

基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议

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

1985 年, 基因重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 问世, 为广大矮身材患儿的治疗带来希望。随后, rhGH 在临床得到迅速应用, 其治疗的有效性得到广泛验证, 关于 rhGH 的治疗范围、治疗方案、疗效以及安全性的研究日益深入。为规范 rhGH 的应用及矮身材儿童的诊治, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组于 1998 年提出《对基因重组人生长激素在临床应用的建议》^[1], 2008 年制定了《矮身材儿童诊治指南》^[2]。但目前临床上仍存在随意扩大 rhGH 应用范围、疾病诊断不规范、过度治疗等问题, 从而给 rhGH 治疗带来诸多隐患。为进一步规范儿科 rhGH 的临床应用, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组和《中华儿科杂志》编辑委员会参考美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品管理局 (EMA)、美国劳森-威尔金斯 (Lawson-Wilkins) 儿科内分泌学会、欧洲儿科内分泌学会 (ESPE)、生长激素研究学会 (GHRH)、美国临床内分泌学会 (AACE) 等的相关 rhGH 诊疗共识^[3-9], 经学组部分专家及讨论及审定, 制定了本 rhGH 临床规范应用的建议。

基因重组人生长激素治疗的适应证

目前可用 rhGH 治疗的导致身材矮小的疾病: 生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD)、慢性肾功能不全肾移植前 (chronic renal insufficiency pretransplantation)、Turner 综合征 (Turner syndrome)、Prader-Willi 综合征 (Prader-Willi syndrome)、小于胎龄儿 (small for gestational age)、特发性矮身材 (idiopathic short stature, ISS)、短肠综合征、SHOX 基因缺失、Noonan 综合征 (Noonan syndrome) 等^[3]。

国内儿科常见的可用 rhGH 治疗的内分泌遗传病主要为:

一、生长激素缺乏症

GHD 是第一个被美国 FDA 批准可用 rhGH 治疗的疾病。因 GHD 的诊断缺乏金标准, 在诊断过程中, 应综合分析患儿生长发育指标及生化检测结果。

GHD 诊断依据^[2]: ①身高落后于同年龄、同性别正常健康儿童身高的第 3 百分位数 [减 1.88 个标准差 (-1.88 s)] 或减 2 个标准差 (-2 s) 以下; ②年生长速率 < 7 cm/年 (3 岁以下); < 5 cm/年 (3 岁 ~ 青春期前); < 6 cm/年 (青春期); ③匀称性矮小、面容幼稚; ④智力发育正常; ⑤骨龄落后于实

际年龄; ⑥两项 GH 药物激发试验 GH 峰值均 < 10 μg/L; ⑦血清胰岛素样生长因子 1 (IGF1) 水平低于正常。

GH 药物激发试验是目前临床诊断 GHD 的重要依据。虽然因任何一种激发试验都有 15% 的假阳性率, 必须在两项药物 (作用机制不同的 2 种药物) 激发试验结果都不正常时方能诊断 GHD, 但该试验仍有一定局限性, 难以作为 GHD 诊断的金标准。如: GH 激发试验不能反映生理状态下的 GH 分泌情况; 该试验重复性及准确性欠佳、影响因素多, 激发药物、GH 检测方法、性发育状态等均可影响 GH 激发试验的结果; 而且 GH 激发试验中 GH 峰值的诊断阈值是人为设定的, 峰值受年龄、性别、青春期发育以及激发药物等因素的影响。正常儿童和 GHD 儿童, 特别是和部分性 GHD 患儿之间 GH 峰值存在重叠现象。GH-IGF1 轴功能异常的患儿也可出现 GH 激发试验 GH 峰值 > 10 μg/L。单纯根据 GH 激发试验结果诊断 GHD, 易造成误诊或漏诊^[10]。

血清 IGF1 因无明显脉冲式分泌和昼夜节律, 相对稳定, 能较好地反映内源性 GH 分泌状态, 因此一度被认为是 GHD 的筛查指标。但 IGF1 受性别、年龄、青春期、营养状态及遗传因素的影响, 各实验室宜建立自己相应的正常参考值^[10]。IGF1 水平降低, 可考虑 GHD 可能, 但 IGF1 水平正常也不能完全除外 GHD。IGFBP3 水平降低对 3 岁以下的 GHD 儿童诊断有帮助, 但对 3 岁以上矮身材儿童无诊断意义。

GHD 诊断的过程中, 还需评价下丘脑-垂体-其他内分泌轴功能。脑外伤和动脉瘤性蛛网膜下腔出血可导致暂时性生长激素缺乏, 应 12 个月以后行生长激素分泌状态检测^[7]。对已确诊 GHD 的患儿, 均需行垂体 MRI, 明确是否器质性 GHD。

二、特发性矮身材

ISS 是指身高低于同性别、同年龄、正常儿童平均身高的 2 个标准差 (-2 s); 排除了 GHD、小于胎龄儿、系统性疾病、其他内分泌疾病、营养性疾病、染色体异常、骨骼发育不良、心理情感障碍等导致的矮身材。其实质是一组目前病因未明的导致身材矮小疾病的总称。60% ~ 80% 身高低于 -2 s 的矮身材儿童符合 ISS 的定义, 且该定义包括体质性青春期发育迟缓、家族性矮身材等^[5, 11]。因此, ISS 是排他性诊断, 在诊断过程中务必根据患者的病史、家族史、临床表现、体格检查、相关实验室检查等排除其他导致身材矮小的原因。目前诊断 ISS 的患者可能存在 GH 分泌量减少、SHOX 基因缺陷、GH 启动子功能障碍、GH 分子异常、GH 信号途径遗传缺陷等。随着基因分析技术的临床广泛应用, 在 ISS 患儿中可

