芳香化酶抑制剂在改善儿童身材矮小症中的作用Δ

夏萌萌[1*],向金波[2#],罗　军[1],朱晓霞[1](1.三峡大学附属仁和医院儿科,湖北 宜昌　443001;2.三峡大学附属仁和医院新生儿科,湖北 宜昌　443001)

中图分类号　R985;R725.8　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2025)04-0501-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.20

摘　要　临床治疗儿童身材矮小症(SS)的主要方法是使用重组人生长激素(rhGH),但其高昂的治疗费用以及每日1次的注射频率,给患儿家庭带来了沉重的经济和精神负担,对于已经错过青春期生长峰速期的SS青少年,单独使用rhGH也难以显著提高其成人终身高。众多研究表明,芳香化酶抑制剂(AIs)在改善SS男童身高方面有效,尤其是AIs与rhGH联合疗法,效果更优。虽然使用AIs后会对患儿骨骼、精神认知、生殖系统及激素水平产生影响,但大多是暂时的。由于现有研究未完全明确其对SS女童青春期变化的影响,临床在使用AIs治疗SS女童时,需要充分权衡获益和风险。未来还需要开展基于我国医疗环境的药物经济学研究,以评价AIs用于儿童SS的经济性。

关键词　芳香化酶抑制剂;身材矮小症;成人终身高;来曲唑;阿那曲唑;有效性;安全性

Improve effects of aromatase inhibitors on the height of children with short stature

XIA Mengmeng[1], XIANG Jinbo[2], LUO Jun[1], ZHU Xiaoxia[1] (1. Dept. of Pediatrics, Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China; 2. Dept. of Neonatology, Renhe Hospital Affiliated to Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China)

ABSTRACT　The primary approach for clinical treatment of short stature (SS) in children is the use of recombinant human growth hormone (rhGH). However, the high cost of treatment and the daily injection frequency place a significant economic and psychological burden on the families of affected children. For SS adolescents who have missed the peak growth velocity period of puberty, the use of rhGH alone is also difficult to significantly increase their final adult height. Numerous studies have shown that aromatase inhibitors (AIs) are effective in improving the height of SS boys, especially the combination therapy of AIs and rhGH, which has a better effect. Although the use of AIs may affect the children's bones, cognitive function, reproductive system and hormone levels, most of these effects are temporary. Since existing research has not fully elucidated its impact on the pubertal changes of girls, it is necessary to fully weigh the benefits and risks when using AIs to treat SS girls in clinical practice. In the future, it is also necessary to carry out pharmacoeconomic research based on the medical environment of China to evaluate the cost-effectiveness of AIs for SS in children.

KEYWORDS　aromatase inhibitor; short stature; final adult height; letrozole; anastrozole; efficacy; safety

儿童身材矮小症(short stature,SS)是儿科内分泌学领域中的常见病症,是指相似的生活条件下,同年龄、同种族、同性别的儿童身高低于正常儿童平均身高的2个标准差,或者低于第3百分位[1]。目前我国SS的发病率约为3.7%,男童发病率约为4.9%,女童发病率约为4.3%,我国西南地区及农村地区的发病率较高[2-3]。研究表明,家族性矮身材、体质性青春期发育延迟和生长激素缺乏(growth hormone deficiency,GHD)是导致SS的最常见原因[4]。对于儿童SS的治疗,临床的主要目标是促进其身高增长,提高其生活质量,最终改善其成人终身高(final adult height,FAH)。目前临床的主要方法是使用重组人生长激素(recombinant human growth hormone,rhGH),然而,rhGH高昂的治疗费用以及每日一次的注射频率,给众多家庭带来了沉重的经济和精神负担。还有研究表明,对于已经错过青春期生长峰速期的SS青少年,因其骨龄大、剩余生长潜力小,单独使用rhGH也难以显著提高其FAH[5-7]。

近年来,涌现了一些治疗儿童SS的新方法,如使用促性腺激素释放激素类似物(gonadotrophin-releasing hormone analogue,GnRHa)、芳香化酶抑制剂(aromatase

