

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.06.014
文章编号: 1005-8982 (2023) 06-0077-05

临床研究·论著

赖氨酸醇B₁₂、维生素D₃联合重组人生长激素 治疗矮小症的效果分析*

刘舒慧, 占文君, 胡小娟, 王美荣, 雷韵玉, 李友强
(景德镇市妇幼保健院 儿童内分泌科, 江西 景德镇 333099)

摘要: **目的** 探讨赖氨酸醇B₁₂、维生素D₃联合重组人生长激素(rhGH)治疗矮小症对患儿骨密度、25-羟维生素D[25(OH)D]、胰岛素生长因子-1(IGF-1)、类胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平的影响。**方法** 选取2020年1月—2021年9月在景德镇市妇幼保健院治疗的矮小症患者104例。采用信封法将患儿随机分为观察组和对照组, 每组52例。观察组给予赖氨酸醇B₁₂、维生素D₃联合rhGH治疗, 对照组给予rhGH治疗, 观察两组治疗效果及治疗前后血清25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3等的变化。**结果** 观察组治疗前后身高、体重、生长速率、骨密度、骨龄及血清骨钙素(OC)、骨碱性磷酸酶(BALP)、I型前胶原N端前肽(PINP)、25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3的差值高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 赖氨酸醇B₁₂、维生素D₃联合rhGH治疗矮小症疗效较好, 可改善患儿骨矿物质密度和骨代谢, 并有助于提高血清25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3水平。

关键词: 矮小症; 赖氨酸醇B₁₂; 维生素D₃; 重组人生长激素; 骨密度
中图分类号: R725.8 **文献标识码:** A

Efficacy of Lysine, Inositol and Vitamin B₁₂ Oral Solution, vitamin D₃ combined with rhGH in children with dwarfism*

Liu Shu-hui, Zhan Wen-jun, Hu Xiao-juan, Wang Mei-rong, Lei Yun-yu, Li You-qiang
(Department of Pediatric Endocrinology, Jingdezhen Maternal and Child Health Hospital,
Jingdezhen, Jiangxi 333099, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of Lysine, Inositol and Vitamin B₁₂ Oral Solution, vitamin D₃ combined with recombinant human growth hormone (rhGH) on bone mineral density and the levels of 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D], insulin growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) in children with dwarfism. **Methods** A total of 104 children with dwarfism who were treated in our hospital from January 2020 to September 2021 were selected, and they were randomly divided into observation group ($n = 52$) and control group ($n = 52$) by the envelope method. The observation group was treated with Lysine, Inositol and Vitamin B₁₂ Oral Solution, vitamin D₃ combined with rhGH, while the control group was treated with only rhGH. The therapeutic efficacy and the changes of the serum levels of 25 (OH) D, IGF-1, and IGFBP-3 before and after the treatment in the two groups were observed. **Results** The differences of height, weight, growth rate, bone mineral density, bone age, and serum levels of osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (BALP), procollagen type I N-terminal propeptide (PINP), 25 (OH) D, IGF-1, and IGFBP-3 before and after the treatment in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of Lysine, Inositol and Vitamin B₁₂ Oral Solution, vitamin D₃ and rhGH shows great therapeutic efficacy

收稿日期: 2022-12-23

* 基金项目: 江西省自然科学基金(No:20192BAB205027);江西省卫生健康委科技计划项目(No:SKJP202140424)

for dwarfism. It not only improves the bone mineral density and bone metabolism, but also elevates the serum levels of 25 (OH) D, IGF-1, and IGFBP-3 in the children.

