

生长激素激发试验和胰岛素样生长因子 1 水平检测对 生长激素缺乏症的诊断意义和思考

李堂

(青岛大学附属妇女儿童医院儿童内分泌代谢科, 山东青岛 266000)

[摘要] 生长激素 (growth hormone, GH) /胰岛素样生长因子 1 (insulin growth factor-1, IGF-1) 轴是下丘脑/垂体生长激素轴的重要组成部分, 对儿童生长发育具有关键性作用。GH/IGF-1 轴信号通路及其旁路的紊乱和异常通常在儿童时期表现为身材矮小。身材矮小的儿童通常需进行 GH 激发试验及 IGF-1 水平检测, 以鉴别生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 和其他导致生长迟缓的原因。该文对 GH 激发试验和 IGF-1 检测值进行分析与阐述, 以期为临床儿童 GHD 的诊断提供参考。 [中国当代儿科杂志, 2023, 25 (12): 1193-1197]

[关键词] 生长激素缺乏症; 生长激素; 胰岛素样生长因子 1; 生长激素激发试验; 儿童

Diagnostic significance and considerations of growth hormone stimulation testing and insulin-like growth factor 1 in growth hormone deficiency

LI Tang. Department of Pediatric Endocrinology and Metabolism, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China (Email: drlitang@hotmail.com)

Abstract: The growth hormone (GH)/insulin-like growth factor 1 (IGF-1) axis is an essential component of the hypothalamic-pituitary growth hormone axis and plays a crucial role in childhood growth and development. Disruptions and abnormalities in the GH/IGF-1 signaling pathway and its pathways typically manifest as short stature in children. Children with short stature often undergo GH stimulation testing and IGF-1 level measurements to differentiate growth hormone deficiency (GHD) from other causes of growth delay. This article aims to analyze and elucidate the values of GH stimulation testing and IGF-1 measurement, providing reference for the diagnosis of GHD in children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(12): 1193-1197]

Key words: Growth hormone deficiency; Growth hormone; Insulin-like growth factor 1; Growth hormone stimulation testing; Child

生长激素 (growth hormone, GH) /胰岛素样生长因子 1 (insulin growth factor-1, IGF-1) 轴在调控人体生长发育方面发挥重要作用。GH 可分别在 GH 释放激素 (growth hormone-releasing hormone, GHRH) 的刺激和生长抑素抑制作用下以脉冲方式分泌, 进而作用于多种细胞、组织和器官。对于生长而言, GH 以长骨和脊柱骺板为靶器官, 是骨骼生长的主要驱动因素^[1-2]。GH 主要通过两种机制发挥作用, 一种是通过与跨膜 GH 受体结合直接作用, 另一种则是诱导 IGF-1 分泌以发挥效用^[3]。IGF-1 在一定程度上能反映机体内 GH 分泌状态,

是 GH 发挥生物学作用的主要介质。因此, GH 与 IGF-1 相互作用, 影响骨骼生长发育。儿童生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 是导致儿童身材矮小的常见原因^[4], GH 激发试验和 IGF-1 水平检测是目前临床诊断儿童 GHD 的重要依据。

1 多种 GH 激发试验联合使用帮助诊断 GHD

GH 激发试验通过下丘脑或垂体水平的各种刺

[收稿日期] 2023-08-18; [接受日期] 2023-10-24

[作者简介] 李堂, 男, 博士, 主任医师。Email: drlitang@hotmail.com。

激试验激发GH分泌，并与正常个体在刺激下可以达到的理想GH峰值进行对比，从而判定是否存在GH缺乏。目前国内外指南中推荐用于儿童的药物GH激发试验包括胰岛素低血糖激发试验、精氨酸激发试验、可乐定激发试验、左旋多巴激发试验、