Δ**基金项目**　湖北省教育厅科学研究计划项目(No.Q20211203);肿瘤微环境与免疫治疗湖北省重点实验室(三峡大学)开放基金课题(No.2022KZL2-09);宜昌市医疗卫生研究项目(No.A24-2-044)

*　**第一作者**　住院医师,硕士研究生。研究方向:儿童内分泌。E-mail:1370723304@qq.com

#　**通信作者**　副主任医师,硕士。研究方向:儿童免疫、肾病。E-mail:415326896@qq.com

inhibitors，AIs）等[6]。其中，GnRHa在延缓青春期生长方面显示出一定的效果，但其会中断正常青春期进程，可能会给患儿带来新的心理负担。与GnRHa不同，AIs可通过延迟骨骼成熟来延长患儿的生长期，让患儿获得更多的生长时间，从而增加FAH。已有研究表明，AIs在促进儿童身高增长方面可能比GnRHa更为有效，且不会影响青春期的正常发育，有效避免了因GnRHa治疗引起的青春期进程受阻及相关心理问题，这使得AIs可能成为替代GnRHa改善SS儿童预期成年终身高（predicted adult height，PAH）的手段之一[5]。然而，AIs治疗也可能伴随着一些不良反应，如高雄激素血症、骨骼发育以及精神认知异常等。本文综述了AIs药物来曲唑和阿那曲唑改善儿童SS有效性和安全性的研究进展，以期为儿童SS的临床治疗提供参考。

1 儿童身高生长的影响因素

儿童期的身高生长是一个复杂的过程，遗传、围产期因素、生活方式、营养和居住地环境等都可能影响儿童的生长发育，并且儿童在胎儿期、新生儿期、婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期及青春期各阶段都有独特的生长模式，不同阶段的影响因素也各有不同[4,8]。生长激素（growth hormone，GH）-胰岛素样生长因子1（insulin-like growth factor 1，IGF-1）轴是调节儿童期身高线性生长最重要的内分泌调节机制[9]。脑垂体分泌GH后，GH可通过刺激IGF-I分泌来启动和维持生长过程——GH可通过促进静止的软骨细胞进入增殖状态，并刺激IGF-I分泌；IGF-I再以旁分泌/自分泌方式增加软骨生成，促进软骨重塑成新骨，从而使身高增长[10—11]。因此，GH疗法可作为一种促进身高增长的治疗方法。

此外，研究发现，除了GH和IGF-I，雌激素也是骨骼生长和维持的重要内分泌调节剂[4,12]。在因雌激素受体α缺陷而导致芳香化酶或雌激素抵抗不良的病例报告中，雌激素在骨骼成熟、骨骼生长板闭合和身高增长停止中的关键作用也被证实[13]。雌激素对骨骼的影响是多方面的：雌激素可以直接作用于骺板，促进骺板衰老，从而抑制软骨细胞的增殖，并最终导致骨骺融合[10]；低浓度的雌激素会刺激IGF-1分泌，而IGF-1可通过促进成骨细胞和软骨细胞的增殖分化，对骺板的活动产生影响，从而间接调节线性生长；然而，高浓度的雌激素则会减少IGF-1的产生[4,14]。

2 AIs改善儿童SS的作用机制

目前已知，芳香化酶作为细胞色素P450（cytochrome P450，CYP）酶系中的关键成员，参与了雌激素的生物合成，它可以将雄烯二酮转化为雌酮（E1），将睾酮转化为雌二醇（E2），还可以将16-α-羟基睾酮转化为雌三醇[15—16]。

