

重组人生长激素治疗骨及软骨相关矮小症的疗效及其影响因素

陈雅楠¹, 谭鑫², 邓德明³, 康权⁴, 钟立霖⁵

1. 内江市妇幼保健院 儿童保健科, 2. 产科, 3. 儿科, 四川 内江 641100; 4. 重庆医科大学附属儿童医院 普外创伤外科, 重庆 400014; 5. 厦门市妇幼保健院 儿科, 福建 厦门 361003

【摘要】目的 探讨重组人生长激素(rhGH)治疗骨及软骨相关矮小症(BCD)的疗效及其影响因素,为临床诊治BCD提供科学依据。**方法** 回顾性选择2016年1月至2018年10月内江市妇幼保健院收治的226例BCD患儿为研究对象。按照rhGH治疗效果,分为有效组($n=180$)和无效组($n=46$),比较两组治疗前后的骨龄(BA)、生长速率(GR)、身高(Ht);多因素logistic回归分析rhGH治疗BCD的影响因素;构建影响rhGH治疗疗效不佳的列线图模型,并对列线图模型的区分度和校准度进行评价。**结果** 治疗前,两组BA、GR、Ht水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);有效组治疗后BA、GR、Ht均优于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$)。有效组与无效组在身高标准差积分(HtSDS)、生长激素峰值(GH peak)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、骨龄指数(BAI)、尿酸(UA)、骨源性碱性磷酸酶(BAP)方面比较,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA、BAP是rhGH治疗BCD的影响因素,各因素比较差异有统计学意义($P<0.05$)。列线图模型显示,rhGH治疗BCD疗效不佳的影响率为37.57%,且评价区分度的受试者工作特征(ROC)曲线下面积为0.821(95%CI:0.754~0.926, $P<0.001$),区分度较好。预测模型GiViTi校准曲线带的95%CI区域均未穿过45°对角平分线($P=0.188$),模型的预测概率与实际观测概率接近,具有较强的一致性。**结论** BCD患儿应用rhGH治疗,总体疗效显著,HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA、BAP是rhGH治疗BCD的影响因素。

【关键词】 骨及软骨相关矮小症;重组人生长激素;疗效

【中图分类号】 R977

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)09-0067-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.013

Analysis of factors influencing and efficacy of recombinant human growth hormone in the treatment of children with bone and cartilage associated short stature

CHEN Ya-nan¹, TAN Xin², DENG De-ming³, KANG Quan⁴, ZHONG Li-lin⁵

1. Department of Child Health, 2. Department of Obstetrics, 3. Department of Pediatrics, Neijiang Maternal and Child Health Hospital, Sichuan Neijiang 641100, China; 4. Department of General Trauma Surgery, Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 5. Department of Pediatrics, Xiamen Maternal and Child Health Hospital, Fujian Xiamen 361003, China

【Abstract】 Objective This study was designed to investigate the efficacy and influencing factors of recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of bone and cartilage associated short stature (BCD), and provide scientific basis for clinical diagnosis and treatment of BCD. **Methods** 226 BCD patients admitted to Neijiang Maternal and Child Health Hospital from January 2016 to October 2018 were retrospectively selected as the research objects. According to the effect of rhGH treatment, they were divided into effective group ($n=180$) and ineffective group ($n=46$). Bone age (BA), growth rate (GR), height (Ht) were compared between the two groups before and after treatment. Multiple logistic regression analysis of rhGH treatment of BCD factors was conducted and nomogram model that affects poor efficacy of rhGH treatment was constructed.

基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目(WA2020HK39)

第一作者:陈雅楠,硕士,主治医师,研究方向:儿童营养、生长发育及发育行为。E-mail:jthzb464odej1599@163.com

The degree of discrimination and calibration of the nomogram model were evaluated. **Results** Before treatment, the levels of BA, GR, and Ht in the two groups were not statistically significant (all $P > 0.05$); after treatment, the BA, GR, and Ht levels of the effective group were better than those of the ineffective group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There were statistically significant differences between the effective group and the ineffective group in height standard deviation score (HtSDS), growth hormone peak (GH peak), IGF-1, BAI, uric acid(UA), and BAP (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HtSDS, GH peak, IGF-1, BAI, UA, and BAP were the influencing factors of rhGH treatment for BCD and the differences among these factors were statistically significant ($P < 0.05$). The nomogram model showed that the influence rate of rhGH in the treatment of BCD was 37.57%, and the area under the receiver operating characteristic(ROC) curve for evaluating the discrimination was 0.821 (95%CI: 0.754–0.926, $P < 0.001$), and the discrimination was good. The 95%CI area of the GiViTI calibration curve belt of the prediction model did not cross the 45-degree diagonal bisector ($P = 0.188$). The predicted probability of the test model was close to the actual observation probability, which had a strong consistency. **Conclusion** RhGH treatment in children with BCD has a significant overall effect, HtSDS, GH peak, IGF-1, BAI, UA and BAP are the influencing factors of rhGH treatment for BCD.

