

不同剂型短效 rhGH 治疗矮小症患者的有效性、安全性及经济性评价^Δ

郑卓婷^{1,2*}, 刘易陇², 覃小貌², 曾 珍², 严 润², 龙恩武^{1,3#}[1. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000; 2. 乐山市人民医院药学部, 四川 乐山 614000; 3. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)药学部/个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072]

中图分类号 R969;R956;R977.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2025)09-1111-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.09.16



摘要 **目的** 比较两种不同剂型的短效重组人生长激素(rhGH)治疗矮小症患者的有效性、安全性和经济性。**方法** 采用回顾性研究法,收集乐山市人民医院2016年8月—2023年6月经短效rhGH治疗的矮小症患者资料,按照患者使用的rhGH剂型分为粉剂组和水剂组,比较治疗12个月后两组患者生长相关疗效指标变化情况及不良反应发生情况;采用成本-效果分析和敏感性分析比较取得单位效果的成本;并根据患者临床诊断分为生长激素缺乏症(GHD)亚组和特发性矮小症(ISS)亚组进行亚组分析。**结果** 治疗12个月后,粉剂组与水剂组患者的身高和血清胰岛素样生长因子1、胰岛素样生长因子结合蛋白3水平均较同组治疗前明显增高($P<0.001$),但两组间上述指标的变化值比较差异均无统计学意义($P>0.05$);GHD和ISS亚组分析结果与总人群结果一致。总人群中,粉剂组患者的成本-效果比(2 582元/cm)明显优于水剂组(6 729元/cm),差异有统计学意义($P<0.001$),且该结果在GHD和ISS亚组患者和敏感性分析中表现一致。粉剂组与水剂组患者均未出现严重不良反应,两组患者各种不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 短效rhGH粉剂与水剂的有效性和安全性相当,但粉剂更具有经济学优势。**关键词** 重组人生长激素;剂型;有效性;安全性;经济性;矮小症;生长激素缺乏症;特发性矮小症

Evaluation of the efficacy, safety and cost-effectiveness of different formulations of short-acting rhGH in the treatment of patients with short stature

ZHENG Zhuoting^{1,2}, LIU Yilong², QIN Xiaomao², ZENG Zhen², YAN Run², LONG Enwu^{1,3}[1. School of Pharmacy, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Leshan People's Hospital, Sichuan Leshan 614000, China; 3. Personalized Drug Therapy Key Laboratory of Sichuan Province/Dept. of Pharmacy, Sichuan Academy of Medical Sciences·Sichuan Provincial People's Hospital(The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China]

ABSTRACT **OBJECTIVE** To compare the efficacy, safety, and cost-effectiveness of two different formulations of short-acting recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of patients with short stature. **METHODS** Data from patients with short stature treated with short-acting rhGH at the Leshan People's Hospital from August 2016 to June 2023 were collected. Patients were divided into powder formulation group and aqueous formulation group based on the rhGH formulation used. The changes in growth-related efficacy indicators and the occurrence of adverse drug reactions were compared between two groups after 12 months of treatment; cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis were used to compare the cost per unit of effect achieved; subgroup analysis was performed by dividing the patients into growth hormone deficiency (GHD) subgroup and idiopathic short stature (ISS) subgroup based on clinical diagnosis. **RESULTS** After 12 months of treatment, the height and the levels of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 in serum in aqueous formulation group and powder formulation group were significantly increased compared to before treatment ($P<0.001$), but there was no statistically significant difference in the changes of the above indicators between the two groups ($P>0.05$). The analysis results of GHD and ISS subgroups were consistent with the overall population. In the overall

^Δ 基金项目 北京医药卫生经济研究会科研资助项目(No. BJHE2023-PRP-005)
* 第一作者 副主任药师, 硕士研究生。研究方向: 临床药学。
E-mail: 707933740@qq.com
通信作者 主任药师, 博士生导师, 博士。研究方向: 临床药学、
药物经济学、医疗大数据挖掘。E-mail: dragon984169@126.com

population, the cost-effectiveness ratio of powder formulation group (2 582 yuan/cm) was significantly better than that of aqueous formulation group (6 729 yuan/cm), with a statistically significant difference ($P < 0.001$), and the result was consistent in the GHD and ISS subgroups as well as in the sensitivity analysis. No serious adverse drug reactions occurred in either powder formulation or aqueous formulation group, and there was no statistically significant difference in the incidence of various adverse reactions between two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS** Short-acting rhGH powder and aqueous formulations have equivalent efficacy and safety, but the powder formulation has greater economic advantages.

