

• 论 著 •

生长激素激发试验在矮小症儿童诊断中的价值及可能影响因素

林祥泉,袁 欣

(福建省福州儿童医院/福建医科大学教学医院,福建福州 350005)

摘要:目的 探讨生长激素(GH)激发试验对矮小症儿童的诊断价值及可能影响因素。方法 对 642 例矮小症儿童进行精氨酸和左旋多巴联合 GH 激发试验,测定激发后 30、60、90、120、150、180 min GH 水平。将患儿分为 GH 缺乏症(GHD)组(GH 峰值小于 10 ng/mL)和非 GHD 组(GH 峰值大于或等于 10 ng/mL),比较两组患儿体格及实验室检测指标。结果 共检出 GHD 患儿 441 例(68.69%),非 GHD 患儿 201 例(31.31%),两组患儿所占比例比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.19, P < 0.05$)。GH 峰值出现时间以 30、150 min 相对较多,分别占 22.42% 和 34.27%,峰值有延后现象。GHD 组与非 GHD 组患儿年龄、身高标准差、体质量指数、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、胰岛素样生长因子 1 和 25-羟维生素 D 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 精氨酸和左旋多巴联合激发试验可作为矮小症儿童 GH 缺乏的诊断试验;GH 水平与多种体格和实验室检测指标有关,诊断 GHD 需综合考虑相关影响因素。

关键词:矮小症; 激发试验; 胰岛素样生长因子 1; 25-羟维生素 D

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.08.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)08-1036-03

Diagnostic value of growth hormone stimulating test in dwarfism of children and related influencing factors

Lin Xiangquan, Yuan Xin

(Children's Hospital of Fuzhou/Fujian Medical University Teaching Hospital, Fuzhou, Fujian 350005, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of growth hormone(GH) stimulating test in dwarfism of children and related influencing factors. **Methods** Arginine and L-dopa were applied to perform GH stimulating test in 642 children with dwarfism. GH levels were detected at 30, 60, 90, 120, 150, 180 min after stimulation. All children were divided into GH deficiency(GHD) group, with peak value of GH less than 10 ng/mL, and non-GHD group, with peak value of GH at least 10 ng/mL. Physical and laboratory data of the two groups were compared. **Results** The proportion of children with GHD and without GHD were 68.69% and 31.31%, respectively, and with statistical difference($\chi^2 = 6.19, P < 0.05$). The GH peak value, with a delay, mainly appeared at 30 and 150 min after stimulation, accounting for 22.42% and 34.27%. Levels of age, body height standard deviation, body mass index, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, insulin growth factor-1 and 25-hydroxy vitamin D were statistically different between the two groups($P < 0.05$). **Conclusion** Arginine and L-dopa combined stimulating test could be used for the diagnosis of GHD in children with dwarfism. GH level might be correlated with various physical and laboratory parameters, which should be considered for the diagnosis of GHD.

Key words: dwarfism; stimulating test; insulin growth factor-1; 25-hydroxy vitamin D

矮小症的病因较为复杂,与遗传、环境及营养等多种因素有关,其中以生长激素(GH)缺乏(GHD)较为常见。目前通常采用药物性激发试验评价 GH 分泌水平和确诊 GHD^[1]。本研究联合采用两种药物对 642 例矮小症疑似患儿进行 GH 激发试验检测,旨在分析 GH 激发试验对矮小症的诊断价值及可能的影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 4 月至 2014 年 2 月于本院就诊的矮小症患儿 642 例,男 375 例(58.41%)、女 267 例(41.59%);年龄 2~15 岁,平均(7.92±5.83)岁。所有患儿均符合中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组 2008 年制定的身材矮小诊断标准,即在相似的生活环境下,同种族、同性别个体身高低于健康人群平均身高 2 个标准差(SD),或低于健康人群生长曲线第 3 百分位数^[2]。本研究采用的身高标准参考 2005 年中国九省/市儿童体格发育调查研究结果^[3]。排除患有先天性代谢性疾病及合并严重肝、肾功能不全的患儿。

1.2 方法

1.2.1 试验方法 联合采用精氨酸和左旋多巴进行 GH 激发

试验。所有患儿禁食 8 h 后,于次日清晨空腹状态下进行 GH 激发试验。置留置针采集 0 min 外周血标本,经另一侧上肢静脉输注精氨酸溶液(剂量 0.5 g/kg,总量不超过 30 g),0.5 h 内输注完毕,于输注后 30、60、90、120、150、180 min 经留置针采集外周血标本 2 mL,在 90 min 外周血标本采集后,立即口服左旋多巴片(剂量 10 mg/kg,总量不超过 500 mg)。采用西门子 Immulite 1000 全自动化学发光分析仪检测各时间点外周血标本 GH 水平。

