重组人生长激素治疗青春后期特发性矮小临床观察

金 薇,陈继男,文革生,高 毅(浙江省湖州市妇幼保健院儿科,浙江 湖州 313000)

[摘要] **目的** 探讨基因重组人生长激素(rhGH)对青春后期特发性矮小的促生长效应。**方法** 11 例青春后期矮小患儿,按性别分为 2 组,A 组,男 5 例,骨龄 14 ~ 15 岁,B 组,女 6 例,骨龄 12.5 ~ 13.5 岁,每晚睡前皮下注射 rhGH,剂量 0.15 IU/(kg·d),疗程 6 个月。**结果** 2 组患儿的身高分别由治疗前(148.6 ± 2.6) cm、(139.6 ± 2.9) cm 增加到(153.6 ± 2.1) cm、(143.8 ± 2.5) cm,生长速率分别由治疗前(3.8 ± 0.5) cm/年、(3.3 ± 0.6) cm/年,提高到(9.8 ± 1.7) cm/年、(8.4 ± 1.8) cm/年,预测成年身高由治疗前(158.9 ± 3.0) cm、(147.6 ± 1.2) cm 提高到(160.3 ± 3.0) cm、(149.2 ± 1.6) cm,与治疗前相比均有显著性差异($P < 0.05$),骨龄增加较治疗前相比无显著性差异($P > 0.05$)。**结论** rhGH 治疗对青春后期特发性矮小儿童有促生长效应,疗效肯定,无明显不良反应。

[关键词] 特发性矮小;重组人生长激素;青春后期;骨龄
[中图分类号] R977.1 [文献标志码] B [文章编号] 1006 - 0111(2012)04 - 0293 - 03
[DOI] 10.3969/j.issn.1006 - 0111.2012.04.014

Effect of recombinant human growth hormone therapy on late puberty children with idiopathic short stature

JIN Wei, CHEN Ji-nan, WEN Ge-sheng, GAO Yi (Department of Peadiatrics, Maternal and Child Care Service Center of Huzhou, Huzhou 313000, China)

[**Abstract**] **Objective** To assess the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) therapy in late puberty children with idiopathic short stature. **Methods** 11 children in late puberty with idiopathic short stature (ISS) were divided into 2 groups according to sex. A group consisted of 5 boys, B group was composed of 6 girls. Bone age (BA) of A group was (14 ~ 15) years, and BA of B group was (12.5 ~ 13.5) years. The enrolled children were treated with subcutaneous injection of rhGH (0.15 IU/kg·d) daily before sleep for six months, and the growth velocities (GV) and the predicted adult height (PAH) before and after treatment were compared. **Results** The mean height of A group and B group increased from (148.6 ± 2.6) cm and (139.6 ± 2.9) cm to (153.6 ± 2.1) cm and (143.8 ± 2.5) cm respectively. The growth velocity of A group and B group increased from (3.8 ± 0.5) cm and (3.3 ± 0.6) cm per year to (9.8 ± 1.7) cm and (8.4 ± 1.8) cm per year. PAH of A group and B group increased from (158.9 ± 3.0) cm and (147.6 ± 1.2) cm to (160.3 ± 3.0) cm and (149.2 ± 1.6) cm. There was a significant increase in rhGH therapy (all $P < 0.05$), but no change in BA during the whole course of rhGH therapy. **Conclusion** rhGH was an effective and safe drug in promoting the growth in late puberty children with ISS.

[**Key words**] idiopathic short stature; recombinant human growth hormone; puberty; bone age

特发性身材矮小(idiopathic short stature, ISS)是指目前尚无法明确病因的匀称性矮小,约占所有身材矮小儿童的 60% ~ 80%[1]。由于 ISS 没有 GH 缺乏,且病因尚不明确,故其治疗比生长激素缺乏症更棘手。近年来,我国儿科医生对青春期前 ISS 患儿的治疗取得了较好疗效,但对于青春后期 ISS 儿童的治疗尚缺乏经验[2]。现对 rhGH 治疗的 11 例青春后期矮小儿童疗效进行观察、分析,以评价 rhGH 对青春后期 ISS 儿童的疗效。

