

• 临床研究 •

不同时效重组人生长激素对矮小症儿童肠道菌群的影响*

经纬¹, 陈文雅¹, 马春时², 解淑钰¹, 陶月红^{1△}

(1. 扬州大学附属苏北人民医院儿科, 江苏 扬州 225001; 2. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225001)

[摘要] **目的** 探究不同时效重组人生长激素(rhGH)对矮小症儿童肠道菌群组成和丰富度的影响。**方法** 选取 2021 年 7 月至 2022 年 6 月扬州大学附属苏北人民医院就诊初次使用 rhGH 治疗的 32 例 3~<14 岁矮小症儿童进行为期 6 个月的纵向随访。根据 rhGH 不同的时效性分为长效组(L 组, $n=16$)和短效组(S 组, $n=16$), L 组使用聚乙二醇重组人生长激素(PEG-rhGH)注射液, S 组使用 rhGH 注射液。收集 rhGH 治疗前、治疗 3 个月及 6 个月时的粪便样本进行高通量测序和生物信息分析, 通过 Anosim、LEfSe 分析比较不同时效治疗期间儿童肠道菌群微生物群落的结构及丰富度差异。分析肠道菌群丰度与生长速率(GV)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的相关性。**结果** 最终收集粪便标本 83 例。重复测量方差分析结果表明, GV 的时间效应、组间效应、交互效应差异均有统计学意义($F=93.402, P<0.001; F=4.354, P=0.046; F=5.593, P=0.011$), 而 IGF-1 只有时间效应具有统计学意义($F=84.393, P<0.001$)。简单效应分析采用 Bonferroni 法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正($\alpha=0.004$)后, S 组、L 组的 GV 在治疗 3 个月[(0.78 ± 0.27)、(0.78 ± 0.29) cm/月]及治疗 6 个月[(0.83 ± 0.18)、(1.11 ± 0.26) cm/月]时均较治疗前[(0.29 ± 0.06)、(0.26 ± 0.03) cm/月]升高, 差异均有统计学意义($P<0.004$)。S 组 GV 在治疗 3、6 个月时比较, 差异无统计学意义($P>0.004$), 而 L 组 GV 在治疗 3、6 个月时比较, 差异有统计学意义($P<0.004$)。在治疗 6 个月时, S 组 GV 与 L 组比较, 差异有统计学意义($P<0.004$)。S 组、L 组的 IGF-1 水平在治疗 3 个月[(213.22 ± 80.97)、(183.19 ± 53.02) ng/mL]及治疗 6 个月[(346.46 ± 78.86)、(354.97 ± 115.40) ng/mL]时均较治疗前[(129.41 ± 71.01)、(111.82 ± 44.17) ng/mL]升高, 且治疗 6 个月时的 IGF-1 水平较治疗 3 个月时升高, 差异均有统计学意义($P<0.004$)。S 组与 L 组不同随访阶段 IGF-1 水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.004$)。Anosim 分析结果显示, L 组在治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月任意时间儿童微生物群落结构比较, 差异有统计学意义($R=0.102, P=0.030; R=0.176, P=0.025; R=0.298, P=0.004$); S 组在治疗 3、6 个月时分别与治疗前比较, 差异有统计学意义($R=0.170, P=0.004; R=0.202, P=0.014$)。物种差异分析结果显示, L 组差异物种为治疗 6 个月时的肠球菌, S 组差异物种为治疗前的疣微菌。相关性分析显示, IGF-1 在 L 组与 S 组治疗 6 个月时均与拟杆菌门(属)丰度呈正相关($r=0.637, 0.577, P<0.05$), IGF-1 在 L 组治疗 3 个月时与双歧杆菌属丰度呈正相关($r=0.562, P<0.05$)。GV 在 S 组治疗 3 个月时与放线菌门、变形菌门的丰度呈负相关($r=-0.565, -0.500, P<0.05$), 在 L 组治疗 6 个月时与变形菌门丰度呈负相关($r=-0.702, P<0.05$)。**结论** rhGH 可以通过调节肠道菌群的丰富度和多样性, 增加有益菌的丰度, 并且 PEG-rhGH 作用较 rhGH 明显。

