DOI:10.16016/j.1000-5404.201512101

重组人生长激素治疗不同病因矮小症患儿效果观察

张雪霜[1],熊 丰[1],朱 岷[1],雷培芸[2],邓蕾丽[1],罗雁红[1],曾 燕[1],王付丽[1] (400014 重庆,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,儿科学重庆市重点实验室,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** 探讨重组人生长激素(recombinant human growth hormone,rhGH)治疗不同病因矮小症患儿临床效果及安全性。**方法** 回顾性分析2005年8月至2015年10月在重庆医科大学附属儿童医院内分泌专科门诊诊断为矮小症患儿200例,其中生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD)患儿73例[男性43例,女性30例,年龄(9.5±3.3)岁],特发性矮小症(idiopathic short stature,ISS)患儿56例[男性22例,女性34例,年龄(8.9±2.7)岁],特纳综合征(Turner syndrome,TS)患儿50例[年龄(9.9±2.9)岁],宫内发育迟缓(small for gestational age,SGA)患儿21例[男性8例,女性13例,年龄(6.3±2.2)岁],rhGH治疗2~4年,评价不同病因矮小症患儿身高变化、年生长速度(growth velocity,GV)、身高标准差分值(height standard deviation scores,Ht SDS)、体质指数(body mass index,BMI)、体质指数标准差分值(BMI standard deviation scores,BMI SDS)、骨龄(bone age,BA)、终身高(final adult height,FAH)的差异,并观察不良反应。**结果** ①经rhGH治疗后,前述不同病因矮小症患儿年生长速度较治疗前均有明显增长,且以第1年增长最明显,分别达到(11.23±2.63)、(9.91±1.67)、(8.45±1.83)、(9.78±1.72)cm/年;治疗第2~4年逐渐减缓。②经rhGH治疗后,不同病因矮小症患儿Ht SDS逐年改善,其中GHD患儿Ht SDS变化(ΔHt SDS)改善(2.12±1.12)优于ISS患儿(1.51±0.82)、TS患儿(1.23±0.73)及SGA患儿(2.07±1.04)。③随访部分已达终身高患儿,其终身高趋近于靶身高。④经rhGH治疗后,不同病因矮小症患儿BMI及BMI SDS均呈现缓慢上升趋势。⑤随访2~4年,不同病因矮小症患儿骨龄及青春期无明显提前,不良反应少见。**结论** rhGH对GHD、ISS、TS、SGA患儿均有明显的促增长作用,但不同病因的矮小症患儿间rhGH疗效存在较大差异。

[**关键词**] 重组人生长激素;矮小症

[**中图法分类号**] R725.81;R725.84;R977.1 [**文献标志码**] A

Efficacy of recombinant human growth hormone therapy for children with different causes of short stature

Zhang Xueshuang[1], Xiong Feng[1], Zhu Min[1], Lei Peiyun[2], Deng Leili[1], Luo Yanhong[1], Zeng Yan[1], Wang Fuli[1] ([1]Department of Endocrinology, [2]Department of Nuclear Medicine, Key Laboratory for Child Development Disease Research Ministry of Education, Chongqing International Technological Cooperation Center for Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory for Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400014, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the differences in clinical efficacy and safety of recombinant human growth hormone (rhGH) in treating Chinese children with different causes of short stature. **Methods** From August 2005 to October 2015, 73 children (43 males and 30 females, aged 9.5±3.3) with growth hormone deficiency (GHD), 56 children (22 males and 34 females, aged 8.9±2.7) with idiopathic short stature (ISS), 50 children (aged 9.9±2.9) with Turner syndrome (TS) and 21 children (8 males and 13

[**通信作者**] 熊 丰,E-mail:xiongfengw@163.com

[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160407.0836.021.html(2016-04-07)