【Key words】 Bone and cartilage associated schort stature; recombinant human growth hormone; efficacy

儿童矮小症指小儿身高与同年龄、同性别的正常健康儿童相比,生长曲线低于2个标准差的疾病^[1]。骨及软骨相关矮小症(short stature related with bone and cartilage diseases,BCD)是矮小症的一种,临床表现为身材矮小、骨骼畸形、不成比例生长及单个或多个骨骼发育不良^[2]。有研究认为,BCD患儿发病是骨骼先天发育不良所致,与体内激素水平无关^[3];也有研究认为,BCD患儿体内激素水平分泌紊乱,导致机体营养缺乏,进而影响了骨骼的正常生长^[4]。治疗BCD,目前应用广泛、研究最多的是重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)。该激素不良反应少,可促进患儿健康生长^[5]。但是也有足够的案例发现, rhGH治疗BCD存在疗效不佳的情况^[6]。因此,明确 rhGH疗效不佳的因素显得尤为重要。本文旨在探讨 rhGH治疗BCD疗效不佳的因素,为临床诊治BCD提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性选择2016年1月到2018年10月内江市妇幼保健院收治的226例BCD患儿为研究对象,按照 rhGH治疗效果,分为有效组180例和无效组46例。

纳入标准^[7]:①所有患儿均诊断为BCD;②身材矮小;③临床资料完整。排除标准^[8]:①首次用药不是在该院者、治疗过程中没有定期随访者;②不能规律注射药物或自行停药者;③随访过程中缺少必要临

床资料者;④宫内发育迟缓、小于胎龄儿、甲状腺功能低下、骨骼发育不良、特纳综合征、肿瘤、营养不良等患儿。本研究项目已通过该院医学伦理委员会审查(审批号:XDCB-5236541)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 rhGH(生产厂家:长春金赛药业有限责任公司;批准文号:国药准字S20050025;规格:30 IU/10 mg/3 mL/瓶)初始注射剂量0.12~0.18 IU/(kg·d),根据患儿体质量(weight, Wt)、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)、肝肾功能、生长激素峰值(growth hormone peak, GH peak)、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平等适量调整,每晚睡前皮下注射,连续治疗2年。在治疗过程中患儿应保持充足的睡眠,保障营养,同时适量运动锻炼,治疗结束后对患儿每3个月随访1次,连续随访12个月,记录患儿的治疗效果^[9]。

1.2.2 观察指标 观察治疗前后患儿临床资料,包括骨龄(bone age, BA)、体质指数(body mass index, BMI)、骨龄指数(bone age index, BAI)、FBG、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)、生长速率(growth rate, GR)、身高(height, Ht)、身高标准差积分(height standard deviation score, HtSDS)、IGF-1、父母遗传中位身高(mid-parental height, MPH)、N末端C型利钠肽原(amino-terminal pro-C-type natriuretic peptide, NT-proCNP)、骨钙素(osteocalcin, OC)、促甲状腺

激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、Wt、骨源性碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BAP)、尿酸(uric acid, UA)、GH peak、预测成年身高(predicted adult height, PAH)。

1.2.3 判断标准 疗效判定标准^[10],有效:身高开始增长,1年增长>3 cm;无效:身高增长不明显,1年身高增长<3 cm。

1.2.4 统计分析 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差表示,采用t检验进行比较;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验进行比较。采用多因素logistic回归模型进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料及治疗前后骨龄对比

两组患儿年龄、性别、身高等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患儿BA比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,两组患儿BA与治疗前相比均有所升高,而有效组BA大于无效组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 影响重组人生长激素治疗骨及软骨相关矮小症疗效的单因素分析

有效组与无效组在HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA、BAP等方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中,无效组在HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA等方面与有效组相比水平较低,在BAP方面水平较高,见表2。

2.3 影响重组人生长激素治疗骨及软骨相关矮小症疗效的多因素logistic回归分析

多因素logistic回归分析显示,HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA、BAP是rhGH治疗疗效不佳的影响因素,各因素比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 列线图模型

