



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.015

· 论著摘要 ·

## 重组人生长激素治疗矮小症的临床效果及治疗期间胰岛素样生长因子、血清碱性磷酸酶的变化

张海姣 兰丽珍

**[摘要]** 目的 分析重组人生长激素(rhGH)治疗矮小症的效果及相关指标变化。方法 回顾性分析2019年8月~2020年8月就诊于我院明确诊断为矮小症且接受rhGH治疗的患者45例,根据病因将其分为生长激素缺乏症(GHD)组25例和特发性矮小症(ISS)组20例,收集两组患者治疗前、后相关指标,分析其治疗效果及指标变化情况。结果 两组患者生长速度及身高标准差均显著高于治疗前,GHD组明显优于ISS组( $P < 0.05$ );治疗过程中两组患者胰岛素样生长因子(IGF-1)、碱性磷酸酶(ALP)水平均显著提高,但组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 rhGH治疗GHD、ISS的临床疗效确切,治疗期间应及时监测IGF-1水平,调整rhGH用量。

**[关键词]** 重组人生长激素; 生长激素缺乏症; 特发性矮小症; 临床疗效

**[中图分类号]** R725.8 **[文献标识码]** A

身高是用来评价青少年发育最基本的生长学参数,受遗传、环境、饮食运动等多种因素影响。儿童矮小症指在相似生活环境下,同性别、种族、年龄个体身高低于正常健康儿童2个标准差以上或处于第3百分位以下<sup>[1]</sup>。就其病因而言,可分为内分泌性和非内分泌性疾病,其中,生长激素缺乏症(GHD)是主要病因,其次是特发性矮小症(ISS)、小于胎龄儿(SGA)、甲状腺功能减退等其他疾病<sup>[2]</sup>。随着社会进步及经济的发展,身材矮小逐渐被贴上“缺点”标签,对儿童心理及社交方面产生诸多负面影响,重组人生长激素(rhGH)的出现给部分矮小症患者带来福音,已在临床大量应用,为进一步分析其治疗优势,本文就rhGH治疗儿童矮小症的临床疗效及安全性进行分析。

### 对象与方法

1. 对象:回顾性分析2019年8月~2020年8月就诊于我院明确诊断为矮小症且接受rhGH治疗的患者45例,根据病因将其分为GHD组(25例)和ISS组(20例)。纳入标准:(1)ISS与GHD的诊断和rhGH治疗均符合中华医学会儿科学学会内分泌代谢组制定的相关标准<sup>[1,3]</sup>;(2)治疗前无第二性征发育。排除标准:(1)治疗前行MRI提示颅内肿瘤或垂体疾病;(2)由家族因素、中枢性早熟、甲状腺功能减退、Turner综合征、SGA及其他慢性全身性疾病引起的身材矮小。

2. 方法:收集所有患者一般资料及实验室检查指标,包括年龄、性别、身高、体重、BMI、空腹血糖及rhGH使用剂量;治疗前、治疗后第3、6、9、12个月身高标准差(HtSDS)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、碱性磷酸酶(ALP)、甲状腺功能、生长速度(GV)及治疗期间不良反应发生情况。

3. 统计学方法:应用SPSS 20.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内两两比较采用配对样本 $t$ 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

1. 两组患者的一般资料及治疗前空腹血糖、rhGH使用剂量比较:两组患者性别、年龄、身高、HtSDS、体重、BMI、治疗前空腹血糖及rhGH使用剂量比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

2. 两组患者治疗前、后GV、HtSDS、IGF-1及ALP水平比较:两组治疗后3、6、9、12个月HtSDS、IGF-1水平及ALP水平均高于同组治疗前( $P < 0.05$ )。ISS组治疗后6、9、12个月HtSDS均高于同期GHD组;ISS组治疗后3、6、9、12个月GV均高于同期GHD组( $P < 0.05$ )。见表2。

