·综　述·

生长激素治疗小于胎龄儿的研究进展

林坤鸿[1]，陈迪嘉[2]，邢燕[1]，王新利[1]

1. 北京大学第三医院儿科，北京　100191；2. 北京大学医学部

摘　要： 通常情况下小于胎龄(SGA)儿在出生之后会发生追赶生长，但有部分 SGA 儿未能表现出足够的追赶生长，导致体格生长落后，并且成年后代谢性疾病风险增加。应用外源性生长激素替代治疗可保证和促进 SGA 儿追赶生长的发生，但随着生长激素在相关临床疾病发挥疗效的同时，生长激素是否可能带来长期风险亦逐步被临床关注，本文拟对生长激素治疗 SGA 的疗效和可能风险进行综述。

关键词： 小于胎龄儿；追赶生长；生长激素

中图分类号：R72　**文献标识码：**A　**文章编号：**1008-6579(2024)04-0419-05　doi:10.11852/zgetbjzz2023-0634

Research progress of growth hormone in the treatment of small for gestational age infants

LIN Kunhong[1], CHEN Dijia[2], XING Yan[1], WANG Xinli[1]

1. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;

2. Peking University Health Science Center

Corresponding author: XING Yan, E-mail: yxsxz@outlook.com

Abstract: Generally, small for gestational age(SGA) infants will catch up with growth after birth, but some SGAs fail to show enough catch-up growth, leading to physical growth backwardness, and the risk of metabolic diseases in adult offspring increases. The application of exogenous growth hormone replacement therapy can ensure and promote the occurrence of SGA catching up with growth. However, as growth hormone exerts therapeutic effects in related clinical diseases, clinical attention is gradually being paid to whether growth hormone may bring long-term risks. This article aims to review the efficacy and potential risks of growth hormone treatment for SGA.

Keywords: small for gestational age; catch-up growth; growth hormone

生长激素(growth hormone，GH)应用于小于胎龄(small for gestational age，SGA)儿的治疗已有 40 余年，在促进和保证 SGA 儿完成追赶生长(catch-up growth，CUG)，特别是在治疗因 GH 缺乏导致身材矮小的患儿中发挥了重要作用。但最新的相关研究表明使用 GH 治疗可能与 SGA 儿成年期多种疾病的发生存在一定关联，增加了临床对使用 GH 治疗 SGA 儿身材矮小的困惑。本文对应用 GH 治疗 SGA 儿的相关最新研究进行综述。

1　小于胎龄儿与追赶生长

1.1　小于胎龄儿的定义和类型　SGA 儿的界定标准目前仍不统一，1995 年世界卫生组织出版的专家共识定义出生体重小于同性别同胎龄的第 10 百分位数为 SGA 儿[1]，而 2006 年国际儿科内分泌及生长激素研究学会则将 SGA 儿定义为出生体重和/或出生身长≤同胎龄同性别－2.0s[2]，我国目前则以出生体重小于同胎龄同性别第 10 百分位数为 SGA 儿的界定标准[3]，界定标准的差异导致各国 SGA 儿的发生率不同。

SGA 儿目前分为两种类型：一种是因遗传因素导致的非病理性 SGA 儿，表现为在体重与身长方面低于同胎龄同性别新生儿的同时，其以后的生长过程及生长水平也将与其遗传水平相称，无法自发发生追赶生长；二是因为病理因素导致的 SGA 儿，通常与胎儿生长受限(fetal growth restriction，FGR)相关，还可与母孕期营养不良、妊娠期严重高血压、宫内感染等不利因素相关联。因大多数 SGA 儿都

基金项目：国家重点研发计划(2021YFC2700700)；北京大学第三医院小于胎龄儿生长发育队列(BYSYDL2022008)；中华国际医学交流基金会中国儿童生长发育学术交流专项基金(Z-2019-41-2101-01)；2020 年度澳优-佳贝艾特科研基金(RS2020-23)；北京大学第三医院青年孵育基金(BYSYFY2021014)。

