

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.02.005

矮小症患者生长激素激发试验峰值与 BMI 的相关研究*

晏文华^{1,2,3▲} 张梅^{2,3} 李萍^{2,3} 陈韵² 潘慧^{1,3△}

(¹ 中国医学科学院北京协和医学院,北京 100730;² 济宁医学院附属医院内分泌科,

³ 中国生长发育行为医学研究中心, 济宁 272029)

摘要 目的 分析矮小症患者生长激素激发试验生长激素(growth hormone, GH)分泌峰值与体质指数(body mass index, BMI)的关系。**方法** 回顾性分析 593 例矮小症儿童身高、体重数据,计算 BMI;将生长激素峰值进行自然对数(ln)转化,应用单因素相关分析和多元回归分析方法分析 BMI 与胰岛素低血糖、左旋多巴生长激素激发试验中 GH 峰值的相关性。**结果** BMI SDS 与 ln GH 峰值呈负相关;调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS 后,在左旋多巴激发试验中 BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.23;在胰岛素低血糖激发试验中 BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.167,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** BMI SDS 与生长激素激发试验中 GH 峰值呈负相关,矮小症肥胖儿童生长激素分泌水平更低。

关键词 矮小症;生长激素激发试验;生长激素峰值;体质指数

中图分类号:R584.2 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2018)04-097-05

Association between body mass index and the peak growth hormone in children with short stature

YAN Wenhua^{1,2,3▲}, ZHANG Mei^{2,3}, LI Ping^{2,3}, CHEN Yun², PAN Hui^{1,3△}

(¹ Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, 100730 China;

² Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Jining Medical University,

³ Chinese Center for Behavioral Medical Research in Growth and Development, Jining, 272029, China)

Abstract; Objective To study the relationship between body mass index (BMI) and the peak growth hormone (GH) response to provocative testing. **Methods** A retrospective review of medical records of 593 short children was conducted. BMI was calculated using the measured height and weight; nature log (ln) transformation was performed for peak GH. The influence of BMI on peak GH during provocative test with insulin and L-Dopa was evaluated by univariate analysis and multivariate regression analysis. **Results** The univariate analysis showed that ln peak GH was inversely associated with BMI SDS. After adjusted based on the gender, age, bone age and IGF-1 SDS, the ln peak GH decreased 0.23 when BMI SDS increased one unit during provocative test with L-Dopa and decreased 0.167 with insulin. The difference was statistically significant. **Conclusion** BMI SDS is inversely associated with peak GH response to the stimulation test. Growth hormone secretion level is lower in obese children with short stature.

Keywords: Short stature; Growth hormone provocative test; Peak growth hormone; Body mass index

矮小症是指在相似环境下身高较同年龄、同性

别、同种族健康儿童身高均值低 2 个标准差(-2SD)或处于第 3 百分位以下^[1]。矮小症病因涉及内分泌、遗传、环境、营养、心理、代谢、临床综合征等多方面,常见病因以生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)、特发性矮小症(idiopath-

* [基金项目] 山东省人口与计划生育委员会面上项目(2014 年第 32 号);济宁市科技助推新旧动能转换计划项目(2017SMNS007)

