

·论著·

儿童 I 型糖尿病青春发育前及青春期血清 IGF-I 和 IGFBP-3 水平监测

方昕¹, 沈水仙¹, 杨毅², 罗飞宏¹, 支涤静¹, 曾纪骅³

(复旦大学附属儿科医院 1. 内科; 2. 分子生物室; 3. 同位素室, 上海 200032)

[摘要] 目的 研究儿童 I 型糖尿病青春发育前及青春期血清胰岛素样生长因子-I(IGF-I), 胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平变化, 探讨生长激素-胰岛素样生长因子-I(GH-IGF-I)轴与血糖控制的关系。方法 分别采用 ELISA 和免疫放射法测定 63 例 I 型糖尿病患者和 47 例正常对照血清 IGF-I, IGFBP-3 水平, 用胶乳凝集法测定 I 型糖尿病患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})。结果 青春发育前糖尿病患者血 IGF-I 为 (75.4 ± 26.6) ng/ml, IGFBP-3 为 (2 756.1 ± 763.8) ng/ml, 与对照组 [(103.9 ± 46.5) ng/ml, (2 717.1 ± 480.2) ng/ml] 相比无统计学差异 ($P > 0.05$); 但青春期糖尿病患者血 IGF-I 和 IGFBP-3 [(178.2 ± 65.9) ng/ml, (2 956.0 ± 847.6) ng/ml] 均低于对照组 [(229.6 ± 54.5) ng/ml, (3 393.2 ± 748.9) ng/ml] ($P < 0.05$)。新发病的 I 型糖尿病患者胰岛素治疗后血 IGF-I 为 (143.0 ± 67.5) ng/ml, IGFBP-3 为 (2 740.0 ± 449.8) ng/ml, 较治疗前 [(54.8 ± 44.3) ng/ml, (2 233.8 ± 336.2) ng/ml] 明显升高 ($P < 0.05$)。糖尿病组 HbA_{1c} 与血 IGF-I, IGFBP-3 之间存在负相关关系 ($r = -0.32, -0.29, P < 0.01$ 或 0.05)。糖尿病组青春期 HbA_{1c} 为 (9.0 ± 1.8)%, 每日胰岛素用量为 (0.86 ± 0.30) U/kg, 均高于青春前期 [(7.8 ± 1.8)%, (0.64 ± 0.38) U/kg] ($P < 0.05$)。结论 儿童 I 型糖尿病血 IGF-I, IGFBP-3 水平较正常儿降低, 尤其青春期患儿比正常同龄儿降低的程度更为显著, 提示此类患者青春期存在 GH-IGF-I 轴的严重紊乱, 可能是导致这一时期血糖控制不良的重要原因。

[关键词] I 型糖尿病; 胰岛素样生长因子-I; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3; 血糖; 青春前期; 青春期; 儿童

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2001)05-0515-04

Serum Levels of IGF-I and IGFBP-3 in Prepubertal and Pubertal Children with Type I Diabetes Mellitus

FANG Xin, SHEN Shu-Xian, YANG Yi, et al.

Department of Internal Medicine, Children's Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: **Objective** To study serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-I binding protein-3 (IGFBP-3) in children with type I diabetes mellitus (DM) and to explore the relationship between GH-IGF-I axis and blood sugar. **Methods** ELISA and immunoradioassay were used respectively for IGF-I and IGFBP-3 determination in 63 children with type I DM and 47 normal children. **Results** Before puberty, there was no statistical difference in serum levels of IGF-I and IGFBP-3 between the diabetic group and control group; but in puberty, serum levels of IGF-I [(178.2 ± 65.9) ng/ml] and IGFBP-3 [(2 956.0 ± 847.6) ng/ml] in the diabetic group were significantly lower than those of the control group [(229.6 ± 54.5) ng/ml, (3 393.2 ± 748.9) ng/ml] ($P < 0.01$ or 0.05). Serum levels of IGF-I and IGFBP-3 [(143.0 ± 67.5) and (2 740.0 ± 449.8) ng/ml] were elevated in children with recent onset type I DM after insulin therapy compared with the pre-treatment group [(54.8 ± 44.3) and (2 233.8 ± 336.2) ng/ml] ($P < 0.05$). In the diabetic group, HbA_{1c} was negatively correlated to serum levels of IGF-I ($r = -0.32, P < 0.01$) and IGFBP-3 ($r = -0.29, P < 0.05$). In the diabetic group, HbA_{1c} and insulin dose in puberty were higher than those in pre-

[收稿日期] 2000-12-25; [修回日期] 2001-05-16
[作者简介] 方昕(1972-), 女, 硕士, 住院医师。

puberty [(9.0 ±1.8) % vs (7.8 ±1.8) % , (0.86 ±0.30) U/kg vs (0.64 ±0.38) U/kg] ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum levels of IGF-I and IGFBP-3 decrease in children with type I DM , especially during puberty. This suggests that GH-IGF-I axis is severely disturbed in these adolescents , probably an important cause of poor blood sugar control.

