

• 临床探讨 •

重组人生长激素治疗特发性矮小症患者疗效及安全性研究*

孟晓波, 朱 华, 于少飞, 刘炎洁[△]

(内蒙古自治区人民医院儿科, 呼和浩特 010017)

摘要:目的 探讨重组人生长激素治疗特发性矮小症患者的临床疗效及安全性。方法 选择该院 2012 年 3 月至 2015 年 1 月收治的 121 例患儿分为观察组($n=61$)和对照组($n=60$)。对照组给予常规营养治疗,并补充钙和维生素 B₁₂,观察组在此基础上给予重组人生长激素注射液皮下注射治疗。观察比较两组患儿身高、生长速率、骨龄及并发症发病率。结果 治疗后观察组患儿身高、生长速率均高于治疗前,差异有统计学意义($t=4.537, P=0.000; t=5.158, P=0.000$)。治疗后观察组患儿身高、生长速率均高于对照组,差异有统计学意义($t=3.263, P=0.002; t=2.347, P=0.022$)。治疗后观察组骨龄为(9.96±3.55)岁与对照组(9.67±3.05)岁比较,差异无统计学意义($t=0.482, P=0.631$)。治疗后观察组并发症发病率为 8.20% 低于对照组的 25.00%,差异有统计学意义($\chi^2=6.190, P=0.013$)。结论 重组人生长激素治疗特发性矮小症临床疗效显著,可明显促进患儿身高增长,对骨龄增长无促进作用,毒副反应轻,可以有效改善患儿生活质量,值得推广应用。

关键词:重组人生长激素; 特发性矮小症; 生长速率; 临床疗效; 安全性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.031 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)18-2737-03

特发性矮小症(ISS)是儿童期导致身材矮小的最常见原因,约占矮小儿童的 40%,占身高低于第 3 百分位的矮小儿童的 20% 左右^[1];患儿不伴有潜在病理状态的身材矮小,病因不明确,考虑可能属于一种多基因疾病^[2]。较同年龄、同性别儿童而言,ISS 患儿身高低于其正常儿童均值的 2 个标准差,身体长高速度小于 5 厘米/年,但出生体质量与身长均在正常范围内;生长激素水平正常,激发峰值大于 10 $\mu\text{g/L}$,临床排除生长激素缺乏、营养不良及遗传代谢性疾病所引起^[3]。ISS 又包括家族性身材矮小及青春期发育延迟,若不及时治疗,患儿最终身高将始终低于正常,严重影响患儿健康发育及生活质量^[4]。

近年来,临床中对于 ISS 的治疗,主要采用重组人生长激素(rhGH),改善患儿生长速度的同时,不会使患儿青春期发育及骨成熟异常提前,对儿童生长发育进程影响较小^[5]。相关研究证实,rhGH 安全性高,可以长期大剂量使用。本院于 2012 年 3 月至 2015 年 5 月共收治 ISS 患儿 121 例,采用重组人生长激素进行治疗,临床疗效确切,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2015 年 5 月本院就诊的 121 例特发性矮小症患者,所有患儿根据其就诊顺序,采用随机数字表法随机分为观察组($n=61$)和对照组($n=60$)。观察组中男 38 例,女 23 例;年龄 4~16 岁,平均(10.02±3.21)岁。对照组中男 35 例,女 25 例;年龄 5~16 岁,平均(10.72±4.15)岁。两组患儿性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$),具可比性。纳入标准:(1)符合特发性矮小症相关诊断标准^[6];(2)出生时身长和体质量正常,且身材匀称,生长速率小于 4 厘米/年;(3)身高低于同年龄同性别正常儿童身高。排除标准:(1)遗传性矮小症;(2)内分泌代谢异常及骨骼发育障碍;(3)心、肺、肾功能不全、糖尿病家族史者等重大疾病患者。

