论著

文章编号:1000-5404(2014)16-1734-04

不同剂量重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效观察

胡玉娟[1],董文科[2],王 伟[2],熊 丰[1],朱 岷[1],雷培芸[1],邓蕾丽[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院内分泌科,儿童发育疾病研究省部共建教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地[1];200025 上海,上海交通大学医学院附属瑞金医院儿内科[2])

[摘要] **目的** 观察应用不同剂量重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗特发性矮小症(idiopathic short stature,ISS)的疗效。**方法** 收集2006-2010年在重庆医科大学附属儿童医院内分泌科及上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科就诊的ISS患者106例(男性52例,女性54例)。青春分期:Tanner Ⅰ期75例,Ⅱ期31例。按照生长激素应用的剂量分为3组:低剂量组(每周0.26 mg/kg)、中剂量组(每周0.35 mg/kg)和高剂量组(每周0.41 mg/kg),每组分别为39、23例及44例。每周7 d睡前皮下注射rhGH,疗程1~2年。评价治疗前后身高(height, Ht)、生长速度(growth velocity, GV)、身高标准差积分(height standard deviation score, Ht SDS)、骨龄(bone age, BA)、预测成年身高(predictive adult height, PAH)变化及副作用等指标。**结果** ①疗效观察:rhGH治疗第1年,3组患者GV由治疗前的(4.59±1.45) cm/年、(3.65±1.81) cm/年、(4.5±0.67) cm/年,分别提高到(8.22±1.93) cm/年、(9.97±1.95) cm/年、(11.48±1.63) cm/年,$P<0.01$。rhGH治疗第2年,3组患者GV差异无统计学意义($P>0.05$)。②骨龄进展:3组治疗1、2年骨龄的进展差异无统计学意义($P>0.05$)。③不良反应:高剂量组有6例在治疗3个月后出现暂时性空腹血糖升高,分别为5.7、6.0、6.0、5.9、5.6、6.0 mmol/L,停用GH后血糖恢复正常。个别病例在治疗过程中出现膝部疼痛,不伴随其它临床和实验室异常,考虑生长痛,补充钙剂后疼痛消失。**结论** rhGH治疗对ISS促生长效应效果明显,短期追赶性生长呈剂量依赖性;短期治疗不影响生长潜能;副反应偶见,剂量相对偏高者多见。

[关键词] 重组人生长激素;剂量;特发性矮小症

[中图法分类号] R725.842.105;R977.1 [文献标志码] A

A dose-dependent effect of recombinant human growth hormone on growth velocity in Chinese children with idiopathic short stature

Hu Yujuan[1], Dong Wenke[2], Wang Wei[2], Xiong Feng[1], Zhu Min[1], Lei Peiyun[1], Deng Leili[1] ([1] Department of Endocrinology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, the Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing; Chongqing International Science and Technology Co-operation Center for Child Development and Disorders, Chongqing, 400014; [2]Department of Pediatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

[**Abstract**] **Objective** To assess the effect of different doses of recombinant human growth hormone (rhGH) on the growth velocity in Chinese children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** A total of 106 ISS patients (52 males and 54 females) were enrolled in the study from 2006 to 2010, with 75 cases of Tanner stage Ⅰ and 31 of stage Ⅱ. They were divided into 3 groups according to the doses of rhGH: a low dose group (0.26 mg/kg every week), a middle dose group (0.35 mg/kg every week) and a high dose group (0.41 mg/kg every week) with 39, 23 and 44 patients, respectively. They were given rhGH by subcutaneous injection every day for 1 to 2 years. The changes of height (Ht), growth velocity (GV), height standard deviation score (HtSDS), bone age (BA), predicted adult height (PAH) and side effects were recorded. **Results** (1) The GV of 3 groups after 1 year treatment was enhanced to 8.22±1.93, 9.97±1.95 and 11.48±1.63 cm, respectively, versus 4.59±1.45 cm, 3.65±1.81 cm and 4.5±0.67 cm, respectively

[通信作者] 熊 丰,E-mail:xiongfw2013@163.com;王 伟, E-mail: rjwangwei88@126.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140623.1642.006.html(2014-06-23)

before treatment ($P<0.01$). The high dose group gained higher GV than the low and middle dose groups ($P<0.01$). As for the GV of the 3 groups after 2 years, there was no statistically significant difference ($P>0.05$). (2) The bone age progress of the 3 groups after 1 and 2 years' treatment showed no statistically significant difference ($P>0.05$). (3) After 3 months of treatment, 6 cases of the high dose group had mild high fasting blood glucose with 5.7, 6.0, 6.0, 5.9, 5.6, and 6.0 mmol/L, respectively, but came back to normal level after short period of stopping rhGH. Knee pain occurred in occasional individuals without bone and biochemical abnormalities. **Conclusion** RhGH has a great effect on growth for ISS, with obvious short-term catch-up growth in a dose-dependent manner. Short-term treatment does not affect the growth potential. Occasional side effects are relatively more common in high dose groups. Long term follow-up is needed.

