

儿童炎症性肠病生长发育受损的病因及治疗进展

吴静, 牛俊坤, 缪应雷

吴静, 牛俊坤, 缪应雷, 昆明医科大学第一附属医院消化内科 云南省昆明市 650032

吴静, 主要从事炎症性肠病发病机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81160055, 81260074

云南省科技厅-昆明医学院联合专项基金资助项目, Nos.

2011FB183, 2007C0010R

云南省卫生厅卫生系统学科带头人培养计划基金资助项目, No. D-201215

云南省社会发展科技计划基金资助项目, No. 2013CA021

作者贡献分布: 本文综述由吴静与牛俊坤完成; 缪应雷审核。

通讯作者: 缪应雷, 主任医师, 博士生导师, 650032, 云南省昆明市西山区西昌路295号, 昆明医科大学第一附属医院消化内科。myldu@sina.com

电话: 0871-5324888

收稿日期: 2014-09-30 修回日期: 2014-12-02

接受日期: 2014-12-15 在线出版日期: 2015-01-18

Impaired growth and puberty in pediatric patients with inflammatory bowel disease: Etiology and treatment

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao

Jing Wu, Jun-Kun Niu, Ying-Lei Miao, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, Nos. 81160055 and 81260074; Confederative Special Foundation of Science & Technology Department of Yunnan Province and Kunming Medical College, Nos. 2011FB183 and 2007C0010R; Medical Academic Leader Cultivation Fund of Yunnan Provincial Bureau of Health, No. D-201215; Social Development Science and Technology Projects of Yunnan Province, No. 2013CA021
Correspondence to: Ying-Lei Miao, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 295 Xichang Road, Xishan District, Kunming 650032, Yunnan Province, China. myldu@sina.com

Received: 2014-09-30 Revised: 2014-12-02

Accepted: 2014-12-15 Published online: 2015-01-18

Abstract

Growth failure associated with delayed puberty is a unique feature in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD), especially those with Crohn's disease, which has a negative effect on quality of life, emotional functioning, social functioning, and body image. Although the underlying mechanisms are not fully clear, the condition may be induced by the effects of

malnutrition, inflammatory process and glucocorticoid on the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis or on the growth plate. Nutrition, biologic agents, intestinal resection and glucocorticoids are main treatments. Standards for monitoring and treatment of impaired growth and development in pediatric IBD patients need to be formulated. To achieve optimal growth, the efforts of hospitals, families and society are necessary.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Children; Inflammatory bowel disease; Growth failure; Delayed puberty; Etiology; Treatment

Wu J, Niu JK, Miao YL. Impaired growth and puberty in pediatric patients with inflammatory bowel disease: Etiology and treatment. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(2): 221-228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.221>

摘要

生长发育受损为儿童炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的特征表现, 常见于克罗恩病, 对患儿的生活质量、情绪功能、社会功能和身体形象具有负面影响。其发病机制尚不明确, 可能由营养不良、炎症、糖皮质激素等多因素影响生长激素/胰岛素样生长因子-1轴或生长板所致。目前治疗主要包括营养支持治疗、生物制剂、手术切除、激素治疗等。针对儿童IBD生长发育受损的长期监测、治疗, 尚需制定统一标准。由医院、家庭和社会共同努力实现最佳生长。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 儿童; 炎症性肠病; 生长受损; 发育迟缓; 病因; 治疗

核心提示: 儿童和青少年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者占总IBD患者的25%, 其特征表现为生长发育受损, 生长发育受损的发病机制尚不明确, 治疗呈现多样化, 需制定统一标

■背景资料

生长发育受损为儿童炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的常见表现, 对患儿的生活质量、社会功能等造成负面影响, 其发病机制尚不明确, 监测、治疗等问题尚无统一标准, 临床医生易忽视此特征表现, 本文选取大量国外相关研究, 并提出IBD患儿生长发育受损的相关问题。

■同行评议者

孔静, 副教授, 副主任医师, 中国医科大学附属盛京医院胆道、血管外科、微创外科

■ 研发前沿

儿童IBD生长发育受损的研究热点集中于发病机制、各类型治疗的临床效果,虽然有大量的上述研究报道,但针对儿童生长发育受损的长期监测、治疗的临床问题,仍缺乏统一共识,亟待解决。

准以指导临床诊疗。

吴静, 牛俊坤, 缪应雷. 儿童炎症性肠病生长发育受损的病因及治疗进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(2): 221-228 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/221.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i2.221>

0 引言

儿童和青少年炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者占总IBD患者的25%^[1]. 其高发年龄为学龄期和青春期早期, 诊断有年轻化的趋势. 对于儿童IBD, 最突出的特点是慢性肠道炎症对生长、发育的潜在影响, 其发病机制尚不明确, 可能与炎症、营养不良、糖皮质激素使用相关^[2]. 目前治疗包括针对营养不良的营养支持康复, 控制炎症、诱导缓解(完全肠内营养、免疫调节剂、生物制剂和局部病变切除)和激素治疗. 本文旨在对儿童IBD生长发育受损的发生、发展、治疗等作一综述.

