

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.01.007

论著·临床研究

## 青少年炎症性肠病伴生长激素缺乏4例并文献复习

罗优优 楼金环 余金丹 陈洁

(浙江大学医学院附属儿童医院消化科, 浙江 杭州 310051)

**[摘要]** 炎症性肠病( IBD)为慢性复发性非特异性肠道炎症性病变, 10%~56%的克罗恩病患者和10%左右的溃疡性结肠炎患儿存在生长迟缓。该研究报告4例伴生长激素缺乏的青少年IBD(均为克罗恩病), 其中男3例、女1例, 确诊年龄11.0~13.9岁, 确诊时病程11~85个月。4例患儿的病灶分别为: 单纯小肠、单纯结肠、小肠及上消化道、小肠及结肠均累及, 克罗恩病活动指数27.5~45分。4例患儿的年龄别身高Z评分(HAZ)均<-2, 生长激素刺激试验均提示生长激素缺乏症。2例患儿接受了重组人生长激素联合英夫利西单抗治疗, 1例仅接受英夫利西单抗治疗, 另1例接受重组人生长激素联合巯嘌呤的治疗。所有患儿经治疗后HAZ评分均有改善。  
**[中国当代儿科杂志, 2019, 21(1): 33-37]**

**[关键词]** 炎症性肠病; 克罗恩病; 生长激素缺乏; 青少年

### Inflammatory bowel disease with growth hormone deficiency in adolescents: an analysis of 4 cases and literature review

LUO You-You, LOU Jin-Gan, YU Jin-Dan, CHEN Jie. Department of Gastroenterology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310051, China (Chen J, Email: hzcjie@zju.edu.cn)

**Abstract:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic recurrent non-specific inflammatory disease in the intestinal tract. About 10%-56% of children with Crohn's disease and about 10% of children with ulcerative colitis have growth retardation. This study reports four adolescents with IBD and growth hormone deficiency who were diagnosed with Crohn's disease. There were three boys and one girl, with an age of 11.0-13.9 years and a disease duration of 11-85 months at diagnosis. The four patients had the involvement of the small intestine only, the colon only, both the small intestine and the upper gastrointestinal tract, and both the small intestine and the colon respectively. The pediatric Crohn's disease activity index ranged from 27.5 to 45 points. All four patients had a height-for-age Z-score (HAZ) of <-2, and the growth hormone provocative test suggested growth hormone deficiency. Of all four patients, two received recombinant human growth hormone combined with infliximab, one received infliximab only, and one received recombinant human growth hormone combined with mercaptopurine. All four patients had an improvement in HAZ after treatment.  
**[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(1): 33-37]**

**Key words:** Inflammatory bowel disease; Crohn's disease; Growth hormone deficiency; Adolescent

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)为慢性复发性非特异性肠道炎症性病变, 常见克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)两种亚型, 约25%的IBD在儿童及青少年时期起病, 10%~56%的克罗恩病患者和10%左右的溃疡性结肠炎患儿存在生长迟缓<sup>[1-2]</sup>。在2014年欧洲克罗恩病和结肠炎组织

(ECCO)以及欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养协会(ESPGHAN)对儿童克罗恩病管理的共识<sup>[3]</sup>中, 已将维持正常生长发育作为克罗恩病患者管理的治疗目标之一。本研究回顾性分析2007年6月1日至2017年4月1日在浙江大学医学院附属儿童医院确诊的6岁以上的IBD患儿生长发育状况, 发现4例IBD患儿合并生长激素缺乏, 本文对此

**[收稿日期]** 2018-08-22; **[接受日期]** 2018-11-26

**[作者简介]** 罗优优, 女, 硕士, 副主任医师。

**[通信作者]** 陈洁, 女, 主任医师。Email: hzcjie@zju.edu.cn。

4例患儿的临床特点进行总结、分析,旨在提高临床医生对IBD患儿生长发育的重视。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

以2007年6月1日至2017年4月1日在浙江大学医学院附属儿童医院确诊的6岁以上的IBD合并生长激素(growth hormone, GH)缺乏的患儿为研究对象。IBD诊断符合2014年ESPGHAN制定的改良波尔图标准<sup>[4]</sup>。生长激素缺乏的诊断符合2008年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的矮身材儿童诊治指南<sup>[5]</sup>。

### 1.2 研究方法

收集资料包括研究对象的一般情况、症状、出生体重、父母身高、入院时身高、体重、性发育分期,以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGF-BP3)、甲状腺功能、精氨酸和左旋多巴复合激发试验、骨龄、垂体磁共振平扫等实验室资料,记录IBD疾病活动指数及确诊生长激素缺乏之前的治疗情况。

