

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.027

血清生长激素水平与儿童单纯性肥胖伴身高略矮的关系

王 慧 郭丽丽 梁 虹 秦秀梅 冯建华 于立君[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:探讨血清生长激素(growth hormone, GH)水平与儿童单纯性肥胖伴身高略矮的关系。**方法:**选择 2013 年 1 月~2013 年 11 月 27 例在我院儿童保健科门诊就诊的被诊断为单纯性肥胖症的儿童,且其身高均小于同龄儿童平均身高 5 cm 以上,采用放射免疫法检测其血清生长激素水平,分析其生长激素水平的变化及其意义。**结果:**27 例患儿化验结果显示生长激素完全缺乏者 22 例,部分缺乏 5 例。**结论:**生长激素缺乏可能是肥胖伴身高略矮儿童患肥胖症的重要原因,测定血清生长激素水平有助于了解肥胖伴身高略矮儿童体内生长激素水平从而应用于肥胖症的病因治疗。

关键词:儿童单纯性肥胖伴身高略矮;生长激素;生长激素激发试验;肥胖

中图分类号:R723.14 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)07-1304-03

Correlation of Serum Growth Hormone Level with the Simple Obese Children with Slightly Undersized Height

WANG Hui, GUO Li-li, LIANG Hong, QIN Xiu-mei, FENG Jian-hua, YU Li-jun[△]

(The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation of Growth Hormone level with simple obese children with slightly undersized height. **Methods:** 27 cases in our children's health clinics, from January to November 2013, who were diagnosed with simple obesity, and their height was less than the same age children on average more than 5 cm tall were chosen. The radioimmunoassay technique was used to determine the level of plasma GH. The variation of growth hormone level and its significance of simple obese children were studied. **Results:** The test results of 27 cases of children showed that there were 22 cases had total deficiency of growth hormone, and 5 cases had partial deficiency of growth hormone. **Conclusion:** The growth hormone deficiency was the important reason for simple obese children with slightly undersized height, the detection of serum growth hormone level may contribute to an understanding of growth hormone levels in obese children's bodies, and etiological treatment for obesity.

Key words: Simple Obese Children with Slightly Undersized Height; Growth Hormone; Growth hormone releasing test; Cause of obesity

Chinese Library Classification(CLC): R723.14 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1304-03

前言

1996 年,世界卫生组织指出肥胖病已日益成为影响人类健康的一种全球性流行病,其潜在的危害及并发症所带来的后果不亚于癌症,肥胖病已成为 21 世纪对人类健康威胁最大的疾病之一。儿童期肥胖不仅增加成年以后发展为肥胖和罹患慢性病的危险,对儿童近期的健康也产生直接损害。超重、肥胖儿童高血压、高血糖、血脂异常的检出率明显比与体质指数正常的儿童高。众所周知,单纯性肥胖是由营养过剩所致,按身高及体重增长规律,小儿的营养应该首先用来满足身高的增长,然后满足体重的增长,因而营养过剩的小儿应该是又高又胖,而事实上这样的小儿仅占肥胖小儿的 37%左右。在临床工作中,我们发现肥胖患儿中,约有 30%伴有身高略矮(矮于正常 5 cm 以上),用营养过剩难以解释这部分患儿的肥胖,我们推测生长

激素缺乏可能是其致病因素之一。因此,本研究旨在探讨血清生长激素水平与儿童单纯性肥胖伴身高略矮的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选择 2013 年 1 月~2013 年 12 月在我院儿童保健科门诊就诊的被诊断为单纯性肥胖症的儿童,且其身高均小于同龄儿童平均身高 5 cm 以上。共纳入 27 例患儿,其中男孩 21 例,女孩 6 例,年龄 6~15 周岁,平均 11 周岁,体质指数达到(大于)同年龄肥胖症标准。单纯性肥胖症的诊断标准:体重超过同年龄、同身高小儿正常标准的 20%,BMI 大于第 97%百分位。

