DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0286 文章编号 1671-8852(2025)05-0655-07

重组人生长激素对儿童特发性矮小症的疗效及预测模型建立

闻 钰 千茜茜 朱 宁 刘 磊
乌鲁木齐市第一人民医院儿童内分泌科 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要 目的：观察重组人生长激素（rhGH）对儿童特发性矮小症（ISS）的治疗效果，建立rhGH治疗后生长速率的预测模型并加以验证。方法：选取2020年6月至2021年12月在乌鲁木齐市第一人民医院采用rhGH治疗的152例ISS患儿为研究对象，比较治疗前后各时期生长指标变化。以治疗12月后年生长速率（GV）为因变量，采用多元逐步回归方法确定rhGH疗效的相关预测因素并构建预测模型，并对模型准确度予以验证。结果：rhGH治疗6个月、12个月的身高（Ht）、身高标准差比值（HtSDS）均逐渐升高（$P<0.05$），rhGH治疗12个月的身高增长（△Ht）、GV均低于治疗6个月（$P<0.05$）；同时治疗6个月与12个月GV均与生活年龄（CA）、Ht、骨龄指数（BAI）、GH峰、垂体高度呈负相关（$P<0.05$），与遗传靶身高（TH）、骨龄差（BAD）呈正相关（$P<0.05$），而治疗6个月GV还与HtSDS呈正相关（$P<0.05$）；将治疗12个月GV作为因变量，治疗前Ht（X_1）、BAD（X_2）、GH峰（X_3）及治疗6个月GV_6（X_4）被纳入方程，建立预测模型：$Y=4.338-0.062X_1+0.012X_2-0.030X_3+0.772X_4$，$R^2=0.731$，并通过外部验证。结论：rhGH对ISS患儿的生长发育具有较好疗效，且治疗中身高的增长是非匀速连续生长。治疗后患儿GV与多因素相关。以治疗前Ht、BAD、GH峰，及治疗6个月GV为预测因素构建的多元回归模型具有较好的预测效能。

关键词 重组人生长激素；特发性矮小；疗效；预测模型
中图分类号 R725.8
文献标识码 A 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Curative effect of recombinant human growth hormone on children with idiopathic short stature and establishment of prediction model

WEN Yu, QIAN Xixi, ZHU Ning, LIU Lei
Dept. of Chidren's Endocrimology, Urumqi First People's Hospital, Urumqi 830000, Xinjiang, China

Abstract

Objective: To observe the curative effect of recombinant human growth hormone (rhGH) on idiopathic short stature (ISS) children, and to establish a predictive model of growth rate after rhGH treatment and verify it. **Methods:** A total of 152 ISS children treated with rhGH in Urumqi First People's Hospital from June 2020 to December 2021 were selected as the study objects. The growth indexes were compared before and after treatment. And with growth velocity (GV) at 12 months as the dependent variable, the multiple stepwise regression method was used to determine the relevant predictors of rhGH efficacy and construct a prediction model, and the accuracy of the model was verified. **Results:** Height (Ht) and height standard deviation scores (HtSDS) gradually increased at 6 and 12

课题来源：乌鲁木齐市卫生健康委科技计划项目（编号：202230）
作者简介：闻钰，女，1976—，副主任医师，主要从事儿童内分泌研究，E-mail: byf1234@163.com

months of rhGH treatment ($P<0.05$), and △Ht and GV at 12 months of rhGH treatment were lower than those at 6 months of treatment ($P<0.05$). At the same time, GV at 6 and 12 months of treatment was negatively correlated with chronological age (CA), Ht, bone age index (BAI), GH peak, and pituitary height ($P<0.05$) and positively correlated with target height (TH) and bone age difference (BAD) ($P<0.05$), while GV at 6 months of treatment was also positively correlated with HtSDS ($P<0.05$). In addition, GV at 12 months of treatment was used as the dependent variable, and Ht (X_1), BAD (X_2), GH peak (X_3), and GV_6 (X_4) at 6 months of treatment were included in the equation to establish a prediction model: $Y=4.338-0.062X_1+0.012X_2-0.030X_3+0.772X_4$, $R^2=0.731$, and the model was verified externally. **Conclusion:** The rhGH treatment has a good curative effect on the height growth of ISS children, and the increase in height during treatment is non-uniform, with continuous growth. After treatment, GV was associated with multiple factors. The multiple regression model constructed with Ht, BAD, GH peak before treatment, and GV at 6 months after treatment as predictors had good predictive power.

