

- 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。

矮身材rhGH治疗过程中的长期随访

梁 雁



华中科技大学

同济医学院

HUAZHONG UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY



国内rhGH诊疗指南及共识

- 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
- 矮身材儿童诊治指南
——中华儿科杂志，2008,46: 428-430
- 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议
——中华儿科杂志，2013,51: 426-432

rhGH的临床规范应用

- 严格掌握rhGH临床应用的适应证
- 坚持rhGH规范化治疗
- 重视rhGH治疗的安全性监测

1. rhGH的适应证 ? ?

适应证	时间
1. GHD	1985.3.25
2. 治疗AIDS相关的代谢病和消瘦	1996.8.23
3. 成人GHD	1997.10.31
4. Prader – Willi 综合征身材矮小	2000.6.20
5. 宫内生长迟缓 伴生后持续矮小	2001.7.25
6. Turner 综合症 伴身材矮小	2003.7.25
7. 特发性矮小 (ISS)	2003.7.25
8. 短肠综合征	2003.12.1
9. 儿童慢性肾功能衰竭，肾移植前相关生长不足	2005.6.28
10. SHOX基因缺失	2006
11. Noonan综合征	2007

2. 超适应证 ??

- 中枢性性早熟
- 肾上腺皮质增生症
- 先天性甲状腺功能低下

前提条件

需更多循证医学依据
目前不作为常规临床应用

2. 超适应证 ??

不用于

- 单纯以改善身高为目的的正常偏矮儿童的治疗
- 以改善矮身材患儿心理行为为目的治疗

3. 免GH激发试验 ??

- 同时满足以下三个条件的患者，我们建议无需进行GH激发试验即可诊断为GHD:

a) 符合生长学标准

b) 下丘脑-垂体缺陷

先天性畸形：垂体后叶异位和垂体发育不全并垂体柄异常
肿瘤或放射性

a) 除GH外存在至少一种以上的垂体激素缺乏

3. 免GH激发试验 ？ ？

- 符合以下条件的**新生儿**，我们建议无需进行GH激发试验即可诊断为先天性垂体功能减退性GHD：

a) 出现低血糖

b) 血清GH水平未超过 $5 \mu\text{g/L}$

c) 除GH外存在至少一种以上的垂体激素缺乏

和/或典型的影像三联征（垂体后叶异位和垂体发育不全并垂体柄异常

rhGH的临床规范应用

- 严格掌握rhGH临床应用的适应证
- 坚持rhGH规范化治疗
- 重视rhGH治疗的安全性监测

1. rhGH治疗剂量 ? ?

疾 病	剂量 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$	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
PWS	35-50	0.10-0.15
SGA	35-70	0.1-0.2
ISS	43-70	0.125-0.2

