

· 论 著 ·

# 矮小症患儿 EIF2AK3 基因多态性特征及其与不同剂量生长激素治疗前后 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 及骨代谢指标变化的相关性研究

苏 聘<sup>1</sup>, 于 欣<sup>2</sup>, 潘冬宁<sup>1\*</sup>

(1.南京医科大学附属南京医院,南京市第一医院儿科,江苏 南京 210000;  
2.江苏省南京市秦淮区妇幼保健所儿保科,江苏 南京 210000)

**[摘要]** 目的 探讨矮小症患儿真核翻译起始因子 2- $\alpha$  激酶 3(eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3, EIF2AK3)基因多态性特征及其与不同剂量生长激素治疗前后饥饿素(Ghrelin)、人摄食抑制因子 1(Nesfatin-1)、胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及骨代谢指标变化的相关性。方法 选取矮小症患儿 126 例作为研究对象,采用信封法,将以上患儿随机分为 A、B、C 三组,另选取同期健康体检的志愿者 126 例作为对照组, A 组采取的治疗剂量为 0.26 mg/kg, B 组采取的治疗剂量为 0.35 mg/kg, C 组采取的治疗剂量为 0.41 mg/kg, 分析矮小症患儿 EIF2AK3 基因多态性特征, 分析不同剂量生长激素水平的 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 及骨代谢指标变化情况。结果 通过对对照组和观察组的 EIF2AK3 基因多态性进行分析, 观察组和对照组的 EIF2AK3 基因中的 rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404 的基因型和等位基因比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 分析显示, rs1805165 等位基因中的 T、rs13045 等位基因中的 G、rs867529 等位基因中的 G、rs11684404 等位基因中的 C 的突变均会造成矮小症的发病; 3 组治疗 1 年后的身高[(111.35  $\pm$  3.85) vs. (112.82  $\pm$  2.9) vs. (114.81  $\pm$  3.88)cm]、身高标准差[(2.37  $\pm$  0.82) vs. (1.86  $\pm$  0.77) vs. (1.56  $\pm$  0.78)], 生长速率[(8.09  $\pm$  3.17) vs. (9.22  $\pm$  3.03) vs. (11.11  $\pm$  3.89)cm/年]、骨龄[(10.49  $\pm$  3.61) vs. (10.8  $\pm$  3.79) vs. (11.75  $\pm$  2.88)岁]、身高增加值[(1.31  $\pm$  0.26) vs. (1.32  $\pm$  0.58) vs. (1.37  $\pm$  0.64)cm]、成年身高预测值[(155.75  $\pm$  3.07) vs. (158.4  $\pm$  3.75) vs. (160.99  $\pm$  3.07)cm]以及遗传靶身高[(156.57  $\pm$  2.54) vs. (159.01  $\pm$  2.59) vs. (161.49  $\pm$  2.49)cm]比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 通过两两比较, 3 组随着使用生长激素剂量的升高, 患者的身高、身高标准差、生长速率、骨龄、身高年龄、身高增加值、遗传靶身高以及成年身高预测值呈现显著的升高趋势, 3 组的 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 均显著改善, 且随着治疗剂量的升高, 患者的 Ghrelin[(250.76  $\pm$  2.73) vs. (245.22  $\pm$  3.49) vs. (240.74  $\pm$  2.65)ng/L]显著降低, Nesfatin-1[(0.10  $\pm$  0.02) vs. (0.15  $\pm$  0.03) vs. (0.20  $\pm$  0.02) $\mu$ g/L]、IGF-1[(218.35  $\pm$  3.87) vs. (227.23  $\pm$  3) vs. (300.09  $\pm$  3.97) $\mu$ g/L]显著升高。结论 矮小症患儿 EIF2AK3 基因多态性主要表现在 rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404 的突变, 随着对患者的生长激素治疗剂量的升高, 其治疗效果显著。

**[关键词]** 侏儒症; EIF2AK3 基因; 多态性 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.03.015

**[中图分类号]** R584.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)03-0336-06

## Characteristics of EIF2AK3 gene polymorphism in children with short stature and its correlation with changes in Ghrelin, Nesfatin-1, IGF-1 and bone metabolism indexes before and after treatment with different doses of growth hormone

SU Dan<sup>1</sup>, YU Xin<sup>2</sup>, PAN Dong-ning<sup>1\*</sup>

(1. Department of Pediatrics, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, the First Hospital of Nanjing City, Jiangsu Province, Nanjing 210000, China; 2. Department of

