

特发性矮身材患儿的遗传机制及生长激素疗效探讨

米热古丽·买买提

(新疆医科大学第一附属医院儿科中心, 新疆乌鲁木齐 830054)

[摘要] 特发性矮身材 (idiopathic short stature, ISS) 是一组病因未明的矮小疾病的统称。ISS 遗传因素复杂, 目前已知的遗传机制包括激素、激素受体或相关途径的改变, 基本细胞过程 (细胞内信号通路、转录调节)、细胞外基质或旁分泌信号转导的缺陷, 以及编码这些蛋白的基因变异等。重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 替代治疗是目前临床用于改善 ISS 患儿身高的有效方法。但不同遗传机制的患儿应用 rhGH 治疗的效果存在差异。该文基于现有临床研究, 对 ISS 的遗传机制以及 rhGH 的应用效果进行了分析与阐述, 以提高对 ISS 的疾病认知, 为改善 ISS 患儿身高提供参考。 [中国当代儿科杂志, 2024, 26 (12): 1255-1260]

[关键词] 特发性矮身材; 基因变异; 重组人生长激素; 儿童

Discussion on the genetic mechanisms and efficacy of growth hormone therapy in children with idiopathic short stature

MAMAT Mireguli. Pediatric Center, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
(Email: milikita17@aliyun.com)

Abstract: Idiopathic short stature (ISS) is a term that encompasses a group of short stature disorders with unknown etiology. The genetic factors associated with ISS are complex, and the known genetic mechanisms include alterations in hormones, hormone receptors, or related pathways, defects in fundamental cellular processes (such as intracellular signaling pathways and transcriptional regulation), issues with extracellular matrix or paracrine signaling, as well as genetic variations in the genes encoding these proteins. Recombinant human growth hormone (rhGH) therapy is currently an effective clinical method for improving height in children with ISS. However, the efficacy of rhGH treatment on ISS varies among children with different genetic mechanisms. This paper analyzes and elucidates the genetic mechanisms of ISS and the effects of rhGH on ISS based on existing clinical research, aiming to enhance the understanding of ISS and provide references for improving the height of these children.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(12): 1255-1260]

Key words: Idiopathic short stature; Genetic variation; Recombinant human growth hormone; Child

儿童身材矮小症是一种受遗传、表观遗传和环境等多种因素调控的疾病。特发性矮身材 (idiopathic short stature, ISS) 是一组尚未明确病因的高度异质的矮小疾病的统称, 占身材矮小儿童的60%~80%^[1-2]。ISS患儿定义为身高低于同年龄、性别和种族的平均身高2个标准差 (standard deviation, SD) 或低于第3百分位数 (P_3 , $-1.88 SD$), 且出生时身长、体重及身材比例均正常, 未发现全身性、内分泌、营养、染色体异常或基因变异证据的矮小儿童^[1]。ISS包括病因尚未

明确的家族性身材矮小和体质性生长发育延迟。ISS患儿生长速率减缓, 如不治疗终身高常在成年身高的 P_3 以下^[3]。

虽然ISS患儿体内并无生长激素 (growth hormone, GH) 缺乏, 但可能存在GH敏感性降低或GH抵抗, rhGH治疗仍有助于改善患儿的生长速率及终身高。有研究显示, 基线身高标准差评分 ≤ -2 的ISS患儿接受rhGH治疗5年后, 平均身高标准差评分和校正身高标准差评分均显著增加^[4]。此外, 有学者指出, 经过2年及以上的rhGH治疗, 多数

[收稿日期] 2024-08-08; [接受日期] 2024-10-23

[作者简介] 米热古丽·买买提, 女, 博士, 主任医师, 教授。Email: milikita17@aliyun.com。

ISS患儿的终身高可达到正常范围^[5]。

近年来的研究表明ISS的发病与GH受体(GH receptor, *GHR*)、GH-胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, *IGF-1*)等相关基因及软骨生长板相关基因[如矮小同源盒基因(short stature homeobox-containing, *SHOX*)、聚集蛋白聚糖(aggreacan, *ACAN*)]等遗传机制密切相关^[6]。随着遗传检测技术的不断发展,越来越多的证据显示,这些遗传与表观遗传的异质性可能导致rhGH的治疗疗效出现个体差异^[7]。基于此,本文对ISS的遗传机制进行分类阐述,并对ISS的治疗进行探讨。