AIs是芳香化酶的靶向抑制药物，能通过抑制芳香化酶的活性，有效降低雌激素水平。相较于第一代和第二代非甾体类AIs，第三代AIs对芳香化酶的抑制作用具有高度特异性，且该抑制过程是可逆的，相对于第一代和第二代AIs的安全性也更高[17]。第三代AIs主要包括来曲唑、阿那曲唑和依西美坦，3种药物均能显著抑制芳香化酶的活性，抑制率均超过95%，其中，来曲唑的抑制率高达99%，疗效最为突出[18]。早在20世纪90年代，第三代AIs获得美国FDA的批准用于雌激素依赖性乳腺癌的一线治疗[19]。近年来研究发现，AIs除在乳腺癌的治疗中具有重要作用外，还具有显著延缓骨骺闭合的潜力，这为儿童SS的治疗提供了新的机遇[20]。

阿那曲唑和来曲唑是具有相似效力和特征的非甾体类AIs，二者的作用机制都是通过非共价键的方式与芳香化酶的血红素部分结合，使芳香化酶的活性位饱和，对芳香化酶的活性产生可逆性、竞争性抑制作用，从而阻断雄激素向雌激素的转化，使骨组织周围雌激素浓度下降，进而延缓骨骺闭合，为SS儿童争取到改善其FAH的机会[21—23]。研究表明，使用AIs后，患儿体内雄激素水平较前升高，高水平的雄激素会直接作用于生长板，进而产生促线性生长效应，且不抑制男性的第二性征发育，保留了青春期生长发育的完整性[24]。

3 AIs治疗儿童SS的临床应用

3.1 AIs治疗儿童SS的有效性

3.1.1 用于大骨龄SS患儿的治疗

AIs的出现为大骨龄、GHD及特发性身材矮小（idiopathic short stature，ISS）等SS儿童提供了新的治疗方案选择[20,25]。一项有关来曲唑联用rhGH对比单用rhGH治疗10～14岁大骨龄青春期SS男童的研究发现，联合治疗组108例患儿[来曲唑2.5 mg/d，口服+rhGH 0.15～0.2 IU/（kg·d）皮下注射]在平均治疗（20.25±4.56）个月后的平均身高为（168.9±5.8）cm，骨龄为（15.0±1.0）岁，PAH为（171.0±4.0）cm，PAH较治疗前改善了（7.8±3.6）cm，骨龄身高标准差分值（height standard deviation score，$HtSDS_{BA}$；一种评估儿童生长发育状况的指标，结合了骨龄和身高两个因素，可用于衡量儿童的身高相对于其骨龄所对应的标准身高位置）较治疗前改善了（1.19±0.47）个标准差（standard deviation，SD）。单用rhGH组43例患儿平均治疗（19.98±7.53）个月后的平均身高为（165.1±5.0）cm，骨龄为（15.7±1.2）岁，PAH为（167.5±5.8）cm，PAH较治疗前改善了（3.8±2.9）cm，$HtSDS_{BA}$较治疗前改善了（0.83±0.41）个SD。此外，与单用rhGH相比，联合治疗组患儿的骨龄差值/实际年龄差值、$HtSDS_{BA}$的差值以及PAH的差值比较，均有显著性差异（$P<0.05$或$P<0.01$）[17]。该研究提示，来曲唑联用rhGH

比单用rhGH能更有效地改善青春期大骨龄SS男童的身高。

3.1.2 用于GHD患儿的治疗

一项研究观察了10～16岁患有GHD的大骨龄SS男童使用rhGH联合AIs（阿那曲唑或来曲唑，n=22）或单独使用rhGH治疗（对照组，n=19）疗效，结果发现，治疗1年后，所有受试者的身高标准差评分和PAH均较治疗前显著增加（P<0.001）；且联合治疗组患儿的骨龄与实际年龄之比（BA/CA）较治疗前显著下降（P<0.001），而对照组患儿与治疗前比较差异无统计学意义（P=0.1），表明rhGH联合AIs有减缓骨龄成熟的作用，可为患儿赢得更多的生长空间[26]。

