

重组人生长激素治疗不同垂体发育状况生长激素缺乏症患儿疗效的前瞻性研究

魏秀芳¹ 张越英² 晏智萍¹ 安静²

(1. 许昌市妇幼保健院儿科, 河南许昌 461000; 2. 许昌市中心医院儿科, 河南许昌 461000)

【摘要】目的 探讨重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 对不同垂体发育状况生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 患儿的治疗效果。**方法** 前瞻性选取2020年6月—2021年12月许昌市妇幼保健院收治的90例GHD患儿为研究对象, 根据垂体正中矢状高径将患儿分为垂体发育不良组 (45例)、垂体正常组 (31例)、垂体发育增大组 (14例)。分析比较各组身高、生长速率、身高标准差分值、血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3、胰岛素样生长因子-1, 以及治疗前后上述指标变化的差值 (差值用 Δ 表示)。**结果** 治疗后3组身高、生长速率、身高标准差分值及血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3、胰岛素样生长因子-1水平均高于治疗前 ($P<0.05$); 垂体发育不良组、垂体发育增大组 Δ 身高、 Δ 生长速率、 Δ 身高标准差分值、 Δ 胰岛素样生长因子-1、 Δ 胰岛素样生长因子结合蛋白-3均大于垂体正常组 ($P<0.05$); 3组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** rhGH治疗不同垂体发育的GHD患儿均有促进骨生长、增加身高的作用, 对垂体发育不良及增生患儿效果更明显, 且安全性可靠。

【中国当代儿科杂志, 2023, 25 (8): 800-804】

【关键词】 生长激素缺乏症; 重组人生长激素; 垂体发育; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3; 胰岛素样生长因子-1; 儿童

Therapeutic effect of recombinant human growth hormone on children with growth hormone deficiency and different pituitary developmental conditions: a prospective study

WEI Xiu-Fang, ZHANG Yue-Ying, YAN Zhi-Ping, AN Jing. Department of Pediatrics, Xuchang Maternity and Child Health Hospital, Xuchang, Henan 461000, China (Email: chuku4798@163.com)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic effect of recombinant human growth hormone (rhGH) on children with growth hormone deficiency (GHD) and different pituitary developmental conditions. **Methods** A prospective study was performed on 90 children with GHD who were admitted to Xuchang Maternity and Child Health Hospital from June 2020 to December 2021. According to pituitary height on the median sagittal plane, they were divided into three groups: pituitary dysplasia group ($n=45$), normal pituitary group ($n=31$), and enlarged pituitary growth group ($n=14$). The changes in body height, growth velocity, height standard deviation score and serum levels of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) were examined after treatment in the above three groups, and the differences of the above indices before and after treatment were compared among the three groups. **Results** After treatment, all three groups had significant increases in body height, growth velocity, height standard deviation score, and the serum levels of IGFBP-3 and IGF-1 ($P<0.05$). Compared with the normal pituitary group, the pituitary dysplasia group and the enlarged pituitary growth group had significantly higher values in terms of the differences in body height, growth velocity, height standard deviation score, IGF-1, and IGFBP-3 before and after treatment ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). **Conclusions** In GHD children with different pituitary developmental conditions, rhGH can promote bone growth and increase body height, especially in children with pituitary dysplasia and pituitary hyperplasia, with good safety.

【收稿日期】2023-02-03; 【接受日期】2023-06-07

【基金项目】河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20200975)。

【作者简介】魏秀芳, 女, 本科, 副主任医师。Email: chuku4798@163.com。

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(8): 800-804]

Key words: Growth hormone deficiency; Recombinant human growth hormone; Pituitary development; Insulin-like growth factor binding protein-3; Insulin-like growth factor-1; Child