1 ISS患儿的遗传机制

1.1 GH-IGF-1轴与ISS的关系

GH-IGF-1轴是影响儿童生长发育的关键内分泌轴,其功能紊乱将导致生长障碍的发生^[8];其中,大部分的基因缺陷与GH缺乏症有关,但下列GH-IGF-1轴相关基因变异所引起的身材矮小均归属于ISS范畴^[9]:如*IGF-1*、*IGF-1*受体(*IGF-1* receptor, *IGF-1R*)、*GHR*及信号转导与转录激活因子5B(signal transducer and activator of transcription 5B, *STAT5B*)等基因。

1.1.1 *IGF-1*和*IGF-1R*基因 GH-IGF-1轴在调节机体生长发育、代谢平衡以及组织修复等生理过程中发挥着至关重要的作用,该轴的任何一个环节出现异常都可导致生长发育障碍、代谢紊乱等疾病。*IGF-1*是调节GH-IGF-1轴激素受体级联反应的重要因子,它通过与*IGF-1R*表面的酪氨酸激酶受体结合来发挥其促进生长的作用^[10]。*IGF-1*基因与*IGF-1R*基因的变异常导致小于胎龄儿、小头畸形、青春期延迟和面部畸形等^[11]。其中*IGF-1R*基因变异最常见,其基因型与ISS临床表型、性别的遗传易感性在一定程度上存在关联^[10]。

1.1.2 *GHR*基因 *GHR*基因突变阻碍了GH和GHR的顺利结合,导致信号转导障碍,GH不能完全发挥作用,从而引起生长障碍。*GHR*基因是第一个被证实与生长相关的基因^[10]。*GHR*基因纯合突变导致完全GH不敏感综合征,而非损伤性的杂合型变异则是ISS的主要原因之一^[10]。在ISS队列中*GHR*杂合变异发生率为5.0%~15.5%,携带杂合变异的男性和女性终身高分别为-2.51 SD~-0.05 SD和-3.03 SD~-0.37 SD^[12]。

1.1.3 *STAT5B*基因 *STAT5B*是GHR激活下游细胞内信号通路中的一个重要蛋白。*STAT5B*基因纯合失活变异,可导致典型的GH不敏感表型,患儿表现为显著矮小并伴有免疫缺陷;*STAT5B*杂合变异可导致身高轻度受损,携带该基因变异的个体身高矮于无变异的家族成员^[13]。

1.1.4 三聚体缺陷 IGF结合蛋白-3(IGF binding protein-3, *IGFBP-3*)是出生后血液中最丰富的一种IGF结合蛋白,也是IGF-1在体内运输的主要载体。血液循环中大部分IGF-1、*IGFBP-3*和IGF酸不稳定亚基(IGF acid labile subunit, *IGFALS*)结合形成三聚体复合物,结合后可防止降解,延长血清IGF-1的半衰期并降低IGF-1在组织水平的生物利用度^[13]。*IGFALS*、妊娠相关血浆蛋白-A2(pregnancy-associated plasma protein-A2, *PAPP-A2*)基因在IGF-1的转运及在组织的生物利用度调节中起到关键作用。*IGFALS*双等位基因功能丧失变异可导致患儿出现轻度身材矮小伴性发育迟缓,伴IGF-1、*IGFBP-3*水平升高^[14]。*IGFALS*杂合变异仅表现为身材矮小,因此,易被诊断为ISS。*IGFALS*杂合变异在ISS儿童中的检出率为5.1%^[14]。

*PAPP-A2*近几年被认为是GH-IGF-1轴的重要组成部分,在调节游离IGF-1水平方面发挥着关键作用^[15]。携带*PAPP-A2*基因罕见变异的患儿可表现为身材矮小,并且*PAPP-A2*新型纯合错义变异(c.3098C>T, p.A1033V)会导致更严重的出生后生长迟缓和身材矮小。此外,该基因变异的患儿还会出现细微的畸形特征,包括下巴小、小头畸形、手指和脚趾长等^[15]。

