

来曲唑治疗纤维性骨营养不良综合征女性患儿外周性性早熟疗效观察

徐 德, 陆文丽, 王雪晴, 王俊祺, 谢轶雯, 董治亚, 王 伟
上海交通大学医学院附属瑞金医院儿内科, 上海 200025

[摘要] **目的:**探讨应用第三代芳香化酶抑制剂来曲唑治疗纤维性骨营养不良综合征(MAS)女性患儿外周性性早熟的疗效及安全性。**方法:**选取2012年3月至2017年6月在上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科就诊的MAS女性患儿21例。患儿反复阴道出血、乳房增大同时伴或不伴咖啡牛奶色斑或骨纤维发育不良,黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)水平低下,排除先天性肾上腺皮质增生症、分泌雌激素的肿瘤及外源性雌激素摄入所致等情况。给予来曲唑 $0.5\sim 2\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗,疗程6~12个月,观察患儿乳房分期变化、阴道出血次数、性激素水平、肝功能、骨龄变化、子宫卵巢容积变化及有无不良事件发生。**结果:**经过来曲唑治疗后,患儿骨龄与时序年龄比值减小(1.23 ± 0.30 降至 1.11 ± 0.18 , $P<0.01$);预测成年身高从(156.2 ± 5.9)cm增加至(158.4 ± 2.1)cm($P<0.05$);阴道出血次数减少,雌二醇水平下降,睾酮未见明显升高;子宫未见明显增大,也未发生卵巢扭转及肝酶升高等不良反应。**结论:**来曲唑治疗MAS相关的外周性性早熟可延缓骨龄进展,减少阴道出血的频率,未观察到肝功能受损等不良反应。



[关键词] 青春期,早熟;纤维性骨营养不良综合征;芳香酶抑制剂/治疗应用;来曲唑;女童;治疗结果;安全性
[中图分类号] R588; R725.8 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of letrozole in treatment of McCune-Albright syndrome girls with peripheral precocious puberty
XU De, LU Wenli, WANG Xueqing, WANG Junqi, XIE Yiwen, DONG Zhiya, WANG Wei (Department of Pediatrics, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)
Corresponding author: LU Wenli, E-mail: lwl11146@rjh.com.cn, <https://orcid.org/0000-0002-5027-8372>

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the third-generation

收稿日期:2019-12-05 接受日期:2020-02-24 在线优先出版日期:2020-05-22
基金项目:上海市科委医学引导项目(14411958600)
第一作者:徐 德(1993—),男,硕士研究生,住院医师,主要从事儿童外周性性早熟的临床研究;E-mail: xd01975@rjh.com.cn; <https://orcid.org/0000-0003-2560-2588>
通信作者:陆文丽(1978—),女,硕士,副主任医师,硕士生导师,主要从事儿童性早熟研究;E-mail: lwl11146@rjh.com.cn; <https://orcid.org/0000-0002-5027-8372>

aromatase inhibitor letrozole in the treatment of McCune-Albright syndrome (MAS) girls with peripheral precocious puberty. **Methods:** Twenty-one MAS girls with peripheral precocious puberty treated in Pediatrics Department of Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from March 2012 to June 2017 were enrolled in the study. Patients presented with repeated vaginal bleeding, premature breast enlargement, café-au-lait spots or dysplasia of bone fibers, and low levels of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH); and the congenital adrenal hyperplasia, estrogen-producing tumors, and exogenous estrogen intake were excluded. Letrozole were administrated at a dose of $0.5 - 2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ for 6 to 12 months. The patients were observed for changes in breast staging, vaginal bleeding, sex hormone levels, liver function and bone age changes, and changes in uterine and ovarian volume. **Results:** After treatment, bone age/chronological age (BA/CA) was decreased from 1.23 ± 0.30 to 1.11 ± 0.18 ($P < 0.01$); the predicted adult height (PAH) increased from $(156.2 \pm 5.9) \text{ cm}$ to $(158.4 \pm 2.1) \text{ cm}$ after treatment ($P < 0.05$); the vaginal bleeding was reduced and the estradiol level decreased, while the testosterone level and the uterus showed no significant increase, and no adverse reactions such as ovarian torsion and abnormal liver function were observed. **Conclusion:** Precocious puberty is one of the most common endocrine manifestations in MAS. Our findings suggest that letrozole may be an effective and safe therapy to precocious puberty in girls with McCune-Albright Syndrome.