1.2.2 诊断标准 以联合激发试验测得的 GH 最高值为峰值,GH 峰值小于 10 ng/mL 的患儿诊断为 GHD(纳入 GHD 组),其中峰值小于 5 ng/mL 判为完全缺乏,5~10 ng/mL 判为部分缺乏。GH 峰值大于或等于 10 ng/mL 的患儿排除 GHD(纳入非 GHD 组)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。所有资料均进行正态分布及方差齐性检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;非正态分布资料采用秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用卡方检验。 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 矮小症患儿病因分布 GHD 组患儿 441 例 (68.69%), 其中特发性 GHD 403 例, 其他 38 例, 包括 Turner 综合征、性腺功能低下等。非 GHD 组患儿 201 例 (31.31%), 其中特发性矮小 178 例, 其他 23 例, 包括家族性矮小症、体质性青春发育延迟、宫内发育迟缓等。GHD 在矮小患儿病因中占首位, GHD 组患儿所占比例高于非 GHD 组患儿所占比例 ($\chi^2 = 6.19, P < 0.05$)。

2.2 GH 峰值出现时间分布 精氨酸和左旋多巴联合激发试验 GH 峰值出现时间以 30、150 min 相对较多, 分别占 22.42% 和 34.27%, 有一定的峰值延后现象, 见表 1。

表 1 GH 峰值出现时间分布

| 组别 | n | 30 min | | 60 min | | 90 min | | 120 min | | 150 min | | 180 min | |
|---------|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|
| | | n | 构成比(%) | n | 构成比(%) | n | 构成比(%) | n | 构成比(%) | n | 构成比(%) | n | 构成比(%) |
| GHD 组 | 441 | 101 | 22.90 | 63 | 14.29 | 49 | 11.11 | 61 | 13.83 | 146 | 33.11 | 21 | 4.76 |
| 非 GHD 组 | 201 | 43 | 21.39 | 28 | 13.93 | 18 | 8.96 | 24 | 11.94 | 74 | 36.82 | 14 | 6.96 |
| 合计 | 642 | 144 | 22.42 | 91 | 14.17 | 67 | 10.44 | 85 | 13.24 | 220 | 34.27 | 35 | 5.45 |

表 2 GHD 组与非 GHD 组各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | 年龄(岁) | 身高标准差 | BMI(kg/m ²) | ALT(U/L) | AST(U/L) | IGF-1(ng/mL) |
|---------|-----|-------------|-------------|-------------------------|--------------|--------------|----------------|
| GHD 组 | 441 | 8.04 ± 2.41 | 2.92 ± 1.42 | 15.54 ± 2.93 | 18.22 ± 6.50 | 26.23 ± 6.92 | 161.01 ± 70.35 |
| 非 GHD 组 | 201 | 6.88 ± 3.20 | 2.63 ± 1.17 | 13.31 ± 1.99 | 14.90 ± 5.47 | 20.32 ± 6.21 | 210.23 ± 73.51 |
| t | | -2.224 | -2.541 | -1.802 | -2.210 | -2.293 | 0.320 |
| P | | 0.039 | 0.033 | 0.042 | 0.028 | 0.027 | 0.019 |

3 讨 论

生理状态下, GH 呈脉冲式分泌, 仅在夜间睡眠 1~2 h 后出现分泌高峰, 导致单次外周血 GH 水平检测结果无法反映 GH 分泌情况。因此, 临床常用药物激发试验后检测获得的 GH 峰值作为诊断 GHD 的主要依据^[4]。

经典 GH 激发试验包括生理性激发试验(如运动、睡眠)和药物激发试验(如左旋多巴、胰岛素、精氨酸)^[5]。在采用药物激发试验时, 若仅使用单种药物, 其假阳性率约为 15.0%, 而采用两种作用于不同途径的药物进行联合或序贯激发, 可能更接近 GH 生理分泌状态, 可有效评估 GH 的最大分泌量, 可靠性优于单种药物激发^[6-7]。本研究所采用的精氨酸和左旋多巴作用机制不同, 是一对较为合理的组合。精氨酸可抑制下丘脑分泌生长激素释放抑制激素(GHIH)而使 GH 分泌增多, 左旋多巴则是儿茶酚胺能神经递质, 通过下丘脑多巴胺神经元, 直接刺激下丘脑分泌生长激素释放激素(GHRH), 促进 GH 的释放^[8]。在进行 GH 激发试验时, 需多次采血, 以便确定 GH 分泌高峰, 同时也增加检测结果的准确性。本研究结果显示, 精氨酸和左旋多巴联合激发试验 GH 分泌高峰主要在激发后 30、150 min, 且峰值有延后现象, 在 180 min 仍占 5% 左右, 因此应严格执行 7 次采血法, 以降低阴性率。此外, GHD 组患儿与非 GHD 组患儿 GH 峰值出现时间较为接近, 说明两类患儿的垂体对刺激的反应没有差别。

