

## 15 例儿童肝母细胞瘤的综合治疗效果观察

吴 鹏,方拥军,陆 勤,芮耀耀,何璐璐,黄 婕,周 莉

(南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科,江苏 南京 210008)

**[摘要]** 目的:探讨手术联合化疗治疗儿童肝母细胞瘤的临床疗效。方法:回顾性分析南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科 2008 年 8 月~2012 年 5 月收治的 15 例新诊断为肝母细胞瘤的临床资料,并进行随访,总结其临床疗效和生存状况。结果:所有病例的中位随访时间为 23.7 个月,按照北美儿童肿瘤协作组(POG)分期标准,Ⅰ期 3 例,Ⅱ期 3 例,Ⅲ期 6 例,Ⅳ期 3 例,15 例患儿皆存活,其中Ⅰ期和Ⅱ期病例皆处于完全缓解状态,Ⅲ期病例 2 例无效,4 例完全缓解,Ⅳ期病例 1 例无效,1 例部分有效,1 例完全缓解,手术联合化疗治疗的总有效率为 80%。结论:儿童肝母细胞瘤能否完全手术切除是其能否获得长期缓解的关键,联合化疗有助于降低儿童肝母细胞瘤的分期并减少其远期复发。

**[关键词]** 肝母细胞瘤;手术;化疗;儿童;临床疗效

**[中图分类号]** R725.7

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)02-260-03

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130227

肝母细胞瘤(hepatoblastoma)是一种少见的儿童恶性肿瘤,属于胚胎源性肿瘤,恶性程度高,约占儿童期所有恶性肿瘤的 1%左右<sup>[1]</sup>,在儿童原发肝脏恶性肿瘤中约占 80%<sup>[2]</sup>。20 世纪 80 年代前,单纯手术切除治疗儿童肝母细胞瘤效果并不理想,其 5 年生存率仅为 20%~30%<sup>[3]</sup>。20 世纪 80 年代后,采用手术切除联合以铂类药物为主的化疗,其预后得到较大的改善,目前其总体 5 年生存率达 70%左右<sup>[4]</sup>。本文回顾性分析了本院收治的 15 例肝母细胞瘤患儿,就其综合治疗的疗效报告如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

自 2008 年 8 月~2012 年 5 月在南京医科大学附属南京儿童医院血液肿瘤科收治的 15 例首发肝母细胞瘤患儿,其中男 9 例,女 6 例,男女比例 1.5:1,中位年龄 26.8 个月(2.5~108.0 个月),患儿初诊时血清甲胎蛋白(AFP)水平均显著升高,均以腹部包块入院就诊。临床资料见表 1。

15 例均主诉腹部巨大包块,AFP 皆异常增高(超过 1 200 ng/ml),并经过 CT 或 B 超检查发现肝脏巨大肿块,通过手术切除/手术活检取得组织,HE 染色下确诊为肝母细胞瘤。

采用北美的儿童肿瘤协作组(POG)分期标准:

表 1 15 例肝母细胞瘤患儿的临床资料

编号	性别	年龄(月)	位置	大小(cm)	转移部位	分期	AFP(ng/ml)	术前化疗疗程(个)	术后化疗疗程(个)	随访期(月)
1	女	45.0	右	10.4 × 9.6	无	Ⅰ	>1 210	0	6	48
2	男	11.0	右	10.5 × 9.8	无	Ⅲ	>1 210	0	6	47
3	女	108.0	右	14.1 × 10.1	无	Ⅰ	>1 210	0	6	45
4	男	32.0	右	11.0 × 10.0	无	Ⅱ	>1 210	0	6	45
5	女	10.0	左	11.8 × 9.5	无	Ⅱ	>1 210	0	6	45
6	男	27.0	左	7.5 × 6.7	无	Ⅱ	>1 210	0	6	39
7	女	14.0	左	9.5 × 8.3	无	Ⅰ	>1 210	0	6	19
8	男	36.0	左	11.3 × 9.2	肺	Ⅳ	>1 210	0	14	19
9	男	24.0	右	6.7 × 8.8	肺	Ⅳ	>1 210	4	0	失随访
10	男	18.0	右	12.3 × 7.7	无	Ⅲ	>1 210	4	4	13
11	女	24.0	右	12.5 × 8.6	无	Ⅲ	>1 210	7	4	14
12	男	11.0	左	11.5 × 7.0	无	Ⅲ	>1 210	4	6	10
13	男	6.0	右	11.4 × 7.7	无	Ⅲ	>1 210	6	0	5
14	男	33.0	右	12.7 × 7.6	肺	Ⅳ	>1 210	6	0	4
15	女	2.5	左	11.8 × 8.7	无	Ⅲ	>1 210	5	0	3