Key Words Idiopathic Short Stature; Recombinant Human Growth Hormone; Curative Effect; Prediction Model

随着经济社会发展和文化生活水平的提高,家长对儿童生长发育越来越重视,儿童身高发育异常已成为社会成员和医务工作者广泛关注的问题之一。身材矮小是指儿童身高在同种族、同性别、同年龄正常儿童身长第3百分位数以下或低于2个标准差的异常体型,可分为病理性矮小及正常变异性矮小[1]。特发性矮小症(idiopathic short stature,ISS)是一组目前原因不明的导致儿童身材矮小疾病的总称[2],是常见的病理性矮小之一,往往给患儿及家庭成员心理健康和社会适应能力造成严重不良影响。

重组人生长激素(recombinant human growth hormone,rhGH)是目前运用最广泛、相关研究最多的矮小症治疗手段之一[3],2003年开始扩大到对ISS的治疗[3-4]。生长激素具有促进生长作用,是通过胰岛素样生长因子(IGF-1)的直接或间接作用促进长骨纵向生长的全身性代谢调节因子,具体表现为促进骨骼、软骨、肌肉和其他组织细胞分裂增殖,蛋白质合成增加[5]。rhGH在短期内促儿童增长的作用明显,部分患儿终身高有所改善,但并非所有矮小症患儿接受rhGH治疗后均可以获得满意的效果[3,6-7],评估接受rhGH治疗的ISS患儿的生长反应具有重要临床意义。目前国内外关于rhGH治疗ISS的临床研究主要集中在疗效的比较和影响因素的分析,综合常见的影响因素主要有:初始治疗时的年龄、治疗前骨龄年龄差(bone age difference,BAD)、骨龄指数(bone age index,BAI)、治疗前遗传靶身高(target height,TH)、父母遗传身高(final height for parental height,FPH)、两次激发试验GH峰值、注射用rhGH剂量等[8-10],各项研究发现不同因素的影响存在差异,缺少具有一定普适性的疗效预测模型的建立[11]。因此,本研究拟根据ISS患者的相关临床数据建立rhGH治疗疗效的预测模型,为有效的个体化治疗方案奠定基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年6月到2021年12月在乌鲁木齐市第一人民医院确诊并接受rhGH规范治疗1年以上的ISS患儿。其中ISS的诊断标准:身高位于同种族、同性别、同年龄正常人群平均身高2个标准差以下,除外全身性、内分泌、营养性疾病或染色体异常,且出生身长及体质量正常,生长激素(growth hormone,GH)激发试验峰值≥10 ng•mL^{-1},IGF-1正常[12-13]。研究对象的纳入标准:(1)骨龄<14岁,性别不限;(2)根据上述诊断诊断为ISS;(3)患者均接受规范的rhGH治疗;(4)同意参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)因肿瘤、放疗或其他慢性疾病(如糖尿病、腹腔疾病、系统性红斑狼疮)继发生长激素缺乏症患者;(2)糖尿病、临床甲状腺功能低减、先天性肾上腺皮质增生症、糖原累积症等其他内分泌代谢疾病;(3)合并慢性肝、肾功能不全,风湿免疫性疾病等系统性疾病;(4)研究结束时治疗时间少于6个月;(5)治疗期间停止治疗超过2个月;(6)治疗期间效果不好,经基因检测明确特殊综合征者;(7)入选后未按计划进行随访或研究资料全无记