生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 也称垂体性侏儒症, 是生长激素 (growth hormone, GH) 分泌不足或缺乏造成的儿童生长障碍性疾病, 可对儿童生理及心理健康造成严重影响, 积极治疗对儿童成长具有重要意义^[1-2]。重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 是目前认为促进GHD患儿生长发育的有效药物, 可达到改善患儿最终身高的目的^[3-4]。研究显示, 垂体的结构与功能密切相关, 垂体结构异常者多存在不同程度功能异常, 其中GH缺乏是最常见的表现^[5-6]。垂体高度与体积具有强相关性, 可认为垂体结构发育情况主要表现在高度上, 故采用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检测垂体正中矢状高径能较为准确反映垂体形态变化^[7]。而rhGH对不同垂体发育状况GHD患儿的效果是否有差异, 目前临床研究较少, 且局限于回顾性分析^[8], 可能存在偏倚。基于此, 本研究对不同垂体发育状况的GHD患儿使用rhGH治疗, 观察各组治疗情况及效果差异。

1 资料与方法

1.1 研究对象

前瞻性选取2020年6月—2021年12月许昌市妇幼保健院收治的90例GHD患儿为研究对象。纳入标准: (1) GHD诊断符合《实用儿科内分泌与遗传代谢病》^[9]中相关标准, 根据临床症状体征、GH激发试验、影像学等判定, ①身高低于同年龄、同性别、同种族正常儿童身高均值的2个标准差, 或低于第3百分位数; ②X线测骨龄显示骨龄落后实际年龄2岁以上; ③生长速率 (growth velocity, GV) <5 cm/年; ④精氨酸 (0.5 g/kg) 和可乐定 (4 μg/kg) GH激发试验显示血清GH峰值 <10 μg/L, 血清胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) -1 浓度低于正常参考值。(2) rhGH开始治疗时患儿年龄≥3岁。(3) 患儿出生时身长与体重正常。(4) 家长知情同意本研究。排除标准: (1) 治疗前骨骺线接近闭合; (2) 男孩9岁、女孩8岁前出现第二性征; (3) 入组前长时间应用rhGH、促性腺激素释放激素类似物及糖皮质激素等药物者; (4) 因营养不良、染色体异

常等导致的身高缺陷者; (5) 存在心理障碍者, 合并内分泌或代谢性疾病者; (6) 垂体肿瘤或头颅肿瘤、垂体炎症病变者。剔除标准: (1) 失访者; (2) 因个人因素退出者。本研究通过我院伦理委员会审批 (伦理审批号: 20200002)。

1.2 分组和治疗方法

垂体发育分组标准: 脑垂体MRI检查 (美国GE磁共振成像系统, MRI 1.5 T SIGNA Creator), 与同年龄、同性别及同种族正常儿童比较, 垂体正中矢状高径低于正常平均高径2 SD为垂体发育不良组, 高于正常平均高径2 SD为垂体发育增大组, 介于二者之间者为垂体正常组。正常儿童垂体MRI检测正中矢状高径标准^[10]如下: 女童3~5岁为 (4.51 ± 0.83) mm, 6~10岁为 (5.04 ± 1.00) mm, 11~15岁为 (6.26 ± 1.41) mm; 男童3~5岁为 (4.24 ± 0.56) mm, 6~10岁为 (4.91 ± 0.82) mm, 11~15岁为 (5.86 ± 1.29) mm。根据垂体正中矢状高径不同将GHD患儿分为垂体发育不良组45例、垂体正常组31例、垂体发育增大组14例。

治疗方法: 3组患儿均使用rhGH (国药准字S20010032, 规格: 4 IU/1.33 mg/1 mL/瓶, 长春金赛药业股份有限公司) 治疗, 于每晚睡前30 min进行皮下注射, 注意每次更换注射部位, 使用剂量为0.1~0.15 U/(kg·d), 初始剂量为0.1 U/(kg·d), 后续根据随访结果调整。垂体发育增大组部分合并甲状腺功能减退者, 予以左甲状腺素钠片治疗 (一般为3个月, 对症治疗恢复后开始rhGH治疗)。rhGH持续用药1年。

