

重组人生长激素治疗的多重临床效应

周斌 杨玉

(江西省儿童医院内分泌遗传代谢科, 江西南昌 330006)

[摘要] 重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 是改善身高的主要治疗手段。近年来, 随着研究与临床实践的深入, 多项证据表明, rhGH 在体成分、脂质代谢、骨骼系统及认知功能等方面有额外的临床获益。该文系统综述了 rhGH 的多重临床效应, 旨在为优化治疗策略、改善患者长期健康结局提供参考。

[中国当代儿科杂志, 2026, 28 (7): 797-804]

[关键词] 重组人生长激素; 脂质代谢; 体成分; 认知功能; 骨骼系统

Multiple clinical effects of recombinant human growth hormone therapy

ZHOU Bin, YANG Yu. Department of Endocrinology, Genetics and Metabolism, Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, China (Yang Y, Email: yangyu5168@126.com)

Abstract: Recombinant human growth hormone (rhGH) is the main therapeutic approach for height improvement. In recent years, with deepening research and clinical practice, accumulating evidence indicates that rhGH exerts additional clinical benefits on body composition, lipid metabolism, the skeletal system, and cognitive function. This article systematically reviews the multiple clinical effects of rhGH to provide a reference for optimizing treatment strategies and improving long-term health outcomes in patients.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(7): 797-804]

Key words: Recombinant human growth hormone; Lipid metabolism; Body composition; Cognitive function; Skeletal system

重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 自 20 世纪 80 年代应用于临床以来, 已成为治疗儿童和成人生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 的标准方案, 且其适应证已逐步扩展至多种导致身材矮小的疾病^[1]。rhGH 治疗旨在促进线性生长、改善成年终身高, 并已获得广泛认可。在长期应用过程中, 临床观察与随访数据逐渐揭示了 rhGH 的多重作用, 即 rhGH 在体成分^[2]、代谢平衡^[3-4]、骨骼肌肉^[5-6] 及神经认知功能^[7-8] 等方面展现出潜在的获益。这些发现促使研究者和临床工作者将关注点从单一的“身高结局”转向“全身健康结局”。然而, 不同研究在受试人群、治疗方案及随访时长等方面存在差异, 部分临床获益尚未形成一致结

论。同时, 如何结合不同疾病类型与个体差异, 合理权衡 rhGH 治疗的获益与风险, 仍是临床诊疗决策的核心难点。基于此, 本文系统梳理了 rhGH 的多重临床效应, 探讨其在各类人群中的潜在价值, 以期为优化治疗策略、改善患者长期健康结局提供参考。

1 生长激素的多系统作用: 机制与调控

生长激素 (growth hormone, GH) 通过两种主要机制发挥作用: 一是与生长激素受体 (growth hormone receptor, GHR) 结合启动的直接作用; 二是通过 GH-胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 轴介导的间接作用。GHR 激活后, 可启动 JAK-STAT、PI3K-Akt 及 MAPK 途径

[收稿日期] 2026-01-19; [接受日期] 2026-06-30

[作者简介] 周斌, 男, 硕士, 副主任医师。

[通信作者] 杨玉, 女, 主任医师。Email: yangyu5168@126.com。

等关键信号通路,从而调控细胞增殖、分化过程并维持代谢平衡^[9]。GH-IGF-1轴在骨骼生长、脂质与碳水化合物代谢以及器官特异性生理功能中发挥关键作用^[9]。

1.1 脂质代谢

GH主要作用于内脏脂肪组织,对皮下脂肪组织的影响相对较小,其通过促进脂解作用增加脂肪组织中游离脂肪酸的释放^[10]。GH介导脂解作用的主要机制包括:(1)激活MAPK激酶(MAPK kinase, MEK)-胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 的转录活性,并下调脂肪特异蛋白27的表达,从而促进脂解作用,提高游离脂肪酸释放水平^[11-12];(2)激活蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)和ERK信号,进而激活激素敏感性脂肪酶并上调其mRNA的从头合成,诱导脂解作用^[12];(3)与肾上腺素受体信号通路协同,促进由甘油三酯(triglyceride, TG)脂肪酶、激素敏感性脂肪酶和单酰基甘油脂肪酶参与的脂解级联反应^[12]。此外,在脂肪细胞分化过程中, GH还可抑制脂质积聚,并降低成脂关键基因(*SCD1*、*SREBP1*、*PPAR γ* 、*CEBP α*)的表达^[13]。

