

16例伴生长激素缺乏的多种 垂体激素缺乏患者的临床特点及生长激素治疗效果分析

侯佳彤, 阳洪波, 王林杰, 陈 适, 许 可, 王书畅, 刘之慧, 龚凤英, 朱惠娟*, 潘 慧*

(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院 内分泌科 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730)

摘要:目的 探讨伴生长激素缺乏(GHD)的多种垂体激素缺乏症(MPHD)患者的临床特点以及生长激素(GH)治疗效果。方法 回顾性分析16例伴有生长激素缺乏的多种垂体激素缺乏患者的临床资料。结果 本研究纳入了16例MPHD的患者,其中伴甲状腺功能减退症9例、伴低促性腺激素性腺功能减退13例和伴肾上腺皮质功能减退6例。臀位、足先露和难产等不良生产史患者10例。骨龄(11.0 ± 3.5)岁,明显落后实际年龄。L-Dopa-GH激发试验GH峰值为(0.14 ± 0.17) ng/mL, GH治疗平均剂量(0.11 ± 0.02) IU/kg。治疗后IGF-1水平及生长速度均明显增加。结论 排除下丘脑、垂体占位等病变后,伴GH缺乏的MPHD患者在纠正其他轴系激素缺乏后,使用GH治疗可明显改善身高,并且无严重不良事件发生。

关键词: 多种垂体激素缺乏;垂体功能减低;生长激素;替代治疗

中图分类号:R58 文献标志码:A

The characteristics and effects of growth hormone treatment of 16 multiple pituitary hormone deficiency patients with growth hormone deficiency

HOU Jia-tong, YANG Hong-bo, WANG Lin-jie, CHEN Shi, XU Ke, WANG Shu-chang, LIU Zhi-hui, GONG Feng-ying, ZHU Hui-juan*, PAN Hui*

(Dept. of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, PUMC Hospital, CAMS & PUMC Beijing 100730, China)

Abstract: Objective To study the clinical feature and therapeutic effects of 16 patients diagnosed with multiple pituitary hormone deficiency with growth hormone deficiency (GHD). **Methods** Clinical data of 16 cases were retrospectively studied. **Results** 16 MPH with GHD patients were included, containing 9 hypothyroidism, 13 hypogonadism and 6 ACTH deficiency. Ten of them had breech or foot presentation. The mean bone age was (11.0 ± 3.5) years, delayed from chronological age, peak GH of L-Dopa provocation test was (0.14 ± 0.17) ng/mL. GH dose was (0.11 ± 0.02) IU/kg. After GH replacement therapy, the serum concentration of IGF-1 and growth velocity increased. **Conclusions** GH replacement therapy is crucial once after one is diagnosed of MPH excluding the hypothalamus and pituitary lesions. Other pituitary hormones must be replaced sufficiently for MPH patients. There is no severe adverse event.

Key words: multiple pituitary hormone deficiency; hypopituitary; growth hormone; replacement therapy

多种垂体激素缺乏 (multiple pituitary hormone deficiency, MPHD) 的患病率约为 $37.5/1 \times 10^5$, 年发病率约为 $2/1 \times 10^5$ ^[1]。多种垂体激素缺乏者, 有的在婴儿时期发病, 有的开始仅表现为 GH 缺乏, 然后逐渐出现多种垂体激素缺乏的症状。大部分患者是由于垂体肿瘤或其治疗导致。其中, 生长激素 (growth hormone, GH)、卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 缺乏是最常见的^[2], 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 和促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 的缺乏相对少见。若是由下丘脑垂体占位性病变而引起的 MPHD, 一般不建议使用 GH, 而是进行病因治疗, 防止占位性质改变病变加重或肿瘤复发, 对于特发性多种垂体激素缺乏主要是对症治疗, 包括糖皮质激素、甲状腺素、性激素以及生长激素的替代治疗。对于存在生长激素缺乏症 (GH deficiency, GHD) 的患者, 通常使用 GH 进行促生长治疗, GH 不仅可以促进生长, 还可以改善患者身体成分和代谢^[3]。但对于伴 GHD 的 MPHD 患者治疗方案仍存在争议, 并且研究较少。本文将对特发性 MPHD 患者进行 GH 替代治疗效果以及临床特点进行探讨, 为临床医师更好地了解疾病特点提供诊疗依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集了 16 例于 2006 年 8 月至 2015 年 8 月就诊于北京协和医院内分泌科的 MPHD 患者的临床资料, 患者均规律接受 1 年以上随访。

