

通过阻断儿茶酚胺的分泌,抑制血管收缩达到降低患者心肌细胞耗氧量的作用,改善心肌缺血,提高心功能,维持心脏的正常结构和功能,防止心室重塑。魏毅^[6]对68例CHD慢性心力衰竭患者进行分组讨论,实验组采用美托洛尔联合曲美他嗪治疗,对照组采用利尿、强心等综合治疗,结果提示,实验组治疗后心率(heart rate, HR)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、LVESD、LVEDD、LVEF以及心功能分级均优于对照组,该研究认为,曲美他嗪具有改善CHD患者静息收缩功能,通过改善心肌收缩性以及每搏量,提高外周灌注,降低神经激素的释放,维持交感和副交感平衡。

曲美他嗪属于新型哌嗪类衍生物,该药物通过维持心肌细胞环境的稳定,减少心肌细胞内膜损伤,通过防止酸中毒而降低内皮素和氧自由基的释放,维持正常的钠钾泵运转,减轻心脏负荷,避免心肌细胞因缺氧而受损。另外,该药物还具有抑制去甲肾上腺素和肾上腺素的作用,由此改善患者心功能。琥珀酸美托洛尔有促进冠状动脉收缩的所用,从而大大降低了心脏输出量,使血压处于平稳状态,另外还可选择性阻断血液供应,维持正常的心肌细胞供血状态。本研究结果提示,观察组和对照组在治疗后LVEDD和LVESD水平明显下降,而LVEF明显提高,与对照组比较,观察组LVEDD和LVESD水平更低,LVEF更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。BNP是心力衰竭的特异性标志物,本研究结果提示,观察组治疗后BNP水平低于对照组($P < 0.05$),说明联合治疗通过降低外周血管阻力,可提高冠状动脉及周围循环系统的血流量,促进心肌能量生成,维持正常的心肌

代谢,在降低心脏负荷的同时,减轻心肌细胞的耗氧,维持心肌细胞所需氧,从而提高心功能。通过比较两组患者的临床总有效率,结果提示,观察组临床总有效率明显高于对照组,进一步证实联合用药较常规内科治疗更有效。

综上所述,应用曲美他嗪联合琥珀酸美托洛尔治疗CHD心力衰竭患者的临床疗效突出,不仅可提高其临床治疗有效率,还能改善患者心功能。

〔参考文献〕

- (1) 李思召,谢大昌,刘玉洁.琥珀酸美托洛尔缓释片联合曲美他嗪治疗左心室射血分数保留心力衰竭患者的疗效观察[J].徐州医学院学报,2017,37(7):465-467.
- (2) 李平,李佑美.曲美他嗪联合美托洛尔治疗冠心病心力衰竭对血浆BNP影响及疗效观察[J].海南医学院学报,2016,22(2):126-128.
- (3) 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
- (4) LANG RM, LP Badano, V Mor Avi, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging [J]. European heart journal cardiovascular Imaging, 2015, 16(3): 233-271.
- (5) 姜春玲.美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病心力衰竭的疗效及安全性分析[J].陕西医学杂志,2016,45(8):1064-1065.
- (6) 魏毅.美托洛尔联合曲美他嗪治疗冠心病慢性心力衰竭38例疗效观察[J].山东医药,2007,47(11):46.

〔文章编号〕 1007-0893(2021)08-0196-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.08.093

重组人生长激素治疗青春期前特发性矮小症的效果

任燕妮 蓝惠荃

(惠州市第三人民医院,广东 惠州 516000)

〔摘要〕 **目的:**探讨重组人生长激素(rhGH)对青春期前特发性矮小症(ISS)患儿的疗效。**方法:**回顾性分析惠州市第三人民医院2018年1月至2020年1月收治的青春期前ISS患儿80例的临床资料,根据患儿家属意愿,采用常规干预的33例患儿设为对照组,在此基础上采用rhGH治疗的47例患儿设为观察组,比较两组治疗效果。**结果:**治疗前,两组患儿体质量、身高、骨龄、年生长速率(GV)及胰岛素样生长因子1(IGF-1)、25-羟维生素D[25(OH)D]、骨钙素(OC)水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗12个月后,两组患儿体质量、身高、骨龄、GV及IGF-1、25(OH)D、OC水平均高于治疗前,且观察组体质量、身高、GV及IGF-1、25(OH)D、OC水平均高于对照组,差异具有统计学意义

〔收稿日期〕 2021-01-23

〔作者简介〕 任燕妮,女,主治医师,主要从事儿科诊疗工作。

($P < 0.05$)，而两组骨龄无统计学差异 ($P > 0.05$)。结论：青春期前 ISS 患儿应用 rhGH 治疗可明显促进骨形成，促进患儿身高增长，短期内对骨龄无明显影响，安全性较高。

