

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.005

论著·临床研究

来曲唑治疗青春期特发性矮身材男童的临床观察

崔蕴璞 王新利

(北京大学第三医院儿科, 北京 100191)

[摘要] **目的** 评估来曲唑用于青春期特发性矮身材(ISS)男童的治疗效果及安全性。**方法** 回顾性收集16例骨龄 ≥ 14 岁青春期ISS男童的病例资料,其中8例初始应用重组人生长激素(rhGH)治疗,骨龄14~15.5岁时开始rhGH联合来曲唑治疗;另8例首诊时骨龄 ≥ 14 岁,即应用rhGH联合来曲唑治疗。其中16例均治疗满6个月,12例治疗满1年,5例治疗满1.5年。分析ISS患儿治疗后骨龄增长、预期成年身高(PAH)、成年终身高、性激素水平及不良反应。**结果** 治疗6个月、1年及1.5年中位骨龄分别较治疗前增加0岁、0.5岁、0.5岁,均显著低于年龄增加($P<0.05$);PAH均较治疗前显著增加($P<0.05$);7例达终身高,较治疗前PAH显著增加($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后各时间点促黄体生成素、卵泡刺激素及睾酮水平均显著升高($P<0.05$);治疗1年时雌二醇水平降低,胰岛素水平升高($P<0.05$)。治疗6个月、1年时胰岛素样生长因子-1较治疗前显著升高($P<0.05$)。治疗中监测血糖、血脂、尿酸、甲状腺功能指标与治疗前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 青春期末骨龄ISS男童应用rhGH联合来曲唑治疗,可延缓骨龄增长,改善PAH及成年终身高,且未见明显不良反应,安全有效。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(10): 977-982]

[关键词] 特发性矮身材;来曲唑;骨龄;男童

Clinical effect of letrozole in treatment of idiopathic short stature in adolescent boys

CUI Yun-Pu, WANG Xin-Li. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Wang X-L, Email: obesity530@126.com)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect and safety of letrozole in the treatment of adolescent boys with idiopathic short stature (ISS). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 16 adolescent boys with ISS who had a bone age of ≥ 14 years. Among these boys, 8 were initially treated with recombinant human growth hormone (rhGH), followed by rhGH combined with letrozole during a bone age of 14-15.5 years. The other 8 boys were initially treated with rhGH combined with letrozole since their bone age was ≥ 14 years at diagnosis. Of the 16 boys, 16 were treated for not less than 6 months, 12 were treated for not less than 1 year, and 5 were treated for not less than 1.5 years. The increase in bone age, predicted adult height (PAH), final adult height, sex hormones, and adverse reactions after treatment were analyzed. **Results** After 6 months, 1 year, and 1.5 years of treatment, median bone age was increased by 0 year, 0.5 year, and 0.5 year respectively, which was significantly lower than the increase in age ($P<0.05$). There was a significant increase in PAH after treatment ($P<0.05$). Seven boys reached final height, which was significantly higher than PAH before treatment ($P<0.05$). All the 16 boys had significant increases in luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone levels after treatment ($P<0.05$), with a significant reduction in the estradiol level and a significant increase in the insulin level at 1 year of treatment ($P<0.05$). There was a significant increase in the insulin-like growth factor-1 level at 6 months and 1 year of treatment ($P<0.05$). There were no significant changes in blood glucose, blood lipids, uric acid, and the three indices for thyroid function as monitored during treatment ($P>0.05$). **Conclusions** In adolescent boys with ISS and a high bone age, rhGH combined with letrozole can safely and effectively delay the increase in bone age and improve PAH and final adult height, with little adverse effect.

[Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(10): 977-982]

Key words: Idiopathic short stature; Letrozole; Bone age; Boy

[收稿日期] 2019-04-09; [接受日期] 2019-08-27

[作者简介] 崔蕴璞,女,博士,副主任医师。

[通信作者] 王新利,女,主任医师。Email: obesity530@126.com。

迄今为止,对于儿童生长落后,特别是已达青春期,骨成熟加速但生长仍停滞不前的年长儿,如何改善其成年终身高是令人关注的问题。现有的增加青春期儿童成年终身高的方案包括单独应用重组人生长激素(rhGH)治疗^[1],或联用促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)抑制青春期发育^[2-3]。单独应用rhGH治疗,因为骨龄较大,线性生长的时间有限,效果不理想,而联用GnRHa,使青春期进程停滞,可延缓骨龄增速,但可能对儿童的生理及心理造成不良影响^[2,4]。近年来一些临床试验发现应用芳香化酶抑制剂可延迟骨骼的愈合,增加线性生长的时间,改善预期成年身高(PAH),成为令人感兴趣的选择^[5-6]。至今应用此药物治疗矮身材的相关研究例数仍有限,治疗益处与风险仍在探讨中。因此,本研究回顾性分析了在我院儿童内分泌门诊应用来曲唑联合rhGH治疗的骨龄 ≥ 14 岁的特发性矮身材(ISS)男童的病例资料,评估应用来曲唑联合rhGH治疗对于延缓骨龄增长,改善PAH及成年终身高的作用,以及不良反应。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2012年1月至2016年12月于我院儿科内分泌门诊就诊并应用rhGH联合来曲唑治疗的青春期ISS男童的病例资料进行回顾性分析。纳入标准:符合ISS诊断标准^[7],骨龄 ≥ 14 岁,应用rhGH联合来曲唑治疗,联合治疗时间 ≥ 6 个月,遵循医嘱规律用药,且在治疗后定期随访。排除标准:合并生长激素缺乏症、甲状腺疾病、严重营养不良、严重肝肾疾病、心脏疾病者。最终选取符合纳入标准患儿16例,其中8例为初始应用rhGH治疗,在骨龄14~15.5岁时开始rhGH联合来曲唑治疗;另8例为初始就诊时骨龄 ≥ 14 岁,即给予rhGH联合来曲唑治疗。入选患儿治疗开始前的情况:年龄 13.5 ± 1.2 岁,骨龄 15.0 ± 0.9 岁,身高 152.5 ± 7.4 cm,体重 49.2 ± 11.6 kg,遗传身高 166.1 ± 4.7 cm,PAH 159.3 ± 6.5 cm。治疗持续时间:16例均治疗满6个月,其中12例治疗满1年,5例治疗满1年6个月,7例已随访至成年终身高。

1.2 治疗方案

16例患儿均采用了下述用药方案:来曲唑(商

品名:弗隆,规格:2.5 mg/片,瑞士诺华制药有限公司)口服,剂量2.5 mg/d,每日1次。rhGH注射液(商品名:赛增,规格:30 IU/10 mg,3 mL/瓶,长春金赛药业有限责任公司)皮下注射,每日剂量0.15 IU/kg,每晚睡前1次。

1.3 随访及分析指标

纳入本研究的随访项目包括治疗前及治疗后每半年的性激素、血脂、血糖、胰岛素、尿酸、甲状腺功能[包括促甲状腺激素(TSH)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)]、胰岛素样生长因子-1(IGF1)水平,以及骨龄、PAH、成年终身高和不良反应。

1.4 统计学分析

采用SPSS 20.0统计软件包对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较应用配对 t 检验;非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距) $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,治疗前后比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后骨龄增长、PAH及成年终身高变化

治疗6个月时,骨龄增加0(0,0)岁,骨龄增加低于年龄增长($Z = -3.027$, $P = 0.001$),PAH为 163.0 ± 6.7 cm,较治疗前PAH增高 3.7 ± 2.4 cm($t = -6.199$, $P < 0.001$);治疗1年时,骨龄较治疗前增加0.5(0,0.5)岁,骨龄增加低于年龄增长($Z = -3.017$, $P = 0.003$),PAH为 165.5 ± 7.6 cm,较治疗前PAH增高 7.5 ± 3.2 cm($t = -8.003$, $P < 0.001$);治疗1.5年时,骨龄较治疗前增加0.5(0,0.6)岁,骨龄增加低于年龄增长($Z = -2.041$, $P = 0.041$),PAH为 165.4 ± 5.5 cm,较治疗前PAH增高 9.6 ± 1.4 cm($t = -15.274$, $P < 0.001$)。7例患儿已达终身高(164.0 ± 4.7 cm),较治疗前PAH增加 7.7 ± 5.0 cm($t = -4.076$, $P = 0.007$)。

