

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 14. 020

胰岛素生长激素激发试验与可乐定生长激素激发
试验在矮小症儿童中的应用比较

马祎喆,舒 豪,林士霞,万 俊[△]

江苏省江阴市人民医院儿科,江苏江阴 214400

摘 要:目的 比较胰岛素生长激素(GH)激发试验与可乐定 GH 激发试验的临床效果。方法 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 10 月在该院儿科住院诊断为矮小症的 111 例患儿的临床资料,分析胰岛素 GH 激发试验与可乐定 GH 激发试验的 GH 峰值、达峰时间及不良反应。结果 胰岛素 GH 激发试验的 GH 峰值为(6.29±4.52)ng/mL,可乐定 GH 激发试验的 GH 峰值为(7.45±4.44)ng/mL,差异无统计学意义($P>0.05$)。胰岛素 GH 激发试验中 74.77%(83/111)的患儿在 30 min GH 分泌达到峰值,60 min 所有患儿 GH 分泌均达到峰值;可乐定 GH 激发试验有峰值延后现象,有 2.70%(3/111)的患儿在 30 min GH 分泌达到峰值,75.68%(84/111)的患儿在 60 min GH 分泌达到峰值,16.22%(18/111)的患儿在 90 min GH 分泌达到峰值,5.40%(6/111)的患儿在 120 min GH 分泌达到峰值。胰岛素 GH 激发试验不良反应的发生率为 10.81%,可乐定 GH 激发试验不良反应的发生率 18.92%,差异无统计学意义($P=0.90$)。结论 胰岛素、可乐定 GH 激发试验激发效果及不良反应发生率无明显差异,胰岛素 GH 激发试验 60 min 内达峰率较可乐定 GH 激发试验高。

关键词:矮小症; 生长激素激发试验; 胰岛素; 可乐定; 不良反应

中图法分类号:R729 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2021)14-2065-04

Comparison of the application of insulin growth hormone provocation test and
clonidine growth hormone provocation test in children with short stature

MA Yizhe, SHU Hao, LIN Shixia, WAN Jun[△]

Department of Pediatrics, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu 214400, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical effects of insulin growth hormone (GH) provocation test and clonidine GH provocation test. **Methods** The clinical data of 111 children with short stature diagnosed in our hospital from October 2018 to October 2020 were retrospectively analyzed. The GH peak, peak time and adverse reactions of insulin GH provocation test and clonidine GH provocation test were analyzed. **Results** The peak GH of insulin GH challenge test was (6.29±4.52) ng/mL, and the GH peak of clonidine GH challenge test was (7.45±4.44) ng/mL, the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In the insulin GH challenge test, 74.77% (83/111) of the children reached the peak GH secretion at 30 min, and all the GH secretions reached the peak at 60 min. The clonidine GH challenge test had a peak delay phenomenon, 2.70% (3/111) of the children reached the peak GH secretion at 30 min, and 75.68% (84/111) of the children reached the peak GH secretion at 60 min, 16.22% (18/111) of the children reached the peak of GH secretion at 90 min, and 5.41% (6/111) of the children reached the peak of GH secretion at 120 min. The incidence of adverse reactions in the insulin GH provocation test was 10.81%, and the incidence of adverse reactions in the clonidine GH provocation test was 18.92%. The difference was not statistically significant ($P=0.90$). **Conclusion** There is no significant difference of GH peak value between hypoglycemia stimulation test and clonidine provocative test, but the time to reach the peak was much shorter in the insulin-induced GH-releasing test.

Key words: short stature; growth hormone provocation test; insulin; clonidine; adverse reactions

矮小症指在相似生活环境下,同种族、性别和年龄的个体身高低于健康人群平均身高 2 个标准差,或

作者简介:马祎喆,女,医师,主要从事小儿内分泌代谢病相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:drwanjun2020@163.com。
本文引用格式:马祎喆,舒豪,林士霞,等.胰岛素生长激素激发试验与可乐定生长激素激发试验在矮小症儿童中的应用比较[J].检验医学与临床,2021,18(14):2065-2067.

