

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.23.036

## 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿骨代谢、甲状腺功能 and 血清 Ghrelin、IGF-1 水平的影响\*

肖青凤<sup>1</sup> 吴 琰<sup>2</sup> 史晓宁<sup>1</sup> 钟 贞<sup>1</sup> 苏志谦<sup>1</sup>

(1 湖南中医药大学高等专科学校附属第一医院 / 湖南省直中医医院儿科 湖南 株洲 412000;

2 湖北省妇幼保健院急诊儿科 湖北 武汉 430070)

**摘要 目的:**探讨不同剂量重组人生长激素(rHGH)治疗对特发性矮小症(ISS)患儿骨代谢、甲状腺功能 and 血清食欲刺激素(Ghrelin)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平的影响。**方法:**选取2017年3月~2020年2月期间来我院接受治疗的ISS患儿60例,根据随机数字表法分为低剂量组(给予剂量0.10 U/kg·d进行治疗)和高剂量组(给予剂量0.20 U/kg·d进行治疗),各为30例。比较两组患儿生长发育情况[身高、体重、生长速度(GV)、身高标准积分(Ht SDS)],骨代谢[骨碱性磷酸酶(BAP)、I型前胶原氨基端前肽(PINP)、I型胶原交联羧基末端肽( $\beta$ -CTX)],甲状腺功能[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸( $FT_3$ )、游离甲状腺素( $FT_4$ )]和血清 Ghrelin、IGF-1 水平。观察不良反应发生情况。**结果:**治疗1年后,高剂量组身高、体重、GV、Ht SDS 高于低剂量组( $P<0.05$ )。高剂量组治疗1年后 BAP、PINP 高于低剂量组, $\beta$ -CTX 低于低剂量组( $P<0.05$ )。两组患儿治疗1年后 TSH、 $FT_3$ 、 $FT_4$  组内对比无统计学差异( $P>0.05$ )。高剂量组 Ghrelin 低于低剂量组,IGF-1 水平高于低剂量组( $P<0.05$ )。两组总的不良反应发生率组间对比无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论:**相对于0.10 U/kg·d剂量的rHGH,0.20 U/kg·d剂量的rHGH可更好的促进ISS患儿生长发育,调节骨代谢和血清 Ghrelin、IGF-1 水平,且对人体甲状腺功能无影响。

**关键词:**重组人生长激素;特发性矮小症;骨代谢;甲状腺功能;Ghrelin;IGF-1

中图分类号:Q593;R72 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)23-4569-04

## Effects of Different Doses of Recombinant Human Growth Hormone on Bone Metabolism, Thyroid Function and Serum Levels of Ghrelin and IGF-1 in Children with Idiopathic Short Stature\*

XIAO Qing-feng<sup>1</sup>, WU Yan<sup>2</sup>, SHI Xiao-ning<sup>1</sup>, ZHONG Zhen<sup>1</sup>, SU Zhi-qian<sup>1</sup>

(1 Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine/Hunan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan, 412000, China; 2 Department of Emergency Pediatrics,

Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan, Hubei, 430070, China)

**ABSTRACT Objective:** To investigate the effects of different doses of recombinant human growth hormone (rhGH) on bone metabolism, thyroid function and the levels of serum appetite stimulating hormone (Ghrelin) and insulin like growth factor-1 (IGF-1) in children with idiopathic short stature (ISS). **Methods:** 60 children with ISS who were treated in our hospital from March 2017 to February 2020 were selected, and according to random number table, they were divided into low-dose group (given 0.10 U/kg·d dose for treatment) and high-dose group (given 0.20 U/kg·d dose for treatment), 30 cases in each group. The growth and development [height, body weight, growth rate (GV), height standard score (Ht SDS)], bone metabolism [bone alkaline phosphatase (BAP), amino terminal propeptide of procollagen type I (PINP) and cross linked carboxyl terminal peptide of collagen type I ( $\beta$ -CTX)], thyroid function [thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine ( $FT_3$ ), free thyroxine ( $FT_4$ )] and serum Ghrelin, IGF-1 levels were compared between the two groups. Adverse reactions were observed. **Results:** 1 year after treatment, the height, body weight, GV and Ht SDS in high-dose group were higher than those in low-dose group ( $P<0.05$ ). 1 year after treatment, BAP and PINP in high-dose group were higher than those in low-dose group, and  $\beta$ -CTX was lower than that in low-dose group ( $P<0.05$ ). There were no significant differences in TSH,  $FT_3$  and  $FT_4$  between the two groups at 1 year after treatment ( $P>0.05$ ). Ghrelin in high-dose group was lower than that in low-dose group, and the level of IGF-1 was higher than that in low-dose group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Compared with the 0.10 U/kg·d dose of rHGH, the 0.20 U/kg·d dose of rHGH can better promote the growth and development of children with ISS, regulate bone metabolism, serum Ghrelin and IGF-1 levels, and which has no effect on human thyroid function.

