[19] TOMASSINI B, ARCURI G, FORTUNI S, et al. Interferon gamma upregulates frataxin and corrects the functional deficits in a Friedreich ataxia model [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(13): 2855-2861.
[20] MARCOTULLI C, FORTUNI S, ARCURI G, et al. GIFT-1, a phase Ⅱa clinical trial to test the safety and efficacy of IFN gamma administration in FRDA patients [J]. Neurol Sci, 2016, 37(3): 361-364.
[21] VYAS P M, TOMAMICHEL W J, PRIDE P M, et al. A TAT-Frataxin fusion protein increases lifespan and cardiac function in a conditional Friedreich's ataxia mouse model [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1230-1247.
[22] SHAN Y X, SCHOENFELD R A, HAYASHI G, et al. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2013, 19(13): 1481-1493.
[23] PIGUET F, DE MONTIGNY C, VAUCAMPS N, et al. Rapid and complete reversal of sensory ataxia by gene therapy in a novel model of Friedreich ataxia [J]. Mol Ther, 2018, 26(8): 1940-1952.
[24] NABHAN J F, WOOD K M, RAO V P, et al. Intrathecal delivery of frataxin mRNA encapsulated in lipid nanoparticles to dorsal root ganglia as a potential therapeutic for Friedreich's ataxia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 10.
[25] SHEN X L, COREY D R. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(4): 1584-1600.
[26] INDELICATO E, BOSCH S. Emerging therapeutics for the treatment of Friedreich's ataxia [J]. Expert opinion on orphan drugs, 2018, 6(1): 57-67.
[27] KAKHLON O, MANNING H, BREUER W, et al. Cell functions impaired by frataxin deficiency are restored by drug-mediated iron relocation [J]. Blood, 2008, 112(13): 5219-5227.
[28] STRAWSER C, SCHADT K, HAUSER L, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state [J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(9): 895-907.
[29] ABETI R, BACCARO A, ESTERAS N, et al. Novel Nrf2-inducer prevents mitochondrial defects and oxidative stress in Friedreich's ataxia models [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 10.
[30] COTTICELLI M G, CRABBE A M, WILSON R B, et al. Insights into the role of oxidative stress in the pathology of Friedreich ataxia using peroxidation resistant polyunsaturated fatty acids [J]. Redox biology, 2013, 1(1): 398-404.
[31] ZESIEWICZ T, HEERINCKX F, DE JAGER R, et al. Randomized, clinical trial of RT001: early signals of efficacy in Friedreich's ataxia [J]. Mov Disord, 2018, 33(6): 1000-1005.

（编辑：曾敏莉）
（收稿日期：2020-11-03 修回日期：2021-03-05）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.015

· 综述 ·

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

王冬妮，武苏，刘倩琦（南京医科大学附属儿童医院，南京 210008）

[中图分类号]R725.8 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0056-05

Progress of Efficacy and Safety of Aromatase Inhibitor in the Treatment of Adolescent Short Stature

Wang Dongni, Wu Su, Liu Qianqi (*Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing* 210008, *China*)

矮身材患儿越早进行治疗且治疗持续时间越长，越有利于改善患儿的终身高（final adult height，FAH）[1-2]。但临床上常遇到错过最佳治疗时期的青春期矮小患儿，他们就诊时骨龄较大，骨骺接近闭合，生长潜力小，此时开始单用重组人生长激素（recombinant human growth hormone，rhGH）或联合促性腺激素释放激素类似物（gonadotropin releasing hormone analogs，GnRHa）干预疗效不佳。因此，急需探寻更安全、有效的治疗方案。芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor，AI）具有促线性生长作用，且不会抑制男性患儿的性发育[3]，近年来成为青春期矮小治疗领域的热点，但关于其治疗收益与风险的争论一直存在。本文总结近年来国内外 AI 用于青春期矮身材的研究，主要从疗效和安全性两方面进行阐述，旨在为临床用药提供参考。

