

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research重组人生长激素治疗生长激素缺乏症儿童的
临床研究Clinical trial of recombinant human growth hormone in treatment of children with
growth hormone deficiency

谭秋月, 邓 勇, 施跃琼

(简阳市人民医院 儿科, 四川 简阳 641400)

TAN Qiu - yue, DENG Yong,
SHI Yue - qiong(*Pediatrics of Jianyang People's
Hospital, Jianyang 641400, Sichuan
Province, China*)

作者简介: 谭秋月(1983 -), 女, 副主任医师, 主
要从事儿童生长发育及儿童保健方
面的研究

通信作者: 施跃琼, 主任医师

MP: 13619017215

E - mail: 527744244@qq.com

摘要:目的 探讨重组人生长激素(rhGH)治疗生长激素缺乏症患儿的临床效果及其影响因素。**方法** 研究对象为生长激素缺乏症患儿,所有患儿均接受司坦唑醇片 2 mg(*qd*) + 0.1 U · kg⁻¹ · d⁻¹重组人生长激素注射液治疗,连续治疗1年。1年后根据临床疗效将患儿分为有效组和无效组。比较2组患儿治疗前后的身高、年生长速率(GV)、身高标准差(HtSDS),并进行安全性评价。用多元Logistic回归方法分析影响生长激素缺乏症患儿治疗效果的相关因素。**结果** 治疗1年后,共有93例患儿纳入分析,有效组62例,无效组31例。治疗前与治疗后的身高分别为(119.40 ± 2.48)和(129.08 ± 2.37) cm, GV分别为(3.08 ± 0.39)和(7.34 ± 1.02) cm · year⁻¹, HtSDS测定值分别为-2.45 ± 0.49和-1.68 ± 0.35,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。有效组和无效组患儿治疗前 GV < 3.0 cm · year⁻¹占比分别为32.26%和58.06%,治疗前 GH 峰值 < 5.0 ng · mL⁻¹占比分别为30.65%和54.84%,母亲平均身高分别为(158.83 ± 5.76)和(155.48 ± 6.58) cm,在统计学上差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。Logistic回归模型结果显示:治疗前 GV < 3.0 cm · year⁻¹、治疗前 GH 峰值 < 5.0 ng · mL⁻¹、母亲平均身高低是 rhGH 治疗生长激素缺乏症患儿疗效不佳的独立危险因素(均 *P* < 0.05)。所有患儿治疗过程中均未出现严重的药物不良反应,7例患儿表现为注射部位疼痛,1例血糖轻微升高,5例患儿食欲轻度减退,药物不良反应发生率为13.98%(13例/93例)。**结论** rhGH 治疗生长激素缺乏症患儿能显著改善身高发育情况,具有较好的安全性,但受到生长速率、GH 峰值水平、母亲身高的影响。

关键词: 重组人生长激素注射液;司坦唑醇片;生长激素缺乏症;影响因素;生长速率

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.01.007

中图分类号: R977 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)01-0031-05

Abstract: Objective To explore the clinical effects and influencing factors of recombinant human growth hormone (rhGH) treatment in pediatric patients with growth hormone deficiency. **Methods** The study subjects were pediatric patients with growth hormone deficiency, all of whom received a combination therapy of stanozolol tablets 2 mg (*qd*) and 0.1 U · kg⁻¹ · d⁻¹ of recombinant human growth hormone injection for a continuous period of one year. After one year, the patients were divided into active group and invalid group based on clinical outcomes. Comparisons were made between the two groups in terms of height, annual growth velocity (GV) and height standard deviation score (HtSDS) before and after treatment, and safety evaluations were

