临床研究 文章编号:0253-3626(2011)06-0734-04

AGHD患者血清妊娠相关蛋白A水平变化及影响因素

李金超,任 伟,刘静婧,王玲莉,郑晓雅,刘德珍,李素芳
(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】目的:比较成人生长激素缺乏症(Adult growth hormone deficiency,AGHD)患者与健康成人血清妊娠相关蛋白A(Pregnancy-associated plasma protein A,PAPP-A)水平及其与糖脂代谢、血压、游离脂肪酸、C反应蛋白等的关系。方法:采用酶联免疫吸附法检测20例AGHD患者和20例健康成人的血清妊娠相关蛋白A水平,同时检测空腹血糖、血脂谱、空腹胰岛素、游离脂肪酸、C反应蛋白等,计算体重指数,并以稳态模型评估胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment index for insulin resistance,HOMA-IR)和胰岛素分泌指数(Homeostasis model assessment of β-cell function,HOMA-β)。结果:AGHD患者血清妊娠相关蛋白A高于对照组[7.57(6.59~8.96)与6.20(5.78~6.96)比较,$P<0.05$]。AGHD患者血清PAPP-A与年龄、体重指数、腰围、腰臀比、收缩压、餐后2 h血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR正相关(r值依次为0.451、0.878、0.813、0.605、0.489、0.549、0.503、0.487;均$P<0.05$);在调整腰围、腰臀比、餐后2 h血糖、甘油三酯后,AGHD患者血清妊娠相关蛋白A与体重指数、空腹胰岛素正相关(r值依次为0.728、0.433;均$P<0.05$)。多元回归分析提示,体重指数、餐后2 h血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR是AGHD患者血清PAPP-A的独立相关因素。结论:AGHD患者血清PAPP-A升高,并与体重指数、餐后2 h血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR相关。提示在AGHD患者中,血清PAPP-A可能与动脉粥样硬化及糖代谢有联系。

【关键词】成人生长激素缺乏症;血清妊娠相关蛋白A;胰岛素耐量实验
【中国图书分类法分类号】R584.2 【文献标志码】A 【收稿日期】2011-01-20

The change of serum pregnancy-associated plasma protein A levels and influencing factors in adult growth hormone deficiency patients

LI Jin-chao, REN Wei, LIU Jing-jing, WANG Ling-li, ZHENG Xiao-ya, LIU De-zhen, LI Su-fang
(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To compare serum pregnancy-associated plasma protein A(PAPP-A)levels in adult growth hormone deficiency (AGHD)patients with healthy adults and study the relationship of PAPP-A with glucose and lipid metabolism, blood pressure, free fatty acid, C-reactive protein and others. *Methods*: The level of fasting serum PAPP-A was measured by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)in 20 cases of AGHD patients and 20 healthy adults. Meanwhile, fasting plasma glucose(FPG), lipid profile, fasting insulin level, free fatty acid and C-reactive protein and so on were measured in all subjects. BMI was evaluated and insulin sensitivity was assessed by HOMA-IR and HOMA-β. *Results*: The serum PAPP-A level in AGHD patients was significantly higher than that of control group(7.57[6.59-8.96] vs 6.20[5.78-6.96], $P<0.05$). PAPP-A was positively correlated to age, body mass index, waist circumference, waist-hip ratio, systolic blood pressure, 2-hour postprandial blood glucose, fasting insulin, and HOMA-IR. After adjusting the waist circumference, waist-hip ratio, 2-hour postprandial blood glucose, and triglycerides, the serum PAPP-A in AGHD patients was positively correlated to BMI($r=0.728$, $P<0.05$) and fasting insulin($r=0.433$, $P<0.05$). In a multiple step-wise regression analysis, BMI, 2-hour postprandial glucose, fasting insulin, and HOMA-IR were independent factors related to serum PAPP-A in AGHD patients. *Conclusion*: This study shows that serum PAPP-A in AGHD patients is increased. Serum PAPP-A is correlated with BMI, 2-hour postprandial glucose, fasting insulin, and HOMA-IR. This study suggests serum PAPP-A may be associated with atherosclerosis and abnormal glucose metabolism in AGHD patients.

