

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.22.009

重组人生长激素治疗特发性矮小患儿的疗效及生长速率预测模型的建立*

王煜娇 武 苏 袁雪雯 朱子阳 顾 威 刘倩琦[△]

(南京医科大学附属儿童医院内分泌科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨重组人生长激素(rhGH)对特发性矮小(ISS)患儿的治疗效果,并建立 rhGH 治疗后生长速率(GV)的预测模型。**方法:**回顾性分析确诊为 ISS 并应用 rhGH 治疗 1 年的 130 例患儿的疗效,以治疗 12 个月后的 GV 为因变量,采用多元逐步回归方法建立 ISS 患儿疗效的预测模型。**结果:**rhGH 治疗 6 个月、12 个月的身高、身高标准差分值(HtSDS)均逐渐升高($P<0.05$),治疗 12 个月的身高增长(Δ Ht)、GV 低于治疗 6 个月($P<0.05$)。治疗 6 个月、治疗 12 个月的 GV 均与初始治疗时的生活年龄(CA)、骨龄(BA)、身高、体重及垂体高度呈负相关($P<0.05$)。将治疗 12 个月 GV 作为因变量,治疗前初始身高(X1)、治疗 6 个月 GV(X2)被纳入方程建立预测模型: $Y=7.631-0.035X1+0.567X2$, $R^2=0.791$,并通过内外部验证。**结论:**rhGH 治疗对 ISS 患儿的身高增长具有良好效果,前 6 个月的效果更好。rhGH 治疗后 ISS 患儿的 GV 与治疗前 CA、BA、身高、体重及垂体高度呈负相关。治疗前的身高、治疗 6 个月的 GV 能够较好地预测治疗 12 个月的 GV。

关键词:重组人生长激素;特发性矮小;疗效;预测模型

中图分类号:R179;R153.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)22-4244-05

The Curative Effect of Recombinant Human Growth Hormone on Children with Idiopathic Short Stature and Establishment of Growth Rate Prediction Model*

WANG Yu-jiao, WU Su, YUAN Xue-wen, ZHU Zi-yang, GU Wei, LIU Qian-qi[△]

(Department of Endocrine, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the curative effect of recombinant human growth hormone (rhGH) on children with idiopathic short stature (ISS), and to establish a prediction model of growth rate (GV) after rhGH treatment. **Methods:** The therapeutic effect of 130 children who were diagnosed as ISS and treated with rhGH for 1 year was analyzed retrospectively. The GV at 12 months after treatment was taken as the dependent variable, and the multiple stepwise regression method was used to establish the predictive model of the curative effect of children diagnosed as ISS. **Results:** Height and height standard deviation score (HtSDS) of 6 months and 12 months after rhGH treatment all increased gradually ($P<0.05$), while height growth (Δ Ht) and GV at 12 months after treatment were lower than those of 6 months after treatment ($P<0.05$). GV at 6 months and 12 months after treatment were negatively correlated with chronologic age (CA), bone age (BA), height, weight and pituitary height at the initial treatment ($P<0.05$). With GV at 12 months of treatment as the dependent variable, the initial height (X1) before treatment and GV (X2) at 6 months after treatment were included into the equation to establish the prediction model: $Y=7.631-0.035X1+0.567X2$, $R^2=0.791$, and the model was verified internally and externally. **Conclusion:** rhGH treatment has a good effect on the height growth of ISS children, and the effect is better in the first 6 months. GV of children with ISS after rhGH treatment are negatively correlated with CA, BA, height, weight and pituitary height before treatment. Height before treatment and GV at 6 months of treatment are better predictors of GV at 12 months of treatment.

Key words: Recombinant human growth hormone; Idiopathic short stature; Curative effect; Prediction model

Chinese Library Classification(CLC): R179; R153.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)22-4244-05

前言

随着社会经济的发展和科技进步,身材矮小越来越引起人们的重视。身材矮小是指儿童身高处于同地区、同性别、同年

龄、同种族正常健康儿童生长曲线第 3 百分位数以下,或低于正常健康儿童身高平均值两个标准差($-2SD$)^[1-3]。矮小形成的原因有:生长激素缺乏症(GHD)、甲状腺功能减低症、软骨发育不全、小于胎龄儿、染色体疾病、特发性矮小(ISS)等,其中 ISS 是

