

努南综合征的生长发育规律与身材矮小的临床治疗进展

李辛 温滢 冯碧云 王秀敏

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心内分泌遗传代谢科, 上海 200127)

[摘要] 努南综合征 (Noonan syndrome, NS) 患者出生时身长和体重正常或略低于正常, 出生后身高逐渐落后于正常人群, 出现生长发育迟缓、青春期发育延迟等临床特征。我国 NS 患者身材矮小的发生率约为 65%。NS 患者身材矮小涉及多种病因, 与婴幼儿喂养困难、合并先天性心脏病、遗传异质性、生长激素/胰岛素样生长因子-1 轴紊乱等有关, 常使用生长激素改善矮小症状。该文通过总结 NS 各阶段生长发育规律, 分析身材矮小病因, 以及临床治疗的最新进展, 为诊断和治疗 NS 身材矮小提供新思路。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (1): 33-38]

[关键词] 努南综合征; 生长发育; 身材矮小; 生长激素

Growth and development patterns of Noonan syndrome and advances in the treatment of short stature

LI Xin, WEN Tian, FENG Bi-Yun, WANG Xiu-Min. Department of Endocrinology, Metabolism and Genetics, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China (Wang X-M, Email: wangxiumin@scmc.com.cn)

Abstract: Patients with Noonan syndrome (NS) are born with normal or slightly lower body length and weight compared to the normal ranges. However, their height gradually falls behind that of the general population, leading to growth retardation and delayed puberty. In China, the incidence of short stature in patients with NS is approximately 65%. Short stature in these patients arises from multiple causes, including feeding difficulties in infancy, comorbidities such as congenital heart disease, genetic heterogeneity, and disorders of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis. Growth hormone is commonly used to alleviate symptoms of short stature. This article reviews the growth and development patterns at different stages of NS, analyzes the causes of short stature, and summarizes the latest advances in treatment to provide new insights for the diagnosis and management of short stature in patients with NS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(1): 33-38]

Key words: Noonan syndrome; Growth and development; Short stature; Growth hormone

努南综合征 (Noonan syndrome, NS) 是一种相对常见的遗传综合征, 国外报道发病率为 1/2 500~1/1 000。然而, NS 的发病率可能被低估, 尤其是在轻症病例的识别上存在不足^[1]。我国尚缺乏对 NS 发病率的统计数据。约 80% 患者发病机制与 Ras/促分裂原活化的蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路相关基因的突变有

关, 目前已发现 20 多种致病基因。NS 具有遗传异质性, 多为常染色体显性遗传, 如 *PTPN11*、*SOS1*、*KRAS*、*SHOC2*、*RAF1* 等基因; 少数为常染色体隐性遗传, 如 *LZTR1* 基因突变^[2]。NS 常累及多系统, 典型特征包括特殊面容、身材矮小、先天性心脏缺陷、发育迟缓等^[3]。NS 患者出生后身高逐渐落后于正常人群, 出现生长发育迟缓、

[收稿日期] 2024-09-09; [接受日期] 2024-11-28

[基金项目] RAS 通路病临床研究中心 (上海交通大学医学院-儿科学院 ELYZX202107); 中央高校基本科研业务费专项资金资助 (YG2023QNA35)。

[作者简介] 李辛, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 王秀敏, 女, 主任医师。Email: wangxiumin@scmc.com.cn。

青春期发育延迟等临床特征。本文针对NS生长发育迟缓的原因及临床治疗进展进行探讨,以期临床早期诊断与治疗提供参考。

1 NS不同阶段的生长发育规律分析

50%~70%的NS患者存在身材矮小,我国NS身材矮小比例约为65%^[3-4]。NS出生时身长正常或略低于正常,随着年龄增长,约半数成年患者的身高仍低于第3个百分位数^[5]。即使出生时身长体重正常,超过70%NS患者存在生长迟缓和青春延迟的临床表现^[5]。以下分析了不同阶段NS生长发育特点及其身材矮小的表现。

1.1 新生儿期和儿童期

新生儿期是NS诊断的重要窗口,但通常难以识别。NS患儿的出生身长正常或略低于正常,头围较小^[6]。有研究表明,*PTPN11*及*RAF1*基因突变的患儿比*SOS1*、*KRAS*基因突变的患儿出生时体重更低[分别为-0.1标准差积分(standard deviation score, SDS)、0.5 SDS、1.0 SDS、0.7 SDS],出生时身长更短(分别为-1.2 SDS、-1.0 SDS、-0.4 SDS、0.5 SDS)^[6]。NS在后续生长过程中,身高持续低于正常水平。多数患者在2~4岁期间,身高持续按照同年龄同性别人群第3个百分位数曲线发育,直至青春期。在此阶段,身高增长速度低于正常平均水平^[7]。

