

Therapeutic Effect of Aromatase Inhibitor Combined with Recombinant Human Growth Hormone on Short Stature Boys with Larger Bone Age

Guicang Zhou

Department of Pediatrics, Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 1433456325@qq.com

Received: Jun. 5th, 2020; accepted: Jun. 26th, 2020; published: Jul. 3rd, 2020

Abstract

Objective: To analyze the efficacy of aromatase inhibitor combined with recombinant human growth hormone and provide a clinical basis for the treatment of boys with larger bone age. **Methods:** All the boys diagnosed as short stature and bone age ≥ 13 years in the Department of Endocrinology and Metabolism, Qingdao Women and Children Hospital from October 2017 to October 2019, both are treated with aromatase inhibitor and recombinant human growth hormone. Observe the changes in height, weight, growth velocity, bone age, predicted adult height, testosterone, insulin-like growth factor-1 and side effects after baseline, 6 months and 12 months of treatment. **Results:** After treatment with aromatase inhibitor and recombinant human growth hormone, the testosterone and insulin-like growth factor-1 levels in the children increased significantly, the bone age progressed slowly, and growth velocity and predicted adult height are improved, which was statistically significant ($P < 0.01$). During the treatment, the children were monitored for normal masculinization, and had no significant effect on BMI ($P > 0.05$), and the safety and tolerability were good. **Conclusions:** Aromatase inhibitor combined with recombinant human growth hormone to treat short stature boys with larger bone age can delay bone age progression, improve predicted adult height, and have good safety and tolerability in the short term.

Keywords

Letrozole, Recombinant Human Growth Hormone, Larger Bone Age, Short Stature, Boys

芳香化酶抑制剂联合基因重组人生长激素治疗大骨龄矮身材男童的疗效观察

周桂藏

青岛大学医学部儿科系, 山东 青岛
Email: 1433456325@qq.com

收稿日期: 2020年6月5日; 录用日期: 2020年6月26日; 发布日期: 2020年7月3日

摘要

目的: 通过对芳香化酶抑制剂联合基因重组人生长激素治疗大骨龄矮身材儿童疗效的分析, 为大骨龄矮身材儿童的治疗提供临床依据。方法: 选取2017年10月至2019年10月在青岛市妇女儿童医院内分泌代谢科诊断为矮身材、骨龄 ≥ 13 岁的男童, 同时应用来曲唑和基因重组人生长激素治疗, 观察基线、治疗6个月、12个月疗程结束后的身高、体重、生长速率、骨龄、预测成年身高、睾酮、胰岛素样生长因子-1的变化及副作用。结果: 芳香化酶抑制剂联合基因重组人生长激素治疗后患儿睾酮、胰岛素样生长因子-1水平明显升高, 骨龄进展缓慢, 生长速率、预测成年身高改善, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗过程中监测患儿均有正常男性化进程, 治疗前后体重指数无统计学差异($P > 0.05$), 且安全性及耐受性良好。结论: 芳香化酶抑制剂联合基因重组人生长激素治疗大骨龄矮身材男童可延缓骨龄进展, 改善预测成年身高, 近期安全性及耐受性良好。

关键词

来曲唑, 基因重组人生长激素, 大骨龄, 矮身材, 男童

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

矮身材是指在相似生活环境下, 身高低于同种族、同性别和同年龄健康人群第3百分位数或平均身高减2个标准差者[1]。基因重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)的应用可有效提高矮身材患儿的生长速率、最终成年身高的疗效已得到公认。但对于骨龄偏大的矮身材儿童, 由于生长潜能不足, 治疗空间有限, 导致成年身高不理想。近年有研究表明, 芳香化酶抑制剂(aromatase inhibition, AI)联合基因重组人生长激素治疗大骨龄矮身材儿童可有效延缓骨龄进展, 改善预测成年身高, 但是目前国内国外相关研究样本量较少, 随访时间较短, 对其疗效及副作用存在一定的争议。目前国内外对大骨龄的定义尚未明确, 结合文献报道[2], 本研究以骨龄13岁以上为大骨龄, 分析AI联合rhGH治疗大骨龄矮身材儿童的疗效及安全性。