**Key words:** Recombinant human growth hormone; Idiopathic short stature; Bone metabolism; Thyroid function; Ghrelin; IGF-1

\* 基金项目:湖南省中医药管理局一般项目(201668)

作者简介:肖青凤(1985-),女,本科,主治医师,研究方向:矮小症,E-mail:c165292104@163.com

(收稿日期:2021-04-06 接受日期:2021-04-28)

Chinese Library Classification(CLC): Q593; R72 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)23-4569-04

## 前言

特发性矮小症(Idiopathic short stature, ISS)是指生长激素水平正常,不伴有潜在病理状态的身材矮小类疾病<sup>[1]</sup>。目前,我国ISS的发病率约为3%,且有逐年递增趋势<sup>[2]</sup>。目前有关ISS的发病机制不明确,多数学者认为其发病原因是与患儿对生长激素不敏感有关<sup>[3,4]</sup>。重组人生长激素(Recombinant human growth hormone, rHGH)具有调节内分泌、促进骨骼肌肉生长发育的作用<sup>[5]</sup>,以往的研究证实其适合那些由于缺乏生长激素而生长缓慢的人<sup>[6]</sup>。现临床发现<sup>[7,8]</sup>,选用不同剂量的rHGH治疗,可获得不同的治疗效果,现临床有关rHGH的具体剂量一直未能统一,故本次研究通过分析不同剂量rHGH治疗对特发性矮小症患儿的影响,旨在为临床推广治疗提供参考,总结如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入我院于2017年3月~2020年2月间接收的60例ISS患儿,我院伦理委员会已批准本研究。其中男患儿33例,女患儿27例,年龄6~12岁,平均(9.40±0.86)岁;身高108~143cm,平均(125.96±6.91)cm。根据随机数字表法分为低剂量组(30例)和高剂量组(30例)。高剂量组女患儿14例,男患儿16例,年龄范围7~12岁,平均(9.42±0.73)岁;身高范围110~143cm,平均(126.23±7.03)cm。低剂量组中女患儿13例,男患儿17例,年龄范围6~12岁,平均(9.38±0.67)岁;身高范围108~141cm,平均(125.68±6.92)cm。两组一般资料对比无差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 纳入排除标准

纳入标准:(1)ISS诊断依据参考《诸福棠实用儿科学》<sup>[9]</sup>;(2)出生时身高、体重正常,生长激素分泌正常;(3)年龄6~12岁;(4)生长激素激发试验的峰值 $>10\mu\text{g/L}$ ;(5)甲状腺功能、肝肾功能、染色体检查等均正常;(6)患儿家属知情本次研究内容,且签署了治疗同意书。排除标准:(1)合并慢性器质性疾病;(2)骨骼发育异常,日常摄食不规律;(3)伴有内分泌代谢性疾病;(4)合并精神疾患、认知障碍;(5)存在染色体异常、先天性畸形、宫内发育迟缓等疾病者。

### 1.3 治疗方法

两组患儿入院后,对其监护人进行疾病知识普及,嘱咐其加强患儿蛋白质、钙及维生素的摄入,帮助患儿维持充足的睡

眠。两组患儿均予以注射用rHGH(长春金赛药业股份有限公司,国药准字S20050025,规格:30IU/10mg/3mL/瓶)治疗,注射部位选取大腿外侧或者脐周,睡前0.5h皮下注射,低剂量组、高剂量组的剂量分别为0.10U/kg·d、0.20U/kg·d。两组患儿均治疗1年。

