

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2310001

系列讲座——儿童矮身材的规范诊疗

重组人生长激素临床应用的安全性思考

潘慧¹ 杜红伟²

(1. 北京协和医院内分泌科, 北京 100032; 2. 吉林大学白求恩第一医院儿科, 吉林长春 130021)

[摘要] 重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 是改善身材矮小的有效治疗药物, 目前 rhGH 可应用于包含生长激素缺乏症在内的多种原因导致的身材矮小, 临床应用的扩展使其安全性问题备受关注。基于现有证据, 当 rhGH 规范应用于生理性替代治疗时, 其安全性较好。临床中, 应用 rhGH 进行治疗期间可结合文献证据和临床经验重点关注短期安全性, 长期安全性由于 rhGH 治疗时间不足尚无准确定论。该文梳理了在 rhGH 治疗过程中有可能出现的不良事件及其风险控制措施, 旨在帮助临床医生了解 rhGH 治疗的整体安全性, 改善临床规范化应用。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (5): 444-449]

[关键词] 重组人生长激素; 临床安全性; 不良事件; 风险控制

Safety considerations for the clinical application of recombinant human growth hormone

PAN Hui, DU Hong-Wei. Department of Pediatrics, First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China (Du H-W, Email: dhw_101@126.com)

Abstract: Recombinant human growth hormone (rhGH) is an effective therapeutic drug for improving short stature. Currently, rhGH can be used for various causes of short stature, including growth hormone deficiency, and the expansion of its clinical application has raised concerns about its safety. Based on existing evidence, when rhGH is used in a standardized manner for physiological replacement therapy, its safety profile is favorable. In clinical practice, attention should be focused on short-term safety during rhGH treatment, with the combination of literature evidence and clinical experience. There is still no definitive conclusion on the long-term safety due to insufficient duration of rhGH treatment. This paper reviews the possible adverse events that may occur during rhGH treatment and their risk control measures, aiming to help clinical physicians understand the overall safety of rhGH treatment and improve its clinical standardization.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(5): 444-449]

Key words: Recombinant human growth hormone; Clinical safety; Adverse event; Risk control

重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗始于 1985 年^[1], 临床应用至今已近 40 年, 其促进生长、改善最终身高的作用已得到公认。经过多年的研究验证, 陆续有慢性肾功能不全、Turner 综合征 (Turner syndrome, TS)、Prader-Willi 综合征 (Prader-Willi syndrome, PWS)、小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA)、特发性身材矮小 (idiopathic short stature, ISS)、矮小同源盒基因缺陷、Noonan 综合征 (Noonan syndrome, NS) 等多种原因导致的身材矮

小在国内外获批为 rhGH 适应证^[2-3]。rhGH 迅速在临床得到应用的同时, 其安全性问题也逐渐受到关注。国内外指南/共识中明确指出在 rhGH 治疗期间, 可能出现的安全性事件包括颅内高压、股骨头骨骺滑脱症 (slipped capital femoral epiphysis, SCFE)、脊柱侧弯、糖代谢异常和糖尿病恶化、肿瘤再生和/或复发等^[4-7]。此外, 对接受 rhGH 治疗的患者进行安全性监测的大型研究也报告了一些不良事件^[8]。基于此, 临床应持续警惕与 rhGH 治疗相关的不良事件风险。

[收稿日期] 2023-10-13; [接受日期] 2024-03-07

[作者简介] 潘慧, 男, 博士, 教授。

[通信作者] 杜红伟, 男, 主任医师。Email: dhw_101@126.com。

内分泌科的实际临床环境中，除了面对不同适应证患者，还可能会遇到超适应证应用的情况，如未达到身材矮小标准，但基于对身高的要求而接受 rhGH 治疗的儿童。在广泛的 rhGH 应用下，重新思考其安全性问题对于规范化 rhGH 治疗具有重要意义。该文基于指南/共识中的安全性警示和现有研究证据梳理不良事件的发生概况和风险控制措施，同时，期望该文能够帮助临床规范化 rhGH 治疗。

