

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.03.012

论著·临床研究

不同剂量重组人生长激素治疗小于胎龄儿矮小症的疗效分析

且迪 杨凡

(四川大学华西第二医院儿科, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 研究不同剂量重组人生长激素(rhGH)治疗小于胎龄儿(SGA)矮小症的效果和安全性。**方法** 收集SGA矮小症患者37例,并根据使用剂量分为2组:小剂量(每日0.1~0.15 IU/kg)rhGH治疗组和大剂量rhGH治疗组(每日0.16~0.2 IU/kg),比较两组患儿治疗后3、6、9、12及24个月时身高标准差的增加值(Δ HtSDS)、生长速率(HV)、血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平及空腹血糖等指标的变化。**结果** 大、小剂量rhGH治疗后 Δ HtSDS及HV均有提高,但大剂量组治疗后9、12及24个月时 Δ HtSDS及HV均高于小剂量组($P<0.05$)。大剂量和小剂量的rhGH治疗均使血清IGF-1和IGFBP-3水平提高,且血清IGF-1和IGFBP-3水平与HtSDS呈正相关。大小剂量组各有1例患儿出现一过性空腹血糖轻微升高(均为6.1 mmol/L);两组甲状腺功能均无异常。**结论** rhGH治疗SGA矮小症效果确切,不良反应少,其中大剂量较小剂量治疗更具优势。**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 247-253]**

[关键词] 重组人生长激素;生长速率;治疗剂量;小于胎龄儿;儿童

Efficacy of different doses of recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in children born small for gestational age

QIE Di, YANG Fan. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Yang F, Email: 506742295@qq.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of different doses of recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of short stature in children born small for gestational age (SGA). **Methods** A total of 37 children with short stature born SGA were enrolled, and based on the dose of rhGH treatment, they were divided into low-dose rhGH group (0.1-0.15 IU/kg daily) and high-dose rhGH group (0.16-0.2 IU/kg daily). The changes in height standard deviation score (Δ HtSDS), height velocity (HV), serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), and fasting blood glucose at 3, 6, 9, 12, and 24 months after treatment were compared between the two groups. **Results** Δ HtSDS and HV both increased after the treatment with high- and low-dose rhGH, but Δ HtSDS and HV in the high-dose rhGH group were significantly higher than in the low-dose rhGH group 9, 12 and 24 months after treatment ($P<0.05$). Both high- and low-dose rhGH treatment increased serum levels of IGF-1 and IGFBP-3. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 were positively correlated with HtSDS in both groups. One child each in the high- and low-dose rhGH groups experienced transient slight increase in fasting blood glucose (6.1 mmol/L). There were no cases of abnormal thyroid function. **Conclusions** rhGH has good efficacy in the treatment of short stature in children born SGA, with few adverse events, and high-dose rhGH has some advantages over low-dose rhGH. **[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(3): 247-253]**

Key words: Recombinant human growth hormone; Height velocity; Therapeutic dose; Small for gestational age; Child

[收稿日期] 2015-10-21; [接受日期] 2016-01-22

[作者简介] 且迪, 女, 硕士研究生, 住院医师。

[通信作者] 杨凡, 女, 教授。

小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 是指出生体重和 (或) 身长低于同胎龄同性别正常参考值第 10 百分位数的新生儿^[1]。SGA 可发生于早产儿、足月儿和过期产儿, 据估计全球婴儿中 2.3%~10.0% 为 SGA, 我国不同地区 SGA 发生率不同, 约为 6.61%, 其中早产儿中发生率为 13.1%, 足月儿中发生率为 6.05%^[2]。SGA 发展成矮身材的危险性是适于胎龄儿 (appropriate gestational age, AGA) 的 5~7 倍^[3]。大多数 SGA 在出生 6~12 个月实现追赶生长。2~3 岁时, 约 90% SGA 可实现追赶生长^[4]。2001 年美国食品与药物管理局 (FDA) 批准对于 2 岁时仍未出现充分追赶生长的生长落后的 SGA 可采用重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗^[5]。然而, rhGH 治疗 SGA 矮小症的剂量目前国内并不统一。本研究将 37 例 SGA 矮小症患儿随机分组, 采用不同剂量 rhGH 进行治疗, 旨在探讨不同剂量 rhGH 对患儿生长速率 (height velocity, HV)、身高标准差积分 (height standard deviation score, HtSDS) 增长的影响及相关不良反应的发生情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2011 年 1 月至 2014 年 2 月因身材矮小于我院儿科门诊就诊并接受 rhGH 治疗的 37 例 SGA 患儿为研究对象, 其中男性 20 例, 女性 17 例, 年龄 3.0~10.9 岁 (平均 6.5 ± 2.3 岁), 骨龄 $\leq$ 年龄, 身高均低于同年龄同性别正常儿童的 -2 SD, 排除全身系统性疾病及遗传代谢疾病、染色体病等, 排除生长激素分泌 (growth hormone, GH) 不足, 从未接受过生长激素治疗。