能会发现更多 GH-IGF1 轴相关基因异常^[12]。

ISS 的治疗标准以生长学指标为主,目前尚无任何生化指标可以决定是否启动 ISS 治疗。ISS 治疗的身高指征因不同国家/地区和临床参数而不同。美国等规定 ISS 的治疗标准:身高低于同性别、同年龄、正常健康人群平均身高 -2.25 s (<1.2 百分位);生长激素研究学会、Lawson Wilkins 儿科内分泌学会、欧洲内分泌学会推荐的标准为低于平均身高的 -2 ~ -3 SDS,建议开始治疗年龄为 5 岁 ~ 青春期早期;国外大部分资料中 ISS 患者 rhGH 治疗的年龄在 3 ~ 4 岁以上^[5]。

国内推荐用 rhGH 治疗的 ISS 患儿,应满足下列条件:①身高落后于同年龄、同性别正常健康儿童平均身高 -2 s;②出生时身高、体重处于同胎龄儿的正常范围;③排除了系统性疾病、其他内分泌疾病、营养性疾病、染色体异常、骨骼发育不良、心理情感障碍等其他导致身材矮小的原因;④GH 药物激发试验 GH 峰值 $\geq 10 \mu\text{g/L}$;⑤起始治疗的年龄为 5 岁。

三、小于胎龄儿

目前,国内外缺乏统一的小于胎龄儿的诊断标准^[6,13]。不同国家或地区的诊断标准有所不同。大多认为小于胎龄儿是指出生体重和(或)身高低于同胎龄正常参考值第 10 百分位的新生儿;或指出生体重低于同胎龄正常参考值 -2 个标准差或第 3 百分位的新生儿。国内普遍采用前者作为小于胎龄儿的诊断指标。

FDA 于 2001 年批准 rhGH 用于小于胎龄儿的治疗,但并非所有出生时诊断小于胎龄儿的患儿均需应用 rhGH 治疗。大多数小于胎龄儿在出生 6 ~ 12 个月实现追赶生长。2 ~ 3 岁时,90% 的小于胎龄儿实现追赶生长^[13]。但早产小于胎龄儿可能要经 4 年或 4 年以上身高才能达到正常范围^[14]。实现追赶生长包括两层含义:①身高和体重超过同年龄、同性别正常儿童的 -2 s;②生长速率超过同年龄、同胎龄儿童的均值。反之,则称为追赶生长失败^[13]。

关于小于胎龄儿患儿起始治疗的年龄,国内外专家并未取得一致意见。美国 FDA 推荐 2 岁小于胎龄儿未实现追赶生长者即可开始 rhGH 治疗。欧洲 EMEA 推荐 4 岁以上身高 SDS < -2.5 ;生长速度低于同年龄均值;身高 SDS 低于遗传靶身高 SDS 的 1SD 可用 rhGH 治疗。国际儿科内分泌学会和 GH 研究学会推荐 2 ~ 4 岁小于胎龄儿无追赶生长,身高 SDS < -2.5 可考虑开始 rhGH 治疗;对于 4 岁以上未实现追赶生长,身高 SDS 为 -2 ~ -2.5 的小于胎龄儿是否应用 rhGH 治疗尚未有统一共识,但大部分专家认为身高 < -2.0 SDS 可考虑 rhGH 治疗^[6]。

国内建议小于胎龄儿 rhGH 治疗指征:①出生体重和(或)身高低于同胎龄、同性别正常参考值第 10 百分位;② ≥ 4 岁身高仍低于同年龄、同性别正常儿童平均身高 -2 s。

小于胎龄儿 rhGH 治疗前是否需要评价 GH 分泌状态尚存在争议。小于胎龄儿 GH-IGF1 轴功能表现不一,典型 GHD 较为少见,部分患儿可出现 24 h GH 分泌率降低,IGF1 及 IGFBP3 的水平较正常儿童及适于胎龄的矮身材儿童低。

若小于胎龄儿生长速率持续下降,出现 GH 缺乏或垂体功能低下的表现时,则应评价 GH-IGF1 轴功能,必要时进行其他垂体内分泌轴功能评价^[6]。

流行病学资料表明,小于胎龄儿成年后发生心血管疾病、代谢综合征、卒中等疾病的风险增加。rhGH 治疗前,根据患儿的情况可考虑进行糖代谢功能检测,以排除合并糖代谢异常等^[15]。

四、Turner 综合征

Turner 综合征是临床常见的性染色体异常疾病,患病率为 1/2000 ~ 1/2500 活产女婴。患儿出生时即有身高/体重落后,2 ~ 3 岁后生长显著缓慢,正常青春年龄后生长落后更为明显。1.5 岁时,50% 的 Turner 综合征身高小于第 5 百分位数;3.5 岁时,75% 的 Turner 综合征身高小于第 5 百分位数;嵌合型的 Turner 综合征生长落后表现不一,但 2 岁时,仍有 50% 身高小于第 5 百分位数。成人 Turner 综合征的身高较正常人均值矮 20 cm 左右,未经治疗的典型 Turner 综合征患儿最终成人身高约 135 ~ 140 cm。