1 AI 概述

芳香化酶由 *CYP19A1* 编码，是细胞色素 P450 家族的一种复合酶，位于产生雌激素细胞的内质网上，广泛存在于各种组织和细胞中，是催化雄激素（主要是睾酮和雄烯二酮）转化为雌激素（主要是雌酮和雌二醇）的限

作者简介：王冬妮（1994.12-），女，硕士，医师，主要从事儿童保健、儿童内分泌疾病研究，E-mail：575294675@qq.com。
通信作者：刘倩琦（1972.11-），女，博士，主任医师，主要从事儿童保健、儿童内分泌疾病研究，E-mail：18951769617@163.com。

速酶。AI 能特异性使芳香化酶失活,抑制雄激素向雌激素转化,从而降低体内雌激素水平,同时提高雄激素水平。20 世纪 90 年代,发现了雌激素受体或芳香化酶基因缺陷的患者,骨骺迟迟不闭合,身材高大且身高持续增长[4],推测雌激素具有加速生长板老化进程的作用,由此启发用 AI 改善身高。如今,AI 已发展至第三代。与前二代相比,第三代 AI 具有高选择性、副作用少,不干扰其他类固醇激素合成的特点,以阿那曲唑(anastrozole,Az)和来曲唑(letrozole,Lz)为代表,抑制率分别可达到 97%和 99%,治疗剂量一般分别为 1 mg/d 和 2.5 mg/d 口服。先天性芳香化酶缺乏的患者由于雌激素受抑和雄激素超生理水平,会逐渐发展为严重的骨质疏松,还存在血脂异常、糖耐量受损和胰岛素抵抗等风险,甚至部分男性患者无法生育[5],所以应警惕使用 AI 治疗后不良反应的发生。目前 AI 唯一的适应证是乳腺癌,临床上用于儿童仍是超适应证用药。已有一些 AI 应用于儿童的报道,除了矮小症,还用于治疗性发育异常,如外周性性早熟、先天性肾上腺皮质增生症、青春期男性乳房发育等。2018 年国内 Lz 医药厂商修改了说明书,注明“Lz 不能应用于儿童青少年”,因此之后的部分研究将 Lz 替换为 Az 继续进行[6]。

2 AI 改善身高的疗效

2.1 AI 对预测成年身高的改善

自 AI 用于促生长以来,多数研究结论支持 AI 可以抑制骨龄进展,并改善预测成年身高(predict adult height,PAH)。研究对象包括体质性青春期发育延迟(constitutional delay of growth and puberty,CDGP)、生长激素缺乏症(growth hormone deficiency,GHD)、特发性矮身材(idiopathic short stature,ISS)或 PAH 受损(PAH<-2SDS 或未达遗传靶身高范围)的男性患儿。近年来,有较多 AI 治疗青春期大骨龄男性矮小患儿的研究(表 1),研究重点主要为单独使用 AI 或联合 rhGH 的疗效对比,结果显示,单用 AI 治疗可以改善生长速度并提升 PAH,AI 联合 rhGH 治疗的 PAH 改善效果优于单用 rhGH。也有少部分研究发现 AI 没有改善 PAH[7-8],可能与干预时间短有关,青春期后期开始治疗的患儿,由于可治疗时间短,PAH 改善不明显。目前一般认为应使用 AI 治疗至少 2 年,PAH 才有明显改善。再者,这部分研究都为回顾性研究,尚无随机对照试验得出相同结论。综合来看,足疗程的单用 AI 或联合 rhGH 治可促进青春期矮身材男孩线性生长,提高 PAH,获得短期生长收益。