根据多因素logistic回归分析结果,构建影响rhGH治疗BCD疗效不佳的列线图模型。HtSDS积分为13分、GH peak积分为23分、IGF-1积分为44分、BAI积分为60分、UA积分为15分、BAP积分为33分,所得总分(188分)对应的值即为rhGH治疗疗效不佳的影响率(37.57%),见图1。

2.5 列线图预测模型的评价

对列线图模型的区分度和校准度进行评价,评价区分度的ROC曲线下面积为0.821(95%CI:0.754~0.926, $P<0.001$),区分度较好。预测模型GiViTI校准曲线带的95%CI区域均未穿过45°对角平分线($P=0.188$),测模型的预测概率与实际观测概率接近,具有较强的一致性。

3 讨论

本研究通过多因素logistic回归分析显示,HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA、BAP是rhGH治疗BCD疗效不佳的影响因素。研究表明,IGF-1不足会导致生长动力减低、生长迟缓、身高落后等情况发生;IGF-1轴直接或间接参与红细胞生成,生长激素受体在造血祖细胞中表达受阻,同时促红细胞生成素、血红蛋白、红细胞比容等指标的作用均会受到影响,对于机体生长可能形成阻碍机制,引发疗效不佳的情况发生^[11]。有研究认为,血清IGF-1浓度基本处于稳定状态,循环IGF-1有助于监测对rhGH治疗的疗效^[12]。有证据表明,可根据HtSDS、GH peak准确对患儿的身高相关激素水平进行评估,反映出治疗效果,如指标出现异常,则患儿很有可能出现疗效不佳的情况^[13]。有学者表示,HtSDS增加的幅度是生长激素治疗后未来生长结果的良好指标^[14]。另外,BAI、BAP等变动与BA的成熟度、软骨细胞增殖、分化程度相关。本文无效

表1 两组患儿一般资料及治疗前后骨龄对比

组别	总例数	例数 (男/女)	年龄(岁)	身高(cm)	骨龄(岁)	
					治疗前	治疗后
有效组	180	96/84	8.42±2.17	102.47±10.62	8.12±1.02	8.81±1.22
无效组	46	25/21	8.30±1.87	102.72±14.98	8.14±1.06	8.20±0.55
t/ χ^2 值		0.015	0.344	0.130	0.118	3.302
P值		0.902	0.731	0.897	0.906	0.001

表2 rhGH治疗骨及软骨相关矮小症疗效不佳的单因素分析

指标	有效组	无效组	t/χ ² 值	P值
性别(例,男/女)	96/84	25/21	0.015	0.902
Wt(kg, $\bar{x}\pm s$)	25.26±5.21	24.23±5.11	1.201	0.231
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	16.21±2.74	16.11±2.42	0.226	0.821
HtSDS(分, $\bar{x}\pm s$)	-1.45±0.16	-2.01±0.19	20.363	0.000
MPH(cm, $\bar{x}\pm s$)	159.10±5.22	160.05±5.63	1.084	0.280
GH peak(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	11.25±1.36	5.63±1.22	25.518	0.000
IGF-1(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	213.41±52.05	190.24±49.25	2.723	0.007
BAI($\bar{x}\pm s$)	0.90±0.14	0.81±0.12	3.999	0.000
FBG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.68±0.56	4.67±0.57	0.108	0.914
TSH(mIU/L, $\bar{x}\pm s$)	2.45±0.23	2.46±0.21	0.268	0.789
FT3(pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.14±1.22	5.16±1.06	0.102	0.919
FT4(pmol/L, $\bar{x}\pm s$)	15.36±2.65	15.21±2.13	0.355	0.723
FT3/FT4($\bar{x}\pm s$)	0.33±0.06	0.34±0.09	0.902	0.368
UA(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	284.33±40.36	254.13±41.26	4.509	0.000
BAP(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	34.22±5.12	46.14±4.13	14.614	0.000
OC(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)	14.02±2.12	14.25±2.67	0.621	0.535
NT-proCNP(pmol/mL, $\bar{x}\pm s$)	6.74±1.46	7.15±2.01	1.565	0.119

