

论著·临床研究

重组人生长激素治疗对特发性矮小儿童的糖脂代谢及甲状腺功能的影响

郑方圆 王雪梅 王新利

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 探讨重组人生长激素(r-hGH)对特发性矮小(ISS)儿童的糖、脂代谢及甲状腺功能的影响。**方法** 选取2009年1月至2013年1月应用r-hGH治疗并定期随访的ISS儿童47例, 年龄为 10 ± 3 岁, 治疗期限为3~24个月, 随访间隔为每3个月1次, 检测治疗后0~1年及治疗后1~2年时的空腹血糖、胰岛素、血脂、甲状腺功能等指标的变化。**结果** r-hGH治疗后, 患儿空腹血糖、胰岛素水平、胰岛素敏感指数、空腹血糖/胰岛素比值(FGIR)与治疗前比较差异无统计学意义, 但FGIR有下降趋势; FGIR<7(提示胰岛素抵抗)的患儿治疗前为13%(6/47), 治疗后1~2年为18%(4/22)。治疗后动脉粥样硬化指数较前下降, 而总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平及BMI与治疗前比较差异无统计学意义。治疗前后甲状腺功能无明显变化。**结论** r-hGH治疗ISS儿童是安全可靠的, 可改善脂代谢, 对甲状腺功能、空腹血糖、胰岛素水平无明显影响, 但有胰岛素敏感性降低的可能。[中国当代儿科杂志, 2014, 16(12): 1236-1240]

[关键词] 重组人生长激素; 特发性矮小; 糖代谢; 脂代谢; 甲状腺功能; 儿童

Effects of r-hGH replacement therapy on glucose and lipid metabolism and thyroid function in children with idiopathic short stature

ZHENG Fang-Yuan, WANG Xue-Mei, WANG Xin-Li. Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Wang X-M, Email: xuemeiw7886@sohu.com)

Abstract: Objective To study the effects of recombinant human growth hormone (r-hGH) replacement therapy on glucose and lipid metabolism and thyroid function in children with idiopathic short stature (ISS). **Methods** Forty-seven ISS children with a mean age of 10 ± 3 years treated between January 2009 and January 2013 were enrolled. All children underwent r-hGH replacement therapy for 3-24 months and were followed up once every 3 months. Fasting blood glucose (FBG), insulin (INS), blood lipids and thyroid function were measured before treatment and after 0-1 and 1-2 years of treatment. **Results** After treatment with r-hGH, there were no significant changes in FBG, INS, insulin sensitivity index (ISI), and FBG/INS ratio (FGIR), but the FGIR showed a declining trend. The percentage of patients with FGIR<7 (a marker of insulin resistance) was 13% before treatment compared to 18% 1-2 years after treatment. The atherosclerosis index decreased after r-hGH treatment, but there were no significant changes in total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol and BMI. Furthermore, no significant change in thyroid function was observed after r-hGH therapy. **Conclusions** r-hGH therapy can improve lipid metabolism, without significant impacts on thyroid function, FBG and INS. It seems to be a safe and reliable therapy for children with ISS. However, this therapy possibly reduces insulin sensitivity.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(12): 1236-1240]

Key words: Recombinant human growth hormone; Idiopathic short stature; Glucose metabolism; Lipid metabolism; Thyroid function; Child

