运脾益肾方联合重组人生长激素治疗脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材女童临床研究

王志敬，卢书芳，许志平

安阳市中医院儿科，河南 安阳 455000

［摘要］**目的：**观察运脾益肾方联合重组人生长激素（rhGH）治疗脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材的临床疗效。**方法：**选择2022年1月—2024年1月在安阳市中医院儿科门诊治疗的100例脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材女童作为研究对象，按照随机数字表法分为对照组和观察组各50例。对照组因失访脱落5例，最终纳入45例；观察组因失访脱落6例，最终纳入44例。对照组给予rhGH治疗，观察组给予运脾益肾方联合rhGH治疗。2组均治疗52周。治疗52周后评价临床疗效，比较2组治疗前及治疗各时间点的身高、Chronological Age身高标准差积分（HtSDS_CA）、Bone Age身高标准差积分（HtSDS_BA）以及空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）、促甲状腺激素（TSH）、游离三碘甲状腺原氨酸（FT3）、游离四碘甲状腺原氨酸（FT4）及胰岛素样生长因子-1（IGF-1）水平，记录不良反应的发生情况。**结果：**①临床疗效：治疗52周后，观察组总有效率90.91%（40/44），高于对照组（73.33%，33/45）（$P<0.05$）。②生长指标：2组身高、生长速率、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值分别整体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组身高、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值均随治疗时间的延长呈增长趋势，生长速率则均先升高，后逐渐下降，于治疗13周达到峰值。观察组治疗26周、39周、52周后的身高均高于对照组（$P<0.05$），治疗13周、26周、39周、52周后的生长速率、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值均高于对照组（$P<0.05$）。2组治疗13周、26周、39周、52周后的身高、HtSDS_CA值均较治疗前、治疗1周后、治疗4周后升高（$P<0.05$），并均较前一时点升高（$P<0.05$）。观察组治疗4周后的生长速率较治疗前、治疗1周后升高（$P<0.05$）。2组的生长速率均在治疗13周后达到峰值，治疗26周、39周、52周后的生长速率随治疗时间的延长呈下降趋势。2组治疗13周、26周、39周、52周后的生长速率均较治疗前、治疗1周、治疗4周后增加，治疗26周、39周、52周后的生长速率均较前一时点下降，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。观察组治疗13周、26周、39周、52周后的HtSDS_BA值均较治疗前、治疗1周后、治疗4周后升高（$P<0.05$），并均较前一时点升高（$P<0.05$）。对照组治疗13周后的HtSDS_BA值均较治疗前升高（$P<0.05$），治疗26周、39周、52周后的HtSDS_BA均较治疗前、治疗1周、治疗4周后升高（$P<0.05$），治疗39周、52周后的HtSDS_BA值均较治疗13周后升高（$P<0.05$），治疗52周后的HtSDS_BA值较治疗26周后升高（$P<0.05$）。③糖代谢指标：2组FBG、FINS水平分别整体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组的FBG水平均随治疗时间的延长呈上升趋势，对照组的FINS水平随治疗时间的延长呈上升趋势，观察组的FINS水平则呈下降趋势。观察组治疗13周、26周、39周、52周后的FBG水平均较治疗前升高（$P<0.05$），治疗39周、52周后的FBG水平均较治疗13周后升高（$P<0.05$），治疗52周后的FBG水平较治疗26周后升高（$P<0.05$）。对照组治疗13周、26周、39周、52周后的FBG水平均较治疗前升高（$P<0.05$），治疗39周后的FBG水平均较治疗13周、26周后升高（$P<0.05$），治疗52周后的FBG水平均较治疗13周、26周、39周后升高（$P<0.05$）。观察组治疗52周后的FINS水平较治疗前下降（$P<0.05$）。对照组治疗39周后的FINS水平较治疗前升高（$P<0.05$），治疗52周后的FINS水平均较治疗前及治疗13周、26周、39周后升高（$P<0.05$）。2组治疗13周、26周后的FBG、FINS水平分别比较，差异均无统计学意

［收稿日期］2025-08-14
［修回日期］2025-12-08
［基金项目］国家卫生健康委能力建设和继续教育中心专项研究（GWJJZX20251001071）
［作者简介］王志敬（1989-），女，硕士，主治医师。

义（$P>0.05$）。观察组治疗39周、52周后的FBG、FINS水平均低于对照组（$P<0.05$）。④甲状腺功能指标：2组的FT4、TSH水平均随治疗时间的延长呈下降趋势，2组的FT3水平随治疗时间的延长呈升高趋势。对照组FT3、FT4、TSH水平分别整体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。对照组治疗52周后的FT3水平均较治疗前、治疗13周后、治疗26周后升高，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。对照组治疗52周后的FINS水平较治疗13周后下降，差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组的TSH、FT3、FT4水平分别整体比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组治疗39周、52周后的TSH水平均高于对照组（$P<0.05$）。2组IGF-1水平分别整体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组IGF-1水平均随治疗时间的延长呈上升趋势。2组治疗13周、26周、39周、52周后的IGF-1水平均较治疗前升高（$P<0.05$），治疗39周后的IGF-1水平均较治疗13周后升高（$P<0.05$），治疗52周后的IGF-1水平均较治疗13周、26周后升高（$P<0.05$），治疗26周、39周、52周后的IGF-1水平均较前一时点上升（$P<0.05$）。观察组治疗39周、52周后的IGF-1水平均高于对照组（$P<0.05$）。⑤治疗的安全性：2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**：运脾益肾方联合rhGH治疗可有效促进脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材女童临床效果显著，可提高生长速率，且安全性良好，对糖代谢和甲状腺功能的影响小。