[**Key words**] recombinant human growth hormone; dose; idiopathic short stature

Corresponding author: Xiong Feng, E-mail: xiongfw2013@163.com; Wang Wei, E-mail: rjwangwei58@126.com

特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是儿童矮小症最常见的类型,约占身材矮小儿童的60%~80%[1]。病因尚不明确,可能与生长激素(GH)/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)轴的功能缺陷有关[2-4]。若不给予治疗,患者达到正常身高的机会很小。美国FDA于2003年6月批准重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于治疗ISS患者,众多的临床观察已证实了rhGH治疗ISS的有效性[5-6]。rhGH治疗ISS的最适剂量一直是研究的热点。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临床治疗指南中提出ISS的有效助长药物剂量应为0.18~0.35 mg/kg·周[7];2007年美国FDA推荐rhGH治疗ISS剂量为0.3~0.37 mg/kg·周[8];2008年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的矮身材儿童诊治指南建议rhGH治疗ISS的剂量为每周0.35~0.46 mg/kg[9]。国外有调查研究高剂量rhGH与低剂量治疗疗效,观察到GH促生长效应呈剂量依赖性[10-11],但也有文献报道高剂量GH未增加ISS患者的成年身高[12]。为观察不同剂量rhGH治疗ISS的疗效及安全性,我们对中国两个小儿内分泌临床中心的106例中国的ISS患者进行了用药治疗后回顾性研究分析,力图对GH治疗中国ISS患者的疗效,剂量的选择及安全性提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2006-2010年在上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科及重庆医科大学附属儿童医院内分泌科就诊的ISS患者106例(男性52例,女性54例)。青春分期:Tanner Ⅰ期75例,Ⅱ期31例。入选标准[8]:①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;②生长速率(GV)小于5 cm/年;③BA正常或延迟;④GH激发试验:GH峰值>7 μg/L;⑤出生时身长、体质量正常,身材匀称;排除标准:排除全身性、营养性疾病,内分泌或染色体疾病。所有患者未接受rhGH治疗。

1.2 治疗方法

选用国产rhGH,rhGH剂量的选择参照矮身材儿童诊疗指南所推荐的应用范围[9]。按照应用的剂量分为3组:低剂量组(每周0.26 mg/kg)、中剂量组(每周0.35 mg/kg)和高剂量组(每周0.41 mg/kg),每组分别为39、23例及44例。每天睡前皮下注射,注射部位为脐周、大腿外侧,疗程1~2年。

1.3 评价指标及随访

各临床中心治疗前后由专人随访、用同一仪器测量患儿身高、体质量,评估发育,骨龄情况。身高评估标准采用2005年中国儿童身高标准[10];第二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(mean parent height, MPH)的计算[11]:父母亲平均身高,男加上6.55 cm,女减去6.55 cm;遗传靶身高SDS(MPHSDS)计算:遗传靶身高减去成年身高,再除以标准差[10];根据TW2法评估BA。治疗期间每3个月随访1次,随访内容包括:①体格检查:身高、体质量、Tanner分期;②血液学检测:甲状腺功能、IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)、空腹血糖;③每6个月复查骨龄;④观察rhGH注射部位情况,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)、骨龄增加值(△BA)、身高年龄(height age, HA)、身高年龄增加值(△HA),预测成年身高(PAH)。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行数据统计处理。所有数据均以$\bar{x}\pm s$表示,治疗前后采用自身配对t检验和独立样本t检验,多组间分析采用方差分析,两两比较。

2 结果

2.1 一般资料

3组患者在年龄、性别分配、治疗前的身高、Ht SDS、GV、BA的差异无统计学意义($P>0.05$),在MPH、MPH SDS、PAH 3项

观察指标,低剂量组高于中高剂量组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 疗效观察

rhGH治疗第1年,3组患者GV、Ht SDS较治疗前明显提高($P<0.01$)。3组间方差分析有差异($F=35.95$,$P<0.01$)。经两两比较差异具有显著性差异,高剂量组高于中、低剂量组,中剂量组高于低剂量组($P<0.01$)。rhGH治疗第2年,3组患者GV均低于第1年,3组间GV差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。治疗前后IGF-1均值标准差比较:低剂量组治疗前后有24组数据比较,均值标准差分别为-(1.79±0.97)、(0.46±2.68);中剂量组治疗前后有7组比较,均值标准差分别为-(1.93±1.47)、-(0.24±1.46);高剂量治疗前后有15组数据比较,均值标准差为-(1.76±0.79)、-(0.78±1.07),P均<0.01,有差异性。但3组之间IGF-1值治疗前后比较,差异无统计学意义。