1.2 骨代谢

GH通过系统性与旁分泌途径调控骨代谢,既可直接作用,也可经IGF-1间接介导^[14-15]。在骨组织中, GH直接促进成骨细胞和软骨细胞的成熟、增殖及分化,骨骺板处软骨细胞的激活可促进骨的线性生长,成骨细胞活性的增强则促进骨形成^[14]。同时, GH可诱导肝脏和局部组织生成IGF-1, IGF-1通过促进成骨细胞增殖、抑制成骨细胞凋亡,以及促进软骨细胞分化,与GH协同调控骨稳态^[14-15]。GH和IGF-1可刺激白细胞介素1 β 、白细胞介素6和肿瘤坏死因子等细胞因子合成,调控骨重塑进程,通过促进破骨细胞增殖活化实现骨吸收稳态调节^[15]。此外, GH可调节甲状旁腺激素的分泌及敏感性,并与性激素、胰岛素等多种激素协同维持骨量和骨强度^[15]。在病理情况下, GH缺乏可导致成骨细胞生成受损、骨强度下降及骨折风险增加,未经治疗的GHD患者骨折率可高达40%~50%^[15]; GH过量则可能引起骨重建失衡、骨质量下降和骨质疏松增加^[16]。此外, GH还能抑制骨髓间充质干细胞向脂肪细胞分化,减少骨髓脂肪沉积,进一步保护骨健康^[16]。

1.3 免疫调节

GH在免疫系统中通过多种途径发挥作用,其核心机制包括免疫功能调控与炎症平衡。GHR在多种免疫细胞及免疫器官中表达,包括B细胞、T细胞、巨噬细胞,以及胸腺、脾脏、扁桃体和淋巴结等^[17-18]。其中, B细胞是免疫系统中GH的主要来源, B细胞分泌的GH可通过自分泌或旁分泌方式作用于自身的GHR^[18]。功能上, GH可促进胸腺细胞发育、增强T细胞植入与B细胞反应以及抗体生成,并调节自然杀伤细胞和巨噬细胞活性^[17]。除了免疫功能, GH还参与炎症调控。生理状态下, GHR和胰岛素/IGF-1受体协同调控促炎[STAT5、MAPK-ERK、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)和c-Jun氨基端蛋白激酶]及抗炎(STAT6)信号通路,从而维持促炎、抗炎基因表达的平衡^[19]。然而,长期GH过量可通过PI3K-Akt通路诱导胰岛素抵抗,并激活MAPK-ERK、NF- κ B和c-Jun氨基端蛋白激酶等促炎信号通路;成人GH缺乏则通过减少脂质分解和氧化引起肥胖与胰岛素抵抗,二者均可导致慢性炎症状态^[19]。此外, GH可通过调控细胞因子信号转导抑制蛋白以及EphrinB2/Eph4系统等途径,促进炎症消退与组织修复,提示其在免疫及组织修复相关疾病中可能具有潜在的治疗价值^[17-19]。

1.4 神经系统

大脑是GH的重要靶器官。GH可通过血脑屏障与海马、杏仁核和下丘脑等脑区广泛表达的GHR结合,激活JAK-STAT信号通路(特别是STAT5磷酸化),进而调控神经元基因表达^[20-21]。同时, GH还能通过刺激局部IGF-1的合成,间接发挥神经营养作用^[21-22]。在情绪调节方面, GH通过影响下丘脑生长抑素神经元的活性,参与焦虑和抑郁等行为的调控^[21];在海马区, GH调节突触功能、神经可塑性及谷氨酸能神经传递,从而改善认知与记忆功能^[22]。因此, GH和IGF-1信号在阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病中发挥重要作用,并与抑郁、焦虑、精神分裂症和双相情感障碍等神经精神疾病的发生相关^[21]。在脑损伤时, GH可发挥抗炎作用,抑制神经元凋亡,促进神经修复^[21-22]。

1.5 心脏功能

GH和IGF-1是心肌结构和功能的重要生理调节因子。生理状态下, GH可促进心肌细胞生长、诱导生理性心室重构并增强收缩功能,其机制可

能涉及改善心肌能量代谢与细胞内钙稳态。GH 缺乏可导致心脏生长和功能受损；而 GH 过量（如肢端肥大症）则导致心脏肥厚及高动力循环状态^[23]。在合并 GH 缺乏的射血分数降低型心力衰竭患者中，GH 替代治疗可显著改善心肺功能（峰值摄氧量、峰值负荷、氧脉搏等）、右心室功能等多项