1.2 生长板旁分泌因子缺陷与ISS的关系

生长板又称骨骺板、骺板,是位于长骨两端骨骺和骨干之间的一层具有特殊结构的透明软骨,生长板不仅决定骨骼的长度,还对骨骼的形状发育起到调节作用。线性生长受到生长板中多种旁分泌因子的调节。这些旁分泌因子可由生长板软骨细胞分泌,也可由周围软骨膜细胞分泌,在局部对软骨细胞产生作用,调节软骨细胞的增殖与分化。而参与旁分泌信号系统的基因发生突变,则与不同程度的骨骼发育不良存在关联^[16]。与ISS发病密切相关的有:甲状旁腺素相关肽(parathyroid hormone-related peptide, *PTHrP*)-印第安刺猬蛋白(Indian hedgehog protein, *IHH*)信号通路、C型利钠肽(C-type natriuretic peptide, *CNP*)-

利钠肽受体2 (natriuretic peptide receptor B, NPR2) 通路、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) /FGF受体 (FGF receptor, FGFR) 信号通路、软骨细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 基因变异等。

1.2.1 PTHrp-IHH 信号通路 纵向骨生长对终身高至关重要, 其中生长板软骨形成是纵向骨生长的决定性因素。而从本质上来说, 生长板软骨形成是一个受内分泌和旁分泌因子调节的复杂过程^[17]。PTHrp-IHH 信号轴在软骨板内构建起了一个负反馈环, 以此来对软骨细胞的肥大和增殖进行调节。IHH基因是调控软骨细胞增殖和分化的核心基因之一, IHH基因变异和多种骨生长缺陷疾病相关。IHH基因纯合变异导致肢端股骨发育不良, 其特征是严重不成比例的矮小、手部和臀部的骨骺呈锥形; 而IHH杂合变异可致A1型短指/趾症, 其特征是中节指/趾骨变短、并可能与远节指/趾骨融合^[13]。调查显示, 在身材矮小的样本中, 预测为有害的罕见IHH变体的等位基因频率为1.6%^[17]。

1.2.2 CNP-NPR2 通路 NPR2是CNP的主要受体, CNP及其主要受体在生长板的肥厚区表达, 通过刺激软骨细胞和软骨基质的合成来发挥作用。NPR2双等位基因功能丧失变异可致肢端肢中发育不全。而杂合变异的表型与SHOX基因单倍剂量不足的患儿相似, 可致ISS, 但没有或仅有轻微的骨骼发育不良特征, 一般无马德隆畸形 (桡骨变短弯曲、尺桡远端关节背侧半脱位)^[18]。ISS患儿中, 2%~6%存在NPR2基因杂合变异^[19]。

1.2.3 FGF/FGFR 信号通路 FGF/FGFR 信号通路是调节生长板发育的重要负性调控信号通路。FGFR3是生长板软骨生成的负调节因子, 其突变可抑制长骨生长及导致软骨发育不全^[12], 常表现为家族性身材矮小, 无其他特异性症状。有报道指出, 在疑似遗传性矮小病例中, 发现部分患儿存在FGFR3基因变异^[20], 提示FGFR3基因变异是引起矮小的常见原因之一。

1.3 ECM基因与ISS的关系

软骨细胞能够分泌一种独特的ECM, 此基质包含特定的胶原蛋白、非胶原蛋白以及蛋白聚糖, 主要影响生长板的正常功能。编码基质蛋白和蛋白聚糖的基因发生变异常常会对生长板的功能造

成干扰。目前已经证实, 编码这些ECM和蛋白聚糖的基因变异与身材矮小存在关联^[16]。

ACAN基因编码的聚集蛋白聚糖, 是ECM中的重要组成部分蛋白多糖。ACAN变异可引发广泛的临床症状, 涵盖从脊柱骨骺端发育不良 (其特征表现为严重身材矮小、短指畸形以及面中部发育不全) 到相对较轻的骨骼发育不良 (与终身高不同程度受损相关)^[21]。携带该基因变异的患儿临床表型差异较大, 但身材矮小是最常见的表现之一。在ISS患儿中, ACAN基因缺陷患病率约为1.4%, 这使其成为ISS的病因之一; 在家族性身材矮小队列中, ACAN变异所占比例更高, 高达2.5%^[22]。