1.2 青春期

因青春期延迟和青春期生长突增不足,患者矮小的特征愈加明显,导致成年后身高受损^[8]。

1.2.1 青春期延迟 多数正常女孩和男孩分别在10~11岁和11~12岁进入青春期,NS患者的青春期通常延迟约2年,青春期开始的年龄为女孩11~14岁,男孩12~16岁^[9]。女孩存在青春期延迟现象较男孩更突出,Rezende等^[8]发现27.9%NS男孩出现青春期延迟,而女孩比例可达49.1%,同样Libraro等^[10]也得到相似结果。青春期延迟的具体机制尚需进一步研究。

1.2.2 青春期生长突增较晚且不足 不论性别如何,多数NS患者青春期均可能延迟,且因青春期身高增长不足进一步影响终身高。身高增长的幅度与青春期持续时间有关,NS患者的青春期发育时间通常不足2年,从而可能导致成年后身高低于正常水平^[8]。因青春期延迟,NS患者于青春期末期出现生长突增,青春期身材矮小更为明显^[9]。

青春期生长突增期后,男性患者的身高SDS增加0.57,女性增加1^[1]。青春期发育延迟和青春期内身高增长不足可能是终身高受损的重要原因^[11]。

1.2.3 骨成熟缓慢 NS患儿比普通儿童达到成年身高的时间推迟,骨龄延迟约2年^[12]。Libraro等^[10]发现,女性NS患者青春期开始时平均年龄和骨龄分别为(12.1±2.3)岁和(11.3±1.7)岁,男性分别为(12.1±1.3)岁和(10.8±1.3)岁。NS男性于20岁初期达成年身高,平均身高162.5 cm,女性约20岁达到成年身高,平均身高153 cm^[1]。

2 NS身材矮小的诊断与病因探讨

van der Burgt于1994年提出的诊断标准是NS常用临床诊断标准,也被我国2020年NS指南^[3]采用,针对有NS表型患者,建议行基因检测明确诊断。身材矮小是NS就诊的主要原因之一。

2.1 NS身材矮小的诊断

2.1.1 生长曲线图表 目前用于NS生长发育评估的曲线量表,包括普通人群生长曲线图和NS特异性生长曲线图。我国采用普通人群生长曲线图,包括《7岁以下儿童生长标准》^[13]和《中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》^[14]。欧盟DYSCERNE项目组的NS指南根据年龄(36个月以下和2~20岁)及性别建立了NS特异性生长曲线,尚无基于我国NS人群相关生长曲线。NS特异性生长曲线虽在描述NS疾病自然进程方面具有重要意义,但其在生长监测中的实际应用效果有待验证。近年来,已证实不同致病基因导致的NS患者生长模式存在差异,未来可考虑制定NS不同致病基因的特异性生长曲线图以提升诊断精度。

2.1.2 生长激素激发试验 关于是否将生长激素激发试验(growth hormone stimulation test, GHST)作为NS常规检测尚无统一意见。52%的欧洲儿科内分泌学专家仅对胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)水平低的患者建议行GHST,36%专家认为不论患者IGF-1水平如何均应行GHST^[15]。约40%NS患者行GHST后发现生长激素(growth hormone, GH)峰值低于10 ng/mL^[7]。

2.2 NS身材矮小的病因分析

NS患者身材矮小具有多种病因,与喂养困难、合并其他先天畸形(如先天性心脏病)、遗传异质性、GH/IGF-1轴紊乱等有关。

2.2.1 喂养困难或心脏异常影响 NS患者喂养困难(如吸吮无力、喂养时间延长或反复呕吐)

发生频繁, 55%~100% 患者在新生儿期和婴儿期因喂养问题导致短暂发育障碍和体重增加不足^[7]。尽管这些喂养障碍常在出生后数月或数年内逐步缓解, 但约四分之一患儿仍需依赖管饲 2 周或更长时间^[15]。70%~80% NS 存在心脏异常, 主要表现为先天性心脏病, 其中肺动脉瓣狭窄、房间隔缺损和肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 为常见的心脏结构异常, 近 50% 患者即使在无结构性心脏异常情况下, 仍表现出心电图异常^[7], 这些心脏问题进一步限制了患者身高增长。