[关键词] 重组人生长激素; 肠道菌群; 矮小症; 儿童; 生长

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.10.014 中图法分类号:R725.8

文章编号:1009-5519(2025)10-2326-06 文献标识码:A

Effect of recombinant human growth hormone of different timings
on the intestinal flora of children with short stature*

JING Wei¹, CHEN Wenya¹, MA Chunshi², XIE Shuyu¹, TAO Yuehong^{1△}

(Department of Pediatric, Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 2. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225001, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of recombinant human growth hormone (rhGH) on the composition and richness of intestinal flora in children with short stature. **Methods** A longitudinal follow-up of 6 months was conducted on 32 children with short stature aged 3 to <14 years who were treated with rhGH for the first time at Subei People's Hospital Affiliated to Yangzhou University from July 2021 to June 2022. According to the different timeliness of rhGH, they were divided into long-acting group (group L, $n=16$)

* 基金项目: 长春金赛药业横向课题(HX2021012)。
作者简介: 经纬(1979—), 硕士研究生, 副主任医师, 主要从事儿童内分泌疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: ektyh520@163.com。

and short-acting group(group S, $n=16$). Group L was treated with polyethylene glycol recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) injection, and group S was treated with rhGH injection. Fecal samples were collected before rhGH treatment, at 3 months and 6 months of treatment for high-throughput sequencing and bioinformatics analysis. Anosim and LEfSe analysis were used to compare the differences in the structure and richness of the intestinal microbiota community in children during different treatment periods. The correlation between intestinal flora abundance and growth rate (GV) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was analyzed. **Results** Finally, 83 fecal specimens were collected. The results of repeated-measures ANOVA showed that the differences in the time effect, between-group effect, and interaction effect of GV were statistically significant ($F=93.402, P<0.001; F=4.354, P=0.046; F=5.593, P=0.011$), whereas only the time effect of IGF-1 was statistically significant ($F=84.393, P<0.001$). After simple effects analysis using the Bonferroni method corrected for the test level of $\alpha=0.05$ ($\alpha=0.004$), the GV of group S and group L at 3 months $[(0.78\pm0.27), (0.78\pm0.29)\text{cm/month}]$ and 6 months $[(0.83\pm0.18), (1.11\pm0.26)\text{cm/month}]$ were higher than those before treatment $[(0.29\pm0.06), (0.26\pm0.03)\text{cm/month}]$, and the differences were statistically significant ($P<0.004$). There was no significant difference in GV between 3 months and 6 months after treatment in group S ($P>0.004$), while there was significant difference in GV between 3 months and 6 months after treatment in group L ($P<0.004$). At 6 months of treatment, there was a statistically significant difference in GV between group S and group L ($P<0.004$). The levels of IGF-1 in group S and group L at 3 months $[(213.22\pm80.97), (183.19\pm53.02)\text{ng/mL}]$ and 6 months $[(346.46\pm78.86), (354.97\pm115.40)\text{ng/mL}]$ were higher than those before treatment $[(129.41\pm71.01), (111.82\pm44.17)\text{ng/mL}]$, and the level of IGF-1 at 6 months of treatment was higher than that at 3 months of treatment, the differences were statistically significant ($P<0.004$). There was no significant difference in IGF-1 level between group S and group L at different follow-up stages ($P>0.004$). The results of Anosim analysis showed that there were significant differences in the microbial community structure of children in group L at any time before treatment, 3 months after treatment and 6 months after treatment ($R=0.102, P=0.030; R=0.176, P=0.025; R=0.298, P=0.004$); in the group S, the difference were statistically significant at 3 and 6 months of treatment compared with those before treatment ($R=0.170, P=0.004; R=0.202, P=0.014$). Species difference analysis showed that the difference species in group L was enterococcus at 6 months of treatment, and the difference species in group S was verrucomicrobiota before treatment. Correlation analysis showed that IGF-1 was positively correlated with the abundance of Bacteroides phylum (genus) in both group L and group S after 6 months of treatment ($r=0.637, 0.577, P<0.05$), and was positively correlated with the abundance of Bifidobacterium genus in group L after 3 months of treatment ($r=0.562, P<0.05$). GV was negatively correlated with the abundance of Actinomycota and Proteobacteria in group S after 3 months of treatment ($r=-0.565, -0.500, P<0.05$), and negatively correlated with the abundance of Proteobacteria in group L after 6 months of treatment ($r=-0.702, P<0.05$). **Conclusion** rhGH can increase the abundance of beneficial bacteria by regulating the richness and diversity of intestinal flora, and the effect of PEG-rhGH is more obvious than that of rhGH.

