

· 综述 ·

重组人生长激素联合雌激素在 Turner 综合征中的治疗进展

王书畅 潘慧 朱惠娟

【摘要】 Turner 综合征是由 X 染色体数量和结构异常导致的一种常见性染色体相关疾病,矮身材及性腺发育不良是其最主要的两大临床表现,同时有多器官、组织受累。重组人生长激素(rhGH)和雌激素分别用于改善患者矮身材和性腺发育不良,在临床中应用广泛。近年来研究认为,在儿童早期给予rhGH联合小剂量雌激素可用于Turner综合征的治疗。

【关键词】 Turner 综合征;重组人生长激素;雌激素

Therapeutic prospects of recombinant human growth hormone combined with estrogen on Turner syndrome Wang Shuchang, Pan Hui, Zhu Huijuan. Key Laboratory of Endocrinology, National Health and Family Planning Commission, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital,

Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Huijuan, Email: shengxin2004@163.com

【Abstract】 Turner syndrome is a relatively common chromosomal disorder, caused by complete or partial X monosomy deletion, or structure abnormalities. Short stature and gonadal dysgenesis are two major clinical features of the syndrome, with many organs and tissues being affected. Recombinant human growth hormone (rhGH) and estrogen are applied in improving short stature and gonadal dysgenesis respectively, and widely used in clinical practice. In recent years, studies showed that rhGH combined with low-dose estrogen could be used to treat Turner syndrome.

【Key words】 Turner syndrome; Recombinant human growth hormone; Estrogen

Turner 综合征(TS)是最常见的 X 染色体数量和结构异常导致的性染色体相关疾病,其体细胞染色体核型特征为 45,X,亦可呈各种嵌合型,如 45,X/46,XX,45,X/47,XXX,或 45,X/46,XX/47,XXX 等,或存在性染色体结构异常,如 X 染色体长臂等臂 Xi(Xq),短臂等臂 Xi(Xp),长臂或短臂缺失XXq-,XXp-,形成环形Xxr或易位等^[1]。TS 复杂的临床表现包括矮身材、性腺发育不良、畸形体征如颈蹼、肘外翻、盾状胸等,以及特征性的认知表现。其中,矮身材及性腺发育不良是其最主要的临床表现。

1996 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准重组人生长激素(rhGH)用于 TS 患者,目前,rhGH 已被广泛用于增加患者成人终身高。此外,大多数 TS 患者因卵巢发育不良需要以雌激素等诱导青春期,目前普遍接受的治疗方案是 12 岁以后开始给予雌激素替代。但是,何时启动rhGH和雌激素治疗以

及何种剂量能使患者取得更好受益,目前尚未明确。近年来有学者提出,儿童期给予 TS 患者小剂量雌激素联合rhGH治疗能使其有多方面获益,本文对rhGH与雌激素联合治疗的时机及其疗效进行综述。

1 rhGH 对 TS 患者的促生长作用

1.1 启动 rhGH 治疗的年龄 目前 TS 患者启动 rhGH 治疗的最佳年龄仍然没有定论,普遍接受的观点是第五届国际“Turner综合征”研讨会专家共识中提出的“当 TS 患者身高位于正常女性生长曲线的第五百分位以下时,应开始 rhGH 治疗,可早至 2 岁时开始”^[2]。一项前瞻性、随机对照、开放标签的多中心研究,旨在观察 TS 患者小于 4 岁时启动rhGH 治疗是否能改善生长状况以及该年龄阶段 rhGH 治疗的安全性^[3]。该研究中 88 例 TS 患者(年龄 9 个月~4 岁,平均 2 岁)随机分为治疗组(rhGH 治疗剂量为 $50 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)与对照组(未用任何治疗),试验进行 2 年后,治疗组较对照组身高增加 1.6 SDS(6.8 cm)、接近正常女童身高的平均水平(-0.3 SDS)。研究结论为早期启动rhGH能够促进 TS 患者在儿童期的生长,使93%的患者在 6 岁之前身高追赶至正常范围;此外,该年龄段rhGH的药物

安全性与更大年龄患者相仿。研究者认为,早期启动rhGH治疗除带来身高追赶外,还能减轻儿童期矮身材对心理等潜在的不利影响,同时为适时启动第二性征发育做好准备。

另一项开放标签、多中心、为期4年的Ⅲ期临床试验共纳入61例4岁以下的TS患者作为治疗组(rhGH 0.035~0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹),筛选出51名基线年龄及身高与之匹配且在相应年龄未给予rhGH治疗的TS患者作为历史对照,结果显示,4年后治疗组平均身高较对照组升高了1.3 SDS,药物有效率为52%,表明rhGH在该年龄阶段应用具有良好的安全性^[4]。

