

• 儿科专题

重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的价值研究

江 雄¹, 冯战桂², 刘惠平²

(1. 深圳市坪山区妇幼保健院门诊; 2. 深圳市坪山区妇幼保健院儿科, 广东 深圳 518122)

【摘要】目的 探讨重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症对患儿生长情况、生长因子、骨代谢指标及不良反应的影响。**方法** 根据随机数字表法将 2018 年 9 月至 2021 年 9 月深圳市坪山区妇幼保健院收治的 60 例儿童特发性矮小症患者分为对照组 (30 例, 接受常规补充维生素 B₁₂、维生素 D、钙治疗)、研究组 (30 例, 在对照组的治療基础上加用重组人生长激素治疗), 均持续治疗 1 年。对比两组患儿治疗前后生长情况、生长因子、骨代谢指标水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患儿生长速率均加快, 身高、体质量、骨龄 (BA) 增加, 且研究组上述指标增幅更大; 与治疗前比, 治疗后两组患儿血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 及骨碱性磷酸酶、骨钙素水平均升高, 且研究组上述指标增幅更大; 血清 I 型胶原交联羧基末端肽均降低, 研究组低于对照组 (均 $P<0.05$); 对照组与研究组不良反应总发生率比较 (3.33% 对比 10.00%), 研究组更高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 联合采用重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的效果显著, 可有效调节患儿机体血清 IGFBP-3、IGF-1 水平, 改善骨代谢, 进而促进患儿的生长发育, 且未明显增加不良反应, 安全性良好。

【关键词】 儿童特发性矮小症; 重组人生长激素; 生长因子; 生长情况; 骨代谢指标

【中图分类号】 R720.5

【文献标识码】 A

【文章编号】 2096-3718.2023.23.0010.03

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3718.2023.23.004

特发性矮小症作为儿童期导致患儿身材矮小的最常见原因, 病因不明, 身材矮小为其常见的临床表现, 若不及时治疗, 则会影响患儿的生理发育, 导致患儿自尊心及自我意识低下, 从而造成心理障碍。目前, 临床上关于该疾病的主要治疗措施为营养支持, 通过补充钙、维生素等方式来促进特发性矮小症的生长发育, 但是该种治疗效果有限, 甚至对部分儿童无效, 因此有必要协助其他高效的治疗方式^[1]。近年来, 重组人生长激素在矮小症治疗中的优势逐渐显现, 具有促进骨骼、肌肉生长发育、蛋白质合成的功能, 有研究将其用于特发性矮小症患儿的临床治疗中, 发现其可以有效地提高儿童的生长速度^[2]。基于此, 本研究选取 60 例特发性矮小症患者作为研究对象, 分别进行补充钙、维生素等常规方式治疗与加用重组人生长激素联合治疗, 旨在探讨重组人生长激素治疗的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据随机数字表法将 2018 年 9 月至 2021 年 9 月深圳市坪山区妇幼保健院收治的 60 例儿童特发性矮小症患者分为两组, 各 30 例。对照组中男、女患儿分别为 20、10 例; 年龄 5~13 岁, 平均 (9.29 ± 1.30) 岁。研究组中男、女患儿分别为 18、12 例; 年龄 5~12 岁, 平均

(9.30 ± 1.09) 岁。两组患儿一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 组间可比。纳入标准: ①符合《矮身材儿童诊疗指南》^[3] 中关于特发性矮小症的诊断标准; ②出生时体质量、身高无异常, 但儿童时期身高低于同龄 / 同性别的正常身高平均值两个 SD, 且骨龄落后至少 2 年; ③每年生长速度 <5 cm; ④染色体检查正常。排除标准: ①近期接受过对本研究有影响的治疗; ②免疫障碍; ③先天性疾病; ④合并全身系统性疾病。研究已经深圳市坪山区妇幼保健院医学伦理委员会审核, 并批准实施, 且患儿法定监护人对本研究所用方法及不良反应均知晓, 并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患儿接受常规补充维生素 B₁₂、维生素 D、钙治疗, 给予维生素 B₁₂ 片 [万邦德制药集团有限公司, 国药准字 H13023771, 规格: 25 μg/片] 口服, 25 μg/次, 1 次/d; 维生素 D 滴剂 [华夏国药 (菏泽) 制药有限公司, 国药准字 H20193298, 规格: 每粒含维生素 D3400 单位] 口服, 每日上午 1 次, 1 粒/次; 碳酸钙 D₃ 咀嚼片 [山东威高药业股份有限公司, 国药准字 H20133267, 规格: 每片含碳酸钙 1.25 g (相当于钙 500 mg), 维生素 D₃ 200 国际单位] 每日晚上 1 次, 咀嚼后咽下, 1 片/次。在此基础上, 给予研究组患儿重组人生长激素治疗。具体用药方案为: 患儿每日睡前 1 h 皮

