

蛋白等其他标志物的交互作用。因此,结论尚需进一步研究证实。

参考文献:

[1] 潘知焕. 复方甘草酸苷联合西咪替丁治疗小儿过敏性紫癜疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2015, 21(2): 18-21.

[2] 徐铁华. 丹芍汤佐治小儿过敏性紫癜肾炎疗效观察[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(10): 21-23.

[3] 韦琪, 孔宙, 黄育强. 血清胱抑素 C 与血清肌酐在急性肾损伤早期诊断及预后评估价值的临床研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(11): 1530-1532.

[4] 冯雪芳, 周蓉, 徐雅红, 等. 两种血液净化方式治疗急性炎症反应综合征合并急性肾损伤[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(7): 423-426.

[5] 吴琼, 李丽娟, 刘国梁, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值联合降钙素原检测在血流感染诊断中的价值[J]. 检验医学, 2016, 31(10): 898-901.

[6] 余贤恩. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对急性胰腺炎严重性的预测价值[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2012, 21(6): 574-577.

[7] 范亚平, 俞燕. 急性肾损伤生物学标志物的研究进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 24(7): 517-521.

[8] 杨莉. 急性肾损伤[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(5): 476-480.

[9] 于水江, 蔡永良, 左志昌. 过敏性紫癜患者合并肾损害的危险因素及预后分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(22): 1849-1851.

[10] 叶飘, 谭宁, 陈纪言, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与急性心肌梗死患者行急诊经皮冠状动脉介入治疗术后对比剂肾病发生的相关性[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(2): 84-88.

[11] 刘彤梅, 王政, 车琳, 等. 中性粒细胞和淋巴细胞的比值与冠状动脉血管成像对比剂肾病的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2015, 35(11): 1017-1021.

[12] 范俊英, 王彩丽, 刘丽萍, 等. 62 例紫癜性肾炎临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(1): 46.

[13] 刘霞, 黄岩杰, 张龙真, 等. 炎症和高凝对过敏性紫癜患儿肾脏损伤的影响[C]. 第二十次全国儿科中西医结合学术会议, 2016.

[14] 沈梦娇, 戴霞华, 王佳佩, 等. 尿单核细胞趋化蛋白-1 水平在过敏性紫癜肾损害患儿中的意义[J]. 临床荟萃, 2017, 32(5): 409-412.

[15] 张国娟, 黄雯, 陈燊. 中性粒细胞淋巴细胞比值在评价慢性肾脏病患者炎症状态中的作用[J]. 中国血液净化, 2015, 14(8): 482-485.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2018-09-25 修回日期:2018-11-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.06.003

· 论著 ·

生长激素治疗儿童特发性矮小症疗效分析

陈倩, 杨亭, 张萱, 程茜 (重庆医科大学附属儿童医院, 儿童营养与健康重庆市重点实验室, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要]目的:探讨生长激素治疗儿童特发性矮小症(ISS)对成年终身高的改善情况。方法:回顾性分析已确诊为ISS并使用生长激素治疗,且目前已达到成年终身高的86例患儿,其中男50例,女36例。根据用药时间分为长疗程组(≥1年)65例和短疗程组(<1年)21例。观察患儿身高标准差积分(HSDS)、基线身高标准差积分(BHSDS)、遗传靶身高(TH)、遗传靶身高标准差积分(THSDS)、接近成年终身高(NAH)、接近成年终身高标准差积分(NAHSDS)等指标。结果:长疗程组患儿NAHSDS大于短疗程组($P<0.05$);长疗程组患儿NAHSDS大于THSDS($P<0.05$);短疗程组患儿NAHSDS小于THSDS($P<0.05$);75.6%(65/86)的患儿最终身高达到正常身高,其中长疗程组中95.2%患儿最终身高达到正常身高。结论:使用生长激素治疗ISS患儿,长疗程(≥1年)较适宜。

[关键词]生长激素;特发性矮小症;接近成年终身高

[中图分类号]R725.8

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2019)06-0006-04

Growth Hormone on Children with Idiopathic Short Stature

Chen Qian, Yang Ting, Zhang Xuan, Cheng Qian (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing Key Laboratory of Child Nutrition and Health, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