[**Key words**] Puberty, precocious; McCune-Albright syndrome; Aromatase inhibitors/therapeutic use; Letrozole; Girls; Treatment outcome; Safety

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(3):291-296.]

纤维性骨营养不良综合征(McCune-Albright syndrome, MAS)是一种罕见的散发性疾病,人群中发病率为 $1/1\,000\,000 \sim 1/100\,000$ ^[1],临床上以外周性性早熟、纤维性骨结构不良、皮肤咖啡牛奶色斑(café-au-lait spot)及多种内分泌功能紊乱为典型表现^[2]。MAS缘于GNAS基因突变造成G蛋白 α 亚基自发性激活,持续刺激腺苷酸环化酶,生成过多环磷酸腺苷,导致性腺合成雌激素增加,第二性征发育提前,生长加速及骨龄超前^[3]。故临床MAS患儿内分泌表现中最常见的是外周性性早熟,尤其多发于女性。目前治疗外周性性早熟的药物以雌激素受体拮抗剂及芳香化酶抑制剂为主,临床MAS女性患儿多选择两种药物交替使用^[4-5]。第三代芳香化酶抑制剂来曲唑可通过抑制雄激素向雌激素转化,降低雌激素水平,防止骨骺提早闭合,其主要不良反应是肝损害及高雄激素血症^[6-8]。目前,来曲唑在儿童中应用的有效性及安全性存在较大争议。本研究通过定期随访21例因阴道出血、乳房增大同时伴或不伴咖啡牛

奶色斑及纤维性骨结构不良就诊于上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科的MAS女性患儿,观察来曲唑治疗6~12个月后的阴道出血情况、Tanner分期、性激素水平、肝功能、骨龄变化及子宫卵巢超声检查结果,评价来曲唑治疗的有效性 & 安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

2012年3月至2017年6月就诊于上海交通大学医学院附属瑞金医院儿科临床确诊MAS并应用来曲唑治疗半年以上女性患儿共计21例。纳入标准:①外周性性早熟,即8岁前出现第二性征发育或阴道出血,下丘脑-垂体-性腺轴活性明显受到抑制,即黄体生成素(luteinizing hormone, LH)峰值低于 0.5 U/L ,卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)低于 0.8 U/L ;②存在骨痛、病理性骨折、畸形及影像学表现提示存在纤维性骨结构不良;③皮肤可见咖啡牛奶色斑。排

除先天性肾上腺皮质增生症、分泌雌激素的肿瘤及外源性雌激素摄入导致的外周性性早熟。以上三种表现均存在者即诊断为 MAS;存在一种或两种诊断为疑似 MAS,依据临床表现进一步行数字化 PCR(ddPCR)及二代测序基因检测,结果呈阳性者纳入本研究^[9-11]。本研究经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会批准(2013 临伦理第 21 号),所有检查均获得患儿家长及监护人知情同意。

21 例 MAS 女性患儿出现乳房增大或阴道出血的初始年龄为 1.6~6.8 岁,平均年龄为(4.9±1.6)岁,乳房分期为 Tanner B2~B4 期,促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)激发试验均为非 GnRH 依赖性性早熟^[12],一旦出现阴道出血即给予药物治疗。19 例服用他莫昔芬后仍有反复阴道出血给予来曲唑治疗,2 例直接给予来曲唑治疗;3 例因严重的骨痛或骨折同时给予帕米膦酸二钠治疗。21 例 MAS 女性患儿给予来曲唑治疗的起始年龄为 3.7~8.5 岁,起始治疗前骨龄较初诊时骨龄进展($P<0.01$),雌二醇水平较初诊时增高($P<0.01$),见表 1。21 例 MAS 女性患儿临床表现及基因型分布见表 2。

1.2 治疗方案

口服来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 H32030077)治疗,初始剂量为 $1\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,1 次/d,治疗过程中如出现性激素水平上升、阴道出血,增加来曲唑剂量,最大剂量为 $2\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,疗程 6 个月及以上。

