

[妇幼营养研究]

生长激素联合营养治疗对特发性矮小症患儿
身体机能指标的影响古佳露¹, 孙思媛¹, 高雪婷¹, 王 雯¹, 蔡 娜²

(西北妇女儿童医院 1. 儿童保健科; 2. 医学遗传中心, 陕西 西安 710061)

[摘要]目的 探讨重组人生长激素(rhGH)联合营养治疗对特发性矮小症(ISS)患儿身体机能指标的影响。方法 选取2019年1月至2021年1月在西北妇女儿童医院治疗的102例5~12岁ISS患儿为研究对象,依据治疗方案将其分为对照组($n=46$)与实验组($n=56$);对照组采取饮食、行为指导常规治疗,实验组在其基础上加用 rhGH 皮下注射。比较两组患儿治疗前和治疗1年后体格相关指标(身高、体重、身高年增长速度及骨龄)、生长因子水平[胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)]及骨代谢相关指标[血清维生素 D₃(25-OH-D₃)、骨碱性磷酸酶(BAP)及骨钙素(OC)]的差异;并比较两组患儿不良反应的发生情况。结果 治疗1年后,两组患儿身高、体重、身高年增长速度和骨龄均明显高于治疗前($t=-12.36\sim-4.01, P<0.05$),且实验组患儿身高、体重、身高年增长速度较对照组均明显升高(t 值分别为5.75、5.59、23.07, $P<0.05$),差异均有统计学意义。治疗1年后,两组患儿25-OH-D₃、BAP和OC水平均明显高于治疗前($t=-15.68\sim-3.49, P<0.05$),且实验组患儿25-OH-D₃、BAP和OC水平较对照组均明显升高(t 值分别为2.29、9.17、3.07, $P<0.05$),差异均有统计学意义。治疗1年后,两组患儿IGF-1和IGFBP-3水平均明显高于治疗前($t=-23.49\sim-4.12, P<0.05$),且实验组患儿IGF-1和IGFBP-3水平较对照组均明显升高(t 值分别为10.57和3.38, $P<0.05$),差异均有统计学意义。实验组不良反应发生率(16.07%)高于对照组(4.35%),但差异无统计学意义($\chi^2=3.61, P>0.05$)。结论 rhGH联合营养治疗ISS患儿疗效显著,且安全性良好,值得临床推广。

[关键词]生长激素;特发性矮小症;骨代谢;生长因子

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.02.009

[中图分类号]R179

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2024)02-0059-05

Effects of growth hormone combined with nutritional therapy on physical
function indexes in children with idiopathic short statureGU Jialu¹, SUN Siyuan¹, GAO Xueting¹, WANG Wen¹, CAI Na²(1. Department of Children Health; 2. Medical Genetics Center, Northwest Women's and
Children's Hospital, Shaanxi Xi'an 710061, China)

[Abstract] Objective To investigate the effect of recombinant growth hormone (rhGH) treatment with combined nutritional therapy on physical function indexes in children with idiopathic short stature (ISS). Methods A total of 102 children aged 5-12 years with ISS treated in Northwest Women's and Children's Hospital from January 2019 to January 2021 were selected as study subjects, and were divided into a control group ($n=46$) and an experimental group ($n=56$) according to the treatment plan. The control group received routine treatment with dietary and behavioral guidance. The experimental group was additionally injected with rhGH subcutaneously. The physical related indexes (height, weight, growth velocity and bone age), growth factors levels [insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3)] and bone metabolism related indexes [serum 25-hydroxy-vitamin D₃ (25-OH-D₃), bone-specific alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin (OC)] were compared before and after one year's treatment between the two groups. The incidences of adverse reactions were also compared between the two groups. Results After 1 year of treatment, both groups of patients showed significant increases in height, weight, growth velocity, and bone age compared to before treatment ($t=-12.36\sim-4.01, P<0.05$). The experimental group exhibited significantly higher increases in these parameters compared to the control group ($t=5.75, 5.59$ and $23.07, P<0.05$), and the differences were statistically significant. The levels of 25-OH-D₃, BAP, and OC in both groups were significantly higher than those before treatment ($t=-15.68\sim-3.49, P<0.05$), with the experimental group showing significantly higher levels compared to the control group ($t=2.29, 9.17$ and $3.07, P<0.05$), and the differences were statistically significant. The levels of IGF-1 and IGFBP-3 in both groups were significantly higher than before treatment ($t=-23.49\sim-4.12, P<0.05$), with the experimental group exhibiting significantly

[收稿日期]2022-12-15

[基金项目]国家自然科学基金资助项目(81301869);陕西省青年科技新星计划资助项目(2016KJXX-23)

[作者简介]古佳露(1988—),女,主治医师,硕士,主要从事食物过敏、生长发育、营养与喂养等儿童保健工作。

[通讯作者]蔡 娜,副主任技师。

higher levels compared to the control group ($t=10.57$ and 3.38 , $P<0.05$), and the differences were statistically significant. The incidence of adverse reactions in the experimental group (16.07%) was higher than the control group (4.35%), but the difference was not statistically significant ($\chi^2=3.61$, $P>0.05$). **Conclusion** rhGH combined with nutrition therapy in ISS children is effective and safe, and is worthy of clinical promotion.

