

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2407176

## 系列述评——生长障碍疾病诊疗

**编者按：**儿童生长发育水平反映的不仅是营养与健康状况，也是反映社会发展、经济文化状况、卫生保健水平的重要内容。关注儿童生长发育，全面改善生长障碍已上升为一项重要的国家健康战略。《健康中国行动（2019—2030）》明确提出，到2030年5岁以下儿童生长迟缓率要从8.1%降低到5%以下。国家卫生健康委员会发布的《健康儿童行动提升计划（2021—2025年）》则要求将此目标的实现提前至2025年。

儿童生长障碍受遗传和环境多种因素共同影响，且原发病因众多，其中不乏多种儿童罕见病。基于如此复杂的影响因素，导致生长障碍原发病的精准诊断与个性化治疗需要更深入的探讨及规范。为帮助更多临床儿科医生尤其是基层儿科医生进一步加强儿童生长迟缓相关疾病的诊疗能力，本刊围绕相关疾病的诊疗前沿进展特别推出系列述评——生长障碍疾病诊疗。本栏目将邀请国内儿科领域著名专家，从多学科诊疗视角全面解析包括特纳综合征、努南综合征、慢性肾脏病、甲基丙氨酸血症、软骨发育不全等相关疾病的诊断、个性化治疗等最新进展，致力于为广大临床儿科医生和读者提供一个交流平台，促进对儿童生长障碍的全面认识，并为临床精准诊断及不同原发病的个性化治疗提供科学依据。

## 特纳综合征临床诊疗管理的现状思考

顾威 赵雪

（南京医科大学附属儿童医院内分泌遗传代谢科，江苏南京 210008）

**[摘要]** 特纳综合征（Turner syndrome, TS）的临床诊断存在延迟，尤其对于嵌合核型患者，诊断延迟将阻碍与年龄相适应的相关治疗，导致不良的健康结局。因此，有必要基于临床现状探索早期诊断和治疗方案的改善措施。此外，随着研究深入，TS的临床诊治重点逐渐扩展至心血管、生育力、过渡期等多方面，以提高患者的预后和生存质量。该文探讨了TS诊疗的临床现状和管理要点，旨在为改善TS诊疗管理提供思考。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (11): 1135-1140]

**[关键词]** 特纳综合征; 重组人生长激素; 矮身材; 心血管疾病; 生育力; 儿童

### Reflections on the clinical diagnosis and management of Turner syndrome

GU Wei, ZHAO Xue. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China (Email: guwei154@163.com).

**Abstract:** There is a delay in the clinical diagnosis of Turner syndrome (TS), particularly for patients with mosaic karyotypes. This diagnostic delay can hinder age-appropriate treatments and lead to adverse health outcomes. Therefore, it is necessary to explore improvement measures for early diagnosis and treatment plans based on the current clinical situation. Furthermore, as research progresses, the focus of clinical diagnosis and treatment of TS is gradually expanding to multiple aspects, including cardiovascular health, fertility, and transitional care, in order to improve the prognosis and quality of life of the patients. This paper discusses the current clinical status and management key points of TS diagnosis and treatment, aiming to provide insights for improving the management of TS.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(11): 1135-1140]

**Key words:** Turner syndrome; Recombinant human growth hormone; Short stature; Cardiovascular disease; Fertility; Child

