

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2308078

系列讲座——儿童矮身材的规范诊疗

关于改善中枢性性早熟患儿身高获益的思考

梁立阳

(中山大学孙逸仙纪念医院儿科神经内分泌科, 广东广州 510120)

[摘要] 随着遗传和环境等多种因素的改变, 儿童性早熟的发病率逐渐增加, 以改善身高为目的的性早熟治疗是临床关注的重点问题之一。目前, 促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analogs, GnRHa) 仍是首选治疗药物, 但其对身高的改善作用受多种因素影响, 可能导致身高获益低于预期。联合重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗是提高 GnRHa 疗效的可选治疗策略, 然而联用时机等尚无明确推荐。基于性早熟治疗现状, 重新审视单用 GnRHa 及联合 rhGH 治疗对身高的改善作用至关重要。该文探索了联合治疗适应证等策略, 以期指导临床用药, 帮助性早熟患儿实现更理想的身高获益。

[中国当代儿科杂志, 2024, 26 (1): 19-24]

[关键词] 性早熟; 身高获益; 促性腺激素释放激素类似物; 生长激素; 儿童

Considerations on the improvement of height benefit in children with central precocious puberty

LIANG Li-Yang. Department of Pediatric Endocrinology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China (Email: liangliy@mail.sysu.edu.cn)

Abstract: With the changes in various factors such as genetics and the environment, the incidence of childhood precocious puberty has been gradually increasing. Improving height is one of the key issues in the clinical management of precocious puberty. Currently, gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) remain the preferred treatment for precocious puberty, but their effect on height improvement is influenced by multiple factors, which may result in lower-than-expected height benefits. Combining recombinant human growth hormone (rhGH) therapy with GnRHa treatment is an alternative strategy to enhance the efficacy of GnRHa, but there is still no clear recommendation regarding the timing of their combination. Considering the current status of precocious puberty treatment, it is crucial to reevaluate the effects of GnRHa monotherapy and combination therapy with rhGH on height improvement. This article discusses strategies such as combination therapy indications to guide clinical medication and help children with precocious puberty achieve optimal height benefits.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(1): 19-24]

Key words: Precocious puberty; Height benefit; Gonadotropin-releasing hormone analog; Growth hormone; Child

性早熟通常指男童9岁前、女童8岁前出现第二性征^[1], 该标准在临床应用已有几十年之久。然而, 近两年性早熟诊断标准发生了改变。根据研究显示, 过去20年我国女童青春发育启动年龄呈现普遍提前趋势^[2], 原有标准已不适用于当下的中国女童。基于此, 我国《中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(2022)》^[3]重新界定了女童性早熟诊断年龄, 即7.5岁前出现乳房发育或10.0岁前出现月经初潮。根据下丘脑-垂体-性腺

(hypothalamic-pituitary-gonadal, HPG) 轴功能是否提前启动可将性早熟分为中枢性性早熟 (central precocious puberty, CPP)、外周性性早熟和不完全性性早熟^[3-4]。据统计, 性早熟的流行病学特点表现为女童总体发病率远高于男童, 北京一项大样本横断面研究报道女童和男童性早熟发病率分别为5.93%、0.87%^[5], 发病类型以CPP更为常见。

CPP疾病进程中往往会出现生长速率 (growth velocity, GV) 加快、骨龄超过实际年龄、骨骺过早

[收稿日期] 2023-08-18; [接受日期] 2023-12-08

[作者简介] 梁立阳, 女, 博士, 主任医师。Email: liangliy@mail.sysu.edu.cn。

闭合,从而导致身材矮小、最终成人身高(final adult height, FAH)受损。CPP治疗目标旨在抑制性发育进程,延缓骨骼过快成熟和改善FAH^[6-7]。促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin-releasing hormone analogs, GnRHa)是CPP首选治疗药物,关于其能否改善FAH存在不同观点。主要原因是GnRHa的疗效受到多种因素的影响,如当CPP患儿预测成人身高(predicted adult height, PAH)严重受损时,单独应用GnRHa治疗的身高获益不佳。应对这一局限性或需考虑联合重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)治疗,近年来多项临床研究^[8-9]显示,PAH严重受损的CPP患儿在GnRHa基础上联合rhGH治疗,可能有助于改善身高获益,但临床选择联合治疗时需谨慎评估和监测。考虑到部分儿科内分泌科医生对GnRHa的身高改善作用存在明显高估^[10],目前的共识尚未对联合治疗给出明确推荐,有必要对不同临床特征CPP患儿接受单用GnRHa治疗或GnRHa联合rhGH治疗后的身高改善情况进行全面评估,以期临床用药提供指导,以及为CPP身高获益的治疗理念拓宽思路。