【Key words】adult growth hormone deficiency; serum pregnancy associated plasma protein A; insulin tolerance test

国外的临床研究表明,成人生长激素缺乏症(Adult growth hormone deficiency,AGHD)不仅影响成年患者的身体组成和生活质量,而且使患者的死亡率、尤其因心血管病的死亡率显著增加[1,2]。引起AGHD患者心血管病增加的原因除了有高血压、肥胖、糖尿病、运动量减少外,还与体重指数和腰臀比值增加,纤溶酶原活性抑制剂的活性增加和血纤维蛋白原升高所致的动脉血栓形成倾向[3],以及血脂谱异常致动脉粥样硬化作用有关。有证据表明,在未进行生长激素替代

作者介绍:李金超(1983-),男,硕士,
研究方向:内分泌代谢疾病。
通信作者:任 伟,男,教授,Email:weiren67@yahoo.com.cn。
基金项目:重庆市卫生局医学科学基金资助项目(编号:2010-2-109)。

治疗的 AGHD 患者中，有较高的发生颈总动脉粥样斑块和动脉内膜中层增厚的风险[4,5]。而妊娠相关蛋白 A 与动脉粥样硬化及颈动脉内膜中层厚度有关[6]，并被建议作为急性冠脉综合征早期诊断及预后的一个独立预测指标。妊娠相关蛋白 A（Pregnancy-associated plasma protein A，PAPP-A）主要通过作用于胰岛素样生长因子轴而发挥生物学作用，而 AGHD 体内严重生长激素缺乏导致胰岛素样生长因子-Ⅰ（Insulin-like growth factor-Ⅰ，IGF-1）是降低的，其体内 PAPP-A 水平是否有所改变，与生长激素之间是否有联系。目前，PAPP-A 在 AGHD 人群中的研究资料甚少，国内未见有文献报道，本研究通过测定血清 PAPP-A 水平，来了解它在 AGHD 患者中的变化及其与体重指数、血糖、血脂、血压、胰岛素、C 反应蛋白、游离脂肪酸的关系。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为我院 2009 年 6 月-2010 年 8 月全部复诊的垂体腺瘤术后患者 19 例（手术后大于 6 个月）和席罕综合症患者 2 例，共 21 例。年龄在 27~69 岁。根据诊断成人生长激素缺乏的金标准——胰岛素耐量试验，生长激素峰值小于 5.0 μg/L，即诊为 AGHD，小于 3.0 μg/L 诊为严重的 AGHD；20 例入选且其生长激素峰值均小于 3.0 μg/L，将其定为AGHD 组，正常人群为来我院体检结果正常的健康人（包括血常规、尿常规、粪常规、肝脏功能、肾脏功能、电解质、糖耐量、胰岛素等）。与成人生长激素缺乏症组匹配年龄和体重指数选出20 例健康对照组。

所有研究对象知情并签署书面的知情同意书。所有研究对象均排除排除恶性肿瘤病史、糖尿病、心脏病史（包括缺血性心脏病、致死性心律失常、心功能不全等）、肝肾功能障碍、严重高血压、精神病患者等。

1.2 方法

1.2.1 基础资料收集 测量身高、体重、腰围、臀围、计算体重指数，总体脂以体重指数及体脂肪率为指标；局部体脂的简易参数以腰臀比为指标。

1.2.2 样本收集 过夜空腹 10~12 h 后，行 75 g 口服葡萄糖耐量试验。抽取空腹肘静脉血，分成 2 份。一份用于血糖、胰岛素、血脂等测定；另一份空腹血浆冻存于-80℃冰箱，用于 PAPP-A 测定。

1.2.3 生化指标检测 PAPP-A 测定采用酶免法，药盒购自 RD 公司，抗体为抗人 PAPP-A 抗体，板内、板间变异系数均小于 10%。血浆葡萄糖测定用葡萄糖氧化酶法，采用中生北控生物科技有限公司试剂盒；血浆胰岛素用化学发光法，采用德国罗氏诊断有限公司试剂盒。以稳态模型评价胰岛素抵抗指数（Homeostasis model assessment index for insulin res-is-tance，HOMA-IR）和胰岛素分泌指数（Homeostasis model as-sessment of β-cell function，HOMA-β）。HOMA-IR=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5；HOMA-β=空腹胰岛素×20/（空腹血糖-3.5）。