I期:手术完全切除肿瘤,切缘无肿瘤残余;II期:肿瘤基本切除,有镜下残留;III期:肿瘤无法切除或有肉眼残留;IV期:肿瘤完全切除或不完整切除,伴有远处转移。

### 1.2 方法

采用外科手术切除联合化疗的方法,对能进行一期手术完全切除肿瘤的患儿,先行手术,再行化疗,一般为6个疗程。对肿瘤巨大难以行一期手术完全切除的患儿,先部分活检取得病理结果,明确诊断即行术前化疗,待肿瘤缩小后再行二次根治性手术切除肿瘤,二次手术后至少化疗4个疗程。化疗方案均采用采用DA/IEV方案交替化疗,DA方案:顺铂 $10\text{ mg/m}^2$ ,第1~3天,表阿霉素 $10\text{ mg/m}^2$ ,第1~3天。IEV方案:异环磷酰胺 $1500\text{ mg/m}^2$ ,第1~5天,足叶乙甙 $100\text{ mg/m}^2$ ,第1~5天,长春新碱 $1.5\text{ mg/m}^2$ ,第1天,3~4周为1疗程。

完全缓解(CR):治疗后肿瘤完全消失,影像学检查无肿瘤残存证据,血清AFP检查至少连续4周正常;部分缓解(PR):肿瘤缩小50%以上,无新发病灶或疾病进展证据。疾病稳定(SD):肿瘤缩小 $<50\%$ ,无肿瘤增大或新发病灶证据;无效(NR):肿瘤缩小 $<25\%$ ,无新发病灶;疾病进展(PD):治疗中肿瘤体积增大超过25%,或出现新发病灶,或血清AFP检查连续2周超过正常值20%以上。

最长随访时间48个月,最短随访时间3个月,中位随访时间23.7个月,以电话随访及门诊随访形式完成。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS13.0统计软件,用生存分析方法绘制生存曲线。随访时间自诊断之日起至2012年8月30日止。

## 2 结果

治疗结束后,15例中,11例完全缓解,完全缓解率73.3%。3例带瘤生存,具体情况如下:2例化疗无效,其中病例13术前化疗6个疗程,病例15术前化疗5个疗程,肿瘤均无明显缩小,1例(即病例14)部分缓解准备手术。1例(即病例9)术后化疗4个疗程,肝部原发灶及肺部转移灶无明显缩小,血清AFP无明显下降,家长自行中断化疗,现已失随访。病例8术后化疗8个疗程肺部转移灶无缩小,血清AFP在 $350\sim 400\text{ ng/L}$ ,即术后化疗无效,已行再次手术切除肺部转移灶,术后继续化疗6个疗程,现处于完全缓解状态;所有患儿治疗前血清AFP水平均

明显高于正常,病例1~7、10及12的血清AFP水平于术后1个月左右降至正常,病例13~15因肿瘤未切除血清AFP水平一直 $>1210\text{ ng/ml}$ 。具体生存曲线如图1。