1.3 资料收集和方法

所有患儿每3个月检测1次身高、血生化等, 治疗1年后评价患儿各参数变化。(1) 身高: 专门人员同一时间段与同一身高尺测量。(2) GH激发试验: 清醒、安静、空腹条件下, 首日口服可乐定4 μg/kg, 测0、15、30、60、90、120 min血GH, 第2日静脉注射0.075 U/kg胰岛素, 测0、15、30、60、90、120 min血GH。(3) 骨龄: 行左手正位X线片检查, 包括手掌、腕骨、桡尺干部位, 与正常图谱对比以明确骨龄。(4) GV: 计算方法为 (治疗后身高-治疗前身高)/时间间隔 (月) × 12。(5) 身高标准差分值 (height standard deviation score, Ht SDS): 计算方法为 (实际测量身高-同

性别同龄儿童身高均值)/同性别同龄儿童身高的标准差。(6) 血清胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 与 IGF-1: 采集患儿空腹静脉血, 离心取血清, 采用化学发光法检测血清 IGF-1、IGFBP-3 水平。(7) 治疗前后变化差值 (Δ): 统计治疗前与治疗 1 年后 3 组 Δ 身高、 Δ GV、 Δ Ht SDS、 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3, 以评估 rhGH 对不同垂体发育状况 GHD 患儿的效果。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据。计量资料符合正态分布的采用均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 组内治疗前后比较采用配对 t 检验。计数资料采用例数和率 (%) 表示, 组间

比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患儿基线资料比较

研究期间, 垂体发育不良组因个人因素退出 1 例, 失访 1 例, 最终纳入 43 例; 垂体正常组自行退出 2 例, 最终纳入 29 例; 垂体发育增大组失访 1 例, 最终纳入 13 例。3 组性别、GV、rhGH 使用剂量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。垂体发育不良组年龄、身高、骨龄小于垂体正常组、垂体发育增大组, 垂体发育增大组年龄、身高、骨龄大于垂体正常组 ($P < 0.05$); 垂体发育不良组、垂体发育增大组 GH 峰值低于垂体正常组, 垂体发育不良组 GH 峰值高于垂体发育增大组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组患儿基线资料比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	身高 ($\bar{x} \pm s$, cm)	骨龄 ($\bar{x} \pm s$, 年)	GV ($\bar{x} \pm s$, cm/年)	rhGH 使用剂量 ($\bar{x} \pm s$, U/(kg·d))	GH 峰值 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)
		男	女						
垂体正常组	29	15	14	9.7 $\pm$ 2.5	124 $\pm$ 5	8.1 $\pm$ 2.0	4.6 $\pm$ 0.8	0.125 $\pm$ 0.018	6.8 $\pm$ 2.1
垂体发育不良组	43	24	19	8.0 $\pm$ 1.8 ^a	112 $\pm$ 8 ^a	6.1 $\pm$ 1.5 ^a	4.4 $\pm$ 0.8	0.122 $\pm$ 0.020	4.3 $\pm$ 1.0 ^a
垂体发育增大组	13	6	7	11.3 $\pm$ 3.0 ^{a,b}	128 $\pm$ 5 ^{a,b}	9.9 $\pm$ 2.5 ^{a,b}	4.5 $\pm$ 0.8	0.130 $\pm$ 0.021	2.9 $\pm$ 0.8 ^{a,b}
F/χ^2 值		0.400		11.935	40.045	23.509	0.421	0.873	41.706
P 值		0.819		<0.001	<0.001	<0.001	0.658	0.421	<0.001

注: [GV] 生长速率; [rhGH] 重组人生长激素。a 示与垂体正常组比较, $P < 0.05$; b 示与垂体发育不良组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 垂体发育不良组 rhGH 治疗前后各指标比较

垂体发育不良组治疗后身高、GV、Ht SDS 及血清 IGF-1、IGFBP-3 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 垂体发育不良组 rhGH 治疗前后相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	身高 (cm)	GV (cm/年)	Ht SDS	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)
治疗前	43	112 $\pm$ 8	4.4 $\pm$ 0.8	-2.8 $\pm$ 0.6	99 $\pm$ 30	3.4 $\pm$ 0.3
治疗后	43	117 $\pm$ 9	12.2 $\pm$ 1.7	-2.2 $\pm$ 0.5	191 $\pm$ 46	5.8 $\pm$ 0.8
t 值		2.799	26.652	5.156	10.913	18.059
P 值		0.006	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: [GV] 生长速率; [Ht SDS] 身高标准差分值; [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。

