

芳香化酶抑制剂联合生长激素治疗青春期的身材矮小症男性患儿的临床研究

孔元梅, 陈虹, 梁黎, 郑卯昵, 方燕兰, 王春林
浙江大学医学院附属第一医院儿科, 浙江 杭州 310003

[摘要] **目的:** 研究第三代非甾体类芳香化酶抑制剂(AI)改善大骨龄(≥ 13 岁)男性身材矮小症青少年成年身高的有效性,同时监测药物的安全性。**方法:** 2015年12月—2018年11月在浙江大学医学院附属第一医院就诊的预测成年身高受损的骨龄为13~15岁的青春期男性患儿151例,经充分告知AI的潜在风险后,由患儿及其家长选择入组:重组人生长激素(rhGH)联用AI组108例(联用AI组),单用rhGH组43例(rhGH单用组)。治疗时间12个月以上,每3个月复查一次,监测药物不良反应。**结果:** 与rhGH单用组比较,联用AI组骨龄差值与时序年龄差值的比值($\Delta BA/\Delta CA$)、骨龄别身高标准差分值的差值($\Delta HtSDS_{BA}$)以及预测成年身高的差值(ΔPAH)改善更加明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。随访期间,联用AI组尿酸升高69例(63.9%),高密度脂蛋白(HDL)降低56例(51.9%),严重痤疮、兴奋多动、性格暴躁28例(25.9%),膝关节疼痛12例(11.1%),骨折5例(4.6%),轻度肾功能异常3例(2.8%),精神不振、嗜睡、记忆力减退和成绩下降2例(1.9%),轻度肝功能异常2例(1.9%),空腹血糖受损1例(0.9%),粒细胞减少1例(0.9%),停药后监测指标逐渐恢复正常。rhGH单用组出现膝关节疼痛5例(11.6%),空腹血糖受损1例(2.3%)。**结论:** 长疗程的AI联合rhGH治疗可以延缓骨龄增长,有效改善青春期大骨龄矮小男性患儿的成年终身高,但治疗期间需要密切监测AI的不良反应。

[关键词] 身材矮小症;芳香酶抑制剂;重组人生长激素;青春期;男童;治疗效果;安全性

[中图分类号] R588; R725.8 **[文献标志码]** A



Aromatase inhibitors combined with growth hormone in treatment of adolescent boys with short stature

KONG Yuanmei, CHEN Hong, LIANG Li, ZHENG Maoni, FANG Yanlan, WANG Chunlin (Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

收稿日期:2020-01-09 接受日期:2020-01-17 在线优先出版日期:2020-06-06
基金项目:浙江省科技计划(2020C03121);浙江省教育厅科研项目(Y201840363)
第一作者:孔元梅(1987—),女,硕士,主治医师,主要从事生长性疾病研究;E-mail: 6512039@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-3250-1892>
通信作者:王春林(1976—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事儿童内分泌遗传代谢疾病研究;E-mail: hzwangcl@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-4273-1341>

Corresponding author: WANG Chunlin, E-mail: hzwangcl@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0002-4273-1341>

[Abstract] **Objective:** To assess the efficacy and safety of aromatase inhibitors (AIs) combined growth hormone in treatment of adolescent boys with short stature. **Methods:** One hundred and fifty-one short stature pubertal boys with age of 10 – 14 years and bone age of 13 – 15 years, who were admitted to the Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, were included in this trial. According to their own or parents' intention, the children were divided into recombinant human growth hormone (rhGH) + AI group ($n = 108$) and rhGH group ($n = 43$). All children were injected subcutaneously with rhGH $0.15 - 0.2 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and those in rhGH + AI group were additionally given 2.5 mg/d letrozole or 1 mg/d anastrozole, orally for 12 months or longer. The children were followed-up every 3 months. During the follow-up visit, the predicted adult height (PAH), sex hormone level, glucose and lipid metabolism, and other indicators were measured, and adverse reactions were monitored. **Results:** After intervention, there were significant differences in $\Delta\text{BA}(\text{bone age})/\Delta\text{CA}(\text{chronological age})$, $\Delta\text{HtSDS}_{\text{BA}}$ (height standard deviation score based on bone age) and ΔPAH between rhGH + AI group and the rhGH group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). During follow-up, 63.9% of the children in the rhGH + AI group had elevated uric acid and 51.9% had decreased high-density lipoprotein (HDL); 25.9% showed severe acne, excitement, hyperactivity and irritability, 11.1% had knee pain; 4.6% had fracture; 2.8% had mild renal dysfunction; 1.9% had inactivity, drowsiness, memory loss and performance decline; 1.9% showed mild abnormal liver function; 0.9% showed impaired fasting glucose; 0.9% showed granulocytopenia. In the rhGH group, 11.6% of the children presented with knee pain and 2.3% with impaired fasting glucose. **Conclusions:** AI combined with rhGH can delay the growth of BA and effectively improve the PAH of adolescent boys with larger bone age. However, the occurrence of adverse reactions of AI should be closely monitored during treatment.