1.3 统计学方法

计量资料用中位数（P25-P75）表示。两组间比较用秩和检验；相关与回归分析，采用等级相关、偏相关及多元线性回归。统计学处理采用 SPSS17.0 统计软件包进行，$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AGHD 组和对照组临床及生化指标比较

由表 1 可以看出 AGHD 患者的体脂肪率、腰围、餐后 2 h 血糖、甘油三酯均高于对照组（$P<0.05$），而 HOMA-β、高密度脂蛋白低于对照组（$P<0.05$）；两组在年龄、体重指数、腰臀比、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、总胆固醇、低密度脂蛋白比较均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.2 2 组血清 PAPP-A 水平、IGF-1、游离脂肪酸、C 反应蛋白的比较

由表 1 可以看出 AGHD 组血清 PAPP-A 水平、C 反应蛋白高于对照组（$P<0.05$），IGF-1 低于对照组（$P<0.05$），两组游离脂肪酸水平比较无统计学意义。

2.3 等级相关、偏相关及多元线性回归分析

由表 2 可以看出 AGHD 组血清 PAPP-A 与年龄、体重指数、腰围、腰臀比、收缩压、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 正相关（r 值依次为 0.451、0.878、0.813、0.605、0.489、0.549、0.503、0.487；均 $P<0.05$）；与空腹血糖、舒张压、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、C 反应蛋白、游离脂肪酸、IGF-1 无明显相关。控制腰围、腰臀比、餐后 2 h 血糖、甘油三酯等因素后的偏相关分析提示 PAPP-A 仍与体重指数、空腹胰岛素正相关（r 值依次为 0.728、0.433；$P<0.05$）。

进一步以血清 PAPP-A 为应变量，以年龄、体重指数、腰围、腰臀比、收缩压、餐后 2 h 血糖、甘油三酯、空腹胰岛素、HOMA-IR 为自变量进行多元线性逐步回归分析，结果发现体重指数、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 进入回归方程（见表 3）。回归方程 Y=-2.724+0.372×体重指数+0.429×空腹胰岛素-1.652×HOMA-IR+0.188×餐后 2 h 血糖。R^2 为 0.821。

3 讨 论

PAPP-A 最初是从孕妇血清中分离出来，近年研究发现在非妊娠妇女及男性体内也存在。PAPP-A 主要存在于人成纤维细胞、巨噬细胞、成骨细胞、骨髓基质细胞、血管平滑肌细胞以及动脉粥样硬化的不稳定斑块中。目前研究发现，PAPP-A 是基质金属蛋白酶家族中的一员，为一种锌离子依赖性金属蛋白酶，在 IGF-1 或胰岛素样生长因子-Ⅱ（Insulin-like growth factor-Ⅱ，IGF-2）存在的条件下，PAPP-A 可以特异性地将胰岛素样生长因子结合蛋白-4 裂解为两个较小的片断，使之丧失结合 IGF-1 的能力，释放出游离的 IGF-1 和 IGF-2，从而启动 IGF-1 的一系列生物学效应。

循环中的 IGF-1 主要来源于肝间质细胞。生长激素作用于肝脏受体，刺激和分泌 IGF-1。IGF-1 合成主要受生长激素的调节。本研究结果显示成人生长激素缺乏症患者体内 IGF-1 下降，而血清 PAPP-A 浓度升高。PAPP-A 主要是通过胰岛素样生长因子轴而发挥生物学作用，血清 PAPP-A 的升

