

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.01.006

论著·临床研究

促性腺激素释放激素类似物联合重组人生长激素对中枢性性早熟女童身高的影响

王春林¹ 梁黎¹ 留佩宁² 金献江² 陈临琪³ 杨凡⁴ 连群⁵ 陈瑞敏⁶

(1. 浙江大学医学院附属第一医院儿科, 浙江 杭州 310003;

2. 温州医科大学附属育英儿童医院, 浙江 温州 325000;

3. 苏州大学附属儿童医院, 江苏 苏州 2150003; 4. 四川大学附属华西二院儿科, 四川 成都 610041;

5. 厦门大学附属第一医院儿科, 福建 厦门 361003; 6. 福建省福州儿童医院, 福建 福州 350005)

[摘要] **目的** 研究促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)与重组人生长激素(rhGh)联合治疗以及GnRHa单用对骨龄 ≥ 10 岁的特发性中枢性性早熟(ICPP)女童成年身高的改善情况。

方法 将6个医学中心确诊为ICPP符合研究条件的80例女童(年龄 9.0 ± 0.7 岁,骨龄 ≥ 10 岁)根据治疗方法分为GnRHa与rhGh联合治疗组(31例)及GnRHa单用组(49例)。观察治疗前后的预测成年身高、接近成年身高和身高净获等各项指标的变化。**结果** 两组在治疗后按骨龄的身高标准差分值均较治疗前有显著改善($P < 0.01$),其中GnRHa与rhGh联合治疗组明显优于GnRHa单用组($P < 0.01$)。联合用药组接近成年身高(157 ± 6 cm vs 157 ± 4 cm)、身高净获(4.68 cm vs 3.89 cm)、停药时预测成年身高(161 ± 5 cm vs 158 ± 5 cm)、接近成年身高与遗传靶身高差值等指标均略高于GnRHa单用组,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** GnRHa与rhGh联合治疗或GnRHa单用组均能改善骨龄 ≥ 10 岁ICPP女童的成年身高,但两药联用优势不明显。对ICPP患儿预测成年身高的评估需要慎重,停药时的预测值偏高。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(1): 25-30]

[关键词] 性早熟; 促性腺激素释放激素类似物; 生长激素; 女童

Effects of gonadotropin releasing hormone analog and growth hormone on height in girls with idiopathic central precocious puberty

WANG Chun-Lin, LIANG Li, LIU Pei-Ning, JIN Xian-Jiang, CHEN Lin-Qi, YANG Fang, LIAN Qun, CHEN Rui-Min. Department of Pediatrics, First Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China (Liang L, Email: zdliangli@163.com)

Abstract: Objective To determine the effect of gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa), by itself alone or in combination with recombinant human growth hormone (rhGH), on height in young girls (bone age ≥ 10 years) with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods** Eighty girls with ICPP (9.0 ± 0.7 years old) from six medical centers across Southeast and Southwest China participated in this study. They were allocated to treatment with GnRHa+rhGH ($n=31$) and GnRHa ($n=49$) respectively. Girls in the GnRHa+rhGH group (bone age 11.18 ± 0.53 years) were treated with GnRHa for 25.29 ± 6.92 months and rhGH for 12.87 ± 7.02 months. Girls in the GnRHa group (bone age 11.03 ± 0.50 years) were treated with GnRHa for 25.96 ± 8.95 months. The height standard deviation for bone age (HtSDS-BA), predicted adult height, near-adult height and net height increase before and after treatment were recorded for girls in both groups. **Results** HtSDS-BA was significantly improved after treatment for both groups ($P < 0.01$) and the HtSDS-BA value was superior in the GnRHa+rhGH group over the GnRHa group ($P < 0.01$). Values in near adult height (157 ± 6 cm vs 157 ± 4 cm), net height increase after treatment (4.68 cm vs 3.89 cm), and predicted adult height after drug withdrawal (161 ± 5 cm vs 158 ± 5 cm) were higher in the GnRHa+rhGH group than the GnRHa group, but the

