

青春期矮身材儿童身高改善的药物治疗

朱建芳 王春林

(浙江大学医学院附属第一医院儿科, 浙江杭州 310003)

[摘要] 青春期矮身材可严重影响青少年的身心健康。青春期由于性激素导致的骨龄持续加速进展, 限制了生长所需的时间, 是矮身材治疗的巨大挑战, 至今仍无标准化的治疗方案。青春期也是改善成年终身高的最后机会。目前临床常用治疗药物主要有重组人生长激素、促性腺激素释放激素类似物和第三代芳香化酶抑制剂。近年来, 以改善成年终身高为目的的个体化治疗成为临床关注的重点。该文对青春期矮身材儿童身高改善的药物

[关键词] 矮身材; 重组人生长激素; 促性腺激素释放激素类似物; 芳香化酶抑制剂; 青春期

[中国当代儿科杂志, 2024, 26(2): 118-123]

Pharmacological therapies for height improvement in pubertal children with short stature

ZHU Jian-Fang, WANG Chun-Lin. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China (Wang C-L, Email: hzwangcl@zju.edu.cn)

Abstract: Short stature in puberty significantly affects the physical and mental health of adolescents. The continuous acceleration of skeletal maturation, caused by sex hormones during puberty, limits the time available for growth and poses a considerable challenge for the treatment of short stature. To date, there is still no standardized treatment protocol for this disorder. However, puberty is the last period to improve the final adult height. Currently, commonly used pharmacological treatments in clinical settings include recombinant human growth hormone, gonadotropin-releasing hormone analogs, and third-generation aromatase inhibitors. In recent years, personalized treatment aiming to improve the final adult height has become a key focus in clinical practice. This article provides a comprehensive summary of research on pharmacological therapies for height improvement in pubertal children with short stature, offering valuable insights for healthcare professionals.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(2): 118-123]

Key words: Short stature; Recombinant human growth hormone; Gonadotropin-releasing hormone analog; Aromatase inhibitor; Puberty

矮身材是指在相似生活环境下, 同种族、同性别和年龄的个体身高低于正常人群平均身高2个标准差者, 或低于第3百分位数者^[1]。临床常见的青春期矮身材患者包括青春期前矮身材进入青春期以后持续矮身材, 或者青春期前身高正常或略微偏矮, 但因为性发育进程变异导致预测成年矮身材。目前, 我国尚无青春期矮身材患病情况的大规模调查数据。Meta分析显示, 2021年我国6个月至18岁儿童矮身材的总患病率为3.2%

(男孩3.1%, 女孩3.2%), 其中6~12岁(3.3%)及12岁以上(3.1%)青少年矮身材患病率高于6岁以下儿童(2.4%)^[2]。

青春期矮身材不仅影响青少年生长发育, 增加肥胖、心血管疾病、糖尿病、胃肠道疾病等发生风险, 还会对患儿的心理健康产生负面影响^[3-4]。2014年中国儿童生长发育高峰论坛资料显示, 我国4~15岁需要治疗的矮身材患儿约有700万^[5]。及早采取有效的针对性治疗, 改善患儿的

[收稿日期] 2023-09-21; [接受日期] 2023-10-19

[作者简介] 朱建芳, 女, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 王春林, 男, 主任医师。Email: hzwangcl@zju.edu.cn。

成年终身高 (final adult height, FAH), 对患儿身心健康及未来生活意义重大。鉴于青春期生长过程中, 性激素对身高线性生长的双向影响, 一方面通过单独或与生长激素协同促进身高线性生长, 另一方面又在骨骺软骨生长板促进骨骺老化与融合, 限制身高增长时间^[6]。因此, 在上述有限的线性生长时间窗内治疗青春期正常启动但身材矮小的儿童已成为临床一项挑战。近年来, 研究者及临床医生一直在探索青春期矮身材的个体化治疗方案, 包括单用重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH)、rhGH联合促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin-releasing hormone analog, GnRHa)、rhGH联合第三代芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitor, AI) 等, 积累了丰富的用药经验。了解青春期矮身材患儿接受上述方案后的身高改善情况, 有利于为未来个性化治疗拓宽思路。

