

rhGH联合VD₃滴剂辅助成长体操对矮小症患者生长发育及25-(OH)D水平的干预作用探究

高璐璐,殷伏生,胡华靖,黄玉柱

(蚌埠市第一人民医院儿内一科,安徽 蚌埠 233000)

【摘要】目的 探讨重组人生长激素(rhGH)联合VD₃滴剂辅助成长体操对矮小症患者生长发育及25-(OH)D水平的干预作用。方法 选取2018年1月至2020年7月我院矮小症患者66例,依据随机数表法分为研究组与对照组,每组33例。常规干预及成长体操基础上,对照组采取VD₃滴剂治疗,研究组在对照组基础上采取rhGH治疗。统计两组治疗前后生长情况、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血糖指标、甲状腺功能指标(FT3、FT4、TSH)水平、不良反应发生率。结果 治疗6个月、12个月后研究组生长速率、骨龄、身高高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗6个月、12个月后研究组血清IGF-1水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗6个月、12个月后两组FGIR、GLU水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且治疗后组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗6个月、12个月后两组FT3、FT4、TSH水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且治疗后组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组不良反应发生率(15.15%,5/33)与对照组(9.09%,3/33)差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后研究组25-(OH)D水平高于对照组。结论 联合采取VD₃滴剂、成长体操及rhGH对矮小症患者实施干预,可有效促进其生长发育,增加25-(OH)D含量,调节IGF-1水平,且对血糖及甲状腺功能影响小,不会增加不良反应发生风险,安全可靠。

【关键词】矮小症;rhGH;VD₃滴剂;成长体操;生长发育;25-(OH)D

中图分类号:R376

文献标识码: B

文章编号:2095-512X(2022)02-0165-04

矮小症为儿科内分泌系统多发疾病,临床常见的包括特发性矮小症及生长激素缺乏症,相较于正常儿童,矮小症患者虽智商处于正常范围,但多因身材矮小而存在不同程度社交退缩、情绪不稳、内向等情况,对其身心健康及未来生活造成了极大影响^[1-3]。由于致病因素较复杂,与微量元素缺乏等具有一定关联性,故临床多采取运动辅导、营养支持等措施对矮小症患者实施干预,但整体效果不佳^[4,5]。维生素D为机体所必需营养素,在儿童生长发育中具有重要作用,故VD₃滴剂在矮小症中发挥了显著效果^[6]。此外,重组人生长激素(rhGH)在矮小症中也较常用,其具备促进内分泌系统调节及肌肉与骨骼生长、蛋白质合成等作用^[7,8]。基于此,本研究尝试采用rhGH联合VD₃滴剂、成长体操对我院矮小症患者实施综合干预,通过生长发育情况及25-(OH)D水平等评估其应用价值,以期对疾病的临床治疗提供新的思路及途径。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月至2020年7月我院矮小症患者66例,依据随机数表法分为研究组与对照组,各33例。两组性别、年龄、分型、骨龄、身高、生长速率等临床资料均衡可比($P > 0.05$),见表1。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 (1)身高在P₃以下;(2)生长速率 < 5 cm/年;(3)骨龄正常或较实际年龄落后;(4)出生时体质量、身长正常,身材匀称;(5)患儿家属知晓本研究,签署同意书。

1.2.2 排除标准 (1)合并内分泌系统、代谢系统病变;(2)合并营养性病变;(3)合并染色体疾病;(4)过敏体质及对研究药物具有过敏史;(5)合并肾、肝等脏器器质性病变;(6)甲状腺功能低下。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 两组均采取常规干预(补充营养、养成良好作息习惯等)及成长体操。每日晚餐前空腹做增高体操,15 min/次,每日做300~500个弹跳动作,坚持弹跳、拉伸等全身性运动30 min。在此基础上对照组采取VD₃滴剂(青岛双鲸药业有限公司,国药准字H20113033)治疗,口服400单位/次,1次/d。研究组在对照组基础上联合rhGH

收稿日期:2022-02-11;修回日期:2022-03-11

第一作者:高璐璐(1983-),女,本科,主治医师。研究方向:小儿内分泌。E-mail:17889085@qq.com

表1 两组一般资料比较

资料	研究组(n=33)	对照组(n=33)	t/χ ²	P
年龄(岁)	3~11(7.02±1.69)	3~11(6.98±1.71)	0.096	0.924
性别				
男	17(51.52)	21(63.64)	0.993	0.319
女	16(48.48)	12(36.36)		
分型				
特发性矮小症	23(69.70)	20(60.61)	0.601	0.438
生长激素缺乏症	10(30.30)	13(39.39)		
身高(cm)	88~135.2(100.73±14.45)	88.1~133.5(101.26±15.04)	0.146	0.884
生长速率(cm/年)	3.1~4.9(4.01±0.38)	3.0~4.9(3.95±0.40)	0.625	0.534
骨龄(岁)	3.1~4.9(4.01±0.38)	2~10(4.99±1.79)	0.045	0.964