[收稿日期] 2013-06-16; [接受日期] 2013-07-15

[基金项目] 浙江大学 2010-2012 年横向科研课题 (491040-151217; 491040-151004)。各协作单位第一作者均为本文的第一作者。

[作者简介] 王春林, 男, 博士, 副主任医师。

[通信作者] 梁黎, 女, 教授。

differences were not significant. **Conclusions** Both GnRHa plus rhGH and GnRHa alone can improve the near adult height in girls with ICPP with a bone age ≥ 10 years to a similar extent. Adult height predicted based on bone age in ICPP girls following drug withdrawal is usually overestimated and precautions should be taken when this parameter is used.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(1): 25-30]

Key words: Precocious puberty; Gonadotropin releasing hormone analogs; Growth hormone; Girl

特发性中枢性性早熟 (idiopathic central precocious puberty, ICPP) 是儿童常见的内分泌疾病, 发病率女孩高于男孩。除第二性征提前出现、月经提前来潮外, 相当一部分患儿存在骨龄提前, 骨骺提前闭合, 最终导致成年身高受到影响。目前, 促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin releasing hormone analogs, GnRHa) 是治疗 ICPP 最有效的药物, 它竞争结合受体、抑制促性腺激素的分泌, 促使性征消退, 并有效延缓骨骼成熟从而达到改善患儿最终成年身高的目的。但治疗过程中部分患儿尤其是骨龄 ≥ 10 岁的患儿可能出现较明显的生长抑制, 甚至减缓到生长迟缓水平, 以致不能显著改善终身高, 甚至低于靶身高^[1]。

GnRHa 联合重组人生长激素 (recombinant human growth hormone, rhGH) 治疗可能是改变这种情况的手段之一, 但结果存在争议, 且大多为单中心、小样本的研究结果, 缺乏长期平行对照研究^[2-3]。2010年卫生部在《性早熟诊疗指南(试行)》中提出, “GnRHa 治疗中部分患者生长减速明显, 小样本资料显示联合应用 rhGH 可改善生长速率或成年身高, 但目前仍缺乏大样本、随机对照研究资料, 故不推荐常规联合应用”。因此, 本研究通过多中心合作、对照比较骨龄 ≥ 10 岁的中国 ICPP 女童采用单独 GnRHa 或联合 rhGH 治疗后的接近成年身高改善情况, 希冀为骨龄 ≥ 10 岁 ICPP 女童的临床治疗提供参考意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

浙江大学医学院附属第一医院儿科、温州医科大学附属育英儿童医院、苏州大学附属儿童医院、四川大学附属华西二院儿科、厦门大学附属第一医院儿科、福建省福州儿童医院确诊的 ICPP 女童 124 例, 根据研究纳入标准及排除标准后符合研究条件的共 80 例, 平均年龄 9.0 ± 0.7 岁。

纳入研究的样本必须同时符合以下条件:

(1) 临床诊断为 ICPP 女童^[4], 且促黄体生成素 (LH) 峰值 >5.0 IU/L, LH/促卵泡生成激素 (FSH) >0.6 ; (2) 初治年龄 >8 岁并且 10 岁 \leq 骨龄 <12 岁; (3) 在 2009 年 12 月底前结束药物治疗, 在 2012 年 1 月至 2013 年 5 月期间随访达到接近成年身高 (身高增长 <1 cm/年); (4) 连续单独应用 GnRHa 治疗 18 个月及以上或连续应用 GnRHa 18 个月及以上并在治疗期间联合 rhGH 用药 6 个月及以上, 停止 GnRHa 治疗后单用 rhGH 不超过 2 个月; (5) GnRHa 开始治疗时生长潜力受损明显, 即治疗基线时根据骨龄预测的身高标准差 ≤ -1.0 SDS。排除标准包括: (1) 器质性中枢性性早熟, 如各类颅内肿瘤所致的中枢性性早熟; (2) LHRH 激发试验后 LH 峰值 >5.0 IU/L 但 LH/FSH <0.6 者; (3) 外周性性早熟转化为中枢性性早熟, 如先天性肾上腺皮质增生症等; (4) 合并先天性甲状腺功能低下、生长激素缺乏, 肝、肾功能不全, 心、肺、免疫系统、血液系统等疾病者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案与分组 GnRH 首剂 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ (30 kg 以上 3.75 mg), 每 4 周 1 次 (间隔时间不超过 5 周), 剂量个体化, 根据性腺轴功能抑制情况 (包括性征、性激素水平和骨龄进展) 进行调整, 最大量为 3.75 mg/次。治疗过程中每 3 个月检查第二性征以及测量身高、体重; 每 3 个月复查简易 GnRH 激发试验^[5] (注射后 1 h 检测血清 LH、FSH), 如 LH 激发值在青春前期值则表示剂量合适。每 6 个月复查骨龄和子宫、卵巢 B 超 1 次。在 GnRHa 治疗过程中身高增长速度减慢至 4 cm/年或以下, 且近半年预测成年身高 (PAH) 无明显改善者在患儿及其监护人同意时联合 rhGH 治疗, 使用 rhGH 前必须经详细检查排除 rhGH 使用禁忌症。rhGH 剂量每日 $0.12 \sim 0.15$ IU/kg 并在随访过程中定期观察糖脂代谢指标 (空腹血糖、胰岛素、糖化血红蛋白)、甲状腺功能指标、胰岛素样生长因子 (IGF1)、胰岛素样生长因子-3 (IGFBP3),