### 1.4 观察指标

1.4.1 生长发育指标 所有患儿通过电话、复诊形式,观察其身高、体重,计算生长速度(Growth velocity, GV)、身高标准积分(Height standard points, Ht SDS),其中Ht SDS=(实测身高值-同龄儿童身高的均值)/同龄儿童身高的均值,GV=(治疗后身高-治疗前身高)/间隔时间 $\times 12$ 。

1.4.2 骨代谢、甲状腺功能、食欲刺激素(Appetite stimulating hormone, Ghrelin)、胰岛素样生长因子-1(Insulin like growth factor-1, IGF-1)指标 治疗前、治疗1年后抽取患儿清晨空腹外周静脉血10mL。采用AutoLumo A2000Plus全自动化学发光测定仪及其配套试剂盒检测血清Ghrelin、IGF-1水平。采用电化学发光法检测血清骨碱性磷酸酶(Bone alkaline phosphatase, BAP)、I型前胶原氨基端前肽(Amino terminal propeptide of procollagen type I, PINP)、I型胶原交联羧基末端肽(Cross linked carboxyl terminal peptide of collagen type I,  $\beta$ -CTX)水平,试剂盒采购自长沙金域医学检验实验室有限公司。采用化学发光免疫分析法检测促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(Free triiodothyronine, FT<sub>3</sub>)、游离甲状腺素(Free thyroxine, FT<sub>4</sub>),试剂盒采购自美国雅培公司Abbott。

1.4.3 药物安全性 记录血糖、皮肤反应、骨骼疼痛等发生情况。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS22.0软件进行统计分析,采用百分位数(%)表示计数资料,两组比较采用卡方检验;计量资料使用Shapiro-Wilk检验行正态性检验,服从正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间和组内对比采用t检验。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 两组患儿生长发育指标对比

两组患儿治疗前身高、体重、GV、Ht SDS组间对比无统计学差异( $P>0.05$ ),两组患儿治疗1年后身高、体重、GV、Ht SDS升高,高剂量组高于低剂量组( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患儿生长发育指标对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of growth and development indexes between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time points	Height(cm)	Body weight(kg)	GV(cm/years)	Ht SDS(%)
Low-dose group(n=30)	Before treatment	112.96±6.65	22.80±2.67	4.35±0.52	-2.46±0.24
	1 year after treatment	118.27±7.49 <sup>a</sup>	25.34±2.19 <sup>a</sup>	6.95±0.63 <sup>a</sup>	-1.87±0.23 <sup>a</sup>
High-dose group(n=30)	Before treatment	112.35±7.26	22.55±2.33	4.31±0.48	-2.47±0.22
	1 year after treatment	125.56±6.31 <sup>ab</sup>	28.66±2.24 <sup>ab</sup>	11.73±0.59 <sup>ab</sup>	-1.54±0.19 <sup>ab</sup>

Note: Compared with before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ . Compared with low-dose group, <sup>b</sup> $P<0.05$ .

**2.2 两组患儿骨代谢指标对比** 于低剂量组;β-CTX 降低,高剂量组低于低剂量组( $P<0.05$ ),详见表 2。  
 两组患儿治疗前 BAP、PINP、β-CTX 组间对比无差异 ( $P>0.05$ ),两组患儿治疗 1 年后 BAP、PINP 升高,高剂量组高

表 2 两组患儿骨代谢指标对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of bone metabolism indexes between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time points	BAP(U/L)	PINP( $\mu\text{g/L}$ )	β-CTX( $\mu\text{g/L}$ )
Low-dose group(n=30)	Before treatment	92.14±16.22	473.57±42.29	0.82±0.11
	1 year after treatment	128.19±18.16 <sup>a</sup>	529.96±38.21 <sup>a</sup>	0.61±0.12 <sup>a</sup>
High-dose group(n=30)	Before treatment	91.93±14.16	472.34±37.39	0.85±0.14
	1 year after treatment	174.11±15.82 <sup>ab</sup>	582.81±45.26 <sup>ab</sup>	0.43±0.09 <sup>ab</sup>

Note: Compared with before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ . Compared with low-dose group, <sup>b</sup> $P<0.05$ .

