

不同剂型重组人生长激素对特发性矮小症的疗效分析

聂晶, 孟仙, 吴晓玲, 李婷婷, 李薇* (四川省妇幼保健院, 成都医学院附属妇女儿童医院, 成都 610091)

摘要:目的 分析不同剂型重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效差异及与疗效相关的治疗前相关影响因素。方法 回顾性分析 2020 年 1 月—2021 年 12 月于四川省妇幼保健院儿童保健科诊断为特发性矮小, 年龄在 4~8 岁且使用不同剂型重组人生长激素进行治疗的儿童, 比较不同组别儿童不同治疗时期身高增长值、生长因子水平变化等, 同时对影响身高增长效果的治疗前相关因素进行 Logistic 回归分析。结果 接受不同剂型重组人生长激素治疗儿童, 2 组间除治疗第 3 个月 IGF-BP₃ 增值具有统计学差异($P<0.05$)外, 其余治疗各阶段身高、IGF-1 及 IGF-BP₃ 增长值在 2 组间均无明显差异; 初始使用年龄对儿童身高增长结局有影响, 且差异有统计学意义($OR=0.258$, 95%CI 0.109~0.609, $P=0.002$), 其余因素无明显影响。结论 不同剂型重组人生长激素对特发性矮小儿童的治疗疗效无明显差异; 初始使用年龄是影响生长激素使用效果的主要因素之一。

关键词: 生长激素; 特发性矮小; 疗效

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)22-3136-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20232474

引用本文: 聂晶, 孟仙, 吴晓玲, 等. 不同剂型重组人生长激素对特发性矮小症的疗效分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3136-3140.

Effect Analysis of Different Formulation of Recombinant Human Growth Hormone on Idiopathic Short Stature

NIE Jing, MENG Xian, WU Xiaoling, LI Tingting, LI Wei* (Sichuan Provincial Maternity and Child Health Care Hospital, The Affiliated Women's and Children's Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610091, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the different therapeutic effects of different formulations of recombinant human growth hormone on idiopathic short stature and the related factors before treatment. **METHODS** Retrospective analysis was performed on children aged 4–8 years who were diagnosed as idiopathic short stature at the Child Health Department of Sichuan Maternal and Child Health Care Hospital from January 2020 to December 2021 and treated with different formulation of recombinant human growth hormone. The changes of height growth value and growth factor levels of children in different groups during different treatment periods were compared. At the same time, Logistic regression analysis was carried out on the related factors affecting the effect of height growth before treatment. **RESULTS** There was no significant difference in height, IGF-1 and IGF-BP₃ growth between the two groups at each stage of treatment, except for the statistical difference in IGF-BP₃ increment at the third month of treatment ($P<0.05$); The age of treatment had an effect on the height growth outcome of children, and there was statistical significance ($OR=0.258$, 95%CI 0.109-0.609, $P=0.002$). The remaining factors had no obvious influence. **CONCLUSION** There is no difference in the therapeutic effect of different formulation of recombinant human growth hormone on idiopathic short stature. The age of beginning use is the main factor that affects the effect of using growth hormone. **KEYWORDS:** growth hormone; idiopathic short stature; therapeutic effect

特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是指当身高低于同年龄、同性别、同样生活环境下平均身高减 2 个标准差以下, 且没有内分泌、营养、染色体异常及慢性疾病等证据时发生的身材矮小。ISS 病因复杂, 其发生与生长激素分泌紊乱或不足、生长激素抵抗、活性不足等均有着密切联系。因此, 生长激素治疗是 ISS 患儿主要治疗方式之一。Grimberg 等^[1]对指南进行解读提出, 由于 ISS 患者的高度异质性, 在进行生长激素的治疗时

应更仔细地评估其身体、心理因素、使用剂量、治疗风险和受益等因素。为了解不同剂型选择对 ISS 患者治疗的影响, 本研究针对 ISS 不同剂型生长激素治疗的疗效进行分析, 并分析治疗前儿童的基本情况对生长激素使用疗效的影响。

1 对象与方法

一般资料选择 2020 年 1 月—2021 年 12 月于四川省妇幼保健院儿童保健科诊断为特发性矮小, 年龄在 4~8 岁, 使用同一厂家不同剂型重组

作者简介: 聂晶, 女, 硕士, 副主任医师

E-mail: 29301833@qq.com

*通信作者: 李薇, 女, 硕士, 主任医师

E-mail:

1257430445@qq.com

人生长激素进行治疗的患儿为研究对象,对其使用后第1年的相关数据进行回顾性分析。所有患者使用生长激素前均签署知情同意书,本研究通过四川省妇幼保健院伦理委员会批准(伦理审批号:20230911-229)

1.1 纳入及排除标准

纳入标准:①年龄在4~8岁,身高较同地区、同年龄、同性别儿童的平均身高低 ≥ 2 个标准差;②出生时身长、体质量处于正常范围,且身材较匀称;③智力、精神、意识状态正常;④激发试验结果生长激素峰值 $>10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$;⑤胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)及胰岛素样生长因子-BP₃(insulin-like growth factor BP₃, IGF-BP₃)位于同年龄同性别儿童正负1个标准差之间;⑥骨龄与生活年龄相差绝对值 <1 岁;⑦经充分沟通后,患儿家属知情并按其意愿选择重组人生长激素剂型,自愿治疗并签署知情同意书。排除标准:①有心、肝、肾等重要脏器功能不全者及其他慢性疾病者;②有垂体功能异常、脑血管疾病者;③有甲状腺功能异常者;④明确有遗传代谢性相关疾病者;⑤在注射过程中出现不良反应,因个人原因停用 >1 周者,或在治疗过程中漏针率 $>1\%$ 者;⑥未定期及时随访、数据遗漏、未在笔者所在医院完成实验室相关检查者。

1.2 治疗方法

根据所选剂型进行注射,长效即聚乙二醇重组人生长激素注射液[长春金赛药业有限责任公司,批号:S20140001;规格:每支9 mg(54 IU)],使用剂量为 $0.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{次}^{-1}$,每周给药1次;短效即重组人生长激素注射液[长春金赛药业有限责任公司,批号:S20050025;规格:每支10 mg(30 IU)],使用剂量为 $0.15 \text{ IU}(0.050 \text{ mg})\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,于睡前0.5 h皮下注射,注射部位选择脐周、大腿外侧或上臂外侧。

1.3 定期随访

每3个月随访患儿身高增长情况,并进行体格检查,复查血常规、25-羟维生素D、IGF-1、IGF-BP₃、血糖、胰岛素+C肽、甲状腺功能等,每1年进行骨龄测评。

1.4 质量控制

所有病例均由副高级以上专业方向为生长发育专科、内分泌专科人员确诊,骨龄由2名有诊断资格人员共同读片确定,每3个月身高、体质量监测固定为上午由专人测量,测量3次取平均值。

1.5 统计学分析

本研究采用SPSS 26.0进行资料分析和统计学处理。使用Shapiro-wilk(SW)检验对相关数据进行正态性检验;符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,不符合正态分布数据用四分位数间距[M(p25, p75)]进行描述,分类数据用 $n(\%)$ 描述;两独立成组定量数据比较,如符合正态分布且符合独立性、方差齐性条件以成组两样本 t 检验进行分析,非正态分布时采用非参数检验的秩和检验(Wilcoxon秩和检验);分类数据统计比较采用 χ^2 检验;利用Logistic回归模型对二分类结局的相关影响因素进行研究及探讨, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

本研究共收录符合ISS诊断儿童137例,去除未定期及时随访、数据遗漏、未在四川省妇幼保健院完成实验室相关检查等7例,共收集合格病例130例,其中女童58例,平均年龄(63.93 ± 14.35)月;男童72例,平均年龄(62.04 ± 14.10)月,总体平均年龄(62.88 ± 14.19)月。

2.2 治疗前各组基本特征描述及分析

治疗前2组年龄、性别、体质量、25-羟维生素D水平、骨龄年龄差、治疗前IGF-1及IGF-BP₃、是否存在矮小家族史等基本特征差异无统计学意义;治疗前2组身高分布存在差异性,长效组治疗前身高(97.97 ± 8.97)低于短效组(103.15 ± 9.99),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表1。

2.3 不同治疗时期各组身高增长值及IGF-1、IGF-BP₃增长情况比较

接受不同剂型重组人生长激素治疗儿童,两组间除治疗第3个月IGF-BP₃增值具有统计学差异($P<0.05$)外,其余3,6,12月身高、IGF-1及IGF-BP₃增长值2组间均无明显差异,结果见表2。