1 首选 rhGH 治疗, 高剂量干预身高获益相对确切

1.1 rhGH是治疗青春期矮身材安全有效的药物

自1985年美国食品药品监督管理局首次批准rhGH用于生长激素缺乏症 (growth hormone deficiency, GHD) 儿童的治疗, 到2003年获批用于治疗特发性矮身材 (idiopathic short stature, ISS), rhGH在临床实践中的应用越来越广泛。我国2020年发布的《过渡期生长激素缺乏症诊断和治疗专家共识》^[7] 和美国2016年发布的生长激素和胰岛素样生长因子1 (insulin growth factor-1, IGF-1) 治疗指南^[8] 强烈推荐GHD儿童和青少年接受rhGH治疗, 以达到正常成年身高, 避免成年矮身材; rhGH治疗ISS等非生长激素缺乏性疾病同样能够改善其终身高, 但疗效存在个体差异, 治疗时需多维度评估。摆正患儿及其家长的身高期望, 定期评估治疗反应, 并监测患儿的心理功能和生活质量变化^[8]。对于过渡期GHD患儿, 尽量避免在过渡期由于身高增长的停止而中断rhGH治疗^[7]。多项研究证实了rhGH具有较明显的促生长作用, 青春期矮身材患儿治疗后的平均身高、身高标准差分值 (height standard deviation score, Ht SDS) 较基线均明显增加, 并且治疗过程中未见明显不良反应, 充分证明了rhGH治疗青春期矮身材患儿的安全性^[9-10]。

1.2 针对不同病因导致的青春期矮身材, 高剂量 rhGH 可发挥更为显著的促生长作用

关于矮身材患儿rhGH的使用剂量一直是临床关注的热点。通常根据疾病类型选择rhGH治疗剂量, 但不同国家rhGH推荐剂量有所不同。就GHD而言, 欧洲大多数国家的起始剂量为每日25 $\mu\text{g/kg}$ (0.075 IU/kg)^[11]; 美国最高推荐剂量高达每日0.1 mg/kg (0.3 IU/kg) (仅限于青春期矮身材)^[8, 12]; 中国的剂量范围为每日25~70 $\mu\text{g/kg}$ (0.075~0.2 IU/kg)^[13]。

鉴于青春期生长激素的生成率是青春期前的2倍多, 研究人员猜测采用较高剂量的rhGH模拟青春期生理性高GH分泌状态或许更能促进患儿的线性生长, 改善成年身高^[6]。一项采用rhGH治疗的随机对照试验纳入97例GHD青春期儿童, 相比标准剂量组 (每周0.3 mg/kg), 高剂量组 (每周0.7 mg/kg) 患儿生长速率、预测成年身高 (predicted adult height, PAH)、近成年身高和Ht SDS显著提高, 且与标准剂量组具有相似的安全性和耐受性, 严重不良事件与rhGH治疗无关^[14]。一项纳入15例青春晚期男性ISS患儿的研究, 入组时年生长速率小于4 cm, 每周接受 (0.50 $\pm$ 0.06) mg/kg rhGH治疗, 用药时间 (11.1 $\pm$ 4.8) 个月, 生长速率SDS从-2.5 $\pm$ 1.7增至3.5 $\pm$ 4.3, 身高增加 (8.5 $\pm$ 3.7) cm, 较用药前PAH增加 (6.8 $\pm$ 4.8) cm^[15]。我国《基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议》^[13] 也明确指出rhGH治疗效果具有剂量依赖效应, 青春期患儿rhGH治疗剂量高于青春期前患儿的剂量。国内关于不同剂量rhGH治疗青春期矮身材患儿的研究得到相类似的结果, 高剂量rhGH对青春期ISS患儿促身高增长作用更有效, 且不增加不良反应发生率, 具有较高的安全性^[16-17]。同时, 考虑高剂量rhGH治疗时, IGF-1中位浓度比正常水平高约40%^[14], 这对于使用高剂量rhGH是具有挑战性的。但此类研究较少, 且部分研究为单中心、小样本研究, 治疗随访时间也较短, 需要进一步探讨高剂量rhGH治疗的最终身高获益以及长期安全性, 为制定中国青春期矮身材患儿的个体化治疗方案提供参考。

