

• 论 著 •

# 血清生长激素释放肽水平对 COPD 患者营养状况的影响<sup>\*</sup>

李欣颖,李 伟,陈 娟,冯光球,曾 敏<sup>△</sup>  
(海南省人民医院保健中心,海南海口 570300)

**摘 要:****目的** 探讨血清生长激素释放肽(GHRP)对慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者营养状况的影响及临床意义。**方法** 选取 2016 年 6 月至 2018 年 6 月海南省人民医院呼吸科收治的 102 例 COPD 患者作为研究对象,根据体质指数(BMI)将所有患者分为低 BMI 组和高 BMI 组,每组各 51 例。另选取 50 例健康人员作为对照组。比较各组一般临床资料,包括 BMI、体脂百分比、用力肺活量(FVC)和第 1 秒用力呼气容积(FEV1)水平,采用酶免疫测定法检测各组血清 GHRP 和生长激素(GH)水平,观察各组血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)水平,并进行相关性分析。**结果** 3 组 BMI、体脂百分比、FVC 和 FEV1 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),且低 BMI 组各项指标水平均低于高 BMI 组和对照组。3 组血清 GHRP、GH、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。COPD 患者中低 BMI 组 GHRP 水平与 BMI、体脂百分比均呈负相关;GH 水平与 BMI 呈正相关;GH 与 GHRP 无相关性,GHRP 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 均呈正相关。**结论** 血清 GHRP 对评估 COPD 患者营养状况和疾病进展有临床指导作用。

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 生长激素释放肽; 生长激素; 内分泌调节

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.15.005

**中图法分类号:**R563.9

**文章编号:**1673-4130(2020)15-1814-04

**文献标识码:**A

## Effect of serum level of growth hormone releasing peptide on nutritional status of COPD patients<sup>\*</sup>

LI Xinying, LI Wei, CHEN Juan, FENG Guangqiu, ZENG Min<sup>△</sup>

(Medical Center, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570300, China)

**Abstract:****Objective** To explore the effect and clinical significance of growth hormone releasing peptide (GHRP) on nutritional status of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. **Methods** From June 2016 to June 2018, 102 COPD patients admitted to the Department of Respiratory of Hainan Provincial People's Hospital were selected. According to body mass index (BMI), all patients were divided into low BMI group and high BMI group, with 51 patients in each group. Another 50 healthy persons were selected as the control group. The general clinical data of each group were compared, including BMI, body fat percentage, forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in the first second (FEV1). The serum levels of GHRP and growth hormone (GH) in different groups were measured by Enzyme Immunoassay. Serum levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) were observed, and then the correlations of all the data were analyzed. **Results** The differences of BMI, body fat percentage, FVC and FEV1 index levels in the three groups were statistically significant ( $P<0.05$ ), and all indexes in the low BMI group were higher than those of the high BMI group and the control group. There were significant differences in GHRP, GH, TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP levels between three groups ( $P<0.05$ ). There was a negative correlation between the level of GHRP and BMI and body fat percentage in the low BMI group. GH level was positively correlated with BMI. There was no correlation between GH and GHRP, but there was a positive correlation between GHRP and TNF- $\alpha$ , IL-6. **Conclusion** GHRP may play a clinical role in the assessment of nutritional status and disease progression of COPD patients.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease; growth hormone releasing peptide; growth hormone; endocrine regulation

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是呼吸系统常见病、多发病,其临床表现以不完全可逆性气流受限为主要

特征,并可呈进行性加重<sup>[1]</sup>。有研究指出,24%~71%的 COPD 患者在发病过程中伴有不同程度的营

<sup>\*</sup> 基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81760054)。

作者简介:李欣颖,女,主治医师,主要从事糖尿病、代谢综合征的研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: hndzm6@126.com。

本文引用格式:李欣颖,李伟,陈娟,等.血清生长激素释放肽水平对 COPD 患者营养状况的影响[J].国际检验医学杂志,2020,41(15):

