

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2404038

论著·临床研究

血清生长激素释放肽和肝脏表达抗菌肽-2 与儿童特发性矮身材的相关性

刘青¹ 张伟淳² 陈波¹ 宋亚文¹

(1.石河子大学第一附属医院儿科, 新疆石河子 832008;
2.伊犁哈萨克自治州妇幼保健院儿童保健科, 新疆伊宁 835008)

[摘要] **目的** 探讨生长激素释放肽 (ghrelin) 和肝脏表达抗菌肽-2 (liver-expressed antimicrobial peptide-2, LEAP-2) 在特发性矮身材 (idiopathic short stature, ISS) 患儿体内的表达水平, 为进一步认识矮小症的病因提供参考依据。**方法** 前瞻性选取2021年12月—2023年10月于石河子大学第一附属医院就诊的46例ISS患儿 (ISS组) 和身高正常的46例健康儿童作为研究对象 (对照组), 比较两组儿童一般资料及血清 ghrelin、LEAP-2 表达水平, 并运用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 评价两指标在ISS患儿中的预测价值。**结果** ISS组血清 ghrelin 水平高于对照组, LEAP-2 低于对照组, LEAP-2/ghrelin 比值低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, HtSDS、胰岛素样生长因子-1、ghrelin、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值与ISS的发生独立相关 ($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, ghrelin、LEAP-2、ghrelin/LEAP-2 比值及三者联合预测ISS的AUC均 >0.8 ; ghrelin、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值的最佳截断值分别为5 607 pg/mL、1 155 pg/mL、0.212。ISS患儿 ghrelin 与实际年龄、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值呈负相关 ($P<0.05$), 与生长速率、生长激素峰值呈正相关 ($P<0.05$); LEAP-2 与生长速率、生长激素峰值、ghrelin 呈负相关 ($P<0.05$), 与实际年龄、LEAP-2/ghrelin 比值呈正相关 ($P<0.05$)。**结论** ghrelin、LEAP-2 与ISS发生相关, 可为ISS患儿的诊断和病因分析提供参考依据。**[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1261-1266]**

[关键词] 特发性矮身材; 生长激素释放肽; 肝脏表达抗菌肽-2; 生长激素促分泌素受体; 儿童

Correlation between serum ghrelin and liver-expressed antimicrobial peptide-2 with idiopathic short stature in children

LIU Qing, ZHANG Wei-Chun, CHEN Bo, SONG Ya-Wen. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832008, China (Chen B, Email: 58432141@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the expression levels of ghrelin and liver-expressed antimicrobial peptide-2 (LEAP-2) in children with idiopathic short stature (ISS) to provide reference for further understanding the etiology of short stature. **Methods** A prospective study was conducted from December 2021 to October 2023, involving 46 children diagnosed with ISS (ISS group) and 46 healthy children with normal height (control group) at the First Affiliated Hospital of Shihezi University. General data and serum levels of ghrelin and LEAP-2 were compared between the two groups. The predictive value of these two indicators for ISS was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The serum level of ghrelin in the ISS group was higher than that in the control group, while the level of LEAP-2 was lower ($P<0.05$). The ratio of LEAP-2 to ghrelin was lower in the ISS group compared to the control group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HtSDS, IGF-1, ghrelin, LEAP-2, and the ratio of LEAP-2/ghrelin were independently associated with the occurrence of ISS ($P<0.05$). ROC curve analysis indicated that the AUCs for ghrelin, LEAP-2, the ratio of ghrelin to LEAP-2, and their combination in predicting ISS were all >0.8 . The optimal cutoff values for ghrelin, LEAP-2, and the LEAP-2/ghrelin ratio were 5 607 pg/mL, 1 155 pg/mL, and 0.212, respectively. In children

[收稿日期] 2024-04-03; [接受日期] 2024-08-23

[基金项目] 中华国际医学交流基金会儿科内分泌中青年医师成长科研基金 (Z-2019-41-2303)。

[作者简介] 刘青, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 陈波, 女, 主任医师。Email: 58432141@qq.com。

with ISS, ghrelin showed a negative correlation with chronological age, LEAP-2, and the LEAP-2/ghrelin ratio ($P<0.05$), while it was positively correlated with growth rate and peak growth hormone levels ($P<0.05$). LEAP-2 was negatively correlated with growth rate, peak growth hormone levels, and ghrelin ($P<0.05$), but positively correlated with chronological age and the LEAP-2/ghrelin ratio ($P<0.05$). **Conclusions** Ghrelin and LEAP-2 are correlated with the occurrence of ISS, which may provide references for the diagnosis and etiological analysis of children with ISS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1261-1266]