2.2 治疗前后性激素水平变化

与治疗前比较,治疗6个月、1年及1.5年时患儿的黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及睾酮(T)水平均明显增高($P < 0.05$);治疗1年时患儿的雌二醇(E2)水平较治疗前降低($P = 0.028$)。见表1~3。

表 1 治疗 6 个月性激素水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	T (nmol/L)	E2 (pmol/L)
治疗前	16	2.9 ± 1.9	4.4 ± 1.4	9 ± 4	118 ± 31
治疗 6 个月	16	16.3 ± 11.3	19.6 ± 14.3	28 ± 12	103 ± 46
<i>t</i> 值		-4.759	-4.477	-6.250	1.351
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	0.197

注: [LH] 黄体生成素; [FSH] 卵泡刺激素; [T] 睾酮; [E2] 雌二醇。

表 2 治疗 1 年性激素水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	T (nmol/L)	E2 (pmol/L)
治疗前	12	3.2 ± 2.0	4.7 ± 1.1	10 ± 4	129 ± 27
治疗 1 年	12	9.6 ± 8.3	13.2 ± 10.3	21 ± 8	102 ± 49
<i>t</i> 值		-2.969	-3.009	-4.289	2.518
<i>P</i> 值		0.013	0.012	0.001	0.028

注: [LH] 黄体生成素; [FSH] 卵泡刺激素; [T] 睾酮; [E2] 雌二醇。

表 3 治疗 1.5 年性激素水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	T (nmol/L)	E2 (pmol/L)
治疗前	5	4.2 ± 2.7	4.7 ± 1.4	9 ± 3	130 ± 35
治疗 1.5 年	5	9.1 ± 3.9	12.5 ± 6.7	20 ± 9	152 ± 91
<i>t</i> 值		-2.807	-3.016	-3.557	-0.773
<i>P</i> 值		0.048	0.039	0.024	0.483

注: [LH] 黄体生成素; [FSH] 卵泡刺激素; [T] 睾酮; [E2] 雌二醇。

2.3 治疗前后胰岛素、血糖及 IGF1 水平变化

与治疗前比较, 治疗 1 年时患儿的胰岛素水平明显增高 ($P=0.013$)。治疗 6 个月、1 年时患儿的 IGF1 水平较治疗前明显增高 ($P<0.01$)。见表 4~6。

表 4 治疗 6 个月胰岛素、血糖及 IGF1 水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	胰岛素 (mU/L)	血糖 (mmol/L)	IGF1 (ng/mL)
治疗前	16	13 ± 11	4.9 ± 0.6	471 ± 137
治疗 6 个月	16	19 ± 9	5.2 ± 0.6	879 ± 195
<i>t</i> 值		-2.015	-1.780	-8.337
<i>P</i> 值		0.053	0.095	<0.001

注: [IGF1] 胰岛素样生长因子-1。

表 5 治疗 1 年胰岛素、血糖及 IGF1 水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	胰岛素 (mU/L)	血糖 (mmol/L)	IGF1 (ng/mL)
治疗前	12	11 ± 8	5.0 ± 0.5	475 ± 141
治疗 1 年	12	16 ± 7	5.0 ± 0.4	816 ± 178
<i>t</i> 值		-2.963	-0.165	-5.631
<i>P</i> 值		0.013	0.872	<0.001