**2.3 两组患儿甲状腺功能指标对比** 于低剂量组;TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 组内对比无统计学差异( $P>0.05$ ),两组患儿治疗 1 年后 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 组间对比无统计学差异( $P>0.05$ ),详见表 3。  
 两组患儿治疗前、治疗 1 年后 TSH、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub> 组间对比无统

表 3 两组患儿甲状腺功能指标对比( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of thyroid function indexes between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

Groups	Time points	TSH( $\mu\text{IU/mL}$ )	FT <sub>3</sub> (pg/mL)	FT <sub>4</sub> (ng/dL)
Low-dose group(n=30)	Before treatment	2.42±0.23	3.82±0.25	1.28±0.11
	1 year after treatment	2.44±0.19	3.84±0.27	1.30±0.13
High-dose group(n=30)	Before treatment	2.41±0.19	3.83±0.23	1.27±0.21
	1 year after treatment	2.43±0.17	3.86±0.28	1.29±0.25

**2.4 两组患儿血清 Ghrelin、IGF-1 水平对比** 于低剂量组;IGF-1 水平升高,高剂量组高于低剂量组 ( $P<0.05$ ),详见表 4。  
 两组患儿治疗前血清 Ghrelin、IGF-1 水平组间对比无统计学差异( $P>0.05$ ),两组患儿治疗 1 年后血清 Ghrelin 降低,高剂

表 4 两组患儿血清 Ghrelin、IGF-1 水平对比( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

Table 4 Comparison of serum levels of Ghrelin and IGF-1 between the two groups( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)

Groups	Time points	Ghrelin	IGF-1
Low-dose group(n=30)	Before treatment	6.18±0.32	92.09±10.24
	1 year after treatment	5.27±0.25 <sup>a</sup>	231.58±21.28 <sup>a</sup>
High-dose group(n=30)	Before treatment	6.22±0.29	92.14±8.33
	1 year after treatment	4.09±0.31 <sup>ab</sup>	376.02±17.36 <sup>ab</sup>

Note: Compared with before treatment, <sup>a</sup> $P<0.05$ . Compared with low-dose group, <sup>b</sup> $P<0.05$ .

**2.5 两组不良反应发生率对比** 于低剂量组;IGF-1 水平升高,高剂量组高于低剂量组 ( $P<0.05$ ),详见表 4。  
 治疗期间,低剂量组无不良反应发生,高剂量组出现高血糖 2 例,暂时使用 rHGH 后,症状于 1~3 d 内消失。同时高剂量组出现 1 例骨骼疼痛情况,考虑为生长痛,补充钙质后消失。两组不良反应发生率组间对比无统计学差异( $\chi^2=3.158, P=0.076$ )。

### 3 讨论

ISS 患儿出生时多无难产或者缺氧等症状,婴儿期身体比例较为正常,且不伴有明显的器质性病变<sup>[10]</sup>,但当处于生长发育期时,骨龄检查虽与同龄和同性别的儿童相比显示为正常,但依旧存在生长速度异常缓慢,缺乏青春发育期的加速生长的情况<sup>[11,12]</sup>。生长激素主要由人垂体前叶分泌,其作用主要在于促

进蛋白质合成、促进脂肪分解、帮助人体吸收微量元素等<sup>[13]</sup>。现有的研究均认为生长激素的缺乏或者对生长激素敏感性不足是导致 ISS 发生的重要原因<sup>[14]</sup>。GH-IGF 轴作为内分泌代谢轴,可有效调控机体的生长发育,同时其还调控着 Ghrelin、IGF-1 等多种因子的生成,间接影响儿童发育<sup>[15]</sup>。营养治疗是 ISS 的基础治疗,但是效果并不显著。rHGH 具有与内源性生长激素相似的作用,从 20 世界 80 年代上市以来,在 ISS 中获得广泛的应用<sup>[16,17]</sup>。由于 ISS 病因和类型均较为复杂,且患儿存在个体差异,rHGH 的治疗效果也不尽相同,因此其临床用药剂量筛选对于改善 ISS 的临床疗效具有重要的意义。

