

文章编号:1000-5404(2011)15-1633-03

论著

重组人生长激素长疗程治疗特发性矮小症疗效观察

王旭荣¹,熊丰¹,朱岷¹,雷培芸²,邓蕾丽¹ (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院:内分泌科¹,核医学科²)

[摘要] **目的** 探讨基因重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)对特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)儿童长疗程治疗的疗效。**方法** 60例ISS患儿(男性21例,女性39例),每晚皮下注射rhGH 0.15~0.18 IU/(kg·d),疗程1~3年。评价治疗前后身高、生长速度、身高标准差计数(SDS)、骨龄、预测成年身高变化及副作用。**结果** ①rhGH治疗1~3年期间,60例患儿生长速率由治疗前的每年(4.51±0.46)cm分别提高到(10.97±2.53)、(8.11±1.54)cm和(7.13±2.07)cm;身高SDS由治疗前(-2.60±0.57)增至(-1.62±0.64)、(-1.29±0.89)及(-0.12±0.45);预测成人身高由治疗前(151.62±8.46)cm分别增加为(157.33±8.50)、(160.72±10.31)cm和(165.81±7.46)cm($P<0.05$)。②不同青春开始治疗的疗效比较,Tanner I、II、III期患儿生长速率相接近,明显高于IV期。③骨龄增长低于身高年龄增长($P<0.05$),而与年龄增长相一致($P>0.05$)。**结论** 长疗程rhGH治疗对ISS有明显的促生长效应,增加了预测成年身高;青春前期、青春早中期开始治疗的疗效优于青春晚期;长疗程的rhGH治疗未引起骨龄和青春期提前。

[关键词] 基因重组人生长激素;特发性矮小症;长疗程

[中图分类号] R725.84; R977.1

[文献标志码] A

Efficiency of long-term recombinant human growth hormone therapy for children with idiopathic short stature

Wang Xurong¹, Xiong Feng¹, Zhu Min¹, Lei Peiyun², Deng Leili¹ (¹Department of Endocrinology, ²Department of Nuclear Medicine, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[Abstract] **Objective** To assess the efficiency of recombinant human growth hormone (rhGH) for a long-term therapy for children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** Sixty ISS children (21 males and 39 females) were treated with rhGH 0.15 to 0.18 IU/kg daily by subcutaneous injection at periumbilical area or lateral thigh for 1 to 3 years. Changes of height, growth velocity, mean height standard deviation score (SDS), bone age and predicted adult height before and in every 6 month after therapy were measured. Side effects were evaluated. **Results** With different courses of treatment, the mean growth velocity was increased from (4.51±0.46) cm/year to (10.97±2.53), (8.11±1.54) cm/year and (7.13±2.07) cm/year respectively for those children treated for 1, 2 and 3 years. Mean height SDS was increased from (-2.60±0.57) to (-1.62±0.64), (-1.29±0.89) and (-0.12±0.45) respectively. Predicted adult height was increased from (151.62±8.46) cm to (157.33±8.50), (160.72±10.31) cm and (165.81±7.46) cm respectively ($P<0.05$). The growth velocity of ISS children in Tanner stage I, II and III were similar and significantly better than that of the stage IV. The acceleration of height age was faster than the bone age ($P<0.05$), whereas the acceleration of bone age was as fast as chronological age ($P>0.05$). **Conclusion** Long-term therapy with rhGH for ISS children is of significant effectiveness in improving growth and increasing prediction adult height. The onset of therapy starting in children in the prepuberty, earlier and middle puberty is more effective than the latter puberty. Long course of rhGH treatment does not advance the puberty and bone age.

