

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research长效生长激素联合维生素 D 及赖氨酸磷酸氢钙
治疗特发性矮小症患儿的临床研究Clinical trial on the treatment of children with idiopathic short stature by
long-acting combined with vitamin D drops and lysine hydrochloride and calcium
hydrogen phosphate

沈林云, 李丽芳, 汤巧巧

(浙江省台州医院 儿内科, 浙江 台州 318050)

SHEN Lin-yun, LI Li-fang,
TANG Qiao-qiao(Department of Pediatrics, Taizhou
Hospital of Zhejiang Province Affiliated to
Wenzhou Medical University, Taizhou,
318050, Zhejiang Province, China)作者简介: 沈林云(1979-), 男, 主任医师,
主要从事儿童内分泌疾病诊疗方面
的工作和研究

通信作者: 沈林云

MP: 13867628891

E-mail: shenly369@163.com

摘要:目的 观察金培生长激素(PEG-rhGH)注射液联合维生素 D 滴剂及赖氨酸磷酸氢钙颗粒治疗特发性矮小症(ISS)患儿的临床疗效和安全性。方法 将 ISS 患儿根据实际接受用药方案分为试验组和对照组。2 组患儿均给予维生素 D 滴剂(日剂量 400~800 U)及赖氨酸磷酸氢钙颗粒(每次 5 g, 每天 2 次)进行基础治疗。对照组在此基础上予人生长激素注射液 0.10~0.20 IU·kg⁻¹·d⁻¹皮下注射, 试验组在此基础上予金培生长激素注射液 0.20~0.40 mg·kg⁻¹·w⁻¹皮下注射。治疗 12 个月。比较 2 组临床疗效、GH-胰岛素样生长因子(IGF)轴功能评估指标、骨代谢指标并进行安全性评价。结果 共入组 79 例, 试验组 41 例, 对照组 38 例。试验组和对照组的有效率分别为 95.12% (39 例/41 例)和 92.11% (35 例/38 例), 在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的 IGF-1/胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)分别为 0.08±0.02 和 0.07±0.02, 肝脏表达抗菌肽-2(LEAP-2)水平分别为 (1 395.69±187.26) 和 (1 487.58±195.48) pg·mL⁻¹, 骨钙素(BGP)分别为 (22.18±3.67) 和 (20.43±3.48) μg·L⁻¹, I 型前胶原氨基端原肽(PINP)分别为 (602.68±63.41) 和 (574.08±61.83) μg·L⁻¹, 骨源性碱性磷酸酶(BALP)分别为 (192.68±23.64) 和 (203.41±22.18) U·L⁻¹, 维生素-D(Vit-D)分别为 (20.39±3.47) 和 (18.65±3.62) ng·mL⁻¹, 上述指标 2 组间比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。试验组和对照组的药物不良反应发生率分别为 7.32% (3 例/41 例)和 10.53% (4 例/38 例), 在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 0.20~0.40 mg·kg⁻¹·w⁻¹ PEG-rhGH 联合维生素 D 滴剂及赖氨酸磷酸氢钙颗粒治疗 ISS 患儿在保证疗效及安全性的同时, 可能获得更优的长期生长改善效果, 可改善 GH-IGF 轴功能及骨代谢水平。

关键词: 金培生长激素注射液; 维生素 D 滴剂; 赖氨酸磷酸氢钙颗粒; 特发性矮小症

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.08.004

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)08-1070-07

Abstract: Objective To observe the efficacy of polyethylene glycol recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) injection combined with vitamin D drops and lysine hydrochloride and calcium hydrogen phosphate granules in the treatment of children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** Based on treatment regimen, children with ISS were categorized into treatment and control groups. Both groups received basic treatment of vitamin D drops (400-800 U daily) and lysine hydrochloride and calcium hydrogen phosphate granules (5 g,