1 rhGH 治疗期间重点关注可能出现的安全性事件

1.1 过敏

皮疹或过敏可发生在 rhGH 注射后 10~30 min 内或数周，若过敏反应轻微，通常无需特殊处理；若出现瘙痒性皮疹、口唇发绀等严重过敏反应，需及时就医接受抗过敏治疗，一般 5~7 d 左右可治愈^[9-10]，此期间酌情考虑是否暂停 rhGH 治疗。存在潜在皮肤病如特应性皮炎、扁平苔藓或银屑病等患者，皮肤病加重或过敏风险可能增加^[9, 11]。临床中首次治疗前应仔细询问患者过敏史以及皮肤病潜在风险或既往史，结合实际情况安全用药，并注意观察患者的反应。

1.2 颅内高压

通常发生在治疗的最初几个月，约 60% 的颅内高压发生在治疗后的前 6 个月内^[2]，不同适应证患者中位发生时间为 0.1~1.3 年^[12-13]，少数患者（约 22%）在治疗 2 年后才出现^[2]。其发病机制可能归因于生长激素（growth hormone, GH）对体液分布和体液平衡的影响，rhGH 治疗后可能发生钠潴留、脑脊液分泌和重吸收的短暂失衡，从而导致颅内高压的发生^[13]。Kabi 国际生长研究（Kabi International Growth Study, KIGS）数据显示，接受 rhGH 治疗的所有患者中，颅内高压的发生率为 27.7/10 万治疗年^[13]。需要注意的是，即使未接受 rhGH 治疗的患者，在 GH 分泌恢复的加速生长期也可能发生颅内高压^[13]。

良性颅内高压通常是可逆性的，间断停药或减少剂量后症状会消失。症状重的必要时可采取降颅压措施，如给予小剂量的脱水剂或利尿剂等^[2]。大多数情况在停止 rhGH 治疗后得到解决，并且在重新开始 rhGH 治疗后没有出现复发^[12]。国外儿童和青少年 GH 与胰岛素样生长因子 1

（insulin-like growth factor-1, IGF-1）治疗指南（以下简称“国外指南”）建议可以较低剂量重新开始 rhGH 治疗，通常不会导致复发^[4]。临床中，对于存在颅内高压风险的患者治疗期间需加强随访监测。国内 rhGH 儿科临床应用建议^[2]和国外指南^[4]均指出器质性生长激素缺乏症（growth hormone deficiency, GHD）、TS 和慢性肾功能不全患者的颅内高压发生率较高，以及 KIGS 数据库中显示 PWS 患者的发生率也较高^[13]；同时，超重、肥胖也是发生良性颅内高压的重要风险因素^[14]，这些高风险患者临床需重点关注。

1.3 甲状腺功能异常

甲状腺功能减退（以下简称“甲减”）通常发生在 rhGH 治疗初数月内甚至治疗 1 年后^[2]。其发病机制可能归因于 rhGH 治疗导致的甲状腺激素代谢改变^[12]。前瞻性研究结果显示，接受 rhGH 治疗的所有患者中，甲减发病率为 2.8%^[15]，其中不同适应证中 GHD 和 TS 患者的甲减发病率较高，分别为 3.2%、4.2%。临床中为减少甲减的发生，在开始 rhGH 治疗前需全面评估甲状腺功能，若存在甲状腺功能低下，应先调整甲状腺功能至正常，再起始 rhGH 治疗。同时治疗过程中注意监测，每 3 个月复查。若出现游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine, FT3）、游离四碘甲状腺原氨酸（free thyroxine, FT4）水平低于正常，考虑左甲状腺素治疗，并根据血清 FT3、FT4、促甲状腺激素水平进行 rhGH 剂量调整^[2]。此外，PWS 患者需被特别关注，甲减是此类患者的常见特征，与是否接受 rhGH 治疗无关，建议所有 PWS 患者在诊断时和每年随访期间均应定期检查甲状腺功能^[16]。

