

维生素D与矮小症儿童青少年的相关研究进展

韩 雪¹, 李 萍^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院内分泌科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月27日; 录用日期: 2024年12月21日; 发布日期: 2024年12月30日

摘 要

矮小症包括生长激素缺乏症(GHD)、特发性身材矮小(ISS)、小于胎龄儿(SGA)、精神心理性身材矮小等。主要表现为身高低于同龄儿童, 如未及时发现与治疗, 将对儿童身心健康产生一定不利影响。在研究过程中发现维生素D在矮小症的致病机制、临床表现、治疗、监测等方面均有一定参与作用。因此, 本文总结了一些国内外文献, 对维生素D在矮小症患者中的影响及发挥的作用进行简要阐述。

关键词

维生素D, 维生素D缺乏, 矮小症, 生长激素

Research Progress on the Correlation between Vitamin D and Dwarfism in Children and Adolescents

Xue Han¹, Ping Li^{2*}

¹School of clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Endocrine Department of Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 27th, 2024; accepted: Dec. 21st, 2024; published: Dec. 30th, 2024

Abstract

Short stature includes growth hormone deficiency (GHD), idiopathic short stature (ISS), small for gestational age (SGA), psychogenic short stature, etc. The main manifestation is that the height is lower than that of children of the same age. If not detected and treated in a timely manner, it will have a certain adverse effect on the physical and mental health of children. During the research process, it

*通讯作者。

was found that vitamin D plays a certain role in the pathogenesis, clinical manifestations, treatment, monitoring, and other aspects of dwarfism. Therefore, this article summarizes some domestic and foreign literature, briefly elaborating on the impact and role of vitamin D in patients with dwarfism.

Keywords

Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Short Stature, Growth Hormone

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

矮小症是指在相似生活条件下, 身高低于同年龄、同种族以及同性别正常儿童平均身高两个标准差以下, 或低于正常生长曲线的第3个百分位线[1]。其发病原因复杂, 可以分为生长激素神经分泌功能障碍(GHND)、特发性矮小、宫内发育迟缓、特发性早熟、体质性青春期发育迟缓、特发性早熟、先天性卵巢发育不全综合征(Turner 综合征)、原发性甲状腺功能减低症、软骨发育不良等[2]。维生素 D 可以促进钙磷代谢, 促进成骨细胞增殖和骨基质形成, 从而维持机体生长发育。维生素 D 在矮小症的监测和治疗方面也有一定的作用。因此, 监测维生素 D 水平并及时补充, 有利于降低矮小症的发病率, 提高矮小症的治疗效果。本文将着眼于维生素 D 与矮小症的关系, 总结近年的文献进行阐述。

2. 维生素 D 缺乏现状

维生素 D 缺乏已经成为全球的公共卫生事件[3]。在世界范围内, 维生素 D 缺乏十分普遍, 据估计, 美国、加拿大、欧洲的 25-(OH)D 水平 $< 50 \text{ nmol/L}$ (或 20 ng/ml) 的患病率大约为 24%、37% 和 40% [4]。一项荟萃分析涵盖了 5 个南亚国家 44,717 名参与者, 维生素 D 缺乏症的患病率为 68% [5]。2018 年智利地区 1134 名 4~14 岁健康儿童中维生素 D 缺乏率高达 80.4%, 其中 1.7% 为重度, 24.6% 为中度, 54.1% 为轻度[6]。由此可见, 维生素 D 缺乏在全球范围内比例仍然很高。儿童、青少年户外运动少、饮食差等因素使得儿童、青少年维生素 D 缺乏更为严重。即使没有症状出现, 也应该及时监测, 尽早补充, 避免与维生素 D 缺乏相关的疾病发生。