基金项目:重庆市卫生局科研计划面上项目,编号2013-2-054。

作者简介:陈倩(1986.07-),女,硕士,住院医师,主要从事儿童保健研究,E-mail:170248513@qq.com。

通讯作者:程茜(1962.07-),女,硕士,教授,主要从事儿童保健、儿童营养消化与肠道发育疾病研究,E-mail:13667683075@126.com。

[Abstract] Objective: To probe into the improvement of growth hormone on near-adult height of children with idiopathic short stature (ISS). **Methods:** Retrospective analysis was performed on 86 children diagnosed with ISS and treated with growth hormone, who had reached the near-adult height, including 50 males and 36 females. According to the duration of medication, there were 65 patients in the long course group (≥ 1 year) and 21 patients in the short course group (< 1 year). Height standard deviation scores (HSDS), baseline height standard deviation scores (BHSDS), genetic target height (TH), genetic target height standard deviation scores (THSDS), near-adult height (NAH), near-adult height standard deviation scores (NAHSDS) and other indicators of two groups were observed. **Results:** NAHSDS of the long course group was greater than that of the short course group ($P < 0.05$). NAHSDS was greater than THSDS in the long course group ($P < 0.05$). NAHSDS of short course group was less than THSDS ($P < 0.05$). A total of 75.6% (65/86) of the children eventually reached the normal height, and 95.2% of the children in the long treatment group eventually reached the normal height. **Conclusion:** To set the course of treatment ≥ 1 year in children with ISS with growth hormone therapy is suitable. **[Keywords]** growth hormone; idiopathic short stature; near-adult height

特发性矮小症 (idiopathic short stature, ISS) 属于生长激素 (growth hormone, GH) 分泌正常, 但生长受损和生长速度迟缓的异质性群体^[1]。根据定义, 如果一个人的身高低于同年龄同性别人群 2 个标准差以上, 同时排除了内分泌、营养或染色体异常, 即可定义为 ISS, 患病率约为 23%^[2-3], 其中包括了体质性青春期延迟和家族性矮小。2003 年, 美国食品和药品监督管理局 (FDA) 认可生长激素用于治疗身高低于同年龄同性别人群 2.25 个标准差, 同时没有潜在疾病或生长激素缺乏的 ISS 患儿。FDA 也发表声明称这些儿童的最终身高不可能达到正常范围 (男性 160 cm, 女性 150 cm)^[4]。

目前多数研究认为生长激素分泌正常的儿童可以通过生长激素的治疗获益^[5-7], 部分研究表明接受治疗儿童成年身高更高^[8-10], 而另一些研究没有发现生长激素的治疗对成年终身高有影响^[11-13]。但在这些患者中, 由于缺乏最终身高随访的结果, 结合成本效益后, 使生长激素治疗 ISS 存有争议。迄今为止, 国际上仅有 3~4 个生长激素治疗 ISS 的随机试验随访至 ISS 患儿的成年终身高^[14]。本研究的目的是通过分析应用生长激素治疗 ISS 对最终身高的影响, 了解非生长激素缺乏的身材矮小儿童是否可从 GH 治疗中获益。

1 资料和方法

1.1 研究对象

调取重庆医科大学附属儿童医院儿童保健科临床数据库 1996 年 1 月至 2003 年 11 月出生的 ISS 患儿 86 例, 根据生长激素使用时间分为长疗程组 (≥ 1 年) 65 例和短疗程组 (< 1 年) 21 例。探讨不同疗程的生长激素治疗对成年终身高的影响, 分析与接近成年终身高相关的影响因素及 ISS 患儿接近成年终身高与遗传靶身高之间的关系。治疗期间生长激素剂量为 0.1~0.2 IU/(kg·d), 每日 1 次, 皮下注射。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准: 确诊为 ISS 的患儿, 曾使用生长激素治疗, 目前已停药, 并且已达到接近成年终身高。接近成年终身高定义: 年龄 > 15 岁, 生长速度每年 < 1 cm, 已停止使用生长激素治疗^[15]。

排除标准: 随访时未达到接近成年终身高; 患有慢性性疾病; 患有已知的遗传综合征, 曾经接受过雌激素或雄激素治疗或者目前正在接受可能影响生长的其他药物治疗, 包括哌甲酯或类似的兴奋剂。

1.3 观察指标

身高标准差积分 (height standard deviation scores, HSDS) 计算参照《中国 0~18 岁儿童青少年身高、体重标准差单位数值表》。HSDS = (实际身高 - 同年龄同性别人群标准平均身高) \div 同年龄同性别人群身高的标准差。遗传靶身高 (cm) 男性为 (父亲身高 + 母亲身高 + 13) \div 2, 女性为 (父亲身高 + 母亲身高 - 13) \div 2^[16]。