1 儿童IBD生长发育受损的表现

1.1 生长受损 儿童生长是基因和环境共同作用的结果, 主要由激素和营养介导. 虽然生长受损可以被定义为静态身高低于第三百分位或Z分数低于两个标准差(standard deviation score, SD), 但表示年龄和性别的百分位数或标准偏差积分的身高率是识别生长损害最敏感的参数^[3]. 儿童IBD生长受损的发生率随着生长损害定义的不同而各异, 其发生率为36%-88%^[4-6]. Kirschner^[7]报道, 长期随访发现70%IBD儿童身高在正常范围内(50%-80%百分位), 但有一部分不成比例的位于较低的百分位, 仅有23%高于50%百分位, 而30%低于5%百分位. 在儿童, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)比克罗恩病(Crohn's disease, CD)更常见, 但CD对生长的影响重于UC. 据报道88%的儿童CD在诊断前既存在身高增长速度的下降, 并先于肠道症状的出现(46%), 11%-35%CD患者存在成年身高受损的表现, 相反仅3%-10%UC儿童诊断时伴有生长受损^[8].

1.2 青春期延迟 除生长受损外, 青春期和发育延迟也常见于儿童IBD, 尤其是长期活动性和反复复发性CD患者. 青春期最重要的生理特征是第二性征的发育和青春期生长迸发. 调查研究^[9]显示IBD患者存在明显的青春期延迟. 与2007-2008年国家健康与营养调查结果相比, CD女童的月经初潮延迟1.9年^[10]. 最近一项横断

面研究^[11]表明, 与实际年龄相比, IBD女童骨龄延迟1.3年, 男童为0.7年. 青春期生长障碍更易发生于男孩, 研究估计女童最终身高下降0.48 SD, 男童为1.0 SD^[5], 可能与生长激素(growth hormone, GH)/胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)轴异常相关, CD男童IGF-1和IGF结合蛋白3(insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3)Z分数较女童低, 可能与炎症影响性腺功能相关^[11].

2 IBD生长发育受损的生理学机制

IBD动物实验已证实营养不良、基因多态性、炎症、接触脂多糖与生长受损相关, 而与人类生长受损相关的被证实的仅有营养不良、基因多态性和炎症, 以上因素可能导致GH/IGF-1轴异常和靶器官对GH的抵抗. 研究发现超过50%的IBD儿童存在不同程度的GH分泌异常, 近40%IBD儿童伴有GH抵抗^[12].

2.1 疾病易感基因 与生长受损相关的基因多态性位点包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , *TNF- α*)基因、身高相关性基因、自噬易感性基因和粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)抗体失效相关性*NOD2/CARD15*风险等位基因. 带有174GG基因型[白介素-6(interleukin-6, IL-6)基因多态性]的儿童相对于GC或CC基因型更易表现生长受限和更严重的疾病活动度^[13]. 在儿童CD中, *TNF- α* 基因多态性(238G/A, 863C/A)已被证实与高Z分数和较低的生长受损相关, 且独立于疾病活动度^[14]. Tomer等^[15]提出*NOD2/CARD15*的多态性可能是生长损害发生的决定因素, 但由*NOD2/CARD15*导致的表型特征并没有得到确定^[16]. 最近一项研究^[17]发现*CARD15*基因突变和GM-CSF抗体失效所致的先天性异常与儿童CD线性生长受损和小鼠结肠炎GH抵抗相关. 近年, 一项关于IBD5位点的*OCT1/1*突变的影响分析表明, TC单倍体(*OCTN1*基因, *SLC22A4* C/T, 错义突变, 和*OCTN2*, *SLC22A5*-207G/C, 启动子突变)与低体质量、身高和体质量指数(body mass index, BMI)相关^[18]. Lee等^[19]研究发现身高相关性*dymeclin(DYM)*基因多态性(rs8099594)与儿童CD生长受损高度相关. 在生长受损的CD儿童中, 两个易感性基因: 10q21.1基因间隔区(rs10761659)和ATG16L1(rs10210302)存在轻微过度传输现象. 动物实验发现*DYM*基因突变小鼠

表现为软骨内成骨缺陷^[19]。上述突变基因可能通过促进炎症、抑制骨生成等方式影响生长。

2.2 慢性热量不足 长期慢性热量不足是导致生长受损的一个重要、也是可干预的原因,包括慢性炎症相关厌食症、炎性细胞因子所致摄食量减少、肠道丢失蛋白质、吸收不良、分解代谢增加及药物毒性作用等原因,均可使IBD儿童易患营养不良。既往研究发现生长发育受损的儿童摄入的平均热量是相同年龄身高儿童推荐量的54%^[20],提示IBD患儿存在食欲减退,可能与肠道炎症所产生的细胞因子有关。而结肠炎动物模型也证实了TNF- α 与下丘脑食欲通路存在交联作用^[21]。营养缺乏可影响GH的分泌、增加蛋白酶活性、降低三元复合物的稳定性及减少IGF-1与载体蛋白[胰岛素样生长因子结合蛋白和酸不稳定性亚基(acid-labile subunit, ALS)]的亲合力,从而影响生长。

