- 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。

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

重组人生长激素有效性的科学实证研究

北京儿童医院

巩纯秀教授

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

目录

儿童生长激素缺乏症

特纳综合征

真实世界的数据（特纳综合征）

仅供交流，未经授权

请勿使用，违者必究

GHD儿童中，性别和生长激素剂量对生长发育及生长因子应答的影响：有效性和安全性

0013-7227/02/$15.00/0
Printed in U.S.A.

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(1):90–98
Copyright © 2002 by The Endocrine Society

Effects of Dose and Gender on the Growth and Growth Factor Response to GH in GH-Deficient Children: Implications for Efficacy and Safety

PINCHAS COHEN, GEORGE M. BRIGHT, ALAN D. ROGOL, ANNE-MARIE KAPPELGAARD, RON G. ROSENFELD, ON BEHALF OF THE AMERICAN NORDITROPIN CLINICAL TRIALS GROUP

Department of Pediatrics (P.C.), University of California Los Angeles, Los Angeles, California 90095; Department of Pediatrics (A.D.R.), University of Virginia, Charlottesville, Virginia 22903; Department of Pediatrics (R.G.R.), Oregon Health & Sciences University, Portland, Oregon 97201; Novo Nordisk (G.M.B.), Princeton, New Jersey 08540; and Novo Nordisk (A.-M.K.), DK2830 Copenhagen, Denmark

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

GHD：生长激素缺乏症

Cohen P et al. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

研究背景和目的

研究背景

- 青春期前生长激素缺乏症的儿童生长激素治疗的量效反应数据
- 当前生长激素给药方案是基于体重计算，没有根据其它因素(如性别)进行治疗方案优化

研究目的

- 根据生长发育数据和生化指标评价生长激素在GHD儿童治疗中的量效关系，并观察性别和生长激素剂量的关系

GHD：生长激素缺乏症

Cohen P et al.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

研究方法

研究设计

- 患者随机分组，分别接受25，50或100 μg/kg/d的生长激素
- 每三个月评估一次身高、青春期状态和IGF-1及IGFBP-3水平
- 每年进行一次骨龄X射线检查和代谢指标检测

患者

- 青春期前(Tanner分期I期)，骨龄分别为< 8岁的女孩和< 9岁的男孩
- 根据临床表现和生长激素水平诊断为GHD
- 未接受其它增高治疗

统计分析

- 主要结果：2年生长激素治疗后身高和身高SDS变化
- 统计分析方法：使用ANOVA和非配对t检验异

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

ANOVA，方差分析；IGF-I，胰岛素样生长因子-I；
IGFBP-3，胰岛素样生长因子结合蛋白3；GHD:生长激素
Cohen P et al.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

诺泽®治疗**儿童GHD**，在中国批准的剂量是：**25-35μg/kg/d.**
（参考2017年诺泽®中国说明书）

基线特征

基线特征	GH剂量(μg/kg/日)		
	25	50	100
患者数量(男性/女性)	33(24/9)	37(23/14)	34(24/10)
年龄，岁	7.8±2.9	7.8±3.0	7.7±2.7
骨龄，岁	5.1±2.5	5.2±2.5	5.6±2.2
身高 SDS	-3.2±1.0	-3.0±0.9	-2.9±0.6
IGF-I SDS	-2.8±1.2	-3.4±3.5	-2.6±1.3
IGFBP-3 SDS	-2.0±1.5	-1.8±1.7	-1.6±1.2

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

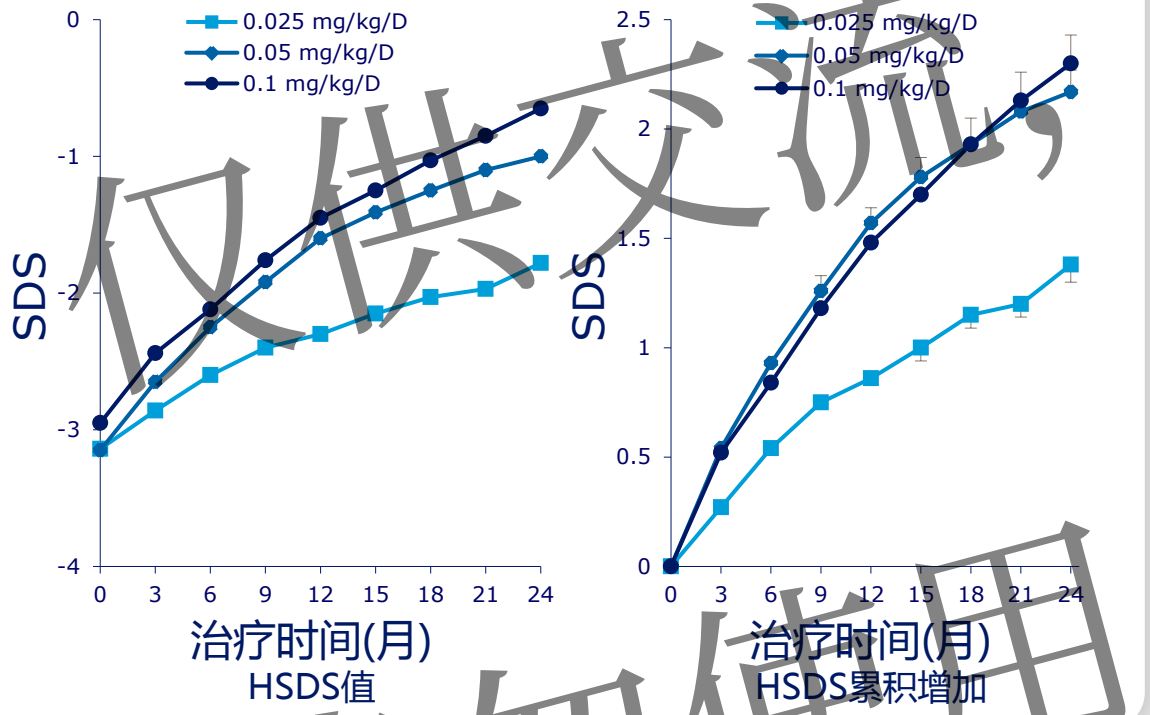
SDS，标准差分值；IGF-I，胰岛素样生长因子-I；IGFBP-3，胰岛素样生长因子结合蛋白3

Cohen P et al.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

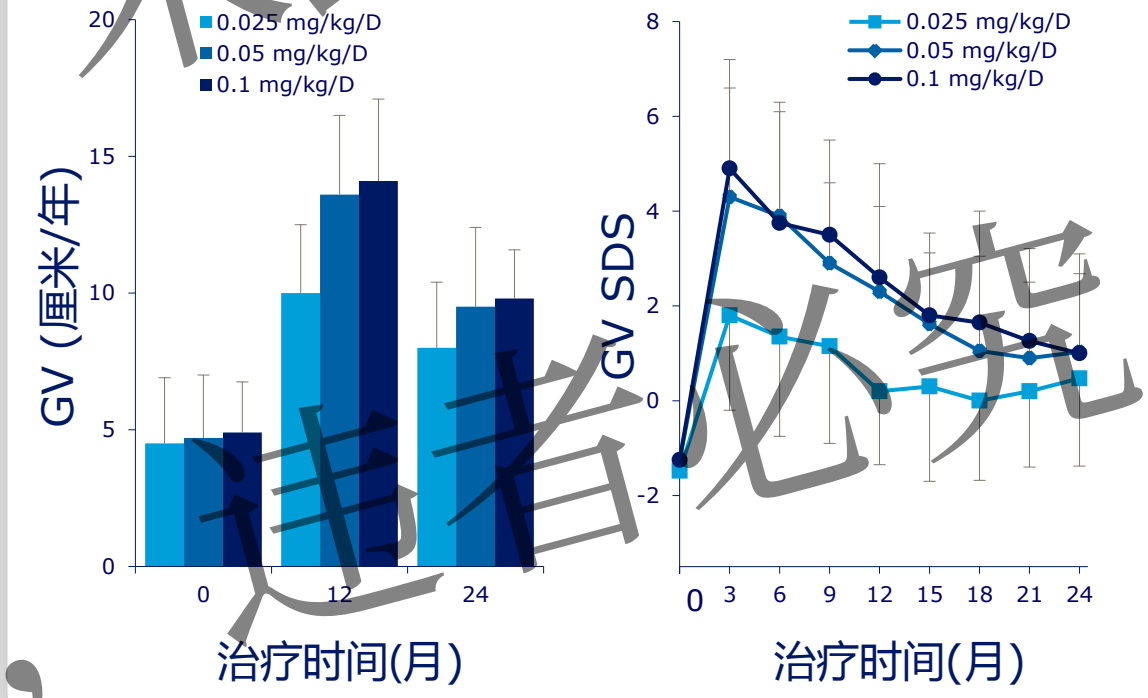
诺泽®治疗**儿童GHD**，在中国批准的剂量是: **25-35μg/kg/d.**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