1.4 细胞内信号通路与ISS的关系

软骨细胞的细胞内信号通路直接参与软骨细胞的分化与增殖过程, 其中相关蛋白的异常会直接影响软骨细胞的生理功能, 进而导致线性生长障碍^[23]。

SHOX基因位于性染色体的短臂末端, 编码SHOXa、SHOXb两种蛋白, 主要在四肢长骨远端 (如肱骨、桡骨、尺骨、胫腓等) 的生长软骨板上表达, 是影响软骨发育的重要基因^[10]。SHOX基因变异会导致软骨细胞过早分化, 加速肢体远端骨生长板的融合, 从而导致线性生长损害。SHOX基因纯合缺陷会导致Langer肢中部骨发育不良, 是一种罕见的骨骼发育不良症, 伴有严重身材矮小、四肢发育不全或尺骨和腓骨发育不全; 杂合子SHOX单倍剂量不足所致的表型范围可从ISS至Leri-Weill软骨骨发育不良 [一种以Mesomelia畸形 (肢中部短肢畸形) 和马德隆畸形为特征的骨骼发育不良症]^[13]。在ISS患儿中, SHOX杂合变异频率约为4%~5%^[24], SHOX基因变异频率为3%~15%^[25]。

1.5 染色体基因拷贝数变异与ISS的关系

染色体基因拷贝数变异 (copy number variation, CNV) 是基因组失衡的统称, 可遗传自父母, 也可新发变异。其涉及一个或多个与生长调节功能相关的基因, 而结构基因组重排 (诸如重复、缺失、易位和倒位等) 则有可能引发CNV。染色体CNV约占ISS病因的10%, 对ISS儿童进行CNV检测有助于发现新的参与生长调节基因及病理机制^[21]。

2 ISS的治疗

2021年,我国国家药品监督管理局批准将ISS作为rhGH治疗的适应证。《儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识》中指出,rhGH起始治疗的推荐年龄为3~4岁。每日注射的rhGH起始剂量为45 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,即0.15 U/ $(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。在治疗过程中通常采用最小有效剂量,而生长反应是调整rhGH治疗剂量的主要参数^[1]。治疗疗程需个体化,若使用较大剂量治疗1~2年后生长反应仍不理想,则应停止rhGH治疗并考虑其他治疗方案。

rhGH单用或者与芳香化酶抑制剂、重组人IGF-1联用都可治疗ISS,且均有获益^[21]。ISS的异质性影响患儿对rhGH的治疗反应^[21]。然而,除了关注治疗药物的组合方式外,还需深入探究其他影响治疗效果的因素。从治疗时间的角度来看,相关研究表明,在使用rhGH治疗时,起始治疗年龄越小,疗效越好,低龄患儿接受rhGH治疗后往往能取得更为理想的效果^[26];同时,治疗时间的长短也与身高改善效果密切相关,治疗时间越长,患儿的身高改善就越显著^[27]。此外,近期一研究纳入61例ISS患儿,均接受rhGH治疗,依照rhGH治疗剂量的不同分为低、中、高剂量组,结果发现治疗3个月及6个月后高剂量组年生长速率均高于低、中剂量组,因此得出结论rhGH剂量大,治疗效果更好^[28]。综上,ISS患儿身高增加与用药起始年龄及持续时间相关,且呈剂量依赖性。随着遗传检测技术的不断发展,越来越多的证据显示,rhGH治疗ISS时疗效出现个体差异可能与各基因变异有关^[7]。

2.1 各基因变异所致ISS的rhGH治疗

2.1.1 *IHH*基因变异 迄今为止,关于探索*IHH*变异体杂合子患儿接受rhGH治疗的研究较少。目前仅检索到1篇,其结果提供了rhGH治疗良好的循证依据,即*IHH*变异体杂合子患儿在青春期前接受rhGH治疗后,身高标准差分数(standard deviation score, SDS)和增长速度均有所提升。具体而言,患儿在青春期前接受剂量为50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的rhGH治疗1年后,身高SDS平均提高了0.6 (0.46~0.79),年生长速率达8.0~10.8 cm/年^[17]。

