

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。

生长异常疾病及生长激素治疗

儿科教授

Sally Radovick 博士

仅供交流，
请勿使用。

未经授权
违者必究

目的

1. 理解生长激素轴功能
2. 评价矮身材儿童
3. 生长落后分类；正常，特发性矮小，病理性
4. 理解生长激素治疗的利和弊

生长激素轴

下丘脑

(-)生长抑素

(+)生长激素释放激素

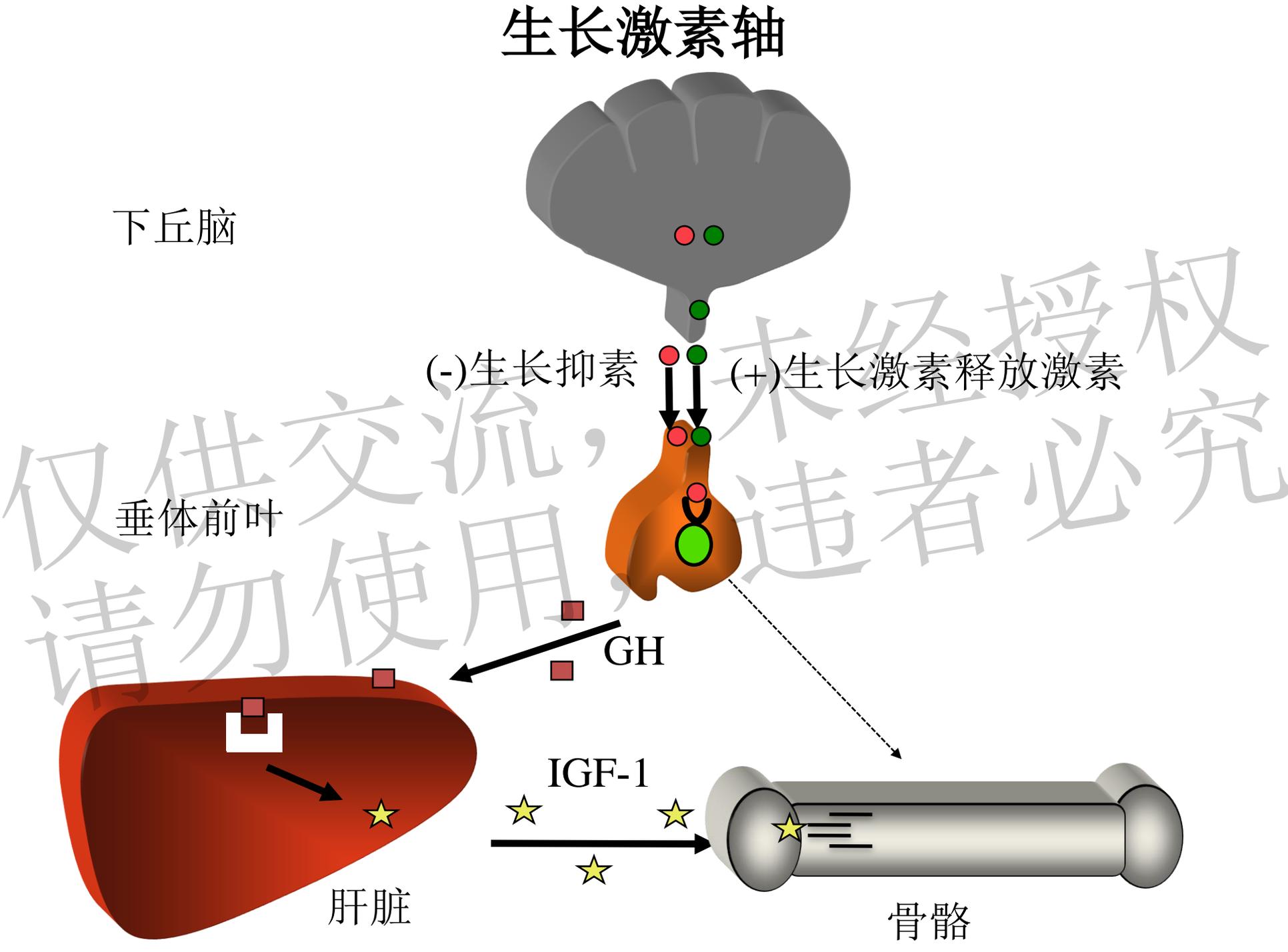
垂体前叶

GH

IGF-1

肝脏

骨骼



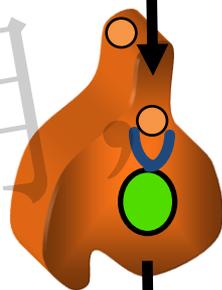
下丘脑-垂体轴

下丘脑



CRH, GnRH, TRH, DA, GHRH, SMST

垂体前叶



促肾上腺皮质
激素细胞

促性腺激素细胞

促甲状腺细胞

泌乳激素细胞

生长激素细胞

ACTH

LH, FSH

TSH

Prolactin

GH

+ 刺激因子

雌激素

雄激素

甲状腺激素

睡眠

运动

低血糖

□ □ 肾上腺受体激动剂 (可乐定)

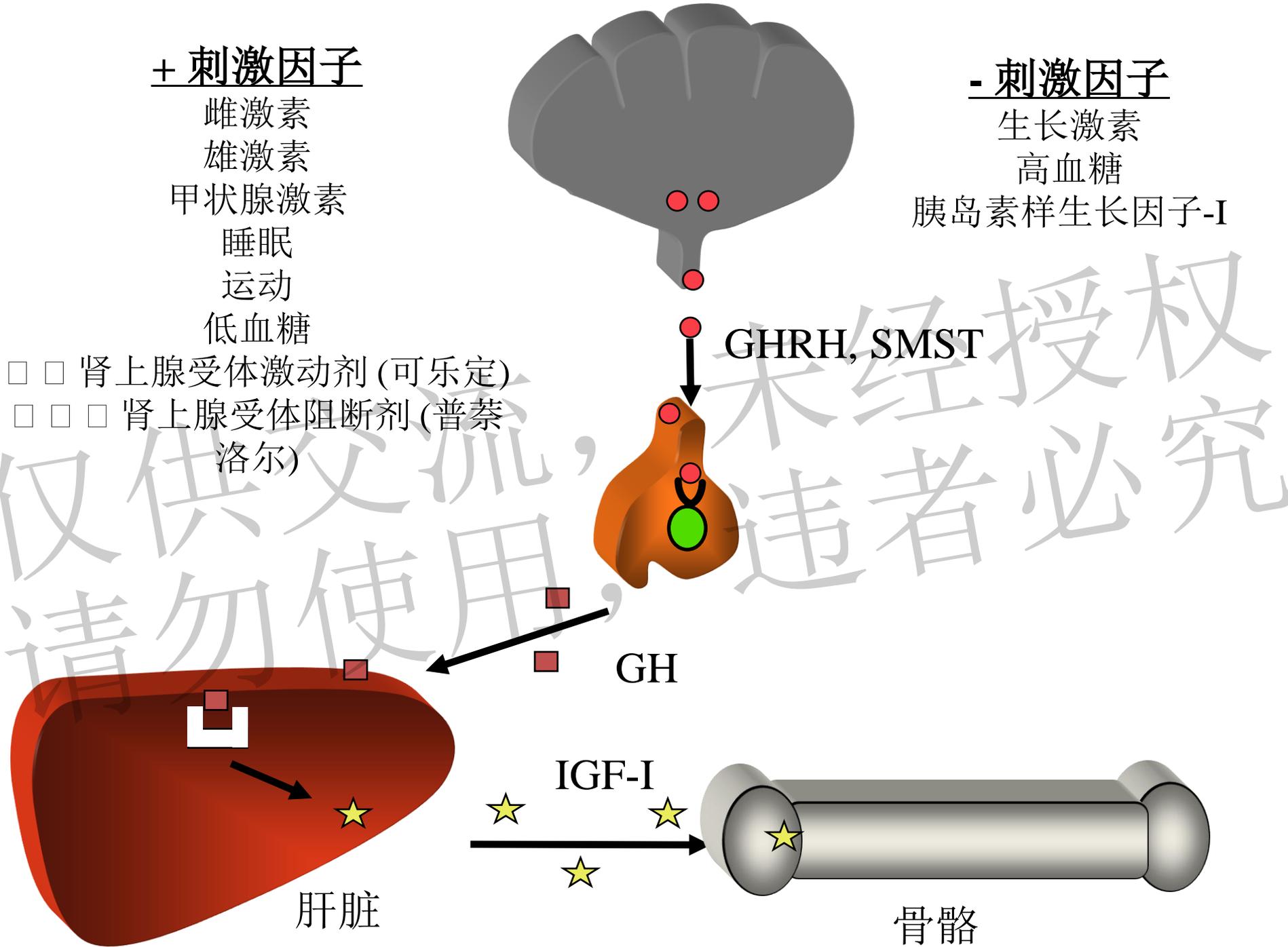
□ □ □ 肾上腺受体阻断剂 (普萘洛尔)

