

论著·临床研究

心得安运动激发试验对儿童生长激素缺乏症的诊断价值

郑方圆 王雪梅 王新利

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨心得安运动激发试验对儿童生长激素缺乏症(GHD)的诊断价值。**方法** 选择在2009年1月至2013年3月期间因身材矮小症住院,同时完善胰岛素激发和心得安运动激发两项试验的儿童,共120例,记录激发试验前后静脉血GH值。将激发试验后血GH峰值 $<10\text{ ng/mL}$ 定义为激发阴性, GH峰值 $\geq 10\text{ ng/mL}$ 定义为激发阳性。将两项激发试验后血GH峰值均 $<10\text{ ng/mL}$ 者诊断为GHD。**结果** 120例矮小儿童中,诊断为GHD者29例(24.2%)。胰岛素激发试验阳性率为48.3%。心得安运动激发试验阳性率为65.8%。两项激发试验的总符合率为62.5%,阳性符合率为79.3%。心得安运动激发后血GH峰值显著高于胰岛素激发试验的GH峰值。胰岛素激发试验血GH峰值多出现在试验后30~60 min,心得安运动激发试验GH峰值多出现在试验后的120 min。心得安运动激发试验未见不良反应发生。**结论** 心得安运动激发试验与胰岛素激发试验对GH的激发结果符合率较高,且比胰岛素激发试验更易刺激GH分泌,临床可考虑同时应用胰岛素激发试验、心得安运动激发试验联合诊断GHD。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(2): 180-184]

[关键词] 心得安运动激发试验; 胰岛素激发试验; 生长激素缺乏症; 儿童

Diagnostic value of the propranolol-exercise provocative test for growth hormone deficiency in children

ZHENG Fang-Yuan, WANG Xue-Mei, WANG Xin-Li. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Wang X-M, Email: xuemeiw7886@sohu.com)

Abstract: Objective To assess the diagnostic value of the propranolol-exercise provocative test for growth hormone deficiency (GHD) in children. **Methods** This study included 120 children who received both the insulin provocative test and the propranolol-exercise provocative test due to short stature between January 2009 and March 2013. Growth hormone (GH) levels in venous blood were measured before and after the provocative test. Peak GH $<10\text{ ng/mL}$ was defined as negative stimulation, while peak GH $\geq 10\text{ ng/mL}$ was defined as positive stimulation. The children whose peak GH levels were $<10\text{ ng/mL}$ after both tests were diagnosed with GHD. **Results** Twenty-nine (24.2%) of the 120 children with short stature were diagnosed with GHD. The positive rate in the insulin provocative test was 48.3%, versus 65.8% in the propranolol-exercise provocative test. The overall coincidence rate and positive coincidence rate of the two tests were 62.5% and 79.3%, respectively. The peak GH after the propranolol-exercise provocative test was significantly higher than that after the insulin provocative test ($P<0.01$). Peak GH occurred mostly at 30-60 minutes after the insulin provocative test, while that occurred mostly at 120 minutes after the propranolol-exercise provocative test. No adverse effects were observed in the propranolol-exercise provocative test. **Conclusions** Coincidence rates in stimulating the secretion of GH are high between the propranolol-exercise provocative test and the insulin provocative test. Compared with the insulin provocative test, the propranolol-exercise provocative test is more likely to stimulate the secretion of GH. GHD can be clinically diagnosed by the insulin provocative test combined with the propranolol-exercise provocative test.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(2): 180-184]

Key words: Propranolol-exercise provocative test; Insulin provocative test; Growth hormone deficiency; Child