表 1 近年来国内外 AI 治疗青春期男性矮小患儿的疗效

文献	年份	类型	研究对象	干预分组	干预时长/月	治疗前骨龄/岁	治疗后骨龄/岁	身高改善/cm
Shams K 等[7]	2014	回顾性	矮身材或快进展青春期	Az	14~30	≥13	-	ΔPAH:1.57±1.04;NFH-prePAH:-1.91±0.86
Rothenbuhler A 等[9]	2015	RCT	青春后期 ISS	Az+rhGH;rhGH	19.0;11.5	14.5±0.8;14.6±0.6	-	FAH:168.4±2.6;164.2±5.6
Mauras N 等[10]	2016	RCT	ISS	AI+rhGH;rhGH;AI	24 或 36	12.8±0.1	+1.9(0.2);+2.5(0.1);+2.1(0.3)	ΔH:22.5;20.6;18.2
连群等[11]	2016	RCT	青春期 GHD	Lz+rhGH;rhGH	24	12.90±0.25;12.80±0.23	13.90±0.27;14.60±0.35	ΔPAH:6.6;4.7
Ferris J A 等[8]	2017	回顾性	矮身材	AI	10~28	10.3~15.3	-	ΔPAH:2
林娟等[3]	2018	RCT	青春早中期 ISS 和 CDGP	Lz;无治疗	3~18	12.32±0.9;11.83±1.63	ΔBA/ΔCA:0.64±0.32;1.13±0.92	ΔPAH:4.55±2.83;2.65±4.40
王晓宁等[12]	2019	RCT	青春期 ISS	Lz+rhGH;rhGH	24	14.1±2.7;13.8±2.5	15.2±2.8;15.7±2.4	ΔPAH:7.8;4.2
崔蕴璞等[13]	2019	回顾性	青春期 ISS	Lz+rhGH	6~18	15.0±0.9	ΔBA/ΔCA:0.33	ΔPAH:9.6±1.4;FAH-prePAH:7.7±5.0
彭子俊等[14]	2019	RCT	青春早中期 PAH 受损	Lz;无治疗	12	11.7±1.4;12.1±1.7	ΔBA/ΔCA:0.7±0.4;1.2±0.3	ΔPAH:4.37±1.33;2.59±1.06
王慧等[15]	2020	RCT	ISS	Lz+rhGH;rhGH	24	14.11±1.33;13.81±1.51	14.13±2.83;15.71±2.41	ΔPAH:24.98;14.82
孔元梅等[6]	2020	nRCT	青春期 PAH 受损	AI+rhGH;rhGH	12~24	13.9±0.9;14.0±0.7	ΔBA/ΔCA:0.57±0.24;1.21±0.82	ΔPAH:7.8±3.6;3.8±2.9
李燕虹等[16]	2020	nRCT	青春期 ISS	AI;GnRHa;无治疗	25.2±8.4;27.6±7.2	12.9±0.5;13.0±0.4;12.6±0.9	-	FAH:170±4;170±6;162±4

注:RCT:随机对照试验;nRCT:非随机对照试验;ΔBA/ΔCA:治疗前后骨龄差值与时序年龄差值的比值;NFH:近成年身高;prePAH:治疗前预测成年身高;ΔPAH:治疗前后预测成年身高的差值;ΔH:治疗前后身高差值

2.2 AI 对终身高或近终身高的改善

FAH 是衡量身高改善的金标准,因需要对患儿进行长时间随访,目前仅有少数研究报道了 FAH 或 NFH,且结论缺乏一致性(表 1)。早期有研究青春期前或青春早期的 ISS 患儿,分为 Lz 组和安慰剂对照组,2 年的治疗后 Lz 组的 PAH 明显高于对照组,但 PAH 优势在停药随访的 4 年中逐渐消失,最终两组 FAH 比较差异无统计学意义[17]。这可能是因为青春期前患儿本身性激素水平较低,此时 AI 对性激素水平改变的作用低微,因此青春期前的患儿接受 AI 干预以延长疗程能否获得更高的身高收益尚未可知,后期的研究基本都围绕青春期大骨龄患儿开展。Rothenbuhler A 等[9]首次对青春后期开始治疗的 ISS 患儿进行 RCT 研究,对比 rhGH 和 rhGH+Az 的疗效,rhGH 组可治疗时间明显短于 rhGH+Az 组(11.5 个月 *vs* 19 个月),rhGH+Az 组 NFH 更高。Mauras N 等[10]研究青春期 ISS 男性患儿,分为 AI 组、rhGH 组和 AI+rhGH 组,治疗 24 个月后,部分仍有生长潜能的患儿选择继续治疗至 36 个月,停药后随访至达到 NFH,三组患儿的身高都得到了改善,治疗时间越长的患儿身高增长越显著,其中 AI+rhGH 改善身高效果最佳,其次是单用 rhGH。多项研究发现单用 AI 治疗后胰岛素样生长因子-1(IGF-1)上升不明显[10,18-20],可能是因为 AI 抑制了雌激素,而雌激素对下丘脑-垂体-生长激素轴有促进作用[21],故单用 AI 治疗不能达到最佳疗效。李燕虹等[16]比较了 AI 和 GnRHa 对青春期男性 ISS 患儿身高的疗效,两组的 FAH 相当,都明显高于无治疗对照组。目前报道 FAH 或 NFH 数据的多为 ISS 患儿,且例数较少,仍需长期大量的随访,进一步研究 AI 能否改善各种原因