[收稿日期] 2024-07-31; [接受日期] 2024-09-18

[作者简介] 顾威, 女, 硕士, 主任医师。Email: guwei154@163.com。

特纳综合征 (Turner syndrome, TS) 又称先天性卵巢发育不全综合征, 由于患者的一条X染色体完整, 另一条性染色体完全或部分缺失, 或者发生结构异常所致<sup>[1]</sup>。TS可表现出一种或多种典型临床表现, 如身材矮小、性腺发育不良等, 并在各生命周期可能发生多种并发症, 累及多个器官。因此, 近十几年来国内外TS相关共识/指南不断更新, 以帮助临床优化疾病的早期诊断与合并症管理<sup>[2]</sup>。但实际工作中TS的整体诊断仍存在延迟, 诊断延迟会影响终身高正常化, 并对骨骼健康、青春期进展和多器官功能产生负面影响<sup>[2-3]</sup>。如何在妊娠期及儿童期识别TS患者是早期诊断的关键。同时, 早期诊断对于临床治疗至关重要, 归因于TS患者在不同时期需接受与年龄相对应的治疗, 例如儿童期接受以促身高生长为目的的重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗, 而青春期接受以诱导青春期发育为目的的雌激素治疗<sup>[2]</sup>。尽管共识/指南对相应的治疗方案给出了推荐, 但临床研究表明 rhGH 或雌激素应根据患儿的核型、临床特征等进行个体化治疗, 包括较早年龄起始、高剂量起始等。基于此, 本文结合最新共识/指南以及临床研究对TS临床诊疗管理的现状和可能的改善措施进行了探讨, 以期对TS的早期诊断以及个体化治疗提供参考。

## 1 TS临床诊断的思考

### 1.1 TS的整体临床诊断存在延迟

国内外共识/指南从产前、出生后详细介绍了TS的诊断时机和方法, TS整体确诊年龄逐步提前, 但大部分患者仍延迟到青春期甚至成人期才被确诊<sup>[1, 4]</sup>, 目前中位诊断年龄约15岁<sup>[2]</sup>。TS的临床诊断存在三个主要的高峰期, 通常来说, 第一个高峰期在产前和新生儿期 ( $\leq 1$ 个月), 主要归因于产前检查、新生儿淋巴水肿和颈蹼的病因检查<sup>[3, 5]</sup>。若该时期没有被确诊, 则会延迟至5~18岁之间即第二个高峰期, 筛查的主要原因是身材矮小和青春期延迟 (如第二性征发育不良或月经不来潮等)<sup>[3, 6]</sup>。第三个高峰期则到了成年之后 (30~40岁), 这些患者通常因不孕症的病因筛查而确诊<sup>[2]</sup>。

与诊断延迟有关的一个重要因素是染色体核型, 单体型 (45, X0) TS患者的临床表现更早且更为严重, 例如胎儿期心脏异常、婴儿期肾结构异常、淋巴水肿、畸形等, 这些症状均可提醒医

生及时进行诊断<sup>[3]</sup>。其他核型的患者临床表现较轻出现的较晚, 且大多数嵌合型患者不具有TS典型临床表现, 易导致诊断延迟<sup>[2, 5, 7]</sup>。此外, 身材矮小也普遍存在于单体型患者中, 其他核型患者中约四分之一身高接近正常<sup>[3]</sup>。

### 1.2 改善TS筛诊的有效措施

#### 1.2.1 临床标志物/指标可帮助早期识别高危TS患者

典型的临床表现例如身材矮小、性腺发育不良和特殊的躯体特征等是识别高危TS患者的主要标准, 详细的临床特征可参照我国共识以及法国TS诊断和护理协议中的核型分析筛查<sup>[1, 8]</sup>。除此之外, 超声标志物和人体测量指标也可辅助识别TS高危人群, 以进一步行染色体核型分析进行确诊。

在妊娠早期 (前3个月), 可借助较为成熟的超声标志物颈部透明层 (nuchal translucency, NT) 厚度增加来识别TS高危胎儿, 但NT厚度增加的临界值尚无统一论。部分研究认为NT厚度 $\geq 3$  mm时可能存在TS风险, 也有研究以 $>3.5$  mm作为临界值<sup>[9-10]</sup>。临床中为避免漏诊, 当超声检查提示NT厚度 $\geq 3$  mm时即可考虑进行TS确诊检查。需要注意的是, NT厚度增加也会在常染色体三体综合征中观察到, 为减少不必要的侵入性检查可考虑将NT与其他特征/指标联合以提高TS胎儿的筛查性能。如胎儿NT厚度 $\geq 3$  mm且伴随明显囊性水肿则TS的可能性极大, 据报道, 患有囊性水肿的胎儿TS检出率约为100%<sup>[1, 11]</sup>。也有学者发现母体年龄 (高龄) 和胎儿NT厚度相结合TS检出率为80.95%, 在此基础上再增加鼻骨 (缺失)、三尖瓣血流 (以 $>80$  cm/s的速度持续至少半个收缩期为异常) 和静脉导管血流 (a波反向为异常) 可使TS检出率达到90.48%<sup>[11]</sup>。因此, 临床若观察到胎儿存在明显囊性水肿应立即进行染色体核型分析, 若在母体高龄、NT增厚、鼻骨缺失、三尖瓣血流异常和静脉导管血流五种特征中满足两种或以上也应及时进行确诊检查。此外, 结合临床经验, NT厚度增加伴胎儿水肿也存在TS高风险, 必要时应进一步检查。