采集人口学基线特征数据, 包括性别、出生日期、用药时年龄、用药时骨龄、用药时身高、接近成年终身高、父亲身高、母亲身高、用药剂量等, 还包括基线身高标准差积分 (baseline height standard deviation scores, BHSDS)、遗传靶身高 (target height, TH)、遗传靶身高标准差积分 (target height standard deviation scores, THSDS)、接近成年终身高 (near-adult height, NAH)、接近成年终身高标准差积分 (near-adult height standard deviation scores, NAHSDS)。 $\Delta B = BHSDS - THSDS$ 。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 19.0 软件。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两比较采用 *t* 检验, 多因素分析采用线性回归, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿临床特征

86 例 ISS 患儿中男 50 例, 女 36 例。短疗程组 65 例, 其中男 35 例, 女 30 例; 长疗程组 21 例, 其中男 15 例, 女 6 例。用药初始年龄男 (11.69 \pm 1.71) 岁, 女 (11.74 \pm 1.78) 岁, 骨龄男 (11.89 \pm 1.94) 岁, 女 (11.82 \pm 2.18) 岁。随访时间 6 个月~10 年, 随访结束时年龄男 (17.25 \pm 1.72) 岁, 女 (16.86 \pm 1.64) 岁。不同疗程组别开始治疗年龄、TH 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 不同性别患儿 BHSDS 均小于 NAHSDS, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患儿临床特征

项目	总体情况	男		女	
		短疗程组	长疗程组	短疗程组	长疗程组
年龄/岁	11.71±1.73	11.69±1.71	11.74±1.78	11.77±1.79	11.52±1.56
骨龄/岁	11.86±2.03	11.89±1.94	11.82±2.18	11.46±2.05	13.10±1.43
治疗初期					
BHSDS	-2.52±0.84	-2.53±0.92	-2.51±0.72	-2.67±0.67	-2.06±1.13
TH/cm	159.00±7.50	164.57±3.27	151.22±3.86	158.41±7.49	160.75±7.43
THSDS	-1.37±0.66	-1.16±0.54	-1.65±0.71	-1.39±0.66	-1.28±0.67
随访结束					
随访时间/年	5.38±1.86	5.56±1.76	5.14±2.00	5.37±1.78	5.43±2.14
目前年龄/岁	17.09±1.69	17.25±1.72	16.86±1.64	17.14±1.69	16.95±1.72

2.2 不同疗程 THSDS、NAH、NAHSDS 比较

长疗程组患儿的 NAHSDS 大于短疗程组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 短疗程组患儿 NAHSDS 小于

THSDS, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 长疗程组患儿 NAHSDS 大于 THSDS, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。长疗程男性 NAHSDS 大于短疗程 ($P < 0.05$), 长疗程女性 NAHSDS 与短疗程比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 不同疗程 THSDS、NAH、NAHSDS 比较

指标	短疗程组	长疗程组	<i>t</i>	<i>P</i>
THSDS	-1.39±0.66	-1.28±0.67	-0.66	>0.05
NAH/cm	156.34±7.92	163.45±7.77	3.60	<0.05
NAHSDS	-1.71±1.02	-0.84±0.76	3.59	<0.05
ΔB	-0.32±1.10	0.45±0.86	-2.93	<0.05

表 3 不同性别及疗程 TH、NAH 比较

项目	短疗程组		长疗程组		<i>t</i> _男	<i>P</i> _男	<i>t</i> _女	<i>P</i> _女
	男性	女性	男性	女性				
例数	35	30	15	6				
TH/cm	164.50±3.30	151.32±3.75	164.75±3.34	150.75±4.70	-0.25	>0.05	0.32	>0.05
THSDS	-1.18±0.55	-1.63±0.70	-1.10±0.53	-1.73±0.81	-0.49	>0.05	0.31	>0.05
NAH/cm	160.25±7.92	151.77±4.99	167.50±4.76	153.33±2.50	-3.29	<0.05	-0.74	>0.05
NAHSDS	-1.85±1.12	-1.55±0.90	-0.67±0.80	-1.26±0.49	-3.71	<0.05	-0.75	>0.05

2.3 NAHSDS > -2SD 人群分析

65 例 (75.6%) ISS 患儿 NAHSDS > -2SD, 即达到正常身高。其中男性占 74.0% (37/50), NAHSDS (-0.98 ± 0.75) 与 THSDS (-1.15 ± 0.56) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 女性占 77.8% (28/36), NAHSDS (-1.16 ± 0.57) 大于 THSDS (-1.52 ± 0.62), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