[Key words] recombinant human growth hormone; idiopathic short stature; long course of treatment

Corresponding author: Xiong Feng, Tel:86-23-63630364, E-mail: xiongfeng@yahoo.com.cn

特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是儿童矮小症中最常见的类型,约占所有身材矮小儿童的60%~80%^[1],病因尚不清楚。众多的研究发现生长轴的诸多环节缺陷与ISS发病相关:包括生长激素

(growth hormone, GH)分泌功能紊乱、结构异常^[2];GH受体基因突变或信号传递异常导致GH受体对GH部分不敏感^[3];GH结合蛋白浓度改变^[4];胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor 1, IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)合成或分泌缺陷^[5]等。美国FDA

[通信作者] 熊丰,电话:(023)63630364, E-mail: xiongfeng@yahoo.com.cn

于2003年6月批准重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于ISS患儿的治疗,国外已有较多的临床研究和远期的观察证实了rhGH治疗ISS的有效性和安全性^[6]。在国内近年来陆续有rhGH治疗ISS的报道^[7],但治疗和观察的时间短,多在6~12个月,可能原因为顾虑骨龄进展、安全性及受限于经济承受力等,至目前尚少见较长时间治疗ISS的临床资料。本研究拟用rhGH对ISS患儿进行较长疗程的治疗,观察长疗程GH疗法对ISS的促生长疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2006年7月至2010年9月,本院内分泌门诊收治的60例ISS患儿,男性21例,女性39例,年龄(10.52±2.89)岁。入选标准按照2008年生长激素研究协会、Lawson wilkins儿科内分泌学会及欧洲儿科内分泌学会专题研讨会对ISS诊断和治疗的共识声明^[8]:①出生时身高、体质量正常,身材匀称;②身高低于同年龄、同性别、同地区正常儿童身高均在2个标准差以下;③生长速率(growth velocity, GV)小于5 cm/年;④骨龄(bone age, BA)正常或延迟;⑤GH激发试验:GH峰值>10 μg/L;⑥甲状腺功能、肝功、肾功、乙肝标志物、空腹血糖、血、尿常规均无异常;⑦染色体核型分析正常;⑧无明显、严重的心理、情感障碍,摄食正常,并排除其他先天性代谢性疾病。

1.2 方法

ISS患儿,测量身高标准采用2005年中国儿童身高标准^[9];第2性征按国际统一标准Tanner分期评定,以乳房发育进入B₂期(女童)和睾丸容积>4 ml(男童)作为进入青春发育标志;遗传靶身高(target height, TH)计算^[10]:父母亲平均身高,男加上6.55 cm,女减去6.55 cm;BA根据中国人手腕骨发育标准CHN法评估;采用化学发光法检测GH、血清T₄、T₃、TSH、IGF-1、IGFBP-3水平。治疗采用国产rhGH,剂量0.15~0.18 IU/(kg·d),于每晚睡前1 h脐周或大腿外侧皮下注射,每次更换注射部位,治疗时间1~3年。

1.3 观察及随访指标

治疗前、后每3个月监测患儿身高、体质量、性征变化,并复查甲状腺功能、空腹血糖;2009年入组的患儿检测了血IGF-1、IGFBP-3浓度;每6个月复查骨龄。同时对患儿饮食、运动、睡眠等进行合理指导。评价指标包括:身高(Ht)、身高SDS(HtSDS)、生长速率(GV)、骨龄(BA)、预测成年身高(PAH)。计算年龄增长(ΔCA)、身高年龄增长(ΔHA)及骨龄增长(ΔBA)间关系。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行分析。所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,差值比较采用自身配对t检验,两组数比较采用t检验,多组间分析采用方差分析。

2 结果

2.1 促生长疗效

ISS患儿经rhGH治疗1~3年,身高、GV、HtSDS、PAH均较

治疗前明显增加($P < 0.01$);治疗3年的PAH明显高于治疗1年($P < 0.05$,表1)。

表1 ISS患儿治疗前后各项参数比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	例数	Ht(cm)	HtSDS	GV(cm/年)	BA(岁)	PAH(cm)
治疗前	60	127.53±15.48	-2.60±0.57	4.51±0.46	9.81±2.96	151.62±8.46
治疗第1年	60	138.52±15.65	-1.61±0.64	10.97±2.53	10.92±2.89	157.33±8.50
治疗第2年	17	141.23±17.63	-1.29±0.89	8.11±1.54	10.44±2.64	160.72±10.31
治疗第3年	5	148.92±11.47	-0.12±0.45	7.13±2.07	11.82±2.39	165.81±7.46
P值		<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