如有异常不宜继续使用 rhGH 者需排除出组。根据有无联用 rhGH 分成两组：GnRHa 与 rhGH 联合治疗组（31 例）及 GnRHa 单用组（49 例）。

1.2.2 评估指标 骨龄测定采用 Greulich-Pyle 法（参照 2001 年华东科技大学同济医学院附属同济医院、中华医学会儿科学分会儿科遗传代谢内分泌学组编绘的骨龄评定手册评定，统一培训，各中心负责人评定 3 次，取平均值作为骨龄），预测成年身高评定用 Payley-Pinneau 法（表示为 PAH-BA）；遗传靶身高 = (父亲的身高 + 母亲的身高 - 13 cm) / 2；身高以标准差分值 (SDS) 为参数计算单位，以 2005 年九省市女童身高参照值计算对应年龄身高的标准差分值 (HtSDS)^[6] 和对应骨龄的 HtSDS (HtSDSBA)。用于评估身高改善的指标有接近成年身高，身高净获（接近成年身高与治疗前骨龄预测成年身高的差值）；其他评估指标有骨龄的差值 / 实际年龄的差值 ($\Delta BA / \Delta CA$)，标准化体块指数 (BMI Z 值^[7-8])。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计学软件处理和分析数据。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表

示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，治疗前后比较采用配对 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数（四分位数）[*P*50 (*P*25, *P*75)] 表示，组间比较采用秩和检验。对各项参数进行一元线性回归分析，以是否达到遗传身高为因变量进行二元多因素 logistic 逐步回归分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

GnRHa+rhGH 联合治疗组共 31 例，乳房发育年龄平均在 7.7 ± 0.5 岁，治疗年龄平均在 9.2 ± 0.7 岁，骨龄在 11.2 ± 0.5 岁。GnRHa 单用组 49 例，乳房发育年龄平均在 7.6 ± 0.8 岁，治疗年龄平均在 8.9 ± 0.6 岁，骨龄约 11.0 ± 0.5 岁（表 1）。乳房发育年龄、治疗时年龄、治疗时骨龄、治疗时身高、预测成年身高、预测身高标准差 (HtSDS-BA)、BMI、BMI Z 值、遗传身高等两组间比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组间子宫、卵巢容积大小、LH 峰值、FSH 峰值以及 LH/FSH 比值比较差异亦均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组间治疗前一般资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 *P*50 (*P*25, *P*75)]

组别	人数	乳房发育年龄 (岁)	治疗时年龄 (岁)	治疗时身高 (cm)	治疗时骨龄 (岁)	PAH-BA (cm)	HtSDS-BA	遗传靶身高 (cm)
GnRHa	49	7.6 ± 0.8	8.9 ± 0.6	134 ± 6	11.0 ± 0.50	153 ± 5	-2.0 ± 0.57	157 ± 3
GnRHa+ rhGH	31	7.7 ± 0.5	9.2 ± 0.7	134 ± 7	11.2 ± 0.53	153 ± 7	-1.9 ± 1.13	157 ± 4
<i>t</i> (<i>Z</i>) 值		1.211	1.420	0.473	1.295	-0.273	0.757	-0.337
<i>P</i> 值		0.230	0.160	0.630	0.199	0.785	0.451	0.737