1 对象和方法

1.1 对象 2010 年 2 月 ~ 2011 年 3 月在湖州市妇幼保健院就诊的 11 例青春后期矮小儿童,男 5 例,年龄(14.6 ± 0.4)岁,身高(148.6 ± 2.6) cm,女 6 例,年龄(11.7 ± 1.5)岁,身高(139.6 ± 2.9) cm,均处于发育后期即 Tanner Ⅲ ~ Ⅳ 期。

1.1.1 入选标准 ①身高低于同年龄、同性别健康儿童平均身高 -2SD 以上,身高标准采用 2005 年中国城区 0 ~ 18 岁儿童身高标准化生长曲线。②生长激素激发试验峰值 > 10 ng/ml。③排除甲状腺、染色体、肝、肾、骨骼、垂体肿瘤等疾病,一般实验室检查无异常。④既往无使用 rhGH 的历史,无糖尿病及肿瘤家族史。

1.1.2 分组标准 按性别分为两组:A 组,男 5 例,

[作者简介] 金 薇(1976-),女,主治医师. Tel:13857276834, E-mail:tongtong7576@sina.com.

睾丸 G 3～4 期，骨龄 14～15 岁；B 组，女 6 例，均初潮后 1～3 月，骨龄 12.5～13.5 岁。

1.2 *治疗方法* 每晚睡前皮下注射 rhGH（长春金赛药业有限责任公司生产），剂量 0.15 IU/（kg·d），疗程 6 个月。

1.3 *观察及随访指标* 治疗前及治疗后 1、3、6 个月分别到该院门诊复查，记录身高，体重，性征等，并取血检查血糖、甲状腺功能、IGF-1、肝肾功能等，6 个月复查骨龄 1 次。比较两组的生长速率（GV），骨龄（BA），预测成人身高（PAH）。身高、体重测量采用同一工具，由同一人同一时间操作。BA 由专人评定，采用 GP 法[3]；成年身高预测采用 BP 法[4]。

1.4 *统计学处理* 应用 SPSS16.0 软件进行分析，数据以（$\bar{x} \pm s$）表示，数据的分析采用配对自身 t 检验。

2 结果

2.1 *治疗后患儿的 GV 增加* 促生长效果见表 1。

2.2 *副反应* 治疗过程中，A 组有 1 例患儿 T4 水平降低，T3 及 TSH 正常，临床无甲状腺功能减低症状，给予左旋甲状腺素片口服后即恢复正常，两组治疗过程中均未出现血糖升高，头痛、呕吐，水肿，注射部位红肿等表现。

表 1 两组青春中晚期 ISS 患儿应用 rhGH 的疗效（$\bar{x} \pm s$）

	A 组（n=5，男）		P	B 组（n=6，女）		P
	治疗前	治疗 6 月		治疗前	治疗 6 月	
身高（cm）	148.6±2.6	153.6±2.1	<0.05	139.6±2.9	143.8±2.5	<0.05
生长速率（cm/年）	3.8±0.5	9.8±1.7	<0.01	3.3±0.6	8.4±1.8	<0.01
预测身高（cm）	158.9±3.0	160.3±3.0	<0.05	147.6±1.2	149.2±1.6	<0.05
骨龄/年龄（BA/CA）	1.0±0.3	1.0±0.2	>0.05	1.1±0.1	1.1±0.1	>0.05

3 讨论

近年来，我国儿科医生对青春期前 ISS 患儿的治疗取得了较好疗效，大量临床试验证实 GH 对 ISS 患儿最终成年身高（FAH）改善有一定疗效[5,6]。但对于青春后期 ISS 儿童的报道较少，青春后期生长已从快速期转入缓慢期，有资料显示，大多数女童在月经初潮后至成年身高仅增长 4～7cm，极少数可长 8～10 cm[7]，很多家长都是到孩子生长速率明显减缓时才就诊，此时骨骺已趋愈合，身高增长潜力十分有限，针对这部分矮小儿童的治疗已成现今儿科领域的难题之一。