2.3 促炎因子 单独的营养不良不足以解释IBD患儿生长受损模式。随着研究进展,人们逐渐认识到肠道炎症释放的促炎症细胞因子对生长的直接抑制作用最为重要。GH/IGF-1轴对出生后的正常生长至关重要。由脑垂体产生的GH与肝脏的受体相结合,从而诱导IGF-1在肝脏释放,刺激骨髓软骨细胞有丝分裂,引起线性骨骼的生长。而炎症细胞因子,尤其是TNF- α 、IL-1和IL-6可减少肝脏GH受体数量、干扰信号转导、转录激活因子5b磷酸化和IGF基因转录^[22]。动物实验发现IL-6对生长具有重要影响,IL-6拮抗剂在不影响能量摄入的情况下可促进TNBS结肠炎大鼠的生长^[23]。此外,TNF- α 和IL-1可直接作用于生长板,抑制软骨细胞的增殖、分化和诱导细胞凋亡,对生长发育起负性作用。最近关于儿童CD的横断面研究发现高内毒素与低身高增长速度密切相关,表明暴露于内毒素可造成免疫介导的GH抵抗^[24]。动物实验也进一步表明内毒素和TNF- α 可通过下调组织GH受体表达产生GH抵抗,而抑制循环TNF- α 可促进CD生长^[17]。越来越多的证据表明促炎因子可诱导组织特异性表达细胞因子信号抑制物(suppressors of cytokine signaling, SOCS),后者可下调细胞因子信号^[25]。体外实验发现SOCS2可作为原发性GH受体通路抑制剂,由JAK/STAT通路介导改变长骨长度^[26]。但是,在生长板水平,SOCS蛋白是否能改变组织对促炎细胞因子的敏感性尚不明确。

2.4 糖皮质激素 虽然生物制剂诱导IBD缓解逐渐受到学者追捧,但是糖皮质激素(glucocorticoids,

GC)仍然是中-重度IBD诱导缓解的主力军,特别是在生物治疗时代前,基于GC在IBD药物中的广泛使用的地位,GC是否影响儿童生长受损也是人们关注的问题,就此已经有大量研究,但结果尚有争议。该问题在50年前就引起学者的注意,Blodgett等^[27]首次报道1.5 mg/(kg·d)可的松可能造成儿童生长受损。随后的研究也支持该观点,Markowitz等^[28]和Burnham等^[29]已报道身高与GC暴露持续时间和累积剂量存在正相关关系。但是,另外一些研究^[30]报道却显示GC对生长无影响,除非是高剂量使用。虽然研究结果存在争论,但多数研究显示GC对生长发育有抑制作用。这种抑制作用是多因素的,GC可直接作用于生长板,抑制软骨细胞的增殖和胶原的合成或在生长轴的多个位点抑制正常的线性生长进程,包括GH释放中枢的抑制,肝脏GH受体转录减少,致使IGF-1产生减少及IGF-1在软骨中结合减少。

2.5 青春期延迟 青春期延迟常见于慢性疾病的青少年,多由炎症和营养不良介导。全身促炎细胞因子可能对生殖腺产生负性调节,IL-1 α 或TNF- α 可直接作用于性腺或通过抑制促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)的分泌从而减少性激素的分泌^[8]。Ezri等^[8]动物实验发现,与健康对照组相比,结肠炎组中雌鼠青春期延迟6.2 d,57%♂鼠存在青春期延迟。另外的实验也证实,使用抗炎药物(TNF- α 拮抗剂)可使部分动物青春期正常化^[31]。此外,GC可能是造成发育延迟的另一重要因素。体外实验发现GC可影响卵泡刺激素活性,从而减少雌激素的分泌^[32]。成人研究^[32]也证实GC可能致睾酮缺乏以及可逆性促性腺激素缺乏。

3 儿童IBD生长情况的监测

IBD对最终身高最显著的影响发生于儿童Tanner I 和 II 期,其中早发型CD为影响最终身高的危险因素,独立于疾病部位^[33]。生长受损的儿童实现生长追赶必需发生于青春期前,所以早期诊断对避免生长延迟十分重要。在明确诊断和开始治疗后,应对身高进行定期测量、制表记录、计算身高增长的速率,并记录发病前的身高,以此评估慢性肠道炎症对儿童生长的影响。其中,有标度的壁式测距仪对于准确、可重复测量是必需的。来自内分泌专家的一致意见是在进行身高增长速率计算时,两次间隔时间不短于6 mo^[34]。若对生长速率测量的间隔时间短于6 mo,测量指标应着眼于小腿长度的变化

■ 相关报道

生物制剂的出现,大大提高了儿童IBD生长的干预范围,现已证实青春期早期使用英夫利昔单抗、阿达木单抗可促进生长。

■创新盘点

目前国内缺乏儿童IBD生长发育受损相关的综述, 本文不仅涉及发病机制, 亦涉及治疗方案的选择, 并重点阐述肠内营养、生物制剂的治疗作用。在综合近年来国外相关最新研究的同时, 亦提出了儿童IBD生长发育受损长期监测、治疗中尚存的问题。

和血清胶原代谢标志物水平的测定^[34]。儿童CD线性生长受损与骨骼成熟延迟相关, 儿童CD生长受损治疗指南建议行骨龄评估, 多采用两个参考标准: TW计分法(tanner and white house)和G-P骨龄标准图谱法(greulich and pyle, G&P)^[35]。Walters等^[36]认为骨龄测量应代替实际年龄用于身高Z分数的计算。但目前骨龄测量是否成为儿童CD常规检测项目尚有争议。