KEYWORDS recombinant human growth hormone; formulation; efficacy; safety; cost-effectiveness; short stature; growth hormone deficiency; idiopathic short stature

我国矮小症患者发病率约为3%,全国约有4 100万例矮小症患者,但得到正规治疗的不足3万例^[1-2]。既往研究显示,矮小症患者的心理健康及社会适应力会受到病情影响,其社会心理功能发育水平和生活质量往往不如正常身高者^[3]。目前关于矮小症患者预防性筛查和临床治疗相结合的管理路径较少,总体药物治疗率严重偏低^[1]。因此,提高矮小症患者药物治疗的可及性对于改善患者身心健康具有重要意义。

重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)是借助重组DNA技术获得的与人垂体分泌的生长激素具有完全相同氨基酸序列和组成的蛋白质,可在一定程度上模拟垂体分泌的生长激素的功能,促进患者生长发育^[4]。1985年,生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)成为美国FDA批准的首个rhGH适应证;2003年,rhGH的适应证范围扩大到特发性矮小症(idiopathic short stature, ISS)^[5]。rhGH分为长效rhGH和短效rhGH,前者的生长激素生物活性较高,故患者仅需每周注射1次,用药依从性较好,但药物价格较为昂贵;后者的生长激素生物活性较低,患者需每日注射1次,用药依从性较差,但药物价格相对便宜。目前,国内可供选择的短效rhGH有粉剂和水剂两种剂型,虽然两种剂型的rhGH都可用于治疗矮小症,但其在药物的增长效应和生物活性方面可能有所不同^[6-7],从而影响治疗效果;此外,两者在价格上也存在一定差距,限制了矮小症患者的治疗选择。本研究旨在利用真实世界数据比较两种不同剂型短效rhGH的有效性、安全性和经济性,为医师、患者家庭选择更具成本效益的rhGH剂型提供帮助,从而助力矮小症治疗方案的优化,并为药品竞价选择和医保报销政策的制定提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为一项单中心、回顾性队列研究。收集乐山市人民医院(下文简称“我院”)2016年8月—2023年6月

使用短效rhGH的患者资料,按照患者使用的短效rhGH剂型将其分为粉剂组和水剂组进行分析,再根据临床诊断情况分为GHD亚组和ISS亚组进行亚组分析。本研究方案经我院伦理委员会审查批准(批件号:LYLL[2023]KY018号)。

1.2 样本量计算

本研究为回顾性队列研究,以患者用药12个月后的身高变化为主要疗效结局指标。根据既往的文献报道,粉剂组患者的身高变化为 (5.75 ± 1.28) cm,水剂组患者的身高变化为 (6.62 ± 1.13) cm^[8-9]。设定粉剂组和水剂组的样本量比例为1:1,假设检验的I类错误 $\alpha = 0.05$ 、II类错误 $\beta = 0.2$,利用PASS 11软件计算得到粉剂组和水剂组的样本量均为31。假定失访率为20%,则粉剂组和水剂组分别至少需要38例患者。

1.3 纳排标准

本研究的纳入标准包括:(1)临床诊断为GHD或ISS^[8-10];(2)男孩骨龄 < 16 岁,女孩骨龄 < 14 岁;(3)接受rhGH粉剂或水剂治疗超过1年;(4)有给药12个月内每季度的随访记录。