表 1 临床及生化指标比较用中位数（P25-P75）表示

项目	对照组	AGHD组	P值
例数（男/女）	20（7/13）	20（7/13）	
年龄（岁）	51.00（38.00-64.50）	54.50（41.00-59.00）	0.924
体重指数（kg/m²）	22.95（20.64-25.31）	23.73（20.15-26.35）	0.449
体脂肪率	28.00（26.90-31.93）	32.00（27.28-36.38）	0.022
腰围（cm）	78.00（68.75-82.00）	85.75（75.63-93.75）	0.020
腰臀比	0.86（0.79-0.89）	0.89（0.80-0.96）	0.268
收缩压（mmHg）	110.00（100.00-128.75）	116.50（107.00-124.75）	0.567
舒张压（mmHg）	72.50（70.00-80.00）	73.00（70.00-80.75）	0.500
空腹血糖（mmol/L）	5.30（5.10-5.50）	5.25（4.90-5.38）	0.605
餐后 2 h 血糖（mmol/L）	6.35（5.20-7.38）	8.36（5.88-8.81）	0.010
空腹胰岛素（mU/L）	6.33（4.36-10.72）	4.89（2.34-7.64）	0.072
HOMA-β	67.94（51.29-106.91）	47.59（26.60-88.27）	0.043
HOMA-IR	1.50（1.01-2.66）	1.16（0.53-1.75）	0.072
总胆固醇（mmol/L）	4.64（4.32-5.08）	4.86（4.26-6.17）	0.208
甘油三酯（mmol/L）	1.19（0.93-1.47）	1.69（1.14-2.37）	0.012
高密度脂蛋白（mmol/L）	1.44（1.20-1.65）	1.17（0.90-1.32）	0.018
低密度脂蛋白（mmol/L）	2.56（2.26-2.84）	2.65（2.15-3.89）	0.387
C 反应蛋白（mg/L）	0.33（0.16-0.82）	1.12（0.35-1.87）	0.014
游离脂肪酸（μmol/L）	472.10（396.70-573.08）	558.95（305.85-627.53）	0.678
IGF-1（ng/ml）	197.50（136.75-223.5）	92.48（26.03-158.04）	0.004
PAPP-A（mIU/L）	6.20（5.78-6.96）	7.57（6.59-8.96）	0.021

表 2 AGHD 组血清 PAPP-A 与临床及生化指标等级相关相关分析

PAPP-A	r值	P值
年龄	0.451	0.046
体重指数	0.878	<0.001
腰围	0.813	<0.001
腰臀比	0.605	0.005
收缩压	0.489	0.029
餐后 2 h 血糖	0.549	0.007
空腹胰岛素	0.503	0.024
HOMA-IR	0.487	0.029

表 3 AGHD 组血清 PAPP-A 与体重指数、空腹胰岛素、HOMA-IR、餐后 2 h 血糖多元回归分析

应变量	PAPP-A	标准误	t值	P值
体重指数	0.28	0.067	4.179	< 0.05
空腹胰岛素	0.668	0.264	2.530	< 0.05
HOMA-IR	-2.656	1.098	-2.419	< 0.05
餐后 2 h 血糖	0.396	0.112	3.536	< 0.05

高是否是对胰岛素样生长因子下降的反应，然而在本研究中未发现两者存在相关性，这与 Joaquin C 等[7]对 14 例成人生长激素缺乏症患者进行研究结果相似，该研究结果显示，在进行生长激素替代治疗后 1 年，IGF-1 水平升高，PAPP-A 水平下降，但在治疗前后 PAPP-A 水平都不与 IGF-1 相关。

生长激素的主要作用是促进生长，促进蛋白质合成，促进脂肪分解和升高血糖。在成人生长激素缺乏症患者中，会表现脂肪组织增加、肌肉组织减少。在本研究中匹配性别、年龄、体重指数后，AGHD 患者的体脂肪率、腰围仍然高于健康对照组，说明 AGHD 患者体内脂肪组织增加，尤其是腹部脂肪增加。已证实肥胖是动脉粥样硬化的独立危险因素。我们在 AGHD 组的研究发现血清 PAPP-A 与体重指数及腰臀比显著相关。由于腹部肥胖与心血管疾病高发病率和死亡率相关[8]，这些研究结果支持这一观点，即血清 PAPP-A 可以作为生长激素缺乏症患者动脉粥样硬化的标志。