3. 维生素 D 与矮小症的相关性

维生素 D 影响钙磷代谢, 维生素 D 缺乏时会降低体内的钙磷水平, 影响骨骼的矿物质化, 从而对身高产生影响[7]。有研究显示, 将 120 名进行健康体检的儿童按血清 25-(OH)D 分为轻度缺乏、重度缺乏和正常三组, 轻度缺乏组及重度缺乏组骨密度、生长速率标准差比值(GVSDS)、身高及体重均低于正常组, 重度缺乏组的骨密度、GVSDS、身高及体重均低于轻度缺乏组。比较身材矮小率时, 重度缺乏组 $>$ 轻度缺乏组 $>$ 正常组[8]。颜等人调查株洲地区 12 岁儿童矮小症患病情况时, 1756 名儿童患病率为 4.21%, 其中维生素 D 缺乏率 58.11% [9]。鲁燕飞等人研究结果显示矮小症患儿血清 25-(OH)D 水平明显低于正常儿童[10]。特发性矮小症(ISS)患儿 25-(OH)D 水平与身高、体重呈正相关[11]。根据以上结果可以得出: 维生素 D 不足或缺乏与儿童生长具有一定的相关性, 矮小症患儿维生素 D 水平较正常儿童低。维生素 D 缺乏时, 身材矮小率增高, 且与维生素 D 缺乏程度有关, 维生素 D 缺乏程度越重, 身材矮小率越高。

矮小症以生长激素缺乏症和特发性矮小症较为常见。陈瑾等按生长激素分泌状态将 101 例矮小症患

儿分为生长激素完全缺乏(CGHD)组、生长激素部分缺乏(PGHD)组、特发性矮小(ISS)组, 三组维生素 D 缺乏或不足率均高于正常组, CGHD 最高, 其维生素 D 缺乏率可达 73.08% [12]。在由垂体柄中断综合征 (PSIS) 所致的 GHD 患者中发现, 生长激素峰值水平与 1, 25(OH)2D 呈现明显的正相关。GH 可以通过 IGF-1 的作用增加 25-(OH)D 的水平, 更好的维生素 D 水平可能有助于 GHD 患者达到正常的 IGF-1 值。即使在 GH 分泌严重受损和 IGF-1 水平较低的患者中, GH/IGF1 轴和维生素 D 之间的上述相互作用仍然存在[13]。由此可见, 维生素 D 水平可能是造成生长激素缺乏的部分原因。

4. 维生素 D 缺乏或不足的影响因素

4.1. 肥胖

李一辰的研究显示: 肥胖儿童的维生素 D 水平低于 BMI 正常者, 且维生素 D 缺乏率较高[14]。BMI 与 25-(OH)D 之间存在倒 U 形关联[15], 也可以证明肥胖和维生素 D 缺乏之间存在一定联系, 但二者之间的因果关系仍不明确。可能与肥胖儿童户外运动量少, 阳光照射少有关。维生素 D 缺乏影响脂肪组织中游离脂肪酸的动员以及脂肪细胞的代谢[16]。腺苷单磷酸活化蛋白激酶(AMPK)和去乙酰化酶 1(SIRT1)是脂肪细胞形成和脂肪组织炎症浸润的致病因子, 维生素 D 不足会显著降低肥胖大鼠脂肪组织中的 SIRT1 和 AMPK 活性[17]。除此之外, 脂肪组织是人类维生素 D 的储存库, 脂肪细胞可以表达维生素 D 受体基因, 维生素 D 可以通过脂肪细胞上的维生素 D 受体介导对脂肪组织炎症和纤维化产生抵抗作用[18]。维生素 D 对脂肪组织作用的具体机制十分复杂, 仍需进一步实验证明。维生素 D 补充虽然对肥胖的儿童和青少年 BMI 的改善没有益处, 但有助于降低多项心脏代谢风险指标并改善胰岛素抵抗[19]。因此, 现阶段有针对性的筛查和治疗是十分有益的。

4.2. 年龄

各年龄段维生素 D 缺乏或不足的患病率不同。Li 等将体检儿童按照年龄段进行分组, 随着年龄的增加, 血清 25-(OH)D 水平下降, 14~18 岁维生素 D 水平最低[20], 这与何炜的研究结果一致, 以 3~5 岁为参照, 9 岁以上儿童维生素缺乏率更高[21]。维生素 D 水平与年龄呈负相关, 可能与饮食因素, 3 岁后停止补充维生素 D 和减少乳制品摄入量, 环境因素如学龄期户外运动时间少、阳光照射不足, 以及社会因素, 例如父母对学龄后维生素 D 营养状况的关注减少等差异来解释。随着年龄增长, 家长应注意儿童的血清维生素 D 状态, 保证足够的户外运动, 多食用鱼虾、奶制品等补充。