需要注意的是，笔者在临床中曾遇到一例 rhGH 治疗后出现甲状腺功能亢进的病例，尽管尚无法明确甲状腺功能亢进是否与 rhGH 治疗有关，但临床治疗中仍需关注这一潜在的不良事件。

1.4 SCFE

大型非干预性真实世界研究显示，SCFE 的平均发生时间为 2.7 年^[17]。国外指南指出 SCFE 的中位发生时间为 rhGH 治疗后 0.4~2.5 年^[4]。SCFE 的发病机制可能与以下两种情况有关：其一，可能归因于 rhGH 使用剂量较高。研究显示，与接受 rhGH 治疗的所有患者相比，发生 SCFE 的患者 rhGH 平均使用剂量较高 [30.9~38.6 μg/（kg·d） vs 43.7 μg/（kg·d）]，从而可能导致与 SCFE 相关的生长速度加快或急性关节变化^[17]。其二，可能

与rhGH治疗导致的生长速度加快有关^[18]。理论层面推测，rhGH治疗后生长速度加快降低了骨骺板对剪切应力的抵抗力^[18]，增加SCFE罹患风险。但现有证据显示rhGH治疗似乎未显著增加SCFE的发生风险^[19]。

研究显示，在接受rhGH治疗的总体人群中，SCFE发病率为73.4/10万治疗年^[14]。与其他适应证相比，TS、慢性肾功能不全和器质性GHD患者的发病率较高。因此，这三类患者在治疗前和治疗期间需进行密切监测。但TS本身是SCFE的风险因素，与rhGH治疗无关^[18]。此外，多种风险因素也会增加基线SCFE发生风险，例如肥胖^[19]、内分泌疾病^[19]、既往接受过化疗/放疗治疗^[18]等。临床面对高风险患者时，治疗前应先行髋关节X线检查，检查结果异常的患儿治疗期间不鼓励剧烈运动，并严密随访患儿有无出现跛行、髋关节或膝关节疼痛等^[2]，必要时需介入骨科专科会诊。

1.5 糖代谢异常

rhGH治疗会在一定程度上影响糖代谢，其可能原因是GH拮抗胰岛素的抗脂解作用会促进胰岛素抵抗，通过增加糖原分解导致肝脏胰岛素敏感性降低，进而影响葡萄糖平衡^[20-21]。但多数糖代谢异常为暂时可逆的，极少发展为糖尿病^[2]。国内共识^[6]也指出，目前的证据尚不能表明rhGH长期治疗会增加糖尿病发生风险。即使在有2型糖尿病家族史的GHD患者中，糖尿病风险也没有增加^[12, 22]。

临床中应对患者进行分层管理。遗传因素、糖尿病、高血脂、肥胖等代谢性疾病家族史，是糖代谢异常的高危因素^[2]；TS、PWS和SGA是发生2型糖尿病的高危人群^[2]。以上患者在治疗过程中均应密切监测血糖，若血糖高于10 mmol/L需介入胰岛素治疗，当胰岛素剂量达到150 IU/d以上仍不能有效控制血糖时，可考虑停用rhGH。此外，笔者认为基线糖化血红蛋白高于正常值时，在rhGH治疗的某个阶段出现血糖升高的可能性较高，此类患者也需加强监测。对于已经罹患糖尿病的患者，国内共识建议，如有必要可以在常规糖尿病治疗的基础上进行rhGH治疗，从0.1~0.2 mg/d的小剂量开始，治疗期间加强血糖监测^[6]，若糖尿病恶化，考虑调整胰岛素和/或降糖药物剂量^[23-24]或停止rhGH治疗，并在重新恢复rhGH治疗前优化降糖方案^[7]。

