

来曲唑改善青春期特发性身材矮小症男性患儿成年身高的疗效评价

李燕虹, 杜敏联, 马华梅, 陈秋莉, 陈红珊, 张 军

中山大学附属第一医院儿科, 广东 广州 510080

[摘要] **目的:**观察和评估芳香化酶抑制剂来曲唑治疗已进入青春期的特发性身材矮小症(ISS)男性患儿的疗效和安全性。**方法:**收集2004—2017年在中山大学附属第一医院儿科内分泌专科门诊就诊,身高低于同年龄、同性别平均水平2个标准差以下并已经进入青春期的ISS男性患儿75例,按所选择的治疗方案分为来曲唑组、促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)组和无干预组。其中,来曲唑组28例,应用来曲唑治疗,剂量为 $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量不超过 2.5 mg/d),1次/d顿服,同时给予螺内酯 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次口服;GnRHa组30例,采用GnRHa治疗,首剂3.75 mg,以后按 $60 \sim 100 \mu\text{g/kg}$ 每28 d注射1次;无干预组17例,无任何干预措施。比较各组身高增长速度(HV)、骨龄差值/时序年龄差值比值($\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$)及成年身高,同时观察来曲唑治疗的不良反应。**结果:**来曲唑组在治疗过程中HV维持在相对较高水平,而GnRHa组治疗的前半年HV稍低于来曲唑组,半年后HV回落明显,显著低于来曲唑组($P < 0.05$)。在骨龄控制方面,来曲唑组第一年和次年的 $\Delta\text{BA}/\Delta\text{CA}$ 逐渐下降,分别为 0.67 ± 0.09 和 0.50 ± 0.15 ;而GnRHa组则分别为 0.59 ± 0.16 和 0.44 ± 0.13 ,均低于来曲唑组且差异有统计学意义($t = 2.78$ 和 2.20 ,均 $P < 0.05$)。来曲唑及GnRHa治疗后患儿成年身高分别为 $(170 \pm 4) \text{ cm}$ 和 $(170 \pm 6) \text{ cm}$,差异无统计学意义($P > 0.05$),均高于无干预组患儿成年身高 $(162 \pm 4) \text{ cm}$ (均 $P < 0.01$)。来曲唑治疗6个月后,患儿睾丸容积及血睾酮增加。39.2%(11/28)的患儿出现高雄激素临床表现,82.1%(23/28)的患儿治疗过程中出现血高密度脂蛋白(HDL)降低,终止治疗后高雄激素表现消失,血睾酮及血HDL恢复正常。血三酰甘油、血低密度脂蛋白(LDL)、空腹胰岛素、血糖及胰岛素抵抗指数在治疗过程中无显著变化(均 $P > 0.05$),未见肝功能异常、关节或肌肉疼痛、脊柱侧弯发生或加重者。**结论:**对于青春期ISS男性患儿,长疗程来曲唑可有效延缓骨龄增长,同时不会使HV减速,从而达到有效改善成年身高的远期效果,且未见明显不良反应。



[关键词] 身材矮小症;芳香化酶抑制剂;来曲唑;男童;青春期;治疗效果;安全性

[中图分类号] R588; R745.8 **[文献标志码]** A

Efficacy of letrozole in treatment of male adolescents with

收稿日期:2019-12-11 接受日期:2020-01-14 在线优先出版日期:2020-05-22

基金项目:广东省科技计划(2010B031600230);广东省科技创新战略专项(2018A030310266)

作者简介:李燕虹(1969—),女,博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事儿科内分泌疾病研究;E-mail: lyhsysu@163.

com; <https://orcid.org/0000-0003-3056-4731>

idiopathic short stature

LI Yanhong, DU Minlian, MA Huamei, CHEN Qiuli, CHEN Hongshan, ZHANG Jun
(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University,
Guangzhou 510080, China)

Corresponding author: LI Yanhong, E-mail: lyhsysu@163.com, <https://orcid.org/0000-0003-3056-4731>