GH治疗改善HSDS和HVSDS，且呈剂量依赖性

不同剂量的GH 对GHD患儿HSDS的作用



不同剂量的GH 对GHD患儿HVSDS的作用

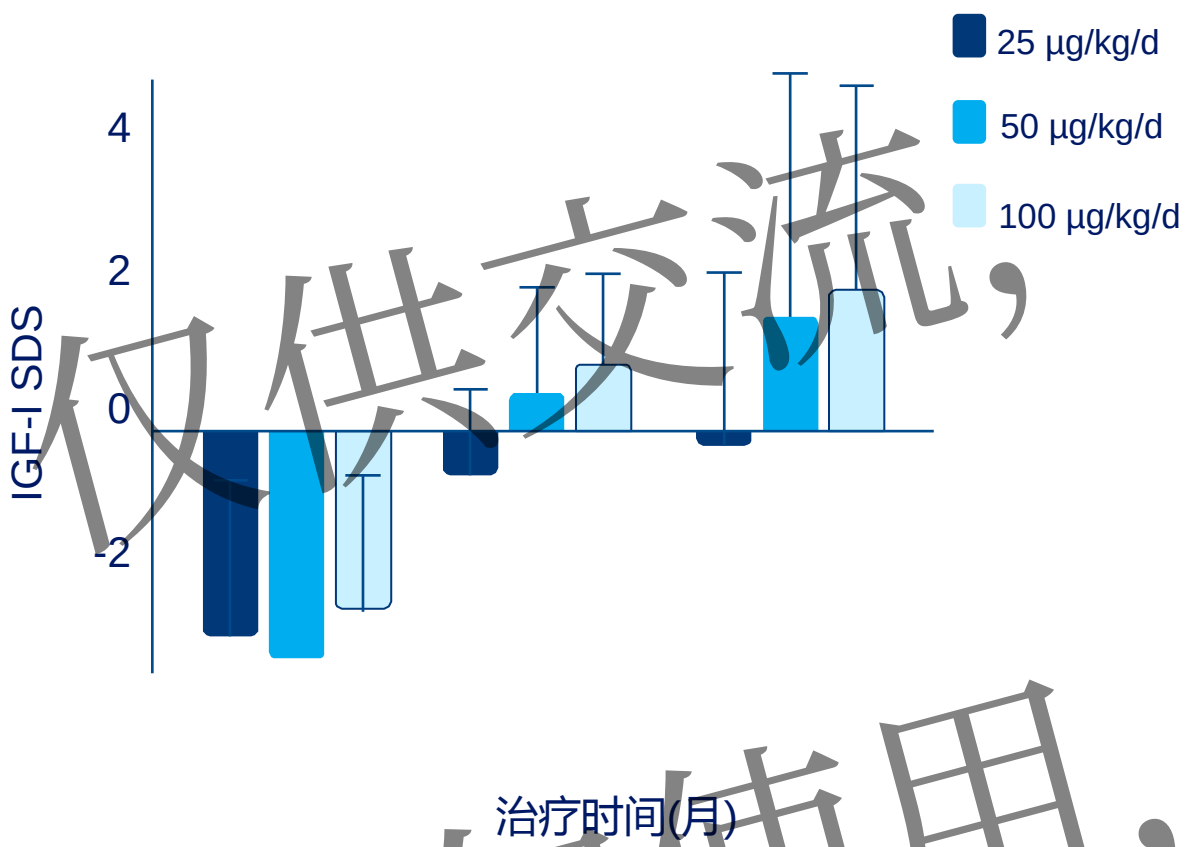


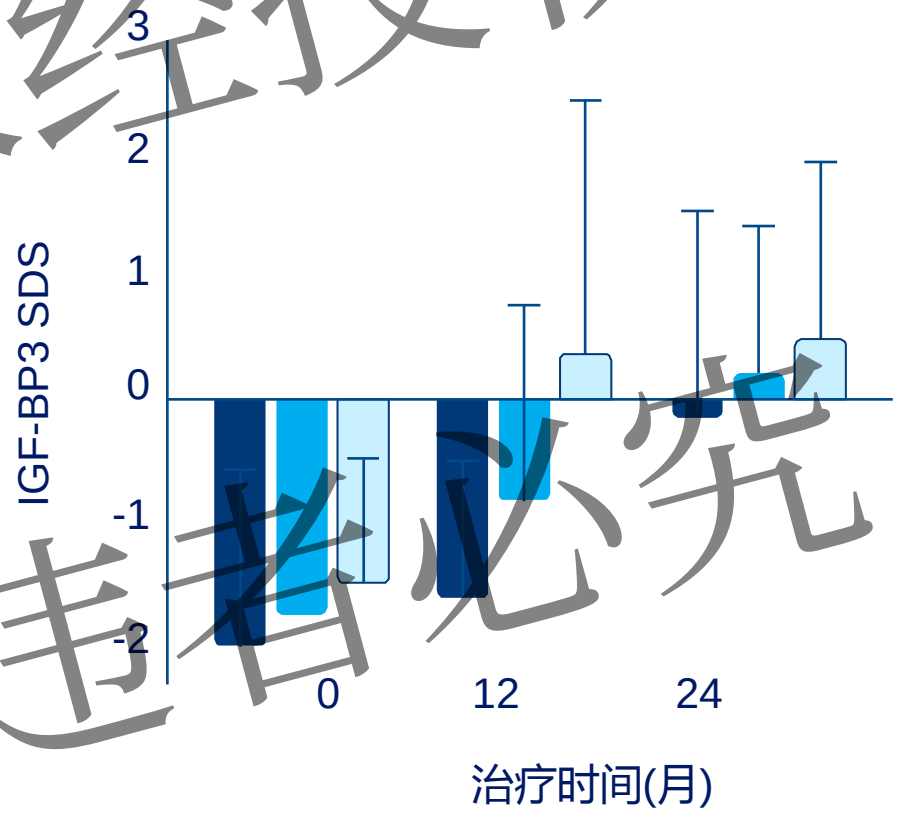
GH生长激素；GHD：生长激素缺乏症；
HSDS：身高标准差评分；HVSDS：身高生长速率标准差
Cohen P et al.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

诺泽®治疗**儿童GHD**，在中国批准的剂量是：**25-35μg/kg/d.**
（参考2017年诺泽®中国说明书）

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

生长激素升高血清IGF-I和IGFBP-3 SDS呈剂量依赖性





数据为平均值(SD)

