

矮小症的影响因素及治疗进展

孙 越, 李元霞

延安大学附属医院儿科一病区, 陕西 延安

收稿日期: 2022年1月14日; 录用日期: 2022年2月8日; 发布日期: 2022年2月17日

摘 要

矮小症是指在相似环境下, 儿童的身高处于同种族、同年龄、同性别正常健康儿童生长曲线第3百分位数以下、或低于2个标准差者, 并且每年生长速度低于5 cm。据2000年世界卫生组织报道, 发展中国家矮小症的患病率高达32.5%, 我国矮小症患者人数也较庞大, 成为目前儿科内分泌门诊最常见的疾病之一。对患儿生活、学习、社交、心理健康乃至以后的就业、婚姻造成很大影响。故而本文主要对它的影响因素及治疗进展进行了综述, 为降低其发病率和不良预后提供参考。

关键词

矮小症, 治疗, 重组人生长激素

Influencing Factors and Treatment Progress of Short Stature

Yue Sun, Yuanxia Li

Pediatric Ward 1, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jan. 14th, 2022; accepted: Feb. 8th, 2022; published: Feb. 17th, 2022

Abstract

Short stature is defined as a child whose height is below the third percentile or more than 2 standard deviations of the normal healthy child growth curve for the same race, age, and sex, and whose growth rate is less than 5 centimeters per year in similar circumstances. According to the report of the World Health Organization in 2000, the prevalence of short stature in developing countries is as high as 32.5%, and the number of children with short stature in China is also large. Short stature has become one of the most common diseases in pediatric endocrinology clinic because of its great influence on children's life, study, mental health and even future employment and marriage. Therefore, this paper mainly reviews the influencing factors and treatment

progress of the disease to provide reference for reducing the incidence and poor prognosis of the disease.

Keywords

Short Stature, Treatment, Recombinant Human Growth Hormone

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 随着社会对儿童保健关注度的提高, 因身材矮小带小孩前来就诊的家属显著增加。有研究表明, 我国儿童矮小症的发病率约为 3%, 男孩发病率为 4.9%, 女孩为 4.3%, 其中大约有 700 万的 4~15 岁矮小儿童需要接受正规治疗, 然而治疗人数却不足 3 万, 治疗效果存在差异[1]。这可能与部分家长对矮小症的认识及重视程度不足, 导致就诊率低、就诊时间晚从而延误治疗, 或因为治疗费用高、疗程长, 会给家庭带来沉重的经济负担而拒绝或放弃治疗。国内各地区关于儿童青少年矮小患病率的调查结果不同[2]: 上海市、天津市、山东省分别为 3.77%、1.99%、0.64%。

身材矮小主要是因为生长激素缺乏或不足、生长激素受体不敏感所致, 甲状腺功能减低、特发性矮小症、青春期发育迟缓、宫内发育迟缓、性早熟等也是常见的内分泌原因, 此外, 矮小的发生还与遗传、胚胎期情况、孕母身体状况、疾病、环境、生活方式、营养等多种因素有关。黎海芪[3]指出儿童早期(1000 d)营养不良可导致身材矮小伴认知能力损害。至少有 180 个基因位点变异可影响身高[4] [5] [6], 最新研究示利钠肽 B 型受体(NPR2)基因突变在矮小症及软骨内骨生长中具有重要作用。

2. 矮小的主要影响因素

25-羟维生素 D(25-(OH)D): 维生素 D 是一组具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物, 90%由皮肤转化, 食物摄入占 10%左右[7]。身高的增长实质上是骨细胞的增殖分化, 而骨骼的形成又依赖于体内钙磷水平的相对稳定。25-(OH)D 作为调节钙磷代谢的重要激素, 对破骨细胞和成骨细胞的生理作用均有促进意义, 增加破骨细胞数量, 升高血钙、血磷水平的同时又能刺激成骨细胞活动, 促进骨钙沉积和骨的形成。儿童时期是非常重要的生长阶段, 但研究提示[8], 我国几乎所有儿童存在不同程度维生素 D 缺乏情况, 是我国儿童面临的主要营养问题之一。梁小虹等人[9]的研究结果显示 25-(OH)D 水平与儿童的体质量、身高呈正相关, 说明矮小症儿童体内明显存在 25-(OH)D 的缺乏。血清 25-(OH)D 对甲状旁腺激素(PTH)也有调控作用, 后者对骨的吸收、重建具有双重作用, 血清 25-(OH)D 在 32 ng/ml 以上, 甲状旁腺激素方可最大限度的发挥其生理活性[10]。早期补充维生素 D 可促进儿童骨骼系统的正常发育, 有效控制儿童 BMI 指数, 预防矮小、抽搐相关疾病的发生, 或是骨骼畸形而造成的各个系统的并发症[11], 实现儿童的健康成长。此外, 孕期注意补充维生素 D、增加婴幼儿奶制品的摄入和户外运动时间, 尤其是冬天, 对于补充维生素 D 有着积极作用。

