

• 临床检验研究论著 •

运动筛查与生长激素激发试验在儿童矮小症中的应用

徐静华, 谢国锦, 陈小琴, 钟天鹰, 陈红兵

(南京医科大学附属南京儿童医院检验科, 江苏南京 210008)

摘要:目的 评价生长激素(GH)运动筛查试验和 GH 激发试验对矮小症儿童生长激素分泌的影响。方法 选取 360 例身材矮小患儿, 进行 GH 运动筛查试验及 GH 激发试验。GH 激发试验包括左旋多巴激发试验、精氨酸激发试验及胰岛素激发试验, 该研究中所有患儿在 3 种 GH 激发试验中任选 2 种, 2 种试验均采用全自动化学发光免疫分析法进行检测。结果 矮小儿童行 GH 运动试验和 GH 激发试验的 GH 峰值强度分别为 $(11.38 \pm 6.08) \mu\text{g/L}$ 和 $(12.98 \pm 5.89) \mu\text{g/L}$, 二者 GH 峰值比较差异无统计学意义($t=1.76, P>0.05$)。360 例患儿运动试验较 GH 激发试验存在 2.7% 假阳性率。2 种试验方法之间阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.44, P>0.05$)。结论 GH 运动筛查试验具有操作简单、安全等优点, 是身材矮小患儿的首选筛查试验。GH 激发试验可获得较高的准确性, 是必不可少的确证试验。

关键词: 生长激素; 运动试验; 激发试验; 儿童

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)21-2594-02

Application of the exercise test and growth hormone provocation test on growth hormone deficiency

Xu Jinghua, Xie Guojin, Chen Xiaoqin, Zhong Tianying, Chen Hongbing

(Department of Clinical Laboratory of Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210008, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the influence of growth hormone(GH) exercise test and growth hormone provocation test on growth hormone deficiency in children. **Methods** 360 cases of short stature children were enrolled with GH exercise test and GH provocation test. GH provocation test with the 2 respective agents(by levodopa, arginine or insulin) were performed in all children. Serum GH levels were detected with chemoluminescent immunoassay(CLIA). **Results** The peak values of serum GH after GH exercise test and GH provocation test with respective agents were $(11.38 \pm 6.08) \mu\text{g/L}$ and $(12.98 \pm 5.89) \mu\text{g/L}$, and there was no significant difference between two tests($t=1.76, P>0.05$). GH exercise test compared GH provocation test with false positive rate was 2.7%. There were no significant difference between the positive rate of the two tests($\chi^2=0.44, P>0.05$). **Conclusion** GH exercise test is safe and simple for screening of growth hormone deficiency during childhood. GH provocation test is necessarily confirmatory test for its higher accuracy.

Key words: growth hormone; exercise test; provocation test; child

儿童矮小症越来越被家长重视, 就诊的患儿日益增多, 其病因复杂, 受遗传、疾病及体内外多种因素影响, 与内分泌系统特别是生长激素(GH)密切相关。GH 运动试验具有操作简单、患者痛苦少、费用低等优点而被临床作为生长激素缺乏症的筛查试验, 生长激素激发试验为生长激素缺乏症的确认试验^[1]。本研究对 360 例身材矮小患儿分别进行运动筛查试验和 GH 激发试验, 对两种试验进行比较。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 4 月至 2011 年 12 月来本院儿保科及内分泌科就诊的身材矮小患儿 360 例, 男 188 例, 女 172 例, 年龄 5~13 岁。所有患儿均符合身材矮小诊断标准(身高低于同年龄、同性别、同地区人群的第 3 百分位或 2 个标准差)^[2], 无骨代谢、糖尿病等其他内分泌代谢疾病。

1.2 仪器与试剂 GH 检测采用全自动化学发光免疫分析法。仪器为美国贝克曼库尔特公司的 ACCESS 全自动微粒子化学发光免疫分析仪, 试剂为该公司生产的全自动微粒子化学发光专用试剂盒。

1.3 方法 对患儿均进行运动筛查试验及 GH 激发试验。GH 的检测均严格按仪器操作规程和试剂说明书进行。

1.3.1 运动筛查试验 清晨空腹取静脉血做基础对照, 然后激烈运动 20~30 min(快走 15 min, 快跑 5 min), 使心率达 120 次/分以上, 运动结束即刻静脉采血(注意运动要尽量标准化, 如运动量不足对结果有较大影响)。分离运动前后 2 次血标本的血清, 置 -20℃ 冰箱存放。应用放射免疫法检测 GH 水平。