本次研究选用 0.10 U/kg·d、0.20 U/kg·d 这两个剂量进行观察,结果显示,0.20 U/kg·d 剂量的 rHGH 可更好的促进特发性矮小症患儿生长发育。rHGH 促进人体生长发育的主要机制

在于:一是直接作用,进入人体后与生长激素受体结合形成二聚体,随后通过 JKA 激酶 2 等信号通路改变细胞的生长及代谢活动<sup>[18,19]</sup>。二是通过间接作用,通过作用于人体肝脏部位,诱导 IGF 分泌,IGF 在人体以 IGF-1 和 IGF-2 的形式存在,同样具有促生长作用<sup>[20,21]</sup>。高剂量的 rHGH 补充能够弥补自身分泌不足的缺陷,有效促进软骨细胞的增殖,从而更好的促进生长发育<sup>[22]</sup>。观察骨代谢指标也发现,高剂量组治疗 1 年后 BAP、PINP 高于低剂量组, $\beta$ -CTX 低于低剂量组,其中 BAP、PINP 均可直接反映成骨细胞的活性或功能状况<sup>[23]</sup>,PINP 能够确切的反映成骨细胞的活性<sup>[24]</sup>, $\beta$ -CTX 能够确切的反映破骨细胞的活性<sup>[25]</sup>,三者均可有效的反映人体的骨组织的合成与分解代谢。rHGH 治疗 ISS 有助于加快患儿骨形成及骨吸收速度,帮助机体累积骨量,且大剂量 r-hGH 促进生长效果更为显著<sup>[26]</sup>。以往的研究认为<sup>[27]</sup>,部分 ISS 患儿经 rHGH 治疗后出现了甲状腺功能减低症,其研究认为生长激素升高会促进生长抑素分泌,而生长抑素又会抑制 TSH 的分泌,从而引起甲状腺功能减低症。但本次研究中,两种剂量下对患儿甲状腺功能均无明显影响,可见治疗期间出现甲状腺功能减低症可能属于随机事件,可能与患儿个体差异性有关,提示临床工作者在治疗过程中需按时复查,有必要对怀疑有甲状腺功能减低症发病倾向的个体在接受 r-hGH 治疗时定期进行血生化检测,并给予及时纠正,保证药物疗效和安全性。Ghrelin 可调节能量代谢,胡玲<sup>[28]</sup>等人的研究还证实 Ghrelin 具有影响生长激素短期分泌的作用,以负反馈的模式影响儿童的生长发育。IGF-1 可促进生长激素的分泌,同时生长激素可通过 IGF-1 实现促进软骨生长发育的作用<sup>[29]</sup>。本次研究中治疗后高剂量组 Ghrelin 低于低剂量组,IGF-1 水平高于低剂量组,表明高剂量组的降低 Ghrelin、升高 IGF-1 水平效果更好。胡玲等人<sup>[28]</sup>的研究认为 rHGH 具有促进 IGF-1 分泌的作用,而 rHGH 对 Ghrelin 的下调作用主要体现在 rHGH 具有调节内分泌水平作用,促使机体各项指标恢复正常<sup>[30]</sup>。同时,低剂量组、高剂量组患儿的不良反应率差异不大,0.20 U/kg·d 剂量的 rHGH 治疗 ISS 是安全可行的。

综上所述,0.20 U/kg·d 剂量的 rHGH 可更好的促进特发性矮小症患儿生长发育,调节骨代谢,降低 Ghrelin 和升高 IGF-1 水平,且对人体甲状腺功能无影响。

