

赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的临床研究

黄占克, 刘怡闻, 李维丽, 刘京涛

漯河市第三人民医院 儿科, 河南 漯河 462000

摘要: 目的 探讨赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效。方法 选择 2018 年 8 月—2019 年 8 月在漯河市第三人民医院治疗的 96 例特发性矮小症患儿, 根据用药差别分成对照组和治疗组, 每组各 48 例。对照组患者皮下注射重组人生长激素注射液, 0.033~0.050 mg/kg, 1 次/d; 治疗组在对照组基础上口服赖氨酸磷酸氢钙颗粒, 5 g/次, 2 次/d。两组患者均经 12 个月治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者身高、体质量、生长速度、骨龄, 血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3)、25 羟维生素 D[25-(OH)D]、摄食抑制因子 1 (Nesfatin-1)、生长激素释放肽 (Ghrelin)、骨钙素 (OC)、I 型胶原交联羧基末端肽 (ICTP)、骨特异性碱性磷酸酶 (BAP) 和 I 型前胶原氨基端前肽 (PINP) 水平。**结果** 经治疗, 治疗组总有效率明显高于对照组 (97.92% vs 83.33%, $P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿身高、体质量、生长速度、骨龄均明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 IGF-1、IGFBP-3 和 25-(OH)D 水平显著升高, 而 Nesfatin-1 和 Ghrelin 水平显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者血清学指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)。经治疗, 两组血清 OC、ICTP、BAP、PINP 水平均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿可有效促进患儿身高增长, 促进骨代谢指标的改善, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 赖氨酸磷酸氢钙颗粒; 重组人生长激素注射液; 特发性矮小症; 胰岛素样生长因子-1; 25 羟维生素 D; 骨特异性碱性磷酸酶

中图分类号: R985 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2021)06-1203-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.06.020

Clinical study on Lysine Hydrochloride and Calcium Hydrogen Phosphate Granules combined with recombinant human growth hormone in treatment of idiopathic dwarfism in children

HUANG Zhan-ke, LIU Yi-wen, LI Wei-li, LIU Jing-tao

Department of Pediatrics, Luohe Third People's Hospital, Luohe 462000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Lysine Hydrochloride and Calcium Hydrogen Phosphate Granules combined with recombinant human growth hormone in treatment of idiopathic dwarfism in children. **Methods** Children (98 cases) with idiopathic dwarfism in Luohe Third People's Hospital from August 2018 to August 2019 were divided into control and treatment groups according to the difference of drugs, and each group had 48 cases. Children in the control group were hypodermic injection administered with Recombinant Human Growth Hormone Injection, 0.033 — 0.050 mg/kg, once daily. Children in the treatment group administered with Lysine Hydrochloride and Calcium Hydrogen Phosphate Granules on the basis of the control group, 5 g/time, twice daily. Children in two groups were treated for 12 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the height, weight, growth rate, and bone age, and serum levels of IGF-1, IGFBP-3, 25-(OH)D, Nesfatin-1, Ghrelin, OC, ICTP, BAP, and PINP in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (97.92% vs 83.33%, $P < 0.05$). After treatment, the height, body mass, growth rate, and bone age in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IGF-1, IGFBP-3, and 25-(OH)D in two groups were significantly increased, while the levels of Nesfatin-1 and Ghrelin were significantly decreased ($P < 0.05$), and these

收稿日期: 2021-01-12

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (20140516)

作者简介: 黄占克, 本科, 主要从事医院儿科工作。E-mail: huangzhanke@126.com

serological indexes in treatment group were significantly better than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of OC, ICTP, BAP, and PINP in two groups were significantly increased, and which in treatment group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Lysine Hydrochloride and Calcium Hydrogen Phosphate Granules combined with recombinant human growth hormone in treatment of idiopathic dwarfism in children can effectively promote children's height and improve the indexes of bone metabolism, which has a certain clinical application value.

