

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research重组人生长激素治疗特发性矮小患儿的
临床研究Clinical trial of recombinant human growth hormone in the treatment of children
with idiopathic short stature张东光, 杨 玉, 杨 利,
邹海英, 胡 云(江西省儿童医院 内分泌遗传代谢科, 江西 南昌
330038)ZHANG Dong - guang, YANG Yu,
YANG Li, ZOU Hai - ying,
HU Yun(Department of Endocrinology,
Metabolism and Genetics, Jiangxi
Provincial Children's Hospital,
Nanchang 330038, Jiangxi Province,
China)作者简介: 张东光(1982 -), 女, 副主任医师, 主
要从事儿童内分泌遗传代谢病的临
床诊疗工作

通信作者: 张东光

MP: 13576080214

E - mail: 8423310@qq.com

摘要:目的 观察重组人生长激素(rhGH)注射液治疗特发性矮小(ISS)患儿的临床疗效和安全性,及其对血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、碱性磷酸酶(AKP)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平的影响。方法 将ISS患儿随机分为对照组和试验组。对照组皮下注射 $0.15\text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ rhGH注射液,试验组皮下注射 $0.20\text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ rhGH注射液。2组患儿均连续治疗6个月。比较2组患儿的临床疗效,生长情况[生长速率、身高标准差积分(HtSDS)、预测成年身高(PAH)],骨代谢指标[AKP、骨钙素(OC)、25-羟基维生素D[25(OH)D]]水平及血清IGF-1、IGFBP3水平变化,并评价安全性。结果 试验组入组46例,脱落6例,最终有40例纳入统计分析;对照组入组46例,脱落1例,最终有45例纳入统计分析。治疗6个月后,试验组和对照组的总有效率分别为85.00%(34例/40例)和64.44%(29例/45例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗6个月后,试验组和对照组的生长速率分别为 (7.96 ± 1.62) 和 $(6.84 \pm 1.56)\text{ cm} \cdot \text{year}^{-1}$, HtSDS分别为 -2.38 ± 0.24 和 -2.61 ± 0.28 , PAH分别为 (156.86 ± 4.18) 和 $(155.02 \pm 4.25)\text{ cm}$,血清AKP水平分别为 (278.42 ± 47.46) 和 $(257.14 \pm 42.79)\text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$, OC水平分别为 (76.92 ± 10.17) 和 $(72.43 \pm 10.32)\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 25(OH)D水平分别为 (59.96 ± 4.74) 和 $(55.52 \pm 4.69)\text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$,血清IGF-1水平分别为 (296.77 ± 28.32) 和 $(251.47 \pm 24.96)\text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,血清IGFBP3水平分别为 (5.76 ± 1.22) 和 $(4.86 \pm 0.89)\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,试验组的上述指标与对照组比较,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2组患者的药物不良反应均以头痛、皮疹、关节痛为主。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为12.50%(5例/40例)和6.67%(3例/45例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 rhGH注射液治疗ISS患儿的临床疗效确切,且 $0.20\text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ rhGH改善IGF-1、AKP、IGFBP3水平均显著优于 $0.15\text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ rhGH,更有利于促进患儿的骨骼发育、加快生长,且不增加药物不良反应发生率。

关键词: 重组人生长激素注射液;特发性矮小;胰岛素样生长因子-1;碱性磷酸酶;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.004

中图分类号: R977.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)02-0169-05

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of recombinant human growth hormone injection(rhGH) in the treatment of children with idiopathic short stature (ISS) and its influence on levels of insulin-like growth factor 1 (IGF-1), alkaline phosphatase (AKP) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3). **Methods** Children with ISS were randomized into control group and treatment group. The control group was subcutaneously injected with