[**Abstract**] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of aromatase inhibitor letrozole in treatment of male adolescents with idiopathic short stature (ISS). **Method:** Seventy five boys with height less than 2 standard deviation (SD) below the mean who had entered puberty were enrolled in our study from 2004 to 2017, in the Pediatric Department of the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University. Among 75 patients, 28 in letrozole group received letrozole and spironolactone, 30 in gonadotrophin releasing hormone analogue (GnRHa) group received GnRHa injection and 17 had no intervention. Height velocity (HV), increment of bone age/chronological age ($\Delta BA/\Delta CA$), the final adult height (FAH) were compared among groups and the safety of letrozole treatment was evaluated. **Results:** HV maintained faster during letrozole treatment when compared with other groups. HV during GnRHa treatment showed slightly decline in the first 6 months, but decreased remarkably after 6 months, and was significantly lower than that in letrozole group ($P < 0.05$). The maturation of BA slowed down in both letrozole and GnRHa groups. But the $\Delta BA/\Delta CA$ in letrozole group during the first and the second year of treatment were significantly higher (0.67 ± 0.09 , 0.50 ± 0.15 , respectively) when compared with GnRHa group (0.59 ± 0.16 , 0.44 ± 0.13 , respectively) ($t = 2.78$ and 2.20 , all $P < 0.05$). FAH in letrozole group and GnRHa group were (170 ± 4) cm and (170 ± 6) cm, there was no significant differences between the two groups ($P > 0.05$), and both were higher than that in no intervention group (162 ± 4 cm, $P < 0.01$). After 6 months of letrozole treatment, testicular volumes and serum testosterone levels increased; 39.2% (11/28) boys had clinical manifestations of hyperandrogenemia, and 82.1% (23/28) boys had decreased serum high-density lipoprotein (HDL) levels. Serum levels of HDL and testosterone returned normal and the hyperandrogenemia disappeared after the cessation of letrozole treatment. No significant changes in serum triglyceride, serum low-density lipoprotein (LDL), fasting serum levels of insulin and glucose, HOMA-IR were observed. No abnormal liver function, myalgia, scoliosis or aggravations of scoliosis was found. **Conclusions:** Long term letrozole therapy during puberty in boys with ISS can delay bone maturation without significant decrease of linear growth, and thus can improve the final adult height. No severe adverse reactions were found.

[**Key words**] Short stature; Aromatase inhibitors; Letrozole; Boys; Puberty; Treatment outcome; Safety

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(3):308-314.]

特发性身材矮小症 (idiopathic short stature, ISS) 是指身高低于同年龄、同性别、同种族正常群体平均值 2 个标准差以下, 且已经排除其他导致

矮小病因的疾病, 是导致成年矮身材的常见原因之一。对于青春期前的 ISS, 目前可采用重组人生长激素改善其身高。但对于已经进入青春期而

身高尚未改善或尚未达到同年龄最低水平者(通常指低于2个标准差以内),则需要延缓其骨龄进展才能达到改善成年身高的效果^[1-2]。目前ISS通常使用促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogue, GnRHa)治疗,在抑制下丘脑-垂体-性腺轴的同时,降低血液性激素水平,从而延缓骨龄进展。但在GnRHa治疗过程中患儿可出现身高增长速度(height velocity, HV)降低而影响效果,还可因性征发育停滞、倒退导致心理不适,再加上GnRHa价格昂贵,需要注射给药,部分患儿或家庭不能或不愿接受此治疗方案^[3]。芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitors, AI)可通过减少体内雌激素的产生从而延缓骨龄进展,可用于ISS男性患儿以改善其成年身高^[4]。1990年后国外陆续有文献报道,患儿在使用AI期间其预测成年身高能够获得改善,但追踪至成年身高或近成年身高的报道不多,因此AI究竟能否使ISS患儿获益,达到改善成年身高的效果目前仍存在争议^[5-11]。此外,因AI可造成患儿体内雄激素水平升高,其近期、远期安全性仍有待进一步证实^[4,10-12]。本研究对已进入青春期的ISS男性患儿采用AI(来曲唑)治疗并追踪至成年身高,探讨来曲唑改善青春期ISS男性患儿成年身高的效果,并与接受单独GnRHa治疗的方案比较,以期与同道探讨。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象为2004—2017年在中山大学附属第一医院儿科内分泌专科门诊就诊,身高低于同年龄、同性别平均水平2个标准差以下并已经进入青春期的男性患儿,按我国现行指南^[2]排除出

