collected to detect serum 25 hydroxy vitamin D [25-(OH)D], TPINP and β-CTX. **Results** With serum 25-(OH)D<30 ng/mL as the criterion of vitamin D deficiency, when the TPINP level<49.9 ng/mL, the specificity was 99.9%, but the sensitivity was only 0.8%; and when the β-CTX level>1.86 ng/mL, the specificity was 91.6%, but the sensitivity was only 28.1%; the positive likelihood ratio of both was less than 10, and the negative likelihood ratio was more than 0.1. **Conclusion** TPINP and β-CTX are not suitable for the diagnosis of vitamin D deficiency rickets, but can be used as a reference index to exclude rickets.

[Key words] vitamin D deficiency rickets; 25 hydroxy vitamin D; total N-terminal propeptide of type I procollagen; β-collagen specific sequences; children

维生素 D 缺乏性佝偻病在佝偻病中的占比约 95%左右,是儿童生长发育阶段的常见病和发病,是国家重点防治的儿科疾病之一。佝偻病的危害性较大,易导致儿童发生骨骼发育异常,影响正常的生长发育,严重者甚至会影响儿童的免疫、造血、肌肉、

神经等组织器官的功能。随着我国医疗事业水平的提高,典型的佝偻病已比较少见,但亚临床型佝偻病早期症状体征缺乏特异性,仅依靠临床表现较难作出诊断。近年来国内外学术研究表明,血清 25 羟维生素 D[25-(OH)D]对婴幼儿维生素 D 缺乏性佝偻病具

* 基金项目:深圳市卫生计生系统非资助科研项目(SZFZ2017008)。 作者简介:夏永杰(1982-),副主任医师,硕士,主要从事小儿骨科研究。 [△] 通信作者, E-mail: hanjingmingwjr@126.com。

表 1 TPINP、 β -CTx 的灵敏度、特异度和阳性似然比、阴性似然比

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性似然比	阴性似然比
TPINP<49.9 ng/mL	0.8(6/729)	99.9(1 483/1 485)	8.00	0.99
β -CTx>1.83 ng/mL	28.1(170/729)	91.6(1 361/1 485)	3.35	0.78

有诊断意义^[1]。但其检测对仪器和检测人员要求较高,不利用基层医院的临床推广。总 I 型胶原氨基端延长肽(TPINP)和其降解产物 β -胶原降解产物(β -CTx)则是国际骨质疏松基金会(IOF)推荐使用的骨代谢标志物,在骨代谢疾病的诊断和疗效评价中有很重要的参考意义。因其检测方便、利于基层医院推广,已广泛应用于老年人骨质疏松和骨转移癌方面的研究。本研究通过检测血清 TPINP 和 β -CTx,以血清 25-(OH)D 为“金标准”,通过统计学方法分别计算 TPINP 和 β -CTx 的特异度与灵敏度,探讨其对佝偻病早期诊断的意义和价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以本院骨科门诊 2017 年 10 月至 2019 年 6 月就诊的 2 214 例疑似维生素 D 缺乏性佝偻病的患儿为研究对象,其中男 1 143 例,女 1 071 例,年龄 4 个月至 11 岁,其中婴儿 521 例,占 23.5%;幼儿 1 364 例,占 61.6%;大于 3 岁儿童 329 例,占 14.9%。以 1986 年国家卫生部制定的“婴幼儿维生素缺乏性佝偻病的简易诊断标准”为诊断标准,根据患儿病史、临床症状、体征,对疑似维生素 D 缺乏性佝偻病的儿童抽取空腹静脉血 2 mL,采用德国罗氏 e602 电化学发光检测仪,选用原装试剂分别测定血清 25-(OH)D、TPINP、 β -CTx 骨代谢相关指标。

纳入对象均需排除骨折、急性感染性疾病、肝、肾系统疾病、既往佝偻病、恶性肿瘤骨转移性疾病,且近期无糖皮质激素、抗癫痫药物摄入的患儿。本研究经本院医学伦理委员会审核并通过。

1.2 方法

抽取患儿空腹静脉血 2 mL,用电化学发光法分别测定血清 25-(OH)D、TPINP 和 β -CTx。TPINP 的参考范围为 49.9~1 200.0 ng/mL, β -CTx 的参考范围为 0.57~1.83 ng/mL。