- 刺激因子

生长激素

高血糖

胰岛素样生长因子-I



GHRH, SMST

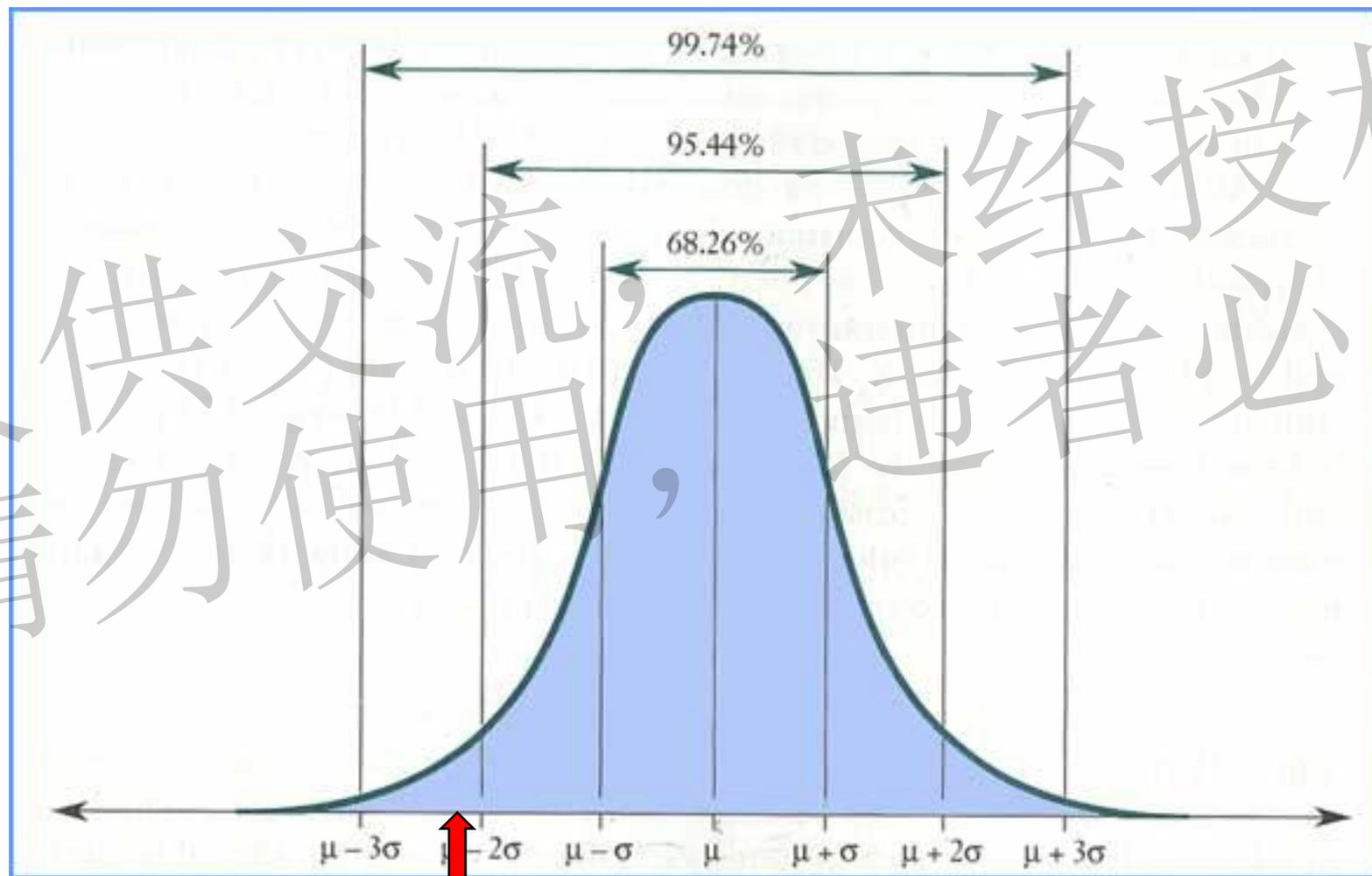
GH

IGF-I

肝脏

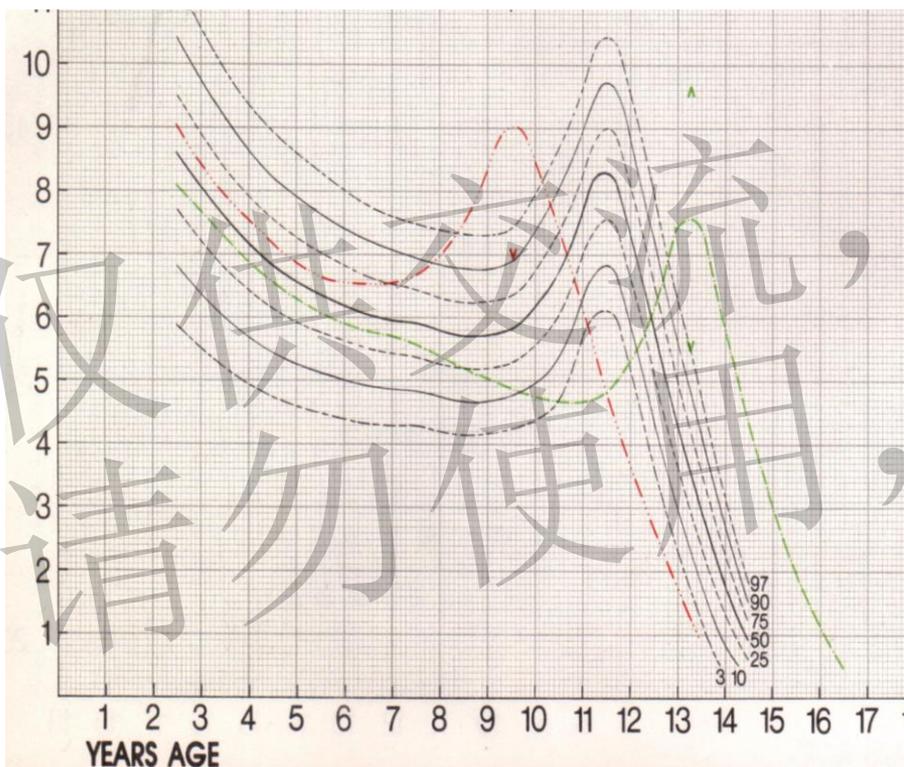
骨骼

身高在人群中呈正态分布



矮身材 -2.25

正常生长速率



年龄	英寸/年	cm/年
出生 - 12 月	9 - 11	18 - 25
12 - 24 月	4 - 5	10 - 13
24 - 36 月	3 - 4	7.5 - 10
3 岁 - 青春期前	2 - 2.5	5 - 6
青春期	3 - 4	7.5 - 10

