

· 论著 · 头颈部 ·

缺血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3、维生素D表达对先天性甲低患儿智能发育的影响*

焦 洋 王战胜* 刘雨露 李 欣 李晨猛

商丘市第一人民医院NICU(河南 商丘 476000)

【摘要】目的探讨血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、维生素D(VD)表达对先天性甲状腺功能低下症(CH)患儿智能发育的影响。**方法**选择医院2021年12月至2023年6月收治的98例CH患儿，均检测血清IGFBP-3、VD表达，并接受6个月治疗，且于治疗结束时采用Gesell发育量表评估患儿智能发育状况。统计患儿入院时临床资料，分析血清IGFBP-3、VD表达水平对CH患儿智能发育的影响。**结果**98例CH患儿治疗6个月后，智能发育正常73例，占比74.49%，智能发育不良25例，占比25.51%；智能发育不良组血清促甲状腺激素(TSH)高于智能发育正常组，游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、VD、IGFBP-3水平低于智能发育正常组($P<0.05$)；经Logistic回归分析，TSH高水平是CH患儿智能发育不良的危险因素($OR>1$, $P<0.05$)，FT4、VD、IGFBP-3高水平是CH患儿智能发育不良的保护因素($OR<1$, $P<0.05$)；绘制受试者工作特征(ROC)曲线，结果显示，血清IGFBP-3、VD单独及联合预测CH患儿智能发育不良的曲线下面积(AUC)分别为0.812、0.791、0.903，均具有一定预测价值，且联合预测价值较高。**结论**CH患儿智能发育不良风险处于高水平高，血清IGFBP-3、VD是CH患儿智能发育不良的影响因素，且对CH患儿智能发育不良具有一定预测价值。

【关键词】先天性甲状腺功能低下；胰岛素样生长因子结合蛋白-3；维生素D；智能发育

【中图分类号】R581.2

【文献标识码】A

【基金项目】2023年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230986)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.11.010

The Effect of Serum Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3 and Vitamin D Expression on Intellectual Development in Children with Congenital Hypothyroidism*

JIAO Yang, WANG Zhan-sheng*, LIU Yu-lu, LI Xin, LI Sheng-meng.

NIUU, The First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476000, Henan Province, China

Abstract: Objective To explore the effects of serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and vitamin D (VD) expression on the intelligent development of children with congenital hypothyroidism (CH). **Methods** 98 children with CH admitted to the hospital from December 2021 to June 2023 were selected, and their serum levels of IGFBP-3 and VD were detected. They were treated for 6 months and their intellectual development status was evaluated using the Gesell developmental scale at the end of treatment. The clinical data of the children at admission were statistically analyzed, and the effects of serum IGFBP-3 and VD expression levels on the intelligent development of CH children were analyzed. **Results** After 6 months of treatment in 98 children with CH, there were 73 cases with normal intellectual development, accounting for 74.49%, and 25 cases with intellectual dysplasia, accounting for 25.51%. The serum levels of thyroid stimulating hormone (TSH) in the group with intellectual developmental disorders were higher than those in the group with normal intellectual development, while the levels of free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), VD, and IGFBP-3 were lower than those in the group with normal intellectual development ($P<0.05$). According to Logistic regression analysis, high levels of TSH were a risk factor for intellectual disability in children with CH ($OR>1$, $P<0.05$), while high levels of FT4, VD, and IGFBP-3 were protective factors for intellectual disability in children with CH ($OR<1$, $P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn, and the results showed that the area under the curve (AUC) of serum IGFBP-3 and VD alone and in combination predict intellectual dysplasia in children with CH. The AUC values were 0.812, 0.791, and 0.903, respectively, all of which had certain predictive value, and the combined predictive value was relatively high. **Conclusion** The risk of intellectual disability in children with CH is at a high level, and serum IGFBP-3 and VD are influencing factors for intellectual disability in children with CH, and have certain predictive value for intellectual disability in children with CH.

