

基础研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2012.12.009

中剂量重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效观察

樊洪静, 熊 丰, 朱 岷, 王旭荣, 雷培芸, 邓蕾丽

(重庆医科大学附属儿童医院内分泌科, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨中剂量重组人生长激素(Recombinant human growth hormone, rhGH)对特发性矮小症(Idiopathic short stature, ISS)的疗效及安全性。方法:96例ISS患儿,均接受rhGH治疗,治疗剂量为0.35~0.42 mg/(kg·周),每晚睡前皮下注射,治疗1~3年,评价治疗前后患儿身高、生长速度、身高标准差计数(Height standard deviation score, HtSDS)、骨龄、预测成年身高(Predicted adult height, PAH)变化及副作用等。结果:(1)在中剂量rhGH治疗1、2、3年期间,96例患儿生长速率由治疗前4.46(4.07~4.68) cm/年分别提高到11.00(9.25~12.5) cm/年、8.10(7.00~9.50) cm/年和7.40(5.63~8.00) cm/年;身高SDS由治疗前-2.48(-2.83~-2.25) cm/年增至-1.58(-1.93~-1.17)、-1.00(-1.69~-0.58) cm/年及-0.52(-1.86~-0.13) cm/年;PAH由治疗前149.20(145.10~155.30) cm分别增加为155.90(150.30~162.70) cm、159.00(154.00~162.70) cm和160.05(153.18~166.80) cm ($P<0.05$)。(2)Tanner I、II、III期患儿治疗的促生长效果高于IV期。(3)骨龄(Bone age, BA)增加值分别为1.10(0.80~1.30)岁、1.10(0.83~1.20)岁及1.10(0.98~1.30)岁($P>0.05$)。治疗期间除少数有血糖暂时性升高,注射部位轻度反应外,无明显副作用。结论:中剂量rhGH可促进生长,增加PAH,在治疗期间未影响生长潜能,无严重副作用。

【关键词】中剂量;重组人生长激素;特发性矮小症

【中国图书分类法分类号】R725.84;R977.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-02-24

Efficacy of middle dose of recombinant human growth hormone for children with idiopathic short stature

FAN Hongjing, XIONG Feng, ZHU Min, WANG Xurong, LEI Peiyun, DENG Leili

(Department of Endocrinology, the Children's Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To assess the efficacy of middle dose of recombinant human growth hormone (rhGH) for children with idiopathic short stature (ISS). Methods: Night-six ISS children (32 males and 64 females) were treated with middle dose of rhGH [0.35~0.42 mg/(kg·week)] before night sleeping for 1, 2, 3 years. The changes in height, growth velocity, mean height standard deviation score (HtSDS), bone age, predicted adult height and side effect after treatment were measured every 6 months. Results: (1) During the three years' treatment, the mean growth velocity increased from 4.46(4.07~4.68) cm/year to 11.00(9.25~12.5) cm/year, 8.10(7.00~9.50) cm/year and 7.40(5.63~8.00) cm/year; mean HtSDS increased from -2.48[(-2.83)-(-2.25)] to -1.58[(-1.93)-(-1.17)], -1.00[(-1.69)-(-0.58)] and -0.52[(-1.86)-(-0.13)]; predicted adult height increased from 149.20(145.10~155.30) cm to 155.90(150.30~162.70) cm, 159.00(154.00~162.70) cm and 160.05(153.18~166.80) cm ($P<0.05$). (2) The growth velocity of ISS was significantly better at Tanner stage I, II, III than at stage IV. (3) Changes in bone age were 1.10(0.80~1.30) years, 1.10(0.83~1.20) years and 1.10(0.98~1.30) years ($P>0.05$). During the treatment, a few had temporary blood sugar rises, no obvious side effects was observed except mild reaction in the injection site. Conclusions: The therapy with middle dose of rhGH for ISS children is effective in improving growth and increasing predicted adult height without affecting growth potential and side effect.

