

# 血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平检测在评价基因重组人生长激素治疗特发性身材矮小儿童的疗效分析

王俊慧<sup>1a</sup>, 宋爽<sup>1b</sup>, 王德平<sup>2</sup>

(1. 辽宁省健康产业集团铁煤总医院 a. 内分泌科; b. 神经内二科, 辽宁铁岭 112700; 3. 黑龙江省牡丹江医学院附属红旗医院内分泌科, 黑龙江牡丹江 157100)

**摘要:** 目的 探讨基因重组人生长激素治疗未青春发育及青春发育后期特发性身材矮小 (idiopathic short stature, ISS) 儿童血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 水平及临床疗效的影响。方法 回顾性分析 2016 年 4 月~2018 年 4 月期间在辽宁省健康产业集团铁煤总医院和黑龙江省牡丹江医学院附属红旗医院接受治疗的 40 例未青春发育及青春发育后期 ISS 儿童的临床资料。25 例接受为期 6 个月的基因重组人生长激素治疗的儿童纳入观察组, 余 15 例未接受任何药物治疗的儿童纳入对照组, 接受 6 个月的观察。比较两组儿童治疗前和治疗 6 个月后体重、身高、生长速度 (GV)、骨龄 (BA)、预测成年身高 (FAH) 以及 IGF-1 和 IGFBP-3 水平变化, 记录观察组患儿治疗期间不良反应发生情况。结果 经过治疗观察组 GV ( $3.49 \pm 1.37$  cm/年 vs  $2.15 \pm 0.48$  cm/年) 和 FAH ( $151.05 \pm 3.67$  cm vs  $145.89 \pm 3.51$  cm) 以及血清 IGF-1 ( $395.49 \pm 103.58$  ng/ml vs  $204.26 \pm 45.47$  ng/ml) 和 IGFBP-3 ( $5\,012.71 \pm 1\,126.72$  ng/ml vs  $3\,125.68 \pm 1\,125.63$  ng/ml) 水平均较治疗前显著增加 ( $t=4.615, 5.074, 8.452, 5.924$ , 均  $P<0.01$ ), 且显著大于对照组 ( $t=3.331, 4.165, 5.902, 5.307$ , 均  $P<0.01$ ), 两组治疗后 BA 比较差异无统计学意义 ( $t=0.067, P>0.05$ )。对照组治疗前和治疗后 BA, GV 和 FAH 以及血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。观察组 1 例发生月经周期延长 1 次; 1 例膝关节痛, 补充钙制剂后好转。结论 基因重组人生长激素治疗未青春发育和青春发育后期 ISS 儿童疗效确切, 安全性高, 可通过血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平监测来评估治疗效果。

**关键词:** 重组人生长激素; 未青春发育; 青春发育后期; 特发性身材矮小; 疗效

中图分类号: R179; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2019) 06-105-04

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2019.06.026

## Effects of Recombinant Human Growth Hormone on Serum IGF-1 and IGFBP-3 in Children with Adolescent and Late Adolescent Idiopathic Short Stature

WANG Jun-hui<sup>1a</sup>, SONG Shuang<sup>1b</sup>, WANG De-ping<sup>2</sup>

(1a. Department of Endocrinology, 1b. the Second Department of Neurology, Liaoning Provincial Health Industry Group Iron and Coal General Hospital, Liaoning Tieling 112700, China; 2. Department of Endocrinology, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Heilongjiang Mudanjiang 157011, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of recombinant human growth hormone (rhGH) on serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) levels and clinical efficacy in children with idiopathic short stature (ISS) during adolescence and late adolescence. **Methods** The clinical data of 40 children with ISS who were not puberty and puberty in Liaoning Provincial Health Industry Group Iron and Coal General Hospital and Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University from April 2016 to April 2018 were retrospectively analyzed. Twenty-five children who received 6 months of recombinant human growth hormone therapy were enrolled in the observation group, and the remaining 15 children who did not receive any drug treatment were included in the control group for 6 months. Body weight, height, growth rate (GV), bone age (BA), predicted adult height (FAH), and serum IGF-1 and IGFBP-3 were compared between the two groups before and after 6 months of treatment. The incidence of adverse reactions during treatment was recorded in the observation group. **Results** The levels of GV ( $3.49 \pm 1.37$  cm/year vs  $2.15 \pm 0.48$  cm/year) and FAH ( $151.05 \pm 3.67$  cm vs  $145.89 \pm 3.51$  cm) and serum IGF-1 ( $395.49 \pm 103.58$  ng/ml vs  $204.26 \pm 45.47$  ng/ml) and IGFBP-3 ( $5\,012.71 \pm 1\,126.72$

