

重组人生长激素治疗小于胎龄儿持续矮小的疗效观察

龚海红,张丽娜,凌 岚

(南京医科大学第一附属医院儿科,江苏 南京 210036)

[摘要] 目的:观察重组人生长激素(rhGH)治疗小于胎龄儿(SGA)持续矮小的疗效和安全性。方法:17例出生时为SGA且目前诊为矮小的患儿,随机分为2组,每晚睡前1h皮下注射rhGH,低剂量组8例,0.1 U/(kg·d),高剂量组9例,0.2 U/(kg·d),观察12个月。结果:17例患儿身高由治疗前(96.34 ± 8.94)cm增至治疗后的(107.32 ± 9.58)cm,骨龄(BA)由治疗前的(2.39 ± 1.28)岁增至(3.64 ± 1.76)岁,年龄对应身高标准差积分(HtSDSCA)治疗前-3.04 ± 0.79增至治疗后-1.89 ± 0.79,生长速率(GV)由治疗前(4.59 ± 0.87)cm/年增至治疗后(11.24 ± 1.91)cm/年,预测身高(PAH)由治疗前(147.24 ± 5.70)cm,增至治疗后(153.53 ± 6.17)cm。两组患儿治疗前后的变化差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不同剂量组均有促生长作用,无统计学差异。结论:rhGH对SGA持续矮小患儿有促生长作用,使其达到追赶生长,且不良反应少。

[关键词] 重组人生长激素;小于胎龄儿;身高;骨龄

[中图分类号] R725.8

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)02-263-02

doi: 10.7655/NYDXBNS20130228

小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 在我国的发生率约为 7.5%, 持续矮小发生率为 3%~10%, 其中约有半数最终发展为成人身材矮小。2001 年美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药物评审局(EMEA)都正式批准重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于 2 岁时未能实现追赶生长的 SGA 矮小儿童的治疗。本院 2010 年 3 月~2011 年 12 月治疗 17 例出生时为 SGA 目前诊为矮小症用 rhGH 治疗达 12 个月并按时随访的患儿, 现分析如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2010 年 3 月~2011 年 12 月在本院治疗的 17 例出生时为 SGA 目前诊为矮小的患儿 (出生时胎龄 ≥ 37 周, 出生体质量低于同胎龄儿平均体质量的第 10 百分位数), 出生后 2 年内没有实现追赶生长, 目前身高低于同地区同年龄同性别儿童身高的 2 倍标准差 [以中国 9 城市 0~18 岁儿童体格发育调查研究数据 (2005 年) 中的身高数据为标准]; 男 6 例, 女 11 例。入组时年龄男 2~7 岁, 女 2~6 岁, 为青春前期 (Tanner I 期); 骨龄 \leq 年龄; 糖调节功能正常 (空腹血糖 < 5.6 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L); 排除全身系统性疾病及遗传代谢疾病、染色体病等, 任一项生长激素激发试验, 血清生长激素峰值 > 10 ng/ml。从未接受过生长激素治疗。

1.2 方法

入选病例通过刮卡随机分为两组, 每晚睡前 1 h 皮下注射 rhGH (长春金赛药业有限责任公司研发的赛增水剂)。低剂量组 8 例, 0.1 U/(kg·d), 高剂量组 9 例, 0.2 U/(kg·d)。连续观察 12 个月, 每 3 个月复查身高、体质量及一般体检, 并测甲状腺功能; 每 6 个月测骨龄 (BA)、血生化、空腹及餐后血糖、血清胰岛素及胰岛素样生长因子 (IGF-1) 等。以身高、体质量、BA、预测成年身高 (PAH)、生长速率 (GV) 及年龄对应的身高标准差积分 (HtSDSCA) 等作为评估标准分析治疗前后的变化。BA 按 G-P 图谱法评估, PAH 按 BA 预测身高。

1.3 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件, 所有数据以 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 均数比较采用配对 t 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗后身高、BA、GV 及 HtSDSCA 均有明显改善 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表 1)。低剂量组平均年龄 4.6 岁, 平均骨龄 2.8 岁, 高剂量组平均年龄 5.3 岁, 平均骨龄 2.3 岁, 在身高、体质量及遗传靶身高等方面, 两组间差异均无统计学意义。两个不同剂量组治疗, 身高均有明显增加, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。体质量在治疗前后无明显差异。