[收稿日期] 2023-11-13

[基金项目] 江苏省自然科学基金项目(BK20190597)

[作者简介] 苏聘(1981-), 女, 湖南湘潭人, 南京医科大学附属南京医院, 南京市第一医院主治医师, 医学学士, 从事儿科疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail: pandongn@163.com

*Children Care, Maternal and Child Health Care Institute of Qinhuai District  
Jiangsu Province, Nanjing 210000, China)*

**[Abstract] Objective** To investigate the characteristics of eukaryotic translation initiation factor 2-alpha kinase 3 (EIF2AK3) gene polymorphism in children with short stature and its correlation with the changes in Ghrelin, Nesfatin-1, insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and bone metabolism indexes before and after treatment with different doses of growth hormone. **Methods** In total, 126 patients with short stature were selected as research subjects. The envelope method was used to randomly divide the above patients into groups A, B and C, and 126 healthy volunteers undergoing physical examination during the same period were selected as control group. The therapeutic dose was 0.26 mg/kg in group A, 0.35 mg/kg in group B, and 0.41mg/kg in group C. The polymorphism characteristics of EIF2AK3 gene in children with short stature were analyzed, and the changes in GHRL, Nesfatin-1, IGF-1 and bone metabolism indexes treated with different doses of growth hormone were also analyzed. **Results** By analyzing the EIF2AK3 gene polymorphism in the control group and the observation group, it was found that there were significant differences in the genotypes and allele frequencies of rs1805165, rs13045, rs867529, and rs11684404 in the EIF2AK3 gene in both groups ( $P < 0.05$ ). The analysis showed that mutations in T allele of rs1805165, G allele of rs13045, G allele of rs867529, and C allele of rs11684404 could lead to the onset of short stature. The differences in height [(111.35±3.85) vs. (112.82±2.9) vs. (114.81±3.88) cm], height standard deviation [(2.37±0.82) vs. (1.86±0.77) vs. (1.56±0.78)], growth rate [(8.09±3.17) vs. (9.22±3.03) vs. (11.11±3.89) cm/year], bone age [(10.49±3.61) vs. (10.8±3.79) vs. (11.75±2.88) years], height gain [(1.31±0.26) vs. (1.32±0.58) vs. (1.37±0.64) cm], predicted adult height [(155.75±3.07) vs. (158.4±3.75) vs. (160.99±3.07) cm], and genetic target height [(156.57±2.54) vs. (159.01±2.59) vs. (161.49±2.49) cm] after one year of treatment differed significantly among the three groups ( $P < 0.05$ ). Through pairwise comparisons, it was found that as the dosage of growth hormone increased, the height, height standard deviation, growth rate, bone age, height age, height gain, predicted adult height and genetic target height of the patients in the three groups showed a significant upward trend. The GHRL, Nesfatin-1, and IGF-1 in all three groups improved significantly. Furthermore, with an increase in the doses of treatment, GHRL [(250.76±2.73) vs. (245.22±3.49) vs. (240.74±2.65) ng/L] decreased significantly while Nesfatin-1 [(0.10±0.02) vs. (0.15±0.03) vs. (0.20±0.02) μg/L] and IGF-1 [(218.35±3.87) vs. (227.23±3) vs. (300.09±3.97) μg/L] increased significantly in patients. **Conclusion** The polymorphism of EIF2AK3 gene in children with short stature is mainly manifested in rs1805165, rs13045, rs867529, rs11684404 mutations. With the increase of the dose of growth hormone for patients, its therapeutic effect is significant.

**[Key words]** short stature; EIF2AK3 genes; polymorphism

流行病学调查显示,特发性矮小症在我国的发病率为3%<sup>[1]</sup>,且呈现逐年上升的趋势,对于机体的心理以及生理均具有负面影响。目前临床研究<sup>[2]</sup>显示,特发性矮小症的病因较为复杂,在对患儿进行诊断过程中,建议针对患儿的临床症状以及实验室诊断,对患儿进行综合评估<sup>[3]</sup>。真核翻译起始因子2-α