#### 参考文献(References)

- Weinberg A, Dror N, Motin K, et al. The Effect of Growth Hormone Treatment on Physical Performance Indices in Children With Idiopathic Short Stature[J]. *Pediatr Exerc Sci*, 2021, 33(2): 70-77
- 吴央. 儿童特发性矮小症治疗进展[J]. *儿科药学杂志*, 2015, 21(11): 61-64
- Ren S, Nie Y, Wang A. Effects of recombinant human growth hormone in the treatment of dwarfism and relationship between IGF-1, IGFBP-3 and thyroid hormone[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(6): 3579-3582
- Cong M, Qiu S, Li R, et al. Development of a predictive model of growth hormone deficiency and idiopathic short stature in children[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 494
- Paltoglou G, Dimitropoulos I, Kourlaba G, et al. The effect of treatment with recombinant human growth hormone (rhGH) on linear growth and adult height in children with idiopathic short stature (ISS): a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(12): 1577-1588
- Alzahrani AK, Algethami AK, Barnawi G, et al. Differences in Response to Recombinant Growth Hormone Therapy on Height Gain in Patients with Idiopathic Short Stature Vs. Patients with Growth Hormone Deficiency[J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7319
- 郭艳艳, 蒋成霞, 姚兰, 等. 不同剂量重组人生长激素治疗对特发性矮小症患儿身高、体重以及血清 IGF-1 和 IGFBP-3 表达的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(3): 44-47
- 胡玉娟, 董文科, 王伟, 等. 不同剂量重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效观察[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(16): 1734-1737
- 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 305-306
- Lee B, Kwon CY. Review of economic analysis of available interventions on idiopathic short stature: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7): e24871
- 王继锋, 张薇, 马勇, 等. 儿童矮身材病因及其骨龄发育情况分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(6): 1288-1290
- Zhang Z, Wang Y, Gao Y, et al. Morphological changes in the central sulcus of children with isolated growth hormone deficiency versus idiopathic short stature[J]. *Dev Neurobiol*, 2021, 81(1): 36-46
- 郝利苹, 刘戈力, 杨菁岩, 等. 重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症的疗效及对血清 Ghrelin 和 IGF-1 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(20): 3854-3857, 3878
- 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
- 帅霞. GH-IGF-1 轴基因与特发性矮小相关性研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2018, 58(4): 90-94
- Hwang JS, Lee HS, Lee KH, et al. Once-Weekly Administration of Sustained-Release Growth Hormone in Korean Prepubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Controlled Phase II Study[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 90(1): 54-63
- Wang W, Jiang S, Cui Z, et al. Sensitivity of supplementation of thyroid hormone on treatment of idiopathic short-stature children during therapy with recombinant human growth hormone [J]. *Front Med*, 2018, 12(5): 580-585
- Kim J, Suh BK, Ko CW, et al. Recombinant growth hormone therapy for prepubertal children with idiopathic short stature in Korea: a phase III randomized trial[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 41(4): 475-483
- Calzada-León R. Use of recombinant Human Growth Hormone (rHGH)[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2017, 55(2): 196-213
- 谢坤霞, 王翠翠, 刘庆. 重组人生长激素对矮小症患儿 rs66593747 基因位点不同基因型及 IGF-1 的影响 [J]. *西北药学杂志*, 2021, 36(1): 113-117
- 郑一波, 徐金亮. 基因重组人生长激素治疗不同年龄矮小症的效果及对骨代谢、胰岛素样生长因子-1、维生素 D3 的影响[J]. *中国基层医药*, 2021, 28(4): 500-503
- 且迪, 杨凡. 不同剂量重组人生长激素治疗小于胎龄儿矮小症的疗效分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(3): 247-253