1.2 研究方法

1.2.1 记录基本情况 测量患儿的身高、体重,计算体质指数,询问出生史、家族史、既往疾病史、查体(观察有无黑棘皮表现、性发育情况)。

1.2.2 检测常规血化验项目 包括血常规、甲功三项测定(包括 T3、T4、TSH)、乙肝五项、性六项(伴性发育低下者需做性激素激发试验(应用戈那瑞林激发)),生化系列、微量元素、血铅、

作者简介:王慧(1988-),女,硕士研究生,研究方向:儿童保健、儿科内分泌,电话:15104559987, E-mail: 446487651@qq.com

[△]通讯作者:于立君, E-mail: yulijuncd@126.com

(收稿日期:2014-07-25 接受日期:2014-08-20)

幽门螺旋杆菌、染色体、肉碱、25(OH)D₃、C 肽及胰岛素释放试验、葡萄糖耐量试验(50%葡萄糖 75 g, 分别于用药前即 0 点及用药后 30 分钟、60 分钟、120 分钟准时采取血样测定血清葡萄糖、C 肽及胰岛素的量)。

1.2.3 检测常规影像学检查项目 包括放射线左手正位片看患儿骨龄; 垂体磁共振观察垂体发育情况; 肝脾彩超、男孩查泌尿系彩超、双肾上腺彩超、女孩则查子宫、卵巢及附件彩超。

1.2.4 测定血清生长激素水平 采用放免法查生长激素激发试验: 分别用精氨酸(剂量为 0.5 g/kg)及可乐定(剂量为 4μg/kg, 最大不超过 150 μg/d)在第一天、第二天做 2 次生长激素激发试验, 激发试验要求绝对空腹, 从前 1 日 20 点起空腹至次日晨 8 点准时采血, 使用留置针分别于用药前即 0 点及用药后 30 分钟、60 分钟、90 分钟、120 分钟准时采取血样, 0 点同时查血 IGF-1 及 IGFBP-3 含量。(生长激素缺乏诊断标准: 根据 GH 峰值 ≤ 5 μg/L 为完全性生长激素缺乏, > 5~10 μg/L 为部分性生长激素缺乏, > 10 μg/L 为特发性身材矮小)。

2 结果

2.1 一般情况

27 例患儿的身高均比同龄儿身高矮 5 cm 以上, 重度肥胖者 18 名, 中度肥胖者 6 名, 轻度肥胖者 3 名。23 例中至重度肥胖者均伴有黑棘皮症状, 22 名男性儿童中有 16 例伴有性发育低下, 12 例患儿出生体重超过 4kg, 7 例患儿有家族肥胖史。

2.2 血化验结果

所有患儿的甲功三项均正常, 25 例患儿血常规完全正常、1 例患儿血小板少、1 例患儿白细胞略高。27 例患儿的碱性

磷酸酶 (ALP) 值为 143-281 U/L; 20 例患儿血清肌酐含量低于 44 μmol/L, 6 例儿童转氨酶略增高, 18 例血甘油三酯升高, 21 例血高密度脂蛋白降低, 8 例血尿酸增高; 9 例患儿空腹血糖升高。OGTT 试验结果显示 23 例患儿血糖不正常(增高), 胰岛素及 C 肽释放试验结果显示 25 例患儿伴有胰岛素抵抗。1 例患儿乙肝大三阳; 大部分患儿维生素 D 含量低; 所有患儿血铅均超标(>50 μg/l), 有接近一半患儿 HP 阳性, 所有患儿甲功、染色体、肉碱水平正常。

2.3 骨龄片、垂体磁共振及彩超结果

2.3.1 骨龄 骨龄比其实际年龄偏小者占 15 例, 骨龄比其实际年龄偏大者 9 例, 骨龄与实际年龄几乎相等的有 3 例。

2.3.2 肝脾及甲状腺彩超 除 3 例患儿外所有儿童肝脾彩超显示轻至中度脂肪肝, 其中 2 例伴有肝轻度肿大, 2 例伴有肝脾轻度肿大。所有患儿的甲状腺彩超均未见异常。