(长春金赛药业股份有限公司,国药准字S20050024)治疗。生长激素缺乏症患者每晚睡前皮下注射0.1 IU/(kg·d),特发性矮小症患者每晚睡前皮下注射0.15 IU/(kg·d)。两组均治疗12个月。

1.3.2 检测方法 抽取血液样本,采取电化学发光免疫分析法检测游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺素(TSH)、25-(OH)D水平,试剂盒购于罗氏公司;经酶联免疫吸附法测定胰岛素样生长因子-1(IGF-1),试剂盒购于武汉博士德生物工程有限公司。

1.4 观察指标

(1)统计两组治疗后生长情况,包括生长速率、骨龄、身高。(2)统计两组治疗前后IGF-1水平。(3)统计两组治疗前后血糖指标[空腹血糖/胰岛素比值(FGIR)、空腹血糖(GLU)]。(4)统计两组治疗前后甲状腺功能指标(FT3、FT4、TSH)水平。(5)统计两组不良反应发生率。(6)统计两组治疗前后25-(OH)D水平。

1.5 统计学方法

通过SPSS 22.0对数据进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以[n(%)]表示,采用χ²检验。检验水准为α=0.05,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生长情况

治疗6个月、12个月后研究组生长速率、骨龄、身高高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

表2 两组生长情况比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	生长速率(cm/年)	骨龄(岁)	身高(cm)
治疗6个月后	研究组	33	7.03±1.97	7.02±1.04	121.62±13.34
	对照组	33	5.96±1.81	5.96±1.15	110.15±14.14
	t		2.298	3.927	3.390
	P		0.025	<0.001	0.001
治疗12个月后	研究组	33	9.79±2.21	9.61±1.10	137.98±15.64
	对照组	33	7.81±1.96	8.83±0.98	126.38±14.09
	t		3.851	3.042	3.166
	P		<0.001	0.003	0.002

2.2 IGF-1水平

治疗前两组IGF-1水平差异无统计学意义(P>0.05);治疗6个月、12个月后研究组血清IGF-1水平高于对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。见表3。

表3 两组IGF-1水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	例数	IGF-1		
		治疗前	治疗6个月	治疗12个月后
研究组	33	99.56±11.24	141.15±14.37	170.12±16.20
对照组	33	101.35±12.55	123.03±13.26	140.26±15.15
t		0.610	5.324	7.734
P		0.544	<0.001	<0.001

2.3 血糖指标

治疗前两组FGIR、GLU水平差异无统计学意义(P>0.05);治疗6个月、12个月后两组FGIR、GLU水平与治疗前比较差异无统计学意义(P>0.05),且治疗后组间比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表4。

表4 两组血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	FGIR	GLU(mmol/L)
治疗前	研究组	33	29.69 ± 6.44	4.89 ± 0.51
	对照组	33	30.37 ± 7.01	4.92 ± 0.49
	<i>t</i>		0.410	0.244
	<i>P</i>		0.683	0.808
治疗6个月后	研究组	33	30.12 ± 6.22	4.99 ± 0.59
	对照组	33	29.67 ± 6.39	5.01 ± 0.65
	<i>t</i>		0.290	0.131
	<i>P</i>		0.773	0.896
治疗12个月后	研究组	33	28.73 ± 5.96	4.94 ± 0.56
	对照组	33	29.12 ± 6.14	4.98 ± 0.60
	<i>t</i>		0.262	0.280
	<i>P</i>		0.794	0.780