△ [通信作者] 潘慧, E-mail: panhui20111111@163.com

▲ 晏文华, 北京协和医学院 2014 级硕士研究生

ic short stature, ISS) 为主^[2-5]。生长激素为脉冲式分泌,昼夜波动大,单个点生长激素水平不能反映机体内生长激素分泌的情况,临床上一般采用生长激素激发试验作为诊断 GHD 的确诊试验^[6],任何两种激发试验生长激素峰值均 < 10ng/ml,即可诊断为 GHD,任何一种激发试验生长激素峰值 ≥ 10ng/ml,诊断为 ISS^[7-8]。因此,生长激素峰值水平对于矮小患儿的诊断治疗具有重要意义。不同药物的激发试验峰值水平存在差异,且受多种因素影响。近几年研究发现患儿体质指数(BMI)与生长激素激发试验的 GH 峰值存在负相关性^[9-10],但不同药物之间可能存在差异。本文通过回顾性分析探讨左旋多巴和胰岛素激发试验中 GH 峰值与 BMI 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2013 年 3 月-2017 年 10 月在济宁医学院附属医院内分泌科就诊的身材矮小患者 593 例。入选标准:1) 出生体重、身长均在正常范围;2) 身高低于同年龄同性别儿童第 3 百分位数者或-2SD 者;3) 骨龄落后于实际年龄 2 岁以上;4) 所有患者均行胰岛素低血糖及左旋多巴低血糖生长激素激发试验。排除标准:合并甲状腺功能减退、颅脑肿瘤、Turner 综合征、先天性心脏病、慢性肝肾疾病、营养不良、先天性遗传代谢性疾病、染色体异常的患者。所有患者均需完成胰岛素低血糖及左旋多巴生长激素激发试验,其中 GHD 组 424 例,ISS 组 169 例。左旋多巴生长激素激发试验峰值中位数 6.538ng/ml,四分位间距 5.94ng/ml;胰岛素低血糖生长激素激发试验生长激素峰值中位数 3.656ng/ml,四分位间距 4.046ng/ml。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 BMI 的测定 通过测量患者身高、体重计算 BMI。按照 2005 年中国儿童体格发育指标计算 BMI 标准差积分(SDS) {公式: $BMI\ SDS = [(BMI/M)L^{-1}]/(L \times S)$, 其中 L 为偏度, M 为中位数, S 为变异系数} ^[11]。

1.2.2 生长激素激发试验 两种激发试验序贯进行,第一天给予左旋多巴口服,剂量按体重 < 30kg 给予 0.25g 口服, ≥ 30kg 给予 0.5g 口服,分别在 0、30、60、90、120min 采血,用放射免疫法测定生长

激素水平。第 2 天行胰岛素低血糖生长激素激发试验,给予普通胰岛素静脉推注,胰岛素剂量为 0.1

表 1 患者一般特征描述

指标	$\bar{x} \pm s/n(\%)$
年龄(岁)	9.9 ± 3.43
性别(男)	436(73.52%)
性别(女)	157(26.48%)
身高(cm)	124.84 ± 17.36
体重(kg)	27.36 ± 10.72
BMI(kg/m ²)	16.87 ± 2.89
BMI SDS	-0.2 ± 1.13
骨龄(岁)	8.05 ± 3.68
IGF-1(ng/ml)	184.78 ± 123.18
IGF-1 SDS	-0.94 ± 1.28
IGFBP-3(μg/ml)	4.45 ± 1.34
Ln Peak-I	1.20 ± 0.89
Ln Peak-L	1.69 ± 0.90

注:IGF-1 为胰岛素样生长因子;IGFBP-3 为类胰岛素样生长因子结合蛋白 3;IGF-1SDS 为 IGF-1 的标准差积分;Ln Peak-I 为胰岛素低血糖生长激素激发试验峰值的自然对数;Ln Peak-L 为左旋多巴生长激素激发试验峰值的自然对数。

~0.15U/kg 计算,分别在 0、15、30、60、90、120min 监测患者血糖,同时在 0、30、60、90、120min 监测血糖、生长激素水平,试验成功标志为血糖最低下降基础值的 50% 以上或 ≤ 2.8mmol/L。试验前对患者及家属进行健康宣教,保证患者充足睡眠,减少情绪紧张。试验前患者均禁食 8h,在患儿安静状态下进行。

1.3 统计学方法

采用易侖软件及 R 语言进行统计学分析。连续型变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示。根据 K-S 检验, GH 峰值数据为非正态分布数据,进行自然对数(Ln)转换。采用 Pearson 相关系数进行单因素相关性分析。采用多元回归模型分析 BMI SDS 对生长激素峰值的影响。P < 0.05 为差异有统计学显著性。