1.2 方法 对照组给予常规营养治疗,并葡萄糖酸钙口服溶

液(国药准字 H20056710,湖北纽兰药业有限公司),每次 10 mL,1 天 3 次;维生素 B₁₂(国药准字 H37020728,山东新华制药股份有限公司)肌注治疗,每次 0.05 mg,1 天 1 次。观察组在此基础上给予重组人生长激素注射液(国药准字 S20050024,长春金赛药业有限责任公司)皮下注射治疗,每日睡前 1 h 给予 0.20 $\text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组患儿均连续治疗 1 年。

1.3 观察指标及疗效评定标准 (1)观察比较两组患儿身高和生长速率;(2)观察比较两组患儿的骨龄指数增长值,骨龄判断参照矮身材儿童诊疗指南标准^[7];(3)观察比较两组患儿的并发症发生率。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件对所有数据进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,两组比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿身高、生长速率比较 治疗后观察组患儿身高、生长速率均高于治疗前,差异有统计学意义($t=4.537, P=0.000; t=5.158, P=0.000$)。治疗后观察组患儿身高、生长速率均高于对照组,差异有统计学意义($t=3.263, P=0.002; t=2.347, P=0.022$)。而且,治疗后对照组生长速率亦高于治疗前,差异有统计学意义($t=10.060, P=0.000$),见表 1。

2.2 两组骨龄比较 治疗后观察组骨龄为(9.96±3.55)岁与对照组(9.67±3.05)岁比较,差异无统计学意义($t=0.482, P=0.631$)。而且观察组和对照组治疗后骨龄与治疗前分别比较,差异均无统计学意义($t=1.460, P=0.147; t=0.615, P=0.540$),见表 2。

2.3 两组并发症比较 治疗后观察组并发症发病率为 8.20% 低于对照组的 25.00%,差异有统计学意义($\chi^2=6.190, P=0.013$),见表 3。

* 基金项目:内蒙古自治区人民医院院内基金项目(201307)。

[△] 通信作者, E-mail:1339946939@qq.com。

表 1 两组患儿身高、生长速率比较(±s)

组别	n	身高(cm)		生长速率(厘米/年)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	61	106.67±21.17	127.32±28.56* * * #	3.45±1.01*	12.45±13.59* * #
对照组	60	109.72±30.45	113.34±17.29	3.17±0.92	8.21±3.77* #
t			3.263		2.347
P			0.002		0.022

注:与对照组比较,*P<0.05,**P<0.01;与治疗前比较,#P<0.05,##P<0.01

表 2 两组骨龄比较(±s,岁)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	61	9.06±3.25	9.96±3.55
对照组	60	9.27±4.01	9.67±3.05
t			0.482
P			0.631

表 3 两组并发症比较[n(%)]

组别	n	暂时性空腹 血糖值升高	甲状腺 功能异常	膝部疼痛	合计
观察组	61	1(1.64)	1(1.64)	3(4.92)	5(8.20)
对照组	60	2(3.33)	4(6.67)	9(15.00)	15(25.00)

3 讨论

ISS 属于正常性矮小,在同样的生活环境下,患儿身高低于正常同性别、同年龄、同族人群身高平均值的 2 个标准差。目前,ISS 作为儿科内分泌常见矮小症,发病原因复杂,可能与生长激素不敏感,生长激素受体基因突变或生长激素结合受体蛋白数量下降等有关;由于没有病理状态且生长激素水平正常,故容易被家长忽略^[8-9]。患儿临床中主要表现为生长速率异常,青春发育期生长缓慢,骨龄落后于同年龄、同性别儿童^[10]。ISS 使患儿产生自卑感,自信心严重受损,求学受限,同伴疏远,进而产生一系列社会心理阴影。