J Pediatr. 2003,143:415-421

J Clin Endocrinol Metab. 2008,93: 4210-4217

J Clin Endocrinol Metab. 2007, 92: 804-810

Endocr Pract. 2009,15(Suppl 2),1-29

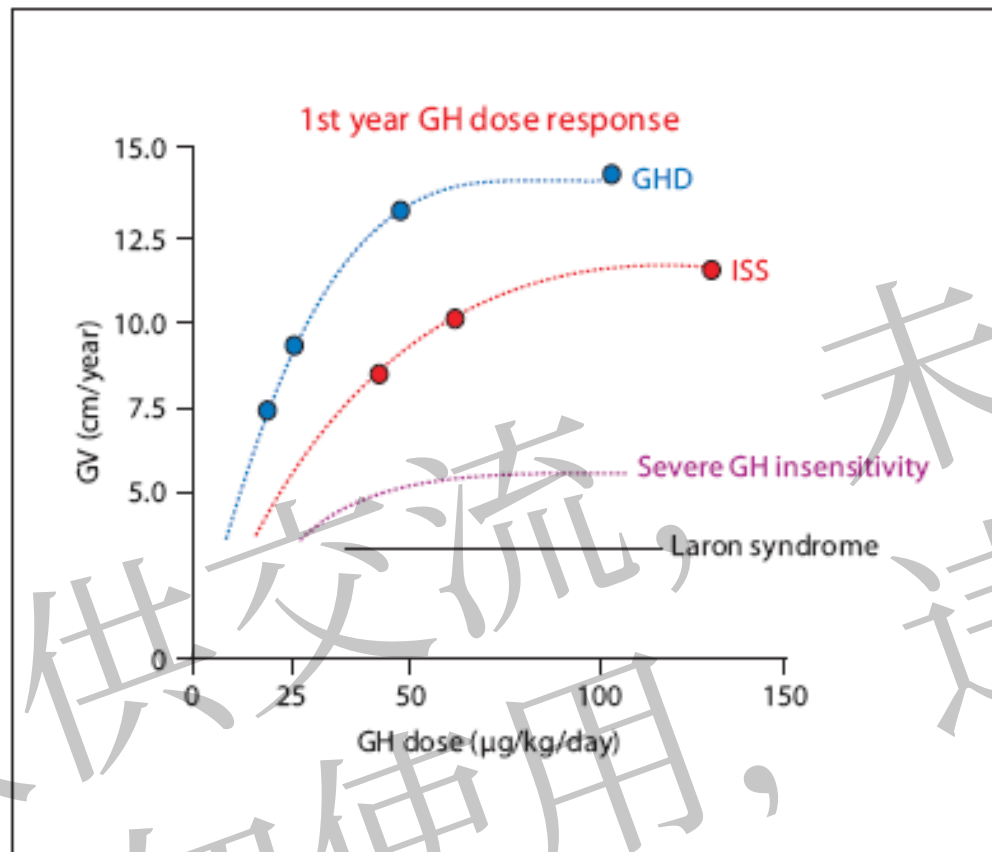


Fig. 1. First-year response to GH therapy.

最大量
不宜超过
 $0.2 \text{ U/ (kg} \cdot \text{d)}$

rhGH剂量依赖效应

rhGH 0.7 mg/kg/w ? ? ?

- 一项研究：青春期给予大剂量rhGH 0.7 mg/kg/w 治疗3年，比对照组rhGH 0.3 mg/kg/w达到的AH高4.6cm

但高剂量组6例出现严重副反应，脚增大、踝关节肿胀、臀部疼痛。颅高压和股骨头滑脱未报道

- 其他2项研究均显示标准剂量（0.1IU/kg/d，0.7mg/m²/d）与大剂量（0.2IU/kg/d，1.4mg/m²/d）比，平均AH SDS-MPH SDS无显著性差异
- KIGS数据库资料多元线性回归分析显示，性别、性发育开始年龄、性发育开始时身高比GH剂量与青春期的生长相关性强

2. 疗效评估

- 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

①身高**SDS**增加0.3~0.5以上

②生长速度较治疗前增加>3cm/年

③生长速率**SDS**>1

疗效评估

- 长期治疗效果评价指标

成人身高SDS

成人身高SDS-rhGH开始治疗时身高SDS

成人身高-预测身高

成人身高-遗传靶身高

疗效不好的时候

诊断是否正确？

- GHR缺陷？
- Turner综合征？
- Noonan综合征？
- 其他少见综合征？
- 其他疾病导致的身材矮小？

病例1

- 患儿，女，11岁
- 因“生长落后4~5年”入院
- 曾在外院使用生长激素3个月，效果差，生长速率3cm/年
- 足月顺产，出生体重3.3kg。学习成绩欠佳，智力一般
- 其父身高170cm，其母身高163cm，遗传靶身高 $160.5 \pm 4\text{cm}$
- Ht 108.2cm (<3rd, -5.79SDS)，双乳B1期
- BA 7岁10月



