重组人生长激素联合助长推拿对矮小症及脂肪因子的影响

梅玉霞[1,4]，盖　云[2]，陈娌娜[1]，陈思羽[1]，郁东海[3]，庄　承[1]*
（1. 上海中医药大学附属第七人民医院儿科，上海 200137；2. 上海中医药大学附属第七人民医院中医科，上海 200137；
3. 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会，上海 200125；4. 上海莱佛士医院儿科，上海 200124）

摘要：目的 观察重组人生长激素（recombinant human growth hormone，r-hGH）联合助长推拿治疗矮小症的效果及对脂肪因子的影响。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月上海中医药大学附属第七人民医院儿科门诊收治的特发性矮小症患儿 96 例，根据随机数字表法分为观察组和对照组，每组 48 例。对照组给予 r-hGH，观察组在对照组治疗基础上联合助长推拿。对比治疗后两组临床疗效、身高标准差积分（height standard deviation score，HtSDS）、生长速度（growth velocity，GV）、预测成年身高（prediction of adult height，PAH）差值、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）、稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostasis model insulin resistance index，HOMA-IR）、血清骨钙素（osteocalcin，OCN）、25 羟维生素 D[25(OH)D]、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）-1、瘦素、脂联素和内脂素水平的变化。**结果** 观察组临床总有效率高于对照组（85.4% *vs* 62.50%，$P < 0.05$）。治疗后，两组血清瘦素和内脂素水平较治疗前显著降低（$P < 0.01$），且观察组较对照组降低更显著（$P < 0.01$）。两组 HtSDS、GV、PAH 差值、FBG、FINS、HOMA-IR、OCN、25(OH)D、IGF-1 和脂联素水平较治疗前显著升高（$P < 0.01$），且观察组 HtSDS、GV、PAH 差值、OCN、25(OH)D、IGF-1 和脂联素升高水平较对照组更显著（$P < 0.01$），对照组 FBG、FINS、HOMA-IR 升高水平较观察组更显著（$P < 0.01$）。**结论** r-hGH 联合助长推拿治疗矮小症效果显著，可明显提高生长速度，降低 IR，调节骨质代谢，可能与其可缓解脂肪因子紊乱有关。

关键词：重组人生长激素；助长推拿；矮小症；脂肪因子；胰岛素抵抗
中图分类号：R977.1；R725.8　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2022)11-1433-07
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.008

Effects of combination of recombinant human growth hormone and massage on short stature and adipokine

MEI Yuxia[1,4], GAI Yun[2], CHEN Lina[1], CHEN Siyu[1], YU Donghai[3], ZHUANG Cheng[1]*
(*1. Department of Pediatrics, Shanghai Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China; 2. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Seventh People's Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 2001373, China; 3. Shanghai Pudong New Area Health and Family Planning Commission, Shanghai 200125, China; 4. Department of Pediatrics, Shanghai Raffles Hospital, Shanghai 200124, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the curative effects of recombinant human growth hormone(r-hGH) in the treatment of short stature and the effects of massage therapy on adipokines. ***Methods*** A total of 96 children with idiopathic short stature admitted to the department of pediatrics, seventh people's hospital affiliated to Shanghai university of traditional Chinese medicine from January 2018 to December 2019 were selected and divided into observation group and control group according to random number method, with 48 cases in each group. The control group was given r-hGH, and the observation group was combined with promoting massage on the basis of the control group. The clinical efficacy, height standard deviation score(HtSDS), growth velocity(GV), difference value of prediction of adult height(PAH), fasting blood

收稿日期：2020-05-28；**修回日期：**2021-11-12
作者简介：梅玉霞，副主任医师，研究方向：儿科矮小症、性早熟等儿童内分泌疾病的诊断和治疗。
通信作者：庄承，主任医师，研究方向：儿科疾病诊治。
基金项目：浦东新区中医学科建设三年行动计划建设项目(PDZY-2018-0609)；基于专病基础上治未病学科建设模式探讨(PDZY-2019-0402)