矮身材分类

- “正常的”差异
 - 家族性矮小
 - 体质性青春发育延迟

婴儿期身高百分位数的交叉线性特点:

1/3 婴儿身高百分位数在身高曲线图中呈交叉性上升(少部分父母身材高的孩子)

1/3 婴儿身高百分位数没有交叉性

1/3 婴儿身高百分位数在身高曲线图中呈交叉性下降(大部分父母矮身材的孩子)

- 特发性矮小
- 病理性差异
 - 非匀称性矮身材
 - 匀称性矮身材

“正常的”差异

1. 家族性矮小

- 家族成员身材矮小
- 生长速率正常
- 青春发育年龄正常
- 骨龄正常
- 最终达到靶身高
- 女孩父母身高中值:
$$((\text{父亲身高} - 5 \text{英寸即} 12.7 \text{厘米}) + \text{母亲身高}) / 2$$
- 男孩父母身高中值:
$$(\text{母亲身高} + 5 \text{英寸即} 12.7 \text{厘米}) + \text{父亲身高} / 2$$
- 靶身高: 父母身高中值 \pm 2 SD (1 SD = 2 英寸即5厘米)

“正常的” 差异

2. 体质性青春发育延迟

- 早期身高百分位数在身高曲线图中呈交叉性下降，随后儿童期生长速率正常
- 青春发育延迟 (通常有相应家族史)
 - 男孩开始青春发育的年龄 9–12 岁
 - 女孩开始青春发育的年龄 8–13 岁
- 青春期生长曲线进一步偏离，低生长速率、 $<5\text{cm}/\text{年}$
- 骨龄落后
- 通常可达到正常成年身高

病理性差异

- 匀称性

- 产前

- 宫内发育迟缓
 - 染色体异常
 - 各种畸形综合征
 - 垂体发育缺陷

- 出生后

- 营养不良
 - 慢性疾病
 - 药物
 - 心理性矮小
 - 内分泌疾病

- 非匀称性

- 佝偻病
 - 骨骼发育不全

未经授权
违者必究

仅供交流，
请勿使用，

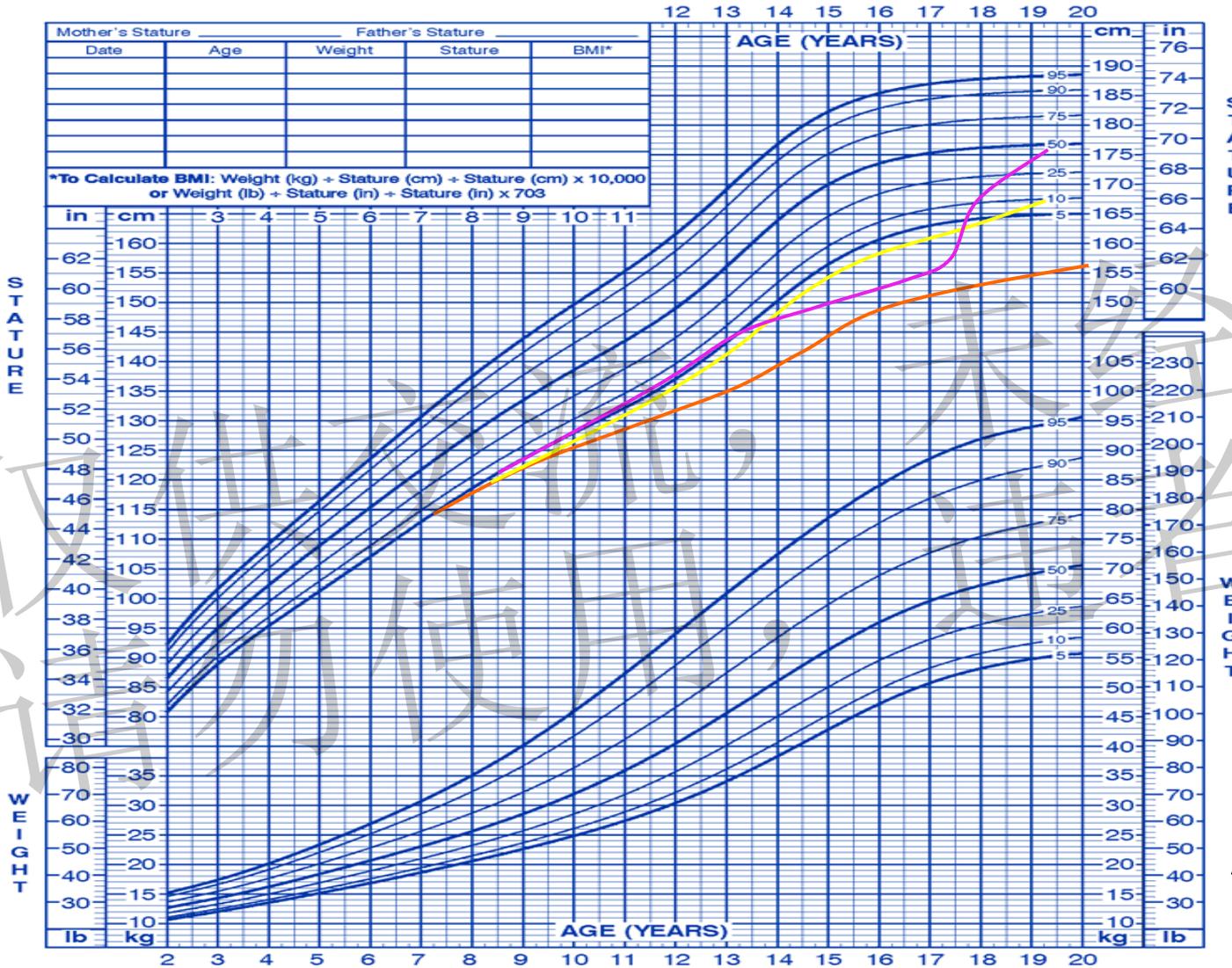
特发性矮小

- 生长速率 < 同年齡的第50百位数
- 骨齡正常或稍落后
- 靶身高低于父母身高中值
- IGF-I、IGFBP-3水平正常，激发试验生长激素可被激发
- 异质性疾病，可能包括小于胎齡儿、体质性青春发育延迟(CDGD)或其他导致矮身材的病因
- 特发性矮小是一种排他性诊断

2 to 20 years: Boys
Stature-for-age and Weight-for-age percentiles

NAME _____

RECORD # _____



一体质性延迟*

家族性矮小*

一病理性矮小*

*类似特发性矮小

Published May 30, 2000 (modified 11/21/00).

SOURCE: Developed by the National Center for Health Statistics in collaboration with the National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000).
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

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

P. Cohen, A. D. Rogol, C. L. Deal, P. Saenger, E. O. Reiter, J. L. Ross, S. D. Chernausek, M. O. Savage, and J. M. Wit on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants

Department of Pediatric Endocrinology (P.C.), Mattel Children's Hospital at University of California, Los Angeles, Los Angeles, California 90095; Department of Pediatrics (A.D.R.), University of Virginia, and ODR Consulting, Charlottesville, Virginia 22911; Endocrinology Service (C.L.D.), Sainte-Justine Hospital, Montreal, Quebec, Canada H3T 1C8; Department of Pediatrics (P.S.), Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York 10467; Baystate Children's Hospital (E.O.R.), Tufts University School of Medicine, Springfield, Massachusetts 01199; Department of Pediatrics (J.L.R.), Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania 19107; Department of Pediatrics (S.D.C.), University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, Oklahoma 73104; Centre for Endocrinology (M.O.S.), the London School of Medicine and Dentistry, London E1 2AQ, United Kingdom; and Department of Pediatrics (J.M.W.), Leiden University Medical Center, 2300 RC Leiden, The Netherlands

Objective: Our objective was to summarize important advances in the management of children with idiopathic short stature (ISS).