2. 对象和方法

2.1. 对象

选取2017年10月至2019年10月在青岛市妇女儿童医院内分泌代谢科诊断为矮身材的男童20例, 即身高低于同种族、同年龄健康男童第3百分位数或平均身高减2个标准差且 $BA \geq 13$ 岁, 其中包括2例生长激素缺乏症、18例特发性矮身材。其中骨龄落后于实际年龄的为10例, 骨龄与实际年龄相当的为6例, 骨龄超过实际年龄的为4例。排除标准: 1) 颅内及肾上腺肿瘤或其它原因所致器质性病变; 2) 严

重急慢性肝肾疾病者；3) 糖耐量异常或糖尿病患者；4) 乙肝 HBsAg 或 HBeAg 阳性；5) 不匀称性矮身材；6) 有明确染色体及基因异常。

2.2. 治疗方法

对符合研究标准的患儿同时应用 rhGH 和来曲唑治疗, rhGH (赛增, 国药准字 S20050025) 0.15 IU/kg·d, 睡前皮下注射, 来曲唑(江苏恒瑞, 国药准字 H19991001) 2.5 mg/d 口服。治疗过程中每 3 个月监测身高、体重、性发育分期、性激素、血糖、甲状腺功能、肝肾功能、胰岛素样生长因子-1 (insuline-like growth factor 1, IGF-1), 每 6 个月监测骨龄。观察治疗前, 治疗后 6 个月、12 个月疗程结束身高、生长速率(growth velocity, GV)、骨龄(bone age, BA)、预测成年身高(predicted adult height, PAH)、体重指数(body mass index, BMI)、睾酮(testosterone, T)、IGF-1 的变化及副作用。

2.3. 评价方法

BA 采用中华 05 法[3], 由同一专业人员评定。

PAH = 当前身高/当前骨龄身高占成年身高百分数。(成年身高预测根据中华 05 法骨龄与所占成年身高的百分数关系[4])。

BMI = 体重(kg)/身高(m)², 同一患儿的身高、体重均在同一时间测量。

2.4. 统计方法

采用 SPSS23.0 软件进行统计学分析, 符合正态分布的计量数据采用均值±标准差表示。治疗前后比较采用自身配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 治疗前后 BA/CA、GV 及 PAH 的变化

大骨龄矮身材男童应用 AI 联合 rhGH 治疗后骨龄与实际年龄的比值是降低的, 生长速率与治疗前比较明显升高, PAH 与治疗前比较明显改善, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), 结果见表 1。

Table 1. Comparison of BA/CA, GV and PAH before and after treatment with letrozole combined with recombinant human growth hormone in short stature boys with larger bone age

表 1. 大骨龄矮身材儿童应用来曲唑联合基因重组人生长激素治疗前后 BA/CA、GV 及 PAH 的比较

项目	例数(人)	BA(岁)	BA/CA	GV (cm/年)	PAH (cm)
治疗前	20	13.30 ± 0.44	1.01 ± 0.09	5.66 ± 0.90	161.61 ± 4.23
治疗 6 月后	19	13.70 ± 0.45*	0.99 ± 0.10*	9.15 ± 3.12*	163.38 ± 4.65*
治疗 12 月后	16	13.88 ± 0.48*	0.99 ± 0.09*	8.70 ± 1.80*	165.09 ± 3.51*

注: *为与治疗前相比 $P < 0.01$ 。

3.2. 治疗前后 T、BMI 及 IGF-1 水平的变化

大骨龄矮身材男童应用 AI 联合 rhGH 治疗后血清睾酮及胰岛素样生长因子-1 水平较治疗前明显升高, 差异具有统计学意义($P < 0.01$), BMI 与治疗前比较无明显变化($P > 0.05$), 结果见表 2。