处于身高峰值速度 (peak height velocity, PHV) 突增期的青春期矮身材患儿, 尚无循证证据表明rhGH治疗能使其FAH获益, 不建议对PHV突增期的患儿使用rhGH。PHV突增期后生长减速, 生长潜力有限, 该阶段采用大剂量rhGH治疗亦能在一

定程度上改善FAH^[15]，也不失为一种比较保守安全的措施。

2 单用GnRHa或联合rhGH治疗青春期矮身材儿童的身高获益存在争议

2.1 单用GnRHa治疗，FAH改善有限

GnRHa作为中枢性性早熟的标准治疗方法已获临床一致推荐，但GnRHa治疗青春期正常启动但身材矮小患儿的研究较少，现有文献也表明青春期矮身材患儿单独使用GnRHa对于FAH的改善十分有限，甚至显著降低骨密度，对骨矿化产生负面影响^[18-20]。故2019年美国发布的儿童使用GnRHa指南^[21]不建议单独应用GnRHa治疗青春期GHD、ISS以及小于胎龄儿持续身材矮小。

2.2 GnRHa联合rhGH治疗，FAH获益尚无定论

结合临床研究和用药经验，有学者提出对进入生理青春期的矮身材患儿或许可以采用GnRHa联合rhGH治疗^[6]。然而，联合治疗改善FAH的有效性和经济效益尚有争议。

2023年一项关于小于胎龄儿的国际指南^[22]指出，对于青春期开始时身材矮小的小于胎龄儿患儿，可考虑rhGH和GnRHa联用2年。然而部分研究观察到互相矛盾的结果。有研究显示，二者联合治疗对于青春期矮身材儿童的终身高具有明显的改善作用，表现为联合用药2年后，青春期正常启动身材矮小的男孩成年Ht SDS增加 1.37 ± 1.28 ，女孩增加 1.28 ± 1.48 ；亚组分析显示，ISS青少年可达到遗传靶身高，非ISS青少年可超过遗传靶身高，治疗期间无严重不良反应，仅1例患儿报告一过性轻度头痛，2例报告注射部位小皮疹和轻度瘙痒，更换注射部位后症状消失^[23]。有研究采用rhGH和GnRHa联合治疗4年，发现PAH较差的青春期早期女孩成年身高显著增加，平均绝对身高增加28.4 cm，仅1例出现跖骨骨折（可能与联合治疗有关）^[24]。相反的是，早期小样本研究发现青春期正常启动身材矮小的ISS患儿，GnRHa联合rhGH治疗前后PAH没有改善，分析其原因可能与研究中rhGH剂量较小（每日0.1 IU/kg，每周6 d）有关。2022年的一项Meta分析也佐证，相比单独使用rhGH，GnRHa联合rhGH治疗青春期正常启动ISS儿童的FAH获益并不显著^[25]。

因此，GnRHa联合rhGH治疗青春期矮身材的身高获益并不确定。同时需考虑到抑制生理性青

春期会使青春期儿童在发育的关键时期出现性腺功能减退，与同龄人相比，患儿相对较矮，而且也会相对性幼稚，这可能会对一些青春期儿童产生心理影响。而且青春期是骨量增加的关键时期，药物延缓青春期发育，可能会增加成年后骨质疏松的发生风险。因此需要展开更集中、更有针对性的实证研究进一步探讨，现阶段对青春期矮身材患儿采用GnRHa联合rhGH治疗需要充分的医患沟通，谨慎选择。