2.3.3 泌尿生殖系彩超 16 例男童睾丸及附睾发育较同龄儿小, 其中 1 例有肾积水, 1 例前列腺体积稍小, 1 例显示睾丸微石症。

2.3.4 垂体核磁 2 例患儿有垂体核磁强化不均, 其余患儿均正常。

2.4 血清生长激素的水平

27 例肥胖伴身高略矮儿童的血清生长激素水平如表 1 所示; 22 例完全缺乏, 5 例部分缺乏。在生长激素完全缺乏的儿童中, 15 例患儿的血清生长激素峰值不高于 1.99 μg/L, 另外 7 例血清生长激素峰值为 2.8-5.00 μg/L, 27 例患儿的血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平均正常。

表 1 27 例肥胖伴身高略矮儿童的血清生长激素水平

Table 1 The serum growth hormone of 27 children of obese with slightly undersized height

Serum GH level	Baseline	Peak	Minimum
	0 min	(30, 60, 90, 120min)	(30, 60, 90, 120min)
≤ 5 μg/L	27	22	27
> 5~10 μg/L	0	5	0
> 10 μg/L	0	0	0

* 注: baseline、peak、minimum 分别代表血清生长激素的基础值、峰值和最低值。

*Note: baseline, peak, minimum represents basic values of Growth hormone, peak of Minimum of serum GH.

3 讨论

国内外文献大多数采用放射性免疫方法测定基础状态下的血清 GH 水平, 少数采用运动激发试验, 应用药物(左旋多巴、可乐定及精氨酸)激发试验者更少。本研究同时应用精氨酸及可乐定两种药物进行激发试验, 以确保试验数据的有效性 & 准确性。研究已经证实肥胖者 GH 自发的分泌释放减少^[3-5], 且肥胖是影响 GH 分泌的独立、潜在的因素, 可影响 GH 分泌的频率及高峰值, 与 GH 快速清除导致生长激素更低的半衰期, 显示出分泌和清除两方面的缺陷^[6]。本研究结果表明单纯性肥胖伴身高略矮儿童(简称胖矮儿童)的血清生长激素(growth hormone, GH)水平低下, 与国内外文献报道一致^[12]。肥胖儿童的 GH 分泌很可能与生长非常缓慢的 GH 完全缺乏儿童一样低^[7]。

3.1 肥胖、糖耐量异常和胰岛素抵抗与 GH

胖矮儿童的血清 GH 水平降低的确切机制尚未完全明确。本研究结果显示 27 例胖矮儿童中, 9 例空腹血糖增高, 23 例 OGTT 试验显示糖耐量异常, 25 例儿童伴有胰岛素抵抗。那么, 糖耐量异常、胰岛素抵抗与胖矮儿童生长激素缺乏之间是否存在相关性呢? Tappy L 等研究表明胰岛素抵抗及之后涉及的血清高胰岛素血症包括高血糖、游离脂肪酸可抑制生长激素的释放^[8]。Luque RM 等研究表明肥胖状态下高循环胰岛素水平可以直接抑制 GH 的合成和释放^[9]。孟国柱等认为肥胖儿体内胰岛 β 细胞分泌旺盛, 使其胰岛素水平升高, 参与了 GH 分泌降低的发生, 其机制可能是: (1) 过多的胰岛素促使肝脏产生大量的生长激素释放抑制激素, 后者作用于垂体, 使 GH 分泌减少; (2) 胰岛素具有生长素样特性, 高胰岛素水平可直接抑制垂体水平上 GH 的分泌; (3) 阻碍内源性 GH 刺激因子的产生, 使 GH

