

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 中国儿童生长激素缺乏症诊治指南

中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组

通信作者: 傅君芬, 浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科, 杭州 310000, Email: fjf68@zju.edu.cn

**【摘要】** 生长激素缺乏症会严重影响患儿的生长发育与生活质量, 为提高对儿童生长激素缺乏症的认识、规范诊断与治疗, 中华医学会儿科分会内分泌遗传代谢学组发起并制订中国儿童生长激素缺乏症诊治指南, 遵循国际卫生系统中证据推荐分级的评估、制订与评价标准和流程, 旨在为中国的生长激素缺乏症患者提供诊断与治疗热点问题的指导意见, 协助临床工作者快速做出诊疗决策。

**基金项目:** 国家重点研发计划(2021YFC2701900); 浙江省“尖兵”“领雁”研发攻关计划(2023C03047)

## Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of pediatric growth hormone deficiency

The Subspecialty Group of Endocrinology, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association

Corresponding author: Fu Junfen, Department of Endocrinology, the Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310000, China, Email: fjf68@zju.edu.cn

生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)是由于垂体前叶分泌的生长激素不足所导致的一种内分泌代谢性疾病, 主要以身材矮小为突出症状<sup>[1]</sup>。该疾病主要由于先天性基因变异、垂体前叶的某些疾病、损伤或手术切除等因素导致生长激素分泌不足而引起。持续存在且未治疗的GHD, 可以引起患儿成年期代谢紊乱、心血管疾病等症状, 影响其生活质量和寿命。通过补充生长激素, 可以治疗儿童身材矮小, 并改善过渡期及成年的代谢、体成分、心理及生活质量<sup>[2-3]</sup>。因此, 早期识别及早期治疗GHD是非常必要的。随着科学技术的发展, GHD的诊断和治疗已经得到了重大突破, 包括临床表现的系统化评价、生长激素分泌的测定, 综合诊断和治疗方案的个体化以及新药的研发和应用等。这些进展有助于提高GHD患儿的诊断准确性, 治疗效果和生活质量。因此, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组历时6个月制订中

国儿童生长激素缺乏症诊治指南(以下简称本指南), 旨在为GHD患儿的激发试验与生长激素治疗提供有针对性的快速指南。

### 一、指南编写方法学

本指南的制订方法严格按照美国国立医学研究院提出的可信的循证临床指南原则制定<sup>[4]</sup>。采用国际公认的卫生系统中证据推荐分级的评估, 制订与评价(grades of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)标准和流程制订, 综合评价证据质量并对推荐意见的强度进行分级<sup>[5-9]</sup>。本指南在国际指南协作网(<https://guidelines.ebmportal.com>)注册。

1. 临床专家组的构成与利益冲突管理: 本指南专家组成员由全国各地46名儿科、内分泌遗传代谢科等多学科专业医护人员组成, 指南专家组主席由上述专家讨论一致推选, 均报告了个人潜在的利益冲突(包含经济和学术方面相关的利益冲突)。

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230914-00183

收稿日期 2023-09-14 本文编辑 苗时雨

引用本文: 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童生长激素缺乏症诊治指南[J]. 中华儿科杂志, 2024, 62(1): 5-11. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20230914-00183.



中华医学会儿科学分会  
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



2. 证据整合方法:由临床专家组与方法学家讨论并制订本指南关注的临床问题。针对每 1 个临床问题进行系统性检索(中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library),检索时间为自建库至 2023 年 2 月 14 日。事先制订每一个临床问题的文献纳入和排除标准,并制订数据提取内容。由双人独立进行文献筛查以及数据提取,若遇分歧则由第三人协助解决。在方法学家指导下采用 Cochrane 偏倚风险评估工具对随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行质量评价<sup>[10]</sup>,采用文献质量评价量表评价队列研究质量,采用美国国立卫生研究院的偏倚风险评估表评价横断面研究质量。对照研究的数据使用 RevMan 5.3 软件<sup>[11]</sup>,采用固定效应模型进行 Meta 分析。二分类结局的效应值采用相对风险度(risk ratio, RR)及其 95%CI。连续变量结局的效应值采用平均值差值(mean difference, MD)及其 95%CI。Meta 分析前充分考虑研究间的临床异质性和方法学异质性。针对不能合并的研究结果仅进行描述性总结。针对患儿身高,采用标准差计分(standard deviation score, SDS)作为衡量单位。

