

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.15.022

文章编号: 1005-8982(2019)15-0108-04

重组人生长激素对特发性矮小症患儿血清 Ghrelin 及胰岛素样生长因子-1 水平的影响

胡玲, 黎小年

(海南省妇幼保健院 儿科, 海南 海口 570100)

摘要: **目的** 探究重组人生长激素 (rHGH) 联合小剂量司坦唑醇对特发性矮小症 (SS) 患儿血清食欲刺激素 (Ghrelin) 及胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 水平的影响。**方法** 选取 2013 年 12 月—2015 年 6 月接受治疗的特发性 SS 患儿 120 例, 按照随机数字表法分为对照组和观察组, 每组 60 例。对照组患者使用小剂量司坦唑醇治疗, 观察组患者在对照组基础上联合使用 rHGH 进行治疗。对比两组患者治疗前后生长速度 (GV)、骨龄 (BA)、预测成年身高 (PAH), 检测并比较两组 Ghrelin、IGF-1 水平变化情况。**结果** 观察组治疗 6、12 及 18 个月后 GV、PAH 升高, 并高于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后血清 Ghrelin、IGF-1 水平均改善, 其中观察组 Ghrelin 水平低于对照组 ($P < 0.05$), IGF-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** rHGH 联合常规治疗可更有效地治疗小儿特发性 SS, 其机制可能与 rHGH 具有调节 Ghrelin、IGF-1 水平, 从而提高代谢并促进细胞生长有关。

关键词: 身材矮小症; 人生长激素; Ghrelin; 胰岛素样生长因子-1

中图分类号: R585

文献标识码: A

Effect of recombinant human growth hormone on serum Ghrelin and IGF-1 levels in children with idiopathic short stature

Ling Hu, Xiao-nian Li

(Department of Pediatrics, Maternity and Child Health Hospital of Hainan Province, Haikou, Hainan 570100, China)

Abstract: Objective To investigate the levels of serum appetite stimulating hormone (Ghrelin) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children with idiopathic short stature (SS) by recombinant human growth hormone (rHGH) combined with low-dose Stanozolol. **Methods** A total of 120 ISS children treated from December 2013 to June 2015 were selected and divided into control group and observation group according to the digital random table method. Patients in the control group were treated with low dose Stanozolol. And patients in the observation group were treated with rHGH in combination with the control group. The growth rate (GV), bone age (BA), and predicted adult height (PAH) were compared between the two groups. The changes of Ghrelin and IGF-1 levels were detected and compared. **Results** GV and PAH increased in the observation group after 6, 12 and 18 months, and were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of ghrelin and IGF-1 were improved after treatment in both groups. The level of ghrelin in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the level of IGF-1 was higher than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** rHGH combined with conventional therapy can treat children with idiopathic SS more effectively. The mechanism may be related to the regulation of Ghrelin and IGF-1 levels by rHGH, thereby increasing metabolism and promoting cell growth.

收稿日期: 2019-01-02

Keywords: short stature; human growth hormone; Ghrelin; insulin like growth factor 1

特发性矮小症 (short stature, SS) 是指不伴有潜在病理状态的身材矮小, 生长激素水平正常, 是儿童期导致身材矮小的最常见原因^[1]。小儿特发性 SS 的发生和发展与先天性疾病、营养不良、心理因素等无关, 但特发性 SS 的病因目前尚不完全明确, 可能与患儿对生长激素 (growth hormone, GH) 不敏感有关^[2]。近年来发现重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rHGH) 具有促进骨骼肌肉生长、调节内分泌水平的作用, 联合小剂量司坦唑醇具有提高生长速度的作用^[3]。Ghrelin 为 GH 促分泌素受体的内源性配体, 具有促进 GH 分泌从而促进生长发育的作用^[4]。GH- 胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 调控轴是调节机体生长发育的重要机制, 其中 IGF-1 可提高机体能量代谢水平并作用于 GH, 提高生长速度^[4]。因此本研究主要探讨 rHGH 联合常规方法治疗特发性 SS 患儿的临床效果, 并研究该方法对食欲刺激素 (Ghrelin)、IGF-1 的影响, 探究 rHGH 对特发性 SS 患儿的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月—2015 年 6 月接受治疗的特发性 SS 患儿共 120 例。其中, 男性 72 例, 女性 48 例; 年龄 7 ~ 13 岁, 平均 (10.47 ± 0.94) 岁; 身高 78 ~ 141 cm, 平均 (108.58 ± 6.84) cm。将以上患儿按照数字随机表法分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组: 男性 37 例, 女性 23 例; 年龄 7 ~ 13 岁, 平均 (9.74 ± 0.97) 岁; 平均身高 (107.43 ± 6.79) cm。观察组: 男性 35 例, 女性 25 例; 年龄 7 ~ 13 岁, 平均 (10.59 ± 1.04) 岁; 平均身高 (108.92 ± 7.00) cm。两组患儿的一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.1.1 纳入标准 ①符合第 7 版诸福棠实用儿科学中关于 ISS 的诊断标准^[5]; ②年龄在 7 ~ 13 岁; ③患儿及患儿家长顺应性良好, 配合治疗和研究; ④患儿法定监护人签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①合并先天性疾病包括先天性心脏病、先天性畸形的患儿; ②宫内生长迟缓或早产患儿; ③合并染色体疾病等遗传疾病的患儿; ④合并内分泌