在Mauras等[27]开展的一项前瞻性研究（NCT00133354）中，52例患有GHD的男童被随机分为阿那曲唑（1 mg/d）联用rhGH组（n=26）和单用rhGH组（n=26）。治疗12、24和36个月后，联合用药组患儿的PAH分别净增长1.3、4.5、6.7 cm，而单用rhGH组患儿的PAH分别净增长0.3、1.1、1.0 cm。治疗24、36个月时，两组患儿PAH的净增长比较，差异均有统计学意义（P<0.05），并且联合用药组患儿骨龄在治疗24、36个月后增长速度明显较单用rhGH组变慢。该研究为AIs在特定患者群体中的应用提供了初步证据。

3.1.3 用于ISS患儿的治疗

Rothenbuhler等[28]给予24例患有ISS的骨龄>14.5岁的男童rhGH单药0.07 mg/(kg·d)（平均治疗时间为11.5个月，n=12）或rhGH联合阿那曲唑（2 mg/d）（平均治疗时间19个月，n=12）后发现，单用rhGH治疗的患儿FAH为（164.2±5.6）cm，接受rhGH联合阿那曲唑治疗的患儿FAH为（168.4±2.6）cm，而历史对照组（未经治疗组）患儿的FAH仅为（160.1±2.8）cm，组间比较差异均有统计学意义（P<0.05）。该研究结果同样表明，AIs联合rhGH在改善ISS患儿的FAH方面效果显著。

一项研究（NCT01248416）将76例平均年龄为14.1岁的ISS患儿随机分为单用AIs组（来曲唑2.5 mg/d或阿那曲唑1 mg/d，n=25）、单用rhGH组（每日42 μg/kg，n=25）以及AIs联合rhGH组（n=26）。结果显示，治疗24个月后，单用AIs组患儿的身高平均增加了14.0 cm，单用rhGH组患儿的身高平均增加了17.1 cm，而AIs联合rhGH组患儿的身高增长最为显著，平均达到18.9 cm，显著大于单用AIs组和单用rhGH组（P<0.05），且AIs联合rhGH组患儿的$HtSDS_{BA}$较两个单药组也有显著提升（P<0.05）；治疗36个月后，AIs联合rhGH组患儿的身高进一步增加，该研究随访至受试患儿接近成年身高时，患儿平均年龄为17.4岁，骨龄为15.3岁，约达到成人身高的97.6%[29]。这同样表明AIs联合rhGH长期治疗可以显著改善ISS患儿的FAH。

3.1.4 关于AIs治疗儿童SS有效性的争议

尽管已有不少研究证实了AIs在儿童SS治疗中的有效性，但仍有部分研究未得出一致结论。Ferris等[30]给予21例SS或骨骼年龄迅速增长的男童来曲唑或阿那曲唑后发现，AIs并没有增加PAH，而且治疗后青春期晚期男童的睾丸激素、促性腺激素、红细胞压积水平、痤疮数量和体重指数均显著增加，但E2水平没有明显变化。Varimo等[31]将30例青春期前期或青春期早期的ISS男童随机分为两组，其中16例接受来曲唑（2.5 mg/d）治疗，另外14例接受安慰剂治疗，随访2年后，两组患儿在FAH上无显著差异（P=0.47）。该研究表明，来曲唑对改善FAH的效果并不明显。同样地，一项研究对27例骨龄≥13岁的身高明显低于同龄儿童平均值或父母期望身高以及青春期快速进展的男童使用阿那曲唑后的数据进行了回顾性分析，结果显示，短期（<18个月，n=7）使用阿那曲唑治疗的受试者的PAH、$HtSDS_{BA}$、BA/CA均未见显著变化，这表明在短期内AIs治疗的效果可能并不明显；然而，在长期治疗（>18个月）后，BA/CA显著下降[（0.03±0.01），P=0.02][32]。该结果表明，虽然AIs治疗后患儿的PAH、$HtSDS_{BA}$没有明显改变，但骨龄可能会因AIs治疗而延迟增长，且随着治疗时间的延长，这种延迟可能会更加明显。

总之，大多数研究表明，AIs联合rhGH改善SS患儿的身高是有效的，但是仍有部分研究因样本量小、随访时间短等原因，在改善患儿身高方面效果不明显，因此对于AIs的治疗效果，未来还需大样本研究进一步验证其有效性。

