

文章编号: 1672-3384(2004)-04-0020-06

生长激素治疗矮小儿童的适应证

【作者】 鲍秀兰

北京协和医院 (北京 100730)

【中图分类号】 R977.1

【文献标识码】 B

矮小儿童是指身高低于同龄同性别儿童第3百分位或平均值减2个标准差以下的儿童,原因多种多样。目前公认可以用生长激素(GH)治疗的适应证如下:

1 生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)

GHD是由于GH不足所致的生长速度缓慢、身材匀称性矮小的病症,又称垂体侏儒。从1987年北京市区10万名小学生普查结果看,其发生率略高于万分之一。

1.1 病因

1.1.1 先天性缺陷 见于头面部畸形儿。

1.1.2 后天破坏性病变 任何病变(如肿瘤、炎症或损伤)造成垂体前叶或下丘脑组织破坏时,均可引起GHD。

1.1.3 特发性垂体功能低下 大多数垂体功能低下的病人没有明显的垂体或下丘脑病变。其中多数病人功能缺陷是在下丘脑而不是在垂体。可为单独GH或垂体多种激素缺乏。多数病例是散发的。某些病例伴有臀位产、产钳分娩、产间母亲阴道出血,提示产伤、低氧可能是引起发病的因素。作者曾见到3对双胞胎,二胎之一臀位产者均为GHD的侏儒,而正常分娩的同胞均正常。据258例GHD的病因分析,臀位产和足先露分娩的占64%,而同期非GH缺乏的433名矮小儿童中,臀位产和足先露分娩的仅占3%。病例中5%~10%的GH缺乏与家族性和染色体遗传及基因缺陷有关。

1.1.4 对GH无反应 如拉伦(Laron)综合征。

1.2 临床表现

1.2.1 没有明显垂体损害的病人 垂体功能低下的儿童在出生时身长和体重正常,约有半数病例自1岁后生长开始落后,其余病人生长逐渐缓慢,生长速度低于4cm/年或仅为同龄人的70%。骨骺闭合延迟,生长时间比正常人长,牙齿萌出迟,四肢和上下身比例匀称,手足较小。胸腹部脂肪相对较多。第二性征和生殖器发育延迟。10%~15%病人有空腹症状性低血糖症。智力一般属正常,由于矮小而产生心理影响,表现为胆怯和怕羞。

1.2.2 有明显垂体损害的病人 开始生长正常,逐渐生长速度缓慢,出现临床症状。随垂体破坏加重可出现头痛、呕吐、视觉障碍、病理性睡眠、抽搐、学习成绩下降等。

1.3 实验室检查

GHD的诊断依靠GH测定,证明垂体GH储备缺乏或低于正常。正常人血清GH值很低,随意取血和检测血GH对诊断没有意义。怀疑GHD儿童必须做各种GH刺激试验。良性和生理性的试验有运动和睡眠试验。大多数儿童剧烈运动20min后血GH水平上升,在入睡45~90min后血GH亦升高。如果GH值>10ng/mL,即可除外GHD。以上两种称为筛查试验。如果GH值<10ng/mL,需进一步做确诊试验。确诊试验有以下几种:左旋多巴、胰岛素低血糖、可乐宁和精氨酸等。如两种药物刺激试验血GH峰值<10ng/mL,即可确诊为GHD。胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和胰岛素样生长因子结合蛋白3(IGFBP-3)测定结果,必须结合临床才能做出评价。

原发甲状腺功能减低或情绪剥夺的儿童也可有 GH 对药物刺激试验反应低下,但去除病因后 GH 水平恢复正常。

1.4 X 线检查

骨龄可延迟 2 岁以上,蝶鞍正常或较小。当有破坏性或占位性病变时,蝶鞍增大,床突变形,鞍上或鞍内钙化,必要时应做 CT 检查。

1.5 治疗

DNA 重组生长激素 (rhGH) 每周 0.5 ~ 0.7IU/kg,分 7 次皮下注射。第一年身高增长 10 ~ 12cm,第 2 ~ 3 年增长 7 ~ 9cm。病人接受 rhGH 治疗期间,血甲状腺素 (T₄) 可降低,如不及时补充甲状腺素,可能影响 rhGH 疗效。在治疗头 3 个月应每月测定 T₄。迄今已有使用 GH 治疗后发生假性脑肿瘤、股骨头骨骺坏死和硬化症恶化的报告,但是否真由 rhGH 引起,尚未证明。伴有其他垂体激素缺乏者需要补充相应的激素,但选用制剂和剂量方面要谨慎。