3.3. 不良反应

20 例大骨龄矮身材男童在应用 AI 联合 rhGH 治疗过程中出现的不良反应包括: 高雄激素血症(面部

痤疮、情绪易激动、体毛增多、四肢肌肉健壮) 5 例, 下肢疼痛 1 例, 甲状腺功能减退 1 例。其中 3 例患儿同时出现面部痤疮增多、情绪易激动、体毛增多、四肢肌肉健壮现象, 与家长充分沟通后, 停用来曲唑, 停药 1 月后症状缓解。其中 2 例家长诉患儿出现单纯出现面部痤疮增多现象, 对症处理后症状缓解, 继续 AI 联合 rhGH 治疗。其中 1 例 AI 联合 rhGH 治疗 4 月后出现双下肢疼痛, 多次测血清 25 羟基维生素 D 水平偏低, 双下肢 X 线检查未见明显骨质疏松, 补充钙剂及维生素 D 治疗 1 月后效果欠佳, 停用来曲唑治疗 2 周后症状好转。其中 1 例出现甲状腺功能减退症状, 口服左甲状腺素钠片(优甲乐)后甲状腺功能很快恢复。

Table 2. Comparison of T, BMI and IGF-1 levels before and after treatment with letrozole combined with recombinant human growth hormone in short stature boys with larger bone age

表 2. 大骨龄矮身材儿童应用来曲唑联合基因重组人生长激素治疗前后 T、BMI 及 IGF-1 水平的比较

项目	例数(人)	T (nmol/L)	BMI (kg/m ²)	IGF-1 (ug/L)
治疗前	20	8.35 ± 6.21	21.21 ± 3.51	164.93 ± 56.39
治疗 6 月后	19	31.83 ± 11.16*	21.40 ± 3.30#	306.56 ± 53.34*
治疗 12 月后	16	32.57 ± 9.80*	21.45 ± 3.80#	331.22 ± 65.47*

注: *为与治疗前相比 $P < 0.01$, #为与治疗前相比 $P > 0.05$ 。

4. 讨论

大骨龄矮身材儿童常见于两种情况, 一种为就诊时机较晚, 就诊时骨龄已 ≥ 13 岁, 包括骨龄与实际年龄相当或落后于实际年龄的情况; 另一种为骨龄超过实际年龄, 该部分患儿常与青春期进展较快有关。研究表明[5] [6], 性激素对促生长的作用是双向的, 一方面雌雄激素与生长激素、甲状腺激素、皮质醇等其他激素相协同, 促进骨骺软骨细胞增殖, 另一方面雌激素也会加速耗竭软骨细胞的增殖能力, 使骨龄老化, 骨骺闭合。目前, 临床上大骨龄矮身材儿童的治疗原则为最大限度的延缓骨龄进展、增加生长速度, 常见治疗方法为: 单用 rhGH、单用 AI、rhGH 联合 GnRHa、rhGH 联合 AI [7], 但每种方法都有其适用的人群, 也都有其利和弊, 权衡利弊, 获取治疗方案的最优化是我们需要关注的。

来曲唑为第三代芳香化酶抑制剂, 作用机制为抑制或灭活芳香化酶, 抑制雄激素向雌激素转化, 从而降低体内雌激素水平, 在临床主要用于治疗乳腺癌、子宫内膜异位症及其他雌激素相关肿瘤已有 20 余年历史[8]。近年来研究发现, 雌激素对骨生长板生长调控起关键作用, 若无雌激素的作用, 骨骺将持续开放[9] [10]。基于这一特点, 2000 年后 AI 逐渐用于治疗青春期特发性矮身材、生长激素缺乏症、家族性男性性早熟、青春期男性乳房发育等疾病[11] [12] [13]。GnRHa 用于治疗大骨龄矮身材儿童时可延缓骨龄进展, 但同时也会抑制性发育, 对正常青春期的儿童可能会产生心理影响。有研究表明[7] [14], 应用来曲唑治疗大骨龄矮身材男童时, 一方面通过阻止雄激素向雌激素转化, 延缓骨骺闭合; 另一方面形成高睾酮水平直接作用于生长板, 具有促线性生长效应, 而且不会抑制正常男性化, 不会造成患儿心理上的负面影响。Monika Bullinger 等[15]对特发性矮身材男性青少年生活质量调查的研究, 结果显示生长激素及芳香化酶抑制剂均表现出了对生活质量的积极的影响。