失调; ⑤合并肝肾疾病的患儿; ⑥合并骨骼疾病、佝偻症等疾病; ⑦接受过特发性 SS 治疗的患儿。

1.2 试剂与仪器

司坦唑醇 (广西南宁百会药业集团有限公司, 国药准字 H45020728), 重组人生长激素 (长春金赛药业有限责任公司, 国药准字: S10980101), 酶联免疫 Ghrelin、IGF-1 试剂盒 (武汉默沙克生物科技有限公司)。身高测量计 (上海衡器总厂), 体重秤 (江苏苏宏医疗器械有限公司), X 光检测仪 (镭曼检测设备上海有限公司)。

1.3 治疗方法

对照组患儿进行常规治疗, 治疗内容包括营养支持, 运动治疗, 以及保证充足的睡眠, 并补充定量的钙以及维生素 B₁₂, 口服司坦唑醇, 30 μg/(kg·d), 每 6 个月为 1 周期, 治疗 3 个周期。观察组在对照组治疗基础上给予 HGH 治疗, 1 次/d, 睡前 0.5 ~ 1.0 h 皮下注射, 剂量 0.15 g/kg, 每 6 个月为 1 周期, 治疗 3 个周期。

1.4 评价指标与方法

1.4.1 疗效检查 分别在治疗前、治疗 6、12 及 18 个月, 使用身高测量计、体重秤以及 X 光检测仪检测每位患儿的生长速度 (growth velocity, GV)、骨龄 (bone age, BA), 并使用中华人民共和国行业标准 (TY/T 3001-2006) 计算预测成年身高 (predict adult height, PAH)。

1.4.2 血清 Ghrelin、IGF-1 水平 分别在治疗前和治疗 18 个月后抽取每位患儿清晨空腹外周静脉血 15 ml 保存于抗凝管中, 离心取上层血清。置入 -80℃ 保存以备后续统一检测。使用酶联免疫吸附试验测定每份样本 Ghrelin、IGF-1 水平。以上操作均严格按照试剂盒操作说明书进行。

1.4.3 不良反应情况 在治疗过程中记录不良反应, 包括血糖、皮肤反应、关节痛或头痛等。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料符合正态分布以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用重复测量设计的方差分析或 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

两组治疗前、治疗 6、12 和 18 个月的 BA、GV、PAH 比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①两组不同时间点的 BA、GV、PAH 有差异 ($F=7.995$ 、 15.235 和 19.733 , $P=0.005$ 、 0.000 和 0.000);②两组 BA 无差异 ($F=0.976$, $P=0.233$), 两组间 GV、PAH 有差异 ($F=12.735$ 和 18.125 , 均 $P=0.000$);③两组不同时间点的 BA、GV 及 PAH 变化趋势有差异 ($F=$

7.346 、 13.546 和 18.935 , $P=0.006$ 、 0.000 和 0.000)。见表 1。

2.2 两组血清 Ghrelin、IGF-1 水平比较

两组血清 Ghrelin、IGF-1 水平治疗前后比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$), 治疗后两组 Ghrelin 水平降低、IGF-1 水平升高; 治疗后两组血清 Ghrelin、IGF-1 水平比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组 Ghrelin 水平低于对照组, IGF-1 水平高于对照组。见表 2。