1.6 预后

GHD 患儿如能得到早期诊断和合理治疗,能达到正常的成人身高。由于 rhGH 供应不受限,本病经充分治疗预后良好。

2 小于胎龄儿 (SGA)

SGA 又称小样儿或宫内发育迟缓 (IUGR),是指出生体重低于同胎龄儿第 3 百分位以下或低于 2 个标准差 (< -2SD),足月出生儿体重低于 2 500g。出生身长对以后身高关系更大。出生身高低于第 3 百分位或 < -2SD 也为 SGA,发生率为 5% ~ 10%。

2.1 病因

约有 40% 的 SGA 发生于正常妊娠,30% ~ 40% 发生于孕母有各种疾病及妊娠并发症,10% 由于多胎,10% 为胎儿问题,如感染或畸形。调节胎儿生长的机制很复杂,至今尚不完全清楚。大多数 SGA 的原因不明。母亲通过胎盘提供胎儿营养物质,胎儿通过 GH 和胰岛素样生长因子 (IGFs) 的作用以利用母体提供的营养物质。胎儿胰岛素、IGF - 1 和 IGF - 2 在胎儿生长中起主要作用,GH 的作用为第二位。最新研究发现,SGA 缺乏生后追赶性生长的矮小儿童,

和正常儿童及出生时体重正常、后来矮小的儿童比较,GH 分泌型异常,IGF - 1 和 IGFBP - 3 减少,可能部分解释生后追赶性生长的原因。

2.2 出生后生长类型

有 4 种:6 个月前赶上正常者占 40%,3 岁前赶上正常者占 25%,3 岁后赶上正常者占 20%;未赶上正常者约占 15%。瑞典研究显示,出生身高低于 -2SD 者 80% 在 18 岁时身高低于第 3 百分位,2 岁未达到正常身高者成年最终身高为 -1.8SD。大多数 SGA 追赶性生长出现在 3 ~ 6 个月,以后生长速度和适于胎龄儿平行。其生长曲线在第 10 ~ 25 百分位持续进入成年期。有研究认为,SGA 大多数在生后 6 ~ 12 个月赶上正常,有 10% ~ 30% 没有追赶性生长。最终平均身高:男 (161.9 ± 8)cm,女 (147 ± 7.2)cm。

2.3 治疗

2.3.1 新生儿期 早喂养,补充充足热量,防止低血糖,治疗新生儿并发症。

2.3.2 锌的供给 SGA 血锌浓度可偏低,而锌低可致食欲不振,并进一步导致营养不良,故宜补充锌制剂,方法为 1% 硫酸锌 0.5mL/ (kg · d)。

2.3.3 GH 治疗 早在 20 世纪 70 年代初期即已开始用 GH 治疗 SGA。最近 Wilton 等报道了用 GH 治疗 SGA 230 例的 2 年治疗效果。研究对象的选择如下:年龄在 2 ~ 8 岁,平均年龄 5.3 岁;身高 < -2SD;参加国家包括北欧、法国和德国;SGA 儿童生后无追赶性生长现象;出生体重或身高 < -2SD;胎龄 > 35 周;除外染色体疾病;未用过化学治疗或放射治疗;以前未用过 GH 或合成类固醇制剂。230 例随机分为 3 组:第 1 组用 GH 0.1IU/ (kg · d);第 2 组用 GH 0.2IU/ (kg · d) 或 0.3IU/ (kg · d);第 3 组为对照组。结果见表 1。

表 1 SGA 用 GH 治疗 2 年后的结果

剂量[IU/(kg · d)]	例数	身高(SD)	身高变化(SD)
0.1	82	-2.0 ± 0.8	1.1 ± 0.4
0.2	95	-1.6 ± 1.0	1.7 ± 0.7
0.3	10	-1.0 ± 0.8	2.5 ± 0.6
对照组	43	-3.0 ± 1.3	0.14 ± 0.42

从研究结果得到以下经验：①治疗效果和用 GH 剂量有关，剂量较大，效果较好。一般用量为 $0.2\text{IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ，可高达 $0.3\text{IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ；②治疗年龄越小，治疗后追赶性生长越明显；③治疗期间不产生骨成熟加速，因此不会引起生长潜能降低；④SGA 矮小儿童 GH 刺激试验结果，GH 的高低对第 1 年的治疗效果影响很小。