[Key words] Recombinant human growth hormone; Intestinal flora; Short stature; Children; Growth

儿童矮小症定义是指在相似的生活环境下, 儿童个体身高低于同种族、同性别、同年龄人群平均身高 2 个标准差, 或低于第 3 百分位数^[1]。目前我国矮小症的发病率约为 3%^[2]。儿童体格发育受遗传、内分泌、营养状况、社会环境、身心健康等多种因素综合影响^[3]。《儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识》推荐对于体格发育异常的儿童至少要动态观察 6 个月^[4]。目前生长激素已经成为临床治疗矮小症的重要措施, 其中 IGF-1 可以用于评估生长激素的治疗效果、依从性和安全性, 此外相较于身高增长速度变化, 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 能更早期地提供关于对生长激素反应情况的信息^[5-6]。近年来社会及家庭对于儿童矮小症的关注度越来越高, 但由于生长激素治疗价格昂贵, 很多患儿得不到有效治疗。肠道菌群是目前备受关注的话题, 有大量动物实验结果表明生长激素对肠道菌群的组成和功能有一定的影响, 并且肠道菌群也可以影响宿主生长发育^[7]。本文旨在通过分析在本院诊治的矮小症儿童在使用不同时效重组人生长激素 (rhGH) 前后不同阶段的肠道菌群高通量测序结果, 探究生长激素与肠道菌群之间的相互作

用效果,并为微生态制剂在改善矮小症儿童生长发育方面提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2022 年 6 月在本院诊治的矮小症儿童作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 3~<14 岁;(2)在正常生活水平下,身高比同性别、同年龄、同种族的儿童平均身高低于正常群体 2 个标准差,或低于第 3 百分位数的儿童;(3)需要并且首次接受生长激素治疗。排除标准:(1)在样本收集的前 1 个月内,存在益生菌、益生元、抗生素或免疫抑制剂使用史,以及有急性腹泻病或其他感染性疾病病史;(2)患有严重的先天性心脏病、肝肾功能损害、消化道畸形、炎症性肠病、血液系统肿瘤、代谢性疾病的儿童。本研究通过本院伦理委员会批准(2021ky181)。所有参与研究的患儿及监护人均充分了解了研究内容,并已签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 根据 rhGH 的作用时效将其分为长效组(L 组)和短效组(S 组),L 组采用聚乙二醇重组人生长激素注射液(PEG-rhGH,商品名:金赛增,长春金赛药业有限责任公司生产,国药准字 S20140001,规格:54 IU/9.0 mg/1.0 mL/瓶),起始剂量设定为 0.2 mg/(kg·周),皮下注射。S 组则使用 rhGH 注射液(商品名:赛增,长春金赛药业有限责任公司生产,国药准字 S20050025,规格为 30 IU/10 mg/3 mL/瓶),起始剂量设定为 0.10~0.15 IU/(kg·d),睡前 0.5~1.0 h 皮下注射。

1.3 方法

1.3.1 资料收集 通过医院病历系统获取患儿基本资料,包括年龄、性别、母亲孕产史、出生史、既往史、家族史、临床检查结果及生长速率(GV)等。临床检查结果包括肝功能[丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)]、肾功能[血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)]、甲状腺功能[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、糖化血红蛋白(HbA1c)及 IGF-1 等,采用罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪检测上述指标。患儿接受生长激素治疗后,每 3 个月进行 1 次随访,并收集患儿在生长激素治疗前 1 周内、治疗进行至 3、6 个月时的粪便标本和临床检查数据。

1.3.2 粪便收集 将每次采集的入组患儿约 2 g 的新鲜粪便样本置于专用的、一次性大便样本采集器中保存,并确保在 2 h 内送至医院-80℃冰箱中低温保存以备后续检测和分析,所有采集的粪便样本统一外送检测公司进行高通量测序分析。因部分粪便样本保存运输不当,最后 83 份粪便样本检测合格。

