

矮身材儿童诊治指南

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组在 1998 年曾提出临床应用基因重组人生长激素的建议(中华儿科杂志,1999,37:234),在此基础上,2006 年 10 月再次对矮身材儿童的诊断治疗进行了广泛深入的讨论,取得了一致意见,现综合如下,俾便临床工作者参考。

【矮身材的定义】

矮身材是指在相似生活环境下,同种族、同性别和年龄的个体身高低于正常人群平均身高 2 个标准差者(-2 SD),或低于第 3 百分位数(-1.88 SD)者,其中部分属正常生理变异。为正确诊断,对生长滞后的小儿必须进行相应的临床观察和实验室检查。

【病因】

导致矮身材的因素甚多,其中不乏交互作用者,亦有不少疾病导致矮身材的机理迄未阐明(表 1)。

【诊断】

对矮身材儿童必须进行全面检查,明确原因,以利治疗。

一、病史

应仔细询问:患儿母亲的妊娠情况;患儿出生史;出生身长和体重;生长发育史;父母亲的青春发育和家族中矮身材情况等。

二、体格检查

除常规体格检查外,应正确测量和记录以下各项:①当前身高和体重的测定值和百分位数;② 身高年增长速率(至少观察 3 个月以上);③ 根据其父母身高测算的靶身高;④ BMI 值;⑤ 性发育分期。

三、实验室检查

1. 常规检查 应常规进行血、尿检查和肝、肾功能检测;疑诊肾小管酸中毒者宜作血气及电解质分析;女孩均需进行核型分析;为排除亚临床甲状腺功能低下,应常规检测甲状腺激素水平。

2. 骨龄(bone age, BA)判定 骨骼的发育贯穿于整个生长发育过程,是评估生物体发育情况的良好指标。骨龄即是各年龄时的骨成熟度,是对左手腕、掌、指骨正位 X 线片观察其各个骨化中心的生长发育情况进行测定的。目前国内使用最多的方法是 G-P 法(Greulich & Pyle)和 TW₃ 法

表 1 儿童矮身材病因

非内分泌缺陷性矮身材
家族性 特发性矮身材、体质性青春发育期延迟
营养不良性
生长激素缺陷
垂体发育异常 如:前脑无裂畸形、视-中隔发育不良、裂腭、下丘脑错构胚细胞瘤等
生长激素、生长激素释放激素缺陷
特发性生长激素缺乏症 机理不明、部份患儿可见垂体发育不良
常染色体隐性遗传 I 型
I A 型 GHI 基因缺失
I B 型 GHI 及其他基因突变、生长激素释放激素受体基因变异
常染色体显性遗传 II 型 GHI 及其他基因变异
X 连锁遗传 III 型
转录因子基因缺陷 如 Pit1、Prop1、HESX-1、LHX3 等基因突变
生长激素受体缺陷 Laron 综合征
胰岛素样生长因子 I (IGF- I) 缺陷
颅脑损伤
围产期损伤(臀位产、缺血缺氧、颅内出血等);颅底骨折、放射线损伤、炎症后遗症等
脑浸润病变
如:肿瘤、Langerhans 细胞组织细胞增生症等
其他
小于胎龄儿、生长激素神经分泌功能障碍、精神心理性矮身材、染色体畸变、骨骼发育障碍、慢性系统性疾病等

(Tanner-Whitehouse), 我国临床上多数采用 G-P 法。正常情况下, 骨龄与实际年龄的差别应在 ± 1 岁之间, 落后或超前过多即为异常。

3. 特殊检查

(1) 进行特殊检查的指征 ① 身高低于正常参考值减 2SD (或低于第 3 百分位数) 者; ② 骨龄低于实际年龄 2 岁以上者; ③ 身高增长率在第 25 百分位数 (按骨龄计) 以下者, 即: <2 岁儿童为 <7 cm/年; 4.5 岁至青春期儿童 <5 cm/年, 青春期儿童 <6 cm/年; ④ 临床有内分泌紊乱症状或畸形综合征表现者; ⑤ 其他原因需进行垂体功能检查者。

