

·论著·

难治性肾病综合征患儿生长激素 - 胰岛素样生长因子轴的变化及意义

蒋小云,莫樱,陈述枚,朱志红,赖峰,朱春浓

(中山医科大学附属第一医院儿科,广东广州 510080)

[摘要] 目的 观察难治性肾病综合征(RNS)患儿生长激素(GH) - 胰岛素样生长因子(IGF)轴的变化及意义。方法 计算26例RNS患儿的身高标准差积分(HtSDS),以双抗放射免疫法和免疫放射法检测血、尿IGF-I及其结合蛋白-3(IGFBP-3)水平和血GH基础值,以同年龄组正常儿童(NC组,n=18)作对照。结果 RNS组血IGF-I(152.68 ± 120.95 ng/ml),IGFBP-3(2183.33 ± 711.33 ng/ml)低于NC组(255.68 ± 46.92 ng/ml, 4333.87 ± 122.00 ng/ml),($P < 0.05$),尿IGF-I(5.32 ± 2.84 ng/mg肌酐),IGFBP-3(16.38 ± 8.55 ng/mg肌酐)高于NC组(0.90 ± 0.37 ng/mg肌酐, 5.13 ± 1.64 ng/mg肌酐),($P < 0.05$);RNS组的血GH水平虽低于NC组,但 $P > 0.05$ 。RNS组身高标准差积分(HtSDS)(-0.42 ± 0.75)低于NC组(0.30 ± 0.17),($P < 0.05$)。结论 RNS患儿存在GH-IGF轴的变化,此变化为RNS患儿生长障碍的主要原因之一。

[关键词] 肾病综合征;难治性;儿童;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

[中图分类号] R692 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2001)02-0136-03

Variation of GH-IGF Axis in Children with the Refractory Nephrotic Syndrome

JIANG Xiao Yun, MO Ying, CHEN Shu Mei, et al.

Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

Abstract: **Objective** To observe the variation of GH-IGF axis in children with the refractory nephrotic syndrome (RNS). **Methods** Serum and urine levels of IGF-I and IGFBP-3 and baseline serum levels of GH were assayed using RIA and IRMA in 26 patients with RNS, and height standard deviation score (HtSDS) was calculated. Eighteen healthy children of similar ages were used as the control group (NC group). **Results** Serum IGF-I [152.68 ± 120.95 ng/ml] and IGFBP-3 [2183.33 ± 711.33 ng/ml] levels in the RNS group were significantly lower than those of the NC group [255.68 ± 46.92 ng/ml, 4333.87 ± 122.00 ng/ml] ($P < 0.05$), and urine IGF-I [5.32 ± 2.84 ng/mg creatinine] and IGFBP-3 [16.38 ± 8.55 ng/mg creatinine] levels were higher than those of the NC group [0.90 ± 0.37 ng/mg creatinine, 5.13 ± 1.64 ng/mg creatinine] ($P < 0.05$). The serum GH level was lower than that of the NC group, but didn't achieve any statistical significance. HtSDS (-0.42 ± 0.75) of the RNS group was lower than that of the NC group (0.30 ± 0.17) ($P < 0.05$). **Conclusions** A disorder of the GH-IGF axis was detected in children with RNS. This abnormality may contribute to the growth failure seen in RNS.

Key words: Nephrotic syndrome; Refractory; Child; Insulin-like growth factor - I; Insulin-like growth factor binding protein-3

生长障碍是肾病综合征(NS)患儿的常见现象, 在难治性肾病(RNS)这一现象更为明显,且是一个

持续存在的问题^[1]。近年研究表明,肾病本身、继发性蛋白质营养不良和糖皮质激素治疗等所致的生长激素-胰岛素样生长因子轴的变化,是其生长障碍的根本机制之一。本研究通过检测 RNS 患儿血清生长激素(GH)基础值、血、尿胰岛素样生长因子-I(IGF-I)及其结合蛋白-3(IGFBP-3)的水平,观察 RNS 时 GH-IGF 轴的变化,阐明其生长障碍的原因。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例组为 1999 年 7 月至 2000 年 3 月在我院住院的 RNS 患儿 26 人,临床诊断符合 1981 年全国儿科肾脏病科研协作组制定的诊断标准^[2]和“小儿难治性肾病、血尿专题座谈会纪要”制定的 RNS 的诊断标准^[3],且在收集标本时均有大量蛋白尿。年龄 1.4~12 岁,平均 6.9 岁,男 21 例,女 5 例。病程为 7~73 个月,平均 17 个月;服用泼尼松时间为 2~72 个月,平均为 24 个月,平均累积剂量为 1.09 g/m²。选择在我院儿科门诊体检正常的健康儿童 18 例为正常对照组(NC),年龄 1.8~13 岁,平均 6.8 岁,男 14 例,女 4 例。