[收稿日期] 2014-05-23; [接受日期] 2014-07-10

[作者简介] 郑方圆, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 王雪梅, 女, 教授。

特发性矮小 (idiopathic short stature, ISS) 一般是指个体身高低于同年龄、同性别、同种族儿童身高的平均值 2 SD 以上, 无全身性、内分泌、营养性疾病或染色体异常的状况, 且生长激素 (GH) 水平正常^[1]。2003 年 7 月美国食品与药品管理局 (FDA) 正式批准 r-hGH 用于 ISS 的治疗^[2]。r-hGH 用于 ISS 治疗理论上除可改善矮小儿童的骨代谢、加快生长速度、增加终身高外, 也可能引起一些风险, 如糖耐量受损、心血管改变、甘油三酯和胆固醇改变、甲状腺功能减退等。对 r-hGH 的药物的促生长作用, 目前国内外医师积累了丰富的经验, 但对于其不良反应的研究尚不多。针对 ISS 儿童应用 r-GH 治疗后是否会影响糖代谢、脂代谢、甲状腺功能以及存在怎样的变化趋势, 本研究通过分析在北京大学第三医院儿科矮小门诊就诊并规律应用 r-hGH 治疗、定期随诊的 ISS 儿童的临床资料, 观察 r-hGH 对患儿糖、脂代谢及甲状腺功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为 2009 年 1 月至 2013 年 1 月北京大学第三医院儿科矮小门诊治疗的 ISS 儿童 47 例 (男 26 例, 女 21 例), 年龄 3.5~15 岁, 平均 10 ± 3 岁, 其中 12 岁以下儿童 31 例, 12~15 岁儿童 16 例。入选标准: 身高低于同年龄、同性别正常群体平均值 2 SD 以上, 无全身性、内分泌、营养性疾病或染色体异常的状况, 且胰岛素或心得安运动两项药物激发试验后至少有 1 项 GH 峰值 ≥ 10 ng/mL 者。

1.2 治疗方法及随访指标

本研究采用前瞻性研究, r-hGH 治疗前对患儿进行常规内科检查, 测量身高、体重, 计算体重指数 (BMI); 查血尿便常规、微量元素、肝肾功能、血脂、甲状腺功能、空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、骨龄、脑垂体 MRI 检查; 女童需完善血染色体检查、妇科 B 超; 完善胰岛素激发试验和心得安运动激发试验; 询问出生史、既往史、生长发育史、父母身高及青春期发育史、遗传病史、饮食情况; 评估儿童的营养状况及生长发育水平。根据以上病史、体

检及化验检查结果除外各种全身器质性疾病、遗传代谢病及内分泌疾病、颅内肿瘤、小于胎龄儿、营养缺乏等, 考虑诊断为 ISS。并除外骨骺闭合等 r-hGH 治疗的禁忌症, 经家长知情同意后使用 r-hGH 治疗。按照美国食品与药品管理局 (FDA) 批准 r-hGH 用于 ISS 的治疗剂量, 使用的 r-hGH 为金磊赛增水剂, 30 IU/支 (长春金赛药业有限责任公司生产), 青春期前儿童剂量为 $0.12 \sim 0.15$ IU/(kg·d), 青春期儿童为 $0.15 \sim 0.17$ IU/(kg·d), 每晚睡前皮下注射, 注射部位为脐周、大腿外侧及上臂外侧。治疗疗程为 3~24 个月, 每 3 个月门诊随诊 1 次。询问患儿有无注射部位红肿不适, 有无怕冷、反应迟钝、精神抑郁、表情淡漠、皮肤干燥、发凉、粗糙脱屑、颜面水肿等甲状腺功能减低的表现。治疗前及随访期间均由同一人、同一仪器测量儿童身高、体重, 并于治疗后第 3、6、9、12、15、18 及 24 个月分别取空腹静脉血标本进行 IGF-1、血糖 (GLU)、胰岛素 (INS)、血脂、甲状腺功能及肝肾功能、血常规的检测。

1.3 评价糖代谢的指标

(1) 空腹 GLU 和 INS 水平。

(2) 胰岛素敏感指数 (ISI): 用 HOMA 法计算, $ISI = 1 / (GLU \times INS)$ 。

(3) 空腹 GLU/INS 比值 (FGIR): 先将目前 GLU (mmol/L) 转换为旧制单位 mg/dL ($1 \text{ mmol/L} = 18 \text{ mg/dL}$), 然后再进行 FGIR 的计算, 并计算 $FGIR < 7$ 的比例。

