

· 论 著 ·

学龄前期儿童胰岛素样生长因子-1、生长激素释放肽水平及其与生长关系的研究

李治鹏¹, 许龙柱², 毛 萌^{2△}

(1. 四川大学华西医院金卡病房, 成都 610041; 2. 四川大学华西第二医院儿科, 成都 610041)

摘要:目的 探讨胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和生长激素释放肽(Ghrelin)水平在学龄前期适于胎龄儿(AGA)儿童、小于胎龄儿(SGA)儿童、非SGA身材矮小儿童生长发育中的作用。方法 筛选符合要求的SGA组、健康对照组和非SGA身材矮小组的学龄前期儿童,进行IGF-1和Ghrelin水平测定并分析相关性。结果 (1)Ghrelin水平与年龄、性别均无相关性,IGF-1水平与年龄有相关性;(2)SGA组血清IGF-1水平与健康对照组比较差异无统计学意义;(3)SGA组Ghrelin水平与健康对照组比较差异无统计学意义。结论 SGA儿童生长发育落后于正常儿童,但两者IGF-1和Ghrelin水平没有差异。

关键词:SGA;IGF-1;Ghrelin;生长发育

中图分类号:R179;R446.112

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2009)22-2844-03

Serum level of insulin-like growth factor-1 and the plasma level of Ghrelin in 2-7 years old children and their relationship with growth and development

LI Zhi-peng¹, XU Long-zhu², MAO Meng^{2△}

(1. Gold Card Ward, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;

2. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objectives To explore the role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and Ghrelin in the growth and development of 2-7 years old children born small for gestational age and non-SGA stunting children. **Methods** Twenty normal children born appropriate for gestational age and 30 children born small for gestational age and 30 stunting children born not small for gestational age were included. We measured the serum level of IGF-1 and the plasma level of Ghrelin of the three groups. And the results were analyzed by t-test, χ^2 -test. **Results** (1) There were no relationships between the level of plasma Ghrelin of the 2-7 year-aged children and their gender or ages. There were some relationships between the level of IGF-1 and the ages. (2) There was no significant difference in the serum level of IGF-1 between the control and SGA group. (3) There was no significant difference in the serum level of Ghrelin between the control and SGA group. **Conclusion** The level of IGF-1 and Ghrelin showed no significant difference between the SGA and control children at the age of 2-7 years old.

Key words: SGA; IGF-1; Ghrelin; growth and development

本研究以学龄前期的小于胎龄儿(SGA)儿童、适于胎龄儿(AGA)儿童和非SGA身材矮小儿童为研究对象,了解3组学龄前期儿童生长发育情况。通过比较3组儿童的体质量和身高,检测血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和血浆生长激素释放肽(Ghrelin)水平,分别探讨了SGA及按身高分层后身材矮小的SGA与身材矮小的非SGA和发育正常的AGA之间IGF-1和Ghrelin水平是否存在差异,进一步讨论IGF-1和Ghrelin对SGA及身材矮小的非SGA儿童生长发育的影响。

1 临床资料

1.1 研究对象 SGA组:30例,来源于2006年4~9月在四川大学华西第二医院出生的SGA新生儿,现已处于学龄前期的儿童(出生日期1999年1月1日至2003年12月31日)。健康对照组:20例,来源于2006年4~9月四川大学华西第二医院门诊体检或咨询的学龄前期儿童,出生时为AGA,现有身高和体质量位于同年龄、同性别儿童身高体质量的10~90百分位之间。非SGA身材矮小组:30例,来源于2006年4~9月四川大学华西第二医院门诊体检或咨询的学龄前期儿童,出生时为适于胎龄儿或大于胎龄儿,现有身高低于同年龄、同性别儿童生长曲线第三百分位。

1.2 分组与分层 分为健康对照组、SGA组和非SGA身材

矮小组。SGA组根据身材矮小的诊断标准分为SGA身高正常组和SGA身材矮小组。

1.3 研究方法 对3组年龄进行方差分析, $P>0.05$,可认为健康对照组、SGA组、非SGA身材矮小组年龄构成差异无统计学意义。对3组的性别构成比进行 χ^2 检验,差异有统计学意义($P>0.05$)。

1.3.1 资料收集 一般资料:母亲孕产史、儿童生长史等。体格测量:身高、体质量等。按照公式 $HtSDS = (\text{实测身高值} - \text{同龄儿童身高均值}) / \text{同龄儿童身高标准差}$; $WtSDS = (\text{实测体质量值} - \text{同龄儿童体质量均值}) / \text{同龄儿童体质量标准差}$,计算出HtSDS、WtSDS。饮食记录:抽血前3d的进食情况并计算出热量。