1.2 治疗方案与分组

入选病例根据接受 rhGH (长春金赛药业有限责任公司研发的赛增水剂) 治疗剂量的不同分

为两组: 小剂量组 (20 例), 治疗剂量为每日 0.1~0.15 IU/kg; 大剂量组 (17 例), 治疗剂量为每日 0.16~0.2 IU/kg。rhGH 均于每晚睡前 1 h 皮下注射, 疗程为 6~24 个月。每 3 个月复查身高、体重及一般体检, 并监测血常规、尿常规、甲状腺功能、空腹血糖、胰岛素样生长因子 (IGF-1) 和胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (IGFBP-3) 等的变化。

1.3 评估指标

统计两组患儿 rhGH 治疗后 3、6、9、12 及 24 个月时 HtSDS 较治疗开始前的增长值即 Δ HtSDS 及 HV 的变化, 身高标准参照 2005 年 9 省/市儿童体格发育调差数据^[6], 并对比治疗后 3、6、9、12 及 24 个月时血清 IGF-1 和 IGFBP-3 的增长, 以及治疗期间血糖的变化。诊断及治疗随访策略参照《基因重组人生长激素儿科临床应用的建议》^[4]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计学分析与处理。呈正态分布的定量资料以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验。定性资料以率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 对各个剂量组的 HtSDS 分别同血清 IGF-1 与 IGFBP-3 进行一元线性回归分析, 以判断是否具有相关性。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

大剂量组 17 例患儿中, 女性 9 例, 男性 8 例, 开始治疗年龄平均 5.6 ± 2.0 岁 (范围 3.0~9.1 岁)。小剂量组 20 例患儿中, 女性 8 例, 男性 12 例, 开始治疗年龄平均 7.9 ± 3.0 岁 (范围 3.2~10.9 岁)。两组均不伴有甲状腺功能异常。治疗前两组年龄比较差异有统计学意义, 性别构成比较差异无统计学意义, 治疗前 BMI、HtSDS、IGF-1、IGFBP-3 及空腹血糖比较差异亦无统计学意义 (表 1)。

表 1 两组患儿治疗前一般资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI	HtSDS	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)	血糖 (mmol/L)
小剂量组	20	7.9 ± 3.0	15.4 ± 1.6	-3.0 ± 1.4	136 ± 83	3.2 ± 1.1	4.8 ± 0.5
大剂量组	17	5.6 ± 2.0	14.4 ± 1.3	-3.7 ± 1.8	128 ± 81	3.5 ± 1.1	4.7 ± 0.5
t 值		2.219	1.958	1.126	0.324	0.922	0.506
P 值		0.033	0.058	0.261	0.748	0.363	0.616

注: [BMI] 体重指数; [HtSDS] 身高标准差; [IGF-1] 胰岛素样生长因子-1; [IGFBP-3] 胰岛素样生长因子结合蛋白-3。

2.2 两组治疗后 Δ HtSDS 的比较

大小剂量组治疗后 HtSDS 均提高, 对两组在治疗第3、6、9、12、24个月时 Δ HtSDS 进行比较,

显示大剂量组在治疗后9个月、12个月及24个月 Δ HtSDS 高于小剂量组, 差异有统计学意义, 见表2及图1。

表2 两组治疗后 Δ HtSDS 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	3个月 / 例数	6个月 / 例数	9个月 / 例数	12个月 / 例数	24个月 / 例数
小剂量组	0.21 $\pm$ 0.42/19	0.54 $\pm$ 0.37/18	0.71 $\pm$ 0.36/11	0.81 $\pm$ 0.34/11	1.07 $\pm$ 0.51/6
大剂量组	0.35 $\pm$ 0.23/15	0.79 $\pm$ 0.59/15	1.28 $\pm$ 0.69/6	1.46 $\pm$ 0.66/6	2.06 $\pm$ 0.76/4
<i>t</i> 值	1.136	1.485	2.194	2.769	3.025
<i>P</i> 值	0.264	0.147	0.046	0.014	0.010