在儿童期, 需关注的首要指标即儿童身高, 当个体身高低于同种族、同性别和同年龄正常人群平均身高的2个标准差或第3百分位数时可诊断为身材矮小, 所有身材矮小的女性患儿都应考虑TS的可能性<sup>[3]</sup>。但临床中若患儿仅表现为身材矮小, 无明显的TS相关临床体征和症状通常容易被内分泌科医生忽视, 导致漏诊或诊断延迟。国外

曾报道类似的病例, 1例身材矮小的女性患儿由于无明显TS表型被误诊为生长激素缺乏症, 直至12岁才确诊为TS<sup>[12]</sup>。该病例提示实际工作中若遇到类似的患儿, 可同时关注其身高标准差评分(standard deviation score, SDS)和遗传靶身高SDS之间的差异, 若身高SDS-遗传靶身高SDS<-2时可怀疑TS, 应及时行染色体核型分析<sup>[12]</sup>。此外, 临床还可借助四肢与躯干的比值[(腿长+臂展)/坐高]来快速筛查TS高危人群, 据报道, TS患儿的四肢-躯干比值显著低于健康对照组, 可将四肢-躯干比值作为简易预测指标应用于大规模TS筛查<sup>[13]</sup>。另外特殊面容, 或者先天性心脏病, 大血管畸形也要考虑TS。

**1.2.2 多学科干预助力TS早期筛查** TS患者通常具有一种或多种临床表现, 95%~100%的患者表现为身材矮小, 其他临床表现还包括中耳感染、心脏疾病、自身免疫性疾病等<sup>[1]</sup>。因此, 需提高多学科医生对TS的疾病认知, 以便对疑似TS的患儿进行及时转诊或联合会诊。在儿童保健科, 医生面对身材矮小的患儿时应考虑TS可能性<sup>[12]</sup>, 同时观察患儿是否存在明显或轻微的TS相关体征, 例如皮肤黑痣、肘外翻、内眦赘皮、上眼睑下垂、下颌小等, 若存在一种或多种表现应及时转诊至内分泌科。在内分泌科, 医生应对身材矮小的患儿进行充分的病因检查, 包括生长激素激发试验、染色体核型分析等, 以确保诊断结果的准确性。笔者在临床中曾遇到1例患者在外院确诊为生长激素缺乏症伴乳房发育, 但低剂量rhGH治疗无效, 进一步行染色体核型分析确诊为TS, 该病例强调全面进行身材矮小病因检查的重要性。此外, 内分泌科医生对患有自身免疫性疾病尤其自身免疫性甲状腺炎以及青春期延迟的患儿也应进行TS筛查<sup>[1, 3]</sup>。其他科室特别是耳鼻喉科和心脏科医生也需关注到TS, 当耳鼻喉科医生接诊到存在复发性急性中耳炎和持续性分泌性中耳炎的学龄前女孩<sup>[14]</sup>, 心脏科医生接诊到主动脉狭窄、主动脉夹层、二尖瓣和主动脉瓣病变的患儿<sup>[3, 15]</sup>, 均应考虑联系内分泌科医生进行会诊, 共同讨论患儿是否需要行染色体核型分析。

