

DOI: 10.19538/j.ek2023110601

# 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组  
中国医师协会青春期健康与医学专业委员会  
福棠儿童医学发展研究中心  
《中国实用儿科杂志》编辑委员会

执笔:陈佳佳,曹冰燕,巩纯秀,杜函泽,潘慧,邱文娟,范歆,吴蔚,吴薇  
参与制订的专家名单(按单位名称首字拼音及姓氏拼音顺序排序):安徽医科大学第二附属医院(刘德云);北京积水潭医院(万乃君);长春市儿童医院(刘静);成都市妇女儿童中心医院(程昕然);重庆医科大学附属儿童医院(朱岷);大连市妇女儿童医疗中心(集团)(常波);福建医科大学附属福州儿童医院(陈瑞敏);福建省妇幼保健院(郭敬民);广西医科大学第二附属医院(范歆);广西医科大学第一附属医院(蓝丹);贵阳市妇幼保健院(刘毓);哈尔滨医科大学附属第六医院(崔岚巍);河北省儿童医院(刘丽君);河北医科大学第二医院(张会丰);河南省儿童医院(卫海燕);河南中医药大学第一附属医院(郑宏);湖南省儿童医院(钟燕);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁,罗小平,吴薇);江西省儿童医院(杨玉,杨利);吉林大学第一医院(杜红伟);吉林大学第二医院(邢杰);昆明市儿童医院(陶娜);兰州大学第二医院(张红晓);南京市儿童医院(顾威);青岛妇女儿童医院(李堂);山东第一医科大学附属省立医院(山东省立医院)(李桂梅,孙妍);上海交通大学医学院附属儿童医院(李斌);上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心(王秀敏);上海交通大学医学院附属新华医院(顾学范,韩连书,邱文娟);复旦大学附属儿科医院(罗飞宏,俞建);上海交通大学医学院附属瑞金医院(董治亚);深圳市儿童医院(苏喆);深圳市妇幼保健院(董国庆);四川大学华西第二医院(吴瑾,杨凡);首都儿科研究所(李辉,陈晓波);首都医科大学附属北京儿童医院(曹冰燕,陈佳佳,巩纯秀);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津医科大学总医院(郑荣秀);西安交通大学第二附属医院(肖延凤);西安交通大学附属儿童医院(汪治华);山西省儿童医院(宋文惠);武汉市儿童医院(姚辉);无锡市儿童医院(徐旭);新疆维吾尔自治区儿童医院(郭红);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬,吴蔚);中国医学科学院北京协和医院(杜函泽,潘慧,朱惠娟);中国医科大学附属盛京医院(麻宏伟,辛颖);中国人民解放军总医院(何奎玉);中南大学湘雅二医院(张星星);中日友好医院(张知新);中山大学附属第一医院(李燕虹);中山大学孙逸仙纪念医院(梁立阳)

**【摘要】** 特发性矮身材(idiopathic short stature,ISS)是一组尚未明确病因、高度异质的导致身材矮小疾病的总称,描述的是暂时未明原因的身材矮小的状态。ISS为排除性诊断,临床医生需要结合临床病史及查体、实验室检查、影像学检查,并推荐进行知情同意下的遗传学检测获得病因。经全面系统地诊断性评估后仍未明确病因的矮小症被归为ISS。ISS的治疗应由儿科内分泌专科医生和患儿家庭共同参与决策,决定治疗的方案及疗程。2021年中国国家药品监督管理局批准人生长激素(human growth hormone,hGH)用于治疗ISS。建议根据生长反应即身高增长的速度调整治疗。促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogues,GnRHa)或芳香化酶抑制剂或重组胰岛素样生长因子-1(rhIGF-1)联合hGH等治疗ISS的循证医学证据不足,不推荐作为常规使用。

**【关键词】** 儿童;特发性矮身材;诊断;治疗;专家共识

中图分类号:R72 文献标志码:C

Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature The Subspecialty Group of Endocrinology, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; Adolescent Health and Medical Professional Committee, Chinese Medical Doctor Association; Futang Research Center of Pediatric Development; Editorial Board of Chinese Journal of Practical Pediatrics

Corresponding author: GONG Chun-xiu, E-mail: chunxiugong@sina.com; LUO Xiao-ping, E-mail: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

**Abstract** Idiopathic short stature (ISS) is a group of highly heterogeneous disorders that cause short stature but have no known etiology. ISS describes a state of short stature of unknown causes. To diagnose ISS, clinicians should exclude all known diseases by a complete evaluation, which is based on a

通信作者:巩纯秀,电子邮箱:chunxiugong@sina.com;罗小平,电子邮箱:xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

combination of clinical history, physical examination, complete routine and endocrine laboratory tests and imaging examinations, and genetic testing with informed consent (recommend). After a comprehensive and systematic diagnostic evaluation, the short stature still with unknown causes is defined as ISS. The treatment of ISS should involve the pediatric endocrinologist and the child's family in the decision-making of the treatment plan and course of treatment. In 2021, China's National Medical Products Administration (NMPA) approved human growth hormone (hGH) treatment for ISS. Treatment is recommended to be adjusted according to the growth response (the rate of height growth). Gonadotropin-releasing hormone analogues (GnRHa) or aromatase inhibitors or recombinant insulin-like growth factor-1 (rhIGF-1) in combination with hGH are insufficient in evidence-based evidence for the treatment of ISS and are not recommended for routine use.

**Keywords** child; idiopathic short stature; diagnosis; treatment; expert consensus

儿童身材矮小症(short stature, SS)是一种受遗传、表观遗传和环境等多种因素调控的疾病<sup>[1]</sup>。60%~80%身材矮小儿童的病因无法明确,被归为特发性矮身材(idiopathic short stature, ISS)<sup>[2-4]</sup>。

ISS的定义、诊断评估方法及治疗一直是被关注和被讨论的热点。2008年国际生长激素研究学会、Lawson Wilkins 儿科内分泌学会及欧洲儿科内分泌学会联合发布了ISS诊断和治疗的共识声明<sup>[5]</sup>。目前我国尚无ISS诊疗共识或指南。2013年中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议》<sup>[6]</sup>中提及了我国ISS使用重组人生长激素的治疗方案。近年来,随着遗传学检测技术的发展和临床医生对调控生长发育相关机制的深入理解,25%~40%曾被诊断为ISS的患儿获得了明确诊断<sup>[7]</sup>。随着精准医学及诊治个体化的推进,国内外很多专家提出了重新思考ISS诊治流程的建议<sup>[8]</sup>。

为此,中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组、中国医师协会青春期健康与医学专业委员会、福棠儿童医学发展研究中心和《中国实用儿科杂志》编辑委员会组织专家,按照临床专家共识的制订方法与步骤,经反复讨论和论证而撰写本共识。

## 1 制订方法

以“idiopathic short stature”、“short stature”、“特发性矮身材”和“身材矮小症”等检索词于2022年10月在PubMed、万方数据库和中国知网等数据库进行了全面的文献检索,并于2023年4月进行了检索更新。本工作组由9名核心成员执笔,40名专家对共识的关键性问题通过问卷进行投票,根据收到的投票比例达成共识:26%~<50%为+; 50%~<75%为++; ≥75%为+++。最后邀请65名儿科内分泌专家共同讨论审核。

## 2 ISS的定义

2.1 ISS诊断名称的由来 “ISS”一词于20世纪70年代首次被提出<sup>[9]</sup>,用于描述身材矮小、非生长激素缺乏症的儿童<sup>[10]</sup>。1979年人生长激素(human growth hormone, hGH)工业化量产后,ISS人群被纳入hGH治疗的研究范围<sup>[11-12]</sup>。1983年12月美国国立卫生研究院认可了“ISS”的诊断<sup>[13]</sup>。自此ISS被用作国际儿科内分泌疾病分类中的诊断类别。

“特发性”指病因不明,是一种暂时性状态<sup>[14]</sup>。特发性矮身材描述的是暂时未明原因的身材矮小的状态。随着检测技术不断发展进步并且在临床上广泛应用,越来越多的曾经被诊断为ISS的疾病病因得以明确,被逐步移出ISS,故“ISS”患儿的比例将越来越少。

2.2 ISS的定义 ISS是一组尚未明确病因,高度异质的矮小疾病的统称,指身高低于同年龄、性别和种族的平均身高2个标准差(standard deviation, SD)或低于第3百分位数(P3, -1.88 SD)者,且出生身长、体重及身材比例均正常,未发现全身性、内分泌、营养、染色体异常或基因变异证据的矮小儿童(结果:+++ 81.08%)。ISS包括病因尚未明确的家族性身材矮小(familial short stature, FSS)和体质性生长发育延迟(constitutional delay of growth and puberty, CDGP)。