胰高血糖素激发试验、GHRH激发试验^[5-6]（表1）。其他新型GH激发试验药物，例如马西瑞林和生长激素释放肽-2^[5]，尚待评估是否可应用于儿童人群。

表1 儿童常用GH激发试验汇总

方法	特点及注意事项	局限性
胰岛素低血糖激发试验	a. 通过抑制生长抑素释放，刺激GH分泌；b. 静脉注射或皮下注射；c. 必须密切监测血糖，若出现严重低血糖需即刻静脉注射葡萄糖；d. 需要临床医生监护进行	2岁以下儿童或有癫痫发作史儿童禁用
精氨酸激发试验	a. 通过抑制生长抑素释放，刺激GH分泌；b. 静脉注射；c. 精氨酸渗出会灼伤组织，因此开始输液前应确认好静脉注射位置	
可乐定激发试验	a. 通过兴奋GHRH释放，刺激GH分泌；b. 口服；c. 检测时患儿应为平卧位，并在整个检测过程中密切监测生命体征；d. 若血压下降，应注射生理盐水维持血压	对患有某些心脏疾病的儿童可能不安全
左旋多巴激发试验	a. 通过兴奋GHRH释放，刺激GH分泌；b. 口服	
胰高血糖素激发试验	a. 作用机制尚不清楚；b. 静脉注射；c. 引起糖皮质激素水平升高；d. 研究结束时应评估高胰岛素血症	a. 检测时间长，3~4 h；b. 常用于2岁以下儿童替代胰岛素低血糖激发试验
GHRH激发试验	a. 直接刺激GH分泌；b. 静脉注射	一般不用于诊断，常用于鉴别病变部位位于下丘脑或垂体

注：[GH] 生长激素；[GHRH] 生长激素释放激素。

考虑到任一GH激发试验均有一定假阳性率（国外调查数据显示身材矮小的儿童经GH激发试验出现假阳性结果的概率高达30%^[7]），故临床应使用作用机制不同的两种药物激发试验^[1, 8]，以降低过度诊断为GHD的风险。对此，国家卫生健康委员会发布的《矮小症临床路径（2019年版）》，在纳入胰岛素低血糖激发试验、精氨酸激发试验、可乐定激发试验和左旋多巴激发试验4项中，明确规定必选2项，其中前2项必选1项^[9]。当2项GH激发试验中GH峰值不正常时，方可作为GHD的诊断依据之一^[10]。

然而，值得注意的是，GH激发试验仍存在特异性不佳的问题，即使进行两种激发试验，其特异性也仅为14.9%~49%^[11]。鉴于GH激发试验存在假阳性率高和特异性不佳等局限性，许多医生在临床实践中存在是否有必要对患儿进行复测的争议。一方面，由于GH激发试验需要采血，属于有创检查方法，且费用相对较高，重复检测往往会增加患儿痛苦以及家长的经济负担。国外学者Oron等^[12]发现精氨酸-可乐定联合激发试验（ $n=362$ ）检测儿童晚期和青春期GHD可减少对第2次GH激发试验的需求。生长激素研究学会针对GH

激发试验的复测争议，也认为既往基于不同激发试验被诊断为GHD的儿童不应被要求重新检测^[13]。而另一方面，应当明确GH激发试验是目前临床确诊GHD的必要手段，但不是唯一标准。GHD的诊断应结合生长速率和骨龄等综合判断，具体应满足以下7个要点^[10]：（1）身高落后于同年龄、同性别正常健康儿童身高的第3百分位数或低于2个标准差；（2）年生长速率低于以下水平，即3岁以下儿童<7 cm/年，3岁至青春期前儿童<5 cm/年，青春期儿童<6 cm/年；（3）匀称性矮小、面容幼稚；（4）智力发育正常；（5）骨龄落后于实际年龄；（6）2项GH药物激发试验GH峰值均<10 $\mu\text{g/L}$ ；（7）IGF-1水平低于正常。

2 多种因素可影响GH激发试验结果, 设定个体化GH峰值切点优化判读

目前不同国家、地区采用的GH激发试验的峰值切点略有不同，国际共识和我国采用的GH激发试验峰值为10 $\mu\text{g/L}$ （峰值超过此值，可排除GHD），部分国家和地区峰值为7 $\mu\text{g/L}$ 或5 $\mu\text{g/L}$ 。笔者认为设定个体化GH峰值切点，有助于优化对GH激发试验结果的判读。多项研究已证实GH峰