基金项目: 牡丹江市科学技术计划项目 (Z2018S068)。

作者简介: 王俊慧 (1984-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 内分泌, E-mail: 65399823@qq.com。

通讯作者: 王德平 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌学。

ng/ml vs  $3\ 125.68 \pm 1\ 125.63$  ng/ml) in the treatment group were significantly higher than those before treatment ( $t=4.615, 5.074, 8.452, 5.924$ , all  $P<0.01$ ), and significantly higher than those in the control group ( $t=3.331, 4.165, 5.902, 5.307$ , all  $P<0.01$ ). There were no significant differences in BA ( $t=0.067, P>0.05$ ). GV and FAH and serum IGF-1, IGFBP-3 levels before and after treatment in the control group ( $P>0.05$ ). One case of the observation group occurred one time of menstrual cycle extension and one case of knee joint pain, improved after calcium supplementation. **Conclusion** rhGH is effective and safe in the treatment of ISS children in adolescence and late adolescence. The therapeutic effect can be evaluated by monitoring the levels of serum IGF-1 and IGFBP-3.

**Keywords:** recombinant human growth hormone; no puberty development; late puberty; idiopathic short stature; efficacy

特发性身材矮小 (idiopathic short stature, ISS) 是指身高低于同龄、同性别及同种族人群平均值 2 个标准差以上, 且排除全身性、内分泌和营养性疾病或者染色体异常的一种生长障碍, 患者出生体重和生长激素均为正常水平<sup>[1]</sup>。ISS 在身材矮小儿童占比较高, 约为 60%~80%。基因重组人生长激素是美国 FDA 批准的 ISS 特效治疗药物, 在未青春发育 ISS 患儿中取得较好的治疗效果<sup>[2-3]</sup>, 但在青春发育后期 ISS 患儿中是否有效仍少见报道。有研究表明, ISS 患儿最主要受到 GH-IGF-1 轴调控影响, 其中胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 是最为重要的监测指标<sup>[4]</sup>。但关于重组人生长激素对未青春发育及青春发育后期患儿疗效和 IGF-1 和 IGFBP-3 水平的影响迄今少有报道。本研究回顾性分析了 40 例未青春发育及青春发育后期 ISS 患儿的临床资料, 探讨重组人生长激素对患儿血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平及临床疗效的影响, 现将研究结果报道如下:

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 4 月~2018 年 4 月期间在我院接受治疗的 40 例未青春发育及青春发育后期 ISS 患儿的临床资料。25 例接受为期 6 个月基因重组人生长激素治疗的儿童纳入观察组, 余 15 例未接受任何药物治疗的儿童纳入对照组。观察组, 男性 15 例, 女性 10 例, 年龄 5~16 岁, 平均年龄  $10.56 \pm 4.36$  岁; 未青春发育 ISS 患儿 14 例、青春发育后期 ISS 患儿 11 例。对照组, 男性 9 例, 女性 6 例, 年龄 5~16 岁, 平均年龄  $10.42 \pm 4.24$  岁; 未青春发育 ISS 患儿 8 例、青春发育后期 ISS 患儿 7 例。两组患儿临床资料比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

纳入标准: ①依据我国 2005 年儿童身高标准<sup>[5]</sup>, 身高低于同龄、同性别儿童平均身高  $\geq 2$  个标准差; ②身材匀称; ③甲状腺功能、心肝肾功能和血尿常规均正常; ④无明显、严重的心理或者情感障碍, 摄食正常; ⑤ GH 激发试验显示峰值  $> 10\ \mu\text{g/L}$ ; ⑥未青春发育标准: 患儿未进入青春发育期, Tanner 分期为 I 期, 男孩外生殖器 G1 期, 女孩乳房 B1 期; 青春发育后期标准: 患儿已过青春生长

