

引文格式:周单,董如亚,郑青青,沈婷,洪朝阳.生长激素缺乏症患儿和正常儿童屈光状态的比较研究[J].眼科新进展,2022,42(3):218-221. doi:10.13389/j.cnki.rao.2022.0044

【应用研究】

生长激素缺乏症患儿和正常儿童屈光状态的比较研究[△]

周单 董如亚 郑青青 沈婷 洪朝阳

作者简介:周单 (ORCID: 0000-0002-9689-4963),女,1995年5月出生,安徽亳州人,在读硕士研究生。研究方向:白内障、角膜病及屈光不正。E-mail:1573487205@qq.com
通信作者:洪朝阳 (ORCID: 0000-0001-7968-2187),男,1964年11月出生,浙江杭州人,主任医师,博士研究生导师。研究方向:白内障、角膜病及眼底病。E-mail:hcy1999@sina.com
收稿日期:2021-09-09
修回日期:2021-11-16
本文编辑:申蓝,王燕
△基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目 (编号:2021KY469)
作者单位:233030 安徽省蚌埠市,蚌埠医学院 (周单,董如亚);310014 浙江省杭州市,浙江省人民医院 (郑青青,洪朝阳);310014 浙江省杭州市,浙江大学医学院附属第二医院 (沈婷)

【摘要】 目的 分析生长激素缺乏症(GHD)患儿和正常儿童屈光发育情况并探究生长激素缺乏对眼部屈光发育的影响,为该疾病导致眼部屈光发育异常的诊疗提供重要参考。**方法** 病例对照研究。选取2020年6月至2021年11月在浙江省人民医院儿科内分泌门诊确诊为GHD的6~13岁72例患儿纳入研究,作为GHD组。按年龄再分成4组,分别为6~7岁组、8~9岁组、10~11岁组和12~13岁组。将与GHD组的性别、年龄特征相匹配的70位(140眼)正常儿童作为对照组,按同样的年龄分段对对照组儿童进行分组。通过光学生物测量仪(IOLMaster)及睫状肌麻痹验光获得眼轴长度、等效球镜度(SE)与角膜曲率。定量资料组间差异使用 t 检验,定性资料组间差异采用 χ^2 检验,相关性分析使用多元线性回归分析。**结果** GHD组患儿平均远视患病率为13.9%,对照组为11.4%,GHD组患儿的SE为 (-0.59 ± 1.39) D,对照组为 (-0.86 ± 1.44) D,GHD患儿的SE与眼轴长度、角膜曲率均呈负相关关系($r = -0.43, -0.55$,均为 $P < 0.001$)。**结论** 生长激素缺乏可影响儿童眼部屈光系统的发育,GHD患儿远视患病率高于正常儿童,眼轴长度较正常儿童的短,角膜曲率较正常儿童偏高。**【关键词】** 生长激素缺乏症;角膜曲率;等效球镜度;年龄**【中图分类号】** R778.1

生长激素缺乏症(GHD)是由于生长激素(GH)分泌减少或缺乏而导致的生长发育障碍,是儿科常见的内分泌疾病之一^[1],发病率为1/4000~1/1000^[2]。已有研究证实眼球是GH的作用靶点之一,GH以内分泌、自分泌和旁分泌的方式促进眼球的生长和发育,GH的缺乏会导致眼部屈光系统发育异常^[3]。随着现代医学技术的发展与进步以及人们生活水平的提高,越来越多的GHD患儿得到及时的诊治,GHD患儿的早期眼部健康发育状况也逐渐成为国内外专业眼科医师广泛关注的热点。本研究分析了GHD患儿与正常儿童各屈光参数的差异,为及时适当干预、改善GHD患儿视功能提供依据,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入标准 本研究为病例对照研究。选取2020年6月至2021年11月于浙江省人民医院儿科内分泌门诊确诊GHD的6~13岁患儿72例(144眼)为GHD组。将与GHD组的性别、年龄特征相匹配的70位(140眼)正常儿童作为对照组。两组受试儿童均按年龄再分为6~7岁组、8~9岁组、10~11岁组和12~13岁组。所有儿童均在眼科门诊接受专业检查,包括眼压、视力、裂隙灯显微镜前节、眼底、计算机验光、散瞳矫正及IOLMaster测量等。排除标准:(1)斜视、弱视和眼球震颤无法固视者;(2)眼压异常者;(3)既往眼部疾病史如青光眼、先天性白内障、角膜病变、眼外伤或既往眼部外伤史

