

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.04.018

论著·临床研究

来曲唑治疗特发性中枢性性早熟男童的临床观察

赵岫 张琴

(深圳市儿童医院内分泌科, 广东 深圳 518026)

[摘要] **目的** 对骨龄大于13岁、身高偏矮小的中枢性性早熟(ICCP)男童应用来曲唑(letrozole)治疗,观察该治疗方案对延缓骨龄老化和改善成年预测身高的效果和不良反应。**方法** 将骨龄大于13岁的ICCP男童20例随机分为2组,每组10例,一组予来曲唑口服治疗6个月[2.5 mg/(m²·d), Qd];另一组为对照组,定期观察,不予特殊治疗。观察两组男童骨龄、生长速度、身高标准差积分、预测成年身高标准差积分、性征发育情况及性激素水平的变化。并观察来曲唑治疗相关不良反应。**结果** 试验开始6个月后,来曲唑组和对照组男童骨龄均显著增加,但来曲唑组男童骨龄增长(13.82±0.23岁)较对照组男童(14.47±0.30岁)明显缓慢($P<0.05$);来曲唑组男童预测成年身高标准差积分(-1.69±0.26)较对照组(-1.91±0.35)显著升高($P<0.05$);来曲唑组男童睾酮水平(4.9±0.9 nmol/L)较对照组男童(4.4±0.8 nmol/L)显著升高($P<0.05$);睾丸容积在两组间差异无统计学意义;生长速度、阴毛分期、促卵泡刺激素、促黄体生成素、孕酮、雌二醇、雄烯二酮在两组间及治疗前后差异均无统计学意义。治疗过程中未见来曲唑治疗相关不良反应。**结论** 对骨龄超过13岁、身高受损显著的ICCP男童应用来曲唑能够有效减缓骨龄老化,改善预测成年身高,且未见明显不良反应。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(4): 397-400]

[关键词] 来曲唑; 中枢性性早熟; 骨龄; 身高; 男童

Clinical efficacy of letrozole in boys with idiopathic central precocious puberty

ZHAO Xiu, ZHANG Qin. Department of Endocrinology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518026, China (Email: zoeman221@163.com)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of letrozole for delaying bone maturation and increasing predicted adult height in boys with idiopathic central precocious puberty (ICPP) who have a bone age above 13 years and a short stature, and its adverse effects. **Methods** Twenty ICPP boys with a bone age above 13 years and a short stature were randomly divided into letrozole treatment ($n=10$) and control groups ($n=10$). The letrozole treatment group received oral letrozole [2.5 mg/(m²·d), Qd] for 6 months, while the control group received no treatment and was observed periodically. Bone age, growth rate, height standard deviation (SD) score, predicted adult height SD score, sexual maturity, and levels of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), dehydroepiandrosterone, testosterone (T), estradiol (E2), progesterone (P), and androstenedione (ASD) were measured. The letrozole-related adverse reactions were evaluated. **Results** After 6 months of treatment, both groups had a significantly increased bone age, but the letrozole group had a significantly slowed increase in bone age compared with the control group (13.82±0.23 years vs 14.47±0.30 years; $P<0.05$); compared with the control group, the letrozole group had a significantly increased predicted adult height SD score (-1.69±0.26 vs -1.91±0.35; $P<0.05$) and a significantly increased T level (4.9±0.9 nmol/L vs 4.4±0.8 nmol/L; $P<0.05$). There was no significant difference in testicular volume between the two groups. The treatment led to no significant changes in growth rate, Tanner stage, and levels of FSH, LH, P, E2 and ASD in the two groups, and there was no significant difference in these indices between the two groups. No adverse reactions were observed during letrozole treatment. **Conclusions** Letrozole delays bone maturation and increases predicted adult height in ICPP boys with a bone age above 13 years and a short stature, and it causes no obvious adverse reactions.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(4): 397-400]

