

版权声明

本网受著作权人委托，在此严正声明：披露演讲内容目的在于传递交流学术思想，并不代表本网赞同其观点和对其真实性负责。未经本网授权，禁止任何媒体、网站或个人在未经本网书面授权的情况下违法转载、摘编、翻录或其它形式使用本网公开披露的演讲内容。违反上述声明者，本网将追究其相关法律责任。刊播后如有作品内容、版权和其它问题请联系010-68479567。



华中科技大学同济医学院附属

TONGJI HOSPITAL

OF TONGJI MEDICAL COLLEGE OF HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE & TECHNOLOGY

同济医院



APPES荟萃之矮身材诊疗进展

华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科



主讲人：吴薇

APPEES矮身材相关内容

矮身材的基因诊断



Andrew Dauber

长效rhGH多中心临床报告



罗小平

GH长期治疗安全性



Peter Clayton

仅供交流，未经授权，请勿使用，违者必究

目录

1

基因检测在矮身材诊断中的应用

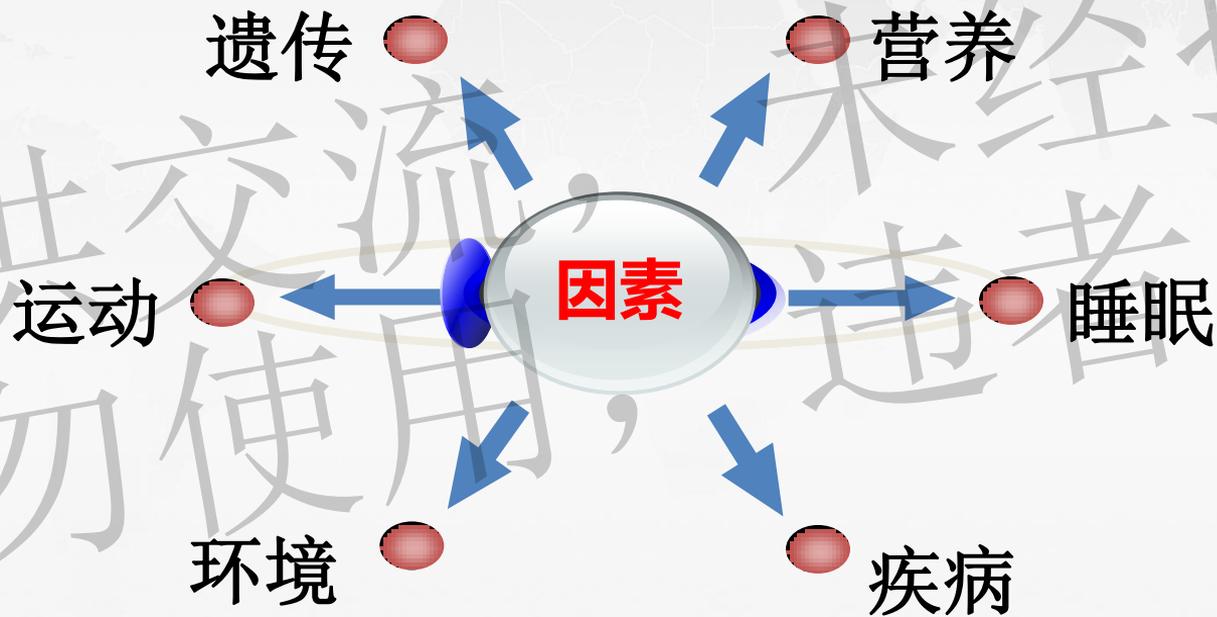
2

基因重组人生长激素长期治疗安全性

3

生长激素临床应用之“少数派”报告

矮身材相关因素



仅供交流，未经许可，请勿使用，违者必究

矮身材相关基因

下丘脑-垂体-GH-IGF-1轴基因缺陷

骨骼发育基因缺陷

相关综合征基因缺陷

仅供交流，未经许可，请勿使用，违者必究

单基因导致矮身材的相关因素

Box 1. Factors That Increase the Likelihood for a Monogenic Cause of Short Stature

Severe GHD
MPHD
Unequivocal GHI
SGA without catch-up growth
Additional congenital anomalies or dysmorphic features
Evidence of a skeletal dysplasia
Associated intellectual disability
Microcephaly
Height below -3 SD

满足下述条件：

1. 身高 $< -3SD$
2. 身高 $< -2.5SD$ + 上述条件之一
3. 预测身高 $< -2SD$ 靶身高

Patient with a high likelihood for a monogenic etiology of short stature – see Box 1

特殊临床综合征？

Does the patient have a distinct recognizable genetic syndrome?

Yes

Targeted genetic testing (sequencing, microarray, or karyotype as appropriate) for known candidate genes

小于胎龄儿？

Was the patient small for gestational age?

小头围？

Does the patient have microcephaly?

Yes

Targeted next generation sequencing panel and copy number assessment of all genes known to cause microcephalic primordial dwarfism (Table 1) plus *IGF1* and *IGF1R*

No

Testing for Russell-Silver Syndrome and/or 3M syndrome

Does the patient have disproportionate short stature or other skeletal anomaly?

Yes

Perform a skeletal survey. Does it suggest a distinct syndrome?

Yes

Targeted genetic testing

No

Karyotype if female, *SHOX* testing, consider *FGFR3*

No

Does the patient have growth hormone deficiency or insensitivity?