低于第 3 百分位数^[1],其病因复杂,包括遗传、生长过程中的环境因素,以及性早熟等与内分泌有关的疾病因素,并且这些因素之间可能存在相互作用,其中以生长激素缺乏症(GHD)和特发性矮小最为常见^[2]。GHD 的诊断依赖于检测血清中生长激素(GH)的水平,但由于生理条件下 GH 呈现脉冲式分泌,随机测定血清中 GH 水平不能准确地反映机体分泌 GH 的情况,因此目前临床上用 GH 激发试验评价 GH 分泌情况,也是诊断 GHD 的“金标准”。由于任何一种激发试验都存在一定局限性^[3],因此我国的矮身材儿童诊治指南及国际上 GHD 诊治指南均建议采用作用方式不同的 2 种药物进行激发试验^[1-2,4],其中一种为促进生长激素释放的药物(可乐定、左旋多巴等),另一种为抑制生长抑制素释放的药物(胰岛素、精氨酸、溴吡斯的明等)。本研究拟比较临床上常用的胰岛素 GH 激发试验与可乐定 GH 激发试验的 GH 峰值、达峰时间及安全性是否存在差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 10 月至 2020 年 10 月江阴市人民医院儿科收治的诊断矮小症的 133 例患儿的临床资料,纳入标准:根据中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组 2008 年制订的儿童诊治指南^[4],选取个体身高低于健康人群平均身高 2 个标准差者或低于第 3 百分位数者(本研究采用的身高标准参考文献[5])。排除标准:(1)甲状腺功能减退者;(2)肾上腺功能减退者;(3)严重肝肾功能损伤者;(4)严重贫血及营养不良者;(5)患有癫痫及严重心脑血管疾病者。最终入组病例 111 例,其中男 46 例,女 65 例,平均年龄(8.34±2.60)岁。

1.2 方法 患儿入院后床位医生予儿童矮身材相关疾病宣教,护士予相关检查流程宣教,并进行肝功生化检查及甲状腺功能五项、肾上腺、促肾上腺皮质激素水平检测,每位患儿分别在不同日行胰岛素(0.075 IU/kg 静脉注射)GH 激发试验和可乐定(4 μg/kg)GH 激发试验。禁止患儿在试验中剧烈运动,尽可能保持平卧状态进行试验。若患儿推注胰岛素后血糖低于 2.8 mmol/L,或比注射前降低 50%以上为有效刺激;若患儿推注胰岛素后血糖仍大于 2.8 mmol/L,需追加上次胰岛素剂量的半量,追加后血糖仍未下降至 2.8 mmol/L 以下则为当日胰岛素 GH 激发试验失败,需次日再次行胰岛素 GH 激发试验^[6],若血糖水平判定为有效刺激,予胰岛素静脉注射后 30、60、90、120 min 采血测 GH 水平,同时监测血糖。外周血 GH 水平检测使用美国贝克曼库尔特生产的 UniCel DxI 800 免疫分析仪。比较 2 种 GH 激发试验的 GH 峰值、达峰时间及不良反应发生情况。胰岛素 GH 激

发试验不良反应判断:胰岛素使用后如出现心悸、冒冷汗、头晕、精神症状、肌肉抽搐、震颤、行为改变、昏迷等症状。可乐定 GH 激发试验不良反应判断:患儿如出现恶心、呕吐、嗜睡、体位性低血压等症状。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰岛素 GH 激发试验和可乐定 GH 激发试验的 GH 峰值比较 胰岛素 GH 激发试验 GH 的峰值为(6.29±4.52)ng/mL,而可乐定 GH 激发试验的 GH 峰值为(7.45±4.44)ng/mL,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 胰岛素 GH 激发试验与可乐定 GH 激发试验达峰时间比较 胰岛素 GH 激发试验有 83 例(74.77%)患儿在 30 min GH 分泌达到峰值,28 例(25.23%)在 60 min GH 分泌达到峰值;可乐定 GH 激发试验有 3 例(2.70%)患儿在 30 min GH 分泌达到峰值,84 例(75.68%)患儿在 60 min GH 分泌达到峰值,18 例(16.22%)在 90 min GH 分泌达到峰值,6 例(5.41%)在 120 min 达到峰值,见表 1。以 60 min 为观察时间点,2 种试验 60 min 达峰率差异有统计学意义(*P* < 0.05),胰岛素激发组 60 min 内 GH 分泌达峰率为 100.00%,可乐定激发组 60 min 达峰率为 78.38%,存在峰值延后现象,120 min 达峰者占 5.41%。