1.3 评价标准

以血清 25-(OH)D<30 ng/mL 为维生素 D 缺乏的标准,分别计算当 TPINP<49.9 ng/mL 和 β -CTx>1.83 ng/mL 时的灵敏度与特异度。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 的统计软件,行 Spearman 相关性分析。

2 结果

分别计算 TPINP、 β -CTx 灵敏度与特异度,两者

均存在灵敏度低、特异度高,阳性似然比均小于 10,阴性似然比均大于 0.1 的情况。见表 1。

3 讨论

佝偻病是儿童发育期的特有疾病,是由于骨矿化不良所出现的营养性疾病,可能与环境因素及基因遗传因素有关^[2]。维生素 D 或钙缺乏在不同的生命周期和年龄阶段,有不同的临床表现,儿童主要表现为佝偻病,成年女性为骨软化症,老年人则表现为骨质疏松症。近年来,人们研究发现维生素 D 水平与多个系统疾病有关^[3],包括心血管系统疾病^[4]、血液系统^[5]、肝脏疾病^[6]、代谢性疾病^[7-8]、结核疾病^[9]、牙周疾病^[10]、感染^[11],甚至与各种癌症^[12]都密切相关。而且最新研究发现,孕产期母乳维生素 D 缺乏会使子代后凸畸形的概率增加^[13]。此外,维生素 D 在抗炎及机体免疫应答方面也起到重要的作用^[14]。

维生素 D 缺乏性佝偻病的发生、发展表现为一个渐进的过程,通常分为 4 个期:(1)维生素 D 缺乏期;(2)血生化改变期;(3)功能改变期;(4)形态学改变期。而形态学改变之前的各期通常称为亚临床型佝偻病。亚临床型佝偻病早期的症状和体征多缺乏特异性,仅仅依靠临床表现不易作出诊断。目前国内、外采用的检查和诊断方法众多,主要是病史、临床症状加血清骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、25-(OH)D、钙(Ca)、磷(P)中的一项或多项指标检测。近年来众多研究表明,这些检查具有局限性。都萍等^[15]研究认为 BALP 在儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断中不能同时满足特异度、灵敏度均高的要求。而血清中 Ca、P 的水平变化范围又较小,早期诊断的价值不大。传统的 X 线片检查虽然对诊断佝偻病具有重要意义,但只有当丢失的骨量达到 30%~50%时才能显示出骨矿物含量的降低,且受阅片人主观意识及拍片质量的影响,导致其灵敏度较低、漏诊率较高。

近年来国内外研究显示,TPINP 是能反映新骨形成的较为特异和敏感的指标。众所周知,I 型胶原是骨组织细胞外基质的主要有机成分,其比例高达 90%。I 型胶原由成骨细胞合成,组成其蛋白的氨基端(N 端)和羧基端(C 端)延长部分在转化的过程中被蛋白酶切割,形成成熟的胶原并沉积于骨基质。TPINP 作为前胶原纤维的细胞外分解产物,是由成骨细胞合成并释出的,其水平能较准确地反映 I 型胶原的合成速率和骨转换情况。而其羧基端降解产物 β -CTx 则反映了破骨细胞的活性,水平增高提示骨吸收

程度和骨质流失的增加,是重要的骨吸收的指标^[16]。因此 TPINP 和 β -CTx 是被国际骨质疏松基金会 (IOF) 推荐使用的骨代谢生化指标,已广泛应用于老年人的骨质疏松和骨转移癌方面的研究。

虽然目前有“多数专家共识”作为维生素 D 营养状况的评价标准^[17]:血清 25-(OH)D <20 ng/mL(<50 nmol/L)为维生素 D 缺乏, $20\sim30$ ng/mL($50\sim75$ nmol/L)为不足, >30 ng/mL(>75 nmol/L)为充足。美国内分泌学会也于 2011 年公布了维生素 D 缺乏的评估、治疗和预防等方面的临床指南,推荐以血清 25-(OH)D <50 nmol/L 作为维生素 D 缺乏的诊断水平。而事实上,目前国内外尚无儿童血清 25-(OH)D 正常值的统一标准。由于受季节、纬度、实验方法及维生素 D 摄入量等众多因素的影响^[18],各国、各地患儿的血清 25-(OH)D 水平各异。加之该检查对检验仪器和技术人员的要求相对较高,限制了其在儿科临床诊疗中的普及应用。