2.2 身高增长与骨龄、年龄增长的关系

治疗3年,ΔCA为3岁,ΔHA为(5.28±1.05)岁,ΔBA为(3.66±0.86)岁。ΔBA与ΔCA相平行($P > 0.05$),ΔHA/ΔBA比值为(1.53±0.57),提示ΔHA大于ΔBA($P < 0.05$,表2)。

表2 患儿治疗不同时间身高年龄增长、骨龄增长及年龄增长比较($\bar{x} \pm s$)

治疗时间	例数	ΔHA(岁)	ΔBA(岁)	ΔHA/ΔBA	ΔBA/ΔCA
治疗第1年	10	1.84±0.69	1.13±0.48 ^a	1.88±0.99	1.13±0.48
治疗第2年	17	1.36±0.54	1.29±0.37	1.17±0.65	1.29±0.37
治疗第3年	5	1.86±0.96	1.42±0.63	1.46±0.96	1.42±0.63

a: $P < 0.05$,与ΔHA比较

2.3 不同青春分期治疗前后生长指标比较

经rhGH治疗1年后,不同青春分期开始治疗患儿的身高、GV、HtSDS较治疗前明显增加。青春I、II、III期GV相近,青春IV期明显落后于前3期($P < 0.05$,表3)。在青春I期,有6例(男性4例,女性2例)在治疗期间进入青春期,其中男孩BA分别为10.9、11、12.3、12.9岁;女孩BA为10、10.2岁。

表3 不同青春分期开始治疗患儿各项参数比较($\bar{x} \pm s$)

Tanner分期	例数	GV(cm/年)	HtSDS	PAH(cm)	ΔBA(岁)
I期	30	11.42±2.14	-1.68±0.68	158.60±8.94	1.20±0.58
II期	16	11.73±1.30	-1.54±0.49	154.97±6.51	1.03±0.42
III期	7	11.31±2.83	-1.23±0.83	159.41±9.61	1.21±0.66
IV期	7	6.92±2.67	-1.88±0.40	155.13±9.72	1.04±0.27
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 不良反应

2例患者出现T₄降低,分别为25.9、34.7 nmol/L, T₃和TSH均正常,给予甲状腺素片治疗好转。6例在治疗3个月后出现空腹血糖升高,分别为5.7、6、6.5、8.9、6.62、6.05 mmol/L,暂时停用GH后,血糖恢复正常,继续用药后未再出现血糖升高。个别病例在治疗过程中出现膝部疼痛,不伴随其他临床和实验室异常,考虑生长痛,补充钙剂后疼痛消失。监测治疗前后IGF-1水平,发现IGF-1 SDS由治疗前(-1.83±0.71)增至(-0.27±1.21),且均小于2.5个标准差。其余未观察到其他不良反应。

3 讨论

ISS亦称非生长激素缺乏性矮小,原因不明,患儿若不接受治疗,其最终成年身高将低于遗传身高,达到正常身高的机会很小;同时身材矮小也带来一系列社会心理方面的不良影响。自2003年,美国FDA批准了rhGH用于治疗ISS儿童以来,国外众多的临床研究

证实 rhGH 治疗 ISS 有促生长作用,长疗程治疗能显著增加患儿的终身高^[11-12]。国外随访到终身高资料显示,获得良好最终身高者,多为接受长疗程治疗患儿, GH 疗程多在 2~10 年,平均 5.3 年^[6,13]。本研究观察了 rhGH 治疗 ISS 患儿 1~3 年的疗效,结果显示有明显的促生长效应。疗程第 1 年的 GV 增长最明显,呈现追赶性生长。治疗第 2、3 年的 GV 递减,但仍明显高于治疗前水平。随着治疗时间延长 PAH 逐年增加,分别增加(5.73±4.19)、(6.71±4.26) cm 和(9.67±4.13) cm,提示长疗程较短疗程更有助于增加成年身高。其中 2 例 ISS 女童治疗 3 年后随访至最终成年身高,分别为 159、160 cm,均超过其遗传身高(152、151 cm)。本研究中大部分患者在治疗 1、2 年后停药,主要由于受经济承受力的限制。