females, aged 9.9 ± 2.9) with small for gestational age (SGA) were enrolled from the endocrine clinics of the children's hospital. The height (Ht), growth velocity (GV), height standard deviation score (Ht SDS), body mass index (BMI), body mass index standard deviation score (BMI SDS), bone age (BA), final adult height (FAH) and side effects were observed during 2 ~ 4 years of rhGH treatment. **Results** The GVs of the enrolled children were significantly increased in the first year treatment, reaching 11.23 ± 2.63, 9.91 ± 1.67, 8.45 ± 1.83 and 9.78 ± 1.72 cm/year, respectively, and then decreased progressively during the succeeding treatment. The Ht SDSs of the enrolled children were improved year by year, and the change of Ht SDS (ΔHt SDS) in the children with GHD (2.12 ± 1.12) was greater than that in the children with ISS (1.51 ± 0.82), TS (1.23 ± 0.73), and SGA (2.07 ± 1.04). The FAH in some of the enrolled children was documented and found to be close to their target height. After 2 ~ 4 years of rhGH treatment, the BMI and BMI SDS of the enrolled children were slowly increased. During 2 ~ 4 years of rhGH treatment, the BA and puberty of the enrolled children didn't advance, and side effects were rare. **Conclusion** The rhGH treatment can effectively promote growth in the children with GHD, ISS, TS and SGA. However, the efficacy of rhGH differs greatly in the children with different causes of short stature. The children with GHD show the most obvious effect, followed by the children with SGA, ISS and TS.

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

Corresponding author: Xiong Feng, E-mail: xiongfengw@163.com

矮小症是儿童期较常见的内分泌疾病,身材矮小对患儿生活带来不便,对其心理造成严重影响。导致儿童身材矮小的病因有很多,常见有生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)、特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)、Turner 综合征(Turner syndrome, TS)、宫内发育迟缓(small for gestational age, SGA)、甲状腺功能减退、骨骼疾病等。重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)是治疗部分病因矮小症的有效方法。自美国 FDA 批准 rhGH 用于 GHD、ISS、TS 及 SGA 治疗以来[1],诸多研究报道 rhGH 能够短期增加矮小症患儿年生长速率,长期改善患儿终身高;但是对于不同病因的矮小症患儿促生长效果是否有差异及差异程度的研究甚少。国外研究报道, rhGH 治疗 2 年,对 GHD 促生长作用最明显,TS、SGA 疗效落后于 GHD[2],但对于 ISS、TS 及 SGA 疗效落后 GHD 的程度,ISS、TS 及 SGA 间疗效是否存在差异及其疗效差异程度的相关研究报道少见。本实验拟用 rhGH 对 GHD、ISS、Turner 及 SGA 患儿进行 2 ~ 4 年的治疗,观察 rhGH 治疗不同病因矮小症患儿疗效及安全性,以期帮助临床医师对不同病因矮小症患儿经 rhGH 治疗效果进行初步判断,从而指导治疗。

1 资料与方法

1.1 对象

收集 2005 年 8 月至 2015 年 10 月在重庆医科大学附属儿童医院内分泌专科门诊诊断为矮小症患儿 200 例,其中 GHD 患儿 73 例[男性 43 例,女性 30 例,年龄(9.5 ± 3.3)岁],ISS 患儿 56 例[男性 22 例,女性 34 例,年龄(8.9 ± 2.7)岁],Turner 患儿 50 例[年龄(9.9 ± 2.9)岁)]及 SGA 患儿 21 例[男性 8 例,女性 13 例,年龄(6.3 ± 2.2)岁]。本研究获医院伦理委员会批准,患儿或其家属签署知情同意书。

1.2 纳入标准[3]和排除标准

GHD 患儿入选标准:①匀称性身材矮小,智力发育正常;②身高落后于同年龄、同性别正常儿童生长曲线第 3 百分位数(或低于平均数-2S);③生长缓慢,生长速率 <5 cm/年(3 岁至青春期前),生长速率 <6 cm/年(青春期);④骨龄(bone age, BA)落后于实际年龄;⑤生长激素(growth hormone, GH)激发试验:生长激素峰值均 <10 μg/L;⑥染色体核型分析正常;⑦血清类胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth fator-1, IGF-1)水平低于正常。

ISS 患儿入选标准:①出生时身长、体质量正常,身材匀称;②身高落后于同年龄、同性别正常儿童生长曲线第 3 百分位数(或低于平均数 - 2S);③生长缓慢,生长速率 <5 cm/年(3 岁至青春期前),生长速率 <6 cm/年(青春期);④骨龄正常或延迟;⑤生长激素激发试验:生长激素峰值 >10 μg/L;⑥甲功、肝肾功、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。