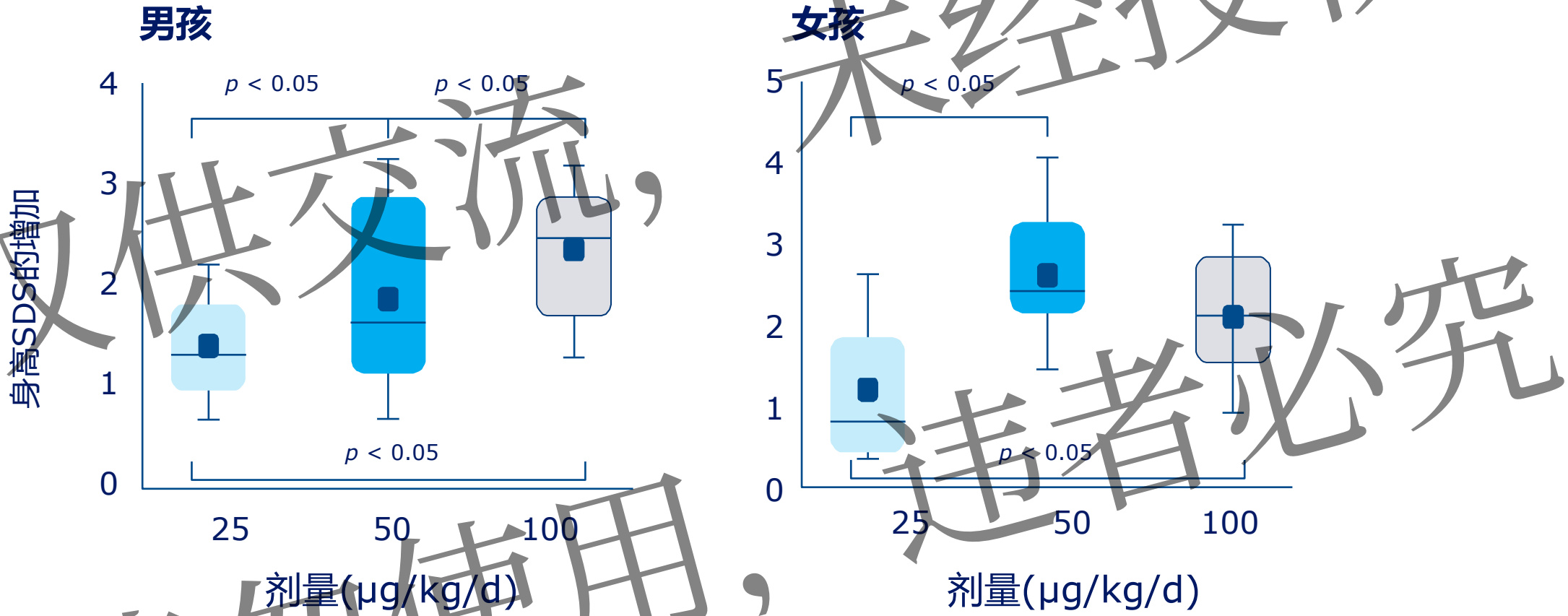
SDS，标准差分值；IGF-I，胰岛素样生长因子-I；IGFBP3，胰岛素样生长因子结合蛋白3

Cohen P et al. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

诺泽®治疗**儿童GHD**，在中国批准的剂量是：**25-35μg/kg/d.**
（参考2017年诺泽®中国说明书）

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

性别对生长激素敏感性有差异



男性患者有线性生长激素剂量依赖性；女性患者在50 μg/kg/d时达到平台期

SDS，标准差分值

Cohen P et al.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

生长激素对空腹血糖及糖化血红蛋白无影响

	治疗12个月后			治疗24个月后		
	(25μg/kg/d)	(50μg/kg/d)	(100μg/kg/d)	(25μg/kg/d)	(50μg/kg/d)	(100μg/kg/d)
空腹血糖 (mg/dl)	83±15	81±17	85±11	87±17	86±17	85±16
空腹胰岛素 (μU/ml)	9±6	13±9	15±11	13±8	13±8	17±10
HbA1c(%)	5.4±0.6	5.3±0.4	5.3±0.5	5.2±0.5	5.2±0.5	5.3±0.4

除空腹胰岛素外，其他参数在不同剂量、年龄、治疗时长均无显著性差异

诺泽®治疗**儿童GHD**，在中国批准的剂量是：**25-35μg/kg/d.**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

HbA1c:糖化血红蛋白

Cohen P et al. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

研究结论

01 • 在生长激素治疗GHD的患儿中，身高增长和血清生长因子水平升高均与剂量呈依赖性

02 • 青春期前儿童中，对生长激素敏感性有性别差异

03 • 生长激素治疗对血糖及糖化血红蛋白无影响

04 • 治疗过程中未发现新发肿瘤、白血病、脊柱侧凸加重、股骨头滑脱，生长激素耐受性好

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Cohen P et al.J Clin Endocrinol Metab 2002;87:90–8

目录

儿童生长激素缺乏症

特纳综合征

真实世界的数据（特纳综合征）

仅供交流，未经授权

请勿使用，违者必究

3种剂量生长激素和低剂量雌激素长期治疗后，特纳综合征女孩的成年身高研究

Final Height in Girls with Turner Syndrome after Long-Term Growth Hormone Treatment in Three Dosages and Low Dose Estrogens

YVONNE K. VAN PARÉREN, SABINE M. P. F. DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, THEO STIJNEN, THEO C. J. SAS, MAARTEN JANSEN, BARTO J. OTTEN, J. J. GERA HOORWEG-NIJMAN, THOMAS VULSMA, WILHELMINA H. STOKVIS-BRANTSMA, CATRIENUS W. ROUWÉ, H. MAARTEN REESER, WILLEM-JAN GERVER, JOS J. GOSEN, CISKA RONGEN-WESTERLAKEN, AND STENVERT L. S. DROP

Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Erasmus University MC/Sophia Children's Hospital (Y.K.v.P., S.M.P.F.d.M.K.-S., T.C.J.S., S.L.S.D.), 3015 GJ Rotterdam, The Netherlands; Department of Epidemiology and Biostatistics, Erasmus University MC (T.S.), 3015 GJ Rotterdam, The Netherlands; Wilhelmina Children's Hospital (M.J.), 3584 EA Utrecht, The Netherlands; Sint Radboud University Hospital (B.J.O.), 6523 GA Nijmegen, The Netherlands; Free University Hospital (J.J.G.H.-N.), 1081 HV Amsterdam, The Netherlands; Academic Medical Center/Emma Children's Hospital (T.V.), 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands; Medical University Center (W.H.S.), 2333 ZA Leiden, The Netherlands; Beatrix Children's Hospital (C.W.R.), 9713 GZ Groningen, The Netherlands; Juliana Children's Hospital (H.M.R.), 2566 MJ The Hague, The Netherlands; Academic Hospital (W.J.G.), 6229 HX Maastricht, The Netherlands; Rijnland Hospital (J.J.G.), 2353 GA Leiderdorp, The Netherlands; and Canisius-Wilhelmina Hospital (C.R-W.), 6532 SZ Nijmegen, The Netherlands

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

研究背景和目的

研究背景

- 特纳综合征患者最常见临床特征为身材矮小，药理水平以上浓度的治疗可改善患者生长情况
- 特纳综合征的另一个临床特征为缺少自发的青春期发育，需进行雌激素替代治疗

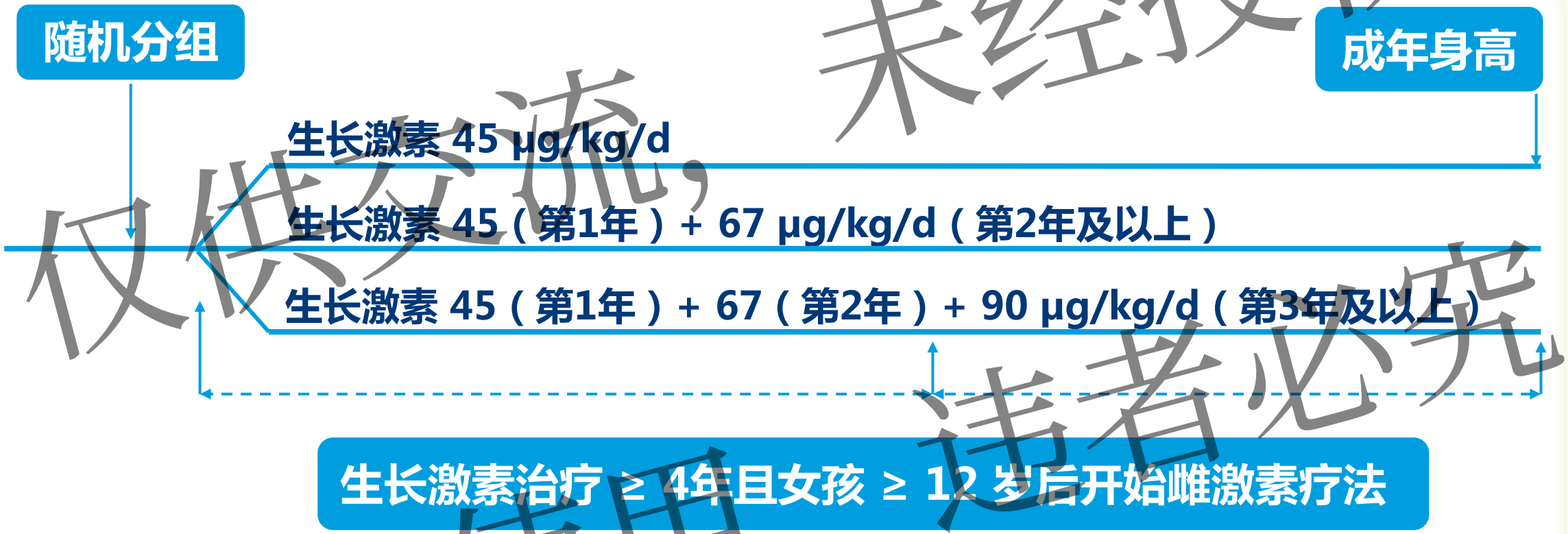
研究目的

- 确定特纳综合征女孩生长激素治疗最佳剂量和起始治疗最佳年龄

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

研究设计



仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 200

诺泽®治疗**特纳综合征**，在中国批准剂量是：**50μg/kg/d**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