1 CPP患儿首选GnRHa治疗,身高获益相对确切

1.1 GnRHa作用机制

GnRHa与垂体前叶促性腺细胞的促性腺激素释放激素受体结合后,短暂导致一过性促性腺激素释放增多(“点火效应”),GnRHa对垂体GnRH受体的持续激活使其发生下调并产生脱敏作用,进而抑制HPG轴,使促性腺激素分泌减少,从而抑制性发育进程、延迟骨骼成熟^[6-7, 11]。

1.2 国内外共识已形成较为统一的GnRHa治疗适应证

我国2015年和2022年的中枢性性早熟诊断与治疗专家共识(以下简称“国内共识”)^[3, 6]和美国促性腺激素释放激素类似物在儿童中的应用^[12]建议CPP患儿出现以下情况时可使用GnRHa治疗:(1)快进展型CPP,表现为患儿骨骼成熟和第二性征发育加速显著(超过线性生长加快程度)、PAH受损[$PAH < \text{人群平均身高 } P_3 / \text{遗传靶身高 (target height, Th)} P_3$];(2)出现与CPP直接相关的心理行为问题;(3)快速进展型青春期(early and fast puberty, EFP),即在界定年龄后开始出现性发育,

但性发育进程及骨骼成熟迅速,影响FAH。临床治疗中应严格掌握以上共识推荐的GnRHa治疗适应证,同时注重个体化原则。

1.3 GnRHa治疗可改善CPP患儿的近似成人身高和FAH

自1980年代中期,GnRHa便被应用于CPP的临床治疗^[13],多年的临床研究和用药经验表明,GnRHa对CPP患儿的身高获益具有相对确切的疗效。一方面,GnRHa治疗对近似成人身高有积极影响。CPP患儿接受GnRHa治疗后,近似成人身高(骨龄达到13岁)显著高于开始治疗时PAH($PAH_{初}$)^[14]。另一方面,GnRHa治疗可改善FAH。研究发现GnRHa治疗组CPP/EFP患儿的FAH、FAH标准差分值(standard deviation score, SDS)和身高获益($FAH - PAH_{初}$)均优于对照组^[15]。

尽管如此,仍有很多研究者持不同观点,认为GnRHa对CPP患儿FAH的改善作用有限。主要归因于GnRHa的疗效受起始治疗时的年龄、骨龄、治疗持续时间、治疗前基础身高等诸多因素的影响,从而导致治疗后身高获益低于预期。

2 单用GnRHa治疗对身高的改善作用受起始治疗年龄等多种情况影响

2.1 GnRHa的起始治疗年龄与身高获益始终存在争议

6岁前(≤ 6 岁):国内共识指出6岁前开始GnRHa治疗的CPP女童身高获益显著^[3]。较早期的研究可以佐证这一点,6岁前诊断为CPP并接受GnRHa治疗的患儿,其治疗后FAH显著高于 $PAH_{初}$ 和Th,而6~8岁的患儿治疗后FAH仅达到Th^[16]。但能够证实6岁前GnRHa治疗可实现明确身高获益的最新研究少之又少。

>6~<8岁:该年龄段GnRHa治疗的身高获益争议较大,国内共识表示>6~<8岁女童亦有所获益,但临床研究观察到相互矛盾的结果。有研究支持GnRHa治疗对该年龄段患儿的身高具有积极影响,表现为身高SDS改善、骨龄/实际年龄比值下降、PAH升高^[17];相反,亦有研究支持GnRHa治疗不会影响>6~<8岁青春期启动的CPP患儿的FAH,与未治疗组无明显差异^[18]。