SGA 患儿入选标准:①出生体质量和(或)身长低于同胎龄、同性别正常参考值第 10 百分位;②≥4 岁身高仍低于同年龄、同性别正常儿童平均身高 - 2S。

TS 患儿入选标准:①生长发育落后;②性腺发育不全;③具有特殊的躯体特征,如:后发际低,面部多

痣,颈蹼,肘外翻,乳距宽,盾形胸,第4、5掌骨短等;④染色体核型分析提示X染色体完全缺失或结构异常。

排除标准:①罹患肿瘤或者肿瘤高发家族;②有明显、严重的心理、情感障碍,摄食异常,或者其他先天性代谢性疾病;③未按期复诊的患儿。

1.3　评价及治疗方法

身高测量标准采用2005年中国儿童身高标准[4]。BMI计算:BMI = 体质量(kg)/[身高(m)]^2。根据2005年中国儿童体格发育指标[5]并按公式BMI SDS = [(BMI/M)^L − 1]/(L × S)[6]进行标化,其中L为偏度,M为中位数,S为变异系数。第2性征发育情况采用国际统一标准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[7]:男童为父母亲平均身高加上6.55 cm,女童为父母亲平均身高减去6.55 cm。当年生长速率 < 2 cm/年,女性患儿骨龄≥15岁,男性患儿骨龄≥16岁时的身高视为终身高或近似终身高[8]。骨龄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胰岛素(insulin,Ins)、血清总甲状腺素(thyroxine,T4)、血清三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine,T3)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone,TSH)、IGF-1、类胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factors binding protein 3,IGFBP-3)水平。采用rhGH治疗2~4年,其中GHD患儿剂量为0.075~0.150 IU/(kg·d),ISS患儿剂量为0.125~0.200 IU/(kg·d),TS患儿剂量为0.125~0.180 IU/(kg·d),SGA患儿剂量为0.100~0.200 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。

1.4　观察及随访指标

治疗后每3个月监测甲状腺功能、空腹血糖、血IGF-1、IGFBP-3浓度;每6个月复查骨龄。每年监测患儿身高、体质量、性征变化,同时嘱患儿均衡饮食、保持充足睡眠及每日运动30~60 min。评价指标包括:身高、年生长速度(growth velocity,GV)、身高标准差分值(Ht SDS)、体质指数(BMI)、体质指数标准差分值(BMI SDS)、骨龄增加值(ΔBA)、年龄增加值(ΔCA)、骨龄增加值与年龄增加值的比值(ΔBA/ΔCA)。

1.5　统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,两组间均数比较采用配对t检验,多组间分析若满足正态分布则采用单因素方差分析,若不满足正态分布,则采用非参数分析,两两比较。以$P < 0.05$为差异有统计学意义。

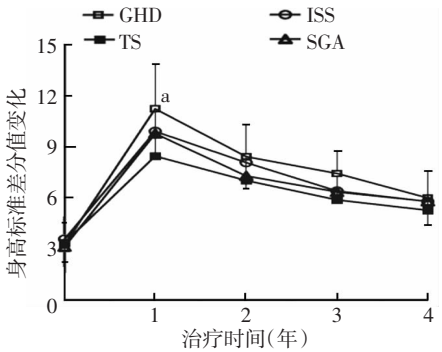
2　结果

2.1　不同病因矮小症患儿治疗前一般特征比较

SGA患儿治疗前年龄、身高、BMI、骨龄均小于GHD、ISS、TS患儿,GHD患儿Ht SDS、生长激素峰值、IGF-1水平明显小于ISS、TS、SGA患儿,TS患儿BMI SDS大于其余患儿,4组患儿年生长速度差异无统计学意义。其中,ISS患儿进入青春期例数较GHD、TS、SGA患儿多。见表1。

2.2　rhGH促生长效果观察

2.2.1　年生长速度　不同病因矮小症患儿经rhGH治疗后年生长速度较治疗前明显升高($P < 0.05$)。随着治疗时间的增长,各组患儿第1年的年生长速度增长最明显,呈现出追赶性生长,GHD、ISS、SGA、TS患儿分别达到(11.23 ± 2.63)、(9.91 ± 1.67)、(9.78 ± 1.72)、(8.45 ± 1.83) cm/年,组间差异有统计学意义($F = 17.393$,$P < 0.01$);两两比较,GHD患儿大于ISS、TS、SGA患儿($P < 0.05$),ISS、SGA患儿大于TS患儿($P < 0.05$)。治疗第2~4年的年生长速度逐年递减,最终至5~7 cm/年。见图1。