3. 证据质量评价:本指南使用 GRADE 方法对每个临床结局的合并效应值的证据质量进行评价,根据证据体中的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚,以及证据是否显示出大效应、潜在混杂因素、剂量反应关系,把证据质量分为高、中、低和极低 4 个水平。使用在线指南开发工具(www.grade-pro.org)构建 GRADE 证据概要和“证据到决策”的框架<sup>[5]</sup>。

4. 推荐意见的形成:方法学家与核心临床专家组成员共同对每个临床问题及证据概要进行讨论,并结合以下方面的考量,干预措施和对照措施的利弊平衡,证据的质量和可信度,相关人员的价值观和偏好,治疗费用,成本效益分析结果,实施干预措施对社会医疗资源平等性和公平性的影响,干预措施的可接受度和可行性。经核心临床专家组投票表决后通过从证据到决策框架形成初步推荐意见。推荐意见分为强推荐与弱推荐(或者有条件推荐),强推荐代表该意见适用于绝大多数甚至全部目标群体的医学决策,弱推荐则代表该意见应该有条件地适用于目标群体,并参考医生与患儿家庭的共同决策。临床专家组成员以讨论或投票的方式,就推荐意见的方向和强度以及相关使用注意事项达成

共识。

5. 指南的审阅:本指南文稿经过中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组内部及同行评审。

6. 指南的报道:本指南的制作主要参考指南研究与评价标准,并遵循卫生保健实践指南报告规范<sup>[12-14]</sup>。

7. 指南的更新计划:本指南计划在 2026 年对临床问题的相关证据以及卫生体系的各项相关指标进行评估,在有新的研究证据的情况下予以更新。

## 二、临床问题及推荐意见

**临床问题 1:**精氨酸联合可乐定或左旋多巴等一次性联合激发试验是否可以常规应用于疑似 GHD 患儿的诊断?

**推荐意见 1:**建议将精氨酸联合可乐定或左旋多巴等一次性联合激发试验作为疑似 GHD 患儿诊断的常用方法(低质量证据,弱推荐)。在具备条件的医疗机构中,可应用该试验获取相对安全、精确和个体化的 GHD 诊断,并为患儿制订合适的治疗方案。

**证据总结:**该问题下纳入相关 RCT 与横断面研究,发表年份为 1975 至 2022 年,样本量 15~642 例,均为因身材矮小接受激发试验的疑似 GHD 患儿,患儿平均年龄在 6.24~11.70 岁。研究均报道了一次性联合激发试验的结果,主要包括精氨酸联合可乐定、精氨酸联合左旋多巴、溴吡斯的明联合可乐定和溴吡斯的明联合左旋多巴。一次性联合激发试验的整体时间多为 120 min,采血时间间隔多为 30 min,生长激素峰值出现的时间点较分散, GHD 患儿的平均峰值为 2.67~8.14  $\mu\text{g/L}$ ,非 GHD 患儿的平均峰值为 6.70~17.23  $\mu\text{g/L}$ 。

**利弊分析:**根据临床经验,无论何种激发方式都存在重复性差、假阳性率高的问题。精氨酸联合可乐定或左旋多巴等一次性联合激发试验(以下简称一次性联合激发试验)相对于单一激发试验,可以提高 GHD 的诊断准确率<sup>[15-17]</sup>,相对于分两天进行的序贯激发试验准确率无提升,但可缩短检查周期,减少抽血次数与费用,提高患儿与家庭的依从性。同时相比于胰岛素低血糖兴奋试验来说,不易引发严重低血糖。然而,一次性联合激发试验仍然可能引发头痛、头晕、恶心、呕吐、腹痛、心悸和低血压等症状,对于体重过轻、心血管或肾脏问题的患儿,不良反应发生率可能更高,需要在进行试验前充分评估和密切监测。