8岁后(≥ 8 岁):既往研究大多支持8岁以上CPP女童接受GnRHa治疗后FAH极少获益或没有获益,有些患儿甚至可能因治疗导致身高下

降^[3, 12]。但最新研究显示,即使8岁以后开始接受GnRHa治疗仍可以改善PAH、减缓骨龄进展,实现终身高获益^[19]。

结合共识内容和临床研究结果,目前可大致认为6岁前接受GnRHa治疗的身高获益明显,>6~<8岁具有中等身高获益且存在可变性,≥8岁的身高改善作用有限。这提示了临床需高度重视早期CPP筛查(尤其8岁以前),并在确诊后及时进行治疗干预,以达到更好的身高结局。

2.2 骨龄进展和骨龄阈值均与GnRHa治疗的身高获益有关

对于骨龄,需要重视骨龄进展和骨龄阈值两个方面。起始治疗时骨龄的进展是识别GnRHa身高获益的重要参数之一,研究^[20]显示,骨龄较实际年龄提前≥2.6岁的患儿,单用GnRHa治疗后身高改善显著(FAH SDS-PAH SDS为 1.4 ± 0.4),而骨龄较实际年龄提前<2岁的患儿没有实现身高改善(FAH SDS-PAH SDS为 -0.2 ± 0.8)。基于该研究结果,更建议骨龄≥实际年龄+2岁的患儿接受GnRHa治疗,在开始治疗前,该参数也可用于识别GnRHa治疗获益者。

除此之外,为实现身高获益的目的,还需把握好起始治疗时骨龄的阈值,以确保患儿具有剩余生长潜能。目前认为女童骨龄超过12.5岁、男童骨龄超过14.0岁,将不宜单用GnRHa治疗,身高改善作用极其有限^[3, 12, 21]。

2.3 GnRHa治疗过程中GV过度下降的现象较为普遍

GnRHa治疗可降低CPP患儿GV,使其正常化,从而延长长骨生长板融合前的时间,改善FAH^[22]。但在部分患儿中,GnRHa治疗期间会出现GV过度下降(降至正常范围以下),进而可能无法达到理想身高^[6, 8]。这一现象可能与GnRHa治疗会使胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)的生物活性降低有关^[9, 23],还可能归因于GnRHa治疗过程中HPG轴活性被抑制,导致性激素水平下降,从而影响骨生长增殖作用、出现GV过度减缓^[24-25]。此外,GnRHa破坏正常的生长板,加速生长板的钙化也可能是GnRHa导致生长减缓的重要原因^[24]。长达6年的随访研究证实,虽然在GnRHa治疗的第1年GV SDS处于正常范围内,但28%的患儿在第2年GV下降到-1 SDS以下,58%的CPP患儿在治疗期间至少出现1次GV下降至-1 SDS以下^[22]。

总体而言,应用GnRHa治疗实现身高追赶并不适用于所有CPP患儿,尤其对于年龄和骨龄较大的CPP患儿,其剩余的生长潜能较少,单用GnRHa治疗可能无法显著改善FAH。基于此,临床上可尝试联合rhGH治疗以改善身高获益。

3 GnRHa联合rhGH在身高获益方面或可弥补单用GnRHa治疗的局限性

临床中为使患儿的身高获益最大化,满足以下情况时可考虑GnRHa联合rhGH治疗。

3.1 GnRHa治疗后出现GV过度下降时,及时联合rhGH治疗可进一步改善身高结局

联合rhGH治疗可改善单用GnRHa治疗期间生长激素和IGF-1水平的降低,弥补GnRHa限制骨生长的不足^[9, 23-25],但具体联合机制尚有待阐明。临床研究中也常将GnRHa治疗后GV过度下降作为联合治疗的适应证,以保证生长速度。现有研究证实,在GnRHa治疗后出现GV<5 cm/年或连续3个月GV<0.4~0.5 cm/月的患儿中联用rhGH,显示GnRHa联合rhGH治疗组的终身高获益较单用GnRHa治疗组更好[(10.69 ± 5.73) cm vs (7.42 ± 5.76) cm, $P<0.05$]^[26]。在GnRHa治疗后GV<-1 SDS的患儿中联用rhGH,同样显示GnRHa联合rhGH治疗组的终身高获益较单用GnRHa治疗组、未治疗组更好[(9.51 ± 0.53) cm vs (8.07 ± 0.37) cm vs (6.44 ± 0.91) cm, $P<0.05$],且其遗传身高获益(FAH-Tht)较单用GnRHa治疗组更好[(4.0 ± 0.5) cm vs (2.00 ± 0.27) cm, $P<0.001$],而未治疗组仅达到Tht^[27]。

