

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.15.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220427.1713.002.html\(2022-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220427.1713.002.html(2022-04-28))

肝脾补益法联合 rhGH 治疗 ISS 骨骼增长量的长期随访研究*

吴睿峰,庄承[△]

(上海中医药大学附属第七人民医院儿科 200137)

[摘要] **目的** 观察比较肝脾补益法联合重组人生长激素(rhGH)治疗特发性矮小症(ISS)的效果及骨骼增长量的长期随访结果。**方法** 选取64例ISS患儿为研究对象,按照年龄分层后随机数字法分为观察组和对照组各32例。对照组给予rhGH皮下注射治疗,观察组在rhGH治疗基础上联合应用肝脾补益法中药内服治疗,两组患儿均治疗和随访12个月,观察两组患儿治疗前后骨骼增长量相应指标情况。**结果** 两组患儿治疗前身高、身高增长速度(GV)、预测成年身高(PAH)、身高标准差积分(HtSDS)、维生素D、骨钙素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗12个月后,两组患儿上述各指标均明显提高($P<0.05$),且观察组患儿在身高GV、PAH、HtSDS、维生素D、骨钙素、IGF-1指标方面均优于对照组[(12.13±1.08)cm/年 vs. (10.78±0.96)cm/年,(168.32±3.76)cm vs. (163.54±4.02)cm,-1.53±0.25 vs. -1.77±0.19,(23.86±11.25)ng/mL vs. (22.49±10.62)ng/mL,(138.43±33.47)ng/L vs. (130.15±35.21)ng/L,(255.12±46.13)μg/mL vs. (240.67±42.52)μg/mL, $P<0.05$]。**结论** 肝脾补益法联合rhGH治疗ISS对患儿骨骼增长量及PAH改善长期效果良好。

[关键词] 特发性矮小症;重组人生长激素;中医;肝脾补益;骨骼增长**[中图分类号]** R272.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)15-2605-04

Long term follow-up study on skeleton increment of Ganpi Buyi method combined with rhGH in treating ISS*

WU Rui Feng, ZHUANG Cheng[△]

(Department of Pediatrics, Affiliated Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China)

[Abstract] **Objective** To observe and compare the effects of Ganpi Buyi method combined with recombinant human growth hormone(rhGH) in treating idiopathic short stature(ISS) and the long term follow up results of skeleton increase amounts. **Methods** Sixty-four children patients with ISS were selected as the research subjects and randomly divided into the observation group and control group according to age stratification and random numerical method, 32 cases in each group. The control group was given subcutaneous injection of rhGH, and the observation group was combined with oral Ganpi Buyi traditional Chinese medicine on the basis of rhGH treatment. Both groups were treated and followed up for 12 months. The corresponding indicators of bone growth amounts in the two groups were observed before and after treatment. **Results** Before treatment, the indicators such as height, height growth rate (GV), predicted adult height (PAH), height standard deviation integral (HtSDS), vitamin D, osteocalcin and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) had no statistically significant differences between the two groups ($P>0.05$). Compared with before treatment, after 12-month treatment, the above indexes were significantly increased in both groups ($P<0.05$), the indicators of GV, PAH, HtSDS, vitamin D, osteocalcin and IGF-1 in the observation group were better than those in the control group [(12.13±1.08)cm/year vs. (10.78±0.96)cm/year,(168.32±3.76)cm vs. (163.54±4.02)cm,-1.53±0.25 vs. -1.77±0.19,(23.86±11.25)ng/mL vs. (22.49±10.62)ng/mL,(138.43±33.47)ng/L vs. (130.15±35.21)ng/L,(255.12±46.13)μg/mL vs. (240.67±42.52)μg/mL, $P<0.05$]. **Conclusion** The Ganpi Buyi method combined with rhGH in treating ISS has good long-term effects on bone growth amounts and PAH improvement.