ISS诊断程序是排除性进行,要排除原发性生长障碍(如遗传性综合征)和继发性生长障碍,包括与环境、激素、营养和(或)全身器质性疾病有关的多种疾病<sup>[2]</sup>。

## 3 ISS的诊断

对身材矮小患儿的详细评估应包括准确的病史、标准化的体格检查、常规和特定的实验室检查、影像学检查和遗传学检测。儿童身材矮小症

的病因复杂,明确病因及发病机制始终是挑战,专家投票意见见表1。

表1 特发性矮身材的诊断标准专家建议结果

| 诊断标准                                        | 结果(%) <sup>1)</sup> |
|---------------------------------------------|---------------------|
| 并非所有患儿都需要进行生长激素激发试验,疑似生长激素缺乏症时,需要进行生长激素激发试验 | ++ 70.27            |
| 生长激素激发试验的生长激素峰值切点值为7μg/L                    | ++ 56.76            |
| 对于非可识别的矮小症直接进行全外显子组测序                       | +++ 89.19           |
| 然后必要时再进行染色体微阵列检测                            |                     |
| 无显著异常面容或匀称的矮小患儿,建议进行遗传学检测的矮小程度为Ht SDS<-3.0  | ++ 60.00            |

注:1)结果 26% ~<50% 为+; 50% ~<75% 为++; ≥ 75% 为+++; Ht SDS 为身高标准差积分; 2.5% 专家支持 Ht SDS<-2.5; 7.5% 的专家支持 Ht SDS<-2.0

具有以下任何特征的矮小儿童须进行病理原因的评估:身高标准差积分(height standard deviation score, Ht SDS)<-2.0或-1.88,或明显偏离家族身高背景,或Ht SDS显著下降(> 1.0 SD/年)或生长速度在<2岁儿童中<7.0 cm/年,2~<4岁儿童<5.5 cm/年,4~<6岁儿童<5.0 cm/年,6岁至青春期前儿童<4.0 cm/年,青春期儿童<6.0 cm/年<sup>[15]</sup>。准确测量并定期监测儿童身高非常重要,3岁以下儿童应仰卧位测量身长,3岁以上儿童立位测量身高。两次测量至少间隔3~6个月,最好间隔6~12个月才能准确地确定生长速度。使用同种族人群的标准生长曲线评估也十分重要,本共识建议使用《中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线表》<sup>[16]</sup>。绘制身高曲线以及父母的身高有助于确定基于家族遗传背景的预测生长模式,评估患儿身高状态是否位于遗传靶身高(target height, TH)范围。TH的计算常用Tanner法:女童TH(cm)=[(父身高+母身高-13)/2]cm或男童TH(cm)=[(父身高+母身高+13)/2]cm。当儿

童Ht SDS<TH SDS-1.6时,即女童Ht SDS<(TH-160.6)/5.4-1.6;男童Ht SDS<(TH-172.7)/6.0-1.6时考虑为偏离家族遗传背景的身材矮小。另外,还需要根据儿童青春期发育的状态评估其身高状态。

3.1 临床评估 临床医生的专业素养及鉴别诊断能力对于明确病因非常重要。临床评估(病史和查体)、辅助检查(常规的、内分泌激素和影像学检查)和遗传学检测评估具有同等重要的作用并应综合评估判断。病史采集引出患儿准确的生长模式、发育轨迹和全身系统性症状,收集母孕情况和家族谱系等非常重要,同时还应注意评估患儿和父母对身高的看法以及关注程度。具体临床评估流程见图1。

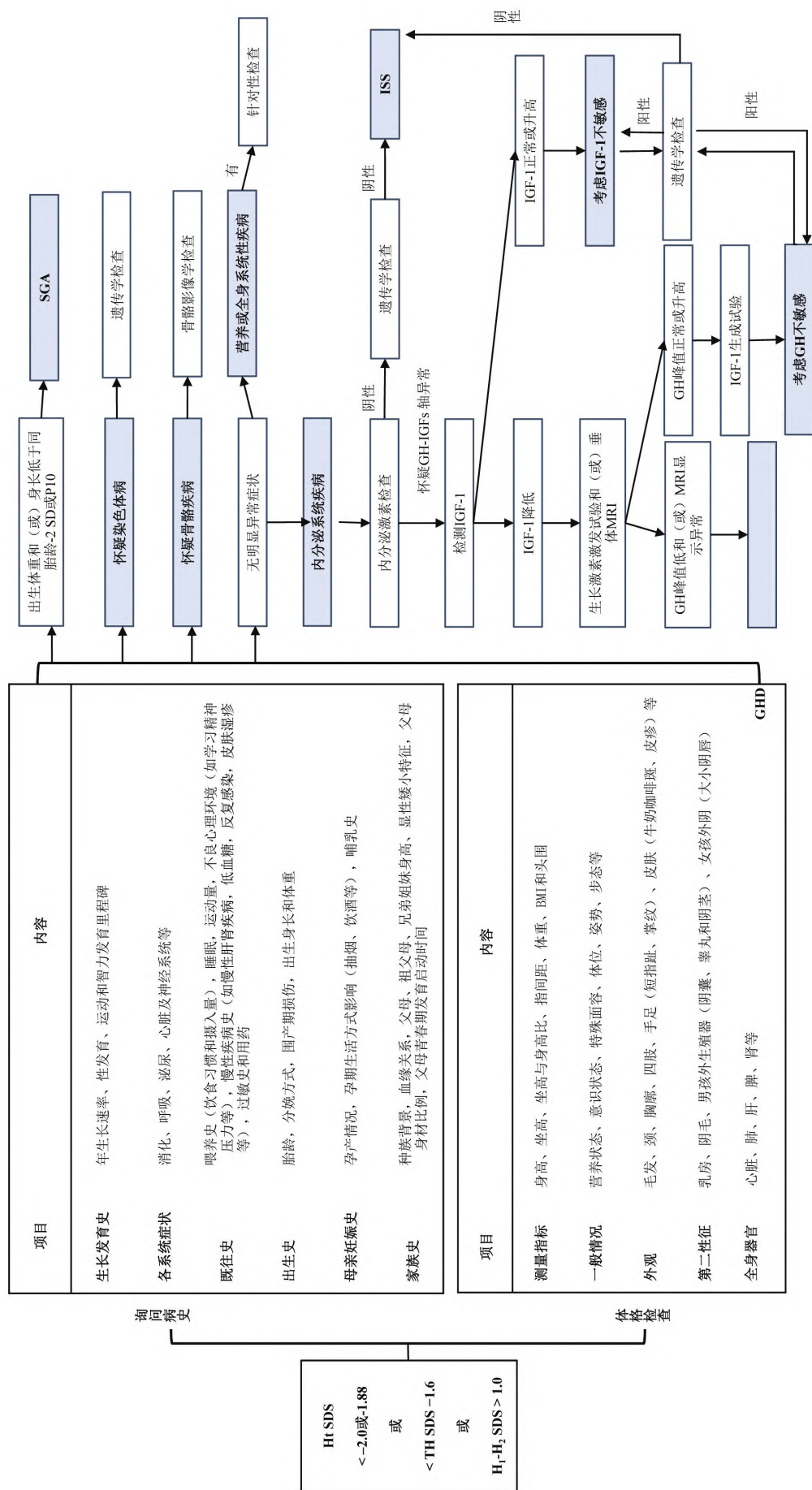
3.2 辅助检查 对于不明原因的身材矮小儿童,应进行常规的血液检查,见表2<sup>[8,17]</sup>,以排除非内分泌原因,例如贫血、肝功能异常、慢性肾功能衰竭、营养不良、厌食症、酸碱失衡、电解质紊乱和骨代谢异常等。若患儿伴有慢性腹泻、腹胀、水肿、体重减轻等临床表现,还应检测抗组织转谷氨酰胺酶IgA和总IgA,以排除乳糜泻的可能<sup>[8]</sup>。

内分泌系统疾病,例如甲状腺功能减退或生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)等必须除外后才能诊断为ISS。评估GH-胰岛素样生长因子(IGF)s轴的情况,与GHD鉴别是诊断ISS必要的步骤,但并非所有矮小患儿都需要进行生长激素激发试验(growth hormone stimulation test, GST)。为除外患儿GH-IGFs轴异常,首先检测患儿血清IGF-1水平,见图1。若IGF-1水平高于均值,则GHD可能性低,可进一步排查是否符合ISS的诊断。若IGF-1水平降低,应行GST和(或)垂体磁共振成像(MRI)。若GST中GH峰值正常或明显升高,需行IGF-1生成试验,以除外GH不敏感;若GH峰值<7 μg/L和(或)MRI异常,结合相应临床表