3. 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较:两组患者在治疗第6个月均有患者发生甲状腺功能减退,其中GHD组2例(8%),ISS组1例(5%),均予左甲状腺素钠治疗,在治疗第12个月复查时甲状腺功能指标均恢复正常;GHD组出现1例肝酶性升高。两组患者均未出现如短暂性头痛、空腹血糖升高、脊柱侧弯等不良反应,不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 讨论

21世纪以来,我国儿童身高整体呈增高趋势,身高增长明显加快。据统计,我国矮小症患病率为6%<sup>[4]</sup>。由于我国人口基数大,矮小症的问题非常突出,矮小症对于儿童的身心健康发展产生严重影响。矮小症的治疗药物主要是生长激素(GH),其能够提高骨体积、骨密度及骨矿物水平,从而促进长骨生长<sup>[5]</sup>。随着医疗的进步,rhGH逐渐进入大众的视野,分别于1985年和2003年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准临

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一医院老年病一科(张海姣),全科医疗科(兰丽珍)

通讯作者:兰丽珍,E-mail:lanlizhenyjs@163.com

表 1 两组患者一般资料及空腹血糖、rhGH 使用剂量比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	HtSDS	体重(kg)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	空腹血糖(mmol/L)	rhGH 使用剂量(IU·Kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )
GHD 组	25	14/11	7.40 ± 2.94	116.40 ± 17.28	-2.35 ± 0.25	23.22 ± 10.26	16.44 ± 2.74	4.87 ± 0.37	0.15 ± 0.02
ISS 组	20	10/10	7.75 ± 2.86	120.03 ± 16.55	-2.30 ± 0.17	24.06 ± 10.03	16.01 ± 2.22	5.04 ± 0.25	0.16 ± 0.02
t/χ <sup>2</sup> 值		0.161	0.402	0.718	0.157	0.278	0.579	1.825	1.944
P 值		0.689	0.689	0.477	0.256	0.783	0.565	0.075	0.059

表 2 两组患者治疗前、后 GV、HtSDS 指标、IGF-1 及 ALP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HtSDS	GV (cm/年)	IGF-1 (ng/ml)	ALP (U/L)
GHD 组	治疗前	25	-2.35 ± 0.25	-	177.26 ± 93.16
	治疗 3 个月	25	-2.05 ± 0.25 <sup>a</sup>	11.57 ± 2.08	290.66 ± 143.23 <sup>a</sup>
	治疗 6 个月	25	-1.79 ± 0.35 <sup>a</sup>	12.24 ± 2.25	374.82 ± 151.98 <sup>a</sup>
	治疗 9 个月	25	-1.46 ± 0.34 <sup>a</sup>	11.71 ± 2.01	397.50 ± 157.89 <sup>a</sup>
	治疗 12 个月	25	-1.26 ± 0.34 <sup>a</sup>	11.15 ± 2.32	415.85 ± 142.53 <sup>a</sup>
ISS 组	治疗前	20	-2.30 ± 0.17	-	228.05 ± 146.02
	治疗 3 个月	20	-2.10 ± 0.22 <sup>a</sup>	10.22 ± 1.73 <sup>b</sup>	353.27 ± 175.14 <sup>a</sup>
	治疗 6 个月	20	-1.96 ± 0.25 <sup>ab</sup>	8.86 ± 1.52 <sup>b</sup>	373.25 ± 18.19 <sup>a</sup>
	治疗 9 个月	20	-1.74 ± 0.28 <sup>ab</sup>	9.36 ± 2.17 <sup>b</sup>	412.05 ± 187.32 <sup>a</sup>
	治疗 12 个月	20	-1.56 ± 0.29 <sup>ab</sup>	9.52 ± 1.35 <sup>b</sup>	456.60 ± 171.91 <sup>a</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>a</sup>P < 0.05;与同期 GHD 组比较,<sup>b</sup>P < 0.05