按照 GH 激发试验判定标准^[3]: 以激发后测得 GH 最高值为峰值, 峰值大于或等于 $5 \mu\text{g/L}$ 为垂体有应答反应, 大于或等于 $10 \mu\text{g/L}$ 为 GH 无缺乏, 确定为激发试验阴性, 小于 $5 \mu\text{g/L}$ 为激发试验阳性。由于任何一种激发试验均有 15% 失败的可能^[4], 故同一患儿要进行 2 项 GH 激发试验, 其结果均为异常时诊断为生长激素缺乏症。

1.3.2 GH 激发试验 在试验开始前取静脉血 3~5 mL, 之后行左旋多巴、精氨酸、胰岛素激发试验。

1.3.2.1 左旋多巴激发试验 空腹口服左旋多巴(剂量为 10 mg/kg), 分别于服药后 30、60、90 及 120 min 静脉采血用放射免疫方法检测血清 GH 浓度。

1.3.2.2 精氨酸激发试验 精氨酸(0.5 g/kg)加等量生理盐水静脉注射, 30 min 完成。在用药后 30、60、90 及 120 min 静脉采血用放射免疫方法检测血清 GH 浓度。

1.3.2.3 胰岛素激发试验 静脉滴注胰岛素(0.1 U/kg), 注射用水稀释为 1000 U/L , 静脉快速注射。用药后 30、60、90 及 120 min 静脉采血用放射免疫方法检测血清 GH 浓度。在每次取血同时测血糖, 血糖下降至空腹血糖的 50% 或小于 2.7 mmol/L 为激发有效^[3]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行分析, 计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 运动筛查试验 360 例矮小患儿行 GH 运动激发后, GH

峰值强度为(8.24±7.02) μg/L,有应答峰值强度为(11.38±6.08) μg/L。峰值小于 5 μg/L 者 112 例占 31.11%,峰值大于或等于 5 μg/L 但小于 10 μg/L 者 162 例占 45.00%,峰值大于或等于 10 μg/L 者 86 例占 23.89%。各峰值与运动前 GH 基础值相比较,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 360 例矮小患儿运动筛查试验前后的 GH 值($\bar{x}\pm s$, μg/L)

组别	<i>n</i>	GH 基础值	运动后峰值
GH<5 μg/L	112	1.29±0.88	2.37±1.39*
5 μg/L≤GH<10 μg/L	162	1.30±0.87	7.21±1.38*
GH≥10 μg/L	86	1.32±0.93	15.88±5.88*

*: $P<0.01$,与运动前的 GH 基础值相比较。

2.2 GH 激发试验 360 例矮小患儿行 GH 激发试验后, GH 峰值强度为(8.63±6.88) μg/L,有应答峰值强度为(12.98±5.89) μg/L,各峰值与运动前 GH 基础值相比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。其中峰值小于 5 μg/L 者 102 例(28.33%),峰值大于或等于 5 μg/L 但小于 10 μg/L 者 170 例(47.22%),峰值大于或等于 10 μg/L 者 88 例(24.45%),见表 2。

表 2 360 例矮小患儿 GH 激发试验前后的 GH 值(μg/L)

组别	<i>n</i>	GH 基础值	GH 激发后峰值
GH<5 μg/L	102	1.28±0.87	2.42±1.56*
5 μg/L≤GH<10 μg/L	170	1.29±0.92	7.33±1.45*
GH≥10 μg/L	88	1.33±0.95	15.93±6.02*

*: $P<0.01$,与运动前的 GH 基础值相比较。

2.3 运动筛查试验和 GH 激发试验 360 例矮小儿童行 GH 运动试验和 GH 激发试验的 GH 峰值强度分别为(11.38±6.08) μg/L 和(12.98±5.89) μg/L,二者的 GH 峰值比较差异无统计学意义($t=1.76, P>0.05$)。360 例患儿运动试验较 GH 激发试验存在 2.7%假阳性率。2 种试验方法之间阳性率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.44, P>0.05$)。GH 激发试验阳性患儿(102 例)均包括在运动激发试验阳性(112 例)的病例中(GH 激发试验中,2 项激发试验都异常确定为激发试验阳性,在任何 1 次测定值正常时均为阴性),运动试验存在 2.7%的假阳性率。