本研究的排除标准包括:(1)治疗过程中更换了短效rhGH的剂型者;(2)合用促性腺激素释放激素类似物者。

1.4 用药方案

将安徽安科生物工程(集团)股份有限公司生产的注射用人生长激素(国药准字S19990021,规格4 IU;国药准字S20093035,规格6 IU;国药准字S20093034,规格10 IU;国药准字S20093033,规格16 IU)或人生长激素注射液(国药准字S20190029,规格4 IU;国药准字S20217016,规格6 IU;国药准字S20217015,规格8 IU;国药准字S20190028,规格10 IU)于患者每晚临睡前30~60 min注射至其大腿前外侧或双侧三角肌下沿至肘关节处,其中GHD亚组患者按0.09~0.21 IU/kg给药,ISS亚组患者按0.12~0.27 IU/kg给药。

1.5 有效性和安全性评价

收集患者治疗前及治疗12个月后的身高、血清胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、血清胰岛素样生长因子结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)和治疗前测定的生长激素激发试验峰值、年龄、骨龄、体重、体重指数(body mass index, BMI)、空腹胰岛素、游离三碘甲状腺原氨酸3(free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)、促甲状腺素(thyroid stimulating hormone, TSH)以及性别等临床指标。将患者治疗前后的身高、IGF-1和IGFBP-3变化作为有效性评价指标(其中以身高变化为主要评价指标),将患者治疗期间发生的各种不良反应作为安全性评价指标^[8-9]。

1.6 药物经济学评价

本研究纳入的成本主要为患者所消耗的短效rhGH的费用。本研究通过计算短效rhGH粉剂与水剂的成本-效果比(cost-effectiveness ratio, CER),得到各组每获取1个单位临床效果所需要支付的费用;同时,对药品价格作敏感性分析,假设药品费用因国家集采等医保政策降价20%,再次比较两种治疗方案的CER,以验证该假设对成本-效果分析结果的影响。此外,本研究还对两个亚组进行了经济学分析。

1.7 统计学方法

使用R语言3.6.3软件的“compareGroups”包对数据进行统计描述和假设检验分析,使用该软件的“Matchit”包进行倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用独立样本 t 检验比较组间差异,采用配对 t 检验比较治疗前后组内差异;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,并采用Wilcoxon符号秩检验比较组间和组内差异。计数资料以例数或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 患者基线指标比较结果

2016年8月—2023年6月我院共有276例患者接受过短效rhGH治疗,经纳排标准筛选后最终符合要求的人选患者共计109例,其中粉剂组54例、水剂组55例。经统计学比较,两组患者治疗前的基线指标差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表1。

在ISS亚组中,使用两种剂型短效rhGH患者的基线指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表2。在PSM前的CHD亚组中,使用两种剂型短效rhGH患者

表1 总人群中粉剂组与水剂组患者的基线指标比较

基线指标	粉剂组(n=54)	水剂组(n=55)	P
生长激素激发试验峰值[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(ng/mL)	9.02(6.19, 11.88)	11.10(6.46, 14.37)	0.196
性别/例(%)			1.000
女	18(33.33)	19(34.55)	
男	36(66.67)	36(65.45)	
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	9.01 ± 2.25	9.33 ± 2.06	0.451
骨龄($\bar{x} \pm s$)/岁	7.92 ± 2.42	8.36 ± 2.21	0.340
体重[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/kg	23.00(19.12, 26.88)	24.00(20.70, 28.35)	0.203
BMI[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(kg/m ²)	15.61(14.41, 16.70)	15.75(14.77, 16.84)	0.465
空腹胰岛素[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(μIU/mL)	4.89(3.01, 7.08)	5.02(3.10, 7.63)	0.839
FT3[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(pg/mL)	4.00(3.83, 4.27)	4.09(3.79, 4.30)	0.496
FT4[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(pg/mL)	1.28(1.19, 1.41)	1.29(1.20, 1.50)	0.440
TSH[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(mIU/L)	2.91(2.08, 4.11)	2.67(2.17, 3.69)	0.888
身高[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/cm	120.85(115.20, 128.55)	124.10(119.25, 129.95)	0.156
IGF-1[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(ng/mL)	158.00(104.25, 235.25)	162.50(112.75, 219.25)	0.863
IGFBP-3[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(ng/mL)	4.09(3.56, 4.87)	4.68(4.05, 5.16)	0.057

