

论著·临床研究

骨特异性碱性磷酸酶和血钙在佝偻病早期诊断中的价值研究

齐佳华

(天津市儿童医院/天津大学儿童医院,天津 300134)

[摘要] 目的 研究骨特异性碱性磷酸酶(BALP)和血钙对早期发现、诊断佝偻病的应用价值。方法 选取 2020 年 10 月至 2021 年 10 月在该院门诊就诊的 773 例患儿为研究对象,临床初筛有夜惊、多汗、烦躁不安、腓肠肌痉挛、双下肢疼痛症状,采用免疫渗滤和全血干化学技术进行 BALP 检测;同时采用极谱分析法,随机检测其中 161 例患儿的血钙水平。结果 773 例患儿中 BALP 正常 139 例(18.0%),BALP 临界值 517 例(66.9%),BALP 异常 117 例(15.1%)。各年龄组患儿间,BALP 临界值和异常值检出率最高的为 1 个月至小于 1 岁组(分别为 62.7%、22.8%),最低的为大于或等于 7 岁组(分别为 63.3%、6.1%),BALP 检测值伴随年龄增长逐渐下降,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。而不同性别患儿和不同季节组间 BALP 检测值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。在同时检测 BALP 和血钙水平的 161 例患儿中,血钙水平均在正常范围,BALP < 250 U/L 组血钙水平高于 BALP ≥ 250 U/L 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 相对于血钙水平,儿童 BALP 检测更加敏感且操作简捷,对早期发现、诊断佝偻病具有较高应用价值。

[关键词] 骨特异性碱性磷酸酶; 血钙; 佝偻病; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.018

中图法分类号:R720.5

文章编号:1009-5519(2024)05-0806-03

文献标识码:A

Study on the value of bone specific alkaline phosphatase and
blood calcium in the early diagnosis of rickets

QI Jiahua

(Tianjin Children's hospital/Children's Hospital of Tianjin University, Tianjin 300134, China)

[Abstract] **Objective** To verify the application value of bone special alkaline phosphatase (BALP) and blood calcium in the early discovery and diagnosis of rickets. **Methods** A total of 773 children treated in the outpatient department of our hospital from October 2020 to October 2021 were selected, and the symptoms of night terror, hyperhidrosis, irritability, gastrocnemius spasm and pain of both lower limbs were initially screened. BALP was detected by immunofiltration and whole blood dry chemistry. At the same time, the blood calcium levels of the 161 children were randomly detected by polarographic analysis. **Results** Among the 773 children, 139 cases (18.0%) had normal BALP, 517 cases (66.9%) had critical BALP, and 117 cases (15.1%) had abnormal BALP. Among all age groups, the highest BALP critical value and outlier detection rates were in the group from one month to less than one year old (62.7% and 22.8%, respectively), and the lowest was in the group greater than or equal to seven years old (63.3% and 6.1%, respectively). The BALP detection values gradually decreased with the increase of age, and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in BALP detection values between different genders and different seasons ($P > 0.05$). In 161 children whose BALP and blood calcium levels were measured at the same time, the blood calcium levels were in the normal range. The serum calcium level of the BALP < 250 U/L group was higher than that of the BALP ≥ 250 U/L group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with blood calcium level, BALP detection in children is more sensitive and simple to operate, which has high application value for early detection and diagnosis of rickets

[Key words] Bone special alkaline phosphatase; Blood calcium; Rickets; Early diagnosis

营养性佝偻病是儿童最常见的佝偻病类型,主要引起患儿骨骼病变,同时影响肌肉发育和神经兴奋性,以及循环、消化、免疫等多系统的正常功能^[1],严

重者引起骨骼畸形,阻碍儿童生长发育。该病预防方法简单,但常因其初期症状缺乏特异性而被忽视,因此及早发现和诊治佝偻病在儿童保健工作中显得尤

为重要。本文通过检测骨特异性碱性磷酸酶(BALP)和血钙,旨在验证两者对早期发现和诊断佝偻病的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究资料 选取 2020 年 10 月至 2021 年 10 月在本院门诊就诊的患儿 773 例,临床上均有一种或多种疑似佝偻病初期的症状,如夜惊、多汗、烦躁不安、腓肠肌痉挛或双下肢疼痛等,且均未发现有骨骼形态上的变化。本研究在保障患儿家属知情同意的前提下开展。排除标准:(1)14 d 内有急性感染史;(2)患影响骨骼代谢的疾病,如肝肾、心脏功能不全或其他内分泌相关疾病;(3)有家族遗传疾病史或先天性疾病史;(4)短期内曾服用锌、钙等制剂。