激酶3(EIF2AK3)的基因多态性与生长激素水平呈现显著的相关性,研究<sup>[4]</sup>显示,EIF2AK3主要存在于成骨细胞中,通过对多种生物活性物质,如骨细胞生长因子以及钙磷等的调节作用,改善骨骼的形成,因此,EIF2AK3基因的多态性在一定程度上决定了机体的身高。除骨骼发育外,机体的营养物质的吸收也是影响发育的重要因素。饥饿素

(Ghrelin)通过对进食以及增重的调控作用,进而影响机体的生长发育。人摄食抑制因子1(Nesfatin-1)可通过对胃酸的分泌作用,对中枢神经的调节作用,影响营养物质的吸收。胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)可通过对组织摄取葡萄糖能力的提升,刺激糖原增生和糖酵解,改善患者的脂类代谢<sup>[5]</sup>。Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1共同通过机体的生长发育调控,影响身高。本研究主要通过矮小症患者 EIF2AK3 基因多态性特征及其与不同剂量生长激素治疗前后 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 及骨代谢指标变化的相关性研究,以期临床治疗提供指导意义。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年6月—2021年6月在南京医科大学附属南京医院进行诊断并进行治疗的矮小症患者126例为研究对象,其中男性66例,女性60例,年龄6~12岁,平均(9.55±2.36)岁,体重为24.36~34.15 kg,平均(30.25±2.11)kg,身高为130.23~141.32 cm,平均(135.55±2.59)cm。随机分为A、B、C组,3组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。另选取同期健康体检的志愿者126例作为对照组。观察组和对照组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),观察组身高和体重低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。纳入标准:①均符合特发性矮小症诊断标准<sup>[6]</sup>;②均经实验室以及影像学确诊。排除标准:①先天性畸形患儿;②甲状腺功能异常患儿;③宫内发育迟缓患儿;④特纳综合征患儿。

所有患儿家属均签署知情同意书,并通过医院伦理委员会论证(伦审号:NJDYLS201904009)。

#### 1.2 研究方法

1.2.1 EIF2AK3 基因多态性检测 抽取患者治疗前的外周静脉血,使用EDTA抗凝处理后的全血3 mL在2 500 r/min状态下离心2 min,取细胞上清得到血浆,通过QIAAMPDNABloodMiniKit试剂盒进一步纯化血浆DNA,得到血浆后放置-20℃保存待测。根据Genebank发布的人rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404、rs6547787的基因序列进行点位设计。PCR反应体系为25 μL,其中含10xbuffer 2.5μL、dNTPS 1 μL、TaqDNA聚合酶0.4 μL、DNA模板1 μL、引物1 μL、ddH<sub>2</sub>O补足。扩增方法:95℃条件下预变性5 min,94℃变性30 s,50~60℃退火时间30 s,72℃延伸10 min,一共35个循环。通过试剂盒对目标片段回收,处理后

通过DNA测序仪完成测定。基因的分型采用半巢式聚合酶链式反应连接的限制性片段长度多态性分析方法对患者样本的基因进行多态性分型<sup>[6]</sup>。

表1 3组一般资料比较

Table 1 Comparison of general information among the three groups

组别	性别(例数)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)
	男性	女性			
A组	20	22	9.60±2.36	30.29±1.09	115.53±2.19
B组	21	21	9.56±2.56	30.24±2.89	115.18±2.55
C组	25	17	9.49±1.46	30.19±1.49	115.94±1.75
$\chi^2/F$ 值	1.336	0.774	0.027	1.269	
P值	0.513	0.441	0.974	0.285	

表2 观察组和对照组一般资料比较

Table 2 Comparison of general information between observation group and control group

组别	性别(例数)		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	体重 ( $\bar{x} \pm s$ , kg)	身高 ( $\bar{x} \pm s$ , cm)
	男性	女性			
观察组	66	60	9.55±2.36	30.25±2.11	115.55±2.59
对照组	61	65	9.86±2.12	32.56±3.42	135.79±3.08
$\chi^2/F$ 值	0.397	1.097	6.453	56.456	
P值	0.529	0.274	<0.001	<0.001	

1.2.2 治疗 患者采取重组人生长激素(长春金赛药业股份有限公司,国药准字S10980101,生产批号:20190102,皮下注射),其中A组采取的治疗剂量为0.26 mg/kg,B组采取的治疗剂量为0.35 mg/kg,C组采取的治疗剂量为0.41 mg/kg<sup>[7]</sup>。