* 基金项目:上海市浦东新区卫生和计划生育委员会临床中医特色学科建设项目(PDZY-2018-0609)。 作者简介:吴睿峰(1982-),主治医师,学士,主要从事儿童生长发育研究。 [△] 通信作者, E-mail: hch13611@163.com。

[Key words] idiopathic short stature; recombinant human growth hormone; traditional Chinese medicine; liver and spleen tonic; bone growth

特发性矮小症 (ISS) 是儿童矮小症的主要类型^[1]。其特指患儿在正常生长激素水平和营养、内分泌状况下,特发的一种身材矮小。目前西医对其发病原因尚无明确定论,多认为与遗传有关,近年来临床多应用生长激素外源性摄入为主要治疗手段^[2]。中医学传统记录中关于 ISS 的直接病名描述较少,与“侏儒”“五迟”“五软”等相关描述一致,由于中医较西医更注重整体观念和辨证论治,因此,在 ISS 的治疗中中医药有着独有的优势^[3]。一般临床对于 ISS 患儿多采用健脾益肾方案治疗,主要通过直接强化患儿先天和后天不足,有研究通过大量临床患儿接触情况和文献报道分析发现,多数患儿也同时存在情志异常、肝郁不舒的情况^[4-5]。作者观察分析了本院近年来针对 ISS 患儿给予肝脾补益法联合重组人生长激素 (rhGH) 的治疗效果和骨骼增长量的改善情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 1 月至 2020 年 2 月本院收治的 ISS 患儿 64 例为研究对象。所有患儿均符合 ISS 诊断标准^[6],入选时身高较正常儿童身高低 2 个标准差,生长激素激发试验生长激素峰值大于 $10 \mu\text{g/L}$,排除生理性矮小、生长激素缺乏、已知染色体病变及合并慢性系统性疾病患儿。所有患儿中医证型均符合“五迟”标准,即存在身形瘦弱,发育迟缓,发色萎黄,面枯神弱,饮食不佳,大便稀溏,舌淡苔白脉无力。以入选时按照年龄将患儿分层 (3~<6 岁、6~<9 岁、9~<12 岁、12~15 岁),每层患儿按照随机数字法分为观察组和对照组,每组 32 例。两组患儿及家属对本实验均知情同意并配合长期观察治疗。该研究已通过本院医学伦理委员会批准。两组患儿性别、年龄及体重等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组患儿基线资料比较 ($n=32$)

组别	性别 [$n(\%)$]		身高 ($\bar{x}\pm s, \text{cm}$)	体重 ($\bar{x}\pm s, \text{kg}$)	年龄 [$n(\%)$]			
	男	女			3~6 岁	6~9 岁	9~12 岁	12~15 岁
观察组	17(53.13)	15(46.88)	126.42 \pm 4.57	29.51 \pm 2.23	5(15.63)	12(37.50)	10(31.25)	5(15.63)
对照组	18(56.25)	14(43.75)	126.64 \pm 4.52	29.70 \pm 1.92	6(18.75)	11(34.38)	9(28.13)	6(18.75)
χ^2/t	0.063		0.138	0.252	0.278			
P	>0.05		>0.05	>0.05	>0.05			

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组给予赛增 rhGH 注射液 (国药准字 S20050024, 长春金赛药业股份有限公司) 0.15 IU/kg, 每日睡前 1 h 皮下注射治疗; 观察组在对照组治疗基础上, 给予肝脾补益方辨证加减进行中药内服治疗。药物组成: 炙甘草 6 g, 柴胡 6 g, 酸枣仁 15 g, 麦冬 15 g, 茯苓 6 g, 白术 6 g, 白芍 9 g, 当归 9 g, 香附 6 g, 熟地黄 12 g, 山药 12 g。药物采用免检颗粒, 每日 1 剂, 早餐后 80 mL 温水冲服。两组患者均连续治疗 12 个月。

1.2.2 观察指标

观察比较两组患儿基线资料, 比较两组患儿治疗前后身高增长速度 (GV)、预测成年身高 (PAH)、身高标准差积分 (HtSDS), 判定骨骼增长量差异; 比较两组患儿治疗前后维生素 D、骨钙素、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 等实验室指标差异。