值受体重指数 (body mass index, BMI)、青春期状态、年龄和性别等因素的影响^[14]。

2.1 BMI标准差评分与GH峰值成显著负相关

Abawi等^[15]基于5 135例儿童58项研究数据进行了一项系统性和Meta分析,探讨BMI标准差评分 (standard deviation score, SDS) 对儿童GH峰值的影响,发现BMI SDS与GH峰值成显著负相关,即BMI SDS每增加1个百分点, GH峰值降低11.6%,且这种关系也已存在于BMI SDS正常范围的儿童,故可能导致超重和肥胖儿童GHD的过度诊断。另一项纳入991例身材矮小儿童的大型队列研究证实GH峰值和BMI SDS呈显著负相关,且独立于激发试验类型^[16]。因此对于不同体重儿童的医学诊断,临床医生可考虑根据儿童体重状态调整GH激发试验的临界值,如根据Abawi等^[15]的经验:若将5 $\mu\text{g/L}$ 作为正常体重儿童的GH激发试验临界值,对于超重儿童 (BMI SDS ≥ 1) 和肥胖儿童 (BMI SDS ≥ 2) 临界值可考虑分别调整为4.6 $\mu\text{g/L}$ 、4.3 $\mu\text{g/L}$;若将10 $\mu\text{g/L}$ 作为正常体重儿童的GH激发试验临界值,对于超重儿童 (BMI SDS ≥ 1) 和肥胖儿童 (BMI SDS ≥ 2) 临界值可考虑分别调整为9.3 $\mu\text{g/L}$ 、8.6 $\mu\text{g/L}$ 。目前现有的研究讨论了分层BMI指导GH激发试验的峰值,但是由于所分析的人群包括肥胖和非肥胖但身高正常的儿童,且此类人群未进行GH激发试验,因此这些研究存在高风险偏倚。考虑到BMI的影响不容忽视,并随着国内超重/肥胖儿童比例逐年升高,需要进一步的研究明确具体数值,以更好地指导实验室诊断。

2.2 青春期前性激素“引发”对GH激发试验结果的影响尚无定论

青春期前生理性GH分泌往往相对较低,对此类儿童行GH激发试验前,有专家建议用性激素进行“引发”以增强GH分泌,减少假阳性结果。2016年美国儿科内分泌学指南则建议对 >11 岁青春期前男性和 >10 岁青春期前女性进行GH激发试验前使用性激素“引发”^[17]。目前最常见的“引发”年龄,男孩为10~13岁,女孩为8~12岁,所用性激素制剂多为口服17 β -雌二醇或己烯雌酚。然而,“引发”时, GH分泌可能会以非生理性方式增强,可能出现假阴性结果,从而导致患儿未能及时接受治疗^[18]。因此,临床对“引发”仍存在争议,上述研究对结果的影响并不确定,是否能有效减少假阳性结果,仍需进一步研究证实。在我国,临床中较少对青春期前儿童进行“引发”,且是否基于青

春期调整GH峰值,目前鲜有研究结果支持。

2.3 不同年龄和性别儿童GH峰值存在差异,新生儿GH峰值有待考证

Chen等^[19]进行的回顾性研究纳入18例身材矮小的GHD患儿,结果发现GH激发试验中男性患儿的GH峰值在 >10 岁组中最高,其次是7~10岁组, ≤ 6 岁组最低;对于女性患儿,7~10岁组和 >10 岁组的GH峰值相比 ≤ 6 岁组更高。若临床怀疑新生儿患GHD,可通过单次GH检测证实,最好在出生后1周内低血糖发生期间进行检测。然而,值得注意的是,尚未确定诊断新生儿GHD的GH峰值。2000年儿童和青少年GHD诊断和治疗共识指出, GH $<20 \mu\text{g/L}$ 提示新生儿存在GHD^[20];而2020年,有研究分析25例重度GHD新生儿和281例健康新生儿 (胎龄34.0~37.9周) 的GH水平,认为GH $<7 \mu\text{g/L}$ 在足月新生儿血液筛查中确认重度GHD具有较高的准确性^[21]。而在合并其他垂体激素缺乏症或存在三联征 (异位垂体后叶、垂体前叶发育不全及垂体柄异常) 新生儿中,2016年美国儿科内分泌学指南建议GH峰值为5 $\mu\text{g/L}$ ^[17]。在此问题上,我国学界并没有形成统一的有说服力的见解,适合我国新生儿的GH峰值还有待考证。