glucose(FBG), fasting insulin(FINS), homeostasis model insulin resistance index(HOMA-IR), serum osteocalcin(OCN), 25 hydroxyvitamin D[25(OH)D], insulin-like growth factor(IGF)-1, leptin, adiponectin and endolipin levels. ***Results*** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group(85.4% *vs* 62.50%, $P<0.05$). After treatment, the levels of serum leptin and endolipin in both groups were significantly decreased compared with those before treatment($P<0.01$), and the levels in the observation group were significantly decreased compared with the control group($P<0.01$). HtSDS, GV, difference value of PAH, FBG, FINS, HOMA-IR, OCN, 25(OH)D, IGF-1 and adiponectin levels in two groups were significantly increased compared with those before treatment($P<0.01$). The increased levels of HtSDS, GV, PAH difference, OCN, 25(OH)D, IGF-1 and adiponectin in the observation group were more significant than those in the control group($P<0.01$), and the increased levels of FBG, FINS and HOMA-IR in the control group were more significant than those in the observation group($P<0.01$). ***Conclusion*** The combination of r-hGH and massage can significantly improve the growth rate, reduce IR and regulate bone metabolism, which may be related to the alleviation of adipokine disorders.

Key words: recombinant human growth hormone; promote massage; short stature; adipokine; insulin resistance

矮小症是指在相似生活环境下，同种族、同性别、同年龄个体身高低于正常人群平均身高 2 个标准差或低于正常人群生长曲线第 3 百分比位。矮小症主要与遗传、内分泌代谢、疾病、营养状况及生活环境等因素有关，临床表现主要为身材矮小、骨成熟延迟和代谢异常，部分患者往往存在生理和心理双重损伤[1]。

研究显示，脂肪组织是能量储备器官及重要的内分泌器官，可分泌如瘦素、脂联素及内脂素等多种脂肪因子，参与糖脂代谢，对骨代谢调节至关重要，但与矮小症相关性的研究目前鲜有报道[2-4]。目前，临床应用重组人生长激素 (recombinant human growth hormone，r-hGH) 治疗矮小症取得了良好效果，被越来越多患儿及其家属接受。本研究将采用 r-hGH 联合助长推拿治疗矮小症患儿，分析疗效及对脂肪因子的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月，上海中医药大学附属第七人民医院儿科门诊，收治的特发性矮小症患儿 96 例，根据随机数字表法将患者分为观察组和对照组，每组 48 例。根据参考文献[5]和预实验计算本课题样本量。运用两样本率估算样本：$n=(Z_\alpha+Z_\beta)\times 2P(1-P)/(P_1-P_2)^2$，根据预实验结果对照组有效率约 60%，观察组有效率约 87%。设 $\alpha=0.05$，$\beta=0.10$，$P=(P_1+P_2)/2$，其中 $Z_\alpha=1.96$，$Z_\beta=0.84$，$P_1=0.6$，$P_2=0.87$，最终得出样本量为 42 例，考虑剔除和脱落病例可能，故本组实验共收集 96 例。

纳入标准：①符合矮小症诊断标准[1,6]。②出生时身高和体质量在同龄人群的正常范围。③年龄 4 ～ 10 岁。④家属均知情同意并签字。排除标准：①垂体激素缺乏者。②遗传性疾病导致的发育异常。③曾接受生长激素治疗者。④情志和饮食生活习惯不良者，如不科学、不规律、不合理的膳食习惯。本研究经上海中医药大学附属第七人民医院伦理委员会审核通过 (2018-qy-0042)。

1.2 治疗方法

对照组予以 r-hGH(30 IU ： 10 mg ： 3 ml，20170456，长春金赛药业股份有限公司）治疗，每日睡前 0.5 h 用药 1 次，每次 0.1 IU/kg，脐周皮下注射，连续治疗 6 个月。观察组在对照组治疗基础上联合助长推拿[7]治疗，按揉百会穴、捏脊，推下七节骨、补肾经，按揉足三里，每周 2 次，8 周为 1 个疗程，共 3 个疗程。同时嘱所有患者注意均衡饮食，营养支持，规律睡眠及合理运动。

1.3 疗效评价

1.3.1 主要疗效指标

治疗 6 个月后，对所有患者进行临床疗效评价[8]：6 个月身高增长超过 2.5 cm，且中医证候积分减少超过 90% 为显效；6 个月身高增长为 2 ～ 2.5 cm，中医证候积分减少在 30% ～ 90% 为有效；未达到上述标准为无效。总有效率＝（显效例数＋有效例数）/总病例数 ×100%。中医证候积分[8]：根据食欲（0 ～ 6 分）、面色（0 ～ 3 分）、毛发稀疏程度（0 ～ 3 分）、形体消瘦（有＝ 1 分，无＝ 0 分）、大便稀溏（有＝ 1 分，无＝ 0 分）和舌苔薄白（有＝ 1 分，无＝ 0 分）评定。