注: [IGF1] 胰岛素样生长因子-1。

表 6 治疗 1.5 年胰岛素、血糖及 IGF1 水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	胰岛素 (mU/L)	血糖 (mmol/L)	IGF1 (ng/mL)
治疗前	5	12 ± 8	5.21 ± 0.67	610 ± 111
治疗 1.5 年	5	16 ± 13	5.25 ± 0.25	803 ± 132
<i>t</i> 值		-1.424	-0.135	-2.087
<i>P</i> 值		0.227	0.899	0.105

注: [IGF1] 胰岛素样生长因子-1。

2.4 治疗前后血脂、尿酸及甲状腺功能指标水平变化

治疗前分别与治疗后各时间点比较, 血脂 4 项指标、尿酸、甲状腺功能 3 项指标水平比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 7~9。

表 7 治疗 6 个月血脂、尿酸及甲状腺功能指标水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	尿酸 (μmol/L)	TSH (μIU/mL)	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)
治疗前	16	3.9 ± 0.6	1.1 ± 0.5	1.39 ± 0.28	2.0 ± 0.5	371 ± 110	2.4 ± 1.2	4.1 ± 0.5	1.15 ± 0.25
治疗 6 个月	16	3.8 ± 0.5	1.3 ± 0.3	1.31 ± 0.24	2.0 ± 0.4	396 ± 36	2.2 ± 0.9	4.2 ± 0.3	1.28 ± 0.18
<i>t</i> 值		0.446	-1.707	1.513	0.342	-0.935	0.629	-1.372	-1.870
<i>P</i> 值		0.662	0.108	0.151	0.737	0.365	0.539	0.190	0.081

注: [TC] 总胆固醇; [TG] 甘油三酯; [HDL] 高密度脂蛋白; [LDL] 低密度脂蛋白; [TSH] 促甲状腺激素; [FT3] 游离三碘甲状腺原氨酸; [FT4] 游离甲状腺素。

表 8 治疗 1 年血脂、尿酸及甲状腺功能指标水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	尿酸 (μ mol/L)	TSH (μ IU/mL)	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)
治疗前	12	4.1 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.4	1.40 $\pm$ 0.24	2.2 $\pm$ 0.5	374 $\pm$ 91	2.5 $\pm$ 1.4	4.0 $\pm$ 0.4	1.12 $\pm$ 0.24
治疗 1 年	12	3.9 $\pm$ 0.5	1.1 $\pm$ 0.3	1.35 $\pm$ 0.25	2.2 $\pm$ 0.5	364 $\pm$ 124	1.9 $\pm$ 0.8	4.2 $\pm$ 0.4	1.26 $\pm$ 0.16
<i>t</i> 值		0.929	-1.484	0.898	0.572	0.246	1.861	-1.117	-1.576
<i>P</i> 值		0.373	0.166	0.389	0.579	0.810	0.090	0.288	0.143

注: [TC] 总胆固醇; [TG] 甘油三酯; [HDL] 高密度脂蛋白; [LDL] 低密度脂蛋白; [TSH] 促甲状腺激素; [FT3] 游离三碘甲状腺原氨酸; [FT4] 游离甲状腺素。

表 9 治疗 1.5 年血脂、尿酸及甲状腺功能指标水平与治疗前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	尿酸 (μ mol/L)	TSH (μ IU/mL)	FT3 (pg/mL)	FT4 (ng/dL)
治疗前	5	4.2 $\pm$ 0.6	0.75 $\pm$ 0.20	1.55 $\pm$ 0.25	2.0 $\pm$ 0.5	346 $\pm$ 74	2.4 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 0.4	1.32 $\pm$ 0.14
治疗 1.5 年	5	3.6 $\pm$ 0.4	0.85 $\pm$ 0.24	1.34 $\pm$ 0.08	1.9 $\pm$ 0.3	365 $\pm$ 67	2.1 $\pm$ 0.6	4.1 $\pm$ 0.3	1.25 $\pm$ 0.17
<i>t</i> 值		1.039	-0.554	1.986	0.763	-0.317	1.514	0.600	0.928
<i>P</i> 值		0.358	0.609	0.118	0.488	0.767	0.205	0.581	0.406