rhGH 作为治疗 ISS 的主要药物,其可以直接作用于核酸代谢,活化基因,合成新的蛋白质等影响细胞新陈代谢,使生长激素分泌功能紊乱及自身结构异常所导致的分泌不足得到补充控制,同时使生长激素受体受到刺激,肝脏生长因子分泌增加,同时促进了软骨细胞发育,以及患儿生长^[11-12]。近年来研究发现,采用 rhGH 给予治疗,可以有效弥补内源性生长激素分泌不足缺陷,其临床疗效与治疗持续时间呈正相关,治疗时间越长且越早,患儿成年后的最终身高越理想,可以有效提高患儿生存质量;患儿年龄越小,其骨骺软骨层增生分化活跃,生长潜力相对较大,药物反应更为敏感,rhGH 促生长效果好;所以临床中应尽量做到早发现、早诊断,早治疗^[13-14]。在儿童生长发育过程中,年生长速率是判定其生长情况好坏的标准^[15]。有研究显示,短期 rhGH 治疗 ISS 即可使患儿身高可增长 10 cm 左右^[16]。在患儿骨骺未愈合之前,建议长期给予 rhGH 治疗;停药时间建议为,男童骨龄大于 16 岁,女童骨龄大于 14 岁,或者患儿身高接近成年身高,生长速度小于 2 厘米/年。本研究结果显示,治疗后所有患儿身高、生长速率均高于治疗前,观察组患儿身高、生长速率均高于对照组;治疗后两组患儿骨

龄无明显增高,与相关报道一致^[17]。另一方面,治疗也必然会产生一定的不良反应,主要表现为患儿血糖值升高、糖耐量异常、亚临床甲状腺功能低下、局部红肿、体液滞留等,部分患儿科表现为肝功能异常及颅内高压^[18]。本结果显示治疗后观察组并发症发病率为 8.20% 低于对照组的 25.00%。

综上所述,rhGH 治疗 ISS 临床疗效显著,可明显促进患儿身高增长,对骨龄增长无促进作用,不良反应轻,可以有效改善患儿生活质量,值得推广应用。

参考文献

- [1] Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature; Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation [J]. Growth Horm IGF Res, 2008, 18(2): 89-110.
- [2] De Graaff LC, Clark AJ, Tauber M, et al. Association analysis of ten candidate genes in a large multinational cohort of small for gestational age children and children with idiopathic short stature (NESTEGG study) [J]. Horm Res Paediatr, 2013, 80(6): 466-476.
- [3] Albertsson-Wikland K. Growth hormone therapy needs to be tailored based on individual responsiveness in children with idiopathic short stature[J]. J Pediatr, 2011, 159(3): 516.
- [4] Bullinger M, Kotowska-Hggstrm M, Sandberg D, et al. Health-related quality of Life of children and adolescents with growth hormone deficiency or idiopathic short stature - part 2; available results and future directions[J]. Horm Res, 2009, 72(2): 74-81.
- [5] Klar Z, Kocaay P, Amtosun E, et al. The effect of recombinant growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and low Insulin-Like growth factor-1 levels[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015, 7(4): 301-306.
- [6] 王卫平, 沈晓明. 儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 25-27.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊疗指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428.
- [8] Magiakou MA, Manousaki D, Papadaki M, et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence; a single center, long-term follow-up study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 109-117.
- [9] Noeker M. Management of idiopathic short stature; psychological endpoints, assessment strategies and cognitive-behavioral intervention[J]. Horm Res, 2009, 71 (Suppl

- 1);75-81.
- [10] Ben-Ari T, Lebenthal Y, Phillip M, et al. Initiation of growth hormone therapy in idiopathic short stature: do gender differences exist? [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(1/2):101-104.
- [11] Sotos JF, Tokar NJ. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: comparison of subgroups and benefit[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2014(1):15.
- [12] Wang W, Luo XP, Cai LX, et al. Relationship between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in children with idiopathic short stature[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(3):10507-10514.
- [13] Jeong HR, Kwon EB, Shim YS, et al. Comparative study of growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and growth hormone deficiency[J]. Curr Drug Metab, 2015, 16(10):940-946.
- [14] Hughes IP, Harris M, Choong CS, et al. Growth hormone regimens in Australia: analysis of the first 3 years of
- treatment for idiopathic growth hormone deficiency and idiopathic short stature[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2012, 77(1):62-71.
- [15] Rothenbuhler A, Linglart A, Bougnères P. A randomized pilot trial of growth hormone with anastrozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature[J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2015(1):4.
- [16] Kim HS, Yang SW, Yoo HW, et al. Efficacy of short-term growth hormone treatment in prepubertal children with idiopathic short stature[J]. Yonsei Med J, 2014, 55(1):53-60.
- [17] Tao SX, Li GM, Wang Q, et al. Efficacy and safety of human growth hormone in idiopathic short stature[J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(7):625-628.
- [18] 樊洪静,熊丰,朱岷,等. 中剂量重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效观察[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(12):1059-1062.