## 2 TS临床治疗的思考

### 2.1 rhGH应用于TS的治疗策略探讨

rhGH是TS促生长治疗的主要方法<sup>[16]</sup>。研究显

示, 所有接受rhGH治疗的TS患儿其身高SDS在长达10年的随访中持续增加, 且17%的患儿达到了近似成人身高SDS<sup>[17]</sup>。与未接受治疗的患儿相比, 接受rhGH治疗的TS患儿终身高更高(142.8 cm vs 149 cm,  $P<0.001$ )<sup>[18]</sup>。在TS患儿中, 不仅短效rhGH的疗效得到了证实, 我国临床研究首次揭示长效rhGH应用于TS患儿的有效性和安全性<sup>[19]</sup>。与未治疗组相比, 接受长效rhGH治疗组的身高SDS和生长速率均显著升高。除身高获益之外, TS患儿接受rhGH治疗后相对明确的获益还包括骨密度(降低骨折风险)和脂代谢(减轻腹部肥胖)的改善<sup>[3, 16, 20]</sup>, rhGH治疗还会带来与妊娠结局有关的潜在获益, 例如提高卵巢功能、改善卵母细胞质量<sup>[1]</sup>、改善子宫大小<sup>[21]</sup>, 但仍需更深入的研究探索。

rhGH的疗效受治疗开始时的身高、遗传身高、起始治疗年龄、疗程以及剂量等多种因素影响<sup>[1]</sup>, 其中起始治疗年龄和剂量是主要考量因素, 可从这两方面改善TS个体化治疗。

#### 2.1.1 TS患儿4岁前接受rhGH治疗可实现早期身高追赶

目前TS患者中全球尚未建立统一的rhGH治疗最佳起始年龄。我国共识指出, 一旦出现生长障碍或身高位于正常女性儿童生长曲线的第5百分位数以下时, 即可开始rhGH治疗; 一般在4~6岁, 甚至可在2岁时开始治疗<sup>[1]</sup>。临床中起始年龄可根据个体情况有所提前, 通常来说一旦确诊为TS, 应尽早开始rhGH治疗。对于0~2岁间确诊的患儿亦可考虑rhGH治疗, 因为该时期TS患儿会出现身高的明显落后, 并且生长障碍会渐进性延续至成年期<sup>[22]</sup>。因此, 0~2岁是促生长治疗的一个关键时期, 可最大限度的保留身高潜能。研究证实, 在平均年龄约为1.9岁的TS患儿中, rhGH治疗组在幼儿期研究结束时(约3.9岁)平均身高较未治疗组高7 cm以上, 且治疗组患儿的身高在4岁时达到了人群正常身高<sup>[23]</sup>。若TS患儿2岁前未能及时接受rhGH治疗, 建议起始治疗年龄不晚于4岁, 4岁前的rhGH治疗可改善早期身高缺陷<sup>[24-25]</sup>。研究显示, 与对照组相比, 4岁前开始rhGH治疗可显著提高TS患儿的生长速度(生长速度SDS较基线的变化: 0.3 SDS vs 0.8 SDS); rhGH治疗4年后患儿的平均身高较对照组显著增加 $1.09 \pm 0.80$  SDS; 同时, rhGH治疗组80%的患儿在平均年龄为6.6岁时达到正常身高, 而对照组74.5%的患儿仍然为身材矮小<sup>[25]</sup>。需强调的是, 较

小年龄的患儿接受rhGH治疗需经过临床专科医生的评估, 结合实际情况制定治疗方案; 早期起始rhGH后, 应遵循不间断原则, 中断治疗会影响其疗效<sup>[23]</sup>。

**2.1.2 年龄较大以及部分核型的患儿需考虑高剂量起始** 目前rhGH的推荐剂量为0.35~0.47 mg/(kg·周) [50~67 μg/(kg·d)], 相当于0.15~0.2 U/(kg·d) [4], 最大量不宜超过0.47 mg/(kg·周), 即0.2 U/(kg·d)<sup>[26]</sup>。当临床中出现以下情况时可考虑高剂量治疗: (1) 当终身高潜力严重受损时, 欧洲TS临床实践指南指出rhGH剂量可增加至68 μg/(kg·d) [即0.2 U/(kg·d)]<sup>[4]</sup>; (2) 9岁及以上才被确诊的患儿, 瑞典多中心研究结果显示以67 μg/(kg·d) [即0.2 U/(kg·d)]的剂量起始治疗, 可在剩余生长期内追赶身高或延长青春期前生长期<sup>[27]</sup>; (3) 对于X单体和等臂染色体核型的患者, 同样建议高剂量起始以提高rhGH治疗前三年的总体疗效<sup>[28]</sup>。如临床选择高剂量起始, 需注意严密监测血糖、胰岛素、甲状腺功能、胰岛素样生长因子-1水平等安全性指标。