a:$P < 0.05$,与ISS、TS、SGA组比较

图1　不同病因矮小症患儿年生长速度随治疗年限的变化

表1　不同病因矮小症患儿治疗前一般特征($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	青春期分期(Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ期)	年龄(岁)	身高(cm)	Ht SDS	年生长速度(cm/年)	BMI(kg/m^2)	BMI SDS	骨龄(岁)	生长激素峰值(μg/L)	IGF-1(ng/mL)
GHD	73(43/30)	57/8/8	9.5±3.3	113.1±18.0	−4.0±1.7	3.2±0.9	17.0±3.1	0.0±1.3	7.7±3.4	2.4±2.0	93.0±77.0
ISS	56(22/34)	41/13/2	8.9±2.7	116.7±13.9	−2.8±0.7	3.6±0.6	15.6±1.9	−0.4±1.0	8.3±2.7	13.0±8.2	197.4±120.3
TS	50(0/50)	37/12/1	9.9±2.9	117.3±13.5	−3.4±1.4	3.4±0.8	17.1±2.3	0.3±1.1	8.8±2.7	14.9±10.5	226.9±117.4
SGA	21(8/13)	20/1/0	6.3±2.2	102.3±12.3	−3.1±0.8	3.1±0.5	14.7±1.5	−0.7±1.2	5.8±2.1	13.6±5.8	131.2±45.2

GHD:生长激素缺乏症;ISS:特发性矮小症;TS:Turner综合征;SGA:宫内发育迟缓;Ht SDS:身高标准差分值;BMI:体质指数;BMI SDS:体质指数标准差分值

2.2.2　Ht SDS　　不同病因患儿经 rhGH 治疗后,Ht SDS 随着治疗时间延长逐年增长。其中,GHD 患儿 Ht SDS 增长最为明显,而 TS 患儿 Ht SDS 增长最为缓慢。见图 2。

2.3　rhGH 治疗不同病因矮小症患儿效果差异

经 rhGH 治疗 1～4 年,不同病因患儿 ΔHt SDS 均有不同程度增长。rhGH 治疗第 4 年,4 组患儿 ΔHt SDS 比较差异有统计学意义($F=5.124$,$P<0.01$);GHD 患儿 ΔHt SDS 大于 ISS、TS 患儿($P<0.05$),与 SGA 患儿比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 3。

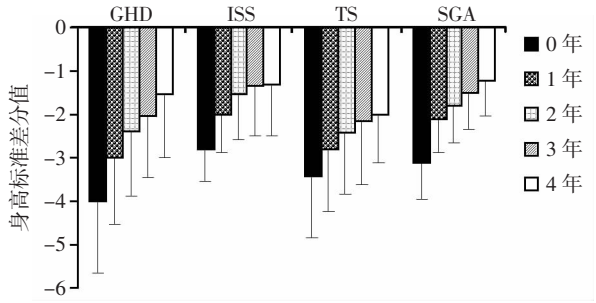
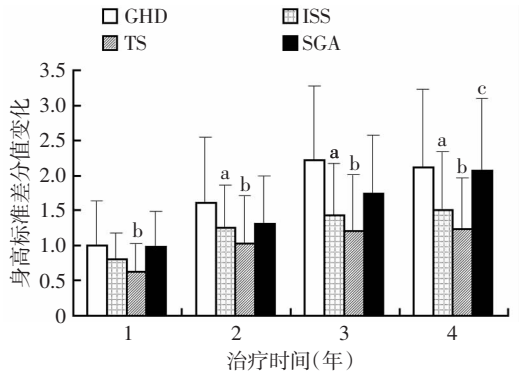


图 2　不同病因矮小症患儿身高标准差分值随治疗年限的变化



a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 GHD 组比较;c:$P<0.05$,与 TS 组比较

图 3　不同病因矮小症患儿经 rhGH 治疗 1～4 年后效果差异

2.4　rhGH 治疗不同病因矮小症患儿终身高与靶身高差异

rhGH 治疗 2～4 年后,部分患者随访到终身高,各组达终身高患儿人数占该组总人数比例分别为:GHD 组 42.5%,ISS 组 42.9%,TS 组 38%;其中 GHD、ISS 组患儿终身高接近靶身高($P>0.05$),TS 患儿终身高小于靶身高($P<0.05$,表 2)。SGA 组只有 2 例随访至终身高,其中 1 例为女童,靶身高为 158.5 cm,终身高达到 153 cm;另 1 例为男童,靶身高为 168 cm,终身高达到 172 cm。