2.1.2 *NPR2*基因变异 *NPR2*基因变异导致很大一部分儿童发生家族性身材矮小,在此类患儿中,rhGH的短期及长期身高获益均得到证实。

*NPR2*基因变异的家族性身材矮小患儿接受rhGH治疗6个月和1年半后,身高分别显著增加0.36 SD、1.22 SD,且生长速度显著提高^[29]。在长期随访中,致病性*NPR2*基因变异患儿接受rhGH治疗[初始剂量为33 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$],治疗第1年,患儿年生长速率提高3.6~4.2 cm/年;在治疗的第5年,患儿的身高显著提高1.2 SD~1.8 SD^[30]。rhGH治疗疗效与初始治疗年龄呈负相关($r=-0.477$; $P=0.034$),且女孩的身高SDS变化比男孩更显著,这表明性别对*NPR2*杂合突变的身材矮小患儿的rhGH治疗效果也存在影响^[31]。

2.1.3 *ACAN*基因变异 *ACAN*突变携带者对rhGH的治疗反应良好。研究显示,2例*ACAN*突变携带者接受rhGH 48 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗,1例初治年龄为4岁10个月,治疗时间为30个月;另1例初治年龄为9岁6个月,治疗时间为19个月。2年内,前者身高每年分别改善0.23 SD、1.07 SD,后者身高每年分别改善0.48 SD、0.13 SD,生长速率为7.5~9 cm/年^[32]。*ACAN*基因变异也是家族性身材矮小的重要原因,在*ACAN*基因变异导致的家族性身材矮小患儿中,接受rhGH治疗同样有效地增加了患儿的身高,rhGH [(0.155 $\pm$ 0.016) IU/ $(\text{kg}\cdot\text{d})$]治疗不到两年时间,身高从-2.89 SD提高到-1.91 SD,表明治疗反应良好^[33]。但目前大多数关于*ACAN*变异体患儿治疗的研究主要以病例报告为代表,且长期治疗数据相当有限。

2.2 *PAPP-A2*等基因缺陷

rhGH治疗在*PAPP-A2*和*FGFR3*基因缺陷患儿中的身高疗效尚缺乏循证证据。鉴于rhGH治疗在其他几类患儿中展现出了良好的疗效,或许可以将rhGH作为改善*PAPP-A2*、*FGFR3*基因缺陷患儿身高的一种治疗方法进行探索。对于*PAPP-A2*基因缺陷患儿,由于其缺乏生物活性IGF-1,且研究证实重组人IGF-1治疗可改善*PAPP-A2*基因缺陷患儿的短期生长,所以此类患儿或许更适合接受重组人IGF-1治疗^[34]。

综上所述,当前关于rhGH治疗此类疾病的效果尚存争议,有待进一步探讨。就目前的研究状况而言,在*ACAN*突变患儿的治疗研究方面,存在长期治疗数据缺失的问题,这使得对rhGH在此类患儿中的长期治疗效果难以进行全面评估。同时,部分相关研究的样本量较为有限,基于研究得出的结论可能不够全面准确,所提供的证据也并不充分。鉴于这些情况,在实际应用rhGH进行治疗

时,必须在安全且遵循伦理原则的范围内进行合理考量,不可盲目使用。从长远来看,未来需要开展长期、大样本的随机对照研究,通过更为严谨的研究设计和更丰富的数据,进一步验证 rhGH 治疗疗效的稳定性和可靠性,从而为临床治疗提供更加科学、可靠的依据。

3 总结与展望

目前,遗传学领域的研究已经成功揭示出上百种与身高相关的基因变异情况。然而,在这些众多的基因变异中,仅仅只有一部分被确切地证实与 ISS 存在关联。尚不清楚是否存在更多与 ISS 致病相关的基因,未来有待进一步探索。临床中可对患儿进行分层管理,根据基因型筛选出更有可能从 rhGH 治疗中获益的 ISS 患儿。此外,不同基因型患儿在用药剂量及用药疗程等方面也存在差异,亟待更多循证证据以支持完善早期干预和长期随访的治疗策略。

需要注意的是,在实际临床工作中,大多数 ISS 患儿并未接受遗传学检测,且 rhGH 的治疗大多遵循常规治疗而非个体化。成本效益问题是患儿未接受遗传学检测的重要阻碍因素。但为改善患儿的病因诊断与身高预后,建议 ISS 患儿进行相应的遗传学分析。目前已有多种分子检测方法可用于检测矮小相关基因缺陷,例如染色体核型分析、一代测序、染色体微阵列、二代测序和外显子组测序等,可视实际情况选择合适的方法进行检测。