分泌减少^[10]。

3.2 肥胖、脂肪代谢与 GH

Harvey S 等于 20 世纪 20 年代就提出 GH 在各种生理过程包括脂肪的代谢中发挥作用^[11]。GH 可减少动物的脂肪组织,抑制脂蛋白脂肪酶,增加游离脂肪酸,增加脂解作用^[10]。研究表明成人脂肪组织缺乏 GH,而 GH 分解可脂肪,GH 抑制脂肪生产需要在数个小时后才能表现出来^[17]。另外,GH 在人体脂肪组织中表达表明其很有可能通过直接作用于脂肪组织而发挥其生理作用^[18]。然而,GH 分解脂肪组织的机制尚未明确,肥胖儿体内血脂水平的升高影响脂蛋白在血中代谢的水平,导致游离脂肪酸(FFA)生成的增加,后者可使 GH 分泌减少。其机制可能是^[12-14]:(1)在垂体水平,升高的 FFA 可通过阻碍 GH 分泌细胞去极化作用而对 GH 分泌细胞起抑制作用肥胖儿的垂体慢性暴露于升高的 FFA 环境中,从而使 GH 水平下降;(2)在下丘脑水平,FFA 作为一种代谢物质可通过神经递质网络作用在 GH 释放激素(GHRH)和 GH 释放抑制激素(SRIH)两种特异的神经元上,然后再与 GH 分泌发生联系,使其水平降低。本研究中,13 例患儿的血甘油三酯水平升高,21 例血高密度脂蛋白水平降低,24 例有轻 - 中度脂肪肝,与文献报道^[15]一致。

3.3 肥胖、IGF-1 与 GH

本研究显示患儿的血清总 IGF-1 浓度正常,但未测游离 IGF-1 浓度,Luque RM^[9]研究指出,肥胖儿童的血清总 IGF-1 水平是正常的。但是大多数 IGF-I 是与 IGFBP 结合,而游离 IGF-I 的生理功能是必须的,高循环胰岛素直接抑制肝脏 IGFBP 的合成,这可能解释重度肥胖病人游离 IGF-I 水平增加^[19]。大量数据报道指出,向心性肥胖的高 BMI 人群 IGFBP 降低,高游离 IGF-1 的水平可能导致垂体分泌减少,引起肥胖阶段 GH 的分泌下降^[20]。

另外,有研究显示血清瘦素^[21,22]、GH 释放肽^[23]均与肥胖及 GH 缺乏密切相关。肥胖和生长发育轴之间存在负相关,肥胖病人不仅 GH 分泌少,并且肥胖降低了 GH 的半衰期,而肥胖病人对 GH 刺激物反应降低,这些刺激物包括生长激素释放激素、胃饥饿素 / 促生长激素分泌素、左旋多巴、生长抑素、高胰岛素引起的低血糖、激素、进食、睡眠和运动。

本研究结果显示 27 例胖矮儿童均缺乏 GH,GH 缺乏可能是引起肥胖伴身高略矮儿童发病的原因之一。然而,本研究所选病例为单纯性肥胖并且同时伴有身高小于同龄儿童平均身高 5 cm 以上的儿童,可能会存在这样的疑问,即 GH 减少只是导致患儿身高矮小,并没有影响患儿的体重?但是我们不要忽略了这一点,即矮小患儿中有一部分特发性矮小者 GH 并不缺乏,因此 GH 减少时生长动力和潜能不足,营养元素除用于新陈代谢外,用于生长的较少,因而产生肥胖,这类儿童除肥胖这一点与其他儿童类似外,并不一定有过食的病史。

本研究尚存在的限制之一在于其作为临床研究,未能检测肥胖伴身高正常及伴身高偏高儿童的 GH 水平;另一个问题在于采血需要 2 天时间,会有很大一部分肥胖患儿由于时间问题而放弃检查。此外,目前家长们对儿童肥胖的认识不够深刻,且检查的费用较高,很多家庭无法承担,导致样本量少。