临床基线特征

基线特征	生长激素剂量（μg/kg/d）		
	45	67	90
女孩 (N)	19	20	21
年龄，岁(SD)	6.5±1.9	6.9±2.3	6.5±2.4
骨龄，岁(SD)	5.9±2.1	6.2±2.5	5.8±2.4
身高SDS*	-2.9±0.9	-2.7±0.9	-2.7±1.0
校正后预测成年身高，† cm	145.7±5.7	147.2±4.9	146.6±5.6
靶身高（cm）	170.4±6.6	171.3±6.0	170.5±5.6
核型：‡45，X；n(%)	16（84）	19（95）	16(76)

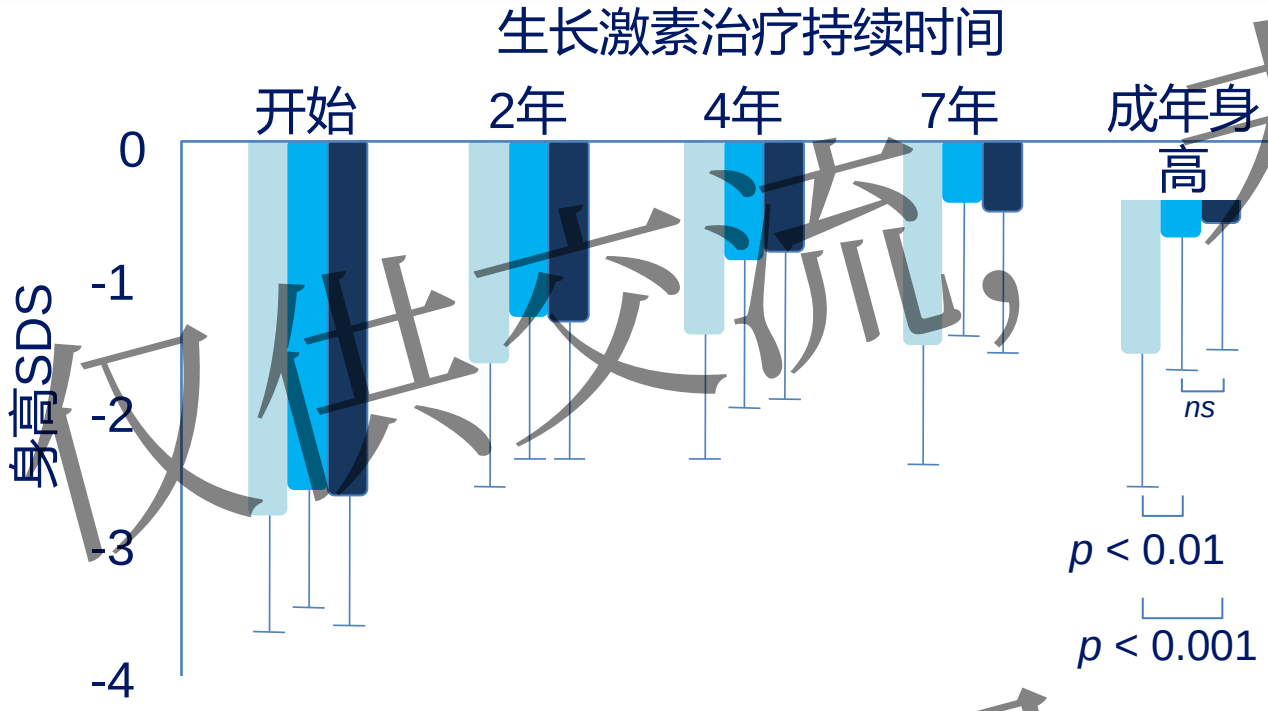
SD，标准差；SDS：标准差评分

诺泽®治疗**特纳综合征**，在中国批准剂量是：**50μg/kg/d**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

生长激素治疗改善特纳综合征患者成年身高



身高SDS(参考组为健康荷兰女孩)

67 与45 μg/kg/d组相比，成年身高显著增加

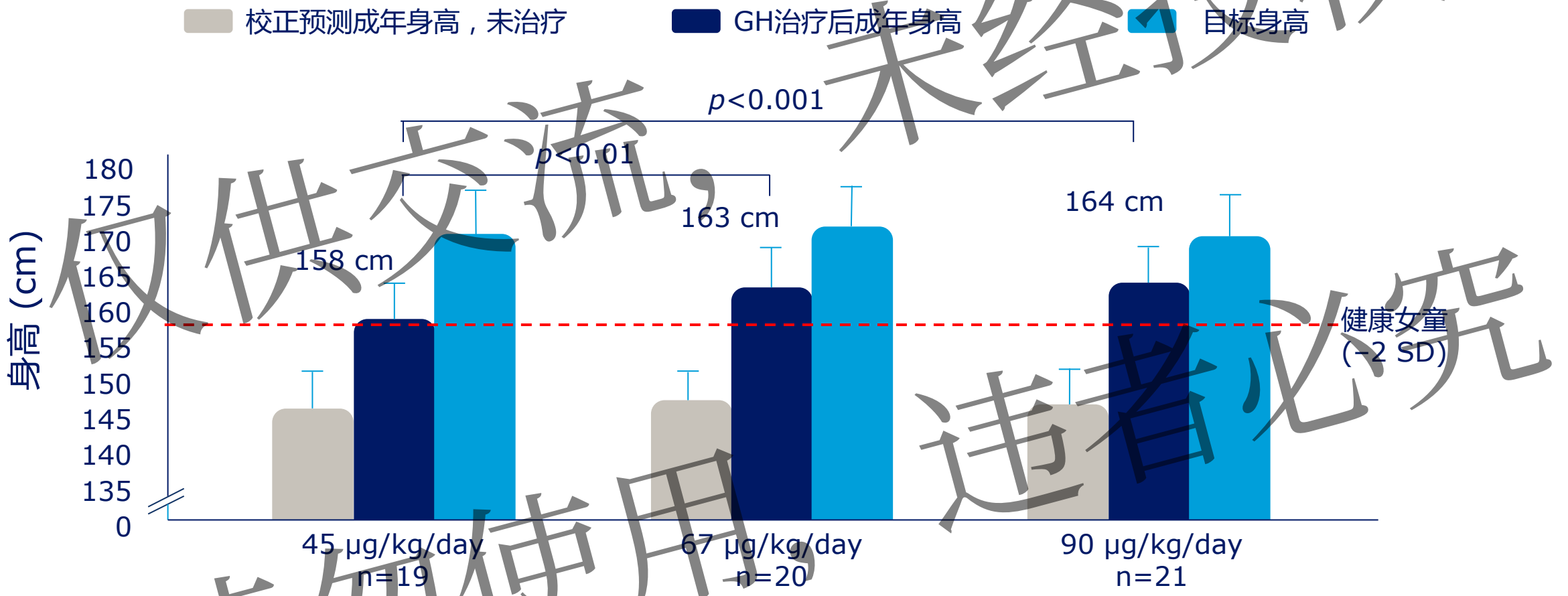
SDS：标准差评分

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;

诺泽®治疗**特纳综合征**，在中国批准剂量是：**50μg/kg/d**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