0.15 U · kg⁻¹ of rhGH injection, while the treatment group was given subcutaneous injection of 0.20 U · kg⁻¹ of rhGH injection, and both groups were continuously treated for 6 months. The clinical efficacy, growth status [growth velocity, height standard deviation score (HtSDS), predicted adult height (PAH)], bone metabolism indicators {AKP, osteocalcin (OC), 25-hydroxyvitamin D [25 (OH)D]} and serum IGF-1 and IGFBP3 levels were compared, and the safety was assessed. **Results** In the treatment group, 46 cases were enrolled, 6 cases were lost, and 40 cases were finally included in the statistical analysis. In the control group, 46 cases were enrolled, 1 case was lost, and 45 cases were finally included in the statistical analysis. The total effective rates in treatment group and control group after 6 months treatment were 85.00% (34 cases/40 cases) and 64.44% (29 cases/45 cases), respectively, with a statistical significance ($P < 0.05$). After 6 months treatment, the growth rates in treatment group and control group were (7.96 ± 1.62) and (6.84 ± 1.56) cm · year⁻¹; HtSDS values were -2.38 ± 0.24 and -2.61 ± 0.28 ; PAH values were (156.86 ± 4.18) and (155.02 ± 4.25) cm; serum AKP levels were (278.42 ± 47.46) and (257.14 ± 42.79) U · L⁻¹; OC levels were (76.92 ± 10.17) and (72.43 ± 10.32) μg · L⁻¹; 25 (OH) D levels were (59.96 ± 4.74) and (55.52 ± 4.69) nmol · L⁻¹; serum IGF-1 levels were (296.77 ± 28.32) and (251.47 ± 24.96) ng · mL⁻¹; serum IGFBP3 levels were (5.76 ± 1.22) and (4.86 ± 0.89) μg · mL⁻¹, respectively. Compared with the control group, the above indexes in the treatment group were statistically significant (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions in treatment and control group were mainly headache, rash and joint pain, rash and joint pain. The incidence rates of adverse reactions in treatment group and control group were 12.50% (5 cases/40 cases) and 6.67% (3 cases/45 cases), without significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy of rhGH injection in the treatment of children with ISS is definite; and the improvement of IGF-1, AKP and IGFBP3 levels by 0.20 U · kg⁻¹ rhGH is significantly better than that by 0.15 U · kg⁻¹ rhGH, which is more conducive to promoting bone development and accelerating growth without increasing the incidence of adverse drug reactions.

Key words: recombinant human growth hormone injection; idiopathic short stature; insulin-like growth factor 1; alkaline phosphatase; insulin-like growth factor binding protein-3

特发性矮小 (idiopathic short stature, ISS) 是指一组尚未明确病因、高度异质的导致身材矮小疾病, 不仅影响患儿的生长发育, 还会影响患儿的自尊心、社会交往^[1]。ISS 病因可能与患儿生长激素 (growth hormone, GH) - 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 内分泌轴功能低下, 使其对 GH 敏感性降低等机制有关^[2]。重组人生长激素 (recombinant human GH, rhGH) 是当前 ISS 的标准治疗药物, 但其治疗最佳剂量尚无定论, 探究安全有效的剂量方案是 ISS 研究热点之一^[3]。ISS 患儿生长发育异常受到 GH-IGF-1 轴损害影响, 往往存在 IGF-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 (insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) 水平降低及碱性磷酸酶水平 (alkaline phosphatase, AKP) 等骨代谢指标水平异常, 故上述指标是评估临床疗效的重要监测指标^[4]。本研究旨在比较不同剂量 rhGH 注射液治疗 ISS 患儿的临床疗效和安全性, 及其对血清 IGF-1、AKP、IGFBP-3 水平的影响。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、对照、开放、单中心临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2022年6月至2023年3月以本院就诊的ISS患儿入选为研究对象。本研究经江西省儿童医院伦理委员会批准 (伦理批号: JXSETYY-YXKY-20220057)。所有患儿及其监护人均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议》^[5] 中有关 ISS 的诊断标准。①出生时, 身高及体质量均处于同胎龄儿的正常范围, 生长激素分泌水平正常; ②年龄 5~11 岁; ③本地区汉族常住人口; ④入组前 6 个月内未使用激素类药物或其他影响骨代谢、甲状腺功能的药物; ⑤饮食、心理状态良好, 无心理疾病。

排除标准 ①其他类型的生长发育异常者; ②肝肾功能异常者; ③合并恶性肿瘤者; ④患有系统性疾病或免疫功能低下者; ⑤rhGH 治疗前有促生长药物

应用史者。

3 药品、试剂与仪器

rhGH 注射液,规格:每瓶 15 U/5 mg/3 mL,批号:201223、210712、220408、221126,批准文号:国药准字 S20050024,长春金赛药业有限责任公司生产;维生素 D 滴剂,规格:每粒含维生素 D 400 U,批号:20201123、20210824、20220718,批准文号:国药准字 H2011303,青岛双鲸药业股份有限公司生产。AKP、骨钙素 (osteocalcin, OC)、25 - 羟基维生素 D [25 - hydroxyvitamin D, 25(OH)D]、IGFBP-3、IGF-1 检测试剂盒,均为美国贝克曼库尔特公司生产。