**实施建议:**在临床实践中应综合考虑生长激发试验指征、患儿的个体差异、临床表现和其他检查结果,排除可能影响试验效果的疾病。同时确保试验药物的安全性,注意可能导致的不良反应,如低血压、胃肠道反应等。部分患儿可能对药物敏感,需谨慎使用。精氨酸较少引起不良反应,但对无尿或少尿的患儿应避免使用。胰岛素低血糖兴奋试验可能导致不良反应,如头晕、恶心、呕吐等,严重者可能晕厥或抽搐。应在试验前检测肝功能和血糖水平,排除其他内分泌激素缺乏。如患儿存在其他内分泌激素缺乏,需要在试验前进行治疗,获得足量激素替代。对于严重营养不良的患儿,需要先改善其营养状态。激发试验的实施过程和结果判读应由专业医生团队进行,全程监测,确保数据的安全和可靠性。

不同联合激发试验生长激素峰值及出现时间存在差异。(1)精氨酸联合可乐定一次性联合激发试验:生长激素峰值出现时间多在试验开始(从应用药物开始计时)后 30 min 左右,GHD 患儿激发后峰值多波动于 2.67~4.70  $\mu\text{g/L}$ ,非 GHD 的矮小患儿生长激素多波动于 6.70~15.20  $\mu\text{g/L}$ 。(2)精氨酸联合左旋多巴一次性联合激发试验:生长激素峰值出现时间多在试验开始(从应用药物开始计时)后 30 min 左右,GHD 患儿激发后峰值多波动于 2.96~8.14  $\mu\text{g/L}$ ,非 GHD 的矮小患儿则多波动于 12.61~17.23  $\mu\text{g/L}$ 。(3)胰岛素低血糖兴奋试验联合其他药物的序贯激发试验:胰岛素激发后生长激素峰值多出现在试验开始(从应用药物开始计时)后 30 min 左右,GHD 患儿激发后峰值多波动于 2.25~5.88  $\mu\text{g/L}$ ,非 GHD 的矮小患儿多波动于 8.80~16.20  $\mu\text{g/L}$ 。一般与精氨酸、可乐定及左旋多巴联合进行序贯激发,以提高激发结果的准确性,但需注意因为胰岛素应用后引起明显的低血糖,患儿的不良反应较多,有癫痫、低血糖病史者禁用,胰岛素低血糖兴奋试验不能和其他激发药物同时应用进行一次性联合激发,必须分开两天进行序贯激发试验。单独应用多用于全垂体功能评价试验。

**推荐说明:**当前证据显示,一次性联合激发试验在整体时间、采血时间间隔、诊断阈值等方面具有临床可行性。通过已有证据结合专家组临床经验,综合考虑下建议将一次性联合激发试验作为疑似 GHD 患儿的常用诊断方法。不能应用一次性联合激发试验时,可选择其他药物进行序贯激发试验。诊断决策应该结合患儿的临床表现和其他检

查结果,如生长速率、骨龄、血清胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor, IGF-1) 水平、垂体影像学检查等进行综合评估。本次推荐意见基于已有的文献证据和临床经验,仍需要进一步的研究来证实联合激发试验在 GHD 诊断中的确切效果。根据 GHD 诊断的临床经验,世界范围内尚未就 GHD 的确诊性诊断达成一致,我国通过激发试验诊断 GHD 的生长激素激发峰值仍然定义为  $<10 \mu\text{g/L}$ ,完全性 GHD 的峰值为  $<5 \mu\text{g/L}$ ,严重 GHD 通常定义为  $<3 \mu\text{g/L}$ 。但是在实际临床试验及文献数据中,精氨酸联合可乐定一次性联合激发试验的激发峰值要低于精氨酸联合左旋多巴一次性联合激发试验,澳大利亚、新西兰、加拿大、大多数欧洲国家和日本等国已有建议 GHD 诊断阈值修改为  $<7 \mu\text{g/L}$ <sup>[1]</sup>。所以在精氨酸联合可乐定一次性联合激发试验中,对于激发峰值在 6~10  $\mu\text{g/L}$  的患儿,要根据患儿身高水平及生长速率等临床情况审慎诊断。

**临床问题 2:**针对确诊为生长激素缺乏症且接受生长激素治疗的患儿,是否推荐在治疗过程中依据 IGF-1 值调整剂量方案?

**推荐意见 2:**基于证据现状,建议确诊为 GHD 且接受生长激素治疗的患儿,在治疗过程中监测 IGF-1 值并结合以下情况进行剂量调整(低质量证据,弱推荐)。若发现患儿的 IGF-1 水平异常降低,则需结合生长速率、生长激素使用剂量、生长激素注射方法及部位等指标评估后再制订剂量调整方案;若发现患儿的 IGF-1 水平持续异常增高(超过同年龄同性别 IGF-1 水平 +2.5 SDS),则需调整生长激素剂量及方案以降低不良反应的发生风险。