2.4 儿童身高增长结局与治疗前相关影响因素 Logistic 回归分析

将儿童生长激素使用1年时身高增长值 $<10 \text{ cm}$ 设定为增长不满意组, $\geq 10 \text{ cm}$ 为增长满意组,分别纳入性别、父母身高、家族矮小史、初始使用年龄、身高、体质量、骨龄、25-羟维生素D水平及使用生长激素剂型等构建多因素Logistic回归方程。结果发现,初始使用年龄对身高增长结局有影响,且有统计学意义($\text{OR}=0.258, 95\% \text{ CI } 0.109\sim 0.609, P=0.002$)其余因素无明显影响,结果见表3。

表 1 治疗前各组基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of each group before treatment

特征	总人群	短效组	长效组	P 值
年龄/月 M(p25, p75)	62.9(52.0, 72.3)	64.8(51.0, 77.0)	58.4(52.0, 63.0)	0.109
性别/n(%)				
男性	72(55.4)	50(69.4)	22(30.6)	0.878
女性	58(44.6)	41(70.7)	17(29.3)	
身高/cm ($\bar{x} \pm s$)	101.60±9.90	103.15±9.99	97.97±8.97	0.006
体质量/kg M(p25, p75)	15.6(13.6, 17.4)	15.9(13.5, 17.8)	14.9(13.7, 16.4)	0.307
25-羟维生素 D 水平 M(p25, p75)	31.1(25.7, 34.5)	31.3(25.0, 34.6)	30.6(27.5, 32.5)	0.629
骨龄年龄差/岁 ($\bar{x} \pm s$)	0.37±0.75	0.33±0.74	0.48±0.78	0.273
矮小家族史				
有	12(9.2)	9(75.0)	3(25.0)	0.692
无	118(90.8)	82(69.5)	36(30.5)	
治疗前胰岛素样生长因子 IGF-1/ng·mL ⁻¹ M(p25, p75)	84.4(64.7, 104.0)	85.7(72.6, 105.0)	78.0(58.4, 97.5)	0.098
IGF-BP ₃ /μg·mL ⁻¹ M(p25, p75)	3.3(3.02, 3.9)	3.4(3.1, 3.9)	3.3(3.0, 3.9)	0.302

注: 符合正态分布数据用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述, 不符合正态分布数据用四分位数间距[M(p25, p75)]。

Note: Data conforming to normal distribution were described by $\bar{x} \pm s$, if not were described by interquartile spacing [M(p25, p75)].

表 2 不同剂型重组人生长激素所致身高及生长因子增长值比较

Tab. 2 Comparison of height and growth factor caused by different dosage forms of recombinant human growth hormone

剂型	3 个月			6 个月			12 个月		
	身高增长值/ cm	IGF-1 增长值/ ng·mL ⁻¹	IGF-BP ₃ 增长 值/μg·mL ⁻¹	身高增长值/ cm	IGF-1 增长值/ ng·mL ⁻¹	IGF-BP ₃ 增长 值/μg·mL ⁻¹	身高增长值/ cm	IGF-1 增长值/ ng·mL ⁻¹	IGF-BP ₃ 增长 值/μg·mL ⁻¹
短效	3.30 (2.8, 3.9)	85.05 (37.1, 121.0)	1.16 (0.32, 1.88)	6.00 (5.6, 7.3)	107.77 (56.7, 101.0)	1.45 (0.82, 2.12)	11.7 (10.6, 12.8)	123.61 (88.6, 153.2)	1.85 (1.08, 2.62)
长效	3.10 (2.5, 3.9)	84.13 (38.6, 143.0)	1.65 (1.11, 2.28)	6.50 (5.7, 7.3)	106.92 (59.0, 135.6)	1.51 (1.03, 2.19)	11.9 (10.6, 11.9)	111.57 (81.3, 164.0)	2.16 (1.48, 2.91)
Z 值	-0.595	-0.310	-2.243	-0.819	-0.030	-0.620	-0.582	-0.089	-1.354
P 值	0.05	0.05	<0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05

表 3 与儿童身高结局相关治疗前影响因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Logistic regression analysis of factors related to children's height outcomes before treatment