表2 诊断特发性矮身材前应完善的辅助检查

| 检查         | 具体项目                                                                              |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 常规实验室检查    | 血常规,尿常规;肝、肾功,心肌酶谱,血电解质及钙磷;血脂、血糖;血气分析(必要时)等                                        |
| 内分泌评估      |                                                                                   |
| 基础指标       | 甲状腺功能;胰岛素样生长因子、胰岛素样生长因子结合蛋白;促肾上腺皮质激素、皮质醇;空腹胰岛素;性激素(大龄儿童)包括黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇、睾酮、催乳素等 |
| 选择性指标(有条件) | 生长激素结合蛋白,酸性不稳定亚基                                                                  |
| 激发试验       | 生长激素激发试验(必要时)                                                                     |
| 影像学检查      | 骨龄,骨骼发育不良的影像学检查,心脏彩超,子宫卵巢B超(女孩),下丘脑-垂体区磁共振成像(必要时)                                 |
| 遗传学检测      | 详见3.3部分                                                                           |





HH SDS: 身高标准差积分; TH SDS: 遗传靶身高标准差积分; H<sub>1</sub>-H<sub>2</sub> SDS: 间隔1年身高标准差积分的变化(1年前身高 SDS-1年后身高 SDS); SCA: 小于胎龄儿; ISS: 特发性矮身材; IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; CH: 生长激素; MRI: 磁共振成像; CHD: 生长激素缺乏症

现考虑为 GHD。但应注意,肥胖一般 IGF-1 偏高而 GH 峰值减低。建议将 IGF-1 检测结果与具有可靠参考数据的、与年龄性别匹配的儿科参考范围进行比较。不同国家对行 GST 的条件有所差异:德国、英国、丹麦等要求 IGF-1 低于-2SD 才能进行 GST;美国对 IGF-1 无特定要求,认为 IGF-1 结合 GST 可更有效评估 GHD。我国目前虽没有明确要求 IGF-1 必须低于-2SD 才进行 GST,但多数专家认为 IGF-1 水平减低再做 GST,以减少不必要的 GST 而置患儿于危险之中<sup>[15]</sup>。

对于 3 岁以下儿童的 GHD 诊断,胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP-3)水平较低被认为是比 IGF-1 更可靠的生物标志物<sup>[15]</sup>。IGFBP-3 和 IGF-1 同时检测虽然可以提高诊断 GHD 的准确性,但也可能受到其他因素的干扰,导致二者均降低的情况出现,如:长期营养不良、GH 不敏感(包括 GHR、STAT5B 和 IGFALS 的遗传缺陷)<sup>[18-19]</sup>。低 IGF-1 伴有正常或升高的 IGFBP-3 提示可能存在 IGF-1 的遗传缺陷<sup>[20]</sup>。因此,解读化验结果需要综合临床信息。

骨龄检测对于<2 岁者,评估意义不大,不推荐常规检查。但是对疑有骨骼发育不良的患儿应行骨骼影像学检查,如身材比例异常或身高明显偏离家族背景的患儿。头颅或垂体核共振成像检查可酌情在选择治疗前完善。

3.3 遗传学检测 染色体异常、骨骺生长板的软骨内骨化异常、GH-IGF-1 轴在内的内分泌激素及信号通路、旁分泌因子、细胞外基质、细胞内信号通路、细胞基本生理过程的基因缺陷及印迹基因异常等均会导致矮小<sup>[21-26]</sup>,具体见表 3。检测方法包括:染色体核型分析、一代测序(Sanger 测序)、染色体微阵列(chromosomal microarrays, CMA)和二代测序(next-generation sequencing, NGS),必要时外显子组测序(exome sequencing, ES)<sup>[15, 21-22]</sup>。

遗传学检测可以指导 hGH 治疗、预测 hGH 的治疗反应、伴随疾病的监测、预后判断以及早期识别 hGH 治疗的禁忌证(容易导致肿瘤发生的 DNA 修复缺陷疾病和染色体断裂综合征<sup>[23]</sup>),也为遗传咨询做基础,以及将来的精准治疗和药物的使用提供药物基因组学依据<sup>[15]</sup>。

3.3.1 矮小相关遗传学检测的适用人群 在法律监护人知情同意下建议具有以下临床特征的矮小患儿进行遗传学检测,但疑似 CDGP 或预期成人身高正常者可暂不进行<sup>[15, 27-28]</sup>,根据家长的需求可以讨论遗传检测问题。临床特征包括:(1)严重矮小(身高<-3.0 SD)或低于靶身高 3 SD;(2)非匀称性矮小和(或)骨骼发育不良;(3)考虑 ISS 患儿的异常分析范围宜涵盖 SGA 未实现生长追赶者的病因分析;(4)可疑综合征性矮小,如伴有特殊面容、畸形体征、小头或智力发育落后等;(5)家族性矮小

表 3 特发性矮身材需要筛查的常见矮小遗传学病因

| 分类         | 疾病                        | 基因或区域                     |
|------------|---------------------------|---------------------------|
| GH-IGF-1 轴 | Laron 综合征                 | <i>GHR</i>                |
|            | 伴有免疫缺陷的生长激素不敏感            | <i>STAT5B</i>             |
|            | 婴儿起病的多系统自身免疫性疾病           | <i>STAT3<sup>1)</sup></i> |
|            | 胰岛素样生长因子-1 缺陷             | <i>IGF-1</i>              |
|            | Silver-Russell syndrome 3 | <i>IGF2</i>               |
|            | ALS 缺陷                    | <i>IGFALS</i>             |
|            | PAPPA2 缺陷                 | <i>PAPPA2</i>             |
|            | IGF1R 缺陷                  | <i>IGF-1R</i>             |
| 旁分泌因子      | 软骨发育不良或不全                 | <i>FGFR3<sup>1)</sup></i> |
|            | Robinow 综合征               | <i>ROR2</i>               |
|            | 肢端发育不全 I 型                | <i>PRKAR1A</i>            |
|            | 肢端肢中发育不全 Maroteaux 型      | <i>NPR2</i>               |
| 细胞外基质      | 肢端发育不良                    | <i>FBN1</i>               |
|            | 黏多糖贮积症 II 型               | <i>IDS</i>                |
|            | 干骺端软骨发育不良 Schmid 型        | <i>COL10A1</i>            |
|            | 假性软骨发育不全                  | <i>COMP</i>               |
|            | 先天性脊柱骨骺发育不良               | <i>COL2A1</i>             |
|            | 矮小伴骨龄提前                   | <i>ACAN</i>               |

| 续表 3     |                            |                                                           |
|----------|----------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 分类       | 疾病                         | 基因或区域                                                     |
| 细胞内通路    | SHOX 缺陷                    | <i>SHOX</i>                                               |
|          | 努南综合征                      | <i>PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF, RIT1</i>         |
|          | LEOPARD 综合征                | <i>PTPN11, RAF1, BRAF</i>                                 |
|          | Costello 综合征               | <i>HRAS</i>                                               |
|          | 心-面-皮综合征                   | <i>BRAF, KRAS</i>                                         |
|          | 神经纤维瘤病-努南综合征               | <i>NF1</i>                                                |
|          | Alström 综合征                | <i>ALMS1</i>                                              |
|          | Kabuki 综合征                 | <i>KMT2D, KDM6A</i>                                       |
| 基本细胞生理过程 | 头围正常的综合征                   |                                                           |
|          | CHARGE 综合征                 | <i>CHD7, SEMA3E</i>                                       |
|          | Coffin-Siris 综合征           | <i>SMARCB1, SMARCA4, SMARCA2, ARID1A, ARID1B</i>          |
|          | Floating-Harbor 综合征        | <i>SRCAP</i>                                              |
|          | KBC 综合征                    | <i>ANKRD11</i>                                            |
|          | SHORT 综合征                  | <i>PIK3R1</i>                                             |
|          | 3-M 综合征                    | <i>CUL7, OBSL1, CCDC8</i>                                 |
|          | Wiedemann-Steiner 综合征      | <i>KMT2A</i>                                              |
|          | 小头原始性侏儒                    |                                                           |
|          | Cornelia de Lange 综合征      | <i>NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8</i>                   |
|          | Meier-Gorlin 综合征           | <i>ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6</i>                       |
|          | MOPD I 型                   | <i>U4atac</i>                                             |
|          | MOPD II 型                  | <i>PCNT</i>                                               |
|          | Rett 综合征                   | <i>MECP2</i>                                              |
|          | Rubinstein-Taybi 综合征       | <i>CREBBP, EP300</i>                                      |
|          | Seckel 综合征                 | <i>ATR, RBBP8, CENPJ, CEP152, CEP63, NIN, DNA2, ATRIP</i> |
|          | DNA 修复缺陷                   |                                                           |
|          | Bloom 综合征                  | <i>RECQL3</i>                                             |
|          | Cockayne 综合征               | <i>ERCC8, ERCC6, ERCC3, ERCC4</i>                         |
|          | Fanconi 贫血                 | <i>FANCA-FANCW</i> 等多基因                                   |
|          | Hutchinson - Gilford 早老综合征 | <i>LMNA</i>                                               |
|          | Nijmegen 断裂综合征             | <i>NBS1</i>                                               |
|          | Rothmund-Thomson 综合征       | <i>RECQL4</i>                                             |
| 染色体异常    | 特纳综合征                      | X 染色体 del                                                 |
|          | 1q21.1 缺失综合征               | 1q21.1del                                                 |
|          | Wolf - Hirschhorn 综合征      | 4p16.3del                                                 |
|          | Cri-du-chat 综合征            | 5p15.2ter del                                             |
|          | Williams - Beuren 综合征      | 7q11.23del                                                |
|          | Smith-Magenis 综合征          | 17p11.2del                                                |
|          | Miller - Dieker 无脑回综合征     | 17p13.3del                                                |
|          | 18p 缺失综合征                  | 18p11del, 18q22.3q23del                                   |
|          | 腭心面综合征                     | 22q11.2del                                                |
|          | Silver-Russell 综合征         | 11p15.5, 7p11.2                                           |
| 印迹基因异常   | IMaGe 综合征                  | <i>CDKN1C</i>                                             |
|          | Prader-Willi 综合征           | 15q11-q13                                                 |
|          | Temple 综合征                 | 14q32                                                     |
|          | 假性甲状旁腺功能减退症 Ia/c 型         | 母源 <i>GNAS1</i> 杂合变异                                      |
|          | 假假性甲状旁腺功能减退症               | 父源 <i>GNAS1</i> 杂合变异                                      |