指标^[24]。

因此，GH 通过上述多系统信号通路发挥广泛的生理调节作用（表 1），这些机制最终转化为脂代谢改善、骨骼肌肉系统改善、认知功能提升等多个临床维度。

表 1 GH 的多系统生理作用机制

组织/系统	主要通路	关键功能	代表性变化
脂质代谢	MEK-ERK、PKC、ERK	促进脂解，抑制脂肪生成	提高游离脂肪酸水平及激素敏感性脂肪酶活性；下调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 、脂肪特异蛋白 27 表达，降低成脂关键基因表达
骨代谢	JAK-STAT、PI3K-Akt、MAPK	促进成骨细胞分化与增殖，调节破骨细胞活性，维持骨稳态	提高 IGF-1、细胞因子（IL-1 β 、IL-6 等）、骨密度；降低骨髓脂肪含量
免疫调节	JAK-STAT、NF- κ B、MAPK-ERK、PI3K-Akt 等	促进 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞活性，调节炎症平衡，促进组织修复	-
神经系统	JAK-STAT（尤其 STAT5）	神经保护，调节情绪与认知，促进神经修复	-
心脏功能	-	促进心肌细胞生长，诱导生理性心室重构，增强收缩功能	GH 缺乏导致心脏生长和功能受损；GH 过量导致心脏肥厚及高动力循环状态

注：[IGF-1] 胰岛素样生长因子-1；[IL] 白细胞介素；[NF- κ B] 核因子- κ B；[GH] 生长激素。-示未提及。

2 从研究层面证实 rhGH 的多重临床获益

2.1 rhGH 改善代谢特征：从血脂谱到体成分

rhGH 治疗对不同疾病状态下的脂代谢具有显著的调控作用，主要体现为血脂谱和体成分的改善。在血脂代谢方面，对于 GHD 患者，rhGH 可显著改善总胆固醇（total cholesterol, TC）和高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）水平，部分研究亦提示 TG 和低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）有改善趋势，其疗效可能与干预时间和剂量相关^[3]。Prader-Willi 综合征（Prader-Willi syndrome, PWS）和特发性矮身材（idiopathic short stature, ISS）患者在 rhGH 干预下表现出相同的血脂谱优化，包括降低 LDL-C、升高 HDL-C^[4]。对于小于胎龄儿（small for gestational age infant, SGA），rhGH 治疗可显著降低 TG、LDL-C^[25] 以及 TC 水平^[26]。在特纳综合征（Turner syndrome, TS）患者中，rhGH 治疗后 HDL-C 水平显著升高，TC、LDL-C、TG 水平轻微降低，但未达到统计学意义^[27]。rhGH 治疗在努南综合征（Noonan syndrome, NS）患者中的相关研究数据较为有限。

总体而言，rhGH 对血脂代谢的调节作用虽呈现患者差异化，但整体趋势有益。

体成分方面，rhGH 治疗可显著增加 GHD 患者的瘦体重并减少脂肪量，且在随访期间改善稳定；停药后部分指标可能出现逆转，尤其见于持续性 GHD 患者^[2]。类似地，在 PWS^[28-29]、SGA^[30]、TS^[31]、NS^[32-33] 及 ISS^[34] 患儿中，rhGH 治疗一致表现为瘦体重增加、脂肪量减少及体脂率下降。这一效应通常与治疗剂量、持续时间及早期干预密切相关，早期干预往往能带来更持久且显著的体成分获益。

2.2 rhGH 改善骨骼肌肉系统

rhGH 对骨骼和肌肉系统的作用存在疾病差异。在成人 GHD 患者中，多项研究显示，rhGH 治疗可显著改善腰椎骨密度、肌肉量和握力，通常需要 12~18 个月才能观察到稳定改善^[5-6]。在 PWS 患者中，rhGH 治疗对肌肉力量、运动功能及骨密度产生积极效应^[35]。SGA 患者接受 rhGH 治疗后，腰椎骨密度和最大等长握力显著改善，至成年终身高时，约 99% 的 SGA 患儿腰椎骨密度恢复正常，且骨密度改善与身高和体重指数增长密切相关^[36-37]。然而，rhGH 对 TS^[38]、NS^[33] 和 ISS^[39] 患者骨密度

的改善作用有限。这提示临床应综合评估个体情况，优化干预策略以实现长期骨骼和肌肉健康。

2.3 rhGH 改善认知功能

rhGH 治疗对认知功能具有积极影响。研究表明，儿童 GHD 患者接受 2 年 rhGH 治疗后，注意力、记忆力、执行功能及整体智商（intelligence quotient, IQ）均显著改善，且早期（3~11 岁）治疗效果更佳，低基线 GH 或 IGF-1 水平患者获益更大^[7]。成人 GHD 患者经 rhGH 治疗 3~6 个月后，注意力、记忆力和执行功能呈中等改善，其记忆力改善可维持长达 10 年^[8]。PWS 患者经 8 年 rhGH 治疗后，认知功能整体保持与健康同龄人同步发展，30% 的患者从轻度智力障碍提升至健康边缘水平，且早期（<2 岁）开始治疗可显著提升 IQ 和适应性行为^[40-41]。在 SGA 患儿中，91% 的患儿在 rhGH 治疗期间表现出空间能力、执行功能和行为问题的显著改善，长期随访显示效果可持续至成年，并达到同龄人水平^[42]。ISS 患儿的整体 IQ 影响有限，但视觉空间组织能力可获得轻度改善^[7]。rhGH 治疗对 TS 女童的认知功能无显著影响^[43]。综上，临床应将早期评估与长期治疗相结合，以优化患者的神经认知预后。