twice daily). The control group was given human somatropin injection at a dose of $0.10 - 0.20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ by subcutaneous injection, while the treatment group was given PEG-rhGH injection at a dose of $0.20 - 0.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ by subcutaneous injection. Both groups received continuous medication for 12 months. The clinical efficacy, evaluation indicators of GH-insulin-like growth factor (IGF) axis function, bone metabolism indicators and safety were compared between the two groups. **Results** The study enrolled 79 cases, comprising 41 cases in the treatment group and 38 cases in the control group. After treatment, the effective rates of the treatment group and the control group were 95.12% (39 cases/41 cases) and 92.11% (35 cases/38 cases), respectively, with no statistically significant difference ($P > 0.05$). After treatment, the levels of insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor binding protein-3 (IGF-1/IGFBP-3) in the treatment group and the control group were 0.08 ± 0.02 and 0.07 ± 0.02 , respectively; the levels of liver-expressed antimicrobial peptide-2 (LEAP-2) were $(1\,395.69 \pm 187.26) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ and $(1\,487.58 \pm 195.48) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of osteocalcin (BGP) were (22.18 ± 3.67) and $(20.43 \pm 3.48) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; procollagen I N-terminal peptide (PINP) were (602.68 ± 63.41) and $(574.08 \pm 61.83) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; bone-specific alkaline phosphatase (BALP) was (192.68 ± 23.64) and $(203.41 \pm 22.18) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; vitamin D (Vit-D) were (20.39 ± 3.47) and $(18.65 \pm 3.62) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Both indicators showed statistically significant differences between the two groups (all $P < 0.05$). The incidences of adverse drug reactions of treatment group and the control group were 7.32% (3 cases/41 cases) and 10.53% (4 cases/38 case), with no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** PEG-rhGH injection at a dose of $0.20 - 0.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ combined with vitamin D drops and lysine hydrochloride and calcium hydrogen phosphate granules in the treatment of children with ISS can ensure efficacy and safety, while potentially achieving better long-term growth improvement effects. It can also improve the function of the GH-IGF axis and bone metabolism levels.

Key words: polyethylene glycol recombinant human growth hormone injection; vitamin D drops; lysine hydrochloride and calcium hydrogen phosphate granules; idiopathic short stature

矮小症主要指儿童在相近的生长环境下与同种族、同龄和同性别的正常群体相比较,其身高明显低于正常生长身高2个标准差或第三百分位水平^[1]。矮小症发病原因尚不明确,认为其病理机制主要与机体出现生长激素应答缺陷、分泌节律异常或生长激素生物活性降低等因素密切相关,若不及时采取干预治疗,最终影响成年身高^[2]。特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)是矮小症的常见类型,在ISS患儿中,重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)是一种短效GH,不仅可显著促进患儿身高增长,还可改善全身器官组织的生长发育,但其治疗效果可能受药物剂量、年龄等因素影响^[3]。聚乙二醇重组人生长激素(polyethylene glycol recombinant human growth hormone, PEG-rhGH)是与GH共价结合形成的长效药物制剂,对比短效GH,具有更优越的药代动力学特征:体内存留时间延长以及肾清除效率下降^[4]。赖氨酸磷酸氢钙颗粒通过对钙和赖氨酸的协同生理功能补充实现保障肌纤维收缩生理活性、优化骨组织矿化过程及促进机体纵向发育的综合治疗效果^[5]。为优化治疗策略,提高对ISS患儿的治疗效

果,本研究观察长效与短效GH联合赖氨酸磷酸氢钙治疗ISS患儿的临床疗效和安全性。

材料、对象与方法

1 病例收集

以2019年3月至2025年5月我院收治的ISS患儿为研究对象。本研究经浙江省台州医院伦理委员会批准[伦理批号:K20251054(EZ)]。

诊断与入选标准 ①符合《矮身材儿童诊治指南》关于ISS诊断标准^[6];②身高测量数值低于参考值(同性同龄的健康儿童)达2个标准差;年生长速率 $< \text{每年 } 5 \text{ cm}$;GH峰值 $> 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;③年龄6~12岁;④入院前6个月内未接受相关生长治疗或使用影响生长发育的其他药物;⑤临床资料完整;⑥局部皮肤无异常;注射区域皮肤无硬结、红肿、皮疹或色素沉着异常,不影响药物吸收或治疗操作。