本研究对 GHD 组与非 GHD 组患儿的比较结果显示, 与 GHD 相关的可能影响因素包括年龄、身高-SD、BMI、ALT、AST、IGF-1、25-(OH) 等。有研究显示, BMI 升高与 GH 峰值呈负相关^[9]。GHD 组患儿 ALT、AST 较非 GHD 组患儿升

2.3 GHD 组与非 GHD 组其他指标比较 GHD 组患儿平均年龄、身高标准差、体质量指数(BMI)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平均高于非 GHD 组 ($P < 0.05$); GHD 组患儿胰岛素生长因子 1(IGF-1)水平低于非 GHD 组 ($P < 0.05$); 性别分布组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。GHD 组与非 GHD 组其他指标比较见表 2。本研究中有 245 例患儿进行血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D]检测, GHD 组、非 GHD 组患儿 25-(OH)D 水平分别为 12.25 ± 7.33、18.67 ± 6.11 ng/mL, GHD 组 25-(OH)D 水平低于非 GHD 组 ($t = 1.816, P < 0.05$)。

高, 但多数在正常范围内, 说明 GHD 患儿由于 GH 缺乏, 出现一定程度的生理状态的改变, 提示应通过随访监测 ALT、AST 水平是否异常升高, 从而判断发生肝脏或心肌损伤的风险。IGF-1 是判断 GH-IGF-1 轴功能异常导致生长障碍的重要指标。血清 IGF-1 水平无明显脉冲式变化及昼夜节律变化, 但受 GH 水平的影响较大, 因此可以较好地反映内源性 GH 的分泌情况。IGF-1 是一类既有胰岛素样合成代谢作用, 又有促生长作用的单链多肽, 也是 GH 依赖的生长因子。本研究中, GHD 组患儿血清 IGF-1 水平低于非 GHD 组患儿, 说明 GH 缺乏时 IGF-1 水平相应降低。25-(OH)D 是维生素 D 的活性代谢产物, 主要参与调节体内钙、磷代谢, 维持血钙及血磷水平, 在骨骼生长发育中发挥着关键作用^[10]。本研究中, GHD 组患儿血清 25-(OH)D 水平低于非 GHD 组患儿, 提示血清 25-(OH)D 水平低下可能是导致 GHD 组患儿身材矮小的因素之一。

目前, GHD 诊断临界值尚未完全统一, 不同临界值对 GHD 的诊断灵敏度和特异度各不相同^[11]。儿童期诊断为重度 GHD 的患儿, 成年后仍诊断为 GHD 的比例为 12.5%~90.0%^[12]。因此, 即使经两种药物 GH 激发试验确诊的 GHD 患儿, 仍需综合考虑其他可能的影响因素。

参 考 文 献

- [1] Keller A, Donaubauer 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.
- [2] 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. (下转第 1040 页)

表 4 病例组和对照组异常率比较[n(%)]

| 组别 | n | FT3 | FT4 | TSH | TG-Ab | TPO-Ab |
|----------|-----|-----------|----------|----------|-----------|-----------|
| 对照组 | 128 | 9(7.03) | 1(0.78) | 4(3.13) | 10(7.81) | 14(10.34) |
| 病例组 | 289 | 87(30.10) | 13(4.50) | 24(8.30) | 55(19.03) | 75(25.95) |
| χ^2 | | 26.65 | 2.72 | 3.80 | 8.49 | 11.91 |
| P | | <0.001 | 0.099 | 0.051 | 0.004 | <0.001 |

3 讨 论

白癜风发病原因与自身免疫系统功能异常有着密切联系,并且白癜风患者多伴有其他自身免疫性疾病,特别是自身免疫性甲状腺疾病^[6]。分子流行病学调查发现,白癜风与自身免疫性甲状腺疾病的遗传易感基因存在相互交叉^[7]。另有研究报道白癜风患者合并自身免疫性甲状腺疾病的发病率可达34%^[8]。因此,在白癜风筛查中,应增加与甲状腺疾病相关的指标。本研究结果显示,30.1%的白癜风患者合并甲状腺疾病,男性白癜风患者合并甲状腺疾病的发病率高于女性,青少年白癜风患者合并甲状腺疾病的发病率远高于中老年人,与国外学者研究结果相似^[9]。因此对于男性及青少年白癜风患者,更应重视甲状腺功能指标的检测。

