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

周雨林[1],沈栋林[2*],王军[2],高莉莉[2],赵彤[2]

(1. 徐州医科大学研究生院,江苏 徐州 221004;2. 徐州医科大学附属医院儿科,江苏 徐州 221002)

摘要:目的 探讨幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,Hp)感染与特发性矮身材的关系及可能的影响机制。**方法** 选取 2017 年 9 月—2019 年 8 月于徐州医科大学附属医院就诊的特发性矮身材儿童,共 150 例。根据年龄将患儿分为 3～6 岁、7～12 岁、13～15 岁 3 个年龄段。在空腹状态下行^{13}C-尿素呼气试验(^{13}C-UBT 法)检测 Hp 感染情况。测定患儿身高和体重,计算体重指数(BMI)。ELISA 法检测血清生长抑素、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)水平。**结果** 随着年龄的增长,Hp 感染率逐渐增高。各年龄段 Hp 感染组与 Hp 未感染组比较,患儿身高均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),BMI 水平无明显差异($P>0.05$)。各年龄段 Hp 感染组血清生长抑素水平较 Hp 未感染组降低,差异有统计学意义($P<0.01$),而血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 特发性矮身材儿童感染 Hp 不会影响血清 IGF-1、IGFBP-3 水平,但可使血清生长抑素水平降低,体内血清生长抑素水平的降低可能加剧了特发性矮身材的程度。

关键词:特发性矮身材;幽门螺杆菌;生长抑素;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

中图分类号:R725.7 **文献标志码:**A **文章编号:**2096-3882(2022)03-0204-03

DOI:10.3969/j.issn.2096-3882.2022.03.009

特发性矮身材是指身高低于同种族、同年龄、同性别平均身高 2 个标准差以上,并且排除系统性、内分泌、营养、先天性骨骼异常、慢性疾患或者染色体异常、脑垂体发育异常等疾病,暂时无明确原因的身材矮小。特发性矮身材可能是一种多基因疾病,临床上无生长激素缺乏或明显的进行性病理改变[1]。长期临床随访研究发现,儿童矮小症在我国大陆部分地区的发病率仍居高不下[2]。特发性矮身材是儿童矮小症的常见病因之一,儿童矮小症不仅影响患儿的体格生长发育,还严重影响患儿的学习和生活。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是全世界范围内广泛存在且最为常见的细菌[2],是慢性胃炎、消化性溃疡的主要病因,也是胃癌和黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤的主要危险因子。儿童是 Hp 感染的高危人群,儿童期是生长发育的关键时期。近年来临床与基础研究结果显示,Hp 感染与多种胃肠激素的分泌有关,也与许多胃外疾病相关[3]。此外,有 Hp 感染与矮小症相关性的文献报道,但结论不一,因而矮小合并 Hp 感染的患儿是否需行 Hp 根除治疗也存在一定的争议。鉴于此,本研究旨在对特发性矮身材患儿的临床资料进行统计,分析 Hp 感染与特发性矮身材发生、发展的关系,为了解特发性矮身材的可能发病因素以及特发性矮身材儿童的治疗提供新思路。

1 资料和方法

1.1 一般资料和分组 选取 2017 年 9 月—2019 年 8 月于徐州医科大学附属医院就诊的符合特发性矮身材诊断标准[1]的患儿,共 150 例,年龄 3～15 岁,男 72 例,女 78 例。按照年龄将上述患儿分为以下年龄段:3～6 岁($n=44$)、7～12 岁($n=69$)、13～15 岁($n=37$)。所有儿童在空腹状态下行^{13}C-尿素呼气试验(^{13}C-UBT),阳性者为 Hp 感染组,阴性者为 Hp 未感染组。纳入标准:①2 种药物生长激素兴奋试验中至少有 1 项生长激素峰值≥10 μg/L;②身高小于正常同性别、同年龄身高 2 个标准差;③出生时身长和体重正常(身长≥49 cm,体重≥2.5 kg),身材匀称;④染色体正常。排除标准:①家族性矮小:父亲身高<160 cm 或(和)母亲身高<150 cm;②4 周内服用过抗生素、铋剂,2 周内服用质子泵抑制剂;③近 1 年内确诊迁延性腹泻、慢性腹泻或者近 1 个月内有急性腹泻患者;④患有慢性系统性疾病。患儿家属对本研究知情并签署同意书。本研究经徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准