生低体质量和(或)低身长,并排除目前已知的可导致矮小的内分泌疾病、骨骼疾病、心因性或慢性疾病等。青春期患儿的诊断标准参照性早熟,当睾丸容积达4 mL以上,且GnRHa(达必佳,德国辉凌制药有限公司)激发试验黄体生成素(luteotropic hormone, LH)峰值为8 U/L以上(免疫化学发光法),同时LH/卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)峰值为0.6以上提示中枢性腺轴已经启动^[13]。根据患儿及家长的意愿自由选择来曲唑、GnRHa或不干预治疗的方案。最终符合条件入选并能够追踪观察至成年身高者共75例,按所选择治疗方案分为三组:来曲唑组(28例)、GnRHa组(30例)、无干预组(17例)。各组间年龄、骨龄、年龄别身高及骨龄别身高、睾丸容积、遗传靶身高、预测成年身高差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会备案审查批准([2019]243号),所有入选者均获得患儿及其父母的知情同意书(治疗方案选择)。

1.2 治疗药物及方案

来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司或浙江海正药业股份有限公司) $1.5 \sim 2.0 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大剂量不超过 2.5 mg/d)1次/d顿服,同时给予螺内酯 $1 \sim 2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,分次口服。GnRHa(法国Beaufour Ipsen公司或德国Ferring公司的曲普瑞林肌肉注射,或日本Takeda公司的醋酸亮丙瑞林皮下注射),首剂 3.75 mg ,以后按 $60 \sim 100 \mu\text{g/kg}$ 每28 d注射1次。

1.3 评价指标

治疗期间每3个月测量身高、体质量并体检性征,每6个月复查骨龄、促性腺激素(FSH/LH)、睾酮、胰岛素样生长因子1、肝功能、血常

表1 来曲唑组、GnRHa组、无干预组基线特征比较

Table 1 Baseline characteristics of the participants

组别	n	年龄(岁)	骨龄(岁)	年龄别身高标准差分值	骨龄别身高标准差分值	睾丸容积(mL)	预测成年身高(cm)	遗传靶身高	
								(cm)	(cm)
来曲唑组	28	13.2 ± 0.7	12.9 ± 0.5	-2.3 ± 0.8	-1.65 ± 0.51	10.5 ± 4.6	160.9 ± 3.3	168.1 ± 2.7	168.5 ± 3.2
GnRHa组	30	12.4 ± 1.1	13.0 ± 0.4	-2.2 ± 0.7	-1.58 ± 0.75	11.1 ± 4.4	160.2 ± 3.0	168.5 ± 3.2	170.0 ± 3.7
无干预组	17	13.7 ± 1.4	12.6 ± 0.9	-2.4 ± 0.9	-1.61 ± 0.85	10.6 ± 5.2	160.3 ± 3.3	168.1 ± 2.7	168.5 ± 3.2
F值	—	1.47	2.35	0.73	2.12	0.13	0.11	1.31	1.31
P值	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

“—”:无相关数据. GnRHa:促性腺激素释放激素类似物。

规、血脂、空腹胰岛素和血糖。治疗结束后每半年至一年复查身高、体质量和性征。

骨龄采用 Greulich-Pyle 标准图谱法评估。预测成年身高采用 Bayley-Pinneau 法(骨龄与年龄相差一年以内表)计算。身高标准差分值(HtSDS)按入选者出生年份参考 2005 年全国九省/市儿童体格调查数据计算获得。骨龄别身高标准差分值表示为 HtSDS_{BA}。当 HV 低于 1 cm/年,或骨龄不小于 17 岁时视为达到成年身高。遗传靶身高 = [父亲身高(cm) + 母亲身高(cm) + 13]/2。按遗传靶身高校正的成年身高标准差分值(FAHSDS_{TH}) = (成年身高 - 遗传靶身高)/6.1。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用单因素方差分析、独立样本 *t* 检验、配对 *t* 检验进行比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗期间三组 HV 及骨龄变化

无干预组第一年 HV 较高,次年 HV 开始减速;GnRHa 组治疗的前半年 HV 稍低于来曲唑组,半年后 HV 回落明显,低于来曲唑组;来曲唑组在治疗过程中 HV 维持在相对较高水平,高于 GnRHa 组;来曲唑组第一年的 HV 与无干预组相近,但次年的 HV 高于无干预组,见表 2。

