

〔文章编号〕 1007-0893(2023)06-0027-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.06.009

健脾益肾法治疗特发性矮小症对患儿血清生长激素及身高的影响

胡江海 赵金龙

(上饶市妇幼保健院, 江西 上饶 334000)

〔摘要〕 目的: 探讨健脾益肾法治疗特发性矮小症 (ISS) 对患儿血清生长激素及身高的影响。方法: 选取上饶市妇幼保健院 2020 年 3 月至 2021 年 11 月收治的 120 例 ISS 患儿, 按照随机数字表法分成两组, 每组患儿 60 例。对照组患儿仅使用重组人生长激素治疗, 观察组患儿则在对照组基础上加用健脾益肾法治疗, 均持续治疗 12 个月, 比较两组患儿治疗前后血清胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 水平变化, 比较两组患儿治疗 6 个月时、12 个月时身高、骨龄变化量情况, 记录两组患儿不良反应情况。结果: 观察组患儿治疗总有效率为 95.00%, 高于对照组的 83.33%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿治疗 6 个月、12 个月后的主症、次症及中医证候总积分均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 健脾益肾法治疗 ISS 能够增长体内生长激素水平, 促进骨骼发育, 恢复患儿身高正常增长, 安全性较满足临床要求。

〔关键词〕 特发性矮小症; 健脾益肾法; 重组人生长激素; 儿童

〔中图分类号〕 R 581.2⁺1 〔文献标识码〕 B

特发性矮小症 (idiopathic short stature, ISS) 是儿童矮小症比较常见的类型, 其发病机制尚未完全明确, 若未能及时进行干预治疗, 其达到正常身高的概率极低。目前, 临床上多使用生长激素作为 ISS 的治疗药物, 但该种药物价格昂贵且安全风险较大^[1]。近年来, 人们开始探寻中医治疗矮小症的可行性。中医理论认为, 肾主骨生髓, 促骨生长; 脾乃后天之本, 气血生化之源, 所谓先天禀赋不足可后天脾补之, 若后天失养, 或久病耗损, 致脾肾两虚, 骨生长缓慢导致身材矮小^[2-3]。故而该症以肾精先天不足、脾脏后天失养为标, 可用健脾益肾之法。本研究在常规重组人生长激素治疗的基础上加用健脾益肾汤治疗 ISS, 探讨其治疗效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取上饶市妇幼保健院 2020 年 3 月至 2021 年 11 月收治的 120 例 ISS 患儿, 按照随机数字表法分成两组, 每组患儿 60 例。对照组男性 35 例、女性 25 例; 年龄 6~10 岁, 平均 (8.20 ± 1.52) 岁; 身高 95~130 cm, 平均 (110.52 ± 2.47) cm; 骨龄 5~11 年, 平均 (8.50 ± 0.44) 年。观察组男性 31 例, 女性 29 例; 年龄 7~12 岁, 平均 (8.06 ± 1.33) 岁; 身高 92~131 cm, 平均 $(109.30 \pm$

2.02) cm; 骨龄 5~10 年, 平均 (8.36 ± 0.29) 年。两组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准 (1) 均符合《诸福棠实用儿科学》^[4] 中相关诊断标准, 即出生时身高、体质量等均属正常, 在发育期身高和同年龄、同性别及同种族健康儿童身高相差 2 个标准差, 生长速率低于每年 5 cm, 生长激素 (growth hormone, GH) 激发试验的 GH 峰值 $> 10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$;

(2) 患儿家属对本研究及过程完全知情, 并同意参与本研究; (3) 均处于青春期前期; (4) 患儿家族史、个人史等资料完整。

1.2.2 排除标准 (1) 甲状腺功能异常、垂体病变患儿; (2) 慢性系统疾病、性早熟或骨骼发育异常患儿等; (3) 近 1 个月内使用其他药物治疗者; (4) 宫内发育迟缓、或伴有其他新生儿疾病的患儿; (5) 治疗依从性较差者, 未完成所有治疗进程者。

1.3 方法

基础治疗: 两组患儿均由监护人在日常饮食中摄入足量的钙、维生素和蛋白质, 保持充足睡眠。

1.3.1 对照组 注射重组人生长激素 (中山海济医药生物工程有限公司, 国药准字 S20053036) 治疗, 于

〔收稿日期〕 2023-01-24

〔作者简介〕 胡江海, 男, 主管药师, 主要研究方向是医院药学。

每日晚间睡前约 30 min 皮下注射 $0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连续治疗 12 个月。