有学者建议若GnRHa治疗中患儿出现GV<4 cm/年,可考虑GnRHa联合rhGH治疗^[28]。但结合临床研究证据,为确保身高结局改善,建议GnRHa治疗期间当GV<5 cm/年时,即可考虑联合rhGH治疗。

3.2 起始治疗时PAH严重受损或身高严重受损者联合rhGH治疗可改善身高获益

国内共识建议PAH严重受损者可考虑联合rhGH治疗^[6]。回顾性研究显示,在PAH<P₃或Tht-2 SDS的CPP患儿中进行GnRHa联合rhGH治疗,与单用GnRHa治疗组相比,联合治疗组第12个月、第24个月和第30个月的平均身高更高[(138.40 ± 8.63) cm vs (143.40 ± 7.56) cm, (141.80 ± 7.82) cm vs (148.30 ± 7.24) cm,

(143.30 ± 5.16) cm vs (149.50 ± 5.26) cm]、PAH增幅更大,且治疗第1年和第2年的GV更快[(6.18 ± 1.08) cm/年 vs (8.74 ± 2.14) cm/年, (4.92 ± 1.41) cm/年 vs (6.85 ± 3.21) cm/年]^[8];在PAH受损程度相同的患儿中进行3年甚至更长时间的联合治疗发现,其终身高获益较单用GnRHa显著更高[(9.22 ± 6.03) cm vs (4.72 ± 5.01) cm, $P < 0.001$]^[9]。

此外,起始治疗时身高严重受损的患儿也可从联合治疗中获得更大的身高改善。研究证实,在身高 $<PAH P_3$ 或 $<$ 父母身高平均值 P_3 的CPP患儿中进行GnRHa联合rhGH治疗,与单用GnRHa治疗组相比,联合治疗组3年内PAH SDS增加(1.66 ± 0.66 vs 2.35 ± 0.93 , $P < 0.001$)和身高增长 SDS(2.5 ± 0.75 vs 2.93 ± 1.02 , $P = 0.048$)显著更高^[23]。也有学者指出在起始治疗时CPP患儿已符合身材矮小标准也可以考虑GnRHa联合rhGH治疗^[28],身材矮小定义为儿童身高低于同种族、同性别、同年龄正常人群平均身高2个标准差(-2 SD)或第3百分位数(-1.88 SD)^[29]。

因此,临床建议 $PAH < P_3$ 或 $Tht - 2$ SDS、身高严重受损尤其已诊断为身材矮小的CPP患儿,或可采用GnRHa联合rhGH治疗。

3.3 骨龄较大时联合rhGH治疗可实现身高追赶

国内共识中对大骨龄描述为女童超过12.5岁、男童超过14.0岁,此类患儿不建议单用GnRHa治疗^[3],那骨龄达到多少岁时可考虑联合rhGH治疗。我国一项长达20年的回顾性随访研究^[27]发现,在接受GnRHa联合rhGH治疗的患儿中,实现显著身高获益(身高增长 ≥ 5 cm)的患儿其起始治疗时的骨龄为(11.00 ± 0.11)岁,相较于未实现身高获益患儿的骨龄[(9.00 ± 0.35)岁]有显著差异;单用GnRHa治疗实现显著身高获益的患儿,其起始治疗时的骨龄为(10.80 ± 0.06)岁。推测在仅考虑骨龄大小的情况下,当骨龄 < 11 岁时,患儿尚可从单用GnRHa治疗中获得满意的身高增长;当骨龄 ≥ 11 岁时,更有可能从GnRHa联合rhGH治疗中获益。另一项在骨龄较大CPP患儿中的研究结果证实了这一猜想,相较于单用GnRHa治疗组[骨龄为(11.65 ± 1.37)岁],GnRHa联合rhGH治疗组[骨龄为(11.68 ± 1.42)岁]的PAH[(153.49 ± 4.18) cm vs (158.21 ± 4.16) cm, $P < 0.05$]、GV[(3.27 ± 0.32) cm/年 vs (5.98 ± 0.46) cm/年, $P < 0.05$]、身高 SDS(-1.02 ± 0.37 vs