［**关键词**］青春期；大骨龄；特发性矮身材；女童；脾肾两虚证；运脾益肾方；重组人生长激素；糖代谢；甲状腺功能；胰岛素样生长因子-1

［**中图分类号**］R272 ［**文献标志码**］A ［**文章编号**］0256-7415（2026）06-0098-10

DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2026.06.016

Clinical Study on Yunpi Yishen Prescription Combined with Recombinant Human Growth Hormone in the Treatment of Idiopathic Short Stature Girls with Advanced Bone Age in Adolescents of Spleen and Kidney Deficiency Type

WANG Zhijing, LU Shufang, XU Zhiping

Department of Pediatrics, Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anyang Henan 455000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical efficacy of Yunpi Yishen Prescription combined with recombinant human growth hormone (rhGH) in the treatment of idiopathic short stature with advanced bone age in adolescents of spleen and kidney deficiency type. **Methods:** A total of 100 girls with idiopathic short stature with advanced bone age in adolescents of spleen and kidney deficiency type, who were treated at the Pediatric Outpatient Clinic of Anyang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to January 2024, were enrolled. They were randomly divided into the control group and the observation group according to a random number table method, with 50 cases in each group. In the control group, five patients were lost to follow-up and thus 45 were included in the final analysis; in the observation group, six patients were lost to follow-up and thus 44 were included in the final analysis. The control group was treated with rhGH, while the observation group was treated with Yunpi Yishen Prescription combined with rhGH. Both groups were treated for 52 weeks. After 52 weeks of treatment, clinical efficacy was evaluated. Height, chronological age height standard deviation score (HtSDS_CA), bone age height standard deviation score (HtSDS_BA), fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels were compared between the two groups before treatment and at each time point during treatment. Adverse reactions were also recorded. **Results:** ①Clinical efficacy: After 52 weeks of treatment, the total effective rate in the observation group was 90.91% (40/44), higher than that of 73.33% (33/45) in the control group ($P<0.05$).②Growth indicators: Overall comparisons of height, growth velocity, HtSDS_CA, and HtSDS_BA between the two groups showed statistically significant differences ($P<0.05$). Height, HtSDS_CA, and HtSDS_BA in both groups demonstrated an increasing trend over the course of treatment, whereas

growth velocity in both groups initially increased and then gradually decreased, reaching a peak at 13 weeks after treatment. The height in the observation group was significantly higher than that in the control group at 26, 39, and 52 weeks after treatment ($P<0.05$), and the growth velocity, HtSDS_CA, and HtSDS_BA in the observation group were significantly higher than those in the control group at 13, 26, 39, and 52 weeks after treatment ($P<0.05$). After 13, 26, 39, and 52 weeks of treatment, the height and HtSDS_CA values in both groups were significantly higher than those before treatment, 1 week after treatment, and 4 weeks after treatment ($P<0.05$), and were also significantly higher than those at the immediately preceding time point ($P<0.05$). In the observation group, growth velocity at 4 weeks after treatment was significantly higher than those before treamtnet and 1 week after treatment ($P<0.05$). The growth velocity in both groups reached a peak at 13 weeks after treatment, and showed a decreasing trend at 26, 39, and 52 weeks after treatment as the treatment duration extended. Growth velocity at 13, 26, 39, and 52 weeks after treatment in both groups was significantly higher than that before treatment, 1 week after treatment, and 4 weeks after treatment ($P<0.05$), whereas growth velocity at 26, 39, and 52 weeks after treatment were significantly lower than those at the immediately preceding time point ($P<0.05$). In the observation group, HtSDS_BA values at 13, 26, 39, and 52 weeks after treatment were significantly higher than those before treatment, 1 week after treatment, and 4 weeks after treatment ($P<0.05$), and were also significantly higher than those at the immediately preceding time point ($P<0.05$). In the control group, the HtSDS_BA value at 13 weeks after treatment was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$). HtSDS_BA values at 26, 39, and 52 weeks were significantly higher than those before treatment, 1 week after treatment, and 4 weeks after treatment ($P<0.05$). Furthermore, HtSDS_BA values at 39 and 52 weeks after treatment were significantly higher than that at 13 weeks after treatment ($P<0.05$), and the value at 52 weeks after treatment was significantly higher than that at 26 weeks after treatment ($P<0.05$). ③Glucose metabolism indicators: Overall comparisons of FBG and FINS levels between the two groups revealed statistically significant differences ($P<0.05$). In both groups, FBG levels showed an increasing trend over the course of treatment; in the control group, FINS levels also showed an increasing trend over time, whereas in the observation group, FINS levels exhibited a decreasing trend. In the observation group, FBG levels at 13, 26, 39, and 52 weeks after treatment were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). Furthermore, FBG levels at 39 and 52 weeks after treatment were significantly higher than those at 13 weeks after treatment ($P<0.05$), and the FBG level at 52 weeks after treatment was significantly higher than that at 26 weeks after treatment ($P<0.05$). In the control group, FBG levels at 13, 26, 39, and 52 weeks after treatment were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). Specifically, the FBG level at 39 weeks after treatment was significantly higher than those at 13 and 26 weeks after treatment ($P<0.05$), and the FBG level at 52 weeks after treatment was significantly higher than those at 13, 26, and 39 weeks after treatment ($P<0.05$). In the observation group, the FINS level at 52 weeks after treatment was significantly lower than that before treatment ($P<0.05$). In the control group, FINS levels at 39 weeks after treatment were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the FINS level at 52 weeks after treatment was significantly higher than those before afterment, 13 weeks after treatment, 26 weeks after treatment, and 39 weeks after treatment ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in FBG or FINS levels between the two groups at 13 and 26 weeks after treatment ($P>0.05$). At 39 and 52 weeks after treatment, both FBG and FINS levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). ④Thyroid function indicators: In both groups, FT4 and TSH levels displayed a decreasing trend over the treatment period, whereas FT3 levels showed an increasing trend. In the control group, overall comparisons of FT3, FT4, and TSH levels showed statistically significant differences ($P<0.05$). The FT3 level after 52 weeks of treatment in the control group was significantly higher than those before treatment, at 13 weeks, and at 26 weeks after treatment ($P<0.05$). Additionally, the FINS level