[Key words] growth hormone; idiopathic short stature; bone metabolism; growth factors

矮小症是指身高在同年龄、同性别、同种族健康儿童平均身高的 2 个标准差 ($-2SD$) 以下或第 3 百分位以下^[1]。在我国,对儿童及青少年进行现况调查发现矮小症发病率约为 3.16%^[2],是临床中常见的一种疾病。特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是一类不明原因导致身材矮小的统称,是儿童中常见与遗传、环境相关的且发病机制复杂的代谢性疾病^[3]。身材矮小严重地影响了儿童及其成年后的身心健康^[4-5]。ISS 的治疗包括加强体育锻炼,尤其是伸长性运动、户外阳光照射、注意营养均衡,科学拟定食谱以促进生长等一般治疗和重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)的皮下注射^[2-3]。目前, rhGH 是治疗 ISS 的主要临床用药,其作用机制是通过调节个体内分泌激素的分泌,使其作用于骨骼和肌肉,促进患儿身高和体重的增长^[6-7]。但该治疗方案尚存争议^[8],所以临床 rhGH 对 ISS 的治疗效果及安全性还需进一步研究验证。本研究探讨了 rhGH 对 ISS 患儿身体机能指标的影响及用药后的不良反应,以期为 ISS 的治疗提供更多的临床数据支持。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在西北妇女儿童医院治疗的 102 例 ISS 患儿为研究对象。依据治疗方案将其分为对照组($n=46$)与实验组($n=56$)。本研究所有患儿家属均知情并签署知情同意书。

纳入标准:①所有患儿均符合 ISS 的诊断,诊断标准依据《诸福棠实用儿科学》^[9];②出生时身高和体重均在正常范围内(身高:45~53cm,体重:2.5~4.0kg);③患儿均为初次治疗,治疗前未使用过 rhGH 类似药物;④年龄为 5~12 岁;⑤患儿及其家属依从性良好。排除标准:①有严重先天性心肺疾病和/或肝肾功能障碍;②营养不良造成的发育迟缓;③患有染色体疾病、遗传性代谢类疾病或甲状腺功能异常及各类慢性疾病导致的生长迟缓;④合并骨骼疾病、佝偻症。

本研究通过西北妇女儿童医院医学伦理委员会批准(批号:2023-050)。

1.2 方法

1.2.1 对照组的治理

给予对照组患儿常规营养、行为干预治疗,由医院有经验的主任医师为患儿制定干预方案,包括营养指导、运动体操、睡眠管理。具体为:制定合理的饮食方案(每日进食高蛋白、高维生素食物,每日饮用适量牛奶),保证适量的钙、维生素及蛋白质等营养摄入;保证患儿每日睡眠时间 $\geq 10h$;建议每日至少保证 60min 中等至较高强度的有氧运动,每周至少进行 3 天增强肌肉和骨骼的高强度运动,并且嘱咐家长督促完成,确保每位患儿均能严格执行医嘱,治疗为期 1 年。

1.2.2 实验组的治理

在常规营养、行为干预的基础上,予以实验组患儿 rhGH 皮下注射(国药准字 S20050025,每瓶规格:30IU/10mg/3mL)治疗,每日睡前 30min 腹部脐周行皮下注射,剂量为 $(0.15\sim 0.20)IU \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,每日 1 次,治疗为期 1 年。

1.3 观察指标

1.3.1 生长情况

观察身高、体重(治疗前后)、身高年增长速度、骨龄(治疗前后)。由一位医师使用同一测量仪对身高和体重进行测量,测量前校准仪器。身高测量方法要点:患儿以立正的姿势站立,要求枕部、臀部与足跟成一条直线,手指并拢,双手自然下垂,足跟靠拢,脚尖分开 45° ,挺胸收腹,测量读数精确到 0.1cm。体重测量方法要点:空腹体重,测量读数精确到 0.1kg。采用 X 线片对患儿进行手位骨龄检查,根据 Greulich-Pyle 手、腕骨龄图谱法给出骨龄值,记录治疗前、后骨龄的变化情况。

