

协会 (J). 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(3): 211-214.

(4) 蒋曼, 吴雅丽, 陈秋娜. 食物交换份法饮食干预对妊娠期糖尿病孕妇的影响 (J). 护理实践与研究, 2016, 13(6): 15-17.

(5) 郝丽萍, 杨明鲜. 妊娠期糖尿病的相关危险因素分析及其对母婴结局的影响 (J). 中国妇幼保健, 2019, 34(4): 746-748.

(6) 方家琴, 田清, 马家群, 等. 食物交换份联合交换份仿真模型在老年糖尿病患者饮食指导中的应用效果 (J). 实用临床护理学电子杂志, 2018, 3(11): 9, 11.

(7) 薛俊, 华玉蓉, 管崑, 等. 改良食物交换系统在妊娠期糖尿病合并非酒精性脂肪肝中的应用 (J). 上海医学, 2018, 41(1): 14-18.

(8) 李红燕. 食物交换份法对妊娠期糖尿病孕妇糖脂代谢及妊娠结局的影响 (J). 河南医学研究, 2017, 26(24): 4591-4592.

(文章编号) 1007-0893(2021)22-0031-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.22.012

SGA 矮小症患者应用不同剂量 rhGH 治疗对其血清指标的影响

黄春花 卢玲玲

(南平市妇幼保健院, 福建 南平 353000)

〔摘要〕 **目的:** 探讨小于胎龄儿 (SGA) 矮小症患者应用不同剂量重组人生长激素 (rhGH) 治疗的临床效果。**方法:** 选取 2017 年 3 月至 2020 年 6 月在南平市妇幼保健院接受治疗的 62 例 SGA 矮小症患者, 根据随机数字表法分为对照组与观察组, 各 31 例, 对照组采用低剂量 (0.15 IU · kg⁻¹ · d⁻¹) rhGH 治疗, 观察组采用高剂量 (0.2 IU · kg⁻¹ · d⁻¹) rhGH 治疗, 比较两组患儿治疗前后临床恢复情况、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、重组人胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGF-Bp3) 水平变化情况, 并比较评估不良发生情况。**结果:** 治疗 1 年后, 观察组患儿生长速率 (GR)、预测成年身高 (PAH) 明显高于对照组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 6 个月和治疗 1 年后, 两组患儿的 IGF-1、IGF-Bp3 水平均较治疗前有所提高, 且与对照组相比较, 观察组 IGF-1、IGF-Bp3 水平明显更高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗期间的不良反应发生率为 16.13%, 对照组不良反应发生率为 9.68%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:** 应用高剂量 rhGH 治疗 SGA 矮小症患者能够显著提高其生长速率及身体素质, 并尽可能促进其血清 IGF-1、IGF-Bp3 指标达到各年龄段相关标准, 保障患儿正常发育, 且不会增加不良发生, 具有一定的安全性。

〔关键词〕 矮小症; 小于胎龄儿; 重组人生长激素; 胰岛素样生长因子 1; 重组人胰岛素样生长因子结合蛋白-3

〔中图分类号〕 R 725.8 **〔文献标识码〕** B

临床相关研究^[1]发现, 小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 的发生与胎儿宫内发育受限有密切关联, 妊娠期营养不良、感染、缺氧等因素均可导致胎儿宫内发育受限, 其中母亲妊娠期并发高血压是 SGA 的常见原因。该病通过抑制胎儿与母体之间的血液交换进而导致胎儿体内血液供应量不足, 影响其正常生长与发育, 引发 SGA。SGA 矮小症患者可能会发生低血糖、应激反应失常等临床症状, 且生长发育严重滞后, 相关临床治疗方案除改善其营养不良症状, 降低低血糖发病率外, 还会应用生长激素以保障患儿正常生长发育。2001 年美国食品与药品监督管理局批准重组人生

长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 可用于 2 岁时仍未出现充分追赶生长的生长落后的 SGA^[2]。rhGH 有助于患儿骨骼、生理组织或器官正常发育成熟, 且副作用较少^[3], 但有关研究指出^[4], rhGH 价格较高, 且在治疗过程中部分患儿可能会出现肝肾功能损害、甲状腺功能低下等不良反应, 因此对 rhGH 使用剂量进行合理的选择则显得尤为重要^[2]。为具体分析 rhGH 剂量对患儿恢复的影响, 本研究选取 62 例 SGA 矮小症患者均分为两组, 采用高低两种剂量 rhGH 分别进行治疗, 以探讨患儿具体恢复情况, 结果报道如下。