3 讨论

GH 是垂体前叶分泌的一种肽类激素,主要是促进骨骼生长、参与代谢调节等,是人出生后生长最主要的激素。GH 缺乏症(GHD)是儿童身材矮小的主要原因之一, GH 受体内多种激素调节,还受饥饿、睡眠、运动、血糖等生理因素及外环境诱发的多种应急状态的影响^[5-7]。目前 GH 检测主要有运动激发试验和各种药物(左旋多巴、精氨酸、胰岛素等)激发试验。

Ghigo 等^[8]报道在健康青春前期儿童中有 1/3 对运动缺乏 GH 反应,本研究中的患儿对运动无 GH 反应者占 31.11%(112/360),与其比例基本相符,但较 GH 激发试验相比,存在 2.7%的假阳性。运动筛查结合药物激发试验可获得较高的准确性。由于运动试验操作安全简单、患儿痛苦少,并且具有费用低、无漏诊、无假阴性等优点。因此,尽管 GH 运动筛查试验不能作为 GH 缺乏症的确诊试验,但 GH 运动筛查试验是确认生长激素缺乏症必要的、不可替代的过筛试验。不同年龄的患者运动时,根据年龄、身矮程度、体质好坏确定运动量及运动速度,只要运动后心率在 120 次/分以上,就可认为运动有效。GH 激发试验是检测 GH 分泌功能的常用方法,但任何一种激发试验均有 15%失败的可能。因此,常选 2 种激发试验来确证。药物激发试验中,左旋多巴和精氨酸 GH 激发试验虽然操

作复杂,服药后会产生恶心、呕吐等不良反应,并且需住院检测,但可获得较高的准确性,作为确认试验是必不可少的^[9]。行胰岛素等激发试验时必须监测血糖,增加了患儿的痛苦和费用。胰岛素耐量试验曾被认为是诊断 GHD 的“金标准”^[10-11],但有研究发现儿童对胰岛素反应逊于成人,不利于儿童 GHD 诊断。另外,有研究表明还应进行其他方面的相关检查,如检测血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的蛋白酶的活性、血清胰岛素样生长因子- I 及其结合蛋白等,以及定期观察患儿的身高分析矮小的病因^[12-13]。所以对矮小儿童应积极寻找病因,给予早诊断早治疗。

参考文献

[1] Mazzola A, Meazza C, Travaglini P, et al. Unreliability of classic provocative tests for the diagnosis of growth hormone deficiency [J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(2):159-162.

[2] 李桂梅, 高飞, 蒋莎义, 等. 实用儿科内分泌与遗传代谢病[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004:43-59.

[3] di Iorgi N, Napoli F, Allegri A, et al. The accuracy of the glucagon test compared to the insulin tolerance test in the diagnosis of adrenal insufficiency in young children with growth hormone deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(5):2132-2139.

[4] 韩蓓, 朱子阳, 石星, 等. 矮小儿童 309 例的常见病因[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(8):604-605.

[5] Obara-Moszyńska M, Korman E, Kedzia A, et al. Estimation of growth hormone secretion during sleep as a screening test in the diagnosis of GH deficiency[J]. Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw, 2006, 12(4):274-279.

[6] Sultan M, Afzal M, Qureshi SM, et al. Etiology of short stature in children[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2008, 18(8):493-497.

[7] Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ. Adrenal function: A gold standard test for adrenal insufficiency in children? [J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(11):605-606.

[8] Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(9):3323-3327.

[9] Galluzzi F, Quaranta MR, Salti R, et al. Diagnosis of growth hormone deficiency by using the arginine provocative test: is it possible to shorten testing time without altering validity? [J]. Horm Res, 2009, 72(3):142-145.

[10] Lone SW, Khan YN, Qamar F, et al. Safety of insulin tolerance test for the assessment of growth hormone deficiency in children [J]. J Pak Med Assoc, 2011, 61(2):153-157.

[11] Jabbar J, Ghani F, Siddiqui I, et al. Diagnostic efficacy of 0.30, 45, 60, 90 and 120 min growth hormone samples in insulin tolerance test: utility of growth hormone measurement at different time-points and a cost-effective analysis[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2009, 69(3):359-364.

[12] Ali A, Hashim R, Khan FA, et al. Evaluation of insulin-like growth factor-1 and insulinlike growth factor binding protein-3 in diagnosis of growth hormone deficiency in short-stature children [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2009, 21(3):40-45.

[13] Galluzzi F, Quaranta MR, Salti R, et al. Are IGF-I and IGF-BP3 useful for diagnosing growth hormone deficiency in children of short stature? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(12):1273-1279.