引起的青春各期男性矮小患儿的 FAH。

2.3　Az 与 Lz 对身高改善的差异

Az 和 Lz 对身高的改善作用是否存在差异尚无定论，也是近年来的研究方向之一。Mauras N 等[10]的研究指出，Lz 对性激素的影响比 Az 大，但没有报道二者对身高改善作用的差别。斯坦福大学医学中心发表过比较 Lz 和 Az 对青春期男性矮小患儿身高影响的文章[22]，目前仅报道了第一年的数据，第一年两组的生长速度相似，Lz 对性激素的影响更大，但 Az 组 PAH 改善更明显，还有待观察最终 FAH 的结果。与之相反的是，Pedrosa L F 等[23]的一项回顾性研究发现，Lz+rhGH 组比 Az+rhGH 组的 PAH 改善更大。由于 2018 年后 Lz 说明书明确注明不能用于儿童及青少年，后期 Az 的研究及应用可能将逐步替代 Lz。

3　AI 的安全性

3.1　AI 对骨骼系统的影响

雌激素与雌激素受体结合后激活软骨细胞增殖、分化、凋亡并促发钙化，限制软骨线性生长，促进骨骺闭合。AI 在抑制骨骺闭合的同时，可能会减少骨量，降低骨密度（BMD），引起骨质疏松。多数研究发现 AI 组的 BMD 与对照组比较无明显差异[18,20,24-25]，可能因为内源性雄激素对骨量峰值有重要作用，高雄激素抵消了低雌激素对 BMD 的负面作用[20]。也有报道治疗期间 AI 组经身高校正 BMD 的 Z 评分轻度下降，但尚在正常范围内[18]。孔元梅等[6]的研究报道 AI 治疗期间有 5 例发生骨折，其中 3 例测定骨量略有减少，但未达到骨质疏松标准。还有研究测定了血清骨转换标志物也无显著差异[25]。Hero M 等[26]曾报道过 AI 与脊椎变形相关，但在成年后的随访中变形消失了。Mauras N 等[10]再次监测了脊椎的改变，没有发现椎体形态的异常改变，认为先前发现的轻微脊柱畸形在矮小患儿中是本身就存在的。综合来看，短期无论单独使用 AI 还是联合 rhGH 都不会对骨骼健康造成明显的不良影响。

3.2　AI 对身体质量指数和体成分的影响

AI 与机体的能量代谢相关。研究发现治疗后各组患儿的 BMI 都随青春期的进展而增加，没有明显差异。Hero M 等[18]发现，AI 治疗组脂肪含量下降，并且与睾酮水平呈负相关。Mauras N 等[10]也指出，治疗 24 个月后的 AI+rhGH 组去脂体质量增长的最多，而体脂率最低，结论是 AI+rhGH 对体成分有积极作用，这可能与雄激素有促进蛋白质合成作用有关。