纳入标准: 伴有 GHD 的多种垂体激素缺乏, 身体比例正常, 未进入青春发育期, 观察前未用过 GH 或类似物治疗, 垂体 MRI 未见占位等异常的患者。

GH 轴评估^[4]: 1) 身材矮小; 2) 生长速度 < 7 cm/年 (3 岁以下); < 5 cm/年 (3 岁 ~ 青春期前); < 6 cm/年 (青春期); 3) 骨龄落后于实际年龄; 4) 两项生长激素激发试验峰值均 < 10 ng/L; 5) 血清胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平低于年龄对应正常范围或正常下限。

其他轴的评估: 甲状腺功能评估: 测定游离甲状腺素 (FT4), 游离三碘甲腺原氨酸 (FT3) 水平低和

TSH 水平偏低或正常。肾上腺轴的评估^[5]: 在早上 8 ~ 9 点间测量, 血清中皮质醇 ≤ 3.01 $\mu\text{g/dL}$ (正常 $5 \sim 25$ $\mu\text{g/dL}$), 经过重复测定, 则可以作为皮质醇缺乏的证据。如果 ACTH 低于正常值, 则可诊断为继发性肾上腺皮质功能减退。性腺轴的评估: 血清性激素水平低于正常, LH 和 FSH 水平正常低限或低于正常。

1.2 研究方法

收集患者基本情况、出生史、既往史、家族史、身高、体质量、青春发育阶段评价、IGF-1、甲状腺轴、性腺轴、肾上腺轴的评估、骨龄、垂体 MRI 以及两项 GH 激发试验结果。青春发育阶段评价以 Tanner 分期为标准, 骨龄采用 G-P (Greulich and Pyle) 图谱法。所有患者 MRI 均正常 (图 1)。

根据体质量进行重组人生长激素 (rhGH) 的治疗, 治疗前做到患者及家属知情同意, 并签署人重组生长激素治疗同意书。在进行 rhGH 治疗前, 均补充其他缺乏激素至正常水平, 包括甲状腺素、氢化可的松等。并对治疗后 3 个月、6 个月和 1 年进行随访, 每次随访在同一时间段由专人测量身高、体质量, 取血检测肝功能、肾功能、碱性磷酸酶、电解质、血脂、空腹血糖、甲状腺功能和胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)。治疗 6 个月和 12 个月后行骨龄相 X 线片, 由专人用 G-P 图谱法准确分析骨龄。

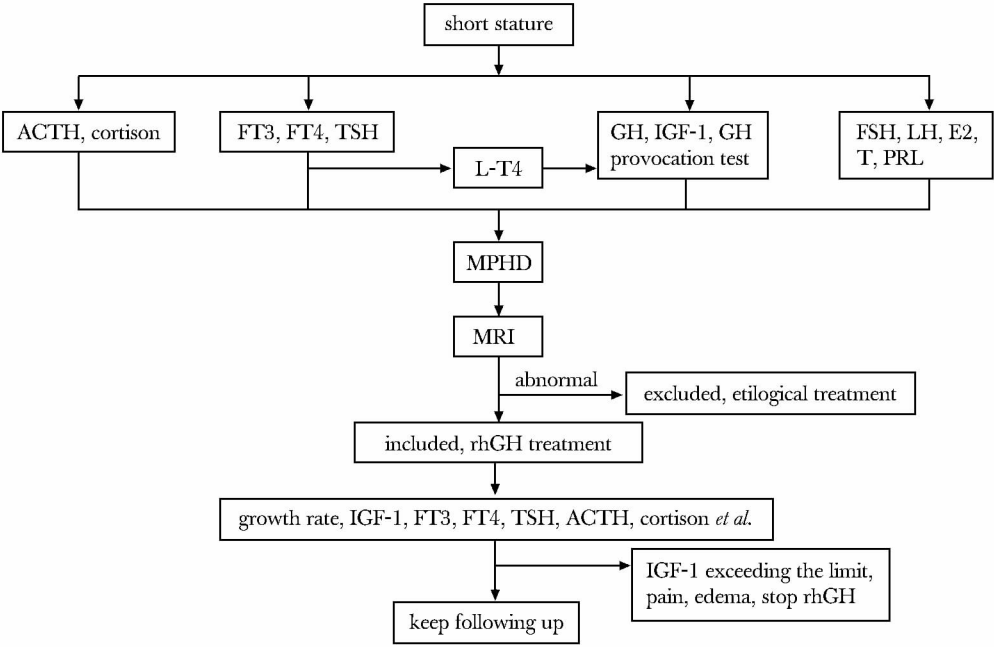
1.3 统计学分析

所有资料采用 SPSS 17.0 软件分析。计量资料的统计分析用 t 检验 (正态分布资料) 和 Kolmogorov-Smirnov 检验 (非正态分布资料), 组内前后对比采用定量数据重复测量方差分析; 计数资料采用四表格检验。正态分布数据用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的形式表示, 非正态分布数据以中位数 [25 百分位数, 75 百分位数] 表示。