1.3 观察指标

治疗过程中每 3 个月监测身高、体质量、性征发育、阴道出血情况及药物不良反应,并行血常规、肝肾功能、电解质、血脂、性激素 6 项(LH、FSH、催乳素、雌二醇、睾酮、孕酮)及子宫卵巢超声等检查;每 6 个月行左手正位 X 线骨龄测评;

12 个月行头颅、骨盆及四肢长骨 X 线扫描。身高标准差参照中国 0~18 岁儿童青少年生长图^[13];身高及体质量每 3 个月固定由同一人同一工具测量,连续测量 3 次,取平均值;由 2 名内分泌专科医师进行第二性征发育(乳房、阴毛、外生殖器)评估,由专人采用 TW2 方法评定骨龄和预测身高。通过首都儿科研究所生长发育研究所制作的身高、体质量标准差单位数值表得预测成年身高(predicted adult height, PAH)。

1.4 基因诊断

采用德国 QIAGEN 试剂盒抽提外周血基因组 DNA。采用数字化 PCR 技术(ddPCR 引物及探针订购于美国 Bio-Rad 公司,ddPCR 检测 R201C 及 R201H 位点)及第二代测序技术(由广州嘉检医学检测有限公司检测 GNAS 位点,检测深度达 3000X 以上)筛查 GNAS 基因热点突变。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。计数资料若为正态分布,结果以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述,采用 t 检验和方差分析;若为非正态分布,结果以中位数(四分位数)[$M(Q_1, Q_3)$]描述,组间比较采用 Mann-Whitney 检验,三组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 来曲唑治疗后患儿骨龄和 PAH 的变化

21 例患儿治疗前骨龄偏高,骨龄与时序年龄比值(BA/CA)为 1.23 ± 0.30 ,口服来曲唑治疗 6 个月时,BA/CA 较治疗前下降,治疗 12 个月时 BA/CA 降至 1.14 ± 0.25 ,与治疗前差异有统计学意义($P<0.01$)。治疗前患儿 PAH 为(156.2 ± 5.9)cm,来曲唑治疗 6 个月时患儿 PAH 增加($P<0.05$),治疗 12 个月时 PAH 继续增加,但增

表 1 21 例纤维性骨营养不良综合征女性患儿初诊及来曲唑治疗前各参数一览

Table 1 Baseline characteristics of 21 girls with McCune-Albright syndrome

[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$, $n=21$]										
时间点	年龄 (岁)	骨龄(岁)	BA/CA	HtSDS _{CA}	PAHSDS	子宫容积 (mL)	卵巢容积 (mL)	雌二醇 (pmol/L)	睾酮 (nmol/L)	
初诊时	4.9±1.6	5.8±2.8	1.14±0.28	0.86(−0.33,1.64)	−0.54(−1.01,0.13)	4.0±2.7	1.5±1.0	114±95	1.15±0.87	
治疗前	6.8±2.0	8.2±2.0**	1.23±0.30	0.83(−0.41,1.52)	−1.04(−1.27,0.07)	4.5±3.9	1.0±0.8	268±250**	0.35±0.31	

** 与初诊时比较, $P<0.01$ 。BA/CA:骨龄与时序年龄比值;HtSDS_{CA}:时序年龄别身高标准差分值;PAHSDS:预测成年身高标准差分值。

表2 21例纤维性骨营养不良综合征女性患儿临床表现及基因型分布

Table 2 Clinical characteristics and genotype of 21 McCune-Albright syndrome girls		(n)					
诊 断	n	外周性	纤维性骨	咖啡牛	基因型		
		性早熟	结构不良	奶色斑	R201H	R201C	R201S
确诊	6	6	6	6	3	3	0
疑似	15	15	3	4	3	10	2

速变缓。见表3。结果提示,来曲唑治疗可以延缓MAS相关外周性性早熟引起的骨龄进展,并增加PAH。

2.2 来曲唑治疗后患儿乳房分期及阴道出血次数的变化

来曲唑治疗后,患儿乳房分期由治疗前B2~B3期降至B1~B2期,见表4。所有患儿来曲唑治疗6个月内阴道出血次数或分泌物较治疗前减少或停止,但治疗6个月后11例患儿再次出现阴道出血,增加来曲唑剂量至 $2\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 仍无法控制,故改用他莫昔芬;另10例患儿来曲唑治疗12个月未出现阴道出血。结果提示,来曲唑治疗可以改善MAS女性患儿乳房分期及减少阴道