2.3 垂体正常组 rhGH 治疗前后各指标比较

垂体正常组治疗后身高、GV、Ht SDS 及血清

IGF-1、IGFBP-3 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 垂体正常组 rhGH 治疗前后相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	身高 (cm)	GV (cm/年)	Ht SDS	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)
治疗前	29	124 $\pm$ 5	4.6 $\pm$ 0.8	-2.7 $\pm$ 0.5	108 $\pm$ 28	3.6 $\pm$ 0.4
治疗后	29	127 $\pm$ 6	9.1 $\pm$ 1.5	-2.4 $\pm$ 0.4	170 $\pm$ 39	4.9 $\pm$ 0.7
t 值		2.029	13.899	2.293	6.976	7.865
P 值		0.047	<0.001	0.026	<0.001	<0.001

注: [GV] 生长速率; [Ht SDS] 身高标准差分值; [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。

2.4 垂体发育增大组 rhGH 治疗前后各指标比较

垂体发育增大组治疗后身高、GV、Ht SDS 及血清 IGF-1、IGFBP-3 水平均高于治疗前, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 垂体发育增大组 rhGH 治疗前后相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	身高 (cm)	GV (cm/年)	Ht SDS	IGF-1 (ng/mL)	IGFBP-3 (ng/mL)
治疗前	13	128 ± 5	4.5 ± 0.8	-2.9 ± 0.6	113 ± 33	3.7 ± 0.5
治疗后	13	133 ± 6	11.8 ± 1.8	-2.3 ± 0.5	201 ± 47	6.0 ± 0.9
<i>t</i> 值		2.214	13.197	2.650	5.490	7.922
<i>P</i> 值		0.037	<0.001	0.014	<0.001	<0.001

注: [GV] 生长速率; [Ht SDS] 身高标准差分值; [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。

2.5 3组各指标 rhGH 治疗前后差值比较

3组患儿 Δ 身高、 Δ GV、 Δ Ht SDS、 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);组间两两比较显示,垂体发育不良组、垂体发育增大组 Δ 身高、 Δ GV、 Δ Ht SDS、 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3均大于垂体正常组($P < 0.05$);垂体发育不良组、垂体发育增大组上述差值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

表 5 3组各指标 rhGH 治疗前后差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Δ 身高 (cm)	Δ GV (cm/年)	Δ Ht SDS	Δ IGF-1 (ng/mL)	Δ IGFBP-3 (ng/mL)
垂体正常组	29	3.0 ± 1.0	4.5 ± 1.3	0.29 ± 0.09	63 ± 20	1.2 ± 0.4
垂体发育不良组	43	5.2 ± 1.4 ^a	7.8 ± 2.0 ^a	0.64 ± 0.20 ^a	92 ± 30 ^a	2.4 ± 0.6 ^a
垂体发育增大组	13	5.0 ± 1.3 ^a	7.3 ± 1.6 ^a	0.59 ± 0.18 ^a	88 ± 26 ^a	2.3 ± 0.7 ^a
<i>F</i> 值		25.343	31.892	39.521	11.055	37.193
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: [Δ GV] 治疗前后生长速率变化差值; [Δ Ht SDS] 治疗前后身高标准差分值变化差值; [Δ IGF-1] 治疗前后胰岛素样生长因子-1变化差值; [Δ IGFBP-3] 治疗前后胰岛素样生长因子结合蛋白-3变化差值。a 示与垂体正常组比较, $P < 0.05$ 。

2.6 不良反应

垂体发育不良组眼睑浮肿2例,关节痛、轻度头痛、甲状腺功能减退各1例,不良反应发生率为12% (5/43);垂体正常组头痛1例,眼睑浮肿1例,不良反应发生率为7% (2/29);垂体发育增大组甲状腺功能减退1例,不良反应发生率为8% (1/13)。3组均无严重不良事件发生,不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 0.508$, $P = 0.776$)。