未经授权
违者必究
仅供交流
请勿使用



病例1

- 尿常规：红细胞3+
- 甲状旁腺激素、血Ca、血磷均正常
- 25羟维生素D 17.7ng/ml ↓
- 血气分析：PH 7.248，标准HCO₃⁻ 15.1mmol/l，全血剩余碱：-11.4mmol/l，
- 尿PH 7.5，尿微量白蛋白69mg/ml（0-20），尿β₂微球蛋白37.75mg/l
- 骨龄片提示骨质疏松，尺骨远端呈杯口状、毛刷样改变
- 双肾B超：海绵肾可能，左肾囊性病灶

rhGH的临床规范应用

- 严格掌握rhGH临床应用的适应证
- 坚持rhGH规范化治疗
- 重视rhGH治疗的安全性监测

1. 不良反应

- 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

糖代谢

- NCGS和KIGS的数据表明rhGH治疗并不增加1型糖尿病的发病率
- 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
- 绝大多数患者在rhGH治疗中血糖维持在正常范围

GH治疗过程中对糖代谢的监测

- 治疗前筛查空腹血糖、胰岛素及HbA1c
- 对筛查异常者进行口服糖耐量试验
- 治疗起始阶段每3个月监测糖代谢指标

空腹及餐后2h血糖及胰岛素、HbA1c等

- 对高风险人群（如TS、SGA、肥胖者、糖尿病家族史者）
需加强监测，治疗前需行口服糖耐量试验

病例2

- 患儿，男，7岁1个月。
- 因“生长落后4年”就诊
- 患儿4年前无明显诱因出现身高增长落后于同年龄、同性别正常儿童，智力发育正常，学习成绩一般，活动可
- 既往史：G1P1，G39W，顺产，出生体重3.25kg，身长50cm，否认窒息史
- 父亲身高160cm，母亲身高150cm，遗传靶身高： $161 \pm 4\text{cm}$

病例2

- 体检：T：36.7℃，P：82次/分，R：21次/分，BP：85/62mmHg。Ht：112.8cm（<3rd, -2.21SDS），Wt：20kg（3rd-10th）。身材匀称，面容正常，营养中等，无贫血貌。前额无明显突出，颜面无多痣，眼距不宽，鼻梁无低平，牙列不整齐，腭弓无高窄，无明显颈蹼，脊柱无侧弯，浅表淋巴结不大，未见明显漏斗胸，乳距正常，心、肺听诊无异常，腹软，肝、脾肋下未触及，臀部无上翘，四肢活动可，提携角不大，左手通贯掌。双睾2ml，阴茎3cm，阴毛、腋毛未见
- 辅助检查：2017.12.8：门诊 BA（1817086331）：6岁
- 入院诊断：生长落后：生长激素缺乏症？

病例2

- 血常规： 正常
- 尿常规： 白细胞±，计数 22.20/u1 ↑，尿糖 阴性，酮体 阴性
- 肝肾功能、电解质、血脂、乳酸、丙酮酸正常
- 血气分析正常
- NSE 23.52ug/L↑（<16.3）
- 心脏彩超、心电图、腹部彩超： 未见异常

病例2

- 甲状腺功能、肾上腺皮质功能正常
- IGF-1 58.60ng/ml ↓ (170 ± 58)
- IGFBP-3 2660.00ng/mL (3329 ± 815)
- 未行垂体分泌功能检测

病例2

- 糖化血红蛋白 **6.4% ↑**
- 空腹血糖 **6.16mmol/L ↑**，空腹胰岛素 1.9uIU/ml (1.8-11.8)
- 随机C肽 4.81ug/L
- 抗谷氨酸脱羧酶抗体 4.29IU/ml，抗胰岛素自身抗体 4.47IU/ml

OGTT	0min	60min	120min	180min
血糖 (mmol/L)	4.32	8.8	10.02 ↑	4.11
胰岛素 (uIU/ml)	1.6	9.1	18.7 ↑	1.6