变量	分组	b 值	b 值标准误	Wald 卡方值	P 值	OR 值	OR 值的 95%CI
性别	女	0.308	0.509	0.367	0.545	1.361	0.502~3.689
	男						
母亲身高	-	0.066	0.063	1.088	0.297	1.068	0.944~1.209
父亲身高	-	-0.014	0.052	0.072	0.788	0.986	0.891~1.092
家族中矮小者	有	0.366	0.981	0.139	0.709	1.442	0.211~9.863
	无						
就诊年龄/岁	-	-1.356	0.438	9.568	0.002	0.258	0.109~0.609
初诊身高	-	0.032	0.080	0.159	0.690	1.033	0.882~1.209
初诊体质量	-	0.093	0.181	0.266	0.606	1.098	0.770~1.566
初诊骨龄	-	0.273	0.384	0.504	0.478	1.313	0.619~2.787
25-羟维生素 D 水平	异常	0.216	0.518	0.173	0.677	1.241	0.449~3.425
	正常						
使用生长激素剂型	短效	-0.331	0.578	0.328	0.567	0.718	0.231~2.230
	长效						

3 讨论

2003 年美国 FDA 批准了生长激素适用于 ISS, 国际儿科内分泌学会和生长激素研究学会的共识亦提出^[2], 身高小于等于身高标准差(SDS)-2.25(≤ 1.2 百分位数)或预测身高不太可能达到成人身高的特发性矮小儿童, 可考虑生长激素的干预治疗。重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)通过外源性补充生长激素的方式促进儿童的生长代谢, 提高儿童的生长速度, 从而达到改善儿童生长水平的作用。

有研究提出^[3], 短效 rhGH 属于短效制剂, 其半衰期短(<2 h), 故需要每日睡前 0.5~1 h 以皮下注射的方式进行治疗, 因生长激素使用周期长, 长期使用下常致儿童心理抗拒, 漏针率增高等现象增加而影响治疗效果。聚乙二醇重组人生长激素(polyethylene glycol recombinant human growth hormone, PEG-rhGH)^[4]是将人生长激素蛋白质与亲水性高的高分子聚乙二醇偶联的药物, 可有效降低生长激素蛋白质的抗原性和非特异性吸附, 同时

提升稳定性,降低肾脏代谢率,延长药物半衰期作用时间,从而减少注射次数(每周1次)的生长激素剂型,在一定程度上可提高身材矮小症患者高药物使用依从性。

在本研究中,不同剂型组儿童治疗前除身高有所差异外,其余因素无统计学差异,治疗12月后短效组身高增长11.7 cm(10.6 cm, 12.8 cm),长效组身高增长11.9 cm(10.6 cm, 11.9 cm),2组患儿身高增长速度明显高于同年龄段儿童正常生长速度,可认为不同剂型重组人生长激素对ISS儿童的身高增长有改善。与国内外多个针对短效或长效重组人生长激素对ISS的临床疗效研究结论一致^[5-7]。但在本次研究中,不同治疗组间儿童身高增长值在不同时期,即治疗3,6,12个月时无明显差异,故尚不能认为不同剂型重组人生长激素在ISS患儿身高的治疗中有差异,与Deal等^[8]的研究结果一致。但与国内一项将PEG-rhGH用于生长激素缺乏症儿童的多中心III期研究结果不同,其显示在整个治疗过程中,接受PEG-rhGH治疗的患者与每日使用rhGH的患者相比,其身高增长速度(height velocity, HV)增加更明显^[9],可能与研究对象选择及样本量大小不同有关,可扩大样本量进一步探讨。重组人生长激素主要通过激活IGF-1及IGF-BP₃而发挥促进生长发育的积极作用^[10],本研究发现,不同剂型重组人生长激素对患儿IGF-1及IGF-BP₃值的生长均有促进作用,除治疗第3个月时PEG-rhGH组IGF-BP₃的增长值高于短效rhGH组($P<0.05$)外,其余治疗期间2组间IGF-1、IGF-BP₃的增长值差异均无统计学意义,进一步说明不同剂型重组人生长激素对ISS患儿生长发育的疗效不存在明显差异。