Key words: Letrozole; Central precocious puberty; Bone age; Height; Boy

[收稿日期] 2013-08-12; [接受日期] 2014-02-17

[作者简介] 赵岫, 女, 硕士, 副主任医师。

特发性中枢性性早熟 (ICCP) 男孩青春发育性征较隐蔽, 往往都在变声或者出现胡须时才被发现, 而这时患儿骨龄往往超前明显, 失去单独应用促性腺激素释放激素类似物 (GnRHa) 治疗的时机, 同时其中一部分患儿本身身材偏矮小, 从而最终成年身高受损明显。针对这部分患儿多采用重组人生长激素 (rhGH) 治疗或者 GnRHa 联合 rhGH 治疗, 但这两种治疗方案费用昂贵, 治疗操作不便, 治疗痛苦较大, 临床应用明显受限。陈少科等^[1]研究发现, 采用 GnRHa 治疗的 ICCP 女孩终身高与初始身高、预测身高、骨龄等有关。故此, 如何在身高增长的情况下延缓骨的老化, 对改善骨龄大于 13 岁且身材偏矮小的 ICCP 男童的成年身高至关重要。随着芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs) 的问世, 发现 AIs 可通过与芳香化酶结合使其失去活性, 从而阻断雄激素向雌激素的转化, 使得雌激素在骨组织中的浓度降低, 延缓骨骺闭合, 减缓骨的老化。已有研究应用第三代 AIs 来曲唑治疗 McCune-Albright 综合征 (MAS) 所致的性早熟, 取得满意的效果^[2]。而来曲唑治疗 ICCP 相关研究极少。故此本研究采用来曲唑口服 6 个月治疗骨龄超过 13 岁且身材偏矮小的 ICCP 男童, 观察该治疗方案对骨龄、预测成年身高等的影响及其不良反应发生的情况, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2010 年 6 月至 2013 年 3 月间在我院就诊的诊断为 ICCP 男童 81 例, 首先采用完全随机的方法随机产生 20 名入选者, 再采用区组随机方法将 20 名患者随机分为 2 组, 即来曲唑治疗组和对照组, 每组 10 名。对照组定期观察, 不予任何药物治疗。入选条件: 诊断符合现行 ICCP 标准^[3]; 男性;

年龄 9.0~10.5 岁之间; 骨龄 13~14 岁; 身高在同龄男童身高的 -1.5~-1.8 SD 之间; 预测成年身高不足 160 cm; 垂体 MRI 扫描未见异常; 排除合并生长激素缺乏症、甲状腺疾病、严重营养不良和严重肝肾、心脏疾病者。两组男童入组时基础促黄体生成素峰值均超过 5 mIU/mL, 基础促黄体生成素/卵泡刺激素比值均大于 0.6, 因此, 均未予行促性腺激素释放激素 (GnRH) 激发试验。两组儿童在年龄、骨龄、生长速率、身高标准差积分 (HtSDS)、睾丸容积阴毛分期、遗传身高等方面差异无统计学意义 (表 1)。

1.2 治疗方案

在确定治疗方案前均充分告知患儿家长患儿目前病情、治疗方案、药物应用现状、药物使用不良反应、疾病预后等情况, 征得患儿家长同意并签署知情同意书。来曲唑治疗组采用来曲唑口服, 剂量为 2.5 mg/(m²·d), 每日 1 次^[4] (药品批号 H19991001, 生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司), 同时给予螺内酯口服, 剂量为 1 mg/(kg·d), 分 2~3 次服用^[5] (药品批号 H32020077, 生产厂家: 江苏正大丰海药业), 治疗疗程 6 个月。