[Key words] Short stature; Aromatase inhibitors; Recombinant human growth hormone; Puberty; Boys; Treatment outcome; Safety

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(3):283-290.]

重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)是生长激素缺乏症和特发性身材矮小症患儿的主要治疗手段^[1-2]。但临床发现,已过了青春期峰速生长的身材矮小青少年因骨龄大、剩余生长潜力小,单用 rhGH 改善成年终身高的作用非常有限^[3]。近年来,第三代非甾体类芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)来曲唑或阿那曲唑逐渐用于治疗这类患儿。研究表明,长疗程的 AI 与 rhGH 联用,AI 可以抑制雌激素合成而延缓骨龄进程,延长促生长效应的 rhGH 疗程,可更好地改善患儿的成年终身高^[3-6]。借鉴国外

的临床经验,2015 年经过浙江大学医学院附属第一医院医务部备案,我们团队开始用 AI 治疗大骨龄身材矮小青少年。2018 年 1 月 24 日江苏恒瑞医药股份有限公司对来曲唑(芙瑞)药物说明书进行了更新,明确注明“来曲唑不能应用于儿童青少年”。因此,经医院伦理委员会审批(批件号 2018011),我们将来曲唑替换为阿那曲唑继续研究 AI 对大骨龄身材矮小青少年的疗效。本研究拟对预测成年身高(predicted adult height, PAH)受损的骨龄为 13 ~ 15 岁的青春期男性患儿采用 rhGH + AI 和单用 rhGH 治疗后 PAH 的改善情况

进行比较,重点监测药物的不良反应,为 AI 在青春
期大骨龄矮小男童临床治疗中的应用积累经验。

1 对象与方法

1.1 对 象

2015 年 12 月至 2018 年 11 月于浙江大学医
学院附属第一医院就诊的青春期身材矮小症患者
151 例。所有纳入研究的样本必须同时符合以下
条件:①男性;②年龄 10 ~ 14 岁;③骨龄 13 ~
15 岁;④已性发育(Tanner 分期 II 期及以上,睾丸
容积 4 mL 及以上);⑤身高低于同年龄平均身高
2 个标准差^[7-8],或身高低于同年龄平均身高 1 ~
2 个标准差但骨龄增大,骨龄别身高标准差分值
(HtSDS_{BA})低于 2 个标准差者(可能成年身材矮
小症)或低于父母身高中值 2 个标准差(MPTH-
2SD)(相对于父母遗传靶身高为身材矮小症)^[9];
⑥通过询问病史、体格检查及各项辅助检查(包
括血常规、尿常规、肝肾功能、血脂、电解质、空腹
血糖、乙型肝炎标志物、甲状腺功能、肿瘤标志物、
垂体 MRI 等)确定无器质性疾病。排除标准:①近
3 个月内使用糖皮质激素者;②患有内分泌、遗传
代谢及慢性器质性疾病者或全身感染、免疫功能
低下及精神疾病患者;③先天骨骼发育异常、跛行
或脊柱侧弯者;④依从性差,治疗时间不足 12 个
月及研究者认为不适合入选本研究的其他情况。

1.2 治疗方案与分组

所有接受治疗的患儿及其家长签署书面知情
同意书。经充分告知 AI 治疗的潜在风险,包括对
肝肾功能的影响、脂代谢异常以及可能的未来性
腺发育影响等十余项,研究人员根据患儿及家属
的意愿对患儿进行分组。联用 AI 组(108 例):
rhGH 0.15 ~ 0.2 IU · kg⁻¹ · d⁻¹皮下注射,来曲
唑 2.5 mg/d 或阿那曲唑 1 mg/d^[5](2018 年 1 月

