

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.053

生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗前后维生素 D 水平的变化及其预后影响因素分析*

齐雪 任婷婷[△] 常侨 王彦华 李兆坤

(西安医学院第二附属医院儿科 陕西 西安 710038)

摘要 目的: 分析生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗前后维生素 D 水平的变化及其预后影响因素。**方法:** 选择 2020.2-2023.2 期间收治的 80 例生长激素缺乏症患者,予以重组人生长激素治疗。比较相关指标并分析预后影响因素。**结果:** 生长激素缺乏症患者治疗后身高、身高标准差积分、生长速率均较治疗前增大($P<0.05$);生长激素缺乏症患者治疗后血清 IGF-1、IGF-BP-3 表达水平均较治疗前升高($P<0.05$);生长激素缺乏症患者治疗后血清 25(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 表达水平均较治疗前升高($P<0.05$);经单因素和多因素 Logistic 回归分析,治疗前生长速率、治疗前骨龄成熟度、母体孕期合并症均是生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗后预后的独立影响因素($P<0.05$)。**结论:** 生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗的促生长效果确切,有助于促进维生素 D 的代谢,但预后受治疗前生长速率、治疗前骨龄成熟度和母体孕期合并症的影响。

关键词: 生长激素缺乏症;重组人生长激素;维生素 D

中图分类号: Q57;Q56 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2024)22-4376-03

Growth Hormone Deficiency Role of Recombinant Human Growth Hormone Treatment before and after the Change of the Vitamin D Levels and Its Prognostic Factors Analysis*

QI Xue, REN Ting-ting[△], CHANG Qiao, WANG Yan-hua, LI Zhao-kun

(Department of Pediatrics, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the changes of vitamin D levels and prognostic factors in children with growth hormone deficiency before and after treatment with recombinant human growth hormone. **Methods:** 80 children with GH deficiency admitted during 2020.2-2023.2 were selected for recombinant human GH therapy. Compare relevant indicators and analyze prognostic factors. **Results:** The height, height standard deviation score and growth rate of children with GH deficiency increased compared with those before treatment ($P<0.05$); The serum expression levels of IGF-1 and IGFBP-3 in children with GH deficiency increased compared with those before treatment ($P<0.05$); Serum 25 (OH) D₃, 1, 25-(OH)₂ D₃ was increased compared with that before treatment ($P<0.05$); After the univariate and multivariate Logistic regression analysis, Pre-treatment growth rate, bone age maturity, and maternal pregnancy comorbidities were all independent factors for outcomes in children with GH deficiency ($P<0.05$). **Conclusion:** The growth-promoting effect of recombinant human growth hormone treatment helps to promote the metabolism of vitamin D, but the prognosis is influenced by pre-treatment growth rate, pre-treatment bone age maturity and maternal pregnancy comorbidities.

Key words: Growth hormone deficiency; Recombinant human growth hormone; Vitamin D

Chinese Library Classification(CLC): Q56; Q57 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4376-03

前言

生长激素缺乏症是一种因下丘脑-脑垂体-胰岛素样生长因子轴功能障碍导致的矮小症,主要以身材矮小和生长迟缓为临床表现^[1]。临床采用重组人生长激素治疗生长激素缺乏症,具有一定疗效,但患儿预后存在明显个体差异性^[2]。对此,明确生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗后预后的影响因素,具有重要的临床意义,目的是尽早识别高危因素,及时予以相

应的临床干预,以进一步改善预后。然而迄今为止,临床关于生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗后预后影响因素的临床研究鲜有报道。基于此,本研究分析生长激素缺乏症患者行重组人生长激素治疗前后维生素 D 水平的变化及其预后影响因素,旨在为改善患儿的治疗方案,提高治疗水平提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

* 基金项目:国科金青年培育项目(24KY0104)

作者简介:齐雪(1991-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童呼吸神经内分泌,E-mail:qx139918@126.com

[△] 通讯作者:任婷婷(1986-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童呼吸神经内分泌,E-mail:441333512@qq.com