1.3 观察指标

在治疗过程中每月监测身高、体重、性征发育情况和药物不良反应。来曲唑治疗组每 1~2 个月行血常规、肝功能、肾功能、血脂、电解质、凝血功能等检查。两组患儿在入组时和 6 个月后均行骨龄、血常规、肝功能、肾功能、电解质、血糖、血脂、凝血功能、促黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮、孕酮、雌二醇、脱氢表雄酮等检查; 身高标准差参照中国 0~18 岁儿童青少年生长图^[6]; 身高和体重测定每月固定由同一人同一测量工具检测, 连续测量 3 次, 取平均值; 睾丸容积和阴毛分期由 2 名内分泌科专科医师分别评定, 其中睾丸容积系采用 Prader 睾丸模型比对所得; 由专人采用 TW3 方法评定骨龄和预测身高。

表 1 两组男童治疗前各项参数比较 [$\bar{x} \pm s$, 例 (%)]

组别	例数	年龄 (岁)	骨龄 (岁)	生长速率 (cm)	HtSDS	遗传身高 SDS	睾丸容积 (mL)	阴毛分期	
								2 期	3 期
对照组	10	9.75 ± 0.25	13.5 ± 0.30	8.6 ± 0.5	-1.67 ± 0.12	-0.52 ± 0.43	17.8 ± 1.2	5(50)	5(50)
来曲唑组	10	9.70 ± 0.27	13.6 ± 0.23	8.5 ± 0.7	-1.68 ± 0.11	-0.53 ± 0.45	18.1 ± 1.6	4(40)	6(60)
$t(\chi^2)$ 值		0.572	1.47	1.046	0.588	0.434	0.685	(0.373)	
P 值		0.681	0.17	0.27	0.678	0.832	0.576	0.779	

1.4 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件包进行分析。计量数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用成组 t 检验, 治疗前后比较采用配对 t 检验; 计数资料用例数 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组男童生长速度、身高、睾丸容积和阴毛分期的比较

试验开始 6 个月后两组男童骨龄较入组时均增加, 但来曲唑组男童骨龄较对照组增长缓慢 ($t = -3.792$, $P = 0.012$)。6 个月后两组儿童预测成年身高标准差积分 (PAHtSDS) 较入组时显著升高 ($P < 0.05$), 且来曲唑组男童较对照组男童 PAHtSDS 亦显著升高 ($t = 3.451$, $P = 0.023$)。两组睾丸容积在试验 6 个月后较试验开始时均增大, 但差异无统计学意义 (对照组 $t = 0.580$, $P = 0.576$; 来曲唑组 $t = 0.661$, $P = 0.527$); 6 个月后两组间比

较差异亦无统计学意义 ($t = 0.164$, $P = 0.873$)。试验 6 个月后两组阴毛分期、HtSDS、生长速率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组男童性激素水平的比较

试验开始 6 个月后两组男童睾酮较治疗前均显著升高 (对照组 $t = 2.983$, $P = 0.040$, 来曲唑组 $t = 4.415$, $P = 0.007$), 且来曲唑组男童睾酮较同期对照组男童显著升高 ($t = 3.337$, $P = 0.029$)。6 个月后两组男童脱氢表雄酮均较治疗前显著升高 (对照组 $t = 3.333$, $P = 0.031$, 来曲唑组 $t = 3.500$, $P = 0.021$), 但两组间比较差异无统计学意义 ($t = 0.425$, $P = 0.682$)。试验开始 6 个月后两组间促卵泡刺激素、促黄体生成素、孕酮、雌二醇、雄烯二酮比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.3 来曲唑组不良反应监测情况

口服来曲唑 6 个月过程中, 患儿均无多毛、严重痤疮、恶心、头疼、骨痛、潮热、肥胖、高血压、乏力、皮疹等情况出现, 定期监测血糖、血脂、电解质、肝功能、肾功能、凝血功能等均正常。

表 2 6 个月后两组男童生长速度、骨龄、身高、睾丸容积和阴毛分期的比较 [$\bar{x} \pm s$, 例 (%); $n = 10$]