83%接受生长激素治疗的特纳综合征女孩可达正常成年身高



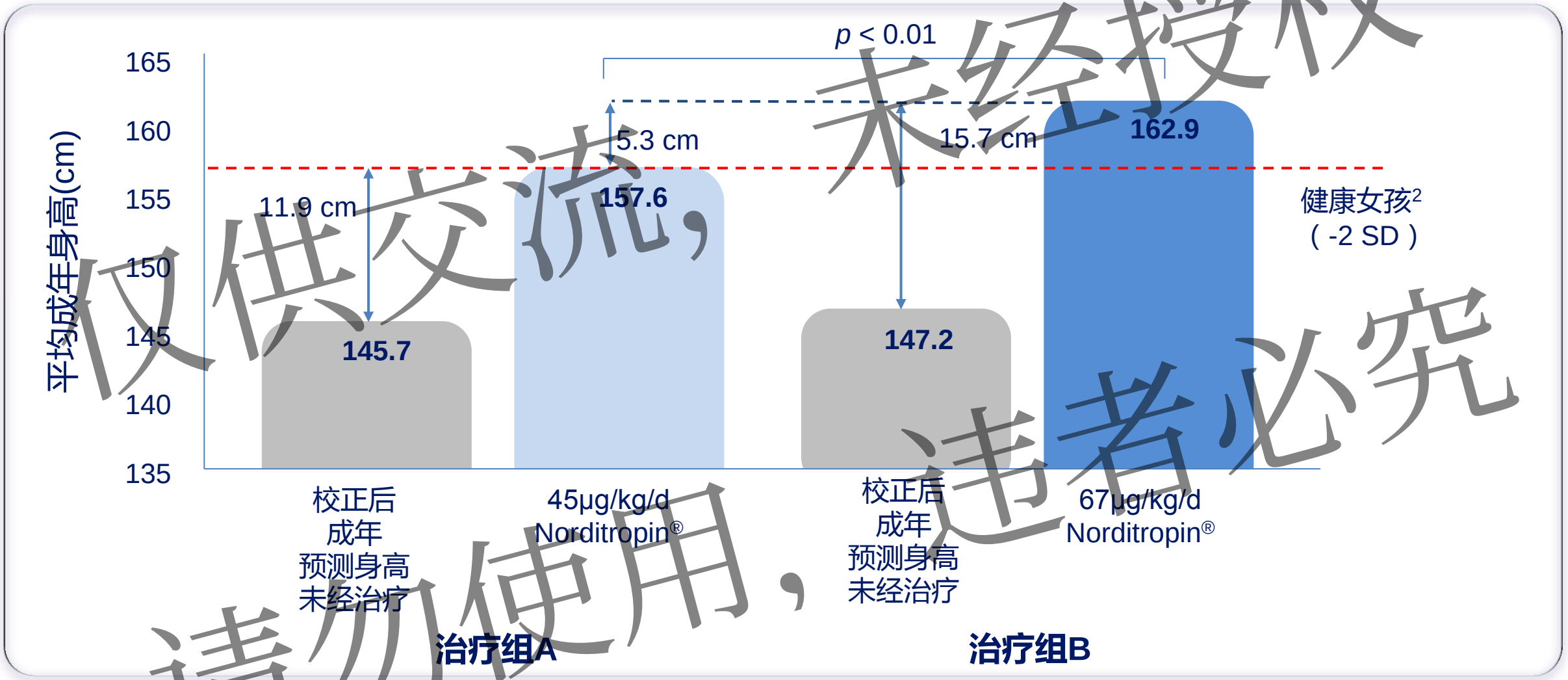
67µg/kg/d与90µg/kg/d治疗剂量相比无显著差异

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab 200
Fredriks A et al. Pediatr Res 2000;47:316–23.

诺泽®治疗**特纳综合征**，在中国批准剂量是: **50µg/kg/d**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

67μg/kg/d治疗组比未治疗组成年身高约高16cm



诺泽®治疗**特纳综合征**，在中国批准剂量是: **50μg/kg/d**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab 200
Fredriks A et al. Pediatr Res 2000;47:316–23

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

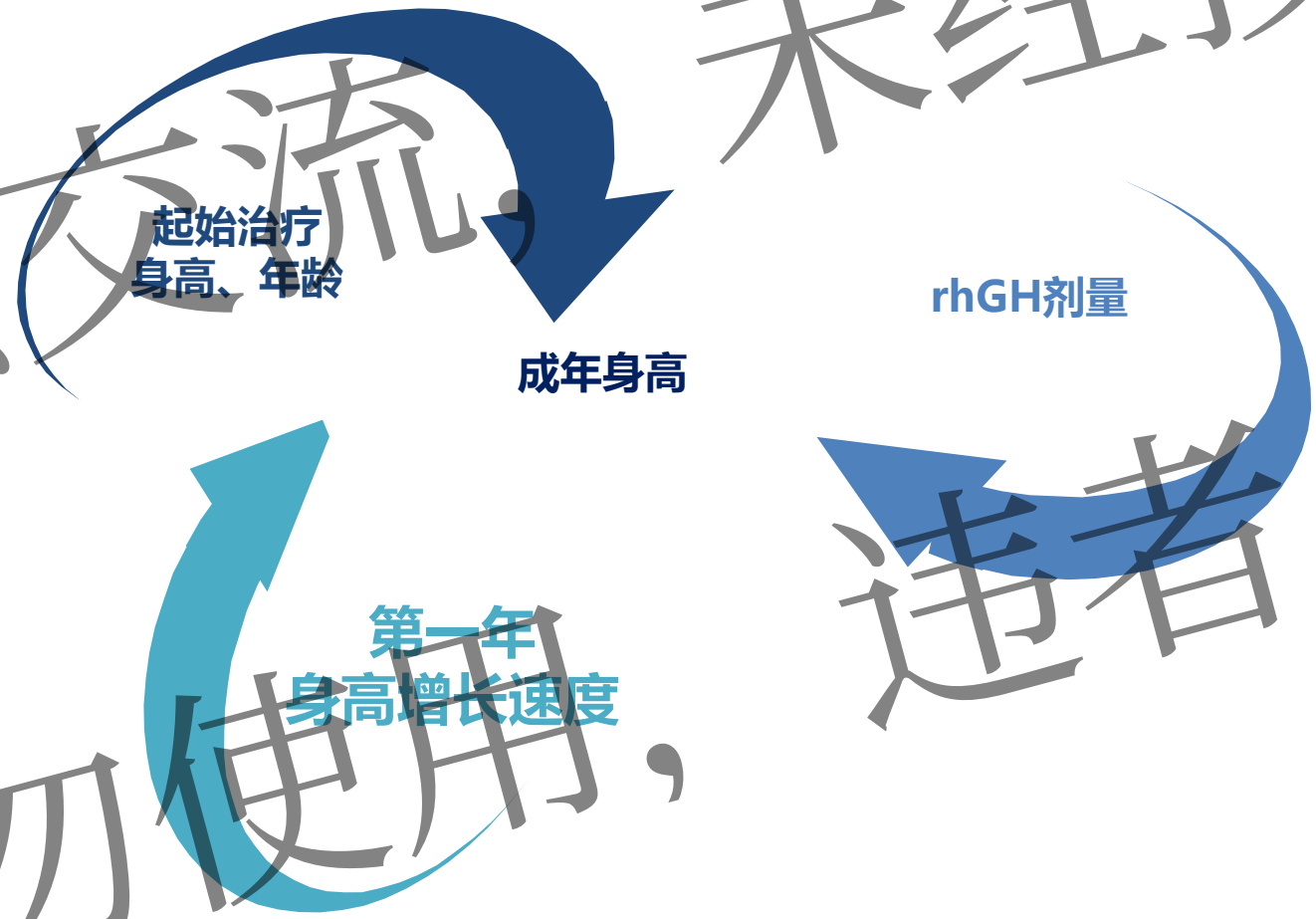
在正常的青春期年龄开始给予雌激素治疗

- 口服给予低剂量微粉化雌激素(17β-雌二醇)
- 给予雌二醇治疗平均年龄为12.7±0.7岁，以模拟正常青春期发育
- 开始使用雌激素治疗对骨成熟或身高增长速度均无不良影响
- 如生长激素治疗早期开始，正常青春期使用雌激素不影响成年身高