3 讨论

目前认为GHD是下丘脑-垂体-IGF发生障碍,引起GH部分或完全缺乏,导致患儿生长发育受阻^[11-12]。我国各地调查结果显示,GHD患病率约为3.0%,若无法得到有效处理,患儿最终会身材矮小,影响身心健康^[13-14]。rhGH与人体内源性GH有同等效果,可刺激骨骼生长,自合成使用以来便取得确切疗效,但多年临床研究^[15-16]发现,其疗效与年龄、骨龄、体重指数等多种因素有关,说明rhGH治疗应具有特异性,而垂体不同发育状况患儿rhGH疗效差异性如何尚待多重数据论证。

本研究对不同垂体发育状况GHD患儿采用推荐剂量rhGH治疗,结果发现垂体发育不良组、垂体正常组、垂体发育增大组身高、GV、Ht SDS水平较治疗前增高,说明rhGH对不同垂体发育患儿均有促进身高增长的效果。另外,比较3组各指标

差值发现,垂体发育不良组与垂体发育增大组 Δ 身高、 Δ GV、 Δ Ht SDS大于垂体正常组,原因可能在于垂体发育不良或增大的GHD患儿多是垂体发育异常引起的GH分泌不足,补充适量rhGH治疗后便可出现满意的身高增长效果,或者部分患儿存在甲状腺功能障碍,引起垂体反应性增生,从而影响GH分泌^[17-18],适量补充即可恢复;垂体正常组效果改善程度低于其他2组,可能是GH激发试验诊断中混杂假阳性GHD患儿,也可能由于存在GH活性不够、GH启动子障碍、基因缺陷等其他复杂病因^[19-20]影响,导致部分患儿对rhGH反应降低,致使rhGH使用剂量不足以补充,或单纯采用rhGH治疗,效果较差,故不同垂体发育状况个体在统一剂量rhGH治疗下显示出疗效差异。

GH多数功能需要IGF-1、IGFBP-3等介导。GH可刺激软骨组织,促进IGF-1分泌,促使关节软骨蛋白聚糖合成,利于软骨细胞增殖;而IGFBP-3可调节血清IGF-1在靶细胞上的利用度,以促进骨骼细胞分化,是机体重要的生长调节因子^[21-23]。提高IGF-1、IGFBP-3水平可促进GHD患儿生长发育。本研究3组患儿经rhGH治疗后,血清IGF-1、IGFBP-3水平均有提高,提示rhGH可能通过调控IGF-1、IGFBP-3等因子水平来促进患儿生长发育。且垂体正常组 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3低于其他2组,可能是此类GHD患儿临床异质性大,

存在其他复杂因素导致患儿生长迟缓,推荐剂量rhGH治疗未能有效弥补GH不足,致使其在刺激骨与软骨合成方面作用不足,反而导致垂体正常组 Δ IGF-1、 Δ IGFBP-3低于其他2组,可尝试合并使用其他制剂或提高rhGH用量,以提高疗效。