Participants: Participants were 32 invited leaders in the field.

Evidence: Evidence was obtained by extensive literature review and from clinical experience.

Consensus: Participants reviewed discussion summaries, voted, and reached a majority decision on each document section.

Conclusions: ISS is defined auxologically by a height below -2 sd score (SDS) without findings of disease as evident by a complete evaluation by a pediatric endocrinologist including stimulated GH levels. Magnetic resonance imaging is not necessary in patients with ISS. ISS may be a risk factor for psychosocial problems, but true psychopathology is rare. In the United States and seven other countries, the regulatory authorities approved GH treatment (at doses up to 53 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$) for children shorter than -2.25 SDS, whereas in other countries, lower cutoffs are proposed. Aromatase inhibition increases predicted adult height in males with ISS, but adult-height data are not available. Psychological counseling is worthwhile to consider instead of or as an adjunct to hormone treatment. The predicted height may be inaccurate and is not an absolute criterion for GH treatment decisions. The shorter the child, the more consideration should be given to GH. Successful first-year response to GH treatment includes an increase in height SDS of more than 0.3–0.5. The mean increase in adult height in children with ISS attributable to GH therapy (average duration of 4–7 yr) is 3.5–7.5 cm. Responses are highly variable. IGF-I levels may be helpful in assessing compliance and GH sensitivity; levels that are consistently elevated (>2.5 SDS) should prompt consideration of GH dose reduction. GH therapy for children with ISS has a similar safety profile to other GH indications. (*J Clin Endocrinol Metab* 93: 4210–4217, 2008)

ISS儿童的诊断和治疗专家共识： 生长激素研究协会、Lawson Wikins儿科内分泌学会和欧洲儿 科内分泌学会的专题研讨会概 要

J Clin Endocrinol Metab. 2008;
93:4210–4217.

特发性矮小共识

小儿特发性矮小诊断和治疗共识: 生长激素研究协会 (GRS)、 Lawson Wilkins 儿科内分泌学会 (LWPES) 和 欧洲儿科内分泌学会 (ESPE)

J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:4210–4217.

- 32个专家
- 15个国家
- 8个专业学会
- 6个行业观察员

大部分基金由参与的组织提供, 如GRS, LWPES, ESPE, 少部分非限制性教育基金来自于支持GRS的行业成员。



SPECIAL ARTICLE

UPDATE OF GUIDELINES FOR THE USE OF GROWTH HORMONE IN CHILDREN: THE LAWSON WILKINS PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY SOCIETY DRUG AND THERAPEUTICS COMMITTEE

THOMAS A. WILSON, MD, SUSAN R. ROSE, MD, PINGHONG CHEN, MD, ALAN D. ROOGL, MD, PHD, PHEPPE BAKELJAUW, MD, ROSALIND BROWN, MD, DANIA S. HADDIN, MD, STEPHEN F. KHR, MD, PHD, MARGARET LAWSON, MD, SALLY RADONICK, MD, STEPHEN M. ROSENTHAL, MD, LAWRENCE SILVERMAN, MD, AND PHILLIP STEEZE, MD

The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee guidelines for the use of growth hormone were first published in 1983, near the end of the era of human pituitary-derived growth hormone (GH), and again in 1995, a decade after the introduction of recombinant human (rh)GH.¹ The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society also endorsed an international consensus document led by the Growth Hormone Research Society, published in 2000.² This report serves to update those guidelines with an emphasis on new recommendations. The recommendations included here are limited primarily to the use of GH in infants, children and adolescents.

FDA-APPROVED USES OF GH

Recombinant human GH has replaced human pituitary-derived GH, which should no longer be used because of the risk of contamination with the Jakob-Creutzfeldt prion. By 1995, the Food and Drug Administration (FDA) had approved GH therapy for short stature in the following conditions for which efficacy has been shown and much experience has been gained:

1. Growth hormone deficiency (GHD)/insufficiency
2. Chronic renal insufficiency posttransplantation
3. Turner syndrome

Since 1995, the FDA has approved GH for five additional indications:

1. Adults with GHD
2. Adults with AIDS wasting
3. Short stature from Prader-Willi syndrome (PWS)
4. Children with a history of intrauterine growth restriction (small for gestational age [SGA]) who have not reached a normal height range by age 2 years
5. Children with idiopathic short stature who are >2.25 SD below the mean in height and who are unlikely to catch up in height.

DIAGNOSIS OF GHD

The diagnosis of Turner syndrome, PWS, chronic renal insufficiency, and SGA are generally straightforward based on genetic testing, renal function, and/or birth data coupled with auxology. However, considerable variability exists in the diagnosis of GH deficiency, which remains a clinical challenge.^{3,4} This is related to the continuum between severe GHD

ADA	Food and Drug Administration	IGF-1	Insulin-like growth factor 1
GH	Growth hormone	IGFBP-3	Insulin-like growth factor-binding protein-3
GHD	Growth hormone deficiency	PWS	Prader-Willi syndrome
GHRH	Growth-releasing hormone	SGA	Small for gestational age
HIV	Human immunodeficiency virus		

From Division of Pediatric Endocrinology, State University of New York at Stony Brook, Stony Brook, Division of Pediatric Endocrinology, Schneider Children's Hospital, NYU School of Medicine, New York, New York; Division of Pediatric Endocrinology, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Division of Pediatric Endocrinology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles; Department of Pediatric Endocrinology, University of California, San Francisco, San Francisco, California; Department of Pediatrics, University of Virginia, Charlottesville, Virginia; Division of Endocrinology, The Children's Hospital, Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Department of Pediatrics, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas; Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas; Division of Endocrinology and Metabolism, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Ontario, Canada; Section of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, The University of Chicago, Chicago, Illinois; and Children's Medical Center, Adjuvant Health System, Florence, New Jersey.

Submitted for publication Oct 4, 2010; revision received Jan 26, 2011; accepted Apr 20, 2011.
 Reprint requests: Thomas A. Wilson, MD, Chief, Division of Pediatric Endocrinology, State University of New York, Stony Brook, NY 11794-8111. Email: twilson@pediatrics.stonybrook.edu.
 J Pediatr 2011;159:415-21.
 Copyright © 2011 Mosby, Inc. All rights reserved.
 0022-3476/2011/\$30.00 + 0
 DOI: 10.1016/j.peds.2011.03.004-4

1. GH的临床应用指症可以是GH激发试验的测出的GHD儿童。
2. 此外，对于有下列临床表现、不明原因矮身材的非典型GHD儿童，有必要进行GH治疗：
 - 身高低于同年齡均值 2.25 SD 以下或低于父母身高中值2 SD 以下
 - 生长速率 < 骨齡身高的第25百分位数
 - 骨齡低于同年齡的 2SD 以下
 - 低水平IGF-1和/或IGFBP-3
 - 其他提示GHD的临床特征

GH分泌的相关研究

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.*2008;93:4210–4217.