营养不良,严重者甚至出现恶病质症状<sup>[2]</sup>,因此,营养状况成为大多数患者的重要死亡原因。生长激素释放肽(GHRP)是一种新型的脑肠多肽,主要由胃腺分泌<sup>[3]</sup>,其主要生理作用有促进生长激素(GH)的释放、刺激食欲、增强胃肠道蠕动、增加胃酸分泌等,参与并调节能量平衡等,在心脑血管系统及细胞调节方面都显现出重要的生物学效应。有研究显示,厌食症和恶病质等明显消瘦患者血 GHRP 水平升高,而肥胖患者的血浆水平降低<sup>[4]</sup>,提示 GHRP 与机体能量代谢密切相关<sup>[5]</sup>。本研究通过监测不同营养状况 COPD 患者 GHRP 水平,探讨激素水平在疾病发生、进展和营养状况调节中的作用,旨在为临床提供循证数据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2016 年 6 月至 2018 年 6 月收治的 102 例 COPD 患者作为研究对象。纳入标准:(1)根据病史、临床表现诊断为 COPD 者且符合《慢性阻塞性肺疾病诊断指南(2007 修订版)》<sup>[6]</sup>;(2)存在不完全可逆性气流受限;(3)经肺功能检查,吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)<70%,使用支气管舒张剂后 FEV1/FVC<70%;(4)长期患有 COPD 并已出现体质下降者。排除标准:(1)存在严重心、脑、肝、肾合并症者;(2)使用了免疫抑制剂或近期服用激素类药物;(3)患有糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、急性感染等可能影响 GHRP 水平的患者;(4)患者体质指数(BMI)低是由于自身生理因素引起,而不是患 COPD 所致者。根据中国人参考标准,BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup> 为偏瘦,18.5~22.9 kg/m<sup>2</sup> 为正常。根据 BMI 水平将入组患者分为低 BMI 组(BMI<18.5 kg/m<sup>2</sup>)和高 BMI 组(BMI≥18.5 kg/m<sup>2</sup>),每组各纳入患者 51 例。其中低 BMI 组男 22 例,女 29 例,平均年龄(67.34±10.47)岁;高 BMI 组男 23 例,女 28 例,平均年龄(63.21±7.28)岁。另选取 50 例健康人员作为对照组,其中男 28 例,女 22 例,平均年龄(66.47±5.19)岁。3 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 临床状态评估 COPD 患者入院后均给予常

规吸氧、抗感染、解痉平喘等治疗,避免采用对 COPD 患者 GHRP 水平产生影响的治疗措施,如营养支持及糖皮质激素治疗等。进行营养状况评估前 8 h 内禁食,排空大小便,禁止剧烈运动。测量各组人员的身高、体质量及体脂百分比,并计算 BMI。采用德国 Jaeger 公司的肺功能仪对 3 组受试者的 FVC、FEV1 进行检测,指标以占预计值%表示。

1.2.2 血清标本收集 所有受试者均禁食、禁饮 10 h 以上,次日晨空腹采集肘正中静脉血 2 mL,立即加入预冷的抗凝管中,并加入抑肽酶防止 GHRP 酶解。在 4℃下设定 3 000 r/min,离心 15 min,分离血浆,将分离获得的血浆置于-70℃冰箱保存。

1.2.3 激素水平测定 采用酶免疫测定法检测 GHRP 和 GH 水平。所有标本均由放射免疫中心测定,GHRP 试剂盒购自美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司, GH 试剂盒购自美国 DSL 公司,具体操作严格按照试剂盒说明书执行,测量值精确至 1 ng/mL。