2004 年 Fjellestad – Paulsen A 等报道，GH 治疗 SGA 持续 3 年，身高增加 2SDs，虽然停用 GH 后生长速度有短暂的减慢，但停用 GH 5 年后，身高仍高于治疗前水平 ($P < 0.0001$)，表明 GH 治疗 SGA 是有效的。

3 先天性卵巢发育不全症（Turner 综合征）

先天性卵巢发育不全症是由于性染色体异常造成的。1938 年 Turner 首先报告 7 例患儿，故称 Turner 综合征。发生率为活产女婴的 $1/2000 \sim 1/2500$ 。表现为矮小、颈蹼、肘外翻、青春期无性征、闭经等临床病征，不遗传。

3.1 病因

1959 年发现患儿血染色体为 45XO ，包括 22 对常染色体和 1 个 X 染色体，缺少 1 个 X 染色体。另外，有一些类型性染色体为 XXp^- （ p^- 示染色体短臂缺失）、 XXq^- （ q^- 示染色体长臂缺失）、 XXr （ r 示环形染色体），还有各种组合的嵌合体，如 XO/XX ， XO/XXX 等。在嵌合体中 XO/XX 出现率最高。

3.2 临床表现

典型 Turner 综合征 45XO 约占 60%。临床表现有身材矮小，不治疗患者平均成年身高为 143cm （ $133 \sim 155\text{cm}$ ），卵巢不发育，成年不育，乳头距离阔，有颈蹼，发际低，肘部外翻和内 赘皮等。

3.3 实验室检查

每个矮身材女孩均应做血染色体检查。一旦确诊，应做 B 超检查卵巢、心脏和肾脏。GH 试验显示 GH 低于正常，GH 自然分泌也低于正常，用雌激素治疗后恢复正常。有的患者同时合并 GH 缺乏。

3.4 治疗

用 GH 治疗改善生长速度和最终身高的效果已

经肯定。当患儿身高低于第 5 百分位时就开始用 GH 治疗，最早可从 2 岁开始，治疗量为 $1\text{IU}/(\text{kg} \cdot \text{周})$ ，分 7 次皮下注射，即 $0.15\text{IU}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。治疗持续到满意身高或骨龄大于 14 岁和生长速度在前 1 年 $< 2.5\text{cm}$ 。GH 应用得当，身高可增加 10cm ，最多可增加 16cm 。治疗的目标身高应在平均身高的 -2SD 以上。

4 特发性矮小（ISS）

ISS 是指身高低于同龄和同性别平均值 2SD，两种 GH 刺激试验 GH 峰值 $> 10\text{ng/mL}$ ，除外 Turner 综合征、甲状腺功能低下症、GH 不敏感、先天性综合征（Russell – Silver 例外）和代谢性疾病。这部分矮小儿童约占全国儿童的 2.3%。

ISS 又称非生长激素缺乏性矮小（NGHDSS），美国食品和药品管理局（FDA）批准 NGHDSS 为 GH 治疗适应证的依据为以下几项主要的研究。

4.1 第一项关键性的试验

为 71 名矮小儿童随机双盲设安慰剂试验。这项研究由美国国立卫生研究院设计和实施。

4.1.1 研究对象 71 人（男 55，女 16），平均年龄 12.4 岁（ $9.2 \sim 15.2$ 岁）。骨龄：女 ≤ 11 岁，男 ≤ 13 岁。两种 GH 刺激试验 GH 峰值 $> 7\text{ng/mL}$ ；甲状腺功能正常，或替代治疗后稳定；血染色体女孩正常，男性选择性检查为正常。

除外以下情况：①先前曾用 GH 治疗；②慢性病；③恶性肿瘤；④精神方面高危或家庭环境不适合；⑤先前用了激素（性激素、糖皮质激素）或药物治疗，可能干扰 GH 分泌或其作用者。

4.1.2 研究方法 双盲，随机分配，开始时安慰剂和 GH 治疗组分别为 33 人和 38 人，随诊终止时分别为 11 人和 22 人。治疗剂量 $0.222\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{周})$ ，相当于 $0.666\text{IU}/(\text{kg} \cdot \text{周})$ ，分 3 次皮下注射（即每周注射 3 次）。平均治疗 4.62 年。

4.1.3 效果 GH 治疗组比同期接受安慰剂组（4.06 年）获得更高的最终身高。最终身高增加（ 0.51 ± 0.20 ）SD， $P = 0.001$ ，治疗效果相当于增高 3.7cm ，但不引起骨成熟加速。