3 AI联合rhGH改善青春期矮身材男孩的FAH或可弥补单用AI治疗的短期身高获益

3.1 单用AI治疗改善青春期矮身材男孩身高的疗效评价不一

以来曲唑、阿那曲唑为代表的第三代AI通过减少体内雌激素产生，延缓骨龄进展^[26]，进而达到生长追赶的目的。近年来一些国内外学者尝试将AI用于治疗青春期矮身材，并取得一定效果。Mauras等^[27]研究对52例接受rhGH治疗的青春期GHD男性患儿随机给予阿那曲唑1 mg或安慰剂治疗12~36个月，阿那曲唑治疗组骨龄较基线增长明显减慢，治疗后24个月和36个月时PAH分别增加4.5 cm和6.7 cm，显著高于安慰剂组。Hero等^[28]的研究结果也表明，AI可改善青春期ISS男性患儿的PAH，来曲唑治疗24个月后PAH增加5.9 cm ($P<0.001$)，而安慰剂组无明显增加。其他研究结果也提示AI可以改善青春期矮身材患儿的PAH或FAH水平^[29-31]。但也有文献发现给予青春期前或青春期早期ISS男性患儿来曲唑治疗24个月的身高获益会因后期的生长和性成熟而减弱，AI组（164.8 cm）与安慰剂组（163.7 cm）成年身高相似 ($P=0.49$)^[32]。此外Hero等^[33]进一步发现通过AI治疗实现的PAH增加在停药后该获益消失。

总体而言，目前仍然缺乏支持AI促进生长作用的确凿证据，且研究大多是以PAH改善情况作为评估指标的随机-空白对照研究，缺乏对FAH改善情况的追踪，因此AI究竟能否改善青春期矮身材男孩FAH尚待进一步临床研究证实。

3.2 AI联合rhGH用于改善青春期矮身材男孩FAH的治疗效果更为理想

有关AI联合rhGH治疗改善青春期矮身材患儿的PAH的报道在国内外文献中逐渐增多，远期随访也证实AI联合rhGH治疗获得较为理想的改善

FAH的治疗效果。Mauras等^[34]比较了AI联合rhGH、单用rhGH、单用AI对青春期ISS男性患儿的治疗效果,结果显示AI联合rhGH治疗身高获益优于单一药物治疗,24个月后联合治疗组的身高增长、身高增长绝对值以及对身高SDS的改善情况均优于单一治疗组;研究随访患儿至终身高,AI联合rhGH治疗组身高SDS达到-1.0 SDS,身高增长绝对值为22.5 cm,仍优于单一治疗组;安全性方面,组间不良事件结果相似,在生理性青春期男性中使用2~3年后,对骨骼健康似乎没有负面影响,联合治疗组脂质累积更少。国内学者发现青春期大骨龄ISS男性患儿采用AI联合rhGH治疗半年、1年、1.5年后,PAH较治疗前均显著增加;7例终身高较治疗前PAH增加(7.7 ± 5.0) cm ($P=0.007$),说明AI联合rhGH治疗对青春期大骨龄生长潜力有限的ISS男性患儿仍有改善身高的作用^[35-36]。此外,AI使用期间的安全性问题备受关注。鉴于AI药品说明书并无儿童用药适应证,属于超说明书使用,且治疗存在肝肾功能损害、脂代谢紊乱、高雄激素血症、骨代谢紊乱,以及远期潜在的内分泌生殖毒性等药物不良反应的风险,笔者认为临床需要权衡利弊,AI的使用需要报备医院医务管理部门、医院药事管理部门及医院伦理部门审核,谨慎选择治疗方案,不建议常规推荐AI用于改善青春期矮身材患儿FAH的治疗^[37]。