#### 1.3 观察指标

1.3.1 Hardy-Weinberg 平衡检验 rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404、rs6547787的多态性基因频率的观察值以及预测值的比较采用Hardy-Weinberg平衡检验。

1.3.2 观察组以及对照组的EIF2AK3基因多态性分析 分别对患儿的EIF2AK3基因中的rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404、rs6547787的基因频率以及基因型之间的差异进行比较。

1.3.3 3组的治疗效果比较 分别对3组治疗后的身高、身高标准差、生长速率、骨龄、骨龄增加值、身高年龄、身高年龄增加值以及成年身高预测值进行比较。身高、身高标准差、生长速率采用身高体重仪进行测量,骨龄、骨龄增加值、身高年龄、身高年龄增加值、遗传靶身高以及成年身高预测值采用标准骨龄片进行测量和预测。

1.3.4 3组的Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1水平比较 分别对3组的治疗前以及治疗后的Ghrelin、

Nesfatin-1、IGF-1 水平进行比较。

**1.3.5 3 组的骨代谢指标比较** 采集患儿血清样本后,采用酶联免疫试验对患儿碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)、I 型胶原羧基末端肽(type I collagen c-terminal peptide, I CTP)、I 型前胶原羧基末端肽(procollagen type I carboxyl terminal peptide,P I CP)及骨钙素(bone gla protein,BGP)水平进行检测,试剂盒均购自上海罗氏公司。

**1.3.6 相关性分析** 采用线性分析,研究 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 与 ALP、I CTP、P I CP、BGP 水平之间的相关性。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 20.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验、单因素方差分析和 LSD-*t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 Hardy-Weinberg 平衡检验** 通过对患者的 Hardy-Weinberg 平衡检验分析,患者的 rs1805165 ( $\chi^2 = 0.052, P = 0.776$ )、rs13045 ( $\chi^2 = 0.041, P = 0.669$ )、rs867529 ( $\chi^2 = 0.044, P = 0.885$ )、rs11684404 ( $\chi^2 = 0.033, P = 0.899$ )、rs6547787 ( $\chi^2 = 0.029, P = 0.990$ ) 位点基因多态性分布符合 Hardy-Weinberg 平衡,数据来自同一个样本群体。

**2.2 观察组与对照组的 EIF2AK3 基因多态性分析** 通过对观察组和对照组的 EIF2AK3 基因多态性

进行分析,观察组和对照组 EIF2AK3 基因中的 rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404 的基因型及等位基因的比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),分析显示,rs1805165 等位基因中的 T、rs13045 等位基因中的 G、rs867529 等位基因中的 G、rs11684404 等位基因中的 C 的突变均会造成矮小症的发病。见表 3。

**2.3 3 组的治疗效果比较** 3 组治疗后的身高、身高标准差、生长速率、骨龄、身高增加值、成年身高预测值和遗传靶身高比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),3 组随着使用生长激素剂量的升高,患儿的身高、身高标准差、生长速率、骨龄、身高年龄、身高增加值、遗传靶身高以及成年身高预测值呈现显著的升高趋势,见表 4。

**2.4 3 组的 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 比较** 3 组治疗前的 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 之间的差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,3 组的 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 均治疗前改善,且随着治疗剂量的升高,患者的 Ghrelin 显著降低,Nesfatin-1、IGF-1 显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 5。

**2.5 3 组的骨代谢指标比较** 治疗前,3 组的骨代谢比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,3 组 ALP、I CTP、P I CP、BGP 水平均较治疗前降低,且随着治疗剂量的升高,其 ALP、I CTP、P I CP、BGP 水平呈现显著的下降趋势,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 6。

表 3 观察组与对照组的 EIF2AK3 基因多态性分析

Table 3 Analysis of EIF2AK3 gene polymorphism in observation group and control group

( $n = 126$ , 基因数,%)