1.6 脊柱侧弯

脊柱侧弯的发生时间尚无明确定论，笔者临床中遇到的病例发生时间相对较早，通常出现在生长速度显著加快时。脊柱侧弯的发病机制尚不明确，国外指南指出，rhGH治疗期间出现的脊柱侧弯可能是由于快速生长所致，而不是rhGH本身的直接不良反应^[4]。从接受rhGH治疗的总体人群来看，脊柱侧弯的发病率似乎不是很高，大型长期随访研究报道的总体人群脊柱侧弯发病率为0.2%~2%^[8, 15, 24]。脊柱侧弯是TS和PWS患者（但目前的大型研究中未发现PWS患者的脊柱侧弯发病率升高，可能与PWS患者入组人数较少有关）的常见特征，与是否接受rhGH治疗无关^[25]。临床中对于基线脊柱侧弯风险较高的TS和PWS患者，应在治疗前先行常规检查判断是否存在脊柱侧弯风险，使用过程中告知家长监督孩子的坐姿，保持坐姿端正。此外，需重点关注生长速度加快的时期，密切监测关注脊柱生长变化状态。Cobb角是评估脊柱侧弯严重程度的重要指标，我国《儿童青少年脊柱弯曲异常防控技术指南》指出，Cobb角 $\geq 10^\circ$ 定义为脊柱侧弯，此类患者需及时转诊至骨科或专科门诊，同时俯卧试验提示脊柱前凸异常、脊柱后凸异常的患者也需及时转诊^[25]。

1.7 治疗相关肿瘤风险

1.7.1 肿瘤复发 国内共识表明，尚无明确数据说明rhGH治疗可能诱发或加速肿瘤（垂体区/鞍区）复发^[6]。纳入30个国家、22 311例儿童的前瞻性研究结果也显示，在有肿瘤既往史的患儿中，接受与未接受rhGH治疗的患儿肿瘤复发率相当，分别为6.1%、6.8%^[15]。

临床中为规避肿瘤复发风险，应注重以下两点。首先，所有患者均应详细询问既往史，有肿瘤既往史的患者需综合考虑肿瘤恶性程度、进展状态，慎用rhGH治疗。尤其垂体肿瘤、颅咽管瘤等自身复发率较高的肿瘤（即使未接受rhGH治疗，一般颅咽管瘤复发率达21%^[26]），必要时可行头颅磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）、实验室肿瘤相关指标检查以评估是否存在复发迹象。其次，把握rhGH治疗时间。国外指南^[4]表明，在肿瘤治疗结束后，若没有证据显示存在肿瘤进展，标准等待期为12个月，可开始rhGH治疗。国内专家建议，绝大多数肿瘤复发在最初2年内，因此不提倡颅部肿瘤患者在放疗后2年内进行rhGH治疗^[2]。国内建议的肿瘤患者起始

rhGH治疗时间相对滞后，因为随时间延长肿瘤复发的可能性逐渐变小，未来仍需开展更多研究探索肿瘤患者起始rhGH治疗的最佳时机。关于治疗剂量，生理剂量的rhGH不会促进肿瘤复发，但过程中应定期（3~6个月）复查鞍区MRI。对于骨骺未闭合的儿童，建议剂量为0.07~0.1 IU/(kg·d)^[27]。临床面对肿瘤患者，需综合考虑个体情况如手术切除范围和病理结果以及相关指南/共识推荐意见，做出最优决策（包括是否需要rhGH治疗、具体治疗方案等）。

1.7.2 新发肿瘤、继发肿瘤 与rhGH治疗相关的肿瘤风险可能与高IGF-1、高GH水平有关。IGF-1和GH具有促有丝分裂和抗凋亡作用，除对正常组织有增殖效应外，还参与多种肿瘤的发生、发展过程，包括有利于肿瘤发生的环境以及促进体内潜在肿瘤增大^[2, 4, 28]。总体而言，GH或IGF-1在肿瘤的发生中可能起到促进的作用，而非致病作用^[12]。对于新发肿瘤风险，多国长期随访研究表明，rhGH治疗不会增加无风险因素患者的新发肿瘤或新发白血病发生风险^[15, 19]。对于继发肿瘤风险，国外指南表示，在有肿瘤既往史的患者中，与未接受rhGH治疗的患者相比，接受rhGH治疗（尤其接受放疗时）可能会略微加速继发肿瘤的发生，但似乎不会增加继发肿瘤的总体发生风险^[4]。多国前瞻性研究结果证实，rhGH治疗未增加继发肿瘤发生率，在有肿瘤既往史的患者中，接受与不接受rhGH治疗的继发肿瘤发病率分别为5%、7.9%^[15]。