者。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,并获得所有受检者及其家长的书面知情同意。

1.2 检查方法和观察指标 角膜曲率、眼轴长度(AL)由同一位有经验的医师使用光学生物测量仪(IOLMaster,德国Zeiss公司)进行测量,获得受检者AL、水平角膜曲率(K1)、垂直角膜曲率(K2)。AL每眼测量5次取其平均值,角膜曲率使用K1、K2的平均值(K_m)表示, $K_m = (K1 + K2) \times 1/2$ 。屈光度的检测,受检者均行睫状肌麻痹,瞳孔直径 >6 mm或瞳孔对光反射消失,使用全自动电脑验光仪进行客观屈光状态检测,被检眼自动检测3次后得到自动验光结果,再用综合验光仪进行矫正得到最终屈光度,分别将球镜度数、柱镜度数及其轴位记录下来。屈光度根据以下公式换算等效球镜度(SE): $SE = \text{球镜度} + 1/2 \text{柱镜度}$,按照其SE值可分成3组,正视组: $-0.50 \sim 0.50$ D;远视组 >0.50 D;近视组 <-0.50 D^[4]。如果单眼或双眼均为近视则该患儿定义为近视患者;如果有一眼或双眼为远视则该患儿定义为远视患者。本研究所选病例均为双眼近视或双眼远视。所有确诊的GHD儿童均由儿科内分泌科转眼科门诊进行眼科检查。

1.3 统计学方法 采用统计学软件SPSS 26.0进行分析。使用Shapiro-Wilk检验数据的正态性。符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差进行描述,组间差异采用独立样本 t 检验。定性资料采用频数(%)表示,组间差异采用 χ^2 检验。采用多元线性回归

分析 SE 与年龄、AL、Km 的关系。检验水准： $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组受检者一般资料结果 GHD 组,女 37 例 (51.4%),男 35 例 (48.6%),年龄为 6~13 (9.83 ± 2.18) 岁。对照组,女 38 位 (54.3%),男 32 位 (45.7%),年龄为 6~13 (9.66 ± 2.21) 岁。两组间年龄、性别分布差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$)。本研究测量了双眼的数据,并进行了配对样本 t 检验,结果显示,右眼与左眼的 AL ($t=1.41, P=0.16$), Km ($t=0.08, P=0.94$), SE ($t=-1.27, P=0.21$) 差异均无统计学意义,因此本研究均选取右眼进行统计分析。

2.2 GHD 组与对照组受检者屈光参数的比较 两

组受检者的 SE 在 6~7 岁组、8~9 岁组、10~11 岁组差异均无统计学意义 (均为 $P>0.05$), 在 12~13 岁组中 GHD 组患儿的 SE 小于对照组儿童 ($P=0.01$)。各年龄段 GHD 患儿的 AL 均小于正常儿童, 差异均有统计学意义 (均为 $P<0.05$)。各年龄段 GHD 患儿的 Km 均大于正常儿童 (均为 $P<0.05$) (表 1)。

2.3 GHD 组与对照组受检者屈光不正患病率比较

两组受检者屈光状态比较分析显示,GHD 组患儿与对照组儿童呈现相似的变化趋势,即随着年龄的增长,近视比例呈逐渐增加的趋势。GHD 组患儿正视比例为 37.5%,对照组儿童为 40.0%;GHD 组患儿远视患病率为 13.9%,对照组儿童 11.4%;GHD 儿童近视患病率 48.6%,对照组儿童为 48.6% (表 2)。

表 1 不同年龄段两组受检者 SE、AL、角膜曲率的比较

年龄	例数		SE/D			AL/mm			Km/D		
	GHD 组	对照组	GHD 组	对照组	t	GHD 组	对照组	t	GHD 组	对照组	t
6~7 岁组	14	14	0.07±0.69	0.59±0.69	-1.97°	21.82±0.65	22.72±0.65	-3.69 ^a	44.81±1.28	43.01±1.00	4.14 ^a
8~9 岁组	18	19	-0.32±1.54	-0.14±0.86	-0.43°	22.87±1.02	23.47±0.59	-2.17 ^a	44.16±1.34	42.64±1.38	3.39 ^a
10~11 岁组	22	19	-1.86±0.85	-1.51±1.43	1.26°	23.66±0.72	24.18±0.81	-2.19 ^a	44.11±1.09	43.29±1.43	2.05 ^a
12~13 岁组	18	18	-0.82±1.93	-2.06±0.93	2.48 ^a	23.57±1.00	24.80±0.51	-4.63 ^a	43.98±1.08	42.68±1.16	3.47 ^a
合计	72	70	-0.59±1.39	-0.86±1.44	1.13°	23.08±1.10	23.86±0.98	-4.41 ^a	44.22±1.21	42.90±1.28	6.34 ^a