加速期并进入生长减速期, Tanner 分期为 IV~V 期, 男孩外生殖器 G4~G5 期, 女孩乳房 B4~B5 期且已月经初潮。排除标准: 宫内发育迟缓或患有各种遗传代谢疾病和营养不良者。

1.2 试剂与仪器 血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 酶联免疫法试剂盒均购自美国 DSL 公司; 仪器为美国 ThermoFisher 公司 MK-3 型酶标仪。

## 1.3 方法

1.3.1 治疗: 对照组患儿不采用任何药物治疗, 仅建议其早睡、充分运动。给予观察组患儿基因重组人生长激素 (长春金赛药业股份有限公司, 国药准字 S20173004, 4.5 IU/1.5mg/0.9ml/支), 0.15 IU/(kg·d) 皮下注射, 连续治疗 6 个月。

1.3.2 资料收集: 分别于治疗前和治疗 6 个月后记录患儿体重、身高, 计算生长速度 (GV), 采用 Greulich-Pyle 图谱法测定骨龄 (BA) 和预测成年身高 (FAH)。统计观察组不良反应发生情况。

1.3.3 实验室检测: 分别于治疗前和治疗 6 个月采集患儿空腹静脉血 2ml, 3 000r/min 离心 10min 后留取血清, 待测样本保存在  $-70\ ^\circ\text{C}$  超低温冰箱内, 检测血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 水平, 所有操作均严格按照试剂盒说明书和仪器操作指南进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 同组治疗前后比较采用配对  $t$  检验; 计数资料表示为  $n$  (%), 组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患儿治疗前后生长相关参数比较 见表 1。两组患儿治疗前 BA、GV 和 FAH 等指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 经过治疗, 观察组 GV 和 FAH 均较治疗前显著增加 ( $P<0.05$ ), 但对照组治疗前后 BA、GV 和 FAH 比较, 差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。观察组患儿治疗后 GV 和 FAH 均显著大于治疗前 ( $P<0.05$ ), 但两组患儿治疗后 BA 与对照组比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

表1 两组患儿治疗前后生长相关参数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	时间	观察组 (n=25)	对照组 (n=15)	t 值	P 值
BA (岁)	治疗前	10.56 ± 4.36	10.42 ± 4.24	0.099	0.921
	治疗后	11.19 ± 4.71	11.09 ± 4.35	0.067	0.947
GV (cm/年)	治疗前	2.15 ± 0.48	2.24 ± 0.56	0.539	0.593
	治疗后	3.49 ± 1.37	2.29 ± 0.29	3.331	0.002
FAH (cm)	治疗前	145.89 ± 3.52	146.03 ± 3.78	0.118	0.906
	治疗后	151.05 ± 3.67	146.18 ± 3.42	4.165	0.000

2.2 两组患儿治疗前后血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平变化比较 见表2。两组患儿治疗前血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。经过治疗, 观察组血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著升高, 差异有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), 但对照

组血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平变化差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ )。观察组患儿治疗后血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。

表2 两组患儿治疗前后血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	时间	观察组 (n=25)	对照组 (n=15)	t 值	P 值
IGF-1 (ng/ml)	治疗前	204.26 ± 45.47	209.25 ± 49.32	0.325	0.746
	治疗后	395.49 ± 103.58	215.78 ± 72.14	5.902	0.000
IGFBP-3 (ng/ml)	治疗前	3 125.68 ± 1 125.63	3 131.81 ± 1 098.71	0.017	0.987
	治疗后	5 012.71 ± 1 126.72	3 109.25 ± 1 047.36	5.307	0.000