Keywords: dwarfism; Lysine, Inositol and Vitamin B₁₂ Oral Solution; vitamin D₃; recombinant human growth hormone; bone mineral density

矮小症是指在相似的生活环境下, 相同性别、年龄、种族的个体身高低于健康人群平均身高2个标准差^[1]。矮小症发病受遗传、内分泌、营养、环境、心理、代谢等多方面因素的影响, 常见病因包括特发性矮小症及生长激素缺乏症等^[2]。患儿典型表现为身材矮小、骨骼发育延迟、性腺发育障碍等。目前常用重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗矮小症, 可取得较好的治疗效果, 但 rhGH 对矮小症患儿的治疗受骨骺闭合时间的影响^[3-4]。赖氨基醇 B₁₂ 主要成分为维生素 B₁₂、肌醇及盐酸赖氨酸, 可用于维持人体氮平衡, 促进生长发育^[5]。维生素 D₃ 是一种维生素类药物, 可提高人体内血钙及血磷水平, 促进旧骨释放磷酸钙, 促进成骨细胞的功能及骨样组织成熟^[6]。目前上述药物治疗矮小症患儿的研究较少, 故本研究探讨赖氨基醇 B₁₂、维生素 D₃ 联合 rhGH 治疗矮小症的疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月—2021年9月在景德镇市妇幼保健院治疗的矮小症患儿104例。采用信封法将患儿随机分为观察组和对照组, 每组52例。本研究获得医院伦理委员会批准, 患儿监护人均知情同意。两组患儿性别构成、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性 (见表1)。

表1 两组患儿一般资料比较 ($n=52$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)
观察组	36/16	10.01 \pm 2.11
对照组	38/14	9.95 \pm 2.03
t/χ^2 值	0.187	0.148
P 值	0.665	0.883

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《诸福棠实用儿科学》^[7]中特发性矮小症的诊断标准; ②年龄7~13岁; ③初

次治疗; ④患儿依从性好, 能配合治疗。

1.2.2 排除标准 ①先天性心脏病、先天性畸形等先天性疾病; ②骨骼疾病、佝偻症等; ③肝肾功能障碍、恶性肿瘤等其他严重疾病。

1.3 治疗及随访

对照组患儿每晚睡前皮下注射 rhGH 0.15 ~ 0.20 u/(kg·d), 连续治疗12个月。观察组在对照组基础上口服赖氨基醇 B₁₂ (国药准字 H32026226, 规格100 mL, 济川药业集团有限公司) 和维生素 D₃ (国药准字 H20183354, 规格80粒, 山东达因海洋生物制药股份有限公司)。赖氨基醇 B₁₂: 7~10岁患儿服用7.5 mL/次, 3次/d; 10~13岁患儿服用10 mL/次, 3次/d, 连续治疗12个月。维生素 D₃: 服用1~2粒/次, 1次/d, 连续治疗12个月。

治疗12个月后随访, 记录用药情况、随访时间及不良反应等, 测量患儿身高、体重, 计算生长速率、体质指数等, 评估患儿发育状况。

1.4 检查方法

1.4.1 骨龄测定 拍摄患儿左手正位X射线平片, 拍摄部位包括腕关节和全部掌指骨关节, 采取G-P标准片图谱法, 由阅历丰富的医师阅片, 评判患儿骨骼发育状况, 采用TW3评分法评估患儿的骨龄。骨密度测定: 选择患儿左侧胫骨中段, 采用骨密度仪测量其传播速度及衰减程度, 计算骨密度。

1.4.2 相关激素测定 采集患儿外周静脉血5 mL, 3 000 r/min 离心5 min, 离心半径15 cm, 保存上层血清, 采用酶联免疫吸附试验检测骨碱性磷酸酶 (bone alkaline phosphatase, BALP)、胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、骨钙素 (Osteocalcin, OC)、类胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)、25-羟维生素 D [25 hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 水平, 采用电化学发光免疫分析法检测血清 β -胶原降解产物 (β -C-terminal telopeptide, β -CTX)、I型前胶原N端前肽 (procollagen type I N-terminal propeptide, P I NP) 水平。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 22.0统计软件。计数资料以构成比(%)表示,比较用 χ^2 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿身高、体重、生长速率的变化

观察组与对照组治疗前后身高、体重及生长速率的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗前后身高、体重及生长速率的差值高于对照组。见表2。

表2 两组患儿治疗前后身高、体重、生长速率的差值比较
($n=52, \bar{x} \pm s$)