本研究以血清 25-(OH)D <30 ng/mL 作为维生素 D 缺乏的“金标准”,分别计算当 TPINP <49.9 ng/mL 和 β -CTx >1.83 ng/mL 时的灵敏度与特异度。结果表明:当 TPINP <49.9 ng/mL 时,特异度达 99.9%(误诊率 0.01%),但灵敏度仅 0.8%(漏诊率 99.2%);当 β -CTx >1.83 ng/mL 时,特异度达 91.6%(误诊率 8.4%),灵敏度也仅为 28.1%(漏诊率 71.9%);而两者的阳性似然比均小于 10,阴性似然比均大于 0.1。提示以 TPINP <49.9 ng/mL 和 β -CTx >1.83 ng/mL 作为诊断维生素 D 缺乏性佝偻病的标准时,误诊率低,但漏诊率高;由此可见,采用 TPINP <49.9 ng/mL 和 β -CTx >1.83 ng/mL 诊断儿童维生素 D 缺乏性佝偻病不能同时满足特异度和灵敏度均高的要求,其不适用于维生素 D 缺乏性佝偻病的诊断,但可作为排除佝偻病的参考指标。

综上所述,以 TPINP、 β -CTx 的水平作为维生素 D 缺乏性佝偻病诊断指标的价值尚需进一步探讨,而儿童佝偻病和老年人骨质疏松的发病机制存在较大差异,两者之间是否存在共同的骨代谢生化指标等问题也为下一步的科学研究提供了一定的想象空间。在没有条件开展血清 25-(OH)D 测定的情况下,需综合考虑各种高危因素才能对维生素 D 缺乏性佝偻病做出诊断,避免因诊断不明造成维生素 D 制剂的超量使用。

参考文献

[1] 刘欢欢,王彬,王雁. 血清维生素 D 水平与儿童晚发性佝偻病临床症状的关系[J]. 解放军医学杂志,2007,32(1):66-67.

[2] 王道静,吕为萍,李建友,等. 佝偻病患儿维生素 D 受体基因 BsmI 和 FokI 位点多态性与骨密度相关性研究[J]. 疑难病杂志,2019,18(6):597-601.

[3] 李晓云,王世玉,严汝庆. 维生素 D 临床应用研究新进展[J]. 重庆医学,2018,47(21):2844-2849.

[4] GRAFF M, THACHER T D, FISCHER P R, et al. Calcium absorption in Nigerian children with rickets[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(5):1415-1421.

[5] 廖鸣慧. 儿童营养性维生素 D 缺乏性佝偻病合并缺铁性贫血的临床治疗分析[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(13):74-76.

[6] 陈小君,宋洋. UDCA 联合维生素 D 治疗原发性胆汁性肝硬化患者外周血 T 细胞亚群变化及其对疗效的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(1):80-83.

[7] ANGELLOTTI E, PITTAS A G. Chapter 77—The role of vitamin D in type 2 diabetes and hypertension[J]. Vitamin D, 2018, 1(2):387-423.

[8] 阳琰,高琳,李庆钰,等. 25(OH)D、IL-6、IGF-1 在 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者血浆中的水平[J]. 重庆医学,2015,44(21):2898-2900.

[9] 王敏. 维生素 D 代谢通路异常甲基化与结核病发病风险和预后的分子流行病学研究[D]. 南京:南京医科大学,2017.

[10] 韩静,王左敏. 维生素 D 与慢性牙周炎及慢性阻塞性肺疾病的相关性研究进展[J]. 北京口腔医学,2017,25(1):55-57.

[11] HE Q, HUANG Y, ZHANG L, et al. Association between vitamin D receptor polymorphisms and hepatitis B virus infection susceptibility: a meta-analysis study[J]. Gene, 2018, 645(1):105-112.

[12] DRIEL M V, LEEUWEN M V, MU OZ A, et al. Chapter 94—Overview of vitamin D actions in cancer[J]. Vitamin D, 2018, 1(2):711-742.

[13] RILEY M S, LENKE L G, JR C T, et al. Clinical and radiographic outcomes after posterior vertebral column resection for severe spinal deformity with five-year follow-up[J]. J Bone Joint Surg Am, 2018, 100(5):396.