(2) 生长激素-胰岛素样生长因子 I 轴 (GH-IGF-I) 功能测定 以往曾应用的运动、睡眠等生理性筛查试验目前已很少应用, 多数都直接采用药物刺激试验 (表 2)。

表 2 常用的生长激素分泌功能试验

试验用药	方法	采血时间
胰岛素	0.075 U/kg, 静注	0、15、30、60、90、120 min 测血糖、GH、皮质醇
精氨酸	0.5 g/kg (不超过 30g), 用注射用水配成 5%~10% 溶液, 30 min 静滴完	0、30、60、90、120 min 测 GH
可乐定	4 μ g/kg, 一次口服	同上
左旋多巴	10 mg/kg (不超过 500 mg), 一次口服	同上
生长激素释放激素 (GHRH)	1~2 μ g/kg, 静注	同上
吡啶斯的明	1 mg/kg, 一次口服	同上

GH 峰值在药物刺激试验过程中 <5 μ g/L 即为生长激素完全性缺乏 (GHD); 介于 5~10 μ g/L 之间为部分缺乏 (pGHD); >10 μ g/L 则属正常。由于任何一种刺激试验都有 15% 的假阳性率 (指 GH 分泌低下), 因此, 必须在两项刺激试验结果都不正常时, 方能确诊 GHD。目前多数主张选择作用方式不同的两种药物试验: 一种抑制生长抑素的药物 (胰岛素、精氨酸、吡啶斯的明) 与一种兴奋生长激素释放激素的药物组合; 可以分 2 d 进行, 也可一次同时给予 (复合刺激, combined stimulation)。胰岛素试验不仅可靠, 而且可以同时测定下丘脑-垂体-肾上腺轴功能, 按 0.075 U/kg 剂量进行胰岛素试验时甚少发生有症状的低血糖, 但仍需密切观察, 对少数出现低血糖症状者可即刻静注 25%~50% 葡萄糖, 仍可继续按时取血样检测 GH。由于下丘脑病变所致的 GHD 患儿的垂体功能是正常的, 生长激素释放激素 (GHRH) 可以促使垂体正常分泌 GH, 因此, GHRH 试验一般不用于诊断, 而常用于区别病变部位位于下丘脑抑或垂体。可乐定试验中可能出现疲乏、嗜睡等症状, 少数有恶心、呕吐; 吡啶斯的明可能引起腹痛, 一般多可耐受, 严重者可予以阿托品肌注, 但可能会影响检测结果。

(3) 胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) 测定 两者的血清浓度随年龄增长

和发育进程而增高, 且与营养等因素相关, 各实验室应建立自己的参比数据。

(4) IGF-I 生成试验 对疑为 GH 抵抗 (Laron 综合征) 的患儿, 可用本试验检测 GH 受体功能。① 方法一: 按 0.075~0.15 U/(kg·d) 每晚皮下注射 rhGH 1 周, 于注射前、注射后第 5 和 8 天各采血样一次, 测定 IGF-I; ② 方法二: 按 0.3 U/(kg·d) 每晚皮下注射 rhGH, 共 4 d, 于注射前和末次注射后各采血样 1 次, 测定 IGF-I。正常者的血清 IGF-I 在注射后会较其基值增高 3 倍以上, 或达到与其年龄相当的正常值。

(5) 其他内分泌激素的检测 依据患儿的临床表现, 可视需要对患儿的其他激素选择进行检测。

(6) 下丘脑、垂体的影像学检查 矮身材儿童均应进行颅部的 MRI 检查, 以排除先天发育异常或肿瘤的可能性。

(7) 核型分析 对疑有染色体畸变的患儿都应进行核型分析。

【鉴别诊断】

根据病史、体检等资料分析, 对营养不良、精神心理性、家族性特发性矮身材、小于胎龄儿、慢性系统性疾病等因素造成的非生长激素缺乏的矮身材比较容易识别。对常见的导致矮身材的病因应予以鉴别, 如: 软骨发育不良、甲状腺功能低下症、体质性青春发育延迟; 临床还应注意某些综合征的可能, 如: Prader-Willi 综合征、Silver-Russell 综合征、Noonan 综合征等。