来曲唑组第一年和次年的骨龄差值/时序年龄差值($\Delta BA/\Delta CA$)逐渐下降,分别为 0.67 ± 0.09 和 0.50 ± 0.15 ,而 GnRHa 组分别为 0.59 ± 0.16 和 0.44 ± 0.13 ,均低于来曲唑组且差异有统计学意义($t = 2.78$ 和 2.20 ,均 $P < 0.05$)。来曲

唑组治疗期间总的 $\Delta BA/\Delta CA$ 高于 GnRHa 组,见表 2。

以上结果提示,来曲唑治疗对患儿 HV 的改善优于 GnRHa,但在骨龄控制方面不如 GnRHa。

2.2 治疗期间三组 HtSDS_{BA} 及成年身高变化

来曲唑与 GnRHa 治疗均能改善患儿 HtSDS_{BA},来曲唑组身高改善程度(总 $\Delta HtSDS_{BA}$)与 GnRHa 组差异无统计学意义($P > 0.05$);来曲唑组和 GnRHa 组的成年身高均高于治疗前的预测成年身高($t = -10.65$ 和 -6.72 ,均 $P < 0.01$),且两组间成年身高及 FHS_{TH} 差异无统计学意义。无干预组的成年身高均低于来曲唑组或 GnRHa 组。结果见表 2。结果提示,来曲唑治疗可改善患儿成年身高,疗效与 GnRHa 相近。

2.3 治疗期间药物不良反应发生情况

28 例患儿接受来曲唑治疗 6 个月后,血睾酮水平从 (7.1 ± 3.7) nmol/L 增高至 (37.2 ± 15.4) nmol/L($t = -11.38$, $P < 0.01$),睾丸容积从 (10.47 ± 4.62) mL 增大至 (18.68 ± 3.15) mL。11 例(39.2%)患儿出现高雄激素表现,包括痤疮、皮脂分泌增多或油性皮肤、阴茎经常勃起状态等,口服螺内酯可以减轻症状,终止来曲唑治疗后高雄激素表现消失,血睾酮恢复正常,成年期睾丸容积正常。23 例(82.1%)患儿出现血高密度脂蛋白(HDL)一过性降低($t = 4.59$, $P < 0.01$),其中有 2 例低于正常值下限(1.04 mmol/L),终止治疗后恢复正常。血三酰甘油、血低密度脂蛋白(LDL)、空腹胰岛素、血糖及胰岛素抵抗指数在治疗过程无显著变化(均 $P > 0.05$)。另外,7 例患儿在来曲唑治疗前、13 例患儿在治疗结束后接受脊柱 X 线检查,其中 2 例在治疗前发现有脊柱轻

表 2 来曲唑组、GnRHa 组、与无干预组治疗过程中 HV、骨龄及成年身高比较

Table 2 The height velocity, bone age and final adult height in three groups

组别	n	疗程(年)	$(\bar{x} \pm s)$						
			第一个半年 HV(cm/年)	第二个半年 HV(cm/年)	次年 HV(cm/年)	$\Delta BA/\Delta CA$	$\Delta HtSDS_{BA}$	成年身高(cm)	FHS _{TH}
来曲唑组	28	2.1 ± 0.7	8.4 ± 1.7	7.4 ± 1.9	6.2 ± 2.1	0.60 ± 0.16	0.96 ± 0.48	170 ± 4	0.3 ± 0.9
GnRHa 组	30	2.3 ± 0.6	$7.2 \pm 1.8^*$	$4.8 \pm 1.4^*$	$4.4 \pm 1.0^*$	$0.53 \pm 0.33^*$	0.87 ± 0.41	170 ± 6	0.2 ± 0.7
无干预组	17	—	8.6 ± 1.3	7.4 ± 1.9	$4.2 \pm 1.7^*$	1.12 ± 0.35	$0.11 \pm 0.26^*$	$162 \pm 4^{**}$	$-1.6 \pm 0.8^*$
F 值	—	—	4.49	11.52	7.08	39.55	20.51	17.60	29.63
P 值	—	—	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