身材比例失常或骨骼异常？

有无GHD或GHI？

No

Karyotype if female

Yes

Targeted next generation sequencing panel and copy number assessment of all genes known to cause isolated GHD, multiple pituitary hormone deficiency or growth hormone insensitivity (Tables 2-4)

If negative

If negative

If negative

If negative

If negative

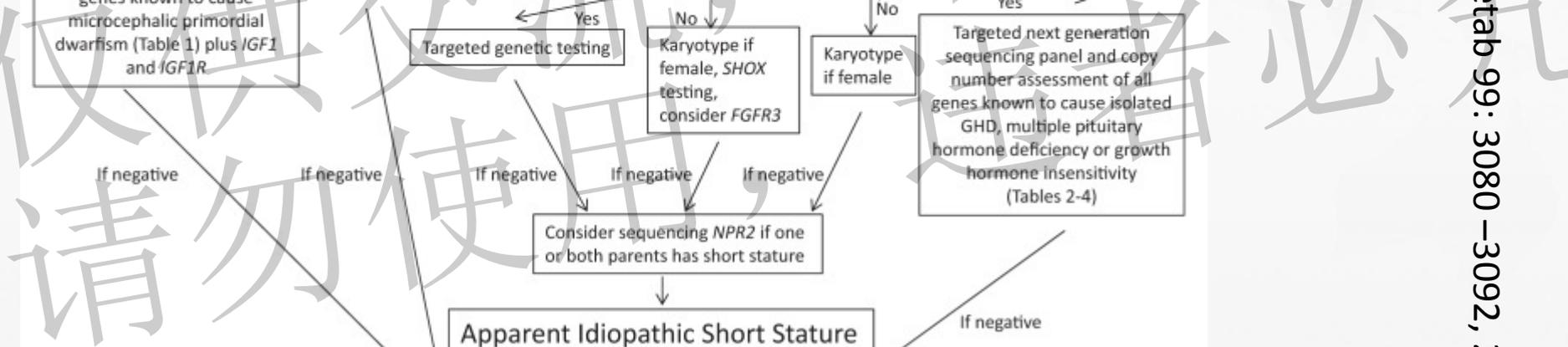
Consider sequencing *NPR2* if one or both parents has short stature

Apparent Idiopathic Short Stature

If negative

If negative

Consider whole exome sequencing and chromosomal microarray for copy number assessment



如何运用基因检测？

- 详细询问病史（发育史、家族史、既往史），进行全面体格检查，完善相关辅助检查（生化检查，影像学检查等）
- 某些病例临床表现可能直接指向某一个特异性的基因缺陷，可进行单基因检测
- 如果有一些提示性的特征，目标基因panel可能比较合适
- 非特异性矮身材者，全外显子检测意义更大

基因检测现状

- 基因检测意义：明确诊断、更好为治疗服务、提供遗传咨询
- 基因检测现阶段问题：费用高、数据分析、基因检测结果解读、有效衔接、建立数据库、病人信息管理.....
- 基因诊断会成为一种趋势



目 录

1

基因检测在矮身材诊断中的应用

2

基因重组人生长激素长期治疗安全性

3

生长激素临床应用之“少数派”报告

生长激素治疗的副作用

- 常见：早期水肿，关节痛，局部反应
- 罕见：股骨头骨骺滑脱、良性颅高压、色素痣的生长、脊柱侧弯恶化、高胰岛素血症
- 继发性恶性肿瘤的发生率可能增加
- 重症监护室使用大剂量生长激素治疗会增加死亡率
- 不促进青春期或骨龄进展
- 不增加糖尿病和白血病的发生风险
- 关注点：
 - PWS扁桃体增生导致的睡眠呼吸暂停
 - SGA患者胰岛素抵抗明显
 - 生长激素中长期治疗的癌症风险仍然是一个关注点
- 活动的恶性肿瘤是生长激素治疗的一项禁忌症

关于GH安全性的评论

2011 – 基因重组人生长激素是历史上评审最严格的药物之一

2012 – 欧洲生长激素治疗的安全性与合理性评价 (SAGhES) 研究中的小部分研究结果发表, 提示生长激素治疗存在风险

2013 – FDA完成了对生长激素安全性的回顾性评价, 认为生长激素是安全的

2014 – 生长激素研究协会 (GRS) /欧洲儿科内分泌协会 (ESPE) /美国儿科内分泌协会 (PES) 共同发表了对生长激素安全性评价的专家研讨会共识

2015 – 欧洲SAGhE队列研究的结果显示生长激素治疗不增加长期死亡率和癌症发病率

对儿童和成人重组人生长激素治疗 安全性的严格评价

2016

由生长激素研究协会（GRS）/欧洲儿科内分泌协会（ESPE）/
美国儿科内分泌协会（PES）共同组织的研讨会

- GH治疗对总体死亡率的潜在影响与基础疾病的影响难以区分
- 目前数据不足以得出关于GH治疗对特定原因死亡率有影响的结论
- 目前数据尚无法论证肿瘤和脑卒中与GH治疗之间存在相关性

在儿童和成人中用生长激素治疗获批适应症对患者癌症发生风险的影响 (Pinchas Cohen,2016,4月)

开始生长激素治疗的年龄	新发癌症风险	癌症幸存患者的原发肿瘤复发的风险	癌症幸存患儿继发其他肿瘤的风险
儿童	生长激素治疗 不增加 新发癌症风险 证据水平：大量研究数据支持	生长激素治疗 不增加 癌症幸存患者的复发风险 证据水平：大量研究数据支持	生长激素治疗 可能增加 癌症幸存患儿继发其他肿瘤的风险，但随着随访时间的延长，该风险下降 证据水平：支持性的研究数据
成年	生长激素治疗 不增加 新发癌症风险 证据水平：支持性的研究数据	临床研究数据尚不充分	临床研究数据尚不充分

安全性监测——（来自于2016年的共识）

IGF-1水平：在治疗后第4-8周时及治疗后的每6-12个月

目标：“正常化”

对于促生长效果不佳的患者可维持在+2SDS

甲状腺功能：每年监测一次或根据情况

IGFBP-3：选择性监测指标

眼科检查和脊柱侧凸评估：每6-12个月

骨龄评估：按要求及进入青春期时

监测HbA1c水平：在高风险人群中（SGA和PWS）

目录

1

基因检测在矮身材诊断中的应用

2

基因重组人生长激素长期治疗安全性

3

生长激素临床应用之“少数派”报告

生长激素治疗适应证

美国FDA批准生长激素治疗的适应证

	生长激素缺乏导致的生长迟缓	非生长激素缺乏导致的生长迟缓
1985.03	内源性生长激素分泌缺乏 (GHD)	
1993.11		(肾移植前) 慢性肾脏疾病所引起的儿童生长缓慢
1996.08		AIDS相关的代谢病和消瘦
1997.10	成人生长激素缺乏 (AGHD)	
2000.06		Prader Willi 综合征 (PWS)
2001.07		宫内发育迟缓 (SGA)
2003.07		Turner 综合征 (TS)
2003.07		特发性矮身材 (ISS)
2003.12		短肠综合征
2006.11		SHOX基因缺失
2007		Noonan综合征 (NS)