【Key words】middle dose; recombinant human growth hormone; idiopathic short stature

特发性矮小症(Idiopathic short stature, ISS)是常见的儿童矮小症,若不接受治疗,其最终身高将低于正常身高。美国FDA于2003年6月批准使用重组人生长激素(Recombinant human growth hormone,

rhGH)治疗ISS患儿,国内外研究均已证实rhGH治疗ISS安全、有效^[1,2]。但rhGH剂量的选择一直意见不一,美国FDA推荐rhGH治疗剂量0.30~0.37 mg/(kg·周)^[3],国外已有研究比较了不同剂量生长激素(Growth hormone, GH)治疗ISS的疗效,治疗效果显示rhGH促生长效应呈剂量依赖性,随着治疗剂量的增高,效果越明显,能更好地改善最终身高^[4]。有报

作者介绍:樊洪静(1985-),女,硕士,

研究方向:小儿内分泌疾病。

通信作者:熊 丰,女,教授,Email:xiongfengw@yahoo.com.cn。

道高剂量[0.45~0.52 mg/(kg·周)]治疗,由于出现骨龄及青春期发育提前,最终成人身高并未增加^[5],但也有研究^[6,7]显示,使用更高剂量[0.70 mg/(kg·周)] rhGH 未出现骨骼成熟过快和青春期提前。因此如何选择疗效佳又安全的最佳剂量一直是研究的热点。2008 年中华医学会儿科学内分泌遗传代谢学组推荐剂量为 0.35~0.46 mg/(kg·周)^[8],国内有 rhGH 治疗 ISS 的报告,但多采用低剂量 rhGH 且观察时间短(<12 月),难以判断治疗效果^[9,10]。因此,本研究主要观察中剂量 rhGH 较长时间治疗 ISS 患儿的促生长效果、预测成年身高(Predicted adult height, PAH)的改变以及副作用。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选择 2006 年 7 月~2010 年 9 月本院内分泌门诊收治 96 例 ISS 患儿,男 34 例,女 62 例。入选标准^[1]:①身高低于同年龄、同性别、同地区正常儿童身高均值 2 个标准差以下;②生长速率(Growth velocity, GV)小于 5 cm/年;③骨龄(Bone age, BA)正常或延迟;④rhGH 激发试验:rhGH 峰值>10 μg/L;⑤出生时身长、体重正常,身材匀称;⑥无全身性、营养性疾病、无明显内分泌或染色体疾病。

1.2 方法及随访指标

96 例 ISS 患儿,治疗前及随访均由同一人、同一仪器测量患儿身高、体重,评估发育、BA 情况。身高评估标准采用 2005 年中国儿童身高标准^[11];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^[12]:父母亲平均身高,男童加上 6.55 cm,女童减去 6.55 cm;遗传靶身高标准差(Target height standard deviation score, THSDS)计算:TH 减去成年身高,再除以标准差^[13];BA 根据中国人腕骨发育标准 CHN 法评估;治疗 1~3 年中每 3 个月随诊复查甲状腺功能、生长因子(Insulin-like growth factor-1, IGF-1)、生长因子受体(Insulin-like growth factor receptor,

IGFR)、空腹血糖,观察注射部位情况,每 6 个月复查 BA。同时对患儿饮食、运动、睡眠等进行合理指导。治疗均采用国产 rhGH 治疗,剂量为 0.35~0.42 mg/(kg·周),每晚睡前皮下注射,注射部位为脐周、大腿外侧及上臂外侧,治疗 1~3 年。评价指标包括:身高(Height, Ht)、身高标准差(Height standard deviation score, HSDS)、GV、生长速率差值(ΔGV:年增长速率与治疗前比较)、BA、骨龄增加值(ΔBA:骨龄与 1 年前骨龄比较)、PAH。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行数据统计处理。因并非所有数据均符合正态分布,故数据采用中位数及四分位数表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 促生长作用

与治疗前相比,治疗后 1~3 年 GV, HtSDS 变化, PAH 差异具有统计学意义($P<0.01$), ΔBA 变化不具显著意义($P>0.05$)。见表 1。选择本研究中 1 年疗效与国内已报告低剂量 rhGH 治疗 ISS 1 年的资料^[8,9]相比[GV 分别为 (9.38 ± 1.77) cm/年, (9.27 ± 1.6) cm/年],疗效明显增加($P<0.001$)。