1.2.4 生化指标检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验对血浆中人肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)水平进行测定。生化指标试剂盒均购自美国 R&D 公司,酶标仪为美国 Thermo Scientific 公司产品,具体操作按照试剂盒说明书执行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 SNK- $q$  检验;相关性比较采用直线相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者 BMI、体脂百分比、FVC、FEV1 水平比较 3 组受试者 BMI、体脂百分比、FVC 和 FEV1 水平分别经单因素方差分析,差异均有统计学意义( $P=0.016、0.025、0.002、0.034$ ,表 1)。低 BMI 组 BMI、体脂百分比、FVC 和 FEV1 水平均低于高 BMI 组,差异均有统计学意义( $t=4.642、3.176、2.184、3.227,P=0.015、0.023、0.027、0.031$ );低 BMI 组 BMI、体脂百分比、FVC 和 FEV1 水平均低于对照组,差异均有统计学意义( $t=2.163、1.481、4.263、3.574,P=0.008、0.014、0.016、0.012$ ,图 1)。

表 1 3 组受试者 BMI、体脂百分比、FVC、FEV1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

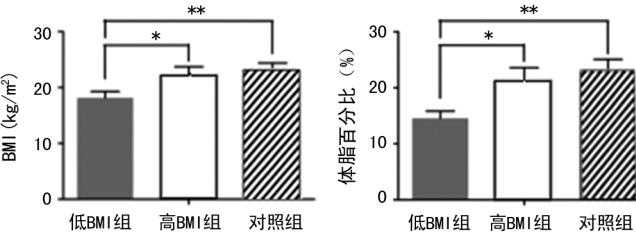
| 组别       | <i>n</i> | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 体脂百分比(%)   | FVC(%)      | FEV1(%)    |
|----------|----------|-------------------------|------------|-------------|------------|
| 低 BMI 组  | 51       | 18.17±1.14              | 14.56±1.27 | 54.11±12.42 | 71.53±7.24 |
| 高 BMI 组  | 51       | 22.23±1.51              | 21.64±1.98 | 58.87±14.01 | 74.37±8.94 |
| 对照组      | 50       | 23.12±1.26              | 23.00±2.08 | 78.12±4.59  | 84.51±5.25 |
| <i>F</i> |          | 43.184                  | 31.628     | 137.413     | 104.621    |
| <i>P</i> |          | 0.016                   | 0.025      | 0.002       | 0.034      |

2.2 3 组受试者 GHRP 和 GH 水平比较 3 组受试者 GHRP 和 GH 水平比较,差异均有统计学意义( $F=27.319、22.436,P=0.034、0.018$ )。进一步对

组间 GHRP 水平进行两两比较,结果显示:(1)低 BMI 组 GHRP 水平均高于高 BMI 组和对照组( $t=-0.864、-1.367,P=0.015、0.028$ );(2)高 BMI 组

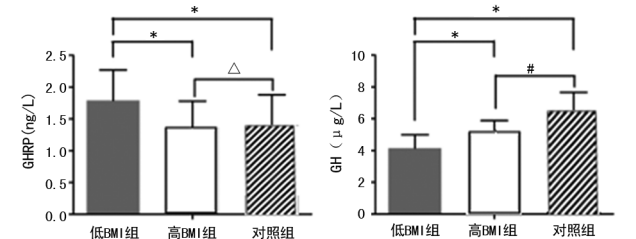
和对照组 GHRP 水平比较,差异无统计学意义( $t = 1.453, P = 0.572$ )。进一步对组间 GH 水平进行比较,结果显示:(1)低 BMI 组 GH 水平低于高 BMI 组和对照组,差异均有统计学意义( $t = -1.742, -1.161, P = 0.027, 0.039$ );(2)高 BMI 组 GH 水平低于对照组,差异有统计学意义( $t = -0.965, P = 0.026$ )。见表 2、图 2。

| 表 2 3 组受试者 GHRP 和 GH 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                 |                 |
|----------------------------------------------|----------|-----------------|-----------------|
| 组别                                           | <i>n</i> | GHRP(ng/L)      | GH( $\mu$ g/L)  |
| 低 BMI 组                                      | 51       | 1.79 $\pm$ 0.48 | 4.15 $\pm$ 0.84 |
| 高 BMI 组                                      | 51       | 1.36 $\pm$ 0.42 | 5.13 $\pm$ 0.76 |
| 对照组                                          | 50       | 1.39 $\pm$ 0.49 | 6.50 $\pm$ 1.16 |
| <i>F</i>                                     |          | 27.319          | 22.436          |
| <i>P</i>                                     |          | 0.034           | 0.018           |