下注射重组人生长激素注射液（长春金赛药业有限责任公司，国药准字 S20173005，规格：2 IU/0.66 mg）0.15~0.20 IU（kg·d），1 次/d。两组患儿均治疗 1 年后，观察临床表现和生长情况。

1.3 观察指标 ①生长情况。对两组患儿治疗前后生长速率〔身高差（cm）/时间差（月）×12〕、身高、体重、骨龄（BA）（经 X 片检查）进行观察比较。②生长因子。于治疗前后采集患儿空腹静脉血 3 mL，离心（3 000 r/min，10 min）取血清，采用全自动化学发光免疫分析仪（美国贝克曼库尔特，型号：UniCel DxI 800 Access）检测胰岛素样生长因子结合蛋白-3（IGFBP-3）、胰岛素样生长因子-1（IGF-1）。③骨代谢指标：采集血液与分离血清方式同②，以电化学发光免疫分析法检测骨碱性磷酸酶、骨钙素、I 型胶原交联羧基末端肽水平。④不良反应。统计两组患儿治疗期间眼睑水肿、甲状腺功能异常、膝部疼痛、暂时性空腹血糖值升高等发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析本研究数据，计数资料（不良反应发生情况）以〔例（%）〕表示，采用 χ^2 检验；计量资料（生长情况、生长因子、骨代谢指标）均经 S-W 法检验证实服从正态分布，以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿生长情况比较 与治疗前比，治疗后两组患儿生长速率加快，身高、体重、骨龄（BA）增加，且研究组上述指标变化幅度更大，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 1。

2.2 两组患儿生长因子水平比较 与治疗前比较，治疗后两组患儿的生长因子均升高，且研究组升高幅度更大，

差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 2。

表 2 两组患儿生长因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	IGFBP-3(μg/mL)		IGF-1(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	2.63±0.12	3.96±1.15*	90.67±25.14	126.26±35.11*
研究组	30	2.61±0.24	5.83±1.25*	90.66±25.15	170.37±35.05*
t 值		0.408	6.030	0.002	4.870
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。IGFBP-3：胰岛素样生长因子结合蛋白-3；IGF-1：胰岛素样生长因子-1。

2.3 两组患儿骨代谢指标比较 与治疗前比，治疗后两组患儿血清骨碱性磷酸酶、骨钙素均显著升高，I 型胶原交联羧基末端肽均显著降低，且研究组上述指标变化幅度更大，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），见表 3。

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较 对照组与研究组不良反应总发生率比较（3.33% 对比 10.00%），研究组更高，但差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），见表 4。

3 讨论

特发性矮小症是儿童时期导致身材矮小的常见原因，患儿生长激素水平正常，是一种不伴有潜在病理状态的身材矮小，同等生活环境下，患儿身高低于正常同性别、年龄、种族人群身高平均值的 2 个标准差，其发生可能与患儿机体生长激素不敏感，生长激素受基因突变或生长激素结合受体蛋白数量下降等有关，对儿童的身心健康产生一定的负面影响^[4]。现阶段，临床上关于该疾病的主要治疗措施为补充维生素 D、钙剂、维生素 B₁₂、营养支持，帮助患儿改善身高及机体发育情况，提升其生活质量，但见效缓慢，且由于部分患儿治疗依从性较差，导致其用药治疗

表 1 两组患儿生长情况比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	生长速率 (cm/年)		身高 (cm)		体质量 (kg)		BA(岁)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	3.46±0.25	6.05±0.44*	119.55±7.32	126.06±6.23*	19.62±1.25	21.37±1.14*	5.25±1.29	7.42±1.14*
研究组	30	3.43±0.24	11.13±1.58*	119.56±7.35	129.37±6.34*	19.63±1.28	22.61±1.15*	5.23±1.36	8.40±1.15*
t 值		0.474	16.965	0.005	2.040	0.031	4.194	0.058	3.315
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。BA：骨龄。

表 3 两组患儿骨代谢指标比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	例数	骨碱性磷酸酶 (U/L)		骨钙素 (μg/L)		I 型胶原交联羧基末端肽 (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	90.12±4.25	121.64±5.14*	60.66±2.19	70.31±3.25*	0.85±0.19	0.62±0.14*
研究组	30	90.13±4.28	171.16±5.15*	60.64±2.18	78.87±3.35*	0.88±0.16	0.40±0.13*
t 值		0.009	37.277	0.035	10.045	0.662	6.307
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。

表 4 两组患儿不良反应发生情况比较 [例 (%)]

组别	例数	眼睑水肿	甲状腺功能异常	膝部疼痛	暂时性空腹血糖值升高	总发生
对照组	30	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(3.33)	1(3.33)
研究组	30	1(3.33)	1(3.33)	1(3.33)	0(0.00)	3(10.00)
χ^2 值						0.268
P 值						>0.05