2.2.2 遗传异质性 NS 的身材矮小仅部分受喂养和心脏问题影响, 致病基因变异对 GH/IGF-1 轴的影响导致 NS 身高增长进一步受损^[12]。有 *PTPN11*、*KRAS* 和 *RAF1* 等基因突变患者身材矮小发生率更高^[4, 16]。Li 等^[4] 发现我国 *SHOC2*、*KRAS*、*PTPN11*、*RIT1*、*RAF1*、*SOS1* 基因型身材矮小发生率分别为 83.3%、80%、74%、57.1%、37.5%、23.1%。*PTPN11*、*KRAS* 和 *RAF1* 基因突变患儿比 *SOS1* 或 *BRAF* 基因突变患儿更矮小^[16], 可能与各基因型对 Ras/MAPK 通路和/或其他信号通路 (如 PI3K/AKT、JAK2/STATb5) 激活程度不同有关^[1, 12]。

2.2.3 GH/IGF-1 轴紊乱 部分患者存在 IGF-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3) 水平低下以及对 GHST 低反应; 部分患者存在 GH 分泌紊乱, 如夜间 GH 水平偏低、GH 脉冲异常, 并伴随谷值 GH 水平偏高, 提示同时存在神经内分泌功能障碍。对于矮小或生长缓慢患儿, 血清 IGF-1 水平可作为区分生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 或生长激素不敏感 (growth hormone insensitivity, GHI) 的重要指标^[7]。NS 患者 IGF-1 水平较低, 也可能受到青春期延迟或 GH 抵抗的影响^[12], 因此 GH/IGF-1 轴紊乱促成了 NS 患者的身材矮小表型。

3 NS 身材矮小的临床治疗进展

3.1 GH 应用于 NS 的治疗策略探讨

NS 目前尚无特效治疗, 主要采取对症干预。自 2007 年重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 被批准用于治疗 NS 身材矮小以来, 多项研究证实其可提高 NS 患儿身高 SDS, 增加成年身高, 已被多部国内外指南推荐^[3, 17]。

3.1.1 GH 可有效提高 NS 生长速率, 增加身高 Sodero 等^[5] 汇总了 43 篇共 3 927 例 3~17.5 岁 NS 患

儿接受 rhGH 治疗 1~14 年的数据, 证实 rhGH 对儿童身高、生长速率和线性生长的有效性, 可增加身高 0.05 标准差 (standard deviation, SD) ~ 3.20 SD。接受 rhGH 治疗仅 1 年后, NS 患者的生长 (身高 SDS 较基线增加 0.64) 已优于未治疗患者, 即使在随访 10 年后, 这一优势仍然存在, rhGH 治疗组的身高 SDS 较未经治疗组高约 1 SD^[9-10]。rhGH 治疗我国 NS 患儿的研究中, 同样显示出生长速率的提高, 7 例 NS 患儿平均治疗 1.5 年后, 生长速率自治疗前 (2.8 ± 1.0) cm/年显著提高至治疗后 (8.3 ± 1.6) cm/年, 其中治疗 3~6 个月时生长速率达到峰值^[18]; *PTPN11* 基因突变的 NS 患儿治疗后生长速率显著提高 [治疗前 (3.7 ± 0.5) cm/年, 治疗后为 (8.0 ± 1.0) cm/年, $P < 0.01$] ^[19]。

NS 患儿经 rhGH 治疗后, 疗效与其他因身材矮小而接受 rhGH 的非 NS 患儿相似。Seok 等^[20] 发现 NS 组和 GHD 组对 rhGH 的治疗反应相似, 生长速率和身高 SDS 无显著变化。NS 患者身高 SDS 增加 0.6~1.7 (约 5~10 cm), 与特纳综合征 (Turner syndrome, TS) 和 *SHOX* 基因缺失患者结果相当^[15]。但也有报道 NS 患儿对 rhGH 治疗反应比 TS 患儿更好^[21], NS 组 IGF-1、IGFBP3 和 IGF-1/IGFBP3 比值自基线至治疗 1 年的变化值均大于 TS 组, 且治疗 1 年内 NS 组身高 SDS 变化优于 TS 组。