1.3.2 观察组 在对照组的基础上加用健脾益肾方治疗，组方：黄芪、大枣各 15 g，党参、鸡血藤各 10 g，茯苓 8 g，何首乌、熟地黄、炙甘草各 5 g，加冷水 800 mL 武火煎至 300 mL 后改文火，熬制 150 mL；再加 500 mL 冷水煎至 150 mL，2 次汤汁混匀后等分为 2 份，分早晚服用，每日 1 剂。给药 5 d 后停药 2 d 继续服用，连续治疗 12 个月。

1.4 疗效评价标准

中医证候积分标准^[5]：(1) 主症，身高和年生长速度，身高标准值记 0 分，-1 标准差 (standard deviation, SD) 记 1 分，-2 SD ~ < -1 SD 记 2 分，< -2 SD 记 3 分。年生长速率 > 8 cm 记 0 分，6 ~ 8 cm 记 1 分，4 ~ < 6 cm 记 2 分，< 4 cm 记 3 分。(2) 次症，体质量、面色、毛发、饮食、睡眠质量、情绪、大小便、舌脉等。体质量为标准值 0 分，-10 % 记 1 分，-30 % ~ < -10 % 记 2 分，< -30 % 记 3 分，其他症状按照无到重度记 0 ~ 3 分。疗效评价标准：显效，中医证候积分减少超过 50 %，身高改善超过 1 SD，身高年增长 > 8 cm；有效，中医证候积分减少 30 % ~ 50 %，身高改善 0.5 ~ 1 SD，身高年增长 6 ~ 8 cm；无效，即治疗结束后身高年增长不足 6 cm，改善不足 0.5 SD，且中医证候积分减少小于 30 % 或增加。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 × 100 %。

1.5 观察指标

(1) 患儿中医证候积分评价。于治疗前、治疗 6 个月、治疗 12 个月时两组患儿中医证候主症、次症及总分变化；(2) 患儿身高增长和骨龄情况。分别在治疗后 6 个月、12 个月时比较两组患儿身高增长量 (治疗结束后身高与治疗前身高的差值)、骨龄变化量 (治疗前后 GP 图谱测定的骨龄差值) 情况。(3) 生化指标。用化学发光法测定血清中胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factors 1, IGF-1)、胰岛素生长因子结合蛋白-3 (insulin like growth factor-binding protein 3, IGFBP-3) 水平变化。(4) 不良反应。治疗期间密切观察患儿情况，详细记录给药后的不良反应情况。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 *t* 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗总有效率比较

观察组患儿治疗总有效率为 95.00 %，高于对照组的 83.33 %，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 1。

表 1 两组患儿治疗总有效率比较 (*n* = 60, *n*(%))

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	33(55.00)	17(28.33)	10(16.67)	50(83.33)
观察组	42(70.00)	15(25.00)	3(5.00)	57(95.00) ^a

注：与对照组比较，^a*P* < 0.05。

2.2 两组患儿治疗前后中医证候积分比较

相较于治疗前，两组患儿治疗 6 个月、12 个月后的主症、次症及中医证候总分均明显下降，且观察组患儿治疗 6 个月、12 个月后的主症、次症及中医证候总分均低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 2。

表 2 两组患儿治疗前后中医证候积分比较 (*n* = 60, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	主症	次症	证候总分
对照组	治疗前	5.47 ± 0.53	12.01 ± 2.36	17.63 ± 4.10
	治疗 6 个月后	3.27 ± 0.35 ^b	11.63 ± 2.54 ^b	14.19 ± 3.06 ^b
	治疗 12 个月后	2.84 ± 0.44 ^b	10.05 ± 2.25 ^b	12.53 ± 3.63 ^b
观察组	治疗前	5.52 ± 0.71	12.24 ± 3.52	17.51 ± 2.87
	治疗 6 个月后	2.63 ± 0.50 ^{bc}	9.11 ± 2.41 ^{bc}	11.42 ± 2.87 ^{bc}
	治疗 12 个月后	1.87 ± 0.39 ^{bc}	5.42 ± 1.30 ^{bc}	6.74 ± 1.49 ^{bc}