- 诊断特发性矮小(ISS)必须排除GHD
- 大部分专家: 矮小、生长速率正常、无骨龄落后且血浆IGF-1高于均值者无需GH检测
- 少部分专家: 不管IGF-1水平如何均需GH检测
- GH激发试验药物的选择存在地域差异, 如同决定使用性甾体激素一样
- 传统观念认为, GH峰值 $< 10 \text{ ng/mL} = \text{GHD}$, 但新的GH标准范围和检测方法可能需要将下限值矫正到更低水平
- 不建议评估GH的自发性分泌

生长激素缺乏症（GHD）

- 临床表现
 - 1/4,000–1/10,000 活产婴儿
 - 出生体重、身长正常
- 严重的GH缺乏可能与多发性垂体激素缺乏有关，且新生儿期有以下表现：
 - 低血糖
 - 男孩小阴茎
- 儿童起病的GHD通常在生后6个月出现生长速率低于正常、最终导致匀称性矮身材
- 儿童可能有幼稚性面容、体脂增加并且
 - 肌肉量减少
 - 出牙延迟
 - 头发稀疏
 - 指甲生长不良

GHD的示警标志

- 3岁后，生长速率 $< 5 \text{ cm/年}$ ($< 2 \text{ 英寸/年}$)
- 18个月后身高百分位数在生长曲线图上出现交叉
- 身高 $< 3^{\text{rd}}$ 百分位数 (-2.5 SD)
- 身高低于遗传潜能 (低于父母身高中值的 -2 SD 以下)

✧ 这些示警标志均可发生在正常生长变异中

GHD的诊断

•实验室检查

•R/O 其他原因所致的矮身材

- 全血细胞计数(贫血)
- 生化检测(肾功能不全, 肝功能异常, 肾小管酸中毒, 营养不良)
- 血沉(慢性炎症状态, 幼年特发性关节炎, 炎症性肠病)
- 尿酸(慢性泌尿道感染, 肾小管酸中毒)
- 促甲状腺激素(原发性甲状腺功能减低)
- T4(中枢性甲状腺功能减低)
- 影像学检查(aTTG/aEM)
- 核型分析-女孩(特纳综合征, 45,X)
- 骨龄 - 非诊断性的; 慢性疾病、激素缺乏症和体质性青春延迟时落后; 可预测终身高
- IGF-I(GH 缺乏, 营养不良)
- IGFBP-3

GHD的诊断

•激发试验

GH呈脉冲式分泌，可在睡眠状态下检出，半衰期短。因此，非GHD病人的随机血样本可能检测出低水平GH。

胰岛素 – 低血糖抑制生长抑素释放

胰高血糖素 – 刺激胰岛素分泌

精氨酸 – 抑制生长抑素释放

左旋多巴 – 刺激GH释放

可乐定 – α 肾上腺受体激动剂

普萘洛尔 – β 肾上腺受体阻断剂

运动 – 抑制生长抑素释放

*可能使用性甾体激素

在上述非生理性刺激试验中，出现异常应答的定义如下

<4 ng/mL → GHD

4-7 ng/mL → 不明确

>7 ng/mL → GH分泌正常

*GH值依赖于检测方法

未经授权
违者必究

GHD的诊断

- 影像学: 所有诊断GHD的儿童均需核磁共振检查

仅供交流，
请勿使用，
未经授权
违者必究

FDA批准的GH应用指征

- 生长激素缺乏症 (GHD)
- 慢性肾功能不全
- 特纳综合征
- 成人GHD
- 艾滋病成年患者GH损耗
- Prader-Willi 综合征
- 特发性矮小

未经授权
违者必究

GH治疗

- 尽早开始治疗。
- GH每周7次皮下注射、通常起始剂量0.3 mg/kg/wk (青春期时加量)。
- 治疗第一年生长速率增至8 - 10 cm/年。
- 治疗持续至获得满意身高或骨骺闭合时；部分儿童可能在成年期需要GH治疗。

ISS治疗标准

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.*2008;93:4210–4217.

- 身高数值: FDA 批准范围 < -2.25 SDS
- 专家观点: -2 SDS ~ -3 SDS
- 开始治疗的最佳年龄是5岁到青春早期
- 没有已被认可的开始GH治疗的生化标准
- 心理上: 权衡矮身材的程度和儿童的应对能力

ISS治疗标准

- 生长速率：患者的成年期身高不能达到正常范围
 - 女孩 150 cm (59 英寸)，男孩 160 cm (63 英寸)
 - 生长速率低于25th 百分位数
 - < 3 岁的儿童，治疗前生长速率 < 7cm/年，> 3 岁的儿童，治疗前生长速率 < 4 cm/年
 - 身高准确测量时间至少一年

完美的GH产品

- 一个完美的GH产品应当注射简单和依从性良好
 - 无痛
 - 剂量准确
 - 注射方便
 - 简单、便携、易于使用
 - » 无需冷藏
 - » 无需复溶
 - » 可多次使用
 - 一周一次，一月一次或者一年一次
 - 安全
 - 注射安全
 - 药物安全