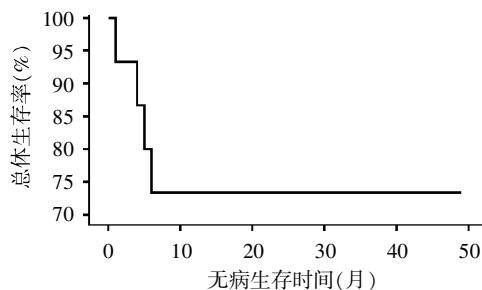


图1 15例肝母细胞瘤患儿的生存分析

本组患儿化疗期间均有不同程度的纳差、恶心、呕吐等胃肠道反应,无化疗相关严重感染及脏器功能损害发生。

## 3 讨论

肝母细胞瘤多发生于婴幼儿<sup>[5]</sup>,3岁以前发病者占85%~90%,本组患儿3岁以前发病者占80%,与流行病学报道基本一致。手术切除在儿童肝母细胞瘤当中起着关键作用<sup>[6]</sup>,但单纯的手术切除其疗效并不理想,研究显示大约20%的患儿在诊断时已经发生远处转移,很多患儿单纯手术治疗后很快会复发<sup>[7]</sup>。因此,联合使用化疗在肝母细胞瘤的治疗中也起着不可忽视的作用,其中术前化疗能有效缩小肿瘤体积,清除潜在转移灶,为手术切除提供更好的基础;而术后化疗则可有效预防肿瘤复发,提高患儿生存率<sup>[8]</sup>。20世纪80年代后,基于铂类药物的化疗方案联合手术切除,使肝母细胞瘤患儿的5年生存率由20%~30%升高到75%左右。手术切除联合化疗已成为当今肝母细胞瘤治疗的主要方式。本组联合治疗的患儿中有11例达完全缓解,占73.3%,平均随访33个月无复发。病例10~12因瘤体较大难以手术,行术前化疗,待肿瘤较前明显缩小后,行手术切除,并予术后化疗,均达缓解。而病例13、15,对化疗不敏感。目前公认的两大化疗方案为:欧洲的国际儿童肝肿瘤协作组(SIOPEL)PLADO方案(顺铂+表阿霉素),以及北美的POG的顺铂+5-氟尿嘧啶+长春新碱方案。随机对照研究显示,两种方案的5年无瘤生存率无显著差异,但后者避免了阿霉素累积剂量所造成的潜在心肌损害。本组患儿采取的DA/IEV交替方案,也有效降低了蒽环类药物的累积量,其疗效也与文献报道

相当。但综合疗效、不良反应及经济等各方面,POG 的顺铂+5-氟尿嘧啶+长春新碱方案将成为儿童肝母细胞瘤的首选方案。

在儿童肝母细胞瘤预后因素中能否手术完全切除肿瘤是最重要预后因素<sup>[9]</sup>。肿瘤不能完全被切除者预后不良,对行术前化疗的患儿来说,肿瘤对化疗是否敏感是一重要预后因素<sup>[10]</sup>。本组患儿中 7 例较完整切除肿瘤的患儿都达到完全缓解,随访至今无复发,3 例术前化疗敏感,继予手术及术后化疗的患儿也均达完全缓解。而 3 例肺转移的患儿,1 例未行手术切除,化疗 4 个疗程,肿瘤无缩小家长放弃治疗;另 1 例第一次手术只切除了肝内原发灶,肺部转移灶未切除,行术后化疗 8 个疗程但转移病灶无明显缩小,AFP 仍显著高于正常,予再次手术切除肺部转移灶,并再予化疗现处于缓解期;病例 15 术前化疗 6 个疗程转移灶消失,原发灶明显缩小,拟行手术。本组研究显示能较完整切除肿瘤的患儿预后较好。

疾病分期也是重要的预后影响因素。文献报道,Ⅰ、Ⅱ期患儿预后较好,5 年总体生存率(overall survival, OS)超过 90%,Ⅲ期患儿预后较差,4 年 OS 为 70%,Ⅳ期预后极差,3 年 OS 仅为 10%~30%<sup>[1]</sup>。本组研究中,3 例Ⅰ期和 3 例Ⅱ期患儿均获完全缓解,6 例Ⅲ期患儿中 4 例获完全缓解,2 例术前化疗无效,而 3 例Ⅳ期患儿中 2 例对化疗反应差,其中 1 例已放弃治疗,1 例术前化疗反应较好,拟行手术。预后基本和文献报道一致。考虑Ⅳ期患儿预后差的主要原因在于:①远处转移不能完全手术切除;②肿瘤本身对化疗敏感性差。有研究表明,儿童肝母细胞瘤发生肺转移,如对化疗敏感,单纯予化疗,其肺部完全缓解率为 52.5%<sup>[11]</sup>。本组 3 例肺转移患儿,2 例其转移灶对化疗不敏感,1 例经化疗后完全消失。AFP 是肝母细胞瘤的肿瘤标志物,90%的肝母细胞瘤患者血清 AFP 水平明显升高,肿瘤被完全切除后 1 个月左右降至正常。若 AFP 持续不降,或一度下降后再升高,则认为肿瘤残留或复发转移。本组病例未发现 AFP< 100 ng/ml 者,15 例均明显升高,其中 10 例 CR 者,AFP 均于术后 1 个月左右降至正常。因此,在长期随访工作中,AFP 的监测是一个非常重要的指标<sup>[12]</sup>。血清 AFP 水平也与预后密切相关,AFP 水平高的病例,往往预后不良,多个中心的研究显示,AFP> 100 ng/ml 或持续不退是预后不良的指标之一<sup>[13]</sup>。