病史摘要： 血糖高

分析结果：通过对疾病相关基因的测序分析，发现与疾病表型相关的疑似致病性突变

DNA 变异信息：

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
GCK	chr7-44185302	NM_000162	exon9	c.1047C>A	p.Y349X	het	-	likely pathogenic	1.AD 2.AD 3.AD 4.AD, AR	1.非胰岛素依赖性糖尿病 2.青春晚期糖尿病 2型 3.家族性高胰岛素血症 3型 4.新生儿持久性糖尿病	母亲

结果说明：
该样本分析到 GCK 基因有 1 个杂合突变：
c.1047C>A(编码区第 1047 号核苷酸由胞嘧啶变异为腺嘌呤)，导致氨基酸改变 p.Y349X(无义突变)。该变异不属于多态性位点，在人群中发生频率极低。在 HGMD 专业版数据库中未见报道。经家系验证分析，受检人之父该位点无变异，受检人之母该位点杂合变异。该位点为疑似致病性变异。请结合受检者的临床表现、家族史及其他检测结果综合分析。

甲状腺及肾上腺皮质功能

我们推荐对MPHD导致的GHD患者：

- 在开始GH治疗后再次评估肾上腺和甲状腺轴的功能

治疗前全面评价甲状腺功能：中枢性甲低、甲状腺炎

➤ 若存在甲状腺功能低下

GH治疗前，调整甲状腺功能至正常

➤ 在治疗过程中注意监测

每3个月复查甲状腺功能

Giavoli C, et al. Horm Res, 2006, 65(5): 223-230.

Smyczynska J, et al. Thyroid Res, 3: 2.

Alcantara MR, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 860-864.

Seminara S, et al. Horm Metab Res, 2005, 37 (12) : 751-756.

rhGH治疗监测

项 目	复查频率
生长发育指标	
身高、体重、性发育情况	每3月
生长速率	每3月
身高SDS	每6个月~1年
实验室检查指标	
甲状腺功能	每3月复查 若治疗过程中生长速率降低，及时复查
血清 IGF1 、 IGBP-3	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者，若间隔一年以上，需复查头颅MRI
安全性监测	
副作用	每3月以及每次就诊
其他	根据患儿病情而定

我们**不建议**对接受GH治疗的儿童和青少年患者**常规进行**：

- 心功能检查
- 双能x线吸收筛查
- 血脂检测

心功能检查

- 成人GHD，心质量减少，心功能受损、血脂紊乱、体脂增加、纤溶活性降低、胰岛素敏感性降低、糖耐量受损
- 儿童青少年GHD rhGH治疗对心功能、脂代谢、体组成、脂肪因子、外周炎症标记物的研究较少
- 短期研究： 5个病例对照研究，1个非对照研究
 - a) rhGH治疗对左室质量有积极影响，但超声心动图及血管功能的检测，如射血分数、颈总动脉内膜厚度等，结果不一致
 - b) 治疗后1年后，左心室质量显著增加或正常，左心室质量的改善与IGF1水平的增加呈正相关。心功能无变化
 - c) 有一篇研究发现左心室功能有细微变化

双能x线吸收筛查

- 关于GHD儿童青少年，rhGH治疗对BMD和身体组成的研究结果总体一致
- 未治疗的GHD患者，DXA显示BMD减低，瘦重减少，脂肪增加
- 治疗1年后，平均腰椎和全身BMD达到正常。体脂百分比在6个月内达到正常
- 但一项为期5年的研究发现，15例MPHD治疗后BMD没有增加

血脂

- 与健康对照相比，未治疗的GHD与接受rhGH的患者结果不一致
- 未治疗的GHD患者存在血脂异常，且可通过GH治疗改善
- 也有认为，与正常对照相比，GHD患者的血脂正常，但GH治疗会显著降低Tchol、LDL及动脉粥样硬化指数