[收稿日期] 2014-06-19; [接受日期] 2014-08-17

[作者简介] 郑方圆, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 王雪梅, 女, 主任医师。

生长激素激发试验在诊断儿童生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 中是一项不可缺少的检查, GHD 诊断标准中要求有两种作用于不同途径的药物联合或序贯激发试验结果均阴性才能诊断^[1], 目前常采用胰岛素联合精氨酸或可乐宁或左旋多巴, 但每种药物激发试验的敏感度及特异度均有限。通常将胰岛素激发试验作为标准来比较某药物激发试验的灵敏及特异情况^[2]。胰岛素激发试验主要通过胰岛素诱导低血糖, 低血糖经中枢 α -肾上腺素能途径, 兴奋下丘脑 GHRH 释放, 进而促进垂体生长激素 (growth hormone, GH) 的合成与分泌。运动激发试验是一项筛查试验, 其安全、经济, 便于在门诊进行, 但灵敏度较低^[3]。心得安激发试验的机制为心得安系 β -受体阻滞剂, 其可通过抑制垂体的 β -肾上腺素能受体功能抑制褪黑素的分泌, 进而使褪黑素对 GH 分泌的抑制作用减弱, 临床中主要用于加强原发刺激^[4]。将心得安激发联合运动激发, 可双重刺激 GH 分泌, 但该激发试验临床应用较少, 可能是由于既往认为心得安运动激发试验很难控制时间和运动强度, 但在向患儿家长交代明确并能取得良好配合后, 这些困难可加以改善。我院采用心得安运动激发试验联合胰岛素激发试验联合诊断儿童 GHD, 发现心得安运动激发试验较胰岛素激发试验更易刺激 GH 分泌, 且是安全的, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择在 2009 年 1 月至 2013 年 3 月期间因身材矮小症在我院儿科住院, 同时完善胰岛素激发和心得安运动激发两项试验的儿童。入选标准为: 患儿身高低于同年龄、同性别正常儿童平均身高的 2 个标准差 ($-2SD$), 或低于第 3 百分位数 (参照中国儿童身高标准 2005 年版); 排除标准为既往有严重肝肾病变、先天遗传代谢病、严重骨骼畸形、哮喘、心脏病、惊厥史、药物过敏史的儿童。

1.2 胰岛素激发试验

用药前测静脉血 GH 和末梢血糖。中性胰岛素 (江苏万邦生化医药股份有限公司, 每支 400 U) 0.1 U/(kg·次) 溶于 2 mL 生理盐水中静脉注射, 分别于用药后 15、20~25、30 min 测血糖,

若用药后血糖 <2.8 mmol/L 或低于用药前的 50% 或出现乏力、嗜睡、面色苍白、出冷汗等低血糖反应, 则判定为试验成功, 若不成功则追加静脉注射胰岛素 0.1~0.15 IU/(kg·次), 继续监测血糖及症状直至试验成功, 分别于用药后 30、60、90、120 min 取静脉血 2 mL 测 GH, 共 5 次。

1.3 心得安运动激发试验

心得安运动激发试验与胰岛素激发试验间隔 24 h 以上进行。口服心得安 [石药集团中诺药业 (石家庄) 有限公司, 10 mg/片] 1~2 mg/kg 次, 最大量为 40 mg, 服药后 90 min 取静脉血测 GH, 剧烈运动 20 min (包括跳绳或跑步或快速上下楼梯), 运动后休息片刻后 (服药后 120 min) 再次取静脉血测 GH, 共 2 次。同时注意观察患儿精神、面色、心率变化, 以及是否有乏力、嗜睡、面色苍白、出冷汗、心慌、心动过缓、低血压、哮喘发作、惊厥等表现, 必要时进行对症处理。

1.4 血 GH、IGF-1 及血糖的测定

采用全自动化学发光免疫分析法测定血 GH 和胰岛素样生长因子 -1 (IGF-1) 水平 (单位均为 ng/mL)。采用上海罗氏卓越金锐血糖试纸检测血糖值 (单位为 mmol/L)。

1.5 结果判定

激发试验后血 GH 峰值 <10 ng/mL 者为 GH 缺乏, 将其定为激发阴性; GH 峰值 ≥ 10 ng/mL 者为正常, 表示 GH 不缺乏, 定为激发阳性。将两项激发试验后 GH 峰值均 <10 ng/mL 者诊断为 GHD^[3]。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。计数资料用百分率表示。正态分布的计量数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 不满足正态性分布的样本采用中位数 (范围) 表示, 组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共入组 120 例, 其中男孩 79 例, 女孩 41 例, 年龄 8.3 ± 3.7 岁 (2.2~16.0 岁), 骨龄为 6.4 ± 2.9 岁。结合患儿的身高、骨龄、B 超、血生化、生长激素激发试验、IGF-1、垂体磁共振等辅助检查,