1.3.3 高通量测序 所有粪便样本均委托了北京诺禾致源有限公司进行高通量测序,将测序得到的原始数据进行整合、筛选及降噪处理后,利用最终获得的扩增子序列突变体(ASVs)构建数据库。

1.3.4 生物信息分析 运用 QIIME2 软件对每个 ASVs 进行物种注释,对各个组间肠道菌群的优势物种及其在各组中的相对丰度进行比较,分析 α 多样性与 β 多样性。运用 Anosim 分析检验各组之间的差异是否显著高于组内的差异,运用 LefSe 分析寻找组间的差异菌群。

1.3.5 肠道菌群多样性分析 根据研究随访的时间节点(治疗前、治疗 3 个月、治疗 6 个月),将长效 L 组进一步分为 L0、L3、L6 组,将短效 S 组进一步分为 S0、S3、S6 组。通过 Anosim 分析方法评估不同组别间微生物群落结构差异是否显著大于组内样本间差异, $R>0$,说明组间差异大于组内差异,反之相反; $P<0.05$ 表示组间差异有统计学意义。

1.3.6 肠道优势菌群丰度与 GV、IGF-1 相关性分析 通过对 ASVs 的注释结果分析,并结合各个样本特征表数据,可确定不同组别在门和属水平的优势物种,并以百分比(%)的形式量化这些优势物种的相对丰度。将各组部分优势物种丰度与 GV、IGF-1 进行相关性分析,

1.4 统计学处理 运用 SPSS26.0 软件进行数据分析处理。计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;对满足正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验进行 2 组间比较;对符合正态分布且满足方差齐性的变量,如 GV、IGF-1 及肠道优势菌群丰度等进行重复测量方差分析,并采用 Greenhouse-Geisser 法校正,若交互效应无统计学意义,则直接采用主效应检验来评价处理因素的效应;若交互效应存在统计学意义,则通过单因素重复测量方差分析组内效应,同时通过多变量方差分析组间效应。采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正后进行两两比较。采用 Pearson 相关方法进行相关性分析,相关系数 $|r|>0.6$ 为强相关, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 共选取 50 例使用 rhGH 治疗的矮小症患儿,因部分患儿在入组期间患有感染性疾病使用抗生素或长疗程益生菌,最终符合纳排标准的患儿共 32 例,其中 L 组 16 例(男 10 例,女 6 例),平均年龄(8.99 $\pm$ 2.39)岁;S 组 16 例(男 9 例,女 7 例),平均年龄(9.16 $\pm$ 2.56)岁。2 组患儿年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。L 组及 S 组在使用 rhGH 前 1 周内、3 个月及 6 个月时随访的肝功能(ALT、AST)、肾功能(BUN、Scr)、甲状腺功能(TSH、FT3、FT4)、HbA1c 水平均在正常范围内,且差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 不同时效 rhGH 干预随着时间变化对 GV、IGF-1 的影响 采用两因素重复测量方差分析方法,结果显示,S、L 组 GV 的时间效应、组间效应、组间 $\times$ 时间的交互作用均存在统计学意义($F=93.402, P=$

0.000; $F=4.354,P=0.046$; $F=5.593,P=0.011$); IGF-1 的组间效应、组别 $\times$ 时间的交互作用无统计学意义($F=0.574,P=0.461$; $F=0.314,P=0.735$), IGF-1 的时间效应有统计学意义($F=84.393,P<0.001$),见表 1。进一步对 GV、IGF-1 进行简单效应检验,结果显示,与治疗前相比,S、L 组治疗后的 GV、IGF-1 水平均明显升高($F=63.819,P<0.001$; $F=140.403,P<0.001$; $F=32.274,P<0.001$; $F=41.471,P<0.001$)。采用 Bonferroni 法对检验水准 $\alpha=0.05$ 进行校正($\alpha=0.004$)后,S、L 组的 GV 在治疗 3、6 个月时均较治疗前升高,差异有统计学意义

($P<0.004$);S 组 GV 在治疗 3 个月与治疗 6 个月时比较,差异无统计学意义($P>0.004$);L 组 GV 在治疗 3 个月与治疗 6 个月时比较,差异有统计学意义($P<0.004$);在治疗 6 个月时,S 组与 L 组 GV 比较,差异有统计学意义($P<0.004$)。S、L 组 IGF-1 水平在治疗 3、6 个月时均较治疗前升高,差异有统计学意义($P<0.004$);且治疗 6 个月时 IGF-1 水平较治疗 3 个月时升高,差异有统计学意义($P<0.004$)。S、L 组不同随访阶段 IGF-1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.004$)。见表 2。

