昆明医科大学学报 2021,42(1B):9~14
Journal of Kunming Medical University
CN 53-1221/R

系统性红斑狼疮患者血清生长激素水平的 Meta 分析

廖 莉,娄 雪,王湘宇,刘 爽,徐 健
(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科,云南 昆明 650032)

[摘要] **目的** 系统性评价血清生长激素(growth hormone,GH)与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)的相关性。**方法** 计算机辅以手工检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)、和万方 7 个数据库中符合研究纳入标准的文献,检索语言为中英文,检索时间为建库至 2020 年 3 月 26 日,并使用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 初检共获得 223 篇文章,最终纳入 12 项研究,包括 698 例 SLE 患者和 390 例健康对照。Meta 分析结果显示,SLE 组血清 GH 水平显著高于对照组[SMD=1.16,95%CI(0.77,1.55),$P<0.001$],狼疮性肾炎(lupus nephritis,LN)患者血清 GH 水平显著高于对照组[SMD=1.33,95%CI(0.99,1.67),$P<0.001$]。且活动期 SLE、LN 患者血清 GH 水平高于静止期。按照血清 GH 检测方法、研究方法学质量进行亚组分析显示,SLE 组血清 GH 水平均高于对照组($P<0.001$)。**结论** SLE 患者、LN 患者血清 GH 水平均升高,并与疾病活动度呈正相关,GH 可能参与 SLE 的致病过程。

[关键词] 系统性红斑狼疮;生长激素;Meta 分析
[中图分类号] R593.24 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2021)1B-0009-06

Serum Growth Hormone Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis

LIAO Li, LOU Xue, WANG Xiang-yu, LIU Shuang, XU Jian
(*Dept. of Rheumatology and Immunology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan* 650032, *China*)

[**Abstract**] Objective To systematically evaluate the association between serum growth hormone (GH) levels and systemic lupus erythematosus (SLE). Methods Research articles published in Chinese and English before March 26, 2020 that met the inclusion criteria were selected from databases including Cochrane Library, PubMed, EMBASE, CBM, CNKI, VIP and Wanfang. All statistical analyses were performed with Stata 12.0 software. Results 223 articles were obtained after initial search, and 12 studies with 698 SLE patients and 390 healthy controls were finally included. Meta-analysis results showed that serum GH level in SLE group was significantly higher than that in control group [SMD=1.16, 95% CI (0.77, 1.55), $P<0.001$], and serum GH level in lupus nephritis (LN) patients was significantly higher than that in control group [SMD=1.33, 95% CI (0.99, 1.67), $P<0.001$]. The serum GH levels in active SLE and LN patients are higher than that in inactive

[收稿日期] 2021-02-13
[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81760296;81460256);云南省医疗卫生单位内设研究机构科研基金资助项目(2018NS0133);风湿免疫性疾病多中心临床科研转化平台基金资助项目(2018ZF016);云南省皮肤免疫疾病临床医学研究中心基金资助项目(2019ZF012)
[作者简介] 廖莉(1994~),女,四川眉山人,在读硕士研究生,住院医师,主要从事风湿免疫性疾病的临床和研究工作。
[通信作者] 徐健,E-mail:casxujian@163.com

counterparts. Subgroup analysis based on serum GH detection method and study methodological quality showed that serum GH level in SLE group was higher than that in control group ($P < 0.001$). **Conclusions** Serum GH levels were increased in both SLE patients and LN patients, and were positively correlated with disease activity, suggesting that GH may be involved in the progress of SLE.

[**Key words**] Systemic lupus erythematosus (SLE); Growth hormone (GH); Meta-analysis