排除标准 ①相关药物过敏者;②由其他已知原因导致的矮小或合并垂体、下丘脑病变者;③合并器质性、系统性疾病或发育不全者;④合并先天性或遗

传性代谢疾病者;⑤合并精神障碍或智力发育异常者;⑥早产儿、出生低体重儿、出生窒息史者;⑦依从性差、无法完成遵医嘱治疗者。

2 药品、试剂与仪器

金培生长激素注射液(即聚乙二醇重组人生长激素注射液),规格:每瓶54 IU(9.0 mg, 1.0 mL),批号:201810019、202506D62,批准文号:国药准字S20140001、人生长激素注射液(即重组人生长激素注射液),规格:每瓶30 IU(10 mg, 3 mL),批号:201901003、202505D05,批准文号:国药准字S20050025,均由吉林长春金赛药业有限责任公司生产;维生素D滴剂,规格:每粒400单位,批号:42410011、42505002,批准文号:国药准字H20193298,山东华夏国药(菏泽)制药有限公司生产;赖氨酸磷酸氢钙颗粒,规格:每袋5 g,批号:20240205,批准文号:国药准字H22024197,吉林比智高药业有限公司生产。25-羟基维生素D(25-hydroxyvitamin D, 25-OH-D)试剂盒,购自江苏硕世生物科技股份有限公司;胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)试剂盒,均购自美国R&D Systems公司;肝脏表达抗菌肽-2(liver-expressed antimicrobial peptide-2, LEAP-2)试剂盒,购自湖北武汉菲恩生物公司;促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、游离甲状腺素(free throxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyroine, FT3)试剂盒,均购自德国Roche Diagnostics公司;血清骨钙素(bone gla protein, BGP),购自北京北方生物技术研究所;I型前胶原氨基端原肽(procollagen I N-terminal propeptide, PINP),购自意大利DiaSorin公司;骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)一抗,购自英国Abcam公司;维生素D(Vitamin D, Vit-D)试剂盒,购自广东深圳雷杜生命科学股份有限公司。

Sunrise 酶标仪,瑞士TECAN公司产品。

3 分组与治疗方法

将患儿根据不同的治疗方案分为试验组和对照组。2组均采用标准化生活方式,指导睡眠周期管理、结构化运动方案与合理饮食;口服维生素D滴剂,日剂量400~800 U;赖氨酸磷酸氢钙颗粒口服,每次5 g,每天2次。在此基础上,2组患儿分别予以长效与短效生长激素注射液治疗:对照组予人生长激素注射液,以 $0.10 \sim 0.20 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射;试验组予金培生长激素注射液,以 $0.20 \sim 0.40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ 皮

下注射,需系统性轮换注射区域,单月内在相同区域不超过2次注射,相邻注射点保持约10 cm间距。均接受为期12个月的持续药物治疗。

4 观察指标与疗效判定

生长参数指标^[7] 在治疗前(T_0)、治疗6个月后(T_1)、治疗12个月后(T_2),测量2组患儿的身高并计算生长速度(growth velocity, GV)和身高标准差积分(height standard deviation scores, HtSDS), $GV = (\text{治疗后身高} - \text{治疗前身高}) / \text{间隔时间} \times 12$, $HtSDS = (\text{个体身高测量数据} - \text{同年龄段群体身高均值}) / \text{同年龄段群体身高标准差}$ 。

GH-IGF轴功能评估指标^[8] 在治疗前及12个月后,所有血液样本均在晨起禁食状态下采集静脉血2 mL得到,经离心分离获得上清,分装后置于 -80°C 超低温冷冻环境保存待检。用液相色谱-串联质谱法测定25-OH-D水平;用酶联免疫吸附法测定IGF-1、IGFBP-3水平并计算IGF-1/IGFBP-3值,用双抗夹心法测定LEAP-2水平。

甲状腺指标^[9] 所有血液样本均在治疗前及12个月后晨起禁食状态下采集静脉血2 mL得到,经离心分离获得上清,分装后置于 -80°C 超低温冷冻环境保存待检,电化学发光法检测TSH、FT4和FT3水平。

骨代谢指标^[10] 治疗前、治疗12个月后,于早晨空腹采集患儿静脉血2 mL,离心后取血清,待测样本保存在 -70°C 超低温冰箱内,采用放射免疫法测定血清BGP、PINP水平;采用免疫组化法测定成骨细胞分泌的BALP水平;采用化学免疫分析法测定Vit-D水平。

临床疗效 根据《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议^[11]》,疗效判定标准如下:同时满足以下3项指标者判定为有效:①GV较治疗前增加 $> 3 \text{ cm/年}$;②HtSDS增加 ≥ 0.3 ;③生长速度标准差评分 > 1 。未同时达到上述标准者判定为无效。统计2组患儿治疗12个月后的有效例数与无效例数,计算有效率及无效率。