1.3.2 标本采集及检测 抽取清晨空腹静脉血5mL,分别置于红头管3mL及紫头管2mL。分离血清及血浆,于-70℃冰箱保存待测。

1.3.2.1 IGF-1的测定 (1)在微量滴定板上分别标注标准品孔(A~G孔)、质控品孔以及待测样品孔;(2)将待测样品用预处理A与预处理B进行100倍稀释;(3)吸取150 μ L化验稀释液加入每个孔底部;(4)分别吸取50 μ L标准品(A~G)、质控品及已稀释的待测样品加到相应的孔底部;(5)用覆盖条密

△ 通讯作者。

闭,2~8℃培养 2h;(6)倒出控干,吸取 400μL 洗液分别加入所有孔内,并倒出控干,重复 2 次;(7)吸取 200μL 2~8℃的 IGF-1 结合物加到每一孔内;(8)用覆盖条密闭,2~8℃培养 1h;(9)倒出控干,吸取 400μL 洗液分别加入所有孔内,并倒出控干,重复 2 次;(10)吸取 200μL 作用物溶液加到每个孔内;(11)覆盖条密闭,室温下(25℃)避光培养 30min;(12)吸取 50μL 抑制试剂加到每个孔内;(13)放入分光光度计上计数。

1.3.2.2 Ghrelin 的测定 (1)在微量滴定板上分别标注空白孔、非特异性孔(NSB 孔)、标准品孔(S1~8 孔)、质控品孔以及待测样品孔;(2)将待测样品用 EIA 缓冲液稀释 10 倍;(3)在 NSB 孔内加入 100μL EIA 缓冲液;(4)分别从 S1~8 管吸取 100μL 标准品加入相应的孔底部;(5)分别吸取 100μL 质控品及已稀释的待测样品加到相应的孔底部;(6)除空白孔以外,所有孔中加入 100μL 经处理的抗酰化 ghrelin 示踪剂;(7)用覆盖条密闭,于 4℃培养 20h;(8)倒出控干,吸取 300μL 洗液分别加入到除空白孔外的所有孔内,并倒出控干,重复 4 次;(9)吸取 200μL 经处理的 Ellman 试剂加到所有孔中;(10)室温下避光培养 30min;(11)放入分光光度计上计数。

1.3 统计学方法 对实验数据进行 *t* 检验、 χ^2 检验、方差分析以及直线相关性分析等统计学分析。

2 结果

2.1 通过对 3 组的 HtSDS、WtSDS 分析,以及 3 组的组间分析,可以看出健康对照组儿童的生长发育优于 SGA 组,健康对照组和 SGA 组儿童的生长发育均优于非 SGA 身材矮小组(表 1)。经摄入热量分析,非 SGA 身材矮小组受试前 72h 摄入量低于健康对照组(表 2)。

2.2 对 IGF-1 水平与年龄进行相关性分析,IGF-1 水平与年龄呈正相关。同时也得出 IGF-1 与 HtSDS、WtSDS 之间呈正相关。从表 3 可见,经过组间分析,健康对照组与 SGA 组 IGF-1 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);健康对照组和非 SGA 身材矮小组 IGF-1 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$);SGA 组和非 SGA 身材矮小组 IGF-1 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 3 组 HtSDS、WtSDS 比较

指标	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
HtSDS					
健康对照组	20	-0.107 2	0.663 1	34.648	0.000
SGA 组	30	-0.773 0	1.342 5		
非 SGA 身材矮小组	30	-2.187 3	0.377 8		
WtSDS					
健康对照组	20	-0.491 3	0.739 8	15.084	0.000
SGA 组	30	-1.125 8	1.059 8		
非 SGA 身材矮小组	30	-1.845 7	0.712 7		

表 2 3 组受试前 72h 摄入量比较(kcal)

组别	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
健康对照组	20	4 349.85	653.484		
SGA 组	30	4 213.47	580.921	3.472	0.036
非 SGA 身材矮小组	30	3 911.10	617.536		

2.3 Ghrelin 水平与性别及年龄均无相关性。Ghrelin 与受试前 72h 摄入量之间呈负直线相关,同时与 WtSDS 之间也呈负直线相关。经分析得出健康对照组、SGA 组与非 SGA 身材

矮小组 ghrelin 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。通过组间分析,可以认为健康对照组与 SGA 组 Ghrelin 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);健康对照组和非 SGA 身材矮小组 Ghrelin 水平比较差异有统计学意义;SGA 组和非 SGA 身材矮小组 Ghrelin 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4、5。