注：与同组治疗前比较，^b*P* < 0.05；与对照组治疗后同时时间比较，^c*P* < 0.05。

2.3 两组患儿身高增长量及骨龄变化量比较

观察组患儿治疗后的身高增长量及骨龄变化量均高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 3。

表 3 两组患儿身高增长量及骨龄变化量比较 (*n* = 60, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	身高增长量 /cm	骨龄变化量 / 岁
对照组	治疗 6 个月后	3.64 ± 0.85	0.56 ± 0.14
	治疗 12 个月后	7.34 ± 1.24	0.97 ± 0.21
观察组	治疗 6 个月后	5.14 ± 0.60 ^d	0.64 ± 0.10 ^d
	治疗 12 个月后	9.07 ± 1.82 ^d	1.05 ± 0.17 ^d

注：与对照组同时间比较，^d*P* < 0.05。

2.4 两组患儿治疗前后生长激素水平比较

相较治疗前，两组患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3 水平均升高，且观察组患儿治疗后血清 IGF-1、IGFBP-3 水平均高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)，见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后生长激素水平比较

(*n* = 60, $\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)

组别	时间	IGF-1	IGFBP-3
对照组	治疗前	215.24 ± 42.01	4025.12 ± 612.04
	治疗后	347.23 ± 26.02 ^e	5214.63 ± 258.63 ^e
观察组	治疗前	220.60 ± 25.87	4062.80 ± 572.36
	治疗后	374.36 ± 36.21 ^{ef}	5341.36 ± 325.02 ^{ef}

注：IGF-1 一胰岛素样生长因子-1；IGFBP-3 一胰岛素生长因子结合蛋白-3。

与同组治疗前比较，^e*P* < 0.05；与对照组治疗后比较，^f*P* < 0.05。

2.5 两组患儿不良反应情况比较

治疗期间两组患儿均无重症不良反应情况, 观察组患儿一过性头痛 3 例、皮肤红肿 2 例, 总发生率为 8.33 %; 对照组中肥胖症 2 例、血清 T4 改变 2 例、一过性头痛 4 例, 总发生率为 13.33 %, 两组患儿组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

ISS 是一种以目前临床医学技术无法查找到病因的矮小症。近年来, 大量的研究证实 ISS 患儿体内生长激素水平不足的原因是机体对该物质的反应敏感度低, 基于该种发现人们开始尝试更多的治疗方案^[6-7]。中医在治疗矮小症有较为丰富的经验, 中医将该症归为“五迟”范畴, 病起于脾肾, 累及心肝, 故而脾弱肾虚乃其病机^[8]。中医认为脾胃主消化吸收, 脾为气血生化之源, 生长发育阶段的营养均由脾脏水谷精微吸收及运化, 故脾弱则气血生化之能失常, 胃、肝、肾失养便会造成发育迟缓。肾乃先天之本, 肾精亏虚则骨髓生化受阻, 骨骼发育放缓。脾肾两虚, 水谷精微不能输布全身, 气血化生乏源, 筋骨肌肉失荣, 呈现矮小、消瘦之症, 可以健脾益肾、活血降浊为基本治法。

健脾益肾方中黄芪、大枣为君药, 前者健脾益气、升阳固表, 后者补脾益气、养血安神; 党参、茯苓、熟地黄、炙甘草为臣, 可起健脾养胃、补充益气、宁心安神、益精填髓之功; 鸡血藤为佐药, 活血化瘀; 何首乌为使平衡阴阳。多味中药君臣佐使, 共达补肾活血、健脾益气、促骨骼生长发育之功。本研究结果显示, 观察组患儿治疗总有效率为 95.00 %, 高于对照组的 83.33 %, 且观察组治疗后中医证候总积分、身高增长量及骨龄变化情况均优于对照组, 组间比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 提示中医药健脾补肾之法可以改善 ISS 患儿临床症状, 促进骨骼的发育, 提升治疗效果。杨晔等^[9]也表示, 采用调脾益肾生长方能够促进矮小症患儿骨骼发育, 提升治疗效果, 与本研究结果一致。

