

生长激素以外的促生长疗法研究进展

薛初晴,傅君芬

浙江大学医学院附属儿童医院内分泌科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
国家儿童区域医疗中心,浙江 杭州 310052

[摘 要] 重组人生长激素是身材矮小症儿童的经典治疗药物。近年来随着儿童生长机制的进一步探明,生长激素以外的促生长疗法的研究取得较大进展。重组人胰岛素样生长因子1是治疗原发性胰岛素样生长因子1缺乏的主要药物。C型钠尿肽为因软骨发育不全导致身材矮小症儿童提供了治疗选择。生长激素释放肽类似物能刺激生长激素释放,用于促生长治疗。此外,促性腺激素释放激素激动剂、芳香化酶抑制剂等可延缓患儿骨龄进展,对改善终身高有一定益处。现就这些除生长激素以外的促生长疗法研究进展进行综述,以期临床身材矮小症患儿的治疗提供更多选择。



[关键词] 身材矮小症;重组人胰岛素样生长因子-1;C型钠尿肽;生长激素释放肽类似物;促性腺激素释放激素激动剂;芳香化酶抑制剂;综述

[中图分类号] R588;R725.8 [文献标志码] A

Progress on growth promoting therapies other than growth hormone

XUE Chuqing, FU Junfen (Department of Endocrinology, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, National Regional Medical Center for Children, Hangzhou 310052, China)

Corresponding author: FU Junfen, E-mail: fjf68@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-9153-8038>

[Abstract] Recombinant human growth hormone is a classical therapeutic drug for children with short stature. In recent years, as the mechanism of growth in children has been further explored, growth-promoting therapies other than growth hormone have made great progress. Recombinant human insulin-like growth factor (IGF)-1 is the main treatment for primary IGF-1 deficiency, and C-type natriuretic peptide (CNP) offers a therapeutic option for children with short stature due to chondrodysplasia. Growth

收稿日期:2022-03-11 接受日期:2022-05-30

基金项目:“十三五”国家科技支撑计划(2016YFC1305301)

第一作者:薛初晴,硕士研究生,主要从事儿童内分泌研究;E-mail:3160101350@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0001-6405-1251>

通信作者:傅君芬,主任医师,教授,博士生导师,主要从事儿童内分泌研究;E-mail:fjf68@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-9153-8038>

hormone-releasing peptide analogues stimulate growth hormone release and may be used for growth-promoting therapy. In addition, gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) and aromatase inhibitors may delay the bone age in children and may be beneficial in improving final height. In this article, the research progress of growth-promoting therapies other than growth hormones is reviewed to provide more options for the clinical treatment of children with short stature.

[**Key words**] Short stature; Recombinant human insulin-like growth factor-1; C-type natriuretic peptide; Growth hormone-releasing peptide analogue; Gonadotropin releasing hormone agonist; Aromatase inhibitor; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2022, 51(4): 515-520.]

[**缩略语**] 生长激素(growth hormone, GH);重组人GH(human recombinant GH, rhGH);胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF);重组人IGF(recombinant human IGF, rhIGF);C型钠尿肽(C-type natriuretic peptide, CNP);CNP前体(natriuretic peptide precursor C, NPPC);利尿钠肽受体(natriuretic peptide receptor, NPR);GH促分泌素(GH secretagogue, GHS);GH释放肽(GH releasing peptide, GHRP);促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH);GnRH激动剂(GnRH agonist, GnRHa);芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)

rhGH长期以来是治疗身材矮小症儿童的一线治疗方案。60多年来的临床实践已证实rhGH能用于治疗多种病因所致的矮小,其在增加患儿短期生长速率和改善成人身高等方面的疗效得到了广泛认可,且总体安全性较好。但rhGH对GH缺乏的身材矮小症儿童疗效有限,且存在每日皮下注射给药不便和治疗成本高昂等不足。近年来,随着对儿童身材矮小症基础和临床研究的深入,发现除了经典GH和IGF-1轴促生长外,儿童的正常生长还取决于与调节生长轴和生长板软骨细胞有关的各种激素、旁分泌因子、细胞外基质分子和细胞内蛋白等多种因素,临床针对这些因素的研究也有许多报道^[1]。本文对GH以外的促生长疗法的研究进展进行综述,以期身材矮小症儿童的治疗提供更多的选择。