2.4 rhGH 改善心理社会功能及生活质量

rhGH 改善心理社会功能及生活质量的获益具有显著异质性，疗效受原发疾病、干预时机及评估维度的影响。在 TS 患儿中，rhGH 治疗后的身高追赶与提升自尊感轻度相关^[44]。ISS 患儿持续治疗至接近成年终身高时，可显著提升自尊感与心理社会功能^[45]，同时生活质量相关指标有所改善^[46]，提示生长改善与心理社会功能改善存在一

定联系。成人 GHD 患者经长期 rhGH 治疗后，生活质量显著提升，女性及基线生活质量较差者改善更明显^[47]。SGA 患者在青春期接受 rhGH 单药治疗时，在成人接触、身体意象、身体机能及未来前景 4 个维度的报告均有所改善，但成年随访中部分患者健康状况调查问卷中的身体健康和心理健康总评分仍低于标准均值，提示长期生活质量仍面临挑战^[48]。rhGH 治疗可显著提升 PWS 患儿在身体和社交维度的生活质量^[49]。TS 患者的长期随访研究显示，rhGH 对生活质量改善有限^[50]。总之，临床上在关注身高改善的同时，还需重视心理社会支持与长期生活质量管理。

2.5 rhGH 改善心脏功能

rhGH 对心脏功能的改善作用，主要体现在 GHD 及某些特定疾病患者中。在成人^[24]和儿童 GHD 患者^[51]中，rhGH 均能显著改善心肌结构和心脏收缩、舒张功能，且效果具有跨年龄段的一致性。TS 患者在 rhGH 治疗后出现主动脉增宽或主动脉生长速率增加的现象，可能与 GH 对心血管生长的直接作用相关^[32]。PWS 成人患者的长期随访研究表明，rhGH 治疗可显著增加左心室质量并维持心肌收缩功能^[4]，提示其在心肌发育不足或肌肉量低下的患者中可能具有潜在获益。总体而言，现有证据提示 rhGH 对心脏功能具有积极作用，但样本量有限，仍需更多大样本、长期随访研究加以验证。

综合前述各项临床获益可见，rhGH 的治疗效果存在显著的疾病差异性（表 2），提示临床决策需基于疾病类型进行个体化评估。

表 2 rhGH 治疗在各疾病不同维度的证据

疾病	体成分	血脂代谢	骨骼肌肉	认知功能	心理社会功能及生活质量	心脏功能
生长激素缺乏症	√	√	√	√	√	√
特发性矮身材	√	√	○	○	√	-
小于胎龄儿	√	√	√	√	√	-
Prader-Willi 综合征	√	√	√	√	√	√
特纳综合征	√	○	○	×	○	×
努南综合征	√	-	○	-	-	-

注：√示有研究证据表明存在改善作用；○示有研究证据表明改善程度有限；×示有研究证据表明无获益；-示研究证据不足或不适用。

3 rhGH 治疗的风险与安全性

临床应用 rhGH 时亦需兼顾安全性。两项大型真实世界研究的安全性数据分析显示，rhGH 治疗

5 年期间，药物不良反应（0.3%~0.6%）、严重药物不良反应（0%~0.1%）和严重不良事件（0.2%~0.3%）的发生率保持稳定，总体安全性良好；首次不良事件出现时间为 rhGH 治疗第 2.3~2.9 年，提

示该阶段需加强监测^[52]。此外，潜在的安全性事件包括过敏反应、颅内高压、甲状腺功能异常、股骨头骨骺滑脱、糖代谢异常、脊柱侧弯及肿瘤新发/复发/继发风险^[1]，尽管发生率较低，但仍需关注。表3总结了各类事件的发病机制、发生率、

风险人群以及临床对策。在实际应用中，应结合患者个体风险因素，于治疗全程系统监测不良反应、实验室指标及生长发育情况，以确保用药安全。

表3 rhGH治疗期间可能的安全风险^[1]