出血次数。

2.3 来曲唑治疗后患子宫及卵巢容积的变化

21例MAS女性患儿治疗前子宫体积为 $(4.5\pm3.9)\text{ cm}^3$,来曲唑治疗3、6、9及12个月子宫体积未见明显变化(均 $P>0.05$);来曲唑治疗3个月时患儿卵巢容积较治疗前缩小,但继续治疗时卵巢容积增大,见表4。结果提示,来曲唑治疗后患子宫未明显增大,卵巢容积缩小再增大。

2.4 来曲唑治疗后患儿性激素水平的变化

来曲唑治疗6个月时患儿雌二醇水平迅速下降,但6个月后11例患儿出现阴道出血伴雌激素水平增高,改用他莫昔芬治疗,未出现阴道出血的10例患儿雌激素水平仍持续下降,且治疗12个月时低于 10 pg/mL 。治疗中睾酮水平未见明显升高。见表4。结果提示,来曲唑治疗可迅速降低MAS患儿雌激素水平,但部分患儿雌激素水平再次升高。

2.5 来曲唑治疗后不良反应情况

所有患儿在口服来曲唑过程中均未出现多毛、严重痤疮、恶心、头痛、骨痛、潮热、高血压及皮疹等明显不良反应,血常规、肝肾功能、电解质及血脂等监测结果未见明显异常。结果提示,来曲

表3 21例纤维性骨营养不良综合征女性患儿来曲唑治疗前后骨龄和预测成年身高变化

Table 3 Changes in bone age and predicted adult height in 21 McCune-Albright syndrome girls before and after letrozole treatment

$[\bar{x}\pm s\text{ 或 }M(Q_1,Q_3),n=21]$						
时 间	BA/CA	PAH	HtSDS _{CA}	HtSDS _{BA}	HtSDS _{BA} -HtSDS _{CA}	PAHSDS
治疗前	1.23 ± 0.30	156.2 ± 5.9	$0.830(-0.41\sim1.52)$	$-0.91(-1.33\sim0.31)$	$-1.29(-2.80\sim0.25)$	$-1.04(-1.27\sim0.07)$
治疗6个月	$1.14\pm0.25^*$	$158.0\pm6.7^*0.710$	$(-0.57\sim1.62)$	$-0.48(-0.97\sim0.82)$	$-0.84(-2.18\sim0.23)$	$-0.67(-0.85\sim0.44)$
治疗12个月	$1.11\pm0.18^{**}$	$158.4\pm2.1^*0.785$	$(-0.67\sim1.48)$	$-0.51(-1.18\sim0.01)$	$-0.34(-2.22\sim0.20)$	$-0.58(-0.85\sim0.20)$

与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。BA/CA:骨龄与时序年龄比值;PAH:预测成年身高;HtSDS_{BA}:骨龄别身高标准差分值;HtSDS_{CA}:时序年龄别身高标准差分值;PAHSDS:预测成年身高标准差分值。

表4 21例纤维性骨营养不良综合征患儿来曲唑治疗前后激素水平、子宫附件容积及乳房分期变化比较

Table 4 Hormone levels, uterine accessory volume and breast staging before and after letrozole treatment in girls with McCune-Albright syndrome

$(\bar{x}\pm s,n=21)$					
时 间	乳房 Tanner 分期	子宫容积(mL)	卵巢容积(mL)	雌二醇(pmol/L)	睾酮(nmol/L)
治疗前	B2~B3	4.5 ± 3.9	1.02 ± 0.83	268 ± 250	0.35 ± 0.31
治疗3个月	B1~B3	4.0 ± 3.2	0.99 ± 0.76	$59\pm11^{**}$	0.56 ± 0.38
治疗6个月	B1~B2	4.1 ± 3.6	1.88 ± 0.98	$37\pm7^{**}$	0.59 ± 0.31
治疗9个月	B1~B2	4.8 ± 3.1	1.79 ± 0.86	$62\pm11^{**}$	低于最低检测浓度
治疗12个月	B1~B2	4.7 ± 3.2	1.76 ± 0.89	低于最低检测浓度	低于最低检测浓度