表 3 3 组 IGF-1 水平比较(ng/mL)

组别	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
健康对照组	20	304.270 5	118.845 42		
SGA 组	30	302.140 3	95.410 54	3.979	0.023
非 SGA 身材矮小组	30	239.355 7	83.633 14		

表 4 3 组 Ghrelin 水平比较(pg/mL)

组别	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
健康对照组	20	75.173 0	26.577 36		
SGA 组	30	76.425 7	38.387 67	4.150	0.019
非 SGA 身材矮小组	30	124.105 4	109.508 72		

表 5 3 组 Ghrelin 水平比较(pg/mL)

组别	<i>n</i>	\bar{x}	<i>s</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
健康对照组	20	75.173 0	26.577 36		
SGA 身材矮小组	7	51.202 9	25.836 98	3.415	0.040
非 SGA 身材矮小组	30	124.105 4	109.508 72		

3 讨论

3.1 3 组儿童生长发育情况 目前普遍认为,人的最终身高不仅由遗传决定,还受到后天因素的影响^[1]。从问卷调查中发现,SGA 身材矮小儿童共有 7 例,占样本总数的 23.3%,低于国外学者报道的 25%~30%。73.33%非 SGA 身材矮小儿童家长反映他们存在不良的饮食习惯,因此作者推断,不良的饮食习惯可能是导致其身材矮小的因素之一。同时也提示,应该进一步扩大样本量,研究该年龄段儿童的饮食行为与生长的关系。

3.2 血清 IGF-1 水平以及与生长的关系 目前认为,胎儿期的生长发育主要与营养物质-胰岛素-IGF 轴相关。当营养物质缺乏时,机体通过降低血中 IGF-1 水平,使各型细胞分裂、分化、增殖、成熟,组织器官对葡萄糖的摄入氧化以及对氨基酸的摄入能力降低,最终导致小于胎龄儿生长发育受限^[2]。

本实验中,非 SGA 身材矮小组受试前 72h 摄入量及血清 IGF-1 均低于健康对照组,推断非 SGA 身材矮小儿童 IGF-1 水平低可能与其较差的营养状况有关。提示可以通过生长激素激发实验,进一步探求 GH、IGF-1 及营养状况与该年龄段 AGA 儿童身材矮小的关系。目前国外并无相关研究报道。

本实验中,学龄前期儿童 IGF-1 水平与性别无相关性,这与高珊等^[3]对学龄前期儿童的研究一致。国外对此暂无大型研究报道。IGF-1 水平有随年龄增加而升高的特点,这一点与国外相关报道一致^[4]。

有研究表明,GH-IGF-1 轴的功能障碍是导致 SGA 身材矮小的主要原因,其功能障碍主要体现在激素缺乏或激素抵抗。本实验中,SGA 组与健康对照组相比,IGF-1 水平差异无统计学意义,甚至 SGA 身材矮小组与健康对照组相比,IGF-1

水平仍然没有差异,但其生长发育却明显落后于健康对照组,提示 SGA 儿童可能存在对 IGF-1 不敏感性。这种不敏感性还需国内外大型实验进一步证实。

有报道对青春期前身材矮小 SGA 患儿的研究发现,进行 3 年的 GH+GnRHa 治疗组与未进行 GH+GnRHa 治疗的对照组相比,最终身高并没有差异^[5]。对身材矮小的患儿进行生长激素刺激试验,检测出 GH 水平正常或升高,而 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著降低^[6]。本病患儿对外源性 GH 治疗无反应,目前惟一有效的治疗措施是使用 rhIGF-1 替代治疗。相信随着对 IGF-1 在生长发育、代谢等方面认识的不断深入,IGF-1 将不仅用于诊断和治疗身材矮小,还能开辟解决 SGA 生后内分泌紊乱问题的新途径。

3.3 血浆 Ghrelin 水平以及与生长的关系 胰腺是胎儿期合成和分泌 Ghrelin 的主要场所^[7-8]。在胎龄 20 周时脐血中免疫反应性 Ghrelin 达到正常体质量成人同样的浓度^[9]。

本研究表明,学龄前儿童 Ghrelin 水平无性别差异^[10]。国外文献报道,从出生到 2 岁,血中 Ghrelin 浓度逐渐升高,在 2 岁左右到达顶峰后开始下降,直至青春期结束,青春期后较青春期前的个体 Ghrelin 浓度低 30%~50%^[11]。另有报道,血浆中的 Ghrelin 水平与 10~18 岁的健康男性儿童的年龄呈负相关^[12]。而本研究显示 Ghrelin 水平与学龄前儿童年龄无相关性,因此 Ghrelin 与年龄是否具有相关性。是否存在生长发育阶段的差异尚需扩大样本量后进一步研究。