长疗程 ISS 治疗者中, 14 例 (93.3%, 14/15) 男性患儿 NAHSDS > -2SD, 其 NAHSDS > THSDS ($P < 0.05$)。6 例 (100%) 女性患儿 NAHSDS > -2SD, 其 NAHSDS > THSDS ($P > 0.05$)。短疗程组不同性别 NAHSDS 与 THSDS 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 4 接近成年终身高 > -2SD 人群分析

项目	男		女	
	长疗程组	短疗程组	长疗程组	短疗程组
例数	14	23	6	22
NAHSDS	-0.56±0.72	-1.24±0.65	-1.26±0.49	-1.13±0.60
THSDS	-1.08±0.54	-1.19±0.59	-1.73±0.81	-1.47±0.57
<i>t</i>	2.14	-0.26	1.22	1.91
<i>P</i>	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 NAHSDS 与 THSDS 差值的影响因素

采用多重线性回归, 以 NAHSDS 与 THSDS 的差值, 即 ΔB 为因变量, 分析用药初始年龄、BHSDS、用药初始骨龄、疗程对 ΔB 的影响, 结果显示用药初始年龄、BHSDS、用药初始骨龄、疗程均对 ΔB 均有显著性影响。BHSDS 参数估计值为 0.73, BHSDS 每增加 1, ΔB 增加 0.73; 骨龄参数估计值为 -0.23, 骨龄每增加 1, ΔB 减少 0.23; 疗程参数估计值为 0.04, 疗程每增加 1, ΔB 增加 0.04。采用 *t* 检验比较不同性别对 ΔB 的影响, 结果提

示男性的 ΔB 为 -0.33 ± 1.18, 女性的 ΔB 为 0.15 ± 0.91, 即女性的成年终身高大于遗传靶身高, 不同性别间 ΔB 的变化差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 NAHSDS 与 THSDS 差值的影响因素分析

影响因素	<i>B</i>	标准误差	<i>t</i>	<i>P</i>
用药初始年龄	0.34	0.09	3.67	<0.01
BHSDS	0.73	0.12	5.94	<0.01
初始骨龄	-0.23	0.09	-2.68	<0.01
疗程	0.04	0.01	2.64	<0.01

3 讨论

近年来, 生长激素 (GH) 治疗特发性矮小症 (ISS) 患儿疗效的研究结果差异较大, 部分研究表明接受治疗儿童成年身高更高^[5-7], 而另一些研究则没有发现生长激素治疗对成年终身高有影响^[8-10]。国内仅有一项回顾性研究分析生长激素治疗 ISS 患儿, 并随访至接近成年终身高^[16], 结果提示生长激素治疗 ISS 患儿效果不劣于遗传身高, 但经过 GH 治疗的 ISS 患儿身高优势并不明显。

本研究中患儿的总体治疗时间偏短, 内分泌协会建议治疗时间 > 1 年^[15], 但是治疗时间能达到 1 年的患儿极少, 仅占 24.42% (21/86 例), 其中男性占 71.43% (15/21 例), 女性患儿坚持治疗比例更低。既往多篇文献^[17-18]报道, 女性患儿治疗效果优于男性, 文献认为这是开始治疗的年龄不同导致的^[17], 但本研究中男女开始治疗年龄差异无统计学意义, 女性患儿 NAHSDS 大于 THSDS, 其差值比男性患儿更大, 考虑因长疗程女性患儿人数过少, 导致差异无统计学意义。

长疗程组 NAHSDS 显著大于短疗程组, 同时显著大于 THSDS, 提示生长激素治疗 ISS 患儿有效, 且其疗效和疗程密切相关, 长期足量使用生长激素治疗的 ISS 患儿,

不但能有效提高患儿的终身高,还可能帮助患儿超遗传身高增长。但该结果在女性患儿中无统计学意义,仍考虑与女性样本量过少有关,需要更大样本量研究予以证实。

在疗程<1 年的 36 例女性患儿中,因经济原因停止治疗,10 例因效果不好或提前达到终身高,提示经济因素并非 GH 治疗依从性差的首要因素,家长中止治疗更多是对治疗效果有所担心。虽然男女开始治疗年龄差异无统计学意义,但因女性患儿发育时间较早,而本研究中所有患儿开始治疗时间均偏晚,导致完成规定疗程的女性患儿偏少,可能导致了最终女性患儿数据无统计学意义。长疗程患儿最终能达到正常身高、非矮小身高的比率为 95.2% (20/21),提示给予长疗程生长激素治疗 ISS 患儿,对其达到正常身高有重要意义,这与 FDA 发表的声明不同,但与吴迪等^[16]的研究结果相同。