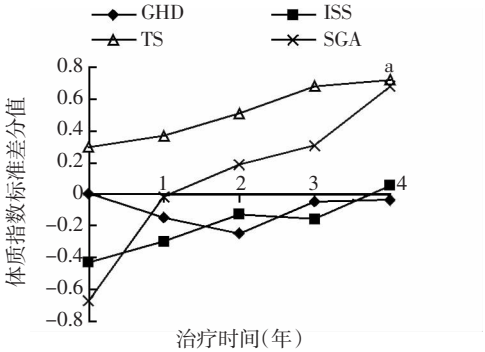
表 2　随访部分经 rhGH 治疗后矮小症患儿终身高与靶身高差异($\bar{x}\pm s$, cm)

组别	n	性别	n	终身高	靶身高
GHD	31	男	16	162.7±5.7	164.7±4.0
		女	15	152.4±3.2	154.7±3.4
ISS	24	男	5	164.4±10.0	162.8±5.0
		女	19	153.4±6.8	152.1±4.5
TS	19	女	19	151.1±5.6[a]	155.9±3.7

a:$P<0.05$,与靶身高比较

2.5　rhGH 治疗不同病因矮小症患儿 BMI SDS 的变化

不同病因矮小症患儿经 rhGH 治疗后 BMI SDS 呈缓慢上升趋势(图 4)。其中,SGA 患儿上升趋势最为明显,从 −0.67 上升至 0.68($P<0.05$);而 GHD 患儿 BMI SDS 先出现较明显下降,后逐渐趋近于均数水平。



a:$P<0.05$,与治疗前比较

图 4　不同病因矮小症患儿体质指数标准差分值随治疗年限增长的变化

2.6　rhGH 治疗不同病因矮小症患儿 ΔBA/ΔCA 随治疗年限增长的变化及青春发育情况

rhGH 治疗 2～4 年,骨龄增加值与年龄增加值基本一致,差异无统计学意义($P>0.05$,表 3),未观察到骨龄提前。经 rhGH 治疗 4 年,GHD 患儿 11 例处于青春Ⅱ期,6 例处于Ⅲ期,3 例处于Ⅳ期;ISS 患儿 13 例处于青春Ⅱ期,8 例处于Ⅲ期,4 例处于Ⅳ期;TS 患儿 4 例出现乳房发育;SGA 患儿因为初始治疗年龄偏小,纳入患儿相对较少,仅 1 例处于青春Ⅱ期。不同病因矮小症患儿经 rhGH 治疗后出现性征发育时间与同年龄同性别儿童青春发育时间基本一致,未发现明显青春发育提前现象。

表 3　不同病因矮小症患儿 ΔBA/ΔCA 随治疗年限增长的变化($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗第 1 年	治疗第 2 年	治疗第 3 年	治疗第 4 年
GHD	1.11±0.44	1.02±0.31	1.07±0.54	1.11±0.61
ISS	1.07±0.28	1.02±0.22	1.05±0.30	1.02±0.39
TS	1.01±0.30	0.98±0.26	1.01±0.24	1.06±0.36
SGA	1.12±0.28	0.94±0.35	0.96±0.20	1.16±0.16

2.7 不良反应

GHD 组中 1 例出现空腹血糖升高,短暂停用 rhGH 后复查血糖正常,继续使用 rhGH 未出现血糖升高;1 例出现 IGF-1 偏高,遵医嘱停药 2 周,复查正常后继续用药治疗;1 例出现 T4 降低,给予甲状腺素片治疗后甲状腺功能正常;1 例出现注射部位局部皮肤红肿、瘙痒,约 3 d 后消失。ISS 组未出现不良反应。TS 组中 3 例出现 IGF-1 升高,停药 2 ~4 周,复查正常后继续治疗;2 例出现轻度脊柱侧弯,经骨科医生会诊后,嘱定期随访,可继续行 rhGH 治疗;1 例出现 T4 降低,给予甲状腺素片治疗后甲状腺功能正常;1 例因长时间使用粉剂,产生抗体,影响治疗效果。SGA 组仅有 1 例出现用药后腿部疼痛,考虑为生长痛,补充钙剂后疼痛缓解。对于不同病因的矮小症患儿,TS 不良反应较 GHD、ISS、SGA 多见。