2.4 影响GH峰值的其他因素

激发试验时间长短、患儿垂体磁共振成像的冠状高度和矢状面高度与GH峰值也有一定相关性。Yau等^[22]研究纳入315例身材矮小或生长发育不良儿童,用精氨酸和左旋多巴进行GH激发试验,发现在试验120 min时停止而不进行至180 min,并不影响GHD诊断。Chen等^[19]通过比较不同年龄组身材矮小GHD患儿的GH激发试验结果,发现GHD患儿垂体磁共振成像冠状高度和矢状面高度与GH激发试验中GH峰值呈正相关。这些研究所纳入的样本量都较少,指导作用有限。

3 IGF-1检测也可辅助诊断GHD,并监测GH治疗依从性

IGF-1是由GH刺激靶细胞所产生的多肽,主要在肝脏中合成,其在外周血中与IGF结合蛋白 (IGF binding protein, IGFBP),特别是IGFBP-3结合后,输送到周围组织发挥作用。IGF-1在促进细胞生长和分化方面起着关键作用,无明显脉冲分泌,并且昼夜节律变化很小,被认为是GHD的预测生物标志物^[23]。

目前IGF-1用于GHD的诊断已成为临床共识。中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组所编写的《基因重组人生长激素儿科临床应用的建议》已明确指出,IGF-1是协助诊断GHD的重要参考指标^[10]。在临床上,我国所采用的IGF-1诊断参考值范围,主要是基于2009年顾学范教授团队发表的我国不同年龄(6~18岁)健康儿童IGF-1水平研究^[24],以及2022年巩纯秀教授团队发表的中国1~19岁儿童和青少年IGF-1数据^[25]。多数研究表明IGF-1在诊断GHD时具有良好或中等特异度,但灵敏度较低,且IGF-1水平即使正常,也不能完全排除GHD^[1, 26]。有学者发现IGF-1 SDS为-2.0或更低时或可预测GHD,而IGF-1水平>0 SDS且经年龄、性别和青春期校正的数值有极大可能性排除GHD^[18, 26]。对于骨龄超前的患儿,IGF-1的水平需要根据骨龄校正^[27]。

早期识别GHD患儿,改善终身高,已成为临床的重点关注。IGF-1也可用于GHD早期筛查中,不过其准确性仍有争议。Iwayama等^[28]对纳入的298例身材矮小或身高增长速率迅速下降儿童测量IGF-1水平,并使用可乐定、精氨酸进行GH激发试验,结果显示IGF-1水平作为GHD筛查的准确性不高,且灵敏度(68.5%)和特异度(41.7%)较低。另一项研究对纳入的649例身材矮小儿童使用GH激发试验评估IGF-1水平,结果显示GHD患儿和其他身材矮小患儿IGF-1水平无显著差异^[29]。与前述持不同意见的是,Inoue-Lima等^[30]对48例GHD患儿和175例GH正常儿童的IGF-1和IGFBP-3采用贝叶斯法分析,结果发现IGF-1 SDS对识别GHD的灵敏度为92%,特异度为69%,可作为筛查GHD的有效工具。而国际关于诊断矮小和/或生长迟缓的儿童指南建议将IGF-1(含/不含IGFBP-3)作为实验室检测指标之一,对潜在的临床病理原因进行GHD筛查^[31-32]。但IGF-1用于筛查GHD的SDS临界值未达成一致意见,部分学者认为其临界值可能在0~-2 SDS之间^[33]。

此外,国内外指南也指出监测GH治疗期间的IGF-1水平可用于评估治疗依从性和安全性^[10, 17]。GH治疗过程中应维持IGF-1水平处于正常范围。在患儿依从性较好情况下,若生长情况不理想且IGF-1水平较低,可在GH批准剂量范围内增加剂量。若患儿IGF-1水平高于正常范围,往往建议降低GH剂量。然而,IGF-1是否可作为判定GH治疗反应的指标还未在长期研究中得到证实。并且在保证患儿接受GH治疗获益的同时,GH治疗剂量