## 2.2 从个体化角度探讨雌激素补充治疗

由于卵巢发育不全, 大多数TS女孩需要通过雌激素替代疗法诱导青春期, 促进性发育和维持第二性征<sup>[1, 20]</sup>。考虑到雌激素具有参与骨骺融合、降低终身高的潜在影响<sup>[20, 25]</sup>, 国内外共识建议TS患者骨龄11~12岁时开始雌激素治疗<sup>[1]</sup>。但部分学者提出了不同的观点, 认为青春期前低剂量雌激素替代治疗更具生理性, 且不会对生长过程造成负面影响<sup>[25, 29]</sup>。

基于当前争议, 我们提出以下几点思考, 或有助于改善雌激素的个体化治疗。首先, 建议从10岁开始监测血清促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平, 以决定是否启动雌激素治疗<sup>[9]</sup>。对于≥10岁的TS患儿, 血清FSH临界值≥10 IU/L被认为是卵巢功能受损、需要青春期诱导的合理指标; 若满足该条件, 则应在患儿11岁时开始雌激素治疗, 以避免青春期发育延迟和/或不完全的风险<sup>[30]</sup>。其次, 对于重视青春期发育的患儿或可考虑青春期前超低剂量雌激素治疗, 目前的研究表示, 可在乳房发育年龄之前给予超低剂量雌激素给药, 假定全球女孩乳房发育年龄为10岁, 则超低剂量雌激素治疗可从9岁开始, 起始剂量为1~2 ng/(kg·d), 这种方案更接近于内源性雌

二醇分泌, 且被证实可改善身高结局<sup>[28, 31]</sup>。但青春期前超低剂量雌激素治疗仍处于实验阶段<sup>[2]</sup>, 还需在更大队列的前瞻性研究中分析该方案对终身高、性发育等方面的短期和长期影响。最后, 对于骨龄较小身高增长潜力较大、以身高增长为主要诉求的TS患者, 亦可将雌激素起始治疗延迟至14~15岁<sup>[32]</sup>。

## 3 TS临床综合管理的思考

### 3.1 重视生育力保护, 改善患者妊娠

早发性卵巢功能不全是TS女性的主要问题之一, 约90%的患者卵巢储备会在成年前耗尽, 大多数TS患者在成年前即面临潜在不孕症, 仅约有2%~5%的TS女性可成功自然受孕, 且流产率较高<sup>[1, 3]</sup>。目前TS患者的生育策略主要包括: (1) 卵巢组织冷冻保存; (2) 自然妊娠; (3) 赠卵辅助生殖技术<sup>[1]</sup>。其中, 卵巢组织冻存是青春期前TS女孩保护生育力的唯一方法, 在我国, 卵巢组织冻存移植技术已实现了从临床试验到临床常规应用的重要转化<sup>[1]</sup>, 我国专家团队报道了中国首例自体卵巢组织冻存移植后自然妊娠并顺利分娩的病例<sup>[33]</sup>。为了最大程度的提高生育能力, 建议对所有TS女性尽早进行卵巢储备和生育力保护相关的咨询, 生育咨询提倡由专门的多学科团队集中提供, 包括妇科专家、儿科专家、内分泌科专家、心脏科专家、心理学专家和医学伦理学专家。在TS确诊后儿科、妇科和医学伦理学专家应及时与患者讨论不孕症的风险和生育计划, 并可在青春期和16~18岁时再次与患者及其家人进行沟通; 在孕前及孕期妇科、内分泌和心脏科专家需对患者的心血管系统、泌尿系统、甲状腺功能等进行详细检查; 同时心理学专家与各学科专家应为患者提供与生育有关的终身医疗、心理和社会支持<sup>[34]</sup>。

### 3.2 重视心血管疾病管理, 改善患者生存

心血管疾病是TS患者主要的死亡原因<sup>[35]</sup>, 尤其主动脉夹层(aortic dissection, AoD)的发生会缩短预期寿命。因此, 改善TS患者的心血管监测和管理是临床重点之一。从局部管理来看, 可对患者进行风险分层, 制定个体化的随访和治疗决策: (1) 45,X核型患者发生心血管异常和需要心脏手术的风险较高, 需制定更频繁的心血管评估和监测<sup>[36-37]</sup>; (2) 借助标志物预测AoD高危患者。当升