conducted. Multivariate Logistic regression analysis was used to identify factors that influenced the treatment outcomes in pediatric patients with growth hormone deficiency. **Results** After one year of treatment, a total of 93 cases pediatric patients were included in the analysis, with 62 cases in the active group and 31 cases in the invalid group. The heights of the patients before and after treatment were (119.40 ± 2.48) and (129.08 ± 2.37) cm, respectively; the GV were (3.08 ± 0.39) and (7.34 ± 1.02) cm $\cdot$ year⁻¹, respectively; the HtSDS were -2.45 ± 0.49 and -1.68 ± 0.35 , respectively, with statistically significant differences observed for all comparisons (all $P < 0.05$). In the active and invalid groups, the proportions of patients with GV < 3.0 cm $\cdot$ year⁻¹ before treatment were 32.26% and 58.06%, respectively; the proportions of patients with peak growth hormone (GH) levels < 5.0 ng $\cdot$ mL⁻¹ before treatment were 30.65% and 54.84%, respectively; the average maternal heights were (158.83 ± 5.76) and (155.48 ± 6.58) cm, respectively, with statistically significant differences observed for all comparisons (all $P < 0.05$). The results of the Logistic regression model showed that GV < 3.0 cm $\cdot$ year⁻¹ before treatment, peak GH levels < 5.0 ng $\cdot$ mL⁻¹ before treatment, and a shorter maternal height were independent risk factors for poor treatment outcomes with rhGH in pediatric patients with growth hormone deficiency (all $P < 0.05$). No severe adverse reactions occurred during the treatment of any patient; seven patients experienced pain at the injection site, one patient had a slight increase in blood glucose, and five patients had mild decreased appetite. The total incidence of adverse drug reactions were 13.98% (13 cases/93 cases). **Conclusion** Treatment with rhGH for pediatric patients with growth hormone deficiency can significantly improve height development and has good safety, but it is influenced by factors such as growth velocity, peak GH levels, and maternal height.

Key words: recombinant human growth hormone injection; stanozolol tablet; growth hormone deficiency; influencing factors; growth rate

生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 是一种由于垂体前叶合成分泌的生长激素减少或不足所引起的疾病^[1]。目前,重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 已广泛用于治疗 GHD,且其疗效已在研究中得到证实^[2]。该治疗方法通过向患者注射合成的 rhGH 来补充缺乏的激素,可促进骨骼、肌肉等组织的发育以及在改善整体体格方面发挥作用^[3]。而司坦唑醇片作为蛋白同化激素类的药物,在提升患儿的生长速率方面同样具有显著的治疗效果^[4]。本研究旨在探讨小剂量司坦唑醇片联合重组人生长激素注射液治疗 GHD 患儿的临床效果及其影响因素,从而为优化治疗方案、提高治疗效果提供科学依据。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、对照、单盲、单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2019年1月至2023年5月以本院就诊且愿意接受治疗的 GHD 患儿入选为研究对象。本研究经简阳市人民医院伦理委员会批准 (伦理批号:

JY2018083Z)。患儿及其家属均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《儿科学》第8版^[5]中关于 GHD 的诊断标准。GHD 患儿临床表现为身高低于同性别、同龄儿童平均身高值 2 个标准差以上,身材匀称。①年龄 4 ~ 13 岁;②生长速率测算 < 5.0 cm $\cdot$ year⁻¹,接受骨龄测试,患儿骨龄落后 ≥ 2 年;③生长激素峰值 ≤ 10 μ g $\cdot$ L⁻¹;④患儿智力测试正常。

排除标准 ①染色体异常者;②颅内肿瘤占位性病损者;③因营养缺乏导致的生长发育障碍者;④外伤或者药物原因导致的生长发育迟缓者;⑤合并严重的肝肾功能障碍者;⑥治疗依从性差,无法接受随访观察的患儿。

3 药品与仪器

司坦唑醇片,规格:每片 2 mg,批号:20180508、20210506、20230107,批准文号:国药准字 H45020728,由广西南宁百会药业集团有限公司生产;重组人生长激素注射液,规格:每瓶 30 U,批号:20180912、20191203、20220211、20230305,批准文号:国药准字 S20050025,由长春金赛药业股份有限公司生产。

HW-V9 身高体质量测量仪,河南乐佳利康公司产品。

4 分组与治疗方法

所有患儿均接受小剂量司坦唑醇片联合重组人生长

激素注射液方案治疗:司坦唑醇片口服,每次2 mg,每日服用1次,连续应用1年;皮下注射0.1 U·kg⁻¹·d⁻¹重组人生长激素注射液,连续应用1年。1年后根据临床疗效评价结果将患儿分为有效组(有效+显效)和无效组。

5 观察指标与疗效评价

身高测量 分别于治疗前与治疗后6和12个月,用身高体质量测量仪测量患儿身高。

年生长速率 (annual growth velocity, GV) 测定^[6] GV (cm) = (治疗后随访时身高 - 初次治疗时身高)/时间间隔×12。

身高标准差分数 (height standard deviation score, HtSDS)^[7] 测定 HtSDS = (患儿实际身高 - 同龄同性别儿童身高中位数)/同龄同性别儿童身高标准差。

疗效评价 参照《中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》^[6]中身高百分位数标准值对患儿进行显效临床疗效评价。显效:患儿治疗后身高有显著增加,与平均值对比,身高偏差在±2.0 cm内;有效:患儿治疗后身高有一定的增加,与平均值对比,身高偏差在-2.0~-5.0 cm内,属于偏矮的范畴;无效:患儿治疗后身高无明显增长,与平均