(4) 高血糖症为空腹 $GLU \geq 7.0$ mmol/L; 高胰岛素血症为血浆 $INS > 15$ mU/L^[3], 比较治疗前后所占比例。

1.4 评价脂代谢的指标

(1) 总胆固醇 (T-CHO)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平。

(2) 动脉粥样硬化指数 (AI) = $(T-CHO - HDL-C) / HDL-C$ 。

1.5 评价甲状腺功能的指标

(1) 应用化学发光免疫分析法测定 TSH、FT3、FT4 水平, 计算 FT3/FT4 比值。我院所采用的 TSH、FT4 的正常值分别为 $0.35 \sim 5.50$ μ U/mL、 $0.89 \sim 1.80$ ng/dL。

(2) 临床甲减及亚临床甲减: 符合以下情况

定义为亚临床甲减：血清 TSH $>5.50 \mu\text{U/mL}$ ，FT4 正常范围，无甲减临床表现。符合以下情况定义为临床甲减：TSH $<0.35 \mu\text{U/mL}$ 或 TSH $>5.50 \mu\text{U/mL}$ ；FT4 $<0.89 \text{ ng/dL}$ ；伴有或不伴怕冷、反应迟钝、精神抑郁、表情淡漠、皮肤干燥、发凉、粗糙脱屑、颜面水肿等临床表现。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与统计学分析。对治疗前后的各项指标进行自身对照比较。正态分布的计量数据用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多个组的比较采用方差分析，治疗后 0~1 年、治疗后 1~2 年的数据分别与治疗前的数据比较时应用 LSD 检验；不满足正态性分布的计量数据用中位数（范围）表示，治疗前后比较采用两个相关样本非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

47 例 r-hGH 治疗的 ISS 儿童中，44 例于治疗后 0~1 年内，22 例于治疗后 1~2 年内有至少 1 次复查并完善相关测量及实验室检查。

2.1 治疗前后糖代谢指标的变化

治疗后 0~1 年患儿空腹 GLU 水平与治疗前比较差异无统计学意义 ($P=0.163$)；治疗后 1~2 年患儿 GLU 水平与治疗前比较差异亦无统计学意义 ($P=0.872$)（表 1）。

治疗后 0~1 年及 1~2 年患儿血清 INS、ISI 和 FGIR 水平与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)（表 2~3）。

治疗过程中有 1 例儿童的空腹 GLU 治疗 6 个月时由治疗前的 5.3 mmol/L 升至 8.0 mmol/L ，1 周后复查 GLU 降至 4.7 mmol/L 。治疗前无高胰岛素血症的发生，治疗后 0~1 年高胰岛素血症的发生率为 2%（1/44），治疗后 1~2 年为 9%（2/22）。

FGIR <7 （提示胰岛素抵抗）的患儿在治疗前为 13%（6/47），治疗后 0~1 年为 11%（5/44），治疗后 1~2 年为 18%（4/22）。

2.2 治疗前后脂代谢情况的比较

治疗后 0~1 年及 1~2 年患儿 T-CHO、TG、

HDL-C、LDL-C 水平以及 BMI 与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后的 AI 逐渐下降，治疗后 0~1 年与治疗前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后 1~2 年与治疗前比较差异有统计学意义 ($Z=2.223$, $P=0.026$)（表 4）。

2.3 治疗前后甲状腺激素代谢的变化

治疗后 0~1 年及 1~2 年患儿 TSH、FT3、FT4、FT3/FT4 比值与治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 5。

r-hGH 治疗过程中，未见患儿出现甲减的症状和体征，无 FT4 $<0.89 \text{ ng/dL}$ 的病例。治疗后共有 3 例 TSH $>5.5 \mu\text{U/mL}$ ，诊断为亚临床甲减，均无甲状腺疾病家族史，经过优甲乐治疗后亚临床甲减被控制，未再出现反复。

表 1 治疗前后空腹 GLU 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	GLU(mmol/L)
治疗前	47	4.8 ± 0.3
治疗后 0~1 年	44	4.9 ± 0.6
治疗后 1~2 年	22	4.8 ± 0.3
F 值		1.288
P 值		>0.05