续表

组别	人数	BMI (kg/m ²)	BMI Z score	子宫容积 (mL)	左卵巢容积 (mL)	右卵巢容积 (mL)	LH 峰值 (mIU/L)	LH/FSH
GnRHa	49	17.8 ± 2.7	0.25(-0.33,0.80)	3.5(2.3,3.6)	3.0 ± 1.5	3.0 ± 1.3	18.3(9.25,23.22)	1.4(0.8,1.6)
GnRHa+ rhGH	31	17.1 ± 2.1	0.11(-0.32,0.24)	3.9(2.6,4.1)	2.8 ± 1.1	2.6 ± 0.9	20.1(12.1,23.4)	1.3(0.8,1.7)
<i>t</i> (<i>Z</i>) 值		-1.102	(-0.826)	(0.597)	-0.385	-1.138	(0.604)	(-0.587)
<i>P</i> 值		0.274	0.411	0.552	0.702	0.259	0.548	0.559

2.2 两组疗效及其组间疗效比较

GnRHa+rhGH 联合治疗组 GnRHa 平均治疗时间 25 ± 7 (月)，初始平均剂量 106 ± 10 μg/kg；开始联合应用 rhGH 时间为 1.2 ± 0.8 年，rhGH 平均治疗时间 13 ± 7 (月)，rhGH 剂量为每日 0.14 ± 0.02 IU/kg。GnRHa 单用组平均治疗 26 ± 9 (月)，初始平均剂量 105 ± 11 μg/kg。两组间

GnRHa 用药疗程、初始剂量差异均无统计学意义（分别 *t* = -0.352, 0.468；*P* = 0.726, 0.641）。

GnRHa+rhGH 联合治疗组停止治疗时平均身高为 149 ± 6 cm，预测成年身高达到 161 ± 5 cm，HtSDS-BA 停药时为 -0.7 (-0.87, -0.44)，与治疗前比较有显著改善 (*Z* = -4.272, *P* < 0.001)，预测成年身高超过遗传靶身高 4.27 (1.12, 8.66) cm。

在观察结束时接近成年身高 157 ± 6 cm, 超出遗传靶身高 $0.90 (-3.0, 3.75)$ cm, 差异无统计学意义 ($Z=-1.098, P=0.272$), 较药物治疗前身高净获 $4.68 (1.82, 8.35)$ cm, 但与停药时预测终身高的差值为 $-2.79 (-4.59, -0.55)$ cm, 低于成年女性身高 (-0.12 ± 0.96) SD。

GnRHa单用组停止治疗时身高为 145 ± 5 cm, 预测成年身高 158 ± 5 cm, HtSDS-BA停药时为 $-1.2 (-1.69, -0.77)$, 与治疗前比较有显著改善 ($Z=-5.508, P<0.001$), 预测成年身高超过遗传靶身高 $1.25 (-2.14, 4.74)$ cm, 在观察结束时接近成年身高 157 ± 4 cm, 超出遗传靶身高 $0.20 (-2.25, 2.5)$ cm, 差异无统计学意义 ($Z=-0.196, P=0.845$)。较药物治疗前身高净获 $3.89 (0.84, 7.25)$ cm, 但与停药时预测终身高的差值为 $-1.33 (-4.55, 1.29)$ cm, 低于成年女性身高

(-0.36 ± 0.78) SD。

GnRHa+rhGH联合治疗组与GnRHa单用组比较, 两组治疗前、后预测成年身高及接近成年身高差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图1)。治疗期间, GnRHa+rhGH联合治疗组生长速率达 6.7 ± 1.8 cm/年, 明显高于GnRHa单用组的 5.0 ± 1.4 cm/年 ($t=4.482, P<0.001$)。最终观察时, GnRHa+rhGH联合用药组在接近成年身高、身高净获、治疗后接近成年身高与停止治疗时骨骼预测身高之差 (PAH-BA)、接近成年身高与遗传靶身高之差等指标均略优于GnRHa单用组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$) (图2)。HtSDS-BA停药时及HtSDS-BA的治疗前后差值, GnRHa+rhGH联合治疗组明显优于GnRHa单用组 (分别 $Z=-3.373, -3.56$, 均 $P<0.01$) (图3)。