值对比,仍然属于矮小的范畴,其中显效和有效患儿均纳入有效组,无效患儿纳入无效组。

安全性评价 观察患儿治疗期间药物不良反应的发生情况。

6 统计学方法

用SPSS 21.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各时间点间比较用方差分析法,2组间比较用独立样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,比较用 χ^2 检验;影响rhGH治疗GHD患儿疗效的多因素分析用Logistic回归模型。

结 果

1 一般资料

本研究筛选GHD患儿123例,入组98例,其中脱落、失访的患儿5例,共有93例确诊的GHD患儿纳入临床研究,其中男性患儿54例、女性患儿39例,年龄范围4~13岁,平均年龄(8.1±2.2)岁。

2 治疗前后患儿的身高变化观察

治疗12个月后,患儿的身高、GV、HtSDS测定值与治疗前对比,均显著增高(均 $P < 0.05$),见图1和表1。

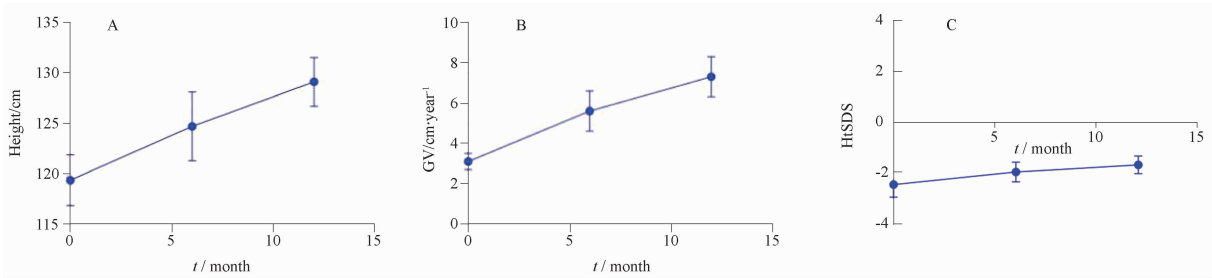


图1 患儿治疗前后的身高(A)、生长速率(GV,B)、身高标准差分数(HtSDS,C)变化趋势图

Figure 1 The trend of height (A), annual growth rate (GV, B) and height standard deviation score (HtSDS, C) of children before and after treatment

3 2组患儿的一般情况资料单因素分析

93例患儿,经过连续12个月治疗,其中达到显效29例、有效33例、无效31例,故有效组入组62例,无效组入组31例。有效组和无效组患儿的治疗年龄、治疗前身高、治疗前HtSDS、性别、分娩方式、是否存在早产情况比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);有效组患儿治疗前 $GV < 3.0$ cm·year⁻¹、治疗前GH峰值 < 5.0 ng·mL⁻¹占比与无效组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表2。

4 2组患儿的家庭情况资料单因素分析

有效组和无效组患儿父亲和母亲身高、家庭经济

收入、是否存在家族史情况比较,在统计学上差异均

表1 治疗前后患儿的身高等指标变化观察($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Observation on the changes of height and other indexes of children before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Time	Height(cm)	GV (cm·year ⁻¹)	HtSDS
Pre-treatment	119.40±2.48	3.08±0.39	-2.45±0.49
Treatment for 6 months	124.71±3.42*	5.64±1.01*	-1.96±0.39*
Treatment for 12 months	129.08±2.37*#	7.34±1.02*#	-1.68±0.35*#

Compared with pre-treatment, * $P < 0.05$; Compared with treatment for 6 months, # $P < 0.05$; GV: Annual growth velocity; HtSDS: Height standard deviation score.