注: IGF-1: 胰岛素样生长因子-1; GH: 生长激素; ALS: 酸不稳定性亚单位; MOPD: 小颅骨发育异常原始侏儒症; 1) 为功能获得性突变

或母亲有反复不良孕产史。对于身高低于-2SD,但不足-3SD的情况,应与家长讨论遗传检测的益处,尊重家庭的选择。

3.3.2 ISS 遗传学检测评估的流程 目前国内尚缺乏ISS遗传学检测评估流程的共识,结合中国遗传学检测临床实践经验和国内外研究<sup>[4,6,27-29]</sup>,本共识建议按以下流程进行ISS基因检测的评估,见图2。

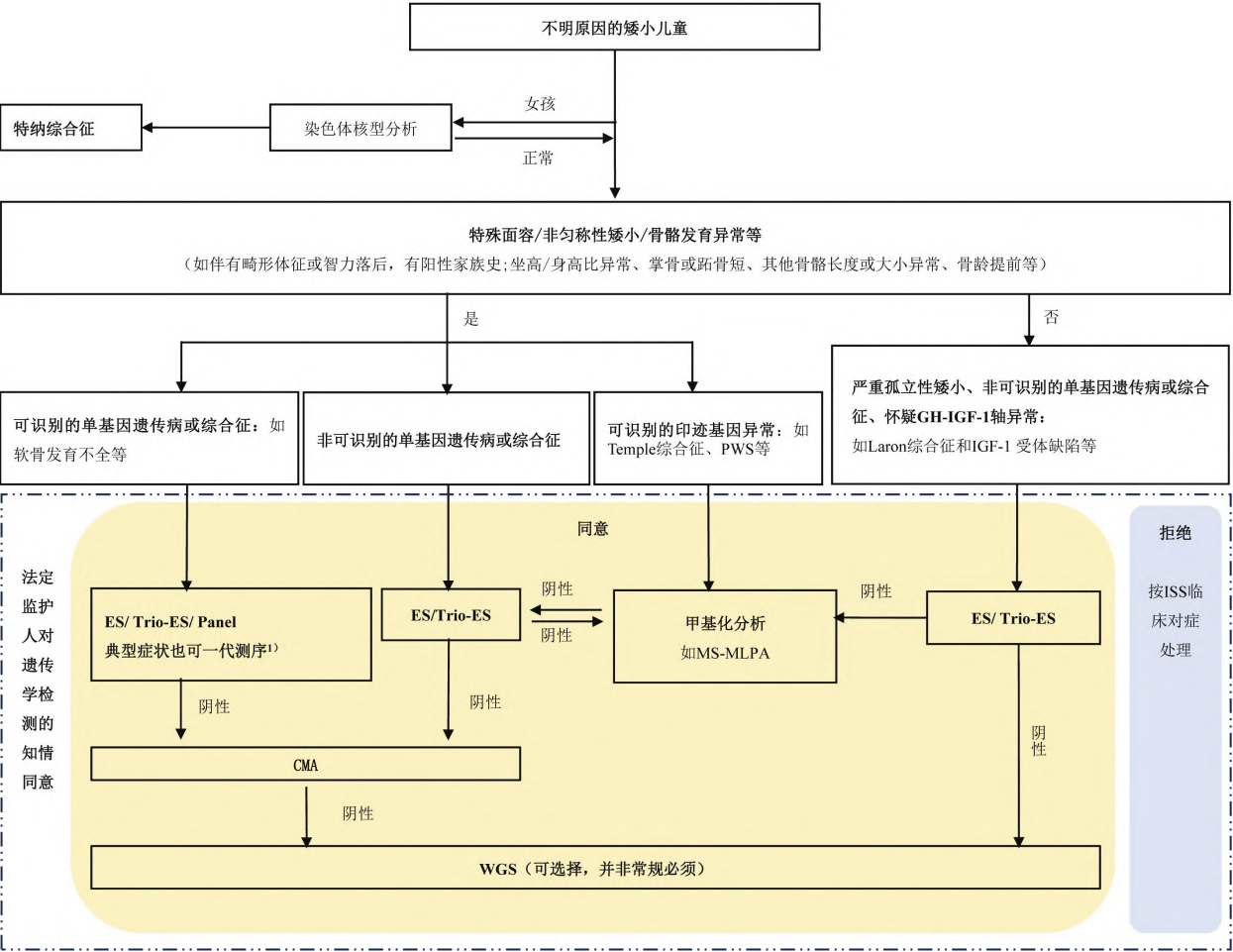
我国遗传学检测相对可及性高,故本共识推荐:诊断ISS前,应获得知情同意进行遗传检测,以进一步排除遗传检测可获得的病因。若无法获得遗传检测的知情同意,可暂时诊断ISS,同时对因此而延迟的精准诊断和特异性治疗或治疗效果的咨询不具备解答条件。另外,即使获得了遗传学检测结果,依然需要紧密结合临床实际解析,特别当检测出的变异为罕见或未报道变异时,需遗传学专

家共同讨论<sup>[15]</sup>。

4 ISS 的治疗

ISS 患儿治疗的主要目标是达到遗传靶身高范围或儿童期达到正常身高范围。治疗应与患儿和家长共同决策并在儿科内分泌科专业医生的监管下动态评估不断调整。如果对治疗的身高增长反应较差,或者达到可接受的身高或患儿拒绝治疗时需要停止治疗专家建议结果见表4。

4.1 hGH 治疗 自1985年10月,hGH在美国批准用于治疗GHD儿童后开启了hGH上市后的国家合作身高增长研究(National Cooperative Growth Study, NCGS),ISS患儿也被列为研究对象<sup>[30]</sup>。短期的临床试验结果证实了与安慰剂治疗的对照组相比,hGH治疗ISS的效果良好<sup>[31]</sup>。2003年,基于公平的理念FDA批准了ISS作为hGH治疗的指



ES:外显子组测序;SD:标准差;GH:生长激素;IGF-1:胰岛素样生长因子-1;SGA:小于胎龄儿;RSS:Silver-Russell综合征;PHP:假性甲状旁腺功能减退症;PWS:Prader-Willi综合征;CMA:染色体微阵列;MS-MLPA:甲基化特异性多重连接酶依赖性探针扩增;WGS:全基因组测序;1)当患儿具有典型临床特征,临床医师可根据经验、经济花费等因素,在与家长充分沟通后,选择相应疾病的Sanger测序或MS-MLPA等单基因检测方法进行诊断;序贯法基因检测对于全面基因检测更有利,当选择ES时,建议Trio-ES

图2 特发性矮身材遗传学检测评估流程



表4 特发性矮身材的治疗标准专家建议结果

| 治疗标准                      | 结果(%) <sup>1)</sup> |
|---------------------------|---------------------|
| 建议患儿使用hGH治疗的Ht SDS标准为-2.0 | +++ 81.08           |
| 患儿使用hGH治疗的起始年龄为3~4岁       | ++ 64.86            |
| 患儿使用hGH治疗的疗程至少2年或以上       | ++ 72.97            |