后全部更换为阿那曲唑),同时给予螺内酯
1 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,分 2 ~ 3 次口服。rhGH 单用组
(43 例):rhGH 剂量同前。入组前详细询问母亲
妊娠史和胎儿出生史、喂养史、个人史、生长发育
史、家族史,进行全面体格检查,完善血常规、尿常
规、肝肾功能、血脂、电解质、空腹血糖、乙型肝炎
标志物、甲状腺功能、促肾上腺皮质激素、皮质醇、
肿瘤标志物、骨密度、垂体 MRI 等,排除治疗禁
忌。治疗前联用 AI 组与 rhGH 单用组年龄、骨
龄、体质量、时序年龄别身高标准差分值
(HtSDS_{CA})、HtSDS_{BA}等差异均无统计学意义(均
P > 0.05),见表 1。

1.3 随访及观察指标

治疗过程中每 3 个月进行访视,观察身高、体
质量、体质指数、生长速率和性征;监测血常规、肝
肾功能、血脂、电解质、空腹血糖、甲状腺功能、促
肾上腺皮质激素、皮质醇、胰岛素、糖化血红蛋白、
胰岛素样生长因子(IGF)-1/IGF 结合蛋白 3
(IGFBP3)、性激素基础值;并通过问诊、体格检查
及调查问卷等了解患儿有无疲劳、焦虑、抑郁、易
怒、体质量改变、食欲下降、视力障碍、痤疮、性格
及记忆力改变、头痛、恶心呕吐、关节痛等不良反
应,监测用药安全性。每 6 个月拍骨龄片,评估
PAH,监测骨密度。每年行睾丸超声检查。所有
受试者在上午 8 ~ 9 时空腹采集静脉血,骨密度由
经过专业培训的人员采用双能 X 线骨密度仪(好
乐杰,Discovery™-Hologic)对腰椎(L1-L4)正位、
颈部和股骨颈进行测定,单位以 g/cm²表示,计算
Z 值。

停止治疗的指征:①身高达 170 cm^[10]或近
3 个月身高增长低于 1 cm;②出现肝肾功能异常、
骨折等较为严重的不良反应。

骨龄测定及 PAH 评定采用 RUS-CHN 法;身

表 1 联用 AI 组与 rhGH 单用组基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of rhGH + AI group and rhGH group

($\bar{x} \pm s$)									
组 别	<i>n</i>	年龄(岁)	骨龄(岁)	体质量(kg)	HtSDS-CA	HtSDS-BA	HOMA-IR	骨密度(g/cm ²)	睾酮(nmol/L)
联用 AI 组	108	12.5 ± 0.9	13.9 ± 0.9	46 ± 4	-2.0 ± 1.0	-2.2 ± 0.9	3.1 ± 0.7	1.05 ± 0.54	12.4 ± 1.8
rhGH 单用组	43	12.3 ± 1.2	14.0 ± 0.7	47 ± 5	-1.9 ± 1.2	-2.1 ± 0.8	3.0 ± 0.8	0.98 ± 0.22	13.3 ± 1.7
<i>t</i> 值	—	0.743	0.951	0.734	1.156	0.726	0.473	0.374	2.134
<i>P</i> 值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

“—”:无相关数据。rhGH:重组人生长激素;AI:芳香化酶抑制剂;HtSDS_{CA}:时序年龄别身高标准差分值;HtSDS_{BA}:骨龄别身高标准
差分值;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数。

高以标准差分值为参数计算单位,以 2005 年九省市男童身高参照值计算 HtSDS^[11]。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 软件处理和分析数据。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述,组间比较采用独立样本 *t* 检验,治疗前后比较采用配对 *t* 检验。计数资料用例数和百分数 [*n*(%)] 描述,组间计数比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 是否联用 AI 患儿疗效比较

联用 AI 组治疗 (20.25 ± 4.56) 个月, rhGH 单用组治疗 (19.98 ± 7.53) 个月,两组用药疗程差异无统计学意义 (*t* = 0.273, *P* > 0.05)。

联用 AI 组停止治疗时身高为 (168.9 ± 5.8) cm, 骨龄为 (15.0 ± 1.0) 岁, PAH 达到 (171.1 ± 4.3) cm, PAH 改善 (7.8 ± 3.6) cm, HtSDS_{BA} 较治疗前改善 (*t* = 2.862, *P* < 0.01)。

rhGH 单用组停止治疗时身高为 (165.1 ± 5.0) cm, 骨龄为 (15.7 ± 1.2) 岁, PAH 为 (167.5 ± 5.8) cm, PAH 改善 (3.8 ± 2.9) cm, HtSDS_{BA} 较治疗前改善 (*t* = 1.73, *P* < 0.05)。与 rhGH 单用组比较,联用 AI 组骨龄差值/时序年龄差值 ($\Delta BA/\Delta CA$)、骨龄别身高标准差分值的差值 ($\Delta HtSDS_{BA}$) 以及预测成年身高的差值 (ΔPAH) 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05 或 *P* < 0.01), 见表 2。结果提示,联用 AI 治疗大骨龄矮小青少年的疗效更佳。