[14] TURAL O S, YALCIN A D, CELIK B, et al. Evaluation of d-dimer, CXCL8, homocysteine, eosinophil cationic peptide, 25(OH)-vitamin D and immunomodulatory OX-2(下转第 3398 页)

- 的治疗[J]. 军医进修学院学报, 2005, 26(2): 114-115.
- [2] D'ANGELO F, SOLARINO G, TANAS D, et al. Outcome of distal tibia physeal fractures: a review of cases as related to risk factors[J]. *Injury*, 2017, 48(3): 7-11.
- [3] 陈西民, 许洪涛. 空心螺钉固定治疗儿童胫骨远端骨骺骨折[J]. 创伤外科杂志, 2017, 19(11): 859-861.
- [4] NENOPOULOS A, BESLIKAS T, GIGIS I, et al. The role of CT in diagnosis and treatment of distal tibial fractures with intra-articular involvement in children[J]. *Injury*, 2015, 46(11): 2177-2180.
- [5] 陈聪聪, 陈前永, 赵克义. 关节镜下 Herbert 双头加压螺钉治疗胫骨髁间嵴骨折的疗效观察[J]. 安徽医学, 2018, 39(11): 1382-1384.
- [6] 刘志雄. 常用骨科分类法和功能评定[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2010: 301-302.
- [7] 魏伟强. 青少年胫骨远端 Salter-Harris II 型骨髓骨折治疗效果分析[J]. 当代医学, 2015, 21(35): 74-75.
- [8] 唐青松, 李明, 刘星, 等. 儿童胫骨远端骨骺骨折的个体化治疗[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(2): 139-144.
- [9] ASAD W A, YOUNIS M H S, AHMED A F, et al. Open versus closed treatment of distal tibia physeal fractures: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 2018, 28(3): 503-509.
- [10] 黄辉, 罗宇, 吕欣, 等. 闭合复位经皮穿针治疗儿童胫腓骨远端骨骺、干骺端骨折[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(16): 1521-1524.
- [11] 朱渊, 徐向阳, 刘津浩, 等. 踝关节镜下微骨折手术治疗距骨骨软骨损伤[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(3): 211-214.
- [12] 王戎佳, 邵钦, 杨晨松, 等. Herbert 螺钉治疗 Mason II 型桡骨头骨折[J]. 中华手外科杂志, 2018, 34(2): 100-101.
- [13] 东海潮, 徐欣, 李培楠, 等. 微型钢板、Herbert 螺钉及可吸收棒内固定修复 Mason II 型桡骨头骨折[J]. 中国组织工程研究, 2019, 23(4): 518-524.
- [14] EL-MAHALLAWY Y, AL-MAHALAWY H. Herbert cannulated bone screw osteosynthesis in anterior mandibular fracture treatment: a comparative study with lag screw and miniplate [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 76(6): 1281.
- [15] 夏永杰, 韩镜明, 游超, 等. 闭合复位空心螺钉在儿童胫骨远端骨骺骨折中的应用[J]. 海南医学, 2018, 29(18): 2601-2603.
- [16] 邝国军, 骆永锋, 吴俊, 等. 两种微创疗法治疗胫骨远端骨折临床疗效分析[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(5): 450-454.
- [17] 徐松宝. Herbert 螺钉治疗骨折的临床疗效分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(22): 89-90.

(收稿日期: 2020-02-10 修回日期: 2020-06-01)

(上接第 3394 页)

- levels in allergic patients[J]. *J Asthma Res*, 2015, 52(2): 123-127.
- [15] 都萍, 肖玉联, 王静. 骨碱性磷酸酶对维生素 D 缺乏性佝偻病的临床诊断价值探讨[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(16): 2476-2478.
- [16] HERRMANN M, SEIBEL M. The amino and carboxyterminal crosslinked telopeptides of collagen type I, NTX-I and NTX-II: a comparative review[J]. *Clin Chimica Acta*, 2008, 393(1): 57.
- [17] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(2): 127-143.
- [18] 田勇, 白永莲, 刘墨霞. 3 岁内儿童维生素 D 缺乏性佝偻病的影响因素[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2017, 14(4): 71-75.

(收稿日期: 2020-01-18 修回日期: 2020-04-15)