安全性评价^[12] 观察并记录治疗期间出现的所有不良事件,包括注射部位有无发热、硬结、红肿等局部不良反应及全身性症状。用Karch和Lasagna评分法判断不良事件与试验药物的相关性,将事件分为肯定相关、很可能相关、可能相关、可能无关及无关五级,将肯定相关、很可能相关及可能相关者计入药物相关不良事件。

5 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间前后比较采用配对t检验,组间比较采

用独立样本 t , 多时间点生长参数指标比较用重复测量方差分析; 计数资料以率(%)表示, 用 χ^2 检验或 Fisher 检验。

结 果

1 2 组患儿一般资料的比较

纳入 79 例, 试验组 41 例, 对照组 38 例。2 组患儿性别、年龄、体质量、骨龄、体质量指数、心率、Tanner 分期等一般资料比较, 在统计学差异上均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 1。

2 2 组患儿生长参数指标的比较

治疗 6 个月后, 2 组身高、HtSDS 和 GV 水平均显著显著高于治疗前(均 $P < 0.001$), 2 组间比较, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗 12 个月后, 试验组上述指标均显著高于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

3 2 组患儿 GH-IGF 轴功能评估指标的比较

治疗后, 2 组 25-OH-D、IGF-1/IGFBP-3 水平均显著高于治疗前, LEAP-2 水平均显著低于治疗前(均 $P < 0.001$), 2 组 25-OH-D 水平比较在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$), 试验组 IGF-1/IGFBP-3 显著高于对照组, LEAP-2 水平显著低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 3。

4 2 组患儿甲状腺指标的比较

治疗前后, 2 组 TSH、FT4、FT3 水平比较, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 4。

5 2 组患儿骨代谢指标的比较

治疗后, 2 组患儿的 BGP、PINP、Vit-D 水平均显著高于治疗前($P < 0.001$), BALP 水平均显著低于治疗前($P < 0.001$), 且试验组改善更明显(均 $P < 0.05$), 见表 5。

表 1 2 组患儿一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups

Item	Control ($n = 38$)	Treatment ($n = 41$)
Sex ($n, \%$)		
Male	20 (52.63)	25 (60.98)
Female	18 (47.37)	16 (39.02)
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	9.08 $\pm$ 1.75	8.83 $\pm$ 1.66
Body weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	31.24 $\pm$ 6.32	30.34 $\pm$ 6.35
Skeletal age (years, $\bar{x} \pm s$)	8.18 $\pm$ 1.62	7.93 $\pm$ 1.54
Body mass index ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	16.14 $\pm$ 1.97	16.72 $\pm$ 1.85
Heart rate (beats $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	87.42 $\pm$ 5.31	85.80 $\pm$ 4.97
Tanner grade ($n, \%$)		
I	10 (26.32)	14 (34.15)
II	28 (73.68)	27 (65.85)

Treatment group: Polyethylene glycol recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) injection combined with vitamin D drops and lysine hydrochloride and calcium hydrogen phosphate granules; Control group: Recombinant human growth hormone (rhGH) injection combined with vitamin D drops and lysine hydrochloride and calcium hydrogen phosphate granules.

表 2 2 组患儿生长参数指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of growth parameters between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 38$)			Treatment ($n = 41$)		
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₀	T ₁	T ₂
Height (cm)	109.58 $\pm$ 12.20	116.82 $\pm$ 11.46 ***	120.45 $\pm$ 12.45 ***	112.49 $\pm$ 11.60	118.32 $\pm$ 12.21 ***	126.66 $\pm$ 12.80 ***#
HtSDS	-2.19 $\pm$ 0.27	-1.87 $\pm$ 0.24 ***	-1.67 $\pm$ 0.26 ***	-2.25 $\pm$ 0.25	-1.84 $\pm$ 0.22 ***	-1.55 $\pm$ 0.21 ***#
GV ($\text{cm} \cdot \text{year}^{-1}$)	3.74 $\pm$ 0.60	5.28 $\pm$ 0.74 ***	6.30 $\pm$ 1.13 ***	3.81 $\pm$ 0.54	5.43 $\pm$ 0.82 ***	6.87 $\pm$ 1.02 ***#