2 结果

2.1 患者基本情况

本研究纳入了 16 例就诊于北京协和医院内分泌科诊断为 MPHD 的患者, 其中男 15 例 (93.75%), 女 1 例 (6.25%), 平均年龄 (19.1 ± 4.7) 岁, 骨龄 (11.0 ± 3.5) 岁, 其中伴甲状腺功能减退症 9 例, 伴低促性腺激素性性腺功能低减 13 例, 伴肾上腺皮质功能减退 6 例。身高均 $< -3\text{SD}$, 出生身长 ($50.5 \pm$



MPHD. multiple pituitary hormone deficiency

图1 MPHD 入组筛选流程

Fig 1 The progress of inclusion and exclusion of MPHD

2.0)cm, 出生体质量(3.21±0.41)kg, 不良生产史患者10例, 发生率62.5%(10例/16例), 其中足先露7例(70%), 臀位3例(30%)。所有患者垂体MRI均正常。GH治疗前基线平均生长速度(3.75±1.21)cm/年。

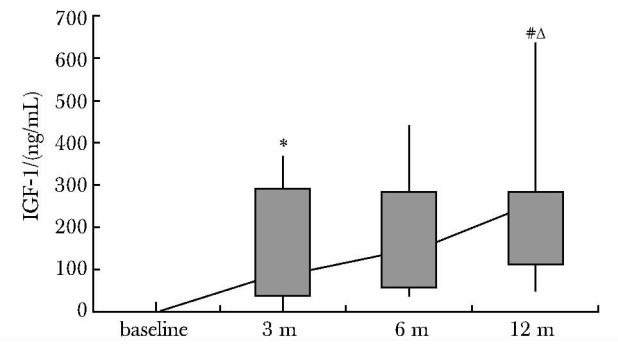
2.2 用药前基线水平实验室检查

IGF-1 (26.3±0.6) ng/mL (正常值111~551 ng/mL)^[6]。L-Dopa-GH 激发试验 GH 峰值(0.14±0.17) ng/mL。血糖(blood glucose, BG)(4.80±0.61) mmol/L, Na (141±3) mmol/L, K (4.48±0.35) mmol/L, Ca (2.42±0.07) mmol/L。尿酸(UA)(258±61) μmol/L, 肌酐(Cr)(50.6±9.6) μmol/L, LH 0.01 [0.00, 0.22] mIU/mL, FSH 0.95 [0.34, 2.66] mIU/mL。将患者甲状腺轴、肾上腺轴相应缺乏激素均补充至正常水平, 甲状腺素(雷替斯)平均补充剂量为37.5 μg/d, 补充后 FT3 (2.78±0.44) pg/mL, FT4 (0.92±0.25) pg/mL, TSH 0.94 [0.62, 2.46] μIU/mL, 强的松平均补充剂量为5 mg/d, 补充后 ACTH(21.36±8.91) pg/mL。

2.3 治疗后

对16例患者进行全面的检查并签署知情同意后, 根据目前国内常用剂量(0.1-0.15)IU/(kg·d),

进行 rhGH 治疗, 本研究中患者平均剂量(0.11±0.01)IU/kg。血清 IGF-1: 治疗3个月后(146±136)ng/mL, 治疗6个月后(171±132)ng/mL, 治疗12个月后(245±158)ng/mL。应用定量数据重复测量的方差分析后, IGF-1 较治疗前明显增加(P<0.05)(图2)。生长速度: 3个月(11.42±3.73)cm/年, 6个月(10.55±2.73)cm/年, 12个月(10.07±2.37)cm/年, 较治疗前也有明显上升(图3)。治疗1年后, 患者平均身高为-2.67SD, 较之前有所上升(P<0.05), 存在追赶生长。



*P<0.01 compared with baseline; #P<0.05 compared with 3 m; ΔP<0.05 compared with 6 m