目前,27 名儿童中,已经有 9 名儿童正在使用 GH 治疗,定期复查结果显示患儿每月体重最少减少 3 kg,身高每月增长大

于 1.2 cm,胰岛素抵抗、脂肪肝逐渐减轻,黑棘皮症状逐渐好转,有 6 例已经完成治疗,患儿身高追赶至正常,体重减轻至正常,所有患儿正在随访中。

综上所述,血清 GH 水平的变化可能与儿童单纯性肥胖伴身高略矮的发病相关,测定血清 GH 水平可能有助于了解肥胖儿童体内 GH 水平,从而应用于肥胖症的病因治疗,为儿童肥胖症的防治找到新靶点。

参考文献(References)

- [1] 张新颖,于婷琴,李胜男,等.单纯性肥胖儿童 GH 及身高的变化[J].实用儿科临床杂志,2003,18(1):28-29
Zhang Xin-ying, Yu Chang-qin, Li Sheng-nan, et al. Changes of growth hormone and height in simple obese children [J]. Appl Clin Pediatr, 2003, 18(1): 28-29
- [2] Ilonka Kreitschmann-Andermahr, Pablo Suarez, Rachel Jennings, et al. GH/IGF-I Regulation in Obesity -Mechanisms and Practical Consequences in Children and Adults [J]. Horm Res Paediatr, 2010, 73(3): 153-160
- [3] Heptulla R, Smitten A, Teague B, et al. Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents:relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity [J]. Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1): 90-96
- [4] Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects [J]. Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(4): 1407-1415
- [5] Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, et al. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man [J]. Clin Endocrinol Metab, 1991, 72(1): 51-59
- [6] Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men [J]. Clin Endocrinol Metab, 1991, 73(5): 1081-1088
- [7] Vanderschueren-Lodeweyckx M. The effect of simple obesity on growth and growth hormone[J]. Horm Res, 1993, 40(1-3): 23-30
- [8] Tappy L, Acheson K. Role of substrate competition in the pathogenesis of insulin resistance in man [J]. Eur J Endocrinol, 1998, 138(1): 10-15
- [9] Luque RM, Kineman RD. Impact of obesity on the growth hormone axis: evidence for a direct inhibitory effect of hyperinsulinemia on pituitary function[J]. Endocrinology, 2006, 147(6): 2754-2763
- [10] 孟国柱,马步军.单纯性肥胖儿童胰岛素抵抗及血脂变化[J].实用儿科临床杂志,1998,13(2): 96
Meng Guo-zhu, Ma Bu-jun. Insulin resistance and the change of blood fat in simple obesity children [J]. Appl Clin Pediatr, 1998, 13(2):96
- [11] Harvey S, Scanes CG, Daughaday WH. Growth Hormone[J].General and Comparative Endocrinology, 1996, 124(1):124
- [12] 史轶繁.协和内分泌和代谢学 [M]. 北京: 科学出版社, 1999: 630-636
Shi Tie-fan. Xie He Endocrine and Metabolic Science [M]. Beijing, Science Press, 1999: 630-636

(下转第 1361 页)