微量元素: 微量元素是指含量不足人体体重 0.01%的一些物质, 它们参与人体正常细胞代谢和生命活动, 在一定范围波动, 反映机体的健康状态。钙是骨骼生长的主要成分, 可促进细胞有丝分裂, 加强骨细胞增殖分化; 也是人体内占比最大的阳离子, 在神经电活动中可通过钙离子通道增强心肌收缩力,

为组织细胞保障氧气和营养[12]。研究表明,脐带血钙水平还可衡量宫内体重,反映宫内营养发育状况[13]。故儿童补钙应在 500 mg/天,同时应注意合理补钙,过量会形成钙结石、增加肾脏负担、造成肾损害,限制大脑发育以及缺铁性贫血的发生[14]。铁是合成血红蛋白的重要原料,不足会影响血红蛋白合成,降低细胞携氧能力,影响机体免疫力,增加感染风险。铁缺乏会影响神经发育,造成记忆行为异常、听性脑干反应的延迟等不可逆性颅脑损伤,同时会影响心脏、骨骼肌、胃肠道功能[15]。儿童因为生长发育较快、对营养物质需求高,饮食习惯不健康以及胃肠道功能不完善,更容易各种微量元素的缺乏。锌在人体微量元素的含量中仅次于铁,含锌的酶种类高达 80 余种[16],主要影响细胞复制、基因表达、核酸及氨基酸的代谢[17]。锌与儿童的味觉、智能发育紧密相关,影响甲状腺激素合成,调节免疫细胞及免疫器官的功能,促进消化道上皮黏膜发育成熟,维持肠道正常生理功能[18],在导致全球疾病负担的 67 个危险因素中锌缺乏排第 31 位[19],相关组织认为锌的日推荐剂量为 9.5 mg [20]。镁是多种生物酶的辅酶因子,与钙共同促进骨骼矿化、有机骨形成[21],缺乏会造成骨发育不良性疾病。铅元素除了会影响智力发育以外,还会干扰维生素 D 的代谢、影响铁的吸收,导致骨质发育不良[12]。

游离脂肪酸:有研究发现[22]约 64.18%的矮小症患者存在血清 FFA 水平增高,提示 FFA 增高可能与矮小症有关,FFA 是脂肪动员的产物,GH 可促进脂肪分解,增加血中 FFA 的含量,血清 FFA 升高对 GH 的分泌产生负反馈,可抑制 GH 轴。此外,肥胖可使女童雌激素水平升高,亦可使男童体内的雄激素芳香化转变为雌激素,后者可使增值的软骨细胞提前衰竭,导致骨骺提前融合[23]。在动物模型中,增加 FFA 的输注可减少 GH 的分泌[24]。国外的研究数据表明通过抑制脂解可增加成人 GH 的分泌[25],而且国外有报道称肥胖症患者接受降脂治疗后其 GH 峰值提高[26],这为 FFA 过高的矮小症患者进行降脂促 GH 分泌干预提供了临床思路。但九版儿科教材指出肥胖患儿生长激素的分泌对低血糖或精氨酸刺激反应迟钝,睡眠时生长激素分泌高峰消失,但其 IGF-1 分泌正常,胰岛素分泌增加,对生长激素减少起到了代偿作用,患儿无明显生长发育障碍。