4 儿童IBD生长受损的治疗

身材矮小的儿童可能受到同龄人的嘲笑, 这将严重影响到他们的自尊心, 具有较低的生活质量。研究发现, 以低身高Z分数诊断的矮小儿童有较低的生活质量、情绪功能、社会功能和身体形象, 生活质量随着身高Z分数的改善而提高^[37]。正常的成长是治疗成功和总体幸福感的最重要标志之一。促进生长发育最重要的是控制疾病活动度、诱导黏膜愈合和实现最佳青春期迸发。

4.1 营养支持治疗 30年前营养支持治疗首次应用于CD的治疗。在随后的治疗中, 完全肠内营养(exclusive enteral nutrition, EEN)用于活动性CD的诱导缓解且疗效显著, 尤其是儿童CD。儿童开放性试验研究表明, 单独给予EEN后, 内镜下发现黏膜愈合和细胞因子产生减少, 可能通过下调IL-6(IGF-1强抑制剂)而改善生长^[35]。使用EEN治疗14 d后可观察到CRP明显下降, 伴随着IGF-1和IGFBP-3的上升^[35]。已有报道显示, 每隔4 mo进行1 mo的夜间要素饮食, 使肠道周期性休息是维持缓解和促进生长的一种手段^[38]。加拿大一项多中心研究观察到应用周期性肠内营养的患儿67%维持临床缓解, 而接受隔日1次小剂量泼尼松的患儿仅47%维持临床缓解, 接受液体饮食治疗组的儿童线性生长明显提高^[39]。一项关于EEN和GC的Meta分析表明, 二者具有相同的疗效, 但在改善生长方面, EEN明显优于GC^[40]。另外, 在一项回顾性队列研究中, 连续每周给予4-5次夜间鼻胃管喂养, 作为非限制性日间饮食的补充, 同样使疾病静止期延长, 对生长产生有益影响^[41]。要素饮食, 甚至是胃肠外营养均可改善儿童的营养状况, 这些措施可能通过直接抑制炎症活动来促进生长。目前尚无证据表明哪种类型肠内营养(要素/聚合)在诱导缓解中占有优势。EEN作为初始诱导治疗可高效诱导缓解、改进生长模式、促进黏膜愈合、降低复发率、实现更好的疾病控制和低GC暴露率。但目前为

止, 针对EEN对生长的影响仅有短期(6 mo)评估, 长期疗效尚不明确。

4.2 生物制剂 尽管适合的病变部位手术切除仍然是高效诱导缓解和追赶生长的治疗措施, 但手术并非唯一最佳选择方案。生物制剂的出现, 大大提高了儿童IBD生长的干预范围。目前关于英夫利昔单抗治疗儿童IBD的研究表明, 生长的促进最有可能发生于青春期的早期阶段, 这可能是青春期进展所致, 类似于手术切除病变范围^[42]。研究^[43]发现Tanner I-II期CD儿童早期使用英夫利昔单抗可显著改善平均身高Z分数。一项队列研究证实了抗TNF- α 治疗IBD儿童的长期有效性和安全性, 发现治疗效应与低体质量、BMI相关^[44]。回顾性研究也证实IBD患儿接受英夫利昔单抗治疗后体质量上升, 大部分可实现生长追赶^[45]。英夫利昔单抗不仅可以拮抗TNF- α 对软骨细胞的不良作用, 还可升高IGF-1、IGFBP-3水平。此外, 英夫利昔单抗可以延长GC的停用时间, 对生长具有正向的作用。这提示儿童CD的生物治疗可以降低持续性生长受限的发生率, 治疗时间尤为关键。与升阶梯治疗、GC、硫唑嘌呤(azathioprine, AZA)方案相比, 英夫利昔单抗降阶梯治疗对增加体质量具有最佳效应^[46]。与基础治疗相比, 英夫利昔单抗重复输注治疗在增加身高与体质量方面效果更佳^[47]。近来研究^[48]报道阿达木单抗可改善疾病和促进生长。与免疫抑制剂相比, 早期应用抗TNF- α 治疗可达到更佳临床缓解和生长追赶, 但仍需大规模前瞻性研究^[49]。

4.3 糖皮质激素 在世界范围内, GC仍然是儿科IBD急性复发诱导缓解最常用的药物。短期小剂量隔日1次给予泼尼松, 对类固醇依赖的UC患者仍是合理的, 但要严密监控患者的生长速率, 确保其维持在正常水平。活动性CD局限于回肠和/或右半结肠, 且出现中等程度症状的儿童可能对短期应用布地奈德治疗有应答。与传统的泼尼松相比, 可控性回肠释放(controlled ileal release, CIR)布地奈德对全身作用和肾上腺的抑制作用较小。在有效控制肠道炎症的同时, 避免GC对GH/IGF-1轴或骨骼的影响, 促进儿童IBD线性生长是有可能的。CIR被证实对末端回肠型CD有效, 但与传统GC相比, 对生长仍有一定的抑制作用, 可能与肠道炎症未完全控制或直接阻滞作用相关^[2]。选择性糖皮质激素受体调节剂可特异性结合GC受体, 招募共刺激因子和抑制

因子, 发挥选择性免疫抑制作用. 与地塞米松和泼尼松相比, 对软骨形成的不良影响小, 可能成为一种新型的治疗措施^[50].