1.3.2 次要疗效指标

身高标准差积分（height standard deviation score，HtSDS）即（实际身高－正常群体均值）/ 正常群体标准差、生长速度（growth velocity，GV）、预测成年身高（prediction of adult height，PAH）差值、空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）、空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）、稳态模型胰岛素抵抗指数（homeostasis model insulin resistance index，HOMA-IR）、血清骨钙素（osteocalcin，OCN）、25 羟维生素 D[25(OH)D]、胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）-1、瘦素、脂联素和内脂素水平。

1.4 标本留取和检测

治疗 6 个月后，采集各组患者空腹血约 5 ml，静置约 30 min 后低速离心 15 min，留取上清液。采用酶联免疫吸附试验检测 OCN、25(OH)D、IGF-1、瘦素、脂联素及内脂素水平，将需要检测的标本和试剂恢复到室温，按照试剂盒说明书操作，采用酶标仪检测各检测孔的光密度（optical density，OD），检测波长设为 450 nm，参照波长为 630 nm，根据标准样品 OD 值绘制出标准曲线，后将样品孔的 OD 值代入标准曲线，计算出 OCN、25(OH)D、IGF-1、瘦素、脂联素及内脂素浓度。所有试剂盒来自上海酶联生物科技有限公司。FBG 采用葡萄糖氧化酶法检测，FINS 采用放射免疫法检测，HOMA-IR ＝ FINS×FBG/22.5。

1.5 统计学方法

采用 SPSS16.0 对数据进行统计分析，服合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，两组治疗前后比较采用 t 检验，独立因素的两组间比较采用 t 检验。非正态分布的计量资料采用 M(P25, P75) 百分位数表示，采用秩和检验。计数资料采用 n(%) 表示，采用 χ^2 检验，检验标准取 $\alpha = 0.05$，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

观察组男性 27 例，女性 21 例，平均年龄为 (6.45±1.83) 岁，平均生长速度为每年 (3.42±0.68) cm，平均身高为 (91.45±6.82) cm；对照组男性 26 例，女性 22 例，平均年龄为 (6.72±1.39) 岁，平均生长速度为每年 (3.38±0.86) cm，平均身高为 (90.92±7.68) cm。两组在年龄、性别、身高及生长速度等一般资料方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性，见表 1。

表 1 两组基线资料比较 $(\bar{x}\pm s)$

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups $(\bar{x}\pm s)$

组别	性别(男/女)/n(%)	年龄/岁	生长速度/cm·年$^{-1}$	身高/cm
观察组 (n=48)	27(56.25)/21(43.75)	6.45±1.83	3.42±0.68	91.45±6.82
对照组 (n=48)	26(54.17)/22(45.83)	6.72±1.39	3.38±0.86	90.92±7.68
χ^2/t值	＜ 0.001	0.814	0.253	0.358
P值	1.000	0.418	0.801	0.722

2.2 两组临床疗效比较

观察组显效 29 例 (60.42%)，有效 12 例 (25.00%)，无效 7 例 (14.58%)，总有效 41 例 (85.42%)；对照组显效 13 例 (27.08%)，有效 17 例 (35.42%)，无效 18 例 (37.50%)，总有效 30 例 (62.50%)。观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 两组 HtSDS、GV 和 PAH 差值水平比较

治疗前，两组 HtSDS、GV 及 PAH 差值水平差异无统计意义（$P > 0.05$）；治疗后两组前述指标较治疗前均显著升高（$P < 0.01$），且观察组较对照组升高更明显（$P < 0.01$），见表 2。

2.4 两组血清 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较

治疗前，两组血清 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组前述指标较治疗前均显著升高（$P < 0.01$），且观察组较对照组升高更明显（$P < 0.01$），见表 3。

2.5 两组 OCN、25（OH）D 及 IGF-1 水平比较

治疗前，两组 OCN、25（OH）D 和 IGF-1 水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组前述指标较治疗前均显著升高（$P < 0.01$），且观察组较对照组升高更明显（$P < 0.01$），见表 4。

2.6 两组血清瘦素、脂联素和内脂素水平比较

治疗前，两组血清瘦素、脂联素及内脂素水平差异无统计学意义（$P > 0.05$）；治疗后，两组血清

表 2 两组治疗前后 HtSDS、GV 及 PAH 差值的比较

Table 2 Comparison of HtSDS, GV and difference values of PAH between the two groups before and after treatment