胰岛素样生长因子是一种促细胞生长多肽, 主要有 IGF-1 和 IGFBP-3, 其功能和氨基酸序列均与胰岛素接近。若幼儿体内胰岛素样生长因子水平异常, 便会抑制其与靶基因 IGF-1 结合效率, 导致幼儿发育缓慢或发育停止^[10-11]。人体的生长激素分泌呈脉冲样释放, 不仅能够促进 IGF-1 的合成, 还能够加强软骨细胞 IGF-1 受体的表达^[12]。研究发现, IGF-1 既可以自行促进软骨组织发育, 还可以介导生长激素充分发挥其生物效应, IGF-1 是由肝脏分泌并通过作用于靶器官(靶细胞)直接介导生长激素来调控幼儿的生长发育^[13]。IGFBP-3 是人体内作用最强的胰岛素样生长因子, 其与 IGF-1 结合之后会降低可游离态 IGF-1 浓度, 在两者结合期间还能激发 IGFBP-3 大量释放,

不断调节 IGF-1 对骨骼组织的活性^[14-15]。本研究结果显示, 治疗后观察组患儿 IGF-1 及 IGFBP-3 水平均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。推测健脾益肾法通过调节 IGFBP-3 水平, 促进 IGFBP-3 与 IGF-1 结合紧密度, 增强了对组织的活动。安全性方面, 单纯使用人重组生长激素治疗的患儿有出现肥胖、血清 T4 改变的情况, 而观察组患儿没有该类病例出现, 可能是因为健脾益肾方中的部分中药具有解毒、清热、降血脂等功效。

综上所述, 健脾益肾方治疗 ISS 患儿可改善其临床症状, 促进骨骼发育和身高增长, 并且调节机体生长激素, 提升疗效, 且安全性满足要求。

〔参考文献〕

- (1) 吴央. 儿童特发性矮小症治疗进展 (J). 儿科药学杂志, 2015, 21(11): 61-64.
- (2) 许乔雯. 参龟助长颗粒对特发性矮小症儿童促生长影响的临床研究 (D). 南京: 南京中医药大学, 2015.
- (3) 孙艳艳, 汪永红, 封玉琳. 中医调治脾肝肾在治疗矮小症中的应用 (J). 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(3): 213-215.
- (4) 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学 (M). 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1979-1991.
- (5) 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (M). 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- (6) 任翼, 陈江, 谭志团, 等. 重组人生长激素治疗特发性矮小症和生长激素缺乏症的比较 (J). 广东医学, 2016, 37(19): 2961-2963.
- (7) 汤韶斌, 麦华卓. 探讨重组人生长激素治疗儿童矮小症的效果 (J). 黑龙江医药, 2019, 32(2): 131-132.
- (8) 谷晔. 重组人生长激素治疗儿童矮小症的临床效果及不良反应 (J). 中国医药指南, 2017, 15(32): 46.
- (9) 杨晔, 刘应科, 王秋莉, 等. 调脾益肾生长方联合捏脊治疗特发性矮小症的临床观察 (J). 湖南中医药大学学报, 2016, 36(S2): 1017.
- (10) 干冬梅. 胰岛素样生长因子-1 生成试验在儿童矮小症诊断中的价值研究 (J). 中国妇幼保健, 2017, 32(1): 77-79.
- (11) 刘建平, 黄路圣, 叶林华. 胰岛素样生长因子-1 水平监测在重组人生长激素治疗特发性矮小症中的临床意义 (J). 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3568-3571.
- (12) 杨冬华, 张洁. 长效重组人生长激素治疗对生长激素缺乏症患者生长情况及 IGF-1 水平的影响 (J). 临床医学工程, 2022, 29(8): 1079-1080.
- (13) 李金娟, 许海琦, 张玲明, 等. 血清 Ghrelin, p21 waf/cip1 以及 IGF-1 与儿童特发性矮小症相关性分析 (J). 现代生物医学进展, 2022, 22(15): 2990-2994.
- (14) 舒静娜, 祁建凤. 重组人生长激素对特发性矮小症患者胰岛素样生长因子-1, 胰岛素样生长因子结合蛋白-3 的影响 (J). 中国妇幼保健, 2020, 35(3): 486-488.
- (15) 钱昊, 俞艳梅, 吴琪, 等. 矮小症儿童骨密度与血清维生素 D IGF-IIGFBP-3 的相关性分析 (J). 河北医学, 2022, 28(7): 1148-1152.