1.2 rhGH的使用剂量 目前,美国FDA推荐在TS患者中rhGH的剂量为0.054 mg·kg⁻¹·d⁻¹,超过此剂量应用,身高的额外获益相对较小^[5]。尽管短期内未发现相关药物不良反应,但鉴于长期暴露于过高的胰岛素样生长因子(IGF)-1可能带来风险,应避免rhGH使用剂量过高。一旦超出FDA推荐剂量,需要在停止rhGH治疗后继续监测其药物不良反应,以及及时发现迟发的不良事件。

2 雌激素在TS中的应用

先前的研究认为,雌激素能促进骨骺成熟和闭合、缩短生长期,但近年的研究证实,低剂量雌激素并未影响rhGH对终身高的作用。目前,雌激素治疗启动年龄仍有争论。正常女性的青春期启动平均在12岁左右,因此,目前普遍接受的是,12岁左右给予TS患者小剂量雌激素治疗以模拟青春期启动,在雌激素启动2年后开始给予成人剂量雌激素联合孕激素治疗。

曾有研究表明,约14%核型为45,X和32.0%核型为嵌合型的TS患者可自发出现青春期,2%~5%有自发月经,甚至有可能自然妊娠、分娩^[6]。因此在开始雌激素治疗前应仔细观察有无青春发育迹象。雌激素替代治疗理想时机的选择有赖于家长的密切监护,以避免因生理或心理的发育延迟导致的社会问题。

关于雌激素不同给药途径的长期疗效尚无定论。目前,临床中通常选用口服雌激素制剂给予TS患者替代治疗。一项分析不同给药途径雌激素治疗对TS患者代谢和身体组分影响的随机对照试验表明,12个月后,口服或经皮给予17β-雌二醇治疗均能使雌激素水平接近正常,两种给药途径在患者身体组分、脂质氧化、静息能耗率、代谢指标、促性腺激素的抑制、骨密度获益等方面均无显著差异^[7]。但尽管有相似的血浆雌二醇浓度,口服给药组较经皮给药组暴露在更高的总体雌激素水平中,提示经皮

给药更接近正常生理性的雌激素环境。而且,口服给药组的IGF-1水平较经皮给药组低,尽管二者差异无统计学意义(170 μg/L比197 μg/L, $P=0.3$)。

关于给药剂量,一项开放标签、随机平行、多中心的临床试验表明,在TS患者中,经口服17β-雌二醇治疗2年后能逐渐诱导出正常青春期,固定剂量(第1年剂量为0.2 mg/d,第2年剂量为0.5 mg/d)给药效果不亚于个体化剂量给药(5~15 μg·kg⁻¹·d⁻¹),耐受性均较好,且没有影响rhGH的增高效果^[8]。

3 儿童期给予TS患者小剂量雌激素与rhGH联合治疗

正常女性在儿童中期时卵巢不是静止的,青春期前女孩的雌激素水平尽管低也是可测的,是青春期前男孩的8倍^[9]。此外,儿童期的雌激素在组织中发挥着广泛的生理作用。TS患者因先天性卵巢发育不良而从婴儿期起就缺少雌激素作用,这可能会对身体多器官、系统有不利影响。基于此,Ross等自1987年至2003年开展了一项前瞻性、双盲、随机对照、多中心的临床试验,打破了以往普遍认同的“TS患者12岁开始启动雌激素治疗以诱发青春期”的治疗方案,在儿童期即给予TS患者(年龄范围:5~12.9岁,平均9.3岁)超小剂量口服雌激素(5~8岁,25 ng·d⁻¹·kg⁻¹;8~12岁,50 ng·d⁻¹·kg⁻¹)联合rhGH皮下注射(每周3次,0.3 mg·kg⁻¹·w⁻¹)治疗,治疗平均时间为(7.2±2.5)年,结果显示,儿童期给予超小剂量雌激素联合rhGH治疗对TS患者身高、认知、第二性征发育等方面均有益。