3.2 AIs治疗儿童SS的安全性

临床试验表明，AIs治疗SS总体是安全的，但是长期使用仍然会产生不良反应[21]。一项Meta分析综合比较了国内外AIs联合rhGH与rhGH单药治疗儿童SS的有效性与安全性，结果发现，AIs联合rhGH在延缓骨龄进展、提高生长速率、改善PAH和FAH方面有一定的积极作用，但也增加了不良事件的发生率[33]。其主要影响包括以下几点：

3.2.1 对患儿雄激素水平及生殖系统的影响

由于AIs可抑制雄烯二酮、睾酮转化为E2和E1，因此AIs的使用会直接导致患儿雄激素水平升高；另外，由于AIs降低了患儿血清E2水平，进而解除了E2介导的垂体黄体生成素（luteinizing hormone，LH）分泌的负反馈作用，促进了LH的分泌，导致患儿体内睾酮水平升高，可伴有痤疮、勃起等高雄激素血症表现[24]。孔元梅等[17]研究发现，AIs联合rhGH组有25.9%的患儿出现严重痤疮、体毛增多、体味浓重、兴奋多动、性格暴躁、体重

增加等高雄激素血症表现，但睾酮水平在改为单用阿那曲唑治疗3个月后，上述症状均减轻，睾酮降至正常水平。Wang等[32]分析了来曲唑联合rhGH治疗快速进展型青春期大骨龄ISS男童的疗效发现，有16例患儿出现痤疮、油性皮肤、胡须增多等高雄激素血症表现，但停药后症状可逐渐恢复。此外，高雄激素血症还会引起青春期和成年女性的月经变化、生育障碍和男性化特征。对于成年男性，过量的外源性雄激素会抑制促性腺激素的产生，这可能会导致睾丸体积减小、睾丸内睾酮生成量降低以及精子生成减少[34]。对于男性患儿，AIs的使用可能会影响精子数量和活性。一项动物实验表明，AIs干预后的雄性大鼠体内支持细胞数量减少，从而影响了大鼠精子的生成[24]。但在治疗男性不育方面，AIs却可以通过降低雌激素水平，增强男性睾丸的生精功能[35]。对接受阿那曲唑治疗的GHD青少年的长期随访结果显示，其精子参数与其他GHD和GH充足的青少年对照组相似[25]。以上数据表明，虽然使用AIs治疗后患儿的睾酮水平会在短期内上升，但大多数能在停药后恢复正常，未对患儿身体造成不可逆损伤。然而，AIs对于生殖方面的影响仍有争议，未来尚需开展更多的研究来验证AIs对生殖系统的影响。

3.2.2　对患儿精神认知的影响

来曲唑对患儿精神认知的不利影响主要表现在患儿学习和记忆、认知和情绪、神经内分泌等方面。一项纳入了30例患有ISS的青春期前期和青春期早期男童/青少年接受来曲唑（2.5 mg/d）或安慰剂治疗2年的随机、双盲、安慰剂对照试验发现，接受来曲唑治疗组患儿的精神病合并症的发生率略高于使用安慰剂的对照组，但差异无统计学意义（$P=0.34$）[31]。在另一项研究中，AIs联合rhGH组有2例（1.9%）患儿在治疗9、12个月时出现精神不振、嗜睡、记忆力和学习成绩下降，但与单用rhGH组比较差异亦无统计学意义（$P>0.05$），并且在改药及停药后以上症状均消失[17]。在对接受来曲唑或安慰剂治疗的ISS男童进行了2年的认知测试后发现，两组患儿的认知表现及智商比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[25]。上述研究提示，临床仍需进一步观察AIs对于患儿认知、记忆及情绪方面的影响。