本研究获得患者家长知情同意并通过浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审批。

## 2 结果

2007年6月1日至2017年4月1日期间共80例患儿确诊为IBD(克罗恩病74例、溃疡性结肠炎6例),年龄别身高Z评分(HAZ) $<-2$ 者即矮小的共15例(19%),其中14例CD、1例UC,男:女=2:1。6例CD患儿进行了精氨酸和左旋多巴复合激发试验,最终4例确诊为GH缺乏,这4例的临床特点如下。

例1,男,11岁,因反复腹痛7年余,发现生长速度缓慢5年入院。患儿7年前出现腹痛,在当地诊断为“急性阑尾炎”,行阑尾切除术,以后仍有反复腹痛伴不完全肠梗阻,抗感染、禁食后症状能缓解,但反复发作。近5年每年身高增长小于4cm。患儿第2胎第1产(第1胎自然流产),足月顺产出生,出生体重3.35kg。父亲身高168cm,母亲158cm。入院查体:生命体征正常,身高128.3cm、年龄别身高Z评分

(HAZ) $-2.17$ ,体重26kg、年龄别体质指数Z评分(BMIAZ) $-1.08$ 。心肺听诊正常,腹软,脐周轻压痛,无反跳痛。肛门指检及肛周皮肤正常。未见阴毛,阴茎未发育、长3.5cm,双侧睾丸容积3mL。结肠镜检查示结肠黏膜未见异常。胶囊内镜示小肠多发溃疡,呈口疮样或裂隙样。左手腕部骨龄:骨化中心10/10个,尺骨茎突未出现,拇指内侧籽骨未出现,各掌指骨骨骺线未闭合,尺桡骨远侧骨骺线未闭合。锌 $66.57\mu\text{g/dL}$ (参考范围 $72\sim 180\mu\text{g/dL}$ )。甲状腺功能正常;精氨酸、左旋多巴复合激发试验:GH(0、30、45、60、90min)分别为 $0.1\text{ ng/mL}$ 、 $5.7\text{ ng/mL}$ 、 $3.9\text{ ng/mL}$ 、 $1.6\text{ ng/mL}$ 、 $8.6\text{ ng/mL}$ ,提示存在GH缺乏。结合患者腹痛病程长、抗感染治疗效果不佳,以及入院后的内镜及其他实验室检查,考虑克罗恩病(小肠型、中度活动期)、生长激素缺乏症、低锌血症。评估儿童克罗恩病活动指数(PCDAI)为32.5分。予全肠内营养(exclusive enteral nutrition, EEN)(整蛋白配方,每天 $70\text{ kcal/kg}$ ,共8周)诱导缓解,8周后加用美沙拉嗪片( $0.5\text{ g/次}$ ,每天3次)维持缓解1个月后复发,改为英夫利西单抗(infliximab, IFX)每次 $5\text{ mg/kg}$ (第0、2、6周,后每隔8周一次),并加用重组人生长激素(每次3U,每晚皮下注射)。患儿在EEN+美沙拉嗪治疗的3个月身高增长1.5cm, rhGH治疗2年4个月自行停用,总身高增长22.1cm(最后随访HAZ $-1.19$ )。

例2,男,12岁,因发现生长缓慢3年余,腹痛、腹泻伴间断发热1年余入院。患儿近3年每年身高增长少于4cm,未予重视。1年余前出现腹痛、腹泻伴间断发热,结肠镜发现回盲部、横结肠、降结肠、乙状结肠多发类圆形或不规则形溃疡,升结肠、直肠黏膜光滑;降结肠黏膜活检病理提示上皮样肉芽肿。小肠镜未见异常。排除其他疾病后,结合患儿临床表现、结肠镜下节段性的溃疡性病变、结肠黏膜病理发现的克罗恩病特征性的上皮样肉芽肿表现,确诊为克罗恩病(结肠型,重度活动期)和重度营养不良,PCDAI为45分。予强的松及美沙拉嗪诱导缓解治疗8月余,期间患儿未规律复诊。患儿第1胎第1产,足月顺产出生,出生体重3.1kg。父亲身高165cm,母亲身高147cm。入院查体:身高127cm、HAZ $-3.95$ ,体重29kg、BMIAZ $-0.14$ 。神清,心肺听诊正常,

