

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.007

重组人生长激素治疗对身材矮小症患儿血清 IGF-1、Ghrelin 及 LP 水平的影响*

傅碧云,江海霞

江西省鹰潭市人民医院儿科,江西鹰潭 335000

摘要:目的 探讨重组人生长激素(rhGH)治疗对身材矮小症患儿的疗效及其对血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、饥饿激素(Ghrelin)及瘦素(LP)水平的影响。方法 选择该院 2021 年 1—12 月收治的身材矮小症患儿 79 例为研究对象,按照随机数字表法将其分为对照组 39 例和观察组 40 例。对照组采用加强营养,并补充钙质、微量元素和各种维生素等常规治疗,观察组在常规治疗的基础上给予 rhGH 治疗,两组治疗时间均为 12 个月。比较两组患儿治疗前和治疗 12 个月后身高、生长速度、身高标准差积分(HtSDS)及血清 IGF-1、Ghrelin、LP 水平变化,比较两组不良反应发生情况。结果 治疗前,两组患儿身高、生长速度、HtSDS 及血清 IGF-1、Ghrelin、LP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 个月后,两组患儿身高、HtSDS 及血清 IGF-1、LP 水平均高于治疗前,生长速度均快于治疗前,血清 Ghrelin 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿治疗 12 个月后身高、HtSDS 及血清 IGF-1、LP 水平均高于对照组,生长速度快于对照组,血清 Ghrelin 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组患儿治疗期间未出现任何不良反应,观察组治疗期间出现甲状腺功能减退 1 例,膝部疼痛 2 例,但两组患儿不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 rhGH 可有效改善身材矮小症患儿血清 IGF-1、Ghrelin 及 LP 水平,促进患儿生长,临床疗效满意,安全性高,值得临床应用。

关键词:身材矮小症; 儿童; 重组人生长激素; 胰岛素样生长因子-1; 饥饿激素; 瘦素

中图法分类号:R459.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)03-0317-04

Effect of recombinant human growth hormone treatment on serum IGF-1, Ghrelin, and LP levels in children with short stature*

FU Biyun, JIANG Haixia

Department of Pediatrics, Yingtan People's Hospital, Yingtan, Jiangxi 335000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of recombinant human growth hormone (rhGH) in children with short stature and its influence on serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1), hunger hormone (Ghrelin) and leptin (LP) levels. **Methods** A total of 79 children with short stature admitted to the hospital from January to December 2021 were selected and randomly divided into control group (39 cases) and observation group (40 cases). The control group received conventional treatment including strengthening nutrition and supplementing calcium, trace elements and various vitamins, while the observation group received rhGH treatment on the basis of conventional treatment, and both groups were treated for 12 months. The height, growth rate, height standard deviation score (HtSDS), levels of serum IGF-1, Ghrelin and LP, as well as adverse reactions, were compared between the two groups of children before and after 12 months of treatment. **Results** Before treatment, there were no statistically significant differences in height, growth rate, HtSDS, serum IGF-1, Ghrelin and LP levels between the two groups ($P > 0.05$). After 12 months of treatment, the height, HtSDS, serum IGF-1 and LP levels of both groups were higher than those before treatment, the growth rate was faster than that before treatment, and serum Ghrelin level was lower than that before treatment, the differences had statistical significance ($P < 0.05$); moreover, the height, HtSDS, serum IGF-1 and LP of the observation group after 12 months of treatment were higher than those of the control group, and the growth rate was faster than that of the control group, the serum Ghrelin level was lower than that of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The control group had no adverse reactions during the treatment period, while the observation group had 1 case of hypothyroidism and 2 cases of knee pain during the treatment period, however, there was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions be-

* 基金项目:江西省卫生健康委员会科技计划项目(20204540)。

作者简介:傅碧云,女,副主任医师,主要从事儿科内分泌方向的研究。

tween the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** rhGH can effectively improve the expression levels of serum IGF-1, Ghrelin and LP in children with short stature, promote growth in children, with satisfactory clinical efficacy and high safety, so it is worthy of clinical application.