基因重组人生长激素的适应证

1. GHD
2. 特发性矮身材
3. 小于胎龄儿
4. Turner综合征
5. Prader-Willi综合征
6. Noonan综合征
7. 慢性肾脏疾病肾移植前
8. SHOX基因缺失
9. 短肠综合征

国内儿科常见的可用rhGH治疗的疾病

“少数派报告” 疾病种类

Silver-Russell综合征

神经纤维瘤

幼年特发性关节炎

X-连锁低磷性佝偻病

软骨发育不全

地中海贫血



少数派报告之一：**Silver-Russell**综合征

Silver-Russell 综合征

- 子宫内出现身材矮小、两侧骨骼不对称以及小指短且内弯

- 在病因学上RSS有多种遗传模式，通常没有家族史，11号染色体短臂1区5带异常（50%）、第7对染色体母源单亲二体症mUPD7（5-10%）、原发性SRS（40%）



患儿，女，3岁，86.8cm
G1P1G39W BW: 1.9kg

Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA?

C. C. J. Smeets, G. R. J. Zandwijken, J. S. Renes, and A. C. S. Hokken-Koelega

Objectives: To compare growth and adult height between GH-treated small for gestational age children with and without SRS (non-SRS), and to analyze the difference in GH response among SRS genotypes.

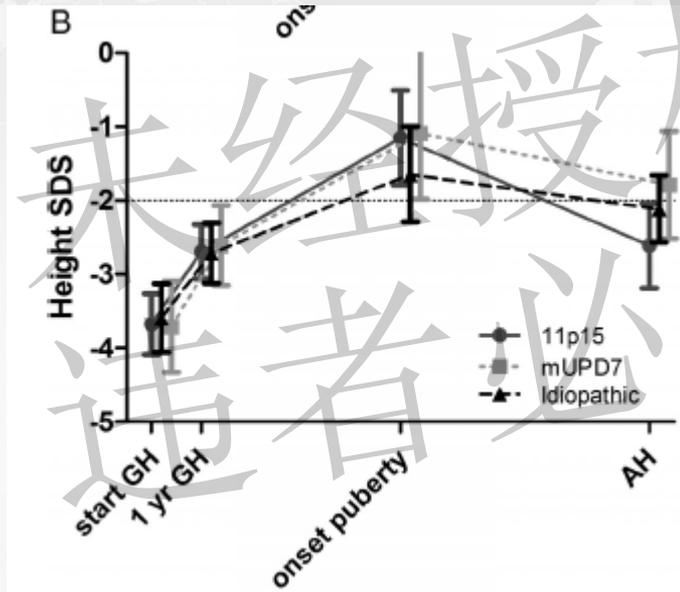
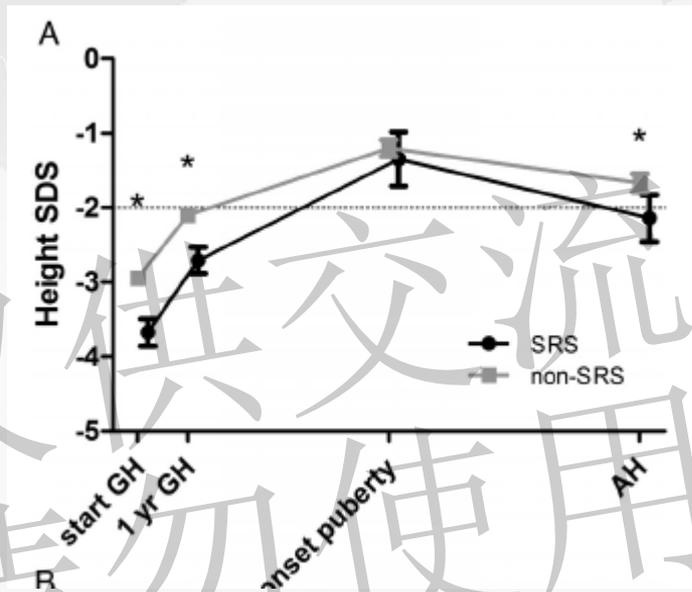
Design and Setting: A longitudinal study.

Participants: Sixty-two SRS and 227 non-SRS subjects.

Intervention: All subjects received GH treatment (1 mg/m²/d).

Main Outcome Measures: Adult height and total height gain.

SRS和non-SRS一项临床纵向研究



SRS 和non-SRS获得同样的身高增长

mUPD7和原发性SRS治疗效果优于11p15SRS

GH治疗SRS和non-SRS安全性报告

- 没有发生和GH直接相关的不良事件
- 治疗第一年38.6%SRS，11.1%non-SRS出现IGF-1升高 >2SDS；治疗结束前24%SRS vs 9.1%non-SRS
- 2名女性SRS患者发生股骨头骨骺滑脱，手术后继续GH治疗



少数派报告之二：神经纤维瘤

NF临床分型

- 神经纤维瘤病（NF）是最常见的常染色体显性疾病之一
- 分为两型

I型：6个或6个以上牛奶咖啡斑，青春期前最大直径 $>5\text{mm}$ ，青春期后 $>15\text{mm}$ ；腋窝和腹股沟区雀斑；2个或2个以上神经纤维瘤或丛状神经纤维瘤；一级亲属中有NF I患者；2个或2以上Lisch结节；骨损害