3.2.3　对患儿骨骼的影响

Hero等[7]使用来曲唑治疗了11例ISS患儿，有5例患儿检测到轻度的椎体异常，而使用了安慰剂的对照组中未见该异常，且只有在青春期开始前接受来曲唑的男童中才发现上述畸形。然而最近的相关研究结果表明，这些畸形在有长期随访数据的受试者中，有1/3的椎体异常者其椎体已经正常化，在完成生长（即骨骼年龄超过17岁）后，各组患儿脊椎参数的差异将不再明显[31]。孔元梅等[17]的研究也报道，有5例接受AIs联合rhGH治疗的患儿在外力作用下发生了骨折，12例患儿出现膝关节疼痛，但与单用rhGH组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。张蔷等[36]同样发现了ISS患儿在使用来曲唑后，有2例出现脊柱侧弯，但与单用rhGH组及单用GnRHa组比较，差异均无统计学意义（$P=0.732$）。上述研究表明，使用来曲唑可能导致椎体异常，或出现骨折、关节痛等症状，但是大部分异常与对照组比较并无统计学意义，或会逐渐好转。

3.2.4　对其他系统的影响

AIs对SS儿童血脂代谢、血糖以及肝肾功能等生化指标也会产生不利影响，但上述异常指标会在停药一段时间后恢复正常[17,31]。这表明，AIs治疗对患儿的代谢功能并没有造成显著的负面影响，从而证实了AIs在治疗儿童SS方面的安全性。

3.3　AIs治疗儿童SS的经济性

除了安全性，SS患儿的治疗费用也广受社会关注。有研究表明，对于生长潜能受限的青春中晚期患儿，高额的治疗成本可能无法获得相应的身高收益[33]。AIs的出现为这些患儿带来了希望。相对于rhGH单独治疗的高费用和较低的身高获益，联合使用AIs为普通家庭SS儿童的治疗提供了新的希望[37]。美国的一项评价阿那曲唑联合rhGH对比单独使用rhGH治疗ISS的药物经济学评价结果表明，单独使用rhGH治疗方案的患儿每增长1 cm的成本至少为47 000美元，而阿那曲唑联合rhGH治疗方案的患儿每增长1 cm的成本为18 000美元[28]，联合方案具有明显的药物经济学优势。由于目前缺乏上述方案应用于我国SS患儿的经济性评估，因此其在我国的经济性尚未可知。

4　讨论

大量研究数据显示，AIs在改善青春期SS男童的PAH及FAH方面具有有效性，尤其是AIs与rhGH联合治疗在改善PAH及FAH方面显示出比单用AIs更好的治疗效果。虽然使用AIs会对骨骼、精神认知以及生殖系统等带来一定的影响，但是这些副作用在停药一段时间后均可消失，因此短暂的使用并不会对患儿身体健康造成长期损害。对于SS女童，目前AIs的应用仍受到限制，因为抑制雌激素的分泌不仅可能引起女童出现男性化特征，还可能完全抑制女童青春期的变化，AIs对其骨骼成熟和骨密度的长期影响尚未完全明确[25]。因此，临床在使用AIs治疗SS女童时，需要充分权衡获益和风险，并进行密切的医学监测和制订个性化的治疗计划。对于AIs治疗我国SS患儿的经济性，相关研究较少，未来需要开展更多研究进一步验证其经济性。

需要说明的是，尽管最新的SS相关专家共识明确指出了AIs用于治疗SS的有效性及使用剂量推荐[38]，但AIs用于SS在我国仍属于超说明书用药，临床使用AIs时仍需谨慎。使用AIs前，医生需要向患儿家长明确说明药物的不良反应、获益及风险，获得充分的知情同意，尊重患儿家庭的选择，确保在使用AIs后能进行长期的随访观察，以保障患儿用药的安全性和治疗效果的最优化。

参考文献

[1] 陈伟伟，刘焕欣，刘晶，等. 儿童身材矮小的病因分析及遗传学诊断[J]. 中国当代儿科杂志，2019，21(4)：381-386.
CHEN W W，LIU H X，LIU J，et al. Etiology and genetic diagnosis of short stature in children[J]. Chin J Contemp Pediatr，2019，21(4)：381-386.