表 1 2 组患儿治疗期间 GV、IGF-1 水平的重复测量方差分析结果

指标	时间效应		组间效应		交互效应	
	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
GV(cm/月)	93.402	<0.001	4.354	0.046	5.593	0.011
IGF-1(ng/mL)	84.393	<0.001	0.574	0.461	0.314	0.735

注:GV 表示生长速率;IGF 表示胰岛素样生长因子-1。

表 2 2 组患儿治疗期间 GV、IGF-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	<i>n</i>	治疗前	治疗 3 个月	治疗 6 个月	<i>F</i>	<i>P</i>
GV(cm/月)						
S 组	16	0.29 $\pm$ 0.06	0.78 $\pm$ 0.27 ^a	0.83 $\pm$ 0.18 ^a	63.819	<0.001
L 组	16	0.26 $\pm$ 0.03	0.78 $\pm$ 0.29 ^a	1.11 $\pm$ 0.26 ^{ab}	140.403	<0.001
<i>F</i>	—	4.088	0.003	13.705		
<i>P</i>	—	0.052	0.955	0.001		
IGF-1(ng/mL)						
S 组	16	129.41 $\pm$ 71.01	213.22 $\pm$ 80.97 ^a	346.46 $\pm$ 78.86 ^{ab}	32.274	<0.001
L 组	16	111.82 $\pm$ 44.17	183.19 $\pm$ 53.02 ^a	354.97 $\pm$ 115.40 ^{ab}	41.471	<0.001
<i>F</i>	—	0.708	1.514	0.059		
<i>P</i>	—	0.407	0.224	0.809		

注:GV 表示生长速率;IGF 表示胰岛素样生长因子-1;—表示无此项;经 Bonferroni 法校正,两两比较检验水准 $\alpha=0.004$ 。与同组治疗前比较,^a $P<0.004$;与同组治疗 3 个月比较,^b $P<0.004$ 。

2.3 肠道菌群多样性分析 L0 组与 L3、L6 组比较,差异有统计学意义($R=0.102,P=0.030$; $R=0.176,P=0.025$);L3 组与 L6 组比较,差异有统计学意义($R=0.298,P=0.004$)。S3、S6 组分别与 S0 组比较,差异有统计学意义($R=0.170,P=0.004$; $R=0.202,P=0.014$);S3 组与 S6 组比较,差异无统计学意义($P=0.070$)。本研究结果提示在不同时效 rh-GH 的持续干预下,L 组与 S 组肠道菌群的物种组成及群落相似性存在显著差异,并且 L 组间的物种群落分布差异较 S 组更显著。

2.4 肠道菌群丰度及物种差异分析 在门水平,S 组与 L 组在不同随访阶段的优势菌群均以厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门及变形菌门为主,这些菌群共占据了 95% 以上的比例。而在属水平层面上布劳特氏菌属、双歧杆菌属、粪杆菌属、拟杆菌属占据了主导地