注:1)结果 26% ~<50% 为+;50%~ <75% 为++;≥ 75% 为+++;hGH 为人生长激素;Ht SDS 为身高标准差积分

征<sup>[32]</sup>,但强调了是符合Ht SDS<-2.25、无潜在疾病或生长激素缺乏和预测成人身高过矮的患儿。但是,欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)出于“美容原因”让“健康矮小”的儿童进行长期药物治疗的顾虑一直反对hGH用于ISS适应证的上市许可<sup>[7]</sup>。

我国国家药品监督管理局(Center for Drug Evaluation, CDE)于2021年批准ISS为hGH治疗的适应证。本共识推荐hGH治疗符合ISS诊断,Ht SDS<-2.0的患儿。治疗决策需要在评估患儿的身心情况以及与家长讨论风险和获益后根据具体情况作出决定。需告知患儿及家长对身高增长的期望可能与治疗结局和经济花费不符,也需要告知家长ISS并非必须治疗。

4.1.1 hGH开始治疗的时间和剂量推荐 起始治疗的年龄为3~4岁。基于ISS患儿对生长激素的敏感性可能受损,hGH的推荐剂量高于GHD使用剂量:每日注射的hGH起始剂量45 μg/(kg·d)即0.15 U/(kg·d)。治疗中一般使用最小有效剂量,调整hGH治疗剂量的主要参数是生长反应,即身高增长的速度(每6~12个月身高SDS的变化)。可调整至hGH说明书的最大剂量,达每周0.47 mg/kg即0.20 U/(kg·d)。目前多种长效生长激素(long-acting growth hormone, LAGH)制剂处于不同的开发阶段。具体的治疗剂量、疗程及其不同制剂的有效性和安全性尚待研究。当Ht SDS增长在每年0.3~0.5 SD以上,或生长速度SDS>1,或生长速度较治疗前每年增加3 cm以上,认为第1年治疗有效。当生长反应不理想,且除外以下原因时:如依从性差、甲状腺功能减退、药物存储及注射问题或怀疑其他疾病或综合征需要重新审视诊断等,可增加hGH剂量。

不建议根据高的IGF-1(>2SD)水平减少hGH剂量以达到正常范围内的IGF-1水平,应该结合患儿个体化的生长反应指标来调整剂量。一些基于IGF-1水平给予不同剂量的hGH治疗的试验表

明可以优化ISS的治疗<sup>[33-34]</sup>。但因ISS的IGF-1水平通常为+1 SDS或更高,在某些以部分IGF-1不敏感为特征的情况下,可能需要高于+2 SDS的IGF-1水平才能获得有效的生长反应<sup>[35]</sup>。儿童中IGF-1水平的上限尚未被证明与hGH治疗相关的安全问题有关<sup>[36]</sup>,还需要更多长期数据支持。

4.1.2 hGH治疗中的监测 监测每3~6个月Ht SDS和生长速度的变化,以评估hGH治疗的有效性。ISS患儿群体的异质性强,不同的研究对hGH疗效很难达成一致结论。治疗时需强调hGH治疗效果的有限性和个体差异<sup>[37]</sup>。目前研究认为,治疗开始时的身高、治疗第1年的身高增长速度、治疗开始时的年龄和父母中位身高可以解释治疗效果变异的64%<sup>[38]</sup>。如果经过6~12个月治疗后Ht SDS的改善不佳,没有达到足够的身高增长,则应考虑调整剂量或者停止hGH治疗。第一年身高增长可能有助于预测长期对hGH疗效反应。同时应监测患儿的心理和生活质量的变化,及时发现hGH治疗给患儿带来的有益或者不利的影响,若产生不利影响,则重新考虑hGH的治疗。未来的研究需要考虑对ISS进行更精确的分层,从而提供不同类型的ISS治疗效果的证据。治疗中监测发现IGF-1水平低可能与依从性差、剂量不够或存在影响生长激素治疗反应的其他疾病有关,而生长反应差且持续高IGF-1水平可能反映了一定程度的IGF-1不敏感。

安全性监测非常重要。每次随访均应询问和记录相关不良反应。hGH治疗总体不良反应的发生率低于3%。目前的研究报道hGH不会增加没有癌症相关危险因素儿童的恶性肿瘤发生率,长期的hGH治疗后癌症、心脑血管风险及总体死亡率还需进一步调查研究。总体来说hGH治疗安全性较好<sup>[39-43]</sup>,关于风险问题在患儿及家长充分知情同意下进行密切随访长期监测。

4.1.3 hGH治疗的疗程 治疗的疗程需要个体化,如使用较大剂量治疗1~2年后生长的反应仍不理想,应停用GH治疗考虑其他治疗。根据既往研究报道,ISS患儿hGH治疗平均4~7年后,成年终身高增加的均值为3.5~7.5 cm<sup>[39-40]</sup>,大约每治疗1年终身高增加1 cm。为改善成年身高,建议至少治疗2年。最终停止治疗的时机取决于患儿及家长对身高的期望值,继续治疗的获益与风险的再评估,或者其他原因选择停止治疗。治疗疗程可以为达到同龄儿的正常身高范围时停止治疗,也



可以治疗至成年终身高。如果年身高增长速率小于2 cm,需要停止hGH治疗。

4.2 促性腺激素 释放激素类似物(GnRHa)联合hGH的理论依据为减缓骨成熟和青春期进展,从而延长生长和治疗时间<sup>[44]</sup>。然而目前缺乏成人终身高的数据,联合治疗总体疗效尚不肯定<sup>[44-52]</sup>。现有的研究还表明联合治疗的患儿中发现全身骨密度降低,骨折发生率升高<sup>[53]</sup>。因此不建议GnRHa和hGH常规联合治疗ISS儿童<sup>[45]</sup>。

4.3 其他治疗 芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)联合hGH<sup>[54-57]</sup>,重组胰岛素样生长因子-1(rhIGF-1)联合hGH<sup>[58]</sup>,中草药<sup>[59-62]</sup>,生长贴等促生长治疗,尚无充分的研究证明其效果,且说明书无适应证,目前均不作为推荐。

短期使用类睾酮已被证明可以有效地促进CDGP的男童进入青春期,而不会对成年身高产生

影响。因此,雄激素治疗被认为是青春期发育延迟男童的治疗选择之一<sup>[63]</sup>。蛋白同化类固醇制剂,国外多用氧雄龙(oxandrolone),其雄激素作用比睾酮小,并不会转化为雌激素。可能可以增加生长迟缓儿童的身高速度,而不会影响他们成年后的身高<sup>[64]</sup>。国内已有制剂司坦唑醇,适应证的选择个体化,需谨慎。

综上所述,ISS的定义、诊断和治疗在临床实践中非常重要。遗传学检测的发展和应用为儿童身材矮小症明确了更多的病因。病因明确对矮小儿童治疗预后研究提供了信息。但是,医生的临床判断不可被替代。为方便儿科医生在临床快速便捷的计算儿童身高标准差积分和选用基因检测方法,特将0~18岁儿童青少年身高均值、标准差数值表和常用的基因检测方法及检测范围列表,具体见表5、表6。

表5 0~18岁儿童青少年身高均值、标准差数值表(cm)