本实验中,Ghrelin 水平与 WtSDS、受试前 72h 摄入量呈负相关,这表明 Ghrelin 可反应学龄前儿童的营养状态。Ghrelin 在神经性厌食患儿中升高,在肥胖患儿中降低,神经性厌食患儿经治疗恢复正常饮食或肥胖患儿减重后,其 Ghrelin 浓度可恢复正常^[12]。在学龄前期,虽然 SGA 儿童与正常儿童的血浆 Ghrelin 水平并没有差异,但 SGA 组的 WtSDS 却落后于健康对照组,这说明 SGA 与正常儿童相比,可能存在对 Ghrelin 敏感性的不同。

大量证据表明,Ghrelin 能快速、显著地刺激生长激素的短期分泌,且这种生理作用具有剂量依赖性。本实验中,Ghrelin 与受试者的 HtSDS 没有相关性;非 SGA 身材矮小组的 Ghrelin 水平却高于健康对照组及 SGA 组;非 SGA 身材矮小组与 SGA 身材矮小组、正常组相比,前者 Ghrelin 水平也是高于后者的。对这种矛盾的结果,国内外研究并无明确的解释。作者推测:(1)Ghrelin 虽然能快速显著刺激 GH 的分泌,但可能并未在长期调控 GH 的生理过程中起主要作用;(2)Ghrelin 不能影响下丘脑-GH-IGF-1 轴;(3)Ghrelin 可能通过负反馈机制影响儿童的生长发育。有报道认为,对生长激素缺乏的儿童补充 1 年的生长激素,其 Ghrelin 水平并未改变^[13]。青春期 GH 的大量释放与 Ghrelin 并没有相关性^[11]。这些研究均表明,Ghrelin 可能并没有直接参与对 GH-IGF-1 轴的调控。

本组学龄前 SGA 儿童生长发育落后于正常儿童,但两者 IGF-1 和 Ghrelin 水平却没有差异,提示 SGA 儿童与正常儿童相比,可能存在对 IGF-1 和 Ghrelin 敏感性的差异。

参考文献:

[1] Evensen KA, Vik T, Helbostad J, et al. Motor skills in ad-

olescents with low birth weight [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2004, 89(5): F451.

- [2] 邹奕,刘友学. GH-IGFs 轴在线性生长中的作用[J]. 重庆医学, 2007, 36(3): 268.
- [3] 高珊,毛萌. 血清胰岛素样生长因子-1、瘦素水平及其与 2~7 岁小于胎龄儿生长关系的研究[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(2): 126.
- [4] Ranke MB. Sensitivity to IGF-1 in short children born small for gestational age[J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29 (Suppl 1): 21.
- [5] Van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, et al. Final height outcome following 3 years of growth hormone and gonadotropin releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 2: 6.
- [6] Trivin C, Souberbielle JC, Aubertin G, et al. Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: Contributions of data on the Acid-la-bile subunit, insulin-like growth factor-1, and IGF-2, and IGFBP-3 [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2006, 19(4): 481.
- [7] Kanamoto N, Akamizu T, Tagami T, et al. Genomic structure and characterization of the 5'-flanking region of the human Ghrelin gene [J]. Endocrinology, 2004, 145: 4144.
- [8] Prado CL, Pugh-Bernard AE, Elghazi L, et al. Ghrelin cells replace insulin-producing beta cells in two mouse models of pancreas development [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101: 2924.
- [9] Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl Ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90: 6.
- [10] Marzullo P, Verti B, Savia G, et al. The relationship between active Ghrelin levels and human obesity involves alterations in resting energy expenditure [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89: 936.
- [11] Pomerants T, Tillmann V, Jurimae J, et al. Relationship between Ghrelin and anthropometrical, body composition parameters and testosterone levels in boys at different stages of puberty [J]. J Endocrinol Invest, 2006, 29(11): 962.
- [12] Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, et al. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: Effect of weight reduction or recuperation [J]. J Pediatr, 2004, 144: 36.
- [13] Schmidt A, Maier C, Schaller G, et al. Acute Exercise has no effect on Ghrelin plasma concentrations [J]. Horm Metab Res, 2004, 36: 174.

(收稿日期: 2009-04-09 修回日期: 2009-05-22)