录者。最终得到152例研究对象资料，如图1所示。本研究通过乌鲁木齐市第一人民医院伦理委员会批准。

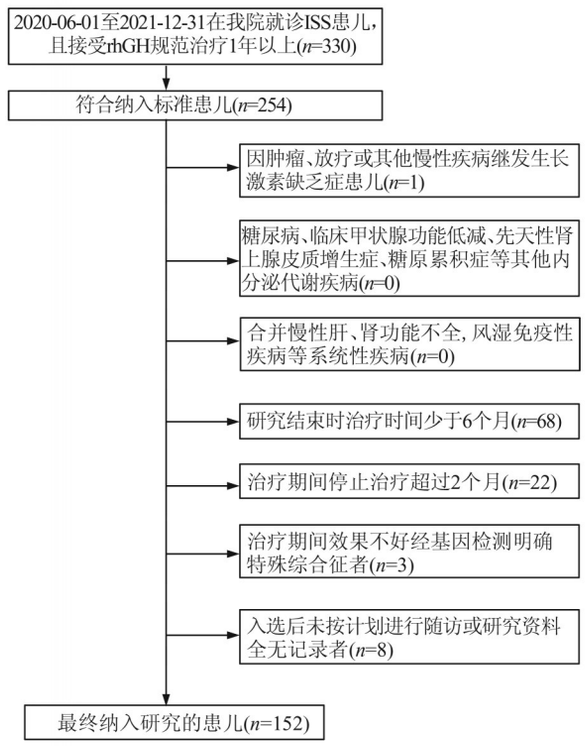


图1　研究对象获取过程

1.2　研究方法

1.2.1　*病史采集及体格检查*　收集患儿的性别、生活年龄(CA)、出生身高、出生体质量、发现生长缓慢的时间、诊断ISS时年龄、既往病史及父母身高等，并测量患儿的身高(Ht)、体质量(Wt)。计算患儿的体质量指数(BMI)、身高增长(△Ht)、年生长速率(GV)、身高标准差比值(HtSDS)、体质量标准差比值(WtSDS)、遗传靶身高(TH)。

1.2.2　*辅助检查项目*　(1)实验室检查：患儿晨起空腹状态取静脉血，测血常规(血红蛋白、红细胞、血小板、白细胞、中性粒细胞数、淋巴细胞数)、肝肾功能(白蛋白、尿素氮、肌酐)、甲状腺功能(FT3、FT4、TSH)、空腹血糖、IGF-1、类胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)等。(2)影像学检查：骨龄(BA)，拍摄患儿的左手腕关节正位X片，经生长发育专科医师采用Greulich-Pyle法读取骨龄；垂体MRI检查，应用3.0T核磁共振成像系统，记录垂体的大小，并明确是否有异常信号，必要时行增强扫描。计算骨龄差(BAD)和骨龄指数(BAI)。(3)GH激发试验：患儿清晨空腹下，行精氨酸-可乐定生长激素激发试验(精氨酸0.5 g•kg^{-1}，最大剂量30 g，30 min内静脉滴注；可乐定4 μg•kg^{-1}，最大剂量150 μg，60 min口服)，分别测0，30，60，90，120 min时的GH水平，取最高值作为GH峰值(由ACCES S2分析仪提供的试剂盒测定)[14-15]。

1.2.3　*指标计算*　(1)BMI＝体质量/身高^2(kg•m^{-2})；(2)△Ht＝治疗后随访时间点的身高测量值－前一次随访时的身高测量值(cm)；(3)GV＝(测量身高－起始治疗时身高)/时间间隔(月)×12(cm/年)；(4)TH男＝(父亲身高＋母亲身高＋13)/2(cm)，TH女＝(父亲身高＋母亲身高－13)/2(cm)；(5)参考2005年中国0～18岁儿童、青少年身高、体质量的标准化生长曲线[12]，按照CA计算患儿HtSDS和WtSDS，HtSDS＝(实际身高－同年龄同性别标准平均身高)/同年龄同性别身高的标准差，WtSDS＝(实际体质量－同年龄同性别标准平均体质量)/同年龄同性别体质量的标准差。BAD＝骨龄－生活年龄，BAI＝骨龄/生活年龄。