注:与低 BMI 组比较, \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$ 。

图 1 3 组受试者 BMI、体脂百分比、FVC、FEV1 水平分析图



注:与低 BMI 组比较, \*  $P < 0.05$ ;与高 BMI 组比较,  $\Delta P > 0.05$ , #  $P < 0.05$ 。

图 2 3 组受试者 GHRP 和 GH 水平分析图

**2.3 3 组受试者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平比较** 3 组受试者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平比较,差异均有统计学意义( $P = 0.034, 0.026, 0.017$ )。进一步对各项指标进行组间两两比较,结果显示,低 BMI 组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 CRP 水平均高于高 BMI 组和对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

| 表 3 3 组受试者 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                      |                 |                 |
|------------------------------------------------------------|----------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 组别                                                         | <i>n</i> | TNF- $\alpha$ (ng/L) | IL-6(ng/L)      | CRP(mg/L)       |
| 低 BMI 组                                                    | 51       | 1.63 $\pm$ 0.34      | 3.06 $\pm$ 0.67 | 5.11 $\pm$ 2.52 |
| 高 BMI 组                                                    | 51       | 1.45 $\pm$ 0.27      | 2.64 $\pm$ 0.68 | 4.35 $\pm$ 2.51 |
| 对照组                                                        | 50       | 1.26 $\pm$ 0.31      | 1.50 $\pm$ 0.41 | 4.92 $\pm$ 2.84 |
| <i>F</i>                                                   |          | 18.921               | 27.632          | 35.764          |
| <i>P</i>                                                   |          | 0.034                | 0.026           | 0.017           |

**2.4 相关性分析** 低 BMI 组 COPD 患者血清 GHRP 水平经对数处理后与 BMI( $r = -0.579, P = 0.023$ )、体脂百分比( $r = -0.643, P = 0.008$ )均呈负相关(图 3A、3B);血清 GH 水平经对数处理后与 BMI 呈正相关( $r = 0.679, P = 0.012$ ,图 3C);GH 与 GHRP 无相关性( $r = 0.446, P = 0.072$ ,图 3D);血清 GHRP 水平与 TNF- $\alpha$ ( $r = 0.645, P = 0.008$ )、IL-6( $r = 0.746, P = 0.011$ )均呈正相关(图 3E、3F)。