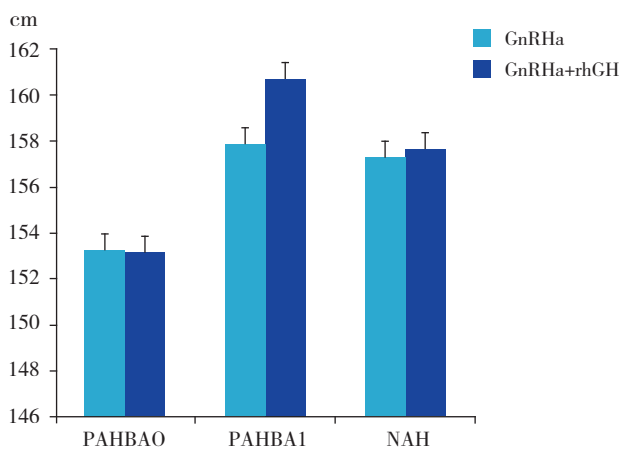


图1 两组治疗前后预测成年身高及接近成年身高的比较 PAHBAO指治疗前预测成年身高, PAHBAI指治疗后停药时预测成年身高, NAH指观察结束时接近成年身高。

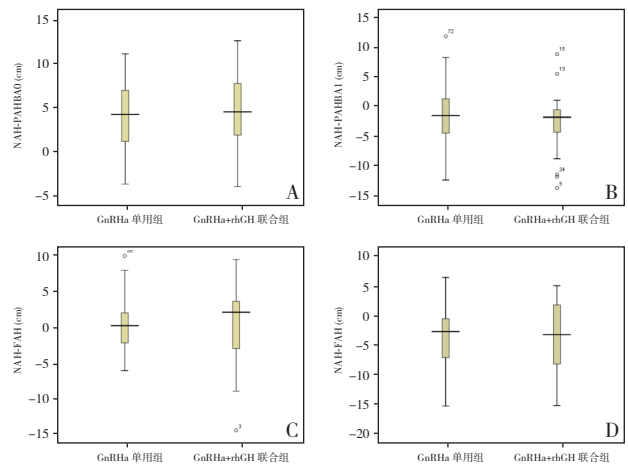


图2 两组患儿身高改善指标比较 A: 接近成年身高与治疗前骨龄预测身高之差比较; B: 接近成年身高与停止治疗时骨龄预测身高之差比较; C: 接近成年身高与遗传靶身高之差比较; D: 治疗前骨龄预测身高与遗传靶身高之差比较。

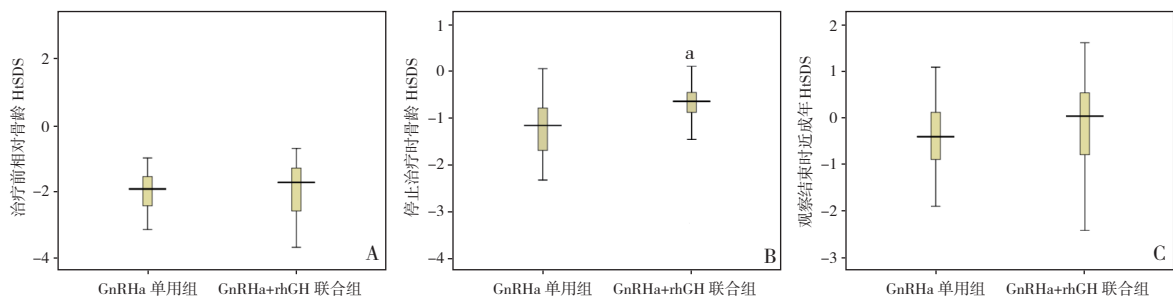


图3 两组治疗前、停药时及观察结束时身高标准差比较 A: 治疗前骨龄预测身高标准差; B: 治疗2年停药时骨龄预测身高标准差; C: 观察结束时接近成年身高标准差; a: 与GnRHa单用治疗组比较, $P<0.001$ 。