本研究3组患儿治疗期间均无严重不良反应,出现的轻微头痛次日即消失,关节痛1周内自行消失,眼睑浮肿1个月内消失,甲状腺功能减退者服用左甲状腺素钠片治疗后恢复正常。

综上所述, rhGH治疗不同垂体发育状况GHD患儿均能起到促进身高增长的效果,且对垂体发育不良与垂体发育增大患儿效果优于垂体发育正常患儿,治疗安全性可靠。但本研究未对体重及骨龄因素进行纠正,可能影响结论准确性,后续应进一步完善试验方案,以提高严谨性与准确度。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Tritos NA, Biller BMK. Current concepts of the diagnosis of adult growth hormone deficiency[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(1): 109-116. PMID: 32959175. DOI: 10.1007/s11154-020-09594-1.
- [2] Boguszewski MCS. Growth hormone deficiency and replacement in children[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(1): 101-108. PMID: 33029711. DOI: 10.1007/s11154-020-09604-2.
- [3] 赵强,李志洁. 重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症45例疗效观察[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(6): 1300-1302. DOI: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.06.70.
- [4] Ranke MB. Pediatric growth hormone deficiency (GHD) in the recombinant human GH (rhGH) era[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2018, 16(Suppl 1): 63-69. PMID: 30378783. DOI: 10.17458/per.vol16.2018.rghdeficiencyrecombinant.
- [5] 徐超,张欣贤,李成龙,等. 生长激素缺乏矮小儿童垂体的MRI表现及常见病因分析[J]. *实用放射学杂志*, 2019, 35(4): 621-625. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2019.04.027.
- [6] 余杨红,卞妍雨,黄伟,等. 生长激素缺乏症儿童rhGH治疗前后垂体MRI表现研究[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2018, 31(5): 286-288.
- [7] 吴白龙,刘浩,王芷玥,等. 垂体3.0 T MRI成像联合生长激素诱发试验在儿童矮小症中的诊断价值[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2021, 18(6): 144-148. DOI: 10.3969/j.issn.1673-016X.2021.06.042.
- [8] 刘元娟. 生长激素缺乏症患儿垂体发育状况与重组人生长激素治疗相关性的研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [9] 李桂梅,高飞,蒋莎义,等. 实用儿科内分泌与遗传代谢病[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 43-60.
- [10] 张玉艳,于台飞,李桂梅,等. 正常儿童垂体MIR测量研究[J]. *医学影像学杂志*, 2012, 22(5): 703-706. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9011.2012.05.006.
- [11] Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(6): 737-747. PMID: 27974187. DOI: 10.1016/j.beem.2016.11.002.
- [12] 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.
- [13] 洪丹,范秋红,高兰平,等. 苏州市6~12岁小学生身高分布特点及矮小症检出率调查[J]. *中国血液流变学杂志*, 2020, 30(2): 214-217. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2020.02.023.
- [14] 王丽芳,顾月琴,贾立山,等. 太仓市3~14岁儿童身材矮小发生率及其影响因素研究[J]. *儿科药理学杂志*, 2018, 24(3): 20-24. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.03.007.
- [15] 林杨,江世锁,潘家华,等. 重组人生长激素治疗不同骨龄生长激素缺乏症患儿的疗效观察[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(7): 1146-1149. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000886.
- [16] 刘瑛,刘翠,宁静,等. 基于不同体重指数的青春前期生长激素缺乏症患者采用重组人生长激素治疗的疗效分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2020, 28(4): 385-388. DOI: 10.11852/zgetbjzz2019-1125.
- [17] 陈湊人,高雅文,包三裕,等. 甲状腺功能亢进症患者血浆生长激素释放肽水平的变化及其影响因素分析[J]. *中国基层医药*, 2015(20): 3155-3157. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.20.036.
- [18] Smith TJ. Insulin-like growth factor pathway and the thyroid[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 653627. PMID: 34149612. PMCID: PMC8212127. DOI: 10.3389/fendo.2021.653627.
- [19] 许可,阳洪波,潘慧. 重组人生长激素治疗成人生长激素缺乏症患者疗效的相关基因多态性[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(5): 731-734. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2018.05.029.
- [20] Amorim PVGH, Grande IPP, Batista RL, et al. Association between KISS1 rs5780218 promoter polymorphism and onset of growth hormone secreting pituitary adenoma[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2019, 80(2): 96-100. PMID: 30318257. DOI: 10.1016/j.ando.2018.09.007.
- [21] 姜云,陈坚强,乐细喜,等. 生长激素缺乏症与特发性矮身材儿童血清IGF-1及25-(OH)D水平变化的研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(3): 479-481. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2020.03.035.
- [22] 赵诸慧,奚立,程若倩,等. 生长激素治疗生长激素缺乏症儿童对骨代谢的影响及其相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(22): 2246-2249. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2016.22.024.
- [23] 郭艳艳,蒋成霞,姚兰,等. 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿身高、体重以及血清IGF-1和IGFBP-3表达的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(3): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.03.010.

(本文编辑:王颖)

(版权所有©2023中国当代儿科杂志)