2.4 甲状腺功能指标

治疗前两组 FT3、FT4、TSH 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 6 个月、12 个月两组 FT3、FT4、TSH 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且治疗后组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表5 两组甲状腺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	FT3(pg/mL)	FT4(ng/dL)	TSH(uIU/mL)
治疗前	研究组	33	3.89 ± 1.01	1.29 ± 0.81	2.49 ± 0.41
	对照组	33	3.95 ± 0.98	1.32 ± 0.79	2.52 ± 0.43
	<i>t</i>		0.245	0.152	0.290
	<i>P</i>		0.807	0.879	0.773
治疗6个月后	研究组	33	4.04 ± 1.12	1.28 ± 0.73	2.48 ± 0.53
	对照组	33	3.99 ± 1.15	1.30 ± 0.69	2.45 ± 0.49
	<i>t</i>		0.179	0.114	0.239
	<i>P</i>		0.859	0.909	0.812
治疗12个月后	研究组	33	4.01 ± 1.10	1.27 ± 0.70	2.46 ± 0.50
	对照组	33	3.97 ± 1.13	1.29 ± 0.68	2.44 ± 0.48
	<i>t</i>		0.146	0.118	0.166
	<i>P</i>		0.885	0.907	0.869

2.5 不良反应发生率

研究组不良反应发生率(15.15%)与对照组(9.09%)间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 6。

表6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	例数	膝痛	下肢水肿	呕吐 恶心	头痛	总发生率
研究组	33	2(6.06)	1(3.03)	0(0.00)	2(6.06)	5(15.15)
对照组	33	1(3.03)	0(0.00)	1(3.03)	1(3.03)	3(9.09)
χ^2						0.142
<i>P</i>						0.706

2.6 25-(OH)D 水平

治疗前两组 25-(OH)D 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后研究组 25-(OH)D 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 7。

表7 两组 25-(OH)D 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	例数	治疗前	治疗6个月后	治疗12个月后
研究组	33	20.54 ± 5.31	26.28 ± 3.46	34.91 ± 4.56
对照组	33	21.01 ± 5.60	22.54 ± 3.38	25.46 ± 4.09
<i>t</i>		0.350	4.442	8.862
<i>P</i>		0.728	< 0.001	< 0.001

3 讨论

矮小症致病机制复杂, 与环境、情绪、疾病、营养、遗传等因素均具有一定关联性。研究指出, 矮小症患者常常表现为精神紧张、自卑、焦虑、注意力不集中、睡眠不佳及食欲不振等, 若未及时得到有效干预, 则会对社会生活造成极大影响^[9-11]。

成长体操及 VD₃ 滴剂为临床治疗矮小症的常用干预措施。其中成长体操中拉伸、弹跳等全身性动作, 可刺激骨骼, 促进长骨的生长, 使骨骼变粗、变长, 增大骨密度, 且利于促进生长激素分泌, 增强食欲、改善睡眠^[12,13]。维生素 D 为机体代谢必需的营养物质, 在儿童发育中具有重要作用, 通过加用 VD₃ 滴剂能促进机体对钙吸收, 促进骨骼生长及发育^[14]。但仅采取常规干预措施较难有效加快矮小患儿生长发育速度。由于矮小症发生及进展与生长激素分泌不足存在关联性, 而生长激素主要由腺垂体细胞生成, 可调节内分泌系统、促进骨骼及肌肉生长, 以此加快机体生长速度, 故认为通过补充外源性生长激素对促进矮小症生长发育具有重要意义^[15,16]。本研究首次联合 VD₃ 滴剂、成长体操及 rhGH 对矮小患儿实施干预。结果表明, 治疗后研究组生长速率、骨龄、身高高于对照组, 25-(OH)D 水平高于对照组, 且治疗前后两组血糖及甲状腺功能指标水平差异无统计学意义, 提示 VD₃ 滴剂、成长体操及 rhGH 联合干预方案, 可更有效改善矮小患儿生长发育情况, 调节 25-(OH)D 含量, 且不会影响患儿血糖及甲状腺功能。分析其原因主要在于: rhGH 属外源性生长激素, 能产生类似生长激素的作用, 可有效增加生长激素含量, 直接作用于细胞产生生物效应, 生成的 GH 结合于细胞膜表面生长激素受体后, 生长激素受体二聚体构象发生改变, 活化 JAK2 及下游信号通路, 促

进软骨细胞增殖,刺激成骨细胞生成,增强破骨细胞分化及活性,加速骨胶原合成,以此加快骨骼生成。同时,rhGH能促进骨骼肌细胞与心肌细胞增生,增加肌力,并促进蛋白质合成,提升营养物质摄取及利用率,强化肠道对磷、锌、铁、钙等微量元素的吸收^[17-19]。rhGH对矮小症患者免疫系统也具有一定调节作用,利于增强免疫力。