作者简介：林坤鸿(1999-)，男，硕士研究生，主要研究方向为小于胎龄儿的生长发育。

通信作者：邢燕，E-mail：yxsxz@outlook.com

由病理因素导致，故常将 SGA 作为 FGR 的标志[4]。一般情况下，SGA 儿在脱离宫内的不良环境因素后即可发生追赶生长[5]，使 SGA 儿在后续生长发育过程中最终可以接近甚至恢复到与适于胎龄（appropriate for gestational age，AGA）儿相当的身高和体重。

1.2 小于胎龄儿的追赶生长 追赶生长是指在去除抑制生长的因素后，患儿在一段时间内出现高于同年龄儿童生长速度、快速生长的现象。最初，这一现象用来描述因急性疾病导致的营养不良患儿在疾病恢复期出现的生长加速，而后在 SGA 儿中也观察到类似情况[6]。追赶生长使得原本发育较为低下的 SGA 儿恢复至正常的生长轨迹。SGA 儿一般在 2 岁内实现追赶生长。

关于追赶生长的定义至今仍存在较大争议：一部分研究将追赶生长定义为身高的增长速度大于同性别同年龄儿的中位数[7]，有研究则定义为无论任何时间测得的身高达到同性别同胎龄儿 P_3 或 P_{10}[8-9]，也有研究认为应定义为所测身高达到同性别同胎龄儿的 $-2s$[10-11]，还有研究将其定义为两次测量之间的体重 Z 值（weight for age Z-score，WAZ）或身长 Z 值（length for age Z-score，LAZ）增长大于 0.67[9]。因为，在对体格发育的评价中 Z 值比 P 值更为敏感，所以目前国际上普遍认可以 Z 值作为追赶生长的评价标准[12]。

对于 Z 值，有研究认为 0.67Z 值约等于 $1s$，对应标准曲线则有 P_{25} 约等于 −0.67Z 值，P_{75} 约等于 +0.67Z 值，说明当 SGA 患儿出现 0.67Z 值的变化时即意味着追赶生长的发生[13]，故可以以 $\Delta Z > 0.67$ 作为是否发生追赶生长的标准。但也有部分学者认为应将 Z 值 > −2 作为发生追赶生长的标准，因为 −1.88Z 值相当于标准曲线图上的 P_3，当以 Z 值 > −2 作为标准时 SGA 的体格发育已处于正常范围，以此为标准可降低过快追赶生长可能带来的一系列代谢风险[14]。美国食品和药物管理局（food and drug administration，FDA）及大部分研究者认为应给予 2 岁以上身高的标准差分数（standard deviation score，SDS）< −2 的 SGA 儿生长激素治疗[2]，因此以 Z 值 > −2 作为标准对判断 SGA 儿是否发生或完成追赶生长，是否需要应用 GH 进行治疗有重要的导向意义。

SGA 儿追赶生长受到其父母身高、是否患有遗传代谢性疾病、GH 及下丘脑-垂体-胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor，IGF）轴、IGF-Ⅰ及胰岛素样生长因子结合蛋白（insulin-like growth factor binding protein，IGFBP）含量等因素的共同调节。

2 小于胎龄儿实现追赶生长的干预措施

SGA 儿实现追赶生长的干预措施主要分为营养干预和药物干预。

2.1 营养干预 为保证 SGA 儿在出生后能顺利地发生追赶生长，必须给予其足够的营养。母乳因具有经济及可预防感染性疾病等优势被认为是对 SGA 儿进行营养干预的首选，同时有研究表明母乳喂养可能对 SGA 儿心血管正常代谢起到保护作用[15]。而早产 SGA 儿生后 3 个月未强化母乳喂养可能导致 2 岁时追赶生长延迟，表明强化喂养可能是 SGA 儿更好的选择[16]。

2.2 药物干预 GH 在干预 SGA 儿体格生长过程中的作用得到了临床肯定。研究显示在 SGA 新生儿中可发现其脐血和胎盘中 IGF-Ⅰ水平降低，同时胎盘中还伴有抑制 IGF-Ⅰ作用的 IGFBP-1 和 IGFBP-2 的表达增加，这些现象表明 SGA 儿在子宫中 IGF-Ⅰ的生物活性降低，GH 的作用受到抑制[17]。研究显示出生后前 6 个月婴儿生长主要与胰岛素相关，6 个月后 GH 在调控婴儿纵向生长方面变得越来越重要[18]，同时有研究发现，高达 60% 的 SGA 儿追赶生长不足，表现为生理状态下 24h GH 分泌水平较低和/或 GH 峰值较低[19-20]，大约 10% 的 SGA 儿未表现出追赶生长，GH-IGF 轴功能不全与部分 SGA 儿未能实现足够的追赶生长相关，由此提示在 SGA 儿发育早期及时应用外源性 GH 可促进和保证其追赶生长过程的发生和进行。