临床诊断为 GHD 29 例。该 29 例中包含 1 例 GHD 合并甲状腺功能低下, 1 例 GHD 合并尿崩症、朗格汉斯组织细胞增生症, 1 例 GHD 合并高血糖症、高胰岛素血症, 1 例 GHD 合并 Turner 综合征, 1 例 GHD 合并软骨发育不全。余 91 例为非 GHD, 其中, 诊断为小于胎龄儿 7 例, 微量元素锌缺乏 8 例, 青春发育迟缓 2 例, 软骨发育不全 1 例, 脑白质发育不良 1 例, 特发性矮小 72 例。

2.2 两项激发试验结果的比较

120 例患儿中, 两项激发试验后血 GH 峰值均 <10 ng/mL 者 29 例 (24.2%)。胰岛素激发试验阳性率为 48.3% (58/120)。心得安运动激发试验阳性率为 65.8% (79/120)。心得安运动激发试验与胰岛素激发试验总符合率为 62.5% [(29+46)/120], 阳性符合率为 79.3% (46/58)。两种激发试验结果比较见表 1。

表 1 心得安运动激发试验与胰岛素激发试验结果的比较
[n (%)]

心得安运动激发试验 (n=120)	胰岛素激发试验 (n=120)		合计
	GH 峰值 <10 ng/mL	GH 峰值 ≥ 10 ng/mL	
GH 峰值 <10 ng/mL	29(24.2)	12(10.0)	41(34.2)
GH 峰值 ≥ 10 ng/mL	33(27.5)	46(38.3)	79(65.8)
合计	62(51.7)	58(48.3)	120(100)

2.3 两项激发试验血 GH 峰值的比较

如表 2 所示, 心得安运动激发试验的血 GH 峰值明显高于胰岛素激发试验, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。

表 2 两项激发试验后的 GH 峰值的比较
[中位数 (范围), ng/mL]

试验	例数	GH 峰值
胰岛素激发试验	120	12.63(0.05~41.78)
心得安运动激发试验	120	19.19(0.05~40.0)
Z 值		-5.141
P 值		<0.001

2.4 两项激发试验的血 GH 峰值出现时间的比较

胰岛素激发试验中, 患儿 GH 分泌高峰主要出现在用药后的 30 min 和 60 min; 心得安运动激发试验中, 患儿 GH 峰值多出现在激发后的

120 min (表 3)。

表 3 两项激发试验的 GH 峰值出现时间的比较 (n=120)

试验	GH 峰值出现例数 (%)			
	激发后 30 min	激发后 60 min	激发后 90 min	激发后 120 min
胰岛素激发试验	58(48.3)	48(40.0)	9(7.5)	5(4.2)
心得安运动激发试验	-	-	13(10.8)	107(89.2)

2.5 两项激发试验过程中的不良反应

120 例儿童均顺利完成胰岛素激发试验。在该 120 例患儿中, 血糖低谷位于 15 min 的有 85 例 (70.9%), 20~25 min 的 28 例 (23.3%), 30 min 的 7 例 (5.8%)。3 例 (2.5%) 有低血糖临床表现, 该 3 例患儿均出现在应用胰岛素后 15~20 min 之间, 其中 2 例出现乏力、出冷汗, 1 例出现面色苍白, 均无昏迷、血压下降等严重低血糖表现, 该 3 例患儿均口服糖块或葡萄糖溶液后 2 min 左右症状缓解。心得安运动激发试验过程顺利, 未见不良反应发生。

3 讨论

GH 是由垂体前叶的生长激素细胞分泌的、有活性的单体, 对儿童生长发育起主要作用^[3]。下丘脑或垂体前叶病变致垂体分泌 GH 部分或完全性缺乏导致 GHD, 在所研究的 120 例矮小儿童中, GHD 的构成比为 24.2%, 与吴谨等^[5]研究的 1038 例矮小儿童中 GHD 占 28.4% 相近。GHD 的诊断除需要临床表现、体格检查和影像学检查外^[6], 更重要的是 GH-IGF-1 轴的生化检测, 包括血清 IGF-1 水平及 IGFBP3 的活性^[7]、GH 激发试验^[8]等。