组别	身高差值/cm	体重差值/kg	生长速率差值/(cm/年)
观察组	12.40 \pm 3.32	5.01 \pm 1.10	7.00 \pm 1.02
对照组	6.98 \pm 2.17	2.24 \pm 0.92	3.01 \pm 0.92
t 值	9.854	13.929	20.947
P 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患儿骨密度、骨龄的变化

观察组与对照组治疗前后骨密度、骨龄的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组骨治疗前后密度、骨龄的差值高于对照组。见表3。

表3 两组患儿治疗前后骨密度、骨龄的差值比较
($n=52, \bar{x} \pm s$)

组别	骨密度差值/(g/cm ²)	骨龄差值/岁
观察组	0.16 \pm 0.04	2.55 \pm 0.45
对照组	0.06 \pm 0.01	1.43 \pm 0.34
t 值	17.489	14.320
P 值	0.000	0.000

2.3 两组患儿治疗前后血清骨代谢指标的变化

观察组与对照组治疗前后血清OC、BALP和P I N P的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗前后血清OC、BALP和P I N P的差值高于对照组。见表4。

表4 两组患儿治疗前后血清骨代谢指标的差值比较
($n=52, \bar{x} \pm s$)

组别	OC差值/(mg/L)	BALP差值/(u/L)	P I N P差值/(mg/L)
观察组	64.49 \pm 11.02	77.38 \pm 21.10	173.43 \pm 34.43
对照组	53.39 \pm 10.05	65.32 \pm 19.33	140.20 \pm 31.12
t 值	5.367	3.039	5.163
P 值	0.000	0.003	0.000

2.4 两组患儿血清25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3水平的变化

观察组与对照组治疗前后血清25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3的差值比较,经 t 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗前后血清25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3的差值高于对照组。见表5。

表5 两组患儿治疗前后血清25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3的差值比较
($n=52, \bar{x} \pm s$)

组别	25(OH)D差值/(ng/mL)	IGF-1差值/(ng/L)	IGFBP-3差值/(g/L)
观察组	18.28 \pm 4.11	110.54 \pm 26.32	1.02 \pm 0.33
对照组	12.20 \pm 3.65	89.29 \pm 20.12	0.65 \pm 0.24
t 值	7.976	4.625	6.539
P 值	0.000	0.000	0.000

3 讨论

矮小症是由营养不良、染色体异常、中枢神经性疾病、社会环境等导致的身材矮小,主要表现为生长速度缓慢、代谢异常、骨成熟延迟等^[8-9]。目前,常采用rhGH治疗矮小症患者,可促进骨骼生长、蛋白质合成等,改善身材矮小症状,且不会导致患儿过度发育^[10]。但rhGH也会加快患儿骨骼闭合时间,使患儿生长发育受到影响。临床研究显示,赖氨酸醇B₁₂可促进人体生长发育,促进蛋白质合成和代谢,增强体质,促进患儿机体及脑部生长发育^[11]。维生素D₃可增加人体对钙、磷的吸收,加速人体生长及骨骼钙化,减少佝偻病的发生等^[12]。

本研究结果显示,观察组治疗前后身高、体重及生长速率的差值高于对照组,说明联合用药疗效较好,有助于提高患儿生长速度,改善患儿骨龄提前的状况。生长激素-IGF轴对儿童身高增长的调节有重要作用,因此影响该轴的因素均对

儿童身高有一定影响^[13]。rhGH是由基因重组技术合成的,被广泛用于治疗矮小症,可对患儿核酸代谢状况产生一定影响,促使基因活化,调节人体生长激素功能,改善生长激素分泌水平,促进软骨细胞增生,加快患儿生长发育进程^[14]。年龄越小,患儿骨骺软骨层增生越显著,故治疗时间越长且越及时,疗效越好。赖氨基醇 B₁₂和 维生素 D₃可延长患儿骨龄增长时间。赖氨基醇 B₁₂中的赖氨酸为人体必需氨基酸,赖氨酸水平提高可促进蛋白质合成及代谢,增强患儿体质,促进生长发育。赖氨基醇 B₁₂还可促进人体脂肪代谢,有促进消化作用,增强患儿食欲,使患儿体重明显增加^[15]。维生素 D₃可促进骨质生长和骨骼钙化,进而改善矮小症患儿的成年身高;也可改善肠道吸收作用,提高患儿营养水平,增加体重^[16]。