[关键词] 特发性矮小症；重组人生长激素；骨代谢；生长速度；青春期前

[中图分类号] R 459.1；R 725.8 [文献标识码] B

特发性矮小症 (idiopathic short stature, ISS) 近年来的发病率呈现上升趋势，其患病率约占矮小症 60%，以身体矮小为主要临床表现，若得不到及时治疗，会影响患儿的终身身高，对其心理健康及生活质量均造成严重影响。关于 ISS 的发病机制，目前多认为与遗传、营养及内分泌等因素有关，此类患儿对生长激素不敏感，故导致本病^[1]。重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 是目前治疗 ISS 的常用药物，具有调节内分泌、加快代谢和生长速度等作用，但其对于骨龄及骨代谢的影响报道仍较少，本研究探讨 rhGH 对青春期前 ISS 患儿的生长情况与骨龄的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析本院 2018 年 1 月至 2020 年 1 月收治的青春期前 ISS 患儿 80 例的临床资料，根据患儿家属意愿，采用常规干预的 33 例患儿设为对照组，在此基础上采用 rhGH 治疗的 47 例患儿设为观察组。对照组中男 19 例，女 14 例；年龄 6~10 岁，平均 (8.13±0.62) 岁；体质量 17~27 kg，平均 (23.42±3.01) kg。观察组中男 28 例，女 19 例；年龄 6~10 岁，平均 (8.07±0.56) 岁；体质量 18~27 kg，平均 (23.35±2.92) kg。两组患儿一般资料比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 诊断标准参照《矮身材儿童诊疗指南》^[2]；(2) 年龄在 6~10 岁；(3) 年生长速率 (growth velocity, GV) $< 5 \text{ cm} \cdot \text{年}^{-1}$ ；(4) 出生时体质量 $\geq 2.5 \text{ kg}$ ，身高 $\geq 49 \text{ cm}$ ；(5) 骨龄检测为正常或稍有延迟；(6) 身高低于同地区、同年龄、同性别正常儿童均值 2 个标准差或低于小儿生长曲线第 3 百分位数水平；(7) 生长激素 (growth hormone, GH) 激发试验 GH 峰值 $> 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ；(8) 染色体核型分析正常；(9) 空腹血糖、血常规检查均正常；(10) 知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 先天性代谢性疾病、垂体病变

或慢性系统性疾病者；(2) 肝、肾功能障碍者；(3) 骨骼发育障碍者；(4) 合并严重心理情感障碍或精神疾病者；(5) 性早熟者；(6) 30 d 内曾使用过糖皮质激素类药物者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用常规干预，包括饮食营养干预，体育运动干预，并且给予维生素 D 滴剂 (国药控股星鲨制药 (厦门) 有限公司，国药准字 H35021450) 口服，每次 400 IU，每日 1 次，乳酸钙颗粒 (华北制药股份有限公司，国药准字 H13023578) 口服，每次 0.5 g，每日 1 次，维持治疗 12 个月。

1.3.2 观察组 在对照组基础上，采用注射用 rhGH (长春金赛药业有限责任公司，国药准字 S10980102) 治疗，每晚睡前 30 min 于大腿内侧、上臂外侧及脐周皮下注射 $0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，注意定期更换注射点，维持治疗 12 个月。

1.4 观察指标

治疗过程每 3 个月进行 1 次复查。在治疗前和治疗 12 个月后，统计两组体质量、身高，计算出 GV， $\text{GV} = (\text{治疗后身高} - \text{治疗前身高}) / \text{间隔时间} \times 12$ ，采用中国人手腕骨发育标准 (CHN 法) 评估骨龄；采集清晨空腹静脉血，检测血清中胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、骨钙素 (osteocalcin, OC) 和 25-羟维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D) 水平。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后生长情况比较

治疗前，两组患儿体质量、身高、骨龄、GV 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗 12 个月后，两组患儿体质量、身高、骨龄、GV 均高于治疗前，且观察组体质量、身高、GV 均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，而两组骨龄无统计学差异 ($P > 0.05$)，见表 1。

表 1 两组患儿治疗前后生长情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	体质量/kg	身高/cm	骨龄/岁	GV/cm·年 ⁻¹
对照组	33	治疗前	23.42±6.01	120.74±5.60	10.04±1.96	4.43±1.61
		治疗 12 个月后	27.06±4.68 ^a	129.13±5.58 ^a	11.08±1.39 ^a	5.51±2.01 ^a
观察组	47	治疗前	23.35±5.62	120.58±5.12	10.08±2.15	4.35±1.26
		治疗 12 个月后	32.13±5.03 ^{ab}	138.73±6.24 ^{ab}	11.72±1.76 ^a	8.86±2.55 ^{ab}