4.2 第二项支持性研究

4.2.1 研究目的 用 0.15IU/（kg·d）是否比 0.1IU/（kg·d）效果更好，不同剂量间副作用是否不同？

4.2.2 研究对象 选择标准：①身高 < -2.0SD；②生长速度 < 25 百分位；③年龄 ≥ 5 岁；④青春期 I；⑤诊断标准：GH 峰值 > 10ng/mL；⑥甲状腺功能正常或替代后稳定。

除外以下情况：①先前有 GH 治疗史；②内分泌或代谢性疾病；③慢性疾病或营养性疾病；④先天性综合征（Russell - Silver 综合征除外）；⑤药物性治疗干扰 GH 反应；⑥精神和躯体问题；⑦家庭环境不利于病人参与治疗。

4.2.3 研究设计 临床试验由多国家、多中心（28 个）参与。病人开卷被随机分为 3 组，治疗 2 年后随诊病人到最终身高。随诊结果见表 2、表 3、表 4。

表 2 3 组随诊结果

组别	剂量 〔IU/（kg·d）〕	开始 人数	保持 2 年 人数	维持治疗至获得 最终身高人数
1	0.1	78	70	17
2	0.1，1 年后 0.2	78	67	16
3	0.2	83	72	17

平均治疗 6.47 年最终身高：
0.1IU/（kg·d）组最终身高增加 5.4cm（5.36

表 3 不同剂量效果比较

	治疗组（SD）			3 组比 1 组身高增加		
	组 1	组 2	组 3	SDs	cm	P 值
最终身高	-1.95 ± 0.13	-1.87 ± 0.12	-1.45 ± 0.12	0.51 ± 0.18	3.6	0.006
治疗前后身高速度增加	3.27 ± 0.18	3.16 ± 0.19	4.04 ± 0.18	0.78 ± 0.26	0.03	

表 4 两种治疗试验有效性比较

	双盲安慰剂对照试验		剂量效应试验		
	安慰剂	GH	组 1	组 2	组 3
最终身高减基线预测身高（cm）	0.7 ± 1.3	2.2 ± 0.8	5.4 ± 0.9	6.66 ± 1.14	7.2 ± 1.7
	P = 0.62	P = 0.02	P < 0.001	P < 0.001	P = 0.001

± 3.20）或 1.6SD，P < 0.001。
0.15IU/（kg·d）组最终身高增加 7.2cm（7.21 ± 5.97）或 1.9SD，P = 0.001。

4.3 第三项为综合研究分析（A Meta - analysis GH 治疗 ISS 作用）

4.3.1 目的 确定 GH 治疗对 ISS 近期和远期效果。

4.3.2 资料来源 Midline（1985 ~ 2000 年）。研究选择标准：①治疗开始身高低于第 10 百分位；②GH 刺激试验正常（> 10ng/mL）；③没有并发症；④以前未经治疗；⑤用生物工程合成的 GH 治疗；⑥研究包括主要结果的测定。按以上条件从 1 823 篇摘要中选出有对照组试验（434 个病人）的 10 篇，无对照组试验（655 个病人）的 28 篇。

4.3.3 结果分析 10 篇有对照组试验中 6 篇为随机（239 人）试验，4 篇为非随机（195 人）试验。治疗组 and 对照组治疗前年龄和生长速度比较见表 5。

表 5 治疗组和对照组治疗前年龄和生长速度比较

	开始试验年龄（岁）治疗前生长速度（cm/年）	
治疗组	10.1 ± 0.60	4.22 ± 0.21
对照组	9.8 ± 0.70	4.30 ± 0.25

GH 治疗 1 年效果，治疗组比对照组生长速度快（2.86 ± 0.37）cm，SDs 增加 0.6。GH 治疗对成年身高的影响：4 篇有对照试验报告中患儿平均持续治

疗 5.3 年。治疗组成年身高比对照组增加 0.78 ~ 0.84SD, 相当于增加成年身高 5 ~ 6cm (2.3 ~ 8.7cm)。

28 篇无对照组试验 (655 个病人) 报告中, 试验开始年龄 (10.8 ± 0.4) 岁, 生长速度为 (4.29 ± 0.16) cm。治疗 1 年后生长速度 (7.57 ± 0.30) cm, 前后差为 3.28cm。治疗持续 4.7 年, 治疗前预测成年身高 (-2.18 ~ 2.25) SDs, 治疗后成年身高 -1.62SDs, 增高 (0.56 ~ 0.63) SDs 或 (3.8 ~ 4.5) cm。