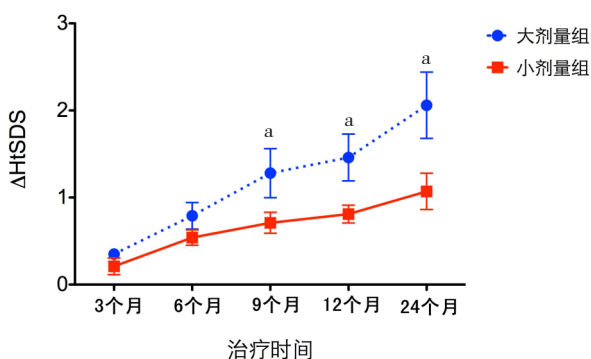


图1 两组治疗后 Δ HtSDS 增长曲线图 a 示与小剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗后 HV 的比较

大剂量组治疗后9个月 HV 达最高 (14.1 ± 5.5 cm/年), 其后生长速度有所下降; 小剂量组在治疗后6个月时 HV 最高, 为 11.0 ± 5.7 cm/年, 治疗后24个月时 HV 却降至 7.1 ± 2.8 cm/年。两组 HV 进行比较, 自治疗后9个月开始差异便有统计学意义, 大剂量组 HV 较小剂量组升高更早更明显 (表3及图2)。

表3 两组 HV 的比较 ($\bar{x} \pm s$, cm/年)

组别	3个月 / 例数	6个月 / 例数	9个月 / 例数	12个月 / 例数	24个月 / 例数
小剂量组	9.7 $\pm$ 4.9/19	11.0 $\pm$ 5.7/18	9.0 $\pm$ 4.4/11	8.6 $\pm$ 3.2/11	7.1 $\pm$ 2.8/6
大剂量组	10.3 $\pm$ 2.6/15	10.7 $\pm$ 3.1/15	14.1 $\pm$ 5.5/6	12.0 $\pm$ 2.0/6	10.7 $\pm$ 1.1/4
<i>t</i> 值	0.342	0.155	1.996	2.274	2.387
<i>P</i> 值	0.41	0.439	0.033	0.019	0.002

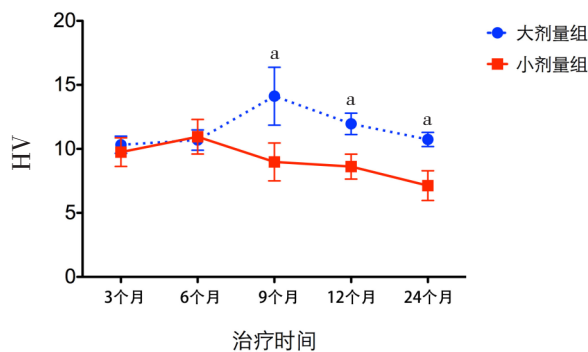


图2 两组 HV 的比较 a 示与小剂量组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 治疗后血清 IGF-1 及 IGFBP-3 的变化及其与 HtSDS 的关系

治疗后两组患儿血清 IGF-1 与 IGFBP-3 均有明显增长 (表4)。治疗后12个月小剂量组血清 IGF-1 均值高于大剂量组, 治疗后3、6、9及24个月两组比较差异无统计学意义 (表5)。治疗后3个月及12个月小剂量组血清 IGFBP-3 均值高于大剂量组, 两组其他观察时间点血清 IGFBP-3 值差异无统计学意义 (表6)。

一元线性回归分析显示, 两组治疗后血清 IGF-1 及 IGFBP-3 值与 HtSDS 均呈线性回归, 均有统计学意义 (图3~6)。

表 4 大剂量及小剂量组治疗前后 IGF-1 及 IGFBP-3 值的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