组别	rs1805165					rs13045				
	基因型			等位基因		基因型			等位基因	
	GG	TG	TT	G	T	AA	AG	GG	A	G
观察组	35(42.17)	60(49.18)	31(65.96)	130(45.14)	122(56.48)	34(46.58)	60(45.45)	32(68.09)	128(46.04)	124(54.87)
对照组	48(57.83)	62(50.82)	16(34.04)	158(54.86)	94(43.52)	39(53.42)	72(54.55)	15(31.91)	150(53.96)	102(45.13)
$\chi^2$ 值	6.861			6.351		7.581			3.881	
<i>P</i> 值	0.032			0.012		0.023			0.489	
组别	rs867529					rs11684404				
	基因型			等位基因		基因型			等位基因	
	CC	CG	GG	C	G	TT	TC	CC	C	T
观察组	32(39.51)	65(52.00)	29(63.04)	109(40.82)	143(60.34)	29(39.19)	61(49.59)	36(65.45)	133(57.08)	119(43.91)
对照组	49(60.49)	60(48.00)	17(36.96)	158(59.18)	94(39.66)	45(60.81)	62(50.41)	19(34.55)	100(42.92)	152(56.09)
$\chi^2$ 值	6.901			19.121		8.721			8.691	
<i>P</i> 值	0.032			<0.001		0.013			0.003	
组别	rs6547787									
	基因型			等位基因						
	TT	TG	GG	G	T					
观察组	26(47.27)	65(52.00)	35(48.61)	135(50.19)	117(49.79)					
对照组	29(52.73)	60(48.00)	37(51.39)	134(49.81)	118(50.21)					
$\chi^2$ 值	0.421			0.012						
<i>P</i> 值	0.811			0.029						

表4 3组的治疗效果比较

Table 4 Comparison of therapeutic effects among the three groups

(n=42, x±s)

组别	身高(cm)		生长速率	骨龄(岁)		身高增加值	骨龄增加值	成年身高预测值	遗传靶身高
	身高(cm)	身高标准差	(cm/年)	骨龄(岁)	骨龄(岁)	(cm)	(岁)	(cm)	(cm)
A组	111.35±3.85	2.37±0.82	8.09±3.17	10.49±3.61	1.29±0.79	1.31±0.26	155.75±3.07	156.57±2.54	
B组	112.82±2.9*	1.86±0.77*	9.22±3.03*	10.8±3.79*	1.61±0.63*	1.32±0.58	158.4±3.75*	159.01±2.59*	
C组	114.81±3.88*#	1.56±0.78*#	11.11±3.89*#	11.75±2.88*#	1.97±0.87*#	1.37±0.64	160.99±3.07*#	161.49±2.49*#	
F值	19.365	12.612	15.733	21.087	15.442	0.526	15.059	12.336	
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.421	<0.001	<0.001	

\* P值<0.05与A组比较 # P值<0.05与B组比较(LSD-t检验)

表5 3组 Ghrelin、Nesfatin-1、IGF-1 比较

Table 5 Comparison of Ghrelin, Nesfatin-1 and IGF-1 among the three groups

(n=42, x±s)

组别	Ghrelin(ng/L)		IGF-1(μg/L)		Nesfatin-1(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	260.02±3.59	250.76±2.73 <sup>a</sup>	99.38±2.57	218.35±3.87 <sup>a</sup>	0.09±0.02	0.10±0.02 <sup>a</sup>
B组	261.17±3.93	245.22±3.49 <sup>a*</sup>	99.08±3.74	227.23±3 <sup>a*</sup>	0.08±0.02	0.15±0.03 <sup>a*</sup>
C组	261.72±3.15	240.74±2.65 <sup>a*#</sup>	99.85±3.98	300.09±3.97 <sup>a*#</sup>	0.07±0.01	0.20±0.02 <sup>a*#</sup>
F值	0.581	20.363	0.932	21.083	0.187	19.449
P值	0.152	<0.001	0.099	<0.001	0.995	<0.001

aP值<0.05与治疗前比较(配对t检验) \* P值<0.05与A组比较 # P值<0.05与B组比较(LSD-t检验)

表6 3组骨代谢指标比较

Table 6 Comparison of bone metabolism indexes among the three groups

(n=42, x±s)

组别	ALP(U/L)		I CTP(mg/L)		P I CP(μg/L)		BGP(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	151.52±2.86	135.77±2.65 <sup>a</sup>	16.85±3.9	7.84±3.74 <sup>a</sup>	355.56±2.65	314.3±2.55 <sup>a</sup>	77.32±3.26	45.59±2.98 <sup>a</sup>
B组	151.15±3.73	126.31±2.65 <sup>a*</sup>	16.64±3.58	5.74±3.91 <sup>a*</sup>	355.03±3.44	286.81±2.78 <sup>a*</sup>	77.14±3.96	40.36±3.72 <sup>a*</sup>
C组	151.63±3.99	104.61±2.48 <sup>a*#</sup>	16.96±3.95	3.92±1.37 <sup>a*#</sup>	355.48±3.42	257.09±3.59 <sup>a*#</sup>	77.12±3.17	35.43±3.16 <sup>a*#</sup>
F值	0.082	15.651	0.514	18.863	0.605	10.929	0.678	20.085
P值	0.912	<0.001	0.521	<0.001	0.412	<0.001	0.412	<0.001

aP值<0.05与治疗前比较(配对t检验) \* P值<0.05与A组比较 # P值<0.05与B组比较(LSD-t检验)