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种慢性自身免疫性疾病，好发于育龄期女性[1-2]。在确诊SLE的基础上，如有持续性蛋白尿>0.5 g/d，或蛋白尿≥+++和（或）出现细胞管型尿，则可诊断为狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）。LN是SLE患者死亡的主要原因，成人SLE中约60%的患者出现肾脏受累[3]。SLE发病机制尚不明确，目前普遍认为遗传、环境和激素因素的相互作用导致的免疫异常是SLE发病的主要原因，内分泌失调可诱发和加重免疫损伤[4]。生长激素（growth hormone，GH）是一种神经内分泌激素，目前已有研究证明神经内分泌激素参与免疫调控[5]，且GH及其受体广泛表达于神经、生殖和免疫系统的多种组织中，人类免疫系统是GH基因表达的垂体外部位，可在免疫调节中充当自分泌/旁分泌因子[6]。已有研究表明，GH治疗可能激活静止期SLE的免疫应答[7]，导致病情加重。这一结果提示GH可能参与SLE的致病过程。但GH在免疫系统中的表达和调控机制尚不清楚，目前尚无明确证据证明GH与SLE有关。本研究通过检索国内外有关SLE患者体内GH浓度水平的试验进行Meta分析，以便更加准确的评估SLE与GH的相关性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索Cochrane Library、PubMed、EMBASE、CBM、中国知网（CNKI）、维普（VIP）、和万方7个数据库，采用主题词结合自由词的检索方式，中文检索词包括“系统性红斑狼疮、系统型红斑狼疮、红斑狼疮、生长激素、促生长素”等，英文检索词包括“Lupus Erythematosus，Systemic [Mesh]、Systemic Lupus Erythematosus、Lupus Erythematosus Disseminatus、Libman-Sacks Disease、Growth Hormone [Mesh]、Pituitary Growth Hormone、Somatotropin Growth Hormone，Pituitary、Growth Hormone，Recombinant、Pituitary Growth Hormones，Recombinant”等。并手工检索纳入文献中的参考文献防止漏检，检索时限为建库至2020年3月26日，检索语言为中英文。

1.2 纳入标准和排除标准[8]

纳入标准：（1）研究类型为病例对照、队列或横断面研究；（2）纳入对象：纳入年龄18~65岁的SLE患者和年龄、性别与之匹配的健康对照组，研究中直接报告了SLE和健康对照组血清GH水平的均数和标准差，或可通过文章报告的数据进行计算；（3）当多篇研究显示相同数据时，纳入最新的研究。

排除标准：（1）排除其他风湿免疫性疾病；（2）排除低血糖、甲状腺功能减退、肝功能不全、晚期慢性肾功能衰竭、垂体或下丘脑病变，以及妊娠、哺乳或服用任何已知可升高或抑制循环GH水平的药物（如生长抑素、奥曲肽、甲氰咪胍、阿托品、咪达唑仑、异丙酚、皮质醇等）的患者；（3）动物实验；（4）综述、会议摘要、重复发表及数据不足的文献。

1.3 数据提取

2名研究者独立筛选文献，提取数据资料后相互核对，如有异议，通过相互探讨或向第三位研究者咨询后解决。数据提取内容包括：第一作者，时间，研究组及对照组的人数、平均年龄、男女比例、SLE疾病活动度分类标准、SLE诊断标准及GH检测方法，并绘制成表格。

1.4 质量评估

采用纽卡斯尔-渥太华质量评估量表（NOS）[9]对各个研究进行质量评估，由2名研究者独立完成后相互核对。病例对照研究的NOS量表为9星制，从研究人群的选择，组间可比性及暴露因素三方面对纳入研究的方法学质量进行评估。0~3星为低质量，4~6星为中等质量，≥7星为高质量。

1.5 统计学处理

采用Stata12.0软件进行Meta分析。首先采用Q检验行各研究间的异质性检验，并根据异质性评价指标I^2判断异质性大小。如果异质性较小（$I^2 \leq 50\%$，$P>0.1$），则选择固定效应模型。如果异质性较大（$I^2>50\%$，$P<0.1$），则选择随机效应模型

进行分析。25%、50%和 75%的 I^2 值分别表示纳入研究间的低、中、高度异质性。连续型变量采用标准化均数差（standard mean difference，SMD）及其 95%置信区间（confidence interval，CI）为合计统计量，$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。采用 Egger 检验和 Begg 检验评价发表偏倚，$P>0.05$ 提示不存在明显发表偏倚。