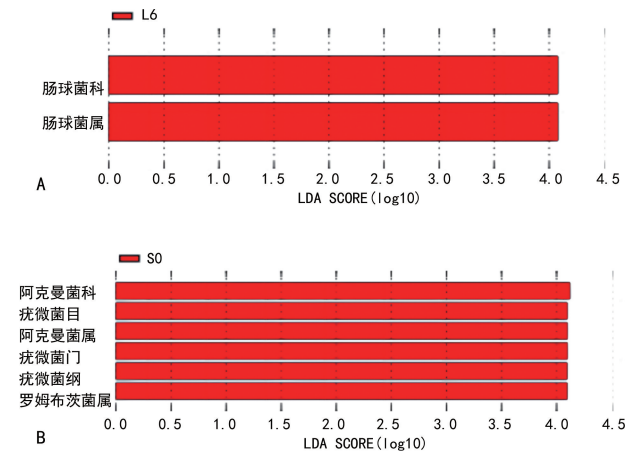
位。对优势菌群丰度进行重复测量方差分析,结果显示,拟杆菌门、拟杆菌属时间效应有统计学意义,随着 rhGH 使用时间延长,拟杆菌门(属)丰度发生了明显改变。其余优势菌群的时间效应、组间效应、时间 $\times$ 组间的交互作用均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。为进一步确定 L、S 组在使用 rhGH 治疗后是否有特定的个体细菌分类群受影响,通过物种差异分析(即 LEfSe 分析)将 LDA 与效应大小测量相结合,通过基于 LDA=4 的柱状图显示特定细菌的差异。结果显示,L0 组与 L3 组比较,未发现显著差异的菌群;进一步对比 L0、L3、L6 组,差异物种为 L6 组中的肠球菌科(属),故长期(即 6 个月)使用 PEG-rhGH 对肠球菌影响显著,其丰度明显显著上升。S3 组与 S6 比较,未发现显著差异的菌群;S0、S3、S6 组间比较,差异物种是在 S0 组中的疣微菌门(目、属)、阿克曼菌科(属)及罗

姆布茨菌属,故短期内(即 3 个月)使用 rhGH 主要对疣微菌产生了显著影响,其丰度明显减少。见图 1。

2.5 肠道优势菌群丰度与 GV、IGF-1 相关性分析 S3 组中 GV 与放线菌门丰度、变形菌门丰度呈负相关($r=-0.565,-0.500,P<0.05$),L6 组中 GV 与变形菌门丰度呈负相关($r=-0.702,P<0.05$)。S6 组中 IGF-1 与拟杆菌门丰度、拟杆菌属丰度呈正相关($r=0.706,0.640,P<0.05$)。L6 组中 IGF-1 与拟杆菌门丰度、拟杆菌属丰度呈正相关($r=0.637,0.577,P<0.05$)。L3 组中 IGF-1 与双歧杆菌属丰度呈正相关($r=0.562,P<0.05$)。

表 3 2 组患儿治疗期间门、属水平肠道优势菌群相对丰度的重复测量方差分析结果

肠道菌群	时间效应		组间效应		交互效应	
	F	P	F	P	F	P
厚壁菌门	0.087	0.774	0.943	0.386	0.298	0.746
拟杆菌门	9.266	0.001	0.069	0.797	0.108	0.898
放线菌门	0.063	0.841	4.181	0.071	1.025	0.379
变形菌门	2.368	0.122	0.698	0.425	1.379	0.278
布氏菌属	0.425	0.660	0.381	0.552	0.088	0.843
双歧杆菌属	2.124	0.149	1.277	0.288	1.282	0.302
粪杆菌属	0.416	0.666	0.461	0.514	1.550	0.239
拟杆菌属	4.770	0.018	0.332	0.575	0.072	0.930



注:A. L0、L3、L6 组物种差异比较 LDA 值分布柱状图;B. S0、S3、S6 组物种差异比较 LDA 值分布柱状图。

图 1 各组物种差异比较 LDA 值分布柱状图

3 讨 论

目前在我国,因当前社会经济发展和公众普遍认知的局限性,仍有许多矮小症患者未接受到治疗。为了改善儿童生长状况,使用生长激素需要长期、动态的监测,在生长激素治疗期间,根据儿童性发育程度、GV、体重、骨龄及 IGF-1 水平等因素评估生长近况及治疗效果并相应调整剂量^[1]。GV 的波动是调整生长激素治疗剂量的关键因素;IGF-1 水平则可作为评价生长激素治疗效果、患儿依从性和安全性的重要指标。本研究重复测量方差分析结果表明,随着治疗周

期的逐渐延长,PEG-rhGH 和 rhGH 均能够显著提高 GV 和 IGF-1 水平,治疗 6 个月时 PEG-rhGH 比 rhGH 改善 GV 效果明显。