临床为尽可能减少肿瘤的发生风险，首先需排除禁忌证。国内共识明确指出，活动性恶性肿瘤患者不应接受rhGH治疗^[6]。此外，以下患者需谨慎使用rhGH治疗，若接受治疗应密切随访并监测：（1）有肿瘤既往史（继发肿瘤的高风险人群），综合考虑肿瘤恶性程度、进展状态^[2]；（2）无肿瘤既往史但是有肿瘤家族史尤其具有遗传倾向的肿瘤家族史（新发肿瘤的高风险人群）^[2]；（3）IGF-1或GH水平较高的患者（与肿瘤的发病率相关）^[6]；（4）NS患者尤其是携带PTPN11基因突变的患者，NS患者发生白血病和某些实体瘤的风险更高，而PTPN11基因突变患者罹患癌症的风险较普通NS患者高3.5倍^[12, 29]。临床中建议在开始rhGH治疗前仔细询问患者相关信息，若满足以上条件，建议完善各项检查（头颅MRI、肿瘤相关指标等），谨慎考虑并与患者进行

充分沟通，同时治疗期间进行长期的密切监测^[2, 6]。

1.8 治疗相关死亡风险

SAGhE研究在欧洲8个国家、超20 000例儿童中进行，整个研究的随访时间长达16.5年，对rhGH治疗期间的死亡率和死亡原因进行了详细分析。SAGhE研究结果显示，孤立性GHD或ISS患者长期接受rhGH治疗的全因死亡率未显著增加，但SGA、中等风险（包括TS、NS、PWS等）和高风险（恶性肿瘤、骨髓或实体移植等）患者的全因死亡率均有所增加^[30]。结合多项研究，大多数患者的死亡原因与rhGH无关^[8]，且与rhGH的平均日剂量或累积剂量无关^[31]。但SAGhE研究在分析特定病因死亡率时发现，循环系统疾病导致的死亡风险显著增加，尤其脑血管疾病亚类^[30]。考虑到GH过量和不足都与心血管风险增加有关，临床治疗时建议不要超剂量应用rhGH^[2, 32]。同时长期接受rhGH治疗期间，应注意监测血常规、凝血功能、心血管疾病等相关指标^[32]。对于死亡风险因素，肿瘤是主要的死亡原因之一^[22]，部分患者可能存在猝死风险，如TS患者（可能出现主动脉夹层/破裂）^[8]、PWS患者（可能出现呼吸衰竭）^[8]、过度肥胖患者^[2, 32]等。

2 rhGH治疗期间的总体安全性良好

2.1 rhGH治疗期间不良事件发生率相对稳定

基于两项大型非干预性真实世界研究的安全性数据分析显示，在接受rhGH治疗的5年期间，所有患者的药物不良反应、严重药物不良反应和严重不良事件（serious adverse event, SAE）的发生率保持相对稳定，分别为0.3%~0.6%、0%~0.1%、0.2%~0.3%。此外，药物不良反应发生率与rhGH治疗持续时间呈显著负相关（ $P=0.037$ ），严重药物不良反应（ $P=0.188$ ）和SAE（ $P=0.624$ ）则无显著性差异^[17]。这些结果表明rhGH治疗的总体安全性良好。