2 结果

2.1 激发试验峰值单因素相关性分析

在胰岛素低血糖及左旋多巴生长激素激发试验中, BMI SDS 与 ln GH 峰值均呈负相关。在胰岛素低血糖生长激素激发试验中, IGF-1 SDS 与生长激素激发试验峰值成正相关。在左旋多巴生长激素激发试验中, 年龄、骨龄与生长激素峰值成负相关, IGF-1 SDS 与生长激素峰值成正相关。

表 2 GH 峰值单因素相关分析结果

指标	ITT		L-Dopa	
	R	P	R	P
年龄	0.001	0.983	-0.104	0.011
性别	0.134	0.001	0.031	0.445
骨龄	0.043	0.300	-0.092	0.026
BMI SDS	-0.153	<0.001	-0.239	<0.001
IGF-1 SDS	0.157	<0.001	0.161	<0.001
IGFBP-3	0.065	0.113	0.042	0.304

注:L-Dopa 为左旋多巴生长激素激发试验;ITT 为胰岛素低血糖生长激素激发试验

2.2 BMI SDS 与激发试验峰值的多元回归分析

左旋多巴生长激素激发试验中,未调整模型显示:BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.192;调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS 后,BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.23,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)(表 3)。在胰岛素低血糖生长激素激发试验中,未调整模型显示:BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.121;调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS 后,BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.167,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 左旋多巴生长激素峰值多元回归分析

项目	未调整模型			调整模型		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
BMI SDS	-0.192	-0.255 ~ -0.129	<0.05	-0.230	-0.296 ~ -0.163	<0.05
IGF-1 SDS	0.112	0.054 ~ 0.170	<0.05	0.181	0.117 ~ 0.244	<0.05

注:调整模型为调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS

表 4 胰岛素低血糖试验生长激素峰值多元回归分析

项目	未调整模型			调整模型		
	β	95% CI	P	β	95% CI	P
BMI SDS	-0.121	-0.183 ~ -0.058	<0.05	-0.167	-0.235 ~ -0.099	<0.05
IGF-1 SDS	0.110	0.052 ~ 0.168	<0.05	0.142	0.078 ~ 0.207	<0.05

注:调整模型为调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS

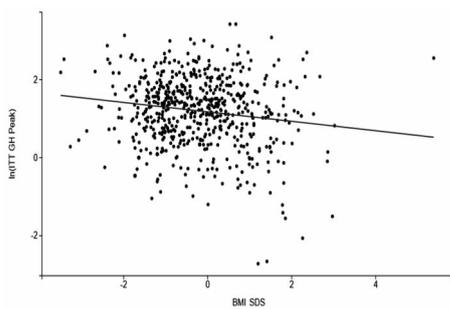


图 1 L-Dopa 峰值与 BMI SDS 关系

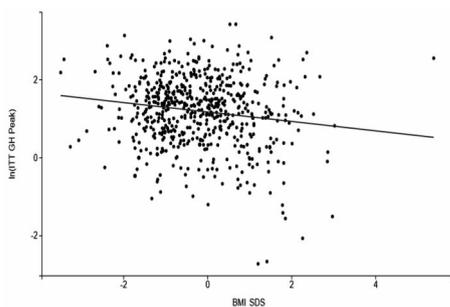


图 2 ITT 峰值与 BMI SDS 关系

3 讨论

矮小症病因诊断常用 GH 激发试验峰值来判断是否为 GHD 或 ISS, GH 替代治疗可有效提高患儿的最终成人终身高,但是不同类型矮小病因决定 GH 治疗的剂量有所不同,因此, GH 检测具有重要的临床意义。生理状态下, GH 分泌受下丘脑分泌的生长激素释放激素(GHRH)和生长激素释放抑制激素(GHRIH)双重调控,呈脉冲式分泌,基础状态下 GH 水平较低,且波动大,难以判定。目前临床上主要通过药物激发试验,评估激发后 GH 分泌峰值,来进一步明确诊断。常用的药物有胰岛素、精氨酸、可乐定、左旋多巴、吡啶斯的明等,每种激发试验都有其优缺点,由于各种药物激发 GH 分泌的途径不同,试验的敏感性和特异性也存在差异,试验的重复性较差,因此,两种作用方式不同的药物激发试验均阴性是普遍认可的 GHD 诊断标准。其中胰岛素低血糖生长激素激发试验作用机制主