Key words: Idiopathic short stature; Ghrelin; Liver-expressed antimicrobial peptide-2; Growth hormone secretagogue receptor; Child

儿童矮小症是小儿内分泌科最常见疾病之一,最新研究数据显示,中国儿童矮小症发病率为3.2%^[1],受累于此病的儿童患者数量庞大,其中特发性矮身材(idiopathic short stature, ISS)多见。但ISS的发病机制尚未完全阐明,诸多学者认为与基因突变、遗传缺陷、营养不良、慢性病、内分泌紊乱和心理社会障碍等有关^[2]。生长激素(growth hormone, GH)分泌过程中受诸多激素、蛋白、细胞因子等影响,有研究发现生长激素释放肽 ghrelin 和肝脏表达抗菌肽-2(liver-expressed antimicrobial peptide-2, LEAP-2)均作用于生长激素促分泌素受体1a(growth hormone secretagogue receptor 1a, GHS-R1a)来调节体内GH的分泌、食物摄入等生理功能^[3]。尽管相关学者围绕着 ghrelin 和 LEAP-2 的化学结构、生理功能等做了大量研究,但迄今为止, ghrelin 在 ISS 患儿中所起的作用仍存在争议, LEAP-2 在 ISS 患儿体内的表达水平及其在生长发育过程中发挥的作用也尚未完全明确。因此,本研究旨在观察 ISS 患儿体内 ghrelin 和 LEAP-2 表达水平,进一步明确 ghrelin 和 LEAP-2 在 ISS 患儿生长发育过程中的生理作用,有助于进一步认识 ISS 的发病原因,为临床治疗 ISS 的新方向提供可能的理论指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取2021年12月—2023年10月石河子大学第一附属医院儿科就诊的3~10岁符合ISS诊断的儿童46例,并选择同期于该院儿科门诊就诊的年龄、性别匹配的正常身高的46例健康体检儿童作为对照组。本研究经石河子大学第一附属医院伦理委员会批准(KJX2022-040-01),且均获得家属同意并签署知情同意书。

ISS 患儿纳入标准^[4]: (1) 身高低于同年龄、同性别正常儿童平均身高的第3百分位数或 $-2SD$; (2) 出生时身长、体重处于同胎龄儿的正常范围;

(3) 排除了其他内分泌疾病、染色体异常、骨骼发育不良、营养性疾病等其他导致身材矮小的原因; (4) 青春期前儿童(3~10岁); (5) 精氨酸-左旋多巴联合激发GH试验, GH峰值 $\geq 10 \mu\text{g/L}$; (6) 经头颅MRI等检查除外颅内肿瘤。

排除标准: (1) 患有其他引起矮小症的疾病, 如性早熟、染色体病(如Turner综合征等疾病)、遗传代谢病(如黏多糖病、先天性糖基化病等)、甲状腺功能减退、先天性心脏病、Noonan综合征、Prader-Willi综合征、骨与软骨发育不全等; (2) 其他已知的任何近期急性、慢性疾病及内分泌疾病等。

1.2 一般资料收集

收集ISS组和对照组的基线资料,包括性别、实际年龄(chronological age, CA)、骨龄(bone age, BA; 依据G-P图法评估)、身高(height, Ht)、体重(weight, Wt)、体重指数(body mass index, BMI) ($\text{BMI} = \text{体重}/\text{身高}^2$)、生长速率(growth velocity, GV)、身高标准差积分(height standard deviation score, HtSDS)、骨龄成熟度(BA/CA比值)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、25-羟维生素D [25-(OH)D] 等。

1.3 血清 ghrelin 和 LEAP-2 水平的检测

两组儿童空腹8~12 h后,于上午9点安静状态下用EDTA管抽取静脉血4 mL置入离心机内,按2 528 r/min的速度离心15 min吸取上层血清,置于 -80°C 冰箱中保存,用同一批试剂盒,采用酶联免疫分析法检测血清 ghrelin 和 LEAP-2 水平。具体操作步骤按试剂盒的说明书进行,试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0软件包进行统计学分析。计量资料经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布,采用均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两样本 t 检验。计数资料以例数和百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验。采用多因素logistic回归分析探讨血清 ghrelin 和 LEAP-2 水平与ISS的