Key words: Lysine Hydrochloride and Calcium Hydrogen Phosphate Granules; Recombinant Human Growth Hormone Injection; idiopathic dwarfism; IGF-1; 25-(OH)D; BAP

特发性矮小症是儿童矮小症中最常见的一种, 占全部矮小儿童的 60%~80%, 并呈现不断上升趋势^[1]。该类患儿不仅存在发育及认知问题, 还损害患儿的自信心及自尊心, 对患儿的生活及未来的发展有着严重影响。目前临床对其治疗主要给予营养支持和药物治疗^[2], 药物治疗主要给予重组人生长激素注射液, 其具有促进蛋白质合成, 及肌肉和骨骼肌生长的功能^[3]。赖氨酸磷酸氢钙颗粒有促进人体生长、促进骨钙形成、维持肌肉收缩、神经传递等作用^[4]。因此, 本研究对特发性矮小症患儿采用赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素进行治疗, 取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选择 2018 年 8 月—2019 年 8 月在漯河市第三人民医院治疗的 96 例特发性矮小症患儿为研究对象, 均符合特发性矮小症诊断标准^[5]。其中男 51 例, 女 45 例, 年龄 4~14 岁, 平均年龄 (8.37±0.42) 岁。

排除标准: (1) 伴高钙血症者; (2) 对药物成分过敏者; (3) 伴发急性呼吸衰竭时; (4) 类肉瘤病者; (5) 骨骺已完全闭合者; (6) 伴全身严重感染者; (7) 伴活动性恶性肿瘤者; (8) 伴精神异常者; (9) 未取得知情同意者。

1.2 药物

重组人生长激素注射液由长春金赛药业有限责任公司生产, 规格 30 IU: 10 mg, 产品批号 180621; 赖氨酸磷酸氢钙颗粒由吉林百姓堂药业有限生产, 规格 5 g/袋, 产品批号 180715。

1.3 分组及治疗方法

根据用药差别分成对照组和治疗组, 每组各 48 例。其中对照组男 26 例, 女 22 例, 年龄 4~14 岁, 平均年龄 (8.13±0.31) 岁。治疗组男 25 例, 女 23 例, 年龄 4~14 岁, 平均年龄 (8.48±0.56) 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组皮下注射重组人生长激素注射液,

0.033~0.050 mg/kg, 1 次/d; 治疗组在对照组的基础上口服赖氨酸磷酸氢钙颗粒, 5 g/次, 2 次/d。两组患者均经 12 个月治疗后进行效果对比。

1.4 疗效评价标准^[6]

显效: 经治疗患儿一年身高增长超过 5 cm, 并不断增长; 有效: 经治疗患儿一年身高增长 3~5 cm; 无效: 一年治疗后身高增长小于 3 cm。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 身高、体质量、生长速度、骨龄 比较两组身高、体质量、生长速度、骨龄。

1.5.2 血清学指标 分别于患者治疗前后采集晨起静脉血, 经低温高速离心后, 取其上清液使用相应检测试剂盒测定患者血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、摄食抑制因子 1 (Nesfatin-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3)、25 羟维生素 D [25-(OH)D]、生长激素释放肽 (Ghrelin)、骨钙素 (OC)、骨特异性碱性磷酸酶 (BAP) 水平, 检测采用酶联免疫吸附法, 具体严格按照试剂盒操作说明进行。

1.5.3 骨代谢指标 分别于患者治疗前后采集晨起静脉血, 经低温高速离心后, 取其上清液采用放射免疫分析法测定 I 型胶原交联羧基末端肽 (ICTP)、I 型前胶原氨基端前肽 (PINP) 水平。

1.6 不良反应观察

对药物相关的过敏、腹部不适、乏力等不良反应进行对比。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件, 两组身高、体质量、生长速度、骨龄, 血清 IGF-1、Nesfatin-1、IGFBP-3、25-(OH)D、Ghrelin 水平, 血清 OC、ICTP、BAP、PINP 水平对比行 t 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 有效率对比行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗, 治疗组总有效率为 97.92%, 显著高于

对照组的83.33%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组患儿身高、体质量、生长速度、骨龄比较

经治疗，两组患儿身高、体质量、生长速度、骨龄均明显高于治疗前 ($P < 0.05$)，且治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组血清学指标比较