床应用于儿童 GHD 及 ISS 的治疗,至今已有近 30 年历史<sup>[6]</sup>。

rhGH 可直接作用于细胞发挥生物效应,但大部分功能必须通过 IGF 介导。IGF 是一组具有生长作用的多肽,人体内有两种即 IGF-1 和 IGF-2,IGF-1 发挥促生长作用,而 IGF-2 的作用尚未完全阐明。血液循环中的 IGF-1 主要由肝脏分泌,其中 90% 与胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)结合从而介导促进生长作用,临床常用 IGF-1 水平变化评价 rhGH 的疗效,但 IGF-1 水平易受一些因素的影响,包括体重、饮食、运动等因素<sup>[7-8]</sup>。血清骨碱性磷酸酶(BAP)由成骨细胞合成,其在成骨过程中水解磷酸盐和焦磷酸盐,从而为羟磷灰石的沉积提供必要的磷酸,有利于骨盐的形成,BAP 特异性的反映成骨细胞的活性,是骨形成的重要生化指标<sup>[9]</sup>,所以 BAP 水平可作为矮小儿童生长及监测疗效的指标,BAP 是 ALP 的主要来源,由于血清 ALP 大部分医院均可检测,我们研究中使用 ALP 来评估 BAP 水平。

矮小症以 GHD 和 ISS 最为常见,GHD 是由于腺垂体合成和分泌 GH 部分或完全缺乏,或由于 GH 分子结构异常等所致的生长发育障碍性疾病,对于 GHD 患者采用 rhGH 治疗的起始年龄越小,效果越好,身高增长可达每年 10 ~ 12 cm 以上<sup>[10]</sup>。ISS 病因不明,研究发现 ISS 患者同样可能存在 IGF-1 的不足,从而使生长动力减低,进而生长迟缓、身高落后,所以 rhGH 同样可用于治疗 ISS<sup>[11]</sup>。Kim 等<sup>[12]</sup>进行的一项研究显示,与 ISS 组相比,GHD 组患者 HtSDS 评分变化更大。Schena 等<sup>[13]</sup>观察了 22 例青春期前 ISS 患者和接受 rhGH 治疗的 GHD 患者的 HtSDS 评分变化,发现两组患者 HtSDS 评分平行上升。我国的一项研究发现 rhGH 治疗后 GHD 组及 ISS 组患者 HtSDS 均升高,GHD 组患者治疗后 0.5 ~ 3.0 年的 GV 高于 ISS 组,HtSDS 明显低于 ISS 组<sup>[14]</sup>。这与我们的研究不一致,可能由于该研究中 ISS 组患者 rhGH 使用剂量显著高于 GHD 组,而本研究中两组患者在 12 个月治疗期间 rhGH 的使用剂量无显著差异。本研究证实 GHD 患者给予及时补充 rhGH 后会出现追赶性生长,

ISS 患者给予 rhGH 后仍有效。

尽管 rhGH 的临床应用时间长、安全性较高,但仍有可能出现不良反应,主要包括注射部位红肿、影响糖脂代谢、骨骼改变(脊柱侧弯、股骨头骺部滑出和坏死)、甲状腺功能减退等<sup>[15]</sup>。GH 可能通过以下机制对糖脂代谢产生影响:GH 可抑制脂肪和肌肉组织摄取葡萄糖,促进糖异生和糖原分解;刺激肝脏等产生 IGF 以调节胰岛素的敏感性;与升糖激素协同从而调节血糖水平<sup>[16]</sup>。据文献报道,GHD 患者甲减的发生率约 23.4% ~ 25.0%<sup>[17]</sup>。我国杨丽萍等<sup>[18]</sup>和高志华等<sup>[19]</sup>的研究发现矮小儿童使用 rhGH 治疗后,极少数患者会出现短暂性头痛、空腹血糖升高及肝酶一过性升高的不良反应,但未见甲状腺功能异常;万乃君等<sup>[20]</sup>的研究发现治疗过程中出现甲减,这同我们的研究一致。治疗期间发生甲减可能的机制在于 rhGH 治疗期间,对甲状腺激素的需求量增大,患者可能早已存在下丘脑-垂体-甲状腺轴功能缺陷,应用外源性 GH 后,使中枢性甲状腺功能减退表现出来;此外 rhGH 治疗促使 T<sub>4</sub> 在外周转化 T<sub>3</sub> 增多,以及患者的生长抑素分泌增加,使促甲状腺激素(TSH)分泌受到抑制<sup>[21]</sup>。且甲状腺功能减退多发生在初始治疗的 6 个月内,所以提醒临床医生们在对矮小症患者的治疗过程中应注意定期复查相关指标,监测可能发生的不良反应,并及时处理。