关系。采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线) 分析评价血清 ghrelin 和 LEAP-2 水平对 ISS 的预测效能。各变量间的相关性分析采用 Pearson 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

与对照组相比, ISS 组 BA、BA/CA 比值、HtSDS、GV、IGF-1、25-(OH)D 水平更低 ($P < 0.05$); 两组年龄、性别、Ht、Wt、BMI 的比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 ISS 组与对照组临床资料的比较

| 组别 | 例数 | 性别 [n(%)] | | CA | BA | BA/CA | Ht | Wt | BMI | HtSDS | GV | IGF-1 | 25-(OH)D |
|--------------|----|-----------|--------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|--|---------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | | 男 | 女 | ($\bar{x} \pm s$, 岁) | ($\bar{x} \pm s$, 岁) | 比值 ($\bar{x} \pm s$) | ($\bar{x} \pm s$, cm) | ($\bar{x} \pm s$, kg) | ($\bar{x} \pm s$, kg/cm ²) | ($\bar{x} \pm s$) | ($\bar{x} \pm s$, cm/年) | ($\bar{x} \pm s$, ng/L) | ($\bar{x} \pm s$, nmol/L) |
| 对照组 | 46 | 25(54) | 21(46) | 7.2 ± 1.8 | 7.1 ± 1.8 | 1.00 ± 0.07 | 123 ± 10 | 21 ± 4 | 13.5 ± 1.6 | 0.23 ± 0.56 | 5.6 ± 0.8 | 257 ± 61 | 84 ± 16 |
| ISS 组 | 46 | 24(52) | 22(48) | 7.3 ± 2.1 | 5.9 ± 2.3 | 0.79 ± 0.23 | 114 ± 11 | 18 ± 5 | 14.1 ± 1.9 | -2.11 ± 0.92 | 3.8 ± 1.6 | 227 ± 77 | 74 ± 21 |
| χ^2/t 值 | | 0.044 | | 2.982 | 5.386 | 17.825 | 0.495 | 0.582 | 0.205 | 7.887 | 4.815 | 10.551 | 16.467 |
| P值 | | 0.834 | | 0.102 | 0.022 | <0.001 | 0.051 | 0.073 | 0.692 | 0.006 | 0.026 | 0.002 | <0.001 |

注: [CA] 实际年龄; [BA] 骨龄; [Ht] 身高; [Wt] 体重; [BMI] 体重指数; [HtSDS] 身高标准差积分; [GV] 生长速率; [IGF-1] 胰岛素样生长因子-1; [25-(OH)D] 25-羟维生素 D; [ISS] 特发性矮身材。

2.2 血清 ghrelin 和 LEAP-2 的表达水平

ISS 组血清 ghrelin 水平高于对照组, LEAP-2 水平低于对照组, LEAP-2/ghrelin 比值低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 预测 ISS 的多因素分析

将是否发生 ISS 作为因变量, 将 ISS 组和对照组单因素分析中差异有统计学意义的指标, 即 BA、BA/CA 比值、HtSDS、GV、IGF-1、25-(OH)D、ghrelin、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值作为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示 HtSDS、IGF-1、ghrelin、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值与

ISS 发生密切相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 ISS 组与对照组血清 ghrelin 和 LEAP-2 水平的比较

| 组别 | 例数 | ghrelin (pg/mL) | LEAP-2 (pg/mL) | LEAP-2/ghrelin 比值 ($\bar{x} \pm s$) |
|-------|----|-----------------|----------------|---------------------------------------|
| 对照组 | 46 | 5 529 ± 365 | 1 366 ± 288 | 0.25 ± 0.05 |
| ISS 组 | 46 | 5 697 ± 563 | 1 070 ± 309 | 0.19 ± 0.07 |
| t值 | | 4.227 | 5.256 | 7.134 |
| P值 | | 0.043 | 0.015 | 0.031 |