2.2 是否联用 AI 患儿不良反应比较

联用 AI 组与 rhGH 单用组不良反应发生情况比较见表 3。

2.2.1 高雄激素血症 联用 AI(来曲唑)组有 28 例 (25.9%) 患儿在治疗 (7.24 ± 1.94) 个月后出现严重痤疮、体毛增多、体味浓重、兴奋多动、性格暴躁,体质量显著增加 [联用 AI 组为 (61 ± 5) kg, rhGH 单用组为 (54 ± 5) kg]。治疗后联用 AI(来曲唑)组睾酮上升至 (34.2 ± 2.8) nmol/L, 显著高于 rhGH 单用组 (16.1 ± 2.2) nmol/L (*t* =

表 2 是否联用 AI 治疗青春期身材矮小症男性患儿疗效比较

Table 2 Efficacy of rhGH + AI and rhGH therapy for adolescent boys with short stature

($\bar{x} \pm s$)								
组 别	<i>n</i>	身高 (cm)	骨龄 (岁)	骨密度 (g/cm ²)	$\Delta BA/\Delta CA$	$\Delta HtSDS_{CA}$	$\Delta HtSDS_{BA}$	ΔPAH (cm)
联用 AI 组	108	168.9 ± 5.8	15.0 ± 1.0	1.02 ± 0.43	0.57 ± 0.24	0.73 ± 0.38	1.19 ± 0.47	7.8 ± 3.6
rhGH 单用组	43	165.1 ± 5.0	15.7 ± 1.2	1.07 ± 0.36	1.21 ± 0.82	0.40 ± 0.29	0.83 ± 0.41	3.8 ± 2.9
<i>t</i> 值	—	1.245	0.754	0.653	2.982	0.654	0.837	2.320
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05	0.094	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05

“—”:无相关数据。rhGH:重组人生长激素;AI:芳香化酶抑制剂; $\Delta BA/\Delta CA$:骨龄差值与时序年龄差值的比值; $\Delta HtSDS_{CA}$:时序年龄别身高标准差分值的差值; $\Delta HtSDS_{BA}$:骨龄别身高标准差分值的差值; ΔPAH :预测成年身高的差值。

表 3 是否联用 AI 治疗青春期身材矮小症男性患儿不良反应比较

Table 3 Adverse events of rhGH + AI and rhGH therapy for adolescent boys with short stature

[<i>n</i> (%)]						
组 别	<i>n</i>	严重痤疮、兴奋、易怒	嗜睡、记忆力减退	骨 折	关节痛	ALT 升高
联用 AI 组	108	28(25.9)	2(1.9)	5(4.6)	12(11.1)	2(1.9)
rhGH 单用组	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(11.6)	0(0.0)
χ^2 值	—	13.686	0.807	2.059	0.008	0.807
<i>P</i> 值	—	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
组 别	<i>n</i>	肌酐升高	高尿酸血症	低高密度脂蛋白血症	空腹血糖受损	粒细胞减少
联用 AI 组	108	3(2.8)	69(63.9)	56(51.9)	1(0.9)	1(0.9)
rhGH 单用组	43	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.3)	0(0.0)
χ^2 值	—	1.219	50.589	35.439	0.461	0.401
<i>P</i> 值	—	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05

“—”:无相关数据。rhGH:重组人生长激素;AI:芳香化酶抑制剂;ALT:丙氨酸转氨酶。

1.468, $P < 0.05$)。改为阿那曲唑治疗3个月后复诊时,上述症状均减轻,复测睾酮降至(22.2 ± 2.4) nmol/L。

2.2.2 精神、神经系统改变 联用AI(来曲唑)组有2例(1.9%)患儿在治疗9个月和12个月时出现精神不振、嗜睡、记忆力和学习成绩下降。改为阿那曲唑治疗后,精神不振、嗜睡略有好转,停药3个月复诊,症状消失,自述记忆力较前好转,成绩有所提高。