综上所述,rhGH 治疗 GHD、ISS 的临床疗效确切,可有效促进患者生长,在治疗 3 个月 after IGF-1 平稳增长。但 IGF-1 水平并非越高越好,高水平 IGF-1 可能会引起肿瘤的发生,所以在临床工作中我们应及时监测 IGF-1 水平,根据 GV、IGF-1 及体重调整 rhGH 用量。本研究中由于同年龄段正常儿童和矮小症且未进行 rhGH 治疗的患者无法获得长期的随访,所以未能纳入并进行比较,在后续的研究中我们会进行更加精心的设计来规避以上局限性。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 武苏, 汪素美, 朱子阳, 等. 2132 例矮小症患者病因及骨龄分析[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(8):730-733.

[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, 梁雁. 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.

[4] 郭冰冰, 蒋新液, 卫雅蓉, 等. 中国儿童青少年生长迟缓患病率 Meta 分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(3):296-300.

[5] Soliman A, Rogol AD, Elsiddig S, et al. Growth response to growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency (GHD) and those with idiopathic short stature (ISS) based on their pretreatment insulin-like growth factor 1 (IGFI) levels and at diagnosis and IGFI increment on treatment[J]. *Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(10):1263-1271.

[6] 林汉华, 刘静. 生长激素在矮身材儿童中的临床应用[J]. 临床内科杂志, 2008, 25(9):590-593.

[7] Wit J, Kamp G, Oostdijk W. Towards a Rational and Efficient Diagnostic Approach in Children Referred for Growth Failure to the General Paediatrician[J]. *Hormon Research in Pediatrics*, 2019, 91(4):1-18.

[8] Iggab C, Cm A, Tlc D, et al. Relationship between IGF-1 and body weight in inflammatory bowel diseases: Cellular and molecular mechanisms involved - Science Direct [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144:112239.

[9] 张会丰, 王卫平. 儿童、青少年骨健康: 骨纵向生长、骨塑造和骨再造[J]. 中国儿童保健杂志, 2011, 19(4):299-300.

[10] Felício JS, Janaú LC, Moraes MA, et al. Diagnosis of Idiopathic GHD in Children Based on Response to rhGH Treatment: The Importance of GH Provocative Tests and IGF-1 [J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10:638.

[11] Inzaghi E, Reiter E, Gianfarani S. The Challenge of Defining and Investigating the Causes of Idiopathic Short Stature and Finding an Effective Therapy [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(2):1-13.

[12] Kim SA, Choe YR, Yang EM, et al. Comparison of Growth Hormone Treatment in Patients with Idiopathic Short Stature and Idiopathic Growth Hormone Deficiency [J]. *Chonnam Med J*, 2014, 50(2):63-66.

[13] Schena L, Meazza C, Pagani S, et al. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short non-growth hormone-deficient children [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(2):197-201.

[14] Hou L, Liang Y, Wu W, et al. Comparison of the efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating idiopathic short stature and growth hormone deficiency in children - ScienceDirect [J]. *Growth Horm IGF Res*, 2020, 53-54:101331.

[15] Wong K, Levitsky LL, Misra M. Predictors and Growth Consequences of Central Hypothyroidism in Pediatric Patients Receiving Recombinant Human Growth Hormone [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010, 23(5):451-461.