本研究证实,经过 GH 治疗后的 ISS 患儿 NAHSDS 均大于 BHSDS,但需要足够的疗程才能使成年终身高正常,并且有希望超过遗传靶身高,与已有的报道^[3]相符合。如果疗程不足,即使用 GH 治疗,也不能保证身高达到正常范围内^[4]。因此,我们建议,医师在建议使用 GH 治疗 ISS 时,应与家长充分沟通 GH 疗程与疗效的关系,强调长疗程治疗的重要性。生长激素研究协会(The Growth Hormone Research Society, GRS)、Lawson Wilkins 儿科内分泌学会(现为儿科内分泌学会)和欧洲儿科内分泌学会的联合共识声明指出,儿童越矮,越应考虑给予生长激素治疗,但是对于不在意自己矮小的儿童,一般不建议给予治疗^[2]。

本研究结果显示,经过生长激素治疗的 ISS 患儿,女性、长疗程、治疗初始身高较高、治疗初始骨龄偏小均是改善 ISS 患儿成年身高的有利因素。本研究中长疗程患儿的成年终身高基本都能达到正常身高范围,说明 ISS 患儿通过 GH 治疗可有效改善成年终身高,并使其达到正常身高。但本研究长疗程女性患儿例数较少,且治疗年龄偏大,因此需要进一步收集女性患儿及小年龄段患儿的治疗数据进行分析研究。另外回顾性研究受到选择治疗的研究样本自然特性的影响,因此仍然需要相关的随机对照研究来进一步证实。

参考文献:

[1] LEE M M. Clinical practice. Idiopathic short stature [J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2576-2582.
 [2] COHEN P, ROGOL A D, DEAL C L, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210-4217.
 [3] SCHENA L, MEAZZA C, PAGANI S, et al. Efficacy of long-term growth hormone therapy in short non-growth hormone-deficient children [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30

(2): 197-201.
 [4] TOPOR L S, FELDMAN H A, BAUCHNER H, et al. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature [J]. Pediatrics, 2010, 126(5): 938-944.
 [5] 应艳琴, 罗小平. 生长激素在儿科临床的应用——现状与循证[J]. 临床儿科杂志, 2005(8): 5-9.
 [6] 张雪霜, 熊丰, 朱岷, 等. 重组人生长激素治疗不同病因矮小症患儿效果观察[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(16): 1889-1894.
 [7] 陈立黎, 朱高慧, 熊丰, 等. 重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症远期疗效分析[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(6): 13-16.
 [8] MCCAUGHEY E S, MULLIGAN J, VOSS L D, et al. Randomised trial of growth hormone in short normal girls [J]. Lancet, 1998, 351(9107): 940-944.
 [9] LESCHEKE W, ROSE S R, YANOVSKI J A, et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(7): 3140-3148.
 [10] ALBERTSSON-WIKLAND K, ARONSON A S, GUSTAFSSON J, et al. Dose-dependent effect of growth hormone on final height in children with short stature without growth hormone deficiency [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4342-4350.
 [11] WIT J M, BOERSMA B, DE MUNCK KEIZER-SCHRAMA S M, et al. Long-term results of growth hormone therapy in children with short stature, subnormal growth rate and normal growth hormone response to secretagogues [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1995, 42(4): 365-372.
 [12] TRAVAGLINO P, BUZI F, MEAZZA C, et al. Response to long-term growth hormone therapy in short children with reduced GH bioactivity [J]. Horm Res, 2006, 66(4): 189-194.
 [13] COUTANT R, ROULEAU S, DESPERT F, et al. Growth and adult height in GH-treated children with nonacquired GH deficiency and idiopathic short stature: The influence of pituitary magnetic resonance imaging findings [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(10): 4649-4654.
 [14] SOTOS J F, TOKAR N J. Growth hormone significantly increases the adult height of children with idiopathic short stature: Comparison of subgroups and benefit [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2014, 2014(1): 15.
 [15] 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华医学信息导报, 2008, 23(24): 20-21.
 [16] 吴迪, 冯国双, 巩纯秀. 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(1): 92-97.
 [17] ROSS J L, LEE P A, GUT R, et al. Attaining genetic height potential: Analysis of height outcomes from the ANSWER Program in children treated with growth hormone over 5 years [J]. Growth Horm IGF Res, 2015, 25(6): 286-293.
 [18] COHEN P, BRIGHT G M, ROGOL A D, et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: Implications for efficacy and safety [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(1): 90-98

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2019-03-15 修回日期:2019-03-22)