3.1.2 早期、持续接受 GH 治疗效果较好 目前未确定 NS 开始 GH 治疗的最佳年龄, 多建议在青春期启动前。Libraro 等^[10] 发现 NS 患者身高 SDS 在 2 岁前损失最为显著, 建议尽早开始 rhGH 治疗。三分之二的内分泌学家在儿童早期 (4~6.9 岁) 开始为矮小患者进行 GH 治疗, 并建议结合患儿营养状况和运动发育情况进行评估^[15]。

青春期开始的年龄对最终成年身高的增长具有显著的统计学意义^[1], 但 rhGH 是否影响青春期开始时间尚不清楚。Meta 分析发现, rhGH 治疗似乎可促进特发性矮小患儿的青春期提前 (均差 = -0.46 岁, 95%CI: -0.90~-0.03), 但在包括 NS 总体分析中未发现这一结果^[22]。Tanaka 等^[23] 表明, rhGH 治疗加速了青春期的开始, 提示对于最初青春期开始延迟的 GHD 患者, rhGH 或可使青春期开始的时间正常化。对于同样存在青春期延迟的 NS 患儿, rhGH 治疗是否可以促进青春期开始时间的正常化, 仍需通过进一步研究加以验证。

不同剂型 GH 对于 NS 矮小治疗效果的研究数据尚缺乏, 聚乙二醇重组人生长激素 (pegylated

recombinant human growth hormone, PEG-rhGH) 作为长效GH治疗GHD具有与短效rhGH相当的疗效和安全性,并具有提高依从性的优势。一项评估PEG-rhGH治疗我国NS患儿的4期研究(ChiCTR2200065823)正在进行。

3.1.3 根据个体化情况制定NS GH剂量方案 rhGH治疗NS剂量常高于GHD^[20],但关于rhGH最佳剂量尚无定论,通常根据患者的个体化情况确定用药剂量。不同剂量rhGH治疗对NS患者生长均具有积极影响^[5]。Ozono等^[24]比较0.033 mg/(kg·d)和0.066 mg/(kg·d)剂量组随访104周结果,证明高剂量治疗组在生长速度和身高增长方面更具优势,且未发生更多不良反应。Horikawa等^[25]比较上述2个剂量组随访约4年结果也有类似发现。而Osio等^[26]在比较以上2个剂量组时未发现显著差异。此外,患儿青春期状态也是临床制定初始治疗剂量的依据之一,但目前临床研究所纳入的患者大多为青春期前,青春期患儿数据缺乏。Limal等^[27]提出对青春期患儿应采用较高剂量的GH以改善终身高。但尚无对青春期患儿推荐剂量的明确意见。因此,建议NS患儿GH初始剂量方案为0.033 mg/(kg·d),对治疗效果不理想的患者可逐步调整至0.066 mg/(kg·d)。

调整剂量时需要根据生长速率、体重变化和IGF-1水平进行调整^[19]。定期在儿科内分泌门诊随访,如每3个月监测生长速率、身高、体重、性发育情况,每6个月至1年监测身高SDS,每3~6个月监测血清IGF-1等^[17]。治疗期间IGF-1水平应保持在正常范围内。在依从性良好情况下,若生长不理想且IGF-1水平较低,可在批准剂量范围内增加rhGH剂量。若血清IGF-1水平高于正常范围,特别是持续高于2.5 SDS,考虑减少剂量^[19]。

值得注意的是,不同NS相关基因突变与rhGH治疗反应之间的关联也是目前研究方向之一。*PTPN11*基因突变患者对治疗的反应性存在不同研究结果^[5, 28]。Tamburrino等^[29]发现*SHOC2*基因突变患者对rhGH治疗反应比*PTPN11*基因突变患者更好。是否根据患者基因突变类型调整rhGH用药方案以提高疗效,有待开展后续大样本研究。