1 促进骨骼生长发育相关疗法

1.1 rhIGF

IGF-1是一种具有多肽结构的激素,其与胰岛素结构相似,由A链和B链组成,与C肽相连。IGF-1主要在肝脏合成,但也通过旁分泌或自分泌机制在其他组织中产生^[2]。IGF-1是GH-IGF-1轴的下游因子,是儿童线性生长所必需的调控激

素。GH和IGF-1刺激长骨和椎骨生长板中的软骨细胞增殖、肥大并分泌软骨细胞外基质,在此过程中产生新的软骨组织并促进其重塑为骨组织,影响儿童身高的增长。原发性IGF-1缺乏是一种罕见的引起儿童身材矮小的原因,可以由原发性GH抵抗或GH受体信号转导的缺陷导致,极少由IGF-1本身基因突变所致^[3]。这些患者通常身材矮小(身高低于同龄儿童身高的3个标准差),GH水平正常甚至升高,对rhGH疗法反应不佳。

rhIGF-1是治疗原发性IGF-1缺乏的主要药物。第一个rhIGF-1制剂(商品名increlex)分别于2005年和2007年在美国和欧洲用于治疗严重的原发性IGF-1缺乏症。一项收集了来自欧洲十个国家的195例接受皮下注射rhIGF-1治疗的生长发育不良儿童的安全性和有效性研究表明,接受rhIGF-1治疗的患者第一年身高增长(6.9 ± 2.2)cm;初治的青春前期患者第一年身高增长[(7.3 ± 2.0)cm]往往高于先前接受过治疗的青春前期患者[(6.3 ± 2.4)cm]^[4]。可见rhIGF-1治疗开始时年龄及基线身高更低的初治青春前期患者对治疗的反应往往更佳。一项对GH受体信号转导缺陷患者的研究表明,受试者开始以每天2次,每次40 μg/kg剂量的rhIGF-1皮下注射进行治疗,每次

增加40 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 通常在2周内增加至每次120 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 结果显示受试者生长速度显著增加^[5]。目前临床研究提示, rhIGF-1治疗仅能改善患者的成人身高, 但最终仍很难达到正常的成人身高^[5]。

由于IGF-1的胰岛素样作用, rhIGF-1治疗最常见的不良反应是低血糖, 其他不良反应包括注射部位脂肪增生、扁桃体肥大、注射部位反应、头痛、中耳炎、面部肢端肥大样征、男性乳房女性化、耳聋等^[4]。IGF-1的促有丝分裂和抗凋亡作用使rhIGF-1治疗可能会刺激患者已存在的肿瘤生长^[6]。根据increlex药品说明书, 目前已有接受rhIGF-1治疗的患者出现良、恶性肿瘤的报道, 主要发生在与癌症风险增加相关的罕见身材矮小遗传病患者或有其他癌症易感性疾病的患者中, 包括在儿童中罕见的骨髓增生异常综合征^[4]。但目前尚不清楚rhIGF-1治疗与新发生的肿瘤之间是否存在关联。对于未经批准使用rhIGF-1疗法或使用超过推荐剂量的患者, 其肿瘤形成的风险可能更大^[7]。因此, 肿瘤活动期或曾患恶性肿瘤的患者禁用rhIGF-1, 同时临床医生应警惕潜在的恶性肿瘤症状。

为减少IGF-1治疗对非靶组织的不良作用, 学者们开始研发靶向软骨组织的IGF-1制剂。近期的一项研究通过创建靶向生长板软骨组织的IGF-1融合蛋白, 观察到模型小鼠体内外生长板发育现象。与单独的IGF-1或非靶向的融合蛋白作用相比, IGF-1融合蛋白对生长板发育具有更明显的刺激作用^[8]。这为IGF-1靶向治疗带来了希望。

1.2 CNP

CNP是与生长板发育相关的一种重要的旁分泌因子。CNP由NPPC基因编码, 其主要受体是NPR2。NPPC或NPR2基因敲除的小鼠由于软骨骨化受损出现严重的侏儒症。相反NPPC在小鼠或人类疾病模型中过表达产生过量的内源性CNP可导致骨骼持续性过度生长。由此发现CNP作用于NPR2和环磷酸鸟苷依赖性蛋白激酶II介导的CNP信号转导, 调节生长板软骨细胞的增殖、肥大及分化, 从而刺激长骨生长^[9]。因此, CNP及其受体信号通路有望用于治疗软骨发育不全及侏儒症。