腹软,肝脾肋下未及。肛门指检及肛周皮肤正常。阴茎未发育、长3 cm,双侧睾丸容积2 mL,未见阴毛。左手腕部骨龄:骨化中心10/10个,尺骨茎突出现,拇指内侧籽骨未出现,各掌指骨骨骺线未闭合,尺桡骨远侧骨骺线未闭合。精氨酸和左旋多巴复合激发试验示0、30、45、60、90 min的GH分别为2.7 ng/mL、5.4 ng/mL、3.7 ng/mL、1.7 ng/mL、4.0 ng/mL,提示GH缺乏。予重组人生长激素治疗(每次3 U,每晚皮下注射)。先后予硫唑嘌呤(每日25 mg,口服1个月后因胃肠道反应停药)、甲氨蝶呤(每周10 mg,共8次)、巯嘌呤(每日25 mg)维持缓解治疗,患儿仍有反复腹痛伴体重下降,在维持缓解治疗2年5个月后于巯嘌呤基础上加用IFX(每周一次,每次5 mg/kg,第0、2、6周后每隔8周一次),IFX治疗13个月后病情稳定,停用IFX、继续巯嘌呤(每日25 mg)维持至今,患儿未再出现腹痛、腹泻及发热,末次随访(17岁,病程6年)身高162 cm、HAZ -1.74,体重43 kg、BMIAZ -2.37。

例3,男,13岁11个月,因反复腹泻、腹痛伴生长速度缓慢3年余入院。患儿第1胎第1产,足月顺产出生,出生体重3.8 kg。父亲身高168 cm,母亲身高157 cm。入院查体:身高143.5 cm、HAZ -2.48,体重32 kg、BMIAZ -1.91。神清,心肺听诊正常,腹软,肝脾肋下未及,肛周皮肤见片状糜烂。未见阴毛,阴茎未发育、长3 cm,双侧睾丸容积5 mL。左手腕部骨龄:骨化中心10/10个,尺骨茎突出现、发育较好,钩骨钩出现,各掌指骨骺线未闭合,尺桡骨远侧骨骺线未闭合。垂体MRI示垂体偏小。精氨酸及左旋多巴复合激发试验示0、30、45、60和90 min GH分别为5.5 ng/mL、3.39 ng/mL、4.39 ng/mL、5.48 ng/mL、5.75 ng/mL,提示GH缺乏。胃镜示胃溃疡、十二指肠炎。结肠镜未见异常。胶囊内镜提示空肠黏膜多发浅小溃疡及黏膜皱襞中断,回肠黏膜多发裂隙样、不规则形溃疡,回肠末端局部黏膜充血、肿胀。小肠磁共振水成像提示升结肠、降结肠多处肠壁不规则增厚,以回盲部为主,DWI序列信号增高,增强扫描明显强化;空回肠可见节段性肠管壁增厚,DWI序列信号增高,增强扫描较明显强化,盆腔少许游离液体信号。排除其他疾病后,确诊克罗恩病(小肠型,轻度活动期)、生长激

素缺乏症。评估PCDAI为27.5分。全肠内营养(整蛋白配方,每天70 kcal/kg,共8周)诱导缓解,巯嘌呤每日50 mg口服维持缓解治疗,重组人生长激素(每晚3.2 U,皮下注射)治疗GH缺乏。随访9个月身高增长11.5 cm(HZA -1.67),患儿未再出现腹痛、腹泻。

例4,女,12岁,因反复腹痛11个月、腰背痛2个月入院。患儿11个月前因反复腹痛伴发热在外院查结肠镜提示升结肠溃疡,诊断为“肠结核”,予利福平、异烟肼治疗40天,复查结肠镜无好转;以后辗转多家医院,诊断为“克罗恩病”,改泼尼松治疗半年余,腹痛好转;2月余前出现腰背痛,伴脚踝、足底疼痛,不能上下床。起病来体重下降10 kg、身高未增长。患儿第2胎第2产,出生胎龄30周,出生体重2.05 kg。父亲身高178 cm,母亲身高164 cm。入院查体:身高138.0 cm、HAZ -2.28,体重34.8 kg、BMIAZ -0.23。神清,心肺听诊正常,腹软,无压痛反跳痛,骶髂关节处压痛。乳房Tanner B 3期。肛门指检及肛周皮肤正常。外阴幼稚,未见阴毛。骨代谢检测:血清抗酒石酸酸性磷酸酶5b 6.01 U/L(参考值:1.18~4.02 U/L);骨钙素2.71 ng/mL(参考值:8.49~33.3 ng/mL);全段甲状旁腺激素正常;总I型胶原氨基端延长肽107.94 ng/mL(参考值:15.13~58.59 ng/mL);血清B-胶原降解产物0.09 ng/mL(参考值:0.142~1.351 ng/mL);25-羟维生素D 47.27 nmol/L(参考值:75~100 nmol/L);脊柱正侧位片:脊柱广泛骨质疏松,诸椎体变扁。腰椎骨密度Z评分-5.2。类风湿因子及抗链球菌溶血素O正常,人白细胞抗原B27(HLA-B27)正常,抗中性粒细胞胞浆抗体(胞浆型和核周型)阴性。精氨酸及左旋多巴复合激发试验示0、30、45、60和90 min的GH分别为0.15 ng/mL、7.23 ng/mL、9.24 ng/mL、4.65 ng/mL、1.77 ng/mL,提示GH缺乏。双侧骶髂关节MRI T2W相可见斑片状高信号影,以左侧骶椎为著,考虑炎症。磁共振小肠成像示部分空肠、回肠及回盲部、升结肠下段黏膜增厚,增强后明显强化,以末端回肠、回盲部、升结肠下段病变显著,可见结节状增生,肠管僵硬。结肠镜示回盲瓣狭窄,回盲瓣及回盲部的黏膜充血、水肿,多发息肉样及不规则形增生,近回盲瓣处见一不规则形缺损,未见白苔;升结肠、横结肠、

