

重组人生长激素治疗在改善生长激素缺乏症患者发育及代谢指标方面短期疗效及安全性评价

曾 燕¹, 胡 红²

(¹重庆医科大学附属儿童医院内分泌科, 重庆 400014; ²中国人民解放军后勤工程学院院务部门门诊部, 重庆 401311)

[摘要] 目的:探讨重组人生长激素治疗在改善生长激素缺乏症患者发育及代谢指标方面短期疗效及安全性评价。方法:选取生长激素缺乏症患者 90 例,采用随机数字法将其分成对照组和治疗组,每组各 45 例,对照组不给予任何药物治疗,治疗组给予重组人生长激素治疗,1 年后比较两组患者发育指标改善情况、血清相关指标以及内分泌代谢情况。结果:治疗组治疗后身高和身高生长速度[(124.3 ± 11.3)cm、(9.1 ± 1.8)cm]明显高于对照组[(118.1 ± 10.2)cm、(3.5 ± 0.7)cm, $P < 0.05$];治疗组治疗后胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)以及 IGF-1/IGFBP-3[(183.2 ± 153.2)ng/mL、(5.1 ± 1.1)ng/mL、36.2 ± 3.5]明显高于对照组[(49.2 ± 45.2)ng/mL、(2.8 ± 0.7)ng/mL、17.8 ± 2.4, $P < 0.05$];治疗组治疗后空腹血糖、胃泌素和维生素 D 水平[(5.3 ± 2.1)mmol/L、(108.7 ± 41.2)ng/L、(63.2 ± 7.4)ng/L]明显高于对照组[(4.6 ± 1.9)mmol/L、(96.4 ± 32.4)ng/L、(26.1 ± 2.9)ng/L, $P < 0.05$];治疗组治疗过程中未出现严重不良反应。结论:重组人生长激素短期内能够明显改善儿童生长激素缺乏症患者的发育指标,调节机体的内分泌及代谢状态,安全有效,值得临床推广应用。

[关键词] 基因重组人生长激素;生长激素缺乏症;疗效;安全性;儿童

[中图分类号] R725.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)07-1031-03

doi:10.7655/NYDXBNS20150726

儿童生长激素缺乏症是由于下丘脑或垂体功能障碍,导致生长激素合成或分泌不足,或由于生长激素结构异常或受体缺陷等所导致的生长发育障碍,主要表现为身材矮小、代谢紊乱、神经系统及心肾功能异常等^[1]。重组人生长激素是通过基因工程技术生产出的重组人生长激素,能促进机体骨骼、内脏和全身生长,促进蛋白质合成,已广泛应用于儿童生长激素缺乏症的治疗,但其疗效及安全性尚不完全确定^[2]。为了解重组生长激素治疗儿童生长激素缺乏症临床疗效及安全性,本研究对本院 2010 年 1 月~2013 年 11 月期间收治的 90 例儿童生长激素缺乏症患者进行对照研究,分析其临床疗效及相关代谢指标,现将相关内容报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2010 年 1 月~2013 年 11 月期间本院收治的 90 例儿童生长激素缺乏症患者,所有患者均符合儿童生长激素缺乏症诊断标准^[3]。采用随机数字法将其分成对照组和治疗组,每组各 45 例,其中对照组男 27 例,女 18 例,年龄范围 4~9 岁,平均年龄(7.7 ± 2.3)岁,生长激素激发试验峰值(6.7 ± 1.2)ng/mL,

基础体重(20.3 ± 4.1)kg,骨龄(5.8 ± 1.8)岁。治疗组男 29 例,女 16 例,年龄范围 4~9 岁,平均年龄(7.9 ± 2.1)岁,生长激素激发试验峰值(6.9 ± 1.1)ng/mL,基础体重(20.8 ± 4.3)kg,骨龄(6.0 ± 1.9)岁。两组患者在年龄及性别等一般资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。通过骨的 X 线摄片,根据骨发育的 X 线征象测定骨龄(G-P 图谱法)。入组标准:①身高低于正常参考值 2 个标准差;②骨龄低于实际年龄 2 岁及以上;③智力正常;④染色体检查无异常;⑤无其他异常代谢性疾病。本研究经本院医学伦理委员会讨论研究后通过,两组患者在治疗前家属均签署知情同意书。

1.2 方法

对照组患者不给予任何药物治疗,仅给予患儿及其家属饮食指导;治疗组患者给予国产基因重组生长激素(水剂,长春金赛药业有限责任公司生产)治疗,剂量为 0.1 U/(kg·d),睡前皮下注射,所有患者均给予治疗 1 年。