2　结果

2.1　纳入文献结果

初检获得中英文文献共 223 篇，其中 Pubmed 25 篇、Embase 81 篇、Cochrane Library 2 篇、CBM 27 篇、万方 37 篇、维普 17 篇、知网 34 篇。按上述纳入及排除标准剔除后，最终纳入 12 篇文献，见图 1。12 项研究均为病例－对照研究，其中 11 项均为国内研究，1 项为国外（美国）研究。包括 698 例 SLE 患者和 390 例对照，受试组与对照组年龄匹配。12 项研究均检测血清 GH 水平，检测方法有放射免疫分析法（RIA）、酶联免疫吸附法（ELISA）、化学发光免疫分析（CLIA）和时间分辨荧光免疫分析法（TRIFMA）。NOS 质量评估结果显示高质量研究 5 篇，中等质量研究 6 篇，低质量研究 1 篇，见表 1。

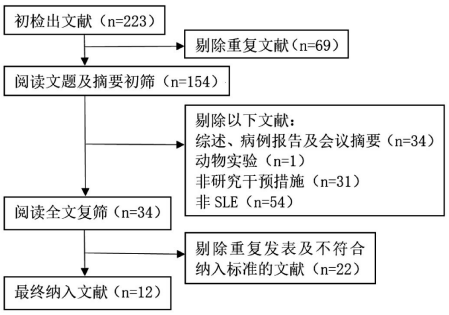

图 1　文献筛选结果图

表 1　纳入研究的基本信息

第一作者＋年份	SLE 组			对照组			活动度评分标准	检测方法	SLE 诊断标准	NOS 评分（分）
	平均年龄（岁）	人数(*n*)	女性比(%)	平均年龄（岁）	人数(*n*)	女性比(%)				
王贵贤 2019[10]	33.6 ± 6.1	95	100	34.4 ± 6.5	50	100	SLEDAI	ELISA	CRA 2010	8
王乐 2017[11]	NA	105	NA	NA	86	NA	SLEDAI	ELISA	ACR 1982	7
Zhu,X2015[12]	34.1 ± 2.5	47	89	30	10	90	SLEDAI	TRFIA	ACR 1982	6
刘洋 2011[13]	33.5	117	100	33.57	30	100	SLEDAI	CLIA	ACR1997	8
房向东 2008[14]	34.2	75	100	33.57	30	100	SLEDAI	RIA	NA	6
Denko 2004[15]	35.9 ± 8.6	17	NA	30.8 ± 7.1	18	100	NA	RIA	NA	5
李锋 2002[16]	34	47	89	30	10	90	SLEDAI	RIA	ACR 1982	6
谢瑞亭 1999[17]	31	30	100	30	30	100	NA	RIA	ACR 1982	7
陆云 1998[18]	32.5	28	86	NA	20	60	NA	RIA	ACR 1982	3
郑玉明 1998[19]	29	35	100	32	30	100	NA	RIA	ACR 1982	6
徐金华 1997[20]	32.3	34	85	30.2	20	60	Urowitz	RIA	ACR 1982	4
田小平 1996[21]	34.1	68	97	33	56	95	SLEDAI	RIA	ACR 1982	7

NA：无法获得；TRFIA：时间分辨荧光免疫分析法；ELISA：酶联免疫吸附法；CLIA：化学发光免疫分析；RIA：放射免疫分析法；CRA：中华医学会风湿病学分会（Chinese Rheumatology Association）；ACR：美国风湿病学会（American College of Rheumatology）；SLEDAI:系统性红斑狼疮疾病活动度评分。

2.2　Meta 分析结果

2.2.1　SLE 组与对照组血清 GH 水平的比较　12 项研究均检测了血清 GH 浓度水平，Q 检验结果显示研究间存在高度异质性（I^2=85.8%），随机效应模型 Meta 分析结果显示，血清 GH 水平在 SLE 组显著升高[SMD=1.16，95%CI（0.77，1.55），$P<0.001$]，见图 2。

2.2.2　活动期 SLE 组与静止期 SLE 组血清 GH 水平的比较　12 项研究中共有 10 项研究[10-14,16-19,21]提供了 SLE 患者活动期和静止期血清 GH 浓度，其中 7 项研究[10-14,16,21]采用 SLEDAI 评分作为疾病活动度分类标准，余 3 项研究文中未明确提及，见表