Keywords: Congenital Hypothyroidism; Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3; Vitamin D; Intelligent Development

先天性甲状腺功能减低症(congenital hypothyroidism, CH)是临床常见的儿科内分泌系统疾病，多数患儿出生时并无明显症状，随着病情进展，可使患儿出现精神萎靡、喂养困难、体重无增加或增长缓慢等症状，若未及时治疗，可导致甲状腺激素分泌异常，引起患儿生长迟缓、智力落后等症状，严重影响患儿的健康成长^[1-2]。且有研究指出，CH患儿在治疗后智能水平仍与健康儿童存在一定差距^[3]。因此，积极寻求影响

CH患儿智能发育的相关指标，对辅助临床改善CH患儿智能水平具有重要意义。血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)是血清中一种重要的生长调节因子，可与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)结合，调节IGF生物活性，对细胞的增殖、分化和代谢具有重要影响^[4]。彭桂美等^[5]研究指出，血清IGFBP-3水平与CH患儿体格发育具有一定关系^[5]。但其是否影

【第一作者】焦 洋，男，主治医师，主要研究方向：新生儿重症，早产儿CMV感染。E-mail: 1306743893@qq.com

【通讯作者】王战胜，男，主任医师，主要研究方向：新生儿重症。E-mail: 1306743893@qq.com

响CH患儿智能发育尚未明确。维生素D(vitamin D, VD)在人体生长发育过程中扮演着重要角色,不仅参与钙磷代谢调节,维持骨骼健康,还对神经系统的发育和功能维持具有潜在影响^[6]。且已有研究证实,VD水平可影响脑神经发育功能^[7]。但临床尚未有VD与IGFBP-3对CH患儿智能发育影响的相关研究。鉴于此,本研究旨在探讨血清IGFBP-3、VD表达对CH患儿智能发育的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医学伦理委员会审核批准。选择医院2021年12月至2023年6月收治的98例CH患儿为研究对象。

纳入标准:CH符合《儿科学(第9版)》^[8]中诊断标准;足月患儿,且出生时间<6个月;出生时体重>2.5kg;患儿监护人签署研究知情同意书。排除标准:合并先天性颅内疾病;合并葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、先天性肾上腺皮质增生症等其他内分泌遗传代谢性疾病;合并重度黄疸、出生后窒息等可能影响患儿智力发育的疾病;母亲孕期合并吸烟史或用药史;近3个月内服用过影响甲状腺激素或智力发育的药物;合并先天性智力低下;合并先天性免疫系统疾病或免疫系统缺陷;合并重要器官功能不全。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 0~6个月患儿口服6~8μg/kg左旋甲状腺素钠片(德国默克Merck KGaA,国药准字J20160065,规格:50μg/片),持续治疗6个月。

1.2.2 临床资料 统计患儿性别(男,女)、年龄、出生体重、母亲分娩方式(剖宫产、自然分娩)、母亲生育年龄、母亲妊娠期合并

症(高血压、糖尿病、甲状腺疾病)、母亲产次(<2次,≥2次)。

1.2.3 实验室指标 于患儿治疗前抽取肘静脉空腹静脉血5mL,以3000r/min转速离心10min,离心半径8cm,取上层血清待检,采用电化学发光法检测血清促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)水平,采用酶联免疫吸附法检测VD水平,采用磁微粒化学发光法检测血清IGFBP-3水平。

1.3 智能发育评估 治疗6个月时,采用Gesell发育量表^[9]评估患儿智能发育情况,该量表主要测试患儿适应性行为、大运动行为、精细动作行为、语言行为、个人-社交行为5个能区计算患儿发育商(DQ值),将DQ值>85视为智能发育正常,≤85视为智能发育不良。

1.4 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用[n(%)]表示,分别行t、 χ^2 检验;影响因素行Logistic回归分析;预测价值通过绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CH患儿智能发育情况 98例CH患儿治疗6个月后,智能发育正常73例,占比74.49%,智能发育不良25例,占比25.51%。

2.2 两组临床资料及实验室指标比较 智能发育不良组血清TSH高于智能发育正常组,FT3、FT4、VD、IGFBP-3水平低于智能发育正常组($P<0.05$);组间其他临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 智能发育正常组与智能发育不良组临床资料及实验室指标比较