IMMULITE 1000 全自动化学发光免疫分析仪、ADVIA Chemistry XPT 全自动生化分析仪,均为美国西门子公司产品。

4 分组与治疗方法

将 ISS 患儿按随机数表法分为对照组和试验组。2 组患儿均给予生活方式干预,指导合理饮食、适量运动,保证充足睡眠,给予维生素 D 滴剂口服,每次 400 ~ 800 U,每日 1 次。在此基础上,2 组患儿应用 rhGH 注射液治疗,每晚睡前 30 min 于大腿中部外侧面上臂/腹壁皮下注射 rhGH 注射液,对照组注射剂量为 $0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$,试验组注射剂量为 $0.20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$,为防止短期重复注射导致皮下组织变性而影响疗效,注意更换注射部位,1 个月内同一部位不要注射 2 次,2 针间距约 1.0 cm。2 组患儿连续用药 6 个月。

5 观察指标与疗效判定

生长情况 于治疗前和治疗 6 个月时,对 2 组患儿的身高、体质量进行测定,并对应计算生长速率和身高标准积分 (height standard points, HtSDS),参照《中国人手腕骨发育标准——中华 05. IV. 中国儿童手腕骨发育特征》^[6] 对预测成年身高 (predict adult height, PAH) 进行计算,公式如下:生长速率 ($\text{cm} \cdot \text{year}^{-1}$) = 身高检测前后实测身高差 (cm) / 身高检测间隔月份 (月) $\times 12$, HtSDS = (实测身高值 - 同性别的同龄正常儿童身高均值) / 同性别的同龄正常儿童身高标准差。

骨代谢指标 于治疗前和治疗 6 个月时,采集 2 组患儿清晨空腹静脉血,用碱性磷酸酶测定试剂盒检测 AKP 水平,用化学发光法检测 OC 和 25(OH)D 水平。

血清 IGF-1 和 IGFBP3 水平 于治疗前和治疗 6 个月时,采集 2 组患儿清晨空腹静脉血,用化学发光法检测血清 IGF-1 和 IGFBP3 的水平。

临床疗效评价 疗效判定按《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议》^[5] 的方法进行评价,有

效反映指标:①身高标准差数值 (standard deviation score, SDS) 增加 0.3 ~ 0.5 以上;②较治疗前,生长速率增加 $> 3 \text{ cm} \cdot \text{year}^{-1}$;③生长速率 SDS > 1 ,计算有效率。

安全性评价 统计 2 组患儿治疗过程中出现的注射部位局部反应、关节痛、头痛等药物不良反应发生情况。

6 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计数资料用率表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料 (正态分布且方差齐) 用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对样本 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选 138 例,入组 92 例,其中,试验组和对照组各 46 例。因中途停药,对照组、试验组分别脱落 1 和 6 例,最终对照组入组 45 例,试验组入组 40 例。2 组患儿的性别分布、年龄、骨龄等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患儿生长情况的比较

2 组患儿治疗 6 个月后的生长速率、HtSDS 和 PAH 均较治疗前显著升高,试验组治疗后的上述指标均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患儿骨代谢指标的比较

2 组患儿治疗 6 个月后的 AKP、OC 和 25(OH)D 水平均较治疗前显著升高,且试验组治疗后的上述指标均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患儿血清 IGF-1 和 IGFBP3 水平的比较

2 组患儿治疗 6 个月后的血清 IGF-1 和 IGFBP3

表 1 2 组患儿一般资料的比较

Table 1 Comparison of general data between two groups of children

Item	Control ($n = 45$)	Treatment ($n = 40$)
Gender (male/female)	25/20	24/16
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	7.48 ± 1.75	7.02 ± 1.57
Bone age (year, $\bar{x} \pm s$)	6.03 ± 1.97	5.92 ± 1.89
Height (cm, $\bar{x} \pm s$)	112.47 ± 10.32	110.94 ± 11.06
Body weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	19.76 ± 5.27	20.11 ± 5.46

Control group: $0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ of recombinant human growth hormone (rhGH); Treatment group: $0.20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1}$ of rhGH.

表2 2组患儿生长情况的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the growth between two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=45$)		Treatment($n=40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Growth velocity($\text{cm} \cdot \text{year}^{-1}$)	4.49 $\pm$ 0.53	6.84 $\pm$ 1.56 [*]	4.42 $\pm$ 0.49	7.96 $\pm$ 1.62 ^{*#}
HtSDS	-2.86 $\pm$ 0.31	-2.61 $\pm$ 0.28 [*]	-2.81 $\pm$ 0.32	-2.38 $\pm$ 0.24 ^{*#}
PAH(cm)	153.14 $\pm$ 3.07	155.02 $\pm$ 4.25 [*]	153.09 $\pm$ 3.21	156.86 $\pm$ 4.18 ^{*#}

HtSDS: Height standard points; PAH: Predict adult height; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$.