有研究发现，ISS 患儿血清 GH 结合蛋白水平下降，提示可能存在 GH 受体水平缺陷，GH 受体突变或信号传递异常可造成对 GH 部分不敏感[8]。通过超水平 GH 对受体加强刺激，使肝脏合成胰岛素样生长因子增多，从而促进软骨细胞发育，促使骨生长[9]。对于青春后期的 ISS 儿童，GH 治疗能否改善其身高状况。谢理玲[10]选择 15 例青春后期 ISS 女童，进行为期 6 月的 rhGH 治疗，同时选择 15 例未经治疗的 ISS 女童作为对照，结果治疗后治疗组 GV 与 FAH 均高于对照组，差异有统计学意义。本临床观察结果显示治疗前后，两组 GV 均有不同程度提高（P<0.01），PAH 由治疗前的（158.9±3.0）cm、（147.6±1.2）cm 提高到治疗后的（160.3±3.0）cm、（149.2±1.6）cm，差异有统计学意义（P<0.05），而两组治疗期间 BA 增长无统计学意义（P>0.05）。

由于 GH-IGF-1 内分泌轴在调节细胞生长、抗凋亡中具有重要作用，引起临床对应用 rhGH 安全性的关注。2007 年 10 月在美国加州（California）举行的儿科内分泌国际研讨会上，有关专家认为 ISS 患儿应用 GH 时可能出现的副作用与因其它指征而接受 GH 治疗的患儿相似，但总体来说发生的机会较小[1]。许多临床试验已对 rhGH 在理论上可能引起的风险（如糖耐量异常、甲状腺功能减退、特发性良性颅高压、白血病及其他恶性肿瘤）进行了观察，均未发现重大不良反应[11]。本观察治疗的 11 例患儿，仅 1 例出现 T4 降低，口服左旋甲状腺素片后恢复正常，治疗中均无严重不良反应。作者对青春后期 ISS 患儿给予 rhGH 大剂量治疗，均是在家属的坚决要求下（均告之疗效不肯定，预期的费用，潜在风险、副作用，并请家属签字），在严密的随访及观察下进行治疗。

综上所述，rhGH 对青春后期 ISS 患儿有促生长作用，骨龄增长不明显，也无严重不良反应。但观察的例数尚少，治疗时间也较短，还有待大样本临床研究予以证实。

【参考文献】

[1] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, *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]. Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210.

[2] 苏 喆，杜敏联，李燕虹，等. 重组人生长激素治疗不同生长激素分泌状态青春前期矮小患儿追赶性生长模式分析[J].

中华内分泌代谢杂志,2008,24(3):239.
[3] Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist[M]. 2nd ed. California: Stanford University Press, 1959:151.
[4] Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards[J]. J Pediatr, 1952,40: 432.
[5] 闫 洁,桑艳梅. 生长激素治疗非生长激素缺乏矮小症效果观察[J]. 新乡医学院学报,2009,26(2):197.
[6] 苏成安. 重组人生长激素治疗青春期前特发性矮小症 50 例疗效分析[J]. 海南医学院学报,2010,16(8):1051.
[7] 阮丽丽,林 艳. 重组人生长激素治疗青春期前特发性矮小儿童[J]. 中国新药与临床杂志,2005,6(24):451.
[8] 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.
[9] 李 欣. 重组人生长激素治疗特发性身材矮小患儿的疗效评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2005,5(1):15.
[10] 谢理玲,杨 玉,杨 利,等. 重组人生长激素对青春后期特发性矮小女童促生长的疗效[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(8):598.
[11] 黄晓萍,王 伟. 儿童特发性矮小临床治疗新进展[J]. 临床儿科杂志,2008,26(5):438.

[收稿日期]2011-11-11
[修回日期]2011-12-08

(上接第 253 页)