after 52 weeks of treatment in the control group was significantly lower than that at 13 weeks after treatment ($P<0.05$). In contrast, overall comparisons of TSH, FT3, and FT4 levels in the observation group showed no statistically significant differences ($P>0.05$). However, the TSH level in the observation group was significantly higher than those in the control group after 39 and 52 weeks of treatment ($P<0.05$). Overall comparisons of IGF-1 levels between the two groups showed statistically significant differences ($P<0.05$). IGF-1 levels in both groups demonstrated an increasing trend over time. After 13, 26, 39, and 52 weeks of treatment, IGF-1 levels in both groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). IGF-1 levels in both groups at 39 weeks after treatment were higher than those at 13 weeks after treatment ($P<0.05$). IGF-1 levels in both groups at 52 weeks after treatment were higher than those at 13 and 26 weeks after treatment ($P<0.05$). IGF-1 levels at 26, 39, and 52 weeks after treatment in both groups were significantly higher than those at the immediately preceding time point ($P<0.05$). IGF-1 levels in the observation group were significantly higher than those in the control group at 39 and 52 weeks after treatment ($P<0.05$). ⑤Treatment safety: No statistically significant difference was observed in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: The combination of Yunpi Yishen Prescription and rhGH demonstrates significant clinical efficacy in promoting growth among girls with idiopathic short stature with advanced bone age in adolescents of spleen and kidney deficiency type. It effectively enhances growth velocity, exhibits a favorable safety profile, and has minimal impact on glucose metabolism and thyroid function.

Keywords: Adolescents; Advanced bone age; Idiopathic short stature; Girls; Spleen and kidney deficiency syndrome; Yunpi Yishen Prescription; Recombinant human growth hormone; Glucose metabolism; Thyroid function; Insulin-like growth factor-1

特发性矮身材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[1]。而青春期大骨龄特发性矮身材女童具有特殊性，女童的青春期启动通常早于男童约2年，骨骼成熟过程更为紧凑，使得大骨龄状态对女童而言，其骨骺接近闭合、生长潜能有限的紧迫性更高[2]。近年来，重组人生长激素（rhGH）已成为改善青春期大骨龄特发性矮身材女童身高问题的核心治疗手段之一。研究表明，rhGH干预会促进特发性矮身材患儿血清中Klotho、FGF23水平的升高，Klotho、FGF23与胰岛素样生长因子-1（IGF-1）相互作用促进其追赶生长[3]。也有研究显示，8岁开始使用rhGH干预对最终身高（FH）并无影响[4]。此外，rhGH长期应用可能引发短暂血糖波动、甲状腺功能异常及注射部位局部疼痛、红肿、硬结等反应，部分患儿因骨龄快速进展，导致疗效受限[5]。这些局限性促使研究者不断探索新的治疗方案。

中医认为，脾肾两虚是青春期生长迟缓的核心病机，脾主运化以充养气血，肾主骨生髓以调控骨骼发育。既往研究显示，健脾益肾法通过调节生长激素敏感性、改善营养吸收及延缓骨龄进展，可提升特发性矮身材患儿的生长速率，并降低单一用药不良反应发生风险[6]。笔者基于脾为后天之本、肾为先天之本的中医理论，以参苓白术散合六味地黄丸为基础方加减化裁，自拟运脾益肾方，具有健脾益气、补肾填髓之效，契合脾肾两虚证病机。本研究观察运脾益肾方联合rhGH治疗脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材女童的临床疗效，探索中西医协同增效机制，为本病的临床治疗提供新策略。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《矮身材儿童诊治指南》[7]拟定诊断标准。出生时身长、体质量正常；身高低于同年龄、同性别正常儿童平均身高2个标准差（-2SD）及以上，或生长速率＜5 cm/年；排除所有已知导致矮小的病理因素。

1.2 辨证标准 参考《中医儿科学》[8]中五迟、五软的脾肾两虚证辨证标准。主症：生长发育迟缓，食欲不振，食后腹胀，腰膝酸软，畏寒肢冷。次症：大便溏薄或五更泄，夜尿频多，神疲乏力，面色萎黄。舌脉象：舌淡胖、边有齿痕、苔白润，脉沉细弱。