注: [ghrelin] 生长激素释放肽; [LEAP-2] 肝脏表达抗菌肽-2; [ISS] 特发性矮身材。

表 3 预测 ISS 发生的多因素 logistic 回归分析

| 变量 | B | SE | Wald χ^2 | P | OR | 95%CI |
|-------------------|--------|-------|---------------|--------|--------|---------------|
| BA | -0.092 | 0.345 | 0.071 | 0.789 | 0.912 | 0.464~1.793 |
| BA/CA 比值 | -0.573 | 0.327 | 3.070 | 0.080 | 0.564 | 0.297~1.070 |
| HtSDS | 3.830 | 1.135 | 11.398 | 0.001 | 46.777 | 4.986~425.801 |
| GV | -0.127 | 0.420 | 0.091 | 0.763 | 0.881 | 0.387~2.007 |
| IGF-1 | 0.018 | 0.007 | 6.088 | 0.014 | 1.018 | 1.004~1.032 |
| 25-(OH)D | 0.020 | 0.033 | 0.366 | 0.545 | 1.020 | 0.956~1.089 |
| ghrelin | -0.017 | 0.006 | 8.027 | 0.010 | 0.983 | 0.971~0.996 |
| LEAP-2 | 0.045 | 0.013 | 12.603 | <0.001 | 1.046 | 1.020~1.072 |
| LEAP-2/ghrelin 比值 | -0.606 | 0.229 | 6.998 | 0.008 | 0.546 | 0.348~0.855 |
| 常量 | 8.735 | 6.238 | 1.961 | 0.047 | 1.293 | |

注: [BA] 骨龄; [CA] 实际年龄; [HtSDS] 身高标准差积分; [GV] 生长速率; [IGF-1] 胰岛素样生长因子-1; [25-(OH)D] 25-羟维生素 D; [ghrelin] 生长激素释放肽; [LEAP-2] 肝脏表达抗菌肽-2; [ISS] 特发性矮身材。各变量均为连续变量。

2.4 血清 ghrelin、LEAP-2 及其比值预测 ISS 的价值

ROC 曲线分析显示，ghrelin、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值及三者联合预测 ISS 的 AUC 均 >0.8，

见表 4 和图 1。

各指标最佳截断值及其灵敏度、特异度等具体统计参数见表 4。

表 4 血清 ghrelin、LEAP-2 及其比值预测 ISS 的价值

| 变量 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数 | 最佳截断值 | AUC | 95%CI | P |
|-------------------|---------|---------|------|-------------|-------|-------------|--------|
| ghrelin | 92.5 | 84.8 | 0.77 | 5 607 pg/mL | 0.894 | 0.823~0.966 | <0.001 |
| LEAP-2 | 93.5 | 75.5 | 0.69 | 1 155 pg/mL | 0.855 | 0.780~0.930 | <0.001 |
| LEAP-2/ghrelin 比值 | 89.1 | 84.9 | 0.74 | 0.212 | 0.915 | 0.857~0.972 | <0.001 |
| 三者联合 | 96.2 | 84.8 | 0.81 | - | 0.952 | 0.908~0.996 | <0.001 |

注：[ghrelin] 生长激素释放肽；[LEAP-2] 肝脏表达抗菌肽-2；[ISS] 特发性矮身材。

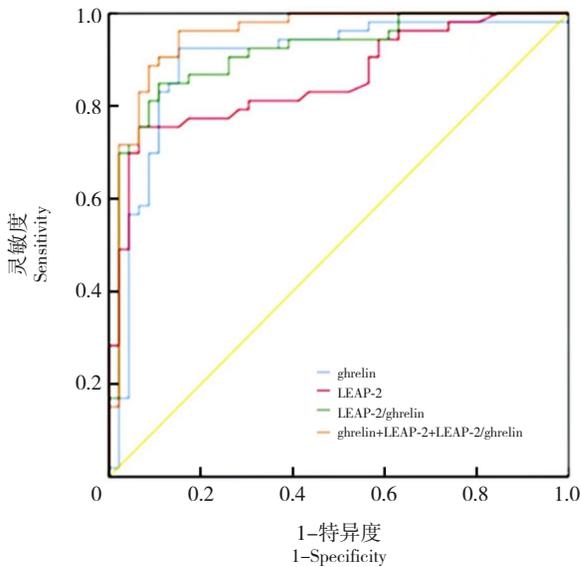


图 1 血清 ghrelin、LEAP-2 及其比值预测 ISS 发生的价值 [LEAP-2] 肝脏表达抗菌肽-2；[ghrelin] 生长激素释放肽；[ISS] 特发性矮身材。