1.2 研究方法

1.2.1 血、尿标本收集 取 RNS 组、NC 组晨 8 时空腹、安静状态下外周静脉血 3 ml,置洁净干燥管,3000 转/min 离心 10 min,取血清置 -80℃冰箱保存。取血同一天,留晨中段尿 10 ml,同上离心,取上清液置 -80℃冰箱保存。

1.2.2 标本检测 GH 测定:放射免疫法,试剂盒购自天津九鼎生物医学工程公司。血清 IGF-I,尿 IGF-I 测定:双抗体放射免疫法,试剂盒 IGF-1-DRIA-CT 购自 Biosource Europe S. A (Nivelles, Belgium)。血清 IGFBP-3,尿 IGFBP-3 测定:免疫放射法,试剂盒购自 Diagnostic Systems Laboratories Kits, Webster Tx (USA)。严格按试剂盒说明操作,尿 IGF-I、IGFBP-3 结果用 mg 肌酐校正。24 h 尿蛋白定量:磺基水杨酸比浊法。血生化指标:用多功能全血生化分析仪测定。

1.2.3 身高标准差积分(HtSDS)的计算方法 $SDS = (x - \bar{x})/s$, x 为所测个体身高值, $\bar{x}$ 为同年龄同性别标准人群身高均值, s 为标准人群身高标准差。 $\bar{x}$ 和 s 均参照 1985 年我国九城区和郊区县儿童及青少年身高计量值。

1.2.4 统计学分析 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS

10.0 软件分析,组间比较用 t 检验,相关分析用 Spearman 法。

2 结果

2.1 RNS 组和 NC 组血 GH、IGF-I、IGFBP-3 水平的比较

RNS 组血 IGF-I、IGFBP-3 水平显著低于 NC 组血 IGF-I、IGFBP-3 水平($P < 0.05$);RNS 组血 GH 水平虽低于 NC 组血 GH 水平,但差别无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表1 RNS 组和 NC 组血 GH、IGF-I、IGFBP-3 水平的比较

Table 1 Serum levels of GH and IGF-I and IGFBP-3 in the RNS group and NC group ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)				
组别	例数	GH	IGF-I	IGFBP-3
NC	18	7.16 $\pm$ 3.80	255.68 $\pm$ 46.92	4 333.87 $\pm$ 122.00
RNS	26	5.33 $\pm$ 3.09	152.68 $\pm$ 20.95	2 183.33 $\pm$ 711.33
t 值		- 1.313	- 2.645	- 3.851
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.01

2.2 RNS 组和 NC 组尿 IGF-I、IGFBP-3 水平的比较

RNS 组尿 IGF-I、IGFBP-3 水平显著高于 NC 组尿 IGF-I、IGFBP-3 水平($P < 0.05$),见表 2。

表2 RNS 组和 NC 组尿 IGF-I、IGFBP-3 水平的比较

Table 2 Urine levels of IGF-I and IGFBP-3 in the RNS group and NC group ($\bar{x} \pm s$, ng/mg 肌酐)				
组别	例数	IGF-I	IGFBP-3	
NC	18	0.90 $\pm$ 0.37	5.13 $\pm$ 1.64	
RNS	26	5.32 $\pm$ 2.84	16.38 $\pm$ 8.55	
t 值		4.341	2.524	
P 值		< 0.01	< 0.05	

2.3 RNS 组 HtSDS (- 0.42 $\pm$ 0.75) 与 NC 组 (0.30 $\pm$ 0.17) 比较, $t = - 2.432$, $P < 0.05$ 。

2.4 相关分析

RNS 组血 IGF-I 水平与尿 IGF-I 水平负相关($r = - 0.734$, $P < 0.01$),与血 IGFBP-3 水平正相关($r = 0.684$, $P < 0.01$),与 HtSDS 正相关($r = 0.547$, $P < 0.01$)。尿 IGF-I 浓度与 HtSDS 负相关($r = - 0.462$, $P < 0.05$),与 24 h 尿蛋白定量正相

关($r = 0.746$, $P < 0.01$)。HtSDS与血尿素氮水平负相关($r = -0.589$, $P < 0.05$)。

3 讨论

RNS患儿生长显著减慢甚至停止,常因此影响患儿的心理和生活质量。Foote等^[4]报道了80例RNS患儿在应用泼尼松治疗近2年,平均累积剂量 1.5 g/m^2 后,其身高在同年龄、同性别组第37百分位数。本文观察了26例RNS患儿在应用糖皮质激素(GC)治疗24个月后,其HtSDS显著低于正常对照组($P < 0.05$),存在明显的生长障碍。RNS生长障碍除与GC治疗、源于尿蛋白丢失、消化吸收不良和厌食所致的继发性蛋白营养不良有关外,近年研究认为肾脏病本身是影响患儿生长的一个重要因素,其对IGF/IGFBPs分泌、调节的干预,是其抑制生长的主要环节。本研究结果显示RNS患儿HtSDS与血尿素氮水平负相关,提示肾脏病本身直接影响身高的增长。