4.3. 季节

维生素 D 在体内的形成依靠阳光照射, 不同季节的阳光强度不同, 造成维生素 D 的缺乏程度有差异。研究显示, 维生素 D 缺乏或充足患病率的季节性差异非常显著, 与冬春季相比, 夏秋季的平均血清 25-(OH)D 浓度更高[22]。也有研究指出, 与春季相比, 秋冬季维生素 D 缺乏或不足的发生率增加了约 2 倍[23]。夏季出生的儿童身材矮小的风险比春季出生的儿童低 56.5% [24]。各个研究的季节存在差异, 可能受地理位置的影响, 也存在海拔、食物、秋冬季研究对象少等局限性。春夏季紫外线照射强度更强, 温度高户外活动时间更长, 儿童体内维生素 D 合成也就更多。家长及学校应该根据季节及时调整户外运动时间, 定期检查, 减少维生素 D 缺乏及相关疾病的发生。

5. 维生素 D 影响儿童生长的机制

5.1. 维生素 D 影响骨代谢

维生素 D 促进钙磷在肠道的吸收, 钙磷元素在骨矿物质化中具有重要作用。矿物质化的骨骼组织是

骨骼的重要成分, 与儿童的生长发育密切相关, 骨密度作为测量骨矿物质化含量的指标, 能够判断骨骼发育情况。维生素 D 缺乏时, 钙磷代谢异常, 影响骨密度, 甚至骨结构发生改变, 钱昊的研究结果显示矮小症患者骨密度较正常儿童下降, 且与血清 25-(OH)D 浓度呈正相关[25]。因此, 维生素 D 的补充在矮小症儿童治疗中起到了不可忽视的作用, 家长应该注意督促孩子进行体育锻炼、增加日照时间、辅以营养支持, 以促进患儿长骨生长、提高其骨密度, 实现成年终身高的增长。

5.2. 维生素 D 影响 GH/IGF-1

儿童的线性生长主要由脑垂体分泌的生长激素影响, 通过 IGF-1 发挥作用。IGF-1 作为骨基质中最丰富的生长因子, 是骨重塑和代谢的重要调节因子, IGF-1 主要由肝脏在 GH 的刺激下产生, 并作用于成骨细胞(骨形成)、破骨细胞(骨吸收)和其他骨相关细胞[26]。维生素 D 与 GH/IGF-1 轴之间关系复杂, 仍未完全解释。一项孟德尔随机化研究指出 IGF-1 与维生素 D 存在正向及反向因果关系[27], 这意味着他们可以相互调节, 共同影响骨骼的生长发育。维生素 D 刺激肝脏产生 IGF-I/IGFBP-3, 具体机制尚不清楚, 另一方面, IGF-I 刺激肾脏 1 α -羟化酶的合成和活性, 从而促进肾脏中维生素 D 的产生。也有研究表明, 成人的 25-(OH)D 与 IGF-1 之间呈非线性关系, <75 nmol/L 时更有利于骨骼健康[28]。但这项研究仍有一定的局限性, 可能存在饮食、维生素 D 补充剂等混杂因素的影响, 在儿童中维生素 D 与 IGF-1 是否有相同的关系仍需进一步确定。

5.3. 维生素 D 受体基因多态性

维生素 D 的生物学功能是通过维生素 D 受体(VDR)介导的, 有研究发现 VDR 基因多态性基因 BsmI (rs1544410)的 G 等位基因携带者与生长激素缺乏症发展风险增加相关, 在存在 G/A 基因型的情况下, 生长激素缺乏症发生的风险增加[29]。VDR 基因多态性基因 BsmI (rs1544410)的 A 等位基因携带者与发生特发性身材矮小的风险显著相关(OR = 4.47)。在存在 G/A 基因型的儿童中, 特发性身材矮小的风险显著升高(OR = 9.33) [30]。VDR 基因的遗传改变可导致基因激活的关键缺陷, 并影响细胞增殖、分化、钙代谢、免疫功能等[31], 可能直接或通过干扰其他转录因子来改变 GH 的表达[32], 是可能造成矮小症的潜在因素, 维生素 D 受体相关的基因多态性与人类身高之间的关联十分复杂, 其机制尚需更深入的研究。