组别	HtSDS		GV		PAH差值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=48）	−2.27±0.38	−1.76±0.37*	4.21±0.51	5.31±0.61*	0.97（0.63, 1.23）	1.58（1.27, 1.78）*
对照组（n=48）	−2.24±0.41	−2.02±0.34*	4.24±0.46	4.86±0.56*	0.86（0.62, 1.18）	1.12（0.83, 1.40）*
t值/Z值	0.372	3.585	0.303	3.765	0.638	4.683
P值	0.711	0.001	0.763	＜0.001	0.524	＜0.001

注：较治疗前，*$P < 0.01$

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.01$

表 3 两组治疗前后血清 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较

Table 3 Comparison of serum FBG, FINS and HOMA-IR between the two groups before and after treatment

组别	FBG/mmol·L^{-1}		FINS/μU·ml^{-1}		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=48）	4.58±0.85	4.99±0.41*	6.19±2.19	7.83±2.86*	1.41（1.19, 1.74）	1.81（1.43, 2.04）*
对照组（n=48）	4.65±0.64	5.27±0.38*	6.13±2.07	9.76±2.43*	1.35（1.04, 1.71）	2.01（1.72, 2.27）*
t值	0.456	3.470	0.138	3.563	0.674	2.682
P值	0.650	0.001	0.891	＜0.001	0.500	0.007

注：较治疗前，*$P < 0.01$

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.01$

表 4 两组治疗前后 OCN、25（OH）D 和 IGF-1 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of serum OCN, 25（OH）D and IGF-1 between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	OCN/ng·ml^{-1}		25（OH）D/ng·ml^{-1}		IGF-1/ng·ml^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=48）	90.85±16.37	161.68±17.34*	21.64±3.08	27.85±4.98*	152.38±58.34	328.64±65.61*
对照组（n=48）	91.37±18.75	135.81±16.97*	22.13±2.19	24.61±5.31*	164.82±61.82	286.75±71.28*
t值	0.145	7.387	0.898	3.084	1.014	2.996
P值	0.885	＜0.001	0.371	0.003	0.313	0.004

注：较治疗前，*$P < 0.01$

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.01$

瘦素、内脂素较治疗前显著降低（$P < 0.01$），脂联素较治疗前显著升高（$P < 0.01$），且观察组较对照组降低或升高更显著（$P < 0.01$），见表 5。

3 讨论

矮小症常是由生长激素分泌不足、紊乱或生长激素抵抗而导致。研究显示，下丘脑 - 垂体 -IGF-1 生长轴信息传递和分泌功能出现异常与矮小症发生具有一定联系，由于机体生长激素、IGF-1 分泌不足，使该轴分泌出现失调，最终导致矮小症发生 [9]。

本研究结果显示，r-hGH 联合助长推拿治疗矮小症效果明显优于单纯使用 r-hGH，说明助长推拿可提高一定疗效。治疗后，HtSDS、GV、PAH 差值、OCN、25（OH）D 和 IGF-1 水平较治疗前均明显升高，观察组较对照组升高更明显。OCN 主要由成骨细胞合成，在骨钙代谢过程中具有重要作用，是骨质代谢的重要指标，在儿童期含量最高，后随年龄升高而降低。25（OH）D 是维生素 D 的主要体内储存形式，能够反映体内维生素 D 真实水平。现已知 r-hGH 与内源性生长激素作用类似，能够明显提高 IGF-1 水平，后者与靶器官结合后发挥对应效应，对机体内分泌系统进行调节和维护 [9]，同时可刺激免疫系统对患儿体内震荡分子和活性电子的活性，促进肌肉恢复生长及其与脂肪的排列，促进钙质吸收，帮助腺体功能正常发挥 [10]。

中医将矮小症归为五迟、五软、胎弱、胎怯等范畴，认为矮小症病因病机主要源自脾肾二脏 [10]。肾为先天之本，藏精化气，主骨生髓。儿童正常生长发育是由肾精化气，推动和调控各脏功能发挥。若肾气不足，肾阳温煦、气化、推动无力，则小儿机体发育迟缓。脾为后天之本，主受纳水谷，为气血生化之源。小儿生长发育所需营养全依赖脾之运化、吸收水谷精微提供气血。然小儿脾常不足，脾胃发育未臻完善，其脾胃之体成而未全，脾胃之气全而未壮，加之饮食不知自节，冷暖不能自调，如奉养不调，易于损伤脾胃，造成受纳、腐熟、精微化生传输异常。