4.4 免疫抑制剂 免疫抑制剂已广泛用于儿童IBD的治疗, 其中对生长的影响研究较多的是6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine, 6-MP)和AZA. 目前尚无证据表明IBD诊断后早期使用免疫抑制剂能获得更好的生长. 一项关于中-重度CD儿童的多中心研究发现, 以6-MP联合小剂量泼尼松治疗, 尽管可以控制肠道炎症, 但对线性生长的作用不明显^[51]. Fuentes等^[52]回顾性评估高剂量AZA治疗的IBD儿童的生长, 10%儿童诊断时存在生长受损, 随访中36%CD儿童身高Z分数提高. 免疫抑制剂对儿童IBD生长的作用仍需进一步研究.

4.5 激素干预 既往研究^[53]发现, 慢性肾功能不全、囊性纤维化、青少年慢性关节炎、特纳综合征和生长激素缺乏致身材矮小儿童接受GH治疗后, 身高增长速度和身高Z分数都得到了显著地提高. GH用于CD治疗始于20年前, 但结果尚不明确. 一项随机对照试验研究22例IBD儿童, 重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)0.067 mg/(kg·d)治疗6 mo后, 身高增长速度由4.5 cm/年增至10.8 cm/年, 提示rhGH可促进CD儿童的短期线性生长^[54]. 而其他研究^[53-55]发现小剂量rhGH不能促进生长, 可能存在效应-剂量关系. 激素治疗成功与否关键在于治疗时期, 青春期晚期治疗不能促进生长. GH主要由IGF-1介导作用于多种细胞, 间接对生长产生作用. 由于GH/IGF-1轴缺陷可发生在多个水平, 其他形式的生长促进激素如rhIGF-1需要进一步的研究^[56]. TNBS诱导大鼠结肠炎并发性腺功能低下模型证实对性激素治疗有效^[57]. 在青春期极度延迟的男孩中, 应用3-6 mo的睾酮治疗后, 经儿科内分泌医师仔细监测, 发现患儿生长迸发^[31]. 一项关于8例IBD男童的回顾性研究, 表明睾酮治疗可促进IBD男童的生长与青春期进展^[58]. 但是, 辅助激素治疗并非一线治疗, 控制肠道炎症和保证充足的营养才是最重要的.

4.6 外科手术 在UC患儿中, 不应忽视类固醇依赖性和相关的线性生长损害, 结肠切除可控制疾病并使患儿恢复生长. Hill^[42]研究发现青春晚期患儿(Tanner IV和V)表现手术后身高增长速度不增加的现象, 而Tanner I期的患者身高增长速度从1.79 cm/年增至7.18 cm/年. 目前, 普遍认为一旦进入青春期, 生长恢复的机会是非常有限的, 而青春期前的手术干预可有效促进

身高速度和改善疾病活动度. 术后生长与两个因素相关: (1)病变部位的完全切除, 即患者处于完全缓解阶段; (2)患者处于青春期生长迸发前的时期. 新近研究^[59]表明NOD2/CARD15基因突变可显著增加CD儿童手术的风险(39.5% vs 12.8%), 以此识别予早期手术干预可能产生更佳的长期生长结局. 目前手术被推荐为最后的治疗措施, 仅在其他治疗不能诱导缓解时使用.

5 结论

对于IBD儿童和青少年, 常规评估体质量、身高和青春期进程是必要的. 为避免对最终身高造成损害, 生长监测和早期治疗、控制炎症尤为重要. 与成年人患者相比, 儿童和青少年IBD的管理关键在于避免长期应用糖皮质激素治疗、尽量应用肠内营养作为CD的首选治疗. 生物制剂的使用提高了IBD儿童生长的干预范围, 可明显改善IBD儿童的预后. 针对青春期延迟的患儿, 可采用激素治疗. 由于生长可能开始于青春晚期并继续至成年前期, 儿童IBD的治疗管理应由儿科、内分泌等多学科协作, 共同努力.

6 参考文献

- 1 Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, Jenkins H, Taylor CJ, Mian S, Lynn R. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet* 2001; 357: 1093-1094 [PMID: 11297962 DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04309-9]
- 2 Kundhal P, Zachos M, Holmes JL, Griffiths AM. Controlled ileal release budesonide in pediatric Crohn disease: efficacy and effect on growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 75-80 [PMID: 11479412 DOI: 10.1097/00005176-200107000-00013]
- 3 Zeferino AM, Barros Filho AA, Bettiol H, Barbieri MA. Monitoring growth. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79: S23-S32 [DOI: 10.2223/JPED.995]
- 4 Alemzadeh N, Rekers-Mombarg LT, Mearin ML, Wit JM, Lamers CB, van Hogezaand RA. Adult height in patients with early onset of Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 26-29 [PMID: 12077087]
- 5 Griffiths AM, Nguyen P, Smith C, MacMillan JH, Sherman PM. Growth and clinical course of children with Crohn's disease. *Gut* 1993; 34: 939-943 [PMID: 8344582]
- 6 Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95: 1523-1527 [PMID: 3181677]
- 7 Kirschner BS. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990; 366: 98-104; discussion 105 [PMID: 2206013 DOI: 10.1111/j.1651-2227.1990.tb11608.x]
- 8 Ezri J, Marques-Vidal P, Nydegger A. Impact of disease and treatments on growth and puberty of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 85: 308-319 [PMID: 22688404 DOI: 10.1159/000336766]

■应用要点

本文通过总结国外对儿童炎症性肠病生长发育受损的病因和治疗的最新研究报道, 提示了其研究热点和治疗方案优化选择, 为相关的实验研究和临床工作提供了参考.