风险类别	发生机制	发生概况	高风险人群	临床对策
过敏反应	-	-	有特应性皮炎、扁平苔藓、银屑病等皮肤病史者	用药前询问过敏史；轻微过敏可观察，严重过敏（如瘙痒性皮疹、口唇发绀）需停药并进行抗过敏治疗
颅内高压	GH影响体液分布，导致钠潴留及脑脊液分泌/重吸收失衡	27.7/10万治疗年	器质性GHD、TS、CKD、PWS；超重/肥胖者	多发生于治疗前6个月，需加强随访。症状出现时可暂停给药或减量，必要时给予脱水剂或利尿剂，症状缓解后可以较低剂量重启rhGH治疗
甲状腺功能减退	rhGH治疗导致甲状腺激素代谢改变	2.8%（在GHD和TS中分别达3.2%、4.2%）	GHD、TS；PWS（本身易合并甲状腺功能减退）	治疗前全面评估甲状腺功能，如有低下应先纠正。治疗期间每3个月复查FT ₃ 、FT ₄ 、TSH，必要时予左甲状腺素治疗并调整rhGH剂量
股骨头骨骺滑脱	治疗后生长速度加快，降低了骨骺板对剪切应力的抵抗力	73.4/10万治疗年	TS、CKD、器质性GHD；肥胖者；有化疗/放疗史者	治疗前对高风险患者行髋关节X线检查。治疗期间严密随访有无跛行、髋/膝关节疼痛，出现异常及时转诊骨科，并避免剧烈运动
糖代谢异常	GH拮抗胰岛素作用，促进胰岛素抵抗，降低肝脏胰岛素敏感性	多数为一过性，极少发展为糖尿病	TS、PWS、SGA；有糖尿病、高血脂、肥胖等代谢性疾病家族史者；基线糖化血红蛋白偏高者	对高风险人群加强血糖监测。血糖持续高于10 mmol/L需启动胰岛素治疗；如胰岛素日剂量超150 IU仍控制不佳，考虑停用rhGH。糖尿病患者如需rhGH治疗，应从极小剂量开始，并加强监测
脊柱侧弯	可能与快速生长有关，而非GH直接作用	0.2%~2%	TS、PWS（本身疾病特征）	治疗前评估脊柱情况（如Cobb角）。治疗期间，尤其在生长加速期，注意观察体态，监督保持正确坐姿。Cobb角≥10°或俯卧试验异常者，及时转诊骨科
肿瘤复发	机制不明，目前证据不支持rhGH直接诱发或加速肿瘤复发	在有肿瘤既往史的患儿中，接受与未接受rhGH治疗的患儿肿瘤复发率相当（6.1% vs 6.8%）	有肿瘤（尤其颅咽管瘤等）既往史者	详细询问既往史，慎用于有肿瘤史患者。建议肿瘤治疗结束后至少等待12个月（国内建议2年），确认无进展再开始治疗。治疗期间每3~6个月复查鞍区MRI
新发/继发肿瘤	高GH或IGF-1水平可能为肿瘤发生提供有利环境或促进潜在肿瘤生长，非直接致病	新发风险无显著增加；继发风险可能略微加速但不增加总体发生率	有肿瘤既往史（尤其接受过放疗者）、肿瘤家族史、GH或IGF-1水平高者、NS（尤其PTPN11基因突变）	治疗前详细询问病史，活动性恶性肿瘤为禁忌。对高风险人群，完善头颅MRI、肿瘤相关指标检查，充分沟通利弊后谨慎决策，并在治疗期间密切监测

注：[GH] 生长激素；[GHD] 生长激素缺乏症；[TS] 特纳综合征；[CKD] 慢性肾功能不全；[PWS] Prader-Willi综合征；[rhGH] 重组人生长激素；[FT₃] 游离三碘甲状腺原氨酸；[FT₄] 游离甲状腺素；[TSH] 促甲状腺激素；[SGA] 小于胎龄儿；[MRI] 磁共振成像；[IGF-1] 胰岛素样生长因子-1。-示未提及。

4 总结

rhGH治疗在改善体成分、调节脂代谢、增强骨骼肌肉功能、提升认知水平、提高生活质量及

心脏功能等方面均显示出多系统获益，但效果存在明显的疾病差异性。（1）脂代谢：改善GHD、PWS、SGA和ISS患者的血脂谱，不同研究对TC、HDL-C、LDL-C及TG等指标的改善各有报告；体

成分方面,可显著增加瘦体重、减少脂肪量和体脂率,GHD、PWS、SGA、TS、NS及ISS患者均获益,且早期干预及持续治疗获益更佳;(2)骨骼与肌肉:成人GHD和SGA患者中骨密度及肌肉力量(如握力)改善明显,PWS患者肌肉力量和运动功能获益显著,而TS、NS和ISS患者改善作用有限;(3)神经认知:在GHD、SGA、PWS患者中改善认知与执行功能,早期治疗获益更佳;(4)心理社会功能及生活质量:GHD、ISS、SGA及PWS患者多个维度改善,TS患者改善有限;(5)心脏功能:增加GHD及PWS患者左心室质量,改善心肌结构与收缩功能,对TS患者可能存在潜在心血管获益。综上,rhGH治疗的具体获益因疾病群体而异,早期干预、合理剂量及持续治疗是实现最佳长期健康结局的关键。未来研究应关注不同基因型、年龄及性别等对rhGH多系统获益的差异化影响,为个体化干预方案制定提供循证依据。

