

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002113

亚临床维生素 A 缺乏与重庆市及周边地区 儿童生长痛的关系研究

何金洲, 刘 星, 张文兵, 陈 俊, 陆干满, 张 润, 周 尹

(重庆医科大学附属儿童医院骨一科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、
儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨亚临床维生素 A 缺乏与重庆市及周边地区儿童生长痛的关系, 为生长痛儿童临床治疗提供依据。**方法:**对我院 2015 年 11 月至 2017 年 9 月临床上已排除其他疾病, 诊断为生长痛且症状持续 6 个月以上的 111 名患儿, 采用高效液相色谱法测定静脉血维生素 A 含量。其中男性患儿 53 例, 女性 58 例; 年龄: 2.4~12.3 岁, 平均 5.8 岁。采用同样的方法检测了 176 例同期来我院健康体检儿童的维生素 A 含量, 其中男 100 例, 女 76 例; 年龄 2.1~13.1 岁, 平均 4.8 岁。**结果:**生长痛组 111 名中有 70 例 (63.1%) 为维生素 A 亚临床缺乏; 体检组维生素 A 亚临床缺乏有 87 例 (49.4%), 比较 2 组数据差异有统计学意义 ($\chi^2=5.104, P<0.05$)。**结论:**亚临床维生素 A 缺乏与重庆市及周边地区儿童生长痛存在相关性。

【关键词】生长痛; 维生素 A; 亚临床缺乏; 儿童**【中图分类号】**R726.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-01-09

Correlation analysis of marginal vitamin A deficiency and growing pains in children from Chongqing and surrounding areas

He Jinzhou, Liu Xing, Zhang Wenbing, Chen Jun, Lu Ganman, Zhang Run, Zhou Yin

(Department of Orthopaedics, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation of growing pains and marginal vitamin A deficiency in children from Chongqing and surrounding areas, and provide evidence for the clinical treatment of growing pains. **Methods:** From December 2015 to September 2017, 111 children with growing pains in our hospital were chosen as observation group, including 53 boys and 58 girls with an average age of 5.8 years old. And 176 checkup children at the same period were selected as control group, including 100 boys and 76 girls with an average age of 4.8 years old. The serum level of vitamin A was measured by high performance liquid chromatography, and was compared between the two groups. **Results:** There were 70 children of marginal vitamin A deficiency in the observation group, and 87 in the control group. The rate of marginal vitamin A deficiency was significantly different between the two groups (70/111 vs. 87/176, chi-square test, $\chi^2=5.104, P<0.05$). **Conclusion:** Marginal vitamin A deficiency may be associated with growing pains in children from Chongqing and surrounding areas.

【Key words】growing pains; vitamin A; marginal deficiency; children

作者介绍: 何金洲, Email: 799968616@qq.com,
研究方向: 小儿骨科。

通信作者: 刘 星, Email: liuxingda@126.com

基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会重点资助项目 (编号: [渝卫科教(2013)39号 2013-1-029]); 国家临床重点专科建设项目 (编号: [国卫办医函(2013)544]); 重庆市科学技术委员会民生资助项目 (编号: [cstc2016shmszx130079])。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190507.0908.002.html>
(2019-05-08)

生长痛是儿童生长发育期一个比较常见的症状,目前病因尚不清楚。临床上是一个排他性诊断,主要是指在没有任何外伤史,肢体活动无异常,局部组织无红肿、压痛,排除其他疾病的可能性后,出现于膝关节周围或小腿前侧的疼痛,一般好发于 2~12 岁儿童^[1]。目前生长痛临床治疗以休息、减少活动、局部热敷等处理,必要时予以止痛缓解症状。维生素 A 是维持正常生命活动所必需的脂溶性维生素,它不仅参与体内钙磷代谢,能提高机体免疫功能、改善贫血、抑制肿瘤生长,还与维持正常的视觉功能等密切相关^[2-3];同时对骨骼的生长发育也有着重要的作用^[4],缺乏时可能引起骨骼生长发育受阻。生长痛与维生素 A 亚临床缺乏是否有关,目前鲜有报道。本文拟通过检测 111 例临床诊断为生长痛患儿和 176 例健康体检儿童血清维生素 A 水平,并进行相关分析,研究本区域儿童亚临床维生素 A 缺乏是否为产生生长痛的影响因素,为缓解患儿下肢疼痛症状、辅助生长痛临床诊断提供理论支持,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究获得重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会审查通过,并在其监督下进行研究,患儿家长知情同意并授权使用相关数据。