的基线体重、身高比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);但采用R语言3.6.3软件的“Matchit”包进行PSM(两组样本匹配比例为1:13)后,使用两种剂型短效rhGH患者的各项基线指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$),可认为匹配后组间协变量的均衡性较好。最终匹配后的GHD亚组中,使用粉剂的患者有25例,使用水剂的患者有26例。PSM前后GHD亚组中粉剂组与水剂组患者的基线特征详见表3。

表2 ISS亚组中粉剂组与水剂组患者的基线指标比较

基线指标	粉剂组(n=24)	水剂组(n=29)	P
生长激素激发试验峰值[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(ng/mL)	12.55(10.88, 15.58)	13.70(12.02, 16.34)	0.232
性别/例(%)			0.429
女	5(20.83)	10(34.48)	
男	19(79.17)	19(65.52)	
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	8.90 ± 2.26	8.72 ± 1.97	0.772
骨龄($\bar{x} \pm s$)/岁	7.57 ± 2.32	7.89 ± 2.31	0.635
体重[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/kg	21.50(18.88, 25.18)	22.50(20.00, 24.70)	0.872
BMI[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(kg/m ²)	14.99(14.07, 16.29)	15.09(14.19, 16.04)	0.775
空腹胰岛素[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(μIU/mL)	4.32(3.38, 6.85)	4.37(2.95, 6.60)	0.890
FT3[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(pg/mL)	3.98(3.76, 4.20)	4.11(3.93, 4.29)	0.152
FT4[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(pg/mL)	1.27(1.21, 1.38)	1.29(1.20, 1.46)	0.557
TSH[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(mIU/L)	2.95(2.38, 3.73)	2.63(2.10, 3.67)	0.486
身高[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/cm	121.20(116.30, 124.80)	122.00(115.60, 124.80)	0.879
IGF-1[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(ng/mL)	148.50(96.00, 236.00)	158.00(109.00, 253.00)	0.475
IGFBP-3[M(P ₂₅ , P ₇₅)]/(ng/mL)	4.06(3.69, 4.58)	4.67(4.07, 5.38)	0.080

2.2 有效性评价结果

治疗12个月后,粉剂组与水剂组患者的疗效指标IGF-1、IGFBP-3水平和身高均较同组治疗前明显增高($P<0.001$),详见表4。但是,两组患者治疗后的IGF-1增长值(Δ IGF-1)、IGFBP-3增长值(Δ IGFBP-3)、身高增长值(Δ Ht)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);且在GHD和ISS亚组分析中,粉剂组与水剂组患者的 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3、 Δ Ht比较,差异也均无统计学意义($P>0.05$),详见表5~表7。