主动脉指数为2.0~2.5 cm/m<sup>2</sup>时AoD风险升高<sup>[4]</sup>, 16岁以上的患者升主动脉指数上升至≥2.5 cm/m<sup>2</sup>可进行AoD预防性手术<sup>[37]</sup>。当主动脉直径增加>5 mm/年时, 同样建议进行预防性主动脉手术<sup>[38]</sup>。此外, 升主动脉直径≥3.3 cm也提示AoD高风险<sup>[39]</sup>。另外, 年龄较大、高血压、主动脉瓣二叶式和主动脉狭窄均为AoD风险因素<sup>[40]</sup>。从整体管理来看, 美国心脏协会针对TS患者提出了婴儿期至15岁、≥15岁的监测方案, 以升主动脉指数值为参考, 将患者划分为低风险、中风险和高风险, 不同风险的患者采用不同的随访频率和监测方法<sup>[41]</sup>。

## 4 总结

TS是可累及多器官、多系统的复杂疾病, 因此其诊疗管理需要多学科干预, 多学科的联合诊疗有助于制定更优的个体化诊疗方案, 并将提高从儿童期到青春期到成年期的全面护理质量。但部分问题尚待进一步探索, 例如雌激素治疗的最佳时机等, 期待更多研究提供相关循证支持。

作者贡献说明: 顾威负责论文撰写与修改; 赵雪负责资料整理。

利益冲突声明: 所有作者声明不存在利益冲突。

### [参 考 文 献]

- [1] 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会. 特纳综合征中国专家共识(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(4): 424-433. DOI: 10.19538/j.fk2022040111.
- [2] Gravholt CH, Viuff M, Just J, et al. The changing face of Turner syndrome[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(1): 33-69. PMID: 35695701. DOI: 10.1210/edrv/bnac016.
- [3] Al Alwan I, M K, Amir Ist, et al. Turner syndrome genotype and phenotype and their effect on presenting features and timing of diagnosis[J]. *Int J Health Sci (Qassim)*, 2014, 8(2): 195-202. PMID: 25246887. PMID: PMC4166992. DOI: 10.12816/0006086.
- [4] Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2024, 190(6): G53-G151. PMID: 38748847. DOI: 10.1093/ejendo/lvae050.
- [5] Altalib A, AlSulmi E, Bokhari D, et al. Mosaic Turner syndrome with multiple spontaneous pregnancies: a case report[J]. *Cureus*, 2024, 16(1): e53351. PMID: 38304667. PMID: PMC10831321. DOI: 10.7759/cureus.53351.
- [6] Swauger S, Backeljauw P, Hornung L, et al. Age at and indication for diagnosis of Turner syndrome in the pediatric population[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(11): 3411-3417. PMID: 34390317. DOI: 10.1002/ajmg.a.62459.
- [7] Porcu E, Cipriani L, Damiano G. Reproductive health in Turner's syndrome: from puberty to pregnancy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1269009. PMID: 38116311. PMID: PMC10728473. DOI: 10.3389/fendo.2023.1269009.
- [8] Fiot E, Alauze B, Donadille B, et al. Turner syndrome: French national diagnosis and care protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol)[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2022, 17(Suppl 1): 261. PMID: 35821070. PMID: PMC9277788. DOI: 10.1186/s13023-022-02423-5.
- [9] Wiehac M, Knafel A, Nocun A, et al. What are the most common first-trimester ultrasound findings in cases of Turner syndrome?[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30(13): 1632-1636. PMID: 27491505. DOI: 10.1080/14767058.2016.1220525.
- [10] Bedei I, Gloning KP, Joyeux L, et al. Turner syndrome-omphalocele association: incidence, karyotype, phenotype and fetal outcome[J]. *Prenat Diagn*, 2023, 43(2): 183-191. PMID: 36600414. DOI: 10.1002/pd.6302.
- [11] Gao X, Sun Y, Wang J, et al. Predicting the risk of Turner syndrome based on ultrasonographic markers in the first trimester of pregnancy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(15): 1879-1881. PMID: 37247621. PMID: PMC10406061. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002622.
- [12] Mousavi S, Amiri B, Beigi S, et al. The value of a simple method to decrease diagnostic errors in Turner syndrome: a case report[J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 79. PMID: 33596986. PMID: PMC7890814. DOI: 10.1186/s13256-021-02673-0.
- [13] Al ADK, Şükür NM, Özturan EK, et al. Body proportions in patients with Turner syndrome on growth hormone treatment[J]. *Turk J Med Sci*, 2023, 53(2): 518-525. PMID: 37476877. PMID: PMC10388058. DOI: 10.55730/1300-0144.5612.
- [14] Lim D, Hassani S, Lupton K, et al. Prevalence, risk factors and management strategies for otological problems in girls with Turner syndrome[J]. *Acta Paediatr*, 2020, 109(10): 2075-2083. PMID: 31811789. DOI: 10.1111/apa.15128.
- [15] Eckhauser A, South ST, Meyers L, et al. Turner syndrome in girls presenting with coarctation of the aorta[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(5): 1062-1066. PMID: 26323199. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.08.002.
- [16] Szybiak W, Kujawa B, Miedziaszczyk M, et al. Effect of growth hormone and estrogen replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome: a meta-analysis and systematic review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1320. PMID: 37765128. PMID: PMC10536543. DOI: 10.3390/ph16091320.
- [17] Backeljauw P, Blair JC, Ferran JM, et al. Early GH treatment is effective and well tolerated in children with Turner syndrome: NordiNet<sup>®</sup> IOS and answer program[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(10): 2653-2665. PMID: 36947589. PMID: PMC10505549. DOI: 10.1210/clinem/dgad159.
- [18] Dantas NCB, Braz AF, Malaquias A, et al. Adult height in 299 patients with Turner syndrome with or without growth hormone therapy: results and literature review[J]. *Horm Res Paediatr*,