1.1.1 生长痛组纳入标准 ①主要为下肢偶尔疼痛;②疼痛多发生于夜间,能自行缓解;③疼痛部位为双侧大腿、小腿和膝关节处;④症状持续 6 个月以上;⑤除下肢外伤、感染、贫血、缺钙及骨肿瘤等其他诊断^[5-6];⑥来源于重庆市及其周边地区。排除标准:①无明显的双侧大腿、小腿和膝关节处疼痛;②疼痛症状持续较短小于 6 个月;③有下肢外伤、感染、贫血、缺钙及骨肿瘤等其他诊断;④来源于其他地区。

1.1.2 健康组纳入标准 ①无下肢疼痛不适;②除下肢外伤、感染、贫血、缺钙及骨肿瘤等其他诊断;③来源于重庆市及其周边地区;④既往身体健康,无合并其他系统疾病。健康组排除标准:①有下肢疼痛不适症状;②下肢外伤、感染、贫血、缺钙及骨肿瘤等其他诊断;③来源于其他地区;④合并其他系统疾病。

1.1.3 研究对象 从 2015 年 11 月至 2017 年 9 月在我院骨科门诊诊断为生长痛的患儿共 111 例,其中男性 53 例,女性 58 例;年龄 2.4~12.3 岁,平均 5.8 岁,如图 1 所示。受诊患儿以 2~9 岁为主,约占总人数的 88.3%。同期来我院健康体检儿童 176 例,其中男性 100 例,女性 76 例;年龄 2.1~13.1 岁,平均 4.8 岁,如图 2 所示,体检儿童也以 2~9 岁为主,约占总人数的 92.6%,与生长痛年龄分布水平相当。

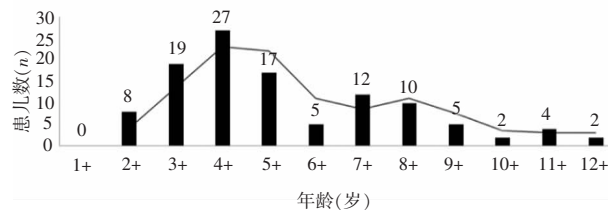


图 1 111 例生长痛患儿年龄分布

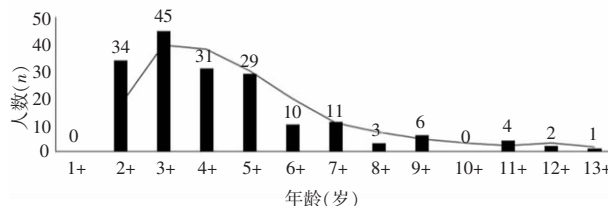


图 2 176 例健康体检儿童年龄分布

1.2 实验室及影像学检查

抽血检测 111 例患儿血常规、维生素 A、血钙并行双下肢 X 平片检查;抽血检测同一时期来我院体检的 176 例健康儿童的血清维生素 A 含量。根据 1995 年全国提高儿童生命质量学术会议提供的标准^[7]:维生素 A 含量低于 $0.7 \mu\text{mol/L}$ ($200 \mu\text{g/L}$) 为维生素 A 缺乏;维生素 A 含量介于 $0.7\sim 1.05 \mu\text{mol/L}$ ($200\sim 300 \mu\text{g/L}$) 为亚临床维生素 A 缺乏;维生素 A 含量高于 $1.05 \mu\text{mol/L}$ ($300 \mu\text{g/L}$) 为维生素 A 正常。

1.2.1 高效液相色谱法测定血清维生素 A 含量 仪器设备:Agilent 1200 高效液相分析仪。具体检测步骤为:血液标本解冻及混匀;离心, $3\ 000 \text{ r/min}$, $2\sim 5 \text{ min}$;准确吸取标本 $200 \mu\text{L}$ 至 2 mL 离心管;加入 $200 \mu\text{L}$ 无水乙醇充分震荡 ($>1 \text{ min}$);准确加入 1.0 mL 正乙烷,充分震荡 (2 min); $6\ 000 \text{ r/min}$ 离心 10 min ; $45 \text{ }^\circ\text{C}$ 水浴中氮气吹干;准确加入甲醇 $100 \mu\text{L}$ 复溶、震荡 10 s 备用;精确吸取 $20 \mu\text{L}$ 进仪器监测。