[2] MA J，PEI T，DONG F，et al. Spatial and demographic disparities in short stature among school children aged 7-18 years：a nation-wide survey in China，2014[J]. BMJ Open，2019，9(7)：e026634.

[3] COLLETT-SOLBERG P F，JORGE A A L，BOGUSZEWSKI M C S，et al. Growth hormone therapy in children：research and practice：a review[J]. Growth Horm IGF Res，2019，44：20-32.

[4] POLIDORI N，CASTORANI V，MOHN A，et al. Deciphering short stature in children[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab，2020，25(2)：69-79.

[5] MCGRATH N，O'GRADY M J. Aromatase inhibitors for short stature in male children and adolescents[J]. Cochrane Database Syst Rev，2015，2015(10)：CD010888.

[6] SAROUFIM R，EUGSTER E A. Non-GH agents and novel therapeutics in the management of short stature[J]. Indian J Pediatr，2021，88(12)：1209-1213.

[7] 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.

[8] MASTROMAURO C，GIANNINI C，CHIARELLI F. Short stature related to growth hormone insensitivity (GHI) in childhood[J]. Front Endocrinol (Lausanne)，2023，14：1141039.

[9] SARVER D C，GARCIA-DIAZ J，SAQIB M，et al. Tmem263 deletion disrupts the GH/IGF-1 axis and causes dwarfism and impairs skeletal acquisition[J]. eLife，2024，12：RP90949.

[10] ALLEN D B，MERCHANT N，MILLER B S，et al. Evolution and future of growth plate therapeutics[J]. Horm Res Paediatr，2021，94(9/10)：319-332.

[11] BARON J，SÄVENDAHL L，DE LUCA F，et al. Short and tall stature：a new paradigm emerges[J]. Nat Rev Endocrinol，2015，11(12)：735-746.

[12] SHU W，NIU W Q，ZHANG Y Q，et al. Association between sex hormones and bone age in boys aged 9-18 years from China[J]. J Cell Mol Med，2024，28(7)：e18181.

[13] HERO M. Aromatase inhibitors in the treatment of short stature[J]. Endocr Dev，2016，30：130-140.

[14] SHOUNG N，HO K K Y. Managing estrogen therapy in the pituitary patient[J]. J Endocr Soc，2023，7(5)：bvad051.

[15] BARROS-OLIVEIRA M D C，COSTA-SILVA D R，ANDRADE D B，et al. Use of anastrozole in the chemoprevention and treatment of breast cancer：a literature review[J]. Rev Assoc Med Bras (1992)，2017，63(4)：371-378.

[16] CAIRNS J，KALARI K R，INGLE J N，et al. Interaction between SNP genotype and efficacy of anastrozole and exemestane in early-stage breast cancer[J]. Clin Pharmacol Ther，2021，110(4)：1038-1049.

[17] 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.
KONG Y M，CHEN H，LIANG L，et al. Aromatase inhibitors combined with growth hormone in treatment of adolescent boys with short stature[J]. J Zhejiang Univ Med Sci，2020，49(3)：283-290.

[18] BERTELSEN B E，VISTE K，HELLAND T，et al. Simultaneous quantification of aromatase inhibitors and estrogens in postmenopausal breast cancer patients[J]. J Clin Endocrinol Metab，2022，107(5)：1368-1374.

[19] GHOSH D，LO J，EGBUTA C. Recent progress in the discovery of next generation inhibitors of aromatase from the structure-function perspective[J]. J Med Chem，2016，59(11)：5131-5148.

[20] 王敏，李敏，刘悦笙，等. LHCGR基因突变(Asp578His)致家族性男性性早熟1例临床特点及基因分析[J]. 中国当代儿科杂志，2017，19(11)：1159-1164.
WANG M，LI M，LIU Y S，et al. Familial male-limited precocious puberty due to Asp578His mutations in the LHCGR gene：clinical characteristics and gene analysis in an infant[J]. Chin J Contemp Pediatr，2017，19(11)：1159-1164.