**证据总结:**共纳入 3 项研究,其中 1 项为临床对照试验<sup>[18-21]</sup>,28 例 GHD 患儿,平均年龄 11.9 岁,其中干预组的生长激素剂量依据 IGF-1 值调整(目标为 0~+2 SDS),对照组则依据体重与发育阶段(青春前期后)设置 GH 剂量。其余 2 项 RCT 为间接证据<sup>[19-21]</sup>,其中 1 项纳入 172 例疑似 GHD 患儿,另一项纳入 148 例非 GHD 患儿,干预组均依据 IGF-1 值调整生长激素剂量,对照组则依据体重调整剂量或观察。本问题下的结局指标包括年生长速度、身高、体质指数(body mass index, BMI)、骨密度、不良事件。

**利弊分析:**一项 RCT 研究的间接证据表明<sup>[21]</sup>,与依据体重调整生长激素剂量相比,依据 IGF-1 值调整剂量可能会略微提高患儿治疗 2 年后的身高( $MD=0.5 \text{ SDS}$ , 95%CI 0.18~0.82, 中等质量证据)。



一项非随机对照研究证据显示<sup>[18]</sup>,依据 IGF-1 值调整生长激素剂量对患儿 1 年后的生长速度可能会有微小影响( $MD=-0.1$  cm/年,  $95\%CI$  -2.03~1.83, 极低质量证据),但很难确定该效应方向。1 项间接证据表明<sup>[19]</sup>,与依据体重调整生长激素剂量相比,依据 IGF-1 值调整剂量可能会略微增加患儿 2 年随访期间的不良事件发生风险( $RR=1.11$ ,  $95\%CI$  0.94~1.31, 低质量证据)。临床经验表明,IGF-1 监测本身并不会对患儿造成明显的损伤或负担,但需要增加定期血液检查,可能会带来轻微短暂的疼痛不适,并且需要患儿家庭付出一定的时间和费用。同时考虑到 IGF-1 监测频率无需过高,不会给患儿家庭及医疗体系带来明显的负担。对于少数患儿,监测 IGF-1 值可能缺少可行性,如生长激素受体缺陷的患儿。综上研究证据和临床经验表明 IGF-1 值可作为有效的安全性指标,提示医生进行生长激素剂量的调整,避免一定的药物不良反应风险<sup>[22]</sup>。

实施建议:(1)在治疗前,需对患儿进行 IGF-1 基线水平的测定,作为后续治疗过程的参照。(2)治疗过程中建议每 3~6 个月对患儿进行一次 IGF-1 水平监测,并综合考量年龄、性别、营养状况、身高及生长速率等临床特征,同时注意监测生长速度、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (growth hormone-dependent binding protein-3, IGFBP3)、血糖、肝功能、甲功等生化指标,从而全面了解患儿生长状态以及潜在的不良反应发生风险,更好地评估治疗效果。(3)IGF-1 监测结果解读应谨慎,需要考虑到青春期、营养水平和肝脏状况等干扰因素以及患儿的具体情况<sup>[22]</sup>。

推荐说明:该问题的证据质量低,缺少直接证据比较依据 IGF-1 监测值的剂量调整方案与其他剂量调整方案。结合临床实践经验,综合考量利弊平衡后,临床专家组认为监测 GHD 患儿的 IGF-1 水平可帮助医生优化治疗方案,提高治疗效果,评估生长速度,在预防和发现潜在并发症方面发挥积极作用,同时不会给患儿及家庭带来额外负担,因此建议 GHD 治疗中参考 IGF-1 水平并结合实际情况作出治疗方案调整。本推荐意见仅供医学专业人员参考,患儿在接受治疗时请务必遵循医生的建议。