3.1.4 rhGH治疗的安全性分析 目前临床对rhGH治疗的主要安全性担忧为HCM、肿瘤风险增加,分别有59%和46%临床医生对此表示关注^[15]。

心脏异常: NS患者心脏异常往往比身材矮小更早出现。GH可轻度升高心室射血分数,同时降

低血浆中促脑利尿钠肽水平。因GH/IGF-1轴对心肌组织具有刺激作用,经rhGH治疗的NS患者心脏功能改变的风险可能增加。对于治疗前无心脏异常患者,相关研究未显示rhGH治疗影响心脏功能。应对NS患者进行完整心脏学评估,考虑rhGH治疗相对风险和获益,并密切监测。若发现HCM早期迹象,应考虑停止使用rhGH。对于携带增加HCM风险基因突变(*RIT1*和*RAF*基因)患儿,不建议4岁之前行rhGH治疗(多数情况下,HCM在4岁前发生^[12])。此外,德国、瑞典、法国和西班牙约三分之一的儿科心脏病专家认为,若患儿规律性行心脏彩超监测,稳定未进展的HCM不是rhGH治疗的禁忌证^[30]。真实世界研究显示,rhGH治疗在NS患者中具有良好的安全性,包括有心血管合并症的患者和接受相关药物治疗的患者^[31]。此外,有必要进行前瞻性研究,系统性评估rhGH治疗在NS和既往有心血管疾病患者中的安全性。建议在治疗期间监测心室壁厚度,每1~2年全面评估和随访心脏功能(包括使用心电图和超声心动图评估)1次^[32]。需注意的是,伴有心脏异常的NS患者尚无明确的rhGH安全剂量范围,建议使用较低剂量。例如,采用平均剂量为 (0.22 ± 0.04) mg/(kg·周)^[33]或0.037 mg/(kg·d)^[34]的研究,未发现心脏异常进展或心脏不良反应。

肿瘤风险: 因Ras/MAPK信号通路失调,NS患者肿瘤发生风险增加3.5~8倍^[12],相比普通人群罹患白血病和实体瘤的风险更高,携带特定突变患者可能会存在更高肿瘤风险。对于治疗前无肿瘤患者,目前没有证据表明NS患者经rhGH治疗后肿瘤发病率增加。但缺少针对这一结局的长期研究。若治疗过程中出现肿瘤导致治疗中断或停止,一般认为与rhGH治疗的因果关系不大。*PTPN11*基因突变的NS患者因发生颅内肿瘤风险较高,建议在开始rhGH治疗前行脑部MRI检查^[9],GH治疗期间是否定期行脑部MRI,应视患儿病情而定^[35]。有学者提出,对于携带已知增加白血病风险基因突变(*PTPN11*或*KRAS*基因)的儿童,不建议在5岁之前进行rhGH治疗^[12]。对于治疗前发生过肿瘤的患者,rhGH治疗也并非绝对禁忌证^[5],但尚无指南推荐疗程和最佳剂量,应根据患者年龄、既往肿瘤类型、既往治疗史及代谢特征等制定个体化方案。当存在肿瘤复发或出现临床上显著的肿瘤进展时,应停止GH治疗^[36]。

3.2 其他改善 NS 身高的在研药物

Vosoritide 治疗身材矮小的 NS 和 Ras 信号通路相关综合征患儿的临床试验正在进行 (NCT04219007)。Vosoritide 是一种 C 型利尿钠肽类似物,可减少 Ras/MAPK 信号通路激活,改善骨骼生长,已获批用于与 Ras 信号通路相关综合征病理生理学相似的软骨发育不全。NCT04219007 研究初步结果显示,3 例 *PTPN11* 基因突变的患儿经 vosoritide 治疗 12 个月后生长速度改善^[37]。II 期扩展研究数据显示,≥2 岁软骨发育不全患儿经 vosoritide 治疗 4 年,相比于同年龄和性别的未治疗患儿,平均身高 Z 评分提高 1.10~1.42,平均身高增加 6.27~7.77 cm,而<2 岁患儿治疗 3 年平均身高 Z 评分提高 0.79~0.98,平均身高增加 3.45~3.87 cm^[38]。

综上,鉴于 NS 临床特征和遗传机制的复杂性,其临床管理需要多学科团队共同协作。多数生长发育迟缓的 NS 患者经 GH 治疗后生长速率提高,成年身高增加,总体安全可靠。由于 NS 患者临床表型的轻重差异,应考虑在 GH 治疗期间进行个体化随访和密切监测,特别是心脏异常和肿瘤方面。为更好地了解 NS 生长发育迟缓的原因,有必要开展可靠的大样本 NS 基因型-表型研究,构建 NS 各基因型特异性生长曲线。开展大规模的病例对照研究,探寻 GH 治疗 NS 的长期疗效及安全性。NS 患者其他方面如青春期延迟管理、婴幼儿喂养困难、心脏问题等应重视,探究适合中国国情的临床管理方案。