小儿推拿是儿科常见的外治方法，临床应用历史悠久，它作为一种易操作、效果显著、不良反应少的疗法，易被家属和患儿接受，在防治儿童疾病中发挥着重要作用 [10]。助长推拿是基于百会穴理论为基础的推拿术，百会穴与脑密切相关，是调节大脑功能的重要穴位，具有百脉之会、贯穿全身的作用，是各经脉气会聚之处，对调节机体阴阳平衡具有重要作用 [11]。按摩刺激百会穴能刺激神经调节气机升降，补益阳气，使髓海精气充盛，强筋壮骨，促进生长发育。此外，对阳气旺盛，睡眠不佳或频繁夜惊的患儿，按揉百会穴还可镇静安神，有利儿童夜间生长激素分泌，促进骨骼发育。脊柱穴位于脊背正中，沿督脉的循行路线，从长强穴直至大椎穴，通过捏脊刺激背部经脉腧穴以固本培元、健脾益肾、补益气血，可达到增强机体免疫力及促进生长发育等功效。肾藏精，主骨生髓，主生长发育与生殖，

表 5 两组治疗前后血清瘦素、脂联素和内脂素水平比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Comparison of serum leptin, adiponectin and endolipin levels between the two groups before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

组别	瘦素/ng·ml^{-1}		脂联素/mg·L^{-1}		内脂素/mg·L^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组（n=48）	15.24±6.38	4.29±1.24*	6.35±1.93	9.87±2.15*	12.52±2.64	3.56±1.06*
对照组（n=48）	15.79±7.19	7.18±2.37*	6.52±1.86	8.53±1.86*	12.76±2.16	5.64±1.87*
t值	0.396	7.486	0.439	3.266	0.488	6.704
P值	0.693	＜ 0.001	0.661	0.002	0.627	＜ 0.001

注：较治疗前，*$P < 0.01$

Note: *vs* before treatment, *$P < 0.01$

通于脑，为先天之本，肾气强弱与儿童的生长发育密切相关。补肾经能补肾益脑，温养下元，促进生长发育。足三里是足阳明肾经合穴，是补益后天脾胃的代表穴位，按揉足三里配合推下七节骨，有健旺脾胃、补中益气的作用，能促进水谷精微转化吸收。以上诸穴同用，共奏健脑益肾、健脾益气、补骨生髓、强筋健骨之效，达到促进患儿身高增长的作用[10]。这与文献报道结果一致[12]，说明联合助长推拿能够明显提高疗效，对提高生长速度、促进骨骼发育具有积极作用。

胰岛素敏感性直接影响机体血糖水平，当胰岛素敏感性下降时，组织对胰岛素介导的葡萄糖摄取、利用率下降，血糖升高。本研究结果显示，治疗后两组 FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平较治疗前明显升高，而对照组较观察组升高水平更明显，说明 r-hGH 能够导致血糖、胰岛素水平升高，IR 明显升高，助长按摩能够缓解 r-hGH 治疗矮小症的 IR，缓解 r-hGH 引起的不良反应，这与既往文献研究结论一致[13]。

本研究结果显示，治疗后两组血清瘦素、内脂素较治疗前明显降低，而脂联素较治疗前明显升高，观察组较对照组降低或升高更明显。已知瘦素属于Ⅰ类细胞因子受体家族，广泛存在于心、骨、脑和脂肪等中，可直接或间接作用于外周骨组织或中枢神经系统的瘦素受体，对骨质代谢起调节作用。瘦素与脂肪代谢、肥胖和胰岛素通路具有密切相关性，其水平升高可导致血糖升高、IR 和食欲抑制[14]。现有研究表明，瘦素对骨质代谢具有双向调节作用，瘦素作用于脑干受体，抑制骨质形成，而作用于骨组织受体，则促进骨质形成[15]。