本研究结果显示,观察组治疗前后血清 OC、BALP 和 P I NP 的差值高于对照组,说明在 rhGH 的基础上联合使用赖氨基醇 B₁₂和 维生素 D₃对患儿的骨代谢水平改善更明显。骨密度可反映骨质内矿物质水平,并反映人体生长状况。OC、BALP 是骨形成的重要分子,其水平变化可反映人体骨骼生长状况及成骨细胞功能。有研究显示,OC 可有效促使骨矿化,骨更新速率越快,血清 OC 水平越高^[17]。BALP 可提高人体骨骼内无机磷酸盐水平,促使成骨形成^[18]。P I NP 为骨胶原蛋白合成产物,可反映骨形成状况^[19]。rhGH 可刺激前软骨细胞向软骨细胞分化,进而加快骨质形成,提高 OC、P I NP、BALP 水平,有利于骨量的累积,增加骨密度。赖氨基醇 B₁₂是人体代谢中重要的维生素,在红细胞、血细胞的生成中发挥关键作用。维生素 D₃可使人体血清钙、磷达到饱和状态。赖氨基醇 B₁₂和 维生素 D₃联合使用可改善患儿营养状态和微量元素水平,促进骨代谢^[20-21]。

本研究结果显示,观察组治疗前后血清 25(OH)D、IGF-1 和 IGFBP-3 的差值高于对照组,说明联合用药对患儿骨骼生长发育的促进效果更明显。IGF-1 是骨骼生长原动力,可促使生长激素分泌与合成,并与生长激素共同作用促进软骨细胞增殖分化^[22]。IGFBP-3 是一类大分子糖蛋白,可与胰岛素样生长因子结合,其中与 IGF-1 亲和力较高^[23]。IGFBP-3 与 IGF-1 结合后,导致 IGF-1 半衰期延长,

稳定 IGF-1,协同促进患儿机体生长。血清 25(OH)D 能反映机体维生素 D 储存水平^[24]。rhGH 联合赖氨基醇 B₁₂及 维生素 D₃治疗,可提高血清 25(OH)D、IGF-1、IGFBP-3 水平,促进患儿生长发育。其原因可能为 rhGH 促使血清因子水平处于正常范围,调节机体生长及营养状况。rhGH 对人体的作用与生长激素相似,而 IGF-1 在生长激素中扮演重要角色,给予 rhGH 后可刺激人体产生 IGF-1,进而调节人体代谢,促进骨骼生长。维生素 D₃可促进钙磷代谢及机体钙吸收,促进细胞增殖分化。赖氨基醇 B₁₂也可调节体内血清钙磷水平,促进血液循环,加快骨质形成,促进患儿长高。

综上所述,与单一 rhGH 治疗相比,赖氨基醇 B₁₂、维生素 D₃联合 rhGH 协同作用更有助于矮小症患儿长高,并显著改善骨龄提前状况,对患儿骨代谢水平、骨密度等有明显改善作用。但本研究纳入病例数有限,随访时间较短,且患儿年龄局限在 7~13 岁,因此对其他年龄段矮小症患儿的疗效还需要进一步研究验证。

参 考 文 献 :