“—”:无相关数据。与来曲唑组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。GnRHa:促性腺激素释放激素类似物;HV:身高增长速度; $\Delta BA/\Delta CA$:骨龄差值/时序年龄差值; $\Delta HtSDS_{BA}$:骨龄别身高标准差分值;FAHSDS_{TH}:按遗传靶身高校正的成年身高标准差分值。

度侧弯,治疗过程中柱侧弯程度未加重,其余未发现异常。11例患儿在达到成年身高后进行抗米勒管激素及抑制素B检测,均在同年龄正常值范围。所有接受来曲唑治疗者均未见肝功能异常、血红蛋白水平或红细胞压积增高,未见关节、肌肉疼痛,也未见认知(包括感觉、记忆及思维)障碍。

3 讨论

青春期的身高获得对于成年身高的贡献约占15%左右。进入青春期后,在性激素及生长素轴等的交互作用下,会呈现出身高增长加速,但同时骨龄成熟也快速进展,骨骺逐渐闭合,因此青春期的生长时间是有限的。ISS患儿如果在青春期始动之前仍未能使身高改善(通常指身高纠正至同年龄、同性别身高平均值2个标准差以内),在青春期有限的时间内,其身高大多不能完成有效的追赶,导致成年身高落后于2个标准差的成年矮身材状况^[1-2]。延缓青春期进展、延缓骨龄成熟速度,延长青春期的生长时间,可使其成年身高改善,而成年身高能否改善及改善程度,则取决于身高增长与骨龄成熟速度之间是否处于正平衡^[1,14]。GnRHa可抑制下丘脑-垂体-性腺轴活性,延缓骨龄的成熟速度,但因GnRHa使性激素水平下降,HV也会回落。如果HV下降过于显著(一般认为HV低于4cm/年为过度下降)或骨龄抑制不理想,则生长/骨龄成熟之间处于负平衡状态,达不到改善成年身高的效果^[3,14]。已有文献提示,ISS患儿单独使用GnRHa对于成年身高的改善有限,可能需要联合重组人生长激素,而后者昂贵、需要注射并存在胰岛素样生长因子1、胰岛素异常增高的风险^[15-16]。

芳香化酶属于细胞色素P450酶超家族成员,是催化雄激素(雄烯二酮及睾酮)向雌激素(雌酮及雌二醇)转化的关键酶和限速酶。研究显示,无论男性或女性,体内雌激素水平均与芳香化酶活性密切相关^[4,17]。20世纪90年代相继报道了芳香化酶缺乏症及雌激素受体抵抗的男性病例,并发现他们因骨骺一直不能闭合而导致高身材,提示雌激素是促进骨龄成熟、触发骨骺闭合的关键激素^[18-19],而采用AI可减少雌激素的产生从而达到延缓骨龄成熟、阻止骨骺闭合的目的^[4]。但因AI阻断了体内大部分雄激素向雌激素转化,可导致垂体促性腺激素水平增高以及雄激素过

高,因此目前仅用于ISS男性患儿。作为第三代AI,来曲唑对芳香化酶的抑制率达99%,强于阿那曲唑,因此也经常用于ISS的治疗^[4,8]。

国外关于AI治疗ISS的研究多为随机-空白对照研究,结果显示,ISS男性患儿在接受AI(来曲唑或阿那曲唑)治疗1~3年后,预测成年身高可增加5.1~6.7cm,高于安慰剂组^[9]。其他多数研究结果也提示AI可以改善ISS男性患儿的预测成年身高或近成年身高水平。但也有文献发现,虽然AI治疗期间预测成年身高改善,但停药4.2年后,两组的预测成年身高差异无统计学意义^[9,20-21]。因此,AI究竟能否使ISS男性患儿的成年身高获益,仍有争议。本研究采用来曲唑治疗已经进入青春期的ISS男孩,同时设立GnRHa治疗及不干预组作为对照,结果显示未干预组呈现自然的青春期身高增长峰速度,但很快出现HV下降,提示与骨龄的快速成熟有关。GnRHa治疗半年后HV回落,但一直维持在4~5cm/年的水平而未达到过度减速的范围,提示与性激素降低相关。而使用来曲唑者HV虽也呈现逐渐降低趋势,但第一年的HV明显高于GnRHa组而与不干预组相似,且次年的HV高于不干预组,提示来曲唑延缓了骨龄,保留了生长潜力。但来曲唑对于骨龄的抑制程度逊于GnRHa,其治疗前半年的 $\Delta BA/\Delta CA$ 大于0.5。最终结果显示,来曲唑与GnRHa治疗对ISS男性患儿成年身高的改善效果差异无统计学意义。