**临床问题 3:** 针对确诊为 GHD 的患儿,相对于短效生长激素,是否推荐长效生长激素治疗?

**推荐意见 3:** 基于证据现状与综合考量,临床

专家组认为长效和短效生长激素的疗效和安全性相当,两者都是 GHD 患儿临床可选择的治疗方案(有条件推荐)。在选择生长激素治疗方案时,应考虑患儿的年龄、病程、生长发育状况,患儿及家庭的心理接受度、经济状况以及对治疗依从性的要求等因素。

证据总结:该问题下纳入相关 RCT,发表年份为 2010 至 2022 年,样本量 25~548 例,均为确诊 GHD 且接受生长激素治疗的患儿,平均年龄为 5.80~11.77 岁。纳入研究均报道了长效与短效生长激素的疗效与安全性,长效生长激素主要包括缓释制剂类<sup>[23-25]</sup>、聚乙二醇化类<sup>[26-30]</sup>、前体药物制剂<sup>[31-35]</sup>、融合蛋白类<sup>[36-41]</sup>。该问题下的结局指标主要包括年生长速度、身高、BMI、骨密度、不良事件等。

利弊分析:研究证据显示,相比于短效生长激素,长效生长激素治疗可能会在患儿身高( $MD=0.37$  SDS,  $95\%CI$  -0.19~0.93, 中等质量证据)和年生长速度( $MD=0.14$  SDS,  $95\%CI$  -0.16~0.45, 低质量证据)上带来微小至小程度的获益,并可能会略微降低头痛( $RR=0.85$ ,  $95\%CI$  0.54~1.33, 低质量证据)等不良事件的发生风险。但在总不良事件的发生风险上可能会略有影响( $RR=1.11$ ,  $95\%CI$  1.03~1.20, 低质量证据),可能会对呕吐( $RR=1.26$ ,  $95\%CI$  0.64~2.46, 低质量证据)、甲状腺功能异常( $RR=1.58$ ,  $95\%CI$  0.68~3.67, 低质量证据)、严重不良事件( $RR=1.37$ ,  $95\%CI$  0.74~2.51, 低质量证据)的发生风险造成轻微的影响。根据临床实践经验,无论是长效还是短效生长激素,都可能出现个别患儿的药物耐受性问题或对治疗反应不良等问题。临床专家组综合考虑后认为长效生长激素相比于短效生长激素,在疗效和安全性上无显著差异。相比于短效生长激素,长效生长激素可以降低注射频率(由每日注射降为每周注射),有助于减轻患儿的心理负担以及家庭的照顾负担,从而提高患儿及家庭的依从性<sup>[27-29, 34-36, 42]</sup>。但是长效生长激素的价格较高,不在医保的覆盖范围内,可能会增加患儿家庭的医疗费用负担<sup>[43]</sup>,部分患儿家庭可能由于经济状况无法接受长效生长激素治疗。

实施建议:(1)在对患儿进行生长激素治疗前,医生应通过完整的临床评估和检查来确诊 GHD,并详细介绍各类型生长激素治疗方案的相关信息和注意事项,包括注射方法、不良反应、花费等,结合患儿及家庭的具体情况,个体化选择生长激素的



类型及起始方案。(2)短效生长激素为重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH),青春期前患儿起用剂量建议为 $0.1\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ,重度GHD患儿或合并其他内分泌激素缺乏者可从更低剂量 $0.075\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 开始起用,青春期启动后的患儿可适当增加起用剂量 $0.1\sim 0.15\text{ U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ <sup>[1]</sup>。(3)长效生长激素中仅有聚乙二醇化类重组人生长激素在国内获批,其适应证包括GHD,其他类型药物均为国外上市或仍在临床试验或药物研发阶段。因此国内对于长效生长激素的临床应用经验基本来源于聚乙二醇化类重组人生长激素,其起用剂量为 $0.2\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ <sup>[44]</sup>,对于严重GHD患儿或合并其他内分泌激素缺乏者建议从 $0.14\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{周})$ 的低剂量开始起用,后续可以按照个体差异酌情调整剂量。

推荐说明:长效生长激素在疗效方面呈现明显的剂量相关性,随着治疗药物剂量提升,疗效也呈现改善的趋势。但高剂量可能会增加不良反应的发生风险(当前证据质量低,无法得出确切结论),因此本推荐意见应结合实际情况进行具体判断,谨慎选择生长激素起始剂量。针对合并其他内分泌激素缺乏、生长激素激发峰值极低等情况的GHD患儿,应尽量选择从低剂量开始起用。对于已进入青春期的GHD患儿,可适当选择相对高的起用剂量。在治疗过程中,还需要定期进行身高检测、体重检测、骨龄评估以及肝功能检查等指标的监测,以确保治疗效果和患儿安全。