与治疗前比较,** $P<0.01$ 。

唑治疗 MAS 患儿未见明显高雄激素表现,也未发生卵巢扭转及肝功能异常等不良反应。

3 讨 论

MAS 的典型症状为纤维性骨结构不良、皮肤咖啡牛奶色斑及内分泌功能亢进等。内分泌功能异常主要是由于内分泌腺体出现自律性激素分泌过多或激素抵抗造成,可有性早熟、甲亢、库欣综合征、生长激素分泌过多、甲状旁腺功能亢进、高催乳素血症、低磷酸血症佝偻病及下丘脑低促性腺激素性性发育不全等。外周性性早熟是 MAS 患儿最常见的内分泌表现,尤其是女性患儿。本文所述病例均以提前出现第二性征为第一主诉就诊,且初诊时即存在阴道出血。MAS 是由于 *GNAS* 基因突变造成 G 蛋白 α 亚基自发性激活,持续刺激腺苷酸环化酶,生成过多环磷酸腺苷,导致性腺合成雌激素增加。在外周高雄激素的环境中,第二性征发育提前,同时也抑制了下丘脑-垂体-性腺轴的活性,引起垂体分泌 LH、FSH 降低。本文病例高雄激素、GnRH 激发试验均提示低 LH、FSH,与文献报道一致^[1-4]。

目前,MAS 女性患儿的外周性性早熟治疗主要为雌激素受体拮抗剂及芳香化酶抑制剂,临床多选择两种药物交替使用。芳香化酶是雌激素生物合成的限速酶,主要通过催化睾酮转化为雌二醇、雄烯二酮转化为雌酮发挥其生物学作用。芳香化酶抑制剂通过与芳香化酶结合阻断其作用,从而使雄激素不能转化为雌激素,使雌激素在骨组织周围浓度下降,延缓骨骺闭合,改善终身高。第一代芳香化酶抑制剂对骨骼生长或成熟无持续的益处,第二代芳香化酶抑制剂不能充分阻断雌激素的合成,并可能对肾上腺皮质激素应激反应有一定影响^[14-15],而第三代芳香化酶抑制剂来曲唑具有高效、可逆及安全的特点。本文资料显示,MAS 外周性性早熟女性患儿经过来曲唑治疗6个月 after 骨龄进展可明显延缓,同时身高标准差积分无明显下降,从而明显改善 PAH,与大部分研究结果一致。同时女性患儿阴道出血次数较前减少,乳房逐渐消退,临床表现得以改善;雌二醇水平有所下降,睾酮未见明显上升,子宫卵巢容积与治疗前无差异;但治疗6至12个月过程中11例患儿因再次阴道出血或卵巢囊肿而停用来曲唑。故本文资料中来曲唑治疗与 MAS 相关外周性性

早熟引起的骨龄进展加速及成年终身高受累均有效。Feuillan 等^[7]应用来曲唑治疗 MAS 性早熟患儿,经1~3年治疗后患儿骨龄增加减缓,阴道出血减少或停止;Estrada 等^[8]应用来曲唑治疗28例 MAS 女性患儿(4.1 ± 2.6)年,最长疗程为10.9年,治疗后骨龄、PAH 改善,4例终身高改善;Wang 等^[16]应用来曲唑治疗10例 MAS 女性患儿,也获得同样的结果。因此,第三代芳香化酶抑制剂来曲唑是与 MAS 相关外周性性早熟的有效治疗方法。

本文资料显示,所有 MAS 患儿在来曲唑治疗过程中耐受性较好,未见子宫卵巢容积改变、卵巢扭转,未见血常规、肝肾功能明显异常,未见其他明显的不良反应,故来曲唑治疗可能是安全的。

关于 MAS 女性患儿外周性性早熟选择来曲唑治疗的时机,之前的研究中并未明确指出。本文资料中,21例 MAS 女性患儿均在出现阴道出血时开始药物治疗,19例阴道出血患儿首先给予他莫昔芬治疗,治疗过程中再次阴道出血或出现骨龄加速进展时改用来曲唑;2例因就诊时骨龄超前明显而首先给予来曲唑治疗。考虑到他莫昔芬治疗可引起子宫增大,可能使子宫内膜癌变风险性增加,故也有学者提出对 MAS 女性患儿采用他莫昔芬治疗须谨慎;一旦再次出现阴道出血,建议与来曲唑交替使用。故临床大多在骨龄进展明显时或他莫昔芬治疗无效时选择来曲唑治疗。