项目		智能发育正常组(n=73)	智能发育不良组(n=25)	χ^2/t	P
性别[例(%)]	男	34(46.58)	12(48.00)	0.015	0.902
	女	39(53.42)	13(52.00)		
年龄(d)		16.74±2.15	17.01±2.36	0.529	0.598
出生体重(kg)		3.26±0.31	3.31±0.28	0.713	0.478
母亲分娩方式[例(%)]	剖宫产	31(42.47)	10(40.00)	0.047	0.829
	自然分娩	42(57.53)	15(60.00)		
母亲生育年龄(岁)		27.36±1.13	27.58±1.01	0.862	0.391
母亲妊娠期合并症[例(%)]	高血压	10(13.70)	3(12.00)	0.016	0.900
	糖尿病	21(28.77)	6(24.00)		
	甲状腺疾病	11(15.07)	4(16.00)		
母亲产次[例(%)]	<2次	51(69.86)	18(72.00)	0.041	0.840
	≥2次	22(30.14)	7(28.00)		
TSH(mU/L)		31.62±4.24	37.46±4.82	5.726	<0.001
FT3(pmol/L)		6.55±1.42	5.61±1.59	2.764	0.007
FT4(pmol/L)		7.01±1.47	6.33±0.92	2.219	0.029
VD(mmol/L)		63.02±5.69	56.69±5.03	4.930	<0.001
IGFBP-3(μg/L)		50.45±6.14	43.26±5.36	5.203	<0.001

2.3 CH患儿智能发育不良的影响因素分析 将2.2中有差异的指标作为自变量, 将CH患儿智能发育情况作为因变量(1=智能发育不良, 0=智能发育正常), 经Logistic回归分析, TSH高水平是CH患儿智能发育不良的危险因素($OR>1$, $P<0.05$); FT4、VD、IGFBP-3高水平是CH患儿智能发育不良的保护因素($OR<1$, $P<0.05$)。见表2。

2.4 血清IGFBP-3、VD表达对CH患儿智能发育不良的预测价值 将IGFBP-3、VD表达水平作为检验变量, CH患儿智能发育情况作为状态变量(1=智能发育不良, 0=智能发育正常), 绘制ROC曲线(见图1), 结果显示, 血清IGFBP-3、VD单独及联合预测CH患儿智能发育不良的曲线下面积(Area under curve, AUC)分别为0.812、0.791、0.903, 均具有一定预测价值。见表3。

表2 CH患儿智能发育不良的影响因素分析

项目	B	S.E.	Wald	P	OR	95%CI
TSH	0.360	0.112	10.381	0.001	1.434	1.152~1.785
FT3	-0.568	0.350	2.627	0.105	0.567	0.285~1.126
FT4	-1.284	0.576	4.966	0.026	0.277	0.090~0.857
VD	-0.345	0.105	10.842	0.001	0.708	0.577~0.870
IGFBP-3	-0.240	0.078	9.522	0.002	0.787	0.676~0.916
常量	29.694	10.008	8.803	0.003	-	-

表3 血清IGFBP-3、VD表达对CH患儿智能发育不良的预测价值

检验变量	AUC	标准误	P	95%CI	cut-off值	灵敏度	特异度	约登指数
IGFBP-3	0.812	0.048	<0.001	0.717~0.907	47.305 μ g/L	0.840	0.685	0.525
VD	0.791	0.047	<0.001	0.700~0.883	62.930mmol/L	0.960	0.603	0.563
联合	0.903	0.030	<0.001	0.842~0.962	-	0.880	0.822	0.702