[16] Hoffman JM, Wai JS, Thomas CM, *et al*. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 1. phthalimidoalkyl and-alkylamino analogs [J]. J Med Chem,1992,35(21):3784.
[17] Hoffman JM, Smith AM, Rooney CS, *et al*. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors. 4,3-[2-(benzoxazol-2-yl) ethyl]-5-ethyl-6-methylpyridin-2(1H)-one and analogs[J]. J Med Chem,1993, 36(8):953.
[18] Saari WS, Wai JS, Fisher TE, *et al*. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors 2 Analogs of 3-aminopyridin-2(1H)-one[J]. J Med Chem,1992,35(21):3792.
[19] Wai JS, Williams TM, Bamberger DL, *et al*. Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as specific HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. 3. Pyridyl and phenyl analogs of 3-aminopyridin-2(1H)-one[J]. J Med Chem,1993,36(2):249.
[20] Goldman ME, Nunberg JH, O'Brien JA, *et al*. Pyridinone derivatives: Specific human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitors with antiviral activity[J]. Proc Nat l Acad Sci,1991,88: 6863.
[21] Saari WS, Hoffman JM, Wai JS, *et al*. 2-Pyridinone derivatives: a new class of nonnucleoside, HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors[J]. J Med Chem,1991,34(9):2922.
[22] Dolle V, Nguyen CH, Legraverend M, *et al*. Synthesis and antiviral activity of 4-benzyl pyridinone derivatives as potent and selective non-nucleoside human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase inhibitors[J]. J Med Chem,2000,43(21):3949.
[23] Benjahad A, Croisy M, Monneret C, *et al*. 4-Benzyl and 4-benzoyl-3-dimethylaminopyridin-2(1H)-ones: In vitro evaluation of new C-3-amino-substituted and C-5,6-alkyl-substituted analogues against clinically important HIV mutant strains[J]. J Med Chem,2005, 48(6):1948.
[24] Dolle V, Fan E, Nguyen CH, *et al*. A new series of pyridinone derivatives as potent non-nucleoside human immunodeficiency virus type 1 specific reverse transcriptase inhibitors[J]. J Med Chem,1995,38(23):4679.
[25] Benjahad A, Courte K, Guillemont J, *et al*. 4-Benzyl-and 4-benzoyl-3-dimethylaminopyridin-2(1H)-ones, a new family of potent anti-HIV agents: optimization and in vitro evaluation against clinically important HIV mutant strains[J]. J Med Chem,2004,47(22):5501.
[26] Lv Z, Sheng C, Wang T, *et al*. Design, synthesis, and antihepatitis B virus activities of novel 2-pyridone derivatives[J]. J Med Chem,2010,53(2):660.
[27] Hamdy NA, Gamal-Eldeen AM. New pyridone, thioxopyridine, pyrazolopyridine and pyridine derivatives that modulate inflammatory mediators in stimulated RAW 264.7 murine macrophage[J]. Euro J Med Chem,2009, 44(11):4547.
[28] Chan BK, Ciufolini MA. Total synthesis of streptonigrone[J]. J-Org Chem, 2007,72(22):8489.
[29] Chowdhury MA, Abdellatif KRA, Dong Y, *et al*. Synthesis and biological evaluation of salicylic acid and N-acetyl-2-carboxybenzenesulfonamide regioisomers possessing a N-difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one pharmacophore: dual inhibitors of cyclooxygenases and 5,lipoxygenase with anti-inflammatory activity [J]. Biol Med Chem Lett,2009,19(24):6855.
[30] Wall MJ, Chen J, Meegalla S, *et al*. Synthesis and evaluation of novel 3,4,6,substituted 2,quinolones as FMS kinase inhibitors [J]. Biol Med Chem Let.,2008,18(6):2097.
[31] Mathews A, Anabha ER, Sasikala KA, *et al*. Simple methods to synthesize 2,pyridones: reactions of 2,aroyl-3,3,bis(alkylsulfanyl) acrylaldehydes and cyanoacetamide[J]. Tetrahedron,2008, 64(8):1671.
[32] Schirok H, Alonso-Alija C, Michels M. Efficient Synthesis of 6-amino-substituted pyridin-2(1H)-ones using in situ generated propiolic acid chloride[J]. Synthesis,2005,18:3085.
[33] Schirok H, Alonso-Alija C, Benet-Buchholz J, *et al*. Efficient regioselective synthesis of 6-amino-5-benzoyl-1-substituted 2 (1H)-pyridinones[J]. J Org Chem,2005,70(23):9463.
[34] Abdel-Rahman AH, Hammouda MAA, El-Desoky SI. Synthesis of some new azole, azepine, pyridine, and pyrimidine derivatives using 6-hydroxy-4H-4-oxo[1]-benzopyran-3-carboxaldehyde as a versatile starting material[J]. Hete Chem,2005, 16(1):20.
[35] Heo JN, Song YS, Kim BT. Microwave-promoted synthesis of amino-substituted 2-pyridone derivatives via palladium-catalyzed amination reaction[J]. Tetra Let,2005,46(27):4621.

[收稿日期]2011-03-14
[修回日期]2012-01-19