典型 Turner 综合征的诊断依据为:①生长发育落后;②性腺发育不全;③具有特殊的躯体特征,如:后发际低,面部多痣,颈蹼,肘外翻,乳距宽,盾形胸,第 4、5 掌骨短等;④染色体核型分析提示 X 染色体完全缺失或结构异常。

因生长落后可为 Turner 综合征患儿青春期前唯一的临床表现,故青春期前生长落后的女孩应常规行染色体核型分析,以排除 Turner 综合征。Turner 综合征患儿生长落后的机制不明,GH-IGF1 轴功能表现不一,患儿的 GH 激发试验结果可以正常,也可出现 GH 部分缺乏,因此 GH 激发试验不需常规进行,但对于生长速率明显偏离 Turner 生长曲线的患儿,仍应注意下丘脑-垂体轴的功能检查。具有一定骨骼特征的 Turner 综合征患儿中 SHOX 基因缺陷相对常见^[8],必要时可行 SHOX 基因分析。

一般认为在 Turner 综合征患儿的身高位于正常女性生长曲线的第 5 百分位数以下时,即应开始 GH 治疗,可早至 2 岁时开始^[8]。

Turner 综合征患儿染色体核型复杂多样,可表现为 X 单体、嵌合型、X 染色体短臂或长臂缺失、X 染色体长臂或短臂等臂、环状 X 染色体、标记染色体等。若临床高度疑诊 Turner 综合征,但外周血染色体核型分析未发现异常,则有必要进行皮肤成纤维细胞培养以排除嵌合体^[8]。

近年通过分子遗传学研究发现^[16],部分 Turner 综合征患儿体内可含有 Y 染色体或有来源于 Y 染色体的片段,具有该核型的患儿发生性腺恶性肿瘤的危险性增加 30%,且发病风险随年龄的增长而明显增加,生后 10 年性腺肿瘤的患病率为 3%,15 年为 20%,25 年为 75%,其中 2/3 为性腺母细胞瘤,10% 为更恶性的内胚窦瘤或胚胎癌,明确诊断后应尽早行双侧性腺预防性切除。具有该核型的患儿 rhGH 治疗应非常慎重。

五、Prader-Willi 综合征

Prader-Willi 综合征多由于 15q11-13 父源性缺失、母源

性单亲二倍体或 sNRPN、NDN、MAGEL2、MKRN3 等印记基因异常所引起的一种综合征。临床主要表现为: 婴儿期喂养困难、肌张力低下, 幼儿期生长落后, 肥胖, 智力发育障碍, 低促性腺激素性腺功能减退。

2000 年, FDA 批准 rhGH 用于儿童 Prader-Willi 综合征的治疗。Prader-Willi 综合征患儿生长落后的机制不明, 部分患儿可出现 GH 缺乏, IGF1 水平降低, 24 h GH 分泌减少等。rhGH 治疗前是否行 GH 激发试验尚存在争议, 但治疗前应检测血清 IGF1 水平, 以有助于评价治疗的依从性和敏感性。关于 Prader-Willi 综合征的起治年龄目前尚未统一, 但普遍认为在肥胖发生前(通常 2 岁左右)开始 rhGH 治疗是有益的。rhGH 治疗对改善 Prader-Willi 综合征患儿的生长发育、体成分、脂肪利用等多方面有显著效果。但在 rhGH 治疗的同时, 仍应强调饮食控制、生活方式干预等综合治疗^[9]。

Prader-Willi 综合征患儿易发生扁桃体肥大、腺样体肥大、上气道梗阻, 重度肥胖患儿可能并发严重的呼吸功能障碍而致死。在 rhGH 治疗前, 尤应注意检查口咽部、监测呼吸睡眠等相关检查^[17]。

rhGH 治疗并没有增加患儿胰岛素抵抗的危险性, 但特别肥胖或体重快速增加的患儿, 发展成糖尿病的危险性增加。

严重肥胖、未控制的糖尿病、未控制的严重阻塞性睡眠呼吸暂停、活动性肿瘤、活动性精神病禁用 rhGH^[9]。

六、Noonan 综合征^[18]

Noonan 综合征是一种相对常见、多发先天畸形的综合征。国外患病率 1/1000 ~ 1/2500 活产婴, 男女发病均等。主要临床表现为: 生长落后、特殊的面部特征、骨骼畸形、先天性心脏病。80% Noonan 综合征伴有先天性心脏病, 以右心系统病变为主, 如肺动脉狭窄、肥厚型心肌病等。患儿的染色体核型分析正常。目前已经报道的基因异常涉及 PTPN11、KRAS、NRAS、SOS1、RAF1、BRAF、SHOC2 等。

Noonan 综合征患儿出生时, 身高和体重正常。生后出现生长发育迟缓, 青春期发育延迟, 无青春期生长突增。Noonan 综合征患儿 GH-IGF1 轴功能报道不一, 37% ~ 45% 的患儿出现生长激素缺乏, 也有患儿出现生长激素神经分泌功能障碍或生长激素分泌正常。IGF1 水平通常较低, PTPN11 突变的患儿水平更低。Noonan 综合征生长落后机制不明, 可能与 SHP2 负向调控 GHR- JAK2- STAT 5 信号通路有关, 也有研究认为 PTPN 11 功能获得性突变可引起部分生长激素在受体后水平不敏感。