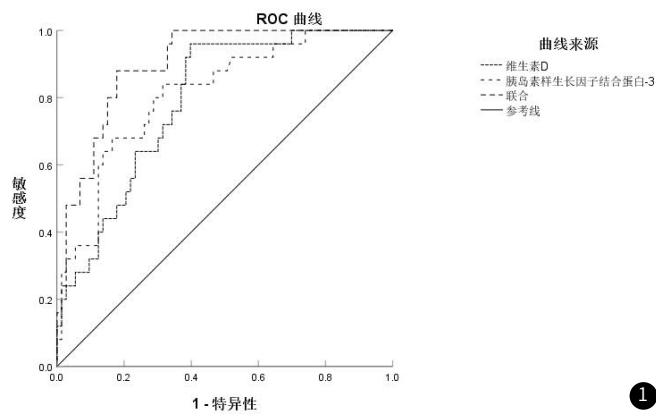


图1 血清IGFBP-3、VD表达水平预测CH患儿智能发育不良的ROC曲线。

3 讨 论

CH发病机制尚未明确, 临床认为主要与母亲孕期缺碘、家族遗传、胚胎期甲状腺轴发育异常等因素有关。左旋甲状腺素钠是临床治疗CH的常用药物, 可补充甲状腺激素, 调节甲状腺功能, 促进患儿生长发育。但有研究指出, 仍有部分患儿治疗后出现智力障碍, 影响患儿生长发育^[10]。而本研究结果显示, 98例CH患儿治疗6个月后, 智能发育不良25例, 占比25.51%, 可见CH患儿治疗后智能发育不良风险仍较高, 需积极寻求与智能发育相关指标, 为临床改善CH患儿智能发育情况提供新思路。

本研究结果显示, 智能发育不良组VD、IGFBP-3水平低于智能发育正常组, 且进一步经Logistic回归分析, VD、IGFBP-3高水平均是CH患儿智能发育不良的保护因素。分析其原因, VD属于类固醇化合物, 其活性形式1,25-二羟维生素D3能够穿过血脑屏障, 与脑内维生素D受体结合, 参与神经发生、神经突触可塑性调节及神经保护等过程, 对认知功能发育具有积极影响。而CH患儿由于甲状腺激素分泌不足, 可导致甲状腺滤泡中VD受体减少, 进而导致CH患儿机体VD水平低下^[11]。当CH患儿维生素水平越低则会改变多巴胺信号, 影响多巴胺能神经元, 导致多巴胺神经元关键因子减少, 造成参与智力活动和记忆的子系统明显减少, 最终导致CH患儿智力发育出现缺陷, 引起智能发育不良^[12]。IGFBP-3主要由肝脏合成, 其分泌受生长激素轴调控, 是评估儿童生长状况的常用指标^[13]。有研究指出, 甲状腺激素对IGFBP-3活性亦存在调控作用^[14]。因此, CH患儿处于甲状腺激素分泌不足状态时, IGFBP-3水平也会随之降低。此外, IGFBP-3水平可促进少突胶质细胞的增殖与成熟, 而少突胶质细胞对于髓鞘形成、保障神经冲动在脑区间的快速有效传导至关重要, 是学习记忆功能的细胞学基础^[15]。因此, 当IGFBP-3水平越低, 可引起少突胶质细胞生长不足, 进而导致CH患儿学习记忆功能无法发育, 最终影响患儿智能发育。同时, IGFBP-3水平越低, 也提示CH患儿甲状腺功能障碍越严重, 常规治疗效果不佳, 进而导

致患儿无法及时调整IGFBP-3水平，最终出现智能发育不良。最后，本研究绘制ROC曲线，结果显示，血清IGFBP-3、VD单独及联合预测CH患儿智能发育不良的AUC分别为0.812、0.791、0.903，均具有一定预测价值，且联合预测价值较高^[16]。临床可早期检测患儿血清IGFBP-3、VD水平，根据水平异常患儿积极给予针对性干预措施，进而改善患儿指标水平，降低智能发育不良发生风险。

此外，本研究结果还显示，智能发育不良组血清TSH高于智能发育正常组，FT4水平低于智能发育正常组，且经Logistic回归分析，TSH高水平是CH患儿智能发育不良的危险因素，FT4高水平是CH患儿智能发育不良的保护因素。分析其原因，TSH作为甲状腺功能的敏感指标，其水平升高往往提示甲状腺功能减退的严重程度较高。在CH患儿中，高水平的TSH可能通过影响甲状腺激素的合成与释放，进一步加剧甲状腺激素的缺乏状态，进而对患儿的神经系统发育产生不利影响。而FT4作为甲状腺激素的主要活性形式之一，其水平的高低直接反映了甲状腺激素在体内的实际作用效果。高水平的FT4有助于维持正常的神经发育过程，保护患儿免受智能发育不良的风险。而低水平的FT4则可能无法满足神经系统发育的需求，导致神经元分化、迁移和突触形成等关键过程受阻，进而增加智能发育不良的风险。同时，本研究中智能发育不良组FT3低于智能发育正常组，但经Logistic回归分析，结果显示，其并不是影响CH患儿智能发育的因素，分析其可能与本研究样本量少、多因素影响等有关，未来可增加样本量、进行多因素校正等以探究FT3与CH患儿智能发育的关系，并进一步验证本研究结论。