表 1 两组 BA、GV、PAH 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗 6 个月	治疗 12 个月	治疗 18 个月
对照组				
BA/岁	10.02 ± 1.45	10.41 ± 1.59	11.02 ± 1.81	11.49 ± 1.95
GV/(cm/年)	4.36 ± 0.67	6.54 ± 1.17	6.69 ± 1.20	6.75 ± 1.25
PAH/cm	161.47 ± 11.35	164.63 ± 11.27	166.75 ± 11.42	166.75 ± 11.42
观察组				
BA/岁	10.32 ± 1.49	10.75 ± 1.52	11.24 ± 1.79	11.78 ± 1.93
GV/(cm/年)	4.07 ± 0.84	9.16 ± 1.46	9.75 ± 1.92	9.91 ± 2.04
PAH/cm	160.95 ± 11.45	169.57 ± 11.53	170.67 ± 11.69	171.34 ± 11.74

表 2 两组 Ghrelin、IGF-1 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	Ghrelin		t 值	P 值	IGF-1		t 值	P 值
	治疗前 (60/60)	治疗后 (57/59)			治疗前 (60/60)	治疗后 (57/59)		
对照组	6.78 ± 0.74	5.52 ± 0.61	5.267	0.000	99.46 ± 12.54	239.46 ± 37.35	17.465	0.000
观察组	6.82 ± 0.75	4.74 ± 0.44	8.954	0.000	100.24 ± 12.38	388.56 ± 46.83	23.862	0.000
t 值	0.375	4.636			0.578	7.584		
P 值	0.705	0.000			0.424	0.000		

2.3 安全性评价

在治疗及随访的过程中,对照组无不良反应发生,观察组患儿空腹血糖 >6.5 mmol/L 共 5 例,暂停使用 rHGH,在第 2~4 天内恢复正常,再次用药未出现血糖升高情况;观察组 2 例患儿出现皮肤红肿情况,症状较轻,具有一过性;5 例出现膝盖疼痛和抽筋情况,首先考虑为生长痛,在及时补充钙后疼痛和抽筋情况消失;1 例出现头痛,症状较轻,未接受特殊处理后 2 d 症状消失未复发。

3 讨论

特发性 SS 具有较高的发病率,调查研究发现其

发病率占有所有矮小症的 1/5^[6]。特发性 SS 会影响患儿的身心发展,还会对患儿以后的生活工作带来极大影响^[6]。特发性 SS 的病因尚不完全明确,现有研究表明 GH 缺乏或者对 GH 敏感性不足是导致特发性 SS 的最重要原因^[6]。有研究显示,特发性 SS 患儿体内 GH 水平低于正常儿童, GH 由垂体产生,具有促进蛋白质生成、促进肌肉、骨骼生长的作用^[7]。HGH 的氨基酸序列、氨基酸组成均与脑垂体分泌的 GH 完全相同,研究表明使用 rHGH 可提高特发性 SS 患儿的最终成人身高,但其疗效差异较大^[8-9]。司坦唑醇是治疗 Turner 综合征的常用药物,但近年来有研究显示其具有提高患者生长速度的作用^[3]。本研究结果也显示,两组患

儿治疗前 GV、PAH 无差异, 治疗 6、12 及 18 个月观察组 GV、PAH 均高于对照组。李丹等^[3]研究显示, 与单用 rHGH 治疗比较, rHGH 联合和小剂量司坦唑醇在改善 TS 女孩生长速度上更有优势, 并且未加速骨骺成熟。熊慧等^[10]研究结果也显示, 年龄大于 9 岁的特发性 SS 女孩, 采用 rHGH 与小剂量司坦唑醇联合治疗能有效促进生长, 与本研究结果一致。说明司坦唑醇对提高生长速度具有一定的作用。

Ghrelin 具有对能量代谢的调节作用, 可以反应儿童的营养状态和生长发育状况, 研究表明 Ghrelin 具有影响 GH 短期分泌的作用, 并以负反馈的模式影响儿童的生长, 并且特发性 SS 患儿机体 Ghrelin 水平高于正常儿童^[11-12]。研究表明, 在特发性 SS 患者中 Ghrelin 水平与瘦素水平呈负相关, 两者共同调节生长发育^[13]。本研究表明, 两组治疗后血清 Ghrelin 水平均有改善, 其中观察组 Ghrelin 水平低于对照组。过往研究显示, rHGH 可通过下调 Ghrelin 水平促进 ISS 患儿生长^[14], 但是目前尚未有关于司坦唑醇调节 Ghrelin 水平的报道, 本研究可能首次发现司坦唑醇也具有下调 Ghrelin 水平的作用, 从而提高 ISS 患儿生长发育。