* 通信作者,E-mail:sdlin@sina.com

(审批编号:XYFY2019-KL204-01)

1.2　观察指标　测定患儿身高和体重,计算体重指数(BMI)。留取清晨空腹血标本 1.5 ml,ELISA 法检测生长抑素、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)水平。采用^{13}C-UBT 法检测 Hp 感染情况。

1.3　统计学处理　采用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　各年龄段 Hp 感染情况比较　结果显示,Hp 感染率随年龄增长逐渐升高。不同年龄段 Hp 感染率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　各年龄组 Hp 感染率的比较〔例(%)〕

年龄	n	Hp 感染	Hp 未感染	P
3～6 岁	44	14(31.82)	30(68.18)	
7～12 岁	69	35(50.72)	34(49.28)	0.04
13～15 岁	37	20(54.05)	17(45.95)	

2.2　各年龄段 Hp 感染组与 Hp 未感染组儿童生长发育指标水平比较　各年龄段 Hp 感染组儿童较 Hp 未感染组儿童身高均降低,差异有统计学意义($P<0.05$),而 BMI 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3　各年龄段 Hp 感染组与 Hp 未感染组血清生长抑素、IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较　各年龄组 Hp 感染组较 Hp 未感染组血清生长抑素水平均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);而各年龄组 Hp 感染组与 Hp 未感染组血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 2　不同年龄段 Hp 感染组与 Hp 未感染组特发性矮身材儿童生长发育指标的比较

指标	3～6 岁		7～12 岁		13～15 岁	
	Hp 感染组(n=14)	Hp 未感染组(n=30)	Hp 感染组(n=35)	Hp 未感染组(n=34)	Hp 感染组(n=20)	Hp 未感染组(n=17)
身高(cm)	92.97±7.09	98.33±6.75*	121.35±7.02	125.72±5.95*	142.13±4.54	146.95±4.35*
BMI(kg/m^2)	16.52±1.80	18.76±2.13	25.12±1.88	25.25±3.91	46.80±2.54	48.16±2.07

与同一年龄段 Hp 感染组比较:* $P<0.05$

表 3　不同年龄段 Hp 感染组与 Hp 未感染组生长抑素、IGF-1、IGFBP-3 水平比较

指标	3～6 岁		7～12 岁		13～15 岁	
	Hp 感染组(n=14)	Hp 未感染组(n=30)	Hp 感染组(n=35)	Hp 未感染组(n=34)	Hp 感染组(n=20)	Hp 未感染组(n=17)
生长抑素(ng/L)	29.55±2.29	49.58±2.52*	30.43±2.67	50.56±2.77*	43.41±2.92	46.36±2.82*
IGF-1(mg/L)	145.44±6.37	148.86±7.73	139.29±22.91	147.15±9.81	149.01±12.76	151.55±7.68
IGFBP-3(μg/L)	4.14±0.96	4.69±0.90	4.63±0.98	5.10±0.10	4.61±1.03	5.29±1.09

与同一年龄段 Hp 感染组比较:* $P<0.05$

3 讨 论

特发性矮身材是儿童矮小常见的原因之一,其病因复杂,发病机制尚不明确,因此目前没有统一而有效的治疗方案。近年来,特发性矮身材发病机制的研究主要关注营养因素、遗传因素、生长激素-IGF-1 轴异常及体质性青春期延迟等方面。研究表明,Hp 感染可导致消化不良、能量摄入较少和营养不良[4],导致胃酸分泌减少,使肠道对某些病原体易感,出现腹泻症状,从而影响营养物质的吸收[5]。本研究结果显示,特发性矮身材儿童随着年龄的增长 Hp 感染率逐渐升高,其感染途径可能主要为家庭内传播,与水源、职业、居住环境、居住条件和受教育程度有关。