2.3 身高增长与骨龄、年龄增长的关系

治疗1年高剂量组身高年龄的进展(△HA)快于中低剂量组、中剂量组快于低剂量组($P<0.01$)。治疗第2年,△HA 3组间无统计学差异。治疗1、2年,骨龄的进展(△BA)3组间无统计学差异,△BA总体略快于生活年龄的进展(△CA),但与△HA平行,分析△BA/△CA、△HA/△BA无统计学差异($P>0.05$)。见表2。

2.4 不良反应

患者随访1~2年,第1年随访106例,第2年随访32例,随访中发现:2例患儿出现T4水平下降,个别患儿治疗早期出现眼睑及下肢水肿,少数病例在治疗过程中出现膝部疼痛,2周后均自行消退。高剂量组有6例在治疗3个月复查时出现空腹血糖升高,分别为5.7、6.0、6.0、5.9、5.6、6.1 mmol/L,短暂停用GH后,血糖恢复正常,继续用药后未再出现血糖升高,监测胰岛素水平及糖化血红蛋白均在正常范围。3例高剂量组患者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,补充钙剂后疼痛消失;余无其他不良反应。

3 讨论

自从rhGH被批准用于治疗ISS以来,对于治疗剂量一直是备受关注的问题。从2003年Lawson-Wilkins儿科内分泌药物和治疗协会提出的儿科领域应用rhGH治疗ISS的剂量至2007年美国FDA推荐rhGH治疗ISS剂量,及2008年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组建议的rhGH治疗ISS的剂量范围都有差异[7-9]。随后的临床研究发现rhGH能增加ISS患儿的最终成年身高,并呈现明显的剂量依赖性,即高剂量优于低剂量。欧洲的一项多中心随机对照研究[10]对239例青春期前ISS患儿实施为期2年的rhGH治疗,有50例患儿随访至最终成年身高,发现高剂量组(每周0.37 mg/kg)最终成年身高较治疗前PAH增加7.2 cm,疗效明显优于低剂量组(5.4 cm)和低-高剂量组(6.7 cm)。本研究显示经过GH治疗,ISS患者身高较治疗前有明显的增长,尤其在第1年治疗中3组患者均呈现出追赶性生长,其中高剂量组生长速率增长高于了中、低剂量组,显示出疗效呈剂量依赖性,与国外的同类报道相一致[10-11]。分析原因可能与几方面有关。ISS是一组矮小症候群,诊断是依据排除明确病因的矮小症,原因不明确者均归入这一矮小症候群。目前发现多种因素与ISS发病相关:GH分泌功能紊乱,GH结构异常;GH受体基因突变或信号传递异常导致对GH部分不敏感;GH结合蛋白浓度改变;IGF-1和IGFBP-3合成或分泌缺陷、SHOX基因等[2,12]。

表1 不同剂量rhGH治疗ISS疗效比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	低剂量组(每周0.26 mg/kg)			中剂量组(每周0.35 mg/kg)			高剂量组(每周0.41 mg/kg)		
	治疗前($n=39$)	治疗1年($n=39$)	治疗2年($n=12$)	治疗前($n=23$)	治疗1年($n=23$)	治疗2年($n=6$)	治疗前($n=44$)	治疗1年($n=44$)	治疗2年($n=14$)
Ht(cm)	123.6±15.90	131.8±16.02	135.6±19.64	121.4±13.28	131.3±13.31	133.5±15.93	123.4±13.99	134.8±14.61	143.3±17.25
HtSDS	-2.85±0.68	-2.37±0.77	-2.08±1.23	-2.66±0.62	-1.86±0.86	-2.07±1.06	-2.60±0.59	-1.64±0.67	-1.14±0.85
GV(cm/年)	4.59±1.45	8.22±1.93[a]	7.33±3.18	3.65±1.81	9.97±1.95[a]	7.73±1.11	4.5±0.67	11.48±1.63[a]	8.39±1.48
BA(岁)	9.1±3.12	10.4±3.56	11.2±4.00	9.01±2.53	10.1±2.45	10.8±3.14	9.1±2.69	10.2±2.62	10.5±4.22
PAH(cm)	155.37±8.20	157.8±9.48	156.6±10.05	148.75±8.73	153.2±9.98	153.6±13.33	151.0±8.89	156.7±8.52	160.6±10.99