一项动物研究发现, 皮下注射修饰后的人重组CNP伏索利肽可以纠正软骨病小鼠模型中的侏

儒症表现, 并在野生型小鼠中导致中轴骨和附属骨过度生长, 但不影响骨小梁和皮质的正常结构^[10]。值得注意的是, 一项使用伏索利肽治疗软骨发育不全儿童的III期临床试验结果较好^[11]。该研究将121例5~18岁的软骨发育不全儿童随机分配至接受皮下注射15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 伏索利肽组或安慰剂组, 治疗持续52周。与安慰剂组相比, 接受每天1次皮下注射伏索利肽的患儿年生长速率增加, 且未发现与骨骼生长相关的副作用。这项研究为使用CNP制剂治疗软骨发育不全的安全性及有效性提供了有力证据。

2021年8月, 伏索利肽在欧盟批准用于治疗骨骺未闭合的2岁以上患者的软骨发育不全^[12]。同年11月, 美国食品药品监督管理局批准伏索利肽注射液用于改善骨骺未闭合的5岁及以上患有软骨发育不全儿童的生长^[13]。这为因软骨发育不全导致身材矮小的儿童提供了一种治疗选择。

1.3 GH释放肽类似物

胃促生长素是一种包含28个氨基酸的多肽激素, 也是GHS受体的内源性配体。胃促生长素主要由胃产生, 但也有许多其他组织器官如垂体、下丘脑、十二指肠、空回肠、胰腺等可产生胃促生长素^[14]。除了刺激GH释放外, 胃促生长素还有刺激食欲、促进食物摄入和增加体重等作用, 并且能通过调控成骨细胞的增殖和分化来调节骨形成和骨代谢^[15]。胃促生长素的多能性为其及其类似物用于促进生长发育治疗提供了可能。一系列临床试验结果显示, 胃促生长素对GH分泌具有调控作用, 输液或快速静脉推注ghrelin的给药方式短期安全性较好^[16]。

早在胃促生长素发现之前, 研究人员发现并合成了许多可作用于GHS受体来刺激GH释放的GHS, 如GHRP-2、GHRP-6、海沙瑞林(hexarelin)、甲磺酸伊布莫仑等。GHS作为rhGH的潜在替代品, 在身材矮小症儿童中进行了较广泛的研究。一项使用GHS的长期研究中, 通过鼻内途径给予8例(7例男童, 1例女童)身材矮小症青春期前患儿海沙瑞林, 每天3次, 每次60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 持续8个月。结果表明, 海沙瑞林刺激了IGF-1的分泌, 其血清水平明显升高; 受试者的生长速度从 $(5.3 \pm 0.8) \text{cm}/\text{年}$ 增加到 $(8.3 \pm 1.7) \text{cm}/\text{年}$ ^[17]。一项使用GHRP-2治疗6例青春期前GH缺乏儿童的研究中, 静脉注射GHRP-2也增加了患儿生长速度, 且未观

察到毒副作用^[18]。GHRP-2可以刺激GH的分泌,但其作用效果相对短暂,因此使用GHRP-2可能需要寻找作用持久的制剂或给药方式^[18]。甲磺酸伊布莫仑短期治疗GH缺乏患儿也能增加GH和IGF-1的水平^[19],但仍需进行后续研究来观察长时间口服甲磺酸伊布莫仑是否能安全诱导GH和IGF-1的增加。

尽管胃促生长素或GHS治疗后可增加患儿GH和IGF-1水平,目前对于GHS效果的研究尚少,少有评估大样本人群持续接受GHS治疗的研究,因此很难对GHS与rhGH对儿童生长的效果进行比较。同时GHS的半衰期较短,与rhGH治疗相比缺少优势。

2 延迟骨龄进展相关疗法

2.1 GnRHa

GnRH是由下丘脑弓状核神经细胞分泌的一种十肽激素,通过下丘脑-垂体-性腺轴调控性激素分泌。在青春期,性激素和GH的同步增加加速了骨骼的线性生长,同时,性激素可导致骨骺板成熟和闭合,因此青春期的身高增长取决于骨骺板闭合前的生长时间和速度。GnRHa可与GnRH竞争性结合垂体上的GnRH受体,其与受体的亲和性远高于GnRH且不易被降解,因而垂体GnRH受体减少,导致黄体生成素、卵泡刺激素分泌减少,也减少性激素的分泌,骺线闭合推迟,可为患儿身高增长争取更多的时间。常用的GnRHa有曲普瑞林、亮丙瑞林等。