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20191123)

作者简介:王煜娇(1994-),女,硕士,住院医师,研究方向:儿童生长发育,E-mail: awangyujiao1994@163.com

[△] 通讯作者:刘倩琦(1972-),女,博士,主任医师,研究方向:儿童生长发育,E-mail: 18951769617@163.com

(收稿日期:2020-06-06 接受日期:2020-06-28)

最常见因素之一^[45]。

在矮小症的治疗中,目前运用最广泛、相关研究最多的便是重组人生长激素(rhGH)^[67]。rhGH被应用于临床治疗儿童GHD是从1985年开始,2003年又扩大到对ISS的治疗。本研究旨在分析rhGH对临床诊断为ISS患儿的身高增长效果及建立生长速率(GV)的预测模型,以助于临床更及时、更有效地开展矮小症的治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年6月到2018年12月在南京医科大学附属儿童医院内分泌科确诊并接受rhGH规范治疗1年的ISS患儿130例,纳入标准:(1)身高低于同地区、同性别、同年龄、同种族正常儿童平均身高2个标准差(-2SD)或正常儿童生长曲线第三百分位数,身材匀称;(2)GV<5 cm/年;(3)可乐定和精氨酸生长激素刺激试验:生长激素(GH)峰值≥7 ng/mL。排除标准:(1)首次用药不是在本院者;(2)治疗过程中没有定期随访者;(3)不能规律注射药物或自行停药者;(4)随访过程中缺少必要临床资料者;(5)宫内发育迟缓、小于胎龄儿、甲状腺功能低下、骨骼发育不良、特纳综合征、肿瘤、营养不良等患儿。所有患儿均为青春发育前期(按照国际统一标准Tanner分期对儿童第二性征进行评价,如果男童睾丸体积>4 mL,女童乳房发育进入B2期则为青春发育状态)。本研究项目通过我院医学伦理委员会审查(批件号:202001007-1)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床病史采集 收集患儿的姓名、性别、出生日期、首诊日期、年龄、出生体重、出生时有无窒息抢救、有无特殊既往史、父亲身高、母亲身高等数据。

1.2.2 体格检查 (1)身高测量:患儿身着单衣单裤,脱鞋脱帽,双眼正视前方,抬头挺胸,双足脚跟并拢,脚尖稍分开,立正姿势背靠身高体重测量仪上,身高的数据以厘米为单位。(2)体重测量:体重的测量姿势同身高,体重的数据以千克为单位。

1.2.3 辅助检查 (1)实验室检查:晨起空腹取静脉血,检验血常规、甲状腺功能、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样结合蛋白-3(IGFBP-3)等。(2)生长激素激发试验:清晨空腹行精氨酸+可乐定生长激素激发试验(精氨酸0.5 g/kg,最大剂量30 g,30 min内静脉滴注;可乐定4 μg/kg,最大剂量150 μg,第60分钟口服),分别测0、30、60、90、120、150、180分钟时的GH水平^[9]。(3)影像学检查:骨龄:由我院放射科拍摄,拍摄患儿左手正位X光片,包括手骨、腕骨、桡尺干3~4 cm,并根据G-P图谱法由两位高年资内分泌科专科医师读片。垂体核磁共振:由我院核磁共振室拍摄并标明垂体高度。(4)对女童及发育异常男童进行染色体检测,排除染色体异常。

1.2.4 治疗方法 rhGH初始注射剂量0.12~0.18 IU/(kg·d),根据患儿体重、空腹血糖、肝肾功能、GH峰值、IGF-1水平等适量调整,每晚睡前皮下注射。注射人员为患儿本人或家长,都由本院专业人员进行培训,注射部位可选择上臂外侧、脐周部或大腿外侧,需经常更换部位以防止脂肪萎缩。根据患儿体重、生长速度和IGF-1等指标每三个月酌情调整rhGH的用量。所有患儿rhGH治疗1月后观察有无不良反应,后每3个月进行随

访,测量身高、体重,计算身体质量指数、评估性发育水平,测量空腹血葡萄糖、甲状腺功能等指标,每6个月检测IGF-1、IGFBP-3、摄左手骨龄(BA)(判断以Greulich-Pyle图谱法为准)。