时间	小剂量组 ($n=6$)		大剂量组 ($n=4$)	
	IGF-1	IGFBP-3	IGF-1	IGFBP-3
治疗前	135 ± 57	3.7 ± 0.4	152 ± 439	4.1 ± 0.8
治疗 24 个月	326 ± 138	4.9 ± 0.7	356 ± 122	4.7 ± 0.7
t 值	3.266	4.685	5.192	5.412
P 值	0.031	0.009	0.007	0.006

表 5 大小剂量组治疗后血清 IGF-1 的变化 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	初始 / 例数	3 个月 / 例数	6 个月 / 例数	9 个月 / 例数	12 个月 / 例数	24 个月 / 例数
小剂量组	136 ± 82/20	217 ± 70/19	303 ± 133/18	294 ± 131/11	467 ± 142/11	450 ± 37/6
大剂量组	128 ± 81/17	175 ± 88/15	265 ± 126/15	344 ± 36/6	294 ± 126/6	422 ± 120/4
t 值	0.324	1.556	0.828	0.894	2.493	0.551
P 值	0.748	0.129	0.414	0.387	0.025	0.596

表 6 大小剂量组治疗后血清 IGFBP-3 的变化 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	初始 / 例数	3 个月 / 例数	6 个月 / 例数	9 个月 / 例数	12 个月 / 例数	24 个月 / 例数
小剂量组	3.2 ± 1.1/20	4.3 ± 0.8/19	5.0 ± 1.6/18	5.1 ± 0.7/11	5.8 ± 0.8/11	5.6 ± 0.2/6
大剂量组	3.5 ± 1.1/17	3.5 ± 0.5/15	4.3 ± 1.8/15	6.4 ± 3.0/6	4.5 ± 0.5/6	5.1 ± 0.7/4
t 值	0.924	3.711	1.238	1.212	3.757	1.658
P 值	0.362	<0.001	0.225	0.247	<0.01	0.136