应增加或降低多少范围也未确定。因此,若要完整评估如何根据IGF-1水平调整GH治疗剂量,需要后续长期、大规模研究。

综上,GH/IGF-1轴的实验室检测在GHD疾病领域具有较高的临床价值。考虑到不同患儿的差异性,或可根据患儿BMI、青春期、年龄、性别等因素,调整和建立适合我国儿童人群的GH峰值和IGF-1临界值。同时需要注意临床诊断GHD应结合GH激发试验、IGF-1、生长速率、骨龄等多种指标综合评估,避免单纯参考一项或两项标准。此外,更精准识别疑似GHD患儿,探寻其他更明确诊断GHD的新指标等方法,或可帮助改进GHD诊断,帮助患儿及早确诊并接受治疗以改善临床结局。

[参 考 文 献]

- [1] Ranke MB, Wit JM. Growth hormone: past, present and future[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5): 285-300. PMID: 29546874. DOI: 10.1038/nrendo.2018.22.
- [2] 程昕然, 冷洁. GH-IGF-I轴信号通路及旁分泌信号通路生长障碍发生机制[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(8): 592-597. DOI: 10.19538/j.ek2021080607.
- [3] Locatelli V, Bianchi VE. Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis[J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 235060. PMID: 25147565. PMCID: PMC4132406. DOI: 10.1155/2014/235060.
- [4] Sodero G, Mariani F, Caprarello M, et al. Growth hormone responses during arginine and clonidine stimulation test: correlations with patients' auxological and metabolic parameters in a single centre study[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2023, 68: 101522. PMID: 36502626. DOI: 10.1016/j.ghir.2022.101522.
- [5] Kamoun C, Hawkes CP, Grimberg A. Provocative growth hormone testing in children: how did we get here and where do we go now?[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2021, 34(6): 679-696. PMID: 33838090. PMCID: PMC8165022. DOI: 10.1515/jpem-2021-0045.
- [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. PMID: 19099778. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.06.007.
- [7] Bright GM, Morris PA, Rosenfeld RG. When is a positive test for pediatric growth hormone deficiency a true-positive test?[J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94(11-12): 399-405. PMID: 34856538. DOI: 10.1159/000521281.
- [8] Shen Y, Zhang J, Zhao Y, et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(4): 419-427. PMID: 25213432. DOI: 10.1007/s00431-014-2406-3.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 国家卫生健康委办公厅关于印发有关病种临床路径(2019年版)的通知: 国卫办医函[2019] 933号[EB/OL]. (2020-01-02)[2023-03-28]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202001/b3c9e097b0c1471a969d7a63be471759.shtml>.