1。Q 检验显示研究间存在中度异质性（I^2=65.1%），随机效应模型 Meta 分析结果显示，活动期 SLE 组与静止期 SLE 组患者的血清 GH 水平均高于对照组（$P<0.001$），SMD 及 95%CI 分别为 1.45（1.14，1.76），0.75（0.38，1.13）。且活动期 SLE 组的血清 GH 水平高于静止期 SLE 组[SMD=0.93，95%CI（0.60，1.26），$P=0.002$]。

2.2.3 狼疮性肾炎患者中 GH 水平的 Meta 分析

纳入的 2 项研究[13-14]间无统计学异质性（$I^2=0\%$），固定效应模型 Meta 结果显示，LN 组血清 GH 水平升高[SMD=1.33，95%CI（0.99，1.67），$P<0.001$]。2 项研究均采用 SLEDAI 评分为疾病活动度分类标准，将 LN 患者分为活动期（≥10 分）和静止期（<10 分），两组进一步行 Meta 分析示，活动期 LN 与静止期 LN 患者的血清 GH 水平均高于对照组（$P<0.001$），SMD 及 95% CI 分别为 5.57（4.91，6.24），0.63（0.28，0.98）。且活动期 LN 患者血清 GH 水平高于静止期 LN 患者[SMD=1.81，95%CI（1.37，2.25），$P<0.001$]。

2.3 亚组分析

12 项研究间呈高度异质性（I^2=86.8%），为尽可能减少结果的潜在影响因素，探索异质性的来源，我们进行了亚组分析。按血清 GH 不同检测方法（ELISA、RIA、其他）进行亚组分析，结果显示与对照组相比，SLE 组的血清 GH 水平均较高（$P<0.001$）。按纳入研究的方法学质量（中低质量、高质量）进行亚组分析，结果显示，高质量和中低质量的研究中，SLE 组血清 GH 水平均显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.001$）。有 10 项研究提供了 SLE 患者活动期和静止期血清 GH 水平，Q 检验显示研究间呈中度异质性（I^2=65.1%），按照不同疾病活动度评价标准（SLEDAI 评分、未明评价标准）进行亚组分析显示，活动期 SLE 组血清 GH 水平均高于静止期 SLE 组，差异有统计学意义（$P<0.001$），见表 2。

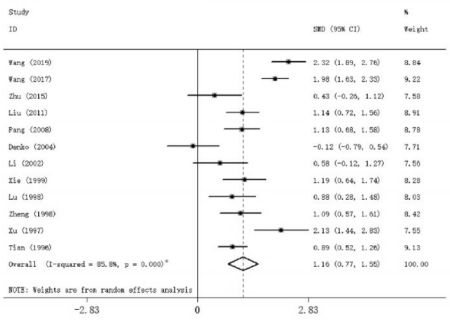

图 2 SLE 组与对照组血清 GH 水平的比较

与对照组比较，*$P<0.05$。

表 2 SLE 患者血清 GH 水平的亚组分析

亚组分析	研究数	效应估计值			异质性检验		
		SMD（95%CI）	Z	P	Q	I2(%)	P
检测方法							
RIA	8	0.97（0.62，1.33）	5.32	<0.001*	24.5	70.9	0.001*
ELISA	2	2.13（1.79，2.46）	12.47	<0.001*	1.46	31.7	0.026*
其他	2	0.84（0.15，1.53）	2.38	0.018*	3.01	66.8	0.083
合计	12	1.16（0.77，1.55）	5.87	<0.001*	77.6	85.8	<0.001*
方法学质量							
中低质量	7	0.88（0.41，1.35）	3.76	<0.001*	25.44	76.4	<0.001*
高质量	5	1.51（0.96，2.06）	5.36	<0.001*	35.06	88.6	<0.001*
合计	12	1.16（0.77，1.55）	5.87	<0.001*	77.6	85.8	<0.001*
疾病活动度评价标准							
SLEDAI 评分	7	0.97（0.53，1.41）	4.33	<0.001*	24.13	75	<0.001*
未明评价标准	3	0.78（0.35，1.21）	3.58	<0.001*	0.20	0	0.90
合计	10	0.93（0.60，1.26）	5.48	<0001*	25.78	65.1	0.002*