生长激素缺乏症患者脂肪组织增加、肌肉组织减少导致肥胖及运动能力下降均可引起胰岛素敏感性下降，甚至胰岛素抵抗。我们对 AGHD 患者的研究发现血清空腹血糖、空服胰岛素、HOMA-IR、与对照组比较没有变化，而 HOMA-β 低于对照组。AGHD 患者的餐后 2 h 血糖明显高于对照组而相关分析显示 PAPP-A 与餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 相关，并且进入回归方程。我们的研究结果与 Jozef Ukropec 等[9]的研究结果一致。该研究组对 16 例未进行生长激素替代治疗的 AGHD 患者进行研究发现血浆空腹血糖、空腹胰岛素与健康对照组相比无统计学意义，然而餐后 2 h 血糖却显著高于对照组，但仍小于 7.8 mmol/L。提示 AGHD 患者餐后血糖可能影响 PAPP-A 水平，两组是否存在餐后胰岛素差异而致餐后血糖变化明显，尚无肯定的研究结果。这些结果提示 PAPP-A 可能与 AGHD 患者糖代谢、胰岛素抵抗有密切关系。

在健康人群的研究发现，生长激素是总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白的一个独立决定因素[10]。在 AGHD 的研究中，最引人关注的是血脂谱的变化，未接受生长激素替代治疗的患者总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白明显升高，高密度脂蛋白明显下降[11]。本研究也得出相似的结果，AHGD 患者的甘油三酯升高，而高密度脂蛋白降低；而脂

质代谢异常是动脉硬化最重要的危险因素，AGHD 患者血 PAPP-A 明显升高，血脂谱明显紊乱，提示 PAPP-A 可能与 AGHD 患者的动脉硬化有联系。

C 反应蛋白直接参与动脉粥样硬化的形成和发展，被认为是冠心病的独立危险因素。而且有研究表明，C 反应蛋白水平与冠状动脉和主动脉粥样硬化的严重程度正相关[12]。尤其是 C 反应蛋白作为炎症标志物，被认为是心血管事件危险性最强有力的预测因子。本研究虽未发现 C 反应蛋白与 PAPP-A 相关，但 AGHD 患者血清 C 反应蛋白明显升高，提示 AGHD 患者体内仍然存在内源性炎症反应。这与国外的研究结果一致[13]。有研究表明，未进行生长激素替代治疗的 AGHD 患者，血浆 C 反应蛋白水平升高，而在生长激素替代治疗后，显著降低[14]。C 反应蛋白在 AGHD 人群中增高提示慢性炎症可能参与这类人群动脉粥样硬化的发生发展。

生长激素的脂解作用可加速游离脂肪酸从脂肪组织释放增加血浆游离脂肪酸的浓度。有研究显示成人垂体功能减退的患者，在常规激素替代而无生长激素替代治疗的情况下，其血浆游离脂肪酸的浓度是降低的[15]；而给予生长激素替代治疗后，血浆游离脂肪酸升高[16]。而本研究显示游离脂肪酸在 AGHD 和健康对照组的比较无统计学意义；与 PAPP-A 亦无相关性可能与样本量偏少有关。

关于本研究部分结果阴性的分析：(1)AGHD 患者长期生长激素缺乏，会导致糖脂代谢紊乱，出现高胰岛素血症，糖耐量减低。本研究观察到空腹胰岛素、空腹血糖、HOMA-IR、总胆固醇、低密度脂蛋白无统计学意义，而餐后 2 h 血糖、甘油三酯升高，HOMA-β、高密度脂蛋白减低，可能与入选的 AGHD 患者出现生长激素缺乏的时间长短有关，生长激素缺乏对 AGHD 患者身体的影响需要 1 个过程。(2)样本含量少，由于 AGHD 患者资料较难收集，研究例数相对较少也影响结果。

目前，国内在 AGHD 人群中的研究资料甚少，没看到 PAPP-A 在 AGHD 人群研究的报道。本研究的例数虽少，但结果显示：(1)AGHD 患者的体脂肪率、腰围、餐后 2 h 血糖、甘油三酯水平增高，而 HOMA-IR、高密度脂蛋白胆固醇、IGF-1 下降，具有血管粥样硬化的许多高危因素；(2)作为全身动脉粥样硬化标志的血清妊娠相关蛋白 A[17]，在 AGHD 患者中明显升高；(3)AGHD 患者血清 PAPP-A 与体重指数、腰围、腰臀比、收缩压、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 正相关；(4)体重指数、餐后 2 h 血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 是 AGHD 患者血清 PAPP-A 的独立相关因素。由此可见，在成人生长激素缺乏症患者中，血清 PAPP-A 可能与动脉粥样硬化及糖脂代谢异常有联系。需要进一步研究明确 AGHD 患者血清 PAPP-A 的增高是否与 IGF-1 的降低有关，血清 PAPP-A 水平的降低是否可以改善动脉粥样硬化及减少心血管疾病的发生。