有报道 Noonan 综合征患儿经 rhGH 治疗后出现心室肥大、肥厚型心肌病、心律失常等。因此, 在 rhGH 治疗前及治疗过程中均应注意心脏彩超和心电图检查。

七、其他

此外, 有临床资料显示中枢性早熟、先天性肾上腺皮质增生症、先天性甲状腺功能减低症患儿经原发病治疗后, 出现持续生长落后、预测成人身高明显受损(男孩 < 160 cm;

女孩 < 150 cm) 的患者应用 rhGH 治疗可改善生长情况, 但尚需更多循证医学依据, 不作为常规推荐^[19-21]。

基因重组人生长激素的治疗方案

一、治疗剂量和方法

rhGH 治疗可有效提高矮身材患儿的生长速率、最终成人身高。治疗效果具有剂量依赖效应且存在个体差异^[22], 不同疾病的起始治疗剂量亦有所不同。参考美国 FDA、EMEA 以及 Lawson Wilkins 儿科内分泌学会的诊疗共识^[3-9], 建议目前 rhGH 治疗剂量如表 1 所示。

表 1 rhGH 的治疗剂量

疾病	$\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$	$\text{U}/(\text{kg} \cdot \text{d})$
生长激素缺乏症		
儿童期	25 ~ 50	0.075 ~ 0.15
青春期	25 ~ 70	0.075 ~ 0.2
Turner 综合征	50	0.15
Prader ~ Willi 综合征	35 ~ 50	0.10 ~ 0.15
小于胎龄儿	35 ~ 70	0.1 ~ 0.2
特发性矮身材	43 ~ 70	0.125 ~ 0.2

rhGH 治疗应采用个体化治疗, 宜从小剂量开始, 最大量不宜超过 0.2 U/(kg · d)。小于胎龄儿存在一定程度的 GH 抵抗, rhGH 治疗剂量高于其他病种; 青春期 rhGH 治疗剂量高于青春期前的剂量。在治疗过程中, 宜根据生长情况以及生化检测结果等适时进行剂量调整。

采用每周 6 ~ 7 d 给药方式, 于睡前 30 min 皮下注射。

常用注射部位为大腿中部外侧, 也可选择上臂或腹壁等处。1 个月内不要在同一部位注射 2 次, 两针间距 1.0 cm 左右, 以防短期重复注射导致皮下组织变性, 影响疗效。

二、基因重组人生长激素的种类

rhGH 的生物合成技术有两种, 一种是细菌(原核)重组, 另一种是哺乳动物细胞(真核)重组。目前国内外 rhGH 多采用大肠杆菌分泌型基因表达技术合成, 其氨基酸含量、序列及蛋白质结构与天然生长激素相同。

国内 rhGH 制剂有冻干粉针剂和水剂, 长效 rhGH 制剂已完成临床试验。

三、基因重组人生长激素治疗疗程

rhGH 治疗疗程视病情需要而不同。来自 NCGS 大样本长期 rhGH 治疗的人群数据^[23]表明开始治疗的年龄越小, 疗效越好; 身高 SDS 随着治疗时间的延长而不断改善, 治疗时间越长, 身高 SDS 的改善越显著。为改善成年身高, 应至少治疗 1 年以上。

四、基因重组人生长激素治疗效果的评价

rhGH 的治疗剂量、开始治疗的年龄、rhGH 的治疗疗程、治疗时身高、患者的骨龄、治疗的依从性、GH 受体及受体后转导途径的效能等均影响 rhGH 的疗效。开始治疗的年龄与疗效呈负相关; rhGH 剂量、治疗时身高、疗程、父母平均身高、骨龄、rhGH 治疗第一年的反应与疗效呈正相关。其中靶

身高和第一年身高增长是影响 rhGH 疗效的最主要因素^[5,24-26]。

rhGH 短期治疗效果评价指标:以身高 SDS 的变化为最好,生长速率、生长速率 SDS 或年生长速率变化可供参考。

rhGH 治疗第一年有效反应的指标为^[5,24]:①身高 SDS 增加 0.3~0.5 以上;②生长速度较治疗前增加 >3 cm/年;③生长速率 SDS >1。

长期治疗效果评价指标:成人身高 SDS、成人身高 SDS 与 rhGH 开始治疗时身高 SDS 的差值、成人身高与预测身高的差值、成人身高与遗传靶身高的差值。

五、基因重组人生长激素治疗过程中剂量的调整

临床通常根据病种、体重、青春期状态选择初始治疗剂量。在治疗过程中, rhGH 剂量调整的策略有:①根据体重-调节剂量;②根据治疗反应;③根据性发育状态;④根据生长预测模型(目前研究结果不同,尚未有统一的生长预测模型);⑤根据血清 IGF1 水平调整剂量^[4,7]。

IGF1 水平是评价 rhGH 安全性和依从性的主要指标。研究显示 IGF1 水平与短期的身高增加有相关性,但血清 IGF1 是否可作为判定 GH 治疗反应的指标还未在长期研究中得到证实^[26]。在治疗过程中应维持 IGF1 水平在正常范围内。在依从性较好的情况下,若生长情况不理想,且 IGF1 水平较低,可在批准剂量范围内增加 rhGH 剂量;在最初治疗 2 年后,若血清 IGF1 水平高于正常范围,特别是持续高于 2.5 SDS,可考虑减量或停药^[5]。同时也应注意,在治疗的最初 6~12 个月,依从性好,且治疗剂量合适的情况下,若生长速率未增加,血清 IGF1 水平未增加,通常提示继续 rhGH 治疗是无效的。需进一步评价诊断是否正确,应注意排除生长激素不敏感综合征或 IGF1 缺乏或其受体缺陷等,二者对外源性生长激素治疗均无反应^[27]。