2.2.3 骨折 联用AI组中5例(4.6%)患儿出现下肢骨折,发生在治疗12~18个月时,其中1例患儿从窗台跳下导致胫骨骨折,1例患儿座椅腿断裂致意外摔倒骨折,1例患儿打篮球、2例患儿踢足球时队友间碰撞摔倒导致骨折。5例患儿的骨密度Z值为 $-1.8 \sim 0.5$,其中3例显示骨量较治疗前略有减少,但均未达到骨质疏松标准。一旦骨折即停止AI治疗,并调整生活方式,如摄入富含钙、低盐和适量蛋白质的均衡膳食,以及口服碳酸钙0.5 g/d和维生素D 400 IU/d,之后未再发生骨折。

2.2.4 关节痛 联用AI组中12例(11.1%)患儿治疗9~14个月时出现膝关节疼痛,rhGH单用组中5例(11.63%)患儿治疗7~15个月时出现膝关节疼痛,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.008, P > 0.05$)。

2.2.5 肝肾功能损害 联用AI(来曲唑)组中1例(0.9%)患儿在治疗12个月时出现丙氨酸转氨酶轻度升高(56 U/L),停药4周后恢复正常;1例(0.9%)患儿在治疗3个月时出现直接胆红素升高(11 μ mol/L),口服熊去氧胆酸后4周复查有所下降(6~8 μ mol/L),停药后恢复正常;3例(2.8%)患儿治疗6~12个月时出现肌酐轻度升高(80~92 μ mol/L)停药后恢复正常;69例(63.9%)患儿治疗(3.82 ± 2.94)个月时尿酸升高至(492 ± 85) μ mol/L,较治疗前的(206 ± 64) μ mol/L明显升高($t = 1.94, P < 0.05$),停药后恢复正常。

2.2.6 血脂代谢紊乱 联用AI(来曲唑)组56例(51.9%)患儿治疗(6.24 ± 3.68)个月时高密度脂蛋白降低至(0.74 ± 0.09) mmol/L,较治疗前的(1.19 ± 0.05) mmol/L明显降低($t = 0.684, P < 0.01$)。低密度脂蛋白、三酰甘油和胆固醇等在正常范围内,停药4周后复查高密度脂蛋白恢

复正常。

2.2.7 空腹血糖受损 联用AI组1例(0.9%)患儿治疗12个月时出现空腹血糖升高(5.7 mmol/L),rhGH单用组1例(2.3%)患儿治疗10个月时出现空腹血糖升高(5.9 mmol/L),差异无统计学意义($\chi^2 = 0.461, P > 0.05$)。这2例患儿糖化血红蛋白均正常(分别为5.4%、5.9%),停用rhGH1个月后复查,空腹血糖分别为4.9 mmol/L和5.4 mmol/L,再次应用rhGH后定期监测空腹血糖均在正常范围内。两组患儿治疗后胰岛素抵抗指数较治疗前均增加(分别为 3.3 ± 1.4 和 3.6 ± 0.9),但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2.8 粒细胞减少 联用AI(来曲唑)组1例(0.9%)患儿治疗7个月时出现粒细胞减少,白细胞总数 3.9×10^9 /L,中性粒细胞 1.5×10^9 /L,此后每月复查一次血常规,连续5个月中性粒细胞均低于 1.5×10^9 /L,为安全起见,治疗满1年时劝家长停药。停药后仍每月复查一次血常规,3个月复测中性粒细胞 2.4×10^9 /L。

两组患儿均未出现恶心、便秘、腹泻、头痛、失眠、胸痛、潮热、皮疹、高血压、椎体异常、红细胞压积增加及心血管事件等情况。

3 讨论

第三代非甾体类AI对芳香化酶具有高度的特异性抑制作用,相较于第一代和第二代非甾体类AI具有高效、可逆、相对安全等特点。近年来,随着AI在儿童疾病中应用增多,报道的相关不良反应也逐渐增多。据报道,AI可能导致椎体异常^[3]、高密度脂蛋白减少^[4,12-13]、红细胞压积增加^[14]。动物模型研究发现,青春期雌鼠连续服用大剂量来曲唑90 d后出现胰岛素抵抗的迹象,但目前在临床研究中尚无胰岛素敏感性降低的报道^[12-13]。也有学者对接受AI治疗患儿的认知功能、记忆力等进行评估,但目前开展较少,尚未发现AI对认知功能存在影响^[15]。

目前AI在儿科主要被用于家族性男性性早熟、骨龄超前的青春期身材矮小男性、男性化型先天性肾上腺皮质增生症和纤维性骨营养不良综合征的治疗^[16-17]。rhGH联合AI治疗大骨龄青春期身材矮小症男性患儿的疗效在本研究中也得到了肯定,联用AI组停止治疗时身高(169 ± 6) cm,PAH达到(171 ± 4) cm,改善了(7.8 ± 3.6) cm,