- cheal cartilage[J]. Journal of Pediatric Surgery, 2013,(4):288-292
- [18] 胡世凤,黄巨恩,谢露,等.碱性成纤维细胞生长因子对大鼠动脉血栓形成的影响[J].广西医科大学学报,2004,21(5):671-673
- Hu Shi-feng, Huang Ju-en, Xie Lu, et al. The study of b-FGF in the process of Arterial thrombosis in rats[J]. Journal of Guangxi Medical University, 2004,21(5):671-673
- [19] Li Xiao, Huang Ju En, et al. b-FGF's protective effects on the gentamicin-related and ischemic renal injury [J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2002,33(4):316-320
- [20] Maiese K, Boniece I, DeMeo D, et al. Peptide growth factors protect against ischemia in culture by preventing nitric oxide toxicity [J]. J Neuroscience, 1993,13(7):3034-3038
- [21] Hirohisa Kusuha, Yoshihito Itani, Noritaka Isogai, et al. Randomized controlled trial of the application of topical b-FGF-impregnated gelatin microspheres to improve tissue survival in subzone II fingertip amputations [J]. The Journal of Hand Surgery (European Volume), 2011,36(6):455-460
- [22] Rogeli T, Chang C, Li A, et al. Basic fibroblast growth factor fused to a signal peptide transforms cells[J]. Nature, 1988,331(6153):173-175
- [23] Folkman J, Daniel F, Jerome P, et al. Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor, in the urine of patients with a wide spectrum of cancers [J]. J Natl Cancer Inst, 1994,86(5):356-360
- [24] David M, Nanus, Bernd J, et al. Expression of basic fibroblast growth factor in primary human renal tumors: correlation with poor survival [J]. J Natl Cancer Inst, 1993,85(19):1597-1599
- [25] 康海燕,董江龙,王建彬,等.碱性成纤维细胞生长因子在肝癌及慢性乙肝中的表达研究[J].临床肝胆病杂志,2010,26(1):80-81
- Kang Hai-yan, Dong Jiang-long, Wang Jian-bin, et al. The study of expression of b-FGF in the HCC and chronic hepatitis [J]. Chinese Journal of Clinical Hepatology, 2010,26(1):80-81
- [26] Masoomah Bakhshayesh, Mansoor Soleimani, Mehdi Mehdizadeh. Effects of TGF- β and b-FGF on the Potential of Peripheral Blood-Borne Stem Cells and Bone Marrow-Derived Stem Cells in Wound Healing in a Murine Model [J]. Inflammation, 2012, 35(1):138-142
- [27] Hitoshii Gai, Sung Soo Chang, Masashigotoh, et al. Widespread and Early Tracheal Cartilage, Regeneration by Synchronous Slow Release of b-FGF and BMP-2 [J]. ASAIO Journal, 2009,55(3):266-270

(上接第 1306 页)

- [13] Lee EJ, Nam SY, Kim KR, et al. Acipimox potentiates growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone with or without pyridostigmine by lowering serum free fatty acid in normal and obese subjects[J]. Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(8): 2495-2498
- [14] Briard N, Rico-Gomez M, Guillaume V, et al. Hypothalamic mediated action of free fatty acid on growth hormone secretion in sheep[J]. Endocrinology, 1998, 139(12):4811-4819
- [15] Johanns, Matin P, Lonn L, et al. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat. Improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(3): 727-734
- [16] Lange KH. Fat metabolism in exercise -with special reference to training and growth hormone administration [J]. Scand. J. Med. Sci. Sports, 2004, 14(2): 74-99
- [17] Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, et al. Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue [J]. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2000,85(2):799-803
- [18] Fisker S, Hansen B, Fuglsang J, et al. Gene expression of the GH receptor in subcutaneous and intraabdominal fat in healthy females: relationship to GH-binding protein [J]. Eur. J. Endocrinol, 2004,150(6): 773-777
- [19] Yeagley D, Guo S, Unterman T, et al. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences [J]. J. Biol. Chem, 2001,276(36):33705-33710
- [20] Rixhon, Martine, Tichomirowa, et al. Current and future perspectives on recombinant growth hormone for the treatment of obesity Expert Rev [J]. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2008, 3(1): 75-89
- [21] Davies JS, Kotokorpi P, Eccles SR, et al. Ghrelin induces abdominal obesity via GHS-R-dependent lipid retention [J]. Mol Endocrinol, 2009, 23(6): 914-924
- [22] Mackelvie KJ, Meneilly GS, Elahi D. Wong in lean and obese adolescents after exercise: role of acylated and desacyl ghrelin [J]. Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(2): 648-654
- [23] Oberbauer A M., Jonathan A. Obesity and elevated plasma leptin concentration in obMT1A-ob growth hormone transgenic mice[J]. Obes Res, 2001, 9:51-58