注:rhGH表示重组人生长激素;Wt表示体质量;BMI表示体质指数;HtSDS表示身高标准差积分;MPH表示父母遗传中位身高;GH peak表示生长激素峰值;IGF-1表示胰岛素样生长因子1;BAI表示骨龄指数;FBG表示空腹血糖;TSH表示促甲状腺激素;FT3表示游离三碘甲状腺原氨酸;FT4表示游离甲状腺素;UA表示尿酸;BAP表示骨源性碱性磷酸酶;OC表示骨钙素;NT-proCNP表示N末端C型利钠肽原

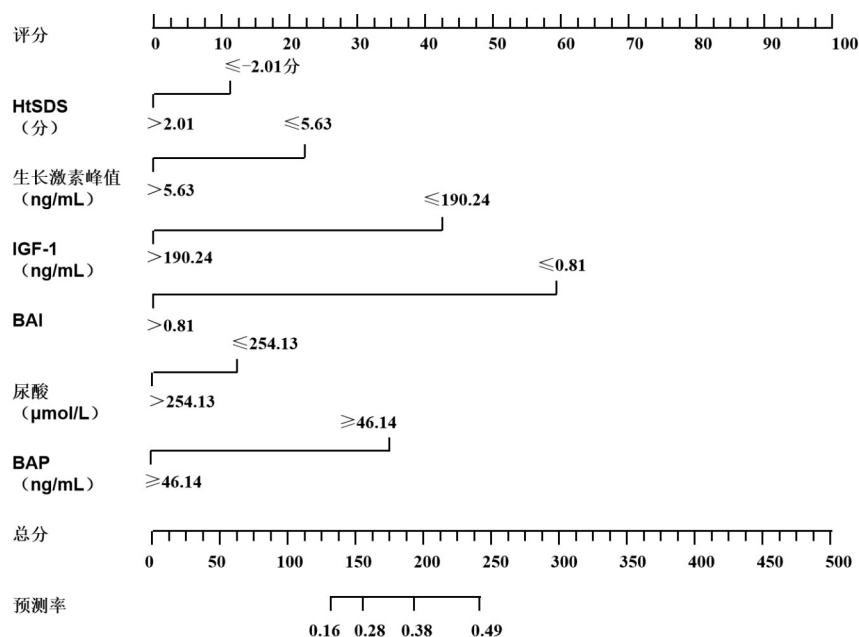
表3 影响重组人生长激素治疗骨及软骨相关矮小症疗效的多因素分析

自变量	β值	SE值	Wald χ ² 值	P值	OR 值	95%CI
HtSDS	0.236	0.064	13.582	0.001	1.266	0.961~3.543
GH peak	0.847	0.123	47.437	0.000	2.333	1.052~3.676
IGF-1	1.474	0.101	53.750	0.002	4.365	1.264~5.964
BAI	1.790	0.134	58.489	0.000	5.987	2.354~6.343
UA	0.421	0.098	18.485	0.001	1.524	0.951~3.267
BAP	1.198	0.055	59.693	0.002	3.312	2.012~5.339

注:HtSDS表示身高标准差积分;GH peak表示生长激素峰值;IGF-1表示胰岛素样生长因子1;BAI表示骨龄指数;UA表示尿酸;BAP表示骨源性碱性磷酸酶

组BAI水平较低、BAP水平较高,可能与无效组BAP活性降低有关,BAI异常,软骨细胞分化程度减慢。列线图模型显示,rhGH治疗BCD疗效不佳的影响率为37.57%,且评价区分度的ROC曲线下面积为0.821(95%CI: 0.754~0.926, $P<0.001$),区分度较好。预测模型GiViTi校准曲线带的95%CI区域均未穿过45°对角平分线($P=0.188$),模型的预测概率与实际观测概率接近,具有较强的一致性。

BCD患儿最理想的治疗效果为骨骼发育正常,且使用激素无毒、无害、不良反应少,但是由于药物作用不一定具有高度特异性,难以对所有患儿均有治疗效果,因此,对于少数患儿而言,治疗效果可能不佳。此类患儿可能具有共同的特点,即机体内部IGF-1、BAI、UA、BAP等生化指标水平异常,骨骼发育缓慢。另外,骨骺线闭合与否是衡量患儿身高增长与否的重要前提,临床上应对患儿进行骨骺线闭合程度进行评估,作为评判标准。选择rhGH治疗,在当前临床较为广泛。rhGH可有效激活患儿骨质生长机制,提高生长动力,加速软骨细胞的分化,激活机体内部的BAP等酶活成分,进而改善BCD患儿的生活质量。但在治疗过程中,部分患儿治疗效果不佳,或者引起了其他并发症,此类情况也均可能出现。有研究表明,选择rhGH治疗方式效果较为显著,可有效促使患儿体质增强,改善患儿生长功能指标,对BCD患儿的生长机制影响较为突出^[15]。也有研究认为,rhGH毕竟属于药物治疗范畴,机体会因受到药物刺激而对内脏组织及器官产生不良反应,从而影响患儿的生命质量^[16]。另外,疗效不佳还可能与遗传、环境等因素有