参 考 文 献

[1] Tomlinson J W, Holden N, Hills R K, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism west midlands prospective hypopituitary study group[J]. Lancet, 2001, 357(9254): 425-431.

[2] Svensson J, Bengtsson B A, Rosén T, et al. Malignant disease and cardiovascular morbidity in hypopituitary adults with or without growth hormone replacement therapy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(7): 3306-3312.

[3] Bulow B, Hangmar L, Eskilsson J, et al. Hypopituitary females have a high incidence of cardiovascular morbidity and increased prevalence of cardiovascular risk factors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(2): 574-584.

[4] Colao A, Di Somma C, Spiezia S, et al. Growth hormone treatment on atherosclerosis: results of a 5-year open, prospective, controlled study in male patients with severe growth hormone deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(9): 3416-3424.

[5] Colao A, Di Somma C, Savanelli M C, et al. Beginning to end: cardiovascular implications of growth hormone (GH) deficiency and GH therapy [J]. Growth Horm IGF Res, 2006, 16(Suppl A): S41-48.

[6] Aso Y, Okumura K, Wakabayashi S, et al. Elevated pregnancy-associated plasma protein-a in sera from type 2 diabetic patients with hypercholesterolemia: associations with carotid atherosclerosis and toe-brachial index[J]. Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(11): 5713-5717.

[7] Joaquìn C, Aguilera E, Granada M L, et al. Effects of GH treatment in GH-deficient adults on adiponectin, leptin and pregnancy-associated plasma protein-A[J]. Endocrinol, 2008, 158(4): 483-490.

[8] Sowers J R. Obesity as a cardiovascular risk factor[J]. Am J Med, 2003, 115 Suppl 8A: 37S-41S.

[9] Ukropec J, Penesová A, Skopková M, et al. Adipokine protein expression pattern in growth hormone deficiency predisposes to the increased fat cell size and the whole body metabolic derangements[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6): 2255-2262.

[10] Vahl N, Klausen I, Christiansen J S, et al. Growth hormone status is an independent determinant of serum levels of cholesterol and triglycerides in healthy subjects[J]. Clinical Endocrinology, 1999, 51(3): 309-316.

[11] Abs R, Feldt-Rasmussen U, Mattsson AF, et al. Determinants of cardiovascular risk in 2589 hypopituitary growth hormone-deficient adults [J]. European Journal of Endocrinology, 2006, 155(1): 79-90.

[12] Momiyama Y, Ohmori R, Fayad Z A, et al. Association between plasma c-reactive protein levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb, 2010, 17(5): 460-467.

[13] Miller K K, Wexler T, Fazeli P, et al. Growth hormone deficiency after treatment of acromegaly: a randomized, placebo-controlled study of growth hormone replacement[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(2): 567-577.

[14] Ukropec J, Penesová A, Skopková M, et al. Adipokine protein expression pattern in growth hormone deficiency predisposes to the increaset fat cell size and the whole body metabolic derangements[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(6): 2255-2262.

[15] Johansson J O, Fowelin J, Landin K, et al. Growth hormone deficient adults are insulin-resistant[J]. Metabolism, 1995, 44(9): 1126-1129.

[16] Kousta E, Chrisoulidou A, Lawrence N J, et al. The effects of growth hormone replacement therapy on over night metabolic fuels in hypopituitary patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2000, 52(1): 17-24.

[17] Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, et al. Increased pregnancy-associated plasma protein-A as a marker for peripheral atherosclerosis: results from the linz peripheral arterial disease study[J]. Clin Chem, 2006, 52(6): 1096-1103.

（责任编辑：关蕴良）