由于甲状腺疾病患者甲状腺功能指标的变化幅度有时很小,因此需要采用具有较高灵敏度和特异度的方法进行检测。本研究所采用的化学发光法具有灵敏、快速的特点,且检测限可达到皮克(pg)水平。本研究所采用的反映甲状腺功能的5项指标中,FT3、FT4、TSH 反映甲状腺的代谢状态,TG-Ab、TPO-Ab 则是判断导致甲状腺疾病病因的指标。本研究中,30.1%的白癜风患者 FT3 水平明显升高,而 FT4、TSH 异常率相对较低,说明 FT3 可能是反映白癜风患者甲状腺代谢状态更为敏感的指标。通过检测甲状腺自身抗体,可以进一步判断甲状腺组织损伤后是否发生了继发性免疫反应^[10]。TG-Ab 和 TPO-Ab 对自身免疫性甲状腺疾病的诊断具有重要参考价值,其在体内持续存在是甲状腺疾病慢性化的重要因素。多数自身免疫性甲状腺疾病患者存在 TG-Ab、TPO-Ab 水平的异常,因此二者联合检测对自身免疫性甲状腺疾病的有一定的诊断价值。本研究中,病例组 TG-Ab、TPO-Ab 水平及异常率均

高于对照组($P<0.05$)。通常情况下,女性白癜风患者合并自身免疫性甲状腺疾病的风险高于男性,但本研究显示男性与女性白癜风患者合并甲状腺疾病的风险较为接近。这一点有待进一步深入研究。

综上所述,白癜风合并甲状腺疾病的发病率较高,因此有必要对白癜风患者进行甲状腺功能指标检测,通过早期诊断和治疗甲状腺疾病,改善患者的预后。

参考文献

- 贾名妍,苗青,于伟,等.白癜风患者血清甲状腺自身抗体水平研究[J].中国美容医学,2013,22(14):1503-1506.
- Narita T,Oiso N,Fukai K,et al.Generalized vitiligo and associated autoimmune diseases in Japanese patients and their families [J].Allergol Int,2011,60(3):505-508.
- 周晖,唐旭华,陈木开,等.白癜风并发甲状腺疾病 24 例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(2):297-298.
- 周田田,张海萍.白癜风、斑秃与自身免疫性甲状腺疾病相关的临床研究现状[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(15):7189-7192.
- 朱文元.白癜风与黄褐斑[M].南京:东南大学出版社,2002:262.
- 王莉.白癜风发病机制及病因学研究进展[J].医学信息,2014,27(6):663-666.
- Liu YH,Chen CC,Yang CM,et al.Dual effect of a polymorphism in the macrophage migration inhibitory factor gene is associated with new onset Graves disease in a Taiwanese Chinese population [J/OL].PLoS ONE,2014,9(3):e92849[2014-03-25].<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667663>.
- 任小丽,陈晋广.白癜风患者血清中甲状腺自身抗体水平变化的探讨[J].中国麻风皮肤病杂志,2012,28(11):782-783.
- Kroon MW,Vrijman C,Chandeck C,et al.High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo[J].Horm Res Paediatr,2013,79(1):137-144.
- 冯玉丽,余文辉,周小梅,等.甲状腺自身抗体在白癜风诊治中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2009,30(12):1166-1168.

(收稿日期:2015-01-08)

(上接第 1037 页)

- 李辉,季成叶,宗心南,等.中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J].中华儿科杂志,2009,47(7):487-492.
- 丁培杰,段长恩,张世杰,等.重组人生长激素对人巨噬细胞分泌 IL-1、IL-6 和 TNF- β 的影响[J].郑州大学学报:医学版,2011,46(5):684-686.
- Berg C,Meinel T,Lahner H,et al.Diagnostic utility of the glucagon stimulation test in comparison to the insulin tolerance test in patients following pituitary surgery[J].Eur J Endocrinol,2010,162(3):477-482.
- Tenenbaum-Rakover Y,Hujeirat Y,Admoni O,et al.Can auxology,IGF-1 and IGFBP-3 measurements followed by MRI and genetic tests replace GH stimulation tests in the diagnosis of GH deficiency in children[J].J Pediatr Endocrinol Metab,2010,23(4):387-394.
- Carraseosa A,Andi L,Femtmdez-Canejo M,et al.Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by

growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation[J].Horm Res Paediatr,2011,75(2):106-114.

- 陈蓉,王剑,李怀远,等.精氨酸与可乐定激发试验对儿童生长激素缺乏症的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2010,7(4):38-39.
- Loche S,Guzzetti C,Palia S,et al.Effect of body mass index on the growth hormone response to clonidine stimulation testing in children with short stature[J].Clin Endocrinol (Oxf),2011,74(6):726-731.
- Lawdon J.Low vitamin D status on die increase[J].J Fam Health Care,2008,18(2):55-57.
- Corneli G,Gasco V,Prodam F,et al.Growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency in adulthood [J].Pituitary,2007,10(2):141-149.
- Gasco V,Corneli G,Beccuti G,et al.Retesting the childhood-onset GH-deficient patient [J].Eur J Endocrinol,2008,159(1):45-52.

(收稿日期:2014-11-25)