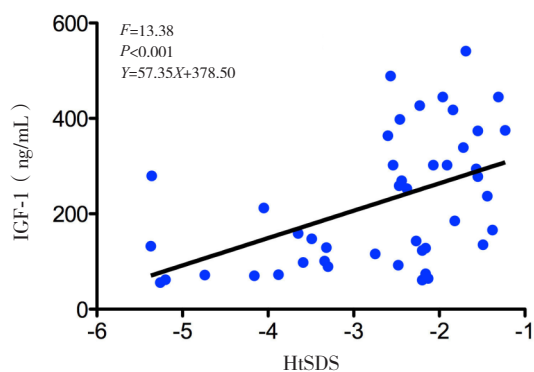


图 3 大剂量组治疗后 IGF-1 与 HtSDS 回归分析

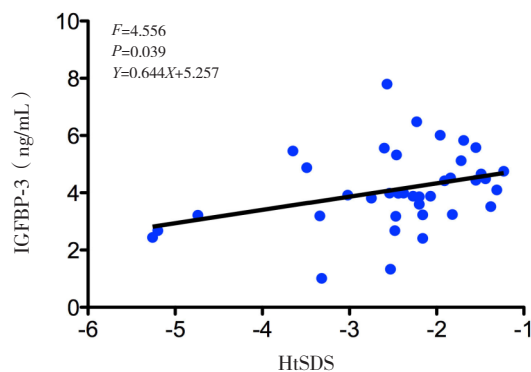


图 5 大剂量组治疗后 IGFBP-3 与 HtSDS 回归分析

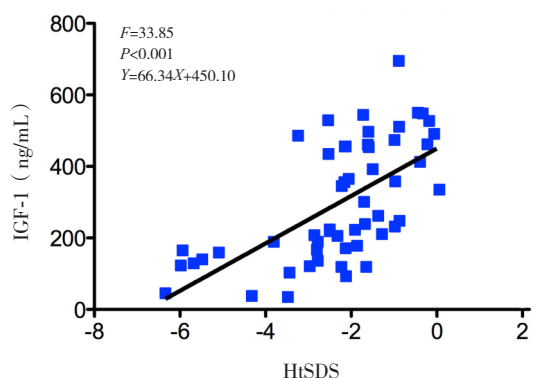


图 4 小剂量组治疗后 IGF-1 与 HtSDS 回归分析

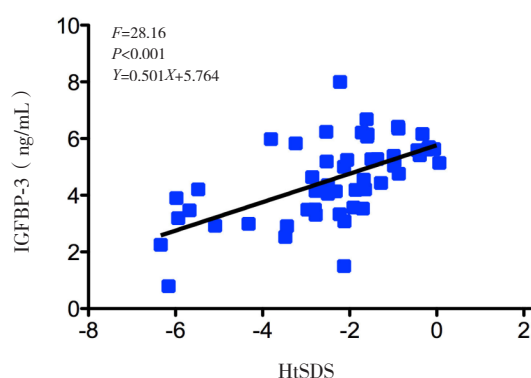


图 6 小剂量组治疗后 IGFBP-3 与 HtSDS 回归分析

2.5 治疗后血糖及甲状腺功能的变化

治疗过程中,大小剂量组各有1例患儿出现一过性空腹血糖轻微升高(均为6.1 mmol/L),未予特殊处理后均降至正常范围,余均在正常范围

内。大小剂量组治疗后空腹血糖值比较差异无统计学意义(表7)。两组治疗过程中甲状腺功能均无异常,且未见其他明显不良反应。

表7 两组治疗后空腹血糖的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	初始 / 例数	3个月 / 例数	6个月 / 例数	9个月 / 例数	12个月 / 例数	24个月 / 例数
小剂量组	4.78 ± 0.45/20	5.08 ± 0.34/19	5.15 ± 0.33/18	5.02 ± 0.44/11	4.99 ± 0.55/11	5.00 ± 0.29/6
大剂量组	4.69 ± 0.54/17	5.02 ± 0.47/15	5.02 ± 0.64/15	4.78 ± 0.20/6	5.10 ± 0.39/6	5.10 ± 0.64/4
<i>t</i> 值	0.586	0.398	0.764	1.249	0.415	0.343
<i>P</i> 值	0.562	0.693	0.451	0.234	0.684	0.741

3 讨论

自2001年FDA批准rhGH治疗2岁后仍未出现充分追赶生长的SGA矮小症以来, rhGH已广泛用于SGA矮小症的治疗。Hokken-Koelega等^[7]的一项长期研究结果显示,采用rhGH治疗2年后,70%身材矮小SGA身高进入正常范围,治疗10年后91%进入正常范围。国内建议SGA矮小症治疗指征为:(1)出生体重和(或)身长低于同胎龄、同性别正常参考值第10百分位;(2)>4岁身高仍低于同年龄、同性别正常儿童平均身高2SD。开始治疗的年龄、身高、父母身高及rhGH剂量对最终身高都起着重要作用^[4]。美国FDA推荐SGA矮小症的rhGH最佳剂量为每周0.48 mg/kg(相当于每日0.2 IU/kg,即每日0.067 mg/kg),治疗时间为2~6年。rhGH治疗早期,HV与rhGH初始剂量呈正比,剂量越大,HV越快。但对于SGA矮小症rhGH治疗剂量的选择国内并无统一论。我国矮身材儿童治疗指南对SGA矮小症rhGH的推荐剂量为每日0.15~0.2 IU/kg^[8];而我国rhGH儿科临床应用建议其治疗剂量为每日0.1~0.2 IU/kg,因其存在一定程度的生长激素抵抗,建议rhGH治疗剂量高于其他病种^[4]。本研究以每日0.15 IU/kg为界分组,比较大小剂量治疗效果及不良反应的差异,为临床用药的剂量选择提供理论基础。

本研究显示,大小剂量治疗均可以提高HtSDS,大剂量组在治疗9个月后ΔHtSDS较小剂量组便出现显著优势,提示相对较小剂量而言,大剂量对于SGA身高改善效果好,增长值更大。欧洲一项多中心研究^[9]报道使用低剂量组(每日