未经授权
违者必究

仅供学术交流，
请勿使用，

生长激素产品的发展

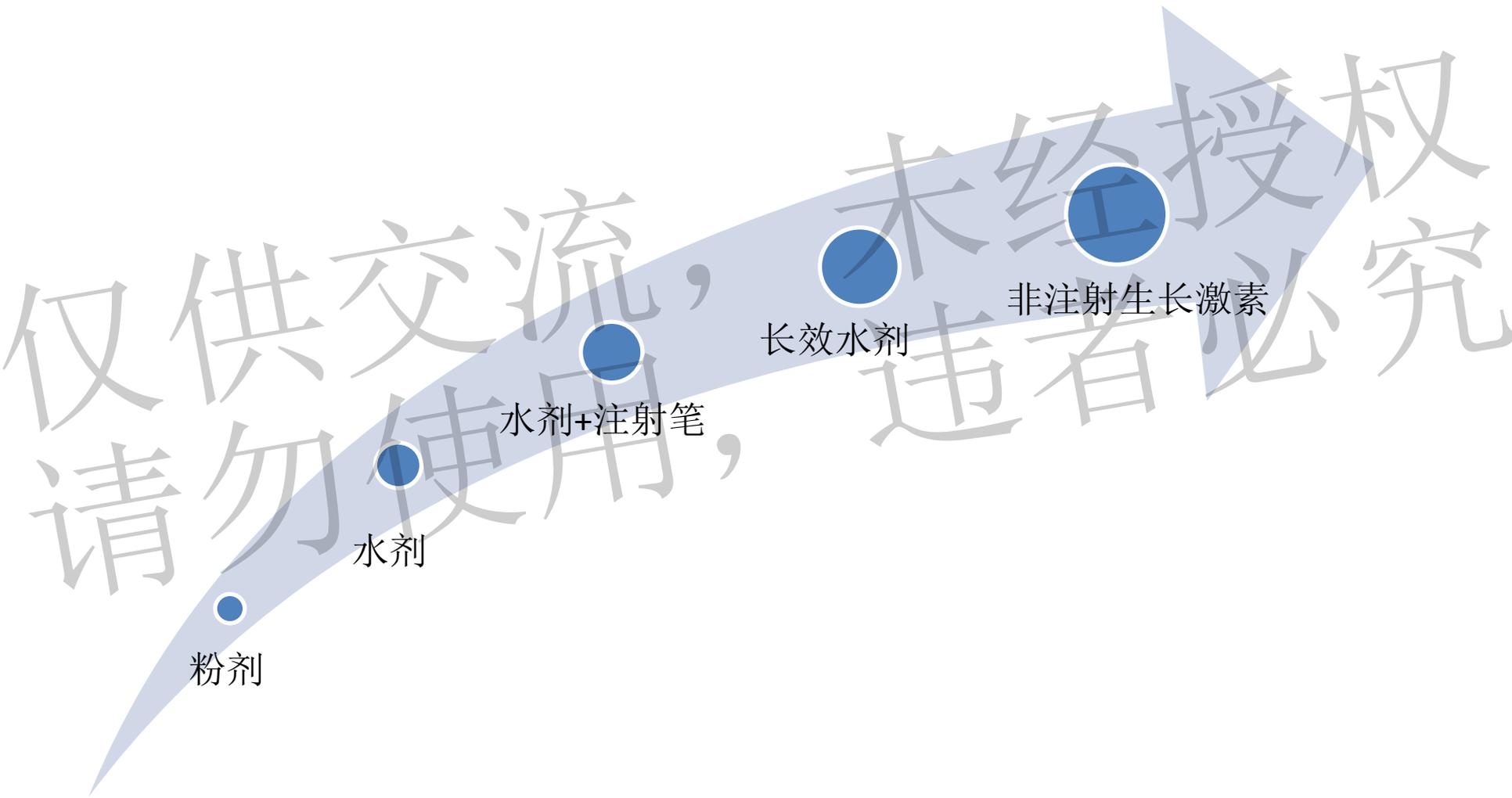
粉剂

水剂

水剂+注射笔

长效水剂

非注射生长激素



GH注射方法 – 注射量精准

- 复溶 –
 - 水剂确保注射精准
 - 病人更喜欢GH水剂

仅供交流，
请勿使用，
未经授权
违者必究

*Kappelgaard, Fuchs 2010 AND Yuen, Amin, 2011
AND Kappelgaard, 2004

GH注射方法 - 多次注射

- 方便性
- 抑菌剂
 - 确保重复注射安全
 - 美国药典规定，多剂量包装注射液应添加抑菌剂，抑制注射液中微生物的生长

未经授权
违者必究
仅供学术交流，
请勿使用，

GH注射方法 – 注射风险

- 对家长进行注射指导
- 注射装置
- 注射频率

仅供交流，
请勿使用，
未经授权
违者必究

GH 产品

长效生长激素 (LAGH)

- 降低注射风险
- 增加方便性
- 改善依从性
- 可能改善治疗效果
- 安全

仅供交流，
请勿使用，
未经授权，
违者必究

"Growth Hormone Research Society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations."

“由于方便性和不同的药代动力学特征，长效生长激素可能较GH每日注射呈现出优势，可能改善依从性及治疗效果。”

European Journal of Endocrinology (2016) **174**, C1–C8

挑战 – 长效生长激素 产品

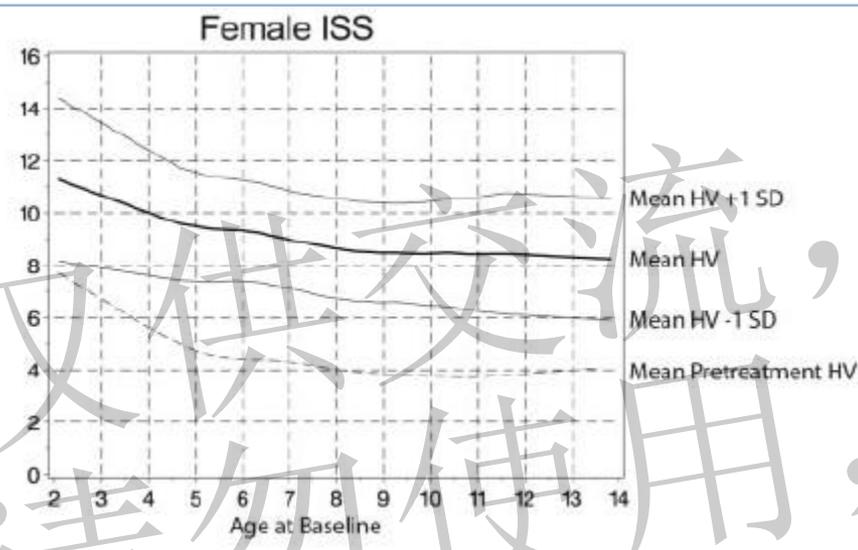
- 几项技术用于延长GH半衰期，包括：(i) 微球制剂，(ii) 聚乙二醇修饰，(iii) 药物前体，(iv) 非共价白蛋白结合GH复合物(s)，和 (v) GH融合蛋白
- 长期监测措施包括远期效应评估，药物经济学，疾病负担，生活质量(QoL)，安全性，这些对于理解长效生长激素长期使用所产生的影响极其必要

GH治疗效果

- 第一年治疗效果成功： Δ 身高SDS > 0.3 ；生长速率增加量 >3 cm/年；生长速率SDS $> +1$
- 新手段：预测模型/曲线图
- 连续IGF-I监测用于评估有效性，安全性和依从性，并作为调节GH剂量的手段
- 没有其他生化检测常规推荐用于GH治疗的ISS患儿
- 如果治疗1-2年后，增加GH剂量后仍达不到合适的生长速率，须停止GH治疗，可采用替代治疗

ISS患者每日GH治疗第一年的生长效应

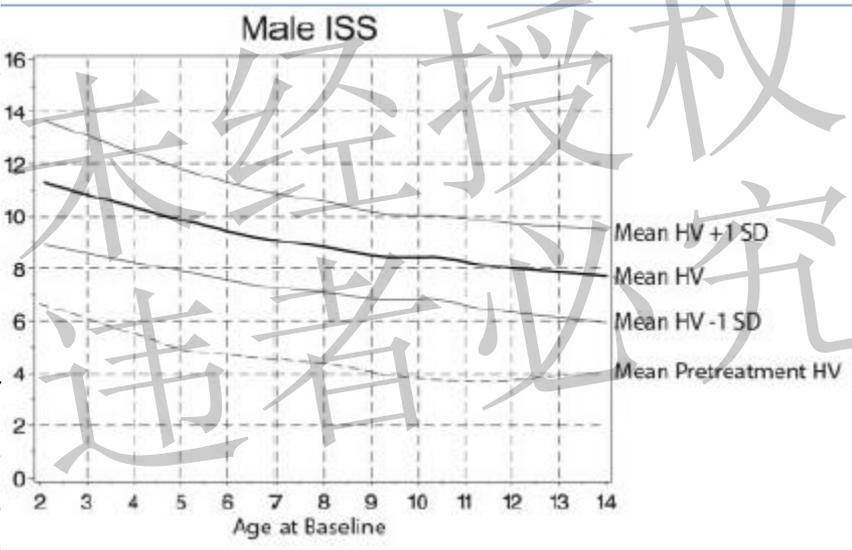
治疗第一年身高增长速率



基线年龄

F

治疗第一年身高增长速率



基线年龄

HV = 生长速率

Figure copyright © 2008, The Endocrine Society. Reproduced with permission.

First-year growth responses to daily GH expressed as HV at age of treatment onset (x-axis) in patients with ISS using data from the Genentech National Cooperative Growth Study; Data given for mean, mean \pm 1, and mean pretreatment HV.

Adapted from Bakker B et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):352-357.

GH 治疗调整策略

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.*2008;93:4210–4217.

- 剂量常具有特异性并依据体重调整
- 如果考虑生长效果不佳，可以增加剂量
- 没有明确数据表明ISS患儿中剂量大于70mcg/kg/d的长期安全性问题
- IGF-I 水平可能有助于评估依从性和GH敏感性；持续上升者 (>2.5 SDS) 即须考虑GH减量

GH治疗时间

Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.*2008;93:4210–4217.