作者贡献声明:李辛、温滢、冯碧云负责数据收集分析、论文撰写;王秀敏负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Rodríguez F, Gaete X, Cassorla F. Etiology and treatment of growth delay in Noonan syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 691240. PMID: 34149626. PMCID: PMC8212989. DOI: 10.3389/fendo.2021.691240.
- [2] Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic *LZTR1* variants[J]. Genet Med, 2018, 20(10): 1175-1185. PMID: 29469822. PMCID: PMC6105555. DOI: 10.1038/gim.2017.249.
- [3] 中华医学会医学遗传学分会遗传病临床实践指南撰写组. Noonan 综合征的临床实践指南[J]. 中华医学遗传学杂志, 2020, 37(3): 324-328. PMID: 32128752.
- [4] Li X, Yao R, Tan X, et al. Molecular and phenotypic spectrum of Noonan syndrome in Chinese patients[J]. Clin Genet, 2019, 96(4): 290-299. PMID: 31219622. DOI: 10.1111/cge.13588.
- [5] Sodero G, Cipolla C, Pane LC, et al. Efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome[J]. Growth Horm IGF Res, 2023, 69-70: 101532. PMID: 37084633. DOI: 10.1016/j.ghir.2023.101532.
- [6] Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(5): 641-650. PMID: 26903553. DOI: 10.1530/EJE-15-0922.
- [7] 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.
- [8] Rezende RC, Noronha RM, Keselman A, et al. Delayed puberty phenotype observed in Noonan syndrome is more pronounced in girls than boys[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(1): 51-61. PMID: 35176743. DOI: 10.1159/000522670.
- [9] Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, et al. Long-term effectiveness and safety of childhood growth hormone treatment in Noonan syndrome[J]. Horm Res Paediatr, 2020, 93(6): 380-395. PMID: 33440388. DOI: 10.1159/000512429.
- [10] Libraro A, D'Ascanio V, Cappa M, et al. Growth in children with Noonan syndrome and effects of growth hormone treatment on adult height[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 761171. PMID: 35002956. PMCID: PMC8730290. DOI: 10.3389/fendo.2021.761171.
- [11] Tamburrino F, Scarano E, Schiavariello C, et al. Endocrinological manifestations in RASopathies[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2022, 190(4): 471-477. PMID: 36401574. DOI: 10.1002/ajmg.c.32013.
- [12] Dahlgren J, Noordam C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome[J]. J Clin Med, 2022, 11(7): 2034. PMID: 35407641. PMCID: PMC8999676. DOI: 10.3390/jcm11072034.
- [13] 国家卫生健康委员会. 7 岁以下儿童生长标准 (代替 WS/T 423—2013) [EB/OL]. (2022-11-09) [2024-07-30]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/fyjk/202211/16d8b049fdf547978a910911c19bf389.shtml>.
- [14] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.003.
- [15] Edouard T, Zenker M, Östman-Smith I, et al. Management of growth failure and other endocrine aspects in patients with Noonan syndrome across Europe: a sub-analysis of a European clinical practice survey[J]. Eur J Med Genet, 2022, 65(1): 104404. PMID: 34896604. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104404.
- [16] Shoji Y, Hata A, Maeyama T, et al. Genetic backgrounds and genotype-phenotype relationships in anthropometric parameters of 116 Japanese individuals with Noonan syndrome[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2024, 33(2): 50-58. PMID: 38572385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2020.03.017.