注: [TC] 总胆固醇; [TG] 甘油三酯; [HDL] 高密度脂蛋白; [LDL] 低密度脂蛋白; [TSH] 促甲状腺激素; [FT3] 游离三碘甲状腺原氨酸; [FT4] 游离甲状腺素。

2.5 不良反应

16 例患儿中, 5 例患儿面部痤疮较治疗前加重, 除此之外, 16 例患儿均无其他不适。

3 讨论

芳香化酶是雌激素生物合成的关键酶, 其作用是使雌激素的底物雄激素 A 环芳香化而形成雌激素。芳香化酶抑制剂可抑制雄激素向雌激素的转化, 降低体内雌激素水平, 来曲唑是第三代芳香化酶抑制剂, 可降低芳香化酶活性 98% 以上, 具有高效、可逆、安全的特点。近年来研究发现雌激素对骨生长板的生长调控起关键作用^[8], 细胞水平的研究显示雌激素加速生长板老化程序, 促使增殖软骨提前耗竭, 致骨骺提前融合^[9-10]; 有报道的成年雌激素受体缺陷病例及芳香化酶缺乏症病例显示, 无雌激素的作用, 骨骺将持续开放, 患者至成年骨骺仍不闭合, 持续长高, 而经雌激素治疗后停止生长, 骨骺闭合^[11]。因此近年来一些学者针对芳香化酶抑制剂是否有助于改善矮身材男童的身高进行了临床研究。

Hero 等^[12] 在一项双盲、安慰剂对照研究中, 治疗了 31 名年龄在 9.0~14.5 岁的 ISS 男童, 应用来曲唑 2.5 mg/d 或安慰剂, 为期 2 年。在来曲唑

治疗的男孩中, PAH 平均增加 5.9 cm, 相对于骨龄, 身高 SDS 增加 0.7 SDS, 而在安慰剂治疗的男孩中没有发生变化。Mauras 等^[13] 对青春期 ISS 男孩, 给予芳香化酶抑制剂和 rhGH 联合治疗 24~36 个月, 其预期身高比单独应用芳香化酶抑制剂或 rhGH 更高。Rothenbuhler 等^[14] 的一项前瞻性随机研究比较了 24 名 15.2 $\pm$ 1.2 岁的 ISS 男孩, 应用芳香化酶抑制剂和 rhGH 联合治疗与单独使用 rhGH 治疗的效果, 联合治疗组的平均治疗持续时间为 19 个月, rhGH 组为 11.5 个月; 联合治疗组成人身高是 168.4 $\pm$ 2.6 cm, rhGH 组是 164.2 $\pm$ 5.6 cm。赵岫等^[15] 的一项前瞻性随机对照研究, 纳入了 20 名骨龄大于 13 岁、身高偏矮小的中枢性性早熟男童, 应用来曲唑或安慰剂治疗 6 个月, 来曲唑组骨龄增长 (13.82 $\pm$ 0.23 岁) 较对照组 (14.47 $\pm$ 0.30 岁) 明显缓慢, PAH 标准差积分 (-1.69 $\pm$ 0.26) 较对照组 (-1.91 $\pm$ 0.35) 显著升高, 提示对骨龄超过 13 岁、身高受损显著的中枢性性早熟男童应用来曲唑能够有效减缓骨龄老化。然而, 并非所有研究都证明在给予芳香化酶抑制剂后 ISS 患者的生长潜能增加。Shams 等^[16] 对 20 名男孩的生长曲线进行了评估, 这些男孩的骨龄 $\geq$ 13 岁, 身材矮小, 应用阿那曲唑治疗 18~30 个月, 发现 PAH 没有显著增加, 身高 SDS 没有变化, 骨龄 / 实际年龄略有下降。