-0.52 ± 0.27 , $P < 0.05$)均显著改善,提示联合治疗能更好地实现身高年龄对骨龄的追赶^[24]。

临床治疗中,当患儿确诊CPP时骨龄 ≥ 11 岁,将不建议单用GnRHa治疗,需考虑GnRHa联合rhGH治疗,以发挥最大的剩余生长潜能,改善身高获益。但需要注意的是,骨龄超过14岁时即使联用rhGH治疗也较难实现身高追赶^[28]。

3.4 年龄较大时联合rhGH治疗可改善身高获益

根据上述内容分析, CPP患儿 ≥ 8 岁单用GnRHa治疗的身高改善作用有限,或可以此作为联合rhGH治疗的年龄界值。我国随访研究^[30]显示,在 ≥ 8 岁的CPP患儿中,相较于单用GnRHa治疗组[平均年龄为(8.52 ± 2.13)岁],GnRHa联合rhGH治疗组[平均年龄为(8.46 ± 2.12)岁]的PAH[(155.21 ± 38.81) cm vs (159.13 ± 39.79) cm]、PAH增幅[(3.93 ± 1.01) cm vs (7.77 ± 1.95) cm]和GV[(4.83 ± 1.21) cm/年 vs (7.56 ± 1.89) cm/年]均显著改善。目前探索GnRHa联合rhGH治疗疗效的研究大多集中于平均年龄为8~9岁的患儿,因此,单从年龄来看,尚不清楚在年龄更大的CPP患儿中起始联合治疗的身高改善情况。

综上,临床为实现身高获益,当患儿出现以下适应证时可考虑GnRHa联合rhGH治疗:(1)身高受损严重($PAH < P_3$ 或 $Tht - 2$ SDS或已符合身材矮小标准);(2)GnRHa治疗期间GV过度下降(< 5 cm/年);(3)骨龄较大(女童 ≥ 11 岁,男童尚未可知);(4)年龄较大(女童、男童均尚未可知)。

4 GnRHa联合rhGH治疗时需关注的问题

4.1 遵循联合治疗疗程,避免无效治疗

rhGH治疗疗程视病情需要而不同。由于我国共识中明确指出不建议CPP患儿常规联用rhGH治疗,因此,尚缺乏CPP标准化rhGH治疗疗程。根据我国《基因重组人生长激素儿科临床应用规范应用的建议》^[31]中指出,为改善成人身高,rhGH应至少治疗1年以上。我国2022年的随访研究^[8]在CPP患儿中探索了接受单用GnRHa治疗和GnRHa联合rhGH治疗 ≥ 30 个月的疗效和安全性,结果显示,GnRHa联合rhGH治疗初期(0~9个月)患儿身高与单用GnRHa治疗组无显著差异,但在治疗1~2年后,联合治疗组的身高显著更高,该研究结

果支持 CPP 患儿接受 GnRHa 联合 rhGH 治疗的疗程应超过 1 年。因此，临床中若 CPP 患儿需接受 GnRHa 联合 rhGH 治疗，建议其疗程至少为 1 年以上，以获得最佳身高获益。

4.2 把握 rhGH 治疗剂量，避免过度治疗

避免过度治疗首先需注意 rhGH 使用剂量，目前的推荐剂量为每天 0.15~0.2 IU/kg^[29]，临床治疗时不宜超过最大推荐剂量。此外，CPP 患儿接受 rhGH 治疗期间应定期监测身高获益相关指标，如每 6 个月复查左手 X 线片、评价身高/骨龄增长比值、骨龄的身高标准差和 PAH 变化等^[28]，根据监测情况考虑调整治疗方案或终止治疗。