基因重组人生长激素治疗监测

应用 rhGH 治疗的患儿应定期在儿科内分泌门诊监测治疗的有效性和安全性。主要监测内容为:生长发育指标、实验室检查指标、不良反应等^[3,9]。具体监测指标见表 2。

此外,对 GHD 患儿还应注意监测肾上腺皮质功能,器质性生长激素缺乏症患儿应注意复查垂体磁共振。Prader-Willi 综合征患儿还应注意监测腰围、皮褶厚度、血脂水平、肝脏 B 超等^[4,9]。

在注重监测治疗效果的同时,整个治疗过程中还应特别强调安全性的监测。每次随访,均应注意检查是否有不良反应发生。rhGH 治疗总体不良反应的发生率低于 3%,目前报道 rhGH 治疗的相关不良反应有良性颅高压、糖代谢的影响、甲状腺功能低下、股骨头滑脱、脊柱侧弯、诱发肿瘤的可能性、色素痣、手脚变大等。注射局部红肿及皮疹并不常见,中耳炎、胰腺炎、男性乳腺发育等亦有少数报道^[29,28-31]。

1. 良性颅高压:良性颅高压通常发生在治疗的最初几个月,60% 发生在开始治疗 6 个月左右,也有 22% 发生在治疗 2 年后。在器质性生长激素缺乏症、Turner 综合征、慢性

肾功能不全患者中发生率较高。主要表现为:头痛、视力变差、恶心或呕吐等。

表 2 rhGH 治疗过程中的监测指标及监测频率

监测指标	监测频率
生长发育指标	
身高、体重、性发育情况	每 3 个月
生长速率	每 3 个月
身高 SDS	每 6 个月~1 年
实验室检查指标	
甲状腺功能	每 3 个月 若治疗过程中生长速率降低,及时复查
血清 IGF1、IGBP3	每 3~6 个月
空腹血糖、胰岛素	每 3 个月 若出现空腹血糖受损,及时进行糖耐量试验
肝肾功能、肾上腺皮质功能、HbA1c 等	每 6~12 个月或根据病情
骨龄	每 12 个月 青春期,必要时可半年复查
垂体 MRI	GHD 首诊后未即刻用药或停药后再次用药的患儿,若间隔 1 年以上,需复查头颅 MRI
安全性监测	
不良反应	每 3 个月以及每次就诊
其他	根据患儿病情而定

良性颅高压通常是可逆性的,停药或减少剂量后,症状会消失。症状重的必要时可采取降颅压措施,如给予小剂量的脱水剂或利尿剂等。

2. 甲状腺功能低下:rhGH 治疗初数月内甚至治疗 1 年后,部分患儿可出现甲状腺功能低下。

治疗前需全面评价甲状腺功能,排除中枢性甲低,甲状腺炎。若合并甲状腺功能低下, rhGH 治疗前,需调整甲状腺功能至正常,再开始 rhGH 治疗。在治疗过程中注意监测,每 3 个月复查甲状腺功能,若出现游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)水平低于正常,考虑左旋甲状腺素治疗,并根据血清 FT3、FT4、促甲状腺激素水平进行剂量调整。

3. 糖代谢异常:NCGS 和 KIGS 的数据^[28-29]表明 rhGH 治疗并不增加 1 型糖尿病的患病率,但 rhGH 长期治疗可降低胰岛素敏感性,增加胰岛素抵抗。部分患者出现空腹血糖受损、糖耐量受损,但多为暂时可逆的,极少发展为糖尿病。绝大多数患儿在 rhGH 治疗中血糖维持在正常范围。

遗传因素、糖尿病、高血脂等代谢性疾病家族史,是糖代谢异常的高危因素。特别是 Turner 综合征、Prader-Willi 综合征、小于胎龄儿为发生 2 型糖尿病的高危人群,此类患儿接受 rhGH 治疗后发生 2 型糖尿病的风险远高于正常人群,应根据病情权衡利弊,在充分知情同意的前提下决定是否进行 rhGH 治疗,并在治疗过程中密切监测患儿糖代谢相

关指标。

所有患儿在 rhGH 治疗前均应筛查空腹血糖、胰岛素;对筛查异常者进行口服糖耐量试验,排除糖耐量异常和糖尿病;治疗起始阶段每 3 个月监测糖代谢指标(空腹血糖及胰岛素,必要时餐后 2 h 血糖及胰岛素、HbA1c 等)。

4. rhGH 治疗和肿瘤(新发肿瘤、肿瘤复发、继发肿瘤):GH-IGF₅ 为有丝分裂促进剂,除对正常组织有增殖效应外,还参与多种肿瘤的发生、发展过程,并影响肿瘤的生物行为。流行病学研究发现,血清 IGF1 水平升高与乳腺癌、前列腺癌等相关。因此引起人们对 rhGH 与肿瘤相关性的担忧。