2.2 不同青春分期治疗前后生长指标比较

经中剂量 rhGH 治疗 1 年后, Tanner I、II、III、IV 期变化,见表 2。Tanner IV 期 GV 与 I、II、III 期比较,差异均有统计学意义。PAH、ΔPAH(治疗 1 年预测身高变化), ΔBA 4 组间差异无统计学意义。在 Tanner I 期组,有 12 例(男 5 女 7)在治疗期间进入青春期,其中男孩 BA 分别为 12.9、14.2、13.7、14、11.1 岁;女孩 BA 分别为 11.3、11.9、11.2、11.3、12、12.8、11.1 岁。

2.3 遗传靶身高与疗效的关系

THSDS 与治疗 12 月 HtSDS 变化值相关系数 $r=-0.007$, $P=0.94$,无相关性(图 1)。

2.4 不良反应

2 例出现 T4 降低,给予甲状腺素片治疗好转;10 例出现空腹血糖升高,分别为 5.70、6.00、6.00、5.89、6.62、6.05、6.03、5.80、5.72、6.20,暂时停药后恢复正常,再次用药血糖未升高。个别患儿在治疗过程中出现膝部疼痛,不伴随其它临床和实

表 1 治疗前后各项指标比较

Tab.1 Comparison on each index before and after treatment

观察 指标	例数 (n)	Ht(cm)	HtSDS	GV(cm/年)	BA(岁)	ΔBA(岁)	PAH(cm)
基值	96	129.50(120.50~137.00)	-2.48(-2.83~-2.25)	4.46(4.07~4.68)	10.60(8.65~11.80)		149.20(145.10~155.30)
第 1 年	96	140.00(130.20~148.88)	-1.58(-1.93~-1.17)	11.00(9.25~12.5)	11.55(10.13~13.08)	1.10(0.80~1.30)	155.90(150.30~162.70)
Z 值			-8.85	-11.97		-1.62	-4.66
第 2 年	32	145.50(131.50~152.75)	-1.00(-1.69~-0.58)	8.10(7.00~9.50)	11.80(9.68~12.78)	1.10(0.83~1.20)	159.00(154.00~162.70)
Z 值			-7.03	-7.82		-1.62	-4.83
第 3 年	10	146.00(133.45~154.50)	-0.52(-1.86~-0.13)	7.40(5.63~8.00)	12.10(9.45~12.90)	1.10(0.98~1.30)	160.05(153.18~166.80)
Z 值			-4.18	-3.93		-1.7	-2.82
P 值			<0.001	<0.001		>0.05	<0.001

注:均为与基值比较

表 2 不同 Tanner 分期治疗 1 年后各项参数比较

Tab.2 Comparison on each index after one year treatment at different Tanner stages					
Tanner分期	例数(n)	GV(cm/年)	PAH(cm)	ΔPAH(cm)	ΔBA(岁)
I 期	46	11.00(9.35~12.18)	157.00(151.10~164.25)	5.00(2.60~8.05)	1.05(0.88~1.33)
II 期	32	11.25(9.70~12.50)	152.45(148.05~157.90)	6.20(3.28~8.90)	1.10(0.70~1.30)
III 期	10	12.10(10.35~14.25)	157.75(153.03~161.45)	7.70(2.80~9.83)	1.00(0.70~1.33)
IV 期	8	6.70(4.07~4.68)	151.35(148.65~164.13)	4.10(3.63~6.25)	1.10(0.95~1.28)
χ ² 值		9.36	6.72	2.27	0.70
P 值		0.03	0.08	0.52	0.87

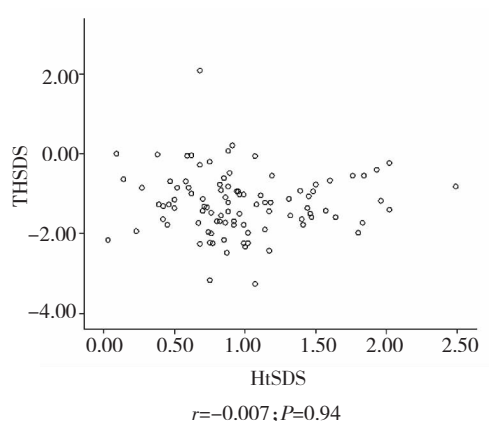


图 1 THSDS 与治疗 12 月后 HtSDS 变化值相关性分析

Fig.1 Correlation between THSDS and changes of HtSDS at 12 months after treatment