3 生长激素在小于胎龄儿中的应用

3.1 生长激素及其作用机制 GH 是由人体脑垂体前叶分泌的肽类激素，能促进骨骼、内脏和全身生长，促进蛋白质合成，并影响脂肪和矿物质代谢，目前医疗上所用的 GH 通常指重组人生长激素（recombinant human growth hormone，rhGH），是通过基因重组大肠杆菌分泌型表达技术产生的，在氨基酸含量、序列和蛋白质结构上与人垂体生长激素完全一致。

人体 GH 的分泌与释放受到严格的调节[21]：生长激素释放激素（growth hormone-releasing hormone，GHRH）由下丘脑以脉冲方式分泌，促进垂体前叶生长发育细胞分泌 GH。GH 经血液循环激活肝细胞和其他靶细胞上的 GH 受体后可直接影响代谢或通过促进肝脏合成分泌 IGF 来间接调节机

体代谢。IGF 家族主要包括 IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ、数种 IGFBP 等，IGF-Ⅰ通过与几乎所有细胞都表达的 IGF-Ⅰ受体结合产生作用。IGF-Ⅱ也可与 IGF-Ⅰ受体结合，在体外可表现出与 IGF-Ⅰ相似的作用。IGF 对 GHRH 和 GH 分泌具有负反馈作用，对生长抑素释放具有正反馈作用。在胎儿发育早期，IGF-Ⅱ可与 IGF-Ⅰ受体结合，在胎儿早期发育中起主导作用，而在器官形成后，GH 依赖性 IGF-Ⅰ的生物活性则更高，IGF-Ⅱ在出生后的作用尚不清楚[22]。

3.2　生长激素应用于 SGA 儿的治疗效果　GH 能促进 SGA 儿身高增加。Onuma 等[23]对 35 名 SGA 儿进行分组研究发现，未发生追赶生长的 SGA 组在使用 GH 治疗后，与发生追赶生长的 SGA 组未使用 GH 治疗比较，最终两组 SGA 儿的平均身高相近，且两组平均身高均高于未使用 GH 治疗且未发生追赶生长的 SGA 组；同样，Adler 等[24]的研究也证实 GH 能促进身长较短 SGA 儿身长的增加，显示了 GH 对 SGA 儿身高增长的促进作用。由此提示，GH 治疗对于 SGA 儿身高的增长尤其是未实现追赶生长的 SGA 儿具有重要作用。

GH 能增加 SGA 儿体重，改善其代谢功能。Labarta 等[25]对 305 名 SGA 儿进行了近 5 年的研究发现，接受 GH 治疗的 SGA 儿身高的增长与 GH 治疗的时长呈正相关，而且体重显著增加，与同龄正常儿童相当；与此同时，葡萄糖、胰岛素和甘油三酯显著增加且保持在正常范围内，总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低，高密度脂蛋白胆固醇水平则保持不变。由此提示，GH 不仅能促进 SGA 儿体重增长，同时还能改善其糖脂代谢，对循环系统起到保护作用。

GH 能促进 SGA 儿骨生长。de Zegher 等[26]研究发现 SGA 儿骨成熟率与 GH 使用的平均剂量呈正相关，而与 GH 使用的连续性无关，且年龄越小的 SGA 儿其使用 GH 治疗的效果越明显。Horikawa 等[27]研究显示 GH 治疗，尤其是高剂量的 GH 治疗，能促进 SGA 儿骨龄增加。Moon 等[28]研究则发现骨龄延迟程度可能影响 GH 的治疗效果，骨龄延迟程度越大，GH 作用越明显。