Key words: short stature; children; recombinant human growth hormone; insulin-like growth factor 1; hunger hormone; leptin

身材矮小症是指儿童的身高低于同性别、同年龄儿童平均身高的 2 个标准差或第三百分位以下,每年生长速度低于 4~5 cm 者^[1]。近年来,随着我国人民生活水平的提高,身材矮小症逐渐受到人们的重视。研究表明,导致身材矮小的原因较为复杂,家族史、遗传因素、骨骼发育障碍、Turner 综合征、营养障碍、生长激素缺乏或分泌不足等均是引起儿童身材矮小的主要原因^[2-3]。由于身材矮小症可对患儿个性、认知发育、自信心、社交等方面造成影响^[4]。因此,对于身材矮小症患儿开展有效的治疗具有重要意义。重组人生长激素(rhGH)是通过基因重组大肠杆菌分泌型表达技术生产的一种生长激素。在儿科领域中,rhGH 可作为一种替代治疗药物用于治疗身材矮小症,虽然具有较好的疗效,但因其安全性的原因,rhGH 在儿科中的应用仍存在一定争议^[5-6]。为进一步明确 rhGH 治疗身材矮小症患儿的安全性及作用机制,本研究探讨了 rhGH 治疗对身材矮小症患儿血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、饥饿激素(Ghrelin)及瘦素(LP)水平的影响,旨在为临床提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2021 年 1—12 月收治的身材矮小症患儿 79 例为研究对象。纳入标准:符合《诸福棠实用儿科学》(第 8 版)^[7] 中身材矮小症的诊断标准;年龄 6~10 岁;入组前 4 周内未进行 rhGH 及相关治疗。排除标准:由于消耗性疾病、垂体病变、甲状腺功能下降及骨骼发育异常等导致的身材矮小者;有宫内发育迟缓病史者;存在先天性畸形者;有严重心理疾病或情绪障碍者;临床资料不全者;正参与其他试验或无法全程配合治疗者。按照随机数字表法将患儿分为对照组 39 例和观察组 40 例。对照组男 18 例,女 21 例;年龄 6~10 岁,平均(8.25 ± 0.56)岁;体质质量指数(BMI)15~18 kg/m²,平均(16.58 ± 0.74)kg/m²。观察组男 20 例,女 20 例;年龄 6~10 岁,平均(8.19 ± 0.71)岁;BMI 15~18 kg/m²,平均(16.29 ± 0.72)kg/m²。两组患儿性别、年龄、BMI 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患儿家属对本研究均知情同意并签署同意书。本研究经过本院医学伦理委员会的批准同意(审批号:202103611)。

1.2 方法 对照组患儿采取常规治疗,结合患儿自身营养状况加强营养,并补充钙质、微量元素及各种维生素。观察组患儿在常规治疗的基础上给予 rhGH(长春金赛药业有限责任公司,批准文号:国药准字

S10980102, 规格:30 U)治疗,每晚睡前 30 min 脐周皮下注射,剂量 $0.13 \sim 0.15$ IU/(kg·d)。两组均连续治疗 12 个月。

1.3 观察指标 (1)比较两组患儿治疗前及治疗 12 个月后身高、生长速度及身高标准差积分(HtSDS)。生长速度=(治疗后实测身高值-治疗前实测身高值)/间隔月数×12,HtSDS=(实测身高值-同龄、同性别儿童身高平均值)/标准差。(2)比较两组患儿治疗前及治疗 12 个月后即刻采集患儿空腹外周静脉血 3~4 mL,采用 Beckman X-15R 台式冷冻离心机(速度 3 000 r/min,时间 10 min)离心后分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 IGF-1、Ghrelin 及 LP 水平,IGF-1 试剂盒购自上海抚养实业有限公司(货号:CSH21005),Ghrelin 及 LP 试剂盒购自上海杏宜生物科技有限公司(货号:SXY30071、SXY19256),检测仪器为 Beckman UniCel DxI 800 全自动化学发光免疫分析仪。(3)记录并比较两组患儿治疗期间甲状腺功能减退、膝盖疼痛等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间两两比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患儿治疗前及治疗 12 个月后身高、生长速度及 HtSDS 比较 治疗前,两组患儿身高、生长速度及 HtSDS 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 个月后,两组患儿身高、HtSDS 均高于治疗前,生长速度均快于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿治疗 12 个月后身高、HtSDS 高于对照组,生长速度快于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患儿治疗前及治疗 12 个月后血清 IGF-1、Ghrelin、LP 水平比较 治疗前,两组患儿血清 IGF-1、Ghrelin 及 LP 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 个月后,两组患儿血清 IGF-1、LP 水平均高于治疗前,Ghrelin 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患儿治疗 12 个月后血清 IGF-1、LP 水平均高于对照组,Ghrelin 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患儿治疗期间不良反应发生情况比较 对照组患儿治疗期间未出现任何不良反应,观察组治疗