a:治疗后与治疗前比较,$P<0.01$

表2 不同剂量组患者△HA、△BA、△CA的比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	低剂量组(每周0.26 mg/kg)		中剂量组(每周0.35 mg/kg)		高剂量组(每周0.41 mg/kg)	
	(1年,$n=39$)	(2年,$n=12$)	(1年,$n=23$)	(2年,$n=6$)	(1年,$n=44$)	(2年,$n=14$)
△HA(岁)	1.29±0.31[a]	1.23±0.54	1.61±0.41[a]	1.39±0.4	1.97±0.57[a]	1.39±0.53
△BA(岁)	1.31±0.81	1.43±0.69	1.07±0.4	1.27±0.26	1.16±0.49	1.31±0.37
△HA/△BA	1.80±2.91	1.07±1.70	1.74±0.88	1.16±0.46	1.96±0.86	1.18±0.66
△BA/△CA	1.31±0.81	1.43±0.69	1.07±0.4	1.27±0.26	1.16±0.49	1.31±0.37

a:治疗1年时,高剂量组与中低剂量组比较、中剂量组与低剂量组比较,$P<0.01$

由于ISS病因的多样性,对GH治疗的敏感性存在差异。其中GH受体基因突变、SHOX基因突变等对GH部分不敏感,增加GH剂量可增加对生长激素受体(GHR)刺激,提高受体对GH的敏感性。GHR基因位点具有多态性,其表达活性随GH浓度增高而线性递增,GH的量是影响GH治疗效果的因素之一[13]。另一原因可能与青春期生理的GH分泌模式的改变有关。正常青春期的男童GH的分泌量增加,为儿童期的2倍,进入青春期的女童GH的分泌量更高,是儿童期的4倍。由于青春期的生长突增是在更高GH水平的基础上实现的,从理论的角度,对进入青春期的矮小症应该给予更高剂量的GH,以模拟生理的高浓度,实现更好的青春期生长[11]。在治疗开始时,本研究中有近1/3的ISS患者已进入青春期,这也是高剂量组获得更高的生长速率的原因之一。在GH治疗后,3组患者的IGF-1浓度水平均高于治疗前,但治疗后3组之间IGF-1水平并没有表现出呈剂量相关性的递增,这可能与获得完整的治疗前后IGF-1数据较少有关。

对增大GH治疗剂量是否导致ISS患者青春发育提前是备受关注的问题。有研究报道高剂量rhGH有促生长作用,但出现骨龄及青春期发育提前,最终成人身高并未增加[14]。我们的研究显示,治疗1、2年,BA的进展3组间无差异,未发现因GH治疗而出现骨龄提前的现象,2年的治疗未影响患者生长潜能。但由于本研究组观察时间较短,这是本研究的局限,远期影响有待进一步观察和评价。

安全性问题,患者在治疗期间,总体副作用少见。少数患者出现T4水平下降、眼睑及下肢水肿、膝部疼痛,可自行消退。高剂量组少数患者出现暂时性空腹血糖升高,停药后恢复正常。

综上所述,rhGH治疗对ISS促生长效应效果明显,在追赶性生长期间生长速率呈剂量依赖性;短期治疗不影响生长潜能;副反应少见,相对剂量偏高者多见。由于对本组患者观察时间较短,远期的疗效尚有待更长时间的观察。

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] 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.

[3] Takahashi Y, Chihara K. Clinical significance and molecular mechanisms of bioinactive growth hormone [J]. Int J Mol Med, 1998, 2(3): 287-291.

[4] Blair J C, Camacho-hubner C, Miraki-Moud F, *et al*. Standard and low-dose IGF-1 generation tests and spontaneous growth hormone secretion in children with idiopathic short stature[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(2): 163-168.

[5] 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.

[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] 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.

[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] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.

[10] 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.

[11] 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.

[12] Huber C, Rosilio M, Munnich A, *et al*. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature[J]. J Med Genet, 2006, 43(9): 735-739.

[13] 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 frist-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency[J]. J Clin Endocinol Metab, 2006, 91(3): 1076-1080.

[14] 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]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(4): 653-660.

(**收稿**:2014-01-23;**修回**:2014-04-26)

(编辑 黄 超)