1.2.4　*治疗方法*　参考国际生长激素研究学会有关儿童青少年生长激素治疗指南[1]，ISS起始剂量0.15 U•kg^{-1}•d^{-1}，每晚睡前皮下注射，每3个月门诊随访，评估患儿一般情况，监测身高、体质量、血糖、肝肾功能、甲状腺功能、IGF-1、左手腕关节骨龄等，根据情况调整生长激素剂量。记录治疗前后生长指标变化，包括Ht、HtSDS、△Ht、GV等。

1.3　统计学分析　采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。计数资料采用“例(%)”表示，计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，两样本均数比较用t检验，多样本均数比较用方差分析，采用Pearson相关分析GV与临床指标的相关性，使用多元逐步回归方法确定rhGH疗效的相关预测因素并构建模型，并对模型准确度予以验证。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　ISS患儿的一般资料　本研究共纳入152例ISS患儿，其中男性84例，女性68例。平均CA(7.26±2.72)岁，BA(5.05±2.37)岁，BAI(0.70±0.12)。入组时Ht(112.60±13.52) cm，Wt(18.79±6.00) kg，BMI(14.83±1.79) kg•m^{-2}，HtSDS(－2.29±0.67)，TH(166.49±6.52) cm，IGF-1(132.61±61.54) ng•mL^{-1}，IGFBP-3(3.69±0.68) μg•mL^{-1}，平均垂体高度(4.41±0.82) mm，GH峰(14.88±4.72) ng•mL^{-1}。不同性别ISS患儿基线资料如表1所示。

表1 研究对象的基线资料($\bar{x}\pm s$)

项目	性别		合计(n=152)
	男(n=84)	女(n=68)	
生活年龄(CA)/岁	7.08±2.55	7.54±2.63	7.26±2.72
出生身高/cm	50.12±1.86	48.90±1.75	49.72±1.88
出生体质量/kg	3.30±0.37	3.18±0.33	3.23±0.36
发现生长缓慢的时间/岁	5.42±2.73	5.95±2.91	5.77±3.01
诊断ISS时年龄/岁	6.43±2.02	6.95±2.26	6.44±2.27
入组时身高(Ht)/cm	113.22±13.38	109.87±14.41	112.60±13.52
身高标准差比值(HtSDS)	−2.31±0.56	−2.26±0.61	−2.29±0.67
入组时体质量(Wt)/kg	19.46±5.93	17.24±5.97	18.79±6.00
体质量标准差比值(WtSDS)	−1.83±0.49	−1.75±0.72	−1.80±0.55
体质量指数(BMI)/kg•m^{-2}	15.19±1.77	14.46±1.82	14.83±1.79
遗传靶身高(TH)/cm	168.64±6.78	162.50±6.32	166.49±6.52
骨龄(BA)/岁	4.99±2.10	5.24±2.33	5.05±2.37
骨龄差(BAD)/岁	−2.09±2.47	−2.3±2.50	−2.21±2.49
骨龄指数(BAI)	0.71±0.13	0.69±0.12	0.70±0.12
生长激素激发试验峰值(GH)/ng•mL^{-1}	14.52±4.66	14.01±4.59	14.88±4.72
胰岛素样生长因子-1(IGF-1)/ng•mL^{-1}	132.42±62.01	132.87±60.86	132.61±61.54
类胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)/μg•mL^{-1}	3.66±0.71	3.74±0.62	3.69±0.68
垂体高度/mm	4.53±0.76	4.34±0.88	4.41±0.82

2.2 rhGH治疗前后生长指标比较 ISS患儿接受rhGH治疗6个月、12个月的生长指标变化如表2所示，可见rhGH治疗后的6个月、12个月的Ht、HtSDS均逐渐升高，差异具有统计学意义($P<0.05$)，表明rhGH治疗有效改善ISS患儿症状。而rhGH治疗12个月的△Ht、GV均低于治疗6个月，差异具有统计学意义($P<0.05$)，表明rhGH治疗疗效以前6个月更明显。

表2 rhGH治疗前及治疗6、12个月的生长指标变化($\bar{x}\pm s$)