总之,在当前精准医疗的大背景下,个体化治疗已经成为必然的发展趋势。因此,在未来的工作中需要进一步完善 ISS 的病因诊断,同时不断地更新 ISS 患儿的 rhGH 治疗方案,从而使患儿能够获得最佳的身高收益。

利益冲突声明:作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,中国医师协会青春期健康与医学专业委员会,福棠儿童医学发展研究中心,等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11): 801-813. DOI: 10.19538/j.ek2023110601.
- [2] Zhao Q, Zhang M, Li Y, et al. Molecular diagnosis is an important indicator for response to growth hormone therapy in children with short stature[J]. Clin Chim Acta, 2024, 554: 117779. PMID: 38220134. DOI: 10.1016/j.cca.2024.117779.
- [3] 卫海燕. 从循证医学证据看生长激素促生长治疗的收益及风险[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(8): 607-612. DOI: 10.19538/j.ek2021080610.
- [4] Ross JL, Lee PA, Gut R, et al. Attaining genetic height potential: analysis of height outcomes from the ANSWER program in children treated with growth hormone over 5 years[J]. Growth Horm IGF Res, 2015, 25(6): 286-293. PMID: 26363846. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.08.006.
- [5] Wu D, Chen RM, Chen SK, et al. Final adult height of children with idiopathic short stature: a multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 138. PMID: 32222149. PMCID: PMC7102429. DOI: 10.1186/s12887-020-02034-z.
- [6] 冯鑫,王春林. 特发性矮小症多组学生物标志物的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(11): 746-749. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2023.11.007.
- [7] Shao X, Le Stunff C, Cheung W, et al. Differentially methylated CpGs in response to growth hormone administration in children with idiopathic short stature[J]. Clin Epigenetics, 2022, 14(1): 65. PMID: 35585611. PMCID: PMC9118695. DOI: 10.1186/s13148-022-01281-z.
- [8] 奚立,罗飞宏. 从内分泌激素角度审视身材矮小的评估[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(8): 581-585. DOI: 10.19538/j.ek2021080605.
- [9] Andrade NLM, Cellin LP, Rezende RC, et al. Idiopathic short stature: what to expect from genomic investigations[J]. Endocrines, 2023, 4(1): 1-17. DOI: 10.3390/endocrines4010001.
- [10] 苏杨. 重组人生长激素治疗特发性矮身材儿童的临床疗效及安全性分析[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [11] Singh A, Pajni K, Panigrahi I, et al. Components of IGF-axis in growth disorders: a systematic review and patent landscape report[J]. Endocrine, 2022, 76(3): 509-525. PMID: 35523998. DOI: 10.1007/s12020-022-03063-2.
- [12] 应艳琴,梁雁. 儿童特发性矮身材的遗传学机制进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11): 818-822. DOI: 10.19538/j.ek2023110603.
- [13] Vasques GA, Andrade NLM, Jorge AAL. Genetic causes of isolated short stature[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(1): 70-78. PMID: 30864634. PMCID: PMC10118839. DOI: 10.20945/2359-3997000000105.
- [14] Kumar A, Jain V, Chowdhury MR, et al. Pathogenic/likely pathogenic variants in the *SHOX*, *GHR* and *IGFALS* genes among Indian children with idiopathic short stature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(1): 79-88. PMID: 31834863. DOI: 10.1515/jpem-2019-0234.
- [15] Fujimoto M, Andrew M, Dauber A. Disorders caused by genetic defects associated with GH-dependent genes: PAPP2 defects[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 518: 110967. PMID: 32739295. PMCID: PMC7609568. DOI: 10.1016/j.mce.2020.110967.
- [16] 朱高慧,朱岷. 生长板相关的儿童原发性生长障碍[J]. 中国实用儿科杂志, 2023, 38(11): 823-828. DOI: 10.19538/j.ek2023110604.