■名词解释

G-P骨龄标准图谱法: 由Greulich和Pyle发表, 将被评价的X线片与发育程度相近的图谱标准片做整片比较, 直到选择出发育程度最为相似的标准片, 该标准片的骨龄即为被评价儿童的骨龄。TW计分法由Tanner和Whitehouse制订, 包括TW1、TW2和TW3法。

- 9 DeBoer MD, Denson LA. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr* 2013; 163: 17-22 [PMID: 23522861]
- 10 Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, Vittinghoff E. Menarche in pediatric patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 2975-2981 [PMID: 22744430]
- 11 Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, McCracken M, Vittinghoff E. Sex differences in statural growth impairment in Crohn's disease: role of IGF-1. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2318-2325 [PMID: 21287667]
- 12 Wong SC, Smyth A, McNeill E, Galloway PJ, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. The growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children and adolescents with inflammatory bowel disease and growth retardation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 220-228 [PMID: 20184596 DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03799.x]
- 13 Sawczenko A, Azooz O, Paraszczuk J, Idestrom M, Croft NM, Savage MO, Ballinger AB, Sanderson IR. Intestinal inflammation-induced growth retardation acts through IL-6 in rats and depends on the -174 IL-6 G/C polymorphism in children. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 13260-13265 [PMID: 16150725 DOI: 10.1073/pnas.0503589102]
- 14 Levine A, Shamir R, Wine E, Weiss B, Karban A, Shaoul RR, Reif SS, Yakir B, Friedlander M, Kaniel Y, Leshinsky-Silver E. TNF promoter polymorphisms and modulation of growth retardation and disease severity in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1598-1604 [PMID: 15984988]
- 15 Tomer G, Ceballos C, Concepcion E, Benkov KJ. NOD2/CARD15 variants are associated with lower weight at diagnosis in children with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2479-2484 [PMID: 14638352]
- 16 Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2393-2404 [PMID: 15571588]
- 17 D'Mello S, Trauernicht A, Ryan A, Bonkowski E, Willson T, Trapnell BC, Frank SJ, Kugathasan S, Denson LA. Innate dysfunction promotes linear growth failure in pediatric Crohn's disease and growth hormone resistance in murine ileitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 236-245 [PMID: 21337672]
- 18 Russell RK, Drummond HE, Nimmo ER, Anderson NH, Noble CL, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Satsangi J. Analysis of the influence of OCTN1/2 variants within the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1114-1123 [PMID: 16469794 DOI: 10.1136/gut.2005.082107]
- 19 Lee JJ, Essers JB, Kugathasan S, Escher JC, Lettre G, Butler JL, Stephens MC, Ramoni MF, Grand RJ, Hirschhorn J. Association of linear growth impairment in pediatric Crohn's disease and a known height locus: a pilot study. *Ann Hum Genet* 2010; 74: 489-497 [PMID: 20846217 DOI: 10.1111/j.1469-1809.2010.00606.x]
- 20 Kelts DG, Grand RJ, Shen G, Watkins JB, Werlin SL, Boehme C. Nutritional basis of growth failure in children and adolescents with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 720-727 [PMID: 105960]
- 21 Ballinger A, El-Haj T, Perrett D, Turvill J, Obeid O, Dryden S, Williams G, Farthing MJ. The role of medial hypothalamic serotonin in the suppression of feeding in a rat model of colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: 544-553 [PMID: 10702205 DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70260-5]
- 22 Thissen JP. How proinflammatory cytokines may impair growth and cause muscle wasting. *Horm Res* 2007; 67(Suppl 1): 64-70 [DOI: 10.1159/000097555]
- 23 Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, Poole S, Farthing MJ. Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut* 2000; 46: 694-700 [PMID: 10764714 DOI: 10.1136/gut.46.5.695]
- 24 Pasternak BA, D'Mello S, Jurickova II, Han X, Willson T, Flick L, Petiniot L, Uozumi N, Divanovic S, Traurnicht A, Bonkowski E, Kugathasan S, Karp CL, Denson LA. Lipopolysaccharide exposure is linked to activation of the acute phase response and growth failure in pediatric Crohn's disease and murine colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 856-869 [PMID: 19924809]
- 25 Ahmed SF, Farquharson C. The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. *J Endocrinol* 2010; 206: 249-259 [PMID: 20631046]
- 26 Pass C, MacRae VE, Huesa C, Faisal Ahmed S, Farquharson C. SOCS2 is the critical regulator of GH action in murine growth plate chondrogenesis. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 1055-1066 [PMID: 22228213 DOI: 10.1002/jbmr.1544]
- 27 Blodgett FM, Burgin L, Iezzoni D, Gribetz D, Talbot NB. Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *N Engl J Med* 1956; 254: 636-641 [PMID: 13309649 DOI: 10.1056/NEJM195604052541402]
- 28 Markowitz J, Grancher K, Rosa J, Aiges H, Daum F. Growth failure in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 16: 373-380 [PMID: 8315544 DOI: 10.1097/00005176-199305000-00005]
- 29 Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster B, Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1961-1968 [PMID: 15537438 DOI: 10.1359/jbmr.040908]
- 30 Motil KJ, Grand RJ, Davis-Kraft L, Ferlic LL, Smith EO. Growth failure in children with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Gastroenterology* 1993; 105: 681-691 [PMID: 8359640]
- 31 Deboer MD, Steinman J, Li Y. Partial normalization of pubertal timing in female mice with DSS colitis treated with anti-TNF- α antibody. *J Gastroenterol* 2012; 47: 647-654 [PMID: 22322660 DOI: 10.1007/s00535-012-0542-y]
- 32 Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child* 2002; 87: 93-96 [PMID: 12138051 DOI: 10.1136/ad.87.2.93]
- 33 Herzog D, Fournier N, Buehr P, Koller R, Rueger V, Heyland K, Nydegger A, Spalinger J, Schibli S,