4　生长激素在治疗小于胎龄儿中的风险评估

4.1　远期骨密度降低　应用 rhGH 可以改善 SGA 儿的身高和骨密度，但停用 GH 后 SGA 儿的骨密度亦发生一定程度的变化。Smeets 等[29]在停用 GH 治疗 5 年后的 SGA 儿成人随访研究中，发现停用前 SGA 儿的骨密度基本与正常人一致，停用 5 年后男性的全身骨密度呈下降趋势，而女性的全身骨密度保持稳定，但男性和女性 SGA 成人的腰椎骨密度均降低。在 Goedegebuure 等[30]研究中同样发现 GH 治疗组 5 年后全身平均骨密度较正常对照组低，虽然治疗组平均腰椎骨密度在 5 年后高于正常对照组，但仍呈下降趋势。

4.2　对内分泌代谢的影响　在 Goedegebuure 等[30]研究中，GH 治疗组与正常对照组的脂肪量、血压、血脂、胰岛 β 细胞功能等代谢指标基本相当，并随着 GH 停用时间的增长逐渐稳定；van der Steen 等[31]研究发现在停止使用 GH 治疗 5 年后，曾接受过 GH 治疗的 SGA 儿成年人脂肪量、胰岛素敏感性等与未接受治疗的 SGA 儿成年人相似。由此提示，对 SGA 儿在儿童期进行长期 GH 治疗，并未对其成年早期的代谢健康造成不利影响。

4.3　对心血管疾病的影响　近年来，对于 rhGH 对儿童心血管系统影响的担忧逐渐增多，对此，开展了一些长期 SGA 儿队列研究。Tidblad 等[32]分析了 1985—2010 年期间在儿童时期或青年时期接受 rhGH 治疗的人群，在儿童期因生长激素缺乏（growth hormone deficiency，GHD）、小于胎龄和特发性身材矮小（idiopathic short stature，ISS）接受 rhGH 治疗的人群成年期早期心血管疾病发生风险增加，治疗组较未接受 GH 治疗的对照组心血管疾病患病率升高，尤其是女性，同时发现接受 GH 治疗时间最长、累积剂量最高的患者其风险最高，而与 GH 平均每日剂量无关；治疗组在儿童期、青春期停止使用 GH 治疗后，成年期早期心血管疾病的发生风险仍显著升高。van der Steen 等[33]比较了儿童期曾经接受和未接受 GH 治疗的 SGA 儿成年后心血管系统相关指标，发现停药 6 个月后治疗组的收缩压和舒张压较停药前出现短暂升高，但在 5 年后则恢复至停药前水平；同时两组颈动脉内膜中层厚度（carotid intima-media thickness，cIMT）相近，两组心血管疾病发生风险相当，接受 GH 治疗的 SGA 儿成年期心血管患病风险并未增加，且治疗组的总胆固醇水平更低，由此提示，SGA 儿在儿童期接受 GH 治疗并未对其成年早期的心血管系统带来不利影响，且治疗后能改善其血脂代谢。目前多数研究显示适当剂量 rhGH 的应用可降低与 GH 缺乏症相关的心血管风险，只有当过量使用 GH 或缺乏 GH 时心血管功能受损的风险才会增加，尤其是 GH 缺乏会导致患者发生脂质代谢障碍，不良的脂质代谢状况与胰岛素抵抗及过早发生动脉粥样硬化密切相关，从而增加了患者成年期心血管疾病的发病率和

死亡率[34]。

4.4 生长激素对死亡率和不良事件发生率的影响

临床应用 rhGH 治疗 SGA 儿已有 40 多年，应用 GH 治疗后是否引起使用人群死亡率升高越来越被关注。Quigley 等[35]对 9 504 例应用 GH 治疗的成年患者随访 4 年，发现经 GH 治疗的人群死亡率与未经治疗的普通人群无显著差异。Sävendahl 等[36]对 24 232 名在儿童期接受 rhGH 治疗的患者进行随访，未发现 SGA 组死亡率偏高与 rhGH 平均每日或累积剂量的关系，而发现 SGA 组死亡率的升高主要与因临床诊断疏漏导致发现循环系统疾病较晚相关。Sävendahl 等[37]对 37 702 例应用 GH 治疗的另一个研究则发现，接受治疗的 SGA 儿第 1 次不良事件发生前的 GH 平均剂量随着不良事件风险的增加而降低，低风险组 GH 剂量与不良事件发生率呈显著负相关，且在其他危险组中亦未观察到 GH 剂量与死亡风险或不良事件发生率增加之间的关系。上述研究结果显示应用 rhGH 不会增加成年后的死亡率，但还需进行更长时间的随访和研究。