1.3 统计学处理

数据采用 SPSS22.0 软件进行统计学分析, 计量

资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两两比较采用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后骨骼量相关指标比较

治疗前两组患儿身高 GV、PAH、HtSDS 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 两组患儿治疗 12 个月后身高 GV、PAH、HtSDS 均明显提高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗 12 个月后观察组患儿身高 GV、PAH、HtSDS 水平均明显高于对照组 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2 两组患儿治疗前后维生素 D、骨钙素、IGF-1 水平比较

治疗前两组患儿维生素 D、骨钙素、IGF-1 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与治疗前比较, 两组患儿治疗 12 个月后维生素 D、骨钙素、IGF-1 均明显提高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 且治疗 12 个月后观察组患儿维生素 D、骨钙素、IGF-1 水平均明显高于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 两组患儿治疗前后骨骼量相关指标比较($\bar{x} \pm s, n = 32$)

组别	治疗前			治疗后		
	身高 GV(cm/年)	PAH(cm)	HtSDS	GV(cm/年)	PAH(cm)	HtSDS
观察组	5.38±0.28	158.42±4.38	-2.26±0.15	12.13±1.08 ^a	168.32±3.76 ^a	-1.53±0.25 ^a
对照组	5.39±0.27	158.61±4.28	-2.23±0.13	10.78±0.96 ^a	163.54±4.02 ^a	-1.77±0.19 ^a
<i>t</i>	0.352	0.721	0.435	57.251	32.621	44.861
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^a: *P*<0.05, 与同组治疗前比较。

表 3 两组患儿治疗前后维生素 D、骨钙素、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s, n = 32$)

组别	治疗前			治疗后		
	维生素 D(ng/mL)	骨钙素(ng/L)	IGF-1(μg/mL)	维生素 D(ng/mL)	骨钙素(ng/L)	IGF-1(μg/mL)
观察组	20.94±9.63	88.13±30.15	188.46±32.42	23.86±11.25 ^a	138.43±33.47 ^a	255.12±46.13 ^a
对照组	21.06±9.49	87.92±27.64	189.27±33.15	22.49±10.62 ^a	130.15±35.21 ^a	240.67±42.52 ^a
<i>t</i>	0.542	0.812	0.163	55.241	60.185	29.354
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

^a: *P*<0.05, 与同组治疗前比较。

3 讨 论

近年来,ISS 的发病率有一定的上升趋势,加之当前社会发展,竞争的加剧和对子女健康问题的重视,临床 ISS 病例的数量有明显的增多^[7]。目前临床对于 ISS 的治疗重点在于快速提高患儿骨骼量相关指标,提高身高 GV 的同时,改善其生长激素水平及微量元素水平。其中中西医结合是 ISS 患儿治疗中的热点方案,但由于中医中关于 ISS 的明确匹配认知较少,缺少直接经验,因此,在中西医结合治疗中,选择何为中医治疗方向,配合西医何种调节方案,仍未得到统一认知。

目前西医对于 ISS 的病因和发病机制,临床尚未明确,一般认为其发病可能与遗传、饮食、睡眠、运动、光照等众多条件有关。分子生物学研究认为,其可能与生长激素-IGF-1(GH-IGF-1)轴的异常有关,也可能与特定基因突变有关^[8]。临床治疗原则以早发现早治疗为主,旨在尽量提高其最终身高,改善其因为身材矮小带来的心理压力和生活质量。虽然 rhGH 在治疗 ISS 的安全性上临床一直存在争论,但是其治疗的效果明显^[9]。rhGH 对 ISS 的治疗,主要通过 GH-IGF-1 轴的调整起到增长身高的效果,其中 IGF-1 是由肝脏生成,通过和靶器官组织的内分泌功能影响,对生长激素的促生长起到介导作用,同时促进细胞增殖和分化,确保骨骼的生长速度。因此,对血液 IGF-1 水平的监测能够有效地反馈骨骼生长的水平^[10]。但是 rhGH 在临床应用的时间还比较短,目前对于 rhGH 应用的安全性,尚存在一定的争议,其中,临床对甲状腺功能、血糖的紊乱异常情况,偶有报道,另外部分应用 rhGH 的患儿可能出现乏力、关节疼痛的情况。