1.2 方法

1.2.1 收集一般资料 收集资料包括患儿性别、年龄、就诊时间。按性别分组:男 466 例,女 307 例;按年龄分组:年龄分布在 1 个月至 9 岁,1 个月至小于 1 岁共 311 例,1~<3 岁 290 例,3~<7 岁 123 例,≥7 岁 49 例,所有患儿均无青春期启动。就诊时间按四季划分:春季 197 例,夏季 247 例,秋季 207 例,冬季 122 例。

1.2.2 检测方法与判定标准 使用北京中生金域诊断技术股份有限公司生产的免疫试剂盒进行 BALP 检测,该试剂利用免疫渗滤和全血干化学技术原理制成,采用目测半定量法与标准比色板比较来完成 BALP 活性测定,判定标准为: BALP ≤ 200 U/L 为正常值; BALP > 200 ~ < 250 U/L 为临界值,提示可疑佝偻病; BALP ≥ 250 U/L 为异常值,可诊断佝偻病^[2]。对其中 161 例随机样本进行血钙检测,采用线扫极谱分析法进行测定,检测仪器是济南齐力医疗器械有限公司的 QL8000C 型微量元素分析仪,结果判定依据厂家提供的标准参考值,血钙正常范围为 1.05~1.80 mmol/L。

1.3 统计学处理 应用 SPSS23.0 软件对数据进行统计学分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用 *t* 检验;以百分比表示计数资料,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同性别、年龄患儿及不同季节的 BALP 检测结果比较 773 例患儿中 BALP 正常 139 例(18.0%),BALP 临界值 517 例(66.9%),BALP 异常 117 例(15.1%),后两者总检出率为 82.0%。BALP 检测结果在不同性别患儿及不同季节组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),在不同年龄段间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。说明 BALP 值在不同性别、季节方面不具有可比性,而年龄段越低,BALP 临界值和异常值检出率越高。

2.2 不同 BALP 值分组间的血钙水平比较 发现 161 例患儿血钙水平波动在 1.05~1.71 mmol/L,均

属正常范围, BALP < 250 U/L 组的血钙水平 $[(1.30 \pm 0.13) \text{ mmol/L}]$ 高于 BALP ≥ 250 U/L 组 $[(1.28 \pm 0.11) \text{ mmol/L}]$,但差异无统计学意义($t = 0.649, P = 0.517$)。

表 1 不同性别、年龄患儿及不同季节的 BALP 检测结果比较[n(%)]

项目	n	正常值	临界值	异常值	χ^2	P
性别					4.446	0.108
男	466	86(18.4)	300(64.4)	80(17.2)		
女	307	53(17.3)	217(70.7)	37(12.0)		
年龄					31.251	<0.001
1 个月至小于 1 岁	311	45(14.5)	195(62.7)	71(22.8)		
1~<3 岁	290	52(17.9)	204(70.4)	34(11.7)		
3~<7 岁	123	27(22.0)	87(70.7)	9(7.3)		
≥7 岁	49	15(30.6)	31(63.3)	3(6.1)		
季节					8.555	0.200
春季	197	39(19.8)	123(62.4)	35(17.8)		
夏季	247	49(19.8)	158(64.0)	40(16.2)		
秋季	207	30(14.5)	146(70.5)	31(15.0)		
冬季	122	21(17.2)	90(73.8)	11(9.0)		