4.4 安全结论 ISS 儿童用 GH 治疗的安全谱和其他已经批准的 GH 治疗的儿童疾病的安全谱是同样的。第一、二项试验中没有死亡记录。两组 GH 治疗病人随诊时各有恶性肿瘤 1 例。第一项试验组有 1 例腹部小圆细胞肿瘤, 在临床试验中被诊断而停止试验, 4 年后死亡。第二项试验中有 1 例在治疗 4 ~ 5 个月被诊断何杰金病。在接受 GH 治疗的病人中有极少数病人由于不良反应停止治疗。除以上两例肿瘤外, 在第一项试验中有两个病人分别因股骨头滑脱和葡萄糖不耐受而停止治疗。不同剂量间副反应没有差别。

4.5 上述 3 项研究共治疗 1 300 余人, 并得出结论: 用 GH 治疗 ISS, 短期可加快生长速度, 长期治疗可增加最终身高 5 ~ 6cm (2.3 ~ 8.7cm)。ISS 是 GH 治疗的适应证, 但 ISS 病因不明, 治疗效果个体差异大。可考虑治疗 6 ~ 12 个月以观察生长速度, 根据效果再进一步决定是否需长期治疗。即使有效, 短期治疗增加的高度也是有限的。由于治疗费用昂贵, (美国治疗费用为每增加 2.54cm 需要 35 000 美元以上。按国产生长激素药价计算, 平均体重 30kg 的儿童, 治疗 4 年约需人民币 20 万元), 因此, 应用 GH 治疗 ISS 要根据儿童身高增加的价值和家庭经济条件慎重决定。

5 慢性肾功能不全 (CRI)

CRI 是引起儿童生长发育迟缓的常见原因。发病机制尚不完全清楚, 生长迟缓和肾病性质、CRI

持续时间、蛋白质和能量不足、酸中毒、肾性骨营养不良和肾性贫血有关, 近年来发现, 生长迟缓和 GH 生理功能紊乱有关。CRI 病人 GH 基础血浓度升高, GH 刺激试验正常或升高。但是 GH 是通过 IGF - 1 促进骨的生长。在 CRI 时, IGF - 1 活性降低, 用 GH 治疗后引起血清 IGF - 1 水平急剧升高, 使 IGF - 1 活性正常化, 从而增加病人的生长速度。最近报道认为, 用 GH 治疗对增加 CRI 病人的生长速度是有效和安全的。1994 年报告治疗 CRI 20 例, 剂量 > 0.8 IU / (kg · 周), 年龄平均 12.2 岁, 骨龄平均 8.3 岁 (6 ~ 13 岁)。治疗前平均增长 4.0cm / 年, 治疗第一年生长速度为 8.8cm, 第二年 (15 例) 为 6.6cm。Fine 用 GH 治疗先天性肾病矮小儿童 9 例, GH 用量 1 IU / (kg · 周), 治疗 1 ~ 3 年, 治疗前生长速度 (5.0 ± 1.4) cm / 年, 治疗后第 1、2 和 3 年分别为 (8.5 ± 1.3) cm、(8.2 ± 1.6) cm 和 (8.1 ± 1.8) cm。骨龄没有过度进展, 也未发现副作用。Gohansson 报道多国协作研究结果, 22 例 CRI 和 24 例肾移植身材矮小病人, 治疗 1 年后, CRI 病人增高 5 ~ 6cm, 肾移植病人增高 4 ~ 5cm。

6 Prader - Willi 综合征 (PWS)

PWS 的特征是肥胖、矮身材、生长速度慢和骨龄延迟。患儿智能发育延迟, 一般 2 岁后才会走路, 言语发育缓慢, 轻度智力低下, 同时伴有小阴茎、单侧或双侧隐睾和第二性征不发育等。PWS 和单纯性肥胖不同, 后者生长速度正常或加快, 骨龄成熟正常或超前, 智力发育正常。Angulo 等研究了 33 个肥胖和 11 个非肥胖 PWS 儿童, 年龄 2 ~ 16 岁。其中 40 个病人两种 GH 刺激试验显示 GH 缺乏, 43 个病人 24h GH 自然分泌减少, 70% 病人 IGF - 1 和 GH 结合蛋白 s (GHBP s) 低下或正常。30 个已经证明 GH 缺乏的 PWS 患儿用 GH 治疗 2 年以上, 治疗后平均身高从 - 2.2SD 增加到 - 0.8SD, 体重从 + 3.5SD 变为 + 2.5SD (P < 0.0001)。证明用 GH 治疗 PWS 可以促进身高增加, 效果明显。