本研究还对矮小症患者治疗前后IGF-1水平变化情况进行探究。结果显示,研究组血清IGF-1水平高于对照组。IGF-1为胰岛素多肽,经肝脏细胞生成,可促使机体细胞生长及分化,矮小症患者体内IGF-1水平较正常水准低,可造成生长动力降低,生长迟缓^[20]。因此,上述结果可从血清因子角度进一步证实,VD₃滴剂、成长体操及rhGH联合干预方案在矮小症中具有较高的应用价值,对促使疾病转归具有重要意义。另由本研究结果可知,研究组不良反应发生率与对照组比较差异无统计学意义,表明VD₃滴剂、成长体操及rhGH联合干预不仅能取得良好效果,且安全性具有保证。

综上所述,联合采取VD₃滴剂、成长体操及rhGH对矮小症患者实施干预,可有效促进其生长发育,调节IGF-1水平,增加25-(OH)D含量,且对血糖及甲状腺功能影响小,不会增加不良反应发生风险,具有安全性。

参考文献

- [1]褚珺琼,戴桂芬.中药穴位贴敷联合重组人生长激素治疗矮小症患者26例临床观察[J].中医儿科杂志,2018,14(5):56-58
- [2]He JS, Lian CW, Zhou HW, et al. The correlation of leptin/leptin receptor gene polymorphism and insulin-like growth factor-1 and their impact on childhood growth hormone deficiency[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(17):3642-3647
- [3]刘建平,黄路圣,叶林华.胰岛素样生长因子-1水平监测在重组人生长激素治疗特发性矮小症中的临床意义[J].现代中西医结合杂志,2017,26(32):3568-3571
- [4]Yang H, Jiang Q, Wu D, et al. Correlation analysis between expression levels of hepatic growth hormone receptor, janus kinase 2, insulin-like growth factor-I genes and dwarfism phenotype in bama minipig[J]. J Nanosc Nanotechnol, 2015, 15(2):1789-1792
- [5]Lorna A, Ewa J, Louise H, et al. Increased intracellular proteolysis reduces disease severity in an ER stress-associated dwarfism[J]. J Clin Invest, 2017, 127(10):3861-3865
- [6]张小芳,杨泽园,刘佳.特发性矮小症儿童血清GH、IGF-1、微量元素与体格发育指标的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2019,26(6):986-990
- [7]林杨,江世锁,潘家华,等.重组人生长激素治疗不同年龄生长激素缺乏症患儿的疗效观察[J].中华全科医学,2019,17(7):1146-1149
- [8]Kurtulu S, Hatipoglu N. Growth hormone insensitivity: Diagnostic and therapeutic approaches[J]. J Endocrinol Invest, 2015, 39(1):19-28
- [9]羊小华,何炜,郑彬,等.国产重组人生长激素对生长激素缺乏症患者维生素D3和钙磷代谢的影响[J].浙江中西医结合杂志,2019,29(8):647-649
- [10]Qin X, Li J, Li Y, et al. Isoform separation and structural identification of mono-PEGylated recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) with pH gradient chromatography[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1044(1):206-213
- [11]张雪霜,熊丰,朱岷,等.重组人生长激素治疗不同病因矮小症患者效果观察[J].第三军医大学学报,2016,38(16):1889-1894
- [12]郑贺丽,王伟,姜书琴,等.重组人生长激素干预对特发性矮小患儿颅面部生长发育的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2019,34(10):785-787
- [13]杜晓林.运脾益肾中药及综合干预治疗学龄期特发性矮小症的临床观察[J].社区医学杂志,2012,10(22):12-14
- [14]刘京涛.维生素D和IGF-1水平与学龄儿童矮小症患病的关系研究[J].山西职工医学院学报,2019,29(4):4-7
- [15]Garfinkel BP, Shiri A, Le PT, et al. Proportionate dwarfism in mice lacking heterochromatin protein 1 binding protein 3 (HP1BP3) is associated with alterations in the endocrine IGF-1 pathway[J]. Endocrinology, 2015, 156(12):4558-4570
- [16]王婷,郑荣秀,刘靓,等.重组人生长激素对矮身材儿童身高增长疗效分析及预测模型的建立[J].天津医科大学学报,2018,24(3):54-57+66
- [17]谢雯,胡红庆.重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症的临床观察[J].中国中西医结合儿科学,2018,10(6):510-512
- [18]Reynolds JJ, Bicknell LS, Carroll P, et al. Mutations in DONSON disrupt replication fork stability and cause microcephalic dwarfism[J]. Nat Genet, 2017, 49(4):537-549
- [19]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
- [20]郝利苹,刘戈力,杨管岩,等.重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的疗效及对血清Ghrelin和IGF-1水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(20):3854-3857+3878