生长激素/IGF-1 轴作为生长发育的重要因素。有研究表明,GH 可直接作用于生长板促进骨细胞的增殖与分化,进而推动骨骼生长并增加骨长度^[8],或通过 IGF-1 间接介导发挥促生长作用^[9]。IGF-1 是一种具有显著促生长效应的因子,IGF-1 与胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP3)及酸性不稳定亚基结合形成三聚体,其分泌无明显脉冲式特征。有研究证明,肠道微生物及其代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)可通过环腺苷酸(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)途径直接抑制生长激素的产生^[10],或者通过迷走神经传入神经将生长激素上游激素如胃饥饿素、瘦素与相应受体结合的信号传递给中枢神经系统从而影响生长激素的产生与分泌^[11-12]。肠道菌群通过 SCFAs 可增加血清、肝脏及骨骼肌中的 IGF-1 水平^[8],但具体机制尚不清楚。动物模型试验进一步证实了肠道菌群对生长激素、IGF-1 水平存在一定的影响,分别在无菌小鼠和鸡体内注入植物乳杆菌后,其体内生长激素、IGF-1、IGFBP3 的转录及表达水平均得到了提高,生长水平得到明显改善^[13-14]。这为未来应用研究及产品的开发提供了参考价值,但人类相关研究结果报道较少。

本研究通过对矮小症儿童在使用不同时效 rhGH 前后的肠道菌群进行测序,结果发现不同组别治疗前后肠道菌群的种类和结构发生了变化,近期内(6 个月)PEG-rhGH 组肠道菌群种类和群落相似性的变化较 rhGH 组明显。这项发现与先前的部分动物实验结果高度一致^[9]。但远期肠道菌群的物种组成及群落相似性的变化仍需进一步随访研究。人体内的肠道菌群构成非常丰富,有研究表明,在门级水平上,厚壁菌门、放线菌门、拟杆菌门、变形菌门和疣微菌门在所有组别中都占据了主导地位;从属级来看,所有组别中主导的菌群都是布劳特氏菌属、双歧杆菌属、拟杆菌属、粪杆菌属、普氏菌属。其中有益菌厚壁菌、拟杆菌可促进能量吸收并维持肠道功能^[14-16]。有害菌变形菌能引起人体感染并促进炎症反应^[17-20],放线菌能在人类及动植物体内激发多种传染性疾病^[20]。本研究显示,在生长激素治疗过程中,PEG-rhGH 增加了肠球菌丰度,而 rhGH 降低了疣微菌丰度。此外,在 L、S 组中,有益菌拟杆菌丰度与 IGF-1 呈正相关;有害菌变形菌门与 GV 呈现负相关。此外 S3 组放线菌、变形菌这 2 种有害菌也与 GV 呈明显负相关。故持续使用生长激素能够提升部分有益菌的种群丰度、降低部分有害菌的丰度,并能调节肠道稳态趋于平衡。但 GH 影响肠道菌群丰富度及多样性的具体机制尚不清楚。

目前,国家卫生健康委员会已经公布了食品菌种

的一系列名单,在这些名单中明确指出,在人类食品中使用的益生菌主要是双歧杆菌和乳杆菌^[21]。除此之外,肠球菌与芽孢杆菌在畜牧业中得到了广泛的使用^[22]。众多的科学研究证明,肠道菌群特别是嗜酸乳杆菌、粪肠球菌及某些特定的大肠杆菌都具有促生长的特性^[7]。本研究结果表明生长激素可以通过调节肠道菌群的多样性和丰富度,增加有益菌的丰度,相反肠道有益菌群是否能独立或协同生长激素实现促生长作用及具体机制还有待研究。目前临床上 PEG-rhGH 与 rhGH 均通过肌肉注射的方式给药,会给部分患儿带来恐惧和痛苦,进而出现漏针,降低了患儿的依从性及治疗效果。未来通过益生菌、益生元或肠道菌群移植等方式治疗可能会减轻患儿痛苦,提高患儿依从性及治疗效果,具有良好的应用前景。

此外,SCFAs 作为肠道菌群代谢产物之一,在多个内分泌途径中发挥影响宿主生长发育的作用,包括生长激素/IGF-1 轴、甲状腺激素、性激素等方面^[7],在相关性分析中,拟杆菌门(属)、普氏菌属、双歧杆菌均与 IGF-1 呈正相关,其中拟杆菌门是产生 SCFAs 的优势菌^[22-24]。肠道菌群是否可能通过增加 SCFAs 的生成,促进 IGF-1 的表达和活性,从而发挥其潜在的促生长作用,目前尚未得到确切的结论,并且机制不明,但这为未来的研究提供了新的线索。本研究后续将围绕肠道菌群的代谢组学进行下一步研究,为微生态制剂在改善儿童生长的临床应用中提供依据。

参考文献

[1] 朱建芳,王春林.矮身材的诊断思路[J].中华全科医师杂志,2023,22(4):358-361.