4 对青春期正常启动矮身材患儿治疗策略的思考

青春期矮身材患儿在使用促生长药物时存在诸多矛盾,到目前为止尚无统一的规范化、标准化药物治疗指南。美国食品药品监督管理局批准增加rhGH剂量至每周0.7 mg/kg(每日0.3 IU/kg)用于治疗青春期GHD患儿,说明高剂量rhGH干预是可行的,但昂贵的治疗费用以及可能引起超生理IGF-1的风险使得临床应用面临挑战。2016年美国发布的生长激素和IGF-1治疗指南^[8]提出,若IGF-1超出实验室定义的年龄或青春期正常范围,建议减少剂量,并且不推荐将所有青春期GHD患儿的常规剂量增加到每周0.7 mg/kg。rhGH联合治疗的身高获益/风险也尚不明确。一方面,rhGH联合GnRHa治疗后FAH改善的研究结果不一致,对正常性腺轴功能抑制可能产生的分解代谢效应以及性幼稚心理影响均需要向患儿及其家长充分评

估讨论。另一方面,rhGH联合AI治疗男性患儿对促进线性增长有稳健的作用,似乎有不错的FAH获益,然而在AI药品说明书中并无儿童用药适应证,其中来曲唑(江苏恒瑞医药股份有限公司生产)的说明书中明确标注儿童青少年禁用。目前缺乏AI临床使用的大样本的长期安全性数据,因此,AI的使用必须慎之又慎。

在迄今为止所有青春期促生长治疗方案研究中,包括单独或联合使用rhGH、GnRHa和AI,干预治疗通常需要至少2年。结合目前的临床证据,不足以对单用rhGH、rhGH联合GnRHa或AI治疗青春期矮身材患儿的身高结局做出明确的结论:一是证据有限,缺乏大样本长期临床对照研究;二是研究间具有异质性,初始治疗时的青春期分期、药物剂量、治疗疗程等因素对身高获益产生影响。根据笔者经验,青春期矮身材患儿根据生长速率选择不同的治疗方案(图1),可能会获得较好的效果。未来需扩大样本量并延长随访时间,分析上述治疗方案对FAH和不良反应发生率的影响。

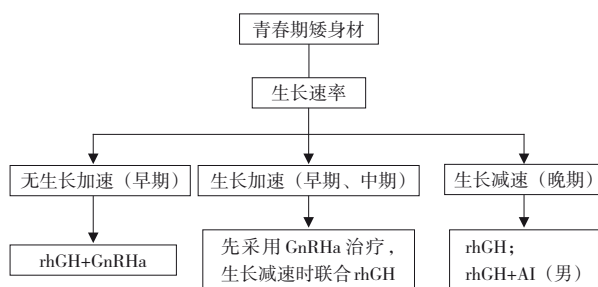


图1 青春期矮身材身高管理策略图 在进行青春期矮身材身高管理中要注意:(1)保持充分的医患沟通,获得患儿/患儿家属的知情同意;(2)GnRHa/AI联合rhGH疗程2年以上,谨慎选择。[rhGH]重组人生长激素;[GnRHa]促性腺激素释放激素类似物;[AI]芳香化酶抑制剂。

综上,及早采取有效的治疗方案对于改善青春期矮身材的FAH至关重要。中国需要治疗的青春期矮身材人群庞大,临床应特别注意根据患儿个体差异选择不同的治疗方案,把握关键的成长期,尽早干预,尽早治疗,同时治疗过程中应密切监测各项临床参数,发现不良反应采取对应措施,才能使患儿在得到更多身高获益的同时,安全性也得到保障。青春期矮身材的防治关口应该前移,青春期前发现诊断明确的GHD、ISS,应该尽早采用rhGH干预,使其在青春期启动前身高得