表 1 胰岛素 GH 激发试验与可乐定 GH 激发试验达峰时间比较

组别	<i>n</i>	30 min				60 min				90 min				120 min			
		构成比		构成比		构成比		构成比		构成比		构成比		构成比		构成比	
		<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
胰岛素组	111	83	74.77	28	25.23	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
可乐定组	111	3	2.70	84	75.68	18	16.22	6	5.41								

2.3 胰岛素 GH 激发试验与可乐定 GH 激发试验不良反应的比较 在胰岛素 GH 激发试验中,有 12 例患儿出现心悸、冷汗、头晕等轻度不良反应,无神志改变、昏迷等严重低血糖不良反应,上述患儿经进食或静推葡萄糖后症状均消失。可乐定 GH 激发试验有 6 例患儿出现恶心、呕吐等胃肠道反应,10 例出现嗜睡症状,休息后症状均消失;5 例出现活动后面色苍白、头晕等症状,测量血压低于正常,予卧床休息、抬高下肢后 1 h 内症状均消失。胰岛素 GH 激发试验低血糖不良反应及可乐定 GH 激发试验不良反应发生率分

别为 10.81% 和 18.92%，差异无统计学意义 ($P=0.90$)。

3 讨论

GH 是由腺垂体嗜碱细胞合成和分泌的单链多肽,由 191 个氨基酸组成,参与调节骨代谢,促进生长^[7]。GH 缺乏是引起儿童生长迟缓、身材矮小的常见因素之一。儿童 GHD 病因多样,临床主要表现为矮小,可伴有一种或多种垂体激素缺乏,重组人 GH 对于单纯性 GHD 的治疗效果好^[8],误诊或漏诊会使患儿的终身高受损,而如果将其他的疾病误诊为 GHD,将会增加不必要的医疗支出,更会延误患儿的诊治,因此正确诊断极为关键。儿童期 GH 每日分泌量高于成人,在青春发育期更为明显。但 GH 的自然分泌呈脉冲式,约每 2~3 h 出现一个峰值,夜间入睡后分泌量升高,这种分泌与下丘脑、垂体、神经递质及大脑结构和功能的完整性有关,有明显个体差异性,并受睡眠、运动、摄食和应激的影响,故单次测定血 GH 水平不能真正反映机体的 GH 分泌情况^[9]。经典的 GH 刺激试验分为生理性刺激试验(睡眠试验、运动试验)和药物刺激试验。生理性刺激试验在儿童中应用受限,难以获得可靠资料,而药物刺激试验借助于胰岛素、精氨酸、可乐定、左旋多巴等药物促进 GH 分泌,观察血液中 GH 水平的动态变化,从而了解垂体调节合成与分泌 GH 的能力^[10]。临床上予药物刺激后在一定时间内测定 GH 值,目前的判断标准是观察时间内任一时间点 GH 峰值 >10 ng/mL 为正常; $5\sim10$ ng/mL 为 GH 部分缺乏; <5 ng/mL 为 GH 完全缺乏^[11]。但既往研究提示健康儿童和 GHD 患儿存在 GH 峰值重叠现象,约 15%~25% 的健康儿童对 GH 激发试验的反应不灵敏^[12],因此仍需要大样本量研究来探讨 GH 峰值分界值的问题,从而制订相应的临床指南。