胰岛素样生长因子-1 (IGF-1):IGF 是一组具有促生长作用的多肽,生长激素可促进肝脏合成并分泌 IGF-1,后者与 IGF 结合蛋白(IGFBP-3)结合,又对前者起反馈调节作用。血中 IGF-1 和 IGFBP-3 水平相对稳定,无明显脉冲式分泌和昼夜节律变化,能较好地反映机体生长激素的分泌水平。生长激素-胰岛素样生长因子轴(GH-IGF-1)是调节儿童生长发育最为重要的神经内分泌轴,共同促进蛋白质合成及骨骼生长,增强成骨细胞碱性磷酸酶活性,从而加速骨骼和肌肉的生长发育。IGF-1 肽链排序及空间结构与胰岛素原具有高度同源性,因此还具有类似胰岛素的调节糖代谢作用。IGF-1 缺乏已被列为儿童生长障碍的一种,相关动物及人类的基因研究证实 IGF-1 在哺乳动物的生长发育中有举足轻重的作用[27]。有研究证实特发性矮小患儿(ISS)血清 IGF-1 水平明显低于正常,且衡量骨质生成、骨质吸收的标志物与 IGF-1 存在不同程度正相关性[28]。IGF-1 下降的水平与 GH 缺乏程度存在密切联系,也可用于矮小症的初筛与诊断[29]。

3. 矮小症的治疗

重组人生长激素(rhGH):矮小症病因多样,对生长激素的敏感度不等,所以明确病因、评估疗效尤为重要。目前较多参考资料认为生长激素缺乏(GHD)是矮小症的主要病因。为了加速骨骼的生长,应补充外源性 GH,实现 IGF-1 介导从而完成人体器官及组织的生长发育。rhGH 于上世纪九十年代问世,它有类生长激素样作用,并可提高受体的敏感性,促进生长,是第一个被美国 FDA 认可可以长期应用到特发性矮小症治疗中的药物[30]。在骨骺闭合(13~15 岁)之前,开始越早、疗程越长,身高追赶的疗效越明显。尤以第 1 年效果最佳,身高增长可以达到每年 10~12 cm 以上[31],随后增长幅度逐渐下降,并受病因、睡眠时间、运动情况、营养、体内性激素水平等多因素影响。有研究表明在治疗基线年龄相同的条件下,生长激素治疗特发性矮小时对女性的治疗效果优于男性[32],Savendahl 等[33]认为可能与青春期

前女性患儿雌激素和雄激素代谢水平远高于男性患儿, 并有更高的生长激素分泌和身体组分如肌肉组织、脂肪组织、生长激素结合蛋白、瘦素等不同有关。Ross 等[34]的研究也显示女性患者治疗效果好于男性。为有效促进儿童身高增长, 且不造成因骨骺融合过早而骨龄超出年龄, 推荐剂量为 0.1~0.2 U/(Kg.d)。除了定期评估生长发育指标, 还应注意监测药物不良反应: 如血常规、血糖、胰岛素、甲功、肝肾功、肾上腺皮质功能、乙肝、血清 IGF-1、颅内 MRI、骨盆 X 线、B 超、骨龄等[35], 多份文献记载长期使用的情况下几乎很少产生严重的不良反应[36]。

甲状腺激素: 甲状腺激素除了可以产热、增强维生素、三大营养物质的代谢和促进生长发育, 对中枢神经系统的发育及功能的调节十分重要, 尤其是在胎前期和婴儿期。虽然新生儿先天性甲状腺功能减低症筛查工作已普遍展开, 但不同文献中均表示有因甲状腺功能减低导致的矮小[5], 提示仍存在漏检或假阴性患儿, 这就反映了矮小儿童需常规筛查甲状腺功能、并早期给予替代治疗的必要性, 以改善最终身高、促进大脑发育、提高智力水平。此外, 甲状腺激素还有刺激生长激素分泌的作用, 当甲状腺激素分泌不足, 对 GH 的刺激作用就会减弱, 导致儿童出现生长发育滞后, 增大了患儿与正常儿童的身高差。还有研究表明[5], 经生长激素治疗 6 个月, 大部分患儿 T3 水平升高, TSH 升高。出现这种情况的主要原因为生长激素会促甲状腺素外 T4 向 T3 转化, T4 水平降低。故而有人认为适当补充 L-T4, 能使 FT4 维持在相对正常水平, 有利于生长激素充分发挥作用[37]。

蛋白同化类固醇激素: 是一类拟雄激素的人工合成的甾体激素, 能促进钙沉积、蛋白合成, 抑制蛋白分解, 可应用于男性体质性青春期发育迟缓、部分 Turner 综合征的治疗。司坦唑醇是一种非芳香化雄激素, 蛋白同化作用强[38]; 氧雄龙可短期增加生长速率; 小剂量睾酮可短期促进线性增长, 对骨龄影响较小, 不会导致因骨龄加速而影响成年身高。