综上所述，目前的研究显示接受 rhGH 治疗可能导致 SGA 儿成年后骨密度下降；rhGH 的不当使用可能导致心血管疾病发生风险增加，尚未发现其合理使用对 SGA 儿成年期相关疾病患病率和死亡率增加的影响，亦未发现停药后对代谢功能的影响。进行 GH 治疗时必须保证适量，过量和不足均可增加 SGA 儿的不良预后。GH 治疗在保证和促进 SGA 儿实现追赶生长过程中发挥着重要作用，合理应用 GH 治疗能显著改善 SGA 儿的身高和体重，并能改善其脂质代谢状况，从而对其循环系统起到保护作用。但由于 GH 应用时间尚短，对其长期风险的研究大部分局限于停药 5 年后，还需进行更长时间的长期队列随访和研究，从而较为全面地评估其在 SGA 儿治疗中的风险。

参考文献

[1] Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee[J]. World Health Organization Technical Report Series, 1995, 854: 1-452.

[2] Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: A consensus statement of the international societies of pediatric endocrinology and the growth hormone research society[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(3): 804-810.

[3] 首都儿科研究所，九市儿童体格发育调查协作组. 中国不同出生胎龄新生儿出生体重、身长和头围的生长参照标准及曲线[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(9): 738-746.
Capital Institute of Pediatrics, the Coordinating Study Group of Nine Cities on the Physical Growth and Development of Children. Growth standard curves of birth weight, length and head circumference of Chinese newborns of different gestation[J]. Chin J Pediatr, 2020, 58(9): 738-746. (in Chinese)

[4] 中华医学会围产医学分会胎儿医学学组. 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎儿生长受限专家共识(2019 版)[J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(6): 361-380.
Fetal Medicine Subgroup, Society of Perinatal Medicine, Chinese Medical Association. Obstetrics Subgroup, Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Expert consensus on fetal growth restriction[J]. Chin J Perinatal Medicine, 2019, 22(6): 361-380. (in Chinese)

[5] Blake RA, Park S, Baltazar P, et al. LBW and SGA impact longitudinal growth and nutritional status of filipino infants [J]. PLoS One, 2016, 11(7): e0159461.

[6] Boersma B, Wit JM. Catch-up growth[J]. Endocr Rev, 1997, 18(5): 646-661.

[7] Reiter E, Rosenfeld RG. Williams textbook of endocrinology [M]. Philadelphia, PA, USA: Saunders/Elsevier, 2007.

[8] Martínez JI, Román EM, Alfaro EL, et al. Geographic altitude and prevalence of underweight, stunting and wasting in newborns with the INTERGROWTH-21st standard[J]. Pediatr(Rio J), 2019, 95(3): 366-373.

[9] Zhang L, Li Y, Liang S, et al. Postnatal length and weight growth velocities according to fenton reference and their associated perinatal factors in healthy late preterm infants during birth to term-corrected age: An observational study[J]. Ital J Pediatr, 2019, 45(1): 1.

[10] Marcovecchio ML, Gorman S, Watson LPE, et al. Catch-up growth in children born small for gestational age related to body composition and metabolic risk at six years of age in the UK[J]. Horm Res Paediatr, 2020, 93(2): 119-127.

[11] Lavi E, Shafrir A, Halloun R, et al. Eligibility for growth hormone therapy in children born small for gestational age is substantially lower than expected[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 95(2): 308-314.

[12] Zhou E, Hauser BR, Jee YH. Genetic evaluation in children with short stature[J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33 (4): 458-463.

[13] Cameron N. The human growth curve, canalization and catch-up growth [M]//Human growth and development. Salt Lake City: Academic Press, 2012: 1-22.

[14] Ou-Yang MC, Sun Y, Liebowitz M, et al. Accelerated weight gain, prematurity, and the risk of childhood obesity: A Meta-analysis and systematic review[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232238.

[15] Santiago ACT, Cunha LPMD, Costa ML, et al. Cardiometabolic evaluation of small for gestational age children: Protective effect of breast milk[J]. Nutr Hosp, 2021, 38 (1): 36-42.