治疗期间未观察到严重不良反应, 个别患儿甲

甲状腺功能检查有一过性促甲状腺激素(TSH)升高,未予治疗,再次检查时自行恢复正常。有 8 例患儿共出现 10 次餐后胰岛素升高,其中 4 例治疗前升

高,4 例出现餐后血糖轻微升高(均 < 7.8 mmol/L),未予处理,随访检查下降至正常,无空腹血糖增加,所有患儿糖化血红蛋白均正常。

表 1 生长激素治疗前后指标的比较

观察指标	治疗前	治疗 12 个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
身高(cm)	96.34±8.94	107.32±9.58	3.97	< 0.01
体质量(kg)	14.40±1.53	14.27±1.21	0.69	> 0.05
BA(岁)	2.39±1.28	3.64±1.76	2.57	< 0.05
HtSDSCA	-3.04±0.79	-1.89±0.79	3.64	< 0.01
GV(cm/年)	4.59±0.87	11.24±1.91	12.35	< 0.01
PAH(cm)	147.24±5.70	153.53±6.17	2.11	< 0.05

表 2 不同剂量生长激素治疗身高增长的变化
(cm)

治疗时间(月)	0.1 U/(kg·d)	0.2 U/(kg·d)	<i>P</i> 值
~3	3.50±0.65	3.58±0.58	> 0.05
~6	2.40±0.45	2.80±0.73	> 0.05
~9	2.34±0.45	2.47±0.66	> 0.05
~12	2.26±0.58	2.34±0.56	> 0.05

3 讨论

出生为 SGA 的儿童 85% 在 2 岁时达到追赶生长,约 15% 的 SGA 未能实现追赶生长,其中约 50% 将发展为成人矮身材^[1]。SGA 发展为成人矮身材的危险性是正常儿童的 5~7 倍。SGA 矮小儿童进行生长激素激发试验显示多数为生长激素分泌不缺乏,但因为早期即出现生长缓慢,对其心理健康造成较大不良影响。正常青春期前儿童生长速率 5~7 cm/年,本组生长激素治疗的 SGA 矮小症儿最多年增长 14.4 cm,平均 11.0 cm,均有明显的促生长作用,达到追赶生长,缩小与同龄儿童的差距,对矮小儿童体格和心理健康均为有利的影响。且不论治疗剂量多少,都有较好的疗效。国外大量的研究已经证实,使用生长激素治疗 SGA,治疗 2 年后 70% 儿童的身高可以达到正常范围,治疗 10 年后 91% 的儿童身高达到正常范围^[2]。

由于 SGA 矮小儿童被诊断时年龄小,治疗的安全性更受关注,本组生长激素主要的不良反应如水钠潴留、股骨头滑脱、颅内压增高等均未发现。研究显示生长激素治疗可引起剂量依赖性胰岛素水平升高,胰岛素敏感性降低,停药后可恢复正常,但患儿血糖及糖化血红蛋白始终正常^[3]。本组部分患儿曾有一过性血糖及胰岛素水平异常,但在随访中均自行降至正常,且糖化血红蛋白均正常。由于未治疗的 SGA 矮小儿童本身即存在胰岛素抵抗现象,有发展为成年糖尿病的风险,因此对 rhGH 治疗 SGA 这一不良反应尤其应予以重视,在生长激素用药期

间和停药后的较长时间内都应密切监测空腹胰岛素、血糖和糖化血红蛋白水平。国外多年的应用经验显示生长激素治疗 SGA 矮小儿童无论剂量多少以及治疗时间长短,均具有良好的疗效及安全性^[4-5]。有研究显示 rhGH 对于 SGA 矮小儿童的长期治疗,高剂量比低剂量对成年终身高的改善疗效更好^[5-6]。本组两个不同剂量的治疗效果无显著性差异,可能与病例少有关,有待于更大样本更长时间的临床观察予以证实。

为了使 SGA 矮小儿童能得到及时、有效的治疗,使其成人身高正常化,应给予未出现追赶生长的 SGA 矮小儿童早期用生长激素干预治疗。

【参考文献】

- [1] Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for gestational age; short stature and beyond [J]. *Endocrine Rev*, 2007, 28(2): 219-251
- [2] Hokken-Koelega A, van Parenren Y, Arends N, et al. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age[J]. *Horm Res*, 2005, 64(Suppl 3): 95-99
- [3] Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C, et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age[J]. *Pediatr*, 2003, 142(2): 113-116
- [4] Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e519-531
- [5] de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(4): e458-462
- [6] Horikawa R, Tanaka T. Growth hormone treatment in short Japanese children born small for gestational age[J]. *Horm Res*, 2004, 62(Suppl 3): 128-136

【收稿日期】 2012-08-02