Key words : Type I diabetes mellitus ; Insulinlike growth factor-I ; Insulin-like growth factor binding protein 3 ; Blood sugar ; Prepuberty ; Puberty ; Child

型糖尿病患者处于不断生长发育的阶段,外源性胰岛素不能完全满足机体的需要,因此血糖较难控制。青春期随着生长发育的加速,体内各种内分泌激素的变化更加明显而复杂,进一步干扰了胰岛素的作用,使这一时期的血糖控制尤其困难。近年来国外报道生长激素(growth hormone, GH)-胰岛素样生长因子-I(insulin-like growth factor-I, IGF-I)轴是其中起主要作用的内分泌轴之一^[1]。本研究选择血 IGF-I 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)作为反映 GH-IGF-I 轴的指标,通过观察分析儿童型糖尿病血清 IGF-I, IGFBP-3 水平的变化及其与糖化血红蛋白(HbA_{1c})的相关性,探讨此类患儿 GH-IGF-I 轴的变化特点、对血糖控制的影响,为寻找胰岛素外的其它治疗途径提供新思路 and 理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

儿童型糖尿病组:1999年8月至2000年1月本院内分泌专科就诊的型糖尿病患者63例,符合1985年WHO糖尿病诊断及分型标准^[2],男26例,女37例,包括新发病例6例(男2例,女4例)。糖尿病组平均年龄(12.6 ±3.1)岁,平均病程(3.9 ±2.7)年,每日2~4次中短效胰岛素混合注射,胰岛素用量为每日(0.84 ±0.23) U/kg。正常儿童对照

组:选取体检正常、年龄、性别、青春发育期与型糖尿病患者相匹配的健康儿童共47例(男20例,女27例),平均年龄(12.9 ±3.1)岁。

1.2 方法

1.2.1 青春期的判断 根据 Tanner 标准判断两组研究对象的青春发育期。

1.2.2 标本采集 采集两组研究对象清晨空腹静脉血,分离血清,-20℃冰箱保存,留待统一测定 IGF-I, IGFBP-3。新发病例分别在胰岛素治疗前和胰岛素治疗2周后采血。

1.2.3 指标测定 血清 IGF-I 的测定用 ELISA 法;血清 IGFBP-3 的测定用免疫放射法。试剂盒均购自美国 DSL 公司。糖尿病组 HbA_{1c}为指尖采血,胶乳凝集法测定。

1.3 统计处理

结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。比较前数据先进行正态检验和方差齐性检验,由 Epi Info 和 SAS 软件统计分析。

2 结果

2.1 糖尿病组和对照组血 IGF-I, IGFBP-3 水平

糖尿病组总体血 IGF-I, IGFBP-3 水平低于对照组。青春发育前的糖尿病患者血 IGF-I, IGFBP-3 水平与对照组差异无显著性 ($P > 0.05$);但青春期患儿血 IGF-I, IGFBP-3 水平明显低于对照组 ($P < 0.01$ 或 0.05)。见表1。

表1 青春期前、青春期糖尿病组和对照组儿童血清 IGF-I 和 IGFBP-3 水平比较

Table 1 Serum Levels of IGF-I and IGFBP-3 in the prepubertal and pubertal children with type I diabetes mellitus and the normal controls ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	IGF-I		IGFBP-3	
		青春期前	青春期	青春期前	青春期
对照组	47	103.9 ±46.5	229.6 ±54.5	2717.1 ±480.2	3393.2 ±748.9
糖尿病组	63	75.4 ±26.6	178.2 ±65.9 ^a	2756.1 ±763.8	2956.0 ±847.6 ^b

注: a 与对照组比较 $P < 0.01$; b 与对照组比较 $P < 0.05$

2.2 糖尿病组青春期前与青春期的 HbA_{1c} 和胰岛素用量比较

糖尿病组青春期 HbA_{1c} 较青春期前升高 ($P < 0.05$),而每日胰岛素用量亦增大 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 糖尿病组青春前期与青春期 HbA_{1c}和胰岛素用量比较