指标	治疗前	治疗后6个月	治疗后12个月	F/t	P
身高(Ht)/cm	112.60±13.52	118.58±11.74^{a}	123.27±10.61^{ab}	30.110	<0.001
身高标准差比值(HtSDS)	−2.29±0.67	−1.88±0.46^{a}	−1.42±0.44^{ab}	101.100	<0.001
身高增长(△Ht)/cm	−	5.99±1.48	4.69±1.34	8.028	<0.001
年生长速率(GV)/cm•年$^{-1}$	−	11.96±2.26	10.68±2.07	5.149	<0.001

与治疗前比，$^{a}P<0.05$；与治疗后6个月比，$^{b}P<0.05$

2.3 rhGH治疗后6、12个月GV与临床指标的相关性分析 rhGH治疗后第6和12个月的GV与临床指标相关性如表3所示，可见治疗6个月后GV与CA、Ht、BAI、GH峰、垂体高度呈负相关($P<0.05$)，与TH、HtSDS、BAD呈正相关($P<0.05$)；而治疗12个月后GV与CA、Ht、BAI、GH峰、垂体高度呈负相关($P<0.05$)，与TH、BAD呈正相关($P<0.05$)。见表3。

2.4 预测模型建立 以rhGH治疗12个月后GV(GV_{12})作为因变量(Y)，通过多元逐步回归方法筛选变量后，治疗前Ht(X_1)、BAD(X_2)、GH峰(X_3)及治疗后6个月GV_6(X_4)被纳入方程，回归系数β显著性水平小于0.05。治疗前Ht(X_1)、GH峰(X_3)与治疗12个月GV_{12}呈负相关，BAD(X_2)、GV_6(X_4)与治疗12个月GV_{12}呈正相关。回归方程为$Y=4.338-0.062X_1+0.012X_2-0.030X_3+0.772X_4$，$R^2=0.731$。其中模型的常数项及所有自变量的回归系数$t$检验$P$值均小于0.05。模型的复相关系数$R$为0.855，决定系数$R^2$为0.731，校正的决定系数为0.708，标准估计误差为0.684，模型拟合度较好。见表4。

2.5 预测模型准确度验证 前瞻性收集2022年以来经rhGH规范治疗12个月的ISS患儿10例来验证模型的准确性。GV实测值与预测值分别为(10.02±1.76) cm•年$^{-1}$，(10.86±1.25) cm•年$^{-1}$，差异无统计学意义($P>0.05$)。此模型具有一定的实用性。10例验证对象GV_{12}观察值与预测值差异分布图见图2。

表 3　rhGH 治疗后 6 个月、12 个月 GV 与临床指标的相关性

相关指标	治疗后 6 个月 GV		治疗后 12 个月 GV	
	r	P	r	P
生活年龄(CA)/岁	−0.399	<0.001	−0.486	<0.001
出生身高/cm	−0.152	0.077	−0.114	0.164
出生体质量/kg	0.053	0.744	0.076	0.612
发现生长缓慢的时间/岁	0.135	0.251	0.148	0.249
诊断 ISS 时年龄/岁	−0.152	0.188	−0.152	0.188
入组时身高(Ht)/cm	−0.320	<0.001	−0.387	<0.001
身高标准差比值(HtSDS)	0.217	0.042	0.110	0.089
入组时体质量(Wt)/kg	−0.163	0.182	−0.191	0.147
体质量标准差比值(WtSDS)	0.020	0.769	0.011	0.822
体质量指数(BMI)/kg•m^{-2}	0.229	0.171	0.117	0.185
遗传靶身高(TH)/cm	0.394	<0.001	0.359	<0.001
骨龄(BA)/岁	−0.212	0.079	−0.254	0.068
骨龄差(BAD)	0.411	<0.001	0.424	<0.001
骨龄指数(BAI)	−0.258	<0.001	−0.311	<0.001
生长激素激发试验峰值(GH)/ng•mL^{-1}	−0.316	<0.001	−0.392	<0.001
胰岛素样生长因子-1(IGF-1)/ng•mL^{-1}	−0.110	0.251	−0.141	0.173
类胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)μg•mL^{-1}	−0.125	0.230	−0.133	0.224
垂体高度/mm	−0.309	<0.001	−0.340	<0.001