目前来源于国外几大数据库(NCCS、KICS、OZGROW)的治疗资料^[28-31]显示 rhGH 治疗不会增加无肿瘤患者新发恶性肿瘤(如白血病、中枢神经系统肿瘤或颅外恶性肿瘤等)的发生风险。对肿瘤已治愈者,目前的数据未能表明 rhGH 治疗会增加肿瘤的再发风险。rhGH 治疗也不影响脑肿瘤、颅咽管瘤、白血病的复发。首次肿瘤为白血病和中枢神经系统肿瘤者,rhGH 治疗发生继发肿瘤的风险增加。但随着随访时间的延长,因使用 rhGH 使继发肿瘤发生风险增加的程度越来越小,对此尚有有必要进行继续监测。

已有资料显示^[28-31],rhGH 治疗患者中,肿瘤新发、复发和继发的发生率在器质性生长激素缺乏症(OGHD)较高,其次是慢性肾功能不全、Turner 综合征。绝大多数肿瘤复发在最初 2 年内,所以不提倡颅部肿瘤在放疗后 2 年内进行 rhGH 治疗,且在给予 rhGH 治疗前以及治疗过程中应仔细监测肿瘤进展或复发迹象。

为规避肿瘤的发生风险,在 rhGH 治疗前,所有患儿均应详细询问病史、规范诊治、完善各项检查。对患肿瘤并正接受治疗的患儿,禁用 rhGH 治疗。有肿瘤既往史的儿童,综合考虑肿瘤恶性程度、进展状态,慎用 rhGH 治疗。无肿瘤既往史儿童,应了解患儿是否有肿瘤家族史,尤其是有遗传倾向的肿瘤家族史如消化道肿瘤(结肠癌)。如必要可实验室检查肿瘤相关指标(如 CEA、CA242、AFP、β-HCG 等)。

治疗前常规检查头颅 MRI,首诊后未即刻用药的患者,或停药后再次用药的患者,如果间隔 1 年及以上,需复查头颅 MRI。在治疗过程中严密随访,每 3~6 个月复查时,应注意视野、视力的改变,颅内压升高症状等。

5. 骨骼改变:股骨头滑脱、脊柱侧弯、手脚变大等。

骨骼改变是由于生长过快所致,而非 rhGH 的直接不良反应。

股骨头滑脱多在生长速度过快、肥胖、性腺功能低下、甲低、甲旁亢等患者中发生。来源于数据库的资料显示,在器质性 GHD、Turner 综合征应用 rhGH 治疗的患者中,股骨头滑脱发生率高于其他治疗患者。因此,治疗前对可疑患儿应进行骨盆 X 线检查;治疗期间不鼓励患儿进行剧烈运动,并严密随访患儿有无出现跛行、髋关节或膝关节疼痛等^[28-31]。

特发性脊柱侧凸的发病机制不明,在 Turner 综合征以及 Prader-Willi 综合征患者中患病率高于一般人群^[9,32]。因此对此类患儿在治疗前及治疗过程中宜常规监测有无脊柱侧

凸发生。若程度较轻,可及时与整形外科合作。

手脚变大多见于 Turner 综合征、治疗剂量较大、治疗开始时间偏晚,已至青春发育期后期的儿童^[32-33],未经治疗的 Turner 综合征患儿躯干、手、脚相对较大,肩及骨盆较宽。rhGH 治疗过程中,随着身高的增长,手脚相应变大。可能是 Turner 综合征患儿自然病程的表现,也可能与应用大剂量的 rhGH 有关。

6. 色素痣:有研究报道应用 rhGH 治疗导致色素痣增加,但随后更多的研究认为 rhGH 治疗不会导致色素痣的增加,不会引起皮肤癌的发病风险增高^[34]。色素痣的发生与 HMB-45 有关。Turner 综合征患者的色素痣与 rhGH 治疗疗程无关。

7. 病死率:近期两项关于病死率的研究结论不同^[35-36]。法国研究发现,接受 rhGH 治疗的儿童成年后病死率增加,特别是接受高剂量 rhGH 治疗与死亡率相关^[35]。骨肿瘤、循环系统疾病、蛛网膜下腔出血、脑出血相关的病死率增加,总体肿瘤相关的病死率未增加。欧洲国家的相关研究^[36]则显示出不同的结果,76% 的死亡是意外死亡或自杀,未见因肿瘤或心血管疾病死亡的病例,rhGH 治疗并不增加病死率。

目前的研究不能证实儿童期 rhGH 治疗与成年后病死率增加有因果关系。但在治疗时应注意不要超剂量应用 rhGH 治疗,长期治疗的患儿还应注意监测血常规、凝血功能、心血管疾病等相关指标。

Prader-Willi 综合征患者应用 rhGH 治疗有出现死亡报道,多见于极度肥胖的患者,死亡原因为呼吸系统问题以及意外等。但因缺乏 Prader-Willi 综合征的自然病死率报道,目前资料尚未证实与 rhGH 治疗有关^[9,17]。对于重度肥胖、不能控制的体重增加、胃食管反流,呼吸道保护作用差、存在呼吸系统问题,特别是上气道梗阻的 Prader-Willi 综合征患儿,应慎用 rhGH 治疗。

8. 其他:文献报道的其他不良反应,如肾上腺皮质功能不全、胰腺炎、男性乳腺发育等虽较少发生,但亦应引起警惕^[28-29]。

基因重组人生长激素治疗停药指征

一、生长激素缺乏症

为改善身高,GHD 患儿的 rhGH 疗程宜长,可持续至身高满意或骨骺融合。

过渡期:30%~50% 的 GHD 患儿成人后生长激素缺乏状态仍持续存在,发展为成人 GHD。有 rhGH 治疗史的患者一般需停用 rhGH 1~3 个月再进行 GH 分泌功能评价,但儿童期有多垂体功能低下、GH 合成遗传缺陷、严重器质性 GHD 可不必再进行 GH 功能评价,即可诊断。一旦成人 GHD 诊断确立,为改善脂代谢紊乱、骨代谢异常、心功能等,应继续 rhGH 治疗,但治疗剂量较小:男性 0.6 U/d,女性 0.9 U/d,老年患者 0.3 U/d^[37]。