上述结果的差异，与以下因素有关：

- GHD的严重程度
- IGHD和MPHD间的差异
- 用于诊断GHD的GH测定方法不同
- GH治疗剂量
- GH疗程

病例3

- 患儿，男，11岁6个月
- 因“生长落后3-4年”入院
- 近一年身高增长4-5cm，无长期发热、呕吐、腹泻、便秘等，无头痛头晕、视物模糊，运动发育及智力无明显异常。
- PE: T 37.2℃, P 100bpm, R 22次/分, BP 99/69mmHg。Ht 132.5cm (<3rd, -2.26SDS), Wt 30kg (3rd-10th), BMI 17.08kg/m²。身材匀称，面容正常，营养中等。牙列整齐，腭弓无高窄，无脊柱侧弯，未见漏斗胸。乳距正常，心、肺听诊无异常。腹软，肝、脾肋下未及。双睾2-3ml，阴茎5cm，阴毛、腋毛未见。腹部有一胎记。
- 既往史: G3P2，孕37W顺产，出生体重3.6kg，身长不详。出生史无异常。父亲身高171cm，母亲身高156cm，遗传靶身高169.5±4cm。否认家族遗传代谢病史。

病例3

辅助检查：

- 血尿常规、肝肾电、血脂、血氨、乳酸、丙酮酸、血气、空腹血糖、胰岛素、甲功、肾上腺功能、肿瘤标志物、乙肝五项正常范围
- IGF-1: 151ng/ml, IGFBP3: 3200ng/ml
- 骨龄：**9岁**
- 胸片：双肺纹理增强
- 头部MRI平扫：未见异常

病例3

- 垂体分泌功能检测：

	0'	15'	30'	60'	90'
GH (ng/ml)	2.27		2.08	6.25	8.56 (峰)
LH (mU/ml)	0.21	8.28	10.80 (峰)	9.29	7.83
FSH (mU/ml)	3.07	8.01	13.10	15.85	17.28 (峰)

LH峰值/FSH峰值=0.625

病例3

- 腹部B超：脾稍大（脾厚4.1mm）。
- EB抗体示既往感染，EB-DNA（-）。
- 尿有机酸：大量马尿酸。不支持筛查范围内遗传代谢病。
- 血氨基酸、酰基肉碱：丙酰肉碱（C3），羟基酰肉碱（C5-OH），癸烯肉碱（C10:1），十四烯酰肉碱（C14:1）高于正常；谷氨酸（Glu）低于正常，其他正常范围。
- 血浆氨基酸高效液相色谱：苏氨酸、甲硫氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、色氨酸、组氨酸浓度高于正常。
- 骨穿：恶性贮脂细胞增生症并发海蓝组织细胞增生症待排，建议行基因检测并完善相关检查。