表 4　多元逐步回归分析结果

模型	偏回归系数		标准化回归系数	t	P
	β	标准误	β		
常数	4.338	1.058		5.926	<0.001
入组时身高(Ht)	−0.062	0.103	−0.783	−4.521	<0.001
骨龄差(BAD)	0.012	0.002	0.108	2.960	0.003
生长激素激发试验峰值(GH峰)	−0.030	0.006	−0.105	−3.119	0.002
治疗 6 个月后生长速率(GV_6)	0.772	0.129	0.681	8.392	<0.001

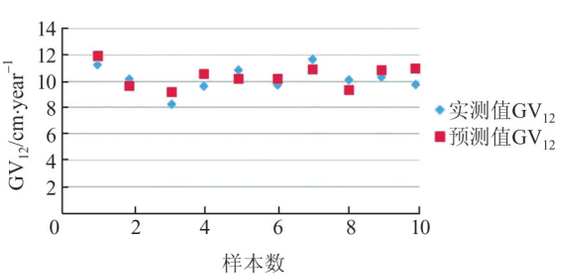


图 2　10 例验证对象 rhGH 治疗后 12 个月 GV_{12} 观察值与预测值差异分布

3　讨论

尽管近年来国内外学者对 ISS 的发病机制、诊断和治疗进行了大量研究，但 ISS 的确切病因及发病机制仍不清楚，致使 ISS 的诊断及治疗也相对较为复杂和困难[13, 17]。GH 是由脑垂体前叶分泌的一种肽类激素[1]，是儿童躯体生长和身高增加的重要驱动因素，rhGH 的开发和推广极大增加了其使用率，但也增加了其滥用的可能性。rhGH 在矮小症，特别是 ISS 中应用的疗效，临床中尚存争议。多项研究[7, 18]证明，rhGH 在短期内促 ISS 儿童增长的作用明显，部分患儿终身高可以有所改善，但并非所有 ISS 患儿应用 rhGH 治疗后均可以获得满意的效果，甚至部分患儿的治疗效果欠佳，从而加剧了 ISS 患儿及其家庭成员的心理负担和经济压力。为了提高临床中 rhGH 应用的效价比，避免不必要的过度医疗，国内外研究者[6, 11, 19]均对 rhGH 治疗疗效作了大量研究，但文献中关于 rhGH 疗效模型的建立较少，且不同研究者研究结论相差较大。本研究收集 152 例 ISS 患儿的相关临床数据，分析其治疗期间生长指标的变化，并建立生长激素治疗反应不佳的预测模型，可以帮助医生早期识别反应不佳者，指导进一步检查或调整治疗方案，为实现个体化治疗方案奠定基础。

在 rhGH 治疗 ISS 疗效方面，本研究以 Ht、

HtSDS、△Ht、GV作为疗效判定的主要指标,发现经过rhGH治疗6个月和12个月后,ISS患儿的Ht、HtSDS较治疗前均呈升高趋势,差异具有统计学意义($P<0.05$),表明rhGH对ISS的治疗是明显有效的;但rhGH治疗12个月的△Ht、GV均低于治疗6个月,差异具有统计学意义($P<0.05$),表明治疗前6个月的身高增长的效果好于治疗12个月,即身高的增长并非匀速模式。虽然考虑到研究对象、地域、民族、治疗剂量及随访时间可能不同,但这一结论与大多数研究者[6, 11, 20-21]临床研究的结论相一致。推测可能与长期给药造成的生长激素受体抵抗,以及患儿随年龄增加、生长板增殖能力逐渐下降有关[22-24]。但遗憾的是,本研究随访时间较短,rhGH对身高远期疗效,尤其成年身高的影响不得而知,但已有文献[5]表明,长疗程rhGH治疗后绝大多数患儿最终身高可达到正常身高。