0.033 mg/kg,相当于每日0.1 IU/kg)和高剂量组(每日0.067 mg/kg,相当于每日0.2 IU/kg)治疗的患儿分别于治疗5.5年和2.5年后身高增长达到2SD,提示高剂量组较低剂量组可较早达到显著追赶生长的治疗效果。Van Pareren等^[10]的研究纳入平均年龄为8岁的54例SGA矮小症患儿,随机分为小剂量组(每日0.033 mg/kg,即每日0.1 IU/kg)和大剂量组(每日0.067 mg/kg,即每日0.2 IU/kg),两组治疗7.9年和7.5年后,终身高与对照组比较分别提高1.2SD和1.4SD,大剂量组较小剂量组稍高,但差异不大。但Maiorana等^[11]在对4项rhGH治疗SGA矮小症的对照试验里的391例患儿终身高进行Meta分析时发现,两个不同剂量治疗组之间并没有明显的差异。本研究显示大剂量组治疗2年后HtSDS增长较小剂量组更明显,与国外大多报道^[9-10,12-13]相符。

本研究中,大小剂量组在治疗一段时间后均有HV减慢的现象,大剂量组在治疗后3个月时HV最低,为10.3 ± 2.6 cm/年,在治疗9个月时HV达最高,为14.1 ± 5.5 cm/年,其后增长速度有所下降;小剂量组在治疗6个月时HV最高,为11.0 ± 5.7 cm/年,治疗24个月时HV降至最低(7.1 ± 2.8 cm/年),两组HV进行比较,自治疗9个月开始差异便有统计学意义,提示大剂量组HV较小剂量组升高更明显,这也与本研究ΔHtSDS的增长相符合。国外的研究也证实了这一点。意大利一项随机多中心试验^[14]研究了26例青春期前不伴有生长激素缺乏的SGA矮小儿童,治疗第1年均以每周0.23 mg/kg(相当于每日0.1 IU/kg)剂量rhGH治疗,在治疗1年

左右所有儿童的HV明显增加;在第2年将患儿随机分为A组(13例,每周0.23 mg/kg,约为每日0.1 IU/kg)和B组(13例,每周0.46 mg/kg,约为每日0.2 IU/kg)继续治疗,结果显示A组患儿第2年的HV有明显减慢,而B组则维持了之前的HV。而2年治疗结束后,A组患儿中有8例SGA矮小儿身高达到正常范围;而B组内完成2年治疗的11例SGA矮小儿身高全部达到正常范围。此研究亦表明,SGA矮小症的治疗方案建议应做到个体化治疗,观察第1年的身高增长速度以了解rhGH治疗效果。结合本研究,因大剂量较小剂量HV增长更早更显著,临床用药时第1年治疗剂量可选择大剂量(每日0.16~0.20 IU/kg),其后根据第1年增长速度进行个体剂量调整,使患儿得到更好的治疗效果。

SGA矮小的主要原因是GH-IGF-1轴的功能障碍,其主要体现在激素缺乏或激素抵抗。GH促进肝脏分泌IGF-1,IGF-1与IGFBP-3相结合介导GH的生长、代谢调节过程。最近的研究发现胰岛素样生长因子-1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)变异与SGA的发生相关^[15-16]。有人假设,至少有2.5%的SGA新生儿存在IGF-1R基因缺陷^[17]。而rhGH治疗身材矮小SGA的机制便是提高血清IGF-1水平,促进软骨生长而促进发育^[18]。我国rhGH儿科临床规范应用指南建议每3~6个月监测一次血清IGF-1水平。本研究也观察到使用rhGH后,两组患儿血清IGF-1及IGFBP-3水平均升高,且IGF-1及IGFBP-3水平与HtSDS均呈正相关,亦支持GH-IGF-1轴对SGA生长发育有调控作用的理论。

SGA成年后患胰岛素抵抗、2型糖尿病、血脂代谢异常和心血管疾病的风险要高于AGA^[19],尤其是有T2DM或代谢综合征族史的SGA患儿,其机制尚不明确,大量研究认为胰岛素抵抗是关键。而rhGH可降低细胞对胰岛素的敏感性,降低外周组织的葡萄糖利用率,长期使用可使血糖升高^[20]。因此对于rhGH治疗SGA这一不良反应应予以重视,用药期间和停药后的较长时间内都需严密监测空腹血糖、空腹胰岛素及糖化血红蛋白水平。本研究中两组患儿治疗期间均有1例出现过一过性空腹血糖轻微升高,未予特殊处理后降至正常,余均在正常范围内,显示两种剂量治疗后