Table 2 HbA _{1c} and insulin dosage in diabetes mellitus children during prepuberty and puberty ($\bar{x} \pm s$)		
	HbA _{1c} (%)	胰岛素用量(U/kg)
青春前期	7.8 ± 1.8	0.64 ± 0.38
青春期	9.0 ± 1.8 ^a	0.86 ± 0.30 ^a

注: a 与青春前期比较 $P < 0.05$

2.3 糖尿病组 HbA_{1c}与血清 IGF-I,IGFBP-3 水平的相关性

糖尿病组 HbA_{1c}与血 IGF-I 水平呈负相关 ($r = -0.32, P < 0.01$),与血 IGFBP-3 水平也呈负相关 ($r = -0.29, P < 0.05$),血 IGF-I 与 IGFBP-3 呈正相关 ($r = 0.34, P < 0.01$)。

2.4 新发病的 I 型糖尿病患者胰岛素治疗前后血 IGF-I,IGFBP-3 水平变化

6 名新发病例(均为青春前期患儿)胰岛素治疗 2 周后血 IGF-I 为 (143.0 ± 67.5) ng/ml,IGFBP-3 (2 740.0 ± 449.8) ng/ml,较治疗前 [(54.8 ± 44.3) ng/ml, (2 223.8 ± 336.2) ng/ml] 明显升高 ($P < 0.05$)。

3 讨论

IGF-I 是一种与胰岛素结构相似的肽类激素,IGFBP-3 是 IGF-I 的主要结合蛋白,GH 通过肝脏 GH 受体促进肝细胞分泌 IGF-I,IGFBP-3 和酸不稳定亚单位 (acid labile subunit, ALS),三者血循环中形成三聚体,使血游离 IGF-I 下降,IGF-I 和 IGFBP-3 的清除率减慢,半衰期延长^[3]。血 IGF-I 在下丘脑和垂体水平对 GH 的分泌有负反馈抑制作用,整个调控系统称为 GH-IGF-I 轴^[4]。

国外报道糖尿病患者血清 IGF-I 降低,对 GH 的负反馈抑制作用减弱可导致 GH 分泌异常增加,表现为基础值和脉冲幅度均增高^[5,6],即 GH-IGF-I 轴发生紊乱。本资料证实儿童 I 型糖尿病青春前期血清 IGF-I 降低的程度更显著,提示青春前期患者 GH-IGF-I 轴的紊乱较严重。

本组儿童 I 型糖尿病 HbA_{1c}与血 IGF-I 呈负相关,提示血 IGF-I 水平可影响血糖控制,其机制可能与胰岛素的拮抗激素 GH 分泌过量,机体对胰岛素的敏感性下降有关^[7]。本研究表明青春期的 I 型糖尿病患者血糖控制情况较青春发育前差,胰岛素需要量增加,可能与青春前期 GH-IGF-I 轴的严重紊乱有关。

本研究表明青春前期 I 型糖尿病患者血 IGFBP-3 水平亦低于正常。血 IGFBP-3 的降低可影响 IGF-I-IGFBP3-ALS 三聚体的形成,使 IGF-I 的清除率加快,进一步加重了 IGF-I 的降低程度。本研究发现 HbA_{1c} 与血 IGFBP-3 也呈负相关,提示血 IGFBP-3 的降低也可影响血糖控制。其机制可能是通过影响血 IGF-I 水平而起间接作用。

本研究中 6 例新发病的 I 型糖尿病患者经胰岛素治疗 2 周后血 IGF-I,IGFBP-3 水平较治疗前明显升高,提示胰岛素可促进 IGF-I,IGFBP-3 的生成。体外实验已证实胰岛素在肝脏 GH 受体或受体后环节对 IGF-I 的合成具有不可缺少的作用^[8],故儿童 I 型糖尿病血 IGF-I,IGFBP-3 水平降低可能与胰岛素水平不足尤其门静脉胰岛素浓度低有关。当胰岛素不足时肝脏 GH 受体或受体后水平对 GH 不敏感,尽管 GH 代偿性分泌增加,仍不能促进 IGF-I,IGFBP-3 的生成。Bereket 等还发现胰岛素不足时 IGFBP-3 蛋白水解酶的活性增加,IGF-I-IGFBP3-ALS 三聚体的降解速度加快,IGF-I 与 IGFBP-3 的半衰期缩短^[9]。