两派观点:

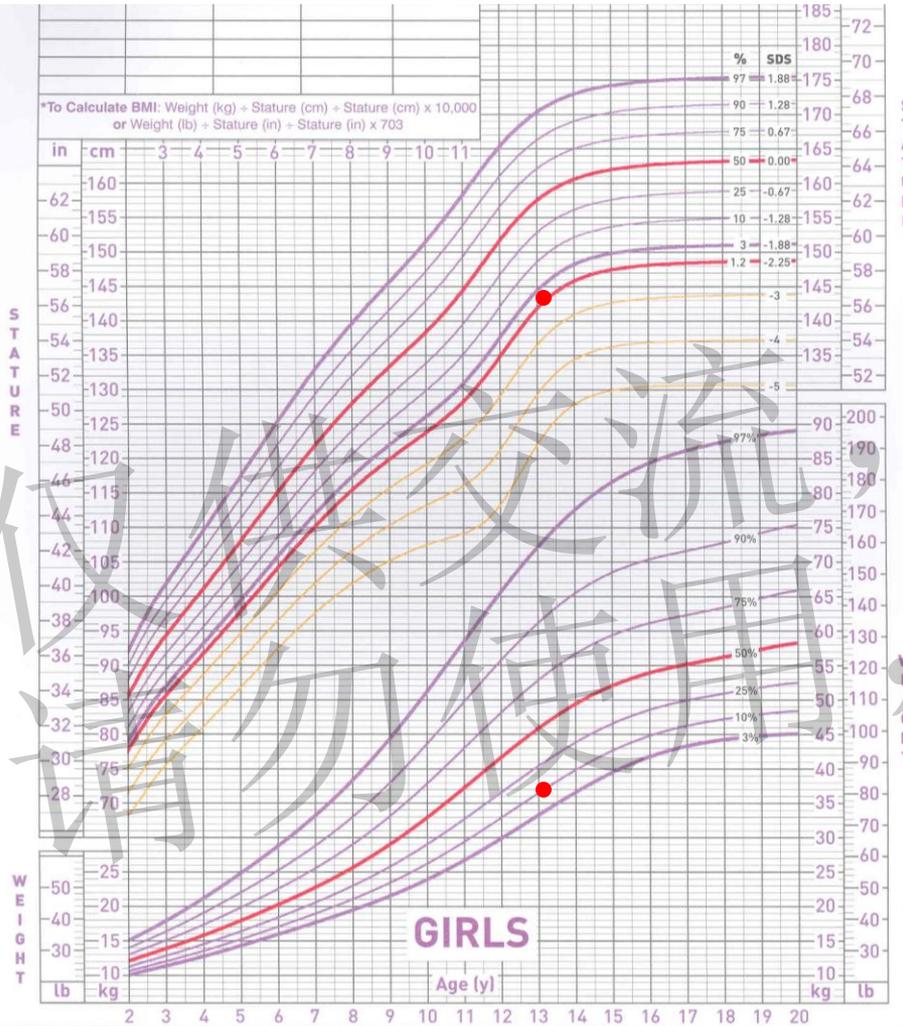
1. 获得近成人期身高时治疗必须停止 (HV < 2 cm/年, 和/或 骨龄 > 16- 男孩/ 14- 女孩)。
 2. 身高在“正常”成人范围(> - 2 SDS), 或在澳大利亚、在10th 或50th 百分位数时中断治疗
- 停止治疗受病人/家属对身高的满意度和性价比的影响。

。

儿童hGH持续处方给药的标准

- 在治疗第一年，生长速率较基线增加2cm，或对于那些进行6个月试验的病人，在治疗的前6个月，生长速率较基线增加1cm
- 生长速率连续超过 2.5 cm/年
- 需治疗的GHD患儿：身高始终在成人身高中位数(男177.8cm即5尺10寸，女 165cm即5尺5寸) 及父母身高中值以下
- 需治疗的非GHD患儿：身高持续低于同性别正常成人身高(男160 cm (5' 3"), 女150 cm (4' 11")) 的2.25 SD以下

1例生长落后患儿



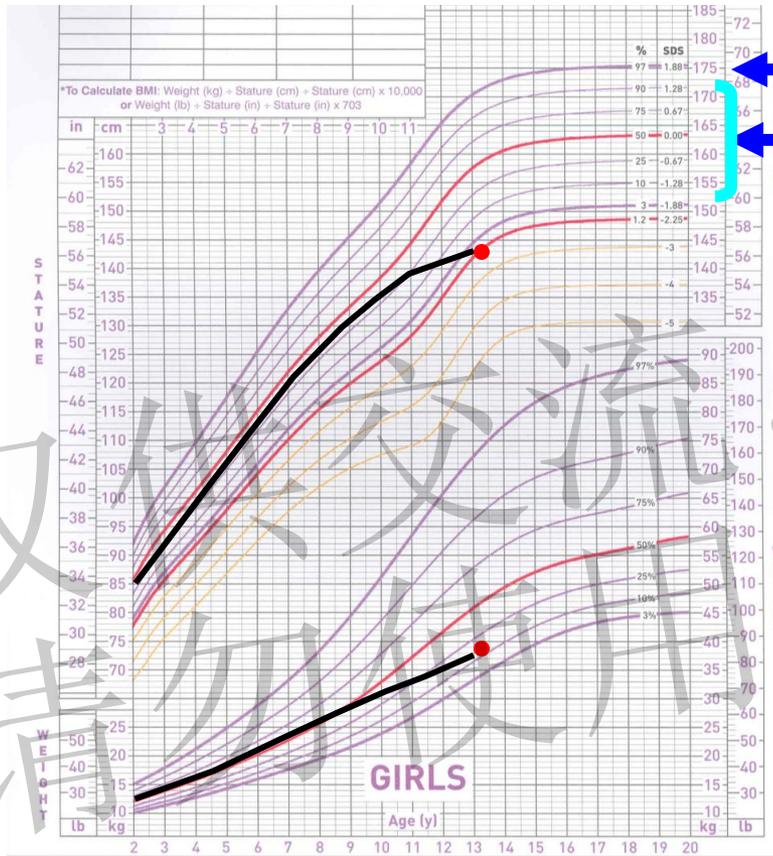
- 13岁女孩
- 身高 143 cm

• 身高正常还是异常？

• 体重提示什么？（与身高比较）

• 为了评估身高，你还需要知道什么？

1例生长落后患儿

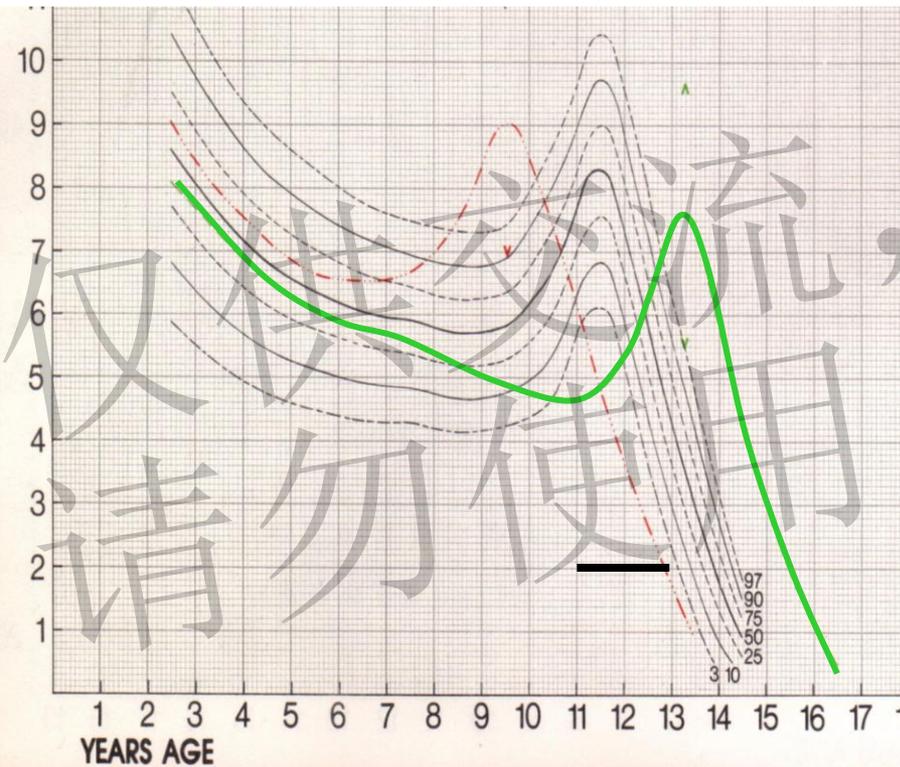


- 13岁女孩
- 身高 143 cm
- 母亲身高 162 (64")
- 父亲身高 175 (69")
 - 靶身高均值 162.5 (64")
 - 靶身高范围 152.4-172.7(60-68")
- 查体无特殊
 - 青春期前
- 过去2年身高增长4cm

13岁 青春期前 – 正常还是异常?