表2 2组患儿的一般情况资料单因素分析

Table 2 Univariate analysis of the general information of children in two group

Index	Active(<i>n</i> = 62)	Invalid(<i>n</i> = 31)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Age of treatment (year, $\bar{x} \pm s$)	7.94 $\pm$ 1.78	8.43 $\pm$ 1.94	1.077	0.284
Pretherapeutic height (cm, $\bar{x} \pm s$)	119.58 $\pm$ 2.87	119.04 $\pm$ 1.58	1.139	0.258
HtSDS before treatment ($\bar{x} \pm s$)	-2.39 $\pm$ 0.46	-2.56 $\pm$ 0.52	1.544	0.126
Gender(<i>n</i> , %)			0.795	0.373
Male	34(54.84)	20(64.52)		
Female	28(45.16)	11(35.48)		
Pre-treatment GV [cm · year ⁻¹ , (<i>n</i> , %)]			5.696	0.017
≥3.0	42(67.74)	13(41.94)		
<3.0	20(32.26) *	18(58.06)		
GH peak before treatment [ng · mL ⁻¹ , (<i>n</i> , %)]			5.099	0.024
≥5.0	43(69.35)	14(45.16)		
<5.0	19(30.65) *	17(54.84)		
Delivery mode(<i>n</i> , %)			1.384	0.239
Eutocia	36(58.06)	14(45.16)		
Cesarean section	26(41.94)	17(54.84)		
Premature delivery(<i>n</i> , %)			0.431	0.512
Yes	9(14.52)	3(9.68)		
No	53(85.48)	28(90.32)		

Active group: After treatment, the children were markedly effective and effective; Invalid group: After treatment, the children were invalid; Compared with invalid group, * *P* < 0.05.

无统计学意义(均*P* > 0.05);有效组患儿的母亲的平均身高显著高于无效组患儿,在统计学上差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表3。

5 影响 rhGH 治疗 GHD 患儿疗效的多因素分析

以患儿治疗1年后是否有效(0 = 无效、1 = 有效)作为因变量,以治疗前GV(≥3.0 cm · year⁻¹ = 0、<3.0 cm · year⁻¹ = 1)、治疗前GH峰值(≥5.0 ng · mL⁻¹ = 0、<5.0 ng · mL⁻¹ = 1)、母亲身高作为自变量建立 Logistic 回归模型。结果显示:治疗前GV < 3.0 cm · year⁻¹、治疗前GH峰值 < 5.0 ng · mL⁻¹、母亲身高越低是 rhGH 治疗 GHD 患儿疗效不佳的独立危险因素(均*P* < 0.05),见表4和图2。

表3 2组患儿的家庭情况资料单因素分析

Table 3 Single factor analysis of family information of children in two group

Index	Active(<i>n</i> = 62)	Invalid(<i>n</i> = 31)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Paternal height(cm, $\bar{x} \pm s$)	167.88 $\pm$ 5.19	166.70 $\pm$ 6.56	0.913	0.364
Maternal height(cm)	158.83 $\pm$ 5.76 *	155.48 $\pm$ 6.58	2.490	0.015
Household income [Yuan · month ⁻¹ , (<i>n</i> , %)]			1.423	0.291
≤3 000	6(9.68)	2(6.45)		
>3 000 - <6 000	26(41.94)	17(54.84)		
≥6 000	30(48.39)	12(38.71)		

Compared with invalid group, * *P* < 0.05.

表4 影响重组人生长激素(rhGH)治疗生长激素缺乏症患儿疗效的多因素分析

Table 4 Multivariate analysis of the effect of recombinant human growth hormone (rhGH) on children with growth hormone deficiency

Index	β	SE	Walds	<i>P</i>	OR	95% CI
GV < 3.0 cm · year ⁻¹ before treatment	0.711	0.331	4.614	0.033	2.036	1.064 3.895
The lower the maternal height	0.627	0.229	7.497	0.000	1.872	1.195 2.932
The peak of GH before treatment was < 5.0 ng · mL ⁻¹	0.511	0.198	6.661	0.046	1.667	1.131 2.457
Constant term	1.024	0.381	7.224	0.391	2.784	1.319 5.875

SE: Standard error; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval.

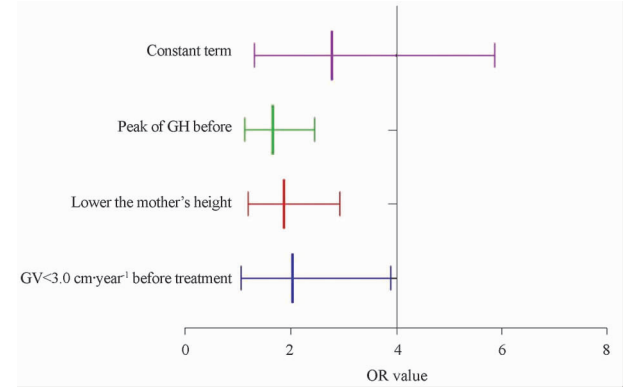


图2 影响 rhGH 治疗生长激素缺乏症患儿疗效的多因素森林图
Figure 2 Multifactor forest map affecting the efficacy of rhGH in children with growth hormone deficiency