3.3　AI 对糖脂代谢的影响

连群等[11]发现，Lz 联合 rhGH 治疗后低密度脂蛋白（LDL-C）升高，停药后可逆，其余研究均未发现 LDL-C 和甘油三酯的异常。Salehpour S 等[24]的研究中 Lz 组治疗 6 个月后高密度脂蛋白（HDL-C）轻度下降，而 Mauras N 等[25]的研究中治疗 12 个月时 Az 组的 HDL-C 较对照组更高，总胆固醇较低。先天性芳香化酶缺乏症的患者无论男女都会出现糖代谢紊乱，对于男性可能的机制是雌/雄激素比例失调导致胰岛素抵抗，或雌激素减少导致胰岛素分泌减少，雌激素替代治疗可以逆转，而女性的糖代谢紊乱机制尚不明确[27]。目前所有报道的 AI 治疗患儿血糖和胰岛素均在正常水平，无明显糖代谢紊乱。Wickman S 等[20]发现，Lz 治疗期间胰岛素水平下降，停药后恢复，提示 AI 甚至可以改善青春期本身会出现的胰岛素敏感性下降。

3.4　AI 对男性性发育和生殖功能的影响

多数研究中测定血中睾酮（T）、促黄体生成素（LH）、促卵泡生成素（FSH）水平，发现使用 AI 后 T 明显升高，尚在正常范围内，停药后 T 可以恢复到一般水平。AI 组低雌激素对促性腺激素的负反馈作用下调，导致患儿进入青春期后 LH、FSH 升高更明显，Tanner 分期较对照组提前，青春期进程加速，但青春期启动时间没有提前，因为青春期前主要受中枢神经系统而非外周性激素调控。所以，AI 与 GnRHa 相比有一个优势，就是不会抑制男性的性发育，以及避免了发育延迟可能带来的心理问题[12]。部分芳香化酶缺乏患者存在生殖功能障碍[28]，芳香化酶缺乏与睾丸大小异常、精子数量少和精子运动能力低下之间的关系尚未明确。动物实验表明雌激素对雄性生殖功能有重要作用，AI 降低了雌激素水平，抑制了 Sertoli 细胞增殖，表现为睾丸重量减少[29]。李燕虹等[16]测定 Lz 治疗后抑制素 B 和抗苗勒氏管激素（AMH）均在同年龄正常值范围内。林娟等[3]发现 Lz 治疗组与对照组相比，抑制素 B 无明显差异，睾丸容积增大明显，而血清 AMH 有上升趋势，提示 Lz 可能对睾丸 Sertoli 细胞的发育成熟起抑制作用。Mauras N 等[30]分析了 Az 联合 rhGH 治疗的患儿成年后的精子，精子浓度、活性与形态无明显异常。由于临床和动物实验结论缺乏一致性，青春期接受 AI 治疗是否会影响生殖功能仍未可知，有部分研究联合使用螺内酯保护睾丸功能[6]，仍需长期监测。

3.5　AI 对认知功能及情感的影响

性激素对大脑发育有非常重要的作用，高雄激素会表现为冲动、易怒等社会情感障碍[31]，雌激素缺乏又与认知能力如记忆力下降等相关[32]，因此 AI 对这些方面的影响不容忽视，但目前相关的报道数量非常少。Hero M 等[32]报道了 AI 对认知的影响，通过韦氏儿童智力量表（WISC）等方法进行评估，结论是 AI 对青春期前男性的认知功能没有影响。也有研究发现高雄激素水平导致患儿情绪易激动、性格暴躁、兴奋多动，记忆力及学习成绩下降，停药后可好转[6]，但是该研究缺乏用量表或脑功能等检查客观地评价，仍需更多的临床研究进一步观测。

3.6　其他影响

AI 总体耐受性良好，有一些接受 Lz 治疗的患儿出现痤疮、皮脂分泌增多、阴茎经常勃起状态等高雄激素的表现，口服螺内酯或改用 Az 可以减轻症状，终止治疗后这些症状消失[6]。AI 治疗的男性患儿在肝肾功能、血细胞计数、甲状腺功能等方面未见明显异常，其他如关

节痛、恶心、呕吐、头痛、腹痛、腹泻等不良反应在 AI 治疗组与对照组间也无明显差异。此外，Bullinger M 等[33]对男性 ISS 患儿进行过生活质量（QoL）评分，无论是单用 rhGH 还是联合 AI 治疗，都对患儿的心理健康有益。