二、特发性矮身材

关于 ISS 治疗的停药指征目前有不同观点:①治疗达到

近似成人身高后应停药,即生长速率 < 2 cm/年,和(或)男孩骨龄 > 16 岁,女孩骨龄 > 14 岁。②治疗后身高达正常成人身高范围内 (> -2 SDS) 可终止治疗。③其他因素影响疗程,如家长满意度、经济原因等^[6]。

三、小于胎龄儿

对 rhGH 治疗有效的患儿不主张在用药 2~3 年即停药,因可能出现生长减速而不能改善成年身高^[6]。小于胎龄儿患儿生长速率 < 2 cm/年,可考虑停药。

四、Turner 综合征

Turner 综合征患儿已获得满意身高或骨龄 ≥ 14 岁、生长速率 < 2 cm/年,可考虑停药^[8]。

五、Prader-Willi 综合征

Prader-Willi 综合征患儿的停药时间具有争议。有学者认为 Prader-Willi 综合征治疗应持续至达到或接近成人身高,但会出现肾上腺功能早现和肥胖,导致生长板过早融合。Prader-Willi 综合征成人期应用 rhGH 可改善体成分、脂代谢等,剂量通常较小, $0.3 \sim 0.6$ U/d^[9]。

基因重组人生长激素与其他药物联合应用

一、蛋白同化类固醇激素

蛋白同化激素与 rhGH 合用可用于男性体质性青春期发育迟缓、部分 Turner 综合征的治疗。

有研究表明,氧雄龙(oxandrolone)可短期增加生长速率。小剂量睾酮可短期促进线性增长,对骨龄影响较小,不会因导致骨龄加速而影响成年身高。两种药物对身高落后 > -2.5 SDS 男性体质性青春期发育迟缓患儿均有帮助^[5]。

Turner 综合征如开始应用 rhGH 较晚(9~12 岁以上),或者 8 岁以上开始治疗的患儿,但身高仍低于正常女性生长曲线的第 5 百分位数,氧雄龙和 rhGH 联合应用可更好地促进生长。8 岁以下 Turner 综合征患儿禁用氧雄龙治疗^[8]。

国内通常应用氧雄龙 < 0.05 mg/(kg·d) 或司坦唑醇(stanozolol,康力龙) $0.025 \sim 0.05$ mg/(kg·d) 可提高生长速率,不会导致骨龄加速。氧雄龙治疗的过程中,应注意潜在的不良反应,如阴蒂肥大、男性化、葡萄糖不耐受、远期肝毒性等。

二、芳香化酶抑制剂

芳香化酶抑制剂通过抑制雌激素产生,延缓骨龄进程而有利于身高增长。

有文献^[38-39]报道男性 ISS 患儿应用芳香化酶抑制剂后预测身高增加,但缺乏成年身高资料,长期应用的有效性和安全性有待证实。目前无证据证实该药可用于女性 ISS 治疗。rhGH 与芳香化酶抑制剂联合应用 2 年以上可显著延缓骨龄进程而增加预测成年身高,但仍需远期随访,目前仍限于临床研究阶段,不推荐常规应用。

三、促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)缓释剂

ISS 患儿青春期开始时,若预测身高 < -2.0 SDS,可考虑与 GnRHa 合用,GnRHa 和 rhGH 联合应用 3 年以上可能有一定价值。但长期应用的有效性和安全性尚有待观察。

目前不推荐常规应用^[40]。

对于青春发育(正常或早发育)开始时预测身高不足的矮小儿童,不主张单独应用 GnRHa。单独应用 GnRHa 对 ISS 男孩和女孩的终身高均影响较小而不肯定。单独应用 GnRHa 治疗可能短期内对骨密度产生负面影响以及因青春期延迟而产生心理发育影响^[40]。

结 语

严格掌握 rhGH 治疗的适应证以及各种适应证的治疗方案,熟悉在治疗过程中有可能出现的不良反应,才能保证治疗的有效性、安全性,做到 rhGH 临床规范应用。

(梁雁 整理)

参加本建议审定人员(以姓氏笔画为序):于宝生 马华梅 卢忠启 叶军 巩纯秀 刘戈力 刘丽 杜敏联 李辉 李嫔 杨艳玲 何玺玉 辛颖 张知新 陈志红 罗小平 罗飞宏 顾学范 倪桂臣 梁雁 梁黎 熊丰