2.3 疗效相关性分析

对各项指标进行相关分析时发现,与观察结束时接近成年身高相关的指标有遗传靶身高($r=0.423, P<0.001$)、治疗时(基线)身高($r=0.581, P<0.001$)、HtSDS治疗时($r=0.532, P<0.001$)、治疗时骨龄($r=0.199, P=0.077$)、HtSDS-BA治疗时($r=0.548, P<0.001$)、PAH-BA治疗时($r=0.548, P<0.001$)、联用rhGH治疗时的HtSDS($r=0.528, P<0.001$)、联用rhGH时的骨龄($r=0.302, P=0.014$)、PAH-BA联用rhGH时($r=0.596, P<0.001$)。GnRHa及rhGH药物治疗的剂量、疗程与接近成年身高无显著相关性。进一步以是否达到遗传身高为因变量对上述相关因子进行二元多因素logistic逐步回归分析发现最终只有遗传靶身高($Wald=11.108, P=0.001$)和治疗基线时预测身高($Wald=12.358, P<0.001$)进入回归方程,其表达式为 $21.128 - 0.377 \times \text{遗传靶身高} + 0.249 \times \text{PAH-BA治疗时}$ 。

2.4 其他指标

所有观察对象未发现明显药物不良反应,GnRHa+rhGH联合治疗组的骨龄的差值/实际年龄的差值($\Delta \text{BA} / \Delta \text{CA}$)平均为 0.51 ± 0.17 ,GnRHa单用组平均在 0.50 ± 0.26 ,两组间比较差异无统计学意义($t=0.262, P=0.794$)。GnRHa+rhGH联合治疗组治疗后的BMI Z score为 $0.06 (-0.33, 0.33)$,与治疗前比较差异无统计学意义($Z=-0.098, P=0.922$);GnRHa单用组治疗后的BMI Z score为 $0.573 (-0.08, 1.33)$,较治疗前平均增加 $0.25 (-0.65, 0.74)$,与治疗前比较差异有统计学意义($Z=-2.282, P=0.022$)。

3 讨论

Lazar等^[1]的研究表明,对于年龄6~8岁的中枢性早熟女童经GnRHa治疗至少2年后,发现成年身高较治疗前预测身高明显改善、与遗传靶身高基本相仿;对于实际年龄>8岁的55名青春期快速进展女童,治疗时年龄 8.9 ± 0.5 岁,遗传身高 156.9 ± 4.7 cm,BA-CA 2.3 ± 0.6 岁,治疗基线时预测身高 152.8 ± 6.8 cm(HtSDS-BA: -1.1 ± 0.7),治疗后成年终身身高 153.9 ± 4.6 cm,表明治疗后的成年身高与治疗前预测身高相仿,但均未

达到遗传靶身高,提示GnRHa治疗对改善此类女童终身身高不理想。本研究发现,对于年龄>8岁且骨龄 ≥ 10 岁但<12岁的ICPP女童,经GnRHa联合rhGH或单独GnRHa治疗后,联合治疗组身高平均增加4.68 cm,GnRHa单用组身高平均增加3.89 cm,差异无统计学意义。研究结果为什么与Lazar等的不同?一是国外那组资料为青春期快速进展,生长潜力受损可能更为严重;二是我国目前骨龄的评定及身高预测应用的是国外标准,可能存在人群种族遗传背景的差异。本研究结果提示,无论是两药联合应用还是单独GnRHa治疗,均有可能在一定程度上改善骨龄<12岁的ICPP女童的成年终身身高。