作者贡献声明:周斌负责文献检索、框架构建及初稿撰写;杨玉负责审阅论文及指导修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 潘慧,杜红伟.重组人生长激素临床应用的安全性思考[J].中国当代儿科杂志,2024,26(5):444-449. PMID: 38802902. PMCID: PMC11135066. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2310001.
- [2] Ferruzzi A, Vrech M, Pietrobelli A, et al. The influence of growth hormone on pediatric body composition: a systematic review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1093691. PMID: 36843617. PMCID: PMC9947344. DOI: 10.3389/fendo.2023.1093691.
- [3] Yuan Y, Zhou B, Liu S, et al. Meta-analysis of metabolic changes in children with idiopathic growth hormone deficiency after recombinant human growth hormone replacement therapy[J]. Endocrine, 2021, 71(1): 35-46. PMID: 32740695. DOI: 10.1007/s12020-020-02435-w.
- [4] Frixou M, Vlek D, Lucas-Herald AK, et al. The use of growth hormone therapy in adults with Prader-Willi syndrome: a systematic review[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(4): 645-655. PMID: 33296095. DOI: 10.1111/cen.14372.
- [5] Shen YY, Ma JN, Ren ZY, et al. Effects of 18 months of growth hormone replacement therapy on bone mineral density in patients with adult growth hormone deficiency: a retrospective study[J]. Int J Endocrinol, 2023, 2023: 4988473. PMID: 37033470. PMCID: PMC10081901. DOI: 10.1155/2023/4988473.
- [6] Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(3): 852-860. PMID: 24423364. DOI: 10.1210/jc.2013-3921.
- [7] Chaplin JE, Kiström B, Jonsson B, et al. Growth hormone treatment improves cognitive function in short children with growth hormone deficiency[J]. Horm Res Paediatr, 2015, 83(6): 390-399. PMID: 25823753. DOI: 10.1159/000375529.
- [8] Falletti MG, Maruff P, Burman P, et al. The effects of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement on cognitive performance in adults: a meta-analysis of the current literature[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(6): 681-691. PMID: 16621325. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2006.01.005.
- [9] Aghili ZS, Khoshnevisan G, Mostoli R, et al. Growth hormone signaling and clinical implications: from molecular to therapeutic perspectives[J]. Mol Biol Rep, 2025, 52(1): 202. PMID: 39904816. DOI: 10.1007/s11033-025-10304-w.
- [10] Fernández-Garza LE, Guillen-Silva F, Sotelo-Ibarra MA, et al. Growth hormone and aging: a clinical review[J]. Front Aging, 2025, 6: 1549453. PMID: 40260058. PMCID: PMC12009952. DOI: 10.3389/fragi.2025.1549453.
- [11] Sharma VM, Vestergaard ET, Jessen N, et al. Growth hormone acts along the PPAR γ -FSP27 axis to stimulate lipolysis in human adipocytes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2019, 316(1): E34-E42. PMID: 30325658. PMCID: PMC6417689. DOI: 10.1152/ajpendo.00129.2018.
- [12] Kopchick JJ, Berryman DE, Puri V, et al. The effects of growth hormone on adipose tissue: old observations, new mechanisms[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(3): 135-146. PMID: 31780780. PMCID: PMC7180987. DOI: 10.1038/s41574-019-0280-9.
- [13] Li T, Bai H, Fang H, et al. Growth hormone inhibits adipogenic differentiation and induces browning in bovine subcutaneous adipocytes[J]. Growth Horm IGF Res, 2022, 66: 101498. PMID: 36007464. DOI: 10.1016/j.ghir.2022.101498.
- [14] Wydra A, Czajka-Oraniec I, Wydra J, et al. The influence of growth hormone deficiency on bone health and metabolisms[J]. Reumatologia, 2023, 61(4): 239-247. PMID: 37745147. PMCID: PMC10515129. DOI: 10.5114/reum/170244.
- [15] Yuen KCJ. Growth hormone and bone: preclinical and clinical perspectives[J]. Endocr Pract, 2025, 31(9): 1197-1206. PMID: 40669822. DOI: 10.1016/j.epr.2025.07.005.
- [16] Bolamperti S, Villa I, di Filippo L. Growth hormone and bone: a basic perspective[J]. Pituitary, 2024, 27(6): 745-751. PMID: 39476263. DOI: 10.1007/s11102-024-01464-2.
- [17] Soler Palacios B, Nieto C, Fajardo P, et al. Growth hormone reprograms macrophages toward an anti-inflammatory and reparative profile in an MAFB-dependent manner[J]. J Immunol, 2020, 205(3): 776-788. PMID: 32591394. DOI: 10.4049/jimmunol.1901330.