HtSDS; Height standard deviation scores; GV; Growth velocity; T₀; Pre-treatment; T₁; 6 months post-treatment; T₂; 12 months post-treatment; Compared with T₀ in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 3 2 组患儿生长激素-胰岛素样生长因子(GH-IGF)轴功能评估水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of growth hormone-insulin-like growth factor(GH-IGF) axis function evaluation levels between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 38$)		Treatment ($n = 41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
25-OH-D ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	28.06 $\pm$ 3.09	32.47 $\pm$ 3.08 ***	27.34 $\pm$ 3.12	33.02 $\pm$ 3.18 ***
IGF-1/IGFBP-3	0.05 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.02 ***	0.05 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02 ***#
LEAP-2 ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	1 589.62 $\pm$ 208.96	1 487.58 $\pm$ 195.48 ***	1 556.34 $\pm$ 216.82	1 395.69 $\pm$ 187.26 ***#

25-OH-D; 25-hydroxyvitamin D; IGFBP-3; Insulin-like growth factor binding protein-3; LEAP-2; Liver-expressed antimicrobial peptide-2; Compared with before treatment in the same group, *** $P < 0.001$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 4 2 组患儿甲状腺指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of thyroid function indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=38$)		Treatment($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
TSH($\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	2.43 $\pm$ 0.21	2.41 $\pm$ 0.29	2.40 $\pm$ 0.28	2.43 $\pm$ 0.27
FT4($\text{ng} \cdot \text{dL}^{-1}$)	1.30 $\pm$ 0.17	1.32 $\pm$ 0.19	1.29 $\pm$ 0.13	1.30 $\pm$ 0.18
FT3($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	3.75 $\pm$ 0.38	3.77 $\pm$ 0.42	3.78 $\pm$ 0.36	3.81 $\pm$ 0.41

TSH;Thyroid-stimulating hormone;FT4;Free throxine;FT3;Free triiodothyroine.

表 5 2 组患儿骨代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of bone metabolism indexes between two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=38$)		Treatment($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BGP($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	14.31 $\pm$ 4.39	20.43 $\pm$ 3.48***	14.56 $\pm$ 4.13	22.18 $\pm$ 3.67***#
PINP($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	467.93 $\pm$ 41.65	574.08 $\pm$ 61.83***	470.36 $\pm$ 42.17	602.68 $\pm$ 63.41***#
BALP($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	342.72 $\pm$ 36.29	203.41 $\pm$ 22.18***	339.15 $\pm$ 33.65	192.68 $\pm$ 23.64***#
Vit-D($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	8.65 $\pm$ 1.82	18.65 $\pm$ 3.62***	8.48 $\pm$ 1.42	20.39 $\pm$ 3.47***#

BGP;Bone gla protein;PINP;Procollagen I N-terminal peptide;BALP;Bone alkaline phosphatase;Vit-D;Vitamin D;Compared with before treatment in the same group,*** $P<0.001$;Compared with control group at the same time,# $P<0.05$.

6 2 组患儿的临床疗效评价

治疗 12 个月后,2 组总有效率比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。

表 6 2 组患儿临床疗效的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups($n, \%$)

Item	Control($n=38$)	Treatment($n=41$)
Effective	35(92.11)	39(95.12)
Ineffective	3(7.89)	2(4.88)
Total effective	35(92.11)	39(95.12)

7 安全性评价

试验组出现头痛 2 例、关节痛 1 例,总药物不良反应发生率为 7.32%(3 例/41 例);对照组出现注射部位红肿硬结 2 例、头痛 1 例、发热 1 例,总药物不良反应发生率为 10.53%(4 例/38 例)。2 组药物不良反应总发生率比较,在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。

讨 论

ISS 是一种常见的儿童生长发育障碍,GH 分泌缺陷或靶组织应答障碍构成 ISS 的核心致病原因^[13],现代医学建议对 ISS 患儿进行外源性 GH 补充治疗^[14],但给药频次与制剂类型直接影响 GH-IGF-1 的激