对空腹血糖没有明显影响。国外多年的应用经验显示rhGH治疗SGA矮小儿无论剂量多少以及治疗时间长短,均具有良好的疗效及安全性^[5]。结合本研究结果,提示无论rhGH剂量大小,短期内对SGA矮小症患儿糖代谢影响较小,使用安全。

目前报道rhGH治疗的相关不良反应还有良性颅高压、甲状腺功能低下、股骨头滑脱、脊柱侧弯、诱发肿瘤的可能性、色素痣、手脚变大等^[4,21]。而本研究大小剂量组在治疗过程中均无甲状腺功能异常,亦无上述其他不良反应的出现。

综上所述,rhGH治疗SGA矮小症疗效确切,大剂量rhGH较小剂量rhGH治疗SGA矮小使 Δ HtSDS及HV提高更显著,同时无论剂量大小均可提高血清IGF-1及IGFBP-3水平,促进生长,且不良反应小,安全性较高。对于SGA追赶生长失败的患儿,应早期应用rhGH治疗,且大剂量的治疗效果更好。由于本研究是回顾性研究,两组起始治疗年龄比较差异有统计学意义,可能系根据既往临床经验而选择剂量造成。同时本研究样本数有限,且随着随访时间延长其病例数逐步减少,因此需要设计良好的前瞻性研究,进一步明确大剂量与小剂量rhGH治疗SGA矮小效果的差异性。使用rhGH治疗过程中应严密监测血清IGF-1、IGFBP-3、胰岛素水平、空腹血糖及甲状腺功能等水平,根据患儿对rhGH治疗的反应及身高的增加,综合判断进一步治疗剂量,及时调整。

[参 考 文 献]

- [1] Jancevska A, Tasic V, Damcevski N, et al. Children born small for gestational age (SGA) [J]. Prilozi, 2012, 33(2): 47-58.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 我国小于胎龄儿现状分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2009, 24(3): 177-180.
- [3] De Zegher F, Hokken Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: high gain is less dose dependent over the long term than over the short term [J]. Pediatrics, 2005, 115(4): e458-462.
- [4] 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规范应用的建议 [J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(6): 426-432.
- [5] Henwood MJ, Grimberg A, Moshang T Jr. Expanded spectrum of recombinant human growth hormone therapy [J]. Curr Opin Pediatr, 2002, 14(4): 437-442.
- [6] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线 [J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-492.
- [7] Hokken-Koelega A, van Pareren Y, Arends N. Effects of growth

- hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age[J]. *Horm Res*, 2005, 64(Suppl 3): S95-S99.
- [8] 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.
- [9] de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(8): 2816-2821.
- [10] Van Pareren Y, Mulder P, Houdijk M, et al. Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3584-3590.
- [11] Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e519-e531.
- [12] Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1587-1593.
- [13] van Dijk M1, Bannink EM, van Pareren YK, et al. Risk factors for diabetes mellitus type 2 and metabolic syndrome are comparable for previously growth hormone-treated young adults born small for gestational age (sga) and untreated short SGA controls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(1): 160-165.
- [14] Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10): 3786-3792.
- [15] Saenger P, Reiter E. Genetic factors associated with small for gestational age birth and the use of human growth hormone in treating the disorder [J/OL]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2012, 2012(1): 12.
- [16] Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF-1R mutations as cause of SGA[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(1): 191-206.
- [17] Leal Ade C, Canton AP, Montenegro LR, et al. Mutations in insulin-like growth factor receptor 1 gene (IGF-1R) resulting in intrauterine and postnatal growth retardation[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2011, 55(8): 541-549.
- [18] Trivin C, Souberbielle JC, Aubertin G, et al. Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit, insulin-like growth factor (IGF)-I and -II, and IGF binding protein-3[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19(4): 481-489.
- [19] 吴洁, 毛萌. 小于胎龄儿与胰岛素抵抗的研究进展[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(2): 117-119.
- [20] Hales CN, Desai M, Ozanne SE. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years?[J]. *Diabet Med*, 1997, 14(3): 189-195.
- [21] Bell J, Parker KL, Swinford RD, et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1): 167-177.
- (本文编辑: 邓芳明)