

关注矮身材儿童的规范化诊疗

罗小平, 吴薇

作者单位: 430000 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院儿科

作者简介: 罗小平(1964—), 男, 医学博士, 教授、主任医师。研究方向: 儿童遗传代谢内分泌方向

通信作者: 罗小平, E-mail: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 矮身材对儿童的身心健康具有深远的影响, 是儿童内分泌专科常见的疾病。儿童处于生长发育的快速变化时期, 且矮身材的病因繁杂, 漏诊、误诊、干预不足或过度干预等现象始终存在, 需要强化规范化诊疗。本文讨论了儿童矮身材临床诊疗中面临的挑战, 特别强调矮身材的诊疗一方面要做到精准诊断, 寻找病因, 另一方面治疗上要严格把握适应证, 做到个体化治疗。与此同时, 对未来矮身材的诊疗方向进行展望, 对进一步规范矮身材的诊疗行为提出建议, 以期为临床医生和决策者提供有益的参考。

【关键词】 矮身材; 诊断; 治疗; 生长激素; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2024.05.001

【中图分类号】 R339.3+5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2024)05-0369-03

Paying attention to the standardized diagnosis and treatment for children with short stature

LUO Xiaoping, WU Wei

Department of Pediatrics, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

Corresponding author: LUO Xiaoping, E-mail: xpluo@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Short stature has a significant impact on the physical and mental health of children, and it is a common disease in the endocrine department of pediatrics. Due to the rapid changes in children's growth and development and the complex etiology of short stature, there have always been such issues as missed diagnoses, misdiagnoses and insufficient intervention or overtreatment. This necessitates the strengthening of standardized diagnosis and treatment. This article discusses the challenges faced in the clinical diagnosis and treatment of children with short stature, especially emphasizing two aspects: one is to find out the etiology and make precise diagnosis, and the other is to perform individualized treatment strictly based on the indications. Meanwhile, the future direction of diagnosis and treatment of short stature is prospected, and suggestions are put forward for further standardization of diagnosis and treatment behavior of short stature, in order to provide useful reference for clinicians and policy makers.

【Keywords】 Short stature; Diagnosis; Treatment; Growth hormone; Child

身高不仅是反映个体及群体儿童营养与健康状况的主要指标, 也是反映社会发展、经济文化状况、营养和卫生保健水平的重要内容。我国儿童近 40 年的生长变化总体趋势是儿童期身高明显增高, 城乡差距逐步缩小, 成年身高逐渐增长。《健康中国行动(2019—2030)》明确提出, 到 2030 年 5 岁以下儿童生长迟缓率要从 2013 年的 8.1% 降低到 5% 以下^[1]。国家卫生健康委员会发布的《健康儿童行动提升计划(2021—2025 年)》则要求将此目标的实现提前至 2025 年^[2]。加上近几年越来越多的地区将生长激

素缺乏症纳入医保范围, 这都要求临床医生更加规范地进行矮身材的诊疗。本文旨在探讨矮身材儿童规范化诊疗的现状, 面临的挑战和未来发展的方向, 以期为临床医生和政策制定者提供有益的参考。

1 矮身材的定义与现状概况

矮身材是指在相似生活环境下, 身高低于同种族、同性别、同年龄正常儿童身高均值 2 个标准差或低于第 3 百分位数的儿童。按照儿童矮身材发病率约为 3% 来估算, 中国现有的矮小人口总数约 3 900 万人, 其中儿童矮身材患儿约 700 万人, 但得到规范化

诊疗的比例不足 5%。为了提高临床医师对矮身材的认识,中华医学会儿科学分会遗传代谢内分泌学组于 2008 年首次推出《矮身材儿童诊治指南》,并在 2013 年提出《基因重组人生长激素儿科临床应用应用的建议》,随后在 2021 年发表了《儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识》和《过渡期生长激素缺乏症诊断与治疗专家共识》^[3],2023 年推出《儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识》,2024 年发表《中国儿童生长激素缺乏症诊治指南》,旨在帮助临床医生正确认识矮身材的诊治现状及误区,规范临床工作中的诊疗行为。临床诊治工作的重心也从既往的认识疾病,开展治疗,逐步过渡到应用先进的诊断方法进一步甄别病因,更加精准地进行矮身材的诊断和治疗,同时避免漏诊、误诊、干预不足以及过度治疗。

2 矮身材儿童规范化诊疗临床实践中面临的主要挑战

尽管矮身材儿童的规范化诊疗具有重要意义,但其推广和应用仍面临诸多挑战。从矮身材的诊断方面来看,主要面临以下问题:

(1)单一通过矮身材的定义来诊断是不完整的,儿童生长是连续而复杂的动态生物学过程,不同的时期有不同的特点,各自独立又有过渡期重合,科学严谨地评估矮身材需要从以下四个维度进行,包括生长水平、生长速度、身材匀称度和成熟度进行综合评估,而不能仅仅局限于矮身材的定义^[4]。

(2)矮身材是一种受遗传、表观遗传和环境等多种因素调控的疾病。60%~80%矮身材儿童的病因无法明确,被归为特发性矮身材。随着对疾病认知的加深以及分子遗传检测手段的推广,越来越多的疾病可以明确诊断。矮身材绝对不能仅仅满足描述性诊断,一定要找到病因,尤其是特发性矮身材。目前普遍认为存在以下情况可以考虑进行遗传学相关检测,如严重矮小(身高 $<-3SD$)或低于靶身高 $3SD$;非匀称性矮小和(或)骨骼发育不良;考虑特发性矮身材患儿的异常分析范围宜涵盖小于胎龄儿未实现生长追赶者的病因分析;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;家族性矮小或母亲有反复不良孕产史^[5]。除此以外,对于疑似体质性青春期发育延迟或预测成年身高正常者可以考虑随访一段时间,无需过早干预。

(3)生长激素激发试验虽然一直被认为是鉴别诊断矮身材的重要检查项目,但因其可重复性差,存在假阳性和假阴性,近来有观点认为胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的水平

可以作为初步判断生长激素是否缺乏的筛查指标。但临床医生需要注意 IGF-1 的水平受到很多因素干扰,如青春期、营养水平和肝脏状况等^[6],一定要结合患儿的具体情况综合判断。

从治疗方面来看:

(1)务必严格把握治疗指征,即使小于胎龄儿和特发性矮小均已纳入适应证,临床医师始终要仔细排查潜在的病因。小于胎龄儿仅仅是个描述性诊断,特发性矮小也是一个排他性诊断。随着诊断技术的不断发展,很多真正的病因逐渐被发现,是否是一些少见的综合征,是否疾病的发病机制与肿瘤通路有相关性,这都是我们治疗之前需要审慎思考的问题。努南综合征也是生长激素治疗适应证之一,但有研究发现某些特殊基因类型,如 *PTPN11* 突变导致的努南综合征发生恶性肿瘤的风险较高,此类患者是否可以用生长激素干预,需要更加慎重^[7-8]。除此以外,对于一些未纳入适应证,尤其一些少见的综合征,治疗更需谨慎。既往患有神经纤维瘤的矮身材患者用生长激素存在一定争议。近年随着对该病机制进一步厘清,发现该病有较高概率发生肿瘤病变或者出现骨骼畸形^[9-11],故不推荐此类患儿使用生长激素。除此以外,相信将来随着对疾病认识的逐步加深,越来越多的此类问题会给临床医师做决策带来挑战。

(2)骨龄能够真实反映儿童体格发育成熟度。目前常用的评定方法包括计数法、图谱法和评分法,各有利弊。随着近年人工智能技术的迅猛发展,机器判读骨龄可能会逐步广泛应用于临床,从而较好地解决人工阅片异质化和偏主观的问题。另一方面骨龄判读准确性提高,不能等同于骨龄预测身高准确性的提高。从临床实践工作来看,影响身高的因素较多,不能单一从骨龄进行判断,更多的是需要动态监测骨龄的变化,骨龄是一个很复杂的问题,青春期启动前后,临床中发现有骨龄超过实际年龄 1 岁左右的生理现象,包括肥胖儿童以及先天性肾上腺皮质增生症患儿的骨龄变化趋势也有其自身的特点,都提醒临床医生仅仅通过骨龄预测身高往往存在一定的误差,不能单纯通过骨龄预测身高来决定是否需要干预。

(3)生长激素剂型的选择上建议量体裁衣,已上市人重组生长激素的剂型较多,包括粉剂、水剂、长效等,各有优势。粉剂和水剂相对费用低廉,但需要每天注射治疗,患儿的依从性相对较差,容易出现漏针的情况。目前长效制剂费用较高,但因 1 周仅需注射 1 次,依从性大大提高,临床及真实世界研究显示出良好的安全性和有效性^[12]。故需要结合患者

的实际情况进行个体化治疗,尤其对于超重和肥胖的儿童,基于体表面积给药可能是一种更合适的方案^[13]。生长激素治疗需要长期规范地治疗和随访,一般来说至少需要持续 2 年以上,目前不建议根据 IGF-1 的水平来调整减少生长激素的剂量,更推荐结合患儿个体化的生长反应指标来调整剂量,是否存在更好的检测指标预测和随访机体对生长激素的应答,也是我们临床工作中需要不断摸索的方向。