到有效改善,尽量不用药物阻断青春期发育或AI抑制骨龄,同时做好青春期身高监测,发现问题及时采取对策。

作者贡献声明:朱建芳负责数据收集分析、论文撰写;王春林负责文章的构思、设计与修改。

利益冲突声明:所有作者均声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] Li F, Liu K, Zhao Q, et al. Prevalence of short stature among children in China: a systematic review[J]. *Pediatr Investig*, 2021, 5(2): 140-147. PMID: 34179712. PMCID: PMC8212717. DOI: 10.1002/ped4.12233.
- [3] Backeljauw P, Cappa M, Kiess W, et al. Impact of short stature on quality of life: a systematic literature review[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2021, 57-58: 101392. PMID: 33975197. DOI: 10.1016/j.ghir.2021.101392.
- [4] Safari O, Ejtahed HS, Namazi N, et al. Association of short stature and obesity with cardio-metabolic risk factors in Iranian children and adolescents: the CASPIAN-V study[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(2): 1137-1144. PMID: 34900767. PMCID: PMC8630324. DOI: 10.1007/s40200-021-00831-1.
- [5] 中国广播网.我国700万矮小患儿仅3万在治 专家呼吁合力破解难题[EB/OL]. (2014-03-25) [2023-08-31]. <http://politics.people.com.cn/n/2014/0325/c70731-24729489.html>.
- [6] Murras N, Ross J, Mericq V. Management of growth disorders in puberty: GH, GnRHa, and aromatase inhibitors: a clinical review[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(1): 1-13. PMID: 35639981. DOI: 10.1210/endrev/bnac014.
- [7] 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.
- [8] Grimberg A, DiVall SA, Polychronakos C, et al. Guidelines for growth hormone and insulin-like growth factor-I treatment in children and adolescents: growth hormone deficiency, idiopathic short stature, and primary insulin-like growth factor-I deficiency[J]. *Horm Res Paediatr*, 2016, 86(6): 361-397. PMID: 27884013. DOI: 10.1159/000452150.
- [9] Alzahrani AK, Algethami AK, Barnawi G, et al. Differences in response to recombinant growth hormone therapy on height gain in patients with idiopathic short stature vs. patients with growth hormone deficiency[J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7319. PMID: 32313760. PMCID: PMC7164722. DOI: 10.7759/cureus.7319.
- [10] Gou P, Cheng X, Leng J, et al. A real-world study of recombinant human growth hormone in the treatment of idiopathic short stature and growth hormone deficiency[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2022, 18: 113-124. PMID: 35342293. PMCID: PMC8943615. DOI: 10.2147/TCRM.S363564.
- [11] Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. GH Research Society[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(11): 3990-3993. PMID: 11095419. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6984.
- [12] Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, et al. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency[J]. *Horm Res*, 2002, 58(5): 233-241. PMID: 12401943. DOI: 10.1159/000066265.
- [13] 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.
- [14] Murras N, Attie KM, Reiter EO, et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(10): 3653-3660. PMID: 11061518. DOI: 10.1210/jcem.85.10.6906.
- [15] Rothenbuhler A, Ormières B, Kalifa G, et al. A pilot study of growth hormone administration in boys with predicted adult short stature and near-ending growth[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2015, 25(2): 96-102. PMID: 25641639. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.01.002.
- [16] 邓福平,陈丹丹,李燕燕.不同剂量重组人生长激素对特发性矮小症患者血清IGF-1和IGFBP-3表达的影响[J].中国医学创新,2023,20(11):35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2023.11.009.
- [17] 郭林梅,戴永利,赵晓云,等.中国西部高海拔地区特发性矮小症男性患儿应用不同剂量rhGH治疗方案的临床疗效[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(6):35-38. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2022.06.008.
- [18] 刘运翠,赵彤,李文杰.重组人生长激素联合促性腺激素释放激素类似物治疗青春期特发性矮小症女童的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2022,15(21):126-128. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2022.21.039.
- [19] 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. PMID: 30995651. PMCID: PMC6944933. DOI: 10.1159/000499929.
- [20] Wit JM. Should skeletal maturation be manipulated for extra height gain?[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 812196. PMID: 34975773. PMCID: PMC8716689. DOI: 10.3389/fendo.2021.812196.
- [21] 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.