(收稿日期:2024-06-22 接受日期:2024-07-20)

选择我院在 2020.2-2023.2 期间收治的 80 例生长激素缺乏症患儿,男 46 例、女 34 例;年龄 4-13 岁,平均 (8.96 ± 1.42) 岁;纳入标准:身高<同性别且同年龄正常发育儿童平均身高-2SD;生长速率 <4 cm/年;骨龄落后实际年龄超过 2 岁;经生长激素激发分泌试验后血清生长激素表达水平 <10 $\mu\text{g/L}$;处于青春发育前期,甲状腺功能正常。排除标准:患有遗传代谢性疾病、染色体畸形者;合并其他内分泌激素异常者;已接受重组人生长激素治疗者或对重组人生长激素治疗存在禁忌证者;中重度营养不良者;智力发育异常者。

1.2 治疗方法

所有患者均予以重组人生长激素(长春金赛药业,15 IU/5 mg/1.5 mL/瓶,2023154)治疗,根据 0.15 IU/kg 计算治疗剂量,每日 1 次,于睡前 0.5 h 皮下注射,持续治疗 1 年后评估疗效。

1.3 观察指标

在治疗前及治疗结束后 1 d,记录患儿的身高、身高标准差积分、生长速率、体质指数、骨龄/实际年龄比值,使用酶联免疫吸附法检测血清生长因子 [IGF-1、IGFBP-3]、25(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 表达水平。

1.4 疗效判断标准

以患儿的身高、身高标准差积分、生长速率均改善,接近或达到同性别同年龄且正常发育的健康儿童水平,作为有效依据^[9];根据治疗效果,分为有效组和无效组。比较两组性别、年龄、身高、生长速率、骨龄成熟度、身高标准差积分、喂养史、生长激素峰值、窒息史、出生体质量、早产、母体孕期合并症,使用单因素和多因素 Logistic 回归分析预后影响因素。

1.5 统计学方法

采用 SPSS23.0 软件对两组计量资料的差异性分析使用 *t* 检验;两组计数资料的差异性比较使用 χ^2 检验;若 $P<0.05$,可判断为差异显著。

2 结果

2.1 身高、身高标准差积分、生长速率、体质指数、骨龄/实际年龄比值比较

生长激素缺乏症患儿治疗后身高 $[(136.25 \pm 14.58)$ vs (125.42 ± 12.52) cm]、身高标准差积分 $[(-1.71 \pm 0.33)$ vs (-2.72 ± 0.56) cm]、生长速率 $[(10.01 \pm 1.56)$ vs (3.81 ± 1.12) cm/年]均较治疗前增大($P<0.05$)。

2.2 治疗前后血清 IGF-1、IGFBP-3 表达水平比较

生长激素缺乏症患儿治疗后血清 IGF-1 $[(186.47 \pm 32.06)$ vs $(109.52 \pm 25.42)]$ 、IGFBP-3 $[(1028.81 \pm 124.68)$ vs $(415.52 \pm 56.73)]$ 表达水平均较治疗前升高($P<0.05$)。

2.3 治疗前后血清 25(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 表达水平比较

生长激素缺乏症患儿治疗后血清 25(OH)D₃ $[(55.61 \pm 7.84)$ vs $(24.52 \pm 3.29)]$ 、1,25-(OH)₂D₃ $[(68.57 \pm 8.71)$ vs $(32.52 \pm 4.23)]$ 表达水平均较治疗前升高($P<0.05$)。

2.4 生长激素缺乏症患儿预后影响因素的单因素分析

经重组人生长激素治疗后有效 61 例、无效 19 例;治疗前生长速率、治疗前骨龄成熟度、母体孕期合并症与生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗后预后有关($P<0.05$)。

2.5 生长激素缺乏症患儿预后影响因素的多因素 Logistic 回归

分析

治疗前生长速率、治疗前骨龄成熟度、母体孕期合并症均是生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗后预后的独立影响因素($P<0.05$)。