不同药物激发试验 GH 分泌的机制不同,胰岛素通过诱发急性低血糖,激活下丘脑单胺类神经元 $\alpha 2$ 受体,促进 GH 释放激素的分泌,同时抑制 GH 抑制激素的分泌,进而影响 GH 分泌^[13-14];而可乐定是 α 肾上腺受体激动剂,作用于中枢神经系统 $\alpha 2$ 肾上腺素能受体,促进下丘脑 GH 释放激素释放,促进 GH 的分泌^[15]。本研究中胰岛素和可乐定 GH 激发试验得到的 GH 峰值差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示 2 种激发手段均可反映矮小症患儿 GH 的释放情况。另外,本研究发现,胰岛素 GH 激发试验 GH 分泌于 30~60 min 达到峰值,可乐定 GH 激发试验多数于 60~90 min 达到峰值,60 min 内胰岛素 GH 激发试验 GH 达峰率明显高于可乐定 GH 激发试验;且可乐定 GH 激发试验存在峰值延后现象,有 5.41% 的患儿

在 120 min 达到峰值,提示可乐定 GH 激发试验可能存在假阴性结果,临床工作中使用可乐定作为激发手段时可能需要延长 GH 监测时间以降低假阴性率。

胰岛素 GH 激发试验主要不良反应为低血糖,如患儿合并未控制的癫痫、甲状腺功能减退症、肾上腺皮质功能减退症时,不建议行此激发手段^[14]。可乐定是中枢降压药,主要不良反应为低血压。本研究发现,使用 0.075 IU/kg 胰岛素静脉注射相对安全,无严重不良反应发生,也未观察到可乐定导致严重低血压性休克的发生,胰岛素 GH 激发试验和可乐定 GH 激发试验不良反应发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。但由于儿科患者的特殊性,进行 GH 激发试验时应加强对患儿症状及血糖、血压的监测,并备好抢救药物,试验全程需要有医生在场,试验前需要对患儿及家长进行相应宣教。

综上所述,胰岛素、可乐定 GH 激发试验激发效果及不良反应发生率无明显差异,在临床工作中可行胰岛素、可乐定两日序贯激发以评估矮小症患儿 GH 分泌情况。但本研究样本量偏小,今后仍需要通过增加样本量、进行多中心研究进一步论证。

参考文献

- [1] GRIMBERG A, DIVALL S A, POLYCHRONAKOS C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-i deficiency[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 86(6):361-397.
- [2] BINDER G, REINEHR T, IBANEZ L, et al. GHD diagnostics in Europe and the US: an audit of national guidelines and practice[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(3): 150-156.
- [3] WAGNER I V, PAETZOLD C, GAUSCHE R, et al. Clinical evidence-based cutoff limits for GH stimulation tests in children with a backup of results with reference to mass spectrometry[J]. Eur J Endocrinol, 2014, 171(3): 389-397.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, The Sub-specialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, 等. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(24): 20-21.
- [5] 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.
- [6] AIMARETTI G, CORNELI G, RAZZORE P, et al. Comparison between insulin-induced hypoglycemia and growth hormone (GH)-releasing hormone⁺ arginine as provocative tests for the diagnosis of GH deficiency in adults[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(5): 1615-1618. (下转第 2071 页)

亢的发生密切相关,TRAb 联合 IL-17、IFN- γ 是诊断甲亢的重要辅助指标。

参考文献

[1] 彭林平,陈利强,罗浩元. 惠州地区青少年碘营养状况及其体质量指数与甲状腺相关抗体的相关性分析[J]. 医学临床研究,2020,37(6):834-836.

[2] 李晓辉,尹洁,洪旭. 促甲状腺激素受体抗体在 Graves 病诊治中的应用进展[J]. 北京医学,2020,42(2):136-138.

[3] 彭扬洋,刘艳秋,邱樊. 胰岛素抗体阳性的 2 型糖尿病患者血清甲状腺激素、促甲状腺激素水平分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(22):3236-3239.