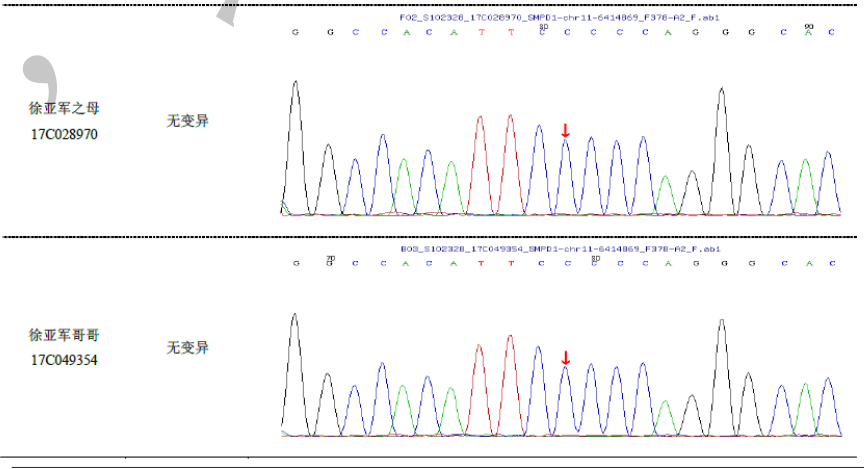
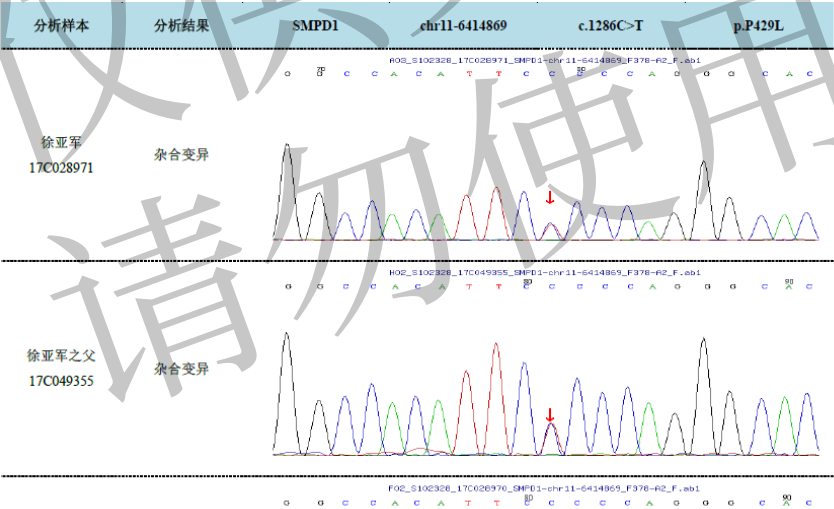


分析结果：通过对疾病相关基因的测序分析，发现与疾病表型相关的疑似致病性突变

DNA 变异信息：

基因	染色体位置	转录本编号	外显子	核苷酸变化	氨基酸变化	纯合/杂合	正常人中频率	致病性分析	遗传方式	疾病/表型	变异来源
SMPD1	chr11-6414869 ^[1]	NM_000543	exon4	c.1286C>T	p.P429L	het	-	likely_pathogenic	1.AR 2.AR	1.尼曼-匹克病 A 型 2.尼曼-匹克病 B 型	父亲
SMPD1	chr11-6415685	NM_000543	exon6	c.1744C>T	p.P582S	het	0.00020	uncertain	1.AR 2.AR	1.尼曼-匹克病 A 型 2.尼曼-匹克病 B 型	母亲

参考文献： [1] 已报道过与 Niemann-Pick disease 相关: [Zhang,et al. Orphanet J Rare Dis,8,15,2013](#)



病例3

rhGH 0.16U/kg/d (2017.11.20—2018.08.17)

	2017.09.15	2018.02.27	2018.05.21	2018.08.20	2018.10.17
治疗					
实际年龄	11岁6月	11岁11个月	12岁2个月	12岁5个月	12岁7个月
BA (y)	9y			9-10y	
Ht (cm)	132.5 -2.26SDS	136.5 -2.07SD	138.5 -1.8SDS	140.5 -1.95SDS	141.1 -1.87SDS
Wt (kg)	30	36.5	38.5	35.8	38
双睾	2-3ml		3ml	3ml	3ml
脾厚	4.1cm			4.5cm	4.5cm

病例3

- 酶学

外周血白细胞中

酸性鞘磷脂酶活性: 5.16nmol/17h/mg pro
(正常范围6.21-37.89)

$$\text{Ratio} \frac{ASM_{HMU-PC}}{ASM_{HMU-PC+lysoSM}} = 3.23 \quad (\text{正常范围} 3.62-8.81)$$

小 结

长期随访需注意：

- 是否是GH治疗适应范围
- 治疗规范性
- 有效性及安全性

确保药物的科学、合理、有效、安全应用

- rhGH临床应用具有较强的专业性

专科医师处方权

- 医疗机构宜加强分级管理，逐步推行亚专业准入制度

专科医生执业制

Thank You!

学术交流，

未经授权
不得转载