1.2.5 计算数据 (1)遗传靶身高(TH):TH男性=(父亲身高+母亲身高+13)/2(厘米),TH女性=(父亲身高+母亲身高-13)/2(厘米);(2)按照生活年龄(CA)计算身高标准差分值(HtSDS)(根据2005年九省市儿童体格发育调查数据计算):HtSDS=(患儿实际测量身高-同年龄同性别正常儿童身高平均值)/同年龄同性别正常儿童身高标准差;(3)身高增长(ΔHt):身高增长(ΔHt)=治疗后随访时间点的身高测量值-前一次随访时的身高测量值(厘米);(4)GV:GV=(治疗后随访时间点的身高测量值-起始治疗时的身高测量值)/时间间隔(月)×12(cm/year);(5)骨龄成熟度:骨龄成熟度=BA/CA。

1.3 统计学处理

采用Excel对临床资料和辅助检查数据进行前期整理归纳,然后使用SPSS23.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示并采用t检验,计数资料以例数表示并采用卡方检验;ISS患儿的治疗前与治疗各时期的Ht、HtSDS的变化采用重复测量的方差分析;采用Pearson相关分析GV与临床指标的相关性,运用多元逐步回归方法建立治疗1年后的GV的预测模型, $P<0.05$ 则差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ISS患儿的基线资料

本研究共纳入ISS患儿130例,男89例,女41例,CA为(6.86±2.39)岁,BA为(4.90±2.20)岁,BA/CA为(0.71±0.18),平均身高为(109.60±12.50)cm,平均HtSDS为(-2.45±0.47),平均体重为(18.80±5.18)kg,平均体质量指数(BMI)为(15.38±1.55)kg/m²,平均GH峰值为(11.82±4.68)ng/mL,平均IGF-1水平为(104.60±62.85)ng/mL,平均IGFBP-3水平为(3.86±0.90)μg/mL,平均垂体高度为(4.20±0.95)mm,平均父亲身高为(166.80±5.03)cm,平均母亲身高为(155.30±5.55)cm,平均TH为(163.45±6.81)cm。

2.2 治疗前后生长指标的比较

rhGH治疗6个月、12个月的身高、HtSDS均逐渐升高($P<0.05$),治疗12个月的ΔHt、GV均低于治疗6个月($P<0.05$),结果见表1。

2.3 治疗6个月的GV、治疗12个月的GV与临床指标的相关性分析

治疗6个月、治疗12个月的GV均与初始治疗时的CA、BA、身高、体重及垂体高度呈负相关($P<0.05$),结果见表2。

2.4 预测模型的建立

将治疗12个月GV作为因变量,筛选变量后,治疗前初始身高(X_1)、治疗6个月GV(X_2)被纳入方程,回归系数β显著性水平小于0.05。初始身高与治疗12个月GV呈负相关,治疗6个月GV与治疗12个月GV呈正相关。回归方程为 $Y=7.631-0.035X_1+0.567X_2$, $R^2=0.791$ 。见表3和表4。

2.5 预测模型的验证

经内部验证实际值与预测值差异无统计学意义($P>0.05$),见表5。收集2019年经生长激素规范治疗12个月的ISS患儿

来验证模型的准确性。将 ISS 患儿 28 例 GV 实测值与预测值 差异无统计学意义($P>0.05$),见表 6。
经配对 t 检验,分别为 $(9.77\pm 1.46)\text{cm/y}$ 和 $(9.83\pm 1.62)\text{cm/y}$,

表 1 治疗前及治疗 6、12 个月生长指标的变化(n=130)

Table 1 Changes of growth indexes before treatment, 6 and 12 months after treatment(n=130)

Indexes	Before treatment	6 months after treatment	12 months after treatment	F/t	P
Ht(cm)	109.60± 12.50	115.50± 12.22 ^a	119.90± 11.83 ^{ab}	3352.133	0.000
HtSDS	-2.45± 0.47	-1.91± 0.53 ^a	-1.55± 0.57 ^{ab}	813.576	0.000
GV(cm/y)		10.23± 1.94	9.59± 1.51	4.712	0.000
Δ Ht(cm)		5.83± 1.33	4.46± 1.25	8.188	0.000

Note: compared with before treatment, ^a $P<0.05$; compared with 6 months of treatment, ^b $P<0.05$.