表3 PSM前后GHD亚组中粉剂组与水剂组患者的基线指标比较

基线指标	PSM前			PSM后		
	粉剂组(n=30)	水剂组(n=26)	P	粉剂组(n=25)	水剂组(n=26)	P
生长激素激发试验峰值[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	7.00(4.62,8.52)	4.79(3.97,7.77)	0.379	5.85(3.68,7.81)	4.79(3.97,7.77)	0.783
性别/例(%)			0.695			0.914
女	13(43.33)	9(34.62)		10(40.00)	9(34.62)	
男	17(56.67)	17(65.38)		15(60.00)	17(65.38)	
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	9.10 ± 2.28	10.00 ± 1.98	0.124	9.25 ± 2.41	10.00 ± 1.98	0.237
骨龄($\bar{x} \pm s$)/岁	8.18 ± 2.50	8.90 ± 1.99	0.241	8.48 ± 2.59	8.90 ± 1.99	0.520
体重[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/kg	23.80(20.02,27.67)	27.30(24.08,31.52)	0.027	24.10(20.10,30.00)	27.30(24.08,31.52)	0.107
BMI[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(kg/m ²)	15.97(14.70,17.02)	16.34(15.39,17.74)	0.186	16.22(15.34,17.16)	16.34(15.39,17.74)	0.492
空腹胰岛素[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(μIU/mL)	5.46(2.95,8.27)	6.20(3.77,9.29)	0.549	6.08(3.14,9.55)	6.20(3.77,9.29)	0.917
FT3[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(pg/mL)	4.06(3.83,4.30)	4.06(3.60,4.30)	0.861	4.04(3.86,4.28)	4.06(3.60,4.30)	0.874
FT4[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(pg/mL)	1.28(1.19,1.44)	1.29(1.21,1.54)	0.766	1.32(1.21,1.53)	1.29(1.21,1.54)	0.820
TSH[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(mIU/L)	2.81(2.07,4.52)	2.89(2.45,3.72)	0.625	2.42(1.96,3.75)	2.89(2.45,3.72)	0.211
身高[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm	120.50(114.38,128.98)	129.60(122.52,133.70)	0.026	120.80(116.00,130.00)	129.60(122.52,133.70)	0.062
IGF-1[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	169.50(123.50,234.00)	167.00(121.00,212.00)	0.685	173.00(134.00,236.00)	167.00(121.00,212.00)	0.399
IGFBP-3[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	4.57(3.53,4.92)	4.68(4.07,5.11)	0.532	4.62(3.55,4.88)	4.68(4.07,5.11)	0.562

表4 治疗前后粉剂组与水剂组患者的疗效指标比较

疗效指标	粉剂组(n=54)			水剂组(n=55)		
	治疗前	治疗12个月后	P	治疗前	治疗12个月后	P
IGF-1[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	158.00(104.25,235.25)	374.00(264.00,502.00)	<0.001	162.50(112.75,219.25)	351.00(278.00,442.50)	<0.001
IGFBP-3[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	4.09(3.56,4.87)	6.07(5.28,6.82)	<0.001	4.68(4.05,5.16)	6.04(5.34,6.88)	<0.001
身高[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm	120.85(115.20,128.55)	129.90(125.55,138.82)	<0.001	124.10(119.25,129.95)	133.80(129.90,140.35)	<0.001

表5 治疗12个月后总人群中粉剂组与水剂组患者疗效指标变化情况比较

疗效指标变化	粉剂组(n=49)	水剂组(n=55)	P
ΔIGF-1[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	185.50(132.00,306.00)	181.90(122.28,242.00)	0.405
ΔIGFBP-3[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	1.61(1.18,2.26)	1.55(0.57,2.45)	0.361
ΔHt[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm	10.10(9.10,11.28)	10.60(9.20,11.25)	0.671

表6 治疗12个月后ISS亚组中粉剂组与水剂组患者疗效指标变化情况比较

疗效指标变化	粉剂组(n=24)	水剂组(n=29)	P
ΔIGF-1[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	185.50(126.05,270.00)	175.00(124.00,224.00)	0.362
ΔIGFBP-3[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	1.54(1.25,2.28)	1.00(0.54,1.69)	0.059
ΔHt[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm	9.90(8.88,11.05)	10.00(9.10,11.20)	0.782

表7 治疗12个月后GHD亚组中粉剂组与水剂组患者疗效指标变化情况比较

疗效指标变化	粉剂组(n=25)	水剂组(n=26)	P
ΔIGF-1[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	193.00(152.50,310.00)	233.00(114.30,293.00)	0.946
ΔIGFBP-3[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/(ng/mL)	1.65(0.88,2.17)	1.79(0.66,2.88)	0.516
ΔHt[M(P ₂₅ ,P ₇₅)]/cm	10.60(9.40,12.50)	10.80(10.03,11.70)	0.785