促性腺激素释放激素类似物(GnRHa): 性早熟患儿因下丘脑 - 垂体 - 性腺轴功能过早启动或非性腺轴原因导致的性激素水平升高, 使青春期发育提前、生长潜能受损, 最终成年身高低于正常。GnRHa 有类似于 GnRH 的化学结构, 可竞争结合受体, 拮抗 GnRH 的生化作用, 通过抑制性早熟患儿的性发育进程达到延缓生长发育的目的, 是治疗中枢性性早熟的首选药物。不过该类药物在抑制骨龄增长的同时会抑制性发育、减慢生长速度, 甚至导致生长迟缓, 国内外相关病例对照研究称经 GnRHa 治疗的患儿最终成年身高无明显改善[38] [39], 故可联合 rhGH、蛋白同化类固醇激素等药物改善生长速度, 有研究发现 GnRHa 联合蛋白同化类固醇激素治疗可显著提高性早熟患儿的生长速度, 从而改善成年身高[40]。

芳香化酶抑制剂(AI): 芳香化酶可使体内雄激素转化为雌激素, 雌激素促使软骨细胞增殖、分化的同时会抑制软骨的生长, 故而有促进骨骺闭合的作用, AI 通过降低酶活性、抑制转化过程、减少雌激素的产生, 达到延缓骨龄成熟、骨骺闭合的作用[41]。另一方面, AI 治疗可形成高雄激素血症, 直接作用于骨骺生长板具有促线性生长的作用, 且不会抑制男性第二性征的发育[42]。多份资料显示, 用于临床的来曲唑、阿那曲唑等药物在促进患儿线性生长方面疗效肯定, 应用越早、治疗时间越长, 效果越明显。该药物适用于男性矮小患儿, 推荐与 rhGH 联合使用, 改善患儿的骨龄提前。

胰岛素样生长因子-1 (IGF-1): GH 和 IGF-1 有相互促进的作用, GH 分泌正常、IGF-1 严重缺乏导致患儿骨骼生长动力不足、骨重塑再造能力低于正常儿童, 在给予 IGF-1 治疗后可能有效。国外的一些国家如美国、日本、欧洲, 已经批准将其应用于治疗因 GH 不敏感所导致的 IGF-1 严重缺乏的矮身材患儿[43]。

营养元素: 适当补充钙、铁、锌、维生素 AD 等维生素及微量元素, 有助于身高的增长。有研究指出[44], AI 虽然可促进体格生长, 但由于其对芳香化酶的抑制作用, 导致破骨细胞的活性增强, 血清护骨素水平降低, 患儿骨密度降低, 造成患儿骨质中的矿物质流失。甲状腺激素缺乏的患儿还可适当补充锌元素。赖氨酸在促进发育、增强人体免疫力方面有着不可替代的作用, 还有降低骨丢失、促进骨骼活动、预防骨质疏松等生理作用。鉴于各种元素之间微妙的联系, 建议联合补充, 比如在补钙的同时联合

补充铁、锌, 有助于提高患儿免疫力、降低感染几率、加快机体从疾病中恢复。指导患儿饮食均衡, 不挑食、不偏食。维生素 E 的水解产物生育酚, 有保护增加卵巢功能、促进第二性征的发育, 对生长激素的分泌有反馈和调节的作用。马亚伟[45]的研究显示, 给予矮小症患儿实施对症治疗与赖氨酸肌醇维 b12 口服液治疗, 治疗有效率为 95.1%, 而徐桂林的研究[46]也证实赖氨酸联合维生素 E 治疗的方法在临床疗效指标中存在统计学差异, 为身材矮小的临床治疗提供新思路、新方法。

健康宣教及心理治疗: 研究证实家庭环境及家属对于疾病的认知以及态度将很大程度上影响患儿的心理健康[47]。相关临床研究结果显示, 在全部矮小症患者中, 具有社交障碍、认知功能障碍的患儿占比高达 60%。陈凌华等人研究显示 90%以上的矮小症患者受疾病影响存在自卑、情绪不稳定等症状[48]。加强对患儿家属的宣教, 提高其对矮小症的认知程度, 通过正确积极的引导, 调整患儿心态, 增强家属与患儿间的有效沟通, 不抱怨不责骂。张伟梅等人的研究表明实施基于生理和心理的快乐成长护理模式, 可有效安抚患儿情绪, 改善不良心理状况。