表 2 治疗 6 个月、治疗 12 个月的 GV 与临床指标的相关性

Table 2 Correlation between GV and clinical indexes at 6 months and 12 months after treatment

Indexes	GV of 6 months after treatment		GV of 12 months after treatment	
	r	P	r	P
CA	-0.407	<0.001	-0.495	<0.001
BA	-0.398	<0.001	-0.421	<0.001
BA/CA	-0.137	0.120	-0.058	0.512
Ht	-0.391	<0.001	-0.482	<0.001
HtSDS	0.014	0.872	0.025	0.774
Wt	-0.275	0.002	-0.348	<0.001
BMI	0.127	0.151	0.123	0.164
TH	-0.068	0.442	-0.055	0.539
GH peak	-0.053	0.554	-0.086	0.339
IGF-1	-0.137	0.124	-0.139	0.119
IGFBP-3	-0.111	0.220	-0.184	0.051
Pituitary height	-0.316	<0.001	-0.353	<0.001
Father's height	0.094	0.287	0.102	0.249
Mother's height	0.138	0.120	0.155	0.079

表 3 多元逐步回归模型方差分析结果

Table 3 Analysis of variance results of multiple stepwise regression model

	R	R ²	Adjusted R ²	Standard estimate error
Model	0.889	0.791	0.783	0.67864

表 4 多元逐步回归分析结果

Table 4 Results of multiple stepwise regression analysis

Model	Partial regression coefficient		Standardized regression coefficient	t	P
	β	Standard error			
Constant	7.631	1.562		4.887	<0.001
Initial height	-0.035	0.011	-0.244	-3.218	0.002
GV1 of 6 months after treatment	0.567	0.058	0.741	9.789	<0.001

表 5 内部验证

Table 5 Internal verification

	Actual value	Predictive value	t	P
GV of 12 months after treatment(cm/y)	9.59± 1.51	9.47± 1.33	1.743	0.084

表 6 GV 实测值与预测值的比较

Table 6 Comparison of measured and predicted GV values

	Actual value	Predictive value	t	P
GV of 12 months after treatment(cm/y)	9.77± 1.46	9.83± 1.62	-0.479	0.636

3 讨论

矮小症儿童对 rhGH 治疗的生长反应表现出很大的个体间差异, rhGH 治疗虽然可以一定程度上改善矮小症儿童的身高, 但是同时也增加了患儿家庭经济上的负担^[8-10]。如果花费大量金钱时间及精力, 最后却没有获得满意的治疗效果, 会让家长及患儿无法接受^[11-13]。本研究选取了临床上最常见病因的矮小症患儿, 观察其治疗期间生长指标的变化, 通过统计学的方法寻找对于治疗效果有明显影响的指标, 以期能更好的指导临床工作。

本研究结果示 ISS 组患儿经 rhGH 治疗 6 个月、12 个月的身高、HtSDS 与治疗前比较呈升高趋势, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗 12 个月的 Δ Ht、GV 低于治疗 6 个月 ($P<0.05$)。由此可知, rhGH 治疗是明显有效的, 患儿治疗期间在不断追赶上正常身高, 但是治疗 6 个月的效果显著好于治疗 12 个月。2017 年有研究显示, rhGH 治疗 GHD 患儿后的身高改善明显, 但是身高呈现不均匀的变化, 治疗 3 个月的身高标准差分值的变化大于治疗 6 个月, GV 以及身高变化情况与之相同^[14]。Ying YQ 的研究显示 rhGH 治疗 ISS 患儿的随着治疗时间的延长, GV 呈逐年下降趋势^[15], 原因可能是与生长板增殖能力逐渐下降有关, 也有可能是长期给药造成生长激素抵抗^[16-18]。但是本研究由于随访时间短, 最终成年身高是否有影响不得而知, 很多关于 ISS 治疗的争议也在此。2019 年一项随访至接近成年终身身高的研究显示, 长疗程组患儿接近成年终身身高标准差积分大于短疗程组, 其中长疗程 95.2% 患儿最终身高达到正常身高^[19]。