与国外多数研究结果相似,本文资料支持来曲唑能改善ISS男性患儿成年身高的结论,且进一步探讨了治疗过程中各阶段来曲唑及GnRHa对于骨龄的抑制程度及HV的变化状况。本文资料显示,来曲唑对患儿骨龄的抑制作用不如GnRHa,但因来曲唑在治疗过程中HV能维持在较高水平,最终也可实现改善成年身高的效果。GnRHa治疗过程中HV出现减速,但骨龄抑制程度优于来曲唑,最终两者的疗效相似。这也再次印证了我们提出的维持青春期生长/骨骺成熟之间的正平衡是决定成年身高水平能否改善及改善程度的观点。

对于单独使用GnRHa究竟能否改善ISS男性患儿的成年身高,目前也尚有争议。ISS男性患儿进入青春期后才开始治疗的,骨龄一般已经比较大,是影响疗效的一个因素。对于中枢性性

早熟男性患儿,治疗经验显示,如果骨龄超过13岁才开始 GnRHa 治疗者,改善成年身高的获益不明显。本研究中 GnRHa 治疗组患儿骨龄已近13岁,但与一些文献不同,本研究结果显示单独 GnRHa 仍能有效改善 ISS 男性患儿的成年身高,其关键点在于足够疗程(疗程越长骨龄抑制程度越高,获得额外身高增长的时间越多)以及治疗期间的 HV 水平。

需要注意的是,无论采取 GnRHa 还是来曲唑治疗,起始骨龄过大者,治疗期间 HV 可能会出现过度减速(如低于4 cm/年)从而影响疗效,且 ISS 患儿本身身高增长能力可能欠佳。因此,在开始治疗前和治疗过程中,必须充分评估获益程度及影响疗效的可能因素,并随时与患儿家属充分沟通,当治疗期间发现不能达到预期疗效时,需要考虑调整、更改治疗方案或终止治疗。

一直以来,AI 在使用期间及远期的安全性也是备受关注的问题。与国外文献结果相似,本文资料显示来曲唑治疗期间患儿的血睾酮增高,睾丸容积增大,虽部分出现痤疮、皮脂腺分泌过多等表现,但并未出现严重高雄激素的临床症状,停药后高雄激素症状可逆。代谢方面,本文资料显示来曲唑治疗期间患儿可出现一过性 HDL 降低,但成年血脂水平并未发现异常,也并未发现肝功能异常、关节肌肉疼痛等其他不良反应。国外研究提示,短期 AI 治疗不会导致 ISS 患儿发生脊柱侧弯等病变,也不会导致骨质疏松^[4,10-11,20]。本文结果与之相似,但本研究未检测骨密度,是为不足之处。本研究组另一项研究结果显示,患儿在来曲唑治疗期间出现抗米勒管激素和抑制素 B 水平异常,提示来曲唑可能造成睾丸功能受损^[22],但本文资料显示患儿抗米勒管激素和抑制素 B 水平均在正常值范围,可能因为检测例数有限,也并未监测精子活力等,是否增加样本和观察指标能够证实需要进一步探讨。

综上所述,对于已经进入青春期而身高仍低于负2个标准差水平的 ISS 男性患儿,来曲唑可有效抑制骨龄进展,同时患儿 HV 不会明显减速,从而实现有效改善其成年身高的效果,且未见明显的近期和远期不良反应。

参考文献

[1] 杜敏联. 青春期内分泌学[M]. 北京:人民卫生出版

社,2006:320-323.