计算身高年增长速度($cm/年$)=(治疗结束身高-治疗开始身高)/治疗时间。

1.3.2 生长因子骨代谢相关指标

收集所有患儿晨空腹静脉血 5mL,使用离心机

3 000rpm 分离血清,10min 后取出低温保存。采用化学发光免疫分析法检测胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3,IGFBP-3)水平。采用电化学发光法检测骨钙素(osteocalcin,OC)、血清维生素 D₃(25-OH-D₃)及骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase,BAP)水平。采用由上海酶联生物有限公司生产的试剂盒,检测程序均严格遵循仪器及试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 不良反应情况

观察两组患儿骨骼疼痛、头痛、甲状腺功能异常、暂时性空腹血糖值升高等不良反应情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计学软件完成数据的处理及分析,计数资料以例数(百分率)[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;对所有计量资料先行正态性检验,符合正态分布的计量数据以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)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 两组患儿的一般情况

实验组中,男童占 51.79%(29/56),女童占 48.21%(27/56),年龄为 5~12 岁,平均年龄(8.93±

1.79)岁;对照组中男童占 54.35%(25/46),女童占 45.65%(21/46);年龄为 5~12 岁,平均年龄(8.11±2.07)岁。两组患儿性别分布($\chi^2=0.07,P=0.80$)、年龄($t=1.10,P=0.20$)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前两组患儿身高、体重、身高年增长速度、骨龄、骨代谢和生长因子相关指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1、表 2、表 3,两组具有可比性。

2.2 两组患儿治疗前后的生长情况

治疗前,两组患儿身高、体重、身高年增长速度和骨龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 年后,两组患儿身高、体重、身高年增长速度和骨龄均明显高于治疗前($t=-12.36 \sim -4.01,P<0.05$),且实验组患儿身高、体重、身高年增长速度较对照组均明显升高($t=5.59 \sim 23.07,P<0.05$),差异均有统计学意义,但骨龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 两组患儿治疗前后骨代谢相关情况

治疗前,两组患儿 25-OH-D₃、BAP 和 OC 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 年后,两组患儿 25-OH-D₃、BAP 和 OC 水平均明显高于治疗前($t=-15.68 \sim -3.49,P<0.05$),且实验组患儿 25-OH-D₃、BAP 和 OC 水平较对照组均明显升高($t=2.29 \sim 9.17,P<0.05$),差异均有统计学意义,见表 2。

表 1 两组患儿治疗前后身高、体重、身高年增长速度及骨龄的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Contrast the differences in height,weight,growth velocity and BA between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	身高(cm)		t	体重(kg)		t	身高年增长速度(cm/年)		t	骨龄(岁)		t
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
实验组	56	112.14±5.61	122.58±4.78	-11.29*	23.14±2.44	28.37±2.63	-7.38*	3.34±0.65	9.47±1.36	-12.36*	7.64±1.24	8.57±0.87	-4.51*
对照组	46	112.56±4.59	116.87±5.22	-5.46*	23.48±1.39	25.64±2.21	-4.65*	3.46±0.98	4.12±0.87	-4.01*	7.76±1.32	8.43±0.43	-4.32*
t		0.41	5.75		0.84	5.59		0.69	23.07		0.45	0.99	
P		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	>0.05	

注: *与治疗前相比 $P < 0.05$ 。

表 2 两组患儿治疗前后骨代谢相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Contrast the related indexes of bone metabolism between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	25-OH-D ₃ (ng/mL)		t	BAP(IU/L)		t	OC(μ g/L)		t
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
实验组	56	25.55±5.34	30.87±5.63	-5.12*	215.85±28.65	249.57±27.66	-15.68*	12.54±16.24	21.37±4.67	-9.90*
对照组	46	25.32±5.30	28.38±5.23	-3.49*	211.61±27.87	224.52±20.45	-10.39*	12.39±15.72	19.43±10.63	-6.49*
t		0.22	2.29		0.21	9.17		0.05	3.07	
P		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	