对联合rhGH治疗能否解决ICPP患者应用GnRHa后的生长减速、能否改善成年身高仍存在争议。国外研究表明,GnRHa与rhGH联合治疗至少2年以上,较单独GnRHa治疗组终身身高的改善更为明显^[9-10]。但Lanes等^[11]对10位青春期非生长激素缺乏的矮小的儿童采用GnRHa与rhGH(每日0.1 U/kg,每周注射6 d)联合治疗30个月,发现未能改善成年身高。后一研究存在的问题是样本量少及rhGH剂量过小。在治疗非生长激素缺乏的矮小儿童时,rhGH每日0.15 IU/kg比0.1 IU/kg改善成年身高的作用明显^[12]。本研究表明,联合治疗组生长速率明显高于GnRHa单用组,在停止治疗时,按骨龄的身高标准差分值以及治疗前后预测终身身高的差值,两药联合治疗组均优于GnRHa单用组,差异有统计学意义。但是,最终两组在接近成年身高时,生长潜能丢失的改善、接近成年身高与遗传靶身高的差值等数据的比较,两药联合治疗组虽略优于GnRHa单用组,但差异无统计学意义。与国外研究比较,本研究存在的缺陷是联合rhGH治疗周期太短(平均1年),有必要扩大样本量,延长联合治疗周期做进一步研究。

本研究发现,两组患儿停药时的预测成年身高与接近成年身高的差值变异范围很大,且大多为负值。这不但说明对ICPP患者,按骨龄预测终身身高的不准确性^[1],更提示我们,停药时按骨龄预测终身身高很可能被高估,这也间接导致GnRHa与rhGH联合治疗的过早停药决定,在临床治疗中应引起重视。对影响成年终身身高的各因素进行二元多因素logistic逐步回归分析发现只有遗传靶身高

和治疗基线时预测身高进入回归方程,说明对终身高起决定作用的是遗传靶身高和治疗基线时的预测身高,而 GnRHa 和 / 或联合 GH 药物治疗仅仅起到部分改善终身高的作用。两组病例治疗过程中未发现明显的药物不良反应, BMI Z 值在联合治疗组未发生变化而在单独 GnRHa 治疗后有明显增加,这再次证实了 GnRHa 和 rhGH 两种药物良好的安全性以及对体脂的影响。

综上,对骨龄 ≥ 10 岁但 < 12 岁的 ICCP 女童, GnRHa 与 rhGH 联合治疗或单独 GnRHa 治疗,均有可能在一定程度上改善其成年终身高,但过短时间 (< 1 年) 的联用治疗优势不明显。对 ICCP 患儿按骨龄预测成年身高的评估需要慎重,尤其在停药时的预测容易被高估。

[参 考 文 献]

- [1] Lazar L, Padoa A, Philip 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): 3483-3492.
- [2] 李筠, 梁黎, 孙莉颖, 等. 联合应用促性腺激素类似物和生长激素治疗女性初潮后特发性中枢性性早熟 [J]. *中华儿科杂志*, 2005, 43(8): 627-628.
- [3] 杜俊君, 赵凯, 阮莉莉, 等. 促性腺激素释放素类似物联合人重组生长激素治疗青春期特发性矮小女童 [J]. *中外医疗*, 2009, 28(33): 68-69.
- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中枢性(真性)性早熟诊治指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2007, 45(6): 426-427.
- [5] 刘箬华, 田国力, 许洪平, 等. 简化黄体生成素释放激素激发试验诊断性早熟 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(8): 593-594.
- [6] 李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线 [J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(7): 487-492.
- [7] 梁黎, 傅君芬. 儿童肥胖与代谢综合征 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 10.
- [8] 陈雪峰, 梁黎, 傅君芬, 等. 中国儿童青少年形体学测量指数调查 [J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(5): 449-545.
- [9] Kamp GA, Mul D, Waelkens JJ, et al. A randomized controlled trial of Three years growth hormone and conadotropin-releasing hormone agonist treatment in children with idiopathic short stature and intrauterine growth retardation[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 28(7): 2969-2975.
- [10] 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.
- [11] Lanes R, Gunczler P. Final height after combined growth hormone and gonadotrophin-releasing hormone analogue therapy in short healthy children entering into normally timed puberty[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 49(2): 197-202.
- [12] Lem AJ, van der Kaay DC, de Ridder MA, et al. Adult height in short children born SGA treated with growth hormone and gonadotropin releasing hormone analog: results of a randomized, dose-response GH trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(11): 4096-4105.

(本文编辑: 钟乐)