3 讨论

营养性佝偻病的本质是维生素 D 缺乏或饮食中钙质含量过低造成血钙浓度不足而继发的甲状旁腺功能代偿性亢进。分泌增多的甲状旁腺激素动员骨钙释出以维持血钙水平,但同时抑制肾小管重吸收磷,出现严重的低磷血症,致使细胞外液“钙磷乘积”降低,骨骼矿化受阻后出现大量代偿性增生的成骨细胞,临床上随即出现一系列佝偻病典型体征^[3],严重的骨骼畸形难以逆转,因此选择佝偻病病理过程中变化较早并具有特异性的指标对于预防工作至关重要。

首先,以临床症状作为佝偻病初期的诊断依据缺乏特异性。佝偻病初期甲状旁腺功能代偿不足以维持血钙浓度,机体出现一过性的血钙水平下降,而钙是维持神经-肌肉兴奋性的重要离子,发挥着“膜屏障”作用,较低的血钙水平使细胞膜对钠离子通透性增加,静息电位绝对值下降,接近阈电位,导致细胞兴奋水平升高,机体出现夜惊、多汗、烦躁不安、肌肉抽动等症状。此外,维生素 D 可降低体内与疼痛发生相关的细胞因子浓度,当缺乏时会出现痛觉敏化^[4],肌肉、骨骼痛感加剧,加之血钙下降引起的肌肉痉挛和骨骼矿物质流失,这解释了佝偻病初期患儿常出现肢体疼痛的表现。可以看出神经肌肉兴奋性增高是佝偻病初期的主要表现,缺乏特异性,仅作为初期诊断的参考依据。

目前,骨骼影像学变化与血生化一般认为是佝偻病诊断的“金标准”^[5],但若作为佝偻病初期筛查指标则各有利弊。例如,X 线腕骨片可客观反映儿童骨骼

病变程度,临床上对于明确佝偻病分期不可或缺。在佝偻病激期骨骼 X 线出现典型异常,如长骨干骺端临时钙化带模糊呈毛刷状或杯口样改变、骨皮质变薄、骨质疏松等征象,但在佝偻病初期儿童骨骼矿物质流失不显著,骨骼 X 线改变多不显著,并且部分家长对于儿童较早接触 X 线不易接受。再如骨密度检测,此检查是对于骨骼某段时间的静态反映,作为目前测定骨密度的标准方法——双能 X 线吸收法,具有检测快速、精密度高等优点,对于存在骨质疏松症风险的儿童具有很好的适用性^[6],可以作为年长患儿佝偻病的辅助检查,而在婴幼儿群体中则会出现因制动不足导致的重复性欠佳、软组织与未成熟骨骼区分困难及复测周期过长等问题,与 X 线腕骨片相似,此检查同样存在一定的辐射量,导致家长依从性下降。超声骨密度检测利用超声波对受检者胫骨中上 1/3 段进行检测,通过测定的声波传导速度和振幅衰减情况来反映机体骨矿含量、骨结构等,具有无创、快捷等优势,对婴幼儿营养性佝偻病具有预测价值^[7]。

血生化检测指标,如维生素 D 主要以 25(OH)D 的形式储存于机体,国际公认 25(OH)D 是反映体内维生素 D 营养情况最直接可靠的指标^[8],目前检测 25(OH)D 的方法中应用最广泛的是免疫测定法或电化学发光法。但结合维生素 D 代谢半衰期短等特点,如果儿童短期内得到维生素 D 治疗或充足日照,可能导致检测结果不出现明显缺乏甚至结果正常^[9]。而高效液相法作为 25(OH)D 测定的“金标准”,因其费用高且耗时长等局限难以推广^[10]。再如钙离子,机体 99.9% 的钙离子贮存在骨骼系统,骨钙常处于稳定水平,当血钙水平下降时,机体强大的内分泌系统发挥调节作用以维持骨骼与循环系统中钙的平衡,发挥调节作用的激素除甲状旁腺激素、维生素 D 以外,也包括降钙素、肾上腺皮质激素和性激素等,因此在佝偻病初期血钙变化往往是“一过性”的,这种动态变化难以准确反映骨组织钙化情况;血清碱性磷酸酶(ALP)是广泛分布于人体的一种膜结合糖蛋白,为一组包括骨骼、肝肾、肠道等多个来源的同工酶,容易受不同组织器官功能的影响^[10],如机体患肝胆、胰腺疾病时 ALP 水平升高,此时 ALP 则不能特异性反映骨的形成,因此研究者认为 ALP 对于佝偻病初期筛查的意义不及 BALP^[11],临床上一般在缺乏 BALP 检测手段时采用 ALP 来代替^[12]。