上述分析表明 I 型糖尿病患者体内胰岛素不足可使血 IGF-I,IGFBP-3 水平下降,可能导致 GH 的分泌异常增加,反过来又使胰岛素的敏感性降低,形成恶性循环。GH-IGF-I 轴的紊乱在青春前期尤为严重。增加外源性胰岛素的用量可在一定程度上促进 IGF-I 的合成,改善血糖控制,但易导致低血糖和体重增加,国外学者提出用基因重组的人 IGF-I (recombinant human IGF-I, rhIGF-I) 和胰岛素联合治疗青少年 I 型糖尿病,通过提高血 IGF-I 水平,负反馈抑制 GH 的异常高分泌来增强机体对胰岛素的敏感性,既可改善血糖控制又可减少胰岛素用量,避免低血糖^[10]。本研究结果也支持 rhIGF-I 与胰岛素联合治疗可能更具合理性,可能较单纯胰岛素强化治疗更有优越性。

[参 考 文 献]

- [1] Dunger DB, Cheetham TD. Growth hormone insulin-like growth factor I axis in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Horm Res, 1996, 46(1): 2-6.
- [2] World Health Organization. Diabetes mellitus: report of a WHO study group [M]. Geneva: WHO Technical Report Series, 1985: 9-20.
- [3] Paulo FCS, Steven EN, Tara BG, et al. Identification of novel high molecular weight insulin-like growth factor binding protein 3 association proteins in human serum [J]. J Clin Endocrinol

- Metab, 1998, 83(8): 2843-2848.
- [4] Berelowitz M, Szabo M, Frohman LA, et al. Somatomedin-c mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary [J]. Science, 1981, 212(4500): 1279-1281.
- [5] Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, et al. Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 71(5): 1356-1362.
- [6] Batch JA, Werther GA. Changes in growth hormone concentrations during puberty in adolescents with insulin-dependent diabetes [J]. Clin Endocrinol (oxf), 1992, 36(4): 411-416.
- [7] Press M, Tamborlane WV, Sherwin RS. Importance of raised growth hormone levels in mediating the metabolic derangements of diabetes [J]. N Engl J Med, 1984, 310(13): 810-815.
- [8] Maes M, Underwood LE, Ketetslegers JM. Low serum somatomedin-c in insulin-dependent diabetes: Evidence for a post receptor mechanism [J]. Endocrinology, 1986, 118(1): 377-382.
- [9] Bereket A, Lang CH, Blethen SL, et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis in children with insulin-dependent diabetes mellitus: a possible role for insulin in the regulation of IGFBP-3 protease activity [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(8): 2282-2288.
- [10] Acerini CL, Patton CM, Savage MO, et al. Randomised placebo-controlled trial of human recombinant insulin-like growth factor I plus intensive insulin therapy in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Lancet, 1997, 350(9086): 1199-1204.

(本文编辑:俞燕)

欢迎订阅 2002 年《医药导报》杂志

《医药导报》杂志系国家一级学会——中国药理学会、中国医药商业协会与湖北医药集团有限公司联合主办的医药专业期刊,是国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库来源期刊,经国家科委批准面向国外公开发行人。

本刊设有“专家论药”、“论著”、“药物与临床”、“用药指南”、“药品质量控制”、“药物不良反应”、“老药新用”、“药事管理”、“GMP 和 GSP 专栏”、“综述”和“医药电子商务”等栏目,并定期组编药物专栏。读者对象是医药经营工作者、临床医师、药师、医药教育管理工作者和广大医药科技工作者。

《医药导报》创刊 20 年来,坚持刊物的科学性、实用性、信息性,以普及、运用、服务为宗旨,及时报道国内外医药信息,指导临床合理用药,在医药产、供、用间发挥纽带和桥梁作用。深受广大医药科研、生产、经营和使用单位科技人员和营销人员的欢迎与爱戴。为了高质量、快速度地向广大医药界工作者传播医药科技新信息,从 2002 年 1 月起,《医药导报》出版日期由每月 25 日出版提前至每月 10 日出版,每期定价 6.00 元,全年 72.00 元整(含邮资),欢迎广大读者积极到当地邮局订阅,如错过邮局订阅时间,可随时向本刊编辑部邮订。地址:武汉市航空路 1 号,邮政编码:430030。E-mail:y198203@public.wh.hb.cn。国内总发行:武汉市报刊发行局。邮发代号 38-173。订阅处:全国各地邮局。国外总发行:中国国际图书贸易总公司(北京 399 信箱),国外代号:BM 6485 或中国出版对外贸易总公司(北京 782 信箱)。国内统一刊号:CN42-1293/R,国际标准出版物号:ISSN 1004-0781。广告许可证:武工商 0620 号。