II型：影像学确诊双侧听神经瘤，一级亲属患NF II伴一侧听神经瘤，或伴神经纤维瘤、脑（脊）膜瘤、胶质瘤



NF和矮小

- 身材矮小是NF的常见表现，GHD在这些患者中更常见，但无确切的发病率报道
- GHD的病因不清楚，但在颅内肿瘤存在情况下更常见(尤其是视神经胶质瘤和肿瘤放疗后)
- 疾病自身会引起生长缓慢，原因不详
- 由于NF的儿童具有大大增加的恶性肿瘤的风险，所以GH治疗的安全性引起重视

Growth Hormone and Neurofibromatosis

Simon J. Howell^a Patrick Wilton^b Anders Lindberg^b Stephen M. Shalet^a

^aDepartment of Endocrinology, Christie Hospital NHS Trust, Manchester, UK;

^bKIGS/KIMS, Pharmacia & Upjohn, Stockholm, Sweden

评估102个接受GH治疗神经纤维瘤合并矮身材儿童的治疗疗效和安全性
方法：以0.18mg / kg /w的平均剂量施用GH替代物，颅内肿瘤组0.17mg / kg /w，非颅内肿瘤组0.19mg / kg /w
结果：平均身高增长速度在治疗前从4.2cm /年显著增加到第一年的7.1cm /年，并且在治疗的第2和第3年期间保持高于基线值。在GH的第一年，身高SDS从-2.4增加到-1.9，之后保持相对稳定。在肿瘤组和非肿瘤组之间的治疗的生长反应没有显著差异

Table 2. Results of treatment of whole cohort expressed as medians (10th to 90th centile)

	Before treatment	Year 1	Year 2	Year 3
n	102	83	57	41
Age, years	10.4 (6.2–13.9)	11.6 (7.2–14.9)	13.0 (8.4–15.9)	14.2 (9.3–16.8)
Bone age delay, years	1.6 (0.1–3.4)	2.2 (–0.3 to +4.4)	1.7 (0.0–3.8)	1.8 (–0.6 to +3.2)
Height velocity, cm/year	4.2 (1.7–6.4)	7.1 (4.6–10.0)	5.7 (2.9–8.3)	5.7 (2.6–7.9)
Height SDS	–2.4 (–3.8 to 0.0)	–1.9 (–3.5 to 0.0)	–1.7 (–3.4 to +0.1)	–1.8 (–4.0 to +0.4)
Height SDS-target height SDS	–1.3 (–3.0 to +0.1)	–1.0 (–3.2 to +0.1)	–0.9 (–2.9 to +0.4)	–0.7 (–3.2 to +0.4)
Change in height SDS	not applicable	0.3 (–0.2 to +0.7)	0.1 (–0.2 to +0.6)	–0.1 (–0.3 to +0.4)

Table 3. Results of treatment of 20 prepubertal children expressed as medians (10th to 90th centile)

	Pretreatment	Year 1	Year 2
Age, years	8.7 (5.8–11.3)	9.7 (6.7–12.4)	10.7 (7.7–13.4)
Bone age delay, years	2.3 (1.8–3.4) ^a	2.7 (0.1–3.8) ^b	2.1 (1.5–3.8) ^a
Height velocity, cm/year	4.1 (3.0–5.9) ^b	7.7 (5.5–9.8)	5.7 (4.1–8.4)
Height SDS	–2.4 (–3.3 to –0.9)	–1.8 (–2.6 to –0.2)	–1.7 (–2.6 to 0.0)
Height SDS-target height SDS	–1.2 (–3.1 to –0.3) ^c	–0.6 (–2.6 to –0.2)	–0.3 (–2.6 to 0.0)
Change in height SDS	not applicable	0.4 (0.0–0.8)	0.1 (–0.2 to +0.5)

^a n = 12; ^b n = 11; ^c n = 19.

102个患者共治疗326年， 一共报道40次不良事件

Table 4. Adverse events over 3 years of GH treatment

Adverse event	Patients
Progression of NF	
Increasing size of café-au-lait spots	9
New neurofibromas	4
Increased size of prelumbar mass (?neurofibroma)	1
Recurrence of optic glioma	2
New intracranial tumour	
Right cerebral hemisphere astrocytoma	1
Pilocytic astrocytoma (?site)	1
Brainstem glioma	2
Other (gastro-enteritis, allergies, chest infection)	19

NF合并GHD使用GH治疗研究结论

- 对于NF合并身材矮小的病人应该进行GHD评估
- NF合并GHD的儿童对GH治疗有良好的反应，治疗效果比特发性GHD差
- GH治疗NF合并GHD是安全的，不会使肿瘤恶化或新发肿瘤

GH治疗矮身材合并NF的再思考

- 神经纤维瘤诊断：重视临床体格检查和基因诊断
- 对于存在视神经胶质瘤患者慎用？
- 相关文章有限，GH治疗剂量有待进一步研究



少数派报告之三：幼年特发性关节炎

JIA和矮身材

- 11%多关节型JIA患者出现矮身材
- 40%系统性JIA患者出现矮身材
- 无论GH正常与否，某些患者出现低IGF-1
- 炎症和糖皮质激素治疗可能导致GH敏感性下降
- GH改善身高、促进蛋白质合成、脂肪分解和骨盐沉积，是否可以对抗JIA相关的慢性炎症和糖皮质激素治疗带来的不良反应

影响GH疗效的因素

- 炎症严重程度
- 治疗开始时矮小的程度
- 激素的剂量与GH疗效呈负相关
- JIA病程过长
- 青春期延迟

未经授权
违者必究

仅供学术交流，
请勿使用，

Table 1. Published studies of short- and medium-term (1–4 years) effects of growth hormone (GH) therapy on growth velocity (GV) and height (in SD) of glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis

Author (year) [Ref.]	Study type	Pa-tients	Age at start of GH years	GH dose mg/kg/wk	Duration of GH treatment years	GV at baseline cm/year	GV year 1 year 2 year 3 year 4	Height SDS at baseline	Height year 1 year 2 year 3 year 4	Prednisone dose	Disease duration years
Butenandt (1979) [6]	Observational	20	13.0	0.1–0.2	1–2	2.7	6.2 (n = 12) (year 1)	NA	NA	0.17 mg/kg/d	8.2
Svantesson (1991) [7]	Observational	6	13.7	0.16–0.46	0.5–3	2.8	6.7 (year 1)	–3.4	NA	≤5 mg/d	9.2
Davies et al. (1994) [8]	Observational	10 10	9.2 10.6	0.15 0.3	1	2.4 2.0	4.5 (year 1) 6.1 (year 1)	–3.0 –3.4	NA	5–11 mg/d	6.2 7.0
Touati et al. (1998) [9]	Observational	15	9.8	0.46	1	1.9	5.4 (year 1)	–4.3	–4.3 (year 1)	0.38 mg/kg/d	6.5
Simon et al. (2003) [10]	Observational	13	12.4	0.46	3	2.1	6.0 (year 1) 5.0 (year 2) 4.1 (year 3)	–4.6	–4.5 (year 1) –4.5 (year 2) –4.3 (year 3)	0.39 mg/kg/d	8.2
Bechtold et al. (2003) [11]	Controlled	18 T 20 C	10.1	0.2–0.33	4	2.4 2.3	4.7 (year 4) 3.4 (year 4)	–3.3 –2.3	–2.3 (year 4) –3.0 (year 4)	0.2 mg/kg/d 0.2 mg/kg/d	6.3

D. Simon, Effects of Growth Hormone Treatment on Growth in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis, Horm Res 2009;72(suppl 1):55–59

什么时候开始治疗？

推荐早期治疗

- JIA病程无法预测，严重炎症反应会降低机体对GH敏感性
- 研究显示长时间暴露于细胞因子和糖皮质激素会对生长板造成损害，进而导致影响自身的追赶生长
- 青春期前开始治疗效果好于青春后期开始治疗
- 一项随机对照研究发现糖皮质激素治疗12-15个月生长还没有减速的患者接受GH治疗后相比对照组在随访3年内身高无明显影响

Simon DEarly recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2567–2573.

哪些患者需要治疗

- 一旦发现身高 $< -2SD$
- 诊断JIA较晚伴有身高受损和青春期延迟的患者
- 治疗开始时间剂量以及是否联合使用性激素还需要更大样本人群的研究

JIA患者血糖变化

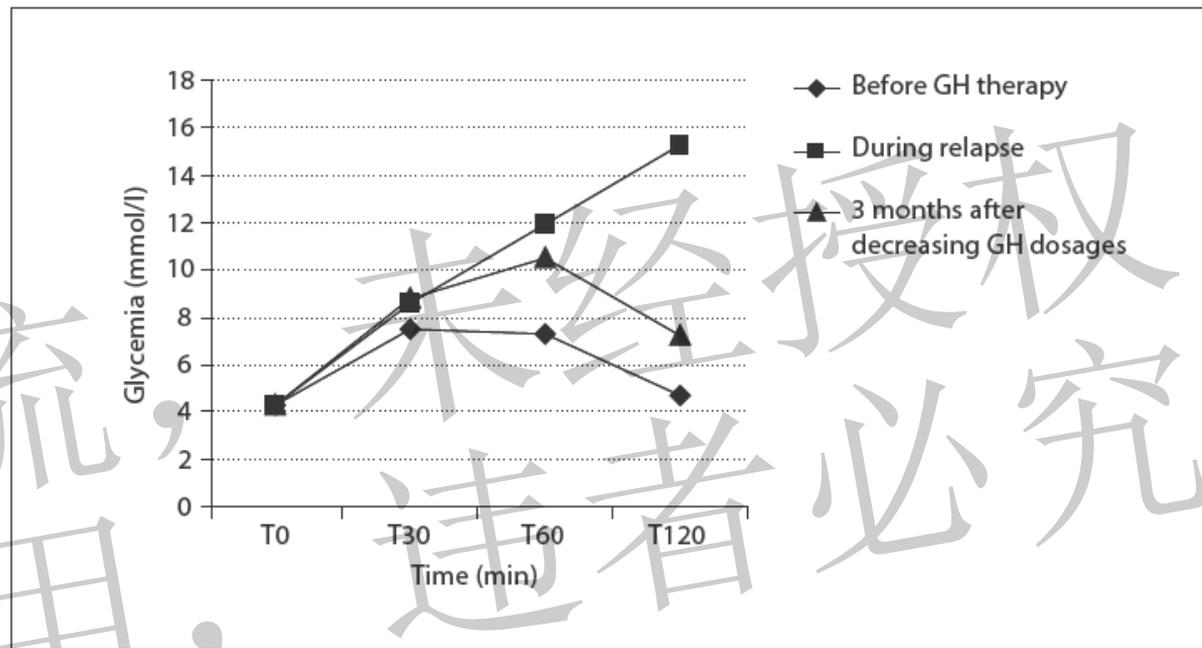
Table 1. Effects of growth hormone treatment on glucose and plasma insulin levels in patients (n = 13) receiving glucocorticoid therapy for juvenile idiopathic arthritis

OGTT	Baseline	Year 1	Year 2	Year 3
Serum glucose, mmol/l				
Time 0	3.9 (3.1, 4.9)	4.1 (3.4, 5.1)	4.6 (3.6, 5.5)	4.4 (3.2, 5.2)
Time 120 min	5.8 (4.8, 6.7)	6.8 (3.7, 9.2)	7.1*, †(4.5, 9.9)	7.0* (4.9, 8.8)
Plasma insulin, mU/l				
Time 0	10 (3, 29)	14 (3, 37)	10.6 (3, 180)	11.1 (4, 29)
Time 120 min	55 (15, 157)	107 (4, 721)	112 (13, 442)	91 (9, 322)
Hemoglobin A _{1c} , %	5.5 (5, 6.6)	5.8 (5.3, 6.0)	5.6 (4.9, 6.1)	5.8 (4.7, 6.4)

Reprinted from Simon et al. [9] with permission from The Journal of Rheumatology. © 2003, The Journal of Rheumatology. OGTT = Oral glucose tolerance test. Values are expressed as medians (range).

* p < 0.05 versus baseline values; † p < 0.05 versus values in the previous year (nonparametric Wilcoxon signed rank test).