- 2021, 94(1/2): 63-70. PMID: 34134112.  
DOI: 10.1159/000516869.
- [19] Gao X, Chen J, Cao B, et al. Correction: first clinical study on long-acting growth hormone therapy in children with Turner syndrome[J]. *Horm Metab Res*, 2022, 54(6): e5. PMID: 36638815. PMCID: PMC9839421. DOI: 10.1055/a-2008-2304.
- [20] Roy R, Hazra A, Ghosh S. An observational study on response to growth hormone therapy in Indian patients of short stature with special emphasis on biochemical parameters and bone biomarkers[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2023, 27(3): 260-269. PMID: 37583404. PMCID: PMC10424109.  
DOI: 10.4103/ijem.ijem\_303\_22.
- [21] Mondal S, Gargari P, Nagendra L, et al. Growth hormone therapy is associated with improved uterine dimensions in girls with Turner syndrome prior to oestrogen replacement[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2024, 100(1): 66-75. PMID: 37555570.  
DOI: 10.1111/cen.14957.
- [22] Isojima T, Yokoya S. Growth in girls with Turner syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 13: 1068128. PMID: 36714599. PMCID: PMC9877326.  
DOI: 10.3389/fendo.2022.1068128.
- [23] Quigley CA, Fechner PY, Geffner ME, et al. Prevention of growth failure in Turner syndrome: long-term results of early growth hormone treatment in the "toddler turner" cohort[J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94(1/2): 18-35. PMID: 34111870.  
DOI: 10.1159/000513788.
- [24] Aversa T, Li Pomi A, Pepe G, et al. Growth hormone treatment to final height in Turner syndrome: systematic review[J]. *Clin Ther*, 2024, 46(2): 146-153. PMID: 38151406.  
DOI: 10.1016/j.clinthera.2023.12.004.
- [25] Linglart A, Cabrol S, Berlier P, et al. Growth hormone treatment before the age of 4 years prevents short stature in young girls with Turner syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 164(6): 891-897. PMID: 21398400. DOI: 10.1530/EJE-10-1048.
- [26] 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. Turner综合征儿科诊疗共识[J]. *中华儿科杂志*, 2018, 56(6): 406-413. PMID: 29886602.  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2018.06.002.
- [27] Krström B, Ankarberg-Lindgren C, Barrenäs ML, et al. Normalization of puberty and adult height in girls with Turner syndrome: results of the Swedish Growth Hormone trials initiating transition into adulthood[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1197897. PMID: 37529614. PMCID: PMC10389045. DOI: 10.3389/fendo.2023.1197897.
- [28] Kasprzyk J, Włodarczyk M, Sobolewska-Włodarczyk A, et al. Karyotype abnormalities in the X chromosome predict response to the growth hormone therapy in Turner syndrome[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5076. PMID: 34768596. PMCID: PMC8584940. DOI: 10.3390/jcm10215076.
- [29] Hasegawa Y, Hasegawa T, Satoh M, et al. Pubertal induction in Turner syndrome without gonadal function: a possibility of earlier, lower-dose estrogen therapy[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1051695. PMID: 37056677. PMCID: PMC10088859. DOI: 10.3389/fendo.2023.1051695.