〔收稿日期〕 2021 - 09 - 08

〔作者简介〕 黄春花, 女, 副主任医师, 主要研究方向是儿童矮身材的诊治。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年3月至2020年6月在本院接受诊疗的62例SGA矮小症患者为研究对象。根据随机数字表法分为对照组与观察组，各31例。对照组中男19例，女12例，年龄3~7岁，平均年龄(4.21±1.17)岁；观察组中男18例，女13例，年龄3~7岁，平均年龄(4.28±1.36)岁。两组患儿性别、年龄等一般资料比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 均符合《儿科学》^[5]中关于SGA矮小症的诊断标准；(2) 骨龄≤年龄；(3) 监护人知情同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 对本研究使用的药物过敏；(2) 心、肝、肾等重要器官患有严重的功能障碍；(3) 合并遗传性代谢性疾病；(4) 患有染色体病。

1.3 方法

两组患儿均采用rhGH(长春金赛药业有限责任公司，国药准字S20173005)治疗。对照组采用低剂量用药规格(0.15 IU·kg⁻¹·d⁻¹)；观察组采用高剂量用药规格(0.2 IU·kg⁻¹·d⁻¹)。用药方法：夜间入睡前皮下注射，1次·d⁻¹，治疗时长为1年。

对所有患儿进行为期1年的随访，分别于治疗前后对患儿左手手腕部位进行X光检查，观察左手掌指骨、腕骨及桡尺骨下端的骨化中心的发育程度，确定患儿骨龄。并计算患儿的生长速率(growth rate, GR)和预测成年身高(predicted adult height, PAH)。且分别于治疗前和治疗后1年对患儿激素指标进行检测：抽取患儿空腹静脉血，室温放置2h后于离心机3000 r·min⁻¹，离心5 min，取上清液后，采用化学发光法检测胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)；重组人胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor-binding protein 3, IGF-Bp3)。

1.4 观察指标

(1) 比较治疗前后两组患儿临床恢复情况，时间段：治疗前、治疗1年后；恢复观察指标：GR、PAH、骨龄等；(2) 比较两组患儿机体内激素变化情况，时间段：治疗前、治疗6个月后、治疗1年后。激素指标：IGF-1、IGF-Bp3。(3) 比较两组患儿治疗期间的不良反应发生情况，包括下肢水肿、膝部疼痛、眼睑水肿。

1.5 统计学方法

采用SPSS 21.0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 两组患儿治疗前后的临床恢复情况比较

治疗前，两组患儿的GR、PAH、骨龄比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；治疗1年后，两组患儿的GR、PAH、骨龄均较治疗前增加，观察组GR、PAH明显高于对照组，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，而两组患儿的骨龄比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表1。

表1 两组患儿治疗前后的临床恢复情况比较($n = 31, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	GR/cm·年 ⁻¹	PAH/cm	骨龄/岁
对照组	治疗前	4.11±0.79	157.26±10.89	3.06±0.93
	治疗1年后	8.62±1.09 ^a	168.88±10.35 ^a	4.62±1.47 ^a
观察组	治疗前	4.12±0.80	158.16±10.92	3.01±0.99
	治疗1年后	9.91±2.06 ^{ab}	174.24±10.37 ^{ab}	4.89±1.13 ^a

与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗1年后比较，^b $P < 0.05$

注：GR—生长速率；PAH—预测成年身高

2.2 两组患儿治疗前后的激素水平比较

治疗前，两组患儿的IGF-1、IGF-Bp3水平比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；治疗6个月和治疗1年后，两组患儿的IGF-1、IGF-Bp3水平均较治疗前有所提高，且与对照组相比较，观察组患儿的IGF-1、IGF-Bp3水平明显更高，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