与对照组比较，*$P<0.05$；ELISA：酶联免疫吸附法；RIA：放射免疫分析法；其他（TRFIA：时间分辨荧光免疫分析法；CLIA：化学发光免疫分析；）中低质量：NOS 评分 0–6 星；高质量：NOS 评分≥7 星；SLEDAI:系统性红斑狼疮疾病活动度评分。

2.4　敏感性分析及发表偏倚

采用逐一剔除研究的方法进行敏感性分析，以评估研究的稳定性和可靠性。采用随机效应模型排除任何一项研究后，总体研究结果均无明显差异，表明研究总体结果较稳定。Egger 检验（P = 0.139，t =−1.61）和 Begg 检验（P = 0.244，z=1.17）均提示 Meta 分析中没有明显的发表偏倚，见图 3。

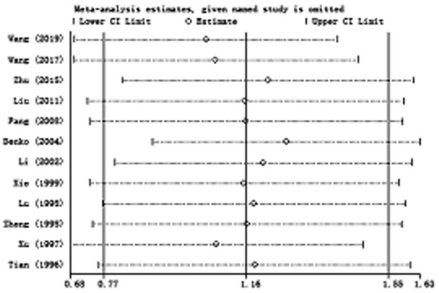

图 3　敏感性分析

3　讨论

GH 是一种神经内分泌激素，Lesniak， MA 等[22]首次证实 125I-hGH 可与人培养的 IM-9 淋巴细胞特异性结合，其后 GH 可与人外周血单个核细胞特异性结合的研究进一步表明，GH 可能参与人的免疫调节[23]。许多研究表明，GH 及其受体在免疫细胞中广泛分布，尤其是 B 淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞[24-25]。并且，GH 对肾脏的生长、结构和功能有着深远的影响，GH 水平的升高与人类和小鼠肾脏疾病的恶化相关，慢性肾脏病患者多伴有循环 GH 水平的升高[26]。然而，GH 在免疫系统的调节机制及其在 SLE 中的潜在作用尚不明确，既往研究中也有尚未治疗的 SLE 患者中 GH 水平没有异常的报道[27]。本文首次运用 Meta 分析将既往研究 GH 水平与 SLE 相关性的文献进行整合，结果显示，血清 GH 水平在 SLE 患者中显著升高，且与病情活动呈正相关，表明血清 GH 水平可能是 SLE 发病的相关因素，并可能作为疾病活动的参考指标。且 GH 水平的升高与肾脏损害息息相关，GH 可作为狼疮患者肾脏可能受累的提示因素，阻断 GH 的作用可能为延缓 SLE 病情进展，减轻肾脏受累，改善患者治疗及预后提供新的思路。

该研究的局限性：（1）目前 SLE 与 GH 相关的研究较少，尤其缺乏国外研究结果的支持，无法比较 SLE 患者多种族多区域间的差异；（2）纳入研究的数量及样本量均较小，结论仍需更大规模的研究加以论证；（3）纳入研究中缺乏 GH 水平与病程、不同年龄阶段、性别及疾病活动度相关指标（如抗 ds-DNA 抗体、补体、炎症指标）相关性的研究，无法进一步探讨 GH 水平与 SLE 病程、年龄、性别及疾病活动度之间的相关性；（4）今后的研究中，应更加注重采用公认的评分标准界限，以尽可能减少因活动期评分标准不同而造成的研究间异质性过大；（5）但由于样本量小，且缺乏多种族、多区域研究结果的支撑，故上述结论仍需更多研究予以证实。

[参考文献]

[1] Mok C C. Systemic lupus erythematosus: what should family physicians know in 2018[J]. Hong Kong Med J, 2018, 24(5):501-511.

[2] Tsokos G C. Systemic lupus erythematosus [J]. N Engl J Med, 2011, 365(22):2110-2121.

[3] Tamirou F, Houssiau F A. Management of Lupus Nephritis [J]. J Clin Med, 2021, 10(4):670.

[4] La Cava A. Tregs in SLE: an Update [J]. Curr Rheumatol Rep, 2018, 20(2):6.

[5] Murphy W J, Rui H, Longo D L. Effects of growth hormone and prolactin immune development and function [J]. Life Sci, 1995, 57(1):1-14.