DU Minlian. *Adolescent endocrinology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 320-323. (in Chinese)

- [2] 罗小平. 身材矮小症儿童诊疗规范[M]. 北京:人民卫生出版社,2019:24-29.
- LUO Xiaoping. *Diagnosis and management of short stature in children* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019: 24-29. (in Chinese)
- [3] 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. DOI:10.1210/jc.2009-0793.
- [4] HERO M. Aromatase inhibitors in the treatment of short stature[J]. *Endocr Dev*, 2016, 30: 130-140. DOI:10.1159/000439338.
- [5] 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.
- [6] 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. DOI:10.1016/S0140-6736(00)04895-9.
- [7] 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.
- [8] NEELY E K, KUMAR R B, PAYNE S L, et al. Letrozole vs anastrozole for height augmentation in short pubertal males: first year data [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(11): 4086-4093. DOI: 10.1210/jc.2014-2432.
- [9] 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.
- [10] MAURAS N, GONZALEZ DE PIJEM L, HSIANG H Y, et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescentmales 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.
- [11] 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.
- [12] GEFFNER M E. Aromatase inhibitors to augment height: continued caution and study required [J]. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, 2009, 1 (6): 256-261. DOI: 10. 4274/jcrpe. v1i6. 256.
- [13] CAREL J C, LÉGER J. Clinical practice. Precocious puberty [J]. **N Engl J Med**, 2008, 358 (22): 2366-2377. DOI: 10. 1056/NEJMc0800459.
- [14] 李燕虹, 朱顺叶, 马华梅, 等. 促性腺激素释放激素类似物联合司坦唑醇治疗改善大骨龄特发性中枢性早熟女孩成年身高的疗效评价 [J]. **中华儿科杂志**, 2013, 51 (11): 807-812. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 11. 002.
- LI Yanhong, ZHU Shunye, MA Huamei, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone analog combined with stanozolol on final height in girls with idiopathic central precocious puberty and apparent decrease of linear growth [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2013, 51 (11): 807-812. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2013. 11. 002. (in Chinese)
- [15] LAZAR L, LEVY S, ORON T, et al. The beneficial effect of combined gh/gnrha therapy in increasing adult height outcome in children with ISS [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2019, 104 (8): 3287-3295. DOI: 10. 1210/jc. 2019-00233.
- [16] 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. DOI: 10. 1159/000499929.
- [17] BULUN S E, TAKAYAMA K, SUZUKI T, et al. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene [J]. **Semin Reprod Med**, 2004, 22 (1): 5-9. DOI: 10. 1055/s-2004-823022.
- [18] CARANI C, QIN K, SIMONI M, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency [J]. **N Engl J Med**, 1997, 337 (2): 91-95. DOI: 10. 1056/NEJM199707103370204.
- [19] SMITH E P, BOYD J, FRANK G R, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man [J]. **N Engl J Med**, 1994, 331 (16): 1056-1061. DOI: 10. 1056/NEJM199410203311604.
- [20] VARIMO T, TOIVIAINEN-SALO S, RAIVIO T, et al. Letrozole monotherapy in pre- and early-pubertal boys does not increase adult height [J]. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2019, 10: 201. DOI: 10. 3389/fendo. 2019. 00201.
- [21] HERO M, WICKMAN S, DUNKEL L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty [J]. **Clin Endocrinol (Oxf)**, 2006, 64 (5): 510-513. DOI: 10. 1111/j. 1365-2265. 2006. 02499. x.
- [22] 林娟, 马华梅, 李燕虹, 等. 来曲唑对青春早中期男童生殖功能与线性生长的近期影响 [J]. **中山大学学报(医学版)**, 2018, 39 (3): 386-392. DOI: 10. 13471/j. cnki. j. sun. yat-sen. univ (med. sci). 2018. 0059.
- LIN Juan, MA Huamei, LI Yanhong, et al. Effect of letrozole on the reproductive function and linear growth in the early and mid puberty boys [J]. **Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)**, 2018, 39 (3): 386-392. DOI: 10. 13471/j. cnki. j. sun. yat-sen. univ (med. sci). 2018. 0059. (in Chinese)

[本文编辑 余方沈敏]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者投稿时请提供 ORCID

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier, ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似;DOI为科技文献的身份证,一文一证;ORCID为科研人员的学术身份证,一人一证。若尚未获取ORCID的作者请先登录<https://orcid.org/>,注册后免费获取ORCID。本刊从2015年第3期起在作者信息栏添加ORCID,即<https://orcid.org/>后16位数字。如贺晶ORCID为0000-0002-9579-9593,作者信息最后加上<https://orcid.org/0000-0002-9579-9593>。