综上所述,对于 MAS 女性患儿外周性性早熟,来曲唑的治疗是有效的,可为雌激素受体拮抗剂如他莫昔芬治疗失败的患儿提供一个新的选择。在治疗过程中,需定期复查,监测卵巢囊肿变化,提防囊肿复发甚至破裂,并定期检查促性腺激素水平及 GnRH 激发试验以预防发生中枢性性早熟。

参考文献

- [1] DUMITRESCU C E, COLLINS M T. McCune-Albright syndrome[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2008, 3(1). DOI:10.1186/1750-1172-3-12.
- [2] HOLBROOK L, BRADY R. McCune-Albright syndrome[M]//*StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [3] LIETMAN S A, SCHWINDINGER W F, LEVINE M A. Genetic and molecular aspects of McCune-Albright syndrome[J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2007, 4

- Suppl 4:380-385.
- [4] DE G BUFF PASSONE C, KUPERMAN H, CABRAL DE MENEZES-FILHO H, et al. Tamoxifen improves final height prediction in girls with muncune-albright syndrome: a long follow-up[J]. **Horm Res Paediatr**, 2015,84(3):184-189. DOI:10.1159/000435881.
 - [5] EUGSTER E A, RUBIN S D, REITER E O, et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: a multicenter trial[J]. **J Pediatr**, 2003, 143 (1): 60-66. DOI: 10.1016/S0022-3476(03)00128-8.
 - [6] CHEN M, EUGSTER E A. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment [J]. **Paediatr Drugs**, 2015, 17 (4): 273-281. DOI: 10.1007/s40272-015-0130-8.
 - [7] FEUILLAN P, CALIS K, HILL S, et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2007, 92 (6): 2100-2106. DOI: 10.1210/jc.2006-2350.
 - [8] ESTRADA A, BOYCE A M, BRILLANTE B A, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome[J]. **Eur J Endocrinol**, 2016, 175 (5): 477-483. DOI:10.1530/EJE-16-0526.
 - [9] ZHU G, YE X, DONG Z, et al. Highly sensitive droplet digital PCR method for detection of EGFR-activating mutations in plasma cell-free DNA from patients with advanced non-small cell lung cancer[J]. **J Mol Diagn**, 2015, 17 (3): 265-272. DOI:10.1016/j.jmoldx.2015.01.004.
 - [10] NARUMI S, MATSUO K, ISHII T, et al. Quantitative and sensitive detection of GNAS mutations causing muncune-albright syndrome with next generation sequencing [J/OL]. **PLoS One**, 2013, 8 (3): e60525. DOI:10.1371/journal.pone.0060525.
 - [11] 秦雪艳,陆文丽,王俊祺,等. 41 例 McCune-Albright 综合征女童临床及基因分析[J]. **中华内分泌代谢杂志**, 2016, 32 (12): 995-998. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.004.
 - QIN Xueyan, LU Wenli, WANG Junqi, et al. Analysis of clinical features and related genes variation in 41 girls with McCune-Albright syndrome [J]. **Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2016, 32 (12): 995-998. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.12.004. (in Chinese)
 - [12] 梁雁,罗小平. 进一步规范中枢性性早熟的诊疗 [J]. **中华儿科杂志**, 2015, 53 (6): 405-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.002.
 - LIANG Yan, LUO Xiaoping. Further standardize the diagnosis and treatment of central precocious puberty [J]. **Chinese Journal of Pediatrics**, 2015, 53 (6): 405-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.002. (in Chinese)
 - [13] 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)
 - [14] FEUILLAN P P, JONES J, CUTLER G B JR. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome[J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 1993, 77 (3): 647-651. DOI: 10.1210/jcem.77.3.8370686.
 - [15] FEUILLAN P P, FOSTER C M, PESCOVITZ O H, et al. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone[J]. **N Engl J Med**, 1986, 315 (18): 1115-1119. DOI:10.1056/NEJM198610303151802.
 - [16] WANG X, YU Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole[J]. **Endocr Connect**, 2018, 7 (12): 1424-1431. DOI:10.1530/EC-18-0344.

[本文编辑 余方沈敏]