6. 维生素 D 可参与矮小症的监测与治疗

6.1. 维生素 D 参与矮小症的监测

维生素 D 贯穿于矮小症的发生、诊断和治疗的全过程。因此, 维生素 D 水平可以作为监测矮小症的一项指标。余蓉蓉等的研究发现 25-(OH)D3 诊断矮小症的敏感性为 86%、特异性为 61.3% [33]。有研究结果显示, 维生素 D 存在多种结构, 测定 C3-epi 以及 C3-epi/25-(OH)D3 和 25-(OH)D2/25-(OH)D3 的比值, 能够更加精确地评估矮小症患者维生素 D 储存情况[34]。C3-epi 与矮小症尚没有明确的因果关系, 仅通过血清 25-(OH)D 的检测, 不能分离 C3-epi, 容易掩盖维生素 D 缺乏的事实。维生素 D 如何诊断与监测, 仍需要继续探索。

6.2. 维生素 D 参与矮小症的治疗

通过以上结论可以得知: 矮小症普遍存在维生素 D 缺乏或不足。在应用重组人生长激素治疗过程中, ISS 患儿各项生长指标与血清维生素 D 水平均升高, rhGH 治疗效果与剂量有关, 高剂量有更好的治疗效果, 但血清维生素 D 水平与 rhGH 剂量无关[35]。rhGH 可以提高矮小症患儿的维生素 D 水平, 但效果有限, 应在治疗过程中及时补充。也有研究显示用 rhGH 治疗, 未观察到维生素 D 有机含量的变化[36]。维

生素 D 的摄入可以增加体内维生素 D 浓度。在治疗矮小症过程中, 同时补充维生素 D, 可能有更显著的治疗效果。GHD 患者应用 rhGH 联合维生素 D 治疗 12 个月后, 其生长发育及骨代谢等相关指标均显著高于单用 rhGH 治疗的患者[37]。并且联合应用维生素 D 治疗后, 血脂指标下降, 有效改善了 GHD 患儿的脂代谢[38]。二者的实验均提出不良反应发生率差异无统计学意义。虽然这几项实验研究对象少, 随访时间短, 可能存在不同情况, 至少提供了初步证据, 表明 rhGH 联合维生素 D 可能对矮小症儿童是一种安全、高效、有希望的治疗选择。

综上所述, 维生素 D 在全身各系统中均有一定作用, 尤其是骨骼发育。虽然作用机制、影响因素不是十分明确, 可以作为未来的研究方向进行进一步的探讨。但维生素 D 缺乏已经成为全球性公共卫生事件, 矮小症儿童的维生素 D 水平更应该引起注意。矮小症合并维生素 D 缺乏或不足的患者, 在生长激素治疗的同时补充维生素 D, 治疗效果更加显著。维生素 D 也可以参与矮小症的监测。我们应该及时普及维生素 D 的重要性, 做到定期监测, 早发现, 早治疗, 做好预防, 减少儿童矮小症的发生。