期间出现甲状腺功能减退 1 例、膝部疼痛 2 例,但观察组患儿不良反应总发生率(7.5%,3/40)与对照组

(0.0%,0/39)比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.040$, $P > 0.05$)。

表 1 两组患儿治疗前及治疗 12 个月后身高、生长速度及 HtSDS 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	身高(cm)		生长速度(cm/年)		HtSDS	
		治疗前	12 个月后	治疗前	12 个月后	治疗前	12 个月后
对照组	39	117.14 ± 4.35	125.56 ± 5.13 ^a	4.28 ± 0.76	7.24 ± 2.56 ^a	-2.82 ± 0.46	-1.79 ± 0.38 ^a
观察组	40	116.76 ± 4.28	131.74 ± 5.21 ^a	4.25 ± 0.78	11.35 ± 3.31 ^a	-2.90 ± 0.48	-1.55 ± 0.33 ^a
t		0.721	-5.820	0.173	-5.282	0.756	-3.000
P		0.473	<0.001	0.863	<0.001	0.452	0.004

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

表 2 两组患儿治疗前及治疗 12 个月后血清 IGF-1、Ghrelin 及 LP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IGF-1(μg/L)		Ghrelin(ng/mL)		LP(mg/L)	
		治疗前	12 个月后	治疗前	12 个月后	治疗前	12 个月后
对照组	39	143.52 ± 28.63	178.55 ± 31.34 ^a	6.87 ± 0.82	5.59 ± 0.75 ^a	4.51 ± 0.58	5.47 ± 0.63 ^a
观察组	40	144.46 ± 30.24	259.84 ± 35.77 ^a	6.91 ± 0.79	4.73 ± 0.68 ^a	4.48 ± 0.62	6.15 ± 0.66 ^a
t		-0.142	-10.730	-0.221	5.342	0.222	-4.682
P		0.887	<0.001	0.826	<0.001	0.825	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

儿童身材矮小症的病因多而复杂,目前关于儿童身材矮小症的发病机制临床中尚无确切的定论,临床普遍认为,生长激素缺乏、生长激素神经分泌障碍是导致儿童身材矮小的最大原因^[8-9]。人体内的生长激素主要由腺垂体细胞采取脉冲式的分泌方式分泌,生长激素可促进体内蛋白质生成、骨细胞增殖及骨骼生长等代谢过程,尤其是对于身材矮小症患儿,生长激素效果明显^[10]。rhGH 是利用基因重组技术生产的一种由 191 个氨基酸组成的生长激素,其同人自身分泌的生长激素具有完全相同的空间结构、序列及作用。有报道指出,虽然部分特发性身材矮小症患儿的生长激素水平与同龄、同性别儿童间无明显差异,但适量 rhGH 用于治疗身材矮小患儿后,患儿的最终成人身高得到较好的改善^[11]。由此可见 rhGH 在改善患儿身高方面具有重要作用。本研究结果显示,观察组患儿治疗 12 个月后身高高于对照组,生长速度快于对照组,HtSDS 高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示 rhGH 有助于提高身材矮小症患儿生长速度,促进患儿生长,改善患儿身高。这与张炫炜等^[12]相关报道结果一致。

IGF-1 是由肝脏分泌的一种含 70 个氨基酸的单链碱性肽,是组织分化和人体生长的重要调节因子。IGF-1 与人体内生长激素的表达水平密切相关,二者相互调节,IGF-1 可刺激生长激素分泌,同时,生长激素也可促进 IGF-1 的分泌与表达,起到促进蛋白质生成、骨细胞增殖及骨骼生长的效果^[13]。彭军等^[14]报道指出,IGF-1 可作为评价 rhGH 治疗身材矮小症患儿的重要疗效指标。本研究结果显示,治疗 12 个月