- 系[J]. 中国学校卫生, 2020, 320(8): 135-138
- [14] Cosgrove L, Naudet F, Högberg G, Shaughnessy AF, Cristea IA. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(1): 11-13
- [15] Zhou Chanjuan. A systematic review and meta-analysis of deep brain stimulation in treatment-resistant depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 2(82): 224-232
- [16] 王彦, 李艳琴, 王洋, 等. 氟西汀与奥氮平对改善脑梗死后抑郁状态的效果比较[J]. *河北医药*, 2018, 40(9): 110-112
- [17] Kufert Y, Mor M, Artunduaga J C, et al. Catatonic Symptoms Successfully Treated with Olanzapine in an Adolescent with Schizophrenia[J]. *J Child Adol Psychop*, 2021, 31(4): 327-330
- [18] Buchanan R W. How Much of an Advance Is the Addition of Samidorphan to Olanzapine[J]. *Am J Psychiat*, 2020, 177(12): 1113-1114
- [19] Moisan M P, Foury A, Dexpert S, et al. Transcriptomic signaling pathways involved in a naturalistic model of inflammation-related depression and its remission[J]. *Translational Psychiatry*, 2021, 11(1): 203-213
- [20] Rezapour J, Schuster AK, Nickels S, et al. Prevalence and new onset of depression and anxiety among participants with AMD in a European cohort[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4816
- [21] Zhou S, Liu S, Liu X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for functional independence and depression prevention in early stage of post-stroke: A meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(6): e19062
- [22] Black CA, Bucher ML, Bradner JM, et al. Assessing Vesicular Monoamine Transport and Toxicity Using Fluorescent False Neurotransmitters[J]. *Chem Res Toxicol*, 2021, 34(5): 1256-1264
- [23] Kuster A, Arnoux J B, Ba Rth M, et al. Diagnostic approach to neurotransmitter monoamine disorders: experience from clinical, biochemical, and genetic profiles[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(1): 129-139
- [24] Pan J X, Deng F L, Zeng B H, et al. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic Behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice[J]. *J Neuro Sci*, 2019, 15(400): 160-168
- [25] Obeid S, Haddad C, Sacre H, et al. The Lebanese Depression Scale: A scale to screen for depression in the Lebanese population[J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2021, 57(2): 620-626
- [26] 沈显山, 吴建贤, 周云, 等. 汉密尔顿抑郁量表用于脑卒中后评定的最小可测变化值研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(4): 464-467
- [27] Parker G, Hadzi-Pavlovic D. Do Hamilton depression scale items have the capacity to differentiate melancholic and non-melancholic depressive sub-types? [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2020, 1(274): 1022-1027
- [28] Tashiro K, Kaida Y, Yamagishi SI, et al. L-Carnitine Supplementation Improves Self-Rating Depression Scale Scores in Uremic Male Patients Undergoing Hemodialysis [J]. *Lett Drug Des Discov*, 2017, 14(6): 737-742
- [29] Kazama S, Kazama JJ, Wakasugi M, et al. Emotional disturbance assessed by the Self-Rating Depression Scale test is associated with mortality among Japanese Hemodialysis patients [J]. *Fukushima J Med Sci*, 2018, 64(1): 23-29
- [30] Dunstan D A, Scott N. Clarification of the cut-off score for Zung's self-rating depression scale[J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 19(1): 177-182

(上接第 4572 页)

- [23] Heshmat R, Qorbani M, Mozafarian N, et al. Economic inequality in prevalence of underweight and short stature in children and adolescents: the weight disorders survey of the CASPIAN-IV study [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 64(5): 548-558
- [24] 宗少晖, 曾高峰, 邹斌, 等. 小鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化过程中  $\alpha$ -玉米赤霉醇对 PINP 和 BMP-2 表达的影响 [J]. *广东医学*, 2015, 36(3): 359-362
- [25] Waluyo Y, Budu, Bukhari A, et al. Changes in levels of cartilage oligomeric proteinase and urinary C-terminal telopeptide of type II collagen in subjects with knee osteoarthritis after dextrose prolotherapy: A randomized controlled trial[J]. *J Rehabil Med*, 2021, 53(5): jrm00196
- [26] Albertsson-Wikland K, Mårtensson A, Sävendahl L, et al. Mortality Is Not Increased in Recombinant Human Growth Hormone-treated Patients When Adjusting for Birth Characteristics [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2149-2159
- [27] 王颖, 梁芙蓉. 矮身材儿童治疗前后甲状腺功能变化研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2016, 31(20): 1595-1597
- [28] 胡玲, 黎小年. 重组人生长激素对特发性矮小患儿血清 Ghrelin 及胰岛素样生长因子-1 水平的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(15): 108-111
- [29] Thomas M, Berni E, Jenkins-Jones S, et al. Insulin-like growth factor-1, growth hormone and disease outcomes in acromegaly: A population study[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021, 95(1): 143-152
- [30] Wang DD, Sun M, Wang X, et al. Changes in serum levels of IGF-1, ghrelin and nesfatin-1 and clinical significance after treatment with recombinant human growth hormone in children with idiopathic short stature[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(6): 1759-1763