本文RNS患儿血清IGF-I、IGFBP-3水平显著低于对照组。血IGF-I水平降低的原因可能为以下几方面:尿中排出增加:本文RNS尿IGF-I水平升高,尿IGF-I水平与血IGF-I水平负相关,与24h尿蛋白定量正相关,说明NS时尿中IGF-I排出增加是引起血中浓度降低的一个原因。肝脏合成减少:NS时肝脏合成IGF-I是否减少,文献报道有差异^[5,6],最近我们在肾病鼠的研究中证实肝组织IGF-I mRNA的表达量与正常对照鼠相似,肝脏合成IGF-I并没有减少(另文发表)。肝外组织产生IGF-I减少:Fled^[7]等发现NS鼠肾稳态IGF-I mRNA水平降低,认为肾脏合成IGF-I减少可能是血IGF-I降低的因素之一。继发性蛋白营养不良:营养是IGF-I的重要调节因子,营养不良时血IGF-I水平下降,但Thabet等^[5]发现NS鼠IGF-I血清水平的下降及基因表达的抑制远较单纯蛋白营养不良引起的IGF-I水平下降严重,故不能单纯以蛋白营养不良解释血IGF-I水平的降低。GH的影响:虽然GH也是IGF-I的重要调节因子,但一般认为NS时GH的变化不大^[1,8]。本文RNS患儿血GH基础值虽低于对照组,但未达统计学意义。GC的影响:近期我们在动物实验中观察到GC治疗的NS鼠,虽然尿中IGF-I的排出减少,但其血清IGF-I水平仍明显减低,且肝IGF-I mRNA表达也显著降低,提示GC可抑制肝IGF-I mRNA表达。血IGFBP-3降低的原因:除尿中排出增加、肝脏合成减少外,有

作者^[7]观察到血清IGFBP-3降低与蛋白水解酶对其降解有关,但Haffner等^[9]并未在血中检测到针对IGFBP-3的蛋白水解酶活性的增高。

促生长素轴是调节体格生长的重要内分泌轴,它对生长和代谢具有双重调控作用。IGF-I通过介导GH的促合成代谢效应而具有促生长作用,同时它还具有胰岛素样促合成代谢的作用,在代谢的调节中促进生长。IGFBP-3是血中IGF-I的主要结合蛋白,可延长IGF-I的半衰期,促进IGF-I的活性。因此血中IGF-I及IGFBP-3降低将影响生长发育,导致生长障碍。本文RNS患儿HtSDS与血IGF-I水平正相关,与尿IGF-I水平负相关,而血IGF-I与IGFBP-3正相关,亦提示血IGF-I和IGFBP-3水平直接影响患儿的生长。此外,长期应用GC可影响患儿线性生长的各方面,如影响胶原、骨和蛋白质的代谢。因此对RNS患儿必须长期监测身高和生长速率,并采取预防和治疗措施改善患儿的生长障碍,提高其生活质量。

[参 考 文 献]

- [1] Garin EH, Grant MD, Silverstin JH. Insulin-like growth factors in patients with active nephrotic syndrome [J]. Arch Dis Child, 1989, 143(7): 865 - 867.
- [2] 姜新猷,陈荣华,王宝琳.《关于小儿肾小球疾病临床分类和治疗的建议》的修订意见[J]. 中华儿科杂志,1981, 19(4): 241 - 243.
- [3] 姜新猷,郭怡清,王韵琴,等. 小儿难治性肾病、血尿专题座谈会[J]. 中华儿科杂志,1985, 23(3): 166 - 168.
- [4] Foote KD, Brocklebank JT, Meadow SR. Height attainment in children with steroid-responsive nephrotic syndrome [J]. Lancet, 1985, 2(8461): 917 - 919.
- [5] Thabet MA, Challa A, Chan W, et al. Insulin-like growth factor and growth hormone receptor in nephrotic rats [J]. Am J Physiol, 1994, 226(29): E102 - E106.
- [6] Hirschberg R, Kaysen GA. Insulin-like growth factor-I and its binding proteins in the experimental nephrotic syndrome [J]. Endocrinology, 1995, 136(4): 1565 - 1571.
- [7] Feld SM, Hirschberg R. Insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding proteins in the nephrotic syndrome [J]. Pediatr Nephrol, 1996, 10(3): 355 - 358.
- [8] Lee Dy, Park SK, Kim JS. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with nephrotic syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(5): 1856 - 1860.
- [9] Haffner D, Tonshoff B, Blum WF, et al. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins, serum acid-labile subunit and growth hormone binding protein in nephrotic children [J]. Kidney Int, 1997, 52(3): 802 - 810.

(本文编辑:曹励之)