表2 两组患儿治疗前后的激素水平比较($n = 31, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IGF-1/μg·L ⁻¹	IGF-Bp3/mg·L ⁻¹
对照组	治疗前	134.15±20.12	3.76±0.56
	治疗6个月后	264.92±39.73 ^c	4.13±0.61 ^c
	治疗1年后	288.41±43.26 ^{cd}	4.76±0.71 ^{cd}
观察组	治疗前	134.58±20.18	3.80±0.57
	治疗6个月后	303.63±45.54 ^{ce}	4.96±0.74 ^{ce}
	治疗1年后	317.67±47.65 ^{cde}	5.40±0.81 ^{cde}

与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与同组治疗6个月后比较，^d $P < 0.05$ ；与对照组同时间比较，^e $P < 0.05$

注：IGF-1—胰岛素样生长因子1；IGF-Bp3—重组人胰岛素样生长因子结合蛋白-3

2.3 两组患儿不良反应发生率比较

观察组患儿治疗期间的不良反应发生率为16.13%，对照组为9.68%，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表3。

表3 两组患儿不良反应发生率比较($n = 31, n(\%)$)

组别	下肢水肿	膝部疼痛	眼睑水肿	总发生
对照组	1(3.22)	1(3.22)	1(3.22)	3(9.68)
观察组	2(6.45)	1(3.22)	2(6.45)	6(16.13)

3 讨论

本研究分析了两种治疗SGA矮小症患者的措施，结果显示采用高剂量rhGH在改善患儿生长发育水平，提高患儿血清IGF-1、IGF-Bp3分泌水平方面临床效果显著，从本研究成果出发，笔者初步认为与rhGH的核心氨基酸含量、序

列以及蛋白质结构等性质完全符合人类垂体分泌的生长激素性质有关。

SGA 与母亲妊娠期间并发症如高血压、宫内感染等关联性较大, 而 SGA 患儿临床表现症状以体格消瘦、皮肤脆弱、血糖紊乱、各器官或组织发育不良等为主, 且由于患儿体内生长激素、IGF-1 等分泌不足, 导致 SGA 矮小症^[5]。目前临床上已经证实 rhGH 治疗 SGA 矮小症患儿的临床疗效^[6]。有研究显示^[7], 70% 的 SGA 矮小症患儿在连续进行 2 年的 rhGH 治疗后, 其身高可进入正常范围, 且约 90% 的矮小症患儿在治疗 10 年后进入正常范围, 对 SGA 矮小症患儿给予 rhGH 治疗则显得尤为重要。但目前临床上对 rhGH 剂量的选择尚无统一论。我国《矮身材儿童治疗指南》中对 rhGH 剂量的推荐剂量为 $0.15 \sim 0.20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 而儿科临床规范建议应用剂量应控制在 $0.1 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 与 $0.2 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 之间^[8]。

相关研究^[9]表明, rhGH 治疗剂量高低会对 SGA 矮小症患儿的恢复进程造成一定影响, 为进一步分析不同剂量 rhGH 的具体疗效差异, 提高治疗效果, 本研究通过高低两种剂量 rhGH 分别治疗 62 例 SGA 矮小症患儿, 结果显示, 治疗 1 年后, 两组患儿 GR、PAH、骨龄均增加, 观察组 GR、PAH 明显高于对照组, 而两组患儿的骨龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这与朱一杰^[10]的研究成果一致, 均证明应用高剂量 rhGH 有助于增强患儿骨骼发育能力, 改善其未来身高成长结局。分析原因这可能是因为 rhGH 在基因重组大肠杆菌分泌型表达技术的基础上研发而来, 其核心氨基酸含量、序列以及蛋白质结构等性质完全符合人类垂体分泌的生长激素性质, rhGH 能够改善 SGA 矮小症患儿生长发育, 增强其骨骼、机体组织等发育能力, 保障其身体素质、智力等恢复正常健康儿童平均水平^[11]。