实验室异常,考虑生长痛,补充钙剂后疼痛消失;1 例患儿出现下肢水肿,观察 2 周后好转,未予停药。余无其他不良反应。

3 讨论

ISS 作为儿科内分泌常见矮小症,其诊断及治疗方法一直是研究热点,目前已证实 rhGH 治疗有效,但由于 ISS 病因复杂多样,与多种潜在因素有关:GH 分泌功能紊乱,自身结构异常,活性差;GH 受体基因突变或信号传递异常可造成对 GH 部分不敏感;GH 结合蛋白浓度改变;IGF-1 合成或分泌缺陷;SHOX 基因突变在部分 ISS 儿童中也起一定作用。因此治疗效果具有差异性。

自从 rhGH 被批准用于治疗 ISS 以来,治疗的最佳剂量一直是讨论热点。2003 年 Lawson-Wilkins 儿科内分泌药物和治疗协会制定的儿科领域应用 rhGH 临床治疗指南^[13],其中提出 ISS 的有效助长药物剂量应为 0.18~0.35 mg/(kg·周),对进入青春发育期的患儿,应模仿青春期生长加速时生理性 GH 分泌增加,采用较大剂量治疗。随后的临床研究发现 rhGH 能显著增加 ISS 患儿的 PAH,并呈现明显的剂量依赖性,即高剂量优于低剂量。Wit 等^[4]对 239 例青春前期 ISS 患儿实施为期 2 年的多中心随机对照研

究,有 50 例患儿随访至最终成年身高,发现随着治疗剂量的增高[0.24 mg/(kg·周)~0.37 mg/(kg·周)],最终成年身高较治疗前预测身高增加,由 5.4 cm 提高为 7.2 cm 且 BA 成熟进展 3 组无明显差异。针对治疗中的剂量依赖性,大剂量治疗是否有更好的效果成为讨论热点。有研究高剂量[0.45~0.52 mg/(kg·周)]rhGH 有促生长作用,但出现 BA 及青春期发育提前,PAH 并未增加^[5]。但一些研究^[6,7]显示,使用更高剂量[0.7 mg/(kg·周)]rhGH 未出现骨骼成熟过快和青春期提前。2008 年中华医学会儿科学内分泌遗传代谢学组推荐剂量为 0.35~0.46 mg/(kg·周)^[8],目前为止, rhGH 应用剂量的范围有 0.18~0.7 mg/(kg·周)^[4-8,13],参照所有研究剂量,本研究选用治疗的剂量为 0.30~0.42 mg/(kg·周),为中间剂量,力图达到既促进生长,同时避免骨龄提前,改善最终身高的目的。

本研究观察 96 例 ISS 患儿 1、2、3 年治疗情况,结果表明中剂量 rhGH 治疗后,短期内患儿 GV 较治疗前显著提高, HtSDS 差明显降低,高于国内低剂量研究报告。长期疗程可有助于增加成年 PAH,其中 6 例患儿经治疗后随访至最终成年身高,分别为女性 4 名,最终身高分别为 159、160、151、156 cm;男性 2 名,最终身高分别为 165、168 cm,均达到或接近遗传身高。研究发现, GHR 基因是明显影响 rhGH 治疗效果的因素, GHR 基因型与较高药物促生长疗效相关,给予不同浓度的 rhGH 后, GHR 表达活性随浓度递增^[14,15]。因此推测中剂量 rhGH 治疗 ISS,不仅可补充 GH 分泌功能紊乱及自身结构异常造成其分泌及作用不足,且可增加对 GH 受体刺激,增加肝脏 IGF-1 的分泌,促进软骨细胞发育,对于 GH 受体基因突变、SHOX 基因突变等造成 GH 部分不敏感, IGF-1 合成或分泌缺陷的患者有促进生长效应,治疗效果优于小剂量 rhGH 治疗。

针对增大 rhGH 治疗 ISS 是否导致 BA 及青春发育提前,本研究未发现因治疗出现 BA 提前,与年龄增长一致。治疗中,有 12 例未发育患儿进入青春发育,但其发育年龄与 BA 均达到青春发育启动