2.3 不良反应发生情况 观察组 1 例发生月经周期延长 1 次; 1 例膝关节痛, 补充钙制剂后好转。对照组患儿未见不良反应。

### 3 讨论

ISS 是目前发生率较高的生长障碍疾病, 由于身材矮小, ISS 患者受到来自于社会各方面的歧视、疏远, 导致其缺乏自信, 多数患者有程度不一的心理疾病。ISS 发病原因目前尚未完全清楚, 有学者认为其可能是由多种潜在因素共同导致的结果, 包括<sup>[6]</sup>: (1) 生长激素分泌紊乱或者分泌过少; (2) 生长激素活性不足或者存在生长激素抵抗; (3) 生长激素受体水平降低或者因结构改变造成对生长激素敏感性降低; (4) 生长激素结合蛋白 (GHBP) 水平升高造成生长激素无法与其受体结合, 降低了生长激素的生物学作用; (5) 基因突变, 如 IGF-1, GH1 等基因突变。

基因重组人生长激素是目前治疗 ISS 效果最为理想的药物, 多数研究结果表明对于未青春发育 ISS 患者效果较佳<sup>[7]</sup>, 但该药在青春发育后期 ISS 患儿中的应用效果报道较少。本研究结果发现, 经过治疗观察组 GV 和 FAH 较治疗前显著增加 ( $P<0.05$ ), 且显著大于对照组 ( $P<0.05$ ), 但两组患儿治疗后 BA 比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。与李想等<sup>[8]</sup>研究结果一致, 提示基因重组人生长激素对于未青春发育期和青春发育后期 ISS 患儿具有

良好的效果, 这与基因重组人生长激素能够促进长期骨骼软骨形成进而使躯体长高以及促进机体蛋白质合成和营养物质的吸收和利用有关。

生长迟缓患儿最重要的表现在于骨骼生长发育障碍, 而骨骼生长受到甲状腺轴、性腺轴和 GH-IGF-1 轴的调控, 其中 ISS 患儿最主要受到 GH-IGF-1 轴调控影响。IGF-1 是人体最重要的生长促进因子, GH 发挥促生长作用要通过 IGF-1 介导, 方能作用于软骨细胞, 促进有丝分裂, 使长骨不断生长; 另一方面 IGF-1 能够对 GH 分泌起到反馈调节作用<sup>[9]</sup>。英国曾报道一例 IGF-1 基因外显子 4 和 5 缺失男童出生后生长受限。PENG<sup>[10]</sup> 研究结果发现 IGFBP-3 是 IGF-1 的贮存和血液循环载体蛋白, 能够调节体内 IGF 总体水平, 进而调节 IGF 的作用。张宇等<sup>[11]</sup> 分析了未青春发育 ISS 患儿经重组人生长激素治疗前后 IGF-1 和 IGFBP-3 水平变化, 结果表明治疗后患儿 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著升高, 和本研究结果一致, 且治疗后 IGF-1 水平和治疗前后 GV, 按年龄的身高标准差积分 (HtSDSCA)、按骨龄的身高标准差积分 (HtSDSBA) 的变化值呈正相关, 提示 IGF-1 可作为评价 ISS 患者治疗效果的指标。