- [18] Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immune system[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2009, 19(3): 187-197. PMID: 19144554. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.12.001.
- [19] Huang Z, Xiao L, Xiao Y, et al. The modulatory role of growth hormone in inflammation and macrophage activation[J]. *Endocrinology*, 2022, 163(8): bqac088. PMID: 35695371. DOI: 10.1210/endo/bqac088.
- [20] Menezes F, Wasinski F, de Souza GO, et al. The pattern of GH action in the mouse brain[J]. *Endocrinology*, 2024, 165(7): bqae057. PMID: 38728240. PMCID: PMC11137758. DOI: 10.1210/endo/bqae057.
- [21] Aguiar-Oliveira MH, Boguszewski MCS, Rovaris DL, et al. Growth hormone and IGF-1 actions in the brain and neuropsychiatric diseases[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2026, 41(1): 3-15. PMID: 40623083. PMCID: PMC12290765. DOI: 10.1152/physiol.00009.2025.
- [22] Donato J, Kopchick JJ. New findings on brain actions of growth hormone and potential clinical implications[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, 25(3): 541-553. PMID: 38060062. PMCID: PMC11156798. DOI: 10.1007/s11154-023-09861-x.
- [23] Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e579-e646. PMID: 27832612. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455.
- [24] Marra AM, D'Assante R, De Luca M, et al. Growth hormone replacement therapy in heart failure with reduced ejection fraction: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *JACC Heart Fail*, 2025, 13(4): 602-614. PMID: 40047762. DOI: 10.1016/j.jchf.2024.11.017.
- [25] Ferrigno R, Savanelli MC, Cioffi D, et al. Auxological and metabolic effects of long-term treatment with recombinant growth hormone in children born small for gestational age: a retrospective study[J]. *Endocrine*, 2024, 84(1): 213-222. PMID: 38214878. DOI: 10.1007/s12020-023-03665-4.
- [26] Kim S, Kim SJ, Cho KW, et al. Metabolic changes after growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and small for gestational age: LG observational study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2025, 16: 1661018. PMID: 41347132. PMCID: PMC12672343. DOI: 10.3389/fendo.2025.1661018.
- [27] Zhou Z, Xiao S, Guo X, et al. Metabolic profiles of Turner syndrome: a real-world cohort study[J]. *Medicina Clínica*, 2025, 165(4): 107061. PMID: 40570582. DOI: 10.1016/j.medcli.2025.107061.
- [28] Rosenberg AGW, Passone CGB, Pellikaan K, et al. Growth hormone treatment for adults with Prader-Willi syndrome: a meta-analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(10): 3068-3091. PMID: 34105729. PMCID: PMC8475230. DOI: 10.1210/clinem/dgab406.
- [29] Kawai M, Murakami N, Horikawa R, et al. Improvement in body composition of Japanese participants with Prader-Willi syndrome following somatropin treatment: an open-label, multi-cohort phase 3 study[J]. *Endocr J*, 2025, 72(8): 925-935. PMID: 40436776. PMCID: PMC12340246. DOI: 10.1507/endocrj.EJ24-0659.
- [30] Kühl AM, Tortorella CCS, Almeida CCB, et al. Growth hormone effect on body composition of children born small for gestational age: a systematic review[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2023, 99(3): 219-227. PMID: 36584978. PMCID: PMC10202731. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.11.010.
- [31] Ari M, Bakalov VK, Hill S, et al. The effects of growth hormone treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(11): 4302-4305. PMID: 16940444. DOI: 10.1210/jc.2006-1351.
- [32] Kucharska A, Witkowska-Sędek E, Erasmus M, et al. The effects of growth hormone treatment beyond growth promotion in patients with genetic syndromes: a systematic review of the literature[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(18): 10169. PMID: 39337654. PMCID: PMC11432634. DOI: 10.3390/ijms251810169.
- [33] Stagi S, Ferrari V, Ferrari M, et al. Inside the Noonan "universe": literature review on growth, GH/IGF axis and rhGH treatment: Facts and concerns[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 951331. PMID: 36060964. PMCID: PMC9434367. DOI: 10.3389/fendo.2022.951331.
- [34] Cho MH, An SJ, Shim YS, et al. Impact of growth hormone therapy on bone and body composition in prepubertal children with idiopathic short stature[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2025, 38(6): 624-630. PMID: 40256906. DOI: 10.1515/jpem-2025-0085.
- [35] Madeo SF, Zagaroli L, Vandelli S, et al. Endocrine features of Prader-Willi syndrome: a narrative review focusing on genotype-phenotype correlation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1382583. PMID: 38737552. PMCID: PMC11082343. DOI: 10.3389/fendo.2024.1382583.
- [36] Lem AJ, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. Bone mineral density and body composition in short children born SGA during growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog treatment[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(1): 77-86. PMID: 23125290. DOI: 10.1210/jc.2012-2492.
- [37] Xu Q, Yang Y, Ke J, et al. Effect of growth hormone on bone density and body composition in Chinese patients with transitional growth hormone deficiency[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(35): e44178. PMID: 40898510. PMCID: PMC12401361. DOI: 10.1097/MD.00000000000044178.
- [38] Szybiak W, Kujawa B, Miedziaszczyk M, et al. Effect of growth hormone and estrogen replacement therapy on bone mineral density in women with Turner syndrome: a meta-analysis and systematic review[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2023, 16(9): 1320. PMID: 37765128. PMCID: PMC10536543. DOI: 10.3390/ph16091320.
- [39] 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): 70-73. PMID: 33837161. DOI: 10.1123/pes.2020-0061.