组别	生长速率 (cm)	骨龄 (岁)	HtSDS	PAHtSDS	睾丸容积 (mL)	阴毛分期	
						3期	4期
对照组							
入组时	8.61 ± 0.53	13.50 ± 0.30	-1.67 ± 0.12	-2.25 ± 0.17	17.8 ± 1.2	5(50)	5(50)
6 月后	8.49 ± 0.57	14.47 ± 0.30 ^b	-1.64 ± 0.18	-1.91 ± 0.35 ^b	21.1 ± 1.6	5(50)	5(50)
来曲唑组							
入组时	8.47 ± 0.65	13.60 ± 0.23	-1.68 ± 0.11	-2.26 ± 0.20	18.1 ± 1.6	4(40)	6(60)
6 月后	8.57 ± 0.59	13.82 ± 0.23 ^{a,b}	-1.65 ± 0.21	-1.69 ± 0.26 ^{a,b}	20.9 ± 1.3	5(50)	5(50)

注: a 为与对照组同时时间点比较, $P < 0.05$; b 为与同组入组时比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组男童性激素水平比较 ($\bar{x} \pm s$; $n = 10$)

分组	促黄体生成素 (mIU/mL)	促卵泡刺激素 (mIU/mL)	睾酮 (nmol/L)	孕酮 (ng/mL)	脱氢表雄酮 (μ g/dL)	雄烯二酮 (ng/mL)	雌二醇 (pg/mL)
对照组							
入组时	7.6 $\pm$ 0.9	6.6 $\pm$ 1.1	3.2 $\pm$ 0.9	8.6 $\pm$ 1.4	115 $\pm$ 13	2.5 $\pm$ 0.4	26.3 $\pm$ 2.4
6 月后	7.8 $\pm$ 1.2	6.7 $\pm$ 1.1	4.4 $\pm$ 0.8 ^b	9.2 $\pm$ 1.7	122 $\pm$ 17 ^b	2.5 $\pm$ 0.4	26.7 $\pm$ 2.6
来曲唑组							
入组时	7.4 $\pm$ 1.3	6.6 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 0.8	9.3 $\pm$ 1.5	117 $\pm$ 17	2.4 $\pm$ 0.4	26.5 $\pm$ 2.5
6 月后	7.9 $\pm$ 1.2	6.7 $\pm$ 1.1	4.9 $\pm$ 0.9 ^{a,b}	9.2 $\pm$ 1.6	125 $\pm$ 16 ^b	2.5 $\pm$ 0.4	26.3 $\pm$ 2.5

注: a 为与对照组同时时间点比较, $P < 0.05$; b 为与同组入组时比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