[4] ROGGENBUCK J J, VEICZI M, CONRAD K, et al. A novel third-generation TSH receptor antibody (TRAb) enzyme-linked immunosorbent assay based on a murine monoclonal TSH receptor-binding antibody[J]. Immunol Res,2018,66(6):768-776.

[5] 江巍,白盟盟,王海峰,等. 左甲状腺素联合碘 131 对甲状腺功能亢进症患者甲状腺体积、TR-Ab 和 TPOAb 水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(7):1305-1308.

[6] 刘晓相,刘玉盒,高晓燕,等. TRAb 在 Graves 病诊治中的变化及与甲状腺功能、用药剂量及时间的相关性[J]. 医学综述,2020,26(7):1434-1438.

[7] 冯会,孙建平,段薇. 甲状腺相关眼病治疗新进展[J]. 国际内分泌代谢杂志,2020,40(2):104-107.

[8] 尹卓娜,金文胜,张晓宇,等. 伴促甲状腺激素瘤的多发性

内分泌腺瘤病 1 型一例报道及文献复习[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(1):43-50.

[9] 刘玉盒,陈慧. 促甲状腺激素受体蛋白 A 亚基的结构特点、重组表达及应用研究进展[J]. 山东医药,2020,60(3):86-89.

[10] 贾晨雨,郭丹,林震宇,等. 甲状腺功能亢进性肝损害与甲疏咪唑继发性肝损害的临床比较研究[J]. 临床内科杂志,2020,37(1):23-26.

[11] 汪媛,康志强,张小芳,等. 自身免疫性甲状腺炎患者血浆中 Th1/Th2 细胞及甲状腺自身抗体水平变化及临床意义[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(1):154-157.

[12] DIANA T, KRAUSE J, OLIVO P D, et al. Prevalence and clinical relevance of thyroid stimulating hormone receptor-blocking antibodies in autoimmune thyroid disease [J]. Clin Exp Immunol,2017,189(3):304-309.

[13] 王利强,郜凤丽. 两种抽血处理方法对电化学发光检测促甲状腺激素受体抗体的结果分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(14):1915-1916.

[14] 董自蓬,马玲,陈钰琼,等. Graves 病患者促甲状腺激素受体抗体与肝功能指标的关系[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(11):43-47.

[15] 高荣,王庆祝,吴丽娜,等. 血清 TRAb IgG 亚型在甲状腺相关性眼病患者中的特征及临床意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(4):315-320.

(收稿日期:2020-11-12 修回日期:2021-03-18)

(上接第 2067 页)

[7] MURRAY P G, DATTANI M T, CLAYTON P E. Controversies in the diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence[J]. Arch Dis Child,2016,101(1):96-100.

[8] 梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床应用的建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(6):426-432.

[9] RICHMOND E J, ROGOL A D. Male pubertal development and the role of androgen therapy[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab,2007,3(4):338-344.

[10] 林祥泉,袁欣. 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[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(8):1036-1037.

[11] FELICIO J S, JANAU L C, MORAES M A, et al. Diagnosis of idiopathic GHD in children based on response to rhGH treatment; the importance of GH provocative tests and IGF-1[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 638.

[12] IBBA A, GUZZETTI C, CASULA L, et al. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents[J]. Clin Endocrinol

(Oxf),2018,89(6):765-770.

[13] YUEN K C, TRITOS N A, SAMSON S L, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: update on growth hormone stimulation testing and proposed revised cut-point for the glucagon stimulation test in the diagnosis of adult growth hormone deficiency[J]. Endocr Pract,2016,22(10):1235-1244.

[14] YUEN K, BILLER B, RADOVICK S, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care[J]. Endocr Pract, 2019, 25(11):1191-1232.

[15] IBBA A, GUZZETTI C, CASULA L, et al. Reliability of clonidine testing for the diagnosis of growth hormone deficiency in children and adolescents[J]. Clin Endocrinol (Oxf),2018,89(6):765-770.

(收稿日期:2020-12-06 修回日期:2021-04-08)