3 讨论

rhGH 自 1985 年问世以来,相继应用于不同病因的矮小症患儿。多项研究表明 rhGH 疗效确切,短期可增加矮小症患儿年生长速率,长期能改善患儿终身高,但对于不同病因患儿治疗效果差异的研究却很有限[2]。

本研究发现,rhGH 对 GHD、ISS、TS、SGA 患儿均有明显的促生长作用,不同病因矮小症患儿均呈现出相似的生长趋势。rhGH 治疗后第 1 年身高增长最明显,可达 8 ~12 cm,呈现追赶性生长,随后身高增长趋势减缓,但仍明显高于治疗前水平;且随着治疗年限的增加,Ht SDS 逐渐增长,达到或接近遗传靶身高。

本研究对不同病因矮小症患儿疗效观察发现,rhGH 对 GHD 患儿的替代治疗效果最好,GHD 是由于下丘脑 - 垂体前叶功能障碍造成生长激素分泌不足引起的生长障碍,补充缺乏的生长激素,使其达到正常儿童生长激素水平,恢复正常生长。我们随访 31 例已达终身高 GHD 患儿,终身高接近遗传靶身高。ISS 病因复杂多样,导致其治疗效果存在很大差异,目前已知病因有生长激素结构异常、生长激素分泌功能紊乱、GHR 基因突变致部分生长激素不敏感、矮小同源盒基因(short stature homeobox containing,SHOX)缺失,IGF-1 及 IGFBP-3 合成或分泌缺陷等[9-10]。因此,对生长激素治疗的敏感性存在差异,治疗效果不一致。本研究中,rhGH 对 SGA 的治疗效果,不同患者存在明显差异,可能与引起 SGA 的多种原因有关。部分 SGA 患儿存在生长激素分泌不足,经 rhGH 治疗后效果良好;部分患儿生长激素分泌水平及 IGF-1 水平正常或偏高,但治疗效果差于生长激素水平低的患儿,分析其原因,可能存在 IGF-1 抵抗,而发生 IGF-1 抵抗的原因可能是:SGA 患儿为适应宫内营养不良的环境,能量调节改变,呈节约型生长模式,对胰岛素敏感性降低,而 IGF-1 与胰岛素同源,发生 IGF-1 抵抗[11];还有部分 SGA 患儿可能有 IGFR 突变,对 IGF-1 不敏感导致治疗效果不理想[12]。TS 治疗效果明显落后于 GHD,分析其原因,可能与 SHOX 基因缺陷有关,SHOX 基因位于 X 染色体短臂,主要在远端肢体区域表达,主要作用是促进四肢骨远端软骨细胞分化,调节细胞增殖与凋亡,TS 患儿缺失一条 X 染色体致 SHOX 基因单倍体剂量不足,当 SHOX 基因缺陷时,将影响长骨生长[13]。相关研究表明,rhGH 对 SHOX 基因缺陷患儿有明显的促生长作用[14],但 SHOX 基因缺陷者下肢增长慢于躯干和手臂,各部位生长速度不协调,影响生长激素的促生长效应[15]。另外,部分 TS 还表现出生长激素分泌异常、周围靶组织对生长因子不敏感及存在生长激素同分异构体竞争细胞膜上的受体等因素[16],也会影响生长激素治疗效果。本研究随访 19 例已达终身高的 TS 患儿,平均终身高达到 150 cm,但终身高落后于遗传靶身高,可能与起始治疗年龄较晚有关。

对生长激素治疗是否引起骨龄及青春发育提前的问题,多数临床观察证实使用推荐剂量的 rhGH 治疗不会引起矮小症患儿骨龄提前[17]。本实验经过 rhGH 治疗 1 ~4 年,未观察到骨龄及青春发育提前。