GH 的分泌主要受下丘脑生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH) 和生长激素释放抑制激素 (somatostatin, SS) 的双重调控^[9]。GH 呈脉冲式分泌, 有昼夜节律性, 波动亦较大, 半衰期短, 随机单次取血测定 GH 浓度的意义较小, 且 GH 的分泌同时受应激、运动、低血糖、高蛋白饮食及部分氨基酸 (精氨酸、亮氨酸、赖氨酸) 等因素的调节^[3], 故临床应用一些生理性筛查试验及药物激发试验激发 GH 分泌, 以便测定 GH 值, 用于临床诊断。

因激发试验并非生理过程,不能反映生理状态下GH的分泌情况,各种药物激发GH反应的途径不同,试验的敏感性和特异性存在差异^[10],GH激发试验的准确性易受受试者年龄、性别、激素水平、代谢状况等多种因素的影响,重复性差^[8],且任何一种激发试验均有15%失败的可能性^[11],故可采用两种作用于不同途径的药物联合或序贯激发,结果可能更接近GH生理分泌状态^[1],所得结果更有临床意义。

胰岛素激发试验可以通过胰岛素诱导低血糖,低血糖降至最低水平后约20~30 min有GH分泌的峰值出现^[2]。多项临床试验证明胰岛素试验是最敏感、准确性最高、最可靠的药物激发试验,因此在以往被认为是诊断GHD的“金标准”^[6],尤其是成年人GHD,试验的优势在于其刺激可得到明确限定的反应,即血糖下降程度,据此可得出患儿对GH反应结果。但因儿童对胰岛素反应逊于成人,故不利于儿童GHD诊断^[12],且其有引起低血糖致死的报道,故行此试验时要谨慎,必须在专业人员严密监视血糖下进行。

在胰岛素激发试验中,静脉注射中性胰岛素后10~30 min起效,血糖可降至最低,在机体的自我调节下血糖渐回升,血糖降至低谷后约20~30 min有GH分泌高峰表现。本研究试验过程中,有70.9%的患儿的血糖低谷出现在15 min,23.3%出现在用药后的20~25 min,5.8%于30 min出现。分析GH峰值出现时间,发现在这些儿童中,48.3%患儿GH分泌高峰出现在用药后的30 min,40.0%患儿GH分泌高峰出现在用药后的60 min,与血糖低谷后的GH分泌高峰出现时间相吻合。与谢坚等^[13]所报道的结果一致。120例儿童中共有3例出现低血糖的临床表现,均出现在应用胰岛素后15~20 min之间,表现为乏力、出冷汗、面色苍白,均无昏迷、血压下降等严重低血糖表现,该3例患儿均口服糖块或葡萄糖溶液后2 min左右症状缓解,不影响试验进程。该3例患儿分别为4岁女童、8岁男童、11岁男童,其BMI分别为13.1、13.5、13.8,均偏轻,最低血糖值可能与BMI呈正相关^[14]。即BMI值越低的患儿,其最低血糖值可能也越低,故应注意对瘦小患儿胰岛素用量需偏低值,并且同时需注意严重低血糖不良反应。120例矮小儿童经过胰岛素激发试验后,胰岛素激发

阳性率为48.3%,与张莉^[14]报道的胰岛素激发试验阳性率46.1%相近。

心得安激发试验临床中主要用于加强原发刺激,可在行胰岛素、精氨酸、多巴胺试验前服用^[14]。运动激发是试验者进行中等至剧烈活动20 min,只要运动后心率在120次/分以上就有效,运动后20~40 min空腹取血,70%的正常人GH峰值>10 ng/mL^[3]。该试验安全、经济、便于在门诊进行,但它的灵敏度较低,且在正常的青春期前的儿童中,有1/3的儿童对运动缺乏GH反应^[15]。故目前仅作为GH激发的筛选试验。目前研究发现运动筛查结合药物激发试验可获得较高的准确性。