对性早熟儿童采用GnRHa治疗可抑制骨龄增长,进而改善患儿的成人身高。但在实际临床工作中,部分患儿应用GnRHa后出现生长减速,甚至生长迟滞,部分患儿需要联用rhGH。2019年我国的一项回顾性多中心研究收集了448名中枢性性早熟或快速进展型青春期儿童的数据,结果显示在身高增长量(成人终身高-预测成人身高)和遗传身高增长量(成人终身高-目标身高)上,GnRHa治疗组均优于未治疗组,而GnRHa联合rhGH治疗组均优于仅用GnRHa治疗组^[20]。但并不是所有的患儿都能在GnRHa与rhGH联合治疗及GnRHa单药治疗中获益。另一项回顾性研究显示,在6.4岁以前接受GnRHa治疗的中枢性性早熟女孩在到达最终身高(在该研究中定义为骨龄15岁及以上时的身高)时均获得了不小于1个标

准差的身高增长;而接受治疗时8.3岁及以上女孩均未观察到明显的身高增长^[21]。这项研究提示,开始接受GnRHa治疗时的中枢性性早熟患儿年龄及骨龄可能是影响身高增长的重要因素。尽管在中枢性性早熟患儿中男性少于女性,根据现有研究,GnRHa治疗能使中枢性性早熟男童的成人身高有所提高^[22]。但也有研究表明,单独使用GnRHa治疗的特发性身材矮小症患儿中,女童的最终成人身高有所增加,但对男童的最终成人身高无显著改善^[23]。国内一项回顾性研究表明,对于青春期启动正常的身材矮小症青少年,GnRHa联合rhGH治疗可显著改善成人身高^[24]。因此,单独使用GnRHa治疗或GnRHa联合rhGH治疗对部分身材矮小症患儿的最终成人身高有改善作用,但不能盲目夸大其改善身高的效果。

儿童和青少年对GnRHa治疗的耐受性良好,最常见的药物不良反应是注射部位的疼痛、肿胀。部分研究表明,在GnRHa治疗期间患儿骨密度下降,体质指数有所上升,停药后均可恢复正常^[25]。

2.2 AI

AI可阻断由芳香化酶催化睾酮转化为雌二醇、雄烯二酮转化为雌酮的过程。研究显示,雌激素 α 受体基因或芳香化酶基因破坏性突变男性患者的终末骨成熟受阻,骨骺生长板未闭合,最终导致巨人症及骨质疏松症;证实雌激素超过一定浓度是骨成熟和骨骺板闭合的主要决定因素^[26]。通过AI阻断内源性雌激素的合成或生物活性可导致骨成熟延迟,从而延长生长时间^[26]。目前常用的AI是以来曲唑、阿那曲唑为代表的第三代AI。

一项荟萃分析纳入了四项使用AI的随机对照试验,涉及207名参与者,试验对象包括患有体质性生长发育迟缓和青春期发育延迟、GH缺乏、特发性身材矮小症的男性患者,短期生长结果如预测成人身高在所有的试验中都有改善^[27]。然而,仅Wickman等^[28]试验报告了最终的成人身高数据,并显示实验组与对照组间差异无统计学意义。在这四项试验中,参与者对AI的耐受性普遍较好,无参与者因其副作用而退出试验^[27]。Hero等^[29]的试验报告了有关副作用的详细信息:在参与接受来曲唑治疗特发性身材矮小症试验的青春期前男童中,45%男童出现了轻度的椎体形态异常。一项用rhGH治疗特发性身材矮小症男童的随机对照试验表明,在青春期的早中期使用rhGH联合AI治疗

比单独使用rhGH或AI更能增加近成年身高,且无不良事件发现^[30]。

由于AI抑制雄激素转变为雌激素,高雄激素血症是AI治疗时的主要不良反应,主要表现为严重痤疮、体毛增多、体味重等。AI对男性生殖系统,尤其是围青春男性影响仍需进一步深入研究。其他不良反应包括对患儿认知功能的影响,如精神不振、嗜睡;对患儿骨代谢方面的影响,如骨量减少(未达到骨质疏松标准);以及肝肾功能异常、血脂代谢紊乱等,但在停药后均可恢复正常^[31-32]。