2.5 血清 ghrelin、LEAP-2 与 ISS 患儿生长发育相关指标的相关性分析

ISS 患儿血清 ghrelin 表达水平与 CA、LEAP-2、LEAP-2/ghrelin 比值呈负相关，与 GV、GH 峰值呈正相关，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；LEAP-2 表达水平与 GV、IGF-1、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、LDL-C、GH 基础值、GH 峰值、ghrelin 呈负相关，与 CA、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、LEAP-2/ghrelin 比值呈正相关，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 血清 ghrelin、LEAP-2 与 ISS 患儿生长发育相关指标的相关性分析

| 参数 | ghrelin | | LEAP-2 | |
|-------------------|---------|--------|--------|--------|
| | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| CA | -0.324 | 0.017 | 0.348 | 0.015 |
| BA/CA 比值 | -0.167 | 0.261 | 0.035 | 0.730 |
| HtSDS | -0.132 | 0.208 | 0.184 | 0.282 |
| GV | 0.283 | 0.019 | -0.227 | 0.033 |
| IGF-1 | 0.290 | 0.068 | -0.338 | 0.019 |
| TG | 0.142 | 0.095 | -0.385 | 0.003 |
| TC | 0.136 | 0.055 | -0.584 | 0.002 |
| LDL-C | 0.182 | 0.105 | -0.391 | 0.007 |
| HDL-C | -0.093 | 0.385 | 0.275 | 0.005 |
| GH 基础值 | 0.058 | 0.585 | -0.523 | 0.015 |
| GH 峰值 | 0.497 | 0.003 | -0.680 | <0.001 |
| LEAP-2 | -0.527 | <0.001 | - | - |
| ghrelin | - | - | -0.527 | <0.001 |
| LEAP-2/ghrelin 比值 | -0.497 | <0.001 | 0.972 | <0.001 |

注：[CA] 实际年龄；[BA] 骨龄；[HtSDS] 身高标准差积分；[GV] 生长速率；[IGF-1] 胰岛素样生长因子-1；[TG] 甘油三酯；[TC] 总胆固醇；[LDL-C] 低密度脂蛋白胆固醇；[HDL-C] 高密度脂蛋白胆固醇；[GH] 生长激素；[ghrelin] 生长激素释放肽；[LEAP-2] 肝脏表达抗菌肽-2；[ISS] 特发性矮身材。

3 讨论

ghrelin 又称为胃饥饿素^[5]，与垂体 GHS-R1a 结合后，激活磷脂酶 C-肌醇 (1, 4, 5) 三磷酸通路，启动 GH 分泌^[6]。有研究表明，ghrelin 与同等剂量的生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone, GHRH)、非天然的促生长激素分泌物相比，可以刺激 GH 大量分泌，并且持续时

间、峰值均高于GHRH及GHS^[7]。既往文献显示,矮小症患儿体内存在低表达的ghrelin,表明ghrelin-GHSR系统在儿童生长发育中具有重要作用,缺乏ghrelin可能是造成患儿身高增长缓慢的原因^[8]。而本研究观察到ISS患儿体内血清ghrelin水平较对照组高,这颠覆了之前关于矮小儿童体内ghrelin水平偏低可能是其潜在病因的推测。褚恩峰等^[9]、Camurdan等^[10]、解欣等^[11]同样发现相较于正常对照组,ISS组具有较高的血清ghrelin水平。有研究表明ghrelin的高水平可能与饮食、体重有关,ISS患儿具有饮食不良及低体重特征,体内ghrelin可以促进食欲而引起其水平增高^[11]。高慧华^[12]研究认为,ISS患儿可能存在GHS-R1a缺失或异常,使之无法结合GHS-R1a发挥相应促生长作用。本研究认为,这可能与ISS疾病本身有关,患儿在高表达ghrelin的情况下身高增长受损,提示ISS患儿可能对ghrelin的敏感性较低,或存在部分ghrelin抵抗,导致其体内ghrelin水平异常升高。临床研究发现给予ISS患儿重组人生长激素注射液后,患儿ghrelin表达水平明显降低,接近于正常身高儿童体内水平,提示血清ghrelin的异常高水平可以作为诊断ISS病因的重要参考依据^[11, 13]。