- [30] Donaldson M, Krström B, Ankarberg-Lindgren C, et al. Optimal pubertal induction in girls with Turner syndrome using either oral or transdermal estradiol: a proposed modern strategy[J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 91(3): 153-163. PMID: 31167218.  
DOI: 10.1159/000500050.
- [31] Hasegawa Y, Itonaga T, Ikegawa K, et al. Ultra-low-dose estrogen therapy for female hypogonadism[J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2020, 29(2): 49-53. PMID: 32313372. PMCID: PMC7160460. DOI: 10.1297/cpe.29.49.
- [32] 中华医学会内分泌学分会性腺学组. 特纳综合征诊治专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(3): 181-186.  
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2018.03.001.
- [33] 阮祥燕, 杜娟, 卢丹, 等. 中国冻存卵巢组织自体移植后首例活产报道[J]. *中国临床医生杂志*, 2021, 49(10): 1258-1260.  
DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.10.037.
- [34] van der Coelen S, van der Velden J, Nadesapillai S, et al. Navigating fertility dilemmas across the lifespan in girls with Turner syndrome: a scoping review[J]. *Hum Reprod Update*, 2024, 30(4): 383-409. PMID: 38452347. PMCID: PMC11215162. DOI: 10.1093/humupd/dmae005.
- [35] Fuchs MM, Attenhofer Jost C, Babovic-Vuksanovic D, et al. Long-term outcomes in patients with Turner syndrome: a 68-year follow-up[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(11): e011501. PMID: 31131660. PMCID: PMC6585378.  
DOI: 10.1161/JAHA.118.011501.
- [36] Chou YY, Wang CJ, Lin CH, et al. Association between cardiovascular anomalies and karyotypes in Turner syndrome patients in Taiwan: a local cohort study[J]. *Pediatr Neonatol*, 2020, 61(2): 188-194. PMID: 31672476.  
DOI: 10.1016/j.pedneo.2019.10.001.
- [37] Birjiniuk A, Weisman AG, Laternser C, et al. Cardiovascular manifestations of Turner syndrome: phenotypic differences between karyotype subtypes[J]. *Pediatr Cardiol*, 2024, 45(7): 1407-1414. PMID: 37147524.  
DOI: 10.1007/s00246-023-03159-0.
- [38] Calanchini M, Bradley-Watson J, McMillan F, et al. Risk assessment for aortic dissection in Turner syndrome: the role of the aortic growth rate[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2024, 100(3): 269-276. PMID: 38214123. DOI: 10.1111/cen.15017.
- [39] Thunström S, Thunström E, Naessén S, et al. Aortic size predicts aortic dissection in Turner syndrome: a 25-year prospective cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2023, 373: 47-54. PMID: 36410543. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.11.023.
- [40] Meccanici F, de Bruijn JWC, Dommissie JS, et al. Prevalence and development of aortic dilation and dissection in women with Turner syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2023, 21(2): 133-144. PMID: 36688313. DOI: 10.1080/14779072.2023.2172403.
- [41] Silberbach M, Roos-Hesselink JW, Andersen NH, et al. Cardiovascular health in Turner syndrome: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(10): e000048. PMID: 30354301.  
DOI: 10.1161/HCG.0000000000000048.