5 CPP 患儿身高获益的现状思考

临床实践中，大多数 CPP 患儿通过单用 GnRHa 治疗可改善 FAH，但身高获益受到多种因素影响。起始治疗的年龄是争议较大的影响因素，除此之外，骨龄和骨龄进展、身高受损程度及 GnRHa 治疗期间 GV 过度下降等因素都会影响 GnRHa 对身高的改善作用。因此，部分患儿可能需要采用 GnRHa 联合 rhGH 方案以实现身高追赶。尽管国内外共识不推荐将联合 rhGH 作为 CPP 的常规治疗，但目前的临床证据表明部分 CPP 患儿可考虑 GnRHa 联合 rhGH 治疗方案，以获得更大的身高改善。需要强调的是，临床实践中不可盲目地将两者进行联用，需结合患儿当前的治疗情况和自身特点，基于现有的临床证据与指南推荐，做出最优的治疗决策。同时考虑到 rhGH 治疗涉及的安全性问题，治疗期间需对患儿进行严密监测，包括血常规、甲状腺功能、糖脂代谢及 IGF-1 水平等^[32]。

当然，现有的证据不足以对联合治疗的身高结局做出明确的结论，一是证据有限，缺乏大样本长期随访的临床对照研究；二是研究间具有高度异质性，初始治疗时的骨龄、身高受损程度、联用时机、联用疗程等因素均与联合治疗的疗效密切相关，对身高获益的影响较大，研究结果存在矛盾。此外，现有研究绝大多数均在 CPP 女童中进行，男童的相关研究仍旧较少，是否与女童存在差异仍有待评估。

综上，及时有效的干预治疗对于改善 CPP 患儿的身高结局尤为重要。GnRHa 治疗方案应结合发育启动年龄、初始身高、骨龄进展、GV、PAH

等多方面综合评估，注重个体化。至于何种类型的患儿需联合 rhGH 治疗，目前尚未完全明确，临床上需谨慎评估后再行选择，同时治疗过程中需密切监测，在安全及适度治疗的前提下，尽可能的实现理想身高获益。

利益冲突声明：作者声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Bradley SH, Lawrence N, Steele C, et al. Precocious puberty[J]. *BMJ*, 2020, 368: l6597. PMID: 31932347. DOI: 10.1136/bmj.l6597.
- [2] Shu W, Zong X, Li H. Secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among Chinese girls: a systematic review[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1042122. PMID: 36506059. PMCID: PMC9729541. DOI: 10.3389/fendo.2022.1042122.
- [3] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中枢性早熟诊断与治疗专家共识 (2022) [J]. *中华儿科杂志*, 2023, 61(1): 16-22. PMID: 36594116. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220802-00693.
- [4] 中华预防医学会妇女保健分会青春期学组. 女性性早熟的诊治共识[J]. *中国妇幼健康研究*, 2018, 29(2): 135-138. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2018.02.001.
- [5] Liu M, Cao B, Luo Q, et al. The critical BMI hypothesis for puberty initiation and the gender prevalence difference: evidence from an epidemiological survey in Beijing, China[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1009133. PMID: 36387887. PMCID: PMC9641365. DOI: 10.3389/fendo.2022.1009133.
- [6] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 中枢性早熟诊断与治疗共识 (2015) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(6): 412-418. PMID: 26310550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.06.004.
- [7] De Sanctis V, Soliman AT, Di Maio S, et al. Long-term effects and significant adverse drug reactions (ADRs) associated with the use of gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa) for central precocious puberty: a brief review of literature[J]. *Acta Biomed*, 2019, 90(3): 345-359. PMID: 31580327. PMCID: PMC7233750. DOI: 10.23750/abm.v90i3.8736.
- [8] Shi Y, Ma Z, Yang X, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogue and recombinant human growth hormone treatment for idiopathic central precocious puberty in girls[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1085385. PMID: 36589818. PMCID: PMC9794601. DOI: 10.3389/fendo.2022.1085385.
- [9] Cho AY, Shim YS, Lee HS, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist monotherapy and combination therapy with growth hormone on final adult height in girls with central precocious puberty[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 1264. PMID: 36690835. PMCID: PMC9870989.