BALP 由成熟的成骨细胞合成,在成骨过程中可分解磷酸盐产生磷酸根,为骨组织中羟基磷灰石的沉积提供条件,同时可降低焦磷酸盐的浓度,加速成骨^[13]。上述文献提到佝偻病的病理过程中出现骨骼矿化受阻,致使成骨细胞代偿性增生,BALP 会显著升高。BALP 被认为是反映骨形成变化最准确的指标,并与佝偻病病情严重程度成正比^[14]。相对于其他骨代谢血清学指标,BALP 具有半衰期长、稳定性好

等优势,是佝偻病初期敏感而可靠的筛查指标。本研究中,BALP 处于临界值和异常值的患儿共占 82.0%,检出率较高,佐证了上述观点。此外,同时检测血钙水平和 BALP 值的患儿中,血钙水平均在正常范围,且不同 BALP 值分组间的血钙水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明血钙对佝偻病初期的预测价值较小。

本研究中,不同性别患儿间的 BALP 检测结果无显著差异,这与以往研究结论无异^[15]。各年龄组 BALP 临界值和异常值检出率合计值波动在 69.4%~85.5%,其中检出率最高的为 1 个月至小于 1 岁组,最低的为大于或等于 7 岁组,并且 BALP 值随年龄增长逐渐降低,主要原因是婴幼儿处于体格快速增长阶段,对维生素 D 和钙等营养元素需求量大。婴幼儿是佝偻病防治工作的主要群体。同时应注意任何年龄段儿童均可能发生维生素 D 或钙的缺乏,只是不同年龄段的症状表现不同。相比于婴幼儿,年长患儿佝偻病的患病率低,但也是佝偻病防治工作中不可忽视的群体,当发现年长患儿存在多汗、腓肠肌痉挛、双下肢疼痛等症状时,也需排除营养性佝偻病可能。既往也有研究表明,青春期儿童 BALP 水平会再次升高^[16],由于样本量有限,本研究未纳入青春期儿童样本,今后应进一步探索讨论。此外,本研究发现不同季节之间的 BALP 检测结果无显著差异,可能与本文所纳入样本的就诊时间有关,当时正处于新型冠状病毒感染疫情防控阶段,群众居家工作生活时间延长,儿童全年户外活动时间均有所减少^[17],这可能是导致 BALP 值在不同季节间差异缩小的原因。

综上所述,营养性佝偻病威胁着儿童骨骼健康,临床上还应加强对此病的预防与筛查。相对于血钙,BALP 是佝偻病病程中更加敏感且可靠的指标,具有用量少、操作简捷、费用低廉及适用年龄段广等优势,对于佝偻病初期病情的判断有较高应用价值,值得在儿童保健工作中作为初筛指标进一步推广。

参考文献

- [1] 阎雪,韩笑,张会丰. 2016 版“营养性佝偻病防治全球共识”解读[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(12):891-895.
- [2] 王加义,文庆成. 小儿佝偻病诊断用骨碱性磷酸酶试剂盒研制成功[J]. 中华儿科杂志, 1994, 32(5):284.
- [3] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童维生素 D 营养相关临床问题实践指南[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5):387-394.
- [4] 夏珺,熊源长. 维生素 D 与慢性疼痛的临床研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2022, 28(3):210-214.