1.3 纳入标准 符合诊断及辨证标准；年龄9～12岁，已进入青春期；骨龄≥12.5岁，且骨龄与实际年龄相差≥1.5岁；参与本研究前未接受过促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)、rhGH或中药治疗；监护人签署知情同意书。

1.4 排除标准 甲状腺功能异常，或患先天性肾上腺皮质增生症等其他内分泌疾病；患Turner综合征、SHOX基因缺陷等遗传性疾病；有严重慢性器质性疾病；长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂；精神、行为异常；严重营养不良或肥胖；糖耐量异常或患糖尿病。

1.5 脱落、剔除及中止标准 纳入研究后发现不符合纳入、排除标准；研究过程中出现严重合并症，需终止治疗；出现严重过敏反应；骨骺提前闭合；关键指标缺失；无法按要求完成治疗及随访；失访(连续2次复诊未到且无法联系)。

1.6 一般资料 选择2022年1月—2024年1月在安阳市中医院儿科门诊治疗的100例脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材女童作为研究对象，按照随机数字表法分为对照组和观察组各50例。对照组因失访脱落5例，最终纳入45例；观察组因失访脱落6例，最终纳入44例。对照组年龄9～12岁，平均(11.25±1.05)岁；平均骨龄(13.62±1.20)岁；平均体质量指数(BMI)17.85±2.24；Tanner分期：Ⅱ期16例，Ⅲ期21例，Ⅳ期8例；平均预测PAH(148.65±3.86)cm。观察组年龄9～12岁，平均(11.43±1.12)岁；平均骨龄(13.40±1.24)岁；平均BMI 18.26±2.19；Tanner分期：Ⅱ期14例，Ⅲ期23例，Ⅳ期7例；平均预测PAH(147.86±4.02)cm。2组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究获得安阳市中医院医学伦理委员会审批通过(审批号：AZ2021L026)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予注射用人生长激素(上海联合赛尔生物工程有限公司，国药准字S20040059，规格：20 mg/6 IU/1.0 mL)治疗，每天用药1次，每次0.17 IU/kg。每晚睡前1 h皮下注射，注射部位(腹部、大腿外侧、上臂)轮换以避免脂肪萎缩。

2.2 观察组 在对照组基础上给予运脾益肾方治疗。处方：黄芪15 g，党参10 g，白术10 g，茯苓10 g，熟地黄12 g，菟丝子10 g，山药10 g，陈皮6 g，骨碎补10 g，炙甘草3 g。随症加减：食欲不振严重者加焦山楂10 g，焦麦芽12 g，焦神曲10 g；夜尿频多者加益智仁10 g；神疲乏力者加当归10 g，鸡血藤12 g。每2周复诊1次。由安阳市中医院中药房代煎中药，每剂煎取药汁300 mL，分为每天早、晚各服1次，每次150 mL。

依据《儿童特发性矮身材诊断与治疗中国专家共识》[1]，需至少治疗1年以观察身高的改善效果，故设定2组疗程为52周，此后可根据生长情况调整剂量。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①中医证候评分。治疗前、治疗52周后，对脾肾两虚证主症和次症进行评分，按无、轻、中、重分别计0、1、2、3分，积分为各项证候评分之和，分值0～27分。②临床疗效。治疗52周后评估疗效。③生长指标。于治疗前及治疗1周后、治疗4周后、治疗13周后、治疗26周后、治疗39周后、治疗52周后次日，使用标准化身高测量仪测量身高，固定时间(晨起空腹)测量，记录精确至0.1 cm。生长速率=(当前身高-初始身高)/时间间隔。Chronological Age身高标准差积分(HtSDS_CA)=(实测身高-同年龄同性别人群平均身高)/同年龄同性别人群身高标准差。Bone Age身高标准差积分(HtSDS_BA)=(实测身高-同骨龄同性别人群平均身高)/同骨龄同性别人群身高标准差。④内分泌与代谢指标。分别在治疗前及治疗13周后、治疗26周后、治疗39周后、治疗52周后次日，测定糖代谢指标[空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)]、甲状腺功能指标[促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)]及IGF-1水平。采用葡萄糖氧化酶法检测FBG水平，化学发光免疫分析法检测FINS水平，电化学发光法检测TSH、FT3、FT4水平，双抗体夹心酶联免疫吸附试验法检测血清IGF-1水平。⑤安全性监测。记录注射部位红肿、瘙痒、头痛、关节痛等不良反应及血糖异常等不良事件的发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件分析数据。计数资料以百分比(%)表示，行χ^2检验；符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用独立样本t检验，同组治疗前后比较采用配对样本t检验，多个时间点比较采用重复测量方差分析，如差异有统计学意义，则采用Bonferroni法进行

组内不同时点间的两两比较。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参考《诸福棠实用儿科学》[9]拟定疗效标准。显效：身高较治疗前增长≥8 cm，中医证候积分减少率≥70%；有效：6 cm≤身高较治疗前增长＜8 cm，30%≤中医证候积分减少率＜70%；无效：未达到上述标准。中医证候积分减少率=(治疗前中医证候积分-治疗52周后中医证候积分)/治疗前中医证候积分×100%。总有效率=(显效例数+有效例数)例数/总例数×100%。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗52周后，观察组总有效率90.91%，高于对照组73.33%($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例

组　别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	44	24	16	4	90.91
对照组	45	18	15	12	73.33
χ^2值					4.661
P值					0.031