经治疗，两组患者血清 IGF-1、IGFBP-3 和 25-

(OH)D 水平显著升高，而 Nesfatin-1 和 Ghrelin 水平显著降低 ($P < 0.05$)，且治疗组患者血清学指标明显好于对照组 ($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组骨代谢指标比较

经治疗，两组患者血清 OC、ICTP、BAP、PINP 水平均显著升高 ($P < 0.05$)，且治疗组上述骨代谢指标明显高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	48	31	9	8	83.33
治疗	48	42	5	1	97.92*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组身高、体质量、生长速度、骨龄比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on height, weight, growth rate and bone age between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	身高/cm	体质量/kg	生长速度/(cm·年 ⁻¹)	骨龄/年
对照	48	治疗前	112.39 ± 2.57	21.46 ± 3.24	3.05 ± 0.17	2.56 ± 0.15
		治疗后	120.42 ± 2.63*	23.87 ± 3.38*	5.42 ± 0.23*	5.24 ± 0.22*
治疗	48	治疗前	112.36 ± 2.53	21.42 ± 3.27	3.03 ± 0.14	2.53 ± 0.12
		治疗后	125.13 ± 2.76*▲	25.79 ± 3.46*▲	7.62 ± 0.27*▲	7.31 ± 0.27*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on serological indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)	Nesfatin-1/(pg·mL ⁻¹)	IGFBP-3/(μg·mL ⁻¹)	25-(OH)D/(μg·L ⁻¹)	Ghrelin/(pg·mL ⁻¹)
对照	48	治疗前	93.42 ± 12.59	48.75 ± 4.67	2.37 ± 0.18	22.29 ± 1.34	5 995.12 ± 137.58
		治疗后	134.49 ± 13.42*	44.23 ± 1.28*	3.97 ± 0.24*	23.76 ± 1.48*	5 165.47 ± 115.69*
治疗	48	治疗前	93.37 ± 12.53	48.72 ± 4.63	2.35 ± 0.14	22.27 ± 1.31	5 994.37 ± 137.45
		治疗后	165.76 ± 13.57*▲	41.65 ± 1.17*▲	5.73 ± 0.28*▲	25.85 ± 1.52*▲	4 976.36 ± 115.23*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on bone metabolism indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	OC/(ng·mL ⁻¹)	ICTP/(μg·L ⁻¹)	BAP/(U·L ⁻¹)	PINP/(μg·L ⁻¹)
对照	48	治疗前	87.69 ± 12.51	14.43 ± 2.16	91.59 ± 14.68	482.87 ± 79.48
		治疗后	121.34 ± 12.61*	18.63 ± 2.25*	143.94 ± 16.23*	574.37 ± 81.26*
治疗	48	治疗前	87.65 ± 12.47	14.37 ± 2.12	91.53 ± 14.62	482.93 ± 79.52
		治疗后	135.84 ± 12.65*▲	22.62 ± 2.38*▲	189.73 ± 16.45*▲	658.56 ± 81.37*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 不良反应对比

两组治疗期间均无药物相关不良反应发生。

3 讨论

儿童矮小症是儿内科常见的一种内分泌疾病,按病因可分为生长激素缺乏症、特发性矮小症、GC 等类型,在我国儿童矮小症发病率约为 3%,主要以生长激素缺乏症、特发性矮小症最多见,而特发性矮小症是指患儿在出生时身高是正常的,生长激素分泌也足够,并没有营养不良等问题的儿童矮小症^[5],给患儿及其家庭带来极大的心里及经济负担。

早在 1985 年,美国就把 rhGH 用于儿童矮小症的治疗。重组人生长激素注射液同人体内源生长激素有着相同作用,其可刺激骨骺端软骨细胞分化、增殖,刺激软骨基质细胞增长,刺激成骨细胞分化、增殖,引起线形生长加速及骨骼变宽;同时可促进免疫球蛋白及蛋白质的合成;补充人体生长激素不足,调节骨代谢、脂肪代谢等^[3]。赖氨酸磷酸氢钙颗粒中的赖氨酸是人体内必须氨基酸,有着促进人体生长作用;其中的钙参与骨钙的形成,并具有维持肌肉收缩、神经传递等作用^[4]。因此,本研究对特发性矮小症患者采用赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素进行治疗,取得了满意效果。