表 2 治疗后 0~1 年 INS、ISI、FGIR 与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	INS(miu/mL)	ISI	FGIR
治疗前	44	4.8 ± 4.3	0.07 ± 0.04	30 ± 15
治疗后 0~1 年	44	4.4 ± 2.9	0.07 ± 0.03	29 ± 15
t 值		0.638	1.117	0.479
P 值		0.527	0.270	0.634

注：INS：胰岛素；ISI：胰岛素敏感指数；FGIR：空腹血糖/胰岛素比值。

表 3 治疗后 1~2 年 INS、ISI、FGIR 与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	INS(miu/mL)	ISI	FGIR
治疗前	22	6.0 ± 5.0	0.06 ± 0.04	27 ± 18
治疗后 1~2 年	22	6.5 ± 5.8	0.06 ± 0.04	24 ± 15
t 值		0.357	0.292	0.699
P 值		0.725	0.773	0.492

注：INS：胰岛素；ISI：胰岛素敏感指数；FGIR：空腹血糖/胰岛素比值。

表 4 治疗前后 T-CHO、TG、HDL-C、LDL-C、AI、BMI 的变化 [中位数(范围)]

时间	例数	T-CHO (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	AI
治疗前	47	4.35(2.42~5.63)	1.78(0.42~3.34)	1.40(0.56~1.94)	2.45(1.12~3.90)	2.26(0.70~4.15)
治疗后 0~1 年	44	4.02(2.40~6.02)	0.93(0.36~3.04)	1.47(0.97~2.23)	2.24(1.06~4.03)	1.89(0.81~3.24)
治疗后 1~2 年	22	4.08(2.40~5.56)	0.90(0.40~1.69)	1.38(0.95~1.98)	2.21(1.03~3.50)	1.74(0.88~3.27) ^a

注: a 示与治疗前比较, $P < 0.05$ 。T-CHO: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白; LDL-C: 低密度脂蛋白; AI: 动脉粥样硬化指数。

表 5 治疗前后 TSH、FT3、FT4、FT3/FT4 比值的变化 [中位数(范围)]

时间	例数	TSH(μU/mL)	FT3(pg/mL)	FT4(ng/dL)	FT3/FT4
治疗前	47	2.47(0.75~6.70)	3.88(1.28~6.66)	1.27(0.91~4.04)	3.10(0.31~5.04)
治疗后 0~1 年	44	2.29(1.04~6.54)	4.06(1.23~6.04)	1.23(0.92~4.11)	3.34(0.30~4.42)
治疗后 1~2 年	22	2.13(0.36~5.31)	4.01(3.50~4.90)	1.25(0.72~1.75)	3.23(2.10~4.86)

3 讨论

目前临床应用的 r-hGH 系基因表达技术合成的, 氨基酸含量、序列及蛋白质空间结构与人垂体 GH 完全一致, 其生物效能与 GH 有极大的一致性^[4]。因 GH 生理作用广泛^[5], 故应用 r-hGH 可促进骨骼的线性生长, 同时对糖、脂代谢、甲状腺功能可能有一定的影响。本研究显示 r-hGH 临床治疗 ISS 儿童是安全可靠的, 可改善脂代谢, 对甲状腺功能无明显影响, 无明显 GLU、INS 水平的变化, 但要预防胰岛素敏感性降低的可能。