表3 2组患儿骨代谢指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of bone metabolism indexes between two groups of children ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=45$)		Treatment($n=40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
AKP($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	153.26 $\pm$ 32.54	257.14 $\pm$ 42.79 [*]	152.65 $\pm$ 33.49	278.42 $\pm$ 47.46 ^{*#}
OC($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	60.68 $\pm$ 8.34	72.43 $\pm$ 10.32 [*]	61.02 $\pm$ 9.77	76.92 $\pm$ 10.17 ^{*#}
25(OH)D($\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	30.10 $\pm$ 4.37	55.52 $\pm$ 4.69 [*]	33.53 $\pm$ 4.32	59.96 $\pm$ 4.74 ^{*#}

AKP: Alkaline phosphatase; OC: Osteocalcin; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$.

表4 2组患儿血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of serum insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) levels between two groups of children($\bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=45$)		Treatment($n=40$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
IGF-1($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	160.22 $\pm$ 22.54	251.47 $\pm$ 24.96 [*]	159.41 $\pm$ 20.36	296.77 $\pm$ 28.32 ^{*#}
IGFBP3($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	3.07 $\pm$ 0.46	4.86 $\pm$ 0.89 [*]	2.95 $\pm$ 0.51	5.76 $\pm$ 1.22 ^{*#}

Compared with control group at the same time, [#] $P < 0.05$; Compared with before treatment in the same group, ^{*} $P < 0.05$.

水平均较治疗前显著升高,且试验组治疗后的上述指标均显著高于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表4。

5 2组患儿的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的有效率分别为85.00%(34例/40例)和64.44%(29例/45例),在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$)。

6 安全性评价

试验组患儿出现的药物不良反应有皮疹、头痛各2例,关节痛1例;对照组患儿出现的药物不良反应有皮疹、头痛、关节痛各1例。试验组和对照组的总药物不良反应发生率比较,在统计学上差异无统计学意义(12.50% vs 6.67%, $P > 0.05$)。

讨 论

目前,临床中尚未明确ISS的病因,临床多认为其发病主要与人体生长发育相关的GH-IGF-1内分泌

轴功能紊乱有关^[7]。ISS患儿往往存在IGF-1和GH分泌不足,而rhGH具有与内源性生长激素相似的作用,其本身虽然不能直接促进软骨生长发育,但是可以刺激机体分泌IGF-1并与IGFBP-3、酸不稳定亚单位形成三元复合物,作用于干骺端生长板上的软骨细胞前体,促进有丝分裂,使长骨不断生长,同时可以诱导合成代谢,加速胶原蛋白和硫酸黏多糖合成,促进肌肉、骨骼生长,从而实现促进生长发育的效果,并于2021年我国rhGH临床规范应用的建议中被推荐用于治疗ISS^[8-9]。目前,我国关于ISS的rhGH临床用药剂量推荐为0.15~0.20 $\text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,尚未统一最佳剂量标准,不同用药剂量的治疗效果存在一定差异,仍需临床研究验证。

体现生长情况的生长速率、HtSDS、PAH能够直观评价ISS治疗效果,在临床中广泛应用^[10]。本研究结果显示,试验组患儿治疗后的生长速率、HtSDS和PAH均显著优于对照组,表明针对ISS患儿,应用