| 年龄     | 男    |     |        |        |         |        |         | 女    |     |        |        |         |        |         |
|--------|------|-----|--------|--------|---------|--------|---------|------|-----|--------|--------|---------|--------|---------|
|        | M    | SD  | -3.0SD | -2.5SD | -2.25SD | -2.0SD | -1.88SD | M    | SD  | -3.0SD | -2.5SD | -2.25SD | -2.0SD | -1.88SD |
| 出生     | 50.4 | 1.8 | 45.2   | 46     | 46.5    | 46.9   | 47.1    | 49.7 | 1.7 | 44.7   | 45.5   | 45.9    | 46.4   | 46.6    |
| 1月龄    | 54.8 | 2.1 | 48.5   | 49.7   | 50.2    | 50.7   | 50.9    | 53.7 | 2.0 | 47.7   | 48.8   | 49.3    | 49.8   | 49.9    |
| 2月龄    | 58.7 | 2.2 | 52.2   | 53.2   | 53.8    | 54.3   | 54.6    | 57.4 | 2.2 | 51.1   | 52.1   | 52.6    | 53.2   | 53.4    |
| 3月龄    | 62.0 | 2.3 | 55.1   | 56.4   | 56.9    | 57.5   | 57.7    | 60.6 | 2.2 | 54     | 55.2   | 55.8    | 56.3   | 56.5    |
| 4月龄    | 64.6 | 2.3 | 57.9   | 59     | 59.5    | 60.1   | 60.3    | 63.1 | 2.2 | 56.7   | 57.8   | 58.3    | 58.8   | 59.1    |
| 5月龄    | 66.7 | 2.3 | 59.8   | 61     | 61.5    | 62.1   | 62.4    | 65.2 | 2.2 | 58.6   | 59.7   | 60.2    | 60.8   | 61.1    |
| 6月龄    | 68.4 | 2.4 | 61.4   | 62.5   | 63.1    | 63.7   | 64.0    | 66.8 | 2.3 | 60.1   | 61.2   | 61.7    | 62.3   | 62.5    |
| 7月龄    | 69.8 | 2.5 | 62.3   | 63.8   | 64.4    | 65     | 65.1    | 68.2 | 2.4 | 61     | 62.4   | 63      | 63.6   | 63.7    |
| 8月龄    | 71.2 | 2.5 | 63.7   | 65.1   | 65.7    | 66.3   | 66.5    | 69.6 | 2.5 | 62.1   | 63.7   | 64.2    | 64.8   | 64.9    |
| 9月龄    | 72.6 | 2.6 | 65.2   | 66.4   | 67      | 67.6   | 67.9    | 71.0 | 2.5 | 63.7   | 64.9   | 65.5    | 66.1   | 66.4    |
| 10月龄   | 74.0 | 2.6 | 66.2   | 67.6   | 68.2    | 68.9   | 69.1    | 72.4 | 2.6 | 64.6   | 66.1   | 66.7    | 67.3   | 67.5    |
| 11月龄   | 75.3 | 2.7 | 67.2   | 68.8   | 69.4    | 70.1   | 70.2    | 73.7 | 2.6 | 65.9   | 67.3   | 67.9    | 68.6   | 68.8    |
| 1岁     | 76.5 | 2.7 | 68.6   | 69.9   | 70.5    | 71.2   | 71.5    | 75.0 | 2.7 | 67.2   | 68.4   | 69.1    | 69.7   | 70.0    |
| 1岁1月龄  | 77.7 | 2.8 | 69.3   | 70.8   | 71.5    | 72.2   | 72.4    | 76.2 | 2.8 | 67.8   | 69.5   | 70.2    | 70.8   | 70.9    |
| 1岁2月龄  | 78.8 | 2.9 | 70.1   | 71.8   | 72.5    | 73.1   | 73.3    | 77.3 | 2.8 | 68.9   | 70.6   | 71.2    | 71.9   | 72.0    |
| 1岁3月龄  | 79.8 | 2.9 | 71.2   | 72.6   | 73.3    | 74     | 74.4    | 78.5 | 2.9 | 70.2   | 71.6   | 72.2    | 72.9   | 73.2    |
| 1岁4月龄  | 80.8 | 3.0 | 71.8   | 73.5   | 74.2    | 74.9   | 75.2    | 79.5 | 2.9 | 70.8   | 72.5   | 73.2    | 73.9   | 74.0    |
| 1岁5月龄  | 81.8 | 3.1 | 72.5   | 74.3   | 75      | 75.7   | 76.0    | 80.5 | 3.0 | 71.5   | 73.4   | 74.1    | 74.8   | 74.9    |
| 1岁6月龄  | 82.7 | 3.1 | 73.6   | 75.1   | 75.8    | 76.6   | 76.9    | 81.5 | 3.0 | 72.8   | 74.2   | 74.9    | 75.6   | 76.0    |
| 1岁7月龄  | 83.6 | 3.2 | 74.0   | 75.9   | 76.6    | 77.4   | 77.6    | 82.5 | 3.1 | 73.2   | 75     | 75.7    | 76.5   | 76.7    |
| 1岁8月龄  | 84.6 | 3.3 | 74.7   | 76.7   | 77.5    | 78.2   | 78.4    | 83.4 | 3.2 | 73.8   | 75.8   | 76.6    | 77.3   | 77.4    |
| 1岁9月龄  | 85.6 | 3.3 | 76.0   | 77.5   | 78.3    | 79.1   | 79.5    | 84.4 | 3.2 | 75.1   | 76.6   | 77.4    | 78.1   | 78.5    |
| 1岁10月龄 | 86.6 | 3.4 | 76.4   | 78.4   | 79.2    | 80     | 80.2    | 85.4 | 3.3 | 75.5   | 77.4   | 78.2    | 79     | 79.2    |
| 1岁11月龄 | 87.6 | 3.5 | 77.1   | 79.2   | 80      | 80.8   | 81.0    | 86.3 | 3.4 | 76.1   | 78.2   | 79      | 79.7   | 79.9    |
| 2岁     | 88.5 | 3.5 | 78.3   | 80     | 80.8    | 81.6   | 82.1    | 87.2 | 3.5 | 77.3   | 78.9   | 79.7    | 80.5   | 80.9    |