效果较差。因此,为更好地促进特发性矮小症患儿的生长发育,临床需重视相关辅助治疗措施的实施。

生长激素对促进机体的生长发育具有积极意义,该药物是一种蛋白质激素,由脑垂体前叶分泌,能够促进蛋白质合成、微量元素吸收,加速脂肪分解,抑制糖类代谢,增强钠、钾、钙摄取。临床研究显示,重组人生长激素作为一种外源性生长激素,可发挥与生长激素类似的作用,可以直接作用于核酸代谢,活化基因,合成新的蛋白质,进而影响细胞新陈代谢,使生长激素分泌功能紊乱及自身结构异常所导致的分泌不足得到控制与补充,同时,其还可刺激生长激素受体,增加肝脏生长因子分泌,进而促进软骨细胞发育及特发性矮小症患儿生长^[5]。通过对比分析两组患儿生长情况发现,治疗后研究组患儿生长速率更快,身高、体质量、BA 更高,说明在常规补充维生素 B₁₂、维生素 D、钙治疗的基础上加用重组人生长激素,可有效调节特发性矮小症患儿的生长。

IGF-1 具有促进蛋白质合成、机体生长分化、促进骨骼生长等作用;而 IGF-BP3 可以与 IGF-1 特异性结合,从而调控机体血液中 IGF-1 的浓度,促进生长^[6]。通过对比分析两组患儿生长因子发现,加用重组人生长激素治疗的研究组患儿血清 IGFBP-3、IGF-1 水平均更高,表明重组人生长激素可加强对血清 IGFBP-3、IGF-1 水平的调节,进而促进特发性矮小症患儿的生长发育。究其原因,重组人生长激素可有效提高胰岛素样生长因子,刺激靶细胞产生的 IGF-1,进而来补充内源性生长激素,从而促进骨生长加速^[7]。

特发性矮小症患儿常会出现骨代谢功能障碍,导致骨代谢指标异常。骨碱性磷酸酶可用来判断成骨细胞活性与功能;骨钙素可调节机体骨钙代谢功能;Ⅰ型胶原交联羧基末端肽可反映破骨细胞的活性^[8-9]。通过对比分析两组患儿骨代谢指标发现,治疗后研究组患儿血清骨碱性磷酸酶、骨钙素均更高,Ⅰ型胶原交联羧基末端肽更低,表明重组人生长激素对调节特发性矮小症患儿机体骨代谢也有积极作用。这可能和重组人生长激素能替代人体内生长激素,使肝脏分泌的 IGF-1 增加,加快成骨细胞增生及骨形成有关。此外,有研究显示,重组人生长激素虽由遗传工程哺乳动物细胞产生,但患儿可能发生轻微的甲状腺素低下、水肿等,且长期应用可能会导致机体内分泌系统失调^[10]。基于此,本研究还观察了两组患儿的不良反应发现,研究

组患儿不良反应总发生率稍高于对照组,但组间差异无统计学意义,表明加用重组人生长激素不会明显增加不良反应。这可能受研究样本量、地区等因素影响导致,因此临床应用中仍需注意观察不良反应发生情况。

综上,采用重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的效果显著,可有效调节患儿机体血清 IGFBP-3、IGF-1 水平,改善骨代谢,进而促进患儿的生长发育,且未明显增加不良反应,但在临床应用时,仍需密切关注,警惕不良反应的发生。

参考文献

- [1] 孟晓波,朱华,于少飞,等.重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿疗效及安全性研究[J].检验医学与临床,2017,14(18):2737-2739.
- [2] 郝亚华,梁英,张凡.重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效分析[J].中国药物与临床,2019,19(3):418-419.
- [3] 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,2008,8(6):428-430.
- [4] 郝利苹,刘戈力,杨箐岩,等.重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的疗效及对血清 Ghrelin 和 IGF-1 水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(20):3854-3857,3878.
- [5] 刘芳,陈俐君,晏世玲.重组人生长激素治疗青春期早期特发性矮小症对骨代谢的影响[J].儿科药学杂志,2019,25(6):26-29.
- [6] 郭艳艳,蒋成霞,姚兰,等.不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿身高、体重以及血清 IGF-1 和 IGFBP-3 表达的影响[J].解放军医药杂志,2020,32(3):44-47.
- [7] 陈立娟,李斌,杨丽昕,等.赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素对矮小症患儿生长发育的影响[J].儿科药学杂志,2022,28(1):41-45.
- [8] 肖青凤,吴琰,史晓宁,等.不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿骨代谢、甲状腺功能和血清 Ghrelin、IGF-1 水平的影响[J].现代生物医学进展,2021,21(23):4569-4572,4582.
- [9] 庞兴甫,谭华清,李峥,等.重组人生长激素治疗特发性矮小症对骨代谢的疗效及安全性[J].中国妇幼保健,2021,36(10):2269-2271.
- [10] 沈琳娜,夏欢,宋月娟.重组人生长激素治疗特发性矮小症儿童的疗效观察及对胰岛素样生长因子的影响[J].贵州医药,2017,41(12):1262-1264.