AI对各类型身材矮小症男童的预测成人身高有改善作用,且尚未见严重不良事件的报道,这为增加身材矮小症患儿的最终成人身高提供了新的治疗途径。但目前此类临床研究的样本量尚少,缺乏长期随访资料,因此AI目前尚未用于临床治疗身材矮小症,甚至在一些AI的药品说明书中明确标注“不能应用于儿童或青少年”。因此AI应被视为试验性药物,其使用最好限于对照良好的研究,不宜普遍推广。如果临床医生在个别病例中仍考虑使用AI治疗,使用前必须向患儿及其监护人充分告知AI的药理作用、不良反应以及可能存在的近期和远期影响,并充分告知患者的获益及风险,尊重患者及其监护人的知情权和选择权^[24]。同时,应全面监测可能的不良反应,并注意长期定时随访。

3 结 语

对于原发性IGF-1缺乏的患儿,rhIGF-1可改善其成年身高,但应警惕其促肿瘤作用。CNP治疗软骨发育不全的有效性安全性已初步证实,其中伏索利肽在国外已经用于软骨发育不全患儿以改善成年身高。尽管有研究支持GH释放肽类似物可增加患儿GH和IGF-1水平,但其与rhGH相比并无优势。对于中枢性性早熟、快速进展型青春儿童,GnRHa可有效延缓骨龄进展,改善患儿最终成人身高,且其与rhGH联合使用时促身高效果更佳;但并不是所有的患儿都能在GnRHa与rhGH联合治疗及GnRHa单药治疗中获益,需要认真分析。AI对各种类型身材矮小症男童的预测成人身高具有改善作用,但其为试验性药物,临床使用时应注意监测不良反应并长期随访。总而言之,尽管面临一些未解决的问题,这些GH以外的

促生长疗法在儿童身材矮小症治疗中仍将扮演重要角色。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] AĞIRDIL Y. The growth plate: a physiologic overview[J]. *EFORT Open Rev*, 2020, 5(8): 498-507.
- [2] PETRICKO E, JACKOWSKI T, HORODNICKA-JÓZWA A, et al. Treatment of severe primary IGF-1 deficiency using rhIGF-1 preparation—first three years of Polish experience[J]. *Endokrynologia Polska*, 2019, 70(1): 20-27.
- [3] PFÄFFLE R, KIESS W. GH and IGF-1 replacement in children[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2020, 261: 67-86.
- [4] BANG P, POLAK M, WOELFLE J, et al. Effectiveness and safety of rhIGF-1 therapy in children: the european increlex® growth forum database experience[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 83(5): 345-357.
- [5] BACKELJAUW P F, KUNTZE J, FRANE J, et al. Adult and near-adult height in patients with severe insulin-like growth factor- I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulin-like growth factor- I [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 80(1): 47-56.
- [6] BRAHMKHATRI V P, PRASANNA C, ATREYA H S. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 538019.
- [7] BANG P, WOELFLE J, PERROT V, et al. Effectiveness and safety of rhIGF1 therapy in patients with or without Laron syndrome[J]. *Eur J Endocrinol*, 2021, 184(2): 267-276.
- [8] LUI J C, COLBERT M, CHEUNG C S F, et al. Cartilage-targeted IGF-1 treatment to promote longitudinal bone growth[J]. *Mol Ther*, 2019, 27(3): 673-680.
- [9] SAVARIRAYAN R, IRVING M, BACINO C A, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(1): 25-35.
- [10] WENDT D J, DVORAK-EWELL M, BULLENS S, et al. Neutral endopeptidase-resistant C-type natriuretic peptide variant represents a new therapeutic approach for treatment of fibroblast growth factor receptor 3-related dwarfism[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 353(1): 132-149.
- [11] SAVARIRAYAN R, TOFTS L, IRVING M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10252): 684-692.