HtSDS_{BA}较治疗前也有改善。与 rhGH 单用组比较,联用 AI 组在骨龄的抑制、PAH 和 HtSDS_{BA} 等方面更胜一筹。

本研究在关注 AI 改善青春期大骨龄身材矮小男性患儿成年身高有效性的同时,更关注 AI 长期应用的安全性。研究发现,联用 AI(来曲唑)组有 25.9% 的患儿出现严重痤疮、体毛增多、体味浓重、兴奋多动、性格暴躁、体质量增加等高雄激素血症表现。AI 主要作用机制是抑制外周组织芳香化酶,抑制睾酮向雌激素转化,使睾酮水平明显升高,雌激素水平明显下降,有效抑制青春期骨龄增长。睾酮水平的升高促进皮脂腺发育并产生大量皮脂,导致严重痤疮、体毛增多、体味浓重,同时高睾酮水平导致患儿兴奋多动、性格暴躁等表现。AI 对雌激素的过度抑制导致促性腺激素增加,进一步促进睾酮水平,其中来曲唑相比阿那曲唑可导致更高水平的促性腺激素分泌^[18]。本研究中,高雄激素血症患儿改服阿那曲唑后体内睾酮水平有所降低,相关症状亦减轻,考虑与阿那曲唑对芳香化酶的抑制作用较来曲唑弱有关^[4]。但阿那曲唑代替来曲唑治疗是否会影响骨龄抑制效应仍需扩大样本量进一步研究。螺内酯是传统的利尿剂,亦具有抗雄激素的作用,可选择性地破坏睾丸及肾上腺的微粒体细胞色素 P450,从而导致雄激素酶活性下降。螺内酯也是一种周围性抗雄激素药物,在皮肤雄激素受体处作为二氢睾酮有效的竞争性抑制剂而减少皮脂分泌,从而改善痤疮。男性身材矮小青少年开始 AI 治疗时可考虑加用螺内酯口服,一方面可以改善高雄激素血症症状,另一方面可能对保护睾丸功能起到一定作用。

本研究中有 2 例患儿出现精神不振、嗜睡、记忆力和学习成绩下降。Shams 等^[19]报道,在阿那曲唑治疗 27 例青春期身材矮小男孩过程中有 2 例出现焦虑状态,停药后症状仍持续 4~6 个月。AI 治疗影响患儿认知功能,并增加冒险行为^[20]。研究表明,中枢神经系统中存在大量的雄激素和雌激素受体,而来曲唑能轻松透过灵长类动物的血脑屏障^[21],这可能是 AI 治疗患者出现神经系统不良反应的原因。目前关于 AI 对认知功能影响的报道甚少,尚需要进一步大样本的研究证实。

骨折是长期服用 AI 最需要关注的不良反应。

雌激素不仅参与成骨细胞和破骨细胞的生理过程,维持成骨和破骨能力的动态平衡,还影响骨髓间充质干细胞向成骨分化。此外,雌激素缺乏还与甲状旁腺素、生长激素、胰岛素样生长因子 1 等的生物活性相关,从多种途径导致破骨水平高于成骨水平,从而诱发骨量丢失、骨质疏松,导致骨折风险增加。本文资料中发生骨折的 5 例患儿均有外力因素,检测骨密度未达骨质疏松标准,与 Salehpour 等^[22]的报道一致,考虑与雄激素水平增高、兴奋、增加冒险行为有一定关系。因此,对 AI 治疗的患儿可考虑常规补充钙剂和维生素 D,并嘱咐避免危险运动和伙伴间的剧烈碰撞,尽量减少骨量的丢失和骨折风险。

目前 AI 治疗过程中关节痛的发病机制尚不明确,考虑主要与雌激素水平降低有关。阿片肽能神经纤维存在雌激素受体的表达,雌激素可能通过激动脊髓中 κ 阿片受体发挥镇痛作用。另外,雌激素可激活内源性神经递质 β -内啡肽,参与疼痛的调节。AI 的应用直接或间接降低了神经系统的雌激素水平,增加机体对于疼痛的敏感程度。rhGH 治疗过程中的关节痛考虑与生长加速后骨密度降低有关,青春期男孩活动量较大,膝关节承重多,故膝关节疼痛多见。本研究尚未发现脊柱异常或脊柱疼痛的病例。