IGF-1、IGF-Bp3 均为人体自身可合成的蛋白, 其中 IGF-1 可由肝、肾、脾等内脏细胞合成, 并参与机体血糖代谢、血脂代谢、修复创伤、促进细胞有丝分裂(促生长)等功能, 还可舒张血管进而提高心脏血供应量, 是人体生长发育不可或缺的生理因子, 而 IGF-Bp3 主要来源于肝脏, 可为细胞增殖、代谢、有丝分裂提供一定的调节作用, 其分泌水平高低受到生长激素影响, 是检测生长激素水平波动的重要指标之一^[12-13]。rhGH 治疗后 IGF-1 水平升高是生长反应的一个重要标志, 故我国 rhGH 儿科临床规范应用中建议每隔 3~6 个月对患儿的血清 IGF-1 水平进行监测^[14]。本研究结果显示, 与对照组相比较, 在治疗 6 个月和治疗 1 年后, 观察组 IGF-1、IGF-Bp3 水平明显较高。究其原因这可能是因为 rhGH 作为一种人工重组的生长激素补充剂, 可直接作用于核酸代谢促使基因活化, 诱导新蛋白质的产生, 有利于改善细胞的新陈代谢, 同时合理提高其补充剂量, 能有效改善生长激素的分泌功能, 对自身结构所引起的分泌不足起到调节作用, 并刺激生长激素受体, 激活 IGF-1、IGF-Bp3

等生理因子的相关功能, 促进肝脏生长分子的分泌, 在改善细胞发育, 促进患儿生长发育方面具有积极意义^[15]。在不良反应发生情况方面, 两组患儿的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示采用高剂量 rhGH 治疗 SGA 矮小症患儿并不会增加不良反应的发生率。

综上所述, 对 SGA 矮小症患儿进行 rhGH 治疗时适当提高其注射剂量能够改善其生长发育水平, 提高患儿血清 IGF-1、IGF-Bp3 分泌水平, 同时高剂量 rhGH 治疗 SGA 矮小症患儿并不会增加不良反应发生率, 具有一定的安全性。

[参考文献]

- (1) 米胜男, 朱怡冰, 闫会娜, 等. 妊娠期高血压疾病与小于胎龄儿的关联研究 (J). 中国生育健康杂志, 2018, 29(5): 407-410.
- (2) 许明哲, 金少鸿. 美国食品与药品监督管理局 (FDA) 关于某些生物制品管理的最新调整 (J). 中国药事, 2003, 17(10): 646.
- (3) 颜纯, 王慕逖. 小儿内分泌学 (M). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 59-61.
- (4) 林秋兰, 林垦. 78 例小于胎龄儿的临床特点分析 (J). 实用临床医学, 2020, 21(2): 51-53.
- (5) 申昆玲. 儿科学 (M). 北京: 高等教育出版社, 2012.
- (6) 田志刚. rhGH 治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮身材的疗效观察 (J). 中国实用医刊, 2020, 47(13): 87-90.
- (7) 党桂娟. 不同剂量重组人生长激素治疗小于胎龄儿矮小症的疗效分析 (J). 临床医学, 2018, 38(10): 108-109.
- (8) 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). 中华医学信息导报, 2008, 23(24): 2.
- (9) 沈琳娜, 夏欢, 宋月娟. 重组人生长激素治疗特发性矮小症儿童的疗效观察及对胰岛素样生长因子的影响 (J). 贵州医药, 2017, 41(12): 1262-1264.
- (10) 朱一杰. 不同剂量重组人生长激素对小于胎龄儿矮小症患儿相关指标的影响 (J). 实用临床医药杂志, 2019, 23(19): 100-102.
- (11) 葛青玮, 朱志颖. IGF-1、IGFBP3 及其比值与生长激素缺乏型矮小症的相关性研究 (J). 临床和实验医学杂志, 2017, 16(3): 255-257.
- (12) 魏倩, 解欣, 王玉. 不同剂量重组人生长激素联合小剂量司坦唑醇治疗非生长激素缺乏性矮小症患儿的临床研究 (J). 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(6): 654-657.
- (13) 喻琴, 刘宇, 熊家玲, 等. 不同剂量基因重组人生长激素治疗特发性矮小症效果及对糖脂代谢、甲状腺功能影响 (J). 临床误诊误治, 2021, 34(7): 34-38.
- (14) 林杨, 江世锁, 潘家华, 等. 重组人生长激素治疗不同骨龄生长激素缺乏症患儿的疗效观察 (J). 中华全科医学, 2019, 17(7): 1146-1149.
- (15) 陈立娟, 李斌, 刘霞. 不同剂量生长激素对特发性矮小症患儿身高、生长速率及骨龄的影响 (J). 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(11): 1379-1380.