ghrelin被认为是GHS-R1a的唯一内源性配体已有近20年的历史,直到2018年Ge等^[3]首次提出LEAP-2是一种新兴的内源性ghrelin受体拮抗剂,其N-端14氨基酸区段被证实能够作为反向激动剂,抑制表达GHS-R1a的HEK293T细胞产生基础磷酸肌醇1^[14]。与竞争性拮抗剂相比,反向激动剂更能有效地阻断GHS-R1a的功能^[15],通过稳定受体在非活性状态来抑制其活性^[16],调节体内GH分泌、食物摄入、血糖水平、脂质合成及分解等,这使得LEAP-2功能更加复杂多样。本研究ISS患儿体内血清LEAP-2表达水平显著低于对照组儿童。多因素logistic回归分析显示,LEAP-2是ISS发生的一个独立预测因素,进一步确认了LEAP-2与ISS发病之间的相关性。而当LEAP-2水平低于1 155 pg/mL时,则对于预测ISS患儿具有较高的价值。这些研究数据为进一步了解血清LEAP-2在辅助ISS的病因诊断中的应用提供了重要参考。

目前LEAP-2在人体内的相关研究非常少,因此,关于LEAP-2在儿童生长过程的内在生理作用尚不清晰,因此本研究对LEAP-2与儿童生长发育中其他因素进行双变量相关分析,结果表明血清

LEAP-2表达水平与GV、IGF-1、TG、TC、LDL-C、GH基础值、GH峰值呈负相关,与CA、HDL-C、LEAP-2/ghrelin比值呈正相关。与本研究预期中LEAP-2在体内的表达水平和ghrelin一样受到年龄的影响结论一样,但不同的是其与ghrelin的表达水平呈现出完全相反的趋势。具体而言,患儿年龄越小,体内LEAP-2含量越低。Barja-Fernández等^[17]的研究显示,青春期前LEAP-2表达水平为(3.79 ± 1.50) ng/mL,低于青春期儿童的(4.79 ± 2.13) ng/mL,本研究结果与之一致。然而,目前相关研究尚不充分,针对儿童各年龄组的临床研究很少。这导致了无法为每个年龄段的儿童制定出一个正常的分泌量参考范围,需要更多的临床研究来填补这一空白。

本研究显示,LEAP-2的表达量与GH的基础值及其峰值呈负相关。这种关系与ghrelin对GH的促进作用形成了鲜明的对比,从而进一步确认了LEAP-2、ghrelin是除GHRH和生长激素抑制激素(growth hormone inhibiting hormone, GHIH)外的另一对调控GH分泌的激素。ISS患儿体内LEAP-2水平低于健康儿童,与ghrelin在体内表达水平正好相反。ISS患儿体内可能出现ghrelin抵抗,致使其无法发挥促生长作用,而LEAP-2水平虽偏低,但仍作为与GHS-R1a结合的主要因子发挥着抑制GH分泌的作用。动物研究通过使用抗LEAP-2单克隆抗体被动免疫LEAP-2,发现GH水平有所上升^[18]。但目前研究还未能完全揭示LEAP-2如何影响GH分泌,尤其是其对GH分泌的作用机制仍需进一步探索和研究。然而,可以确定的是,ghrelin和LEAP-2通过调控GH的分泌,共同参与了机体生长发育及多种能量代谢过程的调节。

矮小症患者成年后发生代谢性疾病的风险显著高于正常人群,包括冠心病、高血压和高脂血症等^[19]。本研究发现血清中LEAP-2的表达水平与TG、TC、LDL-C呈负向关联,而与HDL-C呈正向关联。这种关联机制可能与LEAP-2的高水平有关,致使GH分泌减少,从而进一步促进了脂肪的分解并抑制了脂肪的合成。Mani等^[20]和Holm等^[21]的研究显示,LEAP-2的水平受到代谢状态的调控,与BMI、胰岛素抵抗指数、TG和血糖、腰臀比、体脂百分比、TG、内脏脂肪组织体积以及肝脏脂质含量等肥胖相关的代谢参数之间存在直接的相关性。因此,合理维持LEAP-2的表达水平,有望成为治疗肥胖、代谢综合征等疾病的新

方向。

综上所述, ghrelin、LEAP-2及其比值可为ISS患儿的诊断和病因分析提供参考, 并为ISS的临床治疗提供新的方向及理论依据。

作者贡献声明: 刘青、宋亚文、张伟淳进行数据的收集与整理; 刘青负责统计学处理、图表绘制、研究实施、论文撰写; 陈波提出主要研究目标, 负责文章的质量控制与审查。