研究[18]报道,BMI 及 BMI SDS 对生长激素激发试验中生长激素分泌峰值有影响,呈显著的负相关,同时还发现 GHD 的发生率与 BMI SDS 呈正相关,随着 BMI SDS 的增加 GHD 发生率升高,而 BMI 影响生长激素分泌机制并不完全清楚。本研究观察到随着治疗时间的延长,GHD 患儿 BMI SDS 呈现先明显降低后缓慢上升的趋势,其他 3 组患儿无明显下降趋势,而直接缓慢上升,尤其是 SGA 患儿最为显著。对于 GHD 患儿,经生长激素治疗 1 ~2 年,因为生长激素具有促进脂肪降解的作用,使得 GHD 患儿 BMI SDS 出现暂时性的下降;而在治疗第 3 ~4 年,生长激素促进机体合成代谢,增加蛋白质合成,可减少人体尿素氮排除,维持正氮平衡,从而使得 BMI SDS 逐渐趋近于均数水平。

对不同病因矮小症患儿不良反应的观察发现,总体不良反应少见,包括局部皮肤红肿、瘙痒,腿部疼痛,暂时性空腹血糖升高,一过性类胰岛素生长因子升高,亚临床甲状腺功能低下及脊柱侧弯等,TS 患儿的不良反应较 GHD、ISS、SGA 患儿多见。各类不良反应经过相应处理,均可继续进行 rhGH 治疗,包括 2 例脊柱侧

弯,程度轻,需定期骨科随诊。

综上所述,rhGH 治疗 ISS、GHD、TS、SGA 患儿,均有明显的促生长及改善体质指数的作用,有利于患儿终身高的改善;对于不同病因的矮小症患儿,rhGH 治疗效果存在较大差异,临床医师应该对其疗效有初步估计。本研究显示经 rhGH 治疗的矮小症患儿,未观察到骨龄及青春期提前,不良反应少见。

参考文献

[1] Franklin S L, Geffner M E. Growth hormone: the expansion of available products and indications[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2009, 38(3): 587-611. DOI: 10.1016/j.ecl.2009.06.006

[2] Ranke M B, Lindberg A, KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(3): 1229-1237. DOI: 10.1210/jc.2009-1471

[3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(6): 426-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007

[4] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.003

[5] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 493-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.004

[6] Cole T J, Flegal K M, Nicholls D, *et al*. Body mass index cut offs to define thinness in children and adolescents: international survey[J]. BMJ, 2007, 335(7612): 194. DOI: 10.1136/bmj.39238.399444.55

[7] 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. DOI: 10.1203/00006450-199810000-00016

[8] Ross J L, Lee P A, Gut R, *et al*. Increased height standard deviation scores in response to growth hormone therapy to near-adult height in older children with delayed skeletal maturation: results from the ANSWER Program[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2015, 2015(1): 1. DOI: 10.1186/1687-9856-2015-1

[9] 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. DOI: 10.1210/jc.2008-0509

[10] 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. DOI: 10.1210/jcem.86.8.7759

[11] Jancevska A, Gucev Z S, Tasic V, *et al*. Growth hormone deficiency (GHD) and small for gestational age (SGA): genetic alterations[J]. Prilozi, 2009, 30(2): 33-55.

[12] Klammt J, Kiess W, Pfaffle R. IGF1R mutations as cause of SGA[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(1): 191-206. DOI: 10.1016/j.beem.2010.09.012

[13] Oliveira C S, Alves C. The role of the SHOX gene in the pathophysiology of Turner syndrome[J]. Endocrinol Nutr, 2011, 58(8): 433-442. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.06.005

[14] Iughetti L, Vannelli S, Street M E, *et al*. Impaired GH secretion in patients with SHOX deficiency and efficacy of recombinant human GH therapy[J]. Horm Res Paediatr, 2012, 78(5/6): 279-287. DOI: 10.1159/000345354

[15] Binder G, Schwarze C P, Ranke M B. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(1): 245-249. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6375

[16] 余涛, 向承发. 重组人生长激素对 Turner 综合征患儿身高的疗效[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(8): 624-625. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2008.08.024

[17] Darendeliler F, Ranke M B, Bakker B, *et al*. Bone age progression during the first year of growth hormone therapy in pre-pubertal children with idiopathic growth hormone deficiency, Turner syndrome or idiopathic short stature, and in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pfizer International Growth Database)[J]. Horm Res, 2005, 63(1): 40-47. DOI: 10.1159/000082872

[18] 梁进涛. 体质量指数对精氨酸与可乐定联合激发试验中生长激素峰值的影响[J]. 实用儿科临床杂志, 2012, 27(20): 1582-1584. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.20.013

(**收稿**:2015-12-16;**修回**:2016-02-10)

(编辑 黄 超)