参考文献

- [1] 荣月芳, 姜琴, 徐晓莉, 等. “快乐成长之家”对矮小症儿童激素替代治疗依从性的影响[J]. 交通医学, 2019, 33(2): 198-200.
- [2] 李晓静, 罗飞宏, 裴舟, 等. 1496 例矮小症病因分析及基于 IGF-1 水平生长激素缺乏症诊断预测模型的建立[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(12): 1110-1115.
- [3] 黎海芪. 生长发育是儿科学的基石[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(3): 185-187.
- [4] 刘朔. NPR2 基因与矮小症关系的研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2020, 26(1): 86-90.
- [5] 余小霞. 矮小症患儿的病例分析及病因探讨[J]. 当代医学, 2020, 26(25): 90-92.
- [6] 倪佳, 辛颖. 儿童特发性矮小的诊治进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(3): 199-202.
- [7] 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.
- [8] 王春燕, 李乐. 6-10 岁儿童维生素 D 营养状况调查与现状分析[J]. 黑龙江中医药, 2020, 49(3): 182-183.
- [9] 梁小虹, 谭迪, 简杨湄. 特发性矮小症患儿血清 25(OH)D、IGF-1 水平与体质量的相关性[J]. 海南医学, 2020, 31(7): 841-844.
- [10] 刘捷, 李卫芹. 天津市婴幼儿维生素 D 水平及维生素 D 补充剂应用现状调查[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(19): 1471-1474.
- [11] 刘玉, 张培, 任立群. 探究早期维生素 D 补充对儿童生长发育及肠道菌群的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(19): 1471-1474.
- [12] 黄洁兴. 微量元素在儿童生长发育中的作用[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(23): 219-220.
- [13] Otsubo, Y., Hashimoto, K., Kanbe, T., et al. (2017) Association of Cord Blood Chemokines and Other Biomarkers with Neonatal Complications Following Intrauterine Inflammation. *PLoS ONE*, 12, e0175082. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175082>
- [14] 魏淑丽, 姚跃英, 黄雪玲. 微量元素在低出生体质量儿生长发育过程中的状况研究[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(5): 589-591.
- [15] Lakhallittleton, S. (2019) Cardiomyocyte Hcpidin: From Intracellular Iron Homeostasis to Physiological Function. *Vitamins and Hormones*, 110, 189-200. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2019.01.009>
- [16] 李明瑛. 微量元素对儿童生长发育的影响[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(11): 260-261.
- [17] Yin, Y., Li, Q., Sun, B., et al. (2015) Pilot Study of the Association of Anemia with the Levels of Zinc, Copper, Iron, Calcium, and Magnesium of Children Aged 6 Months to 3 Years in Beijing, China. *Biological Trace Element Research*, 168, 15-20. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0337-0>
- [18] 郑雨芝, 曹璐佳, 刘玉燕, 张静雯, 施凤兰, 满意, 闫婧, 黄国伟. 天津市 4618 例 0-3 岁婴幼儿微量和常量元素检测结果分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(1): 88-90.
- [19] 徐文英, 王军, 武荣. 小胎龄早产儿宫外生长发育迟缓的临床分析[J]. 中国医药导报, 2014, 11(15): 39-42.
- [20] Wilson, R.L., Biancomiotto, T., Leemaqz, S., et al. (2018) Early Pregnancy Maternal Trace Mineral Status and the