总之,完整切除肿瘤联合化疗是治疗儿童肝母细胞瘤的重要方式,是取得良好预后的关键所在,AFP 的监测有助于判定儿童肝母细胞瘤的复发并提供早期的干预,手术联合化疗使肝母细胞瘤有望成为一种可被治愈的儿童时期恶性肿瘤。

#### [参考文献]

- [1] Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma an oncological review[J]. *Pediatr Radiol*, 2006, 36(3):183-186
- [2] 施诚仁. 小儿肿瘤 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007:338-340
- [3] Perilongo G, Shafford EA. Liver tumors[J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35(6):953-958
- [4] Towu E, Kiely E, Pierro A. et al. Outcome and complication after resection of hepatoblastoma [J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(2):199-202
- [5] 杨静薇, 蒋慧, 陆正华, 等. 童肝母细胞瘤个体化综合治疗的疗效分析 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2011, 31(6):817-820
- [6] Pham TH, Iqbal CW, Grams JM, et al. Outcomes of primary cancer in children: an appraisal of experience [J]. *J Pediatr*, 2007, 42(5):834-839
- [7] Perilongo G, Shafford E, Maibach R, et al. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma final report of the second study of the International Society of Pediatric Oncology-SIOPEL 2 [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40 (3):411-421
- [8] 盛琦, 袁晓军, 张勤, 等. 12 例儿童肝母细胞瘤的诊断与治疗 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2011, 31(4):517-519
- [9] Barrena S, Hernandez F, Miguel M, et al. High-risk hepatoblastoma: results in a pediatric liver transplantation center [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2011, 21(1):18-20
- [10] Koh KN, Park M, Kim BE, et al. Prognostic implications of serum alpha-fetoprotein response during treatment of hepatoblastoma [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, 57(4):554-560
- [11] Tsay PK, Lai PK, Yang CP, et al. Treatment outcomes for hepatoblastoma: Experience of 35 cases at a single institution [J]. *J Formos Med Assoc*, 2011, 110(5):322-325
- [12] Singh T, Satheesh CT, Appaji L, et al. Hepatoblastoma: Experience from a single center [J]. *Indian J Cancer*, 2010, 47(3):314-316
- [13] Arora RS. Outcomes of hepatoblastoma in the Indian context [J]. *Indian Pediatrics*, 2012, 49 (4):307-309

[收稿日期] 2012-05-07

## 重组人生长激素治疗小于胎龄儿持续矮小的疗效观察

龚海红,张丽娜,凌 岚

(南京医科大学第一附属医院儿科,江苏 南京 210036)

**[摘要]** 目的:观察重组人生长激素(rhGH)治疗小于胎龄儿(SGA)持续矮小的疗效和安全性。方法:17例出生时为SGA且目前诊为矮小的患儿,随机分为2组,每晚睡前1h皮下注射rhGH,低剂量组8例,0.1 U/(kg·d),高剂量组9例,0.2 U/(kg·d),观察12个月。结果:17例患儿身高由治疗前(96.34 ± 8.94)cm增至治疗后的(107.32 ± 9.58)cm,骨龄(BA)由治疗前的(2.39 ± 1.28)岁增至(3.64 ± 1.76)岁,年龄对应身高标准差积分(HtSDSCA)治疗前-3.04 ± 0.79增至治疗后-1.89 ± 0.79,生长速率(GV)由治疗前(4.59 ± 0.87)cm/年增至治疗后(11.24 ± 1.91)cm/年,预测身高(PAH)由治疗前(147.24 ± 5.70)cm,增至治疗后(153.53 ± 6.17)cm。两组患儿治疗前后的变化差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同剂量组均有促生长作用,无统计学差异。结论:rhGH对SGA持续矮小患儿有促生长作用,使其达到追赶生长,且不良反应少。