要为低血糖刺激脑内葡萄糖受体,激活单胺类神经元通过 α_2 受体促进生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH) 分泌,同时抑制生长抑素的分泌;左旋多巴兴奋 GH 试验是通过左旋多巴在体内转化为多巴胺或肾上腺素,兴奋下丘脑-垂体,刺激 GHRH-GH 的释放^[12]。两种激发试验作用机制不同,胰岛素低血糖及左旋多巴是两种比较合理的组合。生长激素分泌相关影响因素较多,包括生理及病理性因素,如营养、运动、兴奋等,另外,皮质醇、性激素、瘦素、胃饥饿素等亦可影响生长激素分泌^[9]。本文发现,BMI SDS 与左旋多巴和胰岛素激发试验的 GH 峰值均存在负相关性,相关系数不同,调整相关影响因素后其负相关性仍然存在,在左旋多巴生长激素激发试验中,未调整其他影响因素的情况下,BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.192;调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS 后,BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.23。在胰岛素低血糖生长激素激发试验中,未调整其他影响因素的情况下,BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.121;调整性别、年龄、骨龄、IGF-1 SDS 后,BMI SDS 每增加 1 个单位,ln GH 峰值降低 0.167。说明 BMI SDS 与 GH 激发试验峰值关系较大,但对不同激发试验来说,相关系数不同,影响力度不同,对左旋多巴生长激素激发试验影响更明显。BMI 相对较大的患者,尤其是肥胖患者,GH 分泌峰值降低明显,更容易诊断为 GHD。Stanley 等^[9]发现,在矮小症患者中,BMI 与生长激素峰值水平呈负相关,但是病例数少,且患者激发试验种类不一,未具体区分不同药物激发试验。Jieun 等^[13]发现在非生长激素缺乏症患者中可乐定激发试验生长激素峰值与 BMI 关系为负相关,多巴胺生长激素激发试验中峰值与 BMI 无明显相关。梁进涛曾发现在 BMI 与精氨酸及可乐定联合激发试验的生长激素峰值呈负相关^[14]。以上研究均仅描述 GH 激发试验峰值与 BMI 的相关性,未进一步具体描述影响力度。本文中再次证实 BMI SDS 与 GH 激发试验峰值存在负相关,但针对不同激发试验影响程度不同,对左旋多巴生长激素激发试验影响更明显。

以往的研究发现,在成人中肥胖人群 GH 自发和激发分泌峰值低于正常体重人群^[15]。在本研究中发现 GHD 患者与 ISS 患者相比,BMI 相对较高,GHD 患者 BMI (17.09 ± 2.93) kg/m^2 ,ISS 患者

BMI (16.32 ± 2.70) kg/m^2 ,两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 GHD 患者临床表现中皮下脂肪相对较多,腹脂堆积保持一致,GH 为溶脂性激素,GHD 患儿体重往往等于或大于同身高儿童的体重,GH 的主要生理功能为促进机体合成代谢和蛋白质的合成,促进脂肪分解,对胰岛素有拮抗作用。因此,GHD 患者往往由于 GH 缺乏而导致脂肪堆积,体型相对偏胖,BMI 偏高。而 ISS 患者 GH 水平正常,身体比例正常,BMI 与正常同龄儿童保持一致。因此,在平时要更加关注 BMI 相对较高儿童的生长发育情况,监测生长速度,必要时行 GH 激发试验明确是否为 GHD 患者,及时干预。

参考文献:

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
- [2] Saengkaew T, McNeil E, Jaruratanasirikul S. Etiologies of short stature in a pediatric endocrine clinic in Southern Thailand [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(12): 1265-1270. DOI:10.1515/jpem-2017-0205.
- [3] Kim SJ, Pierce W, Sabharwal S. The etiology of short stature affects the clinical outcome of lower limb lengthening using external fixation. A systematic review of 18 trials involving 547 patients [J]. Acta Orthop, 2014, 85(2): 181-186. DOI: 10.3109/17453674.2014.899856.
- [4] 乔建敏, 张梅, 孙海玲, 等. 矮小症儿童健康相关生活质量分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(3): 220-222.
- [5] Song KC, Jin SL, Kwon AR, et al. Etiologies and characteristics of children with chief complaint of short stature [J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 20(1): 34-39. DOI:10.6065/apem.2015.20.1.34.
- [6] Keller A, Donaubaue J, Kratzsch J, et al. Administration of arginine plus growth hormone releasing hormone to evaluate growth hormone (GH) secretory status in children with GH deficiency [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2007, 20(12): 1307-1314. DOI: 10.1515/jpem.2007.20.12.1307.
- [7] Im M, Kim YD, Han HS. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature and idiopathic growth hormone deficiency [J]. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2017, 22(2): 119. DOI:10.6065/apem.2017.22.2.119.

- [8] Schena L, Meazza C, Pagani S, et al. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short non-growth hormone-deficient children [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30 (2): 197-201. DOI: 10.1515/jpem-2016-0297.
- [9] Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, et al. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (12): 4875-4881. DOI:10.1210/jc.2009-1369.
- [10] Lee HS, Hwang JS. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature [J]. *Neuroendocrinology*, 2011, 93(4): 259-264. DOI:10.1159/000326838.
- [11] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47 (7): 493-498.
- [12] 廖二元. 内分泌学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 476-478.
- [13] Lee J, Yoon J, Kang MJ, et al. Influence of body mass index on the growth hormone response to provocative testing in short children without growth hormone deficiency [J]. *J Korean Med Sci*, 2013, 28(9): 1351-1355. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.9.1351.
- [14] 梁进涛. 体质量指数对精氨酸与可乐定联合激发试验中生长激素峰值的影响 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2012, 27(20): 1582-1584.
- [15] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(6): 361-397. DOI:10.1159/000452150.
- (收稿日期 2018-02-09)
(本文编辑:石俊强)

.....

(上接第 96 页)

- [6] Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, et al. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2014, 24(5): 174-179. DOI:10.1016/j.ghir.2014.07.002.
- [7] Zhang ZX, Liu YK, Pan H, et al. The effect of polyethylene glycol recombinant human growth hormone on growth and glucose metabolism in hypophysectomized rats [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2012, 22(1): 30-35. DOI:10.1016/j.ghir.2011.12.002.
- [8] Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Metabolism*, 2016, 65(8): 1038-1048. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012.
- [9] Fan Y, Menon RK, Cohen P, et al. Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(30): 19937-19944. DOI: 10.1074/jbc.M109.014308.
- [10] Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, et al. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 423 (2): 295-300. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.05.115.
- [11] Hoffmann A, Müller HL. Novel perspectives on hypothalamic-pituitary dysfunction as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Minerva Endocrinol*, 2017, 42(2): 132-144. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02500-1.
- [12] Ahmed A, Rabbitt E, Brady T, et al. A switch in hepatic cortisol metabolism across the spectrum of non alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e29531. DOI:10.1371/journal.pone.0029531.
- [13] Schliess F, Hussinger D. Osmosensing and signaling in the regulation of liver function [J]. *Contrib Nephrol*, 2006, 152: 198-209. DOI:10.1159/000096324.
- [14] Yang HB, Zhang MQ, Pan H, et al. Management of adult growth hormone deficiency at Peking Union Medical College Hospital; a survey among physicians [J]. *Chin Med Sci J*, 2016, 31(3): 168-172.
- (收稿日期 2018-03-25)
(本文编辑:甘慧敏)