6 安全性评价

所有患儿治疗过程中均未出现严重的药物不良反应,无停药患儿,其中有7例患儿表现为注射部位疼痛,1例血糖轻微升高,5例患儿食欲在用药早期有轻度减退,连续用药后食欲恢复,药物不良反应总发生率为13.98%(13例/93例)。

讨 论

生长激素是一种由垂体前叶产生的重要激素,对于正常的生长发育和代谢过程起着关键作用^[9]。邹海英等^[10]研究表明,不同剂量 rhGH 对治疗

GHD 患儿的临床疗效,但其检测指标只涉及骨代谢、甲状腺功能、皮质醇水平方面的变化,并未涉及具体身高变化以及影响因素的分析。由于身材矮小等外貌特征,患儿在心理上可能出现自卑、焦虑等负面情绪,影响其自信和社交能力^[11]。因此,本研究在深入探索司坦唑醇片联合重组人生长激素注射液临床效果的同时,还对其影响因素进行了多方面分析。

本研究虽然治疗效果不一,但其治疗有效率已超过治疗总人数的 60%。王继锋等^[12]研究表明, rhGH 在治疗 GHD 患儿方面,有明确的临床疗效,这与本研究结果一致。袁意等^[13]研究表明,针对大骨龄中枢性性早熟女童人群,相比单独应用肌肉注射醋酸曲普瑞林,用醋酸曲普瑞林与 rhGH 组合治疗的方案显示出更优的疗效,并且有助于促进这些患儿的生长发育。本研究有效组患儿的治疗前 $GV < 3.0 \text{ cm} \cdot \text{year}^{-1}$ 、治疗前 GH 峰值 $< 5.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 患儿占比均显著低于无效组患儿,同时,有效组患儿母亲的平均身高显著大于无效组患儿。治疗前 $GV < 3.0 \text{ cm} \cdot \text{year}^{-1}$ 、治疗前 GH 峰值 $< 5.0 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、母亲身高越低是 rhGH 治疗 GHD 患儿疗效不佳的独立危险因素。有研究表明,在治疗开始前 6 个月内, GV 增高速度迅速,随着治疗的延续患儿增长速度会逐渐减缓^[11]。另有研究发现,患儿在治疗前的 GV 值过低可导致生长减缓^[12]。在安全性方面,本研究所有患儿治疗过程中均未出现严重的药物不良反应,无停药患儿,其中有 7 例患儿表现为注射部位疼痛,1 例血糖轻微升高,5 例患儿食欲在用药早期有轻度减退,连续用药后食欲恢复。这说明 rhGH 治疗对于治疗 GHD 患儿安全性有保证。

本研究提示:rhGH 治疗 GHD 患儿总体上是有效的,能显著改善患儿的身高发育情况,具有较好的安全性,但也受到生长速率、GH 峰值水平、母亲身高的影响。

参考文献:

- [1] BOGUSZEWSKI M C S. Growth hormone deficiency and replacement in children[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(1): 101—108.
- [2] DANOWITZ M, GRIMBERG A. Clinical indications for growth hormone therapy[J]. *Adv Pediatr*, 2022, 69(1): 203—217.
- [3] THORNTON P S, MANIATIS A K, AGHAJANOVA E, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: The phase 3 height trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): 3184—3195.
- [4] 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片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.
- [5] 王卫平. 儿科学[M]. 第 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 6—7.
- [6] 张艺宏,孙君志,李宁. 我国 1943—2014 年儿童少年身高体重生长变化分析[J]. 中国学校卫生, 2016, 37(10): 1578—1581.
- [7] 彭丽琨,何大可,张翠香,等. IGFALS 基因多态性与特发性矮小症患者 rhGH 治疗效果及血清 IGF-1 水平的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(17): 2108—2111, 2116.
- [8] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487—492.
- [9] FIROUZI M, SHERKATOLABBASIEH H, SHAFIZADEH S. Genetic anomalies of growth hormone deficiency in pediatrics[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(2): 288—297.
- [10] 邹海英,胡云,熊婷,等. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(19): 2761—2765.
- [11] 盛红玲,栾杰,李文亚,等. rhGH 治疗小儿 GHD 的效果及相关影响因素分析[J]. 河北医药, 2022, 44(6): 898—901.
- [12] 王继锋,张薇,马勇. 重组人生长激素注射液治疗生长激素缺乏症患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(14): 1864—1866, 1877.
- [13] 袁意,余丽蓉,吴限. 醋酸曲普瑞林联合重组人生长激素对大骨龄中枢性性早熟女童生长发育的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(24): 3547—3551.

(收稿日期 2024-07-10; 本文编辑 孟海峰)