**[关键词]** 重组人生长激素;小于胎龄儿;身高;骨龄

**[中图分类号]** R725.8

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2013)02-263-02

**doi:**10.7655/NYDXBNS20130228

小于胎龄儿 (small for gestational age, SGA) 在我国的发生率约为 7.5%, 持续矮小发生率为 3%~10%, 其中约有半数最终发展为成人身材矮小。2001 年美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药物评审局(EMEA)都正式批准重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于 2 岁时未能实现追赶生长的 SGA 矮小儿童的治疗。本院 2010 年 3 月~2011 年 12 月治疗 17 例出生时为 SGA 目前诊为矮小症用 rhGH 治疗达 12 个月并按时随访的患儿, 现分析如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

2010 年 3 月~2011 年 12 月在本院治疗的 17 例出生时为 SGA 目前诊为矮小的患儿 (出生时胎龄  $\geq 37$  周, 出生体质量低于同胎龄儿平均体质量的第 10 百分位数), 出生后 2 年内没有实现追赶生长, 目前身高低于同地区同年龄同性别儿童身高的 2 倍标准差 [以中国 9 城市 0~18 岁儿童体格发育调查研究数据 (2005 年) 中的身高数据为标准]; 男 6 例, 女 11 例。入组时年龄男 2~7 岁, 女 2~6 岁, 为青春期前 (Tanner I 期); 骨龄  $\leq$  年龄; 糖调节功能正常 (空腹血糖  $< 5.6$  mmol/L, 餐后 2 h 血糖  $< 7.8$  mmol/L); 排除全身系统性疾病及遗传代谢疾病、染色体病等, 任一项生长激素激发试验, 血清生长激素峰值  $> 10$  ng/ml。从未接受过生长激素治疗。

#### 1.2 方法

入选病例通过刮卡随机分为两组, 每晚睡前 1 h 皮下注射 rhGH (长春金赛药业有限责任公司研发的赛增水剂)。低剂量组 8 例, 0.1 U/(kg·d), 高剂量组 9 例, 0.2 U/(kg·d)。连续观察 12 个月, 每 3 个月复查身高、体质量及一般体检, 并测甲状腺功能; 每 6 个月测骨龄 (BA)、血生化、空腹及餐后血糖、血清胰岛素及胰岛素样生长因子 (IGF-1) 等。以身高、体质量、BA、预测成年身高 (PAH)、生长速率 (GV) 及年龄对应的身高标准差积分 (HtSDSCA) 等作为评估标准分析治疗前后的变化。BA 按 G-P 图谱法评估, PAH 按 BA 预测身高。

#### 1.3 统计学方法

采用 SPSS11.0 统计软件, 所有数据以  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 均数比较采用配对  $t$  检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

治疗后身高、BA、GV 及 HtSDSCA 均有明显改善 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ , 表 1)。低剂量组平均年龄 4.6 岁, 平均骨龄 2.8 岁, 高剂量组平均年龄 5.3 岁, 平均骨龄 2.3 岁, 在身高、体质量及遗传靶身高等方面, 两组间差异均无统计学意义。两个不同剂量组治疗, 身高均有明显增加, 两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2)。体质量在治疗前后无明显差异。

治疗期间未观察到严重不良反应, 个别患儿甲

甲状腺功能检查有一过性促甲状腺激素(TSH)升高,未予治疗,再次检查时自行恢复正常。有 8 例患儿共出现 10 次餐后胰岛素升高,其中 4 例治疗前升

高,4 例出现餐后血糖轻微升高(均 $< 7.8$  mmol/L),未予处理,随访检查下降至正常,无空腹血糖增加,所有患儿糖化血红蛋白均正常。

表 1 生长激素治疗前后指标的比较

观察指标	治疗前	治疗 12 个月	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
身高(cm)	96.34±8.94	107.32±9.58	3.97	$< 0.01$
体质量(kg)	14.40±1.53	14.27±1.21	0.69	$> 0.05$
BA(岁)	2.39±1.28	3.64±1.76	2.57	$< 0.05$
HtSDSCA	-3.04±0.79	-1.89±0.79	3.64	$< 0.01$
GV(cm/年)	4.59±0.87	11.24±1.91	12.35	$< 0.01$
PAH(cm)	147.24±5.70	153.53±6.17	2.11	$< 0.05$