### 三、总结与展望

本指南制订也存在一定的局限性,如个别临床问题缺少大规模、多中心高质量的RCT研究,因此证据质量较低,不能作出强推荐意见。这些也是未来研究需要关注的方向。本指南发表后,将通过推广应用实践和研究,不断完善指南建议,更好地促进我国GHD患儿的生长水平和体格健康。

(张黎 曹冰燕 吴蔚 夏君  
刘昭远 傅君芬 执笔)

参与本指南制订的专家组成员(按单位及姓名拼音排序):北京大学第一医院(熊晖);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);复旦大学附属儿科医院(陆炜);福建省福州儿童医院(陈瑞敏);广西壮族自治区妇幼保健院(陈少科);广州市妇女儿童医疗中心(黄永兰);贵阳市妇幼保健院(刘毓);哈尔滨医科大学附属第一医院(崔岚巍);海南省妇幼保健院(黄晓燕);河北医科大学第二医院(张会丰);河南省儿童医院(卫海燕);华中科技大学附属武汉儿童医院(姚辉);华中科技大学同济医学院附属同济医院(梁雁、罗小平、吴薇);吉林大学

第二医院(邢杰);江西省儿童医院(谢理玲);空军军医大学第一附属医院(成胜权);南京医科大学第二附属医院(王安茹);内蒙古自治区人民医院(刘炎洁);青岛大学附属青岛妇儿医院(李堂);山东省立医院(孙妍);山西省儿童医院(宋文惠);上海交通大学附属儿童医院(郭盛);上海交通大学医学院附属新华医院(张惠文);深圳市妇幼保健院(董国庆);首都儿科研究所附属儿童医院(陈晓波);首都医科大学附属北京儿童医院(曹冰燕、巩纯秀);四川大学华西第二医院(俞丹);苏州大学附属儿童医院(陈临琪);天津市儿童医院(孟英韬);天津医科大学总医院(郑荣秀);新疆医科大学第一附属医院(米热古丽·买买提);云南省第一人民医院(李利);浙江大学医学院附属第一医院(王春林);浙江大学医学院附属儿童医院(傅君芬、吴蔚、张黎);郑州大学第三附属医院(王伟);中国医科大学附属盛京医院(赵云静);中国医学科学院北京协和医院(马明圣);中南大学湘雅二医院(张星星);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)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1159/000502231.
- [2] Aguiar-Oliveira MH, Bartke A. Growth hormone deficiency: health and longevity[J]. Endocr Rev, 2019, 40(2):575-601. DOI: 10.1210/er.2018-00216.
- [3] 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. 过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(6):455-460. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200314-00237.
- [4] Graham R, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust[M/OL]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2012. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539>.
- [5] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [6] Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health[J]. J Clin Epidemiol, 2016, 76: 89-98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032.
- [7] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence--inconsistency[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(12): 1294-1302. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.
- [8] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines[J]. Gaceta sanitaria, 2018, 32(2): 167. e1-167. e10. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.03.008.
- [9] Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed



- healthcare choices. 1: Introduction [J]. *Gaceta sanitaria*, 2018, 32(2): 166. e1-166. e10. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.02.010.
- [10] Higgins J, Thomas J. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.2[M/OL]*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, 2019. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2>.
- [11] 钟文昭, 吴一龙, 谷力加. Review Manager(RevMan)——临床医生通向 Meta 分析的桥梁 [J]. *循证医学*, 2003(4): 234-246.
- [12] Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016, 352: i1152. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
- [13] Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the RIGHT statement [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- [14] Yao X, Ma J, Wang Q, et al. A comparison of AGREE and RIGHT: which clinical practice guideline reporting checklist should be followed by guideline developers?[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 35(3): 894-898. DOI: 10.1007/s11606-019-05508-3.
- [15] Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 3990-3993. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6984.
- [16] Guyda HJ. Growth hormone testing and the short child[J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(5): 579-580. DOI: 10.1203/00006450-200011000-00003.
- [17] Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(9):3323-3327. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784091.
- [18] Marchisotti FG, Jorge AA, Montenegro LR, et al. Comparison between weight-based and IGF-I-based growth hormone (GH) dosing in the treatment of children with GH deficiency and influence of exon 3 deleted GH receptor variant[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2009, 19(2): 179-186. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.10.001.
- [19] 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. DOI: 10.1210/jc.2007-0204.
- [20] Cohen P, Rogol AD, Weng W, et al. Efficacy of IGF-based growth hormone (GH) dosing in nonGH-deficient (nonGHD) short stature children with low IGF-I is not related to basal IGF-I levels[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013, 78(3):405-414. DOI: 10.1111/cen.12014.
- [21] Cohen P, Weng W, Rogol AD, et al. Dose-sparing and safety-enhancing effects of an IGF-I-based dosing regimen in short children treated with growth hormone in a 2-year randomized controlled trial: therapeutic and pharmacoeconomic considerations[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(1):71-76. DOI: 10.1111/cen.12408.
- [22] Allen DB, Backeljauw P, Bidlingmaier M, et al. GH safety workshop position paper: a critical appraisal of recombinant human GH therapy in children and adults[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(2): P1-9. DOI: 10.1530/EJE-15-0873.
- [23] Hwang JS, Lee HS, Chung WY, et al. Efficacy and safety of LB03002, a once-weekly sustained-release human GH for 12-month treatment in Korean children with GH deficiency[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(2): 179-185. DOI: 10.1530/EJE-13-0148.
- [24] Khadilkar V, Radjuk KA, Bolshova E, et al. 24-month use of once-weekly GH, LB03002, in prepubertal children with GH deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(1): 126-132. DOI: 10.1210/jc.2013-2502.
- [25] Péter F, Bidlingmaier M, Savoy C, et al. Three-year efficacy and safety of LB03002, a once-weekly sustained-release growth hormone (GH) preparation, in prepubertal children with GH deficiency (GHD) [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(2):400-407. DOI: 10.1210/jc.2011-2234.
- [26] de Schepper J, Rasmussen MH, Gucsev Z, et al. Long-acting PEGylated human GH in children with GH deficiency: a single-dose, dose-escalation trial investigating safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(3): 401-409. DOI: 10.1530/EJE-11-0536.
- [27] Liang Y, Zhang C, Wei H, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and short-term outcome of a novel once-weekly PEGylated recombinant human growth hormone for children with growth hormone deficiency[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 922304. DOI: 10.3389/fendo.2022.922304.
- [28] Luo X, Hou L, Liang L, et al. Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: phase II and phase III multicenter, randomized studies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(2): 195-205. DOI: 10.1530/EJE-16-0905.
- [29] Sun C, Lu B, Liu Y, et al. Reduced effectiveness and comparable safety in biweekly vs. weekly PEGylated recombinant human growth hormone for children with growth hormone deficiency: a phase IV non-inferiority threshold targeted trial[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:779365. DOI: 10.3389/fendo.2021.779365.
- [30] Wang CL, He Y, Liang L, et al. Effects of short- and long-acting recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) on left ventricular function in children with growth hormone deficiency[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(1): 140-142. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01994.x.
- [31] Battelino T, Rasmussen MH, De Schepper J, et al. Somapacitan, a once-weekly reversible albumin-binding GH derivative, in children with GH deficiency: a randomized dose-escalation trial[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(4):350-358. DOI: 10.1111/cen.13409.
- [32] Chatelain P, Malievskiy O, Radziuk K, et al. A randomized phase 2 study of long-acting transcon GH vs daily GH in childhood GH deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(5):1673-1682. DOI: 10.1210/jc.2016-3776.
- [33] 54th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Barcelona, Spain, October 1-3, 2015: Abstracts[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84 Suppl 1:1-622. DOI: 10.1159/000437032.
- [34] Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, et al. Weekly somapacitan is effective and well tolerated in children