4 AI 应用于女性青春期矮身材患儿

不论男性还是女性，雌激素都是骨骺闭合的关键因素，由于雌激素对女性性发育至关重要，AI 一般不用于女性。有研究发现芳香化酶缺乏的成年雌性小鼠无第二性征发育且卵巢功能低下[3]，但也有试验表明 AI 对雌性小鼠性成熟及生殖功能没有影响[29]。近年来一些研究发现，Lz 治疗伴有性早熟的 McCune-Albright 综合征（MAS）女性患儿，对其骨骼成熟、生长速度和 PAH 都产生了持续的有益影响[34-36]。除 MAS 患儿外，另有一项长达 7 年的Ⅱa 期前瞻性平行组研究发现，Az+亮丙瑞林比单用亮丙瑞林对青春期早期女性矮小患儿的 PAH 改善更显著，且未见高雄激素血症、卵巢囊肿或行为改变等不良反应[37]。从目前的这些研究来看，AI 可以改善女性矮小患儿的身高，但安全性仍无法确定，临床研究需谨慎开展，可继续完善相关基础研究。

5 总结

目前多数研究得到的结论是 AI 有抑制骨龄进展的作用，可以改善青春期大骨龄男性矮小患儿的 PAH，且治疗时间越长，促线性生长效果越明显，AI 联合 rhGH 的身高改善作用最佳，优于单用 rhGH 或 AI，但尚无足够的证据证明 AI 可以改善 FAH。单用 AI 对身高也有改善，且与 rhGH 和 GnRHa 相比，AI 只需每日口服，更方便和经济，易被患儿及家长接受。可研究 AI 和 rhGH 治疗的性价比，为提供个性化的治疗方案提供依据。安全性方面，AI 短期应用耐受性良好，常见的不良反应主要为高雄激素症状，AI 对男性生殖功能和认知功能等方面可能有负面影响，治疗女性患儿研究数据有限，仍需开展大样本量研究，进一步明确 AI 的疗效及安全性。临床中用 AI 治疗矮身材必须谨慎权衡利弊，与患方充分沟通，并长期随访。

参考文献：

[1] LEE P A, SÄVENDAHL L, OLIVER I, et al. Comparison of response to 2-years' growth hormone treatment in children with isolated growth hormone deficiency, born small for gestational age, idiopathic short stature, or multiple pituitary hormone deficiency: combined results from two large observational studies [J]. Int J Pediatr Endocrinol, 2012, 2012(1): 22.

[2] 陈倩, 杨亭, 张萱, 等. 生长激素治疗儿童特发性矮小症疗效分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 6-9.

[3] 林娟, 马华梅, 李燕虹, 等. 来曲唑对青春早中期男童生殖功能与线性生长的近期影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2018, 39(3): 386-392.

[4] SMITH E P, BOYD J, FRANK G R, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man [J]. N Engl J Med, 1994, 331(16): 1056-1061.

[5] CARANI C, QIN K, SIMONI M, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency [J]. N Engl J Med, 1997, 337(2): 91-95.

[6] 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.

[7] SHAMS K, CAMEO T, FENNOY I, et al. Outcome analysis of aromatase inhibitor therapy to increase adult height in males with predicted short adult stature and/or rapid pubertal progress: a retrospective chart review [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(7-8): 725-730.

[8] 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.

[9] 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, 2017: 4. doi: 10.1186/s13633-017-0043-0.

[10] 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]. Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4984-4993.

[11] 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.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 彭子俊. 来曲唑应用于青春早中期男童对其特性和线性生长的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2019, 25(23): 3855-3856.

[15] 王慧, 庄昭明. 重组人生长激素联合芳香化酶抑制剂治疗特发性矮小症的效果及安全性[J]. 中外医学研究, 2020, 18(8): 32-34.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 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.

[19] DUNKEL L, WICKMAN S. Novel treatment of short stature with aromatase inhibitors [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 86(3-5): 345-356.

[20] WICKMAN S, SIPILÄ I, ANKARBERG-LINDGREN C, et al. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2001, 357(9270): 1743-1748.