2.2 rhGH治疗后的2~3年需重点关注

长期随访研究显示，接受rhGH治疗后出现首次不良事件的时间大约为2.3~2.9年，提示该时期可能需要加强安全性监测^[17]。对于临床而言，强调在整个治疗过程中持续监测的重要性，除了生长发育指标外，还需监测实验室检查指标、不良反应等，实验室检查指标包括甲状腺功能、血清

IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白3、空腹血糖、胰岛素、肝肾功能、肾上腺皮质功能、糖化血红蛋白、垂体MRI等，复查频率各异，具体可参照《基因重组人生长激素儿科临床应用的建议》^[2]，包括不同适应证患者的rhGH治疗剂量。

3 总结与展望

目前已发表的大量研究提供了rhGH治疗具有良好安全性的证据，SAE的发生相对罕见。因此，rhGH治疗仍然是获益大于风险，临床应用中不应放大其安全性问题，熟悉在治疗过程中有可能出现的不良反应，做好临床规范应用、规范监测，可保证治疗的安全性。对于家长自觉患儿生长发育缓慢而要求接受rhGH治疗的情况，临床医生应充分了解患儿基本情况，考虑安全的前提下合理用药，切忌盲目应用。此外，对于我国而言，rhGH治疗的长期安全性研究/监测仍存在欠缺，需加强长期随访数据库建设，以了解潜在的不良反应和不良事件，为适合中国人群的rhGH临床规范治疗提供数据支持。

作者贡献声明：潘慧负责论文的修改和校对；杜红伟执笔。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Tidblad A. The history, physiology and treatment safety of growth hormone[J]. *Acta Paediatr*, 2022, 111(2): 215-224. PMID: 34028879. DOI: 10.1111/apa.15948.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组,中华儿科杂志编辑委员会.儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识[J].*中华儿科杂志*, 2021, 59(3): 169-174. PMID: 33657689. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210116-00050.
- [4] 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.
- [5] Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care[J]. *Endocr Pract*, 2019, 25(11): 1191-1232. PMID: 31760824. DOI: 10.4158/GL-2019-0405.
- [6] 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.过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识[J].*中华儿科杂志*, 2020, 58(6): 455-460. PMID: 32521956. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200314-00237.
- [7] 中华医学会儿科学分会内分泌学分会.成人生长激素缺乏症诊治专家共识(2020版)[J].*中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(12): 995-1002. DOI: 10.3760/cma.j.cn11282-20201130-00798.
- [8] 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. PMID: 19906787. DOI: 10.1210/jc.2009-0178.
- [9] 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. PMID: 29197220. DOI: 10.1515/jpem-2017-0309.
- [10] 方圣博, 张晓蕊, 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. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2017.03.014.
- [11] Mann J, Caruana D, Luo E, et al. Attenuation of human growth hormone-induced rash with graded dose challenge[J]. *Cureus*, 2022, 14(8): e27920. PMID: 36110455. PMCID: PMC9464419. DOI: 10.7759/cureus.27920.
- [12] Bamba V, Kanakatti Shankar R. Approach to the patient: safety of growth hormone replacement in children and adolescents[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(3): 847-861. PMID: 34636896. DOI: 10.1210/clinem/dgab746.
- [13] Darendeliler F, Karagiannis G, Wilton P. Headache, idiopathic intracranial hypertension and slipped capital femoral epiphysis during growth hormone treatment: a safety update from the KIGS database [J]. *Horm Res*, 2007, 68(Suppl 5): 41-47. PMID: 18174706. DOI: 10.1159/000110474.
- [14] 向蓝, 赵志鸿, 向斌.特发性颅内压增高的认识及进展[J].*中国医师杂志*, 2023, 25(1): 157-160. DOI: 10.3760/cma.j.cn431274-20220523-00490.
- [15] Child CJ, Zimmermann AG, Chrousos GP, et al. Safety outcomes during pediatric GH therapy: final results from the prospective GeNeSIS observational program[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 379-389. PMID: 30219920. PMCID: PMC6300411. DOI: 10.1210/jc.2018-01189.
- [16] Iughetti L, Vivi G, Balsamo A, et al. Thyroid function in patients with Prader-Willi syndrome: an Italian multicenter study of 339 patients[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(2): 159-165. PMID: 30703060. DOI: 10.1515/jpem-2018-0388.
- [17] Säwendahl 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. PMID: 33571362. PMCID:

- PMC8118578. DOI: 10.1210/clinem/dgab080.
- [18] Mostoufi-Moab S, Isaacoff EJ, Spiegel D, et al. Childhood cancer survivors exposed to total body irradiation are at significant risk for slipped capital femoral epiphysis during recombinant growth hormone therapy[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(11): 1766-1771. PMID: 23818448. PMCID: PMC4564250. DOI: 10.1002/psc.24667.
- [19] Witbreuk M, van Kemenade FJ, van der Sluijs JA, et al. Slipped capital femoral epiphysis and its association with endocrine, metabolic and chronic diseases: a systematic review of the literature[J]. *J Child Orthop*, 2013, 7(3): 213-223. PMID: 24432080. PMCID: PMC3672463. DOI: 10.1007/s11832-013-0493-8.
- [20] Sharma VM. Emerging mechanisms of GH-induced lipolysis and insulin resistance[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2019, 17(1): 4-16. PMID: 31599132. DOI: 10.17458/per.vol17.2019.s.ghlipolysisandinsulinresistance.
- [21] Witkowska-Sedek E, Labochka D, Stelmaszyk-Emmel A, et al. Evaluation of glucose metabolism in children with growth hormone deficiency during long-term growth hormone treatment[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(2): 219-230. PMID: 29980142. DOI: 10.26402/jpp.2018.2.08.
- [22] Pellegrin MC, Michelon D, Faleschini E, et al. Glucose metabolism evaluated by glycated hemoglobin and insulin sensitivity indices in children treated with recombinant human growth hormone[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11(4): 350-357. PMID: 30819016. PMCID: PMC6878334. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0281.
- [23] U.S. Food and Drug Administration. SKYTROFA® prescribing information[EB/OL]. [2022-02-01]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761177s001lbl.pdf.
- [24] Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(12): 3287-3301. PMID: 36102184. PMCID: PMC9693805. DOI: 10.1210/clinem/dgac517.
- [25] 中华人民共和国国家卫生健康委员会疾病预防控制局.《儿童青少年脊柱弯曲异常防控技术指南》及编写说明[EB/OL]. [2021-11-01]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s5899tg/202111/5579c1240d034ac680a7505994aa082d.shtml>.
- [26] Ciurea AV, Saceleanu V, Mohan A, et al. Craniopharyngiomas in children - experience of consecutive 152 operated cases[J]. *Acta Endocrinol (Buchar)*, 2020, 16(1): 103-109. PMID: 32685048. PMCID: PMC7363995. DOI: 10.4183/aeb.2020.103.
- [27] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童颅咽管瘤诊疗规范(2021年版)[EB/OL]. [2021-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202105/3c18fec8a37d452b82fe93e2bcf3ec1e/files/3336be65bb8d4237b2f52fcd1e938504.pdf>.
- [28] Pollock NI, Cohen LE. Growth hormone deficiency and treatment in childhood cancer survivors[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 745932. PMID: 34745010. PMCID: PMC8569790. DOI: 10.3389/fendo.2021.745932.
- [29] Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, et al. Inside the Noonan "universe": literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 951331. PMID: 36060964. PMCID: PMC9434367. DOI: 10.3389/fendo.2022.951331.
- [30] Säwendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(8): 683-692. PMID: 32707116. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30163-7.
- [31] Barake M, Arabi A, Nakhoul N, et al. Effects of growth hormone therapy on bone density and fracture risk in age-related osteoporosis in the absence of growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2018, 59(1): 39-49. PMID: 29030774. DOI: 10.1007/s12020-017-1440-0.
- [32] 罗小平. 身材矮小症儿童诊疗规范[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 15-20.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)