4.3　2组治疗前后生长指标比较　见表2～5。2组身高、生长速率、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值分别整体比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组身高、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值均随治疗时间的延长呈增长趋势，生长速率则均先升高，后逐渐下降，于治疗13周达到峰值。

治疗前，2组身高、生长速率、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值分别比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2组治疗13周、26周、39周、52周后的身高、HtSDS_CA值均较治疗前、治疗1周后、治疗4周后升高($P<0.05$)，并均较前一时点升高($P<0.05$)。

观察组治疗4周后的生长速率较治疗前、治疗1周后升高($P<0.05$)。2组的生长速率均在治疗13周后达到峰值，治疗26周、39周、52周后的生长速率随治疗时间的延长呈下降趋势。2组治疗13周、26周、39周、52周后的生长速率均较治疗前、治疗1周、治疗4周后增加，治疗26周、39周、52周后的生长速率均较前一时点下降，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

观察组治疗13周、26周、39周、52周后的HtSDS_BA值均较治疗前、治疗1周后、治疗4周后升高($P<0.05$)，并均较前一时点升高($P<0.05$)。对照组治疗13周后的HtSDS_BA值较治疗前升高($P<0.05$)，治疗26周、39周、52周后的HtSDS_BA值均较治疗前、治疗1周、治疗4周后升高($P<0.05$)，治疗39周、52周后的HtSDS_BA值均较治疗13周后升高($P<0.05$)，治疗52周后的HtSDS_BA值较治疗26周后升高($P<0.05$)。

观察组治疗26周、39周、52周后的身高均高于对照组($P<0.05$)，治疗13周、26周、39周、52周后的生长速率、HtSDS_CA值及HtSDS_BA值均高于对照组($P<0.05$)。

4.4　2组治疗前后糖代谢指标比较　见表6～7。2组FBG、FINS水平分别整体比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。2组的FBG水平均随治疗时间的延长呈上升趋势，对照组的FINS水平随治疗时间的延长呈上升趋势，观察组的FINS水平则呈下降趋势。

观察组治疗13周、26周、39周、52周后的FBG水平均较治疗前升高($P<0.05$)，治疗39周、52周后的FBG水平均较治疗13周后升高($P<0.05$)，治疗52周后的FBG水平较治疗26周后升高($P<0.05$)。对照组治疗13周、26周、39周、52周后的FBG水平均治疗前升高($P<0.05$)，治疗39周后的FBG水平较治疗13周、26周后升高($P<0.05$)，治疗52周后的

表2　2组治疗前后身高比较($\bar{x}\pm s$)　cm

组　别	例数	治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	F值	P值
观察组	44	131.98±3.10	132.01±3.10	132.35±3.31	135.53±3.61①②③	138.87±3.28①②③④	140.65±3.49①②③④⑤	142.50±3.35①②③④⑤⑥	21.685	＜0.001
对照组	45	132.83±3.12	132.85±3.14	133.15±3.15	134.68±3.44①②③	136.54±3.65①②③④	138.21±3.28①②③④⑤	140.14±3.10①②③④⑤⑥	15.863	＜0.001
t值		1.289	1.270	1.168	1.137	3.166	3.399	3.451		
P值		0.201	0.208	0.246	0.258	0.002	0.001	0.001		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗1周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗4周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；⑤与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；⑥与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

FBG水平较治疗13周、26周、39周后升高（$P<0.05$）。

观察组治疗52周后的FINS水平较治疗前下降（$P<0.05$）。对照组治疗39周后的FINS水平较治疗前升高（$P<0.05$），治疗52周后的FINS水平较治疗前及治疗13周、26周、39周后升高（$P<0.05$）。

2组治疗前及治疗13周、26周后的FBG、FINS水平分别比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组治疗39周、52周后的FBG、FINS水平均低于对照组（$P<0.05$）。

4.5　2组治疗前后甲状腺功能指标比较　见表8～10。2组的FT4、TSH水平均随治疗时间的延长呈下降趋势，2组的FT3水平随治疗时间的延长呈升高趋势。对照组FT3、FT4、TSH水平分别整体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。对照组治疗52周后的FT3水平较治疗前、治疗13周后、治疗26周后升高（$P<0.05$），治疗39周后的TSH水平较治疗前下降（$P<0.05$），治疗52周后TSH水平较治疗前、治疗13周后下降（$P<0.05$）。观察组TSH、FT3、FT4水平分别整体比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组治疗39周、52周后的TSH水平均高于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后生长速率比较（$\bar{x}\pm s$）　cm/年

组　别	例数	治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	F值	P值
观察组	44	4.05±0.81	4.06±0.81	4.50±0.75①②	8.20±0.84①②③	7.53±0.91①②③④	7.02±0.94①②③④⑤	6.34±0.89①②③④⑤⑥	102.755	<0.001
对照组	45	4.12±0.83	4.12±0.85	4.31±0.82	7.65±1.10①②③	6.86±1.03①②③④	6.34±0.96①②③④⑤	5.74±0.85①②③④⑤⑥	74.529	<0.001
t值		0.403	0.341	1.140	2.647	3.249	3.376	3.253		
P值		0.688	0.734	0.257	0.010	0.002	0.001	0.002		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗1周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗4周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；⑤与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；⑥与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