- Braegger C. Early-onset Crohn's disease is a risk factor for smaller final height. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1234-1239 [PMID: 25089544 DOI: 10.1097/MEG.000000000000169]
- 34 Griffiths AM, Otley AR, Hyams J, Quiros AR, Grand RJ, Bousvaros A, Feagan BG, Ferry GR. A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 185-196 [PMID: 15677913]
- 35 Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 839-849 [PMID: 18266237 DOI: 10.1002/ibd.20378]
- 36 Walters TD. IBD: Is measuring bone age in children with Crohn's disease useful? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 620-622 [PMID: 23007476 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.181]
- 37 Hill R, Lewindon P, Muir R, Grangé I, Connor F, Ee L, Withers G, Cleghorn G, Davies P. Quality of life in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 35-40 [PMID: 20410845 DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181c2c0ef]
- 38 Belli DC, Seidman E, Bouthillier L, Weber AM, Roy CC, Pletincx M, Beaulieu M, Morin CL. Chronic intermittent elemental diet improves growth failure in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 94: 603-610 [PMID: 3123302]
- 39 Seidman E, Jones A, Issenman R. Cyclical exclusive enteral nutrition versus alternate day prednisone in maintaining remission of pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastro Nutr* 1996; 23: A344
- 40 Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, Baird AE. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 8-15 [PMID: 10896064]
- 41 Wilschanski M, Sherman P, Pencharz P, Davis L, Corey M, Griffiths A. Supplementary enteral nutrition maintains remission in paediatric Crohn's disease. *Gut* 1996; 38: 543-548 [PMID: 8707085]
- 42 Hill RJ. Update on nutritional status, body composition and growth in paediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3191-3197 [PMID: 24696604 DOI: 10.3748/wjg.v20.i12.3191]
- 43 Church PC, Guan J, Walters TD, Frost K, Assa A, Muise AM, Griffiths AM. Infliximab maintains durable response and facilitates catch-up growth in luminal pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 1177-1186 [PMID: 24865777]
- 44 Assa A, Hartman C, Weiss B, Broide E, Rosenbach Y, Zevit N, Bujanover Y, Shamir R. Long-term outcome of tumor necrosis factor alpha antagonist's treatment in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: 369-376 [PMID: 22483567 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.03.006]
- 45 Pichler J, Hanslik A, Huber WD, Aufricht C, Bidmon-Fliegenschnee B. Paediatric patients with inflammatory bowel disease who received infliximab experienced improved growth and bone health. *Acta Paediatr* 2014; 103: e69-e75 [PMID: 24237381 DOI: 10.1111/apa.12448]
- 46 Agarwal J. Effect of infliximab top-down therapy on weight gain in pediatric Crohn's disease. *Indian Pediatr* 2013; 50: 615-616 [PMID: 23942412]
- 47 Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, Bosco S, Cucchiara S. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 342-347 [PMID: 15191204 DOI: 10.1016/j.dld.2003.12.014]
- 48 Malik S, Ahmed SF, Wilson ML, Shah N, Loganathan S, Naik S, Bourke B, Thomas A, Akobeng AK, Fagbemi A, Wilson DC, Russell RK. The effects of anti-TNF- α treatment with adalimumab on growth in children with Crohn's disease (CD). *J Crohns Colitis* 2012; 6: 337-344 [PMID: 22405171]
- 49 Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, Baldassano R, Crandall W, Rosh J, Pfefferkorn M, Otley A, Heyman MB, LeLeiko N, Baker S, Guthery SL, Evans J, Ziring D, Kellermayer R, Stephens M, Mack D, Oliva-Hemker M, Patel AS, Kirschner B, Moulton D, Cohen S, Kim S, Liu C, Essers J, Kugathasan S, Hyams JS. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- α vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 383-391 [PMID: 24162032]
- 50 Rosen J, Miner JN. The search for safer glucocorticoid receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 452-464 [PMID: 15814846 DOI: 10.1210/er.2005-0002]
- 51 Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902 [PMID: 11040176]
- 52 Fuentes D, Torrente F, Keady S, Thirrupathy K, Thomson MA, Walker-Smith JA, Murch SH, Heuschkel RB. High-dose azathioprine in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 913-921 [PMID: 12656694 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01540.x]
- 53 Calenda KA, Schornagel IL, Sadeghi-Nejad A, Grand RJ. Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 435-441 [PMID: 15867582]
- 54 Wong SC, Kumar P, Galloway PJ, Blair JC, Didi M, Dalzell AM, Hassan K, McGrogan P, Ahmed SF. 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74: 599-607 [PMID: 21470283]
- 55 Wong SC, Hassan K, McGrogan P, Weaver LT, Ahmed SF. The effects of recombinant human growth hormone on linear growth in children with Crohn's disease and short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1315-1324 [PMID: 18341091 DOI: 10.1515/JPEM.2007.20.12.1315]
- 56 Savage MO, Camacho-Hübner C, Dunger DB. Therapeutic applications of the insulin-like growth factors. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 301-308 [PMID: 15231299 DOI: 10.1016/j.ghir.2004.04.001]
- 57 Azooz OG, Farthing MJ, Savage MO, Ballinger AB. Delayed puberty and response to testosterone in a rat model of colitis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1483-R1491 [PMID: 11641119]
- 58 Mason A, Wong SC, McGrogan P, Ahmed SF. Effect of testosterone therapy for delayed growth and puberty in boys with inflammatory bowel disease. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 8-13 [PMID: 20664179 DOI: 10.1159/000315902]