活效率及骨代谢调控效果,进而影响治疗效果。本研究对长效与短效 GH 联合维生素 D 及赖氨酸磷酸氢钙治疗 ISS 患儿进行比较,发现 2 组患儿临床疗效、药物不良反应发生率在统计学上差异均无统计学意义;身高、HtSDS、GV 水平治疗 6 个月 after 在统计学上差异均无统计学意义,治疗 12 个月 after 试验组显著高于对照组,推测试验组方案在保证疗效及安全性的同时,可能获得更优的长期生长改善效果。需要注意的是,本研究中对照组 rhGH 剂量单位为 $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,试验组 PEG-rhGH 剂量单位为 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$,2 者单位不同,无法直接进行数值等效比较。根据《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议》^[11]及药品说明书,rhGH 1 mg 约相当于 3 IU,PEG-rhGH 0.20~0.40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{w}^{-1}$ 按每周 7 天折算,约相当于 rhGH 0.086~0.171 $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,与对照组 0.10~0.20 $\text{IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 基本处于同一临床等效剂量范围内,2 组具有可比性。

GH 的生物效应主要通过激活 GH-IGF 轴实现^[15],IGF-1 是 GH 促进生长发育的核心中介因子,其分泌依赖 GH 的持续刺激^[16],IGF-1 与 IGFBP-3 的结合平衡直接决定生长效应的发挥^[17];而 LEAP-2 作为 GH 释放的负向调控因子,其水平与 GH-IGF 轴激活程度呈显著负相关^[18]。本研究中,试验组 IGF-1/IGFBP-3 比值显著高于对照组,LEAP-2 水平显著低于对照组,提示 PEG-rhGH 的持续平稳给

药模式可更平稳维持 GH-IGF 轴的功能状态。短效 rhGH 体内半衰期较短,仅为 3~4 h,皮下注射后数小时内 GH 达峰值,随后快速下降,每日注射虽能模拟内源性 GH 的脉冲分泌特征,但难以维持稳定的血药浓度^[19]。而 PEG-rhGH 通过聚乙二醇化修饰,其半衰期显著延长,每周 1 次给药即可将血药浓度维持在治疗窗内,避免大幅波动^[20]。PEG-rhGH 带来的稳态 GH 浓度可持续、高效激活肝脏 GH 受体,促进 IGF 分泌并优化 IGF-1 与 IGFBP-3 结合平衡,使 IGF-1/IGFBP-3 比值维持在较高水平,保证生长效应的持续发挥^[21]。此外,持续平稳的 GH 信号传导,可抑制 LEAP-2 的表达,解除其对 GH 释放的负向调控^[22]。因此,PEG-rhGH 带来的稳态 GH 浓度对 GH-IGF 轴的激活效率高于短效制剂 rhGH 的间歇刺激。

甲状腺功能减退会导致孩子生长发育迟缓、身材矮小^[23]。本研究显示,治疗前后,2 组患儿 TSH、FT4、FT3 水平在统计学上差异无统计学意义,对患儿甲状腺功能均无明显不良影响。骨代谢是 GH-IGF 轴调控生长发育的终末环节,ISS 患儿常伴随骨代谢功能障碍,骨代谢相关指标异常^[24]。BGP、PINP 是临床评估骨代谢的常见指标,为骨形成标志物,其水平越高则越利于促进新骨形成^[25]。Vit-D 具有调节骨代谢,维持钙磷平衡和免疫功能稳定等多种生理功能^[26]。骨钙化受阻影响骨代谢的动态平衡,骨钙化不足时,成骨细胞不能钙化,代偿性增加,BALP 相应增多。本研究显示 0.20~0.40 mg·kg⁻¹·w⁻¹ PEG-rhGH 提升了对 ISS 患儿骨代谢功能的改善作用。当体内维持稳态 GH 浓度时,IGF-1 可持续作用于骨骺软骨细胞的成骨细胞,促进成骨细胞合成、释放 BGP、PINP,增强新骨形成能力^[27];同时可促进肠道钙磷吸收剂骨基质矿化,提升血清 Vit-D 水平,减少成骨细胞的代偿性增生,使 BALP 下降^[28]。而短效 rhGH 的间歇性 GH 信号仅能短暂刺激骨形成,对骨矿化优化及骨代谢稳态重建的效果相对较低。在安全性方面,本研究显示 2 组总药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义,且均为轻中度,未影响治疗进程,表明 2 种治疗方案的安全性相当。本研究为单中心回顾性研究,有一定的选择性偏倚;另外,本研究样本量较小,研究结果的外推性有限;本研究观察时间为 12 个月,未对患儿的骨龄进展、成年终身高等进行长期随访。在今后的研究中,可开展多中心、前瞻性、大样本量随机对照试验,延长随访时间进一步验证。