[6] Brunet-Dunand S E, Vouyovitch C, Araneda S, et al. Autocrine human growth hormone promotes tumor angiogenesis in mammary carcinoma [J]. Endocrinology, 2009, 150(3):1341-1352.

[7] Yap H K, Loke K Y, Murugasu B, et al. Subclinical activation of lupus nephritis by recombinant human growth hormone[J]. Pediatr Nephrol, 1998, 12(2):133-135.

[8] Wang P, Lv T T, Guan S Y, et al. Increased plasma/serum levels of prolactin in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis [J]. Postgrad Med, 2017, 129(1):126-132.

[9] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9):603-605.

[10] 王贵贤，李庆丽. 不同病情程度系统性红斑狼疮患者血清PRL、GH水平变化及临床意义 [J]. 医药论坛杂志，2019，40(02):73-74，77.

[11] 王乐，杨月，韦夙，等. 生长激素和泌乳素在SLE患者

血清中的表达及其与SLE病情程度的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(03):290-292.

[12] Xiaohua Z, Jinhua X, Shujuan L, et al. Role of abnormal anterior pituitary hormones-growth hormone and prolactin in active systemic lupus erythematosus [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10):19223-19231.

[13] 刘洋, 郎圆圆, 汪健, 等. 女性系统性红斑狼疮患者血清腺垂体激素水平的变化及其与狼疮性肾炎的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(04):52-54.

[14] 房向东, 涂卫平, 谭丽玲, 等. 系统性红斑狼疮患者血清生长激素变化及其与狼疮性肾炎的关系[J]. 山东医药, 2008, 48(09):60-61.

[15] Denko Charles W, Malemud Charles J. Age-related changes in serum growth hormone, insulin-like growth factor-1 and somatostatin in system lupus erythematosus[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2004, 5(1):37.

[16] 李锋, 冯树芳, 徐金华, 等. SLE患者生长激素和泌乳素对促甲状腺激素释放激素的反应及与下丘-垂体-肾上腺皮质轴间的相互作用[J]. 临床皮肤科杂志, 2002, 31(02):77-78.

[17] 谢瑞亭, 王仕爱. 系统性红斑狼疮患者血清PRL和HGH水平的观察[J]. 临沂医专学报, 1999, 21(4):7.

[18] 陆云, 邓守真, 林祥通, 等. 系统性红斑狼疮与相关血清激素含量关系的研究 [J]. 核技术, 1998, 21(11):689-692.

[19] 郑玉明, 程霞, 姚树展. 系统性红斑狼疮患者垂体泌乳素及生长激素水平测定[J]. 中华皮肤科杂志, 1998, 31(06):383.

[20] 徐金华, 冯树芳, 邓守珍, 等. 生长激素和泌乳素与系统性红斑狼疮的关系 [J]. 上海医学, 1997, 20(07):395-396.

[21] 田小平, 何浩明, 徐凤英, 等. 系统性红斑狼疮患者血清生长激素和泌乳素水平的研究[J]. 标记免疫分析与临床, 1996, 2(01):43-44.

[22] Lesniak M A, Gorden P, Roth J, et al. Binding of 125I-human growth hormone to specific receptors in human cultured lymphocytes. Characterization of the interaction and a sensitive radioreceptor assay[J]. J Biol Chem, 1974, 249(6):1661-1667.

[23] Kiess W, Butenandt O. Specific growth hormone receptors on human peripheral mononuclear cells: reexpression, identification, and characterization [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1985, 60(4):740-746.

[24] Hattori N, Saito T, Yagyu T, et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9):4284-4291.

[25] Rapaport R, Sills I N, Green L, et al. Detection of human growth hormone receptors on IM-9 cells and peripheral blood mononuclear cell subsets by flow cytometry: correlation with growth hormone-binding protein levels [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(9):2612-2619.

[26] Rabkin R, Schaefer F. New concepts: growth hormone, insulin-like growth factor-I and the kidney[J]. Growth Horm IGF Res, 2004, 14(4):270-276.

[27] Kller M D, Templ E, Riedl M, et al. Pituitary function in patients with newly diagnosed untreated systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2004, 63(12):1677-1680.