GH-IGF-1 轴是调节人体生长发育的重要调控轴, IGF-1 在 GH 的产生、发挥生理作用中起重要调节作用。研究表明, IGF-1 可以促进 GH 的合成和分泌^[14]。而 GH 本身不具有直接促进软骨生长发育的作用, 但可以通过胰岛素样生长因子实现促进生长的作用^[14]。本研究表明, 治疗前两组血清 IGF-1 水平无差异, 治疗后两组 IGF-1 水平升高并且观察组高于对照组。过往研究显示, 特发性 SS 患者 Ghrelin 水平高于健康人群, 而 IGF-1 的表达水平低于健康人群, 一方面, 高的 IGF-1 水平可直接提高 GH 的水平, 而 GH 又通过足量的 IGF-1 提高软骨发育, 同时 Ghrelin 与 IGF-1 可协同作用于机体提高 GH 水平, 促进发育^[12, 14]。这说明司坦唑醇的促进生长的作用可能是通过调节 Ghrelin 与 IGF-1 水平从而提高 GH 水平来实现的^[15]。同时也说明 Ghrelin 与 IGF-1 可作为判断 ISS 治疗预后的指标。

综上所述, rHGH 联合常规治疗对 ISS 患儿具有更好的效果, 且 rHGH 可调节特发性 SS 患儿体内 Ghrelin 和 IGF-1 水平, 促进特发性 SS 患儿的机体生长发育, 并具有一定的安全性。

参 考 文 献:

- [1] COHEN L E. Idiopathic short stature[J]. Journal of the American Medical Association, 2014, 311(17): 1787-1796.
- [2] QUITMANN J, ROHENKOHL A, SOMMER R, et al. Explaining parent-child (dis) agreement in generic and short stature-specific health-related quality of life reports: do family and social relationships matter[J]. Health Qual Life Outcomes, 2016, 14(1): 150.
- [3] 李丹, 陈红珊, 杜敏联, 等. 单用 rhGH 与 rhGH 联合小剂量司坦唑醇对改善 Turner 综合征患者生长速度的比较 [J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 559-562.
- [4] HELLGREN G, GLAD C A, JONSSON B, et al. The growth hormone receptor exon 3-deleted /full-length polymorphism and response to growth hormone therapy in prepubertal idiopathic short children[J]. Growth Horm IGF Res, 2015, 25(3): 127-135.
- [5] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 (第 7 版)(上下)(精)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [6] 娄丹, 侯小霞, 李克伟, 等. 儿童特发性矮身材临床相关因素及疗效分析 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(36): 6519-6521.
- [7] GARCÍA R J, IÑIGUEZ G, GAETE X, et al. Effects of levothyroxine on growth hormone (gh) sensitivity in children with idiopathic short stature[J]. Growth Hormone & IGF Research, 2014, 24(4): 119-122.
- [8] JEONG H R, KWON E B, SHIM Y S, et al. Comparative study of growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency[J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(10): 940-946.
- [9] 王斐, 朱志颖, 刘庆旭, 等. 生长激素治疗特发性矮小症前后骨转换指标变化的意义 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31(20): 1541-1545.
- [10] 熊慧, 陈红珊, 杜敏联, 等. 生长激素与小剂量司坦唑醇联合应用对 Turner 综合征女孩生长和成年身高的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(11): 908-911.
- [11] 王平, 蒋键波, 杜姗, 等. 特发性矮小症患儿血清生长素, 瘦素, 胰岛素样生长因子, 胰岛素样生长因子结合蛋白表达水平及意义 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2016, 10(2): 163-165.
- [12] SU P H, YANG S F, YU J S, et al. Study of the leptin levels and its gene polymorphisms in patients with idiopathic short stature and growth hormone deficiency[J]. Endocrine, 2012, 42(1): 196-204.
- [13] SIKLAR Z, KOCAAY P, CAMTOSUN E, et al. The effect of recombinant growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and low insulin-like growth factor-1 levels[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015, 7(4): 301-306.
- [14] FLECHTNER I, LAMBOT-JUHAN K, TEISSIER R, et al. Unexpected high frequency of skeletal dysplasia in idiopathic short stature and small for gestational age patients[J]. European Journal of Endocrinology, 2014, 170(5): 677.
- [15] 王平, 蒋键波, 杜姗, 等. 特发性矮小症患儿血清生长素, 瘦素, 胰岛素样生长因子, 胰岛素样生长因子结合蛋白表达水平及意义 [J]. 中华内分泌外科杂志, 2016, 10(2): 163-165.

(王荣兵 编辑)