2.6 相关性分析 通过相关性分析,患者的 Ghrelin 与 ALP、I CTP、P I CP、BGP 呈现负相关, Nesfatin-1、IGF-1 与 ALP、I CTP、P I CP、BGP 呈现正相关(P<0.05),见表7。

表7 相关性分析

Table 7 Correlation analysis

指标	Ghrelin		IGF-1		Nesfatin-1	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
ALP	-0.735	<0.001	0.751	<0.001	0.762	<0.001
I CTP	-0.883	<0.001	0.823	<0.001	0.778	<0.001
P I CP	-0.748	<0.001	0.715	<0.001	0.767	<0.001
BGP	-0.814	<0.001	0.716	<0.001	0.799	<0.001

3 讨 论

在对矮小症患者的诊疗过程中,确诊时间越早,实现个人增长的潜力也越大[8]。研究[9]显示,儿童生长发育障碍与遗传、内分泌障碍以及环境等多种因素的影响。而在众多影响因素中,患者的遗传基因发挥重要的作用[10]。在对患者的遗传基因的分

析中,目前已经显示超过80个以上的身高相关的基因,而根据基因突变的频率,此类基因又可以分为高频突变基因以及低频突变基因等。而在高频遗传基因的分析中,EIF2AK3基因主要通过对糖蛋白、胶原蛋白以及蛋白聚糖的显著性调控作用[11]。而在软骨的特殊的解剖作用,在较低能量代谢以及低氧环境下,其的新陈代谢具有一定的优势。但是在不同的细胞条件下,例如机体的蛋白质的需求量以及病理发生改变,均会造成 EIF2AK3 相关蛋白质稳定性下降,进而造成局部蛋白质的折叠异常[12]。而随着折叠异常的逐步增多,骨细胞的代谢能力显著降低。

而在本研究中,通过对患儿的 EIF2AK3 基因多态性的分析,患者的 rs1805165 等位基因中的 T、rs13045 等位基因中的 G、rs867529 等位基因中的 G、rs11684404 等位基因中的 C 的突变均会造成矮小症的发病,提示在 EIF2AK3 基因突变中,会造成

EIF2AK3 相关蛋白以二聚体形式被磷酸化<sup>[13]</sup>,进一步导致蛋白质的翻译能力的下降,同时对于骨细胞的凋亡进行促进,局部组织的氧化应激反应水平显著下降。在国外的研究中指出<sup>[14]</sup>,EIF2AK3 基因的突变可能造成较为严重的发育缺陷。所以在对患者的 EIF2AK3 基因筛查中,建议及时有效对进行干预,提升患儿成年后的身高预测值。

而在对患儿的治疗中,随着生长激素剂量水平的显著升高,其治疗效果显著。同时通过对其身高以及骨龄情况的比较,随着生长激素剂量的显著升高,其身高水平显著升高。分析认为,矮小症的发生与机体局部生长激素水平的分泌不足呈现显著的相关性,随着生长激素水平的升高,机体的升高变化量呈现显著的升高趋势。Nesfatin-1 属于周围脂肪组织和周围中枢神经系统释放的多肽类物质,主要作用是通过对患者的食物摄入以及胰腺细胞释放胰岛素的抑制,进一步对机体的生长发育进行调控<sup>[15]</sup>。Ghrelin 主要是在营养不良的状态下呈现显著的上升趋势,主要反映了机体软骨细胞的营养供应以及氧气供给条件,对于患者的预后具有积极的意义。同时既往的研究指出<sup>[16-17]</sup>,Ghrelin 水平与机体的矿物质的吸收以及铁代谢呈现显著的相关性。IGF-1 属于多属于多肽类蛋白,通过对患儿的 IGFBP-3 的显著性结合,进一步对 IGF-1 的显著性调节。所以在矮小症患儿的治疗中,通过对患儿的生长激素—胰岛素样生长因子轴的调控作用,进而对其骨代谢水平进行调控<sup>[18]</sup>。而在本研究中,通过对患儿的骨代谢水平的分析中,患儿的骨代谢指标与以上指标呈现显著的相关性。本研究的创新性将基因多态性与治疗效果的量化指标进行相关性构建,对于临床早期效果预测以及未来基因学治疗均具有重要的意义。