3 讨论

生长激素缺乏症对患儿生长发育的影响不容忽视,可进一步造成患儿生活质量降低,甚至继发心理问题^[9]。本研究结果显示:生长激素缺乏症患儿治疗后身高、身高标准差积分、生长速率均较治疗前增大($P<0.05$);提示生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗的促生长效果确切,且对患儿的骨龄成熟度和体重并不明显影响。

本研究还发现生长激素缺乏症患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3 表达水平均较治疗前升高,与 Yuan^[9]等的研究结果相符,鉴于 IGF-1 和 IGFBP-3 均可介导儿童生长发育和细胞生长分化过程,由此说明了重组人生长激素促进生长激素缺乏症患儿身高生长,与其提高机体 IGF-1 和 IGFBP-3 的表达水平有关。大量研究认为,随着生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗时间的延长,患儿机体的骨体积、骨矿物质密度均随之增大^[9]。由此推测,重组人生长激素很可能通过影响生长激素缺乏症患儿机体维生素 D 表达水平,提高骨矿物质的含量,进一步促进生长发育。本研究结果可知,生长激素缺乏症患儿治疗后血清 25(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃ 表达水平均较治疗前升高,与郭莹^[9]等的研究结果相符,提示生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗,有助于促进维生素 D 的代谢。原因为:重组人生长激素通过胰岛素样生长因子 1 作用于肝脏线粒体,增强肾脏的 1 α -羟化酶活性,造成机体钙和磷相对不足,进而诱导维生素 D 活化^[8,9]。鉴于维生素 D 缺乏是影响生长激素缺乏症患儿生长迟缓的另一重要因素,而本研究结果提示重组人生长激素治疗有助于改善患儿的维生素 D 代谢,由此进一步验证了重组人生长激素治疗生长激素缺乏症的可行性。

重组人生长激素在生长激素缺乏症治疗领域得到广泛应用,能够有效地减小内源性生长激素缺乏造成的影响,进一步促进骨骼和躯体的生长,但仍有部分患儿的治疗效果并不理想^[10,11]。基于笔者的临床实践,认为在重组人生长激素治疗生长激素缺乏症的过程中,有必要及早识别患儿预后的影响因素,提前予以针对性临床干预,以增加患儿的临床获益。本研究使用单因素和多因素 Logistic 回归分析患儿预后的影响因素,结果显示:治疗前生长速率、治疗前骨龄成熟度、母体孕期合并症均是生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗后预后的独立影响因素($P<0.05$)。分析原因,考虑如下:生长激素缺乏症患儿治疗前生长速率过低,预示着其生长潜能降低,生长发育更缓慢,故获得理想预后的难度较大;治疗前骨龄成熟度越低,则骨增长速度偏慢,越不利于骨增长;一旦母体孕期发生合并症,必然影响胎儿的发育及其骨龄成熟度,可在一定程度上影响机体后续的生长发育^[12,13]。

综上所述,生长激素缺乏症患儿行重组人生长激素治疗的促生长效果确切,有助于促进维生素 D 的代谢,但预后受治疗前生长速率、治疗前骨龄成熟度和母体孕期合并症的影响。

表 1 生长激素缺乏症患儿预后影响因素的单因素分析[n(%)]
Table 1 Univariate analysis of prognostic factors in children with GH deficiency [n(%)]