本研究提示:0.20~0.40 mg·kg⁻¹·w⁻¹ PEG-rhGH 联合维生素 D 及赖氨酸磷酸氢钙治疗 ISS 患儿在保证疗效及安全性的同时,可能获得更优的长期生长改善效果,进一步改善 GH-IGF 轴功能及骨代谢水平。

参考文献:

- [1] 马菲,辛涛,刘畅畅. 垂体磁共振成像对特发性矮小症和生长激素缺乏症儿童的鉴别诊断价值[J]. 中国临床医生杂志, 2025,53(8):1065—1068.
- [2] 陈边防,李昌吉. 重组人生长激素联合催眠治疗特发性矮小症的疗效及安全性分析[J]. 世界睡眠医学杂志,2019,6(4):520—522.
- [3] 李利,尹晓莉,孙雅娟,等. 特发性矮小症患儿重组人生长激素治疗前后血清钙、磷、碱性磷酸酶水平变化及其与疗效相关性研究[J]. 临床军医杂志,2025,53(8):853—855,859.
- [4] 谭娟,汤勇泉,王汇通,等. 生长激素缺乏症儿童应用聚乙二醇重组人生长激素治疗前后免疫状态的变化[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2024,44(12):1696—1701.
- [5] 黄占克,刘怡闻,李维丽,等. 赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的临床研究[J]. 现代药物与临床,2021,36(6):1203—1206.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,沈永年,王慕逖. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志,2008,46(6):428—430.
- [7] 李芳芳,沈月华,沈华琪,等. 特发性矮小症患儿临床治疗后增高情况及相关因素调查[J]. 中国妇幼保健,2025,40(22):4188—4192.
- [8] 程亚颖,曹梦圆,周冉,等. Klotho、成纤维细胞生长因子 23 在矮身材儿童的水平变化及其与 GH-IGF1 轴的关系[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(18):57—63.
- [9] 华婧超,何娟,范凡. 促性腺激素释放激素类似物对不同血清中网膜素-1 水平的特发性矮小症患儿的治疗效果[J]. 广东医学,2024,45(9):1081—1085.
- [10] 周竹梅,金绍兵,吴竞. 亮丙瑞林联合 rhGH 对特发性矮小症患儿骨代谢及血清 IGF-1、Ghrelin、LP 的影响[J]. 中南医学科学杂志,2025,53(4):728—730,745.
- [11] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(6):426—432.
- [12] KARCH F E, LASAGNA L. Toward the operational identification of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1977,21(3):247—254.
- [13] 侯乐乐,林少汾,李晓娟,等. 48 例原因不明矮身材儿童临床特征和致病基因分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2024,45(1):127—135.
- [14] 陈佳佳,曹冰燕,巩纯秀,等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2023,38(11):801—813.
- [15] 李堂. 生长激素激发试验和胰岛素样生长因子 1 水平检测对生长激素缺乏症的诊断意义和思考[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(12):1193—1197.