注:^a: $P<0.05$;°: $P>0.05$ 。

表 2 不同年龄段 GHD 患儿与正常儿童正视、远视、近视发生率的比较

年龄	例数		GHD 组屈光状态分布[例(%)]			对照组屈光状态分布[例(%)]			χ^2	P
	GHD 组	对照组	正视	远视	近视	正视	远视	近视		
6~7 岁组	14	14	8(57.2)	4(28.5)	2(14.3)	8(57.1)	6(42.9)	0(0)	2.40	0.30
8~9 岁组	18	19	7(38.9)	2(11.1)	9(50.0)	11(57.9)	2(10.5)	6(31.5)	1.46	0.48
10~11 岁组	22	19	6(27.3)	0(0)	16(72.7)	6(31.6)	0(0)	13(68.4)	0.09	0.76
12~13 岁组	18	18	6(33.3)	4(22.2)	8(44.5)	3(16.7)	0(0)	15(83.3)	7.13	0.02
合计	72	70	27(37.5)	10(13.9)	35(48.6)	28(40.0)	8(11.4)	34(48.6)	0.23	0.89

2.4 线性回归分析 以 GHD 患儿的 SE 为因变量,年龄、身高、体重、AL、Km 为自变量,经过多元逐步回归分析剔除无关因素,筛选出一些影响屈光度的有关要素,得出了 SE 与各自变量间关系的多元线性回归方程:SE = 46.19 - 1.13 × AL - 0.51 × Km ($r=0.72, R^2=0.52, P<0.001$), R^2 为 0.52,模型中拟合优度较好。GHD 组患儿 SE 与 AL、Km 均呈负相关关系 ($r=-7.43、-4.55$,均为 $P<0.001$),即 GHD 患儿 AL 越短,Km 越小,远视程度越大。SE 与年龄、身高、体重无相关性 ($r=-0.06、0.44、0.17$,均为 $P>0.05$)。对照组儿童各指标相关性分析显示,SE = 47.53 - 1.12 × AL - 0.47 × Km, SE 与 AL、Km 均呈负相关 ($r=-6.88、-5.77$,均为 $P<0.001$),SE 与年龄、身高、体重均无相关性 ($r=-1.30、-0.54、1.69$,均为 $P>0.05$)。

3 讨论

GHD 是一种相对常见的疾病,既往的研究证实 GH 通过胰岛素样生长因子 (IGF) 在眼组织中发挥

内分泌、自分泌或旁分泌的作用,在视觉皮层发育中也有着不可或缺的作用^[5-6]。出生后眼睛的生长受到眼睛外层巩膜的限制,GH/IGF 轴调节巩膜的代谢,因此 GHD 可能干扰 IGF 对巩膜生长的作用,限制出生后的眼部发育^[7]。本研究通过观察分析 GHD 患儿的 SE、AL 和 Km,分析 GH 缺乏对眼部屈光系统发育所产生的影响。

影响眼部 SE 的主要参数有 AL 和 Km^[8]。Debert 等^[9]认为,眼球的 SE 与 AL 呈明显负相关,偏短的 AL 可引起轴性远视。在本研究中,GHD 组患儿的远视患病率高于对照组,各年龄段 GHD 组患儿的 AL 均小于对照组 (均为 $P<0.05$),这说明 GHD 组和对照组受检者屈光差异是有眼球生物学依据的。本研究又结合 GHD 组患儿和对照组的年龄、身高、体重、SE、AL、Km 做了多元回归分析,结果也说明 AL、角膜曲率与 SE 均呈负相关关系,即 AL 越短,Km 越小,SE 的远视程度越大。但本研究中各年龄段 GHD 组患儿 Km 在统计学上均明显大于对照组 (均为 $P<0.05$),这主要是由于人眼在正视化发育

过程中,各种屈光参数相互之间都进行着复杂而精密的缓冲与补偿,使 Km 值和 AL 保持平衡状态,这个过程主要是由视网膜的离焦作用所驱动^[10]。因此,GHD 患儿 AL 偏短导致的较高的远视度数由于视网膜的离焦作用使得其 Km 偏大以此来降低远视程度。由此可知,GHD 患儿较正常儿童偏高的远视度数及远视患病率主要与 AL 较短有关。Parentin 等^[11-12]对 80 例 GHD 患儿和 483 名健康儿童进行前瞻性分析结果发现,GHD 组患儿有较高的远视患病率且其远视缺损与较短的 AL 有关,这也与本研究结果基本一致。