Ferris 等^[17]对 21 名矮小和 / 或骨龄快速增加的男孩应用芳香化酶抑制剂治疗的资料进行回顾性研究, 其中 9 例 Tanner 分期 I ~ III 期, 平均治疗 2.4 年, 12 例 Tanner 分期 IV ~ V 期, 平均治疗 0.9 年, 两组患者 PAH 均没有显著增加。可见, 虽然一部分研究表明芳香化酶抑制剂在改善青春早期儿童身高方面发挥了积极作用, 但这些研究中很少有人追踪患者至终身高, 研究的患者总数很少, 因此需要更多的临床试验来确认其对改善 PAH 及终身高的作用。

本研究对象为骨龄 ≥ 14 岁的 ISS 男童 16 例, 年龄 13.5 ± 1.2 岁, 骨龄 15.0 ± 0.9 岁, 因骨龄较大, 治疗开始时生长潜能有限, 联合应用来曲唑及 rhGH 治疗, 治疗半年、1 年及 1.5 年时骨龄增加均显著低于年龄增加; PAH 较治疗前增加, 并且随治疗时间延长有逐渐增高趋势, 治疗半年、1 年及 1.5 年时 PAH 分别较治疗前增加 3.7 ± 2.4 cm、 7.5 ± 3.2 cm、 9.6 ± 1.4 cm; 其中 7 例已追踪至终身高, 终身高较治疗开始前 PAH 增加 7.7 ± 5.0 cm。本研究结果提示, 对于大骨龄 ISS 男童, 联合应用来曲唑及 rhGH 治疗, 可延缓骨骺成熟, 延长线性增长时间, 改善 PAH 和终身高。

本研究监测性激素水平, 治疗 6 个月、1 年及 1.5 年时患儿的 LH、FSH 及 T 水平均较治疗前明显增高, 治疗 1 年时 E2 水平较治疗前降低。E2 对男性的促性腺激素释放具有强大的作用, 男性生理范围内血浆 E2 水平的变化与垂体 LH 分泌密切相关^[18]。通过给予芳香化酶抑制剂降低 E2 水平与 LH、FSH 和 T 水平升高有关。应用来曲唑后 T 水平增高, T 可通过雄激素受体调节骨代谢, 具有促进线性生长、骨膜成骨、保持骨小梁数量、抑制破骨的作用^[19]。有研究显示对矮小青春早期儿童短期应用低剂量雄激素治疗, 可增加生长速度^[20]。因此应用来曲唑后 T 水平的增加对骨代谢及身高的增长有益。本研究治疗 6 个月、1 年时患儿的 IGF1 较治疗前明显增高, 考虑为应用 rhGH 的效果。治疗 1 年时血胰岛素水平较治疗前增高, 可能与应用 rhGH 导致胰岛素敏感性减低相关。治疗过程中监测血糖、血脂、尿酸、甲状腺功能指标与治疗前比较差异无统计学意义。治疗期间患者无不适主诉, 5 例患儿面部痤疮明显, 考虑与雄激素高水平相关; 患儿未发生潮热、多汗, 骨质缺乏等

雌激素缺乏表现。关于成年男性应用芳香化酶抑制剂的研究显示, 虽然第三代芳香化酶抑制剂对芳香化酶抑制作用接近 100%, 但应用于男性不会完全抑制血浆 E2 水平。在男性中, 第三代芳香化酶抑制剂将平均血浆 E2/T 比率降低 77%^[21]。而在绝经后的乳腺癌女性中, 长期使用强效芳香化酶抑制剂会使循环 E2 水平降低 88%^[22] 并且与对骨骼的不良反应有关。因此, 男性中这种不完全抑制可被认为是有益的, 可以防止男性中雌激素水平的过度降低和可能的相关副作用。

本研究显示, 对于青春早期大骨龄生长潜能有限的 ISS 男童, 应用 rhGH 联合来曲唑治疗, 可改善 PAH 及成年终身高, 治疗效果满意。治疗过程中 LH、FSH、T 水平较治疗前增高, E2 水平较治疗前降低, 可出现 IGF1 及空腹胰岛素水平增高, 其余生化指标与治疗前比较无差异。由于观察样本量少, 未设立对照组, 仍需更大样本量随机对照研究以证实。