利益冲突声明: 所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 王琳. 高度重视儿童矮身材的科学评估[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25(11): 1095-1100. PMID: 37990451. PMCID: PMC10672958. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2308063.
- [2] 刘舒慧, 占文君, 胡小娟, 等. 赖氨肌醇B₁₂、维生素D₃联合重组人生长激素治疗矮小症的效果分析[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(6): 77-81. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.06.014.
- [3] Ge X, Yang H, Bednarek MA, et al. LEAP2 is an endogenous antagonist of the ghrelin receptor[J]. Cell Metab, 2018, 27(2): 461-469.e6. PMID: 29233536. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.10.016.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会; 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. PMID: 24120059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [5] Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach[J]. Nature, 1999, 402(6762): 656-660. PMID: 10604470. DOI: 10.1038/45230.
- [6] Mosa RM, Zhang Z, Shao R, et al. Implications of ghrelin and hexarelin in diabetes and diabetes-associated heart diseases[J]. Endocrine, 2015, 49(2): 307-323. PMID: 25645463. DOI: 10.1007/s12020-015-0531-z.
- [7] Arvat E, Maccario M, Di Vito L, et al. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(3): 1169-1174. PMID: 11238504. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7314.
- [8] 王凤云. 矮小儿童血清 IGF-1、IGFBP3、GHBP 及 ghrelin 水平及其与生长关系的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2009.
- [9] 褚恩峰, 展翠萍. 血清 ghrelin、LP 及 nesfatin-1 在不同病因矮小症患者中的表达[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(20): 3227-3231. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2021.20.029.
- [10] Camurdan MO, Bideci A, Demirel F, et al. Serum ghrelin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with normal variant short stature [J]. Endocr J, 2006, 53(4): 479-484. PMID: 16820702. DOI: 10.1507/endocrj.k05-167.
- [11] 解欣, 苏延, 王玉, 等. Ghrelin、Nesfatin-1 与儿童矮小症的相关性研究[J]. 医学理论与实践, 2019, 32(19): 3048-3050. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2019.19.004.
- [12] 高慧华. 特发性矮小症儿童血清 ghrelin 及 IGF-1 的变化与 HP 感染相关性的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2011.
- [13] 刘亚萍, 汪晓霞, 郭丽格, 等. rhGH 治疗儿科矮小症的临床价值分析[J]. 当代医学, 2021, 27(25): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.25.035.
- [14] Xiao X, Bi M, Jiao Q, et al. A new understanding of GHSR1a: independent of ghrelin activation[J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101187. PMID: 33007437. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101187.
- [15] Els S, Beck-Sickinger AG, Chollet C. Ghrelin receptor: high constitutive activity and methods for developing inverse agonists [J]. Methods Enzymol, 2010, 485: 103-121. PMID: 21050913. DOI: 10.1016/B978-0-12-381296-4.00006-3.
- [16] M'Kadmi C, Cabral A, Barrile F, et al. N-terminal liver-expressed antimicrobial peptide 2 (LEAP2) region exhibits inverse agonist activity toward the ghrelin receptor[J]. J Med Chem, 2019, 62(2): 965-973. PMID: 30543423. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01644.
- [17] Barja-Fernández S, Lugalde J, Castela C, et al. Circulating LEAP-2 is associated with puberty in girls[J]. Int J Obes (Lond), 2021, 45(3): 502-514. PMID: 33139887. DOI: 10.1038/s41366-020-00703-3.
- [18] Labarthe A, Tolle V. Ghrelin: a gastric hormone at the crossroad between growth and appetite regulation[J]. Biol Aujourd'hui, 2016, 210(4): 237-257. PMID: 28327282. DOI: 10.1051/jbio/2016027.
- [19] Zhao Q, Chu Y, Pan H, et al. Association between triglyceride glucose index and peak growth hormone in children with short stature[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1969. PMID: 33479436. PMCID: PMC7820337. DOI: 10.1038/s41598-021-81564-2.
- [20] Mani BK, Puzifferri N, He Z, et al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice[J]. J Clin Invest, 2019, 129(9): 3909-3923. PMID: 31424424. PMCID: PMC6715358. DOI: 10.1172/JCI125332.
- [21] Holm S, Husted AS, Skov LJ, et al. Beta-hydroxybutyrate suppresses hepatic production of the ghrelin receptor antagonist LEAP2[J]. Endocrinology, 2022, 163(6): bqac038. PMID: 35352108. PMCID: PMC9119693. DOI: 10.1210/endo/bqac038.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)