在身高增长相关性的研究中, 郭春艳等^[20]关于 rhGH 治疗矮小症儿童的研究提示, rhGH 治疗后身高增长与治疗前患儿身高呈负相关, 与治疗时间、遗传靶身高、父亲身高、BA 和 CA 的差值、疗效呈正相关。郭晓玲^[21]等类似研究示患儿身高增长情况与患儿治疗前身高呈负相关, 但与治疗时间、遗传靶身高、CA 与 BA 的差值等因素呈正相关。刘洋洋^[14]对 GHD 患儿的疗效影响分析显示 rhGH 疗效与治疗前身高标准差分值、BA/CA 呈负相关, 与治疗 3 个月的 GV、遗传身高中位数呈正相关。而在 ISS 患儿的治疗中显示女性、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^[22]。本研究示 ISS 患儿的 GV 与治疗前年龄、骨龄、身高、体重及垂体高度呈负相关, 可见影响 ISS 身高增长的因素是多样而复杂的。

rhGH 治疗矮小的有效性被很多研究证实^[23,24], 但是 ISS 患儿由于药物激发试验后生长激素水平正常, rhGH 治疗后的生长效果有明显的个体差异^[25-27]。在相关性研究基础上, 预测模型研究应运而生, 预测模型的建立有助于临床医生在治疗中观察患儿治疗的有效情况, 指导临床用药并选取最优治疗方式, 也能方便家长及患儿更清晰地观察生长效果^[28-30]。本研究建立了 ISS 患儿的 GV 预测模型, 并收集到从 2019 年以来治疗 1 年的 28 例患儿, 进行相关外部验证, 预测值与实测值之间未见统

计学差异, 可见治疗前初始身高及治疗 6 个月的 GV 是能够预测治疗 12 个月的 GV。

本研究存在不足之处在于: (1) 样本量相对较少, 缺乏 ISS 未治疗儿童生长指标的对照观察; (2) 随访时间较短, 不能观察到 rhGH 对患儿最终成年身高的影响; (3) 患儿中途失访率较高, 对研究统计带来困难。

综上所述, 本研究发现 rhGH 治疗对 ISS 患儿的身高增长具有良好效果, 前 6 个月效果更好, 可见在治疗过程中, 身高的增长并不是匀速连续生长, 这也和人体本身的生长规律相一致。本研究建立了预测生长的模型来提高对身高增长的预见性, 以期更好地服务于临床。

参考文献 (References)

- [1] Blackburn J, Ramakrishnan R. Short stature: making a crystal clear diagnosis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(10): 1187-1191
- [2] Hoover-Fong J, Alade AY, Ain M, et al. Blood pressure in adults with short stature skeletal dysplasias[J]. Am J Med Genet A, 2020, 182(1): 150-161
- [3] Bloemeke J, Balacano Valdez R, Mauras N, et al. Psychometric performance of the Quality of Life in Short Stature Youth (QoLISSY) questionnaire in a randomized open-label comparator trial in idiopathic short stature[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(10): 1089-1101
- [4] Yoshida K, Urakami T, Kuwabara R, et al. Zinc deficiency in Japanese children with idiopathic short stature [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 32(10): 1083-108
- [5] Le Caignec C, Ory B, Lamoureux F, et al. RPL13 Variants Cause Spondyloepimetaphyseal Dysplasia with Severe Short Stature[J]. Am J Hum Genet, 2019, 105(5): 1040-1047
- [6] Li S, Wang X, Zhao Y, et al. Combined therapy with GnRH analogue and growth hormone increases adult height in children with short stature and normal pubertal onset[J]. Endocrine, 2020, 69(3): 615-624
- [7] 姚海波. 重组人生长激素注射液联合注射用曲普瑞林治疗 68 例青春期中非生长激素缺乏身材矮小患儿的短中期随访研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(6): 957-959
- [8] Lal RA, Hoffman AR. Perspectives on long-acting growth hormone therapy in children and adults [J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(6): 601-607
- [9] Plachy L, Strakova V, Elblova L, et al. High Prevalence of Growth Plate Gene Variants in Children With Familial Short Stature Treated With GH[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(10): 4273-4281
- [10] Beisti Ortego A, Fuertes Rodrigo C, Ferrer Lozano M, et al. Adult height in short children born small for gestational age treated with growth hormone. Crecimiento hasta edad adulta en una población nacida pequeña para la edad gestacional tratada con hormona de crecimiento[J]. Med Clin (Barc), 2020, 154(8): 289-294
- [11] 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 Hor-