仅供交流，未经授权
请勿使用，请自觉

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

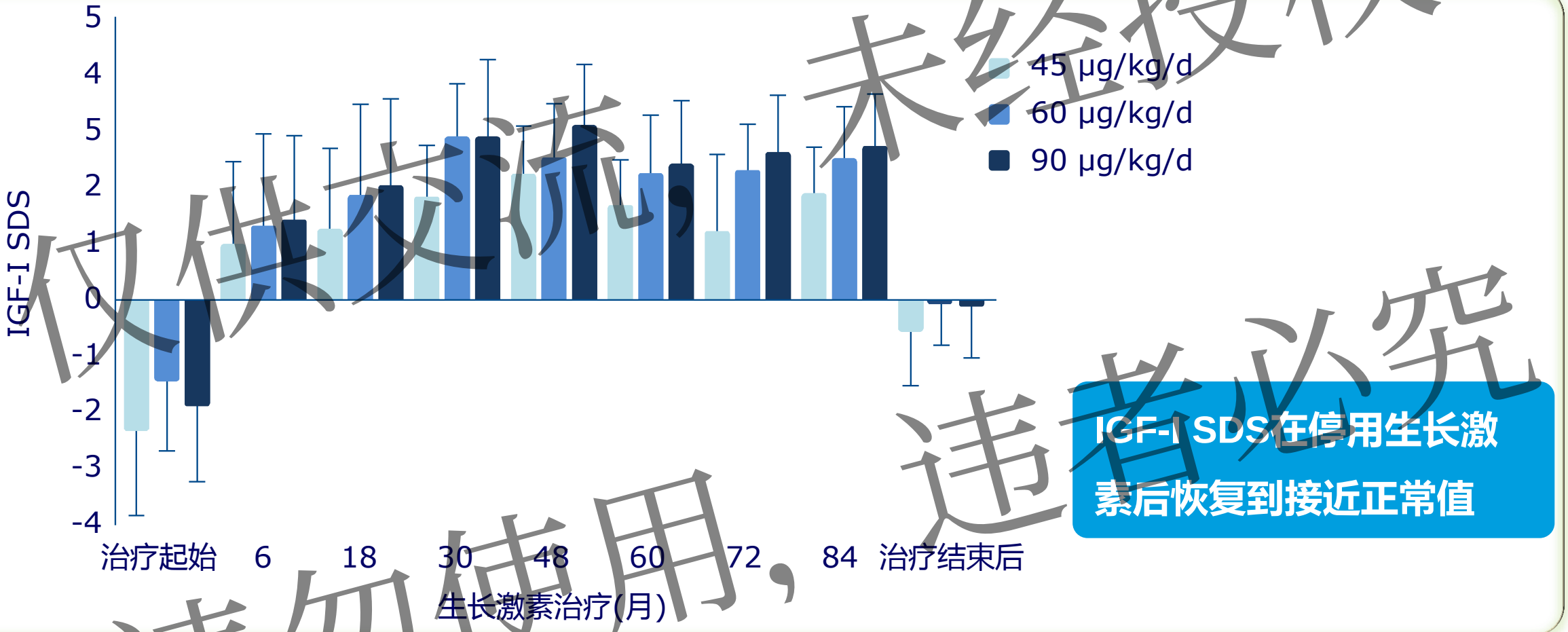
特纳综合征成年身高水平取决于：
-rhGH剂量、起始治疗身高、年龄及治疗第一年HV



仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

生长激素治疗7年期间IGF-I水平



IGF-I SDS在停用生长激素后恢复到接近正常值

IGF-I，胰岛素样生长因子-I

诺泽®治疗**特纳综合征**，在中国批准剂量是：**50µg/kg/d**
(参考2017年诺泽®中国说明书)

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

特纳综合征女孩对生长激素治疗耐受性好

- 无生长激素相关不良事件
- 治疗耐受性好
- 临床生化指标通常均处于正常范围
- 无儿童出现糖尿病

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

结论

- 生长激素治疗使多数特纳综合征女孩成年身高恢复正常水平（-2SD以上）
- 成年身高改善程度取决于：生长激素剂量、起始治疗时身高和年龄及第一年的身高增长速度
- 67μg/kg/d以上rhGH治疗剂量可使特纳综合征女孩成年身高改善更好。67与45μg/kg/d组相比，成年身高显著增加。
- 如小年龄即开始rhGH治疗，即使偏早（12岁）开始诱导青春发育也不会影响成年身高水平的改善程度。

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

van Pareren Y et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Mar;88(3):1119-25.

目录

儿童生长激素缺乏症

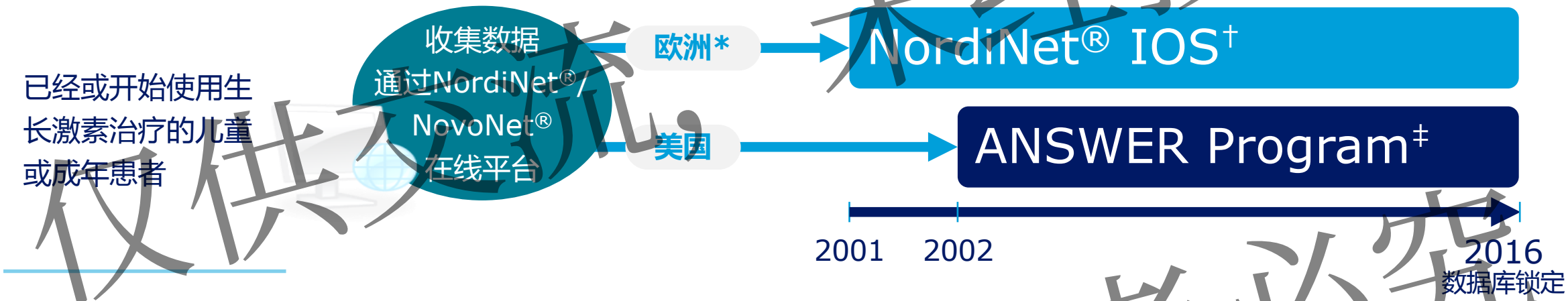
特纳综合征

真实世界的数据(特纳综合征)

仅供交流，未经授权

请勿使用，请者必究

NordiNet® IOS和ANSWER项目：研究设计



目标

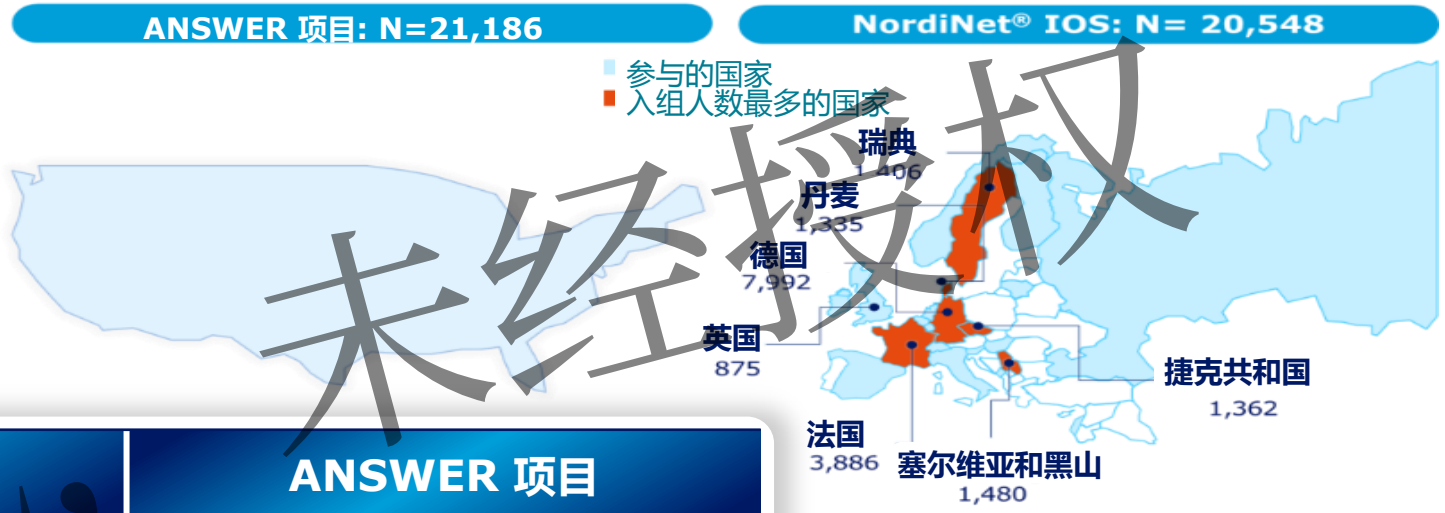
- 评估在日常临床实践中接受生长激素治疗患者的临床结局
- 为患者有生长障碍的特殊人群的管理提供参考