表 2 不同剂量生长激素治疗身高增长的变化  
(cm)

治疗时间(月)	0.1 U/(kg·d)	0.2 U/(kg·d)	<i>P</i> 值
~3	3.50±0.65	3.58±0.58	$> 0.05$
~6	2.40±0.45	2.80±0.73	$> 0.05$
~9	2.34±0.45	2.47±0.66	$> 0.05$
~12	2.26±0.58	2.34±0.56	$> 0.05$

### 3 讨论

出生为 SGA 的儿童 85% 在 2 岁时达到追赶生长,约 15% 的 SGA 未能实现追赶生长,其中约 50% 将发展为成人矮身材<sup>[1]</sup>。SGA 发展为成人矮身材的危险性是正常儿童的 5~7 倍。SGA 矮小儿童进行生长激素激发试验显示多数为生长激素分泌不缺乏,但因为早期即出现生长缓慢,对其心理健康造成较大不良影响。正常青春期前儿童生长速率 5~7 cm/年,本组生长激素治疗的 SGA 矮小症儿最多年增长 14.4 cm,平均 11.0 cm,均有明显的促生长作用,达到追赶生长,缩小与同龄儿童的差距,对矮小儿童体格和心理健康均为有利的影响。且不论治疗剂量多少,都有较好的疗效。国外大量的研究已经证实,使用生长激素治疗 SGA,治疗 2 年后 70% 儿童的身高可以达到正常范围,治疗 10 年后 91% 的儿童身高达到正常范围<sup>[2]</sup>。

由于 SGA 矮小儿童被诊断时年龄小,治疗的安全性更受关注,本组生长激素主要的不良反应如水钠潴留、股骨头滑脱、颅内压增高等均未发现。研究显示生长激素治疗可引起剂量依赖性胰岛素水平升高,胰岛素敏感性降低,停药后可恢复正常,但患儿血糖及糖化血红蛋白始终正常<sup>[3]</sup>。本组部分患儿曾有一过性血糖及胰岛素水平异常,但在随访中均自行降至正常,且糖化血红蛋白均正常。由于未治疗的 SGA 矮小儿童本身即存在胰岛素抵抗现象,有发展为成年糖尿病的风险,因此对 rhGH 治疗 SGA 这一不良反应尤其应予以重视,在生长激素用药期

间和停药后的较长时间内都应密切监测空腹胰岛素、血糖和糖化血红蛋白水平。国外多年的应用经验显示生长激素治疗 SGA 矮小儿童无论剂量多少以及治疗时间长短,均具有良好的疗效及安全性<sup>[4-5]</sup>。有研究显示 rhGH 对于 SGA 矮小儿童的长期治疗,高剂量比低剂量对成年终身高的改善疗效更好<sup>[5-6]</sup>。本组两个不同剂量的治疗效果无显著性差异,可能与病例少有关,有待于更大样本更长时间的临床观察予以证实。

为了使 SGA 矮小儿童能得到及时、有效的治疗,使其成人身高正常化,应给予未出现追赶生长的 SGA 矮小儿童早期用生长激素干预治疗。

#### 【参考文献】

- [1] Saenger P, Czernichow P, Hughes I, et al. Small for gestational age; short stature and beyond [J]. *Endocrine Rev*, 2007, 28(2): 219-251
- [2] Hokken-Koelega A, van Parenren Y, Arends N, et al. Effects of growth hormone treatment on cognitive function and head circumference in children born small for gestational age[J]. *Horm Res*, 2005, 64(Suppl 3): 95-99
- [3] Cutfield WS, Jackson WE, Jefferies C, et al. Reduced insulin sensitivity during growth hormone therapy for short children born small for gestational age[J]. *Pediatr*, 2003, 142(2): 113-116
- [4] Maiorana A, Cianfarani S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children born small for gestational age[J]. *Pediatrics*, 2009, 124(3): e519-531
- [5] de Zegher F, Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term[J]. *Pediatrics*, 2005, 115(4): e458-462
- [6] Horikawa R, Tanaka T. Growth hormone treatment in short Japanese children born small for gestational age[J]. *Horm Res*, 2004, 62(Suppl 3): 128-136

【收稿日期】 2012-08-02