- growth hormone Deficiency[J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7319
- [12] 郝利革, 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
- [13] Jung MH, Suh BK, Ko CW, et al. Efficacy and Safety Evaluation of Human Growth Hormone Therapy in Patients with Idiopathic Short Stature in Korea - A Randomised Controlled Trial[J]. *Eur Endocrinol*, 2020, 16(1): 54-59
- [14] 刘洋洋, 戴秀华, 庞淑兰, 等. 重组人生长激素对生长激素缺乏症患者增高疗效的影响因素分析及预测模型的建立[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2017, 20(7): 822-827
- [15] Ying YQ, Hou L, Liang Y, et al. Efficacy and safety of recombinant human growth hormone in treating Chinese children with idiopathic short stature[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2018, 42(8): 80-85
- [16] Kosteria I, Aloumanis K, Kanaka-Gantenbein C, et al. Pediatric growth hormone therapy in Greece: analysis of the Hellenic cohort of the GeNeSIS study[J]. *Hormones (Athens)*, 2019, 18(4): 423-434
- [17] Cohen E, Belkacem S, Fedala S, et al. Contribution of functionally assessed GHRHR mutations to idiopathic isolated growth hormone deficiency in patients without GH1 mutations [J]. *Hum Mutat*, 2019, 40(11): 2033-2043
- [18] Savendahl L, Cooke R, Tidblad A, et al. Long-term mortality after childhood growth hormone treatment: the SAGhE cohort study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(8): 683-692
- [19] 陈倩, 杨亭, 张莹, 等. 生长激素治疗儿童特发性矮小症疗效分析[J]. *儿科药学杂志*, 2019, 25(6): 6-9
- [20] 郭春艳, 贺波, 呼延佳, 等. 重组人生长激素对身材矮小儿童增高疗效的相关影响因素分析 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2015, 23(2): 147-149, 152
- [21] 郭晓玲. 重组人生长激素对身材矮小儿童增高疗效的影响因素分析[J]. *医药论坛杂志*, 2018, 39(5): 151-153
- [22] 连群, 李伶俐. 青春期前特发性矮小患儿生长激素治疗效应的相关因素分析[J]. *中国儿童保健杂志*, 2013, 21(5): 461-463
- [23] 康宁宁, 李静, 吴荣荣, 等. 基因重组人生长激素与辅助综合管理治疗矮小儿童的疗效分析 [J]. *解放军医学院学报*, 2019, 40(10): 931-936
- [24] 王钦红. 重组人生长激素医治特发性矮小症疗效观察 [J]. *医药论坛杂志*, 2019, 40(10): 137-139
- [25] Rutter MM, Wong BL, Collins JJ, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-1 therapy for 6 months improves growth but not motor function in boys with Duchenne muscular dystrophy [J]. *Muscle Nerve*, 2020, 61(5): 623-631
- [26] Wong HS, Lin YJ, Lu HF, et al. Genomic interrogation of familial short stature contributes to the discovery of the pathophysiological mechanisms and pharmaceutical drug repositioning[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 91
- [27] Halas JG, 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
- [28] Rughani A, Zhang D, Vairamani K, et al. Severe growth failure associated with a novel heterozygous nonsense mutation in the GHR transmembrane domain leading to elevated growth hormone binding protein[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2020, 92(4): 331-337
- [29] Majewska KA, Kedzia A, Kontowicz P, et al. Polymorphism of the growth hormone gene GH1 in Polish children and adolescents with short stature[J]. *Endocrine*, 2020, 69(1): 157-164
- [30] Sander M, Wu Z, Strasburger CJ. Short stature explained by dimerization of human growth hormone induced by a p.C53S point mutation[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(15): 4893-4901

(上接第 4238 页)

- [18] Chiu S K, Huang L Y, Chen H, et al. Roles of ramR and tet(A) Mutations in Conferring Tigecycline Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): 61(8): e00391-17
- [19] Elgendy S G, Abdel H M, El-Mokhtar M A. Tigecycline resistance among *Klebsiella pneumoniae* isolated from febrile neutropenic patients[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(7): 972-975
- [20] Xu H, Zhou Y, Zhai X, et al. Emergence and characterization of tigecycline resistance in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from blood samples of patients in intensive care units in northern China[J]. *J Med Microbiol*, 2016, 65(8): 751-759