续表 5

| 年龄     | 男        |           |               |               |                |               |                | 女        |           |               |               |                |               |                |
|--------|----------|-----------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|----------|-----------|---------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
|        | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>-3.0SD</i> | <i>-2.5SD</i> | <i>-2.25SD</i> | <i>-2.0SD</i> | <i>-1.88SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>-3.0SD</i> | <i>-2.5SD</i> | <i>-2.25SD</i> | <i>-2.0SD</i> | <i>-1.88SD</i> |
| 2岁3月龄  | 90.4     | 3.7       | 79.3          | 81.5          | 82.4           | 83.2          | 81.2           | 89.1     | 3.6       | 78.3          | 80.3          | 81.2           | 82            | 79.9           |
| 2岁6月龄  | 92.6     | 3.8       | 82.4          | 83.5          | 84.4           | 85.3          | 86.4           | 91.4     | 3.7       | 81.4          | 82.4          | 83.2           | 84.1          | 85.2           |
| 2岁9月龄  | 94.7     | 3.8       | 83.3          | 85.5          | 86.4           | 87.3          | 85.5           | 93.6     | 3.8       | 82.2          | 84.4          | 85.3           | 86.2          | 84.4           |
| 3岁     | 96.8     | 3.8       | 85.6          | 87.4          | 88.4           | 89.3          | 89.7           | 95.6     | 3.8       | 84.7          | 86.4          | 87.3           | 88.2          | 88.6           |
| 3岁3月龄  | 98.8     | 3.9       | 87.1          | 89.4          | 90.3           | 91.2          | 89.6           | 97.5     | 3.8       | 86.1          | 88.4          | 89.2           | 90.1          | 88.5           |
| 3岁6月龄  | 100.6    | 3.9       | 89.3          | 91.1          | 92             | 93            | 93.4           | 99.4     | 3.8       | 88.4          | 90.1          | 91             | 91.9          | 92.4           |
| 3岁9月龄  | 102.4    | 3.9       | 90.7          | 92.8          | 93.7           | 94.6          | 93.3           | 101.2    | 3.9       | 89.5          | 91.9          | 92.8           | 93.7          | 92.3           |
| 4岁     | 104.1    | 4.0       | 92.5          | 94.4          | 95.3           | 96.3          | 96.7           | 103.1    | 3.9       | 91.7          | 93.5          | 94.4           | 95.4          | 95.8           |
| 4岁3月龄  | 105.9    | 4.1       | 93.6          | 95.9          | 96.9           | 97.9          | 96.8           | 104.9    | 4.0       | 92.9          | 95.1          | 96.1           | 97            | 95.8           |
| 4岁6月龄  | 107.7    | 4.2       | 95.6          | 97.5          | 98.5           | 99.5          | 100.0          | 106.7    | 4.1       | 94.8          | 96.8          | 97.7           | 98.7          | 99.2           |
| 4岁9月龄  | 109.5    | 4.3       | 96.6          | 99.1          | 100.1          | 101.1         | 99.8           | 108.5    | 4.2       | 95.9          | 98.3          | 99.3           | 100.3         | 99.0           |
| 5岁     | 111.3    | 4.3       | 98.7          | 100.7         | 101.8          | 102.8         | 103.3          | 110.2    | 4.3       | 97.8          | 99.8          | 100.8          | 101.9         | 102.3          |
| 5岁3月龄  | 113.0    | 4.4       | 99.8          | 102.3         | 103.3          | 104.4         | 103.6          | 111.9    | 4.3       | 99            | 101.3         | 102.3          | 103.4         | 102.1          |
| 5岁6月龄  | 114.7    | 4.5       | 101.6         | 103.8         | 104.8          | 105.9         | 106.4          | 113.5    | 4.4       | 100.7         | 102.8         | 103.8          | 104.9         | 105.4          |
| 5岁9月龄  | 116.3    | 4.6       | 102.5         | 105.1         | 106.2          | 107.3         | 106.2          | 115.2    | 4.5       | 101.7         | 104.2         | 105.2          | 106.3         | 105.2          |
| 6岁     | 117.7    | 4.7       | 104.1         | 106.3         | 107.5          | 108.6         | 109.1          | 116.6    | 4.6       | 103.2         | 105.4         | 106.5          | 107.6         | 108.1          |
| 6岁6月龄  | 120.7    | 4.9       | 106.5         | 108.8         | 110            | 111.1         | 111.7          | 119.4    | 4.8       | 105.5         | 107.8         | 108.9          | 110.1         | 110.6          |
| 7岁     | 124.0    | 5.1       | 109.2         | 111.6         | 112.8          | 114           | 114.6          | 122.5    | 5.0       | 108.0         | 110.3         | 111.5          | 112.7         | 113.3          |
| 7岁6月龄  | 127.1    | 5.3       | 111.8         | 114.3         | 115.5          | 116.8         | 117.4          | 125.6    | 5.2       | 110.4         | 112.9         | 114.1          | 115.4         | 116.0          |
| 8岁     | 130.0    | 5.5       | 114.1         | 116.7         | 118            | 119.3         | 119.9          | 128.5    | 5.4       | 112.7         | 115.3         | 116.6          | 117.9         | 118.5          |
| 8岁6月龄  | 132.7    | 5.7       | 116.2         | 118.9         | 120.3          | 121.6         | 122.3          | 131.3    | 5.6       | 115.0         | 117.6         | 119            | 120.3         | 121.0          |
| 9岁     | 135.4    | 5.8       | 118.3         | 121.1         | 122.5          | 123.9         | 124.6          | 134.1    | 5.8       | 117.0         | 119.8         | 121.2          | 122.6         | 123.3          |
| 9岁6月龄  | 137.9    | 6.0       | 120.3         | 123.1         | 124.6          | 126           | 126.7          | 137.0    | 6.1       | 119.1         | 122.1         | 123.5          | 125           | 125.7          |
| 10岁    | 140.2    | 6.2       | 122.0         | 124.9         | 126.4          | 127.9         | 128.7          | 140.1    | 6.3       | 121.5         | 124.5         | 126.1          | 127.6         | 128.3          |
| 10岁6月龄 | 142.6    | 6.4       | 123.8         | 126.9         | 128.4          | 130           | 130.7          | 143.3    | 6.5       | 123.9         | 127.1         | 128.7          | 130.3         | 131.1          |
| 11岁    | 145.3    | 6.7       | 125.7         | 128.9         | 130.5          | 132.1         | 132.9          | 146.6    | 6.6       | 126.9         | 130.1         | 131.8          | 133.4         | 134.2          |
| 11岁6月龄 | 148.4    | 7.0       | 127.7         | 131.1         | 132.8          | 134.5         | 135.3          | 149.7    | 6.6       | 129.9         | 133.2         | 134.8          | 136.5         | 137.2          |
| 12岁    | 151.9    | 7.4       | 130.0         | 133.6         | 135.4          | 137.2         | 138.1          | 152.4    | 6.5       | 133.0         | 136.2         | 137.9          | 139.5         | 140.2          |
| 12岁6月龄 | 155.6    | 7.7       | 132.6         | 136.4         | 138.3          | 140.2         | 141.1          | 154.6    | 6.2       | 135.9         | 139           | 140.6          | 142.1         | 142.9          |
| 13岁    | 159.5    | 7.8       | 136.3         | 140.2         | 142.1          | 144           | 145.0          | 156.3    | 6.0       | 138.2         | 141.2         | 142.7          | 144.2         | 145.0          |
| 13岁6月龄 | 163.0    | 7.6       | 140.3         | 144.1         | 146            | 147.9         | 148.8          | 157.6    | 5.8       | 140.1         | 143           | 144.5          | 146           | 146.7          |
| 14岁    | 165.9    | 7.2       | 144.3         | 147.9         | 149.7          | 151.5         | 152.3          | 158.6    | 5.7       | 141.5         | 144.4         | 145.8          | 147.2         | 147.9          |
| 14岁6月龄 | 168.2    | 6.8       | 147.6         | 151.1         | 152.8          | 154.5         | 155.3          | 159.4    | 5.6       | 142.6         | 145.4         | 146.8          | 148.2         | 148.9          |
| 15岁    | 169.8    | 6.5       | 150.1         | 153.4         | 155.1          | 156.7         | 157.5          | 159.8    | 5.5       | 143.3         | 146.1         | 147.4          | 148.8         | 149.5          |
| 15岁6月龄 | 171.0    | 6.3       | 151.9         | 155.1         | 156.7          | 158.3         | 159.1          | 160.1    | 5.4       | 143.7         | 146.5         | 147.8          | 149.2         | 149.9          |
| 16岁    | 171.6    | 6.2       | 152.9         | 156           | 157.6          | 159.1         | 159.9          | 160.1    | 5.4       | 143.7         | 146.4         | 147.8          | 149.2         | 149.8          |
| 16岁6月龄 | 172.1    | 6.1       | 153.5         | 156.6         | 158.2          | 159.7         | 150.5          | 160.2    | 5.4       | 143.8         | 146.5         | 147.9          | 149.3         | 149.9          |
| 17岁    | 172.3    | 6.1       | 154.0         | 157.1         | 158.6          | 160.1         | 160.9          | 160.3    | 5.4       | 144.0         | 146.8         | 148.1          | 149.5         | 150.1          |
| 17岁6月龄 | 172.5    | 6.0       | 154.3         | 157.3         | 158.9          | 160.4         | 161.1          | 160.5    | 5.4       | 144.3         | 146.9         | 148.3          | 149.7         | 150.3          |
| 18岁    | 172.7    | 6.0       | 154.4         | 157.5         | 159            | 160.5         | 161.3          | 160.6    | 5.4       | 144.4         | 147.1         | 148.4          | 149.8         | 150.4          |

表 6 特发性矮身体常用的基因检测方法

| 检测方法                | 检测范围                                                            |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 外周血染色体              | 染色体数目和结构异常                                                      |
| 一代测序(Sanger测序)      | SNV 和 InDels,如错义、无义、剪切、插入/缺失变异等;必要时联合 MLPA 或 QF-PCR 技术用于检测外显子缺失 |
| NGS(ES或靶向测序)        | SNV 和 InDels;拷贝数变异(建议CMA验证,且对于单外显子CNV检测效果不佳)                    |
| CMA(aCGH和SNP array) | 拷贝数变异(缺失、重复,SNP array可以检测单亲二倍体)                                 |
| MLPA                | 拷贝数变异(染色体非整倍体、染色体及基因内微缺失/重复),基因位点分型                             |
| QF-PCR              | 拷贝数变异(染色体非整倍体、微缺失、重复)、基因位点分型                                    |
| MS-MLPA             | 甲基化相关的一个或多个区域的拷贝数变异(DNA甲基化异常)                                   |
| WGS                 | 包含非编码区的整个基因组的多种基因变异,包括SNV、InDels、拷贝数变异和结构异常等                    |

注:SNV:单核苷酸位点变异;InDels:插入缺失;NGS:二代测序;ES:外显子组测序;CMA:染色体微阵列分析;aCGC:微阵列比较基因组杂交;SNP array:单核苷酸多态性微阵列分析;MLPA:多重连接探针扩增;QF-PCR:荧光定量聚合酶链反应;MS-MLPA:甲基化特异性多重连接酶依赖性探针扩增;WGS:全基因组测序

全面评估,寻找病因,其后仍为ISS者,治疗需与患儿及家长共同讨论治疗方案。目前hGH治疗仍是主要的方法,其他的治疗方法不推荐,ISS患儿治疗中应确保安全为先,无效则及时终止,避免无意义的药物暴露。

参考文献

[1] Yengo L, Vedantam S, Marouli E, et al. A saturated map of common genetic variants associated with human height [J]. Nature,2022,610(7933):704-712.

[2] Pedicelli S, Peschiaroli E, Violi E, et al. Controversies in the definition and treatment of idiopathic short stature (ISS) [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol,2009,1(3):105-115.

[3] Noorian S, Khonsari NM, Savad S, et al. Whole-exome sequencing in idiopathic short stature: rare mutations affecting growth [J]. J Pediatr Genet,2021,10(4):284-291.

[4] Collett-solberg PF, Jorge AAL,Boguszewski MCS, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice-a review [J]. Growth Horm IGF Res,2019,44:20-32.

[5] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, 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.

[6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组,《中华儿科杂志》编辑委员会,梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志,2013,51(6):426-432.

[7] WitJM, RankemB, KelnarcJH. ESPE classification of paediatric endocrine diagnoses [J]. Horm Res,2007,68:1-120.