【治疗】

1. 矮身材儿童的治疗措施取决于其病因 精神心理性、肾小管酸中毒等患儿在相关因素被消除后, 其身高增长率即见增高, 日常营养和睡眠的保障与正常的生长发育关系密切。

2. 生长激素 随着基因重组人生长激素 (rhGH) 临床应用经验的大量累积, 目前获准采用 rhGH 治疗的病种逐渐增多, 自 1985 年美国 FDA 批准 rhGH 治疗生长激素缺乏症以来, 陆续核准的疾病有慢性肾功能衰竭 (1993)、先天性卵巢发育不全 (1996-1997)、Prader-Willi 综合征 (2000)、小于胎龄儿 (2001) 和特发性矮身材 (2003)。

由于大部分小于胎龄儿在生后 2~3 年内都会呈现追赶生长, 身高可以达到与其靶身高相称的生长曲线范畴, 故对小于胎龄儿都应定期随访观察, 一般在 3 周岁时, 如其生长仍然滞后, 应考虑 GH 治疗。2003 年 FDA 核准 GH 用于特发性矮身材, 即: ① 非 GH 缺乏的原因不明者; ② 身高低于同性别、同年龄儿正常参比值 2.25 SD 以上; ③ 预计其成人期终身高在 -2 SDS 以下。

(1) 剂型 国内可供选择的有 rhGH 粉剂和水剂两种, 后者的增长效应稍好。

(2) 剂量 生长激素的剂量范围较大, 应根据需要和观察到的疗效进行个体化调整。目前国内常用剂量是 0.1~0.15 U/(kg·d) (每周 0.23~0.35 mg/kg); 对青春发育期患儿、Turner 患儿、小于胎龄儿、特发性矮身材和某些部分性

生长激素缺乏症患儿的应用剂量为 0.15~0.20 U/(kg·d) (每周 0.35~0.46 mg/kg) (注:WHO 标准生长激素 1 mg=3.0 U)。

(3)用法 每晚睡前皮下注射 1 次,常用注射部位为大腿中部 1/2 的外、前侧面,每次注射应更换注射点,避免短期内重复而引致皮下组织变性。

(4)疗程 生长激素治疗矮身材的疗程视需要而定,通常不宜短于 1~2 年,过短时,患儿的获益对其终身高的作用不大。

(5)副作用 常见的副作用为:① 甲状腺功能减低:每在开始注射 2~3 月后发生,可按需给予 L-甲状腺素片纠正。② 糖代谢改变:长期、较大剂量使用生长激素可能使患儿发生胰岛素抵抗,空腹血糖和胰岛素水平上升,但很少超过正常高限,停用生长激素数月后即可恢复,在疗程中应注意监测,对有糖尿病家族史者和肥胖患儿尤须注意。③ 特发性良性颅内压升高:生长激素可引起钠、水潴留,个别患者会出现特发性颅内压升高、外周水肿和血压升高,多发生于慢性肾功能衰竭、Turner 综合征和 GH 缺乏症所致生长障碍患儿,可暂停 GH 治疗,并加用小剂量脱水剂(如:氢氯噻嗪)降低颅内压。④ 抗体产生:由于制剂纯度的不断提高,目前抗体产生率已减少,水溶液制剂更少。⑤ 股骨头滑脱、坏死:因为骨骼在治疗后生长加速、肌力增强,运动增多时易引起股骨头滑脱、无菌性坏死,跛行,亦可出现膝关节、髋关节疼痛,呈外旋性病理状态,可暂时停用 GH 并补充维生素 D 和钙片治疗。⑥ 注射局部红、肿或皮疹:通常在数日内消失,可继续使用,目前已甚少见。⑦ 诱发肿瘤的可能性:国际上有关