Fig. 1. Changes in oral glucose tolerance in a boy who developed diabetes mellitus during a relapse of JIA. Oral glucose tolerance was normal before starting GH treatment (65 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$). After 2 years of GH treatment, the patient experienced a severe relapse of JIA that required initiation of high-dose prednisone therapy (0.95 mg/kg/day). The patient subsequently developed asymptomatic diabetes. GH dosages were then decreased by 40%, and 3 months later, oral glucose tolerance parameters normalized. Note that fasting glycemia remained normal.



- 糖耐量异常多见于青春期患者和JIA复发使用大量糖皮质激素治疗的患者
- 减少糖皮质激素和/或GH的用量，糖耐量可正常
- 推荐治疗开始以及每年监测OGTT和糖化血红蛋白

GH治疗矮小JIA患者的安全性

- GH不会加重JIA的免疫反应
- GH不会加重关节畸形
- 慢性炎症和糖皮质激素治疗会增加JIA患者糖耐量受损风险，GH治疗可能会降低胰岛素敏感性
- 长时间糖皮质激素治疗可能增加GH治疗期间的水钠潴留，用大剂量糖皮质激素治疗时，推荐开始小剂量GH治疗，逐渐可加大剂量，尽管尚无脑水肿报道
- JIA复发炎症反应明显时建议暂停使用GH
- 因为JIA患者同时服用多种免疫抑制剂，严密检查IGF-1和IGF-BP3



少数派报告之四：**X-连锁低磷性佝偻病**

- X-连锁低磷性佝偻病（XLH）是最常见的遗传性佝偻病
- 临床特征是身材矮小，佝偻病样骨骼畸形，血生化改变为低磷血症、近端肾小管重吸收磷障碍以及活性维生素D3生成不足等
- 治疗目的是减轻骨骼畸形、改善成年身高和避免并发症
- 传统治疗口服磷酸盐和骨化三醇，长期依从性差、继发甲状亢、高钙血症、高钙尿症等，难以实现追赶生长

在XLH合并矮身材患者中GH治疗的争议

- 一项2005年发布，2011年更新的临床试验将rhGH（单独或联合常规治疗）与安慰剂或常规治疗单独用于XLH儿童比较，没有证据表明rhGH治疗与纵向生长，矿物质代谢，肾功能，骨矿物质密度和身体比例的变化有关
- 欧洲多中心随机试验发现rhGH治疗(40mg / kg/w) 3年，8名患有XLH的儿童身高增加+1.1SDS，而对照组无改变
- 2008年一项单独采用rhGH治疗XLH患者，发现患儿可出现线性生长，治疗中未出现与rhGH相关的副作用
- 有研究显示GH治疗加重下肢畸形，加重身材比例失调

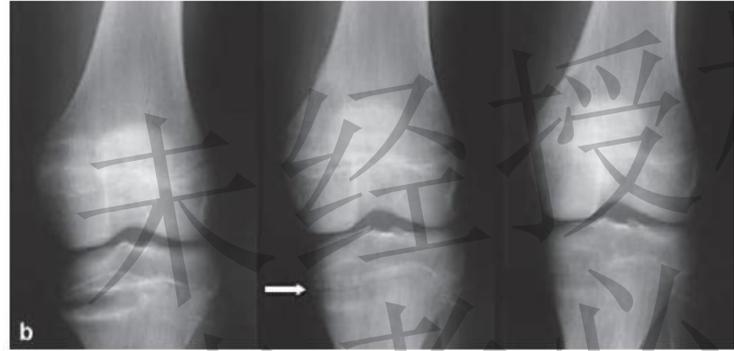


Fig. 2. Radiographic changes of the left knee at baseline and at +6 and +12 months of rhGH treatment. **a** Patient 6: rickets activity score 4.8, 4.0 and 4.3. **b** Patient 10: rickets activity score 3.5, 3.0 and 2.0. **c** Patient 2: rickets activity scores 3.0, 4.5 and 3.5. Note metaphyseal new bone formation and filling of poorly mineralized areas (arrows).

GH治疗XLH合并矮小的思考

- GH可促进肾小管重吸收磷酸盐、增加骨密度
- GH治疗矮身材的XLH患者可有效促进线性生长，从而改善身高，包括坐高和四肢长度？
- 患者对GH治疗耐受性好，不会加重骨骼畸形、高钙尿症和肾钙质沉着？
- GH治疗下肢畸形患者需谨慎，需定期骨科随访



少数派报告之五：软骨发育不全

- 软骨发育不全是最常见的一种导致不成比例矮身材的骨骼发育不良疾病
- 终身高一般-6到-7SD,主要表现为下肢短小，坐高仅小于-1到-2SD



GH治疗ACH的一项meta分析（2016年）

- 方法：对ACH儿童rhGH治疗效果进行Meta分析
- 结果：对12个研究中的558（男性54.0%）名rhGH治疗的ACH儿童进行分析。rhGH治疗（平均剂量0.21mg / kg /周;范围0.16-0.42mg / kg /周），身高从基线[-5.069（SDS; 95%CI -5.109至-5.029）; p <0.0001]改善至12个月时[-4.325 SDS（95%CI -4.363至-4.287）; p <0.0001]和24个月时[-4.073 SDS（95%CI -4.128至-4.019）; p <0.0001]。随后，Ht保持大致的恒定至治疗第5年[-3.941 SDS（95%CI -4.671至-3.212）; p <0.0001]
- 结论：在ACH儿童中，使用rhGH治疗5年使Ht从-5.0升高至-4.0 SDS，但是关于成人终身高和身体比例的变化数据尚缺乏