关于中医药治疗 ISS 的临床报道相对较少,且主

要治疗方向,以脾肾补益为主^[11]。本研究应用肝脾补益法,源自临床对患儿的症状和特点进行分析,临床常见 ISS 患儿伴有明显的多动易怒的情况,且可伴有注意力不集中,烦躁睡眠质量差的肝郁不舒情况,或出现伴有肝郁表现的肝脾失调或肝肾亏虚^[12]。ISS 的中医传统认知,其与“侏儒”“五迟”“五软”“胎怯”等间接相关,但尚无法完全匹配。因此,中医分析 ISS 的病因病机,多根据其临床特点进行归纳总结,一般将其病因归纳为先天不足和后天不足两类:先天不足多指胎儿时期因母体的饮食起居等不利因素导致先天元气受损,旌旗不充盈,脑髓及脏腑先天虚弱,故而导致筋骨肌肉的营养不足;后天因素则是在分娩过程中的生产不顺,加之产后喂养不当,后继脏腑因病而亏或脾胃虚弱,气血不足,精髓不充导致的后天发育障碍^[13]。其病机则多认为与肝脾肾失调有密切的关系。其中肝主疏泄,可畅达一身的气机,起到气通不滞、气散不郁,调和脏腑的功能。小儿肝失疏泄日久,则脏腑功能不调,气机淤滞,对其身高增长有着极大的影响。另外肝木不养则乘克脾土、上扰心神,从而影响其后天发育,肝在体合筋,华在爪,筋骨不养,则四肢不强,也对发育有较大的影响。脾胃后天之本,主运化,是后天气血生化的本源,小儿生长发育所需养分,均有脾胃受纳运化所得,以确保脏腑充养,脾弱则小儿运化不足,营养缺失导致生长无养,从而出现后天不足,生长不良^[14]。肾脏为先天之本,肾精是生命之源,肾主骨生髓,自胚胎发育至产后生长均为先天本源,肾精不足,则髓充乏源,无法化气成形,故先天身材矮小。因此,传统中医治疗 ISS 多以和肝补脾益肾为主^[15]。

本研究着重加强疏肝补脾补肾的原则。组方中柴胡味苦归肝,主疏肝,有着解郁升阳举陷的功效,可

通过对外邪之气的疏解疏通肝胆之气,使得肝木调条达,从而生机旺盛。白朮性温归脾胃,可温中益气,清脾胃湿热,从而强脾胃,进饮食。配合茯苓健脾祛湿,宁心安神助眠,酸枣仁宁心安神,敛汗生津,可同时调补后天饮食带来的脾胃折损,同时安神增进小儿睡眠质量。当归去邪补虚,润肠通便,滋养肌肤,舒筋骨,配合香附疏肝解郁,同时解除脾胃气滞,改善脘腹痞闷。麦冬清心除烦,益胃生津,配合山药健胃化痰的同时,滋补益肾,长肌髓;合用熟地黄滋阴补血,益精填髓,填补患儿先天之不足;甘草调和诸药,健脾益气。诸药合用,起到补益肝脾,疏解气郁,改善食欲,补肾益精的效果。临床应用,常可见某一脏腑病症较为明显的,可适当给予调整,其中肝郁不舒,肝血不足的可给予丹参、桃仁联合应用,脾胃失和较为严重者,可增山楂、神曲等消食和胃;肾阳不足者可给予桂枝、附子等温肾助阳;肝肾亏虚者可给予山萸肉等补养肝肾;脾肾两虚者可增加附子、人参等温补脾肾。