后,两组患儿血清 IGF-1 水平均高于治疗前,且观察组患儿血清 IGF-1 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),该结果与刘鸿丽等^[15]相关报道结果一致。提示 rhGH 可能通过刺激 IGF-1 表达促进患儿发育和生长。Ghrelin 主要由胃底部 P/D1 细胞和胰腺的 ε 细胞所分泌的一个含有 28 个氨基酸的多肽,临床以负反馈模式调节骨发育及调控能量代谢。有临床报道指出,在身材矮小症患儿中,Ghrelin 水平明显低于身高正常儿童^[16]。LP 是由白色脂肪细胞分泌的一种含有 167 个氨基酸的蛋白激素,主要通过调节中枢神经系统的受体,从而调控新陈代谢及生物的行为,通常情况下,当人体处于低能量或体脂减少状态下,血清 LP 水平会出现明显下降,反之则出现上升,而 LP 水平越高,则对新陈代谢刺激越明显,人体新陈代谢越快^[17]。诸恩峰等^[18]研究发现,血清 LP 水平与 Ghrelin 水平呈负相关性,二者均对儿童生长发育过程的调控具有重要作用。本研究结果显示,治疗 12 个月后,两组患儿血清 LP 水平均高于治疗前,Ghrelin 水平均低于治疗前,且观察组患儿血清 LP 水平高于对照组,Ghrelin 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),该结果同杨荣平等^[19]和冯斌等^[20]报道结果一致。提示 rhGH 对身材矮小症患儿血清 Ghrelin 及 LP 水平具有明显改善效果。这也是观察组患儿治疗 12 个月后生长速度更快、身高更高的原因之一。此外,观察组中应用 rhGH 治疗后不良反应并未明显增加,表明应用 rhGH 的安全性较高。

综上所述,rhGH 可有效改善身材矮小症患儿血清 IGF-1、Ghrelin 及 LP 水平,促进患儿生长,临床疗效满意,安全性高,值得临床应用。

参考文献

- [1] 甘娜,王力宁,沈田丰,等.儿童矮身材中西医诊疗概况[J].广西中医药大学学报,2022,25(4):62-65.
- [2] 白云.儿童矮小症的原因分析与预防[J].中国卫生标准管理,2021,12(11):8-10.
- [3] 严红.儿童矮小症的原因分析与预防干预措施研究[J].中外医疗,2021,40(34):91-94.
- [4] 汪瑶. OSAHS 对 4~12 岁儿童体格、认知功能及行为的影响研究[D].长沙:湖南师范大学,2016.
- [5] PALTOGLOU G, DIMITROPOULOS I, KOURLABA G, et al. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(12):1577-1588.
- [6] 蔺子惠. 重组人生长激素联合注射用醋酸丙氨瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的效果[J]. 中国民康医学, 2022, 34(10):55-57.
- [7] 江载芳,申昆玲,沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:305-306.
- [8] 李林,安静静,王俊祺,等. 16S rRNA 第二代测序技术分析特发性身材矮小儿童肠道菌群构成的特征及相关发病机制研究[J]. 诊断学理论与实践,2021,20(2):149-154.
- [9] 徐其忠,黄响高,朱行美. 身材矮小儿童 25-羟基维生素 D、25-羟基维生素 D₃ 与骨密度的关系[J]. 河北医药, 2021, 43(19):2962-2964.
- [10] 王子涵,雷琢玮,江迁,等. 垂体生长激素腺瘤激素分泌与细胞内质网应激的相关性及临床意义研究[J]. 神经损伤与功能重建,2023,18(4):187-192.
- [11] 王华姨,高莉莉,赵彤,等. 单用 rhGH、GnRHa 及联合应用对青春期早发育特发性矮身材患儿的疗效观察[J]. 徐
- 州医科大学学报,2020,40(9):699-702..
- [12] 张炫炜,张满燕,沈红,等. 重组人生长激素对特发性矮小儿童生长速度和糖脂代谢、骨代谢水平的影响[J]. 中国医师进修杂志,2018,41(10):887-891.
- [13] 王嫣嫣,王晓萌,卢军见. rs66593747 基因型对矮小症患儿 Cor IGF-1 水平及 rhGH 疗效的影响[J]. 安徽医学, 2022, 43(5):534-538.
- [14] 彭军,雷玲玲,杨柳,等. 重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的效果及对糖脂代谢、血清胰岛素样生长因子-1 水平的影响[J]. 临床医学研究与实践,2022,7(32):82-85.
- [15] 刘鸿丽,张晶,李风侠. rhGH 治疗特发性矮身材患儿的疗效及对 IGF-1 水平的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(12):1867-1870.
- [16] 肖青凤,吴琰,史晓宁,等. 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿骨代谢、甲状腺功能和血清 Ghrelin、IGF-1 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(23):4569-4572.
- [17] 马梦瑾,罗臻臻,李志洁. 重组人生长激素治疗特发性矮小症对患儿血清 p21 waf/cip1、瘦素水平及生长情况的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2021, 27(3):311-314.
- [18] 诸恩峰,展翠萍. 血清 ghrelin、LP 及 nesfatin-1 在不同病因矮小症患儿中的表达[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(20):3227-3231.
- [19] 杨荣平,李娟,单良,等. 重组人生长激素治疗对小儿身材矮小血清 IGF-1 和 Ghrelin 水平及对体重指数影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(20):2202-2205.
- [20] 冯斌,张超. 金匮肾气丸配合 rhGH 对特发性矮小症患儿生长速度及其相关生化指标血清水平的影响观察[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8):1852-1854.