促进人体骨骼生长的重要因子为维生素 D,其可促进成骨细胞增殖和骨基质的形成,在体内的活性产物为 25-(OH)D,是作为评价儿童生长状况的常用指标^[7]。IGF-1 是一种单链多肽,有着促进软骨生长作用,有着广泛性生长激素依赖性的作用^[8]。Nesfatin-1 是一种多肽,广泛分布于下丘脑、脂肪等分泌细胞中,其表达受营养状态的调控,具有调整摄食,降低机体脂肪含量,促进能量消耗等作用^[9]。IGFBP-3 为大分子蛋白,可由多种细胞合成、分泌,是 IGF-1 在血液中的主要载体^[8]。Ghrelin 不仅调控 GH 的分泌,还可调节能量,其受体在外周器官广泛分布^[10]。本研究,经治疗,治疗组血清 IGF-1、Nesfatin-1、IGFBP-3、25-(OH)D、Ghrelin 水平均显著好于对照组 ($P < 0.05$)。说明赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗特发性矮小症患者可有效改善机体细胞因子水平,促进生长发育。

OC、BAP 是临床上反映骨形成的标志物,PINP 是一种胶原,可直接反映成骨细胞活性及骨形成率,

ICTP 是临床上用于反映骨吸收的重要标志物^[11]。本研究,经治疗,治疗组患者血清 OC、ICTP、BAP、PINP 水平均显著好于对照组 ($P < 0.05$)。说明赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗特发性矮小症患者可加速骨形成,促进患儿生长。此外,经治疗,总有效率治疗组优于对照组 (97.92% vs 83.33%, $P < 0.05$)。经治疗,两组患儿在身高、体质量、生长速度、骨龄均明显改善,且治疗组最明显 ($P < 0.05$)。说明赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗特发性矮小症患者效果显著。

综上所述,赖氨酸磷酸氢钙颗粒联合重组人生长激素治疗特发性矮小症患者可有效促进患儿身高增长,不仅可促进 IGF-1、Nesfatin-1、IGFBP-3、25-(OH)D、Ghrelin 水平的改善,还促进骨代谢指标的改善,有着良好临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 韩晓伟,董治亚,张婉玉,等.矮小症病因及临床特征分析[J].临床儿科杂志,2019,37(1):45-48.
- [2] 刘跃,刘德云,杨俐琦,等.安徽省合肥地区 7~18 岁中小学生身高分布特点及矮小症检出率调查[J].中国基层医药,2016,23(23):3521-3525.
- [3] 任巧,任娟娟,王晓静.重组人生长激素治疗矮身材青春期早发育患儿的近期疗效及安全性[J].安徽医学,2018,39(1):108-110.
- [4] 陆志范,周全保.赖氨酸的药用功能[J].药学实践杂志,1996,14(4):255-256.
- [5] 沈晓明,王卫平,常立文,等.儿科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2008:421-423.
- [6] 吴敏,吴少祯.常见疾病的诊断与疗效判定(标准)[M].北京:中国中医药出版社,1999:141-142.
- [7] 王慧燕,陶洪群,王玲莉,等.矮小症儿童 GH 激发试验及 25-(OH)D 水平的调查分析[J].医学研究杂志,2016,45(1):132-134.
- [8] 时涛.儿童矮小症中 IGF-1、IGFBP-3 的表达水平及意义[J].中外女性健康研究,2019,(19):117-118.
- [9] 程亚颖,赵秀勉,尹建英,等.小于胎龄儿血 Nesfatin-1 水平及其与生长发育的关系[J].实用儿科临床杂志,2012,27(23):1805-1807.
- [10] 解欣,苏延,王玉,等.Ghrelin、Nesfatin-1 与儿童矮小症的相关性研究[J].医学理论与实践,2019,32(19):3048-3050.
- [11] 王斐,朱志颖,刘庆旭,等.生长激素治疗特发性矮小症前后骨转换指标变化的意义[J].中华实用儿科临床杂志,2016,31(20):1541-1545.

[责任编辑 金玉洁]