1.2.2 血常规、钙 此项指标由我院检验科测定,血红蛋白正常参考值为 $120\sim 160 \text{ g/L}$,血钙正常参考值为 $2.23\sim 2.80 \text{ mmol/L}$;双下肢 X 平片检查由我院放射科完成。

1.3 统计方法

所有数据均使用 SPSS 20.0 统计软件处理。采用两独立样本 t 检验比较生长痛组和健康组血清维生素 A 水平测量值之间差异。将性别、年龄、血清维生素 A 水平纳入非条件 logistic 回归分析研究。采用卡方检验比较生长痛组和健康组血清维生素 A 的缺乏率,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 生长痛组和健康组血清维生素 A 测量值比较

生长痛组患儿 111 例,男 53 例,女 58 例;年龄 <3 岁 8 例,3~6 岁 68 例,7~9 岁 29 例,10~12 岁 6 例;维生素 A 测量值平均 (1.00 ± 0.20) $\mu\text{mol/L}$ 。健康组 176 例,男 100 例,女 76 例,年龄 <3 岁 34 例,3~6 岁 115 例,7~9 岁 20 例,10~12 岁 7 例;维生素 A

测量值平均(0.99 ± 0.25) $\mu\text{mol/L}$ 。生长痛组和健康组中维生素 A 测量值采用配对 t 检验, 2 组血清维生素 A 水平无统计学意义($t=0.336, P=0.737$)。

2.2 生长痛组和健康组维生素 A 水平构成比分析

生长痛组中维生素 A 亚临床缺乏有 70 例, 健康组 176 例中维生素 A 亚临床缺乏有 87 例。在生长痛儿童组, 维生素 A 水平以亚临床缺乏为主, 其亚临床缺乏率为 63.1%; 而同期健康组儿童中, 维生素 A 水平的亚临床缺乏率为 49.4%, 低于生长痛组。采用卡方检验生长痛儿童与健康体检儿童维生素 A 不同水平的分组构成比(表 1); 结果提示本地区儿童生长痛与亚临床维生素 A 缺乏存在联系。

表 1 生长痛儿童与健康体检儿童维生素 A 不同水平构成情况

组别	生长痛组	健康体检组	χ^2 值	P 值
	(n, %)	(n, %)		
维生素 A 正常	38 (34.2)	68 (38.6)	0.566	0.452
维生素 A 亚临床缺乏	70 (63.1)	87 (49.4)	5.104	0.024
维生素 A 缺乏	3 (2.7)	21 (11.9)	6.410	0.011

2.3 生长痛的影响因素分析

采用 logistic 回归分析研究性别、年龄、维生素 A 水平变量赋值见表 2。是否为导致生长痛的独立相关因素(表 3), 提示性别、年龄、年龄及维生素 A 水平均非导致生长痛的独立相关因素。

表 2 Logistic 研究指标赋值情况

变量 因素	赋值
X_1 性别	男=0, 女=1
X_2 年龄	<3 岁=0, 3~岁=1, 7~岁=2, 11~岁=3
X_3 维生素 A 水平	<0.7 $\mu\text{mol/L}$ =0, 0.7~1.05 $\mu\text{mol/L}$ =1, >1.05 $\mu\text{mol/L}$ =2
Y 生长痛	健康组=0, 生长痛组=1

2.4 生长痛组中其他检测结果

在生长痛组患儿中, 有 110 例血钙在正常范围内, 1 例患儿钙含量增多, 0 例患儿缺钙; 轻度贫血 2 例; 111 例患儿双下肢 X 片检查未见明显异常。