- [1] 杜超龙,陈德敏,吴雄基. 垂体 MRI 诊断小儿矮小症的价值观察[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2022, 20(11): 40-41.
- [2] 杜娟,付志平,王秀芳. 安阳市北关 7~13 周岁儿童矮小症的流行病学调查及预测模型构建[J]. 中国卫生工程学, 2022, 21(5): 744-747.
- [3] SÄVENDAHL L, COOKE R, TIDBLAD A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2020, 8(8): 683-692.
- [4] 张雷. 饮食疗法联合赖氨基醇 B₁₂口服溶液治疗小儿厌食症的效果观察[J]. 中华养生保健, 2022, 40(3): 174-175.
- [5] 陈褚建. 庆大霉素普鲁卡因维 B₁₂颗粒中维生素 B₁₂含量及含量均匀度研究[J]. 中国药业, 2021, 30(20): 78-81.
- [6] 郑一波,徐金亮. 基因重组人生长激素治疗不同年龄矮小症的效果及对骨代谢、胰岛素样生长因子-1、维生素 D₃的影响[J]. 中国基层医药, 2021, 28(4): 500-503.
- [7] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 1167-1175.
- [8] 包峰云,龙红,秦廷洋,等. 自发矮小症突变大鼠家系的建立及其主要生物学特性测定[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(6): 792-799.
- [9] 陈锴,钱雄,葛涛涛,等. 张氏儿科论治特发性矮小症临证经验[J]. 中国乡村医药, 2022, 29(17): 43.
- [10] 罗灵,刘舒慧,占文君. 循证护理对重组人生长激素治疗矮小症患儿胰岛素水平及不良反应的影响[J]. 中国当代医药,

- 2022, 29(23): 153-156.
- [11] HÖYBYE C, BECK-PECCOZ P, SIMSEK S, et al. Safety of current recombinant human growth hormone treatments for adults with growth hormone deficiency and unmet needs[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2020, 19(12): 1539-1548.
- [12] 李慧. 赖氨酸肌醇维生素B₁₂联合莫沙必利治疗儿童功能性消化不良的效果[J]. *中国民康医学*, 2021, 33(6): 18-20.
- [13] 杨晓楠, 祁佐良. 活性维生素D₃与脂肪组织的相关研究进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2022, 38(1): 93-97.
- [14] ZHOU Z R, HUANG W, LIU K J, et al. Soluble expression, one-step purification and characterization of recombinant human growth hormone fused with ompA3 in *Escherichia coli*[J]. *Protein Pept Lett*, 2021, 28(5): 533-542.
- [15] BAMBA V, KANAKATTI SHANKAR R. Approach to the patient: safety of growth hormone replacement in children and adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3): 847-861.
- [16] WANG C C, HUANG H Q, ZHAO C, et al. The impact of pegylated recombinant human growth hormone replacement therapy on glucose and lipid metabolism in children with growth hormone deficiency[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(2): 1809-1814.
- [17] KOMORI T. What is the function of osteocalcin[J]. *J Oral Biosci*, 2020, 62(3): 223-227.
- [18] 钟萍, 李宗年, 肖厚兰, 等. 不同喂养模式对低出生体质量早产儿骨密度和骨碱性磷酸酶的影响[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(14): 98-101.
- [19] 任和, 韩霜, 陈祥, 等. I型前胶原氨基端肽化学发光免疫分析检测方法的建立及评价[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(12): 4406-4414.
- [20] YANG J, WANG K P, HU T M, et al. Vitamin D₃ supplement attenuates blood-brain barrier disruption and cognitive impairments in a rat model of traumatic brain injury[J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(4): 491-499.
- [21] HRIBOVÁ P, SOTAK Š. Vitamin D and ophthalmopathias. A review[J]. *Cesk Slov Oftalmol*, 2022, 78(4): 153-156.
- [22] 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.
- [23] 鲁燕飞, 金平. 矮小症患者血清胰岛素样生长因子-1、25-羟维生素D水平及临床特征分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(11): 2580-2582.
- [24] 刘晓明, 宋文静, 葛少华, 等. 25-羟基维生素D₃与2型糖尿病合并慢性牙周炎关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(4): 276-280.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 刘舒慧, 占文君, 胡小娟, 等. 赖氨酸B₁₂、维生素D₃联合重组人生长激素治疗矮小症的效果分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(6): 77-81.

Cite this article as: LIU S H, ZHAN W J, HU X J, et al. Efficacy of Lysine, Inositol and Vitamin B₁₂ Oral Solution, vitamin D₃ combined with rhGH in children with dwarfism[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(6): 77-81.