注: *与治疗前相比 $P < 0.05$ 。

2.4 两组患儿治疗前后生长因子相关情况

治疗前,两组患儿 IGF-1 和 IGFBP-3 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 1 年后,两组患儿 IGF-1 和 IGFBP-3 水平均明显高于治疗前($t = -23.49 \sim -4.12, P<0.05$),且实验组患儿 IGF-1 和 IGFBP-3 水平较对照组均明显升高(t 值分别为 10.57 和 3.38, $P<0.05$),差异均有统计学意义,见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后生长因子相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Contrast the insulin-like growth factors before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	IGF-1(ng/mL)		<i>t</i>	IGFBP-3(μ g/mL)		<i>t</i>
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
实验组	56	154.64 $\pm$ 22.82	268.61 $\pm$ 44.74	-23.49 *	3.58 $\pm$ 1.75	5.74 $\pm$ 2.06	-7.44 *
对照组	46	156.73 $\pm$ 25.41	185.73 $\pm$ 31.69	-14.51 *	3.31 $\pm$ 1.61	4.52 $\pm$ 1.46	-4.12 *
<i>t</i>		0.44	10.57		0.80	3.38	
<i>P</i>		>0.05	<0.05		>0.05	<0.05	

注: *与治疗前相比 $P<0.05$ 。

表 4 两组患儿不良反应发生率的比较 [$n(\%)$]

Table 4 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [$n(\%)$]

组别	例数(n)	甲状腺功能异常	血糖升高	骨骼疼痛	头痛	总不良反应发生率
实验组	56	3(5.36)	3(5.36)	1(1.79)	2(3.57)	9(16.07)
对照组	46	0	1(2.17)	1(2.17)	0	2(4.35)
χ^2						3.61
<i>P</i>						0.06

3 讨论

3.1 营养干预可促进儿童生长发育,加用 rhGH 疗效更显著

身高是评估儿童生长发育、营养水平及健康状况的重要指标。遗传、营养、生活方式及内分泌等因素都是儿童生长发育的影响因素^[10]。ISS 是一类不明病因导致的矮身材的统称,包括体质性青春发育延迟和家族性矮身材等,其发病机制尚不明确^[1,10]。身材矮小会影响患儿认知能力和社交能力,且影响儿童性格的发展^[1]。目前临床上常用的方法有营养治疗和药物治疗。均衡的营养、适量的运动、充足的睡眠等均是儿童生长发育的重要因素。本研究显示,对照组通过合理饮食和生活行为干预 1 年后,患儿的身高、体重均显著高于治疗前,且身高年增长速度由治疗前的(3.46 $\pm$ 0.98)cm,增长为治疗后的(4.12 $\pm$ 0.87)cm,差异具有统计学意义,提示合理的营养支持可以促进个体身高增长、生长速度加快。但治疗后身高年增长速度仍不够理想,与文献报道

2.5 两组不良反应情况

实验组患儿出现甲状腺功能异常 3 例、血糖升高 3 例、骨骼疼痛 1 例及头痛 2 例,不良反应发生率为 16.07%(9/56);对照组患儿出现血糖升高 1 例、骨骼疼痛 1 例,不良反应发生率为 4.35%(2/46),实验组不良反应发生率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

的营养治疗存在周期长、儿童身体差异大,使治疗方案存在一定的局限性,不能有效地缓解 ISS 的临床结果^[11]相一致。

rhGH 是人工合成激素,与内源性生长激素有相似的功能,其可以通过调节患儿体内的内分泌水平促进身高增长,目前广泛应用于 ISS 的治疗中。本研究中实验组将 rhGH 联合营养、生活方式等支持干预应用于 ISS 患儿的治疗,与刘鸿丽等^[12]的研究结果类似,本研究结果显示,与治疗前和治疗后对照组比较,治疗后实验组患儿身高、身高年增长速度、骨代谢相关指标和生长因子相关指标均显著增高,提示 rhGH 对治疗 ISS 患儿的生长发育起到了明显的促进作用,对 ISS 患儿治疗效果良好。

3.2 rhGH 联合营养支持可改善骨代谢指标,有利于促进 ISS 患儿的生长

本研究显示,两组患儿治疗 1 年后,血清 25-OH-D₃、BAP 及 OC 水平均明显升高,且实验组均明显高于对照组,与蔡琴燕等^[13]的研究结果相似。BAP 和 OC 水平能反应骨形成情况,是骨代谢

中重要的指标,血清 BAP 和 OC 水平的增加表明骨骼生长速度加快^[14]。本研究显示,rhGH 治疗可改善骨代谢指标,加快骨形成和骨吸收,促进骨骼发育和个体的生长。