2005 年 Hero 等[16]进行一项随机, 双盲、设安慰剂的对照研究, 对象是 9.0~14.5 岁, BA < 14 岁, 诊断为特发性矮身材的男童, 随访治疗 2 年, 来曲唑治疗组平均预测成年身高为 172.8 cm, 较治疗前增加 5.9 cm, 安慰剂组为 166.9 cm, 明显低于来曲唑治疗组, 两组进入青春期的比例无差异。Mauras 等[17]于 2008 年对处于青春期的 52 例 GHD 男童进行了一项多中心、随机、对照临床研究, 随访治疗 36 个月, AI 组 BA 进展明显落后于安慰剂组, AI 组 PAH 增加了(6.7 ± 1.4) cm, 而安慰剂组仅增加了 1.0 cm, AI

组的儿童均有正常的性发育水平,与安慰剂组无明显差异。张先来[18] 2017年以56例大骨龄矮身材儿童作为观察对象,随机将56例儿童分为单一组(28例,应用基因重组人生长激素治疗)、联合组(28例,应用基因重组人生长激素联合来曲唑治疗),随访治疗3年,联合组治疗后GV、PAH、HtSDSBA相比单一组明显更高, $P < 0.05$,而联合组治疗后BA相比单一组明显更低, $P < 0.05$,提示基因重组人生长激素联合来曲唑治疗大骨龄矮身材儿童的疗效更佳。2019年王晓宁、崔蕴璞、张莹等人[19] [20] [21]分别对36例特发性矮身材、16例骨龄 ≥ 14 岁青春期特发性矮身材男童及55例青春期矮身材男童进行AI联合rhGH治疗,期间随访时间最长的达2年,随访时间最短的为6个月,结果均显示,芳香化酶抑制剂联合rhGH治疗特发性矮小症效果明显,可有效改善患儿的身高和生长速度,且安全性良好,不影响正常性发育。本研究随访观察了20例AI联合rhGH治疗的大骨龄矮身材男童为期1年的治疗效果,结果表明,治疗后BA/CA明显低于治疗前,治疗后IGF-1、GV明显高于治疗前,治疗后PAH较治疗前明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$)。本研究AI联合rhGH治疗的大骨龄矮身材男童的治疗效果即延缓骨龄进展及改善预测成年身高的结果与文献报道一致。

有研究表明[22] [23] [24],AI安全性良好,不增加脂肪生成、尿钙丢失程度低,不会影响儿童的骨密度及骨生长,不会增加椎体变形发生率,对低密度脂蛋白、三酰甘油和胰岛素抵抗指数等无显著影响,不会影响男童的生殖能力,可引起雄激素升高,伴有痤疮、勃起等不良反应,停药后可恢复。本研究随访观察中发现,治疗后睾酮水平较治疗前明显升高($P < 0.01$);治疗前患儿BMI较治疗后无显著变化($P > 0.05$)。20例大骨龄矮身材男童其中5例患儿出现高雄激素引起的面部痤疮增多、情绪易激动、体毛增多、四肢肌肉健壮现象;其中1例治疗4月后出现双下肢疼痛,多次测血清25羟基维生素D水平偏低,双下肢X线检查未见明显骨质疏松,补充钙剂及维生素D治疗后效果欠佳,停用曲唑治疗后症状好转;其中1例出现甲状腺功能减退症状,口服左甲状腺素钠片后甲状腺功能很快恢复。结果表明,20例大骨龄矮身材男童AI联合rhGH治疗1年均具有正常男性化过程,且雄激素升高所致不良反应耐受性良好,其中1例出现双下肢疼痛原因不明,也提示我们长期应用来曲唑的安全性还需要进一步观察研究。

综上,20例大骨龄矮身材儿童在AI联合rhGH治疗过程中安全性及耐受性良好,并可延缓骨龄进展,改善预测成年身高,为AI联合rhGH应用于大骨龄矮身材儿童的治疗提供临床依据。但本研究样本量小,未设立对照组,其应用的效果及不良反应还需更大样本量随机对照研究及长期随访观察。