与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗 12 个月后比较，^b $P < 0.05$

注：GV 一年生长速率

2.2 两组患儿治疗前后骨代谢指标比较

治疗前, 两组患儿 IGF-1、25 (OH) D、OC 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 12 个月后, 两组患

儿 IGF-1、25 (OH) D、OC 水平均高于治疗前, 且观察组各指标均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s, \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)

组别	n	时间	IGF-1	25 (OH) D	OC
对照组	33	治疗前	149.86 ± 16.96	21.07 ± 1.24	90.68 ± 14.50
		治疗 12 个月后	183.77 ± 19.51 ^c	23.10 ± 1.36 ^c	127.66 ± 16.34 ^c
观察组	47	治疗前	150.08 ± 18.03	21.18 ± 1.07	90.45 ± 15.23
		治疗 12 个月后	236.13 ± 25.38 ^{cd}	25.75 ± 1.43 ^{cd}	158.13 ± 19.52 ^{cd}

与同组治疗前比较, ^c $P < 0.05$; 与对照组治疗 12 个月后比较, ^d $P < 0.05$
注: IGF-1 一胰岛素样生长因子 1; 25 (OH) D 一 25-羟维生素 D; OC 一骨钙素

3 讨论

不明原因导致的身材矮小, 统称为 ISS, 此类儿童若不接受特殊干预, 任其自然成长, 难以达到正常身高, 往往影响终身身高, 对患儿的心理及今后社交、生活等方面均造成不利影响。有研究显示, 青春前期是骨形成生化标志物的高分泌期, 也是身高生长最快的时期, 而人体的生长激素水平与骨骼生长速度为高度正相关关系^[1], 因此, 临床认为对于青春前期 ISS 患儿给予特殊性干预手段, 补充生长激素, 对改变其终身身高有重要意义。

rhGH 是目前临床治疗 ISS 的常用药物, 属于外源性生长激素, 发挥与机体分泌出的生长激素类似的作用, 直接作用于核酸代谢, 活化基因合成性的蛋白质, 促进新陈代谢, 调节内分泌, 促进软骨细胞增殖, 从而加快患儿生长发育。机体的骨形成状况受多种内分泌激素和矿物质共同作用, 其中生长激素既可直接调节成骨细胞的增殖与分化, 还可通过在肝脏转化成 IGF-1 等因子, 直接或间接调节破骨细胞分化与成熟, 故临床常以 IGF-1 来评估 rhGH 治疗的效果^[4]。OC 是在骨形成时期的成骨细胞和肥大软骨细胞中合成的骨基质蛋白, 参与骨矿化, 且其分泌存在昼夜节律波动, 与生长速度呈正相关^[5], 故 OC 可反映患儿骨形成和生长速度状况。同时, 维生素 D 可对体内钙磷平衡进行调节, 对促骨前体细胞的增殖、分化及成熟有重要作用, 而血清中 25 (OH) D 水平提示机体内维生素 D 储备情况, 也是反映骨骼生长的重要指标^[6]。

本研究显示: 治疗后观察组的体质量、身高、GV 及 IGF-1、25 (OH) D、OC 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明青春前期 ISS 患儿采用 rhGH 干预, 可有效促进其生长发育和改变终身身高。目前, 临床

上对于 rhGH 的疗效基本得到肯定, 但对于其是否会对骨龄产生影响, 从而导致青春期提前启动目前尚不确切。有研究显示^[7], 适量 rhGH 并不会加快骨龄的增长速度。本研究也显示两组治疗 12 个月后骨龄无统计学差异 ($P > 0.05$), 提示在 rhGH 安全范围内规范使用不会导致患儿骨龄出现明显加速进展或青春期提前。

综上所述, 青春前期 ISS 患儿应用 rhGH 治疗可明显促进骨形成, 促进患儿身高增长, 短期内对骨龄无明显影响, 安全性较高。

[参考文献]

- (1) 费丹宏. 重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效及对患儿生长发育的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(6): 1311-1314.
- (2) 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.
- (3) 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.
- (4) 孟湘祿. 重组人生长激素对特发性矮小症患儿内分泌轴的影响 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(3): 64-66.
- (5) 郝利苹, 刘戈力, 杨菁岩, 等. 重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的疗效及对血清 Ghrelin 和 IGF-1 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 3854-3857, 3878.
- (6) 刘芳, 陈俐君, 晏世玲. 重组人生长激素治疗青春期早期特发性矮小症对骨代谢的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 26-29.
- (7) 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]. 儿科药学杂志, 2018, 24(6): 13-16.