表4　2组治疗前后HtSDS_CA比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	F值	P值
观察组	44	−2.67±0.24	−2.67±0.25	−2.63±0.24	−2.20±0.24①②③	−1.73±0.25①②③④	−1.41±0.27①②③④⑤	−1.08±0.31①②③④⑤⑥	185.654	<0.001
对照组	45	−2.65±0.25	−2.65±0.25	−2.60±0.24	−2.35±0.25①②③	−2.08±0.27①②③④	−1.83±0.28①②③④⑤	−1.60±0.30①②③④⑤⑥	110.831	<0.001
t值		0.385	0.377	0.590	2.886	6.342	7.201	8.042		
P值		0.701	0.707	0.557	0.005	<0.001	<0.001	<0.001		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗1周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗4周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；⑤与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；⑥与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

表5　2组治疗前后HtSDS_BA比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	例数	治疗前	治疗1周后	治疗4周后	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	F值	P值
观察组	44	−1.84±0.25	−1.84±0.25	−1.81±0.26	−1.60±0.28①②③	−1.30±0.31①②③④	−1.03±0.31①②③④⑤	−0.78±0.30①②③④⑤⑥	143.592	<0.001
对照组	45	−1.82±0.27	−1.82±0.27	−1.80±0.26	−1.75±0.28①	−1.65±0.30①②③	−1.55±0.33①②③④	−1.43±0.34①②③④⑤	98.675	<0.001
t值		0.362	0.362	0.181	2.527	5.413	7.658	9.555		
P值		0.718	0.718	0.856	0.013	<0.001	<0.001	<0.001		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗1周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗4周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；⑤与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；⑥与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

表6　2组治疗前后FBG水平比较（$\bar{x}\pm s$）　mmol/L

组　别	例数	治疗前	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	F值	P值
观察组	44	4.51±0.22	4.60±0.16①	4.64±0.19①	4.72±0.21①②	4.83±0.22①②③	2.652	0.012
对照组	45	4.54±0.23	4.67±0.18①	4.71±0.21①	4.84±0.20①②③	5.07±0.24①②③④	4.543	<0.001
t值		0.629	1.384	1.648	2.761	4.915		
P值		0.531	0.170	0.103	0.007	<0.001		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

4.6　2组治疗前后IGF-1水平比较　见表11。2组IGF-1水平分别整体比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。2组IGF-1水平均随治疗时间的延长呈上升趋势。2组治疗13周、26周、39周、52周后的IGF-1水平均较治疗前升高（$P<0.05$），治疗39周后的IGF-1水平均较治疗13周升高（$P<0.05$），治疗52周后的IGF-1水平均较治疗13周、26周后升高（$P<0.05$），治疗26周、39周、52周后的IGF-1水平均较前一时点上升（$P<0.05$）。观察组治疗39周、52周后的IGF-1水平均高于对照组（$P<0.05$）。

表7　2组治疗前后FINS水平比较（$\bar{x}\pm s$）　μU/L

组　别	例数	治疗前	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	*F*值	*P*值
观察组	44	8.35±1.31	8.14±1.27	8.10±1.28	7.89±1.14	7.74±1.05①	12.653	<0.001
对照组	45	8.18±1.25	8.34±1.30	8.50±1.35	8.87±1.34①	9.53±1.29①②③④	24.560	<0.001
*t*值		0.626	0.734	1.434	3.712	7.170		
*P*值		0.533	0.465	0.155	0.001	<0.001		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

表8　2组治疗前后FT3水平比较（$\bar{x}\pm s$）　pmol/L

组　别	例数	治疗前	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	*F*值	*P*值
观察组	44	5.41±0.82	5.42±0.82	5.45±0.81	5.48±0.84	5.49±0.83	1.5237	0.198
对照组	45	5.26±0.85	5.30±0.86	5.39±0.78	5.56±0.81	5.73±0.84①②③	15.522	<0.001
*t*值		0.847	0.673	0.356	0.459	1.356		
*P*值		0.399	0.502	0.723	0.649	0.179		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

表9　2组治疗前后FT4水平比较（$\bar{x}\pm s$）　pmol/L

组　别	例数	治疗前	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	*F*值	*P*值
观察组	44	15.87±2.85	15.63±2.21	15.50±2.48	15.48±2.52	15.40±2.65	1.262	0.256
对照组	45	15.54±2.38	15.27±2.52	15.20±2.75	14.86±2.46	14.58±2.73	3.122	0.004
*t*值		0.593	0.716	0.540	1.745	1.437		
*P*值		0.554	0.476	0.591	0.243	0.154		

表10　2组治疗前后TSH水平比较（$\bar{x}\pm s$）　mIU/L

组　别	例数	治疗前	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	*F*值	*P*值
观察组	44	2.74±0.18	2.73±0.20	2.71±0.22	2.70±0.13	2.68±0.15	1.568	0.211
对照组	45	2.72±0.15	2.70±0.18	2.67±0.20	2.64±0.15①	2.60±0.14①②	2.854	0.021
*t*值		0.570	0.744	0.898	2.014	2.602		
*P*值		0.570	0.459	0.372	0.047	0.011		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗13周后比较，$P<0.05$。