综上所述，CH患儿智能发育不良风险较高，血清IGFBP-3、VD是CH患儿智能发育不良的影响因素，且对CH患儿智能发育不良具有一定预测价值。

参考文献

- [1] 朱莎, 许静, 石然然, 等. 极低出生体重儿先天性甲状腺功能减低症与住院期间不良结局的关系 [J]. 中华儿科杂志, 2024, 62 (1): 29-35.
- [2] 王雪侠, 党晨滢. 2017—2020年郑州地区新生儿先天性甲状腺功能减低症初筛阳性率变化及受季节影响的情况分析 [J]. 河南医学研究, 2021, 30 (18): 3429-3430.
- [3] 韩宜姚, 白敏, 黄烈平, 等. 新生先天性甲状腺功能减退症患儿甲状腺功能检测指标及其智能发育状况分析 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (21): 4958-4960.
- [4] 刘梦雯, 赵森. 磁共振SWI序列联合血清Id1、IGFBP-3对脑胶质瘤术前分级的评估价值 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22 (2): 5-7.
- [5] 彭桂美, 邱明慧, 林蓉. 先天性甲状腺功能减低症患儿血清IGF-1、IGFBP-3和Hcy水平变化及其与体格发育的关系 [J]. 河北医学, 2022, 28 (9): 1479-1484.
- [6] 潘菲, 程锐, 张祥生. 血清维生素D水平与小儿先天性甲状腺功能减低症相关性研究 [J]. 东南国防医药, 2022, 24 (2): 162-166.
- [7] 秦莹, 仰曜芬. 维生素D与脑发育相关研究进展 [J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29 (4): 393-396.
- [8] 王卫平, 孙锐, 常立文. 儿科学 (第9版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 403-407.
- [9] 姜丽娜, 李明, 边旸. Gesell问卷用于评价小儿神经发育的信度及效度分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14 (13): 1133-1135.
- [10] 张祥生. 血清25羟维生素D水平与左旋甲状腺素治疗新生儿先天性甲状腺功能低下远期疗效的相关性 [J]. 河北医药, 2021, 43 (13): 1972-1975.
- [11] 龚正涛, 戴琼, 陈小红. 原发性甲状腺功能减低症患儿血清25(OH)D3及瘦素水平变化及其与甲状腺功能的相关性 [J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20 (14): 1494-1497.
- [12] 叶如霞, 黄燕. 早产儿血清维生素D水平与智能发育的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27 (1): 78-81.
- [13] 陈毅克, 黄敏菁, 黎素清, 等. 0~6岁儿童血锌、25-羟基维生素D、胰岛素样生长因子结合蛋白-3的水平及临床意义 [J]. 南昌大学学报(医学版), 2023, 63 (1): 61-64, 87.
- [14] 马勇, 王继锋, 张微. 左甲状腺素片及生长激素治疗特发性矮小儿童疗效及对血清IGF-1和IGFBP-3水平影响 [J]. 河北医学, 2020, 26 (3): 374-379.
- [15] 苏航, 蒋兴文. 血管性痴呆患者血清IGF-1、IGFBP-3表达水平与认知损害的相关性分析 [J]. 医学临床研究, 2022, 39 (2): 274-277.
- [16] 赵亚影, 禹海贺, 张圳峰, 等. 超声造影、DWI及血清TPO-Ab、TSH、TGA对甲状腺乳头状瘤的诊断价值分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21 (10): 80-83.

(收稿日期: 2024-05-05)

(校对编辑: 韩敏求)