- [17] Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, et al. IHH gene mutations causing short stature with nonspecific skeletal abnormalities and response to growth hormone therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(2): 604-614. PMID: 29155992. DOI: 10.1210/jc.2017-02026.
- [18] 梁雁, 罗小平. 儿童矮身材遗传学诊断与研究的挑战和机遇[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(6): 443-446. PMID: 32521954. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200421-00415.
- [19] Stavber L, Gaia MJ, Hovnik T, et al. Heterozygous *NPR2* variants in idiopathic short stature[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(6): 1065. PMID: 35741827. PMCID: PMC9222219. DOI: 10.3390/genes13061065.
- [20] Li X, Yao R, Chang G, et al. Clinical profiles and genetic spectra of 814 Chinese children with short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(4): 972-985. PMID: 34850017. PMCID: PMC8947318. DOI: 10.1210/clinem/dgab863.
- [21] Inzaghi E, Reiter E, Cianfarani S. The challenge of defining and investigating the causes of idiopathic short stature and finding an effective therapy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(2): 71-83. PMID: 31578025. DOI: 10.1159/000502901.
- [22] Hu X, Gui B, Su J, et al. Novel pathogenic *ACAN* variants in non-syndromic short stature patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 469: 126-129. PMID: 28396070. DOI: 10.1016/j.cca.2017.04.004.
- [23] Şıklar Z, Kocaay P, Çamtosun E, et al. The effect of recombinant growth hormone treatment in children with idiopathic short stature and low insulin-like growth factor-1 levels[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015, 7(4): 301-306. PMID: 26777041. PMCID: PMC4805225. DOI: 10.4274/jcrpe.2111.
- [24] Monzani A, Babu D, Mellone S, et al. Co-occurrence of genomic imbalances on Xp22.1 in the *SHOX* region and 15q25.2 in a girl with short stature, precocious puberty, urogenital malformations and bone anomalies[J]. *BMC Med Genomics*, 2019, 12(1): 5. PMID: 30626445. PMCID: PMC6327496. DOI: 10.1186/s12920-018-0445-8.
- [25] Sandoval GT, Jaimes GC, Barrios MC, et al. *SHOX* gene and conserved noncoding element deletions/duplications in Colombian patients with idiopathic short stature[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2014, 2(2): 95-102. PMID: 24689071. PMCID: PMC3960050. DOI: 10.1002/mgg3.39.
- [26] Bakker B, Frane J, Anhalt H, et al. Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(2): 352-357. PMID: 18000092. DOI: 10.1210/jc.2007-1581.
- [27] Säwendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Treatment of children with GH in the United States and Europe: long-term follow-up from NordiNet[®] IOS and ANSWER program[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10): 4730-4742. PMID: 31305924. PMCID: PMC6812718. DOI: 10.1210/jc.2019-00775.
- [28] Wu B, Lin H, Gao J, et al. Effects of high-dose recombinant human growth hormone treatment on IGF-1 and IGFBP-3 levels in idiopathic dwarfism patients[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38 (4Part/II): 1038-1042. PMID: 35634620. PMCID: PMC9121936. DOI: 10.12669/pjms.38.4.5502.
- [29] Yuan K, Chen J, Chen Q, et al. *NPR2* gene variants in familial short stature: a single-center study[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2022, 35(2): 185-190. PMID: 34565054. DOI: 10.1515/jpem-2021-0332.
- [30] Plachy L, Dusatkova P, Maratova K, et al. *NPR2* variants are frequent among children with familial short stature and respond well to growth hormone therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020, 105(3): dgaa037. PMID: 31990356. DOI: 10.1210/clinem/dgaa037.
- [31] Ke X, Liang H, Miao H, et al. Clinical characteristics of Short-Stature patients with an *NPR2* mutation and the therapeutic response to rhGH[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(2): 431-441. PMID: 33205215. DOI: 10.1210/clinem/dgaa842.
- [32] Lin L, Li M, Luo J, et al. A high proportion of novel *ACAN* mutations and their prevalence in a large cohort of Chinese short stature children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(7): e2711-e2719. PMID: 33606014. PMCID: PMC8208663. DOI: 10.1210/clinem/dgab088.
- [33] Sun J, Jiang L, Liu G, et al. Evaluation of growth hormone therapy in seven Chinese children with familial short stature caused by novel *ACAN* variants[J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 819074. PMID: 35330881. PMCID: PMC8940281. DOI: 10.3389/fped.2022.819074.
- [34] Savage MO, Storr HL. GH resistance is a component of idiopathic short stature: implications for rhGH therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 781044. PMID: 34956092. PMCID: PMC8702638. DOI: 10.3389/fendo.2021.781044.

(本文编辑: 张辉)

(版权所有©2024 中国当代儿科杂志)