- Association with Adverse Pregnancy Outcome in a Cohort of Australian Women. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **46**, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.11.016>
- [21] 陈华琼. 矮身材儿童血清锌、铁、铜、钙、镁含量分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2006, 14(3): 290-292.
- [22] 李彦晓, 徐灵敏, 宋宗先, 孙文鑫. 矮小症患者血清游离脂肪酸异常增高的临床意义[J]. 中国医刊, 2020, 55(8): 867-869.
- [23] 张莹, 陈瑞敏, 杨晓红, 袁欣, 林祥. 重组人生长激素联合来曲唑治疗男性青春期矮小临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(9): 775-779.
- [24] 于佳雪, 徐亚伟, 肖丹, 等. 游离脂肪酸与心血管疾病[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(10): 1979-1982.
- [25] Xu, R., Wang, Q., Yan, M., et al. (2002) Orexin-A Augments Voltage-Gated Ca^{2+} Currents and Synergistically Increases Growth Hormone (GH) Secretion with GH-Releasing Hormone in Primary Cultured Ovine Somatotropes. *Endocrinology*, **143**, 4609-4619. <https://doi.org/10.1210/en.2002-220506>
- [26] Galescu, O.A., Crocker, M.K., Altschul, A.M., et al. (2018) A Pilot Study of the Effects of Niacin Administration on Free Fatty Acid and Growth Hormone Concentrations in Children with Obesity. *Pediatric Obesity*, **13**, 30-37. <https://doi.org/10.1111/jipo.12184>
- [27] 杨旭, 刘勇毅, 阙隆盛. 儿童矮小症的治疗进展[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(8): 1197-1198.
- [28] 许乔雯, 叶进. 特发性矮小症中西医治疗进展[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(6): 569-571.
- [29] 苏喆, 杜敏联. 对特发性身材矮小儿童诊断和治疗的共识声明生长激素研究学会、Lawson wilkins 儿科内分泌学会及欧洲儿科内分泌学会专题研讨会纪要[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(1): 100-102.
- [30] 刘建平, 黄路圣, 叶林华. 胰岛素样生长因子-1 水平监测在重组人生长激素治疗特发性矮小症中的临床意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3568-3571.
- [31] 齐鸿涛, 赵辉. 依据类胰岛素生长因子水平调整重组人生长激素治疗特发性矮小的有效性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(14): 2054-2057.
- [32] 吴迪, 冯国双, 巩纯秀, 等. 生长激素治疗特发性矮小儿童随访至接近成年终身高的治疗效果分析[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(1): 92-97.
- [33] Savendahl, L., Blankenstein, O., Oliver, I., et al. (2012) Gender Influences Short-Term Growth Hormone Treatment Response in Children. *Hormone Research in Paediatrics*, **77**, 188-194. <https://doi.org/10.1159/000337570>
- [34] Ross, J.L., Lee, P.A., Gut, R., et al. (2015) Attaining Genetic Height Potential: Analysis of Height Outcomes from the ANSWER Program in Children Treated with Growth Hormone over 5 Years. *Growth Hormone & IGF Research*, **25**, 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2015.08.006>
- [35] 常波, 苏芊. 矮身材的治疗进展[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 7(3): 207-212.
- [36] 朱灵芝, 茹锦岩, 俞慧君, 等. 儿童生长贴联合重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效[J]. 中国现代医生, 2019, 57(10): 65-67, 71.
- [37] 陆新杰, 朱俊. 重组人生长激素治疗特发性矮小症的临床观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(25): 26-27.
- [38] 朱顺叶, 陈红珊, 等. 蛋白同化类固醇激素对 GnRH α 治疗后中枢性早熟患儿生长的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(1): 51-53.
- [39] Mul, D., Oostdijk, W., Otten, B.J., et al. (2000) Final Height after Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Treatment for Central Precocious Puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, **13**, 765-772. <https://doi.org/10.1515/JPEM.2000.13.S1.765>
- [40] Alessandra, V., Simona, P., Marta, V., et al. (2006) Final Height in Girls with Central Idiopathic Precocious Puberty Treated with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog and Oxandrolone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **91**, 1284-1287. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1693>
- [41] 宋靖荣, 董焱. AI 联合 rhGH 对男性特发性矮小症患者生长速率、骨密度及骨代谢的影响[J]. 医学综述, 2020, 26(24): 4952-4956.
- [42] 王春林, 梁黎. 第三代非甾体类芳香化酶抑制剂在儿科内分泌临床应用中的再认识[J]. 浙江大学学报(医学版), 2019, 39(5): 298-301.
- [43] Chernausk, S.D., Backeljauw, P.F., Frane, J., et al. (2007) Long-Term Treatment with Recombinant Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) in Children with Severe IGF-1 Deficiency Due to Growth Hormone Insensitivity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **92**, 902-910. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1610>
- [44] 刘芳, 陈俐君, 晏世玲. 重组人生长激素治疗青春期早期特发性矮小症对骨代谢的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2019, 25(6): 26-29.

-
- [45] 马亚伟. 研究分析矮小症患儿的发病原因及诊治措施[J]. 中国保健营养, 2020, 30(27): 144-145.
- [46] 徐桂林. 赖氨酸联合维生素 E 治疗矮小症患儿的临床疗效[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2020, 7(5): 179.
- [47] Gardner, M., Boshart, M.L., Yeguez, C.E., *et al.* (2016) Coming Up Short: Risks of Bias in Assessing Psychological Outcomes in Growth Hormone Therapy for Short Stature. *The Journal of Clinical Endocrinology*, **101**, 23-30.
<https://doi.org/10.1210/jc.2015-3256>
- [48] 陈凌华, 赵慧, 张素珍, 等. 矮小症儿童主观生活质量和社会适应能力的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2016, 24(12): 1271-1273.