3 讨论

生长痛是指在没有任何外伤史, 肢体活动无异常, 局部组织无红肿、压痛, 排除其他疾病, 如下肢外伤、感染、贫血、缺钙及骨肿瘤等^[5-6]的可能性后, 出现于膝关节周围或小腿前侧疼痛, 好发于 2~12 岁的儿童。患儿疼痛最常见的发生部位在膝、小腿和大腿的前面, 偶尔会在腹股沟区且多可自行缓解。疼痛部位一般无红肿或发热的现象, 多发生于夜间, 这可能与白天儿童的活动量比较大、外界干扰较多而不易察觉有关。生长痛大多是因儿童活动量相对较大, 局部肌肉和筋腱的生长发育不协调等而导致的生理性疼痛^[8]。也可能与下肢不良姿势引起的力线不正等因素有关^[9]。目前生长痛的病因有待进一步探索。

亚临床或边缘性维生素 A 缺乏是一种常见的儿童营养缺乏症, 主要发生在年幼的儿童、孕妇和乳母。亚临床维生素 A 缺乏临床症状较为隐匿, 常易被忽视, 同时存在喂养方式、户外活动情况、营养状况等个体差异^[10-11]。众所周知, 维生素 A 对骨骼的生长发育有着重要的作用。Zhang 等^[12]发现新生儿中明显的维生素 A 缺乏或者维生素 A 毒性水平会影响软骨细胞和骨骼发育; 同时在围产期中维生素 A 处于中度或轻度缺乏时, 也可能影响新生儿的骨骼发育。本课题组^[4]早期研究表明, 维生素 A 缺乏对大鼠的软骨细胞发育有明显的影 响, 给予维生素 A 干预时间越早, 其纠正骨发育障碍的作用越有效。资丽华^[13]探讨骨龄发育迟缓与生长痛的相关性研究中, 对 52 例临床诊断为生长痛的患儿检测骨龄, 发现 42 例患儿骨龄发育迟于正常儿童, 得出生长痛与骨龄发育迟缓关系密切。关于亚临床维生素 A 缺乏与儿童生长痛之间的关系, 目前尚无文献报道。

表 3 生长痛影响因素的非条件 logistic 回归分析

影响因素	B	S.E.	Wald χ^2	自由度	显著性	OR 值	OR95%CI	
							下限	上限
性别	0.356	0.256	1.946	1	0.163	1.428	0.866	2.357
年龄 < 3 岁			12.527	3	0.006			
3~岁	-1.215	0.690	3.104	1	0.078	0.297	0.077	1.146
7~岁	-0.371	0.588	0.397	1	0.529	0.690	0.218	2.186
11~岁	0.471	0.638	0.545	1	0.460	1.602	0.459	5.590
维生素 A 缺乏			5.901	2	0.052			
维生素 A 亚临床缺乏	-1.234	0.662	3.477	1	0.062	0.291	0.080	1.065
维生素 A 正常	0.276	0.272	1.035	1	0.309	1.318	0.774	2.244

目前大多数文献报道指出,生长痛是多方面因素共同作用引起的^[14-15]。在本次研究中,笔者采用 logistic 回归分析结果提示性别、年龄、血清维生素 A 水平,均不是导致生长痛的独立相关因素。本次研究涉及重庆市及周边地区 2015 年 11 月至 2017 年 9 月期间诊断为生长痛的 111 例患儿和健康体检的 176 例儿童,对纳入研究的 2 组样本血清维生素 A 水平进行比较,结果尚不能认为 2 组血清维生素 A 水平有差异($t=0.336, P=0.737$);而在生长痛儿童组,维生素 A 水平以亚临床缺乏为主,其亚临床缺乏率为 63.1%;而同期健康组儿童中,血液中维生素 A 水平的亚临床缺乏率为 49.4%,低于生长痛组。本文行卡方检验 2 组血清维生素 A 不同水平构成比:发现当维生素 A 亚临床缺乏时,差异有统计学意义($\chi^2=5.104, P=0.024$)。上述研究符合生长痛由多个因素相互作用导致的研究报道,说明血清维生素 A 亚临床缺乏是导致生长痛的危险因素之一,推测亚临床维生素 A 缺乏与本地区儿童生长痛存在一定相关性。同时生长痛组中学龄前(3~6 岁)患儿有 64 例,男 28 例,女 36 例,检测发现其中 40 例维生素 A 含量处于亚临床缺乏状态,其维生素 A 亚临床缺乏率为 62.5%。赵勇等^[16]在重庆市某郊区学龄前(3~6 岁)儿童维生素 A 运营状况及其影响因素分析的研究中,共随机调查学龄前儿童 878 例,男 449 例,女 429 例,其中维生素 A 亚临床缺乏者有 377 例,其维生素 A 亚临床缺乏率为 42.9%,低于本研究结果,可能是本地区生长痛患儿中亚临床维生素 A 缺乏比例高于正常儿童造成上述不同。