[8] Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause [J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2018,6(7):564-574.

[9] Frasier SD. The serum growth-hormone response to hypogl-

ycemia in dwarfism [J]. J Pediatr,1967,71(5):625-638.

[10] Vanderschueren-Lodeweyckx M, Wolter R, Malvaux P, et al. The glucagon stimulation testeffect of plasma growth hormone and on immunoreactive insulin, cortisol, and glucose in children [J]. J Pediatr,1974,85(2):182-187.

[11] van Vliet GV, Styne DM, Kaplan SL, et al. Growth hormone treatment for short stature [J]. N Engl J Med,1983,309(17):1016-1022.

[12] Gertner JMGM, Gianfredi SP, Hintz RL, et al. Prospective clinical trial of human growth hormone in short children without growth hormone deficiency [J]. J Pediatr,1984,104(2):172-176.

[13] Le U. Report of the conference on uses and possible abuses of biosynthetic human growth hormone [J]. N Engl J Med,1984,30(9):606-608.

[14] Morrison M. Valuing height: diagnosis, valuation and the case of idiopathic short stature [J]. Sociol Health Illn,2019,41(3):502-516.

[15] Collett-solberg PF, Ambler G,Backeljauw PF, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective [J]. Horm Res Paediatr,2019,92(1):1-14.

[16] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国0~18岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线 [J]. 中华儿科杂志,2009,47(7):487-492.

[17] Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents [J]. J Pediatr,2014,164(5):1-14.

[18] Buscher AK, Buscher R, Pridzun L, et al. Functional and total IGFBP3 for the assessment of disorders of the GH/IGF1 axis in children with chronic kidney disease, GH deficiency, or short stature after SGA status at birth [J]. Eur J Endocrinol,2012,166(5):923-931.

[19] Shen Y, Zhang J,Zhao Y, et al. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis [J]. Eur J Pediatr,2015,174(4):419-427.



- [20] Finken MJJ, Van der Steen M, Smeets CCJ, et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular genetic evaluation, and implications[J]. *Endocr Rev*, 2018, 39(6):851-894.
- [21] Andrade AC, Jee YH, Nilsson O. New genetic diagnoses of short stature provide insights into local regulation of childhood growth[J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88(1):22-37.
- [22] Dauber A. New genetic tools in the diagnosis of growth defects[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2018, 38:24-28.
- [23] Renes JS, Willemsen RH, Wagner A, et al. Bloom syndrome in short children born small for gestational age: a challenging diagnosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10):3932-3938.
- [24] Duren DL, Seselj M, Froehle AW, et al. Skeletal growth and the changing genetic landscape during childhood and adulthood[J]. *Am J Phys Anthropol*, 2013, 150(1):48-57.
- [25] 隋圣斌, 巩纯秀. 影响生长板上软骨细胞活动的信号通路及生长板生物钟[J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(8):573-581.
- [26] Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, et al. Mechanisms in endocrinology novel genetic causes of short stature[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4):145-173.
- [27] Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9):3080-3092.
- [28] Mintz CS, Seaver LH, Irons M, et al. Focused revision: ACMG practice resource: genetic evaluation of short stature[J]. *Genet Med*, 2021, 23(5):813-815.
- [29] Huang Z, Sun Y, Fan Y, et al. Genetic evaluation of 114 Chinese short stature children in the next generation era: a single center study[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(1):295-305.
- [30] Hintz RL. The Importance of the National Cooperative Growth Study (NCGS). Deciphering growth. Research and perspectives in endocrine interactions[M]. Berlin: Springer, 2005:131-141.
- [31] Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, 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.
- [32] Cuttler L. Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(9):5502-5504.
- [33] Cohen P, Germak J, Rogol AD, et al. Variable degree of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor (IGF) sensitivity in children with idiopathic short stature compared with GH-deficient patients: evidence from an IGF-based dosing study of short children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5):2089-2098.
- [34] Cohen P, Rogol AD, Howard CP, et al. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7):2480-2486.
- [35] Lebl J, Pruhová S, Zapletalová J, et al. IGF-I resistance and Turner's syndrome[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2001, 14(1):37-41.
- [36] Allen DB. Safety of growth hormone treatment of children with idiopathic short stature: the US experience[J]. *Horm Res Paediatr*, 2011, 76(3):45-47.
- [37] Wu D, Chen RM, Chen SK, et al. Final adult height of children with idiopathic short stature: a multicenter study on GH therapy alone started during peri-puberty[J]. *BMC Pediatr*, 2020, 20(1):138.
- [38] Ranke MB, Lindberg A, Price DA, et al. Age at growth hormone therapy start and first-year responsiveness to growth hormone are major determinants of height outcome in idiopathic short stature[J]. *Horm Res*, 2007, 68(2):53-62.
- [39] Deodati A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review[J]. *BMJ*, 2011, 342:c7157.
- [40] Vangool SA, Kamp GA, Odink RJ, et al. High-dose GH treatment limited to the prepubertal period in young children with idiopathic short stature does not increase adult height[J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(4):653-660.
- [41] Maghnie MRM, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full KIGS cohort[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107:3287-3301.
- [42] 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.
- [43] Swerdlow AJ, Cooke R, Beckers D, et al. Cancer risks in patients treated with growth hormone in childhood: the SAGhE European cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5):1661-1672.
- [44] Yanovski JARS, Municchi G, Pescovitz OH, et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(10):908-917.
- [45] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(4):752-762.
- [46] Balducci RTV, Mangiantini A, Municchi G, et al. Adult height in short normal adolescent girls treated with gonadotropin-releasing hormone analog and growth hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(12):3596-3600.
- [47] Pasquino AMPI, Roggini M, Segni M. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(2):619-622.
- [48] Lazar L, Levy S, Oron T, et al. The beneficial effect of combi-

- ned GH/GnRHa therapy in increasing adult height outcome in children with ISS[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(8): 3287–3295.
- [49] Van GSA, Kamp GA, Visser-van BH, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(4): 1402–1408.
- [50] 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.
- [51] Miller BS, Ross J, Ostrow V. Height outcomes in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature treated concomitantly with growth hormone and aromatase inhibitor therapy: data from the ANSWER program [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2020, 2020: 19.
- [52] Zhou BLS, Wang J, Zhang T, et al. A meta-analysis of combination therapy with gonadotrophin-releasing hormone agonist and growth hormone for children with idiopathic short stature and normal timed puberty[J]. *Endocrine*, 2022, 75(3): 698–708.
- [53] Benabbad I, Rosilio M, Tauber M, et al. Growth hormone in combination with leuporelin in pubertal children with idiopathic short stature [J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(5): 708–718.
- [54] Hero M, Norjavaara E, Dunkel L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(12): 6396–6402.
- [55] Mauras N, Ross JL, Gagliardi P, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic, short stature [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4984–4993.
- [56] Liu JYS, Luo Y, Bai X, et al. Treatment of short stature with aromatase inhibitors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Horm Metab Res*, 2021, 53: 391–401.
- [57] Mauras NRJ, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GNRHA, and aromatase inhibitors: a clinical review[J]. *Endocr Rev*, 2023, 12(1): 1–13.
- [58] Backeljauw PF, Miller BS, Dutailly P, et al. Recombinant human growth hormone plus recombinant human insulin-like growth factor-1 coadministration therapy in short children with low insulin-like growth factor -1 and growth hormone sufficiency: results from a randomized, multicenter, open-label, parallel-group, active treatment-controlled trial [J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(4): 268–279.
- [59] Lee B, Kwon CY, Jang S. Comparative effectiveness of East Asian traditional medicine for treatment of idiopathic short stature in children: systematic review and network meta-analysis [J]. *Integr Med Res*, 2022, 11(2): 100832.
- [60] Jang S, Lee B. Clinical practice pattern of korean medicine doctors in idiopathic short stature treatment: a survey study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 1505643.
- [61] 蔡成思, 王爱敏. 中药辨证内服联合穴位贴敷治疗特发性矮小症临床研究 [J]. *新中医*, 2020, 52(20): 71–73.
- [62] Feng H, Zhao W, Yu H, et al. A clinical study on the treatment of children's short stature with auxiliary comprehensive management combined with growth patch [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 7142006.
- [63] Butler GESR, Walker RF, Hendry M, et al. Oral testosterone undecanoate in the management of delayed puberty in boys pharmacokinetics and effects on sexual maturation and growth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992, 75(1): 37–44.
- [64] Lawaetz JG, Hagen CP, Mieritz MG, et al. Evaluation of 451 Danish boys with delayed puberty: diagnostic use of a new puberty nomogram and effects of oral testosterone therapy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1376–1385.

(2023-06-24收稿)