图2 基线及各次随访 IGF-1 结果

Fig 2 The IGF-1 level at baseline and follow-ups

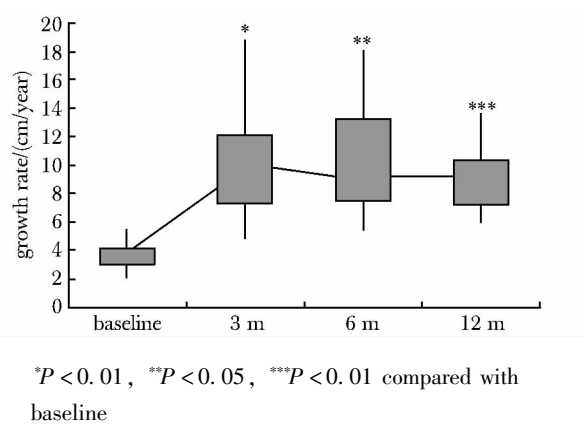


图3 基线及各次随访时生长速度

Fig 3 The growth rate at baseline and follow-ups

2.4 不良事件

本研究中,16 例患者规律随访 1 年,血糖平均值为(5.12 ± 0.47)mmol/L,出现 1 例亚临床甲状腺功能减低,补充雷替斯 25 μg/d,甲状腺功能维持正常,治疗后总体 FT3 (3.53 ± 0.83) pg/mL, FT4 (1.06 ± 0.29) pg/mL, TSH (2.34 ± 1.77) μIU/mL,前后比较并无统计学意义。无颅内压增高引起的头痛、视力下降,未发现脊柱侧弯以及关节增大、无水盐失衡等不良事件发生。

3 讨论

垂体是人体内最重要的内分泌腺体,在代谢、生长、发育和生殖方面发挥着重要作用。研究表明当垂体被破坏超过 50% 时便会抑制前叶激素分泌,GH、FSH 和 LH 缺乏是最常见的,ACTH 和 TSH 的缺乏相对少见,本研究结果与其一致。

MPHD 多发于男性,与研究结果相符。MPHD 病因分为遗传和非遗传因素,前者与调控胚胎期垂体前叶细胞增殖、分化的转录因子 Prop1、Pit1、Hesx1 等基因突变有关^[7],后者与分娩时臀位、宫内或出生时窒息缺氧有关。本研究 16 例患者中,有不良生产史患者 10 例。

对于 GHD 患者,主要的治疗是进行注射 rhGH 治疗^[8]。对于伴生长激素缺乏的 MPHD 患者促生长治疗仍存在争议,一些存在下丘脑垂体病变的患者在使用了 rhGH 治疗后会出现症状加重,甚至增加引发肿瘤复发的风险。因此对于促生长治疗患者的选择极为重要。本研究在进行了必要的实验室检查后,所有患者均进行了垂体 MRI 的检测,以排除下丘脑垂体相应病变,尤其是占位性病变。特发性 MPHD 且伴有 GHD 患者的治疗主要是对症治疗,包括糖皮质激素、甲状腺素、性激素以及生长激素的替代治疗。值得注意的是,在使用甲状腺素替代治疗前要先进行两周的糖皮质激素替代治疗,并且初始剂量要低一些,以免发生肾上腺危象。

本研究中,患者治疗后的生长速度及 IGF-1 的值均较治疗前明显增加,有统计学差异,可见,GH 治疗可使 IGF-1 增加^[9]。并且患者总体身高较治疗前也有提高,患者实现追赶生长。MPHD 患者激素缺乏,导致生长障碍,但在补充相应缺乏的激素后,仍是有一定生长空间的。

GH 治疗最主要的不良反应为水钠潴留。还有一些如关节痛、肌痛、水肿和腕管综合征等表现,但这些表现都会随着 GH 剂量的减少或停药而逆转。良性的颅高压在儿童患者出现较成人多。持续的剧烈头痛时需要进一步检查排除颅内压升高。由于 IGF-1 促有丝分裂的作用,有研究指出这一作用会增加肿瘤形成或使残余垂体及周围肿瘤复发的风险。目前很多大样本、多国家的数据显示,使用 GH 治疗并不会增加新生肿瘤的形成^[10],通过 MRI 的检测也表明没有增加垂体及周围肿瘤复发的风险。因此 GH 治疗的安全性可以肯定。

对于 MPHD 患者要及时、准确的诊断并制定有效的治疗方案,补充各轴系缺乏激素,而后进行促线性生长的治疗,并且患者具有很大的生长空间,效果明显。

参考文献:

[1] Fernandez-Rodriguez E, Lopez-Raton M, Andujar P, et al. Epidemiology, mortality rate and survival in a homogeneous population of hypopituitary patients. [J] Clin Endocrinol (Oxf), 2013,78;278-284.