伦理申明

本研究已经过青岛市妇女儿童医院医学伦理委员会批准。

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): 20-21.
- [2] 党桂娟, 裴丹. 重组人生长激素治疗儿童特发性矮小症49例分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2014(5): 552-553.
- [3] 张绍岩. 中国人手腕部骨龄标准——中华05及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 2015.
- [4] 张绍岩, 张继业, 马振国, 等. 青少年骨龄标准身高、体重和体重指数生长图表[J]. 中国法医学杂志, 2009, 24(5): 308-311.
- [5] 杜敏联. 青春期内分泌学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [6] 李亚珍, 杨欣. 性激素对骨细胞功能的调节[J]. 中国妇产科临床杂志, 2006(4): 313-314.
- [7] 连群, 蒋清斌, 李伶俐, 等. 来曲唑联合生长激素治疗青春期生长激素缺乏症男孩对成年身高的影响[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(13): 105-108.
- [8] 付静, 沈中华, 程飞雄, 等. 芳香化酶的结构、催化机制及其抑制剂研究进展[J]. 药学学报, 2012(1): 22-32.
- [9] Morishima, A., Grumbach, M.M., Simpson, E.R., *et al.* (1995) Aromatase Deficiency in Male and Female Siblings

- Caused by a Novel Mutation and the Physiological Role of Estrogens. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **80**, 3689-3698. <https://doi.org/10.1210/jc.80.12.3689>
- [10] Carani, C., Qin, K., Simoni, M., *et al.* (1997) Effect of Testosterone and Estradiol in a Man with Aromatase Deficiency. *New England Journal of Medicine*, **337**, 91-95. <https://doi.org/10.1056/NEJM199707103370204>
- [11] Cernich, J., Jacobson, J.D., Moore, W.V., *et al.* (2004) Use of Aromatase Inhibitors in Children with Short Stature. *Pediatric Endocrinology Reviews: PER*, **2**, 2-7.
- [12] Wit, J.M., Hero, M. and Nunez, S.B. (2011) Aromatase Inhibitors in Pediatrics. *Nature Reviews Endocrinology*, **8**, 135-147. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.161>
- [13] 赵岫, 张琴. 来曲唑治疗特发性中枢性早熟男童的临床观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2014(4):397-400.
- [14] Damiani, D. and Damiani, D. (2007) Pharmacological Management of Children with Short Stature: The Role of Aromatase Inhibitors. *Jornal De Pediatria*, **83**, 172-177. <https://doi.org/10.2223/JPED.1699>
- [15] Bullinger, M., Bloemeke, J., Mericq, V., *et al.* (2019) Quality of Life in Adolescent Boys with Idiopathic Short Stature: Positive Impact of Growth Hormone and Aromatase Inhibitors. *Hormone Research in Paediatrics*, **28**, 1-12.
- [16] Hero, M., Norjavaara, E. and Dunkel, L. (2005) Inhibition of Estrogen Biosynthesis with a Potent Aromatase Inhibitor Increases Predicted Adult Height in Boys with Idiopathic Short Stature: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **90**, 6396-6402. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1392>
- [17] Mauras, N., de Pijem, L.G., Hsiang, H.Y., *et al.* (2008) Anastrozole Increases Predicted Adult Height of Short Adolescent Males Treated with Growth Hormone: A Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial for One to Three Years. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **93**, 823-831. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1559>
- [18] 张先来. 基因重组人生长激素联合来曲唑治疗大骨龄矮小儿童的疗效研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(S4): 513-514.
- [19] 王晓宁. 芳香化酶抑制剂联合 rhGH 治疗男性特发性矮小症患儿的疗效观察[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(5): 298-301.
- [20] 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(10): 977-982.
- [21] 张莹, 陈瑞敏, 杨晓红, 等. 重组人生长激素联合来曲唑治疗男性青春期矮小临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2019(9): 775-779.
- [22] Hero, M., Wickman, S. and Dunkel, L. (2006) Treatment with the Aromatase Inhibitor Letrozole during Adolescence Increases-Final Height in Boys with Constitutional Delay of Puberty. *Clinical Endocrinology*, **64**, 510-513. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02499.x>
- [23] Makitie, O., Doria, A.S., Henriques, F., *et al.* (2005) Radiographic Vertebral Morphology: A Diagnostic Tool in Pediatric Osteoporosis. *Journal of Pediatrics*, **146**, 395-401. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.052>
- [24] Mauras, N., Bell, J., Snow, B.G. and Winslow, K.L. (2005) Sperm Analysis in Growth Hormone-Deficient Adolescents Previously Treated with an Aromatase Inhibitor: Comparison with Normal Controls. *Fertility and Sterility*, **84**, 239-242. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.02.012>