[参 考 文 献]

- [1] Rahmati S, Pourattar N, Azami M, et al. The effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature: a systematic review and meta-analyses[J]. J Endocrinol Metab, 2017, 7(2): 45-54.
- [2] Benabbad I, Rosilio M, Tauber M, et al. Growth hormone in combination with leuporelin in pubertal children with idiopathic short stature[J]. Endocr Connect, 2018, 7(5): 708-718.
- [3] Colmenares A, González L, Gunczler P, et al. Is the growth outcome of children with idiopathic short stature and isolated growth hormone deficiency following treatment with growth hormone and a luteinizing hormone-releasing hormone agonist superior to that obtained by GH alone?[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2012, 25(7-8): 651-657.
- [4] van Gool SA, Kamp GA, Visser-van Balen H, et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(4): 1402-1408.
- [5] Grath N, O'Grady MJ. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (10): CD010888.
- [6] Hero M. Aromatase inhibitors in the treatment of short stature[J]. Endocr Dev, 2016, 30: 130-140.
- [7] Cohen P, Rogol AD, Deal CL, et al. Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society for Paediatric Endocrinology Workshop[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(11): 4210-4217.

- [8] Shim KS. Pubertal growth and epiphyseal fusion[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, 20(1): 8-12.
- [9] Börjesson AE, Windahl SH, Karimian E, et al. The role of estrogen receptor- α and its activation function-1 for growth plate closure in female mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(11): E1381-E1389.
- [10] Börjesson AE, Lagerquist MK, Windahl SH, et al. The role of estrogen receptor α in the regulation of bone and growth plate cartilage[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(21): 4023-4037.
- [11] Smith EP, Boyd J, Frank GR, 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.
- [12] 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.
- [13] Mauras N, Ross JL, 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.
- [14] 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.
- [15] 赵岫, 张琴. 来曲唑治疗特发性中枢性性早熟男童的临床观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(4): 397-400.
- [16] 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.
- [17] Ferris JA, Geffner ME. Are aromatase inhibitors in boys with predicted short stature and/or rapidly advancing bone age effective and safe?[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2017, 30(3): 311-317.
- [18] de Ronde W, de Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9: 93.
- [19] Mohamad NV, Soelaiman IN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health[J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 22(11): 1317-1324.
- [20] Lanes R, González Briceño LG. Alternatives in the treatment of short stature[J]. *Adv Pediatr*, 2017, 64(1): 111-131.
- [21] T'Sjoen GG, Giagulli VA, 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.
- [22] Geisler J, Haynes B, Anker G, et al. Influence of letrozole and anastrozole on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over study[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3): 751-757.

(本文编辑: 万静)

· 消息 ·

《中国当代儿科杂志》进入中国高质量科技期刊目录

为响应党的十九大提出的建设科技强国的战略目标;为探索认定发布供我国科技工作者使用、供学术文献成果评价参考的高质量科技期刊分级目录,推动同等水平的国内外期刊等效使用,体现应用实践类科研成果的应有价值,引导国内科技工作者将更多优秀成果在我国高质量科技期刊首发,突破我国科技期刊发展瓶颈,推动我国科技期刊进行良性可持续发展,推动建设适应世界科技强国需求的科技期刊体系,助推世界一流科技期刊建设,2019年9月24日,遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,中华医学会公布了本领域科技期刊分级目录的初步成果,本刊被成功收录在临床医学领域高质量科技期刊分级目录中。

首批发布的临床医学领域科技期刊分级目录涵盖心血管病学、内分泌病学、儿科学、医学影像学4个方向,遴选源期刊585种,其中包括中国期刊78种,其他国家和地区期刊507种,最终选定170种高水平科技期刊进入分级目录。在分级目录评定过程中,共有相关学科领域的485名专家参与期刊的推荐、审定工作。其他领域的分级目录制定工作会陆续产生成果。

中国当代儿科杂志编辑部
2019年9月28日