- with GH deficiency: the randomized phase 3 real4 trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(12): 3378-3388. DOI: 10.1210/clinem/dgac513.
- [35] Säwendahl L, Battelino T, Brod M, et al. Once-weekly somapacitan vs daily GH in children with GH deficiency: results from a randomized phase 2 trial [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(4): e1847-e1861. DOI: 10.1210/clinem/dgz310.
- [36] Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, et al. Efficacy and safety of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(7): e2717-e2728. DOI: 10.1210/clinem/dgac220.
- [37] Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, et al. Efficacy and safety of once-weekly somatrogen compared with once-daily somatropin (genotropin®) in Japanese children with pediatric growth hormone deficiency: results from a randomized phase 3 study[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(3): 275-285. DOI: 10.1159/000524600.
- [38] 57th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) [J]. Horm Res Paediatr, 2018, 90 Suppl 1: 1-680. DOI: 10.1159/000492307.
- [39] Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, et al. Treatment burden of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a randomized study[J]. J Endocr Soc, 2022, 6(10): bvac117. DOI: 10.1210/jendso/bvac117.
- [40] Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 height trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(11): 3184-3195. DOI: 10.1210/clinem/dgab529.
- [41] Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, et al. Long-acting C-terminal peptide-modified hGH (MOD-4023): results of a safety and dose-finding study in GHD children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(5): 1578-1587. DOI: 10.1210/jc.2016-3547.
- [42] Säwendahl L, Battelino T, Højby Rasmussen M, et al. Effective GH replacement with once-weekly somapacitan vs daily GH in children with GHD: 3-year results from real 3[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5): 1357-1367. DOI: 10.1210/clinem/dgab928.
- [43] Mameli C, Orso M, Calcaterra V, et al. Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. Pharmacol Res, 2023, 193: 106805. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106805.
- [44] Hou L, Huang K, Gong C, et al. Long-term PEGylated GH for children with GH deficiency: a large, prospective, real-world study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(8): 2078-2086. DOI: 10.1210/clinem/dgad039.

## ·作者须知·

### 关于一稿两投和重复发表问题的处理原则

一稿两投(一稿多投)是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿投寄给两个或两个以上的媒体。重复发表是指同样的文稿或实质性内容相同的文稿在两个或两个以上的媒体发表,无论是印刷版媒体还是电子媒体。

中华医学会系列期刊作为我国重要的医学信息源期刊,原则上不接受一稿两投或重复发表的论文,读者在这些期刊上所阅读的论文基本上都是原始的、首发的,除非声明是按作者和编辑的意图重新发表的。这一立场符合中国和国际版权法、道德规范及资源使用的成本效益原则。但这一政策并不妨碍下列论文向中华医学会系列期刊投稿:(1)已经被其他刊物退稿的论文;(2)发表初步报告后再发表完整的论文,如已在其他刊物或专业学术会议的论文汇编上发表过摘要;(3)在专业学术会议上宣读过,但并未在其他刊物或会议汇编上全文发表或准备全文发表。因此,作者在向中华医学会系列期刊投稿时,必须就以前是否投寄过或发表过同样或类似的文稿向编辑部作充分的说明,以免造成一稿两投或重复发表。如果文稿中部分内容已经发表,作者应在新的文稿中明确指出有关内容并列明相应

的参考文献,同时将以前发表的文稿寄给编辑部,以便编辑部决定如何处理新的文稿。

如果出现一稿两投现象,且作者在投稿时没有作这方面的说明,编辑部将立即退稿;如果编辑部在发表前没有了解一稿两投的情况而造成重复发表,编辑部将在本刊发表有关该文稿系重复发表的声明。对于一稿两投或重复发表的情况,编辑部将向作者所在单位和该领域的其他科技期刊进行通报,同时,中华医学会系列期刊2年内将拒绝接受该论文第一作者所撰写的其他文稿。作者向中华医学会系列期刊投稿并收到编辑部回执后3个月未接到退稿,则表明该稿件仍在处理中,如果作者欲投寄其他刊物,应事先与编辑部联系并征得编辑部的同意。作者向大众媒体、政府机构或生产厂商初步报告已被中华医学会系列期刊录用但尚未发表的论文的科学内容,是违反中华医学会系列期刊政策的,除非该论文报道的内容涉及治疗方面的重大突破或对大众健康的严重危害,如药物、疫苗、其他生物制品、医疗器械等的严重不良反应。在上述情况下提前透露文稿的内容,不影响该论文的发表,但应事先与编辑部讨论并征得同意。