- [22] Hokken-Koelega ACS, van der Steen M, Boguszewski MCS, et al. International consensus guideline on small for gestational age: etiology and management from infancy to early adulthood[J]. *Endocr Rev*, 2023, 44(3): 539-565. PMID: 36635911. PMCID: PMC10166266. DOI: 10.1210/endrev/bnad002.
- [23] Li S, Wang X, Zhao Y, et al. Combined therapy with GnRH analogue and growth hormone increases adult height in children with short stature and normal pubertal onset[J]. *Endocrine*, 2020, 69(3): 615-624. PMID: 32533506. DOI: 10.1007/s12020-020-02375-5.
- [24] Dotremont H, France A, Heinrichs C, et al. Efficacy and safety of a 4-year combination therapy of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analogue in pubertal girls with short predicted adult height[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1113750. PMID: 37008942. PMCID: PMC10064858. DOI: 10.3389/fendo.2023.1113750.
- [25] Zhou B, Liu S, Wang J, et al. A meta-analysis of combination therapy with gonadotrophin-releasing hormone agonist and growth hormone for children with idiopathic short stature and normal timed puberty[J]. *Endocrine*, 2022, 75(3): 698-708. PMID: 35083638. DOI: 10.1007/s12020-021-02970-0.
- [26] 王春林, 傅君芬, 梁黎. 改善矮小儿童成年身高的药物研究进展[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(6): 460-464. DOI: 10.19538/j.ek2020060609.
- [27] 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. PMID: 18165285. PMCID: PMC2266949. DOI: 10.1210/jc.2007-1559.
- [28] 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. PMID: 16189252. DOI: 10.1210/jc.2005-1392.
- [29] 李燕虹, 杜敏联, 马华梅, 等. 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[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(3): 308-314. PMID: 32762161. PMCID: PMC8800791. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.05.
- [30] Wang S, Wu Z, Chen Y, et al. Comparative efficacy of aromatase inhibitors and gonadotropin-releasing hormone analogue in increasing final height of idiopathic short stature boys: a network meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1167351. PMID: 37124748. PMCID: PMC10140494. DOI: 10.3389/fendo.2023.1167351.
- [31] 王冬妮, 武苏, 刘倩琦. 芳香化酶抑制剂治疗青春期矮身材疗效及安全性研究进展[J]. *儿科药学杂志*, 2023, 29(6): 56-60. DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.015.
- [32] 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. PMID: 31024444. PMCID: PMC6460933. DOI: 10.3389/fendo.2019.00201.
- [33] Hero M, Toiviainen-Salo S, Wickman S, et al. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty[J]. *J Bone Miner Res*, 2010, 25(7): 1536-1543. PMID: 20200972. DOI: 10.1002/jbmr.56.
- [34] 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. PMID: 27710241. PMCID: PMC5155684. DOI: 10.1210/jc.2016-2891.
- [35] 崔蕴璞, 王新利. 来曲唑治疗青春期特发性矮身材男童的临床观察[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(10): 977-982. PMID: 31642430. PMCID: PMC7389739. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.10.005.
- [36] 孔元梅, 陈虹, 梁黎, 等. 芳香化酶抑制剂联合生长激素治疗青春期身材矮小症男性患儿的临床研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(3): 283-290. PMID: 32762170. PMCID: PMC8800756. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.06.
- [37] 王春林, 梁黎. 第三代非甾体类芳香化酶抑制剂在儿科内分泌临床应用的再认识[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2020, 49(3): 275-282. PMID: 32762160. PMCID: PMC8800707. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.04.01.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2024中国当代儿科杂志)