开始治疗时青春发育状况对疗效有明显的影响。在我们的研究中观察到青春期前开始治疗的患儿, GV 增加最明显。而青春早、中期开始治疗者 GV 与青春期前相仿,可能与青春启动性激素释放增多、促进 GH 分泌及效应、叠加了青春期快速生长有关。而青春后期开始治疗者, GV 明显低于前者。

对 GH 治疗是否引起骨龄提前的问题,国外报道不一致^[14],多数临床观察证实 GH 治疗不引起 ISS 患儿骨龄提前^[11-12]。本研究经过 1~3 年的观察,发现身高增长明显快于骨龄增长 1 年半至接近 2 年,骨龄增长只有 1 年。而骨龄增长与年龄增长基本相一致,未观察到骨龄提前现象。疗程 3 年的患儿 ΔBA(1.42±0.63) 岁,可能与样本量仅 5 例,年龄偏差大有关。在治疗期间,30 例青春期前患儿中有 6 例(男性 4 例,女性 2 例)进入青春期,但其年龄和 BA 均已达到青春发育年龄。

rhGH 常见不良反应:使用 rhGH 加速生长致 T₄ 消耗增加或腺外组织将 T₄ 脱碘转变为 T₃, 出现亚临床甲状腺功能低下;个别可出现特发性颅内高压、肝功能异常、注射局部红肿等;若过量使用 rhGH 可抑制人体组织对葡萄糖的摄取,引起升高。本研究中 2 例患儿出现 T₄ 水平下降,给予甲状腺素片口服后好转。6 例出现暂时性空腹血糖升高,短暂停药后恢复正常,继用 rhGH 治疗至停药前,这 6 例未再出现血糖升高。个别病例在治疗过程中出现膝部疼痛,不伴随其他临床和实验室检查异常,考虑生长痛,停药 2 周后消失,继续用药后,未再出现膝部疼痛现象。长疗程 GH 治疗顾虑的另一问题为 IGF-1 水平过高,带来不良反应,本研究对部分患儿 IGF-1 血浓度进行监测,未发现其浓度过高现象。

综上所述, rhGH 治疗 ISS 儿童,可显著提高促生长效应,长疗程更加有利于身高的改善。在研究期间

未观察到 BA 和青春发育提前,也无严重的不良反应,但对远期疗效及安全性有待长期观察后评价。

参考文献:

- [1] Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency[J]. J Pediatr, 1994, 125(1): 29-35.
- [2] Takahashi Y, Chihara K. Clinical significance and molecular mechanisms of bioinactive growth hormone (review) [J]. Int J Mol Med, 1998, 2(3): 287-291.
- [3] Salerno M, Balestrieri B, Matrecano E, et al. Abnormal GH receptor signaling in children with idiopathic short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3882-3888.
- [4] Woods K A, Clark A J, Amselem S, et al. Relationship between phenotype and genotype in growth hormone insensitivity syndrome[J]. Acta Paediatr Suppl, 1999, 88(428): 158-162.
- [5] Blair J C, Camacho-Hubner C, Miraki-Moud F, et al. Standard and low-dose IGF-I generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(2): 163-168.
- [6] Cuttler L. Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(9): 5502-5504.
- [7] 胡女元, 余永芳, 余楚红, 等. 基因重组人生长激素治疗青春期前特发性矮小儿童临床研究[J]. 国际医药卫生导报, 2009, 15(24): 13-16.
- [8] Cohen P, Rogol A D, Deal C L, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210-4217.
- [9] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0-18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-492.
- [10] Luo Z C, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study[J]. Pediatr Res, 1998, 44(4): 563-571.
- [11] Wit J M, Rekers-Mombarg L T, Cutler G B, et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect[J]. J Pediatr, 2005, 146(1): 45-53.
- [12] Albertsson-Wikland K, Aronson A S, Gustafsson J, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4342-4350.
- [13] Hintz R L, Attie K M, Baptista J, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1999, 340(7): 502-507.
- [14] Kamp G A, Waelkens J J, de-Muinck-Keizer-Schrama S M, et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature[J]. Arch Dis Child, 2002, 87(3): 215-220.

(收稿:2011-03-04;修回:2011-04-15)

(编辑 王红)