已知芳香化酶是雌激素生物合成的限速酶,

主要作用是催化雄烯二酮和睾酮转化为雌酮和雌二醇。AIs 通过与芳香化酶结合使其失去活性, 从而阻断雄激素向雌激素的转化, 使得雌激素在骨

组织中的浓度降低,延缓骨骺闭合,使生长落后的儿童和青少年的最终身高增加。已有研究在先天性肾上腺皮质增生症、MAS^[2,7]、特发性矮小^[4]、睾丸毒症^[7]等疾病中应用AIs可显著改善患者身高。其中来曲唑、阿那曲唑是第3代的AIs,具有高效、可逆、安全的特点。Hero等^[4]的研究显示,来曲唑治疗2年后儿童骨龄增长较对照组缓慢,而生长速率、进入青春期的比例两组间比较无显著差异;来曲唑治疗结束时未出现青春期发育患者的促黄体生成素、促卵泡刺激素、睾酮、雌二醇、胰岛素样生长因子-1和抑制素B与对照组比较均无显著差异,而来曲唑治疗过程中进入青春期发育者来曲唑组睾丸体积、Tanner分期、促黄体生成素、促卵泡刺激素、睾酮均高于对照组,特别是睾酮水平超生理量。另Mauras等^[8]就青春期生长激素治疗的儿童应用第3代AIs阿那曲唑而开展的一项多中心随机对照研究发现阿那曲唑组骨龄进展明显落后于安慰剂组,预测成年身高的改善明显高于安慰剂组,治疗1年阿那曲唑组睾酮水平明显高于安慰剂组,但在2年、3年时睾酮水平两组间比较无显著差异。整个治疗过程中雌二醇、雌酮、性征发育水平两组无显著差异。Feuillan等^[2]应用来曲唑治疗9例MAS性早熟儿童,经1~3年的治疗后患儿骨龄均得到明显抑制,阴道出血减少或停止。本研究发现在骨龄大于13岁且身材矮小的ICCP男童中应用来曲唑,能够明显延缓患儿骨龄的增长,同时来曲唑的应用对患儿青春期发育过程快速增长的生长速度并无影响,从而可明显改善男童PAHtSDS,这与现有研究相一致^[4,9]。同时本研究还发现来曲唑组和对照组男童睾丸容积在试验开始6个月后均随着青春期发育进程而增大,但两组间无显著差异,同时阴毛发育在两组间亦无显著差异,这说明来曲唑治疗并不会影响男童的性征发育进程,故此来曲唑的应用不会引起男童青春期进展过快或者青春期过早结束。同时本研究还发现,促黄体生成素、促卵泡刺激素、孕酮、雌二醇、雄烯二酮在试验开始6个月后来曲唑组和对照组之间无显著差异,两组睾酮和脱氢表雄酮水平均较治疗前显著升高,但两组间脱氢表雄酮水平无显著性差异,而来曲唑治疗组睾酮较对照组显著升高,这与已有AIs相关研究相一致^[6]。睾酮升高的原因考虑与AIs应用阻断了

雄激素向雌激素的转换,导致雄激素堆积有关。而超生理量的睾酮对男童的身体也有着不良作用,故此如何在来曲唑应用过程中保持睾酮在适当水平也是该药应用需要考虑的问题。本研究中来曲唑治疗组男童睾酮升高程度较同期对照组显著升高,但其水平尚处于正常生理水平范围内,这与本研究同时使用雄激素抑制剂螺内酯可能有关。本研究来曲唑治疗6个月的过程中,患儿均无多毛、严重痤疮、恶心、头疼、骨痛、潮热、肥胖、高血压等不良反应出现,血糖、血脂、肝肾功能、电解质、凝血功能均正常。文献报道在儿童中应用AIs治疗其不良反应极少,主要表现为肝酶异常^[2]。

因此,对骨龄大于13岁且身材偏矮小的ICCP男童应用来曲唑治疗能够在不影响生长速度、青春期发育进程的情况下显著延缓骨龄增长,改善其预测成年身高,而且口服来曲唑6个月未发现明显不良反应。但来曲唑长期治疗的疗效、不良反应等情况还需要大样本多中心的研究进一步证实。

[参 考 文 献]

- [1] 陈少科,范歆,唐晴.治疗中枢性性早熟女童对终身高的影响[J].中国当代儿科杂志,2009,11(5):374-376.
- [2] Feuillan P, CalisK, 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.
- [3] 中华人民共和国卫生部.性早熟诊治指南(试行)[S/OL]. [2010-12-7]. <http://www.nhfp.gov.cn/zhuizhan/wsbmgz/201304/96b3668491d94d5284562ff61fc2446a.shtml>.
- [4] 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.
- [5] 马华梅.儿童性早熟治疗进展[J].实用儿科临床杂志,2011,26(8):553-557.
- [6] 李辉.中国0-18岁儿童青少年生长图表[M].上海:第二军医大学出版社,2009:1-5.
- [7] 李建涛,史亦丽,茅江峰.芳香化酶抑制剂在McCune-Albright综合征和睾丸毒症中的应用进展[J].中国药理学杂志,2011,46(2):156-158.
- [8] Mauras N, Gonzalez de Pijem L, Hsiang HY, 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.
- [9] Kreher NC, Pescovitz OH, Delameter P, et al. Treatment of familial male-limited precocious puberty with bicalutamide and anastrozole[J]. J Pediatr, 2006, 149(3): 416-420.

(本文编辑:邓芳明)