- DOI: 10.1038/s41598-023-28602-3.
- [10] 杜敏联, 傅君芬. 对生长迟缓和生长追赶的再认识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(3): 173-176. PMID: 35240734. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210903-00736.
- [11] Ni MM, Yang ST, Wu WW, et al. Benefits from the first year of GnRHa therapy in boys with idiopathic central precocious puberty when initiating treatment after age 9 years: findings from a real-world retrospective study[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 299. PMID: 36456936. PMCID: PMC9716691. DOI: 10.1186/s12902-022-01207-z.
- [12] Bangalore Krishna K, Fuqua JS, Rogol AD, et al. Use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children: update by an international consortium[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 91(6): 357-372. PMID: 31319416. DOI: 10.1159/000501336.
- [13] Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(3): 265-274. PMID: 26852255. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00380-0.
- [14] Baek JW, Nam HK, Jin D, et al. Age of menarche and near adult height after long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in girls with central precocious puberty[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 19(1): 27-31. PMID: 24926460. PMCID: PMC4049550. DOI: 10.6065/apem.2014.19.1.27.
- [15] 储昭乐, 江辉, 吴倩. 促性腺激素释放激素类似物治疗对中枢性性早熟和快速进展型青春期患儿成年终身高改善的 Meta 分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(11): 1161-1168. PMID: 34753549. PMCID: PMC8580025. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2108078.
- [16] Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(9): 3483-3489. PMID: 17579199. DOI: 10.1210/jc.2007-0321.
- [17] Donbaloğlu Z, Bedel A, Çetiner EB, et al. Effects of the gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on growth and body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. Acta Endocrinol (Buchar), 2022, 18(2): 181-186. PMID: 36212259. PMCID: PMC9512371. DOI: 10.4183/aeb.2022.181.
- [18] Korkmaz O, Sari G, Mecidov I, et al. The gonadotropin-releasing hormone analogue therapy may not impact final height in precocious puberty of girls with onset of puberty aged 6-8 years[J]. J Clin Med Res, 2019, 11(2): 133-136. PMID: 30701006. PMCID: PMC6340673. DOI: 10.14740/jocmr3710.
- [19] Castro C, Espada F, Leite AL, et al. Height benefit of GnRH agonists after age 8 in a Portuguese cohort of central precocious puberty[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2023, 98(5): 670-677. PMID: 36710456. DOI: 10.1111/cen.14884.
- [20] Vuralli D, Gonc NE, Ozon ZA, et al. Which parameters predict the beneficial effect of GnRHa treatment on height in girls with central precocious puberty? [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(5): 804-810. PMID: 33460480. DOI: 10.1111/cen.14420.
- [21] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(3): 169-174. PMID: 33657689. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210116-00050.
- [22] Muratoğlu Şahin N, Uğraş Dikmen A, Çetinkaya S, et al. Subnormal growth velocity and related factors during GnRH analog therapy for idiopathic central precocious puberty[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2018, 10(3): 239-246. PMID: 29687783. PMCID: PMC6083469. DOI: 10.4274/jcrpe.0023.
- [23] Kim MS, Koh HJ, Lee GY, et al. Comparing adult height gain and menarcheal age between girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone agonist alone and those treated with combined growth hormone therapy[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2019, 24(2): 116-123. PMID: 31261476. PMCID: PMC6603606. DOI: 10.6065/apem.2019.24.2.116.
- [24] 黄飞轩, 李立, 罗剑平. 促性腺激素释放激素类似物与重组人生长激素联合治疗小儿特发性中枢性性早熟的初步研究[J]. 广州医科大学学报, 2016, 44(3): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1836.2016.03.024.
- [25] 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. PMID: 24484553. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.11.002.
- [26] 马晓宇, 倪继红, 杨露露, 等. GnRHa 治疗对特发性中枢性性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1): 58-62. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.008.
- [27] Fu J, Zhang J, Chen R, et al. Long-term outcomes of treatments for central precocious puberty or early and fast puberty in Chinese girls[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(3): dgz027. PMID: 31702013. DOI: 10.1210/clinem/dgz027.
- [28] 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: 63-67.
- [29] 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. PMID: 19099778. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1310.2008.06.007.
- [30] 罗小丹. GnRHa 联合重组人生长激素治疗特发性中枢性性早熟女童的临床效果[J]. 中国当代医药, 2015, 22(3): 107-109.
- [31] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会, 梁雁. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(6): 426-432. PMID: 24120059. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.06.007.
- [32] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 过渡期生长激素缺乏症诊断及治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(6): 455-460. PMID: 32521956. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200314-00237.

(本文编辑: 杨丹)

(版权所有©2023 中国当代儿科杂志)