- [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,梁雁.基因重组人生长激素儿科临床应用的建议[J].中华儿科杂志,2013,51(6):426-432. PMID: 24120059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [11] Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(9): 3323-3327. PMID: 8784091. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784091.
- [12] Oron T, Krieger A, Yakobovich-Gavan M, et al. Diagnosing growth hormone deficiency: can a combined arginine and clonidine stimulation test replace 2 separate tests?[J]. Endocr Pract, 2022, 28(1): 36-43. PMID: 34418530. DOI: 10.1016/j.epr.2021.08.004.
- [13] Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 1-14. PMID: 31514194. PMCID: PMC6979443. DOI: 10.1159/000502231.
- [14] Yau M, Rapaport R. Growth hormone stimulation testing: to test or not to test? That is one of the questions[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 902364. PMID: 35757429. PMCID: PMC9218712. DOI: 10.3389/fendo.2022.902364.
- [15] Abawi O, Augustijn D, Hoeks SE, et al. Impact of body mass index on growth hormone stimulation tests in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2021, 58(8): 576-595. PMID: 34431447. DOI: 10.1080/10408363.2021.1956423.
- [16] Thieme F, Vogel M, Gausche R, et al. The influence of body mass index on the growth hormone peak response regarding growth hormone stimulation tests in children[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(5): 452-460. PMID: 35908538. DOI: 10.1159/000526240.
- [17] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency[J]. Horm Res Paediatr, 2016, 86(6): 361-397. PMID: 27884013. DOI: 10.1159/000452150.
- [18] Hage C, Gan HW, Ibba A, et al. Advances in differential diagnosis and management of growth hormone deficiency in children[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(10): 608-624. PMID: 34417587. DOI: 10.1038/s41574-021-00539-5.
- [19] Chen J, Wang X, He C, et al. MRI findings of pituitary gland in growth hormone-deficient children and their correlation with growth hormone peak during growth hormone stimulation tests[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 3111585. PMID: 36003997. PMCID: PMC9385284. DOI: 10.1155/2022/3111585.
- [20] Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(11): 3990-3993. PMID: 11095419. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6984.
- [21] Binder G, Weber K, Riefelin N, et al. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2020, 93(3): 305-311. PMID: 32521075. DOI: 10.1111/cen.14264.
- [22] Yau M, Chacko E, Regelman MO, et al. Peak growth hormone response to combined stimulation test in 315 children and correlations with metabolic parameters[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 36-44. PMID: 31461713. DOI: 10.1159/000502308.
- [23] Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, et al. Growth hormone therapy in children: research and practice: a review[J]. Growth Horm IGF Res, 2019, 44: 20-32. PMID: 30605792. DOI: 10.1016/j.ghir.2018.12.004.
- [24] 许珊珊,顾学范,潘慧,等.儿童青少年血清胰岛素生长因子-1及胰岛素因子结合蛋白-3的正常参考值研究[J].临床儿科杂志,2009,27(12):1105-1110. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2009.12.002.
- [25] Cao B, Peng Y, Song W, et al. Pediatric continuous reference intervals of serum insulin-like growth factor 1 levels in a healthy Chinese children population-based on PRINCE study[J]. Endocr Pract, 2022, 28(7): 696-702. PMID: 35430364. DOI: 10.1016/j.epr.2022.04.004.
- [26] Kim JH, Chae HW, Chin SO, et al. Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency: a position statement from Korean Endocrine Society and Korean Society of Pediatric Endocrinology[J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2020, 35(2): 272-287. PMID: 32615711. PMCID: PMC7386113. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.272.
- [27] Allen DB, Cuttler L. Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices[J]. N Engl J Med, 2013, 368(13): 1220-1228. PMID: 23534561. PMCID: PMC5754004. DOI: 10.1056/NEJMcpl213178.
- [28] Iwayama H, Kitagawa S, Sada J, et al. Insulin-like growth factor-1 level is a poor diagnostic indicator of growth hormone deficiency[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 16159. PMID: 34373538. PMCID: PMC8352887. DOI: 10.1038/s41598-021-95632-0.
- [29] Bibi A, Aamir M, Haroon ZH, et al. Etiological study of short stature in children and role of insulin like growth factor-1 and insulin like growth factor binding protein-3 as screening markers for growth hormone deficiency[J]. J Pak Med Assoc, 2023, 73(2): 323-327. PMID: 36800719. DOI: 10.47391/JPMA.6430.
- [30] Inoue-Lima TH, Vasques GA, Nakaguma M, et al. A Bayesian approach to diagnose growth hormone deficiency in children: insulin-like growth factor type 1 is valuable for screening and IGF-binding protein type 3 for confirmation[J]. Horm Res Paediatr, 2020, 93(3): 197-205. PMID: 32799208. DOI: 10.1159/000509840.
- [31] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210-4217. PMID: 18782877. DOI: 10.1210/jc.2008-0509.
- [32] Wit JM, Kamp GA, Oostdijk W, et al. Towards a rational and efficient diagnostic approach in children referred for growth failure to the general paediatrician[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 91(4): 223-240. PMID: 31195397. DOI: 10.1159/000499915.
- [33] Wit JM, Bidlingmaier M, de Bruin C, et al. A proposal for the interpretation of serum IGF-I concentration as part of laboratory screening in children with growth failure[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2020, 12(2): 130-139. PMID: 31842524. PMCID: PMC7291410. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0176.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)