[2] 姚海波,强梅.矮小身材儿童预防性筛查和临床治疗路径管理方案的探索[J].中国校医,2017,31(2):87-89.

[3] 杜敏联,傅君芬.对生长迟缓和生长追赶的再认识[J].中华儿科杂志,2022,60(3):173-176.

[4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识[J].中华儿科杂志,2021,59(3):169-174.

[5] COLLETT-SOLBERG P F, AMBLER G, BACKELJAUW P F, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 1-14.

[6] RASTELLI M, CANI P D, KNAUF C. The gut microbiome influences host endocrine functions[J]. Endocrine Reviews, 2019, 40(5): 1271-1284.

[7] JENSEN E A, YOUNG J A, MATHES S C, et al. Crosstalk between the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and the gut microbiome: a new frontier for microbial endocrinology[J]. Growth Horm IGF Res, 2020, 53-54: 101333.

[8] 黄诚花,李林祖,袁知明,等.儿童矮小的病因及血清 GH、IGF-1、IGFBP-3、骨龄生长关系研究[J].中西医结合

心血管病电子杂志,2020,8(1):96-97.

[9] POLIDORI N, CASTORANI V, MOHN A, et al. Deciphering short stature in children[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 25(2): 69-79.

[10] WANG J F, FU S P, LI S N, et al. Short-chain fatty acids inhibit growth hormone and prolactin gene transcription via cAMP/PKA/CREB signaling pathway in dairy cow anterior pituitary cells[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(11): 21474-21488.

[11] WANG S Z, YU Y J, ADELI K. Role of gut microbiota in neuroendocrine regulation of carbohydrate and lipid metabolism via the Microbiota-Gut-Brain-Liver axis[J]. Microorganisms, 2020, 8(4): 527.

[12] LUND M L, EGEROD K L, ENGELSTOFT M S, et al. Enterochromaffin 5-HT cells: a major target for GLP-1 and gut microbial metabolites[J]. Molecular Metabolism, 2018, 11: 70-83.

[13] JENSEN E A, YOUNG J A, JACKSON Z, et al. Growth hormone deficiency and excess alter the gut microbiome in adult male mice[J]. Endocrinology, 2020, 161(4): bqaa026.

[14] POINSOT P, SCHWARZER M, PERETTI N, et al. The emerging connections between IGF1, the intestinal microbiome, Lactobacillus strains and bone growth[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(1): T103-T113.

[15] 刘苗苗,毕冉冉,孙玉敬.果蔬与肠道菌群互作及其健康功效研究进展[J].中国食品学报,2022,22(4):387-407.

[16] 朱佑民.益生菌功效、应用及研发方向[J].中国社区医师,2022,38(28):7-9.

[17] 郭仕辉,余永涛,万佳宏,等.变形菌门与哺乳动物结肠肠道菌群失调相关研究进展[J].中国微生态学杂志,2022,34(4):479-484.

[18] 喻文俊.变形杆菌属食物中毒的特点与防控措施[J].中国医药指南,2017,15(9):291-292.

[19] YANG J, SHAN G, YU G, et al. Whole genome sequencing of multidrug-resistant proteus mirabilis strain PM1162 recovered from a urinary tract infection in China[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2023, 33: 44-50.

[20] FATAHI-BAFGHI M. Antibiotic resistance genes in the Actinobacteria phylum[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(9): 1599-1624.

[21] 吉星,李俊,王冉,等.常见益生菌耐药性研究进展[J].江苏农业学报,2022,38(6):1722-1728.

[22] 李翠茹,彭买姣,谭周进.肠道菌群相关短链脂肪酸的研究进展[J].世界华人消化杂志,2022,30(13):562-570.

[23] AMABEBE E, ROBERT F O, AGBALALAH T, et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism[J]. Br J Nutr, 2020, 123(10): 1127-1137.

[24] LU Q Y, RASMUSSEN A M, YANG J P, et al. Mixed spices at culinary doses have prebiotic effects in healthy adults: a pilot study[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1425.