- 3-year outcome predictors in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) [J]. J Clin Med, 2022, 11(14): 4105.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(4): 343-349.
- [6] 刘源, 张晓琪, 董妍, 等. 急性呼吸窘迫综合征中医药治疗研究进展[J]. 河北医药, 2020, 42(2): 298-302.
- [7] 温旭鹏, 万齐全. 钠泵调节在急性呼吸窘迫综合征肺水清除中作用的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(8): 1011-1016.
- [8] 崔博, 马圆, 陈智鸿. CC16 在慢性气道疾病发病机制中的作用及临床应用前景[J]. 复旦学报: 医学版, 2022, 49(2): 289-294.
- [9] 陈胜阳, 张永强, 刘俊, 等. 右美托咪定对行非体外循环冠状动脉旁路移植术患者肺损伤及血清白细胞介素-10、肿瘤坏死因子- α 和克拉拉细胞蛋白 16 水平的影响[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9): 828-833.
- [10] 柏发蕊, 许栋. CX3CL1/FKN, CC16, GULP1 在慢性阻塞性肺疾病合并肺气肿中的表达及相关性[J]. 河北医药, 2022, 44(18): 2752-2755.
- [11] 田李均, 曹志龙, 林金锋, 等. 肺水肿放射学评分对急性呼吸窘迫综合征患者病情严重程度及预后的评估价值[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(5): 557-562.
- [12] 陈洁, 孙晶晶, 顾小萍, 等. 呼出气冷凝液 sRAGE 对髋关节置换术后发生呼吸机所致肺损伤的预测价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(7): 723-727.
- [13] 吴可, 苏鹏飞, 佟延新. 美沙拉秦联合双歧杆菌嗜酸乳杆菌肠球菌三联活菌治疗溃疡性结肠炎效果及对患者血清 sRAGE、Vaspin、炎性因子等影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 37-42.
- [14] 孙杰, 诸海军, 白金霞, 等. 重症急性胰腺炎合并腹腔感染患者外周血可溶性糖基化终末产物受体、内毒素、Toll 样受体水平的变化研究[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(11): 1045-1051.
- [15] 王德刚, 刘芳, 刘蓉. sRAGE、BMP-15 在多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中表达及与炎症反应和胰岛素抵抗关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(8): 1190-1193.

(收稿日期: 2023-07-21 修回日期: 2023-11-28)

(上接第 808 页)

- [5] 黎海芪, 毛萌. 中国儿童维生素 D 缺乏性佝偻病诊治变迁[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 377-379.
- [6] 崔坤华, 李琪. 儿童骨代谢标志物[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(11): 1523-1529.
- [7] 俞琳, 陈萍, 洪开听, 等. 超声骨密度检测对婴幼儿维生素 D 缺乏性佝偻病的早期诊断效能[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(24): 5838-5840.
- [8] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2018, 11(1): 1-19.
- [9] 江巍, 高凤荣. 维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 331-337.
- [10] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 骨转换生化标志物临床应用指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(10): 863-874.
- [11] 霍亭竹, 陈静, 杨尧, 等. 维生素 D 缺乏性佝偻病实验室指标的诊断价值探讨[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, 21(8): 802-805.
- [12] 于凡, 江咏梅. 骨代谢标志物在儿童生长发育相关疾病中应用的研究进展[J]. 中国预防医学杂志, 2022, 56(9): 1226-1231.
- [13] 张萌萌, 张秀珍, 邓伟民, 等. 骨代谢生化指标临床应用专家共识(2019)[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(10): 1357-1372.
- [14] 杜悦新. 骨碱性磷酸酶、血 25-(OH)D 联合其他实验室指标诊断小儿维生素 D 缺乏性佝偻病的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(15): 3561-3563.
- [15] 王蓓, 闫国庆, 任丽丽, 等. 北京市空港地区 976 例小儿骨源性碱性磷酸酶检测结果分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2014, 25(2): 27-28.
- [16] 骆丰, 许江燕, 陈琳. 浙江省中医院健康儿童血清骨碱性磷酸酶水平的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2015, 38(4): 247-250.
- [17] 吴碧涛, 任艳, 蒋文强, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情居家防护下儿童血清维生素 D 组分营养状态分析[J]. 华西医学, 2021, 36(8): 1016-1021.

(收稿日期: 2023-06-20 修回日期: 2023-11-20)