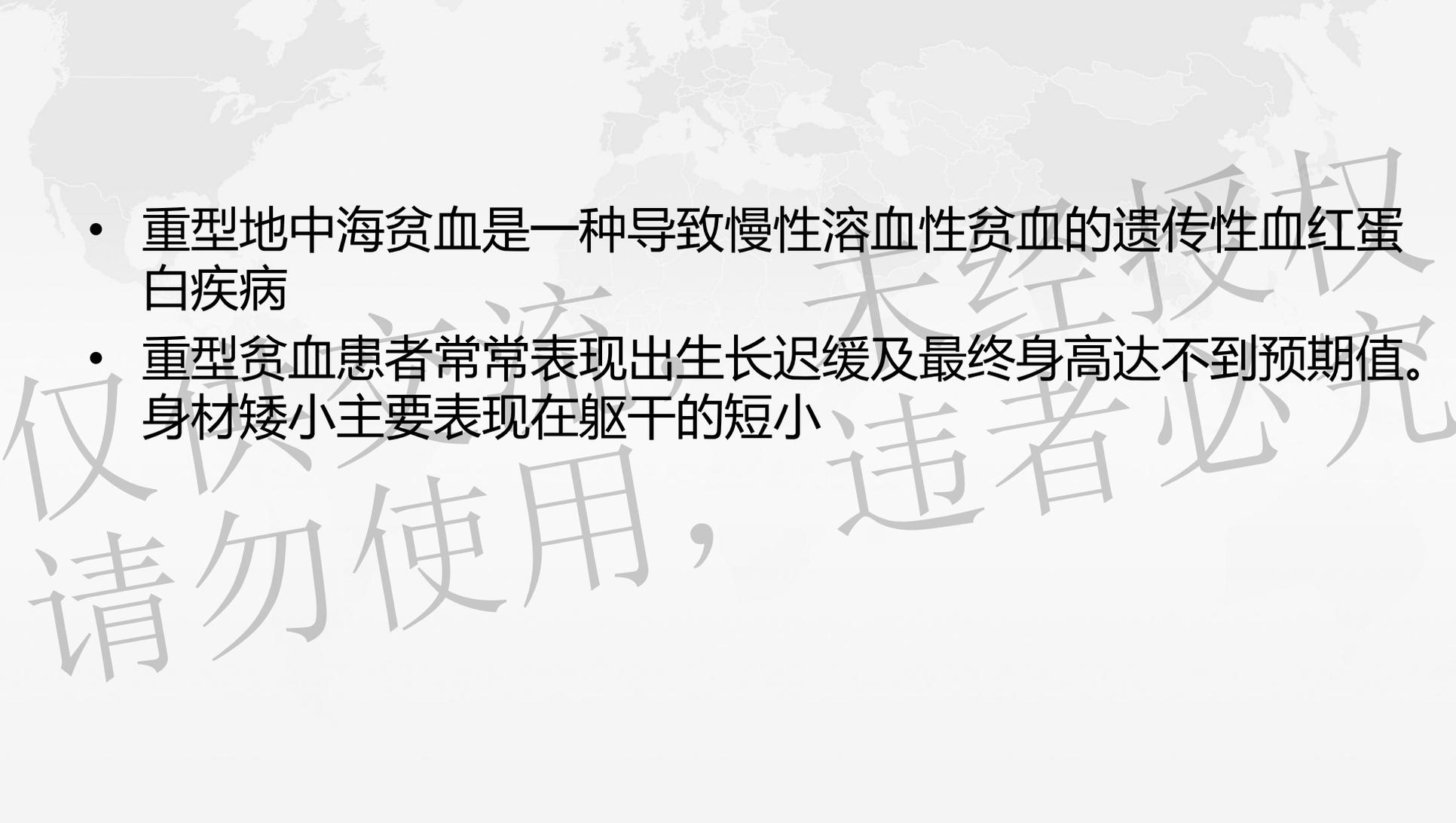
ACH治疗

- 一些新的治疗（CNP/NPR-B类似物和statins）
- 手术增高一直存在争议
- GH好处：第1年，可使生长速度达到正常的67-75%，但第2年生长速度和GHD患者相比明显下降；长期观察发现给以GH治疗5年，可以追赶1.2SD，但个体差异很大
- 下肢长/身高比值有所改善
- 大多数ACH患者存在脑积水，理论上GH会加重这一症状但临床未见报道

Mario Miccoli, Height Outcome of Recombinant Human Growth Hormone Treatment in Achondroplasia Children:A Meta-Analysis, Horm Res Paediatr 2016;86:27-34



少数派报告之六：地中海贫血

- 
- 重型地中海贫血是一种导致慢性溶血性贫血的遗传性血红蛋白疾病
 - 重型贫血患者常常表现出生长迟缓及最终身高达不到预期值。身材矮小主要表现在躯干的短小

未经许可
请勿使用，

违者必究

147个地中海贫血儿童中GH治疗研究

- 方法：rhGH在147名患者中的平均初始剂量为0.22mg/kg/w，平均使用频率为6.22次/周
- 结果：rhGH治疗1年后，身高增长速度从3.80cm/年增加至6.95cm / 年，HSDS增加0.45 SDS（两者均为 $p < 0.05$ ）