r-hGH 可通过肝脏、脂肪组织、肌肉组织对糖代谢发挥调节作用, 长期应用可抑制糖吸收, 刺激脂肪分解, 抑制糖转换为其他物质, 出现 GLU 浓度升高^[6]。本研究中 ISS 儿童应用 r-hGH 治疗后空腹 GLU 水平与治疗前相比无显著变化, 与 Burgert 等^[7]报道一致。由 Quigley 等^[8]研究应用 r-hGH 治疗的 275 例 ISS 儿童中, 2 例发生轻度糖代谢紊乱 (0.7%), 停止 r-hGH 治疗后, 很快恢复正常。辉瑞国际生长数据库提供的研究结果, 在应用 r-hGH 治疗的 23333 人中, 85 例 (0.36%) 出现糖代谢异常^[9]。本研究中治疗后 6 个月时出现 1 例一过性高血糖症, 分析原因可能为儿童在检查前的一段时间内摄入较多含糖类食物造成机体短时间内糖负荷过重, 经过调整饮食后血糖很快降至正常。研究发现长期应用 r-hGH 可能引起胰岛素敏感性下降, 出现胰岛素抵抗^[6]。其机制可能为 r-hGH 诱导产生信号传导抑制蛋白, 而其中的信号传导抑制蛋白 -1 和信号传导抑制蛋白 -3 可能会导致胰岛素抵抗及胰岛素信号肽下调^[10]。本研究对

治疗前后的血清 INS 水平、ISI 变化进行比较, 差异均无统计学意义, 但治疗后 FGIR 有下降趋势, 与 Burgert 等^[7]的试验结果相一致; 且治疗后 1~2 年 FGIR < 7 (提示胰岛素抵抗) 的患儿百分比较治疗前增加 (18% vs 13%); 另外, 本研究中高胰岛素血症的发生率有随着治疗时间的延长逐渐升高的趋势。因此, 虽然 r-hGH 治疗 ISS 儿童在治疗后的空腹 GLU、INS 水平未出现变化, 但反映胰岛素抵抗的指标 FGIR 出现逐渐下降趋势, 因此在应用 r-hGH 治疗 ISS 儿童时需注意监测糖代谢指标的变化, 而且不仅只关注 GLU 和 INS 的水平, 更要进行 ISI 和 FGIR 的计算才能更早地发现糖代谢异常, 特别是对于有糖尿病家族史的患者, 需更加密切地监测 GLU 及 INS 水平, 观察 ISI 和 FGIR 的变化^[11]。

r-hGH 治疗可通过诱导肝细胞、肌细胞产生的 GH 介质, 对调节血脂起间接作用, 也可通过作用于靶细胞产生生理效应进而产生直接效应^[12]。动物实验发现 r-hGH 能够有效地降低高胆固醇饮食条件下 TG、LDL-C 水平, 以及抑制冠状动脉粥样硬化的发生。机制可能为 GH 使肝脏 LDL 受体 mRNA 表达上调, 从而使肝脏摄取 LDL 的能力提高, 加速血脂代谢, 使 LDL 生成率下降、消除增加, 达到降血脂的作用, 进而进一步降低动脉粥样硬化的发生^[13]。Hannon 等^[14]报道, 对 ISS 儿童进行 r-hGH 治疗后, T-CHO、LDL 均有下降, 且差异有统计学意义, HDL、TG 无明显变化。本研究结果显示治疗后的 T-CHO、TG、LDL-C 水平均较治疗前下降, 且呈逐渐下降趋势, 但差异无统计学意义; HDL-C 水平有所升高, 差异无统计学意义; AI 较

前下降,且在治疗后1~2年时差异有统计学意义。以上结果表明r-hGH治疗可改善ISS儿童的脂代谢,对动脉粥样硬化形成具有保护作用。

当给予ISS儿童外源性r-hGH治疗后,其体内GH水平升高并刺激下丘脑生长抑素分泌,进而抑制基础及促甲状腺素释放激素(thyrotropin-releasing hormone, TRH)刺激后的TSH分泌,导致甲状腺功能减低。此外, GH能促使甲状腺外T4向T3转化,导致T4水平下降^[11]。本研究r-hGH治疗的ISS儿童中,未出现甲减的症状和体征,无FT4、TSH低于正常值的病例,在治疗后共有3例诊断为亚临床甲减。