(4)除了生长激素治疗符合适应证的矮身材以外,对于青春期大骨龄的矮身材患儿,临床工作中可以看到还有其他的治疗方案,如芳香化酶抑制剂联用生长激素^[14],促性腺激素释放激素类似物联合生长激素等,目前还需要更多的循证依据支持。

3 未来展望

如何更好地推广矮身材儿童规范化诊疗,可以从以下方面开展工作。

其一,因临床医师对矮身材问题的认知有限,易导致误诊和漏诊。因此,可以通过举办培训班、研讨会等形式,加强医生的培训和教育,提高临床医师对矮身材问题的认识和诊疗能力。

其二,目前矮身材儿童的诊疗资源主要集中在一些大城市和大型医疗机构,而许多偏远地区和基层医疗机构则缺乏专业的医生。因此,需要优化诊疗资源的配置,通过政策引导和支持,鼓励大型医疗机构与基层医疗机构建立合作关系,开展远程医疗和会诊服务,提高基层医疗机构的诊疗水平并规范诊疗行为,确保更多的儿童能够享受到规范化的医疗服务。

其三,需要多途径开展公众教育,如多媒体宣传、科普讲座等帮助家长正确理解和面对孩子的矮身材问题。可以通过媒体宣传、科普讲座等形式,向家长普及矮身材的相关知识,比如如何通过饮食、运动、睡眠等生活方式促进孩子长高,引导家长及时带矮身材儿童接受专业的诊疗。

近年来,遗传学、基因组学等前沿技术为矮身材的诊断和治疗带来了革命性进展,从而协助制定更加精准的干预策略。此外,多组学分析(包括基因组学、转录组学、蛋白质组学和代谢组学)为揭示复杂的生物网络和矮身材的个体化差异提供了重要信息。药物基因组学的发展同样推动了个性化治疗的进步。总体而言,矮身材儿童的诊疗将从传统的生长激素治疗逐渐过渡到以遗传学和多组学为基础的精准医学时代,还可结合中医中药的综合治疗理念,未来将更加精确、个性化。我们既要不断探索前沿,又要重视规范化诊疗的应用,从而可以帮助更多的矮身材儿童改善身高状况,提高生活质量。

参考文献

- [1] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030 年)[EB/OL]. (2019-07-15)[2024-08-16]. http://www.gov.cn/xinwen/2019-07/15/content_5409694.htm.
- [2] 国家卫生健康委. 国家卫生健康委关于印发健康儿童行动提升计划(2021—2025 年)的通知: 国卫妇幼发[2021]33 号[EB/OL]. (2021-10-29)[2024-08-16]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021-11/05/content_5649019.htm.
- [3] 吴薇,罗小平.《过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识》解读[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36(8):565-569.
- [4] 吴薇,罗小平. 科学评估儿童和青少年体格生长发育[J]. 中华医学信息导报,2022,37(10):14.
- [5] 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,等. 儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识[J]. 中国实用儿科杂志,2023,38(11):801-813.
- [6] Papadimitriou A, Marakaki C, Papadimitriou DT. Growth variations with opposite clinical outcomes and the emerging role of IGF-1[J]. Trends Endocrinol Metab, 2022,33(5):359-370.
- [7] Dahlgren J, Noordam C. Growth, endocrine features, and growth hormone treatment in Noonan syndrome[J]. J Clin Med, 2022,11(7):2034.
- [8] Eboeime J, Choi SK, Yoon SR, et al. Germline selection of PTPN11 (HGNC:9644) variants make a major contribution to both Noonan syndrome's high birth rate and the transmission of sporadic cancer variants resulting in fetal abnormality[J]. Hum Mutat, 2022,43(12):2205-2221.
- [9] Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaitilly W, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement[J]. Eur J Endocrinol, 2022,186(6):35-52.
- [10] Jiang C, McKay RM, Le LQ. Tumorigenesis in neurofibromatosis type 1: role of the microenvironment[J]. Oncogene, 2021,40(39):5781-5787.
- [11] Ma Y, Gross AM, Dombi E, et al. A molecular basis for neurofibroma-associated skeletal manifestations in NF1[J]. Genet Med, 2020,22(11):1786-1793.
- [12] Xie L, Li Y, Zhang J, et al. Effect of long-acting PEGylated growth hormone for catch-up growth in children with idiopathic short stature: a 2-year real-world retrospective cohort study[J]. Eur J Pediatr, 2024,183(10):4531-4539.
- [13] Gerhart JG, Balevic S, Sinha J, et al. Characterizing pharmacokinetics in children with obesity-physiological, drug, patient, and methodological considerations[J]. Front Pharmacol, 2022,13:818726.
- [14] Mauras N, Ross J, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GnRH α , and aromatase inhibitors: a clinical review[J]. Endocr Rev, 2023,44(1):1-13.