生长激素-IGF-1 轴是调控儿童生长发育的重要信号轴。IGF-1 能够刺激垂体促进内源性生长激素的分泌;rhGH 能够作用于肝脏,促进 IGF 分泌;另外,IGF-1 在人体的主要运载体是 IGFBP-3,IGFBP-3 通过与 IGF-1 结合,可将 IGF-1 输送至靶向器官发挥生理功能^[15-16]。IGF-1 和 IGFBP-3 具有强大的生物学活性,可以有效控制细胞的生长,帮助器官和组织发育,促进蛋白质合成及骨骼形成。同样,维生素 D 能促进成骨细胞增殖,可作为软骨细胞与生长激素-IGF-1 轴的纽带^[11],经肝脏代谢为 25-OH-D₃后可促进肠道对钙磷的吸收,调节骨骼钙磷平衡,促进骨骼纵向生长^[17]。本研究显示,通过 rhGH 治疗后,25-OH-D₃、IGF-1 和 IGFBP-3 水平较治疗前和对照组均明显升高,这些指标的升高可能在 rhGH 促进 ISS 患儿生长发育中起一定的作用。另外,与张燕等^[18]的研究结果类似,本研究显示,联合 rhGH 治疗的患儿与常规营养干预患儿不良反应的发生率比较差异无统计学意义,提示 rhGH 的使用安全可靠。

综上所述,rhGH 联合营养支持治疗 ISS 患儿对改善生长落后的状况有显著疗效,能明显促进患儿骨骼发育,改善骨代谢指标,提高了 IGF-1 和 IGFBP-3 水平,有利于促进患儿的生长,且安全性良好。

[参考文献]

[1]班博.特发性矮小症的诊断与治疗[J].济宁医学院学报,2017,40(2):77-81,92.
[2]刘思思,班博,潘慧,等.济宁地区 6~16 岁儿童青少年矮小症患病现况研究[J].中华诊断学电子杂志,2017,5(3):188-191.
[3]Quigley C A,Li Y G,Brown M R,et al.Genetic Polymorphisms associated with idiopathic short stature and first-year response to growth hormone treatment[J].Horm Res Paediatr,2019,91(3):164-174.
[4]Butler G,Turlejski T,Wales G,et al.Growth hormone treatment and health-related quality of life in children and adolescents: a national, prospective, one-year controlled study[J].Clin Endocrinol(Oxf),2019,91(2):304-313.

[5]Drosatou C,Vlachopapadopoulou E A,Bullinger M,et al.Validation of the Greek version of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire [J].J Pediatr Endocrinol Metab,2019,32(3):215-224.
[6]陈立黎,朱高慧,熊丰,等.重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症远期疗效分析[J].儿科药科学杂志,2018,24(6):13-16.
[7]Deodati A,Cianfarani S.The rationale for growth hormone therapy in children with short stature[J].J Clin Res Pediatr Endocrinol,2017,9(Suppl 2):23-32.
[8]Cutfield W S,Albert B B.Growth hormone treatment for idiopathic short stature [J].Pediatr Endocrinol Rev,2018,16(Suppl 1):113-122.
[9]江载芳,申昆玲,沈颖,等.诸福棠实用儿科学[M].8 版.北京:人民卫生出版社,2015:305-306.
[10]Rogol A D,Hayden G F.Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents[J].J Pediatr,2014,164(5 Suppl):S1-S14.e6.
[11]田金富,李芳,赵娜,等.重组人生长激素联合营养支持对特发性矮小症患儿身体构成和血清 IGF-1 水平的影响[J].罕见疾病杂志,2022,29(7):105-106,112.
[12]刘鸿丽,张晶,李凤侠.rhGH 治疗特发性矮身材患儿的疗效及对 IGF-1 水平的影响[J].中国妇幼健康研究,2021,32(12):1867-1870.
[13]蔡琴燕,李金水.重组人生长激素对特发性矮小症儿童的治疗效果及对胰岛素样生长因子和骨代谢的影响[J].慢性病学杂志,2020,21(10):1523-1525,1528.
[14]Heshamat R,Qorbani M,Mozafarian N,et al.Economic inequality in prevalence of underweight and short stature in children and adolescents:the weight disorders survey of the CASPIAN-IV study[J].Arch Endocrinol Metab,2021,64(5):548-558.
[15]郑一波,徐金亮.基因重组人生长激素治疗不同年龄矮小症的效果及对骨代谢,胰岛素样生长因子-1,维生素 D₃ 的影响[J].中国基层医药,2021,28(4):500-503.
[16]王喜平,刘珍珍,陆扬,等.生长激素-胰岛素样生长因子-1 轴与儿童矮小症关系研究[J].临床军医杂志,2019,47(8):859-860,862.
[17]钱昊,俞艳梅,吴琪,等.矮小症儿童骨密度与血清维生素 D IGF-1 IGFBP-3 的相关性分析[J].河北医学,2022,28(7):1148-1152.
[18]张燕,蒋群.rhGH 对青春期特发性矮小症患儿生长发育的影响[J].中国妇幼健康研究,2019,30(9):1133-1136.

[专业责任编辑:史晓薇]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:孙兰迪]