年龄,并非因治疗引起,表明中剂量治疗并未引起骨龄及发育提前,未影响患儿发育潜能。

初始治疗年龄及青春发育状况对疗效有重要的影响。国外大样本研究显示青春期前开始治疗 ISS 患儿 GV 大于青春期启动的患儿。本研究结果亦是如此,Tanner IV 期治疗后 GV 显著低于 I、II、III 期,Tanner II、III 期 GV 增长与 I 期差异不明显,可能与青春发育时垂体-性腺轴启动,协同 GH 分泌,使其脉冲频率增快、强度增强,导致生长加速有关。已有报道遗传身高越佳,其疗效相对越好,对最终成年身高有正面影响。本文分析了 THSDS 与治疗 12 月 HtSDS 变化值发现并无相关性,可能与样本数、个体差异等有关。

rhGH 治疗的主要不良反应为:①血糖升高、糖耐量异常;②亚临床甲状腺功能低下;③个别可出现特发性颅内高压、肝功能异常;④注射局部红肿及体液滞留等。本研究中 2 例患儿出现 T4 水平下降,可能与应用生长激素后 T4 消耗增加或腺外组织将 T4 脱碘转化为 T3 有关。10 例出现暂时性空腹血糖升高,停药后能恢复正常,未出现血糖持续性升高。可能与 GH 促进肝糖原分解,减少组织对葡萄糖的利用有关。个别患儿治疗早期出现眼睑及下肢水肿,考虑与 GH 水钠储留的生理作用过强有关。个别病例在治疗过程中出现膝部疼痛,考虑为应用 GH 后生长较前加速,骨骼生长迅速,而下肢长骨周围的神经、肌腱、肌肉的生长相对慢一些,因而产生牵拉痛有关。

综上所述,中剂量 rhGH 治疗 ISS 儿童,短期内可显著地提高促生长效应并优于国内低剂量研究报道。长期可显著提高成年 PAH,治疗中未观察到 BA 和青春发育提前,也无严重的不良反应。由于观察时间偏短,远期疗效及安全性有待进一步随访。

参 考 文 献

- [1] Finkelstein B S, Imperiale T F, Speroff T, et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2002, 156(3): 230-240.
- [2] Quigley C A, Gill A M, Crowe B J, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(9): 5188-5196.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] van Gool S A, Kamp G A, Odink R J, et al. High-dose GH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height[J]. Euro J Endocrinol, 2010, 162(4): 653-660.
- [6] Cohen P, Rogol A D, Howard C P, et al. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(7): 2480-2486.
- [7] Kjellberg H, Wikland K A. A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone[J]. Eur J Orthod, 2007, 29(3): 243-250.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428.
- Chinese Medical Association, the Society of Pediatric Endocrinology and Gene. Guidelines for diagnosis and treatment of children with short stature[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2008, 46(6): 428.
- [9] 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.
- Hu N Y, Yu Y F, Yu C H, et al. Recombinant human growth hormone therapy in treatment of prepuberty children with idiopathic short stature[J]. International Medicine and Health Guidance News, 2009, 15(24): 13-16.
- [10] 张宇, 陆文丽, 杨立础, 等. 基因重组生长激素治疗青春期前特发性矮小疗效观察[J]. 临床儿科杂志, 2007, 25(5): 393-395.
- Zhang Y, Lu W L, Yang L C, et al. Recombinant human growth hormone therapy in treatment of prepuberty children with idiopathic short stature[J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2007, 25(5): 393-395.
- [11] 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.
- Li H, Ji C Y, Zong X N, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2009, 47(7): 487-492.
- [12] 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.
- [13] Wilson T A, Rose S R, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee[J]. J Pediatr, 2003, 143(4): 415-421.
- [14] Pantel J, Machinis K, Sobrier M L, et al. Species-specific alternative splice mimicry at growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution[J]. J Biol Chem, 2000, 275(25): 18664-18669.
- [15] Jorge A A, Marchisotti F G, Montenegro L R, et al. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth hormone response and final height in patients with severe GH deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 1076-1080.

(责任编辑: 冉明会)