0.20 U · kg⁻¹ rhGH 治疗较 0.15 U · kg⁻¹ rhGH 更有利于促进患儿的生长发育,对改善终身高有更大的益处,与既往研究^[11]结果类似。软骨内成骨是身高增长的生理基础,成骨细胞性骨形成速度大于破骨细胞性骨吸收速度时有利于骨骼发育,是决定个体最终身高的关键因素^[12]。在骨骼生长过程中,AKP、OC 和 25(OH)D 等骨代谢指标发挥着重要调节作用,其中 AKP 为成骨细胞合成的磷酸酶,可促进骨基质钙化,有利于骨形成,反映骨形成活性;OC 为成骨细胞与成牙质细胞合成的非胶原蛋白,反映骨发育、骨代谢水平,是骨形成的重要标志物;25(OH)D 为维生素 D 的体内存在形式,可调节钙磷平衡从而影响成骨细胞增殖和骨基质形成;因此,临床中检测 AKP、OC、25(OH)D 水平可了解骨代谢水平,评估骨骼生长发育情况^[13-14]。本研究中,试验组患儿相较于对照组,AKP、OC、25(OH)D 水平提高均更为显著,提示 0.20 U · kg⁻¹ rhGH 治疗 ISS 更有利于调节骨代谢水平。骨代谢指标的有益变化提示骨量积累、骨重塑和骨生长,且正常生理状态下,骨骼以线性生长为主,其中 GH-IGF-1 内分泌轴是骨骼线性生长中最重要的信号通路。GH-IGF-1 内分泌轴中,IGF-1 与 IGFBP-3 结合进入血液循环,能够减少血液中的游离 IGF-1 浓度,调控 IGF-1 的生物活性,作用于软骨细胞,且 IGF-1 还可负反馈调节 GH 分泌,呈双向调控作用,影响生长作用的调节,评估 IGF-1、IGFBP-3 水平是临床针对包括 ISS 病因在内的身材矮小儿童常用的特殊检查指标^[15-16]。本研究中,试验组治疗后的 IGF-1 和 IGFBP-3 改善程度均较对照组更为显著,表明 0.20 U · kg⁻¹ rhGH 治疗 ISS 患儿更有利于调节 IGF-1 和 IGFBP-3 水平,实现良好促生长发育效果。疗效评价及安全性分析显示,试验组治疗后的有效率较对照组更高,而 2 组患儿的总药物不良反应发生率无显著性差异,说明 0.20 U · kg⁻¹ rhGH 治疗 ISS 患儿的临床疗效确切,用药安全。

本研究提示,rhGH 注射液治疗 ISS 患儿的临床疗效确切,可调节 IGF-1、AKP 和 IGFBP3 水平,实现良好的骨骼发育、加快生长效果,推荐使用剂量 0.20 U · kg⁻¹。

参考文献:

[1] 相媛媛,杜维维,高世全,等. 特发性矮小症患儿 rhGH 治疗前

后血清 BMP-2、TAZ 水平变化及其预后价值[J]. 标记免疫分析与临床,2023,30(5):805—810.

[2] 王涵,侯博,王宝坤. 特发性矮小症患儿血清 Omentin-1 FGF-21 表达及临床意义[J]. 安徽医学,2022,43(7):828—831.

[3] 梁欢,盛海,卫海燕,等. 注射用重组人生长激素治疗特发性矮小症Ⅲ期临床试验研究[J]. 临床儿科杂志,2023,41(10):685—691.

[4] 符艺影,邢东文,王华,等. 特发性矮小儿童血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平与生长体格的关系[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(16):1692—1697.

[5] 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. 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.

[6] 张绍岩,马振国,沈勋章,等. 中国人手腕骨发育标准——中华 05. IV. 中国儿童手腕骨发育特征[J]. 中国运动医学杂志,2007,26(4):452—455.

[7] SAVAGE M O, STORR H L, BACKELJAUW P F. The continuum between GH deficiency and GH insensitivity in children [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2021, 22(1):91—99.

[8] 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.

[9] 薛初晴,傅君芬. 生长激素以外的促生长疗法研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2022,51(4):515—520.

[10] 吴睿峰,庄承. 肝脾补益法联合 rhGH 治疗 ISS 骨骼增长量的长期随访研究[J]. 重庆医学,2022,51(15):2605—2608.

[11] 邹海英,胡云,熊婷,等. 重组人生长激素治疗特发性矮小症患儿的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2023,39(19):2761—2765.

[12] 丁祎,崔宇,张令强. 调控骨骼形成的信号通路[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2021,37(4):428—436.

[13] SUGAWARA D, MAKITA E, MATSUURA M, et al. The association between serum zinc levels and anthropometric measurements and nutritional indicators in children with idiopathic short stature [J/OL]. *Cureus*, 2022, 14(5):e24906. 2022-05-11 [2024-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35698704/>.

[14] 余蓉蓉,张小燕. 矮小症患儿血清维生素 D、相关元素及其与患儿体格、生长激素、胰岛素样生长因子-1 的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(9):78—83.

[15] WU B, LIN H, GAO J, et al. Effects of high-dose recombinant human growth hormone treatment on IGF-1 and IGFBP-3 levels in idiopathic dwarfism patients [J]. *Pak J Med Sc*, 2022, 38(4Part- II):1038—1042.

[16] LUO X, ZHAO S, YANG Y, et al. Long-acting PEGylated growth hormone in children with idiopathic short stature [J]. *Eur J Endocrinol*, 2022, 187(5):709—718.

(收稿日期 2024-07-30; 本文编辑 吴焕贤)