3.1 对身高和骨龄的影响 Ross等^[10]发现,儿童期给予TS患者超小剂量雌激素联合rhGH治疗对身高的贡献优于单用rhGH,从而提示儿童期给予小剂量雌激素与rhGH有协同促进身高增长的作用。在平均治疗观察(7.2±2.5)年后,儿童期给予小剂量雌激素联合rhGH治疗组身高平均增长7.1 cm,优于单用rhGH治疗组(平均增高5 cm)。不良反应方面,与成人使用雌激素及rhGH的不良反类似(月经不规则、阴道分泌物增多等妇科问题、注射部位疼痛、中耳炎、脊柱侧凸、甲状腺功能异常等),未出现新的安全问题。研究者考虑,儿童期小剂量雌激素与rhGH的协同作用可能归因于骨骺局部对IGF-1的应答增加,或者超小剂量雌激素可能介导了rhGH对骨骺生长板的直接作用,而不能以血清IGF-1水平来解释,因为联合治疗组与单用rhGH组的IGF-1水平无差异。

骨龄方面,基线时小剂量雌激素联合rhGH治疗组与单用rhGH治疗组的骨龄均低于生理年龄1.3岁,治疗过程中,两组人群骨龄未出现显著差异。因

此,儿童期给予小剂量雌激素联合rhGH治疗未增加骨龄提前、骨骺早闭合的风险^[11]。

3.2 对认知的影响 TS患者的神经认知障碍的表型包括空间视觉能力、视觉知觉能力、运动功能、非语言类的记忆能力、执行能力和注意力的缺陷^[12]。Zinn等^[13]研究发现,Xp22.3缺失能引起认知障碍,而TS的其他两个主要特征——卵巢衰竭、矮身材,以及X染色体未激活、受试者年龄均与认知障碍无关。

Ross等在上述随机、对照、双盲试验中发现,儿童期(5~12岁)给予TS患者小剂量口服雌激素(25~50 ng·kg⁻¹·d⁻¹)对提高患者认知能力及自我形象有益,他们的非语言类的反应速度、动作表演、非语言的记忆能力较同年龄TS患者的安慰剂对照组有明显提高^[14-15]。

3.3 对第二性征的影响 Quigley等^[11]发现,与口服雌激素安慰剂相比,儿童期给予小剂量雌激素治疗组有明显的乳房初发育和较缓和的青春期步伐。安慰剂组在接受雌激素治疗之前(12岁以后,无论安慰剂对照组还是治疗组均给予递增剂量的雌激素)有自发乳房发育者较没有者有显著降低的卵泡刺激素水平,而8~11岁时,安慰剂组的平均卵泡刺激素水平显著高于治疗组。研究者认为,儿童期(5~12岁)给予小剂量雌激素替代明显使青春期的起始和步伐较为正常,因此推荐儿童期的小剂量雌激素替代治疗。

3.4 对骨密度的影响 已有报道,有自发青春期且月经规律的TS患者脊柱骨密度在正常范围,而无自发青春期且月经来潮晚的患者脊柱骨密度则降低。此外,处于青春期前的TS患者,其脊柱骨密度会随着年龄增加进行性降低。提示对于无自发青春期的患者,在青春期启动的自然年龄(8~13岁)给予TS患者雌激素替代治疗,可能阻止骨密度进一步降低,而延迟的雌激素替代治疗可能会导致骨密度下降和未来骨折风险增加^[16]。因此在早期(如儿童期)给予小剂量雌激素联合rhGH治疗可能给患者骨密度带来更多获益。

3.5 对卫生经济学的影响 英国有分析数据显示,2002年TS患者为取得身高1 cm的获益所需要的rhGH治疗费用为16 800~17 400英镑,而相比不治疗者,因使用rhGH而每年增加的费用为39 460英镑(61 565美元)^[17]。早期给予小剂量雌激素联合rhGH治疗方案可能缩短rhGH治疗时间,因此能降低治疗费用,并提高患者满意度^[18]。

3.6 潜在风险及不良反应 尽管早期给予TS患者小剂量雌激素联合rhGH治疗有多方面获益的证据,但鉴于雌激素使用的不良反应(如妊娠期暴露于乙

烯雌酚的妇女后代患阴道腺癌风险增加以及口服雌激素替代治疗的绝经后女性心血管疾病风险增加),在早期使用雌激素时应密切关注其潜在风险^[18]。Pinsker^[19]指出,早期给予雌激素联合rhGH治疗导致“不适当的女性化”很常见,考虑到其远期未知的风险(如可能出现乳腺癌等),建议接受这项治疗方案之前,需要进一步的研究。此外,应用经皮雌激素治疗和改变诱导青春期时机的试验还需进一步开展。