既往研究结果提出,儿童在 Hp 感染后其身高会低于健康儿童[6]。本研究结果显示,各年龄段特发性矮身材儿童感染 Hp 后,其身高及血清生长抑素水平均降低,而血清 IGF-1、IGFBP-3 水平无明显改变。因此,考虑特发性矮身材儿童身高差异与生长激素的促生长作用无明显相关,此实验结果与特发性矮身材定义内容一致[1]。Hp 感染是影响血清生长抑素产生与释放的因素之一。研究显示,Hp 感染后损伤胃肠道 D 细胞,导致血清生长抑素水平下降[7]。研究发现[8]生长抑素可抑制动物及健康人体内血浆食物抑制肽(peptide tyrosine tyrosine,PYY)浓度。PYY 是公认的抑制食欲的重要脑肠肽,其主要作用为参与营养摄入、能量负荷、营养成分的合成。此外,生长抑素具有促进进食后机体内环境稳定的作用,可刺激 T 细胞增生,减少疾病对儿童带来的负氮平衡等多种有利的生理调节功能。Hp 感染可导致血清生长抑素水平下降,影响 PYY 水平及有利的生理调节功能,这些因素可能影响儿童的生长发育(主要表现为生长速率减慢,导致身高较同年龄段儿童矮小)。综上结合本研究结果表明,特发性矮身材儿童合并 Hp 感染后,可能从营养方面影响患儿的生长发育。因而针对 Hp 感染的治疗,对于特发性矮身材合并 Hp 感染儿童的生长发育方面可能会产生一定的积极作用。本研究病例数有限,未做长期随访,对身高的影响程度还需扩大样本数,并开展后续的随访观察。

本研究为特发性矮身材合并 Hp 感染儿童的治疗提供了新的治疗思路。但特发性矮身材合并 Hp 感染的儿童是否需行 Hp 根除治疗仍有待进一步研究,且需对其作用机制进行基础和临床的深入探索。

参考文献:

[1] 娄丹,侯小霞,李克伟,等. 儿童特发性矮身材临床相关因素及疗效分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(36):112-114.

[2] Windle HJ,Kelleher D,Crabtree JE. Childhood Helicobacter pylori infection and growth impairment in developing countries:a vicious cycle[J]. Pediatrics,2007,119(3):e754-e759.

[3] Malfertheiner P,Megraud F,O'Morain CA,et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/Florence Consensus Report[J]. Gut,2012,61(5):646-664.

[4] Büyükgebiz A,Dündar B,Böber E,et al. Helicobacter pylori infection in children with constitutional delay of growth and puberty[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2001,14(5):549-551.

[5] Oderda G,Palli D,Saieva C,et al. Short stature and Helicobacter pylori infection in Italian children:prospective multicentre hospital based case-control study[J]. BMJ,1998,317(7157):514-515.

[6] 周建元,薛英,许春娣. 无症状幽门螺杆菌感染对郊区儿童生长发育影响的研究[J]. 临床儿科杂志,2001,19(3):160-161.

[7] Zavros Y,Paterson A,Lambert J,et al. Expression of progastrin-derived peptides and somatostatin in fundus and antrum of nonulcer dyspepsia subjects with and without Helicobacter pylori infection[J]. Dig Dis Sci,2000,45(10):2058-2064.

[8] Valderas JP,Irribarra V,Boza C,et al. Medical and surgical treatments for obesity have opposite effects on peptide YY and appetite:a prospective study controlled for weight loss[J]. J Clin Endocrinol Metab,2010,95(3):1069-1075.

收稿日期:2020-05-14 **修回日期**:2022-03-06

本文编辑:郭昊