综上所述,矮小症患者 EIF2AK3 基因多态性主要表现在 rs1805165、rs13045、rs867529、rs11684404 的突变,随着对患儿的生长激素治疗剂量的升高,其治疗效果显著。

[参考文献]

[1] Andrade DG, Basso RM, Castiglioni M, et al. Description of the D4/D4 genotype in Miniature horses with dwarfism[J]. J Vet Diagn Invest, 2020, 32(1): 99-102.

[2] Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(12): 3287-3301.

[3] Jin W, Cheng FX, Xiao MS, et al. Concurrent occurrence of chronic lymphocytic thyroiditis with hypothyroidism and growth hormone deficiency in a Turner's syndrome patient [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011, 24(3/4): 237-239.

[4] 赵莉莉, 朱一琳, 袁珂, 等. 重组人生长激素改善 ACAN 基因变异致家族性矮小的疗效观察及文献复习[J]. 临床儿科杂志, 2021, 39(1): 59-64.

[5] 郑嘉辉, 冷奇颖, 张为露, 等. 矮小体型芦花鸡 GHR 基因突变类型分析及其与正常体型芦花鸡发育差异研究[J]. 农业生物技术学报, 2021, 29(10): 1978-1989.

[6] 王晓艳, 谢蓉蓉, 吴海瑛, 等. 五个 ACAN 基因变异致身材矮小家系的临床及遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(10): 942-946.

[7] 刘强, 王帅, 裴国田, 等. 矮小同源盒基因启动子区域甲基化诊断肺癌价值的 meta 分析[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(7): 490-496.

[8] 陈志玫, 刘静, 孙利伟, 等. 特发性矮小患儿矮小同源盒基因突变与血清胰岛素样生长因子-1 水平关系的研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(9): 1696-1699.

[9] 张龙江, 苏喆, 李湘蕾, 等. FGFR3 基因 K650T 变异致家族性黑棘皮病并身材矮小[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(8): 824-826.

[10] 孙洁, 姜丽红, 鲍鹏丽, 等. NPR2 基因突变致 Maroteaux 型肢端肢中发育不全 1 例[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(12): 944-946.

[11] 任雪珠, 张树森, 蔡志刚, 等. RASSF1A 和 SHOX2 基因甲基化检测联合快速现场细胞学评价对肺癌的诊断价值[J]. 天津医药, 2022, 50(3): 319-323.

[12] 唐华, 廖洪春, 岑玉兰, 等. 肺癌患者血浆甲基化 SHOX2、RASSF1A 基因的检测分析[J]. 山东医药, 2020, 60(24): 5-8.

[13] 邱明芳, 刘子勤, 陈晓波. ATR 基因变异致兄弟同患塞克尔综合征 1 型[J]. 中华医学遗传学杂志, 2021, 38(10): 973-976.

[14] Savarirayan R, Irving M, Harmatz P, et al. Growth parameters in children with achondroplasia: A 7-year, prospective, multinational, observational study [J]. Genet Med, 2022, 24(12): 2444-2452.

[15] Maruyama R, Mayuzumi Y, Morisawa J, et al. Transgenic rice plants expressing the alpha-L-arabinofuranosidase of Coprinopsis cinerea exhibit strong dwarfism and markedly enhanced tillering[J]. Plant Bio, 2021, 38(3): 379-386.

[16] Hwang SW, Hwang K, Tukeshev SK. Craniofacial features of dwarfism in the paintings of velázquez[J]. J Craniofac Surg, 2023, 34(6): 1804-1806.

[17] Yang YK, Ogando CR, Wang See C, et al. Changes in phenotype and differentiation potential of human mesenchymal stem cells aging in vitro [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 131.

[18] Shen S. Phenotypic characterization and differential gene expression analysis reveal that dwarf mutant dwf dwarfism is associated with gibberellin in eggplant [J]. Horticulturae, 2021, 7(5): 114.