注:HtSDS表示身高标准差积分;IGF1表示胰岛素样生长因子1;BAI表示骨龄指数;BAP表示骨源性碱性磷酸酶

图1 影响重组人生长激素治疗骨及软骨相关矮小症疗效不佳的列线图模型

关,临床上应加以区分、辨别。

本研究存在不足之处在于样本量相对较少,缺乏更多无效组BCD患儿生长指标的对照观察;随访时间较短,不能观察到rhGH对患儿最终成年身高的影响。下一步计划与其他医疗机构合作,增大样本量并进行前瞻性研究,科学系统地研究rhGH治疗BCD疗效不佳的因素,更好地服务于临床。

综上所述,rhGH治疗BCD总体疗效显著,但HtSDS、GH peak、IGF-1、BAI、UA、BAP是rhGH治疗BCD的影响因素。

【参考文献】

- [1] Pan CS, Weiss JJ, Fourman LT, et al. Effect of recombinant human growth hormone on liver fat content in young adults with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021,95(1):1365-1375.
- [2] Shyamasundar LG, Loganathan L, Kumar A, et al. MATN3 mutation causing spondyloepimetaphyseal dysplasia [J]. Indian J Pediatr, 2019,54(11):6-7.
- [3] 彭艳. 矮小症儿童骨密度与血清维生素A、D、K水平的关系[J]. 中国当代医药, 2020,27(7):131-134.
- [4] Yuan Y, Zhou B, Liu S, et al. Meta-analysis of metabolic changes in children with idiopathic growth hormone deficiency after recombinant human growth hormone replacement therapy [J]. Endocrine, 2020,15(8):45-51.
- [5] 王秋兰. 重组人生长激素对儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症的效果评价[J]. 中国实用医药, 2020,15(7):167-170.
- [6] De-la-Cruz-Torres B, Barrera-García-Martín I, Almazan-

Polo J, et al. Ultrasound imaging evaluation of structural and textural features in asymptomatic achilles tendons in pre-professional dancers: a crosssectional study[J]. Phys Ther Sport, 2020,44(44):85-91.

- [7] 谢剑锋, 邱述建, 肖高小. 重组人生长激素治疗儿童矮小症的效果对比研究[J]. 中国医学创新, 2019,16(15):55-60.
- [8] 王煜娇, 武苏, 袁雪雯, 等. 重组人生长激素治疗特发性矮小患儿的疗效及生长速率预测模型的建立[J]. 现代生物医学进展, 2020,20(22):4244-4259.
- [9] 张蕾, 刘丽君, 刘智慧, 等. 生长激素缺乏症患者重组人生长激素替代治疗前后血红蛋白的变化及相关因素分析[J]. 中国药物与临床, 2020,20(19):3173-3177.
- [10] 王晶晶, 林彬, 郑金炉, 等. 注射用重组人生长激素给药剂量与矮小症患儿临床疗效的相关性分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2020,28(10):1257-1260.
- [11] Schulze-Tanzil G. Intraarticular ligament degeneration is inter-related with cartilage and bone destruction in osteoarthritis[J]. Cells, 2019,545(63):5-25.
- [12] Verschure PJ, Joosten LA, Loo F, et al. IL-1 has no direct role in the IGF-1 non-responsive state during experimentally induced arthritis in mouse knee joints [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 54(12):976-982.
- [13] 陈冬婵, 金薇, 高毅. 生长激素缺乏症患者经生长激素治疗预后的影响因素[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(7):1564-1567.
- [14] 刘芳, 陈俐君, 晏世玲. 重组人生长激素治疗青春期早期特发性矮小症对骨代谢的影响[J]. 儿科药学杂志, 2019,25(6):30-33.
- [15] Schweizer R, Donner J, von Lukowicz B, et al. Stable bone density in adolescents with severe growth hormone deficiency after six months off rhGH[J]. Bone, 2021, 142(6):115771.
- [16] 郝亚华, 梁英, 张凡. 重组人生长激素治疗特发性矮小患儿的临床疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2019,19(3):418-419.

收稿日期:2021-08-25

本文编辑:李君肇