(下转第 7 页)

the mamma :Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet. 1996 , 2 : 104 ~ 107

[2] Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer. In : Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group , editors. Treatment of early breast cancer. 1 : world-wide evidence 1985 ~ 1990. A systematic overview of all available randomized trials of adjuvant endocrine and cytotoxic therapy. Oxford , UK : Oxford University Press , 1990

[3] Early Breast Cancer Trialists ' Collaborative Group Tamoxifen for early breast cancer. an overview of the randomized trials. Lancet. 1998 , 351 : 1451 ~ 1467

[4] Osborne CK , Yochmowitz MG , Knight WA , McGuire WL. The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. Cancer , 1980 , 46 : 2884 ~ 2888

[5] Fisher B , Dignam J , Wolmark N , Wickerham DL , et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer : national surgical adjuvant breast and bowel project B - 24 randomized controlled trial. Lancet , 1999 , 353 : 1933 ~ 2000

[6] Fisher B , Costantino JP , Wickerham DL , et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer : report of the national surgical adjuvant breast and bowel project p - 1 study. J Natl. Cancer Inst , 1988 , 90 : 1371 ~ 1388

[7] Jonat W , Kaufmann M , Sauerbrei W , et al. Goserelin versus cyclophosphamide , methotrexate , and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node - positive breast cancer : The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. J Clin Oncol. 2002 , 20 : 4628 ~ 4635

[8] Emens LA , Davidson NE. Adjuvant hormonal therapy for premenopausal women with breast cancer. Clin Cancer Res , 2003 Jan , 9 (1 Pt 2) : 486 ~ 494

[9] The ATAC Trialists ' Group. Lancet , 2002 , 359 : 2131 ~ 2139

[10] Harvey HA. Emerging role of aromatase inhibitors in the treatment of breast cancer. Oncology , 1998 , 12 (3 Suppl5) : S32

[11] 邵志敏 , 沈镇宙. 乳腺癌的生物学特性与雌激素受体. 上海医学 , 1991 , 14 : 391

[12] Crump M , Sawka CA , DeBoer G , et al. An individual patient - based meta - analysis of tamoxifen versus ovarian ablation as first line endocrine therapy for premenopausal women with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat , 1997 , 44 : 201 ~ 210

[13] Ignar - Trowbridge D , Nelson kg , Bidwell MC , et al. Coupling of dual signaling pathways : epidermal growth factor action involves the estron receptor. Proc Natl Acad Sci USA , 1999 , 89 : 4658 ~ 4662

[14] Jorden VC. " Studies on the estrogen receptor in breast cancer " - 20 years as a target for the treatment and prevention of cancer. Breast Cancer Res Treat , 1995 , 36 : 267 ~ 285

[15] Jordan VC , Frits NF Langan - Fahey S , Thompson M , Tormy DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long - term adjuvant Tamoxifen therapy

[16] 王燕 , 孙燕. 乳腺癌内分泌治疗新药 - 来曲唑. 中国新药杂志 , 1999 , 8 : 374 ~ 377

(上接第 24 页)

【参考文献】

[1] 鲍秀兰. 儿童生长迟缓治疗的新进展 (综述). 中国医师杂志 , 1999 , 1 (1) : 7 ~ 8

[2] Fjellestad - Paulsen A , Simon D , Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch - down five years after discontinuation of treatment. J Clin Endocrinol Metab , 2004 , 89 (3) : 1234 ~ 1239

[3] Inkestein BS , Imperiale TF , Speroff TS , et al. Effect of hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. Arch Pediatr Adolesc Med , 2001 Mar , 156 : 230 ~ 239

[4] FDA clinical review for Humatrope in support of a new pediatric indication. 非生长激素缺乏性矮小儿童 (NGHDSS) , 2003 , 7 , 25

[5] Angulo M , Castro - Magana M , Mazur B , et al. Growth hormone secretion and effects of growth hormone therapy on growth velocity and weight gain in children with Prader - Willi syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab , 1996 May - Jun , 9 (3) : 393 ~ 400

[6] Allen DB , Johnson AJ , Blizzed RH. Growth hormone treatment. In : Lifshitz F. Pediatric Endocrinology : A clinical guide. 3rd ed. New York : Marcel Dekker , INC , 1996 , 61 ~ 77