参考文献

- [1] Choi, S.K., Park, M.S., Song, J.K., Yoon, K.S., Yoon, K.L. and Shim, K.S. (2013) Association of Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Promoter with Idiopathic Short Stature. *Journal of Korean Medical Science*, **28**, 1329-1333. <https://doi.org/10.3346/jkms.2013.28.9.1329>
- [2] 吴铁牛, 肖柏, 涂琼. 赣南地区儿童矮小症发生情况及病因调查分析[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(19): 3748-3752.
- [3] Wilson, L.R., Tripkovic, L., Hart, K.H. and Lanham-New, S.A. (2017) Vitamin D Deficiency as a Public Health Issue: Using Vitamin D2 or Vitamin D3 in Future Fortification Strategies. *Proceedings of the Nutrition Society*, **76**, 392-399. <https://doi.org/10.1017/s0029665117000349>
- [4] Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., et al. (2020) Vitamin D Deficiency 2.0: An Update on the Current Status Worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, **74**, 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- [5] Siddiquee, M.H., Bhattacharjee, B., Siddiqi, U.R. and MeshbahurRahman, M. (2021) High Prevalence of Vitamin D Deficiency among the South Asian Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Public Health*, **21**, Article No. 1823. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11888-1>
- [6] Pérez-Bravo, F., Duarte, L., Arredondo-Olguín, M., Iñiguez, G. and Castillo-Valenzuela, O. (2021) Vitamin D Status and Obesity in Children from Chile. *European Journal of Clinical Nutrition*, **76**, 899-901. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-01043-9>
- [7] 中国预防医学会儿童保健分会. 中国儿童维生素 A、维生素 D 临床应用专家共识(2024) [J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(4): 349-358+361.
- [8] 张菲. 维生素 D 缺乏对儿童生长发育情况的影响研究[J]. 中国社区医师, 2022, 38(16): 39-41.
- [9] 颜丽娟, 龚岱, 文湘兰, 等. 株洲地区 6-12 岁儿童矮小症患病情况及其影响因素分析[J]. 教育生物学杂志, 2022, 10(4): 292-296.
- [10] 鲁燕飞, 金平. 矮小症患儿血清胰岛素样生长因子-1 25-羟维生素 D 水平及临床特征分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(11): 2580-2582.
- [11] 贺莉, 吕加利, 李俊, 等. 血清皮质醇、胰岛素生长因子结合蛋白-3、25-羟维生素 D 在特发性矮小症患儿中的表达及意义[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(6): 678-681+686.
- [12] 陈瑾, 陶林辉, 林爱琳, 等. 不同生长激素分泌状态的矮身材儿童 25-(OH)D 水平的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2020, 28(2): 219-221+229.
- [13] Delecroix, C., Brauner, R. and Souberbielle, J. (2018) Vitamin D in Children with Growth Hormone Deficiency Due to Pituitary Stalk Interruption Syndrome. *BMC Pediatrics*, **18**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-0992-3>
- [14] 李一辰, 尚晓瑞, 何辉. 北京市婴儿早期维生素 D 营养状况与体格生长发育的关系[J]. 中国妇幼健康研究, 2021, 32(12): 1723-1728.
- [15] Li, H., Huang, T., Xiao, P., Zhao, X., Liu, J., Cheng, H., et al. (2020) Widespread Vitamin D Deficiency and Its Sex-Specific Association with Adiposity in Chinese Children and Adolescents. *Nutrition*, **71**, Article 110646. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110646>
- [16] Al-Agha, A., Mabkhoot, Y., Bahwirith, A., Mohammed, A., Ragbi, R., Allhabi, E., et al. (2020) Various Causative