[16] Hofi L, Flidel-Rimon O, Hershkovich-Shporen C, et al. Differences in growth patterns and catch up growth of small for gestational age preterm infants fed on fortified

mother's own milk versus preterm formula[J]. Br J Nutr, 2022, 129(12): 1-24.

[17] Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Currentinsights into the role of the growth hormone-insulin-like growth factor system in short children born small for gestational age[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 15-27.

[18] Hindmarsh P. Normal growth and its endocrine control [M]. Clinical Paediatric Endocrinology Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 57-73.

[19] de Waal WJ, Hokken-Koelega AC, Stijnen T, et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-Ⅰ and IGF-Ⅱ levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The dutch working group on growth hormone[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 1994, 41(5): 621-630.

[20] Boguszewski M, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80(9): 2599-2606.

[21] Renes JS, van Doorn J, Hokken-Koelega ACS. Currentinsights into the role of the growth hormone-insulin-like growth factor system in short children born small for gestational age[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 92(1): 15-27.

[22] Blyth AJ, Kirk NS, Forbes BE. Understanding IGF-Ⅱ action through insights into receptor binding and activation [J]. Cells, 2020, 9(10): 2276.

[23] Onuma S, Ida S, Maeyama T, et al. Growth hormone treatment for extremely low birthweight children born small for gestational age[J]. Pediatr Int, 2021, 63(1): 46-52.

[24] Adler E, Lambert AS, Bouvattier C, et al. Determinants offinal height in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone[J]. Horm Res Paediatr, 2021, 94(1-2): 52-62.

[25] Labarta JI, de Arriba A, Ferrer M, et al. Growth and metabolic effects of long-term recombinant human growth hormone(rhGH) treatment in short children born small for gestational age: GH-RAST study[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(7): 923-932.

[26] de Zegher F, Butenandt O, Chatelain P, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: Reappraisal of the rate of bone maturation over 2 years and Meta analysis of height gain over 4 years[J]. Acta Paediatr Suppl, 1997, 423: 207-212.

[27] Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, et al. Evaluation of growth hormone treatment efficacy in short Japanese children born small for gestational age: Five-year treatment outcome and impact on puberty[J]. Clin Pediatr Endocrino, 2017, 26(2): 63-72.

[28] Moon JE, Ko CW. Delayed bone age might accelerate the response to human growth hormone treatment in small for gestational age children with short stature[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 8454303.

[29] Smeets CCJ, van der Steen M, Renes JS, et al. Boneminer-al density after cessation of GH treatment in young adults born SGA: A 5-year longitudinal study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3508-3516.

[30] Goedegebuure WJ, van der Steen M, Kerkhof GF, et al. Longitudinal study on metabolic health in adults SGA during 5 years after GH with or without 2 years of GnRHa treatment [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(8): 287.

[31] van der Steen M, Smeets CC, Kerkhof GF, et al. Metabolic health of young adults who were born small for gestational age and treated with growth hormone, after cessation of growth hormone treatment: A 5-year longitudinal study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(2): 106-116.

[32] Tidblad A, Bottai M, Kieler H, et al. Association ofchildhood growth hormone treatment with long-term cardiovascular morbidity [J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(2): e205199.

[33] van der Steen M, Kerkhof GF, Smeets CCJ, et al. Cardiovascular risk factors and carotid intima media thickness in young adults born small for gestational age after cessation of growth hormone treatment: A 5-year longitudinal study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(12): 975-985.

[34] Pivonello R, Di Somma C, Colao A. Cardiovascular risk after cessation of growth hormone treatment in people born small for gestational age[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(12): 930-932.

[35] Quigley CA, Child CJ, Zimmermann AG, et al. Mortality inchildren receiving growth hormone treatment of growth disorders: Data from the genetics and neuroendocrinology of short stature international study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(9): 3195-3205.

[36] Sävendahl 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.

[37] Sävendahl L, Polak M, Backeljauw P, et al. Long-term safety of growth hormone treatment in childhood: Two large observational studies: NordiNet IOS and ANSWER [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(6): 1728-1741.

收稿日期:2023-07-02　**修回日期**:2023-11-03　**本文编辑**:李少闻