- [16] 董涵涵,李蒙蒙,孙萌,等. 重组人生长激素治疗对特发性矮小症儿童血清 Klotho 和成纤维细胞生长因子 23 的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2023,25(11):1143—1149.
- [17] 符艺影,邢东文,王华,等. 特发性矮小儿童血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平与生长体格的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(16):1692—1697.
- [18] 李峰,霍宇琪,赵浩亮. LEAP-2 和 Ghrelin 在代谢相关疾病的研究进展[J]. 新医学,2023,54(7):475—479.
- [19] 郑卓婷,刘易陇,覃小貌,等. 不同剂型短效 rhGH 治疗矮小症患者的有效性、安全性及经济性评价[J]. 中国药房,2025,36(9):1111—1116.
- [20] 王忻,邓茜,李敏,等. PEG-rhGH 治疗特发性矮小症患儿对生长速率影响的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(18):2685—2689.
- [21] 刘萍,贾志英. 聚乙二醇重组人生长激素治疗特发性矮小症对生长发育的影响[J]. 中国药物与临床,2025,25(18):1220—1224.
- [22] BIN-ABBAS B,JABARI M A. Comparative efficacy and safety of once-weekly pegylated recombinant human growth hormone versus daily growth hormone therapy in children: A systematic review and Meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2025,14(24):8740.
- [23] 叶倩,许锴. 矮小症患儿血清 FT₃(3) FT₄(4) TSH 与 IGFBP-3 IGF-1 的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2024,39(24):4894—4897.
- [24] 刘凌,赵乐,苏英. 重组人生长激素对特发性矮小症儿童糖脂代谢、骨代谢及生活质量的影响[J]. 河北北方学院学报(自然科学版),2024,40(8):15—18.
- [25] 孟祥东. 补阳还五汤在老年骨质疏松性髋部骨折患者 PFNA 术后治疗中的价值分析[J]. 内蒙古中医药,2025,44(5):20—22.
- [26] 李彤,陆珍. 老年原发性高血压患者心电图碎裂 QRS 波检出率及危险因素研究[J]. 陕西医学杂志,2025,54(10):1355—1359,1380.
- [27] 高聪丽,赵雪芳,孙亚娟,等. 自拟助长方对特发性矮小症脾虚失运证患儿生长及骨代谢指标的影响[J]. 实用临床医药杂志,2025,29(9):44—49.
- [28] 相媛媛,杜维维,高世全,等. 特发性矮小症患儿 rhGH 治疗前后血清 BMP-2,TAZ 水平变化及其预后价值[J]. 标记免疫分析,2023,30(5):805—810.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-01-12)

· 科学文摘 ·

大规模阿奇霉素群体发放对肠道和鼻咽部抗生素耐药性的影响

引自:DOAN T, *et al.* Mass azithromycin distribution and antibiotic resistance in the gut and nasopharynx: A cluster-randomized trial [J]. *Nat Med*, 2026, 32(3): 859—868.

针对儿童每半年重复进行一次大规模阿奇霉素给药(mass drug administration,MDA)已被证明可降低全因儿童死亡率。然而,随着该计划在撒哈拉以南非洲的实施,抗生素耐药性成为一个主要的公共卫生问题。在尼日尔进行的一项双盲、整群随机、安慰剂对照试验,评估了针对不同年龄组的阿奇霉素大规模给药对参与社区儿童死亡率以及肠道和鼻咽部微生物组与耐药组的影响。共有 3 000 个社区被按照 1:1:1 的比例随机分配至三个组别:为期两年、每半年一次的 MDA,具体为:(1:儿童-阿奇霉素组)对 1~59 月龄儿童给予阿奇霉素;(2:婴儿-阿奇霉素组)对 1~11 月龄婴儿给予阿奇霉素,对 12~59 月龄儿童给予安慰剂;(3:安慰剂组)对 1~59 月龄儿童给予安慰剂。死亡率(共同主要终点)和安全性数据此前已发表。本文我们报告耐药性(共同主要终点)的结果。本研究选取了 150 个社区(每组 50 个)进行分析。共纳入了 4 382 份直肠样本和 4 402 份鼻咽样本。共同主要结局包括肠道和鼻咽部大环内酯类抗生素耐药性的变化。该试验达到了肠道(而非鼻咽部)的主要耐药性终点。各研究组之间肠道大环内酯类耐药负担的倍数变化比较显示:儿童-阿奇霉素组与安慰剂组相比最高[1.16,95% 置信区间(confidence interval, CI):1.06~1.28; $P<0.01$],其次是儿童-阿奇霉素组与婴儿-阿奇霉素组相比(1.13,95% CI:1.02~1.23; $P<0.05$),以及婴儿-阿奇霉素组与安慰剂组相比(1.04 倍,95% CI:0.94~1.15; $P>0.05$)。在鼻咽部,各研究组之间大环内酯类耐药选择的倍数变化,在统计学上差异均没有统计学意义:儿童-阿奇霉素组与安慰剂组相比为 2.14(95% CI:0.93~4.99),婴儿-阿奇霉素组与安慰剂组相比为 2.08(95% CI:0.93~4.69),儿童-阿奇霉素组与婴儿-阿奇霉素组相比为 1.03(95% CI:0.46~2.30)。密切监测抗生素耐药性应成为针对儿童死亡率的 MDA 计划的重要组成部分。