同行评价

本文综述了儿童炎症性肠病生长发育受损病因和治疗的最新研究进展, 内容新颖, 能体现此疾病的研究现状, 有一定的临床指导意义。

- 59 Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset M, Mahdi G, Satsangi J. Genotype-phenotype analysis in childhood-onset

Crohn's disease: NOD2/CARD15 variants consistently predict phenotypic characteristics of severe disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 955-964 [PMID: 16239840]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》出版流程

本刊讯 《世界华人消化杂志》[ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569]是一份同行评议性和开放获取(open access, OA)的旬刊, 每月8、18、28号按时出版. 具体出版流程介绍如下:

第一步 作者提交稿件: 作者在线提交稿件(<http://www.baishideng.com/wcjd/ch/index.aspx>), 提交稿件中出现问题可以发送E-mail至submission@wjgnet.com咨询, 编务将在1个工作日内回复.

第二步 审稿: 送审编辑对所有来稿进行课题查新, 并进行学术不端检测, 对不能通过预审的稿件直接退稿, 通过预审的稿件送交同行评议专家进行评议. 编辑部主任每周组织定稿会, 评估审稿人意见, 对评审意见较高, 文章达到本刊发表要求的稿件送交总编辑签发拟接受, 对不能达到本刊发表要求的稿件退稿.

第三步 编辑、修改稿件: 科学编辑严格根据编辑规范要求编辑文章, 包括全文格式、题目、摘要、图表科学性和参考文献; 同时给出退修意见送作者修改. 作者修改稿件中遇到问题可以发送E-mail至责任科学编辑, 责任科学编辑在1个工作日内回复. 为保证文章审稿意见公平公正, 本刊对每一篇文章均增加该篇文章的同行评议者和同行评论, 同时配有背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点和名词解释, 供非专业人士阅读了解该领域的最新科研成果.

第四步 录用稿件: 作者将稿件修回后, 编辑部主任组织第2次定稿会, 评估作者修回稿件质量. 对修改不合格的稿件通知作者重修或退稿, 对修改合格的稿件送总编辑终审, 合格后发正式录用通知. 稿件正式录用后, 编务通知作者缴纳出版费, 出版费缴纳后编辑部安排生产, 并挂号将缴费发票寄出.

第五步 排版制作: 电子编辑对稿件基本情况进行审核, 核对无误后, 进行稿件排版及校对、图片制作及参考文献核对. 彩色图片保证放大400%依然清晰; 中文参考文献查找全文, 核对作者、题目、期刊名、卷期及页码, 英文参考文献根据本杂志社自主研发的“参考文献检测系统”进行检测, 确保作者、题目、期刊名、卷期及页码准确无误. 排版完成后, 电子编辑进行黑马校对, 消灭错别字及语句错误.

第六步 组版: 本期责任电子编辑负责组版, 对每篇稿件图片校对及进行质量控制, 校对封面、目次、正文页码和书眉, 修改作者的意见, 电子编辑进行三校. 责任科学编辑制作整期中英文摘要, 并将英文摘要送交英文编辑进一步润色. 责任电子编辑再将整期进行二次黑马校对. 责任科学编辑审读本期的内容包括封面、目次、正文、表格和图片, 并负责核对作者、语言编辑和语言审校编辑的清样, 负责本期科学新闻稿的编辑.

第七步 印刷、发行: 编辑部主任和主编审核清样, 责任电子编辑通知胶片厂制作胶片, 责任科学编辑、电子编辑核对胶片无误送交印刷厂进行印刷. 责任电子编辑制作ASP、PDF、XML等文件. 编务配合档案管理员邮寄杂志.

第八步 入库: 责任电子编辑入库, 责任科学编辑审核, 包括原始文章、原始清样、制作文件等.

《世界华人消化杂志》从收稿到发行每一步都经过严格审查, 保证每篇文章高质量出版, 是消化病学专业人士发表学术论文首选的学术期刊之一. 为保证作者研究成果及时公布, 《世界华人消化杂志》保证每篇文章四月内完成. (《世界华人消化杂志》编辑部)