肝肾功能损害为 AI 的少见不良反应,大多停药后 4 周内可自行恢复正常。本文资料中有 56 例患儿出现高密度脂蛋白下降,有研究显示,来曲唑可增强肝酶对高密度脂蛋白的代谢速率,降低其体内水平^[19]。此外,高密度脂蛋白降低可能影响载脂蛋白 A-I 和 A-II 的功能,从而导致血清睾酮水平升高^[23]。但应用阿那曲唑对脂蛋白代谢无明显影响,考虑与阿那曲唑抑制芳香化酶的能力弱于来曲唑有关。雌激素可通过调节肾脏尿酸转运蛋白促进尿酸排泄^[24-25],也可能抑制黄嘌呤氧化酶系统和减少戊糖磷酸途径的活化从而减少尿酸产生^[26-27],故考虑本研究中患儿尿酸水平升高与雌激素水平下降有关。另外,螺内酯可导致尿量增多,血容量减少,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,从而增加尿酸水平^[28]。

本文资料中联用 AI 组和 rhGH 单用组均有 1 例患儿出现空腹血糖升高,但糖化血红蛋白正常,两组间胰岛素抵抗指数无差异,与已有报道基本一致^[12-13]。

粒细胞减少亦为来曲唑治疗过程中的少见不良反应,本文资料中仅发现 1 例患儿出现粒细胞减少,停药后自行升高至正常范围。在来曲唑治疗乳腺癌患者中有导致粒细胞减少的报道^[29],但在身材矮小症患儿治疗中尚无相关报道。

综上所述,联用第三代非甾体类 AI 比单用 rhGH 可更有效改善青春期大骨龄身材矮小症青少年成年终身高,多数患儿不良反应较轻微,停用来曲唑或换用阿那曲唑后可消失或减轻。但 AI 对于患儿心血管和生殖系统是否存在长远的影响尚无法确定,还需进一步大样本随访研究。另外,阿那曲唑与来曲唑在改善大骨龄矮身材男孩治疗上的差异尚待进一步深入研究。

参考文献

- NAVARRO R, DUNN J D, LEE P A, et al. Translating clinical guidelines into practice: the effective and appropriate use of human growth hormone [J]. *Am J Manag Care*, 2013, 19 (15 Suppl) :s281-s289.
- WIT J M, RANKE M B, ALBERTSSON-WIKLAND K, et al. Personalized approach to growth hormone treatment: clinical use of growth prediction models [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79 (5) : 257-270. DOI:10.1159/000351025.
- HERO M, TOIVIAINEN-SALO S, WICKMAN S, et al. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty [J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25 (7) :1536-1543. DOI:10.1002/jbmr.56.
- MAURAS N, GONZALEZ DE PIJEM L, HSIANG H Y, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(3) :823-831. DOI:10.1210/jc.2007-1559.
- PEDROSA L F, DE OLIVEIRA J M, THOMÉ P, et al. Height increment and laboratory profile of boys treated with aromatase inhibitors with or without growth hormone [J]. *Horm Metab Res*, 2017, 49 (10) :778-785. DOI:10.1055/s-0043-116944.
- 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. DOI:10.1210/jc.2016-2891.
- 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.
- Endocrine Genetic Metabolism Group, Chinese Pediatric Society, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of children with short stature [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2008, 46(6) :428-430. (in Chinese)
- 王卫平,孙 锐,常立文.儿科学[M].9 版.北京:人民卫生出版社,2018:66.
- WANG Weiping, SUN Kun, CHANG Liwen. *Pediatrics* [M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:66. (in Chinese)
- 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. DOI:10.1210/jc.2005-1392.
- ROTHENBUHLER A, LINGLART A, BOUGNÈRES P. A randomized pilot trial of growth hormone with anastrozole versus growth hormone alone, starting at the very end of puberty in adolescents with idiopathic short stature [J]. *Int J Pediatr Endocrinol*, 2015, 2015(1) :4. DOI:10.1186/1687-9856-2015-4.
- 李 辉,季成叶,宗心南,等.中国 0 ~ 18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47 (7) :487-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.003.
- LI Hui, JI Chengye, ZONG Xinnan, et al. Height and weight standardized growth charts for Chinese children and adolescents aged 0 to 18 years [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2009, 47 (7) :487-492. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2009.07.003. (in Chinese)
- WICKMAN S, SAUKKONEN T, DUNKEL L. The role of sex steroids in the regulation of insulin sensitivity and serum lipid concentrations during male puberty: a prospective study with a P450-aromatase inhibitor [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 146 (3) :339-346. DOI:10.1530/eje.0.1460339.
- HERO M, ANKARBERG-LINDGREN C, TASKINEN M R, et al. Blockade of oestrogen biosynthesis in peripubertal boys: effects on lipid metabolism, insulin sensitivity, and body composition [J]. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155 (3) :453-460. DOI: 10.1530/eje.1.02226.
- HERO M, WICKMAN S, HANHIJÄRVI R, et al. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen [J]. *J Pediatr*, 2005, 146 (2) :245-252. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.09.002.
- HERO M, MAURY S, LUOTONIEMI E, et al. Cognitive effects of aromatase inhibitor therapy in