[16] Xu R, Zhu H, Zhang C, et al. Metabolomic analysis reveals metabolic characteristics of children with short stature caused by growth hormone deficiency [J]. *Clin sci (Lond)*, 2019, 133(6):777-788.

[17] Nataliya Z, Violeta I, Julia S, et al. Long-Acting CTP-Modified hGH (MOD-4023): Results of a Safety and Dose-Finding Study in GHD Children [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017(5):1578-1587.

[18] 杨丽萍, 宇根于, 谢宇飞. 重组人生长激素在儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症治疗中的临床应用 [J]. 中国药物与临床, 2021, 21(11):1849-1851.

[19] 高志华. 皮下注射重组人生长激素治疗小儿生长激素缺乏症与特发性矮小症的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(15):81-83.

[20] 万乃君, 张田, 张金, 等. 长效重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症的有效性 & 安全性研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(7):755-758, 771.

[21] Kucharska AM, Witkowska-Sędek E, Rumińska M, et al. Thyroid Hormone Changes Related to Growth Hormone Therapy in Growth Hormone Deficient Patients [J]. *J Clin Med*. 2021, 10(22):5354.

(收稿日期:2024-01-30)

(本文编辑:李丹青)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.016

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.016

## · 病例报告 ·

## 自发性膀胱痿伴尿性腹腔积液导致假性肾衰竭一例

王雯瑾 陈文慧 赵雪千

[关键词] 膀胱痿; 尿性腹腔积液; 假性肾衰竭

[中图分类号] R694+.6 [文献标识码] B

患者,男,55岁,因“无尿伴腹胀6日”于2021年12月27日入院。患者6天前无明显诱因出现排尿困难,伴一过性腹痛及血尿,在诊所行抗感染治疗后逐渐出现无尿,伴腹胀不适、恶心、频繁呕吐,呕吐物为胃内容物,无呕血、头晕、头痛,无发热、胸闷、心慌、腹泻等症状。入院当日至我院急诊科就诊,血生化提示尿素氮51.6 mmol/L,肌酐1500.6 μmol/L,收入我科进一步诊治。既往有高血压病史10余年,长期口服硝苯地平缓释片(10 mg 每日2次),血压控制尚可。既往有前列腺增生、前列腺炎病史,否认乙肝、结核等传染病病史,否认药物、食物过敏史。入院体格检查:T 36.8℃,R 20次/分,P 130次/分,Bp 142/104 mmHg,神清,皮肤黏膜无黄染,无出血点及皮疹,全身

浅表淋巴结未及肿大。颜面部无水肿,心肺听诊无明显异常,腹部膨隆,无明显压痛及反跳痛,肝、脾触诊不满意,移动性浊音阳性,双肾区无压痛及叩击痛,双下肢无明显水肿。入院后查血常规:WBC计数 $20.51 \times 10^9/L$ ,Hb 161 g/L,中性粒细胞计数 $18.77 \times 10^9/L$ ,PLT计数 $499.0 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比率91.6%。肝功能正常。肾功能:肌酐1500.6 μmol/L,尿素氮51.6 mmol/L,尿酸1075 μmol/L,二氧化碳结合力9.8 mmol/L(23.0~29.0 mmol/L,括号内为正常参考值范围,以下相同)。电解质:血钠129.0 mmol/L,血氯95.5 mmol/L。C反应蛋白65.33 mg/L。输血前4项(乙肝、丙肝、艾滋、梅毒)检查结果均为阴性。心电图结果示窦性心动过速。全腹CT结果示1.两侧肾盂囊状扩张,壶腹型肾盂?2.腹盆腔大量积液;3.前列腺增生。入院诊断:1.肾功能异常原因待查:急性肾损伤?慢性肾衰竭?2.腹腔积液原因待查:肝源性?肾源性?其他?3.高血压3级高危;4.代谢性酸中毒;5.电解质紊乱(低钠血症、低氯

基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021F074)

作者单位:441000 湖北襄阳,湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院肾内科