在rhGH治疗后身高增长的相关性研究中,本研究发现,治疗6个月与12个月GV均与CA、Ht、BAI、GH峰、垂体高度呈负相关($P<0.05$),与TH、BAD呈正相关($P<0.05$),而治疗6个月GV还与HtSDS呈正相关($P<0.05$)。CUTFIELD和ALBERT的研究[25]发现,治疗后生长速度与CA、BAD呈负相关,与rhGH剂量呈正相关;王煜娇等[6]研究表明治疗6个月、治疗12个月的GV均与CA、BA、Ht、Wt及垂体高度呈负相关;任娟娟和任巧[26]研究发现治疗3个月、治疗6个月GV均与GH剂量呈正相关,与CA、BA、Ht呈负相关。由此可见不同研究者关于rhGH治疗后身高增长的因素不完全一致,受限于研究对象地域局限性等因素,可能需要更大规模或高质量系统综述提供循证证据。

GV是反映rhGH治疗期间ISS患儿生长状况最直观的指标之一[6, 25],本研究将治疗12个月GV作为疗效评价指标建立预测模型,经过变量筛选后显示治疗前Ht(X_1)、GH峰(X_3)与治疗12个月GV_{12}呈负相关,BAD(X_2)、GV_6(X_4)与治疗12个月GV_{12}呈正相关,模型的回归方程为$Y=4.338-0.062X_1+0.012X_2-0.030X_3+0.772X_4$,且预测模型的$R^2=0.731$,大于0.7,说明此回归模型拟合度较好。且收集到从2022年以来治疗12个月以上的10例患儿,进行外部验证,预测值与实测值之间未见统计学差异,证实了模型的有效性。但同时,受限于时间及人力等因素,本研究样本量相对较少,未对模型进行内部验证,同时随访时间相对较短,未能观察到rhGH对患儿最终成年身高的影响,应在后续研究中继续完善,以期完善和拓展模型的有效性和适用性。

综上,本研究发现rhGH对ISS患儿的生长发育具有较好疗效,且治疗中身高的增长是非匀速连续生长。同时治疗12个月GV与治疗前CA、Ht、BAI、GH峰、垂体高度呈负相关而与TH、BAD呈正相关。本研究针对ISS患儿建立rhGH疗效预测模型来提高治疗中身高增长的可预见性,模型具有较好的预测效能,可以为ISS患儿个体化治疗方案提供一定的科学依据。

参考文献

[1] COLLETT-SOLBERG P F, AMBLER G, BACK-ELJAUW P F, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: A growth hormone research society international perspective[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 1-14.

[2] RAPAPORT R, WIT J M, SAVAGE M O. Growth failure: 'idiopathic' only after a detailed diagnostic evaluation[J]. Endocr Connect, 2021, 10(3): R125-R138.

[3] HALAS J G, GRIMBERG A. Dilemmas of growth hormone treatment for GH deficiency and idiopathic short stature: Defining, distinguishing, and deciding[J]. Minerva Pediatr, 2020, 72(3): 206-225.

[4] DANOWITZ M, GRIMBERG A. Clinical indications for growth hormone therapy[J]. Adv Pediatr, 2022, 69(1): 203-217.

[5] 陈倩, 杨亭, 张萱, 等. 生长激素治疗儿童特发性矮小症疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 6-9.
CHEN Q, YANG T, ZHANG X, et al. Growth hormone on children with idiopathic short stature[J]. J Pediatr Pharm, 2019, 25(6): 6-9.

[6] 王煜娇, 武苏, 袁雪雯, 等. 重组人生长激素治疗特发性矮小患儿的疗效及生长速率预测模型的建立[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(22): 4244-4248.
WANG Y J, WU S, YUAN X W, et al. The curative effect of recombinant human growth hormone on children with idiopathic short stature and establishment of growth rate prediction model[J]. Prog Mod Biomed, 2020, 20(22): 4244-4248.

[7] SAVAGE M O, STORR H L. GH resistance is a component of idiopathic short stature: Implications for rhGH therapy[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 781044.

[8] YING Y Q, HOU L, LIANG Y, et al. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating Chinese children with idiopathic short stature[J]. Growth Horm IGF Res, 2018, 42/43: 80-85.