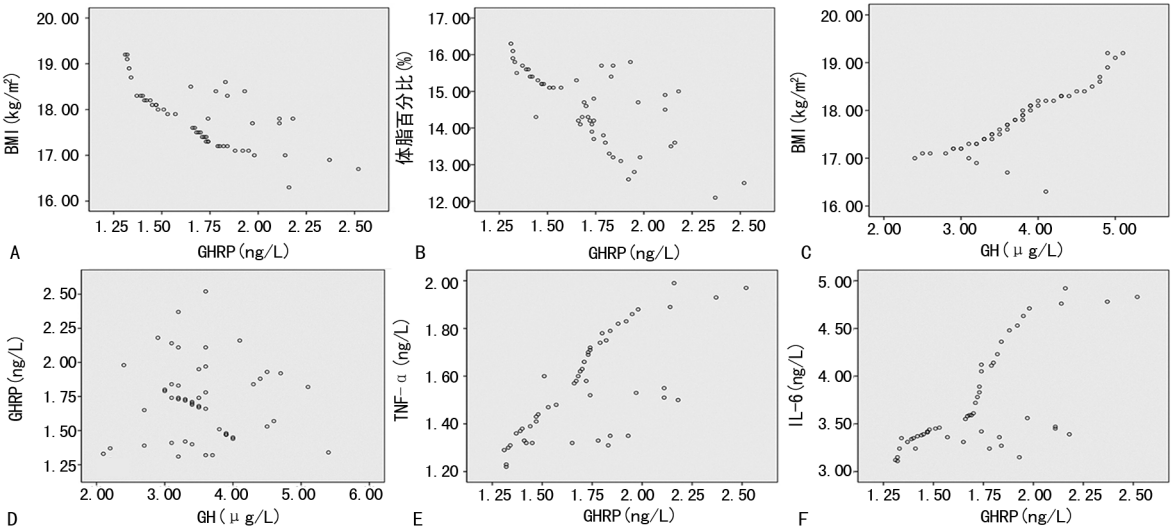


图 3 低 BMI 组 COPD 患者血清 GHRP 和 GH 水平与各生化指标相关性分析

3 讨 论

GHRP 是近年发现的一种新型脑肠肽,主要由胃

分泌,具有多种生物学效应<sup>[7]</sup>。相关研究表明,慢性心力衰竭和肺癌等消耗性疾病导致的恶病质中,血清



GHRP 水平升高,并与 BMI 和体脂百分比均呈负相关,其作用机制可能为通过升高 GHRP 水平对体质量减轻进行代偿<sup>[8]</sup>。刘妙等<sup>[9]</sup>研究证实,GHRP 具有刺激进食和维持能量平衡的作用,在临床 GHRP 对 COPD 患者的营养状况调节中是否存在相互作用仍有待进一步研究。

本研究通过对不同 BMI 的 COPD 患者进行分析发现,低 BMI 组患者营养状况及肺功能水平均低于高 BMI 组和对照组,表明 COPD 患者的营养状况与 BMI 有相关性。李晓萍<sup>[10]</sup>研究认为,COPD 作为一种慢性疾病,其发生及进展病程较长,因此,更易导致患者营养状况不良、体质量下降,甚至可较早出现恶病质状态,是慢性肺疾病病死率居高不下的主要危险因素。有学者指出,由于机体能量消耗增加,营养摄入不足或消化吸收功能障碍,蛋白质合成减低及机体分解代谢增加,成为 COPD 患者营养障碍的主要原因<sup>[11]</sup>。本研究结合蔡金文<sup>[12]</sup>的研究结果认为,营养不良患者由于缺乏必要的能量及营养支持,又存在严重肺功能损害状况,导致 BMI 较低,营养状况较差。

本研究结果发现,与高 BMI 组和对照组比较,低 BMI 组 COPD 患者 GHRP 水平较高,而 GH 水平较低。GHRP 是一种 GH 促分泌素受体的内源性配体,具有增加进食、调节机体生长发育及维持能量代谢平衡的作用<sup>[13]</sup>。有研究指出,GHRP 作为维持体质量、调节能量代谢的重要物质,不仅反映了 COPD 患者的营养状况,同时可能通过影响机体的营养状况参与 COPD 的发病<sup>[14]</sup>。本研究中低 BMI 组患者 GHRP 高表达有可能成为营养状况较差 COPD 患者在内分泌调节中的一种代偿机制,进而通过机体负反馈调节维持代谢平衡,这与 CHANG 等<sup>[15]</sup>的研究结果一致。本研究还在 COPD 患者中发现,GH 与 GHRP 水平无相关性。GH 的分泌同时受生长激素释放激素、生长抑素、GHRP 等的调节。正常生理状态下,生长激素释放激素和 GHRP 可以协同促进 GH 的分泌,GH 对 GHRP 有负反馈抑制作用。既往研究证实,GHRP 可促进 GH 释放<sup>[16-17]</sup>。本研究考虑对于 COPD 患者,肺功能损害引发的长期缺氧和低能量供给状态易导致下丘脑损伤,而下丘脑作为机体调节神经和内分泌活动的高级中枢,损伤后会引发反馈调节作用功能消失,接受 GHRP 刺激后无法正常分泌 GH。因此,即使增加 GHRP 水平仍不能改善 GH 的释放。另外,GHRP 在体内对 GH 的刺激作用可能还有其他因素参与,因此,GH 在 COPD 患者内分泌调节中的影响及作用机制仍需进一步探究。