- [40] Donze SH, Damen L, Mahabier EF, et al. Cognitive functioning in children with Prader-Willi syndrome during 8 years of growth hormone treatment[J]. *Eur J Endocrinol*, 2020, 182(4): 405-411. PMID: 31961800. DOI: 10.1530/EJE-19-0479.
- [41] Ayet-Roger A, Joga-Elvira L, Caixàs A, et al. Cognitive and adaptive effects of early growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: a cohort study[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(6): 1592. PMID: 35329918. PMCID: PMC8955812. DOI: 10.3390/jcm11061592.
- [42] van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(11): 5295-5302. PMID: 15531473. DOI: 10.1210/jc.2003-031187.
- [43] Ross JL, Feuillan P, Kushner H, et al. Absence of growth hormone effects on cognitive function in girls with Turner syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(6): 1814-1817. PMID: 9177388. DOI: 10.1210/jcem.82.6.4003.
- [44] Rovet JF, Van Vliet G. Growth hormone supplementation and psychosocial functioning to adult height in Turner syndrome: a questionnaire study of participants in the Canadian randomized trial[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 125. PMID: 30930850. PMCID: PMC6425861. DOI: 10.3389/fendo.2019.00125.
- [45] Shemesh-Iron M, Lazar L, Lebenthal Y, et al. Growth hormone therapy and short stature-related distress: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(5): 690-701. PMID: 30721549. DOI: 10.1111/cen.13944.
- [46] Phillip M, Abuzzahab MJ, Pietropoli A, et al. Comparative outcomes of GH treatment in pediatric idiopathic short stature and GH deficiency[J]. *J Endocr Soc*, 2025, 9(10): bvaf133. PMID: 40980545. PMCID: PMC12448476. DOI: 10.1210/jendso/bvaf133.
- [47] Elbornsson M, Horvath A, Götherström G, et al. Seven years of growth hormone (GH) replacement improves quality of life in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): 99-109. PMID: 27803031. DOI: 10.1530/EJE-16-0875.
- [48] Rodríguez JMR, Toda LI, López ID, et al. Adult height and health-related quality of life in patients born small for gestational age treated with recombinant growth hormone[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 3135. PMID: 36823445. PMCID: PMC9950462. DOI: 10.1038/s41598-023-30281-z.
- [49] Bakker NE, Siemensma EP, van Rijn M, et al. Beneficial effect of growth hormone treatment on health-related quality of life in children with Prader-Willi syndrome: a randomized controlled trial and longitudinal study[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84(4): 231-239. PMID: 26279206. DOI: 10.1159/000437141.
- [50] Krantz E, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, et al. Health-related quality of life in Turner syndrome and the influence of growth hormone therapy: a 20-year follow-up[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5073-5083. PMID: 31009056. PMCID: PMC6760289. DOI: 10.1210/jc.2019-00340.
- [51] Alkan F, Ersoy B, Kızılay DO, et al. Cardiac functions in children with growth hormone deficiency: effects of one year of GH replacement therapy[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2021, 60-61: 101432. PMID: 34715474. DOI: 10.1016/j.ghir.2021.101432.
- [52] Säwendahl 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. PMID: 33571362. PMCID: PMC8118578. DOI: 10.1210/clinem/dgab080.

(本文编辑: 王颖)

(©《中国当代儿科杂志》编辑部, 开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议)
(© Editorial Office of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license)