谭美珍和林岚^[7]通过对 31 例生长痛儿童和 23 例健康儿童进行血微量元素测定比较,发现生长痛患儿不同程度上存在着缺锌缺钙。但本组 111 例临床诊断生长痛患儿测量血清微量元素含量,钙 110 例在正常范围内,1 例患儿钙含量增多,未发现患儿缺钙,其结果与上述文献报道有一定的差异,不排除地区差异性、年龄、饮食、喂养方式等因素的影响所致结果不同。

综上所述,亚临床维生素 A 缺乏是儿童生长痛的相关危险因素之一。亚临床维生素 A 缺乏可能不利于儿童的骨骼发育,导致生长痛的发生。这为以后本地区儿童生长痛的临床治疗提供理论依据。由于本研究病例数有限,且结果受患儿饮食习惯、户外活动、父母教育水平、生长发育和居住环境等多方面因素的影响,有必要进一步扩大样本作深入研究。

参 考 文 献

- [1] Pavone V, Lionetti E, Gargano V, et al. Growing pains; a study of 30 cases and a review of the literature[J]. *J Pediatr Orthop*, 2011, 31(5): 606-609.
- [2] 张秀玲. 维生素 A 的代谢特性及生理学作用[J]. *畜牧与饲料科学*, 2015, 36(5): 46-49.
- [3] 潘 筱. 学龄前反复呼吸道感染儿童维生素 A 水平与免疫功能变化研究[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(35): 6241-6243.
- [4] 刘 星, 李廷玉, 张德文, 等. 孕期和生后维生素 A 缺乏及干预对幼鼠胚骨生长的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2006, 28(24): 2437-2439.
- [5] Baxter MP, Dulberg C. "Growing pains" in childhood a proposal for treatment[J]. *J Pediatr Orthop*, 1988, 8(4): 402-406.
- [6] Walters AS, Gabelia D, Frauscher B. Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? A side-by-side comparison of the diagnostic criteria for both and recommendations for future research[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(12): 1247-1252.
- [7] 全国提高儿童生命质量学术会议. 亚临床状态维生素 A 缺乏的防治方案(试行)全国提高儿童生命质量学术会议[J]. *中华儿科杂志*, 1995, 33(4): 201.
- [8] 李范玲, 张惠佳, 李 欣, 等. 生长痛患儿小腿肌肉表面肌电图研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(3): 311-314.
- [9] 徐 静, 刘 宏. 生长痛发生机制研究现状[J]. *临床小儿外科杂志*, 2007, 6(4): 56-57, 64.
- [10] 李 娜, 王建红, 金春华, 等. 67 例儿童血清维生素 A、D、E 水平研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(10): 1093-1096.
- [11] 彭 容, 魏小平, 梁小华, 等. 重庆市巴南区学龄前儿童膳食维生素 A 摄入量与血浆维生素 A 的关系[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014, 46(3): 366-372.
- [12] Zhang Y, Wray AE, Ross AC. Perinatal exposure to vitamin A differentially regulates chondrocyte growth and the expression of aggrecan and matrix metalloprotein genes in the femur of neonatal rats[J]. *The Journal of Nutrition*, 2012, 142(4): 649-654.
- [13] 资丽华. 骨龄发育迟缓与生长痛相关性探讨[J]. *中国实用儿科杂志*, 1999, 14(9): 555-556.
- [14] Morandi G, Maines E, Piona C, et al. Significant association among growing pains, vitamin D supplementation, and bone mineral status: results from a pilot cohort study[J]. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2015, 33(2): 201-206.
- [15] 李 欣, 许瑞江. 儿童下肢生长痛的研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(24): 33-35.
- [16] 赵 勇, 刘大晶, 李廷玉, 等. 重庆市某郊区学龄前儿童维生素 A 营养状况及其影响因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2009, 24(1): 58-60.
- [17] 谭美珍, 林 岚. 儿童“生长痛”与血微量元素关系初探[J]. *实用医学杂志*, 2000, 16(8): 653-654.

(责任编辑:张辉洁)