降结肠、乙状结肠、直肠黏膜光滑，血管纹理清晰，肠襻结构正常；全结肠肠壁僵硬，蠕动欠佳。患儿反复腹痛，外院抗结核治疗无效，结肠镜及影像学提示节段性肠道炎症、溃疡，结合骨关节病变，排除感染后确诊克罗恩病（小肠结肠型，中度活动期）、骶髂关节炎、生长激素缺乏症、骨质疏松。评估PCDAI为42.5分。予患儿IFX（每周一次，每次5 mg/kg，第0、2、6周后每隔8周一次）治疗，家长拒绝接受重组人生长激素治疗，IFX治疗18个月，随访身高增长12.8 cm、HAZ -0.93，未再出现腹痛及腰背痛。

### 3 讨论

在欧美及中东国家，10%~56%的IBD患儿合并矮小，但研究对象多为高加索人群以及部分东南亚人群<sup>[2,6-9]</sup>。Witkowska-Sedek等<sup>[11]</sup>回顾性分析1454例矮小患儿，发现29例合并IBD或乳糜泻，其中7例患儿存在GH缺乏。但韩国的一项单中心回顾性研究中仅有4%的CD患儿合并生长迟缓<sup>[10]</sup>。在本中心，矮小症可以在18.7%的6~18岁IBD患儿中见到，其构成比与欧美国家报道一致，但本研究样本量尚小，需要进一步多中心大样本研究来明确亚洲IBD儿童中矮小的发病率。在美国国家的报道中，多对IBD患儿生长迟缓的现象进行描述，但未结合IBD的累及部位、疾病活动性等进一步分析。本研究以IBD患儿为研究对象，分析合并GH缺乏患儿的临床表现和治疗反应，能在一定程度上反映中国IBD患儿合并GH缺乏的现状，80例IBD患儿中15例矮小症，6例患儿进行了精氨酸和左旋多巴复合激发试验，结果显示66.7%（4/6）存在GH缺乏。提示生长发育是IBD青少年亟待重视及早干预的问题。

IBD中主要的促炎细胞因子（白介素6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、脂多糖结合蛋白）可干扰GH及生长因子分泌<sup>[12]</sup>。因此活动性CD患儿的IGF-1和GH分泌减少。本研究4例伴GH缺乏的IBD患儿均处于活动期（1例重度活动，2例中度活动，1例轻度活动），分析GH缺乏可能与IBD活动有关。80%的克罗恩病患儿在初诊时存在营养缺失<sup>[14]</sup>。而GH常在慢性营养缺失的状态下处于低水平。本研究4例患儿中3例BMI水平较同年龄儿童低，

提示营养水平低也是GH缺乏原因之一。文献<sup>[13,17]</sup>报道男性克罗恩病患儿的血IGF-1、IGF-BP3以及GH分泌受抑较女性患儿显著，男性患儿的C反应蛋白水平与黄体生成素、睾酮水平呈负相关。本研究15例合并矮小的IBD患儿中男性是女性的2倍，其中4例确诊生长激素缺乏症的患儿中3例为男性。