比较两组患者治疗前后身高、身高生长速度、体重及骨龄变化情况。身高增长速度(cm/年)=[2 次身高测量值之差(cm)/间隔时间(d)]×365。

分别采集两组患者治疗前后清晨空腹状态下

4 mL 肘静脉血,离心处理,并分离出血清,采用酶联免疫法严格参照说明书检测血清中的胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3),仪器为德国西门子全自动化学发光仪及配套原装试剂。比较两组患者治疗前后血清中 IGF-1、IGFBP-3 水平以及 IGF-1/IGFBP-3 比值。

分别比较两组患者治疗前后血糖、胃泌素以及 25-羟基维生素 D₃[25(OH)D₃]代谢改善情况,血糖检测采用葡萄糖氧化酶法,试剂购自试剂宁波慈城生化试剂公司。胃泌素测定采用竞争性放射免疫分析技术,试剂盒购自德国 Diasorin 公司。25(OH)D₃测定采用放射免疫分析法,试剂盒购自比利时 Biosource 公司。

分析治疗组患者治疗的不良反应情况:皮肤红肿和皮疹,肝肾功能损伤,甲状腺功能减退,全身过敏以及脊柱侧弯等。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计分析软件对数据进行统计学处理与分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间计量资料均数的比较采用 *t* 分析。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后发育相关指标比较

表 1 两组患者治疗前后发育相关指标比较

($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	身高(cm)		身高增长速度(cm)		体重(kg)		骨龄(岁)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	114.3 ± 9.8	118.1 ± 10.2	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.7	20.3 ± 4.1	22.8 ± 4.6	5.8 ± 1.8	6.7 ± 2.1
治疗组	115.1 ± 10.1	124.3 ± 11.3	3.5 ± 0.5	9.1 ± 1.8	20.8 ± 4.3	23.7 ± 5.2	6.0 ± 1.9	6.9 ± 2.2
<i>t</i> 值	1.053	2.534	0.875	4.348	0.945	1.975	0.794	0.659
<i>P</i> 值	3.478	0.045	4.043	0.034	3.964	2.974	3.427	3.530

表 2 两组患者治疗前后血清相关指标比较

($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	IGF-1(ng/mL)		IGFBP-3(ng/mL)		IGF-1/IGFBP-3	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38.4 ± 43.2	49.2 ± 45.2	2.3 ± 0.4	2.8 ± 0.7	16.9 ± 2.3	17.8 ± 2.4
治疗组	39.1 ± 34.3	183.2 ± 153.2	2.4 ± 0.5	5.1 ± 1.1	16.5 ± 2.1	36.2 ± 3.5
<i>t</i> 值	1.041	4.914	0.885	4.118	0.815	3.975
<i>P</i> 值	3.743	0.025	4.658	0.042	4.064	0.044

表 3 两组患者血糖、胃泌素和维生素 D 代谢情况比较

($n=45, \bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖(mmol/L)		胃泌素(ng/L)		25(OH)D ₃ (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.5 ± 1.7	4.6 ± 1.9	95.3 ± 31.6	96.4 ± 32.4	24.1 ± 2.5	26.1 ± 2.9
治疗组	4.6 ± 1.8	5.3 ± 2.1	94.6 ± 31.9	108.7 ± 41.2	24.4 ± 2.6	63.2 ± 7.4
<i>t</i> 值	0.053	2.285	0.555	2.348	0.145	2.975
<i>P</i> 值	7.478	0.049	5.233	0.046	7.904	0.039

两组患者治疗前身高、身高生长速度、体重以及骨龄数据比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组治疗后身高和身高生长速度明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组体重和骨龄数据比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者治疗前后血清相关指标比较

两组患者治疗前 IGF-1、IGFBP-3 以及 IGF-1/IGFBP-3 数据比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组患者治疗后 IGF-1、IGFBP-3 以及 IGF-1/IGFBP-3 明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.3 两组患者空腹血糖、胃泌素和维生素 D 代谢情况比较

两组患者治疗前空腹血糖、胃泌素和维生素 D 水平数据比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗组患者治疗后空腹血糖、胃泌素和维生素 D 水平明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 治疗组患者不良反应分析

治疗组中有 4 例出现皮肤注射反应, 主要包括局部皮肤红肿和皮疹, 1 例出现轻度转氨酶升高, 均未进行任何处理, 症状自行缓解, 未影响治疗, 治疗过程中未出现严重甲状腺功能减退、全身过敏以及脊柱侧弯等严重不良反应。无亚临床甲减以及空腹血糖受损发生。

3 讨 论

儿童原发性生长激素缺乏症是儿科常见内分泌疾病,严重影响患儿的身体发育,也给患儿带来了严重的心理负担^[4]。目前,儿童生长激素缺乏症的治疗主要采用生长激素替代治疗,相关研究表明,重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症的疗效较为满意,但是对其治疗使用剂量以及安全性存在一定疑问^[5]。