- PMCID: PMC10985011. DOI: 10.1297/cpe.2024-0005.
- [17] 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规范应用的建议[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.
- [18] 上官华坤,徐源彬,陈瑞敏. 12 例努南综合征患儿的临床特征及重组人生长激素疗效观察[J]. 浙江大学学报(医学版), 2021, 50(4): 500-505. PMID: 34704406. PMCID: PMC8714484. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0263.
- [19] Wu X, Wu J, Yuan Y, et al. Noonan syndrome: rhGH treatment and *PTPN11* mutation[J]. Mol Genet Genomic Med, 2023, 11(11): e2266. PMID: 37525886. PMCID: PMC10655517. DOI: 10.1002/mgg3.2266.
- [20] Seok EM, Park HK, Rho JG, et al. Effectiveness of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 25(3): 182-186. PMID: 32871657. PMCID: PMC7538297. DOI: 10.6065/apem.1938154.077.
- [21] Dahlgren J, Albertsson-Wikland K. GH responsiveness in children with Noonan syndrome compared to Turner syndrome[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 737893. PMID: 34858328. PMCID: PMC8631177. DOI: 10.3389/fendo.2021.737893.
- [22] Olwi D, Day F, Ong K. Effect of growth hormone therapy on pubertal timing: systematic review and meta-analysis[J]. Horm Res Paediatr, 2024, 97(1): 1-10. PMID: 37075730. DOI: 10.1159/000530578.
- [23] Tanaka T, Soneda S, Sato N, et al. Early growth hormone treatment accelerates delayed onset of puberty in patients with growth hormone deficiency[J]. Endocr J, 2022, 69(2): 199-207. PMID: 34588397. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0209.
- [24] Ozono K, Ogata T, Horikawa R, et al. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients[J]. Endocr J, 2018, 65(2): 159-174. PMID: 29109363. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0313.
- [25] Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, et al. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients[J]. Endocr J, 2020, 67(8): 803-818. PMID: 32269181. DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0371.
- [26] Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, et al. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome[J]. Acta Paediatr, 2005, 94(9): 1232-1237. PMID: 16203673. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2005.tb02081.x.
- [27] Limal JM, Parfait B, Cabrol S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(1): 300-306. PMID: 16263833. DOI: 10.1210/jc.2005-0983.
- [28] Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, et al. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome[J]. Korean J Pediatr, 2019, 62(7): 274-280. PMID: 30514065. PMCID: PMC6642922. DOI: 10.3345/kjp.2018.06842.
- [29] Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: patterns of growth, puberty and final height data[J]. Am J Med Genet A, 2015, 167A(11): 2786-2794. PMID: 26227443. DOI: 10.1002/ajmg.a.37260.
- [30] Wolf CM, Zenker M, Burkitt-Wright E, et al. Management of cardiac aspects in children with Noonan syndrome: results from a European clinical practice survey among paediatric cardiologists[J]. Eur J Med Genet, 2022, 65(1): 104372. PMID: 34757052. DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104372.
- [31] Romano A, Kaski JP, Dahlgren J, et al. Cardiovascular safety of growth hormone treatment in Noonan syndrome: real-world evidence[J]. Endocr Connect, 2022, 11(1): e210549. PMID: 34939937. PMCID: PMC8859970. DOI: 10.1530/EC-21-0549.
- [32] Seo GH, Yoo HW. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 23(4): 176-181. PMID: 30599478. PMCID: PMC6312920. DOI: 10.6065/apem.2018.23.4.176.
- [33] Kızılcan Çetin S, Ramoğlu MG, Şıklar Z, et al. The effect of growth hormone therapy on cardiac outcomes in Noonan syndrome: long term follow-up results[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2022, 14(4): 422-432. PMID: 35859537. PMCID: PMC9724055. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-12-13.
- [34] Apperley LJ, Ramakrishnan R, Dharmaraj P, et al. Effect of growth hormone therapy in patients with noonan syndrome: a retrospective study[J]. Int J Endocrinol Metab, 2020, 18(4): e107292. PMID: 33613679. PMCID: PMC7887459. DOI: 10.5812/ijem.107292.
- [35] Bowers DC, Verbruggen LC, Kremer LCM, et al. Surveillance for subsequent neoplasms of the CNS for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): e196-e206. PMID: 33845037. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30688-4.
- [36] Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement[J]. Eur J Endocrinol, 2022, 186(6): P35-P52. PMID: 35319491. PMCID: PMC9066587. DOI: 10.1530/EJE-21-1186.
- [37] Saint-Laurent C, Mazeyrie L, Yart A, et al. Novel therapeutic perspectives in Noonan syndrome and RASopathies[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(3): 1011-1019. PMID: 37863846. PMCID: PMC10951041. DOI: 10.1007/s00431-023-05263-y.
- [38] Savarirayan R, Wilcox WR, Harmatz P, et al. Persistence of growth promoting effects in infants and toddlers with achondroplasia: results from a phase II extension study with vosoritide[EB/OL]. [2024-07-30]. https://medical.biomarin.com/en-us/wp-content/uploads/sites/2/2024/03/ACMG-2024-208-Results_Approved-for-use.pdf?v=1.0.

(本文编辑:王颖)
(版权所有©2025中国当代儿科杂志)