曾有美国学者对105名ISS儿童给予r-hGH治疗,TT4、T3均有下降,但是FT4和TSH均无变化^[8]。本研究应用r-hGH治疗后,ISS儿童虽有TSH水平逐渐下降、FT3水平及FT3/FT4比值先升高后下降、FT4水平先下降后上升,但差异均无统计学意义。出现FT3水平及FT3/FT4比值先升高后下降、FT4水平先下降后上升,分析可能原因为:当给予外源性r-hGH治疗后,体内GH水平升高并刺激下丘脑分泌生长抑素,导致垂体对下丘脑释放的TRH反应迟钝,TSH的分泌受到抑制。外源性GH治疗使得T4的利用和转换增加,TSH的储备功能不足,使T4合成下降,导致血清T4水平下降^[15]。同时可能与r-hGH增加5-脱碘酶活性,使T4在外周组织脱碘转化为T3有关。因此,r-hGH治疗可能影响甲状腺激素的代谢,因此治疗前应全面评价甲状腺功能,以发现甲状腺激素分泌降低现象。如已经开始治疗需要根据甲状腺功能检测结果调整r-hGH剂量,必要时补充甲状腺素及调整r-hGH用量。国外有文献建议在甲状腺素替代治疗的儿童中,r-hGH用量需要调整^[11]。

综上,国际多中心研究机构通过对多年r-hGH临床应用的观察证实,长期应用r-hGH治疗ISS可提高最终身高,且r-hGH是相对安全的药物,此已成为大多数临床医师的共识。但在治疗过程中需按时复查,有必要对怀疑有糖尿病及甲减发病倾向的个体在接受r-hGH治疗时定期进行血生化检测,对于可能出现的不良反应及时纠正,保证药物发挥正常的作用及药物治疗的安全性。

[参考文献]

- [1] 颜纯,王慕逖. 小儿内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2006: 91-132.
- [2] Kemp SF, Frindik JP. Emerging options in growth hormone therapy: an update[J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5(1): 411-419.
- [3] 肖靖,田慧,李春霖,等. 高胰岛素血症与正常胰岛素血症糖耐量低减人群转归差异的探讨[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(4): 299-303.
- [4] Frindik JP, Kemp SF. Managing idiopathic short stature: role of somatropin (rDNA origin) for injection[J]. Biologics, 2010, 4(1): 147-155.
- [5] Harvey S. Extrapituitary growth hormone[J]. Endocrine, 2010, 38(3): 335-359.
- [6] Gotheerstrom G, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS, et al. The effects of five-year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(1): 105-113.
- [7] Burgert TS, Vuguin PM, Dimartino-Nardi J, et al. Assessing insulin resistance: application of a fasting glucose to insulin ratio in growth hormone-treated children[J]. Horm Res, 2002, 57(1-2): 37-42.
- [8] Quigley CA, Gill AM, Crowe BJ, et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(9): 5188-5196.
- [9] Cutfield WS, Wilton P, Bennmarker H, et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment[J]. Lancet, 2000, 355(9204): 610-613.
- [10] Lebrun P, Van Obberghen E. SOCS proteins causing trouble in insulin action[J]. Acta Physiol (Oxf), 2008, 192(1): 29-36.
- [11] Ho KK. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(6): 695-700.
- [12] Louveau I, Gondret F. Regulation of development and metabolism of adipose tissue by growth hormone and the insulin-like growth factor system[J]. Domest Anim Endocrinol, 2004, 27(3): 241-255.
- [13] 傅春江,何作云,王旭开,等. 重组生长激素对兔冠状动脉粥样硬化的影响[J]. 重庆医学, 2008, 37(6): 572-573.
- [14] Hannon TS, Danadian K, Suprasongsin C, et al. Growth hormone treatment in adolescent males with idiopathic short stature: changes in body composition, protein, fat, and glucose metabolism[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(8): 3033-3039.
- [15] Seminara S, Stagi S, Candura L, et al. Changes of thyroid function during long-term hGH therapy in GHD children. a possible relationship with catch-up growth?[J]. Horm Metab Res, 2005, 37(12): 751-756.

(本文编辑: 邓芳明)