IBD炎症的减轻可以促进患儿生长发育的追赶<sup>[18-19]</sup>。Walters等<sup>[19]</sup>发现阿达木单抗（一种抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体）能显著改善在基线水平有生长迟缓患儿的生长发育，但对于在基线水平无生长迟缓的患儿无改善身高的效果。本研究例4没有接受重组人生长激素治疗，经IFX单药治疗18个月后HAZ增加1.35，提示抗肿瘤坏死因子 $\alpha$ 单克隆抗体可能通过改善IBD炎症达到改善患儿生长的目的。EEN虽可以通过减少促炎细胞因子的产生以及诱导黏膜愈合来减轻IBD患者的炎症，部分改善生长，但不能改善最终身高<sup>[20-21]</sup>。

GH的应用可使有生长缺陷的慢性炎症性疾病（如幼年性类风湿性关节炎、囊性纤维化）儿童的身高得到显著改善<sup>[22-23]</sup>。英国的一项随机对照试验<sup>[24]</sup>发现，加用rhGH治疗可使存在生长迟缓的IBD患儿生长速率以及IGF-1显著改观。本研究3例患儿加用重组人生长激素治疗，HAZ均有改善，但其临床结果是否与GH治疗有关尚不能明确，需进一步较大样本的研究明确。

综上所述，青少年IBD患儿存在较高比例的生长迟缓，需引起临床医生重视，控制疾病活动以及GH治疗可能改善合并GH缺乏IBD患儿的身高。

### [参 考 文 献]

- [1] Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126(6): 1504-1517.
- [2] Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2012, 46(7): 581-589.
- [3] Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8(10): 1179-1207.
- [4] Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(6): 795-806.
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊

- 治指南[J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(6): 428-430.
- [6] El Mouzan MI, Al Mofarreh MA, Saadah OI, et al. Impact of pediatric inflammatory bowel disease on linear growth: Data from a national cohort study in Saudi Arabia[J]. Saudi J Gastroenterol, 2016, 22(2): 106-108.
- [7] Malik S, Mason A, Bakhshi A, et al. Growth in children receiving contemporary disease specific therapy for Crohn's disease[J]. Arch Dis Child, 2012, 97(8): 698-703.
- [8] Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13219-13233.
- [9] Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatment on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2012, 85(4): 308-319.
- [10] Song SM, Kim Y, Oh SH, et al. Nutritional status and growth in Korean children with Crohn's disease: a single-center study[J]. Gut Liver, 8(5): 500-507.
- [11] Witkowska-Sędek E, Labochka D, Majcher A, et al. The pre-treatment characteristics and evaluation of the effects of recombinant human growth hormone therapy in children with growth hormone deficiency and celiac disease or inflammatory bowel disease[J]. Cent Eur J Immunol, 2018, 43(1): 69-75.
- [12] Soendergaard C, Young JA, Kopchick JJ. Growth hormone resistance-special focus on inflammatory bowel disease[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(5): E1019.
- [13] Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, et al. Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: Role of IGF-1[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(11): 2318-2325.
- [14] Thayu M, Denson LA, Shults J, et al. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease[J]. Gastroenterol, 2010, 139(2): 430-438.
- [15] Shamir R. Nutrition and growth in inflammatory bowel disease[J]. World Rev Nutr Diet, 2013, 106: 156-161.
- [16] Herzog D, Fournier N, Buehr P, et al. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2014, 26(11): 1234-1239.
- [17] Pfefferkorn M, Burke G, Griffiths A, et al. Growth abnormalities persist in newly diagnosed children with Crohn disease despite current treatment paradigms[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(2): 168-174.
- [18] Pichler J, Hanslik A, Huber WD, et al. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health[J]. Acta Paediatr, 2014, 103(2): e69-75.
- [19] Walters TD, Faudion WA, Griffiths AM, et al. Growth improvement with adalimumab treatment in children with moderately to severely active Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(6): 967-975.
- [20] Hansen T, Duerksen DR. Enteral Nutrition in the management of pediatric and adult Crohn's disease[J]. Nutrients, 2018, 10(5): pii: E537.
- [21] Cameron FL, Gerasimidis K, Papangelou A, et al. Clinical progress in the two years following a course of exclusive enteral nutrition in 109 paediatric patients with Crohn's disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 37(6): 622-629.
- [22] Phung OJ, Coleman CI, Baker EL, et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis[J]. Pediatrics, 2010, 126(5): E1211-E1226.
- [23] Bechtold S, Dalla Pozza R, Schwarz HP, et al. Effects of growth hormone treatment on growth in children with juvenile idiopathic arthritis[J]. Horm Res, 2009, 72(Suppl 1): 55-59.
- [24] Wong SC, Kumar P, Galloway PJ, et al. A preliminary trial of the effect of recombinant human growth hormone on short-term linear growth and glucose homeostasis in children with Crohn's disease[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2011, 74(5): 599-607.

( 本文编辑: 俞燕 )