- [12] DUGGAN S. Vosoritide: first approval[J]. **Drugs**, 2021, 81(17): 2057-2062.
- [13] The U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first drug to improve growth in children with most common form of dwarfism[EB/OL]. (2021-11-19) [2022-08-31]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-improve-growth-children-most-common-form-dwarfism>.
- [14] PERCHARD R, CLAYTON PE. Ghrelin and growth[J]. **Endocr Dev**, 2017, 32: 74-86.
- [15] PRADHAN G, SAMSON S L, SUN Y. Ghrelin: much more than a hunger hormone[J]. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care**, 2013, 16(6): 619-624.
- [16] GARIN M C, BURNS C M, KAUL S, et al. The human experience with ghrelin administration[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2013, 98(5): 1826-1837.
- [17] LARON Z, FRENKEL J, DEGHENGI R, et al. Intranasal administration of the GHRP hexarelin accelerates growth in short children[J]. **Clin Endocrinol**, 1995, 43(5): 631-635.
- [18] MERICQ V, CASSORLA F, SALAZAR T, et al. Effects of eight months treatment with graded doses of a growth hormone (GH)-releasing peptide in GH-deficient children[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 1998, 83(7): 2355-2360.
- [19] CODNER E, CASSORLA F, TIULPAKOV A N, et al. Effects of oral administration of ibutamoren mesylate, a nonpeptide growth hormone secretagogue, on the growth hormone-insulin-like growth factor I axis in growth hormone-deficient children[J]. **Clin Pharmacol Ther**, 2001, 70(1): 91-98.
- [20] FU J, ZHANG J, CHEN R, et al. Long-term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in Chinese girls[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2020, 105(3): 705-715.
- [21] VURALI D, GONC N E, OZON Z A, et al. Which parameters predict the beneficial effect of GnRHa treatment on height in girls with central precocious puberty?[J]. **Clin Endocrinol**, 2021, 94(5): 804-810.
- [22] WIT J M, OOSTDIJK W. Novel approaches to short stature therapy[J]. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, 2015, 29(3): 353-366.
- [23] KHAWAJA N, OWAINEH H, BATIEHA A, et al. The effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height in children with idiopathic short stature[J]. **Med Princ Pract**, 2019, 28(6): 509-516.
- [24] LI S, WANG X, ZHAO Y, et al. Combined therapy with GnRH analogue and growth hormone increases adult height in children with short stature and normal pubertal onset[J]. **Endocrine**, 2020, 69(3): 615-624.
- [25] DE SANCTIS V, SOLIMAN AT, DI MAIO S, et al. Long-term effects and significant adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: a brief review of literature[J]. **Acta Biomed**, 2019, 90(3): 345-359.
- [26] WIT J M, HERO M, NUNEZ S B. Aromatase inhibitors in pediatrics[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2012, 8(3): 135-147.
- [27] MCGRATH N, O'GRADY M J. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents[J]. **Cochrane Database Systatic Rev**, 2015, 2015(10): CD010888.
- [28] WICKMAN S, SIPILÄ I, ANKARBERG-LINDGREN C, et al. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial[J]. **Lancet**, 2001, 357(9270): 1743-1748.
- [29] HERO M, NORJAVAARA E, DUNKEL L. Inhibition of estrogen biosynthesis with a potent aromatase inhibitor increases predicted adult height in boys with idiopathic short stature: a randomized controlled trial[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2005, 90(12): 6396-6402.
- [30] MAURAS N, ROSS J L, GAGLIARDI P, et al. Randomized trial of aromatase inhibitors, growth hormone, or combination in pubertal boys with idiopathic, short stature[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2016, 101(12): 4984-4993.
- [31] 王春林, 梁 黎. 第三代非甾体类芳香化酶抑制剂在儿科内分泌临床应用的再认识[J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2020, 49(3): 75-282.
WANG Chunlin, LIANG Li. Reconsideration of the third-generation non-steroidal aromatase inhibitors in pediatrics[J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2020, 49(3): 275-282. (in Chinese)
- [32] 孔元梅, 陈 虹, 梁 黎, 等. 芳香化酶抑制剂联合生长激素治疗青春期身材矮小症男性患儿的临床研究[J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2020, 49(3): 283-290.
KONG Yuanmei, CHEN Hong, LIANG Li, et al. Aromatase inhibitors combined with growth hormone in treatment of adolescent boys with short stature[J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2020, 49(3): 283-290. (in Chinese)

[本文编辑 沈 敏 沈 洁]