*包括以色列和沙特阿拉伯；†包括来自GrowthWin和NordiWin非干预性研究的数据；‡包括被纳入两项随机对照研究中的患者的数据 ANSWER, American Norditropin® Studies: Web-Enabled Research 美国诺泽®研究：网络支持的研究; IOS, International Outcome Study 国际结局研究

Höybye C, et al. Clin Epidemiol 2013;5:119–27

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

研究概览



	NordiNet® IOS	ANSWER 项目
研究起始	2006年4月1日	2002年6月24日
研究停止	2016年12月31日	2016年9月30日
参与国家	23	1
参与临床机构	469	207
评估患者人数	20,548	21,186
评估的适应症	GHD, SGA, TS, CRD, ISS, NS, PWS, AGHD	GHD, SGA, TS, ISS, NS, PWS, AGHD

AGHD, 成人GHD; LPLV, 末例受试者末次随访; CRD, 慢性肾脏病, GHD, 儿童GHD, ISS, 特发性身材矮小; NS, 努南综合征; PWS, Prader-Willi综合征; SGA, 小于胎龄儿; TS, 特纳综合征

免责声明：

在中国，诺泽®注册用于儿童或成人GHD，和因特纳综合征或慢性肾脏病导致的身材矮小。

诺和诺德不建议在许可的适应症外使用诺泽®。

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

Novo Nordisk. Available at: http://www.novonordisk-trials.com/WebSite/search/TrialDetail.aspx?Command=GetTrialDetail&TrialId=HGH-2149&Index=2. Accessed: 16 February 2018.
Novo Nordisk. Available at: http://novonordisk-trials.com/WebSite/search/TrialDetail.aspx?Command=GetTrialDetail&TrialId=GHLIQUID-3676&Index=0. Accessed: 16 February 2018.

真实世界数据：TS 患者在ANSWER及IOS项目

分别有20,204、17,995 儿童患者参与了ANSWER 及IOS 项目

	ANSWER	IOS
TS患者数，全分析组	1003	1374
参与有效性评价的TS患者数	577	936
起始治疗的平均年龄，岁(SD)	8.9 ±4.0	8.7 ±3.8
平均基线GH 剂量, mg/kg/天(SD)	0.049 ±0.010	0.043 ±0.012
平均GH 治疗剂量, mg/kg/天(SD)	0.049 ±0.01	0.044 ±0.009
已知GH治疗剂量的平均治疗疗程, 年 (SD)	3.0 ±2.4	4.3 ±2.8
达到NAH的TS患者人数, n (%)	75 (13.0)	189 (20.2)

数字表示为平均数±均值

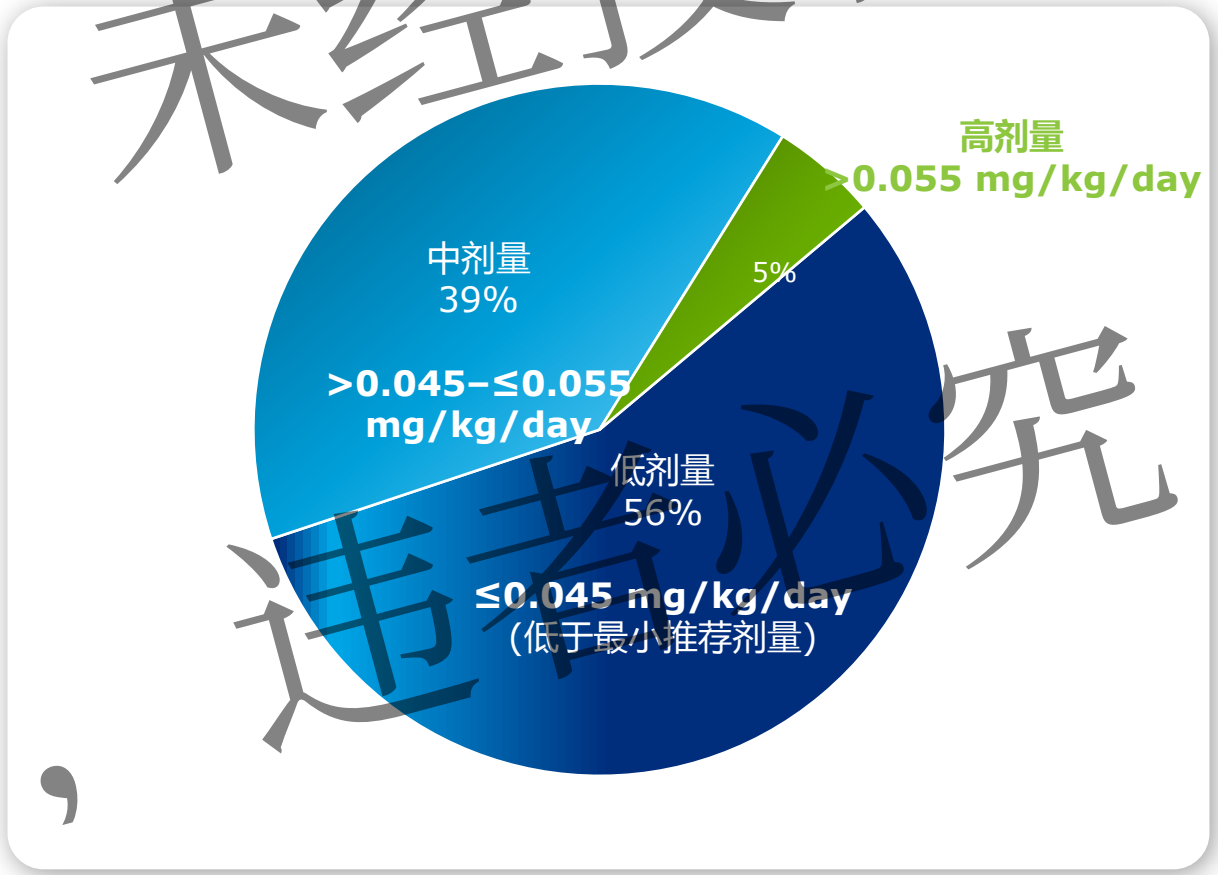
GH, 生长激素; NAH, 接近成人身高; SD, 标准差; TS, 特纳综合征

NordiNet® IOS NSR, available on www.novonordisk-trials.com, last accessed 11 April 2018

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

NordiNet ® IOS:超过半数TS女孩患者生长激素治疗剂量 低于说明书推荐剂量

- TS儿童患者使用诺泽®治疗长达7年 (N=771)
- 德国和英国，大多数TS患者接受生长激素治疗的剂量低于指南和欧洲说明书的推荐剂量
- 德国 (p=0.0135)和法国 (p=0.0283)TS患者，基线身高SDS和生长激素剂量呈反比（越矮的患者接受更高剂量生长激素）