[21] BIRZNIECE V, MCLEAN M, REDDY N, et al. Disparate effect of aromatization on the central regulation of gh secretion by estrogens in men and postmenopausal women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(7): 2978-2984.
[22] NEELY E K, KUMAR R B, PAYNE S L, et al. Letrozole vs anastrozole for height augmentation in short pubertal males: first year data [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(11): 4086-4093.
[23] PEDROSA L F, DE OLIVEIRA J M, THOMÉ P, et al. Height increment and laboratory profile of boys treated with aromatase inhibitors with or without growth hormone [J]. Horm Metab Res, 2017, 49(10): 778-785.
[24] SALEHPOUR S, ALIPOUR P, RAZZAGHY-AZAR M, et al. A double-blind, placebo-controlled comparison of letrozole to oxandrolone effects upon growth and puberty of children with constitutional delay of puberty and idiopathic short stature [J]. Horm Res Paediatr, 2010, 74(6): 428-435.
[25] 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.
[26] 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.
[27] 黄丽丽, 袁丽. 芳香化酶对糖代谢影响的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(11): 1212-1215.
[28] DE RONDE W, DE JONG F H. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9: 93.
[29] CAPPON G D, CHAPIN R E, HURTT M E, et al. Impaired reproduction in adult male, but not female, rats following juvenile treatment with the aromatase inhibitor, exemestane [J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2011, 92(4): 304-313.
[30] MAURAS N, BELL J, SNOW B G, et al. Sperm analysis in growth hormone-deficient adolescents previously treated with an aromatase inhibitor: comparison with normal controls [J]. Fertil Steril, 2005, 84(1): 239-242.
[31] VARIMO T, HUOPIO H, KARIOLA L, et al. Letrozole versus testosterone for promotion of endogenous puberty in boys with constitutional delay of growth and puberty: a randomised controlled phase 3 trial [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2019, 3(2): 109-120.
[32] HERO M, MAURY S, LUOTONIEMI E, et al. Cognitive effects of aromatase inhibitor therapy in peripubertal boys [J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(1): 149-155.
[33] BULLINGER M, BLOEMEKE J, MERICQ V, et al. Quality of life in adolescent boys with idiopathic short stature: positive impact of growth hormone and aromatase inhibitors [J]. Horm Res Paediatr, 2018, 90(6): 381-392.
[34] ESTRADA A, BOYCE A M, BRILLANTE B A, et al. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(5): 477-483.
[35] WANG X, YU Q. Management of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome using letrozole [J]. Endocr Connect, 2018, 7(12): 1424-1431.
[36] 徐德,陆文丽,王雪晴,等. 来曲唑治疗纤维性骨营养不良综合征女性患儿外周性性早熟疗效观察 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2020, 49(3): 291-296.
[37] PAPADIMITRIOU D T, DERMITZAKI E, PAPAGIANNI M, et al. Anastrozole plus leuprorelin in early maturing girls with compromised growth: the "GAIL" study [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(4): 439-446.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2020-11-11 修回日期:2020-12-02)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.016

· 综述 ·

右美托咪定经鼻给药在儿科的临床应用进展

廖俊玲,张俊峰 (上海交通大学医学院附属第六人民医院,上海 200233)

[中图分类号]R726.1 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0060-05

Progress of Clinical Application of Intranasal Dexmedetomidine in Pediatrics

Liao Junling, Zhang Junfeng (*The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai* 200233, *China*)

儿童在临床各类检查操作中配合度较低,且术前易焦虑、哭闹,术后易躁动。右美托咪定(dexmedetomidine, DEX)作为一种新型的 α_2 肾上腺素能受体激动剂,具有镇静催眠、抗焦虑、镇痛和交感抑制等作用[1]。但目前

作者简介:廖俊玲(1996.01-),女,硕士,住院医师,主要从事儿科临床麻醉工作,E-mail: 455374503@qq.com。
通信作者:张俊峰(1975.07-),男,博士,主任医师,主要从事儿科临床麻醉工作,E-mail:zhangjunfeng@sjtu.edu.cn.