表11　2组治疗前后IGF-1水平比较（$\bar{x}\pm s$）　ng/mL

组　别	例数	治疗前	治疗13周后	治疗26周后	治疗39周后	治疗52周后	*F*值	*P*值
观察组	44	115.68±16.85	123.75±17.74①	133.65±19.63①②	149.86±20.25①②③	162.76±21.96①②③④	112.454	<0.001
对照组	45	110.48±15.73	118.65±16.58①	128.69±18.56①②	137.24±19.56①②③	150.73±21.20①②③④	85.628	<0.001
*t*值		1.505	1.402	1.225	2.991	2.629		
*P*值		0.136	0.164	0.224	0.004	0.010		

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与本组治疗13周后比较，$P<0.05$；③与本组治疗26周后比较，$P<0.05$；④与本组治疗39周后比较，$P<0.05$。

4.7　2组不良反应发生率比较　对照组不良反应发生率11.11%（5/45），其中1例出现皮疹，停药观察后皮疹消退，继续治疗后未再出现；1例出现亚临床甲状腺功能减退（TSH升高，FT3、FT4正常），经左甲状腺素替代治疗缓解；1例偶发性头痛，经检查后未见异常；2例注射部位局部红肿，自行缓解。观察组不良反应发生率9.09%（4/44），其中2例注射部位红肿，1例注射部位瘙痒，更换注射部位后缓解；1例轻度腰疼，自行缓解。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（χ^2=0.099，P=0.752＞0.05）。

5　讨论

青春期大骨龄特发性矮身材的发病机制复杂，涉及遗传、内分泌、代谢及环境等多因素相互作用[10]。青春期性激素（如雌激素）水平升高会促进生长板软骨细胞凋亡和骨骺融合，导致大骨龄患儿剩余生长潜能显著降低[11]。rhGH是特发性矮身材的主要治疗手段，但长期用药易引发糖代谢异常及甲状腺功能波动、骨龄快速进展导致疗效受限等问题[12]。本研究在rhGH基础上加用运脾益肾方，希望通过中西医协同作用延缓骨龄进展、挖掘生长潜能，改善糖代谢和甲状腺功能。

中医学认为，肾为先天之本，主骨生髓，肾精不足则骨骼生长迟缓，髓海失养。父母气血虚弱或孕期调养失当，均可致胎儿先天肾精亏虚。脾为后天之本、气血生化之源，脾虚则水谷精微运化失司，气血亏虚不能濡养骨骼[13]。脾虚日久累及肾阳，肾阳不足则无法温煦脾土，形成脾肾两虚之证[14]。治疗当以健脾益肾为准则，补先天以固本、调后天以促运化。

运脾益肾方中黄芪为健脾益气之要药，鼓舞气血生化；熟地黄滋阴补肾、填精益髓，以充筋骨生长之基，两者共为君药。臣以党参补中益气，增强黄芪益气之力；白术燥湿健脾、茯苓健脾利水，两者合用助脾运化；菟丝子补肾益精、山药补脾益肾，助熟地黄强化补肾填精之功。佐以陈皮理气健脾；骨碎补补肾壮骨、活血续筋。炙甘草为使，调和诸药、补中益气。食欲不振严重者加焦山楂、焦麦芽、焦神曲消食导滞、健运脾胃；夜尿频多者加益智仁温肾助阳、固精缩尿；神疲乏力者加当归、鸡血藤养血补血活血。全方脾肾双补，阴阳并调，共奏健脾益肾之功。现代药理学研究显示，黄芪多糖可激活Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3（JAK2/STAT3）通路，促进软骨细胞增殖[15]；熟地黄苷能调节骨代谢，增加骨密度[16]；白术可改善胃肠吸收功能，提升营养物质利用率[17]；菟丝子黄酮可抑制核因子-κB受体活化因子配体/骨保护素（RANKL/OPG）通路，减少破骨细胞活性，延缓骨龄进展[18]；骨碎补总黄酮可促进成骨细胞增殖分化[19]；山药中的薯蓣皂苷元可调节糖脂代谢，改善胰岛素抵抗，为生长发育提供能量支持[20]；陈皮中的挥发油成分能促进胃肠蠕动，缓解食后腹胀[21]。诸药协同通过促软骨细胞增殖、改善营养吸收等途径发挥作用。

本研究结果显示，观察组总有效率高于对照组，提示运脾益肾方联合rhGH治疗脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材女童效果显著。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（P＞0.05），提示联合用药不会增加不良反应发生风险。

身高增长是矮身材治疗效果的直观体现。生长速率可反映骨骼纵向生长效率，是评估矮身材疗效最直接的指标。HtSDS_CA是客观量化实际年龄对应的生长滞后程度的指标。HtSDS_BA是以骨龄为基准，评估身高与骨骼成熟度的匹配程度，直接反映剩余生长潜能的指标。本研究设置多时间点监测，结果显示，治疗早期（1～4周），2组上述各项生长指标比较，差异均无统计学意义（P＞0.05），笔者认为，这与两类药物的起效特点密切相关：rhGH虽起效较快，但短期促生长效应有限；运脾益肾方通过调理脾肾功能、改善气血生化与肾精充盈状态发挥作用，短期内效果不明显。自治疗13周后，观察组生长速率及HtSDS_CA、HtSDS_BA值开始高于对照组，且一直持续至治疗52周，提示运脾益肾方的调理作用在治疗13周左右开始显现，联合治疗能更好地释放生长潜能。观察组治疗26周、39周、52周后的身高均高于对照组，提示联合治疗的核心优势在于生长持续性。