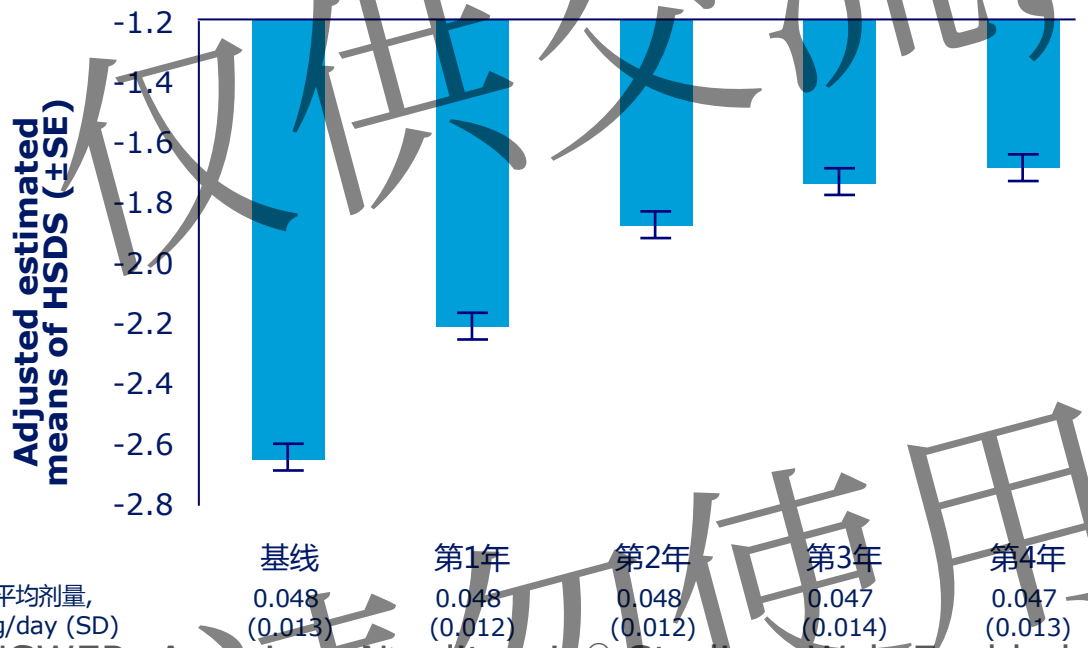


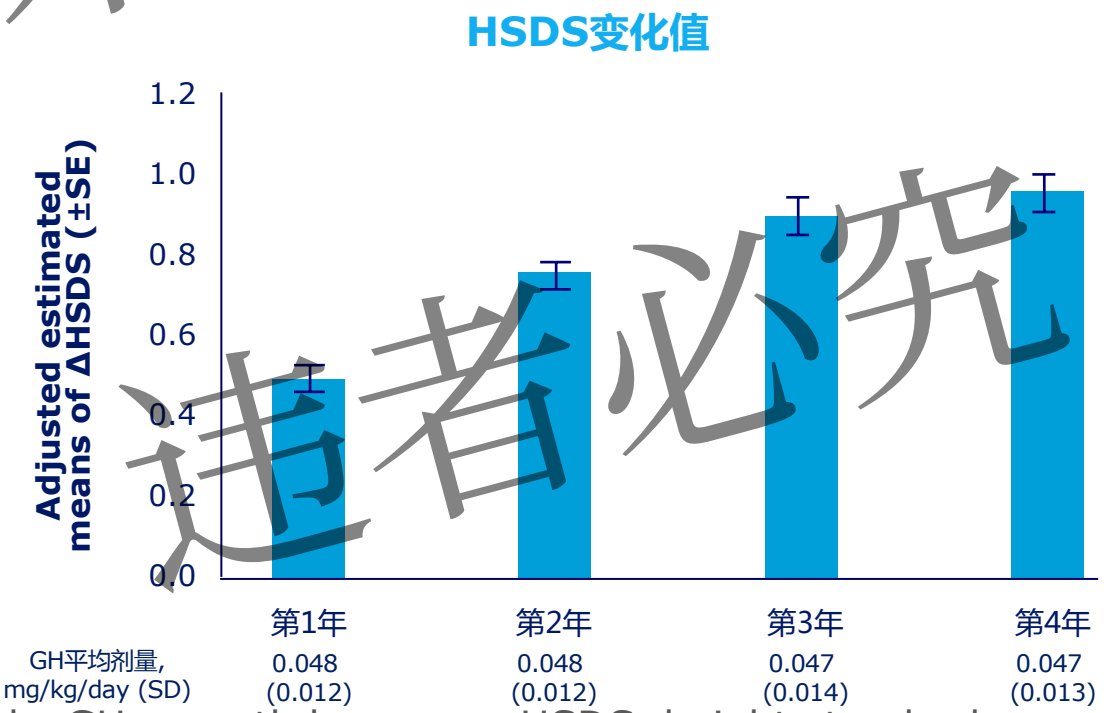
IOS, International Outcome Study; SDS, standard deviation score; TS ： Turner syndrome
Blankenstein O, et al. Eur J Endocrinol. 2017;177:145–55

仅供交流，未经授权，请勿使用，违者必究

诺泽® 治疗的TS患者HSDS随时间增高

- 使用诺泽®治疗4年TS患者的数据 (n=294)
- 随后几年增长缓慢和减量相一致





ANSWER, American Norditropin® Studies: Web-Enabled Research; GH, growth hormone; HSDS, height standard deviation score;
IOS, International Outcome Study; SD, standard deviation; SDS, standard deviation score; SE, standard error; TS, Turner syndrome

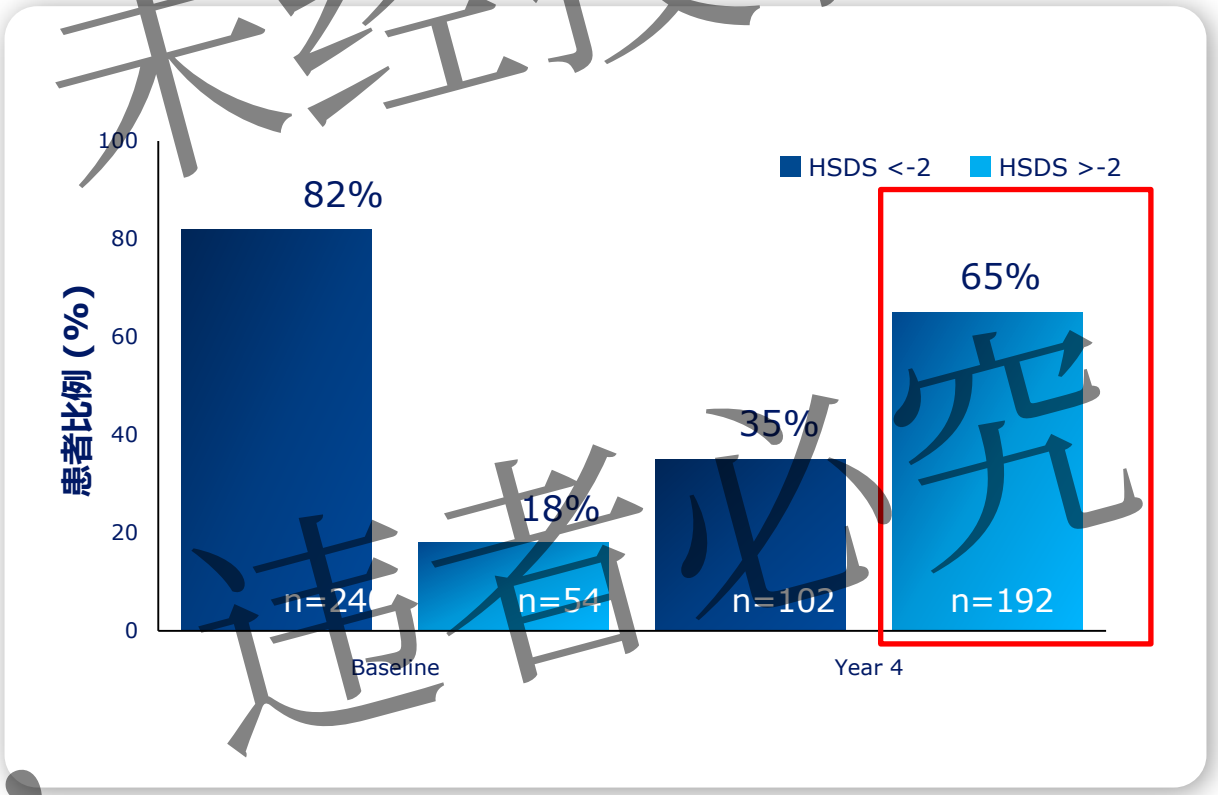
Lee PA, et al. Int J Pediatr Endocrinol. 2015;2015:17

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

2/3的TS患者经4年生长激素治疗后达正常成人身高

影响TS患者HSDS改变的重要因素：

- 基线低HSDS，p<0.0001
- 尽早治疗，p<0.0001
- 长期治疗， p<0.0001
- 更高平均生长激素剂量，p=0.0265



HSDS <-2, Height SDS below normal range; HSDS >-2, height SDS within normal range
GH, growth hormone; HSDS, height standard deviation score; SDS, standard deviation score; TS, Turner syndrome
Lee PA, et al. Int J Pediatr Endocrinol. 2015;2015:17

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

总结

- 特纳综合征尽早诊断和治疗，可最大化生长激素治疗的有效性
- 早期治疗，治疗时低HSDS，长期治疗，高剂量生长激素和改善成年终身高相关
- 两项大型观察性研究ANSWER项目和IOS证实了诺泽®在特纳综合征中良好的安全性

仅供交流，未经授权
请勿使用，违者必究

ANSWER: American Norditropin® Studies: Web-Enabled Research
IOS, International Outcome Study; HSDS：身高标准差评分