参 考 文 献

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 对基因重组人生长激素在临床应用的建议. 中华儿科杂志, 1999, 37: 234.
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南. 中华儿科杂志, 2008, 46: 428-430.
- [3] US Food and Drug Administration. www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/03Jul_PL/Humatrope_PI.pdf
- [4] Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. J Pediatr, 2003, 143: 415-421.
- [5] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93: 4210-4217.
- [6] Clayton P E, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the international societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92: 804-810.
- [7] Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients - 2009 update. Guidelines for Use of Growth Hormone in Clinical Practice. Endocr Pract, 2009, 15: 1-29.
- [8] Saenger P, Wikland KA, Conway GS, et al. Recommendations for the diagnosis and management of turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86: 3061-3069.
- [9] Deal CL, Tony M, Höybye C, et al. Growth hormone research society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in prader-willi syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2013 [Epub ahead of print]
- [10] 魏虹, 梁雁, 王慕逊. 矮小儿童的生长激素-胰岛素样生长因子轴功能的检查. 中华儿科杂志, 2005, 43: 99-103.
- [11] Wit JM, Clayton PE, Rogol AD, et al. Idiopathic short stature: Definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. Growth Horm IGF Res, 2008, 18: 89-110.
- [12] Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, et al. Controversies in the

- definition and treatment of idiopathic short stature (ISS). *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2009,1:105-115.
- [13] Rapaport R. Growth and growth hormone in children born small for gestational age. *Growth Hormone IGF Res*,2004,14:S3-S6.
- [14] Gibson AT, Carney S, Cavazzoni E, et al. Neonatal and postnatal growth. *Horm Res*,2000,53:42-49.
- [15] Rich-Edwards J. Epidemiology of the fetal origins of an adult disease: cohort studies of birth weight and cardiovascular disease//Langley-Evans SC. *Frontiers in nutritional sciences: fetal nutrition and adult disease*. Cambridge, MA: CAB International Press,2004; 87-104.
- [16] Kim JW, Cho EH, Kim YM, et al. Detection of cryptic Y chromosome mosaicism by coamplification PCR with archived cytogenetic slides of suspected Turner syndrome. *Exp Mol Med*, 2000,32:38-41.
- [17] Colmenares A, Pinto G, Taupin P, et al. Effects on growth and metabolism of growth hormone treatment for 3 years in 36 children with Prader-Willi syndrome. *Horm Res Paediatr*, 2011,75:123-130.
- [18] Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*, 2010,126:746-759.
- [19] Volta C, Regazzi C, Ndaka J, et al. Combined therapy with luteinizing hormone releasing hormone agonist (LHRHa) and growth hormone (GH) in central precocious puberty. *Acta Biomed*, 2005,76:73-78.
- [20] Longui CA, Kochi C, Calliari LE, et al. Near-final height in patients with congenital adrenal hyperplasia treated with combined therapy using GH and GnRHa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011,55:661-664.
- [21] Wong K, Levitsky LL, Misra M. Predictors and growth consequences of central hypothyroidism in pediatric patients receiving recombinant human growth hormone. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010, 23:451-461.
- [22] Keni J, Cohen P. Optimizing growth hormone dosing in children with idiopathic short stature. *Horm Res*, 2009,71:70-74.
- [23] Kemp SF, Kuntze J, Attie KM, et al. Efficacy and safety results of long-term growth hormone treatment of idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*,2005,90:5247-5253.
- [24] Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature. *Horm Res*, 2007, 68: 53-62.
- [25] Bryant J, Baxter L, Cave CB, et al. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 18:CD004440.
- [26] Cohen P, Rogol AD, Howard CP, et al. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92:2480-2486.
- [27] Dattani M, Preece M. Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment. *Lancet*,2004, 363: 1977-1987.
- [28] Bell J, Parker KL, Swinford RD, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95:167-177.
- [29] Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, et al. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res*,2006,65:153-159.
- [30] Karavitaki N, Warner JT, Marland A, et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2006, 64: 556-560.
- [31] Kemp SF. Growth hormone treatment of idiopathic short stature: History and demographic data from the NCGS. *Growth Hormone IGF Res*, 2005, 15: S9-S12.
- [32] Davenport ML, Sabine MPF. de Muinck Keizer-Schrama. Growth and growth hormone treatment in Turner syndrome. *Int Congr Ser*, 2006, 1298: 33-41.
- [33] Kjellberg H, Wikland KA. A longitudinal study of craniofacial growth in idiopathic short stature and growth hormone-deficient boys treated with growth hormone. *Eur J Orthod*, 2007,29: 243-250.
- [34] Zvulunov A, Wyatt DT, Laud PW, et al. Lack of effect of growth hormone therapy on the count and density of melanocytic naevi in children. *Br J Dermatol*,1997,137 :545-548.
- [35] Carel JC, Ecosse E, Landier F, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012,97:416-425.
- [36] Säwendahl L, Maes M, Albertsson-Wikland K, et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, The Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012 ,97 :E213-E217.
- [37] Cook DM, Yuen KC, Biller BM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone-deficient adults and transition patients -2009 update. *Endocr Pract*, 2009,15:1-29.
- [38] Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93: 823-831.
- [39] Dunkel L. Update on the role of aromatase inhibitors in growth disorders. *Horm Res*, 2009,71: 57-63.
- [40] Yanovski JA, Rose SR, Municchi G, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature. *N Engl J Med*, 2003,348:908-917.

(收稿日期:2013-04-18)

(本文编辑:江澜)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

欢迎浏览中华儿科杂志网站新增栏目“现刊目次”

中华儿科杂志网站上增设了“现刊目次”栏目,每月将即将出版的最新一期《中华儿科杂志》的目次以及论著类稿件的中英文摘要,在出刊前 10 天放入栏目,欢迎读者登陆网站(<http://www.cmaped.org.cn>)浏览,提前了解我刊最新出

版信息。网站还设有编读往来栏目“联系我们”,欢迎读者、作者给我们留言,对我们刊出的内容提出宝贵意见。

本刊编辑部