Factor	Effective group (61 cases)	Invalid group (19 cases)	χ^2	P	
Gender	Male	36(59.02)	10(52.63)	0.242	0.623
	Female	25(40.98)	9(47.37)		
Age	>9	24(64.86)	8(42.11)	0.415	0.584
	≤9	37(35.14)	11(57.89)		
Height before treatment	>120 cm	30(49.18)	10(52.63)	0.420	0.564
	≤120 cm	31(50.82)	9(47.37)		
Growth rate before treatment	>3 cm/year	37(60.66)	6(31.58)	12.458	0.000
	≤3 cm/year	24(39.34)	13(68.42)		
Maturity of bone age before treatment	>0.75	42(68.85)	5(26.32)	13.692	0.000
	≤0.75	19(31.15)	14(73.68)		
Pre treatment height standard deviation integral	>-2.46	43(70.49)	13(68.42)	1.479	0.089
	≤-2.46	18(29.51)	6(31.58)		
Feeding history	Pure breast milk	39(63.93)	13(68.42)	0.412	0.587
	Other	22(36.07)	6(31.58)		
Growth hormone peak	>5 ng/mL	32(52.46)	10(52.63)	0.361	0.637
	≤5 ng/mL	29(47.54)	9(47.37)		
History of suffocation	Yes	12(19.67)	3(15.79)	0.143	0.705
	No	49(80.33)	16(84.21)		
Birth weight	Normal	46(75.41)	14(73.68)	0.112	0.876
	Low body quality	15(24.59)	5(26.32)		
Premature delivery	Yes	12(19.67)	6(31.58)	1.178	0.278
	No	49(80.33)	13(68.42)		
Maternal pregnancy complications	Yes	18(29.51)	15(78.95)	16.359	0.000
	No	43(70.49)	4(21.05)		

表 2 生长激素缺乏症患儿预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of prognostic factors in children with GH deficiency

Factor	B	SE	Wald	P	OR	95.0%CI
Growth rate before treatment	2.615	0.519	26.217	0.000	11.514	4.237-26.545
Maturity of bone age before treatment	-0.036	0.028	4.335	0.041	1.025	0.241-3.289
Maternal pregnancy complications	4.508	0.634	20.720	0.000	11.371	4.525-18.841

参考文献(References)

[1] 李堂.生长激素激发试验和胰岛素样生长因子 1 水平检测对生长激素缺乏症的诊断意义和思考[J].中国当代儿科杂志, 2023, 25(12): 1193-1197.

[2] Höybye C, Beck-Peccoz P, Simsek S, et al. Safety of current recombinant human growth hormone treatments for adults with growth hormone deficiency and unmet needs [J]. Expert Opin Drug Saf, 2020, 19(12): 1539-1548.

[3] 陈玉辉, 郭迎春. 重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症的临床观察[J].儿科药理学杂志, 2020, 26(10): 23-26.

[4] 邱小丽, 陈兴燕, 季龙松, 等. 单纯性特发性生长激素缺乏症青春前期儿童的维生素 D 状况及生长激素治疗的效果[J].中国妇幼保健, 2023, 38(24): 4839-4842.

[5] 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, 2021, 71(1): 35-46.

[6] He X, Barkan AL. Growth hormone therapy in adults with growth hormone deficiency: a critical assessment of the literature [J]. Pituitary, 2020, 23(3): 294-306.

[7] 郭莹, 刘洋. 不同剂量重组人生长激素对非生长激素缺乏性矮小患儿生长激素-胰岛素样生长因子轴的影响[J].临床药物治疗杂志, 2023, 21(6): 49-52.

CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴在免疫系统、循环系统及中枢神经系统中发挥着多种作用^[10]。本研究结果显示, LN 组血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平高于健康对照组, LN 活动组高于 LN 稳定组, 且血清 CXCL12、CXCR4、CXCR7 表达水平与 LN 患者尿蛋白、CRP 呈正相关, 与补体 C3、补体 C4 呈负相关。分析其原因, CXCL12 属于 CXC 亚族趋化因子成员, 是 CXCR4 的特定配体, CXCL12 和 CXCR4 表达水平升高增加了 B 细胞存活率及加剧其募集^[11], 加重肾脏受累, 使 LN 疾病活动度增加。CXCR7 是新发现的 CXCL12 高亲和受体, CXCL12 表达水平升高可与外周血中 T 细胞、B 细胞表面的 CXCR7 结合, 诱导自身反应性 B 细胞、T 细胞活化及分化, 进而导致免疫复合物沉积在肾脏, 导致肾组织损伤, 促使 LN 的发生与病情进展^[12]。