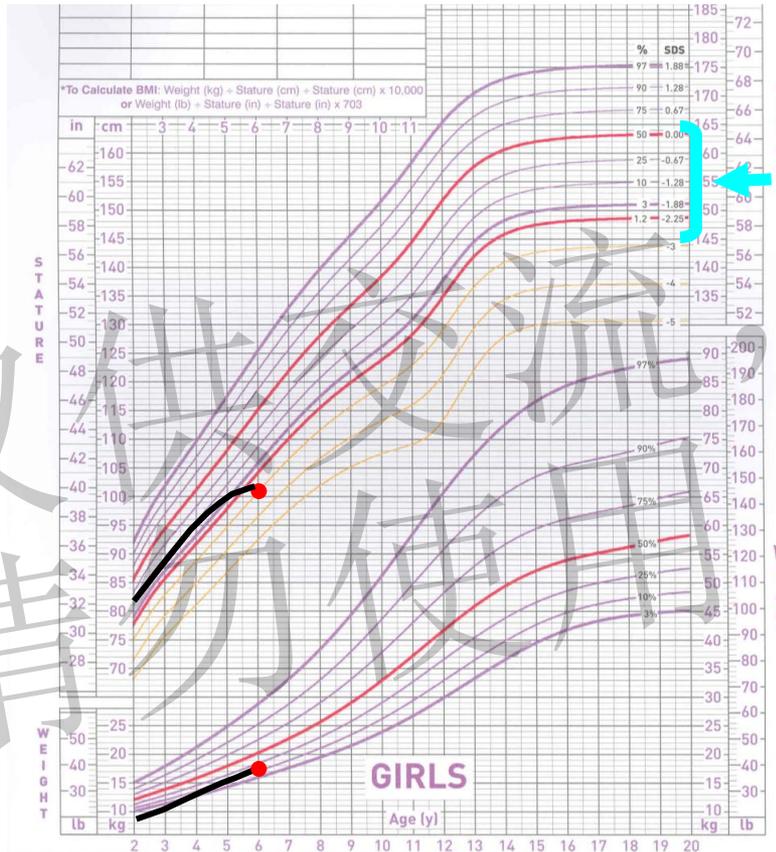
2年增长4 cm – 正常还是异常?

1例生长落后患儿



- 即使对于青春发育延迟的儿童，13岁时2cm/年的生长速率（或者在生长近完成前的任何年龄）也是异常的。

1例生长落后患儿



- 6岁女孩
- 身高 103 cm
- 母亲身高162 cm (64")
- 父亲身高175 cm (69")
 - 靶身高均值162.5 (64")
 - 靶身高范围 152.4-172.7(60-68")
- 查体无特殊
- 过去1年身高增长3cm
- 进一步考虑?
 - 需要核型分析吗?

1 例生长落后患儿

检测

预期结果

- CBC
- 生化检测
- ESR
- UA
- IGF-1 正常
- TSH 正常
- T4 正常
- 影像学(α TTG/ α EM)
- 核型分析(女孩)
- 骨龄 稍落后

未经授权
违者必究

仅供交流，
请勿使用

1例生长落后患儿

进一步检测?

预期结果

- 生长激素激发试验

GH峰值 7 ng/ml

仅供交流，
请勿使用，

未经授权
违者必究

她是ISS吗？

- 你会用GH治疗吗？

仅供交流，
请勿使用，
未经授权
违者必究

rhGH治疗安全吗？

Long term safety of recombinant human growth hormone in children. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Horrman AR, Maneatis T, Lippe B. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:167–177.

Growth hormone treatment in children is not associated with an increase in the incidence of cancer: Experience from KIGS (Pfizer International Growth Database). Wilton P, Mattsson AF, Darendeliler F. *J Pediatrics.* 2010;157:265–270.

rhGH治疗安全吗？

美国国家合作生长发育研究 (NCGS)

上市后监测研究; 1985 到 2006;

N = 54,000 例儿童

- 4,084 例不良事件
 - 1,599 例严重; 174 例死亡
- 19/174 死亡与GH治疗相关
 - 12/19 死于肿瘤
- 29 例新发恶性肿瘤 (26 例预期发生)
 - 发生率 = 1.12, 无显著差异
- 5 例死亡患者伴有主动脉夹层/破裂的特纳综合征
- 2 例死亡患者伴 Prader-Willi 综合征
- 1/22 死亡患者伴GH治疗所致的慢性肾功能衰竭(CRI)
- GH治疗患者的白血病风险没有明显增加

未经授权
违者必究

GH 治疗和恶性肿瘤风险

辉瑞生长国际数据库(KIGS)

- 58,603 患者中发生32 例新发恶性肿瘤 vs 25.3 (期望值) (发生率16.4例/10万患者-年)

- 与NCGS不同，后者恶性肿瘤发生率为5.8 例/ 10万患者-年，仅包括颅外恶性肿瘤并排除白血病 (Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. Maneatis T, et al. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1035–1044)

- 没有结肠癌病例 vs (Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959-85: a cohort study. Swerdlow AJ, et al. *Lancet.* 2002;360:273–277)

- 与英国中心相比 (1848 例患者，29817例患者-年)，此研究包括更多患者和患者-年 (分别为58,603 和 197,173)；KIGS数据库的随访时间(平均 3.6 年)比英国研究(平均 16.1年)的随访时间较短

注意: 没有系统性监测被数据库排除的患者

hGH治疗安全性

- Sante Adulte GH Enfant (SAGhE)–关于在1985到1996年GH治疗的7000例患者的流行病学研究。
 - 包括GHD、ISS、SGA患者

hGH治疗安全性 – 法国

- 与普通人群比较，hGH治疗的死亡风险增加30%，治疗组观察到93例死亡（70例已预期）。
 - 标化死亡率 (SMR) = 1.33 (95% CI, 1.08-1.64)
- GH剂量 > 50 ug/kg/d 患者死亡风险显著增加
 - 与那些低剂量治疗患者相比较，其根据性别和身高矫正后的SMR为 = 2.79
- 骨瘤和心血管疾病（包括脑血管事件）

hGH治疗安全性 – 比利时, 瑞典, 荷兰

- 2,543 例患者，17年随访
- 采用相同的诊断标准
- 报道21 例死亡，16例发生意外或自杀
- 在脑血管疾病和恶性肿瘤患者中，没有死亡患者

hGH治疗安全性 – 争议

- 法国研究被批评
 - 已预期的死亡病例来自普通人群中相同诊断、未经治疗的患者
 - 大量未经认证的数据
- FDA 认为这些劣势削弱了该研究的结论
- 没有引起临床处方的变化
- 需要更多研究验证长期效应
- 总体上来讲，rGH治疗在安全性和有效性方面具有良好记录

仅供交流使用，
请勿使用，
谢谢！
未经授权
违者必究