- peripubertal boys[J]. **Eur J Endocrinol**, 2010, 163 (1): 149-155. DOI: 10.1530/EJE-10-0040.
- [16] WIT J M, HERO M, NUNEZ S B. Aromatase inhibitors in pediatrics [J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2011, 8 (3): 135-147. DOI: 10.1038/nrendo.2011.161.
- [17] SHULMAN D I, FRANCIS G L, PALMERT M R, et al. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development [J/OL]. **Pediatrics**, 2008, 121 (4): e975-e983. DOI: 10.1542/peds.2007-2081.
- [18] TSJOEN G G, GIAGULLI V A, DELVA H, et al. Comparative assessment in young and elderly men of the gonadotropin response to aromatase inhibition [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2005, 90 (10): 5717-5722. DOI: 10.1210/jc.2005-0982.
- [19] SHAMS K, CAMEO T, FENNOY I, et al. Outcome analysis of aromatase inhibitor therapy to increase adult height in males with predicted short adult stature and/or rapid pubertal progress: a retrospective chart review [J]. **J Pediatr Endocrinol Metab**, 2014, 27 (7-8): 725-730. DOI: 10.1515/jpem-2013-0470.
- [20] GOUDRIAAN A E, LAPAUW B, RUIGE J, et al. The influence of high-normal testosterone levels on risk-taking in healthy males in a 1-week letrozole administration study [J]. **Psychoneuro-endocrinology**, 2010, 35 (9): 1416-1421. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2010.04.005.
- [21] KIL K E, BIEGON A, DING Y S, et al. Synthesis and PET studies of [(11) C-cyano] letrozole (Femara), an aromatase inhibitor drug [J]. **Nucl Med Biol**, 2009, 36 (2): 215-223. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2008.11.010.
- [22] SALEHPOUR S, ALIPOUR P, RAZZAGHY-AZAR M, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature [J]. **Horm Res Paediatr**, 2010, 74 (6): 428-435. DOI: 10.1159/000315482.
- [23] MORRISON J A, SPRECHER D L, BIRO F M, et al. Serum testosterone associates with lower high-density lipoprotein cholesterol in black and white males, 10 to 15 years of age, through lowered apolipoprotein AI and AII concentrations [J]. **Metabolism**, 2002, 51 (4): 432-437. DOI: 10.1053/meta.2002.31321.
- [24] TAKIUE Y, HOSOYAMADA M, KIMURA M, et al. The effect of female hormones upon urate transport systems in the mouse kidney [J]. **Nucleos Nucleot Nucl**, 2011, 30 (2): 113-119. DOI: 10.1080/15257770.2010.551645.
- [25] ZENG M, CHEN B, QING Y, et al. Estrogen receptor beta signaling induces autophagy and downregulates Glut9 expression [J]. **Nucleos Nucleot Nucl**, 2014, 33: 455-465. DOI: 10.1080/15257770.2014.885045.
- [26] BUDHIRAJA R, KAYYALI U S, KARAMSETTY M, et al. Estrogen modulates xanthine dehydrogenase/xanthine oxidase activity by a receptor-independent mechanism [J]. **Antioxid Redox Signal**, 2003, 5 (6): 705-711. DOI: 10.1089/152308603770380007.
- [27] BRYZGALOVA G, GAO H, AHREN B, et al. Evidence that oestrogen receptor-alpha plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: insulin sensitivity in the liver [J]. **Diabetologia**, 2006, 49 (3): 588-597. DOI: 10.1007/s00125-005-0105-3.
- [28] KANBAY M, SEGAL M, AFSAR B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease [J]. **Heart**, 2013, 99 (11): 759-766. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-302535.
- [29] DIÉRAS V, HARBECK N, JOY A A, et al. Palbociclib with letrozole in postmenopausal women with er + /her2- advanced breast cancer: hematologic safety analysis of the randomized PALOMA-2 trial [J]. **Oncologist**, 2019, 24 (12): 1514-1525. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0019.

[本文审编 马华梅 沈 敏]