[9] KE X A, LIANG H T, MIAO H, et al. Clinical characteristics of short-stature patients with an NPR2 muta-

tion and the therapeutic response to rhGH[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(2): 431-441.

[10] DE ARRIBA MUÑOZ A, MUÑIZ V C, SAEZ J J A, et al. Impact of adherence on growth response during the first 2 years of growth hormone treatment[J]. Endocrine, 2021, 72(2): 513-523.

[11] 王婷，郑荣秀，刘靓，等 . 重组人生长激素对矮身材儿童身高增长疗效分析及预测模型的建立[J]. 天津医科大学学报，2018，24(3): 232-235.
WANG T, ZHENG R X, LIU L, et al. Effect of recombinant human growth hormone therapy on GHD and ISS patients and establishment of prediction model [J]. J Tianjin Med Univ, 2018, 24(3): 232-235.

[12] 韩晓伟，董治亚，张婉玉，等 . 矮小症病因及临床特征分析[J]. 临床儿科杂志，2019，37(1): 39-42.
HAN X W, DONG Z Y, ZHANG W Y, et al. Analysis of the etiology and clinical characteristics of short stature[J]. J Clin Pediatr, 2019, 37(1): 39-42.

[13] 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.

[14] SODERO G, MARIANI F, CAPRARELLI M, et al. Growth hormone responses during arginine and clonidine stimulation test: Correlations with patients′ auxological and metabolic parameters in a single centre study[J]. Growth Horm IGF Res, 2023, 68: 101522.

[15] 王玉，解欣，柏金秀，等 . 生长激素治疗前后矮小症儿童血清生长激素释放肽、摄食抑制因子 1 水平的变化及意义[J]. 实用医学杂志，2019，35(19): 3038-3041.
WANG Y, XIE X, BAI J X, et al. Significance of changes of serum ghrelin and nesfatin-1 level in children with short stature before and after the process of growth hormone therapy[J]. J Pract Med, 2019, 35(19): 3038-3041.

[16] 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.
LI H, JI C Y, ZONG X N, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years[J]. Chin J Pediatr, 2009, 47(7): 487-492.

[17] YUAN J H, DU Z, WU Z W, et al. A novel diagnostic predictive model for idiopathic short stature in children[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 721812.

[18] MAGHNIE M, RANKE M B, GEFFNER M E, 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.

[19] MIGLIARETTI G, DITARANTO S, GUIOT C, et al. Long-term response to recombinant human growth hormone treatment: A new predictive mathematical method[J]. J Endocrinol Invest, 2018, 41(7): 839-848.

[20] YING Y Q, HOU L, LIANG Y, et al. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating Chinese children with idiopathic short stature[J]. Growth Horm IGF Res, 2018, 42/43: 80-85.

[21] 黄旗振 . 重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的临床效果[J]. 中国医药科学，2023，13(4): 102-105.
HUANG Q Z. Observation on clinical effect of recombinant human growth hormone on children with idiopathic short stature[J]. China Med Pharm, 2023, 13(4): 102-105.

[22] VYAS V, MENON R K. Management of short stature: Use of growth hormone in GH-deficient and non-GH-deficient conditions[J]. Indian J Pediatr, 2021, 88(12): 1203-1208.

[23] SÄVENDAHL 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.

[24] KOSTERIA I, ALOUMANIS K, KANAKA-GANTENBEIN C, et al. Pediatric growth hormone therapy in Greece: Analysis of the Hellenic cohort of the GeNeSIS study[J]. Hormones, 2019, 18(4): 423-434.

[25] CUTFIELD W S, ALBERT B B. Growth hormone treatment for idiopathic short stature[J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2018, 16(Suppl 1): 113-122.

[26] 任娟娟，任巧 . rhGH 治疗儿童生长激素缺乏症和特发性矮小症的疗效及影响因素研究[J]. 临床医学，2020，40(10): 89-91.
REN J J, REN Q. Effect of rhGH on children with growth hormone deficiency and idiopathic dwarf and its influencing factors[J]. Clin Med, 2020, 40(10): 89-91.

（2023-05-08 收稿）
编辑　沈建国