本研究采用 0.1 U/(kg·d)重组生长激素皮下注射,结果显示,经治疗后 45 例患者的身高和身高生长速度明显高于对照组($P < 0.05$)。表明外源给予生长激素能刺激患者骨髓软骨细胞的分化增殖,进而促进患者骨骼生长,提高患者的身高增长速度。相关文献也报道,有效补充重组生长激素使患儿的年生长速率达 10~12 cm,与本研究相一致^[6]。本研究结果显示,治疗后的患者 IGF-1、IGFBP-3 以及 IGF-1/IGFBP-3 明显高于对照组患者($P < 0.05$)。IGF-1 与 IGFBP-3 相结合共同参与促生长激素释放激素-生长激素-胰岛素样生长因子内分泌轴对机体生长发育的调节作用^[7]。IGF-1 和 IGFBP-3 是儿童生长发育最为重要的调控因子,IGF-1 和 IGFBP-3 水平检测已应用于儿童生长激素缺乏症患者的诊断和疗效观察。重组生长激素可刺激肝脏产生 IGF-1,进而促进细胞的生长分化,产生一系列生物学效应^[8]。

本研究结果显示,生长激素缺乏症患者经重组生长激素治疗后空腹血糖、胃泌素和维生素 D 水平得到明显改善($P < 0.05$)。基因重组生长激素影响糖代谢的机制可能是通过激活糖原生的酶类,同时使外周糖利用率降低,从而干扰糖代谢途径。但有研究表明,重组生长激素会造成空腹血糖升高或胰岛素抵抗,出现暂时性高血糖。研究表明生长激素缺乏症患儿的胃泌素水平明显低于正常儿童^[9],重组生长激素可刺激黏膜中黏液颈细胞生长,补充重组生长激素可刺激非胃窦部胃黏膜的生长和刺激分化成胃壁细胞的黏液颈细胞的正常,从而促进胃泌素分泌,其机制可能是生长激素通过改善三大物质代谢促进各器官的发育和功能完善或通过促进胃泌素基因的表达来提高胃泌素的分泌^[10]。而生长激素可通过直接作用或 IGF-1 间接作用,诱导维生素 D 活化,进而增加骨体积、骨矿物质密度及骨矿物质含量^[11-12]。本研究治疗过程中,所有患者均未出现严重不良反应。相关研究也表明,重组人生长激

素治疗不良反应发生率较低,包括血压升高、糖耐量异常及甲状腺功能低下等^[13]。

综上所述,重组生长激素短期内能够明显改善儿童生长激素缺乏症患者的发育指标,调节机体的内分泌及代谢状态,安全有效,值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] 蒋健飞,刘 萍,宋文辉,等. 儿童矮小症 45 例病因和治疗分析[J]. 临床和实验医学杂志,2011,10(16): 1269-1271
- [2] Goulet O, Dabbas-Tyan M, Talbotec C, et al. Effect of recombinant human growth hormone on intestinal absorption and body composition in children with short bowel syndrome[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 513-520
- [3] 张琼月,李益明. 生长激素治疗特发性矮小症的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志,2010,30(2): 103-105
- [4] 沈永年,罗小平. 儿科内分泌遗传代谢性疾病诊疗手册[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,2010:8-9
- [5] 舒 畅,潘 慧. 重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症的安全性问题[J]. 中国医学科学院学报,2011,33(2): 123-126
- [6] 薛 颖,高怡青,王淑琴. 不同剂量基因重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症线性生长随访及代谢变化[J]. 中国妇幼保健,2014,29(22): 3605-3608
- [7] 侯 凌,罗小平,杜敏联,等. 重组人生长激素注射液治疗儿童生长激素缺乏症的临床评价[J]. 中华儿科杂志,2009,47(1): 48-52
- [8] 戴维靖,韩连书. 重组人生长激素治疗青春期前生长激素缺乏症的远期疗效观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(7): 136-137
- [9] 李燕虹. 基因重组人生长激素在儿童中长期应用的安全性[J]. 中华内分泌代谢杂志,2010,26(5): 427-429
- [10] 李益卫,赵瑞芳,吴 哈,等. 血清 IGF-1 和 IGFBP-3 在矮小症患儿中的诊断意义[J]. 标记免疫分析与临床,2007,14(2): 76-78
- [11] Karamizadeh Z, Ilkhanipoor H, Bagheri F. Effect of growth hormone treatment on height velocity of children with pycnodysostosis.[J]. Iran J Pediatr, 2014, 24(2): 161-165
- [12] Ueland T, Cristina Olarescu N, Jørgensen AP, et al. Increased serum and bone matrix levels of the secreted Wnt antagonist DKK-1 in patients with GH deficiency in response to GH treatment[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 29(12): 1210-1211
- [13] 滕月春,王 伟,董 治,等. 单纯促性腺激素释放激素类似物或联合重组人生长激素治疗青春期矮小患儿的疗效分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(4): 292-295

[收稿日期] 2014-12-04