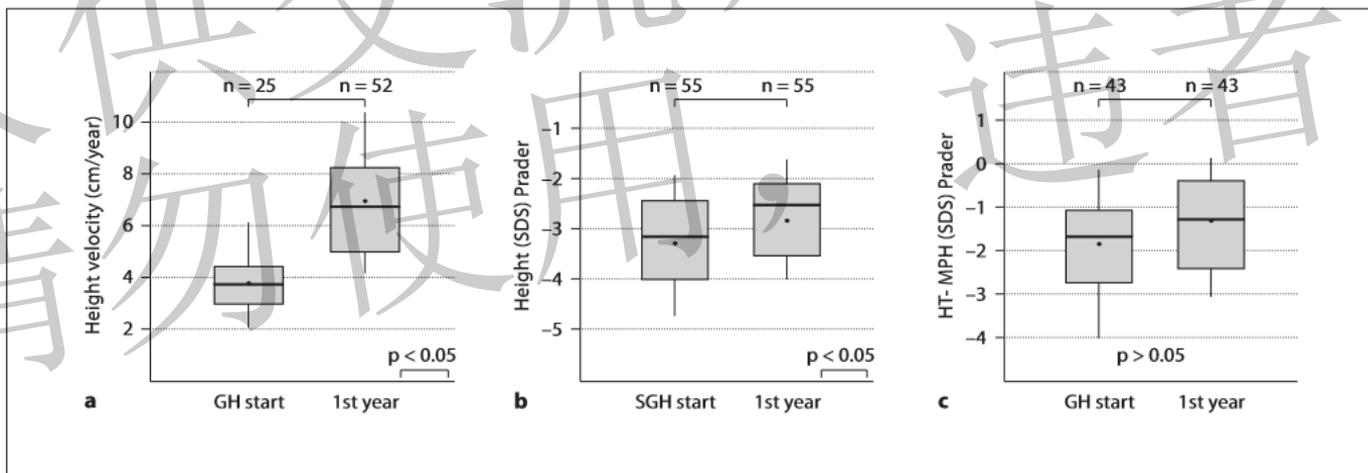
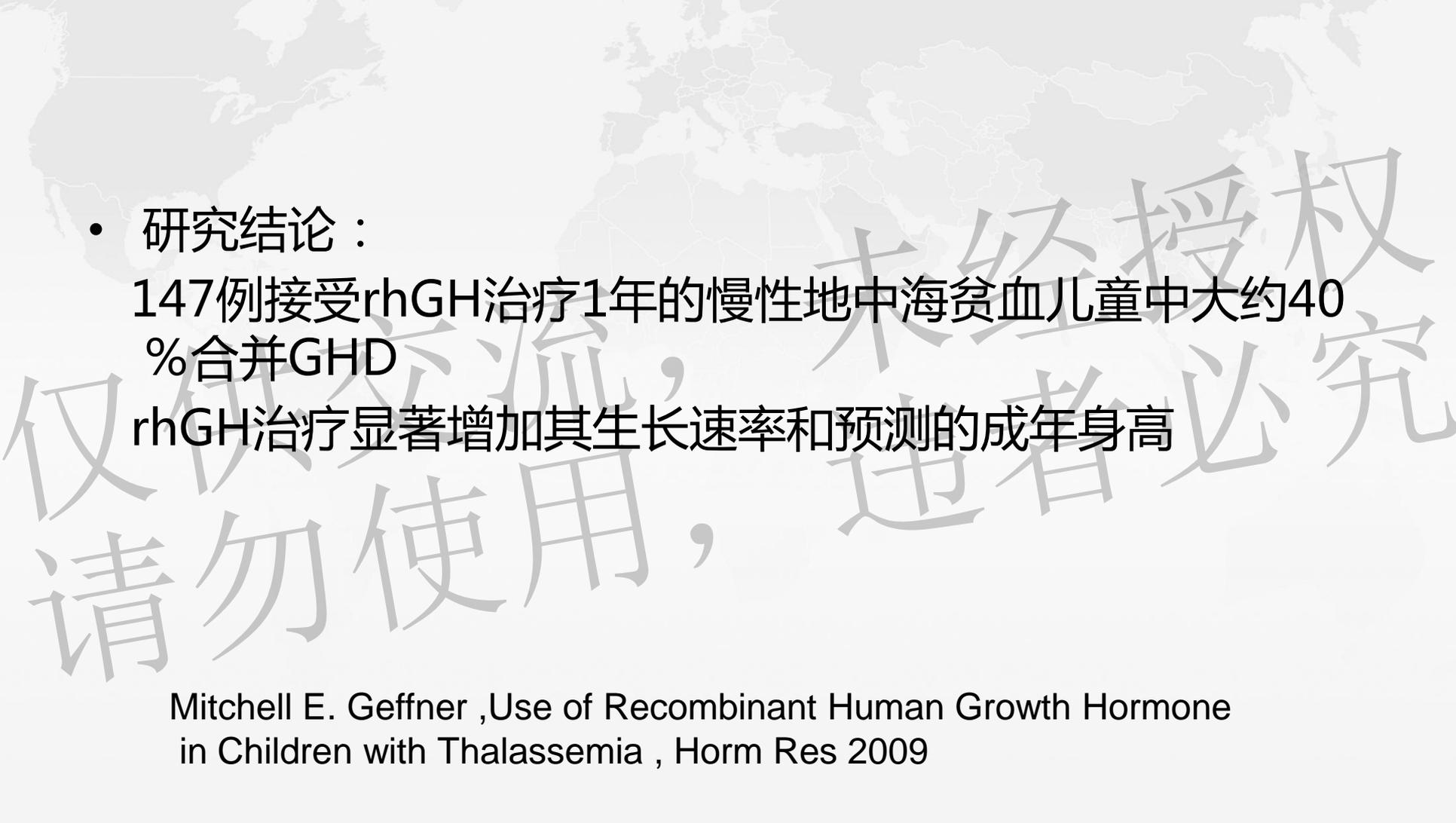


Fig. 1. After 1 year of rhGH treatment, both height velocity (a) and absolute height SDS (b) increased significantly, while the change in height minus midparental height SDS (c) did not.



- 研究结论：

147例接受rhGH治疗1年的慢性地中海贫血儿童中大约40%合并GHD

rhGH治疗显著增加其生长速率和预测的成年身高

Mitchell E. Geffner ,Use of Recombinant Human Growth Hormone
in Children with Thalassemia , Horm Res 2009

GH治疗地中海贫血伴有矮小仍有争议

- 地中海贫血合并GHD患者应用GH治疗是有效的; 治疗第一年线性生长速度显著增加; 第一年后疗效逐渐降低, 长期rhGH治疗在改善终身高方面疗效不显著
- GH剂量范围30-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{w}$ 可能更有效地改善最终高度, 但研究高剂量GH对身高的文献不多
- 地中海贫血使用GH患者中DM发生率已有增加, 表明高剂量治疗是有一定风险

M. Delvecchio, Growth and endocrine function in thalassemia major in childhood and adolescence, J. Endocrinol. Invest. 33: 61-68, 2010

总 结

- 矮身材的基因诊断发展迅速，具有重要临床意义
- 生长激素长期治疗安全性有待进一步观察
- 对于少见病例需要加强临床资料管理，提高临床科研水平，加强团队合作



Thank you!

2016年12月10日