心得安运动激发试验经济、方便,但其激发效果及安全性如何目前尚未见报道。本研究发现,其与胰岛素激发试验相比,总符合率为62.5%,阳性符合率为79.3%,说明心得安运动激发试验与胰岛素激发试验结果基本符合。心得安运动激发的阳性率为65.8%,胰岛素激发试验的阳性率为48.3%,心得安运动激发试验的阳性率高于胰岛素激发试验。此外,本研究中有33例胰岛素激发阴性者心得安运动激发为阳性,而只有12例胰岛素激发阳性者心得安运动激发阴性,且心得安运动激发试验的GH峰值明显高于胰岛素激发试验,说明心得安运动激发试验的激发效果优于胰岛素激发试验。

此外,心得安系 β -受体阻滞剂,其主要不良反应为眩晕、头昏、心动过缓、支气管痉挛及呼吸困难、充血性心力衰竭、低血糖等,本研究中的120例矮小儿童均顺利完成心得安运动激发试验,未出现任何不良反应,提示该激发试验是安全的。

心得安运动激发试验血GH峰值出现较晚,多为激发后的120 min,但在120 min之后血GH的分泌情况尚不知晓,故有待进一步完善试验,如增加心得安用药后的更长时间的血GH检测,以了解GH分泌高峰出现情况,可进一步增加心得安运动激发试验诊断GHD的准确率。

综上所述,GH激发试验对于诊断GHD具有重要意义,心得安运动激发试验与胰岛素激发试验结果较符合,且比胰岛素激发试验更易促进GH的分泌,激发后的GH峰值显著高于胰岛素激发试验的GH峰值,临床可考虑同时应用胰岛素激发试

验、心得安运动激发试验联合诊断 GHD。

[参 考 文 献]

- [1] Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, et al. Growth hormone secretory status evaluated by growth hormone peak after two pharmacological growth hormone release stimuli did not significantly influence the two-year catch-up growth induced by growth hormone therapy in 318 prepubertal short children with idiopathic growth retardation[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 75(2): 106-114.
- [2] Bohdanowicz-Pawlak A, Szymczak J, Bladowska J, et al. Risk factors of cardiovascular disease in GH-deficient adults with hypopituitarism: a preliminary report[J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12(2): R75-R80.
- [3] 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 91-132.
- [4] Munoz-Hoyos A, Hubber E, Escames G, et al. Effect of propranolol plus exercise on melatonin and growth hormone levels in children with growth delay[J]. *J Pineal Res*, 2001, 30(2): 75-81.
- [5] 吴瑾, 向承发, 王栋. 1038 例矮小症病因及治疗的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2008, 23(7): 947-949.
- [6] Gasco V, Corneli G, Beccuti G, et al. Retesting the childhood-onset GH-deficient patient[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 159 (Suppl 1): S45-S52.
- [7] 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.
- [8] Lee HS, Hwang JS. Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature[J]. *Neuroendocrinology*, 2011, 93(4): 259-264.
- [9] Veldhuis JD, Keenan DM. Model-based evaluation of growth hormone secretion[J]. *Methods Enzymol*, 2012, 514: 231-248.
- [10] van Vught AJ, Nieuwenhuizen AG, Gerver WJ, et al. Pharmacological and physiological growth hormone stimulation tests to predict successful GH therapy in children[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2009, 22(8): 679-694.
- [11] Tanaka T. Global situation of growth hormone treatment in growth hormone- deficient children[J]. *Horm Res*, 1999, 51 (Suppl 3): 75-80.
- [12] Friend K, Iranmanesh A, Login IS, et al. Pyridostigmine treatment selectively amplifies the mass of GH secreted per burst without altering GH burst frequency, half-life, basal GH secretion or the orderliness of GH release[J]. *Eur J Endocrinol*, 1997, 137(4): 377-386.
- [13] 谢坚, 吴勇, 刘亚琼, 等. 矮小儿生长激素激发实验中生长激素高峰时间的探讨 [J]. *中国医药指南*, 2012 (30): 28-29.
- [14] 张莉. 儿童生长激素缺乏症药物激发试验的诊断意义及 r-hGH 的疗效观察 [D]. 大连医科大学学位论文, 2009.
- [15] 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.

(本文编辑: 邓芳明)