中西医结合、肝脾补益法联合 rhGH 治疗 ISS 患儿,本研究通过 12 个月的长期治疗和随访观察,患儿在治疗 12 个月后骨骼增长量得到了明显的改善,其中药物使用期间,患儿的身高 GV 值增长明显,表明患儿用药期间,骨骼增长速度较为明显,PAH 有所提高,本研究结果显示,此治疗方法在改善患儿最终身高的长期效果明显,HtSDS 得到减少,表明患儿与正常同龄人身高差得到缩减,这也能够从根本上,解决其因为身高矮小带来的心理压力。实验室指标中 IGF-1 水平增高表明患儿的 GH-IGF-1 轴异常得到明显的改善,维生素 D、骨钙素指标的改善,也表明了骨骼增长的活跃状态。中西医结合治疗与单一 rhGH 治疗比较,骨骼增长量和实验室指标均优于单一西医治疗,表明肝脾补益法联合 rhGH 治疗 ISS 对患儿骨骼增长量有着良好的临床效果,通过补益肝脾,疏解气郁,改善食欲,补肾益精,可有效地促进 ISS 患儿改善身高问题,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 姜云,陈坚强,乐细喜,等.生长激素缺乏症与特发性矮身材儿童血清 IGF-1 及 25-(OH)D 水平变化的研究[J].中国实验诊断学,2020,24(3):479-481.
- [2] 郭艳艳,蒋成霞,姚兰,等.不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿身高、体重以及血清 IGF-1 和 IGFBP-3 表达的影响[J].解放军医药杂志,2020,32(3):44-47.
- [3] 吴丽琴,赵明,傅乐乐,等.开胃健脾贴对特发性矮小症患儿生长及血清 IGFBP-3、IGF-1 水平的影响[J].中国中医药科技,2021,28(2):191-193.
- [4] 王建玲,刘飞霞.变利阴阳健脾益肾法对 40 例特发性矮小症胰岛素生长因子和身高与体重的影响研究[J].智慧健康,2020,6(12):101-102.
- [5] 吴莉城,杨亭亭,王勤.生长 1 号方结合推拿治疗特发性矮小症脾肾两虚证 30 例临床观察[J].中医儿科杂志,2021,17(2):51-54.
- [6] PALTOGLOU G, DIMITROPOULOS I, KOURLABA G, et al. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020,33(12):1577-1588.
- [7] GHAJAR L D, DEBOER M D. Children with attention-deficit/hyperactivity disorder are at increased risk for slowed growth and short stature in early childhood[J]. Clin Pediatr (Phila), 2020,59(4/5):401-410.
- [8] QUIGLEY C A, LI Y G, BROWN M R, et al. Genetic polymorphisms associated with idiopathic short stature and First-Year response to growth hormone treatment[J]. Horm Res Paediatr, 2019,91(3):164-174.
- [9] 费丹宏.重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效及对患儿生长发育的影响[J].中国妇幼保健,2021,36(6):1311-1314.
- [10] 刘欣春,朱悦.胰岛素样生长因子-1 对骨骼肌源性干细胞的促增殖效应[J].解剖学报,2008,39(1):79-82.
- [11] 喻录容,刘丽梅.重组人生长激素治疗特发性身材矮小症系统分析及切入中药治疗思考[J].实用中医药杂志,2020,36(11):1500-1505.
- [12] 冼雄辉,张龙江,杨俏文,等.人胰岛素样生长因子受体-1 基因突变与儿童矮小症发病的相关性及作用机制分析[J].四川医学,2018,39(7):797-800.
- [13] 马欣波,吴兴立.艾灸配合针刺四缝穴对矮小症患儿血清 IGF-1、甲状腺功能及 PedsQL 评分的影响[J].海南医学,2021,32(11):1442-1445.
- [14] 向红,孙香娟,常克,等.调运枢纽推拿术联合重组人生长激素对矮小症患儿生长发育的影响[J].陕西中医,2020,41(6):766-769.
- [15] 刘化琛,魏玉丛,曹心宁,等.调中助运方对生长迟缓儿童血清 25-羟基维生素 D、锌元素水平的影响[J].河北中医药学报,2021,36(3):43-46.