儿童的生长发育是由多因素介导的,窦豆等^[11]研究提出,ISS的发生受钙剂补充、25-羟维生素D水平、户外活动时间、骨密度水平等因素影响。笔者将儿童的性别、父母身高、家族矮小史、治疗时年龄、身高、体质量、骨龄、25-羟维生素D水平及使用生长激素剂型构建多因素Logistic回归方程式了解治疗前基本情况及治疗剂型对生长激素使用疗效的影响,发现除就诊年龄对身高增长结局有影响($P<0.05$),其余因素无明显影响,说明不同剂型对ISS身高增长结局无差异,而初始治疗年龄越小其治疗结局越好,这可能与不同年龄儿童的生长板活性不同相关^[12-13]。郭晓玲^[14]应用

rhGH给矮小症儿童治疗后发现,患儿身高增长情况与患儿治疗前身高呈负相关,但与治疗时间、遗传靶身高、年龄与骨龄的差值等因素呈正相关。任娟娟等^[15]在探讨rhGH治疗儿童生长激素缺乏症和ISS的疗效及影响因素时提出,治疗前生长速率与身高标准差积分是影响其疗效的重要因素。因此,重组生长激素使用疗效受到多种因素的影响,在不同的研究背景下存在一定的差异性,需注意不同研究对象的相关影响因素,以保证治疗的效果。

本研究发现不同剂型(长效及短效)rhGH对特发性矮小儿童的治疗疗效无明显差异,但是否为ISS儿童治疗疗效的主要影响因素仍需多中心、大样本的研究进一步探讨;影响生长激素治疗效果因素复杂、多样,在>4岁儿童ISS的治疗中,初始使用年龄是影响生长激素使用效果的主要因素,同时,在使用生长激素治疗时应充分考虑不同研究对象及研究背景等因素对疗效的影响。

REFERENCES

- [1] GRIMBERG A, ALLEN D B. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: New guidelines shaped by the presence and absence of evidence[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(4): 466-471.
- [2] GRIMBERG A, DIVALL S A, POLYCHRONAKOS C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: Growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(6): 361-397.
- [3] WAN N J, ZHANG T, ZHANG J, et al. Study on the efficacy and safety of long-acting growth hormones in treating pediatric growth hormone deficiency patients[J]. *Chin J Child Health Care(中国儿童保健杂志)*, 2021, 29(7): 755-758, 771.
- [4] LIANG Y, ZHANG C, WEI H Y, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and short-term outcome of a novel once-weekly PEGylated recombinant human growth hormone for children with growth hormone deficiency[J]. *Front Endocrinol*, 2022(13): 922304.
- [5] 李春. 重组人生长激素治疗小儿特发性矮小症效果分析[J]. *山西卫生健康职业学院学报*, 2023, 33(1): 47-48.
- [6] 葛丽萍, 赵灿森, 许芳, 等. 聚乙二醇重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的研究进展[J]. *现代临床医学*, 2023, 49(2): 128-130.
- [7] YUAN J N, FU J F, WEI H Y, et al. A randomized controlled phase 3 study on the efficacy and safety of recombinant human growth hormone in children with idiopathic short stature[J]. *Front Endocrinol*, 2022(13): 864908.
- [8] DEAL C L, STEELMAN J, VLACHOPAPADOPOULOU E, et al. Efficacy and safety of weekly somatogon vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: A phase 3 study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(7):

e2717-e2728.

- [9] LUO X P, HOU L, LIANG L, et al. Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: Phase II and phase III multicenter, randomized studies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(2): 195-205.
- [10] FU Y Y, XING D W, WANG H, et al. Relationship between serum IGF-1 and IGFBP-3 levels and physical growth in children with idiopathic short stature[J]. *J Clin Exp Med(临床和实验医学杂志)*, 2020, 19(16): 1692-1697.
- [11] 窦豆, 朱晓华, 刘钊. 特发性矮小儿童影响因素的 Logistic 回归方程分析及骨密度与体格发育关系[J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(7): 1206-1208.
- [12] D'ANDREA C R, ALFRAIHAT A, SINGH A, et al. Part 1. Review and meta-analysis of studies on modulation of longitudinal bone growth and growth plate activity: A macro-scale perspective[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(5): 907-918.
- [13] D'ANDREA C R, ALFRAIHAT A, SINGH A, et al. Part 2. Review and meta-analysis of studies on modulation of longitudinal bone growth and growth plate activity: A micro-scale perspective[J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(5): 919-928.
- [14] 郭晓玲. 重组人生长激素对身材矮小儿童增高疗效的影响因素分析[J]. *医药论坛杂志*, 2018, 39(5): 151-153.
- [15] REN J J, REN Q. Effect of rhGH on children with growth hormone deficiency and idiopathic dwarf and its influencing factors[J]. *Clin Med(临床医学)*, 2020, 40(10): 89-91.

收稿日期: 2023-08-27

(本文责编: 陈怡心)

中国现代应用药理学
http://www.chinjmap.com