综上, 基因重组人生长激素治疗未青春发育和青春发育后期 ISS 儿童疗效确切, 安全性高, 可通过血清 IGF-1 及 IGFBP-3 水平监测来评估治疗效果。



## 参考文献:

- [1] DATEKI S, NAKATOMI A, WATANABE S, et al. Identification of a novel heterozygous mutation of the Aggrecan gene in a family with idiopathic short stature and multiple intervertebral disc herniation.[J]. Journal of Human Genetics, 2017, 62(7):717-721.
- [2] 何英, 柳开典, 袁作芬, 等. 重组人生长激素对GHD和ISS患儿的临床影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(10): 1281-1283.  
HE Ying, LIU Kaidian, YUAN Zuofen, et al. Influence of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency or idiopathic short stature [J]. Chinese Journal of Woman and Child Health Research, 2017, 28(10): 1281-1283.
- [3] 张本金, 吕有道, 邓春晖. 不同剂量重组人生长激素治疗青春期前ISS患者的临床疗效分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(6):813-815.  
ZHANG Benjin, LÜ Youdao, DENG Chunhui. Clinical efficacy of different doses of recombinant human growth hormone in the treatment of pre-adolescent ISS [J]. Chongqing Medicine, 2016, 45(6):813-815.
- [4] STAWERSKA R, CZKWIANIANC E, SMYCZYŃSKA J, et al. Nutritional status in short stature children is related to both ghrelin and Insulin-like growth factor I concentrations[J]. Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, 2016, 64(5):1,812-817.
- [5] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7):487-492.  
LI Hui, JI Chengye, ZONG Xinnan, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2009, 47(7):487-492.
- [6] 陈龙, 陈晓青. 特发性矮身材儿童生长障碍与GH-IGF1轴关系的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(44):179-181.  
CHEN Long, CHEN Xiaoqing. Research progress on the relationship between growth disorder and GH-IGF1 axis in children with idiopathic short stature[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(44): 179-181.
- [7] SAENGER P. Ten years of biosimilar recombinant human growth hormone in Europe:[J]. Drug Design Development & Therapy, 2017, 11:1505-1507.
- [8] 李想, 乐原. 基因重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效及安全性研究[J]. 锦州医科大学学报, 2018, 39(2):20-22.  
LI Xiang, LE Yuan. Clinical effect and safety of rhGH in treating children with idiopathic short stature[J]. Journal of Jinzhou Medical University, 2018, 39(2):20-22.
- [9] REN Shanxiang, NIE Yuxiang, WANG Aihong. Effects of recombinant human growth hormone in the treatment of dwarfism and relationship between IGF-1, IGFBP-3 and thyroid hormone[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2016, 12(6):3579-3582.
- [10] PENG Ping, MA Chunling, WAN Shumei, et al. Inhibition of p53 relieves insulin resistance in fetal growth restriction mice with catch-up growth via activating IGFBP3/IGF-1/IRS-1/Akt signaling pathway[J]. Journal of Nanoscience & Nanotechnology, 2018, 18(6):3925-3935.
- [11] 张宇, 李温慈, 应克伟, 等. IGF-1与IGFBP-3在未青春发育特发性矮小儿童生长激素治疗中的意义[J]. 中国现代医生, 2013, 51(33):50-52.  
ZHANG Yu, LI Wenci, YING Kewei, et al. The significance of IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone therapy of idiopathic short stature in prepuberty[J]. China Modern Doctor, 2013, 51(33): 50-52.

收稿日期: 2019-06-24

修回日期: 2019-07-19

(上接69页)

## 参考文献:

- [1] PYLYP L Y, SPYNENKO L O, VERHOGLYAD N V. et al. Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1 000 cases [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2018, 35(2): 265-271.
- [2] 杨岚, 钱芳波, 王俏霞, 等. 反复早期自然流产的遗传因素分析及咨询指导[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(5): 108-111.  
YANG Lan, QIAN Fangbo, WANG Qiaoxia, et al. Exploration on genetic etiology in recurrent spontaneous abortion and genetic counseling [J]. China Journal of Modern Medicine, 2017, 27 (5): 108-111.
- [3] 刘天盛, 费冬梅, 孙惟佳, 等. 2 396对自然流产夫妇的细胞遗传学分析[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 624-625.  
LIU Tiansheng, FEI Dongmei, SUN Weijia, et al. Cytogenetic analysis of 2 396 couples with spontaneous abortion [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 49 (8): 624-625.
- [4] 付爱红, 苏坤华. 生殖异常夫妇染色体核型分析[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(6): 129-130.  
FU Aihong, SU Kunhua. Karyotype analysis of couples with reproductive abnormalities [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2009, 24 (6): 129-130.
- [5] 左伋. 医学遗传学[M]. 6版. 北京: 人民卫生出版社. 2013: 180-182.  
ZUO Ji. Medical Genetics [M]. 6th Edition. Beijing: People's Health Publishing House. 2013: 180-182.
- [6] 张建芳, 陈必良, 赵海波, 等. 328对不良孕产史夫妇染色体核型分析[J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(6): 125-127.  
ZHANG Jianfang, CHEN Biliang, ZHAO Haibo, et al. Chromosome analysis of 328 couples with unhealthy gravidity history [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2009, 24 (6): 125-127.

收稿日期: 2019-08-07

修回日期: 2019-08-28