综上所述,儿童期给予rhGH联合小剂量雌激素治疗能够使TS患者身高和骨密度获益增加、能改善认知、平稳青春发育的节奏,此外还能降低治疗费用、提高患者满意度,但其远期疗效及潜在风险仍需进一步观察和研究。

参 考 文 献

- [1] Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012,19(1):40-46. DOI:10.1097/MED.0b013e32834ed64e.
- [2] 梁雁,罗小平. 高度重视重组人生长激素在儿科临床的规范化应用及安全性监测[J]. 中华儿科杂志,2013,51(6):401-405. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.001.
- [3] Davenport ML, Crowe BJ, Travers SH, et al. Growth hormone treatment of early growth failure in toddlers with Turner syndrome: a randomized, controlled, multicenter trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007,92(9):3406-3416. DOI:10.1210/jc.2006-2874.
- [4] Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome[J]. Eur J Endocrinol, 2011,164(6):891-897. DOI:10.1530/EJE-10-1048.
- [5] Sas TC, de Muinck Keizer-Schrama SM, Stijnen T, et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000,85(2):769-775. DOI:10.1210/jcem.85.2.6334.
- [6] Bernard V, Donadille B, Zenaty D, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome[J]. Hum Reprod, 2016,31(4):782-788. DOI:10.1093/humrep/dew012.
- [7] Torres-Santiago L, Mericq V, Taboada M, et al. Metabolic effects of oral versus transdermal 17β-estradiol (E): a randomized clinical trial in girls with Turner syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013,98(7):2716-2724. DOI:10.1210/jc.2012-4243.
- [8] Labarta JI, Moreno ML, López-Siguero JP, et al. Individualised vs fixed dose of oral 17β-oestradiol for induction of puberty in girls with Turner syndrome: an open-randomised parallel trial[J]. Eur J Endocrinol, 2012,167(4):523-529. DOI:10.1530/EJE-12-0444.
- [9] Courant F, Aksglaede L, Antignac JP, et al. Assessment of cir-

- culating sex steroid levels in prepubertal and pubertal boys and girls by a novel ultrasensitive gas chromatography-tandem mass spectrometry method[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 82-92. DOI: 10.1210/jc.2009-1140. DOI:10.1210/jc.2009-1140.
- [10] Ross JL, Quigley CA, Cao D, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364(13): 1230-1242. DOI: 10.1056/NEJMoa1005669.
- [11] Quigley CA, Wan X, Garg S, et al. Effects of low-dose estrogen replacement during childhood on pubertal development and gonadotropin concentrations in patients with Turner syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(9): E1754-E1764. DOI:10.1210/jc.2013-4518.
- [12] Russell HF, Wallis D, Mazzocco MM, et al. Increased prevalence of ADHD in Turner syndrome with no evidence of imprinting effects[J]. J Pediatr Psychol, 2006, 31(9): 945-9455. DOI: 10.1093/jpepsy/jsj106.
- [13] Zinn AR, Roeltgen D, Stefanatos G, et al. A Turner syndrome neurocognitive phenotype maps to Xp22.3[J]. Behav Brain Funct, 2007, 3: 24. DOI:10.1186/1744-9081-3-24.
- [14] Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, et al. Effects of estrogen on nonverbal processing speed and motor function in girls with Turner's syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(9): 3198-204. DOI:10.1210/jcem.83.9.5087.
- [15] Ross JL, Roeltgen D, Feuillan P, et al. Use of estrogen in young girls with Turner syndrome: effects on memory[J]. Neurology, 2000, 54(1): 164-170.
- [16] Takeda A, Cooper K, Bird A, et al. Recombinant human growth hormone for the treatment of growth disorders in children: a systematic review and economic evaluation[J]. Health Technol Assess, 2010, 14(42): 1-209, iii-iv. DOI: 10.3310/hta14420.
- [17] Cuttler L, Rosenfield RL. Assessing the value of treatments to increase height[J]. N Engl J Med, 2011, 364(13): 1274-1276. DOI:10.1056/NEJMe1012987.
- [18] Pitukcheewanont P, Numbenjapon N, Safani D, et al. Bone size and density measurements in prepubertal children with Turner syndrome prior to growth hormone therapy[J]. Osteoporos Int, 2011, 22(6): 1709-1715. DOI:10.1007/s00198-010-1375-2.
- [19] Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(6): E994-E1003. DOI:10.1210/jc.2012-1245.

(收稿日期:2016-03-10)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P > 0.05$ 和 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。