长期使用rhGH可能引发糖代谢异常与甲状腺功能紊乱[5,22]。治疗期间，对照组FBG、FINS水平均呈上升趋势，提示单用rhGH已出现早期糖代谢负担；而观察组虽FBG水平略有上升，但FINS水平呈下降趋势，治疗39周、52周后的FBG、FINS水平均低于对照组，体现了联合治疗在糖代谢调节方面的优势。对照组治疗期间TSH、FT4均呈下降趋势，FT3

呈上升趋势，但变化幅度均未超出正常范围，反映单用rhGH对甲状腺功能会有轻微干扰；观察组治疗期间TSH、FT4、FT3水平均未出现明显波动，提示联合治疗对甲状腺功能的干扰较小。

IGF-1是生长激素下游效应分子，介导rhGH的促生长作用，其水平与生长速率呈正相关。本研究结果显示，观察组治疗39周、52周后的IGF-1水平均高于对照组，可能是运脾益肾方中的补肾成分(菟丝子、骨碎补等)与健脾成分(党参、白术等)协同，改善营养吸收与能量代谢，为IGF-1的合成提供物质基础，从而使IGF-1的增幅高于单用rhGH，且作用持续时间更长。

综上所述，运脾益肾方联合rhGH治疗脾肾两虚型青春期大骨龄特发性矮身材 女童临床效果显著，可提高生长速率，且安全性良好，对糖代谢和甲状腺功能影响小，其作用机制可能与抑制破骨细胞活性、激活成骨细胞、提高生长激素敏感性有关。

[参考文献]

[1] 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.

[2] 刘芳，卫海燕，苏爱芳，等. 河南省3～18岁儿童矮小症流行状况及影响因素分析[J]. 安徽医药，2022，26(2)：265-269.

[3] 董涵涵，李蒙蒙，孙萌，等. 重组人生长激素治疗对特发性矮小症儿童血清Klotho和成纤维细胞生长因子23的影响[J]. 中国当代儿科杂志，2023，25(11)：1143-1149.

[4] MAGIAKOU M A，MANOUSAKI D，PAPADAKI M，et al. The efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone analog treatment in childhood and adolescence：a single center， long-term follow-up study[J]. J Clin Endocrinol Metab，2010，95(1)：109-117.

[5] 乔玉. 青春期大骨龄矮身材儿童治疗方案的真实世界研究[D]. 济南：山东大学，2021.

[6] 胡江海，赵金龙. 健脾益肾法治疗特发性矮小症对患儿血清生长激素及身高的影响[J]. 深圳中西医结合杂志，2023，33(6)：27-29.

[7] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 矮身材儿童诊治指南[J]. 中华儿科杂志，2008，46(6)：428-430.

[8] 汪受传. 中医儿科学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2007：174-179.

[9] 江载芳，申昆玲，沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2014：2111-2114.

[10] HONG H F，PAN X X，SONG J， et al. Idiopathic short stature and scoliosis in children treated with growth hormone[J]. Bone Joint J，2023，105-B(4)：439-448.

[11] 刘运翠，赵彤，李文杰. 重组人生长激素联合促性腺激素释放激素类似物治疗青春期特发性矮小症女童的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志，2022，15(21)：126-128.

[12] WANG S Q，WU Z X，CHEN Y， et al. Comparative efficacy of aromatase inhibitors and gonadotropin-releasing hormone analogue in increasing final height of idiopathic short stature boys：a network meta-analysis[J]. Front Endocrinol(Lausanne)，2023，14：1167351.

[13] 陆爱芳，吴婉琳，王盼盼，等. 国医大师周仲瑛教授应用相火理论辨治性早熟经验[J]. 河北中医，2022，44(6)：892-895.

[14] 潘丹萍，韩雪，葛国岚. 从脾肾论治青春期前特发性矮身材伴骨龄落后临床研究[J]. 新中医，2020，52(24)：91-93.

[15] 高伟静，林朋朝. 黄芪多糖通过JAK2/STAT3通路调控人膝骨关节炎软骨细胞增殖与凋亡[J]. 医学研究杂志，2022，51(2)：67-71，91.

[16] 凤雯晴，刘凯洋，张嘉宁，等. 基于网络药理学和分子对接的熟地黄治疗骨关节炎的作用机制研究[J]. 中国中药杂志，2022，47(19)：5336-5343.

[17] 林学玉，陈泽璇，张彤，等. 白术对胃肠道的药理作用及其机制的研究进展[J]. 上海中医药杂志，2025，59(11)：76-84.

[18] 陈思奇，冯静，姜庆丽. 菟丝子的药理作用及临床研究进展[J]. 中医药导报，2025，31(7)：125-129.

[19] 耿捷，刘欢欢，李洋，等. 骨碎补总黄酮通过miR-125b-2-3p调控COL2A1对大鼠生长板软骨细胞增殖的影响[J]. 天津中医药大学学报，2025，44(7)：598-605.

[20] 崔艺钒，张璐佳，丰宇，等. 山药活性成分及营养功能研究进展[J]. 中国食品学报，2022，22(7)：372-383.

[21] 关徐涛，杨鹤年，张津铖，等. 陈皮的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊，2024，42(6)：41-49，后插8.

[22] 罗淑颖，张耀东，陈永兴. r-hGH治疗特发性矮小症的效果及对糖脂代谢和甲状腺功能的影响[J]. 中国实用医刊，2020，47(11)：113-116.

[责任编辑：刘迪成，吴凌，蒋维超(英文)]