(收稿日期:2023-04-11 修回日期:2023-11-21)

(上接第 316 页)

- [7] 赵灿. 青光眼视野缺损分级方法[J]. 中华实验眼科杂志, 2013, 31(3):292-297.
- [8] 中华医学会眼科学分会青光眼学组. 我国原发性青光眼诊断和治疗专家共识(2014 年)[J]. 中华眼科杂志, 2014, 50(5):382-383.
- [9] 邹玉平,彭亮红,安美霞,等. 白内障基础与临床[M]. 北京:人民军医出版社,2014:231-236.
- [10] BERTAUD S, ARAGNO V, BAUDOUIN C, et al. Primary open-angle glaucoma[J]. Rev Med Interne, 2019, 40(7):445-452.
- [11] 吴嘉雯,张圣海. 炎症相关机制在青光眼视网膜视神经损伤与保护中的作用[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2):205-208.
- [12] 吴建,苏文如,卓业鸿. 关注免疫炎症调控在青光眼全程诊疗中的作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2022, 40(4):289-293.
- [13] TYURENKOV I N, PERFILOVA V N, NESTEROVA A A, et al. Klotho protein and cardio-vascular system[J]. Biochemistry (Mosc), 2021, 86(2):132-145.
- [14] 文雪薇. Klotho 蛋白激活 PI3K/Akt-Nrf2/HO-1 信号通路保护视网膜免受氧化应激损伤的作用机制[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- [15] 杨莎莎,周利. Klotho 通过激活 PI3K/AKT 通路抑制肾小球系膜细胞内质网应激介导的细胞凋亡研究[J]. 四川医学, 2019, 40(10):1010-1016.
- [16] 郭九春,吕静. Klotho、ET-1 在新生血管性青光眼患者中表达及临床意义[J]. 中国中医眼科杂志, 2022, 32(1):12-17.
- [17] TOKUC E O, YUKSEL N, KIR H M, et al. Evaluation of serum and aqueous humor klotho levels in pseudoexfoliation syndrome, pseudoexfoliation and primary open-angle glaucoma[J]. Int Ophthalmol, 2021, 41(7):2369-2375.
- [18] 王健,陈松. 基质细胞衍生因子-1/CXC 趋化因子受体 4 通路在间充质干细胞治疗糖尿病视网膜病变中的作用研究[J]. 中华眼底病杂志, 2016, 32(6):663-667.
- [19] 王丹,袁菁,汪锐. 原发性急性闭角型青光眼患者房水中 SDF-1 和 CXCR4 表达及与小梁切除术预后的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(18):2802-2804.
- [20] 刘仓仓,蔡岩. 基质细胞衍生因子-1 及其受体在眼科疾病发生发展中的作用[J]. 国际眼科纵览, 2018, 42(4):223-226.

(收稿日期:2023-07-01 修回日期:2023-10-08)