本组研究结果显示，r-hGH 可抑制瘦素，促进骨质形成。脂联素由 244 个氨基酸组成，属于一种胶原蛋白，能够改善糖代谢，降低血糖，改善 IR，对代谢具有重要调节作用，同时作用于骨组织，促进骨质形成[16]，可通过间充质干细胞向成骨细胞分化，促进骨细胞增殖和分化抑制破骨细胞生成[17]。内脂素是一种由氨基酸残基组成的多肽，在内脏脂肪组织中呈高表达，与腹型肥胖、IR 和 FINS 具有明显相关性，且具有类胰岛素效应[18]。当内脂素与胰岛素受体结合后，激活胰岛素信号通路，产生胰岛素活性作用，抑制葡萄糖摄取和糖原生成[19]。在一项 2 型糖尿病的研究中，学者发现血清内脂素水平与患者骨密度呈正相关，这对骨质破解具有促进作用[20]，故推测小儿助长推拿可能对矮小症患者体内的脂肪因子起调节作用。

4 结论

r-hGH 联合助长推拿治疗矮小症效果显著，能明显提高生长速度，降低 IR 和调节骨质代谢，推测可能与缓解脂肪因子紊乱有关。但鉴于本研究样本量有限，尚待开展更多多中心大样本量的研究。

参考文献：

[1] Bai J, Xu J, Zhao J, *et al*. LncRNA SNHG1 cooperated with miR-497/miR-195-5p to modify epithelial-mesenchymal transition underlying colorectal cancer exacerbation[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(2): 1453-1468.

[2] Ambroszkiewicz J, Chełchowska M, Szamotulska K, *et al*. Bone status and adipokine levels in children on vegetarian and omnivorous diets[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 730-737.

[3] Ramos-Junior ES, Leite GA, Carmo-Silva CC, *et al*. Adipokine chemerin bridges metabolic dyslipidemia and alveolar bone loss in mice[J]. J Bone Miner Res, 2017, 32(5): 974-984.

[4] Su PH, Yang SF, Yu JS, *et al*. A polymorphism in the leptin receptor gene at position 223 is associated with growth hormone replacement therapy responsiveness in idiopathic short stature and growth hormone deficiency patients[J]. Eur J Med Genet, 2012, 55(12): 682-687.

[5] 王家良. 临床流行病学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2021: 115-123.

[6] 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.

[7] 程波. 海派儿科推拿-常用手法[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2019: 21-80.

[8] 叶进, 吴艳明, 孔飞, 等. 参龟助长颗粒治疗特发性矮小症临床研究[J]. 西部中医药, 2015, 28(1): 4-6.

[9] 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.

[10] Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence[J]. Curr Opin Pediatr, 2017, 29(4): 466-471.

[11] 王丽, 洪曹栋. 王氏小儿通督揉腹手法临床应用研究[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(6): 26-29.

[12] 向红, 孙香娟, 常克, 等. 调运枢纽推拿术联合重组人生长激素对矮小症患儿生长发育的影响[J]. 陕西中医, 2020, 41(6): 766-769.

[13] Asao K, Kao WH, Baptiste-Roberts K, *et al*. Short stature and the risk of adiposity, insulin resistance, and type 2 diabetes in middle age: the Third National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES Ⅲ), 1988-1994[J]. Diabetes Care, 2006, 29(7): 1632-1637.

[14] Su PH, Yang SF, Yu JS, *et al*. Study of the leptin levels and its gene polymorphisms in patients with idiopathic short stature and growth hormone deficiency[J]. Endocrine, 2012, 42(1): 196-204.

[15] Stawerska R, Czkwianianc E, Matusiak A, *et al*. Assessment of ghrelin, leptin, orexin A and alpha-MSH serum concentrations and the levels of the autoantibodies against the aforementioned peptides in relation to *Helicobacter pylori* infections and *Candida albicans* colonization in children with short stature[J]. Pediatr Endocrinol Diabetes Metab, 2016, 21(3): 102-110.

[16] Singh A, Choubey M, Bora P, *et al*. Adiponectin and chemerin: contrary adipokines in regulating reproduction and metabolic disorders[J]. Reprod Sci, 2018, 25(10): 1462-1473.

[17] 安娜, 吴碧涛. 矮小症儿童血清脂溶性维生素水平分析[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(1): 52-54.

[18] Zhang W, Zhao D, Meng Z, *et al*. Association between circulating visfatin and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Diabetol, 2018, 55(11): 1113-1120.

[19] Kaplan DS, Canak A, Isık E, *et al*. Relationship of fibroblast growth factor 21, sirtuin 1, visfatin, and regulators in children with short stature[J]. Growth Factors, 2018, 36(3): 172-177.

[20] 郝亚华, 梁英 张凡. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床疗效分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 418-419.

（编辑：虞 瑛）