有研究表明, Km 半径在 6 岁以后保持相对稳定^[13]。偏高的 Km 常见于圆锥角膜,圆锥角膜是一种非炎性的角膜前凸性病变,由于眼压的变化而导致的角膜形态发生改变,可引起近视散光及视力下降^[14]。该疾病的诊断标准国内外学者标准不一,但临床广泛认为 Km 偏高是多数早期圆锥角膜的临床表现之一^[15]。有学者认为,亚临床期圆锥角膜的诊断依据包括角膜中央屈光度 $>47\text{ D}$ ^[16]。Debert 等^[9]认为大部分弱视是由中高度远视引起,而远视中又以 AL 偏短引起的轴性远视为主。本研究中 GHD 患儿 AL 偏短、 Km 经视网膜的离焦作用驱动而偏大、远视患病率较高,应该引起临床医师和家长的警觉,这类患儿应该较早地接受视力和屈光的筛查,并及时做出干预。

Haugen 等^[17]研究显示,学龄前(0~6 岁)儿童屈光状态主要以远视为主,随着年龄增长儿童远视比例逐渐下降,近视比例逐渐增加。从出生到青少年时期,屈光状态随着眼球的发育而不断变化^[18],由于 AL 和角膜的协同作用,使得婴幼儿期间 SE 呈轻度远视^[19],这与本研究结果基本一致。本研究中,随着年龄的增长患儿近视比例逐渐增加,但对照组的近视比例高于 GHD 组,主要是由于 GHD 组患儿 AL 较短引起轴性远视进而延缓了其近视进程。

本研究针对 6~13 岁 GHD 患儿的屈光状态进行分析,初步探讨学龄期 GHD 患儿屈光系统发育规律,为探索更有效的预防及治疗 GHD 儿童眼部屈光系统发育异常提供帮助,但本研究并未研究学龄前期的 GHD 患儿,因此对揭示 GHD 患儿屈光发育规律存在缺陷。另外,本研究的样本数量相对较少,年龄分组的每个亚组的样本量也较少,结果存在一定局限性,有待进一步大样本、多中心的随机对照研究加以佐证。