2.3 药物经济学评价结果

2.3.1 成本-效果分析结果

根据每位患者的具体给药始剂量乘以使用天数,再乘以单位rhGH的价格,即可形成该患者的直接医疗成本。安徽安科生物工程(集团)股份有限公司生产的规格为4、6、10、16 IU的注射用人生长激素分别对应市场零售价71.00、92.44、141.00、230.00元,规格为4、6、8、10 IU的人生长激素注射液分别对应市场零售价175.00、282.00、355.00、420.00元。本研究采用成本-效果分析

法,在总人群及GHD、ISS亚组中分别比较使用两种不同剂型短效rhGH的患者取得单位效果的成本。结果显示,在总人群及各亚组比较中,患者每长高1 cm使用短效rhGH水剂的成本均显著高于粉剂($P < 0.001$),详见表8。

表8 不同剂型短效rhGH的成本-效果分析结果

组别	剂型	成本/元	效果/cm	CER/(元/cm)	P
总人群	粉剂	24 635(21 320,31 155)	10.10(9.10,11.30)	2 582(2 135,3 118)	<0.001
	水剂	69 716(57 111,80 979)	10.60(9.20,11.20)	6 729(5 521,8 026)	
GHD亚组	粉剂	24 047(20 586,32 169)	10.60(9.40,12.50)	2 558(2 086,2 777)	<0.001
	水剂	71 028(62 397,90 537)	10.80(10.00,11.70)	6 885(5 539,8 068)	
ISS亚组	粉剂	27 076(23 072,31 515)	9.90(8.88,11.05)	2 811(2 503,3 163)	<0.001
	水剂	64 969(55 121,77 986)	10.00(9.10,11.20)	6 729(5 457,7 558)	

2.3.2 敏感性分析结果

假设药品费用因国家集采政策下降20%,计算总人群与GHD、ISS亚组中使用两种不同剂型短效rhGH方案的CER,所得结果与药品费用下降之前的结果基本一致,未发生翻转,即患者每长高1 cm使用短效rhGH水剂的成本均显著高于使用粉剂的成本($P < 0.001$),表明成本-效果分析结果稳健。结果详见表9。

表9 不同剂型短效rhGH的成本-效果敏感性分析结果

组别	剂型	成本/元	效果/cm	CER/(元/cm)	P
总人群	粉剂	19 708	10.10	1 951	<0.001
	水剂	55 773	10.60	5 262	
GHD亚组	粉剂	19 238	10.60	1 815	<0.001
	水剂	56 822	10.80	5 261	
ISS亚组	粉剂	21 661	9.90	2 188	<0.001
	水剂	51 975	10.00	5 198	

2.4 安全性评价结果

109例患者发生的主要不良反应包括FT4、FT3、TSH水平异常以及注射部位疼痛、红肿等,均属于一过性反应,一般不需处理便能自行缓解。粉剂组与水剂组患者各种不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表10。

表10 粉剂组与水剂组患者发生的不良反应比较[例(%)]

组别	FT4水平异常	FT3水平异常	TSH水平异常	注射部位疼痛	注射部位红肿
粉剂组(n=54)	4(7.41)	13(24.07)	10(18.52)	12(22.22)	6(11.11)
水剂组(n=55)	3(5.45)	19(34.55)	7(12.73)	9(16.36)	4(7.27)
P	0.980	0.230	0.405	0.438	0.717

3 讨论

本研究基于真实世界数据对两种剂型的国产短效rhGH进行有效性、安全性和经济性比较,结果显示两种剂型的短效rhGH总体疗效无差异,且其在GHD、ISS亚组中的疗效也无明显差异。既往动物实验研究中,王亚敏等^[7]比较了两种不同剂型短效rhGH的在体生物活性,发现rhGH水剂比粉剂的活性更高;但李湛军等^[11]在短效rhGH水剂与粉剂对去垂体大鼠的药效和生物活性对比研究中发现,rhGH水剂与粉剂在药效和生物活性方面具有相似性。上述研究结论并不一致,因此,有必要在动物实验研究基础上进一步开展真实世界临床研究,评估两种剂型短效rhGH疗效的差异。既往一项临床研究发现,两种剂型的短效rhGH均可显著提高GHD儿童的身高,且受试患者的青春期、骨龄均未提前,两组患者的年生长速率和青春期发育情况无差异^[9]。本研究增加了ISS亚组人群,考察了两种剂型短效rhGH对矮小症患者(包括GHD、ISS亚组和总人群)有效性的影响,结果显示在总人群和各亚组中,使用两种不同剂型短效rhGH患者的 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3、 Δ Ht均无明显差异,与上述研究结论一致。