本研究结果显示, 尿蛋白、CXCL12、CXCR4、CXCR7 水平升高是 LN 患者预后不良的独立危险因素, 提示 CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平与 LN 患者的预后有关。分析其原因, 尿蛋白水平可反映肾小球损伤情况, 也是被广泛认可的影响 LN 患者预后的指标之一, 其水平异常升高还会加重肾脏病变, 导致患者预后不良^[13]。CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平升高通过加剧 B 细胞募集与促进 B 细胞成活、募集和激活炎症细胞、诱导免疫复合物沉积在肾脏等参与 LN 病理进程, 与 LN 疾病活动度密切相关, 导致预后不良的发生风险增加。

综上所述, LN 患者血清 CXCL12/CXCR4/CXCR7 信号轴水平明显升高, 与 LN 疾病活动度及主要临床指标具有显著相关性, 联合检测对 LN 患者预后不良具有较高的预测价值。

参考文献(References)

[1] Mahajan A, Amelio J, Gairy K, et al. Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression [J]. *Lupus*, 2020, 29(9): 1011-1020.
 [2] 陈浩涛. 狼疮性肾炎新型药物治疗进展[J]. *海南医学*, 2022, 33(22):

2973-2977.

[3] Floranović MP, Veličković LJ. Effect of CXCL12 and Its Receptors on Unpredictable Renal Cell Carcinoma [J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2020, 18(4): e337-e342.
 [4] Ozcelik A, Abas BI, Erdogan O, et al. On-Chip Organoid Formation to Study CXCR4/CXCL-12 Chemokine Microenvironment Responses for Renal Cancer Drug Testing[J]. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(12): 1177.
 [5] Biajoux V, Bignon A, Freitas C, et al. Expression of CXCL12 receptors in B cells from Mexican Mestizos patients with systemic Lupus erythematosus[J]. *J Transl Med*, 2012, 18(10): 251.
 [6] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3441-3445.
 [7] Uribe AG, Vilá LM, McGwin G Jr, et al. The Systemic Lupus Activity Measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. *J Rheumatol*, 2004, 31(10): 1934-1940.
 [8] 高丹, 路漫漫. 狼疮性肾炎患者临床病理特征及远期预后影响因素分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(1): 59-63.
 [9] 江登科, 刘东伟, 潘少康, 等. 重复肾活检狼疮性肾炎患者临床病理分析[J]. *医药论坛杂志*, 2018, 39(6): 31-35.
 [10] Yang Y, Li J, Lei W, et al. CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: from Mechanisms to Clinical Applications[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(11): 3341-3359.
 [11] Giorgiutti S, Rottura J, Korganow AS, et al. CXCR4: from B-cell development to B cell-mediated diseases [J]. *Life Sci Alliance*, 2024, 7(6): e202302465.
 [12] Song A, Jiang A, Xiong W, et al. The Role of CXCL12 in Kidney Diseases: A Friend or Foe? [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(3): 176-185.
 [13] 陈婷秀, 张羽, 杨静, 等. 狼疮性肾炎病理与临床特征相关性研究[J]. *西部医学*, 2022, 34(6): 876-881.

(上接第 4378 页)

[8] Latic N, Erben RG. Interaction of Vitamin D with Peptide Hormones with Emphasis on Parathyroid Hormone, FGF23, and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 5186.
 [9] Skowrońska P, Kunicki M, Pastuszek E, et al. Vitamin D and anti-Müllerian hormone concentration in human follicular fluid individually aspirated from all patient follicles [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(1): 28-32.
 [10] 刘瑛, 刘翠, 宁静, 等. 基于不同体重指数的青春前期生长激素缺乏

症患者采用重组人生长激素治疗的疗效分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(4): 385-388, 394.

[11] 林秀雯, 彭树勋, 刘玲. 维生素 D 辅助重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症对儿童生长及骨代谢的影响[J]. *新医学*, 2020, 51(6): 473-477.
 [12] 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.
 [13] 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): 3173-3176.