- Factors and Associated Complications of Childhood Obesity in Jeddah, Western Region, Saudi Arabia. *Annals of African Medicine*, **19**, 15-19. https://doi.org/10.4103/aam.aam_8_19
- [17] Chang, E. and Kim, Y. (2017) Vitamin D Insufficiency Exacerbates Adipose Tissue Macrophage Infiltration and Decreases AMPK/SIRT1 Activity in Obese Rats. *Nutrients*, **9**, Article 338. <https://doi.org/10.3390/nu9040338>
- [18] Lontchi-Yimagou, E., Kang, S., Goyal, A., Zhang, K., You, J.Y., Carey, M., *et al.* (2020) Insulin-Sensitizing Effects of Vitamin D Repletion Mediated by Adipocyte Vitamin D Receptor: Studies in Humans and Mice. *Molecular Metabolism*, **42**, Article 101095. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101095>
- [19] Gou, H., Wang, Y., Liu, Y., Peng, C., He, W. and Sun, X. (2022) Efficacy of Vitamin D Supplementation on Child and Adolescent Overweight/Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *European Journal of Pediatrics*, **182**, 255-264. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04673-8>
- [20] Li, H., Zou, S., Li, B., Wang, T., Ma, Z., Luo, Q., *et al.* (2022) Serum Vitamin D Status among Healthy Children in Hainan, South China: A Multi-Center Analysis of 10,262 Children. *Translational Pediatrics*, **11**, 1010-1017. <https://doi.org/10.21037/tp-22-235>
- [21] 何炜, 王琴, 王俐. 矮小症患者维生素 D 水平及影响因素分析[J]. 中国健康教育, 2023, 39(5): 474-479.
- [22] Smczyńska, J., Pawelak, N., Hilczer, M., Łupińska, A., Lewiński, A. and Stawerska, R. (2023) The Variability of Vitamin D Concentrations in Short Children with Short Stature from Central Poland—The Effects of Insolation, Supplementation, and COVID-19 Pandemic Isolation. *Nutrients*, **15**, Article 3629. <https://doi.org/10.3390/nu15163629>
- [23] Huang, P., Ke, G., Lin, X., Wang, Q., Lu, W., Zeng, L., *et al.* (2022) Correlation Analysis between Vitamin A, D, and E Status with Altitude, Seasonal Variation, and Other Factors, among Children Aged 0-6 Years in a Chinese Population Living in the Tibetan Plateau of Ganzi Prefecture. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24620. <https://doi.org/10.1002/jcla.24620>
- [24] Wang, S., Shao, N., Ding, Y., Cai, H., Zou, R. and Wang, C. (2022) The Relationship between Children's Birth Time and Short Stature. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 766448. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.766448>
- [25] 钱昊, 俞艳梅, 吴琪, 等. 矮小症儿童骨密度与血清维生素 D IGF-1 IGFBP-3 的相关性分析[J]. 河北医学, 2022, 28(7): 1148-1152.
- [26] Mazziotti, G., Lania, A.G. and Canalis, E. (2022) Skeletal Disorders Associated with the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor 1 Axis. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 353-365. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00649-8>
- [27] Gou, Z., Li, F., Qiao, F., Maimaititusvn, G. and Liu, F. (2023) Causal Associations between Insulin-Like Growth Factor 1 and Vitamin D Levels: A Two-Sample Bidirectional Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article 1162442. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1162442>
- [28] Li, W. and Yu, T. (2023) Relationship between 25-Hydroxyvitamin D and IGF1: A Cross-Sectional Study of the Third National Health and Nutrition Examination Survey Participants. *Journal of Health, Population and Nutrition*, **42**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00374-6>
- [29] Bolshova, E.V., Ryznychuk, M.A. and Kvacheniuk, D.A. (2021) Analysis of the Vitamin D Receptor BSMI Gene Polymorphism in Children with Growth Hormone Deficiency. *Wiadomości Lekarskie*, **74**, 498-503. <https://doi.org/10.36740/wlek202103121>
- [30] Ryznychuk, M., Bolshova, O., Kvachenyuk, D., Sprinchuk, N. and Malinovska, T. (2023) Genetic Features of Children with Idiopathic Short Stature. *Wiadomości Lekarskie*, **76**, 320-325. <https://doi.org/10.36740/wlek202302111>
- [31] Akter, R., Afrose, A., Sharmin, S., Rezwana, R., Rahman, M.R. and Neelotpol, S. (2022) A Comprehensive Look into the Association of Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism with Obesity in Children. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **153**, Article 113285. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113285>
- [32] Alharazy, S. and Naseer, M.I. (2023) Use of Whole Exome Sequencing for Identification of Genetic Variants Related to Growth Hormone Deficiency and Short Stature: A Family-Based Study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **39**, 1337-1344. <https://doi.org/10.12669/pjms.39.5.7601>
- [33] 余蓉蓉, 张小燕. 矮小症患者血清维生素 D、相关元素及其与患儿体格、生长激素、胰岛素样生长因子-1 的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(9): 78-83.
- [34] Xu, B., Feng, Y., Gan, L., Zhang, Y., Jiang, W., Feng, J., *et al.* (2021) Vitamin D Status in Children with Short Stature: Accurate Determination of Serum Vitamin D Components Using High-Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 707283. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.707283>
- [35] Li, J., Zhang, X., Xie, S., Feng, S. and Niu, M. (2021) Analysis of the Influence of High-Dose RHGH Therapy on Serum Vitamin D and IGF-1 Levels in School-Age Children with Idiopathic Short Stature. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2021/5776487>
- [36] Durá-Travé, T. and Gallinas-Victoriano, F. (2022) Vitamin D and Parathyroid Hormone during Growth Hormone Treatment. *Children*, **9**, Article 725. <https://doi.org/10.3390/children9050725>

- [37] Wang, P., Jin, X., Zhang, Y., Zhang, J., Li, Y., Yang, S., *et al.* (2022) Effect of Vitamin D Combined with Recombinant Human Growth Hormone in Children with Growth Hormone Deficiency. *Disease Markers*, **2022**, 1-5.
<https://doi.org/10.1155/2022/7461958>
- [38] Zhao, J., Miao, Y., Ying, X., *et al.* (2023) Effect of Recombinant Human Growth Hormone Plus Vitamin D on Development and Lipid Metabolism in Children with Growth Hormone Deficiency. *Biotechnology & Genetic Engineering Reviews*, **2023**, 1-11.