在真实诊疗环境中,矮小症患者一般自行注射rhGH并定期进行门诊随访,且随访所需检查、检验项目基本一致。因此,在经济学评价中,本研究以CER这一指标直接反映不同剂型短效rhGH的经济学价值。结果显示,在研究的总人群中,使用短效rhGH粉剂的患者每长高1cm所需的成本为2582元,水剂组为6729元,两者间存在明显的CER差异;在GHD、ISS亚组的比较中,rhGH粉剂和水剂的CER差异趋势与总人群一致。燕方龙等^[12]研究显示,国内使用短效rhGH粉剂治疗GHD的CER为3040.6元/cm,而本研究中GHD亚组使用短效rhGH粉剂治疗的CER略低(2558元/cm),这可能是因

为两项研究中rhGH的生产厂家不同、售价不同所致;且在燕方龙等^[12]的研究中,所有样本均按照规格为4IU的rhGH计算直接成本,而本研究是按照真实世界中患者使用的rhGH的实际规格与具体剂量计算得到直接成本,因此所得结果更接近真实环境下患者的实际成本-效果。

既往研究报道,大多数rhGH都含有防腐剂,通常包括枸橼酸钠、苯酚等,可以杀菌、防腐,但其也有遗传毒性与细胞毒性,可能引起过敏性休克等不良反应^[13]。国外也有报道认为,rhGH中常用的防腐剂苯甲醇、间甲酚或苯酚可能是该类制剂发生不良反应的根源^[14]。而本研究使用的短效rhGH粉剂和水剂均不含有防腐剂苯酚,且本研究结果显示两种剂型短效rhGH的安全性均较好,其主要发生的不良反应涉及FT4、FT3、TSH水平异常以及注射部位红肿、疼痛等,但均属一过性反应,且使用两种剂型短效rhGH患者的不良反应发生率差异无统计学意义,与国内部分研究结果相一致^[15-19]。此外,所有生物制剂都具有免疫原性,如果抗药物抗体与生物制剂的抗原结合位点结合,或接近该位点,则抗药物抗体可起中和作用,还可通过形成免疫复合物来加速药物清除,并可导致各种不良反应,如过敏反应等^[20]。rhGH的药品说明书提到,长期注射rhGH会使少数患者体内产生抗体,但当抗体结合力不超过2mg/L时,不会影响疗效。虽然本研究未观察到明显的免疫原性反应,但考虑到生物制剂免疫原性对药物长期使用的疗效和安全性的影响,建议提醒长期使用rhGH的患者定期监测抗体水平,尤其是用药后疗效不佳的患者。

本研究尚有一定的局限性:(1)本研究仅收集到回顾性数据,可能存在混杂偏倚,有待进一步开展前瞻性随机对照研究来增强本研究结论的准确性。(2)本研究仅纳入单中心真实世界数据,可能存在选择偏倚,有待进一步开展多中心临床研究对研究结论进行验证。(3)本研究目前仅随访至患者使用rhGH治疗后12个月,仍需更长时间的随访以验证两种剂型短效rhGH的长期有效性、安全性和经济性差异。

综上所述,两种剂型(粉剂与水剂)的短效rhGH用于GHD和ISS患者均疗效确切,且安全性相当,但粉剂有较高的药物经济学优势,可被大多数患者接受。短效rhGH水剂相比于粉剂,其优势在于不需配药和替换针头,预灌封包装能有效避免漏液、回血、断针以及胶塞颗粒污染等注射风险,居家使用更便捷,能提高患者的用药依从性,更适合年龄较小、体质较敏感、家庭收入较高