综上所述,本研究结果显示,GHD 患儿 GH 的缺乏可影响儿童眼部屈光系统的发育,使得 GHD 患儿的 AL 较正常儿童偏短, Km 较正常儿童偏大,远视程度较正常儿童偏高。本研究结果为 GHD 患儿进行早期视力与屈光状态的筛查和及时做出干预提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] ALBERT G W. Effects of growth hormone therapy in pediatric patients with growth hormone deficiency and Chiari I malformation: a retrospective study [J]. *Childs Nerv Syst*, 2020, 36 (4): 667.
- [2] STANLEY T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19 (1): 47-52.
- [3] YALCIN N G, AKTAS Z, YUCE O, IKIZ G D G, HASANREISOGLU M, BIDECI A. Choroidal thickness measurements in children with isolated growth hormone deficiency [J]. *Eye (Lond)*, 2018, 32 (2): 364-369.
- [4] CHIN M P, SIONG K H, CHAN K H, DO C W, CHAN H H, CHEONG A M. Prevalence of visual impairment and refractive errors among different ethnic groups in schoolchildren in Turpan, China [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2015, 35 (3): 263-270.
- [5] LUO Y, LIU Z, LUO S, WANG X, TAO L. The developmental and experience-dependent expression of IGF-2 in mice visual cortex [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 721: 134828.
- [6] HARVEY S, BAUDET M L, SANDERS E J. Growth hormone and developmental ocular function: clinical and basic studies [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007, 5 (1): 510-515.
- [7] MCBRIEN N A. Regulation of scleral metabolism in myopia and the role of transforming growth factor-beta [J]. *Exp Eye Res*, 2013, 114: 128-140.
- [8] BARRIO-BARRIO J, BONET-FARRIOL E, GALDÓS M, NOVAL S, PUEYO V, BREEZE C E, et al. HGF-rs12536657 and ocular biometric parameters in hyperopic children, emmetropic adolescents, and young adults: a multicenter quantitative trait study [J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 7454250.
- [9] DEBERT I, DE ALENCAR L M, POLATI M, SOUZA M B, ALVES M R. Oculometric parameters of hyperopia in children with esotropic amblyopia [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2011, 31 (4): 389-397.
- [10] MAHROO A, WILLIAMS C, HYSI P G, WILLIAMS K M, KAILANI O, THOMPSON J, et al. Interocular asymmetries in axial length and refractive error in 4 cohorts [J]. *Ophthalmology*, 2015, 122 (3): 648-649.
- [11] PARENTIN F, TONINI G, PERISSUTTI P. Refractive evaluation in children with growth defect [J]. *Curr Eye Res*, 2004, 28 (1): 11-55.
- [12] PARENTIN F, PENSIERO S. Central corneal thickness in children with growth hormone deficiency [J]. *Acta Ophthalmol*, 2010, 88 (6): 692-694.
- [13] ZADNIK KMUTTI D O, MITCHELL G L, JONES L A, BURR D, MOESCHBERGER M L. Normal eye growth in emmetropic schoolchildren [J]. *Optom Vis Sci*, 2004, 81 (11): 819-828.
- [14] 罗毅, 侯晓燕, 黎作为. Pentacam 眼前节分析仪诊断早期圆锥角膜的临床应用 [J]. 国际眼科杂志, 2020, 20 (9): 1603-1606.
- [15] LUO Y, HOU X Y, LI Z W. Pentacam clinical application of anterior segment analyzer in diagnosis of early keratoconus [J]. *Int Eye Sci*, 2020, 2019: 1603-1606.
- [16] HEYDARIAN S, HASHEMI H, YEKTA A, OSTADIMOGHADDAM H, DERAKHSHAN A, AGHAMIRSALEM M, et al. Heritability of corneal curvature and pentacam topometric indices: a population-based study [J]. *Eye Contact Lens*, 2019, 45 (6): 365-371.
- [17] GUILBERT E, SAAD A, ELLUARD M, GRISE-DULAC A, ROUGER H, GATINEL D. Repeatability of keratometry measurements obtained with three topographers in keratoconic and normal corneas [J]. *J Refract Surg*, 2016, 32 (3): 187-192.
- [18] HAUGEN O H, NEPSTAD L, STANDAL O A, ELGEN I, MARKESTAD T. Visual function in 6 to 7 year-old children born extremely preterm: a population-based study [J]. *Acta Ophthalmol*, 2012, 90 (5): 422-427.
- [19] LIN Z, VASUDEVAN B, JHANJHI V, MAO G Y, GAO T Y, WANG F H, et al. Near work, outdoor activity, and their association with refractive error [J]. *Optom Vis Sci*, 2014, 91 (4): 376-382.
- [19] BROWN N P, KORETZ J F, BRON A J. The development and maintenance of emmetropia [J]. *Eye (Lond)*, 1999, 13 (Pt 1): 83-92.

Comparison of refractive state between child patients with growth hormone deficiency and the controls

ZHOU Dan¹, DONG Ruya¹, ZHENG Qingqing², SHEN Ting³, HONG Chaoyang²

1. Bengbu Medical College, Bengbu 233030, Anhui Province, China

2. Department of Ophthalmology, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, Zhejiang Province, China

3. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, Zhejiang Province, China

Corresponding author: HONG Chaoyang, E-mail: hcy1999@sina.com

[Abstract] **Objective** To analyze the refractive development of child patients with growth hormone deficiency (GHD) and the controls, and explore the influence of GHD on ocular refractive development, so as to provide an important reference for the diagnosis and treatment of GHD-induced refractive errors. **Methods** In this case-control study, 72 child patients, aged 6 – 13 years who were diagnosed as GHD in the Pediatric Endocrinology Clinic of Zhejiang Provincial People's Hospital from June 2020 to November 2021 were selected into the GHD group. They were divided into 4 groups according to their ages, namely 6 – 7, 8 – 9, 10 – 11, and 12 – 13 groups. Another 70 controls matched with the GHD group in gender and age were selected into the control group, and they were divided into 4 groups according to the same age groups. The axial length (AL), spherical equivalent (SE) and corneal curvature were obtained by IOLMaster and cycloplegic refraction. The difference in quantitative data between groups was tested by *t* test, and the difference in qualitative data between groups was tested by χ^2 test. The correlation was analyzed by multiple linear regression. **Results** The average prevalence of hyperopia reached 13.9% in the GHD group and 11.4% in the control group. The average SE was (-0.59 ± 1.39) D in the GHD group and (-0.86 ± 1.44) D in the control group. The SE of GHD children was negatively correlated with AL and corneal curvature ($r = -7.43, -4.55$; both $P < 0.001$). **Conclusion** GHD affects the development of the refractive system in children. The prevalence of hyperopia and corneal curvature in GHD children are both higher than those in the controls, while the AL is shorter than that in the controls.

[Key words] growth hormone deficiency; corneal curvature; spherical equivalent; age