组织曾进行过相关调查研究,根据国家合作生长组和药物治疗研究中心等学术机构的大量流行病学资料,包括对肿瘤患者年龄、性别和种族等人群信息进行综合分析,结果显示:对无潜在肿瘤危险因素存在的儿童,GH 治疗不增加白血病发生和肿瘤复发的危险,但对曾有肿瘤、有家族肿瘤发生遗传倾向、畸形综合征,长期超生理剂量 GH 应用时需谨慎,治疗过程中应密切监测血清 IGF-I 水平,超过正常参照值 +2 SD 者宜暂时停用。

3. 其他药物 ① 疗程中应注意钙、微量元素等的补充,以供骨生长所需。② 蛋白同化激素:常与生长激素并用治疗 Turner 综合征,国内大多使用司坦唑醇(stanozolol,康力龙),常用剂量为 0.025~0.05 mg/(kg·d),需注意骨龄增长情况。③ IGF-I、性腺轴抑制剂(GnRHa)、芳香酶抑制剂(letrozole,来曲唑)等亦曾被用于治疗矮身材,国内目前尚无足够资料分析,故不建议常规应用。

【随访】

所有确诊矮身材患儿都应进行长期随访。使用生长激素治疗者每 3 个月应随访 1 次:测量身高(最好测算 ΔSDS),评估生长速率,与治疗前比较。若治疗有效,第一年身高至少增加 0.25 SDS。此外,还要进行 IGF-I、IGFBP-3、T4、TSH、血糖和胰岛素等检测,以便及时调整 GH 剂量和补充甲状腺素。每年检查骨龄 1 次。疗程中应观察性发育情况,按需处理。疑有颅内病变者应注意定期重复颅部 MRI 扫描。

(沈永年 王慕逖 整理)

(收稿日期:2008-02-20)

(本文编辑:江澜)

· 读者·作者·编者 ·

建议在文章中规范使用“尿素”一词

张晓宁

编辑同志:

《中华儿科杂志》2006 年第 44 卷第 9 期刊登了詹建英等《β 酮硫解酶缺乏症一例》一文^[1],其中作者在文章中仍沿用“尿素氮”一词。笔者认为是不妥当的。卫生部医政司 1997 年颁布的《全国临床检验操作规程》中明确要求“不论在临床检验报告中,还是在质量控制工作中一律使用尿素,不再使用尿素氮一词”^[2]。但《中华儿科杂志》在 2006 年仍沿用“尿素氮”这一名称。不合理的使用同样见于贵刊其他文章^[3,4]。现阶段各个医院检验科直接测定的是尿素,而不是尿素氮(可以看一下试剂盒的说明)。早期一直使用非蛋白氮(NPN)的测定来反应肾功能。后来发展到用量气法、滴定法等方法测定尿素分子中的氮含量,用铵盐做标准物,结果以氮的浓度来表示,为了与之前的 NPN 作区别,称之为尿素

氮(BUN)。当今,各个医院检验科测定、报告的直接是尿素 UREA。尿素分子中含有两个氮原子,因此 1 mmol/L 尿素 = 2 mmol/L 尿素氮,尿素与尿素氮实际上是有差别的。在临床和学术论文中不可再使用尿素氮,否则有失科学的严谨性。基于上述理由,笔者建议贵刊应统一规范地使用“尿素”名称,不再使用“尿素氮”一词。

参 考 文 献

- [1] 詹建英,梁黎,董关萍,等. β 酮硫解酶缺乏症一例. 中华儿科杂志,2006,44:703.
- [2] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程. 2 版. 南京:东南大学出版社,1997:259-261.
- [3] 张瑾,姚勇. 颞-耳-肾综合征一例. 中华儿科杂志,2006,44:704.
- [4] 张宏文,金玉. 参差碱对大鼠肾小球硬化早期防护作用的实验研究. 中华儿科杂志,2004,42:737-740.

(收稿日期:2007-12-07)

(本文编辑:江澜)