的人群。患者可根据自身实际情况选择短效 rhGH 剂型;国家和药品生产企业可进一步调整产业结构,降低用药成本,为患者减轻经济负担,以提高我国矮小症患者的生长水平和体格健康水平。

参考文献

- [1] 姚海波,强梅.矮小身材儿童预防性筛查和临床治疗路径管理方案的探索[J].中国校医,2017,31(2):87-89,91.
- [2] 杨云霞,任雅丽.生长激素长效制剂的研究概况[J].中国医药生物技术,2021,16(5):459-464.
- [3] 乔建敏,班博,李鑫,等.中文版儿童生存质量量表在矮小症中的信效度分析[J].中国临床心理学杂志,2017,25(2):276-279,284.
- [4] 闻钰,千茜茜,朱宁,等.重组人生长激素对儿童特发性矮小症的疗效及预测模型建立[J/OL].武汉大学学报(医学版),2024:1-7(2024-06-28)[2024-10-08].<https://doi.org/10.14188/j.1671-8852.2023.0286>.
- [5] 姜丽,赵庆兵,荚艳丽,等.短期重组人生长激素治疗生长激素缺乏症儿童的效果分析[J].国际医药卫生导报,2021,27(8):1206-1209.
- [6] 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.
- [7] 王亚敏,李湛军.两种不同剂型重组人生长激素在体生物活性比较[J].中国生化药物杂志,2008,28(6):392-394.
- [8] GRIMBERG A, DIVALL S A, POLYCHRONAKOS C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-1 treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-1 deficiency[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(6):361-397.
- [9] 李志鸿,沈伊娜,胡茂庆.两种不同剂型基因重组人生长激素治疗生长激素缺乏性矮小的临床研究[J].中国优生与遗传杂志,2012,20(2):121-122,135.
- [10] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会.基因重组人生长激素儿科临床应用规范应用的建议[J].中华儿科杂志,2013,51(6):426-432.
- [11] 李湛军,苑方圆,梁成罡.重组人生长激素水针剂与冻干剂对去垂体大鼠的药效和生物活性比对研究[J].药物分析杂志,2015,35(7):1140-1144.
- [12] 燕方龙,赵琳静,李洪森,等.国产与进口重组人生长激素治疗儿童原发性生长激素缺乏症的药理学分析[J].中国药房,2012,23(30):2795-2798.
- [13] 方圣博,张晓荧,张欣,等.聚乙二醇重组人生长激素致儿童过敏性休克1例[J].药物流行病学杂志,2017,26(3):219-220.
- [14] MEHTA S, OZA V, POTASHNER R, et al. Allergic and non-allergic skin reactions associated with growth hormone therapy: elucidation of causative agents[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(1):5-11.
- [15] 张文慧,许峥嵘.不同BMI的特发性矮小患儿应用重组人生长激素治疗的疗效及安全性分析[J].神经药理学报,2024,14(3):47-53.
- [16] 梁欢,盛海,卫海燕,等.注射用重组人生长激素治疗特发性矮小症Ⅲ期临床试验研究[J].临床儿科杂志,2023,41(10):685-691.
- [17] 王继锋,张薇,马勇.重组人生长激素注射液治疗生长激素缺乏症患儿的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(14):1864-1866,1877.
- [18] SÄVENDAHL L, POLAK M, BACKELJAUW P, et al. Long-term safety of growth hormone treatment in childhood: two large observational studies: NordiNet IOS and ANSWER[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(6):1728-1741.
- [19] LIEDERT B, FORSSMANN U, WOLNA P, et al. Comparison of the pharmacokinetics, safety and tolerability of two concentrations of a new liquid recombinant human growth hormone formulation versus the freeze-dried formulation[J]. *BMC Clin Pharmacol*, 2010, 10:14.
- [20] STRAND V, GONCALVES J, ISAACS J D. Immunogenicity of biologic agents in rheumatology[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2021, 17(2):81-97.

(收稿日期:2024-11-06 修回日期:2025-03-15)

(编辑:胡晓霖)