[21] AUGUSTO T V，CORREIA-DA-SILVA G，RODRIGUES C M P，et al. Acquired resistance to aromatase inhibitors：where we stand![J]. Endocr Relat Cancer，2018，25(5)：R283-R301.

[22] SADASIVAM K，MANOHARAN J P，PALANISAMY

H, et al. The genomic landscape associated with resistance to aromatase inhibitors in breast cancer[J]. Genomics Inform, 2023, 21(2): e20.

[23] GOBBI S, MARTINI S, ROZZA R, et al. Switching from aromatase inhibitors to dual targeting flavonoid-based compounds for breast cancer treatment[J]. Molecules, 2023, 28(7): 3047.

[24] 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.
WANG C L, LIANG L. Reconsideration of the third-generation non-steroidal aromatase inhibitors in pediatrics [J]. J Zhejiang Univ Med Sci, 2020, 49(3): 275-282.

[25] MAURAS 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.

[26] AKıN KAĞıZMANLı G, ÖZALP KıZıLAY D, BESCI Ö, et al. Aromatase inhibitors: a useful additional therapeutic option for slowing down advanced bone age in boys with growth hormone deficiency[J]. J Endocrinol Invest, 2024, 47(5): 1227-1235.

[27] MAURAS N, GONZALEZ DE PIJEM L, HSIANG H Y, 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.

[28] 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.

[29] MAURAS N, ROSS J L, 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.

[30] FERRIS J A, GEFFNER M E. 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.

[31] 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.

[32] WANG W, WANG Y, XIAO Y, et al. Effects of different therapy regimens to increase final adult height in males at advanced bone age with idiopathic short stature[J]. BMC Pediatr, 2023, 23(1): 615.

[33] 刘峥,杨春松,曾力楠,等. 第三代非甾体类芳香化酶抑制剂治疗矮身材儿童有效性与安全性的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(4): 429-438.
LIU Z, YANG C S, ZENG L N, et al. Efficacy and safety of the third-generation non-steroidal aromatase inhibitors for children with short stature: a systematic review[J]. Chin J Evid Based Med, 2024, 24(4): 429-438.

[34] CHARMANDARI E, KINO T. Chrousos syndrome: a seminal report, a phylogenetic enigma and the clinical implications of glucocorticoid signalling changes[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40(10): 932-942.

[35] 王澍弘,李晶,李行,等. 来曲唑治疗睾丸生精功能障碍疗效及对性激素水平的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2020, 31(3): 223-226, 249.
WANG S H, LI J, LI H, et al. Effect of letrozole on the patients with testicular spermatogenesis dysfunction[J]. Chin J Reprod Health, 2020, 31(3): 223-226, 249.

[36] 张蔷,刘丽君,李金英,等. 来曲唑改善青春期特发性矮小症男童身高的疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(3): 369-373.
ZHANG Q, LIU L J, LI J Y, et al. Effect of letrozol on height of adolescent boys of idiopathic short stature[J]. J Pract Med, 2021, 37(3): 369-373.

[37] 欧阳力雪,杨凡. 芳香化酶抑制剂在矮身材青少年男童中的应用研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2020, 35(9): 712-715.
OUYANG L X, YANG F. Study progress on application of aromatase inhibitors on short stature in adolescent boys [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2020, 35(9): 712-715.

[38] 中国老年保健协会生长发育和性腺疾病分会,中国医师协会青春期医学与健康专业委员会. 芳香化酶抑制剂改善青少年身高的临床应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(32): 3010-3018.
Growth and Development and Gonadal Diseases Branch of Chinese Ageing Well Association, Adolescent Medicine and Health Professional Committee of the Chinese Medical Doctor Association. Expert consensus on the clinical application of aromatase inhibitors to improve adolescent height[J]. Natl Med J China, 2024, 104(32): 3010-3018.

(收稿日期:2024-07-09　修回日期:2025-02-04)
(编辑:孙　冰)