(收稿日期:2017-05-10 修回日期:2017-06-19)

• 临床探讨 •

两种融浆机融解冷沉淀及融解时间的长短对冷沉淀中凝血因子生物活性的影响*

钟万芬,唐小勇,孙凯,江华

(湖北省襄阳市中心医院/湖北文理学院附属医院检验科 441021)

摘要:目的 探究干式融浆机和水溶式融浆机融解冷沉淀及融解时间长短对冷沉淀中凝血因子生物活性的影响。方法 选取于 2016 年 10 月 20 至 10 月 25 日制备的冷沉淀血袋 120 袋,60 袋冷沉淀血袋采用干式融浆机融解,另外 60 袋冷沉淀血袋采用水溶式融浆机融解,观察并记录两种不同融浆方式以及不同融浆时间对冷沉淀凝血酶原时间(PT)、血浆凝血时间(TT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、凝血因子(FⅧ)、血管性血友病因子(VWF)抗原活性等凝血功能指标的影响,并进行分析比较。结果 在 37℃ 条件下,水溶式融浆机融浆时间越长,融浆效果越好,报废例数越少。水溶式融浆机融浆时间越长,APTT 时间也越长,血管性血友病因子(VWF)抗原和 FⅧ 活性也显著降低($P < 0.05$);但融浆时间对 PT、TT 及 Fib 无明显影响($P > 0.05$)。融浆时间长短对采用干式融浆机融解的冷沉淀 PT、TT 和 Fib 等凝血因子无明显影响($P > 0.05$);但 APTT 随融浆时间增加而显著延长,VWF 抗原和 FⅧ 活性也明显降低($P < 0.05$)。结论 不同融解方式对冷沉淀凝血因子活性影响不大,为保证多种凝血因子生物活性,将融解时间控制在 10~15 min 较为理想,保证融浆效果也较好。

关键词:干式融浆机; 水溶式融浆机; 冷沉淀; 融解时间; 凝血因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.18.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)18-2739-03

凝血因子主要是指参与血液凝固过程的各种蛋白质,当血管受损时,内源性和外源性凝血因子被激活,与血小板等物质快速粘附在一起填补血管壁上破损处,促进血液凝固,达到止血目的,因此凝血因子水平及活性是衡量凝血功能好坏的关键^[1-3]。为保证凝血功能,必须在输注血浆前尽量提高凝血因子生物活性,提高输注疗效^[4]。本院为探究干式融浆机和水溶式融浆机融解冷沉淀及融解时间长短对冷沉淀中凝血因子生物活性的影响,特作探究试验,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2016 年 10 月 20 至 10 月 25 日制备并于 2016 年 10 月 26 日之前调入本院的冷沉淀血袋 120 袋,

每袋冷沉淀由 400 mL 全血制成,体积(25±5)mL,规格为每袋 1.0 U,根据溶解方式不同将 120 袋冷沉淀随机分为干式融浆机和水溶式融浆机两组,每组各 60 袋。

1.2 方法 60 袋冷沉淀血袋采用干式融浆机融解,仪器为杭州聚同电子有限公司提供的 JTSC-10 干式血液融浆机,分为 A、B、C 3 组,每组 20 袋,分别融浆 10、20、30 min 后取 2 mL 作为待测样品;另外 60 袋冷沉淀血袋采用水溶式融浆机融解,仪器为济南爱环医疗器械有限公司提供的数码恒温循环融浆仪,分为 D、E、F 3 组,每组 20 袋,分别融浆 10、20、30 min,取 2 mL 预备管内样品待测。凝血指标采用泰安市泰诺科有限公司提供的 BM830 型全自动血液分析仪检测。

* 基金项目:湖北省科学技术厅资助项目(2012FFA071)。