[2] Karaca Z, Tanriverdi F, Unluhizarci K, et al. Pregnancy and pituitary disorders. [J] Eur J Endocrinol, 2010, 162;

453-475.

- [3] Losa M, Beck-Peccoz P, Aimaretti G, *et al.* Characteristics and outcomes of Italia patients from the observational, multicentre, hypopituitary control and complications study (HypoCCS) according to tertiles of growth hormone peak concentration following stimulation testing at study entry. [J] Clin Endocrinol (Oxf), 2015,83;527-535.
- [4] Poyrazoğlu Ş, Akğay T, Arslanoğlu İ, *et al.* Current practice in diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood: a survey from Turkey. [J] J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2015,7;37-44.
- [5] Consensus statement for management of Addison's disease [J]. J Intern Med,2014,275:104-115.
- [6] 许珊珊,顾学范,潘慧,等. 儿童青少年血清胰岛素生长因子-1 及胰岛素因子结合蛋白-3 的正常参考值研究 [J]. 临床儿科杂志,2009,27;1105-1110.
- [7] Dattani MT. Growth hormone deficiency and combined pitu-

itary hormone deficiency: does the genotype matter? [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2005,63;121-130.

- [8] Kawa MP, Stecewicz I, Piecyk K, *et al.* Effects of growth hormone therapeutic supplementation on hematopoietic stem/progenitor cells in children with growth hormone deficiency: focus on proliferation and differentiation capabilities [J]. Endocrine, 2015, 50; 162-175.
- [9] Appelman-Dijkstra NM, Claessen KMJA, Roelfsema F, *et al.* Long-term effects of recombinant human GH replacement in adults with GH deficiency: a systematic review[J]. Eur J Endocrinol, 2013,169;R1-14.
- [10] Burman P, Mattsson AF, Johannsson G, *et al.* Deaths among adult patients with hypopituitarism: hypocortisolism during acute stress, and de novo malignant brain tumors contribute to an increased mortality[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013,98;1466-1475.

新闻点击

久坐增加女性癌症风险

据美国 WebMD 医学新闻网(2015-06-29)报道,花太多时间坐着会增加女性癌症的概率,但对男性来说似乎没有类似的效果。

主导美国癌症协会癌症预防研究的 Alpa Patel 博士表示,花较多闲暇时间坐着与女性整体癌症风险较高有关,尤其是多发性骨髓瘤、乳腺癌以及卵巢癌等;但坐着的时间与男性癌症风险没有关联性。

这篇研究针对超过 146 000 名男女从 1992 年追踪至 2009 年,参与者开始时都没有癌症。在这段期间,近 31 000 名参与者罹患癌症。

专家们因为坐着似乎会增加女性癌症概率而感到困惑,研究团队指出,久坐只代表每天运动比较少。

这篇研究并未设计证明因果关系,然而,因为美国人花很多时间坐着,即使坐着与增加癌症风险稍微有关,对公共卫生来说都有重大的涵义。

这篇研究结果刊载最近一期的《癌症流行病学、生物标记与预防》(Cancer Epidemiology,Biomarkers & Prevention)。

乳房 X 线摄影造成癌症过度诊断

据美国 WebMD 医学新闻网(2015-06-29)报道,最新研究声称,定期做乳房 X 线摄影筛检乳腺癌可能造成“普遍过度诊断”,让一些女性治疗不会造成生病或死亡的肿瘤。

研究人员在分析了美国卫生官员搜集的县级数据后发现,医生们倾向于在拍摄乳房 X 线摄影的地方发现许多小肿瘤与癌前病灶。然而,哈佛大学得茅斯学院的研究人员指出,乳房 X 线摄影比例增加的那些地区,乳腺癌死亡率似乎没有下降。

研究人员表示,最简单的解释就是普遍过度诊断增加了小癌症的发生率,而没有改变死亡率。

但癌症专家表示,这些研究结果不应该让女性认为乳房 X 线摄影是不需要或有潜在危害的。

之前的研究显示,乳房 X 线摄影让 40 岁以上的女性乳腺癌死亡率至少降低 20%。然而,波士顿达那-法柏癌症机构的乳房肿瘤计划资深内科医生 Harold Burstein 博士表示,这篇最新研究结果显示,有些妇女或许可以不要这么频繁地做筛检。

这篇研究提醒医生与妇女们,在决定每年做一次乳房 X 线摄影之前,值得花更长的时间讨论能不能做到正确诊断。

该研究结果刊载在 2015-07-06《JAMA 内科医学杂志》。