STEINERT 等<sup>[18]</sup>指出,血清 GHRP 水平升高与血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 等炎症因子水平无相关性。但本研究通过对血清生化指标进行监测,并结合彭敏等<sup>[19]</sup>的研究结果发现,随着患者炎症因子水平升高,其体质量减轻可通过升高 GHRP 来代偿,在炎性反应中有正相关作用。

#### 4 结 论

血清中 GHRP 水平可体现 COPD 患者的营养状

况,并且血清 GHRP 低水平与改善疾病进展有相关性。因此,可借助 GHRP 作为 COPD 患者病情评估的临床指标。

#### 参考文献

- [1] 高远毅.慢性阻塞性肺疾病的临床治疗观察与分析[J].当代医学,2011,17(10):9-10.
- [2] 张先明,杜娟,龙启忠.慢性阻塞性肺疾病稳定期患者营养不良与血清瘦素、IL-6 的相关研究[J].贵州医药,2011,35(4):294-296.
- [3] 韩延柏,汪宏莉,刘宇,等.血清生长激素释放肽水平与代谢综合征关系[J].中国公共卫生,2011,27(6):760-761.
- [4] 来景辉,范红结.生长激素释放肽(ghrelin)促生长作用和应用前景[J].动物营养学报,2011,23(7):1085-1088.
- [5] 郑霄,王良友,尹志峰.生长激素释放肽的应用进展[J].承德医学院学报,2012,29(4):409-411.
- [6] CHEN W, QING-YUAN, Z. Guideline for mechanical ventilation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (2007)[J]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue,2007,19(9):513-518.
- [7] 赵丽娟,杨路亭.生长激素释放肽在消化系统中的作用研究进展[J].国际消化病杂志,2009,29(1):71-73.
- [8] 彭先镜,罗凤鸣,李双庆.慢性阻塞性肺疾病患者的血浆生长素释放肽水平研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2005,4(6):60-63.
- [9] 刘妙,刘蕾,李宇航,等.生长激素释放肽在慢性阻塞性肺疾病大鼠中含量变化的观察[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1441-1444.
- [10] 李晓萍.慢性阻塞性肺疾病患者营养状况临床相关因素分析[D].银川:宁夏医科大学,2013.
- [11] 王会娟.全身炎症反应对慢性阻塞性肺疾病气道、肺血管重构的影响[D].桂林:桂林医学院,2012.
- [12] 蔡金文.COPD 患者诊疗现状调查及肺康复治疗对其疾病的影响[D].长沙:中南大学,2013.
- [13] 陆昊,王春,林勇.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血浆炎症因子与生长激素释放肽水平的变化[J].江苏医药,2011,37(24):2941-2942.
- [14] FUJIMIYA M, ASAKAWA A, ATAKA K, et al. Different effects of ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on gastroduodenal motility in conscious rats [J]. World J Gastroenterol,2008,14(41):6318-6326.
- [15] CHANG L, ZHAO J, LI G Z, et al. Ghrelin protects myocardium from isoproterenol-induced injury in rats[J]. Acta Pharmacol Sin,2004,25(9):1131-1137.
- [16] 吴玲,徐贵全,尘坚,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者外周血 Ghrelin、C 反应蛋白水平变化的研究[J].贵州医药,2011,35(12):1079-1081.
- [17] 雷玲.低体重指数慢性阻塞性肺疾病患者的临床研究[D].南宁:广西医科大学,2006.
- [18] STEINERT R E, FEINLE-BISSET C, ASARIAN L, et al. Ghrelin, CCK, GLP-1, and PYY (3-36): Secretory Controls and Physiological Roles in Eating and Glycemia in Health, Obesity, and After RYGB[J]. Physiol Rev,2017,97(1):411-463.
- [19] 彭敏,蔡柏嵩,马毅,等.慢性阻塞性肺疾病患者血浆瘦素和生长激素释放肽水平研究[J].中华结核和呼吸杂志,2007,30(3):182-185.